

Estudio Estructural de Fexofenadina Hidrocloruro Anhidro e Hidratado y su Efecto en la Solubilidad

Cristian Camilo Rojas Sepúlveda

Trabajo de Grado para Optar el Título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química Aplicada

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química Aplicada

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2019

Tabla de Contenido

Introducción	15
1. Química Supramolecular	15
1.1. Ingeniería de cristales	22
2. Hidratos en la Industria Farmacéutica	31
2.1. Fexofenadina hidrocloreuro	35
3. Determinación y Análisis de la Estructura Cristalina	38
3.2. Caracterización de los materiales cristalinos por difracción de rayos X	38
3.2.1. Difracción de rayos X originada por un cristal.	39
3.2.2. Difracción de rayos X de muestras policristalinas	42
3.2.3. Procesamiento preliminar de datos de difracción de rayos X de polvo.	45
3.2.4. Determinación estructural a partir del patrón de difracción de polvo.	46
3.2.4.1. Indexado de un patrón de polvo	49
3.2.4.2. Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas	53
3.2.4.3. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas..	54
3.2.4.4. Determinación de la estructura cristalina	58
3.2.4.5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.	61
3.2.4.6. Validación de la estructura cristalina	63
3.3. Otras técnicas de caracterización	64
3.3.1. Espectroscopia infrarroja	64
3.3.2. Espectroscopia ultravioleta	67
3.3.3. Análisis termo gravimétrico y calorimetría de barrido diferencial (TGA/DSC)	69
3.4. Análisis de Superficies de Hirshfeld	69

3.5.Simulación de la morfología del cristal	71
3.6.Análisis de hidratos.....	72
4.Hipótesis	73
5.Objetivo general.....	74
5.1.Objetivos específicos	74
6.Metodología.....	75
6.1.Formación de hidratos.....	75
6.2.Técnicas de caracterización	76
6.2.1.Espectroscopia Infrarrojo.....	77
6.2.2.Espectroscopia UV-Vis.....	77
6.2.3.Análisis termogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial.	77
6.2.4.Difracción de rayos X de muestras policristalinas.....	78
6.3.Pruebas de solubilidad en equilibrio	79
7.Resultados y análisis	80
7.1.Caracterización de la materia prima	80
7.1.1.Análisis del espectro IR..	81
7.1.2.Análisis térmico TGA-DSC.....	83
7.1.3.Análisis por difracción de rayos x de muestras policristalinas..	84
7.2.Análisis estructural de la fexofenadina hidrocloreuro, FXCl	88
7.3.Caracterización de los productos de hidratación	96
7.3.1.Productos de la Síntesis hidrotermal.....	96
7.3.2.Producto obtenido por Reflujo.....	115
7.3.3.Productos obtenidos por difusión de vapor de agua.	118
7.4.Análisis de Superficies de Hirshfeld de Fexofenadina Hidrocloreuro	118
7.5.Análisis de Superficies de Hirshfeld de Fexofenadina Hidrocloreuro Trihidrato, CRU07	123
7.6.Cálculo de la morfología del cristal	126

7.6.1.Morfología de la fexofenadina hidrocioruro (FXCI)..	127
7.6.2.Morfología de la fexofenadina hidrocioruro trihidrato (CRU07).	128
7.7.Análisis de hidratos.....	129
7.8.Ensayos de solubilidad en el estado de equilibrio	131
8.Conclusiones	133
9.Recomendaciones	134
Referencias Bibliográficas	135

Lista de Figuras

Figura 1. Principales tipos de interacción en los enlaces de hidrógeno.....	18
Figura 2. Geometría de las interacciones aromáticas. Adaptado de (Loots & Barbour, 2012) ...	21
Figura 3. Descriptores de grafos (izquierda) y ejemplos de estos (derecha).	25
Figura 4. Tipos de sintones. Adaptado de (Almarsson & Zaworotko, 2004).	26
Figura 5. Estructura molecular y motivo formado por la molécula A. Adaptado de (Yoshioka, Hiramatsu, Okamura, Tsujioka & Yamada, 2000).	28
Figura 6. Estructura molecular y motivo formado por la molécula A. Adaptado de (Yoshioka et al., 2000).	29
Figura 7. Celda unidad de la molécula A (a) y de la molécula B (b). Adaptado de (Yoshioka et al., 2000)	30
Figura 8. Formas cristalinas de teofilina al realizar algunos procesos en la industria farmacéutica. Adaptado de (Suihko, Lehto, Ketolainen, Laine, & Paronen, 2001)	32
Figura 9. Estructura molecular de fexofenadina hidrocloreuro (FXCl).	35
Figura 10. Ilustración geométrica de la ley de Bragg. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)	40

Figura 11. Esquema de la geometría de Focalización Bragg-Brentano. Geometría de enfoque sin monocromador (izquierda); geometría de enfoque con monocromador (derecha). Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009).....	43
Figura 12. Esquema de los modos de sincronización de los brazos del goniómetro, F indica la fuente de rayos X y su posición, D es el brazo del detector y θ es el ángulo de Bragg. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)	44
Figura 13. Representación gráfica del perfil observado por el método de Le Bail, el cual se muestra como una línea roja con puntos blancos y el cálculo se muestra como una línea de color negro con puntos rojos. La intensidad total observada del pico 1 se muestra en azul y la intensidad del pico 2 en verde.....	56
Figura 14. Espectros FTIR/ATR de las formas de ampicilina: forma I, forma II, trihidrato, monohidrato (desde la parte superior). Adaptado de (Baraldi et al., 2014).....	65
Figura 15. Disolución de sales de furosemida-Na-trihidrato y furosemida-K-monohidrato en tampón de fosfato de pH 7 y la de furosemida al 10% en EtOH-agua (solubilidad 3 mg / ml). Adaptado de (Rao Khandavilli et al., 2014)	68
Figura 16. Esquema conceptual de la metodología	75
Figura 17. Espectro infrarrojo de fexofenadina hidrocloreto.	81
Figura 18. TGA-DSC de fexofenadina hidrocloreto	83
Figura 19. Patrón de difracción de polvo experimental de fexofenadina hidrocloreto (rojo) comparado con el reporte de la base de datos de polvo PDF4-Organics identificado con la tarjeta 00- 064-1548 (azul).....	84

Figura 20. Ajuste del patrón de polvo mediante el algoritmo Le Bail de fexofenadina hidroclicloruro. En rojo se presenta el difractograma experimental, en negro el calculado por el programa y la línea azul representa la diferencia entre los dos patrones de difracción.....	86
Figura 21. Refinamiento Rietveld de la fexofenadina hidroclicloruro. La línea verde representa el patrón calculado, las cruces azules los datos observados y la curva azul es la diferencia entre ambos patrones.....	87
Figura 22. Unidad asimétrica de la fexofenadina hidroclicloruro identificando los anillos de seis miembros con un círculo de color.....	89
Figura 23. Enlaces de hidrógeno intramoleculares de la fexofenadina hidroclicloruro.	91
Figura 24. Interacciones que conforman un motivo lineal a lo largo del eje a.....	92
Figura 25. Motivo lineal generado por diferentes interacciones que se desplaza en dirección paralela al eje a.	92
Figura 26. Interacción π - π a lo largo de la red cristalina formada por los centroides 1 (interacción azul) y 2 (interacción verde) descrita en la cara a-b.	94
Figura 27. Interacción π - π intramolecular de la interacción 3 (magenta) y Cg3-Cg3.....	94
Figura 28. Interacciones intermoleculares tipo anillo en fexofenadina hidroclicloruro.	95
Figura 29. Motivo generado por las interacciones π - π y los enlaces de hidrógeno.	95
Figura 30. Producto obtenido de la síntesis hidrotermal, muestra CRU07.....	96
Figura 31. Espectro infrarrojo del producto CRU07.	97
Figura 32.TGA (línea verde) y DSC (línea azul) de CRU07.....	98

Figura 33. Patrón de difracción de polvo experimental de CRU07.....	100
Figura 34. Ajuste del patrón de polvo mediante el algoritmo Le Bail de CRU07. En rojo se presenta el difractograma experimental, en negro el calculado por el programa y la línea azul representa la diferencia entre los dos patrones de difracción.	101
Figura 35. Refinamiento Rietveld de la fexofenadina hidrocioruro trihidrato.	102
Figura 36. Unidad asimétrica de la fexofenadina hidrocioruro trihidrato, CRU07.	103
Figura 37. Unidad asimétrica de CRU07. En rojo se presenta la fexofenadina sin hidrógenos, en azul las moléculas de agua y en verde los iones cloruro.....	106
Figura 38. Enlaces de hidrógeno que componen la molécula A.....	109
Figura 39. Motivo formado por los enlaces de hidrógeno de la molécula A.....	109
Figura 40. Enlaces de hidrógeno que componen la molécula B.	110
Figura 41. Patrón formado por la unidad cristalográfica B de CRU07.	111
Figura 42. Motivo generado por las 12 interacciones que participan en la segunda unidad cristalográfica.....	112
Figura 43. Interacción Cg3-Cg4 de CRU09 en dirección b.....	113
Figura 44. Motivo generado por interacciones $\pi - \pi$ e H- π en CRU07.	113
Figura 45. Interacciones entre las dos unidades cristalográficamente independientes.	114
Figura 46. a) Montaje para la síntesis por reflujo y b) producto CRU09 obtenido de la síntesis.	115

Figura 47. Espectro infrarrojo del producto CRU09.	116
Figura 48. TGA (línea verde) y DSC (línea azul) de CRU09.....	116
Figura 49. Patrón de difracción del producto CRU09.	117
Figura 50. Patrones de polvo de las muestras luego de 8 h y 24 h sometidas a difusión de vapor de agua, comparado con el de FXCl.	118
Figura 51. Superficie de Hirshfeld d-norm de la unidad asimétrica de fexofenadina hidrocloreuro	119
Figura 52. Superficie de Hirshfeld (a) d_i y (b) de que representan las distancias entre la superficie y los átomos adyacentes.....	120
Figura 53. Superficie de Hirshfeld shape index de fexofenadina hidrocloreuro	121
Figura 54. Superficie de Hirshfeld Curvedness de fexofenadina hidrocloreuro	121
Figura 55. Huella dactilar de las interacciones determinantes en fexofenadina hidrocloreuro.	123
Figura 56. Unidad asimétrica (a) de CRU07 y Superficie de Hirshfeld dnorm (b).....	124
Figura 57. Superficie de Hirshfeld Shape Index (a) y Curvedness (b) de CRU07	124
Figura 58. Huella dactilar de las interacciones determinantes en CRU07.....	126
Figura 59. Morfología calculada por el método de BFDH que presenta FXCl; a) Vista de los planos con mayor área y b) Plano perpendicular al eje a.....	127
Figura 60. Morfología que presenta CRU07; a) plano perpendicular al eje a; b) Plano perpendicular al eje b y c) Plano perpendicular al eje c	128

Figura 61. Mapa de interacciones de fexofenadina con las moléculas de agua.....	129
Figura 62. Diferentes mapas de interacciones que presentan el hidrato: a) Mapa de interacciones entre moléculas de agua, b) Mapa de interacciones entre moléculas de agua y grupos carbonilo y c) Mapa de interacciones entre moléculas de agua e iones cloruro.	130
Figura 63. (a) Curva de calibración de los hidratos (b) Curva de calibración de FXCl.	132

RESUMEN

Título: ESTUDIO ESTRUCTURAL DE FEXOFENADINA HIDROCLORURO ANHIDRO E HIDRATADO Y SU EFECTO EN LA SOLUBILIDAD*

Autor: Cristian Camilo Rojas Sepúlveda**

Palabras Calve: Estructura cristalina, Fexofenadina Hidrocloruro, Hidratos, Estudio Estructural

Descripción: En el presente trabajo se presentan los resultados de la caracterización y determinación estructural de fexofenadina hidrocloreuro, la formación de nuevas especies hidratadas de este material mediante tres metodologías diferentes y la caracterización y posterior determinación de la estructura cristalina de los productos. Además, se determina la solubilidad de los materiales y relación entre la estructura cristalina y esta propiedad.

El análisis por infrarrojo, TGA-DSC y difracción de rayos X de polvo muestra que la materia prima corresponde a la forma polimórfica I de fexofenadina hidrocloreuro que cristaliza en un sistema triclinico de grupo espacial P-1 y con parámetros de celda $a = 6,385(5) \text{ \AA}$, $b = 15,164(3) \text{ \AA}$, $c = 15,611(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 78,671^\circ$, $\beta = 80,523^\circ$, $\gamma = 87,675^\circ$, $V = 1461,9(1) \text{ \AA}^3$. En la formación hidrotérmica y por reflujo se obtiene fexofenadina hidrocloreuro trihidratada, en la primera formación el producto es cristalino mientras que el segundo es amorfo. La determinación estructural del material cristalino indica que cristaliza en un sistema monoclinico de grupo espacial P $2_{1/a}$ y con parámetros $a = 25,868(1) \text{ \AA}$, $b = 20,987(7) \text{ \AA}$, $c = 11,587(5) \text{ \AA}$, $\beta = 92,6^\circ$, $V = 6284,52(3) \text{ \AA}^3$. En la formación por difusión de vapor no se observan modificaciones estructurales con respecto a la materia prima. Las pruebas de solubilidad indican que el material anhidro tiene una solubilidad en estado termodinámico de 166,7 mg/L, el trihidrato cristalino de 130,3 mg/L y el trihidrato amorfo de 130,3 mg/L.

El análisis de la estructura cristalina indica que la fexofenadina hidrocloreuro anhidra presenta menores y más débiles interacciones intermoleculares, una estructura menos compacta y baja simetría; estos factores mejoran la solubilidad del compuesto. Por otra parte, la fexofenadina hidrocloreuro trihidrato posee factores estructurales que aumentan la energía de red y por lo tanto la estabilidad del material haciendo que este sea menos soluble.

*Trabajo de grado

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

ABSTRACT

Title: STRUCTURAL STUDY OF FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE ANHYDROUS AND HYDRATED AND ITS EFFECT ON SOLUBILITY*

Author: Cristian Camilo Rojas Sepúlveda**

Keywords: Crystalline structure, Fexofenadine Hydrochloride, Hydrates, Structural study

Description: In the present work we present the results of the characterization and structural determination of fexofenadine hydrochloride, the formation of new hydrated species of this material by means of three different methodologies and the characterization and subsequent determination of the crystalline structure of the products. In addition, the solubility of the materials and relationship between the crystalline structure and this property is determined.

Infrared, TGA-DSC and X-ray powder diffraction analysis shows that the raw material corresponds to the polymorphic form I of fexofenadine hydrochloride that crystallizes in a triclinic system of space group P-1 and with cell parameters $a = 6,385(5) \text{ \AA}$, $b = 15,164(3) \text{ \AA}$, $c = 15,611(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 78,671^\circ$, $\beta = 80,523^\circ$, $\gamma = 87,675^\circ$, $V = 1461,9(1) \text{ \AA}^3$. In hydrothermal formation and by reflux fexofenadine hydrochloride trihydrate is obtained, in the first formation the product is crystalline while the second is amorphous. The structural determination of the crystalline material indicates that it crystallizes in a monoclinic system with space group P 2_{1/a} with cell parameters $a = 25,868(1) \text{ \AA}$, $b = 20,987(7) \text{ \AA}$, $c = 11,587(5) \text{ \AA}$, $\beta = 92,6^\circ$, $V = 6284,52(3) \text{ \AA}^3$. In steam diffusion formation no structural modifications are observed with respect to the raw material. The solubility tests indicate the anhydrous material has a thermodynamic solubility of 166.7 mg/L, crystalline trihydrate of 130.3 mg/L and amorphous trihydrate of 130.3 mg/L.

The analysis of the crystalline structure indicates that the anhydrous fexofenadine hydrochloride has lower and weaker intermolecular interactions, a less compact structure and low symmetry; These factors improve the solubility of the compound. On the other hand, fexofenadine hydrochloride trihydrate has structural factors that increase grid energy and therefore the stability of the material making it less soluble.

* Bachelor thesis

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

Introducción

El conocimiento de la estructura en el estado sólido de un ingrediente farmacéuticamente activo permite racionalizar y comprender algunas de sus propiedades. En la industria farmacéutica se ha hecho necesario la adecuada caracterización estructural de IFAs, con la finalidad de detectar posibles formas amorfas, hidratos, solvatos y polimorfos del material. Por esta razón, la determinación de la estructura a partir de datos de difracción de rayos X de polvo SDPD, por sus siglas en inglés Structure Determination for Powder Diffraction, se ha convertido en una técnica que, aunque no es frecuente, se usa ampliamente para precisar la estructura cristalina de un compuesto que no se obtiene en tamaño y calidad adecuados para estudios por difracción de rayos X de monocristal.

1. Química Supramolecular

Existen diferentes definiciones que recibe la química supramolecular: “El estudio de los enlaces no-covalentes” es la descripción por la que optó el premio nobel Jean-Marie Lehn, también se le conoce como “La química de los enlaces intermoleculares y el auto-ensamblaje”. Sin importar su descripción, el interés mostrado a este tipo de interacciones es evidente debido a que tienen aplicaciones en diferentes disciplinas. Esta es una rama de la química que abarca una amplia gama de interacciones, tanto fuerzas intermoleculares direccionales como no direccionales. Incluyen las interacciones ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, π - π , catión- π , enlaces de hidrógeno

y fuerzas de Van der Waals entre otros. Estas interacciones enlazan las moléculas ya sea entre ellas o con otras formando entidades supramoleculares.

Existen diferentes tipos de sistemas supramoleculares, los más comunes son los hospedador-huésped y los relacionados con el autorreconocimiento y autoensamblaje molecular. Las entidades hospedador-huésped se dividen en dos grandes categorías, los clatratos y cavitatos. Los clatratos son aquellos sistemas supramoleculares en el que los hospedadores poseen cavidades extramoleculares, un ejemplo estos sistemas son los sólidos cristalinos; los complejos son un modelo de clatratos cuyas interacciones son mayormente electrostáticas. Los cavitatos, por su parte, son entidades cuyos hospedadores poseen cavidades intramoleculares en las cuales se incrusta el huésped. Las interacciones que forman cavitatos son generalmente fuerzas de Van der Waals e hidrofílicas, contrario a esto las interacciones más frecuentes entre los clatratos son ion-dipolo, dipolo-dipolo y enlaces de hidrógeno. Los sistemas de autoensamblaje son aquellos que no necesitan una fuerza orientadora para su formación y generalmente se presentan en la forma molecular de menor energía libre (J. W. Steed & Atwood, 2009a). A continuación, se explican algunas de las interacciones que forman entidades supramoleculares.

- Enlaces de hidrógeno: Son un tipo especial de interacción dipolo-dipolo donde un hidrógeno unido a otro átomo electronegativo, generalmente nitrógeno u oxígeno, se enlaza con un átomo de electronegatividad similar. Este enlace es generalmente descrito como $D-H \cdots A$, debido a la alta fuerza relativa de la interacción (4-60 KJ/mol) y a su alta direccionalidad se considera clave en la química supramolecular. Este enlace tiene alto impacto en las propiedades

de la molécula; por ejemplo: el agua tiene un punto de fusión tan alto debido a que los enlaces de hidrógeno presentes le confieren mayor rigidez a la estructura, la butanona es $1,7 \cdot 10^4$ veces más soluble en agua que el butano por la influencia del enlace de hidrógeno formado. La fuerza de los enlaces depende de varios factores e incluyen una amplia gama de interacciones, por esto se dividen en 3 categorías: Enlaces de hidrógeno fuertes, moderados y débiles, la Tabla 1 describe algunas características de cada tipo de enlace.

Tabla 1.

Tipos enlace de hidrógeno.

	Fuerte	Moderado	Débil
Interacción A-H...B	Principalmente covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Energía de enlace (KJ/mol)	60 - 120	16 - 60	<12
Longitud de enlace (Å)			
H...B	1,2 - 1,5	1,5 - 2,2	2,2 - 3,2
A...B	2,2 - 2,5	2,5 - 3,2	3,2 - 4,0
Ángulos de enlace (°)	175-180	130-180	90-150
Corrimiento relativo a la vibración IR (estiramiento simétrico cm^{-1})	25%	10 - 25%	< 10%

Los enlaces de hidrógeno fuertes son formados entre ácidos fuertes y buenos aceptores de enlaces de hidrógeno, presentan distancias de interacción cortas y geometría lineal. Los enlaces de hidrógeno moderados se forman generalmente entre un dador de enlaces hidrógeno y un

aceptor neutros o pares de electrones, por ejemplo, la interacción de amidas en proteínas. Los enlaces de hidrógeno débiles son no lineales, la distancia entre los átomos que forman la interacción es alta y tienden a ser no convencionales como el caso de un átomo donador o aceptador tipo carbono, sistemas de anillos aromáticos tipo π , alquinos o metales de transición.

La geometría de los enlaces de hidrógeno divide estas interacciones en dos tipos, las interacciones primarias y las secundarias. Las primarias son aquellas que se relacionan de forma directa y algunos de sus ejemplos más comunes se muestran en la Figura 1 (a); las secundarias se relacionan desde los grupos adyacentes al enlace mostrado en la Figura 1 (b), se observan 3 átomos dadores y 3 aceptores en paralelo, en esta situación existen interacciones atractivas entre los grupos adyacentes y por esto el enlace se fortalece; en la Figura 1 (c) ocurren interacciones repulsivas entre la mezcla de donador y aceptor y atraen las interacciones primarias.

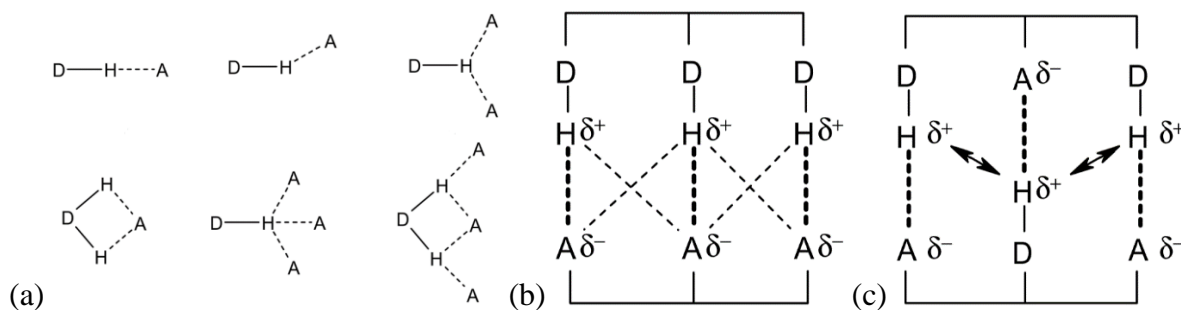


Figura 1. Principales tipos de interacción en los enlaces de hidrógeno.

- Interacciones iónicas: El enlace iónico presenta una fuerza similar al enlace covalente (100- 350 kJ/mol). Es una interacción electrostática entre dos iones con cargas opuestas y que se rige bajo la ley de Coulomb. El enlace iónico ocurre cuando un átomo tiene bajo potencial de

ionización, en consecuencia, cede fácilmente los electrones y el otro átomo los toma debido a su alta afinidad electrónica. El cloruro de sodio es un buen ejemplo de química supramolecular ya que minimiza la cantidad de enlaces covalentes y en su lugar el catión de sodio coordina con seis aniones cloruro para así generar una estructura muy estable que presenta fuerzas electrostáticas atractivas y repulsivas.

- **Fuerzas de Van der Waals:** Son interacciones que dependen en gran medida de la distancia entre las moléculas a considerar, esta relación es de $1/r^6$ donde r es la distancia intermolecular. Se divide principalmente en dos tipos: fuerzas de dispersión que son más determinantes en moléculas grandes y con mayor cantidad de átomos, sin importar que sean moléculas no polares, puesto que pueden inducir un momento dipolar debido a fuerzas electrostáticas de repulsión entre los electrones, este tipo de interacción resulta tener mayor contribución a la totalidad de las fuerzas de Van der Waals (Israelachvili, 2011). Las interacciones dipolo-dipolo ocurren en moléculas que tienen un momento dipolar permanente y son determinantes en moléculas pequeñas y de poca cantidad de electrones. Generalmente las fuerzas de dispersión son mayores que las de inducción excepto en moléculas polares pequeñas.

- **Interacción C–H... π :** Es un enlace no convencional y cuando la unión C–H es de compuestos completamente alifáticos, la naturaleza de la interacción es similar a la de las interacciones de Van der Waals. Cuando el enlace C–H está unido a heteroátomos o tiene protones muy ácidos, la naturaleza de la interacción puede ser similar en términos de direccionalidad y contribución electrostática con la de los enlaces de hidrógeno débiles. En estos

dos tipos de interacciones, la magnitud $C-H \cdots \pi$, es menor que la del enlace de hidrógeno convencional (Nishio, 2011). En los espectros IR a menudo ocasiona un corrimiento hacia mayores números de onda en el estiramiento C-H.

- Interacción π - π : La interacción entre sistemas de electrones π , como aromáticos, alquenos y alquinos, es el resultado global de fuerzas electrostáticas entre las distribuciones de carga e interacciones de Van der Waals. Generalmente se presentan en sistemas aromáticos con grandes superficies de volumen. Las formas más comunes de empaquetamiento cuando se presenta esta interacción es en forma de capas cara a cara cuya distancia interplanar se registra de 3,3 Å a 3,8 Å y la unión del borde de una molécula con la cara de otra, cuya distancia de centroide a centroide está cerca de los 5 Å (Loots & Barbour, 2012). En la Figura 2 se observan algunas interacciones tipo π - π que poseen los anillos aromáticos, en la izquierda se ilustra la interacción cara-borde, en el centro cara-desplazada y a la derecha cara a cara. Las interacciones electrostáticas muestran que la interacción cara a cara es la más fuerte mientras que la cara-borde es la de menor energía.

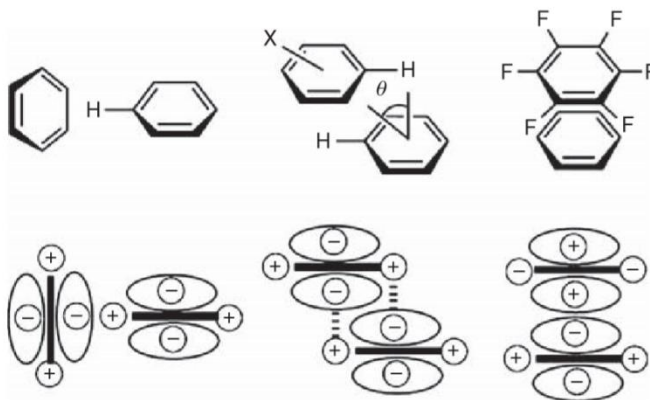


Figura 2. Geometría de las interacciones $\pi \cdots \pi$. Adaptado de (Loots & Barbour, 2012)

La fuerza interacción depende de la forma, distancia, direccionalidad, ángulos y otras características físicas dispuestas entre las moléculas. Las interacciones intermoleculares y el tipo de molécula que forman las supermoléculas son los factores que determinan las propiedades de esta. En cuanto a las entidades supramoleculares formadas por interacciones más débiles en comparación a las que enlazan las moléculas, se podrían considerar cinéticamente más lábiles y termodinámicamente menos estables que sus precursores, sin embargo, la sumatoria de pequeñas contribuciones de energía libre de cada interacción generan un sistema que puede llegar a ser mucho más estable si son interacciones cooperativas. Estos efectos y propiedades de las entidades supramoleculares cada día adquieren mayor interés en la comunidad científica ya que tiene una variedad de aplicaciones en diferentes disciplinas.

Formar entidades supramoleculares cuyas propiedades fisicoquímicas sean predecibles es el objetivo de la ingeniería de cristales, algo difícil de conseguir; sin embargo, un estudio detallado

de las interacciones intermoleculares es primordial en el avance de la ciencia y tecnología (Ariga & Kunitake, 2006; J. W. Steed & Atwood, 2009a).

1.1 Ingeniería de cristales

La formación de un cristal es un proceso de autoensamblaje ya que las moléculas se encuentran, luego se da el reconocimiento molecular y dependiendo del impedimento estérico, electrónico y la cantidad de tiempo disponible entre las moléculas para interactuar, se organizan de tal manera que optimicen el espacio y la energía del ensamble molecular que se genera. La existencia de este ensamble promueve la unión de otras moléculas adyacentes y da como resultado núcleos que tienen una estabilidad más alta, sin necesidad de aplicar una fuerza externa orientadora. Después de formados estos núcleos, el proceso de crecimiento sigue y se obtiene el cristal. Las interacciones que generan los cristales son estudiadas por la ingeniería de cristales (Steed & Atwood, 2009a).

Es difícil controlar el proceso de cristalización debido a que las fuerzas que interactúan en este no son tan direccionales y fuertes como las presentes en los enlaces covalentes, se debe tener en cuenta interacciones de largo, corto alcance y la sinergia entre estas (Aitipamula et al., 2012). Es por esto que la habilidad de predecir estructuras cristalinas no es completamente realizable todavía; sin embargo, después de la llegada de técnicas cristalográficas modernas, los intentos por desarrollar esta categoría de la química han generado algunos avances en el tema. Ahora mediante métodos computacionales se puede plantear una idea de la estructura, tener control y

racionalización, sintetizar nuevos bloques constructores y predecir la morfología que podría tener el cristal. El fundamento para realizar este tipo de predicciones es la consideración de los tipos de enlace direccionales y la interacción con los sintones para formar entidades supramoleculares (Steed & Atwood, 2009a).

En la química molecular la partícula fundamental es el átomo que, mediante enlaces covalentes, se unen a otros formando moléculas, estas en algunas ocasiones se toman como entidades precursoras de moléculas más grandes. Esto se hace habitualmente en la química orgánica, donde se realiza un estudio de determinado objetivo molecular y mediante moléculas precursoras llamadas sintones, se determinan los enlaces covalentes y el tipo de reacción que puede formar la entidad deseada, algunas veces se utilizan equivalentes sintéticos de los sintones para aumentar el rendimiento de las reacciones. Este procedimiento se denomina en orgánica como análisis retrosintético. El símil de la química molecular con el autoensamblaje es evidente, en la primera el bloque constructor es el átomo y en la segunda la molécula; los sintones aquí se denominan tectones. La unión de tectones mediante enlaces no-covalentes que son realizables y repetibles con otros grupos funcionales se denominan sintones supramoleculares, mediante el estudio de estos sintones supramoleculares el diseño de estructuras cristalinas con enlaces direccionales es posible, pero la complejidad aumenta dependiendo de la sinergia de interacciones débiles (Steed & Atwood, 2009).

La ingeniería de cristales se enfoca en un aspecto importante de las interacciones que es la direccionalidad y la dependencia de la fuerza con respecto a la longitud de enlace. Los enlaces de

hidrógeno fuertes del tipo $X-H\cdots X$ ($X= O, N, S$) son altamente direccionales, poseen un ángulo de enlace lineal y longitud corta. Los enlaces de hidrógeno moderados tienen longitud de enlace mayor a $0,5 \text{ \AA}$ y un ángulo que oscila entre 178° y 140° (Gilli & Gilli, 2009). Los enlaces de hidrógeno débiles presentan distancias y ángulos variados, formadas por dadores de electrones débiles como el carbono o aceptores débiles como la densidad de electrones tipo π . Las interacciones de Van der Waals tienen a definir la forma y dirección del empaquetamiento cristalino cuando no existe una interacción con direccionalidad alta. Cualquiera de estos enlaces puede ser el que contribuya en mayor medida a una estructura, todo depende del tipo de tectones que estén presentes en el medio.

Mediante el análisis de grafos todos los posibles enlaces de hidrógeno en la red cristalina se pueden reducir a cuatro categorías: cadenas (C), Anillos (R), intramoleculares (S) y discretos o finitos (D). Se añaden descriptores para cada categoría de la siguiente manera: El subíndice d indica el número de átomos donores de enlaces de hidrógeno, el superíndice a hace referencia a la cantidad de átomos aceptores y el descriptor n denota la cantidad de átomos que involucra la interacción. La combinación de estos descriptores se denomina grafo y tienen la estructura mostrada en la Figura 3. Este sistema es relevante ya que a partir del análisis de diferentes grafos se pueden predecir estructuras cristalinas, esto se conoce como teoría de grafos. En la Figura 3 también se muestran algunos ejemplos. El grafo C (4) denota un patrón tipo cadena, intervienen 4 átomos, tiene un átomo dador de enlaces de hidrógeno y un aceptor; En caso de que $d = a = 1$ se omite escribirlos. S (6) varía al caso anterior en que es un grafo intramolecular que se constituye de 6 átomos. En el ejemplo D se asume que son dos los átomos que forman el patrón y

por ello se denomina de esta forma. $R_2^2(8)$ es un grafo en forma de anillo que contiene ocho átomos en su constitución y presenta dos dadores y otros dos aceptores de enlaces de hidrógeno.

