

Cristales Multi-Componentes de Nafazolina y Dexclorfeniramina: Síntesis, Caracterización  
Cristalográfica y Propiedades Físicas

Elder Edinson Díaz Sierra

Plan de trabajo de grado para obtener el título de Químico

Director:

José A. Henao

Doctor en Química

Co-director:

Robert A. Toro H

Doctor en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2019

**Dedicatoria**

*El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a mi mamá que me ayudo a estar hoy donde me encuentro en mi vida personal, de igual forma agradezco a mi padre, hermanos y a mi tía Lucila que me ayudó mucho en los primeros años de carrera, todos ellos contribuyeron enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento; porque me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mi perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos, por mostrarme en cada momento su apoyo incondicional*

### **Agradecimientos**

Agradezco a mi Director y Codirector de Tesis, el Doctor José Antonio Henao Martínez y el Doctor Robert Antonio Toro Hernández por brindarme la oportunidad de recurrir a sus capacidades y conocimiento científico de igual forma la Universidad Industrial de Santander por haberme admitido para ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para estudiar y crecer como personas de bien a la sociedad.

Mis agradecimientos también van dirigidos al Laboratorio de Rayos X y todo su equipo de trabajo, de igual forma quiero agradecer a toda la comunidad de la escuela de química que me ayudo a ser Químico de la Universidad Industrial de Santander.

**Tabla de contenido**

Capítulo 1: La Química supramolecular en la industria farmacéutica .....	18
1.1. Química Supramolecular .....	18
1.1.1. Ingeniería de cristales - cristales multi-componentes.....	19
1.2. Co-cristales farmacéuticos .....	20
1.3. Co-cristales versus solvatos e hidratos .....	21
1.4. Co-cristales versus sales .....	24
1.5. Sintones moleculares .....	26
1.6. Fuerzas responsables del empaquetamiento cristalino .....	28
1.6.1. Enlace de hidrógeno. ....	28
1.6.2. Interacción $C - H \cdots O$ .....	32
1.6.3. Interacción $H \cdots \pi$ . ....	33
1.6.4. Otras interacciones importantes en el empaquetamiento cristalino .....	38
1.7. Solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco.....	38
1.8. Biodisponibilidad .....	39
1.9. Técnicas de caracterización de principios farmacéuticamente activos .....	39
1.9.1. Espectroscopia infrarroja .....	40
1.9.2. Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC).....	41
1.9.3. Difracción de rayos X.....	43
1.10. Técnicas Difractométricas .....	50
1.10.1. Difracción de muestras policristalinas.....	51
1.10.2. Difracción de rayos X de Monocristal.....	58
Capítulo 2: Plan de Trabajo .....	60
2.1. Hipótesis .....	60
2.2. Objetivos.....	61
2.2.1. Objetivo general .....	61
2.2.2. Objetivos específicos .....	61
2.3. Principios farmacéuticamente activos a estudiar .....	61
2.3.1. Dexclorfeniramina (DXC) .....	62
2.3.2. Nafazolina (NFN).....	63

2.4. Fármacos antihistamínicos.....	64
2.5. Métodos de síntesis de cristales multicomponentes .....	65
2.5.1. Mecanoquímica asistida por solvente (Molienda asistida por líquido, LAG) .....	66
2.5.2. Ultrasonido (Sonoquímica).....	67
2.6. Técnica de cristalización: Evaporación Lenta del Solvente. ....	67
2.7. Procedimiento experimental .....	68
Capítulo 3: Resultados y Discusiones .....	68
3.1 Análisis de los principios farmacéuticos activos .....	68
4. Conclusiones .....	155
5. Recomendaciones .....	156
Referencias Bibliográficas.....	157
Apéndices .....	164

### Lista de figuras

Figura 1: Co-cristal Norfloxacin (a) con Isonicotinamida (b).	21
Figura 2: Estructura Griseofulvina (a) y acesulfamo (b).	22
Figura 3: Unidad asimétrica del Hidrato de Griseofulvina y acesulfamo.	22
Figura 4: Estructura de la sulfametazina (SFZ).	23
Figura 5: Solvato de SFZ y DMF tomada de (Zhang et al., 2017)	23
Figura 6: Estructura molecular del Piroxicam.	25
Figura 7: Estructura molecular Carbamazepina.	25
Figura 8: Estructura del co-cristal del ácido succínico y urea.	26
Figura 9: Homosintones supramoleculares entre ácidos.	27
Figura 10: Heterosintones supramoleculares.	27
Figura 11: Repulsión del enlace de hidrogeno.	30
Figura 12: Parámetros geométricos del enlace de hidrógeno.	31
Figura 13: Descripción de la nomenclatura de grafo.	32
Figura 14: Interacción (C-H...O).	33
Figura 15: Interacción H... $\pi$ .	33
Figura 16: Diferentes formas que puede adoptar la interacción.	34
Figura 17: Descripción geométrica interacción $\pi$ - $\pi$ .	36
Figura 18: Diferentes formas de interacción centroide – centroide.	36
Figura 19: Los cuatro motivos básicos de empaquetamiento de compuestos aromáticos. (a) espigas de bacalao, (b) paralelo-espina de bacalao, (c) motivo $\gamma$ y (d) motivo $\beta$ .	37
Figura 20: Cristal multi-componente (A) de isoniácida (B) y el ácido L(+)-tartarico (C) tomado de (Sevukarajan, Sodanapalli, Thanuja, & Nair, 2011)	41
Figura 21: DSC termo grama de la isoniácida (A), ácido L(+)-tartarico (B) y el co-cristal (c). Tomado de (Sevukarajan et al., 2011)	42
Figura 22: Fuente de rayos X, tomada de (Pecharsky & Zavalij, 2005).	44
Figura 23: Espectro de rayos X característico.	44
Figura 24: Generación de los Rayos X.	45
Figura 25: Celda Unidad en tres dimensiones.	46
Figura 26: Representación geométrica de la derivación de la ecuación de Bragg.	48
Figura 27: Esquema de la geometría de Focalización Bragg-Brentano. Tomado de (Pecharsky & Zavalij, 2005).	52
Figura 28: Enfoque de Bragg-Brentano o geometría de reflexión, tomada de (Pecharsky & Zavalij, 2005).	52

Figura 29: Diferentes formas de trabajo del goniómetro, tomada(Pecharsky & Zavalij, 2005) ...	53
Figura 30: Estructura molecular de la Dexclorfeniramina. ....	62
Figura 31: Estructura molecular de la nafazolina. ....	63
Figura 32: Estructura molecular de a) Histamina y b) Histidina. ....	64
Figura 33: Estructura de la dexclorfeniramina Maleato (DXCMLT). ....	69
Figura 34: Espectro ATR-IR de la dexclorfeniramina maleato. ....	70
Figura 35: Análisis térmico TGA-DSC de la dexclorfeniramina maleato. ....	71
Figura 36: Perfiles de difracción de la de DXCMLT comparado con los reportados en la base de dato PDF-4/Organics. ....	72
Figura 37: Ajuste del perfil de DXCMLT por el método Le-BAIL. ....	74
Figura 38: Base libre de la dexclorfeniramina (DXC). ....	75
Figura 39: Espectro ATR-IR de la base libre DXC. ....	75
Figura 40: Espectro ATR-IR DXC (roja) vs DXCMLT (negro). ....	77
Figura 41: Espectro ATR-IR experimental de la nafazolina nitrato. ....	78
Figura 42: Análisis térmicoTGA de NFNTR . ....	79
Figura 43: Curva DSC de la NFNTR . ....	80
Figura 44: Perfiles de difracción de la NFNTR (rojo) y el reportado (azul). ....	81
Figura 45: Ajuste del perfil de NFNTR por el método Le-BAIL. ....	82
Figura 46: Cristales de Nafazolina en Solución (A), NFN base libre después de la filtración (b), Fotografía tomada por el autor en el laboratorio de química estructura (GIQUE), UIS-Bucaramanga 10/04/2019. ....	83
Figura 47: Espectro ATR-IR de la base libre NFN. ....	84
Figura 48: Espectro ATR-IR de NFN (negra) vs NFNTR (roja). ....	85
Figura 49: Termograma (TG) de la NFN. ....	86
Figura 50: Curva DSC de la nafazolina. ....	86
Figura 51: Perfil de difracción de la NFN (línea roja) comparado con NFNTR (línea azul). ....	87
Figura 52: Perfil de difracción de la NFN (Línea azul) comparado con los reportados. ....	87
Figura 53: Ajuste del perfil de NFN por el método Le-BAIL. ....	89
Figura 54: Unidad Asimétrica de la Nafazolina. ....	90
Figura 55: Empaquetamiento de la Nafazolina (NFN) a lo largo de los tres ejes. ....	92
Figura 56: Representación gráfica del enlace de hidrógeno N2-H2A···N1. ....	93
Figura 57: Representación de los Centróides (Cg) presentados en la molécula de nafazolina. ....	94
Figura 58: Interacción Cg <sub>1</sub> ···HB14-C14. ....	95
Figura 59: Geometría de la interacción Cg <sub>1</sub> ···H14-C14. ....	96
Figura 60: Interacción Cg <sub>2</sub> ···H11-C11. ....	96
Figura 61: Representación esquematizada interacción tipo III. ....	97
Figura 62: Interacciones centroide con enlace de hidrogeno en el cristal de nafazolina. ....	98
Figura 63: Interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ observadas en la estructura cristalina de la nafazolina. ....	99
Figura 64: Perfil de difracción de polvo simulado de los datos de monocristal de la nafazolina comparado con el experimental y el reportado en la PDF-4/organics. ....	100
Figura 65: Espectro ATR-IR de la SNF. ....	106
Figura 66: Análisis térmico TGA del succinato de nafazolina (línea azul) vs precursores (línea roja NFN y línea verde ASN). ....	107

Figura 67: Curva DSC del succinato de nafazolina. ....	108
Figura 68: Curvas DSC de NFN (línea roja), ASN (línea verde) y SNF (línea azul). ....	109
Figura 69: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de SNF (roja), NFN (azul) y ASM (verde). ....	110
Figura 70: Ajuste del perfil de SNF por el método Le-BAIL. ....	111
Figura 71: Espectro ATR-IR de la FNF. ....	112
Figura 72: Análisis térmico TGA del FNF (línea azul), NFN (línea verde) y ácido fumárico (línea roja). ....	113
Figura 73: Curva del DSC FNF (línea azul) y de los precursores (NFN línea verde y AFM línea roja). ....	114
Figura 74: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas FNF (línea roja) vs NFN (línea azul) y AFM (línea roja). ....	115
Figura 75: Ajuste del perfil de FNF por el método Le-BAIL. ....	116
Figura 76: Espectro ATR-IR de la SNF. ....	118
Figura 77: Espectro ATR-IR de la SNF vs NFN. ....	119
Figura 78: Análisis térmico TGA del SNF (línea verde) vs base libre (línea roja). ....	120
Figura 79: Curva DSC del SNF. ....	121
Figura 80: Curvas DSC SNF (línea verde) vs NFN (línea amarilla) y ASN (línea azul). ....	122
Figura 81: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de SNF (roja), NFN (azul) y ASM (verde). ....	123
Figura 82: Ajuste del perfil de SNF por el método Le-BAIL. ....	124
Figura 83: Unidad asimétrica Succinato de nafazolina (SNF). ....	125
Figura 84: Interacción enlace de hidrogeno aceptor y donador. ....	126
Figura 85: Proyección a lo largo del eje B del empaquetamiento de Succinato de nafazolina (SNF). ....	127
Figura 86: Enlace de hidrogeno H005··O1 y H006··O3. ....	128
Figura 87: Enlace de hidrogeno O2H··O1 ··· H1C. ....	129
Figura 88: Enlace de hidrogeno O2H··O1 ··· H1C. ....	129
Figura 89: Centroides del SNF. ....	131
Figura 90: Motivo paralelo-espina de bacalao del SNF. ....	132
Figura 91: Espectro ATR-IR FNF. ....	133
Figura 92: Espectro ATR-IR FNF (negra) vs NFN (roja). ....	134
Figura 93: Análisis térmico TGA FNF. ....	135
Figura 94: Análisis térmico TGA FNF (línea roja), AFM (línea verde) Y NFN (línea azul). ....	136
Figura 95: Curva TG y DSC del FNF. ....	137
Figura 96: Curvas DSC FNF (línea roja), AFM (línea verde) Y NFN (línea azul). ....	137
Figura 97: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de FNF (roja), NFN (azul) y AFM (verde). (a); Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de FNF (roja) vs el FNF obtenido por sonoquímica. ....	139
Figura 98: Ajuste del perfil de FNF por el método Le-BAIL. ....	141
Figura 99: Unidad asimétrica Fumarato de Nafazolina. ....	142
Figura 100: Formación del FNF vista a lo largo del eje c. ....	142
Figura 101: Proyección a lo largo del eje a del empaquetamiento de Fumarato de nafazolina. ....	143

Figura 102: Enlace de hidrogeno entre el hidrógeno (OH002) y el oxígeno O003a lo largo del eje a.....	144
Figura 103: Enlace de hidrógeno entre los átomos N00H4, NOOH6 y O001 vista a lo largo del eje c. ....	145
Figura 104: Enlace de hidrogeno entre los átomos H00A, H00H con O005. ....	145
Figura 105: Enlace de hidrogeno entre los átomos H004, H006, H00G con el oxígeno O001... ..	146
Figura 106: Centroides del FNF. ....	147
Figura 107: Enlace de hidrógeno e interacciones C-H... $\pi$ .....	148
Figura 108: Motivo paralelo-espina de bacalao del FNF. ....	149
Figura 109: Solubilidad de los fármacos después de 24 horas. ....	153
Figura 110: Estructura ácido ascórbico (ASB). ....	164
Figura 111: Espectro ATR-IR DXC+ASB. ....	165
Figura 112: Estructura ácido benzoico (ABZ). ....	166
Figura 113: Espectro ATR-IR de DXC+ABZ. ....	166
Figura 114: Estructura del Ácido succínico (ASN). ....	167
Figura 115: Espectro ATR-IR de DXC+ASN. ....	168
Figura 116: Espectro ATR-IR de DXC+ASN (negra) comparado con el espectro de DXC (roja). .....	169
Figura 117: Estructura del ácido fumárico (AFM). ....	169
Figura 118: Espectro ATR-IR de DXC+AFM. ....	170
Figura 119: Espectro ATR-IR DXC comparado con el espectro de DXC+ASB. ....	171
Figura 120: Espectro ATR-IR DXC+ABZ vs DXC. ....	173
Figura 121: Espectro ATR-IR de DXC+ASN. ....	174
Figura 122: Espectro ATR-IR de DXC+AFM. ....	175
Figura 123: Espectro ATR-IR ATS. ....	176
Figura 124: Espectro ATR-IR de DXC+ATS (negro) comparado con el espectro de ATS (rojo). .....	177
Figura 125: Espectro ATR-IR DXC+ATS (negro) y DXC (rojo). ....	178
Figura 126: Espectro ATR-IR de DXC+ATS (negro), DXC (rojo) y ATS (verde). ....	179
Figura 127: Espectro ATR-IR CFN. ....	180
Figura 128: Espectro ATR-IR DXC+CFN. ....	181
Figura 129: Espectro ATR-IR de SCR. ....	182
Figura 130: Espectro ATR-IR de DXC+SCR comparado con el del SCR. ....	183
Figura 131: Espectro ATR-IR de DXC+SCR comparado con el de DXC. ....	184
Figura 132: Espectros ATR-IR de AIN (negro) y ANT (rojo). ....	185
Figura 133: Espectros ATR-IR DXC+AIN (negro) y DXC (rojo). ....	186
Figura 134: Espectro ATR-IR DXC+ANT (negro) y DXC (rojo). ....	186
Figura 135: Espectro ATR-IR obtenido por mecanoquímica de DXC+ATS. ....	187
Figura 136: Espectro ATR-IR de DXC+CFN comparado con el producto obtenido por sonoquímica. ....	189
Figura 137: Espectros ATR-IR de DXC+SCR (negro), DXC (verde) y SCR (rojo). ....	190
Figura 138: Espectros ATR-IR de DXC+AIN (negro), DXC (rojo) y AIN (verde). ....	191
Figura 139: Patrón de polvo del producto DXC+ANI obtenido por sonoquímica. ....	192

Figura 140: Patrón de polvo del producto DXC+ANT obtenido por sonoquímica. ....	192
Figura 141: Patrón de polvo del producto DXC+SCR obtenido por sonoquímica. ....	193
Figura 142: Espectro ATR-IR de la NFN+ASB. ....	194
Figura 143: Espectro ATR-IR de la NFN+ABZ. ....	195
Figura 144: Espectro ATR-IR de la NFN+ASB. ....	196
Figura 145: Espectro ATR-IR de la NFN+ABZ. ....	197
Figura 146: Espectro ATR-IR de NFN+ATS vs NFN línea roja y ATS línea verde. ....	198
Figura 147: Espectro ATR-IR de la NFN+CFN vs NFN línea verde y CFN línea roja. ....	200
Figura 148: Espectro ATR-IR de la NFN+SCR vs NFN línea roja y SCR línea verde. ....	201
Figura 149: Espectro ATR-IR de la NFN+AIN vs NFN línea roja y AIN línea verde. ....	202
Figura 150: Espectro ATR-IR de NFN+ANT. ....	203
Figura 151: Espectro ATR-IR de la NFN+CFN vs NFN línea verde y CFN línea roja. ....	204
Figura 152: Espectros ATR-IR de la NFN+SCR, NFN línea roja y SCR línea verde. ....	205
Figura 153: Espectros ATR-IR de la NFN+AIN, NFN (rojo) y AIN (verde). ....	206
Figura 154: Espectros ATR-IR de la NFN+AIN (negro) y del NFN (rojo). ....	208
Figura 155: Espectro ATR-IR de la NFN+ANT línea negra vs ANT línea rojo. ....	209
Figura 156: Espectros ATR-IR de la NFN+ATS, NFN (rojo) y ATS (verde). ....	210
Figura 157: Patrón de polvo del producto NFN+SCR obtenido por mecanoquímica. ....	211
Figura 158: Patrón de polvo del producto NFN+CFN obtenido por mecanoquímica. ....	212
Figura 159: Patrón de polvo del producto NFN+ANT obtenido por mecanoquímica. ....	212
Figura 160: Patrón de polvo del producto NFN+AIN obtenido por sonoquímica. ....	213
Figura 161: Patrón de polvo del producto NFN+CFN obtenido por sonoquímica. ....	213
Figura 162: Patrón de polvo del producto NFN+SCR obtenido por sonoquímica. ....	214
Figura 163: Curva de calibración de nafazolina base libre (NFN). ....	215
Figura 164: Curva de calibración de Fumarato de nafazolina (FNF). ....	216
Figura 165: Curva de calibración para el Succinato de nafazolina (SNF). ....	216
Figura 166: Formación de las pastillas para los ensayos. ....	217

### Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación del enlace de hidrogeno .....	29
Tabla 2. Parámetros de geometría de la interacción .....	35
Tabla 3. Bandas características en el espectro FT-IR DXCMLT .....	70
Tabla 4. Datos cristalinos de DXCMLT reportados en las bases de datos cristalográficas .....	72
Tabla 5. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail .....	74
Tabla 6. Bandas características en el espectro FT-IR DXC .....	76
Tabla 7. Bandas características en el espectro FT-IR de NFNTR .....	78
Tabla 8. Parámetros cristalinos NFNTR .....	81
Tabla 9. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail .....	82
Tabla 10. Bandas características en el espectro FT-IR de la NFN. ....	84
Tabla 11. Datos cristalinos NFN comparados con el reportado en la base de datos. ....	88
Tabla 12. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail .....	89
Tabla 13. Parámetros cristalinos de la base libre de nafazolina .....	91
Tabla 14. Enlace de hidrogeno presente en la estructura de la base libre de la nafazolina .....	93
Tabla 15. Posición de los Centróides en la molécula de nafazolina .....	94
Tabla 16. Parámetros geométricos de las interacciones $H \cdots \pi$ . ....	95
Tabla 17. Parámetros geométricos de la interacción $Cg2 \cdots H14-C14$ .....	96
Tabla 18. Parámetros geométricos de la interacción $Cg2 \cdots H11-C11$ .....	97
Tabla 19. Parámetros geométricos de las interacciones $\pi \cdots \pi$ . ....	98
Tabla 20. Análisis de los sintones moleculares de los co-formadores.....	101
Tabla 21. Formación de sales de DXC por sonoquímica .....	102
Tabla 22. Formación de sales de DXC por mecanoquímica asistida por solvente.....	102
Tabla 23. Productos de síntesis de co-cristales de la DXC por sonoquímica.....	104
Tabla 24. Productos de síntesis de co-cristales de la DXC por mecanoquímica asistida por solvente.....	104
Tabla 25. Formación de sales de NFN por sonoquímica .....	105
Tabla 26. Datos cristalinos del SNF.....	110
Tabla 27. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del SNF .....	111
Tabla 28. Datos cristalinos del FNF.....	115
Tabla 29. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del FNF .....	116
Tabla 30. Formación de sales de NFN por mecanoquímica asistida por solvente .....	117
Tabla 31. Bandas características del espectro de NFN+ASN .....	118
Tabla 32. Datos cristalinos del SNF.....	123

Tabla 33. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del SNF .....	124
Tabla 34. Parámetros geométricos enlaces de hidrogeno.....	130
Tabla 35. Posición de los Centróides en la molécula del SNF .....	131
Tabla 36. Parametros Geométricos interacciones centroides .....	132
Tabla 37. Bandas características del espectro de FNF.....	134
Tabla 38. Datos cristalinos del FNF.....	140
Tabla 39. Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del SNF .....	141
Tabla 40. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógenos.....	146
Tabla 41. Posición de los Centróides en la molécula del FNF .....	147
Tabla 42. Parámetros geométricos interacciones tipo x-H...Cg .....	148
Tabla 43. Parametros Geométricos interacciones centroides FNF .....	149
Tabla 44. Productos de síntesis de la NFN por el método de ultrasonido con el objetivo de obtener co-cristales .....	150
Tabla 45. Productos de síntesis de la NFN por mecanoquímica asistida por solvente con el objetivo de obtener co-cristales .....	151
Tabla 46. Solubilidad de los fármacos después de 24 horas .....	152
Tabla 47. Bandas características en el espectro FT-IR de DXC+ASB.....	165
Tabla 48. Bandas características en el espectro FT-IR de DXC+ABZ.....	166
Tabla 49. Asignación de las señales IR de la DXC+ASN.....	168
Tabla 50. Asignación de las señales IR de la DXC+AFM.....	170
Tabla 51. Bandas características del espectro DXC+ASB.....	171
Tabla 52. Bandas características del espectro de DXC+ASB. ....	173
Tabla 53. Bandas características del espectro de DXC+ASN. ....	174
Tabla 54. Bandas características del espectro de DXC+AFM .....	175
Tabla 55. Asignación de las señales del espectro ATR-IR de DXC+ATS .....	177
Tabla 56. Asignación señales Espectro ATR-IR de CFN. ....	180
Tabla 57. Asignación señales Espectro ATR-IR de SCR. ....	182
Tabla 58. Asignación de las señales.....	188
Tabla 59. Bandas características del espectro de NFN+ASB.....	196
Tabla 60. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+ATS.....	198
Tabla 61. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+SCR.....	201
Tabla 62. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+AIN. ....	202
Tabla 63. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+ANT .....	203
Tabla 64. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+AIN. ....	207
Tabla 65. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+AIN. ....	208
Tabla 66. Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+ANT.....	209
Tabla 67. Curva de calibración de cada compuesto.....	214
Tabla 68. Solubilidad medida a 8 horas. ....	217
Tabla 69. Porcentaje de fármaco disuelto .....	218

**Lista de Apéndices**

Apéndice A. Síntesis de sales de la dexclorfeniramina.....	164
Apéndice B. Síntesis de co-cristales de la dexclorfeniramina.....	176
Apéndice C. Síntesis de sales de la nafazolina .....	193
Apéndice D. Síntesis de co-cristales de la nafazolina.....	197
Apéndice E. Pruebas de solubilidad y de disolución .....	214

## Resumen

**Título:** CRISTALES MULTI-COMPONENTES DE NAFAZOLINA Y DEXCLORFENIRAMINA: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA Y PROPIEDADES FÍSICAS \*

**Autor:** Elder Edinson Diaz Sierra \*\*

**Palabras Calve:** Estructura cristalina, sales y solubilidad

**Descripción:** En el presente trabajo se muestran los resultados de la síntesis de sales y co-cristales de los antihistamínicos Nafazolina y Dexclorfeniramina, los análisis por espectroscopia infrarroja, análisis términos TGA-DSC, técnicas difractométricas de rayos X tanto de polvo y de cristal único y los estudios de solubilidad y velocidad de disolución.

La baja solubilidad es el principal problema en la industria farmacéutica de muchos medicamentos porque limitan la biodisponibilidad del principio farmacéuticamente activo, una estrategia para mejorar la solubilidad sin modificar las propiedades farmacológicas es la síntesis de cristales multi-componentes. Se sintetizaron cristales multi-componentes de nafazolina y dexclorfeniramina por medio de sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente. La formación de co-cristales se llevó a cabo con co-formadores orgánico tales como: sacarina (SCR), cafeína (CFN), ácido para toluen sulfónico (ATS), ácido isonicotínico (AIN) y ácido nicotínico (ANT). Con la finalidad de obtener sales se usaron los ácidos dicarboxílicos: ácido ascórbico (ASB), ácido benzoico (ABZ), ácido succínico (ASN) y ácido fumárico (AFM). Mediante difracción de rayos X de monocristal se determinó la estructura cristalina del succinato y el fumarato de nafazolina. Los resultados demuestran que el succinato de nafazolina cristaliza en un sistema cristalino ortorrómbico con un grupo espacial  $Pbca$  y parámetros cristalinos  $a = 8,0375 (12) \text{ \AA}$ ,  $b = 17,576 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 22,683 (4) \text{ \AA}$  y  $V = 3204.4 (9) \text{ \AA}^3$  que coinciden con los obtenidos por DRX de polvo; el fumarato de nafazolina cristaliza en un sistema cristalino monoclinico con grupo espacial  $I2/a$  y valores de celda unidad  $a = 14,084 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 8,116 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 28,459 (12) \text{ \AA}$  y  $V = 3181 (2) \text{ \AA}^3$ , todos con múltiples enlaces de hidrógeno e interacciones tipo  $\pi \cdots \pi$  que mantienen unidas las moléculas en el empaquetamiento cristalino. Los ensayos de solubilidad revelan que el succinato y el fumarato presenta mayor solubilidad en comparación a la base libre en medio acuoso, lo que es un indicativo de un aumento de la biodisponibilidad de estas sales *in vitro*. Vale resaltar que el succinato y fumarato de nafazolia son dos candidatos con altas posibilidades para realizar en un futuro pruebas farmacocinéticas y farmacológicas *in vivo*.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, PhD. Codirector: Robert Antonio Toro, PhD.

### Abstract

**Title:** MULTI-COMPONENT CRYSTALS OF NAFAZOLIN AND DEXCHLORPHENIRAMINE: SYNTHESIS, CRYSTALLOGRAPHIC CHARACTERIZATION AND PHYSICAL PROPERTIES \*

**Author:** Elder Edinson Diaz Sierra \*\*

**Keywords:** Crystal structure, salts and solubility

**Description:** The present work shows the results about the synthesis of salts and co-crystals of antihistamines Nafazolina and Dexchlorpheniramine. Additionally, they are presented the infrared spectroscopy analysis, TGA-DSC thermal analysis, diffractometric X-ray techniques of both powder and single crystal and the studies of solubility and dissolution rate.

The main problem in the pharmaceutical industry is the low solubility of many drugs because they limit the bioavailability of the pharmaceutically active ingredient, a strategy to improve solubility without modify pharmacological properties is the synthesis of multi-component crystals. Multi-component crystals of nafazoline and dexchlorpheniramine were synthesized by sonochemistry and solvent-assisted mechanochemistry. Co-crystal formation was carried out with organic co-formators such as: saccharin (SCR), caffeine (CFN), toluene sulfonic acid (ATS), isonicotinic acid (AIN) and nicotinic acid (ANT). In order to obtain salts, dicarboxylic acids were used: ascorbic acid (ASB), benzoic acid (ABZ), succinic acid (ASN) and fumaric acid (AFM). The crystalline structure of succinate and nafazoline fumarate was determined by monocrystal X-ray diffraction. The results shows that the nafazoline succinate crystallizes in an orthorhombic crystalline system with a Pbc<sub>a</sub> space group and cell parameters  $a = 8,0375 (12) \text{ \AA}$ ,  $b = 17,576 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 22,683 (4) \text{ \AA}$  and  $V = 3204.4 (9) \text{ \AA}^3$  which coincide with those obtained by DRX powder; the nafazoline fumarate crystallizes in a monoclinic crystalline system with a I2/a space group and cell parameters  $a = 14,084 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 8,116 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 28,459 (12) \text{ \AA}$  and  $V = 3181 (2) \text{ \AA}^3$ , all with multiple hydrogen bonds and  $\pi \cdots \pi$  interactions that hold the molecules together in the crystalline packaging. The solubility tests reveal that succinate and fumarate have a higher solubility compared to the free base in an aqueous medium, which is indicative of an increase in the bioavailability of these salts *in vitro*. It should be noted that nafazoline succinate and fumarate are two candidates with high possibilities for future pharmacokinetic and pharmacological tests *in vivo*.

---

\* Bachelor thesis

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, PhD. Codirector: Robert Antonio Toro, PhD.

## Capítulo 1: La Química supramolecular en la industria farmacéutica

### 1.1. Química Supramolecular

La química supramolecular es un campo de la ciencia interdisciplinario que cubre características químicas, físicas y biológicas de especies químicas de mayor complejidad, que se mantienen en unidad y organizadas por medio de interacciones intermoleculares no-covalentes. La supermolécula, es el resultado de la unión de dos o más especies por medio de interacciones no covalentes, además esta molécula posee propiedades diferentes en comparación a cada componente por individual de la supermolécula.

Una de las áreas que ha enfocado la atención de los químicos por mucho tiempo es la relacionada con las interacciones no-covalentes. Este tipo de interacciones favorece la formación de moléculas más complejas y más estables termodinámicamente, por medio de interacciones intermoleculares de dos o más especies químicas que dan origen a entidades organizadas de alta complejidad definidas como supermolécula. Por ejemplo un cristal de un compuesto orgánico molecular es un ejemplo de la química supramolecular, ya que se trata de un fragmento de materia de dimensiones microscópicas, donde millones de moléculas están enlazadas entre sí por interacciones no covalentes en un arreglo periódico.

El proceso para formar un cristal es un proceso de auto-ensamblaje que involucra el reconocimiento molecular con una alta precisión. La química supramolecular tiene dentro de sus objetivos principales la síntesis de materiales con propiedades mejoradas en comparación con los materiales individuales (G. R. Desiraju, 1995).

Un proceso que va de la mano con la química supramolecular es el reconocimiento molecular, ya que la construcción de una supermolécula implica una combinación molecular selectiva. Las especies que participan de esta selección se dividen en dos: las que hacen el reconocimiento molecular y aquellas que son reconocidas. Por lo tanto, este proceso es también conocido como química anfitrión-huésped. De esta manera, el reconocimiento molecular tiene como fin la creación de sistemas moleculares que se caracterizan por tener mayor estabilidad termodinámica. Dicho proceso de reconocimiento tiene lugar a través de las interacciones intermoleculares que pueden ser: fuerzas de van der Waals, interacciones electrostática, interacciones  $\pi - \pi$ , enlaces de hidrogeno y enlaces de coordinación (Heidelberg, 2000).

**1.1.1. Ingeniería de cristales: cristales multi-componentes:** La química de los cristales multi-componentes presenta una amplia zona de investigación, enfocada en dos ramas: la ingeniería de cristales y la química supramolecular. Por una parte, la ingeniería de cristales se enfoca en buscar nuevas especies químicas que puedan servir en la síntesis eficaz de sistemas moleculares más complejos termodinámicamente; por otro lado la química supramolecular como se mencionó anteriormente, se encarga del estudio de las interacciones no covalente que mantiene unidos estos sistemas moleculares. La ingeniería de cristales ha sido descrita como la exploración de interacciones no covalentes entre moléculas o componentes iónicos, utilizados en el diseño racional de estructuras en el estado sólido que pueden exhibir interesantes propiedades fisicoquímicas permitiendo, de esta manera, obtener sistemas más complejos entre el API y otro tipo de sustancia (coformador) con propiedades físicas mejoradas.

Las moléculas de fármacos con poca solubilidad se están volviendo cada vez más frecuentes en las investigaciones relacionadas a nuevos medicamentos y se han convertido en un problema para las industrias farmacéuticas. Las moléculas de este tipo, pueden proporcionar una serie de desafíos en el desarrollo farmacéutico y potencialmente pueden conducir a una lentitud en la disolución del medicamento cuando se suministra por vía oral. Por ello, la ingeniería de cristal es el enfoque que puede ser aplicado a una amplia gama de materiales cristalinos, ofreciendo un método alternativo y apropiado para mejorar dichas propiedades. Por otra parte la baja velocidad de disolución, la solubilidad y la estabilidad química influyen en la eficiencia terapéutica de muchos productos farmacéuticos, las estrategias actuales para mejorar las propiedades físicas incluyen la formación de sales, la formación de co-cristales, solvatos e hidratos, permitiendo de esta manera mejorar las propiedades las fisicoquímicas y farmacocinéticas de los fármacos (Sekhon, 2009), (Schultheiss, 2009).

### **1.2.Co-cristales farmacéuticos**

Los co-cristales farmacéuticos son compuestos supramoleculares no-iónicos formados por un fármaco y un coformador en cantidades estequiométricas, es un material sólido cristalinos de dos o más moléculas en la misma red cristalina, por lo general estos compuestos permiten modificar las propiedades físicas del medicamento, generalmente la solubilidad, la estabilidad y la biodisponibilidad sin modificar las propiedades farmacológicas (Sinha, 2015).

Por ejemplo, en la Figura 1 se representa el co-cristal de la narfloxacin con el de la isonicotinamida (b). la Norfloxacin (1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7- (1-piperazinil) - Ácido 3-quinolincarboxílico), la Figura 1(a), es una fluoroquinolona ampliamente utilizada como

antibacteriano. En solución acuosa, la norfloxacina esencialmente existe en forma zwitteriónica, debido a la interacción ácido / base entre el nitrógeno básico de la piperazina y el grupo ácido carboxílico, la solubilidad acuosa de la norfloxacina a pH cercano a 7 (punto isoelectrico) es bajo (0.28-0.40 mg / mL), Basavoju y colaboradores prepararon co-cristales de norfloxacina y isonicotinamida, logrando mejorar la solubilidad acuosa (Basavoju, Boström, & Velaga, 2006) .

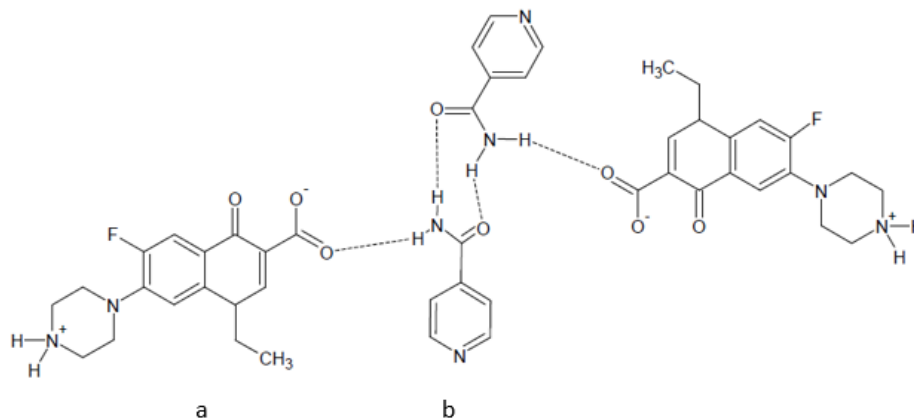


Figura 1: Co-cristal Norfloxacina (a) con Isonicotinamida (b).

### 1.3.Co-cristales versus solvatos e hidratos

Los hidratos son otra clase de cristales multi-componentes que son relevante tanto para la ingeniería de cristal como para la ciencia farmacéutica. Las moléculas de agua se incorporan fácilmente a las redes cristalinas debido a su pequeño tamaño y sus versátiles capacidades de enlaces de hidrógeno, De hecho, las moléculas de agua pueden incluso estabilizar las estructuras cristalinas cuando hay un desequilibrio en el número de receptores y donantes, los hidratos pueden ser la forma cristalina preferida de un API , si son más estables a la hidratación que el correspondiente anhidrato, por ejemplo el agente antiplaquetario picotamida resultó ser el más estable como el monohidrato, y varios fármacos como cefalexina, ampicilina, cromolina sódica

(cromoglicato disódico) (Clarke et al., 2010). La Griseofulvina (Figura 2 (a)) es un fármaco antifúngico, extraído del *Penicillium griseofulvum*, forma un co-cristal con la acesulfamo (Figura 2 (b)), la cual es un edulcorante artificial. Estas dos moléculas forma un hidrato (Figura 3) al cristalizar (Aitipamula, Vangala, Chow, & Tan, 2012).

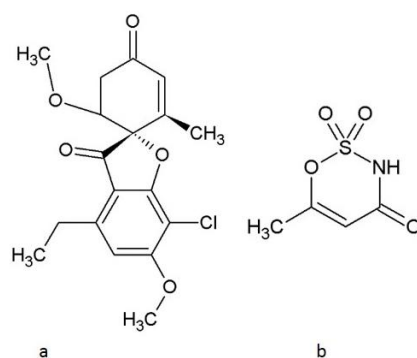


Figura 2: Estructura Griseofulvina (a) y acesulfamo (b).

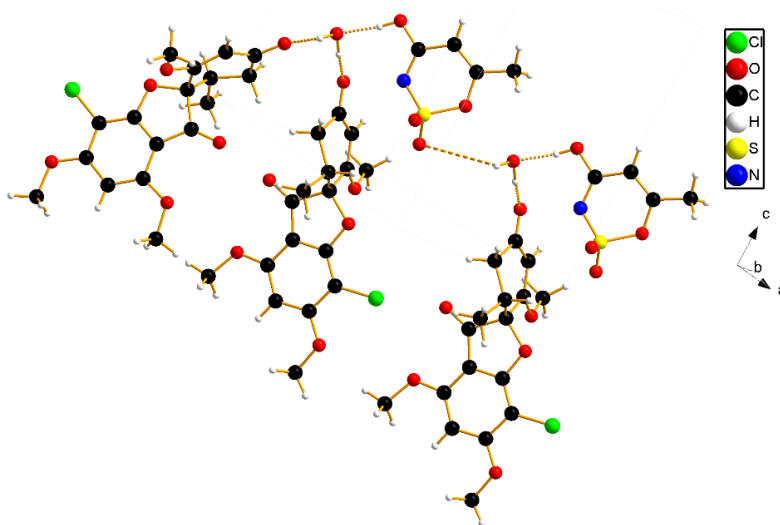


Figura 3: Unidad asimétrica del Hidrato de Griseofulvina y acesulfamo.

Por otra parte, los solvatos de un API pueden exhibir varias propiedades físicas y químicas. Los API con múltiples funcionalidades de enlace de hidrógeno tienen una gran posibilidad de formar solvatos. Por lo tanto, una selección correcta de solvente puede hacer una diferencia en la

formación de solvatos. De hecho, el proceso de ensamblaje supramolecular de un co-cristal es esencialmente similar al de un solvato; por lo tanto, el enfoque de ingeniería cristalina también puede ser una estrategia de diseño exitosa para obtener solvatos del fármaco, por ejemplo, la sulfametazina (o Sulfadimidina) (Figura 4) es ampliamente utilizada como fármaco antibacteriano, la sulfametazina (SFZ) tiene una flexibilidad conformacional rica de acuerdo con su estructura química, y hay varios grupos fuertes de enlaces de hidrógeno, que incluyen  $-SO_2-$ ,  $-NH-$  y  $-NH_2$  que los favorecen para formar diferentes solvatos y formas sólidas, al cristalizar la SFZ con la N, N-dimetilformamida (DMF) se forma un solvato y la solubilidad aumenta, aumentando así su solubilidad (Figura 5) (Zhang et al., 2017).

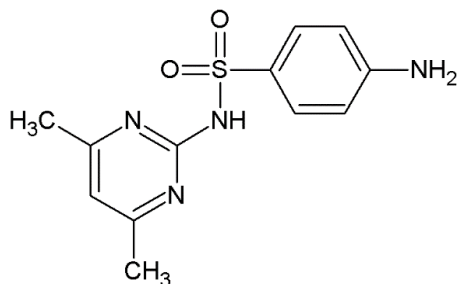


Figura 4: Estructura de la sulfametazina (SFZ).

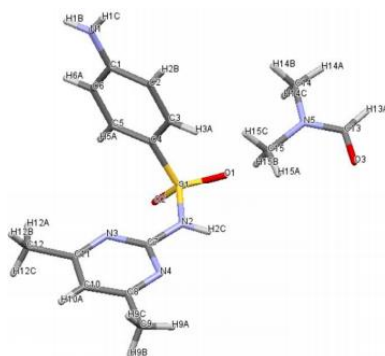


Figura 5: Solvato de SFZ y DMF tomada de (Zhang et al., 2017)

La principal diferencia entre un solvato, hidrato y co-cristal es el estado físico de los componentes puros aislados: si un componente es un líquido a temperatura ambiente, los cristales se designan como solvatos; si ambos componentes son sólidos a temperatura ambiente, los cristales se designan como co-cristales.

#### **1.4.Co-cristales versus sales**

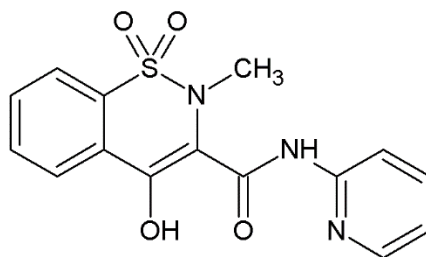
El co-cristal y las sales a veces pueden confundirse, la comprensión de la diferencia fundamental entre una formación de sal y un co-cristal es muy importante tanto para las actividades de preformulación como para los aspectos de desarrollo químico / farmacéutico.

De hecho, las sales y los co-cristales se pueden considerar como extremos opuestos de las estructuras multi-componentes. A menudo se elige sal en lugar del co-cristal, ya que estos pueden mejorar la cristalinidad, la solubilidad y la estabilidad de un compuesto farmacéutico.

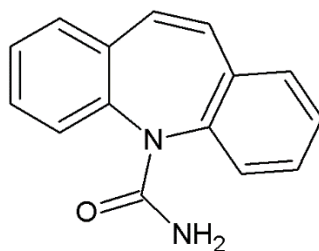
Los co-cristales son una alternativa a las sales cuando no tienen las propiedades apropiadas de estado sólido o no se pueden formar debido a la ausencia de sitios ionizables en el API, por ejemplo, el piroxicam (Figura 6) es un antiinflamatorio no esteroideo, miembro de la familia de los ácidos fenólicos, indicado para el alivio de los síntomas de artritis reumatoide, osteoartritis, dolor menstrual primario y dolor postoperatorio, este compuesto forma co-cristales con diferentes ácidos carboxílicos, dando lugar a formas más estables y a su vez con una mayor biodisponibilidad (Nanjwade, 2011).

Por otro lado la formación de cristales multi-componentes de carbamazepina (Figura 7), el cual es un anticonvulsivo y estabilizador del estado de ánimo, utilizado principalmente, para controlar

las crisis epilépticas y el trastorno bipolar. La carbamazepina con diferentes ácidos tales como ácido malónico, ácido glutárico, ácido salicílico y nicotamida, forma cristales multi-componentes mejorando la solubilidad de la carbamazepina en diferentes solventes (Nanjwade, 2011), (Hickey et al., 2007).



*Figura 6:* Estructura molecular del Piroxicam.



*Figura 7:* Estructura molecular Carbamazepina.

La formación de una sal es una reacción ácido-base entre el API y una sustancia ácida o básica. El uso generalizado de la formación de sal se evidencia por la gran cantidad de sales cristalinas comercializadas de API (Heinrich Stahl & Wermuth VHCA, 2003), (Serajuddin, 2007). La formación de una sal es un sistema de tres componentes que tiene un ácido (A), una base (B) y uno o más disolventes. Una sal se forma mediante la transferencia de un protón ( $H^+$ ) desde un ácido (A) a una base (B).

La transferencia de protones depende principalmente de los valores de pKa de los componentes, Cuando no existe tal transferencia, los componentes están presentes en el cristal como entidades neutras, el producto generalmente se define como un co-cristal. En otras palabras, un co-cristal es un compuesto A-B en el que no se produjo transferencia de protones. La formación de una sal o co-cristal puede predecirse a partir del valor de pKa del ácido (A) y una base (B). La formación de sal generalmente requiere una diferencia de aproximadamente 2.7 unidades de pKa entre la base conjugada y el ácido conjugado (A), es decir  $[pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido}) \geq 2.7]$ .

Por ejemplo, el ácido succínico que tiene pKa 4.2 y forma el co-cristal con urea (pKa 0.1) (Figura 8), mientras que el ácido succínico forma sal con la L-lisina que tiene pKa 9.5. El co-cristal de ácido succínico con la urea tiene dos enlaces de hidrógeno, es decir, el átomo de oxígeno en la molécula de urea está unido al átomo de hidrógeno en la molécula de ácido succínico (Etter, 1990) (Whitesides, 2006).

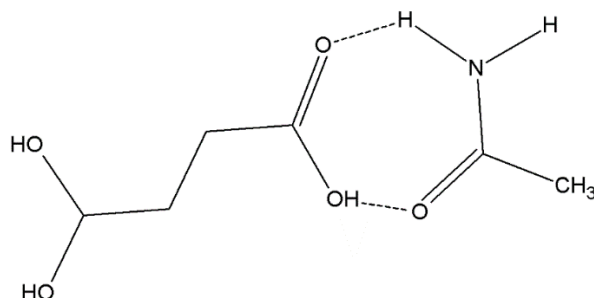


Figura 8: Estructura del co-cristal del ácido succínico y urea.

### 1.5.Sintones moleculares

Los sintones supramoleculares son unidades estructurales dentro de la supermoléculas que se pueden formar por medio de interacciones intermoleculares. Un sintón incorpora reconocimiento

químico y características geométricas de los fragmentos moleculares; para resumir, los sintones supramoleculares son arreglos espaciales de interacciones intermoleculares (G. R. Desiraju, 1995).

La clave para comprender y diseñar cristales multi-componentes reside en los sintones supramoleculares, estos existen en dos categorías distintas : homosintones supramoleculares que se componen de grupos funcionales complementarios idénticos, también denominados motivos de autoasociación (dímeros, cadenas, etc...) como por ejemplo, dímeros de ácido carboxílico, dímeros de amida (Figura 9) entre otros ; los heterosintones supramoleculares están compuestos por grupos funcionales diferentes pero complementarios tales como amidas y ácidos carboxílicos (Figura 10) (Shattock, 2008).

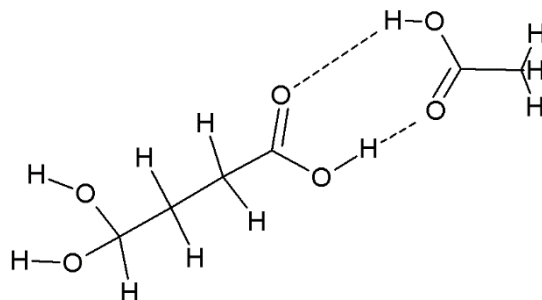


Figura 9: Homosintones supramoleculares entre ácidos.

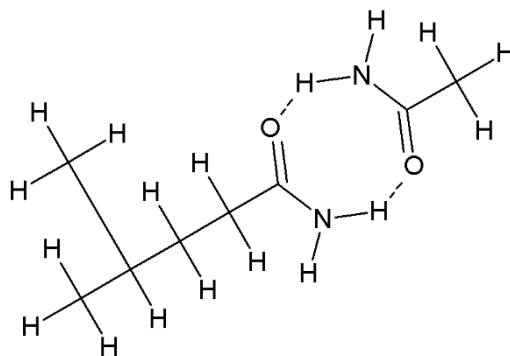


Figura 10: Heterosintones supramoleculares.

Un sintón supramolecular es el resultado del reconocimiento entre moléculas, pero para apreciar que un sintón pueda o no formarse, es necesario comprender las propiedades de las interacciones intermoleculares que son las principales razones para el reconocimiento específico. Un cristal multi-componente puede presentar varios tipos de interacciones intermoleculares, incluyendo enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$  y fuerzas de van der Waals, entre otras (Mukherjee, 2015).

### **1.6.Fuerzas responsables del empaquetamiento cristalino**

La síntesis de cristales multi-componentes en los últimos años ha sido de gran ayuda a la industria farmacéutica en la obtención de sólidos cristalinos, ya que estos materiales son más estables termodinámicamente en comparación a su contraparte amorfa. Esta estabilidad es el resultado de los diferentes tipo de interacciones intermoleculares que pueda realizar la molécula en el empaquetamiento cristalino (Cragg, 2010).

**1.6.1. Enlace de hidrógeno:** El enlace de hidrógeno es la llave maestra para el reconocimiento molecular, es la interacción direccional más confiable en la construcción de la supermolécula. Los enlaces de hidrógeno se encuentran entre las más fuertes interacciones intermoleculares que mantienen unidas las moléculas de un compuesto orgánico en el cristal, y a su vez desempeña un papel crucial en los componentes de los sistemas biológicos.

El enlace de hidrógeno se caracteriza principalmente por una interacción entre un átomo de hidrogeno unido covalentemente a un átomo electronegativo  $D$  y otro átomo  $A$  que tiene pares de

electrones solitarios o rico en electrones ( $D - H \cdots A$ )(*sistema  $\pi$* ). El átomo  $D$  actúa como donador y el átomo  $A$  actúa como aceptor (Weber, 1998).

El enlace de hidrógeno en términos convencionales se forma cuando la electronegatividad de  $D$  en relación con  $H$  en el enlace covalente ( $D - H$ ) es tal que desequilibra la nube electrónica del sistema, atrayendo densidad electrónica hacia el átomo más electronegativo y deja el protón parcialmente con una carga positiva. El aceptor  $A$  luego interactúa con el protón expuesto. Los enlaces de hidrógeno se puede clasificar como intramoleculares o intermoleculares y de acuerdo a su energía y parámetro geométrico se puede catalogar como convencional (fuerte "puente de hidrogeno") o no convencional (Tabla 1) (Weber, 1998).

Tabla 1.

Clasificación del enlace de hidrogeno.

	Muy Fuerte	Fuerte	Débil
<b>Energía del enlace (Kcal/mol)</b>	15-40	4-15	<4
<b>Ejemplos</b>	$(F - H \cdots F)$ $(N - H \cdots N)$ $(P - OH \cdots O = P)$	$(O - H \cdots O = C)$ $(N - H \cdots O = C)$ $(O - H \cdots O - H)$	$(C - H \cdots O)$ $(O - H \cdots \pi)$
<b>Longitud de enlace</b>	$(H - A \approx D - H)$	$(H - A > D - H)$	$(H - A \gg D - H)$
<b>Alargamiento de la distancia del enlace, <math>A - H</math> (Å)</b>	0,05--0,2	0,01--0,05	3,0--4,0
<b>Distancia donador aceptor (Å)</b>	2,2--2,5	2,5--3,2	3,0--4,0
<b>Distancia hidrogeno aceptor, <math>H \cdots B</math> (Å)</b>	1,3--1,5	1,5--2,2	2,0--3,0
<b><math>\angle (A - H \cdots B)</math> (°)</b>	175--180	130--180	90--180

El enlace de hidrógeno ( $D - H \cdots A$ ) es principalmente de carácter electrostático, Su fuerza parece ser un equilibrio de varios factores que incluyen (G. Desiraju, 2003), (Weber, 1998):

1. Las interacciones entre cargas que se han desarrollado en  $D, A$  y  $H$ .
2. La polarizabilidad de la nube electrónica alrededor del átomo aceptor ( $A$ ) para que pueda hacer que sus pares solos estén disponibles para el protón.
3. La transferencia de carga eléctrica de  $A$  a  $H$ , a través del enlace sigma.
4. La repulsión electrónica entre  $D$  y  $A$  (Figura 11).

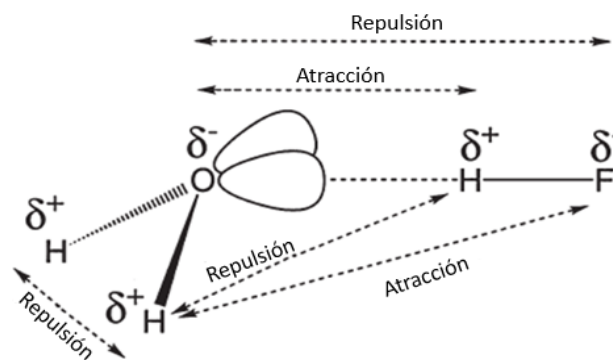


Figura 11: Repulsión del enlace de hidrógeno.

La energía del enlace del hidrógeno se encuentra entre las de un enlace débil covalente y las fuerzas de van der Waals, 48 Kcal mol<sup>-1</sup> para un enlace de hidrógeno fuerte ( $O - H \cdots N$ ) como en el enlace de hidrógeno de arginina con aspartato en proteína, y 2-7 Kcal mol<sup>-1</sup> para enlaces de hidrógeno débil ( $C - H \cdots O$ ). Por otra parte, un enlace de hidrógeno débil se forma cuando el grupo aceptor ( $A$ ) tiene un sistema de electrones  $\pi$  en lugar de un par de electrones (Gilli & Gilli, 2009).

Ha sido habitual tomar la suma de los radios de Van der Waals como criterio para enlaces de hidrógeno; si la distancia entre A y D es menor que la suma de radios de Van der Waals, se presume que la interacción es un enlace de hidrógeno. El ángulo ( $D - H \cdots A$ ) define la direccionalidad del enlace de hidrógeno, que se encuentra cerca de  $180^\circ$  para alta direccionalidad, sin embargo, puede doblarse a un valor tan bajo como  $120^\circ$  (Weber, 1998).

La formación de un enlace de hidrógeno se describe usualmente en términos geométricos (G. R. Desiraju & Steiner, 1999), definiendo los parámetros  $d$ ,  $D$ ,  $\theta$ ,  $\Phi$ ,  $\Psi$ ,  $r$ , como se muestra en la Figura 12. En dicha figura,  $r$  es la distancia donador-hidrógeno,  $d$  es la distancia hidrógeno-aceptor,  $D$  la distancia donador-aceptor,  $\theta$  ángulo donador-hidrógeno-aceptor,  $\Phi$  ángulo hidrógeno-aceptor-sustituyente,  $\psi$  ángulo sustituyente-donador-hidrógeno.

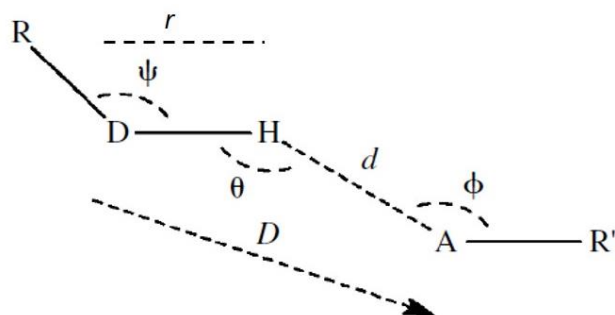


Figura 12: Parámetros geométricos del enlace de hidrógeno.

El papel del enlace de hidrógeno en los sistemas supramoleculares es de tal importancia que se ha desarrollado una nomenclatura a través de la cual es posible describir la conectividad y topología que se observa en estos sistemas y que involucra enlaces de hidrógeno, dicha nomenclatura se conoce como Graph Set Nomenclature, y en español se ha llamado de diversas formas. En este trabajo la llamaremos teoría de grafo. Usando esta descripción la mayoría de los enlaces de

hidrogeno se pueden agrupar en cuatro categorías de patrones sencillos tales como: Cadenas (**C** del inglés chains), anillos (**A** del inglés rings), enlaces intermoleculares (**S** del inglés self ) y dímeros (**D** del inglés discrete ). A estos descriptores fundamentales se agrega un subíndice que indica el número de aceptores de enlaces de hidrogeno (d) y un superíndice que indica el número de donadores de enlaces de hidrógeno (a) y el número total de átomos (n) que participan en el enlaces de hidrógeno (Figura 13) (Sheva, 1991).

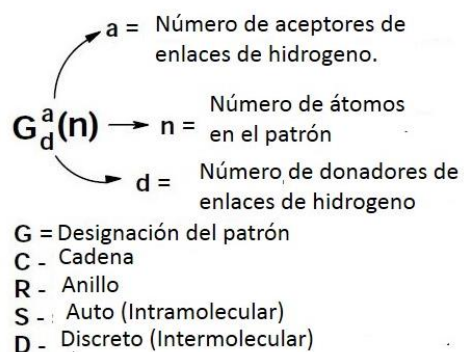


Figura 13: Descripción de la nomenclatura de grafo.

**1.6.2. Interacción  $C - H \cdots O$ :** La direccionalidad de un enlace de hidrógeno es parcialmente una función de su fuerza, en cuanto más corto sea el enlace de hidrógeno más posible es que el ángulo ( $D - H \cdots A$ ) esté cercano a  $180^\circ$ . En las interacciones más débiles, como  $C - H \cdots O$ , el término corto implica que la distancia entre al átomo de carbono y el átomo de oxígeno es menor que la suma de sus radios de Van der Waals. La interacción entre un grupo  $C - H$  y un átomo de oxígeno vecino tiene aproximadamente un tercio de la energía de un enlace de hidrógeno  $O - H \cdots O$  (G. R. Desiraju, 1990) (Sutor, 1963).

Sin embargo una gran cantidad de tales interacciones contribuyen a la energía total de un sistema. Por ejemplo, la importancia de las interacciones ( $C - H \cdots O$ ), en la alineación de

moléculas ha sido demostrado por Pedireddi, V. R. y colaboradores en el trabajo “*Creation of crystalline supramolecular assemblies using a C-H/O/O-H-N pair-wise hydrogen bond coupling de la dibenzalacetona*”, donde a través de interacciones de tipo ( $C-H \cdots O$ ), la molécula trinitrobenzeno con la fenazina se convierte en una supermolécula con una mayor estabilidad termodinámica (Pedireddi, 1996) (Figura 14).

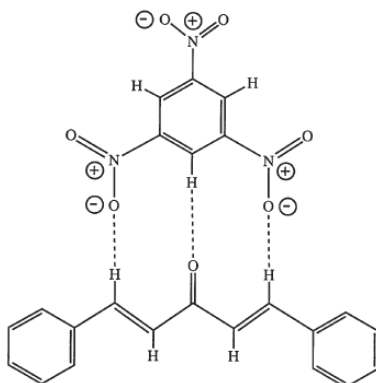


Figura 14: Interacción ( $C-H \cdots O$ ).

**1.6.3. Interacción  $H \cdots \pi$ :** Los enlaces de hidrógeno fuertes como ( $O-H \cdots O$ ) y ( $N-H \cdots O$ ), se usan a menudo en el diseño de estructuras porque generalmente dominan el ensamble molecular debido a su fuerza, sin embargo también se debe tener en cuenta otro tipo de interacciones. Existe evidencia entre la interacción entre  $C-H$  y los sistemas que contengan en su estructura electrones  $\pi$  (Figura 15) (Gilli & Gilli, 2009).

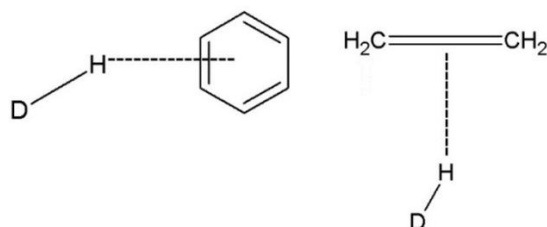


Figura 15: Interacción  $H \cdots \pi$ .

Por otro lado las reglas de Etter predicen que los enlaces de hidrógeno más fuertes se formarán entre el donador y aceptor más “potentes” disponibles. Generalmente los arreglos presentes en estas interacciones son de apilamiento o de tipo borde - cara, llamada conformación tipo T donde el hidrógeno interactúa directamente con el centro del anillo aromático ( $\pi_c$ ) (Janiak, 2000). El arreglo conformación T es una interacción  $C - H \cdots \pi$ , sin embargo en los arreglos de apilamiento no es posible una alineación perfecta cara-cara, por lo que existe un desplazamiento observando diferente tipo de interacción de este tipo en compuestos orgánicos (Figura 16).

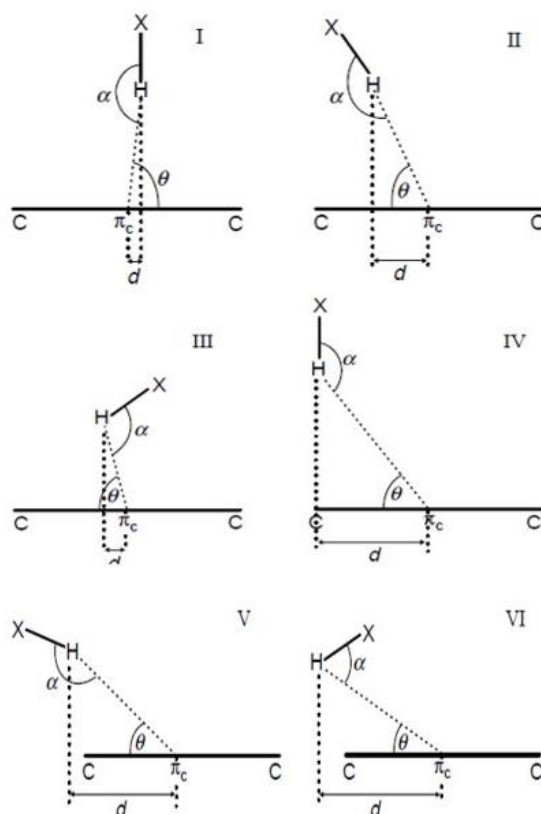


Figura 16: Diferentes formas que puede adoptar la interacción.

