

Estudio polimórfico, estructural y supramolecular del Clorhidrato de Alizaprida mediante

Difracción de Rayos X de polvo

Ely Valeria Sepúlveda Barón

Trabajo de Grado para optar por el título de Química

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química

Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Química

Bucaramanga

2024

Dedicatoria

La fuerza que me movió y motivo para desarrollar este trabajo fue mi familia. Por este motivo dedico este trabajo a mis padres, Alix Marcela y Juan Carlos, que me enseñaron el valor de la perseverancia, a ellos que con su amor y sus consejos me formaron para llegar a donde estoy. A mis hermanas y hermanos, cuyas acciones grandes o pequeñas le dan calidez a mi corazón y valentía para continuar. A mis tías cuyas palabras de ánimo nunca faltaron. Y, por último, a mi abuela María Aurora por ser la primera persona en creer en mí, aun sin conocerme.

Agradecimientos

Quiero empezar agradeciendo a el profesor José Antonio Henao, por darme la oportunidad de trabajar con él en el desarrollo de esta investigación, por su apoyo y por motivarme a presentarme en espacios de importancia para mi desarrollo como profesional.

A mi codirector Robert Antonio Toro, por su sabiduría compartida a lo largo de este trabajo, por su paciencia para enseñar y por guiarme y aconsejarme en este proceso, sin su ayuda no sería posible este trabajo.

Al profesor Analio José Dugarte, por guiarme y aumentar mis conocimientos sobre el proceso de refinamiento de la estructura cristalina. Agradezco el apoyo de LAAAMP y el apoyo adicional del Programa STREAMLINE Insight del ESRF, para poder obtener los datos de sincrotrón.

Al grupo de Investigación de Química Estructural (GIQUE) por permitirme empezar mi formación en el camino de la química estructural.

A mis amigos cercanos de la universidad y fuera de esta, por escucharme, aconsejarme y alentarme sobre el camino que debía seguir para llevar a cabo mis metas.

Y por último a Dilan Manuel, por su incondicional apoyo, por sus consejos, por sus ánimos, por su cariño y afecto, por el tiempo y el esfuerzo que tomo ayudarme. Gracias.

Tabla de Contenido

INTRODUCCIÓN	12
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo General.....	16
2.2. Objetivos Específicos.....	16
3. ANTECEDENTES	17
4. MARCO TEÓRICO.....	18
4.1. Alizaprida Clorhidrato	18
4.2. Polimorfismo.....	20
4.2.1. Métodos de Cristalización de polimorfos	20
4.2.2. Cristalización a partir de un solvente.....	21
4.2.3. Cristalización anti-solvente.....	21
4.3. Técnicas de caracterización	22
4.3.1. Espectroscopia Infrarroja (IR)	22
4.3.2. Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC).....	22
4.4. Difracción de Rayos X de polvo (XRPD).....	23
4.4.1. Rayos X.....	23
4.4.2. Difracción de los rayos X	24
4.4.3. Instrumentation y consideration experimental.....	26
4.5. Modelado de estructura cristalina a partir de patrones de XRPD.....	28
4.5.1. Indexado del patrón de polvo.....	28
4.5.2. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas	29
4.5.3. Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas	29
4.5.4. Determinación de la estructura cristalina.....	29
4.5.5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.....	30
4.5.6. Validación de la estructura cristalina.....	30
4.6. Química Supramolecular	31
4.6.1. Interacciones del empaquetamiento cristalino.....	31
4.6.2. Enlaces de Hidrogeno	32
4.6.3. Superficies de Hirshfeld.....	33
5. METODOLOGÍA.....	34
5.1. Caracterización del Clorhidrato de alizaprida.....	34
5.1.1. Espectroscopia FT-IR	34
5.1.2. Análisis térmico TGA-DSC.....	35
5.2. Cristalización del Clorhidrato de alizaprida	36

5.2.1. Cristalización a partir de un solvente.....	36
5.2.2. Cristalización a partir de una mezcla de solventes	36
5.2.3. Cristalización con adición de un anti solvente.....	37
5.3. Resolución de la estructura cristalina	37
5.3.1. Patrón de Difracción de rayos X de polvo con fuente de tubo de rayos X.....	38
5.3.2. Patrón de Difracción de rayos X de polvo con fuente de sincrotrón	38
5.3.3. Análisis estructural y supramolecular	39
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	39
6.1. Caracterización del Clorhidrato de alizaprida.....	40
6.1.1. Espectroscopia FT-IR	40
6.1.2. Análisis térmico TGA-DSC	42
6.2. Cristalización del Clorhidrato de alizaprida	44
6.3. Resolución de la estructura cristalina	49
6.3.1. Patrón de Difracción de Rayos X de polvo con fuente de tubo de rayos X y de sincrotrón	49
6.3.2. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de la Clorhidrato de Alizaprida ...	51
6.3.2.1. Indexado de los patrones de difracción de polvo.....	51
6.3.2.2. Determinación del grupo espacial.....	52
6.3.2.3. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas.. ..	53
6.3.2.4. Determinación de la estructura cristalina.....	54
6.3.2.5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld.....	58
6.3.2.6. Validación de la estructura cristalina.....	59
6.3.3. Análisis estructural.....	59
6.3.3.1. Geometría de los anillos.....	61
6.3.4. Análisis Supramolecular	64
6.3.4.1. Enlaces de Hidrogeno.. ..	64
6.3.4.2. Interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$	66
6.3.4.3 Superficies de Hirshfeld.....	70
6.3.4.4 Análisis de las huellas dactilares.....	73
7. CONCLUSIONES	75
8. RECOMENDACIONES.....	76
9. DIVULGACIÓN	76
REFERENCIAS.....	78
APENDICE.....	83

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1: Nomenclatura de los enlaces de hidrogeno	32
Tabla 2: Condiciones para ensayos de cristalización a partir de un solvente	36
Tabla 3: Condiciones para ensayos de cristalización a partir de una mezcla de solventes.....	37
Tabla 4: Condiciones para ensayos de cristalización con adición de un anti solvente	37
Tabla 5: Asignación de bandas para el espectro infrarrojo del clorhidrato de alizaprida.....	42
Tabla 6: Ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida	44
Tabla 7: Modificación de ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida	48
Tabla 8: Resultados del indexado de los patrones de polvo	52
Tabla 9: Resultados obtenidos con el programa TOPAS para el WPPD de cada muestra.	53
Tabla 10: Parámetros de naturaleza estadística para el WPPD de cada muestra.....	54
Tabla 11: Pruebas de determinación de la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida	56
Tabla 12: Resultados del refinamiento por método Rietveld.....	59
Tabla 13: Enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida.....	64
Tabla 14: Interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ en la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida ..	67

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1: Gráfico de PLUTÓN de la Alizaprida clorhidrato.	17
Figura 2: Estructura molecular del Clorhidrato de Alizaprida.....	19
Figura 3: Ley de Bragg para el caso de una cuadrícula rectangular	25
Figura 4: Esquema de cámara Debye-Scherrer para polvo y una tira de película	26
Figura 5: Esquema de un goniostato de un difractor de polvo con eje horizontal y rotaciones sincronizadas de los brazos fuente y detector	27
Figura 6: Espectrómetro FT/IR-4X.....	34
Figura 7: Analizador Discovery TGA 5500	35
Figura 8: Equipo Bruker D8 ADVANCE.....	38
Figura 9: Espectro Infrarrojo del clorhidrato de alizaprida	41
Figura 10: TGA del clorhidrato de alizaprida.....	43
Figura 11: DSC del clorhidrato de alizaprida	43
Figura 12: Patrones de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de alizaprida	49
Figura 13: Comparación de patrones de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de alizaprida	50
Figura 14: Estructura cristalina del Clorhidrato de Alizaprida.....	60
Figura 15: Celda unidad del Clorhidrato de Alizaprida.....	60
Figura 16: Anillo de cinco miembros con amina secundaria.....	62
Figura 17: Anillos aromáticos de seis y cinco miembros.	62
Figura 18: Angulo formado por los planos de los anillos	63
Figura 19: Enlaces de hidrogeno de tipo intramolecular presentes en la estructura.....	65
Figura 20: Enlaces de hidrogeno de tipo intramolecular presentes en la estructura cristalina	66
Figura 21: Representación de los centroides de los anillos aromáticos de cinco y seis miembros	67
Figura 22: Interacciones Cg2 – Cg2, Cg3 – Cg2 y Cg3 – Cg3 presentes en la estructura cristalina	68
Figura 23: HS determinadas con el programa CrystalExplorer.....	70
Figura 24: Nuevas interacciones determinadas con el programa CrystalExplorer	72
Figura 25: Superficies de Hirshfeld en índice de forma y curvatura para el clorhidrato de alizaprida	73
Figura 26: Huellas dactilares del clorhidrato de alizaprida	74
Figura 27: Reconocimiento otorgado a mejor poster presentado en VI Latin American Crystallographic Association Meeting (LACA)2024	77

Lista de Apéndices

	pág.
Apéndice A. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura clorhidrato de alizaprida con datos de sincrotrón.....	82
Apéndice B. Distancias y ángulos de enlace de la estructura clorhidrato de alizaprida con datos de sincrotrón.	83

Glosario

CCDC: Centro de datos cristalográficos de Cambridge

CF: Función de costo

CIF: Formato de información cristalográfica

d_{norm} : Densidad electrónica normalizada

DSC: Calorimetría de barrido diferencial

FOM: Figuras de merito

FT-IR: Espectroscopia de infrarrojo de transformada de Fourier

HS: Superficies de Hirshfeld

IFA: Ingredientes farmacéuticos activos

TGA: Análisis termo gravimétrico

WPPD: Descomposición del patrón de polvo completo

XRPD: Difracción de rayos X de polvo

XRPDS: Difracción de rayos X de polvo de Sincrotrón

Resumen

Título: Estudio polimórfico, estructural y supramolecular del Clorhidrato de Alizaprida mediante Difracción de Rayos X de polvo

Autor: Ely Valeria Sepúlveda Barón

Palabras Clave: Alizaprida Clorhidrato, XRPD, Estructura cristalina.

Descripción: La alizaprida es una benzamida formulada como sal de cloruro (ALZCl), que se utiliza para controlar las náuseas y los vómitos asociados con una variedad de trastornos. Una búsqueda en la base de datos estructural de Cambridge (CSD) versión 2023.3.0 y en el PDF-5+ condujo a un informe sobre el cloruro de alizaprida, código CSD JECYEV, y al PDF-5+ 02-064-6994 para su patrón calculado. Los datos de laboratorio y de difracción de polvo de sincrotrón indicaron un nuevo polimorfo del cloruro de alizaprida. La estructura se determinó con EXPO14, se refinó mediante el método Rietveld con Topas Academic y se evaluó y optimizó mediante cálculos DFT. Los parámetros finales obtenidos a partir de los datos del polvo de sincrotrón fueron $a = 14,16199(6) \text{ \AA}$, $b = 16,70502(5) \text{ \AA}$, $c = 7,43205(2) \text{ \AA}$, $\beta = 103,5626(3)^\circ$, $V = 1709,22 \text{ \AA}^3$ con $Z = 4$ y grupo espacial $P2_1/c$. En la estructura cristalina las fracciones ALZ⁺ forman cadenas en zigzag paralelas al eje b conectadas por enlaces de hidrógeno N—H···O. El ion cloruro conecta varias moléculas de ALZ a través de enlaces de hidrógeno H···Cl formando cadenas helicoidales a lo largo del eje c. También se realizaron análisis de superficie de Hirshfeld y cálculos de gráficos de huellas dactilares que se discutirán en detalle.

*Trabajo de Grado

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

Abstract

Title: Polymorphic, structural and supramolecular study of Alizapride Hydrochloride by X-ray powder diffraction

Author: Ely Valeria Sepúlveda Barón

Key Words: Alizapride Hydrochloride, XRPD, Crystal structure.

Description: Alizapride is a benzamide formulated as the chloride salt (ALZCl), which is used to control nausea and vomiting associated with a variety of disorders. A search of the Cambridge Structural Database (CSD) version 2023.3.0 and PDF-5+ led to a report on alizapride chloride, CSD code JECYEV, and to PDF-5+ 02-064-6994 for its calculated pattern. Laboratory and synchrotron powder diffraction data indicated a novel polymorph of alizapride chloride. The structure was determined using EXPO14, refined by the Rietveld method with Topas Academic, and evaluated and optimized by DFT calculations. The final parameters obtained from synchrotron data were $a = 14.16199(6) \text{ \AA}$, $b = 16.70502(5) \text{ \AA}$, $c = 7.43205(2) \text{ \AA}$, $\beta = 103.5626(3)^\circ$, $V = 1709.22 \text{ \AA}^3$ with $Z = 4$ and space group $P2_1/c$. In the crystal structure the ALZ⁺ moieties form zigzag chains parallel to the *b* axis connected by N—H O hydrogen bonds. The chloride ion connects several ALZ molecules through H Cl hydrogen bonds forming helical chains along the *c* axis. Hirshfeld surface analysis and fingerprint plot calculations were also performed and will be discussed in detail.

*Degree Work

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

Introducción

La química y la química farmacéutica son dos ciencias que, aunque son diferentes, no deberían desligarse entre ellas. Si la farmacéutica es la ciencia de la salud que tiene como objetivo el descubrimiento, producción y control de medicamentos, ¿por qué se dejaría de lado la química que, con sus múltiples técnicas de análisis, puede proporcionar información valiosa para disminuir efectos adversos en los fármacos?

Un fármaco no solo son los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que lo componen, ni su estructura molecular, también es la estructura cristalina, las diferentes formaciones estructurales que posee y las interacciones intramoleculares que lo conforman; estos conocimientos permiten la identificación de polimorfos, el reconocimiento en fallas de la producción, además de la compatibilidad y estabilidad del medicamento. Por lo tanto, es de valor para la cristalografía que el estudio estructural y supramolecular, de una gran variedad de fármacos, sea bastante limitado. Sin dichos conocimientos el proceso de producción de un fármaco se vuelve incompleto.

La Alizaprida Clorhidrato es un fármaco que, según indagaciones preliminares, si bien existe información acerca de su estructura cristalina, no hay claridad sobre la presencia de polimorfos. La producción es una de las áreas de la industria farmacéutica comprometida con garantizar la fabricación de una única configuración espacial de IFA, además de que vela porque el proceso se pueda repetir y se pueda comprender.

En un compuesto sólido, la existencia de más de una disposición molecular se le conoce como polimorfos. Estos tienen repercusiones farmacocinéticas, como diferencias de tipo físico, fisicoquímico, tecnológico, químico y farmacológico; que afectan a la industria, pues dan lugar a

patentes y conflictos derivados de ellas (Martín & Molina, 2006). Además de la presencia de polimorfos, el conocimiento de la estructura cristalina es de especial interés, ya que permite conocer las propiedades físicas de los fármacos como la velocidad de disolución, biodisponibilidad, estabilidad térmica, estabilidad en almacenamiento, morfología cristalina y procesabilidad durante la filtración y la formación de tabletas, aspectos relevantes en los procesos de fabricación (Brüning & Schmidt, 2015).

Muchos IFA fueron descubiertos hace bastante tiempo, cuando las pruebas polimórficas no se realizaban a fondo, pero se ha demostrado que la prevalencia de sustancias con diferentes formas de estado sólido es alta y que al desarrollar investigaciones de detección de polimorfos se encontraran varias formas de estado para la mayoría de las sustancias (Beckmann, 2013). El control en el proceso de cristalización es crucial en la industria farmacéutica como proceso de separación de productos intermedios y como paso final en la fabricación de IFA, la falta de control trae consecuencias en la fabricación y la estabilidad de las estructuras de los fármacos.

Para determinar la estructura cristalina de una molécula se puede hacer uso de la técnica de difracción de rayos X de monocristal o de polvo. Resolver la estructura cristalina es más sencillo usando la técnica de monocristal que, la de polvo, pero se suele usar más la de polvo, ya que es complicado obtener cristales individuales (David et al., 2002). La mayoría de los fármacos tienen dificultad para cristalizar como monocristal, esta es una de las razones por las que se usa la técnica de difracción de rayos X de polvo (*XRPD por sus siglas en ingles X-Ray Powder Diffraction*) en el análisis farmacéutico, pero su importancia en la industria farmacéutica recae en que es una técnica de detección rápida debido al poder de penetración del haz de rayos X, que no es destructivo para las muestras, su rápida recolección de datos y la abundante información contenida en el patrón de XRPD. La técnica de difracción de rayos X pero con fuente de sincrotrón

proporciona datos más resueltos, en menores tiempos de contaje, por lo que en muestras en las que es complicado el proceso de obtención de monocristales los datos con sincrotrón también permiten resolver estructuras cristalinas. Para análisis más completos se suelen usar otras técnicas, además de la técnica de XRPD, como la técnica de espectroscopia infrarroja (IR), el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC), estas permiten la caracterización de los IFA.

En consecuencia, esta investigación pretende avanzar en la cristalización de polimorfos de este fármaco, su posterior caracterización y determinación de la estructura cristalina de la Alizaprida Clorhidrato a partir de patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD), con el objetivo de realizar un estudio estructural y supramolecular de los polimorfos. Para poder lograr el objetivo planteado, se hará uso de la técnica de XRPD, una de las técnicas analíticas más usadas en la industria farmacéutica. Esta permite la recolección y análisis de una gran cantidad de datos, que contienen información necesaria para la descripción y comprensión de los fármacos, lo que la vuelve en una técnica relevante para el registro de patentes. Además de XRPD se utilizará la técnica de Difracción de Polvo de Rayos-X Sincrotrón (*XRPDS por sus siglas en ingles X-Ray Powder Diffraction Synchrotron*) esta jugara un punto importante, debido a que se obtienen datos con menos solapamiento. Para la caracterización de los IFA, se usarán herramientas de análisis térmico y espectroscópico.

1. Planteamiento del problema

La Alizaprida Clorhidrato es un fármaco neuroléptico, que se usa para reducir la respuesta del cerebro a estímulos que dan como resultado mareo, náuseas o vómito. La Alizaprida es una benzamida sustituida y el clorhidrato es la forma salina de la alizaprida, aunque se administra como clorhidrato, la dosis se expresa en términos de la base (Merative Micromedex ®, 2010).

El polimorfismo es una propiedad común en sustancias orgánicas e inorgánicas, los polimorfos son sustancias químicamente iguales pero diferentes en la organización de sus moléculas. En la industria farmacéutica el polimorfismo representa una problemática, debido a que cada arreglo cristalino presenta propiedades fisicoquímicas diferentes que influyen en la biodisponibilidad, la estabilidad y otros aspectos de los productos farmacéuticos (Hickey & Giovagnoli, 2018). Teniendo en cuenta que el polimorfismo es habitual y que trae repercusiones significativas para los fármacos, es de interés que varios fármacos, como la Alizaprida Clorhidrato, no cuenten con pruebas polimórficas e investigaciones estructurales.

La difracción de Rayos X es una de las técnicas más utilizadas en el análisis de fármacos. Desde que se descubrió la difracción de rayos X, se han publicado más de 700.000 estructuras cristalinas de compuestos orgánicos y organometálicos. Esta colección de estructuras está archivada en Cambridge Structural Database (CSD). Esta base de datos contiene estructuras cristalinas de fármacos, que aportan información como los grupos funcionales o subestructuras, con ella se puede estudiar las interacciones de tipo proteína-ligando, la existencia de polimorfos y las propiedades adecuadas de los fármacos (Scapin et al., 2015). Para el presente no se encuentran reportes de polimorfismo del Clorhidrato de Alizaprida en las bases de datos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo General

Estudiar de manera estructural y supramolecular los polimorfos del Clorhidrato de Alizaprida mediante Difracción de Rayos X de polvo.