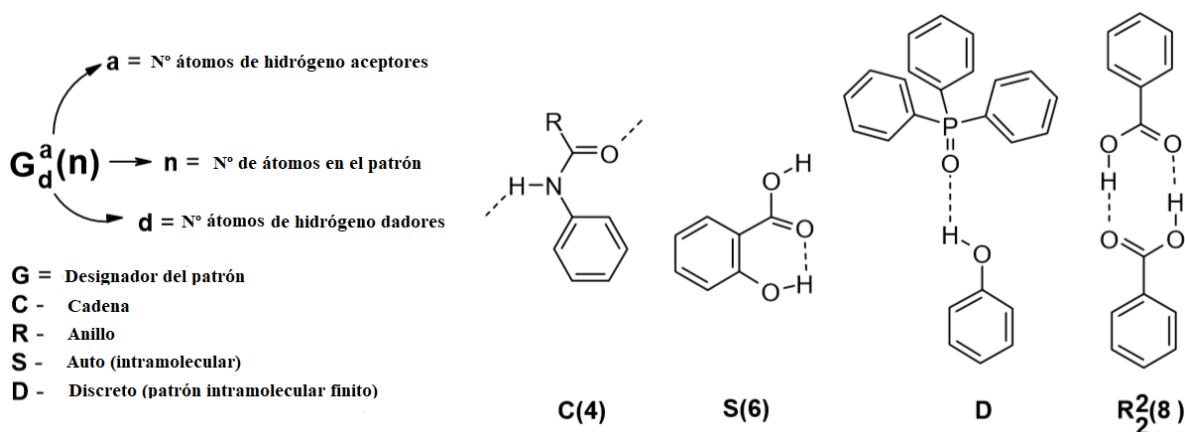


Figura 3. Descriptores de grafos (izquierda) y ejemplos de estos (derecha).

Aunque los enlaces de hidrógeno son importantes en la química supramolecular existen otras interacciones que contribuyen en la energía de los sistemas. Estudiar todas las contribuciones por aparte y determinar el cambio que provocan en las estructuras y sus propiedades es complicado, por esta razón, el enfoque principal en la ingeniería de cristales es estudiar los sintones supramoleculares dependiendo de los grupos funcionales que contiene la molécula. El sintón es un concepto práctico orientado a la comprensión y diseño de estructuras cristalinas, la ingeniería de cristales se encarga de reconocer y diseñar los sintones que son lo suficientemente robustos para ser intercambiados desde la estructura de una red a otra, lo cual garantiza predictibilidad estructural. Además, tiene como objetivo la interacción y conectividad, es decir, los patrones estructurales como laminas, cintas y tubos pueden ser funcionalizados para producir materiales que sirven de molde para transformaciones químicas posteriores (Desiraju, 1995).

Los sintones supramoleculares se dividen en dos grupos principales; los sintones homomoleculares y heteromoleculares; los homomoleculares son estructuras que se componen de moléculas iguales que tienen grupos funcionales complementarios, tal es el caso de los ácidos carboxílicos que tienden a formar grafos en forma de dímeros. Por otra parte, los heteromoleculares son entidades supramoleculares formadas por dos o más tipos de moléculas; el ejemplo más común que se ve en la naturaleza es el sintón formado entre los ácidos carboxílicos y amidas (Jones, Motherwell, & Trask, 2006). En la Figura 4 se muestran ejemplos de este tipo de sintones.

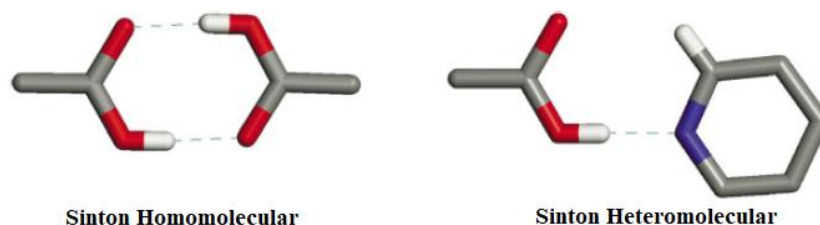


Figura 4. Tipos de sintones. Adaptado de (Almarsson & Zaworotko, 2004).

Conocer, entender y deducir los tipos de enlace y los sitios de reconocimiento donde se pueden formar los mismos son la base para diseñar los compuestos, predecir estructuras y su composición. La ingeniería de cristales como idea empezó desde antes de 1930 cuando Pauling definió el enlace químico y los dividió en covalentes y no-covalentes. Luego en la década de los 60 el concepto se instauró como “Ingeniería molecular” por Von Hippel en sus estudios de regioselectividad, el término ingeniería de cristales fue acuñado por Pepinsky en 1955 pero no fue implementado hasta que Schmidt realizó una serie de estudios de sólidos cristalinos

(Almarsson & Zaworotko, 2004; Steed & Atwood, 2009a). Debido al desarrollo de la cristalografía, se observó un rápido crecimiento en el estudio de los materiales cristalinos en los años 70. A partir de 1990 se evidenció un aumento en las citaciones cuando se generan entidades supramoleculares por medio de la ingeniería de cristales, particularmente en especies orgánicas y metal-orgánicas sólidas, también se evidenció este aumento en estructuras inorgánicas y organometálicas. La ingeniería de cristales representa una oportunidad para el crecimiento de varias industrias, petroquímica, óptica y farmacéutica entre otros.

En la industria farmacéutica la ingeniería de cristales se presenta como una opción para optimizar procesos y generar nuevos materiales con propiedades farmacológicas adecuadas. Mediante el estudio de esta área se pueden obtener varias formas cristalinas de los principios farmacéuticamente activos y así encontrar productos que presenten un buen balance entre las propiedades farmacocinéticas (Blagden, De Matas, Gavan & York, 2007). En los últimos años se han desarrollado fármacos que presentan baja solubilidad, tasa de disolución inadecuadas y baja absorción oral. En el caso de estos fármacos, sus propiedades pueden ser mejoradas tan solo con un cambio en el estado físico del material, modificando propiedades como el tamaño de partícula, la morfología y la cristalinidad (Lee & Myerson, 2006). Otras estrategias utilizadas para mejorar las propiedades antes mencionadas están la formación de co-cristales, sales, hidratos, solvatos y fármacos organometálicos (Baran, 2014; Remenar et al., 2003; Sekhon, 2009).

Una aplicación de la ingeniería de cristales en la industria farmacéutica se centra en la resolución de compuestos quirales mediante la formación de sales o co-cristales, debido a que en el proceso de cristalización el paso determinante es la nucleación del sólido que depende del

reconocimiento molecular de cada estructura y no de la estequiometría de los precursores (Steed & Atwood, 2009b). Yoshioka et al, mostraron la resolución de la DL-fenilglicina mediante la formación cristales multicomponentes, en este caso diastereoisómeros de sales del ácido (1S)-(+)-alcanfor-10-sulfónico. En este reporte también se evidencia un aspecto importante para la industria farmacéutica y es la relación entre la estructura cristalina de un compuesto y sus propiedades fisicoquímicas, en este sentido, la relación entre la estructura cristalina y la solubilidad de dos sales diastereoméricas D-Fenilglicina (1S)- (+) alcanfor-10-ácido sulfónico (**A**) y L-Fenilglicina (1S)- (+) alcanfor-10-ácido sulfónico (**B**) fue estudiada. En esta contribución se muestra que la estructura **A** posee una solubilidad menor que **B** y es atribuido a las capas hidrofóbicas intercaladas de (+)-CS y D-PG que se forman en la estructura cristalina paralelas a lo largo del eje *a*, este motivo crece en dirección *b* y *c* como se observa en la *Figura 5*.

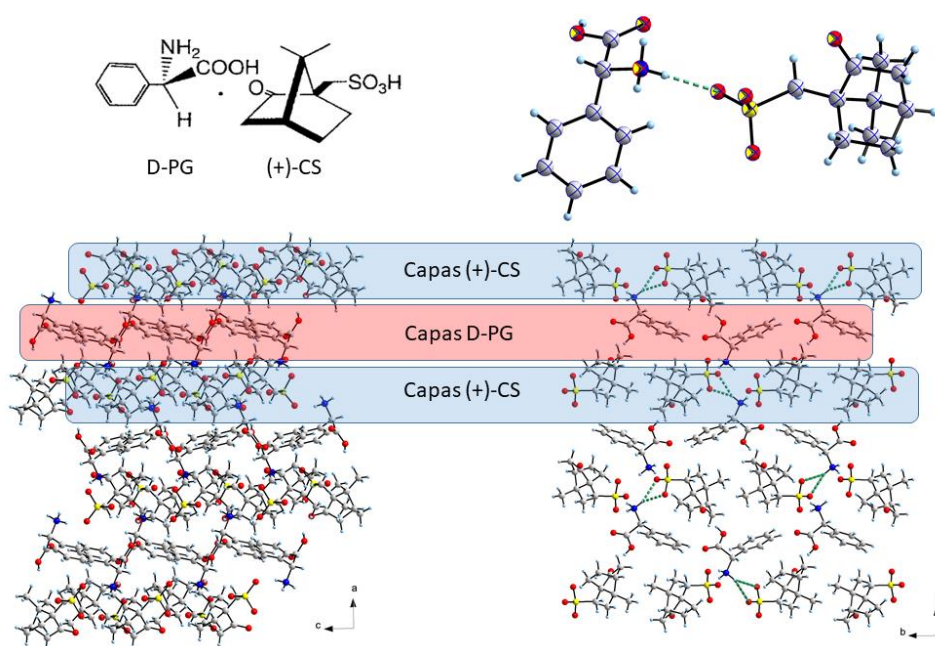


Figura 5. Estructura molecular y motivo formado por la molécula A. Adaptado de (Yoshioka, Hiramatsu, Okamura, Tsujioka & Yamada, 2000).

La estructura **B** posee una estructura cristalina donde se intercalan dos capas una que tiene un canal hidrofílico y otra capa hidrofóbica (*Figura 6*). El canal hidrofílico permite que las interacciones sean de atracción entre la molécula en estudio y el agua (Yoshioka et al., 2000).

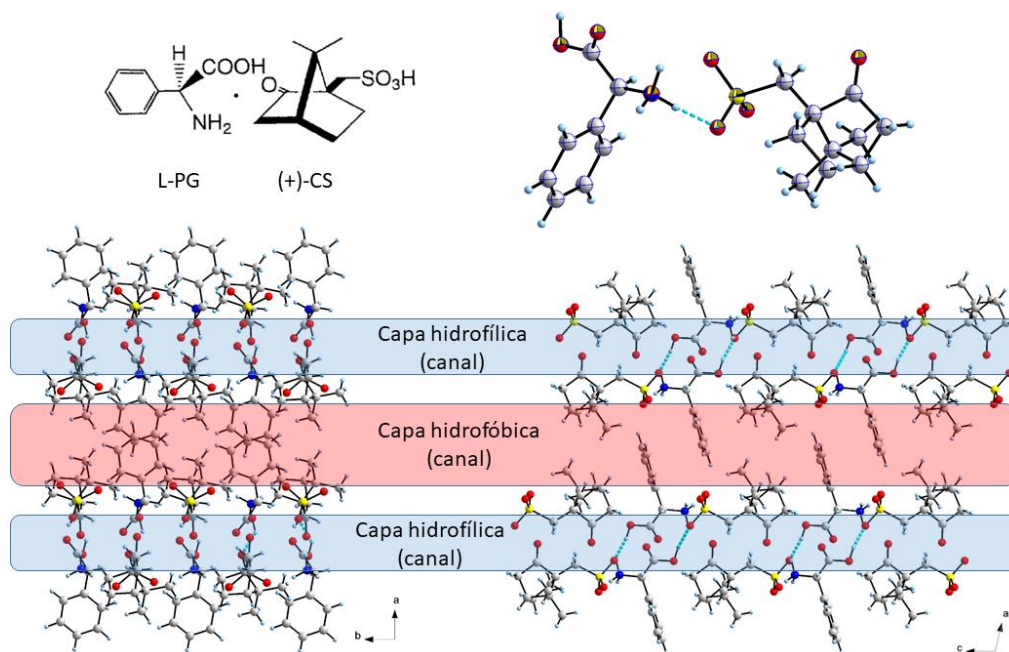


Figura 6. Estructura molecular y motivo formado por la molécula **B**. Adaptado de (Yoshioka et al., 2000).

Adicionalmente se muestra la comparación entre la celda unidad de los compuestos **A** y **B**, se observa que la estructura **B** presenta mayores espacios vacíos como se muestra en la *Figura 7*, según los autores, son espacios en forma de “panal de abeja” y es otra de las características por la cual la solubilidad del material es mucho mayor que la molécula **A**.

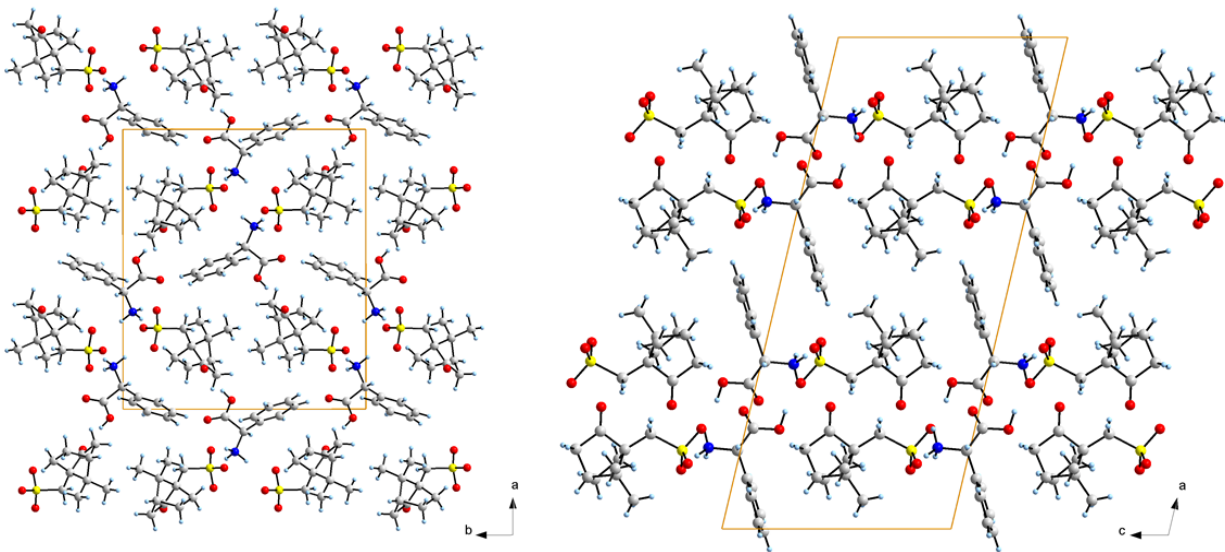


Figura 7. Celda unidad de la molécula A (a) y de la molécula B (b). Adaptado de (Yoshioka et al., 2000)

Existen otras varias investigaciones llevadas a cabo con la finalidad de establecer la relación entre las formas de sales de algunos fármacos y sus solubilidades acuosas (Serajuddin, 2007). Sin embargo, no se pudieron obtener relaciones generales previsibles. Por ejemplo, se reportó que las solubilidades de las sales de diclofenaco con varias aminas primarias, variaron en un factor de hasta 100 veces y no mostraron dependencia de ningún parámetro (carga del anión y catión, radio iónico), sino de la combinación de factores como la red cristalina de la sal y el pH de la solución (O'Connor & Corrigan, 2001). También se observó que la solubilidad de varias sales de amonio del flurbiprofeno, tiende a aumentar con una disminución en el punto de fusión del compuesto, lo que indica que la energía de la red cristalina juega un papel importante en la solubilidad de la sal.

Diferentes formas cristalinas de un material presentan propiedades fisicoquímicas distintas, por lo tanto, es de vital importancia determinar la estructura cristalina de cada material e identificar las variables que intervienen en estas propiedades, solo de esta forma se podrá realizar el diseño racional de los sólidos cristalinos (Byrn, Zografi & Chen, 2017).

2. Hidratos en la Industria Farmacéutica

Los hidratos son entidades supramoleculares que se forman cuando dentro de la red cristalina de un compuesto se incluye una o más moléculas de agua. Presentan una celda unidad diferente en cuanto a contenido, dimensión, empaquetamiento e interacciones moleculares comparados con la especie anhidra. La formación de hidratos está sujeta a la estructura molecular, la capacidad de formar enlaces de hidrógeno y el empaquetamiento cristalino. La mayoría de los fármacos son especies químicas que contienen grupos funcionales capaces de dar y aceptar enlaces de hidrógeno, por tal razón forman hidratos que generalmente son difíciles de predecir (Khankari & Grant, 1995).

Durante el proceso de formación de un medicamento existen varias etapas donde un ingrediente farmacéutico activo (IFA) puede ser expuesto al contacto con agua como la cristalización, reflujo, granulación húmeda, disolución, almacenaje, exposición a la atmósfera, entre otros (Jørgensen et al., 2009). En estas etapas la molécula de agua es capaz de introducirse en la estructura cristalina y formar especies hidratadas que pueden modificar las propiedades

farmacológicas del IFA. Los hidratos farmacéuticos son formas que se presentan de manera frecuente ya que no presentan restricciones de seguridad y se estima que cerca del 30% de los fármacos pueden formar hidratos durante el proceso de manufactura (Byrn, Zografi & Chen, 2017). Por ejemplo, la teofilina en su estado anhidro (forma A) al realizar el mezclado de alta velocidad una parte se convierte en una forma metaestable, contrario a esto, cuando se toma la forma A y se procede a realizar el amasado en húmedo se genera una teofilina monohidrato y cuando la forma A se somete a fluidización, no le ocurre ningún cambio como se muestra en la Figura 8. Teniendo en cuenta estas modificaciones que sufre el fármaco, para su comercialización se requiere una forma cristalina que, aunque no sea la más estable sí sea capaz de resistir los tratamientos previos a su comercialización, en este sentido, la forma cristalina que se distribuye es el monohidrato de teofilina.

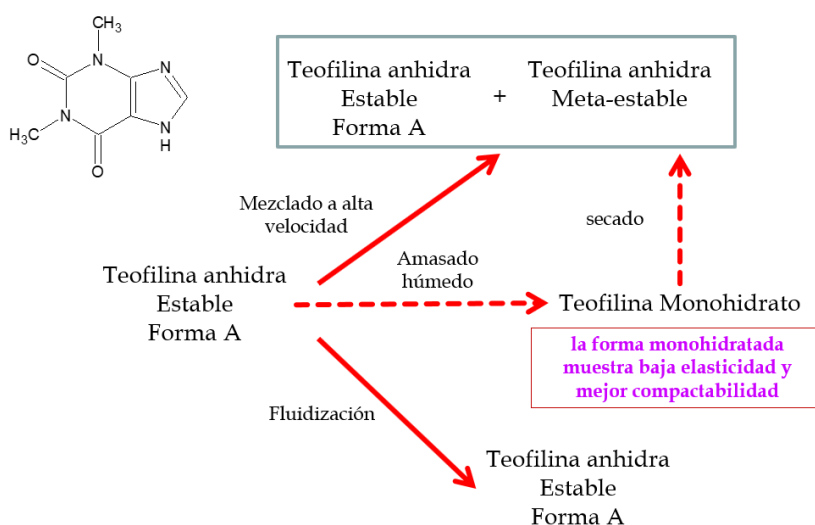


Figura 8. Formas cristalinas de teofilina al realizar algunos procesos en la industria farmacéutica. Adaptado de (Suihko, Lehto, Ketolainen, Laine & Paronen, 2001)

El agua está frecuentemente presente en los medios de cristalización, por esto no es sorprendente que constantemente se descubran hidratos durante el proceso de screening de fármacos. Además, el agua es la clave de la química verde y se utiliza en la industria farmacéutica constantemente. Al incorporar moléculas de agua en la red cristalina no solo altera la forma y simetría de la celda unidad, también, modifica la entropía y la entalpía del cristal. La actividad termodinámica del hidrato y de sus formas anhidras son diferentes y sus propiedades varían (Khankari, Chen, & Grant, 1998). Las propiedades físicas como forma y morfología de los hidratos son diferentes en comparación a los anhidros y esto afecta directamente el proceso de manufactura. Por ejemplo, si la morfología cambia de un prisma a agujas impide que se pueda procesar el fármaco ya que se puedan modificar otras características como la compresibilidad y dureza; modificaciones que han sido ampliamente reportadas (Sun & Grant, 2004; Wong & Mitchell, 1992). Por otra parte, las propiedades químicas del compuesto también se ven afectadas.

El estado hidratado de un IFA puede modificar de manera significativa la solubilidad, estabilidad, apariencia y en general la farmacocinética del IFA (Blagden, de Matas, Gavan, & York, 2007). La estabilidad termodinámica de las formas hidratadas y su efecto en la solubilidad y tasa de disolución son interés en el campo farmacéutico. Una especie hidratada presenta mayor estabilidad termodinámica que su forma anhidra cuando su actividad acuosa está por debajo de la actividad acuosa para la formación del hidrato. Lo anterior ocurre en la mayoría de hidratos y es por esto que la energía libre de Gibbs generalmente es más baja en la forma hidratada y por lo tanto es menos soluble (Khankari & Grant, 1995). Los hidratos no son siempre la forma más estable ni soluble, pero se ha reportado varias veces como la forma de dosificación final

preferida (Hilfiker, 2006; Kitamura, Koda, Miyamae, Yasuda & Morimoto, 1990; Shefter, Fung & Mok, 1973).

El estudio de hidratos en la industria no solo se realiza con el objetivo de mejorar las propiedades farmacológicas, también, para evitar errores. En 1998 debido a constantes reportes clínicos que indicaban una falla en el tratamiento anticonvulsivo con carbamazepina, se demostró que el IFA en el almacenaje se transformaba en su especie hidratada y esto provocaba una disminución en la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco, por esta razón, tuvieron que salir del mercado alrededor de 70 millones de tabletas que estaban dispuestas para su comercialización (Meyer et al., 1992). Esto sucede porque la forma anhidra es inestable cuando se expone a condiciones de humedad relativa alta. El entendimiento de la estabilidad en los hidratos es fundamental y eventualmente se pueden crear nuevas formulaciones más efectivas (Cui, 2007) que mejoren propiedades farmacéuticas.

El moxifloxacino hidrocloreto es un compuesto que se usa en el tratamiento de infecciones microbianas, este IFA presenta una forma cristalina inestable que se evidencia en el proceso de manufactura; la formación de hidratos mejora esta propiedad y da como resultado una entidad química adecuada para la formulación (Becker, 2007). En otro estudio sobre los polimorfos y solvatos de la sal de cloruro en un ingrediente farmacéutico activo (IFA) usado para tratar migrañas agudas, se observó que la forma hidratada presenta una solubilidad acuosa seis veces mayor que la anhidra (Reutzel-Edens, Kleemann, Lewellen, Borghese & Antoine, 2003); la

solubilidad es la propiedad que tiene mayor influencia en la biodisponibilidad de un fármaco que se administra por vía oral (Serajuddin, 2007).

2.1 Fexofenadina hidrocloreuro

La fexofenadina, cuya estructura molecular se muestra en la Figura 9, es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la rinitis. Es un antihistamínico de segunda generación que actúa como inhibidor competitivo de la histamina, se ubica en los receptores de la histamina H1 evitando que la histamina llegue a esas posiciones y genere los síntomas alérgicos. La fexofenadina se comercializa principalmente en forma de sal de cloruro. Se distribuye tanto en capsulas como tabletas o junto con otros fármacos para el tratamiento de diferentes alergias (Brayfield, 2014).

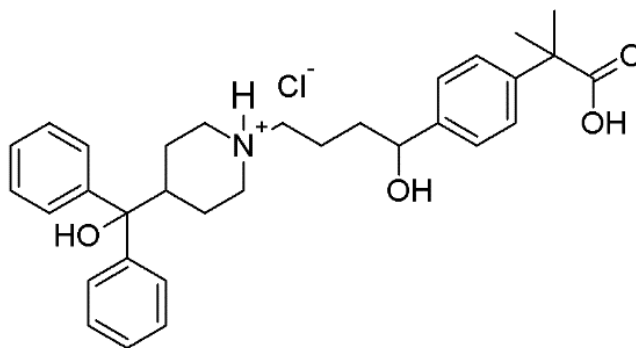


Figura 9. Estructura molecular de fexofenadina hidrocloreuro (FXCl).

La fexofenadina hidrocloreuro cuando es administrada de forma oral en tabletas muestra una rápida absorción puesto que se identifica concentración del fármaco en el plasma sanguíneo

luego de dos o tres horas. Cerca del 60 a 70 % de la dosis se enlaza en las proteínas plasmáticas y alrededor del 5% se puede metabolizar. El tiempo de vida medio de eliminación en es organismo es de 14 horas. La mayoría se excreta por las heces y cerca de un 10% por la orina (Kumar, Alam, Meena, Jain, & Bansal, 2009).

La fexofenadina es un fármaco que posee baja solubilidad en medio acuoso, por esta razón se produce la sal de hidrocloreuro de este IFA mejorando algunas propiedades farmacéuticas. Este compuesto presenta polimorfismo (Brayfield, 2014) y se ha reportado una forma monohidratada (EP 1614681 A1, 2006) y algunos solvatos (EP 1614681 A1, 2006; WO 95/31437, 1995), existe una variedad muy amplia variedad de formas cristalinas de fexofenadina hidrocloreuro reportadas (Kumar et al., 2009). En la Tabla 2 se observan reportes de las formas cristalinas de la fexofenadina hidrocloreuro, de esto se puede concluir que la fexofenadina hidrocloreuro forma polimorfos fácilmente y posee varias estructuras solvatadas e hidratadas reportadas sin embargo, ninguno de estos reportes posee información cristalográfica que permita determinar las posiciones atómicas de este material, por esto, es importante indexar y determinar la estructura cristalina de estos compuestos con el objetivo de relacionar la estructura cristalina del material con sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 2.

Algunas formas cristalinas reportadas de fexofenadina hidrocloreuro.

Nombre	Nº Patente	Forma Cristalina	Punto de Fusión (°C)
Forma A	WO 02/102777 A3	Anhidro-Cristalino	230,38
Forma B	EP 1614681; A1 US	Hidrato Cristalino (1:1)	80,27; 107,27;

Nombre	N° Patente	Forma Cristalina	Punto de Fusión (°C)
	2005/0282860 A1		149,14
Forma C	EP 1614681; A1 US 2005/0282860 A1	Solvato Cristalino (Acetonitrilo; 1:1)	-
Forma C	US 007/0191428 A1	Anhidro Cristalino	192-194
Forma I	US 5738872	Anhidro Cristalino	195-199
Forma II	US 5738872	Hidrato Cristalino (1: 0,1-5)	124-126
Forma III	US 5738872	Anhidro Cristalino	166
Forma IV	US 5738872	Hidrato Cristalino (1:0,1-5)	146
Forma V	US 2002/-0177608 A1	Hidrato Cristalino (Estados de hidratación variables)	-
Forma VI	US 2002/0177608 A1	Cristalino	-
Forma VIII	US 2002/0177608 A1	Cristalino	84,142
Forma IX	US 2002/0177608 A1	Cristalino	138,6
Forma IX	US 2002/0177608 A1	Solvato Cristalino (metil-t-butil éter)	-
Forma IX	US 2002/0177608 A1	Solvato Cristalino (ciclohexano)	-
Forma X	US 2002/0177608 A1	Hidrato Cristalino	-
Forma X	WO 2002-102777 A3	Anhidro Cristalino	186,6
Forma XI	US 2002/0177608 A1	Cristalino	-
Forma XII	US 2002/0177608 A1	Cristalino	-
Forma XIII	US 2002/0177608 A1	Cristalino	185-195
Forma XIV	US 2002/0177608 A1	Solvato Cristalino (etil-acetato)	100
Forma XV	US 2002/0177608 A1	Solvato Cristalino (etil-acetato)	140
Forma XVI	US 2004/0044038 A1	Cristalino	67;125;135
Forma XIX	US 2005/0256163 A1	Cristalino	90-100;148-155

Nombre	N° Patente	Forma Cristalina	Punto de Fusión (°C)
Forma XX	WO 2007/052310 A2	Cristalino	112-152
Forma XX	US 2005/0256163 A1	Hidrato Cristalino	50-55; 100-140
Forma XXI	US 2005/0256163 A1	Cristalino	-
Forma IXX	WO 2007/052310 A2	Cristalino	145-155
Nueva Forma	US 2004/0248935 A1	Cristalino	196,56
Forma Amorfa	US 2005/0256163 A1	Amorfo	-
Forma Amorfa	US 2004/0167168 A1	Amorfo	-

3. Determinación y Análisis de la Estructura Cristalina

3.2 Caracterización de los materiales cristalinos por difracción de rayos X

La radiación electromagnética de rayos X tienen una longitud de onda corta que abarca la región comprendida entre 0,1 y 100 Å, los rayos X usados en difracción tienen longitudes de onda en el rango de 0,5 – 2,5 Å. La naturaleza de los rayos X depende del metal del ánodo, que se producen cuando un filamento incandescente, que actúa como cátodo emite electrones que son acelerados al aplicar un alto voltaje con suficiente energía cinética, que son frenados rápidamente al golpear una placa metálica (ánodo) y de esta forma se genera la radiación de rayos X (Pecharsky & Zavalij, 2009).

3.2.1 Difracción de rayos X originada por un cristal. La estructura cristalina más simple que al repetirse periódicamente reproduce todo el cristal es la fracción denominada celda unidad y se encuentra definida por tres vectores que indican la dirección de los parámetros de la red, que son los módulos a , b , c y los ángulos α , β y γ .

La longitud de onda de la radiación de rayos X presenta el mismo orden de magnitud que las dimensiones de la celda unidad, lo que junto con el ordenamiento periódico de los sólidos cristalinos genera el fenómeno de difracción. Los físicos ingleses Sir William Henry Bragg y su hijo William Lawrence Bragg en 1913, explicaron porque las caras de un cristal reflejan la radiación solo a ciertos ángulos; esto es debido a que, el ángulo de incidencia y de reflexión del haz deben ser iguales para que las ondas se encuentren en fase hasta el momento de chocar contra un átomo, a partir de ese momento algunas de las ondas van a recorrer diferentes distancias hasta encontrar otro dispersor (Pecharsky & Zavalij, 2009).

En la Figura 10 se observan las ondas del haz incidente y las ondas reflejadas que forman un ángulo θ con los planos hkl . La diferencia de camino entre un par de ondas antes y después de ser reflejadas por los planos se denomina Δ , y está determinada por la distancia interplanar como $\delta = d_{hkl} \cdot \text{sen}(\theta)$. La diferencia de camino total es 2Δ , y la interferencia constructiva se observa cuando $2\Delta = n \cdot \lambda$, donde n es un número entero y λ es la longitud de onda del frente de onda incidente. Este simple análisis geométrico da como resultado la ley de Bragg (Ecuación 1).

$$2 \cdot d_{hkl} \cdot \text{sen}(\theta) = n \cdot \lambda \quad (1)$$

Donde; n = número entero, λ = longitud de onda de la radiación incidente, d_{hkl} = distancia entre la familia de planos hkl y θ_{hkl} = ángulo de Bragg

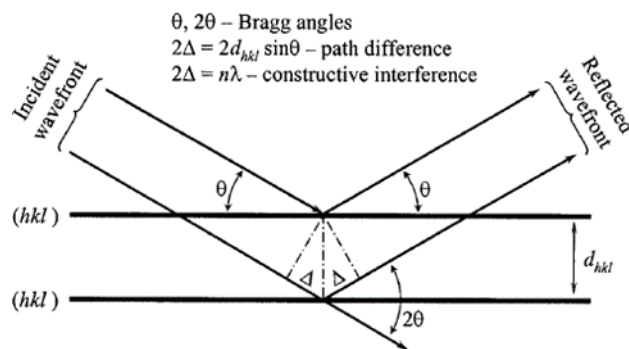


Figura 10. Ilustración geométrica de la ley de Bragg. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

Los patrones de difracción se componen de múltiples picos de Bragg, que tienen diferentes intensidades además de diferentes posiciones y formas. El componente principal de la intensidad máxima de Bragg es el factor estructura, el cual depende de la estructura interna o atómica del cristal, descrita por las posiciones relativas de los átomos en la celda unidad, y otras características como el movimiento térmico y los parámetros de población. El factor estructura $|F_{hkl}|^2$ es el cuadrado del valor absoluto de la llamada estructura de amplitud F_{hkl} . Es este factor el que incluye múltiples contribuciones determinadas por la estructura cristalina (Pecharsky & Zavalij, 2009).