La Tabla 2 describe los parámetros geométricos de la interacción de un átomo de hidrógeno con el centroide ( $\pi_c$ ) de un anillo aromático.

Tabla 2.

*Parámetros de geometría de la interacción.*

Tipo	Parámetros Geométricos
Tipo I	$d_{\pi_{CH}} \leq 3,05 \text{ \AA}; \theta \geq 53^\circ; 150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ; d \leq 0,5 \text{ \AA}$
Tipo II	$d_{\pi_{CH}} \leq 3,05 \text{ \AA}; \theta \geq 53^\circ; 150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ; 0,5 < d/\text{\AA} \leq 1,4$
Tipo III	$d_{\pi_{CH}} \leq 3,05 \text{ \AA}; \theta \geq 53^\circ; \alpha < 150^\circ; d \leq 1,4 \text{ \AA}$
Tipo IV	$d_{\pi_{CH}} \leq 3,05 \text{ \AA}; 40^\circ \leq \theta \leq 60^\circ; 130^\circ \leq \alpha \leq 150^\circ; 1,4 < d/\text{\AA} \leq 1,5$
Tipo V	$d_{\pi_{CH}} \leq 4,0 \text{ \AA}; \theta \leq 90^\circ; 90^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ; d > 1,4 \text{ \AA}$
Tipo VI	$d_{\pi_{CH}} \leq 4,0 \text{ \AA}; \theta \leq 90^\circ; \alpha \geq 90^\circ; d > 1,4 \text{ \AA}$

Por otro lado existen otras interacciones que han sido recientemente muy estudiadas. Entre ellas se destacan las denominadas interacciones  $\pi \cdots \pi$  o interacciones aromáticas. Los principios que rigen las magnitudes electrostáticas, como los enlaces de hidrógeno, también se pueden aplicar a las interacciones entre sistemas aromáticos. Las interacciones del tipo  $\pi \cdots \pi$  son consideradas contacto cercano entre un sistema- $\pi$  o electrón deslocalizado y un átomo dador u otro sistema- $\pi$ .

Las interacciones  $\pi - \pi$  se presentan entre los anillos aromáticos y se describen por el momento cuadrupolar presente en los anillos con densidad electrónica deslocalizada. Este tipo de interacciones Janieak las describe por medio de diversos parámetros geométricos como: 1) la distancia entre los centroides de los anillos aromáticos ( $d_{cc}$ ) que se encuentra entre 3.4 y 3.8 Å, 2) el ángulo entre los planos de los anillos aromáticos que en mayoría de los casos es cercano a 0°, y 3) el desplazamientos horizontal de los anillos aromáticos, característica de esta geometría de interacción, que se mide a través del ángulo que forma la normal a uno de los planos de los anillos y el vector que une los dos centroides de los anillos (Figura 17). Las interacciones  $\pi \cdots \pi$  de grupos aromáticos se pueden asociar con sus vecinos más cercanos de tres formas geométricas (Figura

18: Diferentes formas de interacción centroide – centroide.), denominadas: 1) cara a cara o paralelo, 2) cara a cara desplazado o paralelo desplazado y 3) borde a cara.

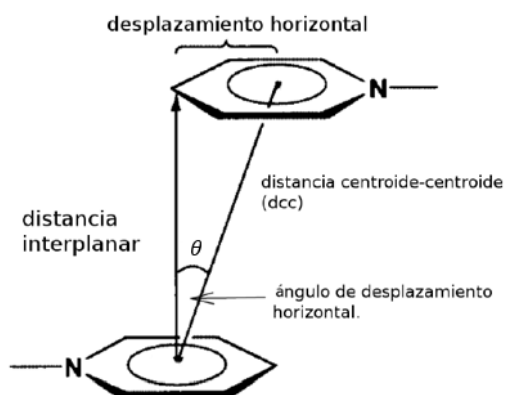


Figura 17: Descripción geométrica interacción  $\pi$ - $\pi$ .

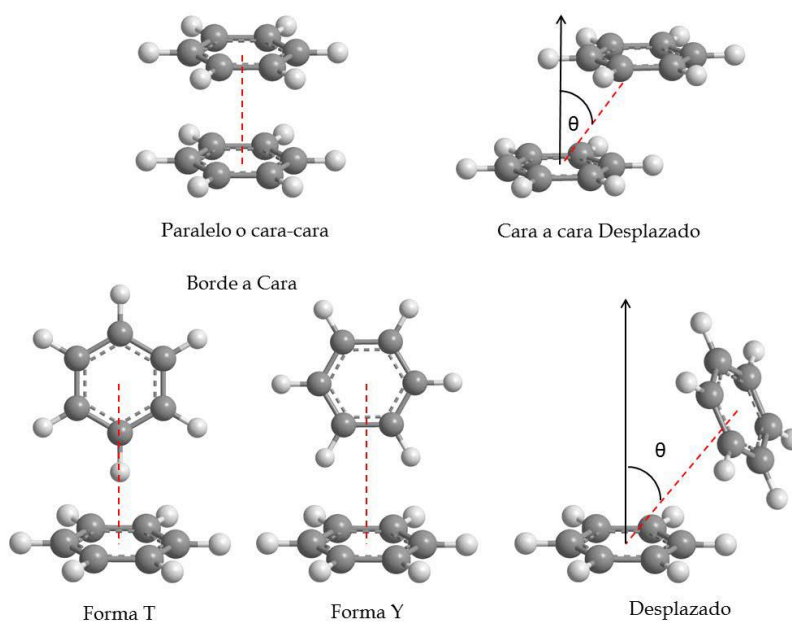
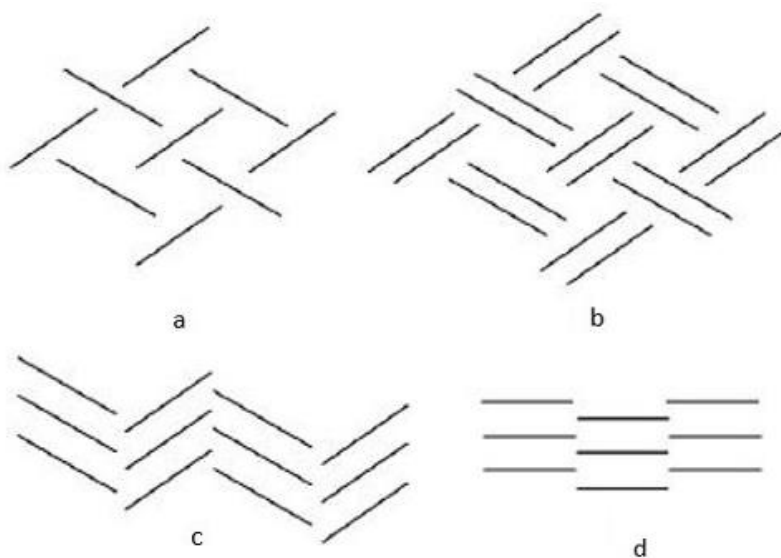


Figura 18: Diferentes formas de interacción centroide – centroide.

Las dos primeras tienen las siguientes características: una distancia entre los planos del anillo  $d$  entre 3,3 Å y 3,9 Å, una distancia entre los centroides,  $d_{\pi c}$ , menor o igual a 5,0 Å y el ángulo  $\beta$ ,

entre el vector  $Cg(i) \rightarrow Cg(j)$  y la normal del plano del anillo J, menor a  $60,0^\circ$ . La forma borde a cara (que incluyen la forma T y forma Y) presenta una distancia  $d\pi c$  entre  $4,0 \text{ \AA}$  y  $6,0 \text{ \AA}$ , como se indica en la figura 18. También puede encontrarse una geometría que esta entre la paralelo desplazado y la borde a cara que se puede denominar “desplazado” en la cual la distancia  $d\pi c$  es menor a  $6,0 \text{ \AA}$  y el ángulo  $\beta$  es menor a  $60,0^\circ$  (Lin, T. *J. Org. Chem* 1982). Se han descrito cuatro motivos de ensamblaje frecuentes entre las moléculas que contienen anillos aromáticos vecinos (Figura 19).



*Figura 19:* Los cuatro motivos básicos de empaquetamiento de compuestos aromáticos. (a) espina de bacalao), (b) paralelo-espina de bacalao, (c) motivo  $\gamma$  y (d) motivo  $\beta$ .

La interacción cara a cara promueve el empaquetamiento en forma de placas tipo grafito denominado como motivo  $\beta$ . Las interacciones borde a cara contribuyen a la formación del motivo conocido como “espina de bacalao” (“herring bone”). Esta última interacción, en conjunto con la paralela desplazada, es observada en el motivo “paralelo-espina de bacalao” donde las moléculas se arreglan en pares. Este arreglo se considera un intermediario entre el de “espina de bacalao” y el motivo  $\gamma$ . En el motivo  $\gamma$ , a lo largo de una dirección, las moléculas forman un ensamblaje

infinito mientras que en otra, forman el motivo de “espina de bacalao” (Headen et al., 2010)(Lin, 1982).

**1.6.4. Otras interacciones importantes en el empaquetamiento cristalino:** Además de la interacción del tipo enlace de hidrógeno, existen otros tipos de interacciones débiles que pueden tener influencia en el empaquetamiento de esta clase de materiales. Entre ellas están las interacciones dipolo-dipolo, asociadas a moléculas polares, que ocurre cuando moléculas con dipolos permanentes interactúan. En este tipo de materiales también están presentes las interacciones de Van der Waals, que resultan de la polarización instantánea de las moléculas no polares debida a oscilaciones de la nube electrónica alrededor del núcleo de un átomo. Este tipo de fuerzas, las cuales son muy débiles (1 a 10 Kcal/mol), hacen que los cristales moleculares de estos compuestos sean generalmente blandos, con alta volatilidad. Sus temperaturas de fusión son bajas, pudiendo sublimar con facilidad (G. R. Desiraju, 1995).

### **1.7.Solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco**

La determinación experimental de la solubilidad de principios activos es una de las etapas más importantes en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, puesto que afecta las características biofarmacéuticas y farmacocinéticas de los mismos. Como ya se ha comentado, la absorción del fármaco depende directamente de la solubilidad del fármaco y de la velocidad de disolución, los cuales son dos procesos diferentes, por un lado la solubilidad es un parámetro termodinámico y está definida como la concentración máxima que es capaz de alcanzar un soluto en un determinado disolvente de propiedades fisicoquímicas (FQ) definidas (pH, cte. dieléctrica,

parámetro de solubilidad), a una cierta temperatura, mientras la velocidad de disolución es un fenómeno cinético y se define como la rapidez con la que un soluto es capaz de alcanzar la saturación en un determinado disolvente de propiedades FQ definidas a una cierta temperatura y bajo unas determinadas condiciones hidrodinámicas de agitación.

### **1.8. Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad de un fármaco indica la velocidad y la cantidad de la forma inalterada de un fármaco que accede a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. La biodisponibilidad de los fármacos, es la expresión de su absorción, depende críticamente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizadas, pero puede variar de unos individuos a otros, especialmente cuando hay factores que alteren la absorción.

### **1.9. Técnicas de caracterización de principios farmacéuticamente activos**

1.9.1. **Espectroscopia infrarroja:** Una de las técnicas generalmente usadas en la industria farmacéutica para caracterizar principios activos y excipientes es la espectroscopia infrarroja, la cual no tiene la suficiente energía para producir la clase de transiciones electrónicas que se encuentran en las radiaciones ultravioleta y visible; por esta razón, la absorción de radiación infrarroja se limita en gran parte a especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales, para poder absorber radiación infrarroja, una molécula debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar cuando vibra o gira, solo en estas circunstancias el campo eléctrico alternante de la radiación puede interactuar con la molécula y modificar la amplitud de algunos de sus movimientos, si la frecuencia de la radiación coincide exactamente con la frecuencia de vibración natural de la molécula, tiene lugar la absorción de la radiación, lo cual origina un cambio en la amplitud de la vibración del analito (Skoog, 2008).

Esta técnica se basa en la medición de las frecuencias asociadas con los modos vibracionales generalmente de átomos enlazados. Estos modos conllevan la absorción de energía usualmente en el rango de  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  y es una herramienta útil para la caracterización de materiales farmacéuticos sólidos o líquidos de forma cualitativa o cuantitativamente. La espectroscopia infrarroja se usa para caracterizar nuevos CMT debido a que brinda una amplia información cualitativa de co-cristales, sales y solvatos entre otros, las moléculas varían su momento dipolar neto generando un corrimiento en las señales de cada compuesto o en la aparición de nuevas señales como se observa en la formación del cristal multi-componente de isoniácida y el ácido L(+)-tartarico Figura 20 región 1.

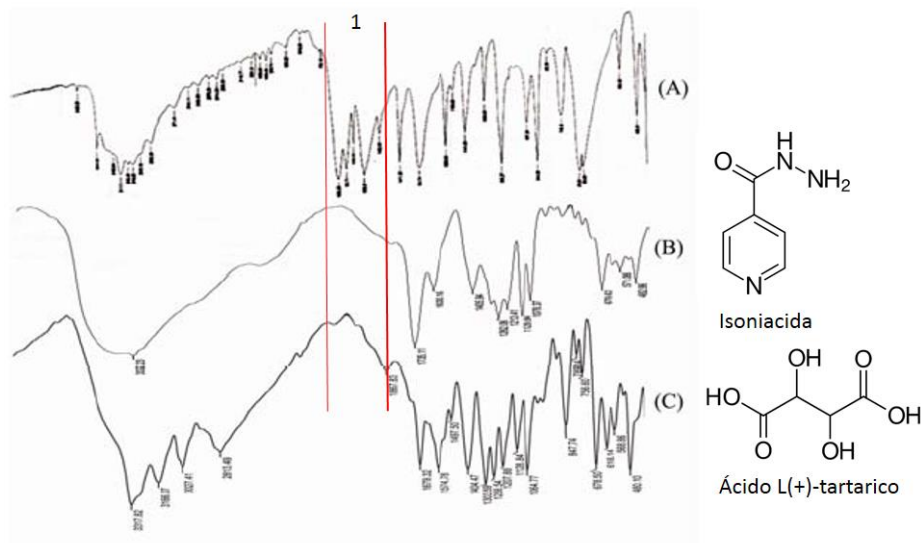
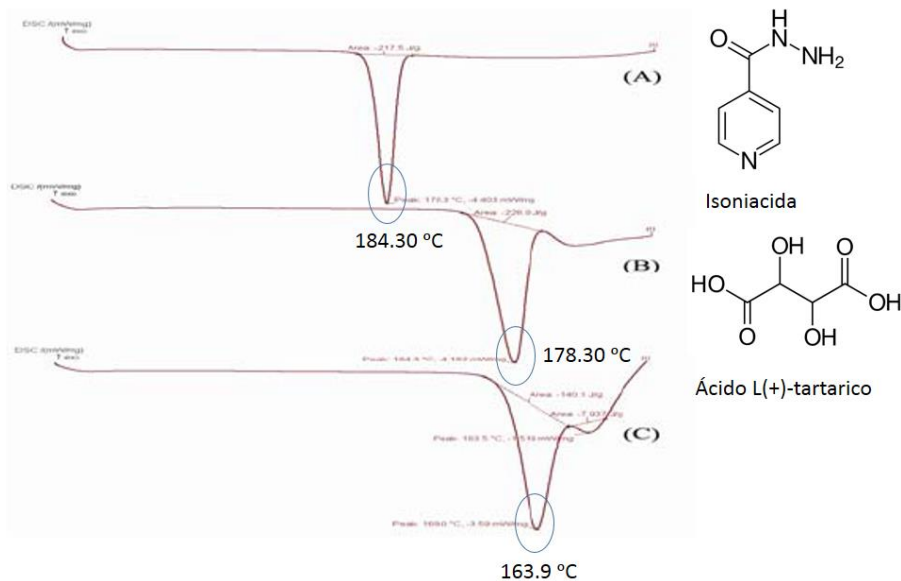


Figura 20: Cristal multi-componente (A) de isoniacida (B) y el ácido L(+)-tartarico (C) tomado de (Sevukarajan, Sodanapalli, Thanuja, & Nair, 2011)

**1.9.2. Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC):** El análisis térmico provee información cuantitativa y cualitativa sobre la estabilidad térmica de las modificaciones estructurales, la energía involucrada en los cambios de fase y la naturaleza monotrópica y enantiotrópica de los sustratos analizados. Estas transiciones se ven reflejada en los termogramas DSC y TGA. El Análisis termogravimétrico (TGA) mide la variación de masa cuando es sometido a un tratamiento térmico en una atmósfera controlada.

El análisis termogravimétrico frecuentemente se acompaña con los análisis DSC, aportando información detallada de la naturaleza de diversos procesos que se puedan originar durante el calentamiento: desolvatación, hidratación, cristalización, cambios de fase, fusión entre otros. El análisis por calorimetría de barrido diferencial, DSC, ha sido utilizado para determinar las variaciones de los puntos de fusión de diferentes formas cristalinas, ya que este puede variar para cada polimorfo (Heal & Laye, 2002).



*Figura 21:* DSC termo grama de la isoniacida (A), ácido L(+)-tartarico (B) y el co-cristal (c). Tomado de (Sevukarajan et al., 2011)

La formación del co-cristal formado entre la isoniacida y el ácido L(+)-tartarico, en la Figura 21, se observa en el DSC el comportamiento térmico de cada precursor con respecto al producto. Los datos DSC muestran que el isoniacida y ácido L(+)-tartarico, presenta pico endotérmico a 178.3 °C y 184.3 °C mientras el estudio DSC de co-cristal preparado muestra un pico agudo endotérmico a 163.9 °C (Sevukarajan et al., 2011). De igual forma se espera obtener resultados de esta forma en los cristales multi-componentes en nuestro estudio.

**1.9.3. Difracción de rayos X:** El conocimiento detallado de la disposición tridimensional de los átomos que conforman la estructura cristalina de un determinado material resulta imprescindible. Indudablemente las técnicas de difracción de rayos X suministran la más detallada y precisa información acerca de la naturaleza y posición de los átomos que constituyen la estructura de un material cristalino. Casi inmediatamente después de su descubrimiento, se usaron rayos X para estudiar la estructura interna de los objetos que son opacos a la luz visible pero transparente a los rayos X.

1.1.1.1. *Generación y propiedad de los rayos X:* Los rayos X generalmente se generan utilizando dos métodos o fuentes diferentes. El primero es un dispositivo, que se llama tubo de rayos X, donde la onda electromagnética se genera a partir de impactos de electrones de alta energía con un objeto metálico. El segundo es una fuente mucho más avanzada de radiación de rayos X: el sincrotrón, donde los electrones de alta energía están confinados en un anillo de almacenamiento, cuando se mueven en una órbita circular los electrones aceleran hacia el centro del anillo, emitiendo así radiación electromagnética.

Como se señaló anteriormente, el tubo de rayos X es la fuente de laboratorio convencional. Los dos tipos de tubos de rayos X de uso común en la actualidad son el tubo sellado y el tubo de ánodo giratorio. El tubo sellado consiste en un ánodo estacionario junto con un cátodo, y ambos se colocan dentro de un recipiente metálico sellado a alto vacío como se muestra en la Figura 22.

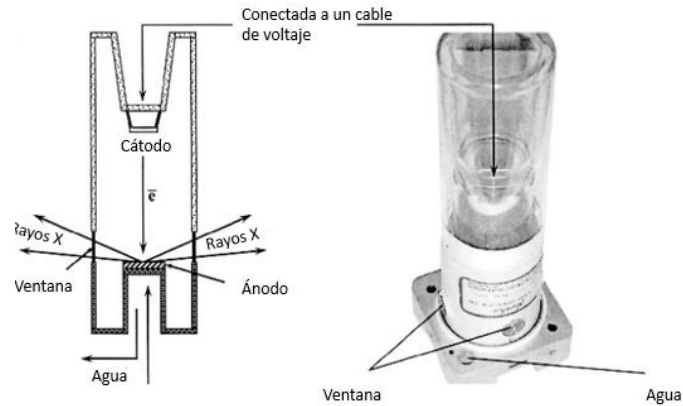


Figura 22: Fuente de rayos X, tomada de (Pecharsky & Zavalij, 2005).

En el tubo de rayos X, el cátodo emite electrones, generalmente procedentes de un filamento de tungsteno calentado eléctricamente, y se aceleran hacia el ánodo por un alto potencial electrostático (30 a 60 kV) mantenido entre cátodo y el ánodo, la corriente típica en un tubo sellado está entre 10 y 50 mA. Los rayos X son generados por los impactos de electrones de alta energía con el objeto de metal de un ánodo refrigerado por agua, y salen del tubo a través ventanas de berilio (Be). En la Figura 23 se muestra el espectro de rayos X, generado en un tubo de rayos X típico, consiste en varios picos intensos, lo que se llama líneas espectrales características.

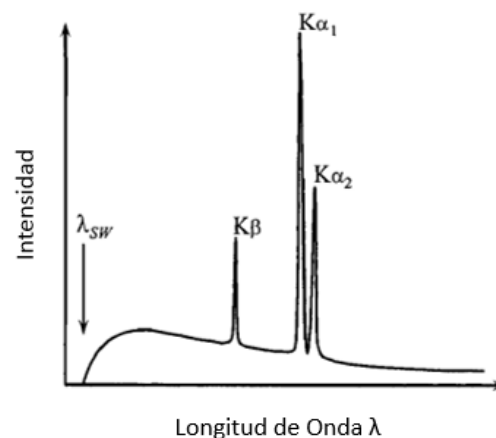


Figura 23: Espectro de rayos X característico.

Las tres líneas características son bastante intensas y resultan de las transiciones de electrones de nivel superior en el núcleo del átomo a niveles más bajos donde se originó la vacante, de los cuales un electrón fue expulsado por el impacto con un electrón acelerado en el tubo de rayos x. Las diferencias de energía entre los niveles de energías en un átomo son específicos de cada elemento y, por lo tanto, cada elemento químico emite rayos X con una distribución constante, es decir característica, de las longitudes de onda (Figura 24).

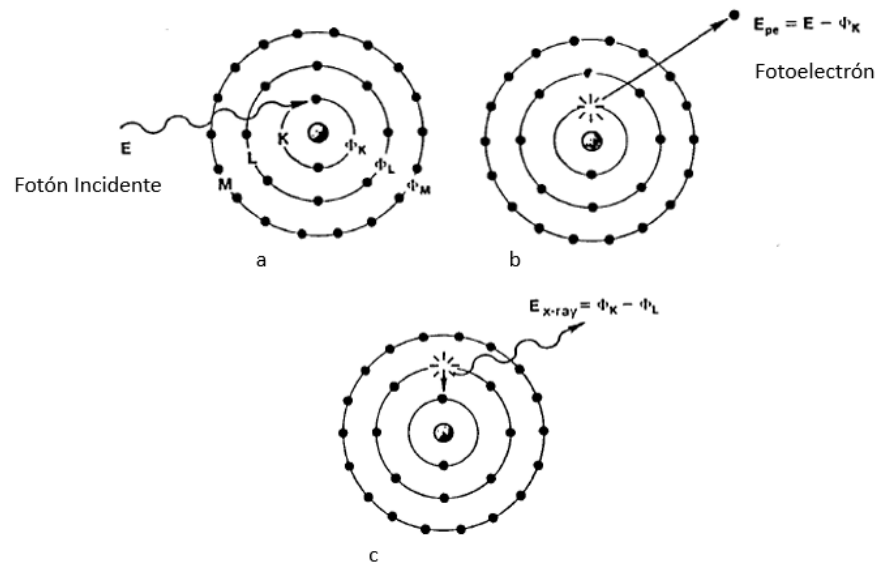


Figura 24: Generación de los Rayos X.

Las transiciones de los niveles L y M hacia el nivel K, se dan de  $L \rightarrow K$  y  $M \rightarrow K$  y se designa como  $K_\alpha$  y  $K_\beta$ , K corresponde al número cuántico principal donde  $n = 1$ ,  $n = 2$  a L y  $n = 3$  a M. El componente  $K_\alpha$  consta de dos longitudes de onda características designadas como  $K_{\alpha 1}$  y  $K_{\alpha 2}$ , que corresponden a  $2p_{1/2} \rightarrow 1s_{1/2}$  y  $2p_{3/2} \rightarrow 1s_{1/2}$  transiciones respectivas donde s y p se refieren a los orbitales correspondientes, los subíndices  $1/2$  y  $3/2$  corresponde al momento angular total J.

El componente  $K_\beta$  consta de  $K_{\beta_1}$  y  $K_{\beta_3}$  que están tan cerca uno del otro que son prácticamente indistinguible en los espectros de rayos X de muchos materiales anódicos, además de sus longitudes de onda, las líneas espectrales características más fuertes tienen diferentes intensidades: la intensidad de  $K_{\alpha_1}$ , supera la de  $K_{\alpha_2}$  por un factor de dos, y la intensidad de  $K_{\alpha_1}$ , es aproximadamente cinco veces la de la intensidad de la línea de  $K_\beta$  más fuerte, aunque la última proporción varía considerablemente con el número atómico (Pecharsky & Zavalij, 2005).

1.1.1.2. *Difracción de Rayos X por un cristal:* La estructura periódica de un cristal ideal se describe mejor mediante un enrejado. En un enrejado, todos los paralelepípedos elementales, es decir, celdas unitarias, son iguales en su forma y contenido. Si se conoce la distribución de átomos en una celda unitaria, el cristal se puede construir simplemente propagando esta unidad de celda a lo largo de una, dos o tres direcciones de forma independiente. Para describir completamente un enrejado tridimensional o su bloque de construcción, se requieren un total de tres vectores no coplanarios. Estos vectores ( $\mathbf{a}$ ,  $\mathbf{b}$ ,  $\mathbf{c}$ ) coinciden con los tres bordes independientes del paralelepípedo, como se muestra esquemáticamente en la Figura 25.

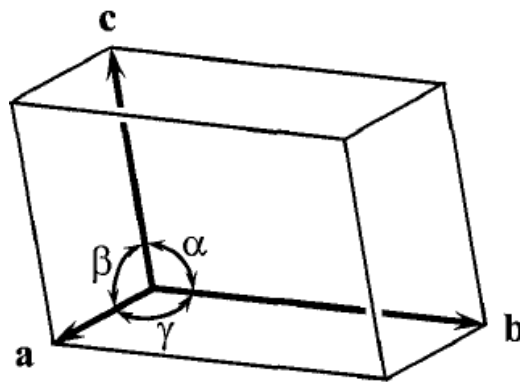


Figura 25: Celda Unidad en tres dimensiones.

Los tres vectores de base ( $a, b, c$ ) traducen la celda unidad, incluyendo cada átomo o molécula localizada dentro de la celda unidad, en tres dimensiones, llenando así todo el espacio de un cristal. La celda unidad puede describirse completamente por especificando un total de seis cantidades escalares, que se llaman dimensiones de la celda unidad o parámetros del enrejado:

$$a, b, c, \alpha, \beta \text{ y } \gamma$$

Los primeros tres parámetros ( $a, b, c$ ) representan las longitudes de la unidad los bordes de la celda, y los últimos tres ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) representan los ángulos entre ellos.

Por otra parte según Bragg, la difracción de una muestra cristalina puede ser explicado y visualizado mediante el uso de una noción simple, el reflejo del haz de rayos X incidente en una serie de planos cristalográficos. Así, cada plano es un conjunto  $(h, k, l)$  que se puede considerar como un objeto de dispersión separado. La difracción de un conjunto de objetos igualmente espaciados (Figura 26) solo es posible en ángulos específicos, los ángulos posibles,  $\theta$ , se establecen a partir de La ley de Braggs.

$$n\lambda = 2d \text{ sen}\theta$$

En forma general,

$$n\lambda = 2d_{hkl} \text{ Sen}\theta_{hkl},$$

Donde,  $n = 1, 2, 3, \dots$

$\lambda$  = longitud de onda de la radiación incidente.

$d_{hkl}$  = distancia entre la familia de planos  $hkl$ .

$\theta_{hkl}$  = ángulo al cual aparece el máximo de difracción o ángulo de Bragg.

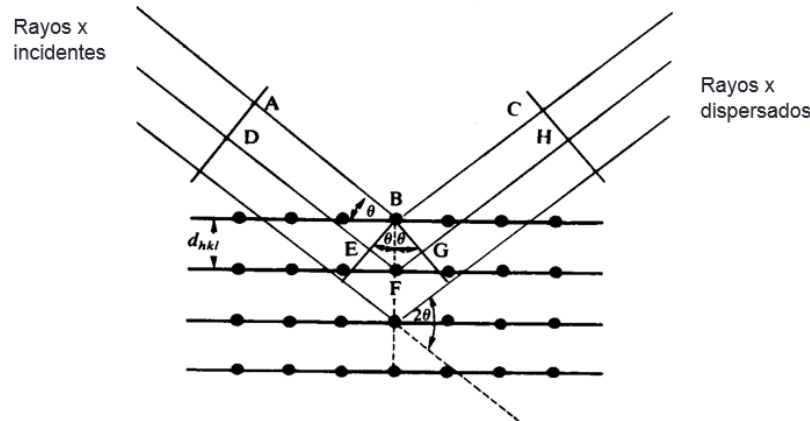


Figura 26: Representación geométrica de la derivación de la ecuación de Bragg.

La hipótesis de Bragg consiste en imaginar la difracción como una reflexión de los rayos X originada por "espejos" imaginarios formados por planos de átomos de la red cristalina, mostrados en la Figura 26 como líneas horizontales, debido a la naturaleza repetitiva del cristal, estos planos estarían separados entre sí por distancias constantes  $d$ .

Los dos haces de rayos-X, de longitud de onda  $\lambda$ , inciden en fase sobre los planos imaginarios, con un ángulo de incidencia  $\theta$ , y forman un frente de ondas. Para que exista reflexión cooperativa es necesario que tras la reflexión ambos haces sigan estando en fase, situación que sólo ocurrirá si la diferencia de caminos recorridos por los frentes de onda AD y CH (Figura 26) (frentes de onda antes y después de la reflexión) es un número entero de veces la longitud de onda. Los rayos X

serán difractados en un ángulo conocido (definido como  $\theta$ ) y junto con el conocimiento de la longitud de onda de los rayos-X, pueden ser usados para calcular el espaciado entre los planos (Pecharsky & Zavalij, 2005).

El resultado de la onda difractada es una combinación particular de ondas producidas por diferentes planos constituidos por diferentes átomos, produciendo de esta forma distintos grados de interferencia constructiva y destructiva en una dirección específica, a esto se le llama *Factor de Estructura* y se simboliza por  $F(hkl)$  con su respectiva amplitud proporcional al *factor de dispersión* ( $f_n$ ) y a su vez una fase  $\phi_n$ , este proceso se puede modular mediante la expresión matemática :

$$F(hkl) = \sum f_n e^{i\phi_n}$$

La fase  $\phi_n$  de las ondas difractadas, por un átomo situado en la posición  $x, y, z$  en la celda unidad es  $2\pi (hx + ky + lz)$  radianes, por esto la ecuación anterior se puede representar de la siguiente forma:

$$F(hkl) = \sum f_n e^{2\pi i (hx + ky + lz)}$$

Sin embargo hace falta describir la densidad de electrones sujeta al átomo, este aporte de los electrones se puede describir mediante la función *densidad electrónica*,  $\delta(\mathbf{r})$ , de igual forma se puede representar la densidad electrónica en las posiciones  $\delta(\mathbf{r})$  o  $\delta(x, y, z)$ . Por ello, esta función pudiera ser representada por una serie de Fourier tridimensional:

$$\delta(x, y, z) = (1/V_c) \sum \sum \sum F(hkl) e^{-2\pi i (hx + ky + lz)}$$

donde:  $V_c$  = Volumen de la celda unidad

$F(hkl)$  = Factor de Estructura.

Como  $F(hkl)$  es la transformada de Fourier de la función densidad electrónica  $\delta(x,y,z)$ , se puede escribir igualmente que:

$$F(hkl) = \sum \sum \sum \delta(x,y,z) e^{2\pi i (hx + ky + lz)}$$

o comúnmente:

$$F(hkl) = \iiint \delta(x,y,z) e^{2\pi i (hx + ky + lz)} dV$$

En un experimento de DRX se puede medir las posiciones de los máximos de difracción difractados a una posición de ángulo  $2\theta$  siguiendo la ley de Bragg, la forma y sus intensidades dado que la intensidad es proporcional a  $|F|^2$  (Pecharsky & Zavalij, 2005).

### 1.10. Técnicas Difractométricas

Dependiendo de la naturaleza de la muestra a ser estudiada, las diversas técnicas de difracción pudieran agruparse en dos grandes bloques. Uno que incluye las que permiten el estudio de monocristales (o de cristal único) y otro que incluye las técnicas para el estudio de muestras policristalinas.

1.10.1. **Difracción de muestras policristalinas:** La difracción de rayos X de polvo cristalino es una técnica no destructiva, utilizada en la identificación de sólidos policristalinos que, además, permite realizar análisis semicuantitativo de materiales polifásicos y llevar a cabo resoluciones estructurales en sistemas monofásicos, sin embargo la calidad del patrón de difracción de polvo está generalmente limitado por la naturaleza y la energía de la radiación disponible, por la resolución del instrumento y las propiedades físicas y químicas del material sólido (Pecharsky & Zavalij, 2005).

Esta técnica se basa en el principio de que las muestras policristalinas constituidas por un enorme número de microcristales con tamaños de 0.1-10  $\mu\text{m}$ , orientados caóticamente, actúan como una región de difracción siguiendo la ley de Bragg. Como resultado cada conjunto de planos atómicos con idéntica separación ( $d$ ) dará lugar a una señal cónica, que se recogerá en un espacio bidimensional en forma de un anillo de difracción (Pecharsky & Zavalij, 2005) (Dikhtiarenko, 2015). En la década de 1970, las cámaras de polvo y la película de rayos X fueron reemplazadas constantemente por instrumentos analíticos, Difractómetros de polvo, en la actualidad estas construcciones son muy variadas, pero la más empleada es la denominada geometría de Bragg-Brentano Focalizante (Figura 27).

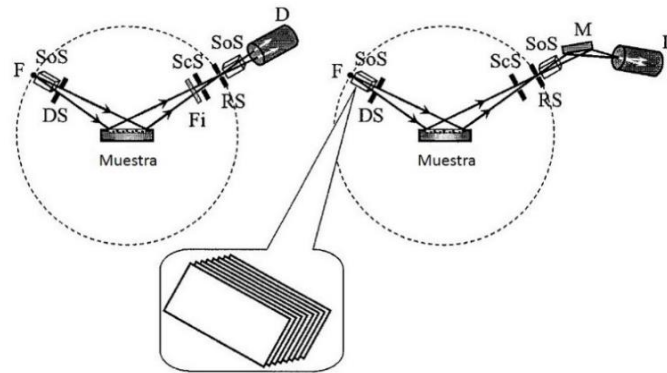


Figura 27: Esquema de la geometría de Focalización Bragg-Brentano. Tomado de (Pecharsky & Zavalij, 2005).

En método de enfoque Bragg-brentano o geometría de reflexión (Figura 28) aprovecha al máximo el enfoque del haz difractado, da como resultado una buena resolución y altas intensidades,

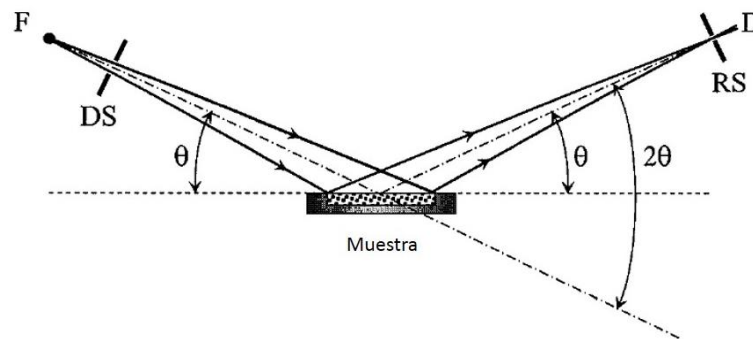


Figura 28: Enfoque de Bragg-Brentano o geometría de reflexión, tomada de (Pecharsky & Zavalij, 2005).

Los goniómetros de difractómetro de polvo se pueden construir de manera que el detector y la muestra giran en torno a un eje común del goniómetro, o la muestra sea estacionaria, pero tanto el detector como el brazo de la fuente de rayos X están sincronizadas, como se muestra en la Figura 29.

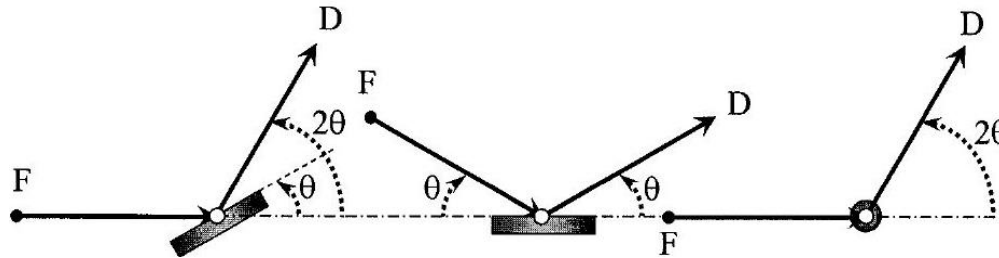


Figura 29: Diferentes formas de trabajo del goniómetro, tomada (Pecharsky & Zavalij, 2005)

1.1.1.3. *Caracterización Cristalográfica de patrones de Difracción de rayos X de muestras policristalinas:* La caracterización cristalográfica involucra la determinación del sistema cristalino, parámetros de celda y el grupo espacial, este procedimiento puede realizarse en los siguientes pasos:

1. Indexado cálculo del sistema cristalino y constantes de celda unidad
2. Asignación del grupo espacial.
3. Validación del patrón o ajuste del perfil por el Método de Le Bail.

#### *Indexado y determinación de la celda unidad*

La determinación de los parámetros de celda unitaria de una muestra cristalina a través del análisis de las posiciones de las reflexiones de Bragg en un patrón de difracción de rayos X en polvo, es un proceso comúnmente denominado "indexación", es un primer paso importante en la determinación estructural. Sin embargo, el proceso de indexación puede presentar dificultades significativas, y el hecho de no indexar con éxito un patrón de difracción de polvo generalmente evita un análisis adicional de los datos; por ejemplo, la determinación completa de la estructura

solo se puede realizar si los datos de difracción de polvo se han indexado correctamente (Habershon, 2004).

Existen varias características de los datos de difracción de polvo que pueden limitar significativamente realizar el proceso con éxito. Los problemas de particular importancia incluyen la presencia de fases de impureza cristalina, error significativo de punto cero, errores sistemáticos introducidos por la superposición de picos y el hecho de que ciertas reflexiones pueden ser débiles o no observadas debido a su ausencia sistemática (como consecuencia de la simetría), o siendo suprimido por los efectos de la orientación preferida, de igual forma factores procedentes de la muestra en cuanto a su tamaño de grano y a los factores instrumentales propios del equipo (Bernier, 1961)(Pecharsky & Zavalij, 2005).

El primer paso para poder analizar un patrón de difracción es el indexado, este consiste simplemente en asignar índices de Miller a los picos del difractograma y en base a ellos determinar la celda unitaria. El Indexado se lleva a cabo normalmente mediante el uso de poderosos programas de software, en la determinación de los parámetros cristalinos, en este estudio se llevó a cabo por medio del programa DICVOL 14, el cual se basa en el método de dicotomía volumétrica, este método consiste en variar los parámetros de la celda unitaria dentro de ciertos límites establecidos por el usuario, hasta encontrar una celda cuyos máximos de difracción calculados se encuentre suficientemente cerca de los experimentales.

Este es un programa escrito para el procesamiento y análisis de datos de difracción de rayos-X de polvo. Durante el proceso de indexado para identificar los parámetros de la celda

unidad, se debe seguir una serie de pasos, que permite mejorar el perfil de difracción y a su vez tener resultados más confiables, entre los pasos a seguir están: el suavizado de datos, sustracción de fondo (background), eliminación de  $k\alpha_2$ , búsqueda de picos, indexado y corrección de errores del cero-ángulo, algunos de estos pasos se pueden omitir según el analista.

Independientemente del método de indexado y el programa computacional utilizado, se han definido criterios matemáticos para evaluar la validez física de los resultados obtenidos en el proceso de indexado. Para ello se utilizan fundamentalmente dos expresiones conocidas como “figuras de mérito”. La figura de mérito  $F_N$  que ha sido presentada por Smith y Snyder, se define como

$$M_N = \frac{Q_N}{2|\overline{\Delta Q}|N_N}$$

Donde N es el número de máximos de difracción utilizados en el proceso indexado, Q (parámetro asociado con el valor de  $2\theta$  de cada máximo de difracción) es el valor para la enésima línea observada e indexada,  $|\overline{\Delta Q}|$  es la discrepancia absoluta media entre el valor observado y calculado de Q. Para un valor de  $M_N > 10$  se considera que el indexado es el adecuado. Por otra parte la figura de mérito  $F_N$  definida por Smith y Snyder.

$$F = \frac{1}{|\overline{\Delta 2\theta}|} \frac{N}{N_{POS}}$$

Donde N es el número de máximos de difracción observados,  $N_{pos}$  es el número posible de máximos de difracción independientes en el rango experimental medido,  $|\overline{\Delta 2\theta}|$  es la diferencia absoluta media entre valores  $2\theta$  observados y calculados (Pecharsky & Zavalij, 2005).

### *Asignación del grupo espacial*

La asignación de los grupos espaciales se llevó a cabo por medio del programa Checkcell, este es un programa de libre acceso que es utilizado para el indexado de patrones de muestras policristalinas y asignación de grupo espacial. Este programa no sólo permite la evaluación gráfica de las celdas unidades, también sugiere los mejores grupos espaciales en concordancia con las líneas de difracción observadas en el patrón de polvo. Checkcell permite al usuario navegar por una lista de celdas unidades de prueba, ver gráficamente los máximos de difracción calculados superpuestos con los datos experimentales, y las posiciones de los picos. El programa tiene las opciones "Mejor Grupo" y "mejor solución" para ir automáticamente a través de las celdas unidades de ensayo, grupos espaciales y ver gráficamente la de mejor coincidencia.

El proceso con Checkcell puede ahorrar tiempo; aunque, como con todos los programas, tiene que ser utilizado de forma inteligente, especialmente si los picos de impurezas están presentes. La naturaleza gráfica de Checkcell hace que sea mucho más fácil para valorar soluciones para datos de baja resolución y con posibles picos de impurezas. La capacidad de "optimizar" la tolerancia a la búsqueda de los índices HKL observados y calculados, permite la asignación del grupo espacial y celda unidad automáticos más precisos (Pecharsky & Zavalij, 2005).

### *Ajuste por el Método de Le Bail*

El refinamiento de una estructura cristalina consiste en minimizar la diferencia entre el difractograma experimental y el difractograma calculado, utilizando un modelo estructural de partida muy semejante a la estructura real del compuesto. Una vez que se hayan determinado los

parámetros de la celda unidad se suele ajustar todo el patrón de difracción para verificar que todos máximos de difracción registrados pertenecen efectivamente a la celda unidad determinada, es decir, un modelo que nos proporcione aproximadamente las posiciones de los átomos en la celda unitaria, las ocupaciones los factores térmicos y la radiación de fondo o “background” difractograma, la intensidad de los picos y la forma y anchura de los picos. (Santos, 2007) (Le Bail, Duroy, & Fourquet, 1988).

Existen algunas estrategias que han sido desarrolladas para la extracción de las intensidades entre las que se destaca el método Le Bail, este método adopta una aproximación de mínimos cuadrados donde se ajusta un perfil calculado al experimental, para ello, se efectúa un refinamiento del cero instrumental, los parámetros de fondo, celda unidad, parámetros de perfil y de simetría. Es importante destacar que en esta etapa no se emplea ningún modelo estructural. El ajuste de perfil permite obtener los mejores valores para los parámetros de la celda unidad y las variables que mejor definen la forma de los máximos de difracción. Al final de un refinamiento es necesario chequear si los resultados son significativos y cumplen determinados criterios de calidad. El mejor criterio global para el ajuste es, sin duda, la gráfica de diferencia entre los datos observados y los modelados. Es habitual calcular los llamados factores R:  $R_{wp}$ ,  $R_{exp}$ , y la “bondad de ajuste”  $\chi^2$ . Estos parámetros se definen de la siguiente manera:

$$R_{wp} = \left\{ \frac{\sum |w_i(y_i(obs) - y_i(cal))|^2}{\sum w_i |y_i(obs)|} \right\}^{1/2}$$

$$R_{exp} = 100 \left| \frac{n - p}{\sum_i w_i y_i^2} \right|^{1/2}$$

$$\chi^2_V = \left[ \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \right]^2 = S^2$$

Entre los diferentes índices R utilizados para chequear la calidad del ajuste,  $R_{wp}$  es el indicador más significativo estadísticamente acerca del ajuste global, debido a que el numerador es el residuo que se minimiza en el procedimiento de mínimos cuadrados. Es necesario tener en cuenta que la influencia del background sobre los valores R es significativa, la contribución de un background alto aparece en el denominador de las expresiones de los índices R disminuyendo su valor. Los valores que se consideran razonables están del orden de  $R_{wp} < 0,15$  y  $\chi^2 < 0,10$ .

**1.10.2. Difracción de rayos X de Monocristal:** La simetría presente en un monocristal hace que pueda considerarse, a nivel microscópico, como una red de átomos y moléculas capaz de difractar un haz de rayos X, el compuesto debe ser crecido como un cristal único con el tamaño y calidad para poder proporcionar información definitiva sobre su estructura molecular y su empaquetamiento cristalino, y a su vez cumpla preferiblemente, las siguientes condiciones:

1. Sus dimensiones deben ser iguales o superiores a  $50*50*50 \mu\text{m}^3$ , pero sin superar los 0.5 mm de longitud, el uso de cristales de pequeñas dimensiones evita los problemas asociados a los efectos de adsorción y al solapamiento entre picos difractados, dado que el tamaño del cristal está relacionado directamente con el tamaño del spot (superficie de las intensidades difractadas).
2. Debe poseer forma regular, con aproximadamente las mismas dimensiones en las tres direcciones, así, se consigue que el cristal se comporte de forma aproximadamente isotrópica, evitando los problemas asociados a la absorción anisotrópica.

3. Es deseable que contenga el menor número de defectos posibles, para ello, se suelen observar los cristales al microscopio óptico bajo la acción de luz polarizada, que ayuda a descartar la presencia de cristales maclados, detectar fisuras o encontrar defectos de consideración. Los cristales, por poseer una estructura regular, al interactuar con la luz, esta lo hace en determinados planos vibratorios que pueden ser observados cuando entre el observador y la muestra se ubica un polarizador, dejando pasar únicamente la luz que atraviesa un único plano, distinguiéndose en el cristal zonas o líneas brillantes.

La recogida de los datos de difracción se realiza por un difractómetro de rayos X de monocristal constituido por tres partes fundamentales, la fuente de rayos x, el goniómetro es el sistema de ejes sobre el que se monta el cristal, que permite el centrado del mismo y su giro en tres direcciones diferentes haciendo posible la orientación del mismo en cualquier dirección del espacio y por último el detector (Dikhtiarenko, 2015).

## Capítulo 2: Plan de Trabajo

### 2.1. Hipótesis

Las bases libres de nafazolina y dexclorfeniramina formarán cristales-multi-componentes con compuestos orgánicos comúnmente utilizados en la industria farmacéutica, mejorando algunas de sus propiedades fisicoquímicas.

## **2.2. Objetivos**

### **2.2.1. Objetivo general**

Sintetizar cristales multi-componentes de nafazolina y dexclorfeniramina con compuestos orgánicos para mejorar sus propiedades fisicoquímicas.

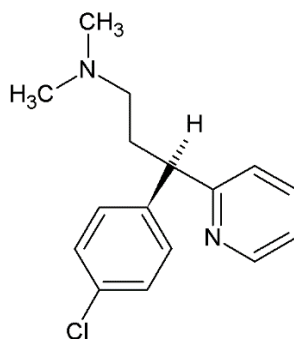
### **2.2.2. Objetivos específicos**

1. Sintetizar por mecanoquímica asistida por solvente y sonoquímica, cristales multi-componentes de nafazolina y dexclorfeniramina utilizando compuestos orgánicos empleados comúnmente en la industria farmacéutica.
2. Caracterizar por métodos espectroscópicos y térmicos los cristales multi-componentes.
3. Determinar la estructura cristalina de los materiales sólidos obtenidos mediante las técnicas de difracción de rayos X.
4. Evaluar y comparar la solubilidad y velocidad de disolución de los materiales obtenidos en medio acuoso.

## **2.3. Principios farmacéuticamente activos a estudiar**

**2.3.1. Dexclorfeniramina (DXC):** La dexclorfeniramina ((+)-2-[p-cloro-(2-dimetilaminoetil)bencil]piridina) es un antihistamínico de primera generación, con un carbono quiral, obteniendo de esta manera los esteroisómeros; de estos dos isómeros ópticos el que presenta mayor actividad es el enantiómero (s)-(+)-dexclorfeniramina (Figura 30). Este enantiómero es más eficaz sobre los receptores de la histamina y se ha utilizado durante los últimos 30 años en el tratamiento de la alergia, actualmente se encuentra comercialmente solo o en combinación con otros fármacos, además de aliviar picazón, estornudos y congestión nasal, la dexclorfeniramina causa efectos secundarios como la somnolencia, fatiga y sedación debido a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (Serra, 2002).

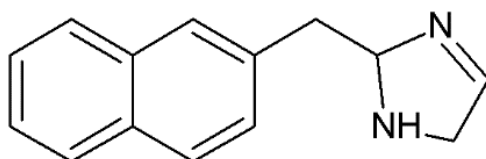
La dexclorfeniramina es un antihistamínico clásico de primera generación perteneciente al grupo químico de las alquilaminas, soluble en una porción de 1 a 4 mg en agua y de 1 a 10 mg en alcohol, en tabletas de liberación sostenida de 8 a 12 mg; 2 y 5 mg/ml en jarabe; las tabletas de 4 mg, la cual presenta un pico en su concentración plasmática de aproximadamente dos horas después de su ingestión y una vida de 12-15 hora en el organismo, se puede administrar por vía oral o vía parenteral (Kuroda, 2013).



*Figura 30:* Estructura molecular de la Dexclorfeniramina.

**2.3.2. Nafazolina (NFN):** La nafazolina (2-(1-naftilmetil)imidazolina) (Figura 31) es un derivado del imidazol, el cual es un fármaco simpaticomimético administrado para aliviar temporalmente el enrojecimiento ocular, asociado con irritaciones menores del ojo como alergias causadas por el polen, resfriados, polvo, entre otras, y actualmente se usa sola o en combinación para ser suministrada por vía nasal o en forma de gotas para ser suministrada directamente en el ojo (Musa, 2007).

Por otro lado los fármacos derivados de los compuestos imidazólicos como la nafazolina, son utilizados como vasoconstrictores y descongestivos nasales y oftálmico, que son rápidamente absorbidos a través de la mucosa nasal. Su efecto descongestivo vasoconstrictor resulta de la estimulación de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos de los vasos sanguíneos. Además, presentan una gran afinidad por receptores imidazólicos localizados en la médula ventrolateral y algunos tejidos periféricos.



*Figura 31:* Estructura molecular de la nafazolina.

La acción descongestionante comienza después de alrededor de 5 a 10 minutos, y la duración de los efectos terapéuticos de la nafazolina varía de 3 a 6 horas, cuando es suministrado por vía oral presenta baja solubilidad llevando a que los efectos terapéuticos sean más prolongados al momento de llegar al sitio de acción (Krause, 1992), (Simons, 2004).

Las formas básicas libres de estos dos compuestos son químicamente inestables en condiciones ambientales (se descomponen con el tiempo a temperatura ambiente y deben ser almacenados a temperaturas por debajo de 4 °C). Además, son fotosensibles y presentan baja solubilidad en medio acuoso ([. MSDS AK112940. Ark Pharm, 2018) disminuyendo la biodisponibilidad y seguridad de los mismos, por lo que se comercializan como sales.

#### 2.4. Fármacos antihistamínicos

Los antihistamínicos son medicamentos utilizados para aliviar los síntomas de alergias causadas por la histamina (aminoetilimidazol β) (Figura 32 a). La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina por acción de la enzima L-histidina descarboxilasa (HDC) (Figura 32 b), y se libera de ciertas células cuando el cuerpo es irritado por sustancias externas como el polen.

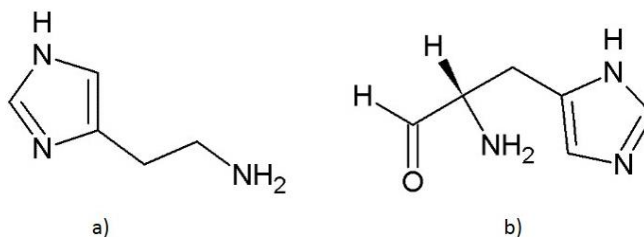


Figura 32: Estructura molecular de a) Histamina y b) Histidina.

La histamina (2- (4-imidazol) -etilamina) es una molécula hidrófila la cual fue sintetizada químicamente por primera vez por Windaus y Vogt en 1907, es un mediador indispensable en la inflamación, la anafilaxia y la secreción de ácido gástrico; además, interviene en la transmisión nerviosa, la histamina actúa a través de varios receptores tales como:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  y  $H_4$  (Cossio et al., 2007).

Los receptores  $H_1$ , son bloqueados de manera selectiva por los “antihistamínicos” clásicos. Los antagonistas competitivos de los receptores  $H_1$  poseen acciones diversas y se utilizan para tratar alergias, urticaria, reacciones anafilácticas, náuseas, cinetosis, insomnio y algunos síntomas del asma, los antagonistas del receptor  $H_2$  son eficaces para reducir la secreción de ácido gástrico. Los receptores  $H_3$  se identificaron como autorreceptores presinápticos en las neuronas que contienen histamina y que median la inhibición por retroalimentación de la liberación y síntesis de histamina. El receptor  $H_4$  es muy similar al receptor  $H_3$ , pero se expresa en células de líneas hematopoyéticas. El sitio predominante de almacenamiento de la histamina en casi todos los tejidos son las células cebadas; la concentración de histamina es particularmente alta en tejidos que contienen un gran número de dichas células, como la piel, la mucosa bronquial y la mucosa intestinal (Cossio et al., 2007).

## **2.5. Métodos de síntesis de cristales multicomponentes**

Uno de los retos de este campo de investigación es la obtención de monocristales adecuados, dado que estos materiales permiten realizar un análisis cristalográfico detallado y, por lo tanto, determinar la estructura del compuesto formado. En la literatura podemos encontrar desde métodos convencionales a temperatura ambiente tales como: difusión y métodos utilizados más recientemente en la obtención de este tipo de compuestos como la síntesis solvotermal asistida por microondas, métodos electroquímicos, mecanoquímicos asistido por solvente (molienda asistida por solvente (siglas en inglés LAG)) y ultrasonido.

**2.5.1. Mecanoquímica asistida por solvente (Molienda asistida por líquido, LAG):** La síntesis mecanoquímica se define en términos generales como "síntesis química basada en la fuerza mecánica" y se puede lograr de varias maneras prácticas. Comúnmente, se usa un mortero de ágata para moler manualmente los materiales sólidos juntos, una mejora a esta técnica es la molienda asistida por líquido (LAG), también conocida como molienda con gotas de solvente, es una extensión de las técnicas mecánicas, donde se usa una pequeña cantidad de líquido como aditivo para mejorar o controlar la reactividad (Awalt, 2018). Cuando un sólido se somete a molienda pueden tener lugar todos o algunos de los siguientes procesos: Reducción de las partículas a un tamaño muy pequeño, generación de un gran número de nuevas superficies, formación de dislocaciones y defectos puntuales en las estructuras cristalinas, transformaciones de fase en materiales polimórficos y reacciones químicas de diversos tipos: descomposiciones, intercambio iónico, oxidación – reducción, formación de aductos o complejos, entre otras.

En la molienda de dos sustancias se generan transformaciones complejas ya que la energía mecánica rompe el orden de la estructura cristalina, produce roturas y nuevas superficies. En los puntos de colisión de los sólidos, éstos se deforman e incluso funden, formando puntos calientes donde las partículas pueden alcanzar una muy elevada energía vibracional que lleva a la ruptura de los enlaces. Estos procesos ocurren en un período de  $10^{-7}$ s en el cual no se alcanza el equilibrio térmico.

Se ha demostrado que el LAG mejora y reduce los tiempos de síntesis y reactividad, también desempeña un papel importante en el campo de la química sostenible. Además, una reacción LAG

típicamente requiere solo microlitros de aditivo líquido en comparación con una reacción en fase de solvente, mencionada anteriormente, que requiere varios mililitros de solvente.

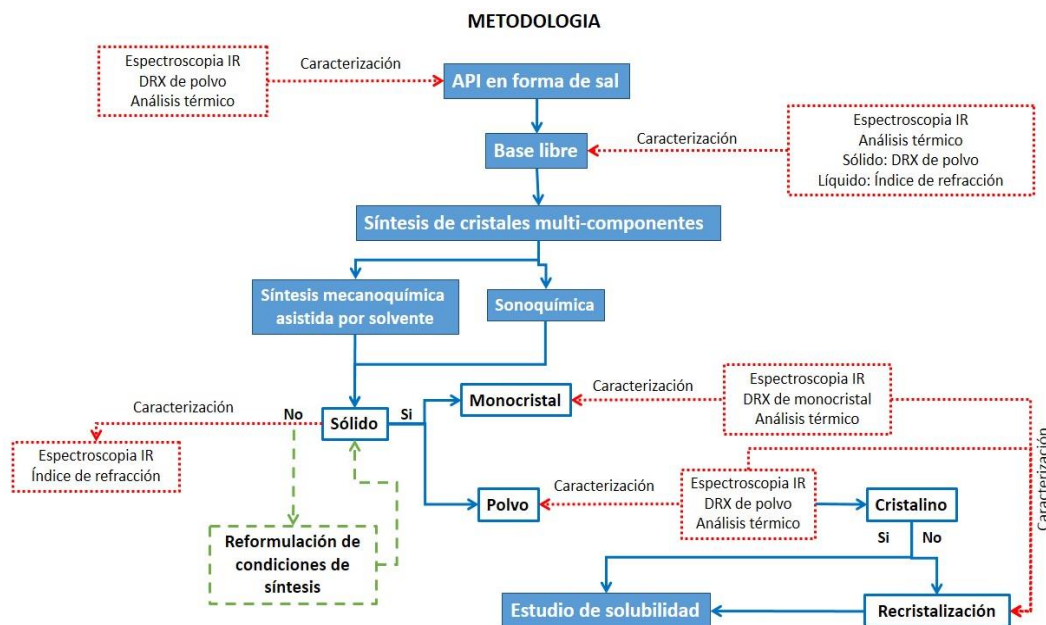
**2.5.2. Ultrasonido (Sonoquímica):** El método sonoquímico de síntesis tiene lugar aplicando energía de ultrasonidos a la mezcla de reacción. El ultrasonido produce cambios químicos o físicos durante la cavitación, el cual es un fenómeno que implica la formación, el crecimiento y un instantáneo colapso implosivo de burbujas en el líquido, el cual puede generar puntos locales calientes con temperaturas extremadamente altas, así como una extraordinaria velocidad de calefacción y refrigeración (tiempo de vida de pocos microsegundos) (Gedanken, 2004). El uso de esta técnica con respecto a otras más convencionales puede variar la velocidad de reacción, el rendimiento, la pureza, el tamaño de los cristales o los productos de reacción.

## **2.6. Técnica de cristalización: Evaporación Lenta del Solvente.**

Es una de las técnicas más simples para el crecimiento cristalino. Consiste en dejar evaporar el solvente hasta obtener la solución saturada requerida para que la cristalización tome lugar. Es ampliamente utilizada para la cristalización de moléculas pequeñas. La técnica consiste en preparar una solución del compuesto de interés en un solvente conveniente. La solución debe estar saturada o casi saturada. Esta solución se transfiere a un recipiente, que se cubre sin cerrar herméticamente. De esta manera el solvente se evapora lentamente. Si el solvente tiene una presión de vapor alta, la cristalización se puede realizar a bajas temperaturas.

## 2.7. Procedimiento experimental

La metodología experimental se llevó a cabo como se muestra en el esquema 2. El procedimiento consta de 5 actividades descritas a continuación.



Esquema 2. Plan de trabajo para la síntesis y caracterización de precursores y productos.

## Capítulo 3: Resultados y Discusiones

### 3.1 Análisis de los principios farmacéuticos activos

**3.1.1 Dexclorfeniramina maleato (DXCMLT).** La dexclorfeniramina es el d-isomero de la mezcla racémica de la clorfeniramina, siendo dos veces más activo que la clorfeniramina. La dexclorfeniramina Maleato (DXCMLT) (Figura 33) es un bloqueador de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, es un fármaco derivado de la familia de la etilamina, formado por un grupo bencílico,

piridina y el fragmento etileamina, siendo el nitrógeno de este grupo el que sufre la protonación por parte del ácido maléico.

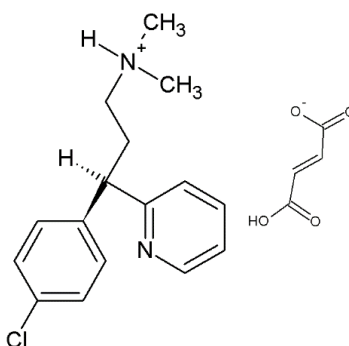


Figura 33: Estructura de la dexclorfeniramina Maleato (DXCMLT).

