

Estudio polimórfico de principios farmacéuticamente activos (bosentán y oximetazolina clorhidrato) sometidos a diferentes condiciones de cristalizaciones y tratamiento térmico

Katherin Vanessa Serrano Castaño

Trabajo de Grado para optar por el título de Química

Director:

José A. Henao

Doctor en Química

Co-director:

Robert A. Toro

Doctor en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2020

Agradecimientos

Sin ustedes esto no hubiese sido posible. Gracias a mis padres, que su esfuerzo me ha traído hasta donde estoy hoy. Al profesor José Antonio Henao y Robert Toro por transmitir el conocimiento, por la paciencia y dedicación para llevar este proyecto a cabo y a Álvaro Romero por tanto apoyo incondicional.

¡Gracias!

Contenido

	Pág.
Introducción	13
1. Objetivos	14
1.1 Objetivo general.....	14
1.2 Objetivos específicos	14
2. Hipótesis	15
3. Planteamiento del problema.....	15
4. Justificación	17
5. Marco de antecedentes	18
6. Marco referencial	19
6.1 Polimorfismo.....	19
6.2 Métodos para la preparación de polimorfos.....	21
6.3 Transiciones de fase en el estado sólido	23
6.4 Predicción de polimorfismo	26
7. Sección experimental	27
7.1 Predicción de polimorfos	27
7.2 Preparación de formas polimórficas	27
7.3 Métodos de Caracterización.....	29

8. Resultados y discusión.....	33
8.1 Cálculos teóricos.....	33
8.2 Resultados experimentales.....	35
8.2.1 Análisis por espectroscopia IR.....	35
8.2.2 Análisis térmico: analisis termogravimetrico (TGA) y calorimetria diferencial de barrido (DSC).....	37
8.2.3 Difracción de polvo de rayos x.....	38
8.2.3.1 Análisis de la geometría molecular.....	46
8.2.3.2 Superficies de Hirshfeld.....	51
8.2.3.3 Huellas digitales.....	53
8.2.3.4 Redes de energía.....	54
8.2.3.5 Análisis por monocristal para la oximetazolina clorhidrato.....	55
8.2.3.6 Transición de fase de forma pseudopolimorfica de Oxy-Cl.....	57
8.2.3.7 Análisis por espectroscopia IR para Oxy-Cl-H ₂ O.....	58
8.2.3.8 Análisis termogravimétrico para Oxy-Cl-H ₂ O.....	59
8.2.3.9 Análisis por difracción de rayos x para el monocristal de Oxy-Cl-H ₂ O.....	59
8.2.3.10 Superficies de Hirshfeld Oxy-Cl-H ₂ O.....	65
8.2.3.11 Cambios estructurales:.....	69
9. Conclusiones.....	71
Referencias bibliográficas.....	72

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. <i>Resultados predicción polimorfismo</i>	34
Tabla 2. <i>Bandas y modos de vibración para Oxy-Cl</i>	37
Tabla 3. <i>Patrón de polvo para Oxy-Cl</i>	39
Tabla 4. <i>Longitud de los enlaces moleculares</i>	47
Tabla 5. <i>Enlaces de Hidrógeno</i>	50
Tabla 6. <i>Datos para Oxy-Cl por polvo y monocristal</i>	57
Tabla 7. <i>Modos vibracionales para Oxy-Cl-H₂O</i>	58
Tabla 8. <i>Longitudes de enlace Oxy-Cl-H₂O</i>	61
Tabla 9. <i>Enlaces de Hidrogeno</i>	64
Tabla 10. <i>Datos para Oxy-Cl y Oxy-Cl-H₂O</i>	69

Lista de Figuras

	Pág.
<i>Figura 1.</i> Estructura química de la Oximetazona Clorhidrato.....	16
<i>Figura 2.</i> Forma (I) configuración trans del ritonavir. (3D DOI: 10.5517 / CCRVC75).....	21
<i>Figura 3.</i> Forma (II) configuración cis del ritonavir. (3D DOI: 10.5517 / CCRVC97).....	21
<i>Figura 4.</i> Polimorfos de la Cimetidina	25
<i>Figura 5.</i> Gráfica ROC, donde se observa las posibles estructuras polimórficas.....	35
<i>Figura 6.</i> Espectro IR de la oximetazolina clorhidrato.....	36
<i>Figura 7.</i> Análisis TGA-DSC.....	38
<i>Figura 8.</i> Patrón de polvo para Oxy-Cl	39
<i>Figura 9.</i> Patrón reportado (línea roja) Vs experimental (línea negra)	42
<i>Figura 10.</i> Unidad asimétrica para Oxy-Cl	43
<i>Figura 11.</i> Refinamiento Rietveld	44
<i>Figura 12.</i> Predicción de la morfología cristalina. (a) Morfología cristalina par Oxy-Cl, se señala el plano (100) (b), (c) y (d) morfología del cristal a lo largo de los ejes a, b y c respectivamente.....	45
<i>Figura 13.</i> Desorden resuelto para Oxy-Cl.....	46
<i>Figura 14.</i> Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje a.....	49
<i>Figura 15.</i> Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje b.....	49
<i>Figura 16.</i> Enlaces de Hidrogeno	50

<i>Figura 17.</i> Superficie de Hirshfeld para Oxy-Cl a la izquierda se muestra la curvatura y a la derecha el índice de forma	51
<i>Figura 18.</i> d_i , d_e , d_{norm} , de las superficies de Hirshfeld respectivamente.	52
<i>Figura 19.</i> Huellas Digitales para Oxy-Cl.....	54
<i>Figura 20.</i> Redes de Energía para Oxy-Cl.....	55
<i>Figura 21.</i> Vista por microscopio del monocristal de Oxy-Cl	56
<i>Figura 22.</i> Estructura de Oxy-Cl resuelta por monocristal.....	57
<i>Figura 23.</i> Espectro IR para Oxy-Cl-H ₂ O.....	58
<i>Figura 24.</i> TGA-DSC para Oxy-Cl-H ₂ O	59
<i>Figura 25.</i> Unidad Asimétrica para Oxy-Cl-H ₂ O	60
<i>Figura 26.</i> Empaquetamiento cristalino para Oxy-Cl-H ₂ O a lo largo del eje b.....	62
<i>Figura 27.</i> Empaquetamiento cristalino para Oxy-Cl-H ₂ O a lo largo del eje a.....	63
<i>Figura 28.</i> Enlaces de Hidrogeno de Oxy-Cl-H ₂ O.....	64
<i>Figura 29.</i> Superficie de Hirshfeld para Oxy-Cl-H ₂ O (superior vista a lo largo del eje a, inferior vista a lo largo del eje b) (izq: curvatura, der: índice de forma).....	65
<i>Figura 30.</i> d_i , d_e y d_{norm} de Oxy-Cl-H ₂ O, vista superior a lo largo del eje a, inferior a lo largo del eje b	66
<i>Figura 31.</i> Huellas digitales para Oxy-Cl-H ₂ O.....	67
<i>Figura 32.</i> Redes de energía para Oxy-Cl-H ₂ O por colores: verde: Energía de dispersion. Rojo: Energía de Coulumb. Azul: Energía total	68
<i>Figura 33.</i> Mezcla de fases. Línea azul oximetazolina clorhidrato. Línea roja: Oximetazolina clorhidrato monohidrato reportada. Línea negra: Oximetazolina clorhidrato sometida a 180°C. Líneas verdes: índices de Miller para la oximetazolina clorhidrato reportada	70

Figura 34. Camino para el cambio de transición de fase de Oxy-Cl..... 70

Resumen

Título: Estudio polimórfico de principios farmacéuticamente activos (bosentán y oximetazolina clorhidrato) sometidos a diferentes condiciones de cristalizaciones y tratamiento térmico*

Autor: Katherin Vanessa Serrano Castaño **

Palabras clave: Polimorfismo, Resolución estructural, Difracción de rayos X

Descripción:

El polimorfismo farmacéutico, es la capacidad que tienen los ingredientes farmacéuticamente activos (IFA) en adoptar diferentes estructuras cristalinas lo que conlleva a cambios en las propiedades físicoquímicas. Este trabajo de investigación está centrado en el estudio del polimorfismo farmacéutico de la oximetazolina clorhidrato cuando se somete a diferentes condiciones de cristalización y tratamiento térmico, un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la rinitis alérgica. La oximetazolina clorhidrato que se comercializa en Colombia, no se encuentra reportada en las bases de datos PDF-4 (Powder Diffraction File), lo que sugiere que es una nueva forma polimórfica para este material por lo que se realizó la resolución de la nueva estructura cristalina usando difracción de rayos x por polvo, la cual se corroboró con la posterior obtención de la forma monocristalina. También, se obtuvo una forma monohidrata para este material. La forma anhidra y monohidrato para la oximetazolina difieren significativamente en parámetros cristalográficos y la caracterización para estos sólidos usando espectroscopia infrarroja y análisis térmico como termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos x corroboran los cambios en las estructuras cristalinas. Adicionalmente un tratamiento térmico muestra que ambos materiales son estables hasta aproximadamente 200°C, y el calentamiento de la forma monohidrato a esa temperatura conlleva a la formación de la fase anhidra.

* Trabajo de grado

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

Abstract

Title: Polymorphic study of pharmaceutically active ingredients (bosentan and oxymetazoline hydrochloride) under different conditions of crystallization and heat treatment*

Autor: Katherin Vanessa Serrano Castaño **

Keywords: Polymorphism, Structural Resolution, X-ray Diffraction

Description:

Pharmaceutical polymorphism is the ability of active pharmaceutically ingredients (API) to adopt different crystalline structures that leads to changes in physicochemical properties. This research work is focused on the study of the pharmaceutical polymorphism of oxymetazoline hydrochloride when subjected to different conditions of crystallization and thermal treatment, a drug that is used for the treatment of allergic rinitis. The oxymetazoline hydrochloride that is marketed in Colombia is not reported in the PDF-4 (Powder Diffraction File) databases, which suggests that it is a new polymorphic form for this material, so the resolution of the new structure was made crystalline using powder x-ray diffraction, which was corroborated with the subsequent obtaining of the monocrystalline form. Also, a monohydrate form was obtained for this material. The anhydrous and monohydrate form for oxymetazoline differ significantly in crystallographic parameters and the characterization for these solids using infrared spectroscopy and thermal analysis such as thermogravimetry and differential scanning calorimetry and x-ray diffraction corroborate changes in crystalline structures. Additionally, a heat treatment shows that both materials are stable up to approximately 200 ° C, and heating the monohydrate form at that temperature leads to the formation of the anhydrous phase.

* Degree work

** Science Faculty. School of Chemistry Director: José Antonio Henao Martínez, Doctor of Chemistry. Co-director: Robert Antonio Toro Hernández, Doctor of Chemistry

Introducción

El polimorfismo, es la capacidad que tienen las moléculas para existir en más de una forma cristalina en el estado sólido, es decir, para adoptar distintas configuraciones espaciales. Esta característica que poseen ciertas moléculas está relacionada directamente con la respuesta a las condiciones de cristalización y a factores externos como temperatura humedad, presión, velocidad de eliminación del solvente, agitación, etc.

Dos polimorfos se diferencian por su estructura (configuración de las moléculas), lo cual genera modificaciones en sus propiedades fisicoquímicas como, por ejemplo, densidad, dureza y estabilidad térmica y algunas que están directamente relacionada con fármacos como lo son la biodisponibilidad y farmacocinética, siendo este un hecho relevante y significativo para estudiar los polimorfos de los principios farmacéuticamente activos. Es por esto, que conocer el comportamiento de un medicamento en diferentes condiciones de cristalización o cambios térmicos, es esencial para determinar las posibles formaciones y transiciones polimórficas y evitar efectos no deseados en algunas propiedades ya sean fisicoquímicas, farmacológicas y farmacotécnicas.

En este trabajo de investigación se muestra una nueva forma polimórfica para el principio activo de la oximetazolina clorhidrato, al igual que una transición de fase en el estado sólido donde el fármaco adopta una forma hidratada. También, se muestran los cambios estructurales y diferencias entre análisis térmico.

1. Objetivos

1.1 Objetivo general

Estudiar el polimorfismo del principio activo de la oximetazolina clorhidrato, sometido a diferentes condiciones de cristalización y cambios de temperatura con el fin de comparar sus propiedades fisicoquímicas con el *API* comercial.

1.2 Objetivos específicos

- Determinar la susceptibilidad de la oximetazolina clorhidrato de presentar polimorfismo mediante cálculos teóricos.
- Realizar cristalizaciones de la oximetazolina clorhidrato en diferentes solventes orgánicos y mezclas de solvente/antisolvente.
- Analizar mediante técnicas analíticas los productos obtenidos de los procesos de cristalización para determinar posibles cambios en la estructura cristalina del API.
- Correlacionar los polimorfos obtenidos experimentalmente con los determinados por métodos teóricos.

2. Hipótesis

Las cristalizaciones del principio activo farmacéuticamente (oximetazolina clorhidrato) en diferentes solventes y el tratamiento a diferentes temperaturas podrían generar materiales sólidos con diferencias en sus estructuras cristalinas, lo que conllevaría a cambios en sus propiedades fisicoquímicas con respecto al principio activo comercial.

3. Planteamiento del problema

El polimorfismo de un sólido cristalino, según la Federación de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), se define como las diferentes estructuras en el estado sólido que puede presentar una misma molécula. Desde hace unas décadas, la industria química y farmacéutica se ha dedicado al estudio de los polimorfos presentes en los principios activos de los fármacos, con el fin de dilucidar las diferentes propiedades físicas y químicas que poseen. Los polimorfos pueden variar las características intrínsecas al estado sólido tales como: propiedades tecnológicas, termodinámicas, espectroscópicas, cinéticas, farmacológicas y de superficie; entre estas se pueden encontrar el volumen y densidad molar, índice de refracción, conductividad, solubilidad, hábito cristalino, estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y toxicidad, entre otras. (Hilfiker, 2006)

El estudio de las diferentes formas cristalinas de un compuesto farmacéutico ha conllevado al descubrimiento de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que el API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) puede adoptar en el estado sólido, como, por ejemplo, la solubilidad, velocidad de disolución y la biodisponibilidad. En el año 2008, el 59% de los fármacos listados en la Farmacopea Europea presentan polimorfismo, siendo este un porcentaje significativo que induce a realizar investigaciones acerca de este fenómeno. (Dennis, y otros, 2004)

Los cambios que se dan debido al fenómeno de polimorfismo tienen fuertes consecuencias no solo en la actividad farmacéutica del API, sino también a nivel industrial, desde la producción hasta el almacenamiento, también, es un factor principal dentro del conflicto de patentes conllevando a problemas legales entre laboratorios farmacéuticos.

La falta de conocimiento sobre polimorfos de un fármaco puede llevar a tener problemas en distintos ámbitos. Por esta razón, fármacos como oximetazolina clorhidrato Figura 2, es objeto de estudio en este trabajo de investigación, aunque existen numerosos avances sobre estudios de las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas para este principio activo, el estudio sobre nuevos polimorfos y transiciones en el estado sólido es limitado o nulo.

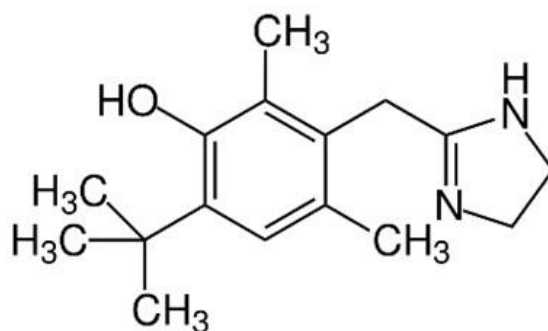


Figura 1. Estructura química de la Oximetazona Clorhidrato

4. Justificación

La necesidad del estudio sobre polimorfismo farmacéutico se basa en el conocimiento del comportamiento de un determinado fármaco en el estado sólido, pues cambios en la estructura cristalina se traducen en cambios de las propiedades fisicoquímicas que se pueden presentar a lo largo de todo el proceso del fármaco, desde la producción, el almacenamiento y finalmente en el tratamiento terapéutico. Las diferentes formas polimórficas de un determinado principio activo podrían conllevar a obtener resultados inesperados, como, por ejemplo, cambio de color, punto de fusión diferente, mayor o menor solubilidad en diferentes solventes, lo que puede afectar el tratamiento terapéutico, pues está directamente relacionado con la biodisponibilidad e incluso podría llegar a tener efectos adversos sobre este. El grado de cristalinidad y estado de solvatación de un API, también influye en la estabilidad, ya que interacciones con otros compuestos podrían ocasionar transformaciones no deseadas, es por esto, que la detección y el estudio de todas las transformaciones que pueda adoptar un API son de vital importancia para la comprensión de todos los efectos que pueda conllevar.

