

Caracterización estructural por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas a temperatura ambiente del polimorfo I del Crisaborole

Sofía Guzmán Soto

Trabajo de Grado para Optar el Título de Química

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química Aplicada

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química Aplicada

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2025

Dedicatoria

A mi mamá Yolanda, cuya dedicación, ternura y fortaleza han sido la base sobre la cual he construido cada uno de mis logros. Gracias por tus palabras que sanan, por tu fe en mí incluso en mis días más difíciles y por enseñarme, con tu ejemplo, a avanzar con humildad y valentía. Todo lo que soy lleva un pedazo de tu esfuerzo y de tu amor.

A mi papá Víctor, por inculcarme el valor de la responsabilidad, el trabajo constante y la integridad. Gracias por creer en mis capacidades, por acompañarme silenciosamente en cada etapa y por mostrarme que los sueños se alcanzan cuando se enfrentan los retos con carácter y determinación. Este logro también es tuyo.

A mi novia Angie, por ser luz en mis días cansados y refugio en mis momentos de duda. Gracias por tu apoyo incondicional, por tu paciencia cuando el camino se hacía largo y por tu manera tan especial de recordarme siempre de lo que soy capaz. Tu amor ha sido una motivación constante y una fuerza suave que me acompañó hasta este final.

A mis hermanas Laura y Juliana, por su cariño sincero, por las risas compartidas y por estar presentes aún en la distancia. Gracias por recordarme siempre la importancia de la familia.

Agradecimientos

A mi director Dr. José Henao y a mi codirector Dr. Robert Toro, expreso mi más profundo agradecimiento por su orientación académica, su rigurosidad y su dedicación en cada etapa de este trabajo. Sus aportes, sugerencias y acompañamiento fueron esenciales para el desarrollo y culminación de este proyecto.

Al Grupo de Investigación de Química Estructural (GIQUE), por el espacio, las herramientas y el acompañamiento que hicieron posible el desarrollo de este trabajo.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	12
1. Planteamiento del problema.....	13
2. Justificación	14
3. Objetivos.....	15
3.1. Objetivo General.....	15
3.2. Objetivos Específicos.....	15
4. Marco teórico.....	15
4.1. Polimorfismo.....	15
4.2. Polimorfismo en productos farmacéuticos.....	16
4.3. Caracterización espectroscópica	18
4.3.1. Espectroscopia infrarroja (IR).....	18
4.4. Análisis térmico	18
4.4.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	19
4.4.2. Análisis termogravimétrico (TGA).....	19
4.5. Caracterización estructural.....	20
4.5.1. Difracción de rayos X.....	20
4.5.2. Difracción de rayos X de polvo	22
4.5.2.1 Indexado del patrón de polvo	23
4.5.2.2 Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas	24
4.5.2.3 Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas	24
4.5.2.4 Determinación de la estructura Cristalina	24
4.5.2.5 Refinamiento estructural por el método de Rietveld	25
4.5.3. Efectos de la temperatura en los patrones de DRX.....	26
4.6. Estudio Supramolecular.....	27
4.6.1. Superficies de Hirshfeld.....	28
4.6.2. Huellas dactilares	28
5. Antecedentes	29
5.1. Crisaborol.....	29
5.2. Información experimental de los polimorfos del Crisaborol	30
6. Metodología	32
6.1. Caracterización de la materia prima del polimorfo I del Crisaborol	32
6.2. Determinación estructural del polimorfo I del Crisaborol.....	33
6.3. Análisis estructural y supramolecular.....	33
7. Resultados y análisis	34
7.1. Caracterización del polimorfo I del Crisaborol	34
7.2. Espectroscopia infrarroja	34
7.3. Análisis térmico DSC y TGA	36
7.4. Análisis por difracción de rayos X de polvo.....	38

7.4.1.	Indexado del patrón de difracción.....	39
7.4.2.	Determinación del grupo espacial.....	40
7.4.3.	Descomposición total del patrón (WPPD).....	40
7.4.4.	Resolución de la estructura.....	41
7.4.5.	Refinamiento de Rietveld.....	42
7.5.	Análisis estructural.....	43
7.5.1.	Análisis geométrico de los anillos.....	45
7.5.2.	Enlaces de hidrogeno.....	47
7.5.3.	Comparación con los enlaces de hidrogeno reportados a baja temperatura.....	50
7.5.4.	Interacciones $\pi \cdots \pi$	51
7.5.5.	Similitud del empaquetamiento cristalino.....	57
7.6.	Estudio supramolecular.....	58
7.6.1.	Superficies de Hirshfeld.....	58
7.6.2.	Huellas dactilares.....	60
7.6.3.	Análisis supramolecular del polimorfo I de Crisaborol reportado a baja temperatura 62	
8.	Referencias Bibliográficas.....	65

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1 Distintas solubilidades de los dos polimorfos de Ritonavir en distintas mezclas de etanol/agua	17
Tabla 2 Parámetros cristalográficos para Polimorfos I, II, IV y cocrystal del Crisaborol reportados a baja temperatura	30
Tabla 3 Enlaces de hidrogeno del polimorfo I del Crisaborol reportado a baja temperatura	31
Tabla 4 Tabla de asignación de bandas FT-IR del polimorfo I del crisaborol.....	36
Tabla 5 Parámetros de celda unitaria refinados mediante el método de Pawley (WPPD) en TOPAS	40
Tabla 6 Resultados de los parámetros de celda refinados por el método de Rietveld	42
Tabla 7 Parámetros de conformación de los anillos presentes en el Crisaborol.	46
Tabla 8 Geometría de los enlaces de hidrogeno del Crisaborol.....	48
Tabla 9 Coordenadas de los anillos de los centroides del Crisaborol.....	52
Tabla 10 Análisis de interacciones de anillos cortos con distancias Cg-Cg.....	53

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 Formas solidas que pueden existir para un principio farmacéutico activo.....	16
Figura 2 Representación esquemática de la ley de Bragg.	21
Figura 3 Estructura molecular del Crisaborol.....	29
Figura 4 Analisis DRXP de los solidos de Crisaborol.....	32
Figura 5 Espectro infrarrojo (IR) del polimorfo I del Crisaborol	34
Figura 6 DSC del polimorfo I del Crisaborol	37
Figura 7 TGA del polimorfo I del crisaborol.....	38
Figura 8 Superposición de los patrones de difracción de Crisaborol registrados a baja temperatura y a temperatura ambiente.....	39
Figura 9 Patrón de difracción de polvos y ajuste obtenido por el método de Rietveld	43
Figura 10 Unidad asimétrica del Crisaborol.	44
Figura 11 Empaquetamiento cristalino del Crisaborol	45
Figura 12 Enlaces de hidrogeno intermoleculares del contacto O2 – H1 \cdots O1	48
Figura 13 Enlaces de hidrogeno intermoleculares del contacto C14 – H10 \cdots N1	49
Figura 14 Enlaces de hidrogeno intermoleculares de la molécula Crisaborol.....	50
Figura 15 Centroides de los anillos aromáticos del Crisaborol.	52
Figura 16 Interaccion Cg1 \cdots Cg1 vista a lo largo del eje a.....	54
Figura 17 Interaccion Cg1 \cdots Cg2 y Cg2 \cdots Cg1 vista a lo largo del eje a	55
Figura 18 Interacciones Cg3-Cg3 vista a lo largo del eje c.....	56
Figura 19 Empaquetamiento molecular que muestra las interacciones intermoleculares $\pi \cdots \pi$ en el crisaborol.....	56
Figura 20 Superposición molecular entre la estructura cristalina reportada a baja temperatura (azul) y la estructura determinada experimentalmente (magenta).....	57
Figura 21 Superposición estructural entre la estructura cristalina reportada a baja temperatura (azul) y la estructura determinada experimentalmente (magenta).....	58
Figura 22 Superficies de Hirshfeld mapeada sobre dnorm del polimorfo I del Crisaborole a temperatura ambiente.....	59

Figura 23 Superficies de Hirshfeld mapeadas sobre (a) indice de forma y (b) curvatura del polimorfo I del Crisaborole a temperatura ambiente	60
Figura 24 Gráficos de huellas dactilares para el polimorfo I del Crisaborol a temperatura ambiente que muestra todos los contactos y contactos específicos.	61
Figura 25 Superficies de Hirshfeld mapeada sobre d_{norm} del polimorfo I reportado a baja temperatura	63
Figura 26 Superficies de Hirshfeld mapeadas sobre (a) indice de forma y (b) curvatura del polimorfo I del Crisaborole a baja temperatura	63
Figura 27 Gráficos de huellas dactilares para el polimorfo I del Crisaborol a baja temperatura que muestra todos los contactos y contactos específicos.....	64

Glosario

Cg: Centroides

CSD: Base de datos de Cambridge

DRX: Difracción de rayos X

DRXP: Difracción de rayos X de polvo

DSC: Calorimetría diferencial de barrido

HS: Superficies de Hirshfeld

IR: Espectroscopia Infrarroja

PDF: Powder Diffraction File

PFA: Principio farmacéutico activo

TGA: Análisis termogravimétrico

Resumen

Título: Caracterización estructural por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas a temperatura ambiente del polimorfo I del Crisaborole*

Autor: Sofia Guzmán Soto**

Palabras Clave: Crisaborol, Polimorfismo, Difracción de rayos x de polvo, Análisis supramolecular

Descripción: En el presente trabajo se reporta la caracterización estructural del polimorfo I del Crisaborol a temperatura ambiente. El estudio se llevó a cabo mediante técnicas de difracción de rayos X de polvos (PXRD), complementada con análisis espectroscópico infrarrojo (IR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TGA). Estos métodos permitieron identificar las fases sólidas obtenidas, registrar los patrones de difracción y realizar la validación de las estructuras cristalinas y análisis supramolecular. El análisis realizado mediante espectroscopia infrarroja confirmó la identidad del polimorfo I, mostrando concordancia con los perfiles esperados para este sólido.

Los cálculos cristalográficos permitieron establecer que el compuesto cristaliza en el grupo espacial $P\bar{1}$ con parámetros de celda $a=6.4955(3)$, $b=6.9214(3)$, $c=15.0353(7)$, $\alpha=84.928(4)$, $\beta=77.903(5)$, $\gamma=65.095(2)$, $V=599.48(\text{Å}^3)$.

El análisis supramolecular reveló la existencia de interacciones de hidrógeno del tipo $O-H\cdots O$ y contactos $C-H\cdots N$, además de interacciones $\pi-\pi$ entre los anillos aromáticos, que en conjunto estabilizan el empaquetamiento cristalino. Estas interacciones se visualizaron y confirmaron mediante el análisis de superficies de Hirshfeld y los mapas asociados de huellas digitales, que evidencian el predominio de contactos $H\cdots H$, $H\cdots O$ y $C\cdots C$ en la red cristalina.

* 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 characterization by X-ray diffraction

polycrystalline samples at room temperature of Crisaborole polymorph I*

Author: Sofia Guzmán Soto**

Key Words: Crisaborol, Polymorphism, X-ray powder diffraction, Supramolecular analysis

Description: This work reports the structural characterization of Crisaborole polymorph I at room temperature. The study was carried out using powder X-ray diffraction (PXRD) as the main technique, complemented by infrared spectroscopy (IR), differential scanning calorimetry (DSC), and thermogravimetric analysis (TGA). These methods enabled the identification of the solid phase obtained, the registration of diffraction patterns, and the validation of the crystal structure together with the supramolecular analysis.

The analysis performed by infrared spectroscopy confirmed the identity of polymorph I, showing full agreement with the expected spectral features for this crystalline phase. Crystallographic calculations established that the compound crystallizes in the triclinic system, space group $P\bar{1}$, with unit cell parameters $a = 6.4955(3) \text{ \AA}$, $b = 6.9214(3) \text{ \AA}$, $c = 15.0353(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 84.928(4)^\circ$, $\beta = 77.903(5)^\circ$, $\gamma = 65.095(2)^\circ$, and $V = 599.48 \text{ \AA}^3$.

Supramolecular analysis revealed the presence of O–H \cdots O hydrogen bonds and C–H \cdots N contacts, in addition to π – π interactions between aromatic rings, which collectively stabilize the crystal packing. These intermolecular forces were visualized and confirmed through Hirshfeld surface analysis and the corresponding fingerprint plots, which demonstrated the predominance of H \cdots H, H \cdots O, and C \cdots C contacts in the crystalline lattice.

* 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

El polimorfismo es la capacidad de algunas sustancias de cristalizar en dos o más fases cristalinas en las que los componentes tienen diferentes disposiciones o conformaciones espaciales. Este fenómeno es de particular importancia en la industria farmacéutica ya que pueden influir en la eficacia, biodisponibilidad y toxicidad del fármaco. Por lo tanto, el estudio y la caracterización de estos polimorfos desempeñan un papel importante en la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos.

El Crisaborol, es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo que se usa para el tratamiento de la dermatitis atópica. Este actúa inhibiendo la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) reduciendo la degradación del monofosfato de adenosina cíclico (Lee et al., 2018). Al ser un medicamento relativamente nuevo (2016) se hace necesario la investigación de sus estructuras polimórficas a temperatura ambiente. Estas estructuras se pueden identificar y caracterizar por medio de diversas metodologías, sin embargo, la técnica más utilizada es la Difracción de Rayos X (DRX). Las técnicas de difracción permiten detectar las formas amorfas, solvatos e hidratos de un principio farmacéutico activo (PFA) y estos resultados se archivan en bases de datos cristalográficas que son herramientas ampliamente utilizadas para la identificación sólida de PFAs; adicionalmente, la información cristalográfica es útil para la comprensión teórica de la acción biomolecular de los fármacos y el diseño de fármacos modernos basados en la estructura.

1. Planteamiento del problema

El polimorfismo cristalino es un fenómeno común en la industria farmacéutica, donde un mismo compuesto puede existir en diferentes formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Este fenómeno es significativo, para el 2007 presentaba el 80-90% de los compuestos orgánicos reportados y en al menos en uno de cada dos compuestos farmacéuticos evaluados (Stahly, 2007). La existencia de múltiples polimorfos en los fármacos puede influir en sus propiedades críticas, como la solubilidad, la estabilidad y propiedades físicas como el punto de fusión y comportamiento térmico, lo que a su vez afecta su eficacia y seguridad (Byrn, 1999), por lo tanto, la caracterización polimórfica del (PFA) es indispensable. Sin embargo, la caracterización de estas formas cristalinas puede verse obstaculizada por la falta de patrones de polvo de alta calidad en las bases de datos como la Powder Diffraction File (PDF) y/o reportes estructurales en la base de datos de Cambridge (CSD).

La determinación estructural de un PFA puede realizarse a diferentes temperaturas o según conveniencia, sin embargo, al comparar los patrones de difracción de polvo calculados entre bajas temperaturas y temperatura ambiente los picos de difracción característicos sufren desplazamientos en las posiciones 2θ . Estos desplazamientos son consecuencia de los cambios en los parámetros de red debido a la contracción o expansión térmica del cristal. Cuando la temperatura disminuye, los átomos vibran menos y el retículo cristalino se contrae, lo que produce un aumento en el ángulo de difracción (θ), desplazando los picos hacia la derecha (mayores valores de 2θ). Por el contrario, al aumentar la temperatura, se incrementa la amplitud de vibración atómica, lo que conduce a una expansión de la red cristalina y a una disminución del ángulo θ , desplazando los picos hacia la izquierda (menores valores de 2θ). Dado que estos cambios son generalmente anisotrópicos y dependientes de la temperatura, los patrones de difracción calculados

a partir de estructuras determinadas por DRX de monocristal a bajas temperaturas suelen diferir de los patrones obtenidos a temperatura ambiente. Por lo tanto, estos desplazamientos pueden llevar a errores en la identificación de fases cristalinas cuando se emplean patrones de difracción de rayos X en polvo registrados a temperatura ambiente.

2. Justificación

Actualmente existe un proyecto conocido como Grant-in-Aid (GiA), una iniciativa por parte del ICDD (International Centre for Diffraction Data) en la que se incentiva a los investigadores de todas partes a caracterizar patrones de DRX de buena calidad y a temperatura ambiente, para así ser utilizados en futuras investigaciones como referencia o para la identificación de fármacos, muestras forenses y otro tipo de análisis. Sin embargo, muchos de los compuestos farmacéuticos no cuentan con su estructura publicada y algunas de las que se han reportado presentan deficiencias (Kaduk et al., 2014)

Por otro lado, cuando se determina la estructura de un PFA mediante difracción de rayos X de monocristal, frecuentemente se utilizan datos obtenidos a bajas temperaturas. En contraste, los patrones de polvo se generan a temperatura ambiente. Al realizar la identificación de un PFA a temperatura ambiente utilizando un patrón calculado a partir de datos de monocristal a bajas temperaturas se pueden observar desplazamientos no lineales en las posiciones de los picos de difracción. Estos desplazamientos son consecuencia de la expansión térmica y pueden ocasionar errores en la identificación.