**3.1.2. Análisis por espectroscopia IR de la dexclorfeniramina maleato.** El espectro ATR-IR de la Figura 34 se muestra las señales características de los grupos funcionales presentes en la estructura de la dexclorfeniramina maleato. El estiramiento correspondiente al enlace  $R_2N^+ - H$  se observa con una mediana intensidad alrededor de 2859,09-2772,09  $cm^{-1}$  (banda 3), las bandas correspondientes al estiramiento asimétrico del carboxilato aparece alrededor de 1588,11-1568,21  $cm^{-1}$  (banda 4) mientras que el estiramiento simétrico del alrededor de 1432,66-1408,49  $cm^{-1}$  (banda 6). La presencia de las bandas 3, 4 y 6 confirma la presencia de la molécula de dextroclorfeniramina protonada y el maleato como contraion. Estas y otras señales importantes y sus asignaciones se resumen en la Tabla 3

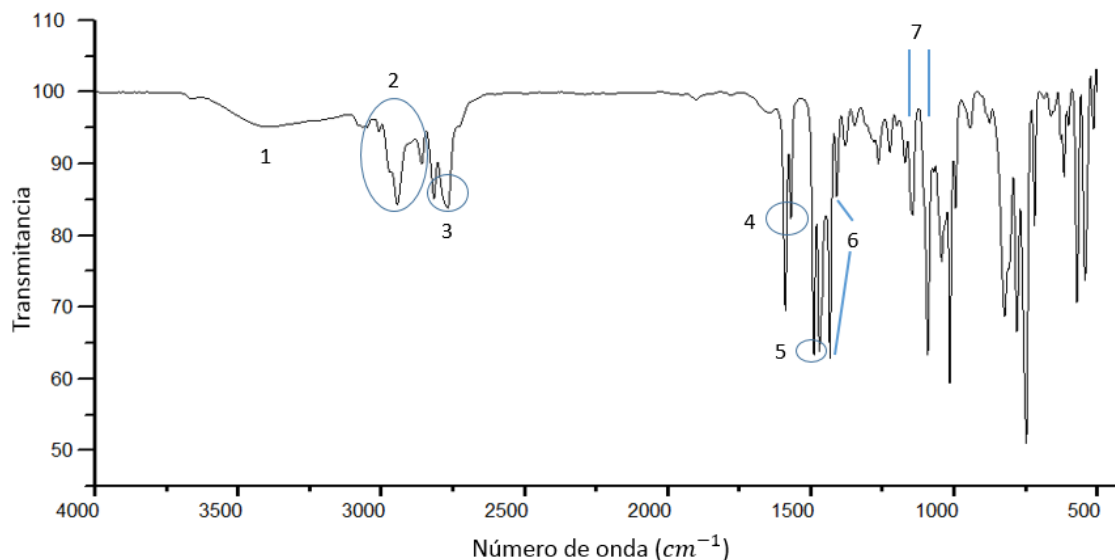


Figura 34: Espectro ATR-IR de la dexclorfeniramina maleato.

Tabla 3.

*Bandas características en el espectro FT-IR DXCMLT.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3469,84	Estiramiento OH
2	3054,44-2858,60	Estiramiento C-H de grupos C <sub>sp2</sub> -H y -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> simétrica como asimétrica
3	2859,09-2772,09	Estiramiento R <sub>3</sub> N <sup>+</sup> -H
4	1588,11-1568,21	Estiramiento Asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-1</sup>
5	1469,62-1489,07	Estiramiento C=C aromático
6	1432,66-1408,49	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-1</sup>
7	1151,09-1091,92	Estiramiento C-N-C

**3.1.3. Análisis Térmico TGA-DSC de la dexclorfeniramina maleato (DXCMLT).** La DXCMLT es un polvo blanco con temperatura de fusión de 110 a 115°C. La curva TGA (Figura 35, línea verde) muestra que el material es estable hasta una temperatura de 150 °C, después de esta temperatura experimenta dos pérdidas de masa de 24,05 % y 63,41 alrededor de 150 a 300 °C. Estas pérdidas están asociadas con las endotermas E2 y E3 observadas en la curva DSC (línea azul); estas transiciones poseen temperaturas de pico de 211,13°C y 241,66°C, respectivamente.

En este rango ocurre la descomposición del DXCMLT. El DSC también muestra una endoterma E1 en el rango de temperatura de 110 a 120 °C (TP=116,54°C) correspondiente a la temperatura de fusión del DEXCML.

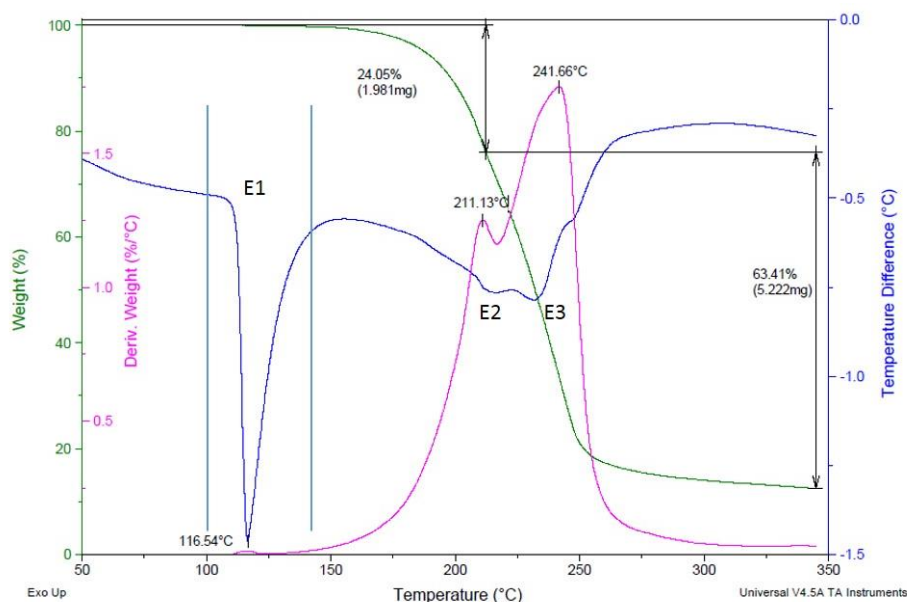


Figura 35: Análisis térmico TGA-DSC de la dexclorfeniramina maleato.

### 3.1.4. Análisis por Difracción de rayos X de polvo de la Dexclorfeniramina maleato:

El patrón de difracción de polvo registrado de la DXCMLT (color rojo, Figura 36) coincide con dos patrones de dexclorfeniramina maleato reportados en la base de datos *PDF-4/Organics* como se observa en la figura (PDF-4: 00-041-1599 en color azul y PDF-4: 00-042-1792 en color verde). Ambos reportes corresponden a la misma fase cristalina reportada por James y Williams (James & Williams, 2006). El patrón de difracción fue indexado en una celda unidad monoclinica con grupo espacial  $P2_1$  y parámetros  $a= 5,7654(31)$ ,  $b= 20,314(11)$ ,  $c= 9,1114(70)$ ,  $\beta= 104,002(71)$ . En la Tabla 4 se muestran los parámetros cristalográficos obtenidos en el proceso de indexado comparados con los reportados en las bases de datos *PDF-4/Organics* y *CSD* (refcode: CPHMAL10) también reportada por James y Williams.

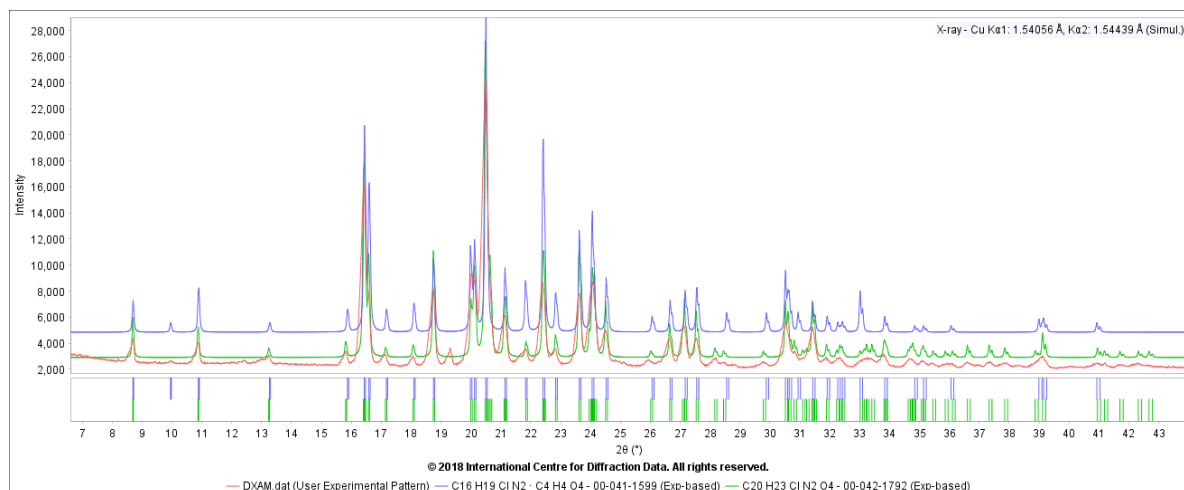


Figura 36: Perfiles de difracción de la de DXCMLT comparado con los reportados en la base de dato PDF-4/Organics.

Tabla 4.

Datos cristalinos de DXCMLT reportados en las bases de datos cristalográficas.

Parámetros cristalinos	Materia prima (DXCMLT)	PDF-4 00-041-1599	PDF-4 00-042-1792	CSD CPHMAL10
Sistema cristalina	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
$a$ (Å)	5,7654(31)	5,765	5,767	5,767(1)
$b$ (Å)	20,314(11)	20,33	20,338	20,338(2)
$c$ (Å)	9,1114 (70)	9,126	9,135	9,135(1)
$\beta$ (°)	104,002(71)	103,79	103,73	103,73
$V$ (Å <sup>3</sup> )	1035,41	1038,76	1040,82	1040,82
$Z$	2	2	2	2
F(19), M(19)	18,7 ; 43,6 (0,014 ; 5,30)	---	---	---
Grupo espacial	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$	$P2_1$

En el patrón de difracción de la materia prima se observan máximos de difracción en posición 19,2939°, 12,414°, 13,006° y 19,321° con respecto al ángulo  $2\theta$  que no coinciden con los reportados en la base de datos mostrados en la figura 44 y no son admitidas en la celda unidad determinada por el indexado. Mediante una búsqueda en la PDF-4 se encontró coincidencia de estos máximos de difracción con un patrón de polvo no indexado (PDF-4 00-029-1614) para el

mismo material. Este resultado indica que en la materia prima de DXCMLT se encuentran presentes dos fases cristalinas.

**3.1.5. Ajuste del perfil del patrón de polvo de DXCMLT por el método Le-Bail.** En la Figura 37, se observa la descomposición del patrón de polvo de la DXCMLT con finalidad de ajustar y verificar los máximos registrados que pertenecen a unidad indexada. Este tratamiento se realizó por el método Le Bail con el programa Fullprof. En el difractograma, los puntos de color rojo corresponden a los datos experimentales, mientras la curva continua de color negro corresponde al patrón de polvo calculado a partir de los parámetros cristalográficos ingresados al programa, las líneas verticales indican las posiciones de Bragg calculadas a partir de los parámetros cristalinos y la curva de color azul pertenece a la diferencia entre las intensidades experimentales y calculadas. El método de descomposición pone en evidencia que el ajuste reproduce el patrón experimental, indicando que los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado.

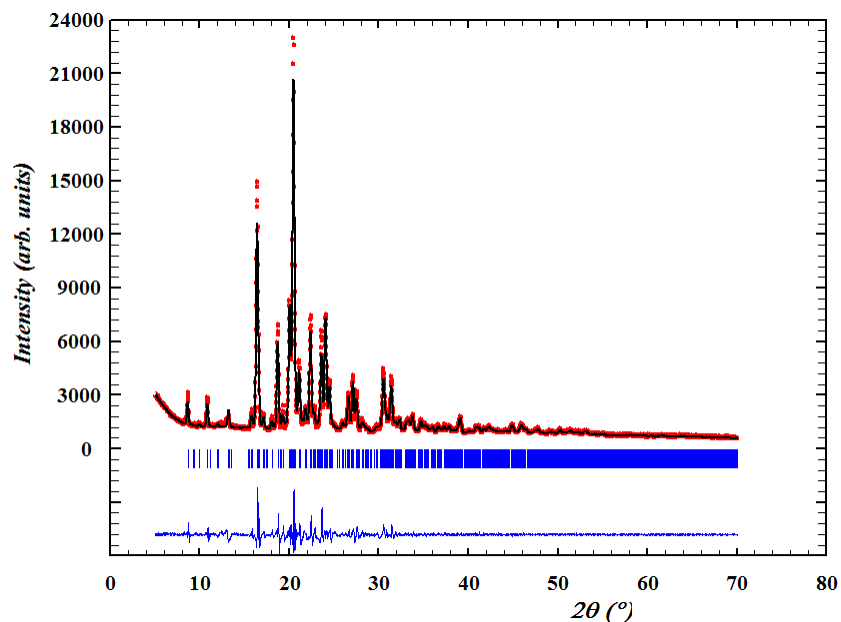


Figura 37: Ajuste del perfil de DXCMLT por el método Le-BAIL.

Para tener una mayor certeza se verificaron los indicadores de bondad del ajuste, conocidos como índices R o parámetros de confiabilidad, que se muestran en la Tabla 5. Generalmente, los valores que se consideran razonables están del orden de  $R_{wp} < 15\%$  y  $X^2 < 10\%$ .

Tabla 5.

Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail.

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
4,90%	7,2%	2,62%	7,55 %

### 3.2. Aislamiento de la base libre de dexclorfeniramina, DXC.

El aislamiento de la base libre de la sal comercial se llevó a cabo como se explica en la metodología. La base libre de la dexclorfeniramina (DXC) (Figura 30) precipita de la solución

básica en forma de aceite traslúcido, como se observa en la Figura 38, con índice de refracción de 1,557  $n_p$ , similar al reportado de 1,565  $n_p$ .

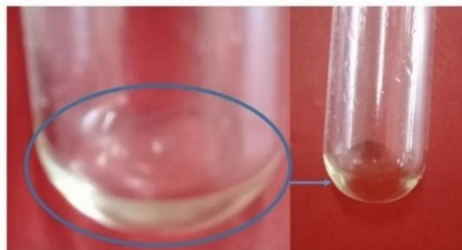


Figura 38: Base libre de la dexdexclorfeniramina (DXC).

**3.2.1. Análisis por espectroscopia IR de la base libre DXC.** El espectro infrarrojo de la DXC (Figura 39), muestra las vibraciones características del compuesto. Al igual que en el espectro de la materia prima, se observan los estiramientos de carbono  $-CH_3$  y  $-CH_2$  correspondientes a las bandas 1 y 2 respectivamente, la banda 3 es característica a los estiramientos  $C=C$  del anillo aromático; otras bandas del espectro de la DXC se resumen en la Tabla 6.

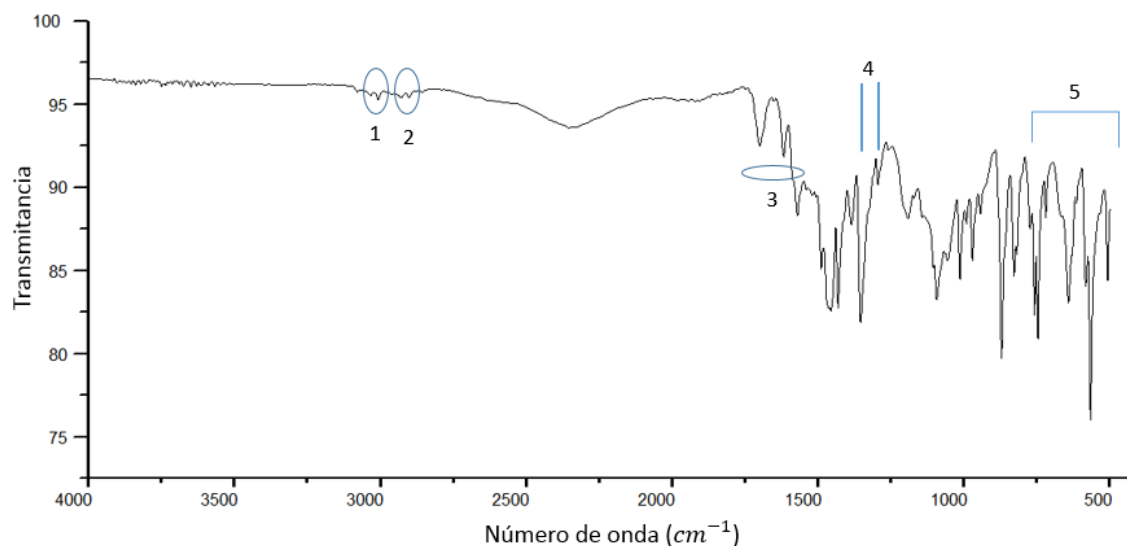


Figura 39: Espectro ATR-IR de la base libre DXC.

Tabla 6.

*Bandas características en el espectro FT-IR DXC.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	2678,36-3001,82	Estiramiento simétrico y asimétrico carbono (CH <sub>3</sub> )
2	2901,80-2857,18	Estiramiento simétrico y asimétrico carbono (CH <sub>2</sub> )
3	1696,85-1562,24	Estiramiento anillo aromático
4	1352,12-1297,94	Estiramiento C-N
5	765,25-496,03	En esta región se observa las vibraciones características de anillo aromático sustituido, de igual forma los estiramientos a los halógenos en estos compuestos

Comparando los espectros ATR-IR de la materia prima (DXCMLT) y de la base libre (DXC) (Figura 40), se observa en el espectro de DXC (rojo) la desaparición de la banda originada por el estiramiento  $R_2N^+ - H$ , banda 2 en el espectro de DXCMLT (negra), así como también la señal del estiramiento del grupo hidroxilo alrededor de 3387,08 cm<sup>-1</sup> (banda 1), y las vibraciones asimétrica y simétrica pertenecientes al grupo carboxilato, bandas 3 y 4. Este resultado indica que el líquido oleoso obtenido corresponde a la base libre de dexclorfeniramina. Se debe aclarar que no se caracterizó la base libre por las técnicas de difracción de rayos X ya que no poseía las características físicas requeridas para este tipo de análisis.

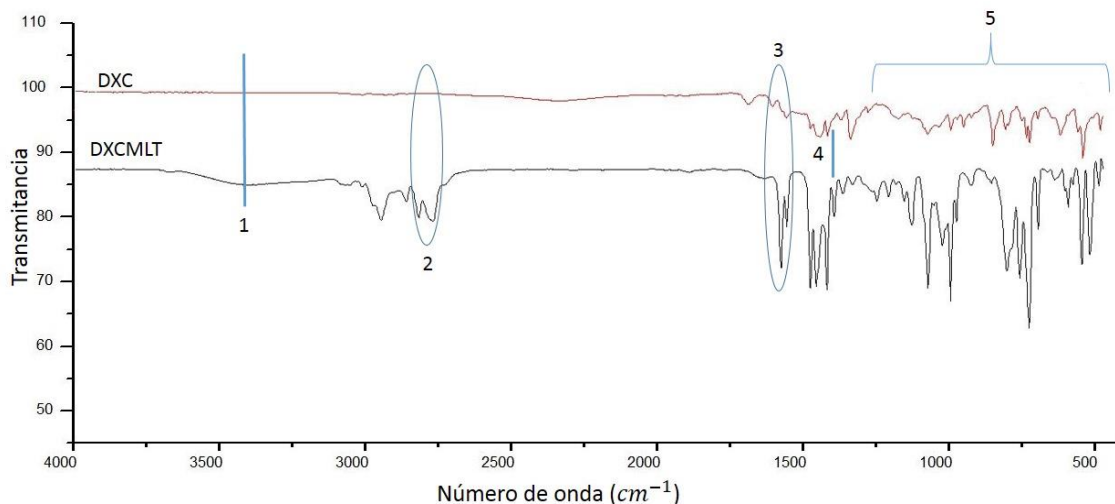


Figura 40: Espectro ATR-IR DXC (roja) vs DXCMLT (negro).

### 3.3. Nafazolina nitrato (NFNTR).

La nafazolina nitrato es un fármaco derivado de la familia heterocíclica 1,3-diazol (imidazol), formado por un fragmento naftaleno, unido por medio de un carbono a un anillo imidazo. Este principio activo es utilizado en combinaciones para ser recetados como un antihistamínico de primera generación y su modo de acción es contra los receptores  $H_1$  de la histamina (Musshoff, Gerschlauser, & Madea, 2003).

**3.3.1. Análisis por espectroscopia IR de la nafazolina nitrato.** En la Figura 41 se observa el espectro ATR-IR experimental de la nafazolina nitrato (NTNNTR). La banda 1 alrededor de  $3162 \text{ cm}^{-1}$ , corresponde al estiramiento de la amina secundaria del anillo heterocíclico mientras que las vibraciones tanto simétrica como asimétrica de C-H ( $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2$ ) aparecen aproximadamente entre  $3007,17-2920,18 \text{ cm}^{-1}$  respectivamente. La señal más característica del nitrato de nafazolina se observa en la banda 3, correspondiente a la protonación en el nitrógeno del anillo imidazol ( $R_3 - \text{NH}^+$ ) generando una señal en la posición de  $2862,80 \text{ cm}^{-1}$ .

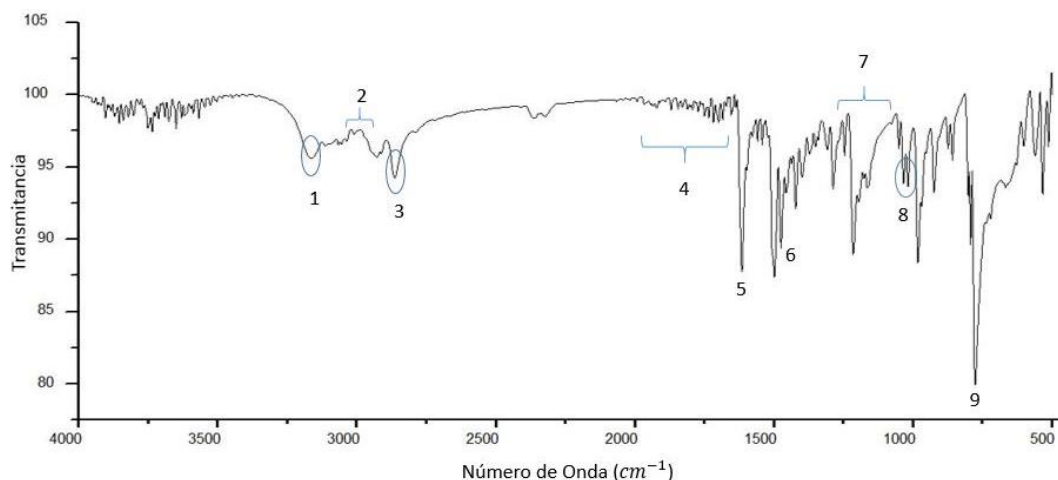


Figura 41: Espectro ATR-IR experimental de la nafazolina nitrato.

La banda 4 se origina por las vibraciones de los sobretonos aromáticos y las bandas 6 y 7 son originadas por los estiramientos de los enlaces  $R_3C-H$  y  $C-NH_2$ . Estas y otras bandas importantes se resumen en la Tabla 7

Tabla 7.

*Bandas características en el espectro FT-IR de NFNNTR.*

Número	Frecuencia ( $cm^{-1}$ )	Asignación
1	3162	Estiramiento de amina secundaria ( $N-H$ )
2	3007,17-2920,18	Estiramiento $CH_3$ y $CH_2$ tanto simétrico como asimétrico
3	2862,80	Alargamiento $N-H^+$
4	1654-2000	Sobretonos aromáticos
5	1615	Estiramiento $C=C$
6	1398,35-1420,82	Flexión de $R_3C-H$
7	1214,26-1164,07	Estiramiento $C-NH_2$
8	1037,92-1012,08	Estiramiento $C-N-C$
9	773,80	Estiramiento $C-N$

**3.3.2. Análisis térmico TGA-DSC del nafazolina nitrato.** La muestra comercial de nitrato de nafazolina es un polvo blanco cristalino que presenta una temperatura de fusión medida

experimentalmente de 170-173°C. El termograma TGA (Figura 42) muestra que el material es estable hasta una temperatura de 200°C y después de esta temperatura se observan dos pérdidas de masa de 47,75 % y 14,68 % con picos de temperatura de 301,71°C y 400°C respectivamente.

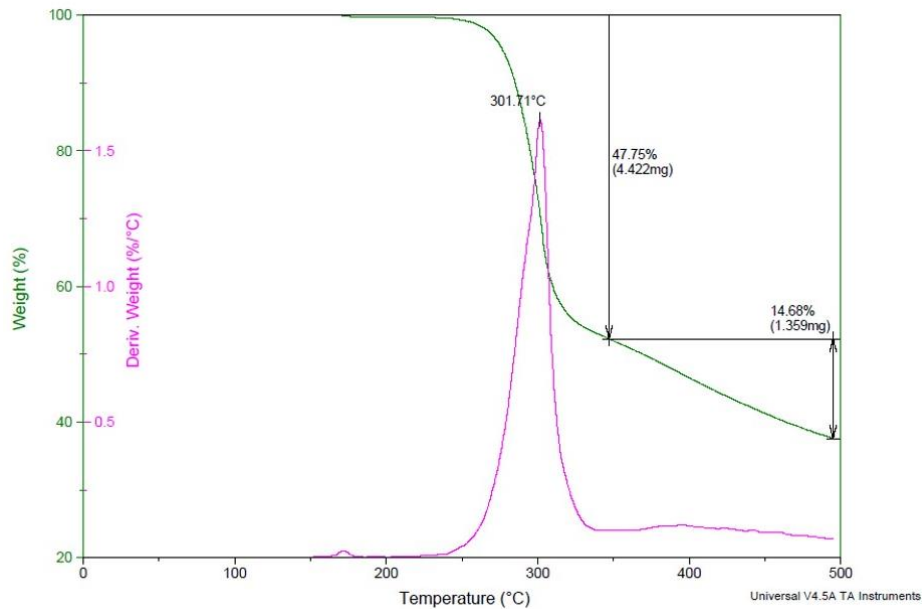


Figura 42: Análisis térmico TGA de NFNTR

Estas pérdidas observadas en la curva TGA se corresponden con una transición exotérmica E1 con temperatura pico de 299,53°C y una endotérmica E2 con temperatura pico de 386,30°C, que se asocian a posibles procesos de reacción y descomposición del material. La endoterma E1 entre 170-200°C con un pico en 174,62°C corresponde a la temperatura de fusión de NFNTR que coincide con el registrado experimentalmente (Figura 43).

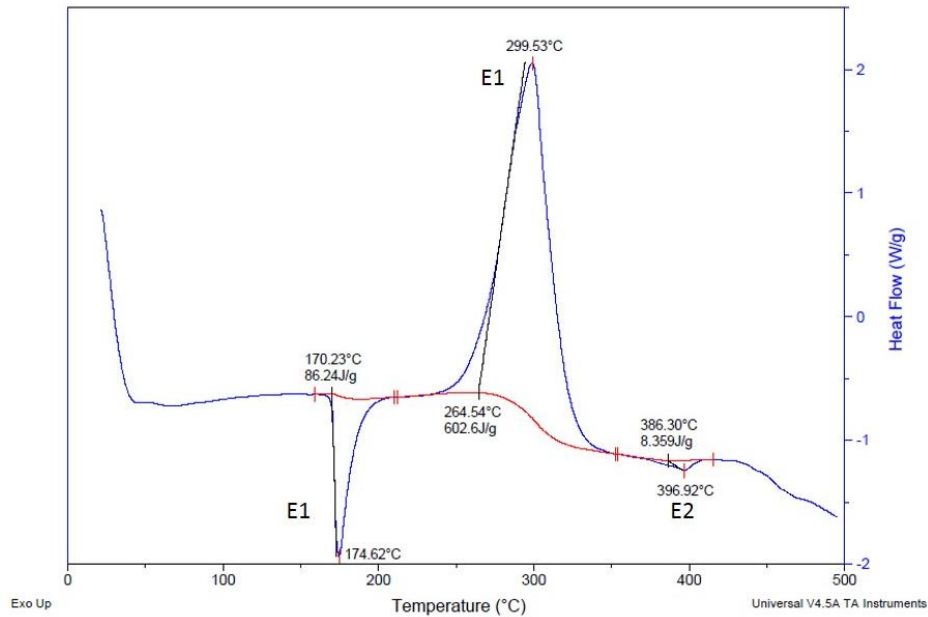


Figura 43: Curva DSC de la NFNTR .

**3.3.3. Análisis de Difracción de rayos X de polvo del nafazolina nitrato.** El patrón de difracción de polvo registrado para la materia prima NFNTR (Figura 44) coincide con el patrón no indexado reportado en la base de datos de polvo del ICDD (*PDF-4/organics*) con número de registro de 00-033-1767. Se puede observar que los máximos de mayor intensidad de la materia prima, coinciden en posición e intensidad con el perfil reportado en la base de datos de polvo indicando que la estructura cristalina de la materia prima es similar a la estructura reportada.

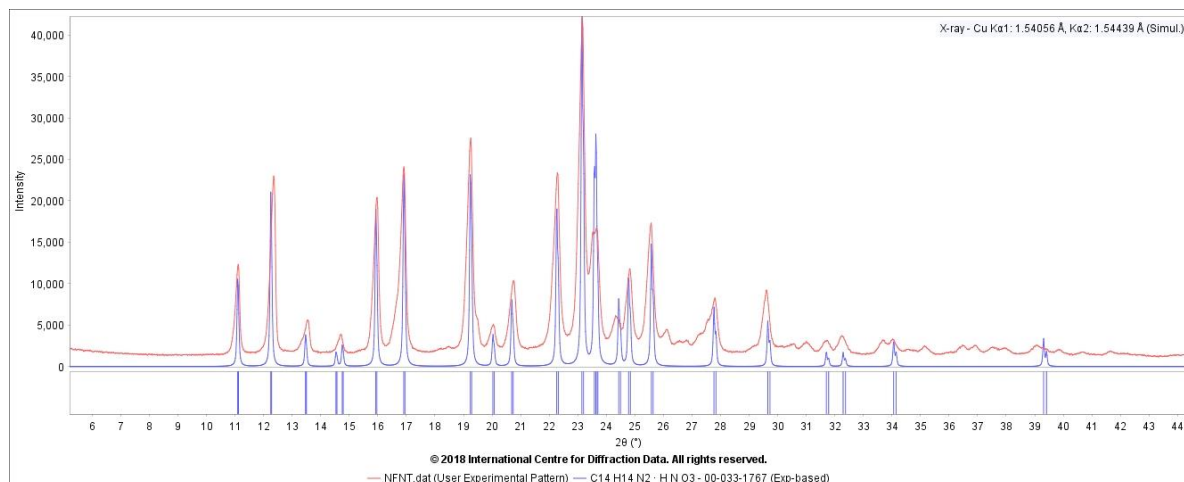


Figura 44: Perfiles de difracción de la NFNTR (rojo) y el reportado (azul).

Tabla 8.

Parámetros cristalinos NFNTR.

Parámetros cristalinos	Materia prima (NFNTR)
Sistema cristalina	Ortorrómico
$a(\text{Å})$	15,944(8)
$b(\text{Å})$	14,341(8)
$c(\text{Å})$	12,047(4)
$V(\text{Å}^3)$	2754,51
Grupo espacial	Pca2 <sub>1</sub>
M(20), F(20)	14,3; 32,8

Con finalidad de ajustar y verificar que todos los máximos registrados pertenezcan a la celda unidad determinada, se realizó la descomposición del patrón de polvo de la NFNTR por el método Le Bail. La Figura 45 evidencia que el ajuste reproduce el patrón experimental indicando que los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado.

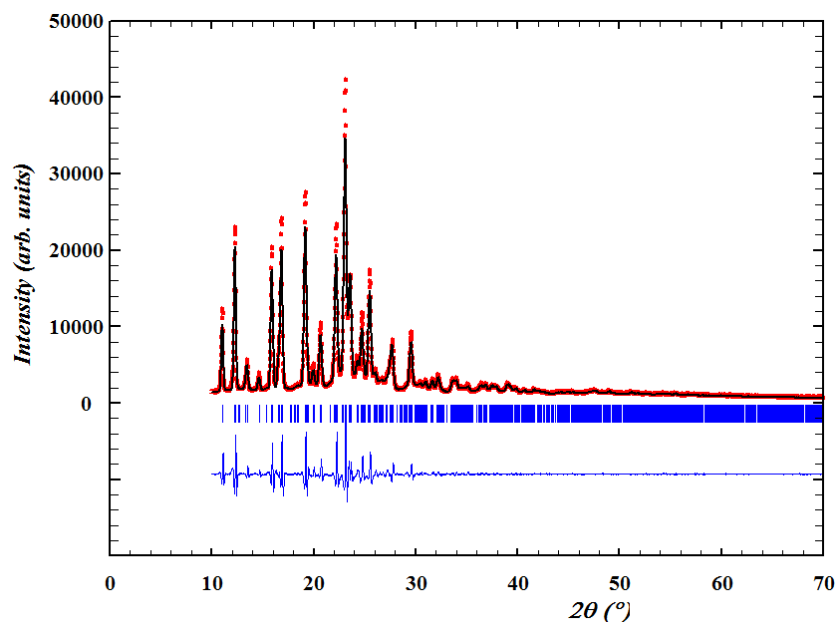


Figura 45: Ajuste del perfil de NFNTR por el método Le-BAIL.

El mejor criterio de ajuste es la gráfica de diferencia entre los datos observados y los calculados, donde se observa que no existe grandes diferencias, sin embargo, para tener una mayor certeza se verificaron los indicadores de bondad del ajuste que se muestran en la Tabla 9. Estos resultados se consideran razonables ya que se encuentran por debajo del rango establecido:  $R_{wp} < 15\%$  y  $X^2 < 10\%$ .

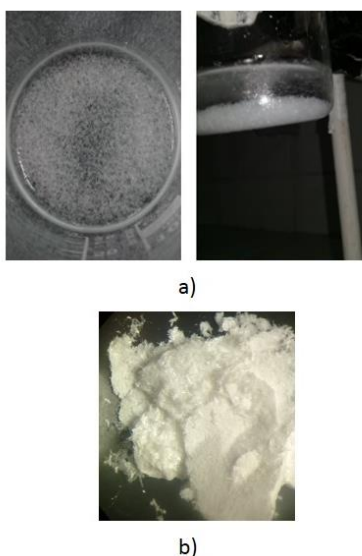
Tabla 9.

Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
7,43%	11,4%	3,58%	7,90 %

### 3.4. Aislamiento de la base libre de nafazolina (NFN).

El proceso de separar la base libre de la sal comercial se realizó como se mencionó en la sección de la metodología. La base libre de nafazolina (Figura 31), precipita en solución en forma de agujas incoloras como se observa en la Figura 46. El sólido se separó de las aguas madres por medio de filtración por gravedad y se dejan secar bajo frío obteniéndose un material cristalino (Figura 47).



*Figura 46:* Cristales de Nafazolina en Solución (A), NFN base libre después de la filtración (b), Fotografía tomada por el autor en el laboratorio de química estructura (GIQUE), UIS-Bucaramanga 10/04/2019.

**3.4.1. Análisis por espectroscopia IR de la base libre NFN.** El espectro ATR-IR de la NFN (Figura 47) muestra la banda de estiramiento del grupo  $R_2 - N - H$  (banda 1) alrededor de  $3219,4 \text{ cm}^{-1}$ , la señal 2 se relaciona a los estiramientos simétrico y asimétrico C-H de los grupos  $CH_2$  y  $CH_3$  alrededor de  $3093,8$  y  $2942,8 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. La banda 3 es característica de los sobretonos aromáticos entre  $1600-2000 \text{ cm}^{-1}$ . El estiramiento  $C = C$  aromático se observa en  $1604,103 \text{ cm}^{-1}$  (banda 4), las señales 5 y 7 corresponden a los estiramientos propios del nitrógeno del imidazol de  $N = C$  alrededor de  $1393,980 \text{ cm}^{-1}$  y el estiramiento de  $N - H$  en  $788,195 \text{ cm}^{-1}$  (Tabla 10).

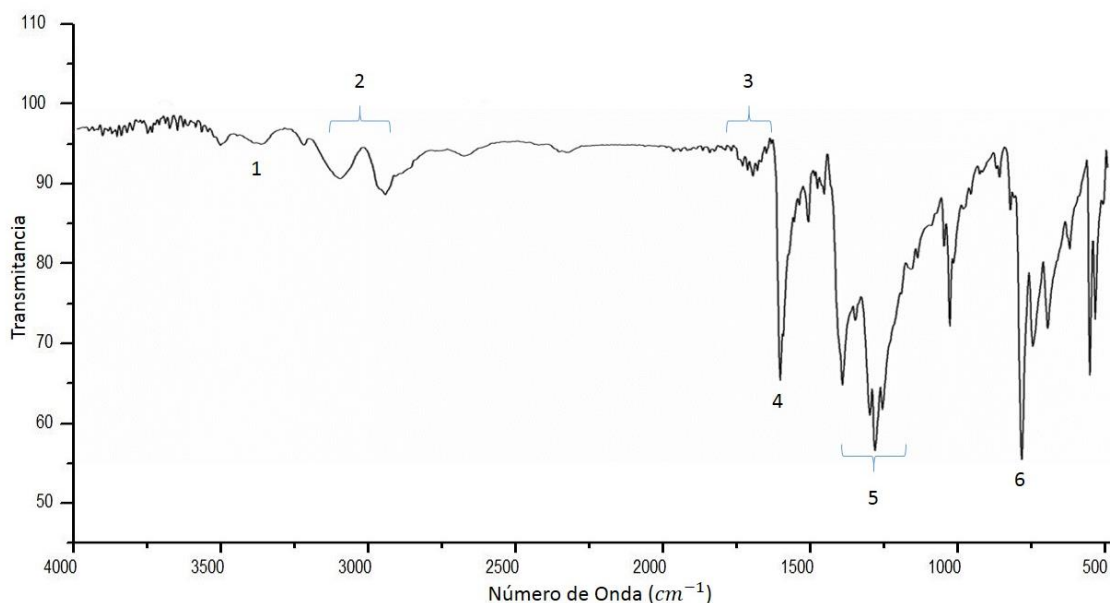


Figura 47: Espectro ATR-IR de la base libre NFN.

En la Figura 48 se comparan los espectros ATR-IR de la base libre de nafazolina (negro) con el nitrato de nafazolina (rojo). En el espectro de NFN no se observa la banda del estiramiento  $R - N^+ - H$ , observada alrededor de  $2862 - 2800 \text{ cm}^{-1}$  (banda 1) en el espectro de la NFNNT. Adicionalmente, la mayoría de las señales observadas en el espectro de la NFN se desplazan ligeramente en comparación a las bandas observadas en la sal, debió al que el ambiente químico cambia, generando de esta forma una variación en el momento dipolar neto de la NFN, originando un corrimiento de las señales en el espectro infrarrojo. De esta manera, se puede inferir que el sólido obtenido corresponde a la base libre de nafazolina y no hay presencia de la materia prima.

Tabla 10.

Bandas características en el espectro FT-IR de la NFN.

Bandas	Frecuencias $\text{cm}^{-1}$	Asignación
1	3219,425	Estiramiento $R_2 - N - H$
2	3093,844-2942,818	Estiramiento $\text{CH}_3$ ; $\text{CH}_2$
3	1600-2000	Sobretonos aromáticos
4	1604	Estiramiento aromático $C = C$
5	1393,980	estiramiento piridina $N = C$
6	788,195	Estiramiento $N - H$

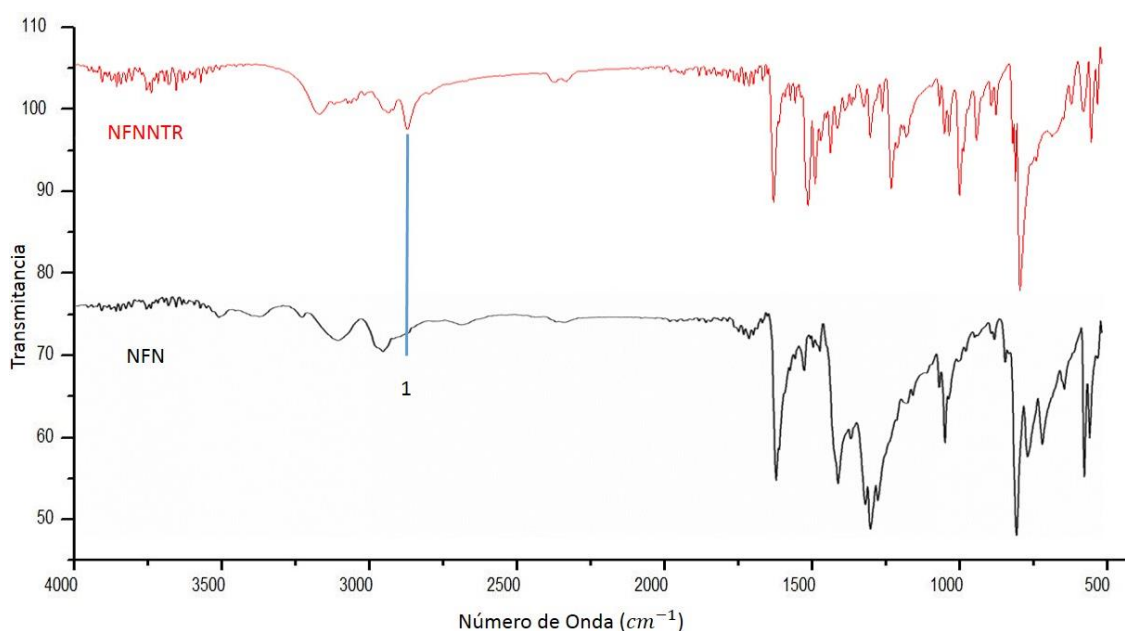


Figura 48: Espectro ATR-IR de NFN (negra) vs NFNNT (roja).

**3.4.2. Análisis de térmico TGA-DSC de la base libre NFN.** La nafazolina presenta una temperatura de fusión experimental de 117-119. El análisis termogravimétrico (TGA) de la base libre NFN revela una señal relacionada con una pérdida de masa de 76,38 % en un rango de temperatura entre 231 a 245,3  $^{\circ}\text{C}$ , con un punto de inflexión en 255,9  $^{\circ}\text{C}$  (Figura 49) relacionado con la descomposición del material. Esta pérdida se asocia en el DSC con la segunda curva endotérmica en un rango de 190,0 a 262,4  $^{\circ}\text{C}$  con un pico máximo de 255,0 $^{\circ}\text{C}$ . La primera

transición endotérmica mostrada en el termograma DSC alrededor de 120,8 – 126,3 °C y con una temperatura pico de 123,9 °C (Figura 50) está asociada al punto de fusión del material.

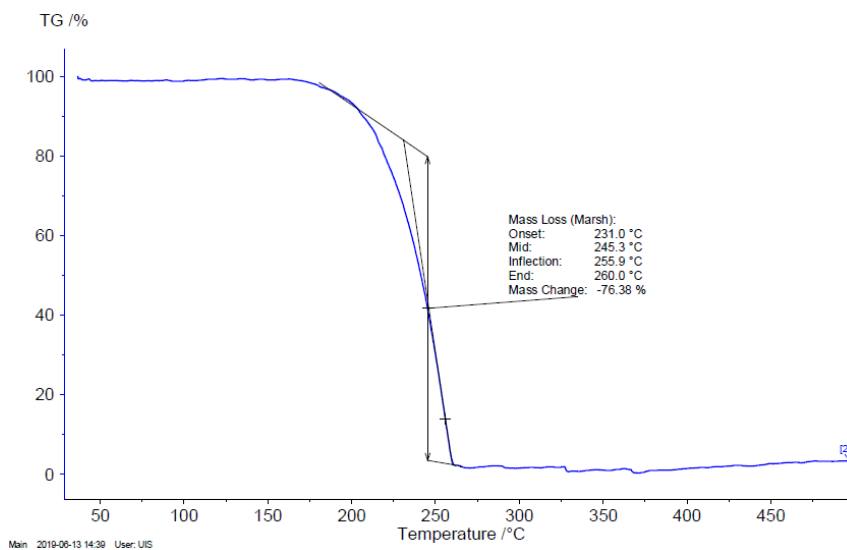


Figura 49: Termograma (TG) de la NFN.

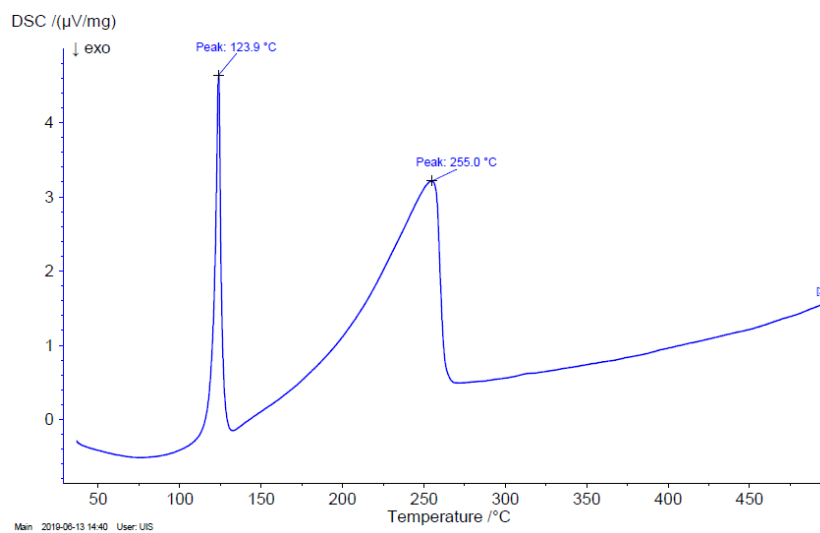


Figura 50: Curva DSC de la nafazolina.

**3.4.3. Análisis de Difracción de rayos X de polvo de la base libre NFN.** El patrón de difracción de polvo de la base libre de nafazolina se muestra en la Figura 52 (color azul) superpuesto con el patrón registrado para la materia prima (color rojo). Se observa que no hay coincidencia con los máximos de difracción de mayor intensidad de la base libre, indicando que no hay presencia de la materia prima en el sólido. Adicionalmente, por medio de la comparación los dos perfiles se puede inferir que los materiales poseen estructuras cristalinas diferentes. A través de la base de datos *PDF-4/Organics*, se identificó la fase cristalina correspondiente a la nafazolina reportada con el número de tarjeta 00-056-1652 (Figura 51).

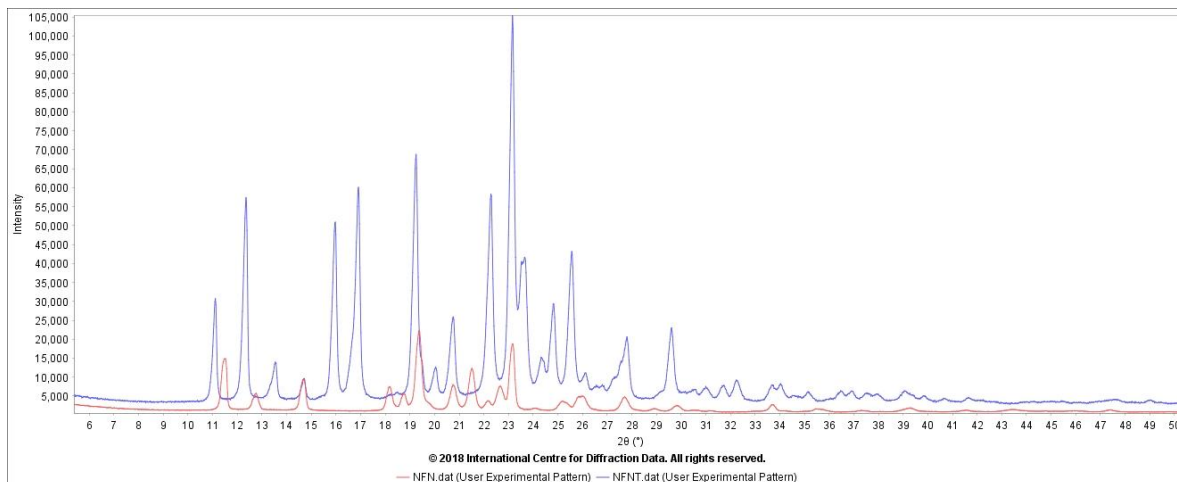


Figura 51: Perfil de difracción de la NFN (línea roja) comparado con NFNTR (línea azul).

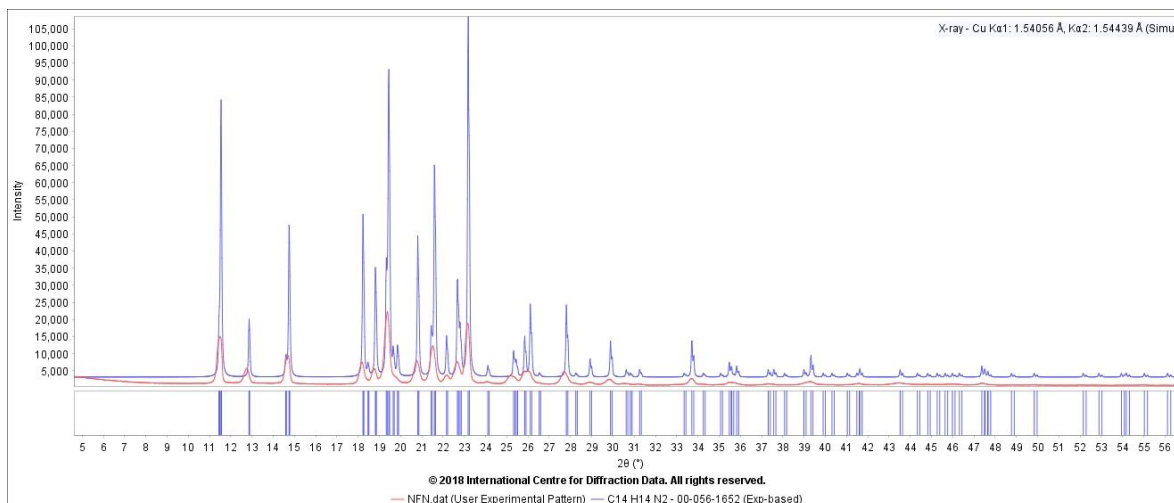


Figura 52: Perfil de difracción de la NFN (Línea azul) comparado con los reportados.

Las ligeras diferencias observadas en la Figura 52, se deben a que el patrón reportado en la base de datos se registró con fuente de radiación de sincrotrón, que resulta de mayor energía por lo cual se obtienen máximos de difracción con mejor resolución y definición en comparación con la fuente que se usó para la toma de datos experimentales correspondientes a un tubo convencional de radiación de cobre. Las posiciones de los máximos de intensidad tanto de la base libre como el reportado coinciden, lo que confirma la obtención la base libre de nafazolina.

La determinación de los parámetros cristalinos se llevó a cabo por el proceso de indexado mediante el programa DICVOL14 (Boultif & Louer, 1991), para identificar el sistema cristalino y parámetros de celda unidad. Una vez obtenidos los parámetros de celda se procede a estimar el grupo espacial usando el programa Chekcell (Boultif & Louer, 1991). Las figuras de méritos asociadas a la celda unidad determinada indican la adecuada caracterización de los parámetros cristalográficos (Tabla 11).

Tabla 11.

Datos cristalinos NFN comparados con el reportado en la base de datos.

Parámetros cristalinos	Base libre (NFN)	PDF-4 00-056-1652
Sistema cristalina	Monoclínico	Monoclínico
$a(\text{Å})$	14,383(5)	14,29458
$b(\text{Å})$	5,141(2)	5,12636
$c(\text{Å})$	15,996(5)	16,02792
$\beta(^{\circ})$	105,67(3)	105,609
$V(\text{Å}^3)$	1138,82	1131,20
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$
M(20), M(20)	20,8 ;19,1	----

En la Figura 53, se observa la descomposición del patrón de polvo de la NFN mediante el método Le Bail con ayuda del programa Fullprof. El análisis demuestra que el ajuste reproduce el patrón experimental indicando y también que los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado.

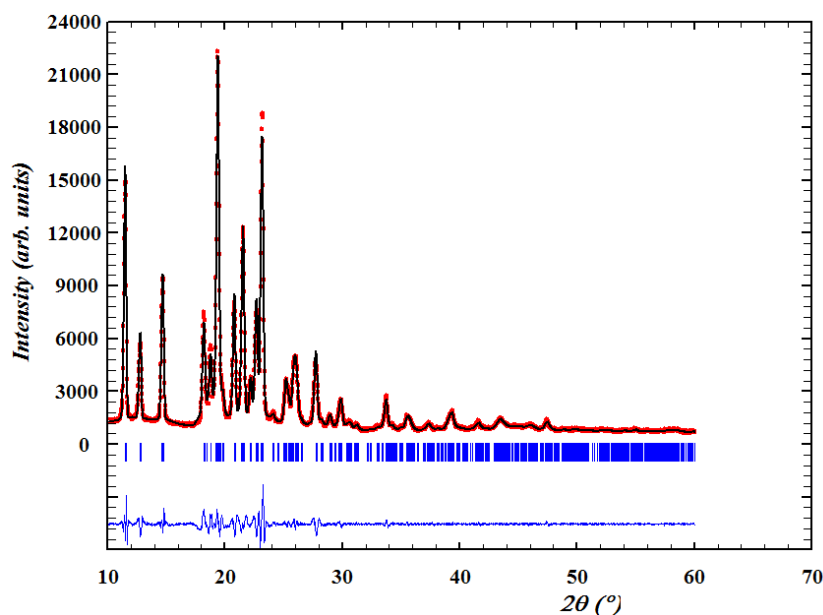


Figura 53: Ajuste del perfil de NFN por el método Le-BAIL.

Los valores de los parámetros de ajustes (Tabla 12), están por debajo de  $R_{wp} < 15\%$  y  $X^2 < 10\%$  indicando que son acorde a la celda unidad monoclinica determinada para la base libre.

Tabla 12.

*Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail.*

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
10,6%	11,4%	4,34%	6,90 %

**3.4.4. Análisis por difracción de rayos X de monocristal de Nafazolina base libre NFN.** La estructura cristalina de la base libre de nafazolina no se encuentra reportada en la base de datos de Cambridge (CSD) y no se encontraron reportes en la literatura. Por esta razón, se llevó a cabo la determinación estructural de la base libre mediante difracción rayos X de monocristal. Para corroborar que los cristales tienen las condiciones necesarias para el registro de datos de intensidades, se examinaron bajo un microscopio de luz polarizada con el fin de evaluar la calidad, tamaño y morfología de los cristales. Bajo la luz polarizada el cristal debe mostrar zonas iluminadas y zonas oscuras cada vez que se rote la muestra  $90^\circ$ ; una vez seleccionado el cristal este se alineado en el haz de rayos X para el registro de los máximos de intensidad. La estructura fue resuelta por métodos directos con el programa SHELXS y refinada por mínimos cuadrados con el programa SHELXL. Ambas facilidades forman parte del programa SHELX (Sheldrick, 2008). La integración y reducción de los datos registrados produjo una celda unidad monoclinica con un grupo espacial  $P2_1/c$ , consistentes con los determinados por el indexado del patrón de polvo y al reportado en la base de datos. En la Figura 54 se observa la unidad asimétrica de la base libre de nafazolina y los parámetros cristalinos se muestran en la Tabla 13.

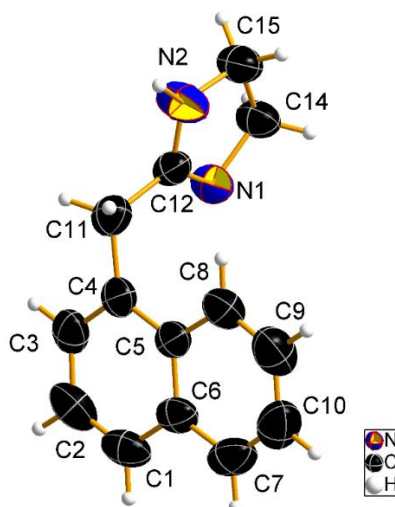


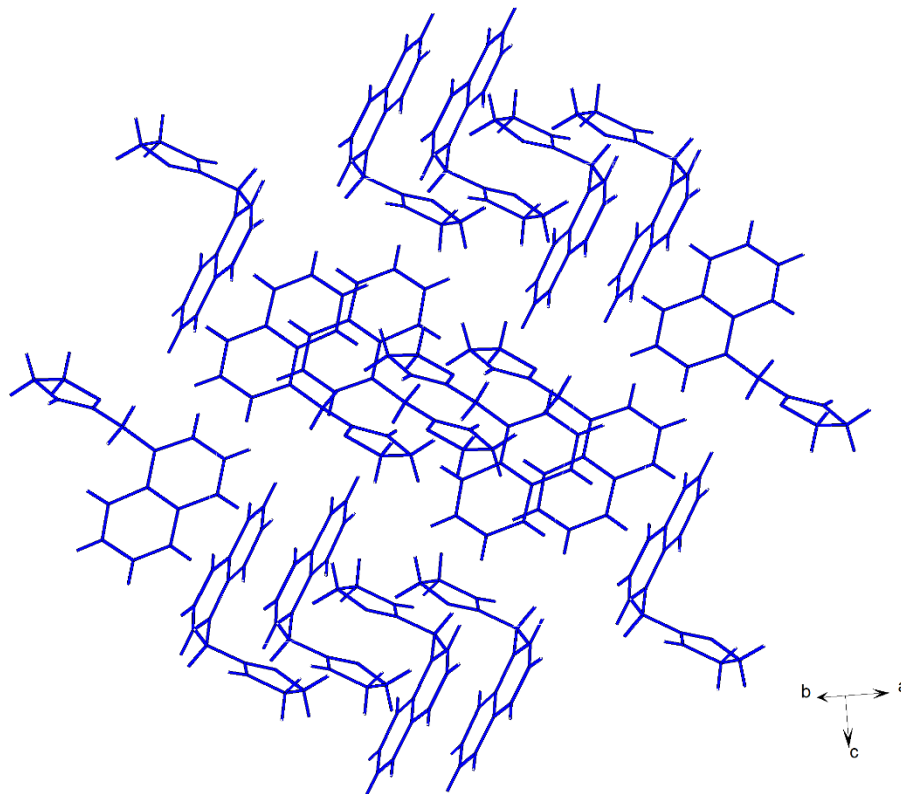
Figura 54: Unidad Asimétrica de la Nafazolina.

La proyección de la estructura de nafazolina a lo largo de los tres ejes (Figura 55) muestra que las moléculas se empaquetan como cadenas una encima de la otra en las tres direcciones de manera infinita.

Tabla 13.

Parámetros cristalinos de la base libre de nafazolina.

<b>Datos Cristalinos de NFN</b>	
Formula	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>
Masa molar	210,274 g / mol
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /c
<i>a</i> (Å)	14,317 (2)
<i>b</i> (Å)	5,129 (6)
<i>c</i> (Å)	16,054 (2)
$\beta$	105,60
V (Å <sup>3</sup> )	1135,6
Z	4



*Figura 55:* Empaquetamiento de la Nafazolina (NFN) a lo largo de los tres ejes.

La determinación estructural de la nafazolina permite identificar y describir las diferentes interacciones intermoleculares que estabilizan el enrejado cristalino. El empaquetamiento está gobernado por enlaces de hidrógenos e interacciones a corto alcance del tipo  $H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$ . En la estructura de la nafazolina no se observan enlaces de hidrógeno intramoleculares.

La estructura cristalina revela la formación de un único enlace de hidrógeno homomolecular homonuclear  $N2-H2A \cdots N1$  (Figura 56 y Tabla 14). Esta interacción forma cadenas infinitas de moléculas de nafazolina a lo largo del eje b que pueden ser descrita por el grafo C(4).

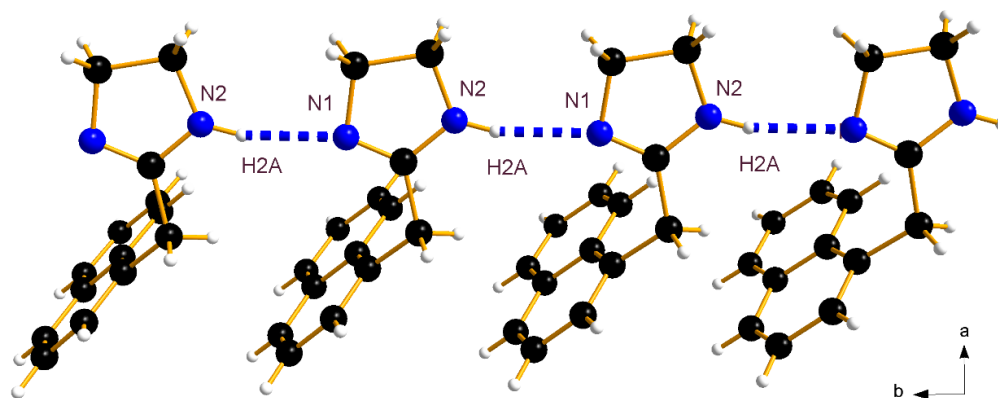


Figura 56: Representación gráfica del enlace de hidrógeno N2-H2A...N1.

Tabla 14.

Enlace de hidrogeno presente en la estructura de la base libre de la nafazolina.

D – H...A	D – H (Å)	H...A (Å)	D – A (Å)	D – H... (Å)	Grafo
N <sub>2</sub> – H... N <sub>1</sub>	0,86	2,11	2,948	165	C(4)

Códigos:  $x, -1+y, z$

Esta interacción en forma de cadenas infinitas se conoce como enlace de hidrógeno cooperativo, el cual es más fuerte que un enlace de hidrógeno aislado y le trasfiere más energía a la molécula en el cristal. Otro tipo de interacciones importante en el empaquetamiento cristalino del material corresponden a las observadas entre los centroides de los anillos de la NFN. La base libre posee tres fragmentos cíclicos cada uno con un centroide: el imidazol y el anillo naftaleno (Figura 57), grupos capaces de formar interacciones del tipo  $H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$ .

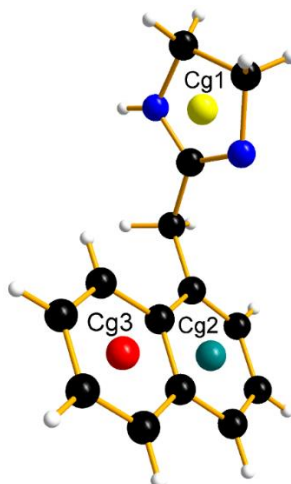


Figura 57: Representación de los Centróides (Cg) presentados en la molécula de nafazolina.

En la Tabla 15.

Posición de los Centróides en la molécula de nafazolina. se observan las posiciones (x,y,z) de cada uno de los centróides. Los centróides Cg1 y Cg2 interaccionan con átomos de hidrógenos de moléculas vecinas de NFN por toda la red cristalina generando interacciones del tipo  $H \cdots \pi$  otorgándole estabilidad al cristal. Los parámetros geométricos de cada interacción electrostática entre los centroides Cg1 y Cg2 y los átomos de hidrógeno se muestran en la Tabla 16.

