

Estudio de los hidratos de la rifaximina y la formación de los complejos de Zn^{+2} y Cu^{+2} ,
mediante difracción de rayos x de muestras policristalinas.

Deysi Juliana Arias Giraldo

Trabajo de Grado para Optar el título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química

Codirector

Jose Hernando Quintana Mendoza

Químico

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2018

Dedicatoria

A mis padres por su apoyo, dedicación y amor, sin ellos este trabajo de grado no hubiese sido posible.

A mis hermanas por ser siempre mi ejemplo que seguir y a mis sobrinos para que en algún momento sea yo su ejemplo a seguir

Agradecimientos

Agradezco enormemente al doctor José Antonio Henao Martínez por haberme permitido trabajar en el grupo de investigación en química estructural (GIQUE), a Jose Hernando Quintana Mendoza por su tiempo dedicado en el proceso de realización de este trabajo de grado.

Al laboratorio de rayos X de la Universidad Industrial de Santander, al grupo de investigación GIQUE por sus servicios prestados.

A mis amigos que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que hasta ahora seguimos siendo amigos.

Tabla de Contenido

| | Pág. |
|---|------------|
| Introducción..... | 14 |
| 1. Objetivos | 17 |
| <i>1.1 Objetivo General.....</i> | <i>17</i> |
| <i>1.2 Objetivos Específicos</i> | <i>17</i> |
| 3. Cuerpo del Trabajo..... | 17 |
| <i>3.1 Marco Referencial.....</i> | <i>18</i> |
| <i>3.2 Metodología.</i> | <i>34</i> |
| <i>3.3 Resultados.</i> | <i>41</i> |
| 4. Conclusiones | 100 |
| 5. Recomendaciones | 101 |
| Referencias Bibliográficas | 102 |
| Apéndices | 107 |

Lista de Tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Rifamicinas más destacadas | 19 |
| Tabla 2. Hidratos de Rifaximina publicados en la base de datos de CSD distribuida por el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC) | 25 |
| Tabla 3. Matriz de solventes a 298K | 37 |
| Tabla 4. Matriz de solventes a 273K | 38 |
| Tabla 5. Formación de complejos..... | 40 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estructura de las ansamicinas. Adaptado de Wrona, Agouridas & Panek, (2008). | 18 |
| Figura 2. Relaciones importantes estructura-actividad de las rifamicinas. Adaptado de Taylor (2007). | 19 |
| Figura 3. La relación entre las diversas formas cristalinas de rifaximina. Adaptado de Viscomi et al., 2008 | 23 |
| Figura 4. Estructura rifaximina tetrahidratada. Adaptado de Bacchi, Carcelli & Pelizzi, 2008 | 24 |
| Figura 5. Síntesis del complejo de zinc con rifampicina. Adaptado de Pati et al., 2016 | 28 |
| Figura 6. Diversidad estructural de sólidos cristalinos. Adaptado de How to Handle Drug Polymorphs... Case Study of Trelagliptin Succinate - POLYMORPHISM IN ORGANIC CHEMISTRY..... | 30 |
| Figura 7. Diagrama de fases | 32 |
| Figura 8. Miscibilidad de solventes. Adaptado de Miscibility of solvents..... | 34 |
| Figura 9. Proceso de cristalización..... | 36 |
| Figura 10. Reacción propuesta para la formación de complejos. | 39 |
| Figura 11. Espectro de FT-IR de la Rifaximina | 43 |
| Figura 12. TGA-DSC para la Rifaximina..... | 45 |
| Figura 13. Perfil de difracción de la materia prima (Rifaximina). | 46 |
| Figura 14. Perfil de difracción del Kapton. | 47 |
| Figura 15. Perfiles de difracción de la rifaximina a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 60°C, 100°C y 180°C). | 48 |
| Figura 16. Perfiles de difracción de la rifaximina a diferentes temperaturas (250°C, 100°C, 50°C, 25°C). | 49 |

| | |
|--|----|
| Figura 17. Espectros FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K. | 51 |
| Figura 18. Perfiles de difracción de rayos X de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K. 53 | |
| Figura 19. Espectros FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K. | 54 |
| Figura 20. Perfiles de difracción de polvo de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K. | 56 |
| Figura 21. Espectro FT-IR del solvato de RIF-DMSO comparado con la Rifaximina pura | 58 |
| Figura 22. Resultados de termogravimetría y calorimetría diferencial para el solvato de RIF-DMSO.60 | |
| Figura 23. Perfil de difracción obtenido para el solvato de RIF-DMSO..... | 61 |
| Figura 24. Espectro FT-IR para el solvato de RIF-DMF, comparado con el de la rifaximina pura. | 62 |
| Figura 25. Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido para el solvato de RIF-DMF. | 64 |
| Figura 26. Perfil de difracción del solvato de RIF-DMF..... | 65 |
| Figura 27. Espectro de FT-IR del nuevo hidrato de Rifaximina | 66 |
| Figura 28. TGA-DSC nuevo hidrato de Rifaximina..... | 68 |
| Figura 29. Perfil de difracción del nuevo hidrato de Rifaximina. | 69 |
| Figura 30. Espectros FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K | 70 |
| Figura 31. Perfiles de difracción de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K..... | 72 |
| Figura 32. Espectros de FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K..... | 73 |
| Figura 33. Perfiles de difracción de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K..... | 74 |
| Figura 34. Espectro de FT-IR para el solvato de RIF-DMSO. | 75 |
| Figura 35. Perfil de difracción del solvato de RIF-DMSO..... | 76 |
| Figura 36. Espectro FT-IR para el nuevo hidrato de Rifaximina. | 77 |
| Figura 37. Perfil de difracción para el nuevo hidrato de Rifaximina | 78 |
| Figura 38. Espectro FT-IR complejo de Zn-RIF en DMSO. | 80 |

| | |
|---|----|
| Figura 39.TGA-DSC del complejo de Zn-RIF en DMSO..... | 82 |
| Figura 40.Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMSO. | 83 |
| Figura 41.Espectro FT-IR del complejo de Zn- RIF en DMF..... | 84 |
| Figura 42.Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMF. | 85 |
| Figura 43.Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMSO. | 86 |
| Figura 44.Espectro de FT-IR del complejo de Zn-RIF en DMF..... | 87 |
| Figura 45.Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMF..... | 88 |
| Figura 46.Espectro de FT-IR para el complejo de Cu-RIF en DMSO..... | 89 |
| Figura 47.Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMSO..... | 90 |
| Figura 48.Espectro FT-IR del complejo de Cu-RIF en DMF..... | 91 |
| Figura 49.Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMF..... | 92 |
| Figura 50.TGA-DSC del complejo de Cu-RIF en DMSO..... | 94 |
| Figura 51.Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMSO..... | 95 |
| Figura 52.Espectro de FT-IR del complejo de Cu-RIF en DMF..... | 96 |
| Figura 53.Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMF..... | 97 |
| Figura 54.Espectros de UV-vis de los complejos de Zn-RIF y Cu-RIF en DMF..... | 98 |
| Figura 55.Resultados de microfluorescencia de rayos X para complejo de Zn-RIF en DMF..... | 99 |
| Figura 56.Resultados de microfluorescencia de rayos X para complejo de Cu-RIF en DMF..... | 99 |

Lista de Apéndices

| | |
|---|-----|
| Apéndice A.Datos de difracción de rayos X de polvo del solvato RIF-DMSO sintetizado a 298K..... | 107 |
| Apéndice B. Datos de difracción de rayos X de polvo del solvato RIF-DMF sintetizado a 298K..... | 110 |
| Apéndice C.Datos de difracción de rayos X de polvo del nuevo de hidrato de RIF sintetizado a 298K..... | 112 |
| Apéndice D.Datos de difracción de rayos X de polvo del solvato RIF-DMSO sintetizado a 273K..... | 114 |
| Apéndice E.Datos de difracción de rayos X de polvo del nuevo hidrato de RIF sintetizado a 273K..... | 116 |
| Apéndice F.Datos de difracción de rayos X de polvo del complejo de RIF-Cu a partir de la sal metálica de $CuCl_2 \cdot H_2O$ en DMSO..... | 118 |
| Apéndice G.Datos de difracción de rayos X de polvo del complejo de RIF-Cu a partir de la sal metálica de $Cu(NO_3)_2 \cdot H_2O$ en DMSO..... | 120 |

Resumen

Título: Estudio de los hidratos de la rifaximina y la formación de los complejos de Zn^{+2} y Cu^{+2} , mediante difracción de rayos x de muestras policristalinas. *

Autor: Deysi Juliana Arias Giraldo. **

Palabras clave: Rifaximina, polimorfismo, pseudopolimorfismo, biodisponibilidad, complejos de coordinación.

Descripción: La rifaximina es un antibiótico oral, semi-sintético derivado de la rifacimina, un químico de origen natural producido por una bacteria llamada *Streptomyces mediterranei*. La rifaximina presenta una baja absorción gastrointestinal (GI) y se caracteriza por un amplio espectro de actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas, gramnegativas, anaeróbicas y anaeróbicas, usado principalmente para encefalopatía hepática, diarrea del viajero, síndrome del intestino irritable y diarrea aguda. Pero cinco formas cristalinas de la rifaximina se han reportado (α , β , γ , δ y ϵ), debido a la alta higroscopicidad del fármaco genera hidratos no estequiométricos, generando cambios en las propiedades físicas y químicas, como, por ejemplo, punto de fusión, densidad, dureza, índice de refracción, solubilidad e incluso color, estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de procesar y/o fabricar el producto de farmacéutico, así como sobre la estabilidad, disolución y biodisponibilidad del fármaco, razón por la cual surge la necesidad de generar una forma cristalina estable de la rifaximina. En este trabajo, se sintetizaron solvatos, nuevos hidratos y complejos de RIF-Zn y RIF-Cu obteniendo de estos formas estables, únicas e incluso más cristalinas que el principio activo. Los nuevos solvatos, hidratos y complejos de la rifaximina fueron caracterizados por espectroscopia FT-IR, UV-Vis, micro-fluorescencia de rayos X, difracción de rayos X de muestras policristalinas y termogravimetría acoplada a calorimetría diferencial de barrido.

*Trabajo de grado

** Facultad de ciencias, Escuela de Química, Director: José Antonio Henao Martínez

Abstract

Title: Study of the hydrates of rifaximin and the formation of complexes of Zn^{+2} and Cu^{+2} , by means of x-ray diffraction of polycrystalline samples. *

Author: Deysi Juliana Arias Giraldo. **

Keywords: Rifaximin, polymorphism, pseudopolymorphism, bioavailability, coordination complexes.

Description: Rifaximin is a oral antibiotic, semi-synthetic derived from rifamycin a naturally occurring chemical produced by a bacterium called *Streptomyces mediterranei*. Rifaximin has a low gastrointestinal (GI) absorption and characterized by a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and -negative, aerobic and anaerobic bacteria, used mainly for hepatic encephalopathy, traveler's diarrhea, irritable bowel syndrome and acute diarrhea. But five crystalline forms of rifaximin have been reported (α , β , γ , δ and ϵ), due to the high hygroscopicity of the drug generates non-stoichiometric hydrates, generating changes in physical and chemical properties, such as, for example, melting point, density, hardness, refractive index, solubility and even color, these properties can have a direct effect on the ability to process and / or manufacture the pharmaceutical product, as well as on the stability, dissolution and bioavailability of the drug, which is why the need arises to generate a stable crystalline form of rifaximin. In this work, solvates, new hydrates and complexes of RIF-Zn and RIF-Cu were synthesized obtaining from these stable, unique and even more crystalline forms than the active principle. The new solvates, hydrates and complexes of rifaximin were characterized by FT-IR, UV-Vis, X-ray micro-fluorescence, X-ray diffraction of polycrystalline samples and thermogravimetry coupled to differential scanning calorimetry.

*Trabajo de grado

** Facultad de ciencias, Escuela de Química, Director: José Antonio Henao Martínez

Introducción

El polimorfismo se define como la capacidad de una sustancia de existir como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Los solvatos son aductos sólidos cristalinos que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, los solvatos son conocidos comúnmente como hidratos (Food and Drug Administration, 2002).

Las formas polimórficas de una sustancia farmacéutica pueden tener diferentes propiedades químicas y físicas, incluyendo punto de fusión, reactividad química, solubilidad, velocidad de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor y densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de procesar y/o fabricar el producto farmacéutico, así como sobre la estabilidad, disolución y biodisponibilidad del fármaco. Por lo tanto, el polimorfismo puede afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento (Food and Drug Administration, 2007).

La rifaximina es un derivado de la rifamicina con una amplia gama de efectos antibióticos gastrointestinales específicos que demuestra clínicamente resistencia bacteriana relevante porque se absorbe menos del 0,5% de la dosis oral. Al ser un medicamento no absorbible tiene baja biodisponibilidad, por lo tanto, hay bajo riesgo de toxicidad sistémica, y de efectos secundarios

(Majewski et al., 2007). Pero cinco formas cristalinas distintas de la rifaximina (α , β , γ , δ y ϵ) se han identificado; debido a la alta higroscopicidad del fármaco que hace que el agua absorbida sea indistinguible en la estructura de la red cristalina lo cual conlleva a hidratos que pueden ser o no estequiométricos. En términos de biodisponibilidad, las formas α , β , y ϵ pueden considerarse casi equivalentes; muestran una absorción despreciable y por lo tanto actúan localmente, es decir, en el tracto GI (gastrointestinal), con la ventaja de una excelente tolerabilidad, a comparación de las formas δ y γ que presentan una biodisponibilidad más similar a los ingredientes activos absorbibles (Viscomi et al., 2008).

Con esto se concluye que los cambios en la estructura cristalina de la rifaximina pueden producir diferencias en la velocidad de disolución intrínseca, la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco (Viscomi et al., 2008).

Con estos hallazgos indican la necesidad de obtener un nuevo producto que consista en una estructura cristalina apropiada y consistente de la rifaximina.

El principal objetivo de este trabajo fue desarrollar complejos de metales de transición con la rifaximina. Los complejos de metales de transición presentan propiedades únicas e interesantes, tales como el cambio de los estados de oxidación y la capacidad para formar interacciones específicas con otras biomoléculas, además se ha demostrado que algunos complejos de metal con fármacos son más potentes en comparación con el fármaco puro (Pati et al., 2016). En vista de este objetivo se han desarrollado complejos de Zn-RIF y Cu-RIF, donde los OH fenólicos y alifáticos de la rifaximina se coordinarán con los cationes metálicos y de esta manera obtener una estructura estable para la rifaximina, asimismo se reconoce que la rifaximina cuenta con una

“columna vertebral” flexible que contiene grupos de átomos donantes como lo son el nitrógeno y el oxígeno, lo que hace que sea un estudio más interesante.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar por DRX los hidratos de la Rifaximina y sus complejos de Zn^{+2} y Cu^{+2} .

1.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar por vía térmica y cristalográfica la materia prima (Rifaximina).
- Realizar un estudio de los posibles hidratos y solvatos de la Rifaximina, aplicando una matriz de solventes hidrofóbicos e hidrofílicos.
- Caracterizar cristalográficamente los solvatos e hidratos formados al emplear la matriz de disolventes.
- Sintetizar complejos de Zn^{+2} y Cu^{+2} con la Rifaximina a partir de cloruros y nitratos de los metales.
- Caracterizar los complejos de Rifaximina obtenidos.

3. Cuerpo del Trabajo

3.1 Marco Referencial

Las ansamicinas constituyen una clase de antibióticos naturales producidos por diferentes organismos y se caracterizan por poseer un puente alifático que une dos posiciones no adyacentes de un núcleo aromático. De acuerdo con el grupo aromático, se conocen las ansamicinas de naftaleno y las ansamicinas de benceno (Figura 1) (Corcoran, 1981) (Rinehart & Shield, 1978). Las ansamicinas bencénicas (geldanamicina, herbicina, trienomicinas) han demostrado su potencial como agentes antineoplásicos, mientras que las ansamicinas naftalénicas (rifamicina, estreptovaricina, naftomicina) muestran fuertes actividades antimicrobianas (Wrona, Agouridas & Panek, 2008).

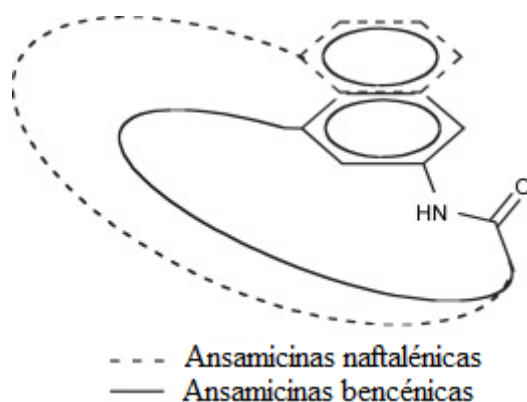


Figura 1. Estructura de las ansamicinas. Adaptado de Wrona, Agouridas & Panek, (2008).

Las rifamicinas son de amplio espectro antibacteriano, se aislaron en 1957 inicialmente de *Streptomyces mediterranei*. Los primeros miembros de la familia son generalmente indeseables como agentes terapéuticos, debido a la baja solubilidad, baja disponibilidad o corto tiempo de vida

media. La modificación estructural de las rifamicinas naturales condujo a varios derivados semisintéticos que son altamente potentes. Actualmente, entre los más destacados se encuentran la rifampicina, rifapentina, rifabutina y rifaximina (Tabla 1). Las posibles modificaciones y la relación estructura- actividad se resumen en la Figura 2. (Taylor, 2007).

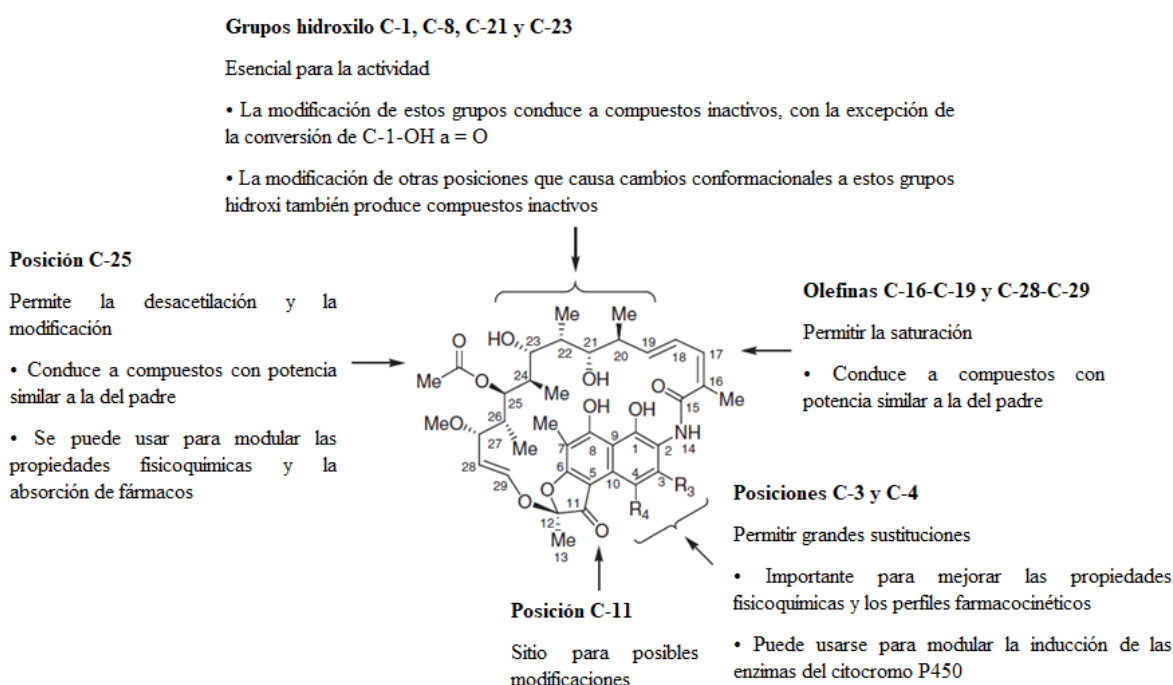


Figura 2. Relaciones importantes estructura-actividad de las rifamicinas. Adaptado de Taylor (2007).

Tabla 1

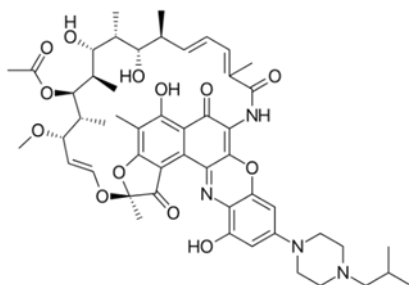
Rifamicinas más destacadas

| Compuesto | Estructura | Efecto clínico |
|-----------|------------|----------------|
|-----------|------------|----------------|

Rifalazil

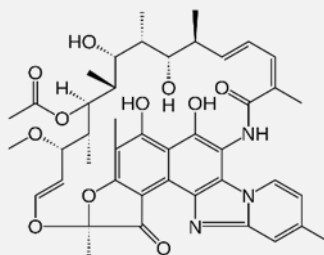


ALFA
CHEMISTRY



Tiene potencial para tratar las indicaciones causada por *Chlamydia trachomatis*, que causa uretritis no gonocócica y cervicitis. También es usado para tratar el microorganismo relacionado, *Chlamydia pneumoniae*, que puede estar involucrado en procesos inflamatorios crónicos que se cree que son en parte responsables de la aterosclerosis y el tratamiento de la úlcera gástrica, causada por *Helicobacter pylori*. (Rothstein, Hartman, Cynamon & Eisenstein, 2003)

Rifaximina



Usada para infecciones intestinales, diarrea de viajeros, encefalopatía hepática, síndrome del intestino irritable, diverticulitis no complicada, proliferación bacteriana de intestino delgado, profilaxis de

complicaciones infecciosas. (Salix

Pharmaceuticals, Inc., 2011

La rifaximina enunciada anteriormente en la Tabla 1 es un antibiótico no sistémico, lo que significa que el fármaco no pasará de la pared gastrointestinal a la circulación como es común para otros tipos de antibióticos administrados por vía oral (Drugbank, 2005). La rifaximina fue aprobada por primera vez en Italia en 1987 y 17 años más tarde, en Estados Unidos, actualmente, es admitida en 36 países para diversos tratamientos, por ejemplo, infección intestinal, diarrea de viajeros, encefalopatía hepática, síndrome del intestino irritable, diverticulitis no complicada, proliferación bacteriana de intestino delgado, profilaxis de complicaciones infecciosas (Shayto, Abou Mrad y Sharara, 2016) (Salix Pharmaceuticals, Inc., 2011).

La patente con número US 7045620 B2 publicada en el 2006 presenta por primera vez el reporte de hidratos de rifaximina, los cuales, son nombrados como rifaximina α , rifaximina β y rifaximina γ . La rifaximina α con un 3% o menos en peso de moléculas de agua estructural, mientras que la rifaximina β contiene por lo menos 4,5% y la rifaximina γ del 1,0% al 2,0%. Los tres hidratos son higroscópicos, absorben agua de manera reversible en presencia de condiciones adecuadas de presión y humedad en el ambiente y son susceptibles de transformación de una forma a otra (Viscomi et al., 2006).

En el 2008 algunos autores de la patente anteriormente presentada y en compañía de otros colegas, publicaron resultados de dos nuevos hidratos para la rifaximina (δ y ϵ) y mostraron las propiedades farmacéuticas de cada una de las formas cristalinas ya mencionadas. Los distintos hidratos se obtienen mediante la alteración de las condiciones de secado o la omisión de lavado

como se muestra en la Figura 3. Se reportan los porcentajes en peso del contenido de agua estructural, para la rifaximina α es menor del 3%, la β tiene entre 6% a 40%, la δ entre 4% a 6%, la γ es menor del 4% y finalmente para la ϵ no se reporta el porcentaje de agua (Viscomi et al.,2008).

El resultado final del análisis de las propiedades farmacéuticas de los hidratos fue que algunas formas se absorben de manera significativa, cuando se conoce que el fármaco no es absorbible, además los cambios en la estructura cristalina pueden producir diferencias en la velocidad de disolución intrínseca, la solubilidad y la biodisponibilidad (Viscomi et al., 2008).

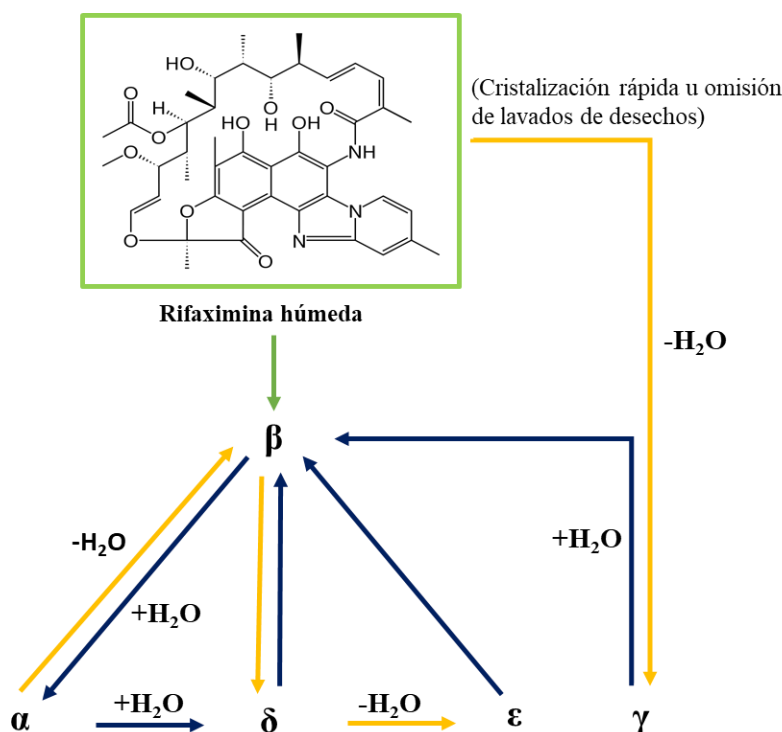


Figura 3. La relación entre las diversas formas cristalinas de rifaximina. Adaptado de Viscomi et al., 2008

En el mismo año se caracterizó por difracción de rayos X de monocristal una forma cristalina de rifaximina tetrahidratada, obtenida por evaporación lenta a temperatura ambiente de una solución agua-etanol. La rifaximina se cristalizó con dos moléculas independientes y ocho aguas, para una estequiometría general de tetrahidrato, tiene grupo espacial $P2_1(4)$ y dimensiones de celda unidad, $a=13,8420(8) \text{ \AA}$ $b=19,863(1) \text{ \AA}$ $c=16,721(1) \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$ $\beta=91.709(1)^\circ$ $\gamma=90^\circ$ (ver Figura 4). Esta se encuentra en la base de datos CSD (Cambridge Structural Database), la cual es distribuida por “El Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC)” con el nombre de “XOHZIE” (Bacchi, Carcelli & Pelizzi, 2008).

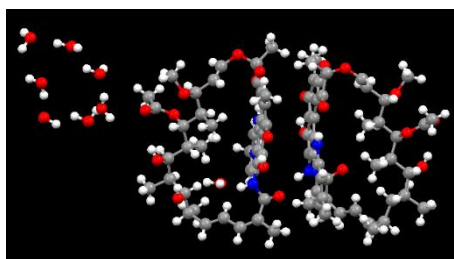


Figura 4. Estructura rifaximina tetrahidratada. Adaptado de Bacchi, Carcelli & Pelizzi, 2008

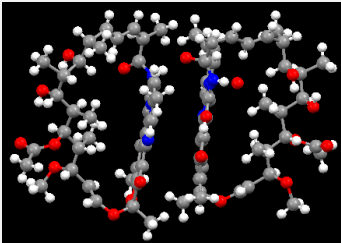
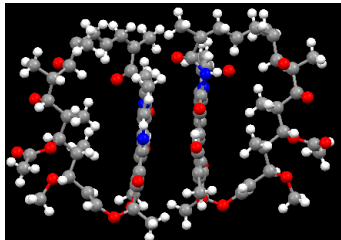
En el año 2010 se publicó la patente con número US 7709634 B2, la cual presentaba una forma amorfa estable de la rifaximina, esta se obtenía por la preparación de una disolución del fármaco en un disolvente como por ejemplo acetato de metilo, acetato de etilo, etanol, isopropanol, 2 – butanol o acetona entre otros, y se precipitaba por adición de un anti-disolvente (Kothakonda & Che, 2010).

En 2012 Viscomi con otros colegas presentaron un artículo donde realizaron una investigación exhaustiva para determinar la estructura cristalina de cada forma de rifaximina, para ello,

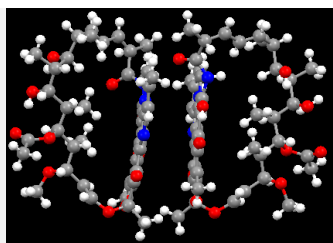
utilizaron difracción de rayos X de muestras policristalinas y monocristalinas. Solo se obtuvieron resultados de monocristal para rifaximina α , β y δ , las cuales se encuentran en la CCDC con los nombres indicados en la Tabla 2. Todas las estructuras de rifaximina, cristalizan en el grupo espacial monoclinico $P2_1$, con dos moléculas independientes y un número variable de moléculas de agua en la unidad asimétrica (Braga et al., 2012).

Tabla 2.

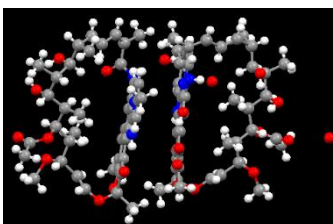
Hidratos de Rifaximina publicados en la base de datos de CSD distribuida por el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC)

| Código (CSD) | Estructura | Nombre del compuesto |
|--------------|---|------------------------------------|
| ZEFMII |  | Rifaximina α hemihidrato |
| ZEFMII01 |  | Rifaximina α hemihidrato |

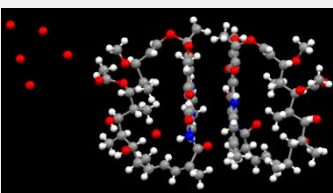
ZEFMUU

Rifaximina α

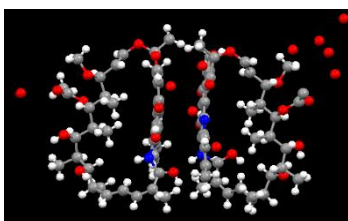
ZEFNAB

Rifaximina α
sesquihidrato

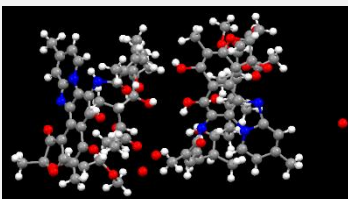
ZEFNEF

Rifaximina β
trihidrato

ZEFNIJ

Rifaximina β
hidrato

ZEFNOP

Rifaximina δ
dihidrato

Se aclara que la obtención de los datos de cristal único para la rifaximina anhidra α no es una tarea fácil ya que α absorbe fácilmente agua del aire. Los datos de monocristales de la rifaximina α sólo se obtuvieron a temperatura ambiente y 150 K (Braga et al., 2012).

En Australia en el año 2013, se publicó la patente con número AU2012251385, la cual consistía en un solvato estable, fácilmente reproducible y adecuado para desarrollar formulaciones de N, N-dimetilformamida (DMF) de rifaximina. El procedimiento de preparación del solvato consistía en sencillos pasos como calentar la mezcla del solvente y el ingrediente farmacéutico activo (API), seguido de un enfriamiento a temperatura ambiente y agitación durante varias horas hasta la precipitación del solvato y por último su aislamiento (Ranbaxy Laboratories Limited, 2013).

Un año más tarde Viscomi con otros colegas presentaron un artículo donde aseguraban que las formulaciones genéricas de rifaximina que están disponibles en algunos países, mostraron la presencia de rifaximina α y rifaximina amorfa, siendo la primera la de formulación adecuada. Ellos concluyeron que la forma amorfa tenía mayor biodisponibilidad sistemática que la forma α , en este sentido, se debía tener cuidado cuando se utilizaba como medicamento una formulación que contuviera pequeñas cantidades de forma amorfa, lo que podría alterar las propiedades farmacológicas del antibiótico que es pobremente absorbido (Viscomi et al., 2014).

Los complejos de metales de transición son especies catiónicas, aniónicas o neutras en las que el metal está coordinado por ligandos. La investigación en el campo farmacéutico ha mostrado significativos avances en la utilización de complejos con fármacos para tratar varias enfermedades

humanas (Warra, 2011). Cuando se une un fármaco a un metal de transición este aumenta el momento dipolar y también puede contribuir con carga, lo cual ayudaría a aumentar la solubilidad en agua del fármaco (Manning et al., 2015)

En el 2015 se publicaron resultados de un complejo de Cu^{+2} con la rifampicina, la unión con el ion de cobre (II) aumentó la eficacia del fármaco de manera significativa. La fijación de cobre promueve una estructura más rígida y no quedan sitios de unión libre en el fármaco, lo que contribuye con una disminución en el riesgo que otra especie no deseada se una al fármaco. Al limitar la cantidad de áreas conectables, una idea establecida por las reglas de Lipinski, la droga debería ser teóricamente más efectiva y estable (Manning et al., 2015)

En el 2016 Rashmirekha Pati en compañía de colegas informaron resultados de un complejo de zinc con la rifampicina, siendo este fármaco de la familia de las rifamicinas igual que la rifaximina, en estos mostraron una actividad antibacteriana significativamente mayor en comparación que la rifampicina sola (Pati et al., 2016). En la Figura 5, se muestra la síntesis planteada para el complejo de Zn-RIF.

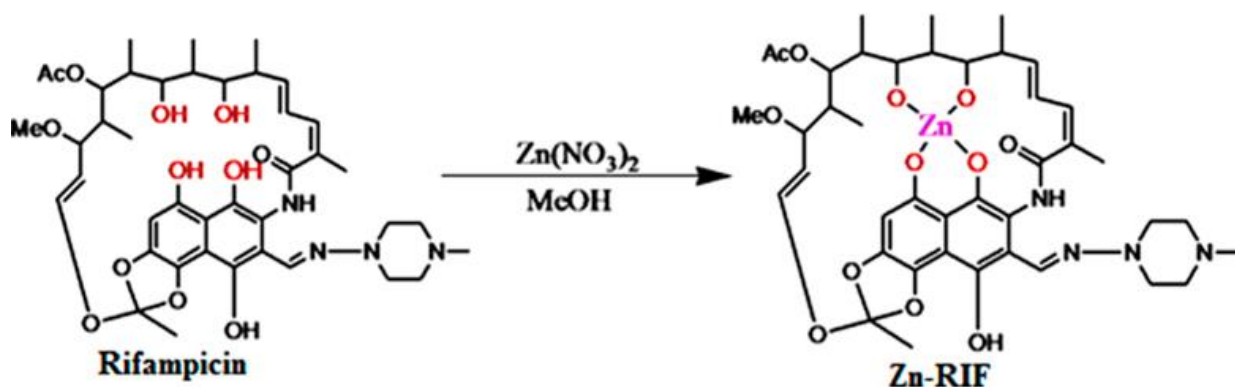


Figura 5. Síntesis del complejo de zinc con rifampicina. Adaptado de Pati et al., 2016

La investigación sobre la química del estado sólido se propagó muy rápidamente en la última década del siglo XX, impulsada en parte por el descubrimiento en 1986 de superconductores de óxido de cerámica de “alta temperatura” y por la búsqueda de nuevos y mejores materiales (Smart & Moore, 2005). La química del estado sólido se especializa en la síntesis, estructuras y propiedades de los sólidos (Shriver, Atkins & Langford, 1998). Un sólido es un material que conserva su forma y volumen a lo largo del tiempo, si este posee unidades de repetición de largo alcance que se repiten regularmente, se clasifica como un material cristalino, pero si no hay un orden estructural de largo alcance en todo el sólido, el material se describe mejor como amorfo (Fahlman, 2011).

Con el descubrimiento de Bragg de que se podría determinar la estructura de un sólido cristalino usando su dependencia angular de la dispersión de rayos X, la ciencia estructural ha jugado un papel importante en los campos de la química y la física. La cristalografía de rayos X permitió determinar ángulos y dimensiones asociados a los “bloques de construcción” fundamentales de los cristales, es decir, la celda unidad. Al mismo tiempo se reconoció también que los sólidos cristalinos no estaban limitados en una o dos formas cristalinas, si no que muchos sólidos podían aislarse en multitud de formas cristalinas (Brittain, 2016).

El término polimorfismo define a aquellos sistemas cristalinos en los cuales una sustancia cristaliza con diferentes estructuras internas, pero cada una de las formas conserva la misma composición elemental (Brittain, 2016). Los pseudopolimorfos, se refieren a solvatos que son

aductos sólidos cristalinos que contienen moléculas de disolvente en proporciones estequiométricas o no estequiométricas dentro de su estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua este se denomina hidrato (Vippagunta, Brittain & Grant, 2001). En la Figura 6 se ilustra la diversidad estructural de sólidos cristalinos.