2.2. Objetivos Específicos

- Cristalizar polimorfos del Clorhidrato de Alizaprida.
- Caracterizar espectroscópica y térmicamente los polimorfos del Clorhidrato de Alizaprida.
- Determinar la estructura cristalina del Clorhidrato de Alizaprida.

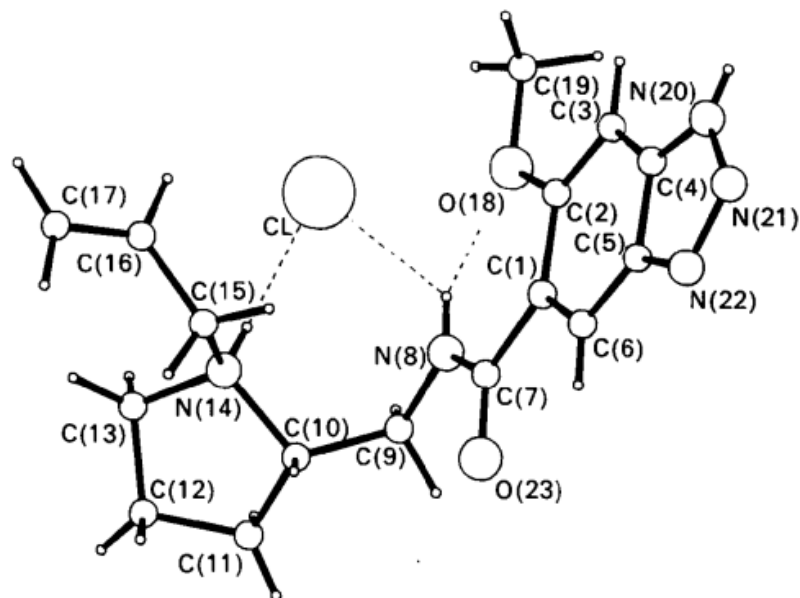
3. Antecedentes

La Alizaprida clorhidrato es un fármaco que ha sido comparado constantemente con la Metoclopramida, ambas son benzamidas sustituidas con actividad antiemética y con una actividad terapéutica similar, sin embargo, la Alizaprida es menos efectiva que la metoclopramida y provoca hipotensión severa (Sanger & Andrews 2018). Por lo que, la mayoría de las investigaciones, sobre este fármaco, están relacionadas con estudiar su actividad enzimática y su eficacia en comparación con otros fármacos como la metoclopramida, administrada en diferentes tipos de pacientes, como por ejemplo pacientes sometidos a quimioterapia (Zambetti et al., 1985).

En 1989, en Bélgica, un grupo de investigadores realizaron un estudio para examinar los requisitos estructurales para la acción de bloqueo que realiza la Alizaprida clorhidrato en el receptor D2 de dopamina. En esa investigación se determinó, para el sistema monoclinico, que el grupo espacial de este fármaco es $P2_1/c$, el número 14 de 230; con parámetros de celda: $a = 8.8439$ (7), $b = 16.6827$ (9), $c = 12.2196$ (10) Å, $\beta = 92.510$ (6) °, el volumen de su celda es 1801.2 (2) Å³, la unidad formula en la celda (Z) es 4 y su R fue 0.052. La principal condición para realizar esta investigación fue una temperatura de 293 K (De Winter et al., 1990). En la figura 1 se observa el esquema de la estructura cristalina obtenida. Este reporte se extrajo de la base de datos CCDC, su código es JECYEV y en la actualidad corresponde al único reporte registrado sobre el Clorhidrato de Alizaprida.

Figura 1

Gráfico de PLUTÓN que muestra el esquema de numeración y los enlaces de hidrógeno intramoleculares (indicados por líneas discontinuas) de la Alizaprida clorhidrato.



Nota. El grafico representa el esquema de la estructura cristalina de la Alizaprida clorhidrato.

Tomado de De Winter et al., 1990.

4. Marco teórico

4.1. Alizaprida Clorhidrato

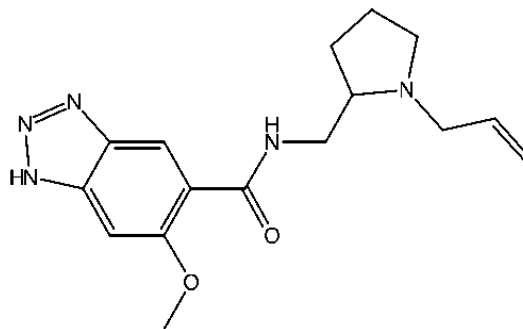
La Alizaprida Clorhidrato (figura 2) también conocida como 1*h*-Benzotriazol- 5-carboxamida, 6- metoxi-*norte*- [[1- (2- propen- 1- il) - 2- pirrolidinil] metil], clorhidrato (1: 1), cuya fórmula molecular es $C_{16}H_{21}N_5O_2 \cdot HCl$ (CAS Registry Number: 59338-87-3), es un fármaco derivado de metoxi-2-benzamida. La Alizaprida ejerce propiedades neurolépticas leves, como lo

demuestran las reacciones catatónigenas en ratas y los efectos inhibidores sobre la motilidad espontánea de los ratones, además no produce ninguna reacción antihistamínica. (Bleiberg et al., 1988)

En el año 2007, en China, se patentó un proceso de preparación de la Alizaprida clorhidrato que consistía en 6 etapas, con ventajas de un alto rendimiento, un funcionamiento sencillo y una menor contaminación; pero para el año 2020 esta patente cesó el derecho de propiedad intelectual (Zhang, 2007)

Figura 2

Estructura molecular del Clorhidrato de Alizaprida



• HCl

Se define a los antieméticos como un grupo de medicamentos que pueden tratar o prevenir las náuseas y los vómitos, principalmente los que vienen con la terapia contra el cáncer, la anestesia o el mareo. Uno de los fármacos que está incluido en este grupo es la Alizaprida Clorhidrato. La Alizaprida ejerce su efecto antiemético elevando el umbral del centro medular del vómito (Zambetti et al., 1985). En dosis bajas, bloquea los receptores centrales de dopamina D₂, pero en dosis altas puede ser un antagonista del 5-HT₃ (*5-hidroxitriptamina*) (Bremer, 1992).

4.2. Polimorfismo

El polimorfismo se puede definir como la existencia de dos o más disposiciones diferentes de las moléculas de un compuesto en estado sólido. Las estructuras polimórficas de los cristales moleculares son diferentes fases de una entidad molecular particular (Bernstein, 2002).

Los polimorfos provenientes de un mismo material pueden presentar propiedades físicas y químicas diferentes. En los fármacos es común la presencia de polimorfos, la estabilidad termodinámica de estos trae repercusiones farmacéuticas como la biodisponibilidad, la procesabilidad y el proceso de fabricación, razón por la cual existe la investigación del polimorfismo farmacéutico y los múltiples enfoques que puede tener (Li et al, 2009). El polimorfismo presenta cuestiones interesantes para los sistemas de patentes. Ya que las modificaciones cristalinas de una sustancia representan estructuras cristalinas con propiedades potencialmente diferentes, descubrir o preparar una nueva modificación cristalina es una oportunidad para reivindicar una invención que puede reconocerse en la adjudicación de una patente (Bernstein, 2002).

Las diferentes formas que pueden poseer los IFA pueden estudiarse según las interacciones no covalentes que poseen, estas dan estabilidad química a la molécula, permiten entender algunas propiedades como la disolución o la solubilidad y reconoce los conjuntos supramoleculares que se relacionan con las propiedades de la sustancia (Rodríguez-Spong et al, 2004).

4.2.1. Métodos de Cristalización de polimorfos

La base de la cristalización de IFA está en el equilibrio entre el reconocimiento molecular, la cinética y la termodinámica. En busca del control de las formaciones en estado sólido se han desarrollado diferentes técnicas de cristalización (Rodríguez-Spong et al, 2004).

Uno de los métodos de cristalización es el desarrollado a partir de soluciones líquidas, con ellos se comprueba la capacidad de las superficies para nuclear polimorfos. La cristalización a partir de la adición de anti solventes es otra técnica que proporciona un medio para controlar la selección de polimorfos.

4.2.2. Cristalización a partir de un solvente

La cristalización a partir de un solvente es una de las técnicas más sencillas para cristalizar, consiste en diluir una pequeña cantidad de la muestra en un solvente adecuado, a una temperatura determinada; la disolución obtenida se sobresatura al enfriarla, provocando la cristalización. La cristalización de las soluciones puede ocurrir en diferentes condiciones como: el control o no de saturación, la agitación o no agitación de la solución o la clasificación o no del tamaño del producto (Mullin, 2001).

Es importante realizar una adecuada selección de solventes cuando se trata de cristalizar. Entre las cosas a considerar al elegir el solvente está que permita una fácil disolución del soluto y que tenga poca similitud química entre soluto y solvente; los solventes se pueden clasificar según sus interacciones intermoleculares en solvente prótico polar, aprótico dipolar y aprótico no polar (Mullin, 2001). El agua, un solvente prótico polar, suele ser el disolvente más utilizado por la facilidad con que se disuelven la mayoría de los compuestos químicos.

4.2.3. Cristalización anti-solvente

La cristalización antisolvente es una de las operaciones populares en los procesos industriales de cristalización, con la ventaja de seleccionar socios solventes adecuados para el soluto, con diferencias de solubilidad, para modular la distribución de tamaño y los polimorfos de los productos cristalinos (Xue et al, 2021). Así, al mezclar solventes se puede favorecer la cristalización.

4.3. Técnicas de caracterización

Es necesario para el análisis estructural que se utilicen técnicas de profundización, como la Espectroscopia Infrarroja (IR) y la Termogravimetría y Calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC), para entregar una estructura cristalina completa.

4.3.1. Espectroscopia Infrarroja (IR)

La radiación infrarroja se encuentra en el rango de longitud de onda de 0,78 a 1000 μm . Esta se puede categorizar de tres maneras, cercana, mediana y lejana. Existen diferentes técnicas y aplicaciones para cada región del espectro infrarrojo.

La región del infrarrojo medio, entre 2,5 y 50 μm , se utiliza en el análisis cuantitativo de materiales complejos con la espectroscopia de absorción y emisión. Actualmente, el comportamiento de las sustancias solidas complicadas se estudia con técnicas de reflectancia total atenuada y difusa en el infrarrojo medio; los espectros de reflexión en infrarrojo medio guardan similitud con los espectros de absorción, en cuanto apariencia e información que proporciona (Skoog et al, 2008).

La mayoría de los espectrómetros infrarrojos son de tipo de transformada de Fourier (FT), estos instrumentos traen varias ventajas como un mejor rendimiento, la alta potencia de resolución y la capacidad de reproducción de la longitud de onda, lo que facilita el análisis de espectros complejos.

4.3.2. Termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC)

Los cambios que se producen cuando se somete una molécula a métodos de análisis térmico, proporcionan bastante información sobre su naturaleza. La termogravimetría es una técnica de análisis que mide el cambio de masa de un material en función de la temperatura, entre

tanto la muestra se expone a un programa de temperatura controlado. Los resultados se visualizan como un gráfico de masa frente a la temperatura o el tiempo.

Es común que se presenten reacciones en este proceso sin que se pierda masa, estos casos pueden detectarse usando calorimetría diferencial de barrido (DSC). La técnica de DSC es importante para identificar polimorfos en fármacos. Los polimorfos tienen acciones fisiológicas diferentes, estas pueden ser detectadas investigando la reactividad de los componentes de los fármacos, con la curva de análisis térmico (Haines, 2002).

4.4. Difracción de Rayos X de polvo (XRPD)

En 1912 Laue, Friedrich y Knipping descubrieron la difracción de rayos X en cristales, ellos imaginaron los cristales en términos de una red tridimensional de filas de átomos y basaron su análisis en términos de una red de difracción tridimensional. Por otro lado, W. H. Bragg y W. L. Bragg desarrollaron la técnica de difracción de rayos X, unos años antes de la primera guerra mundial, ellos concibieron los cristales como capas o planos de átomos que se comportaban como planos reflectantes (Hammond, 2009).

Las técnicas de difracción de rayos X policristalinas o de polvo fueron desarrolladas por Debye y Schenerrer y de manera independiente por Hull en el periodo de 1914-1919. Surgiendo para satisfacer la necesidad de analizar materiales que no se podían obtener como monocristales grandes, siendo el caso de las proteínas y otros cristales orgánicos complejos (Hammond, 2009).

4.4.1. Rayos X

En el espectro electromagnético los rayos X se encuentran entre la radiación gama y los rayos ultravioletas, ocupan un rango de longitud de onda de 0,1 a 100 Å. Las longitudes de onda, de los rayos X, que se usan normalmente en cristalografía están entre 0,5 y 2,5 Å.

Existen dos métodos para generar rayos X. El primero es un dispositivo llamado tubo de rayos X, donde se generan ondas electromagnéticas a partir del impacto de electrones de alta energía contra un objetivo metálico. Este es un tubo al alto vacío en el cual está instalado un cátodo de filamento de tungsteno y un ánodo. Por lo general este último es un bloque grande de cobre con un blanco metálico depositado o incrustado sobre la superficie del bloque, entre los materiales que se usan como blanco se encuentra el tungsteno, cromo, cobre, molibdeno, rodio, escandio, plata, hierro y cobalto (Skoog et al., 2008).

La segunda es una fuente mucho más avanzada de radiación de rayos X: el sincrotrón, donde los electrones de alta energía están confinados en un anillo de almacenamiento. Cuando se mueven en una órbita circular, los electrones aceleran hacia el centro del anillo, emitiendo así radiación electromagnética (Pecharsky & Zavalij, 2009). El sincrotrón produce radiación de banda ancha que se puede colimar y polarizar de manera importante. Cuando dichas fuentes se utilizan con un monocromador son capaces de proporcionar una fuente de rayos X que es sintonizable para los experimentos fotoeléctricos (Skoog et al., 2008).

4.4.2. Difracción de los rayos X

Las ondas de radiación electromagnética presentan la propiedad de la difracción. Cuando la radiación X pasa por una muestra de materia, el vector eléctrico de la radiación interactúa con los electrones de los átomos de la materia para producir difusión (Skoog et al., 2008).

La ley de Bragg explica con eficiencia el fenómeno de difracción. Como se explicó anteriormente, Bragg comprendió la difracción en término de reflexiones de los planos cristalinos.

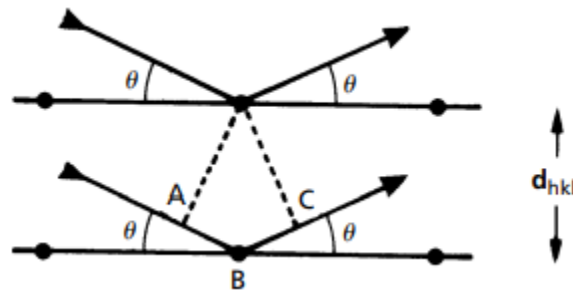
Suponemos entonces el caso de un cristal simple, representado por una cuadrícula simple (figura 3), en esta red cristalina cada punto representa un átomo. La diferencia entre las ondas

dispersadas por átomos de planos reticulares adyacentes (hkl) de espaciamiento d_{hkl} está dada por:

$$(AB + BC) = (d_{hkl}\sin\theta + d_{hkl}\sin\theta) = 2 d_{hkl}\sin\theta$$

Figura 3

Ley de Bragg para el caso de una cuadrícula rectangular



Nota. Dibujo de una cuadrícula rectangular para representar la Ley de Bragg. Tomado de Hammond, 2009.

El conjunto de planos cristalográficos se describe usando tres índices enteros h , k y l , los cuales se le conoce como índices de Miller. Teniendo esto en cuenta y la anterior ecuación, se obtiene la siguiente relación, para una interferencia constructiva (Hammond, 2009):

$$n\lambda = 2 d_{hkl} \sin \theta$$

Donde:

n = número entero (es el orden de difracción)

λ = longitud de onda de la radiación incidente

d = distancia entre la familia de planos hkl

θ = ángulo de Bragg

La intensidad difractada por una muestra policristalina se mide como una función del ángulo de Bragg, 2θ . . Por lo tanto, los patrones de difracción de polvo se representan en forma

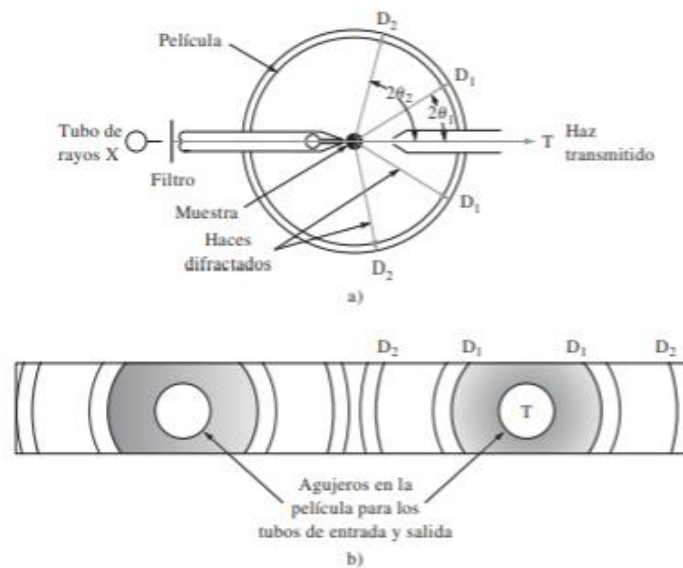
de la intensidad medida, siendo esta la variable dependiente frente a la variable independiente que en este caso sería el ángulo de Bragg.

4.4.3. Instrumentation y consideration experimental

Las cámaras Debye-Scherrer, eran los equipos más utilizados en el pasado por los laboratorios de cristalografía. Los datos de difracción de polvo se obtenían en películas de rayos X. Cuando se usaba la película, el patrón resultante era una serie de segmentos de anillos concéntricos estrechos y distorsionados elípticamente, donde cada anillo correspondía a un pico de Bragg (Figura 4).

Figura 4

Esquema de cámara Debye-Scherrer para polvo y una tira de película



Nota. Esquema de a) cámara Debye-Scherrer para polvo; b) tira de película después del revelado.

D_2 , D_1 y T indican las posiciones de la película en la cámara. Tomado de Skoog et al, 2008.

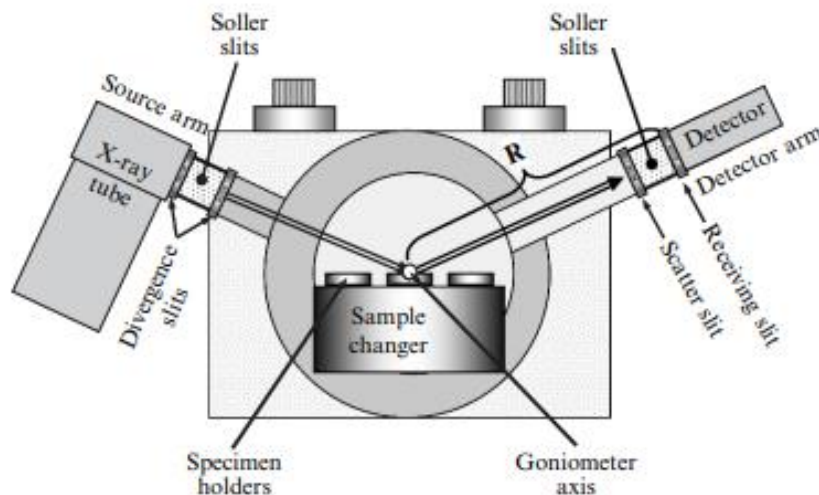
En la actualidad, los patrones de difracción de se recopilan, en su mayoría, en difractómetros de polvo (figura 5). Dando patrones digitalizados en forma de grafica utilizando la

intensidad difractada como función numérica del ángulo de Bragg. Los datos que se obtienen en un difractómetro de polvo, por lo general, son mejores que los datos obtenidos por una película de rayos X (Pecharsky & Zavalij, 2009).

