

Cristalización y caracterización estructural por difracción de rayos x a temperatura ambiente de polimorfos e hidratos del etoricoxib

Gerardo Durán Bautista

Trabajo de grado para optar al Título de Químico

Director:

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química Aplicada

Codirector:

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química Aplicada

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Química

Bucaramanga

2024

Contenido

	Pág
Introducción	10
1. Planteamiento del problema	11
2. Justificación	12
3. Objetivos	14
3.1 Objetivo General	14
3.2 Objetivos específicos.....	14
4. Hipótesis	14
5. Marco teórico	14
5.1 Polimorfismo.....	14
5.1.1 Hidratos y solvatos	16
5.2 Bases de datos	18
5.2.1 Powder Diffraction File, PDF.....	19
5.3 Polimorfos en la industria farmacéutica	20
5.3.1 Influencia en solubilidad, disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia.....	21
5.3.2 Influencia en la manufactura del medicamento	22
5.3.3 Influencia en la estabilidad	23
5.4 Caracterización estructural de los IFAs	23
5.4.1 Espectroscopia IR.....	24
5.4.2 Análisis térmico TGA-DSC.....	26
5.4.3 Difracción de rayos X (DRX).....	29
5.5 Estudio supramolecular	38
5.6 Efectos de la temperatura en los patrones de difracción de rayos X IFAs	40
6. Antecedentes	41
6.1 Etoricoxib.....	41
6.1.2 Estructuras cristalinas de polimorfos del Etoricoxib.....	42
7. Metodología	43

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

7.1. Cristalización de polimorfos e hidratos del Etoricoxib	44
7.2 Caracterización de los polimorfos e hidratos	45
7.3 Determinación estructural de los polimorfos e hidratos obtenidos	46
8. Resultados y Análisis de resultados.....	47
8.1 Cristalizaciones	47
8.2 Hemihidrato I de Etoricoxib.....	50
8.2.1 Análisis espectroscópico por FT-IR del Hemihidrato I de Etoricoxib	51
8.2.2 Análisis por difracción de rayos X del Hemihidrato I de Etoricoxib	52
8.2.3 Resolución de la estructura por Difracción de Rayos X de Polvo.....	56
8.2.4 Resolución y refinamiento de la estructura por monocristal	57
8.2.5 Validación de la estructura cristalina del Hemihidrato I de Etoricoxib.....	58
8.2.6 Análisis geométrico del Hemihidrato I de Etoricoxib.....	59
8.2.7 Análisis supramolecular	71
8.3 Hidrato de Etoricoxib	75
8.3.1 Análisis espectroscópico por FT-IR	75
8.3.2 Análisis por difracción de Rayos X de Polvo	77
8.3.3 Resolución de la estructura por polvo del Hidrato de Etoricoxib.....	80
8.3.4 Refinamiento de la estructura	80
8.3.5 Análisis geométrico	81
8.3.6 Validación de la estructura	94
8.3.7 Análisis supramolecular	95
8.4 Comparación de las estructuras determinadas con las reportadas a bajas temperaturas	98
9. Conclusiones	102
10. Recomendaciones.....	103
Referencias Bibliográficas	104

Lista de Figuras

Figura 1. Diferentes formas sólidas de los principios farmacéuticamente activos.	16
Figura 2. Sistemas cristalinos de los PFA. (Saucedo Balderas, Zúñiga Lemus, Ortegón Reyna, & González Gonzáles, 2014).	18
Figura 3. Esquema de la radiación electromagnética y los procesos moleculares debido a la interacción con ella. Figura tomada del libro Infrared Spectroscopy-Perspective and applications.	25
Figura 4. Termograma DSC de carbamezepina amorfa.	27
Figura 5. Curva térmica de TGA para el polimorfo I del SAR474832, curva superior: pérdida de masa; inferior: primera derivada de la pérdida de masa.	29
Figura 6. Rayos X difractados por planos con espaciado d a un ángulo de difracción de θ	30
Figura 7. Comparación de los patrones XRPD de los polimorfos I y II del ritanovir.	32
Figura 8. Representación gráfica del perfil observado por el método de Le Bail.	35
Figura 9. Interacciones del ácido 2-E-((4-hidroxifenil) diazenil) benzoico a lo largo de las direcciones a) [010] b)[001] c)[100].	39
Figura 10. a) Superficie Hirshfeld del ácido 2-E-((4-hidroxifenil) diazenil) benzoico, b) Diagrama de huella dactilar general y c-e) Diagrama de las interacciones más representativas.	40
Figura 11. Estructura molecular del Etoricoxib.	41
Figura 12. Patrones de difracción de formas cristalinas del Etoricoxib A) Polimorfo I y B) Polimorfo II.	43
Figura 13. Diagrama de cristalizaciones con mezclas Metanol:Solvente.	44
Figura 14. Diagrama de cristalizaciones con mezclas metanol:antisolvente.	45
Figura 15. Espectro infrarrojo de la materia prima.	47
Figura 16. Espectro infrarrojo de la muestra GD-37.	51
Figura 17. Patrón de difracción de polvo registrado a temperatura ambiente de la muestra GD-37.	53
Figura 18. Comparación del patrón de la muestra GD-37 tomado a temperatura ambiente (rojo) con el del Hemihidrato I reportado en el CSD tomado a bajas temperaturas (negro).	54
Figura 19. Descomposición total del patrón GD-37 por el método de Pawley.	55
Figura 20. a) Estructura del Hemihidrato I de Etoricoxib determinada usando datos de DRX de polvo; b) Comparación de estructuras del hemihidrato I obtenidas por polvo (azul) y por monocristal (verde).	57
Figura 21. Cristales muestra G-42.	58
Figura 22. Estructura molecular del hemihidrato I con los átomos etiquetados.	59
Figura 23. Anillos del Hemihidrato I de Etoricoxib.	60
Figura 24. Vista del empaquetamiento a lo largo del eje a.	61
Figura 25. Empaquetamiento del Hemihidrato I a lo largo del eje c.	61
Figura 26. Interacción de los centroides $Cg1 \cdots Cg1$ del Hemihidrato I.	62
Figura 27. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg2$ del Hemihidrato I.	63
Figura 28. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg3$ visto desde a.	64
Figura 29. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg3$ visto desde a.	64
Figura 30. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg3$ visto desde c.	65
Figura 31. Interacción intramolecular $Cg2 \cdots Cg3$ del Hemihidrato I vista desde a.	65
Figura 32. Interacción intermolecular de los centroides $Cg2 \cdots Cg3$ para el Hemihidrato I.	66

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Figura 33. Enlace de Hidrógeno C17-H17...Cg3 tipo III.....	67
Figura 34. Interacción C-H...Cg3 del Hemidrato I en el plano ac.	67
Figura 35. Interacción C-H...Cg3 del Hemihidrato I en el plano ab.	67
Figura 36. Dímero formado por el enlace de Hidrógeno O1-H1---N2 y su repetición en el plano bc.	69
Figura 37. Interacción de enlace de Hidrógeno C10-H10---N2.	69
Figura 38. Interacción C15-H15---N1 del Hemihidrato I de Etoricoxib.	70
Figura 39. Dímero formado por la interacción C18-H18B---O1 y su repetición en el plano bc.....	71
Figura 40. Superficies de Hirshfeld para el Hemihidrato I.	72
Figura 41. Huellas dactilares del fragmento de agua del Hemihidrato I.....	73
Figura 42. Huellas dactilares más importantes del fragmento de Etoricoxib en el Hemihidrato I....	74
Figura 43. Distribución de contribuciones de interacciones de cada fragmento del Hemihidrato I.	74
Figura 44. Cristales de la muestra GD-331.	75
Figura 45. Espectro infrarrojo de la muestra GD-331.....	76
Figura 46. Patrón de difracción de la muestra GD-331.....	77
Figura 47. Comparación del patrón de polvo de la muestra GD-331 tomado a temperatura ambiente (rojo) con el reportado en la CSD tomado a bajas temperaturas (negro).	78
Figura 48. Descomposición total del patrón de difracción de la muestra GD-331 por el método de Pawley.....	80
Figura 49. Hidrato de Etoricoxib con los átomos etiquetados.....	81
Figura 50. Anillos en el Hidrato de Etoricoxib.	82
Figura 51. Empaquetamiento del Hidrato de Etoricoxib en el plano bc.	83
Figura 52. Interacción Cg-1-Cg1 del Hidrato de Etoricoxib.	84
Figura 53. Interacción Cg1...Cg2 del Hidrato de Etoricoxib.	85
Figura 54. Interacción Cg1...Cg3 del Hidrato de Etoricoxib.	85
Figura 55. Interacción intramolecular Cg2-Cg3 del Hidrato de Etoricoxib.....	86
Figura 56. Interacción intermolecular Cg2...Cg3. a) Dímero formado por la interacción b) Hélice paralela al eje b c) vista del plano bc.....	86
Figura 57. Clasificación de la interacción C13-H13---Cg1 en el Hidrato de Etoricoxib.	87
Figura 58. Interacción C13-H13...Cg1 en el Hidrato de Etoricoxib en el plano bc.....	88
Figura 59. Interacción O3-H16---O1 del Hidrato de Etoricoxib.....	89
Figura 60. Interacción O3-H17---N2 del Hidrato de Etoricoxib.....	89
Figura 61. Interacción C2-H1---O2 del Hidrato de Etoricoxib (a) Dímero formado (b) vista en el plano ac (c) vista en el plano ab.	90
Figura 62. Interacción C6-H4---O1 del Hidrato de Etoricoxib.	91
Figura 63. Interacción C17-H5---O3 del Hidrato de Etoricoxib a) Dímero formado, b) vista en el plano bc, c) vista en el plano ac.....	92
Figura 64. Interacción C18-H19---Cl1 del Hidrato de Etoricoxib formando cadenas lineales.	92
Figura 65. Interacción C18-H10---O3 del Hidrato de Etoricoxib.	93
Figura 66. Interacción C16-H15---O2 del Hidrato de Etoricoxib.	93
Figura 67. Ángulo de torsión C6-C12-C11 del Hidrato de Etoricoxib comparado con la distribución de torsiones similares en la CSD.....	95
Figura 68. Superficies de Hirshfeld para el Hidrato de Etoricoxib.	96
Figura 69. Huellas dactilares para el fragmento de agua del Hidrato de Etoricoxib.	97

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Figura 70. Huellas dactilares fragmento de Etoricoxib.	98
Figura 71. Distribución de contribuciones de interacciones de cada fragmento del Hidrato de Etoricoxib.	98
Figura 72. Comparación de estructuras del Hemihidrato de Etoricoxib obtenida por DRX de monocrystal (azul) y la reportada en la base de datos CSD con código WECGUI (magenta).	99
Figura 73. Comparación de estructuras del Hemihidrato de Etoricoxib obtenida por DRX de monocrystal (azul), determinada por DRX de polvo (naranja) y la reportada en la base de datos CSD con código WECGUI (magenta).	100
Figura 74. Comparación de estructuras del Hidrato de Etoricoxib obtenidas por polvo (verde) y la reportada en la base de datos CSD con código WECHAP (magenta).	101

Lista de tablas

Tabla 1. Información cristalográfica de polimorfos y hemihidratos de Etoricoxib.	43
Tabla 2. Asignación de bandas al espectro FT-IR de la materia prima.	48
Tabla 3. Cristalizaciones obtenidas.	48
Tabla 4. Datos del indexado para las muestras identificadas preliminarmente como Hemihidrato I.	50
Tabla 5. Asignación de bandas para el espectro infrarrojo del Hemihidrato I.	52
Tabla 6. Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del Hemihidrato I.	54
Tabla 7. Datos cristalográficos y condiciones experimentales de la muestra GD-42.	58
Tabla 8. Características de los anillos del Hemihidrato I de Etoricoxib.	60
Tabla 9. Datos de los centroides para cada anillo.	62
Tabla 10. Enlaces de Hidrógeno en la estructura cristalina del Hemihidrato I de Etoricoxib.	68
Tabla 11. Asignación de bandas para el espectro IR del Hidrato de Etoricoxib.	76
Tabla 12. Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del Hidrato de Etoricoxib.	79
Tabla 13. Parámetros de ajuste del refinamiento del Hidrato de Etoricoxib.	81
Tabla 14. Datos de los anillos del Hidrato de Etoricoxib.	82
Tabla 15. Coordenadas de los centroides de los anillos en el Hidrato de Etoricoxib.	83
Tabla 16. Interacciones cortas del tipo enlace de Hidrógeno en el Hidrato de Etoricoxib.	88

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, que con su amor y resiliencia es el principal motivo por el cual esto es posible, por su constante apoyo y por nunca perder la fe en mí. A mi padre y hermana que estuvieron apoyándome, brindándome su mano y alentándome cada vez que fue necesario, gracias a ellos tres, por estar a mi lado, escucharme y celebrar cada logro.

Al profesor José Antonio Henao por su disposición, enseñanzas y correcciones durante este proyecto, por ser un modelo a seguir de lo que es la dedicación y el amor por la ciencia y la enseñanza. Al codirector, Robert Antonio Toro por brindarme conocimiento y ser un excelente guía y apoyo durante momentos difíciles en este proyecto.

A mis amigos Karen y Jesús que fueron un apoyo incondicional, por estar presentes y dispuestos a darme voz de aliento cuando lo necesité.

A la Universidad Industrial de Santander, por abrirme las puertas para cumplir este sueño y a la escuela de Química por ser el eje principal de mi formación como profesional.

Al grupo GIQUE y a todos los integrantes del Laboratorio de Rayos X por abrirme las puertas y brindarme siempre con amabilidad y humanismo la ayuda necesaria.

RESUMEN

Título: CRISTALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X A TEMPERATURA AMBIENTE DE POLIMORFOS E HIDRATOS DEL ETORICOXIB*

Autor: Gerardo Durán Bautista**

Palabras Clave: Etoricoxib, Hidratos, Difracción de rayos X, Cristalización, Análisis supramolecular.

Descripción: En el presente estudio se presentan los resultados de la cristalización y caracterización de dos polimorfos de Etoricoxib: Hemihidrato I e Hidrato; se incluyen los resultados de las cristalizaciones realizadas con diferentes solventes, antisolventes y mezclas de estos. La caracterización incluye el análisis de espectroscopia infrarroja y el análisis de difracción de rayos X de polvo y de monocristal, desde el registro de patrones hasta la validación completa de las estructuras cristalinas y el análisis supramolecular de estas.

Los resultados obtenidos por espectroscopia IR verificaron la identidad de los polimorfos, se registraron los perfiles de difracción de rayos X por polvo de los dos polimorfos y por monocristal para el Hemihidrato I. La determinación estructural del Hemihidrato I se realizó usando el paquete de software SHELX bajo la interfaz del programa OLEX 2.0 v1.5 y la del Hidrato con múltiples programas informáticos, usando el método de recocido simulado para la obtención de la mejor representación estructural del polimorfo.

Los resultados demuestran que el Hemihidrato I cristaliza en un grupo espacial Pccn con parámetros de celda $a= 21.1256 \text{ \AA}$ $b= 12.89178 \text{ \AA}$ $c= 12.7405 \text{ \AA}$ y $V=3469.8 \text{ \AA}^3$; el Hidrato cristaliza en un grupo espacial $P2_1/c$ $a= 12.8176 \text{ \AA}$, $b= 12.5403 \text{ \AA}$, $c= 10.9552 \text{ \AA}$, $\beta=93.086^\circ$, $V=1758.35 \text{ \AA}^3$, ambos con interacciones de tipo enlace de Hidrógeno e interacciones π - π que mantienen unidas las moléculas en el empaquetamiento cristalino.

*Trabajo de grado

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

ABSTRACT

Title: CRYSTALLIZATION AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION BY X-RAY DIFFRACTION AT ROOM TEMPERATURE OF POLYMORPHS AND HYDRATES OF ETORICOXIB*

Author: Gerardo Durán Bautista**

Keywords: Etoricoxib, Hydrates, X-Ray Diffraction, Crystallization, Supramolecular analysis

Description: This study presents the findings of the crystallization and characterization of two polymorphs of Etoricoxib: Hemihydrate I and Hydrate; The results of crystallizations carried out with different solvents, antisolvents and mixtures of these are included. Characterization includes infrared spectroscopy analysis and powder and single crystal X-ray diffraction analysis, from pattern registration to full validation of crystal structures and supramolecular analysis of both polymorphs.

The results obtained by IR spectroscopy verified the identity of the polymorphs, the X-ray powder diffraction profiles of the two polymorphs and by single crystal for Hemihydrate I were recorded. The structural determination of Hemihydrate I was conducted using the SHELX software package under the interface of the OLEX 2.0 v1.5 program and that of Hydrate with multiple computer programs, using the simulated annealing method to obtain the best structural representation of the polymorph.

The results demonstrate that Hemihydrate I crystallizes in a Pccn space group with cell parameters $a = 21.1256 \text{ \AA}$, $b = 12.89178 \text{ \AA}$, $c = 12.7405 \text{ \AA}$ and $V = 3469.8 \text{ \AA}^3$; The Hydrate crystallizes in a space group $P2_1/c$ $a = 12.8176 \text{ \AA}$, $b = 12.5403 \text{ \AA}$, $c = 10.9552 \text{ \AA}$, $\beta = 93.086^\circ$, $V = 1758.35 \text{ \AA}^3$, both with Hydrogen bond type interactions and π - π interactions that hold together molecules in crystalline packing.

*Bachelor thesis

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

Introducción

Los compuestos orgánicos e inorgánicos en el estado sólido pueden existir en diferentes formas tales como: amorfos, es decir desordenadas, o en formas cristalina, es decir ordenadas. (Hitfiker & Wiley, 2006). Un mismo material puede cristalizar en diferentes modificaciones cristalinas las cuales se denominan polimorfos. Según la definición de McCrone “El polimorfismo de algún elemento o compuesto es su habilidad para cristalizar en más de una especie cristalina diferente”, a los cristales con diferentes arreglos u organizaciones atómicas, de sustancias con la misma composición química se les llama sólidos polimorfos, aunque algunos autores consideran las fases amorfas como un polimorfo también.

Los polimorfos de un principio farmacéutico activo (PFA) pueden presentar diferentes propiedades fisicoquímicas, como punto de fusión, entalpía de fusión, comportamiento de disolución, estabilidad, entre otros, lo cual puede llevar a que la disponibilidad y la vida media del medicamento sean diferentes. El estudio sobre el polimorfismo de PFAs se ha convertido en un componente indispensable para el diseño, aprobación, producción y control de calidad de los medicamentos. (Zhou, Wang, Xiao, Wang, & Huang, 2018)

El etoricoxib es un fármaco muy eficaz como antiinflamatorio en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima responsable de la inflamación y el dolor, miembro de la clase COX-2 selectiva (Coxib) de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). (Matsumoto & Cavanaugh, 2004)

La caracterización de fármacos y sus polimorfos se realiza por medio de diferentes técnicas, pero principalmente se emplea la difracción de rayos X (DRX) para la identificación de posibles polimorfos, amorfos, solvatos e hidratos de un PFA. Mediante esta técnica se obtiene un difractograma (patrón) exclusivo para cada polimorfo y/o forma cristalina, y esta información es almacenada en las bases de datos cristalográficas, siendo usadas ampliamente en el control de calidad de fármacos.

1. Planteamiento del problema

Los principios farmacéuticamente activos PFA pueden cristalizar en diferentes formas sólidas tales como polimorfos, solvatos, sales, o hidratos, todos conteniendo exactamente el mismo principio activo, pero en diferentes arreglos estructurales. Los sólidos con diferentes formas van a poseer diferentes propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas como solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad térmica, punto de fusión, estabilidad mecánica y propiedades ópticas, entre otros. Debido a que la velocidad de absorción de los medicamentos está determinada por la velocidad de disolución, y dado que, algunos polimorfos están aprobados por la FDA para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, es importante el estudio de las diferentes formas cristalinas de un mismo principio activo con el fin de mejorar la biodisponibilidad y por consecuencia la eficacia y seguridad de los medicamentos.

La base de datos *Powder Diffraction File* (PDF) del *International Centre for Diffraction Data* (ICDD) y la base de datos de Cambridge (CSD) del *The Cambridge*

Crystallographic Data Centre (CCDC) contienen un gran número de reportes estructurales de materiales caracterizados por las técnicas de difracción de rayos X tanto de polvo como de monocristal. En algunos casos, las determinaciones de la estructura de un PFA se lleva a cabo a bajas temperaturas los cuales, al comparar los patrones de polvo calculados usando los datos de baja temperatura con los patrones de difracción registrados a temperatura ambiente, se observan desplazamientos de las posiciones 2θ de los máximos de difracción característicos, debido a cambios usualmente anisotrópicos, hacia la derecha si el cambio es una contracción térmica o hacia la izquierda en caso de que sea una expansión térmica, lo cual lleva a que los las posiciones de los máximos de difracción calculados de una estructura determinada por DRX de monocristal a bajas temperaturas, usualmente difieran de aquellos medidos a temperatura ambiente, por lo tanto, estos corrimientos pueden conducir a errores durante la identificación de una fase cristalina por difracción de rayos de X polvo a temperatura ambiente.

2. Justificación

El ICDD tiene un programa llamado *Grant in aid* (programa de financiamiento) el cual incentiva a los investigadores para la preparación de patrones de difracción de rayos X de polvo que puedan ser utilizados como referencia. El reporte de patrones de polvo de buena calidad en las bases de datos es importante para la identificación de fármacos, muestras forenses, muestras testigos entre otros. Las estructuras de algunos compuestos farmacéuticos no han sido publicadas y algunas veces son reportadas con baja calidad (Kaduk, Crowder, Zhong, Fawcett, & Suchomel, 2014). Por otro lado, cuando la estructura de un PFA es reportada por difracción de rayos X de monocristal frecuentemente se hace utilizando datos

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

a bajas temperaturas, sin embargo, los patrones de polvo son medidos en los laboratorios a temperatura ambiente. Al realizar el proceso de identificación por difracción de rayos X de polvo de un PFA a temperatura ambiente utilizando el patrón calculado a partir de datos de monocristal a bajas temperaturas, se observan desplazamientos no lineales de las posiciones de los máximos de difracción en los patrones registrados a temperatura ambiente debido a la expansión térmica y estos corrimientos pueden conducir a errores durante la identificación.

El etoricoxib no cuenta con reportes de patrones en la base de datos de polvo *PDF* y en la base de datos de monocristal (CSD), contiene únicamente los reportes de los polimorfos I y II y los hidratos registrados a bajas temperaturas, dificultando su identificación a través de la comparación con patrones obtenidos a temperatura ambiente. Por esta razón, es necesario la medición de patrones de difracción de los polimorfos e hidratos del etoricoxib de buena calidad y determinar las estructuras a temperatura ambiente.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Cristalizar y caracterizar a temperatura ambiente la estructura cristalina de polimorfos e hidratos del etoricoxib

3.2 Objetivos específicos

Cristalizar los polimorfos e hidratos del etoricoxib

Caracterizar y determinar las estructuras de los polimorfos e hidratos obtenidos

Realizar el análisis supramolecular de las diferentes formas cristalinas del etoricoxib.

4. Hipótesis

Mediante diferentes condiciones de cristalización se obtendrán polimorfos e hidratos del Etoricoxib, las cuales serán cristalinas, se determinarán sus estructuras a temperatura ambiente y se podrá llevar a cabo el estudio supramolecular comparativo con las estructuras reportadas a baja temperatura determinando así las diferencias y/o similitudes entre los empaquetamientos estructurales.

5. Marco teórico

5.1 Polimorfismo

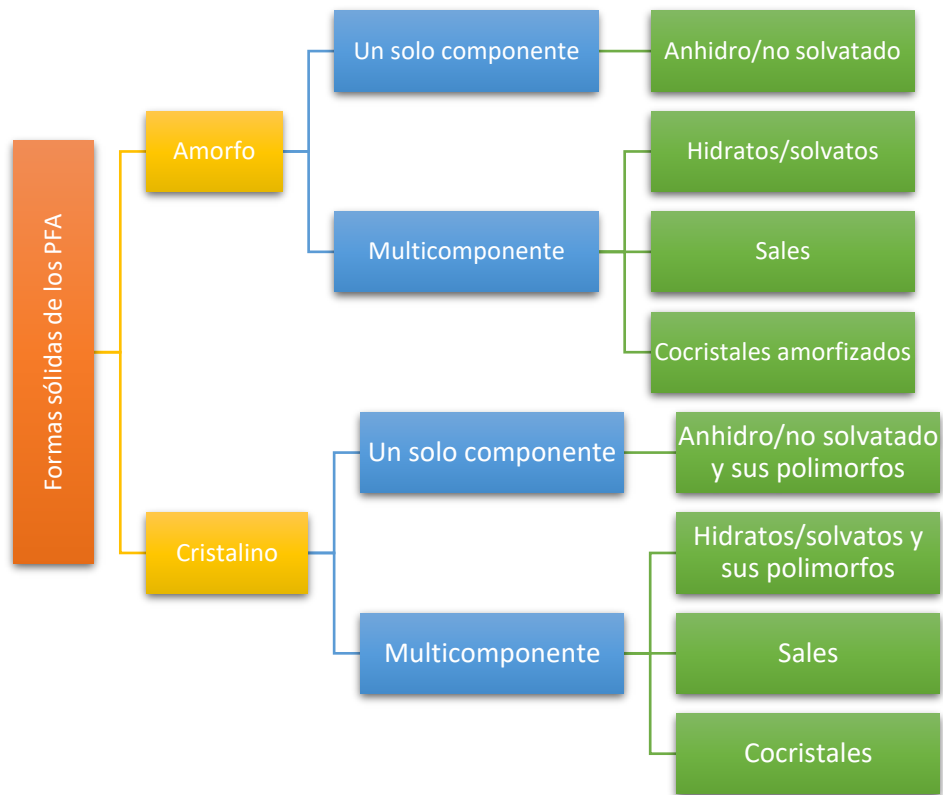
Polimorfismo (del griego: *polys*= muchos, *morfo*= forma) es un término usado en diferentes disciplinas (videojuegos, genética y cristalografía). En cristalografía, McCrone (1965) lo define como “una fase cristalina sólida de un determinado compuesto, resultado de la posibilidad de al menos dos arreglos diferentes de las moléculas de ese compuesto en el

estado sólido”, aunque a primera vista esta definición está completa, tiene algunas complicaciones y es que, por ejemplo, las moléculas flexibles serían definidas por McCrone como polimorfos conformacionales donde una molécula puede tomar diferentes conformaciones en las diferentes estructuras cristalinas, sin embargo, el isomerismo dinámico o tautomerismo sería excluido pues este implica la formación de diferentes moléculas.

Otras definiciones han surgido debido a diferencias en propiedades termodinámicas y estructurales, entre otras. Buerger and Bloom (1937) lo definen como “un fenómeno en el cual un miembro de una serie isomórfica que se forma a partir de celdas unidad cuyo tamaño y propiedades de polarización caen cerca del límite en el cual la estructura de esta serie puede reacomodarse, entonces, es posible que haya cambios en el entorno termodinámico que causen que estos límites se superen y se formen nuevas estructuras”. Rosenstein y Lamy (1969) definen el polimorfismo como “una propiedad que exhiben sustancias que pueden existir en más un estado cristalino”. (Bernstein, 2002)

Dentro del estado sólido de los PFA podemos encontrar entonces una amplia diversidad de estructuras, cristalinas o amorfas, de un componente o multicomponentes (Figura 1).

Figura 1. Diferentes formas sólidas de los principios farmacéuticamente activos.



5.1.1 Hidratos y solvatos

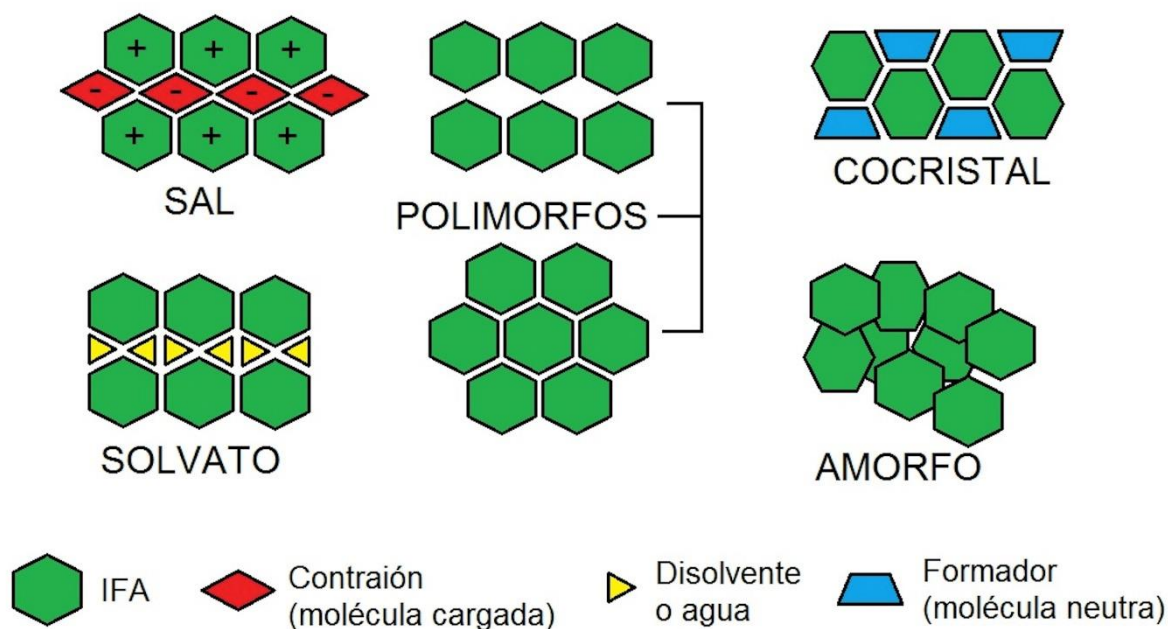
Los hidratos y solvatos son también llamados pseudopolimorfos, el término pseudopolimorfismo involucra las diferentes formas cristalinas de una sustancia, no por variaciones en su arreglo molecular sino por cambios en condiciones externas o solventes. Se forman debido a interacciones entre la molécula y su ambiente, éstas interacciones favorecen la formación de estructuras cristalinas que pueden tomar formas diferentes bajo condiciones específicas, pero usualmente vuelven a una sola forma cristalina cuando las condiciones cambian. Un ejemplo clásico son las formas anhidras e hidratadas de algunas sales, al cristalizarse pueden entrar moléculas de agua a la red, creando lo que se conoce como un hidrato, la presencia o ausencia de moléculas de agua puede formar

pseudopolimorfos que pueden exhibir diferentes propiedades físicas y químicas tales como color, solubilidad y estabilidad, sin embargo, cambios en la temperatura o humedad pueden causar que los hidratos liberen moléculas de agua y vuelvan a su forma anhidra. (Jones, Motherwell, & Trask, 2006).

Las diferentes estructuras polimórficas o pseudopolimórficas frecuentemente muestran diferencias fisicoquímicas como solubilidad, estabilidad, procesabilidad, química superficial e higroscopicidad. Por ejemplo, la carbamazepina (estable y metaestable), medicamento usado para controlar ciertos tipos de convulsiones en personas con epilepsia, se puede transformar en el dihidrato de carbamazepina cuando se expone a vapor de agua a 37°C. La forma anhidra I mostró mejoría en la biodisponibilidad dependiente de la dosis, comparada con el dihidrato. (Healy, Worku, Kumar, & Madi, 2017)

Por lo tanto, las diferentes formas cristalinas de un PFA, también llamados IFA, (Figura 2) amplían las posibilidades de mejorar y regular algunas propiedades de los fármacos, haciendo que su estudio y desarrollo tomen gran importancia.