Cada uno de los átomos que contiene una celda unidad posee una capacidad de dispersión diferente. La distribución de densidad de electrones en el átomo considerando un cristal en el que la función de densidad electrónica es periódica está dada por la Ecuación 2.

$$F(h) = V \cdot \sum_x \rho(x) \cdot e^{2\pi(h \cdot x)} \quad (2)$$

Donde $F(h)$ es la amplitud de la estructura en un punto de red recíproco h , V es el volumen de la celda unidad de la red directa y la sumatoria se transmite a todos los vectores de coordenadas posibles x , en la celda unidad para una reflexión de Bragg con índices hkl , que se representan como vector h en tres dimensiones. La sustitución en la ecuación anterior por la integral de Fourier en el espacio directo permite calcular la distribución de la densidad electrónica en la celda unidad desde las amplitudes de estructura conocidas con la Ecuación 3.

$$\rho(h) = \frac{1}{V} \cdot \sum_h^F (h) \cdot e^{-2\pi(h \cdot x)} \quad (3)$$

En este caso la sumatoria se transmite a todos los puntos de la red recíproca h , para un vector de coordenadas dado x . Esta última ecuación permite convertir la amplitud de la estructura obtenida a partir de las intensidades medidas experimentalmente, en la imagen de la estructura atómica representada como la distribución de la densidad electrónica en la celda unidad.

La amplitud de la estructura $F(h)$ es una cantidad fácilmente medible y puede obtenerse como una raíz cuadrada de la intensidad después de dividir la última por todos los factores geométricos conocidos. Sin embargo, el ángulo de fase (o el signo en el caso de estructuras centrosimétricas

de dispersión normal) sigue siendo desconocido. En otras palabras, las fases se pierden y no se pueden determinar directamente a partir de un experimento de difracción de polvo o de un solo cristal, esto crea el llamado “Problema de las fases”.

3.2.2 Difracción de rayos X de muestras policristalinas. Los datos obtenidos a partir de la técnica de difracción de rayos X de muestras policristalinas, son la base para la caracterización de materiales y aunque los datos carezcan de tridimensionalidad, proporcionan la información precisa sobre la estructura de los compuestos; debido a que muchos materiales solo se pueden preparar en forma policristalina, la difracción de rayos X de polvo se convierte en la opción fiable para la determinación de la estructura cristalina de estos materiales.

El registro de patrones de difracción de muestras policristalinas se realizaba inicialmente utilizando una película de rayos X en una variedad de cámaras en la cual se observaba una serie de segmentos de anillos concéntricos angostos elípticos distorsionados, donde cada anillo corresponde a una o más intensidades de Bragg. Los primeros en observar la difracción de rayos X en polvo fueron Debye y Scherrer y lograron resolver la estructura cristalina de un material. Existen dos tipos de detección de patrones de polvo que pueden ser: por un sistema fotográfico o un sistema electrónico denominado Difractómetro de Polvo o Difractómetro de Muestras Policristalinas (Pecharsky & Zavalij, 2009).

La cámara usada comúnmente es la que contiene la conformación de Debye-Scherrer, con la que se podían convolucionar múltiples picos de Bragg para obtener el patrón de difracción; sin

embargo, registrar patrones con alta precisión en las posiciones de los máximos con intensidades significativas requiere que el difractómetro de polvo se encuentre configurado con una geometría específica. Actualmente existe una gran variedad de construcciones, aunque la más utilizada sigue siendo la denominada geometría de Bragg-Brentano Focalizante (Figura 11).

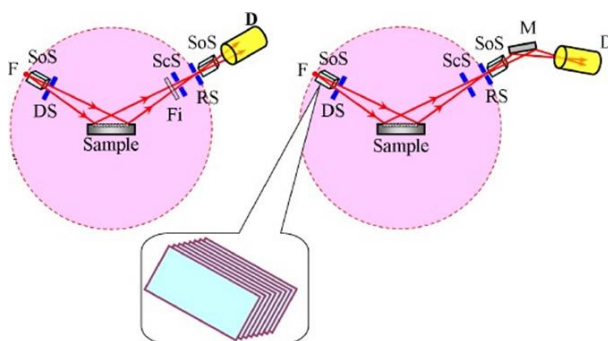


Figura 11. Esquema de la geometría de Focalización Bragg-Brentano. Geometría de enfoque sin monocromador (izquierda); geometría de enfoque con monocromador (derecha). Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

En la Figura 11, *F* es el foco de la fuente de rayos X, *SoS* es el Soller Slits (Colimador de placas paralelas para limitar la divergencia del rayo en la dirección perpendicular a las superficies de la placa), *DS* es la rendija de divergencia, *Fi* es el filtro, *ScS* es la rendija de dispersión la cual es opcional, *RS* es la rendija receptora, *M* corresponde al monocromador y *D* al detector. En cada caso, tanto el punto focal como la rendija receptora son equidistantes del eje común del goniómetro, que coincide con el centro de la muestra y están ubicados en la superficie de un cilindro que es el círculo de goniómetro que se encuentra representado con una línea punteada.

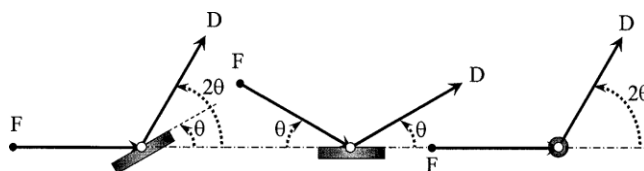


Figura 12. Esquema de los modos de sincronización de los brazos del goniómetro, F indica la fuente de rayos X y su posición, D es el brazo del detector y θ es el ángulo de Bragg. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

La fuente y el detector en los difractómetros de polvo deben estar sincronizados, la Figura 12, presenta algunos de los modos de sincronización del goniómetro de Bragg-Brentano. La condición $\theta - \theta$ se cumple cuando la muestra está estacionaria mientras que la fuente y el detector están sincronizados (Figura 12, centro); entre tanto el modo $\theta - 2\theta$ se logra cuando la fuente de rayos X está estacionaria mientras que la muestra y las rotaciones del detector están sincronizadas (Figura 12, izquierda); para el caso de una muestra cilíndrica solo el detector gira alrededor del eje del goniómetro (Figura 12, derecha).

Algunos difractómetros incorporan un monocromador entre la rendija receptora y el detector, para los casos en los que la muestra presente intensidades poco abundantes especialmente en muestras en polvo, así el proceso de monocromatización se efectúa sobre el haz de radiación procedente de la muestra, aumentando la intensidad difractada y evita recibir radiación debida a los efectos de fluorescencia de la muestra, dado que el monocromador refleja solo la radiación $K\alpha_1$ al detector.

A partir del registro de un patrón de difracción de polvo convencional es posible obtener información de tres componentes principales, las posiciones, intensidades y forma de los picos de Bragg; donde cada uno de ellos posee información sobre la estructura cristalina del material, las propiedades de la muestra y los parámetros instrumentales; aunque existen muchos parámetros adicionales que pueden afectar los componentes del patrón; la influencia que provoca los parámetros instrumentales en las posiciones cristalográficas que definen el arreglo de cada patrón de difracción de polvo, como las dimensiones de la celda unidad y la estructura atómica, tanto el contenido de la celda y las distribuciones espaciales de los átomos, hace posible construir (o simular) un patrón de difracción de polvo (Pecharsky & Zavalij, 2009).

3.2.3 Procesamiento preliminar de datos de difracción de rayos X de polvo. Los patrones de difracción de polvo se registran en forma de intensidades dispersadas como función numérica del ángulo de Bragg. Para realizar la búsqueda de picos en un patrón de difracción de polvo se requiere de un procesamiento preliminar de los datos que incluyen el suavizado o Smoothing, la eliminación del ruido de fondo o Background, la eliminación de $K\alpha_2$ y otras correcciones como la corrección del factor de polarización de Lorentz y la conversión de datos de una rendija variable a una rendija fija. Estos pasos adicionales pueden ser necesarios si se requiere mejorar la confiabilidad de la detección de los máximos de difracción y posteriormente la determinación de la estructura cristalina del material.

3.2.4 Determinación estructural a partir del patrón de difracción de polvo.

Determinar la estructura cristalina de un material desconocido cuando se dispone solo de datos de difracción de polvo, no es un procedimiento sencillo. Existen varios métodos para resolver la estructura cristalina partiendo de los datos de difracción de muestras policristalinas, los cuales se dividen en dos grupos; el primero de ellos consiste en aplicar técnicas en el espacio directo mediante la construcción de un modelo de la estructura cristalina a partir del conjunto de amplitudes de la estructura y el segundo método es aplicable en el espacio recíproco al utilizar una matriz experimental de datos de difracción, es decir, valores absolutos de las amplitudes de la estructura, para proporcionar los pasos iniciales sobre la estructura cristalina de un material.

Al determinar la estructura cristalina utilizando cualquiera de los métodos en el espacio recíproco, deben dar un resultado razonable desde el punto de vista físico, químico y cristalográfico. En el espacio recíproco se aplican dos métodos, uno es la técnica de Patterson, mejor conocida como método del átomo pesado y los llamados métodos directos, que se basan en la utilización de varios principios básicos y generalmente contienen diferentes algoritmos combinados.

En 1934, Patterson propuso que los coeficientes en la transformación de Fourier directa pueden ser sustituidos por los cuadrados de amplitudes de la estructura $F(hkl)$, que son reales y suministran información sobre la distribución de densidad de los vectores correspondientes en la celda unidad conocido como mapa de Patterson, el cual contiene picos que están relacionados con la distribución real de los átomos en la celda unidad y es posible establecer tanto las coordenadas de los átomos como su poder de dispersión analizando las coordenadas y alturas de

los picos de Patterson; por lo tanto, no requiere información sobre ángulos de fase para calcular la distribución de la función de densidad electrónica en la celda unidad y aunque no revela la distribución de los átomos en la celda unidad directamente, sí representa la distribución de vectores interatómicos que comienzan en un punto en común, el origen de la celda unidad.

Resolver estructuras complejas que poseen muchos átomos con números atómicos similares, como es el caso de compuestos orgánicos, puede ser una tarea difícil, si lo que se quiere es recuperar la estructura cristalina a partir del mapa de Patterson. Sin embargo, la identificación de los picos de Patterson es relativamente fácil cuando la celda unidad posee algunos átomos que tienen una capacidad de dispersión más fuerte que los demás, estos picos permiten localizar átomos que dispersan mejor los rayos X, por esta razón se denomina método de átomos pesados; de esta forma la construcción de un modelo estructural se puede completar utilizando la síntesis secuencial de Fourier, con la cual se podrá observar si las posiciones de los átomos pesados es correcta junto con las posiciones de los demás átomos de la estructura, este proceso se debe realizar repetidamente hasta completar el modelo de la estructura cristalina del material.

Posteriormente, Harker y Kasper en 1948, demostraron que cierta información sobre las fases está contenida en las mismas intensidades registradas en un experimento de difracción, donde las fases dependen de la magnitud de las amplitudes de la estructura asociada; estos datos se escalan y normalizan para reducir su dependencia del factor de dispersión atómica y el movimiento vibratorio, debido a que ambos reducen la amplitud de la estructura. Este es el enfoque que tienen los métodos directos, los ángulos de fase de las reflexiones se derivan directamente de las

amplitudes de la estructura observada a través de relaciones matemáticas entre las intensidades y los índices de las reflexiones.

Años más tarde en 1953, Hauptman y Karle derivaron matemáticamente un conjunto de relaciones entre los factores de estructura que los llevo a concluir que el problema de las fases es posible resolverlo si se dispone de suficientes datos, abordando así el problema del desarrollo de métodos directos para la determinación de estructuras cristalinas; lo que ha convertido esta técnica en una de las herramientas más poderosas para determinar la estructura cristalina de un material haciendo uso de métodos difractométricos.

Una vez se determinan aproximadamente las posiciones de los átomos en la celda unidad, se realiza el acople de los parámetros atómicos hasta lograr el mejor ajuste posible entre las intensidades calculadas y observadas, de esta manera se puede considerar resuelto el problema de las fases. Existen ciertos valores numéricos que cuantifican la calidad del ajuste de mínimos cuadrados y pueden utilizarse para estimar la confiabilidad de las intensidades integradas y los factores de estructura observados.

El uso de la técnica de difracción de rayos X de monocristal es la preferida para realizar la determinación de estructuras cristalinas de los materiales; no obstante, algunas veces obtener cristales de calidad y tamaño adecuado de sólidos farmacéuticos para estudios de monocristal resulta algo complicado. En los últimos años, ha existido un enorme interés por determinar la

estructura de compuestos sólidos a partir de datos de difracción de polvo, el procedimiento para resolver estructuras cristalinas se puede describir en seis pasos:

1. Determinación de los parámetros de la celda unidad
2. Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas
3. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas, I_{hkl}
4. Determinación de la estructura cristalina
5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld
6. Validación de la estructura cristalina

3.2.4.1 *Indexado de un patrón de polvo.* El indexado del patrón de polvo es el primer paso para la determinación de los parámetros de la celda unidad. El proceso de indexado implica encontrar la celda unidad verdadera que corresponda a un material específico, aunque esto puede presentar ciertas dificultades debido a que, los datos experimentales son una proyección unidimensional de la red recíproca tridimensional registrada en función de una única variable independiente. El algoritmo del proceso de indexado generalmente depende de que se conozcan o no la forma y las dimensiones de la celda unitaria al menos aproximadamente.

Existe una amplia gama de programas que utilizan diferentes métodos para indexar el patrón de difracción de polvo y cada uno genera distintas soluciones, la más confiable debe dar como resultado las discrepancias mínimas en una serie de ecuaciones que se construyen a partir de los índices de Miller asignados y las dimensiones de la celda unidad refinada. Estos factores de

discrepancia son llamados comúnmente figuras de mérito que se han definido para evaluar la validez física de los resultados obtenidos. La figura de mérito F_N que ha sido presentada por Smith y Snyder, se define por la Ecuación 4.

$$F_N = \frac{N}{N_{poss}} \cdot \frac{1}{|\overline{\delta 2\theta}|} = \frac{N^2}{N_{poss} \sum_{i=1}^N |2\theta_i^{obs} - 2\theta_i^{cal}|} \quad (4)$$

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

Después de un buen proceso de indexado el mejor resultado generalmente tiene un F_N más alto, aunque no existen reglas establecidas sobre el valor de F_N que asegure esta afirmación, usualmente el valor de F_N debe ser mayor a 10, la diferencia promedio $|\overline{\delta 2\theta}|$ más baja debería ser menor que 0,02 y el número de posibles picos de Bragg posibles, es decir N_{poss} debe ser el mismo o ligeramente mayor que el número de picos observados, N .

La segunda cifra de mérito utilizada con frecuencia es, M_{20} , ha sido introducida por de Wolff y se define en la Ecuación 5

$$M_{20} = \frac{1}{N_{poss}} \cdot \frac{Q_{20}}{2|\overline{\delta\theta}|} = \frac{10Q_{20}}{N_{poss} \sum_{i=1}^{20} |Q_i^{obs} - Q_i^{cal}|} \quad (5)$$

Donde, N_{poss} tiene el mismo significado que en F_N , excepto que se calcula para un $\theta_{Max} = \theta_{20}$, es decir, el número de puntos simétricamente independientes en la red recíproca hasta los 20 picos de Bragg observados; $Q = d^{*2} = 1/d^2$ representa el cuadrado de la longitud del vector recíproco; Q_{20} es el valor Q correspondiente a los 20 picos de Bragg observados y $|\overline{\delta\theta}| = \frac{1}{20} \sum_{i=1}^{20} |\delta Q_i| = \frac{1}{20} \sum_{i=1}^{20} |Q_i^{obs} - Q_i^{cal}|$ es la diferencia absoluta promedio entre los Q_{hkl} observada y calculada para los 20 primeros picos de Bragg.

Esta figura de mérito se calcula para las primeras 20 reflexiones observadas, sin embargo, si el número total de los picos de Bragg es menor a 20, entonces se calcula como M_N donde N será el número total de picos observados. Al igual que F_N , el mayor valor de M_{20} obtenido indicará el mejor proceso de indexado, aunque a diferencia de F_N , el valor M_{20} depende fuertemente de la complejidad del patrón y el volumen de la celda unidad, por lo que lo ideal es encontrar la solución que presente el valor más grande de la figura de mérito M_{20} que los demás.

Como se mencionó anteriormente, el proceso de indexado se lleva a cabo por métodos de autoindexación que se pueden realizar con varios programas informáticos entre los que se encuentran ITO (Visser, 1969), TREOR (Werner, Eriksson, & Westdahl, 1985) y DICVOL (Boultif & Louër, 1991). Estos programas son bastante confiables y han sido probados y sometidos a una variedad de revisiones por los mismos desarrolladores como por cristalógrafos experimentados para evaluar su fiabilidad y validez cuando se utilizan para tratar datos de difracción de rayos X de polvo.

La primera versión de DICVOL fue presentada en 1972 por Louër, este programa utiliza un proceso de indexación de ensayo y error, donde se van variando los parámetros de la celda unidad por sucesivas dicotomías y particiones del volumen de la celda unidad, lo que hace de este programa muy útil para evaluar los parámetros en cualquier de los siete sistemas cristalinos.

El sistema de indexación que utiliza DICVOL, establece una búsqueda de soluciones partiendo de los sistemas de alta a baja simetría, además permite incluir o excluir del proceso de búsqueda cualquier sistema cristalino para así mejorar la figura de mérito $M(N)$, de esta forma los valores de entrada en el programa pueden ser modificados, comenzando por elegir el valor de las longitudes mínimas y máximas de la celda unidad, el ángulo β en caso de que el sistema sea monoclinico y el volumen de la celda; adicionalmente, el programa permite incluir la cantidad de picos necesarios para realizar la búsqueda, lo único que se recomienda es que estos superen los 20 reflexiones para garantizar un proceso de indexado correcto.

El objeto después de realizar el proceso de indexado es obtener la asignación más confiable de los índices de Miller, por esta razón, realizar el indexado con más de un programa permite recopilar datos de alta calidad ya que todos utilizan diferentes métodos para garantizar la veracidad del proceso, asimismo se puede evidenciar después de esta etapa cual será la identidad del grupo espacial del material.

3.2.4.2 *Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas.* En la segunda etapa del proceso de determinación de la estructura, es posible identificar los posibles grupos espaciales a partir de las ausencias sistemáticas; es aquí cuando el análisis se asemeja al estudio realizado por monocristal. En este punto si existe incertidumbre en la asignación del grupo espacial se realizará la descomposición del patrón de polvo para los diferentes grupos encontrados por las ausencias presentes.

Asignar el grupo espacial o una lista de posibles grupos espaciales se realiza analizando la presencia de elementos de simetría ya sean finitos o infinitos. Aquellos de simetría infinita causan ausencias sistemáticas; la simetría traslacional hace parte de este grupo y genera una cierta combinación de índices de Miller que van a estar prohibidas, debido a las contribuciones simétricas, esto permite descartar ciertos grupos espaciales, de esta manera las propiedades de los elementos de simetría infinitos se pueden usar en la determinación del grupo espacial. Por otro lado, los elementos de simetría finita como lo son los ejes de rotación simple e inversión, el plano de espejo y el centro de inversión, no generan este tipo de ausencias.

De esta forma se elige la lista de los grupos espaciales posibles que correspondan a un determinado conjunto de datos de difracción mediante el análisis de los índices de Miller de los picos observados en el paso anterior, verificando así todas las reflexiones observadas y analizando si se cumplen o no las condiciones de extinción para encontrar posteriormente el grupo espacial correcto.

3.2.4.3 *Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas.* La descomposición del patrón en intensidades integradas individuales corresponde al tercer paso en la resolución de la estructura, en esta descomposición de picos puede haber inconvenientes debido a la superposición imprevista e inevitable de las reflexiones a causa de los elementos de simetría.

Algunos programas como ALLHKL (Pawley, 1981), WPPF (Toraya, 1986), GSAS (Toby & Von Dreele, 2013), el método de Le Bail (A Le Bail, Duroy, & Fourquet, 1988), LSQPROF (Jansen, Peschar, & Schenk, 1992b) y EXTRA (A Altomare et al., 1995) que se han desarrollado para la descomposición de patrones.

Hay dos técnicas principales por las cuales se lleva a cabo el proceso de extracción de intensidades integradas, esta etapa es relativamente sencilla en el proceso de resolución de la estructura. Una de ellas es el método iterativo de Le Bail (Le Bail et al., 1988) basado en el método original de Rietveld (Rietveld, 1969) para determinar las magnitudes del factor estructura, el segundo método es un enfoque de mínimos cuadrados lineales que propuso originalmente Pawley en 1981.

Para el año 2006, Pawley desarrolló un método basado en el ajuste de Rietveld en el cual, las intensidades integradas se refinan junto con los parámetros reticulares, parámetros de picos, entre otros (David, Shankland, McCusker, & Bärlocher, 2006). El enfoque de Rietveld para obtener la aproximación de las magnitudes del factor estructura se puede extender al caso en el que no se

conoce o no existe un modelo estructural inicial del cual no se pueden generar factores de estructura calculados, esto fue indicado por Le Bail y sus colegas en 1988 y propusieron suponer que todas las intensidades integradas son iguales inicialmente para realizar a partir de allí el ajuste de las intensidades.

Al realizar la descomposición del patrón por el método de Le Bail, las intensidades individuales permanecen inalteradas durante cada ciclo de mínimos cuadrados; una vez realizada la sustracción de la radiación de fondo, se procede a extraer las intensidades utilizando el enfoque de descomposición empleado en el método de Rietveld, es decir, dividiendo todos los picos de Bragg observados en el patrón de polvo entre diferentes reflexiones calculadas de manera proporcional a sus intensidades. De esta forma entonces el método realiza un proceso cíclico en el que se ajustan los siguientes parámetros:

- Parámetros de la celda unidad
- Valor de desplazamiento del cero o Error instrumental del cero
- U, V, W: parámetros del ancho de pico
- η , x, y y otros parámetros de forma de pico

Inicialmente en el método de Le Bail, a todas las intensidades de los picos de Bragg se les asigna un valor de partida igual que es tratado como un valor calculado; las intensidades de los picos individuales no son tratados como parámetros de mínimos cuadrados y por lo tanto no se refinan, lo que genera una matriz pequeña, debido a esto cada ciclo de mínimos cuadrados será

más rápido. La partición de los puntos observados en el perfil Y_i^{obs} , lleva a un conjunto de intensidades observadas. La intensidad total de cada pico está dada por la Ecuación 6.

$$I_n^{obs} = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i^{obs} * Y_i(n)}{Y_i^{calc}} \quad (6)$$

El valor de los puntos calculados es la suma que se toma sobre todos los puntos del perfil que puedan contribuir a la intensidad de cada máximo, de acuerdo con la Ecuación 7.

$$Y_i^{calc} = Y_i^{obs}(1) + Y_i^{obs}(2) \quad (7)$$

El uso de este método permite descomponer y ajustar cualquier número de picos superpuestos presentes en todo el patrón de difracción; en la Figura 13 se encuentra una representación esquemática del método de Le Bail; realizando esta descomposición, se verifica entonces, que todos los máximos de difracción registrados pertenezcan efectivamente a la celda unidad determinada.

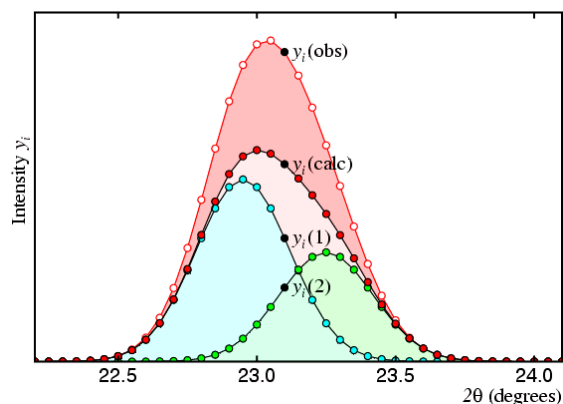


Figura 13. Representación gráfica del perfil observado por el método de Le Bail, el cual se muestra como una línea roja con puntos blancos y el cálculo se muestra como una línea de color negro con puntos rojos. La intensidad total observada del pico 1 se muestra en azul y la intensidad del pico 2 en verde

Como en el proceso de indexado, la mejor manera de evaluar la concordancia entre el patrón calculado para el modelo estructural utilizando del método de Le Bail y el registrado experimentalmente, es con los factores de discrepancia.

Los factores que se presentan a continuación se usan normalmente para definir tanto la descomposición total del patrón como la calidad del refinamiento por el método Rietveld. El factor residual del perfil o el factor de confiabilidad, R_p se define en la Ecuación 8, el perfil ponderado residual, R_{wp} en Ecuación 9 y el perfil esperado residual, R_{exp} en Ecuación 10.

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |Y_i^{obs} - Y_i^{cal}|}{\sum_{i=1}^n Y_i^{obs}} * 100 \quad (8)$$

$$R_{wp} = \left[\frac{\sum_{i=1}^n w_i (Y_i^{obs} - Y_i^{cal})^2}{\sum_{i=1}^n w_i (Y_i^{obs})^2} \right]^{1/2} * 100 \quad (9)$$

$$R_{exp} = \left[\frac{n - p}{\sum_{i=1}^n w_i (Y_i^{obs})^2} \right]^{1/2} * 100 \quad (10)$$

Para evaluar la calidad del ajuste del perfil refinado otro de los factores utilizados es el denominado *GoF* por sus siglas en inglés *Goodness of Fit* o Bondad de Ajuste, χ^2 se representa por la Ecuación 11.

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^n w_i (Y_i^{obs} - Y_i^{cal})^2}{n - p} \quad (11)$$

En las ecuaciones anteriores los coeficientes dados son, n es el número total de puntos medidos en el patrón de difracción de polvo experimental Y_i^{obs} es la intensidad observada del i -ésimo punto de datos; Y_i^{calc} es la intensidad calculada del i -ésimo punto de datos; w_i es el peso

del i -ésimo punto de datos, el cual se toma como $w_i = \frac{1}{\sigma_i^2} = \frac{1}{Y_i^{obs}}$; p es la cantidad de parámetros de mínimos cuadrados libres y k es el factor de escala.

El proceso de refinamiento se puede considerar adecuado cuando el mejor ajuste da como resultado los valores más bajos para cada uno de los factores residuales en los que se incluye la contribución del ruido de fondo, lo que caracteriza la calidad de los datos experimentales e indican que los valores de R_p , R_{wp} y R_{exp} se encuentran por debajo de 0.05 (5 %) o 0.10 (10 %); el valor de GoF o χ^2 debe ser igual o cercano a 1.

3.2.4.4 *Determinación de la estructura cristalina.* La resolución de la estructura cristalina dependerá de la naturaleza química del compuesto, por esta razón, en la etapa 4 se utilizan métodos cristalográficos convencionales como los métodos Directos o de Patterson.

Inicialmente, para realizar este tipo de determinación estructural se utilizaban programas desarrollados para el análisis de datos por monocristal. Actualmente, entre los métodos disponibles para el procesamiento de datos de polvo, se encuentran EXPO (Angela et al., 1999) y SIMPEL (Jansen, Peschar, & Schenk, 1992a) que incluyen el uso de métodos directos. La técnica de Patterson se utiliza para estructuras que poseen átomos pesados, mientras que si existen átomos ligeros es mejor aplicar los métodos Directos; sin embargo, el conjunto de datos para realizar el estudio de la determinación de la estructura en polvo es considerablemente más pequeño que el obtenido en un estudio de cristal único debido a la superposición de picos.

Para determinar la estructura a partir de datos de difracción de polvo se hace uso de herramientas diferentes a los métodos utilizados en la difracción por monocristal; en este caso la resolución se realiza utilizando el enfoque de recocido simulado o SA por sus siglas en inglés “Simulated annealing”; esta técnica se concentra en generar modelos estructurales químicamente posibles, pero aleatorios cuyos patrones de polvo calculados se comparan con los datos experimentales, aquí no se intenta extraer intensidades individuales y tratarlas como un solo cristal.

En el método de SA, se generan modelos aleatorios para la estructura utilizando el procedimiento de Monte-Carlo, esto se logra realizando incrementos escalonados, aleatorios en tamaño y dirección de los parámetros estructurales. De esta forma los modelos generados pueden producir un mejor o peor ajuste entre el perfil calculado y el observado. Aunque existe una dificultad para la determinación de la estructura y es que requiere de un modelo estructural inicial que sea similar a la estructura correcta del material, esto se debe a que los parámetros estructurales solo se pueden ajustar disminuyendo el valor de χ^2 , es decir, mejorando el ajuste entre los perfiles calculados y observados.

Newsam y sus colegas en 1992, demostraron por primera vez el potencial de la determinación estructural utilizando el método de SA resolviendo la estructura cristalina del benceno, que ya se conocía antes con el método Rietveld, este enfoque amplió las posibilidades para analizar una gran cantidad de compuestos cristalinos que poseen estructuras flexibles. Para encontrar una

solución de una estructura con éxito, es necesario variar todos los fragmentos de la molécula que sean flexibles, como las longitudes de enlace, los ángulos de enlace y ángulos de torsión, de esta forma en lugar de obtener las coordenadas atómicas individuales se desarrolla un modelo estereoquímico que permita definir las posiciones atómicas del modelo estructural en términos de las longitudes y ángulos de enlace y de torsión.

El método de recocido simulado se basa en la formación de un sólido cristalino por enfriamiento partiendo de una masa fundida en la que los átomos van a tener una alta libertad de movimiento y por ende un alto valor de energía; durante el proceso de enfriamiento, entonces se obtiene un cristal que minimiza la energía total de la red, si el proceso se lleva a cabo por un enfriamiento rápido se va a obtener una configuración atómica con una energía total mayor a la del estado cristalino; mientras que si la disminución de la temperatura es lenta, dicho enfriamiento corresponderá a un proceso de recocido en el que el movimiento de los átomos libres se reduce gradualmente, lo que le permite al método explorar las diferentes conformaciones en el espacio que sean más favorable energéticamente para el compuesto.

Este tipo de razonamiento termodinámico genera la solución de la estructura cristalina a partir de datos de difracción de polvo que requiere la sustitución de los átomos de la masa fundida con los parámetros estructurales variables, por ejemplo, las coordenadas atómicas o las longitudes de enlace y el valor de la energía como función de la figura de mérito χ^2 .

3.2.4.5 *Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.* El refinamiento de la estructura utilizando el método de Rietveld se realiza en la etapa 5, una vez se ha obtenido un modelo estructural adecuado de partida. Este método se basa en la minimización mediante mínimos cuadrados de la diferencia entre el patrón calculado y el experimental, por esta razón es necesario que se conozca de antemano una aproximación correcta de la estructura del compuesto (David et al., 2006). La expresión matemática que representa la intensidad calculada en cada paso por el refinamiento de Rietveld, considerando el complejo ajuste de curvas en el patrón está dado por la Ecuación 12.

$$Y_c = Y_b + \sum Y_{hkl} \quad (12)$$

Esta expresión tiene tanto la contribución del ruido de fondo (Y_b) como cada una de las reflexiones de Bragg (Y_{hkl}) del patrón de polvo y esta parametrizada tanto por la estructura cristalina (coordenadas atómicas, desplazamiento térmico y sitios de ocupación) como por los parámetros experimentales (celda unidad, ancho del pico, etc.). El patrón de difracción de polvo se obtiene generalmente mediante técnicas de conteo de partículas (fotón de rayos X o neutrón) que poseen una distribución normal, en consecuencia, el número de picos de Bragg observados en el perfil excede el número de parámetros y deben ser minimizados, en este caso por mínimos cuadrados (Ecuación 13).

$$M = \sum w \cdot (Y_o - Y_c)^2 \quad (13)$$

Este método proporcionará estimaciones de parámetros de varianza mínima en cualquier combinación lineal. El peso w se calcula a partir de la varianza de las intensidades observadas Y_o , generalmente se asume que no hay covarianzas distintas de cero entre los diferentes Y_o del patrón de difracción. La intensidad del perfil de polvo calculado, Y_c , viene dada por la Ecuación 14.

$$Y_c = K|F_h|^2 H(\Delta T_h) \quad (14)$$

Donde K es el producto de los diversos factores de corrección, $|F_h|^2$ el factor estructura de las intensidades de reflexión y $H(\Delta T_h)$ es el valor de la función del perfil para cada una de las posiciones de las reflexiones de Bragg. El método consiste en aproximar la expresión de Y_c como una serie de Taylor. Cabe destacar que los mínimos no siempre son equivalentes; algunos pueden ser “falsos mínimos” y describen soluciones incorrectas (Armel Le Bail et al., 2008).

Los valores de discrepancia que surgen de fallas sistemáticas del modelo de las intensidades del patrón de difracción de polvo observado, son errores basados en las estimaciones de tipo estadístico, debido a que en cada ciclo de refinamiento se trata de minimizar el error de la aproximación de los modelos utilizados para describir el perfil de difracción de polvo representando una estricta correspondencia entre el perfil calculado y el observado, minimizando los residuos y dando una aproximación cada vez mejor del patrón. El proceso de refinamiento se repite hasta que los cambios de los parámetros son menores (Armel Le Bail et al., 2008).