En este instrumento, la muestra de polvo en forma de un disco circular delgado de aproximadamente 15 mm de diámetro y 1-2 mm de espesor, se coloca sobre un soporte posicionado verticalmente. El soporte se puede girar alrededor de un eje perpendicular a la mesa. Se deja que el haz de rayos X caiga sobre la muestra formando un ángulo con la superficie. Un contador de fotones de rayos X gira en círculo alrededor de la muestra y detecta por turno todos los haces reflejados. Para enfocar mejor el haz reflejado en el detector, la muestra se gira a una velocidad la mitad de la del detector. El detector convierte la intensidad en corriente y los ángulos de difracción se trazan como 2θ contra la corriente en un registrador de banda (Chakrabarty, 2010, p. 10)

Figura 5

Esquema de un goniostato de un difractómetro de polvo con eje horizontal y rotaciones sincronizadas de los brazos fuente y detector



Nota. Esquema del goniostato de un difractómetro de polvo Scintag XDS2000 con eje horizontal y rotaciones sincronizadas de los brazos fuente y detector. Este goniómetro está equipado con un detector de estado sólido enfriado con nitrógeno líquido, que permite la monocromatización del haz difractado seleccionando una ventana de energía estrecha, registrando así solo fotones de energía característicos. R - es el radio del goniómetro. Tomado de Pecharsky & Zavalij, 2009

4.5. Modelado de estructura cristalina a partir de patrones de XRPD

La propiedad de difracción de una red cristalina y los fundamentos de un experimento de difracción de polvo, son conocimientos necesarios para la caracterización estructural de un material. El problema se encuentra en los patrones de difracción polvo, esto debido a que tienen cierta complejidad para ser interpretados. Por esta razón para determinar la estructura cristalina a partir de patrones de difracción de polvo, lo mejor es dividir este proceso en una serie de seis pasos.

4.5.1. Indexado del patrón de polvo

Con el indexado del patrón de difracción polvo, se busca definir los parámetros de la celda unitaria del material analizado. Los patrones de difracción de polvo se componen de picos de Bragg superpuestos debido a la unidimensionalidad de la técnica, es por esta razón que se debe procesar los datos ajustando la forma de los picos a una función adecuada para obtener las posiciones y las intensidades de los picos de Bragg. Las posiciones de los picos que se observan pueden distorsionarse según parámetros instrumentales y de la muestra; las intensidades máximas en los picos se deben a factores estructurales, de la muestra e instrumentales.

Por lo general esta etapa se realiza por métodos de autoindexación disponibles como programas de computadora, siendo los más comunes ITO, TREOR y DICVOL, estos son programas de indexado con métodos completamente diferentes que han sido enumerados, por

McCusker (1992), en una revisión sobre software integrado para solución de estructuras a partir de datos de polvo.

4.5.2. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas

La extracción de intensidades es un trabajo sencillo que suele convertirse en el más desafiante por la superposición de picos. Esta superposición ocurre de manera accidental o puede ser consecuencia de la simetría. Programas como ALLHKL, WPPF, WPPD, GSAS, Le Bail, LSQPRFOF y EXTRA, son programas que se han desarrollado para abordar el problema de la descomposición de patrones.

El método de Le Bail está basado en el método original de Rietveld para determinar las magnitudes observadas de los factores estructurales. Rietveld (1969) enunció un enfoque de suma simple para la evaluación de una magnitud de factor de estructura examinada para reflexiones superpuestas parcial o completamente.

4.5.3. Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas

En esta etapa, la determinación del grupo espacial con datos de difracción de polvo se consigue explorando las reflexiones sistemáticamente ausentes. La presencia de simetría traslacional provoca la extinción de ciertos tipos de simetría. Esta propiedad de los elementos de simetría infinita provoca ausencias sistemáticas, de ahí que pueda detectarse el grupo a partir de ese análisis.

La superposición de picos puede producir dificultades para distinguir las ausencias sistemáticas. Para índices de Miller bajos este problema pocas veces es relevante. Sin embargo, para índices de Miller, igual o mayores a cinco, las reflexiones ausentes se pueden superponer con las reflexiones presentes en los grupos espaciales (David et al 2002).

4.5.4. Determinación de la estructura cristalina

Se puede definir la estructura cristalina empleando la transformada de Fourier a los datos de difracción, pero cuando la amplitud de la estructura es una cantidad compleja, se vuelve un desafío, debido a los problemas de fase.

Los métodos cristalográficos convencionales, que permiten modelar la estructura cristalina, son los métodos directos y los de Patterson, Los métodos directos tienen una mejor respuesta en el caso de estructuras de átomos ligeros, a diferencia de los métodos Patterson que funcionan más con estructuras que contengan un subconjunto de átomos pesados. Entre los programas que permiten la determinación de la estructura cristalina se encuentra EXPO, este programa puede resolver estructuras cristalinas mediante datos de difracción de polvo utilizando métodos espaciales recíprocos y directos (Altomare *et al.*, 2013).

4.5.5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld

La primera estructura que se realiza nunca será la estructura cristalina final. Para que el proceso de determinación estructural se considere completo debe realizarse un refinamiento a las variables de patrón y a los parámetros cristalográficos del modelo.

Rietveld (1969) definió una técnica de refinamiento, que hoy en día sigue siendo la más usada. El sugirió que los datos experimentales de difracción de polvo se pueden utilizar sin extracción de las intensidades integradas individualmente o los factores de estructura individuales y todos los parámetros estructurales e instrumentales se refinan ajustando un perfil calculado a los datos observados.

4.5.6. Validación de la estructura cristalina

Para finalizar el desarrollo de la estructura cristalina se calcula la distribución de densidad electrónica o nuclear en la celda unitaria, con el fin de confirmar la ubicación de los átomos que se conocen y, si existen, los que faltan por conocer. Para esta fase son necesarios los datos

obtenidos con anterioridad, como las intensidades de los picos de Bragg, estos deben pulirse para que los parámetros estructurales permitan alcanzar el resultado más exacto posible. Para validar la estructura cristalina se utilizan algunos programas computacionales, como el programa PLATON.

4.6. Química Supramolecular

Después de definir la estructura cristalina de un material, sigue el análisis de las interacciones que transfieren la estabilidad al arreglo cristalino. La química supramolecular permite realizar el análisis de los conjuntos moleculares y los enlaces intramoleculares.

Al comienzo la química supramolecular fue definida como la química de enlace no covalente, que analiza la relación entre la química molecular en términos de estructuras y funciones; en la actualidad esta ciencia contiene el estudio de los dispositivos y máquinas moleculares, el reconocimiento, el autoensamblaje y la autoorganización molecular (Steed & Atwood, 2009).

Crystal Explorer es un programa útil para el análisis supramolecular, entre las áreas de la química del estado sólido que abarca se encuentra: las interacciones intermoleculares, el polimorfismo, los efectos de la presión y la temperatura sobre las estructuras cristalinas, las reacciones de monocristal a monocristal y las relaciones estructura-propiedad (CrystalExplorer, s.f).

4.6.1. Interacciones del empaquetamiento cristalino

Cuando se considera un sistema supramolecular hay que tener en cuenta las interacciones en la estructura y con su entorno. Entre las principales interacciones se encuentran las ion-ion, ion-dipolo, dipolo-dipolo, fuerzas de Van de Waals, interacciones cerradas de Shell, interacciones de tipo π y los enlaces de hidrogeno. Para esta sección se hará énfasis en los enlaces de hidrogeno y sus diferentes clasificaciones.

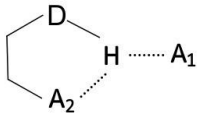
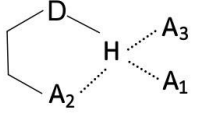
4.6.2. Enlaces de Hidrogeno

Los enlaces de hidrogeno son un tipo de interacción dipolo-dipolo. En esta un átomo de hidrogeno enlazado con un átomo electronegativo es atraído por un dipolo una molécula o grupo funcional cercano. Este enlace se describe como D-H-A, porque se relacionan tres átomos: el de hidrogeno (H), el donante (D), que suele ser electronegativo y el aceptor (A), también electronegativo y poseedor de un par de electrones libres.

Estos enlaces se conocen como interacciones de protón compartido y pueden clasificar químicamente en dos categorías, en la primera categoría están los enlaces de 3 centros y 4 electrones, que a su vez se subdivide en enlaces de hidrogeno que afectan a los elementos del grupo principal y, a los centros metálicos; en la segunda categoría se encuentran los enlaces de 3 centros y 2 electrones (Gilli & Gilli, 2009). En la tabla 1 se puede entender de manera más detallada la nomenclatura básica de los enlaces de hidrogeno.

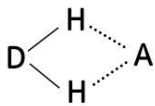
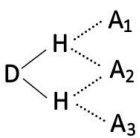
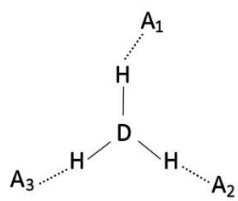
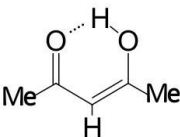
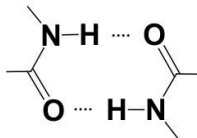
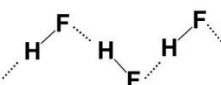
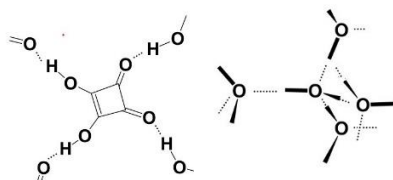
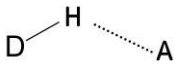

Tabla 1

Nomenclatura de los enlaces de hidrogeno

Nomenclatura enlaces de hidrogeno			
$X-H \cdots X$	$R_1-X-H \cdots X-R_1$	$R_1-X-H \cdots X-R_2$	$X-H \cdots Y$
Homonuclear	Homonuclear homomolecular	Homonuclear heteromolecular	Heteronuclear
$D-H \cdots A$	$D-H \begin{matrix} \cdots A_1 \\ \cdots A_2 \end{matrix}$		
Dos centros (monodentado)	Tres centros (bifurcado, bidentado)	Tres centros (bifurcado, bidentado)	Cuatro centros (tridentado)

Nomenclatura de los enlaces de hidrogeno

(continuación Tabla 1)

Nomenclatura enlaces de hidrogeno			
			
Doble (quelado)	Doble y tres centros	Triple	
			
Intramolecular	0-D dimero	1-D cadena	2-D estructura 3-D estructura
d_1 $= d(D - H)$	$\theta = \alpha (D - H - A)$		
		Disimétrico y doblado	Simétrico y lineal

Nota. Esta tabla muestra la nomenclatura básica de los enlaces de Hidrogeno. Adaptado de Gilli & Gilli, 2009.

4.6.3. Superficies de Hirshfeld

La superficie de Hirshfeld (HS, por sus siglas en inglés, *Hirshfeld Surfaces*) está construida sobre un átomo esférico basado en la distribución de densidad electrónica. La HS define el espacio ocupado por átomos o moléculas en el cristal para dividir la densidad electrónica en fragmentos moleculares. La HS esta desarrollada alrededor de la molécula cuando se divide el espacio dentro

de una estructura cristalina en regiones donde la suma de la densidad electrónica del cristal está dominada por la densidad electrónica de una suma de átomos esféricos. (Nagdeve, et al, 2024)

Una herramienta útil para el análisis de interacciones de empaque es el programa Crystal Explorer, el cual calcula las superficies de Hirshfeld de una molécula en una estructura cristalina y representa las interacciones moleculares de una determinada molécula dirigida con sus vecinas. Es instructivo para analizar estructuras que contienen anillos de fenilo y medir la extensión de interacciones tipo $\pi \dots \pi$ (Tiekink & Zukerman-Schpector, 2012).

5. Metodología

5.1. Caracterización del Clorhidrato de alizaprida

5.1.1. Espectroscopia FT-IR

Para caracterizar los IFA se realizaron espectros de FT-IR, usando una celda de reflexión total atenuada (ATR), con el espectrómetro JASCO FT/IR - 4X (Figura 6), localizado en el edificio de Laboratorios Livianos en la Universidad Industrial de Santander (UIS).

Figura 6

Espectrómetro FT/IR-4X



Nota. Equipo FT/IR-4X. Tomado de JASCO©, 2024.

5.1.2. Análisis térmico TGA-DSC

Con el Analizador Discovery TGA 5500 y el Analizador Discovery DSC 5500 (figura 7), ubicados en el Parque Tecnológico de Guatiguará – UIS, se elaboraron los termogramas TGA-DSC. Para la toma de los datos se emplearon 7,0469 mg de muestra, los cuales se colocaron a calentamiento en un rango de temperatura de 35°- 500°C. Las condiciones generales para los análisis fueron: flujo de nitrógeno, velocidad de flujo de 250 mL/min y barrido de calentamiento en un orden de 10°C/min.

Figura 7

Analizador Discovery TGA 5500



Nota. Equipo Discovery TGA 5500. Tomado de TA Instruments © (2016).

5.2. Cristalización del Clorhidrato de alizaprida

5.2.1. Cristalización a partir de un solvente

En un recipiente cristalizador se agregaron 10 mg del fármaco, a continuación, se agregaron 5 mL del solvente, se agito constantemente hasta estar completamente disuelto, se tapó el recipiente y se dejó en reposo hasta que se evaporara la solución. Los solventes seleccionados y las temperaturas a las que se dejaron reposar las soluciones, se encuentran en la tabla 2. Para la elección de temperatura a la que se dejaría las soluciones se tuvo en cuenta el punto de ebullición de los solventes y para escoger los solventes se tuvo en cuenta la polaridad y la solubilidad.

Tabla 2

Condiciones para ensayos de cristalización a partir de un solvente

Solvente	Temperatura [°C]
Etanol	23 °C
Etanol	2-8 °C
Éter dietílico	23 °C
Metanol	23 °C
Metanol	2-8 °C
Agua	23 °C

5.2.2. Cristalización a partir de una mezcla de solventes

Para el caso de cristalización a partir de una mezcla de solventes, se realizó la misma metodología que se usó para la cristalización con un solo solvente, pero teniendo en cuenta las

proporciones en las que se realizaron las mezclas, dichas proporciones se observan en la tabla 3. Las mezclas se determinaron a partir de la solubilidad y la miscibilidad de los solventes.

Tabla 3

Condiciones para ensayos de cristalización a partir de una mezcla de solventes

Solventes	Proporción	Temperatura [°C]
Etanol y éter dietílico	1:1	23 °C
Etanol y éter dietílico	1:1	2-8 °C

5.2.3. Cristalización con adición de un anti solvente

Con respecto a la cristalización con un anti solvente se buscó un solvente que fuera insoluble con el fármaco, pero miscible con los solventes o mezcla de solventes, de esta manera se seleccionó el anti solvente. Para esta cristalización se agregó 10 mg del fármaco en un frasco cristizador, se agregó el solvente o la mezcla de solventes, se agito hasta que el fármaco estuviera disuelto y posteriormente se agregó el anti solvente en la proporción indicada en la tabla 4. Después, se tapó el recipiente y se dejó evaporar a temperatura ambiente.

Tabla 4

Condiciones para ensayos de cristalización con adición de un anti solvente

Solventes	Anti solvente	Proporción
Etanol	Ciclohexano	3:2
Éter dietílico	Ciclohexano	3:2
Etanol y éter dietílico	Ciclohexano	1:1:2

5.3. Resolución de la estructura cristalina

5.3.1. Patrón de Difracción de rayos X de polvo con fuente de tubo de rayos X

Para obtener el patrón de polvo se utilizó el equipo Bruker D8 ADVANCE (Figura 8) con geometría Da Vinci, que se encuentra en el laboratorio de Rayos X del Parque Tecnológico Guatiguará - UIS. El registro de patrones se llevó a cabo con las siguientes condiciones: temperatura ambiente, radiación $K\alpha_1$ ($\lambda=1,5406\text{\AA}$), en el rango de 2° a $70,0^\circ$ (2θ) con un paso de $0,02035^\circ$ (2θ) a $0,6\text{s/paso}$, voltaje 40 kV y amperaje de 40mA . El difractómetro tiene un detector LynxEye con una apertura de $2,93^\circ$, una rendija divergente de $0,6\text{ mm}$, un filtro de níquel y dos ventanas sollar axiales, una primaria y otra secundaria de $2,5^\circ$ cada una.

Figura 8

Equipo Bruker D8 ADVANCE



Nota. Maquina Bruker D8 ADVANCE. Tomado de Bruker © (s.f).

5.3.2. Patrón de Difracción de rayos X de polvo con fuente de sincrotrón

Los datos de difracción de polvo de rayos X de alta resolución se recopilaron en la línea de luz ID22 en ESRF, Grenoble. Se utilizó una muestra cuidadosamente molida del clorhidrato de alizaprida para llenar un capilar de borosilicato de pared delgada de 1,0 mm. Los datos se recopilaron a temperatura ambiente con una longitud de onda de 0,35435164 Å entre -10 y 40,000° en 2θ (escaneo continuo de 20° min⁻¹, intervalos de muestreo de datos de 0,0005°). El capilar se hizo girar a 919 RPM y se trasladó 1,2 mm entre escaneos para exponer una región nueva de la muestra para minimizar el posible daño por radiación. Los escaneos se recopilaron en 31 posiciones a lo largo del capilar.

5.3.3. Análisis estructural y supramolecular

Los procesos de indexado de los patrones de difracción de polvo se desarrollaron mediante el programa Predict. Para calcular el grupo espacial, se usó el programa EXPO2014, con los parámetros de celda obtenidos en el proceso de indexado, además del grupo espacial, este programa también se utilizó, para el modelado y la determinación de la estructura. La descomposición del patrón de polvo completo (*WPPD* por sus siglas en inglés) y el refinamiento de la estructura, se realizó usando el programa Topas. Luego, se validó la estructura cristalina con los programas Mercury Mogul Geometry Check y PLATON. Con los programas Diamond 3.0 y Mercury 3.9 se realizó la representación gráfica de la estructura cristalina. Por último, se validó de nuevo el resultado obtenido, para verificar la eficacia de empaquetamiento y la expansión en la red cristalina, usando otra vez el programa PLATON. Para realizar el análisis supramolecular se utilizó el programa Crystal Explorer.