Dada la importancia que tiene el polimorfismo en la industria farmacéutica, en este proyecto, se hace necesario el estudio de polimorfismo y transiciones de fases en el estado sólido de este importante API utilizado en Colombia para tratar la rinitis alérgica. Lo anterior es con la finalidad de precisar las condiciones experimentales bajo las cuales ocurren las formaciones de polimorfos y de las posibles transiciones de fases, así como también las características de los polimorfos y algunas de sus propiedades, y de esta manera, proporcionar información que ayude a mejorar la comprensión del comportamiento de estos principios activos.

5. Marco de antecedentes

Una de las enfermedades que más padecen los colombianos es la rinitis alérgica, pues cerca del 23% de la población presenta síntomas como estornudos repetitivos, flujo nasal, irritación en ojos y garganta, dolor de cabeza e incluso trastornos de sueño (Niño Serna, y otros, 2014), en niños puede causar problemas de aprendizaje, alteración del sueño, y disminución del nivel de energía (Bende, 1983), un fármaco de uso tópico es la Oximetazolina Clorhidrato, cuya finalidad es aliviar la congestión nasal y nasofaríngea. (Taverner, Bickford, Shakib, & Tonkin, 1999)

La mayoría de los estudios publicados para este fármaco, están enfocados en determinar los daños que puede causar a nivel nasal al inhalar este medicamento o la eficacia para tratar la sinusitis y la rinitis alérgica, también, para determinar los cambios en la mucosa nasal como efecto del tratamiento. Dentro de ellos, se pueden encontrar que el uso prolongado ocasiona a largo plazo dermatitis (Islán & Montes, 2006), y que el uso en niños menores de cinco años no presenta efectos adversos.

Este fármaco, no presenta reportes sobre polimorfismo, complejos ni formación de sales.

6. Marco referencial

6.1 Polimorfismo

El término multidisciplinario polimorfismo, del griego *poli* que significa varios y *morfos* que significa forma, hace referencia a aquello que pueda adoptar más de una forma. En química, este concepto se denota a aquellos sistemas cristalinos que están diferenciados en su celda unidad a pesar de tener exactamente la misma composición elemental (Bernstein & Bernstein, 2002). Esto hace que cada polimorfo exhiba distintas propiedades fisicoquímicas tales como volumen molecular y molar, densidad, índice de refracción conductividad térmica y eléctrica e higroscopicidad, están directamente relacionadas con el empaquetamiento molecular al igual que propiedades espectroscópicas, cinéticas y de superficie, mientras que puntos de fusión diferentes, surgen de las interacciones cooperativas en el estado sólido (Prohens & Puigjaner, 2007).

En el caso de los medicamentos, se habla de polimorfismo farmacéutico, el cual se define como la capacidad de los principios activos farmacéuticamente, para existir en diferentes configuraciones espaciales. Las diferencias estructurales que presenta un polimorfo pueden ser muy leves, en algunos casos, sólo implica la reorientación de grupos funcionales dentro de la misma red cristalina. (Cruz-Cabeza & Bernstein, 2013)

El polimorfismo es un fenómeno antiguo que data sus inicios desde el año 1788, cuando fue reportado por primera vez por Klaproth donde mostraba las tres formas cristalinas que adoptaba el carbonato de calcio: Calcita, aragonito y vaterita (Haleblian & McCrone, 1969). Sin embargo, hasta 1967 tuvo importancia en la industria farmacéutica, pues se descubre por primera vez

cambios en la biodisponibilidad y solubilidad de un fármaco debido a dos formas polimórficas que presentaba el palmeato de clorafenicol afectando el tratamiento terapéutico. (Aguiar, Krc Jr, Kinkel, & Samyn, 1967)

Existen numerosos casos donde la presencia de polimorfos de un fármaco ha afectado la biodisponibilidad que en términos farmacéuticos es la rapidez y cantidad el medicamento que entra en el torrente sanguíneo después de administrar una determinada dosis (Chereson, 2009). Un fármaco muy conocido por tener polimorfos que afectaron el tratamiento terapéutico fue la Rotigotina, un medicamento usado en forma de parches, para combatir la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas (McAfee, Hadgraft, & Lane, 2014). Desde el año 2008 hasta el 2012 este fármaco no estuvo disponible comercialmente en Estados Unidos, pues hubo una inesperada cristalización de un polimorfo el cuál presentaba mayor estabilidad y menor solubilidad, haciendo que el tratamiento terapéutico en este caso fuera nulo. (Rietveld & Céolin, 2015)

La existencia de nuevos polimorfos durante la producción de un determinado API, es otro factor determinante, pues estas transformaciones a menudo no son deseadas. Un ejemplo de esto ocurrió en 1998, cuando se fabricaban capsulas semisólidas para el tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), donde se encontró que el Ritonavir exhibía polimorfismo conformacional con dos redes cristalinas, teniendo el polimorfo (II) figura 4 una conformación *cis* más estable y significativamente menos soluble. La imposibilidad de producir la forma (I) figura 3 hizo que este medicamento fuera retirado del mercado (Bauer, y otros, 2001). Los pacientes que recibían este fármaco tuvieron que suspender temporalmente el tratamiento mientras había un rediseño en la formulación libre de polimorfos indeseables.

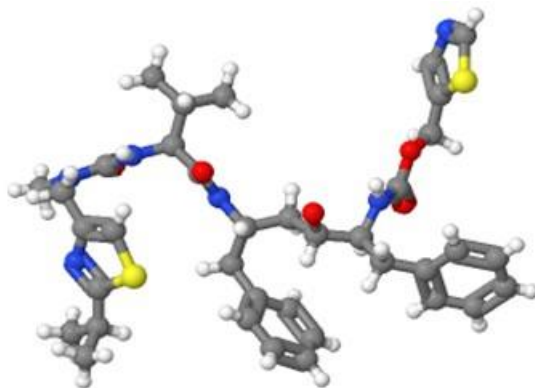


Figura 2. Forma (I) configuración trans del ritonavir. (3D DOI: [10.5517 / CCRVC75](https://doi.org/10.5517/CCRVC75))

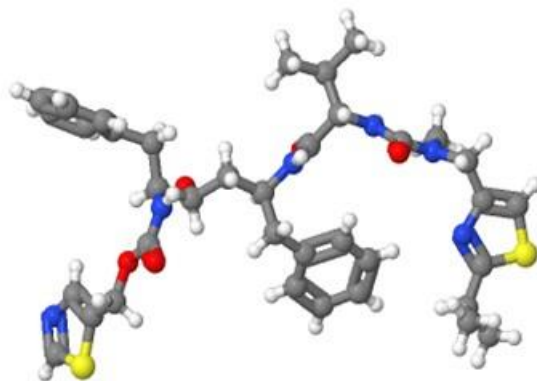


Figura 3. Forma (II) configuración cis del ritonavir. (3D DOI: [10.5517 / CCRVC97](https://doi.org/10.5517/CCRVC97))

6.2 Métodos para la preparación de polimorfos

La fabricación de formas polimórficas juega un papel vital para la industria farmacéutica, ya sea en procesos de producción o de formulación, pues se busca desarrollar formas cristalinas estables, reproducibles, y con propiedades farmacológicas deseadas.

A continuación, se nombran algunos de los métodos de cristalización más utilizados para la formación de polimorfos. Esto se logra mediante procesos lentos y condiciones suaves de cristalización, y de esta manera se evita obtener sólidos cristalinos metaestables y amorfos.

Evaporación lenta del solvente

La evaporación lenta del solvente es el método más fácil para obtener sólidos. La variación de temperatura, agitación y solventes son claves para obtener materiales sólidos. El proceso de nucleación se logra una vez se alcanza la sobresaturación la cual se obtiene cuando el solvente se evapora. (Vesselinov, 2016)

Adición de un antisolvente

El uso de un antisolvente para la cristalización reduce la solubilidad del soluto en la solución induciendo una rápida nucleación y crecimiento de los cristales. Las propiedades químicas del antisolvente pueden alterar la velocidad y crecimiento de los cristales (Park* & Yeo, 2010). Esta técnica es comúnmente usada en materiales sensibles al calor.

Difusión de vapor

El método de difusión de vapor es un método binario, pues es necesario que la solución de la sustancia a cristalizar sea miscible con un antisolvente del sólido. La velocidad de adición del antisolvente es un factor importante en este método, pues una adición lenta y controlada conllevará a la obtención de sólidos cristalinos que presenten mayor estabilidad respecto a una adición rápida (Van Eerdenbrugh, Baird, & Taylor, 2010). Este tipo de cristalizaciones suele dar como resultado

menor cantidad de cristales con mayor tamaño promoviendo de esta manera la obtención de monocristales.

Método en gel

El método en gel es un método por el cual los cristales crecen a medida que ocurre difusión de la solución en gel. Este proceso se realiza a una velocidad suficientemente lenta para que el proceso de nucleación y posterior crecimiento de los cristales pueda ocurrir. A medida que ocurre la difusión en el gel se sobresatura el material (Narayana Kalkura & Natarajan, 2010). Este tipo de métodos suele utilizarse en materiales poco solubles en agua y cuya cristalización por otras técnicas es difícil.

6.3 Transiciones de fase en el estado sólido

La transformación de una forma cristalina a otra se denomina transición de fase (Brittain, 2016). Estas transiciones de fase tienen gran importancia a nivel industrial en diferentes áreas tales como ciencia de la tierra, ciencias de materiales, explosivos y fármacos. (West, 2014)

En la industria farmacéutica, la conversión de un polimorfo a otro que sea termodinámicamente más estable puede conllevar a tener repercusiones no deseadas, por lo que no solo la preparación de una forma polimórfica si no también la estabilidad de la misma es de gran importancia. Las transiciones de fase en el estado sólido siguen la clasificación de Buerger basado en cambios en la coordinación y tipos de enlace (Anwar & Zahn, 2017). Las categorías de esta clasificación son: transformaciones de coordinación primaria y secundaria, transformaciones de desorden y de tipo de enlace. Las transiciones que ocurren entre polimorfos son las transiciones secundarias, donde

puede ocurrir una deformación de la red cristalina sin rompimiento de esta, y un rompimiento de la red cristalina que conlleva a la formación de un nuevo arreglo en la estructura cristalina. Otra transformación propia de sistemas polimórficos es la transformación de desorden, pues algunos enlaces intermoleculares se rompen y se vuelven a formar dando como resultado cambios conformacionales en la molécula. (Buerger, in: Smoluchowski, Mayer, & Weyl, 1951)

Para comprender las transiciones de fase estructurales es necesario conocer si una transición se da espontáneamente o no, es decir, si es termodinámicamente favorable, para esto, se hace necesario recurrir al cambio en la energía libre de Gibbs (G), la cual está compuesta por términos como energía del sistema (U), entropía (S), p presión, V volumen y T temperatura, como se muestra en la ecuación (1), donde un cambio negativo en la energía libre de Gibbs describe procesos espontáneos.

$$\Delta G = \Delta U + p\Delta V - T\Delta S \quad (1)$$

Por lo tanto, se puede concluir que, bajo ciertas condiciones de presión y temperatura, la fase presente será aquella que tenga la energía más baja, esto es, la que sea termodinámicamente más estable. Las otras fases que puedan tomar un sólido cristalino con valores más altos de energía son metaestables y se transformarán hacia la más estable.

Procesos como deshidratación o desolvatación de una molécula, suelen conducir a transiciones de fase, un ejemplo de esto es el naproxeno sódico donde una deshidratación y posterior cristalización con agua conllevaron a diferentes estructuras cristalinas, todas con diferentes valores en la energía de activación. (Kim & Rousseau, 2004)

Un ejemplo de transiciones de fase es el de la Cimetidina, es un fármaco utilizado para inhibir la secreción del jugo gástrico, es ampliamente usado en úlceras pépticas. De este fármaco se conocen cuatro polimorfos del API anhidro designados como A, B, C, y D y 3 del monohidrato M-1, M-2 y M-3. De estos polimorfos, el deseado para uso farmacéutico es el A (García Valdés, Portas Ponce, González Gómez, & Pulido Fariñas, 1998) sin embargo, bajo ciertas condiciones de humedad este se convierte en la forma B, una mezcla de las formas anhidras A y D se pueden convertir en C y durante procesos de molienda los polimorfos B y C se transformaron en A ocurriendo estas transformaciones durante la manufactura del fármaco (Bauer-Brandl, 1996). La figura 5 muestra los cambios en las morfologías de los polimorfos.

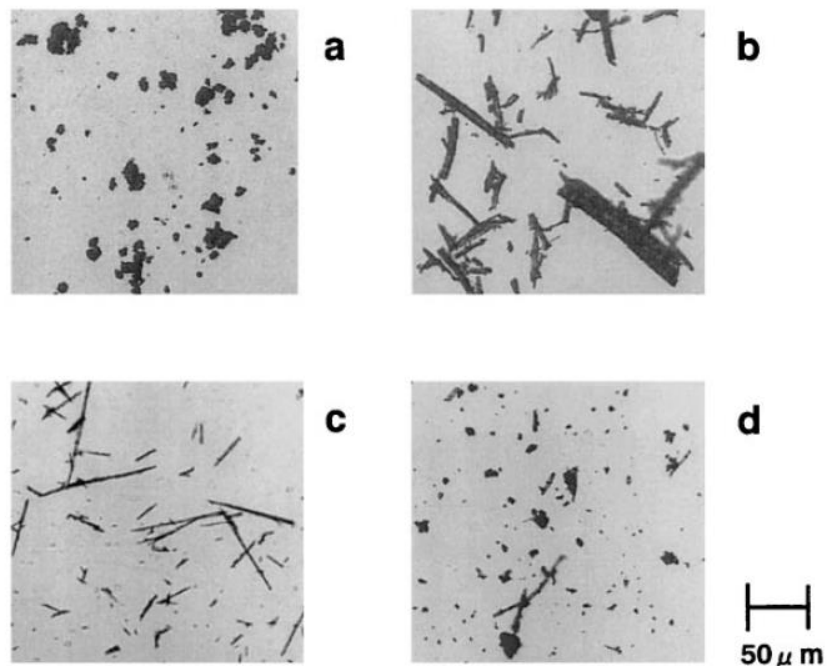


Figura 4. Polimorfos de la Cimetidina

6.4 Predicción de polimorfismo

El interés del polimorfismo en la industria farmacéutica es exponencial, haciendo que se desarrollen nuevas herramientas con el fin de obtener conocimiento más detallado acerca de este fenómeno. El papel de la química computacional se ha convertido en una primera herramienta para conocer si una molécula puede tener polimorfos. Uno de los métodos más utilizados se basa en cálculos teóricos mediante el algoritmo de *Hydrogen bond propensities*, perteneciente al software Mercury de la base de datos estructural de Cambridge (CCDC). Estos cálculos se realizan a partir de probabilidades para formar enlaces de hidrogeno basados en un modelo estadístico, el cual está constituido por las estructuras más relevantes de la base de datos. El modelo tiene en cuenta parámetros para la formación de sintones supramoleculares tales como competición de unión, densidad estérica, aromaticidad, geometría, distribución electrónica y energía de enlace. (Nauha & Bernstein, 2014)

El algoritmo para determinar estas propensiones busca cada par que se clasifique como donante o aceptor para formar enlaces de hidrogeno. Una pareja donante es aquella que está constituida por un átomo de hidrógeno y otro átomo fuertemente electronegativo unidos covalentemente y un par aceptor de hidrógeno es un ion o molécula electronegativa que tenga al menos un par de electrones libres para la formación del enlace. (Scheiner, 1997)

Los resultados dados por el software muestran los diferentes grupos orgánicos de la molécula que puedan formar enlaces de hidrógenos y las estructuras más estables termodinámicamente, donde se puede evaluar las diferentes formas cristalinas que la molécula pueda adoptar. Es importante resaltar que esta predicción solo muestra análisis estadísticos basados en probabilidades de obtener polimorfismo, pero no muestra cómo se pueden obtener estos. (Tutorials, sf)

7. Sección experimental

7.1 Predicción de polimorfos

La predicción de polimorfos de la molécula de estudio se realizó usando el método *Hydrogen Bond Propensities* del programa Mercury.

El procedimiento para la realización de estos cálculos teóricos está basado en un análisis estadístico de pares donantes y aceptores de hidrogeno, en el cual el primer paso es la identificación de los grupos funcionales de la molécula. Seguidamente, se determinaron las interacciones donante-aceptor y fueron estos datos, los necesarios para realizar un modelo apoyado por la base de datos estructural de Cambridge.