Relacionar la descomposición del patrón y la etapa de resolución de la estructura a partir de datos de polvo ha mejorado gracias al desarrollo de métodos de descomposición de patrones tales como DOREES| (Jansen et al., 1992a) y FTPS (Estermann & Gramlich, 1993; Estermann,

McCusker, & Baerlocher, 1992), aquellos basados en la máxima entropía (David, 1987) y procedimientos de ajuste bayesianos (Sivia & David, 1994). Un método que se ha utilizado en otras áreas de la cristalografía y que se ha adaptado para datos en polvo es el programa MICE (Gilmore, Bricogne, & Bannister, 1990). Con la optimización en la instrumentación y el desarrollo de algoritmos con una mayor potencia de cálculo, lo que permite que las estructuras cristalinas más complejas se estén resolviendo únicamente a partir de los datos de difracción de polvo.

3.2.4.6 Validación de la estructura cristalina. La última etapa de este proceso de determinación estructural se introdujo hace aproximadamente 12 años en la cristalografía química, como una herramienta para apoyar el análisis de estructuras cristalinas, de esta forma se generó lo que ahora se conoce como la validación de estructuras automatizadas. El paquete checkCIF/PLATON de validación es un servicio disponible en la web de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr), es fácil de usar y requiere un archivo en formato .CIF de la estructura del cristal. El software prueba los datos del archivo CIF para verificar su integridad, calidad y consistencia. La estructura se verifica en busca de análisis incompletos, errores en el análisis y problemas relevantes que deben ser verificados. El informe del proceso de validación genera una lista de alertas acerca de los problemas que deben corregirse, verificarse o comentarse (Spek, 2009).

Los problemas que se pueden generar en la validación se dividen en cuatro: 1) Datos faltantes o inconsistentes; 2) Indicadores de que el modelo de estructura puede ser incorrecto o deficiente; 3) Indicadores de que la calidad de los resultados del estudio puede ser baja y; 4) Mejoras en la

aparición, consultas y sugerencias. A cada uno de estos cuatro problemas, el software de validación le asigna uno de los cuatro niveles de importancia A, B, C y G. Las alertas de nivel A generalmente indican que la acción correctiva es imperativa o tiene que haber una explicación científicamente aceptable para el caso en cuestión. Las alertas de nivel G por otra parte se refieren a problemas que pueden ser correctos pero que deben verificarse (Spek, 2009).

3.3 Otras técnicas de caracterización

En la actualidad existen varias técnicas analíticas útiles en el proceso de elucidación y determinación de la estructura molecular y cristalina de algunos compuestos, como también el estudio de algunas de sus propiedades fisicoquímicas; entre ellas se encuentran la espectroscopia ultravioleta (UV) e infrarroja (IR), las técnicas termo gravimétricas, las espectrometrías de masas, y las técnicas de difracción de rayos X de polvo y monocristal.

3.3.1 Espectroscopia infrarroja. La espectroscopia infrarroja facilita la caracterización de materiales sólidos, debido a que permite observar las transiciones entre niveles de energía moleculares vibracionales y rotacionales, cuando una muestra es irradiada con una fuente de energía infrarroja. Los modos vibracionales activos en el IR sufren a un cambio en el momento dipolar de la molécula y este es característico de la misma; de esta manera es posible elucidar la estructura del compuesto.

Esta técnica se utiliza de forma complementaria para evaluar diferentes formas cristalinas existentes en un fármaco y puede ser utilizado en estudios del contenido de agua o solvente en especies hidratadas o solvatadas (Brittain et al., 1991). Para obtener un espectro infrarrojo de buena calidad de un sólido en policristalino es mejor hacer uso del método de reflectancia difusa, de allí se puede interpretar la compilación de frecuencias a través de los grupos funcionales convencionales. Los espectros IR presentan diferentes características en algunas bandas que permiten identificar la presencia de otros compuestos en un material.

Varios ingredientes farmacéuticos activos (IFA) cristalizan en diferentes formas o con moléculas solventes como parte integral de sus estructuras. La ampicilina o α -aminobencilpenicilina es un antibiótico de clase penicilina con estructura betalactámica. La literatura informa que la ampicilina puede existir en dos formas polimórficas anhidras (la forma γ también se denomina B o I y la forma σ que también se denomina II) y las formas de hidratos (trihidrato; monohidrato o forma A, Figura 14 (Baraldi, Tinti, Ottani, & Gamberini, 2014))

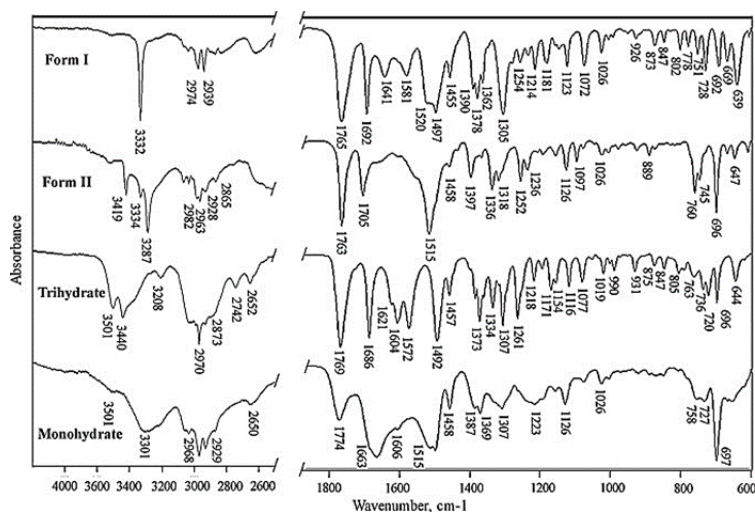


Figura 14. Espectros FTIR/ATR de las formas de ampicilina: forma I, forma II, trihidrato, monohidrato (desde la parte superior). Adaptado de (Baraldi et al., 2014)

De acuerdo con la Figura 8, en el rango de $4000 - 2600 \text{ cm}^{-1}$ se encuentran algunas discrepancias significativas. En este rango, se esperan estiramientos de O–H y N–H. En la forma I se observa un pico agudo e intenso a 3332 cm^{-1} que se atribuye al estiramiento N–H. Para el polimorfo II, se puede observar la presencia de tres picos agudos y característicos en 3419 , 3334 y 3287 cm^{-1} , estas bandas están relacionadas con el estiramiento asimétrico y simétrico para el grupo amino primario y para el grupo amida secundario. La desaparición de las dos bandas a 3419 y 3287 cm^{-1} en el espectro FT-IR de la forma I puede atribuirse a un esquema de enlace H diferente en las dos formas (Baraldi et al., 2014).

En este rango espectral, las formas hidratadas exhiben las vibraciones de estiramiento del enlace O–H de las moléculas de agua; el espectro de la forma trihidratada muestra picos característicos a 3501 y 3440 cm^{-1} relacionados con el agua de cristalización que establece enlaces de hidrógeno que involucran N y O (amida), O (anillo betalactámico), COO^- , NH^+ . La banda grande a aproximadamente 2900 cm^{-1} , junto con las de 2742 y 2652 cm^{-1} indican la presencia de un fuerte enlace H asimétrico en forma de trihidrato. También en el monohidrato, las bandas grandes a aproximadamente 3300 , 2900 y 2650 cm^{-1} indican la presencia de enlaces H más débiles. Las bandas atribuibles a los enlaces H son menos evidentes en los espectros de formas anhidras (Baraldi et al., 2014).

Adicionalmente, la forma de monohidrato exhibe un aumento en las bandas, típico de un compuesto con un bajo grado de orden (amorfo) y también las bandas de estiramiento de O–H

del agua a aproximadamente 3501 y 3300 cm^{-1} son más amplias, lo que sugiere que el agua se adsorbió en lugar de fijarse en sitios de cristalización e involucrando enlaces de hidrógeno de geometría variable (Baraldi et al., 2014). De esta forma los espectros IR proporcionan un punto de partida para distinguir las formas anhidras e hidratadas de la ampicilina, y puede ser aplicable a muchos compuestos con características estructurales similares.

3.3.2 Espectroscopia ultravioleta. Los estudios de solubilidad y disolución de hidratos de sales, anhidros y diferentes polimorfos de IFAs se llevan a cabo con la espectroscopia UV-Vis, aunque existen una variedad de técnicas que permiten controlar los procesos de disolución, la espectroscopia UV-Vis es la más usada.

Rao Khandavilli y sus colegas en 2014, realizaron el estudio de solubilidad y disolución en hidratos de sal de furosemida, un medicamento diurético que se utiliza principalmente para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, edema y ocasionalmente para tratar la hipertensión; de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica este medicamento es de clase IV. Los investigadores realizaron experimentos de equilibrio de solubilidad en hidratos de sal de furosemida-Na-trihidratada, furosemida-K-monohidratada y furosemida pura, utilizando un tampón de fosfato de pH 7 durante 24 h. Durante el curso de los experimentos de solubilidad en equilibrio, encontraron que la furosemida y sus hidratos de sal eran estables, así que estimaron y comprobaron posteriormente que la solubilidad de estos hidratos de sal era superior a la del fármaco puro. La solubilidad del trihidrato de furosemida-Na es aproximadamente $40,5\text{ mg/mL}$, es decir 4.000 veces mayor que la de la furosemida pura que posee una solubilidad de $0,01\text{ mg/mL}$; mientras que la solubilidad de la furosemida-K-monohidrato es $106,4\text{ mg/ml}$ que es 2,6

veces mayor que la del furo-Na-dihidrato y 10,600 veces mayor que la solubilidad de la furosemida libre de acuerdo a lo observado en la Figura 15 (Rao Khandavilli et al., 2014).

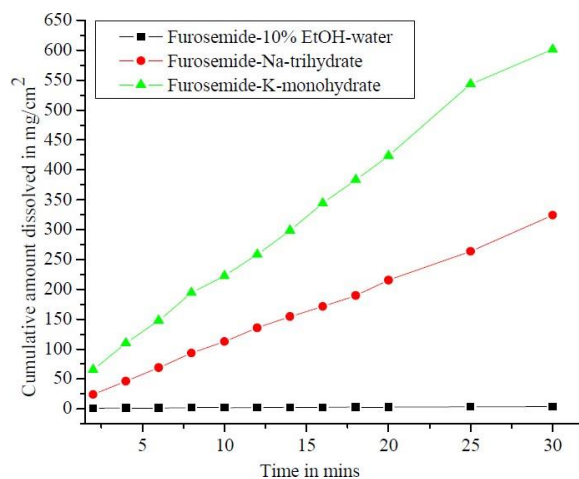


Figura 15. Disolución de sales de furosemida-Na-trihidrato y furosemida-K-monohidrato en tampón de fosfato de pH 7 y la de furosemida al 10% en EtOH-agua (solubilidad 3 mg / ml). Adaptado de (Rao Khandavilli et al., 2014)

La disolución es una medida particularmente útil para los IFA sólidos que experimentan transformación de fase durante la solubilización como transformación polimórfica, formación de hidratos, etc. Para tales compuestos, la Tasa de Disolución Intrínseca, por sus siglas en inglés IDR, durante los primeros períodos de tiempo (15 min a unas pocas horas) es un parámetro más útil que la solubilidad de equilibrio porque pueden haberse producido cambios de fase o hidratación antes de alcanzar el valor de equilibrio, lo que hace que los estudios de disolución sean más informativos para las formas de fármacos metaestables.

3.3.3 Análisis termo gravimétrico y calorimetría de barrido diferencial (TGA/DSC). Mediante el análisis TGA-DSC se puede determinar la pureza de un compuesto, si existe polimorfismo, solvatación, degradación y compatibilidad con excipientes en productos farmacéuticos. El método de análisis termogravimétrico es una medida de la pérdida de peso por inducción térmica de un material como función de la temperatura aplicada. Se utiliza para estudiar procesos de desolvatación y descomposición de un compuesto, puede también ser usado para comparar la estabilidad térmica de las modificaciones estructurales de compuestos similares (Brittain et al., 1991).

Generalmente el análisis termogravimétrico se complementa con un análisis de calorimetría de barrido diferencial DSC, que mide la diferencia de temperatura entre una muestra y una referencia interna en función del tiempo y la temperatura; la variación de la temperatura se convierte en flujo de calor. Esto permite medir las transiciones endotérmicas y exotérmicas en función de dicha temperatura. Estas técnicas se utilizan a menudo para caracterizar polímeros y adhesivos, productos farmacéuticos, productos alimenticios, biológicos, cerámicas, semiconductores y materiales orgánicos, inorgánicos y metálicos entre otros (Zambrano, 2014).

3.4 Análisis de Superficies de Hirshfeld

Definir el espacio ocupado por una molécula en un cristal requiere el conocimiento de la densidad electrónica de los fragmentos moleculares, fue así como surgió el desarrollo de superficies de Hirshfeld en el que se divide la densidad electrónica del cristal en fragmentos

moleculares; sin embargo, las superficies son lisas por partes en los límites del cristal, poseen discontinuidades abruptas que hacen que la integración numérica no sea banal. Las superficies de Hirshfeld permiten explorar las interacciones intermoleculares en los cristales y la función definida por Hirshfeld para cada átomo en una molécula en la que se incluyen las cargas atómicas y otras propiedades obtenidas por integración numérica, la función de peso se expresa en la Ecuación 15.

$$w_a(r) = \frac{\rho_a^{at}(r)}{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{at}(r)} \quad (15)$$

Donde, $\rho_i^{at}(r)$ son densidades de electrones promediadas de forma esférica de cada uno de los átomos diferentes. De esta manera, la densidad electrónica de un fragmento atómico se puede definir en la Ecuación 16.

$$\rho_a(r) = w_a(r) \cdot \rho^{mol}(r) \quad (16)$$

Donde, $\rho^{mol}(r)$ es la densidad electrónica molecular. Estas ecuaciones tienen importantes consecuencias, debido a que las densidades electrónicas atómicas alcanzan un pico pronunciado cerca de los núcleos y decaen exponencialmente, así que la función de peso para el átomo a , $w_a(r)$ es una función escalar continua en tres dimensiones, limitada por los valores 1,0 en el núcleo a y 0 a distancias lejos del núcleo. Debido a que en el denominador de la primera ecuación se presenta la suma de las densidades electrónicas atómicas promediadas esféricamente para la molécula, la suma de todas las funciones de peso atómico en cualquier punto en el espacio es necesariamente la unidad, por lo tanto, la suma de los fragmentos atómicos $\rho_a(r)$ es

simplemente $\rho^{mol}(r)$. Esto significa que el esquema de Hirshfeld agota todo el espacio, pero los fragmentos atómicos se superponen en lugar de ser discretos, de esta forma una función de peso puede definirse finalmente para una molécula en un cristal descrito en la Ecuación 17.

$$w_a(r) = \frac{\sum_{i \in molecula} \rho_i^{at}(r)}{\sum_{i \in cristal} \rho_i^{at}(r)} = \frac{\rho_{promolecula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} \quad (17)$$

Donde, el numerador es una suma sobre los átomos en la molécula de interés (la pro-molécula) y el denominador es una suma análoga sobre el cristal (el pro-cristal); es decir que la partición original $w_a(r)$ es una función continua con $0 < w_a(r) < 1$ (Spackman & Jayatilaka, 2009).

La Superficie Hirshfeld (HS) se genera utilizando el programa CrystalExplorer (Wolff et al., 2012), en este programa es posible visualizar, explorar, analizar y cuantificar diversas interacciones intermoleculares dentro de una estructura cristalina. Los arreglos de empaquetamiento tridimensional de la misma molécula en estado sólido resultantes de las diferentes interacciones entre moléculas, se pueden convertir en “huellas dactilares”, en estas se puede ver la eficacia con la cual una molécula se empaqueta en la red (Spackman & Jayatilaka, 2009).

3.5 Simulación de la morfología del cristal

La forma de un cristal es una característica importante que puede influir en las propiedades fundamentales del material, incluida la velocidad de disolución, la solubilidad, la estabilidad en

el almacenamiento y la compresibilidad. Comprender el mecanismo mediante el cual un material con una estructura interna distinta cristaliza y forma diferentes formas permitirá la manipulación del proceso de cristalización, de modo que se obtenga la forma deseada.

Una serie de autores han documentado las teorías detrás del modelado de la morfología de los cristales. Dependiendo del grado de precisión requerido se pueden realizar cálculos de morfología inicial basada en consideraciones de geometría de la red o un cálculo más complejo basado en simulaciones de energía de la red. El método geométrico desarrollado por Bravais y Friedel y luego refinado por Donnay y Harker, permitió que el crecimiento relativo a lo largo de un plano cristalino específico (hkl) se relacione con la información de la celda unidad y la simetría del grupo espacial. Este método se basa en la teoría de Wulff, la cual afirma que “Teniendo en cuenta los submúltiplos de espacios interplanares d_{hkl} debidos a la simetría del grupo espacial, las formas cristalográficas más importantes serán las que tendrán las mayores separaciones interplanares”. Una vez conocidos los planos de crecimiento más probables, se hace una lista de sus respectivos espaciados interplanares, y aplicando el teorema, se genera la morfología, que es una aproximación y no tiene en cuenta la energía del sistema. Este modelo puede proporcionar rápidamente datos morfológicos; sin embargo, el nivel de precisión de la predicción estará sujeto al grado de anisotropía en los enlaces intermoleculares dentro de la estructura cristalina (Meenan, 1997).

3.6 Análisis de hidratos

El análisis de hidratos es una función de la crystal structure database que se ejecuta a través del programa Mercury, sirve como interfaz para visualizar las interacciones que poseen las moléculas de solvente entre ellas y con el hospedador al generar mapas de interacción de hidratos, además, calcula el espacio ocupado por los hidratos en la celda unidad.

4. Hipótesis

¿Se podrá establecer una relación entre la estructura cristalina y la solubilidad de fexofenadina hidrocloreuro y sus especies hidratadas?

5. Objetivo general

Determinar y analizar la relación entre la estructura cristalina y la solubilidad en medio acuoso a pH 3 de las formas anhidra e hidratadas de fexofenadina hidrocloreuro.

5.1 Objetivos específicos

- Formar las especies hidratadas de fexofenadina hidrocloreuro por difusión de vapor de agua, reflujo y cristalización hidrotermal.
- Caracterizar mediante métodos espectroscópicos y térmicos de la fexofenadina hidrocloreuro anhidro e hidratado.
- Determinar las estructuras de la fexofenadina hidrocloreuro anhidro e hidratado mediante técnicas de difracción de rayos X.
- Determinar la solubilidad del estado en equilibrio en medio acuoso a pH 3 para las especies formadas.
- Establecer la relación entre la estructura cristalina del material anhidro e hidratado y sus respectivas solubilidades.

6. Metodología

La materia prima fue proporcionada por una empresa nacional que elabora medicamentos genéricos, esta materia prima se encuentra en forma de sal de cloruro de fexofenadina en una mezcla racémica sin excipientes.

La metodología llevada a cabo se encuentra en la Figura 16.

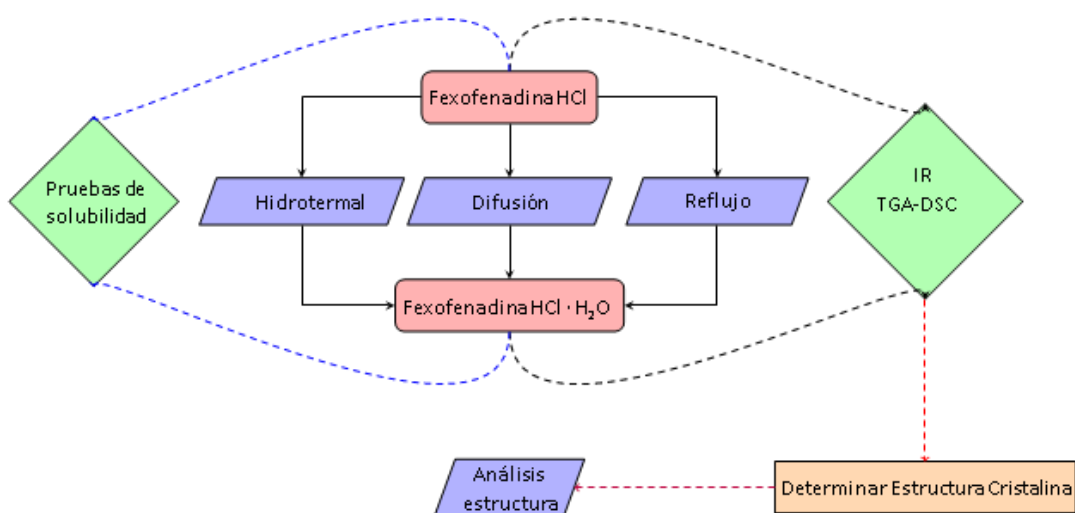


Figura 16. Esquema conceptual de la metodología

6.1 Formación de hidratos

La formación de hidratos se llevó a cabo mediante tres técnicas: Difusión en vapor de agua, reflujo y cristalización hidrotermal.

- **Difusión de vapor:** La muestra se colocó en un recipiente cerrado con agua, garantizando que el agua en estado líquido no interactúe directamente con la muestra. El recipiente se calentó a 45 ° durante 8 y 24 horas registrando el patrón de difracción de rayos X cumplido el tiempo.
- **Síntesis hidrotermal:** Una solución acuosa sobresaturada de fexofenadina hidrocloreto se calienta a 60 °C mediante con agitación constante (200 rpm) por 12 horas, luego, se transfiere a una autoclave y se introduce en una estufa a 70°C por 48 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y cristalizar a temperatura ambiente. El sólido obtenido es filtrado, secado y caracterizado.
- **Reflujo:** Una solución sobresaturada de fexofenadina hidrocloreto en agua se colocó en reflujo a una temperatura de 70 °C durante 12 horas. La solución resultante se filtró y se dejó cristalizar por evaporación lenta de solvente a 18 °C.

6.2 Técnicas de caracterización

La caracterización estructural de la fexofenadina hidrocloreto anhidra y de los compuestos hidratados formados se llevó a cabo por medio de espectroscopia infrarroja, UV-vis, métodos térmicos (TGA-DSC) y difracción de rayos x de polvo y monocristal.

6.2.1 Espectroscopia Infrarrojo. Mediante los espectros ATR-IR se determinó los posibles cambios en el momento dipolar de los grupos funcionales que contienen átomos dadores o aceptores de hidrógeno con el fin de esbozar los posibles cambios en la estructura obtenida de los materiales. Los espectros se registraron por reflexión total atenuada (ATR) en el espectrómetro ALPHA II FT-IR, que poseen los grupos de investigación CODEIM y el GIQUE.

6.2.2 Espectroscopia UV-Vis. Esta técnica se utilizó para los estudios de solubilidad de la materia prima y de los productos obtenidos. La longitud de onda que se emplea depende de la frecuencia de mayor absorción en de los compuestos y se determinó mediante un barrido de longitud de onda en el rango de 200 a 600 nm contra absorción. En el cual se obtuvo que la longitud de onda adecuada para los ensayos de solubilidad es de 220 nm.

6.2.3 Análisis termogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial. El análisis térmico permitió establecer la estequiometría de los compuestos hidratados, los puntos de fusión de cada uno de los materiales y la temperatura de transiciones de fase. Los análisis se realizaron en un equipo NETZSCH STA 449 F3 Jupiter con atmósfera inerte de nitrógeno y un rango de temperatura de 25 a 500 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C/min. El equipo se encuentra ubicado en el Laboratorio de Docencia de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander.

6.2.4 Difracción de rayos X de muestras policristalinas. La técnica de Difracción de Rayos- X en Muestras Policristalinas, permite identificar cada una de las fases cristalinas presentes, ya sean hidratos, sales o polimorfos; se caracterizó el sistema cristalino, celda unidad, grupo espacial, entre otros. La caracterización de la materia prima se llevó a cabo mediante la comparación con los reportes en la base de datos *PDF-4/Organics* 2019 (ICDD, 2018). Se realizó el indexado para determinar la red cristalina y las constantes de celda del material con el programa DICVOL14 (Louër & Boultif, 2014), el cual por medio de un algoritmo de dicotomía de volumen selecciona la celda que tenga el menor volumen y mayor simetría que se ajusten a los datos de los planos *hkl* obtenidos en el patrón de difracción. Posteriormente, se determinó el grupo espacial con EXPO2014 (Angela et al., 2013). A partir de los datos obtenidos del indexado y el grupo espacial, se procede con la validación de la estructura mediante el algoritmo LeBail (Le Bail et al., 1988), método que simula los elementos y operaciones de simetría que debería cumplir el grupo espacial seleccionado y se comparan con los planos de reflexión observados mediante una interfaz gráfica. Si al realizar la validación se obtienen parámetros adecuados; se considera que se realizó una buena elección de la celda unidad y el grupo espacial.

La determinación de la estructura cristalina se llevó a cabo con el programa EXPO2014 (Angela et al., 2013) a través del método de recocido simulado. La estructura determinada se refina mediante el método de Rietveld usando el programa GSASII (Toby & Von Dreele, 2013), para la posterior validación con el programa Platón (Spek, 2009).

Los patrones de difracción de polvo se registraron a temperatura ambiente en el difractor BRUKER D8 ADVANCE utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), funcionando a 40 kV y

40 mA. Los patrones tienen pasos de $0,0156^\circ$ (2θ), de 2° a 70° en tiempos de 1,2 s por paso. El difractómetro está equipado con una rendija de Soller de $2,5^\circ$, ranura de divergencia de 0,6 mm, filtro de níquel de 0,02 mm, y un detector LynxEye. El equipo se encuentra en el Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

6.3 Pruebas de solubilidad en equilibrio

La solubilidad en equilibrio de un compuesto es definida como la máxima cantidad de una sustancia puede ser completamente disuelta a una presión y temperatura dada en un determinado solvente y el ensayo es termodinámicamente válido cuando existe un equilibrio entre el sólido y la solución saturada. Es por esto que para la preparación de la muestra se agregó una cantidad en exceso del producto sintetizado en una solución buffer de citrato de sodio y ácido cítrico 1 M, se agitó durante 48 horas hasta un equilibrio entre la fase sólida y líquida garantizando así la saturación del medio acuoso. Se deja en reposo durante 24 horas y luego se separa por decantación. Se tomaron 3 alícuotas de la solución saturada y se determinó la absorción en el espectrofotómetro UV-Vis a la longitud de onda previamente determinada. Las pruebas se realizaron a 37°C y a un $\text{pH}=3$. Se realizó una curva de calibración de cada producto mediante espectroscopia ultravioleta en un rango de concentración de 0 a 60 mg/L; luego, se registró la absorción de las muestras y se determinó la solubilidad de cada una mediante la Ley de Beer.

7. Resultados y análisis

7.1 Caracterización de la materia prima

La materia prima de fexofenadina hidrocloreto (FXCl) fue proporcionada por una empresa nacional que elabora productos farmacéuticos. El Principio activo es un sólido blanco en forma de policristalina.

7.1.1 Análisis del espectro IR. El espectro IR de la fexofenadina hidrocloreto se muestra en la Figura 17 y las bandas de absorción características para el compuesto se reportan en la Tabla 3. En el espectro se observan las bandas generadas por los estiramientos vibracionales de enlaces O–H de grupos hidroxilo a una longitud de onda de 3357, 3340 y 3293 cm^{-1} y los estiramientos de enlaces C–H con hibridación sp^2 y sp^3 en la región de 3100 a 2900 cm^{-1} ; una banda intensa y ancha en 2638 cm^{-1} que se asocia al estiramiento N–H⁺; bandas de sobretono cuando se presentan enlaces de hidrógeno en ácidos carboxílicos en la región de 2325 a 2741 cm^{-1} ; la banda de tensión C=O del carbonilo del grupo carboxilo a 1702 cm^{-1} ; entre 1400 y 1600 cm^{-1} se representan los estiramientos de enlace C=C en compuestos aromáticos; el estiramiento C–N de la amina terciaria se encuentra a una longitud de 1335 cm^{-1} ; de 1100 a 1300 cm^{-1} se muestran las flexiones en el plano tipo C–H; las flexiones fuera del plano C–H de compuestos aromáticos disustituídos se evidencia por la presencia de bandas agudas e intensas en posiciones 1127, 1033 y 831 cm^{-1} y las flexiones fuera del plano C–H aromático monosustituído son observadas en 745 y 699 cm^{-1} .

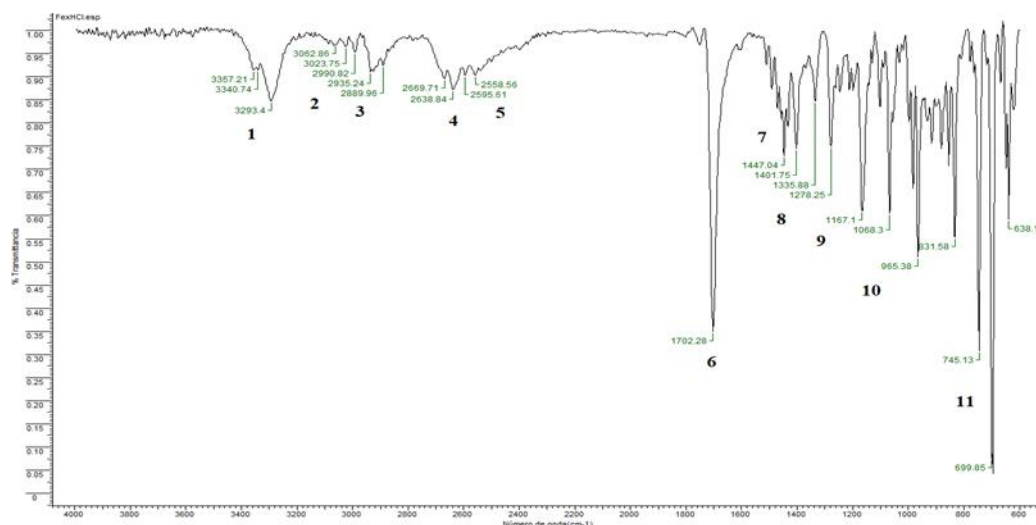


Figura 17. Espectro infrarrojo de fexofenadina hidrocloreto.

Tabla 3.

Asignación de bandas del espectro infrarrojo de fexofenadina hidrocloreuro.

Etiqueta	Numero de onda cm^{-1}	Asignación de banda
1	3217-3402	Estiramiento O–H
2	3013 - 3079	Estiramiento C–H, aromáticos
3	2842 - 2972	Estiramiento C–H, alifáticos
4	2638	Estiramiento N–H ⁺ de sales de amonio terciarias
5	2325 - 2741	Sobretonos torsión enlaces de hidrógeno en ácidos carboxílicos.
6	1702	Tensión C=O
7	1401-1510 1585-1600	Estiramiento C–C y C=C aromático
8	1335	Estiramiento C–N de amina terciaria
9	1100 - 1300	Flexiones en el plano C–H
10	831-1033-1127	Flexiones fuera del plano C–H aromático di-sustituido
11	745-699	Flexiones fuera del plano C–H aromático mono-sustituido

7.1.2 Análisis térmico TGA-DSC. En la curva TGA, que se muestra en la Figura 18 de color verde, se evidencia que el compuesto es térmicamente estable en atmósfera inerte hasta los 241 °C, temperatura a la cual se observa una pérdida de masas del 97,58 % atribuida a procesos de descomposición. La curva DSC (curva azul, Figura 18) se observa una banda endotérmica característica del punto de fusión a 206 °C. La siguiente banda endotérmica se observa entre 251 y 276 °C, asociada a la descomposición del material.

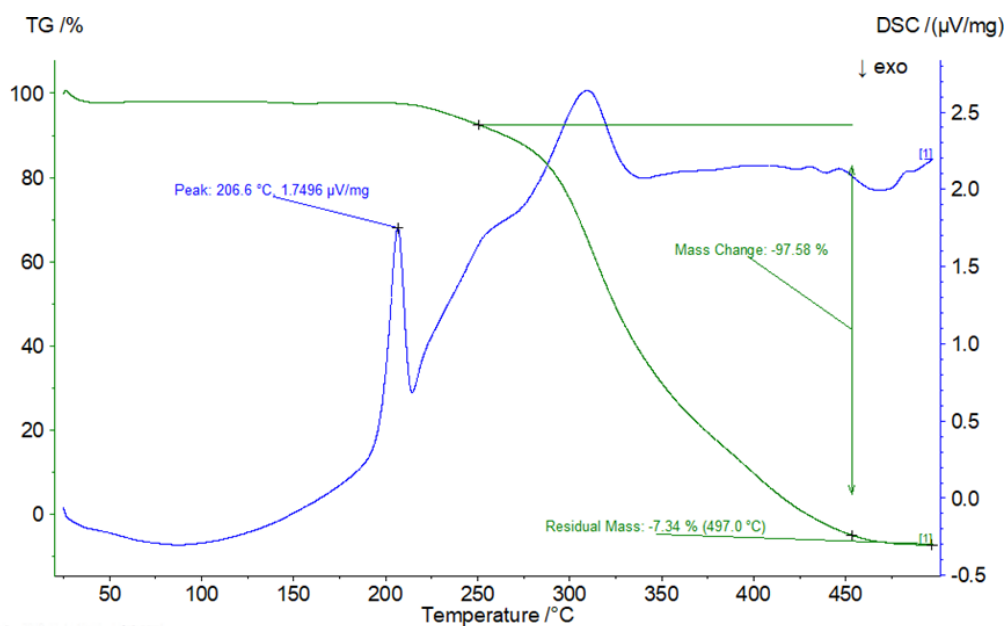


Figura 18. TGA-DSC de fexofenadina hidrocloreuro

7.1.3 Análisis por difracción de rayos x de muestras policristalinas. El patrón de difracción de FXCl se comparó con los reportados en la base de datos PDF-4/*Organics*, encontrándose coincidencia con el patrón de polvo no indexado con número PDF 00-064-1548; se observa que los máximos de difracción del patrón de polvo reportado coinciden con el difractograma experimental y contiene otros picos no reportados que corresponden a la misma fase (Figura 19). El patrón de polvo de la fase reportada se registró a una temperatura de 25 °C, presenta baja calidad y la celda unidad no está determinada.