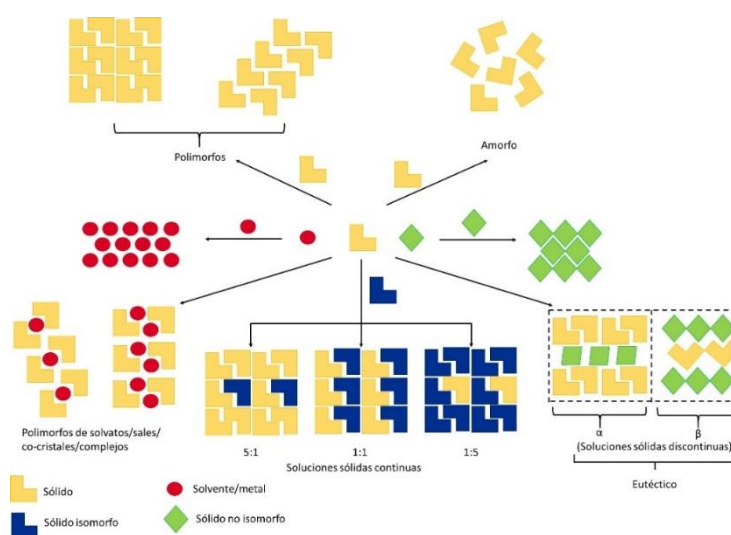


Figura 6. *Diversidad estructural de sólidos cristalinos. Adaptado de How to Handle Drug Polymorphs... Case Study of Trelagliptin Succinate - POLYMORPHISM IN ORGANIC CHEMISTRY.*

Debido a que los diferentes polimorfos cristalinos, solvatos e hidratos difieren en el empaquetamiento cristalino y/o la conformación molecular, así como la entropía y la energía de la red, generalmente hay diferencias significativas en sus propiedades físicas, tales como dureza, densidad, índice de refracción, punto de fusión, presión de vapor, solubilidad, velocidad de disolución, otras propiedades termodinámicas y cinéticas e incluso el color. Por lo tanto, es muy

importante controlar la forma cristalina de un fármaco durante las diversas etapas de su desarrollo, ya que cualquier cambio de fase debido a interconversiones polimórficas, desolvatación de un solvato, formación de hidratos y el cambio en la cristalinidad pueden alterar la biodisponibilidad del fármaco (Vippagunta, Brittain & Grant, 2001).

La cristalización juega un papel importante en el control de la forma cristalina, distribución en tamaño y forma de un fármaco. La formación de núcleos se crea a partir de los procesos de agregación molecular en solución, que alcanzan un cierto tamaño en la fase de nucleación los cuales crecen a nivel macroscópico en la fase de crecimiento. Los factores que afectan la velocidad y los mecanismos por los que se forman los cristales son: solubilidad, sobresaturación, velocidad a la que tiene lugar la sobresaturación y supersaturación, difusividad, temperatura y la reactividad de las superficies hacia la nucleación (Vippagunta, Brittain & Grant, 2001).

Las diferentes etapas de cristalización se pueden visualizar en un diagrama de fases (Figura 7). En resumen, en los diagramas de fases la curva de solubilidad divide el espacio en zona de subsaturación (donde los fármacos son solubles) y zona sobresaturada (donde los fármacos se nuclean y crecen). La región sobresaturada esta termodinámicamente fuera de equilibrio y se puede dividir en tres regiones cinéticamente dependientes, donde las moléculas se separan rápidamente de la solución en estado sólido en forma amorfa o microcristalina, se define como la región de precipitación (supersaturación extrema), otra región es la de supersaturación inferior o donde la nucleación ocurre de manera espontánea y por ultima una región metaestable o de baja

saturación donde la nucleación no ocurre espontáneamente sino en donde crecen los cristales (Giegé R., McPherson A.,2006).

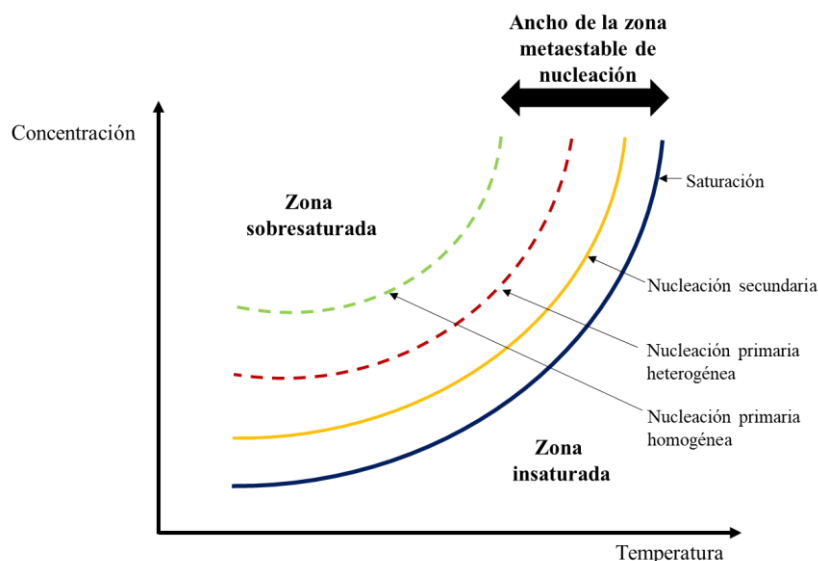


Figura 7. Diagrama de fases

A continuación, se presentan los métodos de cristalización más usados.

- **Cristalización en frío:** La cristalización en frío suele ser el método de primera elección, por la ventaja de ser altamente reproducible, por lo tanto, es usado para la cristalización de investigación en el laboratorio, así como para la producción a gran escala (Brittain,2016).
- **Cristalización de semillas:** La siembra es una técnica usada comúnmente como una medida de control de los procesos de cristalización, la cual genera mejor reproducibilidad, cristales de mejor calidad y una distribución de tamaño de partícula más favorable (Brittain,2016).
- **Cristalización evaporativa:** La cristalización evaporativa es usada en la fabricación de productos químicos a gran escala en los casos en que cristalización en frío no es viable debido a la dependencia de la solubilidad de la temperatura, aunque en aplicaciones farmacéuticas a

menudo se usa la combinación de la cristalización en frío con la evaporativa para mejorar los rendimientos de los productos (Brittain,2016).

- Cristalización por antisolvente: En la cristalización por antisolvente, la sobresaturación se genera agregando un segundo líquido a una disolución de la sustancia a cristalizar, este líquido es miscible con el disolvente y en el que la sustancia cristalizada es insoluble o escasamente soluble (Brittain,2016).

Claramente, se muestra la importancia del solvente en cada uno de los métodos de cristalización, por ejemplo, para la cristalización en frío las solubilidades deben estar en un rango de 5-200 mg/ml a temperatura ambiente, si esta excede el 200 mg/ml es probable que la solución sea altamente viscosa y el producto sea amorfo. Además, los solventes altamente viscosos no conducen a una cristalización eficiente (Brittain,2016). Para la cristalización por antisolvente, es necesario que el líquido agregado sea miscible con el solvente de la sustancia, lo que significa que estos se deben mezclar en todas sus proporciones a cualquier concentración, en la Figura 8 se muestra una Tabla de miscibilidad de algunos solventes.

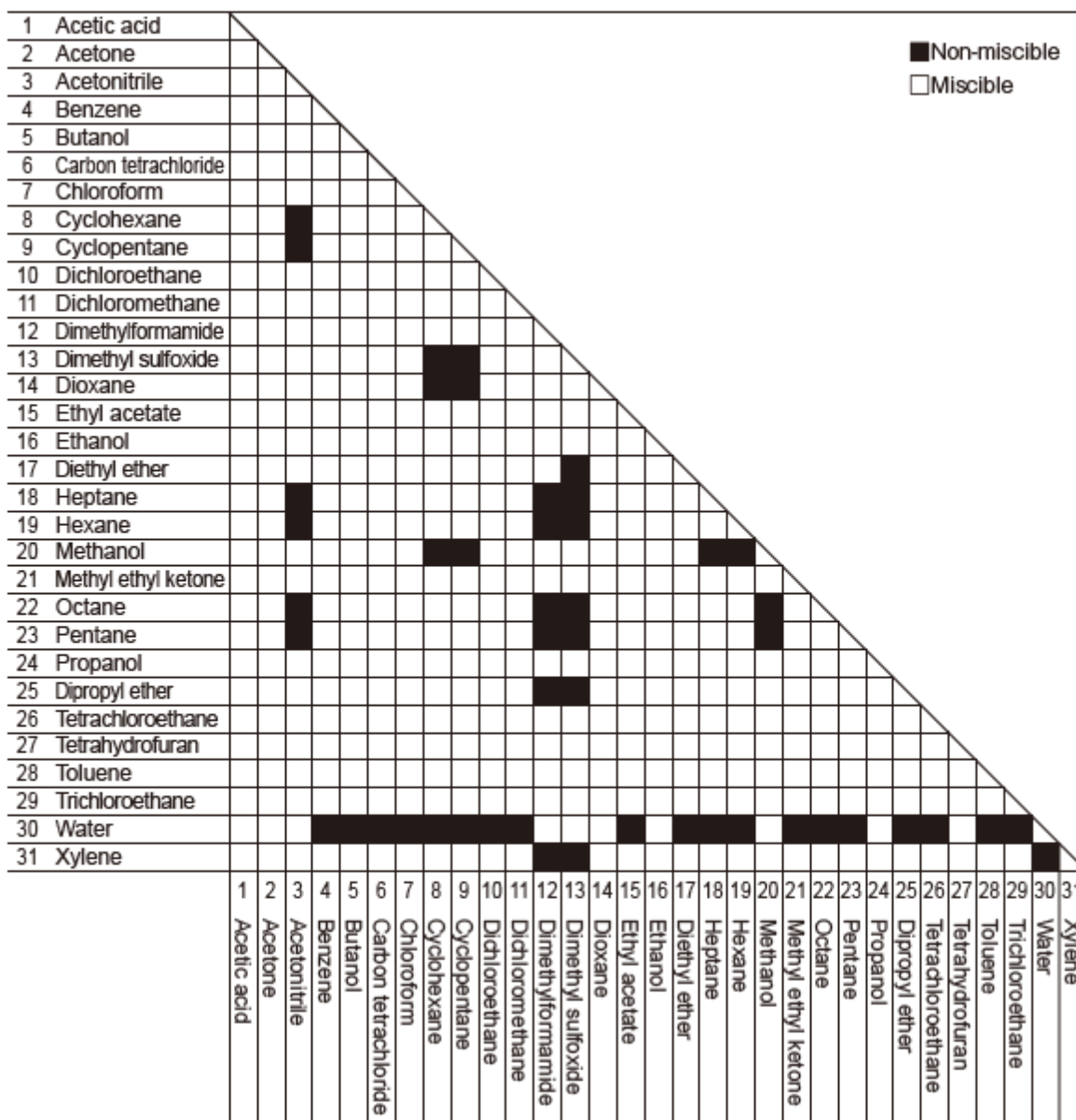


Figura 8. Miscibilidad de solventes. Adaptado de Miscibility of solvents.

3.2 Metodología.

3.2.1 Caracterización de la materia prima. Para la caracterización de la materia prima de Rifaximina (ZD00) se utilizaron técnicas como Termogravimetría (TGA) acoplada Calorimetría

Diferencial de Barrido (DSC), espectroscopia de infrarrojo ATR-IR y difracción de rayos de muestras Policristalinas X (DRX).

El primer análisis fue el de espectroscopia IR el cual permitió identificar los grupos funcionales característicos del fármaco y asegurar que sí se trataba de la rifaximina. Los espectros de infrarrojos por transformada de Fourier (FT-IR) se registraron usando un espectrofotómetro TENSOR II BRUKER, en un rango de registro de 4000-400 cm^{-1} y 32 scans.

El patrón de difracción de polvo se registró a temperatura ambiente en un difractómetro BRUKER D8 ADVANCE utilizando radiación $CuK\alpha$, que funciona a 40 kV y 40 mA, en pasos de $0,02035^\circ$ (2θ), de 2 a 70° 2θ a $0,6s$ por paso.

El análisis térmico TGA-DSC se realizó analizador térmico TA Instrument Serie SDTQ 600, y ambos experimentos ejecutaron en una atmósfera de nitrógeno con un flujo de masa de $50,0$ ml/min, se equilibraban a $25^\circ C$ y con una rampa a $5^\circ C /mín.$ a $800^\circ C$ para TGA y $800^\circ C$ para análisis DSC.

Para el análisis de difracción de polvo a diferentes temperaturas se usaron los resultados obtenidos por el análisis termogravimétrico para realizar una rampa de calentamiento adecuada, los difractogramas se registraron a temperaturas de 25 , 50 , 60 , 100 , 180 y $250^\circ C$ para el calentamiento y 100 , 50 y $25^\circ C$ para enfriamiento, en un difractómetro BRUKER D8 ADVANCE utilizando radiación $CuK\alpha$, que funciona a 40 kV y 40 mA, en pasos de $0,02035^\circ$ (2θ), de $3,5$ a 50° 2θ a $1,2s$ por paso y a una rata de calentamiento de $5^\circ C/s$.

3.2.2. Matriz de solventes. La matriz de solventes se realizó a 298K y a 273K. Para las dos matrices se llevó a cabo el mismo procedimiento. La rifaximina se disolvió en la cantidad mínima de solvente requerida para solubilizarla completamente. Cuando el solvente era apolar era necesario usar cristalización por antisolvente y para ello se tomó en cuenta la Tabla de miscibilidad de solventes mostrada en la sección de marco referencia (sección 2) y el procedimiento consistió en agregar el solvente apolar hasta que disolviera parte del fármaco y a continuación se le adicionaba en una proporción menor el solvente polar, disolviendo completamente la rifaximina. El recipiente usado (Figura 9) que tenía una circunferencia de 1 cm de radio y 4 cm de altura, y fue el mismo en todos los casos y de esta forma tener un control de la velocidad nucleación de cada uno. Las muestras con codificación ZD37, ZD38, ZD39, ZD40, en las que la cantidad del principio activo era mayor, se usaron vasos de precipitado de 50ml.

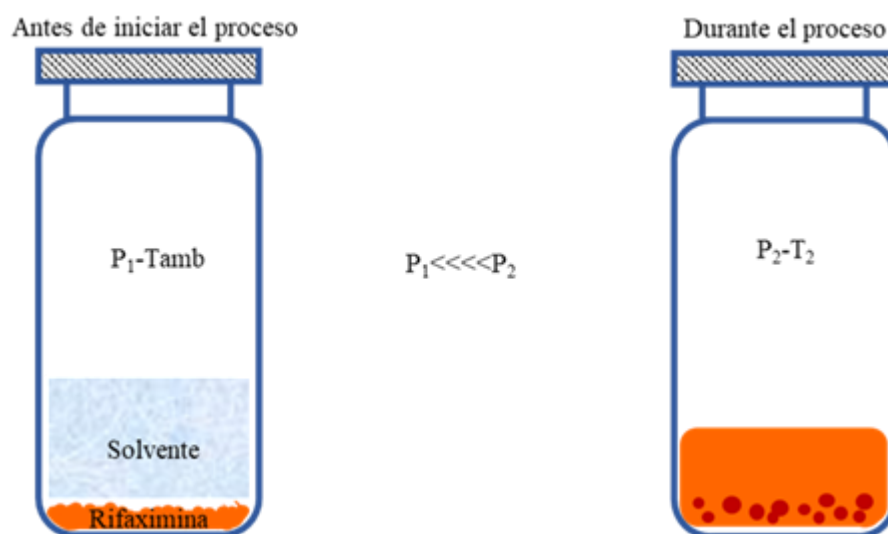


Figura 9. Proceso de cristalización.

Todas las disoluciones se taparon con teflón para la lenta evaporación del solvente y fueron dispuestos a las temperaturas indicadas inicialmente.

En la Tabla 3 y Tabla 4 se muestran los g de rifaximina y los volúmenes mínimos de los solventes utilizados para disolver completamente el fármaco.

Tabla 3.

Matriz de solventes a 298K

| Rifaximina | Volumen de solvente | Codificación |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 0,500 g | 10 ml de DMSO | ZD37 |
| 0,501 g | 10 ml de DMF | ZD38 |
| 0,051 g | 3 ml de acetona | ZD41 |
| 0,050 g | 3 ml de Acetonitrilo | ZD42 |
| 0,051 g | 5 ml de 2-butanol | ZD43 |
| 0,049 g | 3 ml de metanol | ZD44 |
| 0,049 g | 4 ml de pentano + 2 ml de etanol | ZD45 |
| 0,049 g | 2 ml de THF | ZD46 |
| 0,049 g | 3 ml de etanol | ZD47 |
| 0,052 g | 4 ml de heptano + 3 ml de etanol | ZD48 |
| 0,052 g | 4 ml de agua + 2 ml de THF | ZD49 |

| | | |
|----------------|-----------------|------|
| 0,051 g | 3 ml de xileno | ZD50 |
| 0,050 g | 3 ml de tolueno | ZD51 |

Tabla 4.

Matriz de solventes a 273K

| Rifaximina | Volumen de solvente | Codificación |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 0,103 g | 5 ml de DMSO | ZD39 |
| 0,097 g | 5 ml de DMF | ZD40 |
| 0,050 g | 3 ml de acetona | ZD53 |
| 0,052 g | 1,2 ml de Acetonitrilo | ZD54 |
| 0,048 g | 3 ml de 2-butanol | ZD55 |
| 0,052 g | 3 ml de metanol | ZD56 |
| 0,052 g | 4 ml de pentano + 2 ml de etanol | ZD57 |
| 0,052 g | 2 ml de THF | ZD58 |
| 0,052 g | 3 ml de etanol | ZD59 |
| 0,049 g | 4 ml de heptano + 3 ml de etanol | ZD60 |
| 0,049 g | 4 ml de agua + 2 ml de THF | ZD61 |
| 0,053 g | 3 ml de xileno | ZD62 |
| 0,049 g | 3 ml de tolueno | ZD63 |

Las disoluciones se observaban cada 2 días para evaluar la disminución del solvente y la presencia de sólido, esto se llevaba a cabo en un estereoscopio o con la ayuda de una lupa. Cuando el solvente se evaporaba completamente, el sólido formado se raspaba y se molturaba para el análisis por espectroscopia IR y DRX.

3.2.3 Formación de complejos. Siguiendo la reacción plateada en la Figura 10 se realizaron los cálculos estequiométricos para iniciar la síntesis de los complejos de coordinación, donde M correspondería al metal de transición (Cu^{+2} o Zn^{+2}), X al nitrato o cloruro de la sal metálica, y B es la base precipitante, que para nuestro trabajo fue el NaOH (1M).

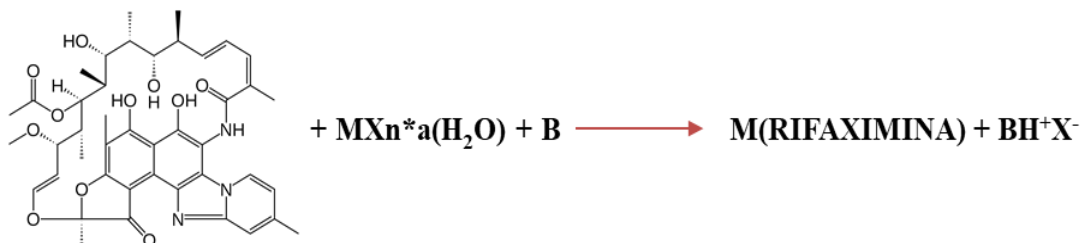


Figura 10. Reacción propuesta para la formación de complejos.

Todos los complejos se formaron a temperatura ambiente y una relación molar 1:1 con respecto al fármaco y el metal de transición, se usaron dos solventes diferentes elegidos a partir de los resultados obtenidos de la matriz de solvente a temperatura ambiente.

Antes de proceder con la formación de los complejos se evaluó la solubilidad de las sales en los solventes elegidos (DMSO, DMF), para esto se tomaron aproximadamente 0,01g de la sal y se

le agregó el solvente hasta que disolvió completamente, dando como resultado en todos los casos altamente solubles, en la Tabla 5 se puede observar que no fue necesario una gran cantidad de solvente para disolver por completo las sales.

Para la formación de los complejos la rifaximina (ZD00) se disolvió en la menor cantidad de solvente, a continuación, se adicionó la sal disuelta en el mismo solvente, a esta mezcla se le agregó la solución de NaOH a 1M para subir el pH, lo cual siempre implicaba la formación de un sólido. Se tapaba con teflón para la lenta evaporación del solvente.

En la Tabla 5 se presentan los valores correspondientes a los reactivos y codificación para la formación de los complejos.

Tabla 5.

Formación de complejos

| g RIF | g sal | ml slv RIIF | ml slv sal | ml de NaOH | Código |
|--------------|------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| 0,1990 | 0,0367 $ZnCl_2$ | 5 DMSO | 1 DMSO | 0,2 | ZD66 |
| 0,2009 | 0,0675 $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ | 3,6 DMSO | 0,4 DMSO | 0,4 | ZD67R |
| 0,2003 | 0,0580 $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ | 2,6 DMSO | 1,2 DMSO | 0,5 | ZD68R |
| 0,2014 | 0,0401 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ | 1,2 DMSO | 0,8 DMSO | 0,6 | ZD69 |

| | | | | | | |
|--|--------|----|---------|---------|-----|------|
| 0,1945 | 0,0644 | | 1,5 DMF | 0,5 DMF | 0,8 | ZD70 |
| Zn(NO ₃) ₂ *6H ₂ O | | | | | | |
| 0,2082 | 0,0547 | | 1,5 DMF | 0,7 DMF | 0,5 | ZD71 |
| Cu(NO ₃) ₂ *3H ₂ O | | | | | | |
| 0,2044 | 0,0370 | de | 1,3 DMF | 1 DMF | 0,3 | ZD72 |
| ZnCl ₂ | | | | | | |
| 0,2056 | 0,0383 | | 6 DMF | 0,6 DMF | 0,5 | ZD73 |
| CuCl ₂ *2H ₂ O | | | | | | |

Todos los sólidos obtenidos fueron medidos por técnicas diferentes, las cuales se variaron entre DRX, espectroscopia IR, espectroscopia UV-visible, TGA-DSC y micro-fluorescencia de rayos X.

3.3 Resultados.

3.3.1 Caracterización de la materia prima. El espectro FTIR de la rifaximina mostró varios picos característicos; la banda ancha del estiramiento del enlace O-H correspondiente a los alcoholes y a la humedad de la muestra se encuentra en 3420 cm^{-1} y esta misma se encuentra solapada con la vibración en 3231 cm^{-1} de N-H de la amida. Los estiramientos simétricos y asimétricos del enlace C-H para los alcanos y alquenos se identifican en las pequeñas bandas de 2973 cm^{-1} , 2930 cm^{-1} , 2887 cm^{-1} , 2932 cm^{-1} . En la banda en 1716 cm^{-1} se hace visible el estiramiento del enlace C=O cetónico, pero en la misma se encuentra el estiramiento del enlace C=O correspondiente al éster el cual se encontraría a $\sim 1745\text{ cm}^{-1}$, razón por la cual la banda no

es claramente aguda. En 1647 cm^{-1} se identifica el estiramiento el $C=O$ de la amida. Las vibraciones características del enlace doble $C=C$ de los alquenos conjugados y del núcleo aromático se presencian en 1601 cm^{-1} y 1587 cm^{-1} y 1505 cm^{-1} . En 1543 cm^{-1} se encuentra la flexión del enlace $N-H$ de la amida. La flexión asimétrica del enlace $C-H$ de los metilos se identifica en 1464 cm^{-1} . En 1372 cm^{-1} se identifica la flexión simétrica de los enlaces $C-H$ para los metilos y la flexión del enlace $O-H$ de los alcoholes, pero para los fenoles se encuentra en 1318 cm^{-1} . En 1250 cm^{-1} y 1225 cm^{-1} son las señales características del estiramiento del enlace de $C-O$ para los esterres, pero las dos señales se encuentran solapadas por el estiramiento de $C-O$ del éter aromático y $C-N$ de las aminas respectivamente. En 1153 cm^{-1} se identifica la señal característica del estiramiento del enlace $C-O$ del éter alifático. En 1093 cm^{-1} se encuentra el estiramiento de $C-O$ para alcoholes. El estiramiento de $C-O$ de éter aromático presenta una señal adicional en 1046 cm^{-1} . Por último, en 971 cm^{-1} y 802 cm^{-1} se identifican las flexiones características de $C=C$ para alquenos disustituidos y trisustituidos respectivamente.

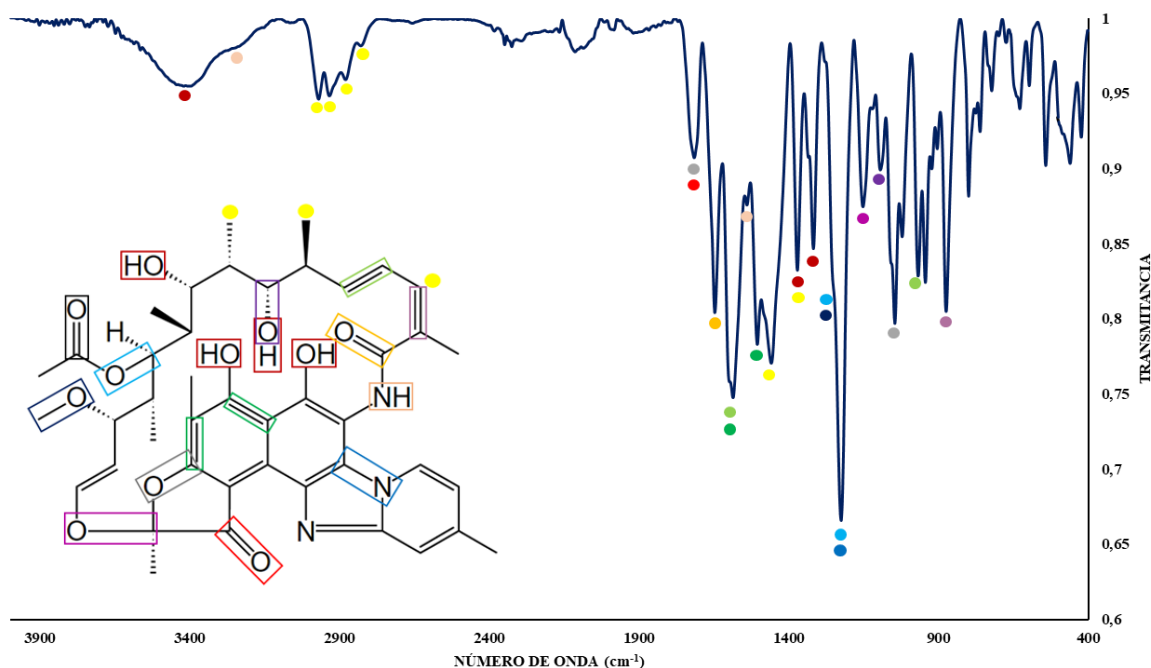
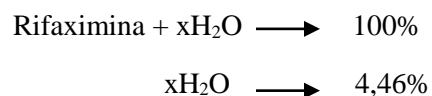


Figura 11. Espectro de FT-IR de la Rifaximina

Los resultados de TGA mostraron que la primera pérdida de masa, que ocurrió en un solo evento térmico en el rango de 21 – 53°C, corresponde al proceso de secado o deshidratación de aguas posiblemente no coordinadas. La relación de las moléculas de agua presentes en la muestra fue determinada a 130°C, donde se asume que la masa en ese punto solo corresponde a la rifaximina.

Masa inicial de la muestra = 4, 174 mg



$x = 2$ moléculas de H_2O por celda unidad

Después de la deshidratación, la segunda pérdida de masa entre 235 y 413 ° C, se debe a la descomposición térmica del fármaco.

La curva DSC obtenida para la rifaximina hemihidratada, presenta un primer pico endotérmico a 37,4°C que corresponde a la deshidratación de la muestra, de acuerdo con los resultados de TGA discutidos anteriormente. Una segunda señal endotérmica a 200,3°C, identificado como el punto de fusión de la materia prima, una tercera señal exotérmica se presenta pasando el punto de fusión en 329,5°C y 373,0°C que son atribuidos a la descomposición de la muestra.

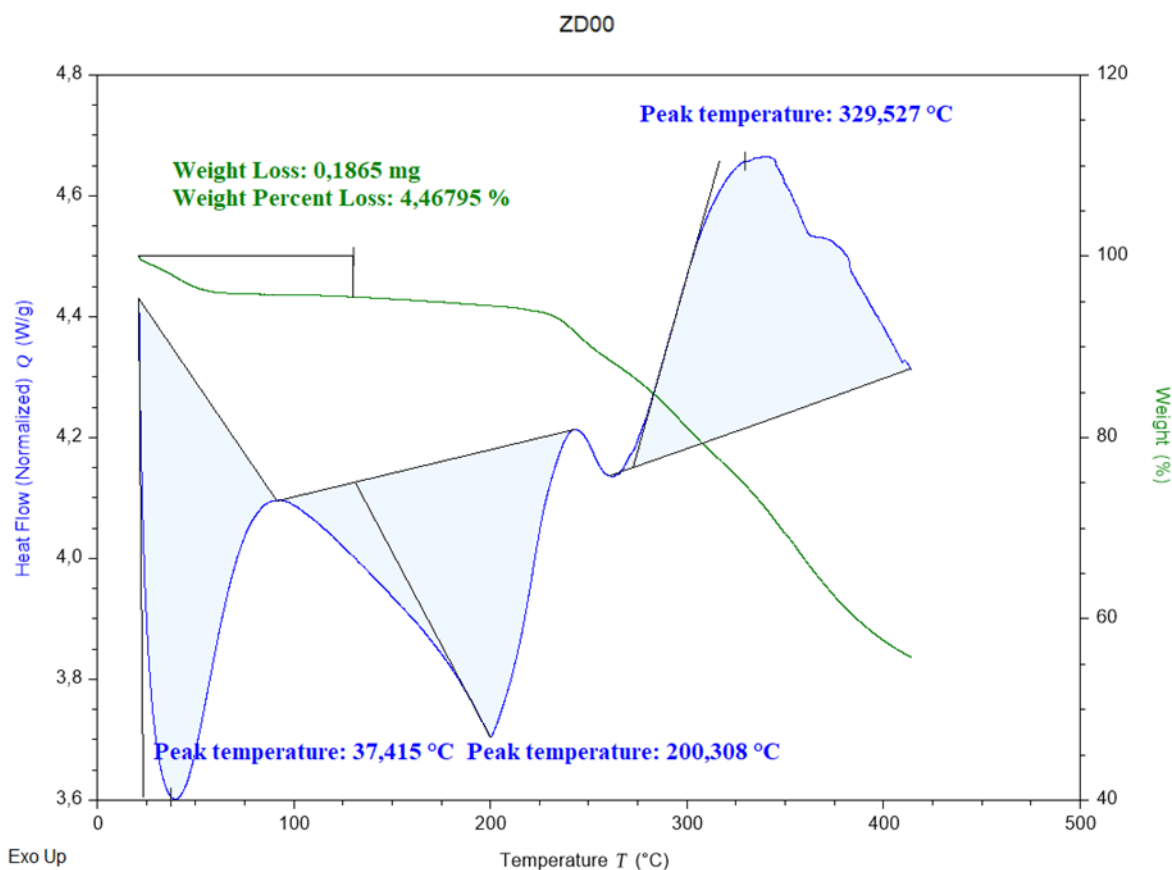


Figura 12. TGA-DSC para la Rifaximina

En la Figura 13 se muestra el perfil de difracción correspondiente a la materia prima en la cual se identifican una mezcla de hidratos de rifaximina, donde para los picos identificados con α trata de la rifaximina α hemidratada, y las reflexiones identificadas con β son características de la rifaximina β trihidratada.

Los picos indicados con el desplazamiento en 2θ , no son característicos para ningún hidrato mostrado en la Tabla 2.

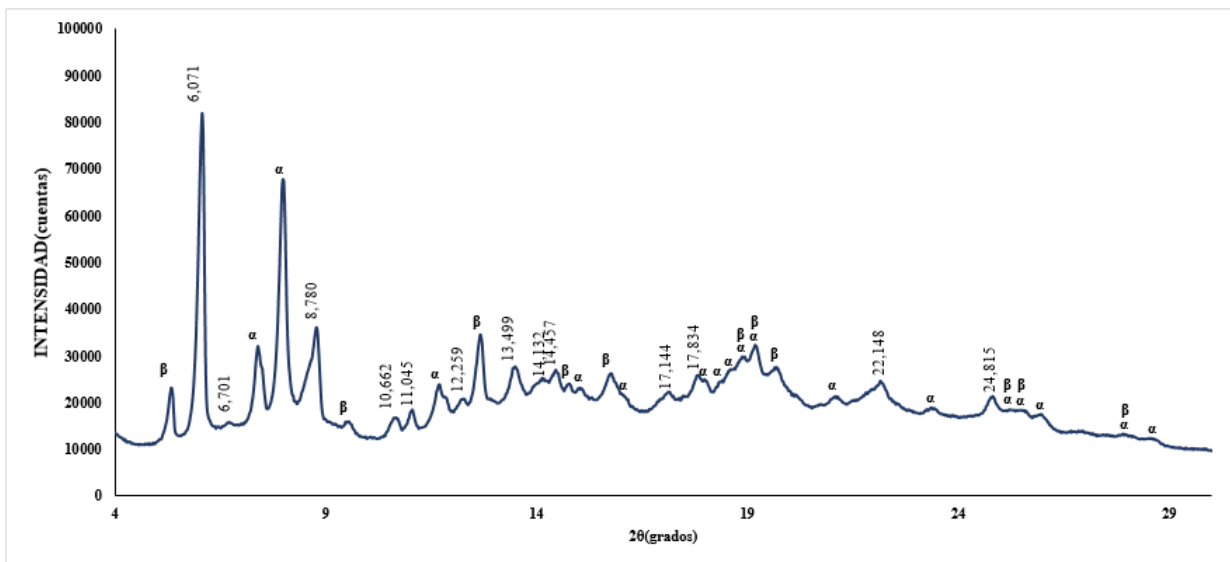


Figura 13. Perfil de difracción de la materia prima (Rifaximina).

En la Figura 14, se muestra el perfil del Kapton utilizado para las medidas de DRX a diferentes temperaturas, en el difractograma se indican las posiciones en 2θ para las señales características de este.

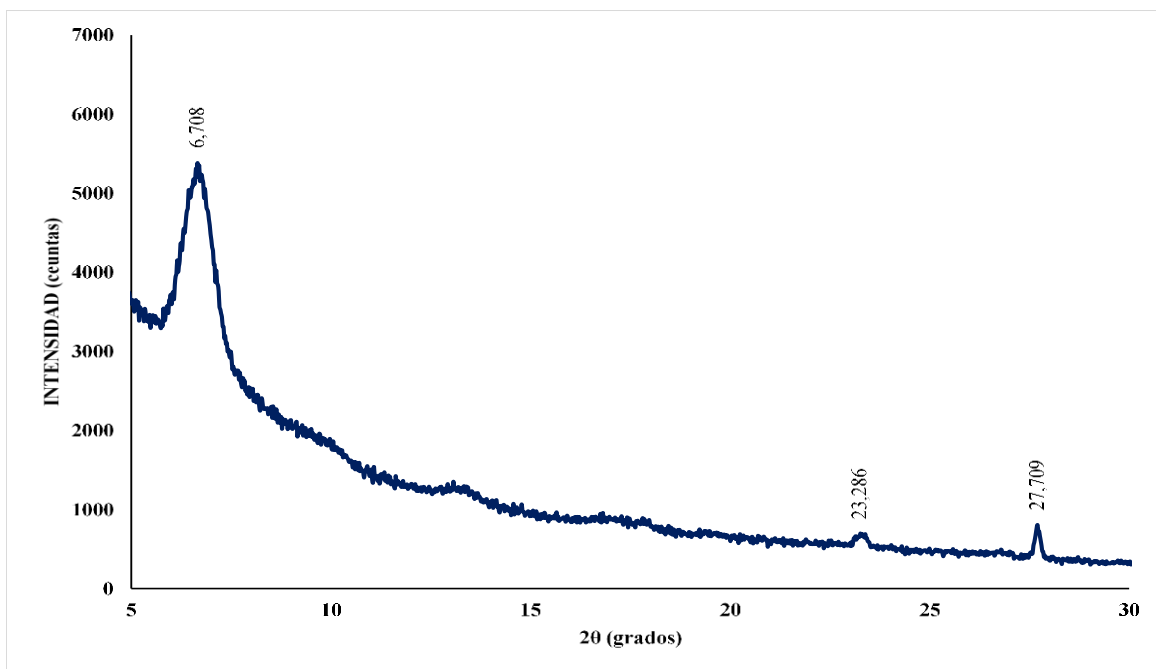


Figura 14. Perfil de difracción del Kapton.

En la Figura 15 se muestra los difractogramas correspondientes al análisis de la materia prima a diferentes temperaturas. Los patrones de difracción de la rifaximina no cambiaron mucho durante el calentamiento de $25^{\circ}C$ a $180^{\circ}C$, lo que indica una estructura cristalina estable; existen corrimientos a ángulos superiores de 2θ , lo que indica que la celda unidad de la rifaximina está aumentando su volumen.

