

Estudio Polimórfico y Estructural del Maleato de Trimebutina por Difracción de Rayos X

Kersty Krupskava Barrios Galvis

Trabajo de Grado para Optar al Título de Química

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química



Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2024

Dedicatoria

*Este logro es para ti Kers, por iniciar este sueño,
por tener la fortaleza para continuar incluso cuando todo se veía perdido,
por cada tristeza y alegría que viviste en este camino,
has logrado superarte de muchas formas.
Nunca pierdas tu valentía, este es solo el comienzo de muchos sueños más.*

Agradecimientos

*A Dios, por permitirme estar aquí y por cada uno de los momentos que me permitieron
ver su obra manifestándose en mi vida.*

*A mi mamá y a mi papá por ser los pilares de mi vida, por sus enseñanzas de vida y su
amor incondicional. Infinitas gracias por acompañarme en este camino.*

*A mis Hermanas María Fernanda, Gretchen y a quien quiero como una Karol, gracias
por su apoyo y por estar pendientes de mí.*

*A mi familia, en especial a mi tía Amparo, estoy eternamente agradecida por acogerme y
ayudarme cuando más lo necesitaba.*

*A mi abuelita Carmen, estoy segura de que te hubiese gustado estar aquí en este
momento, gracias por todo lo que pudimos compartir.*

*A mis amigos: Sleen, Angie, Camila, Liz, Vale, Lela, Lelouch, Adrián, Milo, Juanma,
Camilo, Guayabita, Yurla, Gatito, Sebas, los atesoraré siempre en mi corazón. Gracias por ser
esas personas que me animaron y comprendieron en los momentos más difíciles.*

*A mis queridos directores Toñito y Robert, quienes me enseñaron todo acerca de esta
área tan increíble como lo es la cristalografía y que a su vez me mostraron lo que es una
enseñanza desde la empatía, el respeto y por, sobre todo, el amor a la ciencia. Muchísimas
gracias por creer y depositar su confianza en mí.*

*Al laboratorio de Rayos X, gracias por su trabajo, paciencia y su increíble energía. Los
aprecio a todos.*

A mis sietecitos, gracias por ser una inspiración con su música.

Finalmente, a los docentes que conocí en la carrera, a la escuela de química y a la Universidad Industrial de Santander, mi alma mater, es un orgullo para mí ser parte de esta comunidad, gracias por todo el aprendizaje.

Tabla de Contenido

		Pág.
1.	Introducción	17
2.	Planteamiento del Problema	18
3.	Justificación	19
4.	Hipótesis	20
5.	Objetivos	21
5.1	Objetivo General	21
5.2	Objetivos Específicos.....	21
6.	Marco Teórico.....	22
6.1	Polimorfismo.....	22
6.2	Maleato de Trimebutina.....	22
6.3	Crecimiento de cristales	23
6.4	Técnicas de cristalización	24
6.4.1	Cristalización lenta con solvente o mezcla de solventes	24
6.4.2	Cristalización con solvente/anti solvente.....	24
6.5	Técnicas de Caracterización	25
6.5.1	Espectroscopia infrarroja	25
6.5.2	Análisis térmico TGA-DSC.....	26
6.5.2.1	Análisis Termogravimétrico (TGA).	26
6.5.2.2	Calorimetría diferencial de barrido (DSC).	26
6.5.3	Difracción de Rayos X.....	27
6.5.4	Determinación estructural a partir de un patrón de difracción de polvo.....	29

6.5.4.1	Indexado de un patrón de polvo.....	30
6.5.4.2	Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas.	30
6.5.4.3	Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas.	30
6.5.4.4	Determinación de la estructura cristalina.....	31
6.5.4.5	Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.....	31
6.5.4.6	Validación de la estructura cristalina.....	31
6.5.5	Determinación estructural a partir de un único cristal	32
6.6	Química Supramolecular	33
6.6.1	Enlaces de Hidrógeno	33
6.6.2	Superficies de Hirshfeld (HS).....	35
7.	Antecedentes.....	36
8.	Metodología	42
8.1	Caracterización de la materia prima	42
8.1.1	Espectroscopia infrarroja	43
8.1.2	Análisis térmico TGA-DSC.....	43
8.1.3	Difracción de rayos X de muestras policristalinas y monocristalinas	43
8.1.3.1	Difracción de rayos X de muestras policristalinas.....	43
8.1.3.2	Difracción de rayos X de muestras monocristalinas.....	46
8.2	Cristalización de la materia prima	46
8.2.1	Cristalización lenta con solvente	47
8.2.2	Cristalización lenta con mezcla de solventes.....	47
8.2.3	Cristalización con solvente/ anti - solvente	47
9.	Resultados y Discusión.....	47

9.1	Caracterización de la materia prima del Maleato de Trimebutina, TBM	47
9.1.1	Análisis por espectroscopia infrarroja (ATR-FTIR) de TBM	48
9.1.2	Análisis térmico TGA – DSC de TBM.....	50
9.1.3	Análisis de difracción de Rayos X de muestras policristalinas de la materia prima TBM	52
9.2	Ensayos de cristalización de la materia prima Maleato de Trimebutina	62
9.3	Estudio de Difracción de Rayos X de muestras monocristalinas de TBM.....	68
9.3.1	Estudio de difracción de rayos X monocristal de la muestra KB08	68
9.3.2	Estudio de difracción de rayos X monocristal de la muestra KB18	69
9.3.3	Estudio de difracción de rayos X monocristal de la muestra KB25	70
9.3.4	Superposición de estructuras obtenidas por XRPD y SCXRD de TBM	71
9.4	Análisis supramolecular de TBM	73
9.5	Análisis de superficies de Hirshfeld.	80
10.	Conclusiones.....	87
11.	Recomendaciones	88
12.	Divulgación.....	88
	Bibliografía	89

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1 <i>Métodos de obtención de polimorfos para TBM reportados en base de datos de patentes</i>	36
Tabla 2 <i>Interpretación del espectro ATR-FTIR de TBM.</i>	49
Tabla 3 <i>Solución del indexado de la materia prima TBM</i>	55
Tabla 4 <i>Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción de TBM</i>	57
Tabla 5 <i>Parámetros del ajuste por Pawley del patrón de difracción de TBM</i>	58
Tabla 6 <i>Resultados de los parámetros de celda unidad una vez realizada la descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo de TBM</i>	60
Tabla 7 <i>Valores de CF obtenidos para diversos modelos estructurales</i>	61
Tabla 9 <i>Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con solvente como método</i>	62
Tabla 10 <i>Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con mezclas de solventes como método</i>	63
Tabla 11 <i>Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando como método</i>	66
Tabla 12 <i>Datos cristalinos de la estructura del producto KB08</i>	69
Tabla 13 <i>Datos cristalinos de la estructura del producto KB18</i>	70
Tabla 14 <i>Datos cristalinos de la estructura del producto KB25</i>	71
Tabla 15 <i>Parámetros de asimetría del anillo 1 (anillo de seis miembros) de la molécula TBM</i> .	75
Tabla 16 <i>Parámetros de asimetría del anillo 2 (anillo de seis miembros) de la molécula TBM</i>	76

Tabla 17 <i>Enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares presentes en la estructura cristalina de KB25.</i>	77
Tabla 18 <i>Interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ presentes en la estructura cristalina KB25</i>	79

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 <i>Esquema de un difractómetro. Tomado de: (Flowers et al., 2019)</i>	28
Figura 2 <i>Nomenclatura básica de enlaces de hidrógeno</i>	34
Figura 3 <i>Patrones de difracción de rayos X de polvo reportados en patentes CN111432811A y RU2706166C2</i>	37
Figura 4 <i>Patrones de difracción de rayos X de polvo reportados en patente CN 109320428 A.</i>	38
Figura 5 <i>Modelos moleculares y empaquetamiento para el material (Refcode POXKAR)</i>	39
Figura 6 <i>Patrón de Difracción de rayos X de Polvo para el material (Refcode POXKAR)</i>	40
Figura 7 <i>Modelos moleculares y empaquetamiento para el material (Refcode YEDGIX)</i>	41
Figura 8 <i>Patrón de Difracción de rayos X de Polvo para el material (Refcode YEDGIX)</i>	42
Figura 9 <i>Espectro FT-IR de TBM</i>	50
Figura 10 <i>TGA registrado de TBM</i>	51
Figura 11 <i>DSC registrado para TBM</i>	52
Figura 12 <i>Comparación TBM vs reportes en bases de datos de la CSD</i>	53
Figura 13 <i>Comparación TBM vs reportes en bases de datos de patentes</i>	54
Figura 14 <i>Descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo de TBM, método de Le Bail</i>	56
Figura 15 <i>Descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo de TBM, método de Pawley</i>	58
Figura 16 <i>Estructura determinada por XRPD para TMB</i>	61

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 11

Figura 17 Comparación de la estructura obtenida por XRPD (magenta) con la obtenida por SCXRD (azul).....	72
Figura 18 Unidad asimétrica de TBM	73
Figura 19 Empaquetamiento y representación de ejes helicoidales 21 de TBM	74
Figura 20 Anillos aromáticos presentes en TBM	75
Figura 21 Enlaces de hidrógeno intramoleculares KB25.....	77
Figura 22 Enlaces de hidrógeno intermoleculares	78
Figura 23 Motivo generado a lo largo del eje b por las interacciones Cg1 – Cg2 y Cg2 – Cg1	79
Figura 24 Superficie dnorm , KB25 de TBM.....	81
Figura 25 Interacción C22-H22···C3 determinada a partir de Crystal Explorer	82
Figura 26 Interacción C18-H18···C26 determinada a partir de Crystal Explorer	82
Figura 27 Superficie Shape index KB25 de TBM.....	84
Figura 28 Superficie Curvedness KB25 de TBM	85
Figura 29 Huellas dactilares de TBM.....	86
Figura 30 Divulgación realizada al trabajo de investigación denominado Estudio Polimórfico y Estructural del Maleato de Trimebutina por Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD).....	88

Abreviaturas

API: Ingrediente farmacéutico activo

ATR: Reflectancia total atenuada

CCDC: Centro de datos cristalográficos de Cambridge

CF: Función de costo

CSD: Base de datos cristalográficos de Cambridge

d_{norm} : Densidad electrónica normalizada

DSC: Calorimetría diferencial de barrido

DRX: Difracción de Rayos X

FOM: Figuras de mérito

FT-IR: Espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier

GOF: Bondad del ajuste

HS: Superficies de Hirshfeld

RGE: Reflujo gastroesofágico

RMN: Resonancia magnética nuclear

SA: Recocido simulado

SCXRD: Difracción de rayos X de cristal único

SII: síndrome de intestino irritable

TBM: Maleato de Trimebutina

TGA: Análisis termogravimétrico

XRPD: Difracción de rayos X de polvo

WPPD: Descomposición del patrón de polvo completo

Resumen

Título: Estudio Polimórfico y Estructural del Maleato de Trimebutina por Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD)*

Autor: Kersty Krupskava Barrios Galvis**

Palabras Clave: Maleato de Trimebutina, farmacología, polimorfismo, estructura, Difracción de Rayos X.

Descripción: El Maleato de rimebutina (TBM) es un principio activo farmacéutico (API) antiespasmódico utilizado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable y el reflujo gastroesofágico. La base de datos CSD contiene un informe para la base libre (código de referencia POXKAR) y otro para la sal de maleato (código de referencia YEDGIX). No encontramos informes en la base de datos PDF-5+. Sin embargo, se encontraron varios informes para TBM al realizar una búsqueda de patentes. El patrón registrado de una materia prima de TBM no coincide con los patrones calculados utilizando los datos reportados en la base de datos CSD; sin embargo, es similar a los reportados en las patentes. Como parte de la investigación llevada a cabo en nuestro laboratorio sobre la caracterización de APIs comunes, se realizó la determinación de la estructura por difracción de polvo de rayos X de una nueva forma cristalina de Maleato de Trimebutina. La indexación del patrón indica que el material cristaliza en una celda unitaria monoclinica con grupo espacial $P2_1/c$ y parámetros $a= 11.0549(13) \text{ \AA}$, $b= 11.5275 (11) \text{ \AA}$, $c= 20.604 (2) \text{ \AA}$, $\beta= 101.518(11)^\circ$, $V= 2572,8(5) \text{ \AA}^3$, $Z= 4$ para la determinación por DRX. La estructura se determinó

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Dr. José Antonio Henao Martínez. Codirector: Dr. Robert Antonio Toro Hernández.

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 14

por difracción de polvo de rayos X utilizando el programa EXPO14 y por difracción de monocristal de rayos X utilizando los programas ShelXT y ShelXL; el estudio por ATR-IR, TGA-DSC, y análisis de superficie de Hirshfeld, entre otros, se presentarán en esta contribución.

Abstract

Title: Polymorphic and Structural Study of Trimebutin Maleate by X-Ray Powder Diffraction (XRPD)*

Author(s): Kersty Krupskava Barrios Galvis**

KeyWords: Trimebutine maleate, pharmacology, polymorphism, structure, X-ray diffraction.

Description: Trimebutine Maleate (TBM) is an antispasmodic active pharmaceutical ingredient (API) used in the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux. The CSD Database has a report for the free base (Refcode POXKAR) and another for the maleate salt (Refcode YEDGIX). We do not find reports in the PDF-5+ database. However, several reports were found for TBMMal when performing a patent search. The recorded pattern of a TBM raw material does not coincide with the patterns calculated using the data reported in the CSD database; however, it is similar to those reported in the patents. As part of the research carried out in our laboratory on the characterization of common APIs, the determination of the structure by X-ray powder diffraction of a new crystalline form of Trimebutine Maleate was performed. Pattern indexing indicates that the material crystallizes in a monoclinic unit cell with space group $P2_1/c$ and parameters $a= 11.0549(13) \text{ \AA}$, $b= 11.5275 (11) \text{ \AA}$, $c= 20.604 (2) \text{ \AA}$, $\beta= 101.518(11)^\circ$, $V= 2572,8(5) \text{ \AA}^3$, $Z= 4$ for the XRD determination. The structure was determined by X-ray powder diffraction using the EXPO14 program and by X-ray single crystal Diffraction using ShelXT and

* Degree Work

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Dr. José Antonio Henao Martínez. Codirector: Dr. Robert Antonio Toro Hernández.

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 16

ShelXL programs; the study by ATR-IR, TGA-DSC, and Hirshfeld surface analysis, among others, will be presented in this contribution.

1. Introducción

El Maleato de Trimebutina es un ingrediente farmacéutico activo (API por sus siglas en inglés) antiespasmódico, utilizado principalmente en el campo de la gastroenterología. Actualmente, se comercializa en forma de comprimidos orales para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII) y el reflujo gastroesofágico (RGE).

La determinación de la estructura cristalina de los compuestos con actividad biológica es de especial importancia debido a que la relación entre la estructura, actividad y estabilidad, están ligadas a la disposición espacial de las moléculas en el estado sólido y a las interacciones intermoleculares presentes en el arreglo cristalino. Por esta razón, es necesario conocer la estructura de los API y de los posibles polimorfos o modificaciones cristalinas y de esta manera precisar los efectos en las propiedades fisicoquímicas y/o farmacéuticas de los principios activos.

Se emplearán las técnicas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) y monocristal (SCXRD) en conjunto con técnicas espectroscópicas y análisis térmico para la caracterización del material, además del uso de programas para el modelamiento y de determinación estructural. Adicionalmente, se realizará el estudio geométrico y conformacional del compuesto y la descripción del empaquetamiento cristalino y las interacciones presentes en el mismo.

El presente estudio tendrá como objetivo determinar la estructura cristalina y a su vez estudiar los posibles polimorfos del fármaco Maleato de Trimebutina a partir de los patrones de difracción de polvo obtenidos.

2. Planteamiento del Problema

El análisis estructural de ingredientes farmacéuticos activos (API) y sus polimorfos, es importante en el desarrollo y diseño de medicamentos. Tener conocimiento sobre la composición y estructura de los compuestos con actividad biológica, permite comprender su función e interacción con el organismo. Además, esta información es crucial si se desea realizar modificaciones en los compuestos, ya sea para mejorar su eficacia o disminuir algunos efectos adversos. Entre los métodos más comunes para el análisis de APIs y sus derivados se encuentra la técnica difracción de rayos X.

A pesar de la importancia médica del Maleato de Trimebutina, un fármaco empleado para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII) y el reflujo gastroesofágico (RGE), todavía existe desconocimiento sobre la estructura cristalina de los polimorfos asociados a este compuesto. La falta de información detallada sobre su estructura cristalina puede obstaculizar el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas más efectivas, la optimización de procesos de producción y la comprensión completa de su comportamiento en solución, lo que podría limitar su posible uso clínico.

Las técnicas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) y monocristal (SCXRD), son herramientas ampliamente utilizadas en el campo de la química y la farmacología para la determinación de estructuras cristalinas. Actualmente, se han desarrollado algoritmos computacionales para la determinación de estructuras a través de estas técnicas. Aunque aún es necesario la implementación de otras técnicas analíticas en combinación a estas para obtener mejores resultados, estas son bastante eficaces a la hora de elucidar la estructura cristalina de un

compuesto del que no se obtiene el resultado esperado de cristalización (tamaño y forma) para estudios por difracción de rayos X por monocristal (Tamayo et al., 2018).

3. Justificación

Actualmente, la industria farmacéutica ha sido una de las áreas que más ha evolucionado en el sector tecnológico y de innovación, no obstante, el proceso de llevar un medicamento con éxito al mercado sigue siendo un reto de especial interés (Bunaciu et al., 2015). Para poder ejecutar la implementación de una formulación, se tiene que cumplir con rigurosos parámetros de calidad, como lo son la identidad, pureza, contenido y las propiedades químicas, físicas y biológicas (Canchis et al., 2010). Siendo estas últimas intrínsecas en la actividad biológica del fármaco en un sistema biológico.

La actividad biológica está directamente relacionada con la estructura molecular de los fármacos, ya que de esta se obtiene la información necesaria acerca de los posibles efectos bioquímicos, fisiológicos, los mecanismos de acción y las interacciones que se dan con diversos receptores (Ivanisevic et al., 2010; Pandit, 2007).

Hoy en día no se cuenta con información en la literatura acerca de la forma estructural de algún polimorfo asociado al Maleato de Trimebutina, con lo cual, empleando la difracción de rayos X, este estudio permitirá la estimación de la estructura de dicho polimorfo, lo que contribuirá en futuros estudios de propiedades químicas, físicas y biológicas del polimorfo de este API.

4. Hipótesis

A partir de las técnicas de difracción de rayos X de polvo (XRPD) y monocristal (SCXRD) en conjunto con la técnica de espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FT-IR) y análisis térmico TGA-DSC, es posible caracterizar y determinar la estructura de un nuevo polimorfo no reportado del Maleato de Trimebutina y de esta manera poder realizar el estudio supramolecular de las interacciones presentes en el empaquetamiento cristalino.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Determinar la estructura cristalina del polimorfo de Maleato de Trimebutina por técnicas de Difracción de Rayos X y estudiar las interacciones intermoleculares presentes en la estructura.

5.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar químicamente la molécula del polimorfo de Maleato de Trimebutina.
2. Cristalizar el polimorfo de Maleato de Trimebutina en diferentes solventes y mezclas de solventes.
3. Resolver la estructura cristalina del polimorfo de Maleato de Trimebutina por técnicas de difracción de Rayos X de muestras monocristalinas y policristalinas.
4. Validar y analizar las interacciones intermoleculares presentes en la estructura obtenida.

6. Marco Teórico

6.1 Polimorfismo

El polimorfismo se define como la capacidad que posee una sustancia sólida, sea de naturaleza orgánica u inorgánica, de cristalizar en más de un arreglo cristalino (Bernstein, 2002), esto quiere decir que se mantiene la misma composición química pero los arreglos espaciales de las moléculas en la red cristalina son distintos. Dichas diferencias en el empaquetamiento molecular pueden tener como consecuencia cambios en las propiedades químicas y físicas como lo son la solubilidad, la estabilidad térmica, densidad, capacidad calorífica y la actividad farmacológica (García et al., 2020a). En el campo farmacológico, el polimorfismo posee efectos significativos en la biodisponibilidad del ingrediente farmacéuticamente activo (API), la vida útil del fármaco, la fabricación del API y del producto farmacéutico (Davidovich et al., 2004).