En el caso del Crisaborol, no se encuentran reportes de patrones de difracción en la base de datos de polvo (PDF), mientras que la base de datos de monocristal (CSD) solo se han documentado dos reportes estructurales de los polimorfos I y II a bajas temperaturas, lo que

dificulta su adecuada identificación al compararlos con patrones obtenidos a temperatura ambiente. Por lo tanto, es importante llevar a cabo la medición de un patrón de difracción de alta calidad para el polimorfo I del Crisaborol y determinar su estructura a temperatura ambiente.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Determinar a temperatura ambiente la estructura cristalina del polimorfo I del Crisaborol

3.2. Objetivos Específicos

Caracterizar y determinar la estructura del polimorfo I del Crisaborol.

Realizar el análisis supramolecular del polimorfo I del Crisaborol.

Realizar la comparación estructural y supramolecular del Crisaborol reportada a baja temperatura y la obtenida a temperatura ambiente.

4. Marco teórico

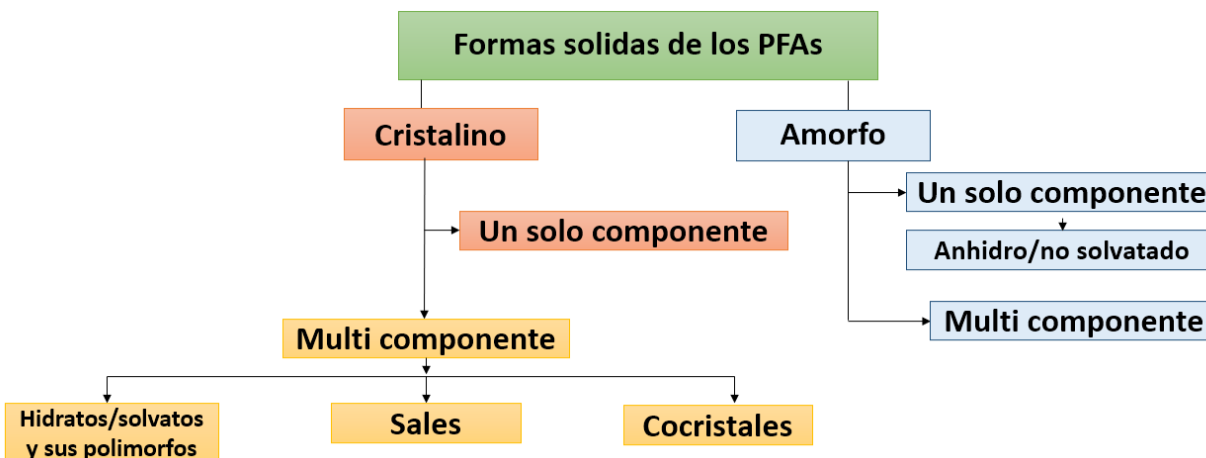
4.1. Polimorfismo

Hay múltiples definiciones de polimorfismo, en la modernidad McCrone (1965) lo define como “Una fase cristalina sólida de un compuesto en específico, resultado la posibilidad de al menos dos ordenamientos diferentes de las moléculas de ese compuesto en estado sólido”. Del mismo modo muchos investigadores han proporcionado definiciones relacionadas con la composición de los materiales y categorización de las estructuras químicas. Por ejemplo (Reinke et al., 1993) define el polimorfismo como “el fenómeno donde se pueden formar estructuras supramoleculares con diferentes propiedades físicas bien definidas a partir de especies químicamente uniformes, tanto en estado líquido como sólido”. El término polimorfo se usa para

describir compuestos que poseen la misma estructura química, pero que presentan variaciones en su estructura cristalina. Para tener una definición clara de polimorfo es importante tener en cuenta su clasificación como sales hidratos solvatos o cocrisales (Figura x).

Figura 1

Formas solidas que pueden existir para un principio farmacéutico activo



Nota. Adaptado de Polimorfos, sales y cocrisales: ¿Qué hay en un nombre?, por Aitipamula et al., 2012.

4.2. Polimorfismo en productos farmacéuticos

En la industria farmacéutica el polimorfismo se define como la capacidad de un principio farmacéutico activo (PFA) de adoptar diferentes ordenamientos espaciales. Estas diferencias se originan en condiciones fisicoquímicas y termodinámicas particulares durante la síntesis en el laboratorio y la cristalización del sólido una vez que ha sido sintetizado (María & Garland, 2007).

La detección de la cantidad de polimorfos de los PFA está relacionada con su estructura química además de ser crucial ya que las diferentes formas polimórficas tienen propiedades físicas y farmacéuticas únicas las cuales ejercen una influencia importante en la estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución de la materia prima (Byrn et al., 1999).

Un ejemplo emblemático de polimorfismo dentro de la industria farmacéutica se observa en el Ritonavir (Norvir®) (Bauer et al., 2001). En el proceso de síntesis de este medicamento surgió una complicación notable cuando se presentó un polimorfo adicional no identificado en la preformulación, el polimorfo recién identificado hacía que el fármaco se disolviera inadecuadamente, lo que disminuía su eficacia (Tabla 1).

Tabla 1

<i>Distintas</i>	Etanol/Agua	99/1 [mg/mL]	90/10 [mg/mL]	75/25 [mg/mL]
	Polimorfo I	90	234	170
	Polimorfo II	19	60	30

solubilidades de los dos polimorfos de Ritonavir en distintas mezclas de etanol/agua

El laboratorio de Abbott enfrentó serios desafíos a la hora de distribuir fondos para manejar la apariencia de la nueva forma de cristal. La eliminación de las cápsulas blandas de Norvir® en 1998 fue causada por el problema con el polimorfo II, que afectó a los pacientes con VIH que dependían del inhibidor de la proteasa. Durante el período de tiempo indicado, los pacientes debían realizar una transición temporal a una versión líquida del medicamento (Snider et al., 2004).

Por lo anterior, es fundamental la preformulación de un PFA ya que su investigación y caracterización ayuda a seleccionar la forma del polimorfo con las mejores propiedades deseadas y así pasar a la etapa de formulación (Burger & Lettenbichler, 2000). Ahora bien, La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (US Food and Drug Administration, 1987) exige una comprensión total de los polimorfos de una sustancia farmacológica particularmente si esta compromete su biodisponibilidad.

4.3. Caracterización espectroscópica

4.3.1. Espectroscopia infrarroja (IR)

La espectroscopía infrarroja (IR) es una técnica analítica fundamental para la caracterización de compuestos químicos, que se basa en la interacción de la radiación infrarroja con la materia. Esta técnica se centra en transiciones de baja energía que provocan cambios en los estados vibracionales y rotacionales de las moléculas.

El espectro infrarrojo se divide convencionalmente en tres regiones: IR cercano (14000–4000 cm^{-1}), IR medio (4000–400 cm^{-1}) e IR lejano (400–10 cm^{-1}) (Smith, 2011).

En el contexto farmacéutico, el IR medio es particularmente útil para la caracterización de polimorfos, debido a que diferentes disposiciones cristalinas de un mismo principio activo generan cambios en las vibraciones asociadas a enlaces de hidrógeno, lo cual se traduce en desplazamientos de bandas o en variaciones en la intensidad relativa de las absorciones, lo que permite diferenciar polimorfos incluso cuando la composición química es idéntica (Byrn et al 1995)(Brittain, 2009).

En cuanto a la instrumentación, un espectrómetro IR básico se compone de una fuente de radiación infrarroja, un sistema óptico con divisor de haz y selector de longitudes de onda, un soporte para la muestra y un detector. Una de sus configuraciones principales es la transformada de Fourier (FTIR), esta emplea un interferómetro de Michelson para registrar simultáneamente todas las frecuencias. Los espectrómetros FTIR ofrecen ventajas significativas, ya que presentan mayor sensibilidad, mejor relación señal/ruido, tiempos de adquisición más rápidos y la posibilidad de realizar correcciones como la sustracción de fondo (Griffiths & de Haseth, 2007).

4.4. Análisis térmico

Según (Bernstein, 2002) “Los métodos térmicos se basan en el principio que un cambio en el estado físico de un material va acompañado de la liberación o absorción de calor”. Estas técnicas

varían desde la determinación de la entalpía hasta los cambios que miden la diferencia en el flujo de calor entre la muestra en estudio y una referencia inerte.

4.4.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) mide los cambios de entalpía debido a cambios físicos entre una muestra y un material de referencia los cuales son representados gráficamente en función del tiempo o la temperatura. Su finalidad es detectar y caracterizar transiciones físicas o químicas, tales como fusiones, cristalizaciones, transiciones vítreas, polimorfismos y reacciones de descomposición. Esta técnica permite asociar las transiciones térmicas observadas con cambios estructurales en un patrón de difracción. Por ejemplo, la detección de una fusión o de una transición de fase sólida por DSC puede correlacionarse con la desaparición o aparición de picos en el difractograma, confirmando la existencia de distintas formas cristalinas o la conversión entre polimorfos

4.4.2. Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) estudia tanto el cambio de masa (sea pérdida o ganancia) de una sustancia la cual se mide como una función de la temperatura o el tiempo en una atmósfera controlada. Su aplicación principal es la evaluación de procesos como descomposición térmica, oxidación, pérdida de disolventes o agua de hidratación, y la estabilidad térmica de materiales sólidos. El TGA constituye una herramienta complementaria en estudios de difracción de rayos X, ya que permite identificar la presencia de moléculas de solvatación o de hidratación cuya pérdida se refleja en transiciones estructurales detectables en el difractograma. De este modo, los resultados termogravimétricos ayudan a correlacionar los cambios de masa observados con modificaciones en el empaquetamiento cristalino o en la fase sólida, aportando evidencia adicional para la correcta interpretación de patrones de difracción, el análisis de

polimorfismo y la caracterización de fases sólidas en materiales farmacéuticos y otros compuestos cristalinos.

4.5. Caracterización estructural

4.5.1. Difracción de rayos X

La difracción por rayos X (DRX) constituye una herramienta esencial para el análisis estructural de materiales, proporcionando datos detallados sobre la organización atómica tanto en materiales con estructura ordenada como en aquellas de naturaleza desordenada (amorfa). Su relevancia radica en su capacidad para revelar la disposición espacial de los átomos mediante el análisis de patrones de dispersión característicos.

El hallazgo de la difracción de rayos X en estructuras cristalinas durante 1912 (realizado por Max von Laue), seguido por su implementación práctica para la determinación estructural en 1913 (desarrollada por W. L. Bragg junto a su padre W. H. Bragg), estableció las bases para el análisis de estructuras cristalinas de metales y aleaciones, minerales, compuestos inorgánicos, polímeros y materiales orgánicos; en esencia, de todos los materiales que presentan organización cristalina (Suryanarayana & Norton, 1998).

El fundamento de esta técnica se basa en la interacción entre un haz de radiación X y la muestra analizada, cuando el haz de rayos X incide sobre la muestra, cada átomo actúa como un centro de dispersión, dando lugar a ondas secundarias que se transmiten en todas las direcciones, al provenir de diferentes posiciones atómicas dentro del cristal, experimentan interferencia mutua, la cual puede ser constructiva o destructiva dependiendo de las diferencias de fase entre ellas (Landry, D. 2002). En materiales cristalinos, las ondas dispersadas se propagan en direcciones angulares específicas dando como resultado una interferencia constructiva solo así obteniendo una

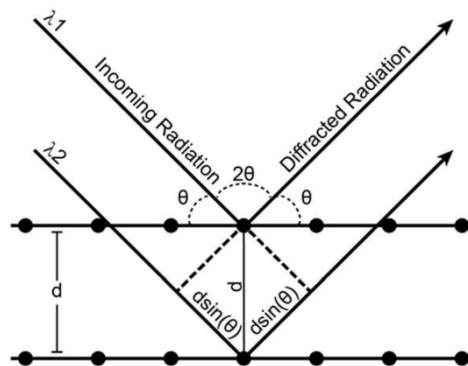
relación matemática precisa conocida como la ley de Bragg para rayos X de longitud de onda λ y planos atómicos separados por una distancia d .

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

El ángulo característico de dispersión se expresa comúnmente como 2θ , donde θ representa el ángulo de Bragg. Este fenómeno de interferencia surge de la interacción entre ondas dispersadas por planos atómicos paralelos que se encuentran orientados perpendicularmente al vector de dispersión (Figura 2).

Figura 2

Representación esquemática de la ley de Bragg.



Nota: Tomado de Stan, Camelia & Beavers, Christine & Kunz, Martin & Tamura, Nobumichi. (2018). X-Ray Diffraction under Extreme Conditions at the Advanced Light Source. Quantum Beam Science. 2. 10.3390/qubs2010004.

Al ser la (DRX) una técnica ampliamente utilizada en la caracterización de materiales farmacéuticos tiene diferentes modalidades de aplicación, siendo dos de ellas las principales. En primer lugar, la difracción de monocristal emplea un cristal único bien definido para resolver directamente la estructura cristalina de una fase, permitiendo establecer con precisión la posición de los átomos en la celda unitaria (Byrn et al., 2017). Sin embargo, este enfoque requiere cristales

de alta calidad, lo que limita su aplicabilidad en compuestos que no cristalizan adecuadamente (Brittain, 2009).

En contraste, la difracción de rayos X de polvos (DRXP, por sus siglas en inglés) se ha consolidado como una herramienta fundamental en el análisis de sólidos farmacéuticos. A partir de los patrones de difracción obtenidos de muestras pulverizadas, es posible identificar fases cristalinas, distinguir entre diferentes polimorfos, hidratos o solvatos y verificar la forma sólida presente en una formulación (Byrn, Zografi & Chen, 2017)

4.5.2. Difracción de rayos X de polvo

La difracción de rayos X de polvo (DRXP) es un método no destructivo ampliamente aplicado en el análisis de materiales policristalinos. De acuerdo con Welzel y Mittemeijer (2013), esta técnica permite la identificación de fases cristalinas, el análisis cuantitativo de mezclas y la evaluación de la microestructura, lo que incluye parámetros como el tamaño de cristal.

La DRXP funciona a partir de la interacción de la radiación con los átomos de la red cristalina, los cuales dispersan el haz incidente en direcciones específicas. En una muestra pulverizada, los cristalitas se encuentran orientados al azar, lo que asegura que, para cada conjunto de planos cristalográficos, siempre haya una fracción de partículas que contribuya al patrón de difracción (Pecharsky & Zavalij, 2009). El resultado experimental es un difractograma de intensidad en función del ángulo 2θ , caracterizado por picos cuyas posiciones reflejan las distancias interplanares y cuyas intensidades dependen de la disposición atómica en la celda unitaria. Así, el DRXP permite obtener una “huella digital” del material, que puede utilizarse tanto para la identificación de fases como para el refinamiento estructural y el estudio de propiedades microestructurales (Cullity & Stock, 2014)

La determinación de la estructura cristalina de compuestos en fase sólida a partir de datos de difracción de rayos X de polvos es un procedimiento que, debido a la complejidad inherente de los patrones obtenidos, donde la superposición de picos y la pérdida de información direccional dificultan la interpretación directa, se organiza en un conjunto de cinco etapas fundamentales.

4.5.2.1 Indexado del patrón de polvo

La indexación del patrón de polvo es el primer paso necesario en el proceso de determinación de la estructura cristalina, su objetivo principal es reconstruir geoméricamente el espacio recíproco a partir de la información unidimensional proporcionada por los valores de d obtenidos experimentalmente. Este proceso asigna los índices de Miller (hkl) a los picos de difracción y determina los parámetros de la celda unitaria que describen la red cristalina de un material. Esta etapa es fundamental, ya que una indexación correcta proporciona el punto de partida para el refinamiento estructural y el modelado posterior, mientras que una determinación incorrecta de la celda puede generar errores en todo el análisis estructural (Altomare, Giacovazzo & Moliterni, 2008).