6. Resultados y Análisis.

6.1. Caracterización del Clorhidrato de alizaprida

6.1.1. Espectroscopia FT-IR

El clorhidrato de alizaprida principalmente es una benzamida sustituida y en el espectro FT-IR, que se observa en la figura 9, se encuentran las bandas características para este fármaco. Por lo general, las frecuencias de estiramiento Csp^2-H de un hidrocarburo aromático se encuentran en la región entre $3100-3000\text{ cm}^{-1}$, en el espectro infrarrojo se pueden observar dos bandas en esta región de intensidad media, a la frecuencia de $3059,54$ y $3040,02\text{ cm}^{-1}$ correspondientes al estiramiento C-H de los hidrógenos que se localizan en el anillo aromático. Las frecuencias del estiramiento C=C en el anillo aromático son las que se encuentran a $1461,77$, $1457,92$ y $1425,13\text{ cm}^{-1}$. Para sistemas de enlace alqueno conjugado con un centro de simetría se observa una sola banda de estiramiento asimétrico C=C, en el espectro esta banda corresponde a la frecuencia de $1603,52\text{ cm}^{-1}$. Por otro lado, el estiramiento simétrico C=C para ese tipo de especies es inactivo en infrarrojo.

La banda que se observa a una frecuencia de $3327,56\text{ cm}^{-1}$ corresponde al estiramiento N-H del grupo amida de la molécula, mientras que a una frecuencia de $1533,13\text{ cm}^{-1}$ se puede ver la banda de flexión N-H de este mismo grupo. La banda de absorción del estiramiento C=O de las amidas ocurre a frecuencias más bajas de lo común para un carbonilo, esto debido al efecto resonancia. Para el caso de esta molécula, este estiramiento se localiza a una frecuencia de $1634,37\text{ cm}^{-1}$, y a esta misma frecuencia también se encuentra la banda de estiramiento del grupo vinilo que hace parte de la estructura.

La banda de vibración observada a $1224,57\text{ cm}^{-1}$ pertenece al estiramiento asimétrico C-O-C, entre el metil, el oxígeno y el anillo de benceno presente en la molécula; a su vez se encuentra el estiramiento simétrico C-O-C a una frecuencia de $1050,05\text{ cm}^{-1}$. La cadena de carbonos de tipo

alcano que se encuentra entre el grupo amida y el grupo amina en la molécula, presenta estiramientos C-H que se observan en el rango de 2830-3000 cm^{-1} .

Es importante recordar que el clorhidrato de alizaprida es una sal que se encuentra protonada en el átomo de nitrógeno que conforma el fragmento pirrolidinil. En el caso de estiramientos N-H, las sales de aminas terciarias absorben radiación en una región entre 2700-2250 cm^{-1} , en el caso del espectro infrarrojo del clorhidrato de alizaprida se observan varios picos en esta región. La banda de flexión N-H de las sales de aminas terciarias es débil y no tiene valor práctico. La tabla 5 es un resumen de las bandas asignadas para el espectro infrarrojo del clorhidrato de alizaprida.

Figura 9

Espectro Infrarrojo del clorhidrato de alizaprida



Nota. Espectro infrarrojo del clorhidrato de alizaprida representado en color rojo. Señalado con números, encerrados en cirulos, se encuentran los picos más sobresalientes.

Tabla 5*Asignación de bandas para el espectro infrarrojo del clorhidrato de alizaprida*

Numero en el espectro	Longitud de onda [cm^{-1}]	Banda asignada
1	3327,56	Estiramiento N-H, amida secundaria
2	3059,54 – 3040,02	Estiramiento C-H, anillo aromático
3	2830 ~ 3000	Estiramiento C-H, cadena de alcanos
4	2700 ~ 2250	Estiramiento N-H, sal de amina terciaria
5	1634,37	Estiramiento C=O, amida secundaria Estiramiento grupo vinil
6	1603,52	Estiramiento asimétrico C=C, anillo aromático y vinil
7	1533,13	Flexión N-H, amida secundaria
8	1461,77 – 1457,92 - 1425,13	Estiramiento C=C en el plano anillo aromático
9	1267,96 – 1026,90	Estiramiento asimétrico y simétrico C-O-C, respectivamente

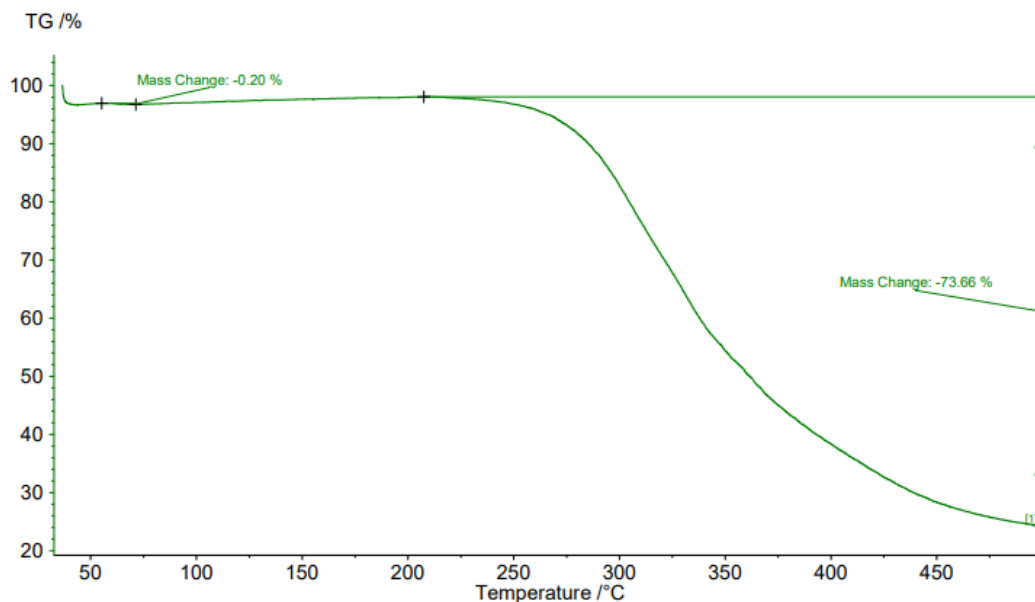
6.1.2. Análisis térmico TGA-DSC

El termograma TGA del fármaco clorhidrato de alizaprida (figura 10), presenta una pérdida de masa significativa a una temperatura alrededor de 200 °C perdiendo 73,66% del total de la masa. Esta pérdida de masa se puede relacionar a un proceso de descomposición del material. A

una temperatura cercana a 50 °C ocurre una pérdida de 0.20%, asociada a la humedad. El termograma DSC del clorhidrato de alizaprida, que se puede ver en la figura 11, muestra que ocurre un proceso exotérmico con dos picos de temperatura, siendo el primero el que se localiza a una temperatura de 62,2 °C y el segundo a 214,2 °C. Este último, es el más intenso y se atribuye a la temperatura de fusión del clorhidrato de alizaprida, ya que no se encuentra muy alejada del valor reportado en el libro *Drugs Synonyms and Properties* (Milne, 2000), en el cual se mencionan que la temperatura de fusión del clorhidrato de alizaprida se encuentra entre 206-208 °C. Después de 250° las líneas del DSC se asocian a la descomposición del material.

Figura 10

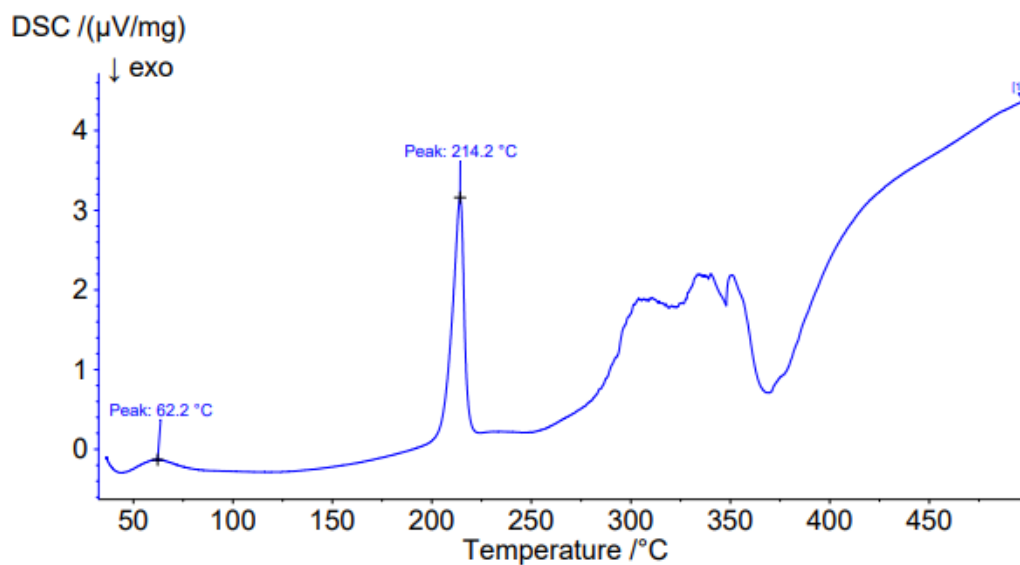
TGA del clorhidrato de alizaprida



Nota. Termograma del clorhidrato de alizaprida representado de color verde, además del porcentaje de masa perdido en el proceso de termogravimetría.

Figura 11

DSC del clorhidrato de alizaprida



Nota. Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del clorhidrato de alizaprida representado de azul, junto con la temperatura del pico más dominante.

6.2. Cristalización del Clorhidrato de alizaprida



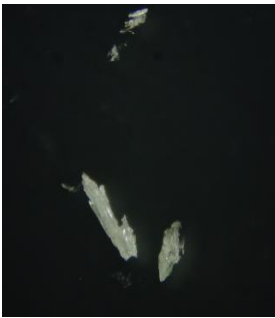
En la tabla 6 se encuentran los resultados de las cristalizaciones realizadas a partir de los diferentes métodos propuestos, además de las condiciones y el tiempo que tomo realizar las cristalizaciones.

Tabla 6


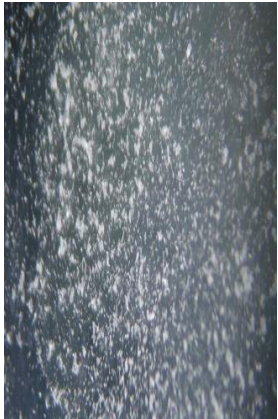
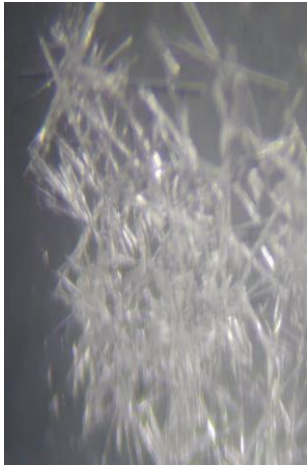
Ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida

Código	Método	Condiciones	Fecha	Resultado	Foto
ES01	Evaporación de un solvente	<i>Solvente:</i> Etanol	<i>Inicio:</i> 24/04/2024	Se evaporó muy rápido la muestra	No imagen
		<i>Temperatura:</i> 23°C	<i>Fin:</i> 03/05/2024		
				<i>Total:</i> 9 días	

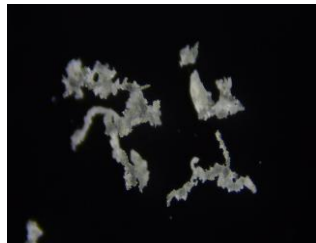

Ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida (continuación Tabla 6)

Código	Método	Condiciones	Fecha	Resultado	Foto
ES02	Evaporación lenta de un solvente	<i>Solvente:</i> Etanol <i>Temperatura:</i> 2-8°C	<i>Inicio:</i> 24/04/2024 <i>Fin:</i> 15/05/2024 <i>Total:</i> 3 semanas	Cristal con forma amorfa	
ES03	Evaporación lenta de un solvente	<i>Solvente:</i> Éter dietílico <i>Temperatura:</i> 2-8°C	<i>Inicio:</i> 24/04/2024 <i>Fin:</i> 03/05/2024 <i>Total:</i> 9 días	Se evaporó muy rápido la muestra	No imagen
ES04	Evaporación de mezcla de dos solventes	<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico <i>Proporción:</i> 1:1 <i>Temperatura:</i> 23°C	<i>Inicio:</i> 03/05/2024 <i>Fin:</i> 06/05/2024 <i>Total:</i> 3 días	Cristal con forma amorfa	
ES05	Evaporación lenta de mezcla de dos solventes	<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico <i>Proporción:</i> 1:1 <i>Temperatura:</i> 2-8°C	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 22/05/2024 <i>Total:</i> 2 semanas	Cristal con forma amorfa	

Ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida (continuación Tabla 6)


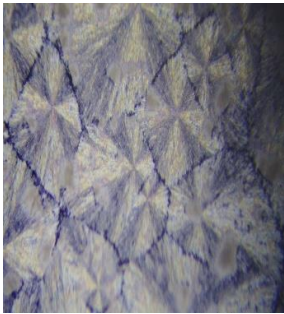

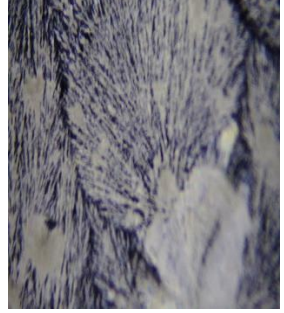
Código	Método	Condiciones	Fecha	Resultado	Foto
ES06	Evaporación de solvente con anti solvente	<i>Solvente:</i> Etanol	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 10/05/2024	Cristal con forma de espículas	
		<i>Anti solvente:</i> Ciclohexano	<i>Total:</i> 2 días		
		<i>Proporción:</i> 3:2			
ES07	Evaporación de solvente con anti solvente	<i>Temperatura:</i> 23°C	<i>Solvente:</i> Éter dietílico	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 10/05/2024	
		<i>Anti solvente:</i> Ciclohexano	<i>Total:</i> 2 días	Polvo de color blanco	
		<i>Proporción:</i> 3:2			
ES08	Evaporación mezcla de dos solventes con anti solvente	<i>Temperatura:</i> 23°C	<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 10/05/2024	
		<i>Anti solvente:</i> Ciclohexano	<i>Total:</i> 2 días	Cristal con forma de espículas	
		<i>Proporción:</i> 1:3:2			
		<i>Temperatura:</i> 23°C			

Ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida (continuación Tabla 6)

Código	Método	Condiciones	Fecha	Resultado	Foto
ES09	Evaporación de un solvente	<i>Solvente:</i> Agua <i>Temperatura:</i> 23°C	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 16/07/2024 <i>Total:</i> 3 meses	Cristal con forma amorfa	
ES10	Evaporación de un solvente	<i>Solvente:</i> Metanol <i>Temperatura:</i> 23°C	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 15/05/2024 <i>Total:</i> 7 días	No se obtuvieron cristales	No imagen
ES11	Evaporación lenta de un solvente	<i>Solvente:</i> Metanol <i>Temperatura:</i> 2-8°C	<i>Inicio:</i> 08/05/2024 <i>Fin:</i> 15/05/2024 <i>Total:</i> 7 días	Cristal con forma amorfa	

Teniendo en cuenta la forma y el tamaño de los cristales, se seleccionaron los ensayos ES04 y ES05 para volver a cristalizar, con el fin de obtener un mejor resultado, que pueda ser analizado por difracción de rayos X de monocristal. Esta vez se agregó 20 mg del fármaco, en cada cristalización y se ajustó la proporción en la mezcla de solventes, en algunos ensayos. Los resultados que se obtuvieron se muestran a continuación:

Tabla 7*Modificación de ensayos de cristalización del Clorhidrato de Alizaprida*

Código	Método	Condiciones	Fecha	Resultado	Foto
ES12	Evaporación de mezcla de dos solventes	<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico	<i>Inicio:</i> 04/06/2024 <i>Fin:</i> 14/06/2024	Cristal con forma de espículas	
		Proporción 1:1	<i>Total:</i> 10 días		
ES13	Evaporación lenta de mezcla de dos solventes	<i>Temperatura:</i> 23°C			
		<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico	<i>Inicio:</i> 04/06/2024 <i>Fin:</i> 26/06/2024	Cristal con forma de agujas	
Proporción 1:1	<i>Total:</i> 2 semanas				
ES14	Evaporación de mezcla de dos solventes	<i>Temperatura:</i> 2-8°C			
		<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico	<i>Inicio:</i> 23/07/2024 <i>Fin:</i> 02/08/2024	Cristal con forma de espículas	
Proporción 4:1	<i>Total:</i> 14 días				
ES15	Evaporación de mezcla de dos solventes	<i>Temperatura:</i> 23°C			
		<i>Solvente:</i> Etanol + Éter dietílico	<i>Inicio:</i> 23/07/2024 <i>Fin:</i> 02/08/2024	Cristal con forma de agujas	
Proporción 3:2	<i>Total:</i> 14 días				
		<i>Temperatura:</i> 23°C			

La inspección de los cristales bajo el microscopio de luz polarizada permitió precisar que las formas y los tamaños que se obtuvieron de los cristales no son los más adecuados para analizar por difracción de rayos X de monocristal.

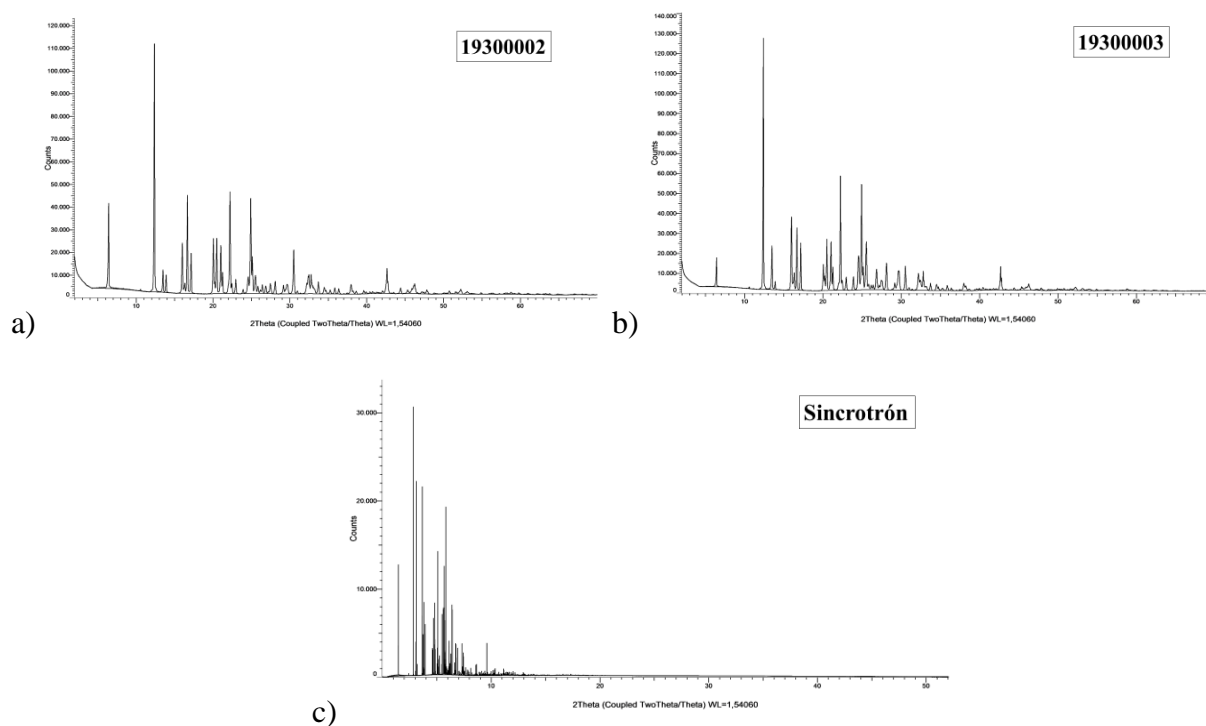
6.3. Resolución de la estructura cristalina

6.3.1. Patrón de Difracción de Rayos X de polvo con fuente de tubo de rayos X y de sincrotrón

Se registraron tres patrones de difracción de rayos X de la muestra, dos de ellos se realizaron con una fuente de tubo de rayos X y el tercero se produjo con una fuente de sincrotrón. Los tres patrones se presentan en la figura 12. Los primeros dos patrones se van a reconocer por los códigos 19300002 y 19300003, mientras que el tercero se reconocerá por el código Sincrotrón.

