

Determinación de la Estructura Cristalina y Análisis Supramolecular del Bitartrato de  
Hidrocodona Mediante Difracción de Rayos X

Autor

Brayan Stiven Galeano García

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Químico, Ph.D.

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Químico, Ph.D.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)

Bucaramanga

2025

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

### **Dedicatoria**

Este logro se lo dedico a mi familia, quienes con su amor y apoyo constante hicieron posible que culminara esta etapa académica.

A mis padres, Adriano y Adriana, quienes con amor y ejemplo me formaron como persona y han hecho posible que sea quién soy hoy. Gracias por brindarme todas las facilidades y comodidades que estuvieron a su alcance, por comprenderme cada vez que rechacé un plan familiar por quedarme estudiando y por adaptarse incluso a mis horarios para compartir en familia. Les estaré eternamente agradecido por tanto esfuerzo y apoyo.

A mis hermanitas menores, Valentina y Sofía, cuya admiración y respeto me impulsaron a seguir adelante para cumplir mis metas y cuya alegría y compañía mejoran mis días.

A mi “mami” Adiel, por su constante cuidado y sincera preocupación por mi bienestar, así como por su apoyo incondicional y por las atenciones diarias, como recibirme con alimento y cariño, siempre al regresar a casa.

Al amor de mi vida, mi amada Marcela, quién saca lo mejor de mí, con quién aprendí a levantarme después de caerme, que no hay montaña tan alta, ni valle tan profundo, si estamos juntos. Gracias por creer en mí cuando yo mismo dudaba; durante 10 años me has recordado que puedo alcanzar todo lo que me proponga, y veo que contigo a mi lado, si es cierto. Cada día me levanto y quiero ser mejor por ti y para ti. Te amo.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Agradecimientos**

A mi director, PhD. José Antonio Henao Martínez, por brindarme la oportunidad de trabajar en esta área de investigación, por todas las enseñanzas recibidas a lo largo de estos años, tanto en los aspectos teóricos como prácticos, y por ser un ejemplo de profesor cercano y humano con sus estudiantes.

A mi codirector, PhD. Robert Antonio Toro Hernández, por ser el mejor codirector que se podría tener, comprometido con la formación de profesionales, por aclarar dudas, enseñar y realizar correcciones siempre desde el respeto y el amor por la ciencia. Agradezco su experta guía a lo largo de todo este proceso, así como su constante disponibilidad y genuino interés por nosotros, sus estudiantes, tanto como personas como profesionales.

Al grupo de investigación en Química Estructural (GIQUE), en especial a Gusseppe Albarracín, por sus valiosos consejos que guiaron en la realización de un mejor trabajo de investigación; al Laboratorio de Rayos X, por su apoyo en la toma de datos; al semillero INNOVAMAT, por ser un espacio para aprender y divulgar la ciencia de materiales; a los profesores de la Escuela de Química, por su contribución en mi formación como profesional; y a la Vicerrectoría de Investigación y Extensión y a la Facultad de Ciencias, por el apoyo económico brindado para la divulgación de este proyecto de investigación.

A mis compañeros, Andrés Centeno, Daniel Pimiento, Valentina Ordóñez, Kevin Luna, Antonio Pacheco, Paula Zuleta, Sebastián Vera, Haider Cristancho, Paula Rentería, Manuela Buitrago, Laura Ferreira, Diego Plata, Juan Ramírez, Silvia Ortiz, Camilo Ruiz, Karen Durán, Kevin Torres y demás, por su amistad a lo largo de estos años. Cada uno, de una forma u otra, contribuyó a que mi experiencia universitaria fuera mucho más enriquecedora, y los recordaré siempre con gran cariño.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Tabla de Contenido**

Introducción .....	15
1 Planteamiento del Problema .....	17
2 Hipótesis .....	18
3 Objetivos .....	19
3.1 Objetivo General .....	19
3.2 Objetivos Específicos.....	19
4 Marco Teórico .....	19
4.1 Ciencia y Estructura de los Materiales.....	19
4.1.1 Relación Estructura-Propiedad .....	19
4.2 Química Supramolecular .....	20
4.2.1 Interacciones Intermoleculares .....	22
4.3 Química en el Estado Sólido de Fármacos .....	30
4.3.1 Polimorfismo.....	31
4.3.2 Técnicas de Caracterización de Fármacos y Principios Farmacéuticamente Activos (PFA) 32	
4.4 Superficies de Hirshfeld.....	35
4.4.1 Superficies de Hirshfeld.....	35
4.5 Parámetros Estadísticos .....	37
4.5.1 Figuras de Mérito para el Indexado .....	37
4.5.2 Parámetros de Calidad del Ajuste de Perfil.....	38
4.5.3 Función de Costo Recocido Simulado.....	40
5 Antecedentes.....	40

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

6	Metodología .....	42
6.1	Caracterización de la Materia Prima del Bitartrato de Hidrocodona .....	43
6.1.1	Caracterización del Bitartrato de Hidrocodona mediante Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier.....	43
6.1.2	Caracterización del Bitartrato de Hidrocodona mediante Análisis Termogravimétrico y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	44
6.1.3	Caracterización del Bitartrato de Hidrocodona mediante difracción de rayos X de polvo (DRXP).....	44
6.2	Recristalizaciones .....	45
6.2.1	Evaporación Lenta de Solvente .....	46
6.2.2	Mezcla Solvente-Antisolvente .....	46
6.2.3	Difusión de Vapor .....	46
6.2.4	Caracterización de los Cristales Obtenidos.....	47
6.3	Determinación Estructural .....	48
6.3.1	Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Polvo (DRXP).....	48
6.3.2	Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM) .....	50
6.4	Análisis Estructural y Supramolecular.....	52
6.4.1	Análisis de la estructura .....	52
6.4.2	Superficies de Hirshfeld y Huellas Dactilares .....	52
6.4.3	Mapas de Interacciones.....	53
7.1	Caracterización de la Materia Prima del Bitartrato de Hidrocodona .....	54
7.1.1	Caracterización Mediante FT-IR.....	54
7.1.2	Análisis Térmico (TGA-DSC).....	57

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

7.1.3	Resultados y Análisis Difracción de Rayos X de Polvo .....	61
7.2	Determinación Estructural Mediante Difracción de Rayos X de Polvo .....	64
7.2.1	Determinación de la Estructura Mediante Difracción de Rayos X de Polvo.....	64
7.3	Cristalizaciones.....	72
7.3.1	Perfil de Solubilidad y Selección de Solventes.....	72
7.3.2	Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM) .....	80
7.3.3	Análisis Estructural y Supramolecular.....	82
7.3.4	Análisis por DRX de polvo de algunas cristalizaciones en agua.....	133
8	Conclusiones.....	136
9	Recomendaciones .....	139
10	Divulgación.....	140
	Referencias Bibliográficas .....	143
	Apéndice 1 .....	147

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1</b> Datos de monocristal para codeína monohidratada, codeína (anhidra) y dihidrocodeína (hidrocodona).....	41
<b>Tabla 2</b> Asignación de las Señales Principales FT-IR.....	55
<b>Tabla 3</b> Resultados de Indexado.....	65
<b>Tabla 4</b> Primeros 20 máximos de difracción indexados.....	65
<b>Tabla 5</b> Resultados de las cristalizaciones .....	73
<b>Tabla 6</b> Información Cristalográfica Obtenida Mediante DRXM.....	81
<b>Tabla 7</b> Resultados del Refinamiento de Datos por DRXM .....	82
<b>Tabla 8</b> Enlaces de hidrógeno del Bitartrato de Hidrocodona Trihidratado .....	92
<b>Tabla 9</b> Interacciones $\pi \cdots X$ .....	101
<b>Tabla 10</b> Parámetros geométricos para las interacciones C–H $\cdots \pi$ presentes en la estructura ..	107
<b>Tabla 11</b> Codificación de colores para los Mapas de Interacción .....	123

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b>	Diagrama Molecular del Bitartrato de Hidrocodona.....	17
<b>Figura 2</b>	18-corona-6 coordinando con un ion de potasio. ....	21
<b>Figura 3</b>	<i>Interacciones en Carbonilos.</i> .....	23
<b>Figura 4</b>	<i>Interacciones Intermoleculares <math>\pi</math>-<math>\pi</math>.</i> .....	24
<b>Figura 5</b>	<i>El origen electrostático de la interacción catión-<math>\pi</math>.</i> .....	25
<b>Figura 6</b>	<i>Nomenclatura básica del enlace de Hidrógeno.</i> .....	27
<b>Figura 7</b>	<i>Enlace 3 centros-2 electrones (3c-2e) presentes en los Boranos.</i> .....	28
<b>Figura 8</b>	<i>Enlaces de 3 centros y 4 electrones (3c-4e).</i> .....	28
<b>Figura 9</b>	<i>Enlace de hidrógeno que se produce entre OH y NH (ácidos duros) y sistemas <math>\pi</math> (bases blandas).</i> .....	29
<b>Figura 10</b>	<i>Estructuras moleculares de los calix[4]arenos.</i> .....	30
<b>Figura 11</b>	<i>Una ilustración del concepto de orden molecular en sólidos.</i> .....	31
<b>Figura 12</b>	<i>Tipos de vibraciones moleculares.</i> .....	33
<b>Figura 13</b>	<i>Superficie de Hirshfeld</i> .....	36
<b>Figura 14</b>	Diagrama de las etapas de la metodología. ....	43
<b>Figura 15</b>	Equipo JASCO FT/IR-4X .....	44
<b>Figura 16</b>	Difractómetro de Rayos X para muestras de polvo Bruker D8 Advance.....	45
<b>Figura 17</b>	Difractómetro de Rayos X de Monocristal Rigaku XTaLAB P-200-DS. ....	51
<b>Figura 18</b>	Espectro FT-IR del Bitartrato de Hidrocodona. ....	54
<b>Figura 19</b>	Análisis Termogravimétrico (TGA) del Bitartrato de Hidrocodona.....	58
<b>Figura 20</b>	Análisis Termogravimétrico (TGA) y Termogravimetría Derivada (DTG) del Bitartrato de Hidrocodona.....	59

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

<b>Figura 21</b> Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del Bitartrato de Hidrocodona.....	60
<b>Figura 22</b> Termograma de DSC y DDSC del Bitartrato de Hidrocodona.....	61
<b>Figura 23</b> Comparación del Patrón Medido en el Laboratorio con los Máximos de Difracción Reportados en PDF 00-064-1551.....	62
<b>Figura 24</b> Comparación de los patrones reportados del principio activo en la Base de Datos PDF-5+ con el patrón registrado de la materia prima.....	62
<b>Figura 25</b> Comparación del Patrón Medido en el Laboratorio con el Digitalizado y los Máximos de Difracción Reportados en PDF 00-064-1551).....	63
<b>Figura 26</b> Unidad asimétrica determinada con datos de polvo.....	71
<b>Figura 27</b> Celda unidad.....	72
<b>Figura 28</b> Unidad asimétrica.....	83
<b>Figura 29</b> Conformación del anillo bencénico.....	84
<b>Figura 30</b> Conformación del anillo de piperidina.....	85
<b>Figura 31</b> Conformación del anillo ciclohexénico.....	86
<b>Figura 32</b> Conformación del anillo de dihidrofurano.....	87
<b>Figura 33</b> Conformación del anillo C8-C9-C10-C13-C14-C15.....	88
<b>Figura 34</b> Proyección de la Fusión de los Anillos.....	89
<b>Figura 35</b> Conformación del Anión Tartrato.....	90
<b>Figura 36</b> Empaquetamiento cristalino.....	91
<b>Figura 37</b> Enlaces de hidrógeno que involucran al catión hidrocodona, el anión tartrato y las moléculas de agua Ow1 y Ow2. ....	94
<b>Figura 38</b> Motivo de Cadenas en Zig-Zag.....	96

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

<b>Figura 39</b>	Enlaces de hidrógeno formados por los aniones tartrato y las moléculas de agua.....	98
<b>Figura 40</b>	Lámina bidimensional formada por las interacciones de aniones tartrato y moléculas de agua Ow3 a través de una red de enlaces de hidrógeno. ....	99
<b>Figura 41</b>	Interacción $O \cdots \pi$ entre el anión tartrato y el catión hidrocodona. ....	101
<b>Figura 42</b>	Cadena en zig-zag formada por el enlace de hidrógeno $N1-H1 \cdots O6$ y la interacción $O5 \cdots \pi$ .....	102
<b>Figura 43</b>	Superficie de Hirshfeld mapeada con $d_{norm}$ del catión hidrocodona.....	104
<b>Figura 44</b>	Interacciones observadas mediante el análisis de índice de forma y curvatura .....	106
<b>Figura 45</b>	Enlaces de Hidrogeno $C7-H7A \cdots Cg3$ y $C7-H7C \cdots Cg3$ .....	106
<b>Figura 46</b>	Huellas dactilares del catión hidrocodona.....	108
<b>Figura 47</b>	Superficie de Hirshfeld mapeada con $d_{norm}$ del anión tartrato .....	109
<b>Figura 48</b>	Índice de forma y curvatura del anión tartrato .....	110
<b>Figura 49</b>	Huella dactilar del anión tartrato .....	111
<b>Figura 50</b>	Huellas dactilares de cada una de las contribuciones en el anión tartrato.....	112
<b>Figura 51</b>	Superficie de Hirshfeld mapeada con $d_{norm}$ del agua 1.....	113
<b>Figura 52</b>	Índice de forma y curvatura del agua 1 .....	114
<b>Figura 53</b>	Huellas dactilares del agua 1 .....	114
<b>Figura 54</b>	Superficie de Hirshfeld mapeada con $d_{norm}$ del agua 2.....	115
<b>Figura 55</b>	Propiedades topológicas de la superficie de Hirshfeld para la molécula de agua 2..	116
<b>Figura 56</b>	Huellas dactilares del agua 2 .....	118
<b>Figura 57</b>	Superficie de Hirshfeld mapeada con $d_{norm}$ del agua 3.....	119
<b>Figura 58</b>	Propiedades topológicas de la superficie de Hirshfeld para la molécula de agua 3 .	120
<b>Figura 59</b>	Huellas dactilares del agua 3 .....	121

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

<b>Figura 60</b> Mapas de Interacción Completos (FIMs) para la unidad asimétrica.....	124
<b>Figura 61</b> Vista del empaquetamiento cristalino con los Mapas de Interacción Completos ....	125
<b>Figura 62</b> Mapas de interacción para las zonas hidrofóbicas de la unidad asimétrica .....	126
<b>Figura 63</b> Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción para las zonas hidrofóbicas.....	127
<b>Figura 64</b> Mapas de interacción para las zonas del átomo de oxígeno, oxígeno carbonílico y oxígeno alcohólico .....	128
<b>Figura 65</b> Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción del átomo de oxígeno, oxígeno carbonílico y oxígeno alcohólico .....	129
<b>Figura 66</b> Mapas de interacción para las sondas oxígenos de las moléculas de agua .....	130
<b>Figura 67</b> Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción por los átomos de oxígeno de las moléculas de agua.....	131
<b>Figura 68</b> Mapas de interacción para el átomo de nitrógeno cargado (NH <sup>+</sup> ) .....	132
<b>Figura 69</b> Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción del Nitrógeno cargado .....	133
<b>Figura 70</b> Comparación de los Patrones Experimentales SS-20, SS-23 y SS-24 con el Patrón de Polvo Calculado del Bitartrato de Hidrocodona Trihidratado .....	134

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Glosario**

- API** - Ingrediente Farmacéutico Activo (*Active Pharmaceutical Ingredient*)
- CAS** - Servicio de Resúmenes Químicos (*Chemical Abstract Service*)
- CF** - Función de Costo (*Cost Function*)
- CIF** - Formato de información cristalográfica (*Crystallographic Information File*)
- CSD** - Base de Datos Estructural de Cambridge (*Cambridge Structural Database*)
- $d_{norm}$**  - Distancia de Contacto Normalizada
- DFT** - Teoría del Funcional de Densidad (*Density Functional Theory*)
- DRX** - Difracción de Rayos X
- DRXM** – Difracción de Rayos X de Monocristal
- DRXP** – Difracción de Rayos X de Polvo
- DSC** - Calorimetría Diferencial de Barrido (*Differential Scanning Calorimetry*)
- FIMs** – Mapas de Interacción Completa (*Full Interaction Maps*)
- FOM** - Figuras de Mérito (*Figures of Merit*)
- FT-IR** - Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared spectroscopy*)
- GOF** - Bondad del Ajuste (*Goodness of Fit*)
- IFA:** Ingrediente Farmacéuticamente Activo
- RMN** - Resonancia Magnética Nuclear
- SCXRD** - Difracción de Rayos X de Monocristal (*Single Crystal X-ray Diffraction*)
- TGA** - Análisis Termogravimétrico (*Thermogravimetric Analysis*)
- WPPD** - Descomposición del Patrón de Polvo Completo (*Whole Powder Pattern Decomposition*)

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Resumen**

**Título:** Determinación de la Estructura Cristalina y Análisis Supramolecular del Bitartrato de Hidrocodona Mediante Difracción de Rayos X

**Autor:** Brayan Stiven Santos García

**Palabras Clave:** Bitartrato de Hidrocodona, Estructura Cristalina, Difracción de Rayos X, Análisis Estructural, Análisis Supramolecular, Enlaces de Hidrógeno

**Descripción**

El bitartrato de hidrocodona es un analgésico opioide de gran importancia médica que se utiliza para el manejo del dolor crónico. La información cristalográfica sobre este principio activo (API) es escasa lo que limita el desarrollo de nuevas formulaciones y control de calidad. Esta investigación se centra en la determinación estructural del Bitartrato de Hidrocodona ( $\text{HCD}^+\cdot\text{Tar}^-$ ) mediante difracción de rayos X.

La materia prima fue caracterizada mediante FT-IR, análisis térmico (TGA-DSC) y Difracción de Rayos X de Polvo (DRXP), confirmando su identidad como el Polimorfo I dihidratado del bitartrato de hidrocodona. El indexado indica que el API cristaliza en una celda unidad ortorrómbica con los siguientes parámetros  $a = 34.141(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 19.420(39) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.0855(17) \text{ \AA}$ ,  $V=4698(2) \text{ \AA}^3$ , y  $Z=8$  con figuras de mérito  $M_{(20)}=31.5$  and  $F_{(20)}=96.4$ . Se intentó realizar la determinación estructural de esta forma cristalina mediante DRXP, sin embargo, no se logró obtener una estructura coherente debido a la alta demanda computacional que representa el problema ( $Z'=2$ ). Paralelamente, se realizaron 26 ensayos de cristalización, lo que permitió la obtención de monocristales de alta calidad, aptos para el análisis mediante Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM).

La elucidación estructural mediante DRXM condujo al descubrimiento y caracterización de una nueva fase sólida: el bitartrato de hidrocodona trihidratado, una forma no reportada previamente en la literatura científica, bases de datos o patentes. Esta nueva fase cristaliza en el sistema ortorrómbico con el grupo espacial quiral  $P2_12_12_1$ , con los siguientes parámetros de celda:  $a = 7.0693(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.8059(17) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.3466(16) \text{ \AA}$ . El análisis estructural y supramolecular demostró que la cohesión de la red cristalina está dominada por una red de enlaces de hidrógeno, que forma motivos como cadenas en zigzag y láminas bidimensionales, con una contribución significativa de interacciones  $\text{C-H}\cdots\pi$ .

---

\* Trabajo de Grado

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

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Abstract**

**Title:** Crystal Structure Determination and Supramolecular Analysis of Hydrocodone Bitartrate by X-ray Diffraction

**Author:** Brayan Stiven Santos García

**Keywords:** Hydrocodone Bitartrate, Crystal Structure, X-ray Diffraction, Structural Analysis, Supramolecular Analysis, Hydrogen Bonds

**Description**

Hydrocodone bitartrate is an opioid analgesic of great medical importance used for the management of chronic pain. Crystallographic information on this active pharmaceutical ingredient (API) is scarce, limiting the development of new formulations and quality control. This research focuses on the structural determination of Hydrocodone Bitartrate (HCD<sup>+</sup>•Tar<sup>-</sup>) by X-ray diffraction.

The raw material was characterized by FT-IR, thermal analysis (TGA-DSC), and Powder X-ray Diffraction (PXRD), confirming its identity as Polymorph I dihydrate of hydrocodone bitartrate. Indexing indicates that the API crystallizes in an orthorhombic unit cell with the following parameters:  $a = 34.141(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 19.420(39) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.0855(17) \text{ \AA}$ ,  $V = 4698(2) \text{ \AA}^3$ , and  $Z=8$ , with figures of merit  $M(20) = 31.5$  and  $F(20) = 96.4$ . An attempt was made to determine the crystal structure of this form from PXRD data; however, a coherent structure could not be obtained due to the high computational demand of the problem ( $Z'=2$ ). In parallel, 26 crystallization experiments were conducted, leading to high-quality single crystals suitable for Single Crystal X-ray Diffraction (SCXRD) analysis.

Structural elucidation by SCXRD led to the discovery and characterization of a new solid phase: hydrocodone bitartrate trihydrate, a form not previously reported in scientific literature, databases, or patents. This new phase crystallizes in the orthorhombic system with the chiral space group  $P2_12_12_1$ , with the following cell parameters:  $a = 7.0693(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.8059(17) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.3466(16) \text{ \AA}$ . The structural and supramolecular analysis showed that the cohesion of the crystal lattice is dominated by a network of hydrogen bonds, which forms motifs such as zigzag chains and two-dimensional layers, with a significant contribution from C-H $\cdots\pi$  interactions.

---

\* Degree Work

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

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

### Introducción

Las propiedades y características de los materiales están determinadas por los tipos de átomos que los componen, la estructura que forman y las fuerzas químicas que los mantienen unidos. La estructura cristalina de cada material depende de la organización espacial que presenten los átomos, iones o moléculas que los compongan. Esta organización puede ser ordenada o desordenada, y la naturaleza de los elementos (metálicos, no metálicos o una combinación de ambos) influye también en su estructura, y consecuentemente, en las propiedades del material.

Esta importante relación entre composición, estructura, enlaces e interacciones determinan las propiedades físicas y químicas del material, como su estado físico, su resistencia a la presión y temperatura, su comportamiento frente a agentes químicos, oxidación, humedad y radiación, entre otros.

En la industria farmacéutica, el desarrollo de un nuevo medicamento o formulación farmacéutica depende en gran medida de comprender la estructura cristalina del ingrediente activo o API (*Active Pharmaceutical Ingredient*, por sus siglas en inglés). La forma cristalina que adopta un API, no solo determina su manufactura, sino que impacta directamente en su solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad, propiedades cruciales para la eficacia y seguridad del medicamento (Newman y Byrn, 2003). La estructura cristalina determina cómo las moléculas se organizan en un sólido, influyendo en la forma en que se disuelve en el cuerpo, cómo interactúa con otros componentes de la formulación y cómo se comporta a lo largo del tiempo.

Es por esta razón que la caracterización y análisis del estado sólido de un dado principio activo son cruciales durante el desarrollo de un producto farmacéutico. Para ello, se emplean diversas técnicas analíticas que proporcionan información detallada sobre la estructura y comportamiento de los materiales en estado sólido. Entre estas técnicas, destacan la difracción de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

rayos X de polvo (DRXP) y de monocristal (DRXM), la resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN-Sólidos), la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), la espectroscopía Raman y el análisis termogravimétrico (TGA) acoplado a calorimetría diferencial de barrido (DSC). Estas herramientas son fundamentales para caracterizar grupos funcionales, determinar la estructura molecular y cristalina, estudiar polimorfismo y evaluar la estabilidad térmica de los fármacos y principios farmacéuticamente activos.

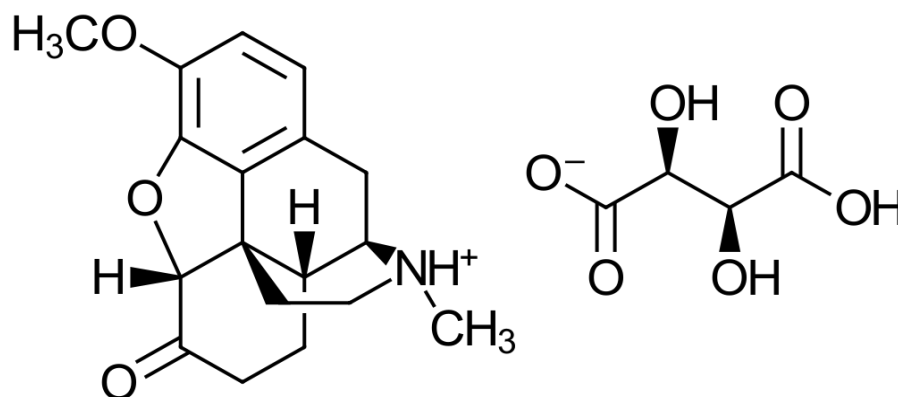
Actualmente, la información cristalográfica es limitada en revistas especializadas, bases de datos de monocristal y de polvo, donde en bases de datos de polvo solo se encuentran patrones no indexados de polimorfos del bitartrato de hidrocodona de baja calidad y con máximos de difracción faltantes. Por parte de base de datos de monocristal, solo se encuentra reporte de la base libre (hidrocodona), pero no se encuentra nada del principio activo de interés (bitartrato de hidrocodona).

En el presente trabajo se determinará la estructura cristalina del bitartrato de hidrocodona (ver Figura 1) por difracción de rayos X. Esta investigación permitirá obtener un patrón de polvo de alta calidad y amplio rango de  $2\theta$ , identificar con exactitud la forma cristalina presente, evaluar su estabilidad térmica y predecir posibles cambios que pueden ocurrir durante la fabricación o almacenamiento. El conocimiento de estas características permitirá optimizar el proceso de producción y ayudará a asegurar la calidad y seguridad del producto final. Se debe mencionar que este principio activo fue proporcionado por una casa comercial farmacéutica colombiana al Laboratorio de Rayos X para realizar análisis de calidad.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 1**

*Diagrama Molecular del Bitartrato de Hidrocodona.*



## 1 Planteamiento del Problema

Agencias gubernamentales, como la norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) en Europa, han establecido requerimientos de control para garantizar la calidad de los medicamentos. Entre estas normas se establece que cada ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) debe ser estructuralmente caracterizado, utilizando procedimientos analíticos apropiados para detectar y analizar formas amorfas, hidratos, solvatos y polimorfos de los principios activos (Byrn, Pfeiffer, Ganey, Hoiberg, y Poochikian, 1995).

Debido a la estrecha interrelación entre la estructura de un material y sus propiedades, es necesario un estudio detallado del estado sólido de cualquier IFA para comprender su comportamiento y precisar su calidad, seguridad y eficacia.

La hidrocodona es un analgésico opioide utilizado para el manejo del dolor crónico, se comercializa como sal tartrato (Wisher, 2012). A pesar de su importancia médica, la información cristalográfica de este fármaco es limitada en bases de datos cristalográficas, artículos y patentes. En la base de datos de monocristal solo se encuentra un reporte de la estructura de la base libre de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

hidrocodona, mientras la base de datos de polvo contiene patrones no indexados, incompletos y de baja calidad correspondientes a 10 polimorfos del bitartrato de hidrocodona. Esta información limitada puede restringir el estudio, el desarrollo de nuevas formulaciones y el control de calidad del fármaco.

La determinación de la estructura cristalina del bitartrato de hidrocodona es importante, ya que proporciona información detallada sobre la disposición de la molécula en el estado sólido, ayudando a comprender sus propiedades físicas y químicas. Además, permite la adecuada identificación del fármaco mediante difracción de rayos X (DRX), fundamental para el control de calidad. Esto facilitaría el desarrollo de nuevas formulaciones con propiedades mejoradas, como mayor biodisponibilidad o menor riesgo de abuso. El estudio de la estructura cristalina podría conducir a la creación de formulaciones más eficaces y seguras, así como al desarrollo de nuevos métodos de manufactura y administración. Además, permite prevenir la falsificación y/o adulteración de formulaciones, lo que es crucial para la seguridad de los pacientes.

## 2 Hipótesis

La combinación de las técnicas de difracción de rayos X de polvo (DRXP), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y análisis térmico (TGA-DSC) permitirán caracterizar molecularmente y determinar la estructura cristalina del bitartrato de hidrocodona, así como realizar el estudio de validación, análisis cristaloquímico y supramolecular de este principio activo.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

### 3 Objetivos

#### 3.1 Objetivo General

- ✓ Realizar el estudio estructural y supramolecular del bitartrato de hidrocodona.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Analizar espectroscópica y térmicamente el bitartrato de hidrocodona.
- ✓ Determinar la estructura cristalina del bitartrato de hidrocodona.
- ✓ Cristalizar el bitartrato de hidrocodona en diversos tipos y proporciones de solventes.
- ✓ Analizar las interacciones intra e intermoleculares presentes en el arreglo cristalino obtenido del bitartrato de hidrocodona.

### 4 Marco Teórico

#### 4.1 Ciencia y Estructura de los Materiales

La ciencia de los materiales es un campo interdisciplinario que estudia las propiedades físicas y químicas de los materiales, así como su estructura interna y las relaciones entre ambas. Esta ciencia es fundamental para el desarrollo de nuevos materiales y la mejora de los ya existentes, presentando aplicaciones en diversas áreas como en ciencia, ingeniería, medicina y energía.

##### 4.1.1 Relación Estructura-Propiedad

El tipo de enlace que mantiene unidos a los átomos, iones o moléculas y las interacciones intermoleculares determinan las propiedades que caracterizan a la sustancia, en las que se destaca el estado de agregación en condiciones normales de temperatura y presión. En el ámbito de la ciencia de los materiales, las características físicas y químicas de un material están determinadas por el tipo de átomos que lo componen, la estructura que adoptan y las fuerzas físicas y/o químicas que los enlazan. Estas características incluyen su estado físico, su resistencia a factores externos

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

como la presión y la temperatura, así como su resistencia a agentes químicos, a la presencia de oxígeno, humedad y radiación, entre otras.

La estructura de cada material depende de la disposición (ordenada o desordenada), de las partículas que lo conforman. El arreglo regular, ordenado y repetido en tres dimensiones conduce a la formación de cristales, que son estructuras en las que es posible distinguir un patrón geométrico básico (celda unidad), que se repite de manera tridimensional. Cada sustancia puede cristalizar en una o varias formas determinadas y específicas para ese material. Por medio del análisis geométrico de un cristal, es posible identificar cristalográficamente dicho material. A diferencia de los materiales cristalinos, los materiales amorfos no tienen un orden a largo alcance en la disposición de sus átomos, es decir, no presentan una estructura ordenada y repetitiva en tres dimensiones. Este tipo de materiales no presentan simetría traslacional en las moléculas presentes y representa una condición termodinámicamente más inestable. Esta falta de orden generalmente se debe a la rápida formación del sólido, como ocurre cuando un líquido se enfría rápidamente, impidiendo que los átomos o moléculas tengan tiempo de alinearse en una estructura cristalina. En consecuencia, los átomos o moléculas quedan en posiciones aleatorias, formando un sólido amorfo (Chang y Goldsby, 2013)

### **4.2 Química Supramolecular**

La química supramolecular ha sido definida por uno de sus principales defensores, Jean-Marie Lehn, ganador del Premio Nobel por su trabajo en este campo en 1987, como la "química más allá de la molécula". El objetivo de esta ciencia es diseñar e implementar sistemas químicos funcionales basados en componentes moleculares unidos por fuerzas intermoleculares no covalentes. A diferencia de los enlaces covalentes, que implican compartir electrones entre átomos, estas interacciones se basan en atracciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, coordinación

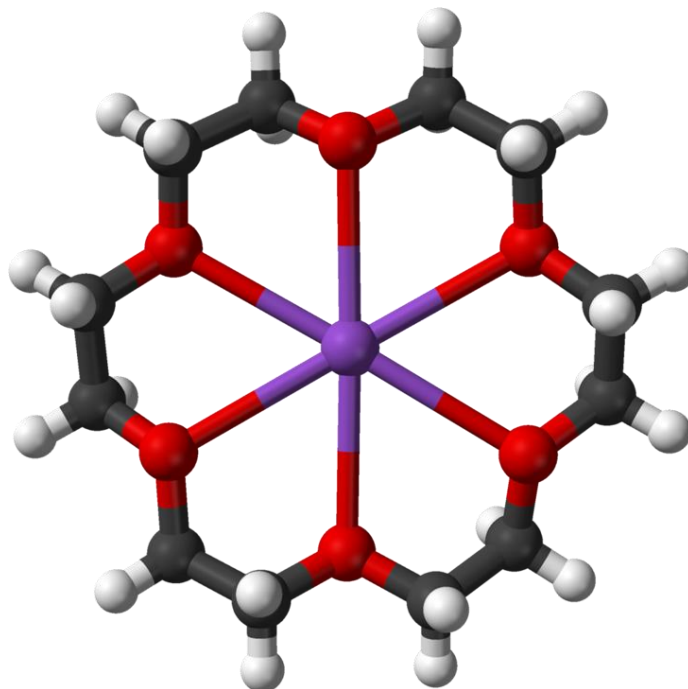
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

metálica, apilamiento aromático y otras fuerzas similares. Estas interacciones no covalentes, explican las estructuras de los cristales y sus aplicaciones en los campos de la química del estado sólido, la ingeniería de cristales, la catálisis y la ciencia de los materiales (Resnati et al., 2015).

Originalmente, la química supramolecular se centraba en la interacción no covalente entre una molécula anfitriona y una molécula huésped. Por ejemplo, los éteres de corona, los criptandos y los esferandos se utilizaban como anfitriones para iones metálicos alcalinos. El complejo resultante, o “supermolécula”, se forma cuando el huésped reside dentro de la cavidad de unión intrínseca del anfitrión (ver Figura 2).

**Figura 2**

*18-corona-6 coordinando con un ion de potasio.*



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

*Nota.* Estructura molecular 18-corona-6 coordinando con un ion de potasio. Tomado de: (Kotlyar et al., 2005b)

Actualmente, se sabe que las supermoléculas pueden exhibir propiedades funcionales debido a su naturaleza multicomponente. Estas propiedades pueden incluir reconocimiento molecular, autoensamblaje, organización cristalina, materiales supramoleculares y química covalente dinámica. Además, la química supramolecular ha evolucionado más allá de los sistemas anfitrión-huésped y ahora abarca dispositivos y máquinas moleculares, así como interfaces con la biología y la nanoquímica (Steed y Atwood, 2009).

### 4.2.1 Interacciones Intermoleculares

Las interacciones intermoleculares se clasifican generalmente según su origen y fuerza. Las fuerzas de Van der Waals, por ejemplo, son fuerzas atractivas débiles que surgen debido a la polarización temporal de las nubes de electrones en moléculas adyacentes. Se dividen en fuerzas de London (dipolo inducido-dipolo inducido), fuerzas de Keesom (dipolo-dipolo) y fuerzas de Debye (dipolo permanente-dipolo inducido), y son responsables de la condensación de gases y la formación de sólidos en condiciones apropiadas. Los enlaces de hidrógeno, por otro lado, son las interacciones más conocidas y son relativamente fuertes, ocurren entre un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo (como oxígeno o nitrógeno) y un par de electrones no compartidos en un átomo electronegativo de una molécula adyacente.

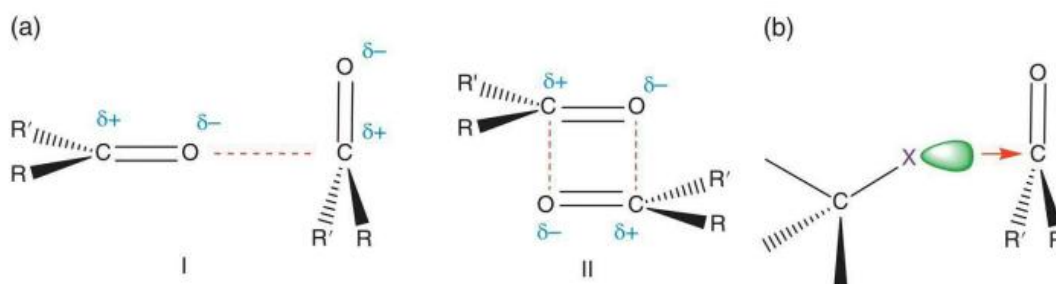
Las interacciones dipolo-dipolo (Ver Figura 3a), que se dan entre moléculas polares, es decir, que tienen un momento dipolar permanente, son más débiles que los enlaces de hidrógeno, pero más fuertes que las fuerzas de dispersión de London. Las interacciones dipolo-dipolo inducido surgen cuando una molécula polariza a una molécula no polar adyacente, induciendo un momento dipolar temporal en la segunda molécula. Estas interacciones, relativamente débiles, se

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

suman a las fuerzas de Van der Waals. Un estudio de las estructuras cristalinas de rayos X en la Base de Datos Estructural de Cambridge sugiere que donde hay un contacto corto C-X-C-O, no hay un ángulo diedro C-X-C-O preferido y, por lo tanto, una descripción  $n-\pi^*$  es más apropiada (ver Figura 3b).

### Figura 3

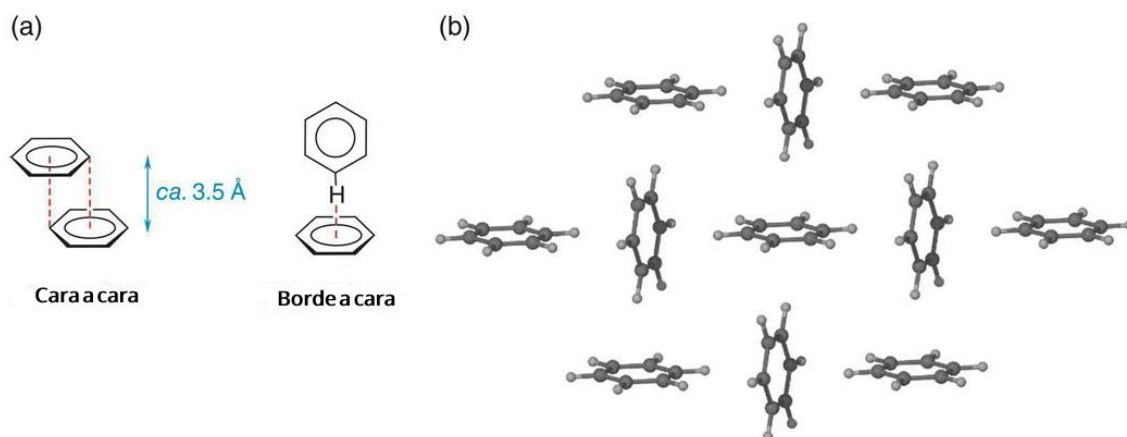
*Interacciones en Carbonilos.*



*Nota.* (a) Interacciones dipolo-dipolo en carbonilos. (b) La interacción  $n-\pi$ . Tomado de (Steed y Atwood, 2009).