Independientemente del programa empleado para realizar la indexación de un patrón de polvos, la validación de la celda propuesta se fundamenta principalmente en el uso de criterios estadísticos conocidos como Figuras de mérito. Según Altomare, Giacovazzo y Moliterni, los parámetros de Wolff (M_{20}) de Smith–Snyder (F_N) son los más utilizados para evaluar la calidad de una solución de indexación, ya que permiten medir la concordancia entre los valores experimentales y los calculados a partir de la celda propuesta. Estos indicadores, implementados en programas como ITO, TREOR y DICVOL, ofrecen una medida cuantitativa que facilita discriminar entre soluciones alternativas y seleccionar aquella que describe de forma más precisa la distribución experimental de las reflexiones

4.5.2.2 Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas

La asignación del grupo espacial se lleva a cabo mediante la identificación de las ausencias sistemáticas, es decir, aquellas reflexiones que no aparecen en el patrón de difracción debido a la presencia de elementos de simetría traslacionales como planos de deslizamiento y ejes de tornillo. Este procedimiento requiere analizar cuidadosamente las condiciones de extinción registradas en el difractograma, ya que dichas ausencias constituyen una huella característica que permite discriminar entre grupos espaciales que comparten la misma métrica de celda, pero difieren en su simetría interna. (Altomare, Giacobazzo & Moliterni, 2008)

4.5.2.3 Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas

La descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas (WPPD por sus siglas en inglés, *Whole Powder Pattern Decomposition*), tiene como principal objetivo obtener las intensidades integradas de los picos de difracción sin necesidad de contar todavía con un modelo estructural completo. Para lograrlo, el perfil del patrón se representa mediante funciones matemáticas que describen la forma de los picos, lo que facilita la separación de señales aun en presencia de solapamiento

El método de Pawley (Pawley, 1981) es una técnica de descomposición total del patrón de difracción de polvos cuyo propósito es obtener intensidades individuales de las reflexiones, sin necesidad de un modelo estructural previo. En este método los parámetros de celda y de perfil se refinan para ajustar el patrón completo, y las intensidades de cada reflexión se tratan como parámetros independientes dentro de un procedimiento de mínimos cuadrados.

4.5.2.4 Determinación de la estructura Cristalina

La determinación de la estructura cristalina a partir de datos de difracción de polvos se apoya en el uso de programas especializados que implementan distintos algoritmos de

optimización global, diseñados para explorar de manera eficiente el espacio conformacional de la molécula dentro de la celda unitaria

El programa EXPO, desarrollado en el Istituto di Cristallografia del CNR, constituye una de las plataformas más completas para la determinación de estructuras cristalinas a partir de datos de difracción de polvos. Dentro de sus estrategias de optimización global, EXPO implementa el método de recocido simulado (Simulated Annealing, SA) como herramienta fundamental para la solución de estructuras en el espacio directo. Según (Altomare et al, 2009) este procedimiento permite generar configuraciones de prueba en las que las moléculas se mueven, rotan y ajustan sus grados de libertad dentro de la celda unitaria, evaluando su idoneidad mediante la comparación entre el patrón experimental y el calculado.

4.5.2.5 Refinamiento estructural por el método de Rietveld

El refinamiento de Rietveld constituye un método de análisis cuantitativo en difracción de polvos que se fundamenta en el ajuste de curvas mediante el procedimiento de mínimos cuadrados. Dado que un patrón de difracción polvos se compone de múltiples picos superpuestos sobre un fondo, el modelo de Rietveld parametriza tanto la estructura cristalina, (las coordenadas atómicas, factores de desplazamiento térmico y ocupación de los sitios cristalográficos), como los parámetros instrumentales de perfil de pico y de celda unitaria. A partir de estos parámetros, se calcula un patrón teórico que se compara con el experimental, y el ajuste se realiza minimizando la función

$$M = \sum w(Y_0 - Y_C)^2$$

Donde, Y_0 y Y_C corresponden a las intensidades observadas y calculadas respectivamente, y w es el factor de peso asociado a cada punto del difractograma.

De esta manera, el método busca reducir al máximo la diferencia entre el patrón experimental y el calculado, optimizando simultáneamente un gran número de variables no lineales e interdependientes. La calidad del refinamiento se evalúa mediante parámetros estadísticos de confiabilidad, entre los cuales se destacan el residuo de perfil (R_p) el residuo ponderado del perfil (R_{wp}) y la bondad de ajuste o chi cuadrado reducido (X^2)

$$R_p = \frac{\sum |Y_0 - Y_C|}{\sum Y_0}$$

$$R_{wp} = \frac{M}{\sum w Y_0^2}$$

$$X^2 = \frac{M}{(N_{obs} - N_{var})}$$

El único parámetro estadísticamente relevante es R_{wp} ya que contiene la función minimizada por mínimos cuadrados, y el parámetro de bondad de ajuste o chi cuadrado reducido representa el valor esperado en función del conteo y de los grados de libertad. Valores cercanos a 1 indican un refinamiento estadísticamente óptimo, mientras que desviaciones significativas sugieren errores de modelo o limitaciones en la calidad de los datos experimentales (Von Dreele, R. B. 2008)

4.5.3. Efectos de la temperatura en los patrones de DRX.

En la toma de patrones de difracción, la temperatura juega un papel determinante en la forma en que estos se manifiestan. Un incremento de la temperatura induce expansión térmica en la celda unitaria, lo que provoca variaciones en los parámetros de red y, en consecuencia, desplazamientos sistemáticos en las posiciones angulares de los picos de difracción hacia valores menores de 2θ (Cullity & Stock, 2014). A bajas temperaturas, por el contrario, la contracción térmica del retículo cristalino genera un acercamiento de los átomos, lo que se refleja en una ligera

disminución de los parámetros de celda y en el desplazamiento de los picos hacia mayores valores de 2θ

De igual manera, la temperatura influye de manera significativa en la intensidad y la forma de los picos. Un aumento en la temperatura conduce a una reducción en la intensidad de los picos de difracción y a un ensanchamiento de las reflexiones debido al incremento en el desorden de la vibración atómica (James, R. W, 1962).

La temperatura también puede inducir transiciones de fase o cambios polimórficos, que se reflejan en la aparición o desaparición de picos en el patrón de difracción. Estas transformaciones son particularmente relevantes en el estudio de materiales farmacéuticos y compuestos moleculares, donde la estabilidad de las diferentes formas sólidas depende de su comportamiento térmico.

4.6. Estudio Supramolecular.

El análisis supramolecular se refiere al estudio de las interacciones intermoleculares que gobiernan el empaquetamiento y la organización tridimensional en los sólidos cristalinos. Este enfoque abarca desde la descripción de la geometría interna de la molécula, hasta comprender cómo los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi \cdots \pi$, los contactos $C - H \cdots \pi$ y otras fuerzas débiles determinan la arquitectura global del cristal y, en consecuencia, sus propiedades fisicoquímicas.

Estas interacciones pueden ser caracterizadas de manera cuantitativa y visual, siendo el análisis mediante las superficies de Hirshfeld una de las metodologías más utilizadas en la cristalografía, ya que permite representar y comparar de forma directa el entorno intermolecular de cada molécula en el cristal.

4.6.1. *Superficies de Hirshfeld*

El análisis mediante **superficies de Hirshfeld (HS)** se ha consolidado como una herramienta poderosa para estudiar interacciones intermoleculares en estructuras cristalinas farmacéuticas.

Estas superficies se definen como el espacio ocupado por una molécula dentro del cristal, obtenido a partir de la partición de la densidad electrónica total en contribuciones moleculares individuales. En la práctica, las HS permiten representar de forma visual y cuantitativa la proximidad de los átomos vecinos, facilitando la identificación de contactos intermoleculares significativos.

Las HS se construyen utilizando parámetros derivados de distancias electrón-núcleo, tales como d_i (distancia del punto de la superficie al átomo más cercano dentro de la molécula) y d_e (distancia al átomo más cercano fuera de la molécula). A partir de estos valores se genera el parámetro normalizado d_{norm} , que resalta contactos más cortos o largos que la suma de radios de van der Waals. Regiones rojas indican contactos más cortos, blancas contactos equivalentes y azules contactos más largos. Además, funciones como el índice de forma y la curvatura permiten caracterizar la geometría de la superficie, distinguiendo regiones planas, cóncavas o convexas, lo que resulta útil para identificar interacciones específicas como enlaces de hidrógeno, contactos C – H \cdots π o interacciones $\pi \cdots \pi$

4.6.2. *Huellas dactilares*

Un aspecto particularmente valioso de este método es la representación de los datos en gráficas de huella digital bidimensional, que resumen la frecuencia de combinaciones d_i y d_e en la superficie de la molécula. Estas huellas actúan como una “firma” única de las interacciones

intermoleculares de cada compuesto, permitiendo comparar distintas formas sólidas, como polimorfos, hidratos y solvatos ((Pindelska et al., 2017).

5. Antecedentes

5.1. Crisaborol

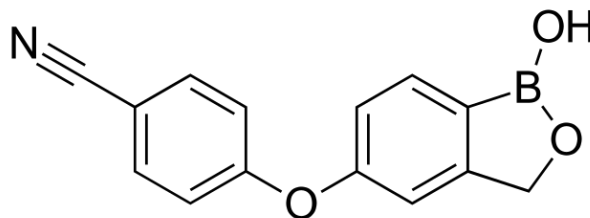
El Crisaborol (Figura 3), es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo que se usa para el tratamiento de la dermatitis atópica. Este actúa inhibiendo la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) dando como resultado niveles muy altos de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El mecanismo por el cual el Crisaborol ejerce su acción terapéutica no está definido sin embargo se sabe que este medicamento reduce la producción de citocinas antiinflamatorias observadas en algunos tipos de dermatitis atópica (Pfizer, 2020).

Su nombre químico es 4-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-5-il)oxi]benzonitrilo). Su fórmula molecular es $C_{14}H_{10}BNO_3$ con un peso molecular de 251,05 g/mol.

La aplicación terapéutica del Crisaborol para el tratamiento de la dermatitis atópica se describe en la patente internacional US 2017/0305936 A1. Igualmente se describen formas de estado sólido, sales de estas y los procesos para su preparación describiendo las formas I, II, III y IV del PFA. En relación con sus polimorfos, se han conocido una gran variedad de los cuales algunos han sido descritos en US 2017/0305936 A1, sin embargo, el documento de la patente WO 2017/203514 A1 describe los procesos de producción de nuevos polimorfos denominados formas A, B, C, D, E y F, los cuales se basan en la patente US 8,039,451 donde se describe la preparación del Crisaborol.

Figura 3

Estructura molecular del Crisaborol



5.2. Información experimental de los polimorfos del Crisaborol

Las estructuras determinadas por difracción de rayos X de monocristal (Tabla 2), los enlaces de hidrógeno (Tabla X) y los patrones de difracción de rayos X en polvo (Figura 4) de los polimorfos (I, II y cocrystal) del Crisaborol, han sido reportadas por (Campillo-Alvarado et al., 2018). Se describen las formas I y II en función de la disponibilidad de dos proveedores comerciales diferentes, mientras que el cocrystal se obtuvo mediante la reacción con la 4,4'-bipiridina.

Por otro lado, Hrvatska et al., 2017 reportan la información cristalográfica del polimorfo IV (Tabla 2)

De la misma manera en la patente US 2017 / 0305936 A1 se reportan los patrones de DRX-P, los termogramas de DSC y espectros FITR de las formas I, II, III y IV del Crisaborol, mientras que la patente WO 2017/203514 A1 reporta los patrones de DRX-P, termogramas DSC-TGA y espectros FITR de las formas A, B, C, D, E y F

Tabla 2

Parámetros cristalográficos para Polimorfos I, II, IV y cocrystal del Crisaborol reportados a baja temperatura

	Polimorfo I	Polimorfo II	Cocrystal	Polimorfo IV
Referencia	Campillo-Alvarado	Campillo-Alvarado	Campillo-Alvarado	Hrvatska
Fórmula	$C_{14}H_{10}BNO_3$	$C_{14}H_{10}BNO_3$	$C_{14}H_{10}BNO_3 \cdot 2\text{Byp}$	$C_{14}H_{10}BNO_3$
Peso molecular (g/mol)	251,04	251,04	658,26	251,04
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P21/n	C2/c	P-1
a Å	6,4765(6)	7,9862(8)	50,678(5)	8,0287(6)
b Å	6,8814(7)	18,1721(18)	9,3261(9)	9,8654(8)
c Å	14,9388(15)	17,2488(17)	14,4424(14)	16,2632(12)
α°	84,725(5)	90	90	84,067(6)
β°	78,179(5)	102,788(5)	105,655(5)	81,453(6)
γ°	64,672(5)	90	90	78,537(6)
Volumen /Å ³	589,01(10)	2441,2(4)	6572,7(11)	1244,81(16)
Temperatura (K)	190.15	190.15	298,15	---

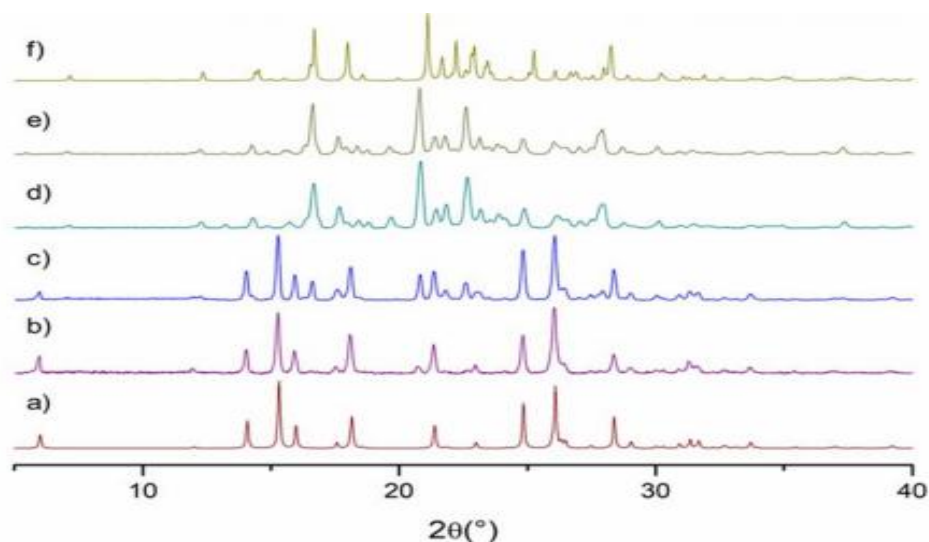
Tabla 3

Enlaces de hidrogeno del polimorfo I del Crisaborol reportado a baja temperatura

	D – H ... A	d(D-H) (Å)	d(H ... A) (Å)	d(D ... A) (Å)	$\theta(D - H \dots A)$ (deg)	Código de simetría
POLIMORFO I	O2 – H1 ... O1	0.84	1.95	2.7852(2)	175.8	- x+3,1-y,-z
	C3 – H3 ... O2	0.95	2.61	3.3950(4)	140.66	x, - 1 + y, z
	C5 – H5 ... N1	0.95	2.66	3.5679(4)	161.30	- x, 1 - y, 1 - z

Figura 4

Analisis DRXP de los solidos de Crisaborol



Nota: (a) Forma I calculada, (b) Forma I. experimental, (c) material comercial (ArkPharm), (d) material comercial (CombiBlocks), (e) Forma II experimental, (f) Forma I calculada.

6. Metodología

6.1. Caracterización de la materia prima del polimorfo I del Crisaborol

- Caracterizar el polimorfo I del IFA por espectroscopia infrarroja ATR-IR mediante el espectrómetro Bruker ALPHA I Eco, ubicado en el Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE), laboratorio 301 del Edificio de Investigaciones del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.
- Caracterizar el polimorfo I del IFA por TGA y DSC en el Termoanalizador TGA Discover 5500 y un Termoanalizador DSC Discover, ubicado en el Grupo de Investigación en Polímeros del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

- Registrar el patrón de difracción de rayos X de muestras policristalinas en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE con radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), en el rango de 4° a 70° de 2θ , con paso de 0.02035 y tiempo de 1,2 s/paso. Este equipo se encuentra ubicado en el Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

6.2. Determinación estructural del polimorfo I del Crisaborol

- Indexar el patrón con el programa DICVOL14 (Boultif & Louër, 2004) usando la interfaz gráfica PreDICT (Blanton, Papoular, & Louër, 2019)
- Determinar el grupo espacial y la resolver la estructura con el programa EXPO2 (Altomare, y otros, 2013)
- Validar la estructura con el programa Mercury y la facilidad Mogul Geometry Check (Sykes, y otros, 2011)
- Hacer el refinamiento Rietveld de la estructura por medio del software TOPAS (Dinnebier, Leineweber, & Evans, 2018).

6.3. Análisis estructural y supramolecular

- Realizar el análisis geométrico y conformacional con el programa PLATON (Spek, 2009).
- Calcular la similitud del empaquetamiento cristalino de la estructura determinada con la reportada a baja temperatura mediante el programa Mercury (Sykes, y otros, 2011).
- Realizar el estudio supramolecular mediante superficies de Hirshfeld con el programa Crystal Explorer (Spackman, P. R. y otros, 2021).