6.2 Maleato de Trimebutina

El Maleato de Trimebutina, es un ingrediente farmacéutico activo de triple acción: antiespasmódico, anestésico y analgésico (McGraw Hill, 2024), que se distribuye en países de América Latina, Europa y Asia; hasta el momento no cuenta con aprobación por la FDA para su comercialización en los Estados Unidos. Esta sustancia se administra en forma de comprimidos orales para tratar la sintomatología asociada con trastornos funcionales del intestino como el síndrome de intestino irritable (SII) y el reflujo gastroesofágico (RGE) (Carmona Sánchez & Méndez Sánchez, 2022; Palomares & Vera, 2015; Wang et al., 2002), reduciendo la presión del esfínter esofágico, favoreciendo el vaciado gástrico y aumentando la motilidad intestinal.

Además de su acción para el SII y el RGE, esta ha demostrado tener un efecto modulador en el tracto gastrointestinal de Ca^{2+} similar a la acción de un antagonista (Long et al., 2010) e inhibir la corriente de K^+ tras la despolarización de la membrana de los músculos lisos gastrointestinales (Nagasaki et al., 1993). Se cree que el Maleato de Trimebutina es un agonista de los receptores opiáceos periféricos: μ, κ, δ y el único agonista del receptor de encefalina, asociando estas interacciones con la acción moduladora y analgésica (Konstantinovich Serov & Viktorovich Nesteruk, 2017; Motawea et al., 2022).

6.3 Crecimiento de cristales

El crecimiento de un cristal es una transformación desde el estado sólido, líquido o vapor al estado sólido. Los cambios de fase líquido-sólido y vapor-sólido son las elegidas por excelencia en el cultivo de cristales. Esto ha dado paso a una gran diversidad de técnicas experimentales. Por otro lado, las transformaciones de fase sólido-sólido son extrañamente empleadas para la creación de un único cristal, sin embargo, existen excepciones en algunos metales y aleaciones metálicas. Naturalmente los cristales se encuentran en equilibrio con la fase madre donde la energía libre es mínima y por consiguiente no se da el crecimiento. Algunos factores como cambios en la temperatura, el pH, la presión, el potencial químico y electroquímico pueden lograr el rompimiento del equilibrio y la formación de cristales (Dhanaraj et al., 2010).

En el caso de una fase desordenada existen tres pasos básicos que intervienen en la formación de cristales:

1. Logro de supersaturación o superenfriamiento. De este paso proviene la fuerza impulsora del crecimiento de la cristalización por lo que es de vital importancia

- mantener la supersaturación/superenfriamiento lo más estable durante la formación de los cristales para obtener el resultado de mayor calidad.
2. Nucleación. Puede ocurrir de forma espontánea debido a las condiciones que prevalecen en la fase madre o se puede inducir artificialmente este proceso.
 3. Crecimiento de los núcleos en cristales individuales en fases distintas.

6.4 Técnicas de cristalización

6.4.1 Cristalización lenta con solvente o mezcla de solventes

Es un método utilizado para la obtención de cristales de una sustancia mediante la adición de un solvente o mezcla de varios solventes hasta que dicha sustancia se solubilizara completamente. Este proceso da paso a la formación gradual y controlada de cristales y se emplea comúnmente para la purificación y obtención de cristales de alta calidad de compuestos químicos. Algunos factores que intervienen en este proceso son: la concentración del fármaco, el calentamiento de la solución, agitación, pH, grado de sobresaturación, y velocidad de enfriamiento (Tandon et al., 2018).

La elección del solvente adecuado es crucial para este método de cristalización debido a la polaridad. En algunos casos, la naturaleza del solvente puede contribuir a la rapidez en la formación de enlaces de hidrógeno y a consecuencia agregados moleculares (Gu et al., 2004).

6.4.2 Cristalización con solvente/anti solvente

Es un método empleado para la obtención de cristales de una sustancia. Dicha sustancia se disuelve en un solvente en el que sea demasiado soluble para posteriormente, y teniendo en cuenta los factores del método anterior, agregar un anti solvente o un solvente menos

soluble. Como resultado, la sustancia comienza a precipitarse y a formar cristales (García et al., 2020b).

6.5 Técnicas de Caracterización

A continuación, se presentarán algunas técnicas empleadas en la determinación estructural de polimorfos asociados a un API.

6.5.1 *Espectroscopia infrarroja*

Es una técnica analítica que se fundamenta en la determinación de las interacciones que puede tener la materia como absorción, emisión o reflexión, con la radiación infrarroja. La región del espectro electromagnético está alrededor de los $12800-10\text{ cm}^{-1}$ (Skoog et al., 2007).

Dependiendo del análisis llevado a cabo la región infrarroja se divide en:

- IR cercano: $12800-4000\text{ cm}^{-1}$.
- IR medio: $4000-400\text{ cm}^{-1}$.
- IR Lejano: $400-10\text{ cm}^{-1}$.

Las principales aplicaciones de la espectroscopia infrarroja se dan en el análisis cualitativo y cuantitativo de especies moleculares. Una de las grandes ventajas es su versatilidad ya que se puede realizar el análisis de la muestra en el estado en que se encuentre ya sean líquidos, disoluciones, pastillas, polvos, fibras, films, gases o superficies (Skoog et al., 2007). De igual forma, esta técnica puede proporcionar información útil a nivel estructural (tipos de enlace, grupos funcionales y conformaciones moleculares), es reproducible, no

destruccion, es necesaria una mínima cantidad de la muestra y se requiere una poca preparacion de esta (Movasaghi et al., 2008).

En la actualidad, el desarrollo en los equipos empleados para esta técnica, ha permitido la incorporacion del método de transformada de Fourier (FT-IR), el cual, hace que el equipo presente características novedosas como la rapidez del análisis, alta resolución, sensibilidad, alta precisión y exactitud en la longitud de onda.

6.5.2 *Análisis térmico TGA-DSC*

El análisis térmico se fundamenta en las relaciones dinámicas entre la temperatura y otras variables existentes en un sistema como lo pueden ser, la masa, el calor de reacción y el volumen. Dos de las técnicas usualmente empleadas en este tipo de análisis son: el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) (Skoog et al., 2007).

6.5.2.1 Análisis Termogravimétrico (TGA). Es una técnica en la que se mide la masa de una muestra de manera continua, a medida que aumenta la temperatura o a temperatura constante del sistema. La aplicabilidad de esta técnica se da en el estudio de polímeros y caracterización de materiales en industrias como la farmacéutica, alimentaria petroquímica y medioambiental, proporcionando patrones de descomposición, transiciones de fase y la estabilidad térmica, los cuales, son característicos para cada material (Infinitia Industrial Consulting, 2022; Skoog et al., 2007).

6.5.2.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC). es una técnica en la cual se somete a la muestra problema junto con una sustancia de referencia, a un intervalo de temperatura que aumenta progresivamente, con el fin de determinar la energía necesaria para que la

muestra mantenga la misma temperatura que la sustancia de referencia. El calor registrado se obtiene a través de la energía liberada o absorbida en una determinada transición como consecuencia de las reacciones endotérmicas o exotérmicas que se dan en la muestra (Coruña, 2023; Skoog et al., 2007). Este tipo de análisis facilita la determinación de la transición vítrea, temperatura de cristalización, fusión y capacidades caloríficas (Gonzalez, 2022).

6.5.3 *Difracción de Rayos X*

Es una técnica analítica no invasiva, empleada comúnmente en el análisis de una amplia variedad de materiales sólidos como: minerales, cerámicas, polímeros, catalizadores, productos farmacéuticos, cocristales, entre otros. Algunas de las aplicaciones se dan en la industria farmacéutica, ciencias forenses, geología, microelectrónica y muchas más (Bunaciu et al., 2015). Esta técnica se basa en la interferencia constructiva de rayos X producido por un tubo de rayos catódicos, que inicialmente sufren un proceso de filtrado para su posterior centralización y emisión hacia una muestra cristalina. La interacción que se da entre los rayos incidentes y la muestra, produce interferencias constructivas que generalmente satisfacen la ley de Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

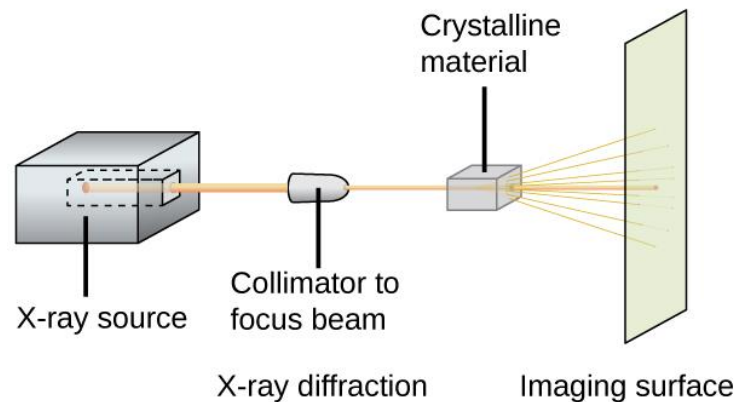
Dónde: n es un número entero, λ es la longitud de onda de rayos X, d es la distancia interplanar y θ es el ángulo de difracción.

Esta ley proporciona una relación entre la longitud de onda de la radiación electromagnética, el ángulo de difracción y el espaciado de la red en la muestra cristalina (Bunaciu et al., 2015).

En la figura 1, se puede apreciar el esquema de un difractor, que adicionalmente, por lo general está compuesto por tres elementos: un tubo de rayos X, un portamuestras y su respectivo detector (Connolly, 2007).

Figura 1

Esquema de un difractor. Tomado de: (Flowers et al., 2019)



La fuente de rayos X que se emplea comúnmente es la de Cu, aunque, se pueden utilizar diferentes fuentes aplicando algunas configuraciones en el equipo. A su vez, algunos portamuestras tienen la capacidad de girar la muestra con el fin de eliminar errores experimentales. En cuanto a los detectores, estos pueden ser de tres clases: puntuales, lineales o de área (Ivanisevic et al., 2010).

La técnica de difracción de rayos X puede ser de polvo o de monocristal. En difracción de rayos X de polvo (XRPD, por sus siglas en inglés **X-Ray Powder Diffraction**), la muestra es polvo en la que los cristales están orientados aleatoriamente y como resultado se obtiene un patrón de difracción simple que es generalmente en forma de picos amplios. Los picos en el patrón se emplean para la identificación de las fases presentes y realizar el cálculo de los parámetros de red, sin embargo, no se puede obtener la estructura atómica completa por lo que se emplean diversos programas para la determinación estructural (Pecharsky & Zavalij, 2009).

La difracción de rayos x de monocristal (SCXRD, por sus siglas en inglés **Single Crystal X-Ray Diffraction**), tiene como muestra un único cristal y como resultado se obtiene un patrón de difracción más complejo gracias a la orientación uniforme de los planos atómicos. Esta técnica analiza los ángulos e intensidades de los picos obtenidos para la determinación de la estructura tridimensional del cristal, lo que permite obtener información detallada sobre la disposición atómica (Pecharsky & Zavalij, 2009).

Finalmente, algunos datos que provee esta técnica para la resolución de la estructura cristalina son: el patrón de difracción, las distancias interatómicas, la simetría cristalina, el tamaño y da deformación de los cristales y las posibles orientaciones que puedan tener el material policristalino.

6.5.4 Determinación estructural a partir de un patrón de difracción de polvo

Para la determinación estructural a partir de un patrón de difracción de polvo es habitual seguir el siguiente procedimiento.

1. Indexado de un patrón de polvo.
2. Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas.

3. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas.
4. Determinación de la estructura cristalina.
5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.
6. Validación de la estructura.

6.5.4.1 Indexado de un patrón de polvo. El proceso de indexado de un patrón de difracción de polvo consiste en determinar los parámetros de una celda unidad que sea capaz de reproducir la posición de todos máximos del patrón de difracción experimental. La importancia de este proceso es la reconstrucción geométrica del espacio recíproco tridimensional a partir de la distribución de los valores d observados en 1D.

6.5.4.2 Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas. Un parámetro a tener en cuenta en la determinación del grupo espacial es la existencia de elementos de simetría infinitos como, por ejemplo, la simetría traslacional ya que generan que algunas combinaciones de índices de Miller se extingan o estén prohibidas debido a sus contribuciones simétricas. Debido a esto es posible la predicción del grupo espacial basados en el análisis de la presencias o ausencias sistemáticas de los índices de Miller de los picos de Bragg observados (Tamayo et al., 2018).

6.5.4.3 Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas. Los métodos que descomponen el patrón de polvo en sus componentes individuales de Bragg se denominan Métodos de Descomposición de Patrón (WPPD por sus siglas en inglés). El método WPPD consiste en refinar los parámetros de la celda unidad y descomponer todo el patrón de polvo en las reflexiones individuales en un solo paso. Las dos técnicas

más utilizadas para la descomposición total del patrón son la desarrollada por Pawley (Pawley G, 1981) y la de Le Bail (Le Bail et al., 1988). La finalidad de este proceso es ajustar el patrón de difracción experimental mediante el ajuste de algunas variables que describen las posiciones de los picos (las variables que determinan las posiciones de los picos son los parámetros de celda y el parámetro de desplazamiento del cero), la radiación de fondo o “*background*”, la intensidad de los picos y la forma y anchura de los picos.

- 6.5.4.4 Determinación de la estructura cristalina.** Existen dos tipos de métodos para la determinación de la estructura cristalina, métodos directos o métodos de Patterson. La elección del método está condicionada a la naturaleza química del material. Por un lado, los métodos directos ayudan a solucionar el problema de átomos ligeros mientras que las estructuras que poseen átomos pesados son susceptibles al método de Patterson. Una de las formas para la determinación de la estructura a partir de datos de difracción de polvo, es empleando el *Simulated Annealing* (SA), donde se procura generar modelos estructurales químicamente plausibles pero aleatorios para posteriormente comparar los patrones de polvo de las estructuras obtenidas con los datos obtenidos experimentalmente.
- 6.5.4.5 Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.** El refinamiento de la estructura obtenida se puede realizar empleando el método de Rietveld, el cual consiste en minimizar la diferencia entre el patrón de polvo experimental y el calculado por mínimos cuadrados (Ramón García, 2007).
- 6.5.4.6 Validación de la estructura cristalina.** La validación estructural consiste en verificar la integridad, calidad y consistencia de la estructura obtenida en el proceso de

resolución. Según indica Müller P. et. al., en su texto publicado por la Unión internacional de cristalografía (Müller et al., 2006), la validación de una estructura, en forma general, debe dar respuesta a las siguientes tres preguntas:

- ¿Se ha completado la información proporcionada?
- ¿Cuál es la calidad de los análisis?
- ¿Es correcta la estructura?"

Existen herramientas informáticas que proporcionan información sobre todo lo mencionado anteriormente y, adicionalmente, las posibles fuentes de error tales como:

1. Datos faltantes o inconsistentes.
2. Indicadores de que el modelo de estructura puede ser incorrecto o deficiente.
3. Indicadores de que la calidad de resultados del estudio puede ser baja.
4. Mejoras en la apariencia, consultas o sugerencias.

6.5.5 Determinación estructural a partir de un único cristal

Una vez concluida la toma de datos experimentales, estos se llevan a un proceso de reducción e integración con el fin de realizar la determinación del grupo espacial teniendo en cuenta las ausencias sistemáticas regidas por la simetría y reflexión de los planos hkl . En la determinación de las posiciones de los átomos en la celda unidad es de vital importancia conocer las fases de onda, lo que generalmente se conoce como problema de fase, el cual se resuelve por las funciones matemáticas de Patterson y métodos directos. En la primera se logra la obtención de una estructura parcial a partir de las posiciones relativas de los átomos, lo que facilita el cálculo de fases con transformadas de Fourier. Por otro lado, los métodos directos recuperan información

acerca de las fases a partir de intensidades y realizan un ajuste de estas hasta que se cumplan las condiciones de probabilidad calculadas con las amplitudes y fases ya resueltas (Blake et al., 2009).

6.6 Química Supramolecular

Es una rama de la química enfocada al estudio de las interacciones y estructuras moleculares que se forman de forma no covalente. El término “no covalente” abarca una gran variedad de efectos atractivos y reductivos (Anslyn & Dougherty, 2006). Algunos tipos de interacciones son:

- Interacciones Ion-Ion.
- Interacciones Ion- Dipolo.
- Interacciones Dipolo-Dipolo.
- Enlace de Hidrogeno.
- Interacciones Catión- π .
- Interacciones Anión- π .
- Interacciones π - π .
- Fuerzas de Van der Waals y Empaquetamiento Compacto de Cristales.
- Interacciones de Capa Cerrada.

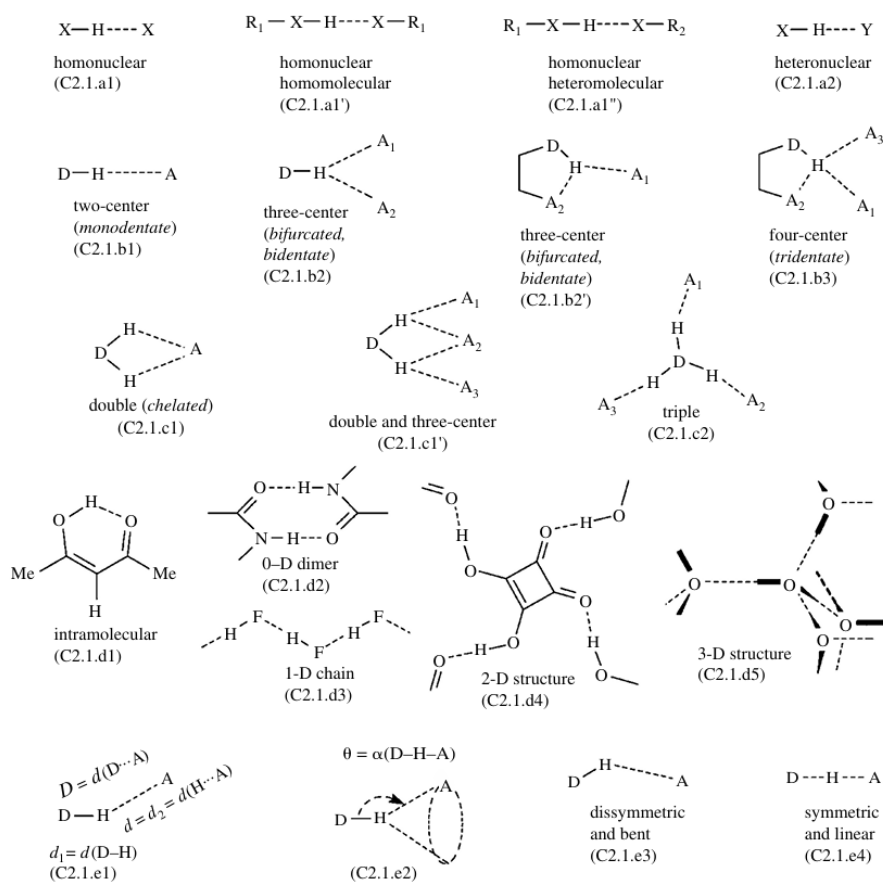
6.6.1 Enlaces de Hidrógeno

(Gilli & Gilli, 2009) definen un enlace de hidrógeno como *“Una interacción de protones compartida de tres centros-cuatro electrones que tiene la forma general $R - D - H \cdots A - R'$ donde D es el donante de protones (un átomo electronegativo, como F, O, N, C, S, Cl, Br e I) y A el aceptor de protones o portador de un par de electrones solitarios (un segundo átomo electronegativo o el enlace π de un enlace múltiple). El enlace H también puede verse como un*

solo protón que comparte dos pares de electrones solitarios de dos átomos o grupos electronegativos adyacentes: $R - D^- \cdots H^- \cdots A - R''$ (p.26). En la figura 2 se muestra la nomenclatura básica de los enlaces de hidrógeno, donde se describen los enlaces intramoleculares (C2.1.d1) y los intermoleculares (C2.1.d2-5).