Tabla 15.

Posición de los Centróides en la molécula de nafazolina.

Posición de los Centróides (Cg) Å	X	y	z
<b>Imidazol</b>			
Anillo 1 (Cg1)	0,41216 1	-0,1552	0,57652
<b>Naftaleno</b>			
Anillo 2 (Cg2)	0,12210	0,1876	0,38390
Anillo 3 (Cg3)	0,21392	0,1200	0,27858

Tabla 16.

Parámetros geométricos de las interacciones  $H \cdots \pi$ .

Interacción	$H \cdots Cg$ (Å)	$x - H \cdots Cg$ (°)	$x \cdots Cg$ (Å)	$\gamma$ (°)
$Cg1 \cdots H14B - C14^a$	2,97	149	3,834	5,96
$Cg2 \cdots H11B - C11^b$	2,76	148	3,621	10,92

Códigos de simetría:  $a: I-X, -Y, I-Z$ ;  $b: X, -I+Y, Z$ .

El centróide  $Cg_1$  del imidazol interactúa con el átomo de hidrogeno HB14, formando cadenas helicoidales que se extienden a lo largo de los tres ejes como se observa en la Figura 58.

Los parámetros geométricos de esta interacción se muestran en la Tabla 17, indicando que es una interacción del tipo V (Figura 59) (Malone, 1997).

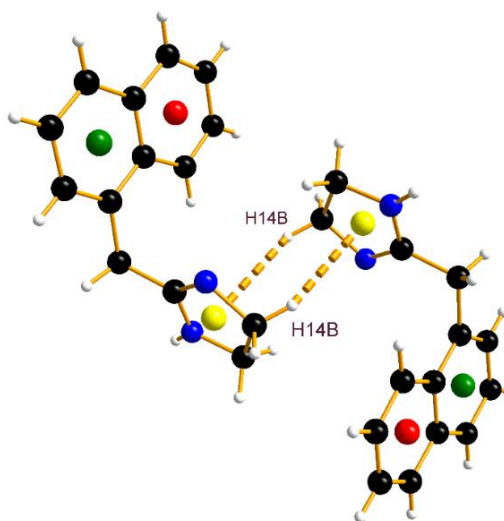


Figura 58: Interacción  $Cg_1 \cdots HB14-C14$ .

Tabla 17.

Parámetros geométricos de la interacción Cg2...H14-C14.

Parámetros geométricos	Tipo de interacción
$d_{c\pi H} = 2,97 \text{ \AA}$ , $\theta = 26$ , $\gamma = 149$ , $d = 1,92 \text{ \AA}$	V

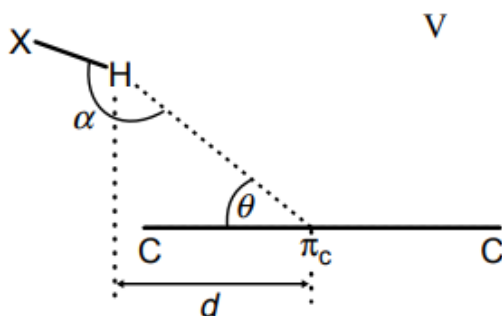


Figura 59: Geometría de la interacción Cg1...H14-C14.

Por otro parte el centróide Cg2 interactúa con el hidrogeno del carbono C11, como se observa en la Figura 60. Los parámetros que describen la interacción y el tipo de geometría que se muestran en la Tabla 18. La interacción Cg2 ... H11 – C11 contribuye a la formación de las cadenas lineales que se extienden a lo largo del eje b observadas en la Figura 61.

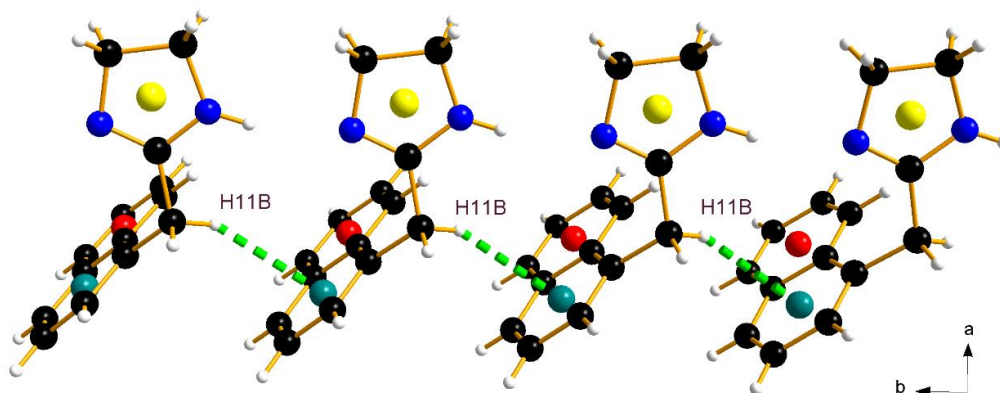


Figura 60: Interacción  $Cg2 \cdots H11-C11$ .

Tabla 18.

Parámetros geométricos de la interacción  $Cg2 \cdots H11-C11$ .

Parámetros geométricos	Tipo de interacción
$d_{c\pi H} = 2,76 \text{ \AA}$ , $\theta = 58$ , $\alpha = 148$ , $d = 0,32 \text{ \AA}$	Tipo III

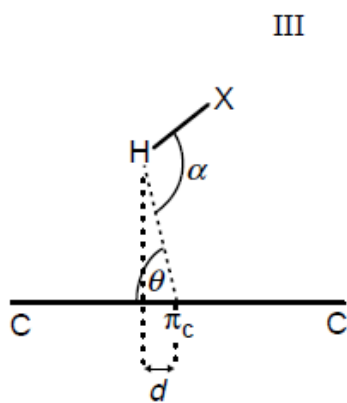


Figura 61: Representación esquematizada interacción tipo III.

Estas dos interacciones electrostáticas y el enlace de hidrógeno convencional describen un motivo en forma de lámina en la cual una molécula de nafazolina se ubica sobre el plano y la otra por debajo como se observa (Figura 62), estas interacciones originan

dímeros de moléculas de nafazolina que se conectan entre ellos a través de los enlaces  $Cg_1 \cdots HB14 - C14$  y  $Cg_2 \cdots H11 - C11$  (Figura 62)

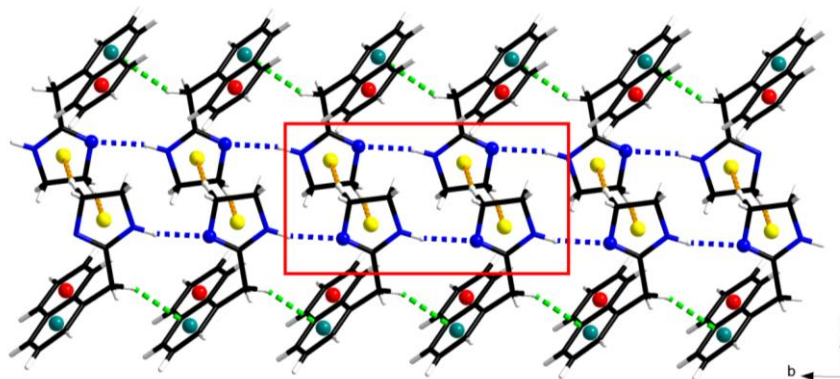


Figura 62: Interacciones centroide con enlace de hidrógeno en el cristal de nafazolina.

Los centrosídes también interactúan con los centrosídes de moléculas vecinas de NFN por toda la red cristalina generando interacciones del tipo  $\pi \cdots \pi$ . Los parámetros geométricos de cada interacción electrostática entre los centrosídes  $Cg_1$  y  $Cg_2$  se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19.

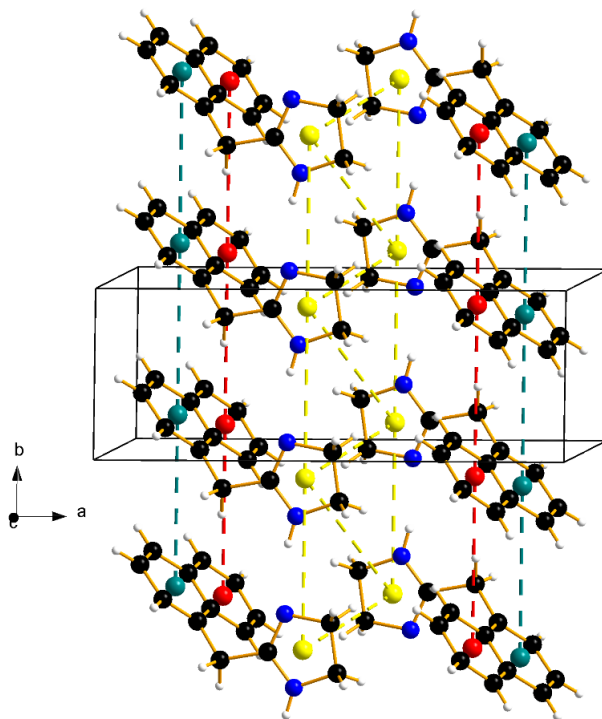
Parámetros geométricos de las interacciones  $\pi \cdots \pi$ .

Interacción	$Cg \cdots Cg$ (Å)	$\beta$ (°)
$Cg_1 \cdots Cg_1^a$	5,311(3)	47,9
$Cg_1 \cdots Cg_1^b$	4,269(3)	29,5
$Cg_2 \cdots Cg_2^c$	5,130(3)	47,2
$Cg_3 \cdots Cg_3^d$	5,130(3)	48,8

Códigos de simetría: a;  $1-X, -1-Y, 1-Z$ ; b;  $1-X, -Y, 1-Z$ ; c;  $X, -1+Y, Z$ ; d;  $X, 1+Y, Z$

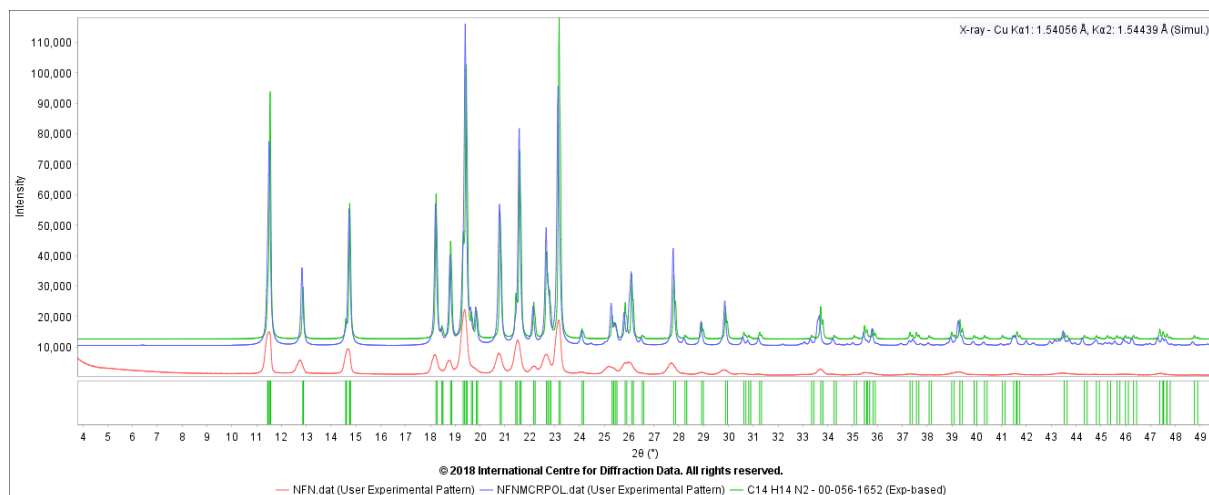
Estas interacciones originan dímeros de moléculas de nafazolina que se conectan entre ellos a través de los enlaces  $Cg_1 \cdots H14 - C14$  y  $Cg_2 \cdots H11 - C11$  (Figura 63) que se extiende

por la red de forma infinita. Estas interacciones débiles mantienen unidas las moléculas en forma de lámina una encima de la otra contribuyendo al empaquetamiento observado en la Figura 63, este tipo de interacciones entre los centroides generan un motivo  $\gamma$ .



*Figura 63:* Interacciones del tipo  $\pi \cdots \pi$  observadas en la estructura cristalina de la nafazolina.

Por otra parte el patrón de polvo simulado a partir de datos de monocristal de la NFN se muestra en color azul en la Figura 64, en este se compara el patrón de polvo experimental (rojo) y el reportado en la base de datos (verde) muestran que son similares indicando que corresponden a la misma forma cristalina.



*Figura 64:* Perfil de difracción de polvo simulado de los datos de monocristal de la nafazolina comparado con el experimental y el reportado en la PDF-4/organics.

### 3.5. Síntesis de cristales multi-componentes.

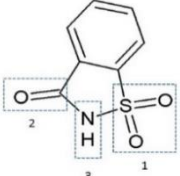
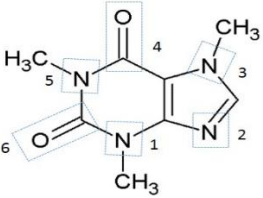
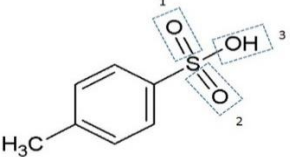
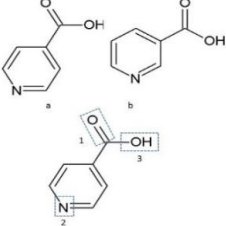
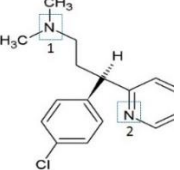
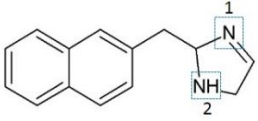
La síntesis de cristales multi-componentes de DXC y NFN se llevaron a cabo por ultrasonido (sonoquímica) y mecanoquímica asistida por solvente, los tiempos de síntesis y cantidades usadas se mencionó en la sección de la metodología. La obtención de las sales se llevó a cabo con ácidos orgánicos tales como; ácido ascórbico (ASB), ácido benzoico (ABZ), ácido succínico (ASN) y ácido fumárico (AFM); para la formación de co-cristales se usaron compuestos orgánicos tales como la sacarina (SCR), la cafeína (CFN), ácido isonicotínico (AIN), ácido nicotínico (ANT) y ácido para tolueno sulfónico (APS).

**3.5.1. Análisis de los sintones moleculares de los coformadores.** La formación de sintones ha permitido el diseño de cristales multi-componentes mediante la interacción de enlaces de hidrogeno. Esto implica identificar compuestos que contengan grupos funcionales complementarios que pueden formar sintones supramoleculares y a su vez sean utilizados en la

industria farmacéutica tales como: sacarina (SCR), cafeína (CFN), ácido para toluen sulfónico (ATS), ácido isonicotínico (AIN) y ácido nicotínico (ANT). El análisis de grupos para formar enlaces de hidrógenos u otras interacciones de los co-formadores se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20.

*Análisis de los sintones moleculares de los co-formadores.*

<p>La sacarina presenta dos grupos aceptores de enlaces de hidrogeno (1,2) y un grupo donador de enlaces (3), lo que la hace un compuesto muy versátil para la formación de co-cristales o solvatos.</p>	
<p>La cafeína tiene en su estructura seis sitios aceptores de enlaces de hidrogeno, de estos las posiciones 1, 3 y 5 son menos probables debido a su impedimento estérico por el grupo metilo, favoreciendo la interacción en las posiciones 2,4 y 6.</p>	
<p>El ácido para toluen sulfónico tiene 3 grupos con posibilidad de formar enlaces de hidrogeno, siendo los grupos 1 y 2 aceptores y el 3 donador.</p>	
<p>Los ácidos isonicotínico (a) y nicotínico (b) son isómeros, lo que varía es la posición del grupo ácido con respecto al anillo piridinico, siendo el primero uno alfa y el otro gama. Estos dos ácidos presentan dos aceptores (1 y 2) de enlace hidrógeno y un grupo donador (3).</p>	
<p>La dexclorfeniramina presenta en su estructura dos posibles sitios que pueden actuar como aceptores de enlaces de hidrogeno (1 y 2)</p>	
<p>La nafazolina presenta en el anillo imidazol un sitio que actúa como donador de enlaces de hidrogeno (2) y otro sitio que actúa como aceptor de enlace (1)</p>	

**3.5.2. Síntesis de Sales de la dexclorfeniramina por sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente.** Los productos obtenidos en cada una de las síntesis de las sales son líquidos incoloros oleosos o pastas oleosas como se observa en la Tabla 21 y Tabla 22. Los espectros ATR-IR de los productos muestran la protonación del grupo dimetil amina indicando la posible formación de las sales correspondientes (Apéndice A. Síntesis de sales de la **dexclorfeniramina**). Sin embargo, en la industria farmacéutica se prefieren materiales sólidos (amorfos o cristalinos) debido a la facilidad de formulación, almacenamiento, estabilidad química y física en comparación a los compuestos líquidos. La intención de formación de sales de la DXC era obtener materiales sólidos que pudieran ser estudiados por difracción de rayos-X y comparar su comportamiento de solubilidades con la muestra comercial.

Tabla 21.

*Formación de sales de DXC por sonoquímica.*









Producto	Ácido	Solvente	Observación	Foto
1	Ascórbico (ASB)	MeOH	Pasta oleosa de color rojo intenso	
2	benzoico (ABZ)	MeOH	Producto en forma de aceite traslúcido	
3	succínico (ASN)	MeOH	Producto en forma de aceite traslucido	
4	fumárico (AFM)	MeOH	Pasta oleosa de color blanco	

Tabla 22.

*Formación de sales de DXC por mecanoquímica asistida por solvente.*

Producto	Ácido	Solvente	Observación	Foto
----------	-------	----------	-------------	------

1	(ASB)	MeOH	Pasta oleosa de color rojo intenso	
2	(ABZ)	MeOH	Aceite traslúcido con un precipitado oleoso	
3	(ASN)	MeOH	Líquido oleoso traslúcido	
4	(AFM)	MeOH	Líquido oleoso traslúcido	

**3.5.3. Formación de co-cristales de la dexclorfeniramina por sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente.** Los productos obtenidos en cada una de los ensayos muestran una apariencia oleosa, pastas o presencia de dos fases. Los espectros ATR-IR de los productos obtenidos por sonoquímica (Tabla 23) y mecanoquímica asistida por solvente (Tabla 24), muestran la posible interacción entre los grupos donadores y aceptores del principio activo y el co-formador, generando corrimiento de algunas señales. En todos los ensayos (sonoquímica y mecanoquímica) se observa el corrimiento en el estiramiento del nitrógeno alifático y la interacción carbono nitrógeno de la dexclorfeniramina (Apéndice B. Síntesis de co-cristales de la **dexclorfeniramina**) que podría indicar la posible formación del co-cristal, sin embargo, la finalidad de formar cocrystalos de la DXC era obtener materiales sólidos para ser estudiados por difracción de rayos-X y comparar su comportamiento de solubilidades con la dexclorfeniramina maleato. Los patrones de difracción de polvo de algunos de los sólidos observados en los productos (Apéndice B. Síntesis de co-cristales de la **dexclorfeniramina**), muestran la presencia del co-formador indicando que no hubo formación del co-cristal.

Tabla 23.

Productos de síntesis de co-cristales de la DXC por sonoquímica.





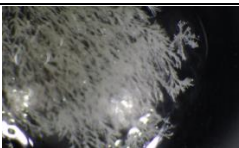



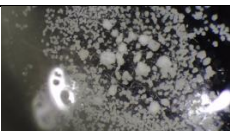

Producto	Compuestos	Solvente	Observación	Foto
1	(ATS)	MeOH	Líquido oleoso de color rojizo	
2	(CFN)	MeOH	Pasta de color blanco	
5	(SCR)	MeOH	Sólido en forma de pasta	
4	(AIN)	MeOH	Formación de dos fases: un sólido en el fondo con un aceite en la superficie	
5	(ANT)	MeOH	Formación de aguja frágiles en el fondo con un aceite en la superficie	

Tabla 24.

Productos de síntesis de co-cristales de la DXC por mecanoquímica asistida por solvente.


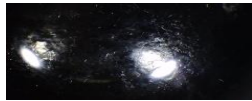


Producto	Compuestos	Solvente	Observación	Foto
1	(ATS)	MeOH	Aceite de calor rojo	
2	(CFN)	MeOH	Pasta de color blanco	
3	(SCR)	MeOH	Formación de dos fases: un sólido grueso en el fondo con un aceite en la superficie	
4	(AIN)	MeOH	Aceite traslucido con partículas suspendidas	

5	(ANT)	MeOH	Aceite traslucido	
---	-------	------	-------------------	---

**3.5.4. Síntesis de Sales de nafazolina por ultrasonido (sonoquímica).** Los productos obtenidos de la síntesis de la NFN con ácido ascórbico y ácido benzoico por sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente, se caracterizaron por ser líquidos oleosos lo que limitó su análisis por difracción de rayos-X (Tabla 25). El análisis por espectroscopía IR de estos resultados se resumen en el Apéndice C. Síntesis de sales de la **nafazolina**. Los espectros ATR-IR de los productos muestran la protonación del nitrógeno del grupo imidazol de la nafazolina indicando la posible formación de las sales a partir de estos ácidos. Los productos a partir de la síntesis con el ácido succínico y el fumárico son sólidos de color blanco adecuados para realizar el análisis por DRX de polvo. Por esta razón, se realizaron la caracterización de estos dos materiales por espectroscopía IR y análisis térmico TGA-DSC.

Tabla 25.

*Formación de sales de NFN por sonoquímica.*

Producto	Ácidos	Solvente	Observación	Producto
1	(ASB)	MeOH	Mezcla en forma de pasta	
2	(ABZ)	MeOH	Aceite traslucido	
3	(ASN)	MeOH	Polvo blanco cristalino	
4	(AFM)	MeOH	Polvo blanco cristalino	

**3.5.4.1. Análisis por espectroscopia IR del succinato de nafazolina (SNF) obtenido por sonoquímica.** En el espectro IR del succinato de nafazolina de la Figura 65, la señal 1 se relaciona con el estiramiento simétrico del nitrógeno protonado del grupo imidazol entre 2726,12-2679,19  $\text{cm}^{-1}$ . Las posiciones 2 y 3 corresponden a los estiramientos asimétrico (1603,15-1541,93  $\text{cm}^{-1}$ ) y simétricos (399,84-1337,23  $\text{cm}^{-1}$ ) del ion carboxilato del contraión succinato. Estos resultados confirman la formación de la sal del principio activo.

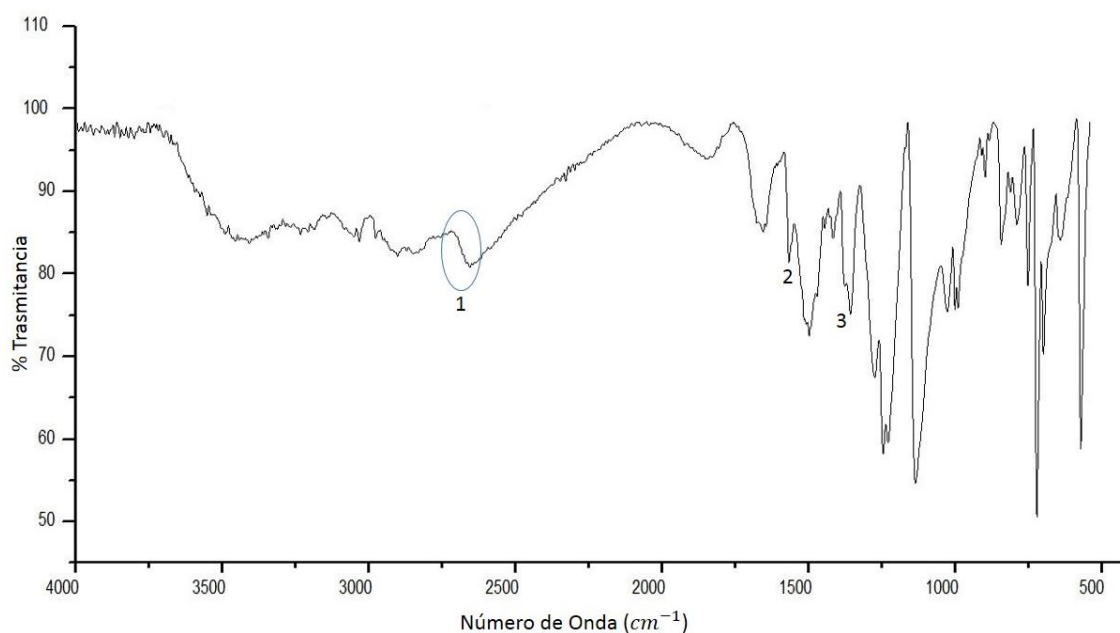
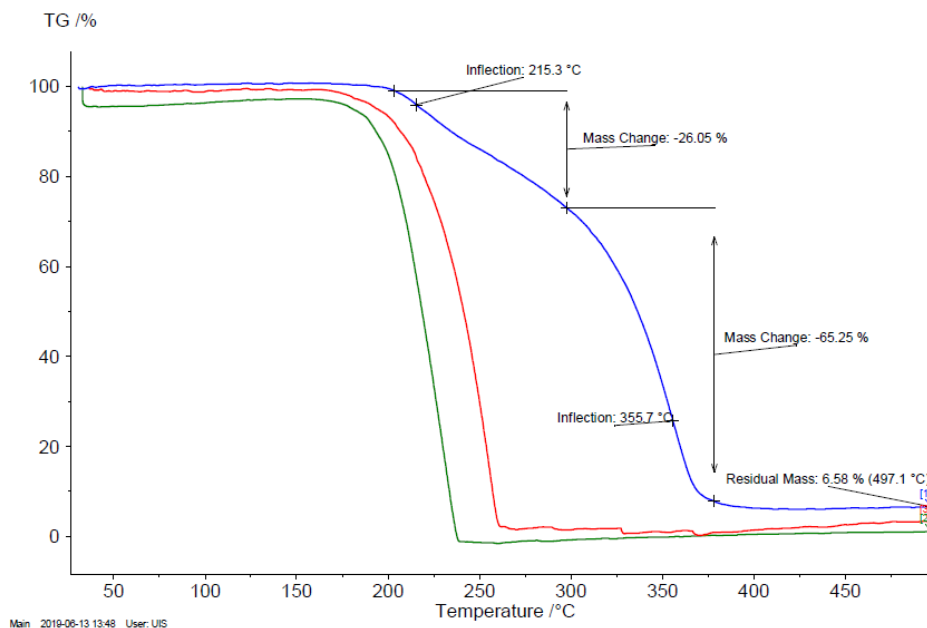


Figura 65: Espectro ATR-IR de la SNF.

**3.5.4.2. Análisis térmico TGA –DSC del succinato de nafazolina (SNF) obtenido por sonoquímica.** El análisis termogravimétrico de SNF (Figura 66) indica que el compuesto es térmicamente diferente a los precursores (ácido succínico en línea verde y la nafazolina en línea roja), adicionalmente, no se observa pérdida de masa relacionada a posibles procesos de hidratación o solvatación debido a que el termograma no presenta pérdidas antes de **25 – 150,0 °C**.



*Figura 66:* Análisis térmico TGA del succinato de nafazolina (línea azul) vs precursores (línea roja NFN y línea verde ASN).

Luego de 150,0 °C, el succinato de nafazolina presenta dos pérdidas de masa, la primera de 26,05 % en un rango de temperatura entre 203,4 a 297,6 °C, con un punto de inflexión en 215,3 °C y la segunda pérdida de 65,25 % en un rango de temperatura 297,6 a 378,4 °C, con un punto de inflexión en 355,7°C, asociadas a la tercera ( $T_p = 232,3^\circ\text{C}$ ) y cuarta ( $T_p = 352,3^\circ\text{C}$ ) endoterma observadas en la curva DSC (Figura 67). Estas transiciones están relacionadas con la descomposición del material; finalmente, el SNF presenta una masa residual del 6,58 % a 497,1°C.

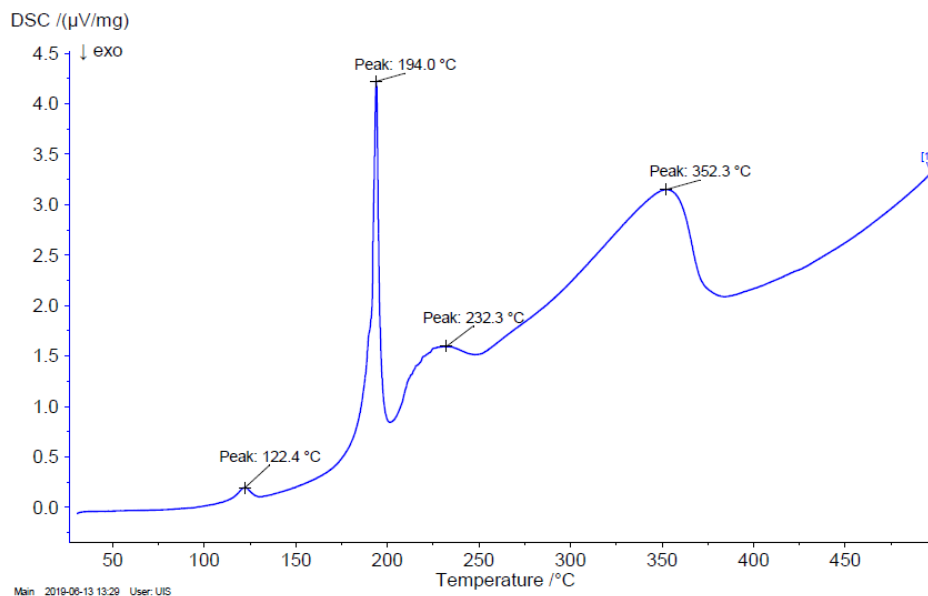


Figura 67: Curva DSC del succinato de nafazolina.

Los DSC del producto (línea azul) en comparación con los precursores (línea roja NFN y ASN línea verde) no muestra transiciones endotérmicas debidas a procesos de hidratación o solvatación corroborando lo planteado anteriormente Figura 68. Sin embargo, se observa una endoterma correspondiente la temperatura de fusión de la nafazolina en 122,4 °C, indicando la presencia de NFN sin reaccionar, en baja cantidad debido a la intensidad de la endoterma. La segunda endoterma en un rango de 172,4 a 201,3 °C con un pico máximo de 194,0 °C se relaciona con la temperatura de fusión del ácido succínico, indicando su presencia en el producto.

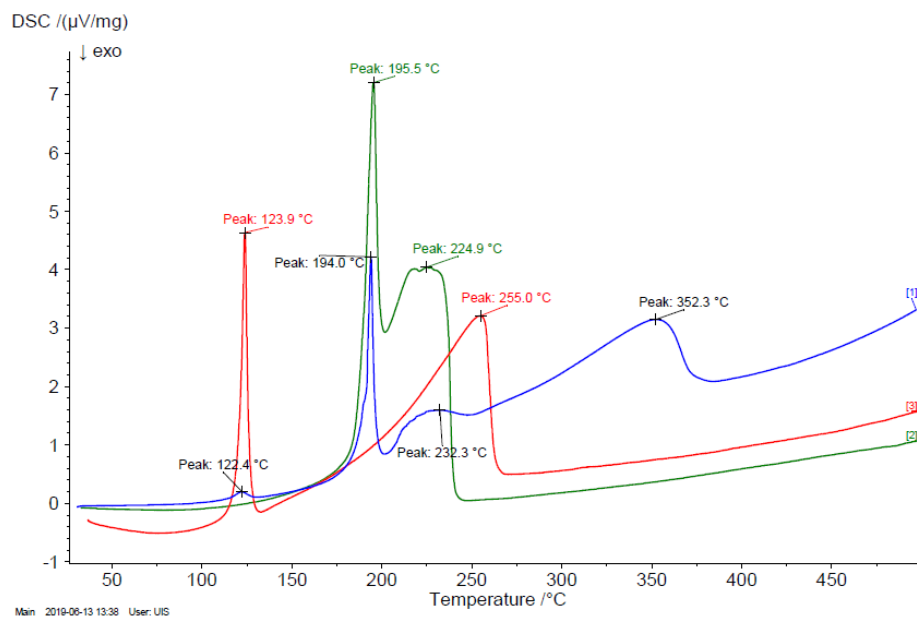


Figura 68: Curvas DSC de NFN (línea roja), ASN (línea verde) y SNF (línea azul).

**3.5.4.3. Análisis por difracción de rayos X de muestra policristalina del succinato de nafazolina obtenido por sonoquímica.** El patrón de polvo registrado del producto obtenido por el método de sonoquímica (SNF) se comparó con los precursores (NFN línea azul y ASN línea verde) como se observa en la Figura 69. Mediante la comparación se observan máximos de difracción en las posiciones  $12,7464^\circ$ ,  $21,4981^\circ$  y  $23,1671^\circ$  en  $2\theta$  que coinciden con el perfil de difracción de la nafazolina base libre, y máximos que se corresponden con el ácido succínico en las posiciones  $19,9974^\circ$  y  $21,9309^\circ$  en  $2\theta$ , lo que indica que hay presencia del material de partida sin reaccionar corroborando el resultado obtenido en el análisis térmico.

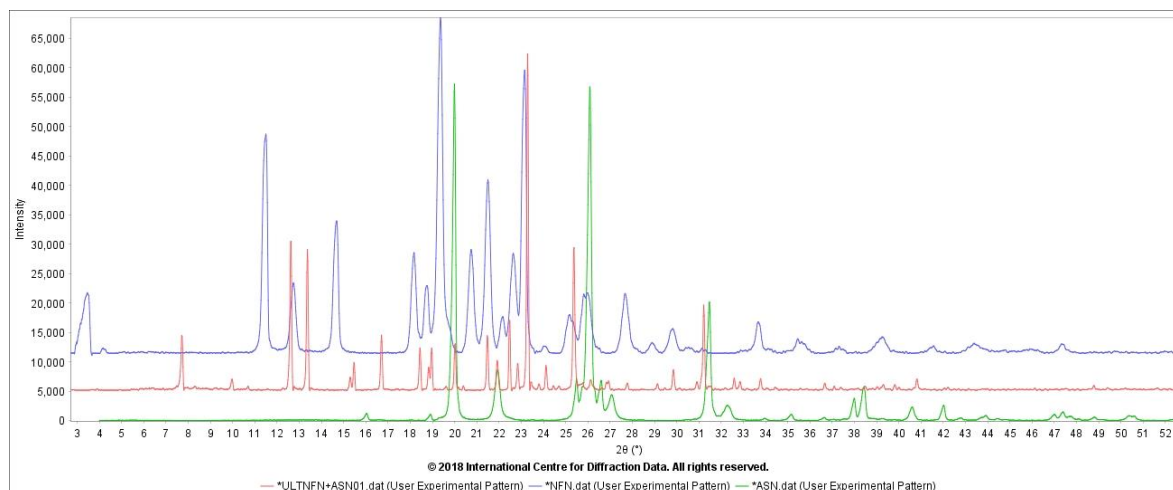


Figura 69: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de SNF (roja), NFN (azul) y ASM (verde).

El patrón de difracción fue indexado en una celda unidad ortorrómbica con grupo espacial  $Pca2_1$  y parámetros  $a= 22,9038(75)$ ,  $b= 17,7374(72)$ ,  $c= 8,1131(19)$ , en la Tabla 26 se muestran los parámetros cristalográficos obtenidos en el proceso de indexado. Se le realizó una búsqueda en las bases de datos *PDF-4/Organics* y *CSD* con el perfil de difracción del material obtenido por sonoquímica y no se encontró reportes de patrones de difracción similar o igual, lo que indica que el producto presenta una estructura cristalina nueva.

Tabla 26.

Datos cristalinicos del SNF.

Parámetros cristalinicos	Succinato de nafazolina (SNF)
Sistema cristalina	Ortorrómbico
$a(\text{Å})$	22,9038(75)
$b(\text{Å})$	17,7374(72)
$c(\text{Å})$	8,1131(19)
$V(\text{Å}^3)$	3295,97
$Z$	
F(20), M(20)	26,9; 70,3 (0,0046, 62)

Grupo espacial	<i>Pbca</i>
----------------	-------------

En la Figura 70, se observa el resultado de la descomposición del patrón de polvo de la SNF por el método de LE BAIL, indicando que los máximos observados pertenecen a la celda unidad determinada en el indexado.

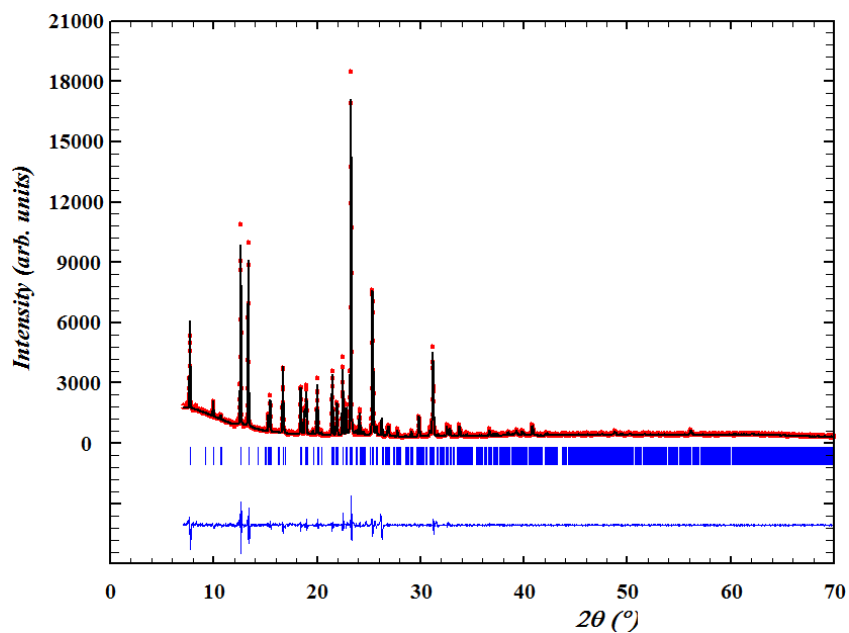


Figura 70: Ajuste del perfil de SNF por el método Le-BAIL.

El método de descomposición de ajuste reproduce el patrón experimental y los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado, lo que se corrobora con los valores de confiabilidad (Tabla 27).

Tabla 27.

*Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del SNF.*

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
5.41%	8.73%	3.88 %	5.05%

**3.5.4.4. Análisis por espectroscopia IR del fumarato de nafazolina (FNF) obtenido por sonoquímica.** El espectro IR del producto (Figura 71) la banda 1 se asociada al estiramiento simétrico del nitrógeno protonado del grupo imidazol ( $2734,32-2698,23\text{ cm}^{-1}$ ), mientras que la señales 2 y 3 se debe a los estiramientos asimétrico ( $1654,71-1596,21\text{ cm}^{-1}$ ) y simétrica ( $1397,20-1381,01\text{ cm}^{-1}$ ) del ion carboxilato, indicando la posibilidad de la formación de la sal con el ácido orgánico.

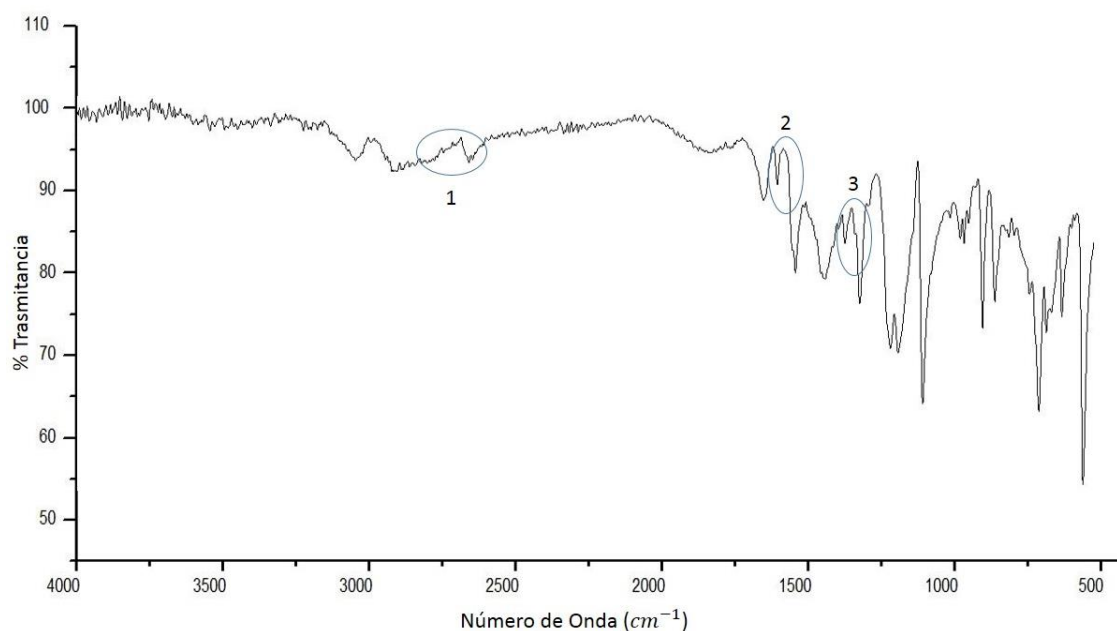


Figura 71: Espectro ATR-IR de la FNF.

**3.5.4.5. Análisis TGA y DSC del fumarato de nafazolina obtenido por sonoquímica.** El análisis termogravimétrico (TGA) mostrado en la Figura 72 se demuestra que el producto (línea azul) tiene un comportamiento térmico diferente a los precursores (línea roja AFM y línea verde NFN) y no presenta pérdida de masa por procesos de solvatación e hidratación.

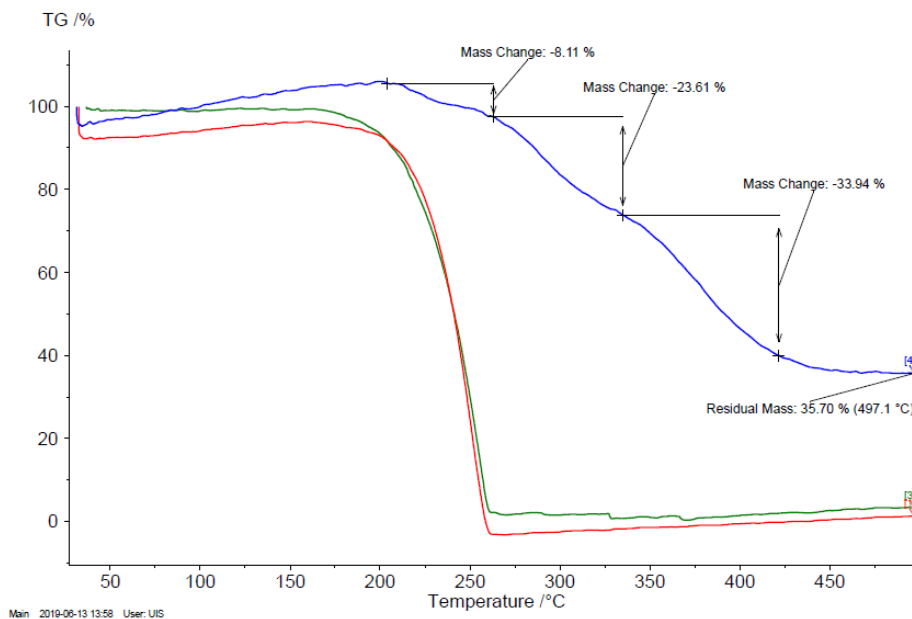


Figura 72: Análisis térmico TGA del FNF (línea azul), NFN (línea verde) y ácido fumárico (línea roja).

La curva TG (línea verde) muestra que la materia es térmicamente estable en el rango de temperatura aproximado de 25-195 °C. El FNF presenta tres pérdida de masas después 200 °C, la primera pérdida es del 8,11 % en un rango de temperatura de 211,1 a 264,4 °C con un punto de inflexión de 260,9 °C, la segunda pérdida es de 23,61 °C en un rango de temperatura de 264,5 a 335,9 °C con un punto de inflexión de 328,5 °C y la tercera pérdida es del 35,44 °C con un punto de inflexión de 378,7 °C, el FNF tiene una masa residual de 33,94 % a una temperatura de 497,1 °C (Figura 73).

El FNF presenta una endoterma en el rango 190,3 a 205,4°C con un máximo en 201,9 °C que corresponde a la temperatura de fusión del producto, la segunda endoterma en el rango de 206,3 a 224,5°C con un máximo en 214,7°C se relaciona con el inicio de la descomposición del material, las siguientes dos endotermas con baja intensidad se relaciona

con la descomposición del material. El DSC del producto (línea azul) y de los precursores (NFN línea verde y AFM línea roja) muestran temperaturas de fusión y endotermas diferentes a medida que varía la temperatura mostrando que la estructura cristalina del material obtenido es térmicamente diferente y no presenta contaminaciones por materiales de partida que no fueran reaccionado, lo que es un indicativo de tener un material con una estructura molecular diferente.

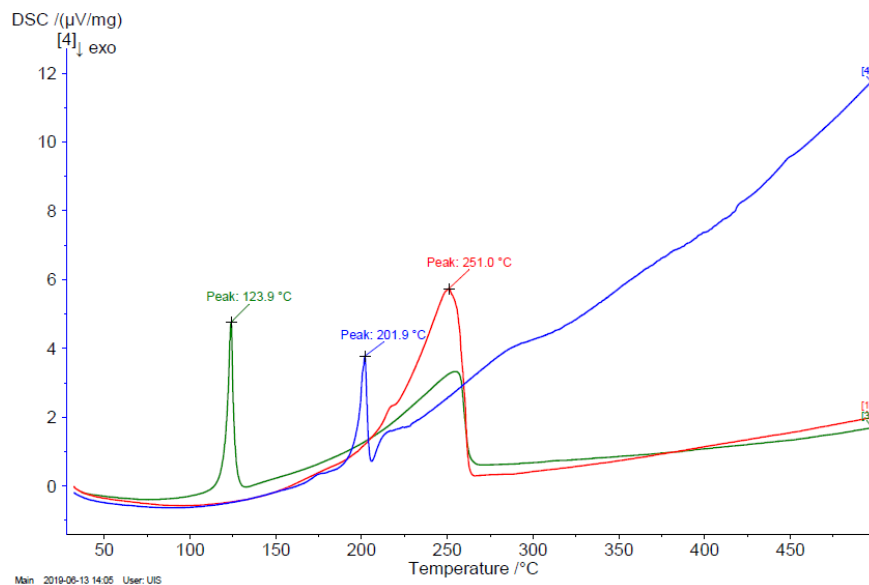


Figura 73: Curva del DSC FNF (línea azul) y de los precursores (NFN línea verde y AFM línea roja).

**3.5.4.6. Análisis por difracción de rayos x de polvo de fumarato de nafazolina obtenido por sonoquímica.** El patrón de difracción de polvo del fumarato de nafazolina (FNF) se muestra en la Figura 74 (color rojo) comparada con los patrones registrados de la materia prima nafazolina (línea azul) y el ácido fumárico (línea verde). Se observa que no hay coincidencia con los máximos de difracción de mayor intensidad de los precursores con el producto, por lo tanto se puede inferir que el producto posee una estructura cristalina diferente y no hay presencia de los reactivos.

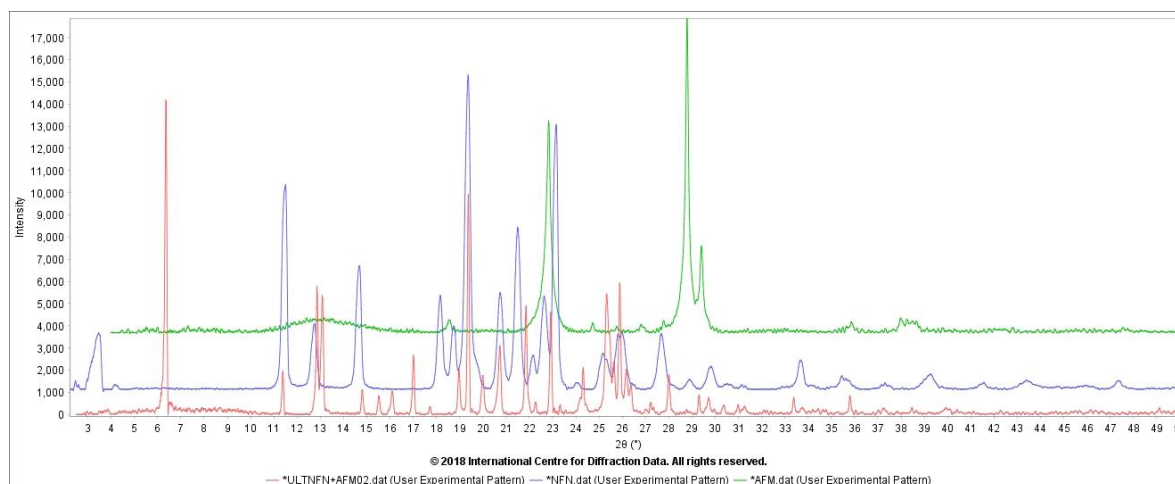


Figura 74: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas FNF (línea roja) vs NFN (línea azul) y AFM (línea roja).

El FNF cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial  $P2_1/a$  y parámetros  $a=28,3984(0,0064)$ ,  $b=8,0868(0,0018)$ ,  $c=14,0635(0,0032)$ . En la Tabla 28 se muestran los parámetros cristalográficos obtenidos en el proceso de indexado, el perfil de difracción del producto obtenido por sonoquímica se sometió a un proceso de búsqueda/superposición con las bases de datos *PDF-4/Organics* y *CSD* no obteniendo coincidencias, lo que indica que es un producto con una estructura cristalina no reportada.

Tabla 28.

Datos cristalinicos del FNF.

Parámetros cristalinicos	Fumarato de nafazolina (FNF)
Sistema cristalina	Monoclinico
$a(\text{Å})$	28,3984(0,0064),
$b(\text{Å})$	8,0868(0,0018)
$c(\text{Å})$	14,0635(0,0032).
$V(\text{Å}^3)$	3156,36(0,024)
Z	

F(20), M(20)	14,8; 35,0 (0,0054,105)
Grupo espacial	I2/a

La descomposición del patrón de polvo de la FNF (Figura 75) por el método Le-BAIL evidencia que el método de descomposición se ajusta y reproduce el patrón experimental indicando y los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado, lo que se corrobora con los valores de confiabilidad (Tabla 29).

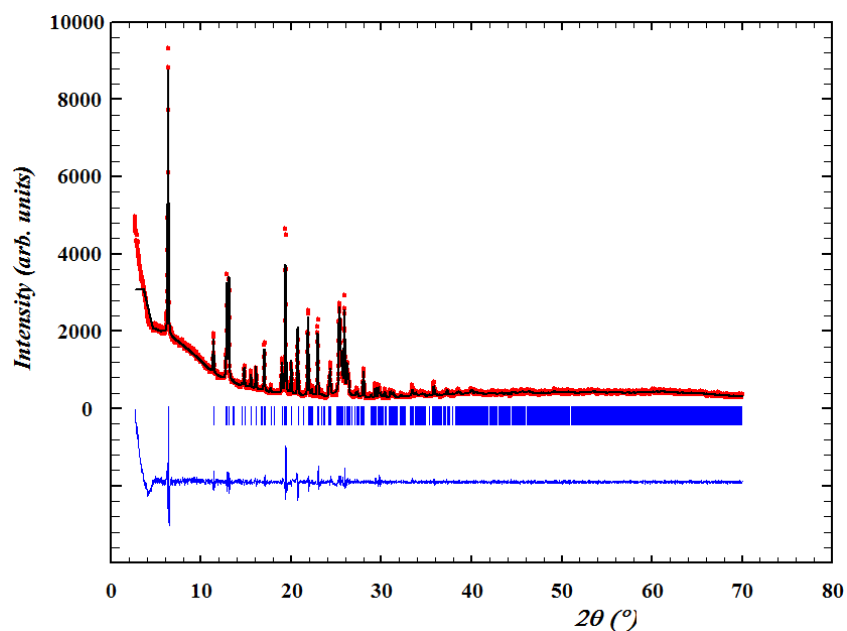


Figura 75: Ajuste del perfil de FNF por el método Le-BAIL.

Tabla 29.






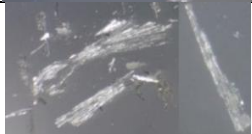
Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del FNF.

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
5.26%	7.41%	4.28%	2.99%

**3.5.5. Síntesis de sales de nafazolina por mecanoquímica asistida por solvente.** La formación de las sales por medio de mecanoquímica asistida por solventes utilizando diferentes ácidos orgánicos produjo materiales con diferentes aspectos físicos como se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30.

*Formación de sales de NFN por mecanoquímica asistida por solvente.*

Producto	Ácidos	Solvente	Observación	Producto	Recristalización
1	(ASB)	MeOH	Aceite traslucido		----
2	(ABZ)	MeOH	Pasta sólida		----
3	(ASN)	MeOH	Polvo blanco cristalino		
4	(AFM)	MeOH	Polvo blanco cristalino		

El producto obtenido con ácido ascórbico es un aceite incoloro mientras que el obtenido con ácido benzoico es una pasta marrón oleosa. Debido a sus características físicas no se realizaron estudios por difracción de rayos X, sin embargo, el análisis por espectroscopia IR mostró la formación de la sal esperada (ver Apéndice C. **Síntesis de sales de la nafazolina**). Los análisis estructurales y las pruebas de solubilidad se llevaron a cabo con los materiales sólidos cristalinos.

**3.5.5.1. Análisis por espectroscopia IR del Succinato de nafazolina (SNF) obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** El producto obtenido fue un polvo cristalino blanco. El espectro ATR-IR de SNF de la Figura 76 muestra la banda característica del estiramiento simétrico asociada a la protonación del nitrógeno del grupo imidazol (banda 1), las asignaciones 4 y 6 son las bandas originadas por los estiramientos asimétrico y simétricos del ion carboxilato mientras que la banda 3 es el estiramiento del ácido carboxílico; estas y otras señales se resumen en la Tabla 31.

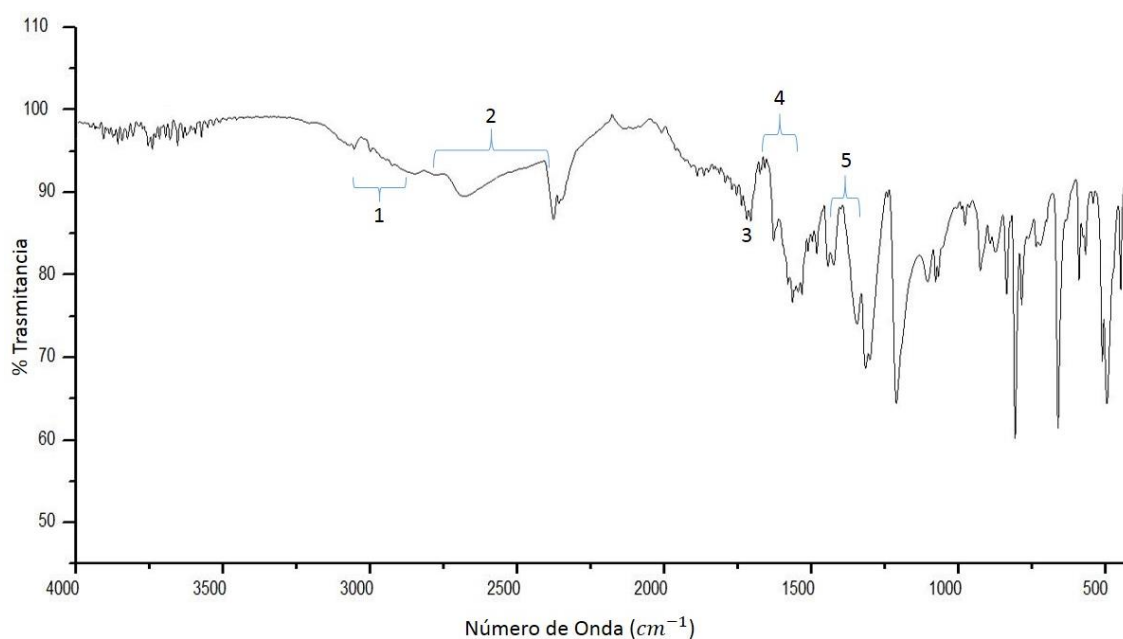


Figura 76: Espectro ATR-IR de la SNF.

Tabla 31.

*Bandas características del espectro de NFN+ASN.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	2931,45-2836,16	Estiramiento simétrico como asimétrico grupos $CH_3$ y $CH_2$
2	2772,20-2363,32	Estiramiento nitrógeno anillo imidazol $R_3N - H^+$
3	1689,86	Estiramiento $C = O$

4	1635,91- 1551,93	Estiramiento asimétrico $CO_2^-$
5	1399,84- 1384,13	Estiramiento simétrico $CO_2^-$

En la Figura 77 están superpuestos los espectros IR de la base libre (línea roja) y el producto (línea negra), se puede apreciar que las regiones 1, 2 y 3 en el espectro de SNF se observan bandas que no se encuentran en la base libre, indicando la formación de la sal. Como el producto es un polvo cristalino se procedió a realizar análisis adicionales para corroborar la formación del CMC.

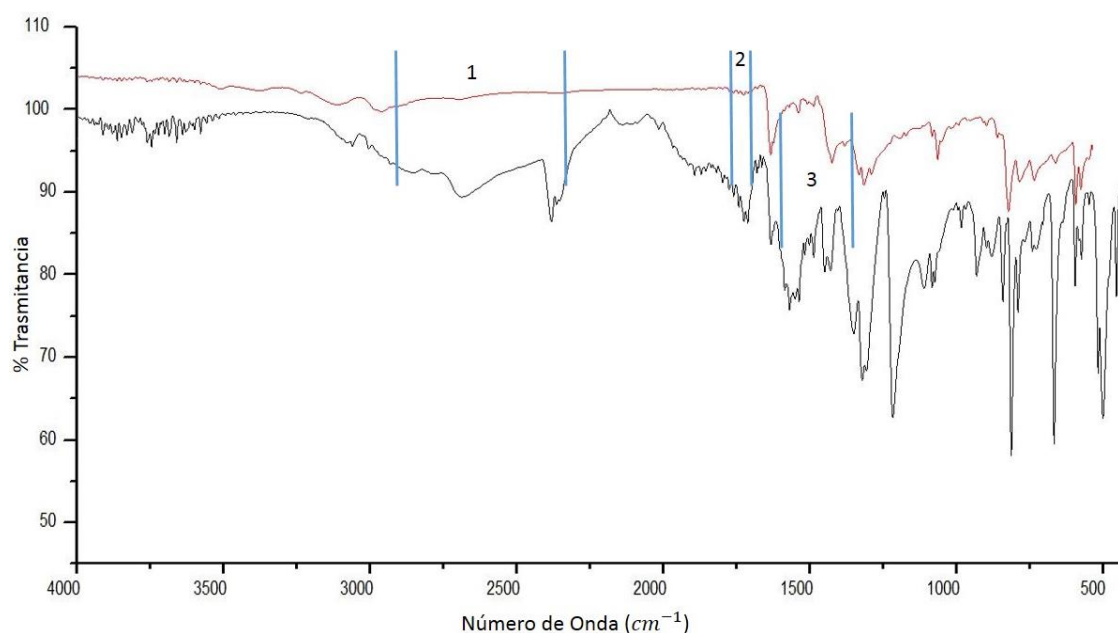


Figura 77: Espectro ATR-IR de la SNF vs NFN.

### 3.5.5.2. Análisis térmico TGA-DSC obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.

El análisis termogravimétrico (TGA) del material presenta una estabilidad hasta 190,0 °C, después de esta temperatura presenta dos pérdidas de masa, una de 47,34% en un rango de temperatura

entre 198,8 a 264,2 °C, con un punto de inflexión en 237,5 °C y la segunda pérdida de masa de 32,93 % en un rango de temperatura 266,8 a 329,2 °C, con un punto de inflexión en 308,3°C (Figura 78); el TGA muestra una masa residual del 12,52 a 497,6°C. El material no presenta pérdidas de masas provenientes de procesos de solvatación, relacionada con los precursores o posibles impurezas, que se corrobora con el DSC el cual no presenta ninguna señal antes de 170 °C (Figura 79).