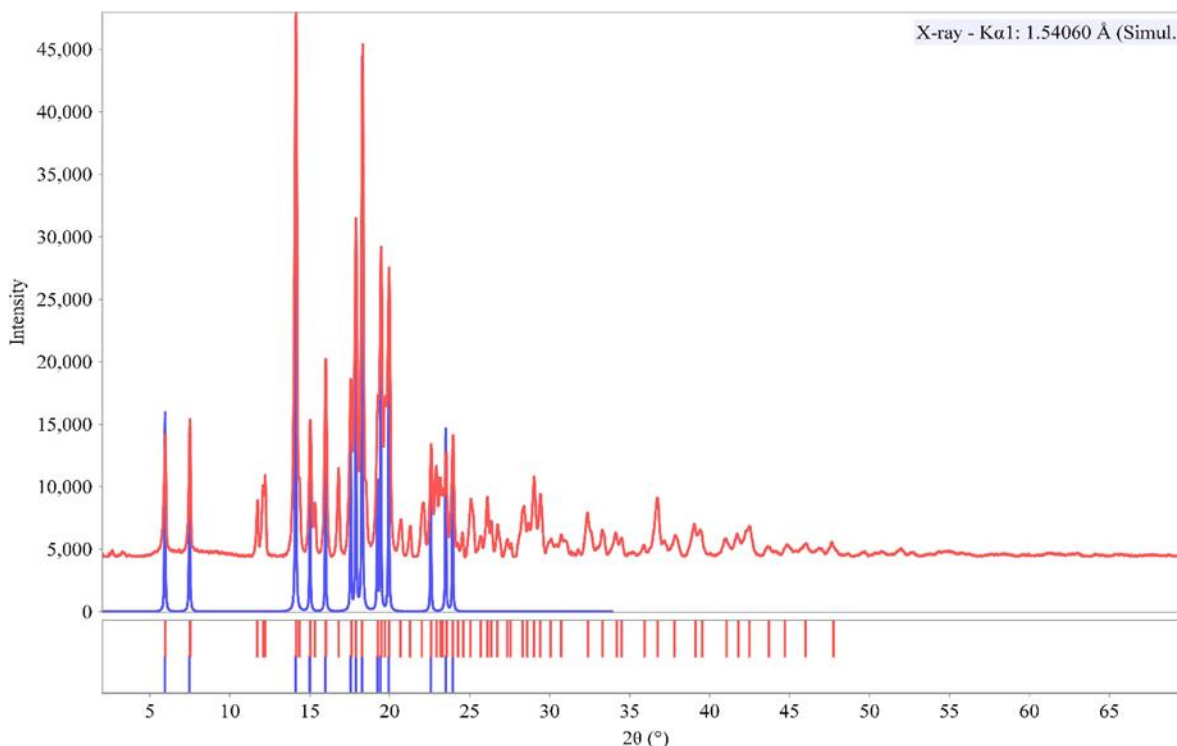


Figura 19. Patrón de difracción de polvo experimental de fexofenadina hidrocloreuro (rojo) comparado con el reporte de la base de datos de polvo PDF4-*Organics* identificado con la tarjeta 00- 064-1548 (azul).

El indexado del patrón de polvo experimental sugiere que el material cristaliza un sistema cristalino triclinico con parámetros de celda $a = 6,385 (5) \text{ \AA}$, $b = 15,164 (3) \text{ \AA}$, $c = 15,611 (3) \text{ \AA}$,

$\alpha = 78,671^\circ$, $\beta = 80,523^\circ$, $\gamma = 87,675^\circ$, $V = 1461,9 (1) \text{ \AA}^3$; con figuras de mérito $M(20) = 14,2$ y $F(20) = 43,9$. Mediante el análisis de ausencias sistemáticas se determinó que el grupo espacial consistente es el P-1, que corresponde a una celda primitiva que presenta simetría dada por un centro de inversión y la operación identidad.

La verificación de la celda unidad determinada se llevó a cabo por el método Le Bail, el cual calcula todas las reflexiones de Bragg y las intensidades que existen en la estructura cristalina determinada en el proceso de indexado. Luego, tanto las posiciones como las intensidades calculadas se comparan con el patrón de polvo experimental y se ajustan los parámetros de forma y altura de pico. Este ajuste arroja algunos factores de discrepancia que se observan en la Tabla 4. La descomposición del patrón se muestra en la Figura 20, la diferencia entre el patrón de polvo calculado y el experimental no es representativa. Adicionalmente, los parámetros de discrepancia indican que tanto el grupo espacial como los parámetros de la celda unidad reproducen el patrón de polvo experimental.

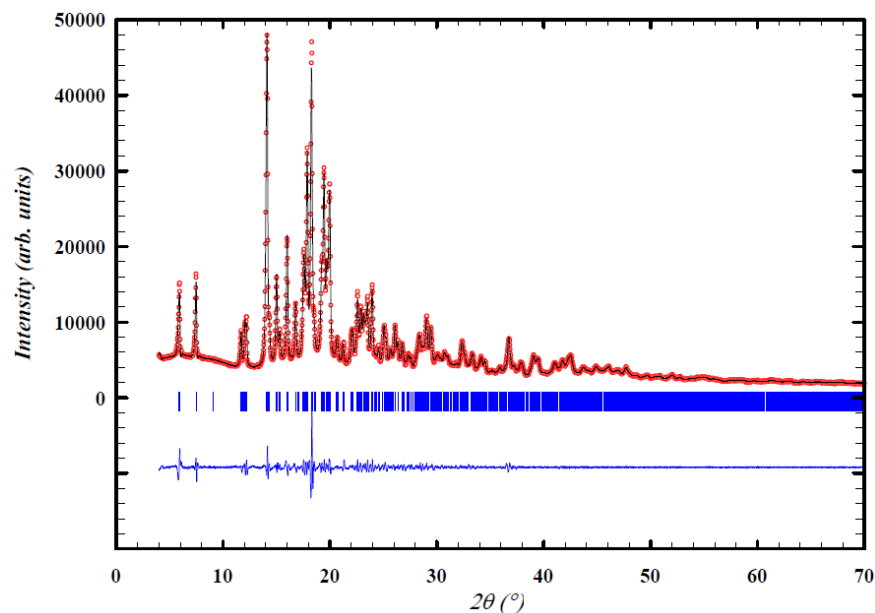


Figura 20. Ajuste del patrón de polvo mediante el algoritmo Le Bail de fexofenadina hidrocloreuro. En rojo se presenta el difractograma experimental, en negro el calculado por el programa y la línea azul representa la diferencia entre los dos patrones de difracción.

Tabla 4.

Parámetros de ajuste Le bail del patrón de difracción de fexofenadina hidrocloreuro y la fase asignada.

R_p (%)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)	χ^2
8,14	9,08	3,40	7,13

La determinación de la estructura se llevó a cabo mediante el método de recocido simulado con el programa EXPO14, en el cual se ingresó el patrón de difracción experimental y un modelo tridimensional que contiene información relacionada con las posiciones atómicas.

La estructura cristalina se modeló con restricciones de movimiento en los enlaces C–C, C–Cl, O–Cl para evitar que se generen enlaces covalentes que no corresponden con la estructura

molecular. La solución con menor función de costo (FC) debe ser la mejor representación de la estructura cristalina del material. La solución con $FC=10,963$ se seleccionó para el refinamiento por el método de Rietveld con el programa GSASII. Durante el refinamiento se consideraron los parámetros instrumentales, la radiación de fondo (background) y se refinó la posición atómica del cloro que forma parte del contraión. La comparación del ajuste del modelo se presenta en la Figura 21 y los parámetros de refinamiento en Tabla 5.

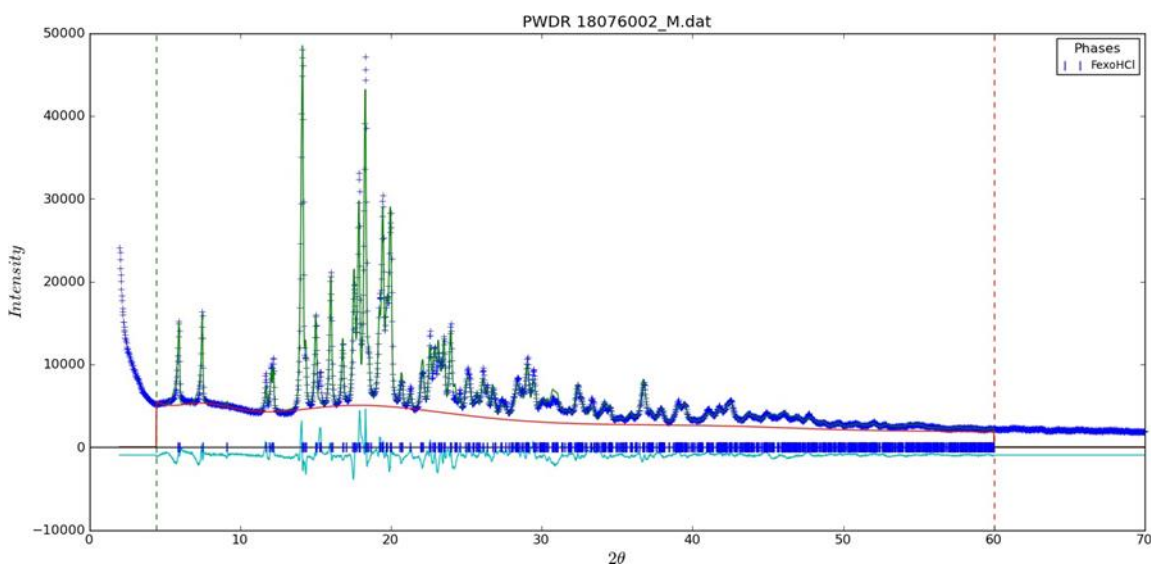


Figura 21. Refinamiento Rietveld de la fexofenadina hidrocloreuro. La línea verde representa el patrón calculado, las cruces azules los datos observados y la curva azul es la diferencia entre ambos patrones.

Los parámetros obtenidos del refinamiento por el método de Rietveld indican que la estructura cristalina determinada mediante el programa EXPO resulta ser un modelo plausible para la fexofenadina hidrocloreuro.

Tabla 5.

Parámetros de ajuste Rietveld del patrón de difracción de fexofenadina hidrocloreuro y la fase asignada.

Parámetros de refinamiento	
wR (%)	7,52
R (%)	5,58
Rb (%)	6,26
Rwb (%)	8,26
wRmin (%)	1,34
RF (%)	4,26
RF ² (%)	9,75
GOF	5,63

7.2 Análisis estructural de la fexofenadina hidrocloreuro, FXCl

Después de determinar la estructura cristalina se procede con la validación de esta mediante el programa PLATON el cual permite verificar que los ángulos, distancias y torsiones entre los átomos. La validación genera información detallada de las interacciones intra e intermoleculares, tanto enlace de hidrógeno, interacciones $\pi - \pi$, $\pi - H$, entre otros. La unidad asimétrica se muestra en la Figura 22 y es consistente con el diagrama molecular.

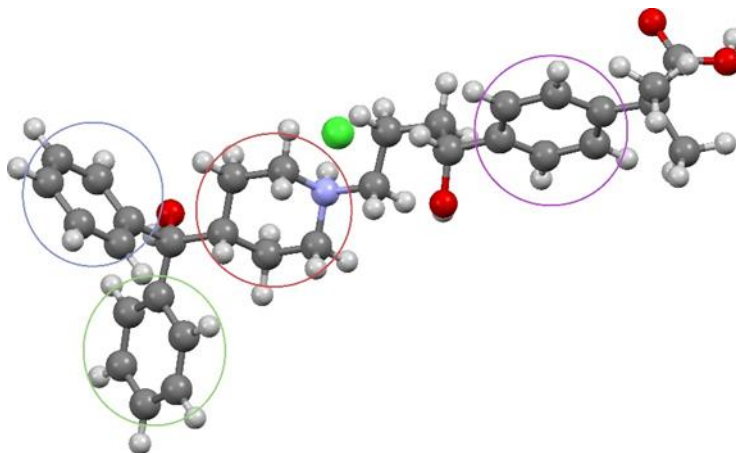


Figura 22. Unidad asimétrica de la fexofenadina hidrocloreuro identificando los anillos de seis miembros con un círculo de color.

En la Tabla 6 se muestran los parámetros de asimetría de los anillos de seis átomos que posee la fexofenadina hidrocloreuro (mostrados en círculos en la Figura 22). Según los parámetros Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975) el anillo piperidínico (círculo rojo) presenta una conformación de silla ya que posee un valor de amplitud $Q = 0,5910 \text{ \AA}$, $\theta = 178,71^\circ$ y $\varphi = 319,556^\circ$. Los demás anillos reportan un valor de τ menor a $5,0^\circ$, parámetro que indica baja deformación en el anillo y por lo tanto que es plano.

En la estructura de la fexofenadina hidrocloreuro se identificaron 8 enlaces de hidrógeno: 6 intermoleculares, de estos 3 son enlaces no convencionales, y 2 intramoleculares. En la Tabla 7 se muestran las interacciones y se describen los grafos correspondientes.

Tabla 6.

Parámetros de asimetría de los anillos de fexofenadina.

Parámetros de asimetría anillos de 6 miembros						
Anillo de piperidínico (círculo rojo) Q = 0,591						
Átomo	N1	C16	C15	C14	C18	C17
Ángulo de torsión (°)	58,30	-58,83	56,75	-56,14	57,41	-57,48
Desviación del plano (Å)	-0,2354	0,2426	-0,2485	0,2471	-0,2398	0,2340
Anillo de benceno (círculo azul) $\tau = 1,1$						
Átomo	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Ángulo de torsión (°)	0,81	0,52	-0,61	-0,63	1,92	-2,01
Desviación del plano (Å)	-0,0079	-0,0016	0,0069	-0,0026	-0,0070	0,0122
Anillo de benceno (círculo verde) $\tau = 2,7$						
Átomo	C8	C9	C10	C11	C12	C13
Ángulo de torsión (°)	5,00	-2,17	-0,79	0,76	2,24	-5,05
Desviación del plano (Å)	-0,0301	0,0189	0,0030	-0,0139	0,0027	0,0192
Anillo de benceno (círculo morado) $\tau = 2,3$						
Átomo	C23	C24	C25	C26	C27	C28
Ángulo de torsión (°)	2,06	-2,19	2,34	-2,48	2,47	-2,21
Desviación del plano (Å)	-0,0074	0,0072	-0,0083	0,0096	-0,0098	0,0087

Tabla 7.

Enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares presentes en la estructura cristalina de fexofenadina hidrocloreuro.

Nº	D-H···A	D-H (Å)°	H···A (Å)°	D-H···A (Å)°	D-H···A (°)	Grafo
1	O1-H1··· Cl1	1,04	2,54	3,0325	108	R_4^2 (18)
2	O2-H2··· Cl1	1,04	2,11	2,8200	124	C_2^1 (9)
3	N1-H3··· Cl1	1,07	2,01	3,0736	174	C_2^1 (5)
4	C16-H17··· O1	1,12	2,38	3,3118	139	C (6)
5	C17-H20··· O2	1,11	2,47	3,2839	129	C (8)
6	C19-H23··· Cl1	1,12	2,82	3,573	125	C_2^1 (5)
7	C19-H24···O2	1.12	2.19	2.8311	114	S (6)
8	C31-H38···O4	1.12	2.33	2.7956	103	S (9)
9	O4-H _{4a} ···O ₃	0.82	1.64	2.4535	172	R_2^2 (9)

El enlace intramolecular C31–H38···O4 es descrito mediante el grafo S (5). Este enlace mantiene la conformación del ácido carboxílico de tal forma que pueda interactuar libremente con las moléculas adyacentes. La interacción se muestra en la Figura 23 junto con el enlace de hidrógeno no convencional que genera el grafo S (6) que orienta el oxígeno en dirección al cloro de una molécula contigua.

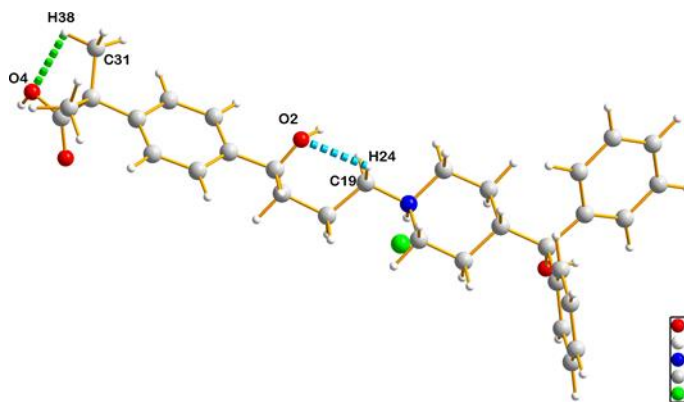


Figura 23. Enlaces de hidrógeno intramoleculares de la fexofenadina hidrocloreuro.

El átomo de cloro actúa como un aceptor trifurcado de enlaces de hidrógeno, que induce un motivo lineal a lo largo del eje *a*, este motivo es complementado con otras interacciones del tipo H- π y enlaces de hidrógeno no convencionales. Los átomos que forman parte de este motivo se muestran en la Figura 24 y su expansión en la Figura 25.

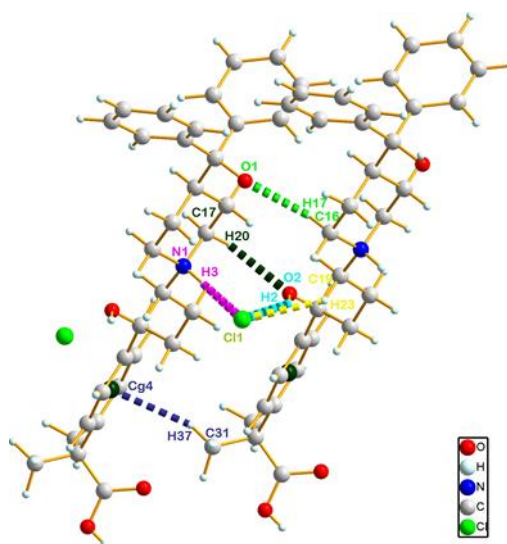


Figura 24. Interacciones que conforman un motivo lineal a lo largo del eje *a*

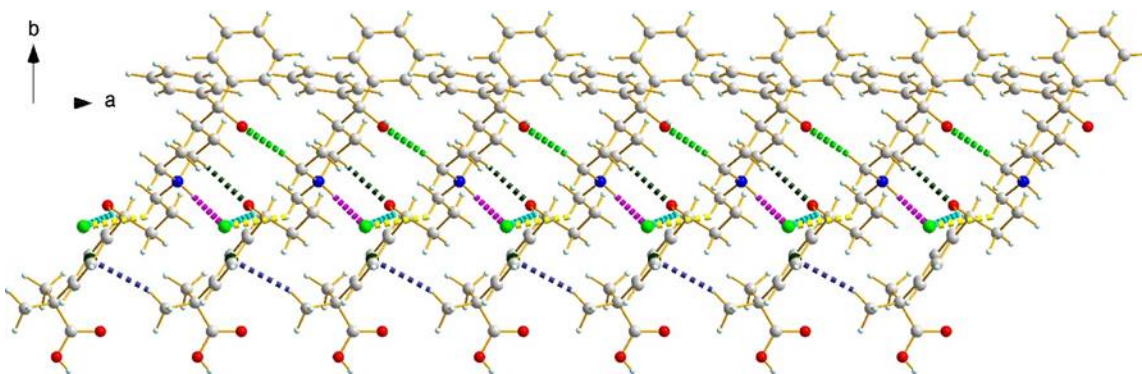


Figura 25. Motivo lineal generado por diferentes interacciones que se desplaza en dirección paralela al eje *a*.

El nitrógeno del anillo piperidínico junto con el carbono adyacente y un oxígeno del grupo funcional hidroxilo actúan como dadores de enlaces de hidrógeno hacia el cloro, generando

enlaces de hidrógenos que pueden ser representados por los símbolos grafos C (5) y C (9); los dos grupos funcionales hidroxilos que contiene la fexofenadina son aceptores de hidrógeno provenientes del anillo piperidínico, contiguos al átomo de nitrógeno.

Los anillos planos tipo benceno muestran interacciones $\pi \cdots \pi$ que se representan por medio de diferentes distancias y ángulos entre centroides (Cg, Tabla 8).

Tabla 8.

Interacciones tipo $\pi - \pi$ que se presentan en la estructura cristalina de fexofenadina hidrocioruro.

No.	Cg _i —Cg _j	Cg _i —Cg _j (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
1	Cg ₂ —Cg ₃	5.1419	73	19.8	61.8
2	Cg ₂ —Cg ₃	5.9286	73	55.2	74.5
3	Cg ₃ —Cg ₂	4.9570	73	57.1	60.1
4	Cg ₃ —Cg ₃	4.9264	0	29.7	29.7

Los centroides 1 y 2 (Cg₂—Cg₃, Cg₂—Cg₃) cuya distancia es 5,1419 Å y 5,9286 Å respectivamente, forman una cadena en zig-zag que se proyecta paralelamente al eje a (ver Figura 26). La interacción formada entre la nube π del centroide Cg₃—Cg₂ (4) es intramolecular (Figura 27), y junto con la interacción Cg₃—Cg₃ (3) forman dímeros de fexofenadina que estabilizan la conformación de los anillos; la interacción Cg₃—Cg₃ interacción es directa con geometría cara a cara.

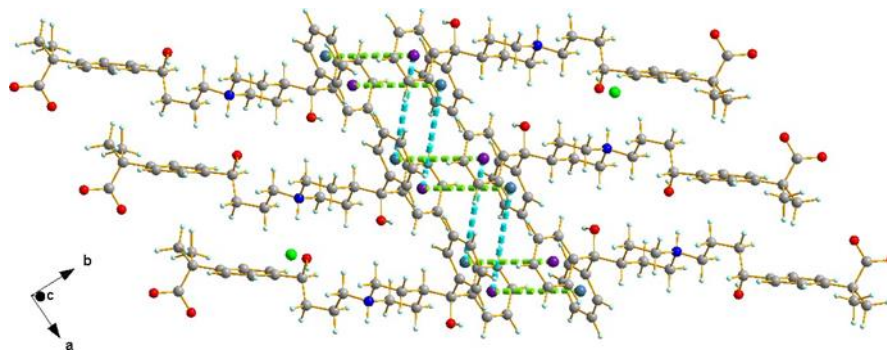


Figura 26. Interacción π - π a lo largo de la red cristalina formada por los centroides 1 (interacción azul) y 2 (interacción verde) descrita en la cara a-b.

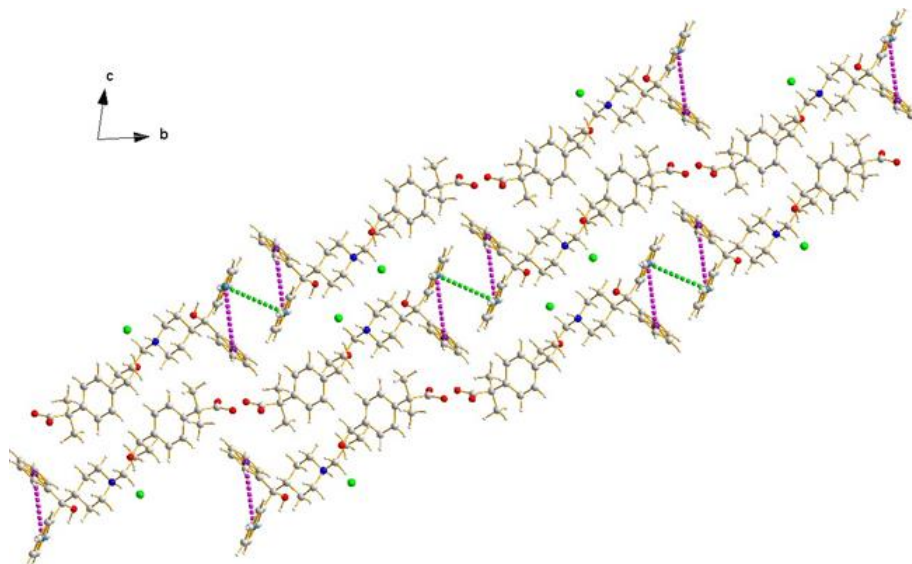


Figura 27. Interacción π - π intramolecular de la interacción 3 (magenta) y Cg3-Cg3.

En la Figura 28 se muestran las interacciones O1-H1...Cl1, O4-H4a...O3 y N1-H3...Cl1. Estas interacciones se representan mediante dos grafos, uno corresponde a un anillo de 18 miembros $R_2^2(18)$ que contiene al átomo de cloro como aceptor de enlaces de hidrógeno y el otro es un dímero homomolecular de ácidos carboxílicos representados mediante el grafo $R_2^2(8)$. Estos enlaces junto con las interacciones tipo $\pi - \pi$ descritas anteriormente generan un motivo tipo cadena de doble hélice que se muestra en la Figura 29.

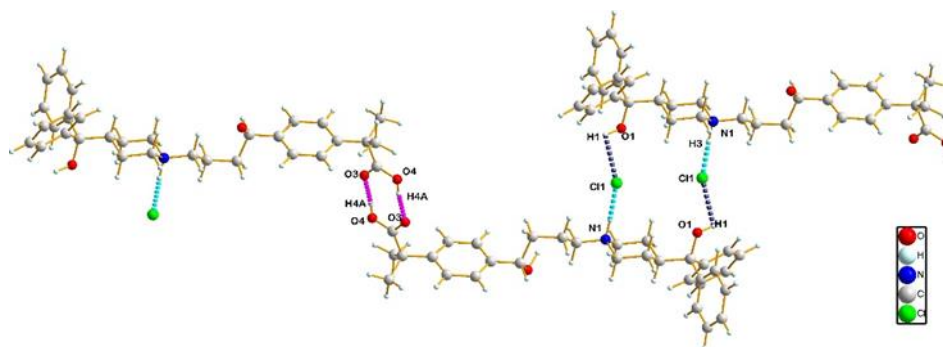


Figura 28. Interacciones intermoleculares tipo anillo en fexofenadina hidroclicloruro.

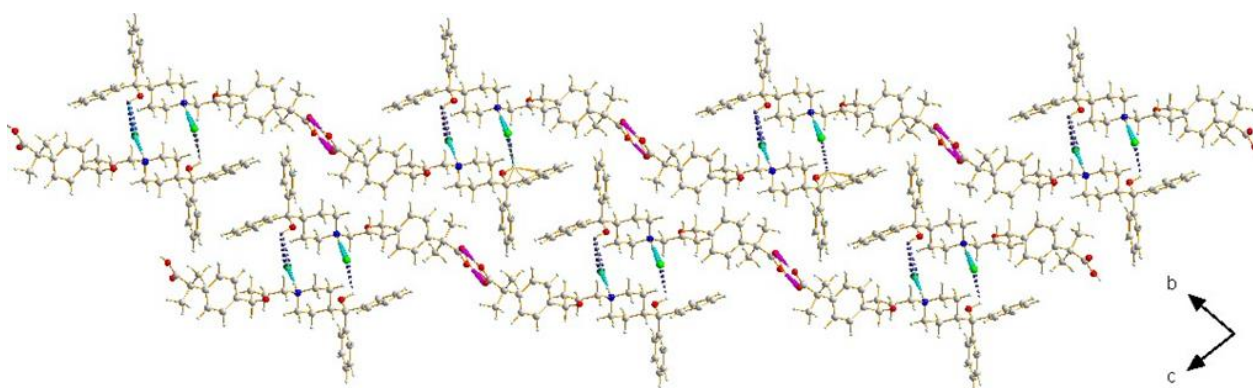


Figura 29. Motivo generado por las interacciones π - π y los enlaces de hidrógeno.

En la estructura cristalina, de los 8 enlaces de hidrógenos presentes, 3 son enlaces fuertes, 2 moderados y 2 débiles mientras que la interacción $H\cdots\pi$ es de Tipo III (Malone, Murray, Charlton, & Lavery, 1997) que representa una fortaleza media de contacto. Todas las interacciones contribuyen a la energía reticular del compuesto haciendo que esta especie sea químicamente estable a condiciones normales de humedad y temperatura.

7.3 Caracterización de los productos de hidratación

7.3.1 Productos de la Síntesis hidrotermal. La formación de hidratos por medio de la síntesis hidrotermal se realizó utilizando las condiciones mostradas en la sección 6.1. Se obtuvo un sólido blanco, cristalino en forma de agujas finas y se etiquetó con el código CRU07, como se muestra en la Figura 30. Este sólido se caracterizó por medio de espectroscopia infrarroja, TGA-DSC y difracción de rayos X de polvo.

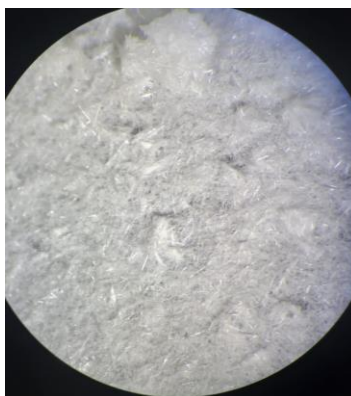


Figura 30. Producto obtenido de la síntesis hidrotermal, muestra CRU07.

En la Figura 31 se muestra el espectro infrarrojo de CRU07. Los números presentados en la figura hacen referencia a las bandas de fexofenadina hidrocloreuro mostradas en la Tabla 3. Al comparar los dos espectros se evidencia un aumento en la banda del estiramiento O–H (1), que denota el incremento de población de este enlace. La banda asociada al estiramiento N–H⁺ del numeral 4 se desplaza de 2638 cm⁻¹ en FXCl a 2668 cm⁻¹, asociado con la participación de enlaces de hidrógeno que afectan la interacción N–H⁺ y Cl⁻, generalmente el incremento de frecuencia en esta banda se relaciona con la hidratación del material.

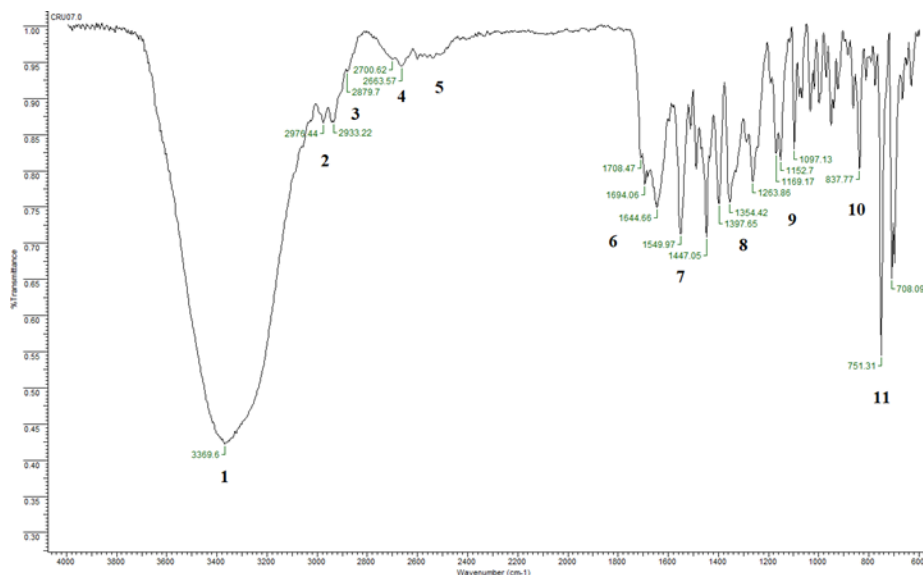


Figura 31. Espectro infrarrojo del producto CRU07.

Luego de analizar el espectro infrarrojo de la muestra, se determina que es probable la hidratación de la estructura, por este motivo se realizó el análisis TGA-DSC que se muestra en la Figura 32. En la curva DSC se identifican 3 transiciones endotérmicas, los dos primeros a bajas temperaturas que pueden ser atribuidas a moléculas de aguas de red ya que existen pérdidas de masa en el compuesto mostrados el termograma (TGA), en los mismos rangos de temperatura. La tercera endoterma se asocia a la temperatura de fusión del compuesto ($T_p = 154,8\text{ }^\circ\text{C}$) debido a su forma y a que en el TGA no se observa pérdida de masa a esa temperatura.