Las interacciones  $\pi-\pi$ , que ocurren entre los sistemas  $\pi$  pueden ser atractivas o repulsivas, dependiendo de la orientación de los sistemas  $\pi$ . Existen dos tipos generales de interacciones  $\pi$  en anillos aromáticos: cara a cara y borde a cara, aunque se conoce una amplia variedad de geometrías intermedias (Ver Figura 4a). Las interacciones de borde a cara son responsables del empaquetamiento característico de “espina de pescado” (*herringbone*) en las estructuras cristalinas de un número de pequeños hidrocarburos aromáticos, incluido el benceno (Ver Figura 4b). Estas interacciones son importantes en la estabilidad de las estructuras de ADN y ARN, así como en la química de materiales orgánicos.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 4***Interacciones Intermoleculares  $\pi$ - $\pi$ .*

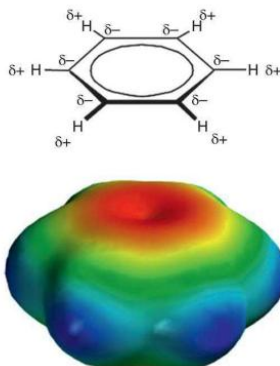
*Nota.* (a) Tipos limitantes de interacción  $\pi$ - $\pi$ . Note el desplazamiento en el modo cara a cara (la superposición directa es repulsiva). (b) Estructura cristalina de rayos X del benceno mostrando el motivo en espina de pescado que surge de las interacciones borde a cara. Tomado de (Steed y Atwood, 2009).

Las interacciones catión- $\pi$  son interacciones atractivas entre un catión y un sistema  $\pi$  aromático (ver Figura 5), son más fuertes que las interacciones dipolo-dipolo, pero más débiles que los enlaces de hidrógeno. Son relevantes en la química biológica y la catálisis. Las interacciones anión- $\pi$  son interacciones atractivas entre un anión y un sistema  $\pi$  aromático deficiente en electrones, se han descubierto más recientemente y son importantes en el diseño de receptores de aniones, la catálisis y la química supramolecular.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 5**

*El origen electrostático de la interacción catión- $\pi$ .*



*Nota.* Abajo: potencial electrostático: rojo para negativo; azul para positivo. Tomado de: (Steed y Atwood, 2009).

La investigación en el reconocimiento molecular, entre muchas otras aplicaciones, es esencial para controlar las especies reactivas, tanto en solución como en estado sólido. Esto puede considerarse como catálisis supramolecular, donde los enlaces no covalentes mantienen los sitios reactivos juntos para facilitar una síntesis covalente deseada.

#### 4.2.1.1 Enlace de Hidrógeno

El enlace de hidrógeno es un tipo de interacción intermolecular que juega un papel crucial en diversos sistemas químicos y biológicos. Su definición, sin embargo, ha sido objeto de debate a lo largo de los años, pudiendo clasificarse en dos enfoques principales: empírico y teórico.

La definición empírica, propuesta por Pimentel y McClellan (1960), establece que un enlace de hidrógeno  $[A-H \cdots B]$  existe cuando hay evidencia de formación de enlace (asociación o quelación) y cuando dicha unión involucra específicamente al átomo de hidrógeno ya enlazado a un átomo A. Esta definición, si bien práctica para la identificación experimental del enlace de hidrógeno a través de mediciones fisicoquímicas como cambios en los puntos de fusión y ebullición o desplazamientos en las bandas de estiramiento  $\nu(A-H)$  en espectroscopía IR y Raman,

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

carece de la capacidad de diferenciarlo de otras interacciones asociativas sin la evidencia directa de la participación del protón.

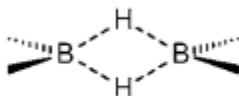
El enfoque teórico, inicialmente planteado por Latimer y Rodebush (1920) y posteriormente refinado por Vinogradov y Linnell (1971), relaciona el enlace de hidrógeno con la teoría del enlace químico de Lewis y la teoría de enlace de valencia (EV). Esta definición establece que el enlace de hidrógeno se produce entre un grupo donador de protones (A-H) y un grupo aceptor de protones (B), donde A es un átomo electronegativo (O, N, S, X o C) y B es un par solitario de un átomo electronegativo o un enlace  $\pi$  de un sistema múltiple. La nomenclatura básica y la diversidad estructural de los enlaces de hidrógeno se resumen en la Figura 6, que ilustra ejemplos de enlaces de hidrógeno intramoleculares, dímeros, cadenas, estructuras 2D y 3D, así como configuraciones simétricas y asimétricas.



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 7**

*Enlace 3 centros-2 electrones (3c-2e) presentes en los Boranos.*



*Nota.* Tomado de (Gilli y Gilli, 2009)

Adoptando una perspectiva más completa, este trabajo se adhiere a la definición de Vinogradov y Linnell (1971) con modificaciones para enfatizar la naturaleza del enlace 3c-4e (ver Figura 8) y evitar la confusión con la teoría ácido-base de Brønsted-Lowry. Por lo tanto, se define el enlace de hidrógeno como una interacción 3c-4e de un protón compartido con la forma general  $R-D-H \cdots :A-R'$ , donde D es el donador de protones (un átomo electronegativo) y :A es el aceptor de protones (otro átomo electronegativo o un enlace  $\pi$ ). El enlace de hidrógeno también se puede visualizar como un protón compartiendo dos pares solitarios de electrones de dos átomos o grupos electronegativos adyacentes:  $R-D:\cdots H^+ \cdots :A^-R'$ .

**Figura 8**

*Enlaces de 3 centros y 4 electrones (3c-4e).*



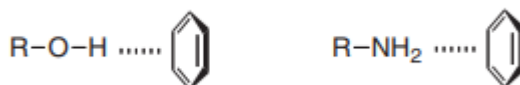
*Nota.* Tomado de (Gilli y Gilli, 2009)

En las últimas décadas, la evidencia ha demostrado que los enlaces de hidrógeno débiles, como los enlaces CH/ $\pi$ , también son omnipresentes y desempeñan funciones importantes (ver Figura 9).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 9**

*Enlace de hidrógeno que se produce entre OH y NH (ácidos duros) y sistemas  $\pi$  (bases blandas).*



*Nota.* Tomado de (Wiley y Sons, 2012)

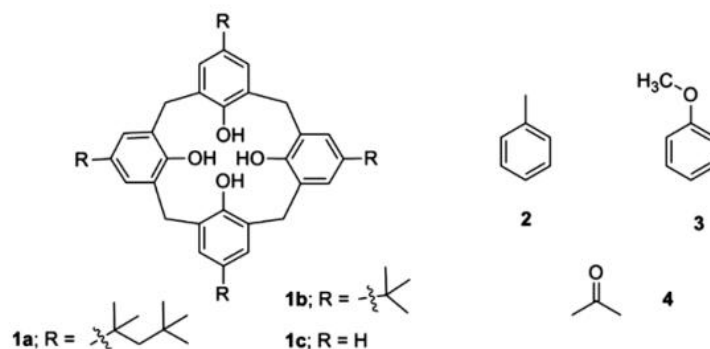
Los enlaces de hidrógeno CH/ $\pi$  se caracterizan por la interacción entre un átomo de hidrógeno unido a un carbono (CH) y un sistema  $\pi$ , que puede ser un anillo aromático o un enlace múltiple. Esta interacción surge de la atracción electrostática entre el hidrógeno ligeramente positivo del grupo CH y el sistema  $\pi$  electronegativo.

La importancia de los enlaces de hidrógeno CH/ $\pi$  se reconoció en 1952 cuando Tamres observó una interacción atractiva entre haloformos y sistemas  $\pi$ . Posteriormente, estudios espectroscópicos y de RMN corroboraron esta interacción. En 1974, Nishio y colaboradores identificaron la orientación gauche del grupo t-butilo en un diastereoisómero de sulfóxido con respecto al grupo fenilo, lo que sugiere la presencia de una fuerza atractiva entre estos grupos. Estudios teóricos respaldaron esta hipótesis, atribuyendo la fuerza atractiva a la interacción CH/ $\pi$ .

La estructura cristalina del calix[4]arene (ver Figura 10), determinada en 1979, proporcionó evidencia experimental adicional sobre la importancia de los enlaces de hidrógeno CH/ $\pi$  en la formación de estructuras supramoleculares. En este caso, se observó que las moléculas de tolueno estaban fuertemente unidas dentro de la cavidad del huésped, lo que se atribuyó a la interacción CH/ $\pi$ .

**Figura 10**

*Estructuras moleculares de los calix[4]arenos.*



*Nota.* Tomado de (Wiley y Sons, 2012)

Los estudios teóricos de Sakaki y colaboradores en 1993, utilizando cálculos *ab initio*, revelaron la naturaleza de los enlaces de hidrógeno CH/ $\pi$ . Se determinó que las fuerzas de dispersión son la principal contribución a la energía de estos enlaces, seguidas por las fuerzas electrostáticas y las interacciones de polarización o transferencia de carga. Estos estudios también mostraron que los enlaces de hidrógeno CH/ $\pi$  pueden operar tanto en ambientes polares como no polares.

Los estudios posteriores, basados en DFT y espectroscopia, confirmaron la importancia de los enlaces de hidrógeno CH/ $\pi$  en la determinación de la estructura y las propiedades de las moléculas. Se ha demostrado que la fuerza de estos enlaces depende de la hibridación del carbono al que está unido el hidrógeno, siendo más fuertes para los grupos sp-CH que para los grupos sp<sup>3</sup>-CH (Gilli y Gilli, 2009).

### 4.3 Química en el Estado Sólido de Fármacos

La química en el estado sólido de fármacos es crucial en el desarrollo de nuevas entidades químicas (NEQ) debido a la importancia de la forma sólida del principio farmacéuticamente activo (PFA) en la manufacturabilidad, solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad del producto

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

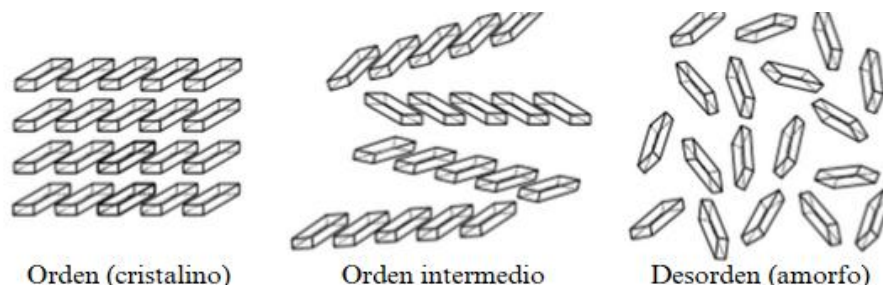
farmacéutico. Los sólidos orgánicos cristalinos están compuestos por moléculas ordenadas en una disposición específica, mantenidas juntas por interacciones intermoleculares.

### 4.3.1 Polimorfismo

El polimorfismo se refiere a la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una forma estructural con la misma fórmula molecular. Por ejemplo, dos formas no solvatadas se consideran polimorfos, al igual que dos formas monohidratadas, pero una forma no solvatada y una hidratada no se consideran polimorfos. Un sólido no cristalino se llama amorfo, donde las moléculas no están ordenadas en una disposición específica (ver Figura 11).

#### Figura 11

*Una ilustración del concepto de orden molecular en sólidos.*



*Nota.* Tomado de (Newman y Byrn, 2003)

El polimorfismo es importante en el desarrollo de fármacos debido a las diferencias en la estabilidad termodinámica entre las formas polimórficas. La forma más estable suele ser elegida para el desarrollo de una formulación farmacéutica, pero una ventaja en solubilidad podría obtenerse con la forma menos estable. Estas formas menos estables pueden transformarse en la forma más estable bajo la influencia de calor, estrés mecánico o humedad (Newman y Byrn, 2003). Establecer la estabilidad en el estado sólido (sin cambio de forma cristalina) bajo diversas condiciones, ayuda a determinar la vida útil del producto farmacéutico o induce a la transición a la forma más estable si la forma metastable no exhibe suficiente estabilidad.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Durante el desarrollo de productos farmacéuticos, es necesario conocer la forma cristalina presente en las diferentes etapas del proceso y en el producto final. Un fármaco higroscópico, por ejemplo, probablemente formará un hidrato durante una granulación húmeda, pero ese hidrato también podría convertirse o parcialmente convertirse en otra forma al secarse. En este caso, la compresión directa podría ser viable solo bajo ciertas condiciones de humedad relativa. Es importante determinar si hay transformaciones de fase durante el procesamiento, así como la identificación de la forma cristalina presente en el producto final.

### **4.3.2 Técnicas de Caracterización de Fármacos y Principios Farmacéuticamente Activos (PFA)**

El análisis del estado sólido de un PFA en productos farmacéuticos cubre una amplia variedad de temas, desde la forma presente en la dosificación final hasta los posibles cambios que pueden ocurrir durante el procesamiento. Es importante notar que los cambios de forma cristalina pueden ocurrir en casi cualquier etapa durante la formulación. Varias técnicas analíticas están disponibles para determinar las formas cristalinas presentes en el producto farmacéutico, y estas técnicas pueden usarse para pruebas cualitativas o cuantitativas. Desde una perspectiva regulatoria y de propiedad intelectual, es crucial conocer las formas cristalinas presentes en el producto farmacéutico comercializado.

#### **4.3.2.1 Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier**

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) es una técnica que se basa en la absorción de radiación infrarroja por las moléculas, lo que provoca vibraciones moleculares (ver Figura 12). Esta técnica es una herramienta útil para la caracterización de formas cristalinas de fármacos. La FT-IR puede realizar análisis cualitativos y cuantitativos, y es especialmente útil para determinar la forma cristalina debido a su capacidad para detectar cambios en los modos

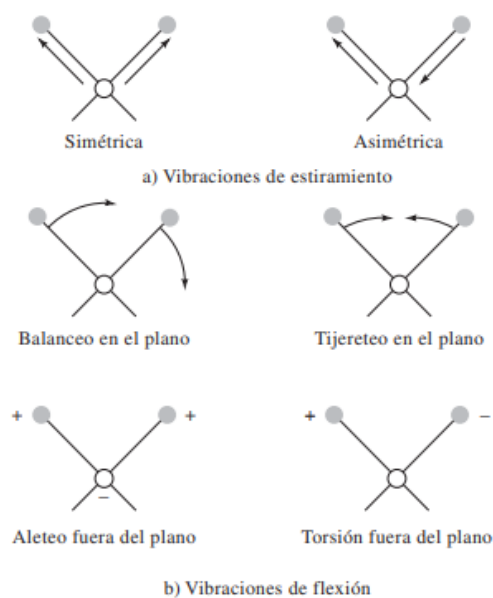
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

vibracionales de las moléculas. Las técnicas de muestreo incluyen *pellets*, *mulls* y reflectancia difusa, siendo esta última la mejor opción para la determinación de formas cristalinas debido a la mínima manipulación de la muestra requerida.

Esta técnica es particularmente útil para estudiar la "región de huellas dactilares" del espectro, donde las vibraciones intramoleculares están bien definidas y son muy características de los enlaces de los átomos. Esta técnica se utiliza ampliamente para identificar compuestos desconocidos y analizar la composición de mezclas.

### Figura 12

*Tipos de vibraciones moleculares.*



*Nota.* Observe que (+) indica un movimiento desde el plano de la página hacia el lector y (-) indica un movimiento desde el plano de la página alejándose del lector. Tomado de: (Skoog, 2004).

#### 4.3.2.2 Análisis Térmico TGA-DSC

El análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC) son técnicas complementarias que se utilizan para estudiar las propiedades térmicas de los fármacos.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

El TGA mide los cambios en el peso de una muestra en función de la temperatura, lo que permite identificar procesos como la descomposición térmica, la pérdida de solventes o la deshidratación. Por otro lado, el DSC mide las diferencias en el flujo de calor entre una muestra y una referencia en función de la temperatura, proporcionando información sobre transiciones de fase, la fusión, cristalización y transiciones vítreas (Haines, 2002). Estas técnicas son cruciales para entender la estabilidad térmica y las propiedades de los polimorfos de los fármacos.

### 4.3.2.3 Difracción de Rayos X de Polvo

La difracción de rayos X (DRX) es una técnica fundamental para la caracterización de sólidos cristalinos. Se basa en la difracción de rayos X por los electrones que rodean los átomos de un compuesto, lo que produce un patrón de difracción que puede ser analizado para determinar la estructura cristalina. La difracción de rayos X en polvo (DRXP) es particularmente útil para analizar muestras en polvo, proporcionando un “huella digital” de la estructura cristalina que puede ser utilizada para comparar la similitud cristalográfica de diferentes muestras. Esta técnica permite realizar análisis cualitativos y cuantitativos, y es esencial para identificar y cuantificar las diferentes formas cristalinas presentes en un producto farmacéutico (Newman y Byrn, 2003).

### 4.3.2.4 Difracción de Rayos X de Monocristal

La difracción de rayos X en monocristal es una técnica analítica esencial para determinar la estructura tridimensional de los cristales a nivel atómico. A diferencia de la difracción de rayos X en polvo (DRXP), que se utiliza para analizar muestras en polvo, la difracción en monocristal se aplica a cristales individuales de alta calidad, proporcionando información detallada sobre la disposición de los átomos dentro del cristal (Hammond, 2015).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

La difracción de rayos X en monocristal se basa en la interacción de los rayos X con los electrones de un átomo, produciendo un patrón de difracción que puede ser analizado para obtener información sobre la estructura atómica del cristal.

### 4.4 Superficies de Hirshfeld

El análisis supramolecular es una herramienta importante en la química supramolecular para entender las interacciones y el empaquetamiento de las moléculas en los cristales. Entre las técnicas más destacadas se encuentran el análisis de superficies de Hirshfeld y las redes de energía, que permiten una visualización y cuantificación detallada de las interacciones intermoleculares.

#### 4.4.1 Superficies de Hirshfeld

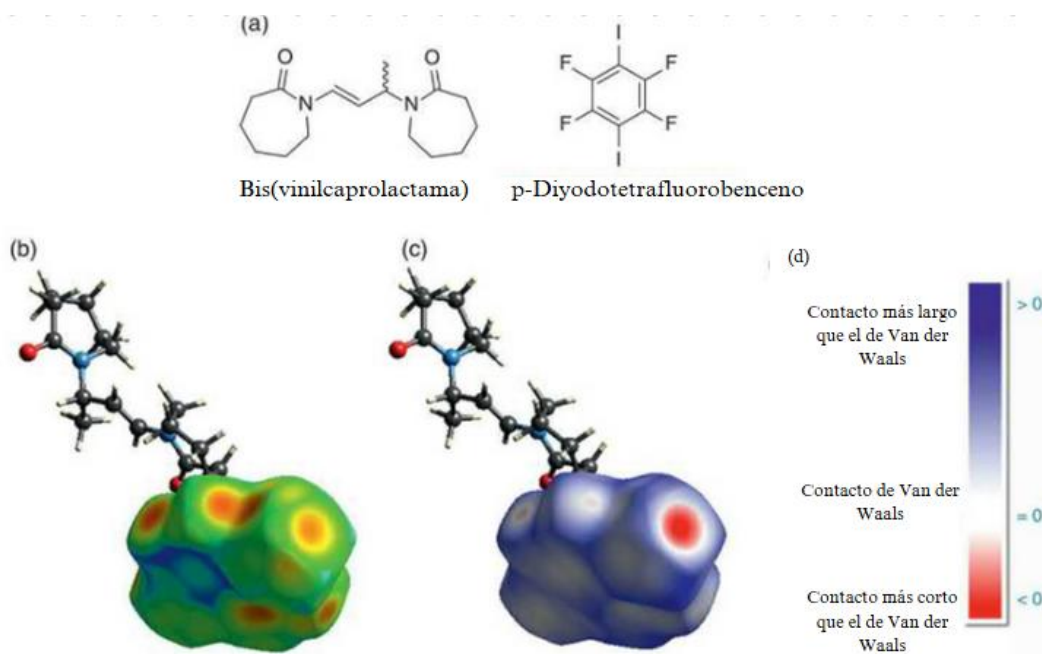
El análisis de superficies de Hirshfeld representa un intento de ir más allá de la interpretación subjetiva de las estructuras cristalinas, enfocándose en el entorno de empaquetamiento cristalino de una molécula en su totalidad.

La superficie de Hirshfeld se genera particionando la densidad electrónica ( $\rho$ ) en el cristal en una promolécula (una molécula de referencia dentro de la estructura cristalina con distribuciones de densidad electrónica esféricas idealizadas alrededor de cada átomo) y el procrystal restante. La densidad electrónica de la promolécula se calcula sumando las densidades de carga atómica, promediadas esféricamente y centradas en las coordenadas nucleares obtenidas de una estructura cristalina resuelta previamente. La misma suma sobre toda la celda unidad de un cristal da la densidad electrónica del procrystal. De esta manera, la densidad electrónica del cristal como un todo puede dividirse en la densidad electrónica de la promolécula o la densidad electrónica del procrystal. La superficie de Hirshfeld es la superficie definida por ( $W_a = 0,5$ ), es decir, el límite entre la densidad electrónica que pertenece predominantemente a la molécula de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

referencia y la densidad electrónica fuera de ella que pertenece al resto del cristal (Steed y Atwood, 2009).

Para visualizar las superficies de Hirshfeld, es útil colorearlas según la distancia desde la superficie hasta los átomos, ya sea dentro o fuera de ella. Las distancias ( $d_i$ ) y ( $d_e$ ) se definen como la distancia desde un punto en la superficie hasta el átomo interno más cercano y la distancia desde un punto en la superficie hasta el átomo externo más cercano, respectivamente (ver Figura 13). La combinación de estas distancias con los radios de Van der Waals se expresa como ( $d_{norm}$ ).

**Figura 13***Superficie de Hirshfeld*

*Nota.* (a) Estructura química del *p*-diyodotetrafluorobenceno y bis(vinilcaprolactama). (b) Superficie de Hirshfeld para el *p*-diyodotetrafluorobenceno coloreada según la distancia  $d_e$ , que indica la distancia al átomo externo más cercano. (c) Superficie de Hirshfeld para el *p*-diyodotetrafluorobenceno coloreada según la distancia normalizada  $d_{norm}$ , la cual evalúa la contribución de  $d_i$  y  $d_e$  con los radios de Van der Waals de los átomos. (d) Clave de color para la

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

escala  $d_{norm}$ , donde el rojo indica contactos más cortos que la suma de los radios de Van der Waals, el blanco/verde indica contactos cercanos a la suma de los radios de Van der Waals, y el azul indica contactos más largos. Tomado y adaptado de (Steed y Atwood, 2009).

### 4.5 Parámetros Estadísticos

La determinación de una estructura cristalina a partir de datos de difracción de polvos es un proceso de múltiples etapas. La validez de los resultados obtenidos en cada fase, desde la determinación de la celda unidad hasta el refinamiento final de la estructura, depende de la evaluación mediante indicadores y parámetros estadísticos cuantitativos que permiten juzgar la calidad y fiabilidad de las soluciones propuestas.

#### 4.5.1 Figuras de Mérito para el Indexado

Durante el proceso de indexado se busca determinar los parámetros de la celda unidad y las Figuras de Mérito (FOM, por sus siglas en inglés *Figure Of Merit*) cuantifican la fiabilidad de una solución propuesta. Las más confiables y de mayor relevancia son las Figuras de de Wolff (de Wolff, 1968) y la de Smith y Snyder (Smith y Snyder, 1979), las cuales se presentan en las ecuaciones 1 y 2.

$$M_{20} = \frac{Q_{20}}{2 \cdot \langle Q \rangle N_{20}} \quad (1)$$

$$F_N = \frac{1}{\langle \Delta 2\theta \rangle} \cdot \frac{N}{N \langle \theta_g \rangle} \quad (2)$$

$$Q_{hkl} = \frac{10^4}{d_{hkl}^2} \quad (3)$$

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Donde la FOM de de Wolff ( $M_{20}$ ) relaciona las 20 primeras reflexiones observadas,  $Q_{20}$  es el inverso del cuadrado de las distancias de los planos cristalográficos hkl (ver Ecuación 3),  $\langle Q \rangle$  es el promedio de la discrepancia entre los valores de  $Q_{20}$  y  $N_{20}$  es el número de las reflexiones calculadas.

$F_N$  es la FOM de Smith y Snyder Mide la fiabilidad de la celda indexada relacionando la precisión promedio en las posiciones de los picos (en  $2\theta$ ) con el número de reflexiones observadas y teóricamente posibles. Aquí,  $\langle |\Delta(2\theta)| \rangle$  representa la discrepancia absoluta promedio entre las posiciones  $2\theta$  observadas y calculadas,  $N_{obs}$  es el número de posiciones de reflexión teóricamente posibles dentro del rango angular estudiado. Una solución se considera altamente plausible cuando el valor de  $F_N$  es mayor a 15.

### 4.5.2 Parámetros de Calidad del Ajuste de Perfil

Una vez que se ha determinado una celda unidad y un grupo espacial, se procede a ajustar un patrón de difracción calculado al patrón experimental completo. Este proceso, realizado mediante métodos como los de Pawley, Le Bail o Rietveld, busca modelar no solo las posiciones de los picos, sino también sus intensidades y formas. La calidad de este ajuste global se mide con los siguientes parámetros:

**Factor de Perfil ( $R_p$ ):** Es el indicador más directo de la diferencia entre el patrón observado ( $Y_i^{obs}$ ) y el calculado ( $Y_i^{calc}$ ) en cada punto  $i$  del difractograma. Se define en la Ecuación 4:

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |Y_i^{obs} - Y_i^{calc}|}{\sum_{i=1}^n Y_i^{obs}} \cdot 100 \quad (4)$$

Aunque es intuitivo, el  $R_p$  es muy sensible al fondo del patrón y no pondera la calidad estadística de cada punto.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Factor de Perfil Ponderado ( $R_{wp}$ ):** Este es el parámetro asigna un peso ( $W_i$ ) a cada punto de datos, generalmente inversamente proporcional a la intensidad observada ( $W_i = 1/Y_i^{obs}$ ). De este modo, da más importancia a las diferencias en las regiones de baja intensidad, evitando que los picos intensos dominen por completo el ajuste. Se calcula según la Ecuación 5:

$$R_{wp} = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs} - Y_i^{calc})^2}{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs})^2} \right]^{\frac{1}{2}} \cdot 100 \quad (5)$$

**Factor Residual Esperado ( $R_{exp}$ ):** Representa el valor mínimo teóricamente alcanzable para  $R_{exp}$  si las únicas desviaciones se debieran al ruido estadístico inherente a la medición. Se define por la Ecuación 6:

$$R_{exp} = \left[ \frac{n - p}{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs})^2} \right]^{\frac{1}{2}} \cdot 100 \quad (6)$$

Donde  $n$  es el número total de puntos de datos y  $p$  es el número de parámetros refinados en el modelo.

**Bondad del Ajuste ( $\chi^2$ ):** La bondad de ajuste (GOF, por sus siglas en inglés *Goodness of Fit*) normaliza el ajuste obtenido ( $R_{wp}$ ) con respecto al mejor ajuste posible ( $R_{exp}$ ), como se muestra en la Ecuación 7.

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot (Y_i^{obs} - Y_i^{calc})^2}{n - p} \quad (7)$$

Un ajuste ideal, tendría un valor de GoF cercano a 1. Valores significativamente mayores a 1 indican que el modelo estructural o los parámetros del perfil son incorrectos. Para considerar

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

un refinamiento como exitoso, se busca que los valores de  $R_p$  y  $R_{wp}$  sean inferiores al 10% y que el GoF se aproxime 1.

### 4.5.3 Función de Costo Recocido Simulado

En la determinación estructural se busca la disposición atómica dentro de la celda unidad, para ello, se utilizan algoritmos de optimización global (como el Recocido Simulado). Estos métodos operan a partir de un modelo preliminar y los parámetros de celda. Una figura de mérito cuantifica la discrepancia entre el patrón experimental y el patrón calculado a partir de un modelo estructural de prueba. La función de costo más utilizada en este contexto es el factor de perfil ponderado ( $R_{wp}$ , Ecuación 5). El objetivo del algoritmo es explorar sistemáticamente el espacio de posibles configuraciones moleculares variando posiciones, ángulos, distancias iterativamente para encontrar la estructura que produce el valor mínimo de  $R_{wp}$  que la mayoría de las veces corresponde a la estructura cristalina correcta.

## 5 Antecedentes

El bitartrato de hidrocodona (Morfinano- 6-ona,4,5-epoxi- 3- metoxi- 17-metil-, (5 $\alpha$ ) - , (2R, 3R) - 2, 3- dihidro xibutano edioato (1:1) (9Cl, AC1)), identificado con el número CAS (*Chemical Abstract Service*) 143-71-5, es un opioide semisintético estructuralmente relacionado con la codeína. Su potencia es comparable a la de la morfina en la generación de efectos similares a los opiáceos. Además de su uso como analgésico para el control del dolor de leve a moderado, el bitartrato de hidrocodona es un conocido agente antitusivo. Comercialmente, se presenta en diversas formulaciones que incluyen combinaciones con paracetamol, aspirina, ibuprofeno y antihistamínicos, en formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas y jarabes.

Desde la perspectiva cristalográfica, Barnes y Forsyth (1954) reportaron datos cristalográficos de monocristal para la codeína monohidratada, la codeína anhidra y la hidrocodona

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

(dihidrocodeína), incluyendo parámetros de celda unitaria, grupo espacial y datos de difracción de rayos X indexados, como se muestra en la Tabla 1. Si bien estos compuestos están relacionados estructuralmente con el compuesto de interés, en bases de datos de monocristal no están reportados datos cristalográficos para el bitartrato de hidrocodona.

**Tabla 1**

*Datos de monocristal para codeína monohidratada, codeína (anhidra) y dihidrocodeína (hidrocodona).*

	Codeína monohidratada	Codeína (anhidra)	Dihidrocodeína (Hidrocodona)
<i>a</i>	12.15 Å	13.68 Å	14.02 Å
<i>b</i>	12.63 Å	14.72 Å	14.64 Å
<i>c</i>	10.51 Å	7.48 Å	7.23 Å
G.E.	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>z</i>	4	4	4 moléculas/celda
	moléculas/celda	moléculas/celda	
$\rho$ (calc.)	1.307 g/mL	1.318 g/mL	1.338 g/mL
$\rho$ (obs.)	1.295 g/mL	1.310 g/mL	1.342 g/mL

*Nota.* Tomado y adaptado de (Barnes y Forsyth, 1954)

La patente US 7,625,918 B2 (Hagen y Park, 2009) describe diez polimorfos novedosos del bitartrato de hidrocodona (Formas II-X) y una forma amorfa, además de la Forma I. En la patente se reportaron los patrones de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de baja calidad e incompletos de los polimorfos, expresados en términos de  $2\theta$  y las intensidades relativas de los picos de difracción, sin embargo, no se encuentran indexados. La patente también presenta los datos de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

calorimetría diferencial de barrido (DSC) y punto de fusión de cada uno de los polimorfos reportados.

La importancia médica del bitartrato de hidrocodona, en particular su formulación de liberación prolongada (Hysingla® ER), se destaca en la revisión de Dhillon (2016) sobre el dolor crónico. Hysingla® ER es la primera formulación de hidrocodona de entidad única reconocida por la FDA de Estados Unidos con propiedades disuasorias del abuso. Su indicación principal es el manejo del dolor lo suficientemente severo como para requerir tratamiento opioide a largo plazo, diario y continuo, cuando otras opciones de tratamiento son inadecuadas. La revisión de Dhillon subraya la eficacia analgésica de Hysingla® ER en ensayos clínicos de fase III, mostrando reducciones significativas en la intensidad del dolor y mejoras en las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud.

Si bien existe abundante información médica y farmacológica sobre el bitartrato de hidrocodona, los antecedentes cristalográficos de este principio activo son sumamente limitados. Por lo tanto, la presente investigación resulta crucial para elucidar la estructura cristalina y realizar el análisis supramolecular del bitartrato de hidrocodona, un estudio que no ha sido abordado previamente, abriendo nuevas perspectivas para la comprensión de sus propiedades y su potencial aplicación en el desarrollo de nuevas formulaciones.

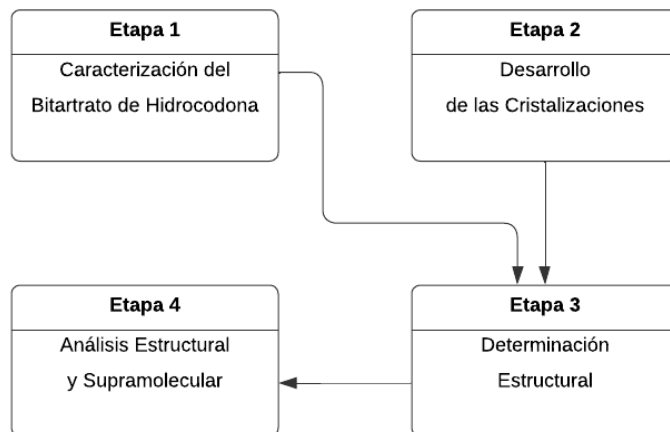
### **6 Metodología**

Se implementó una metodología conforme al diagrama presentado en la Figura 14, el cual está dividido en las etapas principales del procedimiento y análisis. Cada una de estas etapas se describirá detalladamente en los ítems siguientes.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 14**

*Diagrama de las etapas de la metodología.*



### 6.1 Caracterización de la Materia Prima del Bitartrato de Hidrocodona

En la etapa 1, como se muestra en la figura 14, se realizó la caracterización del bitartrato de hidrocodona proporcionado por una casa farmacéutica colombiana dedicada a la elaboración de medicamentos genéricos. Esta caracterización se llevó a cabo mediante diversas técnicas analíticas, que incluyen: Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*), Análisis Termogravimétrico (TGA, *Thermogravimetric Analysis*), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*) y Difracción de rayos X de Polvo (DRXP)

#### 6.1.1 Caracterización del Bitartrato de Hidrocodona mediante Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier

La caracterización del bitartrato de hidrocodona mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier se realizó utilizando el espectrofotómetro JASCO FT/IR-4X (ver Figura 15), con un módulo de reflexión total atenuada (ATR). La adquisición del espectro consistió en 24 acumulaciones sobre la región de  $4000$  a  $400$   $\text{cm}^{-1}$ , empleando una resolución de  $0.96$   $\text{cm}^{-1}$ . Este

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

equipo se encuentra ubicado en el laboratorio 318 del Edificio de Livianos la Universidad Industrial de Santander, sede central.

### **Figura 15**

*Equipo JASCO FT/IR-4X*



*Nota.* Imagen tomada de JASCO Inc., 2022

### **6.1.2 Caracterización del Bitartrato de Hidrocodona mediante Análisis**

#### **Termogravimétrico y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)**

Los termogramas se registraron utilizando dos equipos: El termoanalizador TGA 5500 TA Instrument y el termoanalizador DSC Discover TA Instrument. Los registros se llevaron a cabo usando atmósfera inerte de nitrógeno con flujo de 50 mL/min en el rango de 25 °C a 500 °C, con rampa de calentamiento de 10 °C/min. Ambos equipos se encuentran en el Grupo de Investigación de Polímeros (GIP) ubicado en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

### **6.1.3 Caracterización del Bitartrato de Hidrocodona mediante difracción de rayos X de polvo (DRXP)**

El patrón de difracción de rayos X de polvo del Bitartrato de Hidrocodona se registró en el difractómetro Bruker D8 Advance (ver Figura 16) del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander. Los patrones se colectaron a temperatura ambiente usando radiación

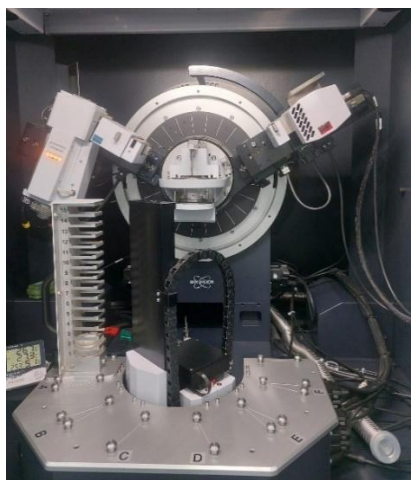
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

$\text{CuK}\alpha 1$  en el rango de  $2^\circ$  a  $70^\circ$  de  $2\theta$  con el equipo operando a 40 kV y 40 mA, a pasos de  $0,02035^\circ$  y tiempo por paso de 0,6 s ( $2\theta$ ).

La identificación de las fases cristalinas se realizó utilizando la base de datos Powder Diffraction File (PDF-4+) del International Centre for Diffraction Data (ICDD), empleando para ello el software DIFFRAC.EVA (Bruker, 2020)

### Figura 16

*Difratómetro de Rayos X para muestras de polvo Bruker D8 Advance.*



## 6.2 Recristalizaciones

Con el fin de observar, evaluar y caracterizar diferentes condiciones de cristalización, así como la posible formación de polimorfos del Bitartrato de Hidrocodona, se implementaron tres técnicas de cristalización: evaporación lenta de solvente, mezcla de solvente-antisolvente y difusión de vapor.

Un total de 26 ensayos, detallados en la sección de resultados, se llevaron a cabo en viales de vidrio previamente identificados con las letras SS y un número consecutivo (SS-01 a SS-26). Para los métodos que requerían evaporación, los viales se cubrieron con una capa de cinta de teflón para permitir un control lento y gradual de la evaporación del solvente. Una vez finalizado cada

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

ensayo, los recipientes fueron tapados y almacenados para su posterior observación y análisis morfológico mediante microscopía óptica y fotografía.

Los cristales obtenidos mediante cada uno de estos métodos fueron caracterizados utilizando Difracción de rayos X de Polvo (DRXP) y Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM) en el caso de los cristales obtenidos de tamaño y calidad adecuados.