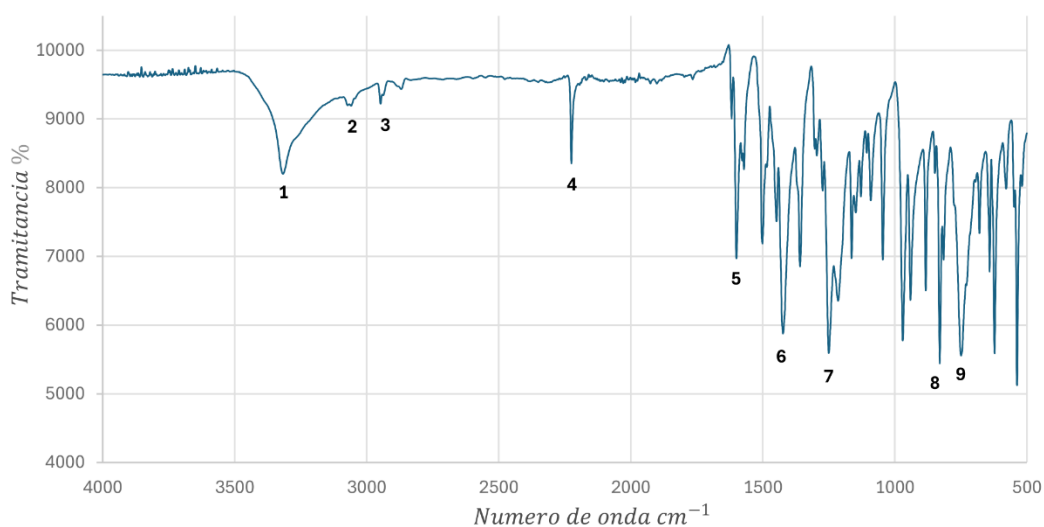
7. Resultados y análisis

7.1. Caracterización del polimorfo I del Crisaborol Espectroscopia infrarroja

En el espectro infrarrojo del polimorfo I del crisaborol (Figura 5) se identifican las principales bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en el compuesto (Tabla 4).

Figura 5

Espectro infrarrojo (IR) del polimorfo I del Crisaborol



La absorción ancha e intensa en 3317 cm^{-1} corresponde al estiramiento del grupo hidroxilo (O–H) unido al átomo de boro dentro del anillo benzoxaborólico. Esta señal se observa desplazada a menor frecuencia respecto a un alcohol libre debido a la mayor acidez del enlace B–OH y a la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares, lo que también explica su ensanchamiento. En la región de los $3100\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, se distinguen las bandas a 3056 cm^{-1} , asignadas al estiramiento C–H aromático ($\text{Csp}^2\text{--H}$), y a 2947 cm^{-1} , que se atribuye al estiramiento $\text{Csp}^3\text{--H}$ proveniente de los carbonos saturados del anillo oxaborólico, diferenciándose así de los C–H aromáticos.

Una banda fina e intensa localizada en 2225 cm^{-1} confirma la presencia del grupo nitrilo ($\text{C}\equiv\text{N}$), característica por su posición en el rango $2260\text{--}2220\text{ cm}^{-1}$. Las vibraciones del esqueleto aromático se manifiestan en la región $1600\text{--}1450\text{ cm}^{-1}$, observándose la absorción en 1618 cm^{-1} , asignada al estiramiento $\text{C}=\text{C}$ conjugado de los anillos aromáticos, así como la banda en 1501 cm^{-1} , también correspondiente al estiramiento $\text{C}=\text{C}$ aromático. Adicionalmente, la absorción en 1423 cm^{-1} se atribuye a la flexión $\delta(\text{C}\text{--}\text{H})$ en el plano de los hidrógenos del anillo aromático.

En la región de $1300\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ se registra la banda intensa a 1249 cm^{-1} , característica del estiramiento asimétrico $\text{C}\text{--}\text{O}\text{--}\text{C}$ del enlace éter aromático ($\text{Ar}\text{--}\text{O}\text{--}\text{Ar}$), con contribución del estiramiento $\text{B}\text{--}\text{O}$ del anillo oxaborólico. Finalmente, en la zona de las flexiones fuera del plano de los $\text{C}\text{--}\text{H}$ aromáticos, se observan absorciones a 830 y 748 cm^{-1} , que corresponden a la $\gamma(\text{C}\text{--}\text{H}$ aromático). Estas absorciones son diagnósticas del patrón de sustitución en el anillo, confirmando la presencia de un aromático para sustituido en la estructura del Crisaborol.

Tabla 4*Tabla de asignación de bandas FT-IR del polimorfo I del crisaborol*

Numero en el espectro	Longitud de onda	Tipo de vibración	Asignación de banda
1	3317	Estiramiento (ν)	O–H del –B–OH (oxaborol)
2	3056	Estiramiento (ν)	Csp ² –H aromático
3	2947	Estiramiento (ν)	C–H sp ³ del anillo oxaborólico
4	2225	Estiramiento (ν)	C≡N (nitrilo)
5	1618	Estiramiento (ν)	C=C del anillo aromático
6	1423	Flexión (δ) en el plano	C–H aromático
7	1249	Estiramiento	Ar–O–Ar (diaril éter)
8	830	Flexión fuera del plano (γ)	C–H aromático (p-sustitución)
9	748	Flexión fuera del plano (γ)	C–H aromático

7.3. Análisis térmico DSC y TGA

El comportamiento térmico de la materia prima de crisaborol se llevó a cabo mediante DSC y TGA (Figuras 6 y 7 respectivamente). La curva del análisis DSC muestra una secuencia de eventos endotérmicos en el rango de 131 °C a 137 °C. Se observan dos transiciones endotérmicas 131,7 °C ($\Delta H = 0,19$ J/g) y 133,7 °C ($\Delta H = 0,49$ J/g), asociados a reordenamientos estructurales dentro de la red cristalina. El pico endotérmico más intenso y bien definido ocurre a 137,1 °C ($\Delta H = 2,65$ J/g), que se atribuye a la fusión del material. El comportamiento térmico observado es

similar al reportado para el polimorfo I de crisaborol en la patente US 2017/0305936 A1 (Ceric et al., 2017) . Por otro lado, la curva de TGA confirma que el Crisaborol es térmicamente estable hasta aproximadamente 130 °C, donde se detecta una pequeña pérdida de peso del 3,83 %, atribuido a pérdida de agua de humedad. Entre 250 y 600 °C se produce un importante proceso de degradación, con una pérdida total de peso del 61,87 %, lo cual es coherente con la descomposición térmica de la estructura orgánica del compuesto. Por encima de 600 °C, la curva alcanza una “meseta”, lo que indica la presencia de un residuo térmicamente estable. En general, estos resultados indican que el polimorfo I del crisaborol es estable hasta su punto de fusión y posteriormente se descompone a temperaturas más altas.

Figura 6

DSC del polimorfo I del Crisaborol

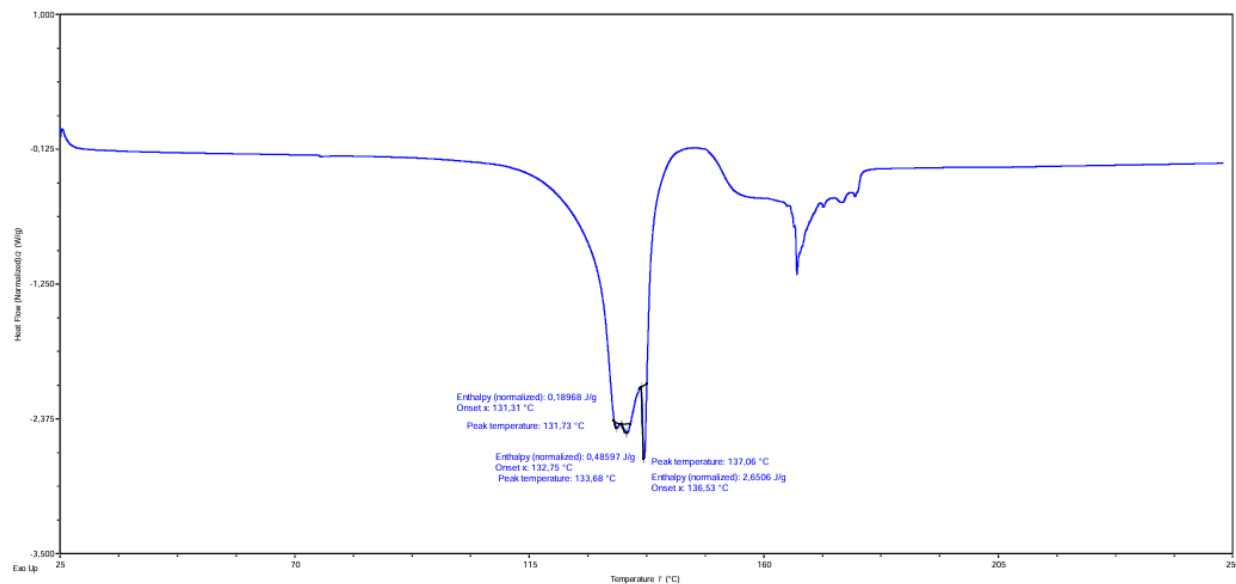
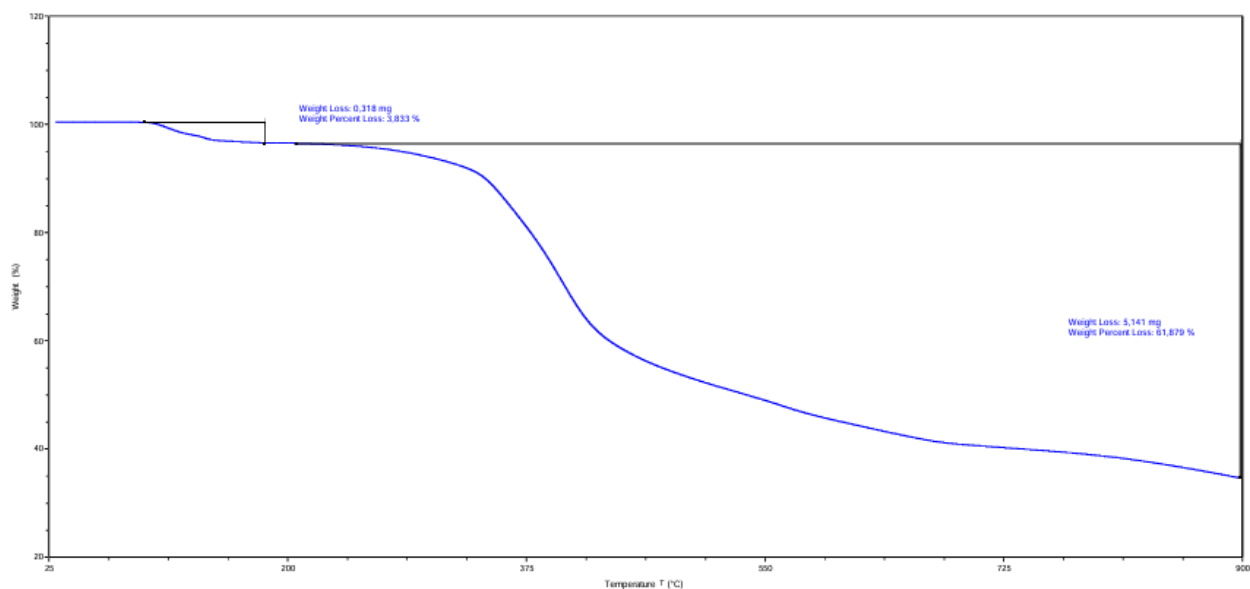
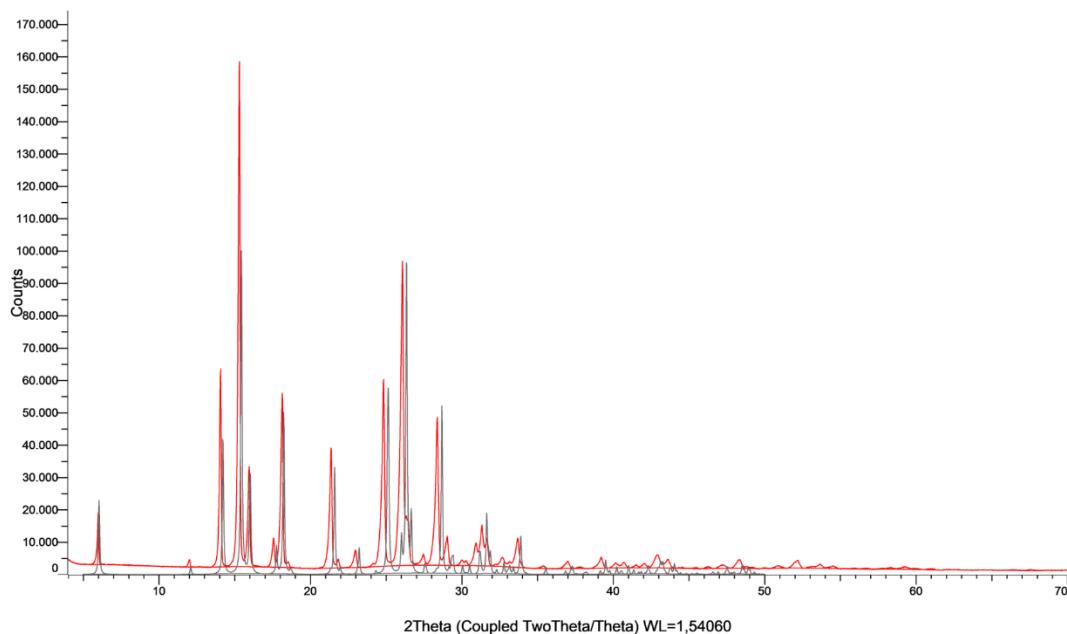


Figura 7*TGA del polimorfo I del crisaborol***7.4. Análisis por difracción de rayos X de polvo**

El patrón de difracción del Crisaborol (en color rojo en la Figura 8) se comparó con el patrón de difracción calculado de la estructura del polimorfo I registrada a baja temperatura contenida en la base de datos CSD con código MIHLIB mostrado (en color negro en la Figura 8). Esta comparación es una clara evidencia del desplazamiento de los máximos de difracción hacia menores valores en 2θ al aumentar la temperatura, efecto asociado a la expansión, usualmente anisotrópica, de la celda unidad como consecuencia del incremento en los movimientos vibracionales atómicos. La observación de este comportamiento es coherente con lo esperado en materiales cristalinos al ser sometidos a un aumento térmico (Phillips et al., 2021) y constituyó un respaldo adicional de la fiabilidad de los parámetros de celda obtenidos durante el proceso de indexación.

Figura 8

Superposición de los patrones de difracción de Crisaborol registrados a baja temperatura y a temperatura ambiente

**7.4.1. Indexado del patrón de difracción**

El indexado de los primeros 20 máximos del patrón de polvo indican que la estructura del crisaborol corresponde a una celda unidad triclinica con parámetros de celda $a = 6,5412(5) \text{ \AA}$, $b = 6,9380(5) \text{ \AA}$, $c = 15,0686(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 85,070(7)^\circ$, $\beta = 78,278(7)^\circ$, $\gamma = 64,903(9)^\circ$, $V = 606,37 \text{ \AA}^3$ con figuras de méritos asociadas de $M_{20} = 24,6$ y $F_{20} = 51$. Por defecto, el programa considera los 20 primeros máximos, sin embargo, una vez obtenida la solución del indexado, las posiciones de todos los máximos observados en el patrón de polvo fueron verificados comparando las posiciones observadas con las posiciones calculadas con el fin de corroborar que la celda unidad determinada incluyera todos los máximos observados.

7.4.2. Determinación del grupo espacial

Una vez determinados los parámetros de celda, se procedió a determinar el grupo espacial mediante el programa EXPO (Altomare et al., 2013), el cual integra herramientas de análisis de datos de difracción de polvos para la solución y refinamiento estructural. El análisis de las ausencias sistemáticas con el programa EXPO indican que el grupo espacial que mejor representa la estructura cristalina del material es $P\bar{1}$.

7.4.3. Descomposición total del patrón (WPPD)

La celda unidad determinada en el proceso de indexado y el grupo espacial se corroboró mediante el método WPPD. En este proceso, se realiza el “ajuste” del patrón de difracción utilizando únicamente los valores de los parámetros de red y grupo espacial, sin requerir un modelo estructural. El análisis se llevó a cabo mediante el método de Pawley implementado en el programa TOPAS. En la (Tabla 5) se presentan los datos calculados del ajuste para los parámetros de celda del crisaborol que son consistentes con los obtenidos en el proceso de indexado. Los indicadores de confiabilidad del ajuste dan como resultado: $R_{wp} = 4,41 \%$, $R_p = 2,94 \%$ y $GOF = 3,23 \%$, los cuales son menores al 10 % evidenciando que el modelo reproduce satisfactoriamente el patrón de difracción experimental.