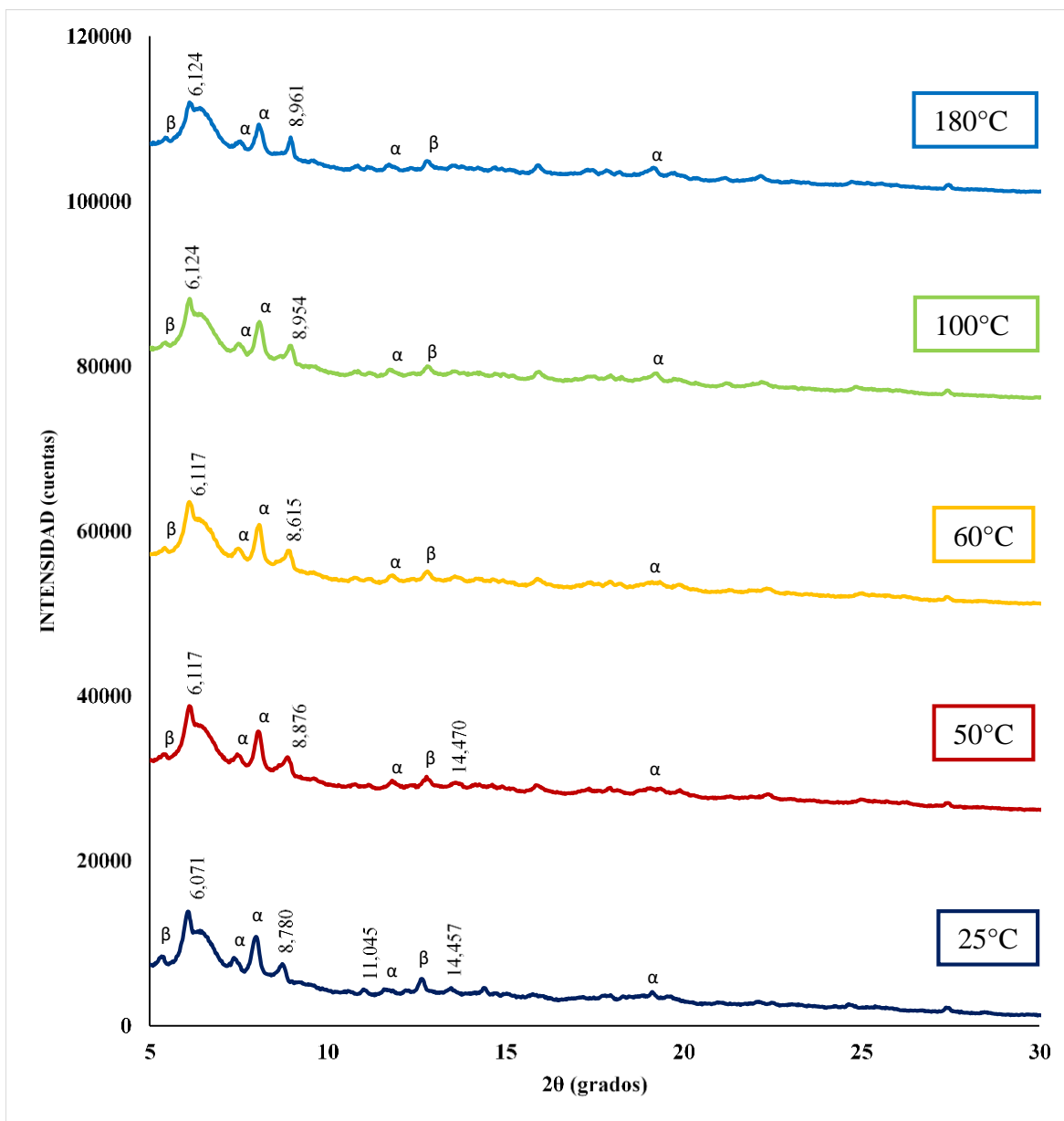


Figura 15. Perfiles de difracción de la rifaximina a diferentes temperaturas (25°C, 50°C, 60°C, 100°C y 180°C).

En la Figura 16 se presentan los perfiles de difracción de rayos X para 250°C de calentamiento cuando la muestra se encuentra fundida y los perfiles para 100°C, 50°C y 25°C de enfriamiento,

la cristalinidad de la muestra se pierde por completo y el domo presente en los perfiles corresponde al Kapton.

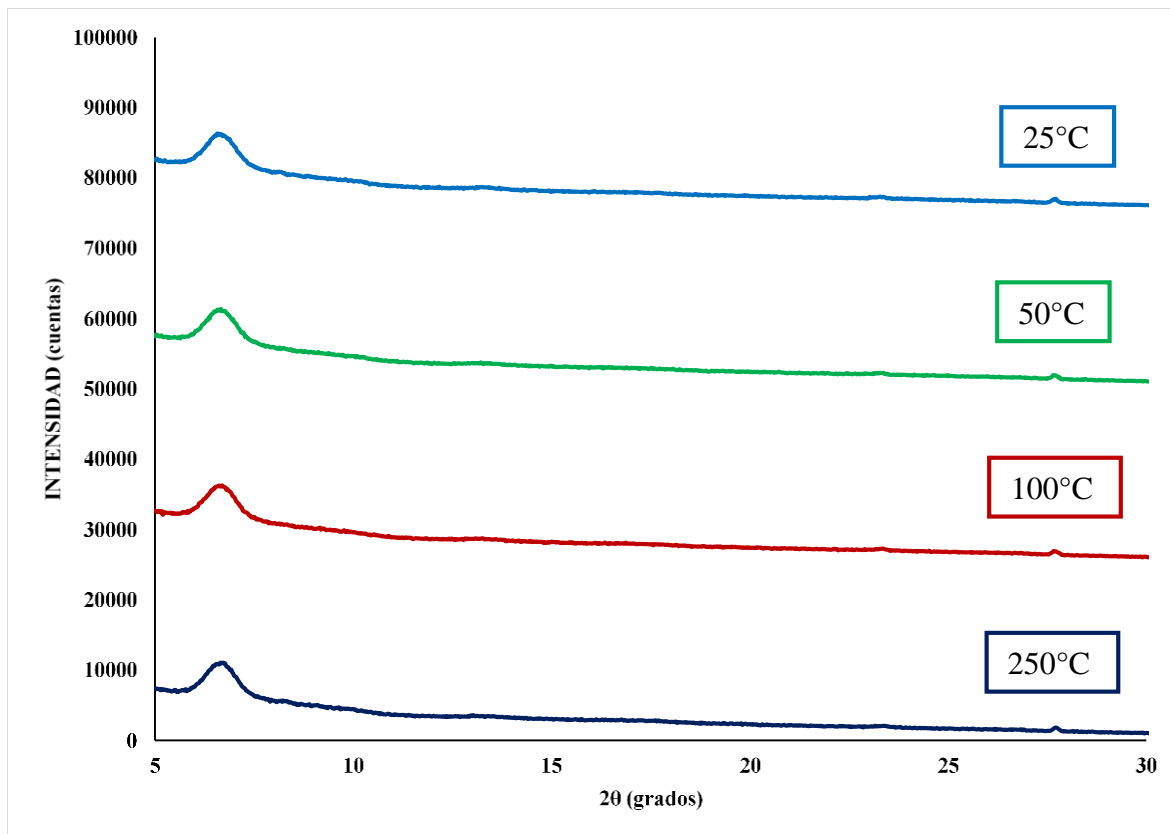


Figura 16. Perfiles de difracción de la rifaximina a diferentes temperaturas (250°C, 100°C, 50°C, 25°C).

3.3.2 Matriz de solventes.

3.3.2.1 Matriz de solventes a 298K. Los espectros FT-IR presentados en la Figura 17 correspondientes a algunos resultados de la matriz de solventes a temperatura ambiente, muestran que el único sólido que posiblemente tendría aún solvente en su estructura es con xileno,

mostrando cambios significativos comparados con el fármaco puro en las vibraciones correspondientes a O-H y N-H encerradas en el rango de $3552,4\text{ cm}^{-1}$ a $3141,6\text{ cm}^{-1}$, y además de las vibraciones de C=C de los anillos aromáticos en el rango de 1615 cm^{-1} a $1446,9\text{ cm}^{-1}$, lo cual se debe a la misma estructura del solvente.

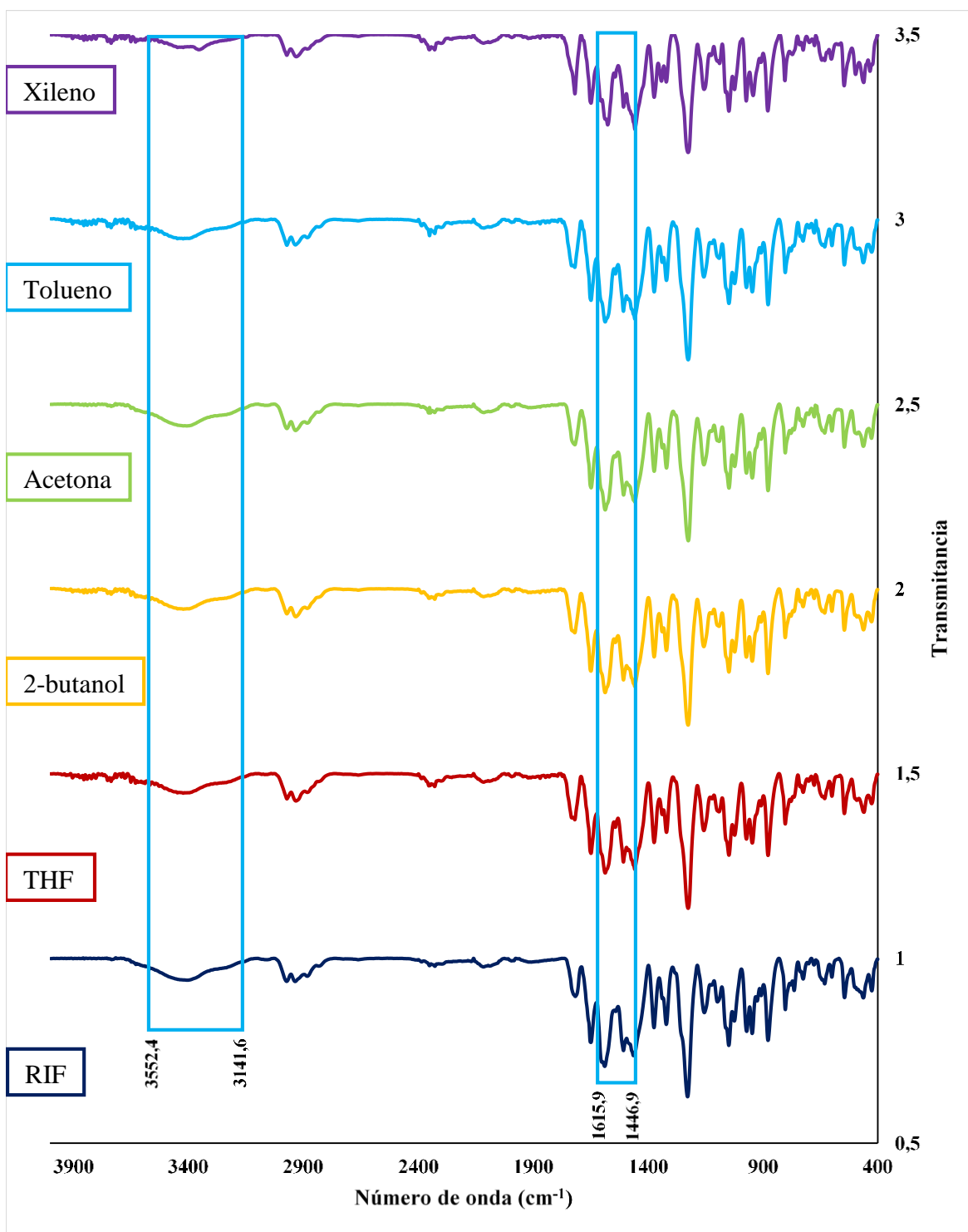


Figura 17. Espectros FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K.

En la Figura 18 se muestran los resultados de difracción de rayos X para los sólidos amorfos. Al compararlos se evidencia una diferencia en la distribución de los amorfos, lo cual indica que el solvente influye en la formación de cristalitas muy pequeñas para generar algún tipo de reflexión.

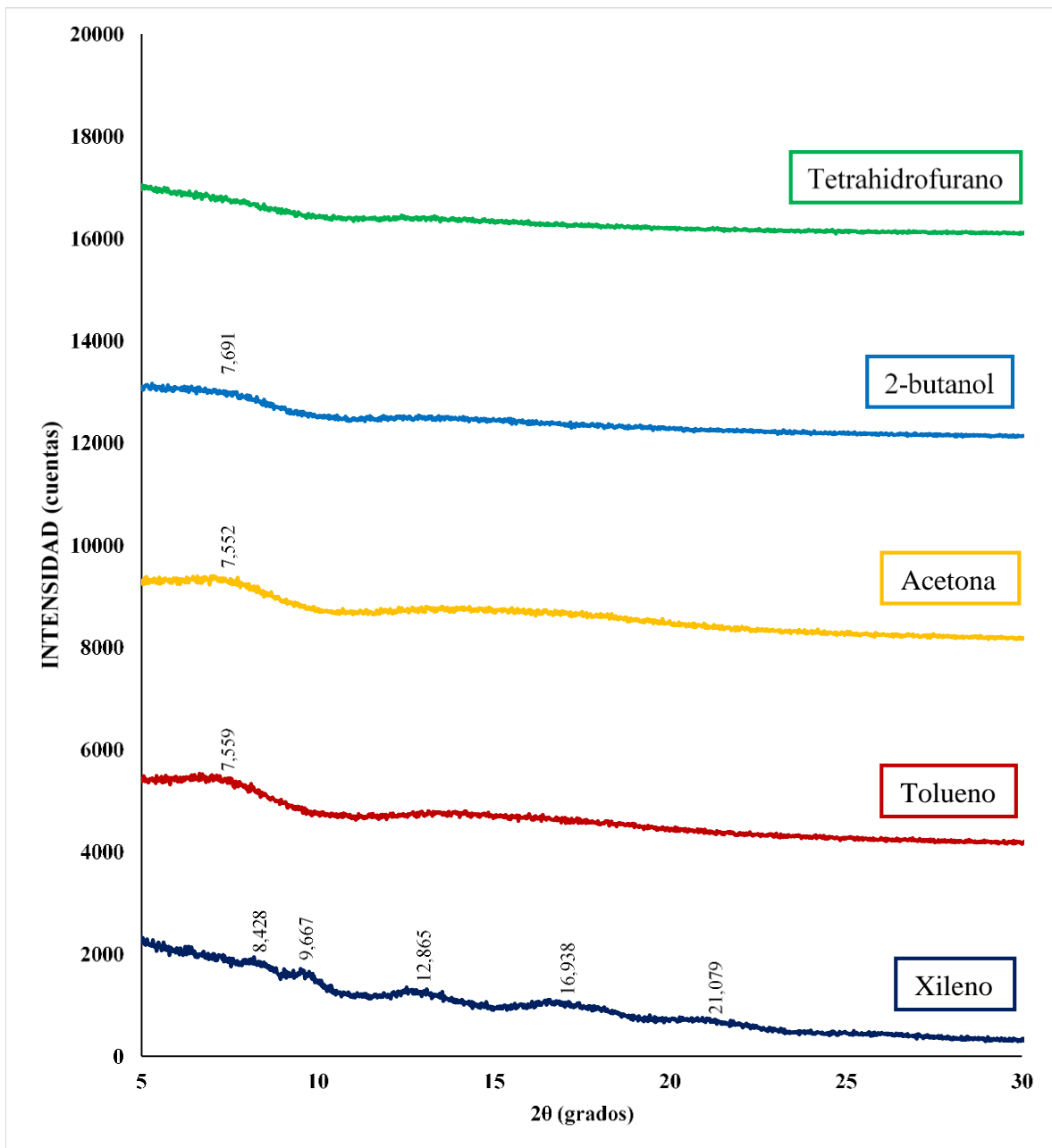


Figura 18. Perfiles de difracción de rayos X de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K.

En los espectros FT-IR presentados a continuación en la Figura 19, se muestra que la única variación significativa entre los posibles solvatos y la rifaximina pura son las bandas de O-H y N-H, el resto de la estructura del fármaco se encuentra sin alterar, lo que indica que los solventes hacen diferenciación en la humedad para la rifaximina.

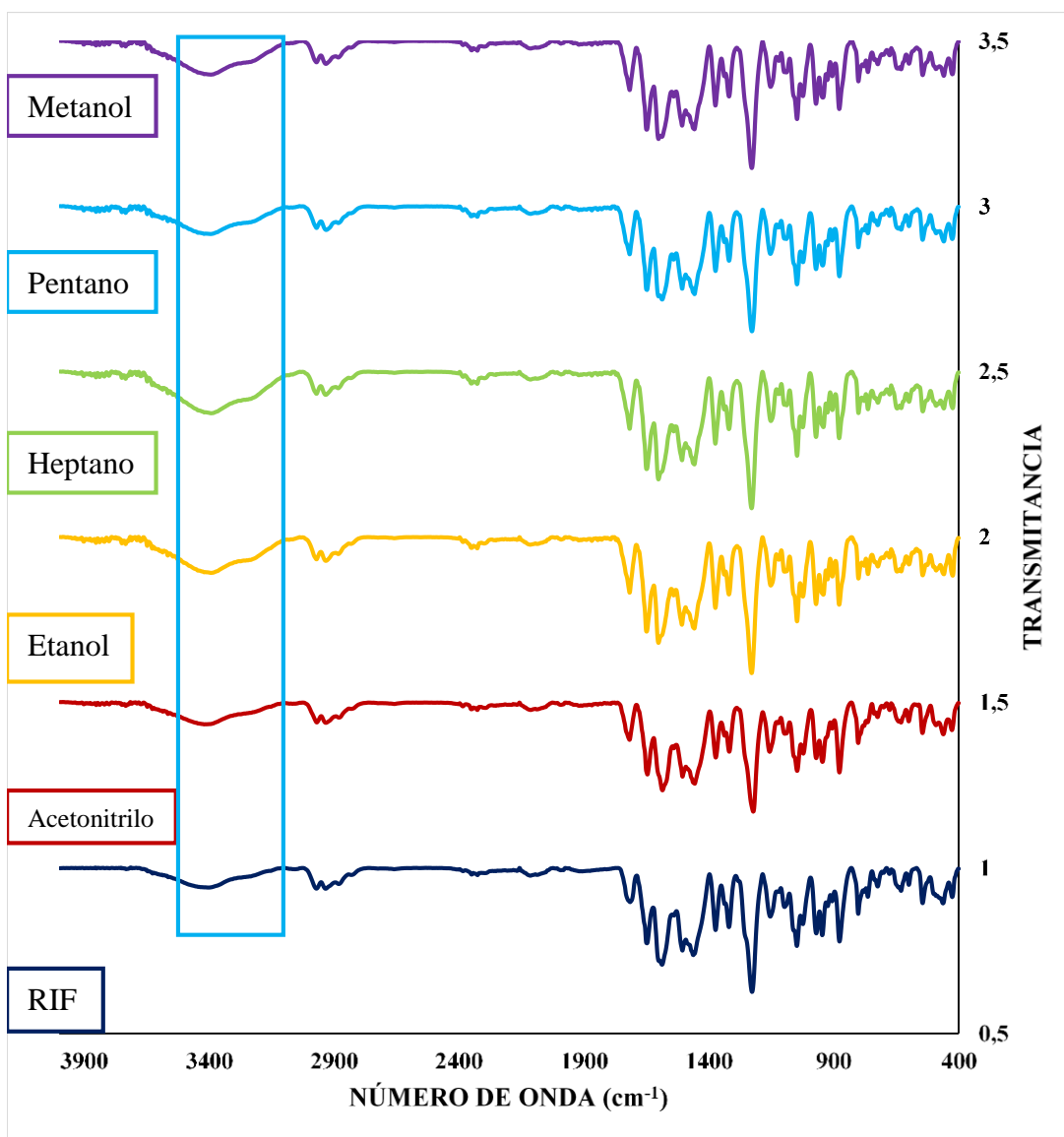


Figura 19. Espectros FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K.

Los análisis por DRX mostrados en la Figura 20, presentan perfiles característicos que indican la presencia de diversos solvatos, al realizar el análisis comparativo con las formas cristalinas reportadas para la rifaximina, se establece que las cristalizaciones realizadas con heptano, pentano y metanol presentan su pico más intenso alrededor de los $5,00^\circ(2\theta)$, lo cual es característico del hidrato tipo gama reportados por Viscomi y compañía en el 2008 (Viscomi et al., 2008). Para

la muestra cristalizada en etanol se puede establecer la presencia de señales características del solvato gama y beta y para el acetonitrilo el perfil característico es para una estructura tipo beta tetrahidratada. Lo anterior demuestra que existe un efecto del solvente en la cantidad de agua presente en la estructura cristalina de la rifaximina y del solvato que cristaliza. Lo anterior se puede explicar debido a la diversificación de grupos funcionales que presenta la molécula, la cual dependiendo de la polaridad del solvente tiene diversas afinidades químicas, es decir el proceso de solvatación en solución sería diferente de acuerdo con el solvente y la disponibilidad de los puentes de hidrogeno para albergar el agua varía. (Bacchi, Carcelli & Pelizzi, 2008).

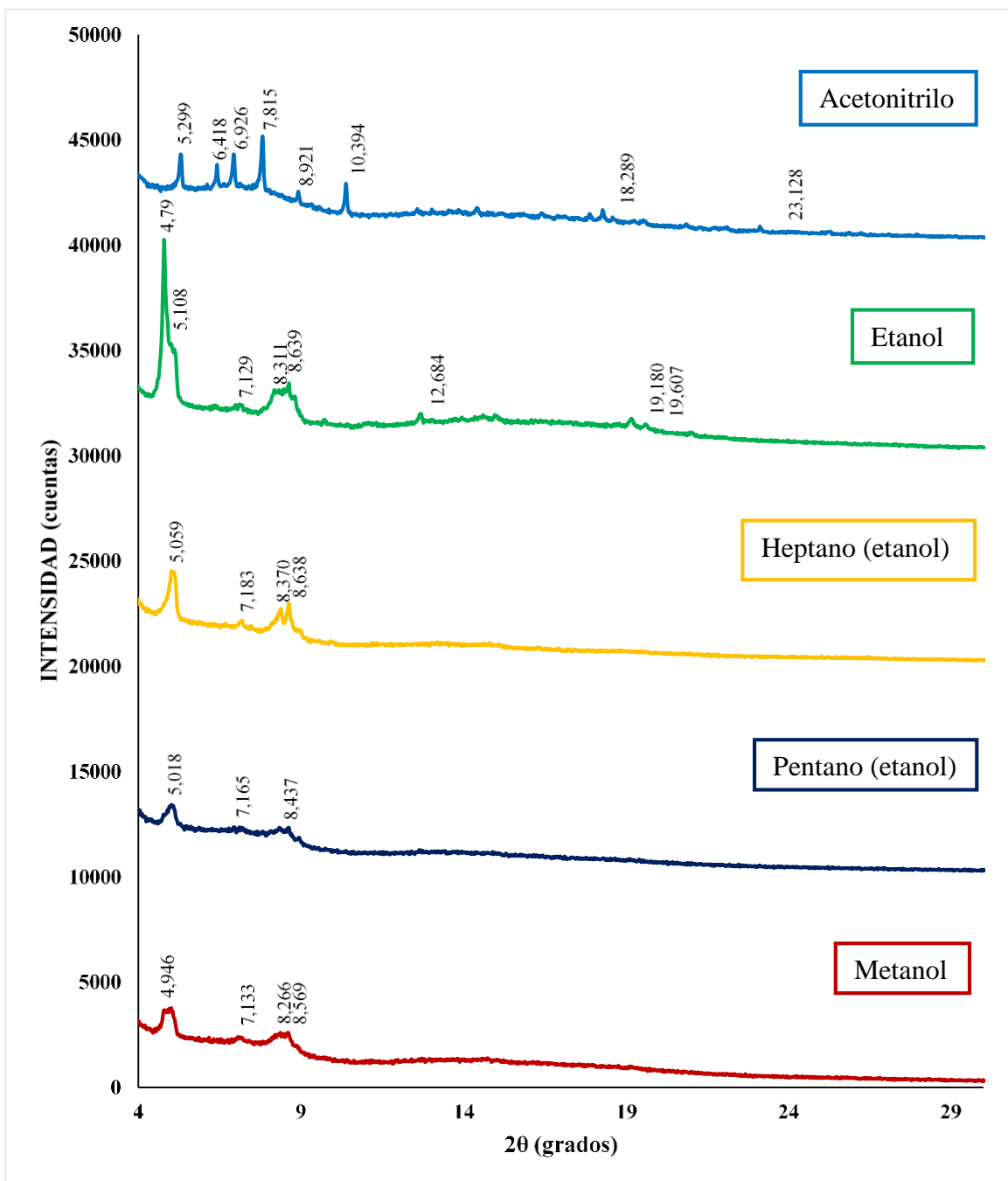


Figura 20. Perfiles de difracción de polvo de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 298K.

En la Figura 21 se muestra el espectro FT-IR del solvato de RIF-DMSO comparado con el espectro de la rifaximina pura, para números de onda más altos en el rango de $\sim 3639\text{cm}^{-1}$ a 3117cm^{-1} donde se encuentran las señales características de las vibraciones de O-H y N-H se produjo una señal con mayor intensidad para el solvato, debido a la posible interacción del solvente con los OH de la rifaximina dejando las moléculas de agua moviéndose libremente, las señales correspondientes al modo vibracional de C-H mostradas en la figura en el rango de 3055cm^{-1} a 2800cm^{-1} se ven alteradas también debido a los metilos presentes en el solvente. La señal de $C=O$ del grupo cetónico presente en el fármaco baja la intensidad en el solvato, la señal de 1648cm^{-1} correspondiente a la vibración de $C=O$ de la amida, baja su intensidad. Las señales correspondientes a los estiramientos de los enlaces dobles del núcleo aromático y del sistema conjugado, así como las flexiones de los O-H para los alcoholes alifáticos y fenoles encerradas en la figura en el rango de $\sim 1467\text{cm}^{-1}$ a 1376cm^{-1} se ven alteradas, dando un indicio que el solvente es capaz de interactuar en esa parte de la molécula. El pico más intenso del solvato se encuentra a 1016cm^{-1} y es el pico vibracional característico del $S=O$ del DMSO, otras señales que comprueban la presencia del solvente en la estructura son en 950cm^{-1} de $S=O$ y a 700cm^{-1} de $S-C$, estas últimas encerradas en la figura con color violeta.

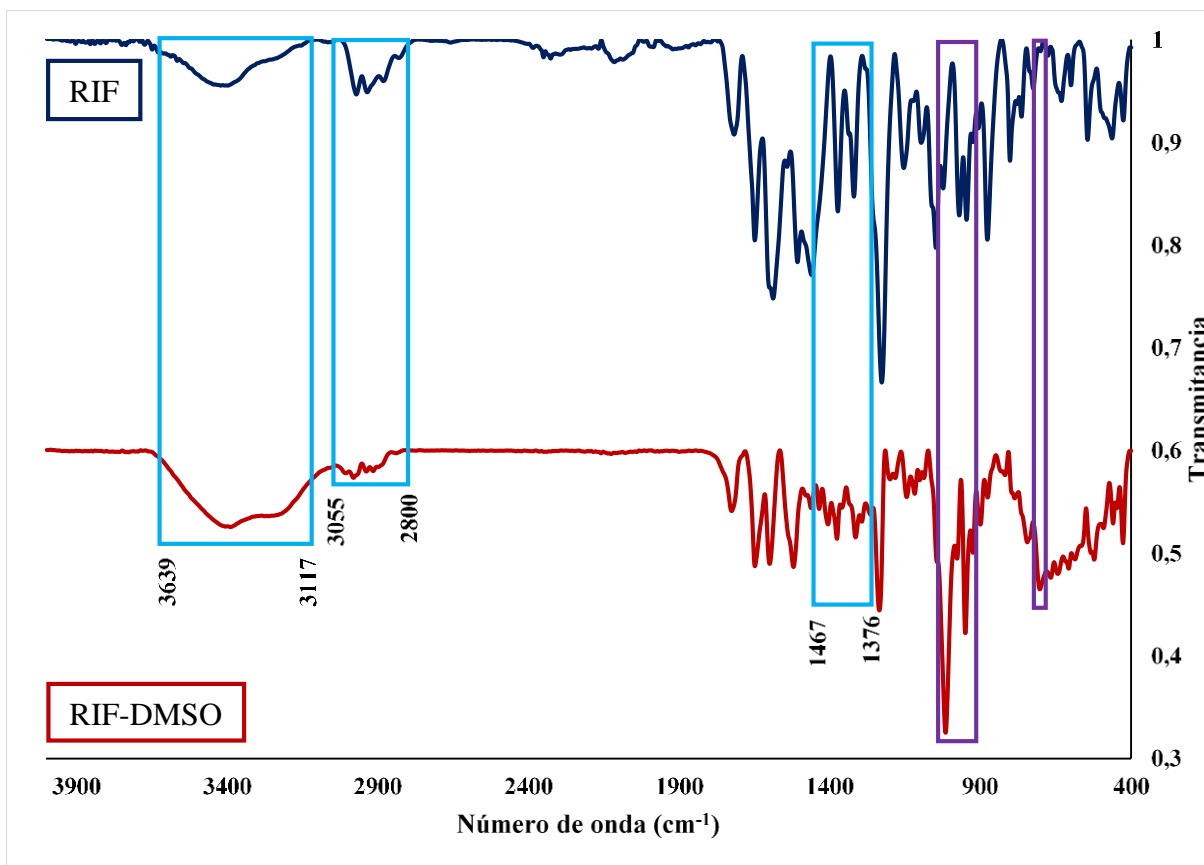
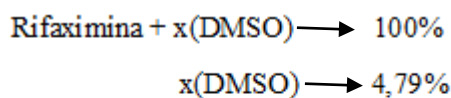


Figura 21. Espectro FT-IR del solvato de RIF-DMSO comparado con la Rifaximina pura

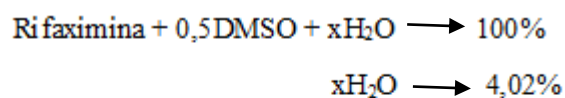
Los resultados de TGA mostraron que la primera pérdida de masa, que ocurrió en el rango de 23,2 – 100°C, es correspondiente al proceso de secado o deshidratación. La relación de las moléculas de agua totales presentes en la muestra fue determinada a 100°C.

Primero se determinó en qué relación estequiométrica se encuentra el solvente en la celda unidad, y para esto se tuvo en cuenta la siguiente caída termogravimétrica que se encuentra en el rango de los 100°C y 235,1°C.



$x = 0,5$ moléculas de DMSO por celda unidad

Y como se mencionó anteriormente las moléculas totales por celda unidad de agua son



$x = 2$ moléculas de H_2O por celda unidad

Por último, la descomposición del solvato empieza en 235,1 igual que el fármaco puro.

La curva DSC obtenida para el solvato obtenido (RIF-DMSO), presenta un primer pico endotérmico a 56,2°C que corresponde a la deshidratación de la muestra, de acuerdo con los resultados de TGA discutidos anteriormente. Una segunda señal endotérmica a 200,0°C, identificado como el punto de fusión del solvato, Finalmente, el pico exotérmico en 342,6 °C es atribuido a la descomposición de la muestra.

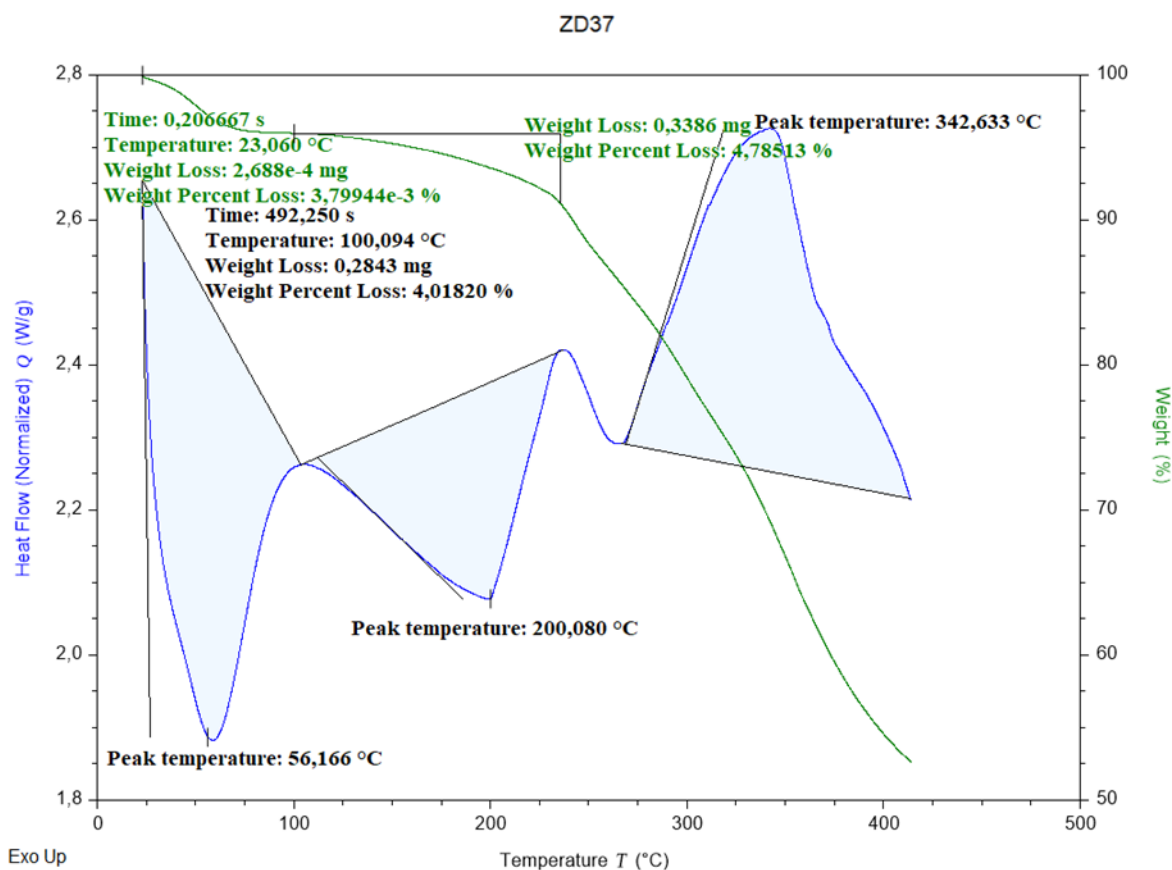


Figura 22. Resultados de termogravimetría y calorimetría diferencial para el solvato de RIF-DMSO.

El proceso de indexado del patrón registrado (Figura 23) para el solvato de rifaximina con DMSO, se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad monoclinica P21 con parámetros: $a = 14,984(3) \text{ \AA}$, $b = 21,234(4) \text{ \AA}$, $c = 18,755(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99,78(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 5880 \text{ \AA}^3$, las cifras de las figuras de mérito asociadas son $M_{20} = 17.3$ y $F_{30} = 56 (0.0103)$. El apéndice A contiene los datos de difracción de polvo correspondientes. Lo anterior permite establecer que la cristalización con DMSO conlleva a un

solvato de Rifaximina-agua-DMSO estable y no reportado en la literatura, lo cual, se constituye como un aporte de la presente investigación, que podría ser promisorio para su formulación, después de aplicar estudios de citotoxicidad y biodisponibilidad los cuales se encuentran por fuera del alcance de la presente investigación.

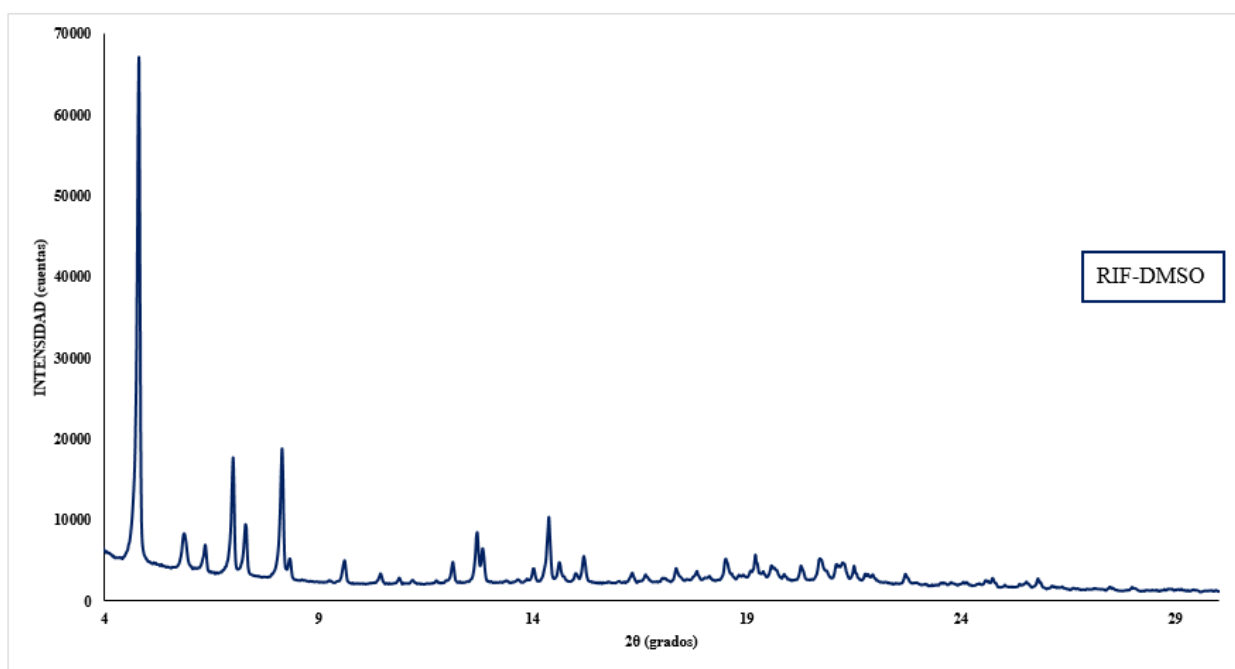


Figura 23. Perfil de difracción obtenido para el solvato de RIF-DMSO.

En la Figura 24 se muestra el espectro FT-IR del solvato de RIF-DMF comparado con el espectro de la rifaximina pura, para las principales vibraciones de O-H y N-H que se observan en el rango de $\sim 3648\text{cm}^{-1}$ a 3117cm^{-1} presentan un cambio en la intensidad, las señales correspondientes al modo vibracional de C-H para los grupos metilos mostradas en la figura en el rango de $\sim 3004\text{cm}^{-1}$ a 2789cm^{-1} también se vieron alteradas debido a la presencia de los grupos

metilos del solvente, la señal del C=O de la amida aumentó la intensidad debido a la amida del solvente.