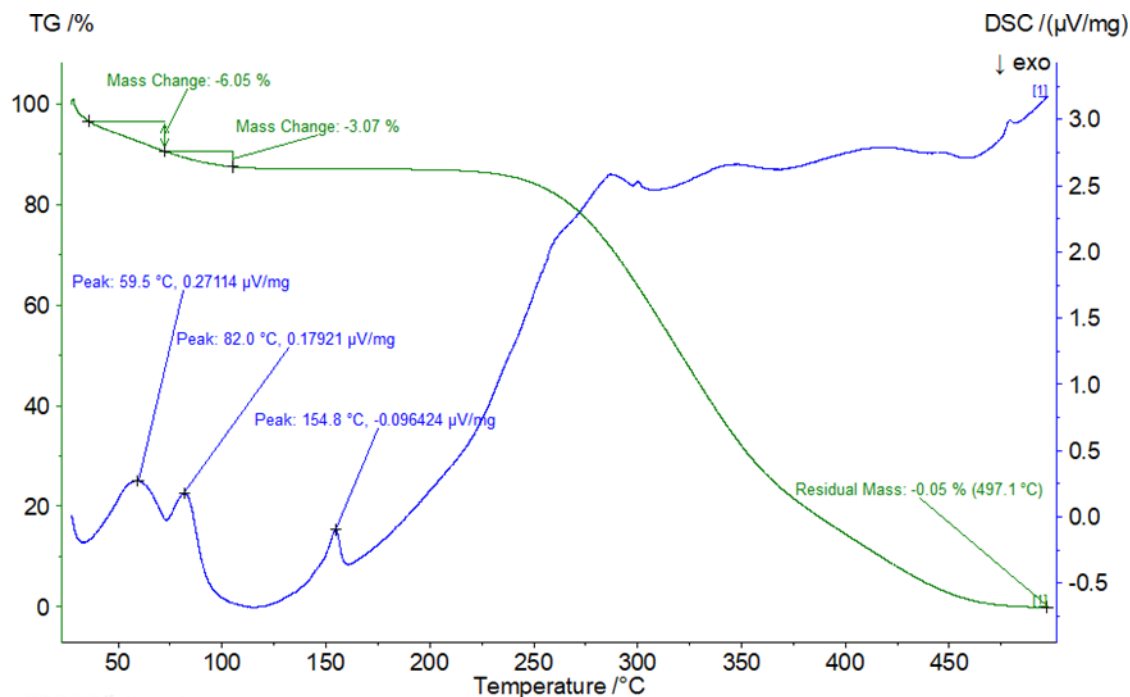
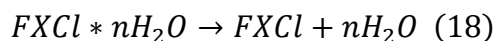


Figura 32. TGA (línea verde) y DSC (línea azul) de CRU07.

En la curva TGA se observan pérdidas de masa de 6,05 % y 3,07 % en 59,5 °C y 82,0 °C respectivamente. Mediante la Ecuación 18 y Ecuación 19 se determinó la cantidad de moléculas de agua correspondientes a ambas pérdidas. El parámetro n es el número de moles de agua en la estructura. Al ingresar valores de 1, 2 y 3 moles de agua y comparar los resultados se determinó que la pérdida de masa teórica es de 3,25%, 6,27% y 9,12% respectivamente. Según lo anterior la composición estructural de agua corresponde a un trihidrato.



$$Peso\ molecular\ FXCl * \frac{100}{Peso\ molecular\ FXCl + nH_2O} \quad (19)$$

Según el termograma y el DSC, dos moléculas de agua se pierden a 59,5 °C y luego una molécula de agua a una temperatura de 82,0 °C. Esto podría indicar que el material presenta dos tipos de hidratos: Clase I y clase II. Los hidratos clase I son los aquellos que permanecen aislados de otra molécula de agua, en estos casos no se presentan enlaces de hidrógeno entre las moléculas de H₂O, aparecen en el DSC como un endoterma agudo y con un pequeño rango de pérdida de masa en el TGA. Los hidratos clase II son aquellos hidratos que forman cadenas o canales entre las moléculas de agua a lo largo de un eje de la red cristalina, en estos sistemas el agua forma enlaces de hidrógeno entre ellas y también con el fármaco, los canales formados facilitan la eliminación de agua de la red cristalina y generalmente presentan baja estabilidad. Los picos de deshidratación en el DSC son anchos y la pérdida de masa ocurre lentamente. Los hidratos clase I se relacionan con el pico a 82,0 °C y la clase II con la banda a 59,5 °C.

El patrón de difracción del material se muestra en la Figura 33. Este patrón no coincide con los reportados en la base de datos *PDF-4/Organics* ni los reportados en las patentes, por lo cual es indicativo de una nueva estructura. El indexado de los máximos sugieren que el material cristaliza en un sistema cristalino monoclinico con parámetros de celda $a = 25,868 (1) \text{ \AA}$, $b = 20,987 (7) \text{ \AA}$, $c = 11,587 (5) \text{ \AA}$, $\beta = 92,6 (3)^\circ$, $V = 6284,52 \text{ \AA}^3$; con figuras de mérito $M(20) = 17,2$ y $F(20) = 60,2$. Las ausencias sistemáticas son consistentes con el grupo espacial $P 2_1/a$ que corresponde a una celda primitiva, con un eje de tornillo paralelo al eje b y un plano tipo a, perpendicular al mismo.

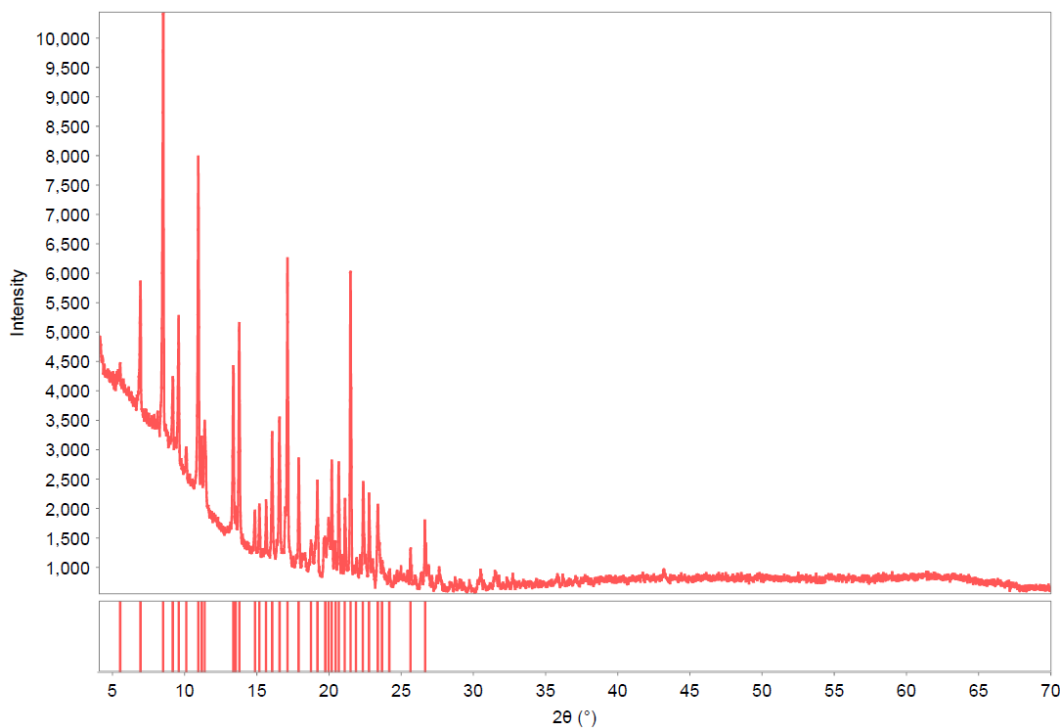


Figura 33. Patrón de difracción de polvo experimental de CRU07.

La celda unidad determinada en el proceso de indexado se corroboró mediante el método LeBail. Los máximos de difracción del patrón de polvo experimental son reproducidos por el difractograma calculado a partir de las constantes de celda asignadas, obteniéndose parámetros de ajuste con valores menores al 10 % indicando que la celda unidad determinada en el proceso de indexado es correcta. La gráfica de la descomposición del patrón de polvo se muestra en la Figura 34 y los parámetros de ajuste Le Bail se reportan en la Tabla 9.

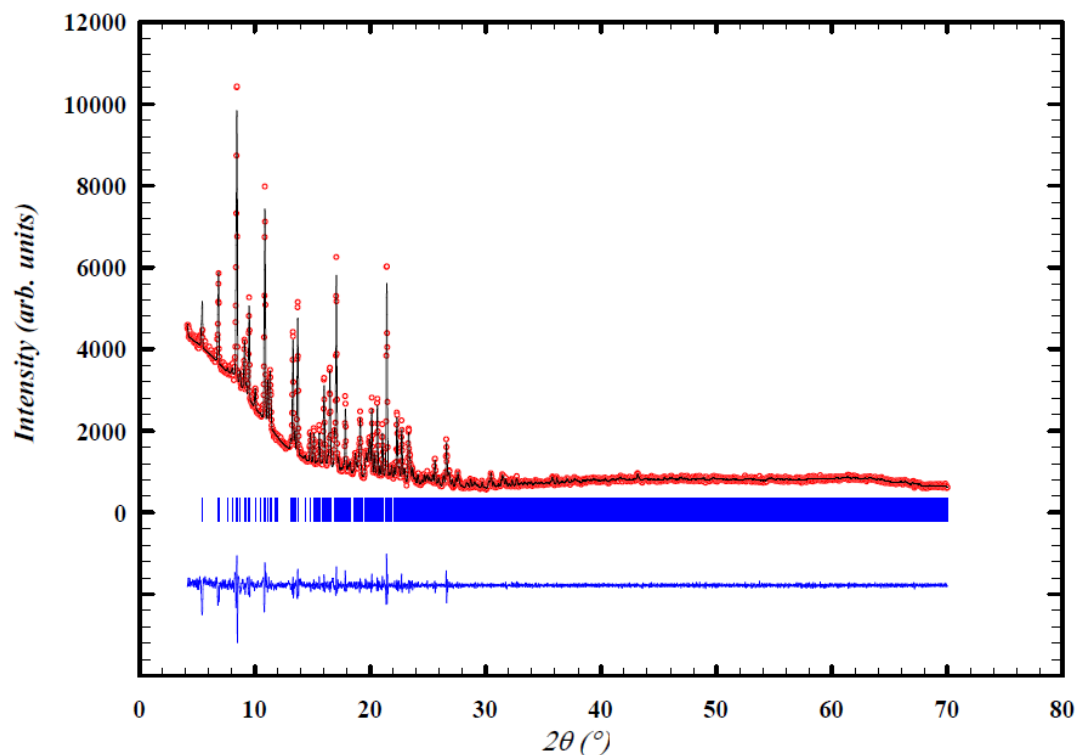


Figura 34. Ajuste del patrón de polvo mediante el algoritmo Le Bail de CRU07. En rojo se presenta el difractograma experimental, en negro el calculado por el programa y la línea azul representa la diferencia entre los dos patrones de difracción.

Tabla 9.

Parámetros de ajuste Le bail del patrón de difracción de CRU07 y la celda asignada.

Rp (%)	Rwp (%)	Rex (%)	χ^2
3,11	4,36	2,86	2,33

La estructura cristalina del material hidratado también se determinó con el programa EXPO14 con el método de recosido simulado. Mediante la verificación del volumen de celda se determinó que existe espacio suficiente para 2 moléculas de fexofenadina y 6 de agua en la celda unidad. Es decir, la muestra policristalina presenta dos unidades cristalográficamente independientes.

La estructura cristalina se modeló con restricciones de movimiento en los enlaces C–C, C–Cl, O–Cl, H–Cl, para evitar que se generen enlaces covalentes que no corresponden con la estructura molecular. Se determinó la estructura cristalina con menor función de costo de 10,051 en el primer ciclo. Luego de obtener la estructura cristalina, se compara el patrón de polvo experimental y el patrón de polvo calculado ajustando el modelo mediante el refinamiento Rietveld. El refinamiento se realizó con el programa TOPAS 5 y en la Figura 35 se observa el patrón de polvo luego del refinamiento y en la Tabla 10 se indican los parámetros de ajuste.

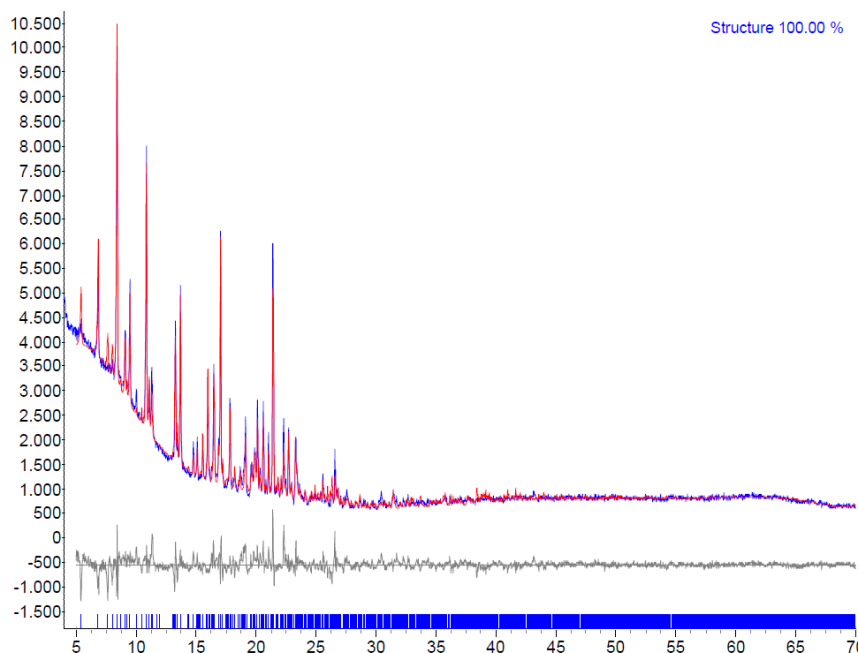


Figura 35. Refinamiento Rietveld de la fexofenadina hidrocloreuro trihidrato.

La unidad asimétrica de la estructura obtenida luego del refinamiento Rietveld de CRU07 se muestra en la Figura 36. En verde se muestra la molécula A y en naranja la molécula B de la unidad asimétrica y en azul se observan las moléculas de agua.

Tabla 10.

Parámetros de ajuste Rietveld del patrón de difracción de fexofenadina hidrocloreuro y la fase asignada

Parámetros de refinamiento	
R _{exp} (%)	2,86
R _{wp} (%)	7,00
R _p (%)	4,96
GOF	2,45

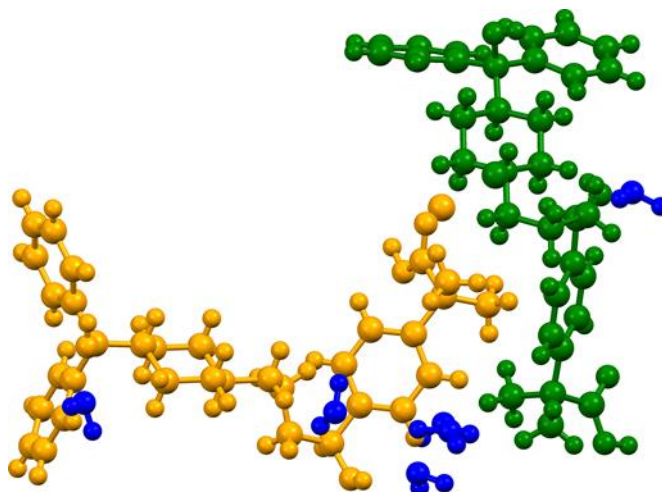


Figura 36. Unidad asimétrica de la fexofenadina hidrocloreuro trihidrato, CRU07.

La validación estructural de fexofenadina hidrocloreuro trihidrato indica que están presente 32 enlaces de hidrógeno, 26 intermoleculares y 6 intramoleculares. En la Tabla 11 se muestran las interacciones.

Tabla 11.

Enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares de muestra CRU07

Nº	D-H... A	D-H (Å)	H...A (Å)	D-H... A (Å)	D-H...A (°)
1	N1-H3... Cl2	0,96	2,08	2,6650	117
2	O5-H40... Cl2	1,00	2,41	2,8067	103
3	O5-H41... Cl2	0,97	2,45	2,8067	101
4	O8-H47... O3	0,97	2,46	2,9113	108
5	O14-H90... Cl1	0,97	2,57	3,5335	175
6	O11-H91... Cl1	0,96	2,01	2,4412	105
7	C17-H19... O12	0,99	2,12	3,0757	161
8	C19-H24... Cl2	0,99	1,96	2,4898	111
9	C20-H26... Cl2	0,99	2,35	2,8781	112
10	C20-H26... O13	0,99	2,55	2,8840	100
11	C21-H27... O13	0,99	1,83	2,2530	102
12	C27-H32... O4	0,95	1,82	2,4196	118
13	C30-H34... O3	0,98	2,21	2,7381	112
14	C31-H38... O5	0,98	1,99	2,4067	103
15	C34-H52... O3	0,95	2,57	3,4411	153
16	C34-H52... O4	0,95	1,72	2,5664	147
17	C41-H56... O8	0,95	2,06	2,9508	156
18	C47-H63... Cl1	0,99	2,82	3,6851	146
19	C48-H65... O11	0,99	1,88	2,7539	145
20	C49-H67... O7	0,99	2,41	3,2576	143
21	C49-H67... O10	0,99	2,32	3,2136	149
22	C50-H69... O9	0,99	2,52	2,8894	102
23	C50-H69... O1	0,99	1,91	2,6883	134
24	C51-H71... O6	0,99	2,13	3,0029	147
25	C51-H71... O10	0,99	2,42	3,3213	151

Nº	D-H... A	D-H (Å)	H...A (Å)	D-H... A (Å)	D-H...A (°)
26	C52-H72... O11	0,99	2,28	3,2162	158
27	C53-H75... O6	0,99	2,02	2,4536	104
28	C56-H77... O7	0,95	1,87	2,4887	120
29	C56-H77... O10	0,95	2,41	2,7482	100
30	C56-H77... O14	0,95	2,36	2,7060	101
31	C59-H79... O11	0,95	2,29	2,6668	102
32	C63-H84... O12	0,98	2,29	2,7873	110

En la Tabla 12 se describen los parámetros para los anillos de seis miembros de la fexofenadina. En estos se observa que los anillos de las unidades cristalográficamente independientes de fexofenadina mostradas en la Figura 37 presentan la misma conformación. Todos los anillos de benceno tienen forma plana y esto se evidencia en el parámetro τ que es menor a 5 y el anillo de piperidina tiene una conformación en forma de silla. Se muestran los parámetros de asimetría de los anillos de seis átomos que posee la fexofenadina. Según los parámetros Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975) el anillo piperidínico presenta una conformación de silla ya que posee un valor de amplitud $Q = 0,5910 \text{ \AA}$, $\theta = 178,71^\circ$, $\varphi = 319,556^\circ$.

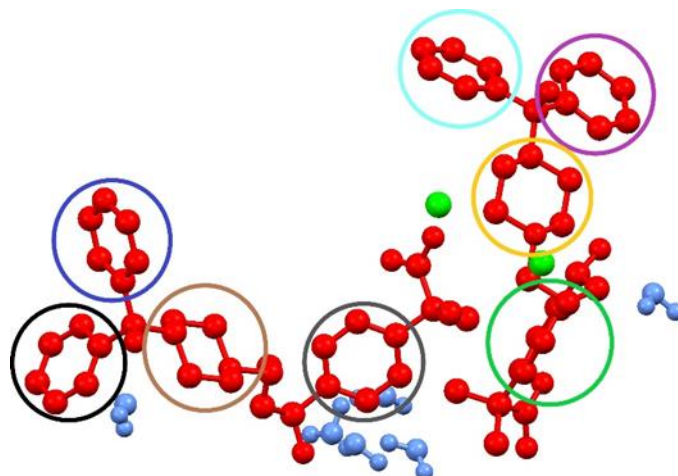


Figura 37. Unidad asimétrica de CRU07. En rojo se presenta la fexofenadina sin hidrógenos, en azul las moléculas de agua y en verde los iones cloruro.

Tabla 12.

Parámetros de asimetría y conformacionales de los anillos de CRU07

Parámetros de asimetría anillos de 6 miembros						
Anillo de piperidínico (círculo amarillo) $Q = 0,5963$						
Átomo	N1	C16	C15	C14	C18	C17
Ángulo de torsión (°)	57.05	-58.57	58.11	-58.64	58.86	-56.92
Desviación del plano (Å)	-0.2312	0.2353	-0.2474	0.2554	-0.2513	0.2392
Anillo de benceno (círculo azul claro) $\tau = 0,7$						
Átomo	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Ángulo de torsión (°)	1.12	-0.10	-0.68	0.46	0.54	-1.31
Desviación del plano (Å)	-0.0074	0.0031	0.0032	-0.0051	0.0008	0.0055
Anillo de benceno (círculo morado) $\tau = 0,7$						

Parámetros de asimetría anillos de 6 miembros						
Átomo	C8	C9	C10	C11	C12	C13
Ángulo de torsión (°)	1.01	-0.83	-0.19	1.01	-0.83	-0.18
Desviación del plano (Å)	-0.0042	0.0064	-0.0022	-0.0042	0.0064	-0.0022
Anillo de benceno (circulo verde) $\tau = 0,9$						
Átomo	C23	C24	C25	C26	C27	C28
Ángulo de torsión (°)	0.34	-1.58	1.92	-1.12	-0.06	0.46
Desviación del plano (Å)	0.0031	0.0039	-0.0096	0.0083	-0.0013	-0.0044
Anillo de piperidínico (circulo marrón) $Q = 0.5950$						
Átomo	N_2	C_{48}	C_{47}	C_{46}	C_{50}	C_{49}
Ángulo de torsión (°)	-56.96	58.38	-57.95	58.60	-58.84	56.86
Desviación del plano (Å)	0.2309	-0.2348	0.2467	-0.2546	0.2507	-0.2388
Anillo de benceno (circulo azul) $\tau = 0.7$						
Átomo	C_{33}	C_{34}	C_{35}	C_{36}	C_{37}	C_{38}
Ángulo de torsión (°)	-1.07	0.05	0.67	-0.39	-0.60	1.32
Desviación del plano (Å)	0,0072	-0.0027	-0.0033	0.0048	-0.0003	-0.0057
Anillo de benceno (circulo negro) $\tau = 0.7$						
Átomo	C40	C41	C42	C43	C44	C45
Ángulo de torsión (°)	-0.95	0.66	0.34	-1.03	0.74	0.25

Parámetros de asimetría anillos de 6 miembros						
Desviación del plano (Å)	0.0044	-0.0057	0.0012	0.0047	-0.0060	0.0015
Anillo de benceno (circulo gris) $\tau = 0.9$						
Átomo	C55	C56	C57	C58	C59	C60
Ángulo de torsión (°)	-0.33	1.51	-1.81	1.00	0.11	-0.46
Desviación del plano (Å)	-0.0029	-0.0038	0.0091	-0.0077	0.0010	0.0043

En la Figura 38 se presentan las interacciones que conforman la primera unidad cristalográfica independiente y en la Figura 39 se muestra la expansión de estos enlaces. Las moléculas se empaquetan en un motivo tipo zig-zag compuesto por dos moléculas de agua y una de fexofenadina hidrocloreto. La molécula de agua que contiene el O5 actúa como puente enlazante entre una fexofenadina y el ion cloruro y a su vez este ion participa como un aceptor multidentado tanto de enlaces inter e intramoleculares heteronucleares, induciendo la formación de este motivo. Los enlaces que se encuentran involucrados son C31–H38···O5 que es una interacción no convencional heteromolecular que enlaza la fexofenadina con una molécula de agua. El átomo de oxígeno de esta molécula de agua se comporta como un dador de enlace tipo quelato (O5–H40···Cl2 y O5–H41···Cl2) hacia el ion cloruro que a su vez es un aceptor de enlaces de hidrógeno trifurcado provenientes del nitrógeno del anillo piperidínico (N1–H3 ··· Cl2) y de dos carbonos adyacentes a este átomo (C19–H24···Cl2 y C20–H26···Cl2), uno de estos carbonos mediante la interacción C20–H26···O13 incluye en el motivo a una molécula de agua cuyo oxígeno opera como aceptor bifurcado del enlace anteriormente descrito y de la interacción C21–H27···O13.

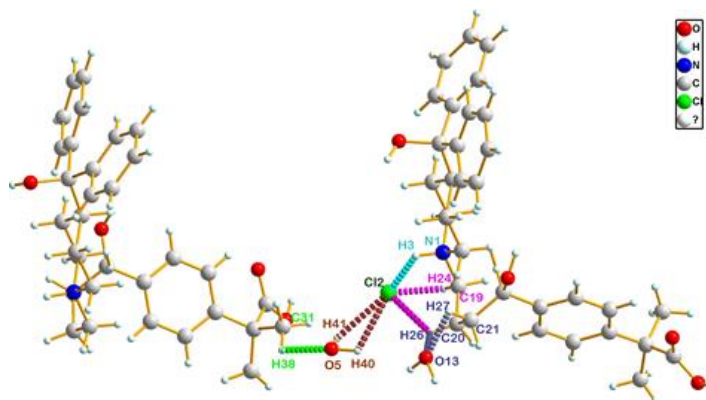


Figura 38. Enlaces de hidrógeno que componen la molécula A.

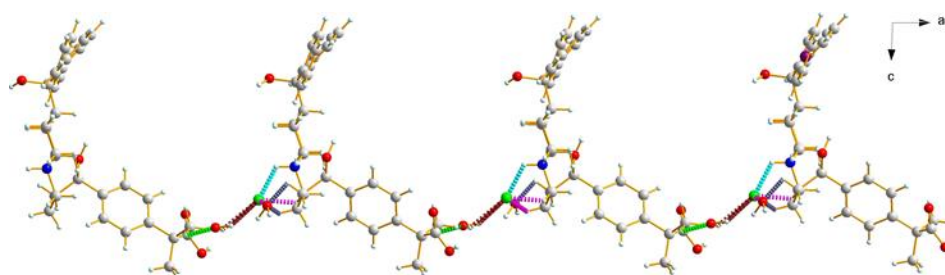


Figura 39. Motivo formado por los enlaces de hidrógeno de la molécula A.

Al comparar la estructura del producto con respecto a la materia prima, se observa una conformación diferente en la fexofenadina que permite generar 3 enlaces intramoleculares heteronucleares con el ion cloruro en lugar de uno, además, la inclusión de una molécula de agua en el motivo otorga libertad conformacional a la molécula a lo largo de la red cristalina.

En la Figura 40 se muestra el dímero formado por 8 enlaces de hidrógeno, todas estas interacciones se pueden describir por medio de grafos del tipo anillo. En el dímero intervienen dos moléculas de agua que son aceptores bidentados de enlaces de hidrógeno no convencionales al igual que el átomo de oxígeno de un grupo funcional hidroxilo de la fexofenadina, que pueden

ser representados por el símbolo grafo bastante robusto R_2^3 (8), por lo tanto, se podría intuir que estas son las interacciones que orientan la formación de este sintón supramolecular. En este motivo también contribuye otra molécula de agua que enlaza una molécula de fexofenadina con el ión cloruro de otra. En este dímero se puede observar la interacción fuerte que presentan dos moléculas de agua en la conexión de dos moléculas de cloruro de fexofenadina, mientras que la otra molécula de agua participa de forma aislada.

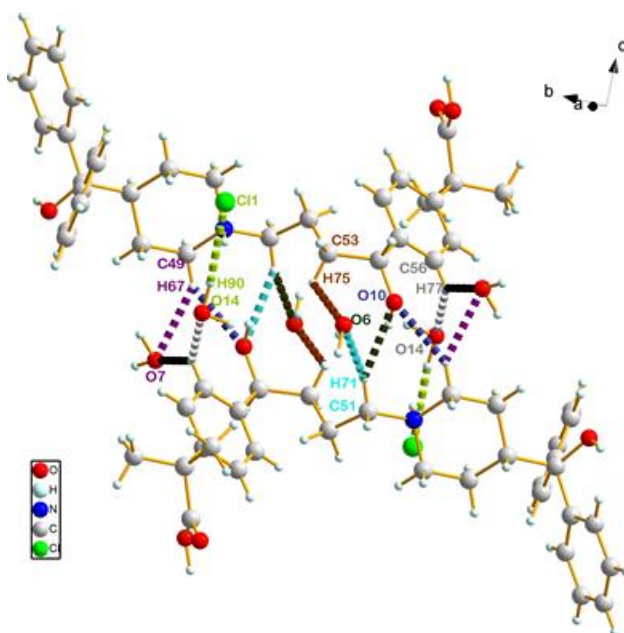


Figura 40. Enlaces de hidrógeno que componen la molécula B.

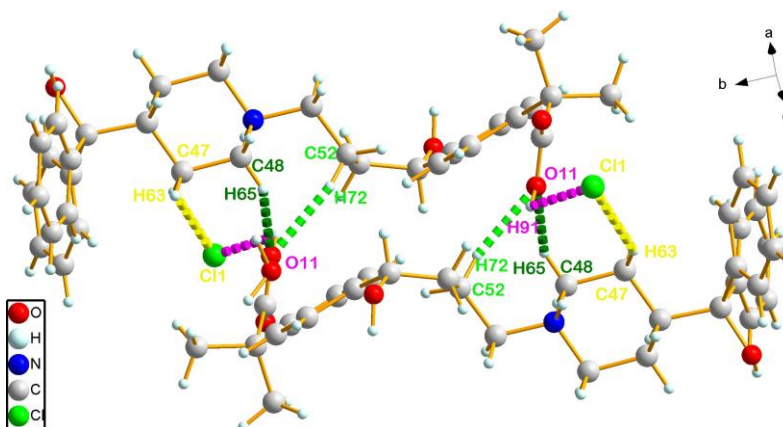


Figura 41. Patrón formado por la unidad cristalográfica B de CRU07.

En el motivo mostrado en la Figura 41 el ion cloruro actúa como un aceptor bifurcado de enlaces de hidrógeno no convencionales provenientes de un carbono del anillo piperidínico y un oxígeno del ácido carboxílico. Este átomo de oxígeno participa como un aceptor homonuclear de enlaces de hidrógeno provenientes de los átomos C48 y C52.

Los dos motivos descritos anteriormente son complementarios debido a que uno se genera en la parte interior de la molécula de fexofenadina y a otra en la posterior, generando un nuevo motivo en forma de zig-zag que se desplaza a lo largo toda la red cristalina en la dirección c (ver Figura 42).

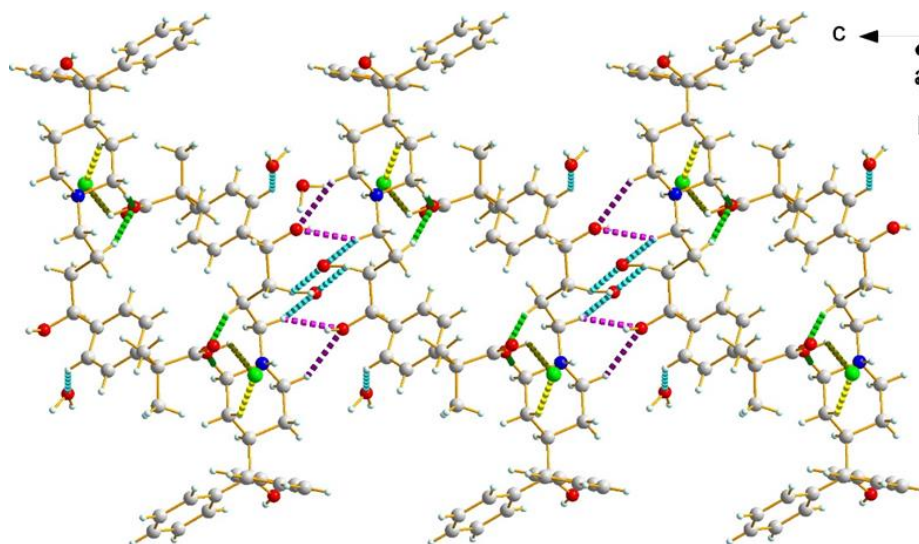


Figura 42. Motivo generado por las 12 interacciones que participan en la segunda unidad cristalográfica.

Algunos de los anillos aromáticos presentan interacciones tipo $\pi - \pi$ que son representados por uniones Cg – Cg, enunciados en la Tabla 13.

Tabla 13.

Interacciones tipo $\pi - \pi$ que se presentan en la estructura cristalina de CRU07.

Nº	Cg—Cg	Cg—Cg (Å)	α°	β°	γ°
1	Cg ₄ – Cg ₃	5.4831	82	56.9	66.2
2	Cg ₄ – Cg ₆	4.6548	52	37.8	15.0
3	Cg ₄ – Cg ₇	5.8379	35	39.3	16.5

La interacción entre los centroides Cg₄ – Cg₃ se producen en la molécula A, esta única interacción es capaz de formar un motivo de cadena lineal a lo largo del eje c (Figura 43).

