# Estudio estructural y supramolecular del Bitartrato de Dihidrocodeína por Difracción de Rayos X en Polvo (DRX-P)

Valentina Ordoñez Ulloa

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Química

Director

José Antonio Henao Martínez

PhD. Química

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

PhD. Química

Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2026

## Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a mis padres, Sofia Ulloa Quintero y Jorge Luis Ordoñez Torres, y a mi hermano, Santiago Ordoñez, por ser mi apoyo y mayor fuente de fortaleza a lo largo de este camino. Gracias por acompañarme en cada etapa, por creer en mí incluso en aquellos momentos en los que yo misma dudé, y por enseñarme que cada esfuerzo vale la pena cuando se persigue aquello que se desea alcanzar. Y a mis angelitos que me protegen, guían y acompañan en todo momento.

A mis profesores, por compartir conmigo sus conocimientos, por su paciencia y por contribuir desde cada enseñanza a mi formación no solo como profesional sino también como persona. Gracias por despertar en mí la curiosidad, el pensamiento crítico y el deseo de seguir aprendiendo.

Y, especialmente, a la niña que alguna vez fui. A esa pequeña que soñaba con llegar lejos sin imaginar todo lo que tendría que aprender, superar y descubrir en el camino. Este logro también es suyo. Gracias por soñar, por tener curiosidad y por no dejar de imaginar un futuro lleno de posibilidades. Hoy puedo decirle que lo logramos.

## Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios, por acompañarme y orientarme a lo largo de este camino.

A mi director y codirector de trabajo de grado, PhD. José Antonio Henao Martínez y PhD. Robert Antonio Toro Hernández, por las enseñanzas, paciencia, tiempo, disposición y orientación que me han brindado durante el desarrollo de este proyecto.

Al Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE), especialmente a Gusseppe Albarracín, al Laboratorio de Rayos X, al Semillero INNOVAMAT, al Semillero QUEMEES, a los docentes de la Escuela de Química y a la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander (UIS), por contribuir de diferentes maneras a mi formación académica y profesional y por brindarme espacios que enriquecieron significativamente mi experiencia universitaria.

A mis compañeros de universidad, Daniel Pimiento, Stiven Galeano, Miguel Martínez, Carolina Tirado, David Santiago Merchan, Felipe Márquez, Juan Camilo Mantilla, Daniel Martínez, Anyelok Amaya, Juan Juez, Joveinys Jiménez y a todos aquellos que compartieron conmigo esta etapa de mi vida, gracias por su compañía, por los trabajos realizados, por las conversaciones y alegrías que hicieron de estos años una parte invaluable de mi vida.

A mi familia, por apoyarme desde el principio en este camino. Por guiarme y escuchar sobre los trabajos, problemas y proyectos que viví en esta etapa.

## Tabla de contenido

**Pág.**

Introducción ..... 13

1. Planteamiento del problema ..... 14

2. Justificación ..... 15

3. Hipótesis ..... 16

4. Objetivos ..... 16

4.1. Objetivo general ..... 16

4.2. Objetivos específicos ..... 16

5. Marco Teórico ..... 17

5.1. Relación estructura-propiedad ..... 17

5.2. Química del estado sólido de fármacos ..... 19

5.3. Química supramolecular ..... 20

5.3.1. Interacciones intermoleculares ..... 21

5.3.2. Superficies de Hirshfeld ..... 23

5.3.3. Huellas dactilares ..... 24

5.3.4. Mapas de interacción ..... 25

5.4. Ingeniería de cristales ..... 25

5.5. Técnicas de caracterización de fármacos ..... 26

5.5.1. Espectroscopía infrarroja FT-IR ..... 26

5.5.2. Termogravimetría (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) ..... 27

5.5.4. Difracción de Rayos X en polvo (DRX-P) ..... 27

6. Antecedentes ..... 29

7. Metodología ..... 31

7.1. Caracterización de la materia prima ..... 31

7.1.1. Análisis por FT-IR ..... 32

7.1.2. Análisis térmico TGA-DSC ..... 32

7.2. Determinación estructural por Difracción de rayos X en polvo y análisis ..... 33

7.3. Análisis supramolecular ..... 34

8. Resultados y Análisis ..... 34

8.1. Caracterización de la materia ..... 34

8.1.1. Análisis por FT-IR ..... 34

8.1.2. Análisis por TGA-DSC ..... 39

8.2. Determinación estructural ..... 40

8.2.1. Análisis por DRX ..... 40

8.2.2. Indexado del patrón por medio de DICVOL14 (PreDICT) ..... 41

8.2.3. Determinación del grupo espacial con EXPO2 ..... 44

8.2.4. Ajuste mediante el método WPPD (TOPAS, algoritmo Pawley) ..... 44

8.2.5. Resolución estructural ..... 45

8.2.6. Refinamiento estructural con el método Rietveld (TOPAS) ..... 46

8.2.7. Validación estructural ..... 47

8.3. Análisis estructural y supramolecular ..... 48

8.3.1. Análisis geométrico-conformacional ..... 48

8.3.2. Análisis estructural ..... 52

8.3.3. Enlaces de hidrógeno ..... 53

8.3.4. Análisis de superficies de Hirshfeld y huellas dactilares ..... 57

8.3.5. Análisis de los mapas de interacción ..... 64

9. Conclusiones ..... 66

10. Recomendaciones ..... 67

11. Divulgación ..... 67

Referencias Bibliográficas ..... 69

Apéndice A ..... 75

## Lista de Tablas

**Tabla 1.** Relación entre composición, estructura, tipo de enlace y tipos de material. ..... 17

**Tabla 2.** Información de las señales asignadas del espectro experimental. ..... 35

**Tabla 3.** Parámetros de la celda unidad obtenida del proceso de indexado. ..... 42

**Tabla 4.** Información detallada de los 20 primeros máximos del indexado. ..... 43

**Tabla 5.** Parámetros de celda y parámetros de confiabilidad del refinamiento Rietveld. ..... 47

**Tabla 6.** Enlaces de hidrógeno del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 54

## Lista de Figuras

**Figura 1.** Diagrama molecular del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 14

**Figura 2.** Representación de las 14 redes de Bravais. ..... 19

**Figura 3.** Imagen del equipo JASCO FT/IR – 4X. ..... 32

**Figura 4.** Espectro FTIR experimental de la muestra de Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 35

**Figura 5.** Espectro FTIR experimental adaptado a valores de absorbancia. ..... 37

**Figura 6.** Espectro FT-IR del laboratorio Bio-Rad. ..... 38

**Figura 7.** Espectro FTIR del laboratorio John Wiley & Sons, Inc. ..... 38

**Figura 8.** Análisis Termogravimétrico (TGA) del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 39

**Figura 9.** Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido del Bitartrato de Dihidrocodeína. .. 40

**Figura 10.** Patrón experimental del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 41

**Figura 11.** Ajuste mediante el método WPPD. ..... 45

**Figura 12.** Comparación del patrón experimental y el simulado. ..... 46

**Figura 13.** Unidad asimétrica del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 48

**Figura 14.** Anillo de Tetrahidrofurano de la Dihidrocodeína. ..... 49

**Figura 15.** Anillo de Ciclohexeno de la Dihidrocodeína. ..... 50

**Figura 16.** Anillo de piperidina de la Dihidrocodeína. ..... 50

**Figura 17.** Anillo de ciclohexanol de la Dihidrocodeína. ..... 51

**Figura 18.** Anillo aromático de la Dihidrocodeína. ..... 52

**Figura 19.** Empaquetamiento del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 53

**Figura 20.** Enlaces de hidrógeno entre las moléculas del Tartrato y la Dihidrocodeína. ..... 55

**Figura 21.** Cadena formada por los enlaces de hidrógeno. ..... 55

**Figura 22.** Enlaces de hidrógeno del Tartrato. ..... 56

**Figura 23.** Enlaces de hidrógeno de la Dihidrocodeína. ..... 56

**Figura 24.** Superficie $dnorm$ del Tartrato. ..... 58

**Figura 25.** Superficie $dnorm$ de la Dihidrocodeína. ..... 59

**Figura 26.** Superficie de índice de forma y superficie de curvatura del Tartrato. ..... 60

**Figura 27.** Superficie de índice de forma y superficie de curvatura de la Dihidrocodeína. ..... 61

**Figura 28.** Interacción π-π encontrada. ..... 62

**Figura 29.** Huella dactilar del Tartrato de todas las interacciones. ..... 63

**Figura 30.** Huella dactilar de todas las interacciones en la Dihidrocodeína. ..... 64

**Figura 31.** Mapa de interacción de la unidad asimétrica del Bitartrato de Dihidrocodeína. ..... 65

**Figura 32.** Mapas de interacción del empaquetamiento del Bitartrato de Dihidrocodeína..... 65

## Lista de Apéndice A

**Tabla A. 1.** Información detallada de todos los máximos del indexado. ..... 75

## Resumen

**Título:** Estudio estructural y supramolecular del Bitartrato de Dihidrocodeína por Difracción de Rayos X en Polvo (DRX-P)[*]

**Autor:** Valentina Ordoñez Ulloa[**]

**Palabras Clave:** Bitartrato de Dihidrocodeína; opioide; difracción de rayos X en polvo; estructura cristalina; determinación estructural.

El Bitartrato de Dihidrocodeína ($DHC^{+}\cdot Tar^{-}$) es un opioide utilizado para el tratamiento del dolor intenso y la tos seca. Se ha comparado con la codeína, aunque presenta una mejor potencia biológica. Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud lo considera un fármaco de segundo escalón para el tratamiento del dolor asociado al cáncer. La información actual sobre el fármaco es limitada. No fue posible encontrar el patrón de difracción de polvo ni la estructura cristalina del compuesto en bases de datos cristalográficas, artículos o patentes. Por lo tanto, decidimos emprender la determinación estructural del bitartrato de Dihidrocodeína. La caracterización adicional se realizó mediante espectroscopía infrarroja (ATR FT-IR) y análisis térmico (TGA-DSC). Se registró el patrón de difracción de rayos X en polvo y el procedimiento de búsqueda/comparación no mostró coincidencia con ningún patrón reportado en la base de datos PDF-5+. La indexación del patrón con DICVOL14, implementado en la interfaz PreDICT, sugiere que el sistema cristalino es triclínico y que los parámetros finales obtenidos fueron ***a*** = 7,1521(518) Å, ***b*** = 8,0574(500) Å, ***c*** = 9,4058(568) Å, α = 76,0794(374)º, β = 82,1402(558)º, γ = 86,8221(519)°, V = 525,025 Å³ con Z = 1. El análisis de las condiciones de reflexión con EXPO sugirió *P*1 como grupo espacial. En el arreglo cristalino, el catión DHC+ está conectado al contraión mediante fuertes enlaces de hidrógeno N-H···O. Las unidades de $DHC^{+}$ se empaquetan en cadenas lineales paralelas al eje b, que alternan con cadenas de iones $Tar^{-}$. También se realizaron el análisis de superficies de Hirshfeld, los gráficos de huellas dactilares (fingerprint plots) y cálculos de energías intermoleculares mediante los «UNI Intermolecular Potentials» de CSD-Materials en la interfaz Mercury.

---

[*] 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:** Structural Determination by X-ray Powder Diffraction and Supramolecular Analysis of the Opiod Dihydrocodeine Bitartrate*

**Author:** Valentina Ordoñez Ulloa**

**Key Words:** dihydrocodeine bitartrate; opioid; X-ray powder diffraction; crystal structure; structure determination

Dihydrocodeine bitartrate ($DHC^{+}\cdot Tar^{-}$) is an opioid used for the treatment of severe pain and dry cough. Accordingly, the World Health Organization considers it a second-tier drug for the treatment of cancer-related pain. The powder diffraction pattern or the crystal structure of the compound could not be found in crystallographic databases, articles, and, patents. Therefore, we decided to undertake the structure determination of dihydrocodeine bitartrate. Further molecular and structural characterizations were carried out by Infrared Spectroscopy (ATR FT-IR), thermal analysis (TGA-DSC), and, X-ray powder diffraction (DRX-P). The X-ray powder diffraction pattern was registered, and a search/match procedure did not show coincidence with any reported patterns in the PDF-5+ database. Indexing of the pattern with DICVOL14, implemented in the PreDICT interface, suggests that the crystal system is triclinic and the final parameters obtained were ***a*** = 7,1521(518) Å, ***b*** = 8,0574(500) Å, ***c*** = 9,4058(568) Å, α = 76,0794(374)º, β = 82,1402(558)º, γ = 86,8221(519)°, V = 525,025 Å³ with Z = 1. The analysis of the reflection conditions using EXPO suggested the space group *P*1. In the crystalline arrangement, the $DHC^{+}$ cation is connected to the counterion by strong N-H···O hydrogen bonds. $DHC^{+}$ moieties pack into linear chains parallel to the b axis, alternating with chains of $Tar^{-}$ ions. Hirshfeld surface analysis, fingerprint plots, and intermolecular energy calculations using the 'UNI Intermolecular Potentials' within CSD-Materials in the Mercury interface were also performed.

---

* Degree Work

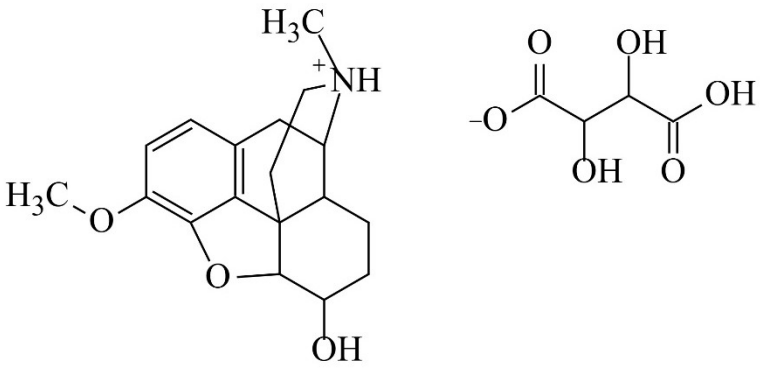
** Faculty of Sciences. School of Chemistry. Academic program. Director: José Antonio Henao Martínez. PhD in Chemistry. Co-director: Robert Antonio Toro Hernández. PhD in Chemistry

## Introducción

La sociedad continuamente ha buscado las maneras de enriquecer la calidad de vida de las personas, y en este ámbito, la medicina se ha convertido en una de las principales áreas de investigación donde se han desarrollado importantes avances en pro de la sociedad. Entre las investigaciones y desarrollos de la medicina se encuentra principalmente la búsqueda de curas para antiguas y/o nuevas enfermedades, alternativas terapéuticas para realizar diferentes tratamientos teniendo en cuenta la variedad de las características de las personas, y, sobre todo, en el desarrollo de fármacos que se puedan utilizar sin generar efectos secundarios severos (González-Viñas y Mancini, 2003).

El desarrollo del Bitartrato de Dihidrocodeína (BDHC) (**Figura *1***) como ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) comienza con la búsqueda de derivados semisintéticos del opio con el objetivo de encontrar compuestos que presenten una eficacia analgésica considerable y de mayor seguridad. La Dihidrocodeína fue desarrollada en Alemania en 1908 y reportada en 1911 (DrugBank, 2025); su formulación como Bitartrato fue desarrollada por Merck (Darmstadt, Alemania) mejorando su estabilidad y solubilidad en el agua favoreciendo la absorción oral y biodisponibilidad del principio activo (Mikus et al., 1999). Estos avances permitieron la producción de comprimidos y capsulas facilitando su inclusión en farmacopeas europeas (Encyclopedia of Psychopharmacology, 2010). Sin embargo, por su característica y comportamiento de opioide, su uso se encuentra regulado por la Convención Única de Estupefacientes de 1961 (UNODC, 1961).

**Figura 1.** *Diagrama molecular del Bitartrato de Dihidrocodeína.*




El presente trabajo propone realizar el estudio estructural del Bitartrato de Dihidrocodeína con el objetivo de determinar su disposición molecular en la red cristalina y las interacciones que logran estabilizar el fármaco, comprendiendo un poco más su comportamiento. La técnica de Difracción de Rayos X (DRX) es la técnica por preferencia para el análisis y estudio de las estructuras cristalinas de los materiales farmacéuticos, permitiendo conocer las interacciones intermoleculares e intramoleculares que forman la estructura del material, aportando información cristalográfica importante para una mejor comprensión e innovación en su estudio farmacéutico (Fawcett et al., 2019).

## 1. Planteamiento del problema

El Bitartrato de Dihidrocodeína principalmente es formulado como un antitusígeno, lo cual quiere decir que es utilizado para tratar la tos seca, sin presencia de mucosidad (AEMPS, s. f.). A pesar de su gran uso farmacológico, actualmente, el Bitartrato de Dihidrocodeína cuenta con escasa

información de estudio estructural como, por ejemplo, información de la estructura cristalina del fármaco.

Realizando la búsqueda en las bases de datos cristalográficas, referencias bibliográficas y patentes, solo se encontró un patrón de polvo de la Dihidrocodeína (base libre), de baja calidad sin indexar. Por otro lado, se encontraron pocos trabajos de investigación que involucran análisis mediante espectroscopía IR, Raman y espectrometría de masas del Bitartrato de Dihidrocodeína (CAS SciFinder®, 2026). El desconocimiento estructural de este fármaco formula las siguientes preguntas: ¿Qué estructura cristalina presenta? ¿Cuáles son sus interacciones inter e intramoleculares? ¿Qué interacciones son las encargadas de su estabilidad?

## 2. Justificación

El Bitartrato de Dihidrocodeína es un opioide utilizado principalmente como tratamiento para la tos seca, aunque también presenta un pequeño efecto analgésico (AEMPS, s. f.; Leppert y Woroń, 2016). Siendo un fármaco que se puede formular de manera común, debería presentar una mayor cantidad de información y análisis que permita su adecuada caracterización asegurando el control de calidad de este (Newman y Byrn, 2003).

A través de las técnicas de difracción de rayos X se puede determinar la estructura del material y precisar información estructural importante como, por ejemplo, su organización supramolecular y las interacciones intermoleculares, aspectos importantes para el estudio y análisis de las posibles propiedades farmacéuticas y fisicoquímicas de un dado IFA (Fawcett et al., 2019).

Es importante realizar la determinación estructural y el análisis supramolecular del Bitartrato de Dihidrocodeína, teniendo en cuenta que no se encuentra información cristalográfica

del mismo, con lo cual sé que contribuirá para futuros estudios de propiedades fisicoquímicas y biológicas de este importante IFA, al enriquecimiento de las bases de datos cristalográficas y controles de calidad.

## 3. Hipótesis

Mediante la técnica de difracción de rayos X de polvo es posible determinar la estructura cristalina del Bitartrato de Dihidrocodeína y mediante el estudio supramolecular establecer las interacciones intermoleculares presentes en la estructura.

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Determinar la estructura cristalina del Bitartrato de Dihidrocodeína mediante DRX de polvo y realizar el estudio de la química supramolecular.