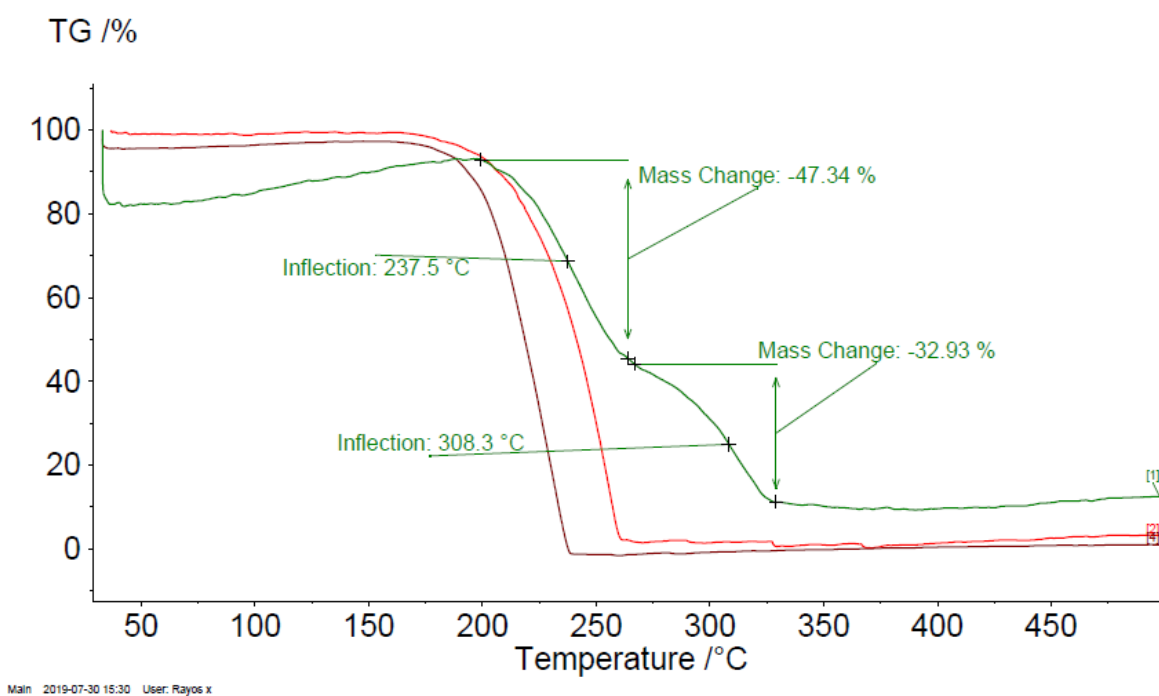
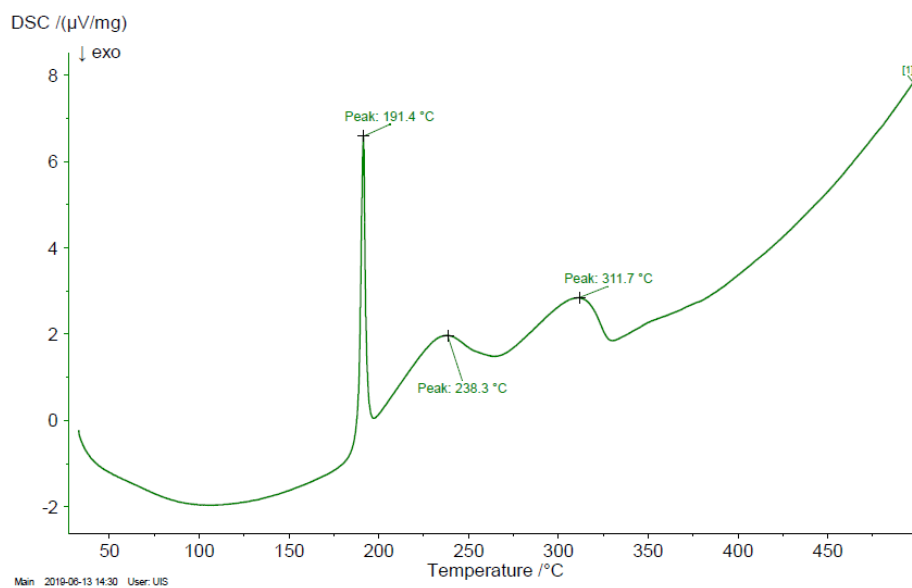


Figura 78: Análisis térmico TGA del SNF (línea verde) vs base libre (línea roja).

La primera pérdida de masa se asocia con la primera transición endotérmica del DSC, con una temperatura inicia de 188,8 °C y final de 205,1 °C y un pico máximo de 191,4 °C que se relaciona con la temperatura de fusión del material. La segunda curva endotérmica con en un rango de temperatura de 205,1 y 252,0 °C con un pico máximo en 238,3 °C es asociada a la segunda pérdida de masa y se atribuye al posible comienzo del proceso de descomposición del sólido

seguido por la tercera endoterma que también se relaciona con la descomposición del material entre 272,9 y 327,3 °C y con un pico máximo de 311,7°C.



*Figura 79:* Curva DSC del SNF.

Los compuestos usados como precursores presentan diferentes temperaturas de fusión con respecto al el producto obtenido SNF como se puede observar en la Figura 80.

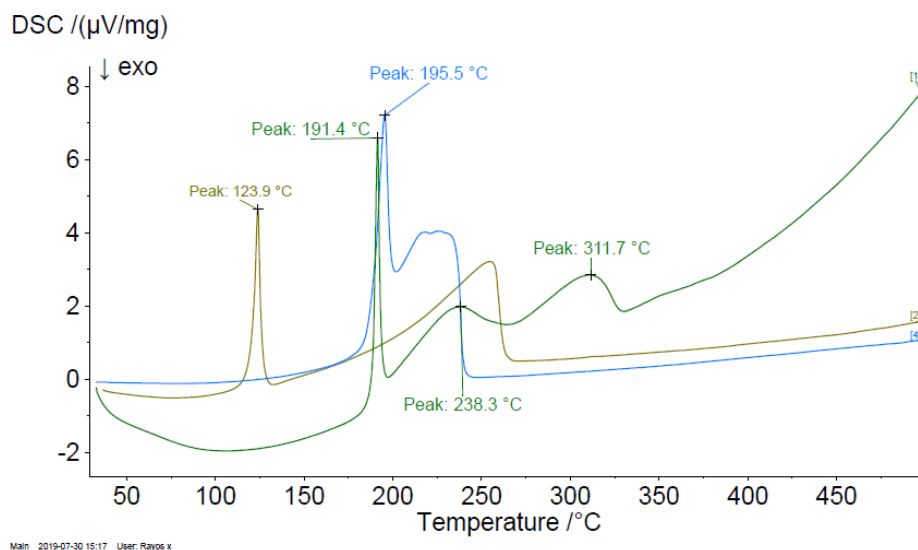


Figura 80: Curvas DSC SNF (línea verde) vs NFN (línea amarilla) y ASN (línea azul).

**3.5.5.3 Análisis por DRX de muestras policristalinas de SNF obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** El patrón de difracción de polvo del succinato de nafazolina (SNF) se muestra en la Figura 81 (color rojo) comparada con los patrones registrados de la materia prima nafazolina (línea azul) y el ácido succínico (línea verde). Se observa que no hay coincidencia con los máximos de difracción de mayor intensidad de los precursores con el producto. El SNF cristaliza en un sistema ortorrómbico con un grupo espacial  $Pbca$  y parámetros  $a=22,90288(0,00707)\text{Å}$ ,  $b=17,72443(0,00472)\text{Å}$ ,  $c=8,10818(0,00214)\text{Å}$ ,  $V=3291,44(0,00214)$ . En la Tabla 32 se muestran los parámetros cristalográficos obtenidos en el proceso de indexado. El perfil de difracción del producto obtenido por mecanoquímica asistida por solvente se sometió a un proceso de búsqueda/superposición con las bases de datos PDF-4/*Organics* y CSD no obteniendo coincidencias, lo que indica que es un producto con una estructura cristalina no reportada.

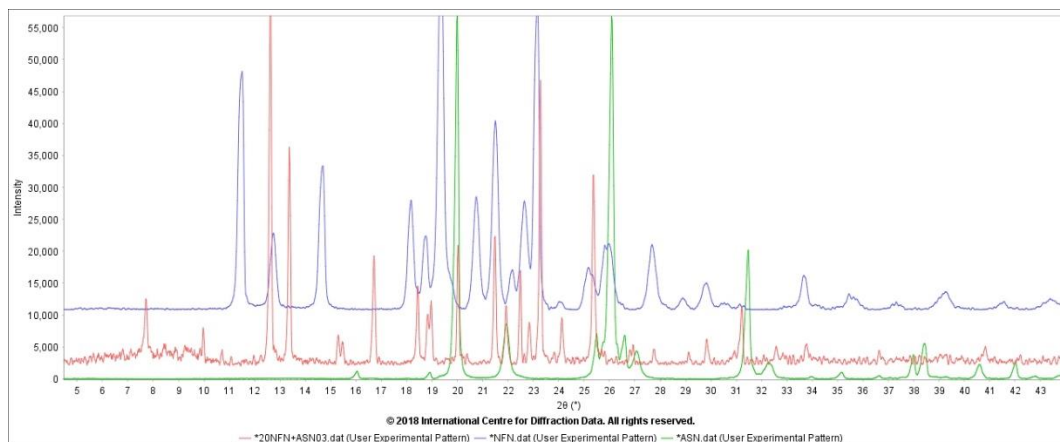


Figura 81: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de SNF (roja), NFN (azul) y ASM (verde).

Tabla 32.

Datos cristalinos del SNF.

Parámetros cristalinos	Fumarato de Nafazolina (SNF)
Sistema cristalina	Ortorrómico
$a(\text{Å})$	22,90288(0,00707),
$b(\text{Å})$	17,72443(0,00472)
$c(\text{Å})$	8,10818(0,00214).
$V (\text{Å}^3)$	3291,44(0,00214)
F(20), M(20)	20,4;38,0 (0,0054,101)
Grupo espacial	$Pbca$

La descomposición del patrón de polvo de la SNF (Figura 82) y los valores de confiabilidad (Tabla 33), evidencian que los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado.

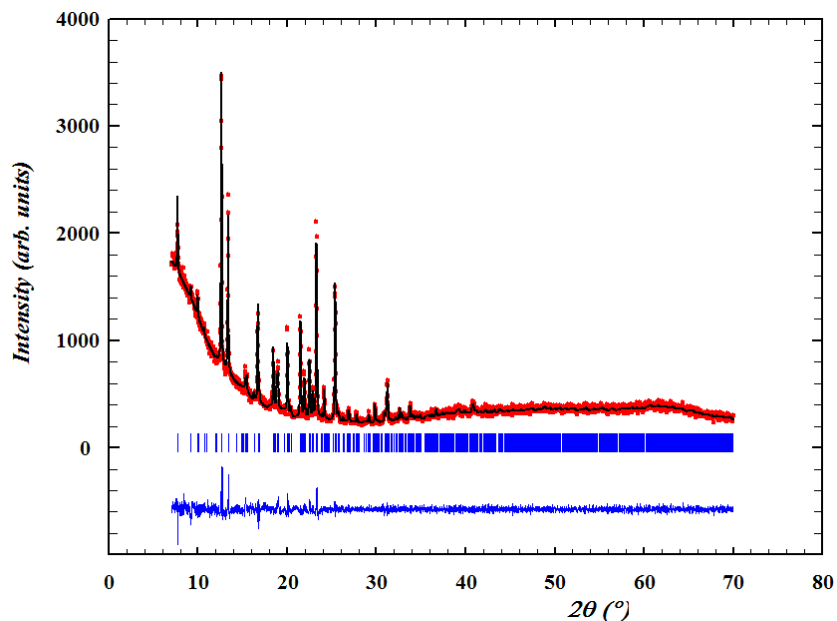


Figura 82: Ajuste del perfil de SNF por el método Le-BAIL.

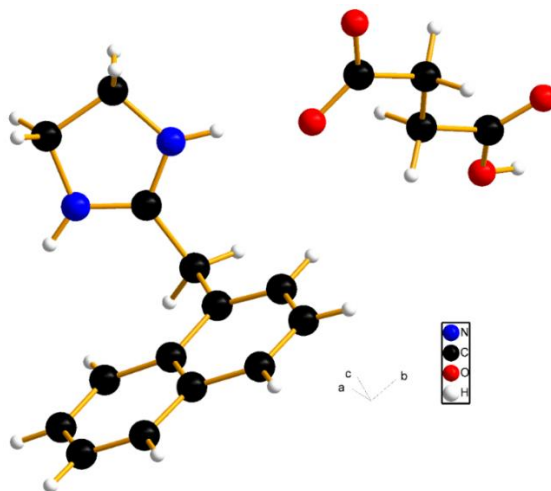
Tabla 33.

Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del SNF.

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
4.08%	5.33%	4.67 %	1.30%

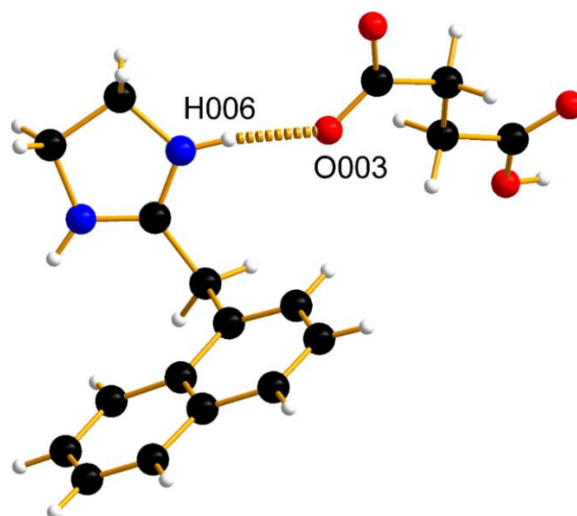
**3.5.5.4. Análisis por Difracción de rayos-X de Monocristal de succinato de nafazolina (SNF) obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** Cristales incoloros en forma de placas obtenidos en solución de metanol fueron seleccionados para el registro de datos por difracción de monocristal. La estructura fue resuelta por métodos directos con el programa SHELXS y refinada por mínimos cuadrados con el programa SHELXL. Ambas facilidades forman parte del programa SHELX. Los átomos que no-hidrógeno se ubicaron en el mapa de Fourier y se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico. La integración y reducción de los datos muestran que la SNF cristaliza en un sistema cristalino ortorrómbico con un grupo espacial  $Pbca$

y parámetros cristalinos  $a = 8.0375 (12) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.576 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 22.683 (4) \text{ \AA}$  y  $V = 3204.4 (9) \text{ \AA}^3$ , que coinciden con los obtenidos por DRX de polvo. La unidad asimétrica mostrada en la Figura 83 contiene una molécula de nafazolina por una de succinato en relación 1:1.



*Figura 83:* Unidad asimétrica Succinato de nafazolina (SNF).

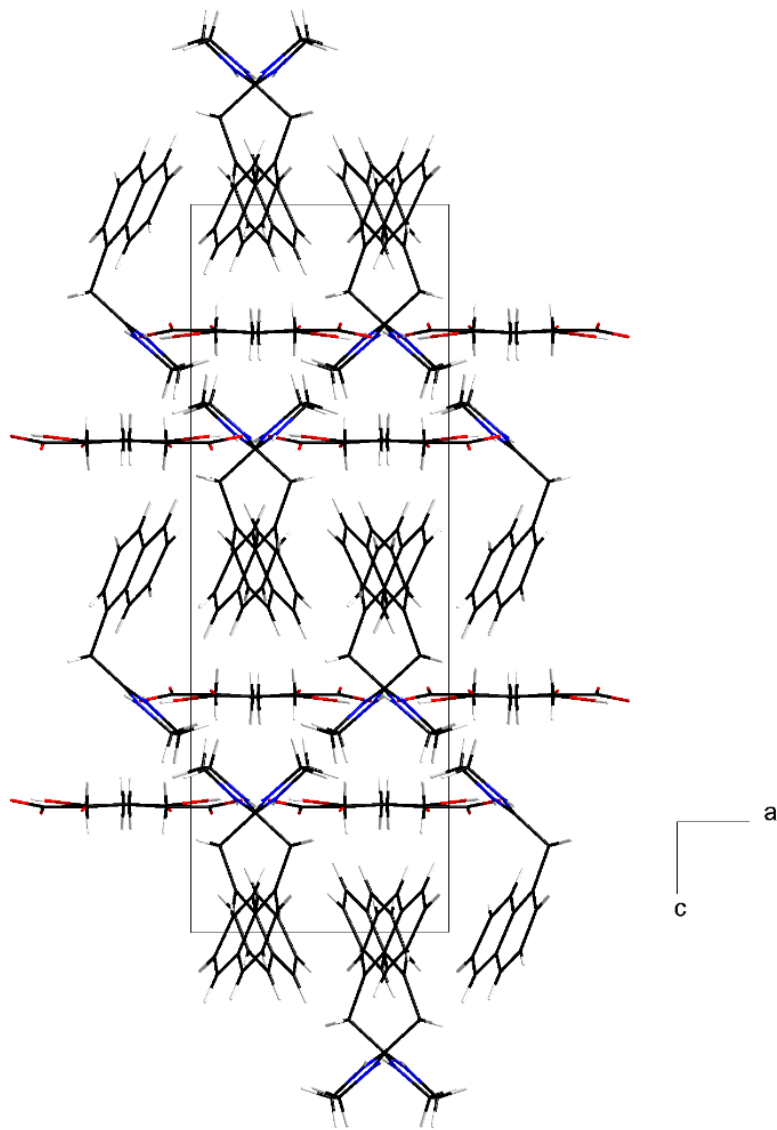
En la figura 91 se observa que el oxígeno (O003) succinato se encuentra desprotonado y el nitrógeno (N006) del anillo imidazol de la nafazolina está protonado, corroborando los resultados obtenidos por espectroscopia IR; en la Figura 84 se visualiza el enlace de hidrógeno formado entre el oxígeno O003 y el hidrogeno (H006) del nitrógeno N006 constituyendo de esta manera el succinato de nafazolina.



*Figura 84:* Interacción enlace de hidrogeno aceptor y donador.

La proyección estructural del succinato de nafazolina a lo largo del eje **b**, muestra que la molécula de nafazolina se apila en cadenas lineales de forma perpendicular al eje **c** que se alternan con moléculas de succinato, las cuales se apilan en cadenas lineales paralelas al eje **a** (Figura 85).

La determinación estructural del SNF permitió precisar la presencia de enlaces de hidrógenos e interacciones tipo  $\pi-\pi$ . La conglomeración de estas interacciones mantiene el empaquetamiento compacto entre el contraión y la nafazolina, estabilizando el enrejado cristalino. El SNF no presenta enlaces de hidrogeno intramoleculares, los enlaces de hidrogeno ocurren entre el ion dicarboxílico y la moléculas de nafazolina. Se puede dilucidar la presencia de 6 interacciones de este tipo, las interacciones son todas intermoleculares de tipo homonuclear heteromolecular. El hidrógeno H005 forma un enlace con el oxígeno O001, mientras que H006 forma un enlace con el oxígeno O003 tipo monodentado lineal (Figura 86).



*Figura 85:* Proyección a lo largo del eje B del empaquetamiento de Succinato de nafazolina (SNF).

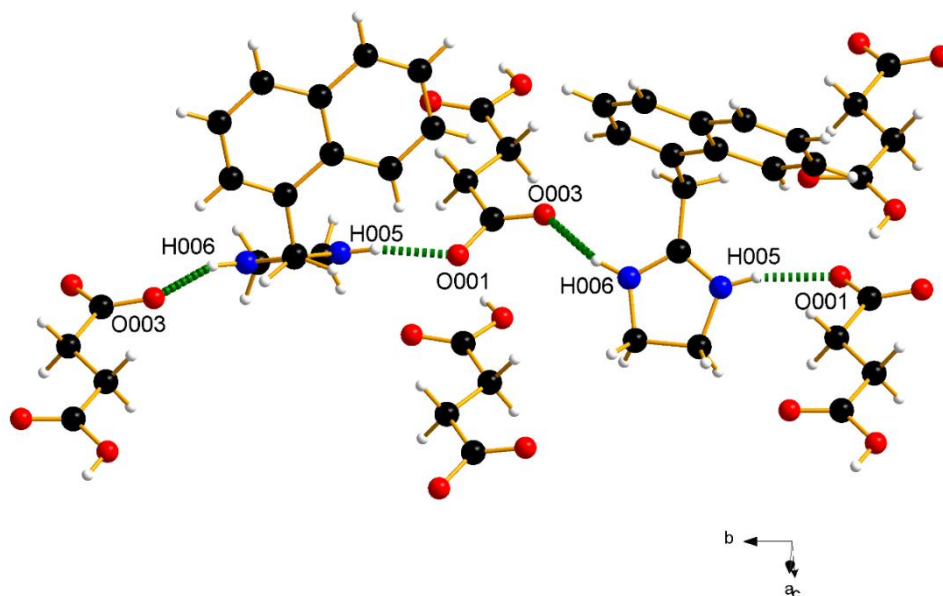


Figura 86: Enlace de hidrógeno H005...O1 y H006...O3.

Adicionalmente, el átomo de oxígeno O1 forma un enlace no convencional con el hidrógeno H00I del carbono C00I (Figura 87) de NFN, y otra interacción convencional con H002 del succinato. Por lo tanto, el átomo de oxígeno O1 participa como un aceptor trifurcado. Por otro lado, los enlaces no convencionales de H00B de una molécula de nafazolina y H00C de otra molécula de NFN con el oxígeno O004, son interacciones no convencionales de tipo aceptor bifurcado (Figura 88).

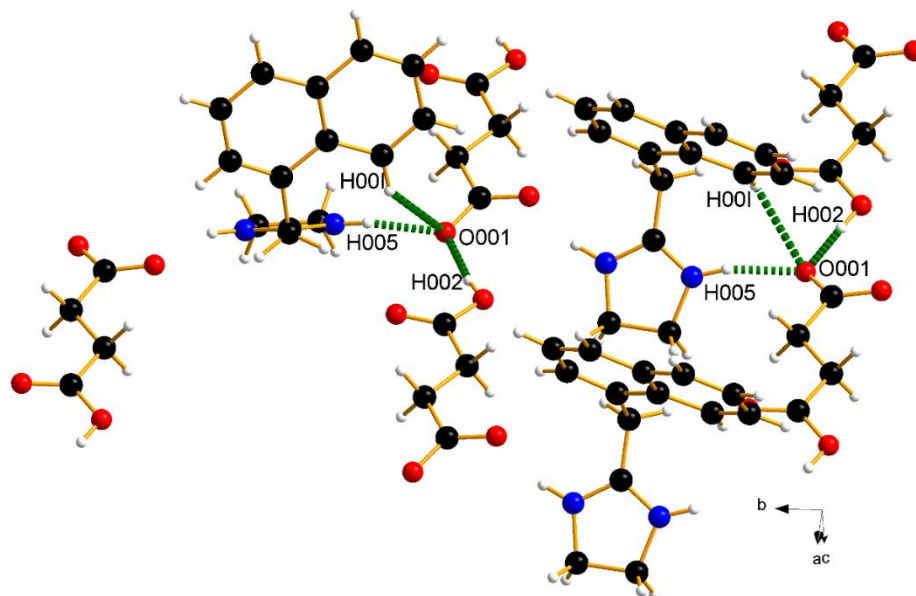


Figura 87: Enlace de hidrogeno O2H...O1 ... H1C.

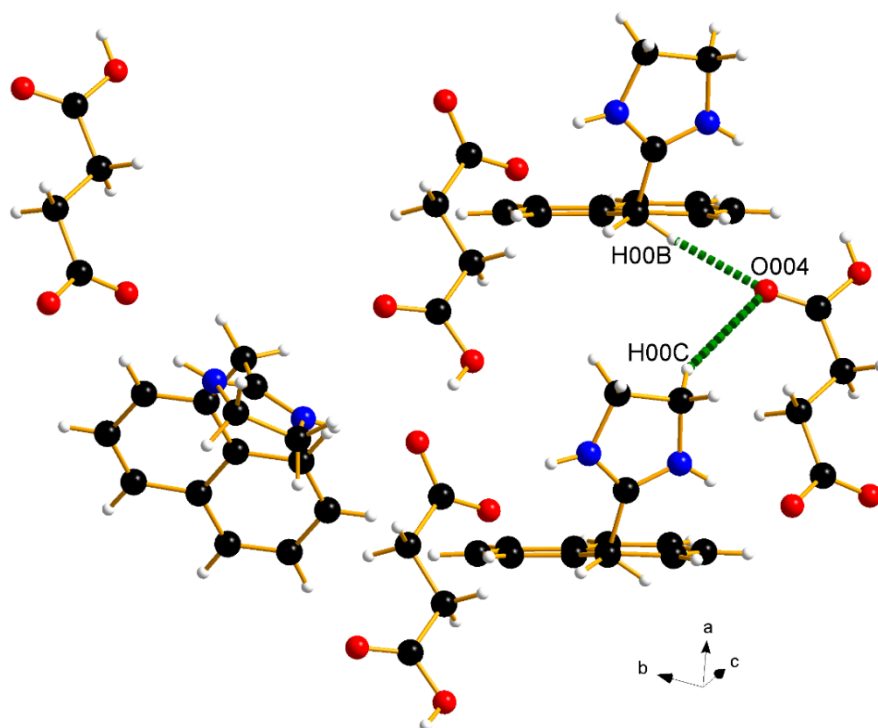


Figura 88: Enlace de hidrogeno O2H...O1 ... H1C.

La formación de estos enlaces de hidrogeno se extienden por las tres direcciones de la red cristalina de forma infinita confiriéndole la estabilidad y propiedades químicas al compuesto, los parámetros geométricos de los enlaces de hidrogeno mencionados y el grafo formado se muestra en la Tabla 34.

Tabla 34.

Parámetros geométricos enlaces de hidrogeno.

Interacción	D – H	H ... A (Å)	D ... A (Å)	D – H ... A (Å)	Grafo
N – H005 ... O001 <sup>a</sup>	0,86	1,90	2,734(4)	163	$D_3^1 4$
N – H006 ... O003	0,86	1,86	2,670(4)	157	$C_1^1 2$
O – H002 <sub>d</sub> ... O001	0,82	1,70	2,507(3)	170	$D_3^1 4$
C – H00B ... O004 <sup>b</sup>	0,97	2,36	3,283(4)	159	$D_2^1 3$
C – H00D <sub>c</sub> ... O004	0,97	2,49	3,363(5)	150	$D_2^2 4$
C – H00I ... O001 <sup>a</sup>	0,93	2,55	3,283(5)	136	$D_3^1 4$

Códigos de simetría: a:  $\frac{3}{2} - x, -\frac{1}{2} + y, z$ ; b:  $\frac{1}{2} - x, \frac{-1}{2} + y, z$ ; c:  $1 - x, \frac{-1}{2} + y, \frac{3}{2} - z$ ; d:  $1 + y, y, z$ .

Los centroides Cg1 (amarillo), Cg2 (rojo) y Cg3(verde), muestran interacciones con los centroides de los anillos 2 y 3 del naftaleno y el centroide Cg1 del imidazol de otra molecula de nafazolina (Tabla 35 y Figura 89).

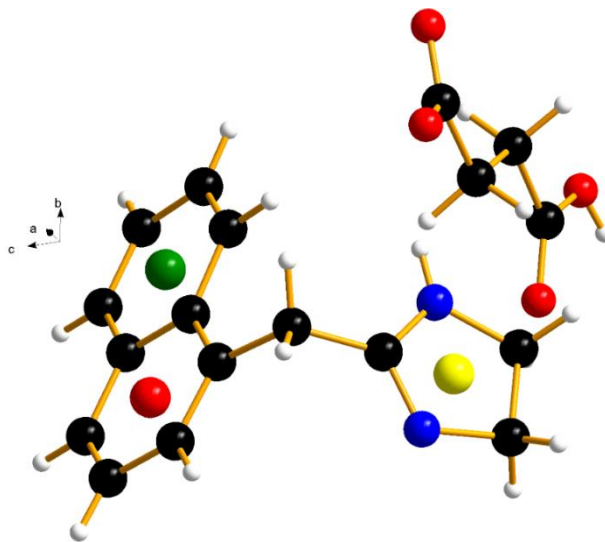


Figura 89: Centroides del SNF.

Los centroides de la nafazolina forma enlaces tipo  $\pi \cdots \pi$  un con los centroide Cg1... Cg1, Cg2...Cg2 y Cg3...Cg3. (Figura 90.). La interacción Cg1... Cg1 es borde a cara tipo Y, mientras que la interacción Cg2... Cg2 forma dos tipos de geometrías, una es de tipo cara a cara y la otra es cara a cara desplazada y por último, la interacción Cg3... Cg3 es de tipo cara a cara desplazada. Estas y otros tipos de interacciones se resumen en la Tabla 35, y son las que le otorgan el motivo del empaquetamiento a la estructura del SNF.

Tabla 35.

Posición de los Centróides en la molécula del SNF.

Posición de los Centróides (Cg) Å	x	y	z
<b>Imidazol</b>			
Anillo 1 (Cg1)	0,8505(2) )	0,50940(8)	0,69728(7)
<b>Naftaleno</b>			
Anillo 2 (Cg2)	0,7375(2) )	0,51352(13) )	0,50138(9)

Anillo 3 (Cg3)	0,8283(3)	0,49651(15)	0,49652(9)
	)	)	

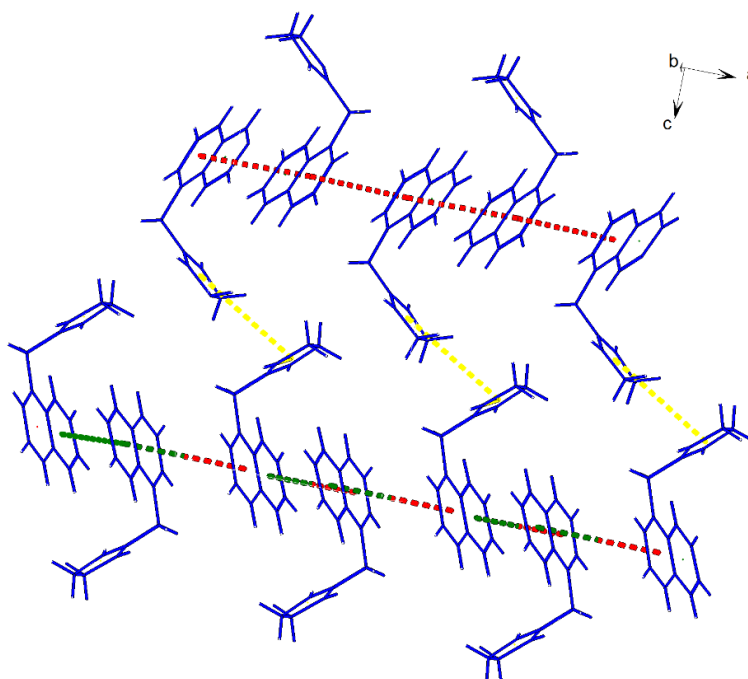


Figura 90: Motivo paralelo-espina de bacalao del SNF.

Tabla 36.

Parámetros Geométricos interacciones centroides.

Interacción Cg...Cg	Distancia dcc	Angulo $\beta$	Distancia perpendicular	Tipo de geometría
Cg1...Cg1 <sup>a</sup>	4,677(2)	18,3	4,4409(16)	Y
Cg2...Cg2 <sup>b</sup>	3,848(3)	24,5	-3,502(2)	Cara a cara
Cg2...Cg2	4,247(3)	33,2	3,552(2)	Cara a cara desplazado
Cg3...Cg3 <sup>c</sup>	4,961(4)	45,3	3,491(2)	cara a cara desplazado
Cg3...Cg2 <sup>c</sup>	4,899	44,6	-3,447	Cara a cara
Cg3...Cg2	3,937	25,0	3,944	Cara a cara desplazada

Códigos de simetría:  $a: \frac{-1}{2} + x, y, \frac{3}{2} - z; x, y, z; c: 2 - x, 1 - y, 1 - z; b: 1 - x, 1 - y, 1 - z.$

La descripción de estos cuatro motivos de ensamblaje es frecuente entre las moléculas que contienen anillos aromáticos vecinos (Figura 19). Las interacciones borde a cara contribuyen a

la formación del motivo conocido como “espina de bacalao” (herring bone en inglés). Esta última interacción, en conjunto con la paralela desplazada, es observada en el motivo “paralelo-espina de bacalao” donde las moléculas se arreglan en pares (Figura 28) (sugerencia Figura 19)

**3.5.5.5. Análisis por espectroscopia IR del fumarato de nafazolina obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** En el espectro ATR-IR del fumarato de nafazolina (Figura 91), la señal 2 se relaciona con el estiramiento simétrico del nitrógeno protonado del grupo imidazol, las bandas 4 y 5 son originados por los estiramientos asimétrico y simétricos del ion carboxilato mientras que la banda 3 corresponde al estiramiento del ácido carboxílico; estas y otras señales se resumen en la Tabla 37. En la Figura 92 se compara los espectros IR del FNF con el de la nafazolina base libre, se observa que las regiones 1,2 y 3 son diferentes indicando que posiblemente se formó la sal.

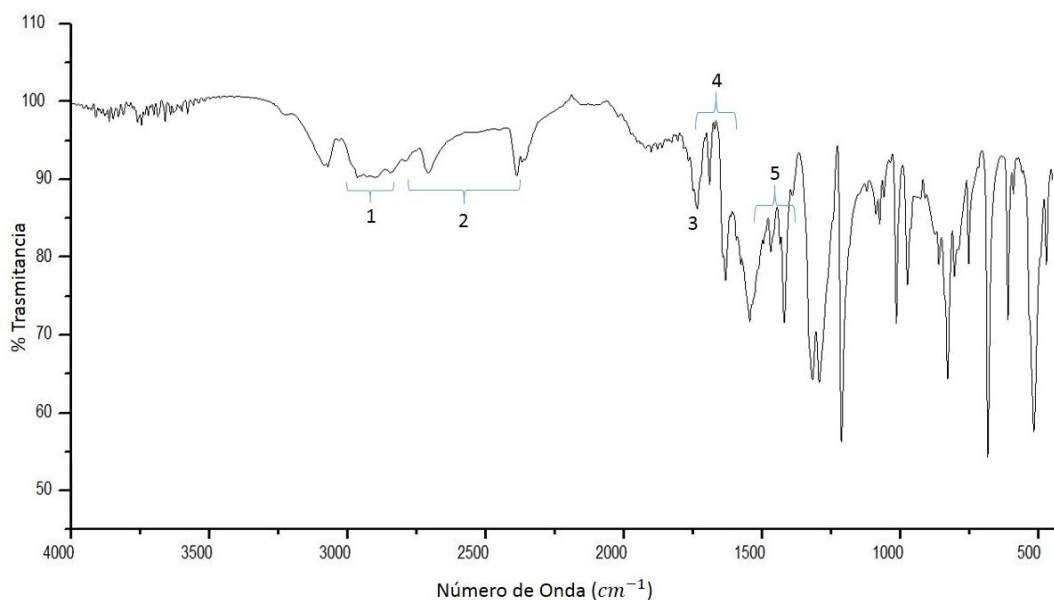


Figura 91: Espectro ATR-IR FNF.

Tabla 37.

Bandas características del espectro de FNF.

Número	Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )	Asignación
1	2821,19-2950,13	Estiramiento simétrico como asimétrico grupos $\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2$
2	2768,47-2360,90	Estiramiento nitrógeno anillo imidazol $\text{R}_3\text{N} - \text{H}^+$
3	1699,41	Estiramiento $\text{C} = \text{O}$
4	1654,71-1596,21	Estiramiento asimétrico $\text{CO}_2^-$
5	1397,20-1381,01	Estiramiento simétrico $\text{CO}_2^-$

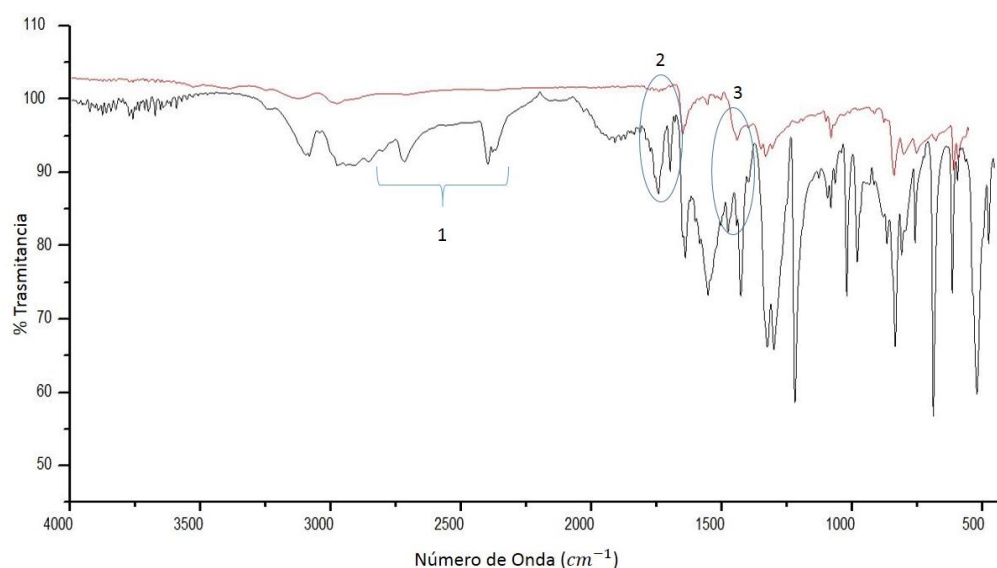


Figura 92: Espectro ATR-IR FNF (negra) vs NFN (roja).

**3.5.5.6 Análisis TGA-DSC fumarato de nafazolina obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** El análisis termogravimétrico (TGA) muestra que el material presenta una estabilidad térmica hasta una temperatura de  $190,0\text{ }^\circ\text{C}$ , presentando luego tres pérdidas de masa, una pérdida de (9,89%) en un rango de temperatura entre  $207,1$  a  $269,0\text{ }^\circ\text{C}$  con un punto de inflexión  $214,2\text{ }^\circ\text{C}$ , la segunda pérdida de masa del 26,71 % en un rango de temperatura  $269,0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $335,6\text{ }^\circ\text{C}$  con un punto de inflexión  $288,1\text{ }^\circ\text{C}$  y la tercera con una pérdida de 33,15 % de masa en

un rango de 335,6°C a 438,0°C con un punto de inflexión 369,8°C; finalmente la curva TGA muestra una masa residual del 23,27 % a una temperatura 497,7°C (Figura 93).

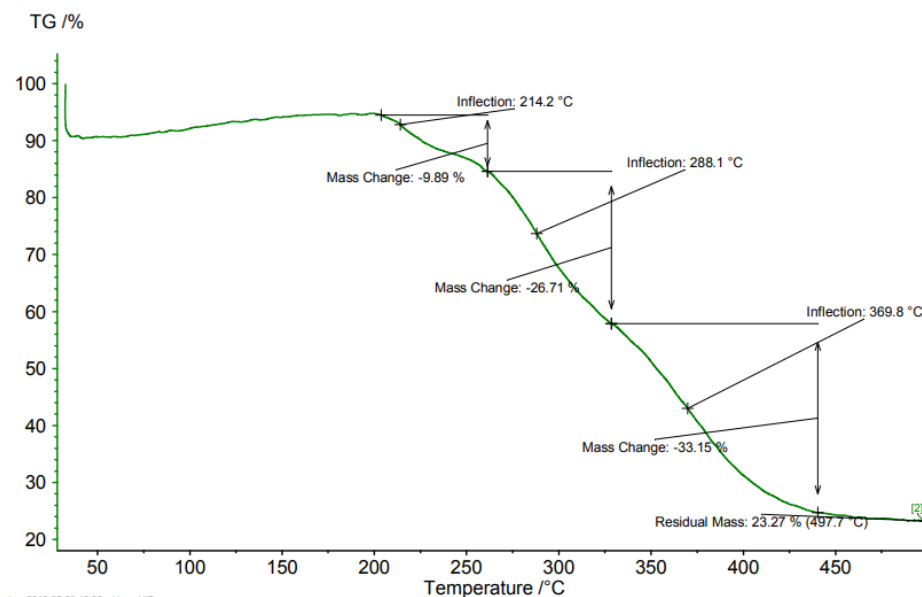
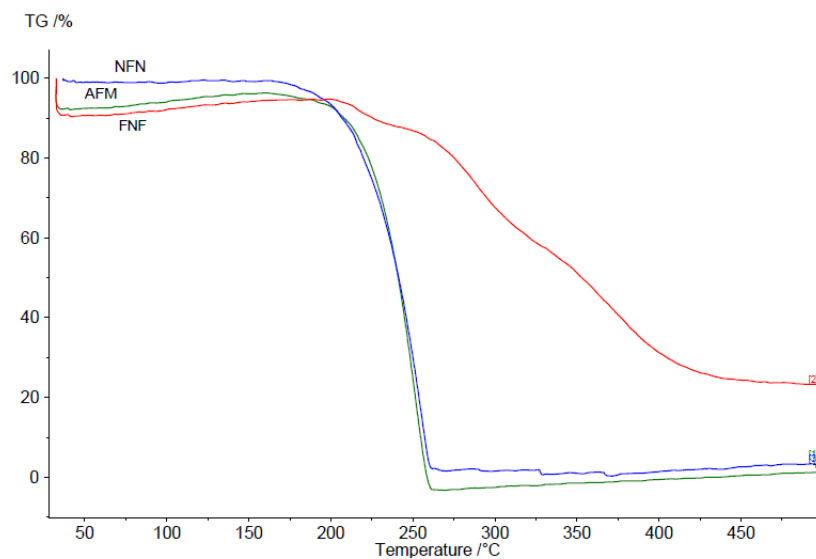


Figura 93: Análisis térmico TGA FNF.

De acuerdo al análisis térmico, el producto obtenido es térmicamente diferente a los precursores (Figura 94). Además, los datos térmicos proporcionaron evidencia adicional de que el FNF cristalizó como un sólido libre de solventes y posible agua de hidratación.



*Figura 94:* Análisis térmico TGA FNF (línea roja), AFM (línea verde) Y NFN (línea azul).

Las curvas DSC (Figura 95) exhibe solo un pico endotérmico estrecho con una temperatura de inicio 192,9 °C y final de 201,5 °C, con un pico máximo 198,2 °C que se relaciona con la temperatura de fusión del sólido. La segunda endoterma vista en el DSC con una temperatura inicial de 203,5°C y final de 217,2°C con un pico máximo de 213,3°C se relaciona posiblemente con el inicio de la descomposición del material.

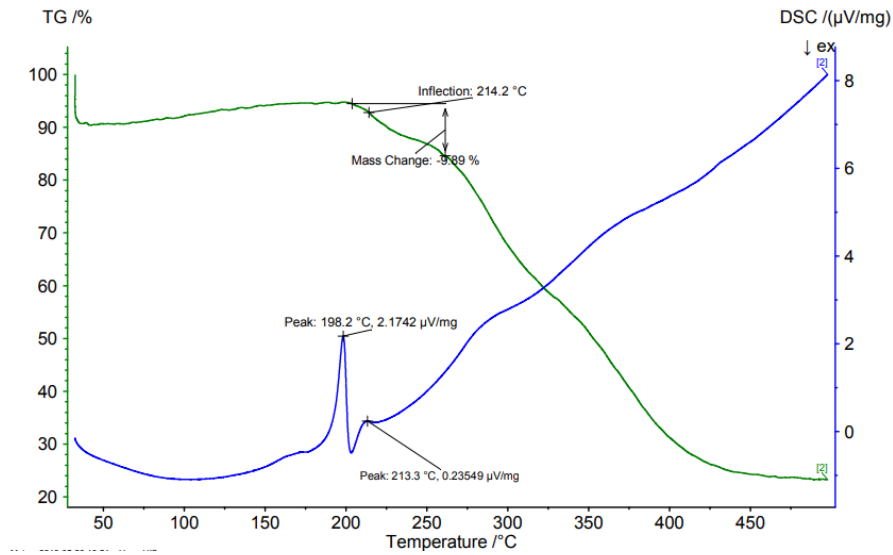


Figura 95: Curva TG y DSC del FNF.

Los DSC del producto (línea roja) y de los precursores (NFN línea azul y AFM línea verde) muestran diferencias en las temperaturas de fusión, posición y forma de las endotermas a medida que varía la temperatura (Figura 96), indicando que no hay presencia de los mismos en el producto final.

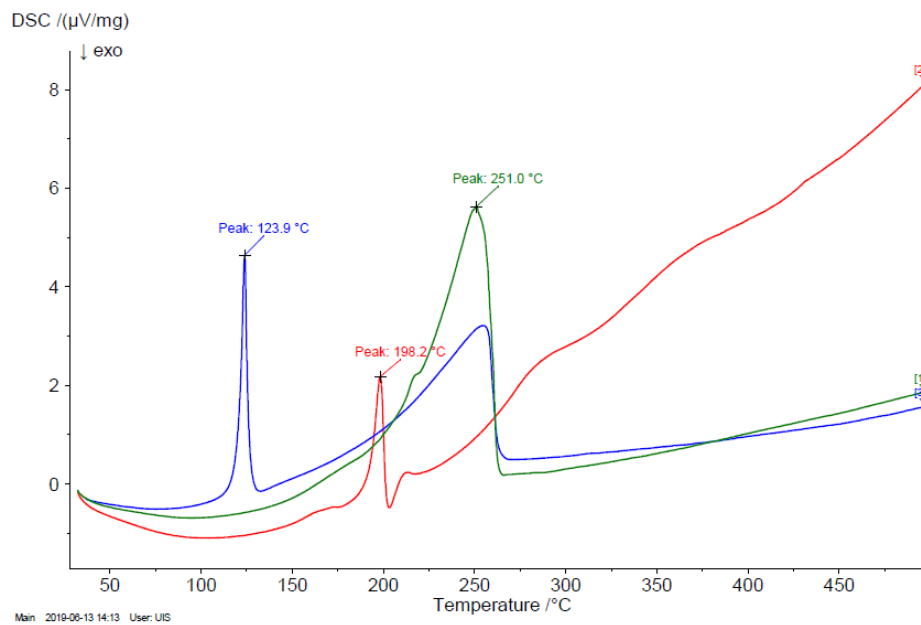


Figura 96: Curvas DSC FNF (línea roja), AFM (línea verde) Y NFN (línea azul).

**3.5.5.7. Análisis de DRX de polvo del fumarato de nafazolina obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** El perfil de difracción de rayos X de la muestra policristalina del FNF se comparó con los perfiles de polvo de los precursores (NFN y el AFM) para verificar su ausencia en el producto (Figura 97 a, línea roja producto, NFN línea azul, AFM línea verde). En la figura se observa que los picos de mayor intensidad del ácido y de la nafazolina no se encuentran en el patrón del producto indicando que reaccionaron en totalidad los precursores. El FNF posee una estructura cristalina diferente, se realizó una búsqueda/superposición del perfil con la base de datos *PDF-4/Organics* y no se encontró coincidencia con ningún perfil registrado, lo que significa que es un compuesto con una estructura cristalina nueva no reportada.

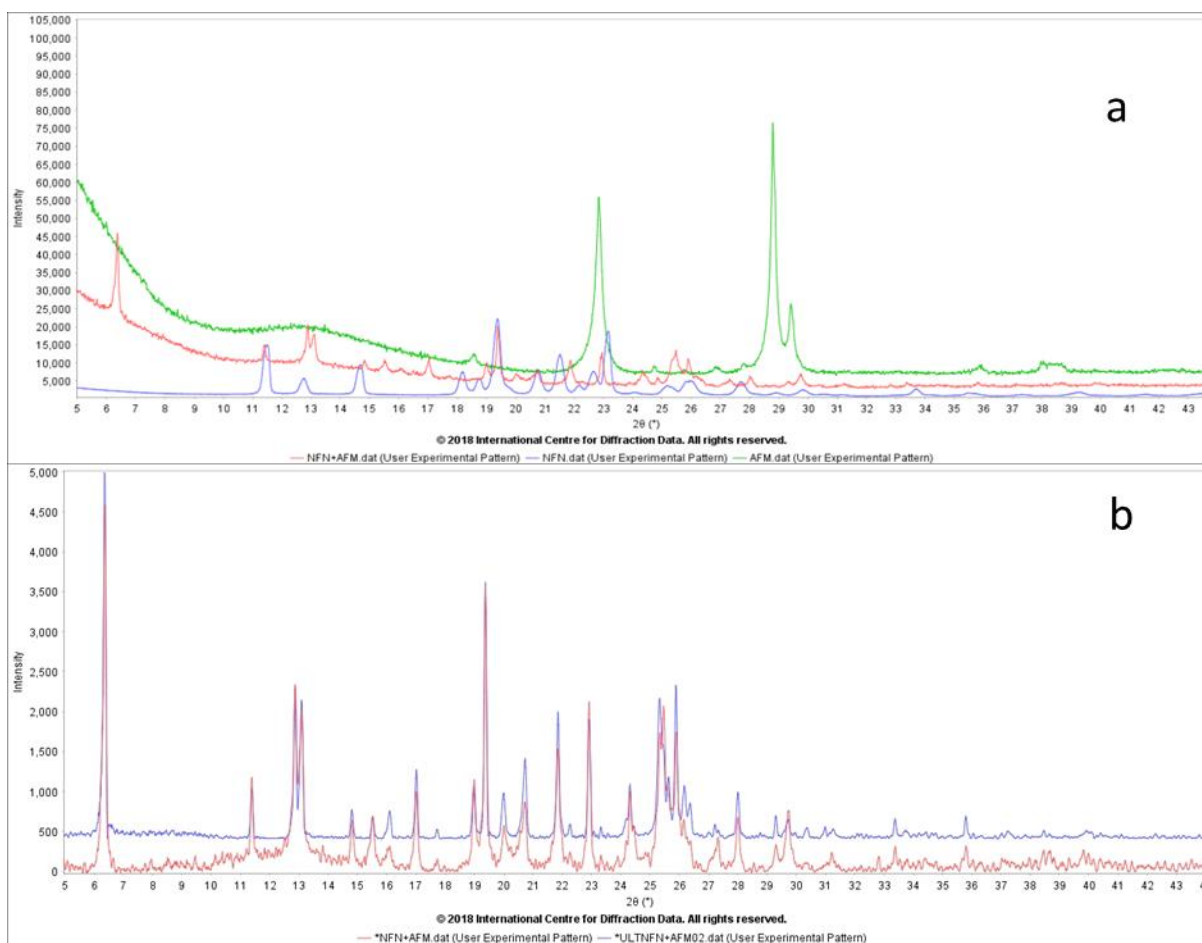


Figura 97: Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de FNF (roja), NFN (azul) y AFM (verde). (a); Perfiles de difracción de muestras poli cristalinas de FNF (roja) vs el FNF obtenido por sonoquímica.

El perfil de difracción de polvo se superpuso con el obtenido por sonoquímica (Figura 97 b) y son iguales, el perfil se indexó con el programa DICVOL-14 utilizando los máximos de difracción extraídos con el programa Fullprof. El proceso de indexado generó como único resultado una celda unidad monoclinica con parámetros de red  $a = 28,3984(0,0064)\text{Å}$  ,  $b = 8,0868(0,0018)\text{Å}$  ,  $c = 14,0635(0,0032)\text{Å}$  , en la Tabla 38 se muestran los parámetros cristalográficos obtenidos en el proceso de indexado.

Tabla 38.

*Datos cristalinos del FNF.*

<b>Parámetros cristalinos</b>	<b>Fumarato de nafazolina (FNF)</b>
Sistema cristalina	Monoclínica
$a(\text{Å})$	28,3984(0,0064)
$b(\text{Å})$	8,0868(0,0018)
$c(\text{Å})$	14,0635(0,0032),
$V(\text{Å}^3)$	3156,36(0,024)
$\beta$	90,832
F(20), M(20)	14,8; 35,0 (0,0054,105)
Grupo espacial	I2/a

Con finalidad de establecer que todos los máximos asignados pertenecieran a la celda unidad determinada, se hizo un Le Bail al perfil de FNF (Figura 98). En el difractograma los puntos de color rojo corresponden a los datos experimentales, mientras la curva continua de color negro corresponde al patrón de polvo calculado, las líneas verticales indican las posiciones de Bragg calculadas a partir de los parámetros cristalinos y la curva de color azul pertenece a la diferencia entre las intensidades experimentales y calculadas. El método de descomposición pone en evidencia que el ajuste reproduce el patrón experimental indicando y también que los parámetros de la celda determinados en el proceso de indexado se asocian correctamente al calculado, lo que corrobora los índices R o parámetros de confiabilidad (Tabla 39).

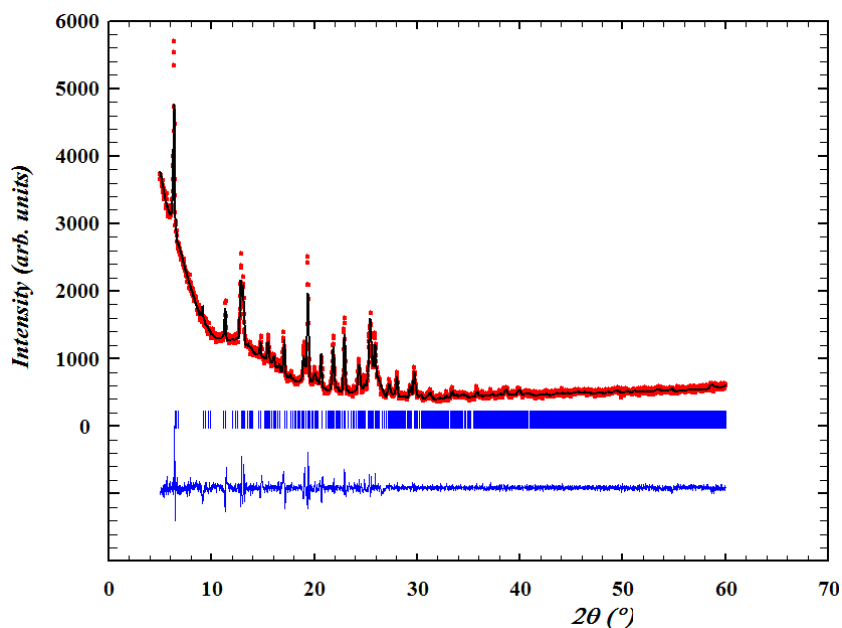


Figura 98: Ajuste del perfil de FNF por el método Le-BAIL.

Tabla 39.

Parámetros de confiabilidad obtenidos en el proceso de descomposición por el método Le Bail del SNF.

$R_p$	$R_{WP}$	$R_{exp}$	$X^2$
3.94 %	5.68 %	3.51 %	2.62 %

**3.5.5.8. Análisis por Difracción de rayos-X de Monocristal de fumarato de nafazolina (FNF) obtenido por mecanoquímica asistida por solvente.** La estructura fue resuelta por métodos directos con el programa SHELXS y refinada por mínimos cuadrados con el programa SHELXL. Ambas facilidades forman parte del programa SHELX. Los átomos que no hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico. El FNF cristaliza en un sistema cristalino monoclinico con grupo espacial  $I2/a$  y valores de celda unidad  $a = 14,084 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 8,116 (3) \text{ \AA}$ ,  $c = 28,459 (12) \text{ \AA}$  y  $V = 3181 (2) \text{ \AA}^3$ . En la Figura 99 se observa la unidad asimétrica del FNF.

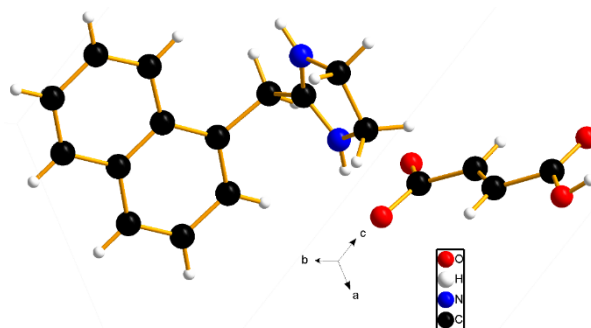


Figura 99: Unidad asimétrica Fumarato de Nafazolina.

La formación de la sal (FNF) se da por la desprotonación del oxígeno O001 y la protonación del nitrógeno N004 del anillo imidazol, en la Figura 100 se indica la formación del enlace entre el hidrógeno H004 y el oxígeno (O001) que genera el heterosinton entre el aceptor y el donador que se ubican perpendicularmente al eje **b** (aceptor) y la molécula de nafazolina (donador) paralelas al eje **a**. El empaquetamiento cristalino a lo largo del eje **a**, los iones dicarboxílicos se ubican a lo largo del eje **b** en forma de cadenas lineales que se alternan con cadenas de moléculas de nafazolina a lo largo del eje **b** (Figura 101).

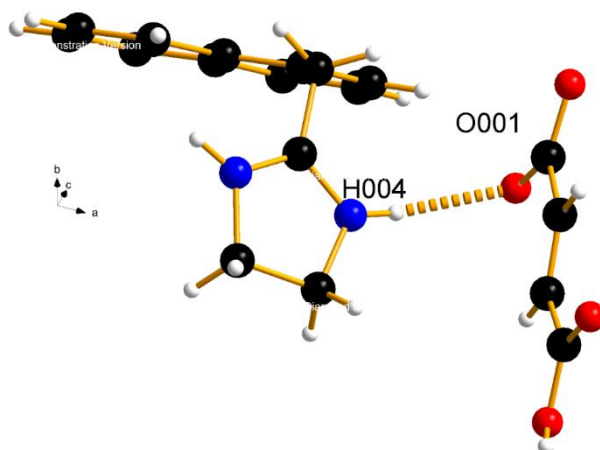
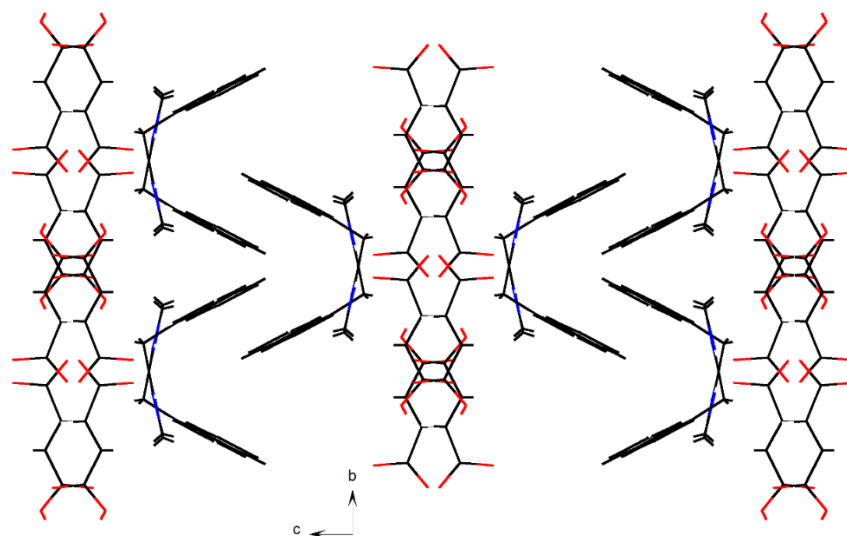
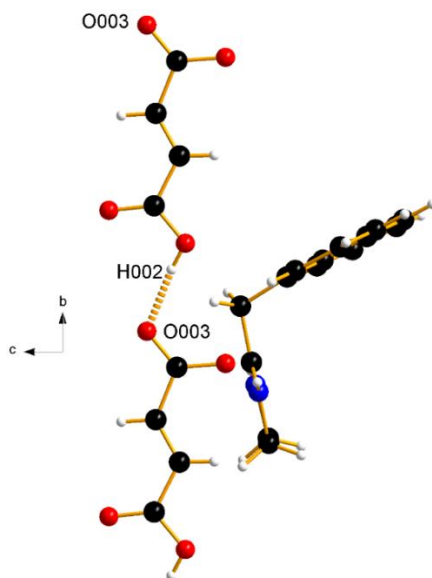


Figura 100: Formación del FNF vista a lo largo del eje c.



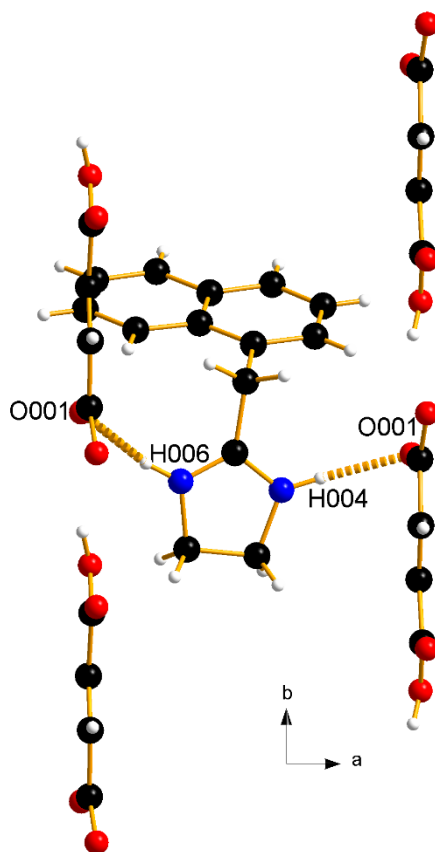
*Figura 101:* Proyección a lo largo del eje *a* del empaquetamiento de Fumarato de nafazolina.

El fumarato de nafazolina forma enlaces de hidrógenos intramoleculares y intermoleculares que definen el empaquetamiento. El ion dicarboxílico interactúan a través del enlace de hidrógeno de forma lineal entre hidrógeno H002 de una molécula con el oxígeno O003 de otra dando origen a las cadenas observadas de forma paralela al eje **b** (Figura 102).

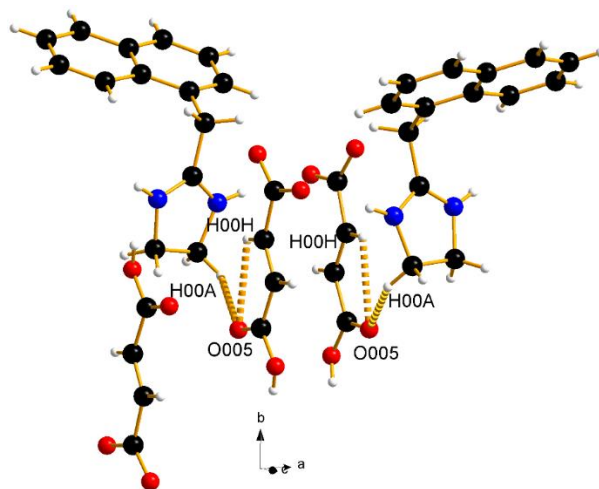


*Figura 102:* Enlace de hidrógeno entre el hidrógeno (OH002) y el oxígeno O003a lo largo del eje **a**.

Los hidrógenos H004 y H006, forma un enlace de hidrógeno convencional con el oxígeno O001, donde los átomos de nitrógeno actúan como donadores y el oxígeno como aceptor (Figura 103). Estos enlaces mantienen unidas las cadenas formadas por el fumarato con las cadenas originadas por las moléculas de nafazolina a lo largo del eje **b**. En el FNF también se observan enlaces de hidrógeno no convencionales entre C00C-H00A y C00D-H00H con el oxígeno O005 siendo esta última una interacción intramolecular (Figura 104).



*Figura 103:* Enlace de hidrógeno entre los átomos N00H4, NOOH6 y O001 vista a lo largo del eje c.



*Figura 104:* Enlace de hidrogeno entre los átomos H00A, H00H con O005.

Por último, el oxígeno O001 forma un enlace con el hidrógeno H00G (Figura 105). El oxígeno O001 es un aceptor trifurcado, mientras que el oxígeno O005 participa como un aceptor bifurcado y el oxígeno O003 como aceptor monodentado; los parámetros geométricos de estas interacciones se resumen en la Tabla 40.