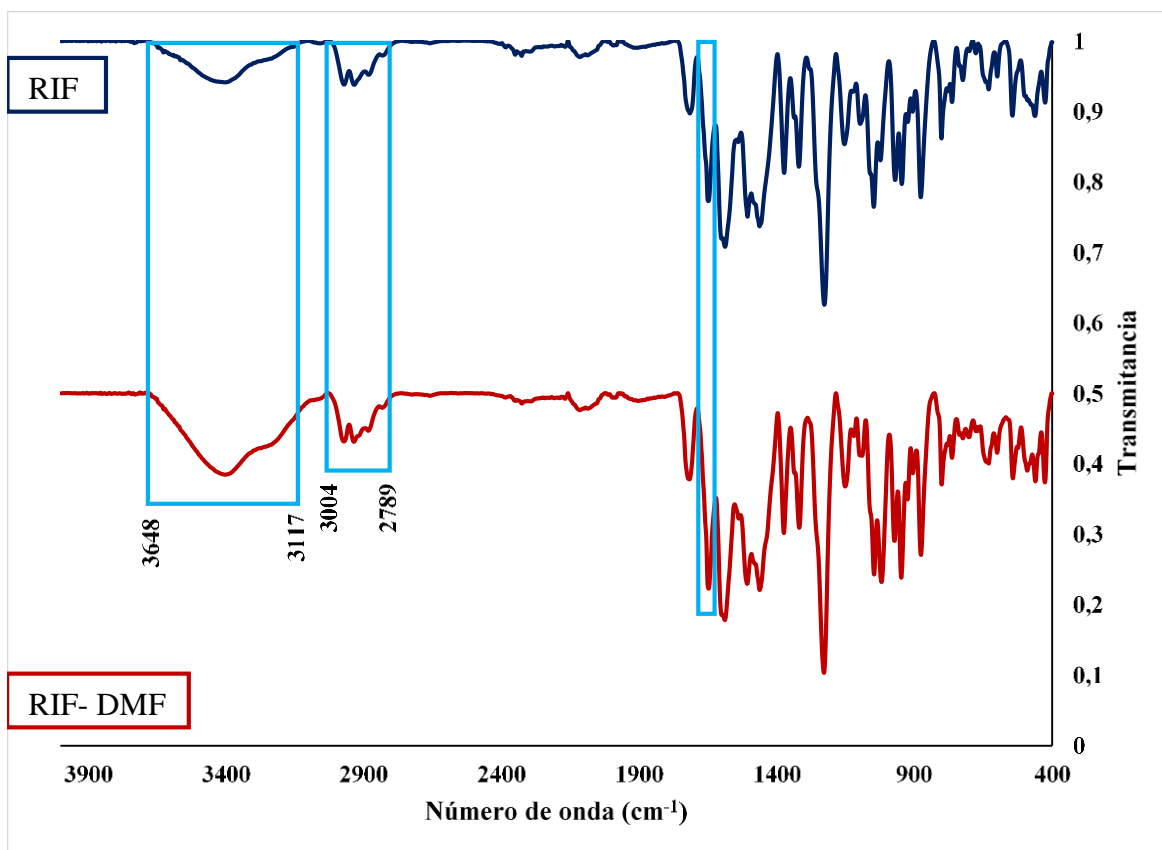
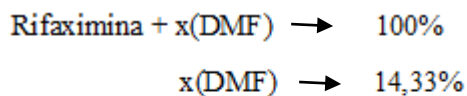


Figura 24. Espectro FT-IR para el solvato de RIF-DMF, comparado con el de la rifaximina pura.

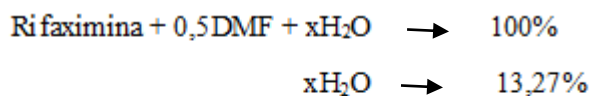
La primera pérdida de masa, en los resultados de TGA mostrados en la Figura 25 ocurrió en el rango de 21,6 – 103,5°C, y correspondiente al proceso de secado o deshidratación. La relación de las moléculas de agua totales presentes en la muestra fue determinada hasta 103,5°C.

Primero se determinó en qué relación estequiométrica se encuentra el solvente en la celda unidad, y para esto se tuvo en cuenta la siguiente caída termogravimétrica que se encuentra en el rango de los 103,5°C y 234,9°C.



$x = 2$ moléculas de DMF por celda unidad

Y como se mencionó anteriormente las moléculas totales por celda unidad de agua son.



$x = 8$ moléculas de H_2O por celda unidad

Por último, la descomposición del solvato empieza en 234,9 igual que el fármaco puro.

La curva DSC obtenida para el solvato obtenido (RIF-DMF), presenta un primer pico endotérmico a 66°C que corresponde a la deshidratación de la muestra, de acuerdo con los resultados de TGA discutidos anteriormente. Una segunda señal endotérmica a 124,7°C se debe a la pérdida de moléculas de solvente fisisorbidas, la siguiente señal endotérmica correspondería a la fusión de la muestra y descomposición conjuntamente, por eso no es claro establecer el punto de fusión en este caso.

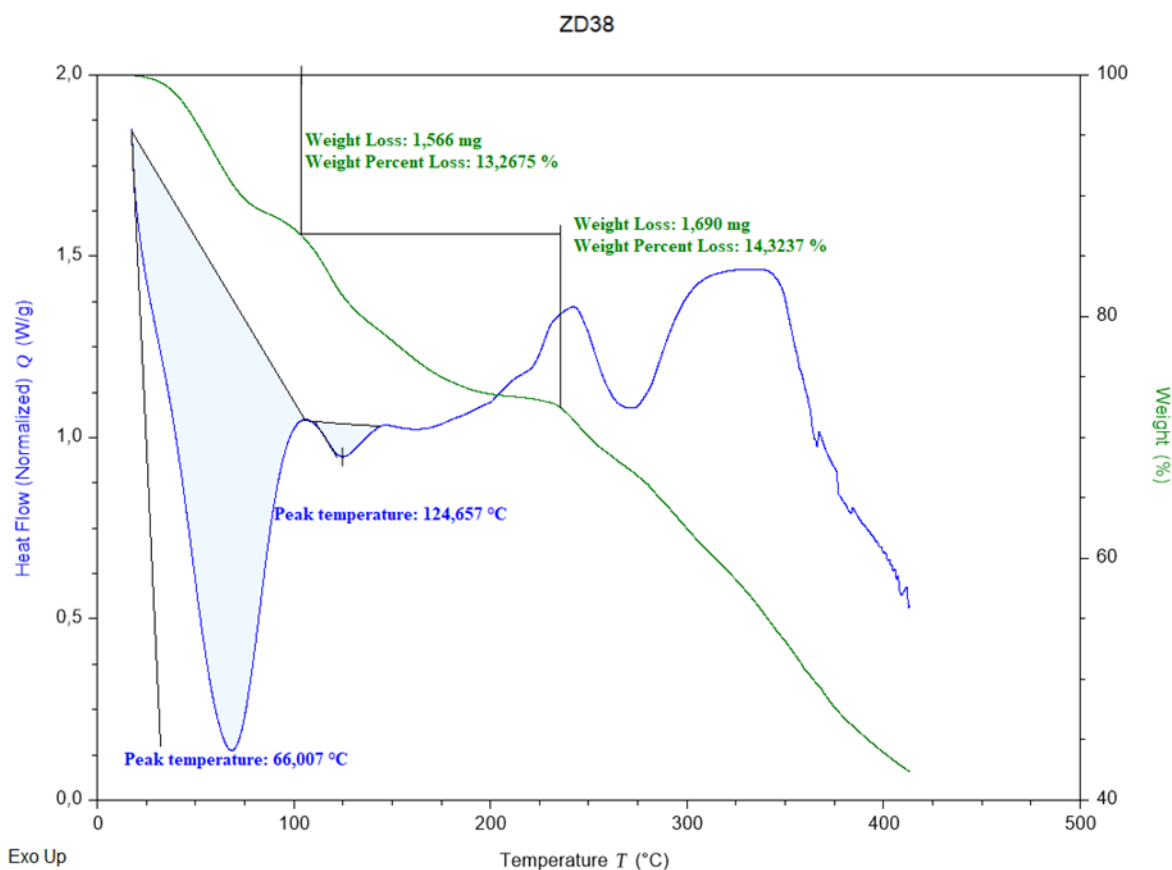


Figura 25. Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido para el solvato de RIF-DMF.

El indexado del patrón registrado (Figura 26) para el solvato de rifaximina con DMF, se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad monoclinica, con grupo espacial P21 y con parámetros: $a = 18,146(9) \text{ \AA}$, $b = 20,24(2) \text{ \AA}$, $c = 14,75(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 98,50(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 5359(6) \text{ \AA}^3$. Las Figuras de mérito asociadas son $M_{19} = 11.2$ y $F_{29} = 30.9 (0.0138)$. El apéndice B contiene la Tabla con los datos de difracción de polvo correspondientes al solvato.

Los valores de 2θ (grados) determinados se compararon con los reportados en la patente australiana AU2012251385 (Ranbaxy Laboratories Limited, 2016), donde no se encontraron coincidencias, lo anterior permite afirmar que el solvato cristalizado representa un nuevo sistema cristalino para el sistema Rifaximina-Agua-Dimetilformamida.

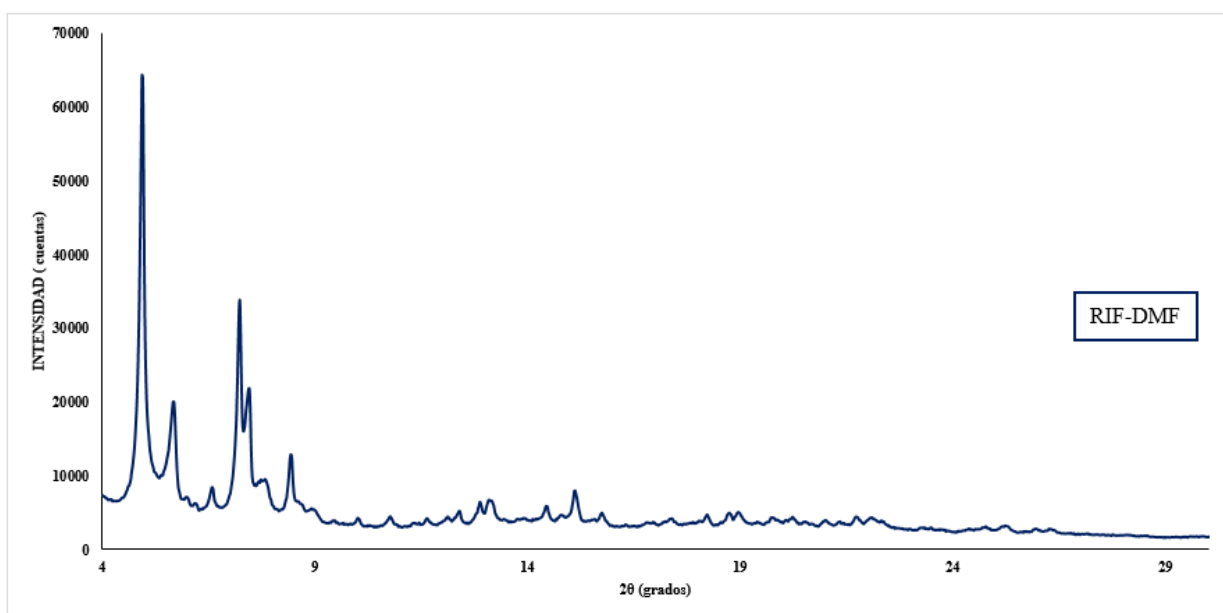


Figura 26. Perfil de difracción del solvato de RIF-DMF.

El espectro de infrarrojo presentado en la Figura 27 para el nuevo hidrato de rifaximina, presenta cambios de disminución en las intensidades de todos los picos, las señales correspondientes al estiramiento del núcleo aromático y de los enlaces C-H mostrados en el rango de $\sim 1518\text{ cm}^{-1}$ a 1373 cm^{-1} se ven alterados, lo que podría indicar que las moléculas de agua siguen interactuando con esta parte de la molécula de rifaximina.

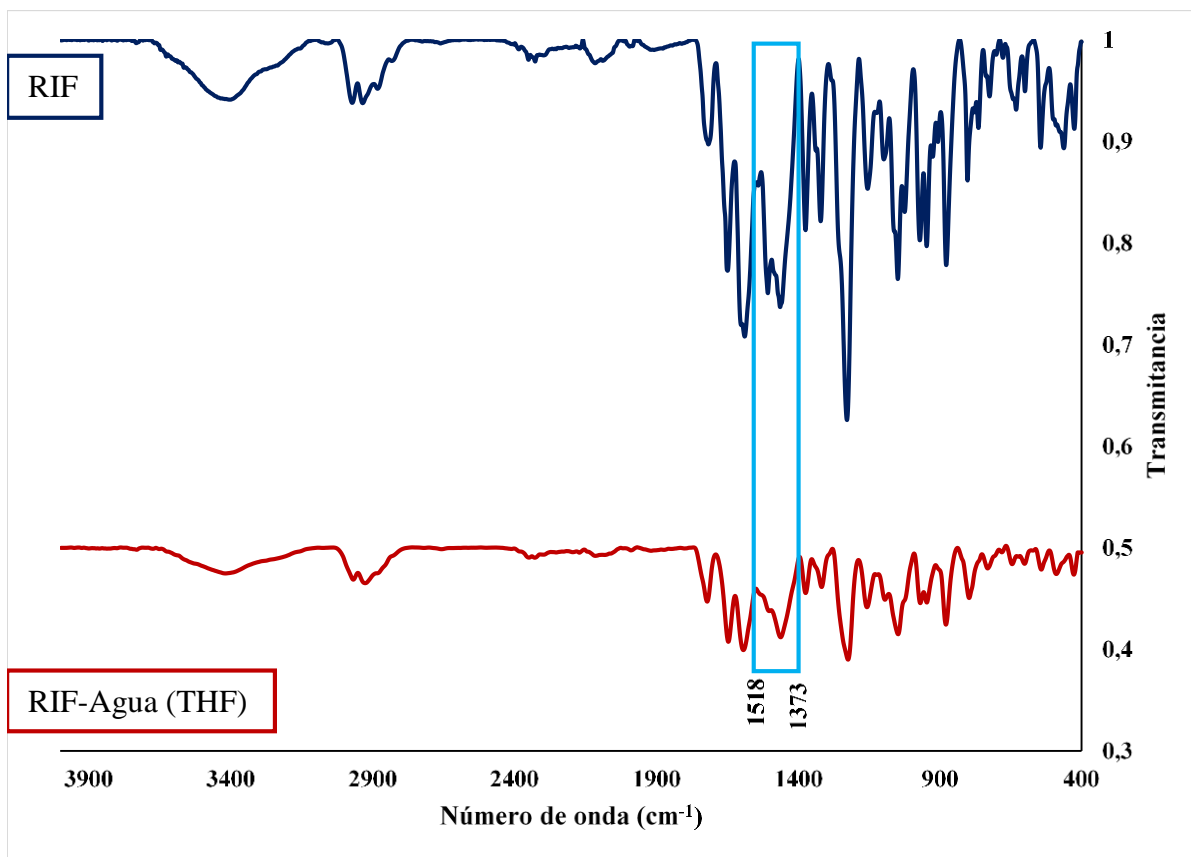
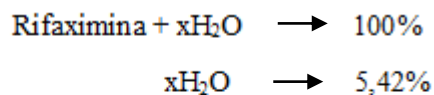


Figura 27. Espectro de FT-IR del nuevo hidrato de Rifaximina

La primera pérdida de masa, en los resultados de TGA mostrados en la Figura ocurrió en el rango de 28,7 – 93,4°C, y corresponde al proceso de secado o deshidratación total del hidrato.

Las moléculas totales por celda unidad de agua son.



$x = 2,5$ moléculas de H_2O por celda unidad

Con esto se comprueba que se obtiene un nuevo hidrato de rifaximina con 2,5 moléculas de H_2O por celda unidad

Por último, la descomposición del hidrato empieza en 234,9 igual que el fármaco puro.

La curva DSC obtenida para el nuevo hidrato de rifaximina, presenta un primer pico endotérmico a 51,2 °C que corresponde a la deshidratación de la muestra, de acuerdo con los resultados de TGA discutidos anteriormente. Una segunda señal endotérmica a 200,3°C corresponde al punto de fusión del hidrato. Una tercera señal endotérmica se presenta pasando el punto de fusión y empezando la descomposición lo que corresponde a la pérdida de la estructura cristalina de la rifaximina. Finalmente, el pico exotérmico en 341,3 es atribuido a la descomposición del hidrato de rifaximina.

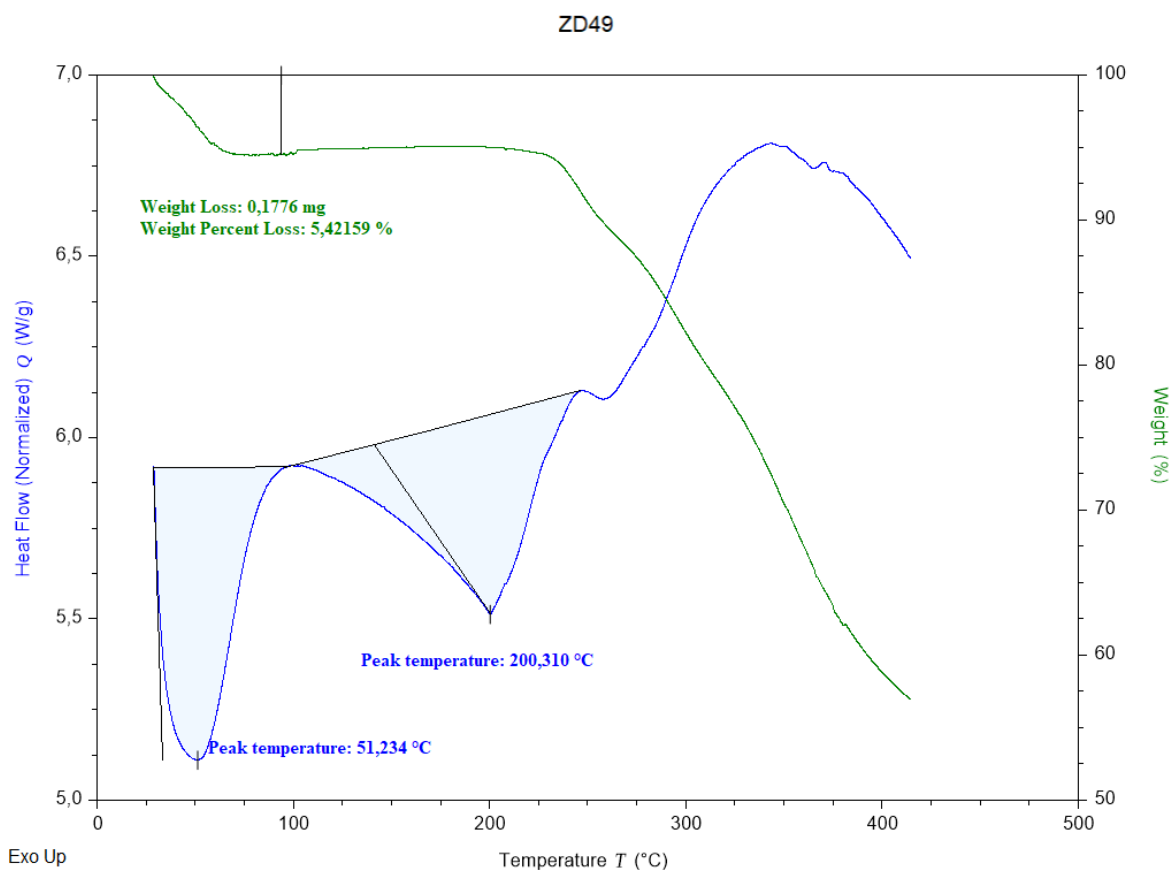


Figura 28.TGA-DSC nuevo hidrato de Rifaximina.

El indexado del patrón registrado (Figura 29) para el nuevo hidrato de rifaximina con agua, se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad monoclinica, con grupo espacial P21 y con parámetros: $a = 13,794(3) \text{ \AA}$, $b = 19,825(4) \text{ \AA}$, $c = 16,683(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 91,70(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 4560(1) \text{ \AA}^3$. Las Figuras de mérito asociadas son $M_{20} = 23.5$ y $F_{30} = 83.9(0.0094)$. En el apéndice C se encuentra la Tabla correspondiente a los datos de difracción de polvo correspondientes para el hidrato.

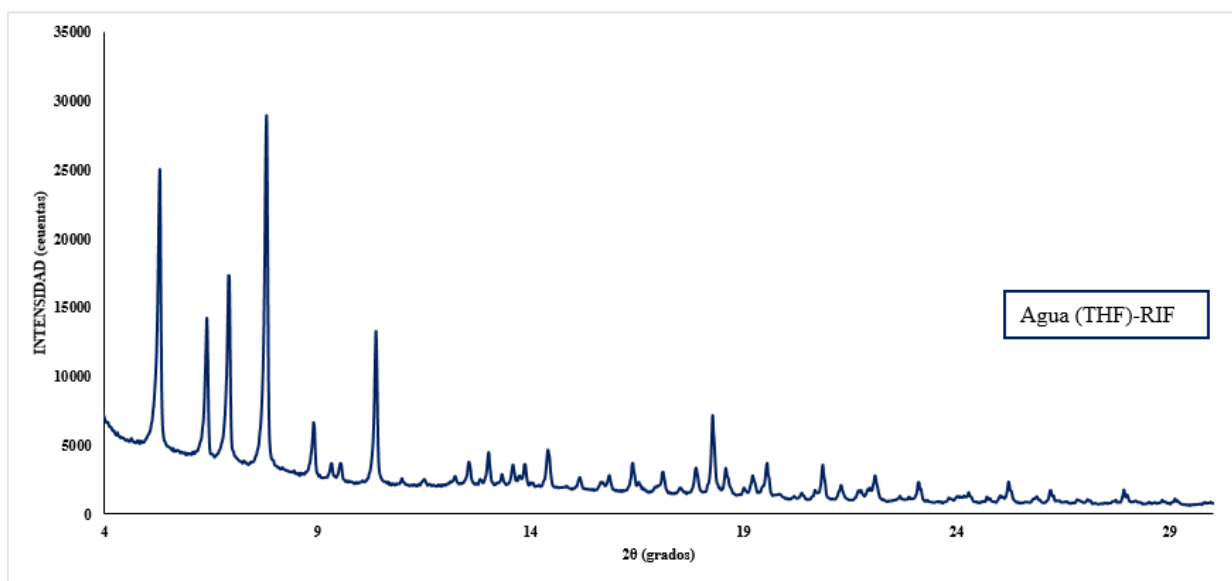


Figura 29. Perfil de difracción del nuevo hidrato de Rifaximina.

3.3.2.2 Matriz de solventes a temperatura de 273 K. Los espectros de FT-IR mostrados a continuación, muestran qué picos característicos correspondientes a los modos vibracionales de los grupos funcionales de la rifaximina no fueron alterados, exceptuando al posible solvato de xileno, que cambia las vibraciones características de C=C para anillos aromáticos, posiblemente a la presencia del solvente en la estructura.

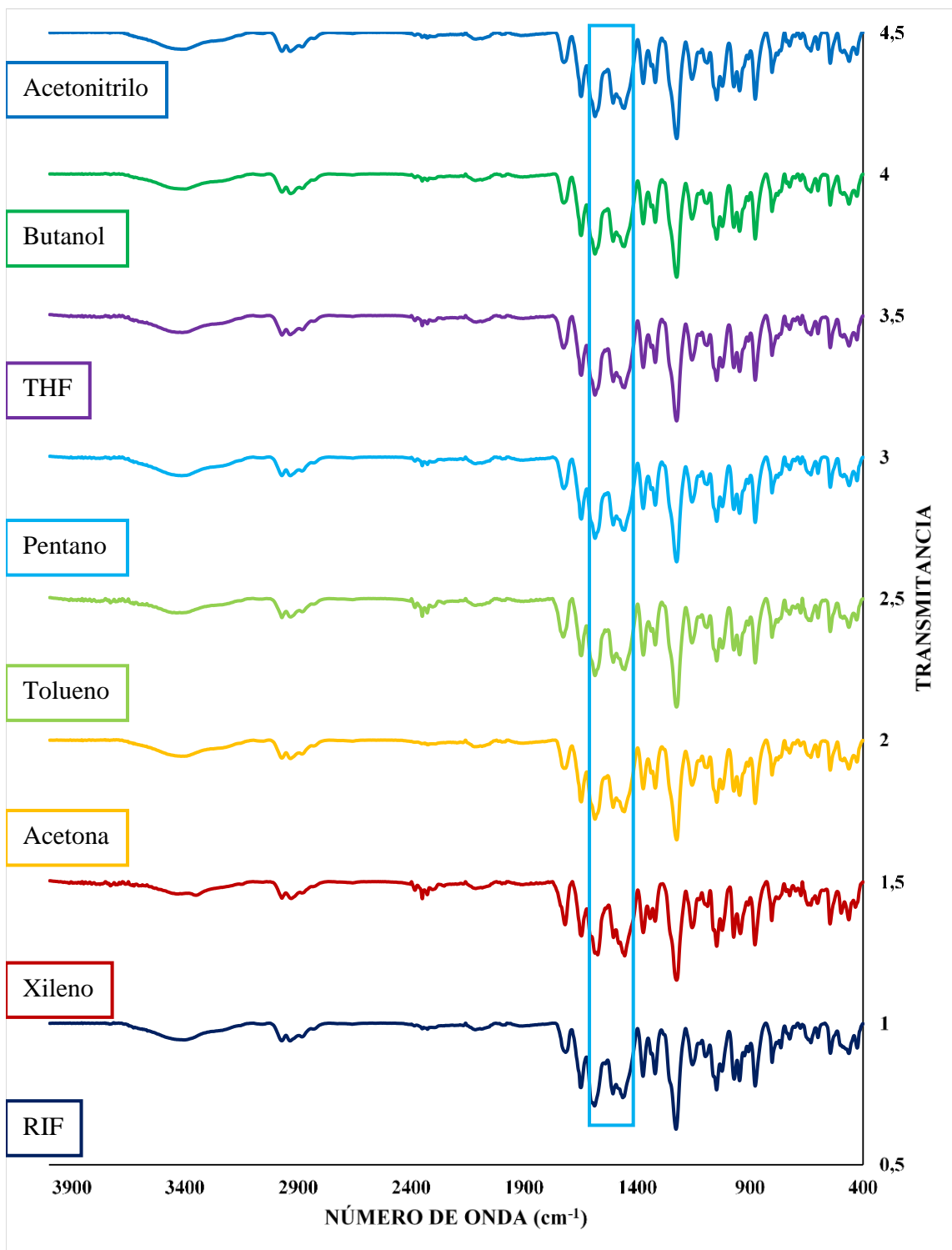


Figura 30. Espectros FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K

Los perfiles de difracción de las fases amorfas mostradas a continuación exponen en su totalidad dos domos, donde se refleja un posible problema de cristalitas demasiado pequeños para generar reflexiones.

Para la formación de solvatos con acetonitrilo y pentano el método de cristalización en frío hizo disminuir más su la cristalinidad comparado con los resultados del método de cristalización por evaporación a temperatura ambiente, donde había gran cantidad de material amorfo, pero también orientaciones preferenciales. Estos resultados indican que las soluciones de rifaximina enfriadas a 273K, no alcanzan a mantenerse suficiente tiempo en la zona metaestable para generar hábitos cristalinos, el efecto de la temperatura se puede dar, debido a que al disminuirla se alcanza la zona de saturación y/o sobresaturación a una alta velocidad impidiendo la formación de granos cristalinos.

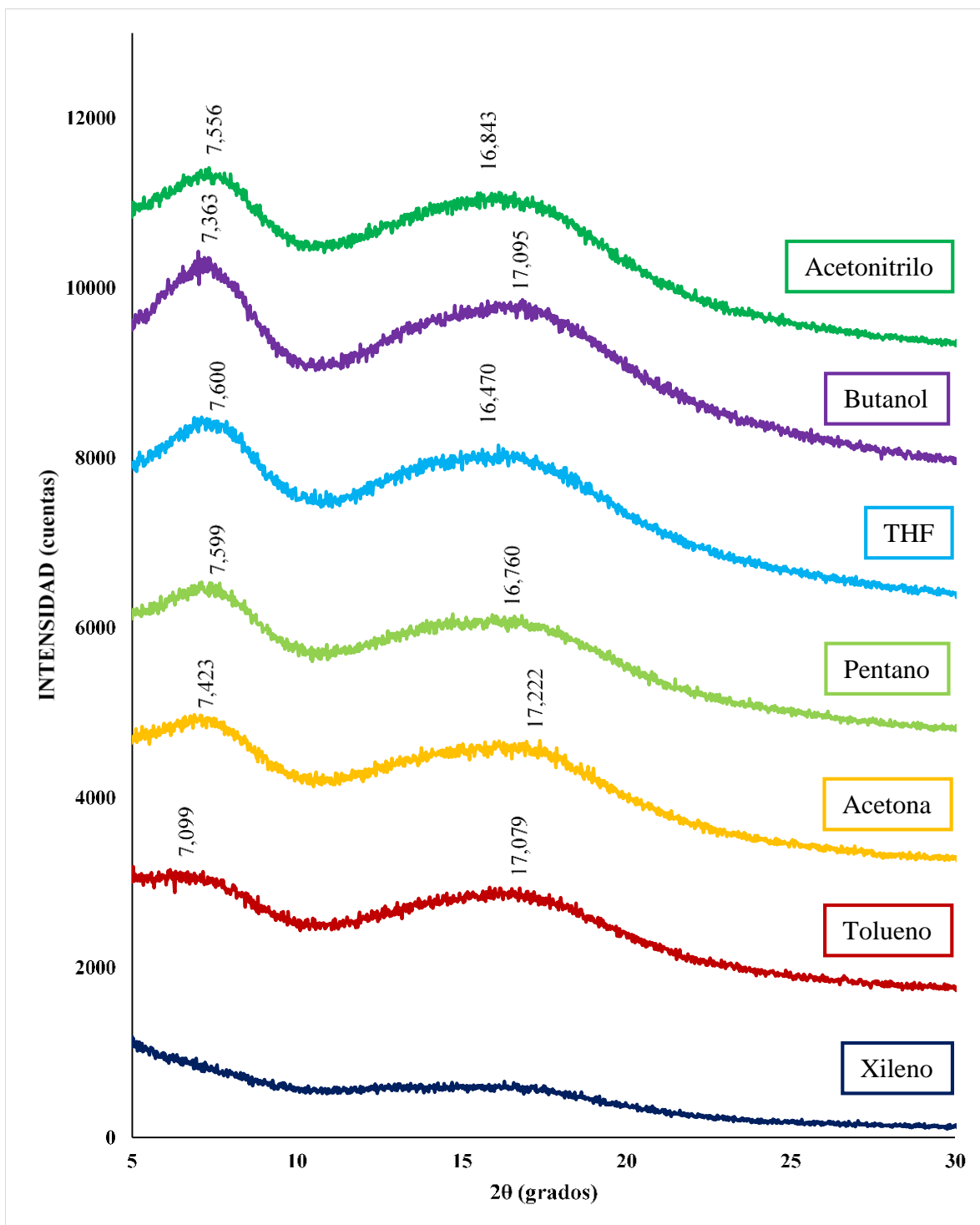


Figura 31. Perfiles de difracción de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K.

En la Figura 32 se presentan los FT-IR para tres posibles solvatos comparados con la rifaximina pura, donde no se ven cambios significativos en los espectros, lo que comprueba que el solvente no se encuentra en la estructura.

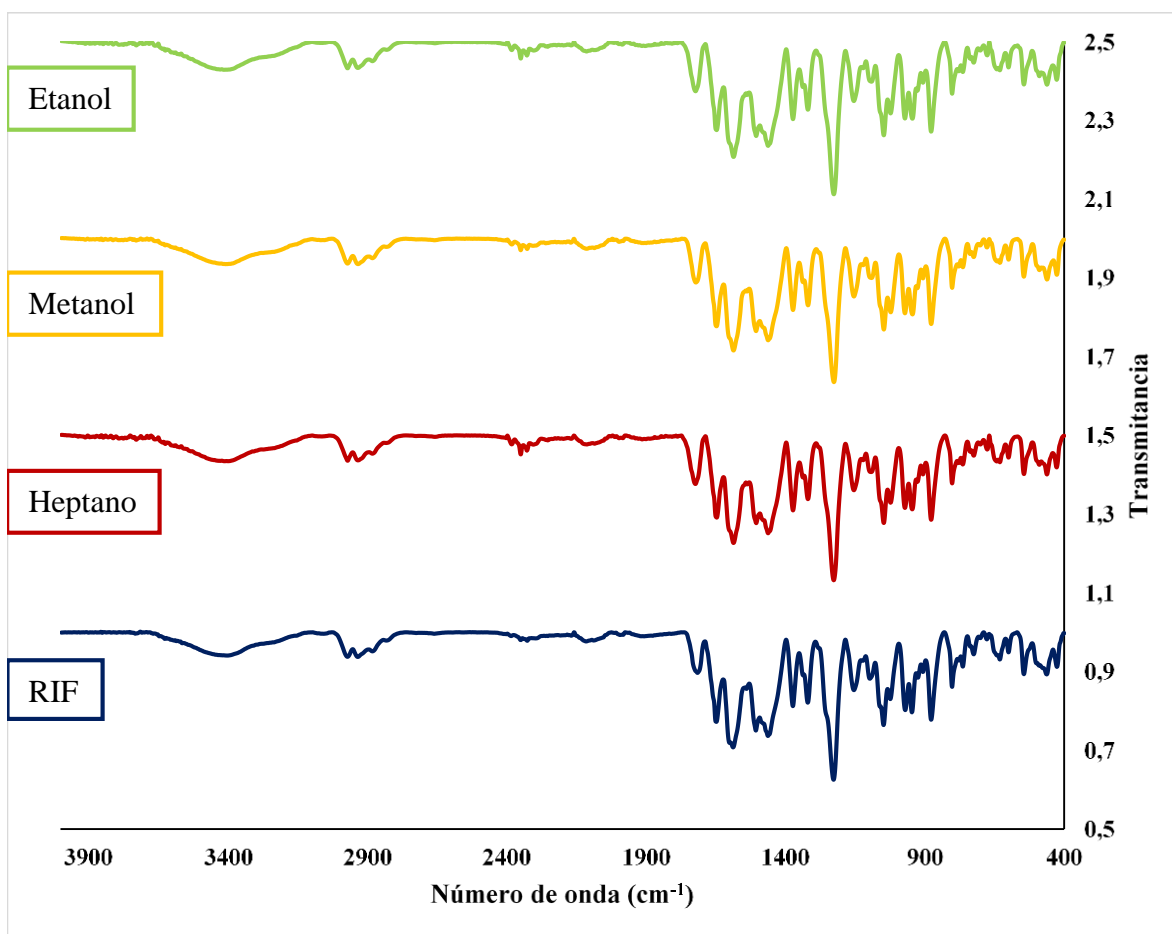


Figura 32. Espectros de FT-IR de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K.

En los difractogramas presentados a continuación se puede observar que se trata del mismo resultado solo que el solvente ayuda a mejorar su cristalinidad, dando mejor resultado para etanol. Algunos valores de 2θ (grados) fueron coincidentes para la forma delta dihidratada de la

rifaximina, lo que comprueba que con diferentes solventes sea posible obtener a otro hidrato de la rifaximina diferente a la mezcla del material de partida (Braga et al., 2012). Además, el método en cristalización en frío en este caso mejoró la cristalinidad de las muestras comparadas con los resultados obtenidos para cristalización por evaporación a 298K.

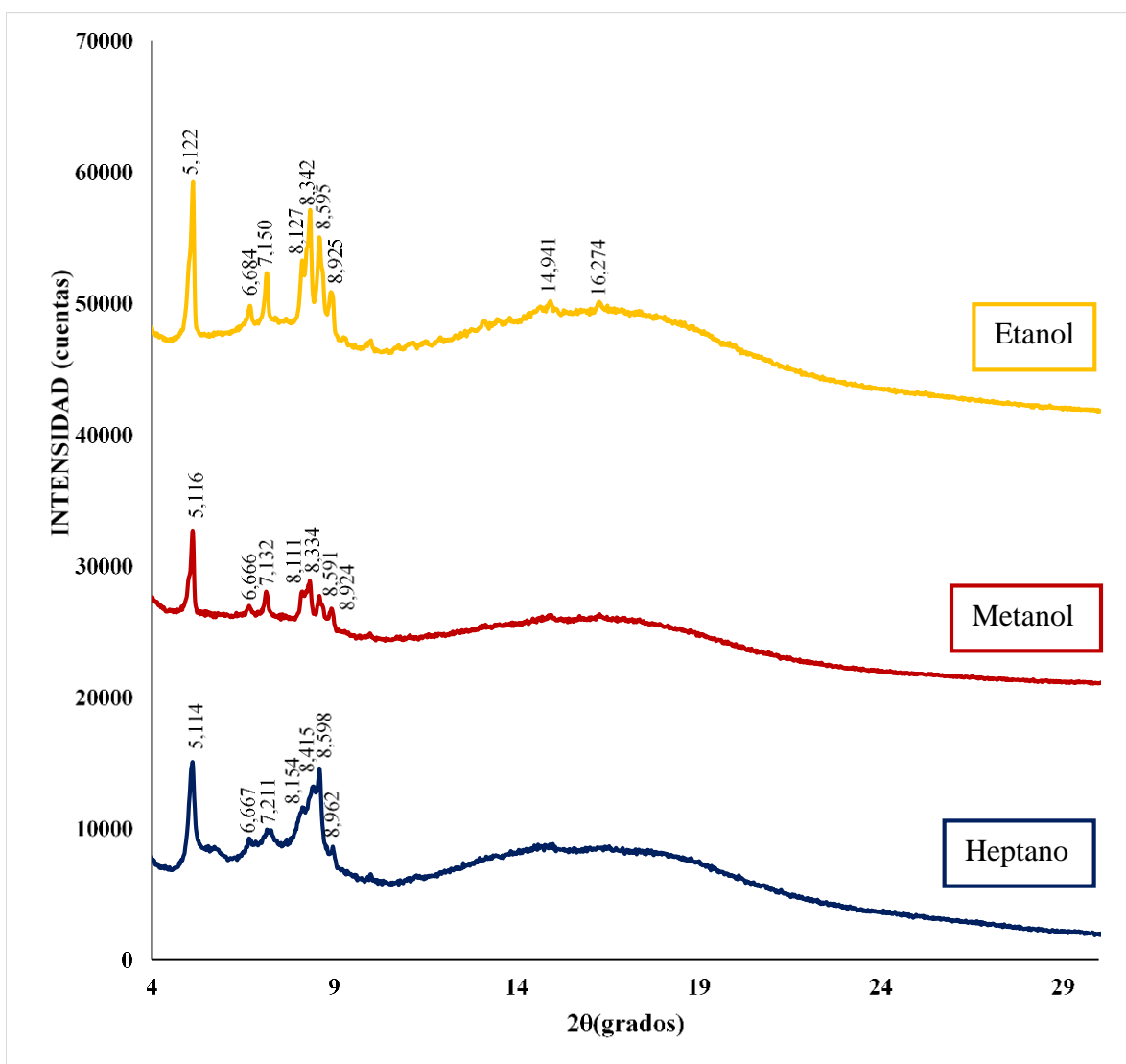


Figura 33. Perfiles de difracción de sólidos cristalizados en diferentes solventes a 273K.

