

**Determinación de la Estructura Cristalina de la Cetirizina y los Cloruros de Olopatadina y
Levocetirizina por Difracción de Rayos X de Polvo**

Angie Paola Tamayo Carreño

Trabajo de Grado para Optar el Título de Química

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química Aplicada

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química Aplicada

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2018

Agradecimientos

En la vida se presentan constantes retos, y uno de ellos son los estudios universitarios. Tras iniciar y ver la pronta culminación de estos, me he dado cuenta que más allá de ser un reto es una base no solo para nuestra formación en el campo de la química, sino para lo que concierne a la vida.

Primero agradezco a la Universidad Industrial de Santander por haberme admitido para ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para estudiar y crecer como personas de bien a la sociedad. Agradezco a mi familia, quienes por ellos son quien soy, a mis padres que me han dado la existencia, y en ella la capacidad para superarme, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento; porque me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mi perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos, por mostrarme en cada momento su apoyo incondicional; a mis hermanos quienes con su ayuda y comprensión me acompañaron en los momentos difíciles; a mis compañeros de estudio y todos aquellos que estuvieron presentes en este arduo camino de formación académica y crecimiento personal.

Agradezco también a mi Director y Codirector de Tesis, el Doctor José Antonio Henao Martínez y el Doctor Robert Antonio Toro Hernández por brindarme la oportunidad de recurrir a sus capacidades y conocimiento científico.

Mis agradecimientos también van dirigidos al Laboratorio de Rayos X y todo su equipo de trabajo.

Contenido

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Caracterización de los materiales cristalinos por difracción de rayos x de polvo | 19 |
| 1.1 | Introducción | 19 |
| 1.2 | Naturaleza y propiedades de los rayos X | 19 |
| 1.3 | Difracción de rayos X originada por un cristal | 21 |
| 1.4 | Difracción de rayos X de muestras policristalinas | 27 |
| 1.5 | Procesamiento preliminar de datos de difracción de rayos X de polvo | 32 |
| 1.6 | Determinación estructural a partir del patrón de difracción de polvo | 32 |
| 1.6.1 | Indexado de un patrón de polvo | 35 |
| 1.6.2 | Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas | 39 |
| 1.6.3 | Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas | 39 |
| 1.6.4 | Determinación de la estructura cristalina | 44 |
| 1.6.5 | Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld | 46 |
| 1.6.6 | Validación de la estructura cristalina | 49 |
| 1.7 | Otras técnicas de caracterización de los materiales cristalinos | 50 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | | |
|-------|--|----|
| 1.7.1 | Espectroscopia infrarroja | 50 |
| 1.7.2 | Análisis termo gravimétrico y calorimetría de barrido diferencial (TGA/DSC) | 52 |
| 1.8 | Análisis de superficies de Hirshfeld | 55 |
| 1.9 | Simulación de la Morfología del Cristal | 57 |
| 2. | La química supramolecular y las interacciones en el empaquetamiento cristalino | 58 |
| 2.1 | Introducción | 58 |
| 2.2 | La química supramolecular | 59 |
| 2.3 | Ingeniería de cristales | 60 |
| 2.4 | Interacciones en el empaquetamiento cristalino | 61 |
| 2.4.1 | Enlace de hidrógeno | 61 |
| 3. | Hipótesis | 67 |
| 4. | Objetivos | 68 |
| 4.1 | Objetivo general | 68 |
| 4.2 | Objetivos específicos | 68 |
| 5. | Productos de interés farmacéutico a estudiar | 68 |
| 5.1 | Antihistamínicos | 69 |
| 5.1.1 | Cloruro de olopatadina | 70 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.1.2 | Cetirizina y cloruro de levocetirizina | 72 |
| 6. | Metodología | 73 |
| 6.1 | Ensayos de recristalización de los IFAs de estudio | 74 |
| 6.2 | Técnicas de caracterización | 74 |
| 6.2.1 | Análisis por espectroscopia FT-IR | 74 |
| 6.2.2 | Análisis térmico TGA-DSC | 75 |
| 6.2.3 | Difracción de rayos X de muestras policristalinas | 76 |
| 7. | Resultados y análisis de resultados | 78 |
| 7.1 | Cetirizina y Cloruro de Levocetirizina | 78 |
| 7.1.1 | Cetirizina | 79 |
| 7.1.2 | Cloruro de Levocetirizina | 112 |
| 7.2 | Cloruro de Olopatadina | 153 |
| 7.2.1 | Análisis por espectroscopia FT-IR | 154 |
| 7.2.2 | Análisis térmico. | 155 |
| 7.2.3 | Análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas. | 157 |
| 8. | Conclusiones | 186 |
| | Referencias bibliográficas | 187 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Esquema del tubo generador de rayos X. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009) .. | 20 |
| Figura 2. Esquema del espectro de emisión de los rayos X. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009) | 20 |
| Figura 3. Ilustración geométrica de la ley de Bragg. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009) | 23 |
| Figura 4. Esquema de la Cámara de Debye-Scherrer | 28 |
| Figura 5. Esquema de la geometría de Focalización Bragg-Brentano. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009) | 29 |
| Figura 6. Es quema de los modos de sincronización de los brazos del goniómetro. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009) | 30 |
| Figura 7. Esquema de la geometría del sistema óptico de un difractómetro utilizando un cristal monocromador. | 31 |
| Figura 8. Representación gráfica del perfil observado por el método de Le Bail | 42 |
| Figura 9. Espectro IR para diferentes polimorfos del Carbovir | 52 |
| Figura 10. Gráfico DSC de las cinco formas de carbovir en orden de disminución del contenido de agua de los hidratos (formas V y I) y aumento de la temperatura de formación de los polimorfos (formas III, II y IV). Tomada de (Nguyen et al., 1994) | 54 |
| Figura 11. Termogramas de las cinco formas de carbovir en orden de disminución del contenido de agua de los hidratos (formas V y I) y aumento de la temperatura de formación de los polimorfos (formas III, II y IV). Tomada de (Nguyen et al., 1994) | 55 |
| Figura 12. Repulsión electrónica del enlace de hidrógeno | 63 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | |
|---|----|
| Figura 13. Representación geométrica del enlace de hidrógeno. Adaptado de (Gilli & Gilli, 2009) | |
| | 64 |
| Figura 14. Geometría de la interacción $X - H \cdots \pi$ | 66 |
| Figura 15. Estructura molecular de la histamina | 69 |
| Figura 16. Estructura de 6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepina | 70 |
| Figura 17. Estructura molecular del cloruro de olopatadina..... | 71 |
| Figura 18. Estructura molecular del dihidrocloruro de cetirizina..... | 73 |
| Figura 19. Espectrómetro ALPHA II FT-IR..... | 75 |
| Figura 20. Equipo TGA-DSC NETZSCH STA 449 F3 Jupiter | 75 |
| Figura 21. Espectro FT-IR obtenido para la cetirizina comercial..... | 81 |
| Figura 22. DSC registrado para la cetirizina comercial..... | 82 |
| Figura 23. Termograma obtenido para la cetirizina comercial | 83 |
| Figura 24. Patrón de difracción de polvo registrado para la cetirizina | 84 |
| Figura 25. Comparación del perfil de difracción de la cetirizina registrado contra el patrón reportado en la PDF-4 con la tarjeta 00-066-1627..... | 84 |
| Figura 26. Descomposición total del patrón de polvo de la cetirizina por el método de Le Bail. 88 | |
| Figura 27. Modelo de la estructura molecular de la cetirizina; b) patón de difracción de polvo registrado y c) Estructura cristalina obtenida por el método de Recocido simulado..... | 89 |
| Figura 28. Comparación del perfil calculado (rojo) a partir del modelo de la cetirizina con el obtenido para el producto comercial (azul) | 90 |
| Figura 29. Refinamiento Rietveld de la cetirizina. Las cruces azules representan los puntos de datos observados, y la línea verde es el patrón calculado. La curva azul claro es el patrón de diferencia, trazada en la misma escala vertical de los otros patrones. | 91 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | |
|--|-----|
| Figura 30. Unidad asimétrica de la cetirizina con las etiquetas de los átomos..... | 92 |
| Figura 31. Conformación de silla..... | 93 |
| Figura 32. Estructura de la cetirizina en la cual se indican el anillo de 6 miembros en verde, anillo de 6 miembros-clorobenceno se muestra en un círculo fucsia y el anillo de 6 miembros tipo piperazina en azul. | 93 |
| Figura 33. Centroides de los anillos aromáticos de la cetirizina, cada uno representado en un color diferente Cg1 en fucsia y Cg2 en naranja | 102 |
| Figura 34. Ángulo de torsión del O1-C19-C18-N2 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 106 |
| Figura 35. Ángulo de torsión C20-O1-C19-C18 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 106 |
| Figura 36. Ángulo de torsión O2-C21-C20-O1 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 107 |
| Figura 37. Superficie de Hirshfeld generada para la cetirizina..... | 108 |
| Figura 38. Esquema de la huella dactilar para la interacción de los átomos de cloro con la molécula de cetirizina..... | 110 |
| Figura 39. Simulación de morfología del cristal predicha por el método BFDH para la estructura cristalina de la cetirizina | 111 |
| Figura 40. Morfología del cristal vista desde los ejes cristalográficos a, b y c, respectivamente | 111 |
| Figura 41. Espectro FT-IR obtenido para el cloruro de levocetirizina comercial | 114 |
| Figura 42. DSC registrado para el cloruro de levocetirizina comercial..... | 115 |
| Figura 43. Termograma obtenido para el cloruro de levocetirizina comercial..... | 116 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | |
|--|-----|
| Figura 44. Patrón de difracción de polvo registrado para el cloruro de levocetirizina..... | 117 |
| Figura 45. Comparación del perfil de difracción del cloruro de levocetirizina registrado contra el patrón reportado para el dicloruro de cetirizina en la PDF-4 con la tarjeta 00-066-1627 | 118 |
| Figura 46. Descomposición total del patrón de polvo del cloruro de levocetirizina por el método de Le Bail..... | 122 |
| Figura 47. Modelo de la estructura molecular del cloruro de levocetirizina; b) patrón de difracción de polvo registrado y c) Estructura cristalina obtenida por el método de Recocido simulado... | 123 |
| Figura 48. Comparación del perfil calculado (rojo) a partir del modelo del cloruro de levocetirizina con el obtenido para el producto comercial (azul)..... | 125 |
| Figura 49. Refinamiento Rietveld del cloruro de levocetirizina. Las cruces azules representan los puntos de datos observados, y la línea verde es el patrón calculado. La curva azul claro es el patrón de diferencia, trazada en la misma escala vertical de los otros patrones. | 126 |
| Figura 50. Unidad asimétrica del cloruro de levocetirizina con las etiquetas de los átomos | 127 |
| Figura 51. Conformación de silla..... | 128 |
| Figura 52. Estructura del cloruro de levocetirizina en la cual se indican las dos moléculas cristalográficamente independientes como A (verde) y B (amarillo)..... | 128 |
| Figura 53. Comparación entre la molécula A representada en color verde y la molécula B en magenta..... | 129 |
| Figura 54. Centroides de los anillos aromáticos del cloruro de levocetirizina, cada uno representado en un color diferente, Cg1 en fucsia, Cg2 en naranja, Cg3 en morado y Cg4 en amarillo..... | 140 |
| Figura 55. Ángulo de torsión O1-C19-C18-N2 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 145 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | |
|--|-----|
| Figura 56. Ángulo de torsión del O4-C40-C39-N4 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 145 |
| Figura 57. Ángulo de torsión C20-O1-C19-C18 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 146 |
| Figura 58. Ángulo de torsión C41-O4-C40-C39 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 146 |
| Figura 59. Superficie de Hirshfeld generada para el cloruro de levocetirizina | 147 |
| Figura 60. Esquema de la huella dactilar para la interacción de los átomos de cloro con los hidrógenos de la molécula de levocetirizina..... | 150 |
| Figura 61. Esquema de la huella dactilar para la interacción de los átomos de oxígeno con los hidrógenos de la molécula de levocetirizina..... | 150 |
| Figura 62. Simulación de morfología del cristal predicha por el método BFDH para la estructura cristalina del cloruro de levocetirizina..... | 151 |
| Figura 63. Morfología del cristal vista desde los ejes cristalográficos a, b y c, respectivamente | 152 |
| Figura 64. Espectro FT-IR obtenido para el cloruro de olopatadina comercial..... | 155 |
| Figura 65. DSC registrado para el cloruro de olopatadina comercial..... | 156 |
| Figura 66. Termograma obtenido para el cloruro de olopatadina comercial..... | 157 |
| Figura 67. Patrón de difracción de polvo registrado para el cloruro de olopatadina..... | 158 |
| Figura 68. Comparación del perfil de difracción del cloruro de olopatadina registrado contra el patrón calculado reportado en el CSD como INOMUV | 159 |
| Figura 69. Comparación del perfil de difracción del cloruro de olopatadina registrado contra el patrón calculado reportado en el CSD como INOSEL..... | 159 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| | |
|---|-----|
| Figura 70. Descomposición total del patrón de polvo del cloruro de olopatadina por el método de Le Bail..... | 164 |
| Figura 71. a) Modelo de la estructura molecular del cloruro de olopatadina; b) patrón de difracción de polvo registrado y c) Estructura cristalina obtenida por el método de Recocido simulado... | 166 |
| Figura 72. Comparación del perfil calculado (rojo) a partir del modelo del cloruro de olopatadina con el obtenido para el producto comercial (azul)..... | 167 |
| Figura 73. Refinamiento Rietveld del cloruro de olopatadina. Las cruces azules representan los puntos de datos observados, y la línea verde es el patrón calculado. La curva azul claro es el patrón de diferencia, trazada en la misma escala vertical de los otros patrones. | 168 |
| Figura 74. Unidad asimétrica del cloruro de olopatadina con los átomos etiquetados..... | 169 |
| Figura 75. Conformación de sofá..... | 169 |
| Figura 76. Estructura del cloruro de olopatadina en la cual se indican el anillo de 6 miembros en verde, anillo de 6 miembros-residuo del ácido acético se muestra en un círculo fucsia y el anillo de 7 miembros en azul. | 170 |
| Figura 77. Centroides de los anillos aromáticos del cloruro de olopatadina, cada uno representado en un color diferente Cg1 en verde y Cg2 en fucsia..... | 175 |
| Figura 78. Comparación de la estructura obtenida por datos de polvo (magenta) y la reportada como INOMUV | 178 |
| Figura 79. Ángulo de torsión del C14-C6-C13-C3 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 179 |
| Figura 80. Ángulo de torsión O1-C16-C1 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD | 180 |

| | |
|---|-----|
| Figura 81. Ángulo de torsión O3-C8-C17-C10 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD..... | 180 |
| Figura 82. Superficie de Hirshfeld generada para el cloruro de olopatadina..... | 181 |
| Figura 83. Esquema de la huella dactilar para la interacción del átomo de cloro con la molécula de olopatadina..... | 184 |
| Figura 84. Simulación de morfología del cristal predicha por el método BFDH para la estructura cristalina del cloruro de olopatadina..... | 185 |

RESUMEN

Título: DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA CETIRIZINA Y LOS CLORUROS DE OLOPATADINA Y LEVOCETIRIZINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO*

Autor: Angie Paola Tamayo Carreño**

Palabras Calve: Estructura cristalina, Cetirizina, Cloruro de Levocetirizina, Cloruro de Olopatadina

Descripción: En el presente trabajo se presentan los resultados de la determinación de la estructura cristalina de los antihistamínicos: cetirizina, cloruro de levocetirizina y cloruro de olopatadina; incluyendo los análisis de recristalización, espectroscopia infrarroja, datos obtenidos de TGA-DSC, difracción de rayos X de polvo como técnica principal. Posteriormente se realizó el tratamiento preliminar de datos, hasta la validación completa de la estructura cristalina para cada compuesto. Para ello se registraron los patrones de difracción de polvo de los productos comerciales.

Los resultados obtenidos por la técnica de TGA-DSC demostraron para todos los compuestos que se encontraban puros, a partir de allí se continuó verificando la identidad del compuesto a través de los espectros IR. Una vez realizados estos análisis preliminares se registraron los perfiles de difracción de rayos X de polvo de los principios activos, para su posterior determinación estructural. Gracias a la existencia de múltiples programas informáticos, fue posible determinar la estructura cristalina de los materiales utilizando el método de recocido simulado, obteniendo una solución que podría ser la mejor representación para cada uno de los compuestos.