La búsqueda realizada por el software arrojó como resultado la frecuencia de las interacciones que ocurren en la molécula que son posibles comparando con las moléculas reportadas en la base de datos y con ellos la curva ROC (*Receiver-Operating Characteristics*), como medida del ajuste de los datos. Valores menores a 0.5 indican predicciones buenas pero aleatorias y un valor de 1 indica un modelo perfecto.

7.2 Preparación de formas polimórficas

En la experimentación de este proyecto se utilizaron diferentes métodos como son: evaporación lenta del solvente, difusión de vapor, método en gel y transformación térmica.

Todos los tipos de métodos mencionados se realizaron con diferentes solventes y anti solventes orgánicos los cuales se encuentran en la clasificación 3 de la FDA, siendo estos los usados frecuentemente en la industria farmacéutica debido a su menor toxicidad y riesgo para la salud humana, los solventes son los siguientes:

Ácido acético	Dimetilsulfóxido
Acetona	Etanol
1-Butanol	Acetato de Etilo
1-Propanol	Heptano
Acetonitrilo	

A continuación, se indica la metodología seguida en cada uno de los tipos de cristalización:

- Evaporización lenta del solvente: Se disolvió 1g del API en el solvente hasta lograr disolución total, en algunos casos, se realizó agitación y calentamiento suave. Seguidamente se tapó la solución con un material poroso para que la evaporación ocurriera lentamente. Para asegurar que un proceso isotérmico a 10°C se colocó la solución en la nevera.
- Difusión de vapor: En este método de cristalización, dos líquidos, solvente y antisolvente del API están separados físicamente. Para esto, se preparó una solución saturada y se colocó dentro de un recipiente con antisolvente. Todo el sistema estuvo sellado con el fin de no dejar escapar los vapores y que ocurra la difusión lenta entre ellos.

- **Cristalización en gel:** El gel que se utilizó para este tipo de cristalización fue la agarosa y para su obtención, se preparó una solución de concentración de 0.5% p/v de agarosa a 45°C con agitación constante por 15 minutos. El gel se dispuso en un tubo de ensayo. Una vez solidificada se agregó solución saturada de los API con diferentes solventes orgánicos. (Spackman & Jayatilaka, 2009)
- **Transformación térmica:** Para determinar si los API presentan algún cambio en su estructura por aumento en la temperatura se calentó el fármaco en un horno en un rango desde temperatura ambiente hasta la temperatura de fusión. Cada 20°C se tomó un espectro infrarrojo para determinar cambios en las moléculas.

7.3 Métodos de Caracterización

Análisis por Espectroscopia Infrarroja IR.

La medición de los espectros ATR-IR se realizó en un espectrofotómetro Bruker™ ALPHA, con accesorio de eco ZnSe ATR, con 24 escaneos por muestra de 30 s entre 4000 y 500 cm⁻¹ con una resolución de 4 cm⁻¹; Los espectros se tratan con el programa OPUS®. (Wartewig, 2003)

Análisis Térmico TGA-DGC.

El análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo en el equipo Júpiter STA 449 F5 de Netzsch. Los datos se registraron con un rango de temperatura de 30°C a 500°C utilizando crisol de platino-rodio y una velocidad de calentamiento de 10° C por minuto en atmósfera de nitrógeno.

Análisis por Difracción de Rayos X

- Difracción de rayos x de muestras policristalinas

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se registraron en un difractómetro Bruker D8 Advance que funciona a 40kV y 40mA, en el rango de 2-70° (2 θ) con un paso de 0.02035° (2 θ) y un tiempo de conteo de 1, 2 s, utilizando Radiación de CuK α (1,5406 Å). Posteriormente se realizó una búsqueda en las bases de datos Powder Diffraction File (PDF-4 Organics) (Needham & Faber, 2004) para conocer alguna coincidencia de los datos obtenidos, en caso de no haberla se realizó el proceso de indexado con el programa PREDICT (Louër & Louër, 1972) y la determinación del grupo espacial y la estructura molecular usando EXPO14 (Altomare, y otros, 1999). El refinamiento de la estructura se realizó utilizando el método Rietveld en el programa TOPAS. (Coelho, 2018)

Difracción de rayos x por monocristal

Los datos de difracción de rayos x por monocristal se recogieron a temperatura ambiente en un difractómetro Rigaku XtaLAB P200 equipado con un detector Pilatus 200K. La recolección de datos de intensidad se llevó a cabo a temperatura ambiente con radiación CuK α ($\lambda = 1.5418$ Å) y el difractómetro operando a 50 kV y 40 mA. El programa CrysAlisPro (Weng, 2014) se utilizó para la recopilación de datos e integración y reducción de datos. Los átomos que no son de hidrógeno se ubicaron en el mapa de densidad electrónica y se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno también se ubicaron en el mapa de densidad y se refinaron utilizando un modelo de conducción. La estructura se resolvió y refinó usando las instalaciones del paquete ShelX usando el programa OLEX2. (Dolomanov, Bourhis, Gildea, Howard, & Puschmann, 2009)

Superficies de Hirshfeld y redes de energía

Las interacciones intermoleculares que ocurren en el empaquetamiento cristalino se pueden visualizar y cuantificar por medio de las superficies de Hirshfeld, donde por medio de cálculos matemáticos se determina la densidad electrónica que aporta cada fragmento molecular que envuelve la molécula y de esta manera codifica información sobre interacciones moleculares.

Las superficies de Hirshfeld se pueden visualizar gracias al programa CrystalExplorer (Kohl, Rominger, & Mastalerz, 2015), donde se muestran propiedades como:

- d_e : distancia desde un punto de la superficie al núcleo más cercano fuera de la superficie. Un color rojo significa distancias cortas y azul distancias largas

- d_i : distancia desde un punto de la superficie al núcleo más cercano dentro de la superficie. Al igual que d_e , un color rojo significa distancias cortas y un azul o verde distancias más largas

- índice de forma (S): indica la curvatura de la superficie. valores de -1 indican una curvatura cóncava al igual que el color rojo y valores de +1 una curvatura convexa que se representa en una gama de colores verde a azul.

- Curvatura ©: cuantifica la forma de las principales curvaturas de la superficie. Valores cercanos a -4 indican que la superficie tiende a ser plana.

- Distancia de contacto normalizada (d_{norm}): d_{norm} , está definida en términos de d_e , d_i y radios de Van der Wals de los átomos. Color rojo indica valores en las distancias más pequeños que la suma de los radios de Van der Wals, y colores de blanco a azul indican valores más largos que la suma de los radios de Van der Wals. (Spackman & Jayatilaka, 2009)

- Huellas digitales: las huellas digitales son una representación gráfica en dos dimensiones donde se combinan parámetros como d_e y d_i calculados desde cada punto de la superficie. Este

grafico bidimensional muestra cuantitativamente el tipo de interacción intermolecular que se pueden observar en diferentes colores, desde un color azul que significa pocas interacciones a color rojo que significa muchas, también cuantifica el área relativa de las interacciones intermoleculares. (Tarahhomi, y otros, 2013)

Redes de energía

Las redes de energía del programa CrystalExplorer, se representan en el empaquetamiento cristalino en forma de cilindros que se unen a los centros de masa de las moléculas. El radio del cilindro es proporcional a la magnitud de la energía de interacción, es decir, entre más grande sea el radio del cilindro la interacción entre los pares moleculares será más fuerte. Estas redes que forman los cilindros se calculan a partir de la geometría del cristal, y está compuesta por términos electrostáticos, de polarización, dispersión y repulsión. Las redes de energía se pueden visualizar por colores, donde para E_{ele} corresponde a los cilindros rojos, E_{dis} cilindros verdes y E_{total} cilindros azules (Turner, Thomas, Shi, Jayatilaka, & Spackman, 2015). Los cilindros que forman las redes representan las fuerzas relativas del empaquetamiento molecular.

Pruebas de solubilidad

Las pruebas de solubilidad para la oximetazolina clorhidrato y la oximetazolina clorhirato monohidrato se realizaron en equilibrio termodinámico, es decir, solución acuosa y temperatura ambiente, para esto se añadieron 1,5 gramos del API, en 10ml de agua a un vaso de precipitado con agitación constante de 100rpm durante 12 horas. Posteriormente, se añadió a una celda de vidrio y se registró la absorbancia por espectrofotometría UV-visible. La determinación de la

concentración dada en mg/100 ml se realizó mediante una curva de calibración. (Shah, y otros, 1997)

8. Resultados y discusión

8.1 Cálculos teóricos

Los cálculos teóricos se realizaron para la molécula de oximetazolina clorhidrato usando la base de datos de Cambridge y el programa *mercury* del año 2019.

Los resultados arrojados por software son modelos estadísticos de la búsqueda de 5000 estructuras más relevantes en la base de datos para obtener información sobre los grupos funcionales de la molécula de estudio y realizar un adecuado modelo.

En los resultados dados por el software, mostrados en la siguiente tabla se observan que de las estructuras analizadas en la base de datos que tienen los mismos grupos funcionales las probabilidades más altas de formar enlaces de hidrogeno con los sintones supramoleculares de la molécula se dan con los nitrógenos del grupo imidazol y el átomo de cloro, siendo la diferencia entre el N1 y N2 poco significativa. También, otro posible enlace que puede formar la molécula se da entre el átomo de oxígeno y el cloro pues el Goodness of fit es cercano a 1 lo que indica un buen modelo para estos datos.

Tabla 1.

Resultados predicción polimorfismo

Donor	Aceptor	Tendencia	Global
N1	Cl	0.98	Observado
N2	Cl	0.97	Observado
O1	Cl	0.83	Observado
N1	O	0.15	
N2	O	0.10	

La gráfica muestra la probabilidad de que tres estructuras sean polimórficas, pues es la cantidad de los distintos enlaces de hidrogeno que puede formar. La estructura experimental se muestra en rosa, mientras que las posibles formas polimórficas están en forma triangular.

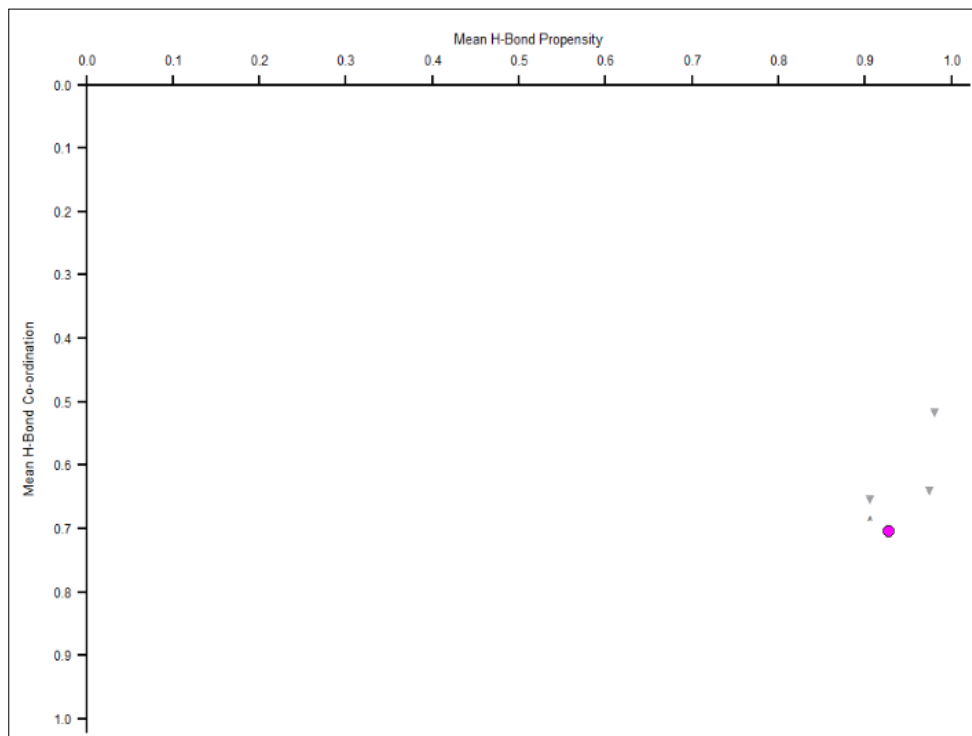


Figura 5. Gráfica ROC, donde se observa las posibles estructuras polimórficas

8.2 Resultados experimentales

La materia prima del trabajo de investigación es un material sólido, blanco y con punto de fusión experimental de 298°C. La caracterización de para este material se realizó mediante espectroscopia infrarroja, análisis térmico y difracción de rayos x por polvo y por monocristal.

8.2.1 Análisis por espectroscopia IR. En el espectro de ATR-IR (Figura 6) tomado, se observan las bandas características del principio farmacéuticamente activo.

Pues muestra las bandas asociadas a los grupos funcionales de la molécula, como es la presencia de vibraciones características del grupo hidroxilo en un rango de longitud de onda de 3200 a 2600 cm^{-1} , también, se observan vibraciones de estiramiento C-H hacia 3046 cm^{-1} . La banda presente

en 1595 cm^{-1} hace parte de las flexiones C-C del anillo aromático de la molécula y las que están en 1442 cm^{-1} y 1416 cm^{-1} son vibraciones típicas para compuestos nitrogenados (NO_2). Además, la banda intensa presente en $1191,11\text{ cm}^{-1}$ se asocia a la tensión dada entre el grupo hidroxilo con el carbono al cual se enlaza. De igual manera se identifican las bandas en $1037,43\text{ cm}^{-1}$ para el tipo de vibración en modo sombrilla de los grupos metilos, $872,73\text{ cm}^{-1}$ para las substituciones aromáticas y 750 cm^{-1} para las flexiones fuera del plano de los enlaces C-H

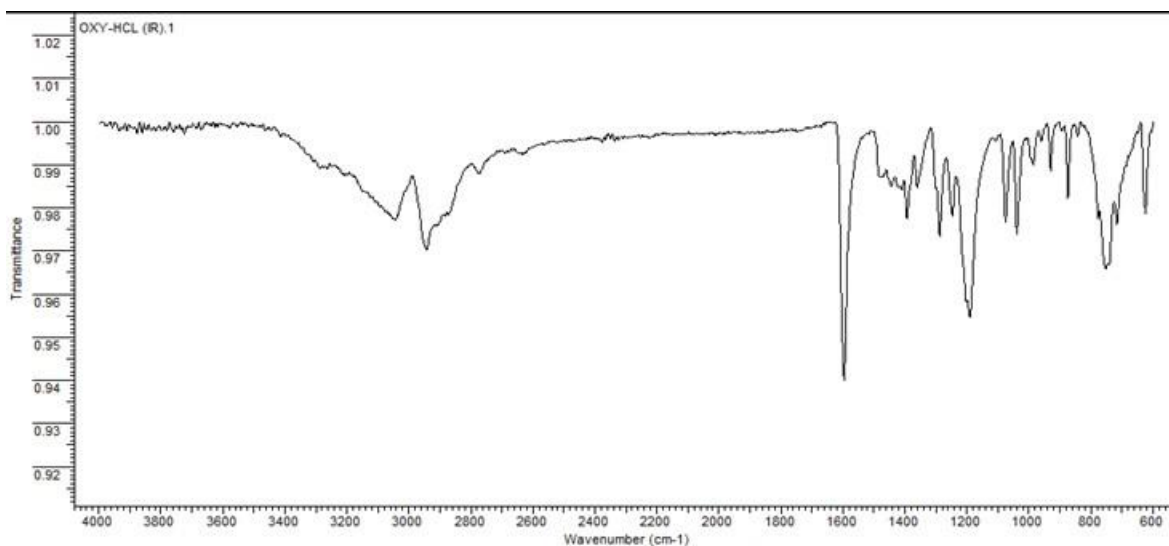


Figura 6. Espectro IR de la oximetazolina clorhidrato

Tabla 2.

Bandas y modos de vibración para Oxy-Cl

Banda	cm ⁻¹	Modos vibracionales
A	3600-2600	OH
B	3046,43	C-H Aromático
C	2774,72	CH ₃ Estiramiento
D	1595,6	C-H Flexiones Aromáticas
E	1442,94	CH ₃ Flexiones de asimetría
F	1416,18	CH ₂ Vibración tijeras
G	1191,11	OH-C Estiramiento de enlace
H	1037,43	CH ₃ Modo “Sombrilla”
I	872,73	Sustituciones Arómicas
	750	C-H Estiramientos fuera del plano

8.2.2 Análisis térmico: análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). En la figura 7 se muestra el análisis TGA y DSC para la oximetazolina clorhidrato. La línea verde, pertenece al análisis TGA, donde se puede observar que el material es termodinámicamente estable hasta una temperatura aproximada de 280°C, a partir de esa temperatura presenta una pérdida de masa del 85.37% lo que se le atribuye a la descomposición del material.