En la Figura 34 se muestra el espectro FT-IR del solvato de RIF-DMSO comparado con el espectro de la rifaximina pura, para números de onda más altos donde se encuentran las señales características de las vibraciones de O-H y N-H presentadas en el rango de $\sim 3653\text{ cm}^{-1}$ a 3095 cm^{-1} donde se produjo una señal con mayor intensidad para el solvato, debido a la posible interacción del solvente con los OH de la rifaximina, dejando las moléculas de agua moviéndose libremente, las señales correspondientes al modo vibracional de C-H se ven alteradas también debido a los metilos presentes en el solvente. El pico más característico para asegurar la formación del solvato se encuentra a 1016 cm^{-1} y es el pico vibracional característico del S=O del DMSO, otras señales que comprueban la presencia del solvente en la estructura son en 947 cm^{-1} de S=O y a 703 cm^{-1} de S-C, estas últimas encerradas en color violeta.

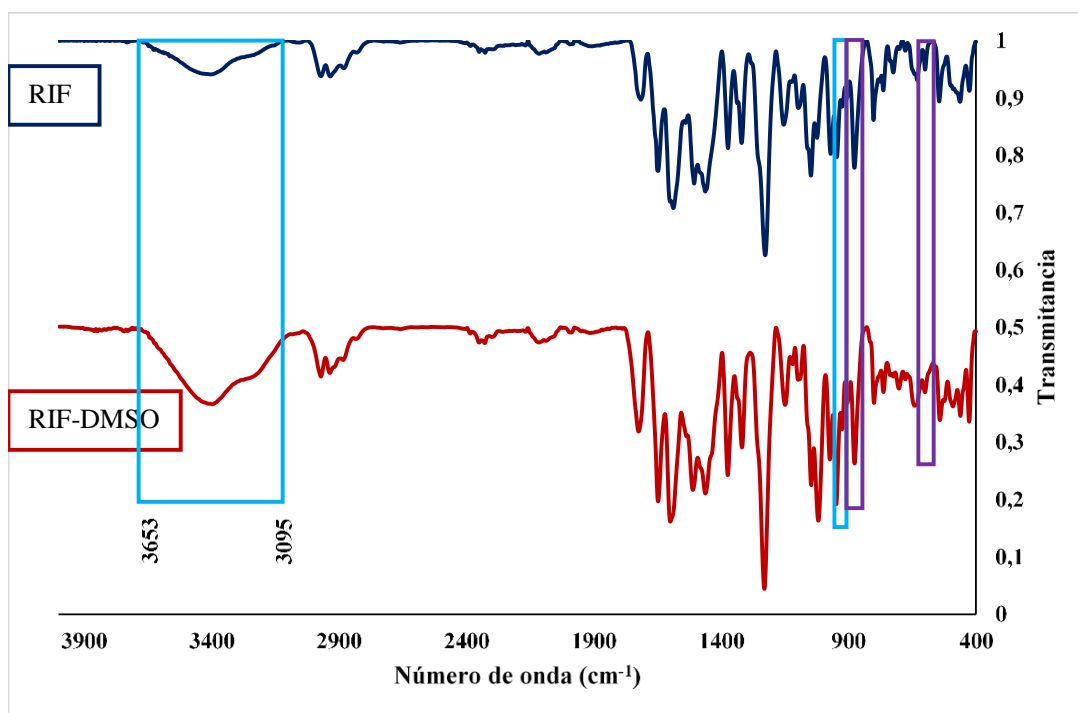


Figura 34. Espectro de FT-IR para el solvato de RIF-DMSO.

El indexado del patrón registrado (Figura 35) para el solvato de rifaximina con DMSO se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad monoclinica, con grupo espacial P21 y con parámetros: $a = 14,720(6) \text{ \AA}$, $b = 20,732(8) \text{ \AA}$, $c = 17,819(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 98,61(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 5376(2) \text{ \AA}^3$. Las Figuras de mérito asociadas son $M_{20} = 10.4$ y $F_{30} = 43.7(0.0176)$. En el anexo D se encuentra la Tabla correspondiente a los datos de difracción de polvo correspondientes para el solvato.

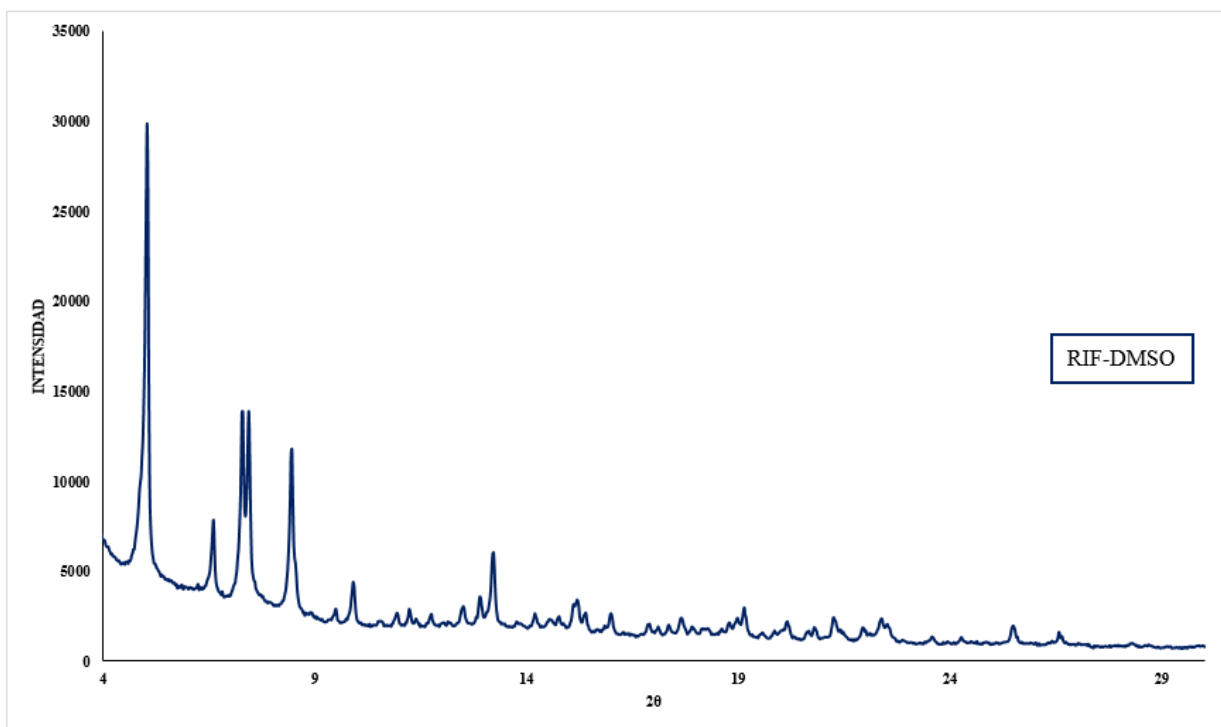


Figura 35. Perfil de difracción del solvato de RIF-DMSO.

El espectro de infrarrojo presentado en la Figura 36 para el nuevo hidrato de rifaximina, a pesar de disminuir las intensidades en todos los picos, presenta las mismas vibraciones que para el fármaco puro, comprobando que la estructura de este no fue alterada en la formación del solvato.

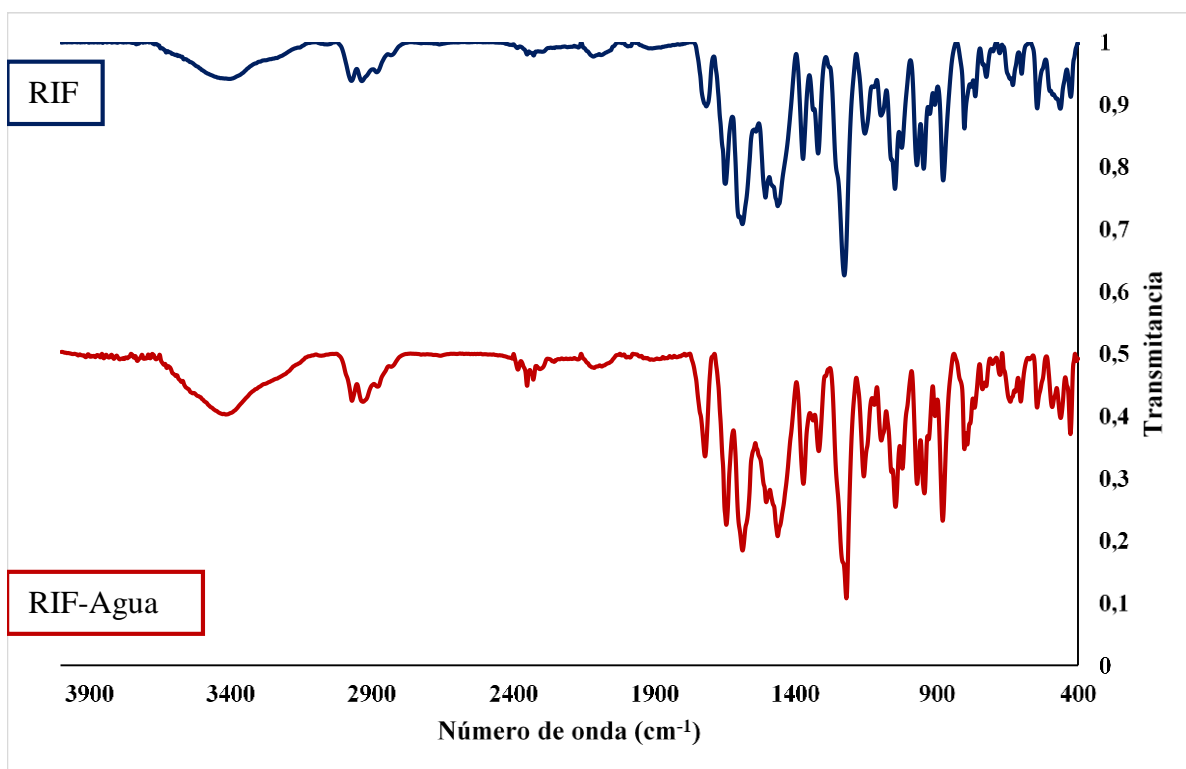


Figura 36. Espectro FT-IR para el nuevo hidrato de Rifaximina.

El indexado del patrón registrado (Figura 37) para el hidrato de rifaximina con agua se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad monoclinica, con grupo espacial P21 y con parámetros: $a = 13,805(5) \text{ \AA}$, $b = 19,846(8) \text{ \AA}$, $c = 16,704(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 91,53(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 4575(2) \text{ \AA}^3$. Las Figuras de mérito asociadas son $M_{20} = 21.6$ y $F_{30} = 61.0(0.0100)$. Estos valores fueron comparados con el hidrato obtenido

por cristalización por evaporación a temperatura ambiente, dando como resultado la misma celda unidad, pero por el patrón de difracción se determinó que el mecanismo adecuado para obtener ese nuevo hidrato de rifaximina es cristalización a temperatura ambiente, ya que en frío se observa mayor cantidad de material amorfo.

En el anexo E se encuentra la Tabla correspondiente a los datos de difracción de polvo correspondientes para el hidrato.

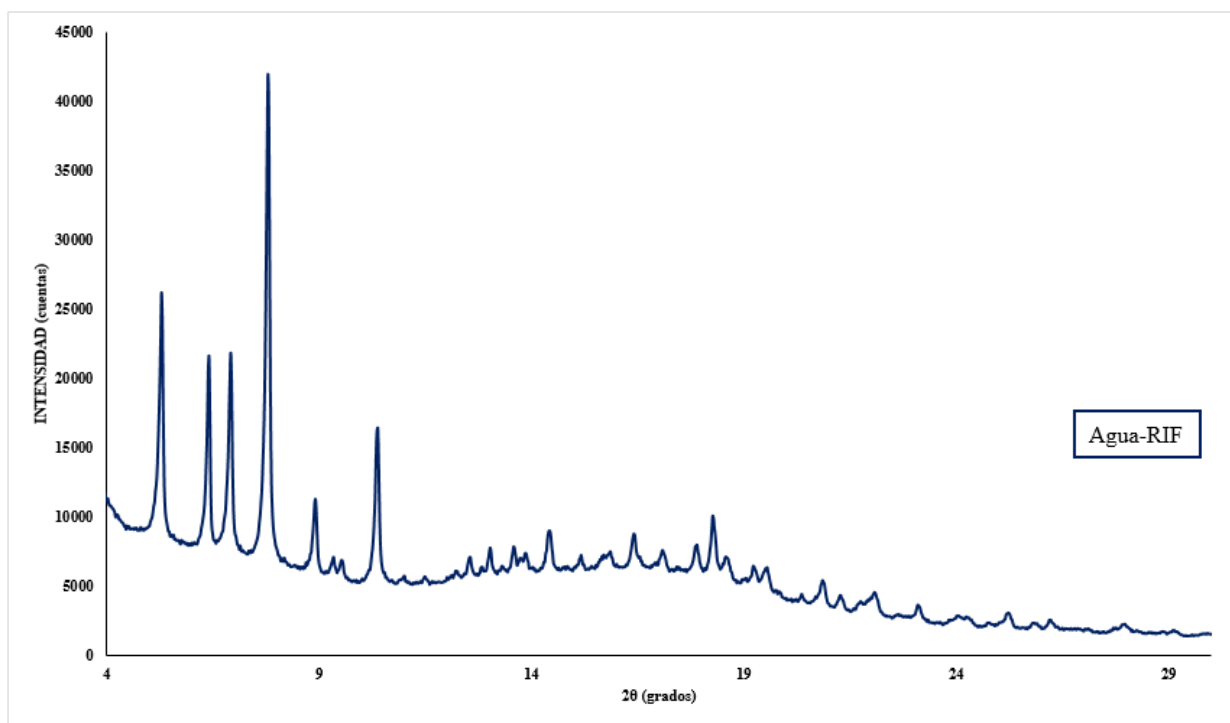


Figura 37. Perfil de difracción para el nuevo hidrato de Rifaximina

3.3.3 Formación de complejos

3.3.3.1 Complejo de Zn-RIF a partir de la sal de $ZnCl_2$ en DMSO. El cambio más notable a primera vista del espectro FT-IR de complejo de Zn-RIF presentado en la Figura 38, es el aumento en la intensidad de las principales bandas sobre todo en las correspondientes al estiramiento de los enlaces O-H y N-H o el aumento de humedad de la muestra, encerrados en el rango de $\sim 3649\text{ cm}^{-1}$ a 3153 cm^{-1} . Los picos asignados a los estiramientos de C=C de sistemas conjugados y de los núcleos aromáticos en la rifaximina pura en 1601 cm^{-1} y 1587 cm^{-1} en el complejo se encuentran separados en el complejo y desplazados a números de onda más bajos y estos se muestran en el rango de $\sim 1617\text{ cm}^{-1}$ a 1522 cm^{-1} . La pequeña señal de la flexión de N-H de la amida desaparece en el complejo, lo que podría indicar que el Zn^{+2} está interactuando con el par de electrones de nitrógeno de la amida. Las señales correspondientes a las flexiones de los enlaces O-H se ven alteradas en el complejo, esto se muestra en el rango de $\sim 1451\text{ cm}^{-1}$ a 1272 cm^{-1} , lo que podría indicar que el solvente se encuentra interactuando en esa parte de la molécula de rifaximina, como ocurrió en el solvato formado en la sección de matriz de solventes. En 1016 cm^{-1} del complejo aparece la señal más intensa y es correspondiente al estiramiento del enlace S=O del solvente lo que indica que el solvente si está incluido en la estructura del complejo, esta señal se muestra encerrada en el rectángulo de color violeta.

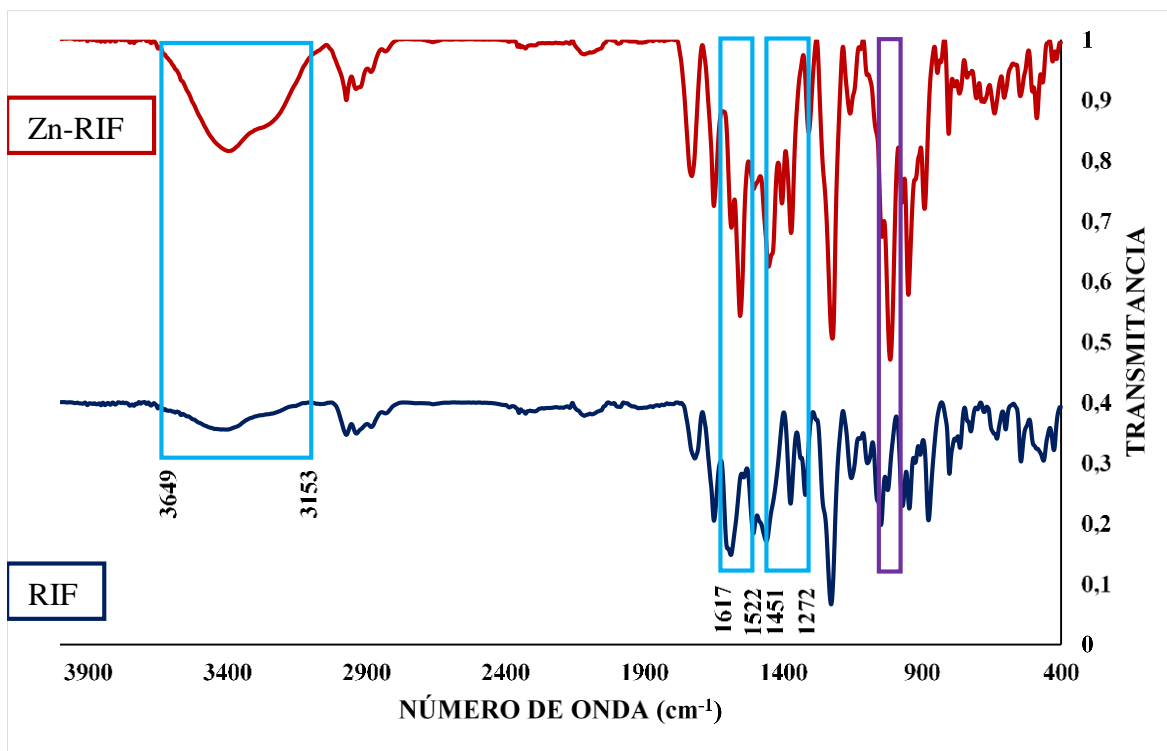
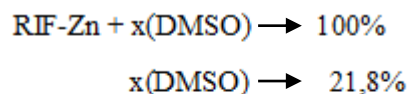


Figura 38. Espectro FT-IR complejo de Zn-RIF en DMSO.

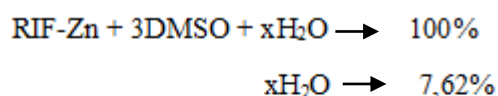
Los resultados de TGA mostraron que la primera pérdida de masa, que ocurrió en el rango de $17,3^{\circ}C$ a $46,2^{\circ}C$ corresponde al secado de la muestra o pérdida de moléculas de agua fisisorbidas, la siguiente caída termogravimétrica en el rango de $46,2^{\circ}C$ a $97,2^{\circ}C$ corresponde a la pérdida de moléculas de agua coordinadas en el complejo. Pero para determinar las moléculas de agua presentes en la muestra, es necesario saber cuántas moléculas de solventes están incluidas en esta también.

Y para esto se toma en cuenta la caída termogravimétrica que se produce en el rango de $97,2^{\circ}C$ a $275,4^{\circ}C$.



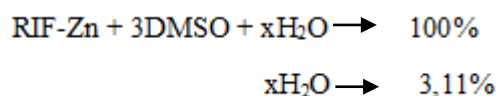
$x = 3$ moléculas de DMSO por celda unidad

Las moléculas de agua coordinadas por celda unidad:



$x = 5$ moléculas de H_2O coordinadas por celda unidad

Las moléculas de agua de secado o deshidratación



$x = 2$ moléculas de H_2O por celda unidad

Por último, la descomposición del solvato empieza en $275,4^\circ\text{C}$, una temperatura más alta que la rifaximina sola o que los solvatos formados, lo que puede indicar la presencia del complejo formado.

La curva DSC obtenida para el complejo $[\text{Zn-RIF}]$, presenta un pequeño pico endotérmico a $23,2^\circ\text{C}$ que corresponde a proceso de secado de la muestra, a continuación, se presenta un pico endotérmico a $54,6^\circ\text{C}$ correspondiente a la deshidratación del complejo. El tercer pico endotérmico en $200,2^\circ\text{C}$ es identificado como el punto de fusión del complejo además de la

desolvatación que sucede alternamente. En $275,4^{\circ}C$ empieza la señal exotérmica característica del proceso de descomposición de la muestra.

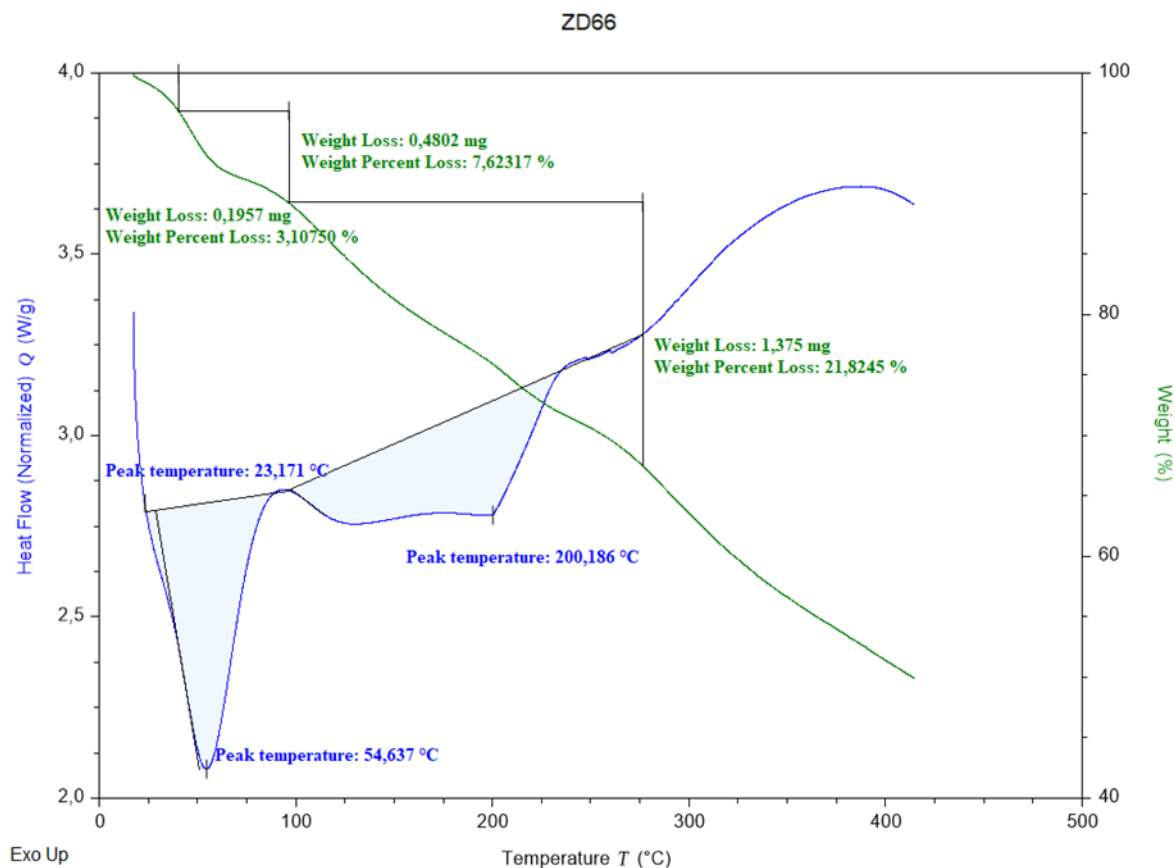


Figura 39. TGA-DSC del complejo de Zn-RIF en DMSO.

El perfil de difracción del complejo de Zn-RIF presentado en la figura 40, corresponde a una fase amorfa con domos en $7,3^{\circ}$ y $17,6^{\circ}$, ninguno de los dos corresponde a la rifaximina amorfa, lo que podría indicar que se trata de un material amorfo nuevo.

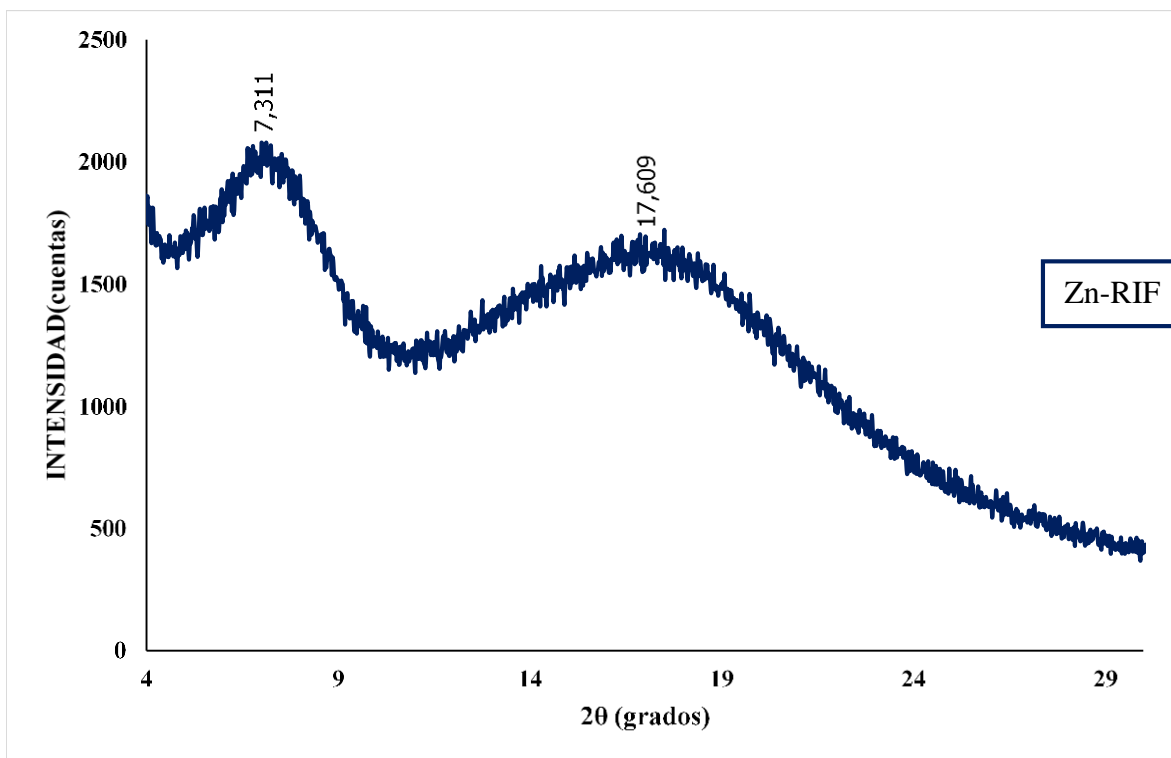


Figura 40. Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMSO.

3.3.3.2 Complejo de Zn-RIF a partir de la sal de $ZnCl_2$ en DMF

En la Figura 41 se presenta el espectro FT-IR para el complejo de Zn-RIF comparado con la rifaximina pura. El primer cambio correspondiente a las señales de estiramiento de los O-H y N-H o a la humedad de la muestra mostrado en el rango de $\sim 3616\text{ cm}^{-1}$ a 3055 cm^{-1} aumenta su intensidad. Los picos asignados a los estiramientos de C=C de sistemas conjugados y de los núcleos aromáticos en la rifaximina pura en 1601 cm^{-1} y 1587 cm^{-1} en el complejo se encuentran separados en el complejo y desplazados a números de onda más bajos, en la figura se muestran encerrados en el rango de $\sim 1663\text{ cm}^{-1}$ a 1519 cm^{-1} . Las señales correspondientes a las flexiones

de los O-H para los fenoles encerradas en el rango de $\sim 1381\text{ cm}^{-1}$ a 1265 cm^{-1} disminuye su intensidad en el complejo, lo cual da indicio que el metal se estaría coordinando con estos para la formación del complejo.

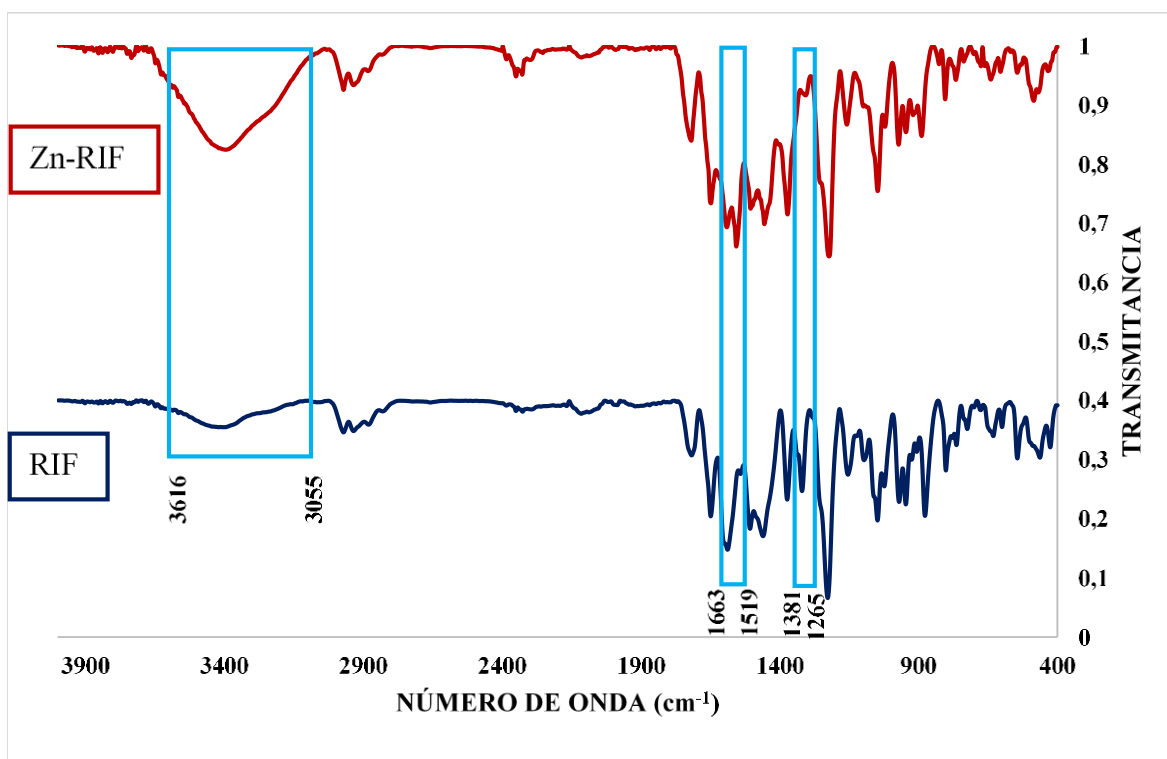


Figura 41. Espectro FT-IR del complejo de Zn- RIF en DMF

En la Figura 42 se muestra el perfil de difracción correspondiente al complejo de Zn- RIF con solvente de DMF, el cual presenta dos domos de material amorfo y un pico intenso y agudo en $27,394^\circ$ de 2θ . Estos valores fueron comparados con los hidratos de rifaximina reportados, mostrando que el complejo tiende a organizar a la rifaximina como una rifaximina β trihidratada.

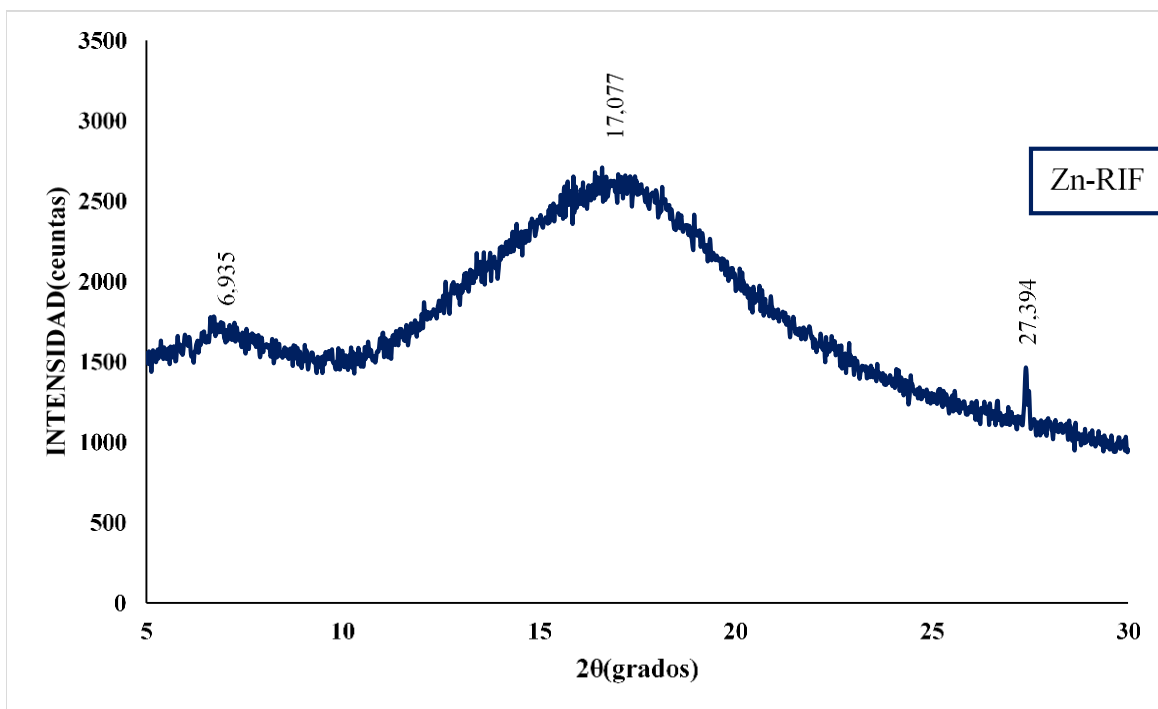


Figura 42. Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMF.

3.3.3.3 Complejo de Zn-RIF a partir de la sal de $Zn(NO_3)_2$ en DMSO. El perfil de difracción del complejo de Zn-RIF, corresponde a una fase amorfa con solo domo en $17,0^\circ$, lo que podría indicar que se trata de una forma amorfa nueva.

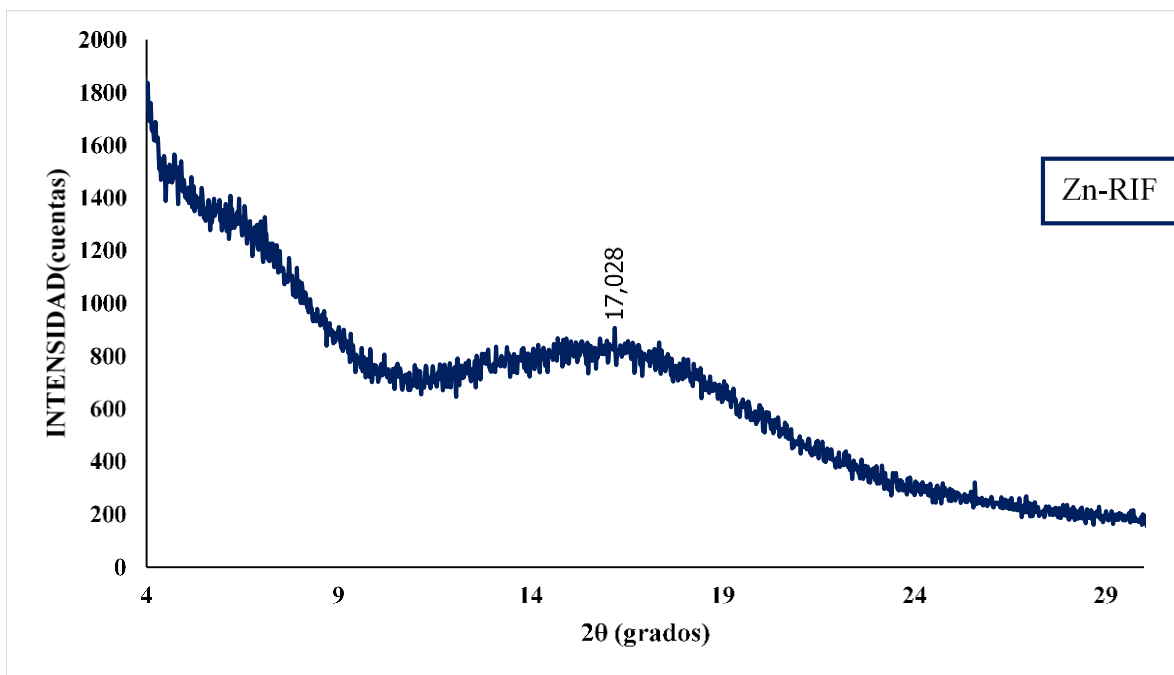


Figura 43. Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMSO.