Tabla 5

Parámetros de celda unitaria refinados mediante el método de Pawley (WPPD) en TOPAS

Método	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	α°	β°	γ°	Volumen (Å^3)
Pawley	6.5063(2)	6.9344(2)	15.0553(4)	84.889(7)	77.860(3)	65.116(7)	602.43

7.4.4. Resolución de la estructura

La resolución de la estructura cristalina se llevó a cabo empleando el programa EXPO2014, el cual integra métodos de determinación estructural a partir de datos de difracción de polvos. En este caso, se utilizó el algoritmo de recocido simulado clásico (*Classical Simulated Annealing, SA*) (Altomare et al., 2013). Se introdujo como modelo inicial el archivo .mol correspondiente a la estructura del Crisaborol previamente determinada a baja temperatura reportada en la base de datos de Cambridge (CSD), junto con el patrón de difracción registrado a temperatura ambiente y los parámetros de celda del indexado. El algoritmo de SA explora sistemáticamente diferentes orientaciones y posiciones mediante movimientos aleatorios. A cada paso, el sistema evalúa la correspondencia entre el patrón calculado y el experimental, aceptando o rechazando configuraciones según un criterio probabilístico que evita la convergencia en mínimos locales.

El programa EXPO asigna a cada configuración una función de costo (CF), la cual constituye un parámetro interno del algoritmo que mide el grado de concordancia entre las intensidades experimentales y las calculadas para el modelo propuesto. A diferencia del R_{wp} que se deriva de un refinamiento de perfiles como los de Pawley o Rietveld, la función de costo de EXPO tiene un carácter relativo, pues se utiliza principalmente para ordenar y discriminar las distintas soluciones generadas por el algoritmo. De esta manera, entre menor sea el valor de costo obtenido mayor probabilidad de que la disposición molecular en la celda sea la correcta.

El procedimiento de resolución estructural en EXPO consistió en la realización de cinco ensayos independientes, en cada uno de los cuales se ejecutaron 15 corridas para la generación de archivos .cif que contienen la información cristalográfica de las soluciones estructurales obtenidas. En todos los ensayos se emplearon los mismos parámetros de celda, variando únicamente las condiciones para la determinación. En el primer ensayo se activó el comando antibump, el cual

permite evitar soluciones en las que se generen contactos atómicos no realistas. Este refinamiento condujo a una solución con función de costo mínima de 21. En el segundo ensayo, al eliminar la restricción antibump, se obtuvo un modelo con una función de costo de 17, evidenciando una mejor concordancia global con los datos experimentales. Los ensayos tercero, cuarto y quinto arrojaron valores consistentes entre sí, siendo el último donde se obtuvo la $CF = 14$, el resultado más bajo registrado en todo el proceso. Cada ensayo requirió aproximadamente 20 minutos de análisis, generando un conjunto de soluciones ordenadas desde la más confiable hasta la menos probable. Finalmente, luego de las inspecciones de las geometrías de las estructuras con menores CF con el programa Mercury, se seleccionó la estructura seleccionada con $CF = 14$ como modelo preliminar y se utilizó como punto de partida para el refinamiento estructural por el método de Rietveld.

7.4.5. Refinamiento de Rietveld

El refinamiento rietveld se llevó a cabo por medio del programa TOPAS (Dinnebier, Leineweber, & Evans, 2018). En el refinamiento preliminar se observó que los planos 010 y 100 presentaban orientación por lo que en el programa se activó la opción de orientación preferencial. Los datos de los parámetros de la celda unidad luego del refinamiento se muestran en la (Tabla 6).

Tabla 6

Resultados de los parámetros de celda refinados por el método de Rietveld

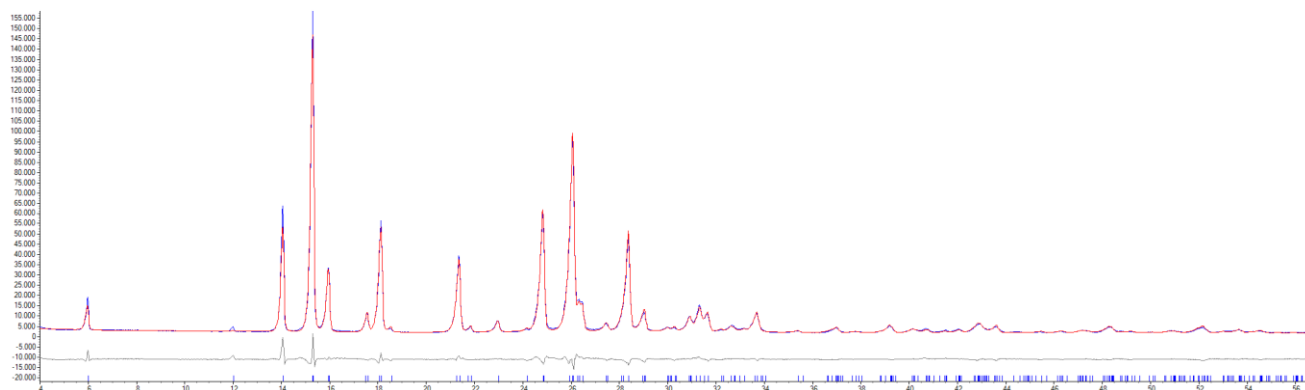
Método	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	α	β	γ	Volumen (Å ³)
Rietveld	6.4955(3)	6.9214(3)	15.0353(7)	84.928(4)	77.903(5)	65.095(2)	599.48

Los parámetros de ajuste obtenidos fueron $R_{exp} = 1,49$, $R_{wp} = 6,70$, $R_p = 5,16$ y $GOF = 4,49$, confirmando la correspondencia global entre el patrón de difracción registrado y con el patrón

calculado con la estructura cristalina determinada con el programa EXPO. Este resultado indica que el modelo estructural obtenido es la mejor representación de la estructura cristalina del material. El resultado del refinamiento de muestra en la Figura 9.

Figura 9

Patrón de difracción de polvos y ajuste obtenido por el método de Rietveld



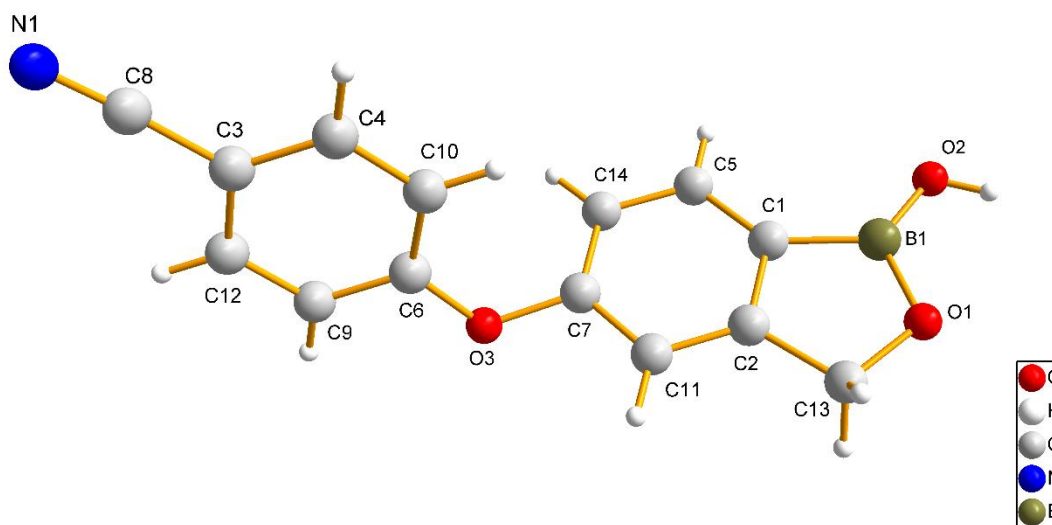
7.5. Análisis estructural

El análisis estructural se realizó mediante el proceso de validación con el programa PLATON a partir de los datos obtenidos del refinamiento Rietveld. La validación proporciona información estructural detallada, entre la que se incluye la verificación del grupo espacial y de la simetría, el cálculo de distancias y ángulos de enlace, así como de ángulos de torsiones. De igual forma, identifica y analiza las interacciones intra e intermoleculares, junto con otros parámetros relevantes que garantizan la coherencia y la fiabilidad del modelo estructural propuesto.

Las representaciones gráficas de la estructura y las interacciones presentes se realizaron con el programa DIAMOND. En la Figura 10 se representa la unidad asimétrica del Crisaborol confirmando la presencia del anillo de oxaborol propio de la molécula y el grupo nitrilo unido al carbono C3

Figura 10

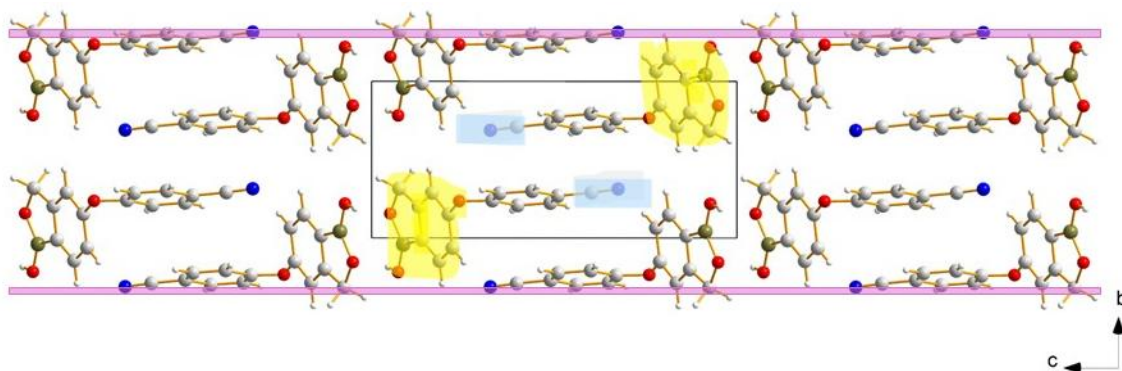
Unidad asimétrica del Crisaborol.



El Crisaborol, debido a la disposición asimétrica de sus sustituyentes en el anillo aromático, presenta un grupo puntual C_1 , lo que implica la ausencia de cualquier elemento de simetría más allá del elemento identidad. Esta característica intrínseca se refleja en su tendencia a cristalizar en un sistema de baja simetría, como es el caso del triclinico, cuya flexibilidad no impone restricciones geométricas entre las longitudes de celda ni entre los ángulos interaxiales. En particular, el Crisaborol cristaliza en el grupo espacial $P\bar{1}$, que se caracteriza por tener únicamente un centro de inversión como operación de simetría. De esta manera, aunque la molécula individual carece de centro de simetría, el empaquetamiento cristalino organiza las moléculas en pares centrosimétricos ubicados en posiciones relacionadas por la inversión observada en la Figura 11. En la celda unidad se observa que dichos pares adoptan orientaciones alternadas, con los grupos funcionales benzoxaborol (en amarillo) y nitrilo (en azul) dispuestos en direcciones opuestas, lo que favorece la formación de contactos intermoleculares y contribuye a la estabilidad de la red cristalina.

Figura 11

Empaquetamiento cristalino del Crisaborol



7.5.1. Análisis geométrico de los anillos

En la Tabla 7 se presentan los parámetros geométricos calculados por medio de los parámetros de Cremer y Pople (Cremer y Pople, 1975) para los tres anillos presentes en la estructura del Crisaborol. Dichos parámetros incluyen la hibridación de los átomos que conforman cada anillo, los ángulos de torsión, la desviación respecto al plano medio y el valor global de τ (tau), el cual corresponde a una medida del grado de torsión del anillo.

Tabla 7

Parámetros de conformación de los anillos presentes en el Crisaborol.

Anillo 1						
Tau = 0.6°						
Átomos	C1	C2	C13	O1	B1	-
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ³	sp ³	sp ²	-
Angulo de torsión [°]	-0.28	0.76	-0.97	0.77	-0.33	-
Desviación en el plano [Å]	-0.0031	-0.0051	0.0052	0.0031	0.0001	-
Anillo 2						
Tau = 0.7°						
Átomos	C1	C2	C11	C7	C14	C5
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Angulo de torsión [°]	-0.17	0.79	-0.34	-0.71	1.34	-0.91
Desviación en el plano [Å]	-0.0017	-0.0043	0.0050	0.0002	-0.0063	0.0070
Anillo 3						
Tau = 0.3°						
Átomos	C3	C4	C10	C6	C9	C12
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Angulo de torsión [°]	-0.17	0.79	-0.34	-0.71	1.34	-0.91
Desviación en el plano [Å]	-0.0011	0.0033	-0.0026	-0.0004	0.0026	-0.0019

En anillo 1 (oxaborol) está conformado por los átomos C1, C2, C13, O1 y B1, con hibridaciones sp^2 (C1, C2 y B1) y sp^3 (C13 y O1). Los ángulos de torsión son menores a 1° y las desviaciones respecto al plano no superan $0,005 \text{ \AA}$, mientras que el valor de τ es de $0,6^\circ$. Estos resultados evidencian que el anillo se encuentra prácticamente planar, lo cual está condicionado principalmente por la hibridación sp^2 del átomo de boro y la fusión con el anillo aromático.

El anillo 2 corresponde al sistema bencénico fusionado, constituido por átomos con hibridación sp^2 . Los valores de torsión oscilan entre $-0,91^\circ$ y $1,34^\circ$, con desviaciones menores a $0,007 \text{ \AA}$ y un τ de $0,7^\circ$. Estos resultados confirman la planaridad esperada para un sistema aromático conjugado.

Finalmente, en el anillo 3, los valores de torsión no superan $1,34^\circ$, las desviaciones en el plano son inferiores a $0,003 \text{ \AA}$ y el valor de τ es de $0,3^\circ$, lo que indica igualmente una disposición planar.

Los datos obtenidos demuestran que los tres anillos del Crisaborol presentan una geometría esencialmente plana. Este comportamiento se atribuye a la presencia predominante de átomos con hibridación sp^2 y a la restricción conformacional impuesta por la fusión de los anillos, lo cual limita la flexibilidad estructural típica de sistemas no aromáticos y favorece la estabilidad cristalina observada. La planaridad de los anillos en la estructura del Crisaborol proporciona la base estructural sobre la cual se establecen las interacciones de enlace de hidrógeno, fundamentales para el empaquetamiento y estabilidad cristalina.

7.5.2. Enlaces de hidrogeno

En el análisis de los enlaces de hidrogeno del Crisaborol se determinaron dos contactos, ambas de carácter intermolecular con los parámetros geométricos presentados en la Tabla 8. El

primer enlace de hidrógeno corresponde al contacto $O2 - H1 \cdots O1$, la distancia hidrógeno-aceptor corta y la naturaleza electronegativa de los átomos dadores y aceptores, sugieren que es un contacto fuerte y su representación se observa en la (Figura 12). De acuerdo con la clasificación de Gilli y Gilli (2009), este enlace pertenece a la categoría de interacciones ácido-base fuertes tipo $O - H \cdots O$ y, según la teoría integral del enlace de hidrógeno, corresponde además a un contacto homonuclear, dado que tanto el donador como el aceptor son átomos de oxígeno.

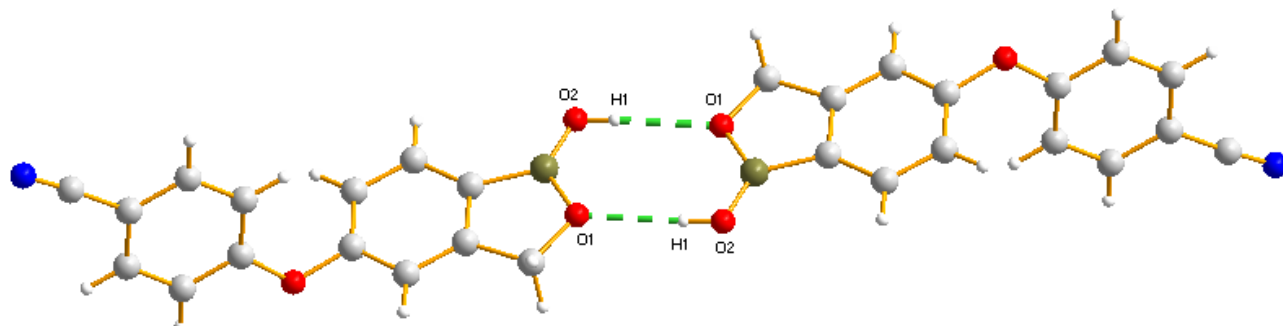
Tabla 8

Geometría de los enlaces de hidrogeno del Crisaborol.