### **6.2.1 Evaporación Lenta de Solvente**

Se disolvió una cantidad conocida de soluto (entre 10 y 200 mg) en un volumen determinado de un solvente puro (entre 0,5 y 4 mL). En los ensayos que lo requerían (ej. SS-17, SS-20), se aplicó calentamiento suave (40°C) durante 5 minutos para facilitar la disolución completa. Posteriormente, los viales se dejaron en reposo a temperatura ambiente (20-25°C) o en refrigeración (2-8°C) para inducir la cristalización a través de la evaporación gradual del solvente.

### **6.2.2 Mezcla Solvente-Antisolvente**

Para esta técnica, el soluto fue disuelto en un sistema binario, compuesto por un solvente en el que es soluble y un antisolvente miscible en el que es poco o nada soluble. La cristalización se indujo mediante la evaporación lenta y controlada de la mezcla a temperatura ambiente o en condiciones de refrigeración (2-8°C), buscando la sobresaturación gradual del sistema.

### **6.2.3 Difusión de Vapor**

Se preparó una disolución del soluto (30 mg) en un buen solvente (4 mL de agua destilada) dentro de un vial de vidrio pequeño (vial interior). Este vial se introdujo, sin tapar, en un recipiente de mayor tamaño (cámara exterior) que contenía 3 mL de un antisolvente volátil (etanol o metanol). El sistema se selló herméticamente y se dejó en reposo a temperatura ambiente. La cristalización se busca inducir por la difusión lenta del vapor del antisolvente desde la cámara

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

exterior hacia el vial interior, lo que reduce progresivamente la solubilidad del soluto en la disolución.

### 6.2.4 Caracterización de los Cristales Obtenidos

Los sólidos obtenidos a partir de los diferentes ensayos de cristalización fueron caracterizados mediante un conjunto de técnicas analíticas complementarias, con el objetivo de evaluar su morfología, pureza de fase y, en los casos aplicables, determinar su estructura cristalina.

#### 6.2.4.1 Microscopía Óptica de Luz Polarizada (MOLP)

La inspección visual inicial de los sólidos se realizó utilizando el microscopio estereoscópico de luz polarizada de la marca OPTIKA ubicado en el Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander. Esta técnica permitió documentar la morfología cristalina (hábito, agregación), estimar la calidad de los cristales (transparencia, definición de caras) y evaluar la presencia de birrefringencia, una propiedad característica de los materiales cristalinos anisotrópicos. El análisis se complementó con un análisis rotatorio sobre la platina en  $360^\circ$  para observar los cambios en los colores de interferencia y los patrones de extinción.

#### 6.2.4.2 Difracción de Rayos X (DRX)

La caracterización estructural de los sólidos se realizó principalmente mediante técnicas de difracción de rayos X (DRX). Para la identificación de las fases cristalinas y la evaluación de la pureza de los productos, se aplicó la Difracción de Rayos X de Polvo (DRXP) de manera selectiva, únicamente a aquellos ensayos que produjeron una cantidad de material sólido suficiente para su preparación y análisis. Dado que cada polimorfo presenta un patrón de difracción único, esta técnica fue fundamental para comparar los productos cristalinos que cumplían con dicho criterio. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM) para la determinación estructural. Esta técnica se reservó exclusivamente para aquellas muestras

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

que produjeron cristales individuales con un tamaño y calidad morfológica adecuados (ej. SS-16, SS-19, SS-21, SS-24) para su montaje y medida en el difractor Rigaku XtaLAB P-200, permitiendo así resolver la estructura cristalina con precisión.

### 6.3 Determinación Estructural

La determinación estructural (Etapa 3), se dividió en dos partes: La determinación estructural mediante Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) y Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM). A continuación, los pasos que se siguieron y los programas especializados utilizados para el tratamiento de datos.

#### 6.3.1 Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Polvo (DRXP)

La determinación Estructural mediante Difracción de Rayos X de Polvo (DRXP) comprendió varias etapas: Indexado, determinación del grupo espacial, descomposición del patrón de polvo (WPPD), determinación estructural, a continuación, se detallará cada una de las etapas.

##### 6.3.1.1 Indexado

El indexado de los patrones registrados se llevó a cabo utilizando el programa DICVOL (Louër y Boultif, 2014), el cual está integrado en la interfaz gráfica del programa PreDICT (Blanton et al., 2019). La radiación de fondo se corrigió mediante el polinomio de Chebyshev, obtenido durante el preprocesamiento de los datos en el programa y se eliminó la contribución de los picos en el patrón asociados a la radiación  $K\alpha_2$ . A continuación, se realizó el procesamiento de los datos y se determinaron las posiciones de los picos que se consideraron como máximos de difracción en el difractograma de la materia prima. Se obtuvieron los resultados correspondientes a la dimensión de la posible celda unidad descritos por parámetros  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

### 6.3.1.2 Determinación del grupo espacial

Después de haber seleccionado una celda unidad como la solución más plausible a partir del proceso de indexado, se procedió a determinar el grupo espacial del material de estudio. Esta determinación se realizó mediante el uso del programa EXPO2 (Altomare et al., 2013), por medio del análisis de las ausencias sistemáticas reflejadas en los índices de Miller asignados a los máximos de difracción y se evaluó las posibles simetrías presentes en el material, permitiendo así la determinación precisa del grupo espacial.

### 6.3.1.3 Descomposición de las Intensidades del Patrón de Polvo

Después de haber completado el indexado y la determinación del grupo espacial, se realizó la descomposición del patrón de polvo (WPPD) utilizando el programa TOPAS (Coelho, 2018). En esta etapa, se empleó el método de Pawley (Pawley G, 1981) para la descomposición de las intensidades integradas del difractograma. Esto se realizó con el fin de verificar que los parámetros de la celda unidad obtenidos del indexado, junto con el posible grupo espacial previamente seleccionado, concordaran adecuadamente con el patrón de difracción registrado.

La calidad del ajuste se evaluó mediante parámetros estadísticos, discutidos en el marco teórico tales como el factor residual del patrón ( $R_p$ ), el factor del perfil del residual ponderado ( $R_{wp}$ ), el factor del residual experimental esperado ( $R_{exp}$ ), y la bondad del ajuste (GoF,  $\chi^2$ ).

### 6.3.1.4 Determinación Estructural

La determinación de la estructura cristalina a partir de datos de difracción de rayos X de polvos (DRXP) se abordó mediante un método de espacio directo. Como punto de partida, se generó un modelo molecular inicial utilizando el software ChemSketch. Este modelo fue sometido a una optimización geométrica para obtener una conformación tridimensional energéticamente

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

favorable, un prerrequisito esencial para evitar la convergencia hacia soluciones estructurales erróneas.

Posteriormente, la resolución estructural se realizó empleando el programa EXPO2 (Altomare et al., 2013). Se utilizó el algoritmo de recocido simulado (*simulated annealing*), una técnica estocástica que explora el espacio de posibles empaquetamientos cristalinos. Este método utiliza como entrada el modelo molecular previamente optimizado y el patrón de difracción experimental para determinar la posición y orientación de la molécula en la celda unidad.

### **6.3.2 Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM)**

Los cristales obtenidos se inspeccionaron en un microscopio de luz polarizada donde se seleccionaron los que tuvieron una mayor calidad para la toma de datos de Difracción de Rayos X de muestras monocristalinas. El registro de los datos de intensidad se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando el Difractómetro Rigaku XtaLAB P-200-DS del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander, sede guatigará (ver Figura 17), usando radiación de molibdeno  $\text{MoK}\alpha$  (0,71 Å) con el equipo operando a 50 kV y 40 mA.

**Figura 17**

*Difractómetro de Rayos X de Monocristal Rigaku XTaLAB P-200-DS.*



### 6.3.2.1 Resolución y Refinamiento Estructural

La integración y reducción de datos se realizó utilizando el programa ShelXT (Sheldrick, 2015b) implementado en el programa OLEX2 (Dolomanov et al., 2009). La solución de la estructura se obtuvo mediante métodos intrínsecos con el programa SHELXT (Sheldrick, 2015b), y posteriormente se refinó por el método de mínimos cuadrados utilizando SHELXL (Sheldrick, 2008). Todos los átomos no hidrógeno fueron localizados en el mapa de densidad electrónica y refinados de manera anisotrópica.

### 6.3.2.2 Validación de la Estructura Cristalina

En la etapa de validación de la estructura se utilizó el programa PLATON (Spek, 2009) para llevar a cabo un análisis cristalológico. Primero, se evaluó la integridad, calidad y consistencia de la información suministrada en los archivos CIF (*Crystallographic Information*

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

*Format*). Este proceso incluyó el análisis de las distancias y ángulos de enlace, así como los ángulos de torsión.

Durante la validación se generó un reporte que no contuvo errores o inconsistencias significativas. Este reporte fue esencial para asegurar que los resultados cristalográficos fueran precisos y confiables, también se generó un archivo .lps que contiene la información de Enlaces de Hidrógeno, interacciones presentes, ángulos y distancias que fueron utilizados para realizar el análisis estructural.

### 6.4 Análisis Estructural y Supramolecular

La última etapa de la metodología, la etapa 4, consistió en el análisis estructural y supramolecular. Este análisis se llevó a cabo mediante los siguientes pasos: Análisis de la estructura, superficies de Hirshfeld, huellas dactilares y los mapas de interacciones.

#### 6.4.1 Análisis de la estructura

El análisis de la estructura mediante el estudio de la geometría molecular se llevó a cabo utilizando el programa DIAMOND (Brandenburg y Berndt, 1999). Este software permitió la importación de datos cristalográficos en formato CIF y la visualización tridimensional de la estructura cristalina. Se realizó un análisis detallado de la geometría molecular, incluyendo la geometría y conformación de los anillos del catión hidrocodona, la conformación del anión tartrato, análisis de los enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi \cdots \pi$ . Además, medición de distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión.

#### 6.4.2 Superficies de Hirshfeld y Huellas Dactilares

El análisis de superficies de Hirshfeld y huellas dactilares se realizó usando el programa CrystalExplorer (Spackman, 2021) el cual permitió la visualización y el análisis cuantitativo de las interacciones intermoleculares, proporcionando una herramienta ideal para el estudio

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

supramolecular. Las superficies se visualizan con propiedades escalares, como la densidad electrónica y el potencial electrostático, facilitando la comprensión de los entornos moleculares en el estado cristalino.

Además, se generaron huellas dactilares bidimensionales que resumen los contactos intermoleculares en el cristal. Estas huellas permitirán identificar y cuantificar las interacciones específicas, proporcionando una representación visual intuitiva de las mismas. CrystalExplorer también permitió la descomposición de las huellas dactilares en contribuciones de diferentes tipos de interacciones.

### 6.4.3 Mapas de Interacciones

La generación de mapas de interacciones se realizó mediante el programa Mercury (Macrae *et al.*, 2020). Este enfoque se basa en el conocimiento extraído de la Base de Datos Estructural de Cambridge (CSD), y no en cálculos de energía. El método funciona calculando las distribuciones de probabilidad tridimensionales para una serie de grupos químicos específicos, denominados "sondas" (*probes*), alrededor de la molécula de interés. Estas distribuciones se basan en la frecuencia y geometría de millones de interacciones intermoleculares observadas en estructuras cristalinas experimentales.

Para el presente estudio, se utilizaron sondas representativas de donantes de puentes de hidrógeno (Nitrógeno de NH Cargado), aceptores de puentes de hidrógeno (Oxígeno de Alcohol, Oxígeno de Carbonilo, Oxígeno de Agua) e interacciones hidrofóbicas (Carbono de Metilo, Carbono de CH Aromático). La información proporcionada por estos mapas es cualitativa y visual, permitiendo identificar las regiones de mayor tendencia para cada tipo de contacto. El análisis de estos mapas en el contexto del empaquetamiento cristalino permite evaluar cuán

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

eficazmente se satisfacen las preferencias de interacción de la molécula, facilitando así la comprensión de los factores que gobiernan la cohesión y la estabilidad de la estructura.

## 7 Resultados y discusión

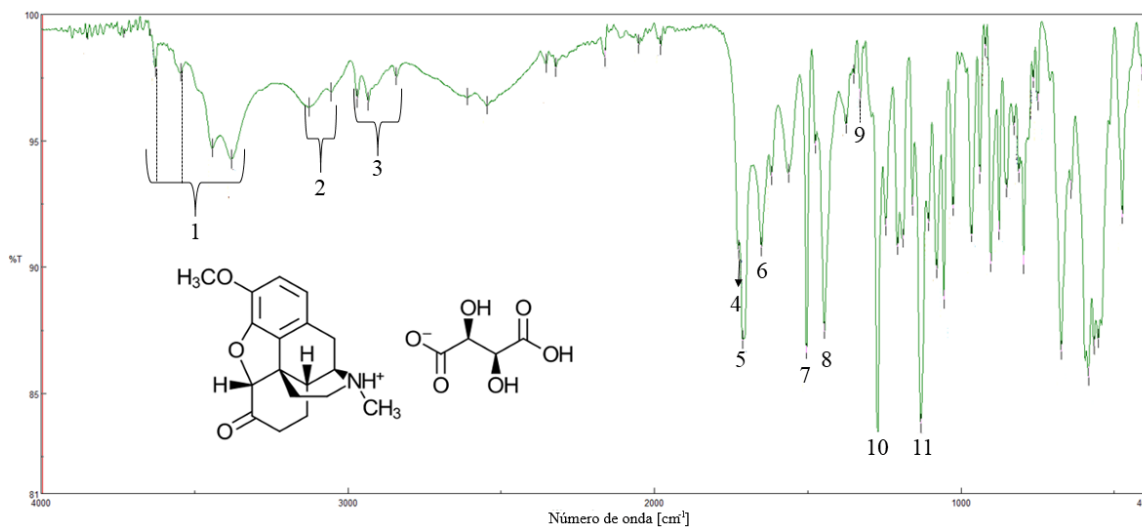
### 7.1 Caracterización de la Materia Prima del Bitartrato de Hidrocodona

#### 7.1.1 Caracterización Mediante FT-IR

La caracterización mediante espectroscopía infrarroja (ATR FT-IR) (ver Figura 18) permitió identificar de grupos funcionales característicos presentes en la estructura del bitartrato de hidrocodona, confirmando su identidad molecular. A continuación, se presenta la asignación de y análisis de las señales principales observadas del espectro FT-IR (ver Tabla 2):

**Figura 18**

*Espectro FT-IR del Bitartrato de Hidrocodona.*



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Tabla 2***Asignación de las Señales Principales FT-IR*

Señal	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
1	3627,45-3379.64	Estiramiento O-H
2	3126,04-3054,69	Estiramiento C-H aromático
3	2968,87-2841,6	Estiramiento C-H alifático (alcanos)
4	1725,98	Estiramiento C=O (cetona cíclica)
5	1712,48	Estiramiento C=O (ácido carboxílico)
6	1650,77	Estiramiento asimétrico C-O (Carboxilato)
7	1503,24	Estiramiento C=C (aromático)
8	1445,39	Estiramiento simétrico C-O (Carboxilato)
9	1328,71	Estiramiento C-N (amina terciaria)
10	1272,79	Estiramiento asimétrico C-O-C (metoxilo)
11	1131,05	Estiramientos C-O (epóxido, alcohol)

- **1: Estiramiento O-H (3627.45 - 3379.64 cm<sup>-1</sup>):** El ensanchamiento de bandas en este rango indica la presencia de estiramientos O-H de alcoholes y ácidos carboxílicos, sugiriendo fuertes enlaces de hidrógeno intermoleculares e intramoleculares típicos de ácidos carboxílicos en estado sólido (Silverstein, Bassler y Morrill, 1991).
- **2: Estiramiento C-H aromático (3126.04 - 3054.69 cm<sup>-1</sup>):** El bitartrato de hidrocodona contiene un anillo aromático mononuclear, el cual presenta una señal de estiramiento C-H típicamente entre 3100 y 3000 cm<sup>-1</sup> (Silverstein et al., 1991).
- **3: Estiramiento C-H alifático (2968.87 - 2841.6 cm<sup>-1</sup>):** Las vibraciones de estiramiento C-H de los hidrocarburos saturados suelen aparecer en la zona de 3000 a 2840 cm<sup>-1</sup>. Se ha demostrado que los estiramientos asimétricos (va) y simétricos (vs) de los grupos metilo (CH<sub>3</sub>) absorben cerca de 2962 y 2872 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. (Silverstein et al., 1991).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

- **4 y 5: Estiramiento C=O (1725.98 cm<sup>-1</sup>, 1712.48 cm<sup>-1</sup>):** La existencia de dos bandas intensas en estas dos regiones (Silverstein et al., 1991) es clara y diferenciable. La señal a 1725.98 cm<sup>-1</sup> se debe al grupo cetona cíclico de la hidrocodona. La señal a 1712.48 cm<sup>-1</sup> corresponde al estiramiento C=O del grupo ácido carboxílico proveniente del tartrato. Estas señales distintivas sirven para reconocer dos de los principales grupos funcionales de la materia prima.
- **6 y 8: Estiramientos C-O Asimétrico y Simétrico del Carboxilato (1650.77 cm<sup>-1</sup> y 1445.39 cm<sup>-1</sup>):** La sal de bitartrato de hidrocodona se forma cuando uno de los protones del ácido tartárico se transfiere al nitrógeno de la hidrocodona. Esta transferencia da como resultado la formación de un grupo carboxilato iónico. Silverstein et al., (1991) indica que un anión carboxilato (RCOO<sup>-</sup>) tiene dos enlaces C-O fuertemente acoplados con valores de fuerza de enlace entre C=O y C-O debido a la resonancia. Por lo tanto, el grupo carboxilato iónico exhibe dos vibraciones características, cerca de 1650-1550 cm<sup>-1</sup> un estiramiento asimétrico y cerca de 1400 cm<sup>-1</sup> un estiramiento simétrico.
- **7: Estiramiento C=C Aromático (1503.24 cm<sup>-1</sup>):** Las bandas correspondientes a las vibraciones de los estiramientos C=C de los anillos aromáticos se observan alrededor de 1600 y 1585 cm<sup>-1</sup> y 1500 y 1400 cm<sup>-1</sup> (Silverstein et al., 1991). La señal a 1503.24 cm<sup>-1</sup> corresponde a estos modos de estiramiento.
- **9: Estiramiento C-N de sal de Amina Terciaria (1328.71 cm<sup>-1</sup>):** El bitartrato de hidrocodona es una sal de amina terciaria. Las bandas de estiramiento de amina terciaria son generalmente observadas en el rango de 1360-1310 cm<sup>-1</sup> (Silverstein et al., 1991).
- **10: Estiramiento asimétrico C-O-C (metóxilo) (1272.79 cm<sup>-1</sup>):** La absorción centrada en 1272.79 cm<sup>-1</sup> se asigna al estiramiento asimétrico C-O-C del grupo metoxilo (OCH<sub>3</sub>) unido

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

al anillo aromático en la estructura de hidrocodona. Silverstein et al. (1991) señalan que los estiramientos C-O-C asimétricos en éteres aril alquílicos, en particular los que involucran un enlace directamente al anillo aromático, típicamente producen una banda fuerte y característica en la región de 1275-1020  $\text{cm}^{-1}$ .

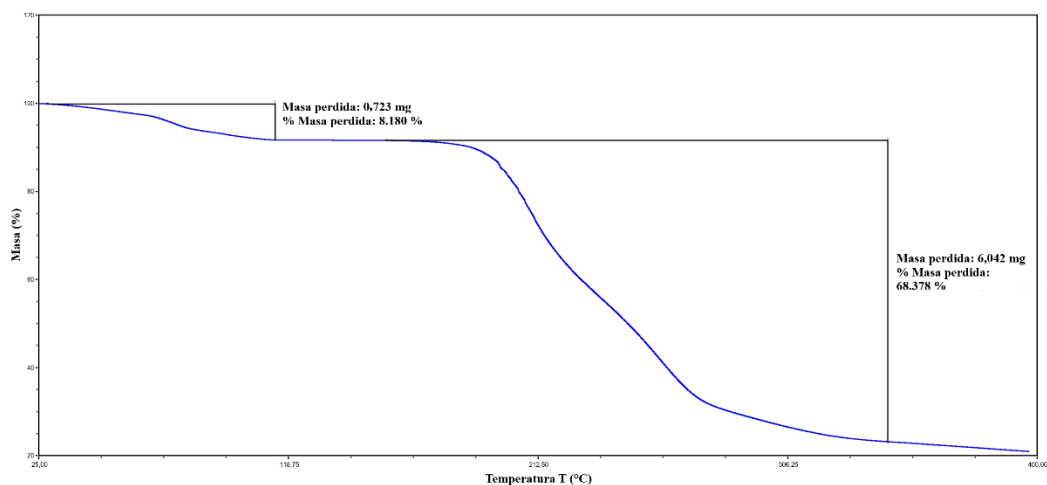
- **11: Estiramientos C-O (epóxido, alcohol) (1131.05  $\text{cm}^{-1}$ ):** La región espectral alrededor de 1131.05  $\text{cm}^{-1}$  presenta una serie de vibraciones asociadas a enlaces C-O característicos de grupos éter y alcoholes presentes en la molécula. La banda a 1131.05  $\text{cm}^{-1}$ , posiblemente se debe al éter alifático (1150-1085  $\text{cm}^{-1}$ ). Los grupos hidroxilo presentes en el ión tartrato causan una superposición de múltiples estiramientos C-O en esta región que dificulta la asignación de las vibraciones individuales. (Silverstein et al., 1991).

### 7.1.2 Análisis Térmico (TGA-DSC)

La caracterización térmica del bitartrato de hidrocodona se realizó mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los resultados, incluyendo el análisis de las curvas derivadas (DTG y DDSC), revelan un perfil térmico complejo.

El análisis termogravimétrico (TGA) (ver Figura 19) evidencia una primera pérdida de masa del 8,180 % en el rango de temperatura entre 31 °C y 122 °C. Este valor se corresponde estequiométricamente con la pérdida de dos moléculas de agua, indicando la naturaleza dihidratada de la materia prima del principio activo.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

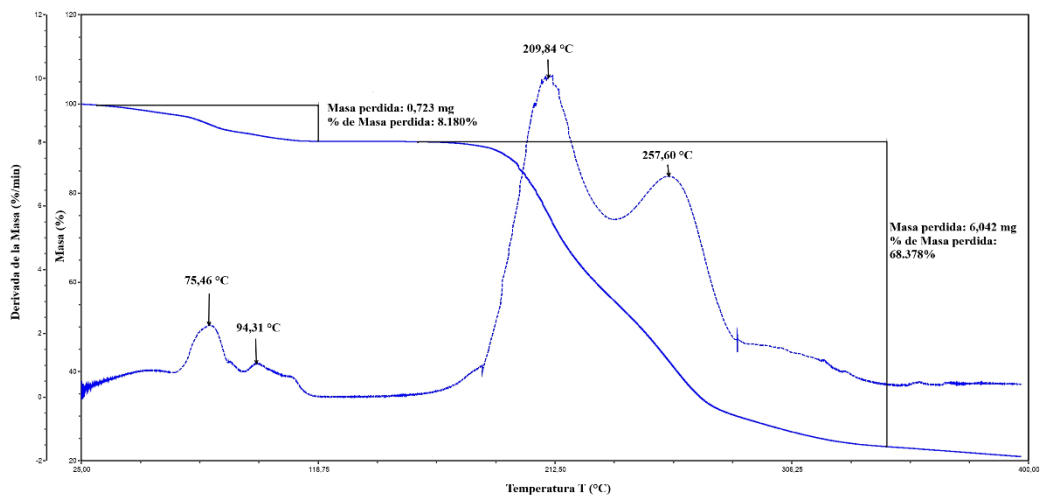
**Figura 19***Análisis Termogravimétrico (TGA) del Bitartrato de Hidrocodona*

La curva de la primera derivada (DTG) (ver Figura 20) muestra que esta pérdida de agua ocurre en dos procesos consecutivos poco discretos, con valores máximos a 75,46 °C y 94,31 °C. Esta deshidratación en dos etapas sugiere que las moléculas de agua ocupan entornos cristalográficos no equivalentes, con posibles diferencias en las energías de enlace en la red cristalina (Haines, 2002). A temperaturas superiores de 158 °C, se inicia un segundo proceso de pérdida de masa del 68,378 %, asociado a la descomposición térmica del compuesto orgánico. La curva DTG para esta región también muestra múltiples picos, destacando máximos a 209,84 °C y 257,60 °C, lo que indica un mecanismo de degradación complejo donde posiblemente se forma un intermediario antes de la descomposición del material orgánico.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

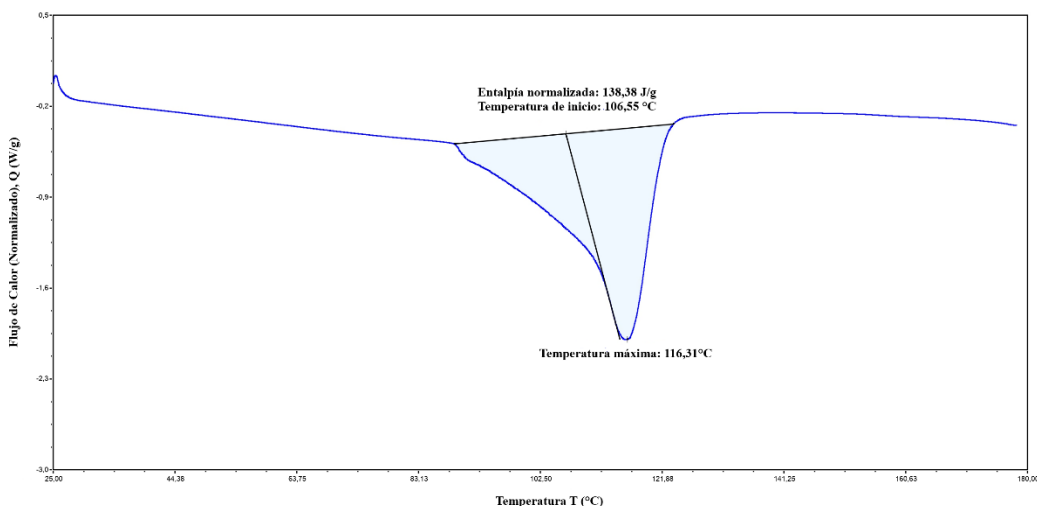
**Figura 20**

*Análisis Termogravimétrico (TGA) y Termogravimetría Derivada (DTG) del Bitartrato de Hidrocodona*



El termograma de DSC (ver Figura 21) complementó información térmica importante. Previo al proceso de fusión, se observa un sutil cambio en la línea base, característico de una transición vítrea ( $T_g$ ). La curva de la primera derivada del DSC (DDSC) confirma este evento con un pico mínimo a 89,61 °C, indicando la presencia de amorfos en la muestra. Este fenómeno podría ser inducido por el proceso de deshidratación inicial observado en el TGA.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

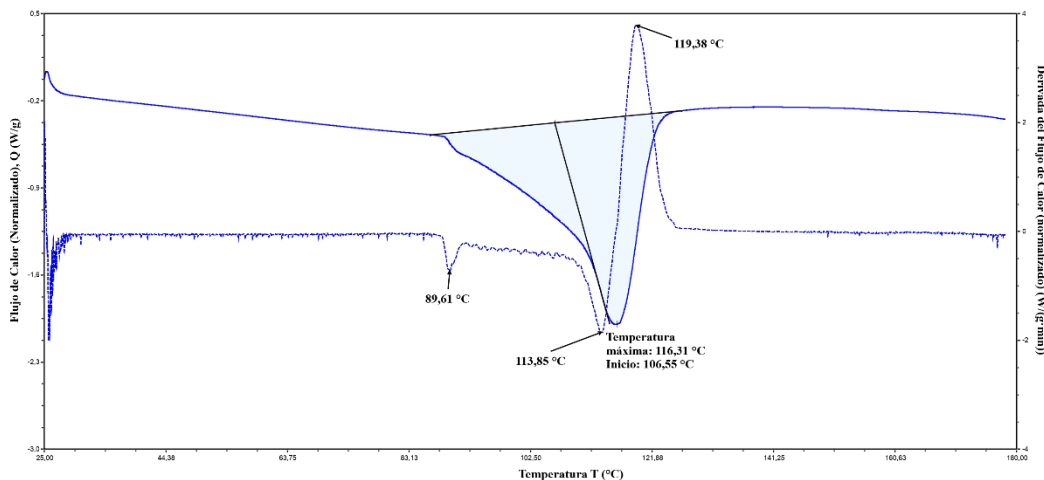
**Figura 21***Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del Bitartrato de Hidrocodona*

Posteriormente, se observa un pico endotérmico bien definido, correspondiente a la fusión del material. La temperatura de inicio (onset) es de 106,55 °C, y la temperatura del pico ( $T_m$ ) es de 116,31 °C, con una entalpía de fusión ( $\Delta H_{fus}$ ) de 138,38 J/g. La temperatura de fusión es consistente con el valor reportado para el Polimorfo I del bitartrato de hidrocodona dihidratado (116 °C) en la patente US 7,625,918 B2 (Hagen y Park, 2009), lo que permite confirmar la forma polimórfica de la muestra analizada. La curva DDSC (ver Figura 22) muestra un mínimo a 113,85 °C (el cual se relaciona con la temperatura a la que ocurre una máxima velocidad de absorción de calor) y un máximo a 119,38 °C (que se relaciona con la temperatura a la que ocurre una máxima velocidad de retorno a la línea base).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 22**

*Termograma de DSC y DDSC del Bitartrato de Hidrocodona.*



El análisis térmico combinado demuestra que la muestra de bitartrato de hidrocodona es un dihidrato que pierde las moléculas de agua de cristalización en dos etapas secuenciales. Este proceso es seguido por una transición vítrea y, finalmente, la fusión del material cristalino, antes de su descomposición a temperaturas más elevadas. Estos hallazgos son fundamentales en el estudio de la estabilidad térmica de este importante principio farmacéuticamente activo.

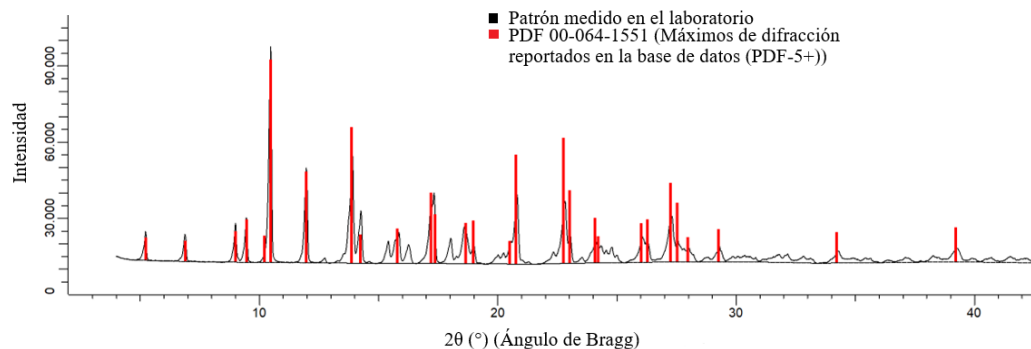
### 7.1.3 Resultados y Análisis Difracción de Rayos X de Polvo

Se registró el patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP) del bitartrato de hidrocodona y se realizó una búsqueda de coincidencias en la base de datos de polvo (PDF-5+). El análisis comparativo indicó que la mayor coincidencia con la entrada PDF **00-064-1551**, la cual corresponde al **Polimorfo I** del principio activo farmacéutico (ver Figura 23), según lo descrito en la patente US 7,625,918 B2 (Hagen y Park, 2009), sin embargo, en el patrón experimental se observó la presencia de numerosos máximos de difracción no reportados en la base de datos.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 23**

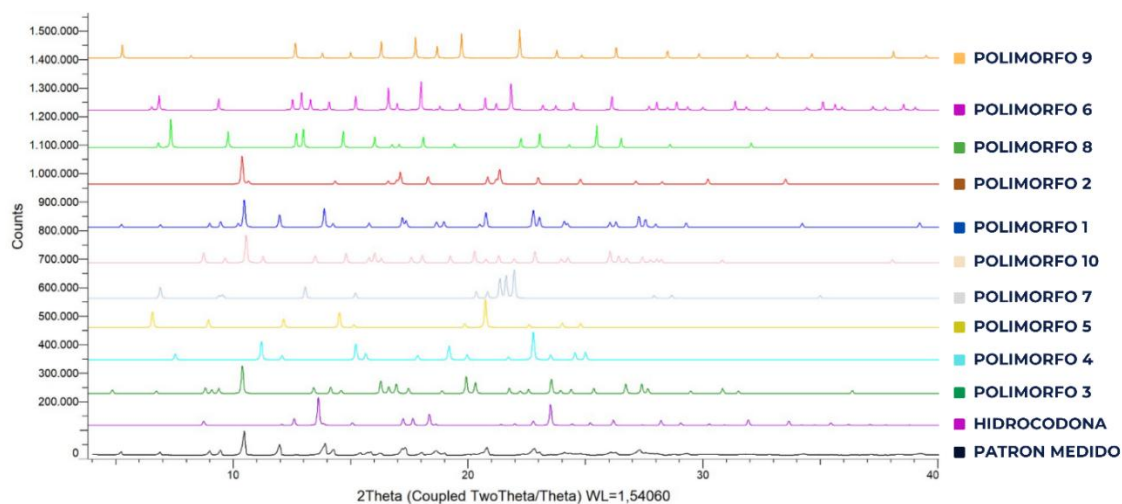
*Comparación del Patrón Medido en el Laboratorio con los Máximos de Difracción Reportados en PDF 00-064-1551.*



Para descartar la presencia de otras fases cristalinas conocidas, se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos PDF-5+, sin encontrar correspondencia con los patrones reportados para los otros polimorfos del bitartrato de hidrocodona (ver Figura 24).

**Figura 24**

*Comparación de los patrones reportados del principio activo en la Base de Datos PDF-5+ con el patrón registrado de la materia prima.*

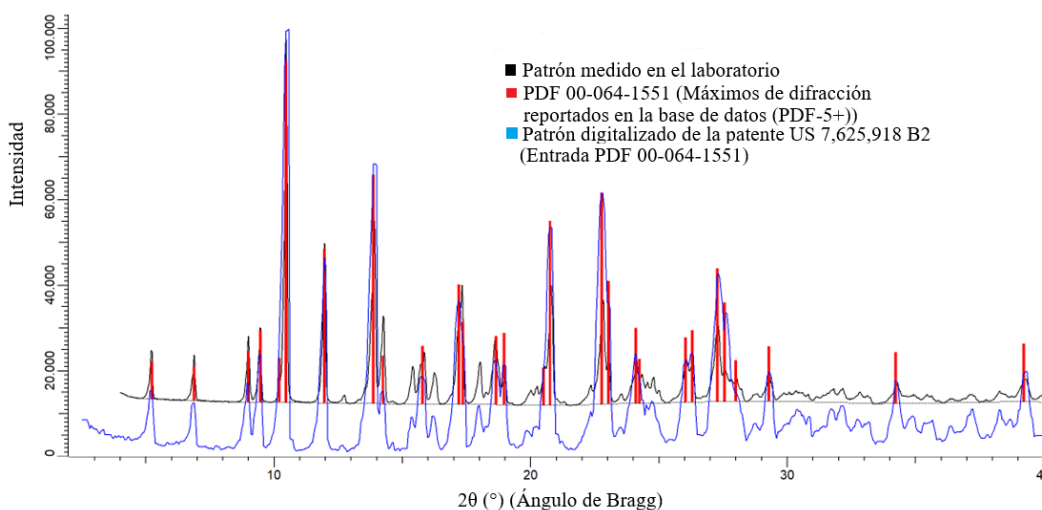


## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Adicionalmente, se realizó un análisis exhaustivo comparando el patrón registrado con los patrones digitalizados mediante la herramienta “JADE® Pattern Digitizer” de los polimorfos reportados en la patente US 7,625,918 B2 y se observó la mayor coincidencia con el patrón del Polimorfo I del bitartrato de hidrocodona dihidratado (como se muestra en la Figura 25). Este resultado es consistente con el análisis térmico realizado previamente. Además, también se evidenció que el patrón reportado es de baja calidad e incompleto ya que omite la inclusión de reflexiones importantes.

**Figura 25**

*Comparación del Patrón Medido en el Laboratorio con el Digitalizado y los Máximos de Difracción Reportados en PDF 00-064-1551)*



Se puede concluir que la materia prima analizada corresponde al **Polimorfo I** del bitartrato de hidrocodona y que además es un material dihidratado. El patrón de mejor resolución obtenido en este trabajo es un aporte a la información cristalográfica de este principio farmacéuticamente activo, contribuyendo a la identificación del mismo mediante Difracción de Rayos X de Polvo.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

### 7.2 Determinación Estructural Mediante Difracción de Rayos X de Polvo

El análisis estructural del Bitartrato de Hidrocodona inicia con la determinación de la celda unidad a partir de los datos de difracción de rayos X de polvo (DRXP), seguido de la resolución completa de la estructura mediante difracción de polvo y refinamiento estructural por el método de Rietveld.

#### 7.2.1 Determinación de la Estructura Mediante Difracción de Rayos X de Polvo

##### 7.2.1.1 Indexado

El primer paso para la determinación estructural consistió en el indexado del patrón de polvo de la materia prima. Se siguió la metodología descrita utilizando el programa de indexado DICVOL, a través de la interfaz gráfica PreDICT.

Se introdujeron en el programa las posiciones de los 80 máximos de difracción observados en el rango de  $5^\circ$  a  $55^\circ$  en  $2\theta$ . El programa evalúa sistemáticamente los diferentes sistemas cristalinos para encontrar un conjunto de parámetros de celda unidad que pueda asignar de manera consistente los índices de Miller ( $hkl$ ) a las reflexiones experimentales.