Figura 12

Patrones de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de alizaprida

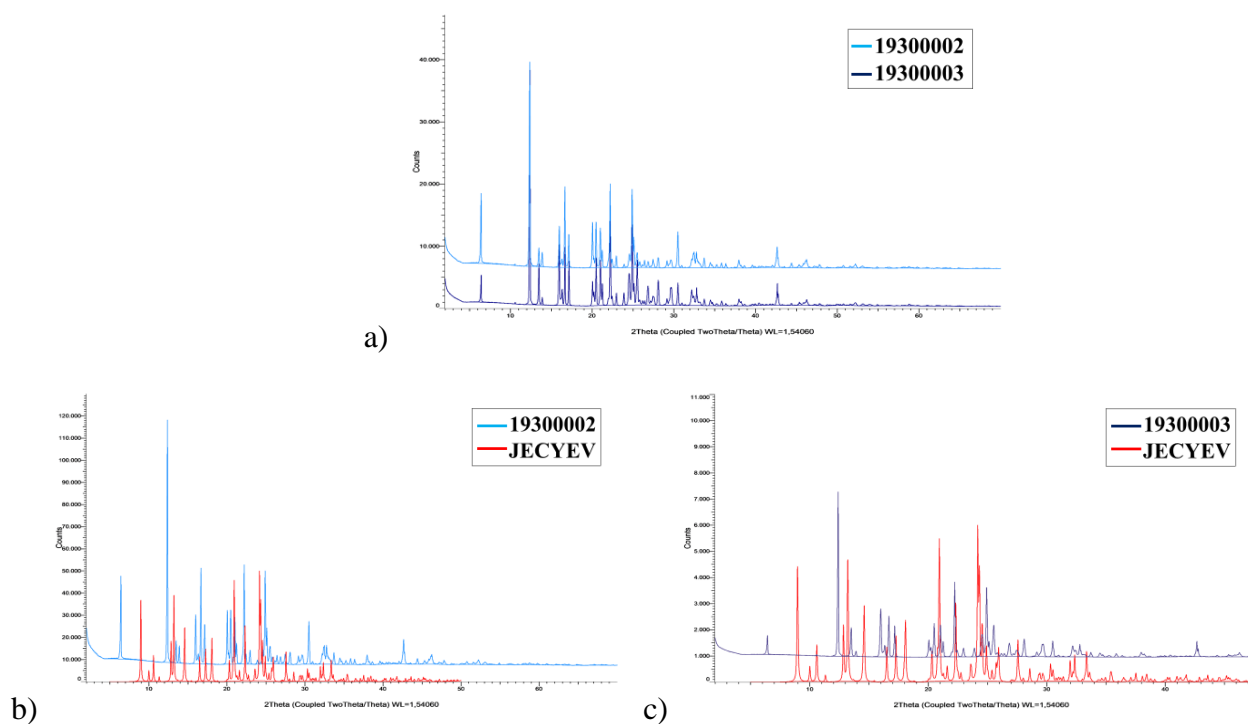


Nota: Patrones de difracción de polvo del material con códigos a) 19300002, b) 19300003 y c) sincrotrón.

Las posiciones de los máximos de difracción para los patrones 19300002 y 19300003 son las mismas (figura 13a), indicando que ambos corresponden a la misma estructura. Antes de realizar la determinación y el análisis estructural, se hizo la comparación entre los patrones de polvo experimentales y el patrón de polvo de la estructura reportada en la base de datos CCDC, con código JECYEV. La comparación mostrada en la figura 13b y 13c, indica que las posiciones de los picos de los patrones 19300002 y 19300003, con respecto a los picos del patrón JECYEV, son diferentes. Por lo tanto, se puede aseverar que las muestras presentan una estructura diferente a la reportada en el banco de datos.

Figura 13

Comparación de patrones de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de alizaprida



Nota: Comparación de patrones de difracción de polvo del clorhidrato de alizaprida a) 19300002 y 19300003 b) JECYEV y 19300002 y c) JECYEV y 19300003. La línea de color celeste es la muestra 19300002, la línea de color azul rey es la muestra 19300003 y la línea color rojo es la muestra JECYEV.

6.3.2. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo (XRPD) de la Clorhidrato de Alizaprida

La determinación de la estructura a partir de patrones de difracción de rayos X de la muestra de clorhidrato de alizaprida y el respectivo análisis estructural, se presenta en esta sección.

6.3.2.1. Indexado de los patrones de difracción de polvo. El indexado de los patrones de XRPD se realizó con el programa DICVOL14 que se encuentra disponible en la interfaz gráfica PreDICT (Blanton et al., 2019). PreDICT permite la entrada de archivos .xy y .xye, entre otros, además de la modificación de la longitud de onda en Å, lo que permitió el indexado de los datos de XRPD con radiación de tubo de rayos X y radiación de sincrotrón.

PreDICT inicialmente realiza un pretratamiento del patrón de polvo, comenzado por la recuperación automática de la radiación de fondo (*Background*), continuando con el suavizado (*Smoothing*) del patrón utilizando un filtro Savitzky-Golay, luego realiza la eliminación de $K\alpha_2$ haciendo uso del método generalizado de Rachinger. Finalmente, automáticamente selecciona los picos que considera máximos de difracción, aunque el programa da la facilidad de la selección de picos el usuario conserva la opción manual de eliminar picos que no considere adecuados para el indexado.

Luego de realizado el pretratamiento del patrón, DICVOL busca las soluciones de alta simetría reticular, evaluando las posibles celdas unidad primero en los sistemas cristalinos cúbico, tetragonal, hexagonal y ortorrómbico. Como no se encontró ninguna solución para esos sistemas

crystalinos, se pasó a buscar una solución con el sistema cristalino monoclinico, obteniendo resultados positivos, a partir de eso se buscó centralizar lo más posible las señales de los picos, remover picos sospechosos que interferían con el proceso, esto con el fin de obtener los mejores parámetros de celda posibles. En la tabla 8 se resumen los parámetros de celda, el ángulo beta, el volumen y las figuras de mérito, de los patrones de polvo con un sistema cristalino monoclinico.

Tabla 8

Resultados del indexado de los patrones de polvo.

Datos cristalinos							
Código	a [Å]	b [Å]	c [Å]	β	Volumen [Å ³]	$F_{(20)}$	$M_{(20)}$
19300002	14,1658(3)	16,7252(3)	14,1658(3)	14,1658(3)	14,1658(3)	364,2	887,0
19300003	14,1640(3)	16,7067(2)	7,4495(1)	103,482(6)	1714,22(6)	41,6	97,8
Sincrotrón	14,1615(9)	16,7079(9)	7,4321(7)	103,565(7)	1709,45(1)	144,9	1619,2

La figura de mérito del ajuste de DeWolff (M_N) debe tener un valor mayor a 10 para confiar en los parámetros de celda obtenidos, mientras que la figura de mérito de Smith - Snyder (F_N) debe ser mayor a 20. Por esta razón y teniendo en cuenta los resultados de la tabla 8, se puede manifestar que los parámetros cristalinos obtenidos para cada muestra son confiables.

6.3.2.2. Determinación del grupo espacial. Se utilizó el programa EXPO2014 para determinar el grupo espacial. Para ello se usa el patrón de polvo junto con los datos obtenidos en el anterior paso, además, de agregar la formula molecular del material. El programa indicó que el grupo espacial más probable, para todos los patrones, de polvo es $P2_1/c$ (No. 14).

La unidad formula en la celda (Z) se calculó usando el volumen de la celda unidad (1709.45 Å³), el cual se determinó en el proceso de indexado, junto con el espacio promedio que ocupa una sola molécula del fármaco (441,260 Å³), por lo que se estima que puede haber un aproximado de 4 moléculas en la celda.

6.3.2.3. Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas. La descomposición del patrón de polvo (WPPD) se realizó haciendo uso del programa TOPAS, utilizando el algoritmo de Le Bail y de Pawley para refinar los parámetros de celda que se obtuvieron del indexado. La tabla 9 presenta los resultados del “ajuste” de los parámetros de celda, para cada muestra y el algoritmo que se utilizó.

Tabla 9

Resultados obtenidos con el programa TOPAS para el WPPD de cada muestra.

Código	Método	<i>a</i> [Å]	<i>b</i> [Å]	<i>c</i> [Å]	β	Volumen [Å ³]
19300002	Le Bail	14,1632(5)	16,7222(6)	7,4459(4)	103,522(4)	1714,60(13)
19300002	Pawley	14,152(3)	16,706(3)	7,438(2)	103,525(2)	1709,90(8)
19300003	Le Bail	14,1641(6)	16,7061(7)	7,4502(3)	103,474(3)	1714,40(3)
Sincrotrón	Pawley	14,1575(1)	16,7002(9)	7,42976(2)	103,561(7)	1707,669(1)

La confiabilidad de dicho ajuste se conoce a partir de varios parámetros de naturaleza estadística. En concreto son cuatro parámetros, el primero es conocido como factor del perfil residual ponderado R_{wp} . El segundo es el factor residual de perfil R_p y el que le sigue es el factor del residual experimental R_{exp} . Si el valor de estos tres parámetros es menor a 10 % se considera un WPPD aceptable, entre menor sea el valor mejor es el refinamiento. El último parámetro es la bondad del ajuste, GoF o X^2 , (por sus siglas en inglés *Goodness of Fit*), este parámetro debe ser lo

más cercano a 1, para considerar exitoso el refinamiento. La tabla 10 muestra los factores de confiabilidad obtenidos, para cada ajuste y el tipo de algoritmo que se empleó.

Tabla 10

Parámetros de naturaleza estadística para el WPPD de cada muestra.

Código	Método	R _{wp} (%)	R _p (%)	R _{exp} (%)	X ² (%)
19300002	Le Bail	9,10	6,00	1,49	6,10
19300002	Pawley	3,62	2,52	1,58	2,29
19300003	Le Bail	10,73	7,19	1,55	6,94
Sincrotrón	Pawley	6,64	5,77	1,14	5,84

Los parámetros de naturaleza estadística, presentes en la tabla 10, exponen que los parámetros del patrón 19300003 no son muy confiables y en consecuencia lo mejor es continuar el modelado de la estructura con los otros dos patrones de polvo.

Los parámetros de celda resultantes de los patrones de polvo demuestran que este análisis estructural corresponde a una forma cristalina que no se encuentra reportada en las bases de datos.

6.3.2.4. Determinación de la estructura cristalina. Todos los intentos de determinación de la estructura con los datos del patrón de polvo registrados se desarrollaron mediante el programa EXPO2014. La muestra 19300002 fue la seleccionada para desarrollar la determinación de la estructura cristalina, a partir del patrón de difracción de rayos X de polvo con fuente de tubo de rayos X.

El primer intento se llevó a cabo usando el método de recocido Simulado (*Simulated Annealing*) sin restricciones, con quince corridas usando una estructura tridimensional graficada con el programa ChemSketch. El programa EXPO14 tardó un aproximado de 30 minutos en

realizar las quince corridas y la función de costo (CF) más baja que se obtuvo fue de 37,828. Debido al valor elevado de la función de costo se realizó un segundo intento con las mismas condiciones, pero esta vez se ajustó el *anti-bump* (distancia mínima entre dos moléculas) de los átomos de hidrógeno y oxígeno y se incluyó el plano 001 con orientación preferencial. Luego de aproximadamente 7 horas y media se obtuvo una estructura con $CF = 33,598$.

Se realizó un tercer intento de determinación de la estructura mediante el mismo método, esta vez usando como modelo la estructura que se encuentra en la base de datos de CCDS, con el código JECYEV. El programa tardó un aproximado de 9 horas en realizar quince corridas y la función de costo más baja que se obtuvo fue de 33,605. Nuevamente, la función de costo es elevada, por lo que se realizó un cuarto intento, esta vez agregando las mismas las mismas restricciones del segundo intento, el programa tardó alrededor de 21 horas y se obtuvo una función de costo igual a 32,594. Como la función de costo es de valor elevado, se decide dejar de trabajar con el patrón de polvo con código 19300002 y determinar la estructura con el patrón de polvo con fuente de sincrotrón

Para determinar la estructura a partir de los datos de sincrotrón se realizaron tres intentos. El primer intento se programó de la misma manera que el cuarto intento usado para el patrón con radiación de laboratorio y con 30 corridas. Después de 10 horas el programa se cierra y no termina de realizar las corridas debido al gran número debe procesar usando radiación de sincrotrón. En el segundo intento se ajustó el programa con las mismas condiciones del ensayo anterior, pero esta vez ajustando el rango 2θ entre 0.001° a $20.000^\circ 2\theta$. Las 30 corridas tardaron 39 horas y la función de costo que se obtuvo fue de 75,303.

El valor de la función de costo que se obtuvo es demasiado elevado, por lo que se decide cambiar el método para determinar la estructura con los datos de Sincrotrón. Se utilizó el mismo

programa, pero esta vez se usó la opción Métodos Directos (*Direct Methods*). Con este método no se necesita una estructura, solo los datos del patrón de polvo, además se ajustó el rango de 2θ , de 0.001° a 20.000° . En pocos minutos se obtiene una estructura en un archivo *CIF* (por sus siglas en inglés *Crystallographic Information File*). Esta solución se inspeccionó con el visualizador gráfico de EXPO y solo se tuvo que ajustar la posición de algunos átomos, además de la geometría de los anillos presentes en la estructura.

Por último, utilizando la estructura que se obtuvo de los datos de sincrotrón, se volvió a tratar de determinar la estructura con los datos del patrón de polvo con el método de Recocido Simulado. Se ajustó el programa para realizar 30 corridas y el rango de 2θ , de 0.001° a 20.000° . Se obtuvo una función de costo igual a 32,266 después de 8 horas. En la tabla 11 se presenta un resumen de los intentos junto con las condiciones y ajustes realizados para determinar la estructura.

Tabla 11

Pruebas de determinación de la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida

Prueba	Patrón	Método	Condiciones	Tiempo	C.F
1	19300002	<i>Simulated</i>	- Estructura dibujada en ChemSketch.	30 min	37,828
		<i>Annealing</i>	- 10 corridas - Estructura dibujada en ChemSketch.		
2	19300002	<i>Simulated</i>	- anti-bum: átomos de H y O	7.30 h	33,598
		<i>Annealing</i>	- Plano <i>hkl</i> con orientación preferencial - 15 corridas		
3	19300002	<i>Simulated</i>	- Estructura de la base de datos CCDC, JECYEV	9 h	33,605
		<i>Annealing</i>	- 15 corridas		

*Pruebas de determinación de la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida**(continuación Tabla 11)*

Prueba	Patrón	Método	Condiciones	Tiempo	C.F
4	19300002	<i>Simulated</i>	- Estructura de la base de datos CCDC, JECYEV. - Anti-bum: átomos de H y O	21 h	32,594
		<i>Annealing</i>	- Plano <i>hkl</i> con orientación preferencial - 15 corridas		
5	Sincrotrón	<i>Simulated</i>	- Estructura de la base de datos CCDC, JECYEV. - Anti-bum: átomos de H y O	10 h	-----
		<i>Annealing</i>	- Plano <i>hkl</i> con orientación preferencial - 30 corridas		
6	Sincrotrón	<i>Simulated</i>	- Estructura de la base de datos CCDC, JECYEV. - Anti-bum: átomos de H y O	39 h	75,303
		<i>Annealing</i>	- Plano <i>hkl</i> con orientación preferencial - 30 corridas - Rango de 2θ de 0.001 a 20.000		
7	Sincrotrón	<i>Direct Methods</i>	- Rango de 2θ de 0.001 a 20.000	5 min	No
8	19300002	<i>Simulated</i>	- Estructura de los datos de sincrotrón, obtenida con <i>Direct Methods</i> .	8 h	32,266
		<i>Annealing</i>	- Anti-bum: átomos de H y O - Plano <i>hkl</i> con orientación preferencial - 30 corridas		

En total se realizaron ocho intentos de determinación de la estructura. Para el caso del patrón de sincrotrón, el mejor resultado fue el que se obtuvo en el séptimo intento, usando la opción Métodos Directos. Mientras que para el patrón registrado en el laboratorio de la muestra 19300002, no se logró determinar una estructura adecuada, las funciones de costos eran altas y las geometrías obtenidas de las estructuras mostraban algunas incongruencias: torsiones y superposiciones de algunas partes en la estructura.

6.3.2.5. Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld. Para el refinamiento de la estructura cristalina se utilizó el método Rietveld con el programa TOPAS. Primero se realizó un análisis estadístico de los parámetros geométricos de la estructura obtenida, este análisis se desarrolló usando Mogul una facilidad del programa Mercury. Mogul proporciona una evaluación rápida de la conformación cristalográfica y la geometría de las moléculas, lo que permite avanzar a la etapa de refinamiento.

La estructura resultante del patrón de sincrotrón, se refinó agregando unas restricciones en las distancias y ángulos de enlace, así como en la conformación plana de los anillos aromáticos presentes en la molécula tomando en consideración la información obtenida del análisis con Mogul; además, se agregó la orientación preferencial en el plano 001 de del patrón. De igual manera que en el apartado 6.3.2.3, para valorar la confiabilidad del refinamiento se utilizan los parámetros de naturaleza estadística: R_{esp} , R_{wp} , R_{p} y X^2 . Los resultados del refinamiento para ambos patrones se encuentran en la tabla 12.

Tabla 12*Resultados del refinamiento por método Rietveld*

Código	Parámetros de celda	R _{wp} (%)	R _p (%)	R _{exp} (%)	χ ² (%)
Sincrotrón	$a: 14,161985(1) \text{ \AA}$, $b: 16,70502(9) \text{ \AA}$, $c: 7,432052(2) \text{ \AA}$ $\beta: 103,5626(7)^\circ$, $V: 1709,217(1) \text{ \AA}^3$	7,301	6,707	1,235	5,909

6.3.2.6. Validación de la estructura cristalina. La validación de la estructura cristalina se realizó usando el programa PLATON (Spek, 2003). Este software genera un conjunto de alertas que describen características inusuales en la estructura, a partir del archivo *CIF* refinado. Por medio de la validación, se determina si está completa la información, la calidad del análisis y si la estructura presenta problemas que se pueden o no considerar. Al final el programa PLATON proporciona la información sobre los ángulos de enlace, los ángulos de torsión, la disposición de los anillos que están presente en la estructura, entre otras cosas. Con la anterior información se procedió a describir y analizar la estructura obtenida. En el apéndice A se encuentra los datos cristalinos y detalles de la determinación, mientras que en el apéndice B están las distancias y ángulos de enlace de la estructura del clorhidrato de alizaprida con datos de sincrotrón.