Figura 2. Sistemas cristalinos de los PFA. (Saucedo Balderas, Zúñiga Lemus, Ortega Reyna, & González González, 2014).



5.2 Bases de datos

Las bases de datos de cristalografía son un recurso electrónico valioso que ha existido por más de 50 años, proveyendo información estructural precisa a nivel atómico, tales como parámetros de celda, grupo espacial, coordenadas atómicas y parámetros térmicos de compuestos inorgánicos, orgánicos, organometálicos y macromoléculas biológicas, por lo tanto, tiene aplicaciones en diferentes áreas de la ciencia, como mineralogía, física, química, biología, matemáticas y ciencia de materiales. Para los compuestos moleculares esta información permite conocer la composición, configuración y reactividad, y ha sido usada tanto para especies químicas pequeñas (compuestos iónicos, metales, moléculas orgánicas y complejos organometálicos) como para especies grandes (proteínas, ácidos nucleicos, subunidades ribosomales, virus, etc.), para compuestos metálicos o iónicos dan conocimiento

sobre las propiedades químicas y físicas de materiales en el estado sólido. Debido a la gran importancia y cantidad de información, desde la década de 1940 existían recopilaciones de material impreso (artículos de revista, reportes de estructura y patrones de difracción) que después se establecieron como bases de datos electrónicas en la década de 1960.

Las bases de datos cristalográficas han sido de gran interés e importancia en investigación, aplicaciones industriales y aún son de aporte en campos tan diversos como la tecnología de baterías, diseño de medicamentos y genómica. (Ian, y otros, 2017).

5.2.1 Powder Diffraction File, PDF

El centro internacional para los datos de difracción (ICDD), es una entidad sin ánimo de lucro dedicada a la ciencia, responsable de producir y financiar la base de datos PDF (*Powder Diffraction File*). Esta base de datos contiene datos de difracción de polvo (PXRD por sus siglas en inglés) que se recopilan, editan, publican y distribuyen para que la comunidad científica pueda identificar materiales. La PDF tiene como propósito principal ser una fuente de calidad para los que usan la difracción de polvo. Esta herramienta ofrece información sobre las propiedades cristalográficas de un material, lo que facilita la determinación de las fases mediante técnicas de difracción de polvo. La PDF es la base de datos cualitativa más utilizada para la identificación de fases de difracción de polvo desde 1941 y, recientemente, se ha ampliado para abarcar materiales semicristalinos y amorfos. Las bases de datos como la PDF proporcionan datos estructurales relevantes, como los parámetros de la celda, el grupo espacial, las coordenadas atómicas y los parámetros

térmicos, datos que se pueden emplear para modelar estructuras, identificar fases y cuantificarlas. (Gales & Blanton, 2019).

La adquisición de datos de la PDF viene de diferentes fuentes, que incluyen la ICDD y contribuciones de bases de datos colaborativas ICSD, *Linus Pauling File* (LPF), *National Institute of Standards and Technology* (NIST) y la CSD, como resultado de estas colaboraciones muchos de los datos vienen de la literatura y carecen de uniformidad, la calidad de estos datos, se ve limitada tanto por la capacidad instrumental en el momento de la publicación como de la técnica de difracción usada, debido a esto las entradas son procesadas por la ICDD para ser revisadas y clasificadas según su nivel de calidad; aunque existen varias bases de datos de PDRX, la PDF es la única que tiene disponibilidad de datos reales de polvo fino experimental (sin ningún procesamiento) y son adquiridos principalmente a través del programa de financiamiento y publicaciones. La utilidad de estos datos se ve reflejada en la caracterización de materiales, ya que el patrón de difracción de polvo calculado puede no ser siempre claro al explicar el patrón observado experimentalmente, y así, sean teóricos o calculados, los patrones algunas veces no representan verdaderamente lo que es medido experimentalmente. Cuando la fase de interés es semicristalina o amorfa la lista de pares d - l y/o las posiciones atómicas no pueden definir adecuadamente el perfil amorfo observado en el patrón. La PDF incluye los patrones sin procesamiento en la PD3s (patrones experimentales) para fases amorfas, semi cristalinas y cristalinas (Gales, Blanton, & Fawcett, 2014).

5.3 Polimorfos en la industria farmacéutica

Las formas polimórficas de un PFA pueden afectar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento debido a que frecuentemente llegan a tener diferentes propiedades físicas y químicas, como punto de fusión, reactividad química, solubilidad aparente, velocidad de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor y densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo en la habilidad para procesar y/o manufacturar los PFA y los medicamentos, afectando la estabilidad del medicamento, la disolución y la biodisponibilidad (U.S Department of Health and Human Services, FDA, CDER, 2007). La administración de alimentos y medicamentos (FDA) tiene lineamientos específicos para la presentación de medicamentos llamada Solicitud abreviada de nuevo medicamento (ANDA)

5.3.1 Influencia en solubilidad, disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia

Cuando hay diferencias en las solubilidades aparentes de los polimorfos, se recomienda un enfoque en el efecto potencial que estas diferencias puedan tener en la biodisponibilidad y bioequivalencia. Estos efectos dependen de diferentes factores fisiológicos que gobiernan la velocidad y la cantidad de la absorción del medicamento, incluyendo la motilidad intestinal, disolución y permeabilidad intestinal (U.S Department of Health and Human Services, FDA, CDER, 2007). Si la absorción del medicamento está solo limitada por su disolución es más probable que la biodisponibilidad y bioequivalencia se vean afectadas por la solubilidad aparente, pero si la absorción depende únicamente de la permeabilidad intestinal es menos probable que las afecten. Cuando las solubilidades aparentes son suficientemente altas y la disolución del medicamento es rápida en relación con el vaciado gástrico es poco probable que las diferencias de solubilidad de los polimorfos influyan en la biodisponibilidad y bioequivalencia

5.3.2 Influencia en la manufactura del medicamento

Las formas polimórficas de una sustancia farmacéutica pueden mostrar diferentes propiedades físicas y mecánicas, como la higroscopicidad, la forma de las partículas, la densidad, la fluidez y la compactibilidad. Estas características pueden influir en el procesamiento de la sustancia farmacéutica y/o en la fabricación del producto farmacéutico (Brittain & Grant, 2009). Por lo tanto, se recomienda a los solicitantes de ANDA que presten especial atención al polimorfismo en relación con el procesamiento farmacéutico.

El efecto del polimorfismo en el procesamiento farmacéutico también depende de la formulación y del proceso de fabricación. Para un producto farmacéutico fabricado por compresión directa, las propiedades del estado sólido del ingrediente activo serán probablemente críticas para la fabricación del producto farmacéutico, especialmente cuando constituye la mayor parte de la masa del comprimido. Por otro lado, para un producto farmacéutico fabricado por granulación húmeda, las propiedades del estado sólido del ingrediente activo suelen quedar ocultas por la granulación resultante, y es menos probable que afecten a la fabricación del producto farmacéutico.

Las formas polimórficas de la sustancia farmacéutica pueden sufrir una conversión de fase cuando se exponen a una serie de procesos de fabricación, como el secado, la molienda, la micronización, la granulación húmeda, el secado por pulverización y la compactación. La exposición a condiciones ambientales como la humedad y la temperatura también puede inducir la conversión polimórfica. Sin embargo, la conversión de fase generalmente no es una preocupación grave, siempre que la conversión ocurra de manera consistente, como parte de un proceso de fabricación validado donde las variables críticas del proceso de fabricación están bien entendidas y controladas, y cuando se ha demostrado

la biodisponibilidad y bioequivalencia del del producto farmacéutico. (Sudha R, Brittain, & J.W. Grant, 2001)

5.3.3 Influencia en la estabilidad

Las formas polimórficas pueden presentar distintas propiedades físicas y químicas, incluyendo la reactividad. Durante el desarrollo, se suele seleccionar la forma polimórfica de un medicamento que sea más estable termodinámicamente, debido a su menor potencial de conversión a otra forma polimórfica y a su mayor estabilidad química. No obstante, se puede optar por una forma metaestable por diversas razones, como la mejora de la biodisponibilidad (U.S Department of Health and Human Services, FDA, CDER, 2007). Como un solicitante de ANDA debe demostrar que el medicamento genérico tiene una estabilidad adecuada, se recomienda prestar atención al efecto potencial que una forma polimórfica puede tener en la estabilidad del medicamento. Sin embargo, dado que la estabilidad del medicamento se ve afectada por muchos otros factores, como la formulación, el proceso de fabricación y el embalaje, lo más relevante para la calidad del medicamento debería ser la estabilidad del medicamento en sí, y no la de la forma polimórfica de la sustancia del medicamento.

5.4 Caracterización estructural de los IFAs

La caracterización de IFAs, es el proceso mediante el cual se definen la estructura y las propiedades fisicoquímicas de un ingrediente farmacéuticamente activo. Suele llevarse a cabo empleando diferentes técnicas analíticas como la difracción de rayos X y espectroscopia infrarroja, entre otras; en el campo del análisis térmico se usa la calorimetría diferencial de barrido y el análisis termogravimétrico. Para la explicación de las propiedades fisicoquímicas se estudian las interacciones intermoleculares haciendo uso de la química supramolecular

5.4.1 Espectroscopia IR

La espectroscopia es un término usado para el estudio del espectro generado como resultado de la interacción entre la radiación electromagnética con la materia, es usada para la detección e identificación de átomos y moléculas. Cuando la luz interactúa con la materia, puede ser reflejada, refractada, transmitida o dispersada, durante la irradiación las ondas de luz pueden interactuar de diferente forma con la materia dependiendo de una cantidad específica de energía, la cual es inversamente proporcional a la longitud de onda y directamente proporcional a la frecuencia según la siguiente ecuación:

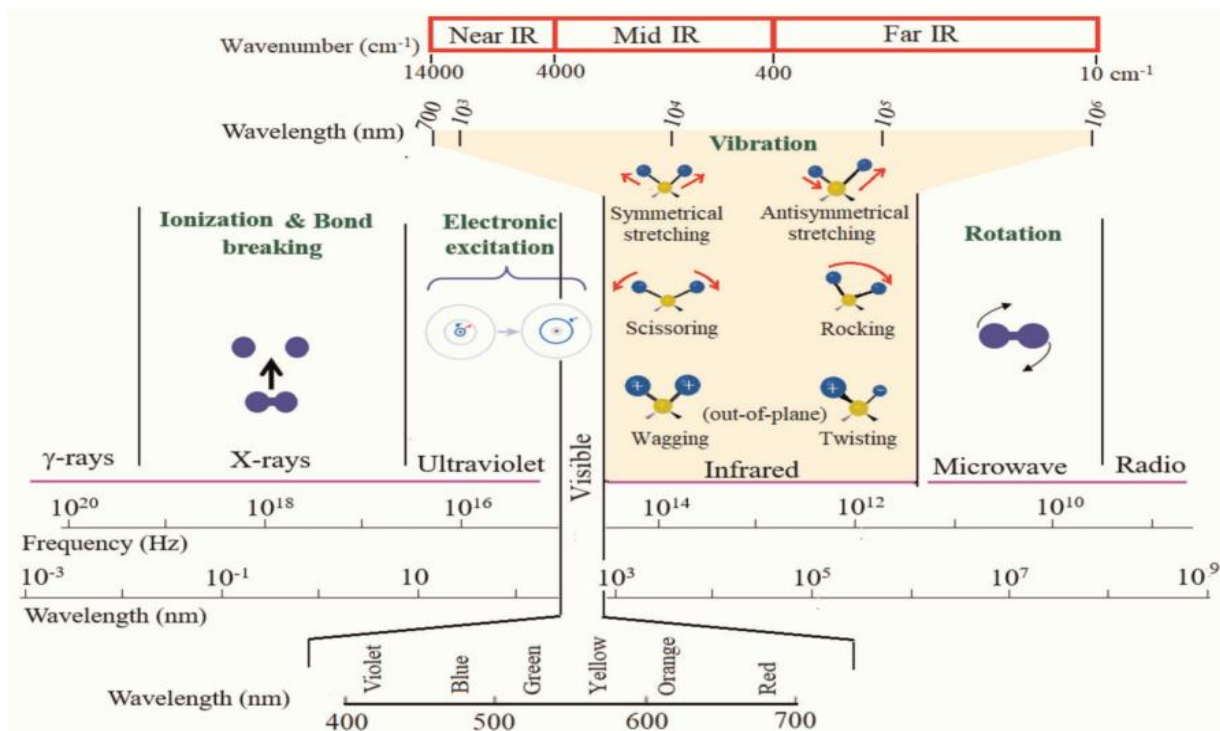
$$E = \frac{hc}{\lambda} = h\nu$$

Donde h es la constante de Planck, c es la velocidad de la luz, λ es la longitud de onda y ν es la frecuencia de la onda, si se expresa $1/\lambda$ como $\tilde{\nu}$ (número de onda), con unidades de cm^{-1} , se puede reescribir la ecuación así:

$$E = hc\tilde{\nu}$$

En la figura número 3, se muestran las regiones electromagnéticas del espectro junto con los procesos moleculares debido a la interacción con cada región (Al-saad & El-shafie, 2023)

Figura 3. Esquema de la radiación electromagnética y los procesos moleculares debido a la interacción con ella. Figura tomada del libro *Infrared Spectroscopy-Perspective and applications*.



La radiación IR que aparece a una longitud de onda mayor al rango visible se extiende desde el borde de la luz roja a 780nm hasta 10^6 nm, alcanzando la región de las microondas.

La radiación infrarroja se puede dividir en 3 regiones:

1. IR lejano $400\text{-}10\text{cm}^{-1}$
2. IR medio $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$
3. IR cercano $14000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$

Los modos vibracionales de las moléculas permiten identificar los tipos de enlace presentes en ellas, lo que hace posible caracterizar la estructura de compuestos; esta técnica

es complementaria en la caracterización de polimorfos de fármacos, especialmente en aquellos que sean hidratos y hemihidratos, debido al contenido de agua en el cristal.

Para obtener un espectro infrarrojo de sólidos en polvo de alta calidad, se recomienda utilizar el método de reflectancia difusa. Este método permite analizar la interacción de la luz infrarroja con la muestra en forma de polvo. Al interpretar el espectro, es fundamental considerar las frecuencias asociadas a los grupos funcionales presentes en la molécula. (Brittain, Bogdanowich, Bugay, DeVincentis, & Lewen, 1991)

5.4.2 Análisis térmico TGA-DSC

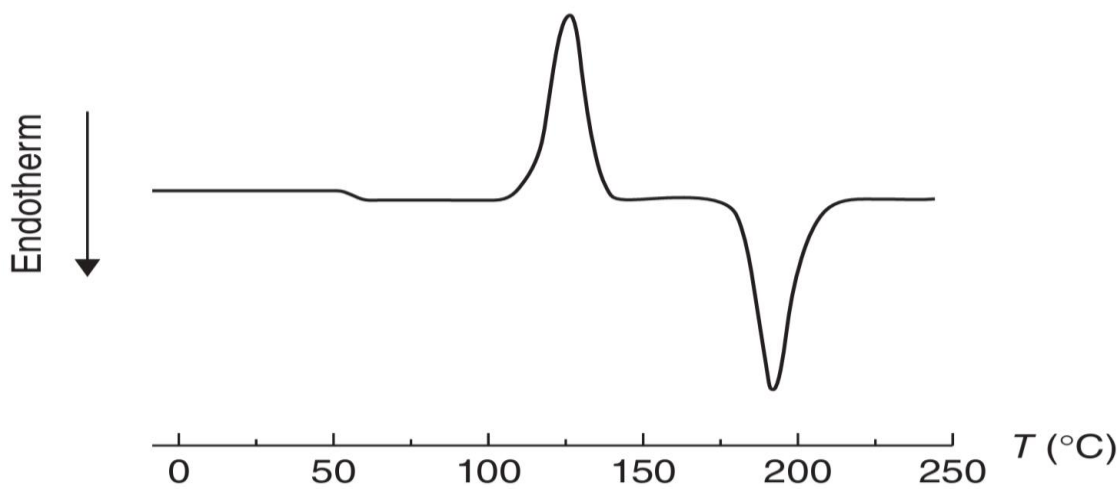
El análisis térmico es una herramienta analítica importante usada para estudiar las propiedades de los materiales mientras su temperatura cambia. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) son dos de las técnicas más usadas en la caracterización de materiales farmacéuticos cristalinos y amorfos.

DSC mide varias transiciones térmicas asociadas al material cuando este se calienta o se enfría, las transiciones físicas, como punto de fusión, cristalización, conversión polimórfica, deshidratación y desolvatación se asocian siempre a cambios de entalpía, este cambio de entalpía es detectado como una absorción de calor si es endotérmica o como una liberación de calor si es exotérmica; los cambios asociados a fusión, deshidratación o desolvatación están relacionados directamente con la estructura del material y por lo tanto da información fundamental sobre su estructura cristalina. Esta técnica escanea el cambio del flujo de calor mientras la muestra es calentada o enfriada y permite ver si hay algún cambio en la capacidad calorífica que ocurra durante cualquier transición del estado sólido y por esto, es útil para determinar la temperatura de transición vítrea de materiales amorfos.

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

La técnica se basa en monitorear un flujo de calor asociada al calentamiento de una muestra comparada con una referencia, la referencia y la muestra son sometidas al mismo programa de control de temperatura durante el experimento, cuando la muestra experimenta una transición térmica el flujo de calor de la referencia cambia para poder mantener la temperatura, de esta forma el flujo de calor de la muestra es más alto que el de la referencia cuando hay un evento endotérmico y más baja que el de la referencia si el evento es exotérmico. En la figura 4, se puede observar el termograma DSC de la carbamazepina amorfa, donde se puede observar un pico exotérmico a 125°C correspondiente a la pérdida de entalpía debido a la cristalización de la fase amorfa al polimorfo I de carbamazepina y uno endotérmico a 192°C correspondiente a la fusión del polimorfo I de carbamazepina (Byrn, Zografi, & Chen, 2017).

Figura 4. Termograma DSC de carbamazepina amorfa.



El área bajo el pico en el termograma está relacionada a la entalpía de transición así:

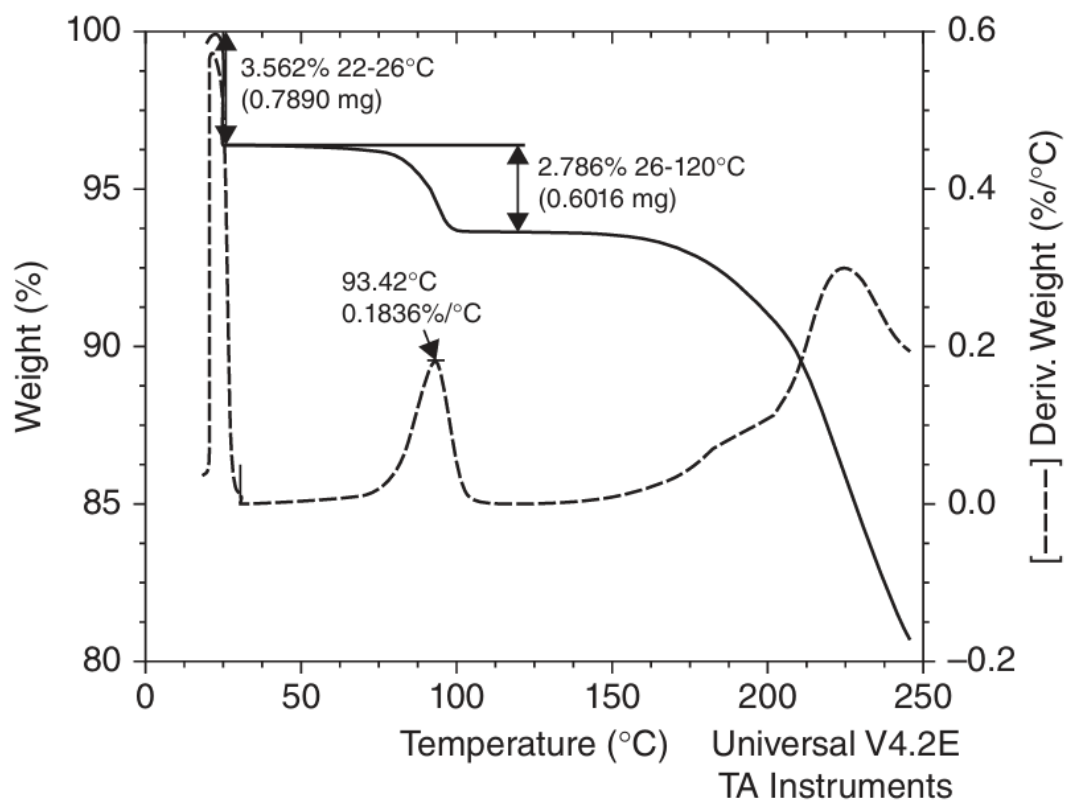
$$\Delta H = \int_{t_1}^{t_2} \frac{dQ}{dt} dt = \int_{T_1}^{T_2} \frac{\frac{dQ}{dt}}{\frac{dT}{dt}} = \frac{\text{Área bajo el pico}}{\text{Tasa de calentamiento}}$$

Dónde ΔH es el calor de transición, $\frac{dQ}{dt}$ es el flujo de calor, $\frac{dT}{dt}$ es la velocidad de calentamiento, t_1 es el tiempo en el que comienza la transición térmica, t_2 es el tiempo en el que termina la transición, T_1 es la temperatura a la que empieza la transición y T_2 es la temperatura a la que termina la transición.

TGA mide los cambios en la masa al aumentar la temperatura esta medida da información acerca del contenido de materiales volátiles en la muestra como solvente residual o humedad, también es útil para detectar deshidratación o desolvatación en los hidratos y solvatos en materiales farmacéuticos.

Las curvas térmicas de TGA generalmente muestran el tiempo o la temperatura en el eje X, y el peso o porcentaje de peso en el eje Y. En la figura 5 se puede observar una curva térmica TGA para la deshidratación de una muestra del polimorfo I hidratado del SAR474832, donde se ven dos pérdidas de masa debido a deshidrataciones, una del 3.6% en el rango de 22-26°C y otra de 2.8% de 60-120°C. (Byrn, Zografí, & Chen, 2017).

Figura 5. Curva térmica de TGA para el polimorfo I del SAR474832, curva superior: pérdida de masa; inferior: primera derivada de la pérdida de masa.



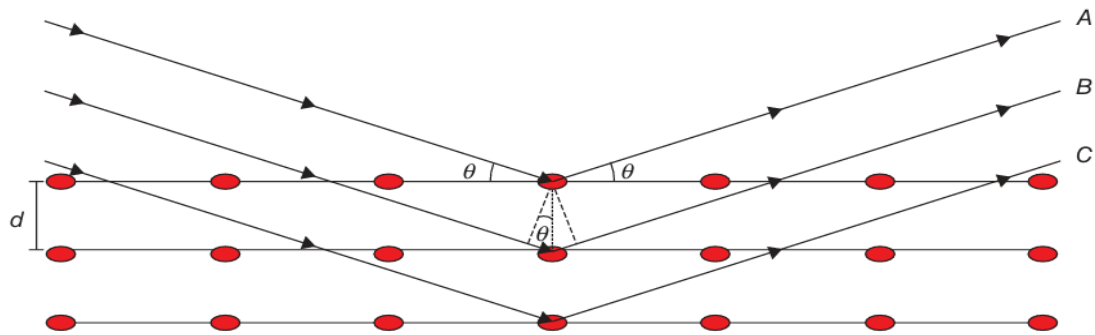
5.4.3 Difracción de rayos X (DRX)

La cristalografía de rayos X es una herramienta poderosa para la investigación de sólidos cristalinos, en los casos más favorables puede llevar a determinar por completo la estructura del sólido y a determinar la relación entre las moléculas individuales y el empaquetamiento cristalino. Esta técnica permite visualizar celdas de escalas atómicas mediante el análisis de Fourier (usualmente calculado en un computador) de la radiación difractada, cuya longitud de onda está en el rango de tamaños atómicos.

Los rayos X al interactuar con la materia se dispersan generando un patrón de difracción, este patrón es único para cada estructura cristalina y fue interpretada por primera

vez por Bragg, quien demostró que la distribución de la radiación dispersada se puede entender considerando que los rayos de rayos X difractados se comportan como si fuesen reflejados desde planos que pasan a través del cristal, como se muestra esquemáticamente en la figura 6.

Figura 6. Rayos X difractados por planos con espaciado d a un ángulo de difracción de θ .



Si la radiación es considerada como una onda, los rayos A, B y C se van a reforzar entre ellos solo si sus recorridos difieren exactamente por una longitud de onda (λ). Esta relación está descrita por la ley de Bragg:

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

La cual describe que un múltiplo (n) de la longitud de onda (λ) debe ser igual a dos veces la distancia (d) entre planos multiplicado por el seno del ángulo de incidencia θ .

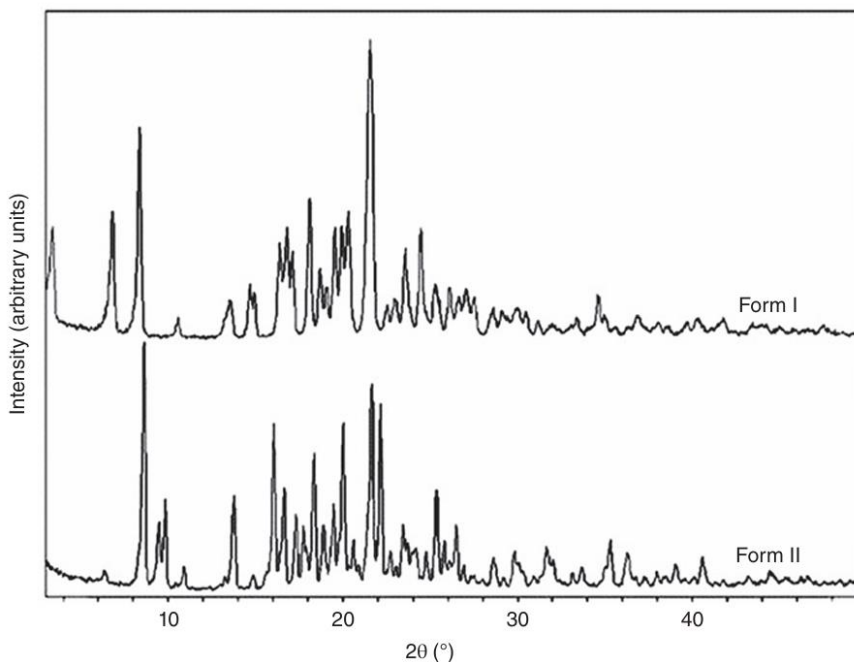
Hay dos aplicaciones principales de la DRX en la caracterización de materiales farmacéuticos, en la difracción de rayos X de mono cristal se usa un único cristal para determinar la estructura de una fase cristalina, esta técnica permite resolver directamente la estructura, es decir, calcular todas las posiciones atómicas en una celda unidad; y la difracción de rayos de polvo XRPD, por sus siglas en inglés, en la cual se recolectan patrones

de difracción que pueden ser usadas para determinar diferentes formas cristalinas. (Byrn, Zografi, & Chen, 2017)

5.4.3.1 DRX de Polvo

Las características de un patrón de difracción de una fase cristalina están directamente relacionadas con la periodicidad atómica o empaquetamiento molecular, los patrones de difracción de rayos X de polvo se usan generalmente como una huella digital para los materiales cristalinos, ya que cada patrón de difracción es único. Este método ha sido el principal para caracterizar diferentes formas cristalinas de PFAs, incluyendo polimorfos, sales, solvatos, hidratos y cocristales. En la figura 7 se pueden observar que los patrones de los polimorfos I y II de ritonavir son diferentes, donde el polimorfo I tiene máximos característicos en $2\theta = 3.3, 6.8, 8.4$ y 24.5° , mientras que los máximos característicos 2θ para el polimorfo II están en $9.5, 9.8, 16.1$ y 22.2° . (Byrn, Zografi, & Chen, 2017)

Figura 7. Comparación de los patrones XRPD de los polimorfos I y II del ritanovir.



La determinación de la estructura de compuestos en fase sólida a partir de los datos de difracción de polvo se divide en un proceso de seis etapas descritas a continuación:

1. Determinación de los parámetros de la celda unidad

El indexado del patrón de polvo es el primer paso para la determinación de los parámetros de la celda unidad, sin importar el programa y el método utilizado la solución más confiable es la que dé como resultado las discrepancias mínimas en la serie de ecuaciones simultáneas, construido a partir de los índices de Miller asignados y las dimensiones de la celda unitaria refinada. Los criterios matemáticos para evaluar la validez física de los resultados obtenidos en el proceso de indexado se conocen como figuras de mérito.

La figura de mérito de Smith-Snyder, se define como

$$F_N = \frac{N}{N_{poss}} \times \frac{1}{|\overline{\Delta 2\theta}|} = \frac{N^2}{N_{poss} \sum_{i=1}^N |2\theta_i^{obs} - 2\theta_i^{calc}|}$$

Donde, N es el número de picos de Bragg observados, N_{poss} es la cantidad de reflexiones de Bragg independientes posibles hasta el n-ésimo pico de difracción observado, $|\overline{\Delta 2\theta}|$ es la diferencia absoluta promedio entre el 2θ observado y el calculado.

El mejor resultado de un indexado es en el que se presenta generalmente el F_N más alto, aunque no hay reglas establecidas sobre los valores de F_N , se considera que un buen proceso de indexado da un F_N mayor que 10, la diferencia promedio $|\overline{\Delta 2\theta}|$ mas baja debería ser menor que 0.02 y N_{poss} debería ser igual o ligeramente mayor a N.

Otra figura de mérito usada es la M_{20} , conocida como figura de mérito de de Wolff

$$M_{20} = \frac{1}{N_{poss}} \times \frac{Q_{20}}{|\overline{\Delta Q}|} = \frac{10Q_{20}}{N_{poss} \sum_{i=1}^{20} |2Q_i^{obs} - 2Q_i^{calc}|}$$

Donde, N_{poss} tiene el mismo significado de que en F_N , excepto que se calcula para un $\theta_{M\acute{a}x} = \theta_{20}$, $Q=d^{*2}$ y representa el cuadrado de la longitud del vector recíproco Q_{20} es el valor de Q correspondiente a los primeros 20 picos de Bragg observados, $|\overline{\Delta Q}|$ es la diferencia absoluta promedio entre los Q observadas y calculadas para los primeros 20 picos de Bragg.

Esta figura de mérito se calcula para las primeras 20 reflexiones observadas, el valor de M_{20} depende principalmente de la complejidad del patrón y del volumen de la celda unidad; por lo tanto, se debe buscar la solución donde M_{20} sea mayor que las demás.

Una vez definidas las figuras de mérito se lleva a cabo el indexado por métodos de autoindexación, es recomendable usar más de un programa informático debido a que todos

funcionan de manera diferente. (Tamayo Carreño, Henao Martinez, & Toro Hernández, 2018)000

2. Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas

La determinación del grupo espacial se puede realizar mediante softwares como EXPO (Altomare, y otros, 2013), el cual calcula el grupo espacial a partir de las ausencias sistemáticas originadas por la presencia de elementos de simetría infinita y analizando los índices de Miller de los picos de Bragg observados.

3. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas

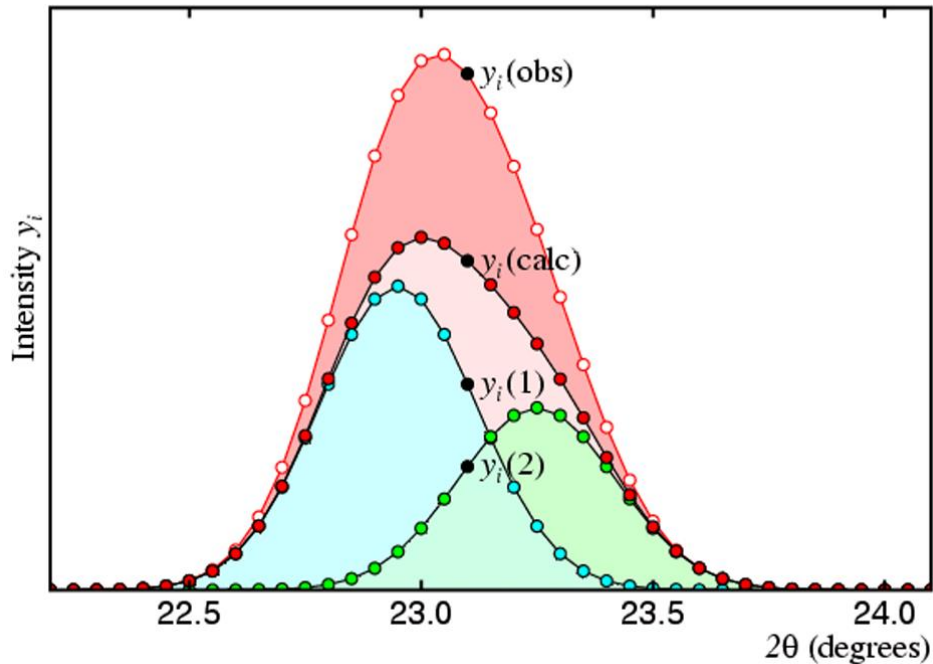
En este paso se extraen intensidades integradas, existen dos técnicas principales, el método iterativo de Le Bail (Le Bail, Duroy, & Fourquet, 1988) y el método de Pawley propuesto en 1981, el cual utiliza un enfoque de mínimos cuadrados lineales. La extracción se realiza una vez hecha la sustracción de la radiación de fondo, dividiendo todos los picos de Bragg observados en el patrón de polvo entre diferentes reflexiones calculadas de manera proporcional a sus intensidades. Inicialmente se le asigna un valor de partida a los picos de Bragg que son tratados como valores calculados, la partición de puntos observados de perfil Y_i^{obs} , conduce a un conjunto de intensidades observadas. La intensidad de cada pico está dada por:

$$I_n^{obs} = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i^{obs} \times Y_i(n)}{Y_i^{calc}}$$

La figura 8 representa el perfil observado por el método de Le Bail el cual se muestra como una línea roja con puntos blancos y el cálculo se muestra como una línea de color negro

con puntos rojos. La intensidad total observada del pico 1 se muestra en azul y la intensidad del pico 2 en verde.

Figura 8. Representación gráfica del perfil observado por el método de Le Bail.



El valor de los puntos calculados es la suma de todos los puntos del perfil que puedan contribuir a la intensidad de cada máximo (Tamayo Carreño, Henao Martinez, & Toro Hernández, 2018)

$$Y_i^{calc} = Y_i^{obs}(1) + Y_i^{obs}(2)$$

4. Determinación de la estructura cristalina

La determinación de la estructura se resuelve mediante métodos cristalográficos convencionales, es decir, métodos directos o de Patterson, la elección dependerá de la naturaleza química del material. Para la determinación a partir de XRPD se encuentran

disponibles métodos directos optimizados para el tratamiento de datos en polvo como el programa EXPO (Altomare, y otros, 2013)

La resolución de estructuras moleculares flexibles se realiza utilizando el enfoque de recocido simulado, SA, por sus siglas en inglés. En el SA no se extraen intensidades individuales para tratarlas como un solo cristal, sino que genera modelos estructurales químicamente plausibles pero aleatorios, cuyos patrones de polvo calculados se comparan con los datos experimentales. La clave de este enfoque es el desarrollo de una descripción estereoquímica que permita definir las posiciones atómicas del modelo estructural molecular en términos de longitudes de enlace, ángulos de enlaces y ángulos de torsión, en lugar de coordenadas atómicas individuales. (Tamayo Carreño, Henao Martinez, & Toro Hernández, 2018)

5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld

Una vez obtenido un modelo de partida adecuado, se prosigue al refinamiento por el método de Rietveld, éste consiste en minimizar, mediante mínimos cuadrados, la diferencia entre el patrón de polvo experimental y el calculado, lo que requiere que se conozca de antemano una aproximación correcta a la estructura

El método de Rietveld es una técnica utilizada en la caracterización de materiales cristalinos que se hace después de obtener un modelo inicial aproximado y adecuado. Este proceso implica minimizar la discrepancia entre el patrón de difracción experimental obtenido a partir de muestras de polvo y el patrón calculado, para lograr esto, se utilizan mínimos cuadrados. La expresión matemática que representa la intensidad calculada en cada paso del método está dada por:

$$Y_c = Y_b \sum Y_{hkl}$$

Esta expresión tiene tanto la contribución del ruido de fondo (Y_b) como cada una de las reflexiones de Bragg (Y_{hkl}) del patrón de polvo y está parametrizada tanto por la estructura cristalina como por los parámetros experimentales. Debido a la distribución normal de los patrones de difracción de polvo el número de picos de Bragg observados excede el número de parámetros y deben ser minimizados así:

$$M = \sum w(Y_o - Y_c)^2$$

El peso w se calcula a partir de la varianza de las intensidades observada Y_o y generalmente se asume que no hay covarianzas distintas de cero entre los diferentes Y_o del patrón de difracción. La intensidad del perfil de polvo calculado, Y_c , viene dada por:

$$Y_c = K|F_h|^2 H(\Delta T_h)$$

Donde K es el producto de los diversos factores de corrección, $|F_h|^2$ el factor estructura de las intensidades de reflexión y $H(\Delta T_h)$ es el valor de la función del perfil para cada una de las posiciones de las reflexiones de Bragg. El método aproxima Y_c como una serie de Taylor. (Tamayo Carreño, Henao Martinez, & Toro Hernández, 2018)

6. Validación de la estructura cristalina

La validación de la estructura cristalina se hace de forma automatizada, el paquete checkCIF/PLATON de validación es un servicio disponible en la página web de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr), es fácil de usar y requiere un archivo en formato .CIF de la estructura del cristal. El software prueba los datos presentes en el CIF y verifica su integridad, calidad y consistencia, además, la estructura informada se verifica en busca de

análisis incompletos, errores en el análisis y problemas relevantes que deben ser verificados. El informe del proceso de validación es generado como una lista de alerta sobre los problemas que deben corregirse. (Tamayo Carreño, Henao Martinez, & Toro Hernández, 2018)

5.5 Estudio supramolecular

El empaquetamiento cristalino se debe a la combinación de interacciones intermoleculares covalentes y no covalentes como los enlaces de hidrógeno, ion-ion, ion-dipolo y dipolo-dipolo, entre otros. Estas interacciones son fundamentales para entender las propiedades físicas y químicas de los diferentes materiales.

El análisis de superficies de Hirshfeld se ha vuelto una herramienta de gran valor para analizar las interacciones intermoleculares a la vez que permite analizar la molécula completa. Está definida por la isosuperficie en función del peso, la sumatoria de las densidades electrónicas de la molécula de interés (promolécula) dividida por la misma sumatoria para el cristal (procrystal).

$$w(r) = \frac{\rho_{promolecula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} = \frac{\sum_{Promolecula} \rho_A(r)}{\sum_{Procrystal} \rho_A(r)}$$

Dentro de la superficie de Hirshfeld la densidad electrónica de la promolécula domina a la del procrystal. Para puntos sobre la superficie, las distancias a los átomos externos más cercanos d_e y a los internos d_i , están bien definidas y se usan estas propiedades junto con la identidad de los átomos para explorar tanto el tipo como la proximidad de contactos intermoleculares en un cristal molecular. Al graficar estos valores de d_e y d_i , se obtiene la huella digital (fingerprints plot) de las interacciones intermoleculares (McKinnon, Jayatilaka, & Spackman, 2007).

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Por ejemplo, el análisis supramolecular del ácido 2-*E*-((4-hidroxifenil)diazenil) benzoico se puede apreciar en la Figura 9, donde se pueden apreciar las interacciones a lo largo de las direcciones [010] [001] [100]; en la figura 10 se observa su superficie de Hirshfeld, donde se observan en rojo las distancias menores a la suma de los radios de Van der Waals, los valores iguales a la suma se representan en blanco y las distancias mayores a la suma se representan en azul, también se pueden ver las huellas dactilares, las cuales permiten cuantificar los valores de las interacciones. (García Carreño, y otros, 2021)

Figura 9. Interacciones del ácido 2-*E*-((4-hidroxifenil)diazenil) benzoico a lo largo de las direcciones a) [010] b)[001] c)[100].

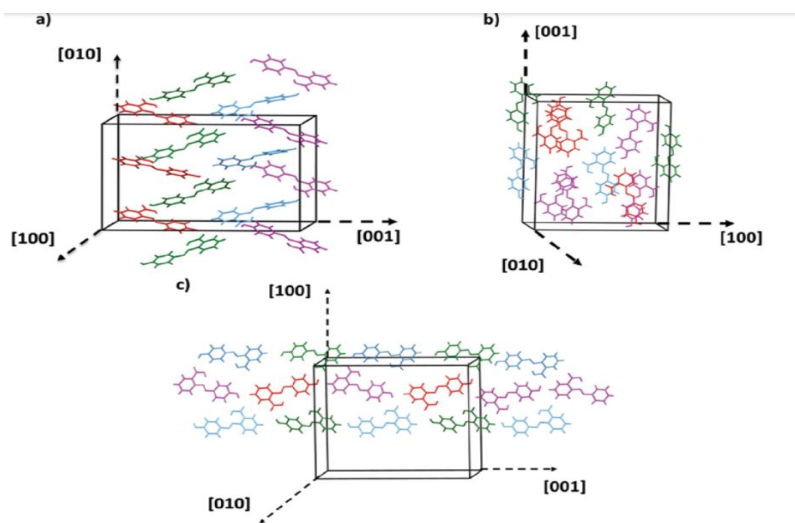
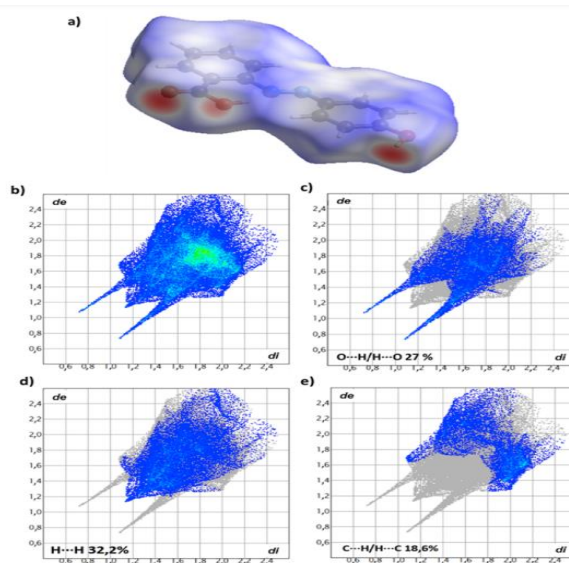


Figura 10. a) Superficie Hirshfeld del ácido 2-E-((4-hidroxifenil)diazenil) benzoico, b) Diagrama de huella dactilar general y c-e) Diagrama de las interacciones más representativas.



5.6 Efectos de la temperatura en los patrones de difracción de rayos X IFAs

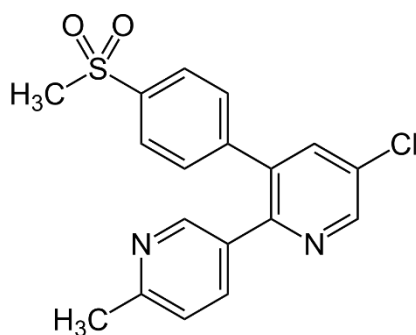
Los patrones de difracción de rayos X de polvo mostrarán diferencias en sus señales cuando hay cambios de temperatura, ya que varía la energía cinética de los átomos y puede provocar expansiones o compresiones térmicas (usualmente anisotrópicas) causando un desplazamiento en las posiciones de los picos de difracción. Estos cambios dificultan la identificación y resolución de estructura ya que un número considerable de patrones de difracción de monocristal son registrados a temperaturas bajas mientras que los patrones de polvo son tomados a temperatura ambiente y al hacer la simulación del patrón de polvo a partir del patrón de monocristal a baja temperatura se observan desplazamientos en los picos que puede llevar a errores en la identificación. (Brüning & Schmidt, 2015)

6. Antecedentes

6.1 Etoricoxib

El etoricoxib (Figura 11) es un fármaco no esteroideo de la ciclooxigenasa-2 selectiva (COX 2 selectiva), su nomenclatura IUPAC es 5-cloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,3'-bipiridina, su peso molecular es 358.84 g / mol es un polvo blanco higroscópico, se excreta por la vía renal en el 72% y por heces 20%, se metaboliza hepáticamente, tiene una vida media biológica de 22 horas, una alta biodisponibilidad y su clasificación biofarmacéutica es II. El fármaco se usa como analgésico, es decir, se consume para aliviar el dolor agudo asociado con artritis, artrosis, dolores de cabeza y otros procesos inflamatorios.

Figura 11. Estructura molecular del Etoricoxib.



La aplicación terapéutica del etoricoxib como un inhibidor de la COX-2 se establece en los documentos de solicitud de patente internacional WO 96/10012 y WO 96/16934. Este compuesto se presenta en la patente US 5,861,419. Se conocen una gran variedad de formas

amorfos y cristalinos de Etoricoxib, un proceso para la preparación de este compuesto se describe en la patente US6040319, por otro lado, en la solicitud de patente internacional WO 01/992230, se describen cinco formas polimórficas, una forma amorfa y dos formas hidratadas, que se pueden ver en la publicación de la patente WO2005085199 la cual describe ocho nuevas formas cristalinas de Etoricoxib, estas son: forma IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV y XVI. Finalmente, en 2015 la publicación de la solicitud de patente china CN104418799 revela además una nueva forma cristalina que suma un total de 17 formas sólidas conocidas de Etoricoxib (Madrigal Redondo, Vargas Zúñiga, Carazo Berrocal, & Ramirez Arguedas, 2017)

6.1.2 Estructuras cristalinas de polimorfos del Etoricoxib

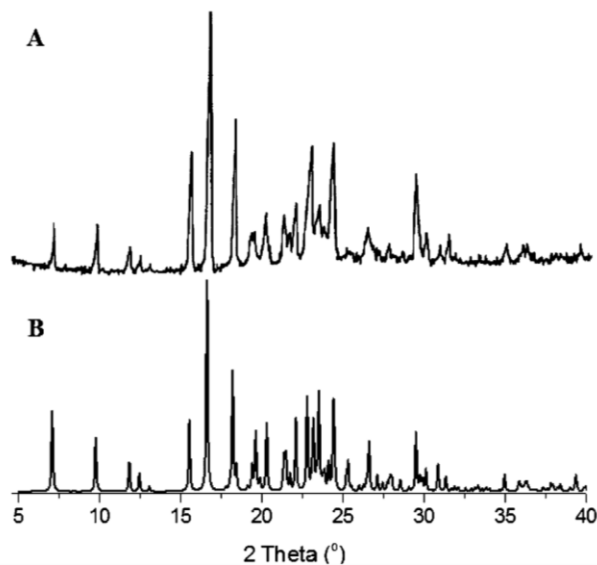
Las estructuras de los polimorfos I y IV y los hemihidratos I y II del Etoricoxib, resueltas a partir de patrones de difracción de rayos X de monocristal medidos a bajas temperaturas, han sido reportadas junto con su información cristalográfica (Tabla 1), junto con los patrones de difracción para los polimorfos I y IV (figura 12) (Grobelny, Mukherjee, & R. Desiraju, 2012)

El polimorfo V ha sido estudiado y comparado con el polimorfo I, encontrándose que el polimorfo I tiene dos moléculas centrosimétricas en la unidad asimétrica mientras que el polimorfo V tiene dos moléculas no centrosimétricas en la unidad asimétrica. Se encontró que en estos dos polimorfos solo hay enlaces de hidrógeno débiles o no convencionales, en el arreglo estructural las cadenas de enlace de hidrogeno son los principales patrones en ambos polimorfos. La diferencia entre sus morfologías se atribuye a anillos de enlaces de hidrógeno presentes en el polimorfo V (Zhang, y otros, 2018)

Tabla 1. Información cristalográfica de polimorfos y hemihidratos de Etoricoxib.

	Polimorfo I	Polimorfo IV	Polimorfo V	Hemihidrato I	Hemihidrato II
Fórmula	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS. (H ₂ O) _{0.5}	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ OS. (H ₂ O) _{0.5}
Peso molecular (g/mol)	358.84	358.84	358.84	367.81	367.81
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Triclínico	Triclínico	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>Pca</i> 2 ₁	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Pccn</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	29.950	8.0520	10.068	20.9182	10.889
<i>b</i> (Å)	4.995	10.412	12.499	12.4873	12.359
<i>c</i> (Å)	22.828	10.455	15.262	12.8222	12.803
α (°)	90	85.62	67.19	90	90
β (°)	90	83.17	74.96	90	93.496
γ (°)	90	80.56	83.64	90	90
V (Å³)	3415	857.1	1920.57	3349.3	1719.8

Figura 12. Patrones de difracción de formas cristalinas del Etoricoxib A) Polimorfo I y B) Polimorfo II.

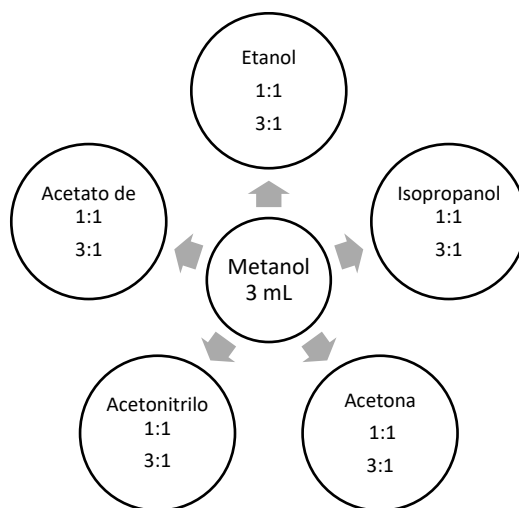


7. Metodología

7.1. Cristalización de polimorfos e hidratos del Etoricoxib

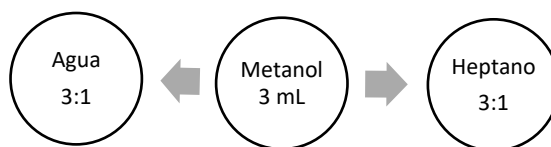
Se realizaron las cristalizaciones usando 0.5g de Etoricoxib por cristalización y 6 mL de solventes puros; los solventes usados fueron metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo y tolueno. También se usaron mezclas de solventes en proporciones 1:1 y 3:1, en la figura 13 se observa el diagrama de cristalizaciones partiendo del metanol, este proceso se repitió a partir de cada uno de los solventes presentes en la figura, usando los mismos volúmenes y proporciones.

Figura 13. Diagrama de cristalizaciones con mezclas Metanol:Solvente.



Se realizaron también cristalizaciones en mezclas de solvente-antisolvente como se muestra en la Figura 14, donde se usaron como antisolventes agua y n-heptano.

Figura 14. Diagrama de cristalizaciones con mezclas metanol:antisolvente.



Este proceso se repitió usando como solvente de partida etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y tolueno.

7.2 Caracterización de los polimorfos e hidratos

La materia prima y los polimorfos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja ATR-IR mediante el espectrómetro Bruker ALPHA I Eco, ubicado en el Laboratorio 301 del Edificio de Investigaciones del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

Se caracterizaron los polimorfos obtenidos por TGA y DSC en el Termoanalizador TGA Discover 5500 y un Termoanalizador DSC Discover, ubicado en el Grupo de Investigación en Polímeros del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

Se registraron los patrones de polvo de la materia prima, polimorfos e hidratos obtenidos por DRX usando el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE con radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), en el rango de 4° a 70° de 2θ , con paso de 0.02035 y tiempo de $1,2$

s/paso. Este equipo se encuentra ubicado en el Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander

El registro de datos de los polimorfos por monocristal se realizó en un difractómetro de monocristal marca RIGAKU XTALAB P-200-DS con detector de área Pilatus 200k a temperatura ambiente usando el programa Crystal Clear SM-Expert 2.1, usando radiación de 0.71073 \AA , 50kV y 40mA

7.3 Determinación estructural de los polimorfos e hidratos obtenidos

Se indexaron los patrones de polvo con el programa DICVOL14 (Boultif & Louër, 2004) usando la interfaz gráfica PreDICT (Blanton, Papoular, & Louër, 2019), posteriormente se determinó el grupo espacial y la resolución de las estructuras con el software EXPO 2014 (Altomare, y otros, 2013)

Se llevó a cabo el refinamiento de las estructuras por medio del software TOPAS (Dinnebier, Leineweber, & Evans, 2018) después fueron validadas con el software Mercury y la facilidad Mogul Geometry Check (Sykes, y otros, 2011), finalmente se realizó el análisis geométrico y conformacional con el programa PLATON (Spek, 2009).

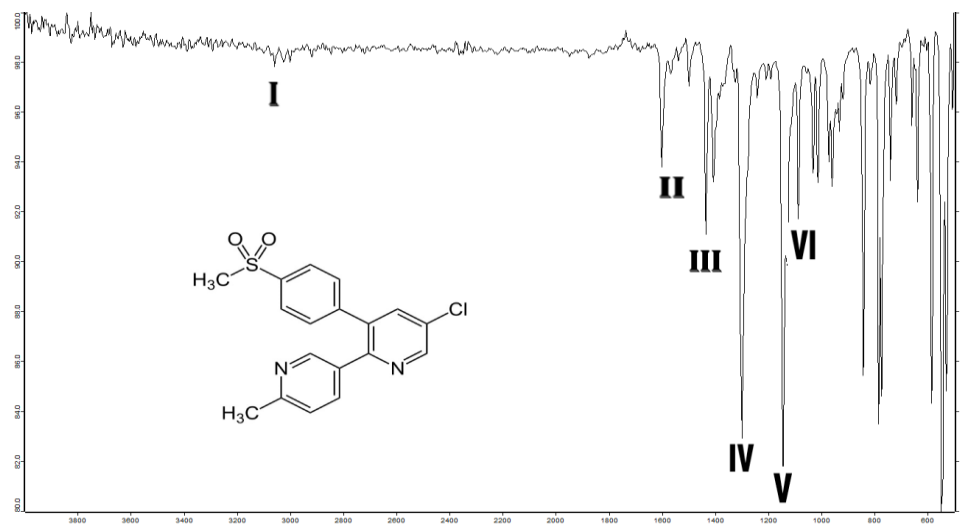
Para el caso de los polimorfos medidos en monocristal el proceso de integración y reducción de datos se realizó con el programa CrysAlisPro (Agilent Technologies Ltd, 2014), la resolución de la estructura y su refinamiento con el software Olex (Oleg V, Luc J. Bouchis, Gildea, & Puschmann, 2009) y el análisis supramolecular con CrystalExplorer (Spackman, y otros, 2021)

8. Resultados y Análisis de resultados

8.1 Cristalizaciones

Previo a realizar las cristalizaciones, la materia prima otorgada por la empresa Tecnoquímicas se caracterizó por medio de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier ATR FT-IR (Figura 15)

Figura 15. Espectro infrarrojo de la materia prima.



En el espectro de la materia prima se pueden observar bandas correspondientes a los grupos funcionales principales de la molécula de etoricoxib, relacionadas con el espectro en la tabla 2. Para los fragmentos de piridina se observan cuatro bandas de tensión características de los enlaces C-H aromáticos en posiciones 3000, 3024 y 3057 cm^{-1} , también se observan bandas de tensión correspondientes a los enlaces del anillo C=N de 1537 a 1599 cm^{-1} y C=C en 1433 cm^{-1} . En la región de la huella digital se identifican las vibraciones fuera del plano del anillo de los enlaces C-H en 814 cm^{-1} y en el plano del anillo de 771 cm^{-1} .

Para el grupo funcional Sulfona se observan dos bandas fuertes características de las sulfonas correspondientes a tensión asimétrica del enlace S=O a 1296 cm^{-1} y a tensión

simétrica de este mismo enlace a 1143 cm^{-1} y a 1085 cm^{-1} se identifica también una banda de la tensión en los haluros de arilo en el enlace C-Cl.

Tabla 2. Asignación de bandas al espectro FT-IR de la materia prima.

Banda	Asignación	Banda	Asignación
I	Tensión de enlaces C-H aromáticos $3000\text{-}3057\text{ cm}^{-1}$	IV	Tensión asimétrica del enlace S=O 1296 cm^{-1}
II	Tensión de enlaces C=N en las piridinas $1537\text{-}1599\text{ cm}^{-1}$	V	Tensión simétrica del enlace S=O 1143 cm^{-1}
III	Tensión de enlaces C=C en las piridinas 1433 cm^{-1}	VI	Tensión de haluros de arilo enlace C-Cl 1085 cm^{-1}

Una vez caracterizada la materia prima se realizaron los ensayos de cristalización por el método de evaporación lenta del solvente. En los diferentes ensayos de obtuvieron cristales, polvos finos y sólidos amorfos mostrados en la Tabla 3. Las muestras presentes en la tabla 3, fueron caracterizadas por difracción de rayos X de polvo y sus patrones se compararon con los registrados en la base de datos CSD para una identificación preliminar.

Tabla 3. Cristalizaciones obtenidas.

Muestra	Cristalización	Apariencia	Identificación preliminar
GD-01	Metanol 5mL	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-02	Etanol 5mL	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidratos I y II
GD-03	Isopropanol 5mL	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidratos I y II
GD-04	Acetonitrilo 5mL	Láminas amarillas	Hemihidrato I
GD-05	Metanol 3:1 heptano	Polvo blanco	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-06	Etanol 3:1 heptano	Láminas amarillas rectangulares	Hemihidrato I
GD-07	Isopropanol 3:1 heptano	Láminas rectangulares amarillas	Hemihidrato I
GD-08	Acetonitrilo 3:1 heptano	Láminas amarillas	Hemihidrato I

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

GD-09	Metanol 1:1 Etanol	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-10	Etanol 3:1 agua	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidratos I y II
GD-11	Isopropanol 1:1 Etanol	Polvo amarillo	Mezcla hemihidratos I y II
GD-12	Acetonitrilo 1:1 Metanol	Láminas amarillas	Hemihidrato I
GD-13	Acetona 5mL	Placas amarillas rectangulares	Hemihidrato I
GD-14	Acetona 3:1 Heptano	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-15	Acetona 3:1 Agua	Polvo amarillo	Hemihidrato I
GD-16	Acetonitrilo 3:1 Metanol		Hemihidrato I
GD-17	Acetonitrilo 3:1 Isopropanol	Placas amarillas	Hemihidrato I
GD-18	Etanol 3:1 Acetona	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-19	Metanol 3:1 Acetona	Polvo blanco	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-22	Metanol 1:1 Isopropanol	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-25	Metanol 1:1 Acetona	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-26	Acetonitrilo 1:1 Isopropanol	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-29	Isopropanol 3:1 agua	Polvo blanco	Hemihidrato I
GD-30	Etanol 1:1 Acetona	Polvo amarillo	Hemihidrato I
GD-331	Acetonitrilo 3:1 agua	Cristales	Hemihidrato II
GD-32	Metanol 1:1 Acetonitrilo	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-33	Isopropanol 1:1 Acetona	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-34	Acetona 1:1 Isopropanol	Polvo amarillo	Mezcla Hemihidrato I y polimorfo I
GD-37	Metanol + Agua 3:1	Polvo amarillo	Hemihidrato I
GD-38	Acetato de Etilo en nevera	Cristal	Hemihidrato I
GD-39	Solución de isopropanol + buffer 1:1	Agujas	Hemihidrato I
GD-42	Tolueno a 65°C Seguido de Agua 1gota/min	Cristales amarillos	Hemihidrato I

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Se observa que casi la totalidad de las cristalizaciones dieron como resultado el Hemihidrato I de etoricoxib o una mezcla de los hemihidratos. Se indexaron las muestras cuya identificación preliminar por DRX de polvo resultó únicamente en el Hemihidrato I como se muestra en la tabla 4. Adicionalmente, en la tabla también se incluyen los datos de los cristales de la muestra G-42 medidos por DRX de monocristal; no se logró obtener el polimorfo II anhidro del etoricoxib.

Tabla 4. Datos del indexado para las muestras identificadas preliminarmente como Hemihidrato I.

Muestra	Parámetros de Celda				Figuras de mérito		
	Sistema cristalino	<i>a</i> (Å)	<i>B</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	Volumen (Å ³)	M(N)	F(N)
GD-07	Ortorrómbico	21.07043	12.66859	12.83924	3427.21	340.29	1322.10
GD-13	Ortorrómbico	21.01786	12.67905	12.84028	3421.76	334.90	999.80
GD-08	Ortorrómbico	21.02336	12.68105	12.84136	3423.48	212.30	519.40
GD-29	Ortorrómbico	21.03135	12.67265	12.81470	3415.41	13.90	33.40
GD-30	Ortorrómbico	21.06002	12.66747	12.83923	3425.30	557.00	149.10
GD-39	Ortorrómbico	20.99480	12.67275	12.81300	3409.05	33.00	73.00
GD-15	Ortorrómbico	21.01754	12.68018	12.82003	3416.67	16.40	42.20
GD-12	Ortorrómbico	21.01983	12.66267	12.84100	3417.85	27.60	72.80
GD-37	Ortorrómbico	21.06001	12.69897	12.86978	3441.90	27.00	68.40
GD-17	Ortorrómbico	21.05596	12.66652	12.82596	3420.76	82.10	234.30
GD-16	Ortorrómbico	21.02556	12.67098	12.82696	3417.29	11.50	27.80
GD-04	Ortorrómbico	20.98856	12.81551	12.67074	3408.16	12.10	29.50
GD-06	Ortorrómbico	21.02863	12.80001	12.66888	3410.04	11.80	26.50
GD-42	Ortorrómbico	21.12560	12.74050	12.89180	3469.80	-	-

8.2 Hemihidrato I de Etoricoxib

La determinación estructural por DRX de polvo del hemihidrato I de etoricoxib se llevó a cabo usando los datos obtenidos de la muestra GD-37 debido a que presentaba menor orientación preferencial en el patrón de difracción, además, las figuras de mérito tienen valores aceptables para la determinación de la celda.

8.2.1 Análisis espectroscópico por FT-IR del Hemihidrato I de Etoricoxib

Se registró el espectro infrarrojo para la muestra GD-37 el cual se muestra en la figura 16. En el espectro se pueden observar las bandas correspondientes a las vibraciones características de los grupos funcionales en la molécula de Etoricoxib. En la tabla número 5 se observa la asignación de bandas para el Hemihidrato I donde se puede identificar la aparición de nuevas bandas respecto a la materia prima a números de onda de 3313 y 3447 cm^{-1} correspondientes a la tensión simétrica y asimétrica de la molécula de agua respectivamente, el desplazamiento en el número de onda de las vibraciones de los enlaces de la molécula de agua respecto a una molécula de agua libre sugiere la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares en la muestra.

Figura 16. Espectro infrarrojo de la muestra GD-37.