### 4.2. Objetivos específicos

**4.2.1.** Caracterizar Bitartrato de Dihidrocodeína por espectroscopia IR y análisis térmico.

**4.2.2.** Determinar la estructura cristalina del Bitartrato de Dihidrocodeína por datos de difracción de rayos X en polvo.

**4.2.3.** Realizar el estudio supramolecular de la estructura del Bitartrato de Dihidrocodeína.

# 5. Marco Teórico

## 5.1. Relación estructura-propiedad

La estructura y propiedades de los materiales dependen de aspectos como: los átomos que contienen, las fuerzas que los mantienen enlazados y la organización que obtienen como resultado. El conjunto de estos aspectos da como resultado la variación de las características físicas y químicas de los materiales (**Tabla *1***), tales como la resistencia a diferentes factores: presión, temperatura, agentes químicos, presencia de oxígeno, humedad y radiación.

**Tabla 1.** *Relación entre composición, estructura, tipo de enlace y tipos de material.*

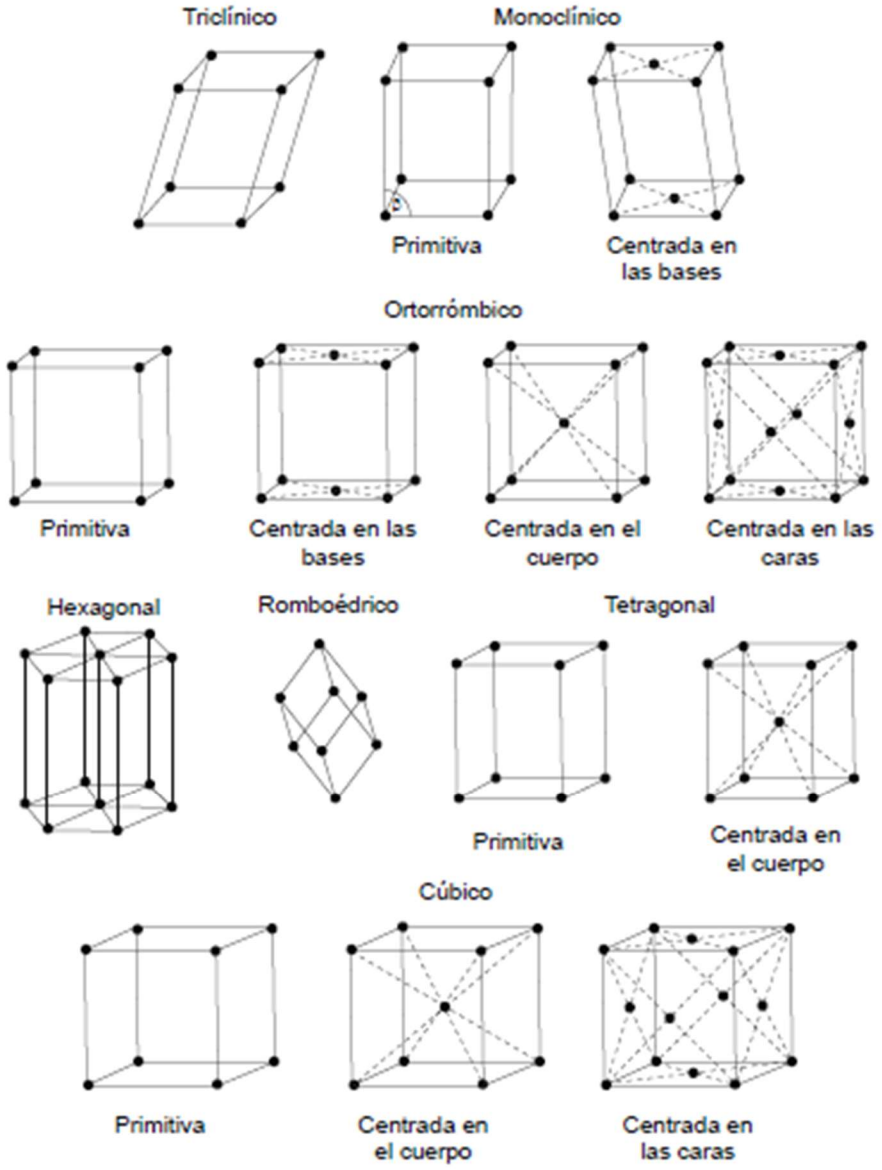
| Composición | Estructura | Enlace | | Materiales |
|---|---|---|---|---|
| | | Corto alcance | Largo alcance | |
| Átomos no-metálicos | Cristalina | Covalente | Covalente | Cristal covalente |
| Átomos metálicos | Cristalina | Metálico | Metálico | Cristal metálico |
| Iones metálicos y no-metálicos | Cristalina | Iónico | Iónico | Cristal iónico |
| Átomos metálicos y no-metálicos | Cristalina o amorfos | Iónico y covalente | Iónico y covalente | Mixto |
| Moléculas | Cristalina o amorfos | Covalente | Interacciones débiles | Molecular |

En el caso de la organización de las partículas, una disposición regular, ordenada y repetitiva en tres dimensiones forma estructuras conocidas como cristales, en donde se puede distinguir un patrón geométrico que constituye la red cristalina. Estas estructuras se logran observar al tener un cambio gradual al estado sólido luego de haber estado en estado líquido. El

estado cristalino es considerado como el único estado realmente sólido en donde los átomos, iones y moléculas ocupan posiciones definidas, esto quiere decir que no presentan movimiento de traslación.

La representación mínima de dicha red se llama celda unitaria, y la forma que esta celda presenta se conoce como sistema cristalino. Actualmente se conocen 14 tipos de organización que presentan los sistemas cristalinos, y a estas distribuciones se les conoce como redes de Bravais (**Figura *2***).

**Figura 2.** *Representación de las 14 redes de Bravais.*




## 5.2. Química del estado sólido de fármacos

La química del estado sólido de fármacos abarca varios campos y técnicas que se utilizan para caracterizar los compuestos, principalmente los IFAs (ingredientes farmacéuticos activos). Se deben estudiar y/o analizar aspectos como la estructura, la estabilidad, forma cristalina, la pureza

y las propiedades físicas que presenta. Para esto se utilizan diferentes técnicas que proporcionan esta información como por ejemplo Difracción de Rayos X en polvo. Por medio de este estudio se pueden analizar las diferencias que se presentan entre formas polimórficas de los IFAs, para estudiar el comportamiento o características principales de cada forma.

La estabilidad química de las formas farmacéuticas es un tema de estudio debido a que, al presentarse diferentes formas, puede dar lugar a diferencias en su susceptibilidad, normalmente relacionadas con la morfología del compuesto, por ejemplo, un compuesto amorfo presenta tanto una baja estabilidad química como física (Newman y Byrn, 2003).

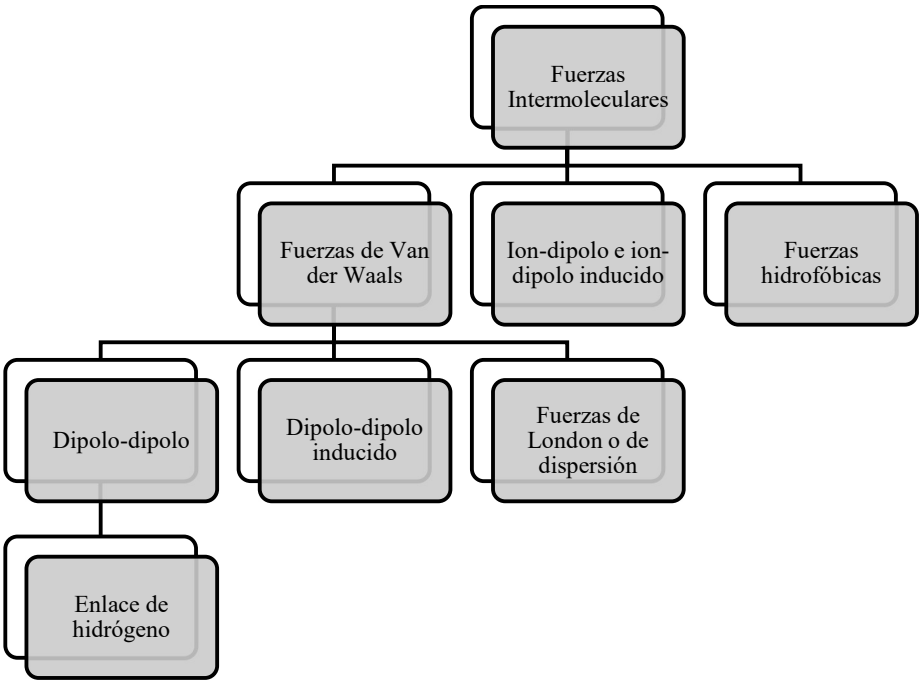
### 5.3. Química supramolecular

La química supramolecular hace referencia al estudio de cristales con aplicaciones asociadas a los campos de la química del estado sólido, la ingeniería cristalina, la catálisis y la ciencia de materiales, incluyendo la química orgánica, inorgánica, bioorgánica y bioinorgánica, así como la química en interfaces, fenómenos de transporte, ciencias de polímeros, sensores moleculares, interruptores moleculares, entre otros.

En esta área se realiza un estudio de todas las formas de interacciones no covalentes, como enlaces de hidrógeno, enlaces halógenos, apilamientos aromáticos, fuerzas de van der Waals, entre otros, los cuales pueden caracterizarse por su geometría y energía. Al realizar un análisis supramolecular comparativo de múltiples estructuras, en lugar de un análisis estático de una sola estructura, puede proporcionar pistas para comprender el papel relativo de los diferentes tipos de interacciones intermoleculares en el estado sólido (Nangia, 2010).

### *5.3.1. Interacciones intermoleculares*

**Gráfico 1.** *Tipos de interacciones intermoleculares.*




1. *Interacciones de atracción dipolo-dipolo.*

Las interacciones dipolo-dipolo, también conocidas como interacciones de Keeson, ocurren entre moléculas que forman dipolos permanentes. Esto sucede cuando se presenta una distribución de la carga electrónica en donde se crea dos polos de cargas opuestas en la molécula. Debido a esta distribución, el polo positivo del dipolo atrae a la parte negativa del dipolo más cercano, siendo la fuerza de atracción proporcional al momento dipolar. El momento dipolar se representa mediante un vector $\vec{\mu}$ y presenta una magnitud igual al producto de la carga fraccional de cada átomo por la distancia que las separa: $\vec{\mu}$ = q x d.

2. *Interacciones de atracción dipolo-dipolo inducido.*

Las interacciones dipolo-dipolo inducido se presentan cuando un dipolo permanente logra alterar la densidad electrónica de una molécula no polar cercana a él. Esta distorsión se presenta por la atracción o repulsión producida por la carga del ión o la densidad eléctrica sobre la molécula no polar, formando un dipolo inducido en dicha molécula y una fuerza de atracción entre ella y el dipolo permanente.

3. *Interacciones de dispersión.*

Las interacciones de dispersión, también conocidas como interacciones de London, son el resultado de la atracción entre dos dipolos instantáneos. Estos dipolos suceden por cambios en la ubicación de los electrones en las moléculas, produciendo una polaridad que cambia permanentemente de dirección. Debido a esto se forman interacciones atractivas entre las moléculas, aunque son interacciones más débiles que las dipolo-dipolo. Esta interacción aumenta proporcionalmente a la masa molecular o atómica.

4. *Interacciones de atracción ion-dipolo.*

La interacción ion-dipolo es producida por las interacciones electroestáticas y la atracción mutua entre un ion (catión o anión) y uno dipolo (permanente o inducido). La intensidad de estas interacciones depende del tamaño de ambas especies, la carga del ion y de la magnitud del momento dipolar de la molécula.

5. *Enlace de hidrógeno.*

El enlace de hidrógeno se refiere a la unión entre moléculas en donde un hidrógeno de un enlace muy polarizado actúa como puente entre los átomos electronegativos.

Esta interacción es un tipo de atracción dipolo-dipolo debido a la formación de polos en los enlaces. En esta interacción, el hidrógeno se encuentra unido covalentemente a un átomo electronegativo, adquiriendo una carga parcial positiva. Esta polarización favorece su atracción electrostática con otro átomo electronegativo cercano, que presenta una carga parcial negativa y dispone de pares de electrones libres. Esta interacción influye en las propiedades como los puntos de fusión y ebullición (González, Rámirez y Ocotero, 2015).

### *5.3.2. Superficies de Hirshfeld*

Las superficies de Hirshfeld proponen una visión integral de las moléculas permitiendo identificar y cuantificar las diferentes interacciones no covalentes dentro de la estructura cristalina, ofreciendo una identificación imparcial y completa de todos los contactos cercanos presentes en el cristal. Este análisis facilita la visualización y exploración de cómo las moléculas se mantienen relacionadas (García-Carreño et al., 2021).

Las superficies de Hirshfeld no dependen únicamente de la geometría molecular, su forma, también está determinada por las interacciones entre las moléculas dentro del cristal y las relaciones entre los diferentes átomos que conforman la molécula. Las características de estas superficies reflejan, de manera sutil, la interacción entre los diferentes tamaños atómicos y las distancias de contacto intermolecular, proporcionando información relacionada con las interacciones presentes en el cristal.

1. *Superficie* $d_{norm}$.

Se obtienen analizando las distancias $d_e$ y $d_i$ de la molécula. La distancia $d_e$ se refiere a la distancia que hay desde un punto de la superficie hasta el átomo más

cercano de la molécula analizada. La distancia $d_i$ se refiere a la distancia desde un punto de la superficie hasta el átomo más cercano de una molécula vecina.

2. *Mapas de índice de forma.*

En el mapa del índice de forma, los colores representan el tipo de curvatura: el rojo representa una curvatura cóncava; el azul muestra las curvaturas convexas; el verde muestra una región intermedia entre ambas; el amarillo refleja la transición entre regiones de distinta curvatura (CrystalExplorer Developers, 2017-2024).

### *5.3.3. Huellas dactilares*

Las huellas dactilares son gráficos bidimensionales, derivadas de la superficie de Hirshfeld, que permiten visualizar la frecuencia de cada combinación de las distancias $d_e$ y $d_i$ a lo largo de la superficie de una molécula. De esta manera, también permiten determinar la contribución relativa del área de la superficie asociada a cada tipo de interacción intermolecular que presenta la molécula.

En la representación gráfica, los puntos que no presentan contribución sobre la superficie se muestran sin coloración, mientras que aquellos que contribuyen a ella se representan mediante una escala de colores que varía del azul, correspondiente a una baja contribución, pasando por el verde, hasta el rojo, asociado con los puntos de mayor contribución. Todas las huellas dactilares se representan utilizando la misma escala relativa, por lo que determinadas huellas pueden no presentar regiones de color rojo, como ocurre, por ejemplo, con la correspondiente al naftaleno. (CrystalExplorer Developers, 2017–2024)

### *5.3.4. Mapas de interacción*

Para poder realizar un buen estudio de la estructura de un compuesto o el comportamiento que pueda tener, es importante revisar las interacciones que presenta y las que puede presentar. Un método que ayuda en la búsqueda de esta información es el estudio de los mapas de interacción (FIMs, por sus siglas en inglés) que presenta la muestra. Este tipo de análisis se puede ejecutar en programas como Mercury (Macrae et al., 2020), que presentan una biblioteca de información como la IsoStar (Bruno et al., 1997). Estas bases de datos presentan información sobre el comportamiento de las interacciones intermoleculares que se muestran en los diagramas de dispersión de diferentes grupos funcionales.

En los FIMs se visualizan mapas de densidad alrededor de la estructura que representan las probabilidades de que se presente una interacción, con colores representativos que se pueden modificar en el mismo programa. Con esta organización se puede observar de manera fácil y rápida las preferencias de las interacciones de la molécula en una conformación particular, proporcionando información sobre la estabilidad estructural del empaquetamiento cristalino (Bruno et al., 1997; Macrae et al., 2020; Wood et al., 2013).

## 5.4. Ingeniería de cristales

La ingeniería de cristales se puede definir de varias maneras, un ejemplo es: la comprensión de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y el empleo de dichas interacciones en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas. El término de ingeniería de cristales se incorporó a la química orgánica mediante el concepto de sintones supramoleculares. Estos son unidades estructurales que se encuentran de manera repetitiva en estructuras cristalinas que ayudan a tener una guía en el diseño racional de

arquitecturas supramoleculares. Por otro lado, una interpretación desde la química orgánica física se puede describir como el estudio de la correlación entre la estructura molecular y cristalina en una familia de compuestos.

Un problema central de la ingeniería cristalina es que las estructuras cristalinas no pueden predecirse fácilmente a partir de estructuras moleculares, al menos no con un enfoque modular como el que se aplica con los grupos funcionales. El comportamiento de un grupo funcional en una molécula durante la cristalización depende de la naturaleza y disposición de todos los demás grupos funcionales presentes en la molécula (Nangia, 2010).

## 5.5. Técnicas de caracterización de fármacos

### *5.5.1. Espectroscopía infrarroja FT-IR*

La técnica de espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) analiza las vibraciones moleculares, obteniendo información estructural del compuesto, al exponer una muestra a radiación infrarroja. Los diferentes grupos funcionales o algunos enlaces presentan una banda de absorción de infrarrojo característica para cada uno, las cuales corresponden a las vibraciones fundamentales respectivas.

El número de modos vibracionales que puede presentar una molécula no lineal con N número de átomos se puede calcular de la siguiente manera: 3N-6. Estos modos vibracionales son activos en el infrarrojo cuando se presenta un cambio en el momento dipolar de la molécula, por lo cual aquellas vibraciones que sean asimétricas se logran observar con mayor facilidad.

Esta técnica optimiza la recolección y el procesamiento de los espectros de absorción infrarroja, proporcionando alta resolución y sensibilidad en tiempos de análisis reducidos. Por ello,

se ha convertido en una herramienta fundamental para la caracterización estructural de materiales orgánicos, polímeros y biomoléculas (Berthomieu & Hienerwadel, 2009).

### *5.5.2. Termogravimetría (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)*

El análisis termogravimétrico (TGA) es un método en donde se miden los cambios físicos y químicos de un compuesto durante un aumento de temperatura. En esta técnica, se monitorea el comportamiento de la masa del analito en función de un aumento de temperatura o del tiempo (a temperatura constante), obteniendo dos tipos de curvas TGA. En estas curvas se muestra el porcentaje de masa de la muestra versus la temperatura o tiempo; este último se puede graficar si la temperatura se encuentra en términos de temperatura/tiempo.

En las curvas de TGA se puede analizar el comportamiento de descomposición de un analito, mostrando si presenta varios procesos de descomposición o uno solo. Estos procesos pueden presentar diferentes causas: deshidratación, vaporización, sublimación, desorción, desolvatación y/o reacciones del estado sólido.

En el caso de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se analiza la capacidad calorífica del analito durante un cambio de temperatura. Al aumentar o disminuir la temperatura de un compuesto se registran los cambios en el flujo de calor, permitiendo encontrar transiciones como fusiones o cambios de fase. En las curvas de DSC el punto de inflexión es el encargado de mostrar el punto en donde se presenta la transición de fusión de la muestra (Khan & PR, 2019).