La curva de calorimetría diferencial de barrido se observa en la figura en color azul. En esta curva se puede apreciar una pequeña transición de tipo endotérmica hacia 298°C que corresponde al punto de fusión para la oximetazolina clorhidrato, el cual, es ligeramente diferente al reportado en la literatura que es de 301.5°C. También se observan dos curvas endotérmicas en 330°C y

344.8°C que coinciden con la pérdida de masa y posterior descomposición del material que se observa en el TGA.

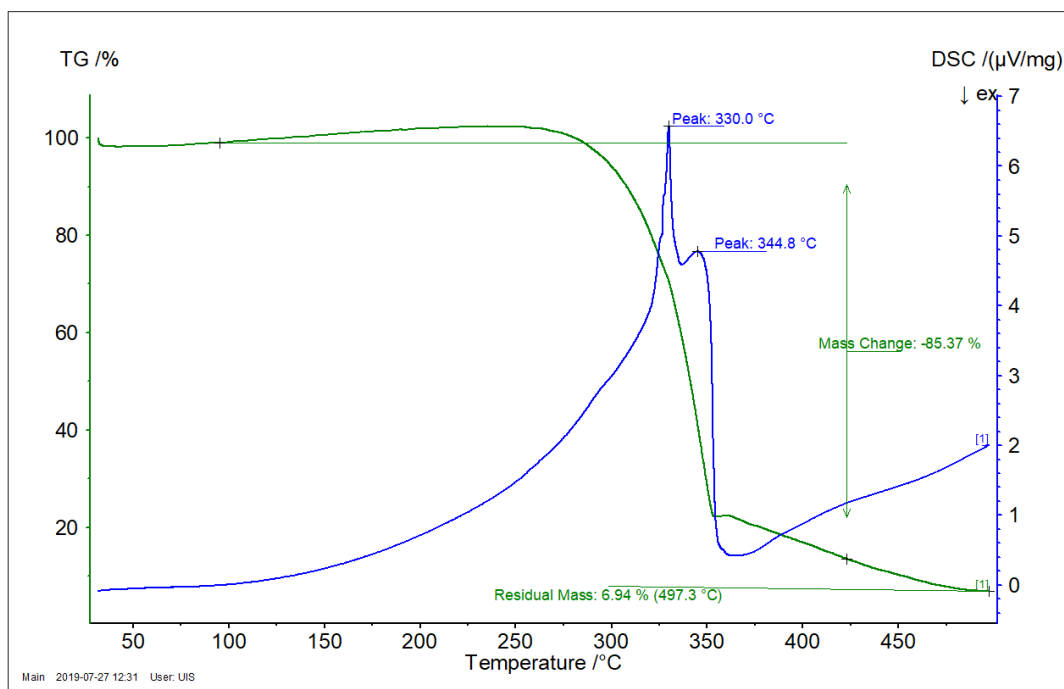


Figura 7. Análisis TGA-DSC

8.2.3 Difracción de polvo de rayos x. El difractograma para la oximetazolina clorhidrato se muestra en la figura 8. En él se observan 67 picos de los cuales 63 se indexaron en una celda monoclinica con parámetros de celda unidad $a:14.2893\text{Å}$, $b:9.5126\text{Å}$, $c:12.4466\text{Å}$, $\beta:103.870\text{Å}$, $V:1642.51\text{Å}^3$ y $Z:4$. Las figuras de mérito para este indexado fueron $M_{(20)}:134.9$ Y $F_{(20)}:375.8(0.0014, 38)$. El grupo espacial para esta celda cristalina es $P2_1/c$. En el difractograma se observan las posiciones de los picos correspondientes a los índices de Miller.

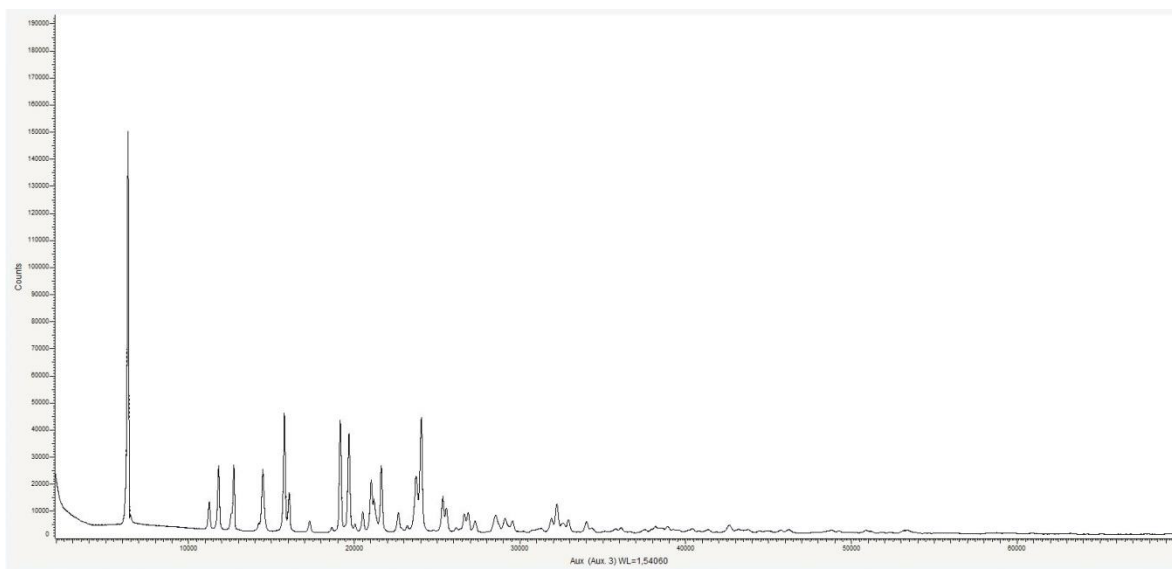


Figura 8. Patrón de polvo para Oxy-Cl

Tabla 3.

Patrón de polvo para Oxy-Cl

2θ OBS	D OBS	H	K	L	DCAL	2θCAL	DIF 2θ
63.664	138.717	1	0	0	138.726	63.660	0.0004
112.696	78.450	1	1	0	78.453	112.691	0.0005
118.266	74.767	0	1	1	74.744	118.303	-0.0037
125.818	70.296	1	1	-1	70.298	125.815	0.0003
127.525	69.359	2	0	0	69.363	127.517	0.0008
142.573	62.070	1	1	1	62.070	142.574	-0.0001
145.070	61.008	1	0	-2	61.005	145.077	-0.0007
158.000	56.043	2	1	0	56.046	157.992	0.0008
160.794	55.075	2	1	-1	55.078	160.786	0.0008
172.534	51.353	1	1	-2	51.352	172.538	-0.0004
173.417	51.094	1	0	2	51.090	173.429	-0.0012
186.407	47.562	0	2	0	47.563	186.401	0.0006

Tabla 3. (Continuación)

20 OBS	D OBS	H	K	L	DCAL	20CAL	DIF 20
191.771	46.243	3	0	0	46.242	191.776	-0.0004
197.163	44.990	1	1	2	45.010	197.079	0.0084
200.338	44.285	0	2	1	44.258	200.460	-0.0122
205.049	43.278	1	2	-1	43.279	205.043	0.0006
210.227	42.223	3	1	-1	42.226	210.214	0.0013
211.950	41.884	3	0	-2	41.886	211.941	0.0009
216.807	40.956	2	0	2	40.955	216.815	-0.0008
226.500	39.225	2	2	0	39.227	226.491	0.0009
228.484	38.889	2	2	-1	38.890	228.475	0.0009
231.690	38.358	3	1	-2	38.334	231.837	-0.0147
232.017	38.305	3	1	-2	38.334	231.837	0.0180
237.006	37.510	1	2	-2	37.510	237.005	0.0001
240.657	36.949	3	1	1	36.950	240.651	0.0006
253.221	35.143	2	2	-2	35.149	253.180	0.0041
255.686	34.810	1	2	2	34.812	255.668	0.0018
261.806	34.010	1	1	3	34.008	261.822	-0.0016
263.633	33.778	4	0	-2	33.777	263.646	-0.0013
268.692	33.154	3	2	0	33.155	268.680	0.0012
272.781	32.666	3	1	-3	32.666	272.779	0.0002
285.354	31.255	3	1	2	31.254	285.357	-0.0003
287.176	31.061	2	2	2	31.035	287.417	-0.0241
290.888	30.673	0	3	1	30.670	290.909	-0.0022
295.426	30.212	2	2	-3	30.225	295.296	0.0130
310.326	28.794	0	1	4	28.792	310.348	-0.0022
311.513	28.687	2	3	-1	28.704	311.326	0.0187

Tabla 3. (Continuación)

20 OBS	D OBS	H	K	L	DCAL	20CAL	DIF 20
313.153	28.541	5	0	-1	28.577	312.745	0.0408
318.827	28.046	0	3	2	28.077	318.461	0.0366
322.391	27.744	5	0	0	27.745	322.372	0.0019
325.332	27.500	4	2	-2)	27.539	324.851	0.0480
326.395	27.412	2	3	1	27.440	326.059	0.0336
329.491	27.162	3	2	2	27.164	329.466	0.0025
340.099	26.338	2	2	3	26.372	339.655	0.0444
342.981	26.124	3	3	0	26.151	342.611	0.0371
357.839	25.072	2	3	2	25.072	357.839	0.0000
360.818	24.872	3	3	1	24.872	360.823	-0.0005
374.622	23.987	5	2	0	23.966	374.963	-0.0342
379.530	23.688	4	3	-1	23.702	379.295	0.0235
382.032	23.538	6	0	-2	23.561	381.645	0.0387
384.031	23.420	1	4	0	23.440	383.705	0.0326
386.164	23.296	0	4	1)	23.334	385.511	0.0653
388.861	23.141	6	0	0	23.121	389.203	-0.0342
392.578	22.930	4	1	3	22.933	392.531	0.0047
395.221	22.783	5	2	-3	22.772	395.419	-0.0198
403.764	22.320	4	3	1	22.311	403.932	-0.0168
425.958	21.207	5	3	-1	21.228	425.518	0.0440
432.047	20.922	6	0	-4	20.943	431.602	0.0445
437.782	20.661	3	4	-2	20.681	437.354	0.0428
457.103	19.832	7	0	0	19.818	457.444	-0.0341
488.143	18.641	4	4	-3)	18.658	487.682	0.0461
491.892	18.508	7	1	1)	18.489	492.422	-0.0530

Tabla 3. (Continuación)

2θ OBS	D OBS	H	K	L	DCAL	2θ CAL	DIF 2θ
493.213	18.461	6	2	2	18.475	492.825	0.0388
508.505	17.941	4	4	2	17.954	508.123	0.0382
511.619	17.839	8	0	-2	17.840	511.587	0.0032
531.717	17.211	0	5	3	17.203	532.008	-0.0291
533.981	17.144	2	4	-5	17.144	533.961	0.0020

Por otra parte, al comparar el patrón obtenido experimentalmente con el reportado en la base de datos PDF-4, se observa que el patrón de polvo experimental no se encuentra reportado y que existe una gran diferencia entre el experimental y el reportado, lo que sugiere que se trata de una nueva forma polimórfica para este fármaco.

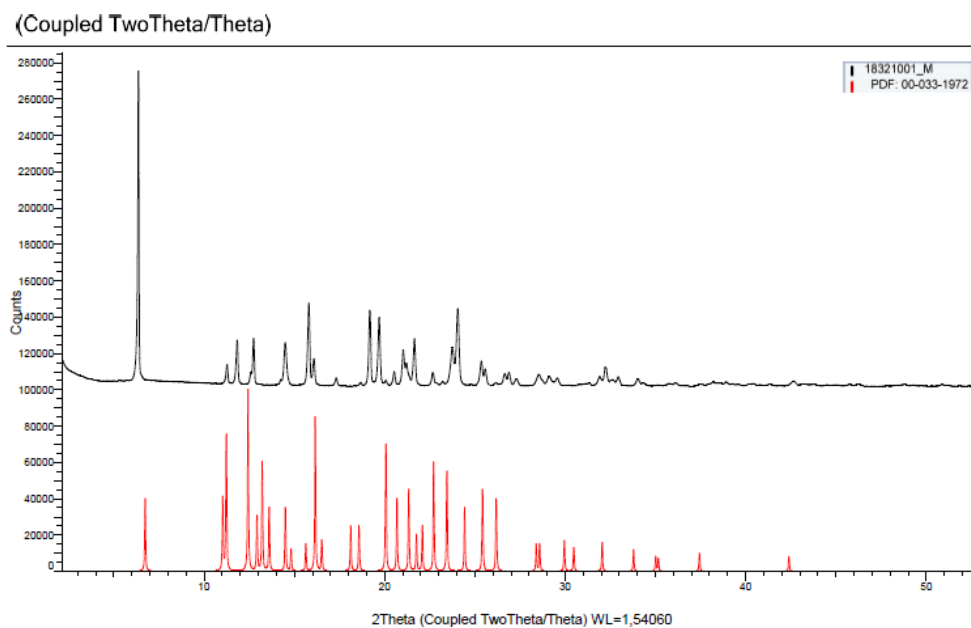


Figura 9. Patrón reportado (línea roja) Vs experimental (línea negra)

Debido a que es una nueva forma polimórfica se procede a realizar la determinación de la estructura cristalina mediante el programa EXPO14 donde se obtiene la siguiente unidad asimétrica:

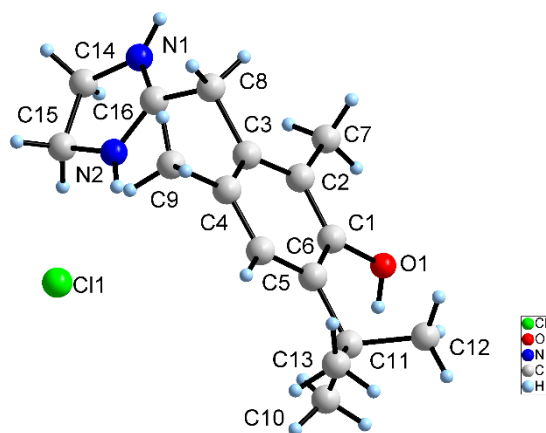


Figura 10. Unidad asimétrica para Oxy-Cl

La descomposición del patrón de polvo (WPPD) y el refinamiento por el método de Rietveld, de la estructura y del patrón de polvo sugieren que la celda y la estructura son las adecuadas para el material cuyos valores son: R_{exp} :1.58% R_{wp} :12.84%, R_p :9,18% GoF: 8,11%.

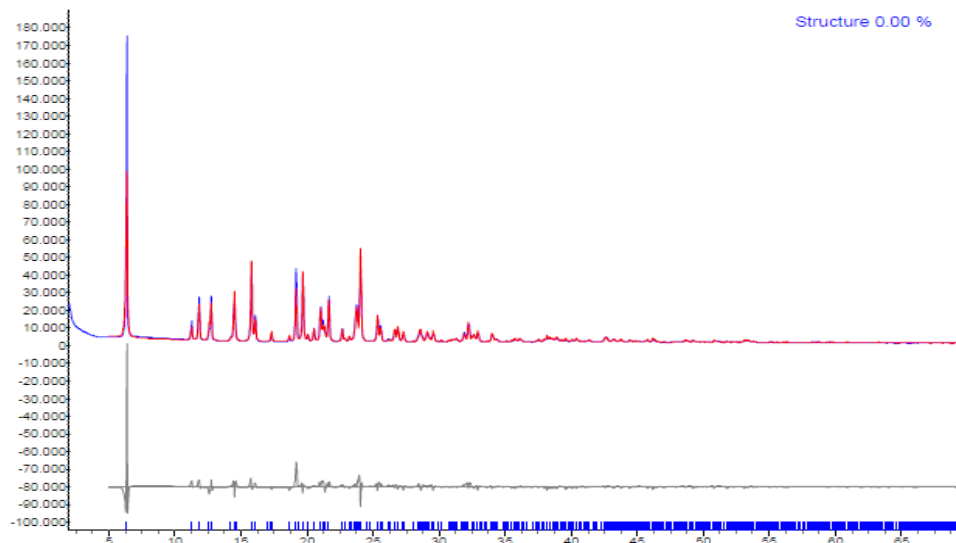


Figura 11. Refinamiento Rietveld

Por otro lado, se puede observar que en el patrón de polvo hay un pico bastante intenso y agudo respecto a los demás, esto es típico de los materiales que poseen orientación preferencial y la razón por la cual el ajuste no sea totalmente satisfactorio. En este caso el pico más intenso pertenece al índice de Miller (100) el cual sugiere que la oximetazolina clorhidrato tenga orientación preferencial.