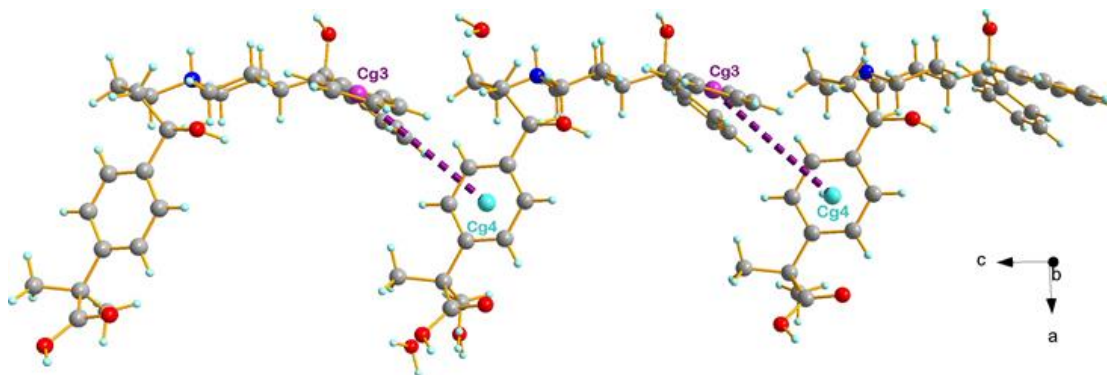


Figura 43. Interacción Cg3-Cg4 de CRU09 en dirección b.

Las interacciones Cg4 – Cg6 y Cg4 – Cg7 ocurren entre las dos unidades cristalográficamente independientes formando un dímero. En la validación se reportan dos enlaces H··· π entre el carbono de un grupo metilo de la fexofenadina y el centroide Cg4. En conjunto las interacciones $\pi - \pi$ e H ··· π forman un motivo lineal que se expande a lo largo del eje b (Figura 44).

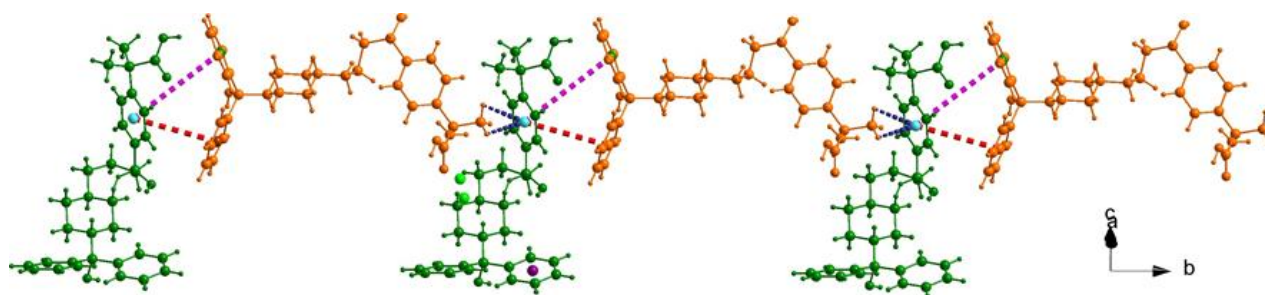


Figura 44. Motivo generado por interacciones $\pi - \pi$ e H- π en CRU07.

Los enlaces de hidrógeno que presentan en conjunto las dos unidades cristalográficamente independientes se muestran en la Figura 45, cada molécula genera un motivo de cadena lineal en diferentes direcciones y la molécula de agua H87–O8–H88 orienta las interacciones para que en conjunto se genere el motivo de zig-zag en plano ab observado en el enrejado cristalino.

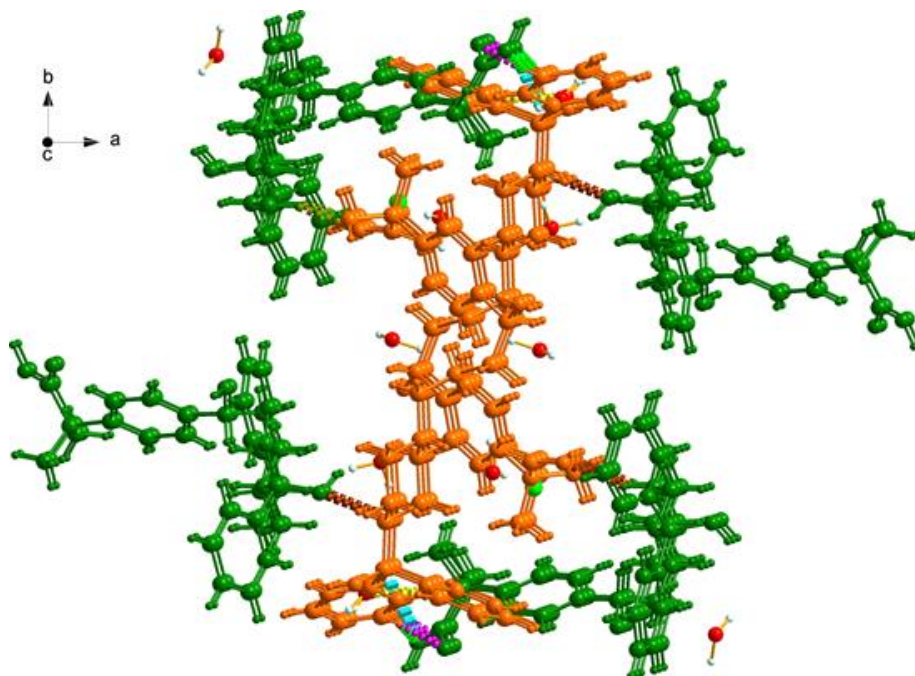


Figura 45. Interacciones entre las dos unidades cristalográficamente independientes.

En general, la muestra CRU07 presenta 26 interacciones de enlaces de hidrógeno, 8 en la molécula A, 12 en la molécula B y 6 entre ambas moléculas que conforman la unidad asimétrica. Estos enlaces se complementan con las 3 interacciones $\pi \cdots \pi$, una de ellas en la molécula A, mientras que las otras dos en la molécula B. Todas las interacciones, junto con interacciones H- π , generan un motivo que da estabilidad a la conformación espacial de ambas moléculas. La cantidad de contactos entre las moléculas de agua y las de fexofenadina es alta, esto genera una estructura muy estable y puede incidir negativamente en la solubilidad termodinámica del compuesto. Al comparar esta estructura con el material anhidro, se observa un mayor número de interacciones y más fuertes en la estructura hidratada lo que le otorga mayor estabilidad.

7.3.2 Producto obtenido por Reflujo. En la formación de hidratos por el método de reflujo se utilizaron las condiciones mencionadas en sección 6.1, el montaje se muestra en la Figura 46 (a). Después de mantener la reacción por 12 horas y al dejar evaporar lentamente el solvente a 18 °C, se observó un sólido blanco (Figura 46 (b)) la cual se rotuló como CRU09. La muestra CRU09 se analizó por espectroscopia infrarroja, TGA-DSC y difracción de rayos x de polvo.

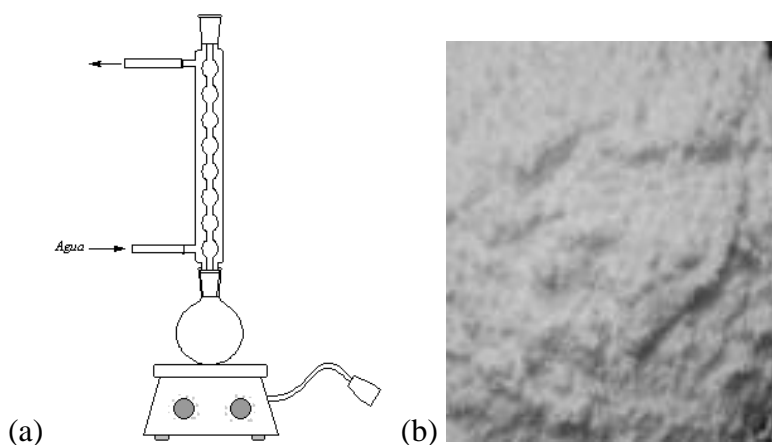


Figura 46. a) Montaje para la síntesis por reflujo y b) producto CRU09 obtenido de la síntesis.

El espectro infrarrojo de CRU09 mostrado en la Figura 47 presenta las mismas bandas características que se obtuvieron en CRU07, se muestran algunas pequeñas variaciones en cuando a intensidad de las bandas, esto podría indicar que la estructura presenta diferente relación molar de hidratos.

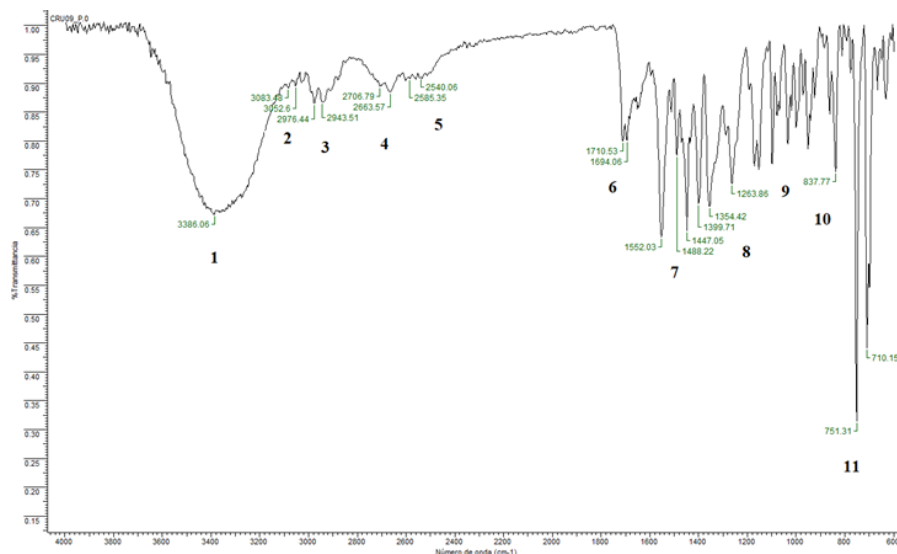


Figura 47. Espectro infrarrojo del producto CRU09.

El análisis térmico TGA-DSC de la muestra presentado en la Figura 48, es similar al obtenido por la fexofenadina hidrocloreto trihidrato. Las pérdidas de masas observadas en el TGA son consistentes con el material trihidrato. Dado los resultados del IR y TGA-DSC, se puede asegurar que los productos CRU07 y CRU09 presentan la misma estructura molecular.

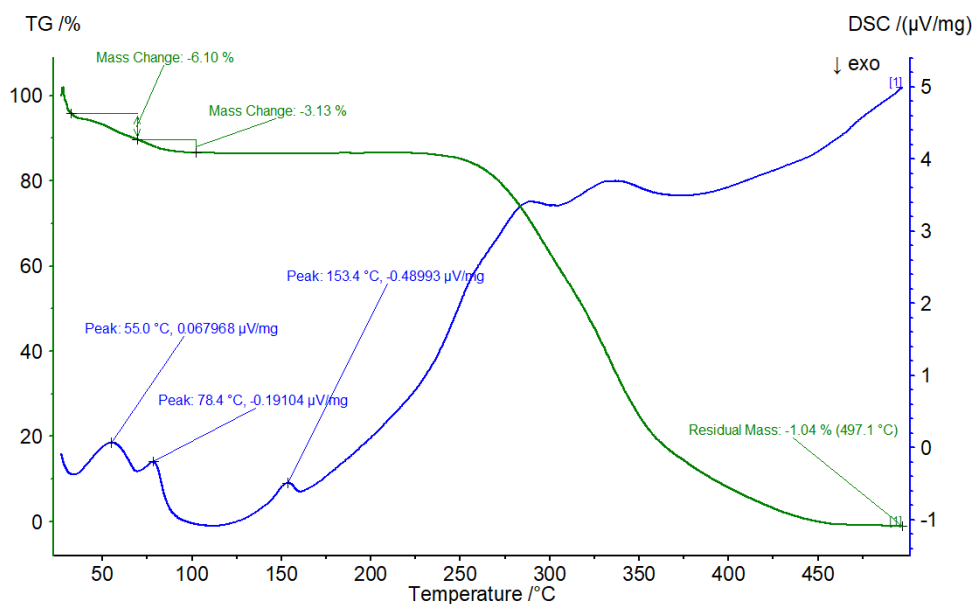


Figura 48. TGA (línea verde) y DSC (línea azul) de CRU09.

En la Figura 49 se muestra el patrón de polvo obtenido por el material CRU09 el cual refleja que el material no cristaliza con un ordenamiento periódico característico, por esta razón se puede concluir que la muestra CRU09 aunque presenta la misma estructura molecular que CRU07, es un material amorfo. Se ha reportado la diferencia en propiedades fisicoquímicas que presentan los materiales amorfos con respecto a sus contrapartes cristalinas por lo que también resulta conveniente realizar las pruebas de solubilidad termodinámica para este material.

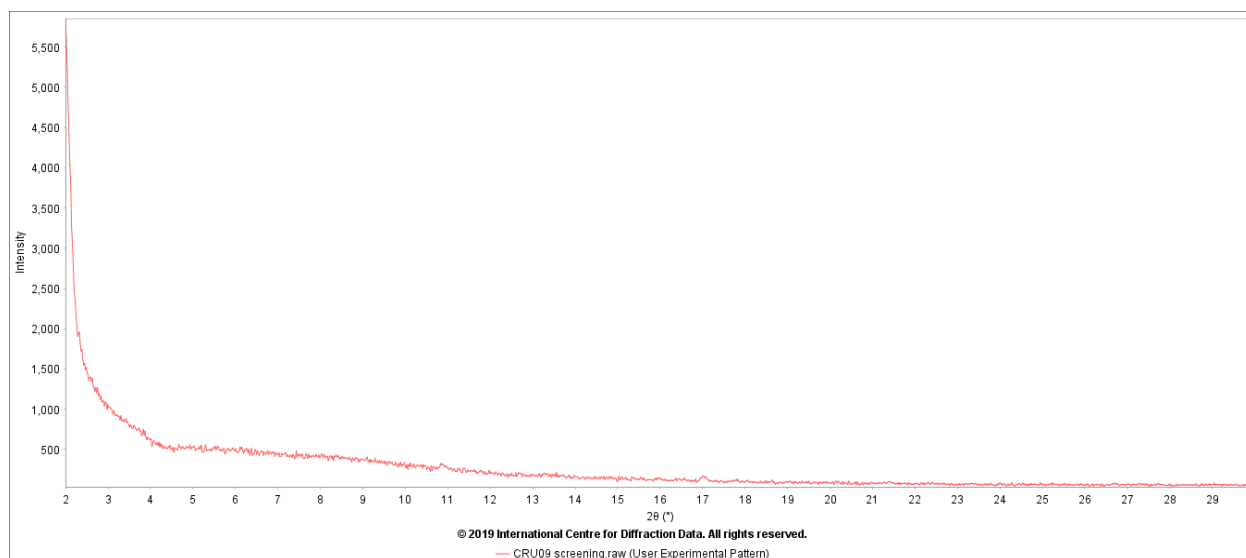


Figura 49. Patrón de difracción del producto CRU09.

7.3.3 Productos obtenidos por difusión de vapor de agua. El patrón de difracción de polvo de la muestra sometida a difusión de vapor de agua luego de 8 (CRU12-1) y 24 (CRU12-2) horas, evidencia que la estructura de la materia prima no muestra cambios en la estructura cristalina (ver Figura 50). Este resultado es indicativo que no se incluyen moléculas de agua en la red cristalina de la fexofenadina hidrocloreuro mediante este método.

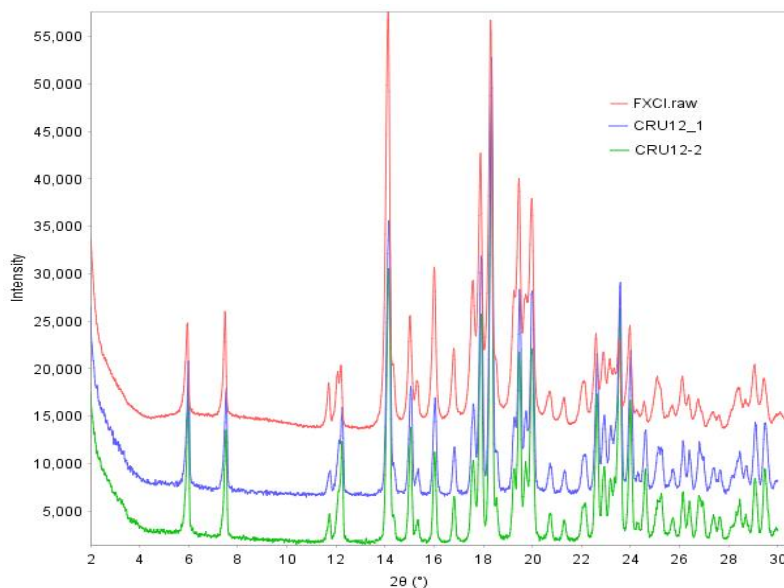


Figura 50. Patrones de polvo de las muestras luego de 8 h y 24 h sometidas a difusión de vapor de agua, comparado con el de FXCl.

7.4 Análisis de Superficies de Hirshfeld de Fexofenadina Hidrocloreuro

En el empaquetamiento cristalino casi siempre se hace referencia a una fuerza orientadora direccional que define la expansión de este, sin embargo, teniendo en cuenta que existen una gran cantidad de contribuciones de distintos tipos de interacciones es necesario tenerlas en cuenta. Mediante el análisis de superficies de Hirshfeld se puede indicar la contribución de cada tipo de enlace a la superficie y determinar si existen interacciones mal asignadas ya que

mostrarían resultados físicos inadecuados. La superficie de Hirshfeld *d*-norm muestra en zonas rojas las distancias cortas entre el átomo y la superficie y el átomo más cercano y en azul las distancias más largas, en la Figura 51 se representas este tipo de superficie para la molécula de fexofenadina en la estructura determinada de la materia prima.

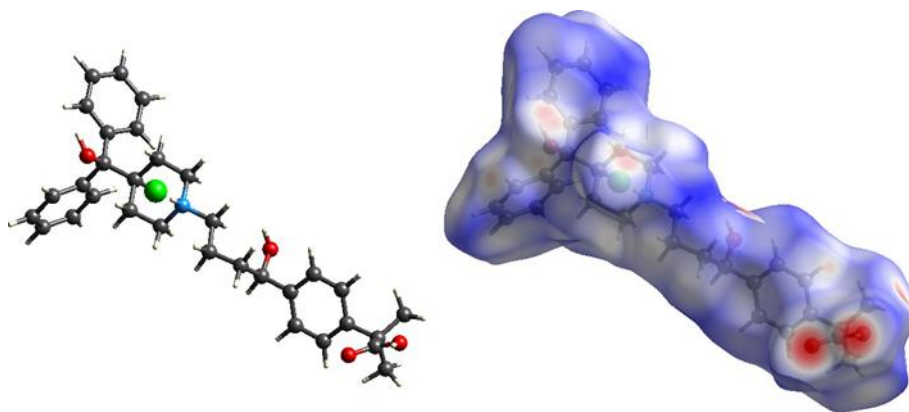


Figura 51. Superficie de Hirshfeld *d*-norm de la unidad asimétrica de fexofenadina hidrocloreuro

Un método sencillo de identificar la fuerza de las interacciones entre los átomos es por medio del gráfico de superficie *d* y de que se muestra en la Figura 52. La distancia entre la superficie y el átomo más cercano a esta, indica las interacciones que tienen una distancia de enlace pequeña, por lo tanto, podría ser robusto y extenderse a lo largo del empaquetamiento cristalino. Las distancias más cortas entre el átomo y la superficie se representan en colores vivos mientras las largas con colores opacos. En las gráficas se observan que las interacciones más cortas las ocupan los grupos metilo e hidroxilo, también en algunos hidrógenos de los grupos aromáticos, mientras que las interacciones de mayor longitud se encuentran en la cara interna de los anillos aromáticos y en la cadena lineal que une el anillo piperidínico con el anillo aromático disustituido. En estas imágenes, además de lo anteriormente observado se evidencian las interacciones que son un poco más débiles debido a que presentan una distancia interna y externa

alta del átomo a la superficie, como es el caso de algunos hidrógenos del difenil y del nitrógeno del anillo piperidínico.

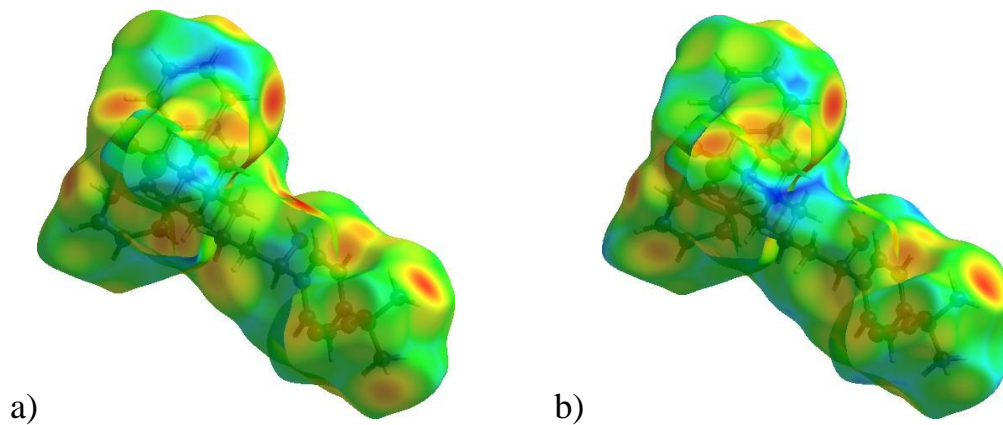


Figura 52. Superficie de Hirshfeld (a) *di* y (b) *de* que representan las distancias entre la superficie y los átomos adyacentes

En la superficie *shape index* las zonas que sobresalen se representan mediante un color azul y se enlazan con las zonas de las superficies que están hundidas y en color rojo de las moléculas adyacentes, como se observa en la Figura 53. De esta manera, se puede apreciar que las interacciones representadas en la sección 7.3.1 se superponen con la superficie descrita, además, este gráfico muestra que los anillos aromáticos no se ordenan de forma apilada a lo largo de la estructura cristalina debido a que no presentan las marcas triangulares características, esto podría inducir espacios vacíos en la estructura cristalina que podrían ser de ayuda para la inclusión de un solvente en la misma.

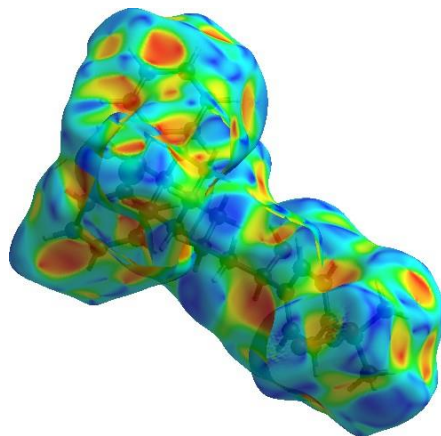


Figura 53. Superficie de Hirshfeld *shape index* de fexofenadina hidrocloreuro

La Figura 54 representa la curvatura de la superficie, se observa que no presenta grandes espacios planos, ni en los anillos aromáticos ni en los piperidínicos. El grupo carboxílico presenta una superficie plana, mediante la cual interactúa con otras moléculas a través del mismo grupo funcional, esto se corrobora con las otras superficies de Hirshfeld.

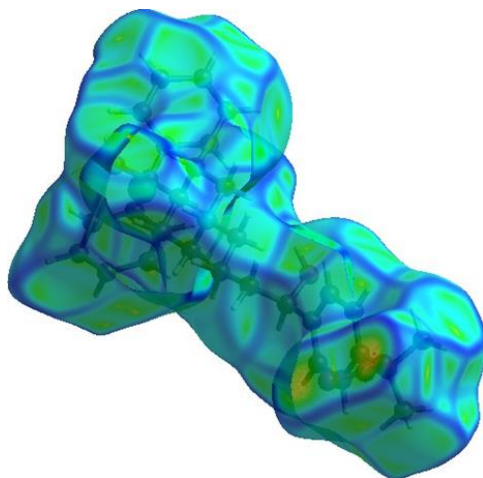


Figura 54. Superficie de Hirshfeld *Curvedness* de fexofenadina hidrocloreuro

Los contactos interatómicos se encuentran representados en forma de una huella dactilar única para cada especie química, para la fexofenadina hidrocloreuro se encuentra reportada en la Figura

55. Las interacciones Cl···H (a) representan el 9,2 % del total de interacciones, aparecen como dos crestas simétricas que empiezan de forma dispersa y se enfilan alrededor de una distancia de 1,35 Å; esta distribución es similar para las interacciones de C···H (c) pero difieren en la población de enlaces y la distancia de la punta en el mapa (1,52 Å), representan el 16,0 % de las interacciones que se muestran en (f). Los contactos O···H (b) representan el 11,7 % y en su huella dactilar aparece una cantidad importante de puntos dispersos a lo largo del gráfico, se presentan en forma de picos próximos entre ellos y se enfocan a una distancia interatómica de 1,37 Å.

Las interacciones C···O (e) presentan una contribución baja 1,1 % y a distancias interatómicas mucho más altas que la diferencia de radios de Van der Waals y esto puede ser debido a las interacciones electrostáticas. La mayor contribución a la superficie de Hirshfeld corresponden a 58,1 % de las interacciones y son del tipo H···H (d), estas se presentan de manera dispersa a altas distancias, pero a medida que *de* y *di* se va haciendo más pequeña, las interacciones se enfocan a una distancia de 0,82 Å. Indica que no existe una fuerza orientadora preferencial en el empaquetamiento cristalino en esta molécula.

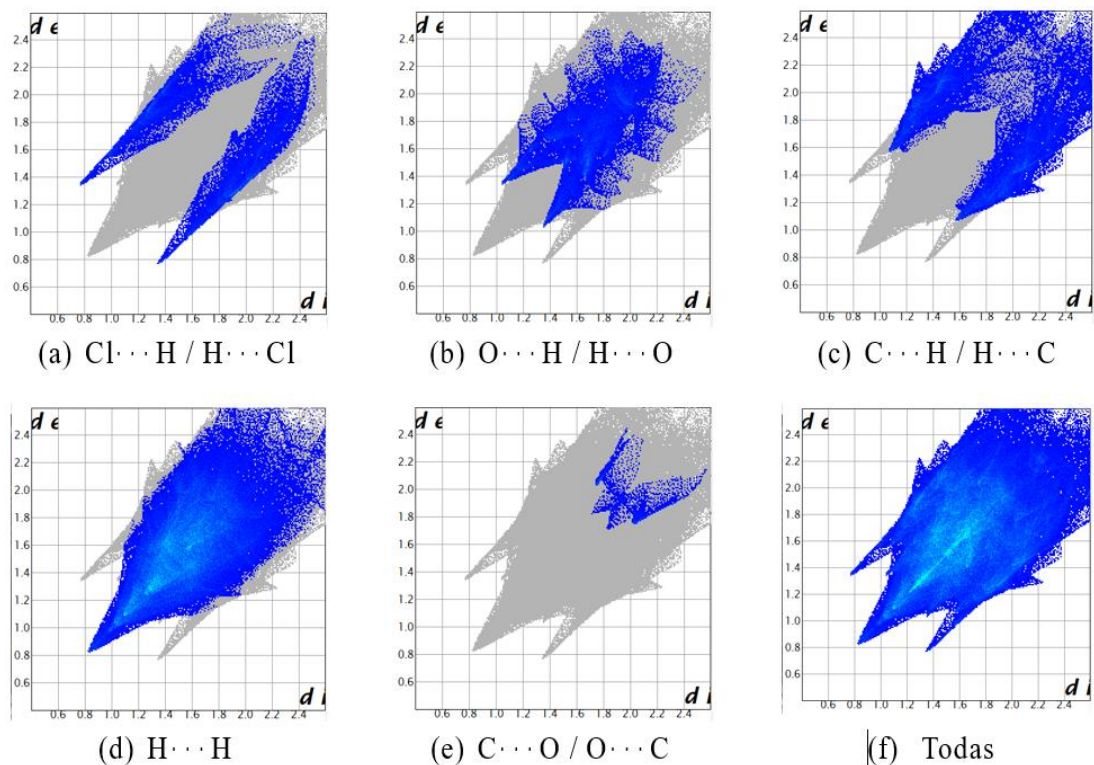


Figura 55. Huella dactilar de las interacciones determinantes en fexofenadina hidrocloreuro.

7.5 Análisis de Superficies de Hirshfeld de Fexofenadina Hidrocloreuro Trihidrato, CRU07

En el análisis de superficie de Hirshfeld muestra que el volumen ocupado por la molécula es de 6235,44 Å³, esto equivale al 99 % de la red cristalina, por lo tanto, la molécula se encuentra compacta y presenta muy pocos intersticios.

En la Figura 56 se muestra la unidad asimétrica de CRU07 y la superficie de Hirshfeld d_{norm} que se genera en esta proyección espacial. Debido a que las interacciones de longitud más corta

se presentan en los oxígenos carboxílicos y en las moléculas de agua, estas interacciones serían predominantes en la expansión de la celda unidad.

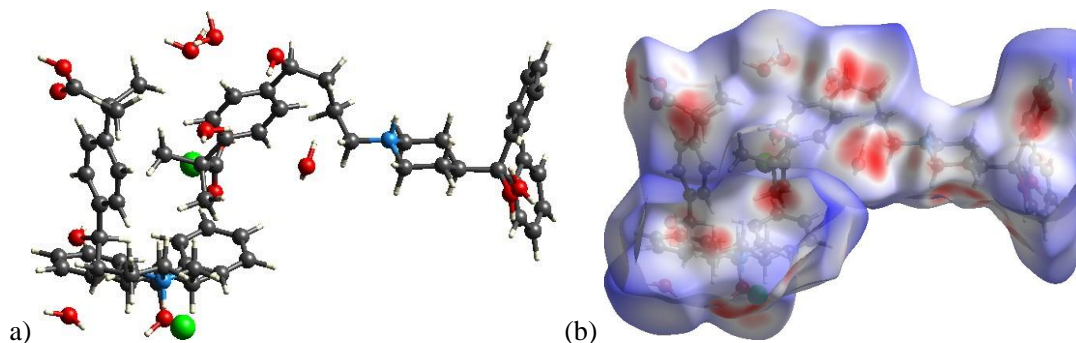


Figura 56. Unidad asimétrica (a) de CRU07 y Superficie de Hirshfeld d_{norm} (b)

En la Figura 57 (b) se muestra que, aunque la molécula presenta una gran cantidad de anillos, la planaridad de la unidad asimétrica es muy baja. En (a) se evidencia una forma no simétrica de unión entre la unidad asimétrica y sus moléculas cercanas, sin embargo, debido a la cantidad de enlaces de hidrógeno que existen entre estas el empaquetamiento es compacto y rígido haciendo que el volumen vacío se minimice.

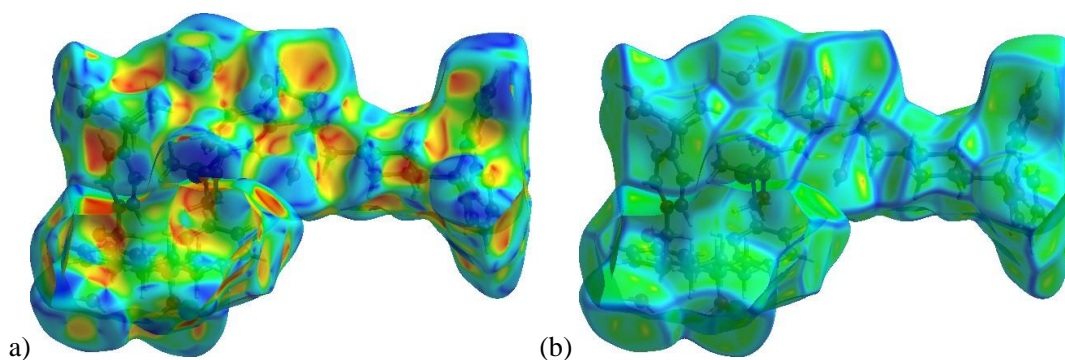


Figura 57. Superficie de Hirshfeld *Shape Index* (a) y *Curvedness* (b) de CRU07

Las interacciones homonucleares tanto homomoleculares como heteromoleculares que contiene la celda unidad se pueden cuantificar y visualizar mediante la huella dactilar del compuesto. En la Figura 58 se muestran las interacciones más representativas en la molécula. Los contactos H–H representan la mayoría de las interacciones intermoleculares con un 67,2 %, en la Figura 58 (a) se muestra la distribución de distancia entre los átomos y la superficie; a longitudes de 1,4-1,6 Å, la cantidad de interacciones es mayor. Los contactos H–O contribuyen con el 12,7 % de las interacciones totales y se muestra en (b) y se presenta en forma de picos alargados. En (c) se muestra la huella dactilar de la interacción C–H, forma dos crestas cercanas entre sí y se unen alrededor de los 1,8 Å, representa el 9,1 % de las interacciones totales. En la huella dactilar del contacto Cl–H se observa un motivo no simétrico, esto indica que las interacciones Cl–H son mayores que las H–Cl cuando se considera que el primer átomo es el que está dentro de la superficie de Hirshfeld, la contribución de ambas interacciones corresponde cerca al 2 %.