### *5.5.4. Difracción de Rayos X en polvo (DRX-P)*

La técnica de difracción de rayos x en polvo se basa en el estudio y análisis de la difracción de rayos X de los electrones que rodean los átomos de una muestra de polvo. Este comportamiento

se puede describir por la ecuación de Bragg, en donde se relaciona el ángulo de difracción (θ), la longitud de onda de la radiación y la distancia entre planos cristalinos. Con este análisis se obtiene un difractograma que representa la intensidad en función del ángulo de difracción (2θ). Este patrón se puede considerar como una "huella digital" de la estructura cristalina.

El análisis cualitativo de los difractogramas permite identificar si la muestra es cristalina o amorfa, asimismo, se puede identificar si diferentes muestras corresponden a una misma forma cristalina o si existen polimorfos. Los materiales cristalinos exhiben picos característicos asociados a planos atómicos específicos, mientras que las muestras amorfas muestran un halo amorfo en lugar de picos definidos. De la misma manera, el DRX-P puede emplearse de manera cuantitativa para determinar la proporción de fases presentes en mezclas.

El análisis por DRX-P inicia con la preparación y montaje de la muestra. Las muestras se deben molturar y tamizar para asegurar un tamaño de partícula uniforme, aunque en el caso de las muestras que vienen en forma de tabletas recubiertas se debe analizar el contenido y el recubrimiento por separado. El polvo obtenido se debe ubicar en un portamuestras usando una leve presión.

El portamuestras se ubica en el difractómetro para irradiar la muestra y se hace el registro de los datos. Los patrones suelen medirse en un rango de 2θ amplio que logre registrar todas sus reflexiones. Se debe verificar si la muestra presenta alguna orientación preferencial, pérdida de cristalinidad o degradación durante la preparación de la muestra, si es así, se debe ajustar el proceso de preparación y realizar nuevamente el análisis.

Una vez obtenido el patrón experimental, se realiza una serie de ajustes o tratamiento de datos, los cuales involucran: suavizado, eliminación de ruido de fondo y eliminación de Kα2. Esto con el fin de lograr habilitar la posibilidad de realizar un análisis cualitativo, en caso que se

requiera. La técnica de difracción también permite cuantificar las fases presentes, estimar el tamaño del cristal y distinguir la presencia de polimorfos. Por otro lado, también se realiza una comparación con las bases de datos como PDF-5+, donde se puede determinar la presencia de APIs y excipientes al presentar coincidencia de picos (Fawcett et al., 2019).

## 6. Antecedentes

El Bitartrato de Dihidrocodeína es normalmente utilizado para el tratamiento de tos seca, aunque también se puede utilizar para el dolor fuerte debido a su acción antitusígena y analgésica central. Presenta varios efectos secundarios como: molestias gastrointestinales, estreñimiento, vómitos, náuseas, fatiga, somnolencia, mareo, retención urinaria, disnea, depresión respiratoria (Vademecum España, s. f.; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015).

Luego de la administración oral, entre 1,2 y 1,8 horas después se presenta la concentración máxima de Dihidrocodeína, su biodisponibilidad oral es de un 20% debido al metabolismo de primer paso en la pared intestinal o el hígado, a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 en dihidromorfina, mientras que con la isoenzima CYP3A4 se convierte en nordihidrocodeína (Leppert & Woroń, 2016).

El nombre IUPAC registrado para el Bitartrato de Dihidrocodeína es Morphinan-6-ol, 4,5-epoxy-3-methoxy-17-methyl-, (5α,6α)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1), y su número CAS es 5965-13-9 (CAS SciFinder®, 2026).

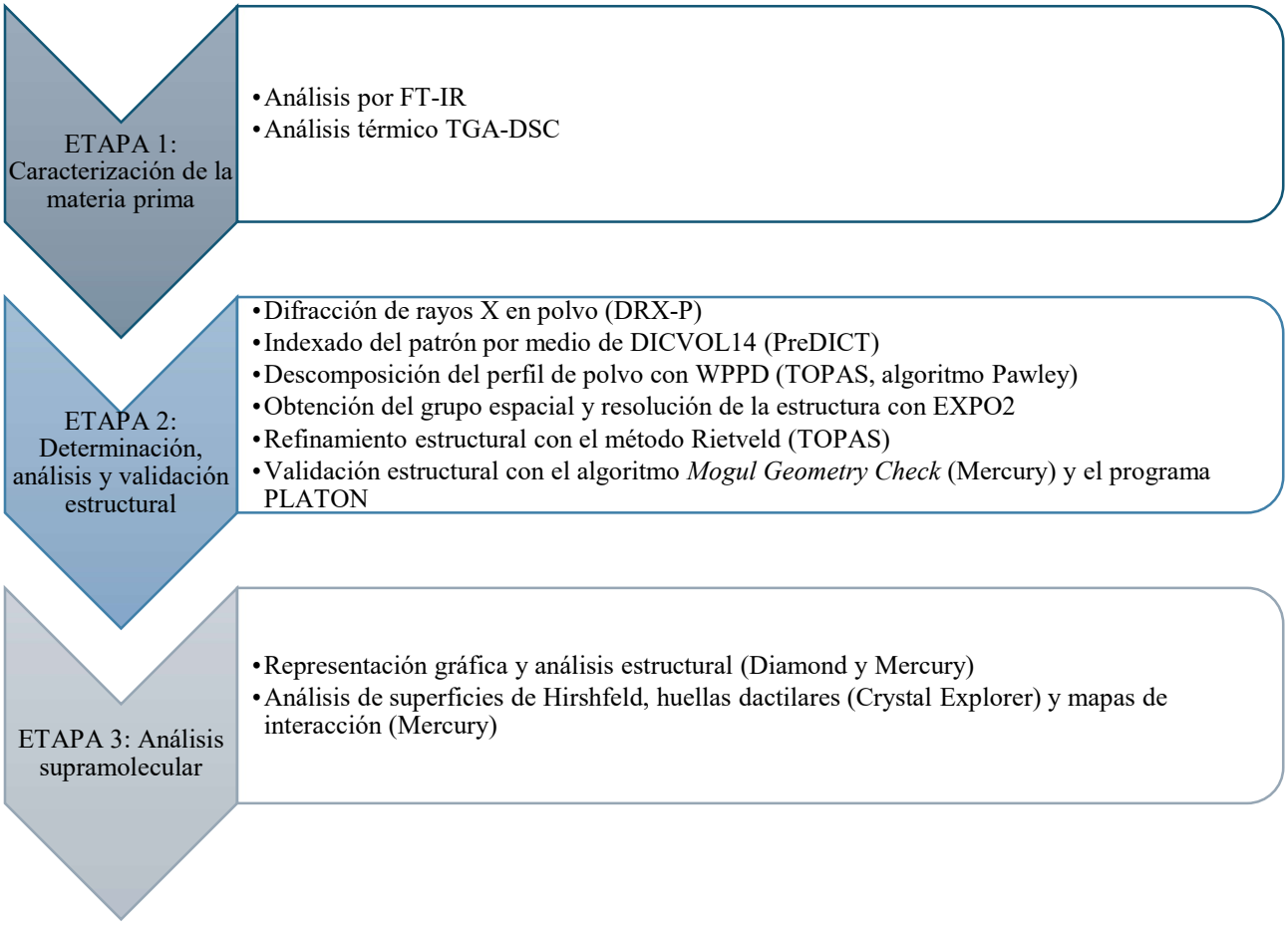
Actualmente, la mayoría de las publicaciones disponibles sobre el Bitartrato de Dihidrocodeína hacen referencia a resultados obtenidos de compuestos relacionados. Adicionalmente, se cuenta con pocos estudios de caracterización de este IFA realizados con

análisis por espectroscopia IR, Raman o espectrometría de masas (CAS SciFinder®, 2026), mas no se dispone de un patrón de difracción de rayos X de polvo, un estudio de su estructura cristalina ni de compuestos similares como sales o la base libre.

De acuerdo con la Alerta Sanitaria No. 150-2026 del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) emitida el 21 de mayo de 2026, el INVIMA realizó una petición de retiro preventivo del mercado de los lotes 6E085 y 6E089 del producto Dihidrocodeína Bitartrato 2,42 mg/mL solución oral. Esta medida fue tomada debido a una posible contaminación microbiológica evidenciada en una visita de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura realizada al fabricante, FARMATECH S.A (INVIMA, 2026).

# 7. Metodología

**Gráfico 2.** *Diagrama de la organización de la metodología planteada.*




## 7.1. Caracterización de la materia prima

A la muestra de Bitartrato de Dihidrocodeína, proporcionada por una casa farmacéutica, se le realizaron diferentes análisis de caracterización mediante diversas técnicas analíticas: Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR, Fourier Transform Infrared Spectroscopy), Análisis Termogravimétrico (TGA, Thermogravimetric Analysis), Calorimetría

Diferencial de Barrido (DSC, Differential Scanning Calorimetry) y Difracción de rayos X de Polvo (DRX-P).

### *7.1.1. Análisis por FT-IR*

El registro del espectro se llevó a cabo con el espectrómetro JASCO FT/IR - 4X (**Figura *3***) localizado en el salón 319 del edificio de Laboratorios Livianos en la Universidad Industrial de Santander (UIS). Se utilizó una celda de reflexión total atenuada (ATR), un rango de número de onda entre 4000 y 400 $cm^{-1}$ y una resolución de 4 $cm^{-1}$.

**Figura 3.** *Imagen del equipo JASCO FT/IR – 4X.*



### *7.1.2. Análisis térmico TGA-DSC*

El análisis termogravimétrico (TGA) se registró con un Termoanalizador TGA 5500 TA Instrument, mientras que el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó con el equipo Termoanalizador Discovery TA Instrument. Ambos equipos se encuentran ubicados en el Grupo de Investigación en Polímeros en el Parque Tecnológico Guatiguará de la UIS. Para este registro se necesitaron de 5 a 10 mg de la muestra, la cual fue sometida a un calentamiento en un

rango de temperatura de 25 hasta 500 °C. Las condiciones generales al realizar estos análisis fueron: un flujo de nitrógeno de 50 mL/min y una rampa de calentamiento de 10 °C/min.

### 7.2. Determinación estructural por Difracción de rayos X en polvo y análisis

La toma de los patrones de (DRX-P) se realizó en el equipo D8 ADVANCE Bruker, ubicado en el laboratorio de Rayos X del Parque Tecnológico Guatiguará – UIS. Este registro se llevó a cabo en temperatura ambiente y con los siguientes parámetros: radiación de Cu $K\alpha_1$ ($\lambda$ = 1,5406 Å), un rango de 4 a 70° de 2$\theta$, un paso de 0,005° (2$\theta$) a 1,2 s/paso, un voltaje de 40 kV y un amperaje de 40mA. El difractómetro se encuentra equipado con un detector LynxEye con una apertura de 2,93°, una rendija divergente de 0,6 mm, dos rendijas soller axiales de 2,5° cada una y un filtro de níquel de 0,02 mm de grosor.

Con el patrón de polvo de la muestra, se procedió a realizar el indexado por medio de la interfaz gráfica PreDICT (Blanton et al., 2019), la cual utiliza el programa de indexado DICVOL14 (Blanton, Papoular, y Louër, 2019). Para la elaboración y mejora geométrica del diagrama molecular del BDHC, se empleó el software ChemSketch obteniendo el archivo *.mol. Para obtener el grupo espacial y la estructura cristalina se manejó el programa EXPO2 (Altomare et al., 2013). Utilizando el programa TOPAS versión 6 (Coelho, 2018) se realizó la descomposición del patrón por WPPD aplicando el algoritmo Pawley, así como también se desarrolló el refinamiento estructural mediante el método Rietveld. La validación estructural se ejecutó con el algoritmo *Mogul Geometry Check*, del programa Mercury (Macrae et al., 2020) y el programa PLATON (Spek, 2009).

### 7.3. Análisis supramolecular

La representación gráfica y el análisis de la estructura cristalina se realizó con ayuda de los programas Diamond (Brandenburg, 2004) y Mercury. Para el análisis de las superficies de Hirsfeld y las huellas dactilares se manejó el programa CrystalExplorer (Spackman et al., 2021). Por último, para el análisis de los mapas de interacción se utilizó el programa Mercury.

## 8. Resultados y Análisis

### 8.1. Caracterización de la materia

#### *8.1.1. Análisis por FT-IR*

En el espectro ATR-IR de la muestra (ver **Figura *4***) se identificaron señales características de los grupos funcionales pertenecientes a la molécula de Bitartrato de Dihidrocodeína ($DHC^{+}\cdot Tar^{-}$). Algunas señales importantes son: el estiramiento del alcohol secundario, los anillos alifáticos y aromáticos, la amina terciaria en forma de sal, el ácido carboxílico y carboxilato. En la **Tabla *2*** se recopilan estas y otras señales identificadas en el espectro y una breve descripción de las características de los modos vibracionales.

**Figura 4.** *Espectro FTIR experimental de la muestra de Bitartrato de Dihidrocodeína.*

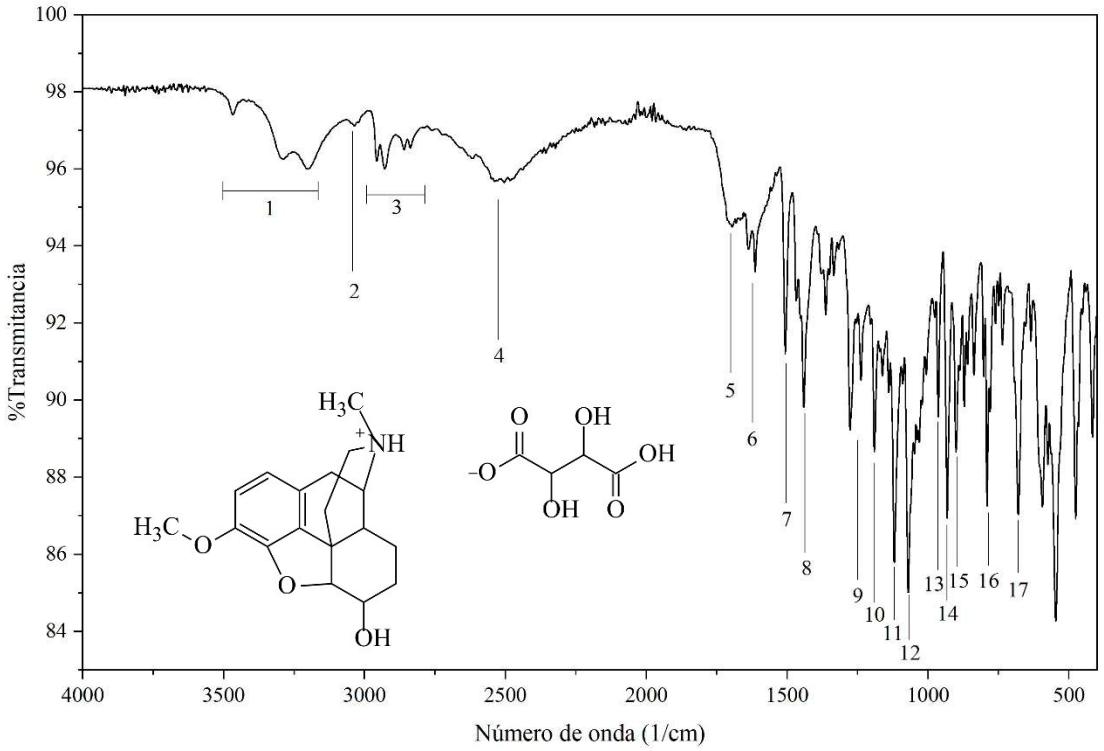



**Tabla 2.** *Información de las señales asignadas del espectro experimental.*

| No. | Número de onda [$cm^{-1}$] | Asignación |
|---|---|---|
| 1 | 3466,42<br>3289,00<br>3201,26 | Tensión O-H del tartrato y N-H de la Dihidrocodeína. |
| 2 | 3037,34 | Estiramiento C-H aromáticos |
| 3 | 2956,34<br>2928,38<br>2858,95<br>2835,81 | Estiramiento C-H $sp^3$ |

| | | |
|---|---|---|
| 4 | 2504,11 | Tensión O-H del tartrato y N-H de la Dihidrocodeína. |
| 5 | 1695.12 | Tensión asimétrica $COO^-$ |
| 6 | 1507.10 | Tensión C–C del anillo aromático |
| 7 | 1468.53 | Tensión simétrica del carbonato |
| 8 | 1440.56 | Tensión / estiramiento del carbonilo |
| 9 | 1276.65<br>1238.08 | Tensión C–O |
| 10 | 1190.83 | Tensión C–O–C de la Dihidrocodeína |
| 11 | 1119.48 | Tensión C–O del alcohol 2° |
| 12 | 1070.30 | Tensión C–O // C–N |
| 13 | 964.233 | Tensión asimétrica C–O–C de la Dihidrocodeína |
| 14 | 932.414 | Flexión O–H fuera del plano del ácido carboxílico |
| 15 | 900.594 | Tensión C–H aromático fuera del plano |
| 16 | 790.671 | Vibración esquelética del anillo |
| 17 | 679.785 | Flexión O–H fuera del plano (ácido carboxílico) |

En la literatura se encontraron reportes de dos espectros de laboratorios en la base de información en CAS SciFinder® (CAS SciFinder®, 2026). Los laboratorios Bio-Rad y John Wiley & Sons, Inc. son compañías estadounidenses especializadas para promover el desarrollo y divulgación de la investigación científica y el diagnóstico clínico. Los espectros reportados (**Figura *6*** y **Figura *7***) están representados en valores de absorbancia, por esta razón, la comparación entre los espectros reportados con el obtenido para la muestra de $DHC^{+}\cdot Tar^{-}$ (**Figura *5***) se llevó a cabo transformando los valores de porcentaje de transmitancia a absorbancia.

En la comparación se observó similitud entre los espectros y coincidencias en las posiciones de las bandas, indicando que la naturaleza del material corresponde a la del Bitartrato de Dihidrocodeína.