Los resultados demuestran que la cetirizina cristaliza en un grupo espacial $P2_1/n$ con constantes de celda $a = 13,6663(1) \text{ \AA}$, $b = 7,0978(4) \text{ \AA}$, $c = 23,8311(1) \text{ \AA}$, $\beta = 102,488^\circ$, $V = 2256,94(3) \text{ \AA}^3$; el cloruro de levocetirizina cristaliza en un grupo espacial $P2_1$ con constantes $a = 13,5450(3) \text{ \AA}$, $b = 7,0719(9) \text{ \AA}$, $c = 24,0528(2) \text{ \AA}$, $\beta = 98.159^\circ$, $V = 2280,65 \text{ \AA}^3$ y el cloruro de olopatadina en grupo espacial $P2_1/n$ con constantes $a = 7,3131(1) \text{ \AA}$, $b = 27,9380(1) \text{ \AA}$, $c = 9,7762(6) \text{ \AA}$, $\beta = 97,598^\circ$, $V = 1979,8(8) \text{ \AA}^3$, todos con múltiples enlaces de hidrógeno e interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ que mantienen unidas las moléculas en el empaquetamiento cristalino.

*Trabajo de grado

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

ABSTRACT

Title: DETERMINATION OF THE CRYSTALLINE STRUCTURE OF CETIRIZINE AND OLOPATADINE AND LEVOCETIRIZINE CHLORIDE BY X-RAY DIFFRACTION OF POWDER *

Author: Angie Paola Tamayo Carreño**

Keywords: Crystalline structure, Cetirizine, Levocetirizine Chloride, Olopatadine Chloride

Description: In the present work we present the results of the determination of the crystal structure of antihistamines: cetirizine, levocetirizine chloride and olopatadine chloride; including recrystallization analysis, infrared spectroscopy, data obtained from TGA-DSC, powder X-ray diffraction as the main technique. Subsequently, the preliminary data treatment was carried out, until the complete validation of the crystal structure for each compound. For this, the powder diffraction patterns of the commercial products were recorded.

The results obtained by the TGA-DSC technique showed that for all the compounds that were pure, from that point on, the identity of the compound was continued through the IR spectra. Once these preliminary analyzes were carried out, the dust X-ray diffraction profiles of the active ingredients were recorded for their subsequent structural determination. Thanks to the existence of multiple computer programs, it was possible to determine the crystalline structure of the materials using the simulated annealing method, obtaining a solution that could be the best representation for each of the compounds.

The results show that cetirizine crystallizes in a spatial group $P2_1/n$ with cell constants $a = 13,6663(1) \text{ \AA}$, $b = 7,0978(4) \text{ \AA}$, $c = 23,8311(1) \text{ \AA}$, $\beta = 102,488^\circ$, $V = 2256,94(3) \text{ \AA}^3$; levocetirizine chloride crystallizes in a spatial group $P2_1$ with constants $a = 13,5450(3) \text{ \AA}$, $b = 7,0719(9) \text{ \AA}$, $c = 24,0528(2) \text{ \AA}$, $\beta = 98.159^\circ$, $V = 2280,65 \text{ \AA}^3$ and olopatadine chloride in spatial group $P2_1/n$ with constants $a = 7,3131(1) \text{ \AA}$, $b = 27,9380(1) \text{ \AA}$, $c = 9,7762(6) \text{ \AA}$, $\beta = 97,598^\circ$, $V = 1979,8(8) \text{ \AA}^3$, all with multiple hydrogen bonds and $\pi \cdots \pi$ type interactions that hold the molecules together in the crystalline packing.

* Bachelor thesis

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

Introducción

Conocer la estructura cristalina de un IFA es necesario, ya que existe una relación intrínseca estructura-actividad que se debe a los distintos tipos de interacciones intermoleculares presentes en la estructura cristalina del material y le confieren estabilidad al compuesto. La mayoría de los sólidos farmacéuticos cristalinos son compuestos orgánicos que presentan interacciones intermoleculares entre los que se encuentran los enlaces de hidrógeno, las fuerzas de van der Waals y las interacciones dipolo-dipolo, entre otras (David, Shankland, McCusker, & Baerlocher, 2006). Estas interacciones favorecen la estabilidad del ordenamiento de la estructura molecular en el cristal.

El crecimiento de cristales de calidad y tamaño adecuado de IFAs para realizar análisis de monocristal no es un proceso sencillo. Generalmente, este tipo de compuestos son moléculas flexibles con la posibilidad de obtener diferentes conformaciones espaciales que dificulta su crecimiento en forma de cristal. Por este motivo, durante la última década se han realizado avances en el desarrollo de algoritmos computacionales para la determinación de la estructura a partir de los datos de difracción de polvo; si bien los métodos de optimización global han tenido éxito en la solución de estructuras de cristales moleculares, se requieren nuevos métodos para hacer que la determinación de la solución de estructuras cristalinas sea más habitual. De igual manera es necesario utilizar técnicas complementarias para ayudar a la solución de la estructura de un compuesto farmacéuticamente activo. Los IFAs, al ser moléculas orgánicas con poca rigidez, de

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

mediano tamaño, baja simetría y con la posibilidad de adoptar distintas conformaciones, hace difícil su cristalización.

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

1. Caracterización de los Materiales Cristalinos por Difracción de Rayos X de Polvo

1.1 Introducción

Existen diversas técnicas que permiten caracterizar estructuralmente los materiales en estado sólido, sin embargo, las técnicas de difracción de rayos X proporcionan la información más completa acerca del arreglo tridimensional de los átomos, la estructura del compuesto, naturaleza de los enlaces, ángulos de torsión y todo tipo de interacciones que conforman la estructura cristalina del material.

1.2 Naturaleza y propiedades de los rayos X

Los rayos X son radiación electromagnética de la misma naturaleza que la luz, pero de longitud de onda mucho más corta. La unidad de medida es el angstrom (\AA), y abarca la región comprendida entre 0.1 y 100 \AA , (los rayos X usados en difracción tienen longitudes de onda en el rango de 0.5-2.5 \AA). Los rayos X se producen cuando un filamento incandescente (cátodo) emite electrones, que son acelerados mediante alto voltaje con suficiente energía cinética, la cual es frenada rápidamente golpeando un sólido metálico (ánodo) generando la radiación de rayos X. Los electrones son las partículas utilizadas habitualmente y la radiación se obtiene en un dispositivo conocido como tubo de rayos X presentado en la Figura 1. La naturaleza de los rayos X depende del metal del ánodo y del voltaje aplicado (Pecharsky & Zavalij, 2009).

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

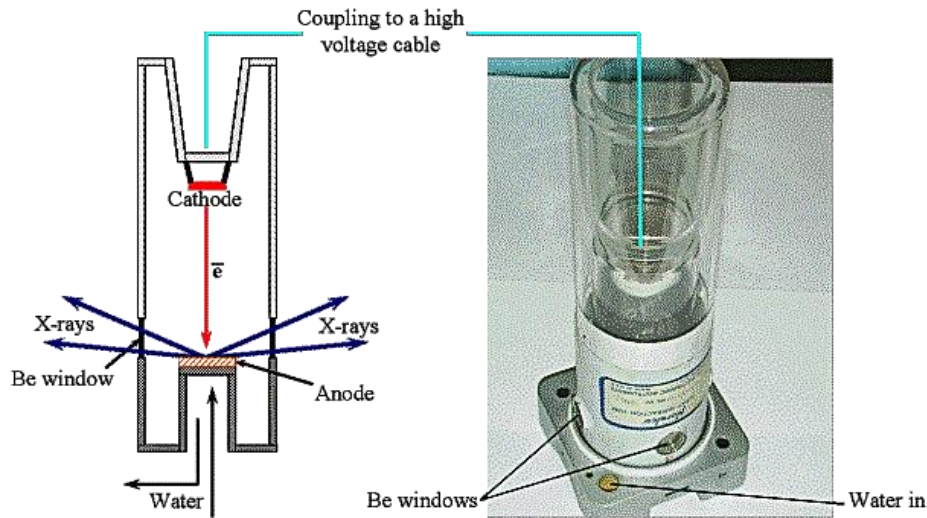


Figura 1. Esquema del tubo generador de rayos X. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

El espectro de rayos X generado en un tubo de rayos X se ilustra en la Figura 2. Este consiste en picos intensos los cuales son llamados líneas del espectro característico, superponiéndose sobre el espectro continuo conocido como radiación blanca. La sección continua del espectro es generada por electrones que son desacelerados rápidamente y desvían su trayectoria, esto deja a los electrones con una reducida energía cinética, la cual aparece como radiación continua.

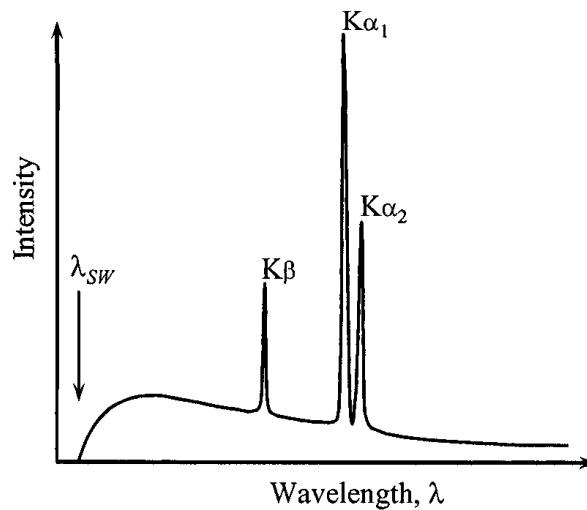


Figura 2. Esquema del espectro de emisión de los rayos X. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

Los picos agudos del espectro característico son producidos cuando el electrón interactúa con la capa electrónica más interna K de un átomo, estas vacancias son ocupadas por electrones de la capa L, esta transición electrónica de una órbita externa a una interna corresponde a las llamadas líneas $K\alpha$ y $K\beta$ del espectro; las líneas características dependen de la naturaleza del metal del ánodo (Pecharsky & Zavalij, 2009).

1.3 Difracción de rayos X originada por un cristal

Los materiales cristalinos están compuestos por una estructura cristalina simple que al repetirse periódicamente reproduce todo el cristal, esta fracción es llamada celda unidad y se encuentra definida por tres vectores que indican la dirección de los parámetros de la red, que son los módulos a , b y c y los ángulos que forman entre sí α , β y γ .

De acuerdo con Von Laue en 1912, la magnitud de la longitud de onda de la radiación de los rayos X es del mismo orden de magnitud de las dimensiones de la celda unidad, lo cual genera el fenómeno de difracción al interactuar esta radiación con los materiales cristalinos y ser dispersada coherentemente. Posteriormente los físicos ingleses Sir William Henry Bragg y su hijo William Lawrence Bragg en 1913, explican porque las caras de un cristal reflejan la radiación solo a ciertos ángulos. Para hacer que las fases de las ondas de un haz coincidan es necesario que el ángulo incidente y el reflejado sean iguales, de esta forma las ondas que componen un haz incidente siempre están en fase y paralelas hasta el momento en que chocan contra un átomo, es

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

claro que a partir de ese momento algunas de las ondas tendrán que recorrer diferentes distancias para encontrarse con otro dispersor (Pecharsky & Zavalij, 2009).

Considere un frente incidente de ondas con vectores de propagación paralelos, que forman un ángulo θ con los planos (hkl) como se ilustra en la Figura 3. Las ondas reflejadas también consistirán en ondas paralelas, que forman el mismo ángulo θ con todos los planos. Las diferencias de camino introducidas entre un par de ondas tanto antes como después de que sean reflejadas por los planos vecinos, Δ , están determinadas por la distancia interplanar como $\Delta = d_{hkl} \sin \theta$. La diferencia de camino total es 2Δ , y la interferencia constructiva se observa cuando $2\Delta = n\lambda$, donde n es un número entero y λ es la longitud de onda del frente de onda incidente. Este simple análisis geométrico da como resultado la ley de Bragg:

$$2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n\lambda \quad \text{Ecuación 1.3-1}$$

Entonces tenemos que en la Ecuación 1.3-1:

n = número entero

λ = longitud de onda de la radiación incidente

d_{hkl} = distancia entre la familia de planos hkl

θ_{hkl} = ángulo de Bragg

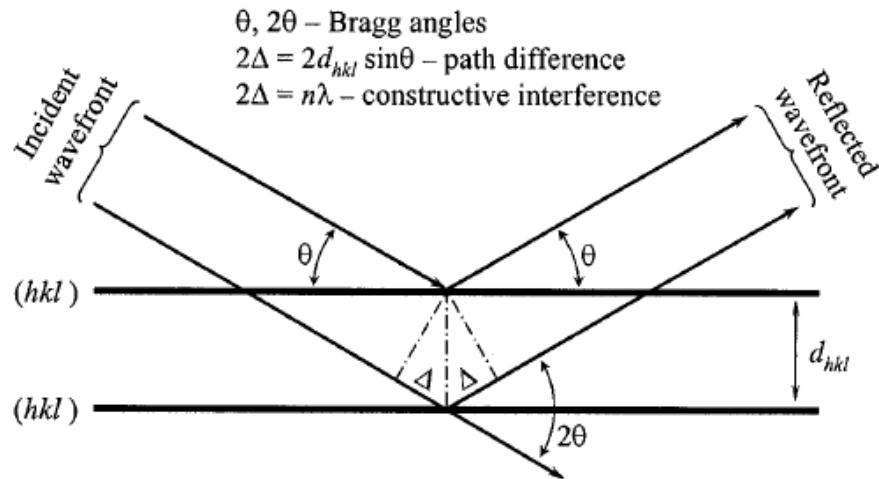


Figura 3. Ilustración geométrica de la ley de Bragg. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

Los patrones de difracción se componen de múltiples picos de Bragg, que tienen diferentes intensidades además de diferentes posiciones y formas. Los factores que influyen en la determinación de las intensidades máximas se agrupan en tres grupos como: 1) factores estructurales, que están determinados por la estructura cristalina; 2) factores de muestra debido a su forma, tamaño de grano, distribución, microestructura y otros parámetros de la muestra, y 3) factores instrumentales, tales como propiedades de la radiación, tipo de geometría de enfoque, propiedades del detector, corte y/o geometría del monocromador (Pecharsky & Zavalij, 2009).

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

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La celda unidad contiene muchos átomos y cada uno de ellos poseen una capacidad de dispersión diferente, la amplitud de la onda dispersada está dada por una función compleja denominada amplitud de la estructura:

$$F(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^n g^j t^j(s) f^j(s) e^{(2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{x}^j)}$$

Ecuación 1.3-2

Donde:

- $F(\mathbf{h})$ es la amplitud de la estructura de una reflexión de Bragg con índices hkl , que se representan como vector h en tres dimensiones. La amplitud de la estructura misma a menudo se muestra en forma de vector, ya que es un número complejo.
- n es el número total de átomos en la celda unitaria e incluye todos los átomos simétricamente equivalentes.
- s representa el $\frac{\sin \theta_{hkl}}{\lambda}$
- g^j es el factor de población u ocupación del átomo j -ésimo ($g^j = 1$ para un sitio totalmente ocupado).
- t^j es el factor de temperatura, que describe los movimientos térmicos del átomo j -ésimo.
- f^j es el factor de dispersión atómica que describe la interacción de la onda incidente con un tipo específico de átomo como función de $\sin\theta/\lambda$ para rayos X o electrones, y f^j (es independiente de $\sin\theta/\lambda$) para neutrones.
- $i = \sqrt{-1}$

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

- $\mathbf{h} \cdot \mathbf{x}^j$ es un producto escalar de dos vectores: $\mathbf{h} = (h, k, l)$ y vector $\mathbf{x}^j = (x^j, y^j, z^j)$. Este último representa las coordenadas fraccionales del átomo j -ésimo en la celda unidad.

$$\mathbf{h} \cdot \mathbf{x}^j = (h \ k \ l) \times \begin{pmatrix} x^j \\ y^j \\ z^j \end{pmatrix} = hx^j + ky^j + lz^j$$

Ecuación 1.3-3

Teniendo en cuenta la Ecuación 1.3-3, se puede escribir la Ecuación 1.3-4 de la amplitud de la estructura en la forma expandida como:

$$\mathbf{F}(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^n g^j t^j(s) f^j(s) e^{[2\pi i(hx^j + ky^j + lz^j)]}$$

Ecuación 1.3-4

La amplitud dispersa o la distribución de densidad de electrones en el átomo, considerando un cristal, en el que la función de densidad electrónica es periódica está dada por:

$$\mathbf{F}(\mathbf{h}) = V \sum_x \rho(x) e^{[2\pi i(\mathbf{h} \cdot \mathbf{x})]}$$

Ecuación 1.3-5

Donde $\mathbf{F}(\mathbf{h})$ es la amplitud de la estructura en un punto de red recíproco \mathbf{h} , V es el volumen de la celda unidad de la red directa y la sumatoria se transmite a todos los vectores de coordenadas posibles x , en la celda unidad para una \mathbf{h} específica.