3.3.3.4 Complejo de Zn-RIF a partir de la sal de $Zn(NO_3)_2$ en DMF. En la Figura se presenta el espectro FT-IR para el complejo de Zn-RIF comparado con la rifaximina pura. El primer cambio correspondiente a las señales de estiramiento de los O-H y N-H o a la humedad de la muestra, aumenta su intensidad. Los picos asignados a los estiramientos de C=C de sistemas conjugados y de los núcleos aromáticos en la rifaximina pura en 1601 cm^{-1} y 1587 cm^{-1} en el complejo se encuentran separados en el complejo y desplazados a números de onda más bajos. Las señales correspondientes a las flexiones de los O-H para los fenoles y los alcoholes alifáticos desaparecen en el complejo, lo cual da indicio que el metal se estaría coordinando con estos para la formación del complejo.

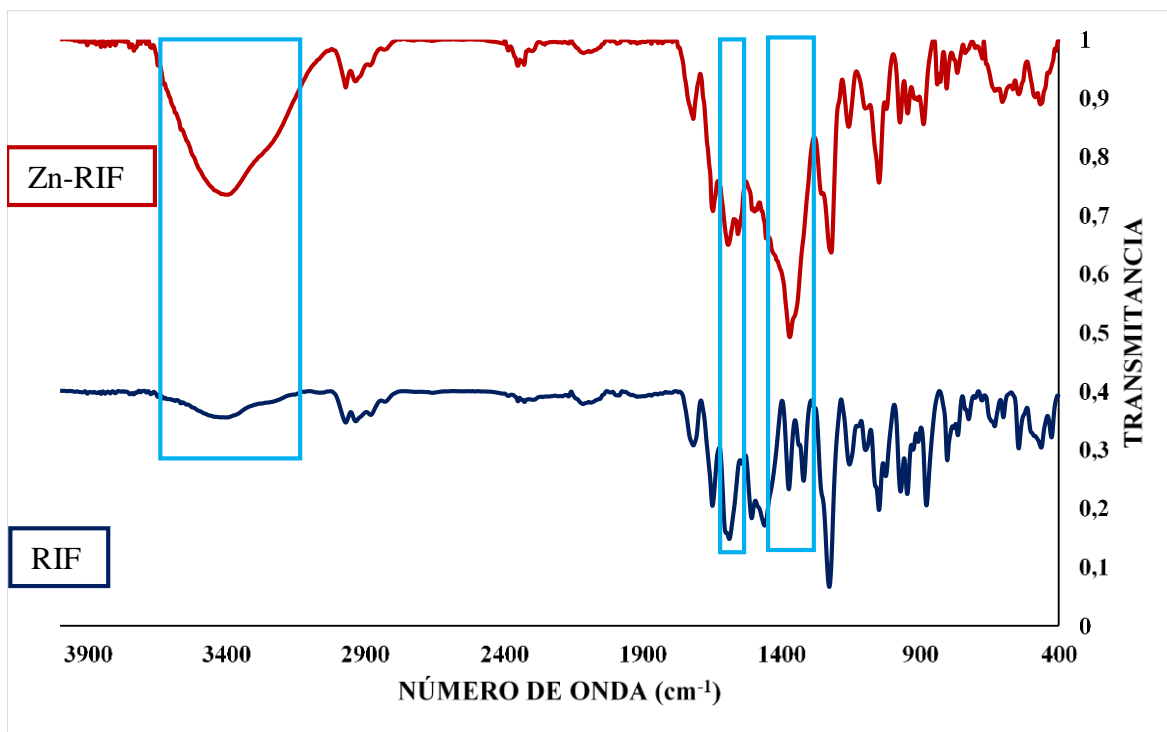


Figura 44. Espectro de FT-IR del complejo de Zn-RIF en DMF

Los picos en el difractograma correspondiente al complejo de Zn-RIF presentado en la Figura 45, fueron comparados con los hidratos reportados para la rifaximina, así como para el solvato de DMF-RIF presentado anteriormente en la sección de marco referencial (sección 2), los cuales no dieron coincidencias con ninguno, dando como resultado que, a pesar de tener bastante material amorfo, se trata de un material nuevo, lo cual corrobora que se trata de un nuevo complejo de RIF-Zn.

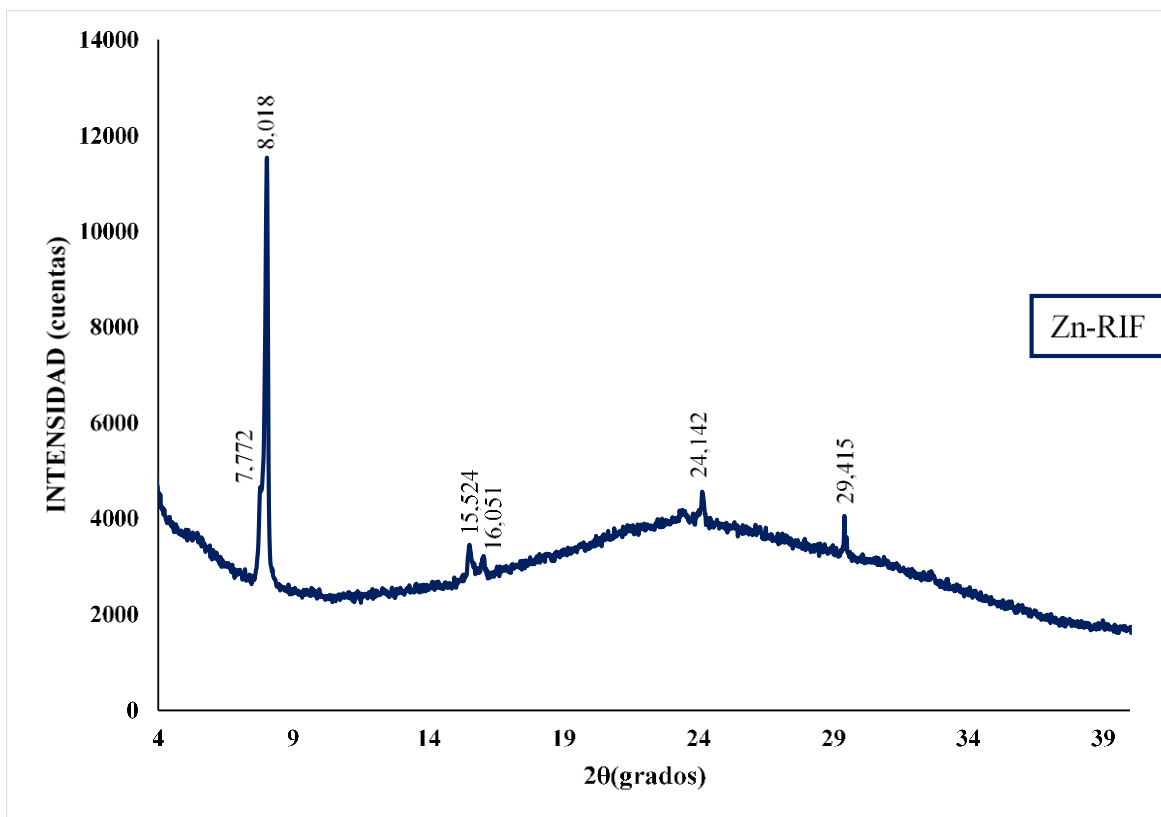


Figura 45. Perfil de difracción del complejo de Zn-RIF en DMF

3.3.3.5 Complejo de Cu-RIF a partir de la sal de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ en DMSO. El espectro FT-IR del complejo de Cu-RIF presenta cambios en la mayoría de los picos comparados con la rifaximina pura, siendo estos más agudos y de mayor intensidad. La muestra no presenta aumento de humedad o estiramiento de los enlaces correspondientes a O-H y N-H a longitudes de onda altas como lo visto en las anteriores muestras. Las señales correspondientes a las flexiones asimétricas de los enlaces C-H tuvieron cambios de intensidad, así como de número de onda, y la señal de la flexión del enlace de O-H para alcoholes, baja en su número de onda y aumenta su intensidad para el complejo, pero para la flexión de O-H en fenoles desaparece, lo que podría

indicar que el Cu^{+2} estaría interactuando en este caso en esta parte de la molécula de rifaximina. En 1016 cm^{-1} del complejo aparece la señal más intensa y es correspondiente al estiramiento del enlace S=O del solvato formado, identificado anteriormente en la sección de matriz de solventes, lo que podría indicar que tanto el metal como el solvente están interactuando con los hidroxilos de la molécula de rifaximina.

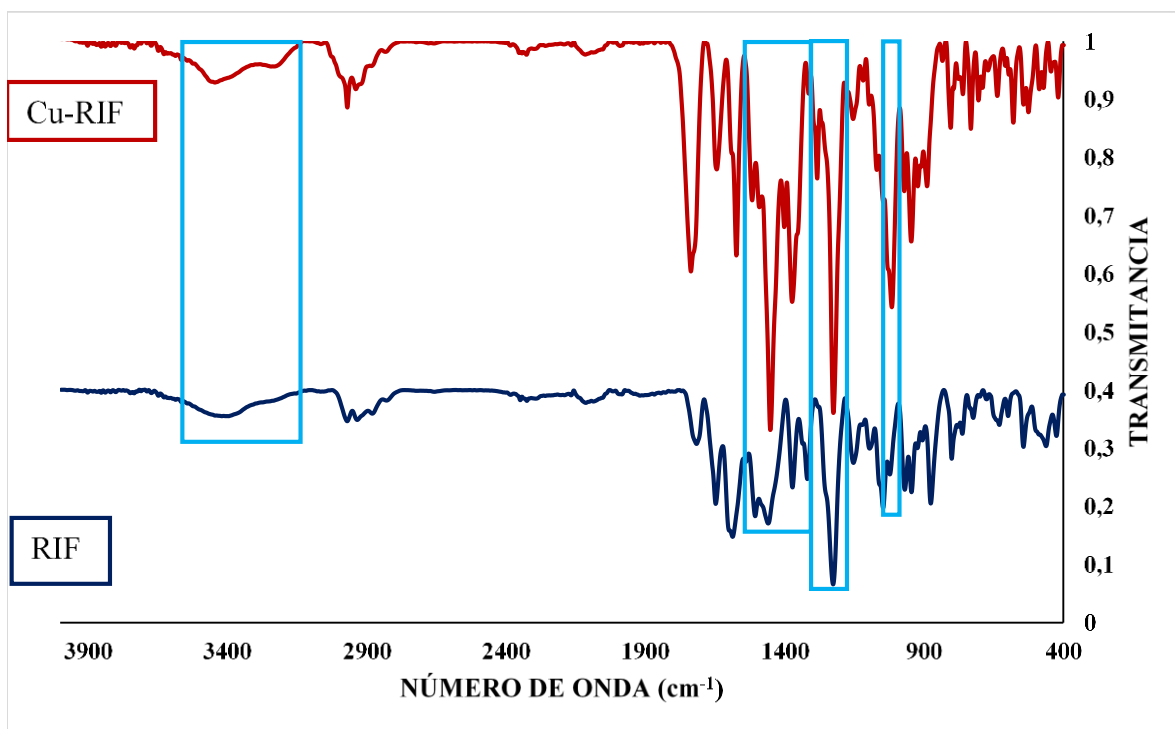


Figura 46. Espectro de FT-IR para el complejo de Cu-RIF en DMSO

El indexado del patrón registrado (Figura 47) para el complejo de rifaximina con Cu, se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad ortorrómbica, con grupo espacial $P2_12_12_1$ y con parámetros: $a = 24,674(6)\text{ \AA}$, $b = 16,465(3)\text{ \AA}$, $c = 14,590(4)\text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 5927(2)\text{ \AA}^3$. Las Figuras de mérito asociadas son

$M_{20} = 16.7$ y $F_{30} = 65.8$ (0 .0089). El apéndice F contiene la Tabla con los datos de difracción de polvo correspondientes al complejo. La formación del complejo aumento la simetría de la rifaximina pasando de un sistema monoclinico a un sistema ortorrómbico.

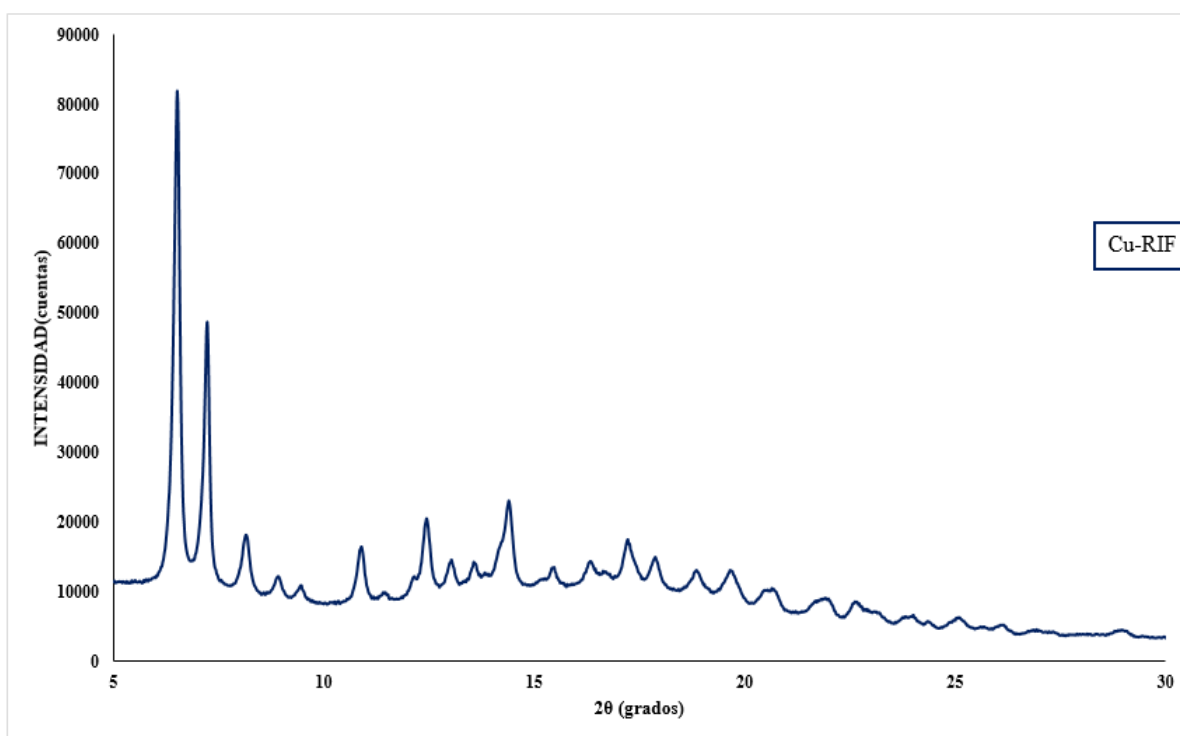


Figura 47. Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMSO

3.3.3.6 Complejo de Cu-RIF a partir de la sal de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ en DMF. En la Figura 48 se presentan los espectros FT-IR correspondientes a la formación complejo de Cu-RIF comparado con la rifaximina pura. El primer cambio más notable es para los estiramientos de los enlaces O-H y N-H o a la humedad de la muestra, donde las bandas anchas terminan en pequeños picos agudos en 3439cm^{-1} y 3353cm^{-1} . En la banda que es característica del estiramiento de C=O de las

amidas en 1647cm^{-1} también ocurre cambio debido al $C=O$ amidico del solvente. La señal de flexión de N-H de la amida secundaria presente en la rifaximina aumenta su intensidad. Las señales correspondientes a las flexiones asimétricas de los enlaces C-H tuvieron cambios de intensidad así como de número de onda, y la señal de la flexión del enlace de O-H para alcoholes, baja en su número de onda y aumenta su intensidad para el complejo, pero para la flexión de O-H en fenoles baja la intensidad, lo que podría indicar que el Cu^{+2} estaría interactuando en este caso en esta parte de la molécula de rifaximina.

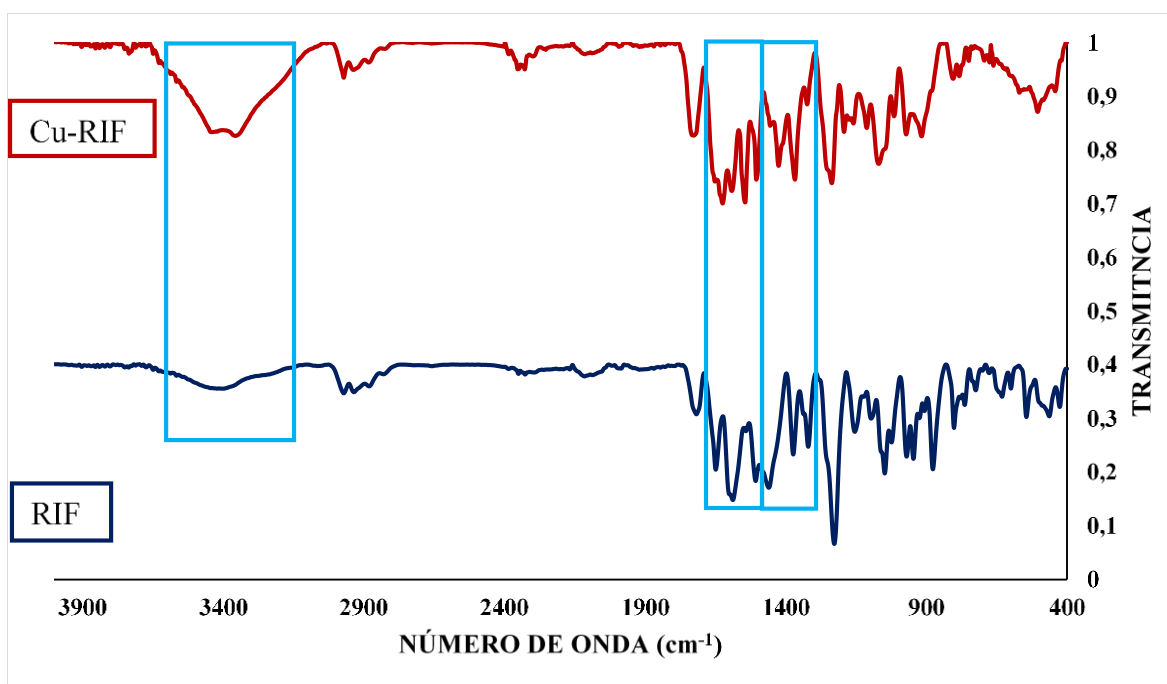


Figura 48. Espectro FT-IR del complejo de Cu-RIF en DMF

El perfil de difracción mostrado en la Figura 49 corresponde al complejo de Cu-RIF en solvente de DMF, el cual presenta un domo amorfo en $16,790^\circ$ de 2θ . Se comprueba que para obtener un

complejo de Cu-RIF cristalino, la síntesis más favorable es con el solvente de DMSO comparado con el DMF.

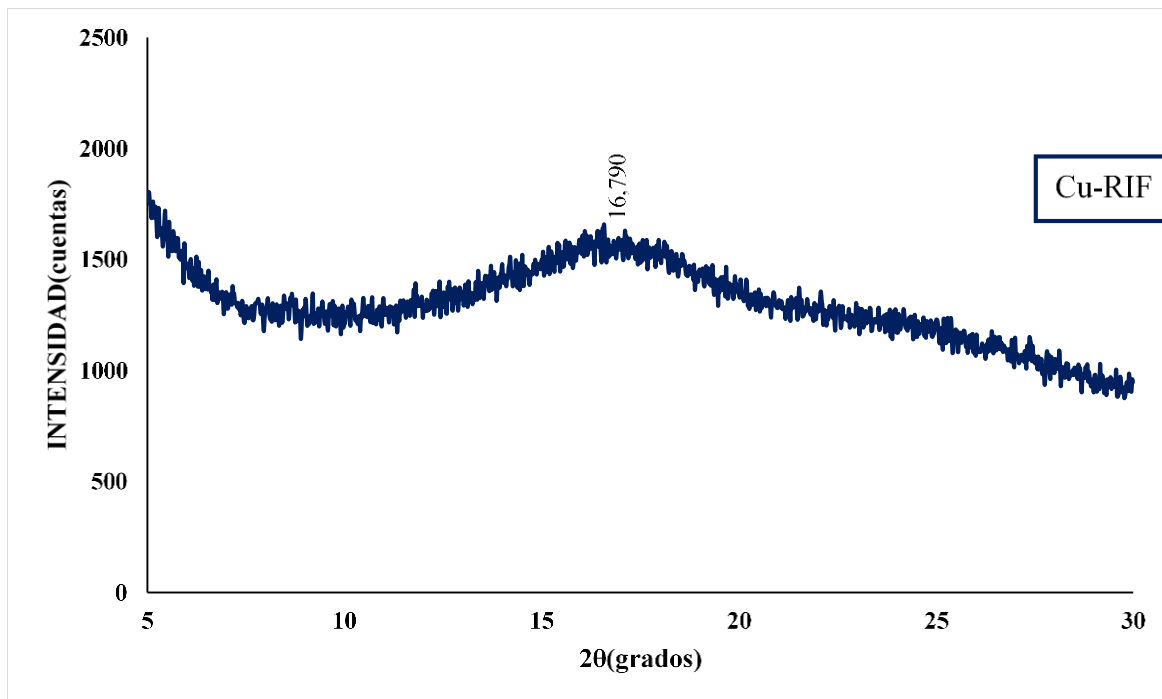
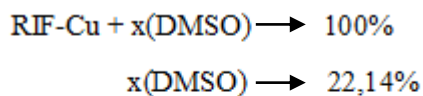


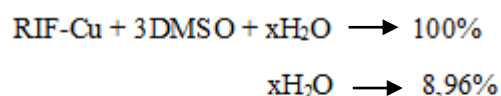
Figura 49. Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMF

3.3.3.7 Complejo de Cu-RIF a partir de la sal de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ en DMSO. Los resultados de TGA mostraron que la primera pérdida de masa, que ocurrió en el rango de 25,9 – 64,5°C, corresponde al proceso de secado o deshidratación de aguas fisisorbidas, y la siguiente caída termogravimétrica hasta 119,1°C corresponde a moléculas de agua coordinadas en el complejo. Pero para determinar las moléculas de agua presentes en la muestra, es necesario saber cuántas moléculas de solventes están incluidas en esta también.



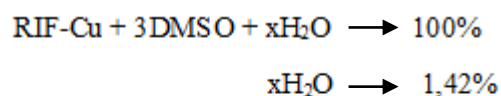
$x = 3$ moléculas de DMSO por celda unidad

Las moléculas de agua coordinadas por celda unidad:



$x = 6$ moléculas de H_2O coordinadas por celda unidad

Las moléculas de agua de secado o deshidratación



$x = 1$ moléculas de H_2O por celda unidad

Por último, la descomposición del solvato empieza en $244,5^\circ\text{C}$, la cual es una temperatura más alta que la rifaximina sola o que los solvatos formados, lo que puede indicar la presencia del complejo formado.

La curva DSC obtenida para el complejo (Cu-RIF), presenta un primer pico endotérmico a $34,8^\circ\text{C}$ que corresponde a proceso de secado de la muestra, a continuación, se presenta un pico endotérmico a $102,2^\circ\text{C}$ correspondiente a la deshidratación del complejo. Una tercera señal endotérmica a $167,7^\circ\text{C}$, correspondiente a la desolvatación de la muestra y un pequeño pico a

200,4 °C es identificado como el punto de fusión del complejo. En 251,3 empieza la señal exotérmica característica del proceso de descomposición de la muestra.

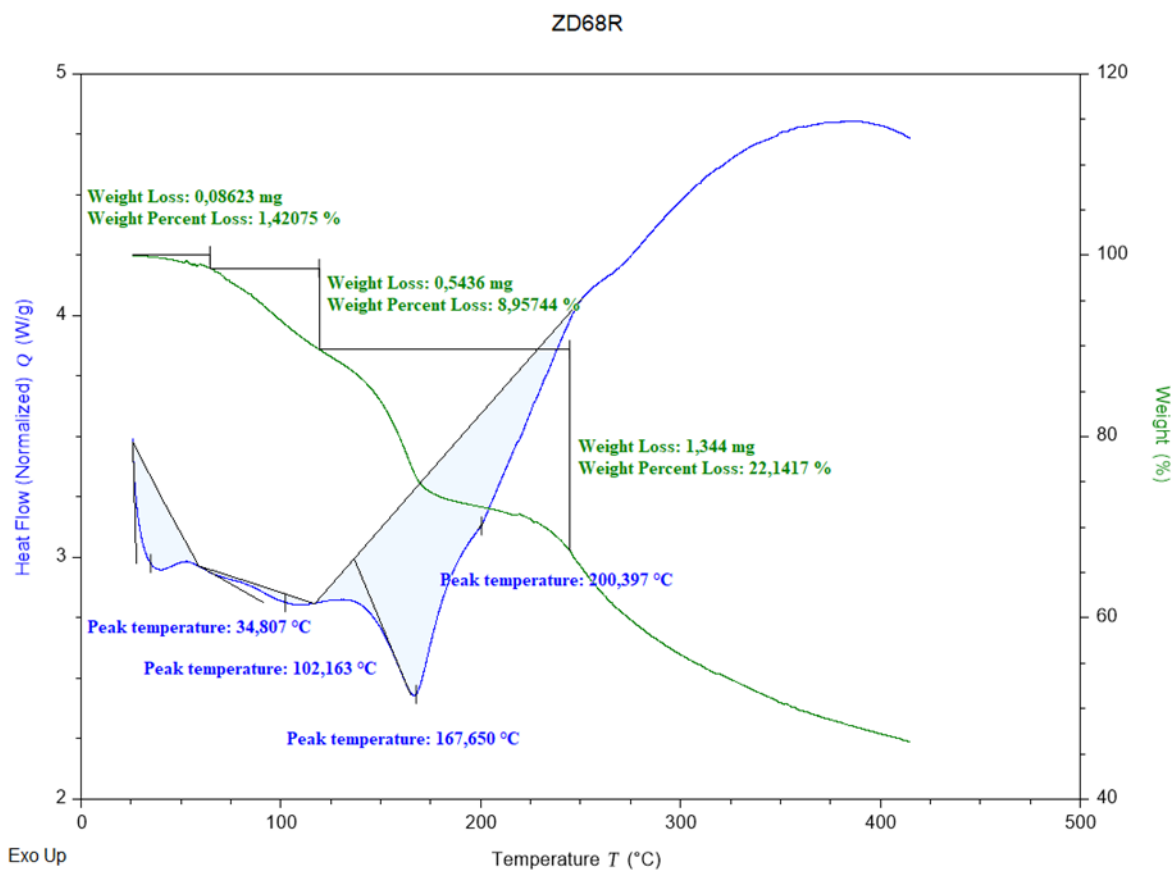


Figura 50. TGA-DSC del complejo de Cu-RIF en DMSO

El indexado del patrón registrado (Figura 51) para el complejo de rifaximina con Cu, se llevó a cabo con DICVOL14. El análisis con NBS* AIDS83 dio como resultado una celda unidad ortorrómbica, con grupo espacial P212121 y con parámetros: $a = 24,644(8) \text{ \AA}$, $b = 16,434(4) \text{ \AA}$, $c = 14,594(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ y $V = 5911(2) \text{ \AA}^3$. Las Figuras de mérito asociadas son $M_{20} = 30.7$ y $F_{30} = 74.8(0.0108)$. El apéndice G contiene la Tabla con los datos de difracción

de polvo correspondientes al complejo. La formación del complejo aumento la simetría de la rifaximina pasando de un sistema monoclinico a un sistema ortorrómbico.

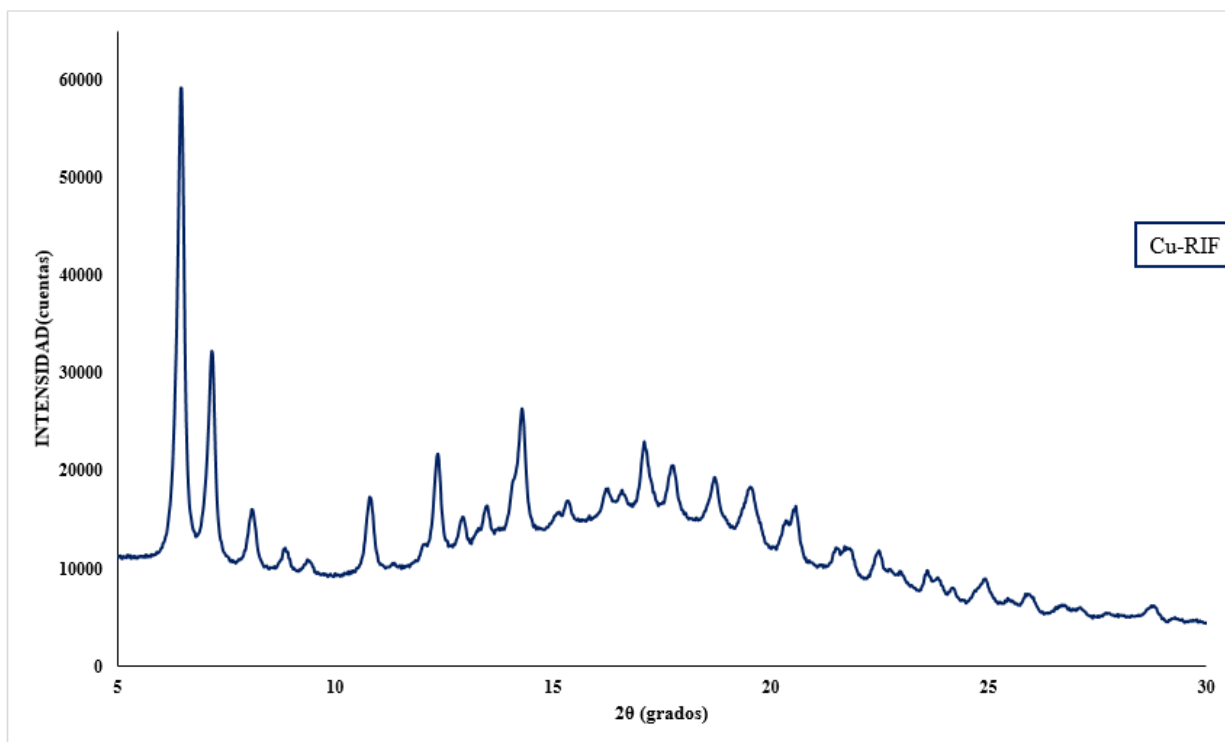


Figura 51. Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMSO

3.3.3.8 Complejo de Cu-RIF a partir de la sal de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ en DMF. En la Figura 52 se presenta el espectro FT-IR para el complejo de Cu-RIF comparado con la rifaximina pura. El primer cambio correspondiente a las señales de estiramiento de los O-H y N-H o la humedad de la muestra aumenta su intensidad. Los picos asignados a los estiramientos de C=C de sistemas conjugados y de los núcleos aromáticos en la rifaximina pura en el complejo se encuentran separados en el complejo y desplazados a números de onda más bajos. El pico asignado al

estiramiento del enlace C=O de la amida aumenta su intensidad en el complejo, lo cual puede deberse al C=O del solvente también. Las señales correspondientes a las flexiones de los O-H para los fenoles y los alcoholes alifáticos desaparecen en el complejo, todos estos cambios indican que el metal se estaría coordinando con los hidroxilos presentes en la rifaximina para la formación del complejo.

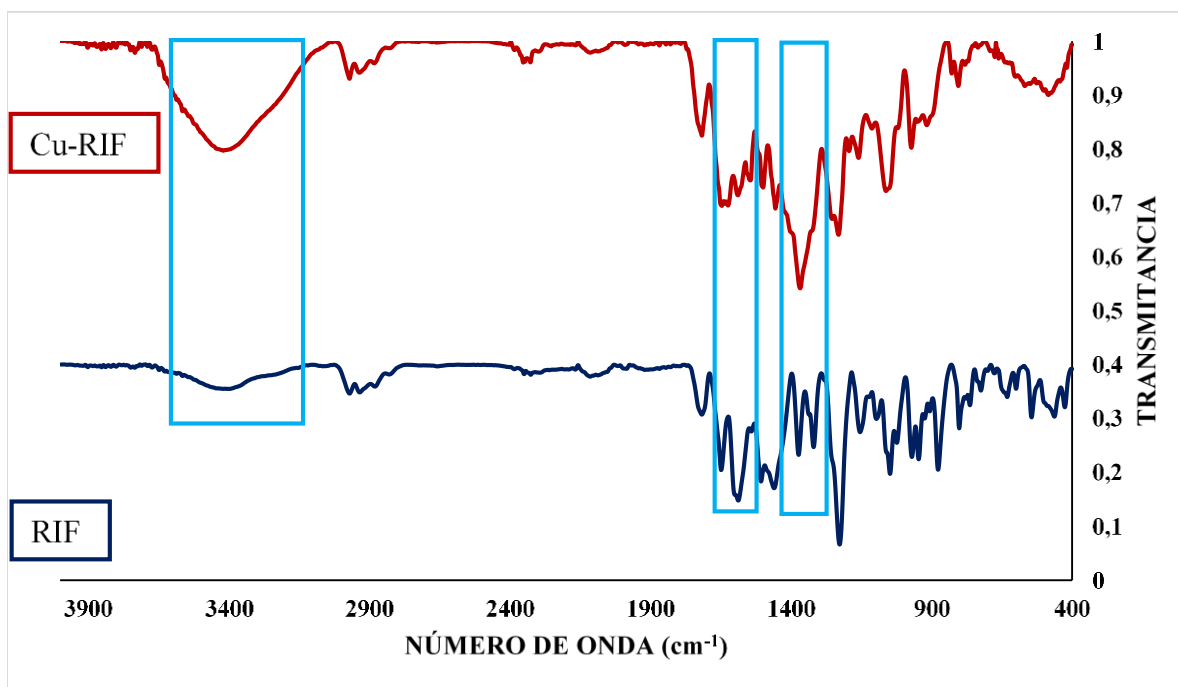


Figura 52. Espectro de FT-IR del complejo de Cu-RIF en DMF

En los resultados de difracción de polvo para el complejo de Cu-RIF en DMF, se observa que tiene gran parte de material amorfo, el cual se representa con un domo en $16,995^\circ$ de 2θ , y además tiene dos picos bastante agudos e intensos en $29,409^\circ$ y $29,480^\circ$ de 2θ . Los resultados para este

complejo comparados con los obtenidos con el solvente DMSO dan como evidencia que la síntesis en DMF como solvente no es tan factible para obtener un complejo cristalino.

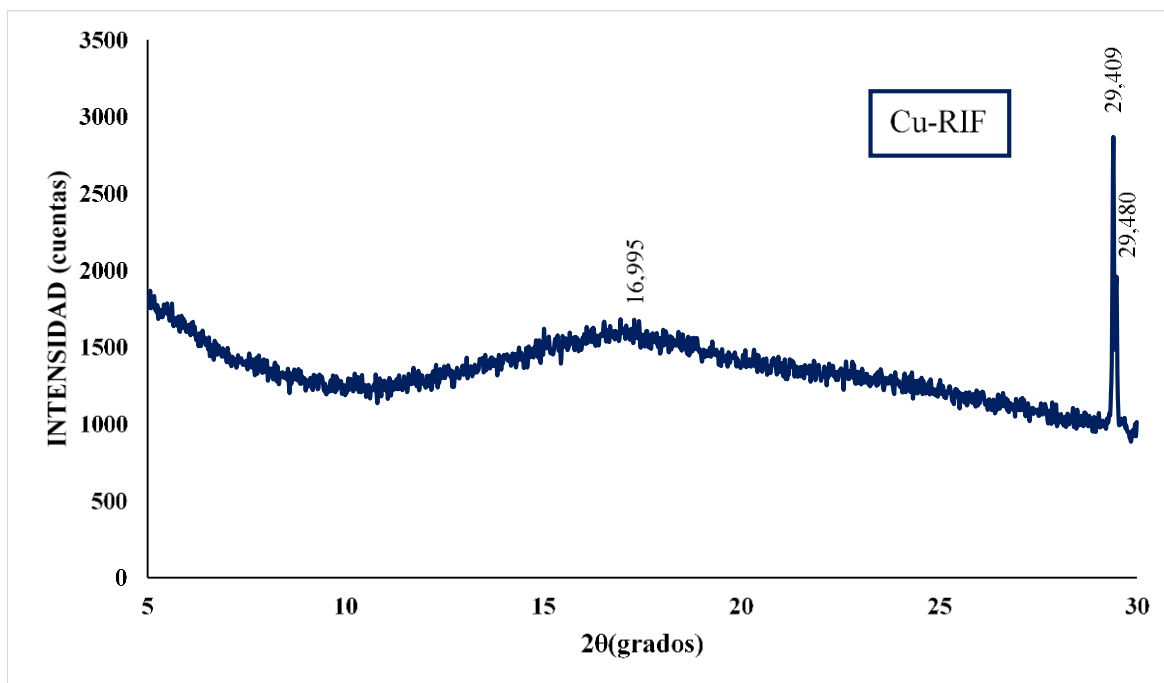


Figura 53. Perfil de difracción del complejo de Cu-RIF en DMF

En los resultados para espectroscopia de ultravioleta visible presentados en la Figura, son para los complejos en el solvente DMF. En los complejos de Zn^{+2} la primera banda a con máxima absorbancia a longitud de onda de 465 nm corresponde a la rifaximina, cabe recordar que para estos complejos no se esperan transiciones d- d porque el Zn^{+2} tiene configuración electrónica $[Ar]d^{10}$, por lo tanto, el color del complejo no depende de estas transiciones.

Para los complejos RIF-Cu, poseen una sola banda con máximos de absorbancia a longitudes de onda de 547 nm (línea verde) y 600 nm (línea purpura) los dos absorben en longitudes de onda

del color verde, por lo tanto, su color reflejado es morado, lo cual es correcto para las coloraciones obtenidas para estos complejos.