**Figura 5.** *Espectro FTIR experimental adaptado a valores de absorbancia.*

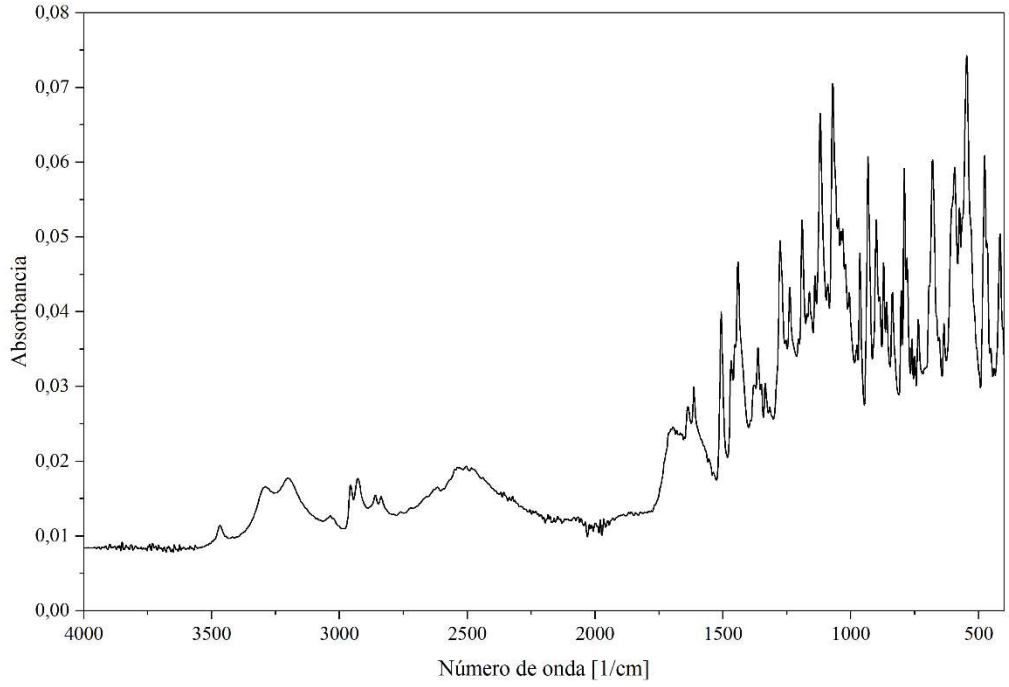


**Figura 6.** *Espectro FT-IR del laboratorio Bio-Rad.*

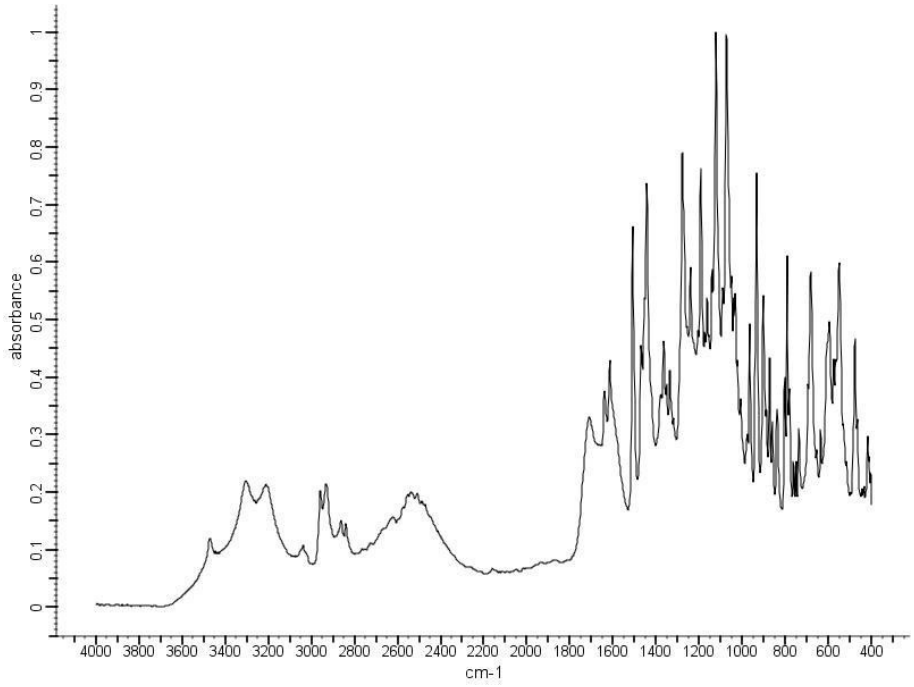
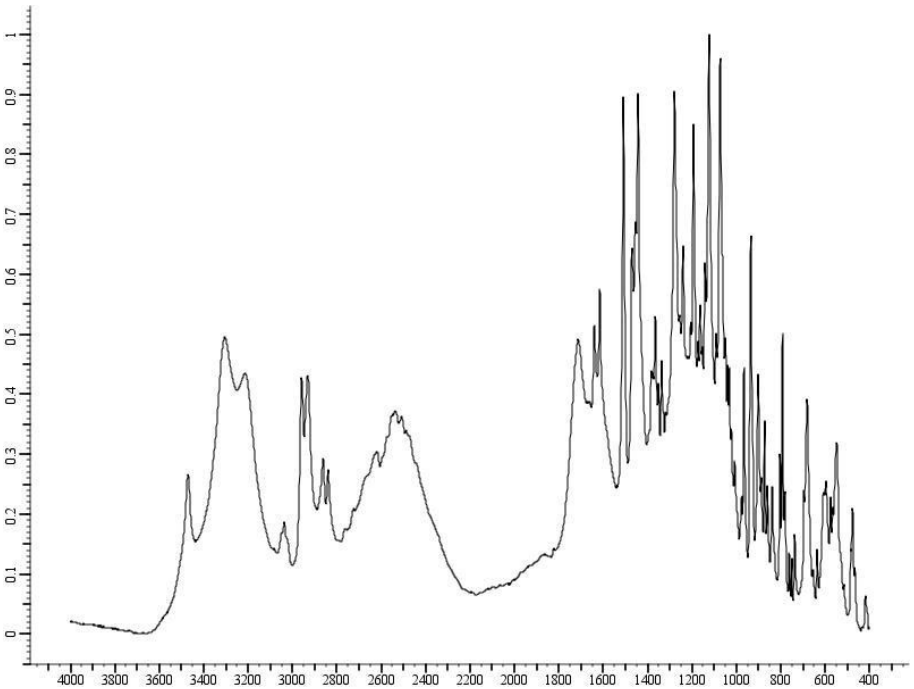



**Figura 7.** *Espectro FTIR del laboratorio John Wiley & Sons, Inc.*



### *8.1.2. Análisis por TGA-DSC*

El análisis termogravimétrico (TGA) demuestra que el $DHC^{+}\cdot Tar^{-}$ es estable térmicamente hasta una temperatura aproximada de 195 °C, presentando una pérdida de masa del 94,40% (ver **Figura *8***) atribuida a procesos de descomposición del material. Antes de este evento térmico no se observan pérdidas que puedan ser atribuidas a humedad o solventes volátiles. Por otra parte, el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (ver **Figura *9***), presenta una transición endotérmica con temperatura de pico Tp = 195,53 °C correspondiente a la fusión del material. Este evento se asocia con la pérdida de masa observada en la curva TGA indicando que el compuesto funde con descomposición.

**Figura 8.** *Análisis Termogravimétrico (TGA) del Bitartrato de Dihidrocodeína.*

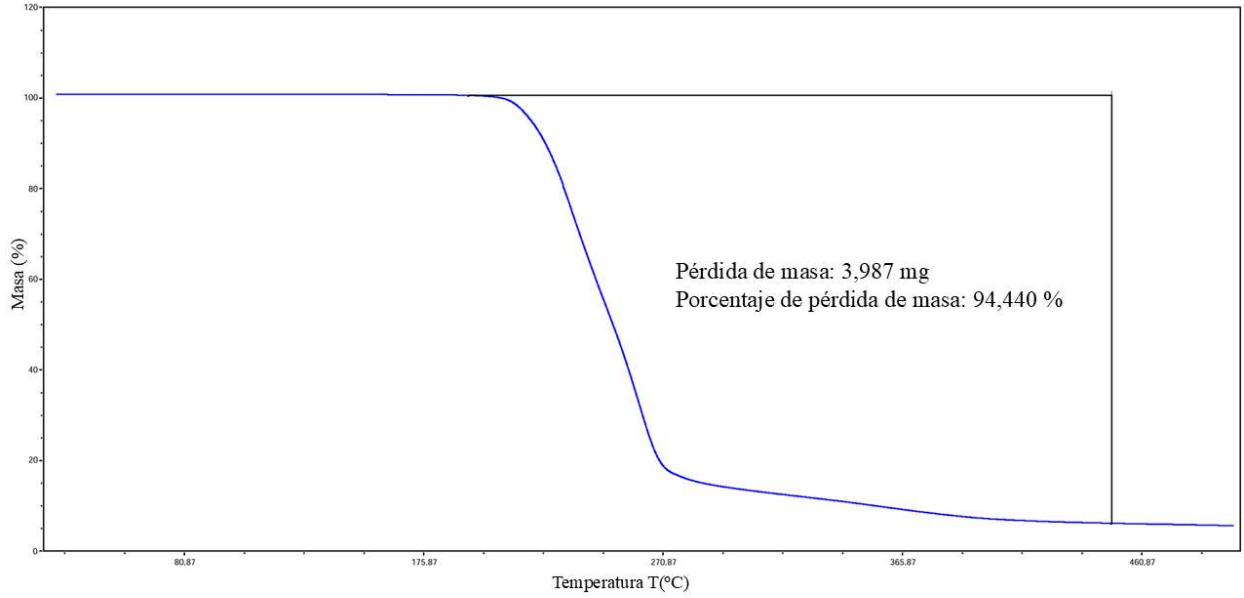
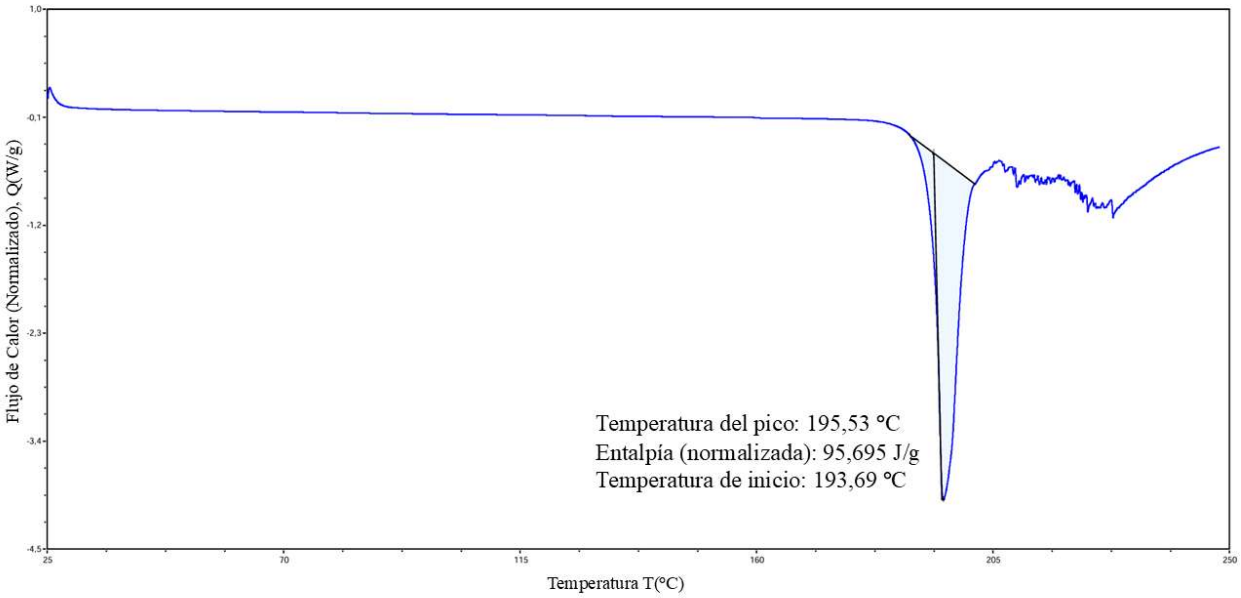


**Figura 9.** *Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido del Bitartrato de Dihidrocodeína.*

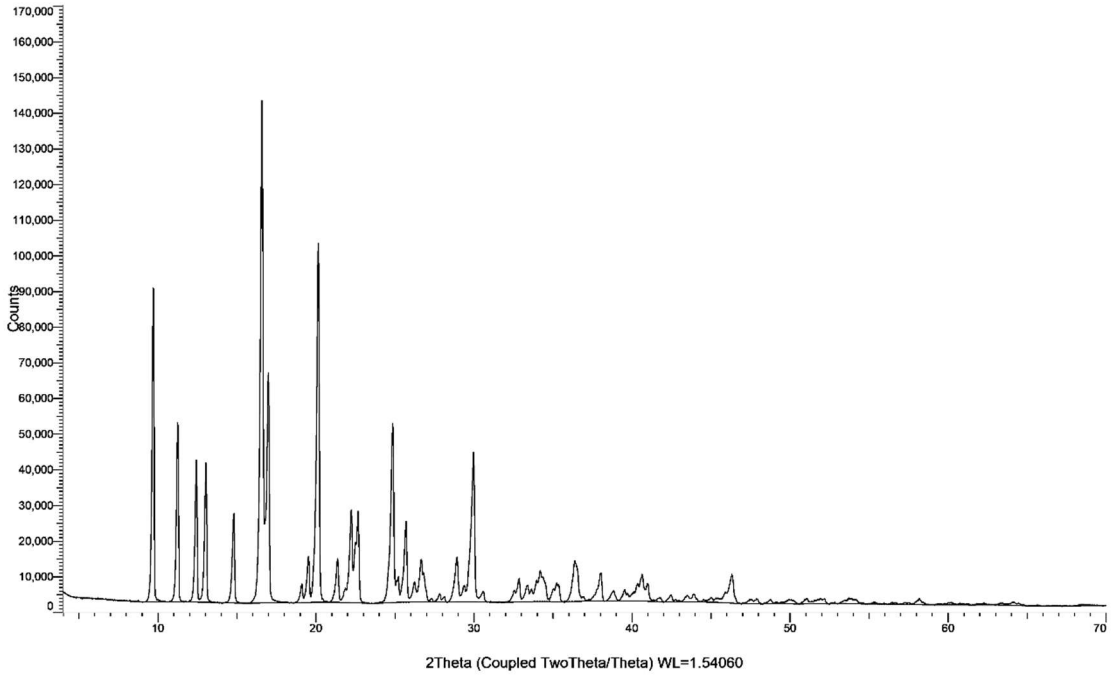



## 8.2. Determinación estructural

### *8.2.1. Análisis por DRX*

La muestra del Bitartrato de Dihidrocodeína fue proporcionada por una casa farmacéutica de Colombia. En la **Figura *10*** se presenta el patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido en el laboratorio de rayos X. Al realizar una búsqueda de información cristalográfica del principio activo en las bases de datos PDF-5+ (*Powder Diffraction File, ICDD*) y CSD (*Cambridge Strucutral Database*) así como en patentes y artículo, no se encontraron reportes cristalográficos del compuesto en estudio, por lo tanto, se realizó el proceso de caracterización y determinación estructural del $DHC^{+}\cdot Tar^{-}$.

**Figura 10.** *Patrón experimental del Bitartrato de Dihidrocodeína.*




### *8.2.2. Indexado del patrón por medio de DICVOL14 (PreDICT)*

Empleando el programa DICVOL14, a través de la interfaz PreDICT, se realizó el indexado del patrón de difracción experimental. Para ello, se seleccionaron los principales máximos de difracción y se analizaron sus posiciones con el propósito de encontrar el sistema cristalino y los parámetros de la celda unidad. El programa realiza la comparación de las posiciones de las reflexiones experimentales con los índices de Miller (*hkl*) correspondientes a los diferentes sistemas, con el fin de encontrar el sistema cristalino que presente mejor correspondencia al patrón experimental.

Para determinar el sistema cristalino, se realizaron varios análisis considerando los sistemas de mayor a menor simetría. El indexado sugiere que el material cristaliza en una celda unidad triclínica con parámetros mostrados en la **Tabla *3***.

**Tabla 3.** *Parámetros de la celda unidad obtenida del proceso de indexado.*

| | |
|---|---|
| ***a*** [Å] | 7,1708(29) |
| ***b*** [Å] | 8,0790(41) |
| ***c*** [Å] | 9,4367(50) |
| α(°) | 76,105(8) |
| β(°) | 82,067(10) |
| γ(°) | 86,722(11) |
| V [Å$^3$] | 525,460(12) |
| $M_{20}$; $F_{20}$ | 25,3; 48,5 |

La selección del mejor resultado del indexado se realizó considerando los siguientes criterios: Se da preferencia a la celda con mayor simetría, en este caso solo el sistema cristalino triclínico tuvo solución. El volumen de la celda unidad debe ser el menor y en este caso en las opciones la diferencia entre los valores obtenidos es muy pequeña. Presentar el menor número de posibles tripletes hkl. Como último criterio, las figuras de mérito de Wolff, M(N), y de Smith-Snyder, F(N), obtenidas deben ser mayor que 10.

El resultado con el mayor valor de las Figuras de Mérito fue el seleccionado fue: $M_{20}$ = 25,3 y $F_{20}$ = 48,5. En la **Tabla *4*** se presenta la información detallada de los 20 primeros máximos y en el Apéndice A se muestra la **Tabla A. *1*** con el indexado considerando el total de los máximos ingresados en el programa para el proceso.