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La sustitución en la Ecuación 1.3-5 por la integral de Fourier en espacio directo, permite calcular la distribución de la densidad electrónica en la celda unitaria desde las amplitudes de estructura conocidas:

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

Ecuación 1.3-6

En este caso la sumatoria se transmite a todos los puntos de la red recíproca h , para un vector de coordenadas dado x . La Ecuación 1.3-6 permite convertir la amplitud de la estructura observada obtenida a partir de las intensidades medidas experimentalmente, en la imagen de la estructura atómica representada como la distribución de la densidad electrónica en la celda unidad. La forma expandida de la densidad de electrones en cualquier punto de la celda con las coordenadas x , y y z ($0 \leq x \leq 1$, $0 \leq y \leq 1$ y $0 \leq z \leq 1$) puede ser calculada usando las amplitudes de estructura obtenidas a partir de los resultados de difracción de rayos X como:

$$\rho_{xyz} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{h=+\infty} \sum_{k=-\infty}^{k=+\infty} \sum_{l=-\infty}^{l=+\infty} \mathbf{F}_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}$$

Ecuación 1.3-7

Donde \mathbf{F}_{hkl} son las amplitudes representadas como números complejos.

La amplitud de la estructura $\mathbf{F}(h)$ es una cantidad fácilmente medible y puede obtenerse como una raíz cuadrada de la intensidad después de dividir la última por todos los factores geométricos conocidos. Sin embargo, el ángulo de fase (o el signo en el caso de estructuras centrosimétricas de dispersión normal) sigue siendo desconocido. En otras palabras, las fases se pierden y no se pueden

determinar directamente a partir de un experimento de difracción de polvo o de un solo cristal, esto crea el llamado "Problema de las fases".

1.4 Difracción de rayos X de muestras policristalinas

La técnica de difracción de rayos X de muestras policristalinas, es la base para la caracterización de materiales, debido a que proporciona la información precisa sobre la estructura de los materiales. Aunque estos datos carezcan de tridimensionalidad, la naturaleza fundamental del método se aprecia fácilmente a partir del hecho de que cada patrón de difracción de polvo representa una imagen instantánea unidimensional de la red recíproca tridimensional de un cristal.

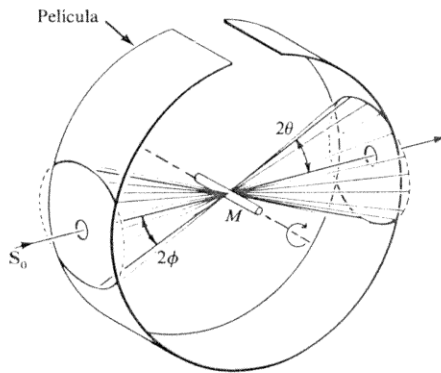
El patrón de difracción de polvo de buena calidad está limitado por la naturaleza y la energía de la radiación disponible, por la resolución del equipo y las condiciones físicas y químicas de la muestra. Debido a que muchos materiales solo se pueden preparar en forma policristalina, la difracción de rayos X de polvo se convierte en la opción fiable para la determinación de la estructura cristalina de estos materiales.

Los primeros en observar la difracción de rayos X en polvo fueron Debye y Scherrer y lograron resolver la estructura cristalina de un material. Más tarde Hull sugirió el enfoque que permite identificar las sustancias cristalinas en función de sus patrones de polvo. Inicialmente se utilizaba una película de rayos X en una variedad de cámaras, en la cual se observaba una serie de segmentos de anillos concéntricos angostos elípticos distorsionados, donde cada anillo corresponde a una o más intensidades de Bragg. Para el registro de patrones de difracción de muestras policristalinas

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

se usan dos tipos de sistemas de detección ya sea fotográfico el cual es llamado Cámara de Polvo o utilizando un sistema electrónico denominado Difractómetro de Polvo o Difractómetro de Muestras Policristalinas (Pecharsky & Zavalij, 2009).

La cámara usada comúnmente era la Cámara de Debye-Scherrer (Figura 4), con la que se podían



convolucionar múltiples picos de Bragg para obtener el patrón de difracción.

Al realizar el registro de los patrones de difracción de muestras policristalinas se requiere alta precisión en las posiciones de los máximos y se espera que las intensidades sean significativas, por esta razón es muy

Figura 4. Esquema de la Cámara de Debye-Scherrer

útil el Difractómetro de Polvo, que realiza el registro de datos y la construcción de los patrones con una buena calidad y tarda menos tiempo en el proceso; para ello el equipo se encuentra configurado con una geometría específica; en la actualidad estas construcciones son muy variadas, pero la más empleada es la denominada geometría de Bragg-Brentano Focalizante (Figura 5).

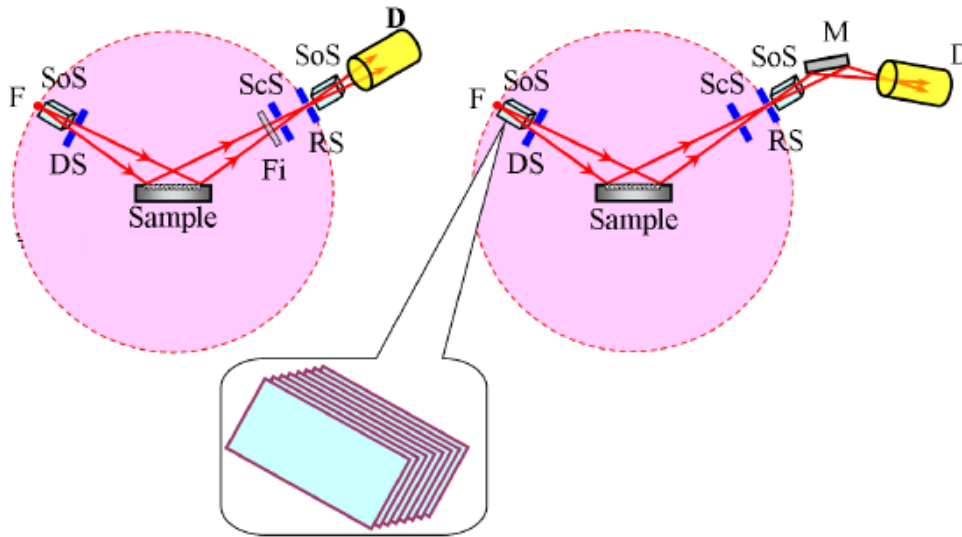


Figura 5. Esquema de la geometría de Focalización Bragg-Brentano. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

En la Figura 5, a la izquierda se observa la óptica de la geometría de enfoque sin monocromador y a la derecha con monocromador del haz difractado. F es el foco de la fuente de rayos X, SoS es el Soller Slits (Colimador de placas paralelas), DS es la rendija de divergencia, Fi es el filtro, ScS es la rendija de dispersión la cual es opcional, RS es la rendija receptora, M corresponde al monocromador y D al detector. En cada caso, tanto el punto focal como la rendija receptora son equidistantes del eje común del goniómetro, que coincide con el centro de la muestra y están ubicados en la superficie de un cilindro que es el círculo de goniómetro que se encuentra representado con una línea punteada. La rendija Soller en la vista expandida está construida a partir de múltiples placas delgadas paralelas para limitar la divergencia del rayo en la dirección perpendicular a las superficies de la placa (Pecharsky & Zavalij, 2009).

Existen diferentes modos de sincronización fuente-detector en los difractómetros de polvo equipados con detectores de punto en el goniómetro de Bragg-Brentano. En el esquema de la

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Figura 6, se presentan los modos de sincronización, la ubicación del eje óptico se encuentra como la línea punteada, F indica la fuente de rayos X y su posición, D es el brazo del detector y θ es el ángulo de Bragg. La condición $\theta-\theta$ se cumple cuando la muestra está estacionaria mientras que la fuente y el detector están sincronizados (Figura 6 centro); entre tanto el modo $\theta-2\theta$ se logra cuando la fuente de rayos X esta estacionaria mientras que la muestra y las rotaciones del detector están sincronizadas (Figura 6, izquierda); para el caso de una muestra cilíndrica solo el detector gira alrededor del eje del goniómetro (Figura 6, derecha).

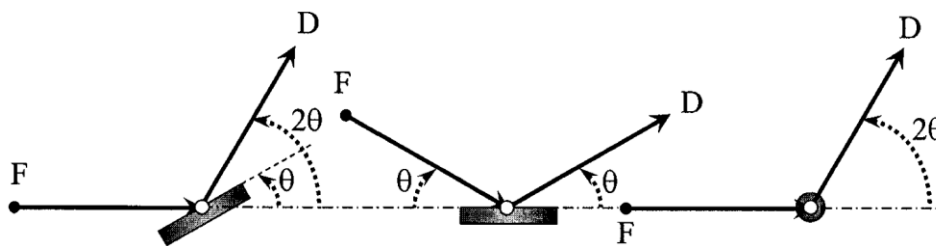


Figura 6. Es quema de los modos de sincronización de los brazos del goniómetro. Adaptado de (Pecharsky & Zavalij, 2009)

En los difractómetros se puede incorporar un monocromador en el espacio comprendido entre la rendija receptora y el detector, esto solo en caso de que la muestra presente intensidades poco abundantes especialmente en muestras en polvo, de tal manera que el proceso de monocromatización se ejerce sobre el haz de radiación procedente de la muestra, lo que aumenta la intensidad difractada registrada eliminando pérdidas en el filtro.

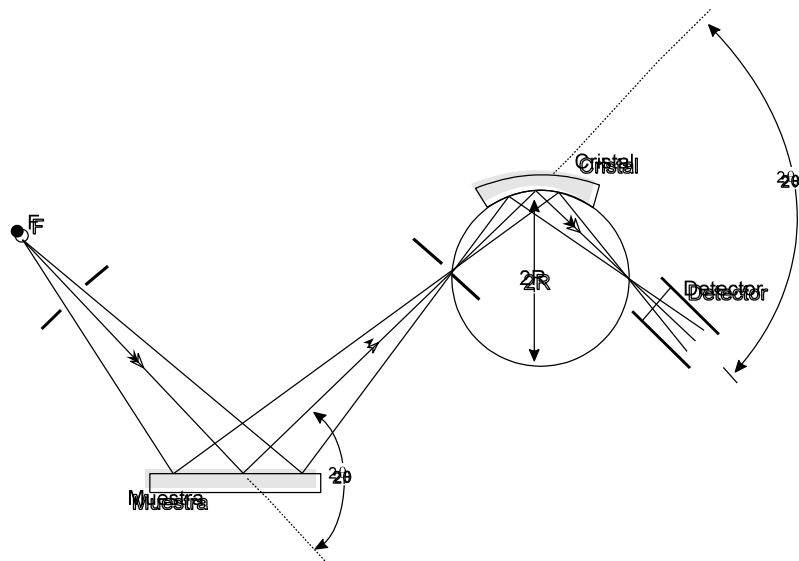


Figura 7. Esquema de la geometría del sistema óptico de un difractómetro utilizando un cristal monocromador.

Como se muestra en la Figura 7, el monocromador se encuentra entre la muestra y el detector, lo cual evita recibir radiación debida a los efectos de fluorescencia de la muestra inducidos por el haz primario, dado que el monocromador refleja solo la radiación $K_{\alpha 1}$ al detector.

Finalmente, de un patrón de difracción de polvo convencional es posible obtener gran información que proviene de estos tres componentes; posiciones, intensidades y forma de los picos de Bragg, cada uno de ellos contiene información sobre la estructura cristalina del material, las propiedades de la muestra y los parámetros instrumentales, cabe resaltar que existen muchos parámetros adicionales que pueden afectar las componentes del patrón. Además, la influencia provocada por los parámetros instrumentales, influye en los parámetros cristalográficos (estructurales), que definen la estructura de cada patrón de difracción de polvo. Como lo son las dimensiones de la celda unidad y la estructura atómica, tanto el contenido de la celda unidad como

las distribuciones espaciales de los átomos en la celda unidad. Por lo tanto, se puede construir (o simular) un patrón de difracción de polvo (Pecharsky & Zavalij, 2009).

1.5 Procesamiento preliminar de datos de difracción de rayos X de polvo

Como ya sabemos se registra un patrón de difracción de polvo típico en forma de intensidades dispersadas como una función numérica del ángulo de Bragg. La búsqueda de picos en un patrón de difracción de polvo requiere un procesamiento preliminar adicional de los datos, que incluye el suavizado o Smoothing, la eliminación del ruido de fondo o Background, la eliminación de $K\alpha_2$, y, algunas veces, otras correcciones, como la corrección del factor de polarización de Lorentz y la conversión de datos de una rendija variable a una rendija fija. Todos estos pasos adicionales pueden ser necesarios para mejorar la confiabilidad de la detección de picos y posteriormente la determinación de la estructura del material.

1.6 Determinación estructural a partir del patrón de difracción de polvo

Determinar la estructura cristalina de un material desconocido cuando se dispone solo de datos de difracción de polvo, no es un procedimiento sencillo. Durante el proceso de resolución de la estructura cristalina, los ángulos de fase, que se han perdido, deben recuperarse utilizando una técnica numérica adecuada. Se han desarrollado una gran variedad de métodos para resolver la estructura cristalina a partir de los datos de difracción de polvo que se pueden dividir en dos grupos principales; el primero consiste en aplicar técnicas en el espacio directo mediante la construcción de un modelo de la estructura cristalina a partir del conjunto de amplitudes de la estructura y el

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

segundo método usa una matriz experimental de datos de difracción, es decir, los valores absolutos de las amplitudes de la estructura, para proporcionar pistas iniciales sobre la estructura cristalina de un material y son aplicables en el espacio recíproco.

Existen dos métodos que se aplican en el espacio recíproco, uno es la técnica de Patterson, que es mejor conocida como método del átomo pesado y los llamados métodos directos, los cuales se basan en la utilización de varios principios básicos y generalmente contienen algoritmos diferentes combinados. La estructura cristalina determinada utilizando cualquiera de los métodos en el espacio recíproco debe ser razonable desde el punto de vista físico, químico y cristalográfico.

Patterson en 1934, sugirió que los coeficientes en la transformación de Fourier directa pueden ser sustituidos por los cuadrados de amplitudes de la estructura $F(hkl)$, que son reales, y por lo tanto, no requiere información sobre ángulos de fase para calcular la distribución de la función de densidad electrónica en la celda unidad y aunque no revela la distribución de los átomos en la celda unidad directamente, sí suministra información que representa la distribución de vectores interatómicos que comienzan en un punto común, el origen de la celda unidad. La distribución de densidad de los vectores correspondientes en la celda unidad se conoce como el mapa de Patterson, el cual contiene picos que están relacionados con la distribución real de los átomos en la celda unidad y es posible establecer tanto las coordenadas de los átomos como su poder de dispersión analizando las coordenadas y alturas de los picos de Patterson.

En el enfoque de métodos directos, los ángulos de fase de las reflexiones se derivan directamente de las amplitudes de la estructura observada a través de relaciones matemáticas entre

las intensidades y los índices de las reflexiones. Harker y Kasper desde 1948, demostraron que cierta información sobre las fases está contenida en las mismas intensidades registradas en un experimento de difracción. Las relaciones de fases dependen de la magnitud de las amplitudes de la estructura asociada, los cuales se escalan y se normalizan para reducir su dependencia del factor de dispersión atómica y el movimiento vibratorio, ya que ambos reducen la amplitud de la estructura.

Hauptman y Karle en 1953, abordaron el problema del desarrollo de métodos directos para la determinación de estructuras cristalinas, derivando matemáticamente un conjunto de relaciones entre los factores de estructura que los llevo a concluir que el problema de las fases es posible resolverlo si se dispone de suficientes datos. Esta es una de las herramientas más poderosas para determinar utilizando métodos difractométricos la estructura cristalina de un material.

Al resolverse el problema de las fases, esto es después de haber determinado aproximadamente las posiciones de los átomos en la celda unidad, se realiza el ajuste de los parámetros atómicos hasta lograr el mejor ajuste posible entre las intensidades calculadas y observadas, de esta manera se puede considerar resuelto el problema de las fases. Es muy importante tener ciertas cifras numéricas que cuantifiquen la calidad del ajuste de mínimos cuadrados y, por lo tanto, pueden usarse para estimar la confiabilidad de las intensidades integradas y los factores de estructura observados.