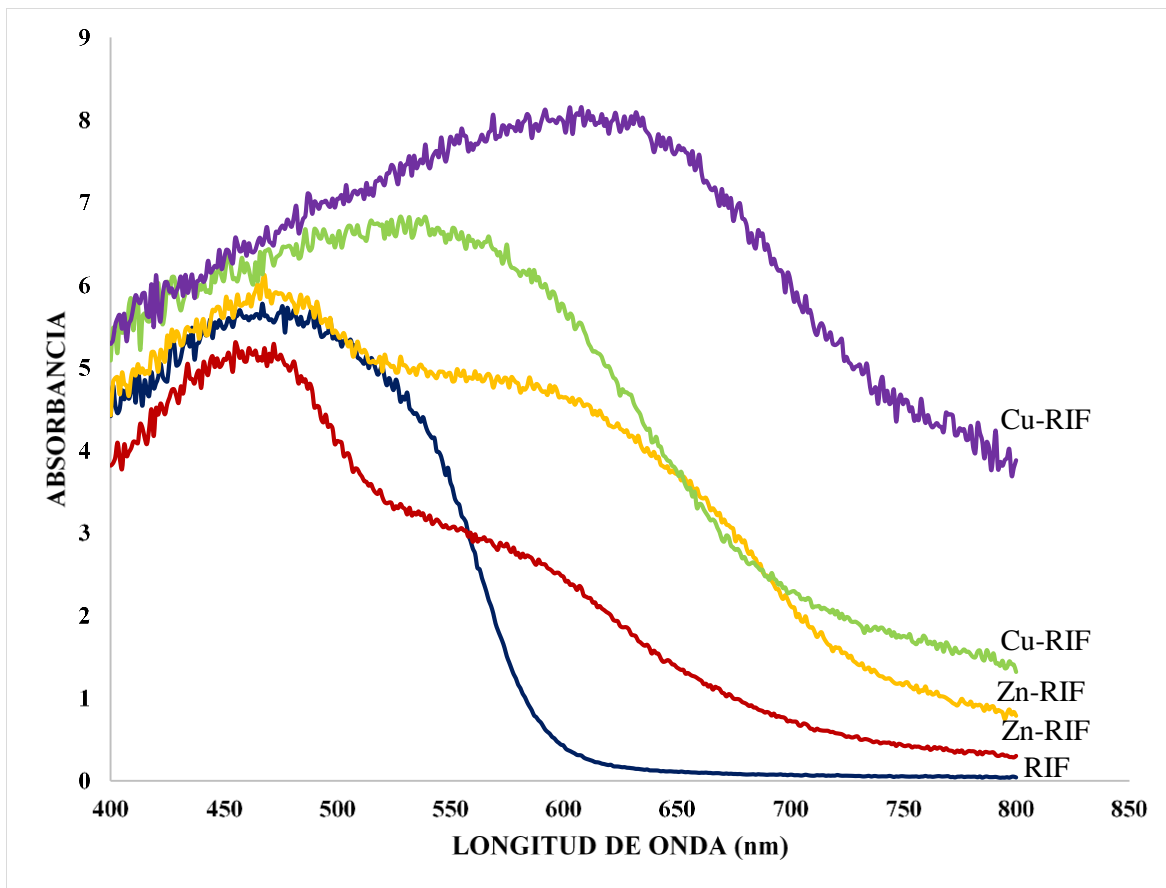


Figura 54. Espectros de UV-vis de los complejos de Zn-RIF y Cu-RIF en DMF

La presencia de los metales en los sólidos se corroboró por micro-fluorescencia de rayos X, en las siguientes Figuras 55 y 56 se muestran los resultados para dos complejos sintetizados con DMF como solvente.

| Element | Line | Conc./ % | LLD/ % | Net area |
|---------|------|-------------|-----------|----------|
| Zn | K12 | 100.0 | 1.4 | 10023 |

Figura 55. Resultados de microfluorescencia de rayos X para complejo de Zn-RIF en DMF

| Element | Line | Conc./ % | LLD/ % | Net area |
|---------|------|-------------|-----------|----------|
| K | K12 | 0.081 | 0.019 | 1172 |
| Ca | K12 | 0.034 | 0.013 | 735 |
| Cu | K12 | 29.239 | 0.003 | 4374314 |
| As | K12 | 0.003 | 0.001 | 762 |
| Kr | K12 | Not det. | 0.001 | 143 |
| Zr | L1 | [2.6] | 2.6 | 286 |
| Mo | L1 | 68.06 | 0.87 | 23021 |

Figura 56. Resultados de microfluorescencia de rayos X para complejo de Cu-RIF en DMF

4. Conclusiones

El estudio de la matriz de solventes polares y no polares en soluciones de rifaximina, permitió la cristalización de tres nuevos solvatos estables de rifaximina y dos nuevos hidratos, con los que se incluyen sistemas moleculares que contienen en sus celdas de unidades compuestos con fórmulas $C_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot 0,5DMF \cdot 2H_2O$, $C_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot 0,125DMSO \cdot 0,5H_2O$ y $C_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot 0,625H_2O$ las cuales son obtenidas de los análisis térmicos y la caracterización cristalográfica de los perfiles de difracción de muestras policristalinas.

La síntesis de compuestos de coordinación de la rifaximina con diversas sales de cobre y zinc permitió la obtención de complejos cristalinos y amorfos, los cuales tienen una fórmula de compuesto $ZnC_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot 0,75DMF \cdot 1,5H_2O$ y $CuC_{43}H_{51}N_3O_{11} \cdot 0,75DMF \cdot 1,5H_2O$ obtenidas de los resultados de análisis térmico y la caracterización cristalográfica de los materiales policristalinos.

5. Recomendaciones

Se recomienda realizar los estudios de farmacocinética y citotoxicidad de los nuevos hidratos cristalizados en la presente investigación.

Se recomienda con los complejos obtenidos realizar estudios farmacológicos que permitan evaluar su potencial aplicación como antibiótico, antibacterial y antifúngico.

Referencias Bibliográficas

Arora, S., Jaryal, J., Kapoor, M., Prasad, M., Sathyanarayana, S., & Thaper, R. (2013). Rifaximin dimethylformamide solvate. Australia.

Bacchi, A., Carcelli, M., & Pelizzi, G. (2008). Sampling rifamycin conformational variety by cruising through crystal forms: implications for polymorph screening and for biological models. *New Journal Of Chemistry*, 32(10), 1725.

Braga, D., Grepioni, F., Chelazzi, L., Campana, M., Confortini, D., & Viscomi, G. (2012). The structure–property relationship of four crystal forms of rifaximin. *Crystengcomm*, 14(20), 6404.

Brittain, H. G. (Ed.). (2016). *Polymorphism in pharmaceutical solids*. CRC Press.

Corcoran, J. (1981). *Biosynthesis*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag, p.12.

Drugbank. (2005). Rifaximin. Recuperado de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01220>

Fahlman, B. (2011). *Materials Chemistry*. Springer.

Food and Drug Administration (2002). Scientific Considerations of Polymorphism in Pharmaceutical Solids: Abbreviated New Drug Applications. Recuperado de https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3900B1_04_Polymorphism.htm

Food and Drug Administration,. (2007). ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Rockville: Center for Drug Evaluation and Research.pp 2.

Giegé R., McPherson A. (2006) General methods. In: Rossmann M.G., Arnold E. (eds) International Tables for Crystallography Volume F: Crystallography of biological macromolecules. International Tables for Crystallography, vol F. Springer, Dordrecht.

How to Handle Drug Polymorphs... Case Study of Trelagliptin Succinate - Polymorphism in organic chemistry. (2018). Recuperado de <https://sites.google.com/site/polymorphisminorganicchemistry/how-to-handle-drug-polymorphs-case-study-of-trelagliptin-succinate>.

Kothakonda, K., & Che, D. (2010). Amorphous form of rifaximin and ca 1218650 3/ 1987 processes for its preparation. Estados Unidos.

Long, S., Prober, C., & Fischer, M. (2012). Principles and practice of pediatric infectious diseases (4th ed., p. 771). Londres.

Majewski, M., Reddymasu, S., Sostarich, S., Foran, P., & McCallum, R. (2007). Efficacy of Rifaximin, a Nonabsorbed Oral Antibiotic, in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 333(5), pp 266-270.

Manning, T., Mikula, R., Wylie, G., Phillips, D., Jarvis, J., & Zhang, F. (2015). Structural measurements and cell line studies of the copper-PEG-Rifampicin complex against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(3), 451-458.

Miscibility of solvents. Recuperado de http://www.wako-chem.co.jp/english/labchem/product/analytical/chromato_v8/a51/index.htm.

Munsiff, S., Kambili, C., & Ahuja, S. (2006). Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 43(11), 1468-1475.

Pati, R., Sahu, R., Panda, J., & Sonawane, A. (2016). Encapsulation of zinc-rifampicin complex into transferrin-conjugated silver quantum-dots improves its antimycobacterial activity and stability and facilitates drug delivery into macrophages. *Scientific Reports*, 6, pp 24184.

Rinehart, K., & Shield, L. (1978). ChemInform Abstract: Chemistry of the Ansamycin Antibiotics. *Chemischer Informationsdienst*, 9(37).

Rothstein, D., Hartman, A., Cynamon, M., & Eisenstein, B. (2003). Development potential of rifalazil. *Expert Opinion On Investigational Drugs*, 12(2), 255-271.

Salix Pharmaceuticals, Inc. (2011). Xifaxan (rifaximin). Briefing Document for Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting.

Shayto, R., Abou Mrad, R. and Sharara, A. (2016). Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 22(29), p.6638.

Shriver, D., Atkins, P., & Langford, C. (1998). *Química inorgánica* (p. 795). Barcelona: Reverté.

Smart, L., & Moore, E. (2005). *Solid state chemistry* (3rd ed.). CRC press.

Taylor, J. (2007). *Comprehensive medicinal chemistry II*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier, p.705.

The American Society of Health-System Pharmacists. (2016). "Rifabutin".

Vippagunta, S., Brittain, H., & Grant, D. (2001). Crystalline solids. In *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(1).

Viscomi, G., Campana, M., Barbanti, M., Grepioni, F., Polito, M., Confortini, D., Rosini, G., Righi, P., Cannata, V. & Braga, D. (2008). Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *CrystEngComm*, 10(8), pp.1074.

Viscomi, G., Campana, M., Braga, D., Confortini, D., Cannata, V., & Severini, D. et al. (2006). Polymorphous forms of rifaximin, processes for their production and use thereof in medicinal preparations. US 7045620 B2. Estados Unidos.

Viscomi, G., Scarpignato, C. & Blandizzi, C. (2014). Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Design, Development And Therapy*, pp1.

Walker, S., Withington, S., & J. Lockwood, D. (2014). In *Manson's Tropical Infectious Diseases* (3rd ed., p. 506). Londres: W.B. Saunders.

Warra, A. (2011). Transition metal complexes and their application in drugs and cosmetics – A Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(4), pp.951-958.

Wrona, I., Agouridas, V., & Panek, J. (2008). Design and synthesis of ansamycin antibiotics. *Comptes Rendus Chimie*, 11(11-12), 1483-1522.

Apéndices

Apéndice A. Datos de difracción de rayos X de polvo del solvato RIF-DMSO sintetizado a 298K

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I ₀ | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|----|-----------------------|----------------------|------------------|----|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 4,798 | 18,4026 | 100 | 0 | 0 | 1 | 4,778 | 18,4805 | -0,02 |
| 2 | 5,858 | 15,0748 | 7 | 1 | 0 | 0 | 5,981 | 14,7663 | 0,123 |
| 3 | 6,348 | 13,9123 | 6 | 0 | 1 | 1 | 6,335 | 13,94 | -0,013 |
| 4 | 6,998 | 12,6214 | 24 | -1 | 0 | 1 | 6,993 | 12,6299 | -0,005 |
| 5 | 7,292 | 12,1132 | 11 | -1 | 1 | 0 | 7,286 | 12,1229 | -0,006 |
| 6 | 8,143 | 10,8491 | 27 | -1 | 1 | 1 | 8,139 | 10,8548 | -0,004 |
| 7 | 8,327 | 10,6098 | 4 | 0 | 2 | 0 | 8,322 | 10,6165 | -0,005 |
| 8 | 9,249 | 9,5541 | <1 | 1 | 1 | 1 | 9,258 | 9,5444 | 0,009 |
| 9 | 9,602 | 9,2036 | 5 | 0 | 2 | 1 | 9,6 | 9,2056 | -0,002 |
| 10 | 10,448 | 8,4602 | 2 | 0 | 1 | 2 | 10,433 | 8,4727 | -0,015 |
| 11 | 10,882 | 8,1238 | 1 | -1 | 2 | 1 | 10,878 | 8,1268 | -0,004 |
| 12 | 11,192 | 7,8994 | <1 | -1 | 1 | 2 | 11,192 | 7,8993 | 0 |
| 13 | 11,751 | 7,5249 | <1 | 1 | 2 | 1 | 11,741 | 7,531 | -0,01 |
| 14 | 11,976 | 7,384 | <1 | 2 | 0 | 0 | 11,977 | 7,3831 | 0,001 |
| 15 | 12,128 | 7,2918 | 5 | 1 | 0 | 2 | 12,122 | 7,2954 | -0,006 |
| 16 | 12,692 | 6,969 | 12 | 0 | 2 | 2 | 12,69 | 6,97 | -0,002 |
| 17 | 12,829 | 6,8949 | 8 | 1 | 1 | 2 | 12,82 | 6,8995 | -0,009 |
| 18 | 13,654 | 6,4801 | <1 | 2 | 0 | 1 | 13,639 | 6,487 | -0,015 |
| 19 | 13,869 | 6,3801 | <1 | 1 | 3 | 0 | 13,864 | 6,3824 | -0,005 |
| 20 | 14,013 | 6,3149 | 4 | -2 | 0 | 2 | 14,013 | 6,315 | 0 |
| 21 | 14,37 | 6,1588 | 15 | 0 | 0 | 3 | 14,367 | 6,1602 | -0,003 |
| 22 | 14,615 | 6,0561 | 5 | -2 | 1 | 2 | 14,623 | 6,0529 | 0,008 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 23 | 14,727 | 6,0103 | 1 | 1 | 2 | 2 | 14,721 | 6,0126 | -0,006 |
| 24 | 14,998 | 5,9023 | 2 | 1 | 3 | 1 | 15,002 | 5,9005 | 0,004 |
| 25 | 15,187 | 5,8292 | 6 | -1 | 1 | 3 | 15,185 | 5,8301 | -0,002 |
| 26 | 16,316 | 5,4283 | 2 | -2 | 2 | 2 | 16,319 | 5,4274 | 0,003 |
| 27 | 16,635 | 5,325 | 2 | 0 | 2 | 3 | 16,625 | 5,3282 | -0,01 |
| 28 | 16,695 | 5,306 | <1 | 0 | 4 | 0 | 16,688 | 5,3083 | -0,007 |
| 29 | 17,023 | 5,2045 | 1 | 1 | 1 | 3 | 17,017 | 5,2063 | -0,006 |
| 30 | 17,106 | 5,1794 | <1 | 2 | 1 | 2 | 17,101 | 5,1809 | -0,005 |
| 31 | 17,343 | 5,1091 | 3 | -2 | 3 | 0 | 17,343 | 5,1093 | 0 |
| 32 | 17,437 | 5,0818 | 1 | -2 | 3 | 1 | 17,442 | 5,0803 | 0,005 |
| 33 | 17,593 | 5,0371 | <1 | -2 | 1 | 3 | 17,6 | 5,0351 | 0,007 |
| 34 | 17,732 | 4,9979 | 1 | 1 | 4 | 0 | 17,741 | 4,9953 | 0,009 |
| 35 | 17,834 | 4,9696 | 3 | -3 | 0 | 1 | 17,829 | 4,971 | -0,005 |
| 36 | 18,006 | 4,9225 | <1 | 3 | 0 | 0 | 18,007 | 4,9221 | 0,001 |
| 37 | 18,119 | 4,892 | 1 | -1 | 4 | 1 | 18,113 | 4,8936 | -0,006 |
| 38 | 18,496 | 4,7932 | 6 | 1 | 2 | 3 | 18,5 | 4,7921 | 0,004 |
| 39 | 18,646 | 4,7549 | 2 | 1 | 4 | 1 | 18,65 | 4,7539 | 0,004 |
| 40 | 18,811 | 4,7136 | 1 | -2 | 3 | 2 | 18,817 | 4,712 | 0,006 |
| 41 | 18,913 | 4,6884 | 1 | -3 | 0 | 2 | 18,918 | 4,6872 | 0,005 |
| 42 | 19,084 | 4,6468 | 2 | 0 | 3 | 3 | 19,085 | 4,6467 | 0,001 |
| 43 | 19,195 | 4,6202 | 7 | 0 | 0 | 4 | 19,195 | 4,6201 | 0 |
| 44 | 19,383 | 4,5758 | 2 | -3 | 1 | 2 | 19,378 | 4,577 | -0,005 |
| 45 | 19,563 | 4,5341 | 4 | -1 | 1 | 4 | 19,569 | 4,5328 | 0,006 |
| 46 | 19,647 | 4,5149 | 3 | 0 | 1 | 4 | 19,649 | 4,5145 | 0,002 |
| 47 | 19,867 | 4,4654 | 2 | -3 | 2 | 0 | 19,866 | 4,4655 | -0,001 |
| 48 | 20,259 | 4,3798 | 4 | 2 | 0 | 3 | 20,267 | 4,3782 | 0,008 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 49 | 20,692 | 4,2892 | 6 | 2 | 1 | 3 | 20,698 | 4,288 | 0,006 |
| 50 | 20,856 | 4,2558 | 2 | -2 | 0 | 4 | 20,86 | 4,2551 | 0,004 |
| 51 | 21,078 | 4,2115 | 4 | 1 | 0 | 4 | 21,085 | 4,2102 | 0,007 |
| 52 | 21,234 | 4,1809 | 4 | -2 | 3 | 3 | 21,23 | 4,1816 | -0,004 |
| 53 | 21,498 | 4,1301 | 4 | 1 | 1 | 4 | 21,5 | 4,1298 | 0,002 |
| 54 | 21,607 | 4,1096 | 1 | 2 | 4 | 1 | 21,614 | 4,1082 | 0,007 |
| 55 | 21,761 | 4,0808 | 2 | 1 | 5 | 0 | 21,759 | 4,0812 | -0,002 |
| 56 | 21,837 | 4,0668 | 2 | 3 | 0 | 2 | 21,836 | 4,0669 | -0,001 |
| 57 | 21,937 | 4,0485 | 2 | 2 | 2 | 3 | 21,942 | 4,0475 | 0,005 |
| 58 | 22,697 | 3,9146 | 3 | 1 | 2 | 4 | 22,702 | 3,9137 | 0,005 |
| 59 | 23,531 | 3,7777 | <1 | 1 | 4 | 3 | 23,547 | 3,7752 | 0,016 |
| 60 | 23,766 | 3,7409 | <1 | -1 | 0 | 5 | 23,783 | 3,7382 | 0,017 |
| 61 | 24,052 | 3,697 | <1 | -3 | 0 | 4 | 24,055 | 3,6966 | 0,003 |
| 62 | 24,141 | 3,6836 | <1 | -1 | 1 | 5 | 24,155 | 3,6816 | 0,014 |
| 63 | 24,42 | 3,6422 | <1 | -3 | 1 | 4 | 24,422 | 3,6418 | 0,002 |
| 64 | 24,573 | 3,6198 | 2 | 1 | 3 | 4 | 24,583 | 3,6184 | 0,01 |
| 65 | 24,734 | 3,5966 | 2 | -4 | 1 | 2 | 24,741 | 3,5956 | 0,007 |
| 66 | 25,017 | 3,5566 | <1 | -2 | 0 | 5 | 25,023 | 3,5557 | 0,006 |
| 67 | 25,367 | 3,5083 | <1 | 4 | 0 | 1 | 25,374 | 3,5074 | 0,007 |
| 68 | 25,52 | 3,4876 | 2 | 4 | 2 | 0 | 25,526 | 3,4868 | 0,006 |
| 69 | 25,791 | 3,4516 | 3 | -4 | 2 | 2 | 25,801 | 3,4503 | 0,01 |
| 70 | 26,127 | 3,4079 | <1 | -1 | 6 | 1 | 26,13 | 3,4076 | 0,003 |
| 71 | 26,365 | 3,3777 | <1 | 2 | 4 | 3 | 26,366 | 3,3776 | 0,001 |
| 72 | 27,473 | 3,244 | <1 | 4 | 0 | 2 | 27,477 | 3,2435 | 0,004 |
| 73 | 27,994 | 3,1848 | 1 | -2 | 6 | 1 | 28 | 3,1841 | 0,006 |

Apéndice B. Datos de difracción de rayos X de polvo del solvato RIF-DMF sintetizado a 298K.

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I ₀ | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|----|-----------------------|----------------------|------------------|----|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 4,953 | 17,827 | 100 | 1 | 0 | 0 | 4,92 | 17,9471 | -0,033 |
| 2 | 5,687 | 15,5277 | 22 | 0 | 0 | 1 | 6,052 | 14,5921 | 0,365 |
| 3 | 6,599 | 13,3836 | 6 | -1 | 1 | 0 | 6,577 | 13,4275 | -0,022 |
| 4 | 7,242 | 12,1967 | 48 | -1 | 0 | 1 | 7,215 | 12,2418 | -0,027 |
| 5 | 7,463 | 11,836 | 28 | 0 | 1 | 1 | 7,463 | 11,8361 | 0 |
| 6 | 8,452 | 10,4531 | 14 | -1 | 1 | 1 | 8,435 | 10,4745 | -0,017 |
| 7 | 9,454 | 9,3474 | <1 | 1 | 1 | 1 | 9,423 | 9,3778 | -0,031 |
| 8 | 10,017 | 8,8232 | 2 | 1 | 2 | 0 | 10,027 | 8,8142 | 0,01 |
| 9 | 10,776 | 8,2034 | 2 | 2 | 1 | 0 | 10,776 | 8,2033 | 0 |
| 10 | 11,312 | 7,8159 | <1 | -1 | 2 | 1 | 11,336 | 7,7993 | 0,024 |
| 11 | 11,641 | 7,5957 | 2 | -2 | 1 | 1 | 11,63 | 7,6028 | -0,011 |
| 12 | 12,136 | 7,287 | 2 | 0 | 0 | 2 | 12,121 | 7,2961 | -0,015 |
| 13 | 12,4 | 7,1325 | 3 | -1 | 0 | 2 | 12,393 | 7,1367 | -0,007 |
| 14 | 12,891 | 6,8619 | 5 | 0 | 1 | 2 | 12,888 | 6,8636 | -0,003 |
| 15 | 13,095 | 6,7554 | 6 | 2 | 1 | 1 | 13,065 | 6,7708 | -0,03 |
| 16 | 13,182 | 6,711 | 5 | -2 | 2 | 0 | 13,177 | 6,7138 | -0,005 |
| 17 | 14,447 | 6,1261 | 5 | 0 | 3 | 1 | 14,454 | 6,1231 | 0,007 |
| 18 | 14,797 | 5,982 | 2 | 3 | 0 | 0 | 14,796 | 5,9824 | -0,001 |
| 19 | 15,107 | 5,8599 | 9 | -2 | 1 | 2 | 15,11 | 5,8588 | 0,003 |
| 20 | 15,746 | 5,6235 | 3 | -3 | 1 | 1 | 15,764 | 5,617 | 0,018 |
| 21 | 16,309 | 5,4307 | <1 | 1 | 2 | 2 | 16,31 | 5,4302 | 0,001 |
| 22 | 16,795 | 5,2746 | <1 | 3 | 0 | 1 | 16,814 | 5,2688 | 0,019 |
| 23 | 16,962 | 5,223 | <1 | -2 | 3 | 1 | 17,003 | 5,2105 | 0,041 |
| 24 | 17,205 | 5,1498 | 1 | 3 | 2 | 0 | 17,205 | 5,1497 | 0 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 25 | 17,384 | 5,0972 | 2 | 3 | 1 | 1 | 17,378 | 5,0988 | -0,006 |
| 26 | 18,034 | 4,9149 | 1 | 2 | 3 | 1 | 18,023 | 4,9179 | -0,011 |
| 27 | 18,224 | 4,8641 | 3 | 0 | 0 | 3 | 18,224 | 4,864 | 0 |
| 28 | 18,719 | 4,7366 | 3 | 0 | 1 | 3 | 18,748 | 4,7293 | 0,029 |
| 29 | 18,953 | 4,6786 | 3 | -1 | 4 | 1 | 18,965 | 4,6757 | 0,012 |
| 30 | 19,4 | 4,5718 | 1 | -2 | 0 | 3 | 19,415 | 4,5683 | 0,015 |
| 31 | 19,732 | 4,4956 | 2 | 4 | 0 | 0 | 19,771 | 4,4868 | 0,039 |
| 32 | 19,891 | 4,46 | 1 | -2 | 1 | 3 | 19,908 | 4,4562 | 0,017 |
| 33 | 20,072 | 4,4202 | 2 | 1 | 1 | 3 | 20,075 | 4,4195 | 0,003 |
| 34 | 20,239 | 4,3841 | 2 | 0 | 2 | 3 | 20,24 | 4,3838 | 0,001 |
| 35 | 20,506 | 4,3276 | 1 | 3 | 0 | 2 | 20,526 | 4,3235 | 0,02 |
| 36 | 21,008 | 4,2254 | 2 | 3 | 1 | 2 | 20,994 | 4,2281 | -0,014 |
| 37 | 21,319 | 4,1644 | 1 | -2 | 2 | 3 | 21,323 | 4,1636 | 0,004 |
| 38 | 21,451 | 4,1391 | 1 | 2 | 4 | 1 | 21,464 | 4,1367 | 0,013 |
| 39 | 21,716 | 4,0892 | 3 | -4 | 2 | 1 | 21,683 | 4,0953 | -0,033 |
| 40 | 21,983 | 4,0401 | 2 | 4 | 1 | 1 | 21,994 | 4,0381 | 0,011 |
| 41 | 22,067 | 4,0249 | 3 | -4 | 1 | 2 | 22,094 | 4,0201 | 0,027 |
| 42 | 22,328 | 3,9785 | 2 | 1 | 4 | 2 | 22,334 | 3,9773 | 0,006 |
| 43 | 23,237 | 3,8248 | <1 | -3 | 4 | 1 | 23,231 | 3,8258 | -0,006 |
| 44 | 24,382 | 3,6478 | <1 | 0 | 0 | 4 | 24,38 | 3,648 | -0,002 |
| 45 | 24,554 | 3,6226 | <1 | -1 | 1 | 4 | 24,55 | 3,6232 | -0,004 |
| 46 | 24,776 | 3,5906 | 1 | 0 | 1 | 4 | 24,779 | 3,5902 | 0,003 |
| 47 | 25,169 | 3,5354 | 2 | -5 | 1 | 0 | 25,178 | 3,5343 | 0,009 |
| 48 | 25,261 | 3,5228 | 2 | -1 | 5 | 2 | 25,276 | 3,5207 | 0,015 |
| 49 | 25,944 | 3,4316 | 1 | 0 | 2 | 4 | 25,942 | 3,4318 | -0,002 |
| 50 | 26,18 | 3,4012 | <1 | -5 | 2 | 1 | 26,179 | 3,4013 | -0,001 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--------|--------|---|----|---|---|--------|--------|--------|
| 51 | 26,266 | 3,3902 | 1 | -2 | 4 | 3 | 26,263 | 3,3906 | -0,003 |
|-----------|--------|--------|---|----|---|---|--------|--------|--------|

Apéndice C. Datos de difracción de rayos X de polvo del nuevo de hidrato de RIF sintetizado a 298K.

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I ₀ | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|-----------|-----------------------|----------------------|------------------|----|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 5,315 | 16,6136 | 79 | 0 | 0 | 1 | 5,295 | 16,6756 | -0,02 |
| 2 | 6,415 | 13,7671 | 40 | 1 | 0 | 0 | 6,405 | 13,7876 | -0,01 |
| 3 | 6,937 | 12,7323 | 53 | 0 | 1 | 1 | 6,921 | 12,7615 | -0,016 |
| 4 | 7,818 | 11,2994 | 100 | -1 | 1 | 0 | 7,804 | 11,3194 | -0,014 |
| 5 | 8,92 | 9,9057 | 16 | 0 | 2 | 0 | 8,914 | 9,9126 | -0,006 |
| 6 | 9,335 | 9,4663 | 5 | -1 | 1 | 1 | 9,328 | 9,4731 | -0,007 |
| 7 | 9,551 | 9,2527 | 6 | 1 | 1 | 1 | 9,542 | 9,2615 | -0,009 |
| 8 | 10,382 | 8,5138 | 48 | 0 | 2 | 1 | 10,373 | 8,5208 | -0,009 |
| 9 | 10,997 | 8,0391 | 2 | 1 | 2 | 0 | 10,984 | 8,0484 | -0,013 |
| 10 | 11,513 | 7,6799 | 2 | 0 | 1 | 2 | 11,504 | 7,6857 | -0,009 |
| 11 | 12,137 | 7,2864 | 2 | -1 | 2 | 1 | 12,118 | 7,2979 | -0,019 |
| 12 | 12,238 | 7,2265 | 3 | -1 | 0 | 2 | 12,232 | 7,2301 | -0,006 |
| 13 | 12,563 | 7,0403 | 8 | 1 | 0 | 2 | 12,558 | 7,0429 | -0,005 |
| 14 | 12,827 | 6,896 | 3 | 2 | 0 | 0 | 12,831 | 6,8938 | 0,004 |
| 15 | 13,027 | 6,7905 | 11 | -1 | 1 | 2 | 13,023 | 6,7925 | -0,004 |
| 16 | 13,336 | 6,6339 | 5 | 1 | 1 | 2 | 13,331 | 6,6366 | -0,005 |
| 17 | 13,593 | 6,509 | 7 | 2 | 1 | 0 | 13,588 | 6,5114 | -0,005 |
| 18 | 13,74 | 6,4397 | 4 | -2 | 0 | 1 | 13,743 | 6,4385 | 0,003 |
| 19 | 13,865 | 6,3819 | 8 | 0 | 2 | 2 | 13,868 | 6,3807 | 0,003 |
| 20 | 14,022 | 6,3108 | 2 | 2 | 0 | 1 | 14,034 | 6,3053 | 0,012 |
| 21 | 14,417 | 6,1388 | 13 | 0 | 3 | 1 | 14,406 | 6,1436 | -0,011 |
| 22 | 14,709 | 6,0176 | <1 | 2 | 1 | 1 | 14,731 | 6,0087 | 0,022 |
| 23 | 14,865 | 5,9548 | 1 | 1 | 3 | 0 | 14,854 | 5,9593 | -0,011 |
| 24 | 15,157 | 5,8407 | 4 | -1 | 2 | 2 | 15,155 | 5,8414 | -0,002 |
| 25 | 15,658 | 5,6549 | <1 | -2 | 2 | 0 | 15,645 | 5,6597 | -0,013 |
| 26 | 15,701 | 5,6396 | 2 | -1 | 3 | 1 | 15,715 | 5,6346 | 0,014 |
| 27 | 15,856 | 5,5848 | 5 | 1 | 3 | 1 | 15,844 | 5,5891 | -0,012 |
| 28 | 16,395 | 5,4024 | 10 | -2 | 2 | 1 | 16,404 | 5,3995 | 0,009 |
| 29 | 16,541 | 5,355 | 3 | 0 | 1 | 3 | 16,55 | 5,3521 | 0,009 |
| 30 | 16,652 | 5,3196 | 1 | 2 | 2 | 1 | 16,65 | 5,3202 | -0,002 |
| 31 | 16,929 | 5,2331 | <1 | 2 | 0 | 2 | 16,915 | 5,2373 | -0,014 |
| 32 | 17,007 | 5,2093 | 2 | -1 | 0 | 3 | 17,008 | 5,2091 | 0,001 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 33 | 17,108 | 5,1788 | 7 | 0 | 3 | 2 | 17,107 | 5,179 | -0,001 |
| 34 | 17,513 | 5,0599 | 2 | 2 | 1 | 2 | 17,5 | 5,0636 | -0,013 |
| 35 | 17,88 | 4,9569 | 9 | 0 | 4 | 0 | 17,882 | 4,9563 | 0,002 |
| 36 | 18,167 | 4,8792 | 4 | -1 | 3 | 2 | 18,172 | 4,8779 | 0,005 |
| 37 | 18,28 | 4,8493 | 30 | 0 | 2 | 3 | 18,284 | 4,8483 | 0,004 |
| 38 | 18,407 | 4,8161 | 3 | 1 | 3 | 2 | 18,395 | 4,8191 | -0,012 |
| 39 | 18,586 | 4,7702 | <1 | 2 | 3 | 0 | 18,584 | 4,7706 | -0,002 |
| 40 | 18,65 | 4,7539 | 4 | 0 | 4 | 1 | 18,662 | 4,7509 | 0,012 |
| 41 | 19,012 | 4,6642 | 3 | 1 | 4 | 0 | 19,012 | 4,6641 | 0 |
| 42 | 19,218 | 4,6147 | 7 | -2 | 3 | 1 | 19,231 | 4,6116 | 0,013 |
| 43 | 19,451 | 4,5599 | 4 | 2 | 3 | 1 | 19,442 | 4,5619 | -0,009 |
| 44 | 19,555 | 4,5359 | 12 | 1 | 2 | 3 | 19,549 | 4,5372 | -0,006 |
| 45 | 19,711 | 4,5004 | <1 | -1 | 4 | 1 | 19,697 | 4,5034 | -0,014 |
| 46 | 19,846 | 4,4701 | 1 | -3 | 0 | 1 | 19,87 | 4,4647 | 0,024 |
| 47 | 20,199 | 4,3927 | <1 | -2 | 0 | 3 | 20,206 | 4,3911 | 0,007 |
| 48 | 20,369 | 4,3564 | 2 | -3 | 1 | 1 | 20,373 | 4,3556 | 0,004 |
| 49 | 20,686 | 4,2904 | 3 | 3 | 1 | 1 | 20,673 | 4,2931 | -0,013 |
| 50 | 20,864 | 4,2542 | 13 | 0 | 3 | 3 | 20,866 | 4,2538 | 0,002 |
| 51 | 21,303 | 4,1675 | 5 | 0 | 0 | 4 | 21,296 | 4,1689 | -0,007 |
| 52 | 21,619 | 4,1073 | 1 | 2 | 3 | 2 | 21,633 | 4,1046 | 0,014 |
| 53 | 21,765 | 4,0801 | 3 | 0 | 1 | 4 | 21,767 | 4,0797 | 0,002 |
| 54 | 21,917 | 4,0521 | <1 | 1 | 4 | 2 | 21,911 | 4,0533 | -0,006 |
| 55 | 21,972 | 4,0421 | 4 | 1 | 3 | 3 | 21,989 | 4,0391 | 0,017 |
| 56 | 22,091 | 4,0206 | 10 | 3 | 2 | 1 | 22,096 | 4,0197 | 0,005 |
| 57 | 22,676 | 3,9182 | 2 | 2 | 2 | 3 | 22,675 | 3,9184 | -0,001 |
| 58 | 22,894 | 3,8814 | 2 | 1 | 1 | 4 | 22,893 | 3,8815 | -0,001 |
| 59 | 23,113 | 3,8451 | 8 | 0 | 2 | 4 | 23,126 | 3,8429 | 0,013 |
| 60 | 23,294 | 3,8156 | <1 | 1 | 5 | 0 | 23,325 | 3,8106 | 0,031 |
| 61 | 23,547 | 3,7752 | <1 | -3 | 3 | 0 | 23,56 | 3,7731 | 0,013 |
| 62 | 23,823 | 3,7321 | 2 | -1 | 2 | 4 | 23,848 | 3,7282 | 0,025 |
| 63 | 24,014 | 3,7028 | 2 | -3 | 3 | 1 | 24,036 | 3,6995 | 0,022 |
| 64 | 24,184 | 3,6772 | 2 | 1 | 2 | 4 | 24,192 | 3,6759 | 0,008 |
| 65 | 24,289 | 3,6615 | 4 | 3 | 3 | 1 | 24,293 | 3,661 | 0,004 |
| 66 | 24,611 | 3,6143 | <1 | -2 | 0 | 4 | 24,606 | 3,615 | -0,005 |
| 67 | 24,794 | 3,5881 | 1 | -1 | 4 | 3 | 24,776 | 3,5907 | -0,018 |
| 68 | 25,014 | 3,557 | 3 | -2 | 1 | 4 | 25,018 | 3,5564 | 0,004 |
| 69 | 25,219 | 3,5285 | 9 | 0 | 3 | 4 | 25,238 | 3,5259 | 0,019 |
| 70 | 25,611 | 3,4754 | <1 | -1 | 5 | 2 | 25,602 | 3,4766 | -0,009 |
| 71 | 25,812 | 3,4488 | <1 | 4 | 0 | 0 | 25,827 | 3,4469 | 0,015 |
| 72 | 25,897 | 3,4377 | 2 | 2 | 5 | 0 | 25,902 | 3,4371 | 0,005 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 73 | 26,202 | 3,3984 | 6 | -2 | 2 | 4 | 26,219 | 3,3962 | 0,017 |
| 74 | 26,363 | 3,378 | 1 | -3 | 2 | 3 | 26,352 | 3,3793 | -0,011 |
| 75 | 26,605 | 3,3478 | <1 | -4 | 1 | 1 | 26,613 | 3,3468 | 0,008 |
| 76 | 26,842 | 3,3188 | 2 | 2 | 2 | 4 | 26,846 | 3,3183 | 0,004 |
| 77 | 26,954 | 3,3052 | 1 | 0 | 6 | 0 | 26,962 | 3,3042 | 0,008 |
| 78 | 27,08 | 3,2901 | 2 | 3 | 4 | 1 | 27,086 | 3,2894 | 0,006 |
| 79 | 27,498 | 3,2411 | <1 | 0 | 6 | 1 | 27,497 | 3,2412 | -0,001 |
| 80 | 27,732 | 3,2142 | 1 | -1 | 6 | 0 | 27,741 | 3,2132 | 0,009 |
| 81 | 27,933 | 3,1916 | 6 | 0 | 4 | 4 | 27,944 | 3,1904 | 0,011 |
| 82 | 28,016 | 3,1823 | 2 | 4 | 2 | 1 | 28,049 | 3,1787 | 0,033 |
| 83 | 28,197 | 3,1623 | 1 | 2 | 5 | 2 | 28,206 | 3,1613 | 0,009 |
| 84 | 28,31 | 3,1499 | <1 | 1 | 6 | 1 | 28,299 | 3,1512 | -0,011 |
| 85 | 28,518 | 3,1274 | 1 | -1 | 4 | 4 | 28,551 | 3,1238 | 0,033 |
| 86 | 28,66 | 3,1122 | 1 | 4 | 1 | 2 | 28,648 | 3,1135 | -0,012 |
| 87 | 28,827 | 3,0946 | 2 | -3 | 1 | 4 | 28,815 | 3,0959 | -0,012 |
| 88 | 29,13 | 3,0631 | 2 | 1 | 2 | 5 | 29,137 | 3,0624 | 0,007 |
| 89 | 29,833 | 2,9925 | 1 | 4 | 3 | 1 | 29,836 | 2,9922 | 0,003 |
| 90 | 29,967 | 2,9794 | 1 | 2 | 6 | 0 | 29,965 | 2,9796 | -0,002 |

Apéndice D. Datos de difracción de rayos X de polvo del solvato RIF-DMSO sintetizado a 273K.