Figura 2

Nomenclatura básica de enlaces de hidrógeno



Nota. Tomado de (Gilli & Gilli, 2009).

6.6.2 Superficies de Hirshfeld (HS)

El análisis de superficies de Hirshfeld (HS, por sus siglas en inglés **Hirshfeld Surfaces**), tiene como objetivo explorar, analizar y cuantificar las diferentes interacciones o contactos que se dan en una estructura. Este se crea con la necesidad de analizar a profundidad la naturaleza, fuerza e importancia de las interacciones intermoleculares de dos formas diferentes: la primera con énfasis en los contactos átomo – átomo específicos y la segunda dando un enfoque global a la molécula (Mackenzie et al., 2017). En la actualidad, se cuenta con algunas funciones básicas para el análisis de superficies de Hirshfeld.

El análisis de distancia normalizada “ d_{norm} ” calcula las distancias de contacto desde un punto de la superficie al núcleo más cercano dentro o fuera de la superficie. La siguiente ecuación describe de forma matemática el análisis anteriormente mencionado.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}}$$

Donde d_i es la distancia desde un punto de la superficie al núcleo más cercano dentro de la superficie, d_e es la distancia desde un punto de la superficie al núcleo más cercano fuera de la superficie y r son los radios de *van der Waals*.

Las superficies “*Shape index*” miden las depresiones y protuberancias que se definen mediante curvaturas principales K_1 y K_2 , se describen por la siguiente ecuación:

$$S = \frac{2}{\pi} \times \arctan\left(\frac{K_1 + K_2}{K_1 - K_2}\right)$$

Por último, las superficies “*Curvedness*” realizan un mapeo de zonas planas y pronunciadas que se determinan en términos de la raíz cuadrada de las curvaturas principales K_1 y K_2 .

$$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{K_1^2 + K_2^2}$$

7. Antecedentes

Para el caso del TBM, no se hallaron estudios de aplicabilidad de polimorfos asociados a este API. Sin embargo, revisando en las bases de datos de patentes se encontraron tres reportes de obtención de polimorfos para TBM. En dichos reportes se presenta el método de obtención de los polimorfos (ver Tabla 1) y adicionalmente se presentan patrones de difracción de polvo de este (ver Figuras 3 y 4).

Tabla 1

Métodos de obtención de polimorfos para TBM reportados en base de datos de patentes

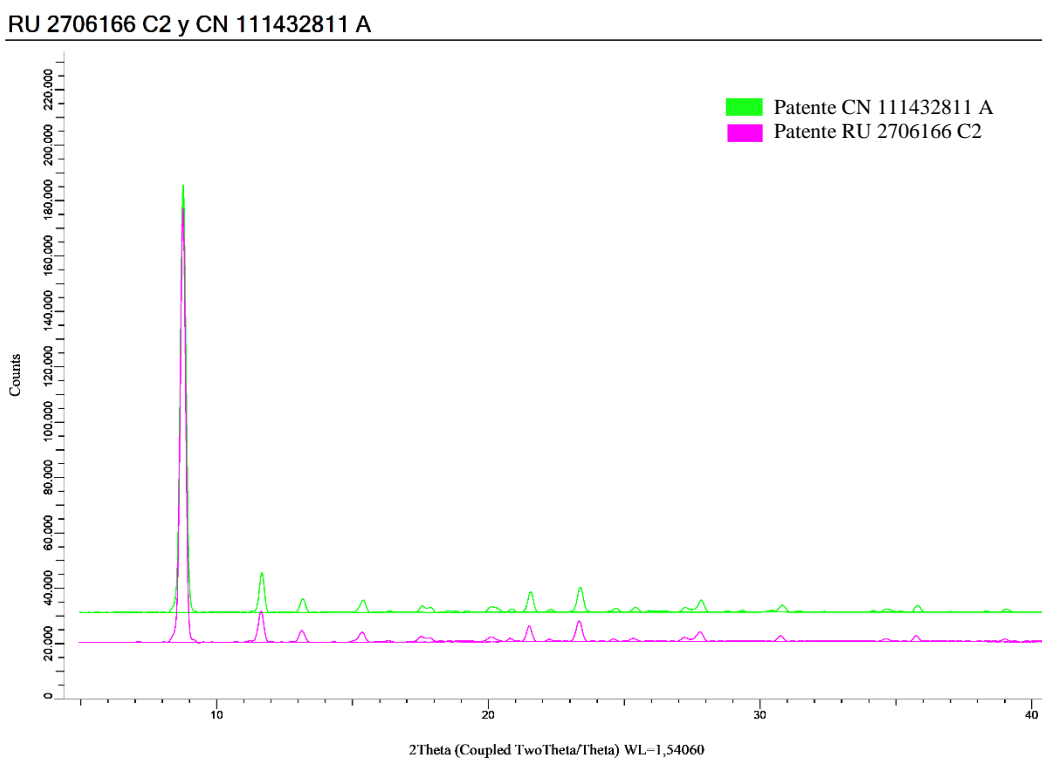
Patente/Autores	Método de obtención de polimorfos de TBM reportado
(Konstantinovich Serov & Viktorovich Nesteruk, 2017) CN111432811A RU2706166C2	Se disolvieron 10 mg de Maleato de Trimebutina en 10 ml de Metanol, calentando la mezcla a 40° C. Se agregaron 10 ml de agua gota a gota a la solución resultante a la misma temperatura durante 20 minutos, y la mezcla resultante se enfrió a 5 ° C durante un día, después de lo cual se filtró y se recolectó el material cristalino. Los cristales se secaron a 50 ° C bajo presión reducida hasta que la masa cristalina dejó de disminuir al secarse más, lo que resultó en 9,75 mg de un sólido blanco con un punto de fusión de 132-133 ° C.
(Fan et al., 2017) CN109320428A	Agregar Trimebutina, ácido maleico 3eq, agua de 20 V al matraz de reacción y aumente la temperatura a 80 ° C; Mantener caliente y remover durante 4 horas; Enfriar a 10 ° C, precipitar sólidos, mantener caliente y revolver durante 2 horas; Filtrar, lavar la torta de filtración con agua de 3V; Secar a 65°C; Agregar producto crudo, isopropanol o etanol anhidro de 3 V a la botella de una sola boca y caliente para el reflujo; Mantener caliente y remover durante 0,5 horas; Enfriar a 20 °C, mantener caliente y remover durante 2 h; filtrar, lave la torta de filtración con isopropanol o etanol anhidro de 0,8 V; Secado a 70 °C durante 14 h, se obtuvieron las formas cristalinas de Maleato de Trimebutina, con

contenido de HPLC del 99,2% y 99,3% punto de fusión de 129,8
~ 130,5 °C y 106,3 ~ 108,6 °C respectivamente.

Nota. Para las patentes CN111432811A y RU2706166C2 se evidencia el mismo protocolo de obtención ya que este se intentó patentar en dos países diferentes.

Figura 3

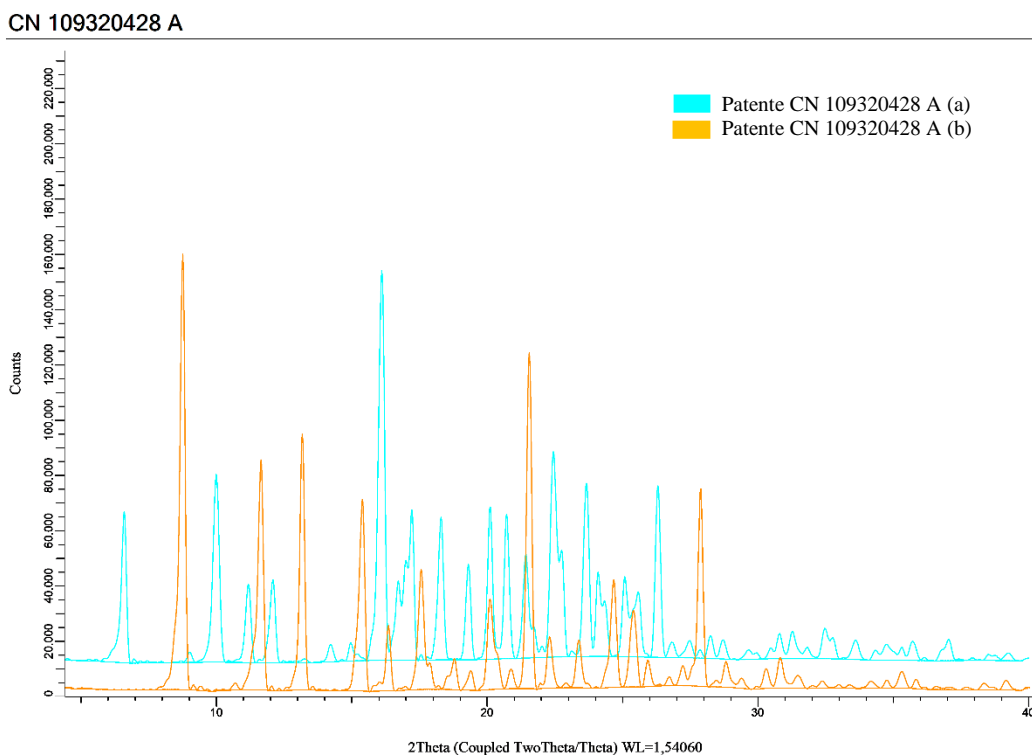
Patrones de difracción de rayos X de polvo reportados en patentes CN111432811A y RU2706166C2



Nota. Tomado de (Konstantinovich Serov & Viktorovich Nesteruk, 2017).

Figura 4

Patrones de difracción de rayos X de polvo reportados en patente CN 109320428 A



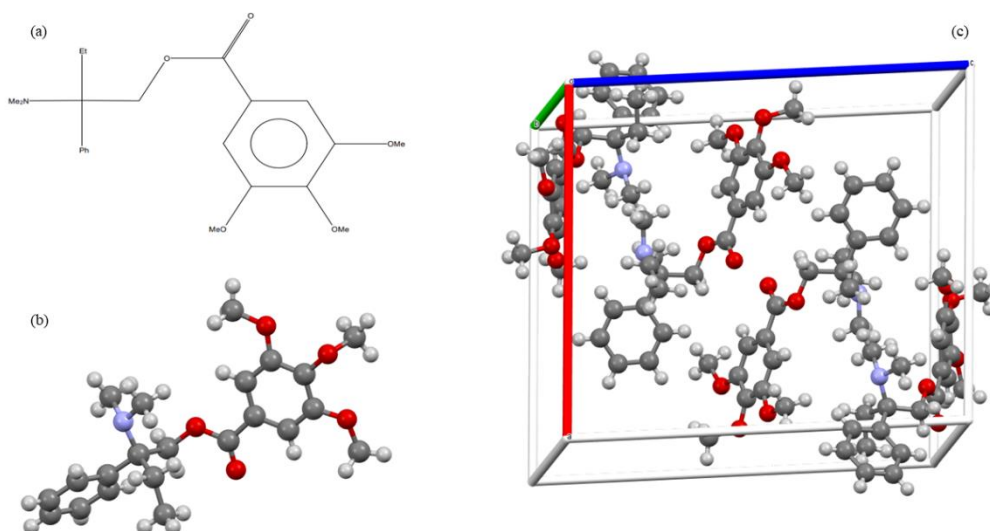
Nota. (a) Patrón de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo obtenido con etanol anhidro.
(b) Patrón de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo obtenido con isopropanol. Tomado de (Fan et al., 2017).

En la búsqueda de información estructural en las Base de datos cristalográficos de Cambridge (CSD, por sus siglas en inglés **C**ambridge **S**tructure **D**atabase) del Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC, **C**ambridge **C**ystallographic **D**ata **C**entre), se hallaron dos reportes asociados a la molécula TBM. El primer reporte (Refcode POXKAR) corresponde a la base libre

del material 2-(dimetilamino)-2-fenilbutil 3,4,5-trimetoxibenzoato (Trimebutina), el cual cristaliza en un sistema monoclinico de grupo espacial $P2_1/n$ (No. 14) con parámetros de celda $a=15.979(0)$ Å, $b=7.412(0)$ Å y $c=17.839(0)$ Å y $\beta = 96.069(3)^\circ$. En la figura 5 se puede apreciar el modelo molecular en 2D, 3D y su empaquetamiento. De igual forma en la figura 6, se puede observar el respectivo patrón de difracción para el material reportado.

Figura 5

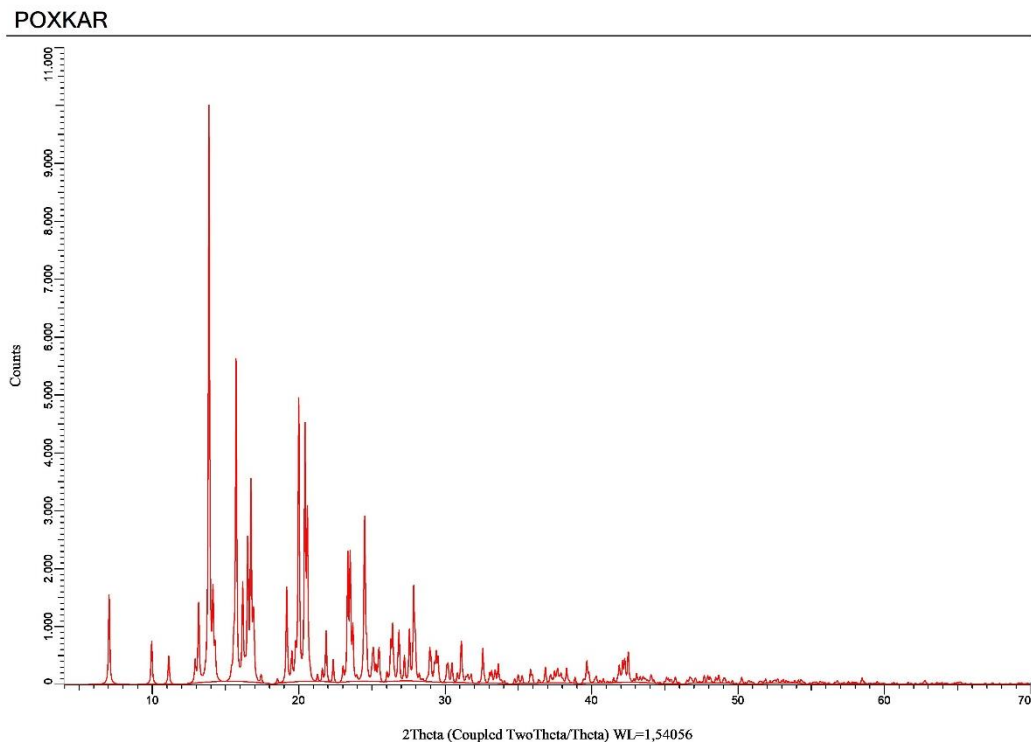
Modelos moleculares y empaquetamiento para el material (Refcode POXKAR)



Nota. (a) Modelo Molecular del material POXKAR en 2D. (b) Modelo molecular del material POXKAR en 3D. (c) Empaquetamiento del material POXKAR.

Figura 6

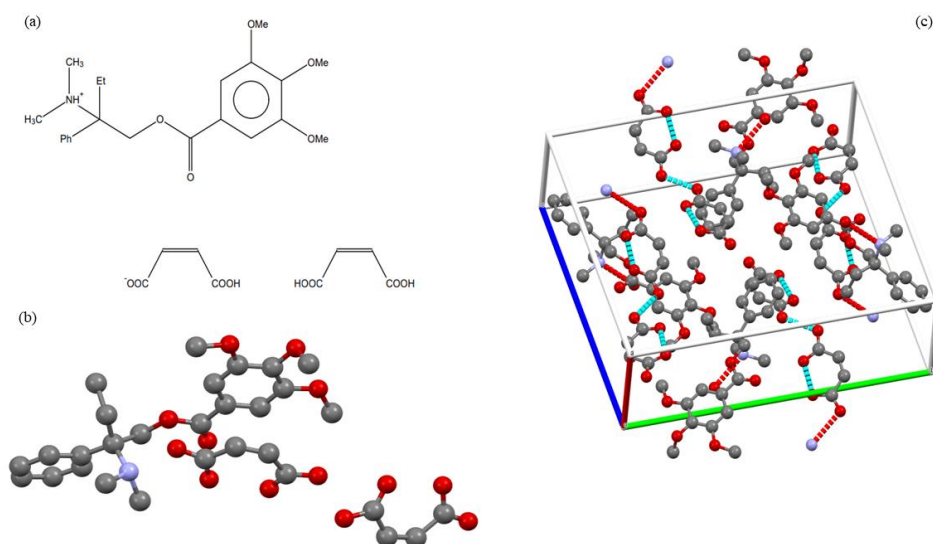
Patrón de Difracción de rayos X de Polvo para el material (Refcode POXKAR)



El segundo reporte (Refcode YEDGIX) corresponde al material (+-)-3,4,5-Trimetoxibenzoato de trihidrógeno de éster 2-(dimetilamino)-2-fenilbutílico (Maleato de Trimebutina), el cual cristaliza en un sistema monoclinico de grupo espacial $P2_1/n$ (No. 14) con parámetros de celda $a=15.979(0)$ Å, $b=7.412(0)$ Å y $c=17.839(0)$ Å y $\beta = 96.069(3)^\circ$. En la figura 7 se puede elucidar la molécula en 2D, 3D y su empaquetamiento. De la misma forma en la figura 8, se puede observar el respectivo patrón de difracción para el material reportado.

Figura 7

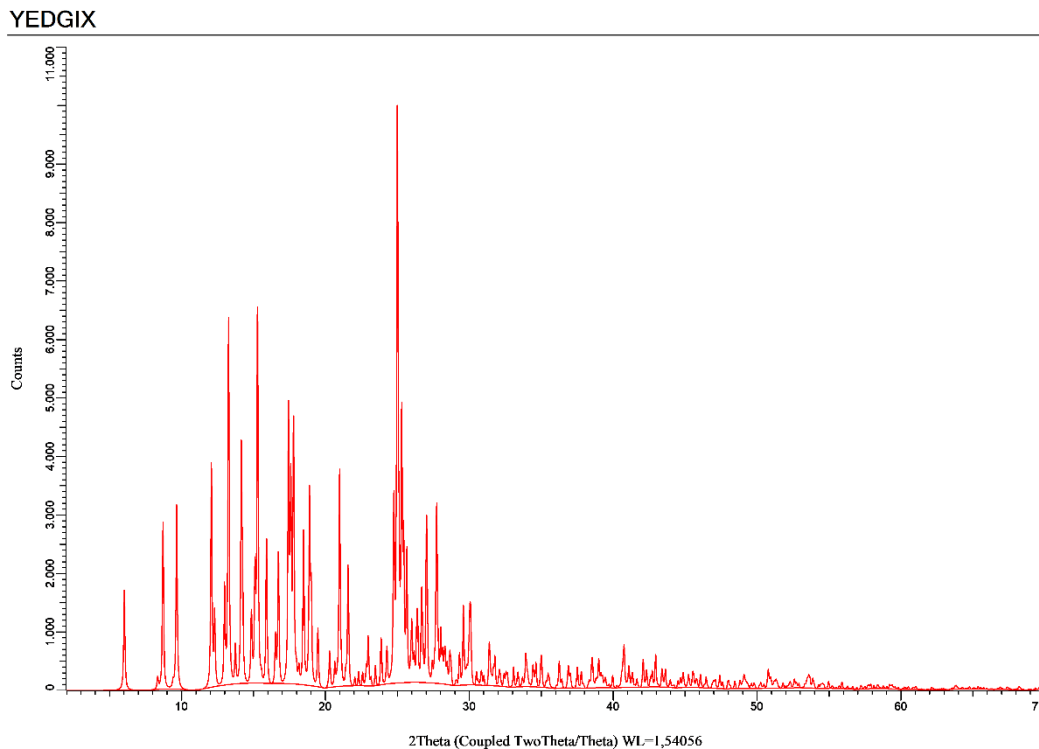
Modelos moleculares y empaquetamiento para el material (Refcode YEDGIX)



Nota. (a) Modelo Molecular del material YEDGIX en 2D. (b) Modelo molecular del material YEDGIX en 3D. (c) Empaquetamiento del material YEDGIX.