El análisis computacional arrojó dos soluciones principales: una estructura monoclinica y una ortorrómbica. Para discriminar entre las soluciones propuestas y evaluar su fiabilidad, se emplearon las figuras de mérito de Wolff ( $M(N)$ ) y de Smith-Snyder ( $F(N)$ ). La solución con las figuras de mérito más altas y, por tanto, estadísticamente más significativa, correspondió al sistema cristalino ortorrómbico con una celda primitiva (P), la cual indexó correctamente la totalidad de los 80 máximos de difracción.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Tabla 3***Resultados de Indexado*

Sistema cristalino	Parámetros [Å]			Ángulo (°)	Volumen [Å <sup>3</sup> ]	F (20)	M (20)
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	$\beta$			
Ortorrómico	34,141(14)	19,420(39)	7,0855(17)	90	4698(2)	31.5	96.4
Monoclínico	19.4757	34.135	6.9393	93.745	4603(5)	10.4	37.4

La solución del sistema ortorrómico presentó un  $M_{(20)} = 31,5$ , superando significativamente el mínimo aceptado de  $M_{(20)} > 10$ , que se considera indicativo de una solución adecuada. De manera análoga, la figura de mérito de Smith-Snyder,  $F = 96,4$  superó el criterio de  $F_{(20)} > 20$  indicando una solución bastante probable. Adicionalmente, la robustez del modelo ortorrómico se vio reforzada por su capacidad para asignar índices de Miller a todas las primeras 20 reflexiones observadas, sin dejar máximos de difracción sin indexar. Esta excelente concordancia fue corroborada por la precisión del ajuste, evidenciada por una discrepancia media absoluta en el ángulo de difracción,  $\langle |\Delta(2\theta)| \rangle$ , de tan solo  $0,0049^\circ$ .

La Tabla 4 contiene el indexado de los primeros 20 máximos de difracción y en el Apéndice 1 se encuentra la tabla con todos los máximos de difracción indexados (80).

**Tabla 4***Primeros 20 máximos de difracción indexados*

Primeros 20 máximos de difracción indexados								
$2\theta_{\text{obs}}$	$D_{\text{obs}}$	$I/I_0$	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$2\theta_{\text{calc}}$	$d_{\text{calc}}$	$\Delta(2\theta)$
5.2224	16.9077	12	1	1	0	5.2325	16.875	-0.0101
6.8825	12.8327	12	2	1	0	6.892	12.815	-0.0095
8.9959	9.8221	18	3	1	0	9.0044	9.8128	-0.0085
9.4557	9.3455	21	1	2	0	9.4637	9.3376	-0.008
10.4657	8.4457	100	2	2	0	10.476	8.4375	-0.0103
11.968	7.3887	45	3	2	0	11.9763	7.3836	-0.0083
12.7573	6.9333	8	1	0	1	12.7572	6.9333	0.0001

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

13.2876	6.6578	6	0	1	1	13.2981	6.6525	-0.0106
13.5252	6.5413	4	2	0	1	13.528	6.54	-0.0028
13.9138	6.3595	51	1	3	0	13.9154	6.3588	-0.0016
14.2666	6.203	25	2	1	1	14.2785	6.1979	-0.0119
14.6295	6.05	5	2	3	0	14.6263	6.0513	0.0032
15.4052	5.747	20	3	1	1	15.4183	5.7422	-0.0131
15.6976	5.6406	21	1	2	1	15.6932	5.6422	0.0044
15.8599	5.5833	26	5	2	0	15.8625	5.5824	-0.0026
16.2403	5.4533	17	6	1	0	16.2298	5.4568	0.0105
17.1828	5.1563	29	4	3	0	17.1845	5.1558	-0.0017
17.3299	5.1128	33	3	2	1	17.3372	5.1107	-0.0073
18.0294	4.916	22	5	0	1	18.0392	4.9134	-0.0098
18.2594	4.8546	9	0	4	0	18.2612	4.8541	-0.0018

**7.2.1.2 Determinación del Grupo Espacial**

Una vez establecida la celda unidad ortorrómbica como la solución más plausible mediante el proceso de indexado, se procedió a la determinación del grupo espacial del Bitartrato de Hidrocodona. Siguiendo la metodología descrita, este análisis se realizó con el software EXPO2, el cual evalúa las ausencias sistemáticas en el listado de reflexiones indexadas ( $hkl$ ) para identificar los elementos de simetría traslacional (planos de deslizamiento y ejes de tornillo) presentes en la estructura.

El análisis de las ausencias sistemáticas para la solución ortorrómbica reveló las siguientes condiciones de reflexión: solo se observaron reflexiones del tipo ( $h00$ ) cuando  $h = 2n$ , ( $0k0$ ) cuando  $k = 2n$ , y ( $00l$ ) cuando  $l = 2n$ . Estas condiciones de ausencia son inequívocamente consistentes con la presencia de ejes de tornillo de orden 2 ( $2_1$ ) paralelos a cada uno de los ejes cristalográficos  $a$ ,  $b$  y  $c$ .

Con base en esta evidencia, se determinó que el grupo espacial para el Bitartrato de Hidrocodona es  $P2_12_12_1$ . Este grupo espacial es no centrosimétrico y quiral, lo cual es totalmente consistente con la naturaleza estereoquímica de la molécula de hidrocodona y el contraion,

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

teniendo en cuenta que el bitartrato de hidrocodona es un opioide semisintético, derivado de la codeína, la cual es completamente quiral y no se encuentra como mezcla racémica.

### 7.2.1.3 Descomposición de las Intensidades de Polvo (WPPD)

Después del indexado de la celda unidad y la determinación del grupo espacial  $P2_12_12_1$ , se procedió a validar este modelo cristalográfico mediante la Descomposición del Patrón de Polvo (WPPD) utilizando el programa TOPAS. Este análisis se realizó implementando el método de Pawley, que permite refinar los parámetros de la celda y los perfiles de los picos sin necesidad de un modelo estructural atómico completo. El objetivo de este paso fue verificar la consistencia del modelo propuesto y extraer las intensidades integradas de las reflexiones para su futuro uso.

Durante el proceso, los parámetros de celda iniciales ( $a$ ,  $b$ ,  $k$ ) y el grupo espacial  $P2_12_12_1$  se utilizaron como punto de partida. Se refinaron iterativamente los parámetros de la celda, el cero del instrumento, los coeficientes de un polinomio de fondo y los parámetros que describen la forma y anchura de los picos de difracción, hasta alcanzar la mejor concordancia posible entre el patrón experimental y el patrón calculado.

La calidad del ajuste final fue evaluada mediante los factores de confiabilidad (R-factors). Se obtuvieron los siguientes valores:  $R_{wp}= 3,65\%$ ,  $R_p= 2,33\%$  y  $R_{exp}= 1,22\%$ . Estos valores son considerablemente bajos y cumplen con los criterios de un buen ajuste ( $< 10\%$ ), lo que indica una excelente correspondencia entre el modelo calculado y los datos experimentales. Adicionalmente, se obtuvo una bondad de ajuste (GoF) de 3,00. Aunque este valor es ligeramente superior al valor ideal de 1, es perfectamente aceptable para un refinamiento de polvo con datos de laboratorio, especialmente considerando la complejidad del patrón, y confirma que el modelo describe adecuadamente el patrón de polvo.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

En resumen, el ajuste por el método de Pawley corrobora que la celda unidad ortorrómbica y el grupo espacial  $P2_12_12_1$  describen la estructura del material. La excelente calidad del ajuste proporciona una base sólida para proceder con la resolución estructural completa.

### 7.2.1.4 Determinación Estructural a partir de Datos de Polvo

La resolución estructural del Bitartrato de Hidrocodona a partir de datos de polvo presentó un desafío computacional significativo, principalmente debido a la complejidad inherente del sistema cristalino. Un análisis cristalográfico preliminar, basado en el volumen de la celda unidad ( $V \approx 4698 \text{ \AA}^3$ ) y el volumen molecular estimado, indicó un valor de  $Z=8$  (ocho unidades fórmula por celda unidad). Dado que el grupo espacial determinado,  $P2_12_12_1$ , posee cuatro posiciones generales ( $Z=4$ ), se concluyó que la celda asimétrica contiene **dos moléculas cristalográficamente independientes ( $Z'=2$ )**. Esta particularidad duplica los grados de libertad rotacionales y traslacionales que el algoritmo debe explorar, incrementando exponencialmente el costo computacional.

Se realizaron esfuerzos exhaustivos y prolongados para resolver la estructura. Un primer intento, se llevó a cabo en un computador personal donde se programaron 10 corridas de resolución. Rápidamente se evidenció la alta demanda computacional para determinar la estructura; incluso con la adición de restricciones de *antibump* para evitar solapamientos estéricamente desfavorables, cada corrida del algoritmo de recocido simulado requería aproximadamente seis días para completarse. Tras un mes de cómputo ininterrumpido, el equipo personal se apagó debido a la sobrecarga que exigía el programa y solo se completaron 4/10 corridas.

Posteriormente, el análisis se trasladó a un equipo de la sala de cómputo del tercer piso en el Parque Tecnológico Guatiguará (PTG). Para optimizar el proceso, se desactivaron los

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

movimientos de los ángulos de torsión del anillo de benceno y del grupo carboxilato que son planos debido a sus deslocalizaciones de la carga y se restringieron las torsiones del esqueleto rígido del ion tartrato. Estas restricciones redujeron el tiempo por corrida a aproximadamente cuatro días y medio. Sin embargo, durante los meses de enero a septiembre, cada vez que ocurría un corte de luz en el PTG causaba la interrupción prematura de numerosos ensayos. A pesar de estas dificultades, se lograron completar varias corridas. El análisis de las estructuras resultantes reveló un problema persistente: aunque los índices de costo del ajuste eran aceptables, las soluciones carecían de sentido químico. Específicamente, en todas las estructuras obtenidas, una de las dos parejas catión-anión independientes se encontraba correctamente asociada, mientras que, en la otra, el catión y el anión aparecían disociados a distancias no realistas, indicando una convergencia hacia un mínimo local erróneo.

Un tercer enfoque se implementó de manera simultánea en un computador del GIQUE, en el laboratorio 301, utilizando un método de paralelización en el uso de bits para acelerar los cálculos. A pesar de un mes y medio de cómputo, este esfuerzo también fue detenido por una falla del equipo que causó que se apagara, las soluciones parciales obtenidas hasta ese momento solo replicaban el mismo problema de disociación iónica.

En total, se invirtieron más de nueve meses de esfuerzo computacional continuo, sumando un tiempo de cálculo estimado superior a **3800 horas** a lo largo de aproximadamente **30 corridas completas y parciales**. A pesar de los continuos intentos de optimizar los modelos geométricos y reducir los parámetros a refinar, no se logró obtener una solución estructural químicamente viable. Por esta razón, se llevaron a cabo determinaciones estructurales utilizando otros programas computacionales: FOX y DASH. A pesar que el costo computacional fue relativamente menor

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

usando estos programas (aproximadamente 2 semanas con cada programa), los resultados de las mejores soluciones estructurales carecían de “sentido químico”.

Debido a las complicaciones inherentes y la aparente limitación del método de recocido simulado con datos de polvo para resolver un problema de esta complejidad ( $Z'=2$ ) a partir de los datos de polvo disponibles, se tomó la decisión estratégica de redirigir los esfuerzos. Se concluyó que la vía más directa y fiable para la determinación estructural inequívoca era la obtención de monocristales de tamaño y calidad adecuados para su análisis mediante Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM). Aun así, se presenta la estructura de la mejor solución obtenida en estos 9 meses de esfuerzo computacional y se destacan las razones por las que no es una solución plausible.

La mejor solución obtenida presentó una función de costo (CF) de 19,038, un valor considerado aceptable dentro de los parámetros del método. Desde una perspectiva de empaquetamiento, esta solución era estructuralmente plausible, ya que no presentaba espacios vacíos anómalos ni solapamientos estéricos significativos entre las moléculas. Sin embargo, a pesar de estos indicadores numéricos y estructurales favorables, persiste el problema de que mientras que una de las unidades fórmula independientes (etiquetada como A) mostraba una correcta asociación iónica entre el catión hidrocodona y su contraión tartrato, la segunda unidad (etiquetada como B) presentaba una disociación completa. En esta última, el catión se encontraba aislado en la celda unidad, sin ningún anión tartrato en su entorno de coordinación inmediato que pudiera estabilizar su carga positiva.

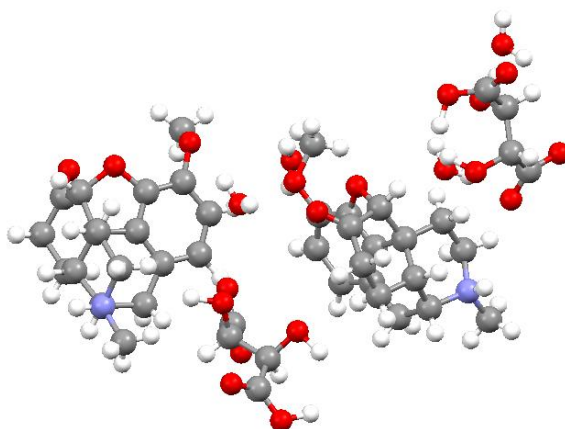
La estructura cristalina presentada la Figura 27 (unidad asimétrica) y Figura 28 (celda unidad) carecen de sentido químico para una sal cristalina, donde se espera un contacto iónico directo y una red de interacciones que neutralicen las cargas a nivel local. Este resultado destaca

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

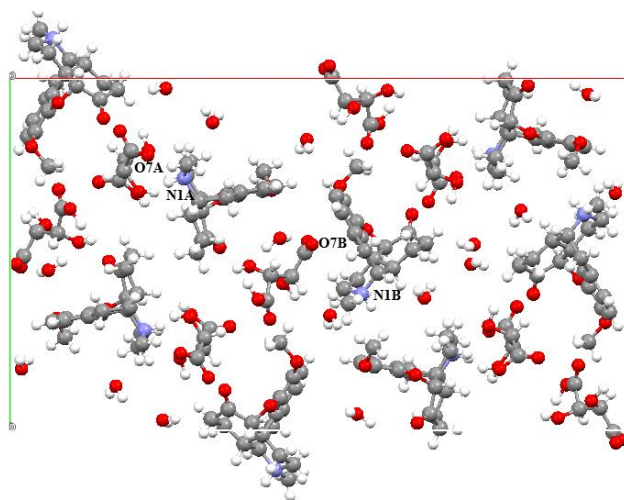
que la validación de una estructura no puede basarse únicamente en parámetros estadísticos de ajuste. A pesar de que la solución obtenida presentaba una función de costo aceptable, carecía de sentido químico, evidenciando una convergencia hacia un mínimo local erróneo. Este caso demuestra que el criterio del investigador, basado en principios fisicoquímicos fundamentales (como la necesaria neutralización de carga en una sal), es indispensable para distinguir entre una solución matemáticamente plausible y la estructura cristalina real.

**Figura 26**

*Unidad asimétrica determinada con datos de polvo*



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 27***Celda unidad*

Debido a la incapacidad de superar este problema, inherente a la alta complejidad computacional del sistema ( $Z'=2$ ) y a las limitaciones de los datos de polvo disponibles, se concluyó que ninguna de las estructuras obtenidas era suficientemente fiable para proceder con las etapas posteriores. Por consiguiente, no se realizó un refinamiento Rietveld final ni una validación estructural detallada con estos datos de polvo.

### 7.3 Cristalizaciones

Los resultados de los 26 ensayos de cristalización realizados se resumen en la Tabla 5, donde se detallan las condiciones experimentales específicas y las observaciones morfológicas de los sólidos obtenidos. El análisis de estos resultados permitió establecer un perfil de solubilidad del Bitartrato de Hidrocodona y determinar la influencia de las condiciones de cristalización sobre la morfología y calidad de los cristales.

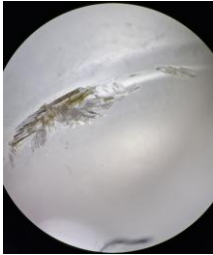

#### 7.3.1 Perfil de Solubilidad y Selección de Solventes

Inicialmente, se evaluó la solubilidad del compuesto en una variedad de solventes orgánicos. Se determinó que el Bitartrato de Hidrocodona presenta una solubilidad muy limitada


## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

o es prácticamente insoluble en metanol (SS-02), THF (SS-04), acetona (SS-05), isopropanol (SS-06), acetonitrilo (SS-07), n-heptano (SS-08), éter etílico (SS-10, SS-14) y cloroformo (SS-13) a temperatura ambiente. Por el contrario, mostró ser completamente soluble en DMSO (SS-09) y en agua destilada (SS-01, SS-16, SS-19) el cuál demostró ser el solvente más eficaz, permitiendo la disolución del compuesto y su posterior cristalización bajo diversas condiciones.


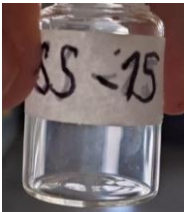

**Tabla 5***Resultados de las cristalizaciones*

<b>Desarrollo de cristalizaciones</b>				
<b>Código</b>	<b>Método</b>	<b>Condiciones de Cristalización</b>	<b>Resultados y Observaciones</b>	<b>Registro Fotográfico</b>
SS-01	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 30 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL agua destilada; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente soluble, se obtuvieron cristales aciculares y prismáticos alargados agregados en forma de haz	
SS-02	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 30 mg; <b>Solvente:</b> 3,3 mL Metanol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble	N/A
SS-03	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 30 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL Etanol + 3 mL agua destilada; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra formó una suspensión. Se obtuvieron cristales aciculares (en forma de aguja), de incoloros a amarillentos, agregados en forma de roseta	
SS-04	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 10 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL THF; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble.	N/A


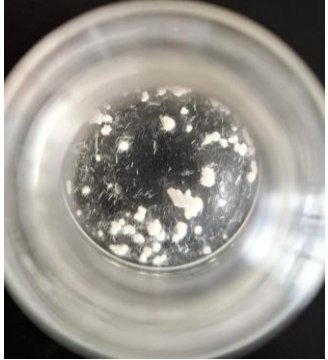

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

SS-05	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 10 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL acetona; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-06	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 10 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL isopropanol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-07	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 30 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL Acetonitrilo; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-08	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 10 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL n-heptano; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-09	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 30 mg; <b>Solvente:</b> 2 mL DMSO; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente soluble	No ha terminado de evaporarse el solvente
SS-10	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 10 mg; <b>Solvente:</b> 3 mL Éter etílico; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-11	Difusión de vapor	<b>Soluto:</b> 30 mg; <b>Solvente (vial interior):</b> 4 mL agua destilada; <b>Antisolvente (recipiente exterior):</b> 3 mL Etanol; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	La muestra permaneció soluble incluso después del equilibrio completo del sistema.	

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

SS-12	Difusión de vapor	<p><b>Soluto:</b> 30 mg;  <b>Solvente (vial interior):</b> 4 mL agua destilada;  <b>Antisolvente (recipiente exterior):</b> 3 mL Metanol;  <b>Temperatura:</b> 20-25°C</p>	La muestra permaneció soluble incluso después del equilibrio completo del sistema.	
SS-13	Evaporación lenta de solvente	<p><b>Soluto:</b> 30 mg;  <b>Solvente:</b> 3 mL Cloroformo;  <b>Temperatura:</b> 20-25°C</p>	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-14	Evaporación lenta de solvente	<p><b>Soluto:</b> 30 mg;  <b>Solvente:</b> 3 mL Éter etílico;  <b>Temperatura:</b> 20-25°C</p>	La muestra fue completamente insoluble.	N/A
SS-15	Evaporación lenta de solvente; Mezcla solvente antisolvente	<p><b>Soluto:</b> 10 mg;  <b>Solvente:</b> 1 mL agua destilada;  <b>Antisolvente:</b> 3 mL Acetona;  <b>Temperatura:</b> 20-25°C</p>	La evaporación completa del solvente no condujo a la recuperación de sólido.	
SS-16	Evaporación lenta de solvente	<p><b>Soluto:</b> 100 mg;  <b>Solvente:</b> 2 mL agua destilada;  <b>Temperatura:</b> 20-25°C</p>	La muestra fue completamente soluble. Se obtuvieron cristales grandes y de buena calidad. Morfológicamente, los cristales son incoloros, transparentes y presentan un hábito prismático-tabular con caras planas y bien definidas.	

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

SS-17	Evaporación lenta de solvente	<p><b>Soluto:</b> 100 mg;  <b>Solvente:</b> 1 mL agua destilada;  <b>Temperatura de Calentamiento:</b> 40°C durante 5 minutos;  <b>Temperatura de Reposo:</b> 20-25°C</p>	<p>La muestra se disolvió completamente en caliente, se observó la formación de un precipitado blanco microcristalino en el fondo del vial. Sobre este precipitado, crecieron algunos cristales pequeños con un hábito acicular (agujas) y laminar (hojuelas).</p>	
SS-18	Evaporación lenta de solvente	<p><b>Soluto:</b> 30 mg;  <b>Solvente:</b> 3 mL Éter etílico;  <b>Antisolvente:</b> 3 mL Acetona;  <b>Temperatura de Calentamiento:</b> 40°C durante 5 minutos;  <b>Temperatura de Reposo:</b> 20-25°C</p>	<p>El enfriamiento rápido de la muestra provocó la formación de un precipitado blanco. Adicionalmente, se formaron cristales finos con un hábito marcadamente acicular (agujas)</p>	
SS-19	Evaporación lenta de solvente	<p><b>Soluto:</b> 50 mg;  <b>Solvente:</b> 0,5 mL Agua destilada;  <b>Temperatura:</b> 20-25°C</p>	<p>Se obtuvo un sólido cristalino con al menos dos morfologías distintas. En el centro del vial, se formó un agregado radial denso de finos cristales aciculares (agujas). Alrededor de este núcleo, crecieron cristales prismático-tabulares (bloques) más grandes, incoloros y de mejor calidad.</p>	

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

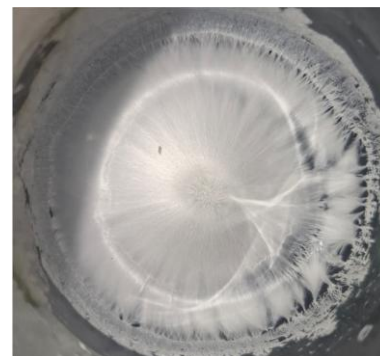
Adicionalmente, se observó presencia de sólido precipitado.

SS-20

Evaporación lenta de solvente

**Soluto:** 200 mg;  
**Solvente:** 2 mL Agua destilada;  
**Temperatura de Calentamiento:** 40°C durante 5 minutos;  
**Temperatura de Reposo:** 20-25°C

El sólido se formó como dentrinas blancas y de aspecto fibroso. El crecimiento es marcadamente radial, extendiéndose por las paredes del vial. Esta morfología es característica de un proceso de cristalización muy rápido.



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

SS-21

Evaporación lenta  
de solvente; Mezcla  
solvente  
antisolvente

**Soluto:** 30 mg;  
**Solvente:** 1 mL  
Agua Destilada;  
**Antisolvente:** 2  
mL Acetona;  
**Temperatura:**  
20-25°C

En la base del vial  
se formaron  
agregados radiales  
en forma de  
abanico,  
compuestos por  
cristales  
prismático-  
aciculares (en  
forma de aguja),  
incolores y  
transparentes.  
Estos agregados  
parecen crecer a  
partir de una capa  
inicial de  
precipitado más  
denso.  
Adicionalmente, se  
observa la  
formación de una  
costra de  
precipitado en la  
interfase líquido-  
aire.

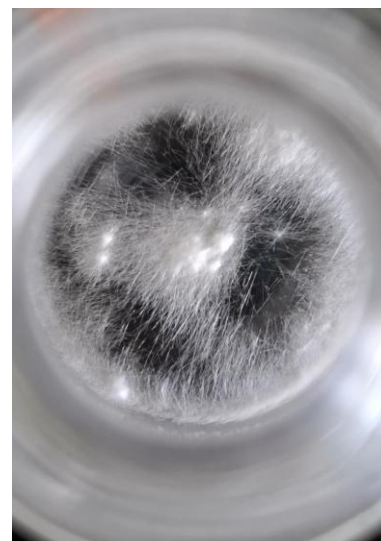


SS-22

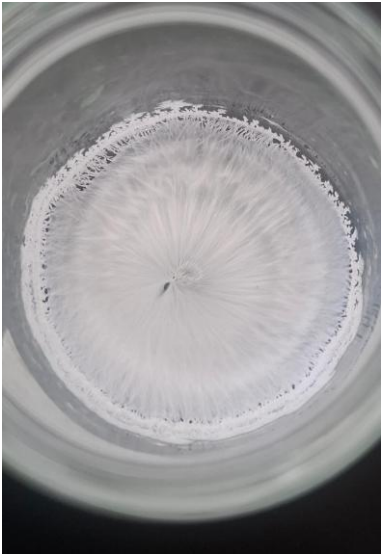

Evaporación lenta  
de solvente; Mezcla  
solvente  
antisolvente

**Soluto:** 100 mg;  
**Solvente:** 1.5 mL  
de Agua  
Destilada;  
**Antisolvente:** 2  
mL Acetona;  
**Temperatura:**  
20-25°C

Se formó como un  
gran agregado  
esferulítico de  
aspecto algodonoso  
o fibroso. Este  
agregado está  
compuesto por  
cristales  
extremadamente  
finos con un hábito  
acicular o filiforme  
(forma de aguja o  
hebra), los cuales  
irradian desde un  
núcleo central más  
denso y opaco.



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

SS-23	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 200 mg; <b>Solvente:</b> 4 mL Agua Destilada; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	<p>No se obtuvieron cristales individuales, sino un único y gran agregado dendrítico que cubre todo el fondo del vial. El crecimiento es marcadamente radial, extendiéndose en una estructura arborescente y ramificada. Los bordes del agregado muestran claramente la morfología de dendritas.</p>	
SS-24	Evaporación lenta de solvente	<b>Soluto:</b> 100 mg; <b>Solvente:</b> 2.5 mL de agua destilada; <b>Temperatura:</b> 20-25°C	<p>El crecimiento es marcadamente radial, compuesto por cristales aciculares (agujas) y fibrosos que se originan en un único y bien definido punto de nucleación central. En la periferia del agregado principal, se observa un crecimiento secundario en forma de dendritas más pequeñas y ramificadas.</p>	
SS-25	Evaporación lenta de solvente; Mezcla solvente antisolvente	<b>Soluto:</b> 25 mg; <b>Solvente:</b> 0,8 mL Agua Destilada; <b>Antisolvente:</b> 1,8 mL Etanol; <b>Temperatura:</b> 2-8°C	<p>No se ha evaporado la mezcla de solventes, por lo que no se han obtenido resultados de esta cristalización.</p>	N/A

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

<b>SS-26</b>	Evaporación lenta de solvente; Mezcla solvente antisolvente	<b>Soluto:</b> 25 mg;	Se obtuvieron numerosos cristales pequeños, incoloros y transparentes, de buena calidad morfológica. El hábito cristalino es predominantemente prismático y tabular (en forma de bloques y barras cortas), con caras planas y bien definidas.
		<b>Solvente:</b> 0,4 mL Agua Destilada;	
		<b>Antisolvente:</b> 1,8 mL Metanol;	
		<b>Temperatura:</b> 2-8°C	



El análisis morfológico mediante microscopía óptica reveló una amplia diversidad de hábitos cristalinos, desde cristales prismáticos de alta calidad hasta agregados dendríticos y esferulíticos.

### 7.3.2 Determinación Estructural por Difracción de Rayos X de Monocristal (DRXM)

La obtención de monocristales de buena calidad a partir de los ensayos de cristalización (SS-16, SS-19, SS-21, SS-26) permitió abordar la resolución estructural mediante Difracción de Rayos X de Monocristal. Los cristales adecuados fueron seleccionados bajo el microscopio y medidos en el difractor Rigaku XtaLAB P-200-DS, finalmente, se utilizaron los mejores datos obtenidos para resolver la estructura cristalina.

#### 7.3.2.1 Resolución y Refinamiento Estructural

Los datos de difracción fueron procesados utilizando el software OLEX2. La estructura fue resuelta empleando métodos intrínsecos con el programa SHELXT y refinada mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa sobre  $F^2$  con SHELXL. La integración y reducción de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

los datos reveló que el compuesto cristaliza en el sistema ortorrómbico con el grupo espacial  $P2_12_12_1$ .

La resolución de la estructura identificó claramente una molécula de catión hidrocodona, un anión tartrato y, de manera significativa, tres moléculas de agua de cristalización en la unidad asimétrica ( $Z'=1$ ). Este resultado indica la obtención de una nueva fase hidratada del Bitartrato de Hidrocodona.

**Tabla 6**

*Información Cristalográfica Obtenida Mediante DRXM*

Información Cristalográfica	
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>12</sub>
<b>Peso molecular (g/mol)</b>	503,50
<b>Sistema Cristalino</b>	Ortorrómbico
<b>Grupo Espacial</b>	$P2_12_12_1$
<b><i>a, b, c</i> (Å)</b>	7,0693(6), 17,8059(17), 19,3466(16)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	2435,3(4)
<b>Z</b>	4
<b><math>\rho_{cal}</math>(g/cm<sup>3</sup>)</b>	1,373

El refinamiento estructural convergió satisfactoriamente, localizando todos los átomos de no-hidrógeno y refinándolos de manera anisotrópica. Los indicadores finales de calidad del ajuste fueron excelentes:  $R_1 = 6,19\%$  para las reflexiones observadas y un  $wR_2 = 21,52\%$  para todos los datos, junto con una **bondad de ajuste (GoF) de 0,916**. Estos valores confirman la alta calidad y fiabilidad de la estructura determinada. Los parámetros de celda refinados a partir de los datos de monocristal se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7***Resultados del Refinamiento de Datos por DRXM*

<b>Refinamiento</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Valor obtenido</b>	<b>Valor aceptado</b>
<b>R<sub>1</sub></b>	6,19	<10%
<b>wR<sub>2</sub></b>	21,52	~3R <sub>1</sub>
<b>R<sub>int</sub></b>	7,90	<10%
<b>GOF (S)</b>	0,916	0,8 < S < 1,20

### 7.3.2.2 Validación de la Estructura Cristalina

La estructura cristalina fue sometida a una validación exhaustiva utilizando el programa PLATON. El análisis de la geometría molecular, incluyendo distancias, ángulos de enlace y ángulos de torsión, no reveló anomalías significativas. El reporte generado por el programa confirmó la consistencia y calidad del archivo cristalográfico CIF, sin generar alertas de alta prioridad que pudieran comprometer la validez del modelo estructural. Con ello, se concluye que la estructura determinada para el Bitartrato de Hidrocodona trihidratado es correcta.

### 7.3.3 Análisis Estructural y Supramolecular

Este análisis es importante para comprender la conformación de los iones en el cristal y la red de enlaces de hidrógeno que estabiliza esta nueva fase hidratada. A continuación, se realiza el estudio estructural, seguido de un análisis de las superficies de Hirshfeld para visualizar y cuantificar las interacciones intermoleculares y huellas dactilares.

#### 7.3.3.1 Análisis Estructural

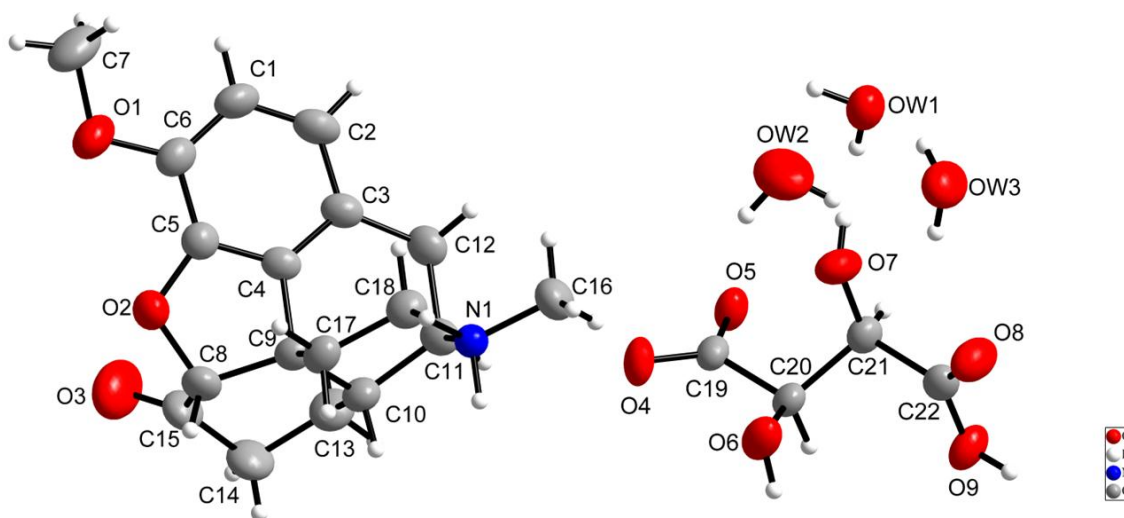
A continuación, se realiza la descripción de la estructura obtenida a partir de los datos de DRXM. Como se puede observar en la Figura 29, la unidad asimétrica del bitartrato de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

hidrocodona está conformada por un catión hidrocodona, un anión tartrato y tres moléculas de agua, confirmando la identidad de este nuevo hidrato, no reportado en bases de datos, patentes o artículos científicos.

**Figura 28**

*Unidad asimétrica*



El compuesto cristaliza en el grupo espacial quiral  $P2_12_12_1$ . Debido a la débil dispersión anómala de los átomos ligeros (C, H, N, O) con la radiación de Mo-K $\alpha$ , el parámetro de Flack no pudo ser refinado de manera confiable para determinar la configuración absoluta a partir de los datos experimentales. Por lo tanto, la configuración absoluta se asignó basándose en la quiralidad conocida del L-(+)-tartrato y se confirmó la consistencia estereoquímica del resto de los centros quirales. La configuración absoluta final asignada es: C8(R), C9(S), C10(R), C11(R) y N1(S) para el catión hidrocodona, y C20(R) y C21(R) para el anión tartrato.

### a) Conformación de los anillos

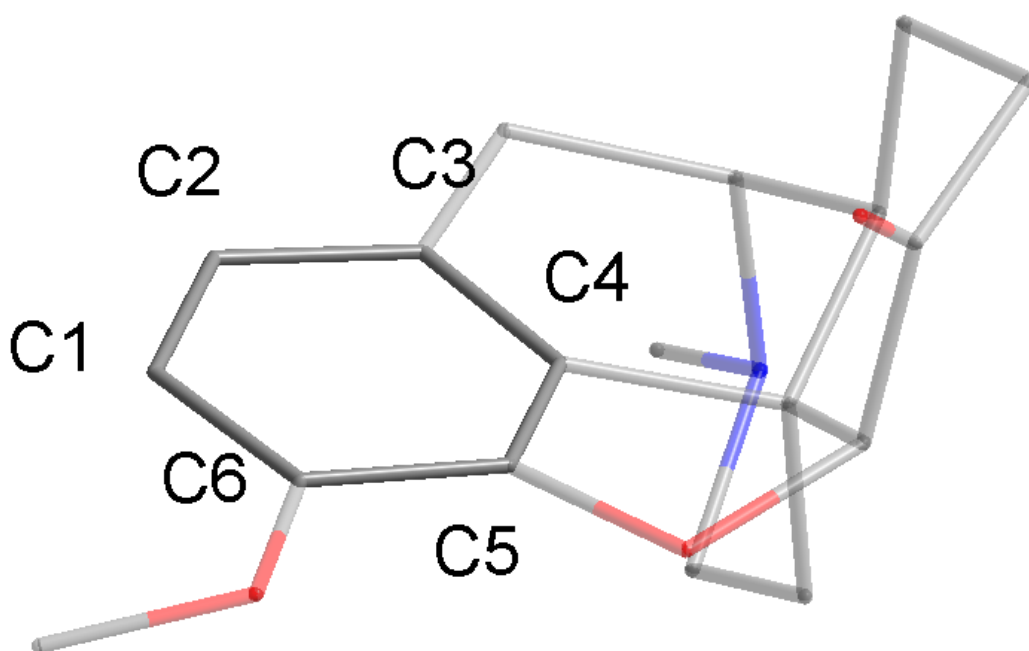
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

El bitartrato de hidrocodona tiene 5 anillos, mediante el análisis de los datos obtenidos mediante PLATON, se puede describir la geometría de cada uno de ellos.

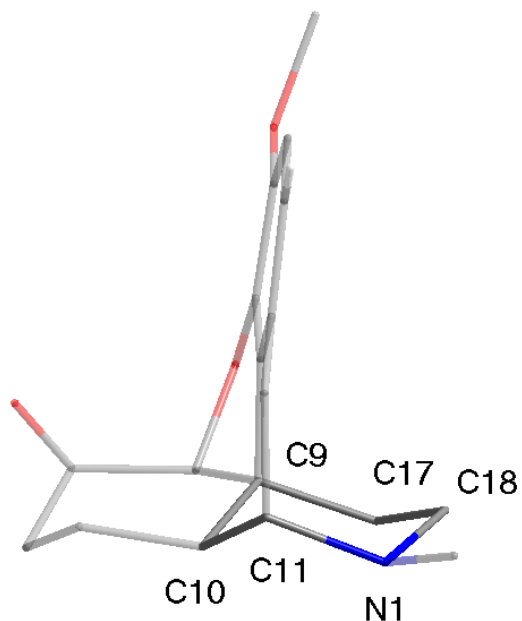
El anillo bencénico del catión hidrocodonio (C1-C6) es, como se esperaba, esencialmente plano (ver Figura 30). Esta planaridad se confirma cuantitativamente mediante el análisis de sus ángulos de torsión. El valor absoluto promedio de estos ángulos ( $\tau$ ) es de  $3.2^\circ$ , debido a que se encuentra por debajo del umbral de  $5.0^\circ$  se considera que este anillo aromático de seis miembros es plano (Domenicano et al., 1975) y por esta razón, el programa PLATON no realiza un análisis de plegamiento de Cremer y Pople para este anillo.