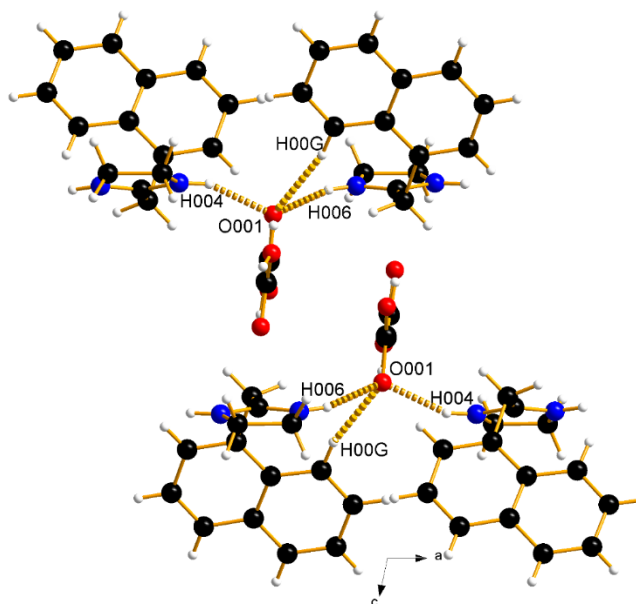


Figura 105: Enlace de hidrógeno entre los átomos H004, H006, H00G con el oxígeno O001.

Tabla 40.

Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógenos.

Interacción	D – H	H ... A (Å)	D ... A (Å)	$\angle$ D – H ... A (°)	Grafo
N – H004 ... O001 <sup>a</sup>	0,86	2,02	2,8300(9)	157	$D_3^1 4$
N – H006 ... O001 <sup>b</sup>	0,86	1,98	2,822(10)	165	$D_3^1 4$
COC – H00A ... O005 <sup>c</sup>	0,97	2,57	3,366(10)	140	$D_2^1 3$
O – H002 ... O3 <sup>a</sup>	0,82	1,77	2,548(10)	158	$D_1^1 2$
Intra COD00H ... O005	0,93	2,54	2,861(110)	101	$S_2^1 3$
CG – H00G ... O001 <sup>b</sup>	0,93	2,51	3,410(12)	105	$D_3^1 4$

Códigos de simetría:  $a: x, -1 + y, z$ ;  $b: -\frac{1}{2} + x, 1 - y, z$ ;  $c: 3/2 - x, y, 1 - z$ .

El FNF presenta tres centroides en su estructura Cg1, Cg2 y Cg3 (Fig.113) (Tabla 41) con coordenadas en las tres direcciones mostradas en la tabla XX. El FNF presenta dos enlaces de hidrogeno tipo  $X-H \cdots \pi$ , una de ellas ocurre entre moléculas de nafazolina, donde participan el átomo H00B del imidazol con el centroide Cg2 descrito por uno de los anillos del fragmento de antraceno, originando una interacción con geometría tipo I (Fig.114). El segundo de estos contactos ocurre entre H00H del contraion con el centroide Cg1 del antraceno con una geometría tipo II (Figura 106) (sugerencia ver sección enlaces de hidrogeno); los parámetros geométrico de estas interacciones se observan en la Tabla 42(Figura 107).

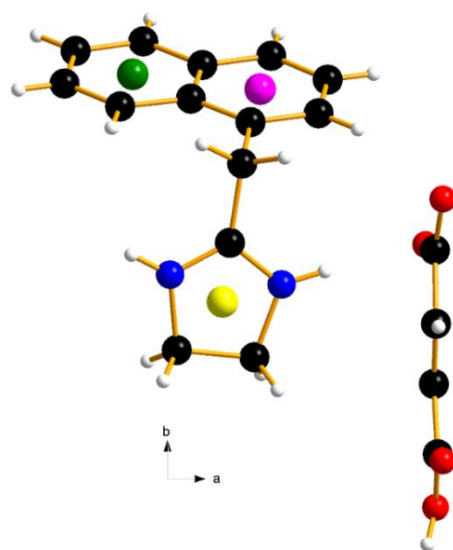


Figura 106: Centroides del FNF.

Tabla 41.

Posición de los Centróides en la molécula del FNF.

Posición de los Centróides (Cg) Å	X	y	z
<b>Imidazol</b>			
Anillo 1 amarillo (Cg1)	0.5802	0.3137	0.38364
<b>Naftaleno</b>			

Anillo 2 rojo (Cg2)	0.6317	0.8053	0.31618
Anillo 3 verde (Cg3)	0.4576	0.8395	0.28902

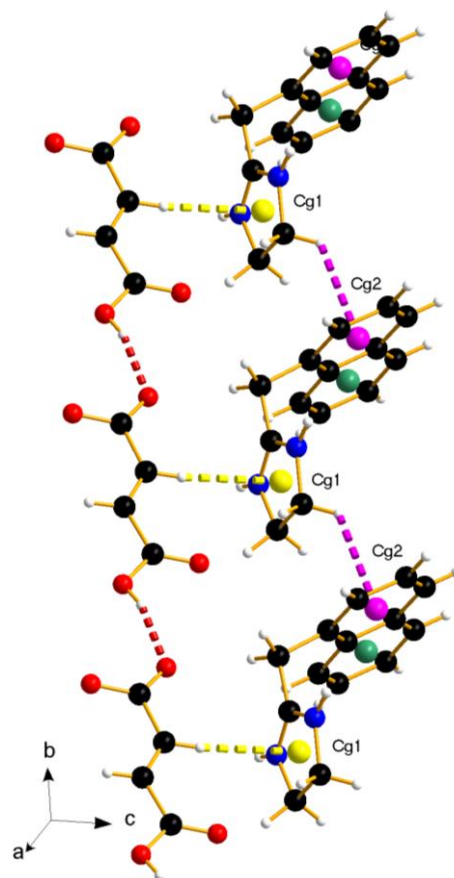


Figura 107: Enlace de hidrógeno e interacciones C-H... $\pi$ .

Tabla 42.

Parámetros geométricos interacciones tipo  $x-H \cdots Cg$ .

Interacción	$H \cdots Cg$ (Å)	$x - H \cdots Cg$ (Å)	$x \cdots Cg$ (Å)	$\gamma$ (°)	Parámetros geométricos	Tipo de interacción
$Cg1 \cdots H00H$ a	2,83	164	3,727(9)	2,82	$\theta = 87,18^\circ$ $\alpha = 177,17^\circ$ $d = 0,139 \text{ Å}$	II
$Cg2 \cdots H00B$ b	2,89	125	3,535(19)	11,32	$\theta = 87,18^\circ$ $\alpha = 168,68^\circ$ $d = 0,567 \text{ Å}$	I

Códigos de simetría: a:  $3/2-X, Y, 1-Z$ ; b:  $X, -1 + Y, Z$ .

El FNF presenta interacciones de los centroides tipo borde a cara contribuyen a la formación del motivo conocido como “espina de bacalao” (“*herringbone*”). Esta última interacción, en conjunto con la paralela desplazada, es observada en el motivo “paralelo-espina de bacalao” donde las moléculas se arreglan en pares (Tabla 43 y Figura 108)

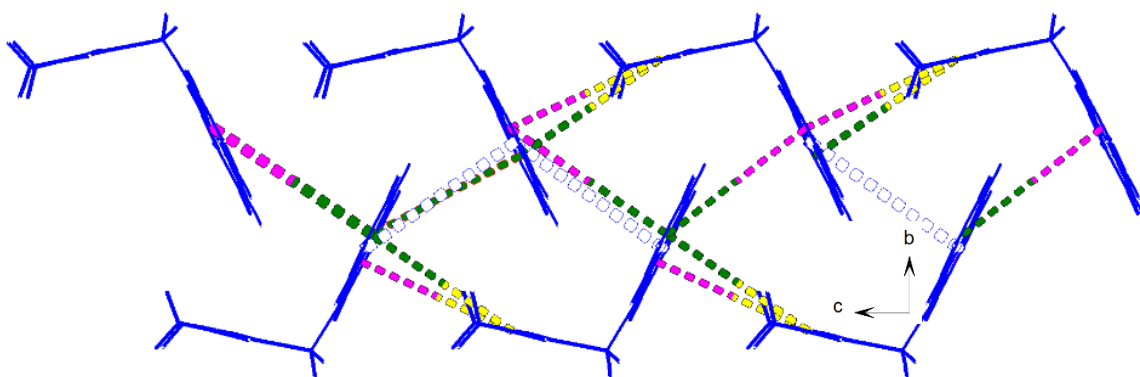


Figura 108: Motivo paralelo-espina de bacalao del FNF.

Tabla 43.

Parámetros Geométricos interacciones centroides FNF.

Interacción Cg...Cg	Distancia dcc	Angulo $\beta$	Distancia perpendicular	Tipo de geometría
Cg1...Cg3 <sup>a</sup>	4.834 (6)	11.7	2.391(4)	forma Y
Cg1...Cg4 <sup>a</sup>	5.219 (5)	13.3	2.396(4)	forma Y
Cg2...Cg1 <sup>b</sup>	4.671(6)	12.2	2.066(4)	forma Y
Cg2...Cg3 <sup>a</sup>	4.823(6)	14.2	2.066(4)	forma Y
Cg3...Cg2 <sup>a</sup>	5.269(6)	11.9	2.529(4)	forma Y
Cg3...Cg3 <sup>a</sup>	4.893(6)	17.1	4.677(4)	forma Y
Cg4...Cg4 <sup>a</sup>	5.039(5)	12.9	2.303(3)	forma Y

Códigos de simetría: a:  $1-X, -1/2+Y, 1/2-Z$ ; b:  $X, 1+Y, Z$

**3.5.6. Síntesis de co-cristales de nafazolina por sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente.** Los productos obtenidos en cada una de las síntesis se demostraron ser líquidos aceitosos. Los espectros ATR-IR (Apéndice D. Síntesis de co-cristales de la **nafazolina**) de los productos obtenidos por sonoquímica (Tabla 44) y mecanoquímica asistida por solvente (Tabla 45), muestran la posible interacción entre los grupos donadores y aceptores de los precursores generando un corrimiento de algunas señales por esta interacción. En el caso de la base libre de nafazolina se observa el corrimiento de la banda del estiramiento del enlace N-H del grupo imidazol y la interacción carbono nitrógeno del anillo.

*Tabla 44.*

*Productos de síntesis de la NFN por el método de ultrasonido con el objetivo de obtener co-cristales.*


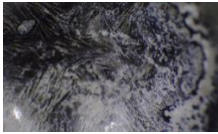
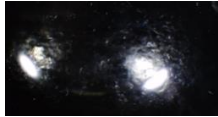

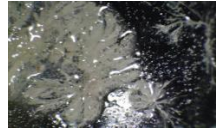
Producto	Compuestos	Solvente	Observación	Foto
1	(ATS)	MeOH	Aceite traslucido	
2	(CFN)	MeOH	Sólido con aspecto de crema	
3	(SCR)	MeOH	Aceite traslucido	
4	(AIN)	MeOH	Aceite con una suspensión sólida	
5	(ANT)	MeOH	Aceite con una suspensión sólida	

Tabla 45.

Productos de síntesis de la NFN por mecanoquímica asistida por solvente con el objetivo de obtener co-cristales.

Producto	Compuestos	Solvente	Observación	Foto	Cristales
1	(ATS)	MeOH	Pasta sólida		
2	(CFN)	MeOH	Sólido en forma de pasta		----
3	(SCR)	MeOH	Aceite con una suspensión sólida		----
4	(AIN)	MeOH	Aceite traslucido		-----
5	(ANT)	MeOH	Sólido en forma de agujas frágiles		-----

Ensayos de Solubilidad y disolución de la nafazolina y las sales de succinato y fumarato obtenidos por la síntesis mecanoquímica asistida por solvente. La baja solubilidad es el principal problema en la industria farmacéutica de muchos medicamentos porque las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas deficientes limitan la biodisponibilidad. La mejora de la velocidad de disolución y la solubilidad mediante la modificación supramolecular de una API es una estrategia de ingeniería cristalina. La solubilidad de saturación en medio acuoso de NFN, SNF y FNF se determinó después de 24 horas, en la Tabla 46 muestra que la NFN tiene una solubilidad de 0,0018  $g/mL$ , mientras el FNF fue de 0,0036  $g/mL$  y el SNF fue de 0,0041  $g/mL$ . Los resultados indican que la solubilidad del FMN aumento en un 100 % y el SNF aumento en un 127,77 % con respecto a la base libre; el SNF aumento en un 13,88 % en comparación con el FNM lo que significa que de las dos sales obtenidas, el que presenta mayor solubilidad a cabo de 24 horas es el SNF (Apéndice E. Pruebas de solubilidad y de **disolución**).

Tabla 46.

*Solubilidad de los fármacos después de 24 horas.*

Compuesto	Solubilidad [mg/mL] (24 h)
NFN	0,0018
FNF	0,0036
SNF	0,0041

La disolución intrínseca se midió durante un período de 8 h (**Apéndice E. Pruebas de solubilidad y de disolución**) para proporcionar valores de porcentaje de fármaco disuelto NFN, FNF y SNF (Figura 110). La tasa de disolución de las sales en los primeros 30 minutos de realizado los experimentos fue de 38,11 % y 42,58 % para FNF y SNF respectivamente, un valor más alto en comparación con la base libre. En los perfiles de disolución se observa un incremento en los primeros 150 minutos, hasta alcanzar una asíntota donde la concentración se mantiene constante durante varios minutos. Estos resultados se han encontrado en otros principios activos como el diclofenaco en ciclohexano o etanol y el ibuprofeno sódico en agua, dioxano y ciclohexano. Los fármacos llegan a un punto máximo de saturación y equilibrio donde los porcentaje disueltos de las dos sales no son tan grande en comparación con la base libre como en los primeros minutos (7% AFM y un 18 % ASN) (Figura 109). Lo que permite inferir que las dos sales mejoran la velocidad de disolución, por ende es posible mejorar la biodisponibilidad en comparación con el API en medio acuoso.

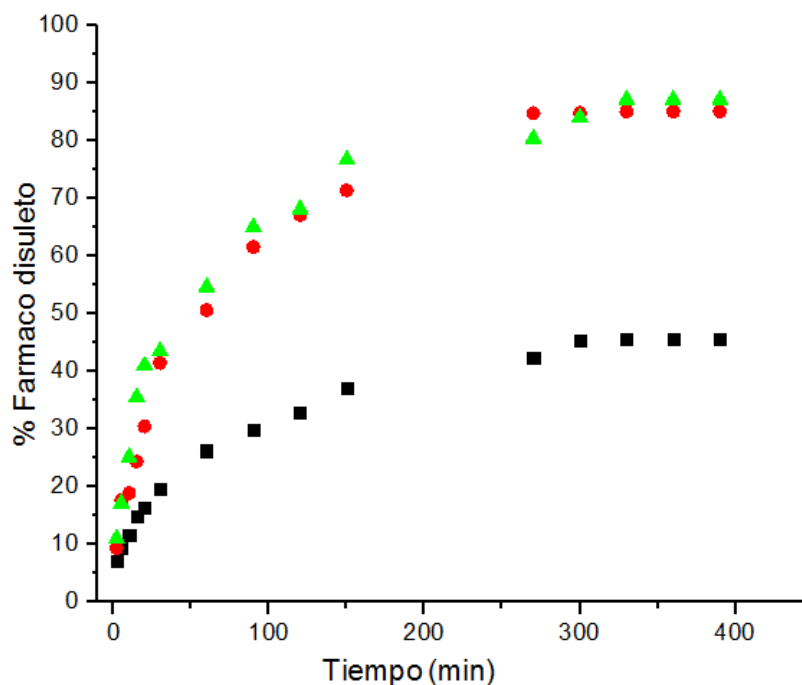


Figura 109: Solubilidad de los fármacos después de 24 horas.

La solubilidad de un sistema binario puede verse afectada por factores como las interacciones en la red cristalina, temperatura de fusión, la solubilidad del coformero y finalmente la morfología de las partículas. A su vez, considerando las distancias de unión entre el API y el coformero, la interacción entre el catión y el anión en el fumarato de nafazolina es más larga ( $N^+ \cdots H - R$ ,  $d = 2,017 \text{ \AA}$ ) en comparación con el del succinato ( $N^+ \cdots H - R$ ,  $d = 1,857 \text{ \AA}$ ), haciendo que este enlace sea más débil en el FNF y por lo tanto se esperaría que la solubilidad del fumarato sea mayor entre las dos sales (Tabla 44). Sin embargo, teniendo en cuenta las solubilidades experimentales, la sal de succinato mostró una solubilidad más alta que el fumarato. Esto se debe a que existen mayor número de interacciones intermoleculares del ion con la nafazolina en la estructura del fumarato en comparación con el succinato, otorgándole mayor estabilidad al empaquetamiento. Esta

aseveración también se corrobora comparando las temperaturas de fusión de ambas sales, siendo más alta la perteneciente a FNF (SNF=191,4°C y FNF= 198,2°C).

La alta solubilidad de la sal que contiene ácido succínico puede explicarse por la posible aparición de diferentes conformaciones del ácido succínico en solución. La solubilidad del fármaco es una función de la flexibilidad molecular o área de superficie polar. Por lo tanto, el aumento de los grados de libertad de rotación a menudo puede disminuir la cristalinidad del fármaco (soluto), dando como resultado una solubilidad y absorción acuosa mejorada. (Sanphui, Tothadi, Ganguly, & Desiraju, 2013)

La disolución es un método comúnmente utilizado para determinar una relación entre el estudio *in vitro* y la utilidad *in vivo* de un producto farmacológico, dado que la velocidad, la extensión y el perfil del proceso de disolución son indicativos de la utilidad biofarmacéutica de una fase dada. El estudio de la farmacocinética, cuando se combina con información farmacodinámica, permite conocer las dosis necesarias para lograr un uso seguro y eficaz de un medicamento.

#### 4. Conclusiones

La base libre de dexclorfeniramina es un líquido incoloro oleoso y su estructura se caracterizó mediante espectroscopia IR. La base libre de la nafazolina cristaliza como un sólido en forma de agujas. La estructura se caracterizó por espectroscopía IR y análisis térmico TGA-DSC. Mediante las técnicas de difracción de rayos X se determinó la estructura cristalina del material. Mediante síntesis por sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente de la dexclorfeniramina con los coformadores no se obtuvo la formación cristales multicomponentes. Los productos de la dexclorfeniramina se analizaron únicamente espectroscopia infrarroja debido a que los materiales no fueron adecuados para estudios por difracción de rayos X.

La síntesis por sonoquímica y mecanoquímica asistida por solvente se obtuvo las sales de succinato y fumarato de la nafazolina. Las reacciones con los otros coformadores no promueven la formación de cristales multicomponentes. Las estructuras del succinato de nafazolina y el fumarato de nafazolina se caracterizaron por espectroscopia IR, análisis térmicos (TGA y DSC) y espectroscopia ultravioleta visible y mediante las técnicas de difracción de rayos X se determinó las estructuras cristalinas de ambas sales. El succinato de nafazolina corresponde a una nueva molécula no reportada en la base de datos de polvo PDF-4/*Organics* y la base de datos de monocristal (CSD) Pbc<sub>2</sub>a y parámetros cristalinos  $a = 8,0375$  (12) Å,  $b = 17,576(3)$  Å,  $c = 22,683(4)$  Å y  $V = 3204,4$  (9) Å<sup>3</sup>. El fumarato de nafazolina corresponde a una nueva molécula no reportada en la base de datos de polvo PDF-4/*Organics* y la base de datos de monocristal (CSD). El material empaqueta en una celda unidad monoclinica en un grupo espacial I2/a y valores de celda unidad  $a = 14,084(7)$  Å,  $b = 8,116(3)$

$\text{\AA}$ ,  $c = 28,459(12) \text{\AA}$  y  $V = 3181 (2) \text{\AA}^3$ . Las estructuras cristalinas de ambas sales están gobernadas por enlaces de hidrogeno convencionales, no convencionales y apilamientos de interacciones del tipo  $\pi \cdots \pi$  e  $H \cdots \pi$ . El succinato y el fumarato de nafazolina exhiben solubilidad y velocidad de disolución intrínseca mayores en comparación con la nafazolina, lo que pudiera significar en un aumento en la biodisponibilidad de estas sales *in vitro*.

## 5. Recomendaciones

Se sugiere para próximos estudios cambiar las condiciones de síntesis con los fármacos dexclorfeniramina y nafazolina, más que todo variar la presión, trabajar bajo atmosfera inerte y posiblemente trabajar con otros solventes (polares y no-polares) ya que la dexclorfeniramina se degrada con la temperatura. Estas variables pueden modificarse para obtener resultados más detallados de las estructuras sintetizadas.

Por otro parte el succinato y fumarato de nafazolia son dos candidatos con altas posibilidades para realizar en un futuro pruebas farmacocinéticas y farmacológicas *in vivo*.

### Referencias Bibliográficas

- Aitipamula, S., Vangala, V. R., Chow, P. S., & Tan, R. B. H. (2012). Cocrystal hydrate of an antifungal drug, griseofulvin, with promising physicochemical properties. *Crystal Growth and Design*, 12(12), 5858–5863. <https://doi.org/10.1021/cg3012124>
- Awalt, J. K. (2018). Liquid Assisted Grinding for the N-Demethylation of Alkaloids. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 6(8), 10052–10057. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b01393>
- Basavoju, S., Boström, D., & Velaga, S. P. (2006). Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. *Crystal Growth and Design*, 6(12), 2699–2708. <https://doi.org/10.1021/cg060327x>
- Bernier, C. L. (1961). The indexing problem. *Journal of Chemical Documentation*, 1(3), 25–27. <https://doi.org/10.1021/c160003a006>
- Boultif, A., & Loueer, D. (1991). Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry lattices by the successive dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*. International Union of Crystallography. <https://doi.org/10.1107/S0021889891006441>
- Clarke, H. D., Arora, K. K., Bass, H., Kavuru, P., Ong, T. T., Pujari, T., ... Zaworotko, M. J. (2010). Structure-stability relationships in cocrystal hydrates: Does the promiscuity of water make crystalline hydrates the nemesis of crystal engineering? *Crystal Growth and Design*, 10(5), 2152–2167. <https://doi.org/10.1021/cg901345u>
- Cossio, M. L. T., Giesen, L. F., Araya, G., Pérez-Cotapos, M. L. S., Vergara, R. L., Manca, M.,

- ... Héritier, F. (2007). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Uma ética para quantos?* (Vol. XXXIII). <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Cragg, P. J. (2010). *Supramolecular Chemistry From Biological Inspiration to Biomedical Applications. Journal of Chemical Information and Modeling* (Springer S, Vol. 53). New York. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Desiraju, G. (2003). *Crystal design: structure and function*. (Gautam R. Desiraju, Ed.) (7th ed.). India: University of Hyderabad, Hyderabad, India. Retrieved from <http://eu.wiley.com/WileyRemoteAPI/Title.rapi?isbn=0470843330>
- Desiraju, G. R. (1990). Strength and linearity of C-H ... O bonds in molecular crystals: A database study of some terminal alkynes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (6), 454–455. <https://doi.org/10.1039/C39900000454>
- Desiraju, G. R. (1995). Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*. <https://doi.org/10.1002/anie.199523111>
- Desiraju, G. R., & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond. Structural Chemistry* (Vol. 9). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198509707.001.0001>
- Dikhtiarenko, A. (2015). *Metal-Organic Coordination Polymers Baed on Ruthenium Carboxylates: Synthesis, Characterization and Aplications*. Universidad de Oviedo.
- Etter, M. C. (1990). The ever intensifying search for novel biologically active compounds inevitably results in increasingly Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds. *Acc. Chem. Res. Chem., Int. Ed. Engl. Knowles, J. R. Science Bone, R.; Silen, J. L. Nature*, 23(339), 120–126.
- Gedanken, A. (2004). Using sonochemistry for the fabrication of nanomaterials. *Ultrasonics*

*Sonochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2004.01.037>

Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199558964.001.0001>

Habershon, S. (2004). Powder diffraction indexing as a pattern recognition problem: A new approach for unit cell determination based on an artificial neural network. *Journal of Physical Chemistry A*. <https://doi.org/10.1021/jp0310596>

Headen, T. F., Howard, C. A., Skipper, N. T., Wilkinson, M. A., Bowron, D. T., & Soper, A. K. (2010). Structure of  $\pi$ - $\pi$  Interactions in aromatic liquids. *Journal of the American Chemical Society*. <https://doi.org/10.1021/ja909084e>

Heal, G. R., & Laye, P. G. (2002). *Principles of Thermal Analysis and Calorimetry* (Edited by). Royal Society of Chemistry.

Heidelberg, S.-V. (Ed.). (2000). *Supramolecular Chemistry Fundamentals and Applications* (Springer). Japanese.

Heinrich Stahl, by P., & Wermuth VHCA, C. G. (2003). Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(7), 1277. <https://doi.org/10.1021/jm030019n>

Hickey, M. B., Peterson, M. L., Scoppettuolo, L. A., Morrisette, S. L., Vetter, A., Guzmán, H., ... Almarsson, Ö. (2007). Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(1), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.12.016>

James, M. N. G., & Williams, G. J. B. (2006). Structural Studies of Histamine H1 Effector Molecules: The Crystal Structure of the Antihistamine Drug (+)-Chlorpheniramine Maleate;

- [(+)-S-1-(p-Chlorophenyl)-1-(2-pyridyl)-3-N,N-dimethylpropylamine maleate].  
*Canadian Journal of Chemistry*, 52(10), 1872–1879. <https://doi.org/10.1139/v74-267>
- Janiak, C. (2000). Binary [hydrotris(indazol-1-yl)borato] metal Complexes,  $M(Tp_4Bo)_2$  [1] with  $M = Fe, Co, Ni, Cu,$  and  $Zn$ : electronic properties and solvent-dependent framework structures through C-H... $\pi$  Interactions. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1229–1241.
- Krause, H. F. (1992). Antihistamines and decongestants. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 107(6\_part\_2), 835–840. <https://doi.org/10.1177/019459989210700604.2>
- Kuroda, T. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-chlorpheniramine following intravenous and oral administration in healthy Thoroughbred horses. *Veterinary Journal*, 197(2), 433–437. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.02.003>
- Le Bail, A., Duroy, H., & Fourquet, J. L. (1988). Ab-initio structure determination of  $LiSbWO_6$  by X-ray powder diffraction. *Materials Research Bulletin*, 23(3), 447–452.  
[https://doi.org/10.1016/0025-5408\(88\)90019-0](https://doi.org/10.1016/0025-5408(88)90019-0)
- Lin, C. T. (1982). Solid-State Photooxidation of 21-Cortisol tert-Butylacetate to 21-Cortisone tert-Butylacetate. *Journal of Organic Chemistry*, 47(15), 2978–2981.  
<https://doi.org/10.1021/jo00136a032>
- Malone, J. F. (1997). X-H... $\pi$  (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. *J. CHEM. SOC*, 93(19), 3429–3436.
- Mukherjee, A. (2015). Building upon supramolecular synthons: Some aspects of crystal engineering. *Crystal Growth and Design*. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00242>
- Musa, K. A. K. (2007). Theoretical assessment of naphazoline redoxchemistry and photochemistry. *Journal of Physical Chemistry B*, 111(15), 3977–3981.  
<https://doi.org/10.1021/jp070207f>

- Musshoff, F., Gerschlauser, A., & Madea, B. (2003). Naphazoline intoxication in a child - A clinical and forensic toxicological case. *Forensic Science International*, 134(2-3), 234-237. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(03\)00158-0](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(03)00158-0)
- Nanjwade, V. K. (2011). New Trends in the Co-crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients. *Mirmehrabi, M., Rohani, S., & Jennings, M. C. (2005). Stavudine. Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 61(12), O695-O698. *Doi:10.1107/S0108270105034591* Batisai, E., Smith, V. J., Bourne, S. a., & Báthori, N. B. (2015). *Solid S*, 01(08), 1-5.
- Pecharsky, V., & Zavalij, P. (2005). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials, Second Edition*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Pedireddi, V. R. (1996). Creation of crystalline supramolecular assemblies using a C-H-O/O-H--N pair-wise hydrogen bond coupling. *Chemical Communications*, 997-998. <https://doi.org/10.1039/CC9960000997>
- Sanphui, P., Tothadi, S., Ganguly, S., & Desiraju, G. R. (2013). Salt and cocrystals of sildenafil with dicarboxylic acids: Solubility and pharmacokinetic advantage of the glutarate salt. *Molecular Pharmaceutics*, 10(12), 4687-4697. <https://doi.org/10.1021/mp400516b>
- Santos, M. Á. (2007). *Estructura Cristalina en Materiales Moleculares, Resolución y Refinamiento a Partir de Difracción de Rayos X en polvo*. Instituto Politécnico Nacional.
- Schultheiss, N. (2009). Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Crystal Growth and Design*, 9(6), 2950-2967. <https://doi.org/10.1021/cg900129f>
- Sekhon, B. (2009). Pharmaceutical co-crystals-a review. *ARS Pharmaceutica*, 50(Figure 1), 99-117. Retrieved from [http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/27459/1/ars Pharm](http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/27459/1/ars%20Pharm)

2009;50(3)99-117.pdf%5Cnhttp://digibug.ugr.es/handle/10481/27459

- Serajuddin, A. T. M. (2007). Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>
- Serra, J. (2002). Efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central. *Rev Neurol*, 34(12), 1178–1182.
- Sevukarajan, M., Sodanapalli, R., Thanuja, B., & Nair, R. (2011). Preparation and Pharmaceutical Characterization of Supra molecular Complex of Isoniazid with L (+) Tartaric acid. *Journal of Biomedical Science*, 3(2), 397–402.
- Shattock, T. R. (2008). Hierarchy of supramolecular synthons: Persistent carboxylic acid···pyridine hydrogen bonds in cocrystals that also contain a hydroxyl moiety. In *Crystal Growth and Design* (Vol. 8, pp. 4533–4545). <https://doi.org/10.1021/cg800565a>
- Sheldrick, G. . (2008). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. *A Short History of SHELX*, 64, 112–122.
- Sheva, B. (1991). Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *International Union of Crystallography*, 256–262.  
<https://doi.org/10.1107/S0108768189012929>
- Simons, E. (2004). Advances in H1-Antihistamines. *New England Journal of Medicine*, 351(21), 2203–2217. <https://doi.org/10.1056/NEJMra033121>
- Sinha, A. S. (2015). Cocrystallization of nutraceuticals. *Crystal Growth and Design*, 15(2), 984–1009. <https://doi.org/10.1021/cg501009c>
- Skoog, D. A. (2008). *Principios de análisis instrumental*. CENGAGE Learning (Vol. 53).  
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Sutor, d. june. (1963). Evidence for the Existence of C-H-O Hydrogen Bonds in Crystals. *Acta*

*Crystallographica Section A*, 5, 1105–1110.

Weber, E. (1998). *Design of Organic Solids*. (E. Weber, Ed.) (4th ed.). New York: Springer.

<https://doi.org/10.1007/b98647>

Whitesides, G. M. (2006). The intersection of biology and materials science. *MRS Bulletin*,

31(1), 19–27. <https://doi.org/10.1557/mrs2006.2>

Zhang, X., Zhou, L., Wang, C., Li, Y., Wu, Y., Zhang, M., & Yin, Q. (2017). Insight into the

Role of Hydrogen Bonding in the Molecular Self-Assembly Process of Sulfamethazine

Solvates. *Crystal Growth & Design*, 17(12), 6151–6157.

<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00717>

## Apéndices

### Apéndice A. Síntesis de sales de la dexclorfeniramina

#### Síntesis por ultrasonido

#### Dextroclorfeniramina (DXC) + ácido ascórbico (ASB)

El producto obtenido entre la DXC y el ASB (Figura 117) se caracterizó por ser pegajosa, con una coloración roja intensa diferente al polvo cristalino del ácido y al aceite traslucido de base libre.

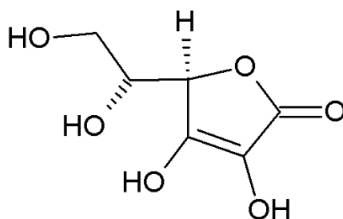


Figura 110: Estructura ácido ascórbico (ASB).

En la Figura 111 se observa el espectro IR del producto, en este la señal 3 se relaciona con el estiramiento nitrógeno protonado alifático en  $2706,82\text{ cm}^{-1}$  con baja intensidad, la señal 4 la vibración de la parte lactona de cinco miembro que hace parte del ácido ascórbico alrededor de  $1778,44\text{-}1722,86\text{ cm}^{-1}$ . La posición cinco se atribuye al estiramiento asimétrico del ion carboxilato identificándose las dos bandas características a esta señal una proveniente del estiramiento  $\text{C}-\text{O}$  y la otra  $\text{C}=\text{O}$  respectivamente, seguidamente en la posición siete es el estiramiento simétrica del ion  $\text{CO}_2^-$  unas señales relativamente más débiles alrededor de  $1339,11\text{-}1434,69\text{ cm}^{-1}$ , estas y otras señales importantes del compuestos se resumen en la Tabla 47.

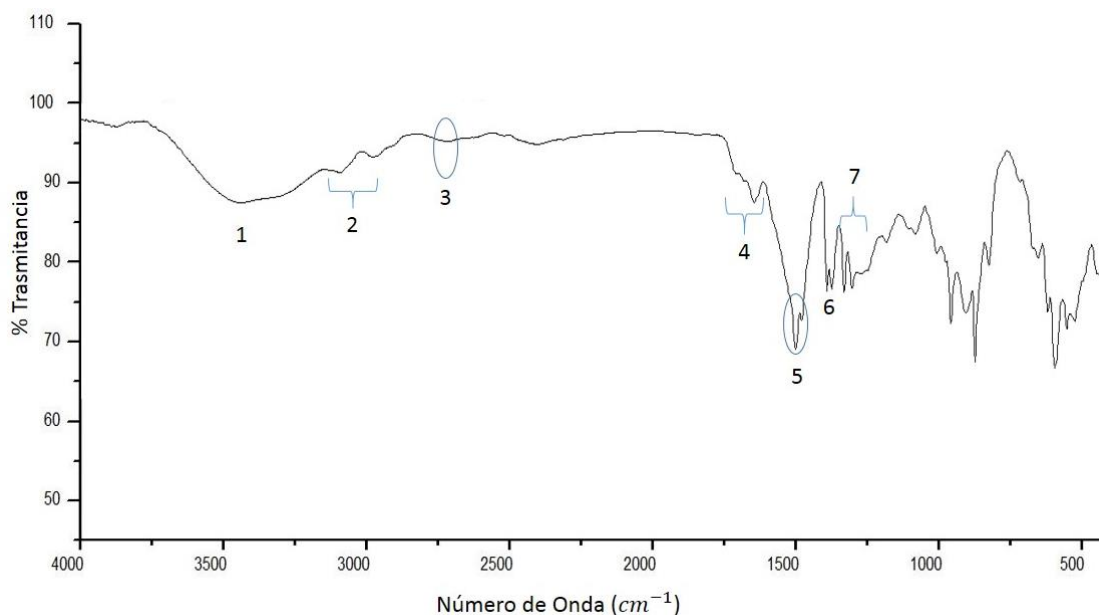


Figura 111: Espectro ATR-IR DXC+ASB.

Tabla 47.

*Bandas características en el espectro FT-IR de DXC+ASB.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	33367,5	Estiramiento C = O
2	2947,59-3052,57	Estiramiento CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	2706,82	Alargamiento R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
4	1722,86-1778,44	Estiramiento lactona
5	1598,06-1570,04	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
6	1488,2-1473,5	Estiramiento de C = C
7	1434,69-1379,11-	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

### Dextroclorfeniramina (DXC) + Ácido benzoico (ABZ) (Figura 112)

El producto obtenido fue un líquido incoloro oleoso con un índice de refracción de 1.521  $\eta_p$ , el cual se caracterizó por espectroscopia infrarroja.

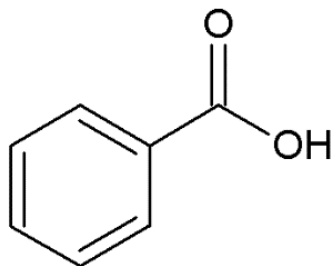


Figura 112: Estructura ácido benzoico (ABZ).

Las señales 3, 5 y 7 se relacionan con los estiramientos del nitrógeno protonado, la vibración asimétrica y simétrica del ion carboxilato respectivamente (Figura 113) las cuales se resumen en la Tabla 48, existiendo la posibilidad de haber formado la sal con este ácido orgánico.

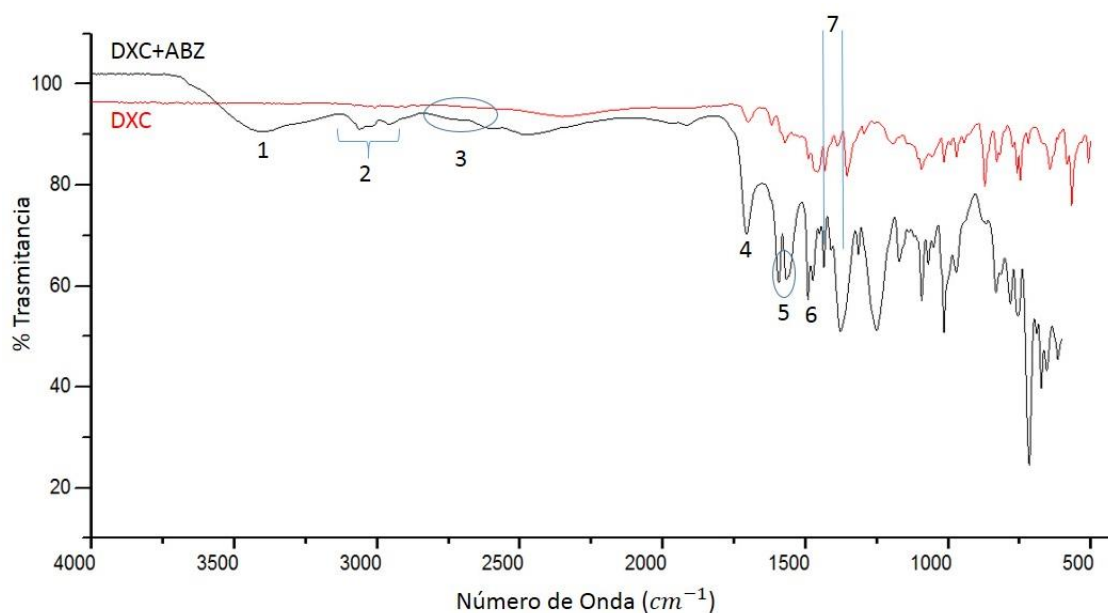


Figura 113: Espectro ATR-IR de DXC+ABZ.

Tabla 48.

*Bandas características en el espectro FT-IR de DXC+ABZ.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
--------	--------------------------------	------------

1	3400,5	Estiramiento C = O
2	3052,59-2957,37	Estiramiento CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	2749,82-2616,14	Alargamiento R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
4	1704,86	
5	1592,16-1561,24	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
6	1490,2-1473,5	Estiramiento de C = C
7	1436,16-1357,11-	Estiramiento CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

### Dextroclorfeniramina (DXC)+ Ácido succínico (ASN)

El ácido succínico (ASN) (Figura 114) es un ácido dicarboxílico, el producto de síntesis fue líquido oleoso, con un índice de refracción de 1.531  $\eta_p$  diferente al de la base libre (1.557  $\eta_p$ ).

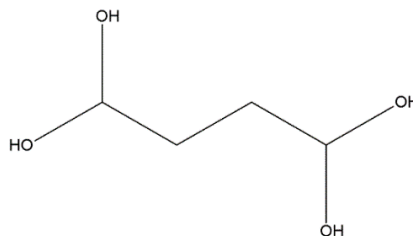


Figura 114: Estructura del Ácido succínico (ASN).

En la Figura 115, se identifican las señales características del producto DXC+ASN. En la posición tres se observa el estiramiento del nitrógeno alifático protonado alrededor de 2780,65-2700,63 cm<sup>-1</sup>, la posición cuatro se debe a las señales intensas de vibración asimétrico del ion carboxilato alrededor de 1588,29-1568,47 cm<sup>-1</sup>. En la posición seis el estiramiento simétrico del ion carboxilato alrededor de 1489,29-1471,10 cm<sup>-1</sup>, la asignación de esta y otras señales se resumen en la Tabla 49.

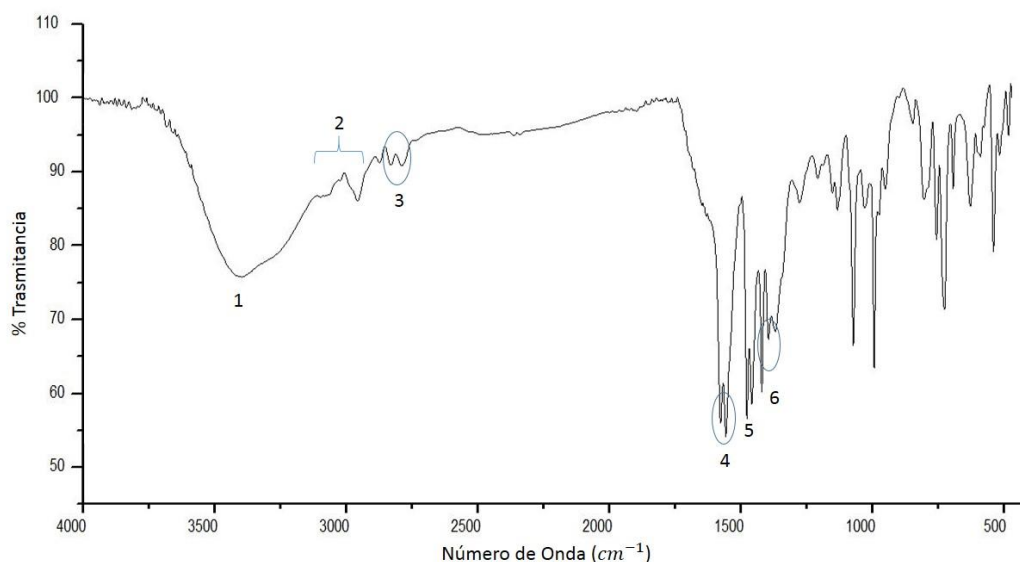


Figura 115: Espectro ATR-IR de DXC+ASN.

Tabla 49.

Asignación de las señales IR de la DXC+ASN.

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3388,34	Estiramiento C = O
2	2950,59-2861,07	Estiramiento CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	2821,07-2780,49	Alargamiento R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
4	2588,29-1568,47	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
5	1489,29-1471,10	Estiramiento C = C
6	1432,69-1382,74	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

En la Figura 116, se comparan los espectros IR de la DXC con el del producto, se puede ver que la señal 2 que se encuentra en el producto, no está presente en la base libre indicando que hubo la protonación por parte del ácido, por otro lado las señales tres y cuatro corrobora la información acerca de la formación de la sal ya que estas señales se encontraron en la DXCMLT, de acuerdo a esto se puede inferir la posibilidad de la formación de la sal, el análisis se limitó debido al estado físico del producto, con el finalidad de obtener mayor información acerca de su estructura química.

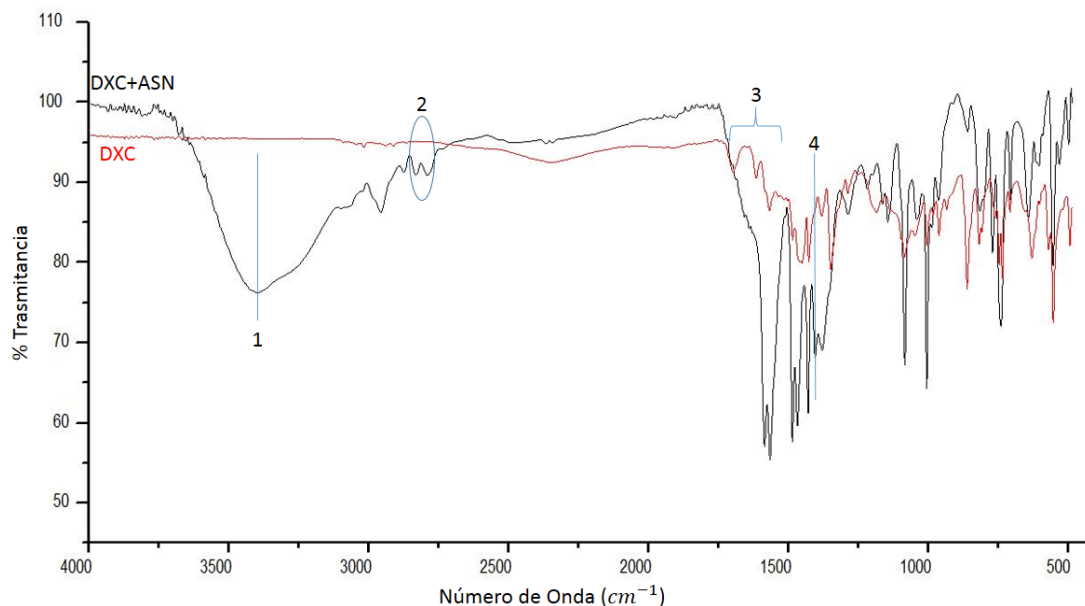


Figura 116: Espectro ATR-IR de DXC+ASN (negra) comparado con el espectro de DXC (roja).

### Dextroclorfeniramina (DXC) +Ácido fumárico (AFM)

El AFM (Figura 117) es un diácido carboxílico muy usado en la formación de cristales multi-componentes.

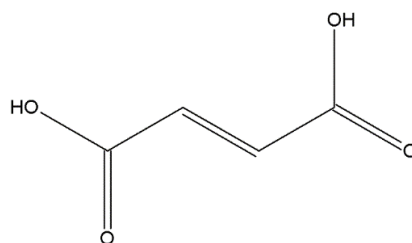


Figura 117: Estructura del ácido fumárico (AFM).

El producto obtenido fue de aspecto aceitoso, con un índice de refracción de 1.544  $\eta_p$ , en la Figura 118 la señal 3 se relaciona con el estiramiento del nitrógeno protonado, las señales 2 y 3 son los

estiramiento simétrico y asimétrico del ion carboxilato, la posición de estas señales y asignación de estos estiramientos se encuentra en la Tabla 50.

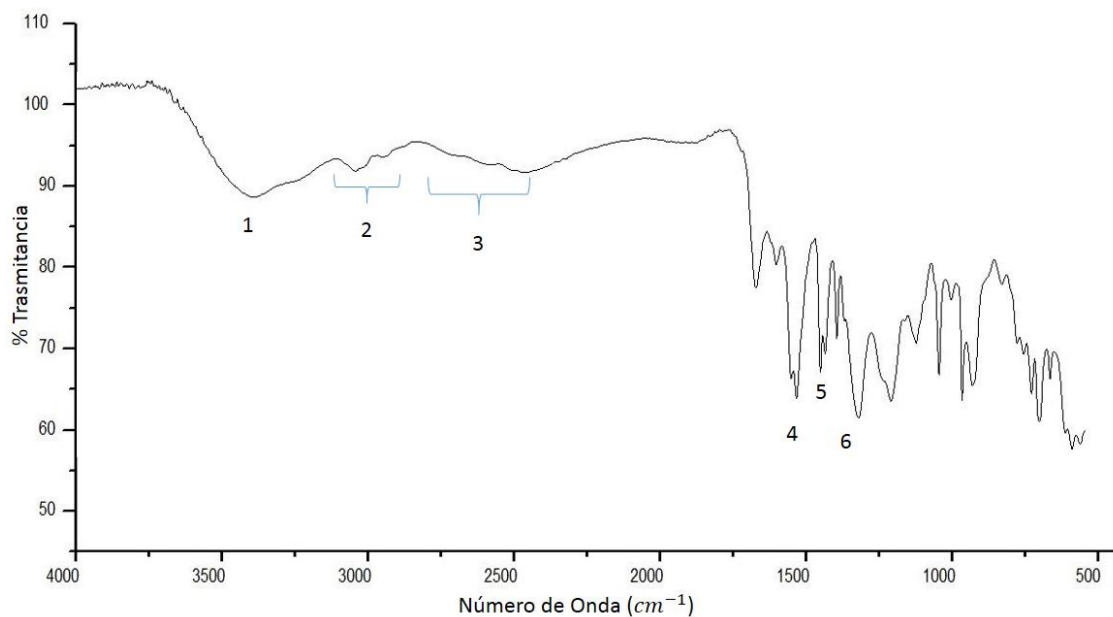


Figura 118: Espectro ATR-IR de DXC+AFM.

Tabla 50.

Asignación de las señales IR de la DXC+AFM.

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3400,10	Estiramiento C = O
2	3010,59-2958,23	Estiramiento CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	2721,07-2530,49	Alargamiento R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
4	1585,29-1569,47	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
5	1489,29-1470,10	Estiramiento C = C
6	1434,69-1369,54	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

### Síntesis por Mecanoquímica asistida con solvente

#### Dextroclorfeniramina (DXC)+ Ácido ascórbico (ASB)

El producto fue similar al obtenido por sonquímica, en la Figura 119 se observa el espectro infrarrojo del compuesto (línea negra) y de la base libre (rojo), en este las señales 3, 4 y 7 son características de la formación de la sal, la banda 3 es el estiramiento del nitrógeno protonado y las otras dos son los estiramientos simétricos y asimétricos del ion carboxilato. La señal uno en romano (I) indica la desaparición de algunas señales característica de la DXC, en esta posición se ve los estiramientos del grupo carbonilo y del ion carboxilato, las posiciones de estas señales se resumen en la Tabla 51. Lo que indica que posiblemente se formó la sal con este ácido.

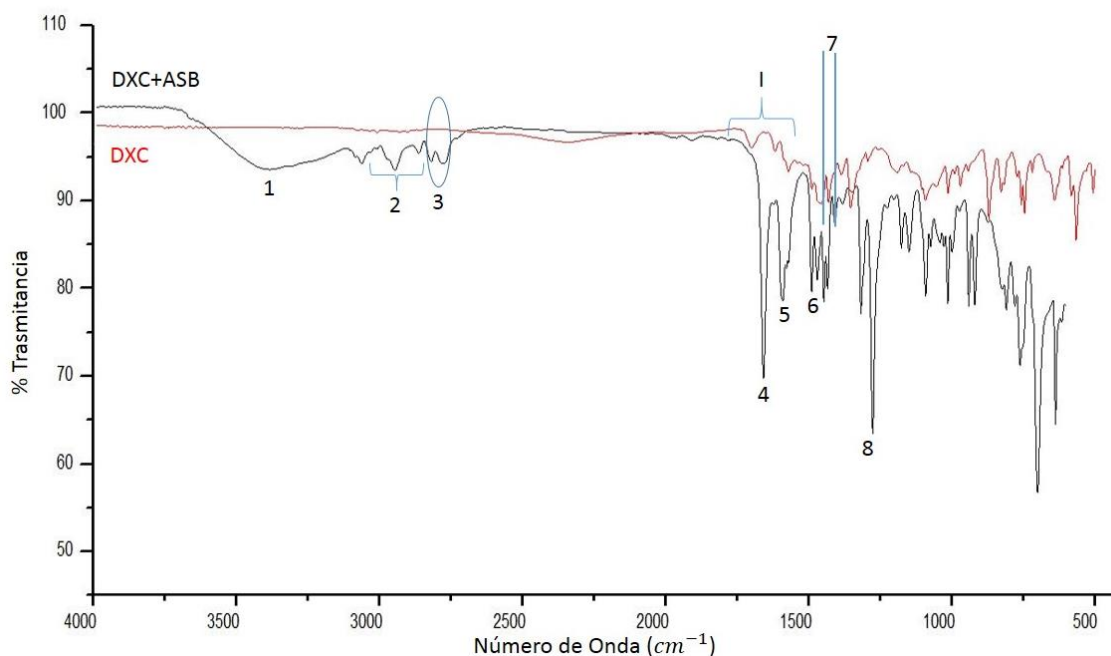


Figura 119: Espectro ATR-IR DXC comparado con el espectro de DXC+ASB.

Tabla 51.

*Bandas características del espectro DXC+ASB.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3392,53	Estiramiento C = O

2	2952,57-2858,32	Estiramiento simétrico como asimétrico grupos $\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2$
3	2816,19-2774,83	Estiramiento $\text{R}_3\text{N} - \text{H}^+$
4	1657,30	Estiramiento ácido carboxílico
5	1591,34-1570,84	Estiramiento asimétrico $\text{CO}_2^-$
6	1490,45-1472,67	Estiramiento de $\text{C} = \text{C}$
7	1432,83-1432,23	Estiramiento simétrico $\text{CO}_2^-$
8	1317,82-1275,61	Estiramiento $\text{C} - \text{N}$ piridinico

### Dextroclorfeniramina (DXC)+ Ácido benzoico (ABZ)

El producto de síntesis fue un líquido oleoso con una breve coloración amarilla, en el espectro infrarrojo (Figura 120), la posición 3 se relaciona con el estiramiento del nitrógeno protonado alifático alrededor de  $2706,82 - 2483,99 \text{ cm}^{-1}$  con una baja intensidad de igual forma se logra a ver la señal del ácido carboxílico en posición cuatro. La señal 5 se relaciona con estiramiento asimétrico del ion carboxilato alrededor de  $1589,67 - 1587,04 \text{ cm}^{-1}$ , la señal siete es la vibración del ion  $\text{CO}_2^-$  alrededor de  $1436,76 - 1381,11 \text{ cm}^{-1}$ , la asignación de estas señales se resumen en la Tabla 52, existiendo la posibilidad de la formación de la sal.

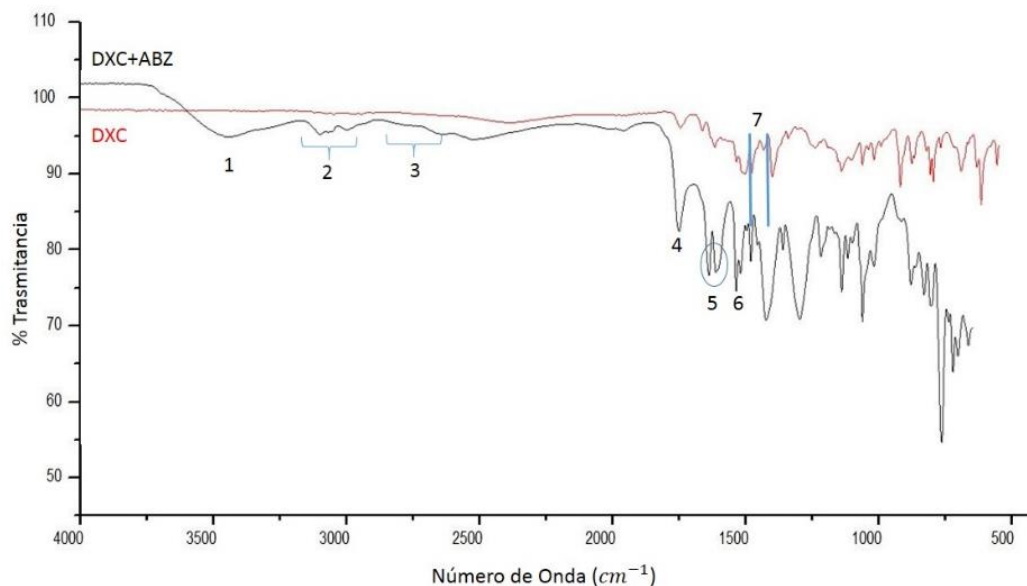


Figura 120: Espectro ATR-IR DXC+ABZ vs DXC.

Tabla 52.

Bandas características del espectro de DXC+ASB.

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3420,5	Estiramiento C = O
2	3030,92.-2952,57	Estiramiento simétrico como asimétrico grupos CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	2730,40-2483,99	Estiramiento R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
4	1702,58	Estiramiento acido carboxílico
5	1589,67-1587,04	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
6	1491,76-1476,76	Estiramiento de C = C
7	1436.76-1381,11-	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

### Dextroclorfeniramina (DXC)+ Ácido succínico (ASN)

El producto obtenido entre la DXC y el ASN fue un aceite traslucido, con un índice de refracción de 1,512  $\eta_p$ . La señal característica del espectro infrarrojo de producto (Figura 121), en este se puede ver que la señal tres se relaciona al estiramiento de la protonación del nitrógeno alifático

alrededor de  $2741,65\text{-}2548,92\text{ cm}^{-1}$ , la banda cuatro se asigna a la vibración del ácido carboxílico en  $1708,24\text{ cm}^{-1}$ , las señales 5 y 7 son características a los estiramiento asimétrico y simétrico de ion carboxilato, la posiciones de estas y otras señales se resumen en la Tabla 53.

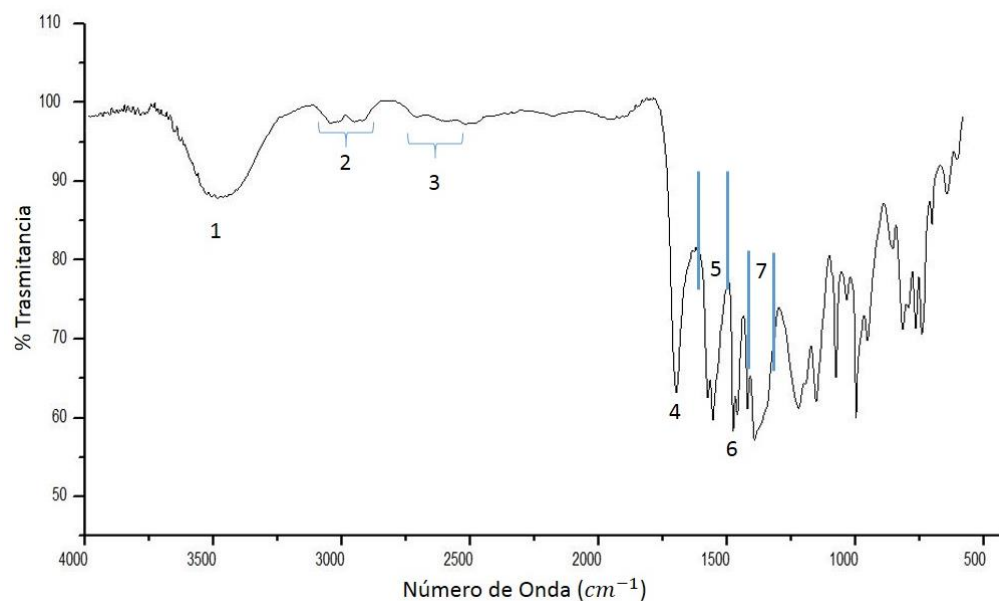


Figura 121: Espectro ATR-IR de DXC+ASN.

Tabla 53.

*Bandas características del espectro de DXC+ASN.*

Número	Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )	Asignación
1	3490,26	Estiramiento O-H
2	3021,51-2947,51	Estiramiento simétrico como asimétrico de los grupos $\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2$
3	2741,80-2548,92	Alargamiento $\text{R}_3\text{N} - \text{H}^+$
4	2595,29-1566,68	Estiramiento asimétrico $\text{CO}_2^-$
5	1490,29-1470,77	Estiramiento $\text{C} = \text{C}$
6	1433,21-1372,20	Estiramiento simétrico $\text{CO}_2^-$

**Dextroclorfeniramina (DXC) + Ácido Fumárico (AFM)**

El producto de síntesis fue de aspecto aceitoso translucido, con un índice de refracción de 1,544  $n_p$ . En el espectro infrarrojo del producto se identifican los estiramientos características de este compuesto, la señal dos se relaciona con la vibración del nitrógeno protonado con baja intensidad, por otro parte en las posiciones 3 y 4 son los estiramientos simétrico y asimétrico del ion carboxilato (Tabla 54 y Figura 122).

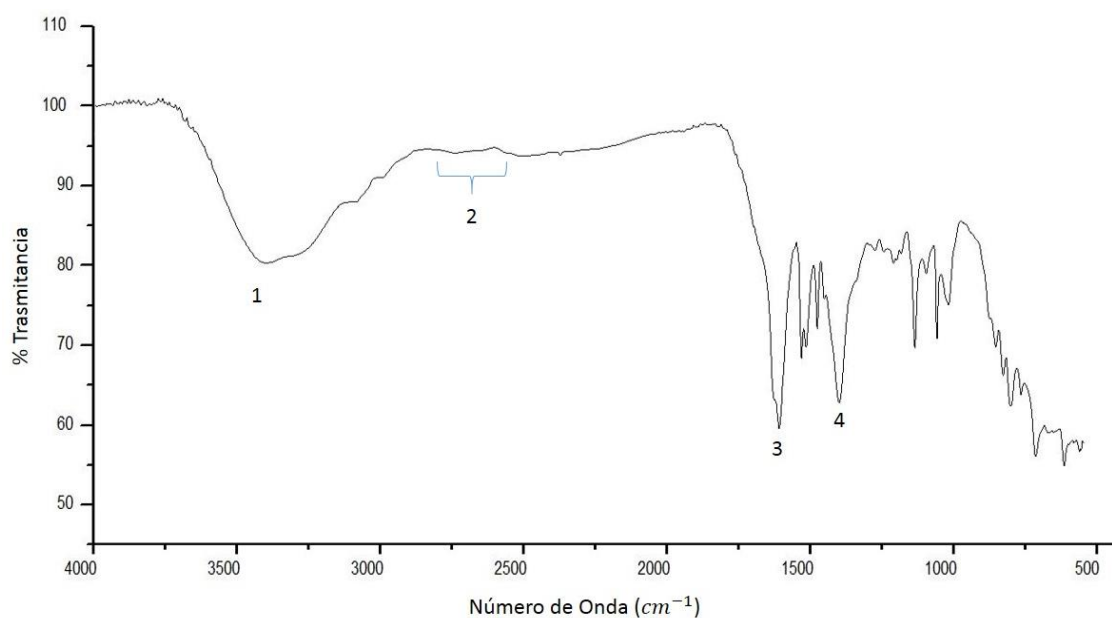


Figura 122: Espectro ATR-IR de DXC+AFM.

Tabla 54.

*Bandas características del espectro de DXC+AFM.*

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3387,26	Estiramiento C = O
2	2715,50-2567,92	Alargamiento R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
3	1588,70-1570,45	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
4	1409,39-1354,83	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

## Apéndice B. Síntesis de co-cristales de la dexclorfeniramina

**Síntesis por ultrasonido****Dextroclorfeniramina (DXC) +Ácido para toluensulfónico (ATS)**

El producto entre la DXC y el ATS, fue de aspecto aceitoso de color rojo, en el espectro infrarrojo del ATS (Figura 123), las señales 2 y 3 son los estiramientos asimétrico y simétrico del grupo sulfona ( $R_2SO_2$ ) que se encuentran en la región de 1310 y 1112,98-1114,36  $cm^{-1}$  respectivamente, la banda 1 es el estiramiento O – H , siendo este grupo por donde se puede formar el sinton molecular.