La técnica de preferencia para determinar la estructura de un material es difracción de rayos X de monocristal. Sin embargo, algunas veces obtener cristales de calidad y tamaño adecuado de

sólidos farmacéuticos para estudios de monocristal no es una tarea fácil. Por esta razón, ha existido un enorme interés en los últimos años en determinar la estructura de compuestos sólidos a partir de datos de difracción de polvo. Es posible dividir el proceso de resolución estructural en 6 etapas que se describen enseguida:

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

1.6.1 Indexado de un patrón de polvo. El primer paso para resolver la estructura cristalina, es decir, encontrar la celda unidad verdadera, puede presentar dificultades considerables porque los datos experimentales son una proyección unidimensional de la red recíproca tridimensional registrada en función de una única variable independiente. El algoritmo del proceso de indexado generalmente depende de si la forma y las dimensiones de la celda unitaria son conocidas al menos aproximadamente.

El indexado del patrón de polvo es el primer paso para la determinación de los parámetros de la celda unidad, independientemente del programa utilizado y el método para indexar el patrón de difracción de polvo, la solución más confiable debería dar como resultado las discrepancias mínimas en la serie de ecuaciones simultáneas, construido a partir de los índices de Miller

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

asignados y las dimensiones de la celda unitaria refinada. Las figuras de mérito se han definido como criterios matemáticos para evaluar la validez física de los resultados obtenidos en el proceso de indexación.

La figura de mérito F_N que ha sido presentada por Smith y Snyder, se define como

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

Ecuación 1.6.1-1

Donde,

N es el número de picos de Bragg observados

N_{poss} es la cantidad de reflexiones de Bragg independientes posibles hasta el n -ésimo pico de difracción observado

$|\overline{\Delta 2\theta}| = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\Delta 2\theta_i| = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |2\theta_i^{obs} - 2\theta_i^{calc}|$ es la diferencia absoluta promedio entre el $2\theta_{hkl}$ observado y el calculado

El mejor resultado después del proceso de indexación generalmente tiene el F_N más alto, aunque no hay reglas establecidas sobre los valores de F_N correspondientes a un buen proceso de indexado, comúnmente el F_N debe ser mayor a 10, la diferencia promedio $|\overline{\Delta 2\theta}|$ más baja debería ser menor que 0.02 y el número de posibles picos de Bragg posibles, es decir N_{poss} debe ser el mismo o ligeramente mayor que el número de picos observados, N .

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

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

Ecuación 1.6.1-2

Donde,

N_{poss} tiene el mismo significado que en F_N , excepto que se calcula para un $\theta_{\text{Máx}} = \theta_{20}$, es decir es el número de puntos simétricamente independientes en la red recíproca hasta los 20 picos de Bragg observados.

$Q = d^{*2} = \frac{1}{d^2}$ y representa el cuadrado de la longitud del vector recíproco

Q_{20} es el valor Q correspondiente a los 20 picos de Bragg observados

$|\overline{\Delta Q}| = \frac{1}{20} \sum_{i=1}^{20} |\Delta Q_i| = \frac{1}{20} \sum_{i=1}^{20} |Q_{i=1}^{\text{obs}} - Q_{i=1}^{\text{calc}}|$ es la diferencia absoluta promedio entre los Q_{hkl} observada y calculada para los 20 primeros picos de Bragg

La figura de mérito M_{20} casi siempre se calcula para las primeras 20 reflexiones observadas, aunque si el número total de los picos de Bragg es inferior a 20, es decir cuando $N < 20$ entonces se calcula como M_N donde N será el número total de picos observados. Por supuesto al igual que F_N el mayor valor de M_{20} obtenido corresponderá a una indexación más confiable, pero a diferencia de F_N , el valor M_{20} depende fuertemente de la complejidad del patrón y el volumen de la celda unitaria. Por lo tanto, se debe buscar la solución con la cifra de mérito M_{20} que sea más grande que las demás.

Una vez definidas las figuras de mérito, se lleva a cabo el proceso de indexación por métodos de autoindexación que se puede realizar con uno o varios programas informáticos que se

encuentran disponibles. Estos incluyen ITO (Visser, 1969), TREOR (Werner, Eriksson, & Westdahl, 1985) y DICVOL (Boultif & Louër, 1991). Estos tres programas de computadora han sido ampliamente probados y han sido sometidos a múltiples revisiones tanto por los desarrolladores originales como por los cristalógrafos experimentados y, por lo tanto, son bastante confiables, siempre que se empleen datos de difracción de polvo de calidad adecuada.

En 1972 Louër y Louër presentaron la primera versión del programa DICVOL, como un programa de indexación de prueba y error con variación de los parámetros por sucesivas dicotomías y particiones del volumen de la celda unidad, este programa funciona muy bien con todos los sistemas cristalinos.

La estrategia de indexación de DCIVOL, se basa en la búsqueda de una solución en un sistema de alta a baja simetría y permite incluir o excluir del proceso de indexación cualquier sistema cristalino y así aumentar la figura de mérito M_N . Los datos de entrada en el programa pueden ser modificados para establecer los valores de longitudes máximas de la celda unidad, el ángulo β monoclinico y el volumen de la celda unidad. No se han establecido límites formales en la cantidad de picos de entrada, solo se recomienda utilizar 20 o más picos de Bragg para una indexación confiable.

Realizar el proceso de indexado con más de uno de estos programas es ideal, debido a que todos funcionan de manera diferente y lo mejor es que el indexado logre recopilar datos de alta calidad, que nos permita evidenciar después de esta etapa la identidad del grupo espacial del compuesto.

1.6.2 Asignación del grupo espacial por ausencias sistemáticas. A partir de esta etapa, el análisis asemeja el estudio que se realiza por monocristal. En la etapa 2, se pueden determinar los posibles grupos espaciales a partir de las ausencias sistemáticas, en caso de haber incertidumbre se realizará la descomposición del patrón de polvo.

La determinación de la simetría del grupo espacial o la lista de posibles grupos espaciales debe realizarse primero observando si existe la presencia de elementos de simetría infinita como la simetría traslacional, la cual genera que ciertas combinaciones de los índices de Miller se extingan o estén prohibidas debido a las contribuciones simétricas. Esta propiedad de los elementos de la simetría infinita se puede usar en la determinación de la posible simetría de los grupos espaciales a partir de los datos de difracción mediante el análisis de los índices de Miller de los picos de Bragg observados. Los únicos que causan ausencias sistemáticas son aquellos elementos de simetría infinitos, por otro lado, los elementos de simetría finita no causan este tipo de ausencias, como los ejes de rotación simple e inversión, el plano de espejo y el centro de inversión. De esta manera es posible disminuir la lista de los posibles grupos espaciales verificando todas las reflexiones observadas y analizando si se cumplen o no las condiciones de extinción.

1.6.3 Descomposición del patrón de polvo por intensidades integradas. El tercer paso de la determinación de la estructura, es la descomposición del patrón en intensidades integradas individuales, es aquí donde pueden surgir ambigüedades debido a la superposición de picos. Dicha superposición puede ser accidental o puede ser una consecuencia inevitable de la simetría (por ejemplo, la superposición exacta de reflexiones no equivalentes en ciertos grupos de Laue de alta simetría). Existen estrategias de un solo paso que se han desarrollado para la descomposición de

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

patrones utilizando programas como ALLHKL (Pawley, 1981), WPPF (Toraya, 1986), GSAS (Larson & Robert, 2004), el método de Le Bail (Le Bail, Duroy, & Fourquet, 1988), LSQPROF (Jansen, Peschar, & Schenk, 1992a) y EXTRA (Altomare et al., 1995). Pawley desarrolló en el 2006, un procedimiento basado en el ajuste de Rietveld en el que las intensidades integradas se refinan junto con los parámetros reticulares, parámetros de picos, entre otros (David, Shankland, McCusker, & Baerlocher, 2006).

El proceso de extracción de intensidades integradas es una etapa relativamente sencilla en la resolución de la estructura, existen dos técnicas principales, una de ellas es el método iterativo de Le Bail (Le Bail et al., 1988) basado en el método original de Rietveld (Rietveld, 1969) para determinar las magnitudes observadas del factor estructura, y el segundo método fue propuesto originalmente por Pawley en 1981, que utiliza un enfoque de mínimos cuadrados lineales.

En 1988 Le Bail y sus colegas, señalaron que el enfoque de Rietveld para obtener la estimación de las magnitudes del factor estructura se podía extender a la situación en la que no existe un modelo estructural inicial del cual no se pueden generar factores de estructura calculados, entonces simplemente se supone que todas las intensidades integradas son inicialmente iguales. Durante cada ciclo de mínimos cuadrados en la descomposición del patrón por este método las intensidades individuales permanecen inalteradas a diferencia del método de Pawley. La extracción se realiza una vez hecha la sustracción de la radiación de fondo, utilizando el enfoque de descomposición empleado en el método de Rietveld, dividiendo todos los picos de Bragg observados en el patrón de polvo entre diferentes reflexiones calculadas de manera proporcional a sus intensidades. El método utiliza un proceso cíclico, en el cual están contenidos los siguientes parámetros:

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

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

En el método de Le Bail, las intensidades de los picos individuales no son tratados como parámetros de mínimos cuadrados y no se refinan, lo que hace que cada ciclo de mínimos cuadrados sea más rápido debido a que la matriz es pequeña. Inicialmente, a todas las intensidades de los picos de Bragg se les asigna un valor de partida que son tratados como valores calculados, la partición de puntos observados de perfil Y_i^{obs} , conduce a un conjunto de intensidades observadas. La intensidad total de cada pico está dada por:

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

Ecuación 1.6.3-1

En la Figura 8 se observa el perfil observado por el método de Le Bail el cual se muestra como una línea roja con puntos blancos y el cálculo se muestra como una línea de color negro con puntos rojos. La intensidad total observada del pico 1 se muestra en azul y la intensidad del pico 2 en verde.

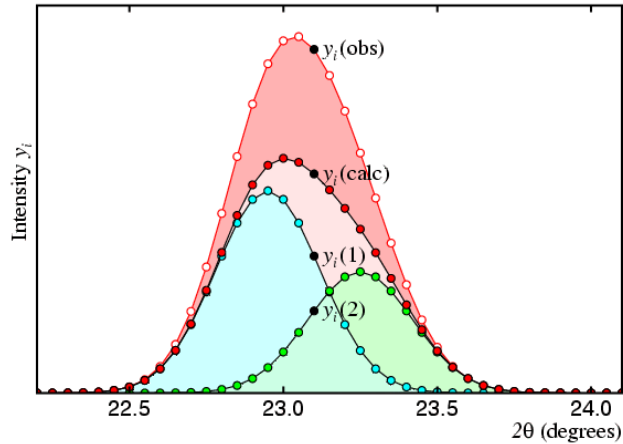


Figura 8. Representación gráfica del perfil observado por el método de Le Bail

De esta forma el valor de los puntos calculados es la suma que se toma sobre todos los puntos del perfil que puedan contribuir a la intensidad de cada máximo,

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

Ecuación 1.6.3-2

Este método es muy útil para descomponer cualquier número de picos superpuestos y permite ajustar todo el patrón de difracción para verificar que todos los máximos de difracción registrados pertenecen efectivamente a la celda unidad determinada.

La mejor forma de evaluar el grado de concordancia entre el patrón calculado para el modelo estructural y el registrado experimentalmente, es con los factores de discrepancia. Los siguientes factores se usan habitualmente para caracterizar tanto la descomposición total del patrón como la calidad del refinamiento por el método Rietveld. El factor residual del perfil o de confiabilidad, R_p :

$$R_p = \frac{\sum_{i=1}^n |Y_i^{obs} - Y_i^{calc}|}{\sum_{i=1}^n Y_i^{obs}} \times 100\%$$

Ecuación 1.6.3-3

El perfil ponderado residual, R_{wp}

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

Ecuación 1.6.3-4

El perfil esperado residual, R_{exp}

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

Ecuación 1.6.3-5

Otro de los factores con los que se evalúa la calidad del ajuste del perfil refinado es el denominado *GoF* por sus siglas en inglés Goodness of Fit o Bondad de Ajuste, χ^2 a veces referido como “chi” cuadrado se representa por la siguiente expresión:

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

Ecuación 1.6.3-6

Donde en las ecuaciones 1.1.6.3-1 a 1.1.6.3-6 los coeficientes dados son,

n es el número total de puntos medidos en el patrón de difracción de polvo experimental

Y_i^{obs} es la intensidad observada del i -ésimo punto de datos

Y_i^{calc} es la intensidad calculada del i-ésimo punto de datos

w_i es el peso del i-ésimo punto de datos, el cual se toma como $w_i = 1/\sigma_i^2 = 1/Y_i^{obs}$

p es la cantidad de parámetros de mínimos cuadrados libres

k es el factor de escala

La estructura determinada adecuadamente después del proceso de refinamiento se puede considerar que es correcta cuando los valores de R_p , R_{wp} y R_{exp} se encuentran por debajo de 0.05 (5%) y 0.10 (10%), el valor de GoF o χ^2 debe ser igual o cercano a 1. Todos los factores incluyen la contribución del fondo. Un mejor ajuste da como resultado valores más bajos de todos los residuos, lo cual caracteriza la calidad de los datos experimentales.

1.6.4 Determinación de la estructura cristalina. La determinación de la estructura se resuelve en la etapa 4 mediante métodos cristalográficos convencionales, es decir, métodos Directos o Patterson, la elección dependerá de la naturaleza química del material. En los primeros trabajos se utilizaron programas desarrollados para el análisis de datos de cristal único, sin embargo, ahora se encuentran disponibles métodos directos optimizados para el tratamiento de datos en polvo, entre los cuales se incluyen EXPO (Altomare et al., 1999) y SIMPEL (Jansen, Peschar, & Schenk, 1993). Cuando se resuelven estructuras con datos de monocristal al igual que con patrones de polvo, existe el problema de átomos ligeros que se mejora aplicando los métodos Directos, mientras que las estructuras que poseen átomos pesados son más susceptibles a las técnicas de Patterson; no obstante, el conjunto de datos es considerablemente más pequeño que el obtenido en un estudio de cristal único debido a la superposición de picos.

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La resolución de estructuras moleculares flexibles se realiza utilizando el enfoque de recocido simulado o SA por sus siglas en inglés “*Simulated annealing*” para determinar la estructura a partir de los datos de difracción de polvo de una manera diferente a los métodos utilizados en la difracción de monocristal. En el SA no se intenta extraer intensidades individuales y tratarlas como un solo cristal, sino que se concentra en generar modelos estructurales químicamente plausibles, pero aleatorios cuyos patrones de polvo calculados se comparan con los datos experimentales. Existe una barrera para la determinación de la estructura y es que se requiere de un modelo estructural inicial que se encuentre cerca de la estructura correcta, esto se debe a que los parámetros estructurales solo pueden ajustarse disminuyendo el valor de χ^2 , es decir, mejorando el ajuste entre los perfiles calculados y observados. En el método de SA, se utiliza un procedimiento de Monte-Carlo para generar modelos aleatorios para la estructura, lo que se logra realizando incrementos escalonados, aleatorios en tamaño y dirección de los parámetros estructurales; los modelos generados pueden producir un mejor ajuste o un peor ajuste entre el perfil calculado y el observado.

El potencial de la determinación de la estructura molecular utilizando el método de SA fue demostrado por primera vez por Newsam y colaboradores en 1992, quienes resolvieron la estructura cristalina del benceno previamente conocida utilizando un método de Rietveld modificado. El enfoque de SA utilizado con éxito para el benceno se puede ampliar para abarcar una gama mucho mayor de cristales que contienen restos altamente flexibles. La flexibilidad puede estar en las longitudes de enlace, los ángulos de enlace o los ángulos de torsión y en algunos casos es esencial variar todo esto para lograr una solución de estructura exitosa. La clave de este enfoque es el desarrollo de una descripción estereoquímica que permita definir las posiciones atómicas del

modelo estructural molecular en términos de longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión, en lugar de coordenadas atómicas individuales. Por analogía, el proceso de SA se entiende mejor si suponemos que queremos formar un sólido por enfriamiento de una masa fundida, debido a la alta movilidad de los átomos la energía total es muy grande y la mejor manera de minimizarla corresponde a la formación de un sólido cristalino, que se podría formar enfriando lentamente o rápidamente, en este último proceso se forma una configuración atómica con una energía total mayor a la del estado cristalino. Si la tasa de disminución de la temperatura es lo suficientemente baja, dicho enfriamiento corresponde a un proceso de recocido en el que el movimiento de los átomos libres se reduce gradualmente, lo que le permite explorar en el espacio la adaptación más favorable energéticamente.