Al comparar las superficies de Hirshfeld entre FXCl y FXClH se observa que la interacción más común en estas moléculas es la H ... H, y un aumento en las interacciones O ... H, de 11,7 a 12,7 % para la molécula trihidratada, algo esperado; la interacción entre iones cloruro e hidrógeno es considerablemente menor en la molécula hidratada, haciendo que la contribución de los enlaces de hidrógeno en esta molécula sea más determinante; la interacción C-H también disminuye en esta molécula y puede ser atribuido tanto a nuevas interacciones O ... H e H ... H.

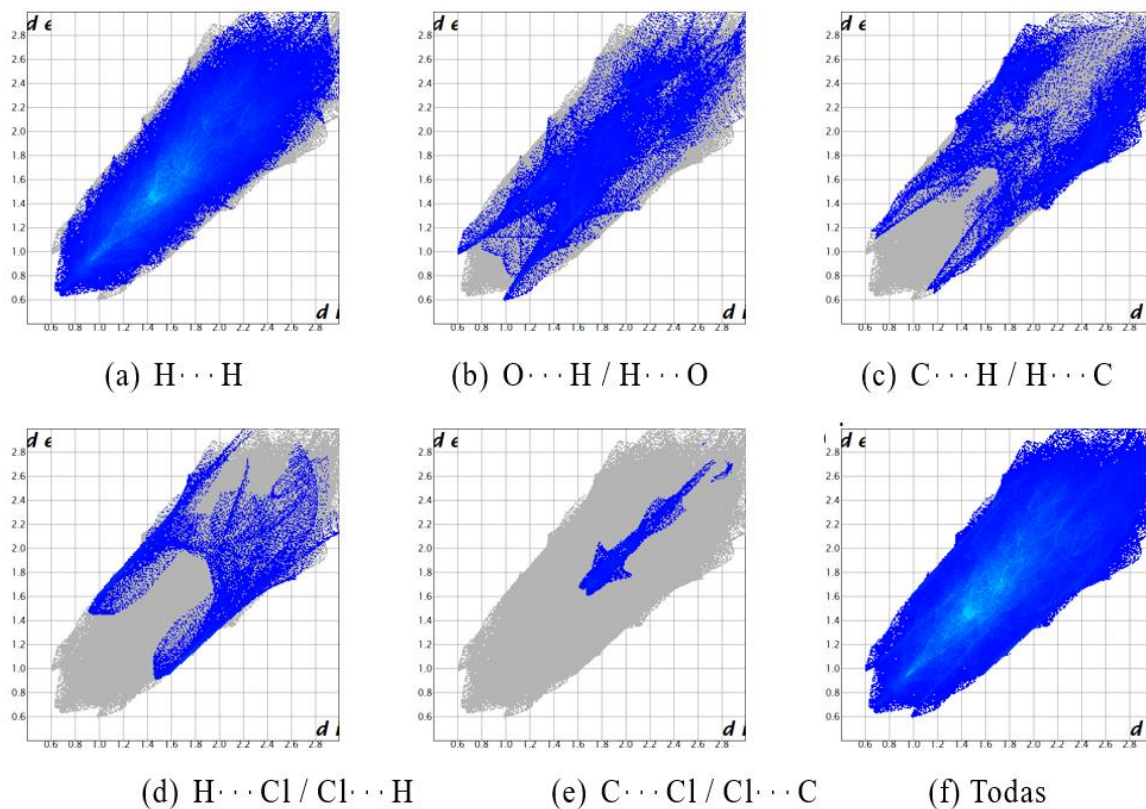


Figura 58. Huella dactilar de las interacciones determinantes en CRU07.

7.6 Cálculo de la morfología del cristal

7.6.1 Morfología de la fexofenadina hidrocloreto (FXCl). Al realizar la predicción de morfología se identifica un hábito en forma de prisma, los planos que presentan mayor área son los que se describen mediante los índices de Miller $(0\ 1\ 0)$ y $(0\ -1\ 0)$ que es la dirección en la cual se expanden las interacciones de hidrógeno con el ion cloruro, los planos $(0\ 0\ 1)$ y $(0\ 0\ -1)$ también presentan una gran área y en estas caras se ubican tanto los grupos funcionales metilo y la parte superior de los anillos de benceno; los grupos carboxilo se encuentran en los planos $(0\ 1\ 1)$ y $(0\ -1\ -1)$ que presentan cierto grado de orientación preferencial, estos grupos se encuentran dispuestos de una manera adecuada para recibir enlaces de hidrógeno por parte de las moléculas de agua del solvente y por lo tanto mejorar su solubilidad, esta propiedad también se aumenta debido a que en los planos de la base columnar $(1\ 0\ 0)$ y $(-1\ 0\ 0)$ se localizan grupos hidroxilo (Figura 59). Los planos anteriormente mencionados son los más representativos de la morfología del material.

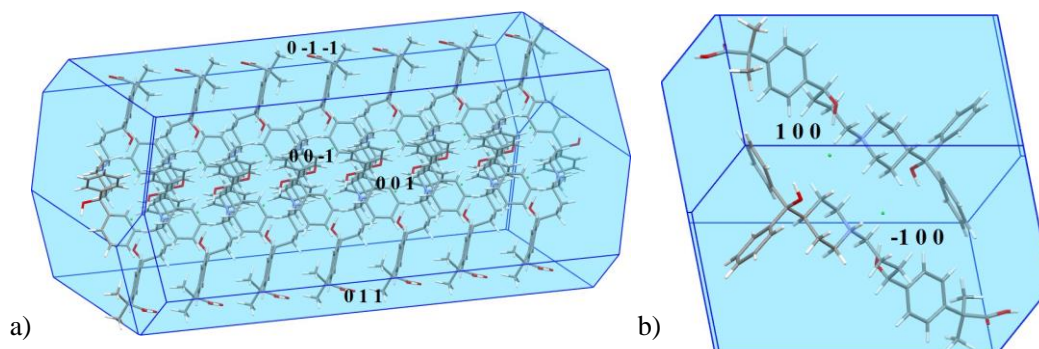


Figura 59. Morfología calculada por el método de *BFDH* que presenta FXCl; a) Vista de los planos con mayor área y b) Plano perpendicular al eje a

7.6.2 Morfología de la fexofenadina hidrocloreto trihidrato (CRU07). En la Figura 60 se muestra la predicción de morfología descrita como un prisma con seis caras irregulares en distintas proyecciones, se puede identificar que las moléculas de agua se ubican en forma de cadena perpendiculares al eje a, en el plano (2 0 0) y (-2 0 0); esta morfología indica que contiene los grupos carboxílicos disponibles lo largo de 4 distintos planos que son los que presentan mayor área superficial como se observa en la Figura 60 (a), que podrían aportar una mayor solubilidad a la molécula de fexofenadina, al igual que en la proyección paralela en el eje c donde se encuentran moléculas tipo hidroxilo en la superficie de algunos planos.

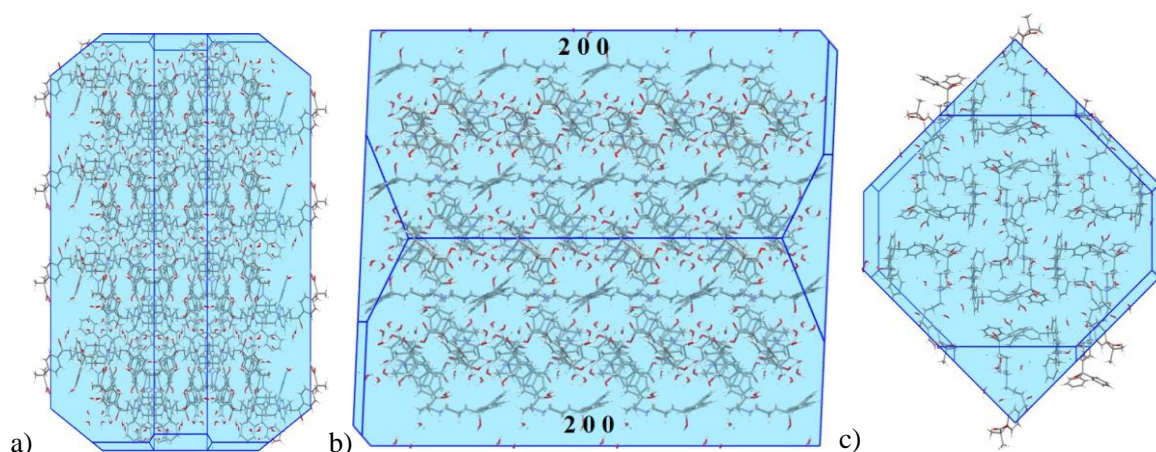


Figura 60. Morfología que presenta CRU07; a) plano perpendicular al eje a; b) Plano perpendicular al eje b y c) Plano perpendicular al eje c

Se muestra que CRU07 contiene moléculas de agua forman una barrera que impide la libre entrada de solvente, esto se observa en el plano (2 0 0); por lo tanto, la solubilidad termodinámica del hidrato podría disminuir, el efecto contrario se observa en otros cuatro planos del cristal en donde se mantienen disponibles para interactuar tanto grupos funcionales carbonilo, como hidroxilo, por esta razón se espera que la solubilidad del compuesto no se vea tan afectada

Las interacciones más representativas en las moléculas de agua están dadas por los contactos entre las aguas (Figura 62a), con el grupo funcional carbonilo que se ilustran en la Figura 62b y las interacciones entre las moléculas de agua y los iones cloruro (Figura 62c). Se muestra que las interacciones formadas con cloruro son las más fuertes comparadas con las que se presentan con carbonilos y otras moléculas de agua.

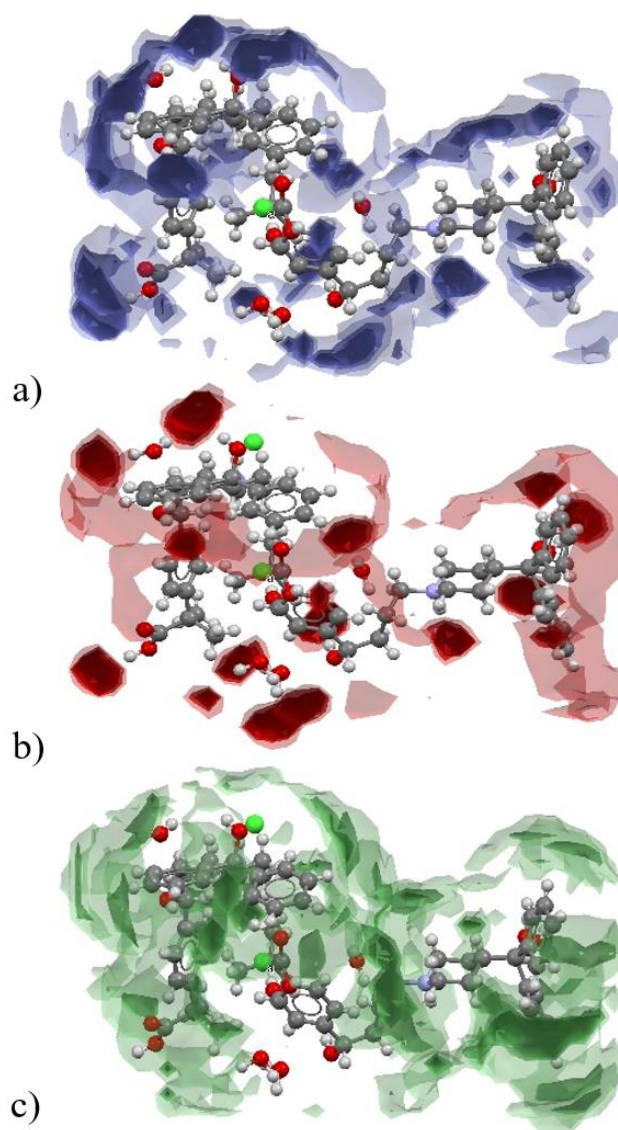


Figura 62. Diferentes mapas de interacciones que presentan el hidrato: a) Mapa de interacciones entre moléculas de agua, b) Mapa de interacciones entre moléculas de agua y grupos carbonilo y c) Mapa de interacciones entre moléculas de agua e iones cloruro.

Las moléculas de agua en la estructura actúan en su mayoría como aceptores bifurcados de enlaces de hidrógeno y forman parte de los motivos que se generan a lo largo de la estructura cristalina. Se presentan en todas las direcciones de crecimiento y contribuyen en mayor medida a la estabilidad de la red. Este hidrato presenta mayor punto de fusión y menor solubilidad en estado termodinámico que su contraparte anhidra.

7.8 Ensayos de solubilidad en el estado de equilibrio

La solubilidad de los compuestos FXCl, CRU07 y CRU09 se tomaron bajo las condiciones descritas en sección 6.3. Las curvas de calibración y la respectiva solubilidad se presentan a continuación. La solubilidad de los compuestos se registra en la Tabla 13 y la curva de calibración en la Figura 58.

Compuesto	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3
FXCl	0,863	0,863	0,863
CRU07	0,676	0,676	0,674
CRU09	0,476	0,473	0,474

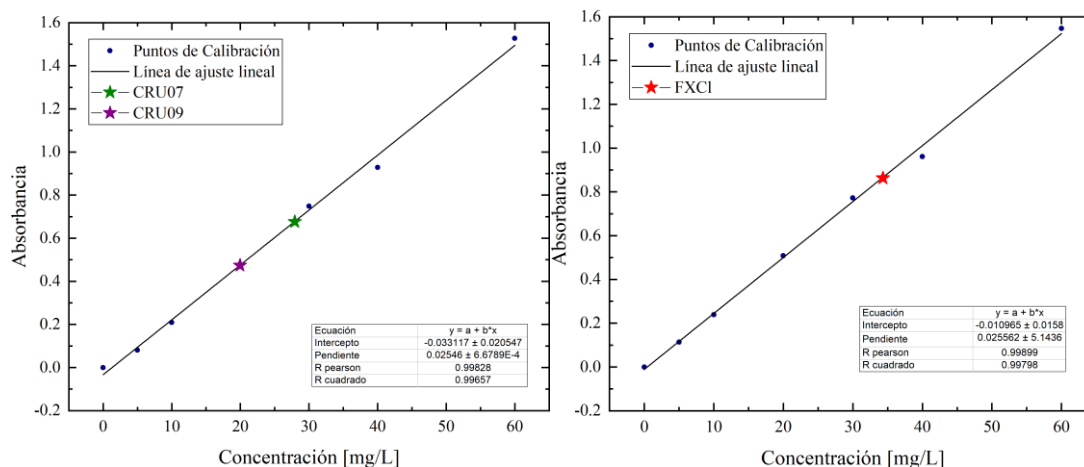


Figura 63. (a) Curva de calibración de los hidratos (b) Curva de calibración de FXCl.

Luego del ajuste lineal, se determinó que la solubilidad de FXCl es de 166,66 mg/l, de CRU07 es 130,35 mg/l y de CRU09 es 91,54 mg/l. La solubilidad de la especie amorfa (CRU09) es menor que la producida en CRU07 y esto se atribuye a la forma en que se acomodan los grupos carbonilo e hidroxilo en la superficie morfológica. En cuanto a FXCl es la que presenta una mayor solubilidad debido a que las interacciones que tiene con el solvente no presentan ninguna barrera ni debida a la morfología ni a la estructura cristalina.

El material CRU07, a pesar de presentar mayor número de enlaces de hidrógeno, tiene la característica que hace que su solubilidad no sea tan baja en comparación al material amorfo. En el estudio morfológico se presentan varios planos que contienen grupos funcionales carboxilo e hidroxilo, aumentando la probabilidad de interacción entre las moléculas de solvente y la fexofenadina hidrocloreto. Por esta razón, la molécula que presenta una estructura cristalina tiene una solubilidad mayor respecto al sólido amorfo.

8. Conclusiones

- Se formaron y caracterizaron hidratos de fexofenadina hidrocloreuro mediante síntesis hidrotermal y reflujo. Los compuestos se caracterizaron por medio de técnicas espectroscópicas, difractométricas y térmicas; por difusión de vapor no se logró obtener productos hidratados.
- Mediante difracción de rayos X de polvo se determinó que FXCl cristaliza en un sistema cristalino triclinico con parámetros de celda $a = 6,385 (5) \text{ \AA}$, $b = 15,164 (3) \text{ \AA}$, $c = 15,611 (3) \text{ \AA}$, $\alpha = 78,671^\circ$, $\beta = 80,523^\circ$, $\gamma = 87,675^\circ$, $V = 1461,9 (1) \text{ \AA}^3$ y grupo espacial P-1; mientras que el material trihidratado cristaliza en un sistema monoclinico con parámetros de celda $a = 25,868 (1) \text{ \AA}$, $b = 20,987 (7) \text{ \AA}$, $c = 11,587 (5) \text{ \AA}$, $\beta = 92,6 (3)^\circ$, $V = 6284,52 \text{ \AA}^3$ y grupo espacial P $2_1/a$.
- Se determinó la estructura cristalina de FXCl y CRU07 por medio del método de recocido simulado. La estructura de FXCl presenta en su mayoría interacciones entre cloruros e hidrógenos donados por átomos de oxígeno, mientras que CRU07 presenta una estructura cristalina donde predominan los enlaces de hidrógeno del tipo O–H \cdots O. En CRU07 se presentan dos estructuras cristalográficamente independientes generando la unidad asimétrica.
- La estructura del compuesto trihidratado presenta 32 enlaces de hidrógeno, 4 interacciones $\pi \cdots \pi$ y una H \cdots π comparado con FXCl que tan solo cuenta con 8 enlaces de

hidrógeno, 5 interacciones $\pi \cdots \pi$ y una interacción $H \cdots \pi$, la estructura hidratada presenta una mayor energía reticular y por lo tanto su estabilidad termodinámica es mayor.

- En el análisis de hidratos se observa que las moléculas de agua en la red cristalina de CRU07 impiden un libre acercamiento de las moléculas del solvente generando impedimento que se traduce en una disminución en la solubilidad del compuesto.
- Las pruebas de solubilidad indican que FXCl es más soluble que el compuesto trihidratado cristalino y su forma amorfa a pH= 3 y 37 °C. Por otra parte, el trihidrato cristalino es más soluble que la contraparte amorfa.

9. Recomendaciones

Realizar ensayos de cristalización mediante diferentes técnicas como difusión en gel, difusión de vapor o con mezclas de solventes, para obtener cristales de buena calidad de la materia prima de fexofenadina hidrocloreuro y los productos de hidratación, para llevar a cabo estudios por difracción de rayos X de cristal único.

Referencias Bibliográficas

- Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A. K., Biradha, K., Cheney, M. L., Choudhury, A. R., ... Zaworotko, M. J. (2012). Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? *Crystal Growth and Design*, 12(5), 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>
- Almarsson, Ö., & Zaworotko, M. J. (2004). Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? *Chemical Communications*, (17), 1889. <https://doi.org/10.1039/b402150a>
- Altomare, A., Burla, M. C., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., & Polidori, G. (1995). EXTRA: a program for extracting structure-factor amplitudes from powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, 28(6), 842–846. <https://doi.org/10.1107/S0021889895005619>
- Altomare, Angela, Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., ... Rizzi, R. (1999). EXPO: a program for full powder pattern decomposition and crystal structure solution. *Journal of Applied Crystallography*, 32(2), 339–340. <https://doi.org/10.1107/S0021889898007729>
- Angela, A., Corrado, C., Carmelo, G., Anna, M., Rosanna, R., Nicola, C., & Aurelia, F. (2013). EXPO2014: a kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 46(4), 1231–1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>
- Ariga, K., & Kunitake, T. (2006). *Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications: Advanced Textbook*. New York: Springer Berlin Heidelberg.
- Baraldi, C., Tinti, A., Ottani, S., & Gamberini, M. C. (2014). Characterization of polymorphic ampicillin forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100, 329–340. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.08.021>
- Baran, E. J. (2014). Metalofármacos: Una Nueva Perspectiva Para La Farmacología Y La Medicina. *Anales Acad. Nac. de Cs. Ex., Fís. y Nat. Tomo*, 66, 5–21.
- Becker, A. (2007). *WO2007148137A1*. Great Britain. Retrieved from <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007148137A1&KC=A1&FT=D>
- Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 617–630. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>
- Blagden, N., De Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active

- pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 617–630. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>
- Boultif, A., & Louër, D. (1991). Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry lattices by the successive dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*, 24(6), 987–993. <https://doi.org/10.1107/S0021889891006441>
- Brayfield, A. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press.
- Brittain, H. G., Bogdanowich, S. J., Bugay, D. E., DeVincentis, J., Lewen, G., & Newman, A. W. (1991). Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutical Research*, 8(8), 963–973. <https://doi.org/10.1023/A:1015888520352>
- Byrn, S. R., Zografí, G., & Chen, X. S. (2017). *Mechanical Properties of Pharmaceutical Materials. Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*. New Delhi, India: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119264408.ch16>
- Byrn, S., Zografí, G., & Chen, X. (Sean). (2017). Solvates and Hydrates. In *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials* (First Edit, pp. 38–47). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/doi:10.1002/9781119264408.ch3>
- Castaldi, G. (2006). *EP 1 614 681 A1. European Patent Office Office*. Briona.
- Cui, Y. (2007). A material science perspective of pharmaceutical solids. *International Journal of Pharmaceutics*, 339(1), 3–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.04.021>
- David, W. I. F. (1987). The probabilistic determination of intensities of completely overlapping reflections in powder diffraction patterns. *Journal of Applied Crystallography*, 20(4), 316–319. <https://doi.org/10.1107/S0021889887086618>
- David, W. I. F., Shankland, K., McCusker, L. B., & Bärlocher, C. (2006). *Structure Determination from Powder Diffraction Data*. Oxford, UK: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199205530.001.0001>
- Desiraju, G. R. (1995). Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(21), 2311–2327. <https://doi.org/10.1002/anie.199523111>
- Estermann, M. A., & Gramlich, V. (1993). Improved treatment of severely or exactly overlapping Bragg reflections for the application of direct methods to powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 26(3), 396–404. <https://doi.org/10.1107/S0021889892012871>
- Estermann, M. A., McCusker, L. B., & Baerlocher, C. (1992). *Ab initio* structure determination from severely overlapping powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, 25(4), 539–543. <https://doi.org/10.1107/S0021889892004862>

- Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The nature of the hydrogen bond. Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. New York: Oxford University Press.
- Gilmore, C. J., Bricogne, G., & Bannister, C. (1990). A multiresolution method of phase determination by combined maximization of entropy and likelihood. II. Application to small molecules. *Acta Crystallographica Section A*, 46(4), 297–308. <https://doi.org/10.1107/S0108767389012894>
- Henton, D. R. (1995). *WO 95/31437*. United States.
- Hilfiker, R. (2006). *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*. Weinheim, Germany: Wiley. Retrieved from <https://books.google.com.co/books?id=px3xgtQpzG0C>
- ICDD. (2018). PDF-4/Organics 2018. (Dr. Soorya Kabekkodu, Ed.). Newtown Square, PA, USA.: International Centre for Diffraction Data.
- Israelachvili, J. N. (2011). 6 - Van der Waals Forces. In J. N. Israelachvili (Ed.), *Intermolecular and Surface Forces* (Third Edit, pp. 107–132). San Diego: Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375182-9.10006-5>
- Jansen, J., Peschar, R., & Schenk, H. (1992a). On the determination of accurate intensities from powder diffraction data. I. Whole-pattern fitting with a least-squares procedure. *Journal of Applied Crystallography*, 25(2), 231–236. <https://doi.org/10.1107/S0021889891012104>
- Jansen, J., Peschar, R., & Schenk, H. (1992b). On the determination of accurate intensities from powder diffraction data. II. Estimation of intensities of overlapping reflections. *Journal of Applied Crystallography*, 25(2), 237–243. <https://doi.org/10.1107/S0021889891012128>
- Jones, W., Motherwell, W. D. S., & Trask, A. V. (2006). Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement. *MRS Bulletin*, 31(11), 875–879. <https://doi.org/10.1557/mrs2006.206>
- Jørgensen, A. C., Strachan, C. J., Pöllänen, K. H., Koradia, V., Tian, F., & Rantanen, J. (2009). An insight into water of crystallization during processing using vibrational spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(11), 3903–3932. <https://doi.org/10.1002/jps.21735>
- Khankari, R., Chen, L., & Grant, D. J. (1998). Physical characterization of nedocromil sodium hydrates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(9), 1052–1061. <https://doi.org/10.1021/js980106g>
- Khankari, R., & Grant, D. J. W. (1995). Pharmaceutical hydrates. *Thermochimica Acta*, 248, 61–79. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-6031\(94\)01952-D](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-6031(94)01952-D)
- Kitamura, S., Koda, S., Miyamae, A., Yasuda, T., & Morimoto, Y. (1990). Dehydration effect on the stability of cefixime trihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 59(3), 217–224. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173\(90\)90112-H](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90112-H)

- Kumar, L., Alam, M. S., Meena, C. L., Jain, R., & Bansal, A. K. (2009). Chapter 4 - Fexofenadine Hydrochloride. In H. G. B. T.-P. of D. S. Brittain Excipients and Related Methodology (Ed.), *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* (Vol. 34, pp. 153–192). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1871-5125\(09\)34004-2](https://doi.org/10.1016/S1871-5125(09)34004-2)
- Le Bail, A., Duroy, H., & Fourquet, J. L. (1988). Ab-initio structure determination of LiSbWO₆ by X-ray powder diffraction. *Materials Research Bulletin*, 23(3), 447–452. [https://doi.org/10.1016/0025-5408\(88\)90019-0](https://doi.org/10.1016/0025-5408(88)90019-0)
- Le Bail, Armel, Madsen, I., Cranswick, L. M. D., Cockcroft, J. K., Norby, P., Zuev, A. D., ... Jansen, M. (2008). *Powder Diffraction*. (R. E. Dinnebier & S. J. L. Billinge, Eds.). The Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781847558237>
- Lee, A. Y., & Myerson, A. S. (2006). Particle engineering: Fundamentals of particle formation and crystal growth. *MRS Bulletin*, 31(11), 881–886. <https://doi.org/10.1557/mrs2006.207>
- Loots, L., & Barbour, L. J. (2012). *A Rudimentary Method for Classification of π ... π Packing Motifs for Aromatic Molecules. The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering*. New Delhi, India. <https://doi.org/10.1002/9781119945888.ch4>
- Louër, D., & Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern indexing with the dichotomy method. *Powder Diffraction*, 29(S2), S7–S12. <https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>
- Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., & Lavery, J. (1997). X-H... π (phenyl) interactions Theoretical and crystallographic observations, 93(19), 3429–3436.
- Meenan, P. (1997). Crystal Morphology Predictive Techniques To Characterize Crystal Habit: Application to Aspirin (C₉H₈O₄). In *Separation and Purification by Crystallization* (Vol. 667, pp. 1–2). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bk-1997-0667.ch001>
- Meyer, M. C., Straughn, A. B., Jarvi, E. J., Wood, G. C., Pelsor, F. R., & Shah, V. P. (1992). The Bioinequivalence of Carbamazepine Tablets with a History of Clinical Failures. *Pharmaceutical Research*, 9(12), 1612–1616. <https://doi.org/10.1023/A:1015872626887>
- Nishio, M. (2011). PERSPECTIVE The CH / p hydrogen bond in chemistry . Conformation , supramolecules ,. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13, 13873–13900. <https://doi.org/10.1039/c1cp20404a>
- O'Connor, K. M., & Corrigan, O. I. (2001). Preparation and characterisation of a range of diclofenac salts. *International Journal of Pharmaceutics*, 226(1–2), 163–179. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00800-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00800-6)
- Pawley, G. S. (1981). Unit-cell refinement from powder diffraction scans. *Journal of Applied*

- Crystallography*, 14(6), 357–361. <https://doi.org/10.1107/S0021889881009618>
- Pecharsky, V., & Zavalij, P. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials, Second Edition* (2nd ed.). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Rao Khandavilli, U. B., Gangavaram, S., Rajesh Goud, N., Cherukuvada, S., Raghavender, S., Nangia, A., ... Pal, S. (2014). High solubility crystalline hydrates of Na and K furosemide salts. *CrystEngComm*, 16(22), 4842–4852. <https://doi.org/10.1039/C3CE42347F>
- Remenar, J. F., Morissette, S. L., Peterson, M. L., Moulton, B., MacPhee, J. M., Guzmán, H. R., & Almarsson, Ö. (2003). Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-Dicarboxylic Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 125(28), 8456–8457. <https://doi.org/10.1021/ja035776p>
- Reutzel-Edens, S. M., Kleemann, R. L., Lewellen, P. L., Borghese, A. L., & Antoine, L. J. (2003). Crystal forms of LY334370 HCl: Isolation, Solid-State Characterization, and Physicochemical Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(6), 1196–1205. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.10373>
- Rietveld, H. M. (1969). A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *Journal of Applied Crystallography*, 2(2), 65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>
- Sekhon, B. (2009). Pharmaceutical co-crystals-a review. *ARS Pharmaceutica*, 50(Figure 1), 99–117. Retrieved from [http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/27459/1/ars Pharm 2009;50\(3\)99-117.pdf%5Cnhttp://digibug.ugr.es/handle/10481/27459](http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/27459/1/ars_Pharm_2009;50(3)99-117.pdf%5Cnhttp://digibug.ugr.es/handle/10481/27459)
- Serajuddin, A. (2007). Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 603–616. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.05.010>
- Shefter, E., Fung, H.-L., & Mok, O. (1973). Dehydration of Crystalline Theophylline Monohydrate and Ampicillin Trihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(5), 791–794. <https://doi.org/10.1002/jps.2600620518>
- Sivia, D. S., & David, W. I. F. (1994). A Bayesian approach to extracting structure-factor amplitudes from powder diffraction data. *Acta Crystallographica Section A*, 50(6), 703–714. <https://doi.org/10.1107/S0108767394003235>
- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11(1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>
- Spek, A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D*, 65(2), 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>
- Steed, J., & Atwood, J. (2009). *Concepts. Supramolecular Chemistry*. United Kingdom: John

- Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/doi:10.1002/9780470740880.ch1>
- Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2009a). *Supramolecular Chemistry* (Segunda). United Kingdom: Wiley. Retrieved from https://books.google.com.co/books?id=Jt1I74g6_28C
- Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2009b). *Supramolecular Chemistry* (Segunda). United Kingdom: Wiley. Retrieved from https://books.google.com.co/books?id=Jt1I74g6_28C
- Suihko, E., Lehto, V. P., Ketolainen, J., Laine, E., & Paronen, P. (2001). Dynamic solid-state and tableting properties of four theophylline forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 217(1–2), 225–236. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00607-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00607-X)
- Sun, C. (Calvin), & Grant, D. J. W. (2004). Improved Tableting Properties of p-Hydroxybenzoic Acid by Water of Crystallization: A Molecular Insight. *Pharmaceutical Research*, 21(2), 382–386. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000016272.81390.b4>
- Toby, B. H., & Von Dreele, R. B. (2013). *{it GSAS-II}*: the genesis of a modern open-source all purpose crystallography software package. *Journal of Applied Crystallography*, 46(2), 544–549. <https://doi.org/10.1107/S0021889813003531>
- Toraya, H. (1986). Whole-powder-pattern fitting without reference to a structural model: application to X-ray powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, 19(6), 440–447. <https://doi.org/10.1107/S0021889886088982>
- Visser, J. W. (1969). A fully automatic program for finding the unit cell from powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 2(3), 89–95. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006649>
- Werner, P.-E., Eriksson, L., & Westdahl, M. (1985). *{it TREOR}*, a semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries. *Journal of Applied Crystallography*, 18(5), 367–370. <https://doi.org/10.1107/S0021889885010512>
- Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Turner, M. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2012). Crystal Explorer 17.5. University of Western Australia.
- Wong, M. W. Y., & Mitchell, A. G. (1992). Physicochemical characterization of a phase change produced during the wet granulation of chlorpromazine hydrochloride and its effects on tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 88(1), 261–273. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90324-U](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90324-U)
- Yoshioka, R., Hiramatsu, H., Okamura, K., Tsujioka, I., & Yamada, S. I. (2000). Crystal structure-solubility relationships in optical resolution by diastereomeric salt formation of DL-phenylglycine with (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2*, (10), 2121–2128. <https://doi.org/10.1039/b003068f>
- Zambrano, A. (2014). *Aproximación Conceptual al Análisis Térmico y sus Principales*

Aplicaciones. Universidad Nacional de Colombia.