Para una mejor comprensión de la orientación preferencial se realiza una predicción de la morfología cristalina usando el programa *Mercury*, tal como se observa en la Figura 12, donde se ilustra que la orientación preferencial se da hacia el plano (100) del cristal en forma de hexágono regular alargado hacia el eje b del cristal.

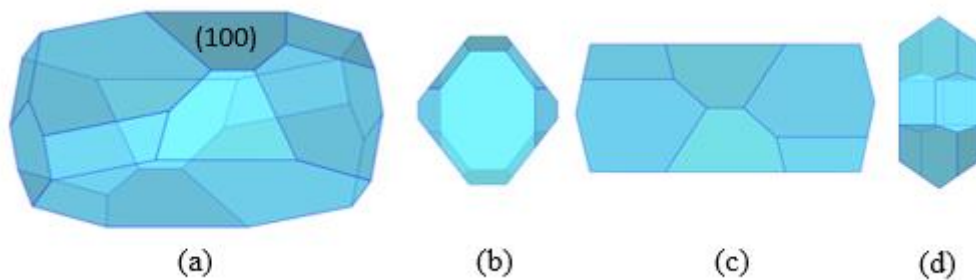


Figura 12. Predicción de la morfología cristalina. (a) Morfología cristalina par Oxy-Cl, se señala el plano (100) (b), (c) y (d) morfología del cristal a lo largo de los ejes a, b y c respectivamente.

Otro de los factores importantes que hace que no el refinamiento Rietveld no sea satisfactorio, no solo es la orientación preferencial, también lo es el desorden que pueda presentar la estructura. Se pretende, que la estructura molecular de la oximetazolina clorhidrato presente desorden posicional en el grupo ter butilo que esta enlazado al anillo aromático, así que se procede a la resolución del desorden y un nuevo Refinamiento de Rietveld con el programa TOPAS, llegando a la siguiente solución:

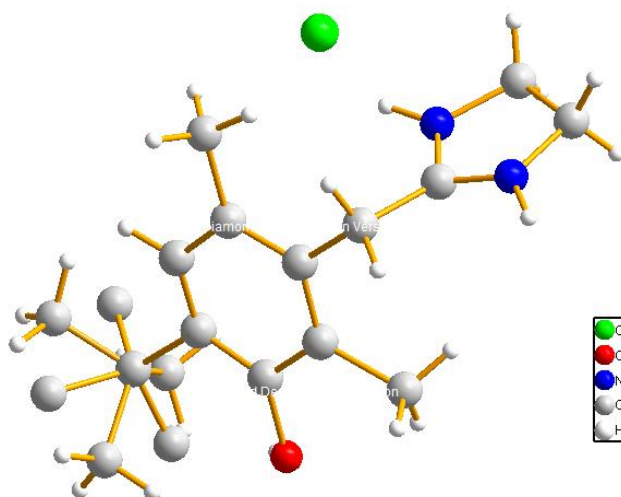


Figura 13. Desorden resuelto para Oxy-Cl

Los nuevos valores que adquiere la estructura en el proceso de refinamiento son los siguientes: Rexp:1,65% Rwp:5,51%, Rp:4,88% GoF:3,32%, estos valores mejoran significativamente garantizando que la estructura es la correcta y que efectivamente la estructura si presentaba desorden.

8.2.3.1 Análisis de la geometría molecular: El compuesto oximetazolina clorhidrato: Clorhidrato de 3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)- 2,4-dimetil-6-tertil-fenol por su nombre IUPAC, y con formula $C_{16}H_{25}N_2O \cdot Cl$ es un fármaco derivado de la imidazolina, pues en el anillo del grupo imidazol que conforma la estructura está protonado sobre uno de los átomos de nitrógeno donde forma enlace con el átomo de cloro. Esta estructura no tiene centros quirales y el grupo fenol está sustituido en las posiciones 3 y 4 por dos grupos metilos, también esta sustituido en la posición 5 por un grupo etil que se enlaza al anillo del imidazol y en la posición 6 al grupo ter butil. Esta estructura presenta desorden posicional en el grupo ter butil.

La distancia de los enlaces C16-N1 y C16-N2 son 1.2891Å y 1.3015Å respectivamente, esto sugiere que el enlace con el átomo de cloro está dado por el N2, debido a que presenta menor distancia que en el caso de un enlace doble formado por el N1. También el ángulo de torsión dado por los átomos C3-C8-C16-N1 es de 145.29°, un valor normal para este tipo de enlaces, y similar al de varios compuestos farmacéuticos derivados de la imidazolina, como es el caso de clorhidrato de xilometazolina (Ghose Y Dattagupta, 1986).

A continuación, se muestra la tabla relacionada a la longitud de enlace de la molécula.

Tabla 4.

Longitud de los enlaces moleculares

	Enlace	Longitud (Å)		Enlace	Longitud (Å)
O1	-C1	1.3875(1)	C5	-H4	0.9300
N1	-C14	1.4561(1)	C7	-H5	0.9600
N1	-C16	1.3015(1)	C7	-H6	0.9600
O1	-H1	0.8200	C7	-H7	0.9700
N2	-C15	1.4407(1)	C8	-H8	0.9700
N2	-C16	1.2894(1)	C8	-H9	0.9700
C1	-C16	1.3976(1)	C9	-H10	0.9500
N1	-H2	0.8600	C9	-H10	0.9600
C1	-C6	1.3885(1)	C9	-H10	0.9500
C2	-C7	1.5151(1)	C10	-H13	0.9500
N2	-H3	0.8600	C10	-H14	0.9600
C2	-C3	1.3797(1)	C10	-H15	0.9500
C3	-C4	1.3770(1)	C12	-H17	0.9600
C3	-C8	1.5488(1)	C12	-H18	0.9600

Tabla 4. (Continuación)

Enlace		Longitud (Å)	Enlace		Longitud (Å)
C4	-C5	1.3923(1)	C12	-H18	0.9500
C4	-C9	1.5133(1)	C13	-H19	0.9600
C5	-C6	1.3634(1)	C13	-H21	0.9600
C6	-C11	1.5465(1)	C13	-H21	0.9500
C8	-C16	1.4977(1)	C14	-H22	0.9800
C10	-C11	1.4735(1)	C14	-H23	0.9600
C11	-C12	1.5167(1)	C15	-H24	0.9700
C11	-C13	1.4656(1)	C15	-H25	0.9700
C14	-C15	1.5162(1)			

Las moléculas de oximetazolina empaquetan en forma de cintas alternas paralelas al eje b, también se puede observar un centro de inversión de tal manera que las moléculas forman una red donde se encapsulan los átomos de cloro tal como se muestra en la figura 13.

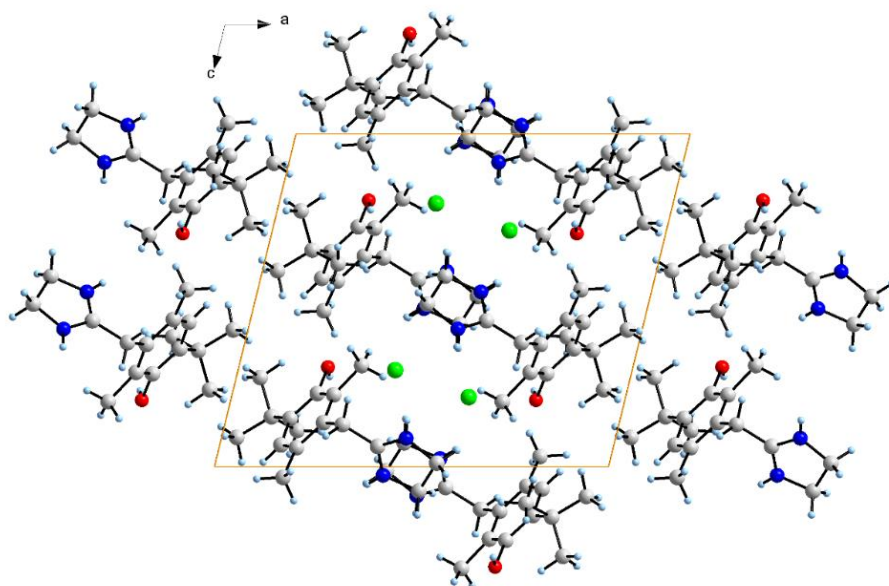


Figura 14. Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje a

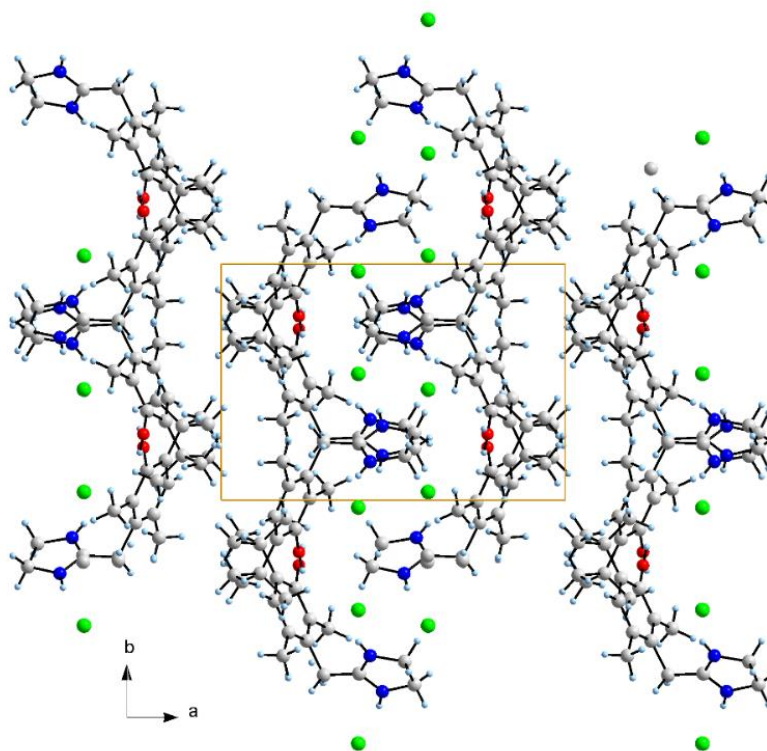


Figura 15. Empaquetamiento cristalino a lo largo del eje b

En la estructura cristalina, el átomo de cloro forma dos enlaces de hidrogeno convencionales con los hidrógenos que se encuentran enlazados a los nitrógenos del grupo imidazol formando cadenas helicoidales paralelas al eje c. El cloro también forma otro enlace no convencional con H22 (también del imidazol) uniando las cadenas helicoidales a lo largo del eje b. El átomo de oxígeno participa formado enlace de hidrógenos intramoleculares.

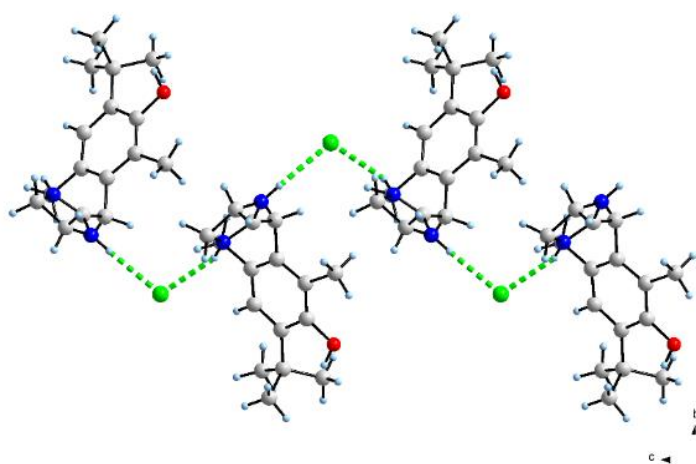


Figura 16. Enlaces de Hidrogeno

Tabla 5. Enlaces de Hidrógeno

Interacción	D-H (Å)	H···A(Å)	D···A(Å)	D-H···A(°)
N1---H2···C11	0.86	2.42	3.2658(3)	168
C7---H7···O1	0.86	2.35	3.0759(3)	143
C7---H7···O1	0.97	2.36	2.8242(2)	109
C12---H16···O1	0.96	2.14	2.7553(2)	121
C14---H22···C11	0.98	2.77	3.5715(3)	139

La estructura también revela la presencia de interacciones del tipo π - π entre los centroides del anillo de imidazol y entre los centroides del imidazol y el anillo aromático, formando una malla que mantiene unidas las cadenas helicoidales a lo largo del eje b. Todas estas interacciones estabilizan el enrejado cristalino.

8.2.3.2 Superficies de Hirshfeld: Las superficies de Hirshfeld para la oximetazolina clorhidrato, dadas por la curvatura y el índice de forma se muestran en la siguiente imagen:

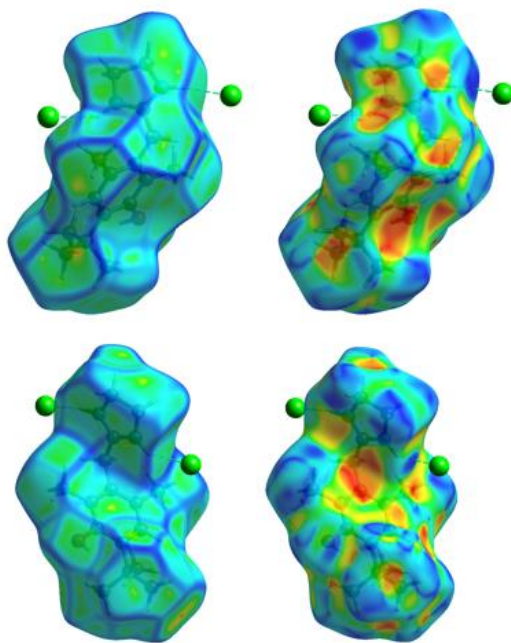


Figura 17. Superficie de Hirshfeld para Oxy-Cl a la izquierda se muestra la curvatura y a la derecha el índice de forma

La curvatura y el índice de forma Figura 15, son una herramienta para conocer como es el empaquetamiento cristalino. La superficie mostrada en la izquierda es la correspondiente a la curvatura con valores de -4,0661 y 0,4573 lo que muestra cuan curva es la superficie, estos valores sugieren que las curvaturas tanto cóncavas como convexas son bastante pronunciadas haciendo que las moléculas no se encuentren apiladas y compactas en el empaquetamiento cristalino, esto se debe a la deformación de la nube electrónica dada por ángulo de torsión que une al anillo bencénico con el anillo del grupo imidazol, el grupo hidroxilo y los nitrógenos del grupo imidazol. Las partes planas de la curvatura de la superficie predominan en donde se encuentra el anillo bencénico debido a las interacciones π - π en los centroides del anillo. Lo anterior se puede evidenciar con marcas rojas en el índice de forma.

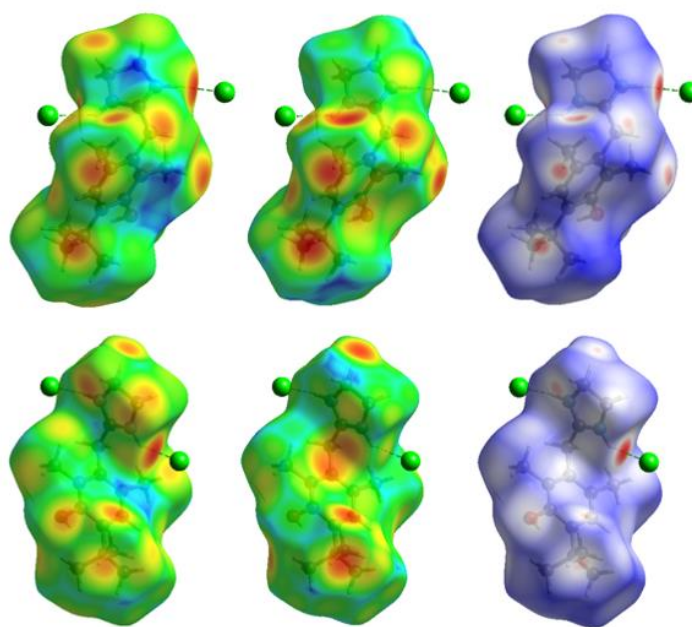


Figura 18. d_i , d_e , d_{norm} , de las superficies de Hirshfeld respectivamente.

La superficie de Hirshfeld para la molécula de oximetazolina d_i (izquierda), muestra la distancia desde un punto de la superficie hasta el núcleo más cercano dentro de la superficie, marcas rojas indican distancias cercanas o interacciones más fuertes, como es el caso de la interacción entre el átomo de cloro y el hidrogeno del nitrógeno del grupo imidazol. En el caso de d_e , muestra que tan fuertes son las interacciones intermoleculares, en este caso, se evidencia que existen más cercanas entre moléculas hacia los grupos metilo de la oximetazolina. Por otra parte, d_{norm} , muestra las cercanías dependientes del radio de Van der Wals, el cual se observa en la superficie interacciones fuertes de los nitrógenos con los átomos de cloro con quienes forman enlace.