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I ₀ | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|----|-----------------------|----------------------|------------------|----|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 5,032 | 17,5473 | 100 | 0 | 0 | 1 | 5,012 | 17,6186 | -0,02 |
| 2 | 6,598 | 13,3857 | 16 | 0 | 1 | 1 | 6,578 | 13,4253 | -0,02 |
| 3 | 7,274 | 12,1431 | 44 | -1 | 0 | 1 | 7,271 | 12,1489 | -0,003 |
| 4 | 7,425 | 11,8965 | 41 | -1 | 1 | 0 | 7,416 | 11,9116 | -0,009 |
| 5 | 8,432 | 10,4779 | 38 | 1 | 0 | 1 | 8,433 | 10,477 | 0,001 |
| 6 | 8,525 | 10,3638 | 11 | 0 | 2 | 0 | 8,523 | 10,3658 | -0,002 |
| 7 | 9,48 | 9,3218 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9,451 | 9,3508 | -0,029 |
| 8 | 9,898 | 8,929 | 10 | 0 | 2 | 1 | 9,892 | 8,9342 | -0,006 |
| 9 | 10,488 | 8,428 | 1 | -1 | 2 | 0 | 10,469 | 8,4431 | -0,019 |
| 10 | 10,934 | 8,0852 | 3 | -1 | 0 | 2 | 10,925 | 8,0918 | -0,009 |
| 11 | 11,222 | 7,8784 | 4 | -1 | 2 | 1 | 11,212 | 7,8855 | -0,01 |
| 12 | 11,743 | 7,53 | 3 | -1 | 1 | 2 | 11,73 | 7,538 | -0,013 |
| 13 | 12,03 | 7,351 | <1 | 1 | 2 | 1 | 12,001 | 7,3687 | -0,029 |
| 14 | 12,139 | 7,2852 | 1 | 2 | 0 | 0 | 12,153 | 7,2768 | 0,014 |
| 15 | 12,498 | 7,0767 | 5 | 1 | 0 | 2 | 12,49 | 7,0813 | -0,008 |
| 16 | 12,807 | 6,9067 | 3 | 2 | 1 | 0 | 12,883 | 6,8662 | 0,076 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 17 | 13,194 | 6,705 | 18 | 1 | 1 | 2 | 13,201 | 6,7012 | 0,007 |
| 18 | 13,765 | 6,4281 | 2 | 0 | 3 | 1 | 13,754 | 6,4333 | -0,011 |
| 19 | 13,848 | 6,3897 | 1 | 2 | 0 | 1 | 13,833 | 6,3964 | -0,015 |
| 20 | 14,191 | 6,2361 | 4 | -1 | 3 | 0 | 14,176 | 6,2425 | -0,015 |
| 21 | 14,482 | 6,1114 | 2 | 2 | 1 | 1 | 14,48 | 6,1121 | -0,002 |
| 22 | 14,535 | 6,0892 | 3 | -2 | 0 | 2 | 14,571 | 6,0744 | 0,036 |
| 23 | 14,741 | 6,0046 | 3 | -1 | 3 | 1 | 14,736 | 6,0067 | -0,005 |
| 24 | 14,862 | 5,956 | 2 | -2 | 2 | 0 | 14,862 | 5,9558 | 0 |
| 25 | 15,104 | 5,8611 | 7 | -2 | 2 | 1 | 15,096 | 5,8643 | -0,008 |
| 26 | 15,189 | 5,8285 | 7 | -2 | 1 | 2 | 15,187 | 5,8294 | -0,002 |
| 27 | 15,357 | 5,7651 | 4 | 1 | 3 | 1 | 15,347 | 5,7687 | -0,01 |
| 28 | 15,394 | 5,7513 | 4 | -1 | 0 | 3 | 15,389 | 5,7532 | -0,005 |
| 29 | 15,659 | 5,6546 | <1 | 0 | 1 | 3 | 15,67 | 5,6505 | 0,011 |
| 30 | 15,842 | 5,5897 | 2 | -1 | 1 | 3 | 15,974 | 5,5437 | 0,132 |
| 31 | 16,275 | 5,4419 | <1 | 2 | 2 | 1 | 16,27 | 5,4435 | -0,005 |
| 32 | 16,857 | 5,2553 | 3 | -1 | 3 | 2 | 16,858 | 5,255 | 0,001 |
| 33 | 16,899 | 5,2424 | 2 | -2 | 2 | 2 | 16,904 | 5,2409 | 0,005 |
| 34 | 17,103 | 5,1803 | 2 | 0 | 4 | 0 | 17,094 | 5,1829 | -0,009 |
| 35 | 17,345 | 5,1086 | 3 | 0 | 2 | 3 | 17,341 | 5,1097 | -0,004 |
| 36 | 17,46 | 5,0752 | <1 | 2 | 1 | 2 | 17,447 | 5,0789 | -0,013 |
| 37 | 17,632 | 5,026 | 4 | 1 | 1 | 3 | 17,622 | 5,0288 | -0,01 |
| 38 | 17,856 | 4,9635 | 2 | -2 | 3 | 1 | 17,883 | 4,9561 | 0,027 |
| 39 | 17,909 | 4,9489 | 2 | -2 | 0 | 3 | 17,919 | 4,9463 | 0,01 |
| 40 | 18,131 | 4,8888 | 2 | -1 | 4 | 0 | 18,155 | 4,8825 | 0,024 |
| 41 | 18,276 | 4,8504 | 2 | 3 | 0 | 0 | 18,273 | 4,8512 | -0,003 |
| 42 | 18,406 | 4,8164 | <1 | -2 | 1 | 3 | 18,426 | 4,8112 | 0,02 |
| 43 | 18,604 | 4,7656 | 2 | -1 | 4 | 1 | 18,598 | 4,7672 | -0,006 |
| 44 | 18,768 | 4,7243 | 3 | 3 | 1 | 0 | 18,771 | 4,7236 | 0,003 |
| 45 | 18,973 | 4,6737 | 4 | 2 | 2 | 2 | 18,966 | 4,6754 | -0,007 |
| 46 | 19,133 | 4,635 | 7 | 1 | 2 | 3 | 19,128 | 4,6362 | -0,005 |
| 47 | 19,851 | 4,4689 | 2 | 0 | 4 | 2 | 19,859 | 4,4671 | 0,008 |
| 48 | 20,146 | 4,4042 | 4 | 0 | 0 | 4 | 20,144 | 4,4046 | -0,002 |
| 49 | 20,321 | 4,3666 | <1 | -1 | 4 | 2 | 20,332 | 4,3644 | 0,011 |
| 50 | 20,597 | 4,3087 | 2 | 0 | 1 | 4 | 20,598 | 4,3085 | 0,001 |
| 51 | 20,786 | 4,27 | 4 | 2 | 0 | 3 | 20,793 | 4,2686 | 0,007 |
| 52 | 21,235 | 4,1807 | 6 | 2 | 1 | 3 | 21,234 | 4,1809 | -0,001 |
| 53 | 21,411 | 4,1467 | 3 | 1 | 3 | 3 | 21,411 | 4,1467 | 0 |
| 54 | 21,48 | 4,1336 | 2 | 3 | 2 | 1 | 21,479 | 4,1337 | -0,001 |
| 55 | 21,926 | 4,0505 | 4 | 1 | 0 | 4 | 21,923 | 4,051 | -0,003 |
| 56 | 22,008 | 4,0356 | 2 | 0 | 5 | 1 | 22,005 | 4,036 | -0,003 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 57 | 22,37 | 3,9711 | 6 | -2 | 1 | 4 | 22,37 | 3,971 | 0 |
| 58 | 22,514 | 3,946 | 5 | 2 | 2 | 3 | 22,508 | 3,947 | -0,006 |
| 59 | 22,861 | 3,8869 | <1 | 0 | 4 | 3 | 22,866 | 3,886 | 0,005 |
| 60 | 23,564 | 3,7725 | 2 | -3 | 2 | 3 | 23,567 | 3,772 | 0,003 |
| 61 | 24,26 | 3,6658 | 2 | 1 | 4 | 3 | 24,265 | 3,6651 | 0,005 |
| 62 | 25,468 | 3,4946 | 5 | 1 | 3 | 4 | 25,466 | 3,4948 | -0,002 |
| 63 | 25,587 | 3,4786 | 1 | 2 | 5 | 1 | 25,582 | 3,4793 | -0,005 |
| 64 | 25,689 | 3,465 | <1 | 3 | 3 | 2 | 25,694 | 3,4643 | 0,005 |
| 65 | 25,899 | 3,4374 | <1 | 4 | 2 | 0 | 25,932 | 3,4331 | 0,033 |
| 66 | 26,018 | 3,422 | <1 | -2 | 5 | 2 | 25,998 | 3,4246 | -0,02 |
| 67 | 26,311 | 3,3845 | 1 | 0 | 5 | 3 | 26,29 | 3,3872 | -0,021 |
| 68 | 26,411 | 3,3719 | 1 | -2 | 0 | 5 | 26,38 | 3,3758 | -0,031 |
| 69 | 26,564 | 3,3529 | 4 | 2 | 2 | 4 | 26,582 | 3,3506 | 0,018 |
| 70 | 26,731 | 3,3323 | 1 | -2 | 1 | 5 | 26,734 | 3,3319 | 0,003 |
| 71 | 26,905 | 3,3111 | <1 | 3 | 2 | 3 | 26,918 | 3,3096 | 0,013 |
| 72 | 27,028 | 3,2963 | <1 | 2 | 4 | 3 | 27,04 | 3,2949 | 0,012 |
| 73 | 27,403 | 3,2521 | <1 | 2 | 5 | 2 | 27,411 | 3,2511 | 0,008 |
| 74 | 27,889 | 3,1965 | <1 | 4 | 0 | 2 | 27,874 | 3,1982 | -0,015 |
| 75 | 28,103 | 3,1726 | <1 | 3 | 4 | 2 | 28,141 | 3,1685 | 0,038 |
| 76 | 28,195 | 3,1625 | <1 | -4 | 3 | 2 | 28,201 | 3,1619 | 0,006 |
| 77 | 28,297 | 3,1513 | 1 | 2 | 3 | 4 | 28,299 | 3,1511 | 0,002 |
| 78 | 28,603 | 3,1183 | <1 | 3 | 3 | 3 | 28,616 | 3,1169 | 0,013 |
| 79 | 28,706 | 3,1074 | <1 | -2 | 6 | 1 | 28,701 | 3,1079 | -0,005 |
| 80 | 29,856 | 2,9902 | <1 | 1 | 3 | 5 | 29,883 | 2,9876 | 0,027 |
| 81 | 29,966 | 2,9795 | 1 | 0 | 6 | 3 | 29,981 | 2,9781 | 0,015 |

Apéndice E. Datos de difracción de rayos X de polvo del nuevo hidrato de RIF sintetizado a 273K.

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I ₀ | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|----|-----------------------|----------------------|------------------|----|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 5,302 | 16,6544 | 50 | 0 | 0 | 1 | 5,288 | 16,6978 | -0,014 |
| 2 | 6,409 | 13,78 | 38 | 1 | 0 | 0 | 6,4 | 13,7994 | -0,009 |
| 3 | 6,926 | 12,7525 | 41 | 0 | 1 | 1 | 6,913 | 12,7771 | -0,013 |
| 4 | 7,804 | 11,3196 | 100 | -1 | 1 | 0 | 7,797 | 11,3298 | -0,007 |
| 5 | 8,915 | 9,9113 | 15 | 0 | 2 | 0 | 8,904 | 9,9232 | -0,011 |
| 6 | 9,336 | 9,4653 | 4 | -1 | 1 | 1 | 9,326 | 9,4749 | -0,01 |
| 7 | 9,535 | 9,2682 | 4 | 1 | 1 | 1 | 9,524 | 9,2789 | -0,011 |
| 8 | 10,381 | 8,5147 | 31 | 0 | 2 | 1 | 10,362 | 8,5305 | -0,019 |
| 9 | 11,49 | 7,6952 | 1 | 0 | 1 | 2 | 11,489 | 7,6957 | -0,001 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 10 | 12,099 | 7,3092 | 1 | -1 | 2 | 1 | 12,111 | 7,3019 | 0,012 |
| 11 | 12,222 | 7,2359 | 2 | -1 | 0 | 2 | 12,229 | 7,2315 | 0,007 |
| 12 | 12,26 | 7,2136 | 2 | 1 | 2 | 1 | 12,264 | 7,211 | 0,004 |
| 13 | 12,548 | 7,0487 | 5 | 1 | 0 | 2 | 12,531 | 7,0582 | -0,017 |
| 14 | 12,819 | 6,9002 | 3 | 2 | 0 | 0 | 12,82 | 6,8997 | 0,001 |
| 15 | 13,028 | 6,79 | 7 | -1 | 1 | 2 | 13,019 | 6,7945 | -0,009 |
| 16 | 13,307 | 6,6483 | 3 | 1 | 1 | 2 | 13,303 | 6,6501 | -0,004 |
| 17 | 13,585 | 6,5128 | 7 | 2 | 1 | 0 | 13,576 | 6,5171 | -0,009 |
| 18 | 13,737 | 6,4411 | 4 | -2 | 0 | 1 | 13,741 | 6,4393 | 0,004 |
| 19 | 13,85 | 6,3888 | 5 | 0 | 2 | 2 | 13,851 | 6,3885 | 0,001 |
| 20 | 14,406 | 6,1435 | 10 | 0 | 3 | 1 | 14,39 | 6,1503 | -0,016 |
| 21 | 14,845 | 5,9628 | 3 | 1 | 3 | 0 | 14,838 | 5,9654 | -0,007 |
| 22 | 15,166 | 5,8373 | 5 | -1 | 2 | 2 | 15,148 | 5,8443 | -0,018 |
| 23 | 15,863 | 5,5823 | 6 | 1 | 3 | 1 | 15,822 | 5,5967 | -0,041 |
| 24 | 16,405 | 5,3991 | 10 | -2 | 2 | 1 | 16,397 | 5,4017 | -0,008 |
| 25 | 16,522 | 5,3611 | 5 | 0 | 1 | 3 | 16,528 | 5,3592 | 0,006 |
| 26 | 17,083 | 5,1863 | 7 | 0 | 3 | 2 | 17,087 | 5,185 | 0,004 |
| 27 | 17,311 | 5,1185 | 3 | 1 | 0 | 3 | 17,328 | 5,1135 | 0,017 |
| 28 | 17,565 | 5,0451 | 3 | -1 | 1 | 3 | 17,58 | 5,0407 | 0,015 |
| 29 | 17,858 | 4,9629 | 9 | 0 | 4 | 0 | 17,863 | 4,9616 | 0,005 |
| 30 | 18,262 | 4,854 | 17 | 0 | 2 | 3 | 18,26 | 4,8544 | -0,002 |
| 31 | 18,57 | 4,7742 | 7 | 2 | 3 | 0 | 18,566 | 4,7752 | -0,004 |
| 32 | 19,222 | 4,6137 | 6 | -1 | 2 | 3 | 19,221 | 4,614 | -0,001 |
| 33 | 19,534 | 4,5407 | 6 | 1 | 2 | 3 | 19,513 | 4,5455 | -0,021 |
| 34 | 19,842 | 4,4709 | 1 | -3 | 0 | 1 | 19,864 | 4,4661 | 0,022 |
| 35 | 20,357 | 4,359 | 2 | -3 | 1 | 1 | 20,366 | 4,3571 | 0,009 |
| 36 | 20,688 | 4,29 | 2 | -2 | 1 | 3 | 20,7 | 4,2876 | 0,012 |
| 37 | 20,778 | 4,2716 | 3 | 2 | 0 | 3 | 20,76 | 4,2753 | -0,018 |
| 38 | 20,853 | 4,2564 | 5 | 0 | 3 | 3 | 20,84 | 4,259 | -0,013 |
| 39 | 21,261 | 4,1756 | 3 | 0 | 0 | 4 | 21,267 | 4,1745 | 0,006 |
| 40 | 21,591 | 4,1126 | <1 | 2 | 3 | 2 | 21,596 | 4,1116 | 0,005 |
| 41 | 21,696 | 4,0929 | 2 | -1 | 3 | 3 | 21,691 | 4,0939 | -0,005 |
| 42 | 21,743 | 4,0842 | 2 | 0 | 1 | 4 | 21,738 | 4,0851 | -0,005 |
| 43 | 22,045 | 4,0289 | 4 | 2 | 4 | 0 | 22,049 | 4,0282 | 0,004 |
| 44 | 23,091 | 3,8487 | 4 | 0 | 2 | 4 | 23,096 | 3,8478 | 0,005 |
| 45 | 23,827 | 3,7314 | <1 | -1 | 2 | 4 | 23,831 | 3,7309 | 0,004 |
| 46 | 23,861 | 3,7262 | 1 | -1 | 5 | 1 | 23,869 | 3,7249 | 0,008 |
| 47 | 24,008 | 3,7037 | 2 | 0 | 4 | 3 | 24,008 | 3,7037 | 0 |
| 48 | 24,047 | 3,6978 | 2 | 3 | 2 | 2 | 24,057 | 3,6963 | 0,01 |
| 49 | 24,15 | 3,6823 | 1 | 1 | 2 | 4 | 24,149 | 3,6825 | -0,001 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 50 | 24,24 | 3,6688 | 2 | 3 | 3 | 1 | 24,26 | 3,6659 | 0,02 |
| 51 | 24,349 | 3,6526 | 1 | -2 | 4 | 2 | 24,36 | 3,6509 | 0,011 |
| 52 | 24,743 | 3,5953 | 1 | -3 | 0 | 3 | 24,75 | 3,5944 | 0,007 |
| 53 | 25,194 | 3,532 | 3 | 0 | 3 | 4 | 25,206 | 3,5304 | 0,012 |
| 54 | 25,428 | 3,5 | <1 | 3 | 0 | 3 | 25,436 | 3,499 | 0,008 |
| 55 | 25,56 | 3,4822 | <1 | -1 | 5 | 2 | 25,58 | 3,4796 | 0,02 |
| 56 | 25,706 | 3,4628 | <1 | 1 | 5 | 2 | 25,729 | 3,4597 | 0,023 |
| 57 | 25,798 | 3,4507 | 2 | 4 | 0 | 0 | 25,804 | 3,4499 | 0,006 |
| 58 | 26,195 | 3,3993 | 2 | -4 | 1 | 0 | 26,198 | 3,3989 | 0,003 |
| 59 | 26,386 | 3,3751 | <1 | -3 | 4 | 0 | 26,401 | 3,3732 | 0,015 |
| 60 | 26,785 | 3,3257 | <1 | 2 | 2 | 4 | 26,79 | 3,3251 | 0,005 |
| 61 | 27,036 | 3,2954 | <1 | 3 | 4 | 1 | 27,051 | 3,2936 | 0,015 |
| 62 | 27,691 | 3,2189 | 1 | -4 | 0 | 2 | 27,684 | 3,2197 | -0,007 |
| 63 | 27,906 | 3,1946 | 2 | 0 | 4 | 4 | 27,909 | 3,1943 | 0,003 |
| 64 | 28,239 | 3,1577 | <1 | -1 | 5 | 3 | 28,239 | 3,1577 | 0 |
| 65 | 29,097 | 3,0665 | 1 | 1 | 2 | 5 | 29,085 | 3,0677 | -0,012 |

Apéndice F. Datos de difracción de rayos X de polvo del complejo de RIF-Cu a partir de la sal metálica de CuCl₂*H₂O en DMSO.

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I ₀ | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|----|-----------------------|----------------------|------------------|---|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 6,461 | 13,6692 | 100 | 1 | 1 | 0 | 6,448 | 13,696 | -0,013 |
| 2 | 7,167 | 12,3242 | 90 | 2 | 0 | 0 | 7,159 | 12,3371 | -0,008 |
| 3 | 8,092 | 10,9174 | 80 | 0 | 1 | 1 | 8,09 | 10,9197 | -0,002 |
| 4 | 8,864 | 9,9682 | 73 | 1 | 1 | 1 | 8,849 | 9,9855 | -0,015 |
| 5 | 9,39 | 9,4109 | 69 | 2 | 0 | 1 | 9,38 | 9,4205 | -0,01 |
| 6 | 10,803 | 8,183 | 60 | 2 | 1 | 1 | 10,811 | 8,1768 | 0,008 |
| 7 | 12,026 | 7,3534 | 54 | 3 | 1 | 0 | 12,019 | 7,3579 | -0,007 |
| 8 | 12,346 | 7,1635 | 52 | 3 | 0 | 1 | 12,344 | 7,1647 | -0,002 |
| 9 | 12,874 | 6,8709 | 50 | 1 | 2 | 1 | 12,847 | 6,8852 | -0,027 |
| 10 | 12,935 | 6,8386 | 50 | 2 | 2 | 0 | 12,917 | 6,848 | -0,018 |
| 11 | 13,269 | 6,6672 | 49 | 0 | 1 | 2 | 13,264 | 6,6696 | -0,005 |
| 12 | 13,482 | 6,5624 | 48 | 3 | 1 | 1 | 13,467 | 6,5697 | -0,015 |
| 13 | 13,732 | 6,4435 | 47 | 1 | 1 | 2 | 13,743 | 6,4385 | 0,011 |
| 14 | 14,085 | 6,2827 | 46 | 2 | 0 | 2 | 14,093 | 6,2793 | 0,008 |
| 15 | 14,288 | 6,1939 | 45 | 2 | 2 | 1 | 14,276 | 6,1991 | -0,012 |
| 16 | 14,338 | 6,1725 | 45 | 4 | 0 | 0 | 14,347 | 6,1686 | 0,009 |
| 17 | 15,098 | 5,8634 | 43 | 2 | 1 | 2 | 15,088 | 5,8671 | -0,01 |
| 18 | 15,334 | 5,7737 | 42 | 4 | 1 | 0 | 15,327 | 5,7765 | -0,007 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|---|---|---|--------|--------|--------|
| 19 | 16,227 | 5,4579 | 40 | 3 | 0 | 2 | 16,228 | 5,4575 | 0,001 |
| 20 | 16,599 | 5,3364 | 39 | 1 | 2 | 2 | 16,616 | 5,3309 | 0,017 |
| 21 | 17,103 | 5,1803 | 38 | 3 | 1 | 2 | 17,103 | 5,1804 | 0 |
| 22 | 17,257 | 5,1344 | 38 | 0 | 3 | 1 | 17,248 | 5,137 | -0,009 |
| 23 | 17,616 | 5,0306 | 37 | 1 | 3 | 1 | 17,621 | 5,0292 | 0,005 |
| 24 | 17,685 | 5,0111 | 37 | 2 | 3 | 0 | 17,672 | 5,0146 | -0,013 |
| 25 | 17,751 | 4,9926 | 37 | 2 | 2 | 2 | 17,75 | 4,9928 | -0,001 |
| 26 | 18,581 | 4,7714 | 35 | 1 | 0 | 3 | 18,581 | 4,7714 | 0 |
| 27 | 18,711 | 4,7386 | 35 | 2 | 3 | 1 | 18,696 | 4,7423 | -0,015 |
| 28 | 18,762 | 4,7258 | 35 | 5 | 1 | 0 | 18,757 | 4,7271 | -0,005 |
| 29 | 19,491 | 4,5507 | 33 | 3 | 2 | 2 | 19,499 | 4,5488 | 0,008 |
| 30 | 19,578 | 4,5306 | 33 | 4 | 1 | 2 | 19,587 | 4,5286 | 0,009 |
| 31 | 19,712 | 4,5001 | 33 | 5 | 1 | 1 | 19,726 | 4,497 | 0,014 |
| 32 | 20,234 | 4,3852 | 32 | 0 | 3 | 2 | 20,231 | 4,3858 | -0,003 |
| 33 | 20,345 | 4,3615 | 32 | 2 | 1 | 3 | 20,34 | 4,3627 | -0,005 |
| 34 | 20,556 | 4,3172 | 32 | 1 | 3 | 2 | 20,552 | 4,3181 | -0,004 |
| 35 | 21,51 | 4,1279 | 30 | 1 | 2 | 3 | 21,508 | 4,1282 | -0,002 |
| 36 | 21,568 | 4,1169 | 30 | 0 | 4 | 0 | 21,571 | 4,1164 | 0,003 |
| 37 | 21,705 | 4,0912 | 30 | 4 | 2 | 2 | 21,72 | 4,0884 | 0,015 |
| 38 | 21,832 | 4,0677 | 30 | 5 | 2 | 1 | 21,846 | 4,0651 | 0,014 |
| 39 | 22,436 | 3,9595 | 29 | 6 | 0 | 1 | 22,444 | 3,9582 | 0,008 |
| 40 | 22,499 | 3,9486 | 29 | 4 | 3 | 1 | 22,506 | 3,9474 | 0,007 |
| 41 | 22,744 | 3,9066 | 29 | 2 | 4 | 0 | 22,755 | 3,9047 | 0,011 |
| 42 | 22,981 | 3,8669 | 28 | 3 | 3 | 2 | 22,962 | 3,8699 | -0,019 |
| 43 | 23,579 | 3,7701 | 28 | 2 | 4 | 1 | 23,567 | 3,772 | -0,012 |
| 44 | 23,84 | 3,7294 | 27 | 3 | 2 | 3 | 23,827 | 3,7315 | -0,013 |
| 45 | 24,176 | 3,6784 | 27 | 6 | 2 | 0 | 24,172 | 3,6789 | -0,004 |
| 46 | 24,697 | 3,6019 | 26 | 1 | 3 | 3 | 24,704 | 3,6009 | 0,007 |
| 47 | 24,836 | 3,5821 | 26 | 6 | 0 | 2 | 24,834 | 3,5824 | -0,002 |
| 48 | 24,922 | 3,5699 | 26 | 3 | 4 | 1 | 24,927 | 3,5692 | 0,005 |
| 49 | 25,061 | 3,5504 | 26 | 1 | 4 | 2 | 25,08 | 3,5477 | 0,019 |
| 50 | 25,45 | 3,497 | 26 | 2 | 0 | 4 | 25,445 | 3,4978 | -0,005 |
| 51 | 25,854 | 3,4433 | 25 | 2 | 4 | 2 | 25,86 | 3,4426 | 0,006 |
| 52 | 26,548 | 3,3548 | 25 | 7 | 1 | 1 | 26,551 | 3,3545 | 0,003 |
| 53 | 26,688 | 3,3376 | 24 | 0 | 2 | 4 | 26,711 | 3,3348 | 0,023 |
| 54 | 26,956 | 3,305 | 24 | 1 | 2 | 4 | 26,958 | 3,3047 | 0,002 |
| 55 | 27,099 | 3,2879 | 24 | 3 | 4 | 2 | 27,112 | 3,2864 | 0,013 |
| 56 | 27,238 | 3,2714 | 24 | 3 | 1 | 4 | 27,268 | 3,2679 | 0,03 |
| 57 | 27,771 | 3,2098 | 23 | 6 | 3 | 1 | 27,766 | 3,2104 | -0,005 |
| 58 | 28,684 | 3,1097 | 23 | 2 | 5 | 1 | 28,694 | 3,1086 | 0,01 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--------|--------|----|---|---|---|-------|--------|-------|
| 59 | 28,768 | 3,1008 | 23 | 4 | 4 | 2 | 28,78 | 3,0995 | 0,012 |
|-----------|--------|--------|----|---|---|---|-------|--------|-------|

Apéndice G. Datos de difracción de rayos X de polvo del complejo de RIF-Cu a partir de la sal metálica de Cu(NO₃)₂*H₂O en DMSO.

| No | 2θ _{obs} (°) | D _{obs} (Å) | I/I _o | h | k | l | 2θ _{cal} (°) | D _{cal} (Å) | Δ2θ |
|----|-----------------------|----------------------|------------------|---|---|---|-----------------------|----------------------|--------|
| 1 | 6,462 | 13,6671 | 100 | 1 | 1 | 0 | 6,459 | 13,6728 | -0,003 |
| 2 | 7,171 | 12,3173 | 90 | 2 | 0 | 0 | 7,168 | 12,3221 | -0,003 |
| 3 | 8,091 | 10,9187 | 80 | 0 | 1 | 1 | 8,096 | 10,9124 | 0,005 |
| 4 | 8,854 | 9,9794 | 73 | 1 | 1 | 1 | 8,855 | 9,978 | 0,001 |
| 5 | 8,963 | 9,8583 | 72 | 2 | 1 | 0 | 8,963 | 9,8587 | 0 |
| 6 | 9,386 | 9,4149 | 69 | 2 | 0 | 1 | 9,386 | 9,4151 | 0 |
| 7 | 10,741 | 8,2301 | 60 | 0 | 2 | 0 | 10,758 | 8,217 | 0,017 |
| 8 | 10,795 | 8,189 | 60 | 2 | 1 | 1 | 10,821 | 8,1694 | 0,026 |
| 9 | 11,343 | 7,7946 | 57 | 1 | 2 | 0 | 11,342 | 7,7951 | -0,001 |
| 10 | 12,034 | 7,3485 | 54 | 3 | 1 | 0 | 12,035 | 7,3479 | 0,001 |
| 11 | 12,089 | 7,3152 | 54 | 0 | 0 | 2 | 12,119 | 7,2971 | 0,03 |
| 12 | 12,35 | 7,1612 | 52 | 0 | 2 | 1 | 12,352 | 7,1601 | 0,002 |
| 13 | 12,64 | 6,9976 | 51 | 1 | 0 | 2 | 12,641 | 6,9968 | 0,001 |
| 14 | 12,877 | 6,8693 | 50 | 1 | 2 | 1 | 12,865 | 6,8758 | -0,012 |
| 15 | 12,934 | 6,8392 | 50 | 2 | 2 | 0 | 12,939 | 6,8364 | 0,005 |
| 16 | 13,273 | 6,6652 | 49 | 0 | 1 | 2 | 13,265 | 6,6692 | -0,008 |
| 17 | 13,477 | 6,5648 | 48 | 3 | 1 | 1 | 13,481 | 6,563 | 0,004 |
| 18 | 14,091 | 6,2801 | 46 | 2 | 0 | 2 | 14,094 | 6,2787 | 0,003 |
| 19 | 14,292 | 6,1922 | 45 | 2 | 2 | 1 | 14,295 | 6,1908 | 0,003 |
| 20 | 15,101 | 5,8623 | 43 | 2 | 1 | 2 | 15,093 | 5,8652 | -0,008 |
| 21 | 15,258 | 5,8023 | 42 | 3 | 2 | 0 | 15,239 | 5,8095 | -0,019 |
| 22 | 15,336 | 5,7729 | 42 | 4 | 1 | 0 | 15,347 | 5,769 | 0,011 |
| 23 | 15,589 | 5,6798 | 42 | 4 | 0 | 1 | 15,6 | 5,676 | 0,011 |
| 24 | 16,189 | 5,4706 | 40 | 0 | 2 | 2 | 16,232 | 5,4562 | 0,043 |
| 25 | 16,232 | 5,4562 | 40 | 0 | 2 | 2 | 16,232 | 5,4562 | 0 |
| 26 | 16,416 | 5,3955 | 39 | 3 | 2 | 1 | 16,41 | 5,3976 | -0,006 |
| 27 | 16,536 | 5,3566 | 39 | 4 | 1 | 1 | 16,51 | 5,365 | -0,026 |
| 28 | 16,599 | 5,3364 | 39 | 1 | 2 | 2 | 16,628 | 5,3272 | 0,029 |
| 29 | 17,105 | 5,1797 | 38 | 3 | 1 | 2 | 17,112 | 5,1777 | 0,007 |
| 30 | 17,259 | 5,1338 | 38 | 0 | 3 | 1 | 17,277 | 5,1286 | 0,018 |
| 31 | 17,627 | 5,0275 | 37 | 1 | 3 | 1 | 17,65 | 5,021 | 0,023 |
| 32 | 17,686 | 5,0108 | 37 | 2 | 3 | 0 | 17,704 | 5,0056 | 0,018 |
| 33 | 17,761 | 4,9898 | 37 | 2 | 2 | 2 | 17,764 | 4,989 | 0,003 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--------|--------|----|---|---|---|--------|--------|--------|
| 34 | 18,585 | 4,7704 | 35 | 1 | 0 | 3 | 18,576 | 4,7727 | -0,009 |
| 35 | 18,713 | 4,7381 | 35 | 2 | 3 | 1 | 18,726 | 4,7349 | 0,013 |
| 36 | 18,771 | 4,7236 | 35 | 5 | 1 | 0 | 18,781 | 4,7211 | 0,01 |
| 37 | 19,363 | 4,5805 | 34 | 1 | 1 | 3 | 19,351 | 4,5833 | -0,012 |
| 38 | 19,458 | 4,5583 | 33 | 3 | 3 | 0 | 19,461 | 4,5576 | 0,003 |
| 39 | 19,526 | 4,5426 | 33 | 3 | 2 | 2 | 19,515 | 4,545 | -0,011 |
| 40 | 19,766 | 4,488 | 33 | 5 | 1 | 1 | 19,749 | 4,4919 | -0,017 |
| 41 | 20,331 | 4,3645 | 32 | 2 | 1 | 3 | 20,34 | 4,3625 | 0,009 |
| 42 | 20,401 | 4,3497 | 32 | 3 | 3 | 1 | 20,398 | 4,3504 | -0,003 |
| 43 | 20,562 | 4,316 | 32 | 1 | 3 | 2 | 20,575 | 4,3133 | 0,013 |
| 44 | 21,504 | 4,129 | 30 | 2 | 3 | 2 | 21,51 | 4,1278 | 0,006 |
| 45 | 21,706 | 4,091 | 30 | 4 | 3 | 0 | 21,691 | 4,0938 | -0,015 |
| 46 | 21,745 | 4,0838 | 30 | 5 | 0 | 2 | 21,742 | 4,0844 | -0,003 |
| 47 | 21,917 | 4,0521 | 30 | 1 | 4 | 0 | 21,915 | 4,0526 | -0,002 |
| 48 | 22,461 | 3,9552 | 29 | 0 | 4 | 1 | 22,463 | 3,9548 | 0,002 |
| 49 | 22,745 | 3,9064 | 29 | 1 | 4 | 1 | 22,755 | 3,9048 | 0,01 |
| 50 | 22,989 | 3,8655 | 28 | 3 | 3 | 2 | 22,989 | 3,8656 | 0 |
| 51 | 23,591 | 3,7682 | 28 | 2 | 4 | 1 | 23,608 | 3,7656 | 0,017 |
| 52 | 23,84 | 3,7294 | 27 | 3 | 2 | 3 | 23,838 | 3,7298 | -0,002 |
| 53 | 23,896 | 3,7208 | 27 | 4 | 1 | 3 | 23,908 | 3,719 | 0,012 |
| 54 | 24,177 | 3,6782 | 27 | 3 | 4 | 0 | 24,201 | 3,6746 | 0,024 |
| 55 | 24,696 | 3,6021 | 26 | 1 | 3 | 3 | 24,721 | 3,5985 | 0,025 |
| 56 | 24,845 | 3,5808 | 26 | 0 | 4 | 2 | 24,85 | 3,5801 | 0,005 |
| 57 | 24,917 | 3,5706 | 26 | 4 | 3 | 2 | 24,919 | 3,5703 | 0,002 |
| 58 | 25,448 | 3,4973 | 26 | 6 | 1 | 2 | 25,448 | 3,4973 | 0 |
| 59 | 25,858 | 3,4428 | 25 | 7 | 1 | 0 | 25,86 | 3,4425 | 0,002 |
| 60 | 25,916 | 3,4352 | 25 | 2 | 4 | 2 | 25,895 | 3,4379 | -0,021 |
| 61 | 26,04 | 3,4191 | 25 | 4 | 4 | 0 | 26,047 | 3,4182 | 0,007 |
| 62 | 26,703 | 3,3357 | 24 | 0 | 2 | 4 | 26,712 | 3,3346 | 0,009 |
| 63 | 26,958 | 3,3047 | 24 | 1 | 2 | 4 | 26,96 | 3,3045 | 0,002 |
| 64 | 27,103 | 3,2874 | 24 | 6 | 3 | 0 | 27,113 | 3,2862 | 0,01 |
| 65 | 27,204 | 3,2754 | 24 | 5 | 3 | 2 | 27,212 | 3,2744 | 0,008 |
| 66 | 27,709 | 3,2169 | 24 | 2 | 2 | 4 | 27,692 | 3,2188 | -0,017 |
| 67 | 28,046 | 3,179 | 23 | 1 | 5 | 1 | 28,04 | 3,1797 | -0,006 |
| 68 | 28,765 | 3,1011 | 23 | 2 | 5 | 1 | 28,746 | 3,1031 | -0,019 |