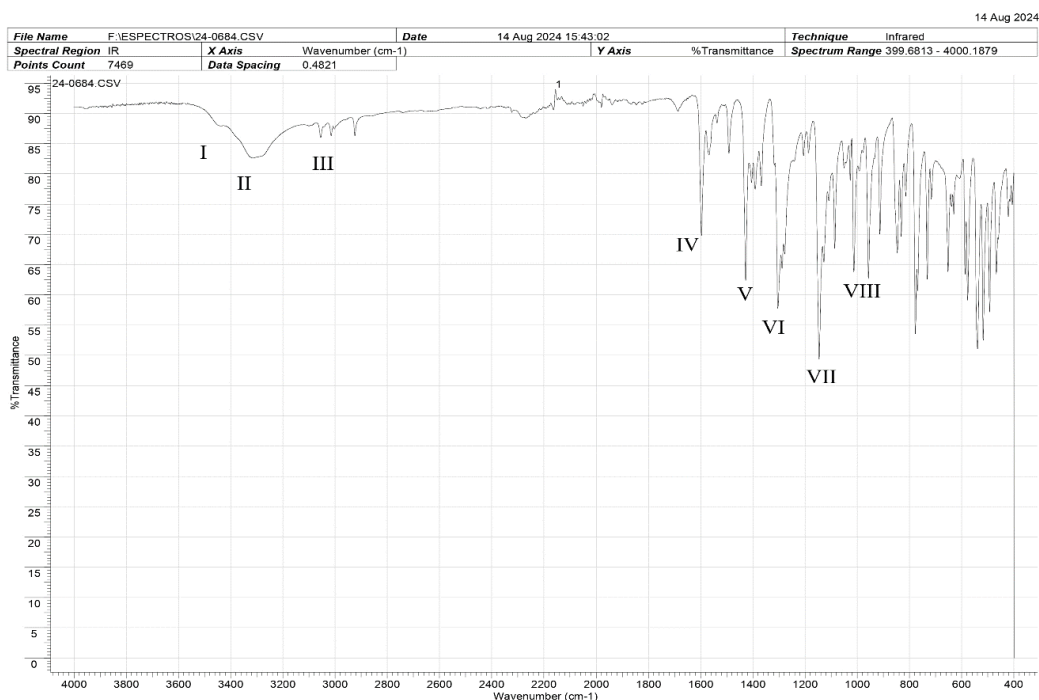


Tabla 5. Asignación de bandas para el espectro infrarrojo del Hemihidrato I.

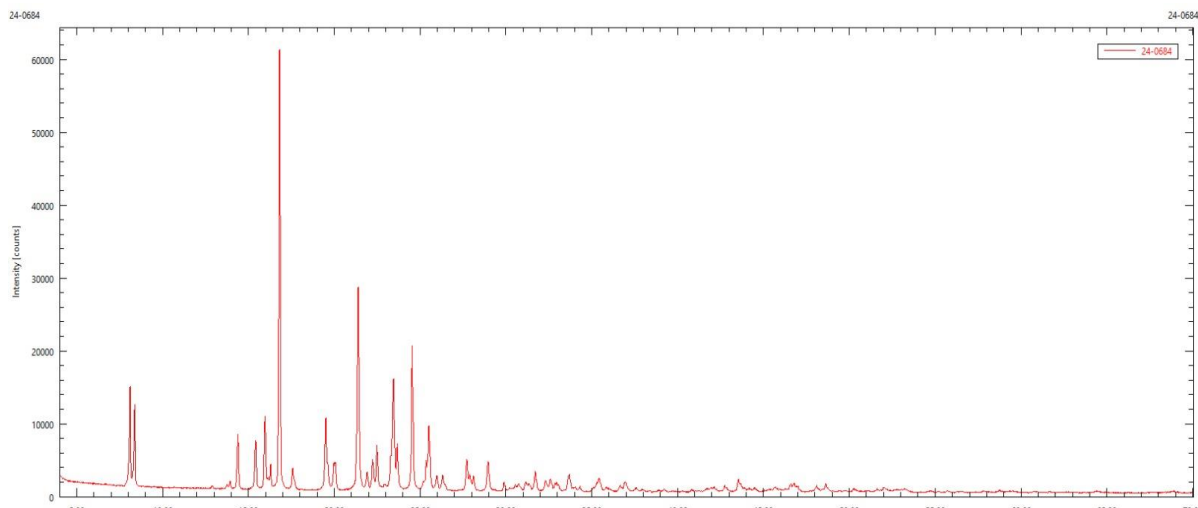
Banda	Asignación	Número de onda (cm ⁻¹)	Banda	Asignación	Número de onda (cm ⁻¹)
I	Tensión simétrica de los enlaces H-O-H	3447	V	Tensión de enlaces C=C en las piridinas	1427
II	Tensión asimétrica de los enlaces H-O-H	3313	VI	Tensión asimétrica de los enlaces O=S=O	1287
III	Tensión de enlaces C-H aromáticos	2925-3045	VII	Tensión simétrica de los enlaces O=S=O	1146
IV	Tensión de enlaces C=N en las piridinas	1491-1599	VIII	Tensión de haluros de arilo enlace C-Cl	1086

8.2.2 Análisis por difracción de rayos X del Hemihidrato I de Etoricoxib

Se registró el patrón de polvo para la muestra GD-37 en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE del Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará, con radiación CuK α ($\lambda=1.5406$ Å), funcionando a 40kV y 40mA, a pasos de 0.02035(2 θ), en un rango de 4° a 70° en tiempos de 0,6s por paso.

El patrón de difracción de polvo registrado se observa en la Figura 17 en color rojo, una vez obtenido el patrón se realizó la comparación con el patrón a bajas temperaturas del Hemihidrato I reportado en la CSD como WECGUI (color negro, Figura 18). Se observa un corrimiento no lineal de los máximos de difracción hacia valores de 2 θ más altos, debido a la expansión anisotrópica de la celda por el aumento de temperatura respecto al tomado a bajas temperaturas.

Figura 17. Patrón de difracción de polvo registrado a temperatura ambiente de la muestra GD-37.



El patrón de difracción (Figura 16) se indexó con el programa DICVOL-14 usando la interfaz gráfica PreDICT, este proceso generó como único resultado una celda unidad ortorrómbica con parámetros de red $a= 21.05547 \text{ \AA}$ $b= 12.84945 \text{ \AA}$ $c= 12.69760 \text{ \AA}$, $V=3435.35 \text{ \AA}^3$ y figuras de mérito $M_{(20)}= 24.4$ y $F_{(20)}= 67.2$ (0.0061, 49), que garantiza la confiabilidad del indexado. Una vez indexado, se procedió a hacer el cálculo del grupo espacial más probable con el programa EXPO 2014 obteniendo el grupo espacial Pbnb el cual es equivalente al grupo espacial estándar #56: Pccn

Figura 18. Comparación del patrón de la muestra GD-37 tomado a temperatura ambiente (rojo) con el del Hemihidrato I reportado en el CSD tomado a bajas temperaturas (negro).

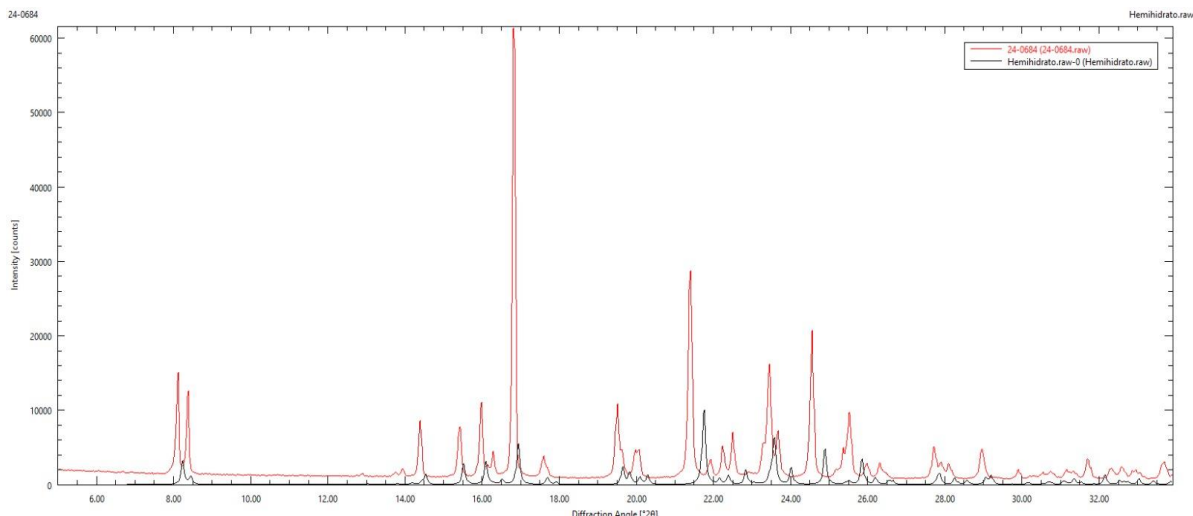


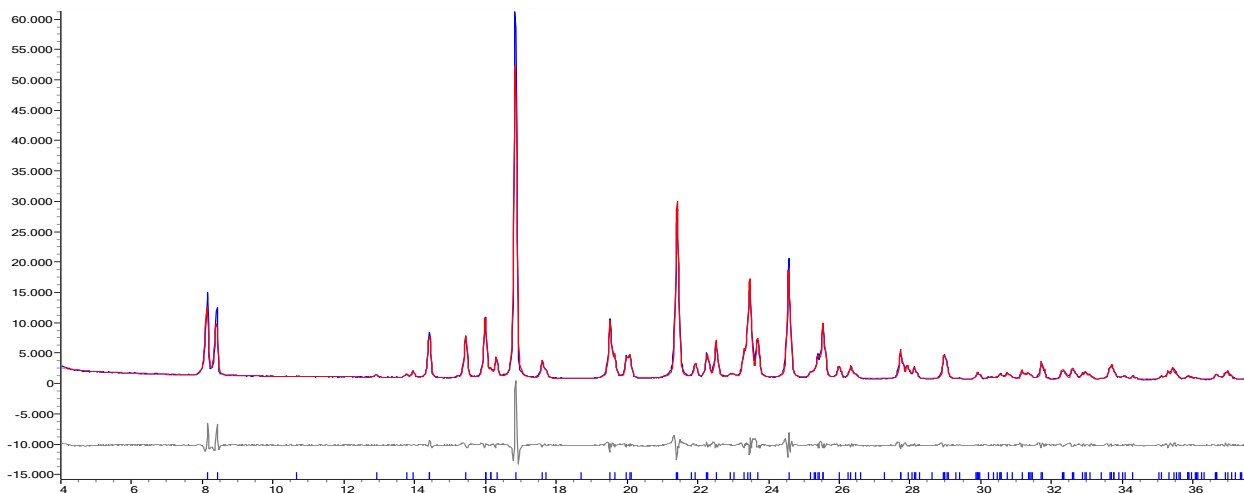
Tabla 6. Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del Hemihidrato I.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	dobs(Å)	dcalc(Å)	Δd(Å)	2θobs(°)	2θcalc(°)	Δ2θ(°)
1	0	1	10.8719	10.8734	-0.0015	8.1257	8.1245	0.0012
2	0	0	10.5278	10.5277	0.0001	8.3917	8.3918	-0.0001
2	1	1	6.857	6.8549	0.0021	12.8999	12.9039	-0.004
0	2	0	6.4354	6.4247	0.0107	13.7489	13.7719	-0.023
0	0	2	6.3475	6.3488	-0.0013	13.9402	13.9374	0.0028
3	1	0	6.1449	6.1595	-0.0147	14.4023	14.3678	0.0345
0	2	1	5.7382	5.7327	0.0055	15.429	15.444	-0.015
3	1	1	5.5431	5.5419	0.0011	15.9757	15.979	-0.0033
1	1	2	5.4892	5.4947	-0.0055	16.1334	16.1172	0.0162
2	0	2	5.4359	5.4367	-0.0008	16.2926	16.2903	0.0023
4	0	0	5.2639	5.2639	0.0000	16.829	16.829	0
2	2	1	5.0384	5.0346	0.0038	17.5879	17.6012	-0.0133
2	1	2	5.0073	5.007	0.0003	17.698	17.6992	-0.0012
4	1	1	4.5463	4.5478	-0.0015	19.5093	19.5027	0.0066
0	2	2	4.5182	4.5159	0.0024	19.6317	19.6421	-0.0104
3	2	1	4.4402	4.4399	0.0003	19.9804	19.9818	-0.0014
3	1	2	4.4211	4.4209	0.0002	20.0675	20.0686	-0.0011
2	2	2	4.1487	4.1502	-0.0015	21.4	21.3924	0.0076
0	3	1	4.0519	4.0585	-0.0065	21.9175	21.8817	0.0358
5	1	0	3.9944	4.0017	-0.0073	22.237	22.1962	0.0408

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Se realizó la descomposición total de patrón (WPPD) por el método de Pawley usando el programa TOPAS con el fin de verificar que la totalidad de los máximos registrados pertenecen a la celda unidad determinada. En la figura 19 se observa en azul el patrón registrado, en rojo el patrón calculado y en gris el patrón que corresponde a la diferencia de estos dos, de esta forma una línea recta indicaría que no hay diferencias entre los patrones observados y calculados. Se observan pocas diferencias, siendo la más relevante la intensidad del pico correspondiente al índice de Miller 0 0 4, pues el patrón registrado presenta un poco de orientación preferencial en esta posición. El valor de R_{wp} es un valor estadístico que indica la confiabilidad del ajuste WPPD para un patrón y su valor aceptado es por debajo de 10 %. En el ajuste del patrón GD-37 se obtuvo un valor de R_{wp} de 8.310 %, lo que indica que corresponde a un resultado es confiable y la celda determinada reproduce el patrón de polvo del material.

Figura 19. Descomposición total del patrón GD-37 por el método de Pawley.

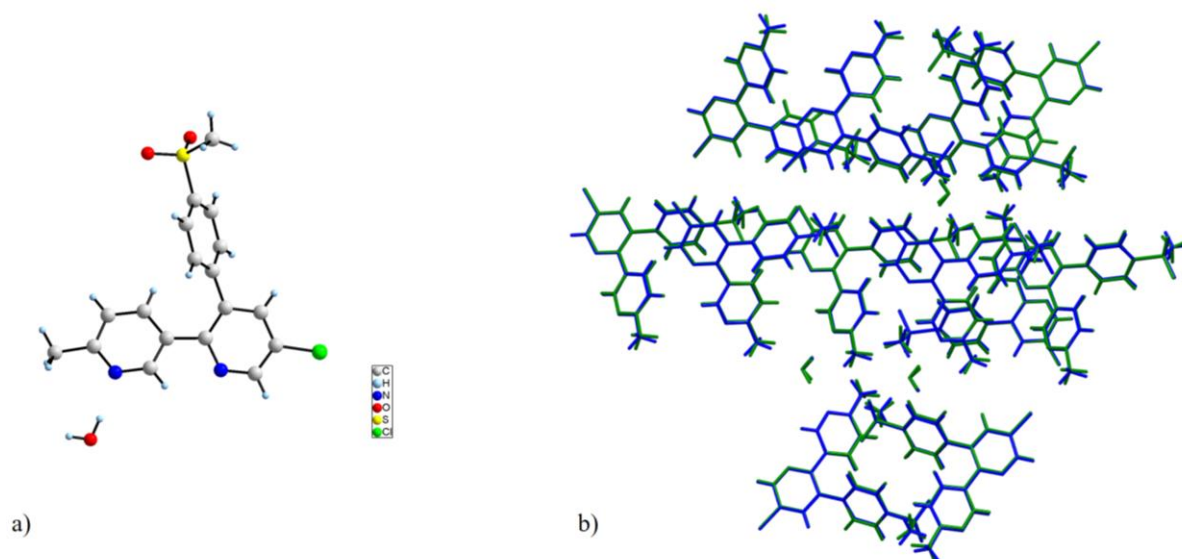


8.2.3 Resolución de la estructura por Difracción de Rayos X de Polvo

Una vez se establecieron los datos cristalográficos de la celda, se procedió a resolver la estructura con el programa EXPO14 por el método de recocido simulado, con el cual, usando los parámetros de celda, el grupo espacial y suministrando un modelo de la estructura molecular junto con el patrón de polvo registrado, genera la estructura de menos energía; el proceso de resolución para el Hemihidrato I tomó un total de 9 horas durante las cuales se hicieron 3 sesiones de 3 horas cada una, en cada sesión se hicieron 10 corridas y un aproximado de 30.000.000 de movimientos hasta llegar al resultado más favorable. La mejor solución se obtuvo con una estructura con función de costo de $CF= 14.175$ y unidad asimétrica mostrada en la figura 20a.

Debido a que el hemihidrato I se obtuvo también en forma de cristales, se midieron las intensidades de las muestras GD-12, GD-38, GD-08 y G-42, por la técnica de monocristal, la muestra GD-12 no presentó valores de confiabilidad convergentes debido a la calidad de cristal, los mejores valores de confiabilidad los presentó la muestra GD-42 y sus cristales al ser inspeccionados bajo el microscopio de luz polarizada mostraron tamaño y calidad adecuados para ser estudiados por difracción de monocristal, se procedió a realizar la resolución y refinamiento estructural del hemihidrato I de Etoricoxib con esta muestra. Al comparar las estructuras obtenidas por DRX de polvo y por monocristal, como se observa en la figura 20b, la estructura obtenida por el método de recocido simulado (verde) se superpone con la estructura obtenida por DRX de monocristal (azul) indicando que la determinación usando datos de polvo reproduce la estructura cristalina del material. Dado que se obtuvo buenos resultados usando la técnica de monocristal, el proceso de validación y análisis supramolecular de la muestra GD-42 se llevó a cabo a partir de este resultado.

Figura 20. a) Estructura del Hemihidrato I de Etoricoxib determinada usando datos de DRX de polvo; b) Comparación de estructuras del hemihidrato I obtenidas por polvo (azul) y por monocristal (verde).



8.2.4 Resolución y refinamiento de la estructura por monocristal

La muestra GD-42 cristalizó en forma prismas de color amarillo (figura 21), y un cristal fue seleccionado y montado en un micro loop para el registro de datos de monocristal a temperatura ambiente. La integración y reducción de los datos indican que el material cristaliza en sistema cristalino ortorrómbico con parámetros de celda $a= 21.1256(17) \text{ \AA}$ $b= 12.8918(11) \text{ \AA}$ $c= 12.7405(11) \text{ \AA}$, $V=3469.8(5) \text{ \AA}^3$, grupo espacial número $Pccn$ (Np 56) y $Z= 8$; los datos cristalográficos obtenidos luego del refinamiento se muestran en la tabla 7. Los resultados obtenidos son similares a los reportados a baja temperatura en la base de datos CSD (tabla 1).

Figura 21. Cristales muestra G-42.

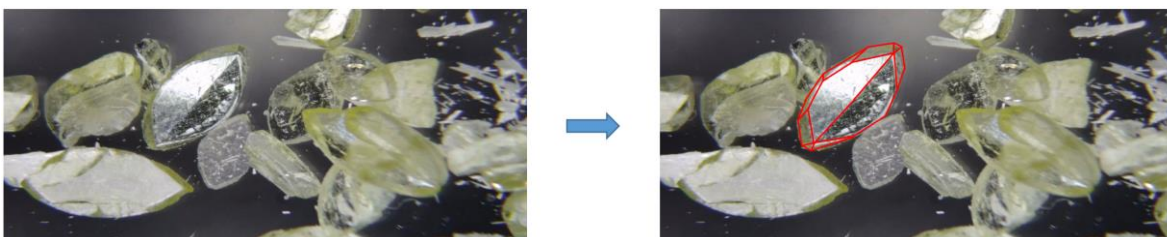


Tabla 7. Datos cristalográficos y condiciones experimentales de la muestra GD-42.

DATOS CRISTALOGRAFICOS		
Fórmula	$C_{18}H_{15}C_1N_2O_2S \cdot (0.5)H_2O$	
Peso molecular (g/mol)	367.33	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	Pccn (No. 56)	
a, b, c (Å)	21.1256 (17), 12.8918(11), 12.7405(11)	
α, β, γ (°)	90	
V (Å ³)	3469.8	
Z	8	
Z'	1	
D _{calc} (g/cm ³)	1.406	
CONDICIONES DE TOMA DE DATOS		
Voltaje (kV)	50	
Corriente (mA)	40	
Radiación (Å)	MoK α 0.71073	
Temperatura (K)	293	
REFINAMIENTO		
	Valor obtenido	Valor deseado
R ₁	4.49%	< 5%
wR ₂	13.04%	< 15%
R _{int}	5.54%	< 10%
Goof(S)	1.035	0.80 < S < 1.20

8.2.5 Validación de la estructura cristalina del Hemihidrato I de Etoricoxib

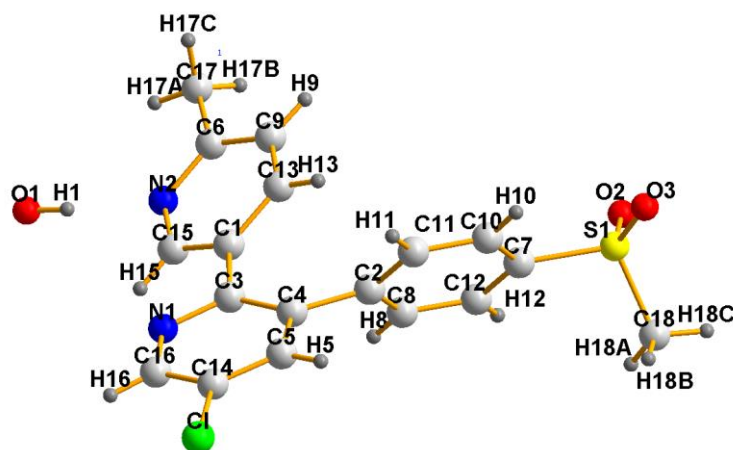
Una vez determinada y refinada la estructura se hizo el proceso de validación con el programa PLATON con el cual analiza y verifica los datos obtenidos. Se encontró que las longitudes y ángulos de enlace están dentro de los rangos normales lo que confirma que la

estructura obtenida es correcta, además permite calcular las interacciones intra e intermoleculares de la molécula, con lo que se puede realizar el análisis geométrico y supramolecular.

8.2.6 Análisis geométrico del Hemihidrato I de Etoricoxib

En la figura 22 se muestra la unidad asimétrica del Hemihidrato I de Etoricoxib determinada por DRX de monocristal a temperatura ambiente.

Figura 22. Estructura molecular del hemihidrato I con los átomos etiquetados.

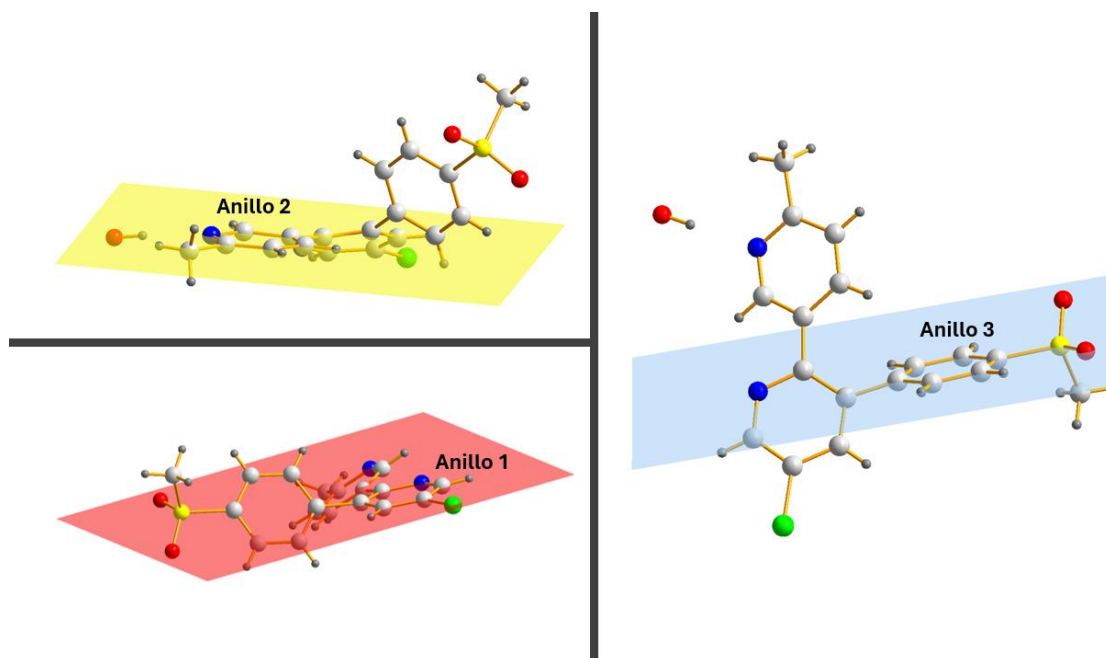


La molécula de Etoricoxib presenta tres anillos de seis miembros, los anillos 1 y 2 son anillos de piridina y el anillo 3 es un anillo de benceno. En la tabla 8 se observan las características de los tres anillos, las desviaciones de los átomos respecto al plano de su anillo son muy bajas, por lo que en concordancia con los valores de Tau que son menores que 5, se consideran anillos planos, como se ve en la figura 23.

Tabla 8. Características de los anillos del Hemihidrato I de Etoricoxib.

ANILLO 1 Tau=3.1°						
Átomos	N1	C3	C4	C5	C14	C16
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Desviación del plano (Å)	0.0082	0.0220	-0.0327	0.0130	0.0170	-0.0280
Angulo de torsión (°)	1.5	-5.3	4.4	0.1	-4.2	3.4
ANILLO 2 Tau=2.0°						
Átomos	N2	C6	C9	C13	C1	C15
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Desviación del plano (Å)	-0.0015	0.0170	-0.0180	0.0020	0.0143	-0.0140
Angulo de torsión (°)	2.0	-3.5	2.0	0.9	-2.6	1.2
ANILLO 3 Tau=3.1°						
Átomos	C2	C8	C12	C7	C10	C11
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Desviación del plano (Å)	-0.0050	-0.0060	0.0000	-0.0080	0.0090	-0.0030
Angulo de torsión (°)	0.9	-0.4	-0.9	1.7	-1.2	-0.1

Figura 23. Anillos del Hemihidrato I de Etoricoxib.



El Hemihidrato I de Etoricoxib se empaqueta en el plano bc en forma de cadenas lineales paralelas al eje c y en cadenas en forma de zigzag paralelas al eje b, como se puede

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

observar en la figura 24, además, en el plano bc se empaqueta en cadenas de zigzag paralelas al eje a, como se muestra en la figura 25.

Figura 24. Vista del empaquetamiento a lo largo del eje a.

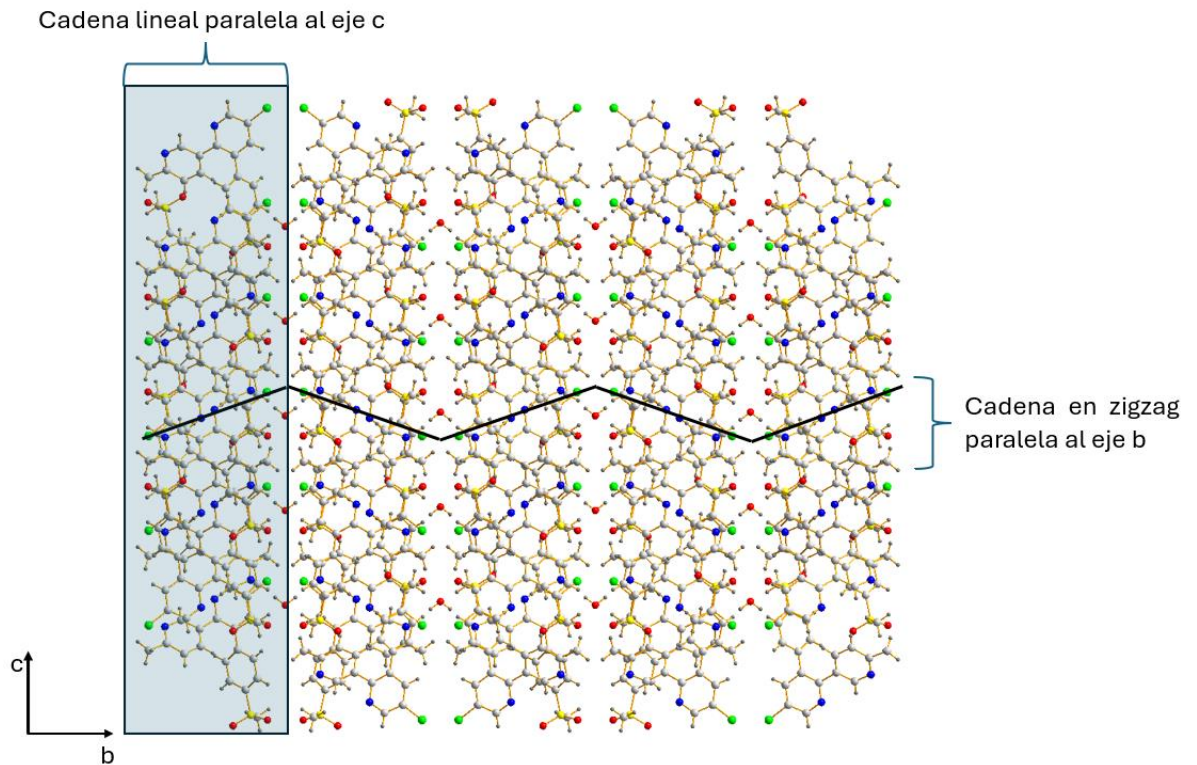
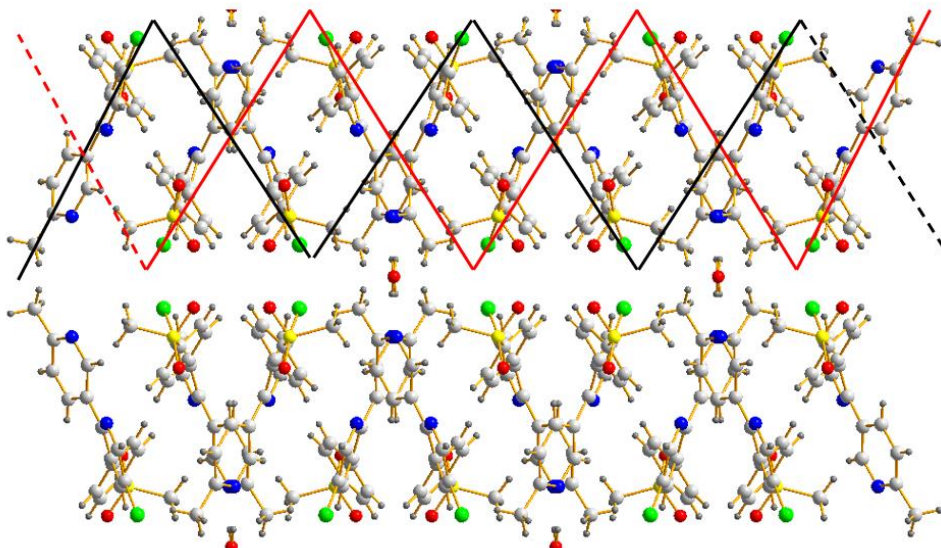


Figura 25. Empaquetamiento del Hemihidrato I a lo largo del eje c.



8.2.6.1 Interacciones $\pi\cdots\pi$ del Hemihidrato I de Etoricoxib. Las interacciones cortas entre los anillos, llamadas interacciones $\pi\cdots\pi$, se analizan a partir de sus centroides. Los centroides de los anillos presentes en el Hemihidrato I se relacionan en la tabla 9 junto con sus coordenadas y representación gráfica en las figuras. La primera interacción entre centroides encontrada es Cg1 \cdots Cg1 con una longitud de 4.4394 Å, se muestra en la figura 26 y vista en el plano ac da lugar a un patrón en zigzag paralelo al eje a.

Tabla 9. Datos de los centroides para cada anillo.