**Figura 29**

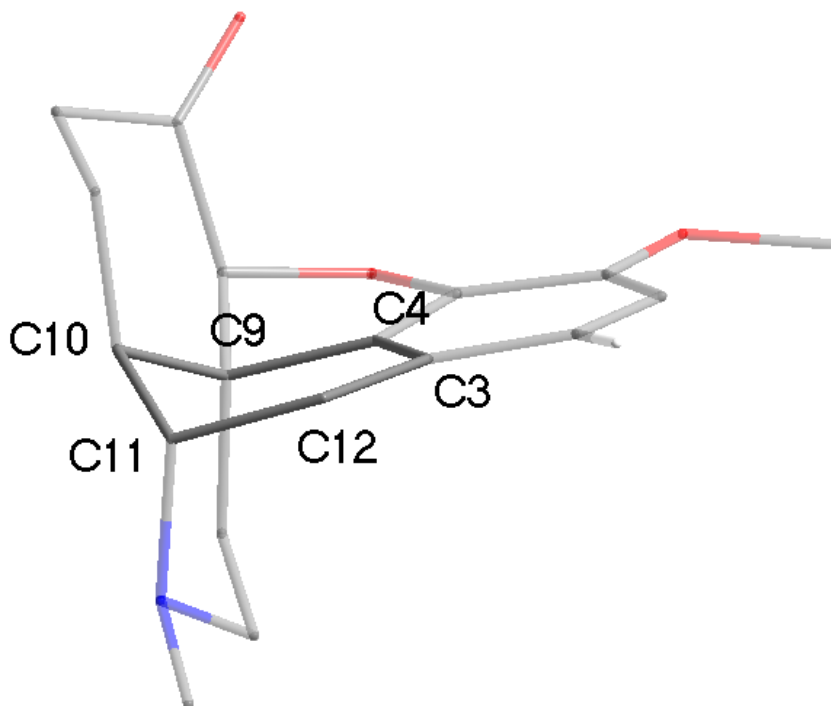
*Conformación del anillo bencénico*



El anillo de piperidina saturado del catión (N1-C11-C10-C9-C17-C18) adopta una conformación de silla bien definida (ver Figura 31). Esta asignación está soportada por el parámetro de plegamiento de Cremer y Pople,  $\theta = 169.0(6)^\circ$ , valor muy cercano al ideal de  $180^\circ$  para una conformación de silla.

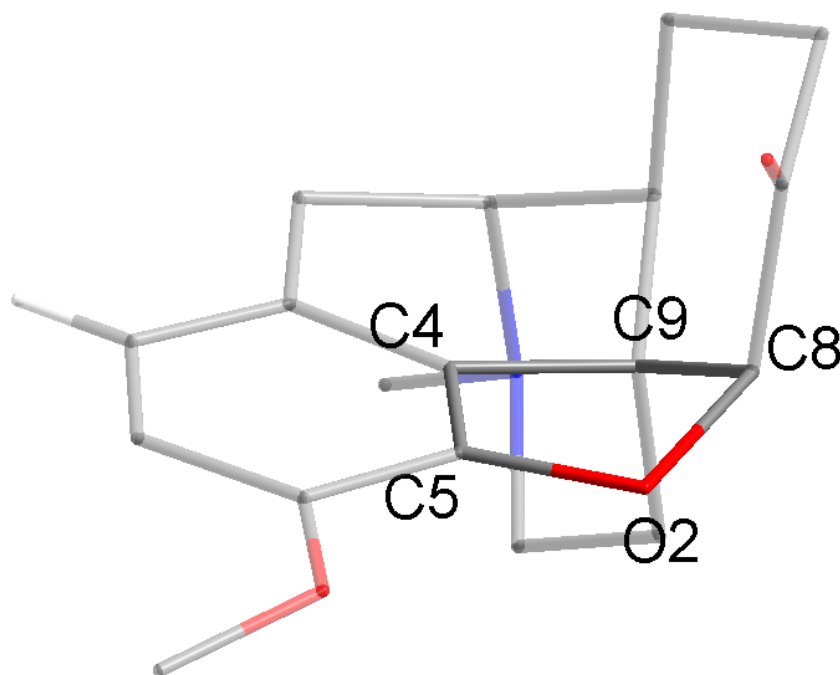
**Figura 30***Conformación del anillo de piperidina*

El anillo ciclohexénico central (C3-C4-C9-C10-C11-C12) presenta una conformación de semi-silla (ver figura 32), con un parámetro de plegamiento  $\theta = 45.9(7)^\circ$ . Esta conformación es consistente con la presencia del doble enlace C3=C4, que impone una región de planaridad en el anillo impidiendo una conformación de silla ideal.

**Figura 31***Conformación del anillo ciclohexénico*

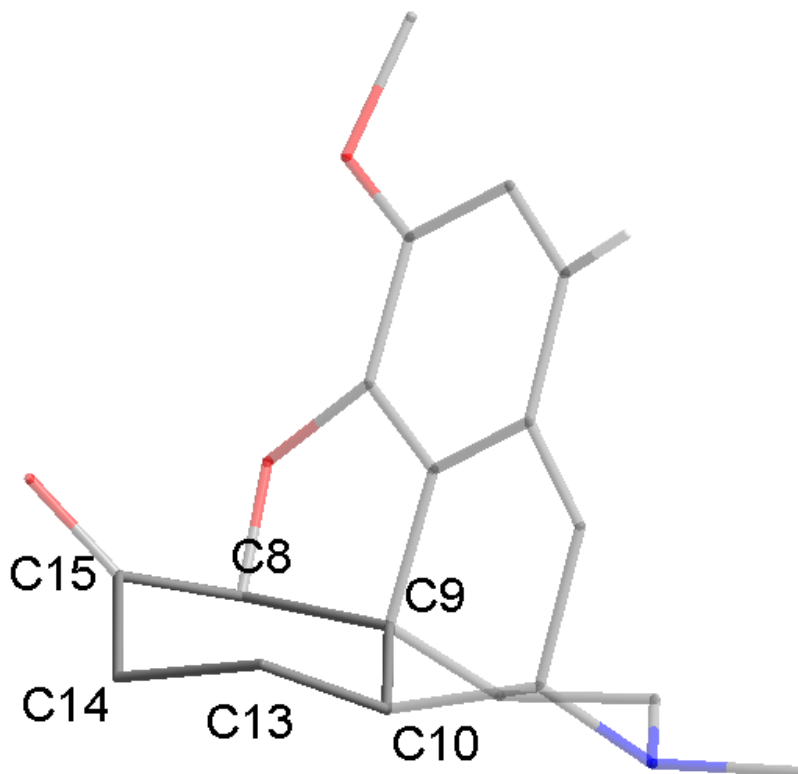
El anillo de dihidrofurano de cinco miembros (O2-C5-C4-C9-C8) (ver Figura 33) adopta una conformación de semi-silla torcida. Su carácter no plano está indicado por una amplitud de plegamiento  $Q_2 = 0.354(6)$  Å, mientras que el ángulo de fase de pseudorrotación,  $\Phi_2 = 132.0(9)^\circ$ , define su geometría como torcida, con la máxima torsión localizada alrededor del enlace C9-C8.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 32***Conformación del anillo de dihidrofurano*

El último anillo de seis miembros del núcleo de hidrocodona (C8-C9-C10-C13-C14-C15) también adopta una conformación de silla (ver figura 34). El parámetro de plegamiento de Cremer y Pople,  $\theta = 157.8(8)^\circ$ , confirma esta asignación. La desviación del valor ideal de  $180^\circ$  se atribuye a la tensión introducida por el átomo de carbono C15, que presenta hibridación  $sp^2$  debido al grupo carbonilo.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 33***Conformación del anillo C8-C9-C10-C13-C14-C15*

Además del análisis conformacional de cada anillo individual, se evaluó la estereoquímica de las fusiones que definen el esqueleto tricíclico no aromático del catión hidrocodona. La unión entre los diferentes anillos a través del enlace C9-C10 determina la forma tridimensional global de la molécula.

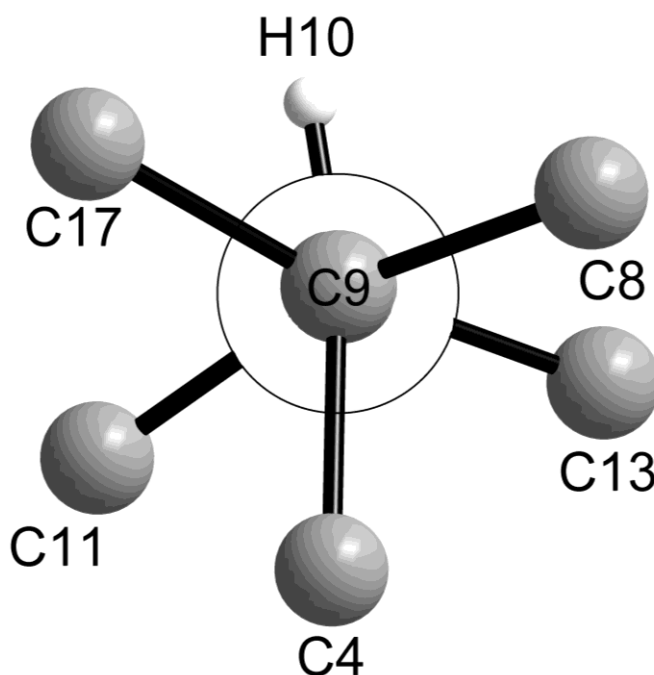
La estereoquímica de esta fusión es de tipo *cis*. Esta asignación se confirma cuantitativamente al analizar los ángulos de torsión a lo largo del enlace C9-C10. Para visualizar la estereoquímica de esta fusión de anillos, se generó una vista a lo largo del enlace C9-C10, como se muestra en la Figura 35. Aunque no es una proyección de Newman bidimensional en el sentido estricto, esta representación tridimensional orientada eclipsa eficazmente el átomo C10 detrás del C9, permitiendo un análisis claro de la relación espacial entre los sustituyentes, para entender la

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

fusión entre el anillo de piperidina (que contiene a C9, C10, C11 y C17) y el anillo central de ciclohexeno (que contiene a C4, C9 y C11).

**Figura 34**

*Proyección de la Fusión de los Anillos*



Al observar la molécula a lo largo de este enlace, se puede apreciar la disposición relativa de los sustituyentes en los átomos C9 (frontal) y C10 (posterior). Los ángulos de torsión clave son  $C17-C9-C10-C11$ , con un valor de  $64.5(5)^\circ$ , y  $C4-C9-C10-C11$ , con un valor de  $-54.3(6)^\circ$ . Estos valores, correspondientes a conformaciones *gauche*, son característicos de una fusión *cis*. Si la fusión fuera *trans*, se esperaría que los sustituyentes estuvieran en una disposición *anti-periplanar*, con ángulos de torsión cercanos a  $\pm 180^\circ$ .

**b) Conformación del ion tartrato**

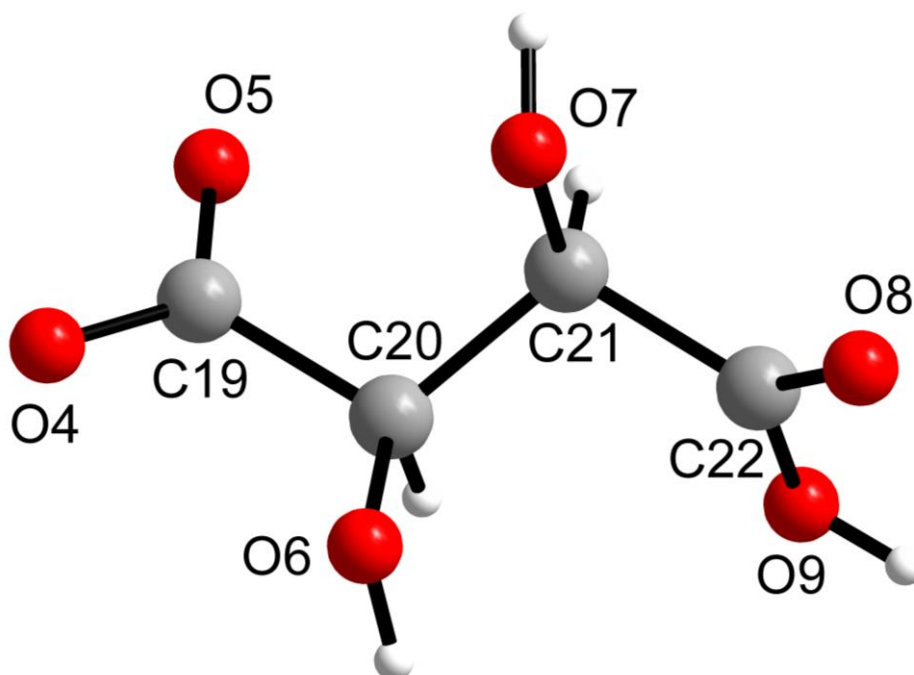
El anión tartrato, que actúa como contraión en la estructura, presenta la configuración estereoquímica esperada para el *L*-tartrato (ver Figura 36), con los centros quirales C20 y C21

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

asignados como (*R, R*). La conformación de su esqueleto de carbono es *trans* (*anti*-periplanar), como lo demuestra el ángulo de torsión C19-C20-C21-C22 de 179.4(4)°. Esta conformación que minimiza el impedimento estérico es la que se observa típicamente para el tartrato en el estado cristalino.

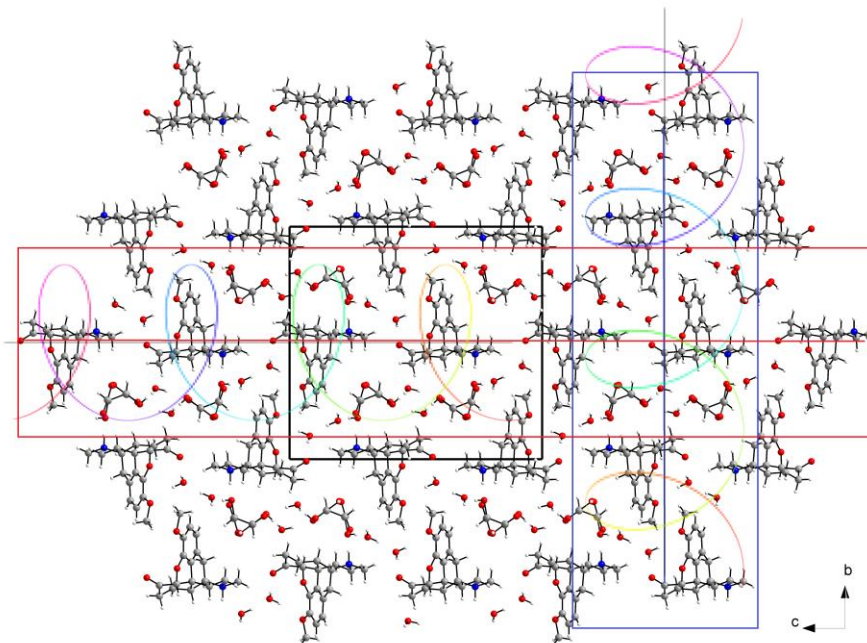
**Figura 35**

*Conformación del Anión Tartrato*



### 7.3.3.2 Análisis del Empaquetamiento Cristalino

El bitartrato de hidrocodona trihidratado cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico no centrosimétrico  $P2_12_12_1$ . El empaquetamiento cristalino es, por lo tanto, generado por la acción de los tres ejes helicoidales de orden 2 ( $2_1$ ) mutuamente perpendiculares, que operan sobre la unidad asimétrica para construir toda la red. La interacción de estos elementos de simetría forma la estructura cristalina.

**Figura 36***Empaquetamiento cristalino*

*Nota.* El recuadro negro delinea la celda unidad. Los espirales ilustran los ejes de tornillo  $2_1$  paralelos a los ejes cristalográficos.

#### **a) Enlaces de Hidrógeno**

El empaquetamiento cristalino está gobernado principalmente por una red de enlaces de hidrógeno. Estudiar estas interacciones no covalentes es importante para entender la estructura tridimensional en estado sólido. El análisis se realizó utilizando el programa PLATON, aplicando criterios geométricos estándar para la identificación de enlaces de hidrógeno convencionales (N-H $\cdots$ O, O-H $\cdots$ O) y no convencionales (C-H $\cdots$ O). A continuación, se detallan las interacciones y los motivos supramoleculares que estas generan.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Tabla 8

Enlaces de hidrógeno del Bitartrato de Hidrocodona Trihidratado

#	Interacción	Grafo	d(D-H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	(D-H...A) [°]	Operación de simetría
1	N1-H1... O4	$R_2^1$ (6), $R_1^2$ (6), $R_2^2$ (9), $C_3^4$ (12)	0.98	1.85	2.780(6)	157	x, y, z
2	N1-H1... O6	$R_2^1$ (6), $R_2^2$ (9), $C_2^3$ (10), $C_4^5$ (19)	0.98	2.22	2.891(6)	124	x, y, z
3	O6-H6... Ow1	$C_2^3$ (10), $C_3^4$ (12), $C_4^5$ (19), $C_2^2$ (6)	0.82	1.87	2.654(6)	159	1/2-x, 1-y, - 1/2+z
4	O7-H7... Ow3	$C_2^2$ (7), $C_2^2$ (4), $R_2^2$ (6), $R_3^3$ (12), $R_5^5$ (16)	0.82	1.93	2.690(6)	154	1/2+x, 1/2-y, 1-z
5	O9-H9... O5	$C$ (7), $R_2^2$ (8), $R_3^3$ (12), $R_5^5$ (16)	0.82	1.67	2.484(5)	170	-1+x, y, z
6	Ow1- Hw1A...O4	$C_2^2$ (6)	0.85	2.11	2.751(5)	131	3/2-x, 1-y, 1/2+z
7	Ow1- Hw1B...Ow2	$C_2^2$ (6), $D$ (2)	0.85	2.08	2.798(8)	141	x, y, z
8	Ow2- Hw2A...O3	$R_2^1$ (10), $C_4^5$ (19)	0.85	2.05	2.881(10)	165	-1+x, y, z
9	Ow2- Hw2B...O1	$R_2^1$ (10), $C_4^5$ (19)	0.85	2.25	3.030(7)	153	-1+x, y, z
10	Ow3- Hw3A...O8	$R_1^2$ (5), $C_2^1$ (4), $C_2^2$ (7), $R_3^3$ (12)	0.85	2.07	2.892(6)	161	1/2+x, 1/2-y, 1-z

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

11	Ow3– Hw3B···O7	$R_2^2$ (6), $R_1^2$ (5), $C_2^2$ (4), $R_5^5$ (16)	0.85	2.27	2.898(6)	131	x, y, z
12	Ow3– Hw3B···O8	$R_1^2$ (5), $C_2^1$ (4), $R_3^3$ (8), $R_5^5$ (16)	0.85	2.19	2.976(6)	154	x, y, z
13	C2–H2···Ow1	$C_2^3$ (10), $C_3^4$ (12), $C_4^5$ (19)	0.93	2.45	3.241(7)	143	$1/2+x$ , $3/2-y$ , $1-z$
14	C17– H17A···O4	$R_1^2$ (6), $R_2^2$ (9), $C_3^4$ (12)	0.97	2.57	3.245(7)	127	x, y, z

El análisis geométrico de la estructura reveló la presencia de un total de 14 interacciones de enlace de hidrógeno: 12 son enlaces de hidrógeno convencionales de tipo heteronuclear (O-H···O y N-H···O), mientras que 2 son interacciones de tipo C-H···O que también contribuyen a la cohesión del empaquetamiento. Todas las interacciones identificadas son de naturaleza intermolecular, lo que resalta su importante papel en la construcción de la red cristalina a partir de las unidades moleculares individuales.

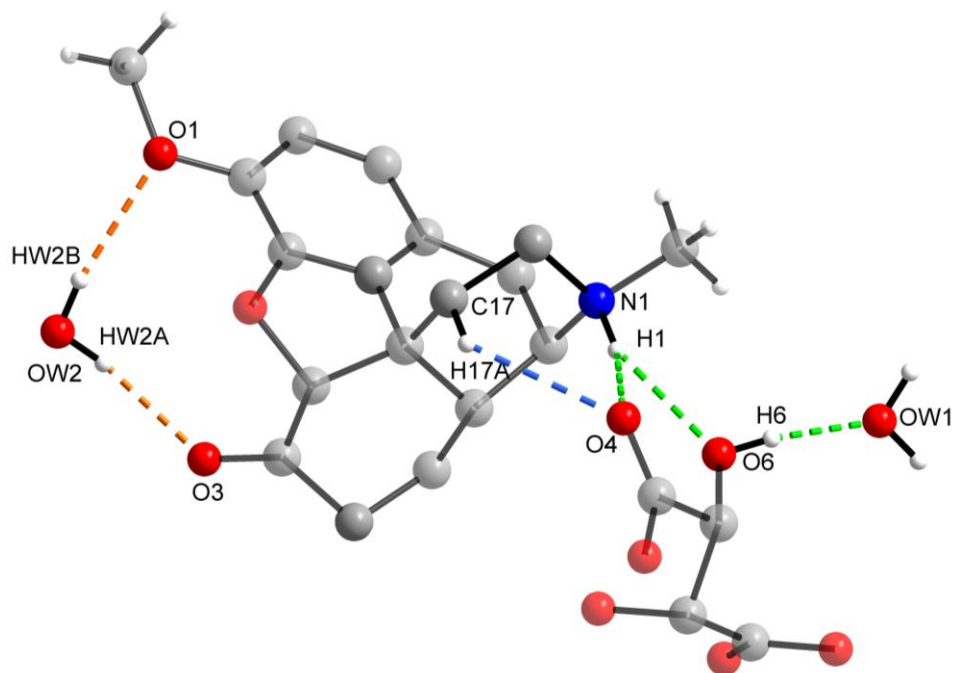
### b) Enlaces de Hidrógeno entre las Especies Iónicas y las moléculas de agua

La conexión primaria entre las especies iónicas está mediada por el grupo amonio protonado del catión hidrocodona, el cual forma enlaces de hidrógeno con el anión tartrato y con las moléculas de agua de hidratación, como se ilustra en la Figura 37.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 37**

*Enlaces de hidrógeno que involucran al catión hidrocodona, el anión tartrato y las moléculas de agua Ow1 y Ow2.*



El átomo de nitrógeno N1 del catión actúa como donador de un enlace de hidrógeno **tricentrado (bifurcado)** a través de su protón H1. Este átomo interactúa simultáneamente con el oxígeno O4 del grupo carboxilato y el oxígeno O6 del grupo hidroxilo del anión tartrato (interacciones N1–H1···O4 y N1–H1···O6, respectivamente). Este patrón forma un motivo de anillo supramolecular que, según la teoría de grafos, se describe con el descriptor  $R_2^1(6)$ . En esta notación, R indica la formación de un anillo, mientras que el superíndice 1 y el subíndice 2 especifican la participación de un donador y dos aceptores en el motivo, respectivamente. El número 6 entre paréntesis corresponde a los átomos que componen la trayectoria del anillo (N1–H1···O4–C19–C20–O6).

Adicionalmente, se observa un enlace de hidrógeno no convencional de tipo heteronuclear C17–H17A···O4, que refuerza la unión con el anión y convierte al átomo O4 en un aceptor

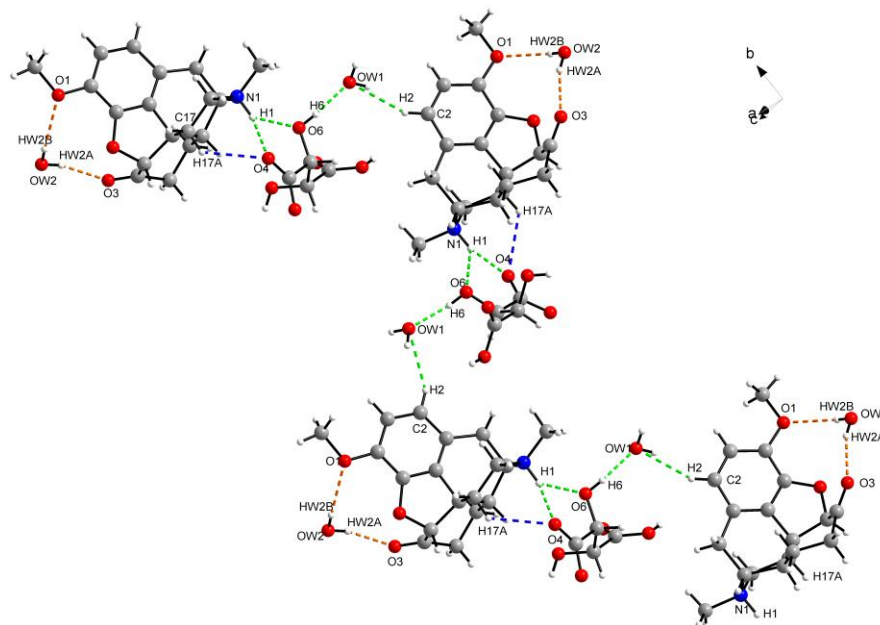
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

bifurcado, mediante la teoría de grafos, tiene un descriptor  $R_2^1(6)$  (C17–H17A···O4···H1–N1–C18). Estos 3 enlaces de hidrógeno son los que justifican el enlace iónico presente en el bitartrato de hidrocodona y se pueden describir todos en conjunto con  $R_2^2(9)$  (C17–H17A···O4–C19–C20–O6···H1–N1–C18).

Las moléculas de agua desempeñan un papel importante como puentes moleculares. La molécula de agua Ow1 se intercala entre el anión y un catión vecino. El grupo hidroxilo del anión dona un protón (O6–H6) a la molécula de agua Ow1 (O6–H6···Ow1), la cual, a su vez, se enlaza con otro catión (Figura 38). Por otro lado, la molécula de agua Ow2 actúa como un conector bidentado, enlazando dos sitios aceptores diferentes del mismo catión hidrocodona: el oxígeno metoxílico O1 y el oxígeno hidroxílico O3. Esta interacción es de tipo doble o de puente, con dos enlaces de hidrógeno bicentrados y homonucleares (Ow2–Hw2A···O3 y Ow2–Hw2B···O1). Ambas interacciones, forman un motivo de anillo intermolecular que mediante la teoría de grafos se denomina  $R_2^1(10)$  debido a que forma un anillo con 1 aceptor, 2 donadores y 10 miembros (Ow2–Hw2a···O3–C15–C8–O2–C5–C6–O1···Hw2B) creando un punto de anclaje mucho más fuerte que un simple enlace de hidrógeno bicentrado.

La propagación de los motivos de enlace de hidrógeno a través de la red cristalina da lugar a la formación de cadenas supramoleculares bien definidas. La Figura 38 muestra una vista del empaquetamiento a lo largo del eje *a*, revelando cómo las unidades de hidrocodona, tartrato y agua se ensamblan en cadenas en zigzag que se extienden a lo largo de la dirección cristalográfica *b*.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 38***Motivo de Cadenas en Zig-Zag*

*Nota.* Formación de cadenas en zigzag a lo largo de la dirección *b*. Se destacan con líneas discontinuas verdes, azules y naranjas los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno.

Complementando las interacciones convencionales, la cohesión de la cadena supramolecular se ve reforzada por la participación de un enlace de hidrógeno no convencional de tipo C–H $\cdots$ O presente en el átomo de hidrógeno H2, unido al carbono C2 del anillo aromático del catión, actúa como donador hacia el átomo de oxígeno de la molécula de agua Ow1 (C2–H2 $\cdots$ Ow1). Esta interacción heteronuclear y bicentrada une directamente el catión hidrocodona con la molécula de agua, la cual, a su vez, está enlazada al anión tartrato a través del enlace convencional O6–H6 $\cdots$ Ow1 previamente descrito.

La construcción de esta hélice se basa en una secuencia repetitiva de interacciones mediadas principalmente por las moléculas de agua. Un catión hidrocodona se une a un anión tartrato a través de un enlace de hidrógeno no convencional de tipo C–H $\cdots$ O (C17–H17A $\cdots$ O4).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Este anión, a su vez, dona un protón desde su grupo hidroxilo (O6–H6) a la molécula de agua Ow1. Esta molécula actúa como puente, conectándose con un segundo catión hidrocodona, relacionado con el primero por la operación de simetría del eje de tornillo  $2_1$ . Este segundo catión se enlaza a la molécula de agua Ow2, la cual actúa como un puente intramolecular efectivo al formar enlaces de hidrógeno con dos aceptores de oxígeno diferentes (O1 y O3) del mismo catión.

La cadena principal, que inicia en N1 y es mediada por el anión tartrato y la molécula de agua Ow1, se describe con el descriptor de grafo  $C_3^2(10)$  debido a que es una cadena de 10 miembros (N1–H1···O6–H6···Ow1···H2–C2–C3–C12–C11) con 3 donadores y 2 aceptores.

Alternativamente, si se considera una ruta que incluye la interacción no convencional C17–H17A···O4, se genera una segunda cadena que puede ser descrita por el grafo  $C_4^3(12)$ . Esta cadena, de doce miembros (C17–H17A···O4···H1···O6–H6···Ow1···H2–C2–C3–C4–C9), involucra 4 donadores y 3 aceptores.

Finalmente, la participación de la molécula de agua Ow2, que actúa como puente entre cadenas, da lugar a un motivo aún más extendido. Este puede ser descrito por el grafo  $C_5^4(19)$  ya que es una cadena de 19 miembros (Ow2–Hw2A···O3–C15–C14–C13–C10–C11–N1–H1···O6–H6···Ow1···H2–C2–C1–C6–O1···Hw2B) con 5 donadores y 4 aceptores.

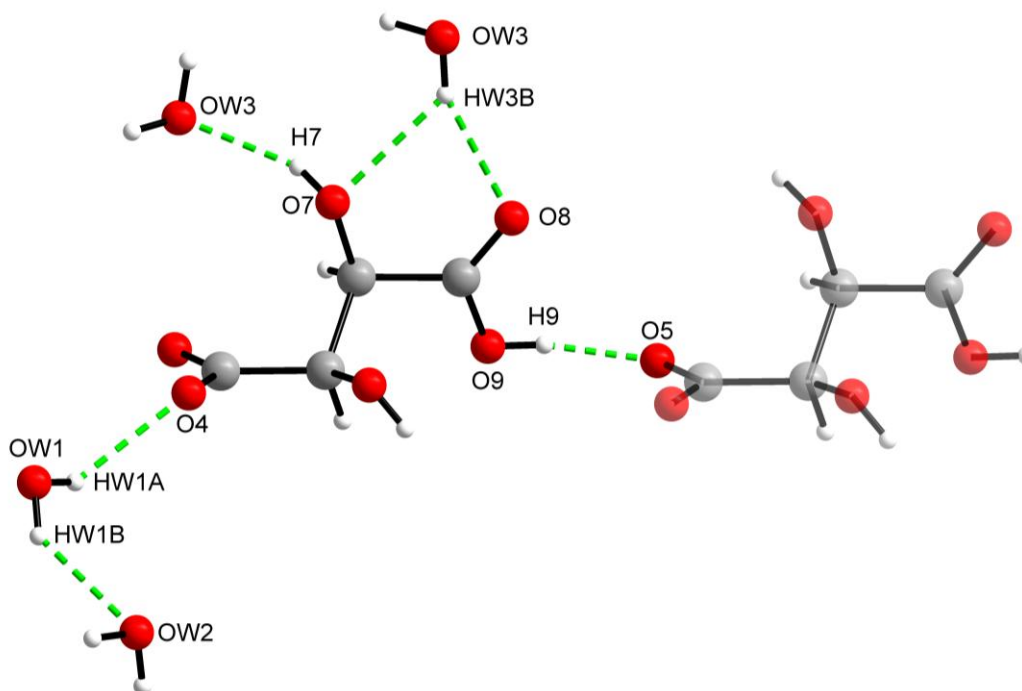
### c) Enlaces de hidrógeno entre los iones tartrato y las moléculas de agua

La cohesión de la estructura cristalina se ve reforzada por una subred hidrofílica formada exclusivamente por los aniones tartrato y las moléculas de agua, conectadas por una serie de enlaces de hidrógeno homonucleares (O–H···O). La Figura 39 ilustra las interacciones fundamentales que definen esta subred.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 39**

*Enlaces de hidrógeno formados por los aniones tartrato y las moléculas de agua.*



Se observa una interacción directa y muy fuerte entre dos aniones tartrato vecinos, mediada por el enlace de hidrógeno bicentrado  $O9-H9 \cdots O5$ . Las moléculas de agua actúan como puentes moleculares que extienden la red. La molécula  $Ow3$  acepta un enlace de hidrógeno bicentrado proveniente del grupo hidroxilo  $O7$  de un anión ( $O7-H7 \cdots Ow3$ ). A su vez, otra molécula de agua generada por simetría, dona un enlace de hidrógeno tricentrado (bifurcado) a través de su protón  $Hw3B$ , el cual interactúa simultáneamente con los átomos de oxígeno  $O7$  y  $O8$  del anión tartrato.

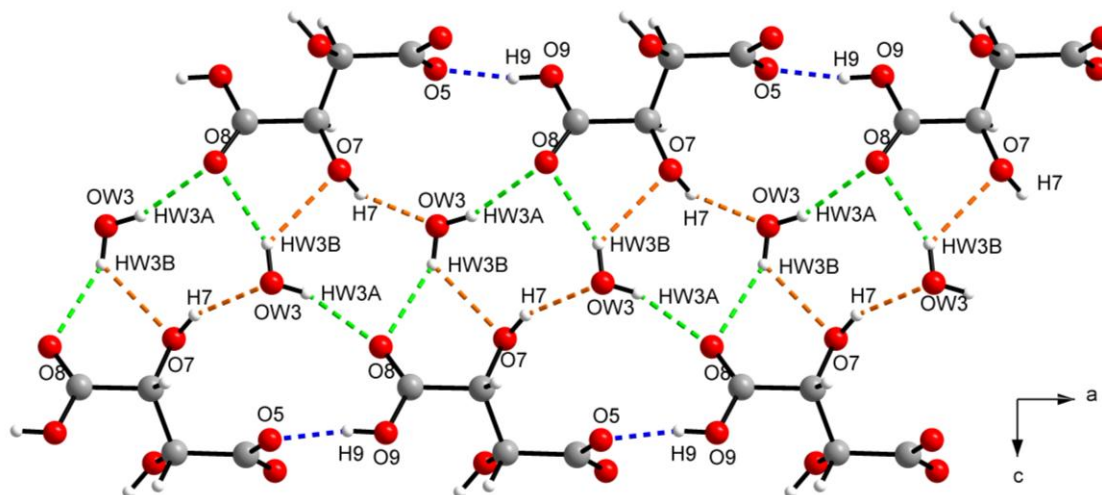
Paralelamente, se observan enlaces de hidrógeno donde una molécula de agua ( $Ow1$ ) dona protones, al anión a través de la interacción  $Ow1-Hw1A \cdots O4$  y al oxígeno  $Ow2$  mediante un enlace de hidrógeno bicentrado ( $Ow1-Hw1B \cdots Ow2$ ).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Uno de los motivos más destacados de la arquitectura cristalina es la formación de láminas bidimensionales (2-D) compuestas exclusivamente por aniones tartrato y moléculas de agua Ow3. La Figura 40 muestra una vista de esta lámina, que se extiende en el plano cristalográfico *ac*. Esta subestructura hidrofílica se construye a partir de las interacciones de dos motivos de cadena principales que se extienden perpendicularmente.

**Figura 40**

*Lámina bidimensional formada por las interacciones de aniones tartrato y moléculas de agua Ow3 a través de una red de enlaces de hidrógeno.*



A lo largo de la dirección del eje *a*, los aniones tartrato se autoensamblan para formar una cadena supramolecular. Esta cadena se genera a través de un enlace de hidrógeno bicentrado y homonuclear O9–H9···O5 que conecta unidades aniónicas vecinas. Según la teoría de grafos, este motivo unidimensional se describe con el descriptor  $C(7)$ . El descriptor *C* indica que se trata de una cadena, y el número *7* entre paréntesis corresponde a los átomos en la trayectoria que define la unidad de repetición (O9–H9···O5–C19–C20–C21–C22).

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Perpendicularmente, a lo largo de la dirección del eje  $c$ , se forma una segunda serie de cadenas mediadas por la molécula de agua Ow3. Estas cadenas son fundamentales para la interconexión que da lugar a la lámina bidimensional. Dentro de este arreglo, se pueden identificar múltiples motivos de grafos. Dos cadenas principales son particularmente notables: una, resaltada en la Figura 40 con líneas de color naranja, que une los grupos O7–H7 con las moléculas de agua Ow3 y se describe con el grafo  $C_2^2(4)$  (O7···H7–Ow3–Hw3B); y una segunda cadena, resaltada en verde, que involucra a los grupos O8 y se describe como  $C_1^2(4)$  (O8···Hw3B–Ow3–Hw3A). La combinación de estas dos da lugar a una cadena más compleja, descrita por el grafo  $C_2^2(7)$  (O7···H7–Ow3–Hw3A–O8–C22–C21).

La interconexión de estas cadenas genera una topología de red robusta, estabilizada por una jerarquía de anillos supramoleculares. Los motivos de anillo más simples incluyen el  $R_1^2(5)$  formado por la ruta O8···Hw3B···O7–C21–C22. Sin embargo, la cooperatividad de la red da lugar a anillos de mayor orden, como el motivo  $R_3^3(8)$  (Ow3···Hw3B–O7–H7–Ow3–Hw3B···O8···Hw3A). La fusión de estos anillos y cadenas genera motivos aún más extensos, como los anillos  $R_3^4(11)$  y  $R_5^5(16)$  cuya presencia demuestra la estabilidad de la red de enlaces de hidrógeno que conforma la lámina hidrofílica.

### d) Interacciones $\pi$ ···X

El análisis del empaquetamiento cristalino muestra que además de la red de enlaces de hidrógeno, las interacciones de tipo  $\pi$ ···X contribuyen significativamente al ensamblaje supramolecular. Se identificó una única interacción de este tipo, correspondiente a una interacción O··· $\pi$  entre el anión tartrato y el catión hidrocodona. En este contacto, el átomo de oxígeno O5 del grupo carboxilato del anión actúa como un donador de densidad electrónica hacia la nube  $\pi$  del anillo aromático de un catión hidrocodona vecino. La interacción está dirigida hacia el centro del

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

anillo, representado por su centroide (Cg3) (ver Figura 41). Los parámetros geométricos clave, calculados con PLATON, definen esta interacción con una distancia entre el oxígeno y el centroide ( $d(O5 \cdots Cg3)$ ) de 3.783 Å y un ángulo gamma ( $\gamma$ ) de 25.0°, lo que confirma una orientación preferencial hacia la cara del anillo. (Tabla 9).