Figura 8

Patrón de Difracción de rayos X de Polvo para el material (Refcode YEDGIX)



8. Metodología

8.1 Caracterización de la materia prima

Se caracterizó la materia prima empleando las técnicas IR, TGA-DSC, DRX de muestras policristalinas y monocristalinas.

A su vez, se llevaron a cabo pruebas de solubilidad para determinar los solventes más propicios para la realización de los procesos de cristalización, en estos ensayos se tomaron 10 mg de TBM que se mezclaron con los siguientes solventes: metanol, etanol, agua, acetona, ciclohexano, N- heptano e isopropanol.

Finalmente, se realizaron pruebas de miscibilidad entre los solventes anteriormente mencionados para determinar cuáles serían buenos candidatos para mezclas de solventes y anti solventes. Para ello se tomó 1 mL de los solventes a evaluar y luego se mezclaron entre sí.

8.1.1 Espectroscopia infrarroja

El registro del espectro IR se llevó a cabo en el espectrofotómetro is50 Nicolet Thermo Scientific que se encuentra ubicado en el laboratorio de Espectroscopia en el parque tecnológico Guatiguará. La toma de datos se realizó con el método de reflectancia total atenuada (ATR) a un número de 64 scans/tiempo, con velocidad óptica de 0.4747 cm/s, en un rango de adquisición de 4000-400 cm^{-1} y una resolución de 4, esto con el fin de identificar grupos espaciales, tipos de enlace, conformaciones moleculares y presencia de impurezas en la muestra.

8.1.2 Análisis térmico TGA-DSC

Los análisis de TGA- DSC se realizaron en el equipo NETZSCH STA 449 F5 JUPITER que se encuentra ubicado en el laboratorio instrumental de análisis químico de la escuela de química en la Universidad Industrial de Santander. En este caso se empleó una atmosfera inerte de nitrógeno, en un rango de temperatura de 25 a 500°C con una rampa de calentamiento de 10°C/min.

8.1.3 Difracción de rayos X de muestras policristalinas y monocristalinas

8.1.3.1 Difracción de rayos X de muestras policristalinas. El registro de datos se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio de Rayos X ubicado en el parque tecnológico Guatiguará, empleando un difractor de polvo de marca BRUKER D8 ADVANCE

con geometría de DaVinci, tubo de rayos X (Radiación $\text{CuK}\alpha_1$, 40 kV y 40 mA), dos rendijas Soller (primaria y secundaria) de $2,5^\circ$, rejilla de divergencia de 0,6 mm, filtro de Niquel y un detector lineal LynxEye. La toma de datos fue realizada en un rango de 4,0 a 70,0 (2θ) con un paso de 0,02035 a 0,6 (2θ).

Para la identificación de las fases cristalinas se empleó la base de datos *Powder Diffraction file* (PDF-4) del *International Centre for Diffraction Data* (ICDD) mediante el uso del programa DIFFRAC.EVA. Los patrones de polvo se indexaron mediante el programa DICVOL, el cual hace parte de la interface gráfica del programa PreDICT (Blanton et al., 2019). Mediante el uso de PreDICT, se eliminó la radiación de fondo con el polinomio Chebyshev que se obtuvo con el pre-procesamiento de los datos en el programa, seguido a esto, se procedió con la eliminación de los picos en el patrón pertenecientes a la interacción de la radiación $K_{\alpha 2}$. Posteriormente se asignaron las posiciones de los picos que se consideraron máximos de difracción el patrón. En el programa DICVOL (Louër & Boulfif, 2014) se evaluaron las posibles celdas unidad en los sistemas cúbico, hexagonal, trigonal, tetragonal, ortorrómbico, monoclinico y triclinico con parámetros a, b y c menores a 30 Å.

Para la identificación del grupo espacial en el que cristaliza la materia prima, se empleó el programa EXPO2014 donde se tuvieron en cuenta las ausencias sistemáticas resultantes del proceso de indexado. La descomposición y ajuste del patrón de polvo se realizaron mediante el programa TOPAS, donde se emplearon los algoritmos de Le Bail (Le Bail et al., 1988). y Pawley (Pawley G, 1981) esto con el fin de verificar que los parámetros de la celda unidad producto del indexado junto con el posible grupo espacial mencionados anteriormente, concordaran correctamente al patrón de difracción registrado.

En el apartado de la resolución de la estructural, se realizó inicialmente un modelo molecular en 2D el cual fuese lo más cercano posible a la distribución espacial de los átomos, a su vez se tomaron en cuenta los modelos moleculares mencionados en la sección 6. En la realización y optimización del modelo se empleó el programa ChemSketch. Cabe mencionar que este proceso es fundamental a la hora de la resolución estructural por datos de XRPD, ya que un modelo que presente inconsistencias en los ángulos y distancias de enlace puede llevar a la obtención de estructuras cristalinas erróneas. Una vez concluido este proceso, se dio paso a la determinación estructural de la materia prima mediante el programa EXPO2014. En este caso utilizó el método de recocido simulado por lo que es indispensable contar con el modelo estructural optimizado y el patrón de XRPD registrado. En el método de recocido simulado es necesario usar los parámetros de la celda unidad, el grupo espacial, parámetros asociados a la radiación de fondo y los máximos de difracción que se obtuvieron en el apartado del ajuste y descomposición por el método de Le Bail.

Un aspecto importante para señalar en la etapa de la determinación estructural, es que el método de recocido simulado no brinda siempre resultados acertados, este tipo de situación suele ocurrir cuando la estructura a determinar tiene un grado alto de complejidad (átomos no hidrógenos, diversos grupos funcionales) lo que a consecuencia lleva a realizar ajustes en los parámetros de entrada, como el número de movimientos durante los ciclos de ajuste, restricciones de ángulos de torsión, antichoque, etc. El motivo de realizar este tipo de modificaciones es la obtención de un resultado que pueda replicar satisfactoriamente el patrón de polvo registrado en la fase experimental, por lo que muchas veces realizarlas conlleva repeticiones en las corridas del programa.

8.1.3.2 Difracción de rayos X de muestras monocristalinas. Los cristales obtenidos se inspeccionaron en un microscopio de luz polarizada donde posteriormente se seleccionaron aquellos que tuviesen la mejor calidad para la toma de datos de difracción de rayos X de muestras monocristalinas. El registro de datos se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio de Rayos X ubicado en el parque tecnológico Guatiguará, empleando un difractómetro de monocristal marca RIGAKU XTALAB P-200-DS, el cual, operó con radiación de Molibdeno ($\text{MoK}\alpha_2$ $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, 50 kV y 40 mA), con detector de área Pilatus 200K, a temperatura ambiente usando el programa Crystal Clear SM-Expert 2.1.

La integración y reducción de los datos de intensidades se llevó a cabo usando el programa CrysAlis Pro, propiedad de Bruker (Baker, 2013). La estructura se resolvió por Métodos intrínsecos usando el programa ShelXT (Sheldrick, 2015b) y se refinó por Mínimos Cuadrados usando ShelXL (Sheldrick, 2008). Todos los átomos no-hidrógenos fueron ubicados en el mapa de densidad electrónica y refinados anisotrópicamente. La validación de la estructura se llevó a cabo utilizando el programa PLATON y las representaciones gráficas con el programa DIAMOND.

8.2 Cristalización de la materia prima

La materia prima TBM fue sometida a las siguientes condiciones de cristalización:

8.2.1 *Cristalización lenta con solvente*

Se añadió una cantidad de TBM en los siguientes solventes: metanol, agua, acetona y etanol hasta solubilizar completamente con ayuda de agitación, después se selló el recipiente con la solución, se dejó evaporar a temperatura ambiente y bajo refrigeración entre 2-8°C, hasta la formación de cristales.

8.2.2 *Cristalización lenta con mezcla de solventes*

Se añadió una cantidad de TBM en las siguientes mezclas de solventes: metanol – agua y metanol– acetona, en proporciones 1:1, 2:1 y 3:2, hasta solubilizar completamente con ayuda de agitación. Después se selló el recipiente con la solución, se dejó evaporar a temperatura ambiente y bajo refrigeración entre 2-8°C, hasta la formación de cristales.

8.2.3 *Cristalización con solvente/ anti - solvente*

Se añadió una cantidad de TBM en las siguientes mezclas de solvente y anti - solvente: acetona-N-heptano, acetona-ciclohexano, etanol-ciclohexano, metanol-acetato de etilo y metanol-isopropanol, en proporciones 1:1, 2:1, 3:1 y 3:2, hasta solubilizar completamente con ayuda de agitación. Después se selló el recipiente con la solución, se dejó evaporar a temperatura ambiente y bajo refrigeración entre 2-8°C, hasta la formación de cristales.

9. Resultados y Discusión

9.1 Caracterización de la materia prima del Maleato de Trimebutina, TBM

La materia prima de TBM fue proporcionada por una empresa farmacéutica nacional. El compuesto es un polvo de color blanco.

9.1.1 *Análisis por espectroscopia infrarroja (ATR-FTIR) de TBM*

El Maleato de Trimebutina es una sal iónica que contiene en su estructura dos componentes: el ion Maleato (forma ionizada del ácido maleico), el cual está compuesto por un ion carboxilato ($-COO^-$) y el grupo carbonilo unidos a dos carbonos de enlace doble. La Trimebutina se puede describir como un éster compuesto por dos anillos aromáticos: monosustituido y polisustituido. Para el caso del anillo aromático monosustituido, este se encuentra enlazado en uno de sus carbonos a un hidrocarburo alifático saturado compuesto mayoritariamente por grupos metilo y metileno. En el caso del anillo polisustituido este presenta enlaces en cuatro carbonos del anillo aromático de los cuales tres son con el grupo metoxilo ($-O-CH_3$) y el enlace resultante sería el característico para un éster. Finalmente, este compuesto presenta un enlace amino el cual esta enlazado con dos grupos funcionales metilo.

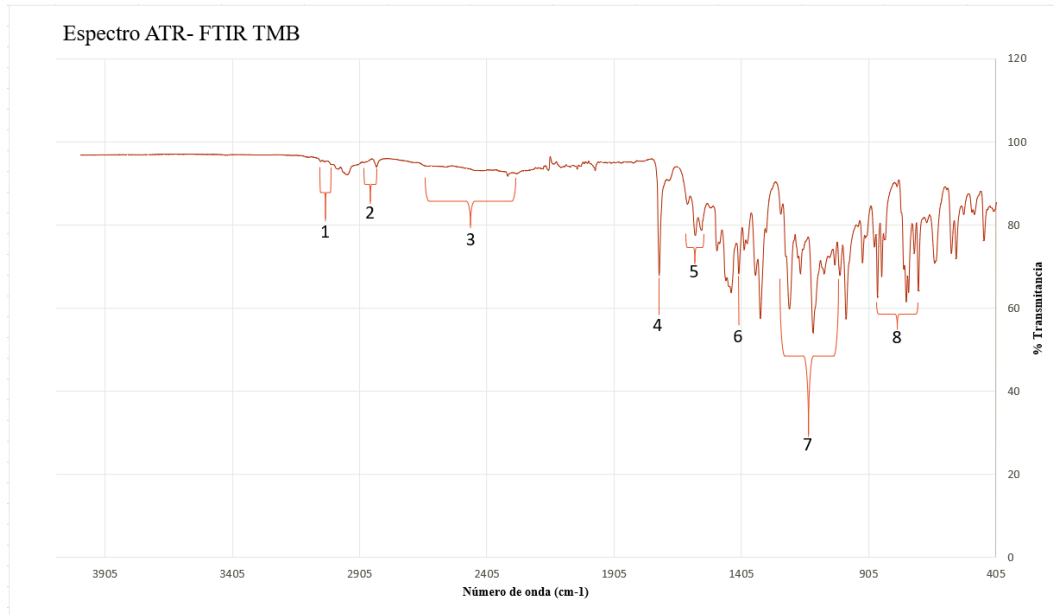
El espectro ATR-FTIR de TBM se muestra en la figura 9, donde se pueden apreciar las bandas características de los grupos funcionales para este material. El Maleato de Trimebutina presenta estiramientos vibracionales de los enlaces C-H que presentan hibridaciones Sp^2 y Sp^3 provenientes de hidrocarburos alifáticos, un anillo aromático monosustituido y un anillo aromático tetrasustituido, en los rangos de $3058.72 - 3015.21 \text{ cm}^{-1}$ y $2887.93 - 2838.75 \text{ cm}^{-1}$. Por otro lado, se puede apreciar en el rango de $2642.04 - 2287.68 \text{ cm}^{-1}$ el estiramiento para la amina terciaria alifática (ion amonio). En el número de onda de 1727.93 cm^{-1} aparece la banda del estiramiento del grupo carbonilo del Maleato. Se evidencia en un rango de $1617.05 - 1560.64 \text{ cm}^{-1}$ y en el número de onda de 1415.04 cm^{-1} los estiramientos asimétricos fuertes y estiramiento simétrico del carboxilato respectivamente. En la zona comprendida entre $1250.15 - 1017.76 \text{ cm}^{-1}$ y la zona entre $882.29 - 676.90 \text{ cm}^{-1}$ se observan las flexiones C-H dentro y

fuera del plano de los anillos aromáticos respectivamente; las flexiones C–H fuera del plano se dan a intensidades altas en la longitud de onda. Para una mejor visualización del espectro de ATR-FTIR. Finalmente, en la tabla 2 se aprecian las principales bandas y su correspondiente movimiento resonante.

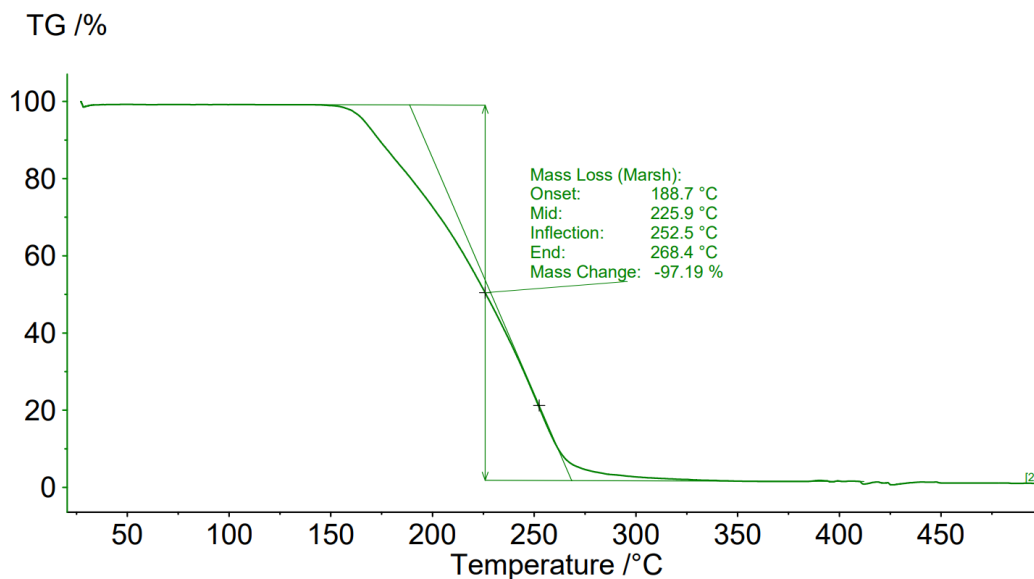
Tabla 2

Interpretación del espectro ATR-FTIR de TBM.

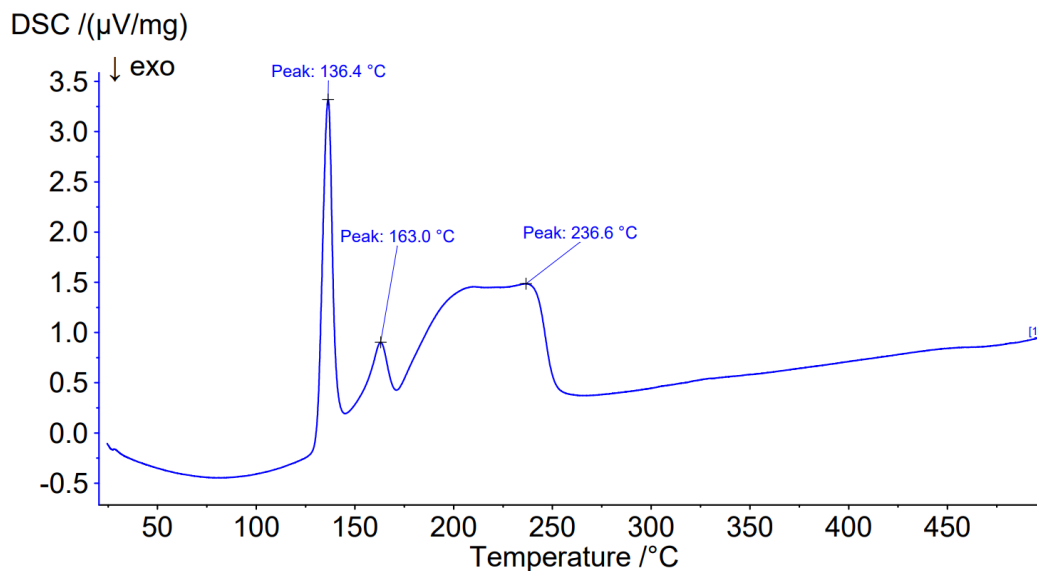
No. Banda	Modo Vibracional	Número de onda en el espectro (cm^{-1})	Número de onda esperado (cm^{-1})
1	Estiramiento del enlace $C(Sp^2) - H$	3058.72 – 3015.21	>3000
2	Estiramiento del enlace $C(Sp^3) - H$	2887.93 – 2838.75	2900 – 2800
3	Estiramiento del enlace $N - H^+$	2642.04 – 2287.68	2800 – 2900
4	Estiramiento grupo carbonilo del Maleato	1727.93	1715
5	Estiramientos asimétricos ion carboxilato	1617.05 – 1560.64	1650 – 1600
6	Estiramiento simétrico ion carboxilato	1415.04	1400
7	Flexiones $C - H$ dentro del plano del anillo aromático	1250.15 – 1017.76	1300 – 1000
8	Flexiones $C - H$ fuera del plano del anillo aromático	882.29 – 676.90	900 – 675

Figura 9*Espectro FT-IR de TBM***9.1.2 Análisis térmico TGA – DSC de TBM**

En la figura 10 se muestra el termograma TGA de TBM en el cual se puede elucidar que el material posee una estabilidad térmica hasta aproximadamente 152°C, después de ello se observa una pérdida de masa en un intervalo de temperatura de 188.7°C – 268.4°C con un porcentaje del 97.19% que se atribuye a los procesos de descomposición del API y permanece un residuo de masa del 2.81%.

Figura 10*TGA registrado de TBM*

En la figura 10 se encuentran los resultados registrados de calorimetría diferencial de barrido (DSC), en los cuales se observan tres transiciones endotérmicas, la primera se da a una temperatura de $T_p = 136.4^\circ\text{C}$, la cual se aproxima a las temperaturas de fusión reportadas en la obtención de polimorfos de TBM (sección 6, tabla 1). La segunda y tercera transición se dan a las temperaturas pico de $T_p = 163.0^\circ\text{C}$ y $T_p = 236.6^\circ\text{C}$, las cuales se asocian a la descomposición del material.