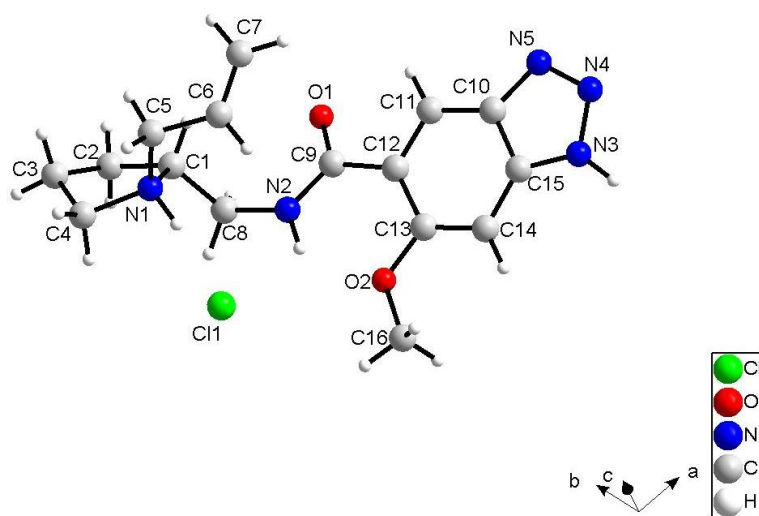
6.3.3. Análisis estructural

En el siguiente apartado se realiza la descripción de la estructura obtenida a partir de los datos de *XRDPs*, se utilizó el programa de visualización de estructuras moleculares y cristalinas, *Diamond*. En la figura 14 se muestra la estructura del clorhidrato de alizaprida, después de realizado todos los pasos de determinación de la estructura cristalina. Como se esperaba, la estructura está conformada por una amina heterocíclica secundaria de cinco miembros, sustituida

por un grupo alquilo junto a un vinilo, en el nitrógeno N1. A su vez, se pueden visualizar dos anillos heterocíclicos fusionados, siendo estos un anillo aromático y un 1,2,3-triazol. El anillo aromático tiene un grupo funcional éter en el carbono C13, mientras que en el carbono C12 se encuentra un grupo funcional amida.

Figura 14

Estructura cristalina del Clorhidrato de Alizaprida

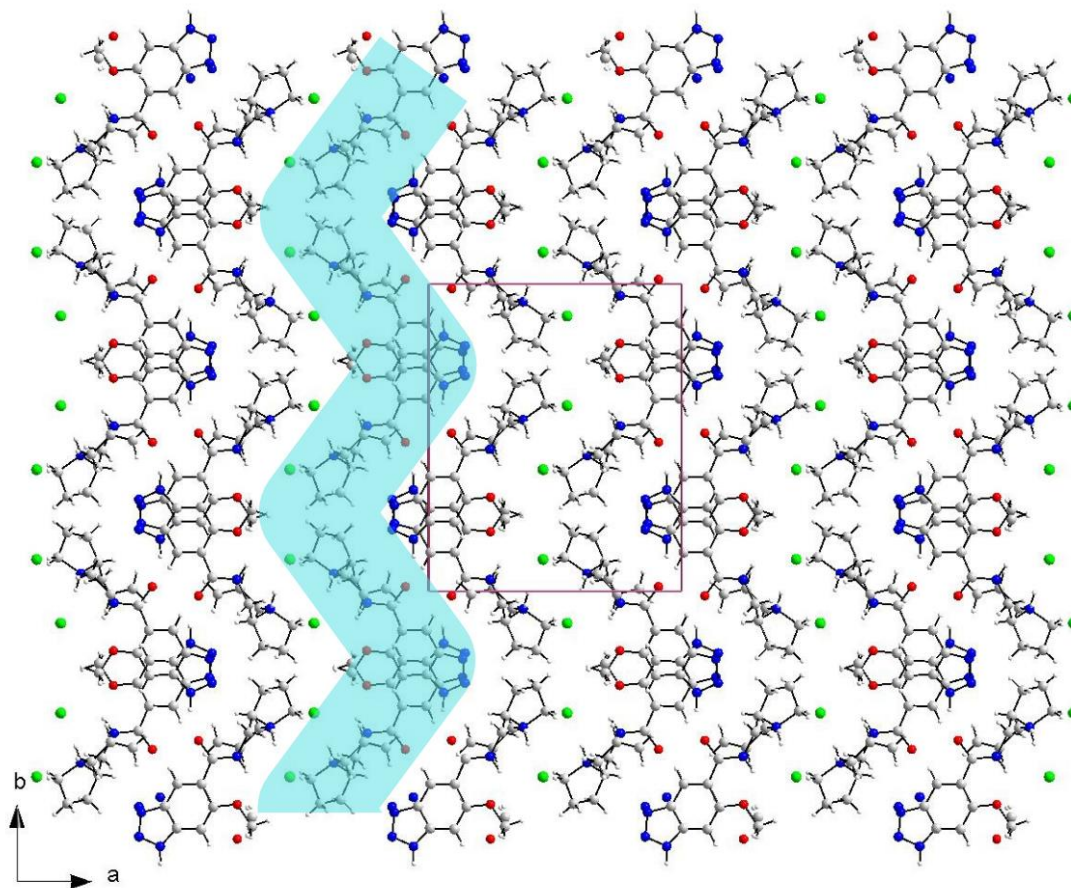


Nota: Estructura del clorhidrato de alizaprida junto con el sistema de coordenadas a, b, c. Además de las etiquetas de los átomos de carbono en gris, nitrógeno en azul, oxígeno en rojo y cloro en verde.

En la figura 15 se puede observar el empaquetamiento cristalino del clorhidrato de alizaprida en la celda unidad vista desde el eje c. En este se observa que la estructura tiene un arreglo de cintas tipo zigzag paralelas al plano b.

Figura 15

Celda unidad del Clorhidrato de Alizaprida



Nota: Empaquetamiento cristalino del clorhidrato de alizaprida vista desde el eje c.

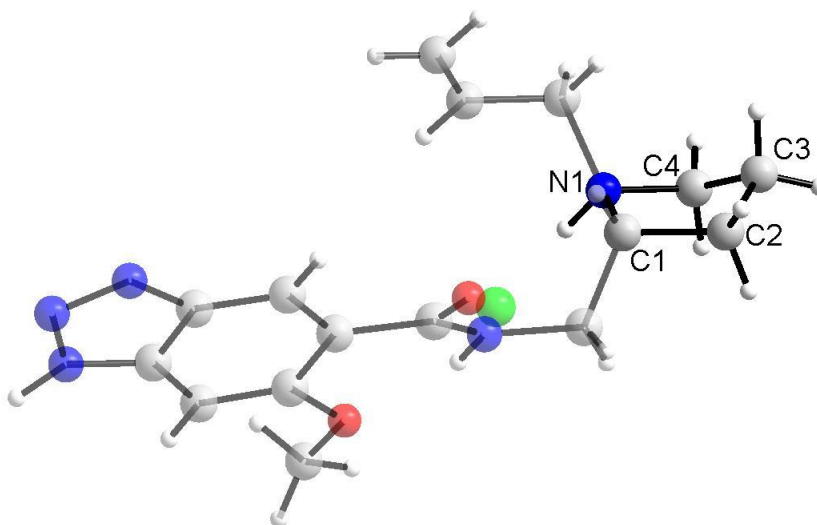
6.3.3.1. Geometría de los anillos. Como se mencionó anteriormente la estructura del clorhidrato de alizaprida contiene tres anillos, con la ayuda de los archivos que se obtuvieron con el programa PLATON, se puede describir la geometría de cada anillo.

La pirrolidina o el anillo integrado por la amina heterocíclica secundaria de cinco miembros (C1 – C2 – C3 – C4 – N1), tiene una conformación de sobre torcido. Este presenta un parámetro de asimetría $Q = 0,375(3) \text{ \AA}$ y un ángulo de desfase $\varphi = 127,7(4)^\circ$. El ángulo de torsión (τ) es igual a $40,1(2)^\circ$ para el enlace de referencia N1 – C1. El pliegue más cercano, que describe la punta del

sobre torcido, se encuentra entre los átomos C3-C4. En la figura 16 se puede visualizar la conformación de sobre de este anillo.

Figura 16

Anillo de cinco miembros con amina secundaria

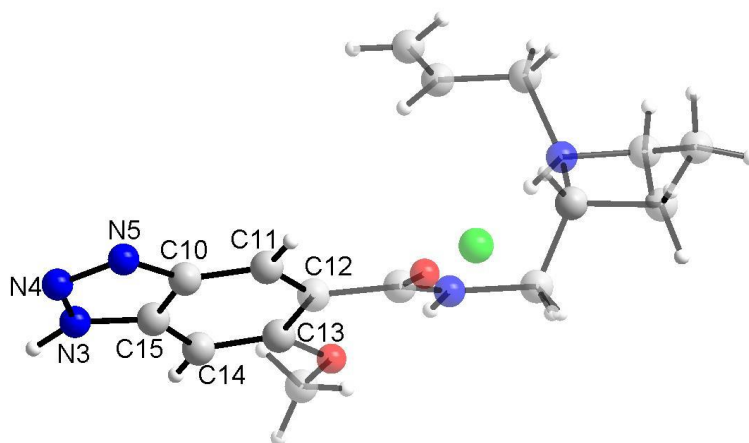


Nota: Pirrolidina y los átomos que la conforma, presente en la estructura del clorhidrato de la alizaprida, con una conformación de sobre torcido, siendo la solapa de este el carbono C3.

La estructura cristalina presenta un anillo de benceno y un 1,2,3 triazol. El benceno es el anillo aromático de seis miembros construido por los átomos C10-C11-C12-C13-C14-C15 y 1,2,3 triazol es el anillo aromático de cinco miembros formado por los átomos y N3-N4-N5-C10-C15, ambos anillos se observan en la figura 17. Estos presentan un ángulo de torsión (τ) igual a $1,1^\circ$ y $0,5^\circ$, respectivamente, lo que indica que ambos anillos presentan una conformación plana.

Figura 17

Anillos aromáticos de seis y cinco miembros.

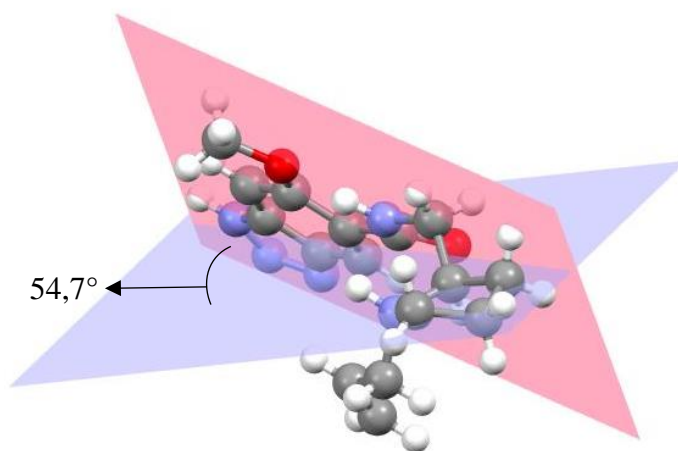


Nota: Benceno y 1,2,3 triazol, junto con los átomos que los conforman, presentes en la estructura del clorhidrato de la alizaprida, ambos anillos con una conformación plana.

Para finalizar la descripción de los anillos presentes en la estructura, es importante señalar que el plano que contiene los anillos de benceno y el 1,2,3 triazol, forma un ángulo de $54,7^\circ$ junto con el plano de la pirrolidina.

Figura 18

Angulo formado por los planos de los anillos



Nota: Plano del benceno y 1,2,3 triazol, representado de un color rosa y plano de la pirrolida, representado de color lila, anillos presentes en la estructura del clorhidrato de la alizaprida, cuyos planos forman un ángulo de 54,7°.

6.3.4. Análisis Supramolecular

Entre la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida se pueden apreciar un total de 14 interacciones importantes analizadas en esta sección.

6.3.4.1. Enlaces de Hidrogeno. Para empezar, se analizan las seis interacciones intra- e inter- moleculares, que corresponden a los enlaces de hidrógeno. La tabla 13 presenta los enlaces de hidrogeno presentes, así como los átomos que los forman, además de las operaciones de simetría y los parámetros geométricos que permiten describir cada enlace.

Tabla 13

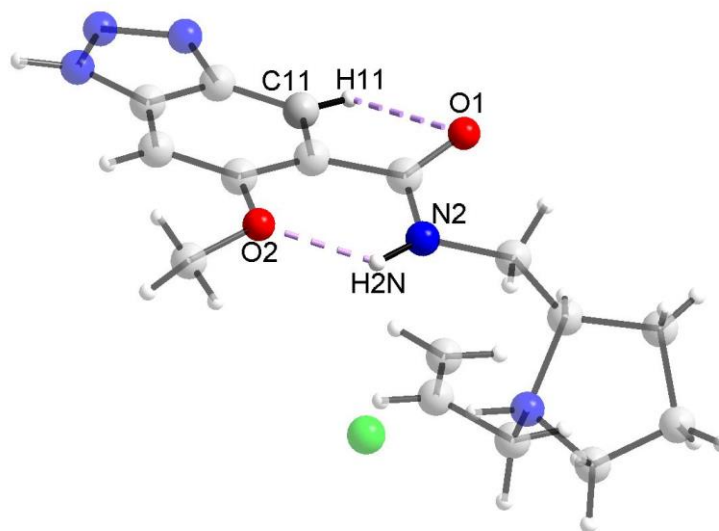
Enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida

Numero	Interacción	Grafo	D – H [Å]	H···A [Å]	D···A [Å]	D-H···A [Å]	Operación de simetría
1	N1 - H1N ···C11	R ¹ ₂ (6)	0,696(7)	2,055(7)	3,017(3)	172,4(8)	x, y, z
2	N2 - H2N ···C11	R ¹ ₂ (6)	0,954(10)	2,708(12)	3,316(4)	122,3(12)	x, y, z
3	N2 - H2N ···O2	S(6)	0,954(10)	1,928(8)	2,650(3)	130,6(8)	-----
4	N3 - H3N ···O1	C(8)	0,955(8)	1,847(10)	2,773(4)	162,7(11)	2-x, -1/2+y, 1/2-z
5	C1 - H1 ···N5	R ² ₂ (18)	0,948(7)	2,605(8)	3,370(3)	138,1(7)	2-x, 2-y, 1-z
6	C11 - H11 ···O1	S(5)	0,940(8)	2,367(8)	2,716(4)	101,5(6)	-----

Solo hay dos enlaces de hidrógeno de tipo intramolecular, estos son los numero 3 y 6, se pueden visualizar en la figura 19. La mayoría de los enlaces de Hidrógeno, en la estructura, es de tipo monodentado, esto quiere decir que el átomo de hidrógeno proveniente de un donador electrónico esta interactuando de forma no covalente con un aceptor electrónico.

Figura 19

Enlaces de hidrogeno de tipo intramolecular presentes en la estructura

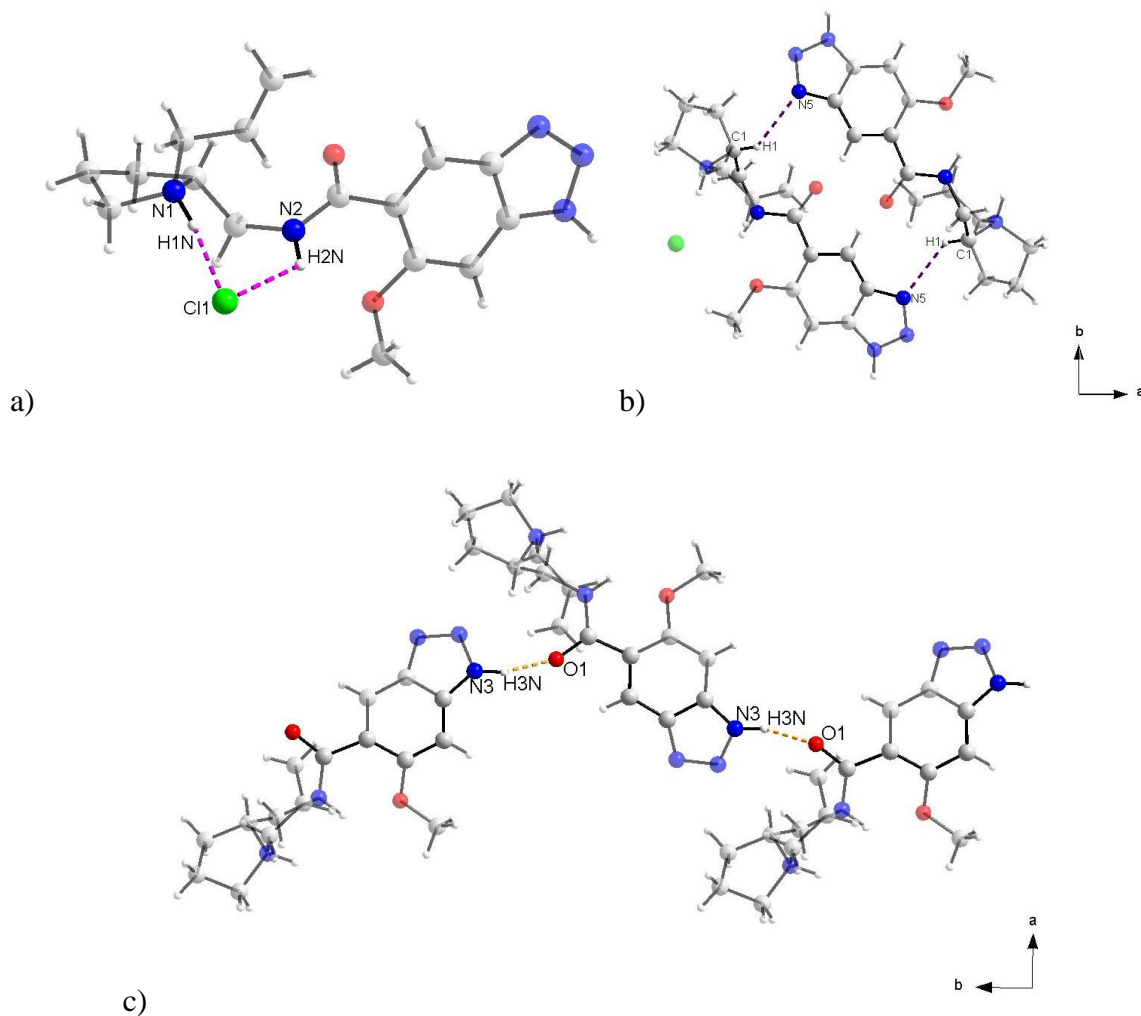


Nota: Enlaces de hidrogeno de tipo intramolecular representados de color lavanda y los respectivos átomos que los forman.

En total hay 4 enlaces de hidrogeno de tipo intermolecular. Los números 1 y 2 forman una especie de anillo entre la estructura de la alizaprida y el cloro, este es un enlace bidentado, pero por parte del átomo de Cloro, el aceptor. El enlace 4 presenta una forma de tipo cadena infinita que se propaga a lo largo del eje b, mientras que, el enlace 5 se presenta como un dímero. Los 4 enlaces de hidrógeno de tipo intermolecular se aprecian en la figura 20

Figura 20

Enlaces de hidrogeno de tipo intramolecular presentes en la estructura cristalina



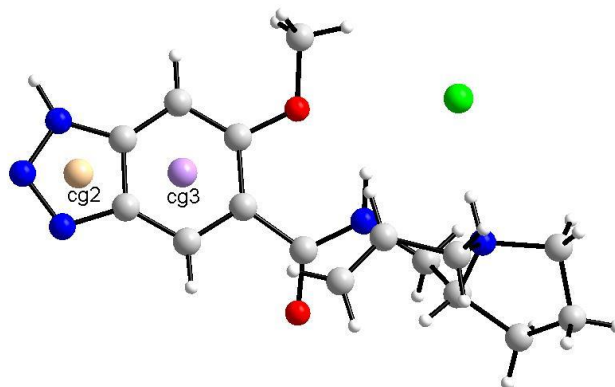
Nota: Enlaces de hidrogeno de tipo intermolecular representados en a) color rosa el enlace número 1 y 2, b) violeta el enlace número 5 y c) naranja el enlace número 4, junto con los respectivos átomos que forman dichos enlaces.