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

1.6.5 Refinamiento de la estructura por el método de Rietveld. Una vez que se ha obtenido un modelo de partida adecuado, la etapa 5, el refinamiento de la estructura, se puede continuar utilizando el método de Rietveld, éste consiste en minimizar, mediante mínimos cuadrados, la diferencia entre el patrón de polvo experimental y el calculado, el cual requiere que se conozca de antemano una aproximación correcta a la estructura (David et al., 2006). El refinamiento de Rietveld es considerado un problema de ajuste de curvas complejo, en el cual

la expresión matemática que representa la intensidad calculada en cada paso en este patrón, está dada por:

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

Ecuación 1.6.5-1

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

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

Ecuación 1.6.5-2

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

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

Ecuación 1.6.5-3

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

Las posibles discrepancias que surgen de fallas sistemáticas del modelo de las intensidades del patrón de difracción de polvo observado, son estimaciones de error basadas en los errores estadísticos, en cada ciclo de refinamiento se minimiza el error de la aproximación de los modelos utilizados para describir el perfil de difracción de polvo, representando una estrecha correspondencia entre el perfil calculado y el observado, minimizando los residuos y dando una aproximación cada vez mejor del patrón, este proceso se repite hasta que los cambios de los parámetros son menores (Dinnebier & Billinge, 2008).

Resolver una estructura a partir de datos de polvo ha mejorado gracias al desarrollo de métodos de descomposición de patrones sofisticados, no son procedimientos de un solo paso pero es posible relacionar la descomposición del patrón y la etapa de resolución de la estructura con DOREES (Jansen, Peschar, & Schenk, 1992b) y FTPS (Estermann & Gramlich, 1993; Estermann, McCusker, & Baerlocher, 1992) y aquellos basados en la máxima entropía (David, 1987, 1990) y procedimientos de ajuste bayesianos (Sivia & David, 1994). Un método que se ha utilizado en otras áreas de la cristalografía y que se ha adaptado para datos en polvo es el programa MICE (Gilmore, Bricogne, & Bannister, 1990). Con la optimización en la instrumentación y el desarrollo

de algoritmos junto con una mayor potencia de cálculo, las estructuras cristalinas más complejas se están resolviendo únicamente a partir de los datos de difracción de polvo.

1.6.6 Validación de la estructura cristalina. Hace aproximadamente 12 años se introdujo en la cristalografía química la validación de estructuras automatizada, como una herramienta para ayudar a los profesionales en los análisis de estructuras cristalinas. El paquete checkCIF/PLATON de validación es un servicio disponible en la web de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr), es fácil de usar y requiere un archivo en formato .CIF de la estructura del cristal. El software de verificación prueba los datos en el CIF para verificar su integridad, calidad y consistencia. Además, la estructura informada se verifica en busca de análisis incompletos, errores en el análisis y problemas relevantes que deben ser verificados. El informe del proceso de validación se genera en forma de una lista de alertas sobre los problemas que deben corregirse, verificarse o comentarse (Spek, 2009).

Los problemas que se pueden generar en la validación se dividen en cuatro: 1) Datos faltantes o inconsistentes; 2) Indicadores de que el modelo de estructura puede ser incorrecto o deficiente; 3) Indicadores de que la calidad de los resultados del estudio puede ser baja y; 4) Mejoras en la apariencia, consultas y sugerencias. A cada uno de estos cuatro problemas, el software de validación le asigna uno de los cuatro niveles de importancia A, B, C y G. Las alertas de nivel A generalmente indican que la acción correctiva es imperativa o tiene que haber una explicación científicamente aceptable para el caso en cuestión. Las alertas de nivel G se refieren a problemas que pueden ser correctos pero que deben verificarse (Spek, 2009).

1.7 Otras técnicas de caracterización de los materiales cristalinos

En la actualidad existen numerosas técnicas para elucidar y determinar la estructura molecular y cristalina de un compuesto, como lo son las espectroscopias ultravioleta (UV) e infrarroja (IR), las espectrometrías de masas, y las técnicas de difracción de rayos X.

1.7.1 Espectroscopia infrarroja. Mediante la espectroscopia infrarroja se pueden caracterizar materiales sólidos. Cuando una muestra es irradiada con una fuente de energía infrarroja, la absorción de energía IR por la muestra resulta en transiciones entre niveles de energía moleculares vibracionales y rotacionales, un modo vibracional activo en el IR se debe a un cambio en el momento dipolar de la molécula que es característico de la misma. Al observar los modos vibracionales de una molécula, es posible caracterizar la estructura del compuesto en estudio; esta técnica se usa de forma complementaria para evaluar el polimorfismo existente en un fármaco y puede ser utilizado en estudios del contenido de agua en especies hidratadas (Brittain, 1995). Para obtener un espectro infrarrojo de sólidos en polvo de alta calidad es mejor hacer uso del método de reflectancia difusa e interpretando la compilación de frecuencias a través de los grupos funcionales convencionales.

En los espectros IR se puede observar diferentes características en algunas bandas que permiten identificar la presencia de polimorfos de un mismo material, muchos compuestos, especialmente moléculas orgánicas pueden existir en más de una forma cristalina y no cristalina, estas diferentes formas le confieren distintas propiedades como higroscopicidad, estabilidad fisicoquímica, velocidad de disolución, biodisponibilidad, solubilidad y capacidad de compresión, entre otras, las

cuales pueden ser aprovechadas en la comercialización de un fármaco. Por consiguiente, la investigación del polimorfismo y la formación de solvatos se han convertido en un requisito en la industria farmacéutica. Con los espectros IR además de elucidar la estructura del material y de sus polimorfos, también es posible realizar una comparación con los espectros reportados en las bases de datos y establecer cambios estructurales en la molécula.

El carbovir (Nguyen, Ghosh, Gatlin, & Grant, 1994), tiene una potente actividad in vitro contra

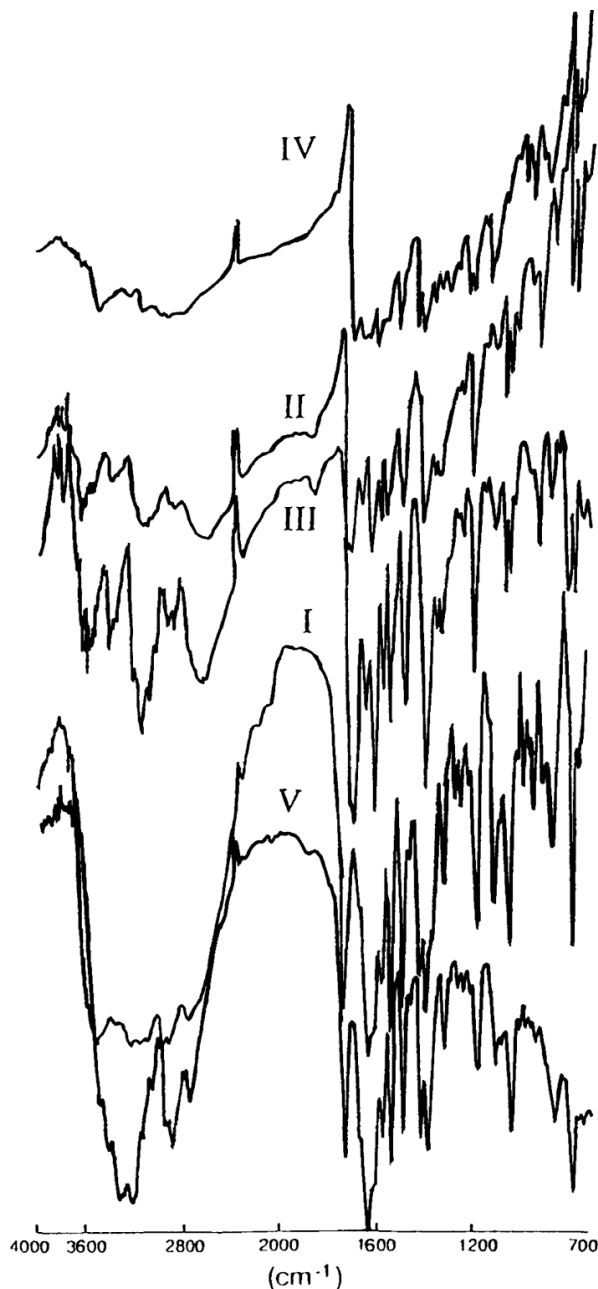


Figura 9. Espectro IR para diferentes polimorfos del Carbovir

los virus humano de inmunodeficiencia (VIH); el carbovir existe en dos formas monohidratadas, las formas I y V, y en tres diferentes formas polimórficas anhidras II, III y IV (Figura 9), los espectros IR son idénticos entre sí; no obstante los espectros IR de las formas I-IV mostraron cambios graduales a frecuencias más bajas en la región de huella dactilar, las formas I-IV mostraron un cambio en el pico C = O a 1700 cm^{-1} con un corrimiento a un menor frecuencia. Sin embargo, los espectros de las formas I y V fueron similares, exhibiendo picos adicionales cerca de 3100 cm^{-1} que surgen de la presencia de moléculas de agua. Los espectros IR en la Figura 9 proporcionan un medio para distinguir las formas anhidras del carbovir.

1.7.2 Análisis termo gravimétrico y calorimetría de barrido diferencial (TGA/DSC).

Las técnicas de análisis térmico son utilizadas para caracterizar compuestos puros,

polimorfismo, solvatación, degradación y compatibilidad con excipientes en productos farmacéuticos. El método de análisis termogravimétrico es una medida de la pérdida de peso por inducción térmica de un material como función de la temperatura aplicada. Se utiliza para estudiar procesos de desolvatación y descomposición de un compuesto, puede también ser usado para comparar la estabilidad térmica de las modificaciones estructurales de compuestos similares (Brittain, 1995).

El análisis termogravimétrico normalmente se acompaña de un análisis de calorimetría de barrido diferencial DSC, que mide la diferencia de temperatura entre una muestra y una referencia interna en función del tiempo y de la temperatura. La diferencia de temperatura observada se traduce en un flujo de calor. Esto permite medir transiciones endotérmicas y exotérmicas en función de dicha temperatura. Estas técnicas se utilizan en la caracterización de polímeros y adhesivos, productos farmacéuticos, productos alimenticios, biológicos, cerámicas, semiconductores y materiales orgánicos, inorgánicos, metálicos y compuestos, e incluso para determinar la pureza absoluta de un compuesto o estudiar compuestos polimorfos (Zambrano, 2014).

Un ejemplo de compuestos polimorfos que se estudian por la técnica TGA/DSC es el carbovir, en la Figura 10 se muestra el gráfico DSC de las formas I a V del fármaco, en el cual la temperatura más alta del endoterma es de 284°C y se atribuye a la fusión y descomposición del fármaco. Por encima del punto de fusión, los termogramas de la Figura 11 muestran la pérdida de peso en un paso desde 295°C que corresponde a la continua descomposición de carbovir. La primera endoterma 70°C en la gráfica DSC de la forma I se atribuyó a la pérdida de agua de la red cristalina,

que se demuestra mediante una pérdida de peso en dos pasos en el TGA de 24° a 120°C, lo que sugiere que la forma I es un hidrato. Estas observaciones, junto con la falta de una pérdida de peso correspondiente en el termograma, sugieren que estas transiciones corresponden a la conversión de una forma cristalina en otra. El análisis por DSC, ha sido utilizado para determinar las diferencias de los puntos de fusión de distintas formas cristalinas, debido a que existen variaciones entre un polimorfo y otro. De acuerdo con esto es posible inferir que en el carbovir se da lugar a las siguientes formas cristalinas: I (<170°C), III (170°-195°C), II (195°-267°C) y IV (267°-275°C) (Nguyen et al., 1994).

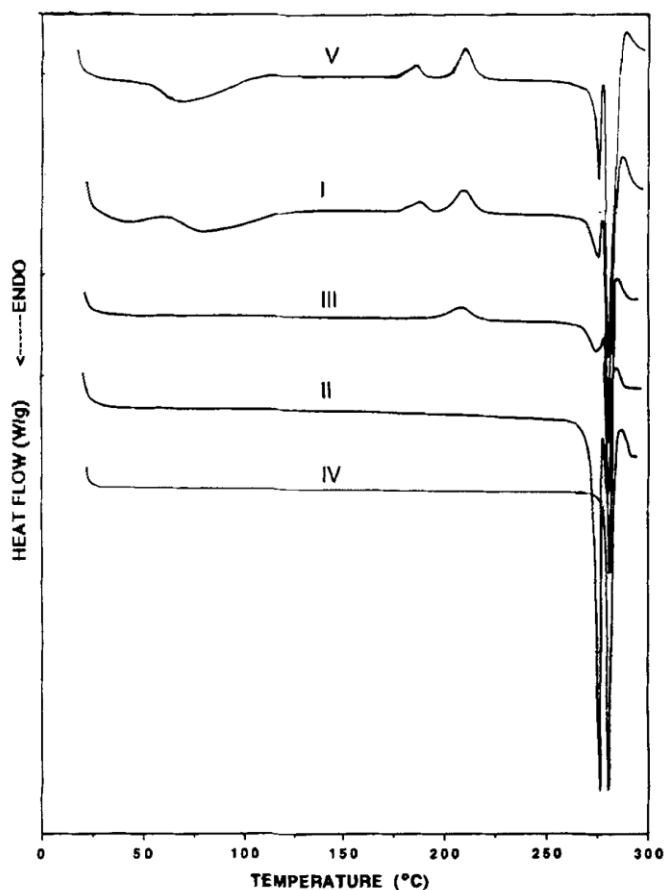


Figura 10. Gráfico DSC de las cinco formas de carbovir en orden de disminución del contenido de agua de los hidratos (formas V y I) y aumento de la temperatura de formación de los polimorfos (formas III, II y IV). Tomada de (Nguyen et al., 1994)

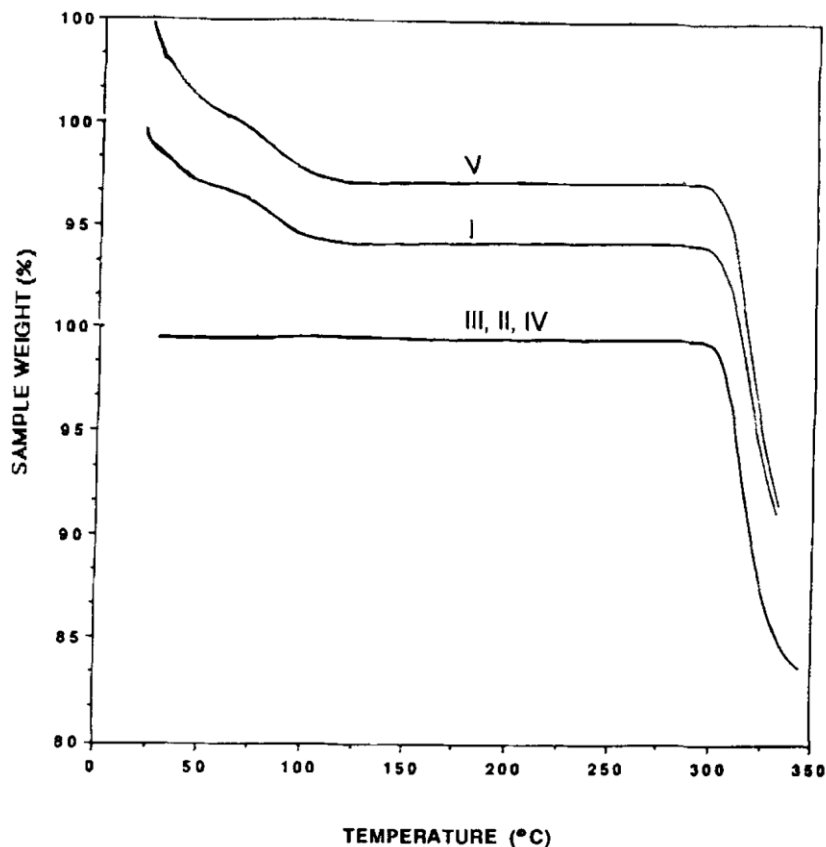


Figura 11. Termogramas de las cinco formas de carbocvir en orden de disminución del contenido de agua de los hidratos (formas V y I) y aumento de la temperatura de formación de los polimorfos (formas III, II y IV). Tomada de (Nguyen et al., 1994)

La forma I es un hidrato pseudopolimórfico de la forma anhidra obtenida calentando de forma I a 170°C sin exceder esta temperatura. Por otro lado, las formas II a IV no mostraron ninguna pérdida de peso de 24° a 120 °C en los termogramas TGA (Figura 11) la forma I es un hidrato y las formas II a IV son formas polimórficas diferentes sin solvatar.