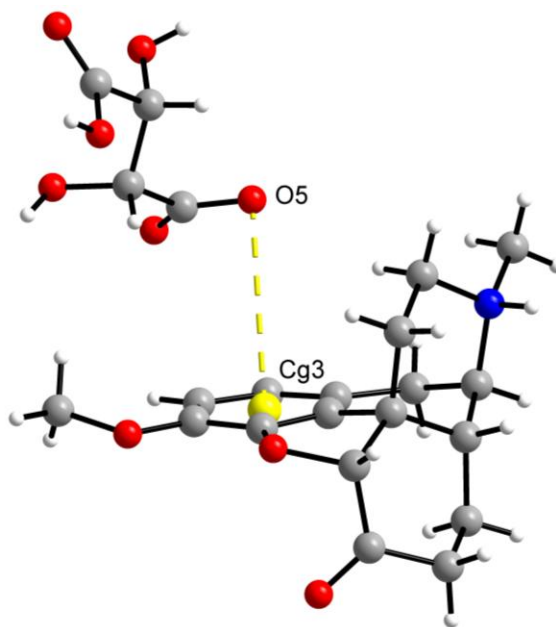
**Tabla 9**

*Interacciones  $\pi \cdots X$*

Interacción	CgI–CgJ [Å]	$\gamma$ [°]	CgJ <sub>perp</sub> [Å]	Operación de simetría
O5 $\cdots$ Cg3	3.783(5)	25	-3.429	2-x, -1/2+y, 1/2-z

**Figura 41**

*Interacción O $\cdots$  $\pi$  entre el anión tartrato y el catión hidrocodona.*



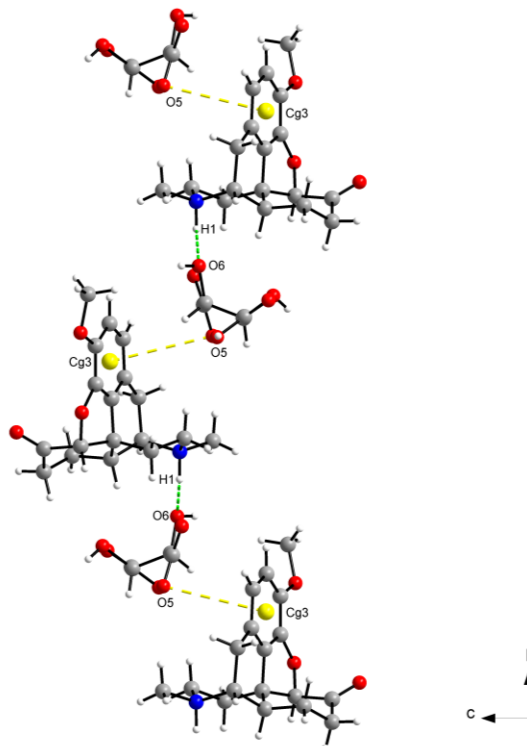
La propagación de esta interacción O $\cdots$  $\pi$  a través de la red cristalina, en conjunto con los enlaces de hidrógeno convencionales N1–H1 $\cdots$ O6, son fundamentales para la construcción de la arquitectura cristalina extendida. Como se observa en la Figura 42, estas dos interacciones actúan de manera sinérgica para ensamblar los cationes y aniones formando un motivo de cadenas en

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

zigzag que se propagan extienden a lo largo de *b*. En este motivo, los aniones tartrato actúan como conectores bifuncionales, enlazando un catión a través del enlace de hidrógeno N1–H1···O6 y al siguiente catión a lo largo de la cadena mediante la interacción O5··· $\pi$ .

**Figura 42**

*Cadena en zig-zag formada por el enlace de hidrógeno N1–H1···O6 y la interacción O5··· $\pi$ .*



*Nota.* Vista de la cadena unidimensional (1-D) que se propaga a lo largo del eje cristalográfico *b*. El motivo se construye a partir de la alternancia de enlaces de hidrógeno convencionales N1–H1···O6 (verde discontinuo) e interacciones O5··· $\pi$  (amarillo discontinuo).

Este patrón, que se extiende a través de la estructura, demuestra la cooperatividad de las interacciones de diferente naturaleza en la definición de la topología de la red cristalina. La existencia de estas cadenas unidimensionales, estabilizadas por contactos O5··· $\pi$ , es un elemento

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

clave en la cohesión tridimensional del cristal, evidenciando que estas interacciones débiles son componentes estructurales muy importantes en el diseño de este sistema supramolecular.

### 7.3.3.3 Análisis Supramolecular: Superficies de Hirshfeld y Huellas dactilares

Se llevó a cabo un análisis de las interacciones intermoleculares para una descripción adicional de la arquitectura del cristal, mediante el estudio de las superficies de Hirshfeld y los mapas de interacciones. Este enfoque permitió visualizar los contactos entre moléculas vecinas y también cuantificar su contribución relativa al empaquetamiento global.

Debido a que la estructura es un cristal multicomponente, resulta necesario estudiar las superficies de Hirshfeld (SH) por separado de cada uno de los componentes (moléculas) en la estructura cristalina, es decir, se realiza el estudio de SH y Huellas dactilares para el catión Hidrocodona, el anión tartrato y cada una de las moléculas agua.

Para evaluar el empaquetamiento cristalino, se calculó el porcentaje de ocupación de la celda unidad utilizando los volúmenes derivados de las superficies de Hirshfeld de cada componente de la unidad asimétrica (Ecuación 8).

$$\%Ocupación = \frac{Z(V_{HCD} + V_{tart} + V_{agua\ 1} + V_{agua\ 2} + V_{agua\ 3})}{V_{celda}} \quad (8)$$

Donde,

Z: Número de moléculas en la celda unidad

$V_{HCD}$ : Volumen de la superficie de Hirshfeld ocupado por el catión Hidrocodona

$V_{tart}$ : Volumen de la superficie de Hirshfeld ocupado por el anión tartrato

$V_{agua\ 1, 2\ y\ 3}$ : Volumen de la superficie de Hirshfeld ocupado por cada una de las aguas

$V_{celda}$ : Volumen de la celda unidad

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

$$\%Ocupación = \frac{4(379,59 \text{ \AA}^3 + 141,13 \text{ \AA}^3 + 20,79 \text{ \AA}^3 + 25,91 \text{ \AA}^3 + 23,53 \text{ \AA}^3)}{2435,3 \text{ \AA}^3}$$

$$= 97.06\%$$

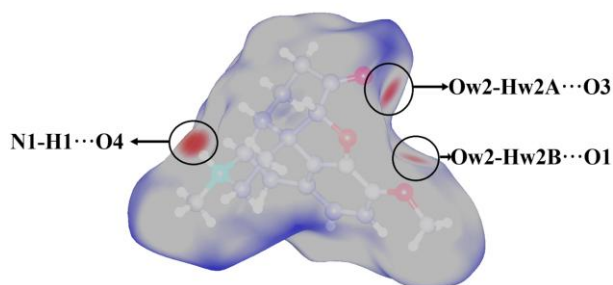
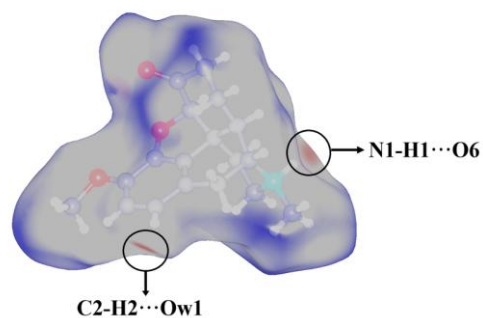
El índice de empaquetamiento es del 97,06%. Este valor indica un empaquetamiento cristalino compacto y eficiente con pocos espacios vacíos. La principal responsable de esta alta eficiencia es la extensa red de enlaces de hidrógeno, que conecta todos los componentes de manera direccional, ya que minimiza la formación de vacíos o cavidades significativas en la estructura, presentando así un empaquetamiento compacto.

**a) Análisis de SH y Huellas Dactilares del Catión Hidrocodona**

La superficie de Hirshfeld mapeada con la distancia de contacto normalizada ( $d_{norm}$ ) para el catión hidrocodona se presenta en la Figura 43. La superficie revela visualmente los puntos de contacto intermolecular más importantes, que se muestran como manchas de color rojo.

**Figura 43**

*Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  del catión hidrocodona*

**a)****b)**

*Nota.* a) vista frontal b) vista posterior.

Las manchas rojas en la superficie confirman la presencia de los enlaces de hidrógeno discutidos previamente. Se observan puntos intensos correspondientes a las interacciones

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

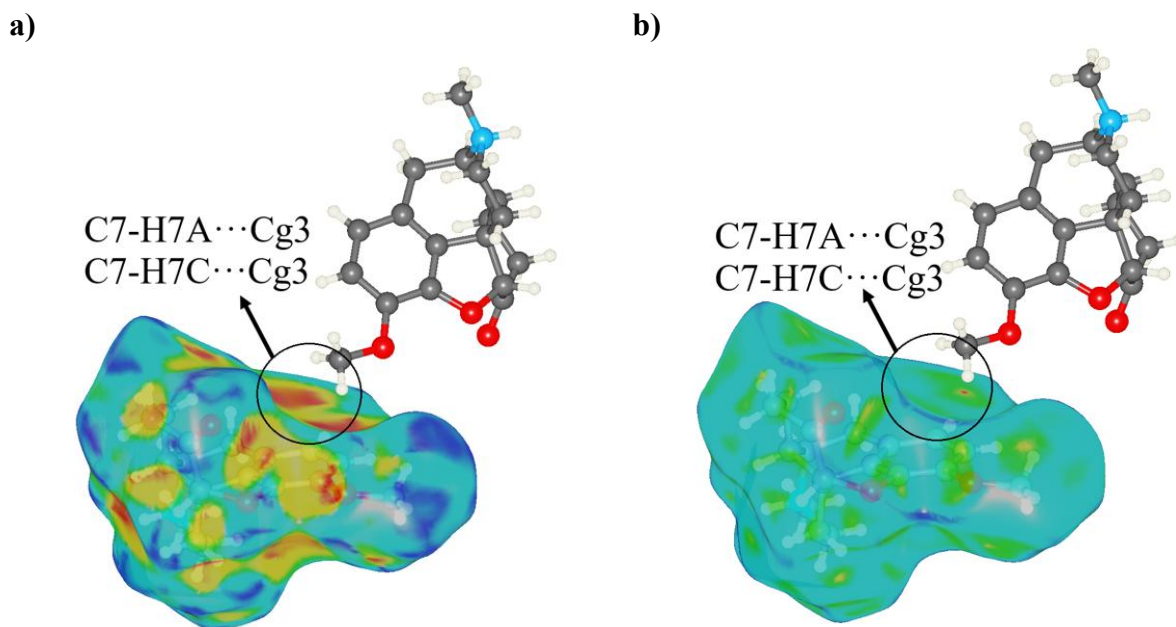
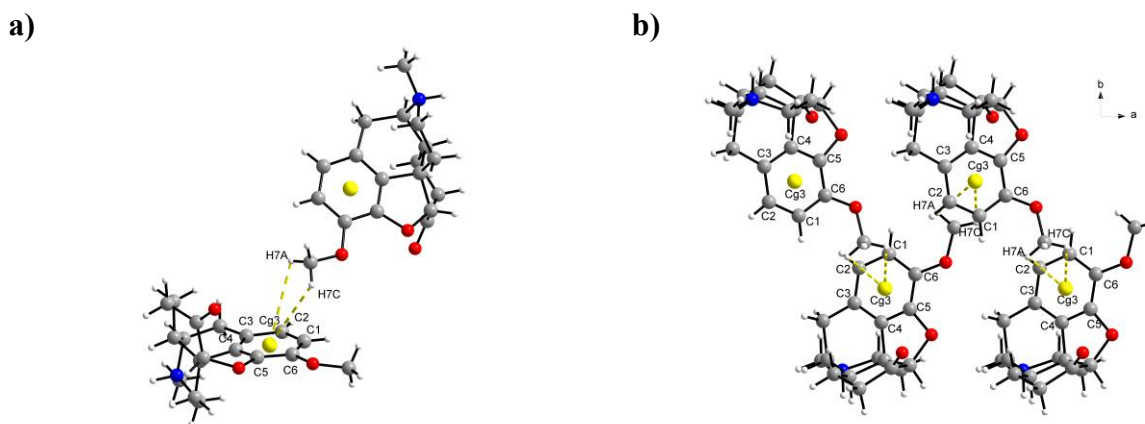
donadoras N1-H1 $\cdots$ O4 y N1-H1 $\cdots$ O6, así como a la interacción no convencional C2-H2 $\cdots$ Ow1. De igual manera, las regiones rojas sobre los oxígenos O1 y O3 validan su papel como aceptores en los enlaces de hidrógeno Ow2-Hw2B $\cdots$ O1 y Ow2-Hw2A $\cdots$ O3. Estas representaciones visuales corroboran el análisis geométrico y destacan los sitios clave a través de los cuales el catión se integra en la red supramolecular.

El análisis del índice de forma Figura 44a) revela la presencia de interacciones significativas de tipo C-H $\cdots$  $\pi$ . Se observan "huecos" (regiones rojas, cóncavas) en la cara del anillo aromático que son complementarios a "bultos" (regiones azules, convexas) correspondientes a los átomos de hidrógeno de una molécula vecina. Específicamente, se identifican contactos claros entre la nube  $\pi$  del anillo y los hidrógenos H7A y H7C del grupo metoxilo de un catión adyacente.

Estos contactos, donde un grupo C-H actúa como donador de enlace de hidrógeno débil hacia la cara de un anillo aromático como aceptor, son comunes en la organización de cristales moleculares orgánicos. Aunque no fueron catalogadas por los criterios geométricos del programa PLATON, la evidencia topológica de SH mapeadas con índice de forma confirma su existencia. Estos contactos C-H $\cdots$  $\pi$  contribuyen a la cohesión de la red cristalina, actuando como anclajes direccionales que definen la orientación relativa entre los cationes vecinos y complementan la red de enlaces de hidrógeno convencionales.

El análisis de las propiedades topológicas de la superficie de Hirshfeld proporciona evidencia de las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$ . La superficie mapeada con curvatura (Figura 44b) muestra una región extensa de baja curvatura (plana), indicada por el color verde, directamente sobre la cara del anillo aromático.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 44***Interacciones observadas mediante el análisis de índice de forma y curvatura**Nota.* Superficie de Hirshfeld mapeada con a) índice de forma y b) curvatura.**Figura 45***Enlaces de Hidrogeno C7-H7A...Cg3 y C7-H7C...Cg3**Nota.* a) Enlaces de Hidrogeno C7-H7A...Cg3 y C7-H7C...Cg3; b) vista de las cadenas formadas por las interacciones C-H... $\pi$  entre cationes de hidrocodona vecinos.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

La Figura 45b ilustra cómo estas interacciones conectan los cationes de hidrocodona para formar cadenas unidimensionales (1-D) que se propagan a lo largo del eje cristalográfico b. En este motivo, un catión, a través de sus hidrógenos H7A y H7C, interactúa con el centroide (Cg3) del anillo aromático del siguiente catión en la cadena.

Los parámetros geométricos de estas interacciones se resumen en la Tabla 10. De acuerdo con la clasificación para las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$ (fenilo) (Kooijman, 2005), ambos contactos corresponden a una geometría de Tipo V, donde el grupo C-H se aproxima al anillo de manera casi paralela al plano de este.

**Tabla 10**

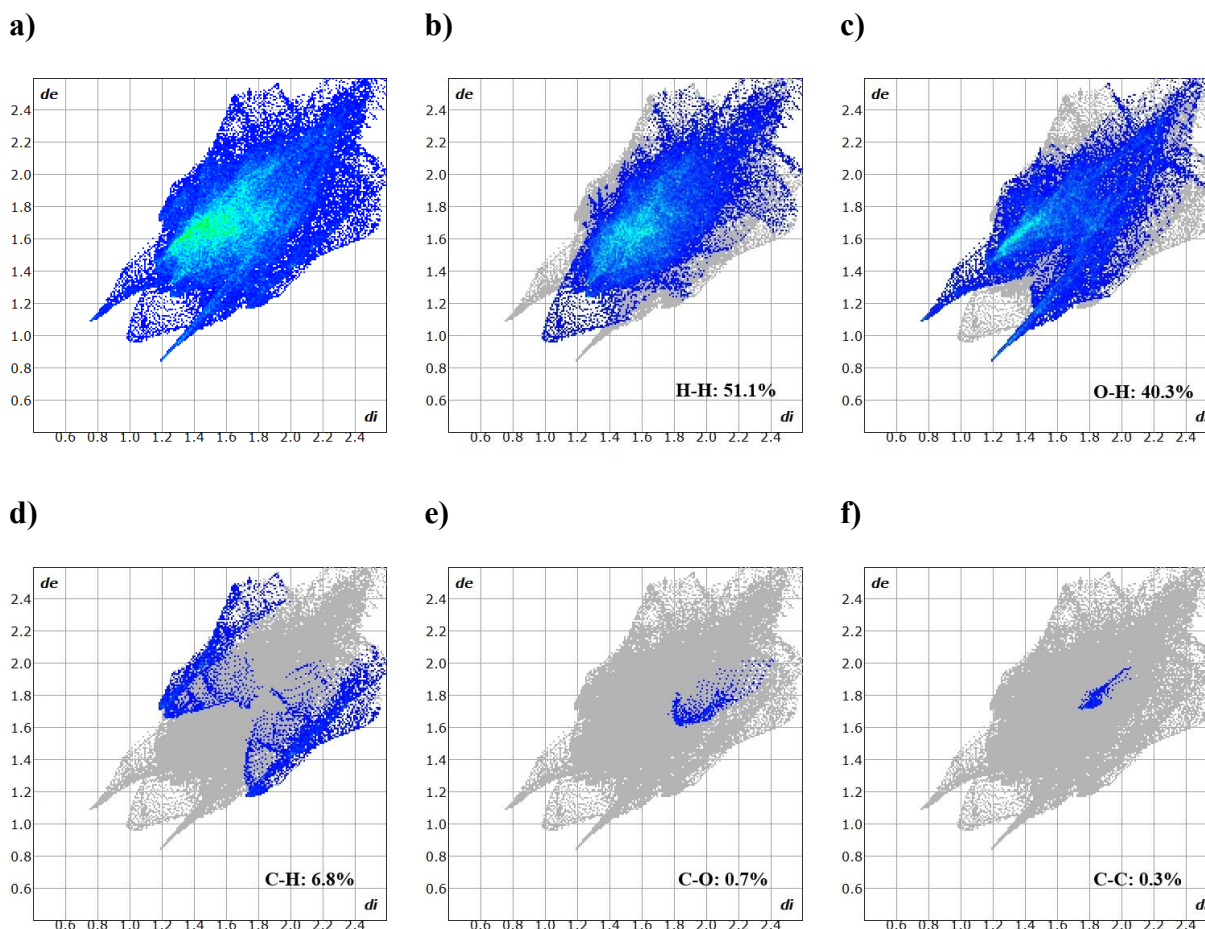
*Parámetros geométricos para las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  presentes en la estructura*

Interacción	d(H $\cdots$ Cg) [Å]	$\angle$ (C-H $\cdots$ Cg) [°]	Clasificación	Operación de simetría
C7-H7A $\cdots$ Cg3	3.488(2)	106.891(5)	Tipo V	-x, -1/2+y, 1/2-z
C7-H7C $\cdots$ Cg3	3.388(2)	113.891(5)	Tipo V	-x, -1/2+y, 1/2-z

Para cuantificar la contribución relativa de las diferentes interacciones intermoleculares en el empaquetamiento del catión hidrocodona, se generaron los gráficos de huellas dactilares 2D, como se muestra en la Figura 46. El análisis revela que el empaquetamiento está dominado por dos tipos principales de contactos.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Figura 46

*Huellas dactilares del catión hidrocodona*

Las interacciones  $H \cdots H$  (Figura 46b), que representan predominantemente fuerzas de van der Waals, constituyen la mayor contribución a la superficie de Hirshfeld con un 51.1%. Este alto porcentaje es característico de moléculas con extensas regiones hidrofóbicas. La segunda contribución más significativa corresponde a los contactos  $O \cdots H / H \cdots O$  (Figura 46c), que representan un 40.3% del total. Esta contribución tan elevada subraya el papel fundamental de los enlaces de hidrógeno convencionales y no convencionales en la arquitectura cristalina. Las afiladas "púas" en este gráfico descompuesto, ubicadas a distancias  $d_i + d_e$  cortas, son la firma

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

característica de los enlaces de hidrógeno fuertes y direccionales  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  y  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  en los que participa el catión.

Las demás interacciones tienen una contribución considerablemente menor. Los contactos  $\text{C-H}/\text{H-C}$  (Figura 46d) representan el 6.8%, mientras que las interacciones  $\text{C}\cdots\text{O}$  y  $\text{C}\cdots\text{C}$  (Figuras 46e y 46f) contribuyen con un modesto 0.7% y 0.3%, respectivamente. El análisis cuantitativo confirma que la estabilidad del empaquetamiento del catión hidrocodona principalmente se debe a la gran cantidad de interacciones débiles de tipo  $\text{H}\cdots\text{H}$  y de enlaces de hidrógeno direccionales.

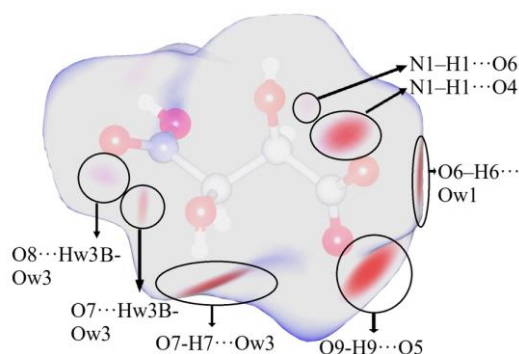
### b) Análisis de SH y Huellas Dactilares del Anión Tartrato

La superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{\text{norm}}$  para el anión tartrato (Figura 47) revela un entorno rico en interacciones de enlace de hidrógeno, lo que confirma su papel central como un nodo de conexión en la red supramolecular.

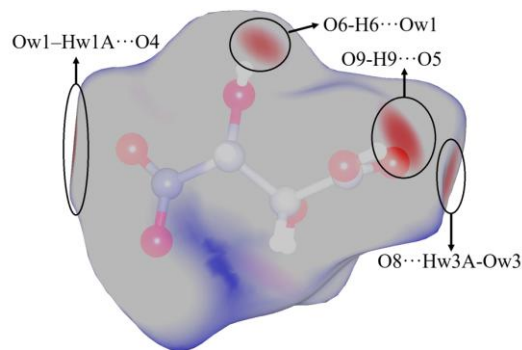
**Figura 47**

*Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{\text{norm}}$  del anión tartrato*

**a)**



**b)**



*Nota.* a) vista frontal b) vista posterior.

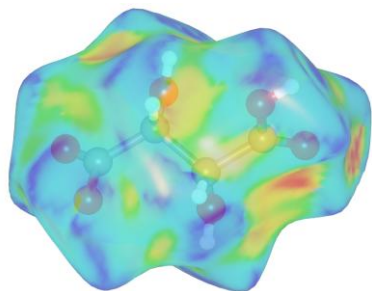
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Las manchas rojas visualizadas en la superficie corroboran la presencia de las interacciones intermoleculares identificadas previamente. Se observan puntos rojos intensos correspondientes a su rol como aceptor en los enlaces de hidrógeno  $N1-H1 \cdots O4$ ,  $N1-H1 \cdots O6$ ,  $Ow1-Hw1A \cdots O4$ ,  $O8 \cdots Hw3A-Ow3$ ,  $O8 \cdots Hw3B-Ow3$  y  $O7 \cdots Hw3B-Ow3$ . De igual manera, las regiones rojas asociadas a los hidrógenos hidroxílicos H6, H7 y H9 confirman su función como donadores en las interacciones  $O6-H6 \cdots Ow1$ ,  $O7-H7 \cdots Ow3$  y  $O9-H9 \cdots O5$ . Todas estas interacciones ya fueron descritas en la sección de Análisis Estructural, es decir, no se evidenciaron interacciones nuevas no identificadas mediante PLATÓN.

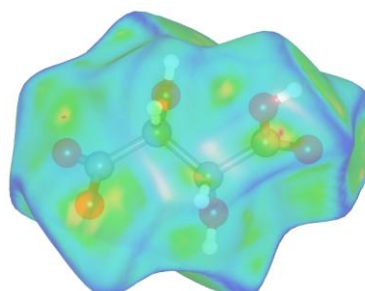
**Figura 48**

*Índice de forma y curvatura del anión tartrato*

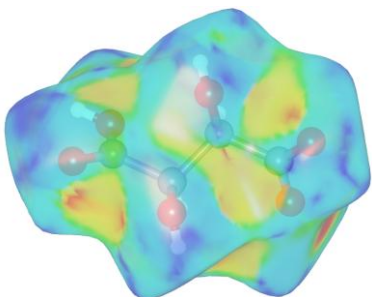
a)



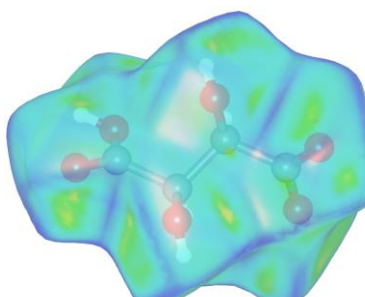
b)



c)



d)



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

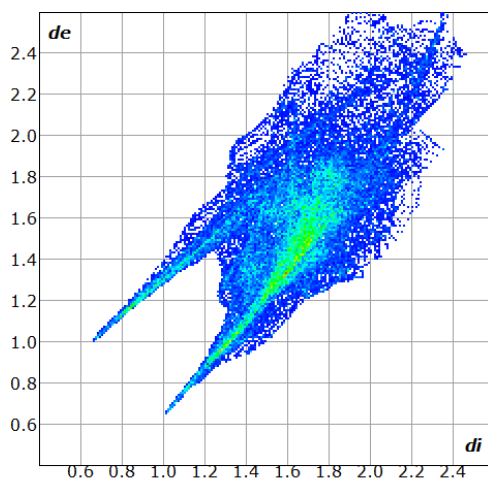
*Nota.* Superficie de Hirshfeld mapeada con a) Índice de forma, vista frontal; b) Curvatura, vista frontal; c) índice de forma, vista posterior; d) curvatura, vista posterior.

Adicionalmente, se analizaron las propiedades topológicas de la superficie de Hirshfeld del anión tartrato. La ausencia de regiones planas extensas en la superficie de curvatura confirma que el empaquetamiento del anión está dominado exclusivamente por la red de enlaces de hidrógeno direccionales y los contactos de van der Waals, en lugar de interacciones de apilamiento.

Las huellas dactilares del anión tartrato que se presentan en la Figura 49, permitieron el análisis cuantitativo de las interacciones predominantes en la estructura. Los resultados confirman que la estructura es dominada por interacciones de hidrógeno.

**Figura 49**

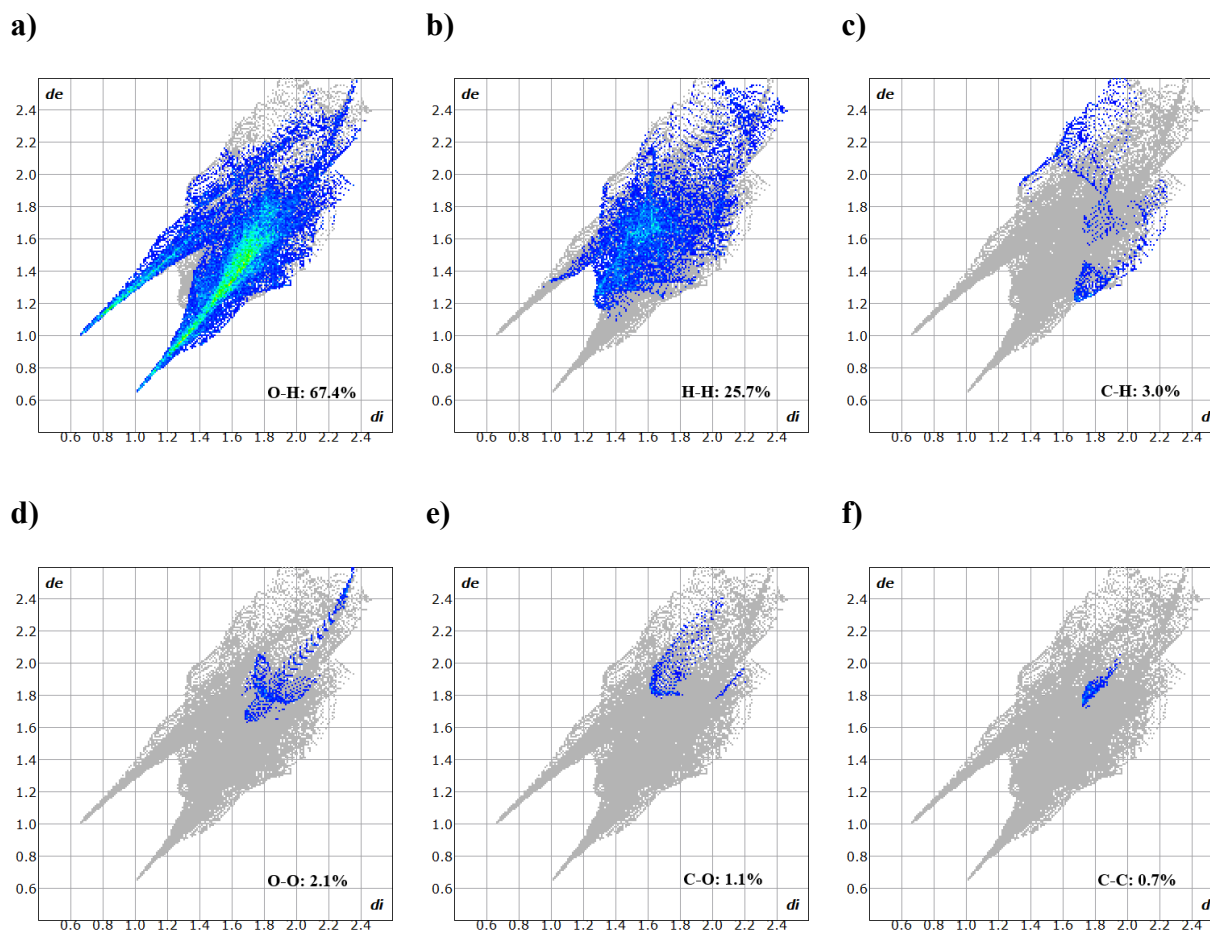
*Huella dactilar del anión tartrato*



## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Figura 50

*Huellas dactilares de cada una de las contribuciones en el anión tartrato*



Los contactos  $O \cdots H / H \cdots O$  (Figura 50a) constituyen la contribución más significativa a la superficie de Hirshfeld del anión, representando un 67.4% del total. Este valor tan elevado es una clara indicación del rol central del anión como un potente donador y, sobre todo, aceptor de enlaces de hidrógeno. Las afiladas y prominentes "púas" en el gráfico, que alcanzan distancias de contacto ( $d_i + d_e$ ) tan cortas como  $\sim 1.7 \text{ \AA}$ , corresponden a los enlaces de hidrógeno convencionales y fuertes que forma con los cationes vecinos y las moléculas de agua.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

En segundo lugar, los contactos  $H\cdots H$  (Figura 50b) contribuyen con un 25.7% a la superficie. Esta contribución, aunque significativa, es considerablemente menor que la del catión, lo que refleja la naturaleza más polar y menos hidrofóbica del anión. Las demás interacciones tienen una presencia minoritaria: los contactos  $C\cdots H$  (Figura 50c) representan el 3.0%, mientras que las interacciones  $O\cdots O$  (Figura 50d),  $C\cdots O$  (Figura 50e) y  $C\cdots C$  (Figura 50f) tienen contribuciones muy bajas, de 2.1%, 1.1% y 0.7%, respectivamente.

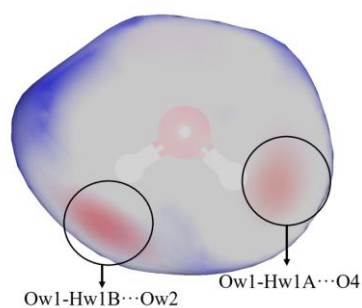
### c) Análisis de SH y Huellas Dactilares de las Moléculas de Agua

La superficie de Hirshfeld de la molécula de agua 1, mapeada con  $d_{norm}$  (Figura 51) muestra distintas regiones de contacto que definen su función como puente entre el anión tartrato, otras moléculas de agua y el catión hidrocodona.

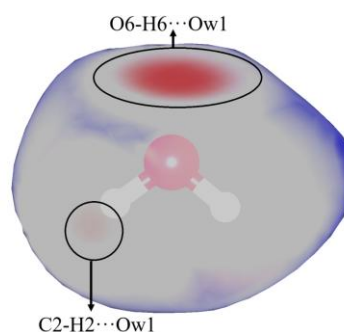
#### Figura 51

*Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  del agua 1*

a)



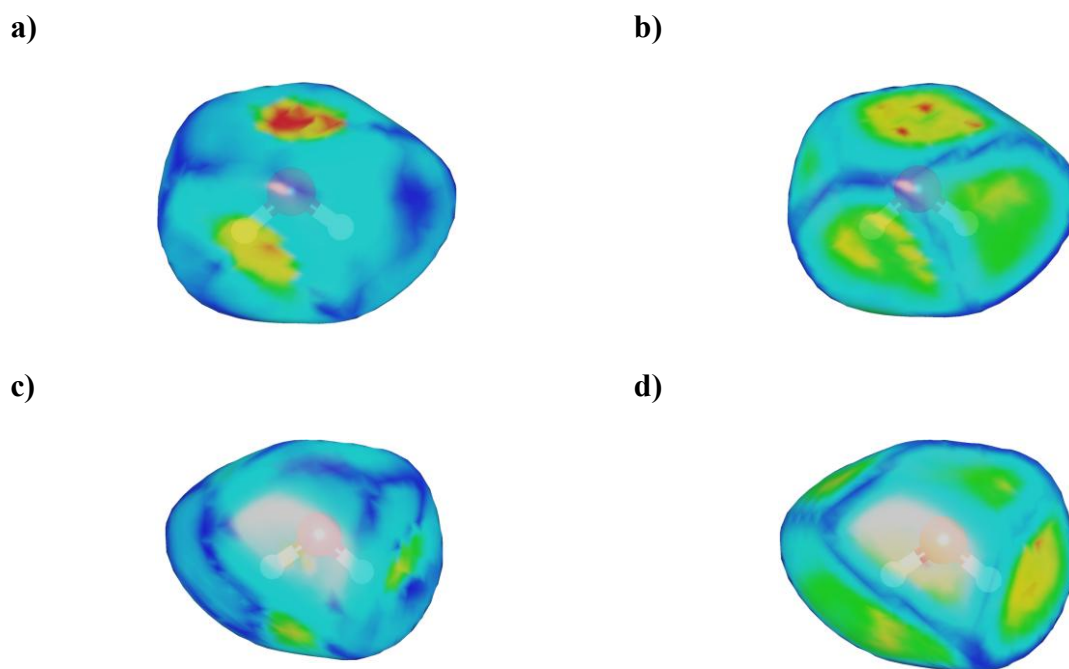
b)



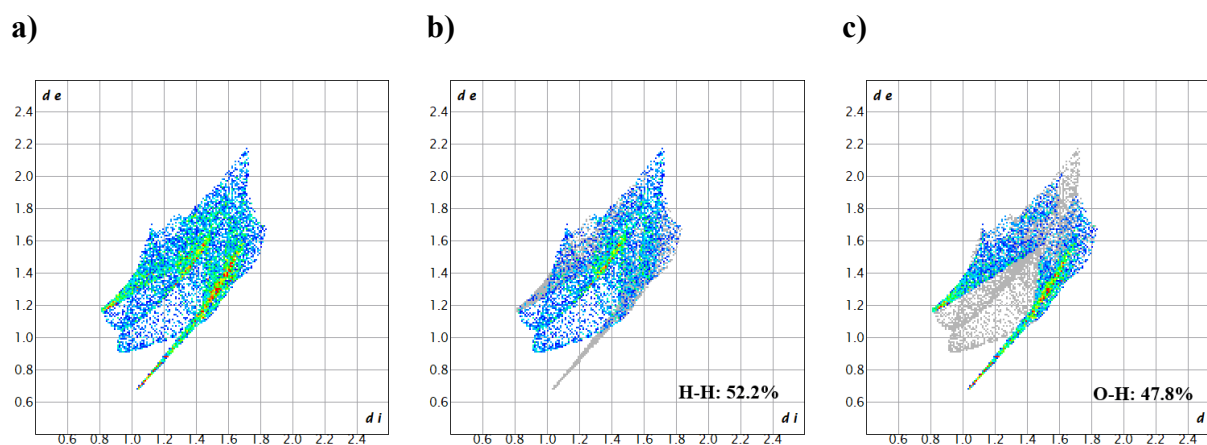
*Nota.* a) vista frontal b) vista posterior.

Se observan los contactos  $O6-H6\cdots Ow1$  y  $C2-H2\cdots Ow1$  como aceptor. También se evidencian interacciones  $Ow1-Hw1A\cdots O4$  y  $Ow1-Hw1B\cdots Ow2$  como donador. Estas características corroboran el rol de  $Ow1$  como un conector bifuncional clave en la estructura, tal como se describió en el análisis geométrico.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 52***Índice de forma y curvatura del agua 1*

A continuación, el análisis cuantitativo de las interacciones de la molécula de agua Ow1 mediante sus huellas dactilares (Figura 53).

**Figura 53***Huellas dactilares del agua 1*

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

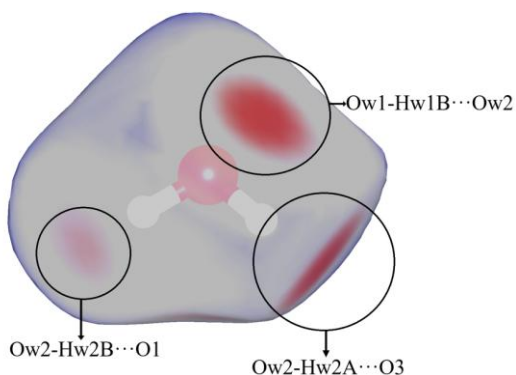
El empaquetamiento alrededor de Ow1 está dividido entre dos tipos de contactos. Las interacciones  $H\cdots H$ , de naturaleza van der Waals, constituyen la mayor contribución con un 52.2%. Inmediatamente después se encuentran los contactos  $O\cdots H / H\cdots O$ , que representan los enlaces de hidrógeno en los que participa la molécula, con una contribución muy significativa del 47.8%. La presencia de dos pares de púas afiladas y simétricas en el gráfico descompuesto de  $O\cdots H$  confirma el rol bifuncional de Ow1 como donadora y aceptora de enlaces de hidrógeno. La suma de estas dos contribuciones representa el 100% de los contactos, indicando que Ow1 interactúa exclusivamente a través de estas dos vías en la red cristalina.

La superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  para la molécula de agua 2 se presenta en la Figura 54.

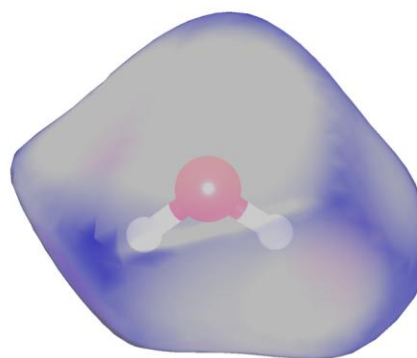
### Figura 54

*Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  del agua 2*

a)



b)



*Nota.* a) vista frontal b) vista posterior.

La superficie está dominada por tres regiones rojas bien definidas. Una de ellas, localizada en la región del átomo de oxígeno, corresponde al sitio donde Ow2 actúa como aceptora en el enlace de hidrógeno  $Ow1-Hw1B\cdots Ow2$ . Las otras dos manchas rojas, intensas y localizadas sobre los hidrógenos confirman el papel de Ow2 como donadora en los enlaces de hidrógeno  $Ow2-$

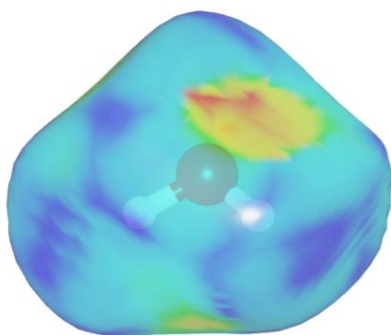
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Hw2A $\cdots$ O3 y Ow2-Hw2B $\cdots$ O1 hacia el catión hidrocodona. En la cara atrás, no se observan manchas rojas, lo que indica que estas tres interacciones en la Figura 54a son todo el entorno de contactos cortos de esta molécula de agua.

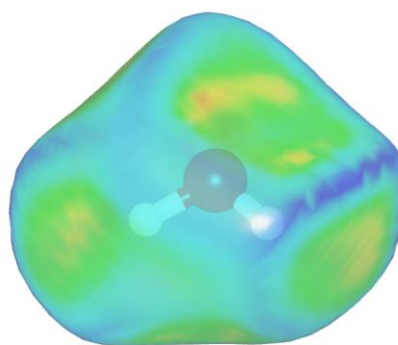
**Figura 55**

*Propiedades topológicas de la superficie de Hirshfeld para la molécula de agua 2*

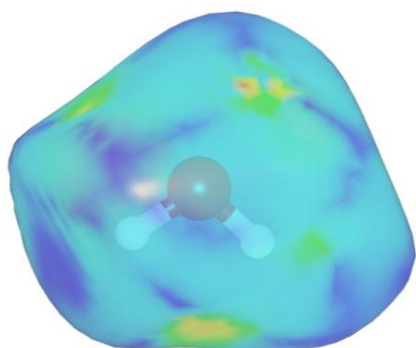
a)



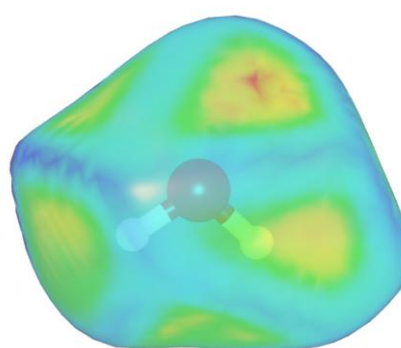
b)



c)



d)



*Nota:* (a) Índice de forma, vista frontal; (b) Curvatura, vista frontal; (c) Índice de forma, vista posterior; (d) Curvatura, vista posterior.

La superficie mapeada con índice de forma (Figura 55a) revela una clara complementariedad de forma en las regiones de enlace de hidrógeno. Se observan "huecos" cóncavos (rojo) en la región del oxígeno aceptor, que se acoplan con los "bultos" convexos (azul)

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

de los hidrógenos donadores de las moléculas vecinas. De manera recíproca, los hidrógenos de Ow2 (Hw2A y Hw2B) se manifiestan como regiones convexas, indicando su rol como donadores.

El mapeo de curvatura (Figura 55b) es particularmente revelador. Las áreas de color amarillo y rojo sobre el oxígeno (donde Ow2 actúa como aceptor) y sobre sus hidrógenos (donde actúa como donadora) indican regiones de baja curvatura. A diferencia de las interacciones  $\pi-\pi$  donde la planitud abarca toda una cara del anillo, aquí la baja curvatura se localiza en puntos específicos. Esto es característico de las interacciones de enlace de hidrógeno, donde el contacto no es a través de una superficie extensa, sino a través de un contacto direccional y puntual que aplana localmente la superficie de Hirshfeld. La ausencia de estas características en la vista posterior (Figuras 55c y 55d) confirma que la molécula de agua dirige todas sus interacciones significativas hacia una sola cara de la molécula de agua.

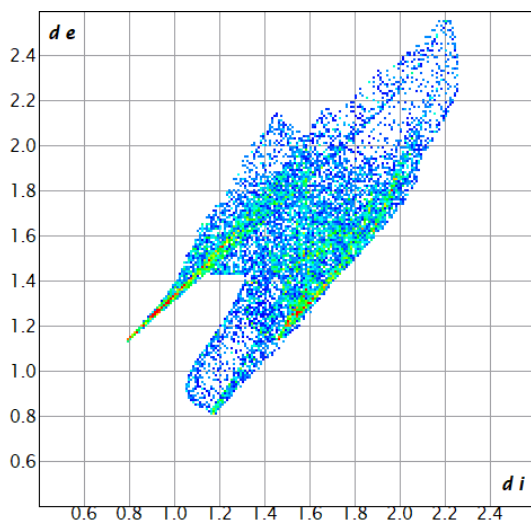
El análisis cuantitativo de las interacciones de la molécula de agua Ow2 se presenta en la Figura 56. La descomposición de los gráficos de huellas dactilares confirma su rol importante en la formación de enlaces de hidrógeno.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

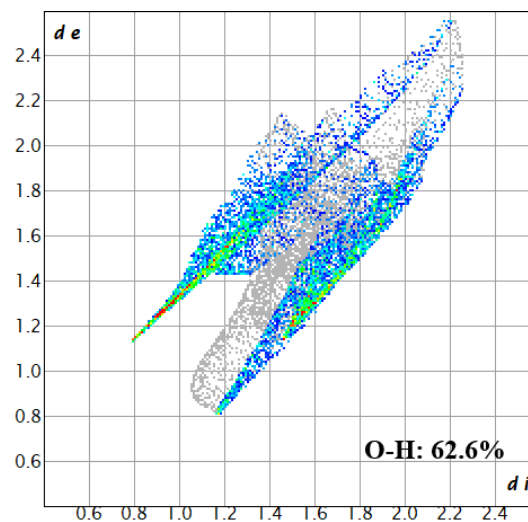
Figura 56

*Huellas dactilares del agua 2*

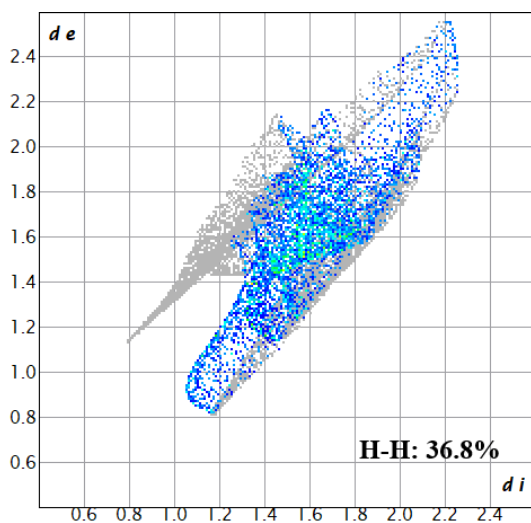
a)



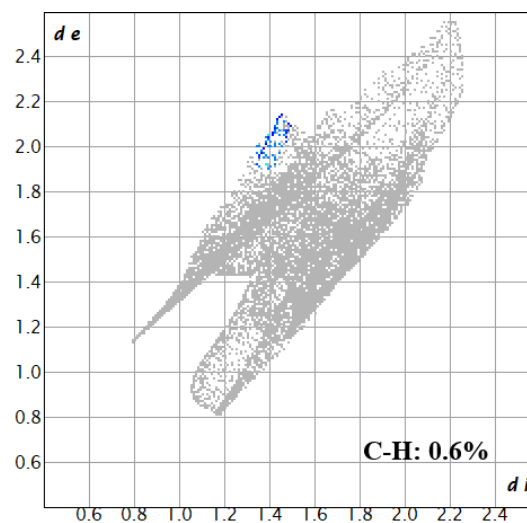
b)



c)



d)



*Nota.* (a) Gráfico completo; contribuciones de los contactos (b)  $O\cdots H/H\cdots O$ , (c)  $H\cdots H$ , y (d)  $C\cdots H/H\cdots C$ .

Los contactos  $O\cdots H / H\cdots O$  (Figura 56b) son dominantes, constituyendo un 62.6% de la superficie total de Hirshfeld.

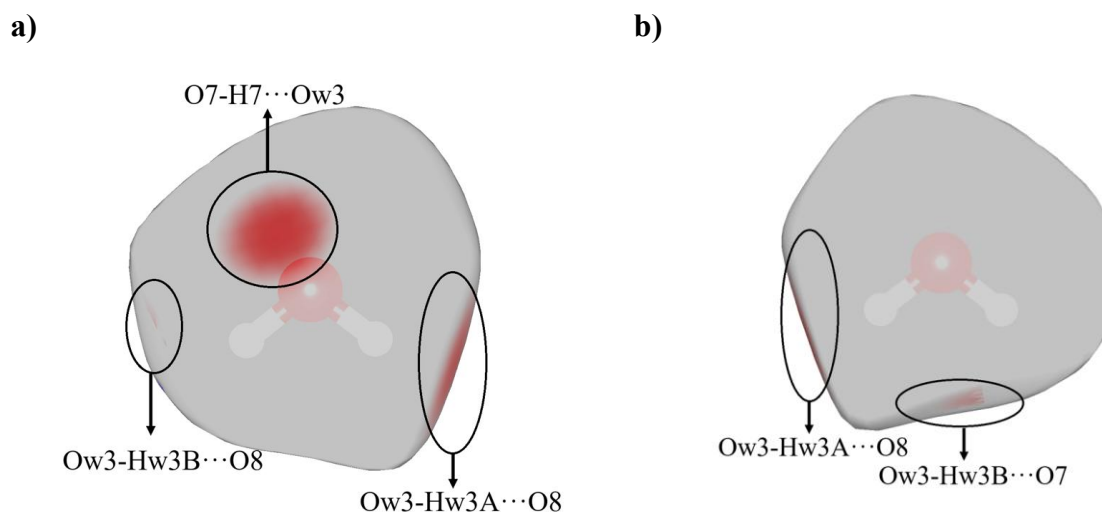
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Los contactos de van der Waals de tipo  $H\cdots H$  (Figura 56c) representan la segunda contribución más importante con un 36.8%. Finalmente, los contactos  $C-H / H-C$  (Figura 56d) tienen una participación minoritaria, con solo un 0.6%. Este desglose cuantitativo demuestra que el entorno supramolecular de Ow2 está mayoritariamente definido por su capacidad para formar enlaces de hidrógeno.

La superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  para la molécula de agua 3 se presenta en la Figura 57.

**Figura 57**

*Superficie de Hirshfeld mapeada con  $d_{norm}$  del agua 3*

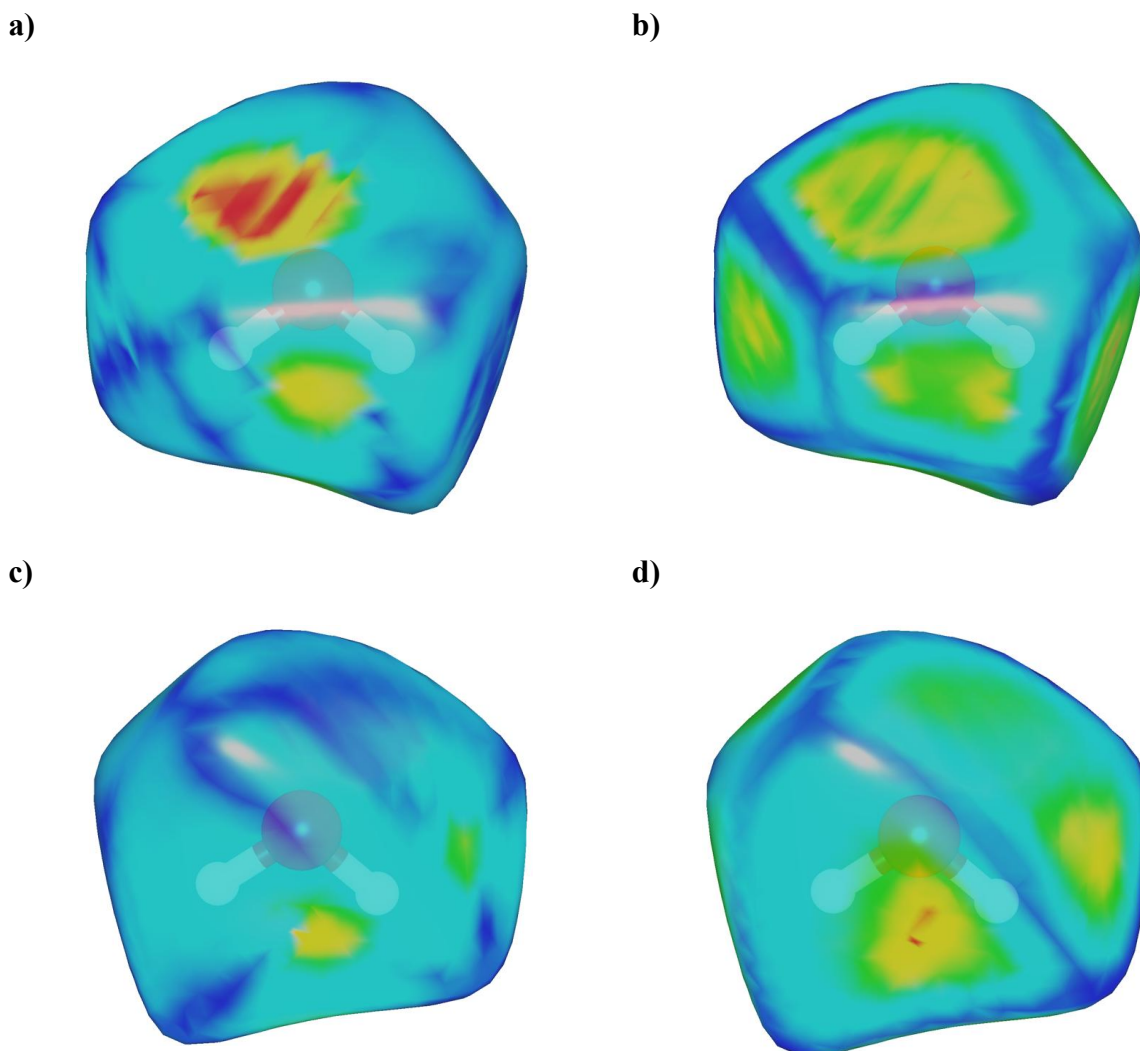


*Nota.* a) vista frontal b) vista posterior.

Las manchas rojas en la superficie muestran su participación en múltiples enlaces de hidrógeno anteriormente descritos. La vista frontal (a) muestra una gran región roja sobre el oxígeno, correspondiente a su función como aceptora en el enlace de hidrógeno  $O7-H7\cdots Ow3$ . En (a) y (b) también se evidencia su papel como donadora en los enlaces de hidrógeno  $Ow3-Hw3A\cdots O8$ ,  $Ow3-Hw3B\cdots O8$  y  $Ow3-Hw3B\cdots O7$ .

**Figura 58**

*Propiedades topológicas de la superficie de Hirshfeld para la molécula de agua 3*

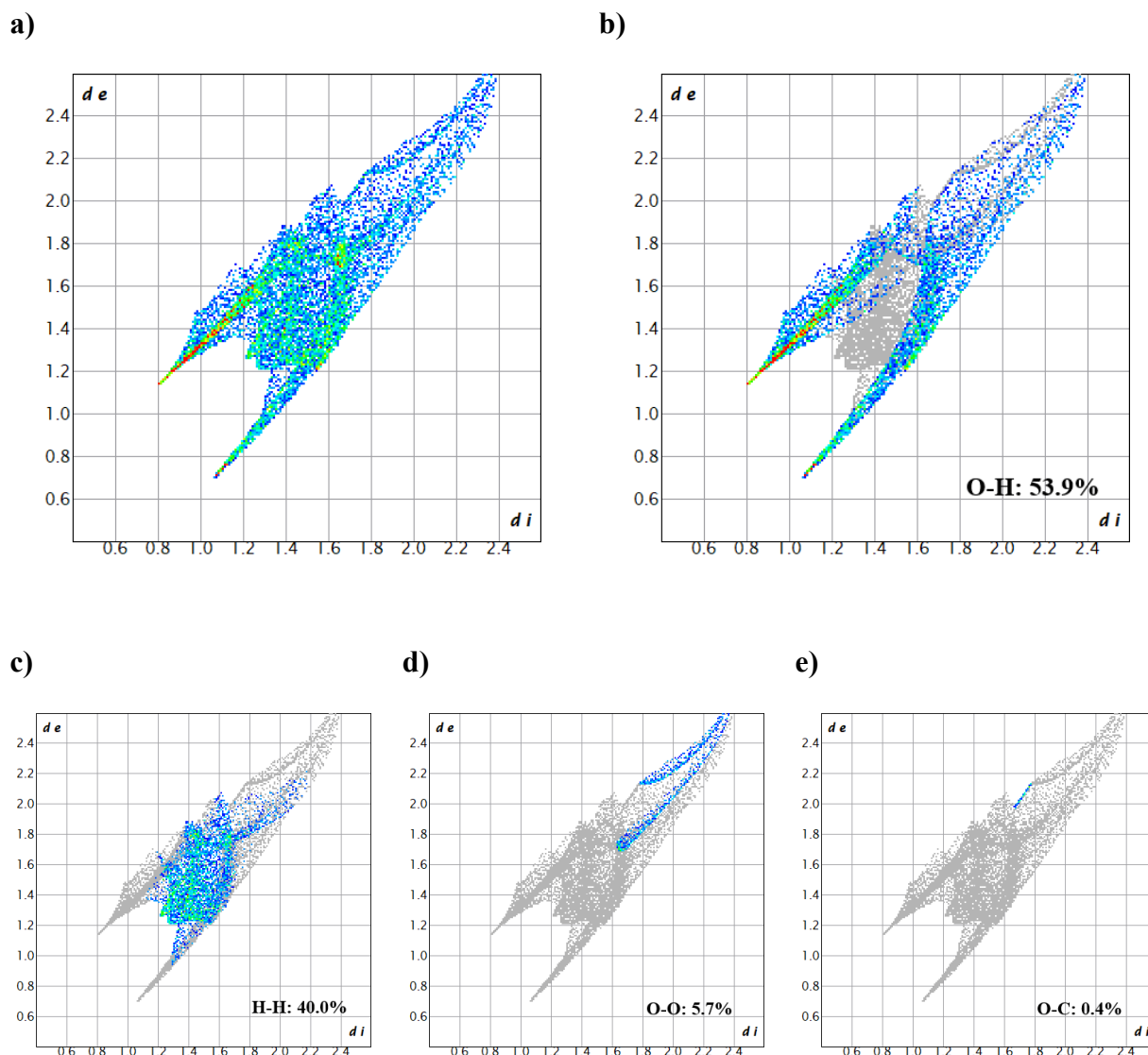


*Nota.* (a) Índice de forma, vista frontal; (b) Curvatura, vista frontal; (c) Índice de forma, vista posterior; (d) Curvatura, vista posterior.

El análisis cuantitativo de las interacciones de la molécula de agua de agua 3 (Figura 59), revela un perfil de contactos que confirma su importancia como “puente” entre los aniones de tartrato en la estructura.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Figura 59

*Huellas dactilares del agua 3*

*Nota.* (a) Huella dactilar completa; contribuciones de los contactos (b)  $O \cdots H / H \cdots O$ , (c)  $H \cdots H$ , (d)  $O \cdots O$ , y (e)  $O \cdots C$ .

Al igual que las otras moléculas de agua, su superficie de Hirshfeld está dominada por interacciones polares. Los contactos  $O \cdots H / H \cdots O$  (Figura 59b) son los más significativos, representando un 53.9% de la superficie total.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

La segunda contribución más importante proviene de los contactos de van der Waals de tipo H $\cdots$ H (Figura 59c), con un 40.0%. Es notable la presencia de contactos O $\cdots$ O (Figura 59d), que contribuyen con un 5.7%, un valor significativamente más alto en comparación con las otras moléculas de la unidad asimétrica. Esto refleja la proximidad de los átomos de oxígeno en el entorno de enlaces de hidrógeno que rodea a Ow3. Finalmente, los contactos O $\cdots$ C (Figura 59e) tienen una pequeña contribución del 0.4%. Este desglose cuantitativo evidencia el papel de Ow3 como un nodo altamente polar, dedicado casi por completo a mediar la red aniónica a través de enlaces de hidrógeno.

### 7.3.3.4 Análisis Supramolecular: Mapas de Interacciones

Se calcularon Mapas de Interacción Completos (FIMs, por sus siglas en inglés, *Full Interaction Maps*) para evaluar las preferencias de interacción intrínsecas de los componentes de la estructura y cómo estas se satisfacen en el estado sólido. Estos mapas, derivados de datos estadísticos de la Cambridge Structural Database (CSD), visualizan las regiones de afinidad de una molécula para interactuar con diferentes tipos de "sondas" funcionales.

La Figura 60 muestra los FIMs superpuestos sobre la unidad asimétrica del bitartrato de hidrocodona trihidratado. Las vistas (a) y (b) presentan orientaciones opuestas de la unidad, revelando un panorama de interacciones complejo y altamente direccional. Se observan múltiples contornos de afinidad, indicados por colores personalizados para cada tipo de sonda (ver Tabla 11), que sugieren una red densa de enlaces de hidrógeno y contactos de van der Waals.

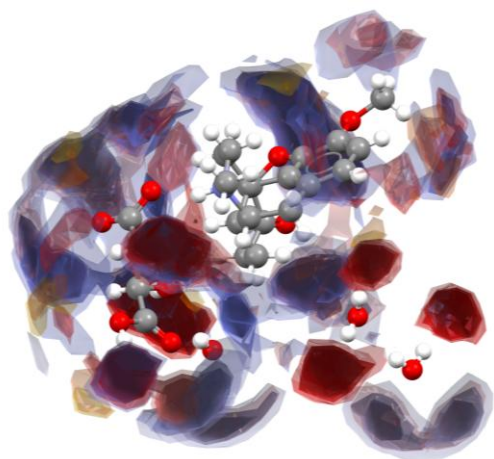
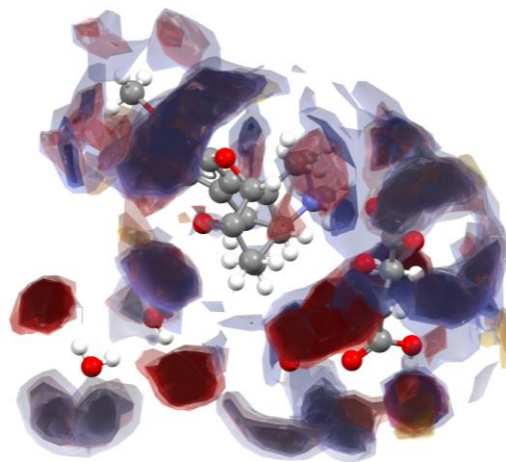
## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Tabla 11***Codificación de colores para los Mapas de Interacción*

<b>Color del Mapa</b>	<b>Sonda Utilizada</b>	<b>Tipo de Interacción Representada</b>
<b>Rojo</b>	Oxígeno de Alcohol, Oxígeno de Carbonilo, Átomo de Oxígeno	Muestra las regiones preferidas para un donante de puentes de hidrógeno. (Tendencia aceptora de O)
<b>Azul</b>	Oxígeno de Agua	Muestra las regiones preferidas para un donante de puentes de hidrógeno. (Tendencia aceptora de O de agua)
<b>Morado</b>	Nitrógeno de NH Cargado	Muestra las regiones preferidas para un aceptor de puentes de hidrógeno. (Tendencia donadora de N-H <sup>+</sup> )
<b>Amarillo</b>	Carbono de Metilo	Muestra las regiones preferidas para interacciones hidrofóbicas (tipo van der Waals).
<b>Naranja</b>	Carbono de CH Aromático	Muestra las regiones preferidas para interacciones hidrofóbicas (tipo van der Waals / C-H $\cdots\pi$ ).

**Figura 60**

*Mapas de Interacción Completos (FIMs) para la unidad asimétrica*

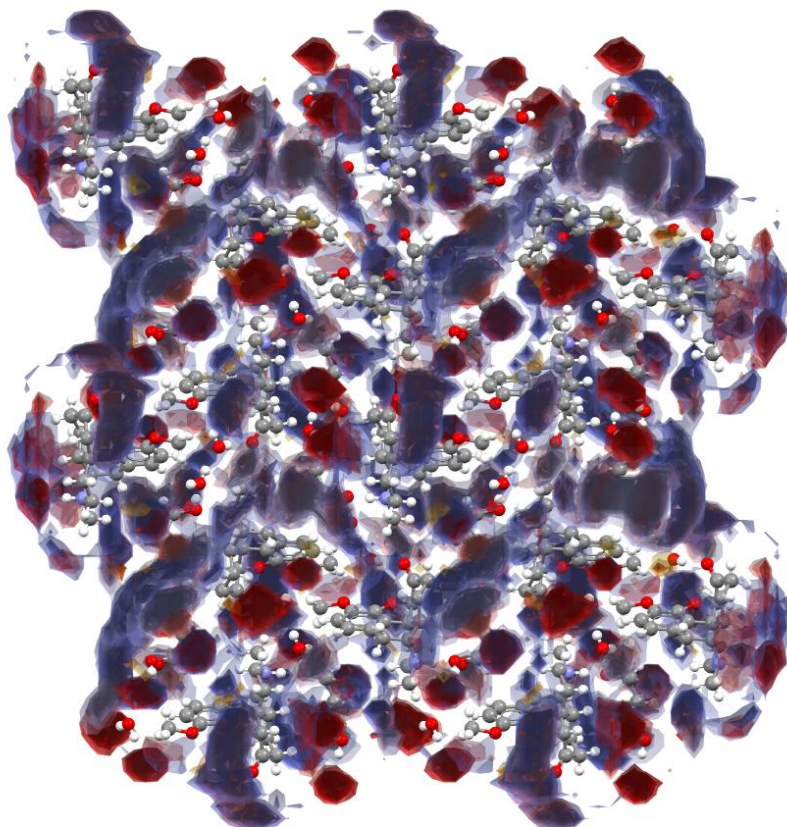
**a)****b)**

*Nota.* (a) Vista frontal y (b) vista posterior.

La visualización de estos mapas en el contexto del empaquetamiento cristalino (Figura 61) confirma que la estructura está gobernada por un número elevado de interacciones intermoleculares. Los contornos de afinidad de las diferentes moléculas se solapan en el espacio, formando una red continua que define la cohesión del cristal. Dada la complejidad de este panorama global, a continuación, se realizará un análisis desglosado, activando grupos de sondas específicos para evaluar de manera individual la contribución de los diferentes tipos de interacciones al ensamblaje supramolecular.

**Figura 61**

*Vista del empaquetamiento cristalino con los Mapas de Interacción Completos*



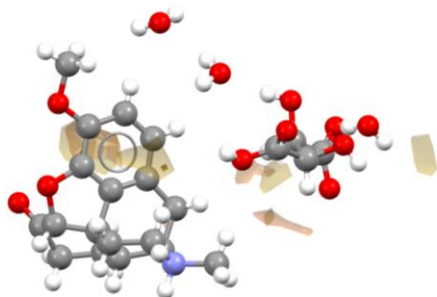
Para evaluar las interacciones de naturaleza hidrofóbica y de van der Waals, se generaron Mapas de Interacción Completos utilizando sondas de carbono, específicamente Carbono de metilo (amarillo) y Carbono aromático CH (naranja). Estos mapas identifican las regiones de la estructura que tienen una tendencia alta a interactuar con grupos apolares.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

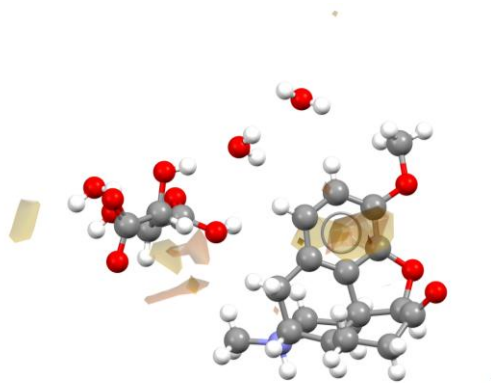
**Figura 62**

*Mapas de interacción para las zonas hidrofóbicas de la unidad asimétrica*

a)



b)

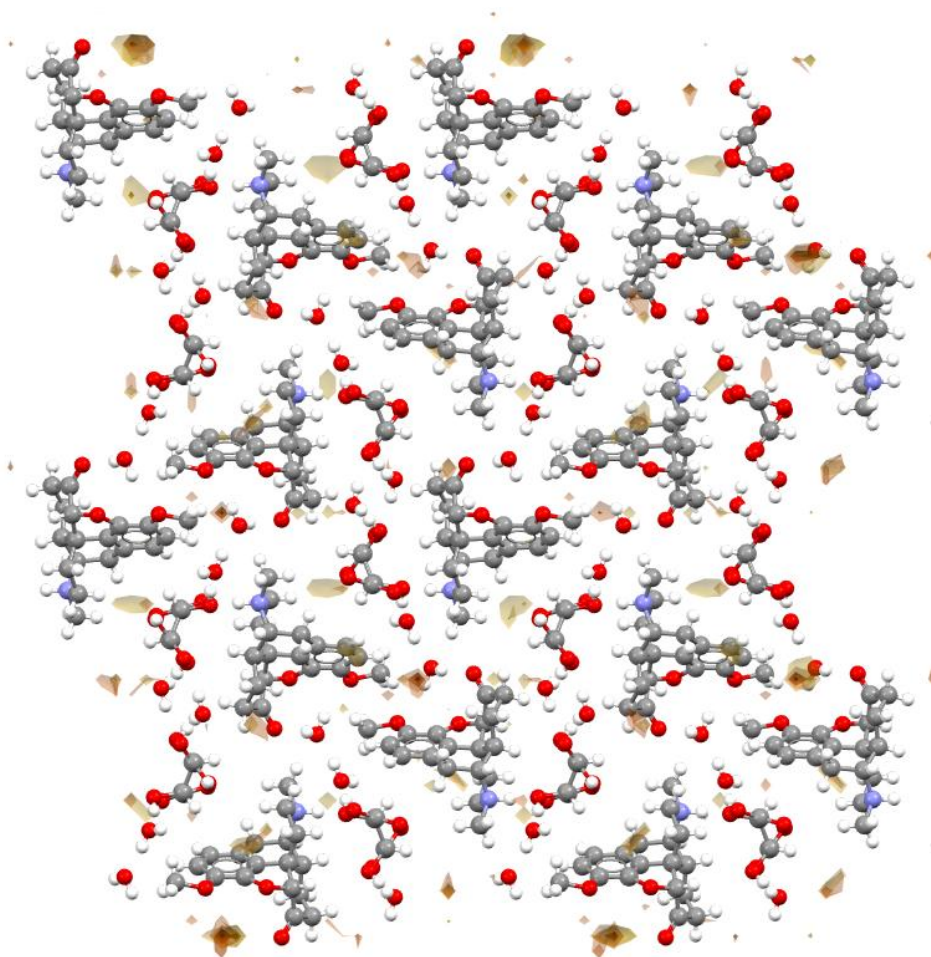


*Nota.* (a) Vista frontal y (b) vista posterior.

El análisis de los mapas revela que las preferencias por interacciones hidrofóbicas se concentran en las regiones apolares del catión hidrocodona, tal cual como era de esperarse. En la Figura 62a y 62b, se observan contornos amarillos y naranjas localizados principalmente sobre el esqueleto de hidrocarburo y la cara del anillo aromático del catión. La presencia de estos contornos indica una afinidad termodinámica para que estas regiones se rodeen de otros grupos no polares en el estado cristalino.

**Figura 63**

*Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción para las zonas hidrofóbicas*



Al visualizar estos mapas en el contexto del empaquetamiento (Figura 63), se observa cómo estas preferencias son satisfechas. Las regiones hidrofóbicas de un catión (indicadas por los contornos de color) están en contacto directo con las regiones hidrofóbicas de las moléculas vecinas. Esto corrobora el análisis de las superficies de Hirshfeld, que mostró una contribución mayoritaria de contactos  $H \cdots H$  para el catión hidrocodona.

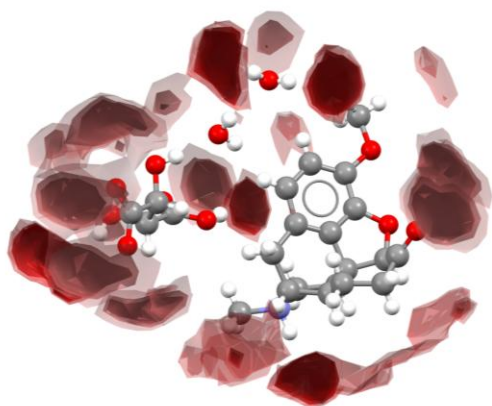
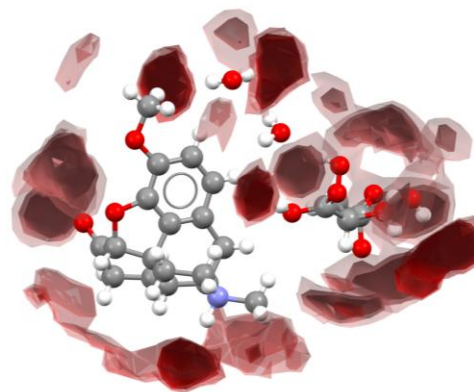
Se utilizaron sondas de átomo de oxígeno, oxígeno carbonílico y oxígeno alcohólico para identificar los sitios aceptores de enlaces de hidrógeno (ver Figura 64). Los resultados se visualizan

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

como isosuperficies de color rojo, donde la intensidad y opacidad del color son proporcionales a la probabilidad de encontrar un donante de enlace de hidrógeno en esa región

**Figura 64**

*Mapas de interacción para las zonas del átomo de oxígeno, oxígeno carbonílico y oxígeno alcohólico*

**a)****b)**

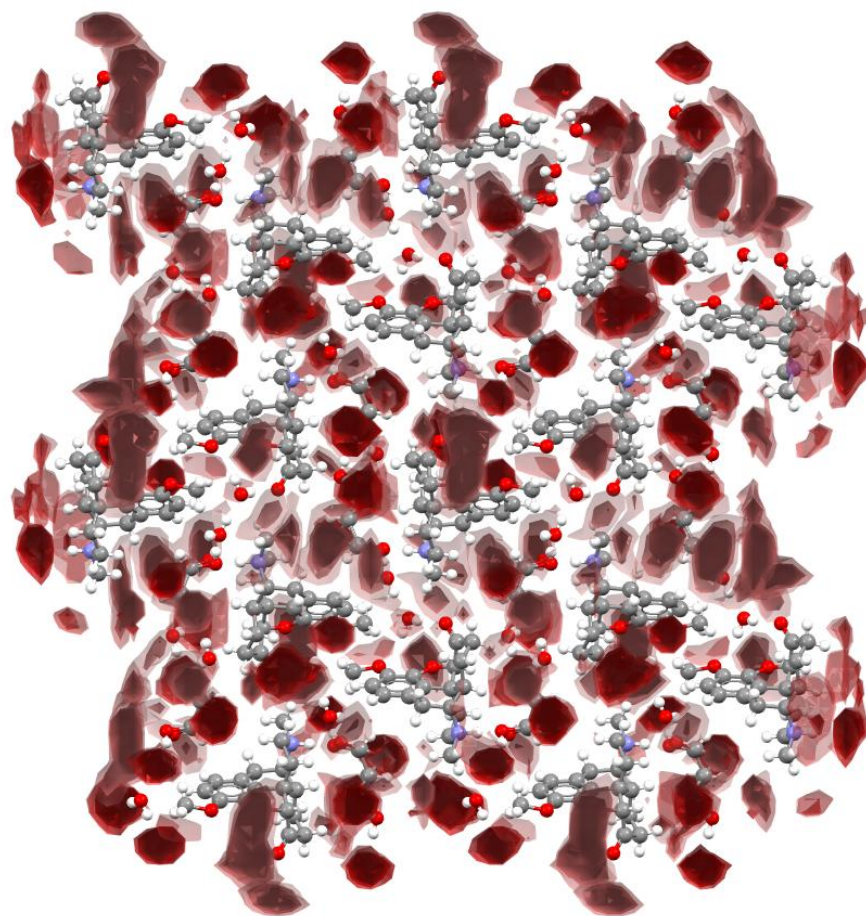
*Nota.* (a) Vista frontal y (b) vista posterior.

Como era de esperar, el anión tartrato está fuertemente coloreado, debido a que es un nodo aceptor de enlaces de hidrógeno primario. Los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato (O4, O5) y de los grupos hidroxilo (O6, O7) exhiben zonas rojas muy intensas y definidas, lo que concuerda con el análisis de enlaces de hidrógeno. El catión hidrocodona presenta sitios aceptores claramente visibles. A su vez, las moléculas de agua de cristalización demuestran una naturaleza bifuncional, actuando como aceptores y donantes de enlaces de hidrogeno, lo cual es consistente con lo discutido en el análisis estructural.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 65**

*Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción del átomo de oxígeno, oxígeno carbonílico y oxígeno alcohólico*



La vista de estos mapas de interacción en el empaquetamiento cristalino (Figura 65) evidencia la alta densidad de sitios aceptores de enlaces de hidrógeno distribuidos a través de sus diversos grupos funcionales. Los cuales, le contribuyen una alta estabilidad en estado sólido.