Figura 11*DSC registrado para TBM*

9.1.3 *Análisis de difracción de Rayos X de muestras policristalinas de la materia prima*

TBM

La comparación inicial realizada entre el patrón de difracción de rayos X de la materia prima con los patrones reportados a partir de datos de monocristal en la base de datos CSD (ver Figura 12), no se lograron asociar posiciones de los máximos de difracción, por lo que se descarta la presencia de algunas de las fases en la muestra. Por otra parte, al realizar una comparación entre el patrón de difracción de rayos X de la muestra y los patrones reportados en las patentes CN111432811A, RU2706166C2 y CN109320428A (Figura 13), se pudieron evidenciar coincidencias en varios máximos de difracción por lo que hay presencia de las fases en la muestra y este es un indicativo de que el material de estudio es un polimorfo no reportado el Maleato de Trimebutina.

Figura 12

Comparación TBM vs reportes en bases de datos de la CSD

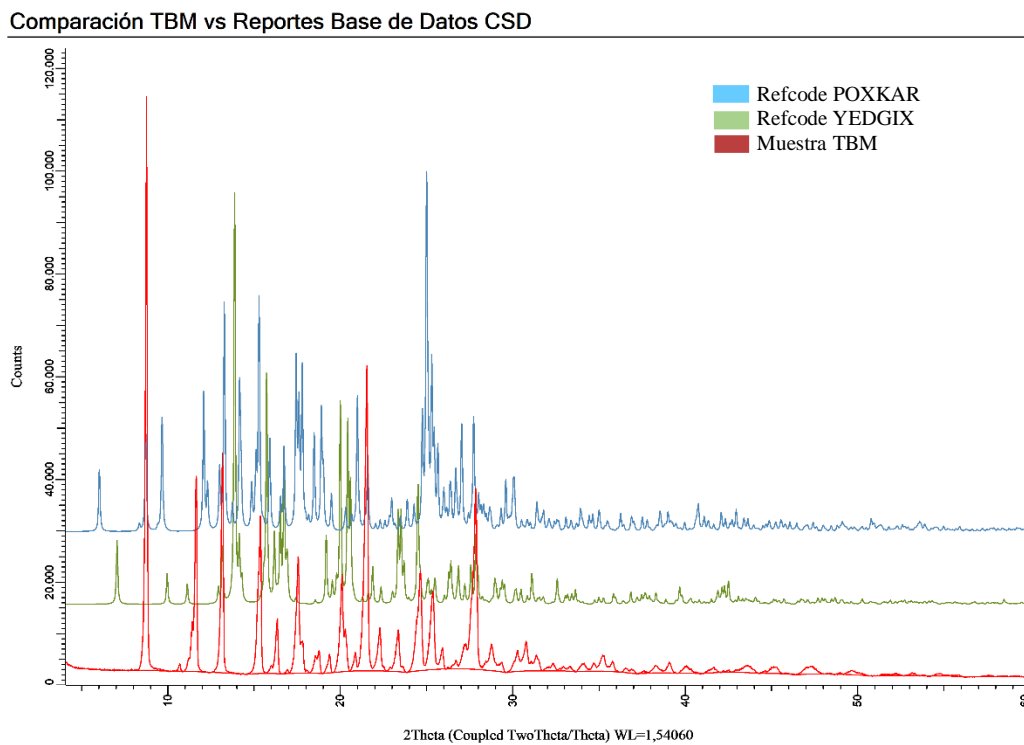
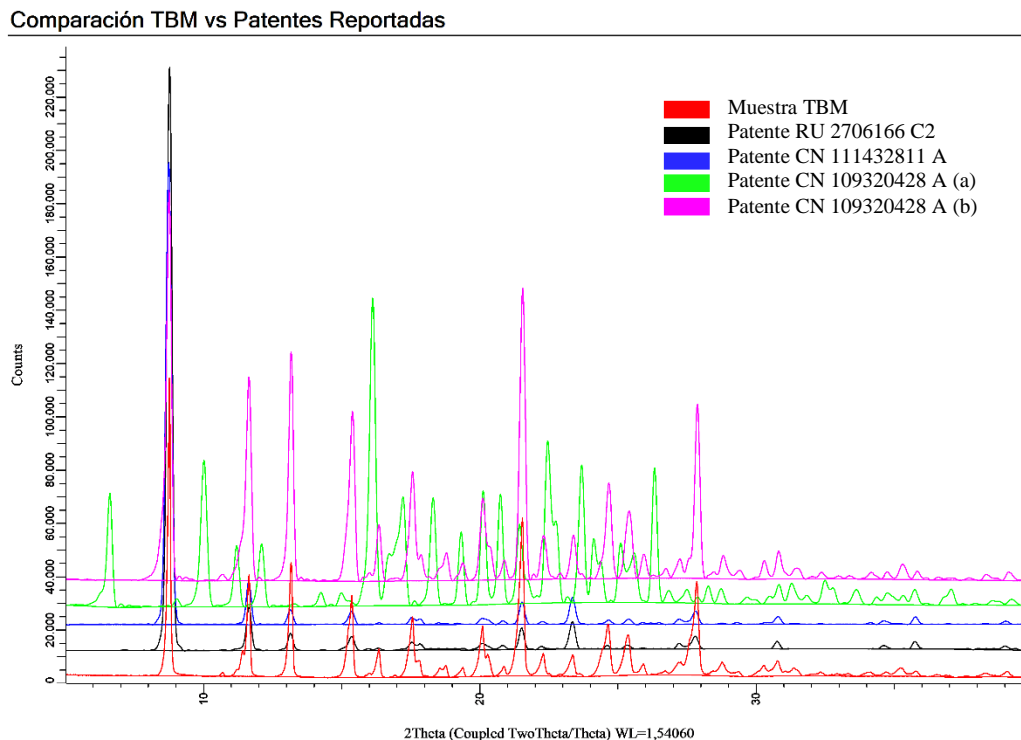


Figura 13*Comparación TBM vs reportes en bases de datos de patentes*

Nota. (a) Patrón de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo obtenido con etanol anhidro.

(b) Patrón de difracción de rayos X de polvo para el polimorfo obtenido con isopropanol. Tomado de (Fan et al., 2017).

El indexado del patrón empleando el programa DICVOL y la interfaz gráfica PreDICT, proporciona una única solución en el sistema cristalino monoclinico por lo que posiblemente el material cristalice en este sistema. En la tabla 3 se pueden observar los respectivos parámetros de celda y figuras de mérito para la solución, Adicionalmente, los resultados obtenidos se compararon con los reportes estructurales en la base de datos CSD (Refcode YEDGIX y Refcode POXKAR).

Tabla 3*Solución del indexado de la materia prima TBM*

Sistema cristalino	Monoclónica	Monoclónica (Refcode YEDGIX*)	Monoclónica (Refcode POXKAR*)
<i>a</i> (Å)	20.599 (12)	7.234(1)	15.979(0)
<i>b</i> (Å)	11.537 (4)	21.165(3)	7.412(0)
<i>c</i> (Å)	11.0674 (3)	20.406(6)	17.839(0)
β (°)	101.627 (3)	96.64(2)	96.07(0)
Volumen (Å ³)	2576.3 (20)	-----	-----
Grupo espacial	<i>P2₁/a</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>F</i> ₂₀	80.5	-----	-----
<i>M</i> ₂₀	30.3	-----	-----

*Nota. Los datos de monocristal reportados fueron tomados a una temperatura de 295 y 298 °K respectivamente.

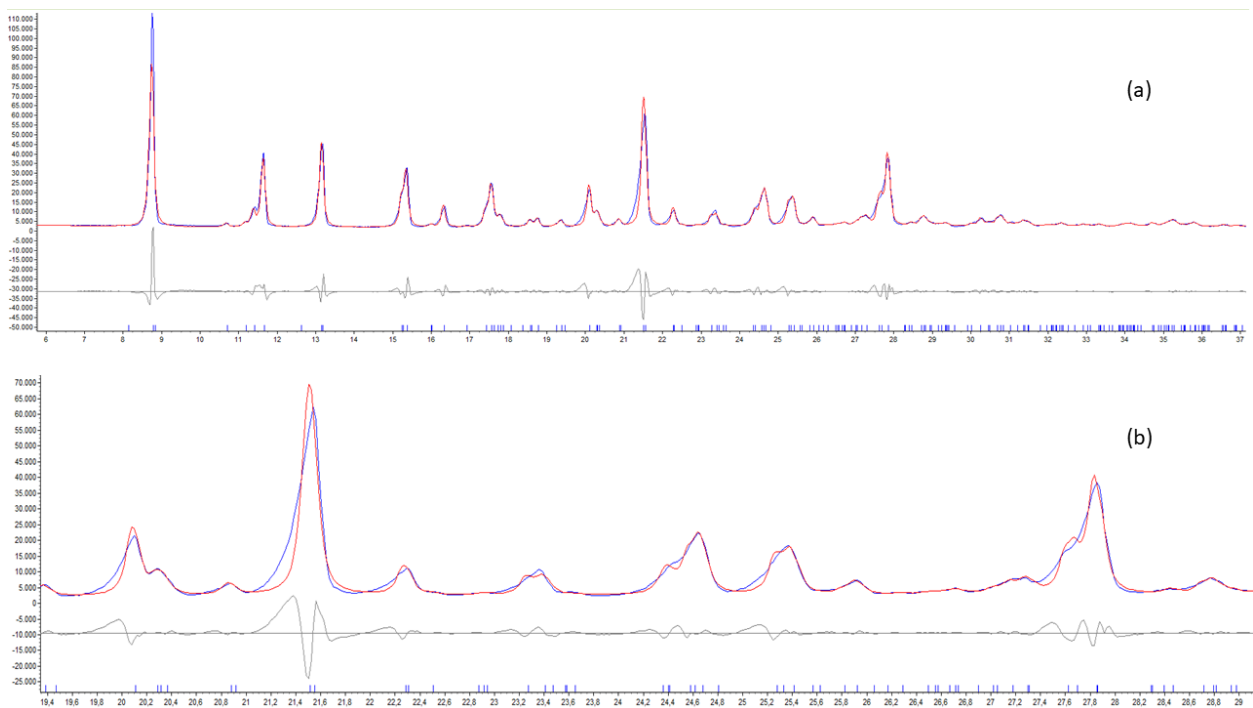
La solución obtenida presenta las figuras de mérito (FOM por sus siglas en inglés) de Smith-Snyder $F_{46} = 80.5$ (0.0051, 49) y Wolff $M_{20} = 30.3$, estos valores indican que la celda unidad es bastante probable ya que la confiabilidad de estas es de $F_{20} > 20$ para el caso de las FOM de Smith-Snyder y $M_{20} > 10$ en el caso de las FOM de Wolff.

Al realizar la comparación de los parámetros de la celda unidad se puede evidenciar que los valores de las constantes de celda de TBM no son similares a los reportados para la base libre de Trimebutina o para la forma reportada del Maleato de Trimebutina. Finalmente, la determinación del grupo espacial haciendo uso del programa EXPO2014, mediante el método de ausencias sistemáticas y d empleando los resultados obtenidos en la fase del indexado arrojó como posible grupo espacial *P2₁/a* (No.14).

La descomposición del patrón de difracción de polvo mediante los métodos de Le Bail y Pawley se realizó empleando el programa TOPAS. En la figura 14 se puede apreciar la descomposición del patrón de difracción de polvo para TBM haciendo uso del método de Le Bail. Los valores del ajuste se pueden observar en la tabla 4.

Figura 14

Descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo de TBM, método de Le Bail



Nota. (a) Patrón completo y (b) Ampliación entre $19,4 - 29,0 2\theta$. El difractograma experimental de TBM (Azul) y el calculado (Rojo), la línea Gris muestra el cálculo de la diferencia entre los dos patrones.

Tabla 4*Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción de TBM*

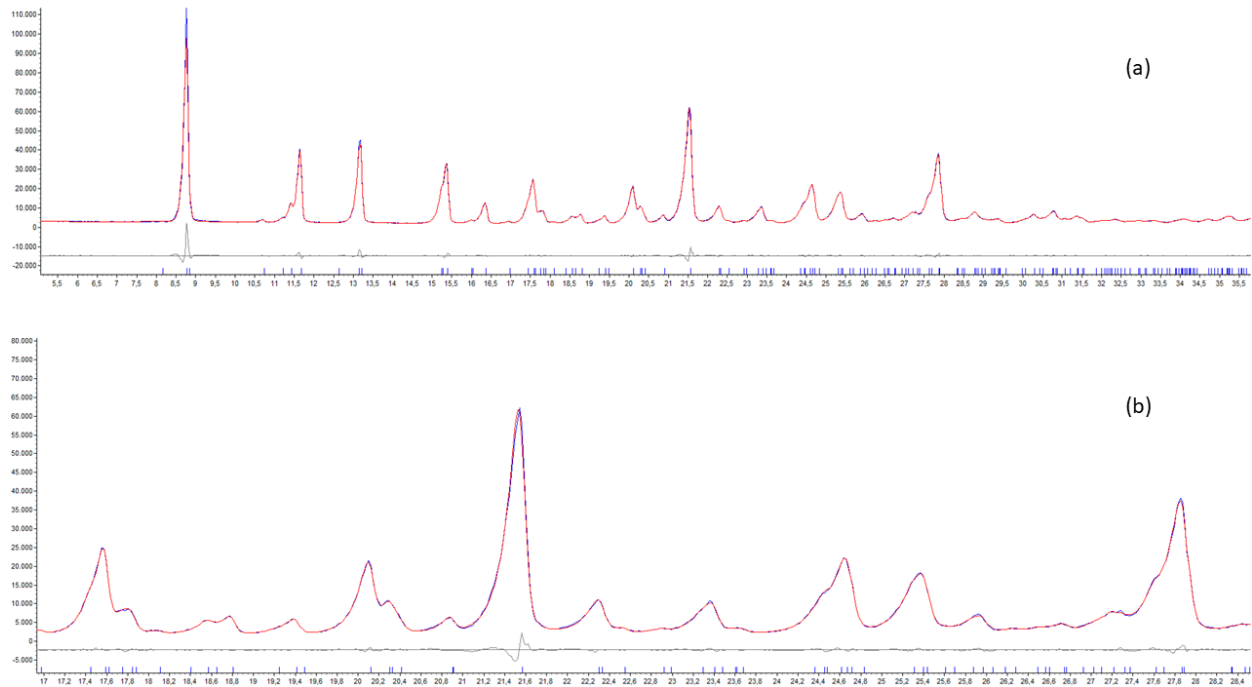
<i>Factor de confiabilidad</i>	<i>Valor obtenido</i>	<i>Valor aceptado</i>
<i>Residual de perfil esperado</i> (R_{exp})	1.27	-
<i>Residual de perfil ponderado</i> (R_{rwp})	13.09 %	Menor a 10%
<i>Residual de perfil</i> (R_p)	8.40 %	-
<i>Bondad de ajuste</i> (GOF)	10.30	Cercano a 1

El método de Le Bail ajusta al patrón experimental de difracción un modelo calculado a partir del perfil de los picos y la intensidad de estos, para dicho ajuste no es necesaria una identificación explícita de los picos individuales presentes en el patrón (Ver figura 14, a). Teniendo esto en cuenta el **patrón calculado** no reproduce adecuadamente al **patrón experimental** (ver figura 14, b), algo que se puede corroborar en la Tabla 4, donde los parámetros obtenidos se encuentran por encima de los valores aceptados. El ajuste puede verse afectado debido a la presencia de fases secundarias, errores en la asignación de los parámetros, efectos anisotrópicos o en el último de los casos, a problemas con el perfil de los picos, ya que el método de Le Bail como se mencionó anteriormente, no hace un ajuste individual de picos y no es el más adecuado si los picos de difracción tienen perfiles muy complejos o no gaussianos.

En la figura 15 se puede apreciar la descomposición del patrón de difracción de polvo para TBM haciendo uso del método de Pawley. Los valores del ajuste se pueden observar en la tabla 5.

Figura 15

Descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo de TBM, método de Pawley



Nota. (a) Patrón completo y (b) Ampliación entre 17,0 – 28,4 2θ . El difractograma experimental de TBM (Azul) y el calculado (Rojo), la línea Gris muestra el cálculo de la diferencia entre los dos patrones.

Tabla 5

Parámetros del ajuste por Pawley del patrón de difracción de TBM

<i>Factor de confiabilidad</i>	<i>Valor obtenido</i>	<i>Valor aceptado</i>
<i>Residual de perfil esperado (R_{exp})</i>	1.39	-
<i>Residual de perfil ponderado (R_{rwp})</i>	2.95%	Menor a 10%
<i>Residual de perfil (R_p)</i>	2.53%	-
<i>Bondad de ajuste (GOF)</i>	2.11	Cercano a 1

El método de Pawley por otra parte, se enfoca en el ajuste de parámetros específicos de cada pico, como lo son: la posición, intensidad y ancho. En este caso dando un vistazo al patrón de difracción, se puede apreciar que los picos son bastante definidos lo que hace viable un posible ajuste por este método. Teniendo esto en cuenta el **patrón calculado** reproduce adecuadamente al **patrón experimental** (ver figura 15, a), se puede ver la disminución de la diferencia entre los patrones de difracción y realizando un acercamiento los picos calculados se superponen adecuadamente. Como comprobación (ver tabla 5) los valores obtenidos son acordes a los valores aceptados. Por otra parte, se puede evidenciar un pequeño desfase en la intensidad de los picos experimentales, esto se puede dar a una posible orientación preferencial en la posición hkl (2,0,0) que presenta la muestra.

Finalmente, en la tabla 6 se presentan los resultados obtenidos para los parámetros de la celda unidad una vez finalizada la descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo por los dos métodos.

Tabla 6

Resultados de los parámetros de celda unidad una vez realizada la descomposición del patrón de difracción de rayos X de polvo de TBM

Sistema cristalino	Monoclónica (Indexado)	Monoclónica (Le Bail)	Monoclónica (Pawley)
a (Å)	20.599 (12)	20.536 (5)	20.5317(23)
b (Å)	11.537 (4)	11.517 (2)	11.5022(10)
c (Å)	11.0674 (3)	11.069(2)	11.0400(9)
β (°)	101.627 (3)	101.703 (12)	101.564(3)
Volumen (Å ³)	2576.3 (20)	2563.7(10)	2554.3(4)
Grupo espacial	$P2_1/a$	$P2_1/a$	$P2_1/a$

La resolución estructural del polimorfo de TBM se determinó usando el método de “recocido simulado” con la implementación del programa EXPO2014. Para este caso en particular se implementaron cuatro posibles modelos que pudiesen replicar de forma exitosa el patrón de difracción registrado, dichos modelos fueron: un modelo realizado con la ayuda de Chemskech, un modelo híbrido que contenía los modelos estructurales pertenecientes a las bases de datos, y dos modelos que contenían datos de difracción de rayos X por monocristal, de estos últimos se hablará posteriormente en la sección 9.3. Se realizaron 10 ensayos de determinación estructural de 10, 15 y 30 corridas siendo estas últimas las que arrojaron mejores resultados en la Función de Costo (CF por sus siglas en inglés). Cada corrida llevo un tiempo de aproximadamente de 6 horas. Para los primeros ensayos se realizó el proceso de modelado sin restricciones geométrica mientras que en ensayos posteriores se restringieron ángulos de torsión, antichoque y orientación preferencial. El mejor resultado corresponde a la estructura usando como modelo de monocristal perteneciente a la muestra KB18, en el que se restringieron los ángulos de torsión del maleato y el C3 del anillo tetrasustituido de la Trimebutina, antichoque: H-H, H-C, H-O, H-N, O-O, O-C y

orientación preferencial del plano 200. Como mejor resultado se obtuvo una estructura con una $CF=12.167$ (ver Tabla 7). En la figura 16 se presenta la estructura obtenida para TBM en esta fase.