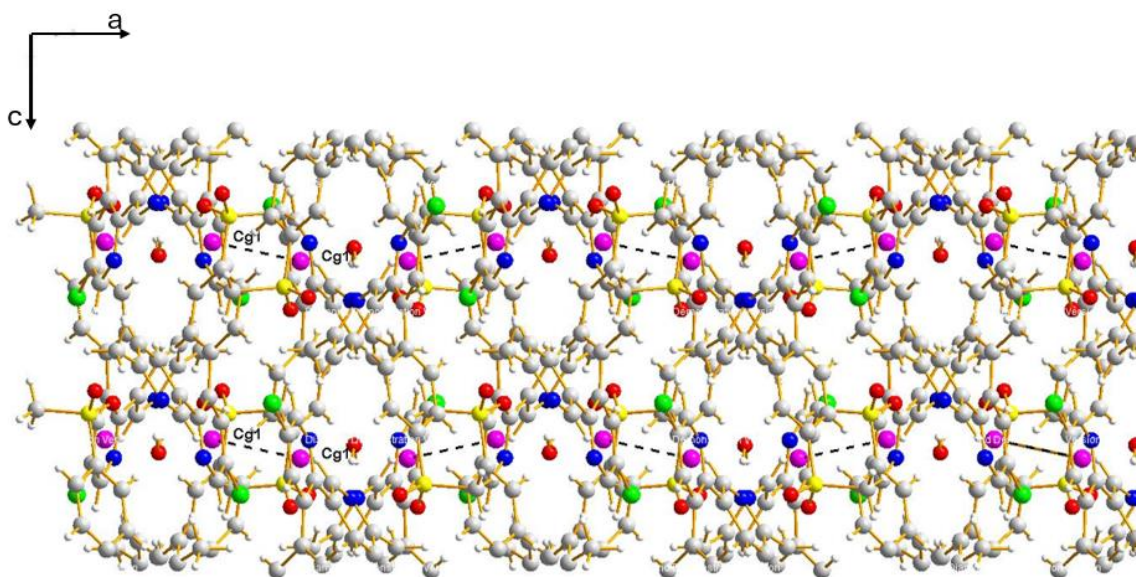
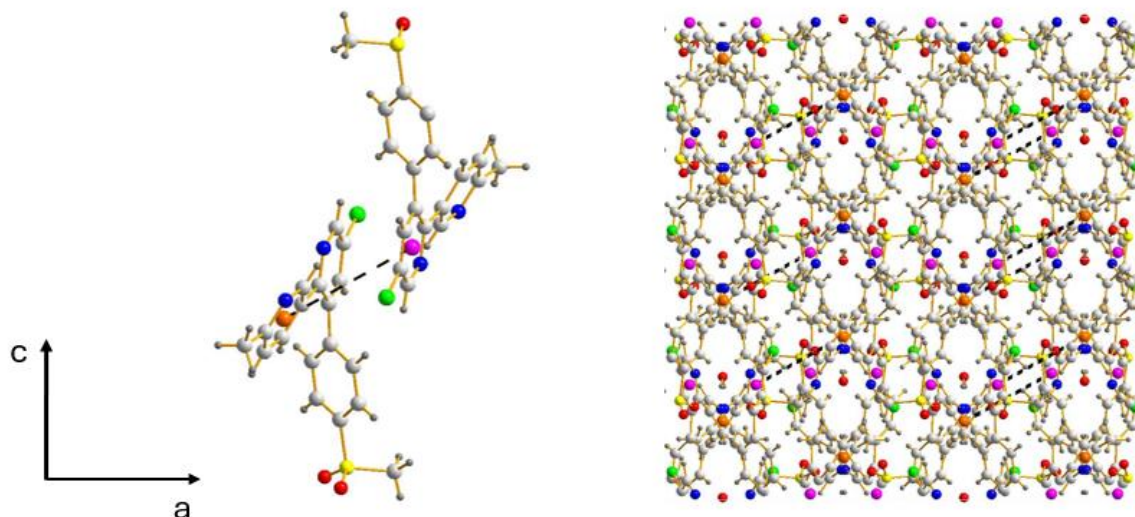
Anillo – Centroide	Coordenadas			Representación en las figuras
	x	y	z	
1-Cg1	0.61276	0.57873	0.02417	
2-Cg2	0.74760	0.41924	0.17530	
3-Cg3	0.60368	0.60876	0.35155	

Figura 26. Interacción de los centroides Cg1 \cdots Cg1 del Hemihidrato I.



Los centroides $Cg1 \cdots Cg2$ interactúan a una distancia de 5.2625 \AA formando un motivo lineal a lo largo de los ejes a y c, como se muestra en la figura 27 como líneas punteadas de color negro.

Figura 27. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg2$ del Hemihidrato I.



Los centroides $Cg1 \cdots Cg3$ interactúan a una distancia de 4.2904 \AA , esta interacción genera un motivo repetitivo a lo largo de los tres ejes. Visto desde la proyección del eje a (figura 28), los motivos forman cadenas lineales en dirección de c por otro lado, visto desde el eje b (figura 29), se observa que los motivos forman una cadena en zigzag a lo largo del eje a y cadenas lineales a lo largo del eje c y visto desde c (figura 30) se observan motivos de cadenas lineales a lo largo del eje b y cadenas en zigzag a lo largo del eje a.

Figura 28. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg3$ visto desde a .

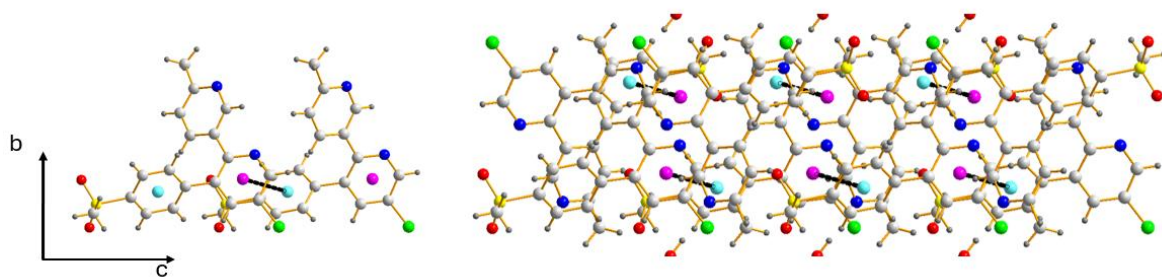


Figura 29. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg3$ visto desde a .

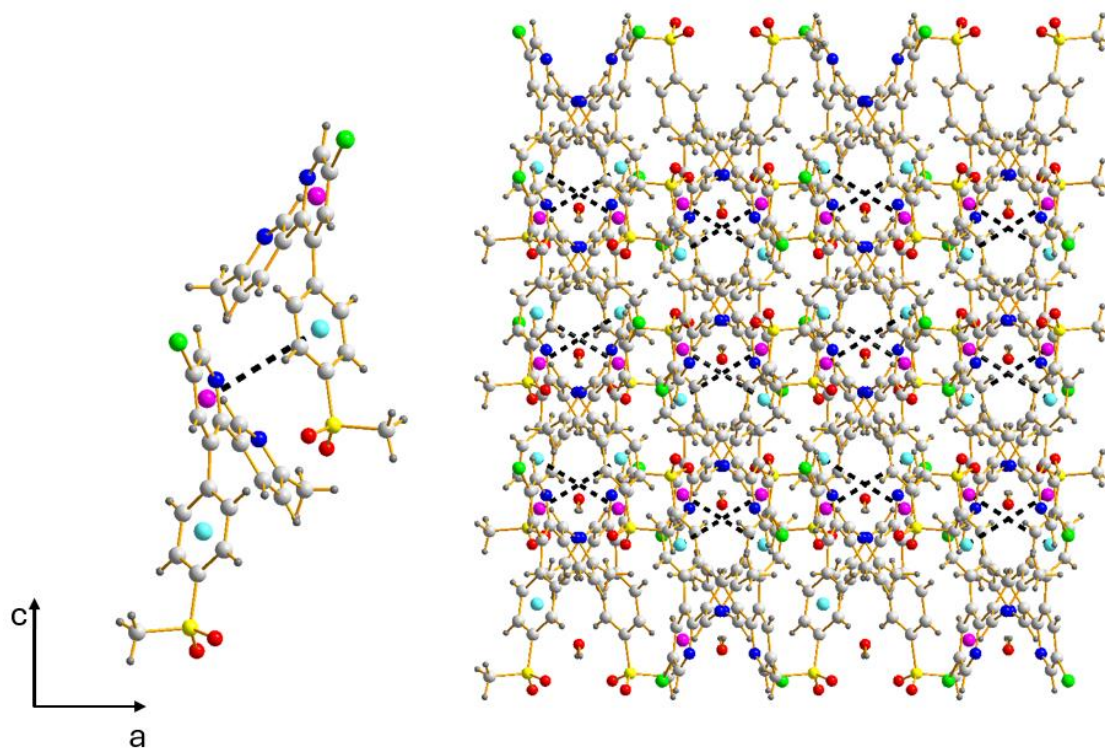
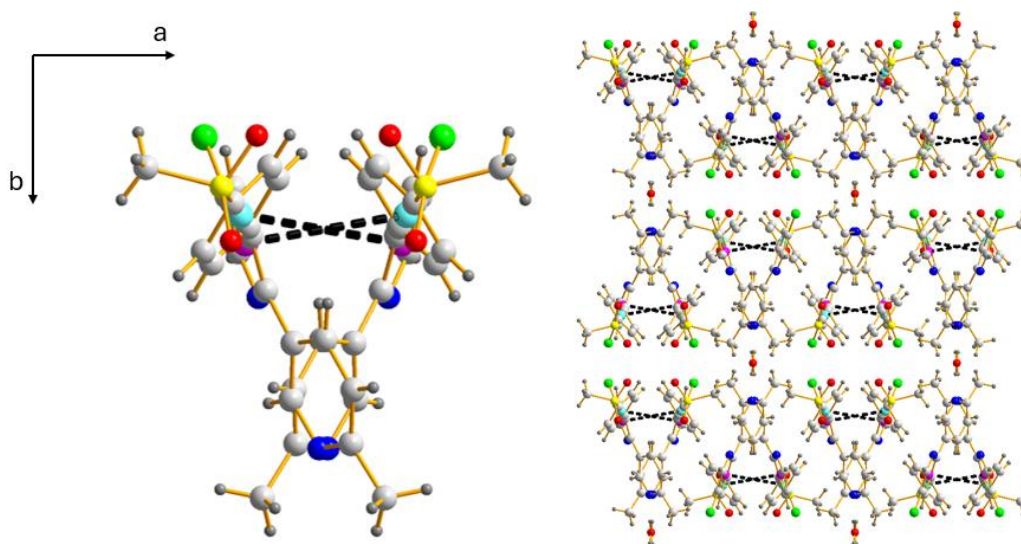
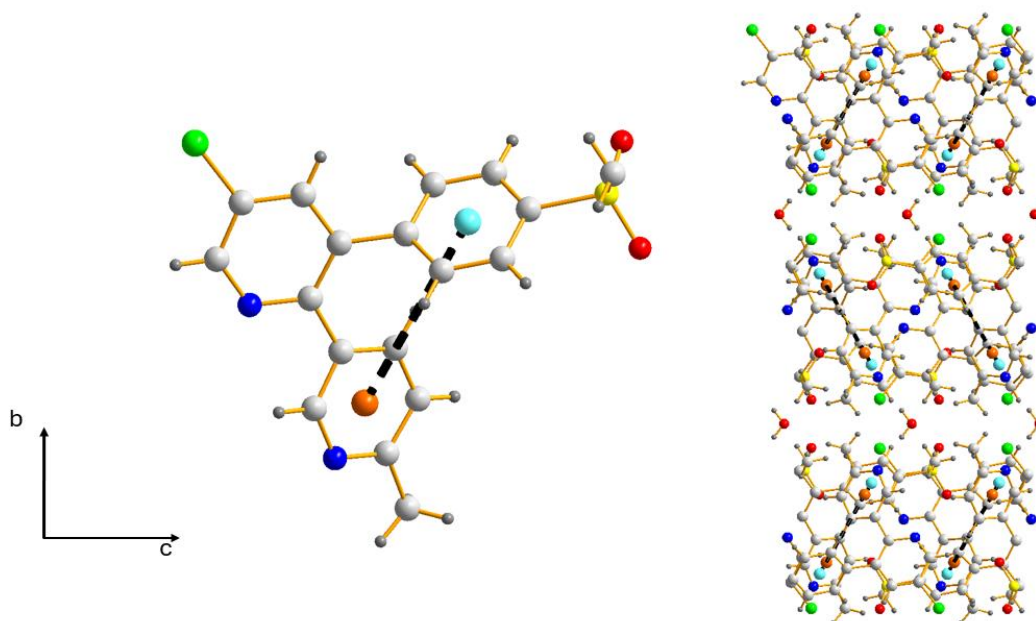


Figura 30. Interacción centroides $Cg1 \cdots Cg3$ visto desde c .



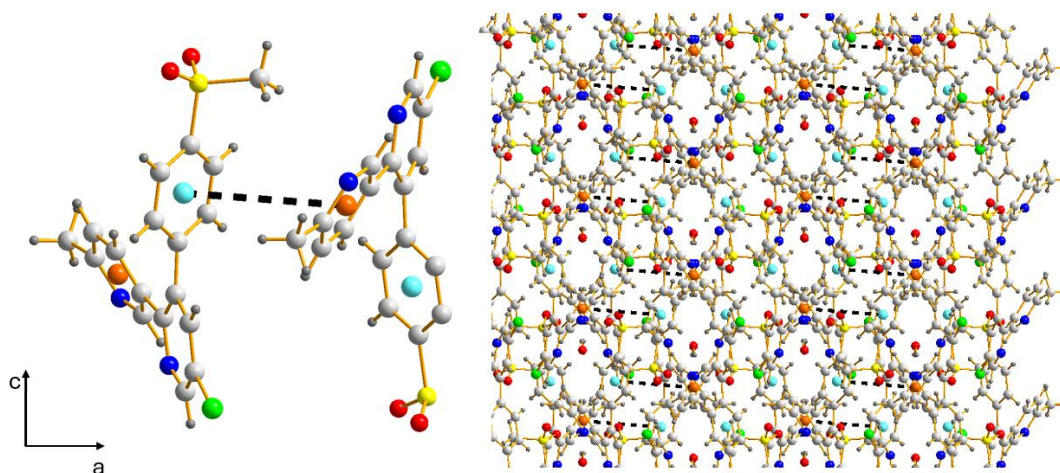
Los centroides $Cg2 \cdots Cg3$ tienen una interacción corta intramolecular a una distancia de 4.9554 \AA la cual genera cadenas en zigzag a lo largo del eje b y cadenas lineales a lo largo del eje c , como se muestra en la figura 31.

Figura 31. Interacción intramolecular $Cg2 \cdots Cg3$ del Hemihidrato I vista desde a .



Estos centroides también presentan una interacción intermolecular a una distancia de 4.5880 Å, la cual vista desde b (figura 32), forma una cadena lineal a lo largo del eje a y una cadena en zigzag, resultado de un desplazamiento paralelo de las interacciones a lo largo del eje c.

Figura 32. Interacción intermolecular de los centroides Cg2...Cg3 para el Hemihidrato I.



8.2.6.2 Interacciones X-H... π del Hemihidrato I de Etoricoxib. El Hemihidrato I de Etoricoxib presenta una interacción del tipo X-H... π (figura 33), en el que participan el Hidrógeno H17 y el sistema π del anillo 3. Este contacto es una especie de enlace de hidrógeno no convencional, intermolecular con una longitud de 2.976 Å, y según sus parámetros geométricos, se clasifica como una interacción X-H... π de tipo III (Malone, Murray, Charlton, Docherty, & Lavery, 1997) los cuales se presentan en la figura 32. En este contacto el átomo C17 es el átomo donador de hidrógeno y el centroide Cg3 es el aceptor, esta interacción se muestra en el plano ac (figura 34) como una cadena lineal paralela al eje a y una cadena de zigzag paralela al eje c; en el plano ab (figura 35) se observa una cadena en zigzag paralela al eje a y una cadena lineal paralela al eje b.

Figura 33. Enlace de Hidrógeno C17-H17...Cg3 tipo III.

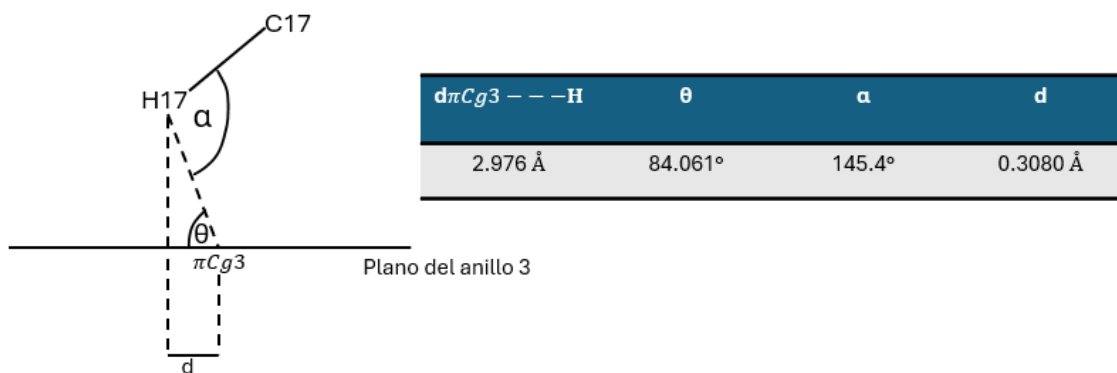


Figura 34. Interacción C-H...Cg3 del Hemihidrato I en el plano ac.

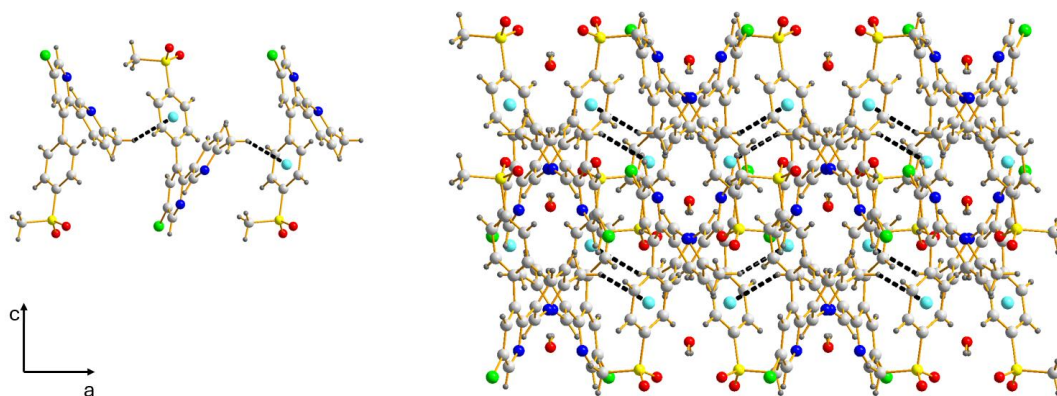
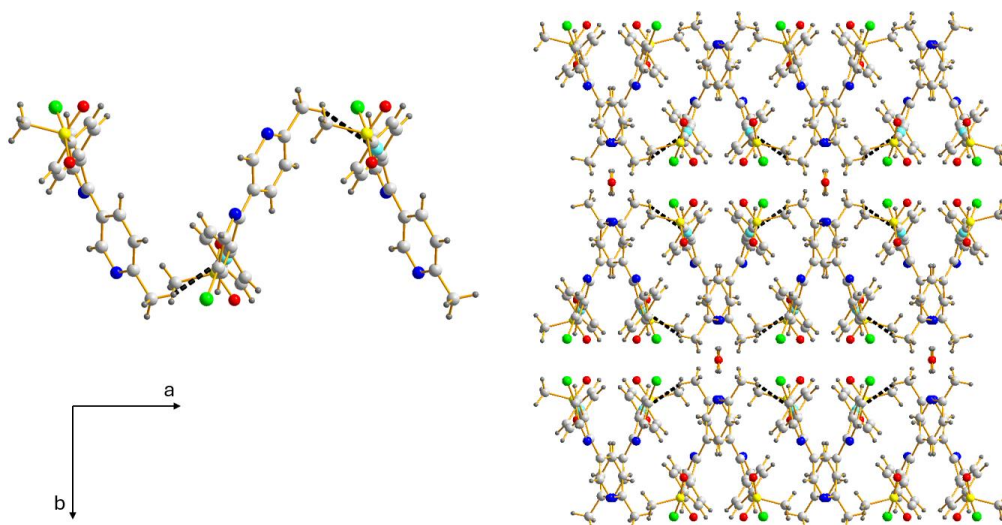


Figura 35. Interacción C-H...Cg3 del Hemihidrato I en el plano ab.



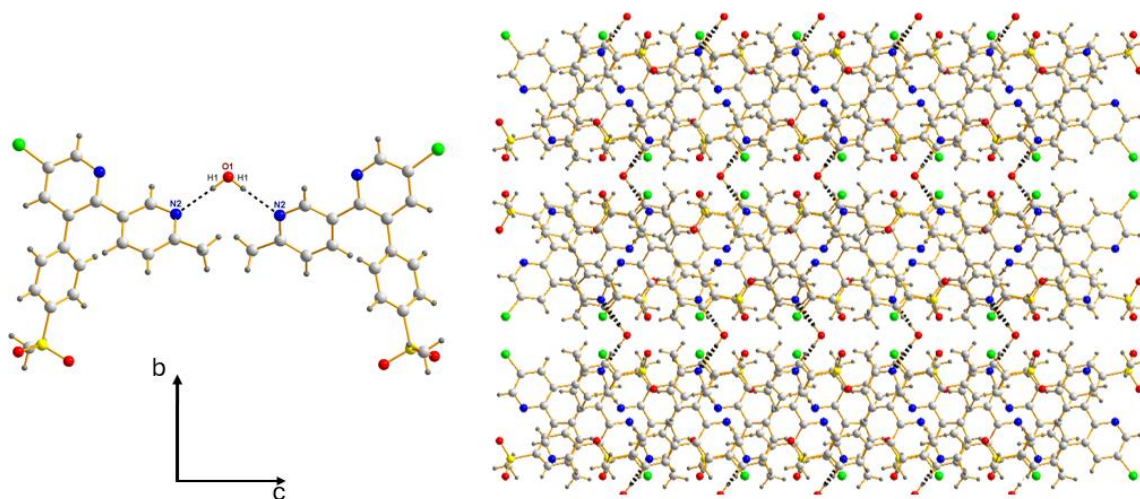
8.2.6.3 Enlaces de hidrógeno en el Hemihidrato I de Etoricoxib. La estructura cristalina del Hemihidrato I de Etoricoxib presenta cuatro enlaces de hidrógeno, dos intermoleculares y dos intramoleculares, y son presentados en la tabla 10 donde D es el átomo donador de hidrógeno y A es el átomo aceptor, también se muestra el símbolo grafo de cada interacción, el cual se asigna de acuerdo con la teoría de grafos de Etter, usada para describir los patrones de enlaces de hidrógeno en los compuestos orgánicos (Etter, 1990).

Tabla 10. Enlaces de Hidrógeno en la estructura cristalina del Hemihidrato I de Etoricoxib.

D-H---A	Tipo de enlace	D-H (Å)	H---A (Å)	D---A (Å)	D-H---A (°)	Código de Simetría	Símbolo de grafo
O1-H1---N2	Inter	0.85	2.07	2.922	176	x, y, z	$D_1^2(5)$
C10-H10---O3	Intra	0.93	2.53	2.919	105	-	$S(5)$
C15-H15---N1	Intra	0.93	2.47	2.790	100	-	$S(5)$
C18-H18B---O1	Inter	0.96	2.58	3.286	131	-1/2+x,1-y,1/2-z	$D_2(5)$

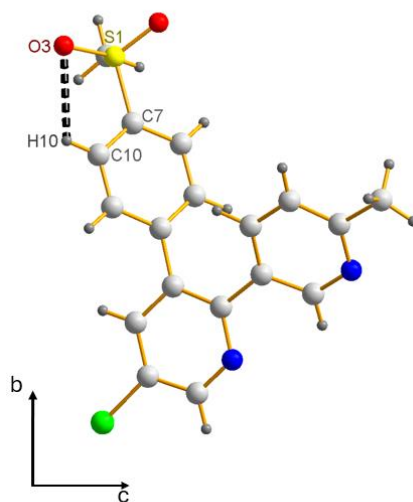
La primera interacción observada es el enlace de hidrógeno O1-H1---N2, es un enlace de hidrógeno convencional de tipo intermolecular, heteronuclear, monodentado, simétrico y lineal, se clasifica según las seis clases químicas para los enlaces de hidrógeno convencionales (Gilli & Gilli Paola, 2009), como un enlace de hidrógeno ordinario (OHB por sus siglas en inglés) con el Leitmotiv químico (CL) #1 y tiene una distancia de 2.07 Å. Este enlace entre la molécula de etoricoxib y el agua, forma un dímero de que se repite a lo largo del eje b en el plano bc como se observa en la figura 36.

Figura 36. Dímero formado por el enlace de Hidrógeno O1-H1---N2 y su repetición en el plano bc.



El enlace de hidrógeno C10-H10---O3 (figura 37), es del tipo convencional, intramolecular, heteronuclear, disimétrico, no lineal y el CL corresponde al #1: HOB; este contacto tiene una distancia de 2.53 Å.

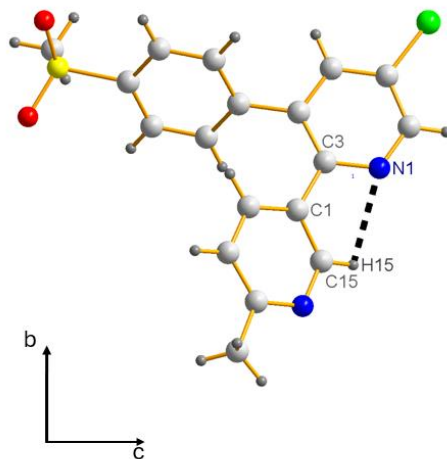
Figura 37. Interacción de enlace de Hidrógeno C10-H10---N2.



ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

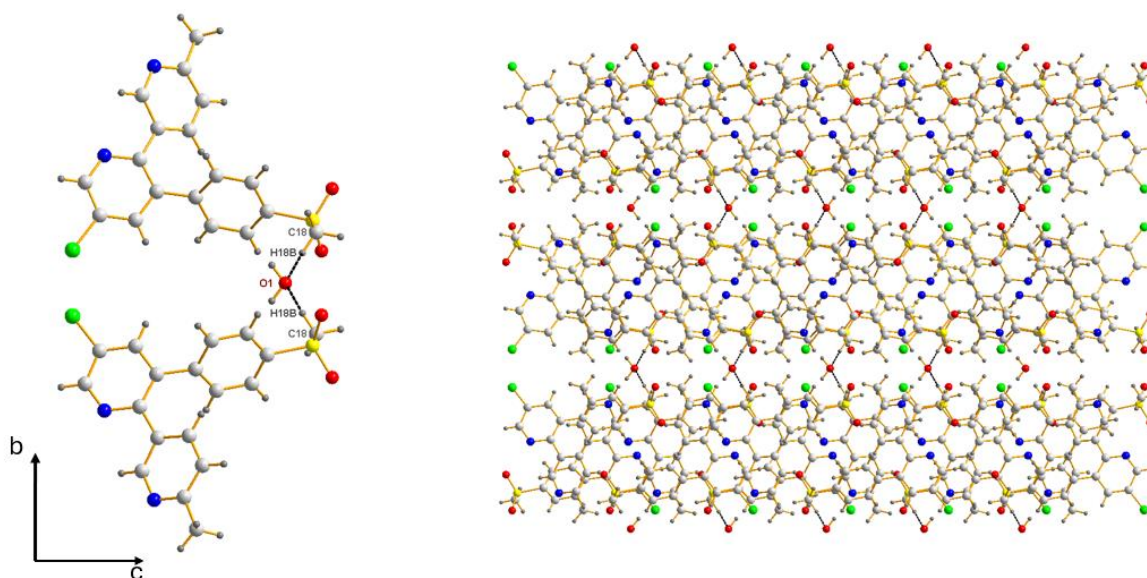
El contacto C15-H15---N1 (figura 38), es un enlace de hidrógeno convencional, intramolecular, heteronuclear, disimétrico, con CL correspondiente al #1: HOB.

Figura 38. Interacción C15-H15---N1 del Hemihidrato I de Etoricoxib.



La interacción C18-H18B---O1, es un enlace de hidrógeno convencional de tipo intermolecular, heteronuclear, monodentado, simétrico y lineal, su CL corresponde al #1: HOB y tiene una distancia de 2.576 Å, esta interacción forma un dímero que se repite en el plano bc como se observa en la figura 39. En este contacto corto participan dos moléculas de etoricoxib con una molécula de agua.

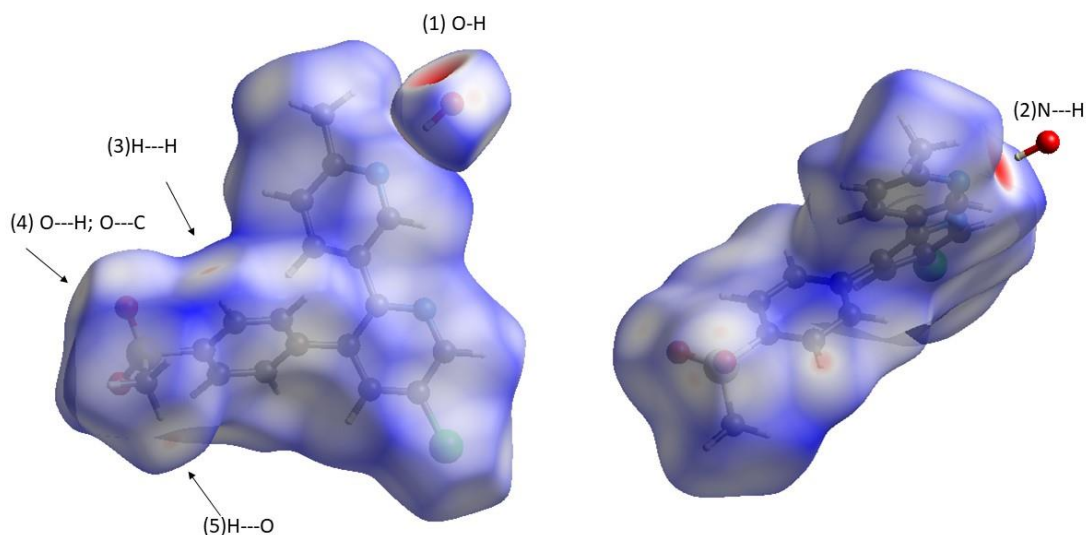
Figura 39. Dímero formado por la interacción $C18-H18B \cdots O1$ y su repetición en el plano bc .



8.2.7 Análisis supramolecular

8.2.7.1 Análisis de Superficies de Hirshfeld. Las superficies de Hirshfeld mapeadas con d_{norm} para el Hemihidrato I se pueden observar en la figura 40, donde se presentan los contactos cortos en tonalidades del color rojo, que corresponden a distancias más cortas que las sumas de los radios de Van der Waals de los átomos involucrados. En las superficies se observa el contacto (1) O---H intermolecular de la molécula de agua, el contacto (2) N---H intermolecular correspondiente al enlace de hidrógeno que da lugar al hemihidrato, (3) las interacciones H---H, (4) O---H y O---C y (5) H---O correspondiente a enlace de hidrógeno intermolecular.

Figura 40. Superficies de Hirshfeld para el Hemihidrato I.