1.8 Análisis de superficies de Hirshfeld

La superficie de Hirshfeld surgió como un intento para definir el espacio ocupado por una molécula en un cristal, dividiendo la densidad electrónica del cristal en fragmentos moleculares; sin

embargo, las superficies en los límites son lisas por partes, con discontinuidades abruptas que hacen que la integración numérica no sea trivial, es por esto que las superficies de Hirshfeld poseen una serie de atributos que permiten explorar las interacciones intermoleculares en los cristales. Hirshfeld definió una función de peso para cada átomo en una molécula, y por lo tanto, las cargas atómicas y otras propiedades obtenidas por integración numérica,

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

Ecuación 1.8-1

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

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

Ecuación 1.8-2

Donde, $\rho^{mol}(r)$ es la densidad electrónica molecular. Estas ecuaciones tienen importantes consecuencias, debido a que las densidades electrónicas atómicas alcanzan un pico pronunciado cerca de los núcleos y decaen exponencialmente, así que la función de peso para el átomo a , $w_a(r)$ es una función escalar continua en tres dimensiones, limitada por los valores 1,0 en el núcleo a y 0 a distancias lejos del núcleo. Debido a que en el denominador de la ecuación 1.3-1 es la suma de las densidades electrónicas atómicas promediadas esféricamente para la molécula, la suma de todas las funciones de peso atómico en cualquier punto en el espacio es necesariamente la unidad, y por lo tanto, la suma de los fragmentos atómicos $\rho_a(r)$ es simplemente $\rho^{mol}(r)$. Esto significa que el esquema de Hirshfeld agota todo el espacio, pero los fragmentos atómicos se superponen en lugar

de ser discretos, de esta forma una función de peso puede definirse finalmente para una molécula en un cristal,

$$w_a(r) = \frac{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{at}(r)}{\sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{at}(r)} = \frac{\rho_{promolécula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)}$$

Ecuación 1.8-3

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

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

1.9 Simulación de la Morfología del Cristal

La forma de un cristal es una característica importante que puede influir en las propiedades fundamentales del material, incluida la velocidad de disolución, la solubilidad, la estabilidad en el almacenamiento y la compresibilidad. Comprender el mecanismo mediante el cual un material con una estructura interna distinta cristaliza y forma diferentes formas permitirá al ingeniero manipular el proceso de cristalización, de modo que se obtenga la forma deseada.

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

2. La Química Supramolecular y las Interacciones en el Empaquetamiento Cristalino

2.1 Introducción

Una vez se determina la estructura cristalina de un compuesto por difracción de rayos X de polvo o monocristal, es de gran importancia conocer todas las interacciones que le confieren la estabilidad a un material y que mantienen unidas las moléculas en el arreglo cristalino. En este capítulo se estudia el alcance de la química supramolecular y específicamente la ingeniería de cristales sobre el análisis de las fuerzas de algunas interacciones fuertes y débiles que forman parte del empaquetamiento cristalino de un material.

2.2 La química supramolecular

La química supramolecular es definida en su sentido más amplio como el estudio de las propiedades químicas, físicas y biológicas de compuestos de gran complejidad, estas especies se mantienen unidas y organizadas por interacciones no covalentes que les confieren estabilidad termodinámica. Al considerar un sistema supramolecular es importante tener en cuenta la influencia de todas estas interacciones y efectos relacionados con el sistema involucrado, así como con su entorno (por ejemplo, solvatación, emparejamiento de iones, red cristalina, fase gaseosa, etc.) (Steed & Atwood, 2009).

Las interacciones no covalentes unen dos o más especies, dando como resultado las supermoléculas, que poseen propiedades diferentes en comparación a cada especie por individual. Este tipo de interacciones no covalentes favorece la formación de moléculas más complejas y confieren mayor estabilidad termodinámica a estos arreglos moleculares. Los cristales formados a partir de moléculas orgánicas son un ejemplo claro de la química supramolecular, debido a que en un fragmento microscópico del tamaño de un cristal en un arreglo periódico, se encuentran

enlazadas cientos de moléculas por interacciones no covalentes lo que las mantiene unidas en el enrejado cristalino.

La construcción de una supermolécula es un procedimiento que se encuentra ligado a la química supramolecular, ya que implica una combinación selectiva de moléculas, este proceso de reconocimiento molecular se realiza con el fin de crear sistemas moleculares que posean mayor estabilidad y se lleva a cabo analizando las interacciones inter- e intramoleculares que incluyen las fuerzas de van der Waals, interacciones electrostáticas, interacciones $\pi \cdots \pi$, enlaces de hidrogeno y enlaces de coordinación, entre otros (Desiraju, 2003).

2.3 Ingeniería de cristales

El diseño y la comprensión de la forma en que las moléculas cristalizan para producir nuevos materiales con una estructura y propiedades definidas, es considerada como un tipo de química sintética de cristales o ingeniería de cristales. La síntesis de cristales es un proceso difícil de controlar ya que implica la manipulación de un conjunto sinérgico de interacciones intermoleculares de largo y corto alcance. La fuerza de algunas interacciones disminuye con la distancia, mientras que otras, como los enlaces de hidrógeno y las interacciones dipolares, pueden ser efectivas a larga distancia. El objetivo de la ingeniería de cristales es diseñar y preparar un material cristalino basado en el conocimiento, o al menos la consideración de las capacidades de unión estérica, electrónica, topológica e intermolecular de los componentes, para predecir y quizás controlar la estructura del cristal (Steed & Atwood, 2009).

La ingeniería de cristales es un enfoque que puede ser aplicado a una amplia gama de materiales cristalinos, ofreciendo un método alternativo y apropiado para mejorar propiedades importantes como la velocidad de disolución y absorción de un ingrediente farmacéuticamente activo en el organismo, problemas de compresión y homogenización que atañen a la industria farmacéutica y que por medio de la ingeniería de cristales pueden ser resueltos, analizando y reconociendo las interacciones no covalentes presentes en los IFAs, para mejorar sus propiedades en el estado sólido.

2.4 Interacciones en el empaquetamiento cristalino

Los materiales cristalinos son más estables termodinámicamente en comparación con su contraparte amorfa, es por esto que la síntesis de cristales ha sido de gran importancia en la industria farmacéutica. Los diferentes tipos de interacciones moleculares que posea un compuesto en el enrejado cristalino generan como resultado mayor estabilidad.

2.4.1 Enlace de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno se encuentran entre las interacciones intermoleculares más fuertes que mantiene unidas las moléculas de un material a través del cristal. El enlace de hidrógeno se identifica como $D - H \cdots A$, donde en esta interacción se encuentra enlazado covalentemente el átomo de H a un átomo electronegativo, el átomo D que actúa como donador del hidrógeno y un átomo que tiene pares de electrones libres o que es rico en electrones (sistema- π) actúa como aceptor A. De esta forma se realiza el enlace de hidrógeno cuando la electronegatividad de D en relación con H en el enlace covalente ($D - H$) es tal que desequilibra la nube electrónica del sistema, desplazando la densidad electrónica hacia el átomo más

electronegativo y dejando el protón con una carga parcial positiva, el aceptor A con carga parcial negativa interactúa con el protón expuesto (Gilli & Gilli, 2009).

Los enlaces de hidrógeno se clasifican en inter e intramoleculares y de acuerdo a su energía y parámetros geométricos pueden clasificarse como convencionales, que son enlaces fuertes llamados “puentes de hidrógeno”, y no convencionales (Tabla 1).

Tabla 1

Clasificación de los enlaces de Hidrógeno de acuerdo a su fuerza de enlace

| Enlace-H | Muy Fuerte | Fuerte | Débil |
|--|---|--|--|
| Energía del enlace (Kcal/mol) | 15-45 | 4-15 | 1-4 |
| Longitud del enlace $H \cdots A$ (Å) | $(H - A \approx D - H)$ 1.2-1.5 | $(H - A > D - H)$ 1.5-2.2 | $(H - A \gg D - H)$ 2.2-3.2 |
| $D \cdots A$ (Å) | 2.2-2.5 | 2.5-3.2 | 3.2-4.0 |
| Ángulo $D - H - A$ (°) | 165-180 | 130-180 | 90-150 |
| Alargamiento de la distancia del enlace, $A - H$ (Å) | 0,05-0,2 | 0,01-0,05 | 3,0-4,0 |
| $\angle (A - H \cdots B)(A)$ | 175-180 | 130-180 | 90-180 |
| Ejemplos | $(F - H \cdots F)$ $(N - H \cdots N)$ $(P - OH \cdots O = P)$ | $(O - H \cdots O = C)$ $(N - H \cdots O = C)$ $(O - H \cdots O - H)$ | $(C - H \cdots O)$ $(C - H \cdots N)$ $(C/O/N - H \cdots \pi)$ |

El enlace de hidrógeno ($D - H \cdots A$) es principalmente de carácter electrostático, Su fuerza parece ser un equilibrio de varios factores que incluyen: las interacciones entre cargas que se han desarrollado en D, A y H , la polarizabilidad de la nube electrónica alrededor del átomo aceptor

(A) para que sus pares de electrones solos estén disponibles para el protón, la transferencia de carga eléctrica de A a H, a través del enlace sigma y la repulsión electrónica entre D y A (Figura 12).

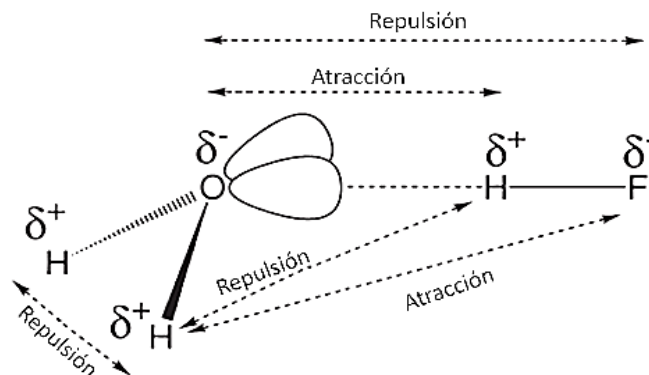


Figura 12. Repulsión electrónica del enlace de hidrógeno

Tomar la suma de los radios de Van der Waals como criterio para determinar las distancias de los enlaces de hidrógeno es lo que se hace comúnmente; si la distancia entre un átomo A y B es menor que la suma de radios de Van der Waals, se presume que la interacción es un enlace de hidrógeno, un átomo de hidrógeno está disponible para formar tal interacción. El ángulo ($D - H \cdots A$) define la direccionalidad del enlace de hidrógeno, que se encuentra cerca de 180° para alta direccionalidad; sin embargo, puede doblarse a un valor tan bajo como 120° (Weber, 1998).

La formación de un enlace de hidrógeno se describe usualmente en términos geométricos (Figura 13) (Desiraju & Steiner, 1999), definiendo los parámetros d , D , θ , Φ , Ψ , en la Figura 13, d es la distancia hidrógeno-aceptor, D la distancia de los átomos $D - A$, θ el ángulo formado entre los átomos $D - H \cdots A$, Φ es el ángulo $H \cdots A - R'$ y ψ el ángulo entre $R - D - H$.

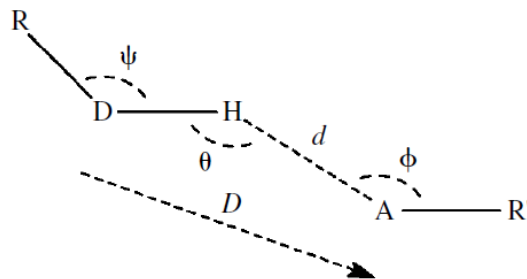


Figura 13. Representación geométrica del enlace de hidrógeno. Adaptado de (Gilli & Gilli, 2009)

Existe un método basado en la teoría de Grafos de Etter (Etter & MacDonald, 1990), para categorizar los enlaces de hidrógeno de acuerdo al motivo que forman, diseñando un esquema para clasificar y representar simbólicamente los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno que se pueden formar en el estado sólido, mediante un grafo G que designa el patrón, r es el número de átomos involucrados en el enlace, d es el número de átomos dadores y a el número de átomos aceptores, el grafo se expresa de manera general como,

$$G_d^a(r)$$

Existen cuatro diferentes asignaciones que se le pueden dar al descriptor G basado en el tipo de enlace ya sea inter- o intramolecular: S para denotar un enlace de hidrógeno intramolecular. Para enlaces intermoleculares, C se refiere a enlaces de hidrógeno que forman cadenas infinitas, R se usa cuando se forman anillos, D se refiere a la formación de dímeros discretos o cadenas finitas. De esta forma se asignan el conjunto de grafos de acuerdo al motivo del tipo de enlace de hidrógeno conformado (Etter & MacDonald, 1990).

Los enlaces de hidrógeno poseen una direccionalidad que se da en función de su fuerza y distancia de enlace, entre más corto sea el enlace de hidrógeno, más cercano a 180° será el ángulo

de enlace ($D - H \cdots A$). Interacciones más débiles como $C - H \cdots O$ o $C - H \cdots N$, poseen una distancia de enlace menor entre el carbono y el átomo aceptor que la suma de sus radios de van der Waals. La interacción entre un grupo $C - H$ y un átomo de oxígeno vecino tiene aproximadamente un tercio de la energía de un enlace de hidrógeno $O - H \cdots O$ (Desiraju, 1990); pero a pesar de que estas interacciones sean débiles se presentan en gran cantidad y contribuyen a la energía total del sistema. Por otro lado los enlaces de hidrógeno fuertes como ($O - H \cdots O$) y ($N - H \cdots O$), se forman muy a menudo en las redes cristalinas y debido a su fuerza de enlace estabilizan la estructura cristalina.

Existen otro tipo de interacciones $X - H \cdots \pi$ (fenilo), es la interacción de un átomo de hidrógeno con el sistema π de un anillo aromático, ya sea de manera intermolecular o intramolecular. Aunque la existencia de estos tipos de interacción ha ganado atención reciente en la literatura, la geometría no es bien conocida; sin embargo Malone y sus colegas (Malone, Murray, Charlton, Docherty, & Lavery, 1997), realizaron un estudio en colaboración con la base de datos de Cambridge (Cambridge Structural Database CSD) y realizando cálculos teóricos para examinar las geometrías y las energías de enlace de disposiciones conocidas y nuevas, que permitieran examinar las interacciones $X - H \cdots \pi$, donde $X = O, N, S$ o C y π es un anillo de fenilo. Como resultado de este estudio se obtuvieron las geometrías que se presentan en la Figura 14, en donde para cada una de ellas se cumplen ciertos parámetros de ángulos y distancias de interacción (Tabla 2).

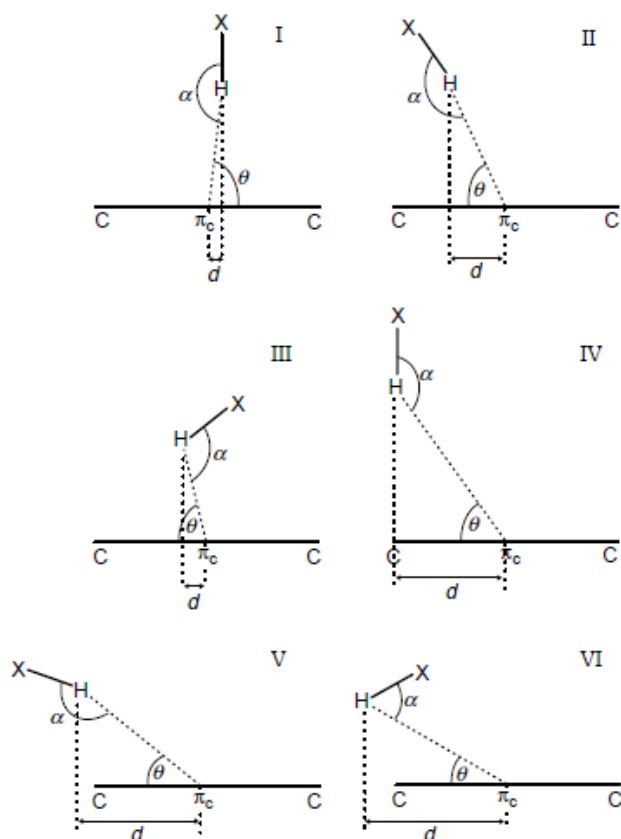


Figura 14. Geometría de la interacción $X - H \cdots \pi$

Tabla 2

Parámetros que cumplen cada uno de los tipos de geometría de la interacción $X - H \cdots \pi$

| Tipo de Geometría | Parámetros |
|-------------------|--|
| Tipo I | $d \pi_{CH} \leq 3,05 \text{ \AA}$; $\theta \geq 53^\circ$; $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$; $d \leq 0,5 \text{ \AA}$ |
| Tipo II | $d \pi_{CH} \leq 3,05 \text{ \AA}$; $\theta \geq 53^\circ$; $150^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$; $0,5 < d/\text{\AA} \leq 1,4$ |
| Tipo III | $d \pi_{CH} \leq 3,05 \text{ \AA}$; $\theta \geq 53^\circ$; $\alpha < 150^\circ$; $d \leq 1,4 \text{ \AA}$ |
| Tipo IV | $d \pi_{CH} \leq 3,05 \text{ \AA}$; $40^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$; $130^\circ \leq \alpha \leq 150^\circ$; $1,4 < d/\text{\AA} \leq 1,5$ |
| Tipo V | $d \pi_{CH} \leq 4,0 \text{ \AA}$; $\theta \leq 90^\circ$; $90^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$; $d > 1,4 \text{ \AA}$ |
| Tipo VI | $d \pi_{CH} \leq 4,0 \text{ \AA}$; $\theta \leq 90^\circ$; $\alpha \geq 90^\circ$; $d > 1,4 \text{ \AA}$ |

El origen de esta interacción débil se ha atribuido a un tipo de enlace entre un ácido blando ($C - H$) y una base blanda (sistema- π). La interacción de tipo $C - H \cdots \pi$ posee una entalpía pequeña de alrededor de 1 kcal/mol, por lo que son consideradas interacciones de tipo de enlace de hidrógeno débil, donde el sistema- π actúa como aceptor del átomo de hidrógeno.