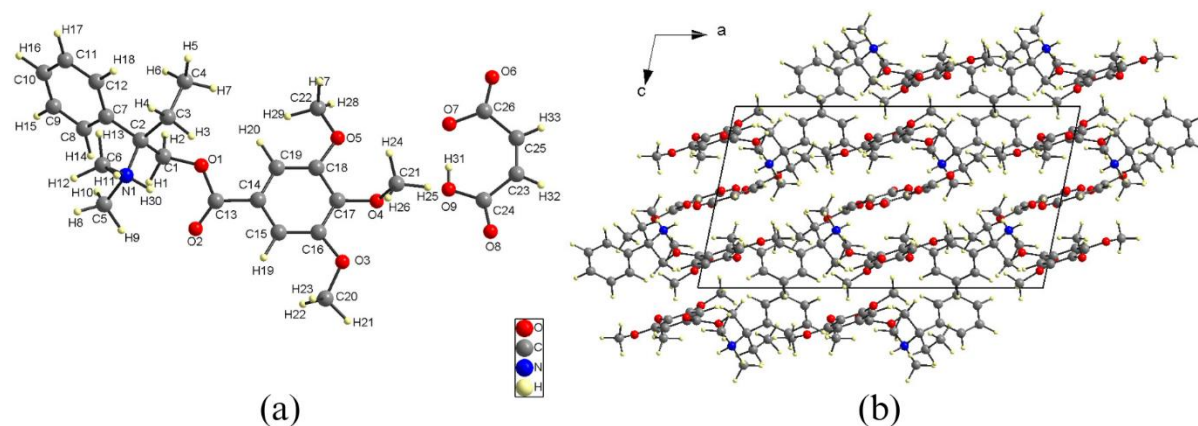
Tabla 7

Valores de CF obtenidos para diversos modelos estructurales

Modelo estructural	CF	Criterio de CF
Modelo realizado con Chemsketch	15.332	
Modelo híbrido de reportes de bases de datos	12.580	
Modelo datos monocristal KB08	12.167	Menor a 30.0
Modelo datos monocristal KB18	12.251	

Figura 16

Estructura determinada por XRPD para TMB




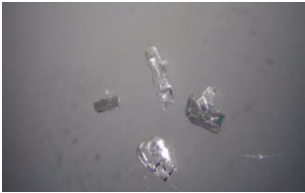

Nota. (a) Unidad asimétrica, (b) Empaquetamiento de TMB. Los átomos de carbono se representan en color gris, los de nitrógeno en azul, los de oxígeno en rojo y los hidrógenos en color amarillo.

9.2 Ensayos de cristalización de la materia prima Maleato de Trimebutina

La materia prima TBM se sometió a diferentes métodos y condiciones como se muestra en las tablas 9, 10 y 11.

Tabla 8

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con solvente como método

Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solvente	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristal
KB04	0,0108	Metanol (10 mL)	Ambiente		Prismas
KB05	0,0120	Agua (10 mL)	Ambiente	-	No se obtuvieron cristales
KB07	0,0107	Acetona (5 mL)	Ambiente		Prismas
KB09	0,0240	Metanol (5 mL)	Ambiente		Placas radiales

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 63

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con solvente como método (continuación Tabla 8).


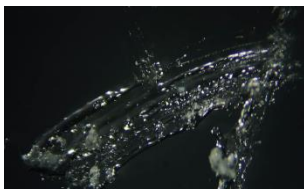
Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solvente	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristal
KB14	0,0118	Acetona (5 mL)	2-8		No se pudo determinar la forma del cristal
KB15	0,0147	Etanol (5 mL)	2-8		No se pudo determinar la forma del cristal


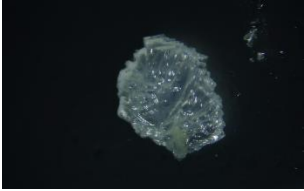
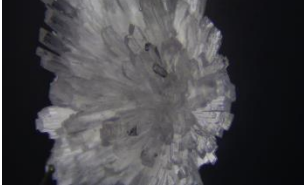
Tabla 9

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con mezclas de solventes como método

Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solventes	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristales
KB01	0,0156	Metanol (10 mL) + Agua (10 mL)	45	-	No se obtuvieron cristales
KB02	0,0108	Metanol (10 mL) + Agua (10 mL)	Ambiente	-	No se obtuvieron cristales

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 64

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con mezclas de solventes como método (continuación tabla 9)

Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solventes	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristales
KB03	0,0104	Metanol (10 mL) + Agua (10 mL)	2-8	-	No se obtuvieron cristales
KB06	0,0107	Metanol (10 mL) + Agua (10 mL)	2-8	-	No se obtuvieron cristales
KB08	0,0123	Metanol (2 mL) + Acetona (2 mL)	2-8		Placas Radiales
KB16	0,0118	Metanol (3 mL) + Acetona (2 mL)	2-8		Placas Radiales
KB17	0,0195	Metanol (2 mL) + Acetona (2 mL)	Ambiente		Placas Radiales
KB20	0,0204	Metanol (3 mL) + Acetona (2 mL)	Ambiente	-	No se obtuvieron cristales


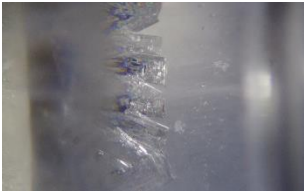

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 65

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta con mezclas de solventes como método (continuación tabla 9)

Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solventes	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristales
KB22	0,0408	Metanol (4 mL) + Acetona (2 mL)	Ambiente	No se pudo capturar imagen	Placas radiales
KB23	0,0482	Metanol (2 mL) + Acetona (1 mL)	Ambiente	-	No se obtuvieron cristales



Tabla 10

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta solvente /anti-solvente como método

Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solventes	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristales
KB10	0,0111	Acetona (3 mL) + N-heptano (2 mL)	2-8		Irregulares
KB11	0,0097	Acetona (3 mL) + ciclohexano (2 mL)	2-8	-	No se obtuvieron cristales
KB12	0,0122	Etanol (3 mL) + ciclohexano (2 mL)	Ambiente		Placas Radiales
KB13	0,0108	Metanol (3 mL) + Acetato de etilo (2 mL)	Ambiente		Placas Radiales
KB18	0,0207	Metanol (5 mL) + 2-propanol (2 mL)	Ambiente	No se pudo capturar imagen	Placas radiales

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 67

Resultados de cristalización para el Maleato de Trimebutina empleando evaporación lenta solvente /anti-solvente como método (continuación Tabla 10).

Ensayo	Cantidad de Maleato de Trimebutina (g)	Solventes	Temperatura (°C)	Foto del producto	Resultado cristales
KB19	0,0204	Metanol (2 mL) + 2-propanol (1 mL)	Ambiente	-	No se obtuvieron cristales
KB21	0,0202	Metanol (3 mL) + 2-propanol (1 mL)	Ambiente	-	No se obtuvieron cristales
KB24	0,0495	Acetona (4 mL) + N-heptano (3 mL)	2-8		Prismas
KB25	0,1094	Acetona (5 mL) + N-heptano (4 mL)	2-8		Prismas

De los resultados obtenidos se escogieron las cristalizaciones KB04, KB07, KB08, KB09, KB10, KB12, KB13, KB16, KB17, KB22, KB24 y KB25 como posibles candidatos para toma de datos por difracción de rayos X de monocristal. Desafortunadamente para las cristalizaciones KB04, KB07, KB09, KB10, KB12, KB13 y KB16, se evidenció una sobre evaporación lo que dificultó la extracción del material obtenido del recipiente. Se realizó una evaluación bajo el microscopio de luz polarizada de los materiales obtenidos de las cristalizaciones restantes y se

concluyó que la cristalización KB24 no era un candidato viable para análisis por difracción de rayos X de monocristal ya que los tamaños de los cristales obtenidos eran muy pequeños.

9.3 Estudio de Difracción de Rayos X de muestras monocristalinas de TBM

Se tomaron registros de DRX de monocristal de las muestras KB08, KB17, KB18, KB22 y KB25. Los datos de intensidad de las muestras KB08, KB18 y KB25 fueron los que se observaban de mejor calidad y por consiguiente se procedió a realizar la resolución de la estructura cristalina. En el caso de las muestras KB17, el *screening* de la muestra presentaba pocos máximos de difracción y el refinamiento preliminar de la celda no convergía a valores aceptables de confiabilidad. Para la muestra KB22 no se pudo completar el *screening* ya que la forma de los cristales no presentaba la calidad adecuada para el análisis.

9.3.1 Estudio de difracción de rayos X monocristal de la muestra KB08

Un cristal en forma de lámina fue seleccionado para el estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los resultados obtenidos una vez hecha la integración y reducción de los datos sugieren que la muestra cristaliza en una celda unidad monoclinica con grupo espacial $P2_1/c$ y parámetros $a = 11.372(3) \text{ \AA}$, $b = 11.810(3) \text{ \AA}$, $c = 21.166(5) \text{ \AA}$, $\beta = 101.33(3)^\circ$, $V = 2787,4(12) \text{ \AA}^3$ y $Z = 4$. La información cristalográfica se encuentra detallada en la tabla 11.

Tabla 11*Datos cristalinos de la estructura del producto KB08*

Información Cristalográfica		
Fórmula	$C_{26}H_{33}NO_9$	
Peso molecular (g/mol)	503,53	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/c$ (No.14)	
<i>a</i>, <i>b</i> y <i>c</i> (Å)	11.372(3), 11.810(3), 21.166(5)	
α, β, γ (°)	90, 101.33 (3), 90	
Volumen (Å³)	2787,4 (12)	
Z	4	
ρ_{cal}(g/cm³)	1,200	
Refinamiento		
	Valor obtenido	Valor aceptado
R_1	11.75%	<10%
wR_2	34.73%	~ 3 R_1
R_{int}	31.36%	<10%
GOF (S)	0.880	0.8 < S < 1.20

9.3.2 Estudio de difracción de rayos X monocristal de la muestra KB18

Un cristal en forma de lámina se montó en un loop para el registro de datos por difracción de rayos X de monocristal. Los resultados obtenidos una vez hecha la integración y reducción de los datos sugieren que la muestra cristaliza en una celda unidad monoclinica con grupo espacial $P2_1/c$ y parámetros $a = 11.1300$ (12) Å, $b = 11.5900$ (11) Å, $c = 20.657$ (2) Å, $\beta = 101.623$ (11) °, $V = 2610,0$ (5) Å³ y $Z = 4$. La información cristalográfica se encuentra detallada en la tabla 12.

Tabla 12

Datos cristalinos de la estructura del producto KB18

Información Cristalográfica		
Fórmula	$C_{26}H_{32}NO_9$	
Peso molecular (g/mol)	502,52	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/c$ (No.14)	
a, b y c (Å)	11.1300(12), 11.5900(11), 20.657(2)	
α, β, γ (°)	90, 101.623(11), 90	
Volumen (Å ³)	2610,0(5)	
Z	4	
ρ_{cal} (g/cm ³)	1,279	
Refinamiento		
	Valor obtenido	Valor aceptado
R_1	6.51%	<10%
wR_2	18.64%	$\sim 3R_1$
R_{int}	11.08%	<10%
GOF (S)	0.979	$0.8 < S < 1.20$

9.3.3 Estudio de difracción de rayos X monocristal de la muestra KB25

Se seleccionó un cristal en forma de prisma para el estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los resultados obtenidos una vez hecha la integración y reducción de los datos sugieren que la muestra cristaliza en una celda unidad monoclinica con grupo espacial $P2_1/c$ y parámetros $a = 11.0549$ (13) Å, $b = 11.5275$ (11) Å, $c = 20.604$ (2) Å, $\beta = 101.518$ (11) °, $V = 2572,8$ (5) Å³ y $Z = 4$. La información cristalográfica se encuentra detallada en la tabla 13.

Tabla 13*Datos cristalinos de la estructura del producto KB25*

Información Cristalográfica		
Fórmula	$C_{26}H_{33}NO_9$	
Peso molecular (g/mol)	503,53	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/c$ (No.14)	
<i>a</i>, <i>b</i> y <i>c</i> (Å)	11.0549(13), 11.5275 (11), 20.604 (2)	
α, β, γ (°)	90, 101.518(11), 90	
Volumen (Å³)	2572,8(5)	
Z	4	
ρ_{cal}(g/cm³)	1,300	
Refinamiento		
	Valor obtenido	Valor aceptado
R_1	6.02%	<10%
wR_2	17.99%	~ $3R_1$
R_{int}	7.11%	<10%
GOF (S)	1.027	0.8 < S < 1.20

Teniendo en cuenta que la muestra KB25 presenta los mejores valores de confiabilidad, se realizará un análisis de superposición entre las estructuras obtenidas por XRPD (difracción de rayos X de polvo) y SCXRD (KB25) con el fin de verificar que no haya diferencias significativas.

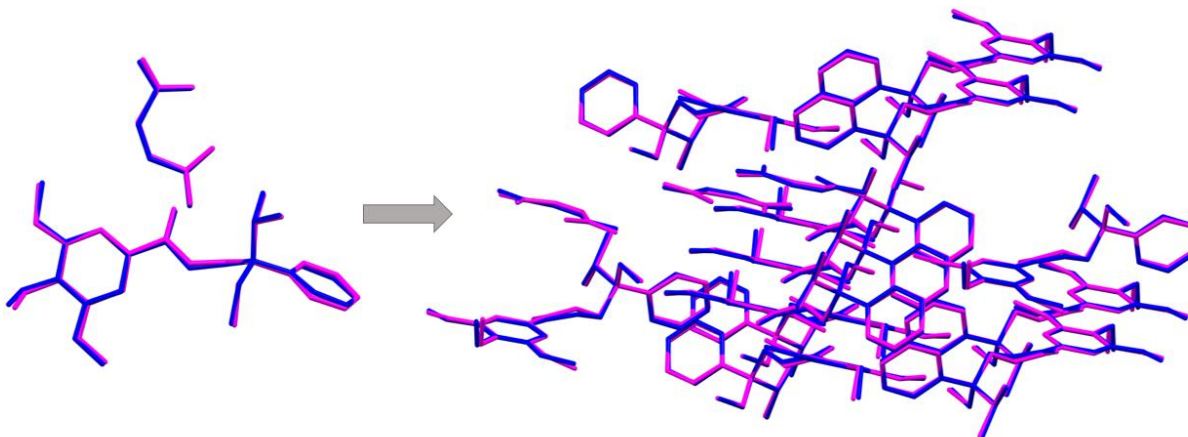
9.3.4 Superposición de estructuras obtenidas por XRPD y SCXRD de TBM

El análisis de superposición estructural ayuda a validar estructuras obtenidas por diferentes métodos en este caso XRPD y SCXRD. Si las estructuras se superponen favorablemente, sugiere que los datos son fiables. La superposición de TBM obtenida en el estudio mediante XRPD (Magenta, figura 17), con la estructura determinada por SCXRD (azul, Figura 17), se puede evidenciar que las conformaciones moleculares son similares, lo que es indicativo de la buena calidad de la determinación a partir de datos de difracción XRPD.

La comparación de ambas estructuras, se realizó utilizando la función *Packing Similitary Feature* implementada en el programa Mercury (Macrae et al., 2020), el análisis tiene como resultado un RMSCD de 0.139 Å (aceptado es menor de 0.3 Å) y una similitud de pxrd de 0.999 (aceptado es 1.0).

Figura 17

Comparación de la estructura obtenida por XRPD (magenta) con la obtenida por SCXRD (azul)



Nota. Se han eliminado los átomos de Hidrógeno para una mejor comprensión de la imagen.

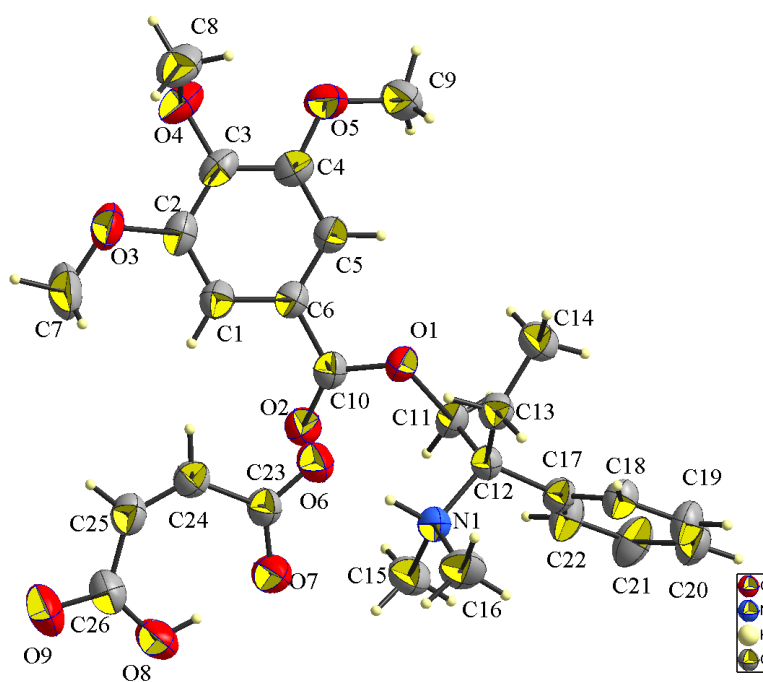
Al presentar una similitud tan significativa, el análisis de química supramolecular y de superficies de Hirshfeld se realizará con los datos obtenidos por SCXRD de la muestra KB25.

9.4 Análisis supramolecular de TBM

La estructura cristalina de KB25 se validó lo cual permite tener información de diversos parámetros de la estructura como: la hibridación atómica de los átomos del material, los ángulos y distancias de enlace, ángulos de torsión, contactos intermoleculares, etc. Este proceso se llevó a cabo mediante el uso de la herramienta PLATON (Spek, 2020). Se obtuvo información acerca de la naturaleza del material, el empaquetamiento cristalino, los anillos que conforman el material, las interacciones intermoleculares e intramoleculares, entre otros. En la figura 18 se puede apreciar la unidad asimétrica para TBM de la muestra KB25, la cual está compuesta por una molécula de Trimebutina y una molécula de Maleato cristalográficamente (independientes), esta fue dibujada en el programa DIAMOND (Brandenburg, 1999).

Figura 18

Unidad asimétrica de TBM

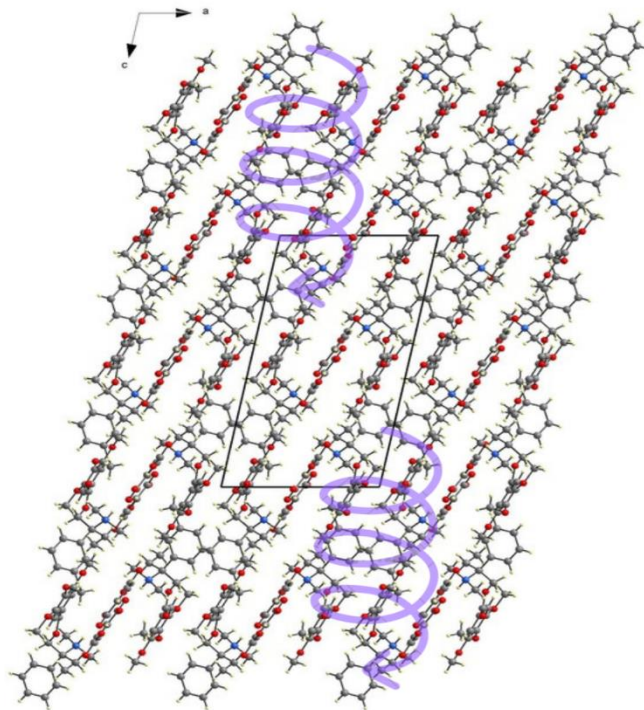


Nota. Moléculas independientes de TBM pertenecientes a la muestra KB25. Los átomos de carbono se representan en color gris, los de nitrógeno en azul, los de oxígeno en rojo y los hidrógenos en color amarillo.

Los parámetros de la celda unidad coinciden con los de una celda unidad monoclinica en la que los valores de los ejes a , b y c son diferentes y el ángulo $\beta \neq 90^\circ$, a su vez, en los sistemas cristalinos monoclinicos presentan un eje binario paralelo al eje b . En la figura 19 se puede observar el empaquetamiento cristalino de TBM donde se evidencia la presencia de ejes helicoidales 2_1 paralelos al eje b , los cuales le otorgan la simetría monoclinica a la celda.