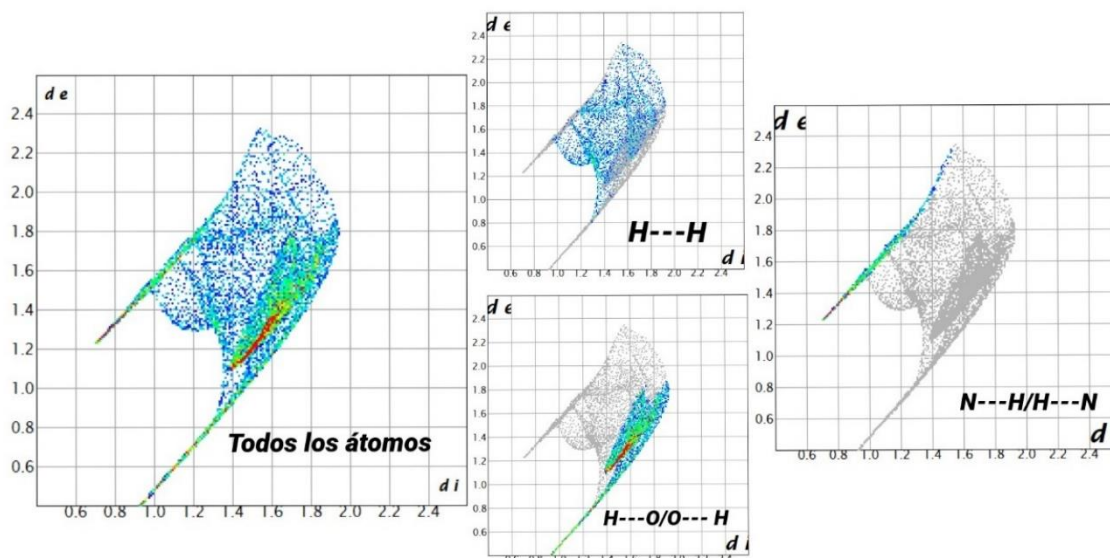
Estas superficies permiten conocer el porcentaje de celda ocupado por la molécula, teniendo en cuenta que la superficie de Hirshfeld del fragmento de Etoricoxib tiene un volumen de 414.31 \AA^3 y el fragmento de agua de 18.75 \AA^3 , además que el número de unidades fórmula (Z) dentro de la celda es 8, se calcula el porcentaje ocupado de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \% \text{Celda ocupado} &= \frac{\text{Volumen de la superficie de Hirshfeld} * Z}{\text{Volumen de la celda}} \\ &= \frac{(414.55 \text{ \AA}^3 + 18.08 \text{ \AA}^3) \times 8}{3469.84 \text{ \AA}^3} \times 100\% = 99.74\% \end{aligned}$$

Lo que indica que el Hemihidrato I se empaqueta de forma compacta en la celda, ocupándola casi en su totalidad.

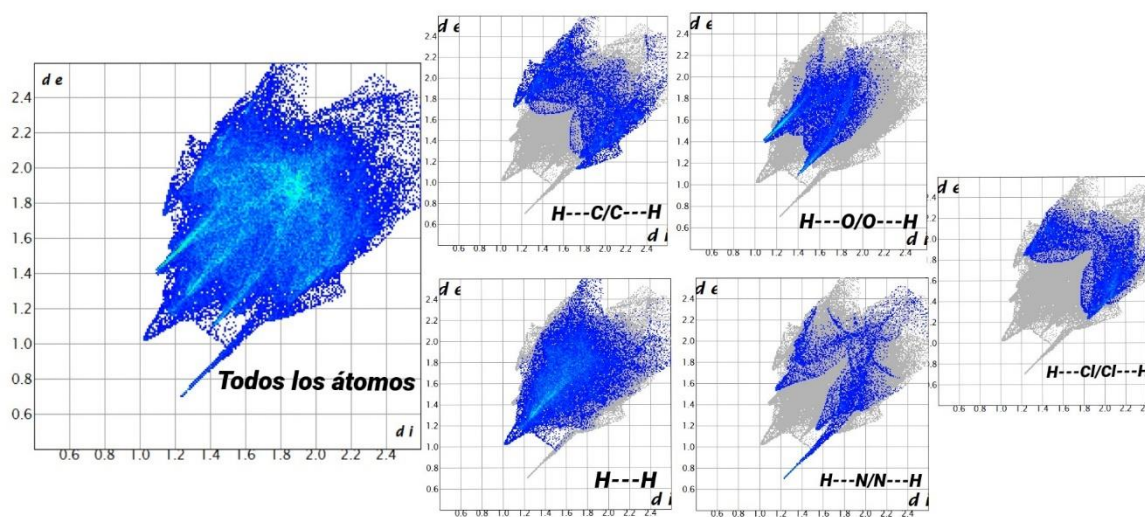
8.2.8.1 Huellas dactilares. Las huellas dactilares son únicas y propias de cada cristal, estas permiten analizar las fuerzas intermoleculares que dan forma al empaquetamiento cristalino, en la figura 41 se observa la huella dactilar para el fragmento de agua del Hemihidrato junto a las interacciones que este presenta, las interacciones más fuertes, son las correspondientes a H---O/O---H con un 59.4%, seguidas de las interacciones H---H con un 29.5% y por último las interacciones H---N/N---H con un 11.1%.

Figura 41. Huellas dactilares del fragmento de agua del Hemihidrato I.



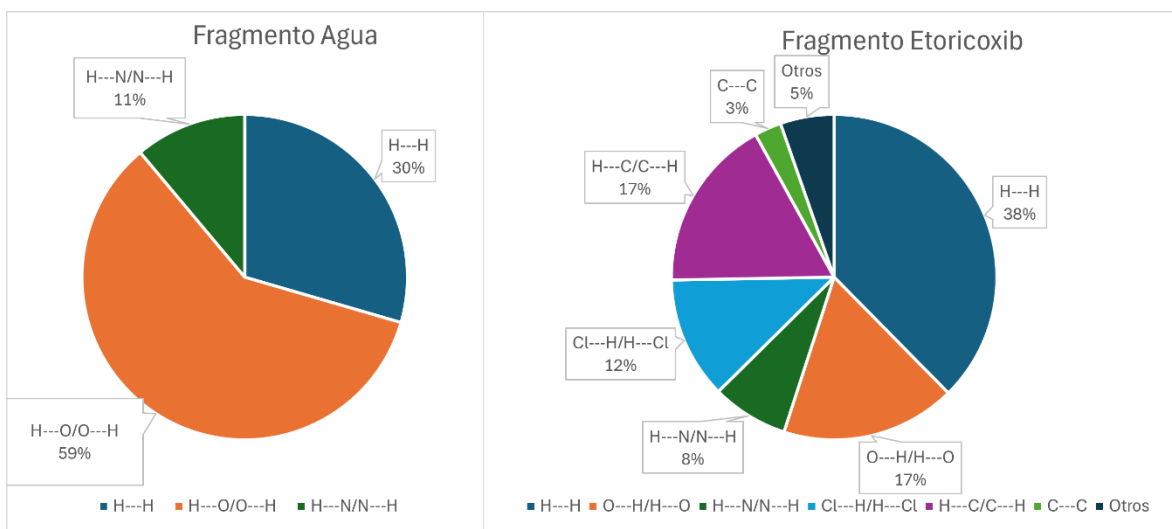
El fragmento de Etoricoxib en el Hemihidrato I presenta trece interacciones cortas, las huellas dactilares más importantes se muestran en la figura 42 y corresponden a H---H con un 36.6%, H---C/C---H con un 16.8%, O---H/H---O con un 16.9%, H---Cl/Cl---H con un 11.8% y H---N/N---H con un 7.4%. Las demás interacciones tienen un porcentaje de contribución menor al 3% cada una.

Figura 42. Huellas dactilares más importantes del fragmento de Etoricoxib en el Hemihidrato I.



Las contribuciones de cada fragmento para el Hemihidrato I se distribuyen según la figura 43, donde se evidencia que son los contactos entre los hidrógenos seguido por los enlaces de hidrógenos O---H, C---H y N---H, los que más contribuyen a la formación y empaquetamiento cristalino.

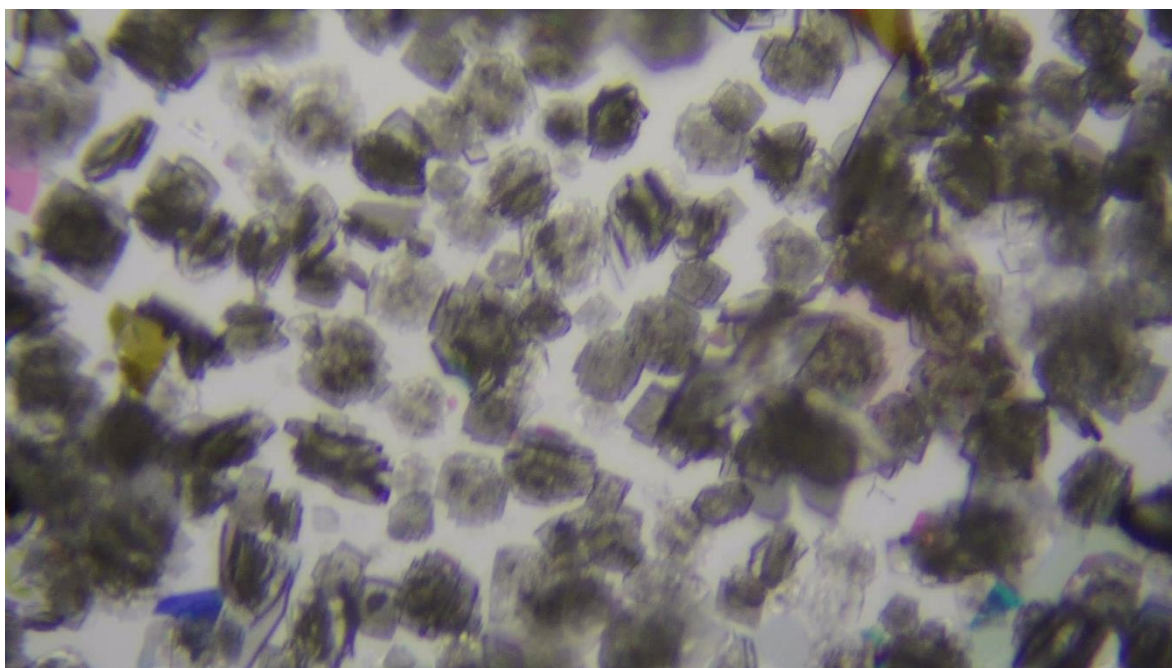
Figura 43. Distribución de contribuciones de interacciones de cada fragmento del Hemihidrato I.



8.3 Hidrato de Etoricoxib

La muestra GD-331 cristalizó en forma de placas incoloras apiladas como se muestra en la figura 44. Los cristales no tienen el tamaño y calidad adecuadas para el análisis por monocristal por lo que fue molturado y se procedió a hacer el análisis por difracción de rayos X de polvo.

Figura 44. Cristales de la muestra GD-331.



8.3.1 Análisis espectroscópico por FT-IR

Se registró el espectro infrarrojo para la muestra GD-331 el cual se muestra en la figura 45 y se pueden observar las bandas correspondientes a las vibraciones características de los grupos funcionales en la molécula de Etoricoxib. En la tabla número 11 se presenta la asignación de bandas para el Hidrato de Etoricoxib donde se puede identificar la aparición de nuevas bandas respecto a la materia prima a números de onda de 3316 y 3607 cm^{-1}

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

correspondientes a la tensión simétrica y asimétrica de la molécula de agua respectivamente, el desplazamiento en el número de onda de las vibraciones de los enlaces de la molécula de agua respecto a una molécula de agua libre sugiere la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares en la muestra.

Figura 45. Espectro infrarrojo de la muestra GD-331.

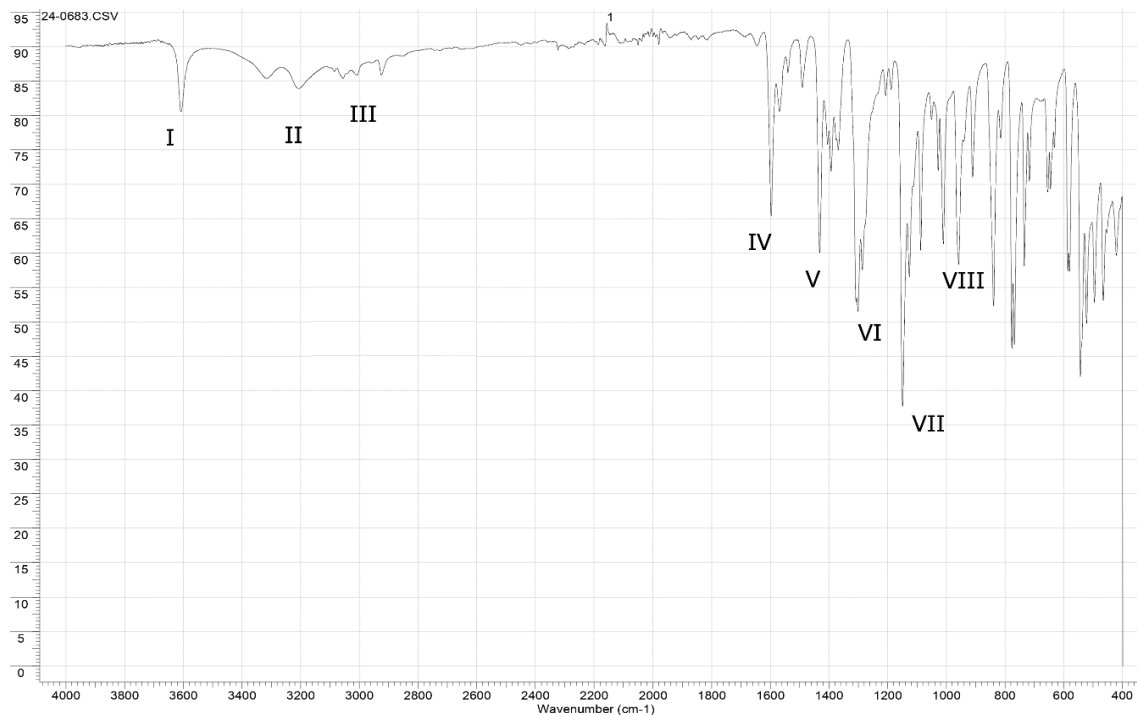


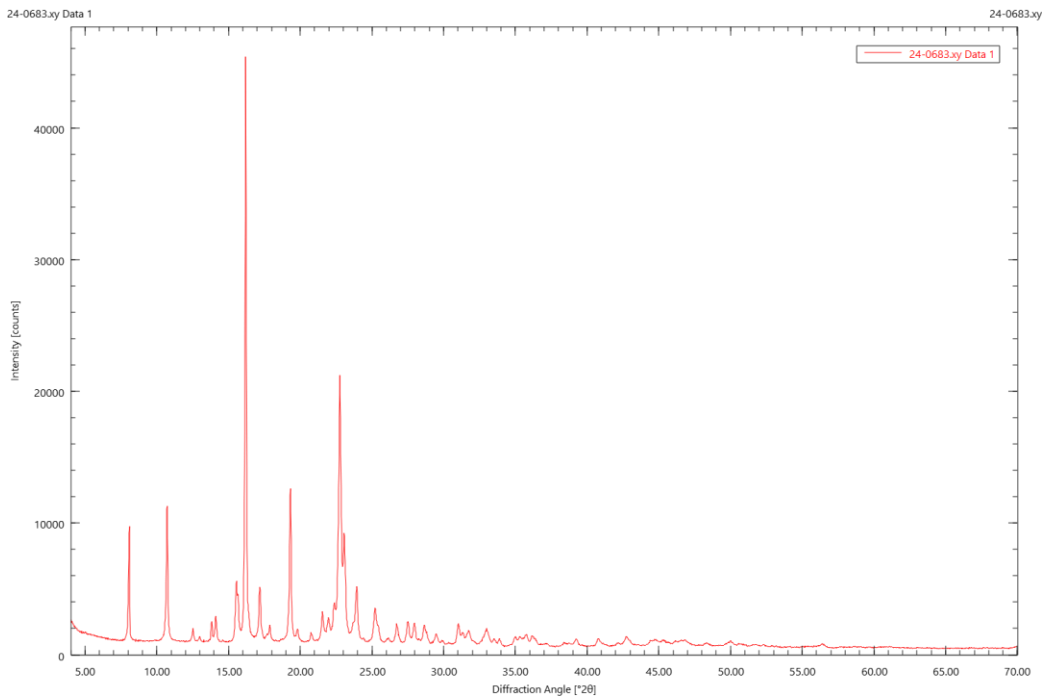
Tabla 11. Asignación de bandas para el espectro IR del Hidrato de Etoricoxib.

Banda	Asignación	Número de onda (cm ⁻¹)	Banda	Asignación	Número de onda (cm ⁻¹)
I	Tensión simétrica de los enlaces H-O-H	3607	V	Tensión de enlaces C=C en las piridinas	1431
II	Tensión asimétrica de los enlaces H-O-H	3316	VI	Tensión asimétrica de los enlaces O=S=O	1286
III	Tensión de enlaces C-H aromáticos	2925-3055	VII	Tensión simétrica de los enlaces O=S=O	1149
IV	Tensión de enlaces C=N en las piridinas	1539-1599	VIII	Tensión de haluros de arilo enlace C-Cl	1087

8.3.2 Análisis por difracción de Rayos X de Polvo

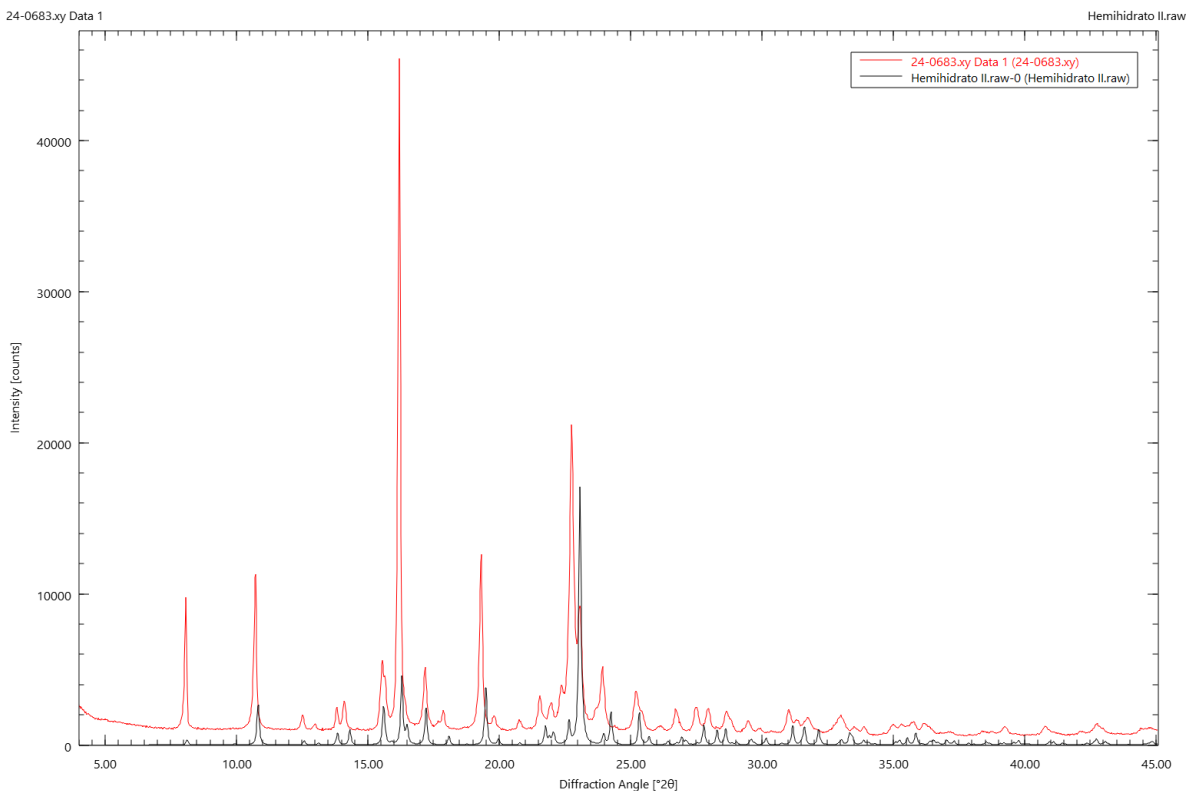
Se registró el patrón de polvo para la muestra GD-331 en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE del Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará, con radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$), funcionando a 40kV y 40mA, el patrón se registró a pasos de $0.02035(2\theta)$, en un rango de 4° a 70° en tiempos de 0,6 s por paso.

Figura 46. Patrón de difracción de la muestra GD-331.



El patrón de difracción registrado se observa en la figura 46 en color rojo, este patrón se comparó con el patrón reportado en la CSD con código WECHAP. La comparación se muestra en la figura 46, donde se observa un corrimiento no lineal de los picos de difracción hacia valores de 2θ altos debido a la expansión térmica anisotrópica de la celda, la cual ocurre porque se registró el patrón a temperatura más alta respecto al de la base datos.

Figura 47. Comparación del patrón de polvo de la muestra GD-331 tomado a temperatura ambiente (rojo) con el reportado en la CSD tomado a bajas temperaturas (negro).



El indexado con el programa DICVOL-14 usando la interfaz gráfica de PreDICT, generó como único resultado una celda unidad de sistema cristalino monoclinico con parámetros de red $a= 12.8176 \text{ \AA}$, $b= 12.5403 \text{ \AA}$, $c= 10.9552 \text{ \AA}$, $\beta=93.086^\circ$, $V=1758.35 \text{ \AA}^3$ y figuras de mérito $M_{(20)}= 55.3$ y $F_{(20)}= 144.8$ (0.0031, 44), que garantizan la confiabilidad del indexado. Al comparar los parámetros de la celda determinados con los reportados en la base de datos CSD, se observa similitud con el Hidrato de Etoricoxib reportado en la CSD (tabla 1), con código WECHAP. Los datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados, así como los índices de Miller, se presentan en la tabla 12. Una vez indexado, se procedió a hacer el cálculo del grupo espacial más probable con el programa EXPO 2014 obteniendo el grupo espacial $P2_1/c$ (No. 14).

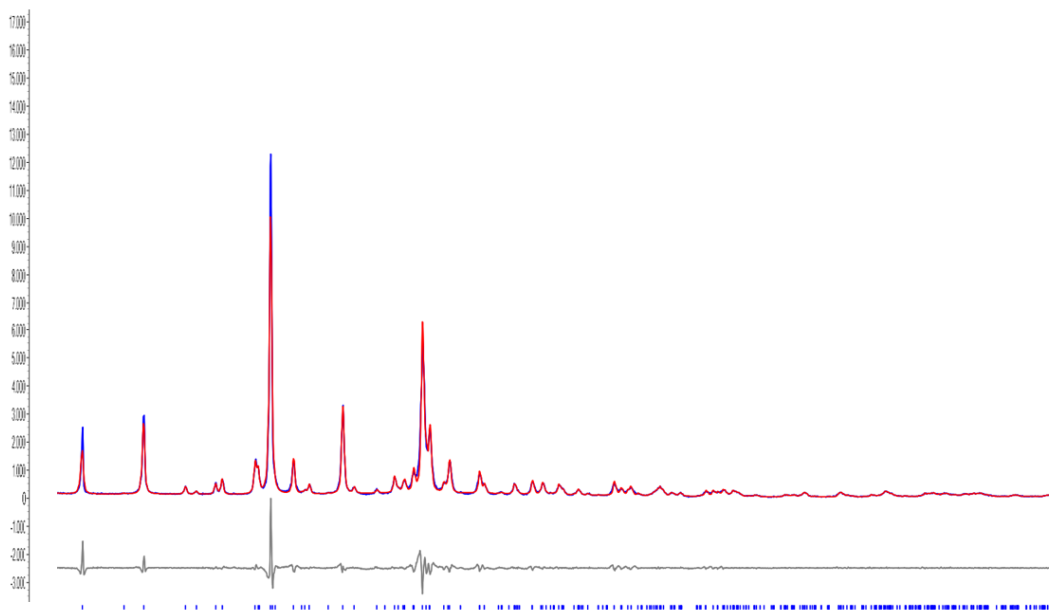
ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Tabla 12. Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del Hidrato de Etoricoxib.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	dobs(Å)	dcalc (Å)	Δd(Å)	2θobs (°)	2θcalc (°)	Δ2θ (°)
0	0	1	10.9407	10.9393	0.0014	8.0745	8.0755	-0.0011
0	1	1	8.247	8.2435	0.0035	10.7186	10.7231	-0.0045
1	1	-1	7.0632	7.0621	0.0011	12.5217	12.5237	-0.002
1	1	1	6.8042	6.8059	-0.0017	13.0003	12.9971	0.0032
2	0	0	6.4011	6.3995	0.0015	13.823	13.8264	-0.0033
0	2	0	6.272	6.2701	0.0018	14.109	14.1131	-0.0041
2	1	0	5.6982	5.7002	-0.002	15.5381	15.5325	0.0056
2	0	-1	5.6572	5.6581	-0.0009	15.6513	15.6488	0.0025
0	0	2	5.4696	5.4696	-0.0001	16.1918	16.1915	0.0003
2	1	-1	5.1571	5.1575	-0.0004	17.1801	17.1789	0.0012
0	1	2	5.0137	5.0135	0.0002	17.6752	17.676	-0.0008
1	2	1	4.9562	4.9589	-0.0027	17.882	17.8722	0.0098
1	1	2	4.5908	4.5918	-0.0011	19.3186	19.314	0.0046
2	2	0	4.4784	4.4787	-0.0003	19.8083	19.8068	0.0015
2	0	-2	4.2733	4.2731	0.0002	20.7691	20.7703	-0.0012
0	2	2	4.122	4.1218	0.0002	21.5407	21.5416	-0.0009
2	1	-2	4.041	4.0447	-0.0037	21.9773	21.9571	0.0202
1	3	0	3.9732	3.9735	-0.0003	22.3572	22.3553	0.0018
0	3	1	3.905	3.9047	0.0003	22.7527	22.7545	-0.0019
2	1	2	3.8529	3.8553	-0.0024	23.0647	23.0501	0.0146

La descomposición total del patrón de difracción de polvo (WPPD) se realizó por el método de Pawley usando el programa TOPAS con el fin de verificar que la totalidad de los máximos registrados pertenecen a la celda unidad determinada. En la figura 48 se observa en azul el patrón registrado, en rojo el patrón calculado y en gris la diferencia entre estos dos, se observa que no hay mucha diferencia entre los dos patrones y que no hay señales que sobren, lo que indica que celda unidad determinada es correcta. La señal con mayor diferencia es la correspondiente al plano 2 0 0, esto es debido a que el patrón tiene orientación preferencial en esa posición, el R_{wp} para la muestra GD-331 arrojó un valor de 7.850 %, lo que indica que la descomposición del patrón adecuada y el resultado es confiable.

Figura 48. Descomposición total del patrón de difracción de la muestra GD-331 por el método de Pawley.



8.3.3 Resolución de la estructura por polvo del Hidrato de Etoricoxib

Una vez se establecieron los datos cristalográficos se procedió a resolver la estructura por el método de recocido simulado usando el programa EXPO14. El proceso de resolución para el hidrato de Etoricoxib se repitió cuatro veces debido a que las estructuras modeladas presentaban enlaces que no correspondían a la geometría de la molécula, para evitar esto, fue necesario restringir algunos movimientos y cercanías entre átomos. Cada proceso de resolución constó de diez corridas para un total de 6 horas con un aproximado de setenta millones de movimientos por proceso. El resultado más favorable y de menor energía se obtuvo con una función de costo de 13.144.

8.3.4 Refinamiento de la estructura

La estructura obtenida por el método de recocido simulado se sometió a refinamiento por el método de Rietveld usando el programa TOPAS (Rietveld, 1969). Los mejores

parámetros de ajuste se muestran en la tabla 13, los cuales indican un buen ajuste del patrón, lo que permite considerar que la estructura es correcta para seguir con el proceso de validación.

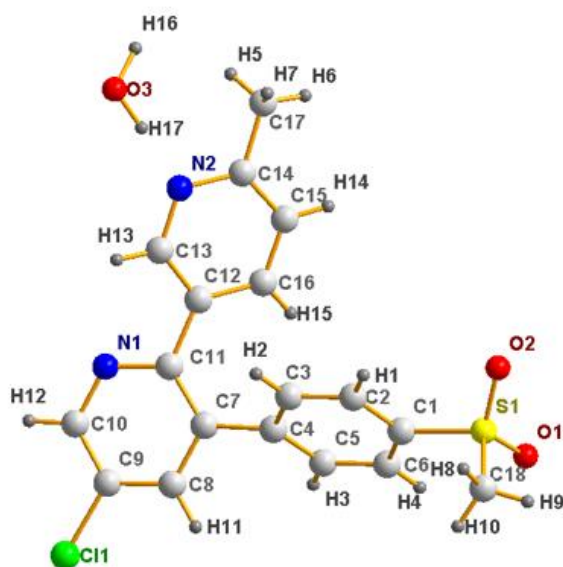
Tabla 13. Parámetros de ajuste del refinamiento del Hidrato de Etoricoxib.

R_{wp}	12.32
R_{exp}	2.76
R_p	9.37
GOF	4.46

8.3.5 Análisis geométrico

La unidad asimétrica del Hidrato de Etoricoxib con las etiquetas de los átomos se muestra en la figura 49.

Figura 49. Hidrato de Etoricoxib con los átomos etiquetados.



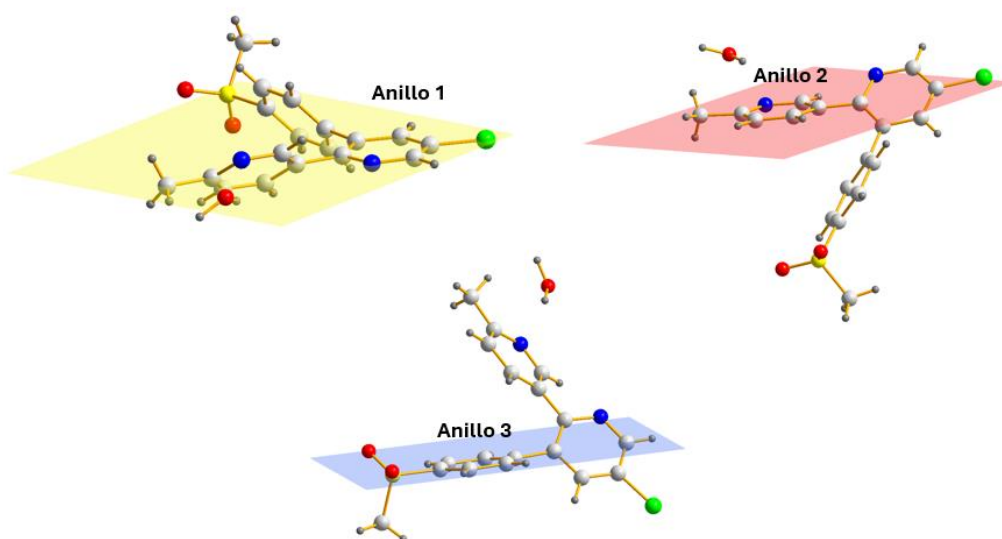
ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

Los datos de los tres anillos y su enumeración se presentan en la tabla 14. Se observa que las desviaciones de los átomos respecto al anillo son muy bajas y en concordancia con los valores de Tau, se clasifican los tres anillos como planos (figura 50).

Tabla 14. Datos de los anillos del Hidrato de Etoricoxib.