8.2.3.3 Huellas digitales: Las gráficas bidimensionales de las huellas digitales para el caso de la oximetazolina clorhidrato permiten cuantificar las contribuciones dadas por cada enlace en la molécula y el área relativa que ocupa en cada superficie cada una de estas interacciones. En la figura 17 evidencia que la interacción dada por el átomo de $N \cdots H$ es de solo 2.1%, $O \cdots H$ 3.9%, $C \cdots H$ 8.1%, $Cl \cdots H$ 15,7 y $H \cdots H$ 70%. Lo que garantiza que el empaquetamiento molecular está gobernado y estabilizado principalmente por interacciones de $H \cdots H$.

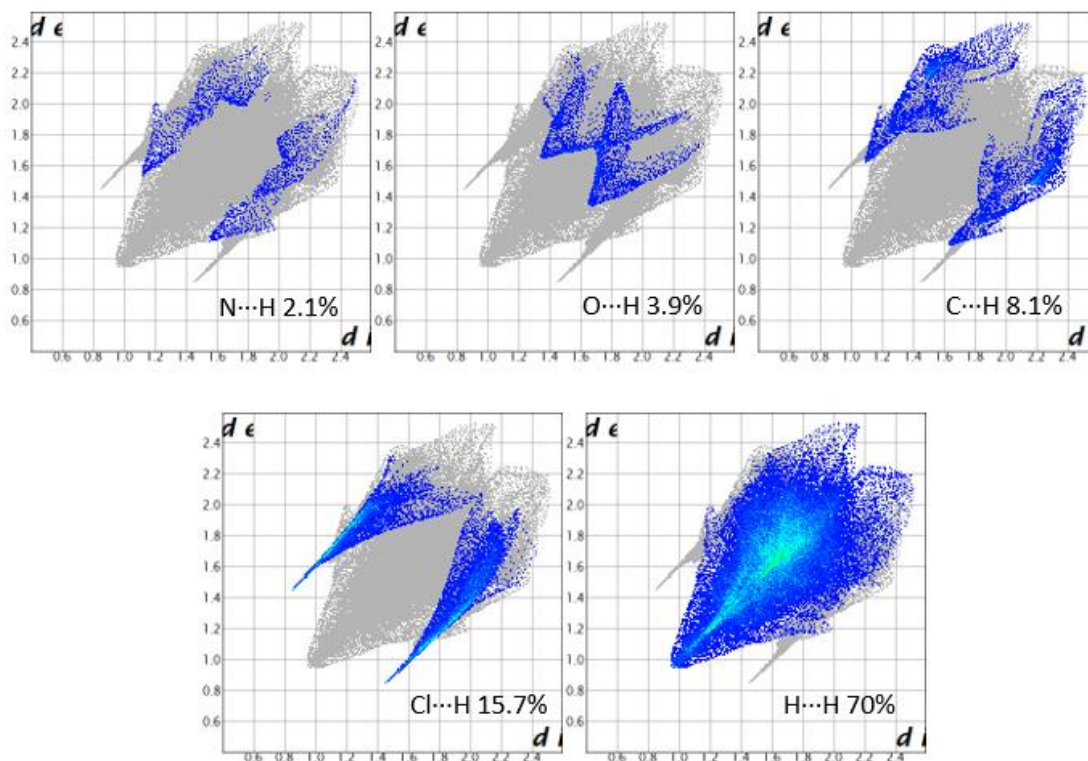


Figura 19. Huellas Digitales para Oxy-CI

8.2.3.4 Redes de energía: Las redes de energía para esta estructura Figura 19, se muestra como es la energía de Coulomb, de dispersión y la total a lo largo del empaquetamiento cristalino.

En los tres casos, se observa claramente que la mayor energía de interacción intermolecular ocurre entre los centroides de los anillos aromáticos formando cilindros gruesos como columnas que estabilizan el empaquetamiento, esto se logra observar en la energía total (azul) también, se puede observar como la gran parte de las interacciones ocurren con el átomo de cloro participando en ellas tal como se muestra en la energía de Coulomb (amarillo) donde la presencia del átomo de cloro estabiliza la estructura formando cilindros en forma de rombo con los centros de los anillos aromáticos. La energía de dispersión no aporta interacciones muy significantes en el cristal.

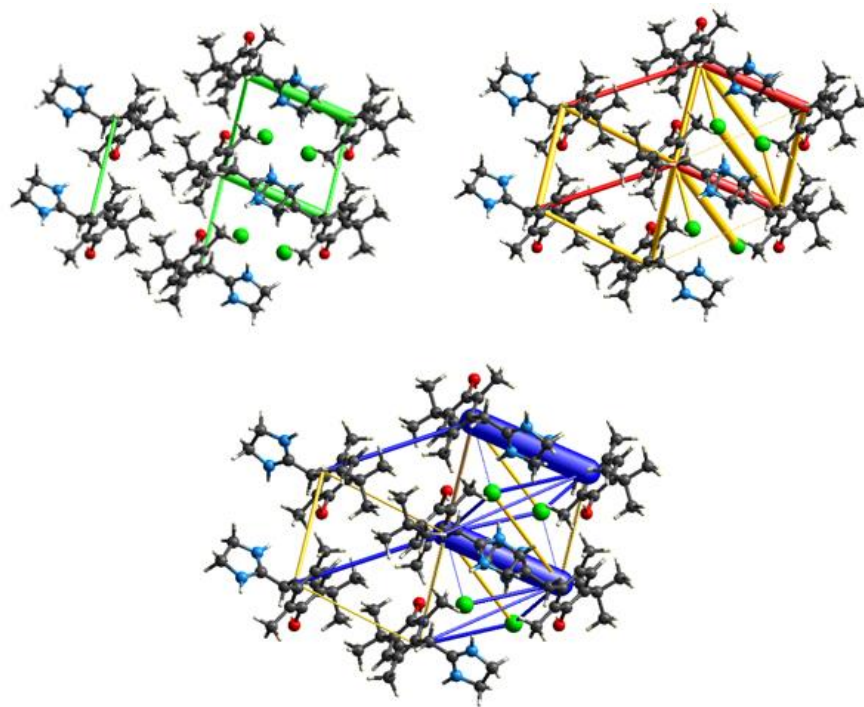


Figura 20. Redes de Energía para Oxy-Cl

8.2.3.5 Análisis por monocristal para la oximetazolina clorhidrato: En la Figura 21, se observa el monocristal obtenido para la oximetazolina clorhidrato. En la imagen se puede apreciar claramente la morfología cristalina en forma de láminas hexagonales alargadas corroborando la predicción hecha anteriormente para la morfología del cristal.

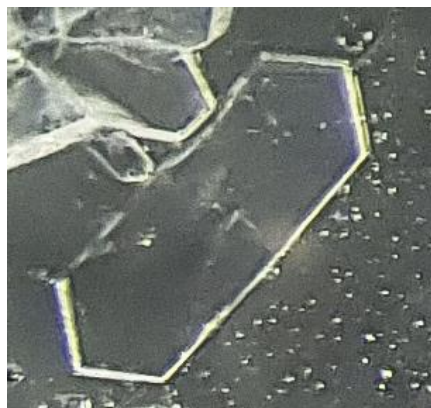


Figura 21. Vista por microscopio del monocristal de Oxy-Cl

Los datos obtenidos por monocristal para Oxy-Cl, muestran que el cristal se indexa en una celda monoclinica con parámetros $a=14.2866(3)\text{\AA}$, $b=9,4945(2)\text{\AA}$, $c=12,3976(2)\text{\AA}$, $\beta=103,612(2)^\circ$, $V=1634.43(6)\text{\AA}^3$ y $Z=7$.

El refinamiento para los datos arroja los siguientes resultados: $R=4.61\%$, $wR^2=13,28\%$, $S=29.194$, densidades residuales mínima y máxima: -0.3 y 0.2 respectivamente y $GoF=1.073$

Los resultados obtenidos por polvo y monocristal coinciden y se pueden observar en la tabla 6.

Tabla 6.

Datos para Oxy-Cl por polvo y monocristal

Parámetro	Datos por monocristal(Å)	Datos por polvo(Å)
a	14.2866(3)	14.2893(23)
b	9,4945(2)	9.5126(23)
c	12,3976(2)	12.4466(37)
β	103,612(2)°)

La resolución de la estructura por monocristal usando métodos directos ratifica la determinación de la estructura por polvo siendo las mismas, con excepción de que por monocristal no solo se puede conocer el desorden que posee la estructura en el grupo ter butilo, sino también en el oxígeno del grupo hidroxilo.

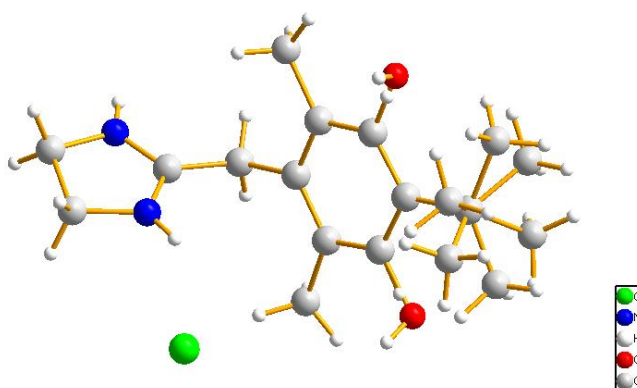


Figura 22. Estructura de Oxy-Cl resuelta por monocristal

8.2.3.6 Transición de fase de forma pseudopolimórfica de Oxy-Cl: La incorporación de un solvato o agua dentro de la red cristalina da paso a la formación de pseudo polimorfos. Este es el caso de la formación de un monohidrato para la oximetazolina clorhidrato, donde la

recristalización por difusión de vapor usando como solvente agua y antisolvente acetonitrilo en temperatura ambiente llevó a la obtención de un cristal único para la forma hidratada de Oxy-Cl.

8.2.3.7 Análisis por espectroscopia IR para Oxy-Cl-H₂O

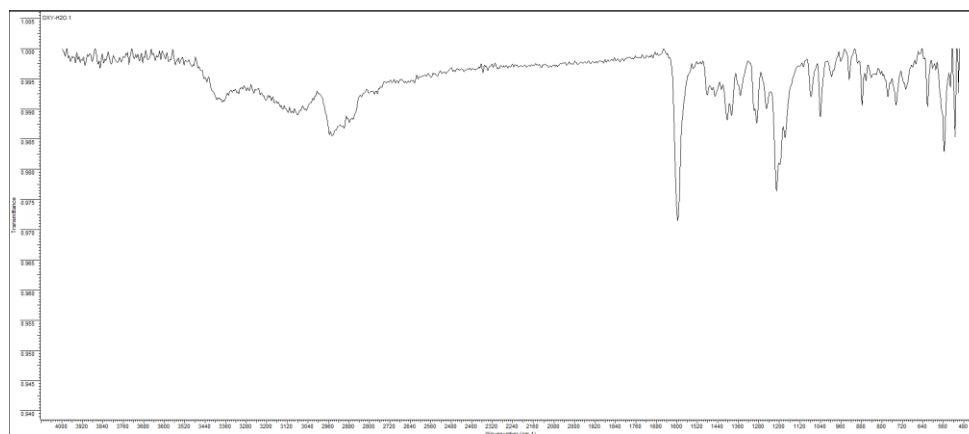


Figura 23. Espectro IR para Oxy-Cl-H₂O

Tabla 7.

Modos vibracionales para Oxy-Cl-H₂O

Banda	cm ⁻¹	Modos vibracionales
A	3369	OH
B	3300-3400	C=N Estiramientos
B	3099	C=CH Aromático
C	2943,51	CH ₃ Estiramiento
D	1597	C=C Flexiones Aromáticas
E	1403,83	CH ₃ Flexiones de asimetría
F	1288,56	CH ₂ Vibración tijeras
G	1210,34	OH-C Estiramiento de enlace

8.2.3.8 Análisis termogravimétrico para Oxy-Cl-H₂O: En el análisis termogravimétrico que se muestra en la figura 23 de color verde se observa que el material es estable térmicamente hasta aproximadamente 250°C. a partir de esa temperatura ocurre una pérdida de masa de 79.15% hasta los 420°C asociado a la descomposición del material.

Por otro lado, la curva DSC (azul), muestra dos curvas endotérmicas en 331°C y 357°C, rango de temperatura donde sucede la descomposición del material, por lo tanto, se le atribuyen estas curvas a este fenómeno.

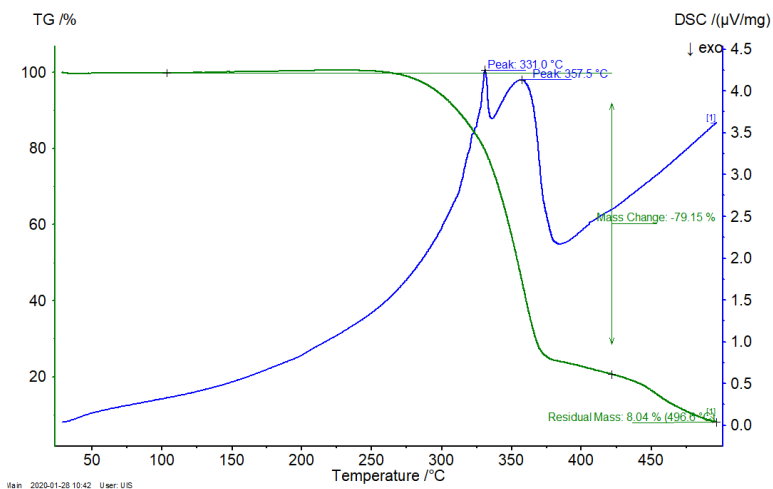


Figura 24. TGA-DSC para Oxy-Cl-H₂O

8.2.3.9 Análisis por difracción de rayos x para el monocrystal de Oxy-Cl-H₂O: El monohidrato para Oxy-Cl, cristaliza en una celda ortorrómbica con parámetros $a=9,7229(2)\text{Å}$, $b=14,0395(3)\text{Å}$, $c=26,3387(6)\text{Å}$ y $V=3595.36(13)\text{Å}^3$ y grupo espacial $Pbca$. El refinamiento para la estructura obtuvo resultados $R=5.38$, $wR2=15.64$, $S=-0.001$ densidad mínima: -0.2 , densidad máxima: 0.2 y $GoF=1.056$.

Este material ya se encuentra reportado en la base de datos de Cambridge, y al igual que la Oxy-Cl, presenta desorden posicional en el grupo ter butilo y con el oxígeno del grupo hidroxilo, el cual no ha sido resuelto, por lo que se realiza la resolución estructural y del desorden por monocristal como se muestra en la figura 21.

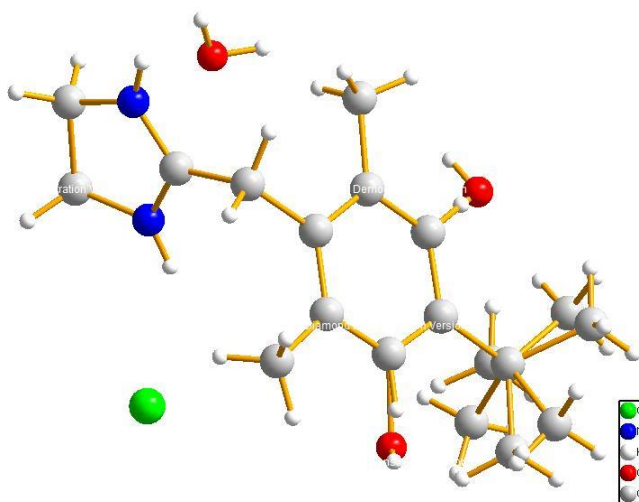


Figura 25. Unidad Asimétrica para Oxy-Cl-H₂O

La estructura de oximetazolina clorhidrato monohidrato, coincide con las longitudes de enlace de Oxy-Cl, eso es debido a que la presencia de agua no altera significativamente la molécula a excepción de los enlaces N3-C6 y N2-C6 cuyas longitudes de enlace son 1.305 Å y 1.303 Å respectivamente. Uno de los átomos de nitrógeno se enlaza al átomo de cloro y el otro a la molécula de agua. La longitud de estos enlaces sugiere que la carga positiva se encuentra dispersa sobre los átomos de nitrógeno en el anillo de cinco miembros. El ángulo de torsión dado por N2-CF-C7-C6 es de $-143.5(2)^\circ$, tal como se reporta en las bases de datos para esta estructura.

A continuación, se muestra la tabla de longitudes de enlace

Tabla 8.