Además de las interacciones del tipo de enlace de hidrógeno, existen otros tipos de interacciones débiles que pueden tener influencia en el empaquetamiento cristalino. Entre ellas están las interacciones dipolo-dipolo, asociadas a moléculas polares, que ocurre cuando moléculas con dipolos permanentes interactúan. En este tipo de materiales también están presentes las interacciones de Van der Waals, que resultan de la polarización instantánea de las moléculas no polares debida a oscilaciones de la nube electrónica alrededor del núcleo de un átomo (Steed & Atwood, 2009).

3. Hipótesis

A partir de la técnica de difracción de rayos X de muestras policristalinas será posible determinar la estructura cristalina del cloruro de olopatadina, cetirizina y cloruro de levocetirizina.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la estructura cristalina de la cetirizina y los cloruros de olopatadina y levocetirizina por difracción de rayos X de polvo.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los principios activos mediante técnicas espectroscópicas, de análisis térmico y difracción de muestras policristalinas.
- Modelar la estructura cristalina de la cetirizina y los cloruros de olopatadina y levocetirizina.
- Validar las estructuras obtenidas a partir del modelado de los IFAs.
- Realizar el análisis de superficies de Hirshfeld para cada una de las estructuras de los IFAs.
- Simular la morfología del cristal utilizando el método Bravais - Friedel - Donnay - Harker (BFDH).

5. Productos de Interés Farmacéutico a Estudiar

5.1 Antihistamínicos

La histamina (Figura 15) es una amina compuesta por un anillo imidazólico y un grupo etilamino como cadena lateral; fue identificada por primera vez por Sir Henry Dale en 1910, y en la década de los 20 fue reconocida como un importante mediador patogénico de los trastornos alérgicos como la rinitis y la urticaria (Passalacqua et al., 1996). El primer antagonista del receptor de histamina fue descubierto por Staub y Bovet, (Slater, Zechnich, & Haxby, 1999). Los antagonistas de la histamina llamados de “primera generación”, a los que pertenecían más de 40 compuestos desarrollados de 1942 a 1981, demostraron actividad en el sistema nervioso central y escasa especificidad del receptor, lo que provocó una marcada sedación y efectos anticolinérgicos que muchos pacientes no toleraban (Simons, 1989).

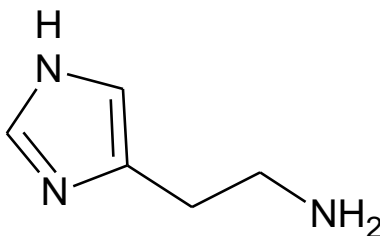


Figura 15. Estructura molecular de la histamina

Para mejorar la selectividad y tolerancia de los antagonistas de la histamina H₁ y disminuir o eliminar sus efectos sedantes y anticolinérgicos, se desarrolló una nueva generación de antihistamínicos llamados "antihistamínicos de segunda generación". El primero de los nuevos antihistamínicos de segunda generación que llegó al mercado fue la terfenadina, seguido por el astemizol en 1981. Otros que se han unido al mercado desde entonces incluyen: acrivastina (en todo el mundo), azelastina (África, Europa, América del Norte), cetirizina (Europa, Norte América, Australasia), ebastina (Europa), emedastina (Asia, América del Norte), fexofenadina

(Europa, América del Norte), ketotifeno (Asia, Europa, Australasia), levocabastina (África, Europa, Indonesia, América del Norte), loratadina (en todo el mundo), mizolastina (Europa) y oxatomida (África, Asia, Europa, América del Sur). El cloruro de olopatadina y la cetirizina antihistamínicos de segunda generación, se han unido al mercado de antialérgicos por inhibir potentemente la permeabilidad vascular inducida por la histamina y bloquear la respuesta alérgica (Simons, 1989; Slater et al., 1999).

5.1.1 Cloruro de olopatadina. En 1991, Ohshima y colaboradores desarrollaron una nueva serie de compuestos derivados de 6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepinas (Figura 16) (Ohshima et al., 1991), que fueron evaluados para determinar su potente inhibición como agentes antialérgicos, efectivos y oralmente activos con pocos efectos secundarios. Este estudio reveló que existe una relación estructura-actividad la cual demuestra que aquellos compuestos que contengan en su estructura un anillo de dibenzoxepina, un carboxilo terminal unido por un enlace doble en la posición 2 del anillo de oxepina, y un grupo dimetilamino terminal, poseen una mejor actividad antialérgica (Kumazawa et al., 1991; Ohshima et al., 1992).

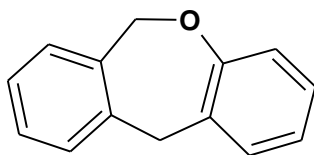


Figura 16. Estructura de 6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepina

En 1996 Sharif y colaboradores, demostraron que el cloruro de olopatadina (Figura 17) es un nuevo fármaco antihistamínico y antialérgico que inhibe potentemente la permeabilidad vascular inducida por la histamina y bloquea la respuesta alérgica (Sharif, Xu, Miller, Gamache, & Yanni, 1996; Sharif, Xu, & Yanni, 1996). Esto conllevó a nuevos estudios farmacológicos,

farmacocinéticos e investigaciones de las propiedades a nivel clínico del cloruro de olopatadina (Ohmori et al., 2002, 2004); también se han llevado a cabo análisis de interconversión conformacional del fármaco que modifiquen su acción terapéutica (Lei, Zhu, Yang, & Cui, 2008) e investigaciones de formación de polimorfismo en el estado sólido (Łaszcz et al., 2016). Recientes reportes proporcionados por la compañía japonesa Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. informan que para el año 2017, se inició la comercialización de tabletas de hidrocloreuro de olopatadina en estado sólido en Japón bajo el nombre de Allelock para el tratamiento del inicio y agravación de las enfermedades alérgicas (Kirin, 2017).

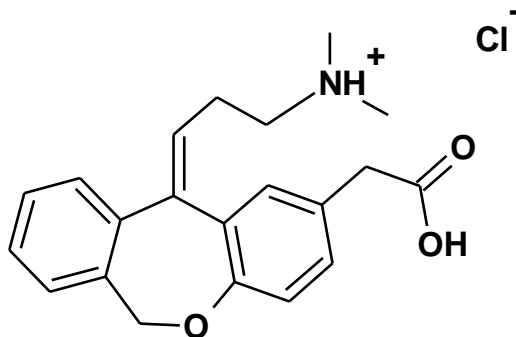


Figura 17. Estructura molecular del cloruro de olopatadina

El cloruro de olopatadina es un antialérgico/antihistamínico con propiedades de estabilización de las células mastocitos, antagonista selectivo de los receptores H_1 inhibiendo la liberación de histamina y otros mediadores pro-inflamatorios de los mastocitos (Sweetman, 2009); posee un anillo heteroatómico de siete miembros llamado oxepano, el cual está presente en muchos productos naturales de interés biológico (Łaszcz et al., 2016).

La olopatadina tiene un grupo funcional carboxílico ($pK_{a1} = 4,18$) y un grupo amino terciario ($pK_{a2} = 9,79$). Existe de forma predominante como ion híbrido en el intervalo de pH entre los dos

valores de pKa con un grupo carboxílico cargado negativamente y un grupo amino terciario cargado positivamente; el punto isoeléctrico del ion híbrido de olopatadina se encuentra a pH 6,99 (Wall, 2013).

La estructura de la olopatadina es tal, que las interacciones intramoleculares existen y son significativas, debido a la distancia y al ángulo de unión entre los grupos funcionales cargados de forma opuesta. Estas interacciones reducen eficazmente el carácter iónico y dipolar de la molécula (Wall, 2013).

5.1.2 Cetirizina y cloruro de levocetirizina. El dihidrocloruro de cetirizina (Figura 18), se comercializa comúnmente como cetirizina, y su enantiómero R levorrotatorio (levocetirizina) son antihistamínicos de segunda generación que bloquean los receptores de histamina H₁, se usan ampliamente para tratar los síntomas alérgicos asociados con la fiebre del heno, las alergias estacionales, la urticaria, el angioedema y la dermatitis atópica. La levocetirizina muestra un mejor perfil farmacológico que la mezcla racémica, y se comercializa como Xyzal™ en Europa (Pflum, Krishnamurthy, Han, Wald, & Senanayake, 2002). Estos IFAs pertenecen a la clase de antihistamínicos tipo piperazina y, al igual que otros antihistamínicos de segunda generación, son considerados no sedantes, estudios han demostrado que la sedación es menos común con cetirizina y levocetirizina que con antihistamínicos de primera generación (US 2004/0186112 A1, 2002).

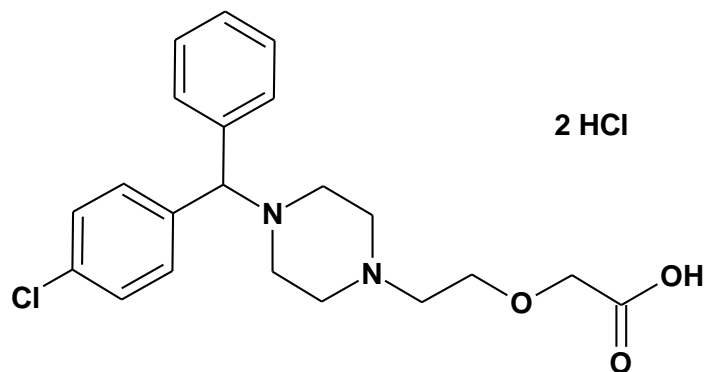


Figura 18. Estructura molecular del dihidrocloruro de cetirizina

La cetirizina compite con la histamina H_1 en la unión con los receptores de la superficie de células efectoras, lo que resulta en la supresión de edema histamínico, llamarada, y prurito. La baja incidencia de sedación se puede atribuir a una menor penetración de cetirizina en el sistema nervioso central como resultado del grupo carboxilo menos lipófilo en la cadena lateral de etilamina (Pflum et al., 2002).

La cetirizina y el cloruro de levocetirizina no se encuentran reportados en la base de datos CSD, en cambio en la PDF-4 Organics se encuentran cuatro tarjetas de entrada registradas de la siguiente forma: 00-058-1973 (Dihidrocloruro de cetirizina), 00-058-1974 (Dihidrocloruro de dextrocetirizina), 00-058-1975 (Dihidrocloruro de levocetirizina) que son patrones de baja calidad no indexados y la tarjeta 00-066-1627 (Dihidrocloruro de cetirizina) que corresponde a un patrón de buena calidad indexado.

6. Metodología

6.1 Ensayos de recristalización de los IFAs de estudio

Los principios farmacéuticamente activos en una primera etapa fueron recristalizados a temperatura ambiente para obtener un patrón de difracción de buena calidad, Los solventes se escogieron de acuerdo a su polaridad, solubilidad y posibilidad de supersaturación, por lo cual fueron utilizados metanol, etanol, agua y DMF. Las muestras fueron recristalizadas por el método de evaporación lenta de solvente para realizar posteriormente su caracterización.

6.2 Técnicas de caracterización

6.2.1 Análisis por espectroscopia FT-IR. El análisis por FT-IR es una de las técnicas utilizadas en la caracterización de ingredientes farmacéuticos. Los espectros fueron registrados por transmisión, con una celda de reflexión total atenuada (ATR), en el espectrómetro ALPHA II FT-IR (Figura 19), que posee el grupo de investigación y se encuentra en el laboratorio 406 del Edificio de Investigaciones del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.



Figura 19. Espectrómetro ALPHA II FT-IR

6.2.2 Análisis térmico TGA-DSC. Los análisis térmicos se realizaron en un equipo NETZSCH STA 449 F3 Jupiter (Figura 20), ubicado en el Laboratorio de Docencia de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander. Para la toma de los TGA-DSC se utilizaron entre 5 y 10 mg de muestra, calentadas en un rango de temperatura de 35°-500°C. En general, los termogramas, tanto de TGA y DSC, se tomaron con flujo de nitrógeno para tener condiciones de atmósfera inerte con una velocidad de flujo de unos 250 mL/min. El barrido de calentamiento para los análisis fueron del orden de 10°C/min.



Figura 20. Equipo TGA-DSC NETZSCH STA 449 F3 Jupiter

6.2.3 Difracción de rayos X de muestras policristalinas. El registro de los patrones de difracción se realizó a temperatura ambiente en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), funcionando a 40 kV y 40 mA. Los patrones se registraron a pasos de $0,02035^\circ$ (2θ), en un rango de 2° a 70° en tiempos de 1,2 s por paso. El difractómetro está equipado con una rendija de Soller de $2,5^\circ$, ranura de divergencia de 0,6 mm, filtro de níquel de 0,02 mm, y un detector LynxEye. El equipo se encuentra en el Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatimar de la Universidad Industrial de Santander.

Los patrones de los ingredientes farmacéuticos fueron registrados sin realizar ninguna preparación de la muestra, simplemente el espécimen seleccionado se montó en un portamuestra PMMA (Polimetilmetacrilato).

Los mejores patrones de difracción de polvo obtenidos para cada compuesto fueron analizados por búsqueda/superposición teniendo como referencia la base de datos PDF-4/Organics (Powder Diffraction File) del International Centre for Diffraction Data (ICDD) y la base de datos de monocristal de la Cambridge Structural Database (CSD) en la cual se obtiene información sobre el tipo de estudios con referencia bibliográfica asociada a los reportes del material en cuestión.

Logrando conocer que el patrón de cada una de las muestras se encuentra puro, se realizó el proceso de indexado de los patrones de difracción de polvo, asignando los picos del patrón con ayuda del programa Fullprof, en el cual no se realiza ningún tratamiento al perfil; luego de asignar los picos para el indexado del patrón se utilizó el programa DICVOL-14 (Boultif & Louër, 1991), una vez obtenida una o más soluciones se realizó el cálculo del posible grupo espacial por

ausencias sistemáticas y para el análisis de los datos cristalográficos se usó AIDS*NBS (Mighell, Hubbard, & Stalick, 1981). Para finalizar, se realizó la descomposición del patrón de polvo por el método de Le Bail para asegurar la validez del indexado, se ajusta todo el patrón de difracción para verificar que todos máximos de difracción registrados pertenecen efectivamente a la celda unidad determinada.

Una vez determinado el grupo espacial, los parámetros y el volumen de la celda unidad se elaboró un modelado estructural para cada uno de los ingredientes farmacéuticos haciendo uso del programa EXPO2014 (Altomare et al., 2013) con el patrón de polvo experimental y un modelo de la estructura molecular de cada compuesto, en este programa se utiliza el método de Recocido Simulado (Simulated Annealing) para obtener la estructura cristalina del compuesto. Después de obtener una estructura cristalina con la menor función de costo se llevó a cabo el refinamiento de los patrones de polvo por Rietveld usando GSASII (Larson & Robert, 2004) con el patrón en un rango 2θ de 5° - 60° .

La validación de las estructuras obtenidas se efectuó analizando las distancias y ángulos de enlace, al ser sometidas a un análisis con el programa Mercury Mogul Geometry Check (Bruno et al., 2004; Sykes et al., 2011) y PLATON (Spek, 2009), de esta forma se valida la estructura obtenida y se obtienen las interacciones que mantienen unida la estructura cristalina de cada material; finalmente, la representación gráfica de cada una de las estructuras cristalinas obtenidas para observar los enlaces de hidrogeno e interacciones intermoleculares, se realizó con los programas Diamond 3.0 (Crystal Impact, 2014) y Mercury 3.9 (Macrae et al., 2006).