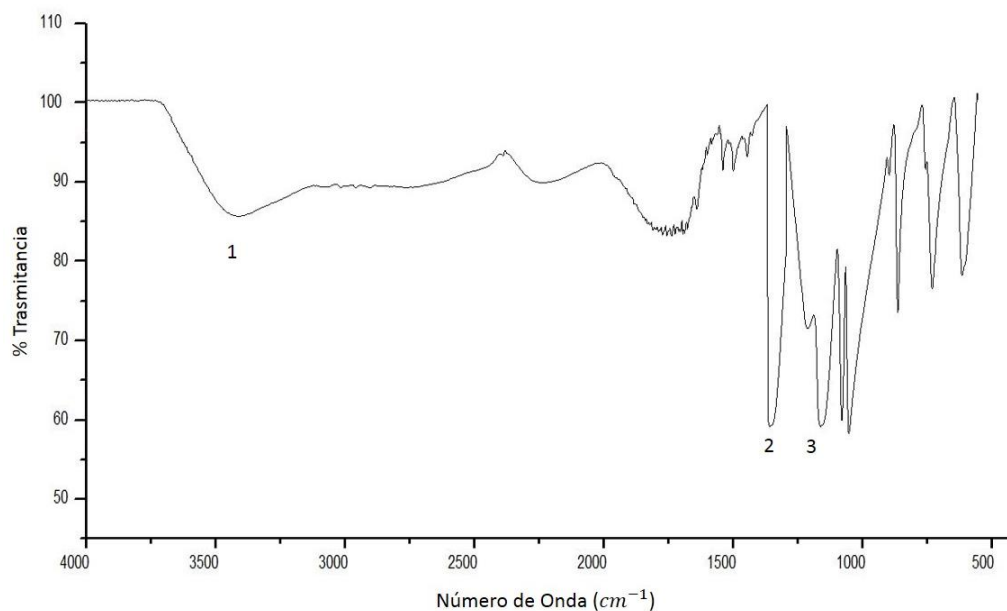


Figura 123: Espectro ATR-IR ATS.

En la Figura 124, está superpuesto el espectro ATR-IR del ácido (línea rojo) como del producto (línea negro), en la región 1 no se logra ver la banda ancha del estiramiento O – H y se forma

nuevas señales(I, II espectro negro), de igual forma se logra ver un corrimiento a un número de onda más larga el estiramiento simétrico del grupo ( $R_2SO_2$ ) (región 2), la banda 3 es el estiramiento asimétrico el cual se desplaza un poco con respecto a la del ácido, estas señales se resumen en la Tabla 55.

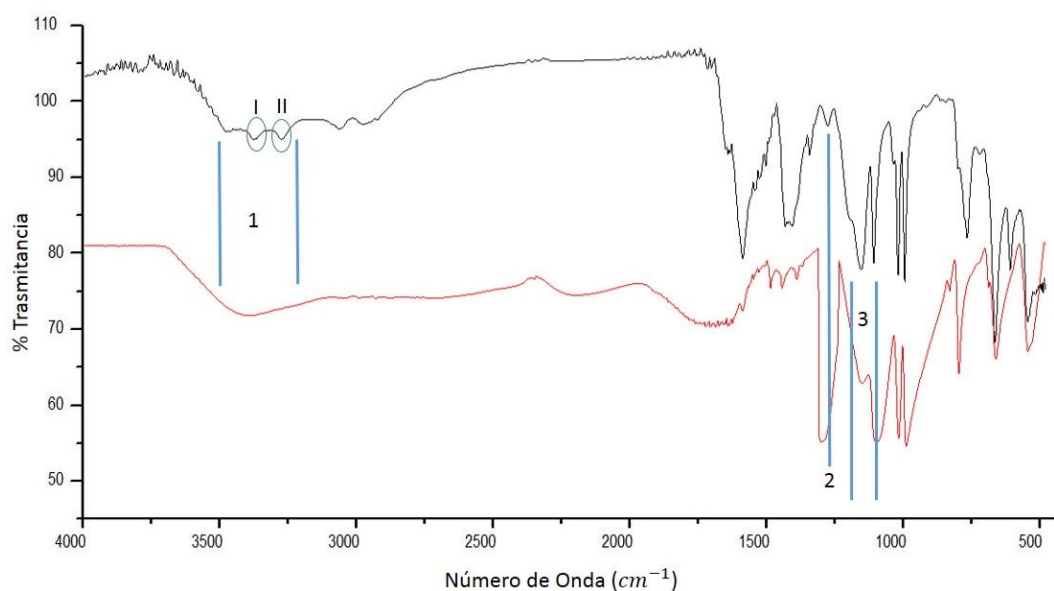


Figura 124: Espectro ATR-IR de DXC+ATS (negro) comparado con el espectro de ATS (rojo).

Tabla 55.

Asignación de las señales del espectro ATR-IR de DXC+ATS.

Señal	Producto	Ácido	Asignación	Diferencia
1	1288,63	1310,43	Estiramiento asimétrico ( $R_2SO_2$ )	21,8
2	1211,88-1167,24	1166,79-1115,39	Estiramiento simétrico ( $R_2SO_2$ )	45,09-51,85

La formación de esta nueva interacción intramolecular genera una corrimiento en la posición del enlace C-N con el hidrogeno del grupo hidroxilo del coformador, generando una variación en el

momento dipolar, lo que se observa en la Figura 125 (banda 1) ( $R_3 - O - H \cdots NR_3$ ) posiblemente formando el enlace de hidrogeno ya que es la señal de los dos posibles sitio de interacción que resultado a un número de onda diferente.

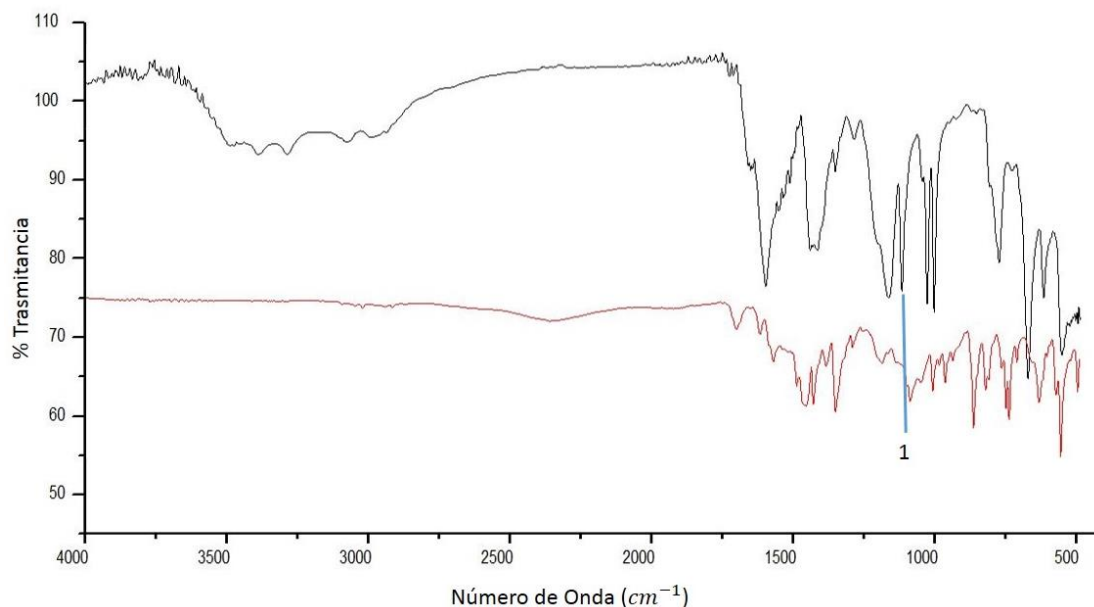


Figura 125: Espectro ATR-IR DXC+ATS (negro) y DXC (rojo).

En la Figura 126 algunas señales de la base libre no se encuentran en el producto tanto en le regiones 1 y 2, estos se puede relacionar la contribuciones de todas las interacciones intramolecular enlaces de hidrogeno, interacciones  $H \cdots \pi$  y  $\pi \cdots \pi$ , otorgándole estabilidad al compuesto que se extiende por toda la red cristalina, dando como resultado la aparición de nuevas señales en el producto que no se encuentran en los precursores.

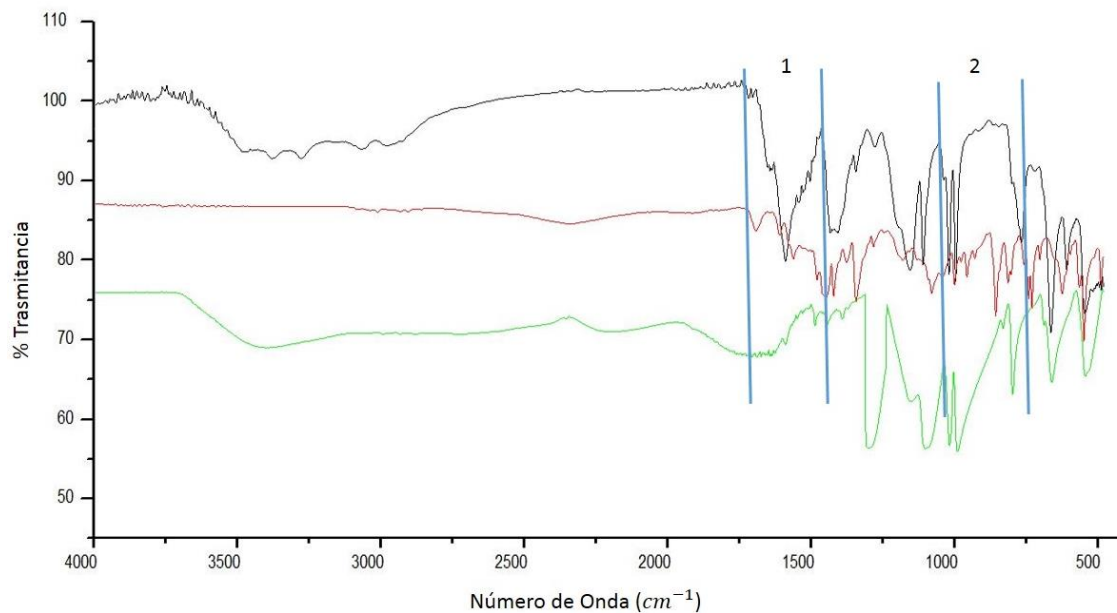


Figura 126: Espectro ATR-IR de DXC+ATS (negro), DXC (rojo) y ATS (verde).

### Dextroclorfeniramina (DXC) + Cafeína (CFN)

Se obtuvo una pasta cremosa en el producto de síntesis de color blanco, en la Figura 127 se observa el espectro infrarrojo de la cafeína, se identifican las señales características del espectro infrarrojo y se asignación las señales más características que se resumen en la Tabla 56.

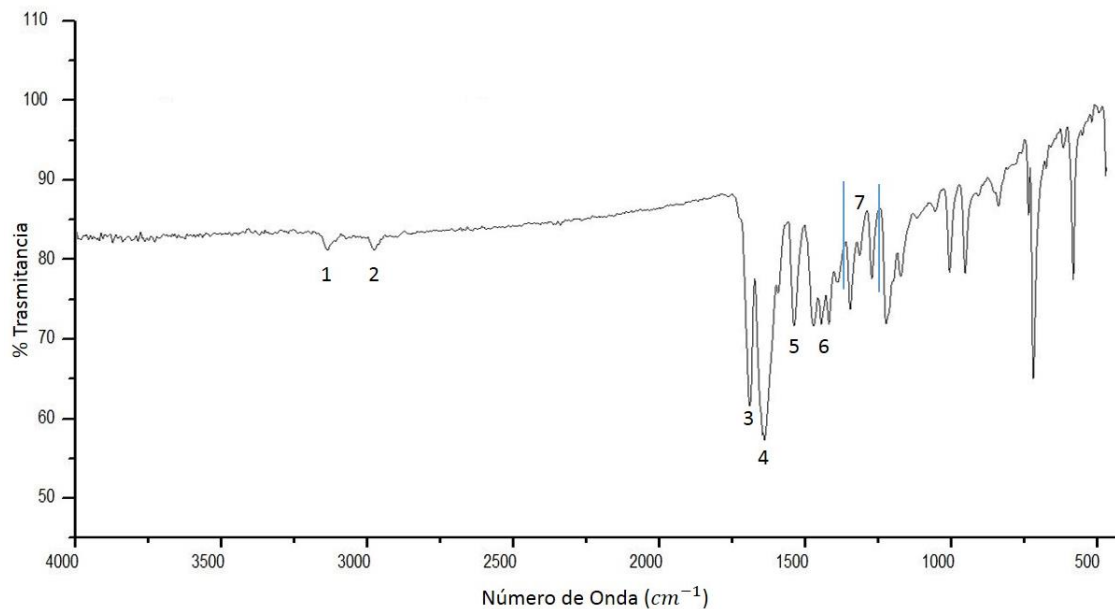


Figura 127: Espectro ATR-IR CFN.

Tabla 56.

Asignación señales Espectro ATR-IR de CFN.

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	310,853	Estiramiento Amina secundaria
2	2952,57-2925,32	Estiramiento asimétrico grupos CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	1693,18	Estiramiento C = O
4	1643,37-1653,82	Estiramiento C = N
5	1545,82	Estiramiento asimétrico C = C
6	1480,64-1428,23	Estiramiento simétrico R – NCO
7	1356,75-1284,46	Estiramiento simétrico N – CH <sub>3</sub>

El espectro del producto (Figura 128), las regiones 2 y 3 son muy parecida al espectro de la cafeína, vale resaltar que existe una diferencia en las señales con respecto a la longitud de onda del espectro IR de la cafeína, esto se debe a que la molécula de la DXC distorsiona el momento dipolar neto provocando que la señales se muevan un poco. La señal 1 se puede relacionar a la formación de una interacción O-H con el solvente generando esta banda ancha lo que puede asociar al aspecto

físico del producto descrito anteriormente. La cafeína presenta 6 sitios que pueden actuar como aceptor de enlaces de hidrogeno y la DXC tiene dos aceptor enlaces de hidrogeno, por lo que estos dos grupos no se complementan entre sí para formar en enlace de hidrogeno moleculares que favoreciera la formación del co-cristal.

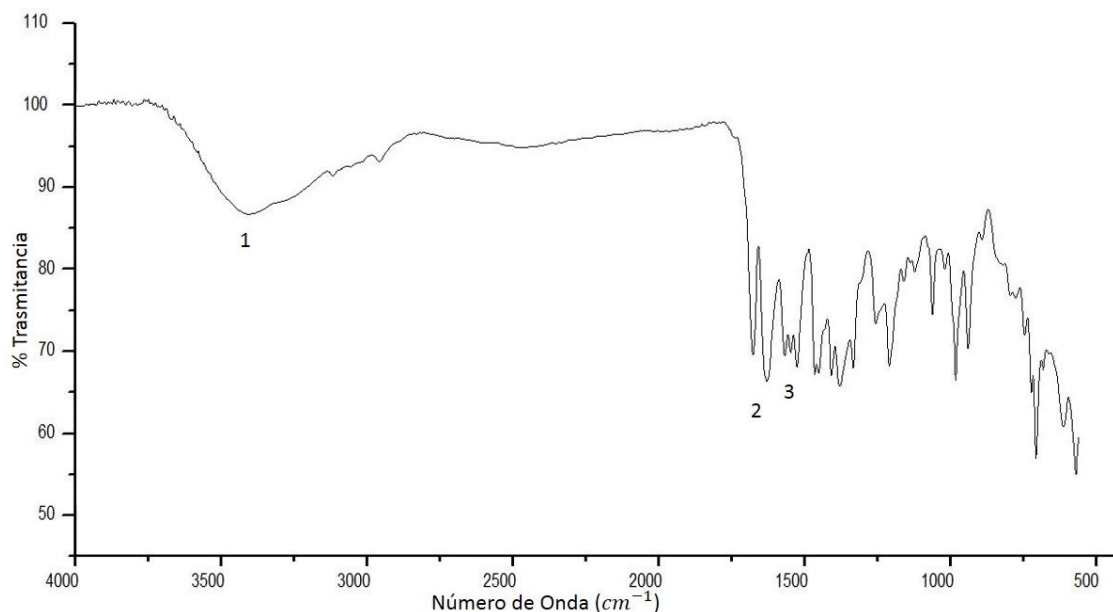


Figura 128: Espectro ATR-IR DXC+CFN.

### Dextroclorfeniramina (DXC) + Sacarina (SCR)

El producto de síntesis fue de aspecto físico oleoso, en la Figura 129 se observa el espectro infrarrojo de SCR, la señal cuatro se relaciona con el estiramiento N-H, posiblemente por donde se pueda formar los enlaces de hidrogeno con las bases libres, la señal seis es el estiramiento C-N, las bandas 5 y 7 son los estiramientos del grupo sulfona tanto asimétrico como simétrico la posición de estas señales se visualiza en la Tabla 57.

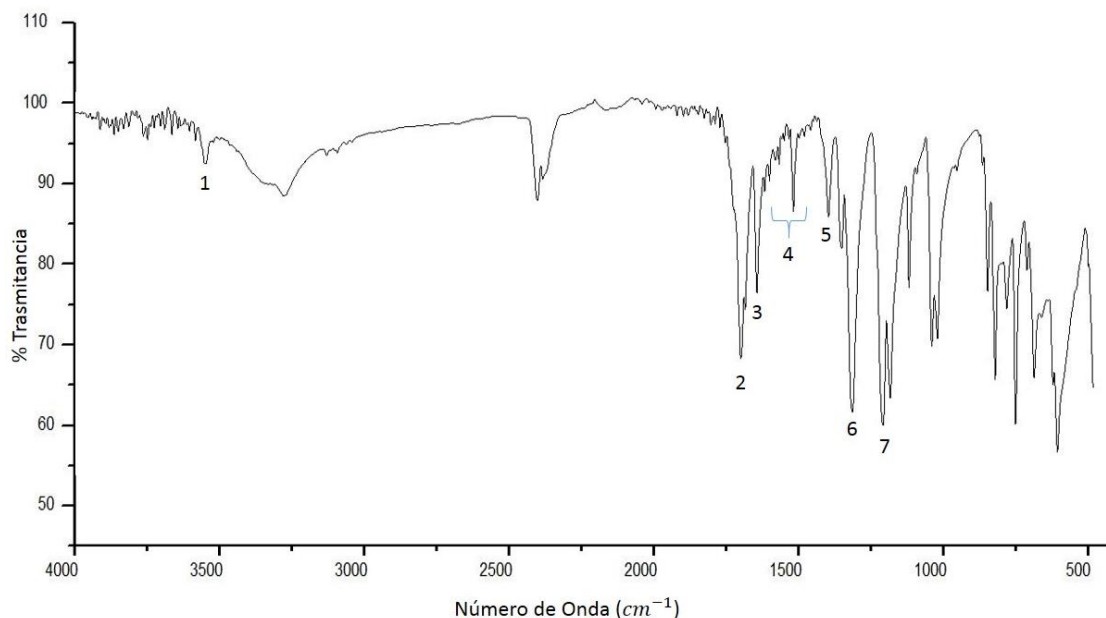


Figura 129: Espectro ATR-IR de SCR.

Tabla 57.

Asignación señales Espectro ATR-IR de SCR.

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3532,69	Estiramiento Amina secundaria ( $HNR_2$ )
2	1645,52-1627,39	Estiramiento C = O
3	1586,70	Estiramiento asimétrico C = C
4	1515,23-1458,04	Estiramiento N – H
5	1334,52	Estiramiento asimétrico $SO_2$
6	1249,87	Estiramiento simétrico C – N
7	1141,25-1115,92	Estiramiento Asimétrico $SO_2$

El espectro del producto (negro) se encuentra superpuestos con el de la sacarina (rojo) (Figura 130), en la posición I se nota un diferencia con respecto a los dos espectros es posible que se fuera dado la interacción con la base libre ya que es el único sitio que tiene la SCR que actúa como donador, en esta región es donde se asigna la señal ya mencionada anteriormente, de igual forma generan nuevas señales y otras corridas (II y III).

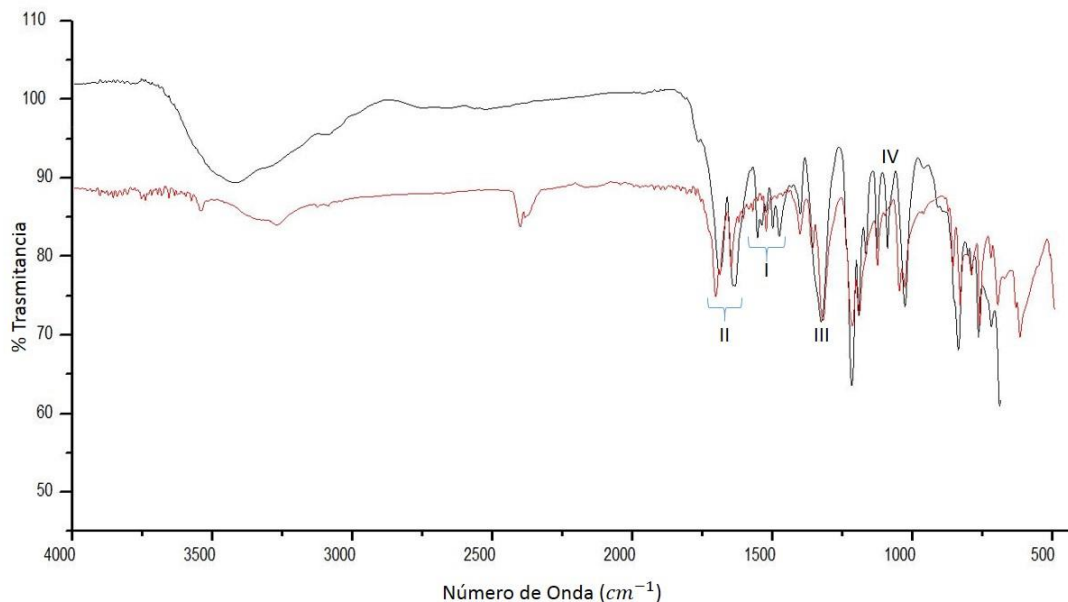


Figura 130: Espectro ATR-IR de DXC+SCR comparado con el del SCR.

Los espectros IR del producto (negro) y de la base libre (rojo) tiene diferencias e algunas señales, en la región 1 alrededor de  $1250\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$  donde aparece el estiramientos C-N de la base libre , de igual forma se logra ver la coincidencia en la región dos de algunas señales con la base libre (Figura 131), vale resaltar que las señales de la parte del grupo sulfona no resultaron modificadas, a partir del análisis por espectroscopia infrarroja se puede inferir la posibilidad de la formación del co-cristal con la sacarina.

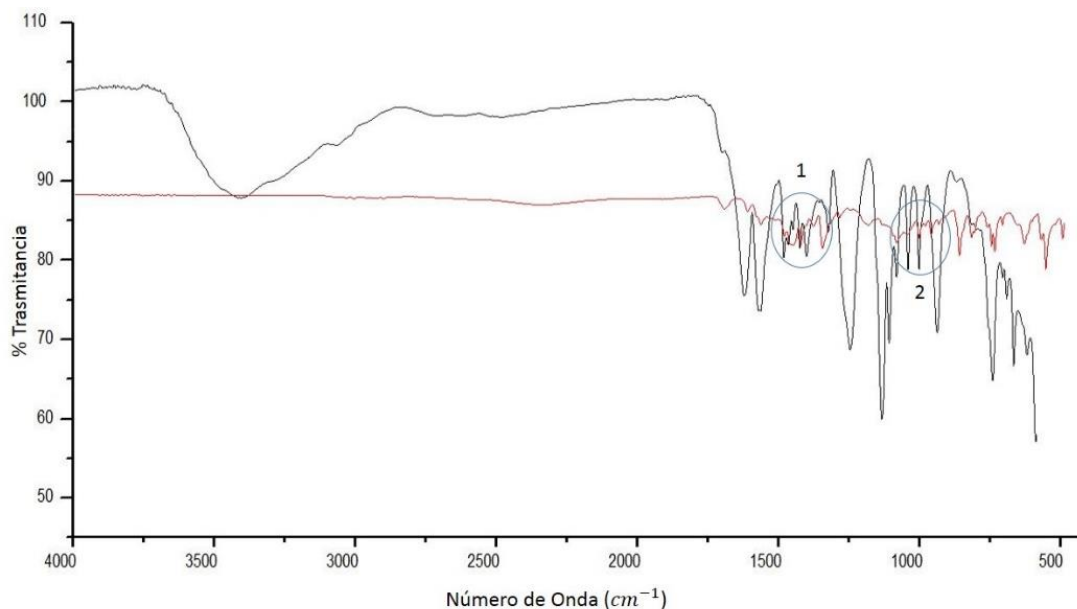


Figura 131: Espectro ATR-IR de DXC+SCR comparado con el de DXC.

### **Dextroclorfeniramina (DXC) Ácido isonicotínico (AIN)/Ácido nicotínico (ANT)**

Los espectros ATR-IR del ácido inonicotínico (negro) y del ácido isonicotínico (rojo) son similares (ya que ambos son isómeros), con pequeñas variaciones en la huella dactilar (Figura 132), lo que permite inferir que las variaciones que podrán tener al momento de formar el solvato son en las señales dos y tres característica a los estiramiento simétrico C-O alrededor de 1260-1000 $\text{cm}^{-1}$  y al estiramiento O-H alrededor de 1420-1330  $\text{cm}^{-1}$ , de igual forma si se forma dicho compuesto, el estiramiento C=O (1715  $\text{cm}^{-1}$ ) se verá alterado.

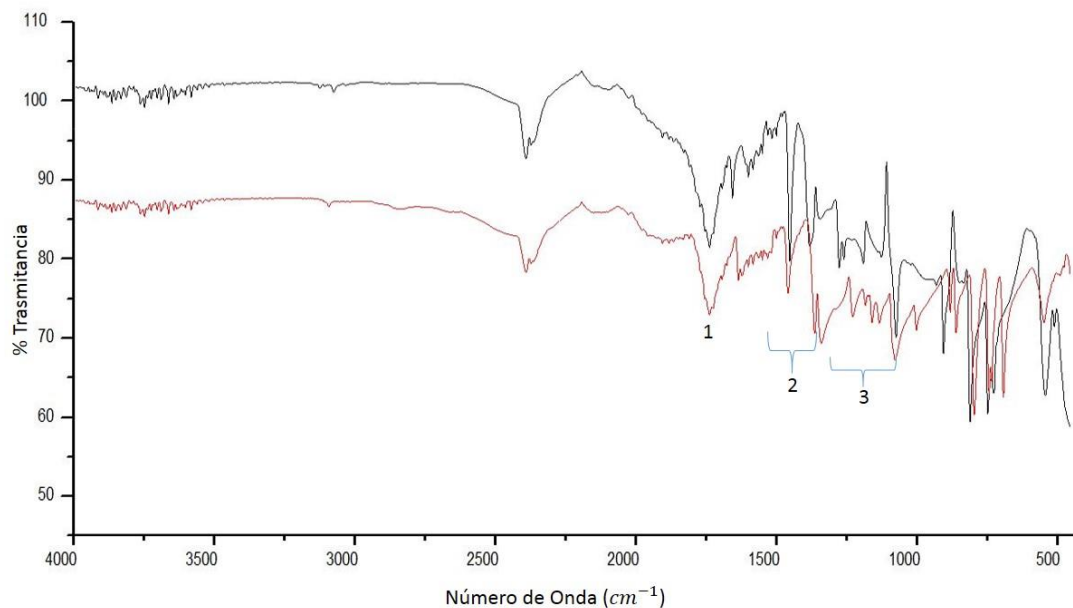


Figura 132: Espectros ATR-IR de AIN (negro) y ANT (rojo).

Los productos obtenidos con los dos ácidos se caracterizaron por ser líquido oleoso. En la Figura 133 se observan las variaciones en el espectro ATR-IR del producto DXC+AIN (negro) y el de la DXC (rojo), en la región I alrededor 1054,70 a 1258,02 cm<sup>-1</sup>, la cual se puede relacionar a la posible interacción intramolecular entre la base libre y el co-formero ( $R_3N \cdots H - OOCR$ ).

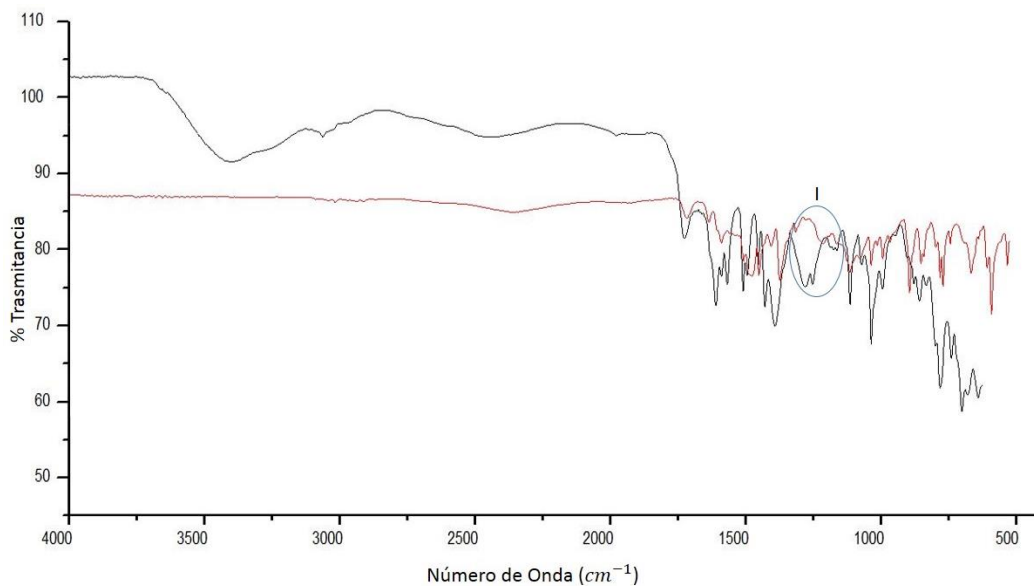


Figura 133: Espectros ATR-IR DXC+AIN (negro) y DXC (rojo).

En la Figura 134 se muestra el espectro del producto DXC+ANT (negro) comparado con el de DXC (rojo). En las regiones I y II, algunas bandas del producto no coinciden o se encuentran desplazadas con respecto a la base libre, lo que puede ser un indicativo de la formación del co-cristal.

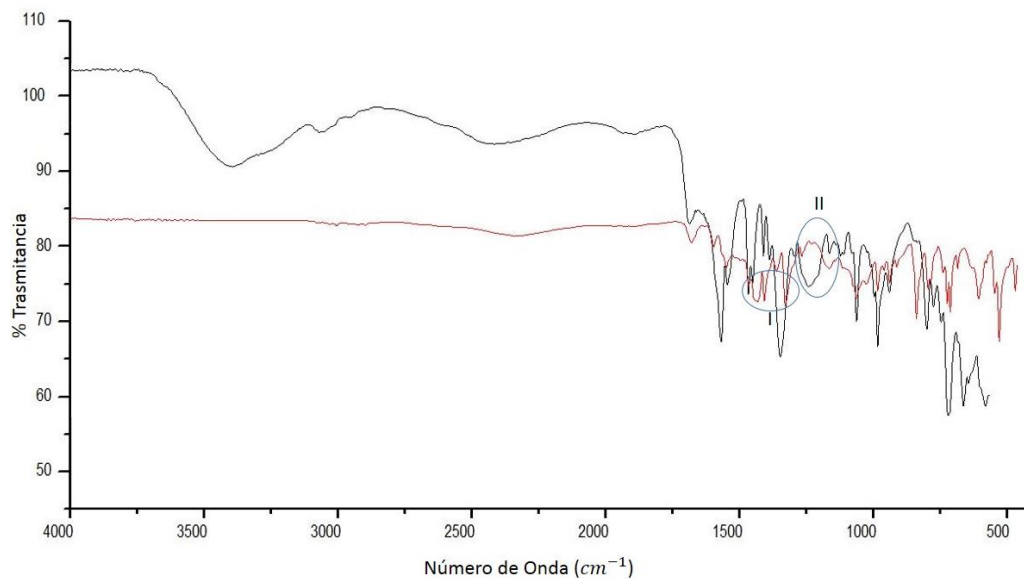


Figura 134: Espectro ATR-IR DXC+ANT (negro) y DXC (rojo).

**Síntesis por mecanoquímica asistida con solvente****Dextroclorfeniramina (DXC)+ Ácido para toluensulfónico (ATS)**

El espectro del producto obtenido por mecanoquímica es similar al del producto obtenido por sonoquímica. En el espectro (Figura 135), las señales 1 a la 5 son las bandas características, lo que permite inferir la posible formación del co-cristal, los estiramientos 1 y 2 no se encuentran en los precursores, las bandas 2, 3 y 5 presentan corrimiento debido a la interacción entre el nitrógeno alifático y el hidróxido del ácido, posiblemente formando la interacción  $R-O-H \cdots NR_3$ , afectando el ambiente químico del grupo  $RSO_2$  generando el corrimiento de estas señales; la asignación de estas tres bandas se resumen en la Tabla 58.

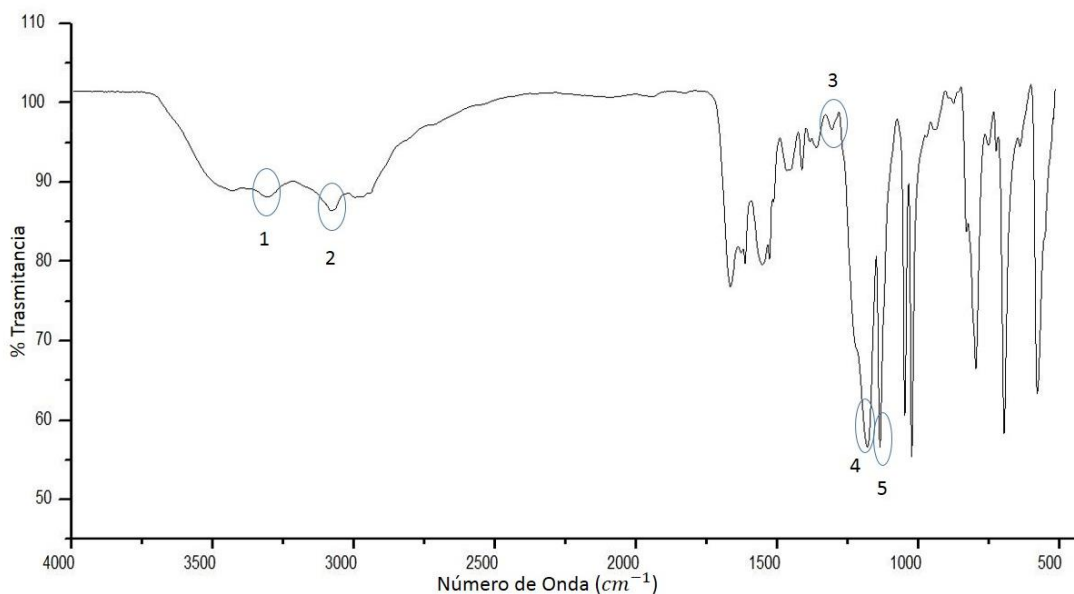


Figura 135: Espectro ATR-IR obtenido por mecanoquímica de DXC+ATS.

Tabla 58.

*Asignación de las señales.*

Señal	Producto	Ácido	Asignación	Diferencia
3	1291,65	1310,43	Estiramiento asimétrico (R <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> )	21,8
4	1209,48-1165,26	1166,79-1115,39	Estiramiento simétrico (R <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> )	45,09-51,85
5	1092,72	1120,77	Estiramiento simétrico (O – H ⋯ N – R <sub>3</sub> )	28,05

La formación de estas nuevas interacciones intramoleculares genera un corrimiento en la posición del enlace C-N con respecto a la base libre generando una variación en el momento dipolar, lo que se observa en la Figura 135(banda 5) (R<sub>3</sub> – O – H ⋯ N – CR<sub>2</sub>) posiblemente se formó el enlace de hidrogeno, debido a que estos dos grupos se complementan entre sí, lo que facilitar la formación de sintones moleculares que ayuda a la estabilidad de la red cristalina para obtener el co-cristal.

### **Dextroclorfeniramina (DXC) + Cafeína (CFN)**

El producto entre DXC y CFN presentó un apesto físico cremoso de color blanco. Las señales características del espectro infrarrojo del producto obtenido por sonoquímica (Figura 136, negro) y el obtenido por mecanoquímica (rojo) son similares por lo que se puede inferir que no se formó el co-cristal con la cafeína.

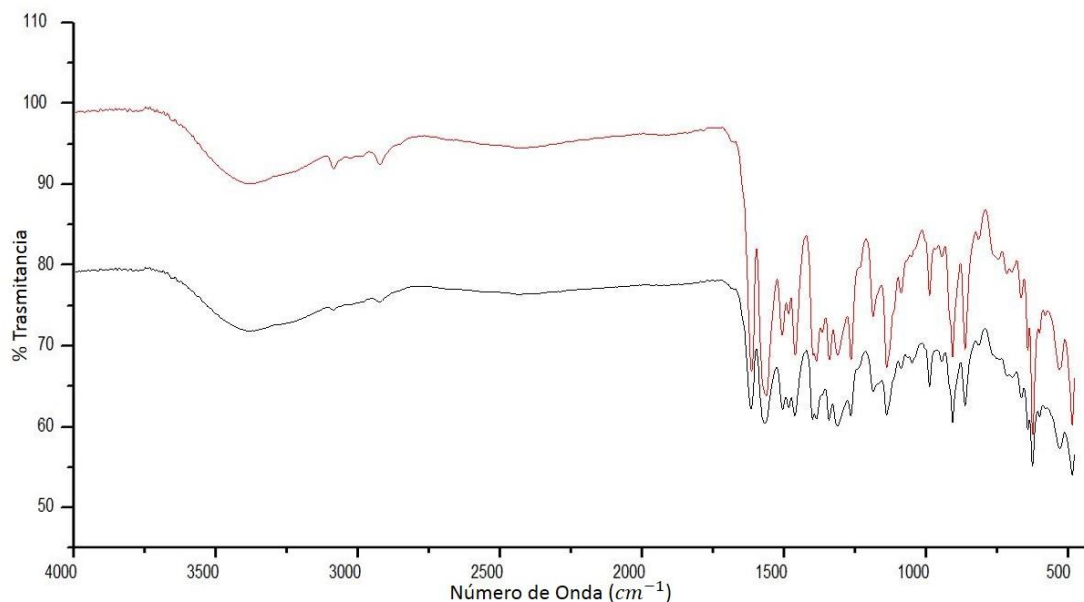


Figura 136: Espectro ATR-IR de DXC+CFN comparado con el producto obtenido por sonoquímica.

### Dextroclorfeniramina (DXC) + Sacarina (SCR)

El producto es un líquido oleoso con partículas sólidas suspendidas. El espectro ATR-IR DXC+SCR superpuesto con los precursores (DXC línea verde y SCR línea roja, Figura 137), muestra ligeras diferencias en la región I correspondientes a los estiramientos C – N de la base libre y la posible interacción del donador de enlace de hidrogeno y del aceptor (formando la interacción  $R_3N - H \cdots NR_3$ ), lo que permite inferir la posibilidad de la formación del co-cristal. El estiramiento del N – H de la sacarina esta alrededor de 1515,23-1458,04 cm<sup>-1</sup>, mientras que en el producto esta señales se desplaza.

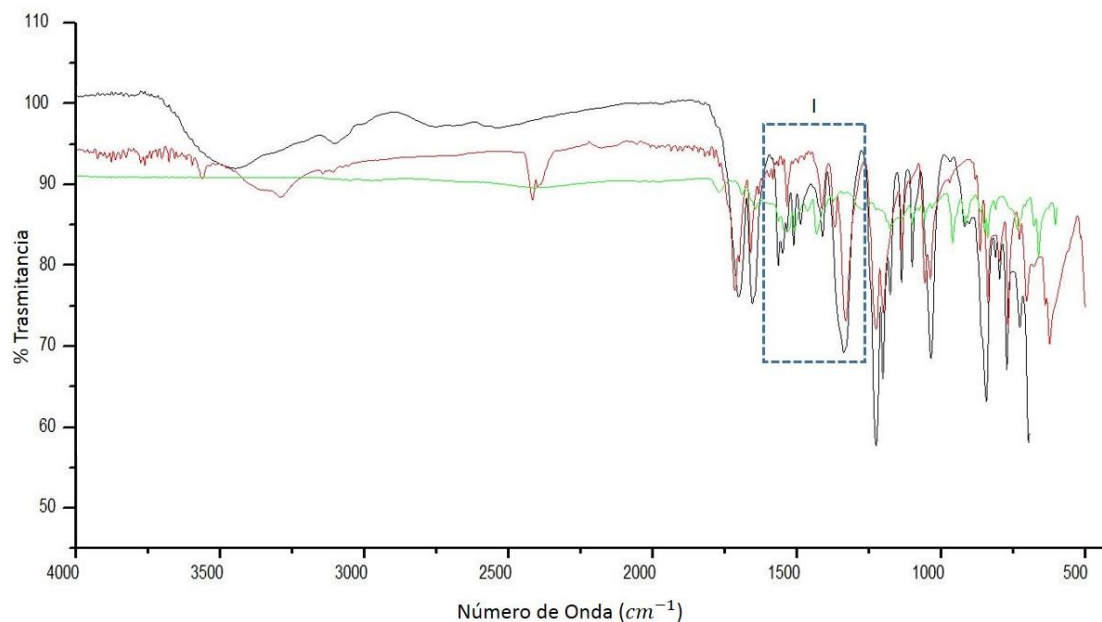


Figura 137: Espectros ATR-IR de DXC+SCR (negro), DXC (verde) y SCR (rojo).

### **Dextroclorfeniramina (DXC)+ Ácido isonicotínico (AIN)/Ácido nicotínico (ANT)**

Los productos de la DXC con los ácidos se caracterizan por ser líquidos aceitosos. En la Figura 138 se muestran los espectros IR del producto con AIN y los precursores. En la región I se asigna el estiramiento del C=O del ácido, con respecto al producto (negro) se desplaza un poco, la región II donde se asigna la vibración del grupo hidroxilo (O-H) del ácido (línea verde) con respecto al producto se ve desplazada. Por otro lado, en la región III correspondientes a los estiramiento C-N de la base libre (línea roja) se desplaza un poco con respecto al producto, lo que puede ser indicativo de la formación del co-cristal con el ácido.

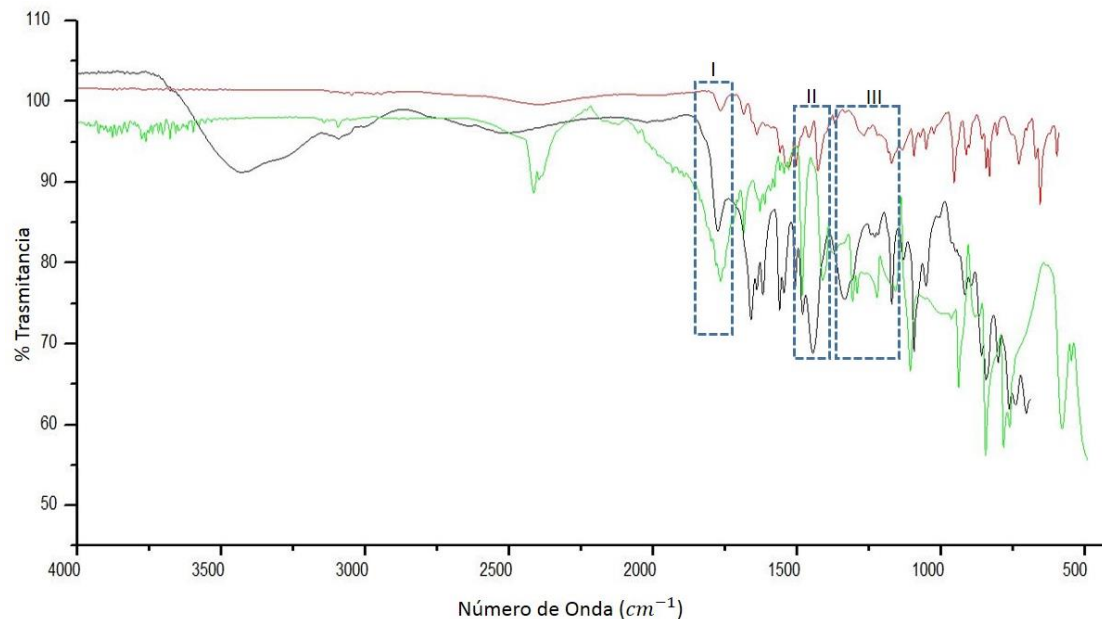


Figura 138: Espectros ATR-IR de DXC+AIN (negro), DXC (rojo) y AIN (verde).

### Análisis por difracción de rayos X de polvo

Algunos de los productos obtenidos del proceso de formación de co-cristales por vía sonoquímica y que mostraron la presencia de una fase sólida, se seleccionaron para el registro de datos por difracción de rayos X de polvo. Los difractogramas muestran la presencia de los co-formadores indicando que el material no corresponde al co-cristal esperado.

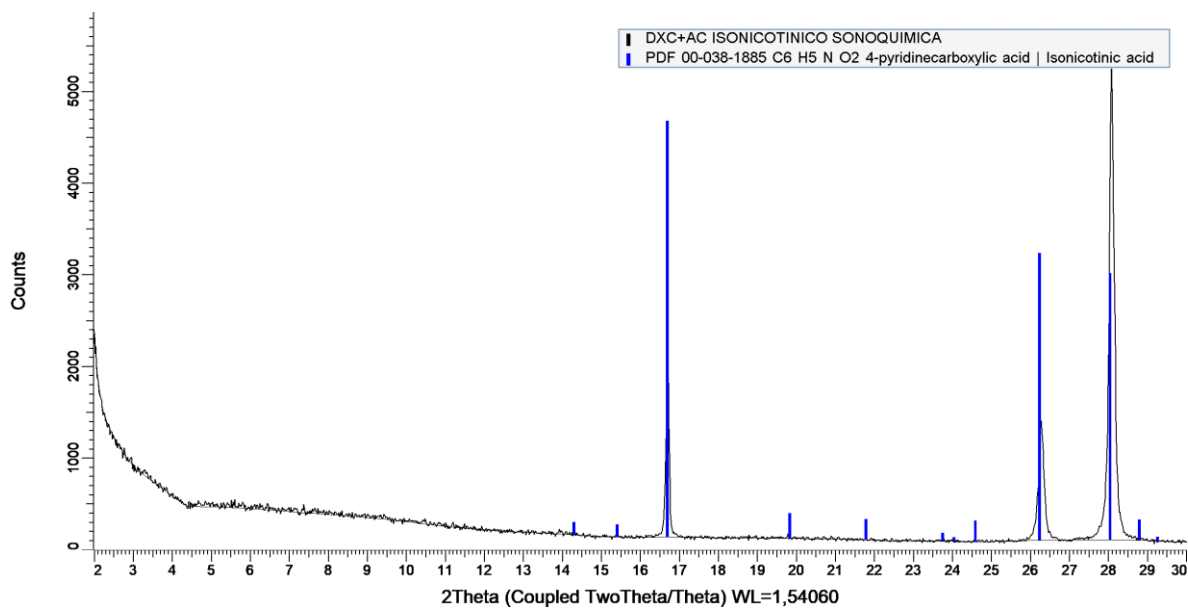


Figura 139: Patrón de polvo del producto DXC+ANI obtenido por sonoquímica.

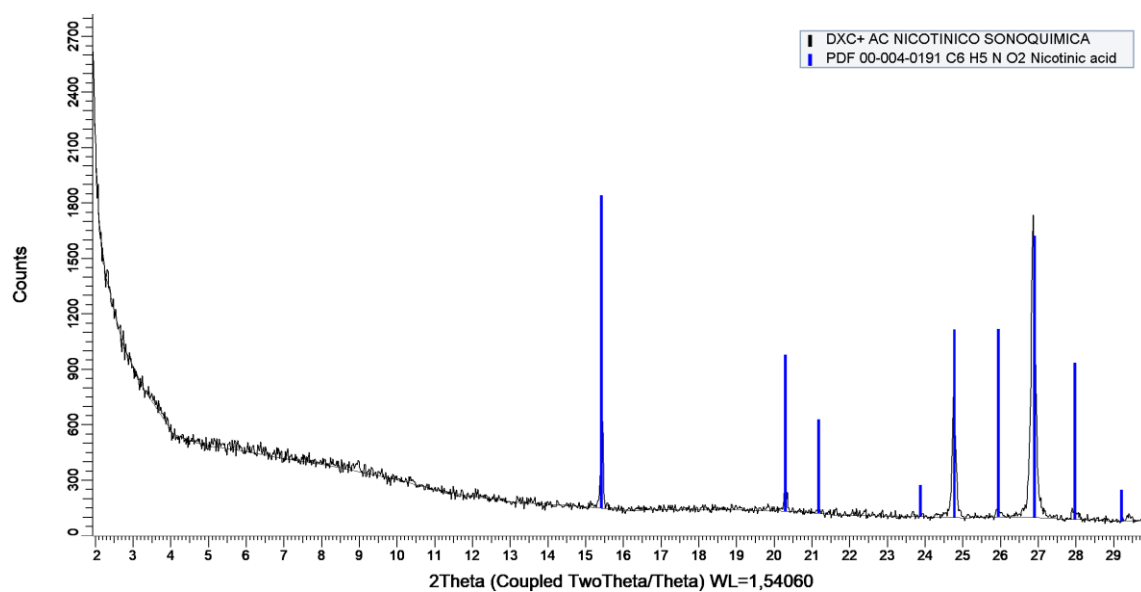


Figura 140: Patrón de polvo del producto DXC+ANT obtenido por sonoquímica.

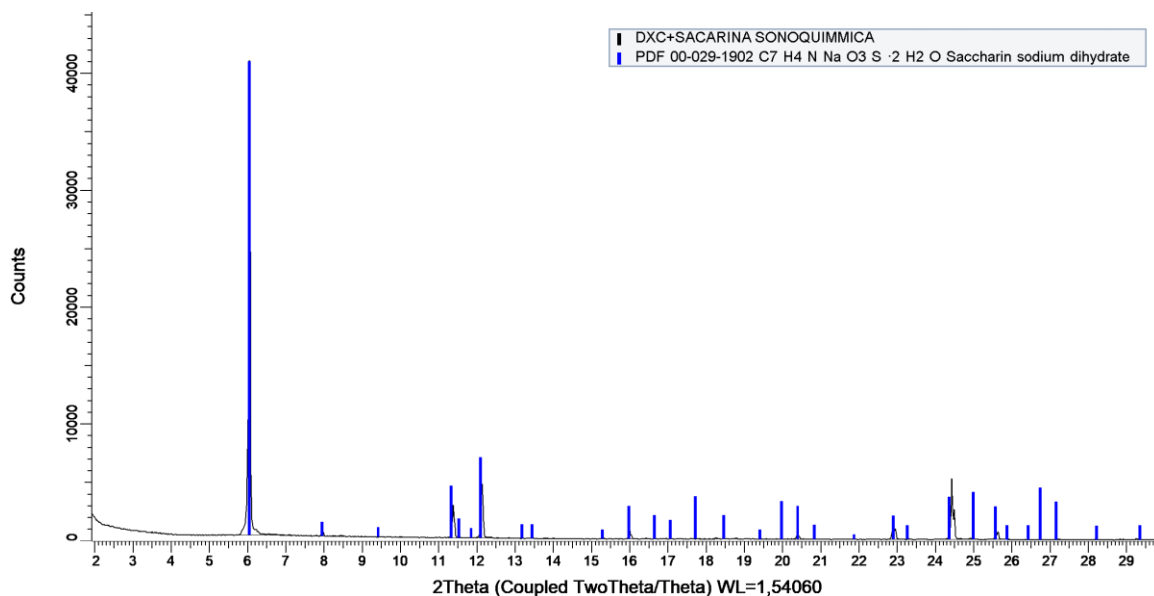


Figura 141: Patrón de polvo del producto DXC+SCR obtenido por sonoquímica.

## Apéndice C. Síntesis de sales de la nafazolina

### Síntesis por ultrasonido

#### Nafazolina (NFN) + ácido ascórbico (ASB)

El producto obtenido por sonoquímica fue un líquido oleoso. En el espectro del producto (Figura 142), la señal 1 en  $2702,42\text{ cm}^{-1}$  es originada por el estiramiento del nitrógeno protonado del anillo imidazol, la señal 2 es el estiramiento asimétrico del ion carboxilato ( $1556,12\text{-}1508,77\text{ cm}^{-1}$ ), y la banda en la posición 3 se atribuye a la vibración simétrica del ion carboxilato alrededor de  $1399,18\text{-}1343,34\text{ cm}^{-1}$ .

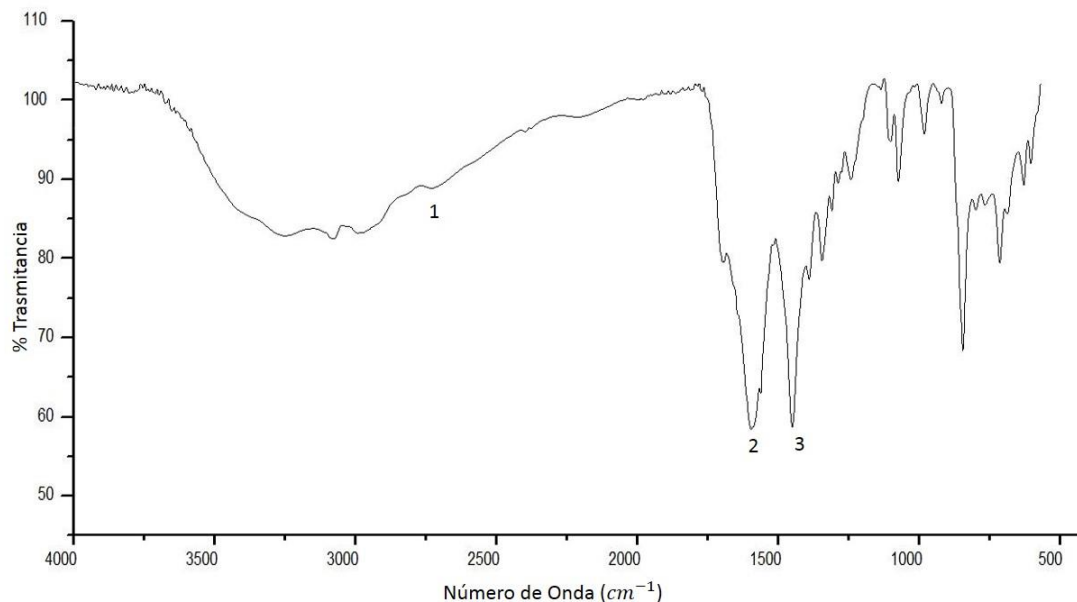


Figura 142: Espectro ATR-IR de la NFN+ASB.

### Nafazolina (NFN) + Ácido benzoico (ABZ)

En el espectro ATR-IR del producto, la señal 1 alrededor de 2742,42 -2671,54 cm<sup>-1</sup> se relaciona con el estiramiento  $R_3N - H^+$ , la banda 2 es el estiramiento simétrico  $C = C$  en 1710,24 cm<sup>-1</sup>, las señales 3 y 4 son los estiramientos asimétrico y simétrico del ion carboxilato (1591,41 y 1398,23-1364,54 cm<sup>-1</sup>) respectivamente estas señal, corrobora la protonación del nitrógeno de la nafazolina ( $R_3N - H^+$ ) (Figura 143).

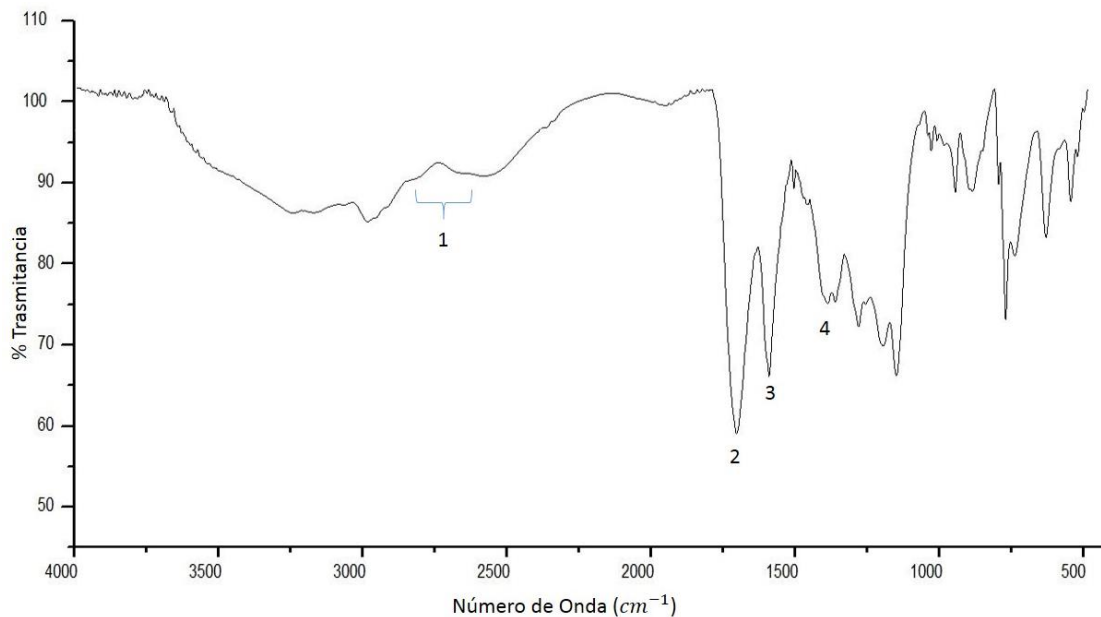


Figura 143: Espectro ATR-IR de la NFN+ABZ.

### Síntesis por mecanoquímica asistida con solvente

#### Nafazolina (NFN) + ácido ascórbico (ASB)

El producto de síntesis fue un aceite y en la Figura 144 se comparan los espectro IR de a NFN (rojo) con el producto (negro). La señal 3 se relaciona la protonación del nitrógeno del anillo imidazol por el ácido alrededor de 2695,86 cm<sup>-1</sup>, las señales 4 y 5 son los estiramiento del ion carboxilato tanto asimétrico como simétrico estas señales se resumen en la Tabla 59.

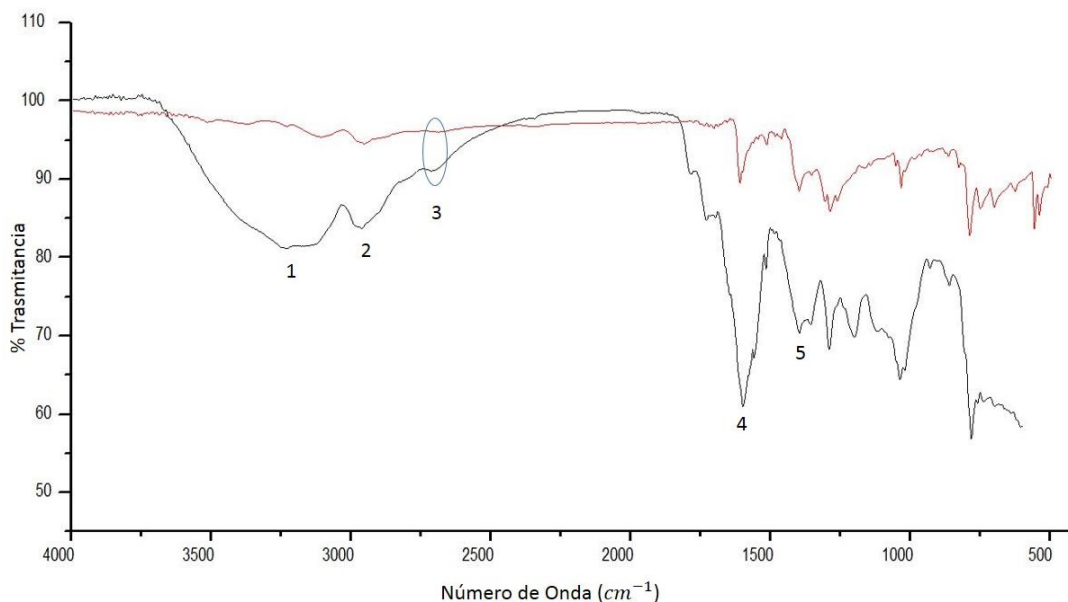


Figura 144: Espectro ATR-IR de la NFN+ASB.

Tabla 59.

Bandas características del espectro de NFN+ASB.

Número	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3223,53	Estiramiento C = O
2	2951,54- 2886,32	Estiramiento simétrico como asimétrico grupos CH <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub>
3	2695,86	Estiramiento nitrógeno anillo imidazol R <sub>3</sub> N – H <sup>+</sup>
4	1594,91- 1555,58	Estiramiento asimétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
5	1393,84- 1343,94	Estiramiento simétrico CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

### Nafazolina (NFN) + Ácido benzoico (ABZ)

El producto fue de aspecto aceitoso traslucido, en la Figura 145 se observa las bandas características del espectro IR del producto, las señal 1 se relaciona con el estiramiento del nitrógeno protonado de la nafazolina que se caracterizó por tener baja intensidad alrededor de

2754,23-2695,42  $\text{cm}^{-1}$ , las señales 2 y 3 corroboran la formación de la sal debido a que en esta regiones se ubican los estiramientos del ácido carboxílico en 1716,98  $\text{cm}^{-1}$  y el estiramiento asimétrico del ion carboxílico en 1662,34-1595,86  $\text{cm}^{-1}$  (señal 2), la señal 3 se relaciona al estiramiento asimétrico del ion dicarboxílico en 1381,38-1348,30  $\text{cm}^{-1}$ .