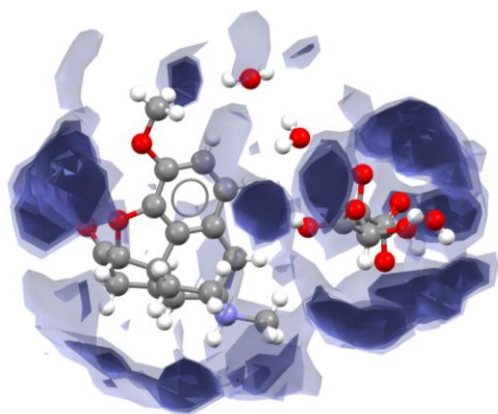
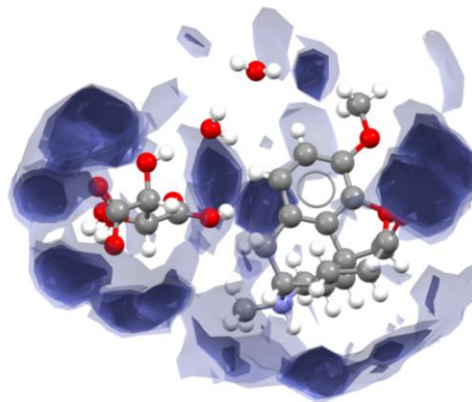
El análisis de los mapas de interacción de los oxígenos de las moléculas de agua de cristalización confirma su rol bifuncional como aceptores y donantes de enlaces de hidrógeno. Las

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

isosuperficies azules, generadas a partir de la sonda aceptora (Oxígeno) (ver Figura 66), definen las regiones de alta tendencia para la interacción con donantes de Hidrógeno, validando la capacidad aceptora de los oxígenos del agua. De manera complementaria, el rol donante se evidencia por la precisa orientación de los hidrógenos del agua hacia las zonasceptoras (mapas rojos) del catión y el anión. Esta dualidad funcional permite que las moléculas de agua actúen como puentes moleculares que aumenta la cohesión y estabilidad de la estructura del bitartrato de hidrocodona trihidratado.

**Figura 66**

*Mapas de interacción para las sondas oxígenos de las moléculas de agua*

**a)****b)**

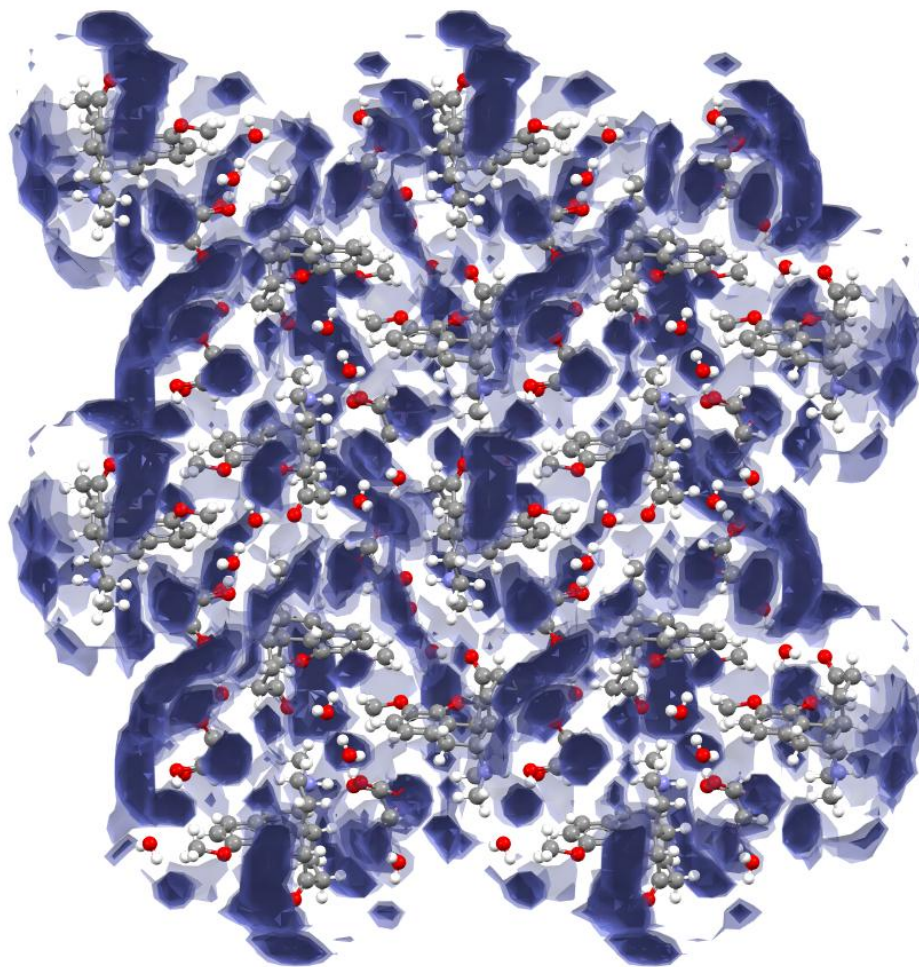
*Nota.* (a) Vista frontal y (b) vista posterior.

Al analizar el empaquetamiento de los mapas de interacción generados a partir de los oxígenos de las aguas (ver Figura 67) se observa una gran cantidad de isosuperfices coloreadas fuertemente, lo cual es consistente con la discusión en el análisis estructural donde se resalta la importancia de las aguas en el empaquetamiento cristalino.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

**Figura 67**

*Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción por los átomos de oxígeno de las moléculas de agua*



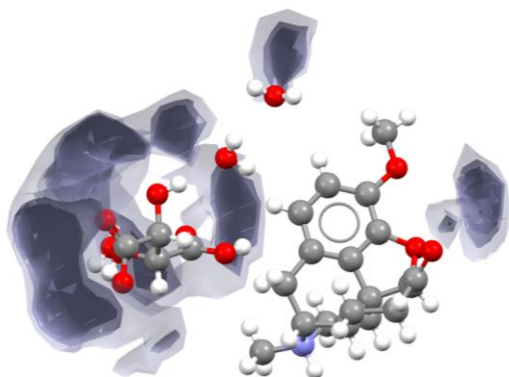
Finalmente, se obtuvieron los mapas de interacción del nitrógeno NH cargado. Los resultados mostraron las isosuperficies purpuras generadas con la sonda donadora ( $\text{NH}^+$ ) (ver Figura 68), particularmente, alrededor de los oxígenos del anión tartrato, debido a que estos oxígenos con alta densidad electrónica presentan facilidad para actuar como aceptor de carga.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

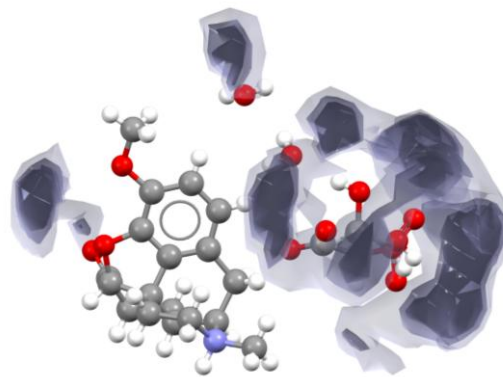
**Figura 68**

*Mapas de interacción para el átomo de nitrógeno cargado ( $NH^+$ )*

**a)**



**b)**

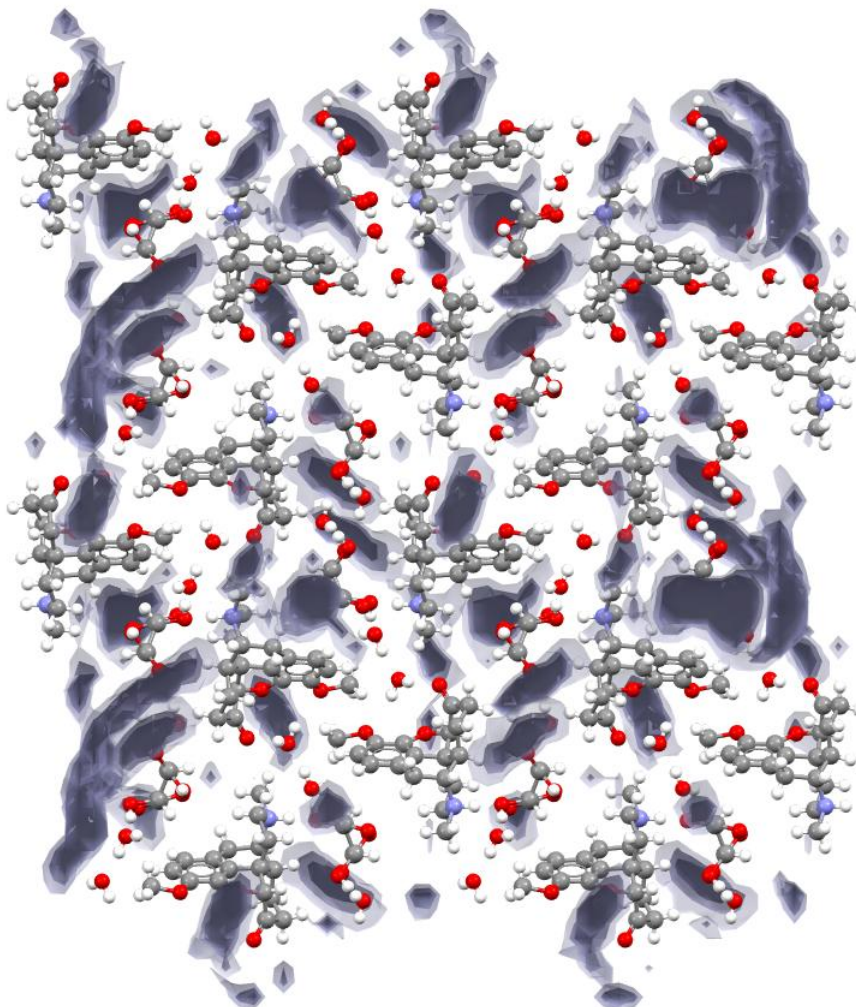


*Nota.* (a) Vista frontal y (b) vista posterior.

La vista del empaquetamiento de los mapas de interacción (Figura 69) evidencia la importancia de estas interacciones en la construcción de la estructura cristalina.

**Figura 69**

*Vista del empaquetamiento cristalino de los mapas de interacción del Nitrógeno cargado*



#### **7.3.4 Análisis por DRX de polvo de algunas cristalizaciones en agua**

El análisis mediante Difracción de Rayos X de Monocristal de los cristales obtenidos en los ensayos SS-16, SS-19, SS-21 y SS-26, condujo a la misma estructura cristalina correspondiente a un nuevo hidrato de Bitartrato de Hidrocodona.

Con esta nueva estructura cristalina resuelta, fue posible calcular su patrón de difracción de polvo teórico mediante el programa Mercury. Este patrón calculado se utilizó como una

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

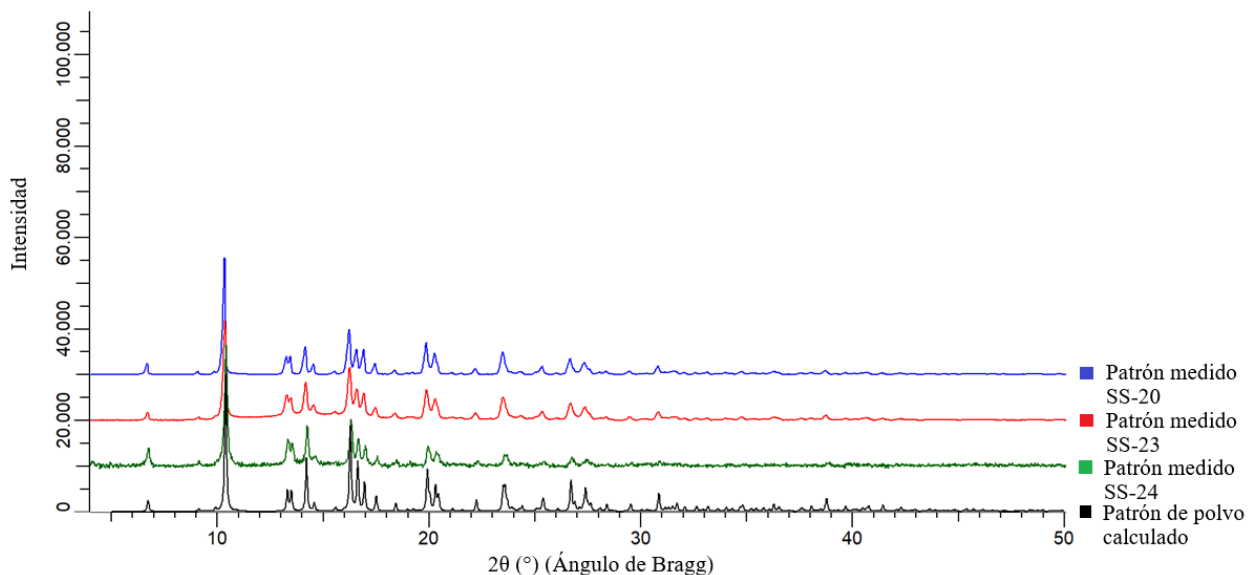
referencia para identificar la fase presente en las muestras policristalinas obtenidas en otros ensayos. Se registraron los patrones de DRX de polvo de las muestras SS-20, SS-23 y SS-24, las cuales presentaban una morfología dendrítica o esferulítica no apta para el análisis de monocristal.

La comparación de estos patrones experimentales con el patrón calculado para el trihidrato Figura 70 reveló coincidencia en los patrones. Las posiciones de los picos de difracción y sus intensidades relativas en los patrones de las muestras SS-20, SS-23 y SS-24 son consistentes con el patrón de referencia del Bitartrato de Hidrocodona trihidratado. Esta evidencia confirma que, a pesar de las diferencias morfológicas observadas bajo el microscopio, la fase cristalina obtenida en estos ensayos es la misma forma trihidratada identificada mediante DRXM.

**Figura 70**

*Comparación de los Patrones Experimentales SS-20, SS-23 y SS-24 con el Patrón de Polvo*

*Calculado del Bitartrato de Hidrocodona Trihidratado*



La caracterización cristalográfica demuestra que los métodos de cristalización empleados en este trabajo, principalmente los que involucran agua como solvente, conducen consistentemente

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

a la formación de un nuevo hidrato. Este hallazgo es significativo, ya que introduce una nueva forma sólida para este compuesto farmacéutico, cuya existencia no había sido documentada previamente.

## 8 Conclusiones

La caracterización espectroscópica mediante FT-IR permitió identificar señales características de sus grupos funcionales, no se identificó ninguna señal atribuida a alguna impureza en la materia prima.

El análisis térmico (TGA-DSC) de la materia prima indica que corresponde al Polimorfo I dihidratado, estableciendo su perfil de descomposición y una temperatura de fusión de 116,31 °C.

El análisis mediante DRXP confirmó que el material corresponde al Polimorfo I del Bitartrato de Hidrocodona dihidratado. Además, se evidenció que el patrón de DRXP reportado actualmente en la base de datos es de baja calidad e incompleto ya que omite la inclusión de reflexiones importantes.

El análisis por DRX de polvo determinó que el Polimorfo I cristaliza en el sistema ortorrómbico con el grupo espacial  $P2_12_12_1$ , presentando los siguientes parámetros de celda:  $a = 34.141(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 19.420(39) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.0855(17) \text{ \AA}$ , y un volumen de  $V = 4698(2) \text{ \AA}^3$ .

La caracterización cristalográfica se validó mediante el ajuste de Pawley (WPPD). Los bajos valores de los factores de acuerdo (**Rwp= 3.65%**, **Rp= 2.33%**) y una bondad de ajuste aceptable (**GoF= 3.00**) confirmaron la excelente correspondencia entre el modelo propuesto y los datos experimentales.

A pesar del exitoso indexado y validación de la celda unidad del Polimorfo I, la resolución estructural mediante el método de recocido simulado no pudo ser completada. Se determinó que la celda unidad asimétrica contenía dos moléculas cristalográficamente independientes (**Z'=2**), lo que duplica los grados de libertad rotacionales y traslacionales que el algoritmo debe explorar. Esta alta complejidad cristalográfica incrementó exponencialmente el costo computacional del problema a un nivel intratable para los recursos disponibles, impidiendo la convergencia hacia una

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

solución químicamente coherente. Este desafío subraya las limitaciones inherentes del método de recocido simulado para resolver estructuras de alta complejidad a partir de datos de polvo de laboratorio.

Se llevaron a cabo 26 ensayos de cristalización en los que se obtuvieron una gran variedad de morfologías cristalinas (prismático, dendríticos y esferulíticos) y fue posible obtener monocristales de alta calidad, adecuados para el análisis por difracción de rayos X de monocristal (DRXM).

La determinación estructural mediante DRXM condujo al descubrimiento de un nuevo hidrato no reportado en bases de datos cristalográficas, artículos ni patentes, el Bitartrato de Hidrocodona Trihidratado. Este hallazgo representa un aporte significativo al conocimiento de las formas sólidas de este principio activo. Esta nueva forma cristaliza en el sistema ortorrómbico con el grupo espacial quiral  $P2_12_12_1$ , y presenta los siguientes parámetros de celda:  $a = 7.0693(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.8059(17) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.3466(16) \text{ \AA}$ ,  $V = 2435.3(4) \text{ \AA}^3$  y  $Z = 4$ .

El análisis del empaquetamiento cristalino reveló que la estructura tridimensional está gobernada principalmente por enlaces de hidrógeno. Estos forman motivos supramoleculares complejos, como cadenas en zigzag a lo largo del eje  $b$  (que involucran cationes, aniones y moléculas de agua) y láminas bidimensionales hidrofílicas en el plano  $ac$ , compuestas exclusivamente por aniones tartrato y moléculas de agua.

Se identificó una interacción  $O \cdots \pi$  entre el grupo carboxilato del anión tartrato y el anillo aromático del catión hidrocodona y dos enlaces de hidrógeno  $H \cdots \pi$  de tipo V entre los cationes hidrocodonas, estas últimas interacciones y enlaces tienen un rol cooperativo en la formación y estabilización de las cadenas unidimensionales.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

El análisis cuantitativo mediante superficies de Hirshfeld y huellas dactilares indican que los contactos  $O\cdots H/H\cdots O$  son predominantes para el anión tartrato (67.4%) y las tres moléculas de agua, confirmando su rol central como nodos en la red de enlaces de hidrógeno. Para el catión hidrocodona, los contactos  $H\cdots H$  (51.1%) y  $O\cdots H$  (40.3%) son los principales contribuyentes, reflejando un balance entre las interacciones de van der Waals en sus regiones hidrofóbicas y los enlaces de hidrógeno direccionales.

El análisis mediante mapas de interacción proporcionó una validación de la arquitectura supramolecular del trihidrato. Los resultados demuestran que el empaquetamiento cristalino no es una red homogénea, sino una combinación de subestructuras con roles químicos distintos.

Se identificó una subred hidrofílica anión-agua, formada por los aniones tartrato y las moléculas de agua, cohesionada por una densa y robusta red de enlaces de hidrógeno  $O-H\cdots O$ . Esta subred constituye el núcleo energético de la estructura. A su vez, los voluminosos cationes de hidrocodona se organizan en cadenas catiónicas a lo largo del eje *b*, estabilizadas principalmente por interacciones de van der Waals y contactos  $C-H\cdots\pi$  y  $C-O\cdots\pi$ .

El papel de las moléculas de agua de cristalización resultó ser fundamental. Los mapas confirmaron que actúan como nodos estructurales activos y conectores moleculares. Funcionan como puentes de enlace de hidrógeno que median la interfaz entre la subred hidrofílica y las cadenas catiónicas, satisfaciendo las preferencias de interacción de ambos entornos y consolidando la estructura tridimensional.

Los métodos de cristalización que involucran el agua como solvente producen la nueva forma hidratada del bitartrato de hidrocodona.

## 9 Recomendaciones

Se recomienda la adquisición de un patrón de difracción de rayos X de polvo utilizando radiación de sincrotrón para resolver la estructura cristalina del Polimorfo I. La alta resolución y la excelente relación señal-ruido de estos datos son recomendadas para superar las limitaciones de los datos de laboratorio. La resolución estructural *ab initio* de esta fase, dada su alta complejidad cristalográfica ( $Z'=2$ ), deberá abordarse mediante el uso de recursos computacionales de alto rendimiento (HPC, por sus siglas en inglés, *High-Performance Computing*) y algoritmos de espacio directo optimizados. Se recomienda realizar la determinación estructural teniendo en cuenta el refinamiento Pawley.

Es importante realizar una caracterización fisicoquímica exhaustiva del nuevo hidrato descubierto en esta investigación. Se recomienda realizar una caracterización térmica (TGA-DSC) y de perfiles de solubilidad. La comparación de estas propiedades con las del Polimorfo I dihidratado permitirá evaluar el potencial farmacéutico de la nueva forma cristalina.

Se propone expandir los ensayos de cristalización para explorar la posible existencia de otras formas polimórficas (anhidras), nuevos solvatos o hidratos. Esto podría lograrse empleando una gama más amplia de solventes con diferentes polaridades y otras técnicas de cristalización.

## 10 Divulgación

La divulgación de los resultados obtenidos en el presente trabajo de grado ha sido un objetivo fundamental, buscando compartir los hallazgos con la comunidad científica a nivel local, nacional e internacional. Las actividades de divulgación realizadas se describen a continuación.

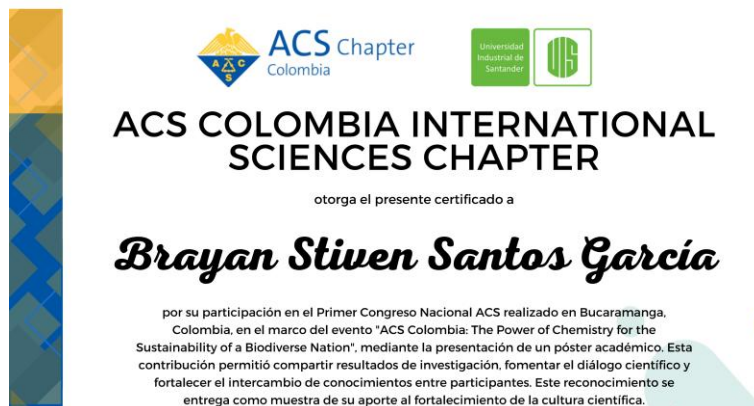
A nivel institucional, los avances del proyecto fueron presentados en la Feria de Investigación UIS 2025 (22 de mayo de 2025) en la modalidad de póster, como parte del Semillero de Investigación INNOVAMAT. En este evento, el stand del semillero fue galardonado con el reconocimiento al más visitado de la jornada. De forma complementaria, los resultados fueron presentados en formato de presentación oral en el evento "Mi proyecto en 180 segundos" (23 de mayo de 2025).



En el ámbito nacional, la investigación fue divulgada en el **Primer Congreso Nacional de la ACS (*American Chemical Society*) Colombia** (24-26 de julio de 2025) en formato póster. Además, el proyecto fue postulado y presentado en el encuentro departamental de la Red Colombiana de Semilleros de Investigación (RedColSI) nodo Santander, desarrollado en San Gil del 27-29 de agosto de 2025. El trabajo recibió una calificación de 93/100, resultado que le otorgó la clasificación para participar en el **XXVII Encuentro Nacional y XXII Encuentro Internacional de Semilleros de Investigación** que se desarrolló en Bogotá D.C. del 7-10 de

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

octubre de 2025. En esta fase nacional, el proyecto fue evaluado con una calificación meritoria de 99 sobre 100, destacando su excelencia y rigor a nivel nacional.



Finalmente, los resultados de esta investigación fueron divulgados en la *VII Latin American Crystallographic Association (LACA) Meeting* y en *I Latin American Powder Diffraction Conference (LAPDiC)*. Estos importantes eventos, que se realizaron en Fortaleza, Brasil, del 13 al 18 de octubre de 2025, representan el máximo espacio de divulgación en el campo de cristalografía y química estructural en Latinoamérica y ofrecen una valiosa plataforma para compartir estos resultados, promover la discusión científica y contribuir al avance del conocimiento en el área.



Dear Brayan Stiven Santos Garcia,

We are pleased to inform you that your abstract titled: "Crystal Structure by X-Ray Powder Diffraction and Hirshfeld Surface Analysis for Polymorph I of the Hydrocodone Bitartrate" has been accepted for presentation at the VII Latin American Crystallographic Association Meeting (LACA) and the XXVII Brazilian Crystallographic Association Meeting (ABCr), to be held in Fortaleza, Brazil, from October 14 to 17, 2025.

We are excited to welcome you to Fortaleza and look forward to your contribution to a dynamic and high-quality scientific program.

With best regards,



Dear Brayan Stiven Santos Garcia,

We are pleased to inform you that your abstract titled: **Crystal Structure by X-Ray Powder Diffraction and Hirshfeld Surface Analysis for Polymorph I of the Hydrocodone Bitartrate** has been accepted for **Poster presentation** in the **Structure Determination and Refinement Using Powder Diffraction Data microsymposium** at the **1st Latin American Powder Diffraction Conference (LAPDiC)**, to be held in Fortaleza, Brazil, from **October 13 to 14, 2025**.

We are excited to welcome you to Fortaleza and look forward to your contribution to a dynamic and high-quality scientific program.

With best regards,

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

Esta investigación, presentada en formato de póster con el título "*Crystal Structure Determination and Supramolecular Analysis of Hydrocodone Bitartrate by X-ray Diffraction*", recibió premio a mejor póster. Entre más de 100 trabajos presentados por estudiantes de pregrado, maestría y doctorado de diversos países, este proyecto fue galardonado con el **Best Poster Prize Award**, otorgado por la **Unión Internacional de Cristalografía (IUCr)**. Este prestigioso premio destaca la rigurosidad científica, la amplitud y profundidad del análisis realizado, así como la claridad en la comunicación de los resultados.



**Referencias Bibliográficas**

- Altomare, A., Cuocci, C., Giacobuzzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., y Falcicchio, A. (2013). EXPO2013 : A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *J. Appl. Crystallog.*, **46**(4), 1231–1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>
- Barnes, W. H., & Forsyth, W. J. (1954). Unit cell, space group, and indexed X-ray diffraction powder data for certain narcotics: I. Codeine monohydrate, codeine (anhydrous), dihydrocodeinone. *Canadian Journal of Chemistry*, **32**(6), 984–988. <https://doi.org/10.1139/v54-125>
- Blanton, J. R., Papoular, R. J., y Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffr.*, **34**(3), 233–241. <https://doi.org/10.1017/S0885715619000514>
- Brandenburg, K., y Berndt, M. (1999). DIAMOND - Visual Crystal Structure Information System. *J. Appl. Cryst.*, **32**, 1028–1029.
- Bruker AXS GmbH. (2020). DIFFRAC.EVA (versión 5.2.0.3) [Software]. Bruker.
- Byrn, S. , Pfeiffer, R. , Ganey, M. , Hoiberg, C. & Poochikian, G. (1995). Pharmaceutical Solids : A strategic approach to regulatory considerations. *Pharmaceutical Research*, **12**(7), 945–954. <https://doi.org/10.1023/A:1016241927429>
- Chang, R., & Goldsby, K. A. (2013). Química. *McGraw-Hill*. **12**(1), 494-505.
- Coelho, A. A. (2018). TOPAS and TOPAS-Academic : an optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. *J. Appl. Crystallogr.*, **51**(1), 210–218. <https://doi.org/10.1107/S1600576718000183>

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

- Coulson, C. A. (1959). The hydrogen bond: A review of the present interpretations and an introduction to the theoretical papers presented at the Congress. In D. Hadži (Ed.), *Hydrogen bonding* 339-360. Pergamon Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-009140-2.50041-5>
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1975). General definition of ring puckering coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354–1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- de Wolff, P. M. (1968). A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. *J. Appl. Crystallogr.*, 1(2), 108–113. <https://doi.org/10.1107/S002188986800508X>
- Dhillon, S. (2016). Hydrocodone Bitartrate ER (Hysingla® ER): A Review in Chronic Pain. *Clinical Drug Investigation*, 36(11), 969–980. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0466-z>
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K., y Puschmann, H. (2009). OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.*, 42(2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- Features of FT/IR-4X - optimized usability -. (2022, junio 20). JASCO Inc; Jasco. <https://www.jasco-global.com/product-spectroscopy/ftir-spectrometer/ft-ir-4x/features-of-ft-ir-4x-optimized-usability/>
- Gilli, G., y Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. New York. Oxford University Press.
- Haines, P. (2002). *Principles of Thermal Analysis and Calorimetry*. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781847551764>
- Hagen, E., Park, A., (2006). Patent CA 2006/2621943 A1.
- Hagen, E., Park, A., (2009). Patent US 2010/7,625,918 B2.
- Hammond, C (2015). *Basics of Crystallography and Diffraction*: Fourth Edition; Oxford University Press.

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

- Huggins, M. L. (1960). *The Hydrogen Bond* (Pimentel, George C.; McClellan, Aubrey L.). *Journal of Chemical Education*, **37**(11), A754. <https://doi.org/10.1021/ed037pa754>
- Kooijman, H. (2005). Interpretation of crystal structure determinations (Versión 2.3). Bijvoet Center for Biomolecular Research, Utrecht University.
- Kotlyar, S. A., Zubatyuk, R. I., Shishkin, O. V., Chuprin, G. N., Kiriyak, A. V., & Kamalov, G. L. (2005b). (18-Crown-6)potassium chlorochromate. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, **61**(2), m293—m295. <https://doi.org/10.1107/s1600536805000085>
- Latimer, W. M., & Rodebush, W. H. (1920). Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence.. *Journal of the American Chemical Society*, **42**(7), 1419–1433. <https://doi.org/10.1021/ja01452a015>
- Loots, L., y Barbour, L. J. (2012). A simple and robust method for the identification of  $\pi$ - $\pi$  packing motifs of aromatic compounds. *Cryst. Eng. Comm.*, **14**(1), 300–304.
- Louër, D., y Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern indexing with the dichotomy method. *Powder Diffr.*, **29**(S2), S7–S12. <https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>
- Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M., y Wood, P. A. (2020). Mercury 4.0 : from visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.*, **53**(1), 226–235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>
- Newman, A. W., & Byrn, S. R. (2003). Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Drug Discovery Today*, **8**(19), 898–905. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02832-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02832-0)

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

- Resnati, G., Boldyreva, E., Bombicz, P., & Kawano, M. (2015). Supramolecular interactions in the solid state. *IUCrJ*, **2**(6), 675–690. <https://doi.org/10.1107/s2052252515014608>
- Skoog. (2004). *Fundamentals of Analytical Chemistry*. International Thomson Publishing.
- Smith, G. S., y Snyder, R. L. (1979). F N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. *J. Appl. Crystallogr.*, **12**(1), 60–65. <https://doi.org/10.1107/S002188987901178X>
- Spek, A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr. D*, **65**(2), 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>
- Spackman, M. A. (2021). CrystalExplorer : a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *J. Appl. Crystallogr.*, **54**(3), 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- Steed, J. W., y Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry*. Chichester. John Wiley y Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470740880>
- Pawley G, S. (1981). *Appl. Crystallogr.*
- Vinogradov, S. N., & Linnell, S. H. (1971). Hydrogen bonding. *Microchemical Journal*, **16**(4), 694–694. Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/0026-265X\(71\)90072-5](https://doi.org/10.1016/0026-265X(71)90072-5)
- Wisher, D. (2012). Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, **100**(1), 75–76. <https://doi.org/10.3163/1536-5050.100.1.018>

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

## Apéndice 1

**Apéndice.** Todos los máximos de difracción indexados mediante DicVol.

<b>Resultados Indexado con DicVol integrado a Predict</b>								
<b>2<math>\theta</math><sub>obs</sub></b>	<b>D<sub>obs</sub></b>	<b>I/I<sub>0</sub></b>	<b>h</b>	<b>k</b>	<b>l</b>	<b>2<math>\theta</math><sub>calc</sub></b>	<b>d<sub>calc</sub></b>	<b><math>\Delta</math> (2<math>\theta</math>)</b>
5.2224	16.9077	12	1	1	0	5.2325	16.875	-0.0101
6.8825	12.8327	12	2	1	0	6.892	12.815	-0.0095
8.9959	9.8221	18	3	1	0	9.0044	9.8128	-0.0085
9.4557	9.3455	21	1	2	0	9.4637	9.3376	-0.008
10.4657	8.4457	100	2	2	0	10.476	8.4375	-0.0103
11.968	7.3887	45	3	2	0	11.9763	7.3836	-0.0083
12.7573	6.9333	8	1	0	1	12.7572	6.9333	0.0001
13.2876	6.6578	6	0	1	1	13.2981	6.6525	-0.0106
13.5252	6.5413	4	2	0	1	13.528	6.54	-0.0028
13.9138	6.3595	51	1	3	0	13.9154	6.3588	-0.0016
14.2666	6.203	25	2	1	1	14.2785	6.1979	-0.0119
14.6295	6.05	5	2	3	0	14.6263	6.0513	0.0032
15.4052	5.747	20	3	1	1	15.4183	5.7422	-0.0131
15.6976	5.6406	21	1	2	1	15.6932	5.6422	0.0044
15.8599	5.5833	26	5	2	0	15.8625	5.5824	-0.0026
16.2403	5.4533	17	6	1	0	16.2298	5.4568	0.0105
17.1828	5.1563	29	4	3	0	17.1845	5.1558	-0.0017
17.3299	5.1128	33	3	2	1	17.3372	5.1107	-0.0073
18.0294	4.916	22	5	0	1	18.0392	4.9134	-0.0098
18.2594	4.8546	9	0	4	0	18.2612	4.8541	-0.0018
18.6272	4.7596	19	5	1	1	18.6128	4.7632	0.0144
18.9974	4.6677	10	2	4	0	18.9927	4.6688	0.0047
20.0091	4.4339	10	6	0	1	20.0105	4.4336	-0.0014
20.2387	4.3841	11	5	2	1	20.2395	4.3839	-0.0009
20.5281	4.3229	11	6	1	1	20.5311	4.3223	-0.0029
20.8071	4.2656	34	6	3	0	20.7771	4.2717	0.03
22.3389	3.9764	6	1	4	1	22.3388	3.9765	0.0001
22.8275	3.8924	30	2	4	1	22.7955	3.8978	0.032
23.044	3.8563	15	1	5	0	23.0315	3.8584	0.0125
23.5415	3.776	5	3	4	1	23.5379	3.7765	0.0036
24.0855	3.6919	8	6	4	0	24.086	3.6918	-0.0005
24.2308	3.6701	12	3	5	0	24.1981	3.675	0.0327
24.3533	3.6519	8	6	3	1	24.3142	3.6577	0.0391
24.5495	3.6231	8	4	4	1	24.5417	3.6243	0.0078
24.7753	3.5906	6	8	1	1	24.7785	3.5902	-0.0033

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

24.9968	3.5593	8	8	3	0	24.9848	3.561	0.012
26.0537	3.4173	4	8	2	1	26.0395	3.4191	0.0142
26.3013	3.3857	13	1	5	1	26.2822	3.3881	0.0191
27.2966	3.2644	12	2	2	2	27.2937	3.2648	0.0029
27.5432	3.2358	21	0	6	0	27.5403	3.2361	0.0029
27.6908	3.2188	21	1	6	0	27.6664	3.2216	0.0245
27.8232	3.2038	14	6	5	0	27.797	3.2068	0.0262
28.0316	3.1805	14	8	3	1	28.0237	3.1814	0.0079
28.2166	3.1601	15	4	5	1	28.1967	3.1622	0.0199
28.8229	3.0949	4	4	2	2	28.785	3.0989	0.0378
29.3006	3.0456	8	5	5	1	29.29	3.0466	0.0105
29.8593	2.9898	8	5	2	2	29.8586	2.9899	0.0006
30.0676	2.9696	16	6	1	2	30.062	2.9701	0.0056
30.3367	2.9439	9	0	6	1	30.3426	2.9433	-0.0059
30.5566	2.9232	9	5	6	0	30.5488	2.9239	0.0078
30.808	2.8999	3	2	6	1	30.8021	2.9004	0.0059
31.1253	2.8711	9	8	5	0	31.1232	2.8712	0.0021
31.3901	2.8474	8	1	4	2	31.3556	2.8505	0.0345
31.7109	2.8194	7	2	4	2	31.6908	2.8211	0.0201
31.8225	2.8097	8	12	1	0	31.7844	2.813	0.038
32.1804	2.7793	4	4	6	1	32.1447	2.7823	0.0357
32.8288	2.7259	4	12	2	0	32.7972	2.7284	0.0316
33.1454	2.7005	4	5	6	1	33.1197	2.7026	0.0257
34.3052	2.6119	3	12	1	1	34.2724	2.6143	0.0328
34.9522	2.565	2	9	1	2	34.9548	2.5648	-0.0026
35.435	2.5311	6	13	2	0	35.4024	2.5334	0.0326
35.6254	2.518	8	7	6	1	35.6039	2.5195	0.0215
36.3212	2.4714	8	4	7	1	36.3136	2.4719	0.0076
37.1153	2.4203	7	8	6	1	37.0825	2.4224	0.0328
38.2755	2.3496	6	6	7	1	38.2426	2.3515	0.0328
38.4982	2.3365	8	2	0	3	38.4706	2.3381	0.0277
39.253	2.2933	3	3	1	3	39.2238	2.2949	0.0292
39.8986	2.2576	2	4	1	3	39.866	2.2594	0.0326
40.6872	2.2157	14	0	3	3	40.6523	2.2175	0.0349
41.4891	2.1747	7	3	3	3	41.4528	2.1765	0.0363
41.9441	2.1521	8	9	5	2	41.9215	2.1533	0.0226
42.1533	2.1419	9	2	9	0	42.1863	2.1403	-0.033
43.53	2.0773	7	13	5	1	43.503	2.0786	0.027
45.3229	1.9992	6	11	5	2	45.3093	1.9998	0.0136
46.2258	1.9623	6	9	8	1	46.1874	1.9638	0.0384
47.8266	1.9003	5	6	5	3	47.8084	1.9009	0.0182

## DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL BITARTRATO DE HIDROCODONA

49.1624	1.8517	5	13	5	2	49.1304	1.8528	0.032
49.4251	1.8425	5	0	9	2	49.4298	1.8423	-0.0047
51.3283	1.7785	4	5	9	2	51.3259	1.7786	0.0024
53.4799	1.712	4	19	2	1	53.4387	1.7132	0.0412

---