Figura 19

Empaquetamiento y representación de ejes helicoidales 2_1 de TBM



Nota. Las flechas de color violeta indican los ejes helicoidales 2_1 paralelos al eje b .

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 75

Los parámetros de asimetría mostrados en las tablas 14 y 15 muestran las conformaciones de los anillos que se encuentran presentes en la figura 20. Los anillos presentes en la molécula de Trimebutina son aromáticos y se consideran planos ya que el valor de Tau es menor a 5°, este es el valor indicativo de deformación de los anillos.

Figura 20

Anillos aromáticos presentes en TBM

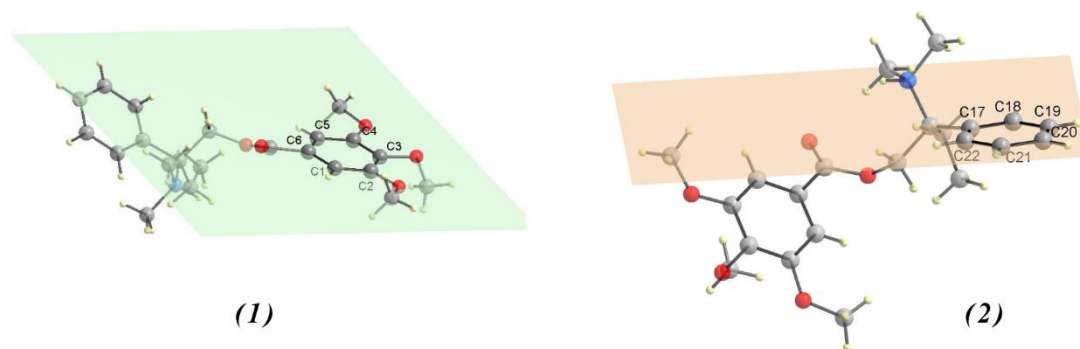


Tabla 14

Parámetros de asimetría del anillo 1 (anillo de seis miembros) de la molécula TBM

Datos	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Ángulo de desviación con respecto al plano	-0.008°	0.011°	-0.003°	-0.010°	0.013°	-0.004°
Ángulo de enlace	119.6°	119.65°	120.4°	119.8°	119.59°	120.94°
Ángulo de torsión	1.7°	-1.2°	-0.8°	2.2°	-1.8°	-0.2°
Distancia de enlace	1.392 Å	1.400 Å	1.390 Å	1.393 Å	1.390 Å	1.389 Å
Coordenadas del centroide	$x = 0,82265$ $y = 0,31118$ $z = 0,54058$					
Tau	1,3°					

Tabla 15*Parámetros de asimetría del anillo 2 (anillo de seis miembros) de la molécula TBM*

Datos	C17	C18	C19	C20	C21	C22
Ángulo de desviación con respecto al plano	-0.010°	0.007°	0.003°	-0.010°	0.007°	0.003°
Ángulo de enlace	116.95°	121.4°	120.6°	119.1°	120.4°	121.7°
Ángulo de torsión	1.6°	-0.4°	-1.2°	1.5°	-0.3°	-1.2°
Distancia de enlace	1.389Å	1.380Å	1.371Å	1.375Å	1.377Å	1.387 Å
Ubicación del centroide			$x = 0.86075$	$y = 0.79907$	$z = 0.23008$	
Tau				1,1°		

En la estructura determinada proveniente de la muestra KB25 se hallaron tres enlaces de hidrógeno **intramoleculares** (ver figura 21) y 3 enlaces intermoleculares (Ver figura 22). En la tabla 16, se muestran los tipos de enlaces formados con su respectivo grafo. Los enlaces intramoleculares descritos por los grafos S (5), S (6) y S (7) generan mayor rigidez y planaridad, los enlaces intermoleculares se descritos por los grafos C (17) generan una cadena helicoidal infinita que se puede apreciar en la figura 19 y el enlace intermolecular descrito por el grafo D (7) forma un dímero finito entre dos moléculas de Maleato, lo que puede ser indicativo de un enlace fuerte de hidrógeno.

Tabla 16*Enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares presentes en la estructura cristalina de KB25.*

N°	D-H...A	D-H (Å) ^o	H...A (Å) ^o	D-H...A	D-H...A	Grafo
				(Å) ^o	(°)	
1	N1-H1...O6	0.98	1.75	2.722	171	C(17)
2	O8-H8...O7	0.82	1.63	2.448	174	S(7)
3	C7-H7C...O9	0.96	2.39	3.324	164	C(17)
4	C11-H11B...O2	0.97	2.35	2.747	104	S(5)
5	C14-H14C...O1	0.96	2.45	3.029	118	S(6)
6	C24-H24...O6	0.93	2.51	3.429	168	D ₂ ² (7)

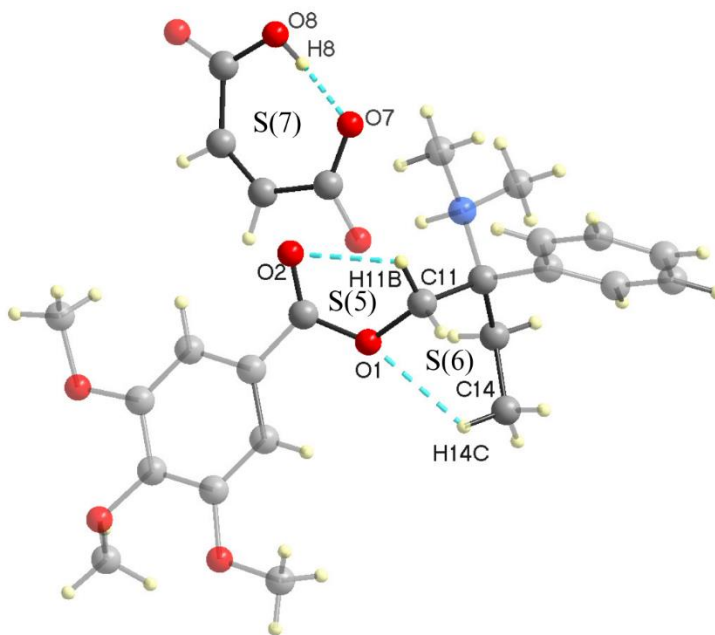
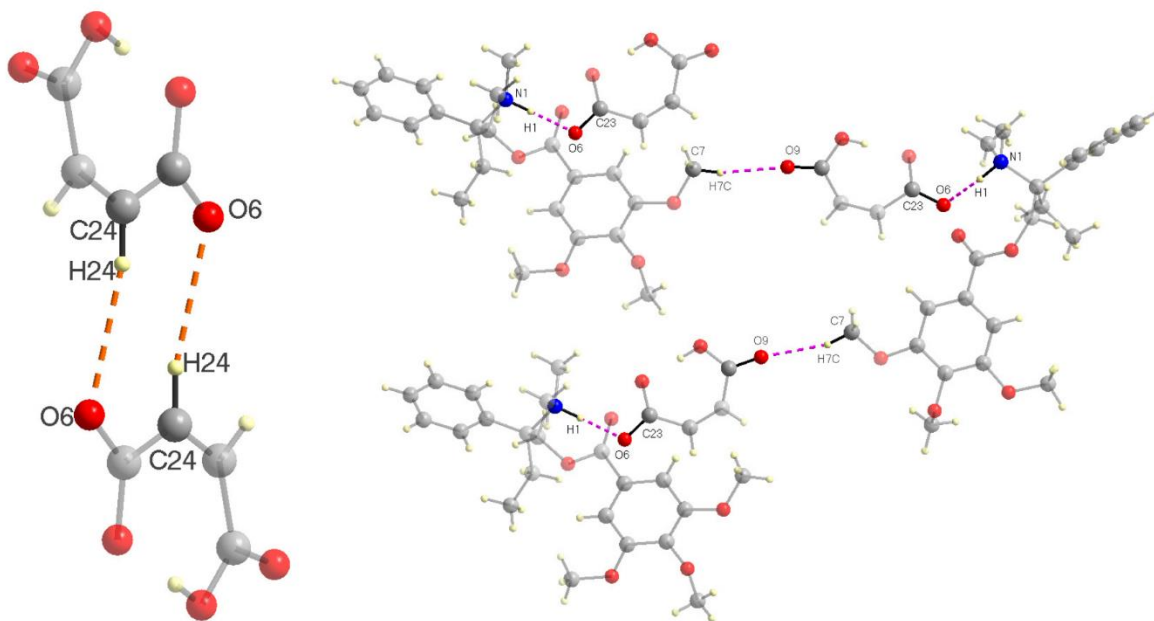
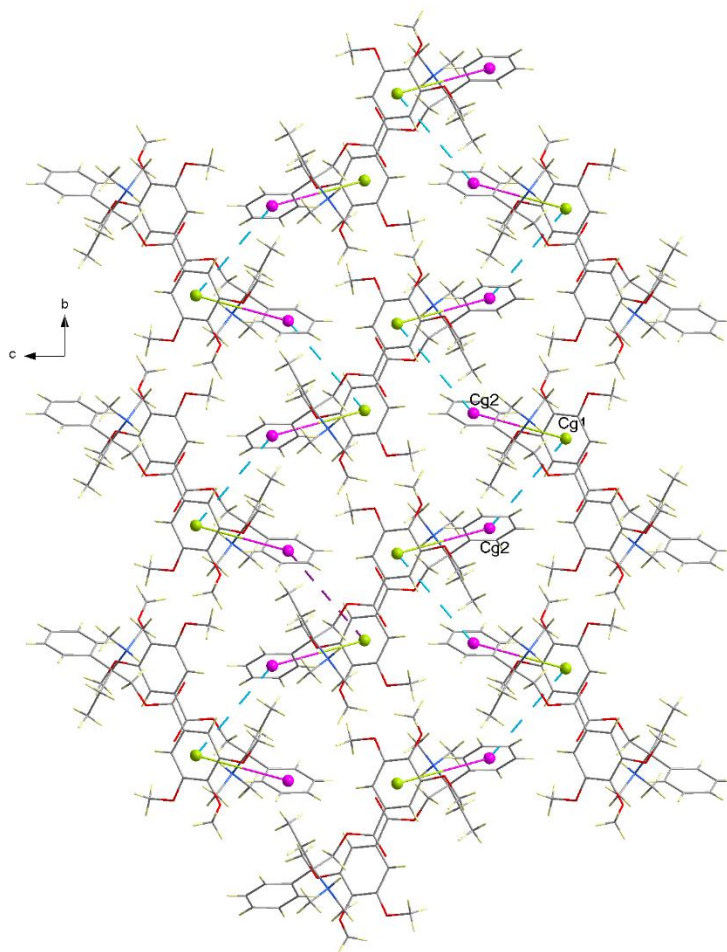
Figura 21*Enlaces de hidrógeno intramoleculares KB25*

Figura 22*Enlaces de hidrógeno intermoleculares*

Los anillos aromáticos pertenecientes a la molécula de Trimebutina muestran dos interacciones $\pi \cdots \pi$ que se representan por ángulos de centroides y distancias (Ver tabla 17). Las interacciones entre los anillos aromáticos de la Trimebutina, $Cg_1 - Cg_2$ y $Cg_2 - Cg_1$, generan un motivo de cadena helicoidal infinita a lo largo del eje b (ver figura 23).

Tabla 17*Interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ presentes en la estructura cristalina KB25*

N°	$Cg_i - Cg_j$	$Cg_i - Cg_j$ (Å)	α	β	γ	CgI_{perp}	CgJ_{perp}	Operación de simetría
1	$Cg_1 - Cg_2$	5.4397	77.26	37.7	71.7	1.7102(9)	4.3030(10)	2-X, 1-Y, 1-Z
2	$Cg_2 - Cg_1$	5.9119	62.26	56.9	68.0	2.2168(10)	3.2301(9)	X, 3/2-Y, -1/2+Z

Figura 23*Motivo generado a lo largo del eje b por las interacciones $Cg_1 - Cg_2$ y $Cg_2 - Cg_1$* 

9.5 Análisis de superficies de Hirshfeld.

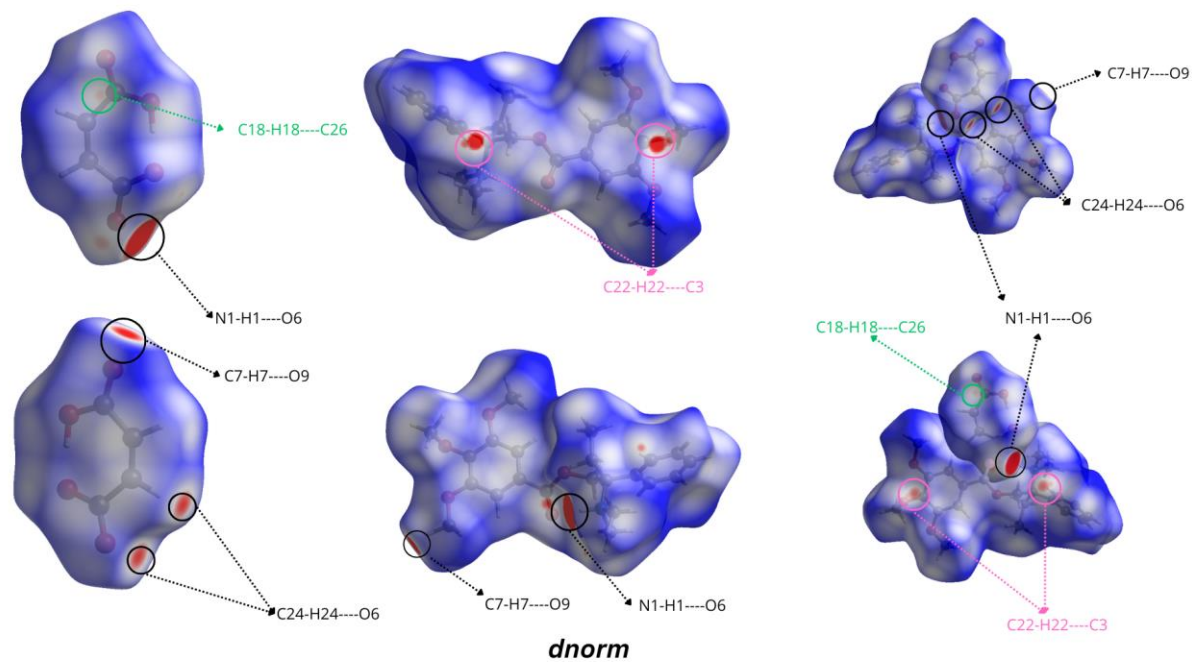
Para el análisis de superficies de Hirshfeld se encontró que el volumen total ocupado por la molécula en la red cristalina es de $2572,8 \text{ \AA}^3$, lo que es equivalente al 98,17% del espacio de la red. La molécula se encuentra en un estado compacto y puede llegar a presentar algunos intersticios.

$$\text{Ocupación} = \frac{(V_{\text{Trimebutina}} + V_{\text{maleato}}) \times Z}{V_{\text{celda}}} \times 100\% = \frac{(514,91 \text{ \AA}^3 + 116,50) \times 4}{2572,8 \text{ \AA}^3} = 98,17\%$$

En los diagramas de las superficies de Hirshfeld “ d_{norm} ”, se puede evidenciar dos tipos de coloraciones una azul, que indica que las distancias de contacto son más largas entre los átomos más cercanos y la superficie, unas rojas las que son indicativo de las distancias más cortas. En la figura 24 se pueden apreciar señaladas las distancias más cortas de contacto. Las distancias más cortas para TBM se dan entre interacciones de hidrogeno intermoleculares descritos en la sección 8.4, mientras que las distancias más largas se pueden apreciar cerca de los hidrógenos pertenecientes a los anillos aromáticos. Adicionalmente, se evidencia la presencia de dos contactos adicionales no descritos en la sección 8.4 correspondientes a los enlaces $\text{C18-H18} \cdots \text{C26}$ el cual forma una interacción similar a un dímero D(3) entre una molécula de Maleato y una molécula de Trimebutina (ver figura 26), $\text{C22-H22} \cdots \text{C3}$ y su recíproco donde esta forma interacción similar a un anillo $R_2^2(21)$ que se da entre dos moléculas de Trimebutina (ver figura 25).

Figura 24

Superficie d_{norm} , KB25 de TBM



Nota. De Izquierda a derecha: *SH* d_{norm} para Maleato, Trimebutina y TBM respectivamente.

Figura 25

Interacción C22-H22...C3 determinada a partir de Crystal Explorer

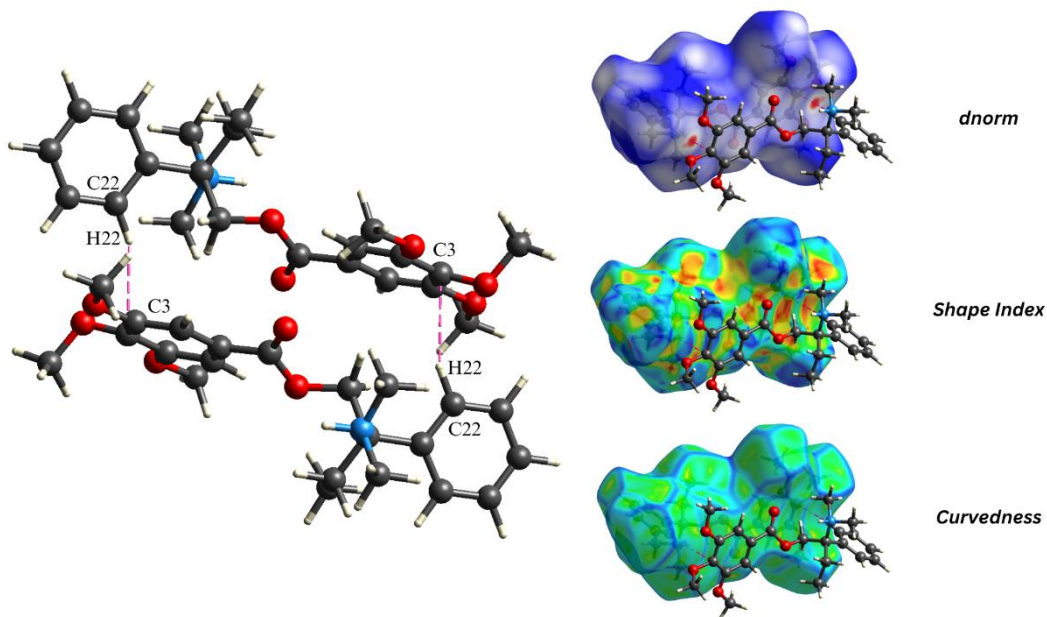
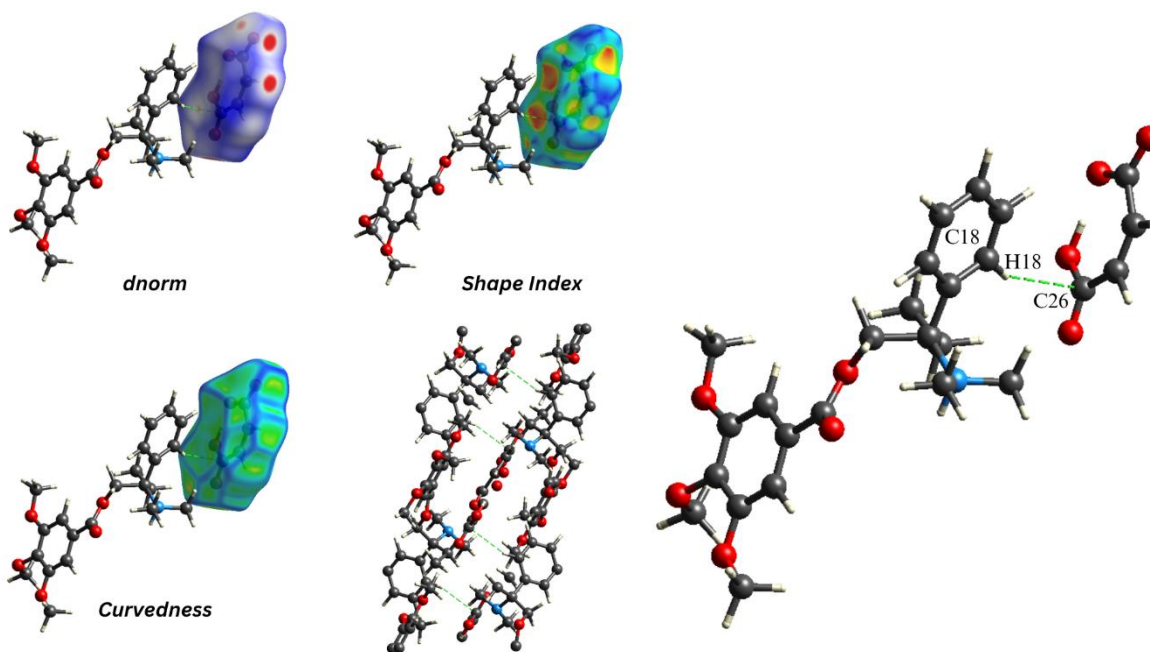
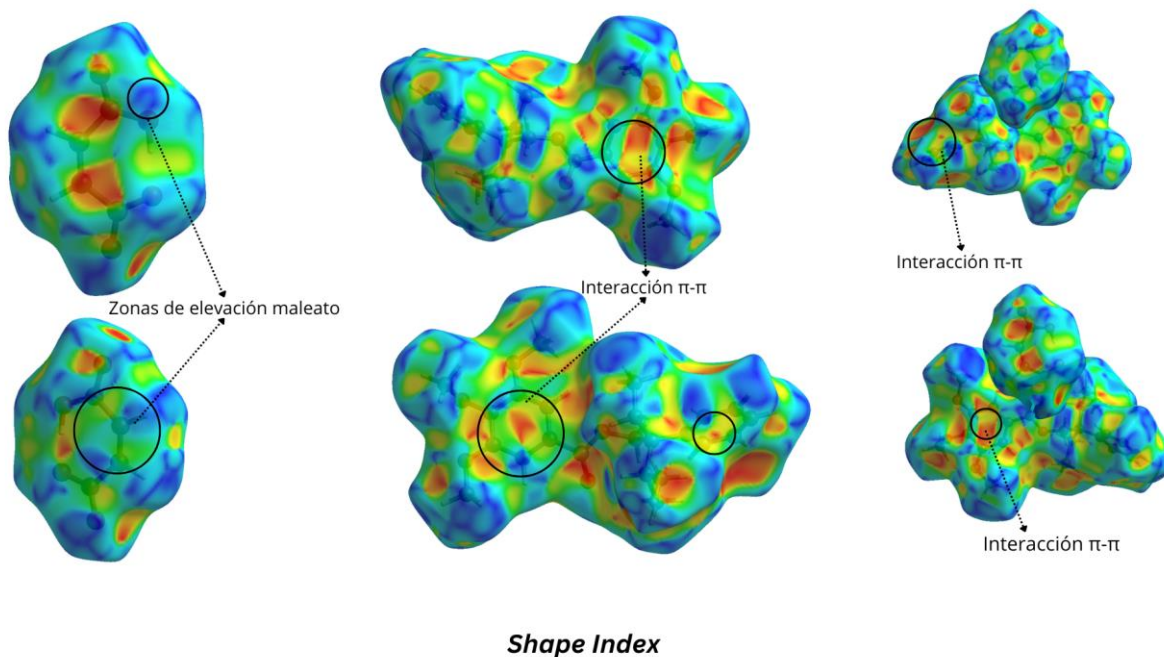