6.3.4.2. Interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$. Este tipo de interacciones se observan entre los centroides de los anillos aromáticos que forman parte de la estructura cristalina. Los centroides

Cg2 y Cg3, correspondientes a el anillo de 5 y 6 miembros, respectivamente, y se representan como esferas en la figura 21.

Figura 21

Representación de los centroides de los anillos aromáticos de cinco y seis miembros



Nota. Centroides presentes en la estructura del clorhidrato de alizaprida, de color lila el centroide Cg3 y de color amarillo pálido el centroide Cg2.

En total la estructura cristalina presenta un total de ocho interacciones $\pi \cdots \pi$. La tabla 14 muestra las distancias entre los centroides que conforman cada interacción, los ángulos que las describe, y las distancias perpendiculares entre los centroides de los anillos. Esta tabla permitirá facilitar la descripción de las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$.

Tabla 14

Interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ en la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida

Numero	Interacción	Cg – Cg [Å]	α	β	γ	CgI _{perp}	CgJ _{perp}	Operación de simetría
1	Cg2 – Cg2	3,7449(18)	12,81	18,4	22,9	3,4494(13)	3,5528(13)	x, 3/2-y, -1/2+z
2	Cg2 – Cg2	3,7448(18)	12,81	22,9	18,4	3,5527(13)	3,4493(13)	x, 3/2-y, 1/2+z

3	Cg2 – Cg3	4,5886(17)	12,81	43,8	41,2	3,4529(13)	3,3121(10)	x, 3/2-y, -1/2+z
4	Cg2 – Cg3	3,7530(15)	12,81	10,5	18,7	3,5543(13)	3,6900(10)	x, 3/2-y, 1/2+z
5	Cg3 – Cg2	3,7530(15)	12,81	18,7	10,5	3,6900(10)	3,5544(13)	x, 3/2-y, -1/2+z

Interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ en la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida

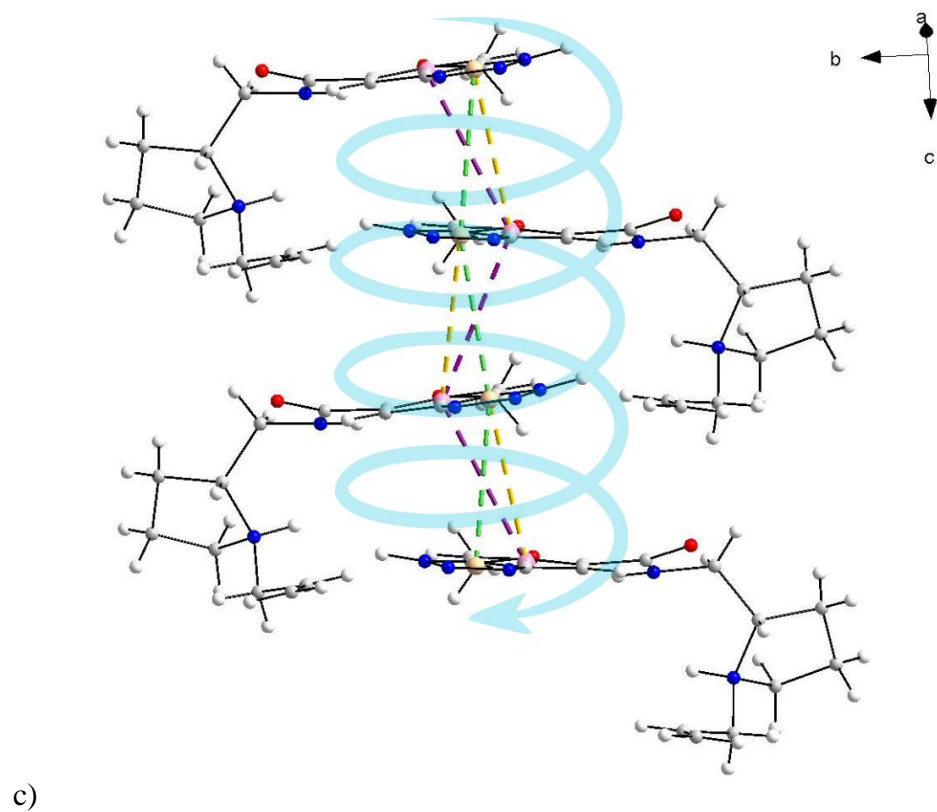
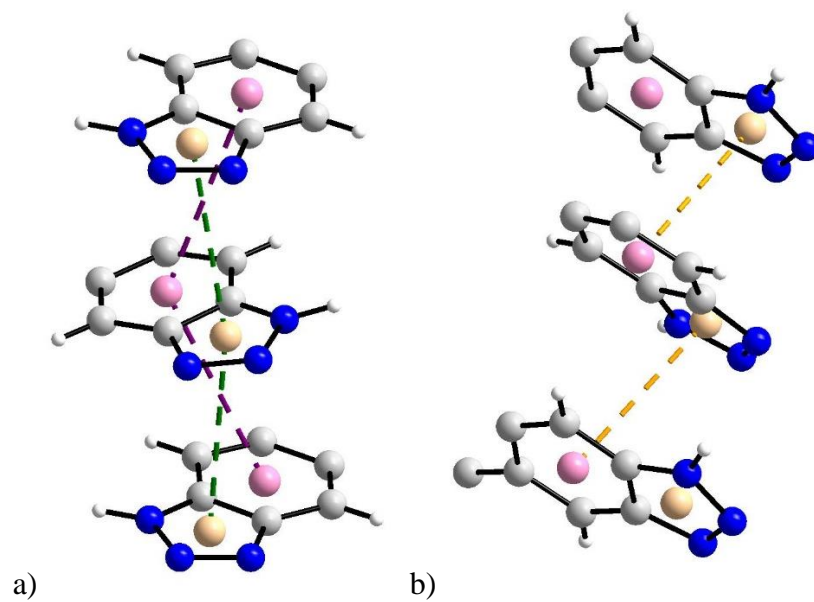
(continuación Tabla 14)

Numero	Interacción	Cg – Cg [Å]	α	β	γ	CgI _{perp}	CgJ _{perp}	Operación de simetría
6	Cg3 – Cg2	4,5885(17)	12,81	41,2	43,8	3,3121(10)	3,4529(13)	x, 3/2-y, 1/2+z
7	Cg3 – Cg3	4,0725(14)	12,82	35,4	25,0	3,6897(10)	3,3176(10)	x, 3/2-y, -1/2+z
8	Cg3 – Cg33	4,0724(14)	12,82	25,0	35,4	3,3176(10)	3,6897(10)	x, 3/2-y, 1/2+z

Teniendo en cuenta los parámetros geométricos mostrados en la tabla 13 y la figura 22 que permite observar las interacciones Cg2 – Cg2, Cg2 – Cg3 y Cg3 – Cg3, se determina que estas mismas forman una hélice helicoidal que se desplaza paralelo al eje c.

Figura 22

Interacciones Cg2 – Cg2, Cg3 – Cg2 y Cg3 – Cg3 presentes en la estructura cristalina



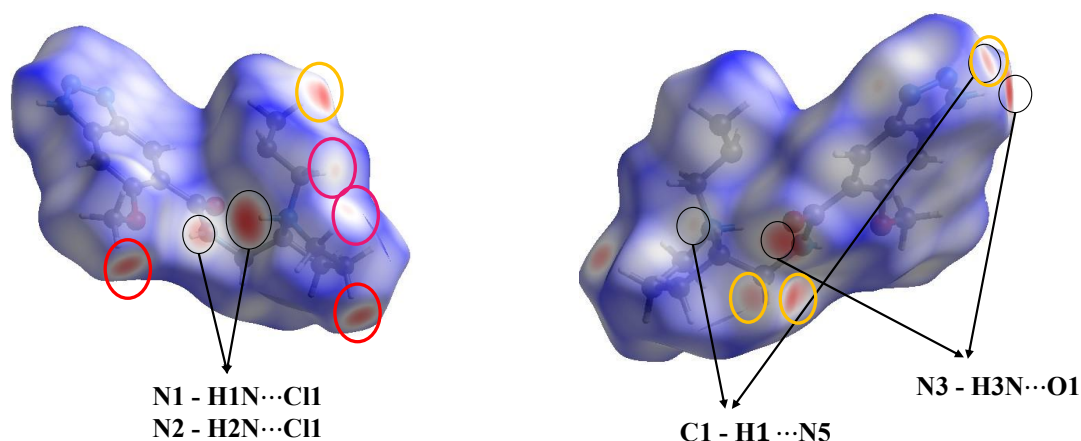
Nota: Interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, a) de color verde la interacción Cg2 – Cg2 y de color morado la interacción Cg3 – Cg3, junto con b) la interacción Cg3 – Cg2 de color amarillo y a una escala mayor c) la hélice helicoidal que se forma paralela al eje c debido a las interacciones $\pi \cdots \pi$.

6.3.4.3 Superficies de Hirshfeld. Se utilizó el programa CrystalExplorer para observar las superficies de densidad electrónica, pertenecientes a las interacciones de tipo intermolecular presentes en la estructura cristalina, también conocidas como superficies de Hirshfeld, *HS*.

Las *HS* de contactos normalizadas, d_{norm} , presentan regiones de color azul, blanco y rojo, donde las zonas de color rojo representan interacciones de alcance cercano, con una fuerza de interacción alto. La figura 23, presenta las interacciones reconocidas gracias a las *HS*, estando señaladas de color negro las interacciones antes descritas con ayuda de PLATON.

Figura 23

HS determinadas con el programa CrystalExplorer.

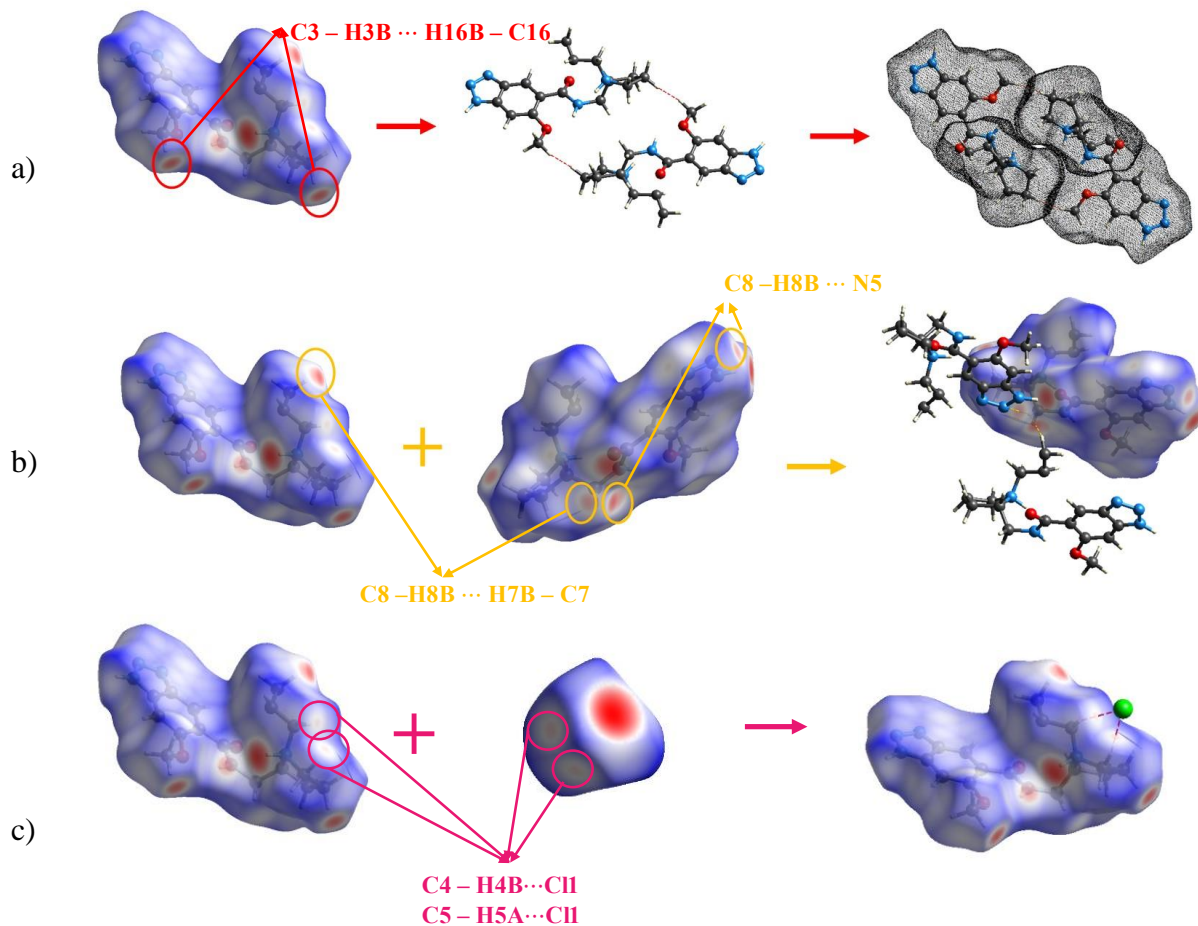


Nota. HS presentes en la estructura de clorhidrato de alizaprida, encerradas en círculos de color negro se encuentran los enlaces de hidrogeno de tipo intermolecular, descritos en la sección anterior. De color, rojo, amarillo y rosado se encuentran interacciones no descritas antes.

En círculos de color rojo se encuentran dos manchas con un color rojo pálido que representan dos interacciones entre dos hidrógenos provenientes de dos carbonos diferentes, en específico es la interacción $C3 - H3B \cdots H16B - C16$. Es de importancia resaltar que dicha interacción conforma un dímero.

Las zonas de color rojo pálido encerradas en círculos amarillos, representan dos interacciones, la primera siendo un enlace de hidrogeno formado por los átomos $C8 - H8B \cdots N5$, la segunda formada por la interacción de dos hidrógenos, los átomos que la forman son $C8 - H8B \cdots H7B - C7$. El átomo que tienen en común es el hidrógeno $H8B$, por lo que esta interacción es una interacción bidentada por parte del hidrógeno $H8B$.

Por último, las HS permiten observar otra interacción entre la alizaprida y el átomo de cloro. Las interacciones $C4 - H4B \cdots Cl1$ y $C5 - H5A \cdots Cl1$, forman un enlace de hidrógeno de tipo bifurcado, pues dos hidrógenos de diferentes donares forman el enlace con el cloro, siendo este el átomo aceptor. Estas nuevas interacciones se encuentran mejor visualizadas en la figura 24.

Figura 24*Nuevas interacciones determinadas con el programa CrystalExplorer*

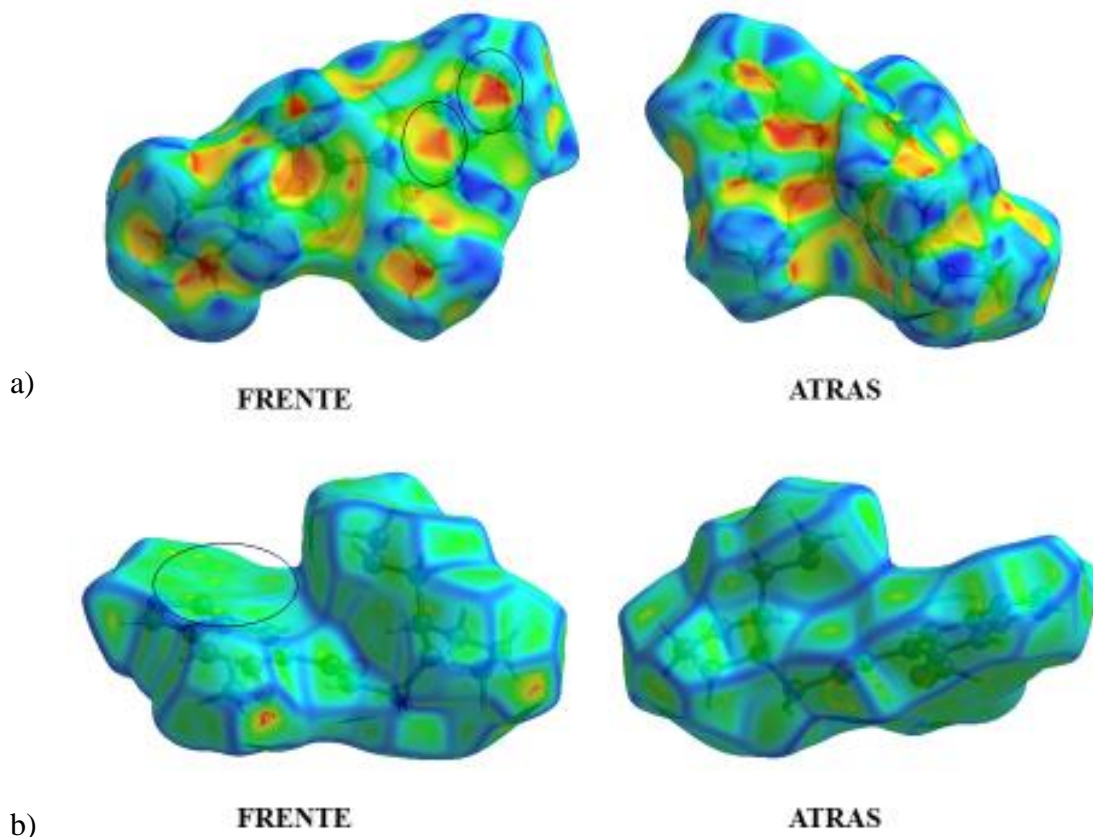
Nota. Nuevas interacciones determinadas con las HS. De color rojo a) dos interacciones entre átomos de hidrógeno diferentes que forman un dímero. De color amarillo b) interacción bidentada por parte del hidrógeno H8B. De color rosa c) un enlace de hidrógeno bifurcado, siendo el cloro el átomo aceptor.

Las HS en índice de forma (*S por Shape Index en inglés*) presentan manchas de color anaranjado o rojizo, en formas de triángulos, que representan las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, presentes en la estructura señaladas en la figura 25a con círculos negros. Las HS de tipo curvatura (*C por Curve en inglés*) donde las superficies planas representan las interacciones más cortas,

debido a que estas son las más energéticas, las superficies planas representan los espacios donde es más probable que se forme un enlace, en la figura 25b esta superficie está señalada con un círculo negro. La imagen 25, representas las HS anteriormente descritas, para la alizaprida.