**Tabla 4.** *Información detallada de los 20 primeros máximos del indexado.*

| 2θobs | dobs | I/I₀ | *h* | *k* | *l* | 2θcal | dcal | Δ2θ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9,7179 | 9,0939 | 64,48 | 1 | 0 | 0 | 9,7275 | 9,0850 | -0,0096 |
| 11,2461 | 7,8613 | 37,06 | 0 | 1 | 0 | 11,2766 | 7,8402 | -0,0304 |
| 12,4396 | 7,1096 | 29,91 | 0 | 0 | 1 | 12,4566 | 7,1000 | -0,0170 |
| 13,0388 | 6,7843 | 17,87 | 1 | -1 | 0 | 13,0576 | 6,7745 | -0,0188 |
| 14,7991 | 5,9810 | 19,42 | 1 | 0 | -1 | 14,8051 | 5,9786 | -0,0060 |
| 16,5865 | 5,3403 | 100,00 | 1 | 1 | 0 | 16,5662 | 5,3468 | 0,0203 |
| 16,9900 | 5,2144 | 30,49 | 1 | -1 | -1 | 16,9838 | 5,2162 | 0,0061 |
| 19,1071 | 4,6411 | 5,51 | 1 | -1 | 1 | 19,1227 | 4,6374 | -0,0155 |
| 19,5242 | 4,5429 | 10,73 | 2 | 0 | 0 | 19,5260 | 4,5425 | -0,0017 |
| 20,1453 | 4,4042 | 71,21 | 2 | -1 | 0 | 20,1428 | 4,4047 | 0,0025 |
| 21,3694 | 4,1546 | 10,19 | 1 | 1 | 1 | 21,3619 | 4,1560 | 0,0074 |
| 22,2300 | 3,9957 | 1,80 | 2 | -1 | -1 | 22,2108 | 3,9991 | 0,0193 |
| 22,6615 | 3,9205 | 19,60 | 0 | 2 | 0 | 22,6643 | 3,9201 | -0,0027 |
| 24,8615 | 3,5784 | 13,75 | 2 | 1 | 0 | 24,8335 | 3,5824 | 0,0280 |
| 25,2002 | 3,5310 | 19,05 | 2 | -1 | 1 | 25,2043 | 3,5305 | -0,0041 |
| 25,7030 | 3,4628 | 23,55 | 1 | 0 | -2 | 25,7236 | 3,4604 | -0,0184 |
| 26,2346 | 3,3941 | 3,04 | 0 | 2 | -1 | 26,2196 | 3,3960 | 0,0149 |
| 26,6701 | 3,3397 | 17,20 | 1 | -2 | 1 | 26,6627 | 3,3406 | 0,0074 |
| 27,8333 | 3,2027 | 5,87 | 2 | -2 | -1 | 27,7975 | 3,2067 | 0,0359 |
| 28,1229 | 3,1704 | 10,18 | 1 | 0 | 2 | 28,1124 | 3,1715 | 0,0105 |

### *8.2.3. Determinación del grupo espacial con EXPO2*

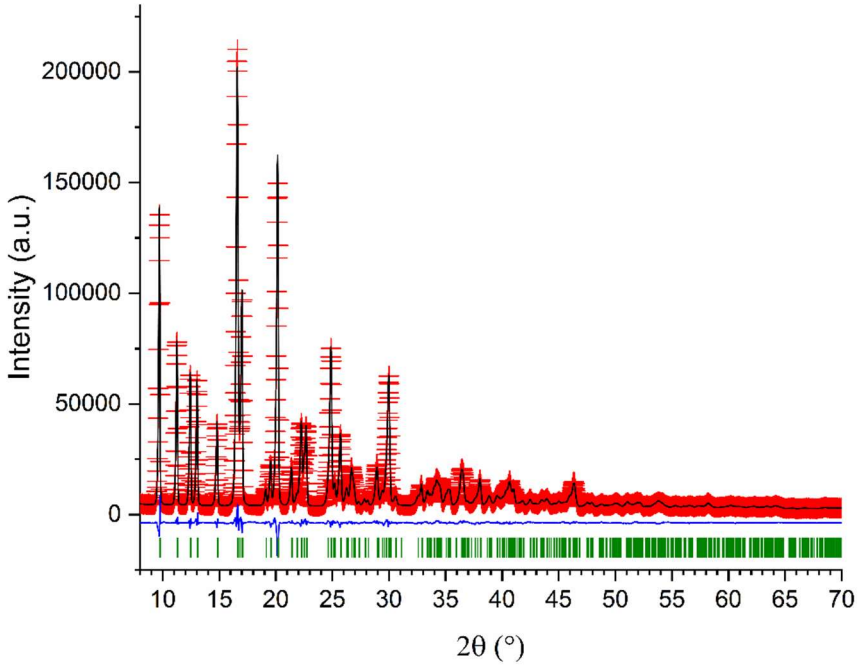
Mediante el programa EXPO2 y los parámetros de celda obtenidos del indexado se determinó que el grupo espacial es *P*1 (No. 1). Este grupo espacial corresponde a una celda primitiva que presenta únicamente la operación de identidad como elemento de simetría y corresponde a un grupo espacial no-centrosimétrico lo que siguiere que en la estructura está presente únicamente uno de los posibles enantiómeros del compuesto.

Dividiendo el valor del volumen de la celda unidad (525,46 $Å^3$) con el volumen molecular estimado con el programa EXPO2 para el Bitartrato de Dihidrocodeína (495,94 $Å^3$), se determinó que la estructura posee un Z = 1, es decir, que en la celda unidad contiene 1 molécula de $DHC^{+}\cdot Tar^{-}$.

### *8.2.4. Ajuste mediante el método WPPD (TOPAS, algoritmo Pawley)*

La fase caracterizada mediante el proceso de indexado se corroboró a través del análisis de Descomposición del Patrón de Polvo (WPPD) utilizando el programa TOPAS y empleando el método de Pawley. En este proceso se consideraron los parámetros de celda unidad y el grupo espacial como punto de partida. El resultado del ajuste fue evaluado mediante los factores de confiabilidad, los cuales deben tener un valor menor al 10%: Rexp= 0,97%, Rwp= 2,87% y Rp= 2,00%. y bondad de ajuste (GoF) es de 2,95 un valor lo más bajo posible y cercano a 1. Estos resultados indican que la ceda determinada reproduce en su totalidad el patrón de polvo registrado y es la mejor representación de la estructura del compuesto. Adicionalmente, se puede observar en la **Figura *11***, que al ajuste reproduce el patrón de polvo experimental indicando que la celda obtenida del indexado es la mejor representación de la estructura del material.

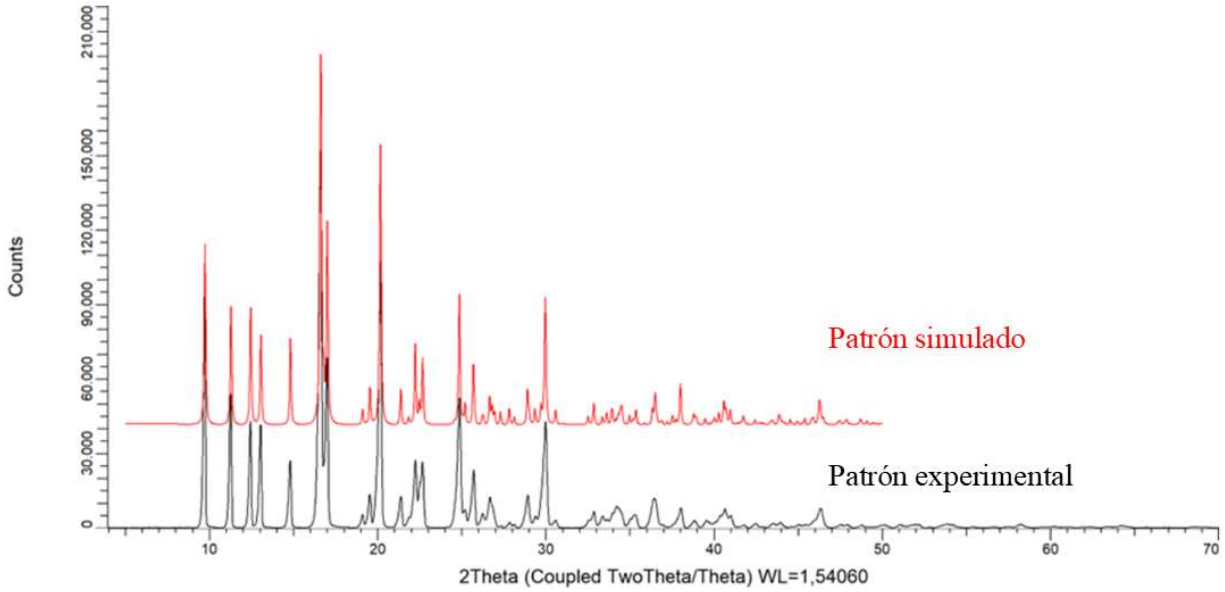
**Figura 11.** *Ajuste mediante el método WPPD.*




### *8.2.5. Resolución estructural*

La resolución estructural se llevó a cabo mediante el método de Recosido Simulado en el programa EXPO2. En la determinación estructural se utilizaron los datos del patrón de polvo en formato *.xy, un archivo del diagrama molecular del compuesto (*.mol), los valores de los parámetros de celda y del grupo espacial. Se realizó una prueba de 30 corridas, sin restricciones geométricas del modelo, siendo la mejor solución la que posee el menor valor de Función de Costo (CF=16,775). Adicionalmente, con la información estructural obtenida se simuló el patrón de difracción y se comparó con el patrón experimental, presentando coincidencias en las posiciones e intensidades de los máximos de difracción como se muestra en la **Figura *12***.

**Figura 12.** *Comparación del patrón experimental y el simulado.*




### *8.2.6. Refinamiento estructural con el método Rietveld (TOPAS)*

El refinamiento Rietveld se llevó a cabo con el programa TOPAS utilizando la mejor estructura obtenida del proceso de determinación. Este proceso de refinamiento se realiza en varios ciclos hasta que los parámetros de confiabilidad convergen a valores más bajo posible (ver **Tabla *5***). A través de la función *Mogul Geometry Check*, implementado en el programa Mercury, se realizó una evaluación de la geometría molecular del $DHC^{+}\cdot Tar^{-}$ antes y luego del refinamiento tomando en cuenta las longitudes de enlace, ángulos de enlaces y ángulos de torsión, comparándolas con los mismos fragmentos de estructuras similares reportadas en la base de datos CSD. Como resultado, se obtiene un análisis geométrico correspondiente a los parámetros estructurales obtenidos experimentalmente, evaluando la longitud, ángulos y torsión. El programa al analizar los valores revisa en la base de datos los valores comunes que debería tener cada uno de los enlaces que participan en la estructura, dando como resultado el Z-score.

El Z-score representa la desviación del parámetro respecto a la distribución de referencia, por lo cual, valores inferiores a cinco (5) se consideraron parámetros geométricos sin desviaciones estadísticamente extremas, mientras que valores superiores a este umbral fueron considerados potencialmente inusuales y sujetos a una revisión adicional. De esta manera se realizan las correcciones necesarias en la estructura (si aplica) y se repite el refinamiento Rietveld con los cambios estructurales realizados, hasta obtener un Z-Score menor a 1 en la mayoría de los enlaces, de los cuales en la estructura determinada para el Bitartrato de Dihidrocodeína, seis (6) enlaces obtuvieron un valor aproximado Z-score = 2.

**Tabla 5.** *Parámetros de celda y parámetros de confiabilidad del refinamiento Rietveld.*

| | |
|---|---|
| ***a*** [Å] | 7,152(52) |
| ***b*** [Å] | 8,057(50) |
| ***c*** [Å] | 9,406(57) |
| α(°) | 76,079(37) |
| β(°) | 82,140(56) |
| γ(°) | 86,822(52) |
| V [Å³] | 525,025 |
| %Rwp; %Rp; %Rexp; % $\chi^2$ | 5,679; 4,547; 0,956; 5,938 |

### *8.2.7. Validación estructural*

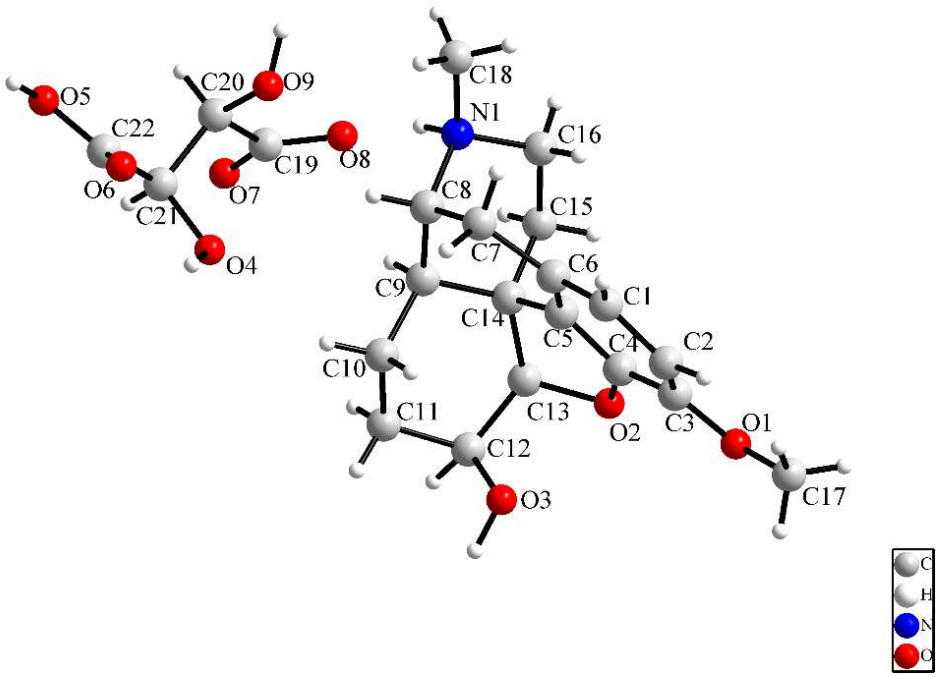
La validación de la estructura cristalina se realizó por el programa PLATON, el cual proporciona información necesaria para el análisis estructural: geometría molecular, incluyendo distancias de enlaces, ángulos de enlace, ángulos de torsión, enlaces de hidrógeno, interacciones a corto alcance entre otro.

## 8.3. Análisis estructural y supramolecular

### *8.3.1. Análisis geométrico-conformacional*

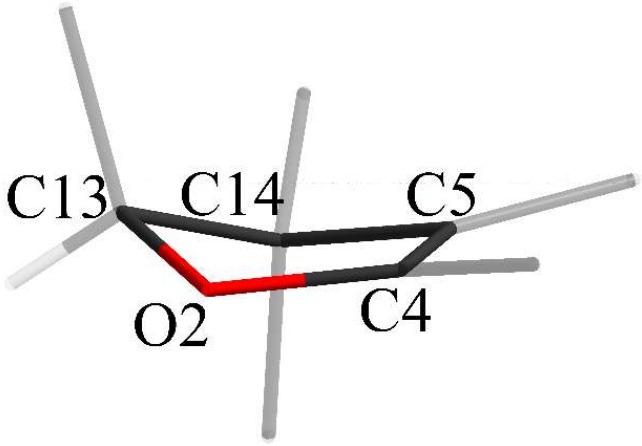
La unidad asimétrica del Bitartrato de Dihidrocodeína se muestra en la **Figura *13***. La estructura de la Dihidrocodeína está conformada por un grupo metoxilo y la unión de varios anillos: un benceno, un ciclohexeno, un tetrahidrofurano (THF), un ciclohexanol y una piperidina. Mediante el programa PLATON se obtiene un archivo *.lps el cual contiene la información para llevar a cabo el análisis de las conformaciones de los anillos, siguiendo los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975).

**Figura 13.** *Unidad asimétrica del Bitartrato de Dihidrocodeína.*



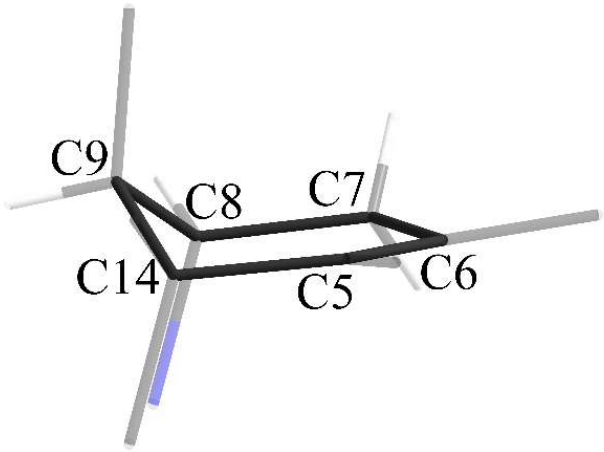
El anillo del THF está formado por los átomos: O2-C4-C5-C14-C13 (ver **Figura *14***). Los parámetros de asímetría indican que el anillo presenta una torsión en el enlace C14-C13, formando una estructura de semi-silla. Esta conformación se debe a la presencia de dos carbonos $sp^2$, C4-C5; el cual forma una parte plana mientras que el resto del anillo presenta la torsión, teniendo como resultado una semi-silla.

**Figura 14.** *Anillo de Tetrahidrofurano de la Dihidrocodeína.*



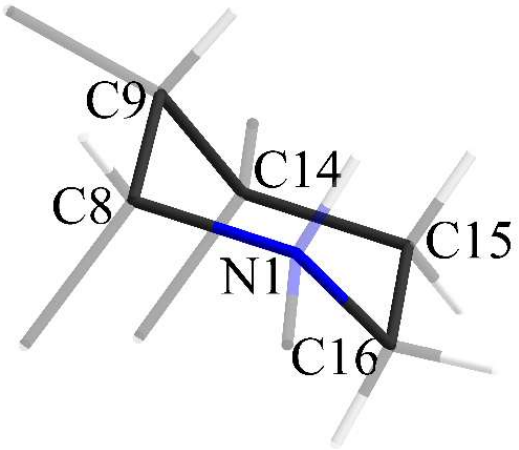

El anillo del ciclohexeno está conformado por seis miembros: C5-C6-C7-C8-C9-C14 (ver **Figura *15***). Analizando los parámetros de Cremer y Pople se encuentra entre una conformación de silla y bote, ya que tiene un valor de θ de 131,77(10)°. Esto quiere decir que su conformación es de una semi-silla, ya que el valor de θ para una silla ideal debe ser de 0° o 180° y para ser un considerado un bote debe ser 90°. Este resultado coincide con la estructura que se observa en la ilustración, ya que solo se ve un extremo del anillo (C9) por encima del plano promedio del anillo. Además, la hibridación $sp^2$ de los átomos C5-C6 restringe la conformación del anillo, favoreciendo la disposición de semi-silla.

**Figura 15.** *Anillo de Ciclohexeno de la Dihidrocodeína.*



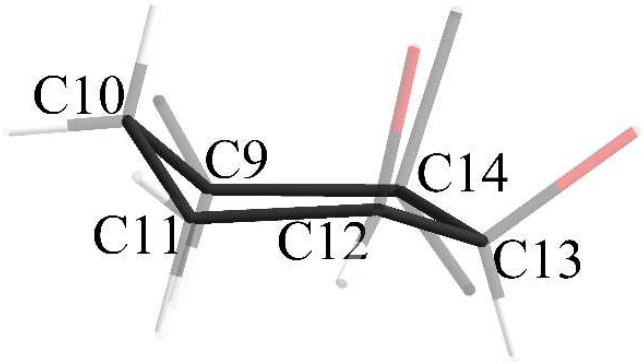

El anillo de la piperidina se encuentra conformado por los átomos: N1-C8-C9-C14-C15-C16 (ver **Figura *16***). Los valores que resultaron del análisis de los parámetros de asimetría indican que el anillo presenta una conformación de silla con θ igual a 5,75(7)°, valor característico de una silla que es cercano a 0, además, por los ángulos de torsión presentes en los enlaces, que se encuentran entre 30° a 90°, presenta una orientación syn-clinal.

**Figura 16.** *Anillo de piperidina de la Dihidrocodeína.*



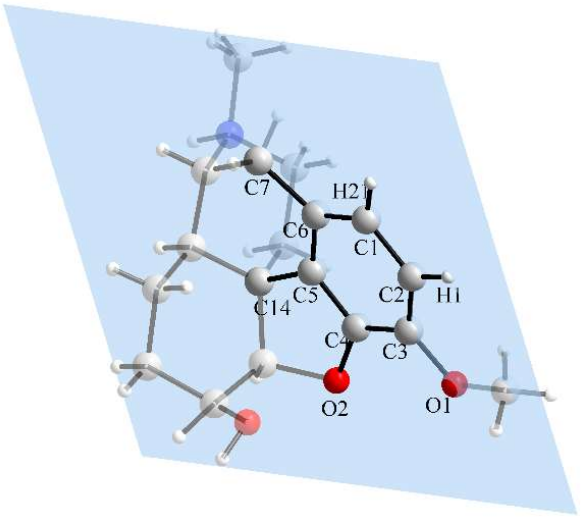
El anillo del ciclohexanol se encuentra conformado por los átomos: C9-C10-C11-C12-C13-C14 (ver **Figura *17***). Los valores que resultaron del análisis mostraron una conformación de silla con un valor de θ de 26,68(12)°, el cual se encuentra en un rango cercano a una silla, pero presenta una ligera distorsión. Al mismo tiempo, por el rango que se encuentran los ángulos de torsión de los enlaces este anillo presenta una orientación syn-clinal.