Figura 26

Interacción C18-H18...C26 determinada a partir de Crystal Explorer



Los diagramas de las superficies de Hirshfeld "*Shape Index*" presentan zonas de elevación de coloraciones azules, estas zonas se pueden acoplar más fácilmente con las superficies que se encuentran hundidas y con coloraciones rojizas. En la figura 27, se puede apreciar algunas coloraciones azules para la molécula de Maleato lo que indica que esta presenta zonas de elevación y por consiguiente esta tiene una mayor facilidad de acoplamiento algunas zonas rojizas de la molécula de Trimebutina como también se puede evidenciar en la figura anteriormente mencionada. De igual forma se pueden apreciar algunas coloraciones rojizas de forma triangular en los anillos aromáticos correspondientes a la molécula de Trimebutina lo que indica que estos se pueden ordenar de forma apilada, lo que también concuerda con las interacciones $\pi \cdots \pi$ que se dan en la molécula.

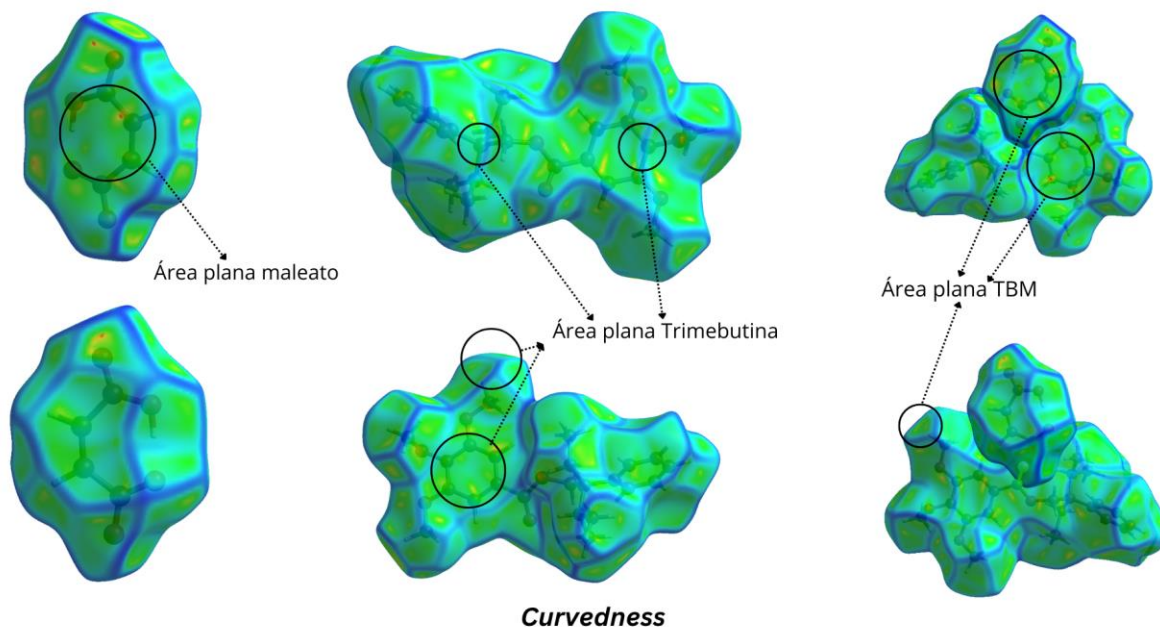
Figura 27*Superficie Shape index KB25 de TBM*

Nota. De Izquierda a derecha: *SH Shape Index para Maleato, Trimebutina y TBM* respectivamente.

En la Figura 28, se muestran las superficies de Hirshfeld del tipo “*Curvedness*” para TBM, estos diagramas presentan zonas planas en las regiones donde se localizan los anillos aromáticos de la Trimebutina y en algunas zonas del Maleato. La aparición de estas zonas planas indica que las distancias de enlace tienden a ser más cortas en esa región por lo que la probabilidad de la formación de un enlace fuerte en esta zona y de apilamiento es mayor.

Figura 28

Superficie Curvedness KB25 de TBM

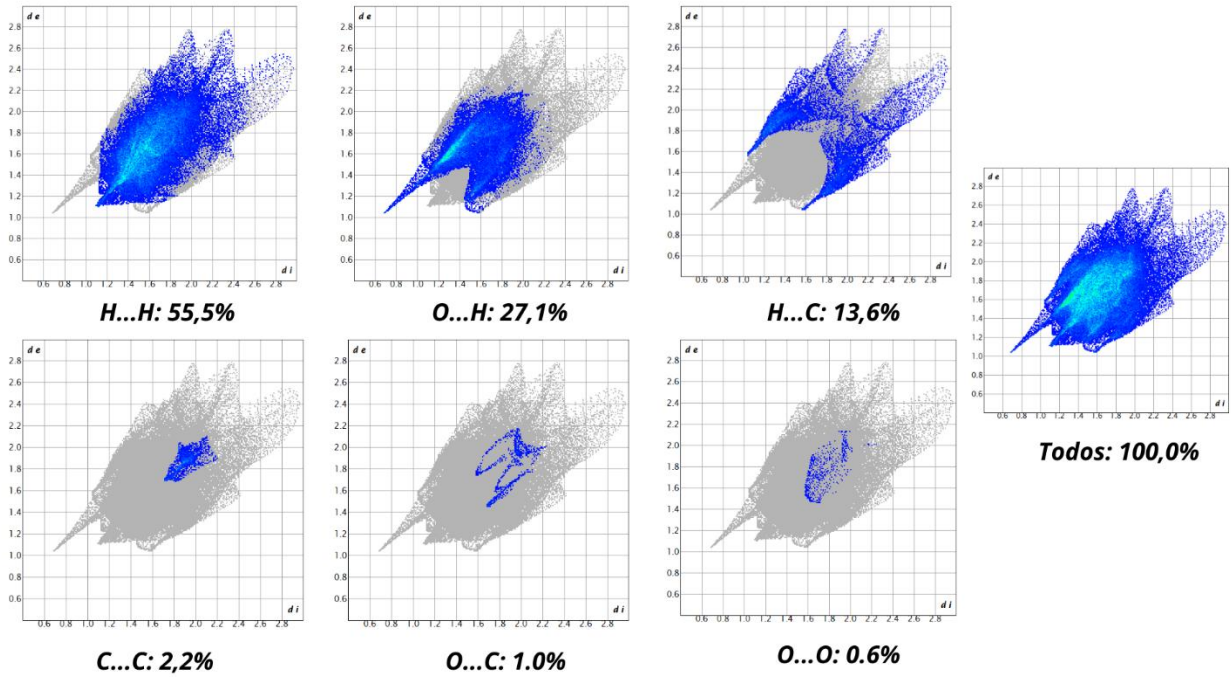


Nota. De Izquierda a derecha: *SH Curvedness* para Maleato, Trimebutina y TBM respectivamente.

De igual manera los contactos atómicos se pueden representar mediante las gráficas de huellas dactilares. En la figura 29 se muestran los contactos atómicos presentes en TBM, donde predominan los contactos H...H con un 55,5%, O...H con un 27,1%, H...C con un 13,6%, C...C con un 2,2%, O...C con un 1,0% y O...O con un 0,6%.

Figura 29

Huellas dactilares de TBM



10. Conclusiones

Se caracterizó la molécula del Maleato de Trimebutina por técnicas espectroscópicas, térmicas, y de DRX. Se obtuvieron las bandas características del Maleato de Trimebutina sin la presencia de alguna banda que pudiese indicar una impureza en el compuesto, el compuesto es estable hasta una temperatura de 152°C donde luego solo se evidencia una única pérdida de masa correspondiente al 97.19%. La temperatura de fusión de TBM es de 136.4°C la cual está en el rango de temperaturas de fusión reportadas en patentes.

La cristalización del compuesto TBM a partir de diversos métodos produjeron favorablemente cristales de calidad y tamaño adecuados en los ensayos KB08, KB18 y KB25, siendo estos últimos los que mejor forma y tamaño presentaban para el registro de datos por la técnica de SCXRD.

Como resultado, se obtuvo que el material cristaliza en un sistema monoclinico de grupo espacial (N° 14) $P2_1/c$, el cual presenta parámetros de celda $a= 11.0549 (13) \text{ \AA}$, $b= 11.5275 (11) \text{ \AA}$, $c= 20.604 (2) \text{ \AA}$, $\beta= 101.518(11)^\circ$, $V= 2572,8(5) \text{ \AA}^3$ y $Z= 4$.

Una vez realizada la comparación entre las estructuras obtenidas por XRPD y SCXRD se halló una similitud significativa, por lo que ambas técnicas pueden dar resultados confiables y de calidad.

El compuesto TBM muestra un empaquetamiento cristalino gobernado principalmente por interacciones de enlaces de hidrógeno de índole inter e intramoleculares, e interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$.

El análisis de superficies de Hirshfeld y huellas dactilares muestran que para el TBM existen seis interacciones predominantes: H-H, O-H, H-C, C-C, O-C y O-O.

Bibliografía

- Anslyn, E. V., & Dougherty, D. A. (2006). *Modern Physical Organic Chemistry* (University Science Books, Ed.). University Science Books.
- Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in Molecular Crystals* (Clarendon Press, Ed.; Vol. 14). Clarendon Press.
- Blake, A. J., Clegg, W., Cole, J. M., Evans, J. S. O., Main, P., Parsons, S., & Watkin, D. J. (2009). *Crystal Structure Analysis - Principles and Practice (2nd Edition)* (Oxford: Oxford University Press, Ed.; 2nd ed.). Oxford University Press Inc.
- Blanton, J. R., Papoular, R. J., & Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffraction*, 34(3), 233–241. <https://doi.org/10.1017/S0885715619000514>
- Brandenburg, K. (1999). *DIAMOND. Crystal impact Gb R, Bonn*,. 2.
- Bunaciu, A. A., Udriștioiu, E. gabriela, & Aboul-Enein, H. Y. (2015). X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 45(4), 289–299. <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>
- Canchis, J. J., Delgado, F., & Salgado, H. (2010). Boletín informativo: Control de calidad de medicamentos. *Secretaría de Salud Del Distrito Federal*.
- Carmona Sánchez, R., & Méndez Sánchez, N. (2022). Síndrome de intestino irritable. In N. Méndez Sánchez & M. Weitz (Eds.), *Gastroenterología* (4e ed.). McGraw-Hill Education. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1194959167
- Connolly, J. R. (2007). *Introduction to X-ray powder diffraction*. (4th ed.). European Physical Society of Journal.

ESTUDIO POLIMÓRFICO Y ESTRUCTURAL DEL MALEATO DE TRIMEBUTINA 90

- Coruña, F. (2023). *Técnica Análisis Térmico / Termogravimetría (ATD, TG y DSC)*. Universidad Complutense de Madrid. <https://cai.ucm.es/ciencias-tierra-arqueometria/tecnicas/analisis-termico-termogravimetria-atd-tg-y-dsc/26/>
- Davidovich, M., Gougoutas, J., Scaringe, R. P., Vitez, I., & Yin, S. (2004). Detection of polymorphism by powder X-ray diffraction: Interference by preferred orientation. *ResearchGate*.
- Dhanaraj, G., Dudley, M., Byrappa, K., & Prasad, V. (2010). *Springer Handbook of Crystal Growth* (Springer, Ed.; 1st ed.). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74761-1>
- Flowers, P., Theopold, K., Langley, R., & Robinson, W. R. (2019). X-Ray Crystallography. In OpenStax (Ed.), *Química 2e* (2e ed.). OpenStax. <https://openstax.org/books/chemistry-2e/pages/10-6-lattice-structures-in-crystalline-solids>
- García, J. S., Henao, J. A., Toro, R. A., Pizón, J. R., & Pérez, J. F. (2020a). *ESTUDIO POLIMORFICO DE LA NITAZOXANIDA*. Universidad Industrial de Santander .
- García, J. S., Henao, J. A., Toro, R. A., Pizón, J. R., & Pérez, J. F. (2020b). *ESTUDIO POLIMORFICO DE LA NITAZOXANIDA*. Universidad Industrial de Santander .
- Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory* (Oxford: Oxford University Press, Ed.; 1e ed., Vol. 1). Oxford University Press Inc.
- Gonzalez, L. (2022, March 15). *Análisis térmico: ¿En qué consiste y cuáles son sus aplicaciones?* Analitek. <https://blog.analitek.com/analisis-termico-en-que-consiste-y-cuales-son-sus-aplicaciones>

Infinitia Industrial Consulting. (2022, September 12). *TGA ¿Qué es el análisis termogravimétrico?*

<https://www.infinitiaresearch.com/noticias/tga-que-es-el-analisis-termogravimetrico/>

Ivanisevic, I., McClurg, R. B., & Schields, P. J. (2010). Uses of X-Ray Powder Diffraction In the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing*.

Konstantinovich Serov, K., & Viktorovich Nesteruk, V. (2017). *Novel polymorphic forms of trimebutine maleate, method for production and use thereof* (Patent RU2706166C2).

Le Bail, A., Duroy, H., & Fourquet J, L. (1988). *Mater. Res. Bull.*

Long, Y., Liu, Y., Tong, J., Qian, W., & Hou, X. (2010). Effectiveness of trimebutine maleate on modulating intestinal hypercontractility in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. *European Journal of Pharmacology*, 636(1–3), 159–165.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.03.037>

Louër, D., & Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern indexing with the dichotomy method. *Powder Diffraction*, 29(S2), S7–S12.
<https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>

Mackenzie, C. F., Spackman, P. R., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2017). *CrystalExplorer* model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ*, 4(5), 575–587.
<https://doi.org/10.1107/S205225251700848X>

McGraw Hill. (2024, March). *Monografías de fármacos*. A03AA05 : TRIMEBUTINA.
<https://accessmedicina.mhmedical.com/drugs.aspx?gbosID=367231>

Motawea, A., Abd El Hady, W. E., & Ahmed El-Emam, G. (2022). The protective impact of adapted trimebutine maleate-loaded nanostructured lipid carriers for alleviating the severity

of acute colitis. *Drug Delivery*, 29(1), 906–924.

<https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2050847>

Movasaghi, Z., Rehman, S., & ur Rehman, Dr. I. (2008). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy of Biological Tissues. *Applied Spectroscopy Reviews*, 43(2), 134–179.

<https://doi.org/10.1080/05704920701829043>

Müller, P., Herbst-Irmer, R., Spek A, L., Schneider T, R., & Sawaya M, R. (2006). *Crystal Structure Refinement. A Crystallographer's Guide to SHELXL*. IUCr Texts on Crystallography.

Nagasaki, M., Komori, S., Tamaki, H., & Ohashi, H. (1993). Effect of trimebutine on K⁺ current in rabbit ileal smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*, 235(2–3), 197–203.

[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90137-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90137-7)

Palomares, C. R., & Vera, G. T. O. (2015). Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal.

In S. A. de C. V. INTERAMERICANA EDITORES (Ed.), *Fichero farmacológico* (1st ed.).

McGraw-Hill Education. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1120534055

Pandit, N. K. (2007). *Introduction to the Pharmaceutical Sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.

https://books.google.com.co/books?hl=en&lr=&id=E-Pj1q1PX9cC&oi=fnd&pg=PA2&dq=related:IRLRk-yikKUJ:scholar.google.com/&ots=YmftyY4CRW&sig=yVzeUAF3kyp8ENFrohbnNFuqtnPA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Pawley G, S. (1981). *Appl. Crystallogr.*

Pecharsky, V. K., & Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* (Springer, Ed.; 2nd ed.). Springer US.

<https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>

- Ramón García, Ma. L. (2007). Fundamento teórico del método Rietveld. In *Introducción al Método Rietveld* (1st ed., pp. 6–15). Universidad Nacional Autónoma de México .
https://xml.cie.unam.mx/xml/ms/Doctos/Manual_RietveldML1.pdf
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2007). *Principios de análisis instrumental* (6th ed.). CENGAGE Learning.
- Spek, A. L. (2020). *checkCIF* validation ALERTS: what they mean and how to respond. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 76(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1107/S2056989019016244>
- Tamayo, A., Henao, J., & Toro, R. (2018). *Determinación de la Estructura Cristalina de la Cetirizina y los Cloruros de Olopatadina y Levocetirizina por Difracción de Rayos X de Polvo* [Pregrado]. Universidad industrial de Santander.
- Wang, H., Zhou, H., Horimoto, S., Jiang, J., Mayumi, T., & Hu, P. (2002). Quantitative determination of trimebutine maleate and its three metabolites in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 779(2), 173–187. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00369-0](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00369-0)