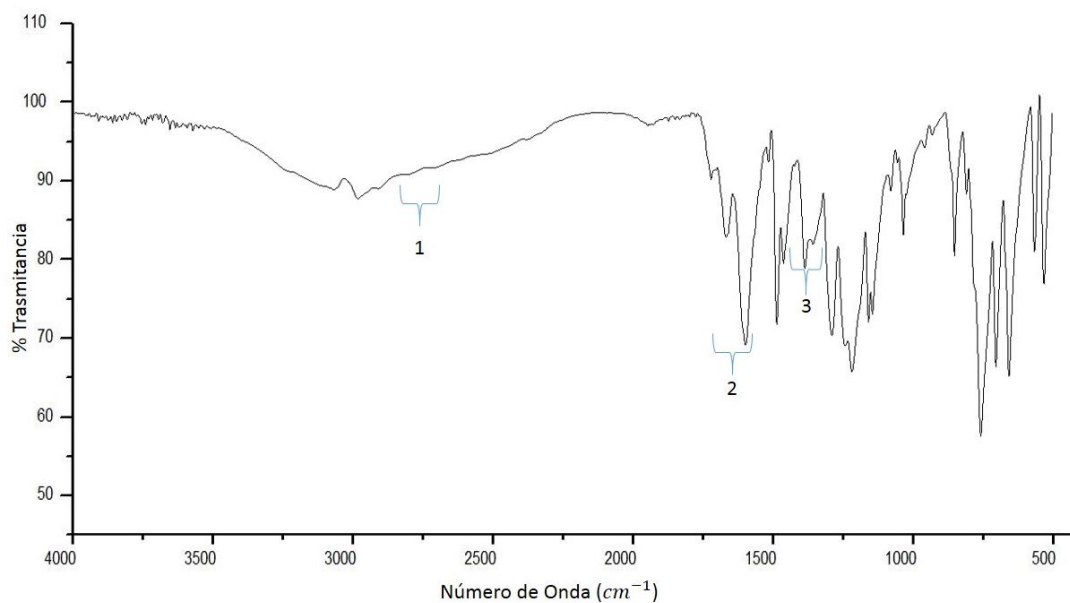


Figura 145: Espectro ATR-IR de la NFN+ABZ.

#### Apéndice D. Síntesis de co-cristales de la nafazolina

##### Síntesis por ultrasonido

##### Nafazolina (NFN) + Ácido para toluensulfónico (ATS)

El producto obtenido fue de aspecto aceitoso traslucido. El espectro IR de la nafazolina con el ácido para toluensulfónico (línea negra) superpuesto con los precursores (NFN línea roja y ATS línea verde) (Figura 146), la nafazolina presenta en el anillo imidazol un aceptor de enlaces de hidrogeno y donador de enlaces de hidrogeno. La señal 1 en  $3408,10\text{ cm}^{-1}$  se relaciona posiblemente al estiramiento de la interacción del enlace de hidrogeno entre el grupo hidroxilo (co-formero) y el nitrógeno del anillo imidazol de la nafazolina ( $R_3N \cdots H - O$ ), las señales dos se relaciona con la posible formación intramolecular del grupo sulfona y la parte del anillo imidazol que puede actuar como donador, por último la señal 3 se relaciona con la vibración C – N distorciónado por la interacción entre los grupos complementarios del ácido para toluensulfónico y de la nafazolina (Tabla 60).

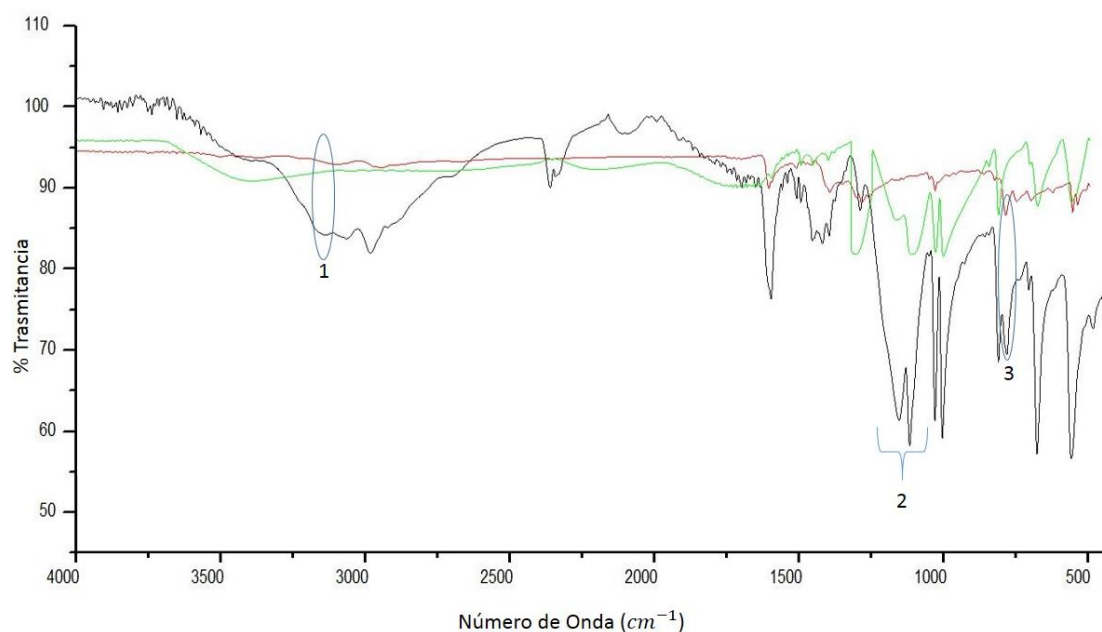


Figura 146: Espectro ATR-IR de NFN+ATS vs NFN línea roja y ATS línea verde.

Tabla 60.

*Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+ATS.*

Señal	Producto	Precursores	Asignación	Diferencia
-------	----------	-------------	------------	------------

	Número de onda cm <sup>-1</sup>	Número de onda cm <sup>-1</sup>		Número de onda cm <sup>-1</sup>
<b>Ácido</b>				
1	3155,47	3112,12	Estiramiento asimétrico (SO <sub>2</sub> ... HNR <sub>3</sub> )	43,35
2	1173,23-1116,69	1157,2-1119,70	Estiramiento simétrico (SO <sub>2</sub> ... HNR <sub>3</sub> )	16,03-6,99
<b>Base libre</b>				
3	783,96	787,03	Estiramiento simétrico (O – H ... N – R <sub>3</sub> )	3,07

### Nafazolina (NFN) + Cafeína (CFN)

La cafeína y la nafazolina presenta grupos complementarios entre si lo que no le favorece la formación de co-cristales con la nafazolina, en la Figura 147 la línea negra es el producto, la línea roja la CFN y la línea verde es la NFN, en este se observa diferencia en las señales 1,2 y 3, la señal 1 y 2 se puede relacionar con la interacciones intermoleculares debido a la formación por parte del anillo imidazol del grupo donador de enlace de hidrogeno con la parte aceptor del co-formaro de la cafeína formando  $R_2N - H \cdots NR_3$  .o posiblemente  $R_2N - H \cdots O = C$  ya que estas dos señales están a un numero de onda diferente.

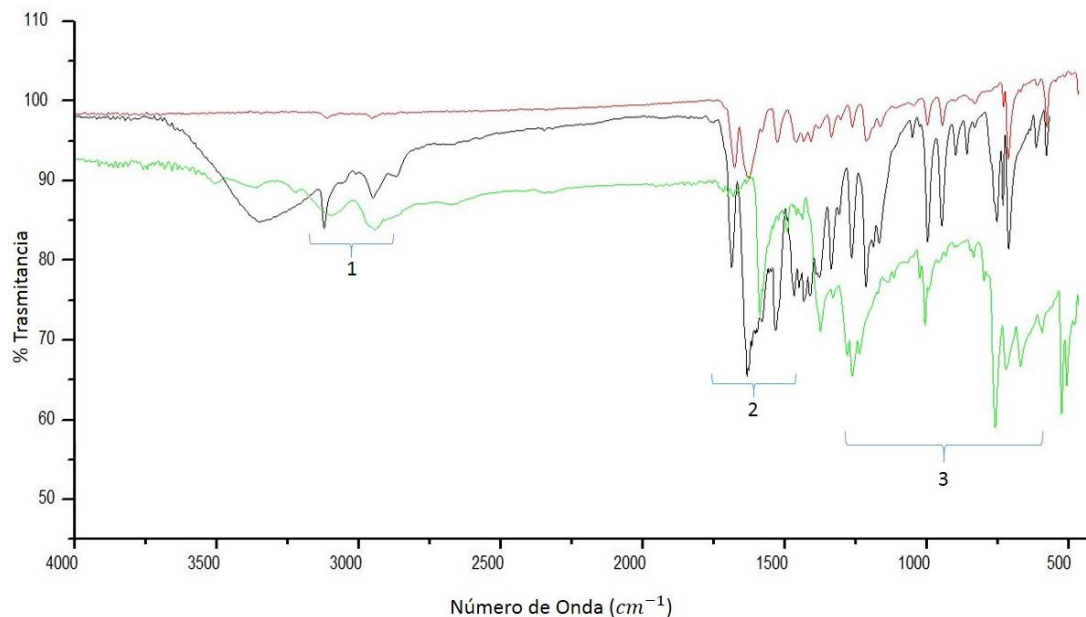


Figura 147: Espectro ATR-IR de la NFN+CFN vs NFN línea verde y CFN línea roja.

### Nafazolina (NFN) + Sacarina (SCR)

En la Figura 148, la señal 1 es posiblemente la interacción de grupo donador de la sacarina con el grupo aceptor de la nafazolina, la señal 2 se relaciona con la interacción entre el grupo donador de la nafazolina y el aceptor de enlace de hidrogeno del co-formero forma la interacción  $C = O \cdots HNR_2$ , la señal 3 se debe al corrimiento de la vibración  $C - N$  distorsionados por la formación del enlace de hidrogeno (Tabla 61).

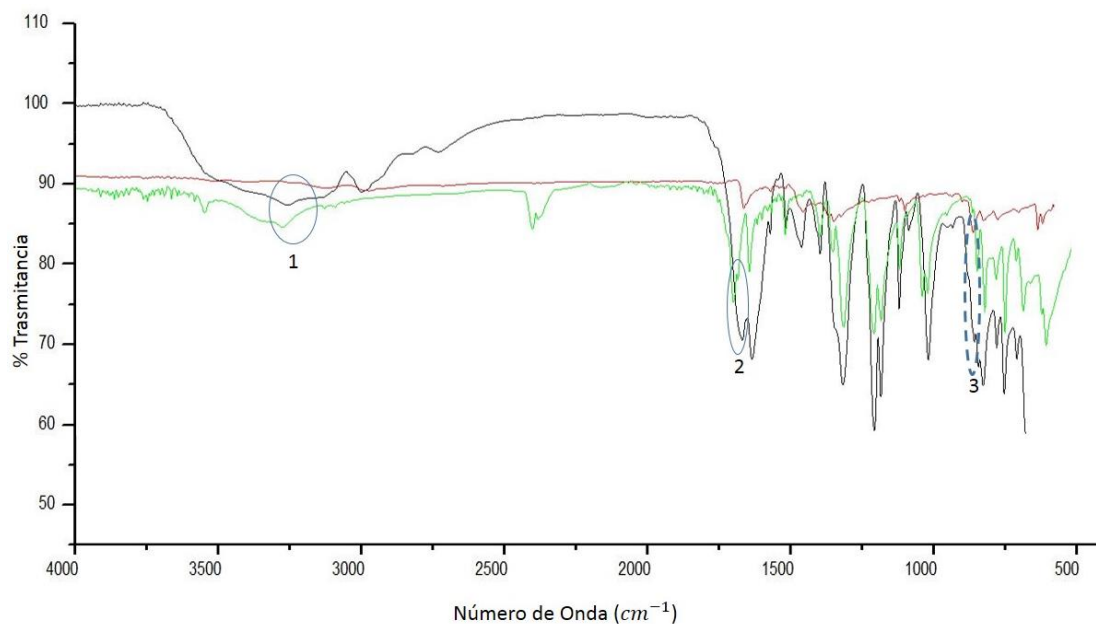


Figura 148: Espectro ATR-IR de la NFN+SCR vs NFN línea roja y SCR línea verde.

Tabla 61.

Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+SCR.

Señal	Producto Número de onda cm <sup>-1</sup>	Precursores Número de onda cm <sup>-1</sup>	Asignación	Diferencia Número de onda cm <sup>-1</sup>
<b>Base libre</b>				
1	3146,50	3112,12	Estiramiento (R <sub>3</sub> N ... HNR <sub>3</sub> )	34,38
3	792,96	787,03	Estiramiento simétrico (OH ... HN - CR <sub>2</sub> )	5,93
<b>Ácido</b>				
2	1611,27-1577,97	1645,52-1627,39	Estiramiento s (C = O ... H - NR <sub>2</sub> )	34,25-49,42

Nafazolina (NFN) + Ácido isonicotínico (AIN)

En el espectro IR del producto y de los precursores (Figura 149), las señales 1, 2 y 3 resultan alteradas debido a la posible formación del enlace de hidrogeno complementarios entre la base libre y el ácido, la asignación de cada una de estas señales y la diferencia de los correntinos se resumen en la Tabla 62.

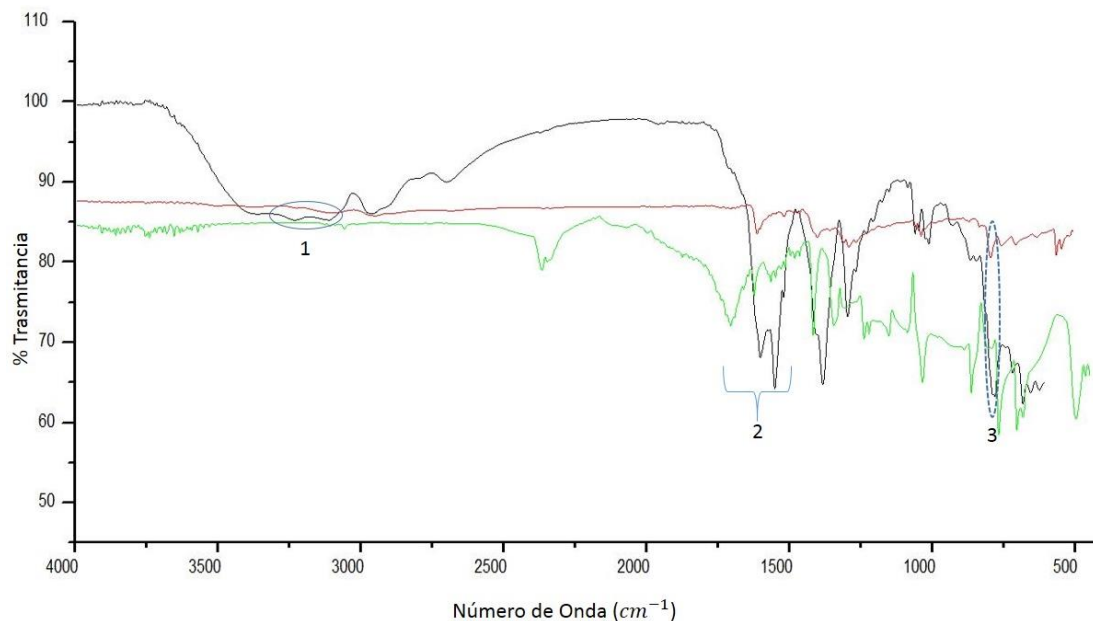


Figura 149: Espectro ATR-IR de la NFN+AIN vs NFN línea roja y AIN línea verde.

Tabla 62.

*Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+AIN.*

Señal	Producto Número de onda $\text{cm}^{-1}$	Precursores Número de onda $\text{cm}^{-1}$	Asignación	Diferencia Número de onda $\text{cm}^{-1}$
<b>Base libre</b>				
1	3133,50	3112,12	Estiramiento (OH...HNR <sub>3</sub> )	21,38
3	772,19	787,03	Estiramiento simétrico (OH...HNCR <sub>2</sub> )	14,84
<b>Ácido</b>				

2	1697,79-1615,70	1595,23-1543,46	Estiramiento (C = O...H - NR <sub>3</sub> )	102,56-72,24
---	-----------------	-----------------	---	--------------

### Nafazolina (NFN) + Ácido nicotínico (ANT)

Las señales 1, 2 y 3 que se observan en la Figura 150, se relaciona con las variaciones por la interacción intermolecular del grupo hidroxilo del ácido con el nitrógeno el anillo imidazol de la nafazolina y de igual forma por el grupo aceptor del ácido y el donador del anillo imidazol de la base libre, la asignación de estas señales se resumen en la Tabla 63.

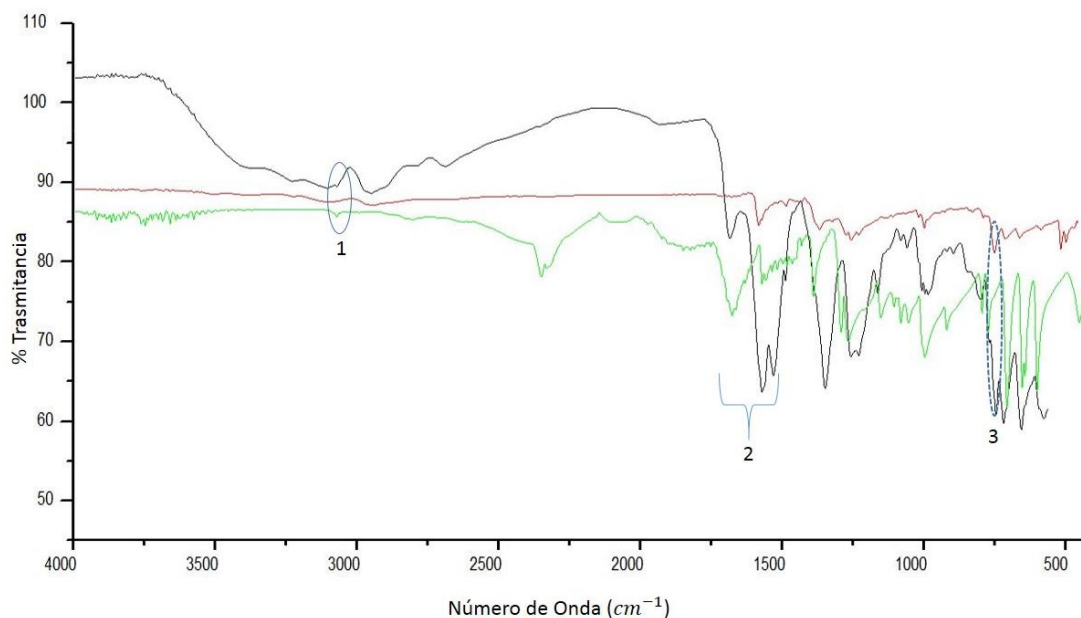


Figura 150: Espectro ATR-IR de NFN+ANT.

Tabla 63.

Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+ANT.

Señal	Producto Número de onda cm <sup>-1</sup>	Precursores Número de onda cm <sup>-1</sup>	Asignación	Diferencia Número de onda cm <sup>-1</sup>
<b>Base libre</b>				

1	3123,50	3112,12	Estiramiento (OH $\cdots$ NR <sub>3</sub> )	11,38
3	779,85	787,03	Estiramiento simétrico (OH $\cdots$ NCR <sub>2</sub> )	7,18
<b>Ácido</b>				
2	1707,16-1593,63	1695,23-1543,46	Estiramiento simétrico (C = O $\cdots$ H – NR <sub>3</sub> )	11,93-50,17

### Síntesis por Mecanoquímica asistida con solvente

#### Nafazolina (NFN) + Cafeína (CFN)

El producto fue similar al obtenido por sonoquímica de igual forma los espectros ATR-IR (Figura 151) fueron similares, por lo planteado en el análisis anterior se puede inferir que se puede formar el co-cristal.

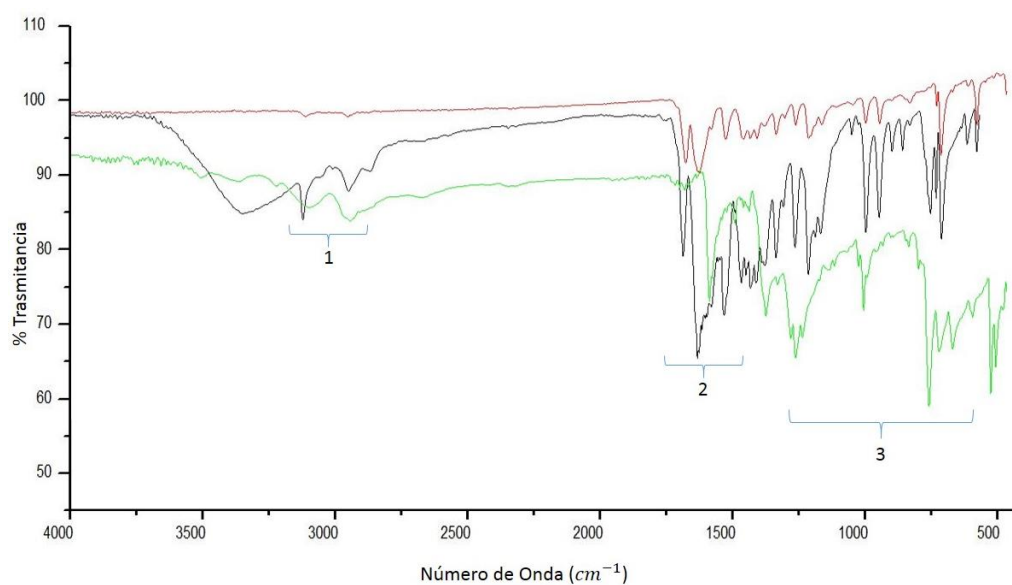


Figura 151: Espectro ATR-IR de la NFN+CFN vs NFN línea verde y CFN línea roja.

**Nafazolina (NFN) + Sacarina (SCR)**

El producto NFN+SCR fue de aspecto aceitoso con partículas suspendidas, en la Figura 152 se observa el espectro infrarrojo del producto (línea negra) con los precursores (NFN línea roja y SCR línea verde). En la posición 1 se asigna el estiramiento de la amina secundaria de la base libre, en el espectro IR del producto línea negra se observa una banda ancha la cual se atribuye a la interacción  $R_3N \cdots H - N$ . Las señales 2 se relaciona con la interacción del grupo donador de la sacarina con el grupo aceptor de la base libre  $C = O \cdots H - NR_2$ , la señal 3 se atribuye a los estiramientos N-H y C-N de la sacarina línea verde, estas bandas se desplazan un poco como se percibe en el espectro del producto línea negra debido a que el ambiente químico es alterado por la interacción intermolecular de igual forma el estiramiento C-N de la base libre varia con respecto al producto banda 4.

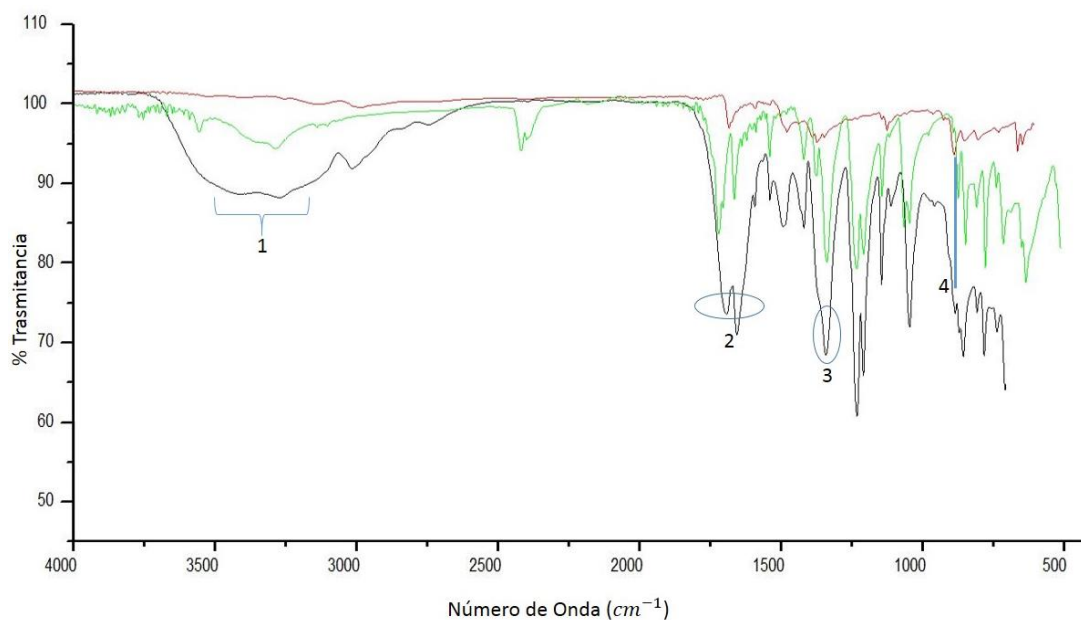


Figura 152: Espectros ATR-IR de la NFN+SCR, NFN línea roja y SCR línea verde.

**Nafazolina (NFN) + Ácido isonicotínico (AIN)**

El producto obtenido fue aceitoso con partículas suspendidas, el espectro IR del producto línea negra y de los precursores (NFN línea roja y de AIN línea verde) (Figura 153), la señal 1 se debe a la interacción entre el grupo donador (O – H) con el grupo aceptor de la nafazolina ( $R_3N$ ), en el producto se observa una banda ancha y el estiramiento de la amina secundaria se desplaza 11 unidades con respecto a la de la base libre, las señales 2 se desplazan una debido a la interacción por parte del grupo donador del anillo imidazol de la base libre con el grupo aceptor del ácido formandod posiblemente ( $C = O \cdots NR_3$ ), la señal 4 procedente del estiramiento N – H de la nafazolina se desplaza, la asignación de cada una de estos estiramiento se resumen en la Tabla 64.

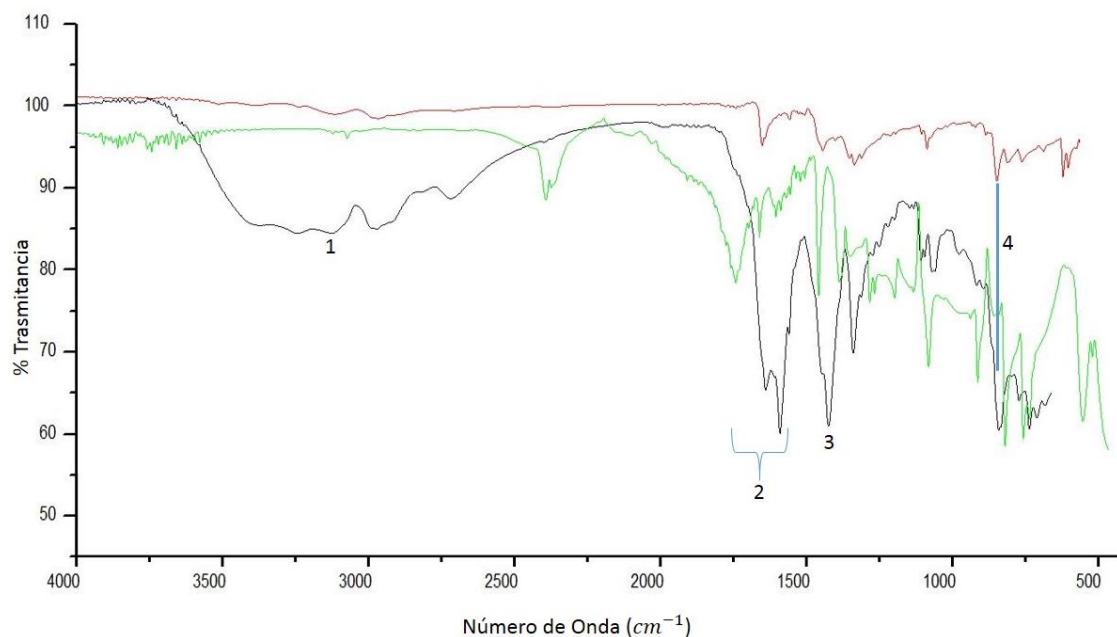


Figura 153: Espectros ATR-IR de la NFN+AIN, NFN (rojo) y AIN (verde).

Tabla 64.

Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+AIN.

Señal	Producto Número de onda	Precursores Número de onda	Asignación	Diferencia Número de onda
<b>Ácido</b>				
1	1595,21	1695,14	Estiramiento (COOH... HNR <sub>3</sub> ), )	99,93
2	1399,69-1374,65	1416,07-1319,27	Estiramiento simétrico (OH... HNR <sub>3</sub> )	16,38-54,95
<b>Base libre</b>				
3	3100,12	3112,21	Estiramiento simétrico (O – H... HNR <sub>3</sub> )	12,09

**Nafazolina (NFN) + Ácido nicotínico (ANT)**

El producto obtenido fue aceitoso con partículas suspendidas, en la Figura 154 se observa los espectros IR del producto línea negra y de la NFN línea roja, la banda 1 se desplaza debido a la interacción O – H ... NR<sub>3</sub> de igual forma la señal del estiramiento C-N del anillo imidazol por esta interacción estas señales se resumen en la Tabla 65.

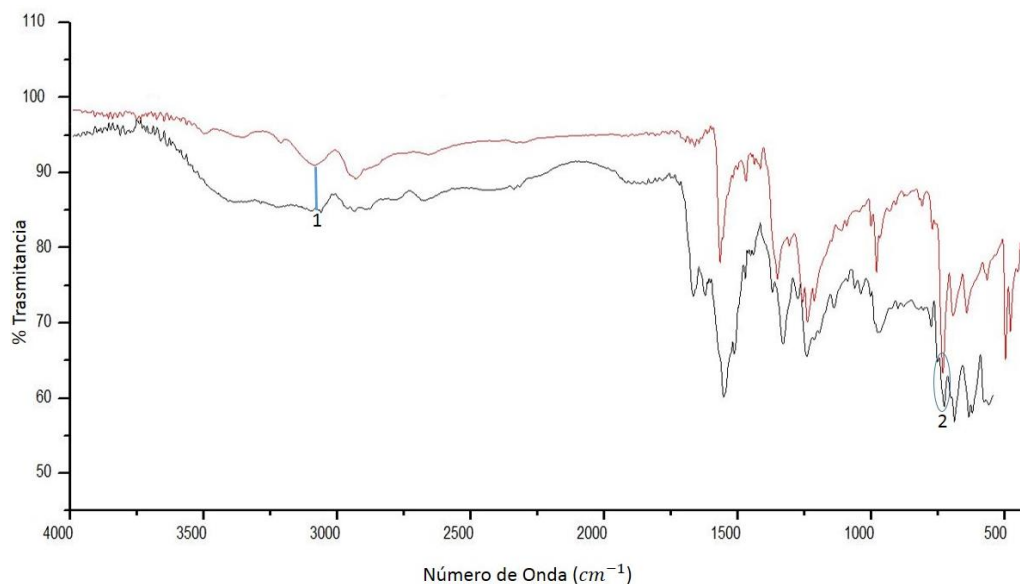


Figura 154: Espectros ATR-IR de la NFN+AIN (negro) y del NFN (rojo).

Tabla 65.

*Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+AIN.*

Señal	Producto Número de onda	Base libre Número de onda	Asignación	Diferencia Número de onda $\text{cm}^{-1}$
1	3081,32	3111,12	Estiramiento ( $\text{OH} \cdots \text{HNR}_3$ )	28,8
2	782,56	788,26	Estiramiento ( $\text{OH} \cdots \text{HNCR}_2$ )	5,70

En la Figura 155 se observa el espectro IR del producto (negro) y del ácido (rojo), las señales I y II son las interacciones  $\text{C} = \text{O} \cdots \text{HNR}_3$  y  $\text{O} - \text{H} \cdots \text{NHR}_3$  respectivamente las cuales se desplazan un poco con respecto a la del ácido lo que puede ser indicativo de la formación del co-cristal (Tabla 66).

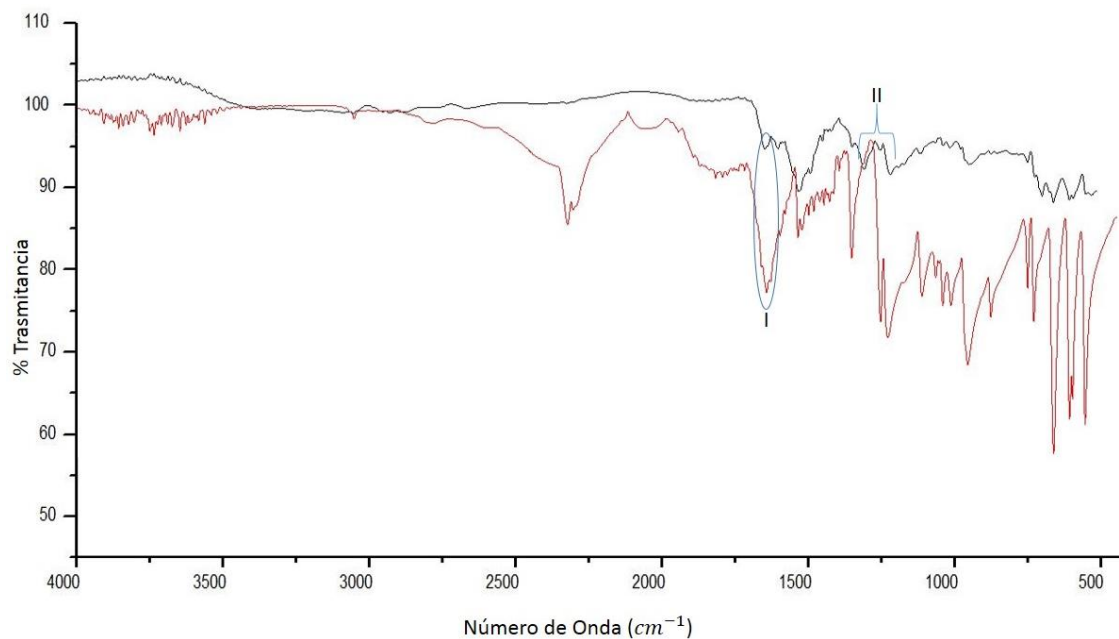


Figura 155: Espectro ATR-IR de la NFN+ANT línea negra vs ANT línea rojo.

Tabla 66.

*Bandas características en el espectro FT-IR de NFN+ANT.*

Señal	Producto Número de onda $\text{cm}^{-1}$	ANT Número de onda $\text{cm}^{-1}$	Asignación	Diferencia Número de onda $\text{cm}^{-1}$
I	1698,32	1717,05	Estiramiento (COOH ... HNR <sub>3</sub> )	18,73
II	1374,95-1320,65	1415,74-1318,91	Estiramiento (O - H ... NHR <sub>3</sub> )	39,79-1,74

### Nafazolina (NFN)+Ácido para toluensulfónico (ATS)

El producto obtenido por mecanoquímica fue un sólido marrón pastoso. En la Figura 156 se muestra el espectro IR producto (negro) superpuesto con los precursores (NFN línea roja y ATS línea verde). La banda 1 en  $3408,10 \text{ cm}^{-1}$  es posible mente el estiramiento de la interacción del enlace de hidrogeno entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno del anillo imidazol de la nafazolina ya

que es una banda más aguda en comparación con la del ATS que es ancha, la señal dos es el estiramiento  $R_3NH \cdots H - O$  alrededor de  $3052,32 \text{ cm}^{-1}$  es diferente al estiramiento de la amina secundaria de la base libre ( $3112,21 \text{ cm}^{-1}$ ), de igual forma vale resaltar que las señales del grupo sulfona se corren un poco como se muestra en la señal 3, la banda 4 se corre debido a que el momento dipolar del estiramiento C-N ( $773,80 \text{ cm}^{-1}$ ) varía al interactuar con el hidrogeno del grupo hidroxilo, lo que hace que esta señal absorba a un número de onda de  $788,01 \text{ cm}^{-1}$ .

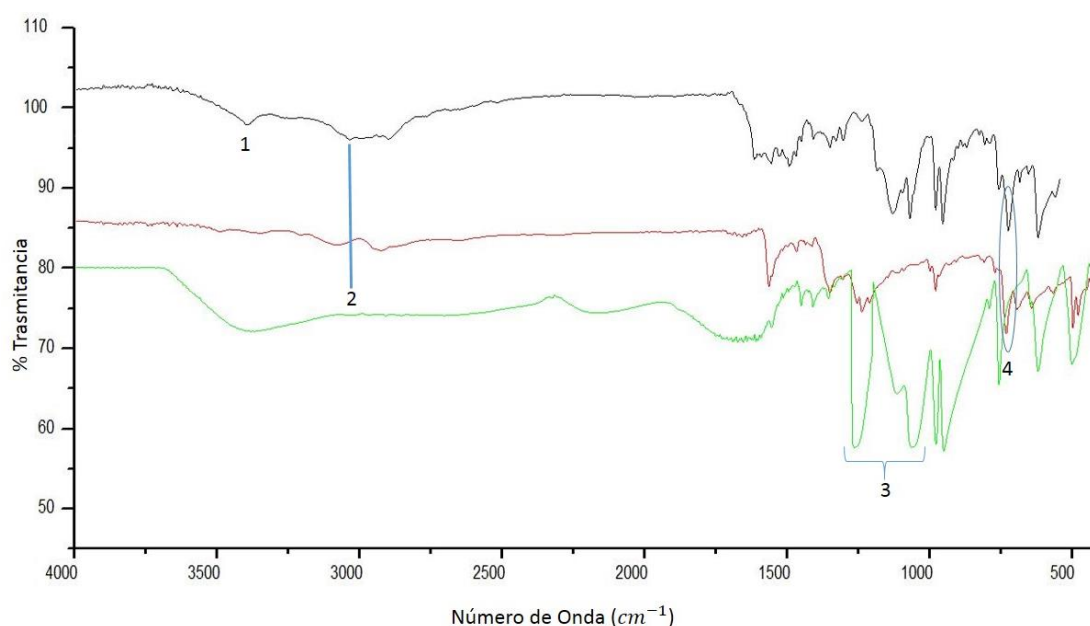


Figura 156: Espectros ATR-IR de la NFN+ATS, NFN (rojo) y ATS (verde).

### Análisis por difracción de rayos X de polvo

Algunos de los productos obtenidos del proceso de formación de co-cristales por vía sonoquímica y mecanoquímica que mostraron la presencia de una fase sólida, se seleccionaron para el registro de datos por difracción de rayos X de polvo. Los difractogramas muestran la presencia de los co-formadores indicando que el material no corresponde al co-cristal esperado. El patrón de polvo del

producto NFN+Ac. Nicotínico obtenido por mecanoquímica (Figura 157), muestra que el material es amorfo. La amorfización puede deberse a la fuerza mecánica ejercida sobre los reactivos, sin embargo no se puede asegurar si el co-cristal es amorfo o ambos reactivos cambiaron de fase.

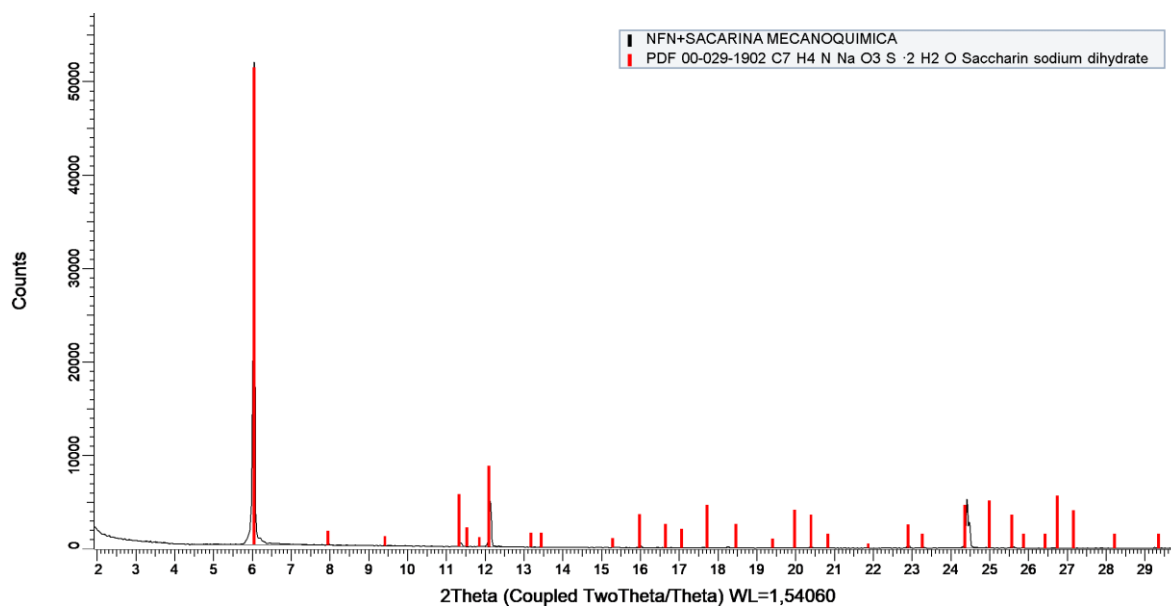


Figura 157: Patrón de polvo del producto NFN+SCR obtenido por mecanoquímica.

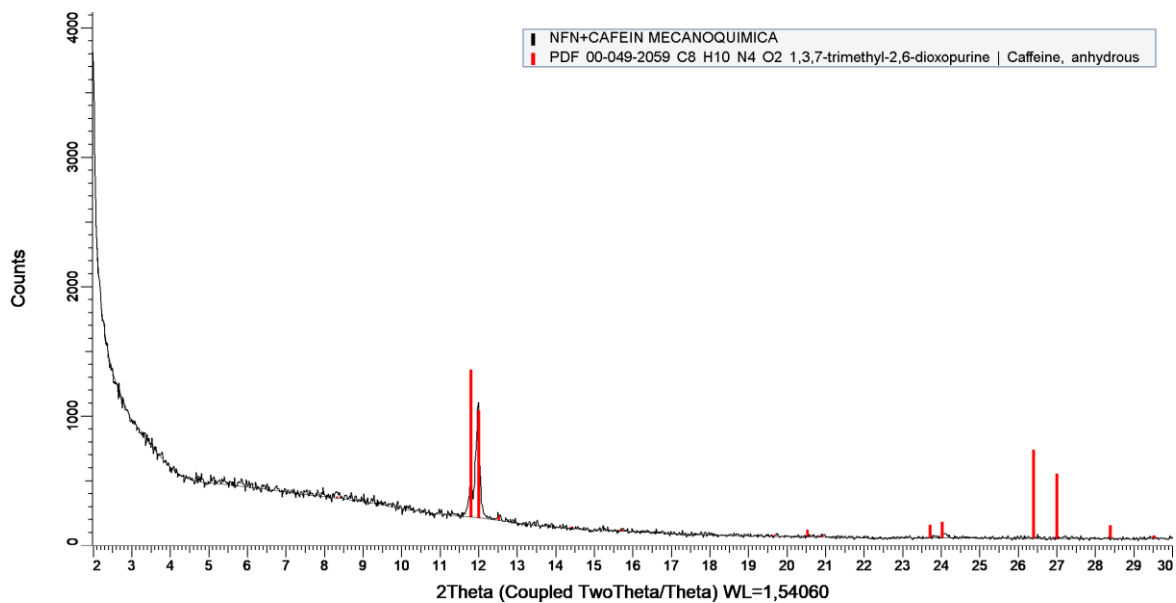


Figura 158: Patrón de polvo del producto NFN+CFN obtenido por mecanoquímica

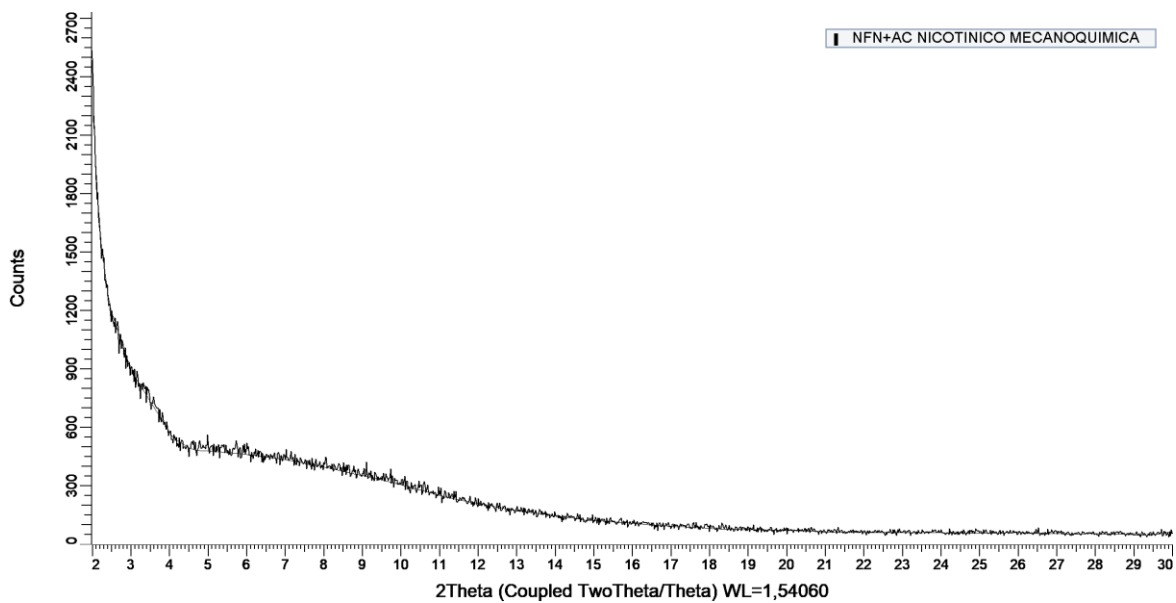


Figura 159: Patrón de polvo del producto NFN+ANT obtenido por mecanoquímica.

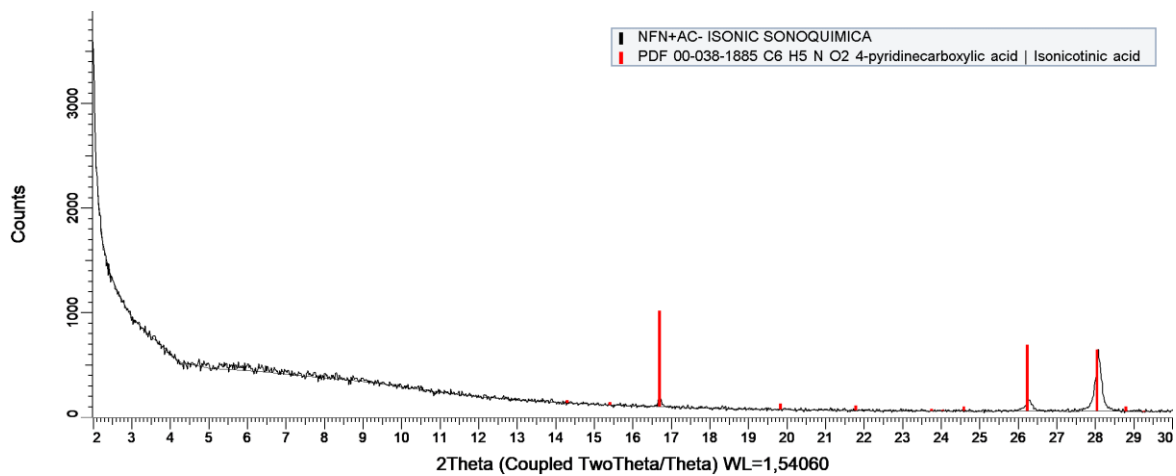


Figura 160: Patrón de polvo del producto NFN+AIN obtenido por sonoquímica.

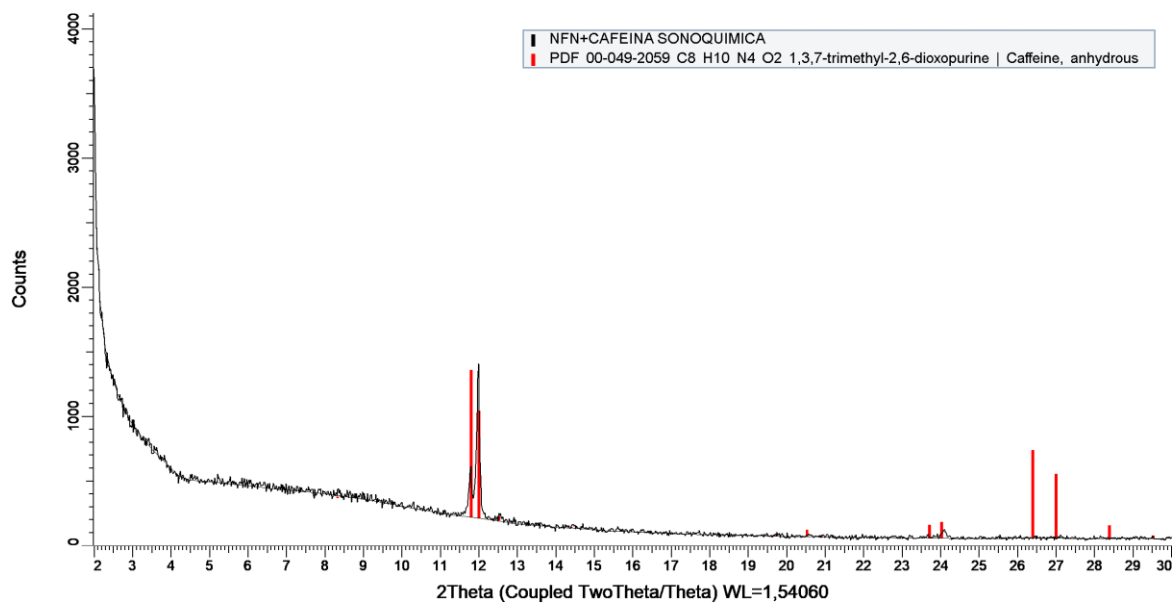


Figura 161: Patrón de polvo del producto NFN+CFN obtenido por sonoquímica.

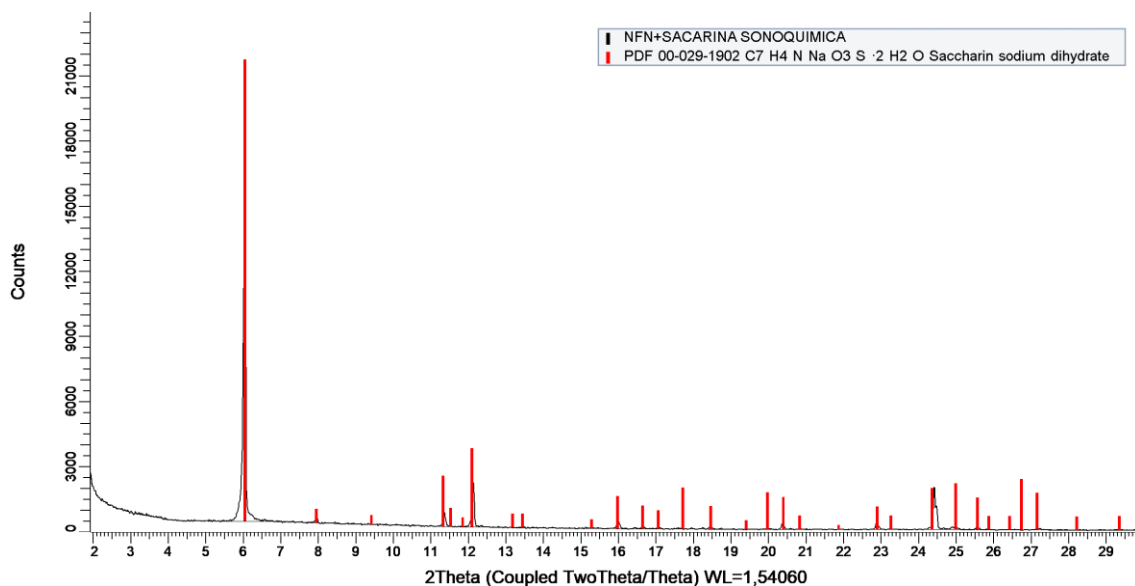


Figura 162: Patrón de polvo del producto NFN+SCR obtenido por sonoquímica.

#### Apéndice E. Pruebas de solubilidad y de disolución

#### Cuantificación

Se preparó una solución stock de los compuestos obtenidos y, a partir de ésta, las soluciones de trabajo, en diferentes concentraciones que se analizaron por espectroscopia Ultravioleta visible, en la Tabla 67 se observa la concentración de cada uno de los puntos y su absorbancia y la respectiva gráfica.

Tabla 67.

Curva de calibración de cada compuesto.

Nafazolina		Fumarato de nafazolina	Succinato de nafazolina
Concentración	Absorbancia	Absorbancia	Absorbancia
<b>0,0015</b>	0,158	0,213	0,257
<b>0,0025</b>	0,432	0,578	0,632
<b>0,004</b>	0,925	1,125	---

<b>0,0058</b>	1,509	1,529	1,559
<b>0,0075</b>	---	2,132	---
<b>0,009</b>	---	2,523	2,597
<b>0,01</b>	---	---	---
<b>0,0115</b>	---	---	3,346
<b>0,0139</b>	4,049	4,2	4,42
$R^2 = 0,9999$		$R^2 = 0,9962$	$R^2 = 0,9937$
NFN		FNF	SNF
Abs=2,384	$[\eta]=0,0086$	Abs=3,212 $[\eta]=0,0109$	Abs=3,811 $[\eta]=0,0125$

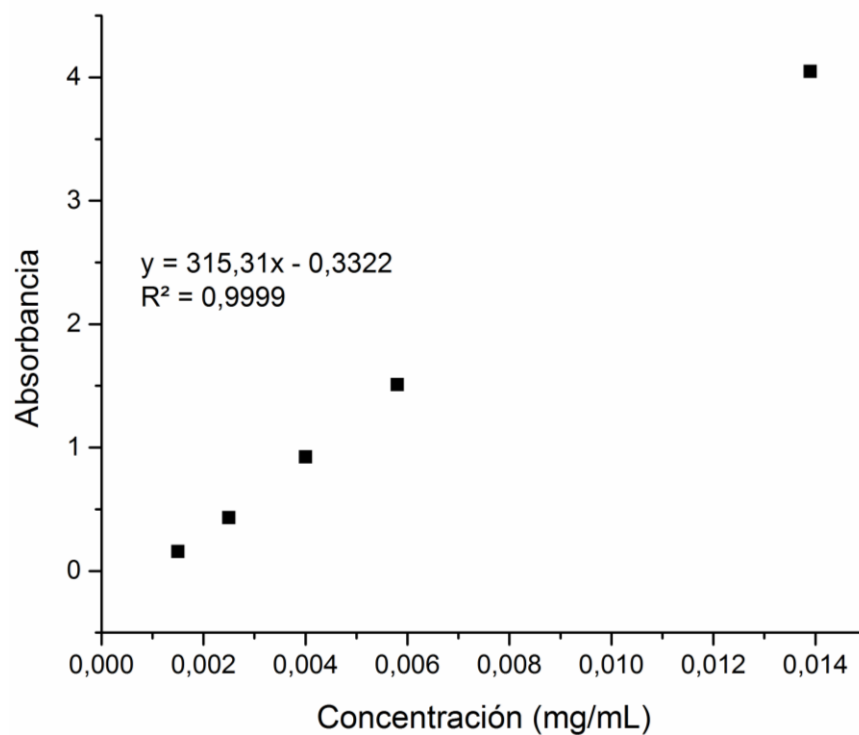


Figura 163: Curva de calibración de nafazolina base libre (NFN).

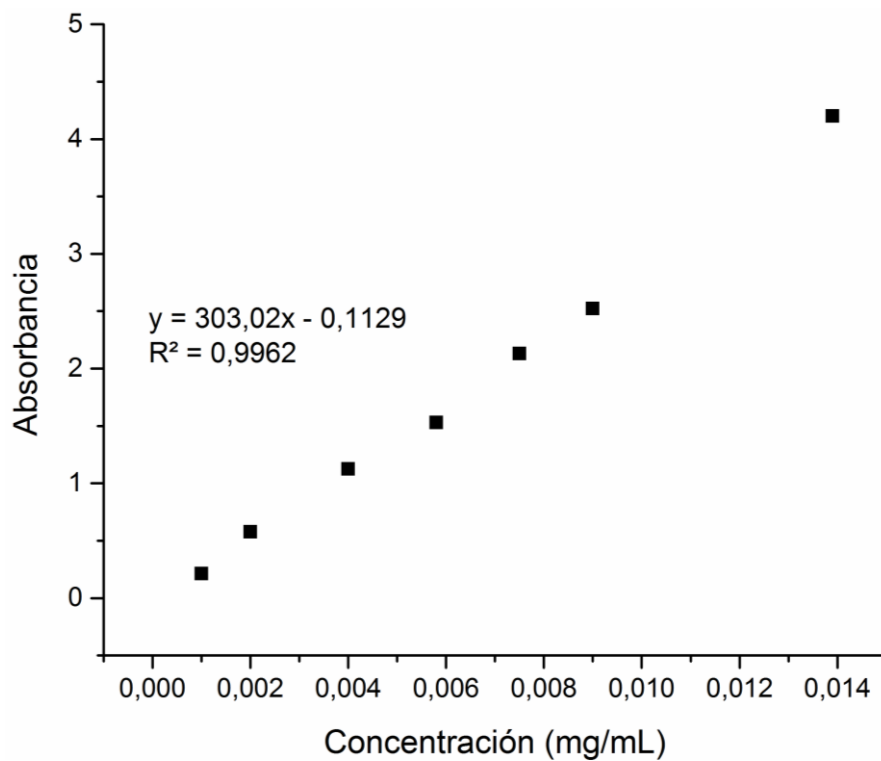


Figura 164: Curva de calibración de Fumarato de nafazolina (FNF).

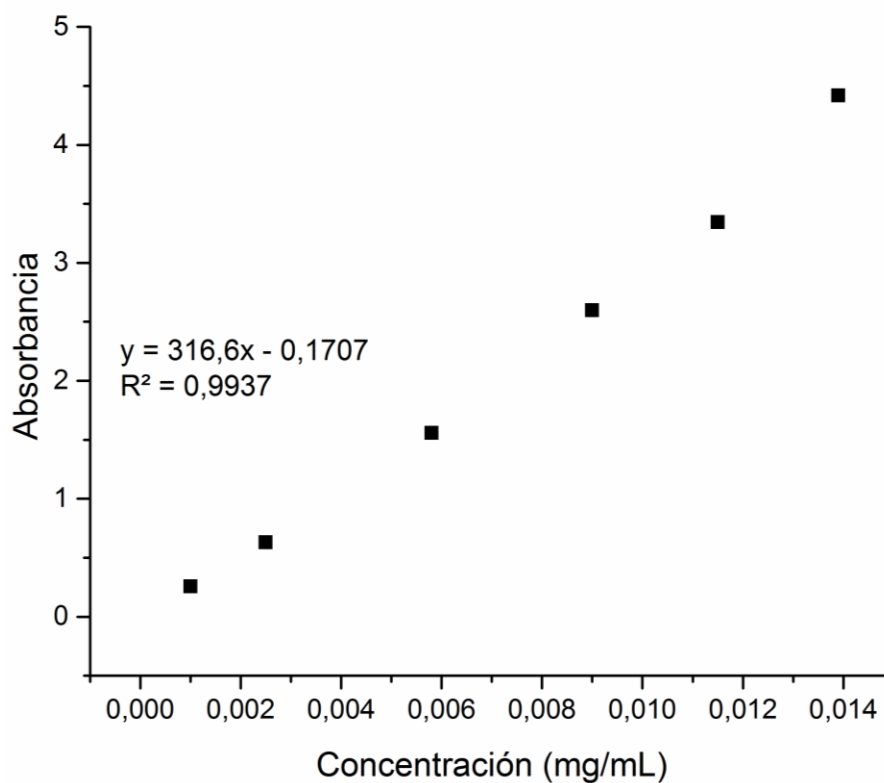


Figura 165: Curva de calibración para el Succinato de nafazolina (SNF).

### Perfil de disolución

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo con pastillas (Figura 166) de cada compuesto. Se formaron comprimidos de 0,0807 mg y se agregó en un vaso de precipitado con 15 ml de agua y se midió su absorbancia a una variación de tiempo como se observa en la Tabla 67.



Figura 166: Formación de las pastillas para los ensayos.

Tabla 68.

Solubilidad medida a 8 horas.

Tiempo (min)	Nafazolina		Fumarato de nafazolina		Succinato de nafazolina	
	Absorbancia (abs)	Concentración [mg/mL]	Absorbancia (abs)	Concentración [mg/mL]	Absorbancia (abs)	Concentración [mg/mL]
2	0,213	0,0018	0,353	0,0015	0,469	0,0018
5	0,433	0,0024	0,584	0,0029	0,74	0,0028
10	0,648	0,0030	0,85	0,0031	1,129	0,0041
15	0,97	0,0038	1,123	0,0040	1,676	0,0058
20	1,101	0,00417	1,413	0,0050	1,957	0,0067
30	1,414	0,0050	1,953	0,0068	2,101	0,0071
60	2,101	0,0067	2,403	0,0083	2,647	0,0089
90	2,438	0,0076	2,948	0,0101	3,197	0,0106
120	2,74	0,0084	3,235	0,0110	3,546	0,0117

150	3,184	0,0095	3,435	0,0117	3,784	0,0125
270	3,68	0,0108	3,897	0,0132	3,997	0,0131
300	4,002	0,0116	4,102	0,0139	4,196	0,0137
330	4,021	0,0177	4,217	0,014	4,320	0,0142
360	4,021	0,0177	4,217	0,014	4,356	0,0142
390	4,021	0,0177	4,217	0,014	4,356	0,0142
410	---		---		---	

Para determinar el porcentaje de fármaco disuelto se tomó como el 100% la concentración de la solución madre totalmente disuelta de la pastilla en los 15 ml de agua, esta concentración para la nafazolina fue de 0,0255 mg/mL, el succinato fue de 0,0163 mg/mL y para el fumarato fue de 0,0164 mg/mL.

Tabla 69.

Porcentaje de fármaco disuelto.

Nafazolina		Fumarato de nafazolina	Succinato de nafazolina
Tiempo	Fármaco disuelto (%)	Fármaco disuelto (%)	Fármaco disuelto (%)
2	7,06	9,37	11,04
5	9,41	17,68	17,18
10	11,76	18,9	25,15
15	14,9	24,38	35,58
20	16,35	30,48	41,1
30	19,56	41,46	43,55
60	26,27	50,6	54,6
90	29,8	61,58	65,03
120	32,94	67,07	68,1
150	37,25	71,34	76,69
270	42,35	84,73	80,36
300	45,48	84,75	84,05
330	45,49	85	87,11
360	45,49	85	87,11
390	45,49	85	87,11