**Figura 17.** *Anillo de ciclohexanol de la Dihidrocodeína.*




El anillo aromático está conformado por los átomos: C1-C2-C3-C4-C5-C6 (ver **Figura *18***). Se puede observar con el plano trazado promedio a través de los átomos, que el anillo presenta una geometría aproximadamente plana. Siguiendo con los resultados obtenidos en el análisis con PLATON, el valor de τ es de 2,6° cumpliendo con las características de un anillo plano el cual es menor a 5,0°; el centroide de este anillo tiene las coordenadas (0,90171(14), 1,07924(17), 0,64262(12)).

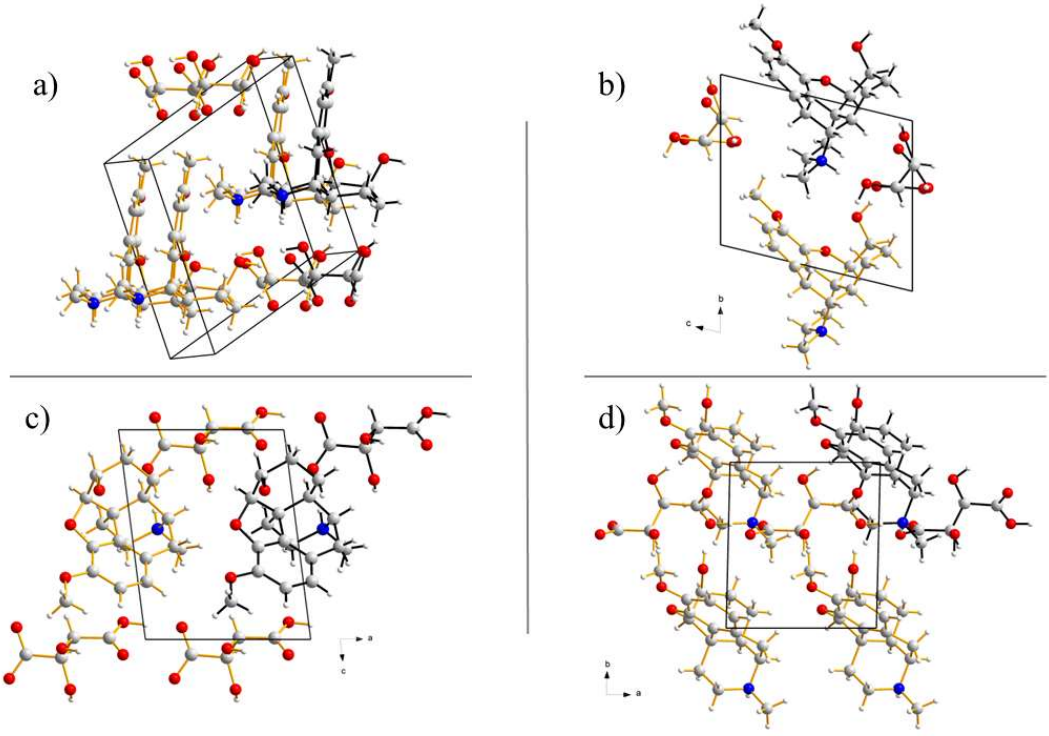
**Figura 18.** *Anillo aromático de la Dihidrocodeína.*




### *8.3.2. Análisis estructural*

El grupo espacial *P*1 corresponde a una red de Bravais primitiva (*P*) y como grupo puntual (1), por lo que su único elemento de simetría es la operación identidad. Por esto, carece de elementos de simetría como ejes, planos o centros de inversión. Por esta razón, la estructura cristalina presenta la simetría mínima compatible con un grupo espacial cristalográfico. En la **Figura *19*** se puede observar el empaquetamiento cristalino y su proyección desde cada uno de los ejes cristalográficos: el eje a (Figura 18b), el eje b (Figura 18c), el eje c (Figura 18d).

**Figura 19.** *Empaquetamiento del Bitartrato de Dihidrocodeína.*




*Nota: b) Vista del empaquetamiento desde el eje **a** de la celda. c) Vista del empaquetamiento desde el eje **b** de la celda. d) Vista del empaquetamiento desde el eje **c** de la celda.*

### *8.3.3. Enlaces de hidrógeno*

El Bitartrato de Dihidrocodeína presenta 11 enlaces de hidrógeno presentados en la **Tabla *6***. Según las características de estos enlaces, se pueden separar en tres grupos: enlaces de hidrógeno fuertes, enlaces de hidrógeno débiles y enlace de hidrógeno intramolecular. El primer grupo es en gran parte el responsable de la estructura supramolecular ya que presentan distancias cortas entre un átomo de hidrógeno y el aceptor. El segundo grupo tiene distancias entre el hidrógeno y el aceptor más largas, por lo que actúan como un refuerzo a la red cristalina, pero no son las

responsables de la misma. El último grupo corresponde al enlace No. 5 O4-H28···O6 los cuales forman un anillo en el tartrato.

**Tabla 6.** *Enlaces de hidrógeno del Bitartrato de Dihidrocodeína.*

| No. | Enlace D-H···A | D-H [Å] | H···A [Å] | D···A [Å] | D-H···A [Å] | Teoría de los grafos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N1-H20···O8 | 0,953(6) | 1,968(8) | 2,905(6) | 167,4(6) | $R_2^1(6)$ $C_2^2(10)$ $R_2^2(11)$ |
| 2 | O3-H23···O8 | 0,947(8) | 2,30(2) | 2,776(10) | 110,1(16) | $R_2^1(6)$ $R_3^3(8)$ |
| 3 | O3-H23···O9 | 0,947(8) | 2,53(2) | 2,854(10) | 100,4(14) | $R_2^2(4)$ $R_3^3(8)$ |
| 4 | O9-H27···O3 | 0,948(8) | 2,44(2) | 2,854(10) | 106,2(15) | $R_2^2(4)$ $R_3^3(8)$ |
| 5 | O4-H28···O6 | 0,954(9) | 2,198(10) | 2,690(8) | 110,9(7) | S(5) |
| 6 | O5-H29···O7 | 0,949(7) | 1,600(9) | 2,547(8) | 176,1(12) | C(7) |
| 7 | C7-H3···O2 | 0,950(6) | 2,363(7) | 3,2821(16) | 162,7(5) | C(6) |
| 8 | C10-H5···O4 | 0,952(6) | 2,548(8) | 3,342(5) | 141,0(6) | $R_2^2(9)$ $R_2^2(11)$ |
| 9 | C11-H7···O8 | 0,947(7) | 2,582(10) | 3,289(8) | 131,8(6) | $R_2^1(6)$ $R_3^3(8)$ |
| 10 | C16-H12···O5 | 0,952(6) | 2,561(8) | 3,438(6) | 153,4(6) | $C_2^2(10)$ |
| 11 | C9-H22···O8 | 0,954(6) | 2,563(10) | 3,373(8) | 142,9(5) | $R_2^1(6)$ $R_2^2(9)$ |

Los enlaces que son resultado de una interacción entre el Tartrato y la Dihidrocodeína son los enlaces del No.1 al No. 4 y del No. 8 al No. 11. En la **Figura *20*** se observan las interacciones entre la Dihidrocodeína y el Tartrato, las cuales generan motivos supramoleculares con geometrías de anillo y de cadena entre ambas especies. En la **Figura *21*** se observa que los enlaces de hidrógeno No.1 y No. 10 generan un arreglo en forma de cadena lineal con moléculas de $DHC^+$

alternadas con los iones $Tar^-$ que se extiende diagonalmente en el plano bc y se representan con el símbolo grafo $C_2^2(10)$.

**Figura 20.** *Enlaces de hidrógeno entre las moléculas del Tartrato y la Dihidrocodeína.*

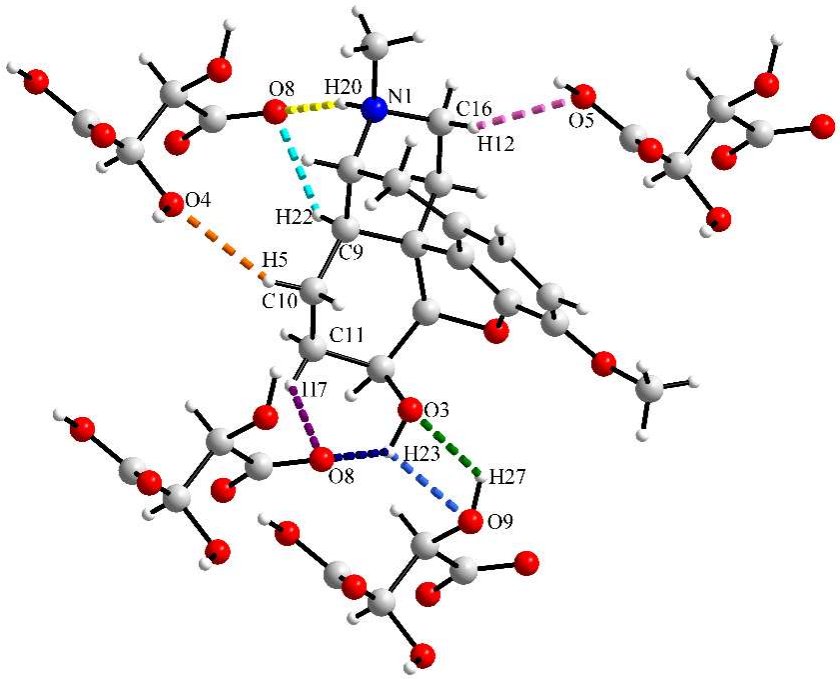
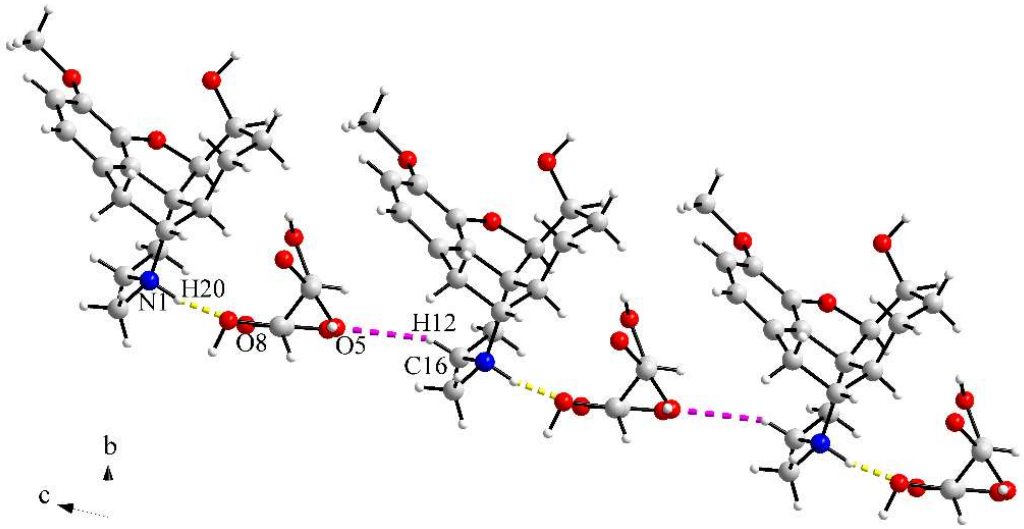



**Figura 21.** *Cadena formada por los enlaces de hidrógeno.*



Los contactos No. 5 y No. 6 (ver **Figura *22***), corresponden a enlaces donde participan los iones tartrato. El enlace 5 (O4-H28···O6) es un enlace intramolecular, el cual forma una geometría de anillo de 5 miembros descrito por el grafo S(5). Por otro lado, el enlace No. 6 es una interacción intermolecular entre los iones tartratos formando una cadena lineal paralela al eje a. El contacto No. 7 (ver **Figura *23***), participan únicamente las moléculas de la Dihidrocodeína generando también cadenas lineales al eje a.

**Figura 22.** *Enlaces de hidrógeno del Tartrato.*

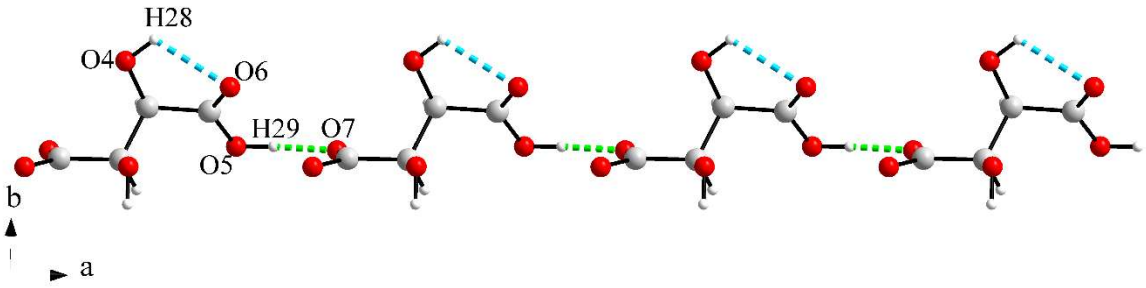
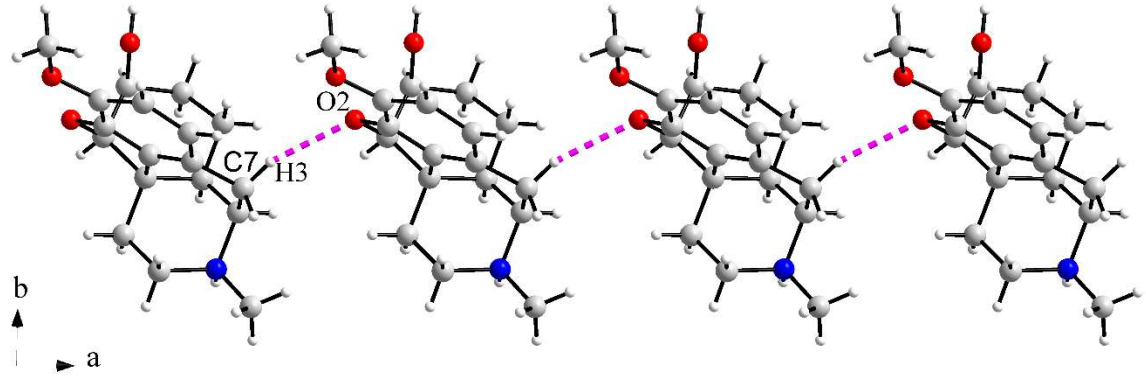



**Figura 23.** *Enlaces de hidrógeno de la Dihidrocodeína.*

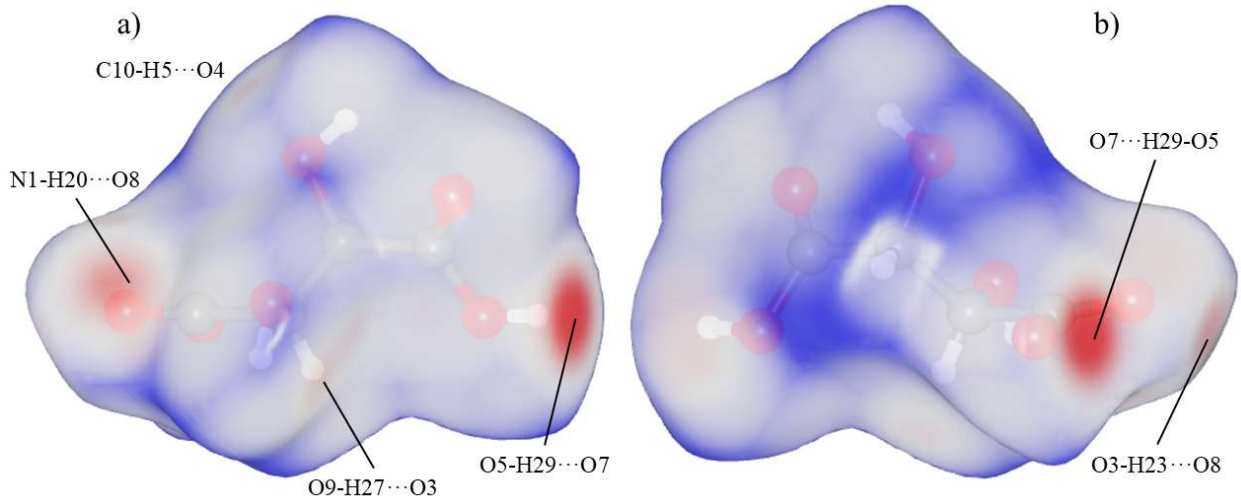


### *8.3.4. Análisis de superficies de Hirshfeld y huellas dactilares*

Las superficies de Hirshfeld y los gráficos de huellas dactilares (*fingerprint plot*) de la molécula de Dihidrocodeína y del tartrato se analizaron mediante el programa CrystalExplorer. Este análisis se realizó de manera separada y se visualizaron los mapas de superficies de Hirshfeld (SH) de la distancia normalizada ($d_{norm}$), índice de forma (*Shape Index*) y curvatura (*Curvedness*). En las superficies de Hirshfeld las interacciones cortas aparecen como manchas de color rojo y mientras más intensa es la mancha, más corto y fuerte será el contacto.

Los resultados de la superficie $d_{norm}$ del tartrato muestran las interacciones de enlaces de hidrógeno mencionadas en la sección anterior (ver **Figura *24***), confirmando los resultados obtenidos de la validación con PLATON y en las SH no se observaron manchas adicionales correspondientes a otras interacciones. Se puede observar que el enlace de hidrógeno No. 6 (O5-H29···O7) presenta un color rojo más intenso que el del enlace 1 (**N1-H20···O8**) debido a que la distancia entre el aceptor y el hidrógeno en el enlace No.6 (1,600(9) Å) es menor que el presente en el enlace No. 1 (1,968(8) Å).