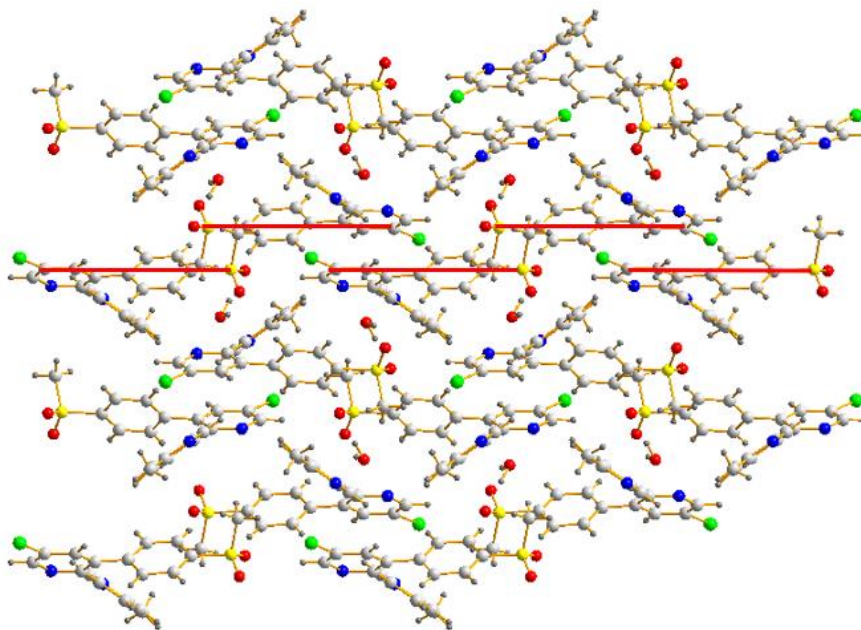
ANILLO 1 Tau=1.6°						
Átomos	N1	C10	C9	C8	C7	C11
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Desviación del plano (Å)	0.0004	-0.1220	0.0104	0.0032	-0.0150	0.0132
Angulo de torsión (°)	-1.13	2.11	-0.56	-1.79	2.80	-1.35
ANILLO 2 Tau=1.5°						
Átomos	N2	C13	C12	C16	C15	C14
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Desviación del plano (Å)	0.0088	-0.0097	-0.0012	0.0130	-0.0139	0.0030
Angulo de torsión (°)	-1.67	0.73	1.52	-2.77	1.85	0.35
ANILLO 3 Tau=0.5°						
Átomos	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Hibridación	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²	sp ²
Desviación del plano (Å)	0.0029	0.0008	-0.0021	-0.0003	0.0040	-0.0053
Angulo de torsión (°)	-0.35	-0.13	0.03	0.57	-1.04	0.93

Figura 50. Anillos en el Hidrato de Etoricoxib.






La molécula de Etoricoxib en este Hidrato, se empaqueta describiendo un motivo de apilamiento de “ladrillos” 2D al observarse en el plano bc como se muestra en la figura 51.

Figura 51. Empaquetamiento del Hidrato de Etoricoxib en el plano bc.



8.3.5.1 Interacciones π - π del Hidrato de Etoricoxib. Los centroides de los anillos junto con sus coordenadas y representación gráfica en las figuras se muestran en la tabla 15.

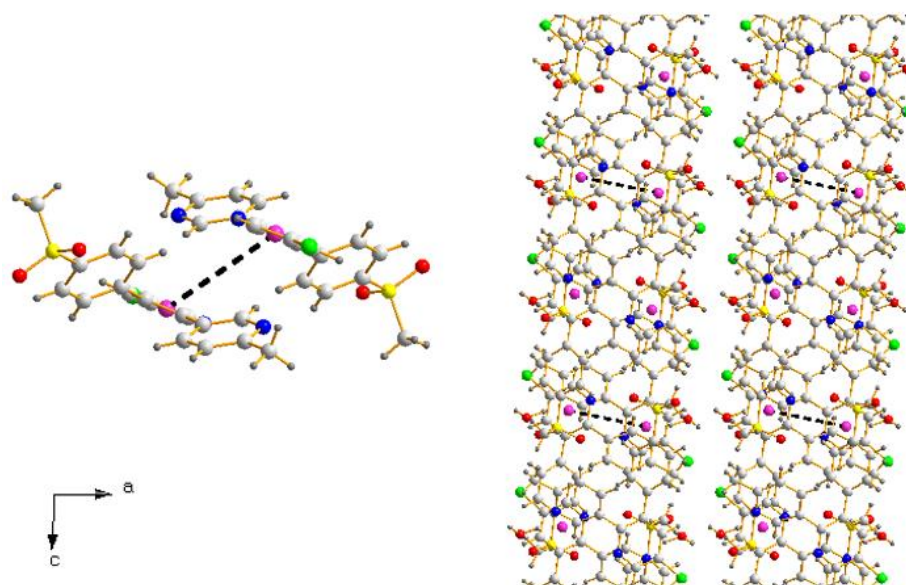
Tabla 15. Coordenadas de los centroides de los anillos en el Hidrato de Etoricoxib.

Anillo – Centroide	Coordenadas			Representación en las figuras
	x	y	z	
1-Cg1	0.695100	0.399267	0.534633	
2-Cg2	0.378250	0.294700	0.360600	
3-Cg3	0.729217	0.414950	0.204183	

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE POLIMORFOS DE ETORICOXIB

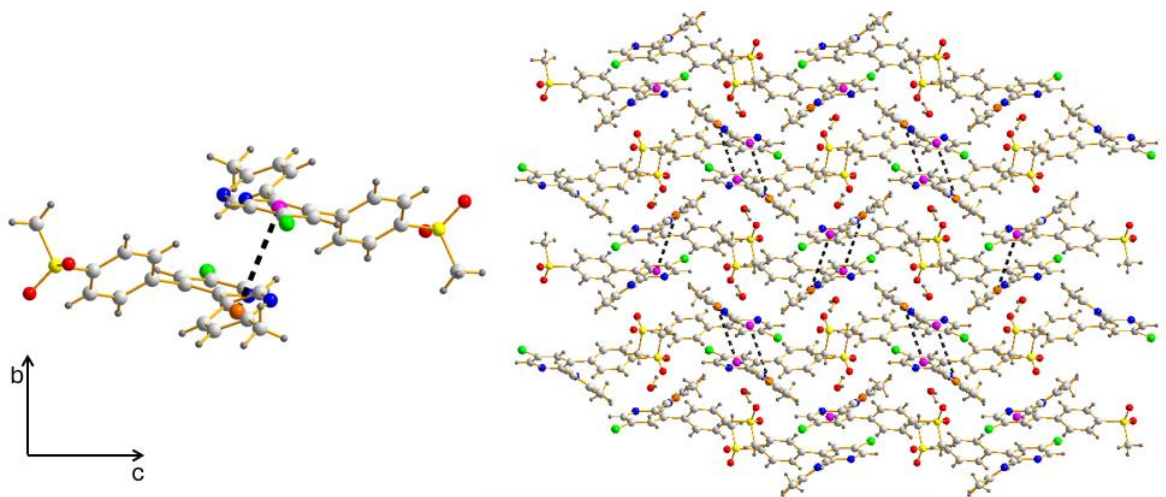
El anillo 1 presenta una interacción corta $Cg1 \cdots Cg1$, con una distancia de 5.0076 Å la cual forma un dímero que al observarse en el plano ac describe un motivo de cadenas lineales paralelas a los ejes a y c, como se muestra en la figura 52.

Figura 52. Interacción Cg-1-Cg1 del Hidrato de Etoricoxib.



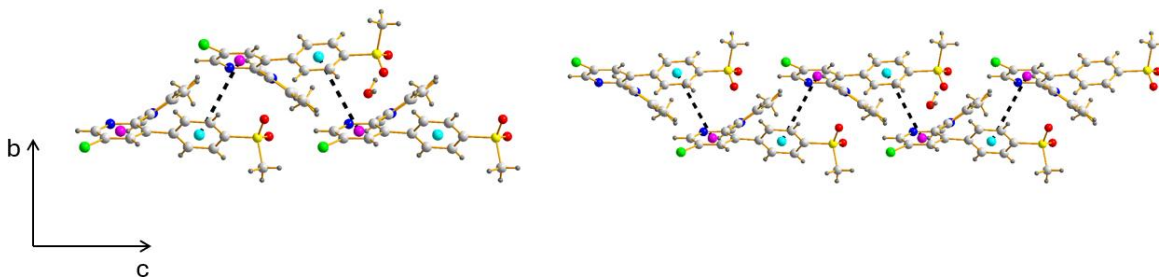
La interacción entre centroides $Cg1 \cdots Cg2$ tiene una longitud de 4.1615 Å, como se observa en la figura 53, en el plano bc forma un dímero que se repite como cadenas lineales paralelas al eje c y como cadenas en zigzag paralelas al eje b.

Figura 53. Interacción $Cg1 \cdots Cg2$ del Hidrato de Etoricoxib.



La interacción entre los centroides $Cg1 \cdots Cg3$ tiene una distancia de 4.5095 Å, esta interacción al ser observada en el plano bc se repite formando cadenas en zigzag paralelas al eje c como se muestra en la figura 54; esta interacción contribuye al empaquetamiento en forma de ladrillos observado en la figura 51.

Figura 54. Interacción $Cg1 \cdots Cg3$ del Hidrato de Etoricoxib.



Los centroides $Cg2$ y $Cg3$ presentan dos interacciones, una de ellas es una interacción intramolecular con una distancia de 4.6818 Å como se muestra en la figura 55. La segunda interacción $Cg2 \cdots Cg3$ tiene una distancia de 4.969 Å y forma un dímero, al ser observada en

el plano bc esta interacción describe una hélice 2_1 paralela al eje b como se muestra en la figura 56

Figura 55. Interacción intramolecular Cg2-Cg3 del Hidrato de Etoricoxib.

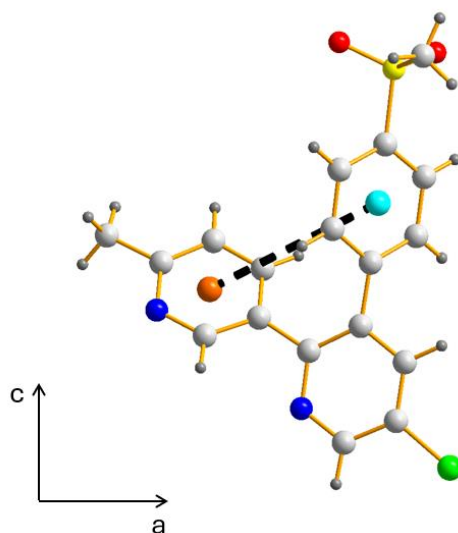
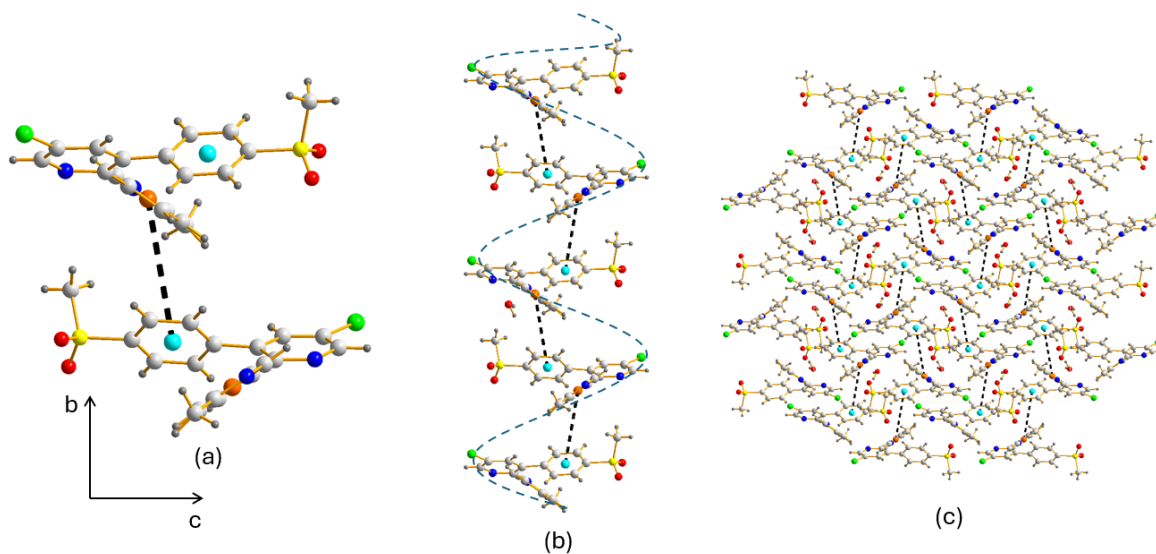
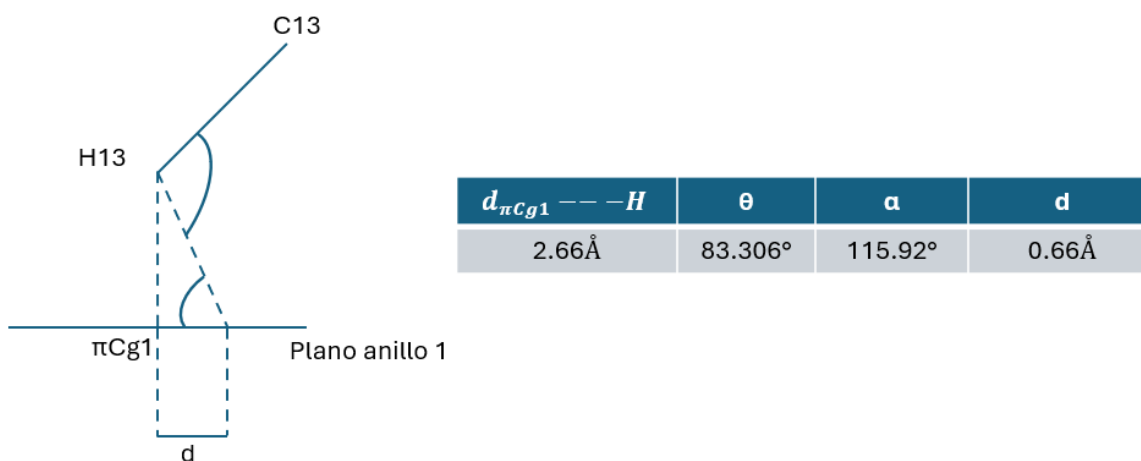


Figura 56. Interacción intermolecular Cg2...Cg3. a) Dímero formado por la interacción b) Hélice paralela al eje b c) vista del plano bc.



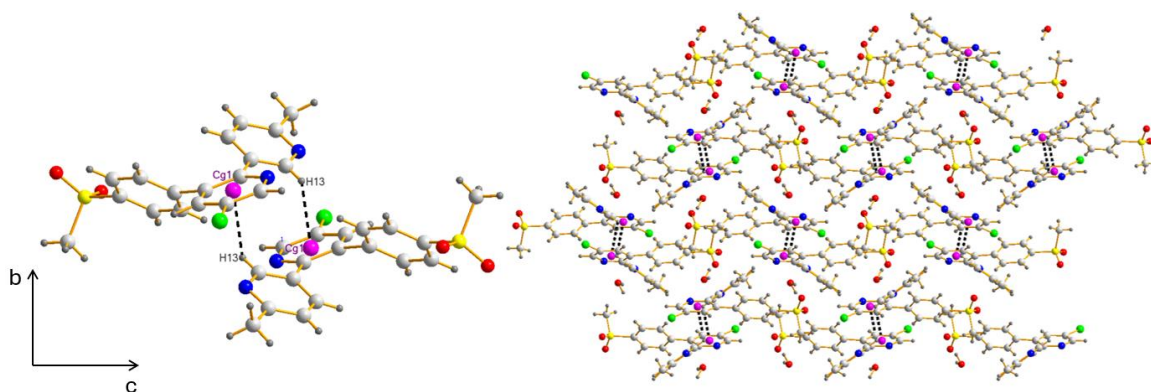
8.3.5.2 Interacciones X-H... π del Hidrato de Etoricoxib. El Hidrato de Etoricoxib presenta una interacción del tipo X-H... π correspondiente al contacto C13-H13...Cg1 siendo el átomo donador de Hidrógenos es el C13 y el acepter es el sistema π del anillo 1. Esta interacción tiene una distancia de 2.66 Å y se clasifica como una interacción tipo III; los datos geométricos para la clasificación de la interacción se muestran en la figura 57.

Figura 57. Clasificación de la interacción C13-H13...Cg1 en el Hidrato de Etoricoxib.



Se puede observar en la figura 58 el dímero formado por esta interacción, así como su repetición en forma de cadenas lineales paralelas al eje c y en cadenas de zigzag paralelas al eje b.

Figura 58. Interacción C13-H13...Cg1 en el Hidrato de Etoricoxib en el plano bc.



8.3.5.3 Enlaces de hidrógeno en el Hidrato de Etoricoxib.

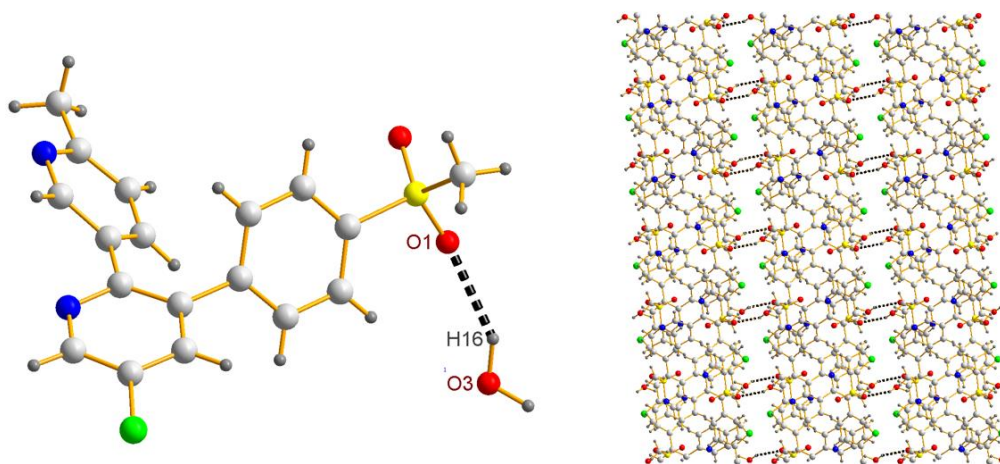
El Hidrato de Etoricoxib presenta ocho interacciones cortas del tipo enlace de hidrógeno, de las cuales siete son intermoleculares y una es intramolecular. El símbolo de grafo para cada interacción, así como sus longitudes se pueden observar en la tabla 16.

Tabla 16. Interacciones cortas del tipo enlace de Hidrógeno en el Hidrato de Etoricoxib.

D-H...A	Tipo de enlace	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Simetría	Símbolo de grafo
O3-H16...O1	Inter	0.99	2.33	3.148	139	$x, 1/2-y, 1/2+z$	$D(3)$
O3-H17...N2	Inter	0.99	1.78	2.524	128	x, y, z	$D(3)$
C2-H1...O2	Inter	0.93	2.49	3.297	146	$1-x, 1-y, -z$	$R_2^2(10)$
C6-H4...O1	Intra	0.93	2.54	2.910	104		$S(5)$
C17-H5...O3	Inter	0.96	2.39	3.087	130	x, y, z	$D(3)$
C18-H9...C11	Inter	0.96	2.76	3.653	155	$x, y, -1+z$	$C(12)$
C18-H10...O3	Inter	0.96	2.19	2.686	111	$1-x, 1/2+y, 1/2-z$	$D(3)$
C16-H15...O2	Inter	0.94	2.56	2.980	107	$-1+x, 1/2-y, 1/2+z$	$C(12)$

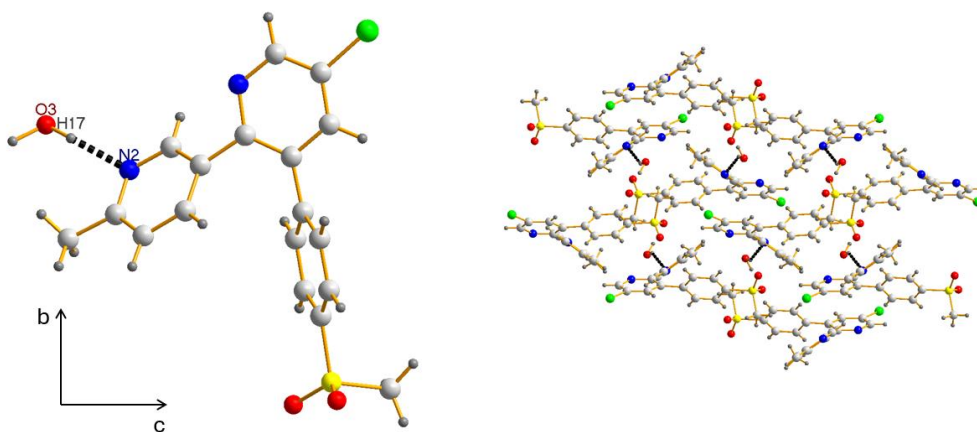
La interacción O3-H16...O1 tiene una longitud de 2.33 Å y es un enlace de hidrógeno convencional, intermolecular, homonuclear, monodentado, no lineal, disimétrico y pertenece al CL#1. En la figura 59 se observa el dímero formado por la interacción y su distribución en el plano ac, formando de cadenas lineales paralelas tanto al eje a como al eje c.

Figura 59. interacción O3-H16---O1 del Hidrato de Etoricoxib.



La interacción O3-H17---N2 tiene una longitud de 1.78 Å y es un enlace de Hidrógeno convencional, intermolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal, disimétrico y pertenece al CL#1. En la figura 60 se muestra el dímero formado y la distribución de esta interacción en el plano bc. Se observa la formación de cadenas lineales paralelas al eje b y cadenas en zigzag paralelas al eje a.

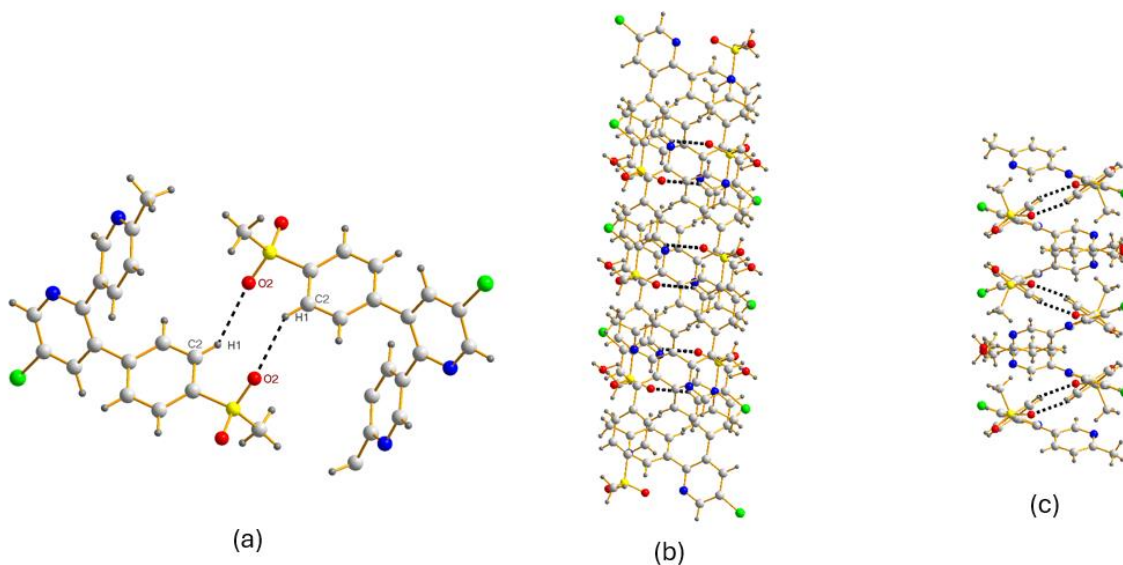
Figura 60. Interacción O3-H17---N2 del Hidrato de Etoricoxib.



La interacción C2-H1---O2 es un enlace de hidrógeno no convencional, intermolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal y disimétrico. En la figura 61 se

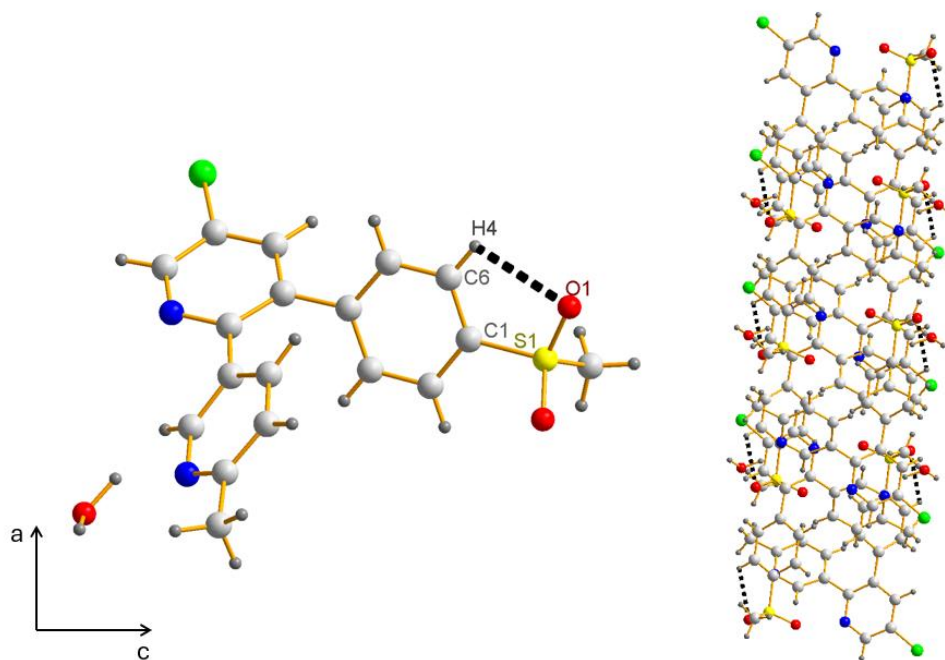
observa el dímero que forma esta interacción (61a), y las interacciones paralelas entre sí que en el plano ac forman cadenas lineales paralelas al eje c y en el plano ab cadenas en zigzag paralelas al eje b.

Figura 61. Interacción C2-H1---O2 del Hidrato de Etoricoxib (a) Dímero formado (b) vista en el plano ac (c) vista en el plano ab.



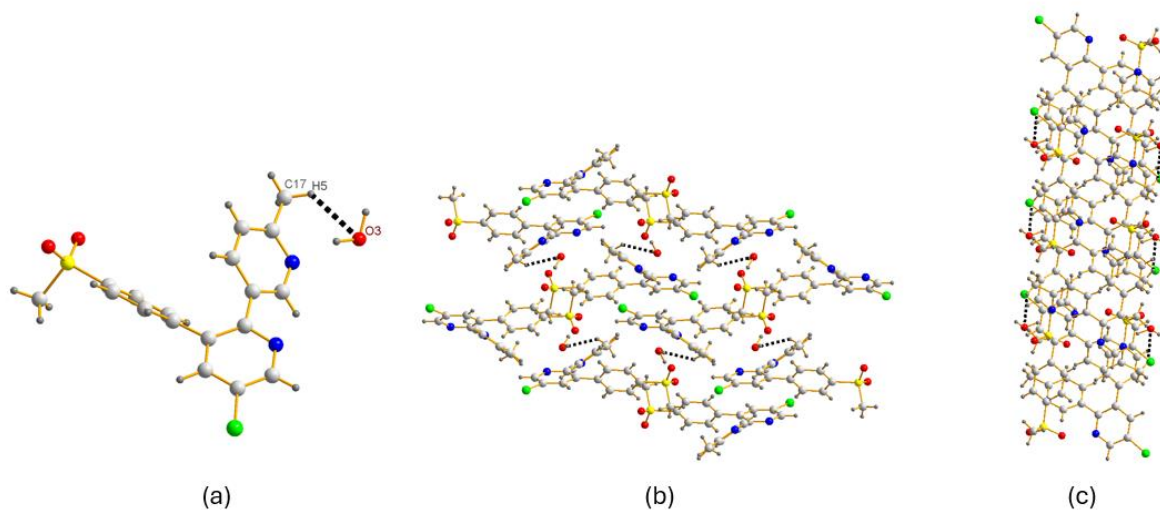
La interacción C6-H4---O1 es un enlace de Hidrógeno no convencional, intramolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal y, disimétrico. En la figura 62 se muestra la interacción y la distribución de esta en el plano ac, en el cual se observa la formación de cadenas lineales paralelas a los ejes a y c.

Figura 62. Interacción C6-H4---O1 del Hidrato de Etoricoxib.



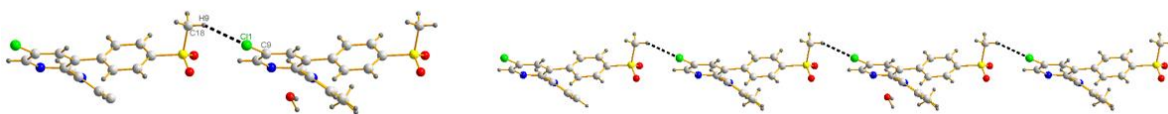
El contacto C17-H5---O3 es un enlace de Hidrógeno no convencional, intermolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal y disimétrico. En la figura 63 se muestra el dímero formado (a), la distribución de este en el plano bc donde se observan cadenas en zigzag paralelas al eje c (b) y en el plano ac donde se observan cadenas lineales paralelas al eje c (c), se observa la formación de cadenas lineales paralelas a los ejes a y c

Figura 63. Interacción C17-H5---O3 del Hidrato de Etoricoxib a) Dímero formado, b) vista en el plano bc, c) vista en el plano ac.



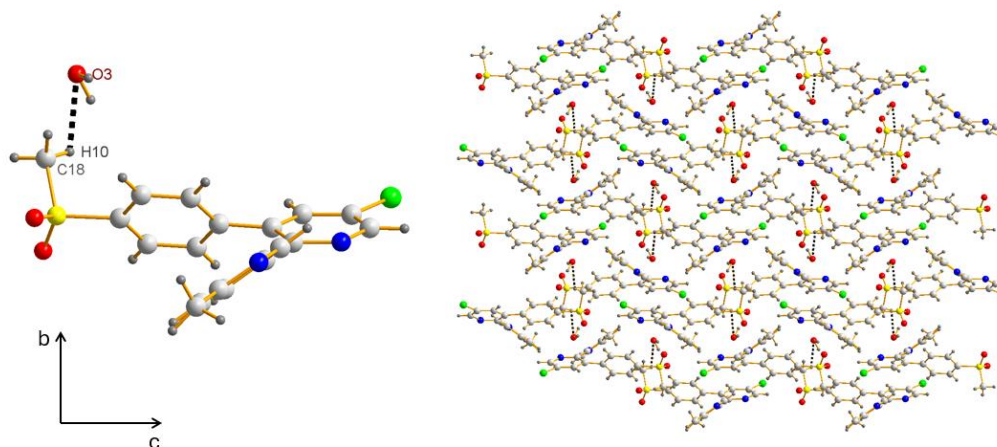
La interacción C18-H9---Cl1 tiene una longitud de 2.76 Å y es un enlace de Hidrógeno no convencional, intermolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal y disimétrico. En la figura 64 se observa el dímero que forma esta interacción, el cual se repite linealmente a lo largo del eje c, formando una cadena infinita en esta dirección.

Figura 64. Interacción C18-H19---Cl1 del Hidrato de Etoricoxib formando cadenas lineales.