Longitudes de enlace Oxy-Cl-H2O

Enlace		Longitud (Å)	Enlace		Longitud (Å)
O2A	COOA	1.391(3)	C00A	H00A	0.9300
O2B	C00E	1.526(6)	C00C	H00B	0.9700
N002	C006	1.303(3)	C00C	H00C	0.9700
N002	C00C	1.455(3)	C00D	H00D	0.9700
N003	C006	1.305(3)	C00D	H00E	0.9700
N003	C00D	1.463(3)	C00E	H00F	0.9300
O2A	H2A	0.8200	C00F	H00G	0.9700
O2B	H2B	0.8200	C00F	H00H	0.9700
N002	H002	0.8600	C00H	H00I	0.9600
C006	C00F	1.493(3)	C00H	H00J	0.9600
C007	C00B	1.390(3)	C00H	H00K	0.9600
C007	C008	1.397(3)	C00I	H00L	0.9600
N003	H003	0.8600	C00I	H00M	0.9600
C007	C00F	1.518(3)	C00I	H00N	0.9600
C008	C00H	1.507(4)	C00J	H00O	0.9600
C008	C00A	1.395(3)	C00J	H00P	0.9600
C009	C00E	1.377(4)	C00J	H00Q	0.9600
C009	C00G	1.536(3)	C00K	H00R	0.9600
C009	C00A	1.406(3)	C00K	H00S	0.9600
C00B	C00E	1.398(4)	C00K	H00T	0.9600
C00B	C00I	1.505(4)	C00L	H00U	0.9600
C00C	C00D	1.525(3)	C00L	H00V	0.9600
C00G	-C1AA	1.53(2)	C00L	H00W	0.9600
C00G	C00M	1.56(2)	C0AA	H0AA	0.9600
C00G	C0AA	1.563(18)	C0AA	H0AB	0.9600

Tabla 8. (Continuación)

Enlace		Longitud (Å)	Enlace		Longitud (Å)
C00G	C00J	1.541(5)	C0AA	H0AC	0.9600
C00G	C00K	1.538(5)	C1AA	H1AA	0.9600
C00G	C00L	1.515(6)	C1AA	H1AB	0.9600

Las moléculas de oximetazolina clorhidrato monohidrato, se empaquetan de una manera compacta a lo largo del eje b formando cintas paralelas intercaladas por átomos de cloro en su interior. A lo largo del eje a, se observan cadenas formadas por el grupo imidazol que se forman al intercalarse las moléculas mediante un centro de inversión.

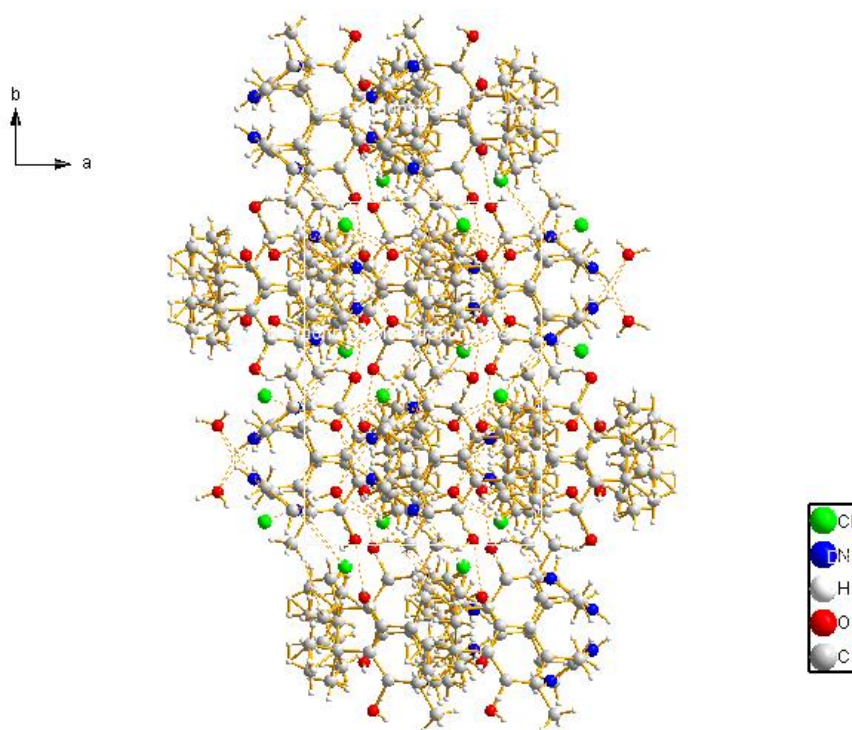


Figura 26. Empaquetamiento cristalino para Oxy-Cl-H₂O a lo largo del eje b

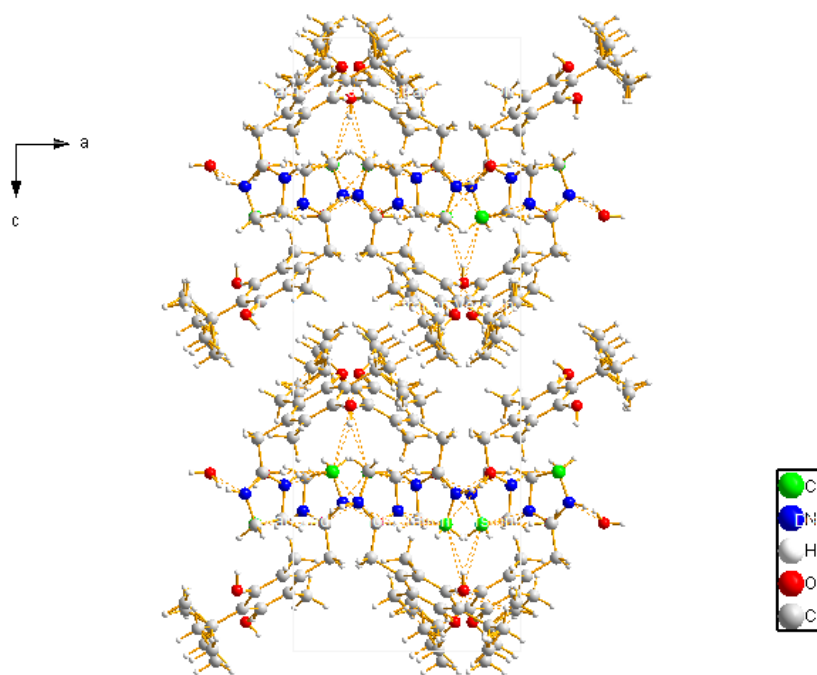


Figura 27. Empaquetamiento cristalino para Oxy-Cl-H₂O a lo largo del eje a

La estructura cristalina contiene una red de enlaces de hidrogeno que se encuentra encapsulada en el empaquetamiento. Los dos átomos de nitrógeno y el grupo OH, participan en la formación de tres enlaces convencionales de hidrogeno. El primero, se da entre el nitrógeno con el átomo de cloro, el segundo entre el nitrógeno y la molécula de agua y el tercero se forma del grupo hidroxilo con el átomo de cloro de una molécula vecina.

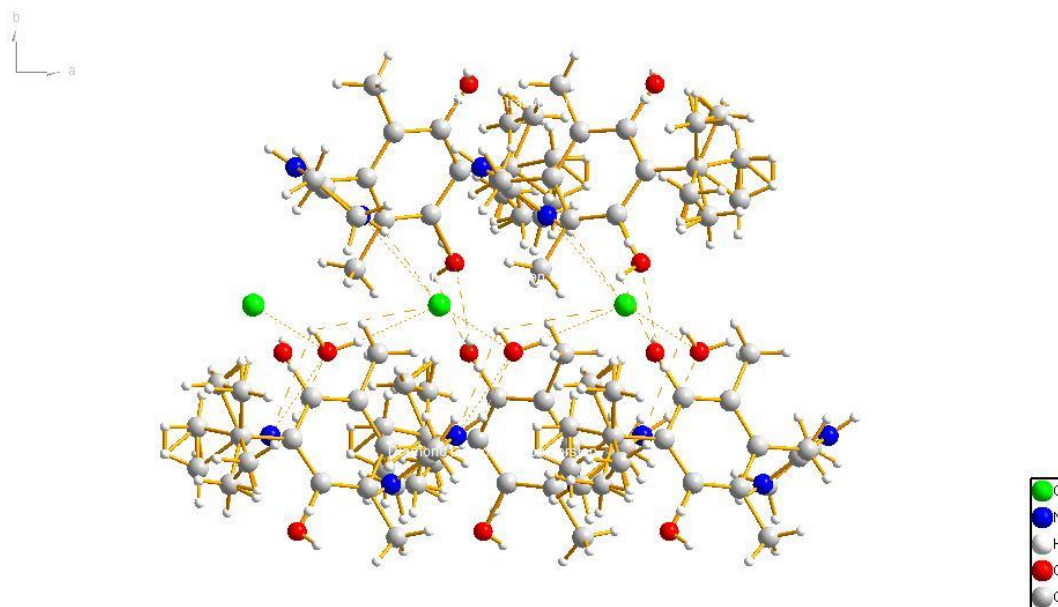


Figura 28. Enlaces de Hidrogeno de Oxy-Cl-H₂O

Tabla 9.

Enlaces de Hidrogeno

Interacción	D-H (Å)	H...A(Å)	D...A(Å)	D-H...A(°)
N2---H2...O1	0.8600	20.200	2.793(3)	149.00
O1---H1...Cl1	0.8500	23.300	3.1713(18)	171.00
N3---H3...Cl1	0.8600	24.100	3.161(2)	146.00
O2---H2...Cl	0.8200	24.100	3.188(2)	158.00
CH---HJ...O2A	0.9600	24.200	2.821(3)	105.00
CI---HM...O2B	0.9600	23.300	2.854(8)	113.00
CJ---HO...O2A	0.9600	22.600	2.931(4)	126.00
CK---HT...O2A	0.9600	23.800	3.027(5)	124.00
CL---HW...O2B	0.9600	18.000	2.343(8)	112.00

8.2.3.10 Superficies de Hirshfeld Oxy-Cl-H₂O: La curvatura y el índice de forma Fig 23, muestra la deformación de la densidad electrónica, en este caso, se observa, como la presencia de molécula de agua deforma la nube electrónica de manera convexa en donde esta forma enlace con el nitrógeno del grupo imidazol. También se observa que al igual que las superficies de Oxy-Cl, las partes planas de la superficie se dan hacia el anillo aromático debido a interacciones $\pi \cdots \pi$. La interacción del átomo de cloro con el nitrógeno también aporta a que se deforme la nube electrónica al igual que en Oxy-Cl.

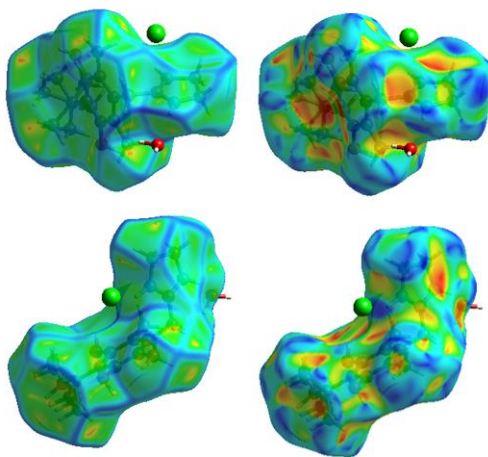


Figura 29. Superficie de Hirshfeld para Oxy-Cl-H₂O (superior vista a lo largo del eje a, inferior vista a lo largo del eje b) (izq: curvatura, der: índice de forma)

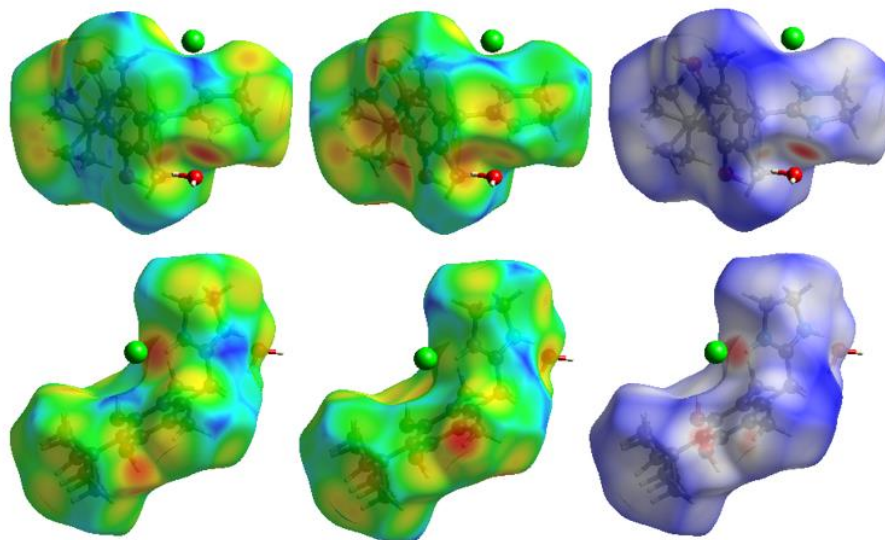


Figura 30. d_i , d_e y d_{norm} de Oxy-Cl-H₂O, vista superior a lo largo del eje a, inferior a lo largo del eje b

En las superficies de Hirshfeld para d_i , se evidencia que las interacciones más fuertes se dan con la molécula de agua y el átomo de cloro que están enlazados a los nitrógenos, es aquí, donde la distancia desde la superficie hasta el núcleo dentro de la superficie se hace más corto. En d_e , el átomo de cloro no aporta una interacción muy fuerte con el nitrógeno, se observan manchas rojas hacia donde el agua se enlaza, esto se debe a la mayor electronegatividad que tiene el átomo de oxígeno, también se observa que las distancias más cortas se dan hacia el grupo ter butilo. D_{norm} , es la suma de d_e y d_i , en este caso se asegura que la mayor interacción dada por la molécula se da entre el cloro y la molécula de agua enlazados a los nitrógenos, sin embargo, esta interacción es más fuerte con el oxígeno.

Huellas digitales

Las huellas digitales para la molécula de Oxy-Cl-H₂O, se muestran en la Fig 25

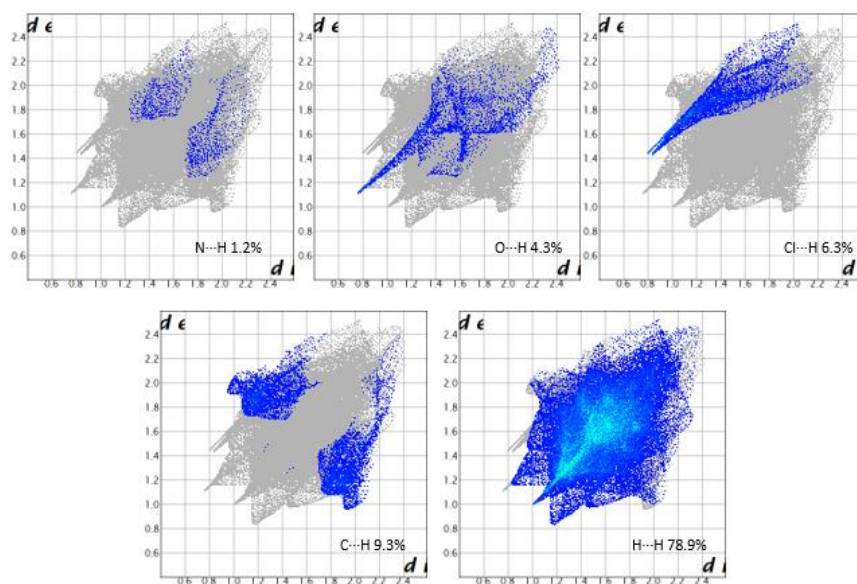


Figura 31. Huellas digitales para Oxy-Cl-H₂O

En el empaquetamiento de Oxy-Cl-H₂O, las interacciones que predominan son entre los átomos de hidrogeno aportando el 78.9% del total, seguido por las interacciones entre C...H con 9.3%, e interacciones menores como Cl...H, O...H, y N...H. Estas interacciones no solo se dan de forma intramolecular sino También intermolecular, de tal manera que el empaquetamiento cristalino se estabiliza principalmente por interacciones H...H.

Redes de Energía

La estructura cristalina para Oxy-Cl-H₂O, muestra en las redes de energía como el empaquetamiento cristalino s estabiliza principalmente por la energía de dispersión, tal como se

observa en la figura 32 de color verde. Estas interacciones están dadas en su mayoría por los centroides del anillo del imidazol, esto se debe a la carga positiva dispersa sobre los átomos de nitrógeno, lo que hace que se formen cilindros en forma de rombos a lo largo del eje a. La energía total del empaquetamiento corrobora las fuertes interacciones dadas por los centros del anillo imidazol. La energía de Coulumb no aporta interacciones significativas para la estabilización de la red cristalina.