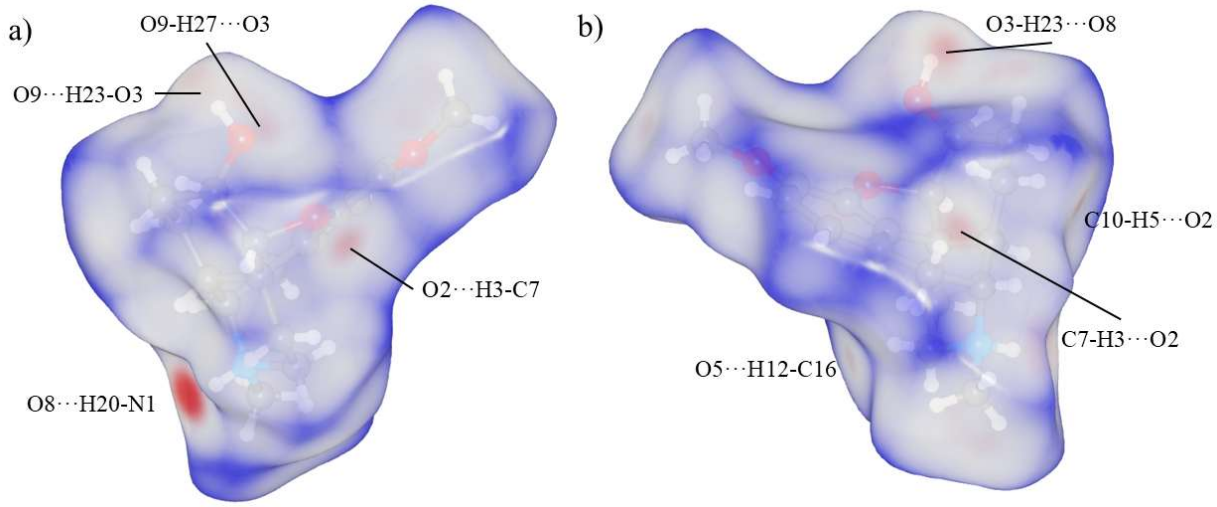
**Figura 24.** *Superficie $d_{norm}$ del Tartrato.*




*Nota: a) Vista anterior del Tartrato. b) Vista posterior del Tartrato.*

Los resultados de la superficie $d_{\mathrm{norm}}$ de la Dihidrocodeína también confirman los enlaces de hidrógeno descritos anteriormente (ver **Figura *25***). En este caso se puede observar que el enlace de hidrógeno No. 1 (**N1-H20···O8**) es la única interacción con un color rojo fuerte, ya que la distancia entre el hidrógeno y el aceptor es la menor distancia entre las interacciones en las que participa la Dihidrocodeína (1,968(8) Å).

**Figura 25.** *Superficie $d_{norm}$ de la Dihidrocodeína.*




*Nota: a) Vista anterior de la Dihidrocodeína. b) Vista posterior de la Dihidrocodeína.*

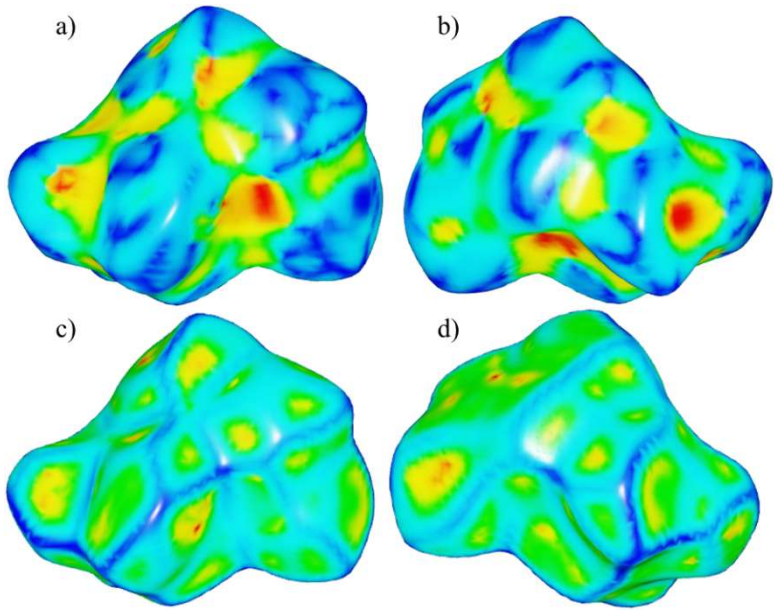
La geometría de las moléculas y las interacciones también se analizaron con el mapa del índice de forma y la superficie de curvatura. Estos dos análisis se complementan ya que muestran el tipo de curvatura y la magnitud que presenta la molécula. En el mapa del índice de forma, se analiza el tipo de curvatura que presenta la molécula, el color rojo representa una curvatura cóncava; el azul muestra las curvaturas convexas; el verde muestra una región intermedia entre ambas; el amarillo refleja la transición entre regiones de distinta curvatura. Con la superficie de curvatura se puede conocer la magnitud de las curvaturas, que tan plana o curva es la superficie.

En el caso del tartrato estas superficies se presentan en la **Figura *26*** y para la Dihidrocodeína en la **Figura *27***. En estas superficies se pueden observar cómo, tanto en el $Tar^-$ como en la $DHC^+$ se presenta una estructura con curvaturas la cual contiene pequeñas secciones planas causadas por interacciones de corto alcance. En el caso de la $DHC^+$ se puede observar el comportamiento de las curvaturas por los anillos. Las manchas rojas (huecos) en la superficie de

índice de forma se encuentran ubicados principalmente en el anillo del ciclohexanol (ver **Figura *17***) que se muestra señalado con color negro y el anillo aromático (**Figura *18***) señalado con rojo.

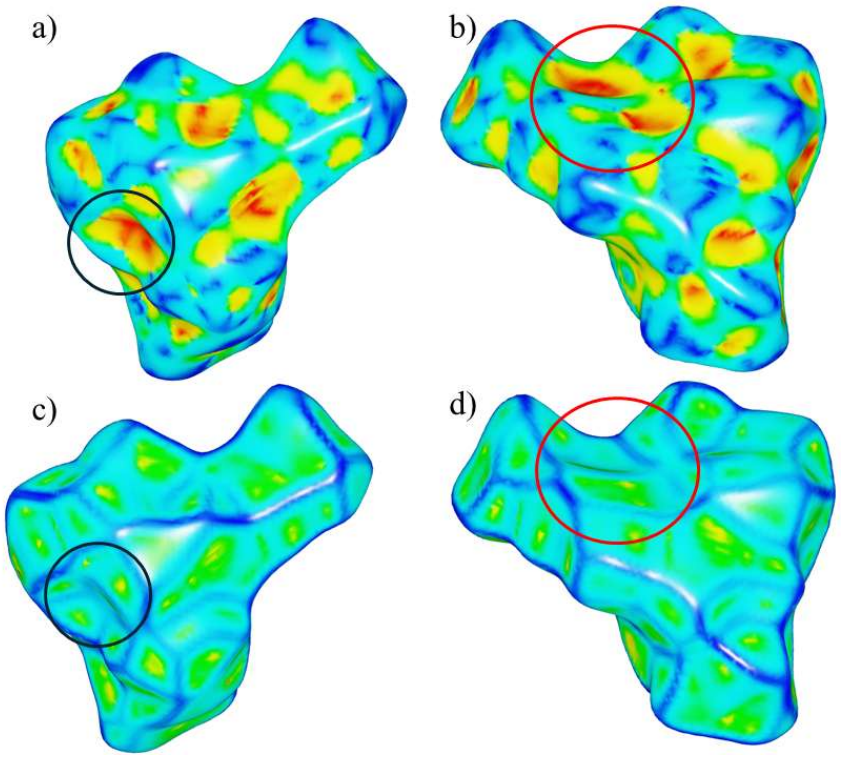
La superficie de índice de forma de la $DHC^+$ muestra una nueva interacción $\pi$-$\pi$ que no se presentó en la validación con PLATON. En la **Figura *28*** se puede observar como en la zona inferior del anillo se encuentra una sección roja con forma triangular, característica de las interacciones $\pi$-$\pi$. Analizando los fragmentos cercanos para conocer la posible interacción, se observó la presencia cercana del grupo carboxilo del $Tar^-$. Esta interacción se presenta entre el anillo aromático del $DHC^+$ y la deslocalización de electrones del grupo carboxilo del $Tar^-$.

**Figura 26.** *Superficie de índice de forma y superficie de curvatura del Tartrato.*



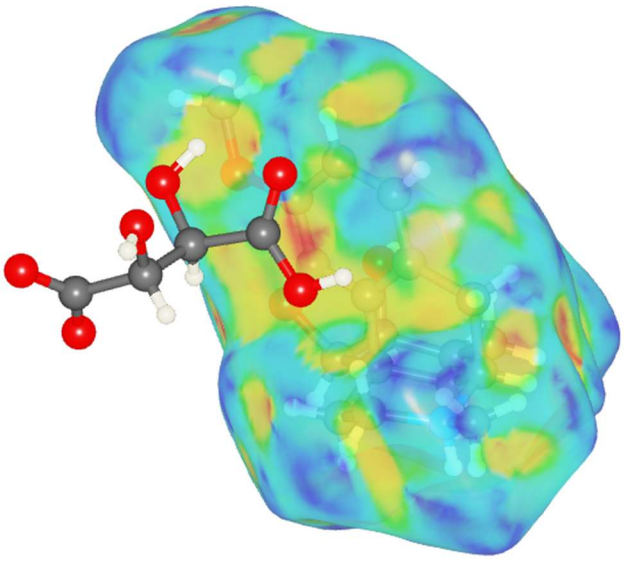

*Nota: a) Mapa del índice de forma desde la vista anterior del Tartrato. b) Mapa del índice de forma desde la vista posterior del Tartrato. c) Superficie de curvatura desde la vista anterior del Tartrato. d) Superficie de curvatura desde la vista posterior del Tartrato.*

**Figura 27.** *Superficie de índice de forma y superficie de curvatura de la Dihidrocodeína.*



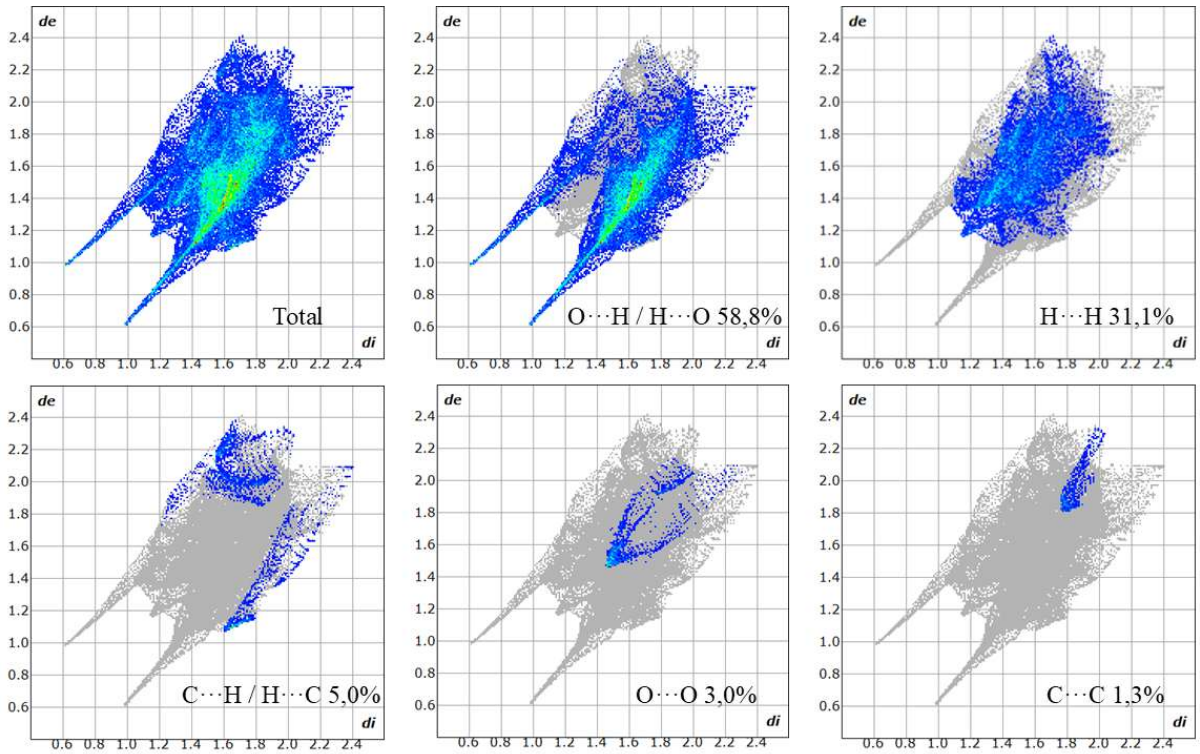

*Nota: Lo señalado con hace referencia a los anillos de la estructura. a) Mapa del índice de forma desde la vista anterior de la Dihidrocodeína. b) Mapa del índice de forma desde la vista posterior de la Dihidrocodeína. c) Superficie de curvatura desde la vista anterior de la Dihidrocodeína. d) Superficie de curvatura desde la vista posterior de la Dihidrocodeína.*

**Figura 28.** *Interacción π-π encontrada.*



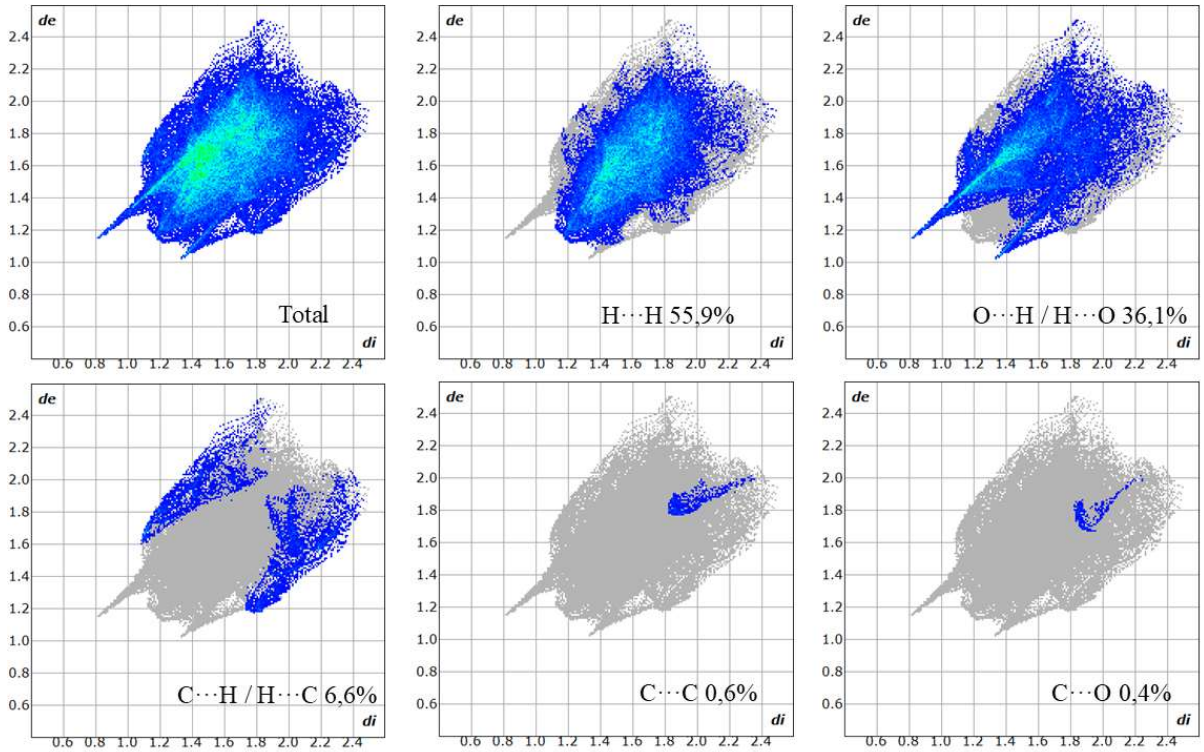
En las huellas dactilares del tartrato (ver **Figura *29***) se observa que las interacciones en las que participa el hidrógeno son las de mayor contribución, siendo las interacciones entre H···O/O···H las de mayor contribución (58,8 %). Esto se corresponde con el comportamiento observado en los enlaces de hidrógeno, ya que se presenta una mayor interacción entre los átomos de oxígeno del tartrato con hidrógenos de la Dihidrocodeína.

**Figura 29.** *Huella dactilar del Tartrato de todas las interacciones.*




Por otro lado, en el caso de $DHC^{+}$ (**Figura 30**), las interacciones H···H son las contribuciones predominantes, por lo tanto, una proporción importante de las interacciones presentes pueden asociarse con contactos relacionados con las fuerzas de van der Waals. La segunda interacción con mayor contribución corresponde a los contactos O···H/H···O en los que se incluyen los enlaces de hidrógeno entre la $DHC^{+}$ y el tartrato, consistente con los resultados obtenidos de la huella dactilares del ion $Tar^{-}$.

**Figura 30.** *Huella dactilar de todas las interacciones en la Dihidrocodeína.*




### *8.3.5. Análisis de los mapas de interacción*

Se calcularon los mapas de interacción de la unidad asimétrica y el empaquetamiento del Bitartrato de Dihidrocodeína (ver **Figura *31*** y **Figura *32***) con la función *Full Interactions Maps* (FIMs) del programa Mercury. En estos mapas se pueden observar las preferencias de las interacciones de cada grupo funcional en la molécula.

En este caso, el color azul corresponde a las regiones que presentan una mayor interacción de enlace de hidrógeno con el nitrógeno cargado de la Dihidrocodeína. El color rojo intenso representa las zonas en donde el oxígeno del grupo carbonilo presenta una tendencia aceptora en

las interacciones y el rojo claro representa las interacciones con el oxígeno del alcohol. Por último, el color naranja representa las interacciones del anillo aromático.