Figura 25

Superficies de Hirshfeld en índice de forma y curvatura para el clorhidrato de alizaprida



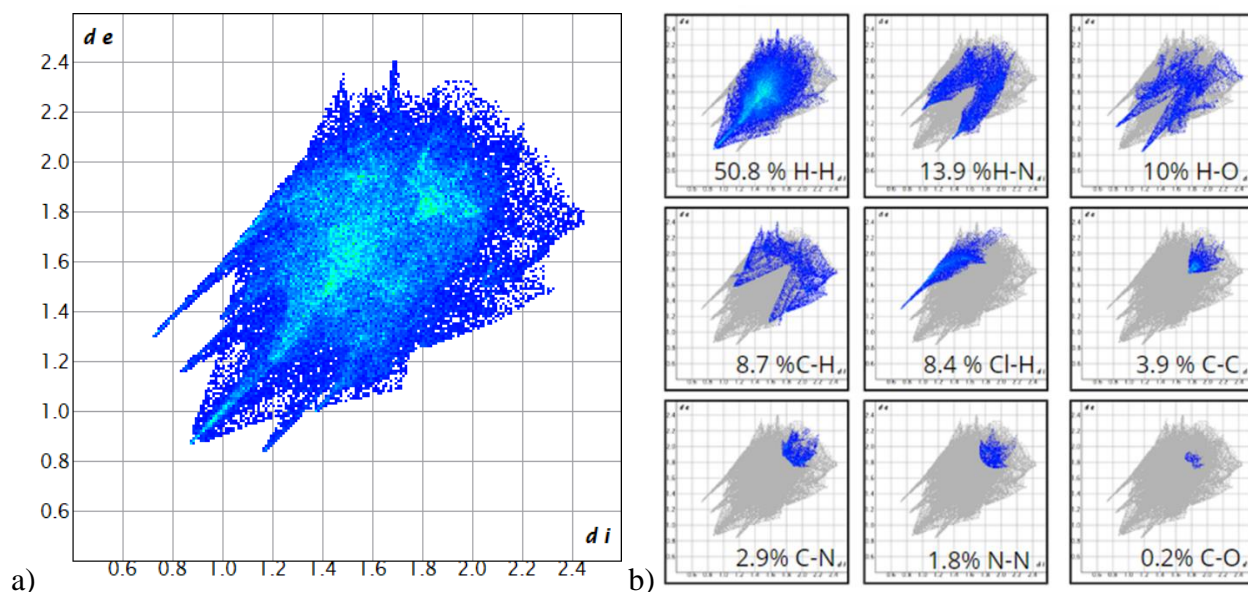
Nota. Superficies de Hirshfeld de a) índice de forma y b) curvatura, del clorhidrato de alizaprida, vista desde el frente y la parte trasera de la estructura. En círculos negros se señalan las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$, presentes en la estructura y descritas en secciones anteriores.

6.3.4.4 Análisis de las huellas dactilares. Con las huellas dactilares se determinan las contribuciones realizadas debido a los diferentes tipos de interacciones presentes en el clorhidrato de alizaprida. Las huellas se presentan en un gráfico bidimensional, donde la sombra de color azul

representa cada interacción. En la figura 26a, se encuentra la huella dactilar de todas las interacciones y las contribuciones con porcentajes de cada interacción. Las interacciones con mayor contribución son las interacciones hidrógeno – hidrógeno con un porcentaje del 50,8%, esto debido a las fuerzas de dispersión. Le siguen las interacciones con contribuciones medias, siendo estos los enlaces de hidrógeno con los átomos de nitrógeno, oxígeno, carbono y cloro. Por ultimo las interacciones de contribución baja son aquellas con un porcentaje menor al 5% y se describen en la figura 26b.

Figura 26

Huellas dactilares del clorhidrato de alizaprida



Nota. Huellas dactilares, en el a) se muestran la contribución a la estructura debido a todas las interacciones presentes. Mientras que en el b) se muestra de mayor a menor el porcentaje de contribución, de cada interacción presente en el clorhidrato de alizaprida.

7. Conclusiones

Los resultados de los ensayos de cristalizaciones no son los más adecuados para analizar por difracción de rayos X de monocristal, impidiendo el análisis de diferentes estructuras cristalinas.

La caracterización espectroscópica por infrarrojo mostro las señales esperadas para la molécula de clorhidrato de alizaprida.

El análisis térmico del Clorhidrato de Alizaprida mostro el comportamiento esperado para el fármaco, obteniendo un pico de punto de fusión a 214,2 °C.

Se determinó la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida, utilizando el patrón de difracción de rayos X con radiación de sincrotrón. Los parámetros de celda obtenidos para una celda monoclinica son a:14,161985 Å, b:16,70502 Å, c:7,432052 Å, β : 103,5626°, V: 1709,217 Å³ y Z: 4, con grupo espacial $P2_1/c$ (No. 14).

La estructura obtenida es una forma cristalina del clorhidrato de alizaprida no reportada anteriormente en las bases de datos cristalográficas ni la literatura.

Usando los dos patrones de polvo registrados con fuente de rayos X de laboratorio, no se obtuvo una estructura cristalina óptima para analizar. Pero, los parámetros de celda unidad que se calcularon para dichos patrones muestran una relación cercana a los parámetros que resultaron del patrón de polvo con fuente de sincrotrón.

La estructura cristalina del material analizado presenta un empaquetamiento con un arreglo de cintas en forma de zig-zag.

El análisis supramolecular indica que el material presenta un empaquetamiento cristalino en el que predominan las interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ y los enlaces de hidrogeno intra e

intermoleculares. Las superficies de Hirshfeld, enseñan otras tres interacciones que no se reportan en la validación con el programa PLATON.

Las huellas dactilares demostraron que las interacciones que más contribuyen a la estructura son las interacciones entre hidrógenos, contribuyendo en un 50,8% debidas a las fuerzas de dispersión. Las interacciones con una contribución media, son los enlaces de hidrogeno presentes en la molecula.

8. Recomendaciones

Se recomienda realizar nuevos ensayos de cristalización del fármaco alizaprida clorhidrato, con diferentes solventes y en diferentes condiciones, con el fin de obtener cristales con tamaños y formas adecuados, que puedan ser analizados por medio de difracción de rayos X de monocristal. Con ayuda de los datos de difracción de rayos X de monocristal se completaría la determinación de la estructura cristalina del clorhidrato de alizaprida.

9. Divulgación

El trabajo de investigación junto con sus resultados fue divulgado mediante la presentación en formato de poster en el evento internacional *VI Latin American Crystallographic Association Meeting (LACA)2024*, Montevideo, Uruguay. Este trabajo obtuvo el reconocimiento de mejor

poster por parte del Centro de datos cristalográficos de Cambridge (*CCDC Cambridge Crystallographic Data Centre*).

Figura 27

Reconocimiento otorgado a mejor poster presentado en el evento: VI Latin American Crystallographic Association Meeting (LACA)2024



Referencias

- Altomare, A., Cuocci, C., Giacobazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N. & Falcicchio, A. (2013). *EXPO2013: a kit of tools for phasing crystal structures from powder data*, J. Appl. Cryst. 46, 1231-1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>
- Beckmann, W. (Ed.). (2013). *Crystallization: Basic concepts and industrial applications*. John Wiley & Sons, Incorporated.
- Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in molecular crystals*. Oxford University Press, Incorporated.
- Blanton, J. R., Papoular, R. J., & Louër, D. (2019). PreDICT: a graphical user interface to the DICVOL14 indexing software program for powder diffraction data. *Powder Diffraction*, 34(3), 233–241. doi:10.1017/S0885715619000514
- Bleiberg, H., Gerard, B., Dalesio, O., Crespeigne, N., & Rozenzweig, M. (1988). Activity of a new antiemetic agent: alizapride. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 22(4). doi:10.1007/bf00254238
- Bremer, K. (1992). A single-blind study of the efficacy and safety of intravenous granisetron compared with alizapride plus dexamethasone in the prophylaxis and control of emesis in patients receiving 5-day cytostatic therapy. *European Journal of Cancer*, 28(6-7), 1018–1022. doi:10.1016/0959-8049(92)90446-9
- Bruker © (s.f). *X-RAY DIFFRACTION (XRD) D8 ADVANCE FAMILY*.
<https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/diffractometers-and-x-ray-microscopes/x-ray-diffractometers/d8-advance-family.html>
- Brüning, J., & Schmidt, M. U. (2015). The determination of crystal structures of active pharmaceutical ingredients from X-ray powder diffraction data: a brief, practical

- introduction, with fexofenadine hydrochloride as example. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(6), 773–781. <https://doi.org/10.1111/jphp.12374>
- Chakrabarty, D. (2010). *SOLID STATE CHEMISTRY*. New Academic Science.
- CrystalExplorer. (s.f). *CrystalExplorer*. <https://crystalexplorer.net/docs/intro>
- David, W. I. F., Shankland, K., McCusker, L. B., & Baerlocher, C. (Eds.). (2002). *Structure determination from powder diffraction data*. Oxford University Press, Incorporated.
- De Winter, H. L., Blaton, N. M., Peeters, O. M., & De Ranter, C. J. (1990). Structure of the neuroleptic drug N-[(1-allyl-2-pyrrolidiny)methyl]-6-methoxy-1H-benzotriazole-5-carboxamide hydrochloride (alizapride). *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 46(4), 667–669. <https://doi.org/10.1107/S010827018900908X>
- Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. Oxford University Press.
- <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199558964.001.0001>
- Haines, P. J. (Peter J.). (2002). *Principles of thermal analysis and calorimetry*. Royal Society of Chemistry.
- Hammond, C. (2009). *THE BASICS OF CRYSTALLOGRAPHY AND DIFFRACTION*. Oxford University Press.
- Hickey, A. J., & Giovagnoli, Stefano. (2018). *Pharmaceutical Powder and Particles* (1st ed. 2018.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-91220-2>
- JASCO©. (2024). *FTIR Spectrometer FT/IR-4X*.
- <https://jascoinc.com/products/spectroscopy/ftir-spectrometers/models/ftir-4x-series/>

- Li, H., Kiang, Y.-H., & Jona, J. (2009). Multiple approaches to pharmaceutical polymorphism investigation--a case study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(5), 426–432. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.09.003>
- Martín, A. I., & Molina, E. M. (2006). Polimorfismo farmacéutico. *OFFARM*. 25 (8). 94-100.
- McCusker, L.B. (1992). Integrated Software for Structure Solution from Powder Data. *NIST Special Publicaion* 846, 75-79.
- Merative Micromedex ®. (2010, 17 de Agosto). *Alizapride Hydrochloride*. <https://www.siges.com/micromedex/>
- Milne, G. (Ed.). (2000). *Drugs: Synonyms and Properties* (1st ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315204062>
- Mullin, J. W. (2001). *Crystallization*. Elsevier Science & Technology.
- Nagdeve, R. D., Thakur, J. S., Chandrashekarappa, S., Bairagi, K. M., Deb, P. K., Venugopala, K. N., Mondal, P. K., Polentarutti, M., Alwassil, O. I., Mohanlall, V., & Nayak, S. K. (2024). Crystal structure, hydrogen bonding interactions, Hirshfeld surfaces, energy frameworks, and DFT calculation of Diethyl 3-(4-substitutedbenzoyl) indolizine-1,2-dicarboxylates. *Journal of Molecular Structure*, 1308, 138080-. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138080>
- Pecharsky, V. K., & Zavalij, P. Y. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Rietveld, H. M. (1969). A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *Journal of Applied Crystallography*, 2(2), 65–71. doi:10.1107/s0021889869006558

- Rodríguez-Spong, B., Price, C. P., Jayasankar, A., Matzger, A. J., & Rodríguez-Hornedo, N. (2004). General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3), 241–274.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.005>
- Sanger, G. J., & Andrews, P. L. R. (2018). A History of Drug Discovery for Treatment of Nausea and Vomiting and the Implications for Future Research. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 913–913. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00913>
- Scapin, Giovanna., Patel, Disha., & Arnold, Eddy. (Eds.). (2015). *Multifaceted Roles of Crystallography in Modern Drug Discovery* (1st ed. 2015.). Springer Netherlands.
<https://doi.org/10.1007/978-94-017-9719-1>
- Skoog, D. A., Crouch, S. R., & Holler, F. J. (2008). *PRINCIPIOS DE ANALISIS INSTRUMENTAL* (6ed.). Cengage Learning.
- Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, 36(1), 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>
- Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry* (Vol. 45). John Wiley & Sons.
<https://doi.org/10.1002/anie.200602363>
- TA Instruments © (2016). *TGA 5500*. <https://www.tainstruments.com/tga-5500/?lang=es>
- Tiekink, E. R. T., & Zukerman-Schpector, J. (2012). The importance of Pi-interactions in crystal engineering: *frontiers in crystal engineering* (2nd ed.). Wiley.
- Xue, S., Xu, J., Han, Y., Zhang, J., & Li, W. (2021). Solvent–Antisolvent Competitive Interactions Mediate Imidacloprid Polymorphs in Antisolvent Crystallization. *Crystal Growth & Design*, 21(8), 4318–4328. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00070>

- Zambetti, M., Bajetta, E., Bidoli, P., & Verusio, C. (1985). Antiemetic Activity of Metoclopramide versus Alizapride during Cancer Chemotherapy. *Tumori Journal*, 71(6), 609–614. doi:10.1177/030089168507100615
- Zhang, G. S. (2007). Prepn process of alizapride hydrochloride. (Patente de China. No 101066968A). Shanghai Wenyi Biomedicine Sci. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038879685/publication/CN101066968A?q=CN101066968A>

APENDICE

Apéndice A. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura clorhidrato de alizaprida con datos de sincrotrón.

Crystal Data	
Formula	C16 H22 N5 O2 Cl
Formula Weight	351,84
Crystal System	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c (No. 14)
a, b, c [Å]	14,16199(6); 16,70502(5); 7,43205(2)
alpha, beta, gamma [°]	90; 103,5626(3); 90
V [Å ³]	1709,217(10)
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1,367
Mu(sync) [/mm]	0,049
F(000)	744
Data Collection	
Temperature (K)	295
Radiation [Å]	sync 0,35435164
Theta Min-Max [Deg]	0,0; 25,0
Refinement	
R _p , R _{wp} , R _{exp} , R _{Bragg}	7,301; 6,707; 1,235; 5,034
Goodness of fit, X ²	5,909
No.of parameter	195

Apéndice B. Distancias y ángulos de enlace de la estructura clorhidrato de alizaprida con datos de sincrotrón

- Distancias de enlace de la estructura del clorhidrato de alizaprida

Enlace	Distancia [Å]	Enlace	Distancia [Å]
O1 - C9	1.261(3)	C11 - C12	1,385(3)
O2 - C13	1.363(2)	C12 - C13	1,4379(15)
O2 - C16	1.442(3)	C13 - C14	1,385(2)
N1 - C1	1.527(3)	C14 - C15	1,396(3)
N1 - C4	1.521(4)	C1 - H1	0,948(7)
N1 - C5	1.514(2)	C2 - H2A	0,956(6)
N2 - C8	1.493(4)	C2 - H2B	0,941(8)
N2 - C9	1.337(4)	C3 - H3A	0,963(7)
N3 - N4	1.355(4)	C3 - H3B	0,957(8)
N3 - C15	1.348(4)	C4 - H4A	0,959(8)
N4 - N5	1.329(3)	C4 - H4B	0,957(7)
N5 - C10	1.377(3)	C5 - H5A	0,949(8)
C1 - C2	1.549(3)	C5 - H5B	0,954(8)
C1 - C8	1.525(3)	C6 - H6	0,964(7)
N1 - H1N	0.969(7)	C7 - H7A	0,967(7)
C2 - C3	1.497(4)	C7 - H7B	0,965(7)
N2 - H2N	0.954(10)	C8 - H8A	0,957(8)
N3 - H3N	0.955(8)	C8 - H8B	0,950(8)
C3 - C4	1.473(4)	C11 - H11	0,940(8)
C5 - C6	1.515(4)	C14 - H14	0,963(8)
C6 - C7	1.318(4)	C16 - H16A	0,963(7)
C9 - C12	1.4964(19)	C16 - H16B	0,969(7)
C10 - C15	1.407(4)	C16 - H16C	0,954(7)
C10 - C11	1.406(4)		

- Ángulos de enlace de la estructura del clorhidrato de alizaprida

Enlace	Ángulo [°]	Enlace	Ángulo [°]
C13 - O2 - C16	118,27(17)	N5 - C10 - C11	133,0(2)
C1 - N1 - C4	104,18(19)	C11 - C10 - C15	119,4(2)
C1 - N1 - C5	112,38(17)	C10 - C11 - C12	118,5(2)
C4 - N1 - C5	112,54(19)	C11 - C12 - C13	120,33(14)
C8 - N2 - C9	121,9(2)	C9 - C12 - C11	113,59(17)
N4 - N3 - C15	109,7(2)	C9 - C12 - C13	125,71(19)
N3 - N4 - N5	109,2(3)	O2 - C13 - C12	114,16(11)
N4 - N5 - C10	107,8(2)	O2 - C13 - C14	123,68(13)
N1 - C1 - C2	105,65(18)	C12 - C13 - C14	122,15(14)
N1 - C1 - C8	111,44(19)	C13 - C14 - C15	115,8(2)
C2 - C1 - C8	112,36(15)	N3 - C15 - C10	105,7(2)
C5 - N1 - H1N	109,8(5)	N3 - C15 - C14	130,6(3)
C1 - N1 - H1N	111,0(5)	C10 - C15 - C14	123,7(2)
C4 - N1 - H1N	106,7(5)	N1 - C1 - H1	106,3(5)
C1 - C2 - C3	105,5(2)	C2 - C1 - H1	109,9(5)
C8 - N2 - H2N	117,9(9)	C8 - C1 - H1	110,9(5)
C9 - N2 - H2N	118,7(7)	C1 - C2 - H2A	110,1(5)
N4 - N3 - H3N	117,9(9)	C1 - C2 - H2B	109,7(5)
C15 - N3 - H3N	132,1(9)	C3 - C2 - H2A	109,0(6)
C2 - C3 - C4	104,1(2)	C3 - C2 - H2B	112,9(5)
N1 - C4 - C3	105,1(2)	H2A - C2 - H2B	109,6(8)
N1 - C5 - C6	113,4(2)	C2 - C3 - H3A	110,5(6)
C5 - C6 - C7	121,1(3)	C2 - C3 - H3B	113,6(5)
N2 - C8 - C1	116,3(2)	C4 - C3 - H3A	107,8(5)
O1 - C9 - N2	120,8(2)	C4 - C3 - H3B	113,3(5)
O1 - C9 - C12	120,4(2)	H3A - C3 - H3B	107,5(7)
N2 - C9 - C12	118,79(17)	N1 - C4 - H4A	105,4(6)
N5 - C10 - C15	107,6(2)	N1 - C4 - H4B	110,1(5)
C3 - C4 - H4A	110,5(6)	N2 - C8 - H8B	110,3(5)
C3 - C4 - H4B	113,5(6)	C1 - C8 - H8A	108,7(5)
H4A - C4 - H4B	111,8(7)	C1 - C8 - H8B	105,7(5)
N1 - C5 - H5A	106,5(5)	H8A - C8 - H8B	108,7(7)
N1 - C5 - H5B	107,9(5)	C10 - C11 - H11	122,4(5)
C6 - C5 - H5A	110,1(5)	C12 - C11 - H11	119,1(5)
C6 - C5 - H5B	110,6(6)	C13 - C14 - H14	121,5(5)
H5A - C5 - H5B	108,0(8)	C15 - C14 - H14	122,7(5)
C5 - C6 - H6	117,9(5)	O2 - C16 - H16A	105,0(5)
C7 - C6 - H6	121,1(5)	O2 - C16 - H16B	112,0(5)
C6 - C7 - H7A	122,3(5)	O2 - C16 - H16C	112,0(5)
C6 - C7 - H7B	120,4(5)	H16A - C16 - H16B	109,4(7)
H7A - C7 - H7B	117,3(6)	H16A - C16 - H16C	109,3(7)
N2 - C8 - H8A	107,0(5)	H16B - C16 - H16C	109,0(6)