$D - H \cdots A$	$d(D - H)$ (Å)	$d(H \cdots A)$ (Å)	$d(D \cdots A)$ (Å)	$(D - H \cdots A)$ (°)	Código de simetría
O2 - H1 \cdots O1	0,84	2,19	3,0083	166	2 - x , 2 - y, - z
C14 - H10 \cdots N1	0,95	2,49	3,4213	165	- 1 - x, 2 - y, 1 - z

Figura 12

Enlaces de hidrogeno intermoleculares del contacto O2 - H1 \cdots O1

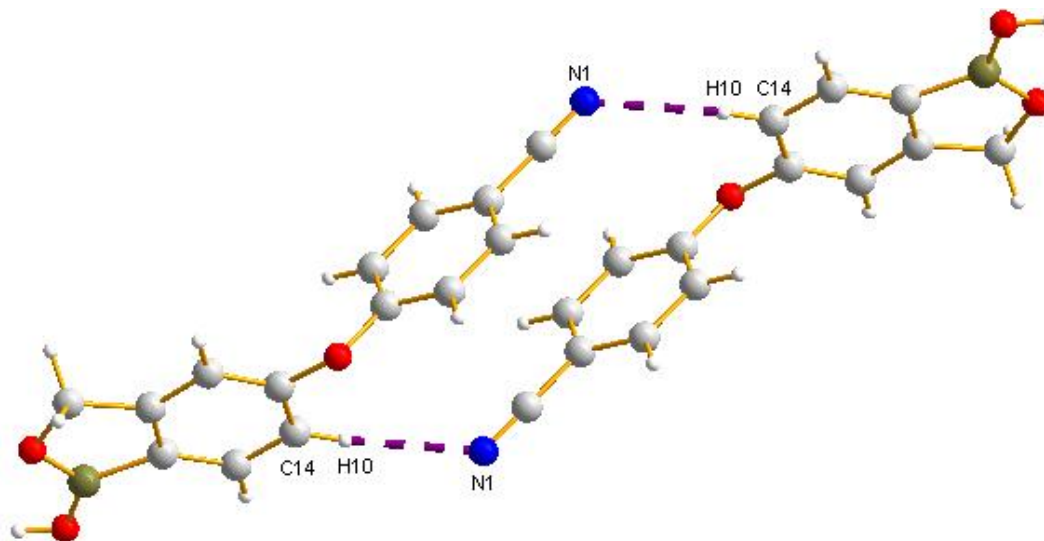


La segunda interacción se observa entre los átomos $C14 - H10 \cdots N1$ representados en la Figura 13. Este contacto corresponde a un enlace de hidrógeno más débil de tipo $C - H \cdots N$, aunque también direccional, cooperativo en el empaquetamiento y se clasifica dentro de las

interacciones débiles; desde el punto de vista nuclear, al ser el donador (carbono) diferente al aceptor (nitrógeno), corresponde a un enlace heteronuclear.

Figura 13

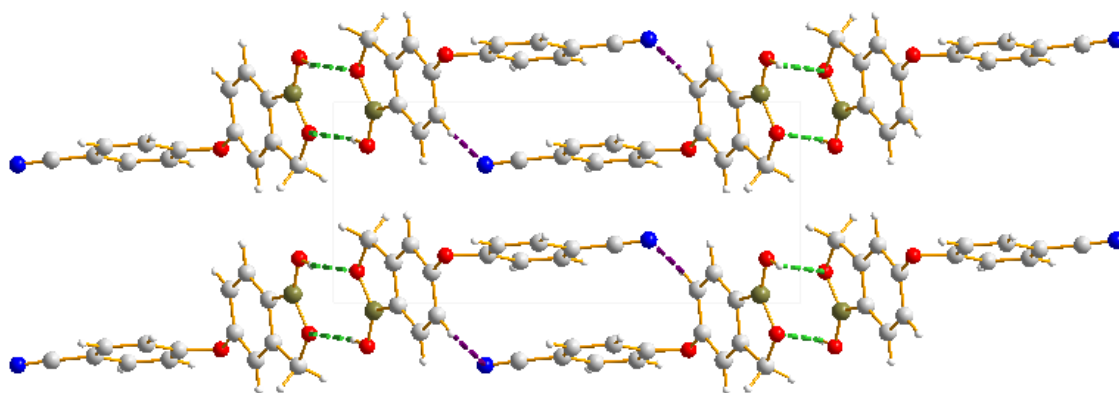
Enlaces de hidrógeno intermoleculares del contacto C14 – H10 ... N1



Ambas interacciones son de tipo monodentado, es decir, cada grupo donador establece un único contacto de enlace de hidrógeno con un aceptor en una molécula vecina, sin formar enlaces bifurcados ni redes extendidas. De acuerdo con la teoría integral del enlace de hidrógeno (Pimentel & McClellan, 1960), aunque el número de interacciones es reducido, estas contribuyen de manera importante en la orientación y cohesión del empaquetamiento cristalino, favoreciendo la estabilidad de la red como se muestra en la Figura 14.

Figura 14

Enlaces de hidrogeno intermoleculares de la molécula Crisaborol



Nota: Los enlaces punteados de color verde corresponden a al contacto $O2 - H1 \cdots O1$ y los enlaces punteados de color morado a el contacto $C14 - H10 \cdots N1$.

7.5.3. Comparación con los enlaces de hidrogeno reportados a baja temperatura

En condiciones ideales, los parámetros geométricos de un enlace de hidrógeno deberían cambiar de manera predecible con la temperatura. Al disminuir la temperatura, se espera una reducción en la distancia ($H \cdots A$) y una orientación más lineal ($\theta(D - H \cdots A) \rightarrow 180^\circ$), debido a la menor vibración atómica y contracción de la red cristalina, por otra parte, al aumentar la temperatura, la expansión térmica y la mayor amplitud vibracional provocan un alargamiento de las distancias y una ligera desviación angular $\theta(D - H \cdots A)$ (Kashino et al, 1994))

Campillo-Alvarado et al., 2018 reportaron los datos de la geometría de enlaces de hidrogeno del polimorfo I del Crisaborol a la temperatura de 190 K los cuales se muestran en la Tabla 3. En comparación a los datos reportados del polimorfo I del Crisaborol a temperatura ambiente en este estudio, se observan diferencias en el número de contactos y los valores de parámetros geométricos. Los datos obtenidos a temperatura ambiente reflejan dos interacciones de enlaces de hidrógeno intermoleculares ($O2 - H1 \cdots O1$ y $C14 - H10 \cdots N1$), mientras que a 190

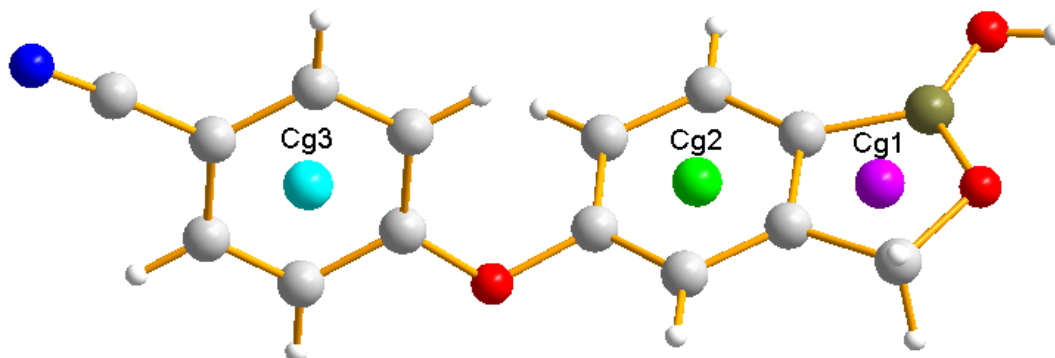
K se reportan tres ($O2 - H1 \cdots O1$ y dos contactos $C3-H3 \cdots O2$, $C5-H5 \cdots N1$) Esta diferencia es coherente con la contracción térmica del cristal ya que, al descender la temperatura, la agitación de los átomos disminuye lo que se representa en menores desplazamientos térmicos y las distancias de contacto $H \cdots A$ se acortan, lo que puede llevar a que estas interacciones (especialmente las de tipo $C - H \cdots X$) cumplan los criterios geométricos (distancia y ángulo) para ser clasificadas como enlaces de hidrógeno. Por el contrario, a temperatura ambiente la expansión térmica de la red molecular alarga y desalinean levemente estos contactos débiles, de modo que solo dos interacciones superan los umbrales geométricos adoptados en el refinamiento. Este mismo fenómeno explica los desplazamientos de picos en 2θ entre patrones calculados a baja temperatura y a temperatura ambiente: la contracción de la celda a 190 K incrementa θ y desplaza los picos hacia mayores 2θ ; la expansión a temperatura ambiente los desplaza hacia menores 2θ , reflejando cambios en parámetros de red y, con ello, en distancias y ángulos intermoleculares.

7.5.4. Interacciones $\pi \cdots \pi$

Este tipo de interacciones son contactos no covalentes que ocurren entre los anillos aromáticos de la molécula y se pueden representar por los centroides (C_g) de los mismos. En la Figura 15 se muestran los tres centroides de los tres anillos del Crisaborol y las coordenadas de cada uno de ellos se muestran en la Tabla 9.

Figura 15

Centroides de los anillos aromáticos del Crisaborol.



Nota: Centroides presentes en el crisaborole, de color morado el centroide Cg1, de color verde el centroide Cg2 y de color azul el centroide Cg3.

Tabla 9

Coordenadas de los anillos de los centroides del Crisaborol

Anillo - Centroide	Coordenadas		
	x	y	z
1 – Cg1	0.6431	0.8770	0.0961
2 – Cg2	0.2928	0.9310	0.1750
3 – Cg3	-0.2186	0.7459	0.4199

En la estructura del material se observó en total 8 interacciones $Cg \cdots Cg$ con los parámetros de geometría mostrados en la Tabla 10.

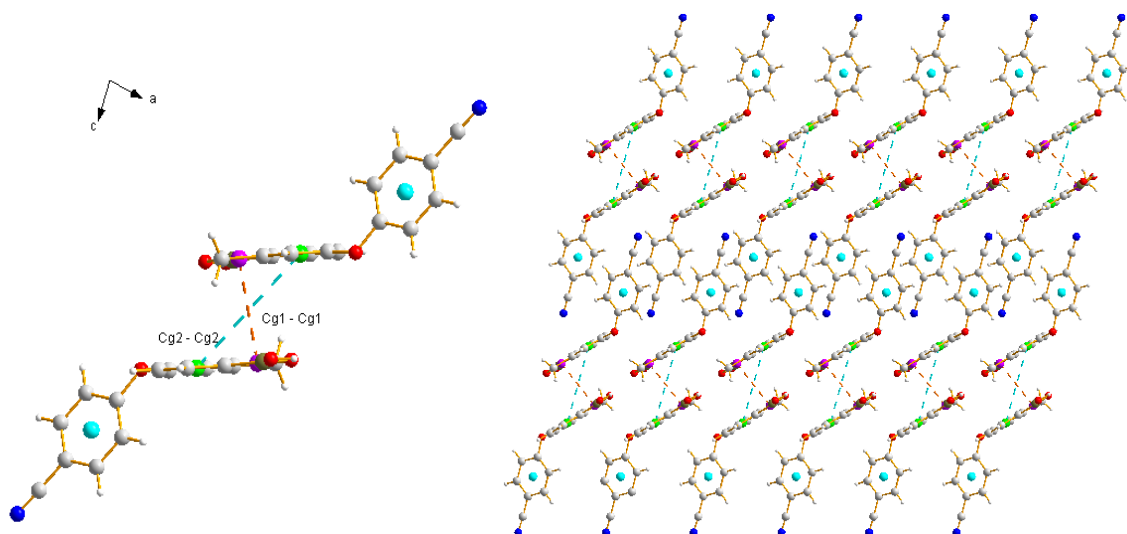
Tabla 10*Análisis de interacciones de anillos cortos con distancias Cg-Cg*

Interacción	Cg – Cg (Å)	$\alpha / \beta / \gamma$ (°)	CgI_Perp / CgJ_Perp (Å)	Operación de simetría
Cg1 – Cg1	3,6702	0 / 13,4 / 13,4	3,5705 / 3,5705	1-x,2-y,-z
Cg1 – Cg2	4,7899	1 / 47,6 / 48,9	3,1463 / 3,2281	1+x,y,z
Cg1 – Cg2	4,1708	1 / 31,8 / 30,5	3,5945 / 3,5446	1-x,2-y,-z
Cg2 – Cg1	4,7899	1 / 48,9 / 47,6	3,2281 / 3,1463	-1+x,y,z
Cg2 – Cg1	4,1708	1 / 30,5 / 31,8	3,5446 / 3,5945	1-x,2-y,-z
Cg2 – Cg2	5,5908	0 / 49,6 / 49,6	3,6205 / 3,6205	1-x,2-y,-z
Cg3 – Cg3	4,3098	0 / 38,0 / 38,0	3,4182 / 3,4182	-1-x,2-y,1-z
Cg3 – Cg3	4,3349	0 / 36,0 / 36,0	3,4880 / 3,4880	-x,1-y,1-z

Las interacciones de Cg1...Cg1 y Cg2...Cg2 se observan en la Figura 16. La interacción Cg1...Cg1 muestra una distancia entre centroides de 3,6702 Å. Los ángulos β y γ , con valores iguales de 13,4°, reflejan una ligera desviación respecto a la orientación paralela ideal, pero que aún favorece a un apilamiento estable. Esta disposición geométrica es consistente con un desplazamiento paralelo, caracterizado por un pequeño corrimiento lateral. Por otro lado, la interacción Cg2...Cg2 muestra una distancia entre centroides de 5,5908 Å con ángulos $\beta = 49,6^\circ$ y $\gamma = 49,6^\circ$, los cuales indican una disposición inclinada entre los planos aromáticos, reduciendo casi por completo la posibilidad de solapamiento directo de las nubes electrónicas π .

Figura 16

Interaccion Cg1...Cg1 vista a lo largo del eje a

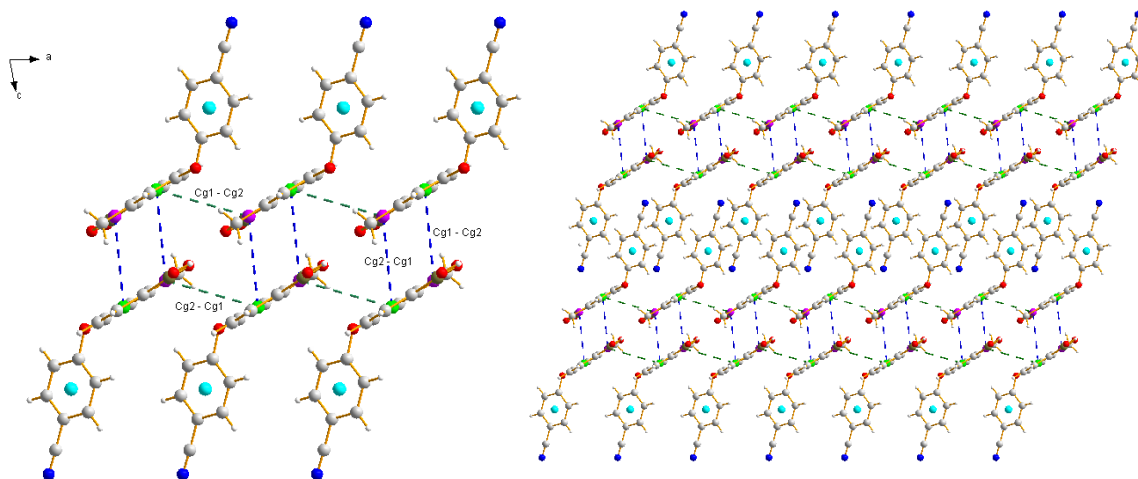


Nota: La imagen de la izquierda corresponde a la interaccion $\pi \cdots \pi$ entre Cg1-Cg1 en naranja y Cg2-Cg2 en azul claro y la Figura de la derecha al empaquetamiento molecular con las interacciones $\pi \cdots \pi$ entre Cg1-Cg1 en naranja y Cg2-Cg2 en azul claro.

Las interacciones Cg1...Cg2 y Cg2...Cg1 se representan en la Figura 17. En estos contactos participan los anillos 1 y 2 formando un motivo de red lineal a lo largo del eje *a*. Las interacciones Cg1...Cg2 y Cg2...Cg1 con distancia 4,7899 Å se encuentran a lo largo del eje *a* y se muestran con líneas cortas de color verde y las interacciones Cg1...Cg2 y Cg2...Cg1 con distancia de 4,1708 Å se observan de manera vertical a lo largo del eje *c* en color azul.