**Figura 31.** *Mapa de interacción de la unidad asimétrica del Bitartrato de Dihidrocodeína.*

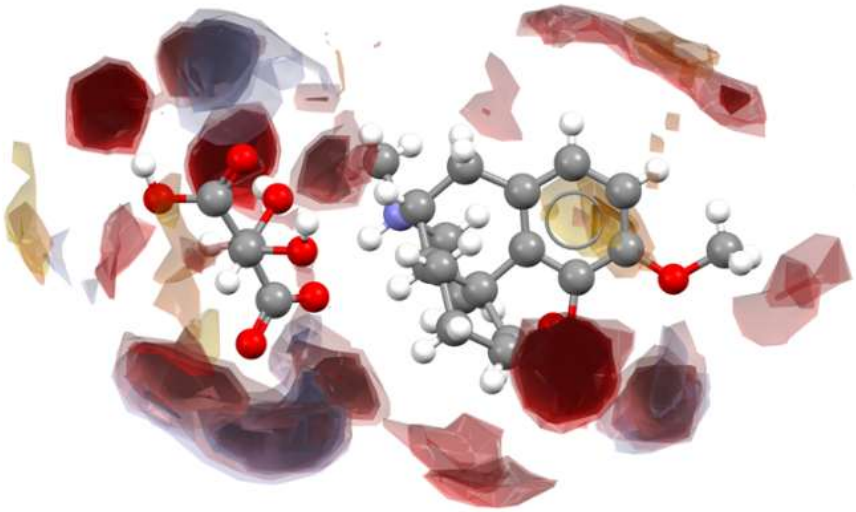
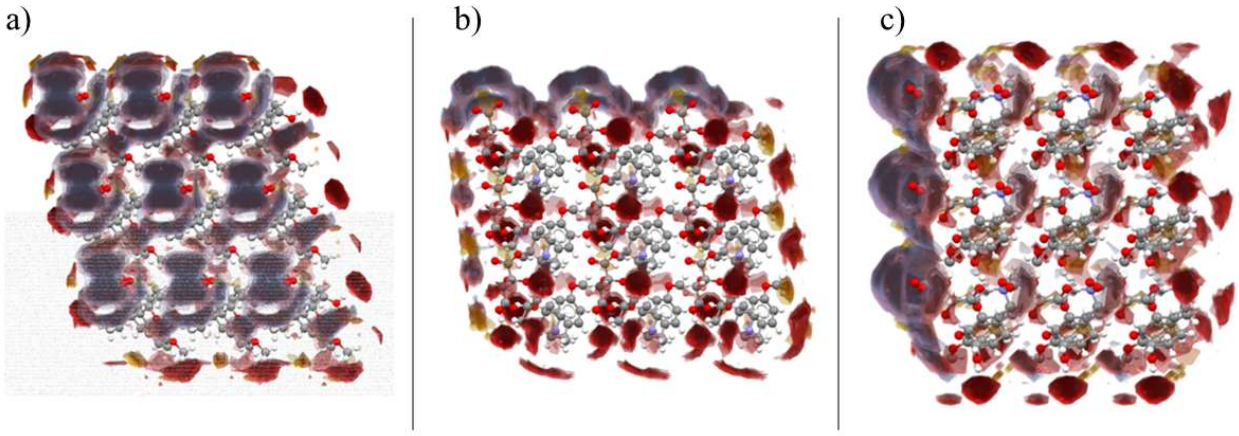


**Figura 32.** *Mapas de interacción del empaquetamiento del Bitartrato de Dihidrocodeína.*




*Nota: a) Vista del mapa de interacción del empaquetamiento desde el eje **a** de la celda. b) Vista del mapa de interacción del empaquetamiento desde el eje **b** de la celda. c) Vista del mapa de interacción del empaquetamiento desde el eje **c** de la celda.*

## 9. Conclusiones

Se determinó la estructura cristalina del bitartrato de Dihidrocodeína a partir de datos de difracción de rayos X en polvo, con lo cual se cubre el vacío de información planteado en la justificación. Se confirma la hipótesis que la técnica de DRX-P permitió resolver la estructura y el estudio supramolecular permitió establecer las interacciones que la estabilizan.

La caracterización por espectroscopia FT-IR de la materia prima confirmó la identidad de la muestra. El espectro presenta las bandas características de la sal (O–H, N–H, C=O, $COO^-$, C–O–C y C–O del alcohol secundario) y coincidió con los espectros de reportados en SciFinder®.

El TGA presentó un único proceso de pérdida de masa, lo que descarta la presencia de agua de humedad y/o cristalización, y el DSC mostró la fusión entre 193,69 y 195,53 °C, coherente con el límite de estabilidad térmica observado (≈195 °C).

El patrón de polvo se indexó en el sistema triclínico con grupo espacial *P*1. La estructura se resolvió por recocido simulado y se refinó por el método Rietveld, con parámetros de celda ***a*** = 7,1521(518) Å, ***b*** = 8,0574(500) Å, ***c*** = 9,4058(568) Å, α = 76,0794(374)º, β = 82,1402(558)º, γ = 86,8221(519)°, V = 525,025 Å³ (Rwp = 5,679 %, Rp = 4,547 %, Rexp = 0,956 %, $\chi^2$ = 5,938). La validación con Mogul mostró Z-scores menores a 1 en la mayoría de los enlaces y solo seis cercanos a 2, sin desviaciones estadísticamente extremas.

El empaquetamiento del material se estabiliza con 11 enlaces de hidrógeno: los más fuertes son N1–H20···O8, entre el $BDH^+$ y $Tar^-$, y O5–H29···O7, entre aniones de tartrato mientras que los enlaces C–H···O restantes refuerzan la red. Las superficies de Hirshfeld confirmaron estas interacciones, y las huellas dactilares evidenciaron el predominio de contactos O···H/H···O

(58,8%) en el tartrato mientras que en la Dihidrocodeína predominan los contactos H···H (55,9%), seguidos de O···H/H···O (36,0%).

## 10. Recomendaciones

Al mismo tiempo, se recomienda realizar estudios de cristalizaciones para implementar un análisis por Difracción de Rayos X por monocristal, esto con el fin de tener información de la estructura cristalina tridimensional a nivel atómico, con mayor precisión.

## 11. Divulgación

Los resultados de esta investigación fueron divulgados en la comunidad científica a través de su participación en dos importantes encuentros regionales realizados en Fortaleza, Brasil, entre el 13 y el 18 de octubre de 2025: la VII Latin American Crystallographic Association (LACA) Meeting, en la que fueron aceptados como póster, y la I Latin American Powder Diffraction Conference (LAPDiC), donde se aprobaron para presentación oral. Estos eventos reúnen a los principales referentes de la cristalografía y la química estructural en Latinoamérica, por lo que constituyeron un espacio idóneo para exponer los resultados, abrir el debate científico y aportar al desarrollo del conocimiento en este campo.




On behalf of the organizing committee, I certify that the work **Structural Determination by X-ray Powder Diffraction and Supramolecular Analysis of the Opiod Dihydrocodeine Bitartrate** was presented in **Poster form** in the **Structure Determination and Refinement Using Powder Diffraction Data microsymposium** at the **1st Latin American Powder Diffraction Conference (LAPDiC)** by **Valentina Ordóñez Ulloa**, held in Fortaleza, Brazil, from **October 13 to 14, 2025**.




This is to certify that

**Valentina Ordóñez Ulloa**

participated in the **VII Latin American Crystallographic Association Meeting (LACA)** and the **XXVII Brazilian Crystallographic Association Meeting (ABCr)**, held at the Universidade Federal do Ceará, in Fortaleza, Ceará, Brazil, from October 11–17, 2025.

## Referencias Bibliográficas

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). *Ficha técnica: 30982*. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/30982/30982_ft.pdf

Altomare, A., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., & Falcicchio, A. (2013). EXPO2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *Journal of Applied Crystallography, 46*(4), 1231–1235. https://doi.org/10.1107/S0021889813013113

Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R. A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Clary, D. C., Crabtree, R. H., Dannenberg, J. J., Hobza, P., et al. (2011). Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure and Applied Chemistry, 83*(8), 1637–1641. https://doi.org/10.1351/pac-rec-10-01-02

Atkins, P. (2008). *Química inorgánica Shriver y Atkins* (E. Sordo Zabay, Trad.; 12.ª ed.). McGraw-Hill.

Berthomieu, C., & Hienerwadel, R. (2009). Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. *Photosynthesis Research, 101*(2–3), 157–170. https://doi.org/10.1007/s11120-009-9439-x

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. (2004). Diamond (Version 3.0a) [Computer software]. Crystal Impact GbR. https://www.crystalimpact.com/diamond

Bruker AXS GmbH. (2020). *DIFFRAC.EVA* (Versión 5.2.0.3) [Software]. Bruker.

CAS SciFinder®. (2026). *Detalles de la sustancia* [Base de datos]. Recuperado el 30 de septiembre de 2026, de https://scifinder-n-cas-org.bibliotecavirtual.uis.edu.co/searchDetail/substance/698924a880e0520e8988b71d/substanceDetails

Coelho, A. 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. https://doi.org/10.1107/S1600576718000183

Cottrell, S. J., Olsson, T. S. G., Taylor, R., Cole, J. C., & Liebeschuetz, J. W. (2012). Validating and understanding ring conformations using small molecule crystallographic data. *Journal of Chemical Information and Modeling, 52*(4), 956–962. https://doi.org/10.1021/ci200439d

Cremer, D., & Pople, J. A. (1975). General definition of ring puckering coordinates. *Journal of the American Chemical Society, 97*(6), 1354–1358. https://doi.org/10.1021/ja00839a011

CrystalExplorer Developers. (2017–2024). *CrystalExplorer manual*. https://crystalexplorer.net/docs/category/crystalexplorer-manual

de Salvi, S. T. B., Tita, D. L., Paiva-Santos, C. de O., & Antonio, S. G. (2015). Characterization of hydrochlorothiazide in solid formulations. *Powder Diffraction, 30*(S1), S127–S130. https://doi.org/10.1017/S0885715615000226

Desiraju, G. R. (2005). The supramolecular synthon in crystal engineering. En *Stimulating concepts in chemistry* (pp. 293–306). Wiley-VCH. https://doi.org/10.1002/3527605746.ch19

Desiraju, G. R. (2013). Crystal engineering: From molecule to crystal. *Journal of the American Chemical Society, 135*(27), 9952–9967. https://doi.org/10.1021/ja403264c

DrugBank. (2025). *Dihydrocodeine (DB01551)* [Base de datos].

*Encyclopedia of psychopharmacology*. (2010). Springer.

Ens, T. M., Kaduk, J. A., Rost, M. M., Dosen, A., & Blanton, T. N. (2025). Hydrogen bonding in the crystal structure of molnupiravir Form I, $C_{13}H_{19}N_3O_7$. *Powder Diffraction*, 1–4. https://doi.org/10.1017/S0885715624000599

Fawcett, T. G., Gates-Rector, S., Gindhart, A. M., Rost, M., Kabekkodu, S. N., Blanton, J. R., & Blanton, T. N. (2019). A practical guide to pharmaceutical analyses using X-ray powder diffraction. *Powder Diffraction, 34*(2), 164–183. https://doi.org/10.1017/S088571561900023X

García-Carreño, C. A., Cardona-Restrepo, C., Castro-Giraldo, E., Rojas Alvarez, O. E., Ellena, J., & D'Vries, R. F. (2021). Estudio estructural y supramolecular del ácido 2-E-((4-hidroxifenil) diazenil) benzoico. *Revista Colombiana de Química, 50*(2), 40–48.

Garrido, J. M. P. J., Delerue-Matos, C., Borges, F., Macedo, T. R. A., & Oliveira-Brett, A. M. (2003). Electrochemical determination of dihydrocodeine in pharmaceuticals. *Analytical Letters, 36*(3), 577–590. https://doi.org/10.1081/al-120018246

González, E. L. D. P., Rámirez, A. E. G., & Ocotero, V. M. (2015). *La importancia de las interacciones intermoleculares en el estudio de la biología. De apoyo para comprender mejor la química*.

González-Viñas, W., & Mancini, H. L. (2003). What is a material? En *Introduction to materials science* (p. 1). Princeton University Press. https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt00UR0BE4/introduction-materials/what-is-a-material

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA]. (2026, 21 de mayo). *Alerta No. 150-2026: Retiro del mercado de los lotes 6E085 y 6E089 del producto Dihidrocodeína bitartrato 2,42 mg/mL solución oral* [Alerta sanitaria]. https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2026/MAYO/Alerta%20No_150-2026%20-%20Dihidrocode%C3%ADna%20Bitartrato%202%2C42mg_mL%20soluci%C3%B3n%20oral.pdf

JASCO Deutschland. (2022). *FTIR-4X-ATR-1* [Imagen]. https://www.jasco.de/wp-content/uploads/2022/07/FTIR-4X-ATR-1.png

Khan, K. M., & PR, V. C. (2019). Experimental investigation on properties of DGEBA based epoxy resin. *International Research Journal of Engineering and Technology, 6*(3), 394–398.

Leppert, W., & Woroń, J. (2016). Dihydrocodeine: Safety concerns. *Expert Review of Clinical Pharmacology, 9*(1), 9–12. https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1092871

Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M., & Wood, P. A. (2020). Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. *Journal of Applied Crystallography, 53*, 226–235. https://doi.org/10.1107/S1600576719014092

Mikus, G., Ammon, S., et al. (1999). The pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple doses. *British Journal of Clinical Pharmacology, 48*(2), 143–150. https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00480.x

Nangia, A. (2010). Supramolecular chemistry and crystal engineering. *Journal of Chemical Sciences, 122*(3), 295–310. https://doi.org/10.1007/s12039-010-0035-6

Newman, A. W., & Byrn, S. R. (2003). Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today, 8*(19), 898–905. https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02832-0

Palacin, S., Chin, D. N., Simanek, E. E., MacDonald, J. C., Whitesides, G. M., McBride, M. T., & Palmore, T. R. (1997). *Journal of the American Chemical Society, 119*, 11807.

Scidart Academy. (2026). MolDraw: Free online chemical structure drawing tool [Computer software]. https://www.moldraw.com/

Spackman, P. R., Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2021). CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of Applied Crystallography, 54*, 1006–1011. https://doi.org/10.1107/S1600576721002910

Sweetman, S. (Ed.). (2009). *Martindale: The complete drug reference* (36.ª ed.). Pharmaceutical Press.

TA Instruments. (s. f.). *TGA-5500* [Imagen]. https://www.tainstruments.com/wp-content/uploads/TGA-5500.jpg

UNODC. (1961). *Single convention on narcotic drugs*. Naciones Unidas.

Vademecum España. (s. f.). *Dihidrocodeína bitartrato La Santé 0,242 g/100 ml jarabe* [Ficha farmacéutica]. https://www.vademecum.es/colombia/medicamento/1537785/dihidrocodeina-bitartrato-la-sante-0-242-g-100-ml-jarabe

van der Lubbe, S. C. C., & Fonseca Guerra, C. (s. f.). The nature of hydrogen bonds: A delineation of the role of different energy components on hydrogen bond strengths.

Wood, P. A., Olsson, T. S. G., Cole, J. C., Cottrell, S. J., Feeder, N., Galek, P. T. A., Groom, C. R., & Pidcock, E. (2013). Evaluation of molecular crystal structures using full interaction maps. *CrystEngComm, 15*, 65–72. https://doi.org/10.1039/C2CE25849H

Zerkowski, J. A., Mathias, J. P., & Whitesides, G. M. (1994). *Journal of the American Chemical Society, 116*, 4304.

# Apéndice A

**Tabla A. 1.** *Información detallada de todos los máximos del indexado.*

| 2θobs | dobs | $I/I_0$ | *h* | *k* | *l* | 2θcal | Dcal | Δ2θ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9,7179 | 9,0939 | 64,48 | 1 | 0 | 0 | 9,7405 | 9,0729 | -0,0226 |
| 11,2461 | 7,8613 | 37,06 | 0 | 1 | 0 | 11,2825 | 7,8360 | -0,0364 |
| 12,4396 | 7,1096 | 29,91 | 0 | 0 | 1 | 12,4534 | 7,1018 | -0,0138 |
| 13,0388 | 6,7843 | 17,87 | 1 | -1 | 0 | 13,0590 | 6,7738 | -0,0203 |
| 14,7991 | 5,9810 | 19,42 | 1 | 0 | -1 | 14,8085 | 5,9772 | -0,0094 |
| 16,5865 | 5,3403 | 100,00 | 1 | 1 | 0 | 16,5886 | 5,3396 | -0,0021 |
| 16,9900 | 5,2144 | 30,49 | 1 | -1 | -1 | 16,9785 | 5,2179 | 0,0115 |
| 19,1071 | 4,6411 | 5,51 | 1 | -1 | 1 | 19,1253 | 4,6367 | -0,0181 |
| 19,5242 | 4,5429 | 10,73 | 2 | 0 | 0 | 19,5522 | 4,5364 | -0,0280 |
| 20,1453 | 4,4042 | 71,21 | 2 | -1 | 0 | 20,1541 | 4,4023 | -0,0088 |
| 21,3694 | 4,1546 | 10,19 | 1 | 1 | 1 | 21,3778 | 4,1530 | -0,0085 |
| 22,2300 | 3,9957 | 1,80 | 2 | -1 | -1 | 22,2144 | 3,9984 | 0,0157 |
| 22,6615 | 3,9205 | 19,60 | 0 | 2 | 0 | 22,6764 | 3,9180 | -0,0148 |
| 24,8615 | 3,5784 | 13,75 | 1 | -2 | -1 | 24,8526 | 3,5796 | 0,0089 |
| 25,2002 | 3,5310 | 19,05 | 2 | -1 | 1 | 25,2162 | 3,5288 | -0,0160 |
| 25,7053 | 3,4628 | 23,55 | 0 | 2 | 1 | 25,6679 | 3,4678 | 0,0374 |
| 26,2346 | 3,3941 | 3,04 | 0 | 2 | -1 | 26,2312 | 3,3946 | 0,0034 |
| 26,6701 | 3,3397 | 17,20 | 1 | -2 | 1 | 26,6668 | 3,3401 | 0,0032 |
| 27,8333 | 3,2027 | 5,87 | 0 | 1 | -2 | 27,8210 | 3,2041 | 0,0123 |
| 28,1229 | 3,1704 | 10,18 | 1 | 0 | 2 | 28,1140 | 3,1714 | 0,0089 |
| 28,9284 | 3,0839 | 1,04 | 2 | 1 | 1 | 28,9147 | 3,0853 | 0,0138 |
| 29,3753 | 3,0380 | 0,72 | 1 | 1 | -2 | 29,3579 | 3,0397 | 0,0174 |
| 29,9721 | 2,9788 | 5,79 | 1 | 2 | 1 | 29,9552 | 2,9805 | 0,0169 |
| 30,5809 | 2,9209 | 5,22 | 3 | 0 | -1 | 30,5802 | 2,9210 | 0,0007 |
| 32,8486 | 2,7243 | 1,31 | 3 | -2 | 0 | 32,8355 | 2,7253 | 0,0131 |
| 33,3627 | 2,6834 | 4,17 | 1 | -3 | 0 | 33,3539 | 2,6841 | 0,0089 |
| 33,6392 | 2,6620 | 6,40 | 0 | 2 | 2 | 33,6037 | 2,6648 | 0,0355 |
| 33,9745 | 2,6365 | 5,30 | 2 | 0 | 2 | 33,9725 | 2,6367 | 0,0020 |
| 34,1855 | 2,6207 | 1,28 | 3 | 1 | 0 | 34,1782 | 2,6213 | 0,0073 |
| 35,2210 | 2,5460 | 7,89 | 2 | 2 | -1 | 35,1849 | 2,5485 | 0,0361 |
| 36,3792 | 2,4676 | 4,48 | 2 | -3 | -1 | 36,4054 | 2,4658 | -0,0261 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 36,5166 | 2,4586 | 5,55 | 1 | -3 | 1 | 36,5048 | 2,4594 | 0,0118 |
| 38,0232 | 2,3646 | 9,89 | 1 | 0 | -3 | 37,9993 | 2,3660 | 0,0239 |
| 38,8406 | 2,3167 | 1,34 | 2 | -2 | 2 | 38,8109 | 2,3184 | 0,0297 |
| 40,6633 | 2,2169 | 5,47 | 2 | 0 | -3 | 40,6275 | 2,2188 | 0,0358 |
| 40,9869 | 2,2002 | 3,29 | 4 | -2 | 0 | 40,9678 | 2,2012 | 0,0191 |
| 46,3256 | 1,9583 | 3,48 | 1 | 3 | 2 | 46,2990 | 1,9593 | 0,0267 |