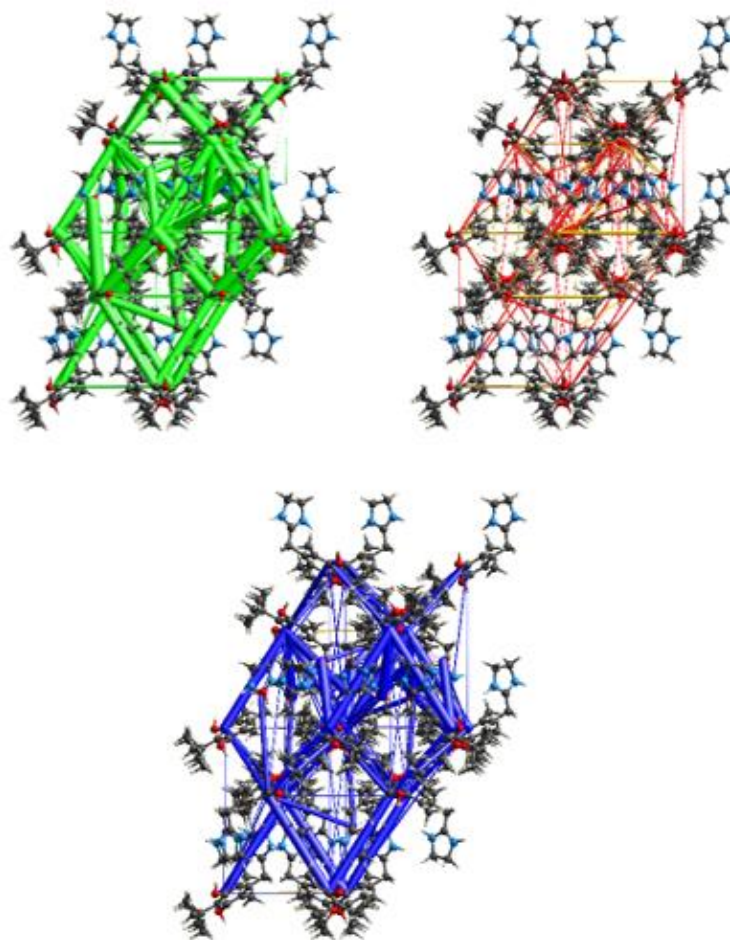


Figura 32. Redes de energía para Oxy-Cl-H₂O por colores: verde: Energía de dispersion. Rojo: Energía de Coulumb. Azul: Energía total

8.2.3.11 Cambios estructurales: De Oxy-Cl a Oxy-Cl-H₂O: Las transiciones de fase en el estado sólido conllevan a la obtención nuevas celdas cristalinas y con ello, cambios en las propiedades fisicoquímicas. En la siguiente tabla se puede observar los cambios cristalográficos cuando ocurre una transición de fase para Oxy-Cl.

Tabla 10.

Datos para Oxy-Cl y Oxy-Cl-H₂O

Parámetro	Oxy·Cl	Oxy·Cl·H ₂ O
Celda	Monoclínica	Ortorrónica
a	14.2866(3)	9,7229(2)
b	9,4945(2)	14,0395(3)
c	12,3976(2)	26,3387(6)
V	1634.43(6)	3595.36(13)

Cuando la molécula de oximetazolina clorhidrato se recristaliza utilizando agua como solvente por el método de evaporación lenta, se obtiene una nueva fase cristalina monohidratada. La fase anhidra se obtiene al calentar el monohidrato a 200°C. Sin embargo, existe una mezcla de fases cuando el material se calienta cerca de los 180°C tal como se observa en la figura 31.

El patrón de polvo tomado cuando se calienta la fase monohidratada a 180°C por dos horas se evidencia como ocurre la transición desde la fase monohidratada hasta la fase anhidra con una formación parcial del polimorfo reportado, esto sugiere que este polimorfo es una forma metaestable la cual se transformará en la más estable, en este caso Oxy-Cl.

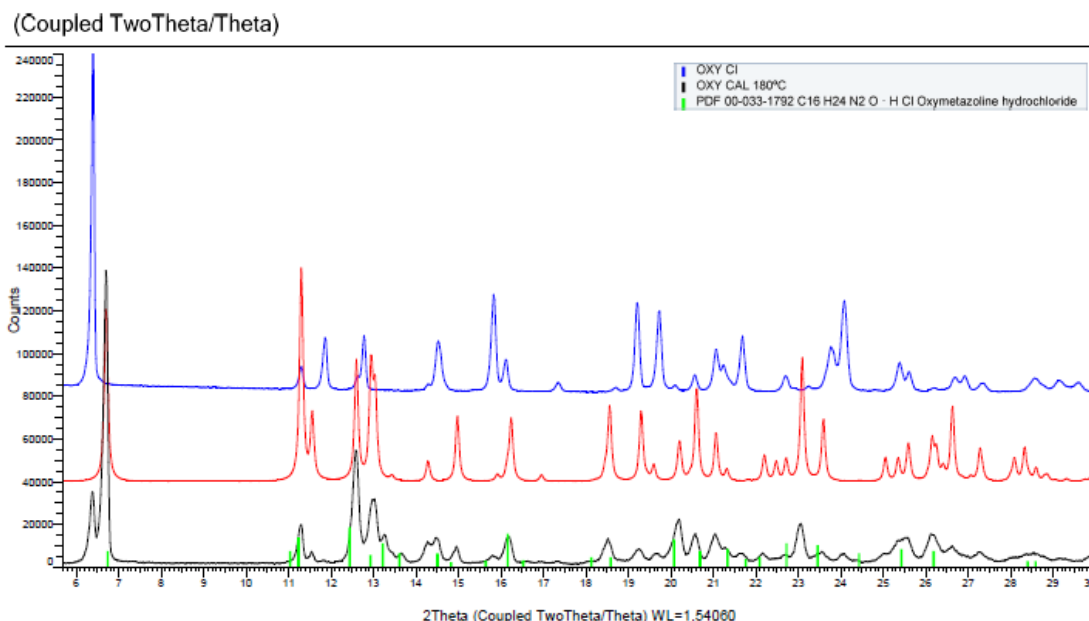


Figura 33. Mezcla de fases. Línea azul oximetazolina clorhidrato. Línea roja: Oximetazolina clorhidrato monohidrato reportada. Línea negra: Oximetazolina clorhidrato sometida a 180°C. Líneas verdes: índices de Miller para la oximetazolina clorhidrato reportada

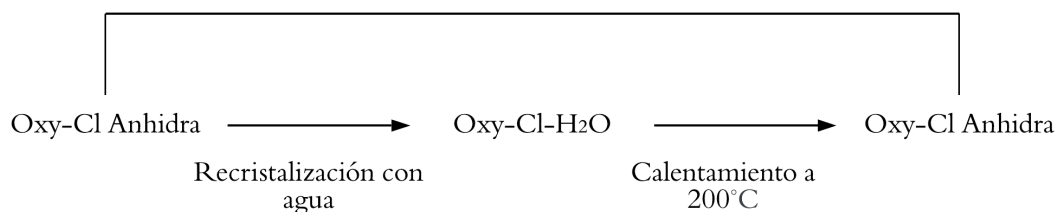


Figura 34. Camino para el cambio de transición de fase de Oxy-Cl

El indexado para la fase anhidra después de calentar a 200°C sugiere que no hay cambios en la celda unidad, pues cristaliza en una celda monoclinica con parámetros $a=14.2673(16)\text{Å}$, $b=9.4775(15)\text{Å}$, $c=12.4108(35)\text{Å}$, $\beta=103.668(16)$ y $V=1630,51(57)\text{Å}^3$.

9. Conclusiones

- La materia prima de la oximetazolina clorhidrato es una nueva forma polimórfica la cual no se encuentra reportada en las bases de datos. Los parámetros para este nuevo material indexan en una celda monoclinica con $a:14.2893\text{\AA}$, $b:9.5126\text{\AA}$, $c:12.4466\text{\AA}$, $\beta:103.870\text{\AA}$, $V:1642.51\text{\AA}^3$ y $Z:4$.
- Los cálculos teóricos muestran que las posibles formas polimórficas que puede tener la oximetazolina clorhidrato están dadas por los mismos enlaces de Hidrogeno que forma la molécula, es decir que sugiere ser la forma más estable termodinámicamente
- El análisis de las superficies de Hirshfeld, muestra que el empaquetamiento cristalino es estabilizado básicamente por interacciones dadas por enlaces de Hidrógeno en un 70%
- La recristalización de la oximetazolina clorhidrato por medio de evaporación lenta del solvente y utilizando agua conlleva a la formación de una forma hidratada para esta molécula, lo que se traduce en una transición de fase en el estado sólido para este material
- La forma monohidrato y la forma anhidra de la oximetazolina clorhidrato varían drásticamente en parámetros cristalográficos, cristalizando la primera en una celda unidad ortorrómbica y la segunda en una celda monoclinica

Referencias bibliográficas

- Aguiar, A., Krc Jr, J., Kinkel, A., & Samyn, J. (1967). *Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate*. . Journal of pharmaceutical sciences, 56(7), 847-853.
- Altomare, A., Burla, M., Camalli, M., C. B., Cascarano, G., Giacobazzo, C., & Rizzi, R. (1999). *EXPO: a program for full powder pattern decomposition and crystal structure solution*. . Journal of Applied Crystallography, 32(2), 339-340.
- Anwar, J., & Zahn, D. (2017). *Polymorphic phase transitions: Macroscopic theory and molecular simulation*. . Advanced drug delivery reviews, 117, 47-70.
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., & Morris, J. (2001). *Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism*. . Pharmaceutical research, 18(6), 859-866.
- Bauer-Brandl, A. (1996). *Polymorphic transitions of cimetidine during manufacture of solid dosage forms*. . International Journal of Pharmaceutics, 140(2), 195-206.
- Bende, M. (1983). *The effect of topical decongestant on blood flow in normal and infected nasal mucosa*. . Acta oto-laryngologica, 96(5-6), 523-527.
- Bernstein, J., & Bernstein, J. M. (2002). *Polymorphism in molecular crystals*. . Oxford University Press. (Vol. 14).
- Brittain, H. (2016). *Polymorphism in pharmaceutical solids*. . CRC Press.
- Buerger, M., in: Smoluchowski, R., Mayer, J., & Weyl, W. (1951). *Phase Transformations in Solids*. N.Y.: John Wiley and Son, 19.

- Cheresson, R. (2009). *Bioavailability, bioequivalence, and drug selection*. . London: Basic pharmacokinetics (1st Edn) Pharmaceutical Press.
- Coelho, A. (2018). *TOPAS and TOPAS-Academic: an optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++*. . Journal of Applied Crystallography, 51(1), 210-218.
- Cruz-Cabeza, A., & Bernstein, J. (2013). *Conformational polymorphism*. . Chemical reviews, 114(4), 2170-2191.
- Dennis, R., Caraballo, L., García, E., Caballero, A., Aristizabal, G., Córdoba, H., & Blanco, A. (2004). *Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities*. . Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 93(6), 568-574.
- Dolomanov, O., Bourhis, L., Gildea, R., Howard, J., & Puschmann, H. (2009). *OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program*. . Journal of applied crystallography, 42(2), 339-341.
- García Valdés, J., Portas Ponce, M., González Gómez, M., & Pulido Fariñas, L. (1998). Procedimiento para la obtención de cimetidina polimorfo "A" a partir de cimetidina polimorfo "B" impuro. . *Revista Cubana de Farmacia*, 32(3), 157-163.
- Haleblian, J., & McCrone, W. (1969). *Pharmaceutical applications of polymorphism*. . Journal of pharmaceutical sciences, 58(8), 911-929.
- Hilfiker, R. (2006). *Polymorphism: in the pharmaceutical industry*. . John Wiley & Sons 18.
- Islán, Á., & Montes, E. (2006). *Polimorfismo farmacéutico: repercusiones industriales y farmacocinéticas*. . *Offarm: farmacia y sociedad*, 25(8), 94-100.
- Kim, Y., & Rousseau, R. (2004). *Characterization and solid-state transformations of the pseudopolymorphic forms of sodium naproxen*. . *Crystal growth & design*, 4(6), 1211-1216.

- Kohl, B., Rominger, F., & Mastalerz, M. (2015). Crystal structures of a molecule designed not to pack tightly. *Chemistry—A European Journal*, 21(48), 17308-17313.
- Louër, D., & Louër, M. (1972). “Méthode d’essais et erreurs pour l’indexation automatique des diagrammes de poudre.” . *J. Appl. Crystallogr.* 5, 271-275.
- McAfee, D., Hadgraft, J., & Lane, M. (2014). *Rotigotine: the first new chemical entity for transdermal drug delivery.* . *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3), 586-593.
- Narayana Kalkura, S., & Natarajan, S. (2010). *Crystallization from Gels.* In: *Dhanaraj G., Byrappa K., Prasad V., Dudley M. (eds) Springer Handbook of Crystal Growth.* . Berlin, Heidelberg: Springer Handbooks. Springer, .
- Nauha, E., & Bernstein, J. (2014). “Predicting” crystal forms of pharmaceuticals using hydrogen bond propensities: Two test cases. . *Crystal Growth & Design*, 14(9), 4364-4370.
- Needham, F., & Faber, J. (2004). *Total Pattern Analysis Using the New Organic Powder Diffraction File: PDF-4/Organics.*
- Niño Serna, L., Guerrero Molina, T., Velázquez González, M., Ramírez, V., Mesa Restrepo, S., Chinchilla Mejía, C., & Cornejo Ochoa, J. (2014). *Prevalence of allergies in children between 5 and 14 years of age with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. 2012.* . Medellín: Acta Neurológica Colombiana, 30(3), 156-162.
- Park*, M., & Yeo, S. (2010). *Antisolvent crystallization of roxithromycin and the effect of ultrasound.* . *Separation Science and Technology*, 45(10), 1402-1410.
- Prohens, R., & Puigjaner, C. (2007). *Polimorfismo en la industria farmacéutica.* . *El Farmacéutico*, 373, 58-68.

- Rietveld, I., & Céolin, R. (2015). *Rotigotine: unexpected polymorphism with predictable overall monotropic behavior*. . Journal of pharmaceutical sciences, 104(12), 4117-4122.
- Scheiner, S. (1997). *Hydrogen bonding: a theoretical perspective*. . Oxford University Press on Demand.
- Shah, V., Lesko, L., Fan, J., Fleischer, N., Handerson, J., Malinowski, H., & Williams, R. (1997). *FDA guidance for industry I dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. . Dissolution Technologies.
- Spackman, M., & Jayatilaka, D. (2009). *Hirshfeld surface analysis*. . CrystEngComm, 11(1), 19-32.
- Tarahhomi, A., Pourayoubi, M., Golen, J., Zargaran, P., Elahi, B., Rheingold, A., & Mancilla Percino, T. (2013). *Hirshfeld surface analysis of new phosphoramidates*. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*. Crystal Engineering and Material.
- Taverner, D., Bickford, L., Shakib, S., & Tonkin, A. (1999). *Evaluation of the dose-response relationship for intra-nasal oxymetazoline hydrochloride in normal adults*. European journal of clinical pharmacology, 55(7), 509-513.
- Turner, M., Thomas, S., Shi, M., Jayatilaka, D., & Spackman, M. (2015). *Energy frameworks: insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals*. . Chemical Communications, 51(18), 3735-3738.
- Tutorials, M. U. (sf). *Appendix C: Tutorials, Assessing the Risk of Polymorphism via H-Bonding Propensities*.
- Van Eerdenbrugh, B., Baird, J., & Taylor, L. (2010). *Crystallization tendency of active pharmaceutical ingredients following rapid solvent evaporation—classification and*

- comparison with crystallization tendency from under cooled melts.* Journal of pharmaceutical sciences, 99(9), 3826-3838.
- Vesselinov, M. (2016). *Crystal growth for beginners: fundamentals of nucleation, crystal growth and epitaxy.* . World scientific.
- Wartewig, S. (2003). *IR and Raman Spectroscopy. Fundamental Processing.* Obtenido de Processing, 184. : <https://doi.org/10.1002/3527601635>
- Weng, N. (2014). *Indexing Non-merohedrally Twinned Crystals by Bruker's APEX2 and Agilent's CrysAlis PRO. an Example of a Crystal Structure That Can Be Refined through Either the PLATON Route or the Kklf 5'Route, and, Simultaneous Data Collection of Two Crystals in a Two-*
- West, A. (2014). *Solid state chemistry and its applications.* . John Wiley & Sons