Figura 17

Interacción $Cg1 \cdots Cg2$ y $Cg2 \cdots Cg1$ vista a lo largo del eje a

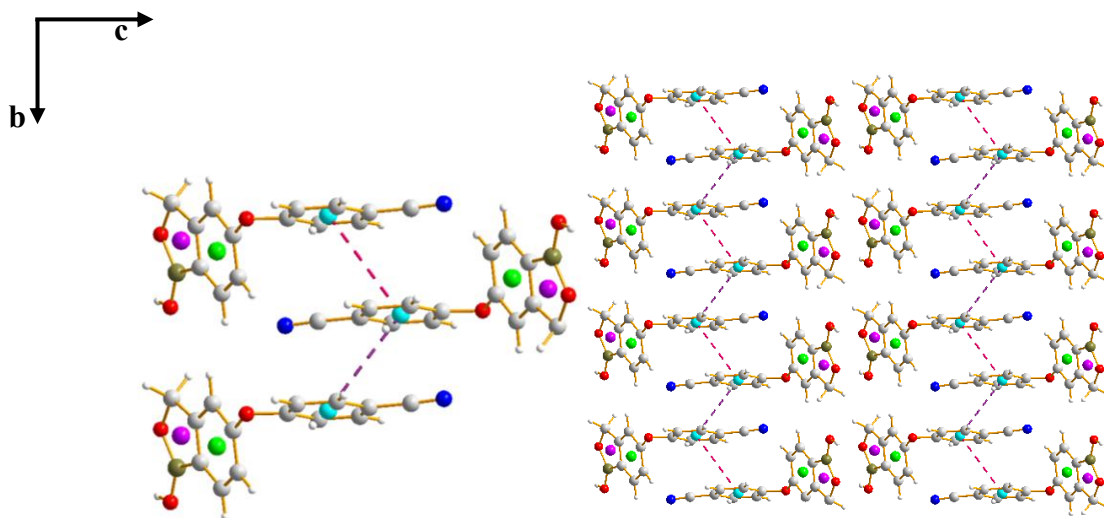


Nota: La imagen de la izquierda corresponde a la interacción $\pi \cdots \pi$ entre $Cg1 \cdots Cg2$, $Cg2 \cdots Cg1$ (4.7899 Å) en verde y $Cg2 \cdots Cg1$, $Cg1 \cdots Cg2$ (4.1708 Å) en azul y la Figura de la derecha al empquetamiento molecular con las interacciones $\pi \cdots \pi$ entre $Cg1 \cdots Cg2$, $Cg2 \cdots Cg1$.

Las interacciones $Cg3 \cdots Cg3$ con distancia 4,3098 de color morado y 4,3349 Å en magenta ocurre entre los anillos 3 y se representan en la Figura 18. Estas dos interacciones forman un motivo en hélice paralelo al eje b . Las interacciones totales entre centroides se observan en la Figura 19.

Figura 18

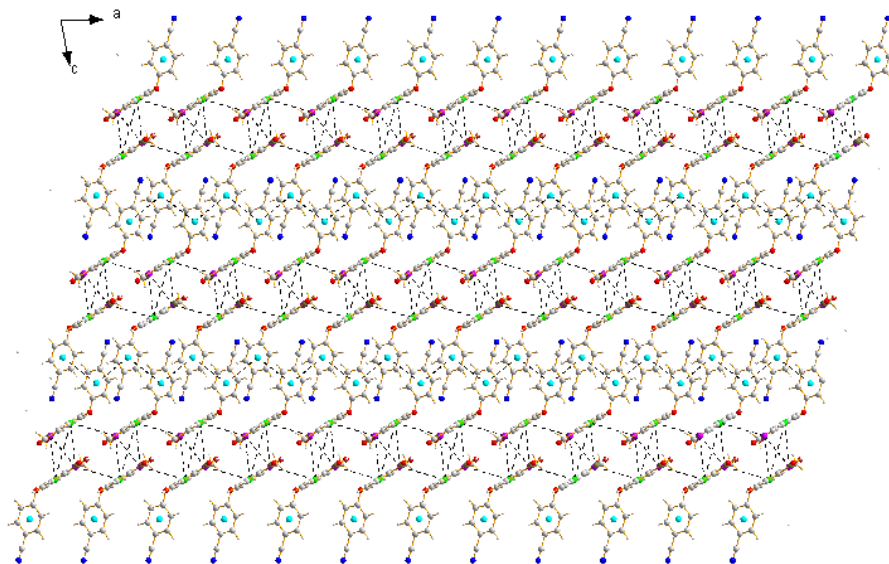
Interacciones Cg3-Cg3 vista a lo largo del eje c



Nota: La imagen de la izquierda corresponde a la interacción $\pi \cdots \pi$ entre Cg3-Cg3 y la Figura de la derecha al empaquetamiento molecular con las interacciones $\pi \cdots \pi$ entre Cg3-Cg3.

Figura 19

Empaquetamiento molecular que muestra las interacciones intermoleculares $\pi \cdots \pi$ en el crisaborol

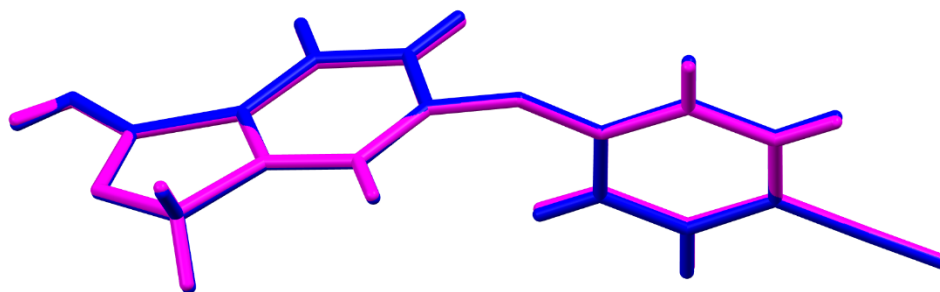


7.5.5. Similitud del empaquetamiento cristalino

El cálculo y comparación de la similitud del empaquetamiento cristalino de la estructura determinada en este trabajo con la reportada a baja temperatura, se llevó a cabo mediante el programa Mercury (Sykes, y otros, 2011). Este programa dispone de la herramienta *Crystal Packing Similarity* para evaluar cuantitativamente la semejanza estructural entre distintas condiciones experimentales o polimorfos. En la Figura 20 se observa la diferencia de las moléculas superpuestas entre el polimorfo I reportado a baja temperatura y el polimorfo I a temperatura ambiente reportado en esta investigación.

Figura 20

Superposición molecular entre la estructura cristalina reportada a baja temperatura (azul) y la estructura determinada experimentalmente (magenta)

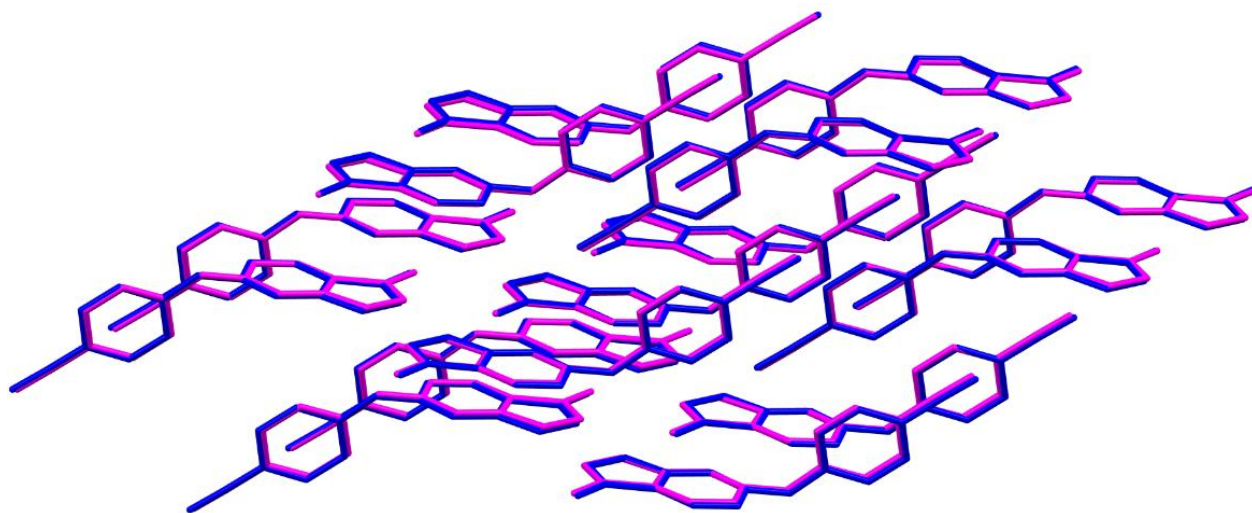


En la comparación entre el polimorfo I a baja temperatura y la estructura determinada en esta investigación, el programa reportó una coincidencia total de 15 moléculas de 15 posibles en el clúster analizado, con un valor de $\text{RMSD} = 0.126 \text{ \AA}$. De acuerdo con el Cambridge Crystallographic Data Centre, este resultado es indicativo de un solapamiento casi perfecto de las posiciones atómicas y, según la literatura, se evidencia que los empaquetamientos son esencialmente idénticos. Adicionalmente, el coeficiente de similitud de los patrones de difracción de polvos calculados alcanzó un valor de 0,989 (muy cercano a 1), lo cual corrobora que las

diferencias entre ambas estructuras son mínimas. Las estructuras superpuestas se observan en la Figura 20.

Figura 21

Superposición estructural entre la estructura cristalina reportada a baja temperatura (azul) y la estructura determinada experimentalmente (magenta)



7.6. Estudio supramolecular

El estudio supramolecular de la estructura cristalina se llevó a cabo utilizando el programa CrystalExplorer, el cual permite el análisis de superficies de Hirshfeld (*HS*) y la construcción de diagramas de huella dactilar (*fingerprint plots*) (Spackman, P. R. y otros, 2021).

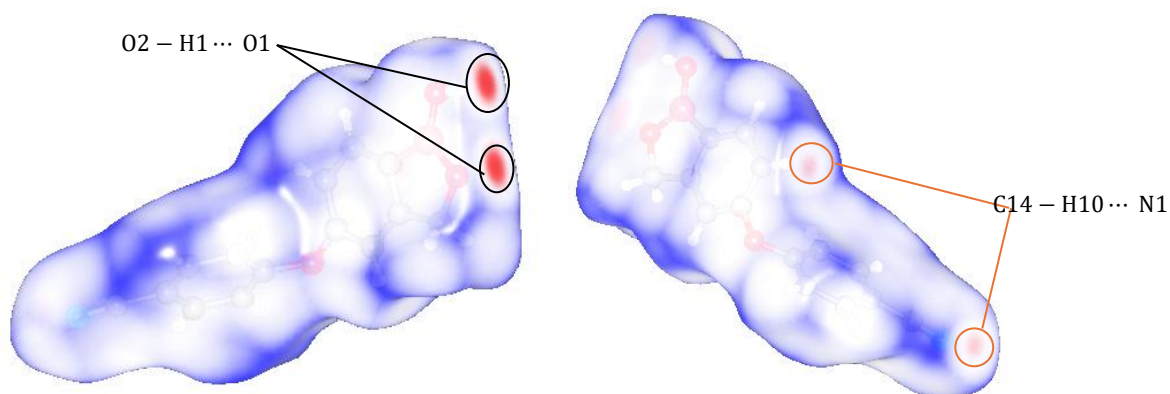
7.6.1. Superficies de Hirshfeld

Las superficies mapeadas con el parámetro d_{norm} permitió identificar los contactos intermoleculares más relevantes presentes en la estructura. En estas representaciones, las regiones en color rojo evidencian interacciones más cortas que la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados, mientras que las áreas blancas y azules corresponden a contactos de

longitud intermedia o mayor. De esta forma, se corroboró las dos interacciones de enlace de hidrógeno, ambas de carácter intermolecular anteriormente determinadas con el programa PLANTON en el proceso de validación. Las interacciones se pueden observar en la Figura 22, como manchas rojas intensas, con círculos negros se muestra la interacción O2 - H1... O1 y con círculos naranjas se señalan la interacción C14 - H10... N1.

Figura 22

Superficies de Hirshfeld mapeada sobre d_{norm} del polimorfo I del Crisaborole a temperatura ambiente

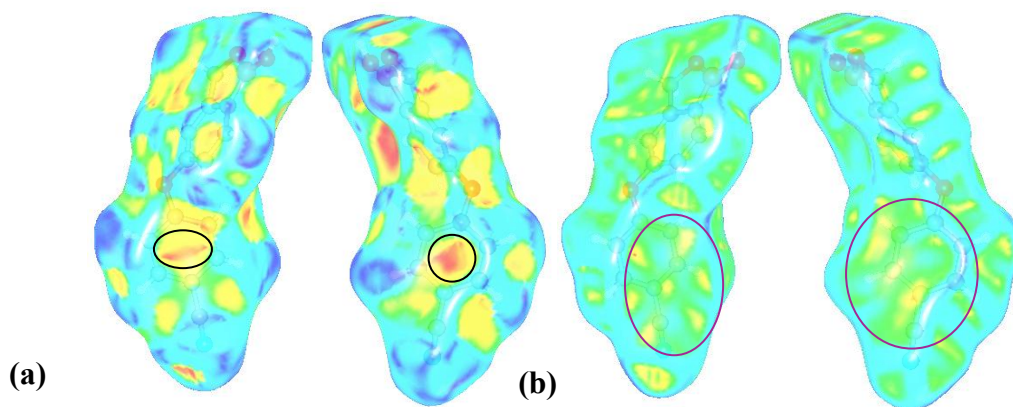


El volumen de la superficie de Hirshfeld para la molécula es de 294,5 Å³, lo que corresponde al 98,25 % del volumen de la celda, lo que indica que las moléculas llenan la celda unidad de forma muy compacta donde no hay vacíos significativos.

Las superficies mapeadas con los parámetros de índice de forma (Figura 23a) y curvatura (Figura 23b), ofrecen información complementaria sobre la topología de los contactos. En particular, las manchas rojas observadas en la superficie de índice de forma confirmaron la existencia de interacciones entre los anillos aromáticos, mientras que las zonas verdes planas en los mapas de curvatura, se observan zonas planas en las caras de los anillos (círculos magenta en Figura 23b), indicando regiones características de apilamiento molecular.

Figura 23

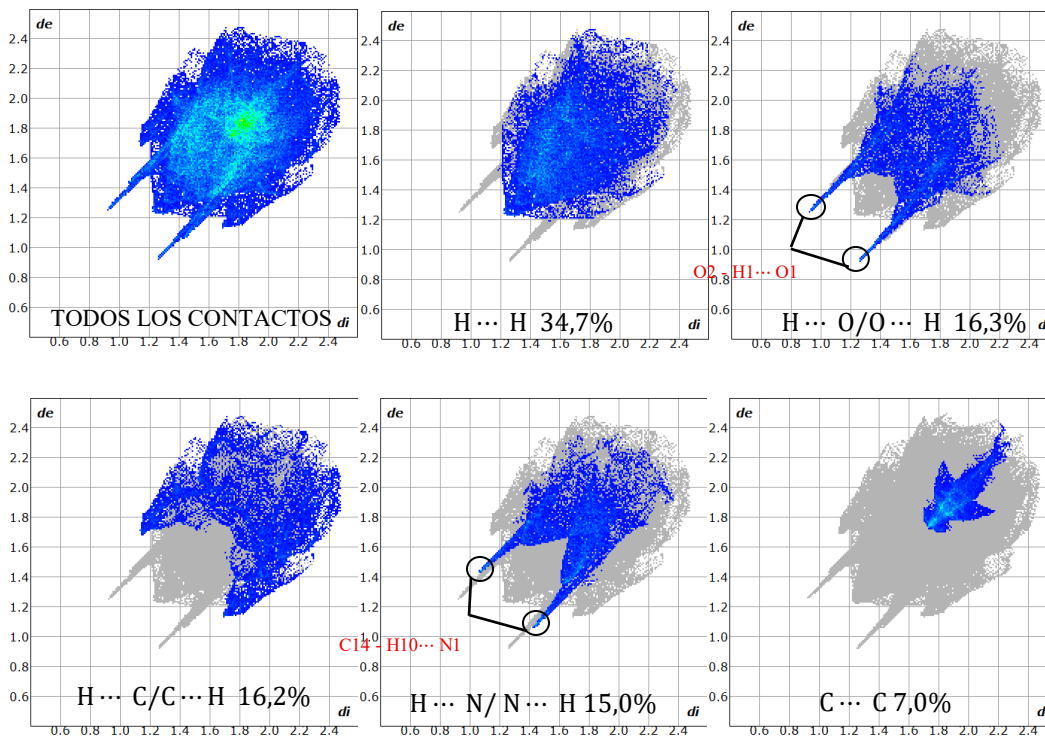
Superficies de Hirshfield mapeadas sobre (a) indice de forma y (b) curvatura del polimorfo I del Crisaborole a temperatura ambiente

**7.6.2. Huellas dactilares**

Las interacciones presentes en la estructura también pueden ser analizadas y cuantificadas en términos de su contribución en las superficies a través de los diagramas de huella dactilar (Figura 24), contruidos a partir de los pares de distancias internas (d_i) y externas (d_e).

Figura 24

Huellas dactilares del polimorfo I del Crisaborol a temperatura ambiente que muestra todos los contactos.