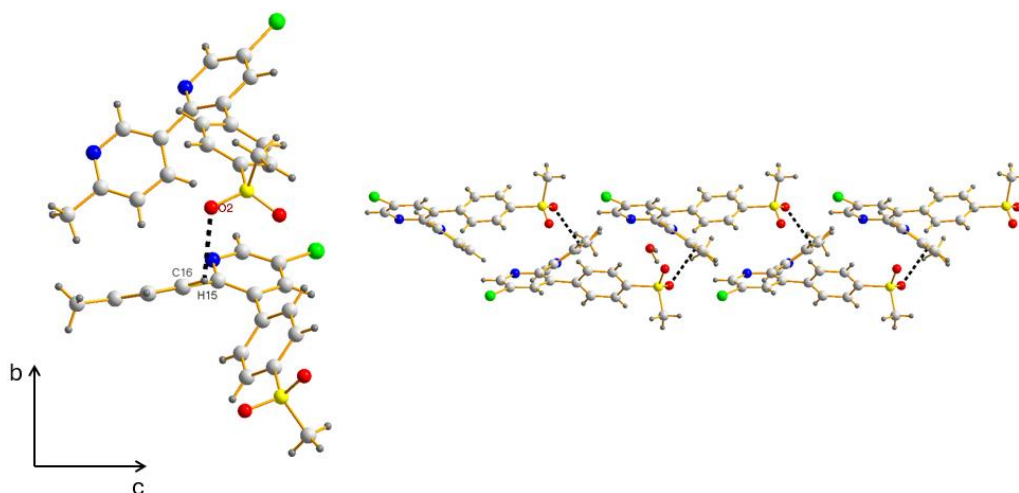
La interacción C18-H10---O3 tiene una longitud de 2.19 Å y es un enlace de Hidrógeno no convencional, intermolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal y disimétrico. En la figura 65 se observa el dímero que forma esta interacción, el cual se repite en zigzag a lo largo del eje c.

Figura 65. Interacción C18-H10---O3 del Hidrato de Etoricoxib.



La interacción C16-H15---O2 tiene una longitud de 2.56 Å y es un enlace de Hidrógeno no convencional, intermolecular, heteronuclear, monodentado, no lineal y disimétrico. En la figura 66 se observa el dímero que forma esta interacción, el cual se repite en zigzag a lo largo del eje c haciendo que las moléculas de Etoricoxib se organicen en forma de ladrillos 2D a lo largo del eje c.

Figura 66. Interacción C16-H15---O2 del Hidrato de Etoricoxib.

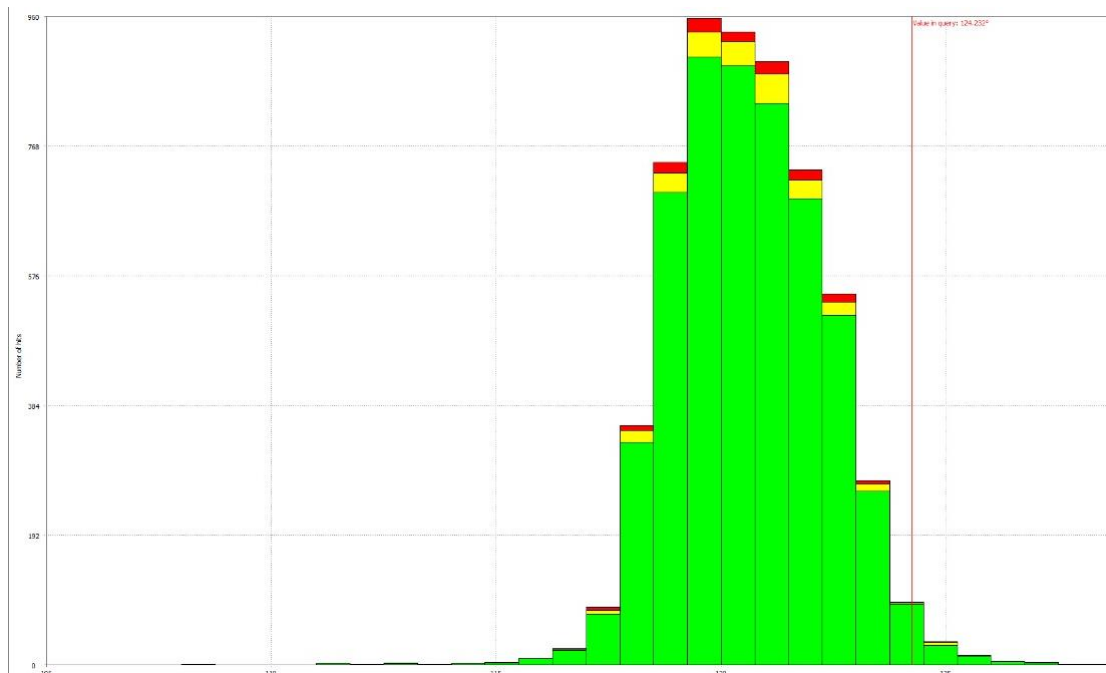


8.3.6 Validación de la estructura

Se realizó la validación de la estructura obtenida con el software PLATON el cual analizó y verificó los datos obtenidos. Con la facilidad de Mercury Mogul Geometry Check se compararon las distancias y ángulos de enlaces, así como los ángulos de torsión con los reportados en las bases de datos, esto con el fin de analizar si estadísticamente los valores de la estructura propuesta coinciden con valores en las bases de datos.

Para la estructura del Hidrato de Etoricoxib casi todos los valores de longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión se catalogaron como valores no inusuales, el único valor catalogado como inusual fue el ángulo de torsión entre los carbonos C6, C12 y C11, aunque es inusual, el valor de 124.232° ha sido reportado en otras estructuras varias veces y no se aleja de los valores esperados. En la figura 67 se observa la distribución de los valores reportados para torsiones similares donde la altura de la barra es el número de coincidencias del valor y la línea roja vertical indica el valor analizado.

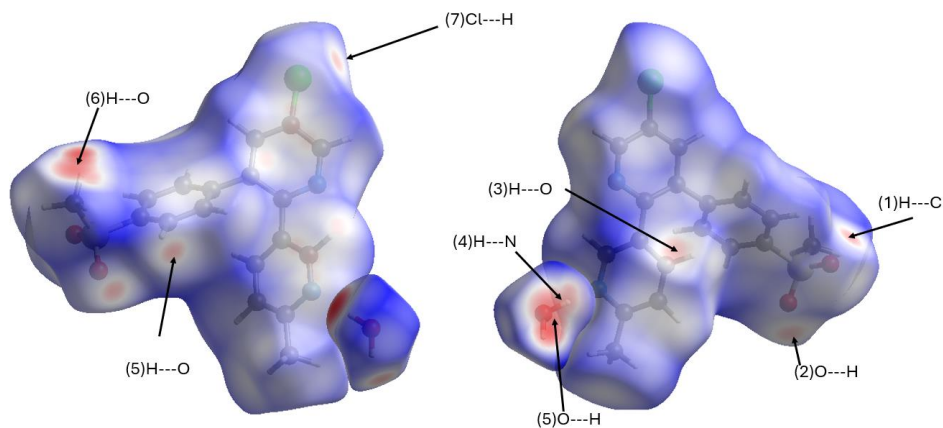
Figura 67. Ángulo de torsión C6-C12-C11 del Hidrato de Etoricoxib comparado con la distribución de torsiones similares en la CSD.



8.3.7 Análisis supramolecular

8.3.7.1 Superficies de Hirshfeld Se mapearon las superficies de Hirshfeld con d_{norm} para el Hidrato de Etoricoxib (figura 68) muestra los contactos cortos en tonalidades de color rojo. Todas las tonalidades fuertes observadas en las superficies corresponden a los enlaces de hidrógeno intermoleculares mencionados en la tabla 16. Por otro lado, las zonas de color blanco indican que la distancia del contacto es igual a la suma de los radios de Van der Waals, se observa que estas zonas son predominantes en la superficie y se identifican algunas zonas con color rojo pálido, lo que indica que hay presencia de interacciones débiles diferentes a enlaces de hidrógeno.

Figura 68. Superficies de Hirshfeld para el Hidrato de Etoricoxib.



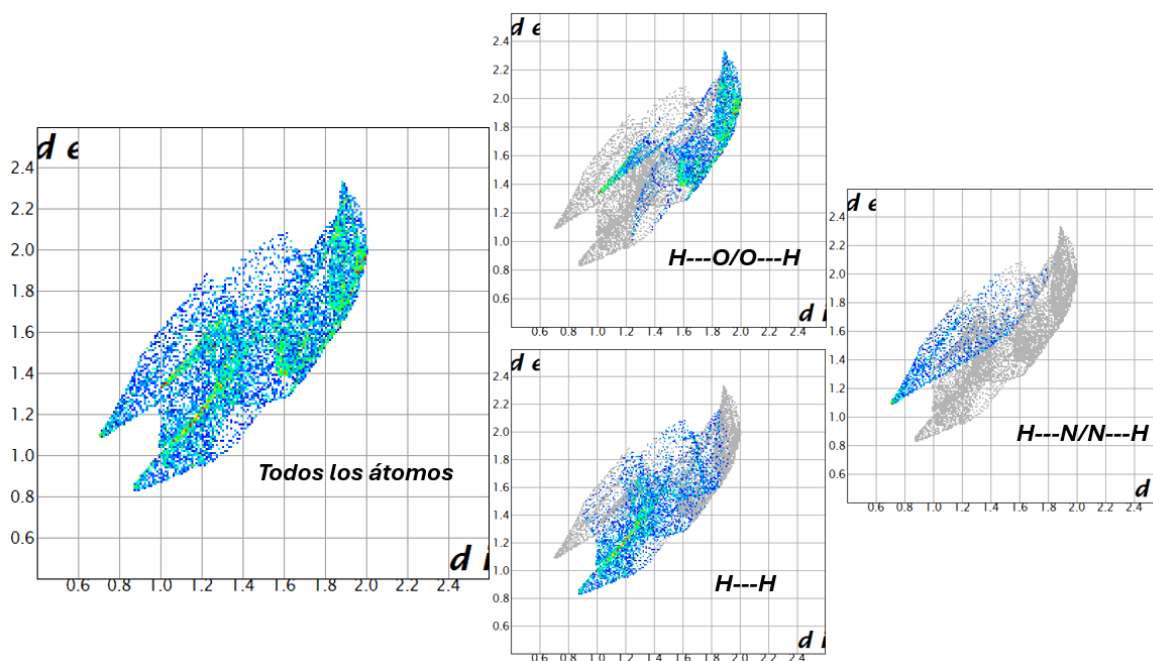
El porcentaje de celda ocupado por el Hidrato de Etoricoxib se calcula a partir de los volúmenes individuales de cada fragmento, 408.32\AA^3 para el Etoricoxib y 22.56\AA^3 para la molécula del agua, además del número de unidades fórmula (Z) que es 4 así:

$$\begin{aligned} \%Celda\ ocupado &= \frac{Volumen\ de\ la\ superficie\ de\ Hirshfeld * Z}{Volumen\ de\ la\ celda} \\ &= \frac{(408.32\text{\AA}^3 + 22.56\text{\AA}^3) \times 4}{1758.35\text{\AA}^3} \times 100\% = 98.02\% \end{aligned}$$

Este porcentaje de ocupación indica un empaquetamiento compacto y con pocos espacios intersticiales.

8.3.7.2 Huellas dactilares Las huellas dactilares para el fragmento de agua en el Hidrato de Etoricoxib se muestra en la figura 69 junto a las interacciones presentes, siendo predominantes los contactos H---O/O---H con un 40.7% y las H---H con un 45%; se aprecian también interacciones H---N/N---H con un 11%, O---N/N---O con un 2.9% y por último H---C/C---H con un 0.3%

Figura 69. Huellas dactilares para el fragmento de agua del Hidrato de Etoricoxib.



El fragmento de Etoricoxib presenta en total trece interacciones cortas, las más importantes se muestran en la figura 70 y corresponden a H---H con un 38.5%, O---H/H---O con un 17.3%, C---H/H---C con un 14%, Cl---H/H---Cl con un 11.9% y N---H/H---N con un 6.6%. Las restantes con menor contribución corresponden a Cl---O/O---Cl con 0.9%, Cl---N/N---Cl con 1%, S---C/C---S con 0.1%, O---N/N---O con 0.5%, O---C/C---O con 3.2%, N---C/C---N con 2.8% y C---C con 2.1%.

Las contribuciones de cada fragmento para el Hidrato de Etoricoxib se distribuyen según la figura 71, donde se muestra el tipo de interacciones cortas que predominan en el empaquetamiento corresponden a las H---H, O---H, siendo estas las que más contribuyen al empaquetamiento cristalino de este polimorfo.

Figura 70. Huellas dactilares fragmento de Etoricoxib.

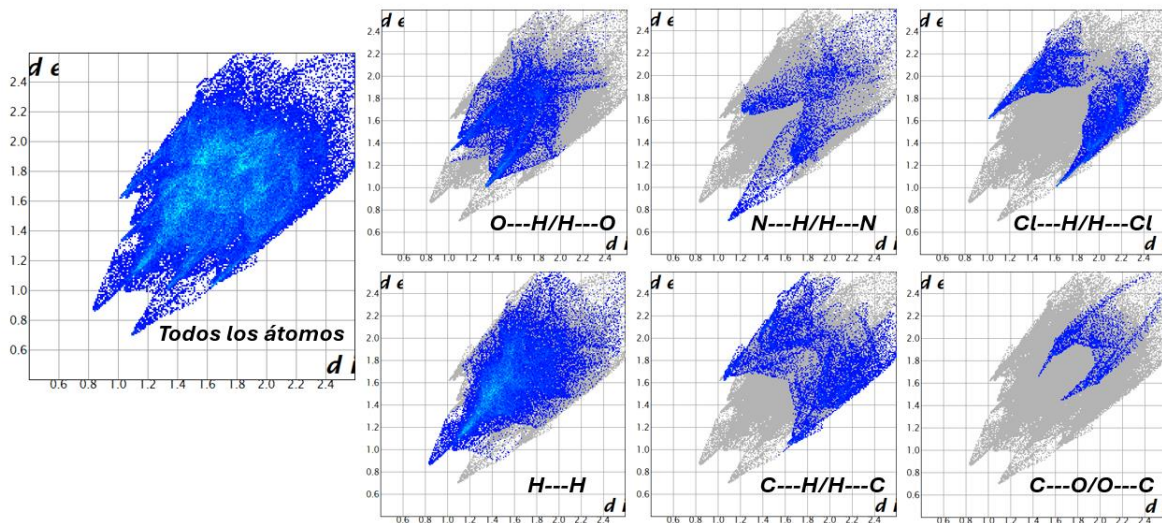
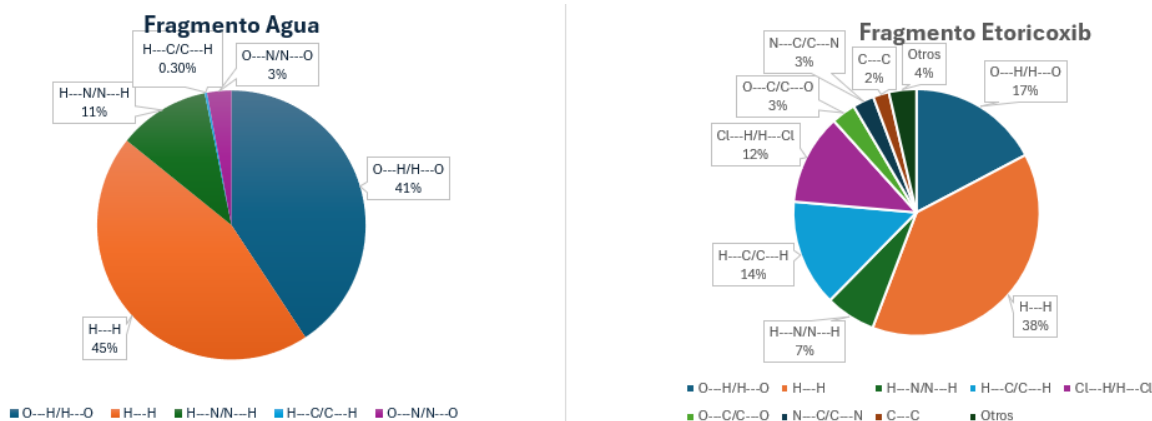


Figura 71. Distribución de contribuciones de interacciones de cada fragmento del Hidrato de Etoricoxib.



8.4 Comparación de las estructuras determinadas con las reportadas a bajas temperaturas

Es necesario corroborar que las estructuras obtenidas a temperatura ambiente se corresponden con las reportadas a bajas temperaturas en la base de datos CSD. Para ello, se realizó la superposición de las estructuras usando el programa Mercury.

La comparación de la estructura determinada por DRX de monocristal a temperatura ambiente para el Hemihidrato I de Etoricoxib se comparó con el reporte en la CSD a bajas temperatura (código WECGUI). En la figura 72 se presenta la superposición de ambas estructuras y se observa que hay similitud por lo que se puede concluir que corresponden a la misma estructura; igualmente se comparó con la determinada usando los datos de difracción de polvo (figura 73), mostrando que se corresponden.

Figura 72. Comparación de estructuras del Hemihidrato de Etoricoxib obtenida por DRX de monocristal (azul) y la reportada en la base de datos CSD con código WECGUI (magenta).

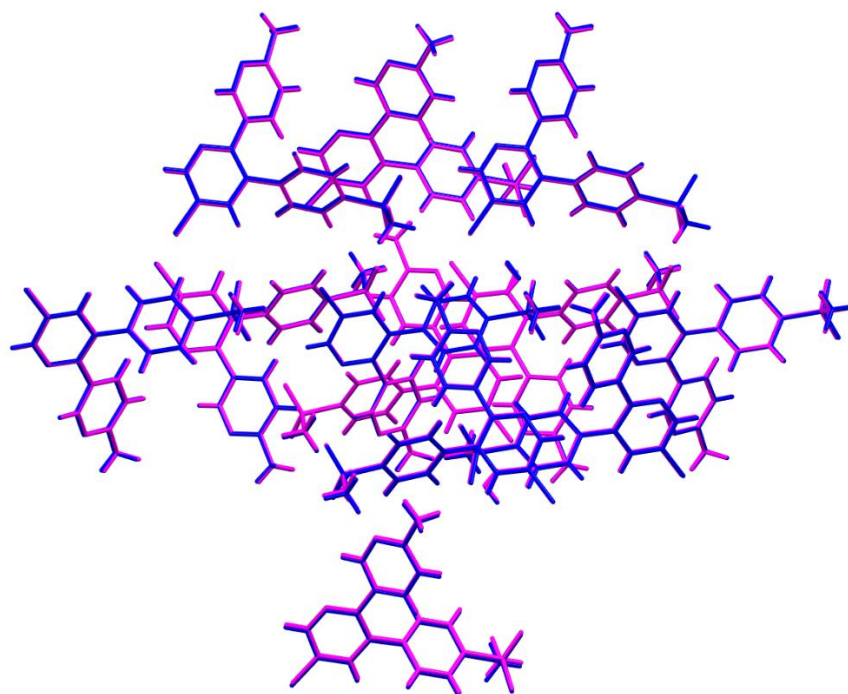
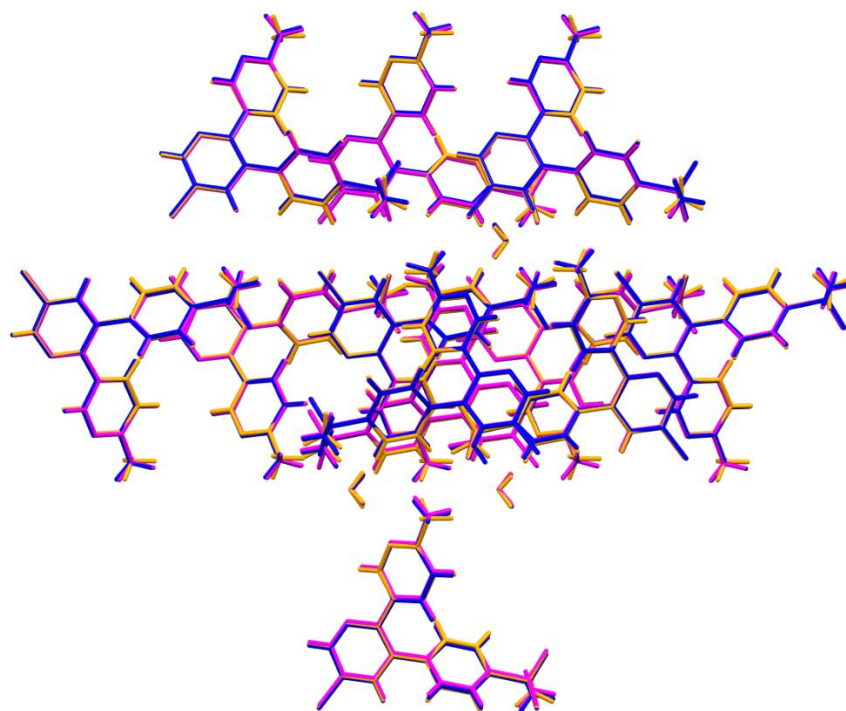
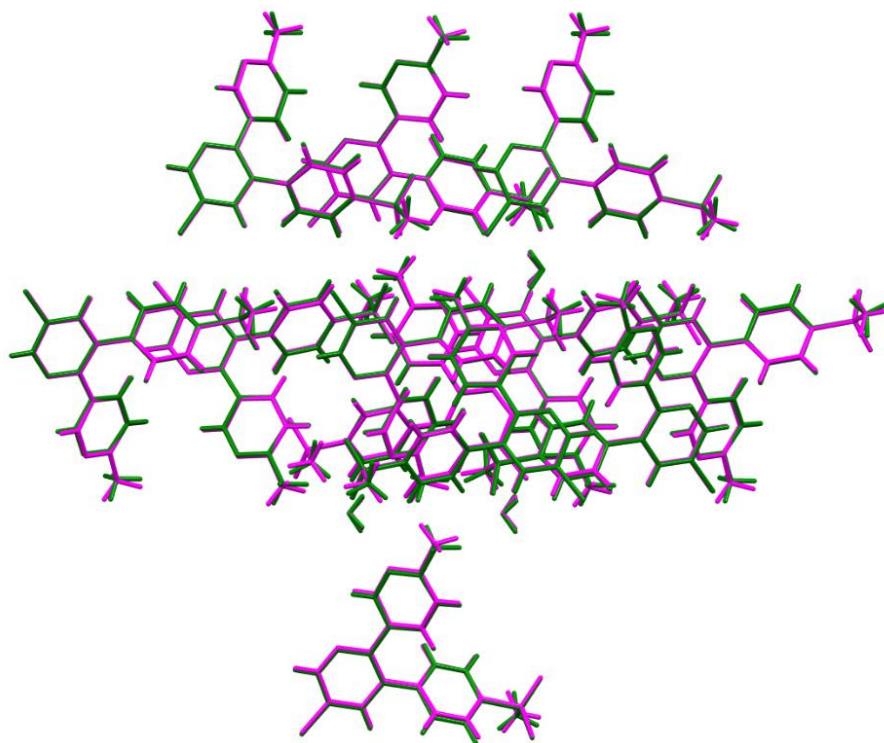


Figura 73. Comparación de estructuras del Hemihidrato de Etoricoxib obtenida por DRX de monocristal (azul), determinada por DRX de polvo (naranja) y la reportada en la base de datos CSD con código WECGUI (magenta).



La estructura cristalina del Hidrato de Etoricoxib determinada a temperatura ambiente usando datos de difracción de polvo (color verde, figura 74) comparada con la reportada a bajas temperatura en la base de datos CSD (magenta, código WECHAP, figura 74), evidencia la similitud del empaquetamiento cristalino indicando que la estructura determinada en esta investigación corresponde a la reportada.

Figura 74. Comparación de estructuras del Hidrato de Etoricoxib obtenidas por polvo (verde) y la reportada en la base de datos CSD con código WECHAP (magenta).



Dado que no hay datos de temperatura ambiente reportados en la base de datos de polvo del ICDD PDF-5+ y las estructuras cristalinas de este material reportadas se determinó a bajas temperaturas, el registro y el análisis estructural realizado mediante difracción de rayos X en condiciones ambientales, serán reportados para su inclusión en la *Powder Diffraction File* (PDF) del Centro Internacional de Datos de Difracción (ICDD).

9. Conclusiones

Se obtuvieron los hidratos de etoricoxib mediante diferentes ensayos de cristalización, siendo el más predominante el Hemihidrato I.

La presencia de agua en ambos polimorfos indica que las interacciones entre la molécula de agua y la molécula de Etoricoxib favorecen la formación de cristales del tipo Hidrato.

Se determinó a temperatura ambiente la estructura del Hemihidrato I de Etoricoxib cuyos parámetros de red son $a= 21.1256 \text{ \AA}$ $b= 12.89178 \text{ \AA}$ $c= 12.7405 \text{ \AA}$, $V=3469.8 \text{ \AA}^3$, grupo espacial $Pccn$ y $Z= 8$.

Se determinó a temperatura ambiente la estructura del Hidrato de Etoricoxib con parámetros de red $a= 12.8176 \text{ \AA}$, $b= 12.5403 \text{ \AA}$, $c= 10.9552 \text{ \AA}$, $\beta=93.086^\circ$, $V=1758.35 \text{ \AA}^3$, grupo espacial $P2_1/c$ y $Z=4$.

Las condiciones de los ensayos de cristalización realizados no producen el polimorfo II reportado del etoricoxib anhidro.

El empaquetamiento de ambos polimorfos está gobernado por interacciones del tipo enlaces de Hidrógeno, siendo en ambos casos las H---H y las O---H/O---H las que más contribuyen al arreglo entre las moléculas dentro de sus estructuras cristalinas.

Las estructuras determinadas a temperatura ambiente se corresponden con las reportadas en la base de datos CSD a bajas temperatura indicando que son los mismo polimorfos.

El registro y el análisis estructural realizado mediante difracción de rayos X en condiciones ambientales, podrán ser incluidos en la Powder Diffraction File (PDF) del Centro Internacional de Datos de Difracción (ICDD).

10. Recomendaciones

Debido a que el equipo de la Universidad Industrial de Santander para la toma de análisis de TGA y DSC se encuentra fuera de servicio, se recomienda realizar el análisis termogravimétrico del Hemihidrato I y el Hidrato de Etoricoxib para profundizar en su caracterización.

Referencias Bibliográficas

- Agilent Technologies Ltd. (2014). CrySalis PRO. Yarnton, Oxfordshire, Inglaterra.
- Al-saad, K., & El-shafie, A. (2023). *Infrared Spectroscopy Perspectives and Applications*. Londres: Intechopen.
- Altomare, A., Cuocci, C., Giacobazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., & Falcicchio, A. (2013). EXPO 2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 46(4) 1231-1235.
- Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in Molecular Crystals*. New York: International Union of Crystallography. Oxford Science Publications.
- Blanton, J., Papoular, R., & Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffraction Journal*, 233-241.
- Boultif, A., & Louër, D. (2004). Powder pattern indexing with the dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*, 724-731.
- Brittain, H., & Grant, D. (2009). Effects of Polymorphism and Solid-State Solvation on Solubility and Dissolution Rate. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 436-480.
- Brittain, H., Bogdanowich, S., Bugay, D., DeVincentis, J., & Lewen, G. (1991). Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutical Research*, 8(8), 963-973.
- Brüning, J., & Schmidt, M. (2015). The determination of crystal structures of active pharmaceutical ingredients from X-ray powder diffraction data: a brief, practical introduction, with fexofenadine hydrochloride as example. *Journal of Pharmacy And Pharmacology*, 67(6), 773-781.
- Byrn, S. R., Zografi, G., & Chen, X. (2017). *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*. John Wiley & Sons, Inc.
- Dinnebier, R., Leineweber, A., & Evans, J. (2018). *Rietveld Refinement: Practical Powder Diffraction Pattern Analysis using TOPAS*. Durham, UK: CPI books GmbH, Leck.
- Etter, M. C. (1990). Encoding and Decoding Hydrogen-Bonds Patterns of Organic Compounds. *American Chemical Society*, 120-126.
- Gales, S., & Blanton, T. (2019). The Powder Diffraction File: a quality materials characterization database. *Powder Diffraction*, 352-360.
- Gales, S., Blanton, T., & Fawcett, T. (2014). A new chain of events: polymers in the powder diffraction file (PDF). *Powder Diffraction*, 29, 102-107.

- García Carreño, C., Cardona Restrepo, C., Castro Giraldo, E., Rojas Alvarez, O., Ellena, J., & D'Vries, R. (2021). Estudio estructural y supramolecular del ácido 2-E-((4-hidroxifenil) diazenil) benzoico. *Revista Colombiana de Química*, vol 50, no. 2, 40-48.
- Gilli, G., & Gilli Paola. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond*. Oxford: Oxford University Press.
- Grobelny, P., Mukherjee, A., & R. Desiraju, G. (2012). Polymorphs and hydrates of Etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. *CrystEngComm*, 14, 5785-5794.
- Healy, A. M., Worku, Z. A., Kumar, D., & Madi, A. (2017). Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25-46.
- Hitfiker, R., & Wiley, J. (2006). *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*. Suiza: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Ian, B., Grazulis, S., R Helliwell, J., Kabekkodu, S., McMahon, B., & Westbrook, J. (2017). Crystallography and Databases. *Data Science Journal*, 1-17.
- Jones, W., Motherwell, W., & Trask, A. V. (2006). Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement. *MRS Bulletin*, 875-879.
- Kaduk, J. A., Crowder, C. E., Zhong, K., Fawcett, T. G., & Suchomel, M. R. (2014). Crystal structure of atomoxetine hydrochloride (Strattera), C₁₇H₂₂NOCl. *Powder Diffraction Journal*, 269-273.
- Le Bail, A., Duroy, H., & Fourquet, J. L. (1988). Ab-initio structure determination of LiSbWO₆ by X-ray powder diffraction. *Materials Research Bulletin*, 447-452.
- Madrigal Redondo, G., Vargas Zúñiga, R., Carazo Berrocal, G., & Ramirez Arguedas, N. (2017). Identification of Etoricoxib Polymorphic Crystalline Form in Pharmaceutical Raw Materials. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)*, 6(2), 53-61.
- Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., Docherty, R., & Lavery, A. J. (1997). X-H - - π (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations. *Journal of the Chemical Society*, 3429-3436.
- Matsumoto, A., & Cavanaugh, P. (2004). Etoricoxib. *Drugs of Today*, 395-414.
- McKinnon, J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. (2007). Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications*, 3814-3816.
- Oleg V, D., Luc J. Burchis, R., Gildea, J. A., & Puschmann, H. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Applied Crystallography*, 339-341.

- Rietveld, H. M. (1969). A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. *Journal of Applied Crystallography*, 65-71.
- Saucedo Balderas, M., Zúñiga Lemus, O., Ortegón Reyna, D., & González González, J. (2014). Los cocristales farmacéuticos: conceptos generales. *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 80(2) 265-273.
- Spackman, P. R., Turner, M. J., Mckinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2021). CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal Of Applied Crystallography*, 1006-1011.
- Spek, A. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D*, (pp. 148-155). Netherlands.
- Sudha R, V., Brittain, H., & J.W. Grant, D. (2001). Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 3-26.
- Sykes, R., McCabe, P., Allen, F., Battle, G., Bruno, I., & Wood, P. (2011). New software for statistical analysis of Cambridge Structural Database data. *Journal of Applied Crystallography*, 44(4) 882-886.
- Tamayo Carreño, A., Henao Martínez, J., & Toro Hernández, R. (2018). *Determinación de la Estructura Cristalina de la Cetirizina y los Cloruros de Olopatadina y Levocetirizina por Difracción de Rayos X de Polvo*. Bucaramanga.
- U.S Department of Health and Human Services, FDA, CDER. (2007, Julio). Guidance for Industry. *ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism, Chemistry, Manufacturing and Controls Information*. Rockville.
- Zhang, T., Wang, L., Bao, Y., Yang, Q., Zhou, L., Hao, H., & Xie, C. (2018). Confirmation of More Stable Polymorphic Form of Etoricoxib at Room Temperature. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Zhou, Y., Wang, J., Xiao, Y., Wang, T., & Huang, X. (2018). The effects of polymorphism on physicochemical properties and pharmacodynamics of solid drugs. *Current pharmaceutical design*, 2375-2385.