Las interacciones de mayor contribución para el polimorfo I del Crisaborole corresponden a los contactos H... H que contribuyen a un 34,7% seguido de H... O/O... H (16,3%), H... C/C... H (16,2%), H... N/N... H (15,0%) y finalmente C... C (7,0%)

El análisis de estas interacciones permitió identificar de manera clara los contactos intermoleculares asociados a enlaces de hidrógeno. En particular, se observaron picos agudos y alargados en la región inferior izquierda del gráfico (valores bajos de d_i y d_e), los cuales corresponden a contactos H... O y H... N. Estos picos característicos son indicativos de interacciones de hidrógeno, ya que reflejan distancias más cortas que la suma de los radios de van

der Waals. La presencia de dichas puntas confirma que los enlaces de hidrógeno constituyen las interacciones que gobiernan el empaquetamiento cristalino.

7.6.3. Análisis supramolecular del polimorfo I de Crisaborol reportado a baja temperatura

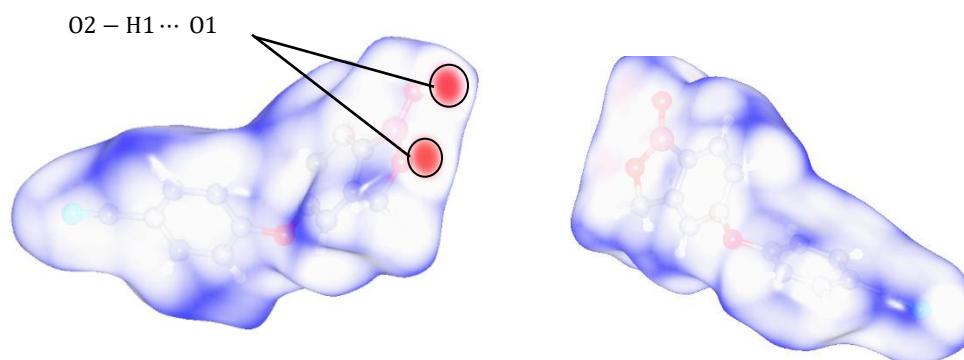
El análisis supramolecular del polimorfo I del crisaborole reportado a baja temperatura se llevó a cabo a partir del archivo de información estructural depositado en la base de datos CSD.

El volumen de la superficie de Hirshfeld para la molécula es de $288,11\text{\AA}^3$, lo que corresponde al 97,82 % del volumen de la celda, este resultado indica que prácticamente la totalidad de la celda unidad está ocupada por las moléculas, dejando un espacio vacío mínimo.

El estudio de las superficies de Hirshfeld permitió identificar los contactos predominantes en el empaquetamiento cristalino reportadas por (Campillo-Alvarado et al., 2018). La superficie mapeada con el parámetro d_{norm} (Figura 25) evidencia regiones rojas más definidas en correspondencia con la interacción de hidrógeno O2 - H1... O1 y, confirmando que este contacto se mantiene como el principal estabilizador de la red cristalina. Sin embargo, el contacto C-H...N no se evidencia en la SH ya que el valor de $d(H \cdots A)$ lo sitúa en el rango límite de la suma de los radios de van der Waals. Debido a ello, en las superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm} este contacto no se representa con una señal roja definida, en contraste con los enlaces O-H...O, que al presentar distancias más cortas aparecen claramente resaltados. De esta manera, el contacto C-H...N en esta estructura se interpreta como una interacción débil dentro de la red supramolecular.

Figura 25

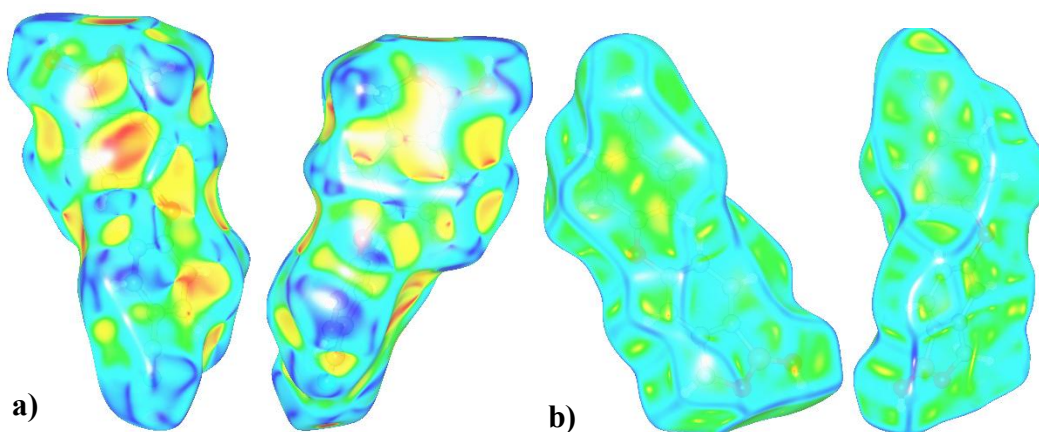
Superficies de Hirshfeld mapeada sobre d_{norm} del polimorfo I reportado a baja temperatura



Por otra parte, los mapas de índice de forma y curvatura mostraron manchas débiles asociadas a interacciones $\pi \cdots \pi$ entre anillos aromáticos y zonas verdes planas similares a las observadas en la estructura determinada a temperatura ambiente (Figura 26).

Figura 26

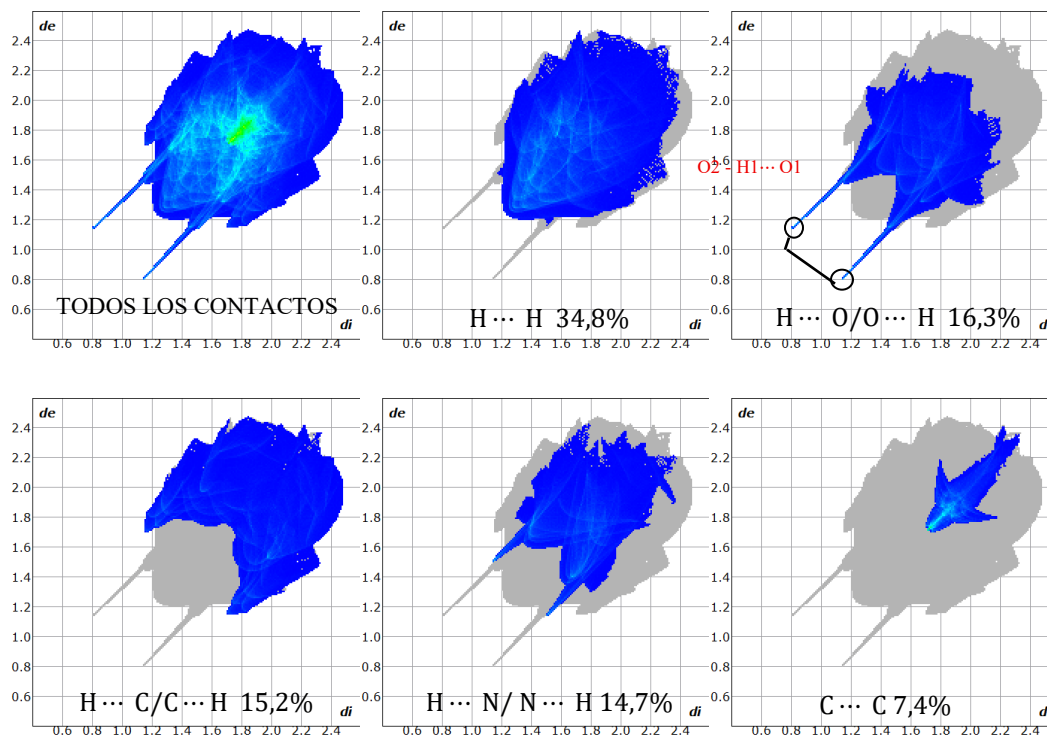
Superficies de Hirshfeld mapeadas sobre (a) índice de forma y (b) curvatura del polimorfo I del Crisaborole a baja temperatura



Los diagramas de huella dactilar mostrados en la Figura 27 son similares en forma y contribución a las calculadas de la estructura determinada a temperatura ambiente. En este caso, las huellas muestran que igualmente las interacciones relevantes para el polimorfo I del Crisaborole reportado a baja temperatura son las $H \cdots H$ que contribuyen a un 34,8% seguido de $H \cdots O/O \cdots H$ (16,3%), $H \cdots C/C \cdots H$ (15,2%), $H \cdots N/N \cdots H$ (14,7%) y finalmente $C \cdots C$ (7,4%).

Figura 27

Gráficos de huellas dactilares para el polimorfo I del Crisaborol a baja temperatura que muestra todos los contactos y contactos específicos.



8. Referencias Bibliográficas

- Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A. K., Biradha, K., Cheney, M. L., Choudhury, A. R., Desiraju, G. R., Dikundwar, A. G., Dubey, R., Duggirala, N., Ghogale, P. P., Ghosh, S., Goswami, P. K., Goud, N. R., Jetti, R. K. R., Karpinski, P., Kaushik, P., Kumar, D., Kumar, V., ... Zaworotko, M. J. (2012). Correction for Polymorphs, Salts and Cocrystals: What's in a Name? *Crystal Growth and Design*, 12(8), 4290–4291.
<https://doi.org/10.1021/CG300704B>
- Altomare, A., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Moliterni, A. G. G., Rizzi, R., Corriero, N., & Falcicchio, A. (2009). EXPO2009: structure solution by powder data in direct and reciprocal space . *Journal of Applied Crystallography*, 42(6), 1197–1202.
<https://doi.org/10.1107/S0021889809042915>
- Altomare, A., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., & Falcicchio, A. (2013). EXPO 2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 46(4) 1231-1235.
- Altomare, A., Giacovazzo, C., & Moliterni, A. (2008). Indexing and space-group determination. In Dinnebier, R. E., & Billinge, S. J. L. (1st ed.), *Powder diffraction : theory and practice* (Cap. 7, pp.185–201). Cambridge: Royal Society of Chemistry.
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., & Morris, J. (2001). Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Research*, 18(6), 859–866. <https://doi.org/10.1023/A:1011052932607/METRICS>
- Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in molecular crystals*. Oxford University Press, Incorporated.

- Blanton, J., Papoular, R., & Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffraction Journal*, 233-241.
- Boultif, A., & Louër, D. (2004). Powder pattern indexing with the dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*, 724-731.
- Brittain, H. G. (2009). *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (2^a ed.). CRC Press.
- Burger, A., & Lettenbichler, A. (2000). Polymorphism and preformulation studies of lifibrol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49(1), 65–72.
[https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(99\)00053-3](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(99)00053-3)
- Byrn, S. R., Stowell, J. G., & Pfeiffer, R. R. (1999). *Solid-state Chemistry of Drugs* (SSCI Inc. & West Lafayette, Eds.; 2nd ed.).
- Byrn, S. R., Zografi, G., & Chen, X. (2017). *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781119264408>
- Cambridge Crystallographic Data Centre. (s. f.). *Packing similarity*. Retrieved from <https://www.ccdc.cam.ac.uk/media/HG-Packing-Similarity.pdf>
- Campillo-Alvarado, G., Didden, T. D., Oburn, S. M., Swenson, D. C., & Macgillivray, L. R. (2018). Exploration of Solid Forms of Crisaborol: Crystal Engineering Identifies Polymorphism in Commercial Sources and Facilitates Cocrystal Formation. *Crystal Growth and Design*, 18(8), 4416–4419.
- Ceric, H., Malenica, M., Ratkaj, M., Landeka, I., & Jegorov, A. (2017). *Solid state forms of crisaborole*. U.S. Patent Application No. US2017/0305936A1. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

- 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>
- Cullity, B. D., & Stock, S. R. (2014). *Elements of X-ray Diffraction* (3rd ed.). Harlow, UK: Pearson.
- Dinnebier, R. E., Leineweber, A., & Evans, J. S. O. (2018). *Rietveld Refinement: Practical Powder Diffraction Pattern Analysis Using TOPAS*. De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110461381>
- Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. Oxford: Oxford University Press.
- Griffiths, P. R., & de Haseth, J. A. (2007). *Fourier Transform Infrared Spectrometry* (2nd ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Hrvatska, P., Malenica, M., Landeka, I., Ceric, H., & Jegorov, A. (2017). Solid state forms of Crisaborol.
- James, R. W. (1962). *The Optical Principles of the Diffraction of X-rays* (Vol. II). London: G. Bell & Sons.
- Kaduk, J. A., Crowder, C. E., Zhong, K., Fawcett, T. G., & Suchomel, M. R. (2014). Crystal structure of atomoxetine hydrochloride (Strattera), C₁₇H₂₂NOCl. *Powder Diffraction*, 29(3), 269–273. <https://doi.org/10.1017/S0885715614000517>
- Kashino, S., Yoshida, T., Kubozono, Y., Urakawa, T., Yoshida, Y., Ishida, H., & Maeda, H. (1994). Structure of ammonium hydrogen succinate at low temperatures. *High/Low Temperature Crystallography*, PS19.00.05. Faculty of Science, Okayama University, Tsushima, Okayama, Japón. *Acta Crystallographica* (presentación de simposio)

- Landry, D. (2002). Infrared spectroscopy. En J. C. Lindon, G. E. Tranter & J. L. Holmes (Eds.), *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (pp. 1079-1087). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-012613760-6/50060-7>
- Lee, E. B., Lebwohl, M. G., & Wu, J. J. (2019). Treatment of psoriasis with Crisaborol, *Journal of Dermatological Treatment*, 30(2), 156-157.
- María, T., & Garland, R. (2007). *Polimorfismo Farmacéutico Pharmaceutical Polymorphism*.
- McCrone, W. C. (1965). *Polymorphism*. En D. Fox, M. M. Labes & A. Weissberger (Eds.), *Physics and Chemistry of the Organic Solid State* (Vol. 2, pp. 725-767). New York: Wiley-Interscience.
- Pawley, G. S. (1981). Unit-cell refinement from powder diffraction scans. *Journal of Applied Crystallography*, 14(6), 357–361. <https://doi.org/10.1107/S0021889881009618>
- Pecharsky, V. K., & Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* (2nd ed.). New York: Springer.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Pfizer. (2020). *Ficha técnica de Crisaborol*. In Pharmacia and Upjohn Company LLC.
- Phillips, R., Jolley, K., Zhou, Y., & Smith, R. (2021). Influence of temperature and point defects on the X-ray diffraction pattern of graphite. *Carbon Trends*, 5, 100124.
<https://doi.org/10.1016/j.cartre.2021.100124>
- Pimentel, G. C., & McClellan, A. L. (1960). *The Hydrogen Bond*. San Francisco: W. H. Freeman and Company.
- Pindelska, E., Sokal, A., & Kolodziejski, W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 111–146.

- Reinke, H., Dehne, H., & Hans, M. (1993). A Discussion of the Term “Polymorphism.” *Journal of Chemical Education*, 70(2), 101. <https://doi.org/10.1021/ED070P101>
- Smith, G. S., & Snyder, R. L. (1979). FN: A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. *Journal of Applied Crystallography*, 12(1), 60–65. <https://doi.org/10.1107/S002188987901178X>
- Snider, D. A., Addicks, W., & Owens, W. (2004). Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3), 391–395. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2003.10.010>
- Spek, A. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D*, (págs. 148-155). Netherlands.
- Stahly, G. P. (2007). Diversity in single- and multiple-component crystals. the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. *Crystal Growth and Design*, 7(6), 1007–1026. https://doi.org/10.1021/CG060838J/SUPPL_FILE/CG060838JSI20070412_053757.PDF
- Stan, C., Beavers, C., Kunz, M., & Tamura, N. (2018). X-ray diffraction under extreme conditions at the Advanced Light Source. *Quantum Beam Science*, 2(1), 4. <https://doi.org/10.3390/qubs2010004>
- Suryanarayana, C., & Norton, M. G. (1998). *X-Ray Diffraction: A Practical Approach*. New York: Springer.
- Sykes, R. A., McCabe, P., Allen, F. H., Battle, G. M., Bruno, I. J., & Wood, P. A. (2011). New software for statistical analysis of Cambridge Structural Database data. *Journal of Applied Crystallography*, 44(4), 882-886.

- U.S. Food and Drug Administration. (1987). *Guideline for the submission of documentation for sterile drug products produced by aseptic processing*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services.
- Von Dreele, R. B. (2008). Rietveld refinement. In Dinnebier, R. E., & Billinge, S. J. L. (1st ed.), *Powder diffraction : theory and practice* (Cap. 9, pp. 238–248). Cambridge: Royal Society of Chemistry.
- Welzel, U., & Mittemeijer, E. J. (2013). *X-ray diffraction line profile analysis in materials science*. In E. J. Mittemeijer & U. Welzel (Eds.), *Modern Diffraction Methods* (pp. 1–29). Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527654766.ch1>