Después de la validación, se realizó un análisis por superficies de Hirshfeld (Wolff et al., 2012) para verificar la eficacia con la cual las moléculas se empaquetan en la red cristalina y se expanden a través del espacio tridimensional. Por último se simuló la morfología del cristal de cada uno de los IFAs de estudio, utilizando el método BFDH, Bravais, Friedel, Donnay y Harker (Bravais, 1866; Donnay & Harker, 1937; Friedel, 1907).

7. Resultados y Análisis de Resultados

7.1 Cetirizina y Cloruro de Levocetirizina

Antes de realizar los procesos de recristalización de la cetirizina y el cloruro de levocetirizina se realizó una búsqueda en la base de datos de polvo PDF-4/Organics para los compuestos. La base de datos contiene cuatro reportes de dicloruro de cetirizina, de los cuales tres de ellos corresponden a patrones de baja calidad no indexados y un reporte indexado de buena calidad, con un número de tarjeta PDF-00-066-1627, que puede ser comparado con los perfiles de la cetirizina y el cloruro de levocetirizina registrados experimentalmente; en la base de datos de Cambridge (CSD) de monocristal se realizó la búsqueda de los compuestos, pero no se obtuvo ningún resultado, por lo que se hace necesaria la determinación de las estructuras cristalinas de la cetirizina y el cloruro de levocetirizina.

7.1.1 Cetirizina. La cetirizina comercial es un sólido blanco que no posee información acerca del punto de descomposición del compuesto, su punto de fusión es cercano a los 225°C. El compuesto fue recrystalizado en viales de vidrio agregando una pequeña cantidad de la muestra en los solventes escogidos, entre ellos el agua, etanol, metanol y dimetilformamida (DMF). Los resultados de la recrystalización por el método de evaporación lenta de solvente no dieron resultados favorables para la formación de un sólido cristalino, en todos los casos se obtuvieron aceites de coloraciones amarillo claro y rosa pálido, (en la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos), el tiempo de evaporación del solvente fue de aproximadamente cuatro meses.

Tabla 3

Resultados del proceso de recrystalización de la cetirizina

| Solvente | Coloración inicial | Observaciones | Producto final |
|-----------------|---------------------------|---|-------------------------------------|
| Agua | Incolora | Durante el proceso de evaporación se observó la presencia de un sólido blanco que después de un tiempo se disolvió nuevamente | Aceite de coloración amarillo claro |
| Metanol | Incolora | Aunque la disolución fue lenta, no se observaron cambios apreciables durante la evaporación | Aceite de color traslúcido |
| Etanol | Incolora | No hubo cambios apreciables en la solución | Aceite de color amarillo claro |
| DMF | Incolora | Al final del proceso de evaporación, hubo cambio de coloración de la solución de traslúcido a rosa pálido | Aceite de color rosa pálido |

7.1.1.1 Análisis por espectroscopia FT-IR. El espectro de la cetirizina comercial se muestra en la Figura 21 y las asignaciones de las bandas se presentan en la Tabla 4. En la zona de 2800 a 3000 cm^{-1} se encuentra la tensión de los C-H saturados y de 3000 a 3400 cm^{-1} la tensión de los C-H

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

insaturados. En la región de 2200 a 2700 cm^{-1} se encuentra una banda ancha debida a la formación de puentes de hidrogeno del ácido carboxílico, observando sobretonos por torsión en esta zona del espectro; la tensión del carbonilo del ácido a 1739 cm^{-1} y a frecuencias bajas de 800 a 950 cm^{-1} se encuentran las flexiones fuera del plano del ácido. Las flexiones de los enlaces C=C aromático se encuentran a frecuencias de 1453 y 1381 cm^{-1} . La presencia de los átomos de nitrógeno enlazados en el anillo de seis miembros se puede observar a 1356 cm^{-1} , debido a que las tensiones originadas por el enlace O-H solapan las bandas en el espectro; La tensión del enlace C-O correspondiente al grupo éter se presenta a 1136 cm^{-1} ; en la región de 600 a 800 cm^{-1} se observan las flexiones fuera del plano de los anillos aromáticos del compuesto.

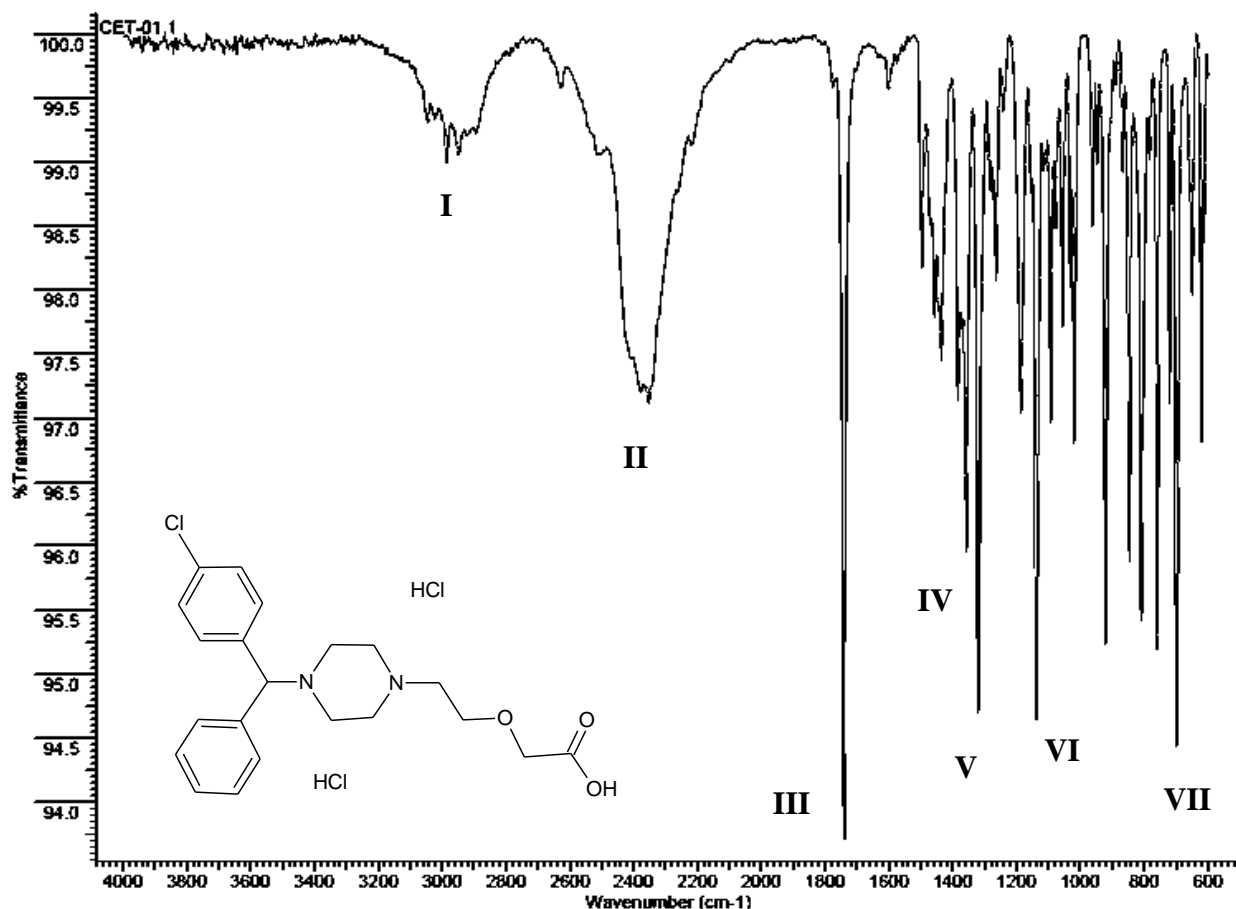


Figura 21. Espectro FT-IR obtenido para la cetirizina comercial

Tabla 4

Bandas de absorción características del espectro IR para la cetirizina comercial

| Banda | I | II | III | IV | V | VI | VII |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|-------------------------------|
| Frecuencia (cm⁻¹) | 2892 - 3046 | 2216 - 2626 | 1739 | 1356 | 1453 y 1381 | 1136 | 600 - 800 |
| Asignación | Tensión C-H saturado e insaturado | Estiramien to R-CO-OH | Tensión C=O | Tensión C-N | Flexión C=C aromático | Tensión C-O | Flexiones fuera del plano C-H |

7.1.1.2 Análisis térmico. El DSC de la cetirizina (Figura 22), posee tres transiciones endotérmicas: dos de ellas se encuentran bien definidas, la primera a 196,4°C (E1) corresponde a una descomposición de la muestra y la segunda transición de 218,5°C corresponde al punto de fusión de la cetirizina, la tercera transición endotérmica no discreta se encuentra por encima de los 250°C (E3).

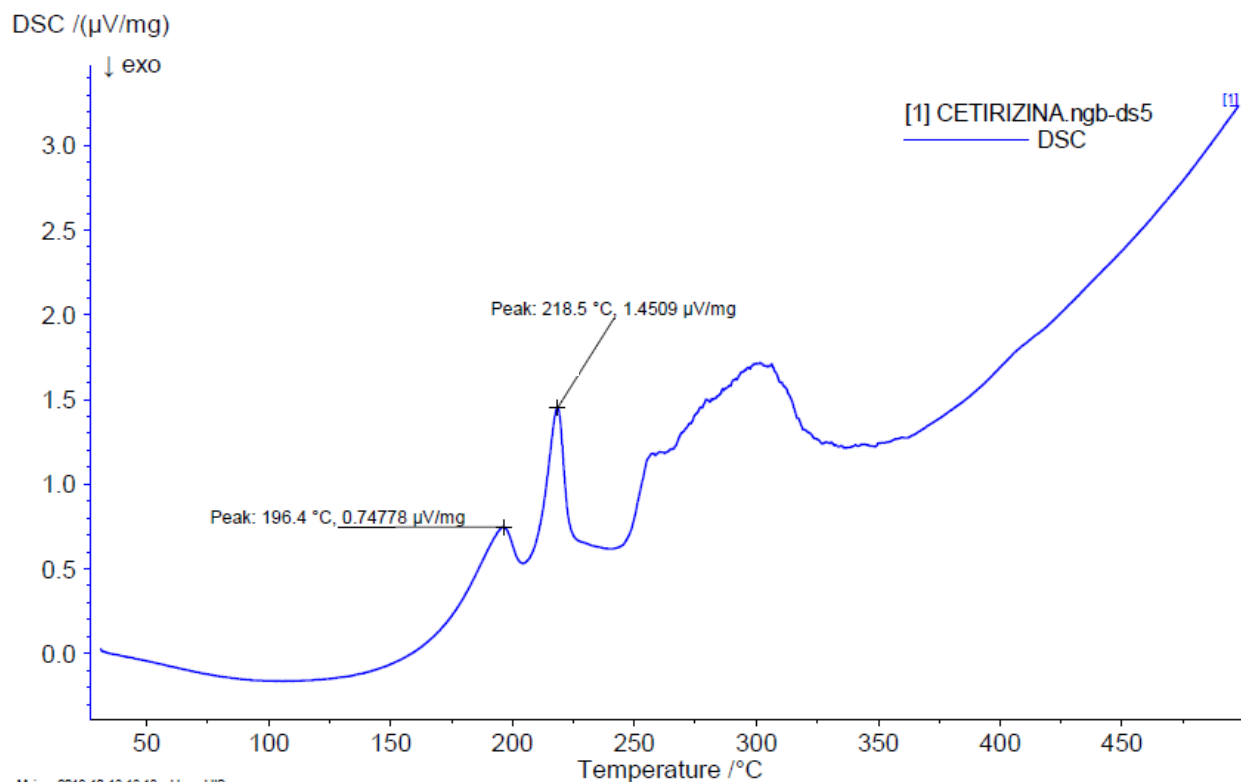


Figura 22. DSC registrado para la cetirizina comercial

En cuanto al termograma TGA obtenido para la cetirizina (Figura 23) solo se observa una pérdida de masa de 92,15% asociada a la descomposición del compuesto en un rango de 150° a 497,8°C, en el cual queda un residuo de masa carbonatada de 7,85%. El TGA indica la estabilidad térmica del material hasta una temperatura aproximada de 157,1°C, donde la sal de cetirizina empieza a perder masa continuamente por procesos de descomposición. El TGA comprueba igualmente la presencia de un compuesto puro, porque no se observan transiciones asociables a otros compuestos.

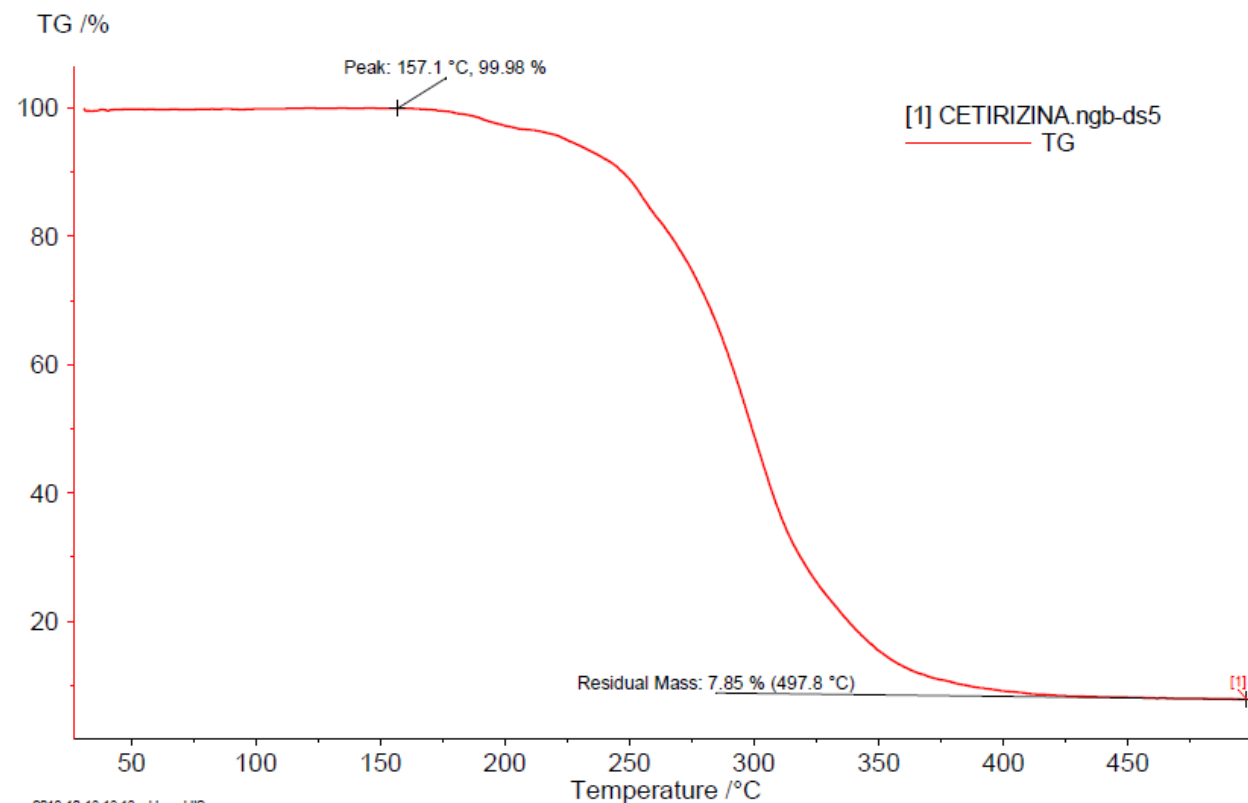


Figura 23. Termograma obtenido para la cetirizina comercial

7.1.1.3 Análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas. Debido a la difícil obtención de un sólido cristalino en los ensayos de recristalización para el análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas, se registró el patrón de difracción de polvo de la materia prima en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE del Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará, utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), funcionando a 40 kV y 40 mA, el patrón se registró a pasos de $0,02035^\circ$ (2θ), en un rango de 2° a 70° en tiempos de 1,2 s por paso.

El patrón de difracción de polvo registrado se observa en la Figura 24 en color azul. Una vez obtenido el patrón se realizó la comparación con el reportado en la PDF como 00-066-1627 (Figura

25) presenta un patrón de polvo reportado diferente al registrado para la cetirizina, lo cual nos lleva a concluir que el perfil registrado no corresponde a la fase que se encuentra reportada en la base de datos.

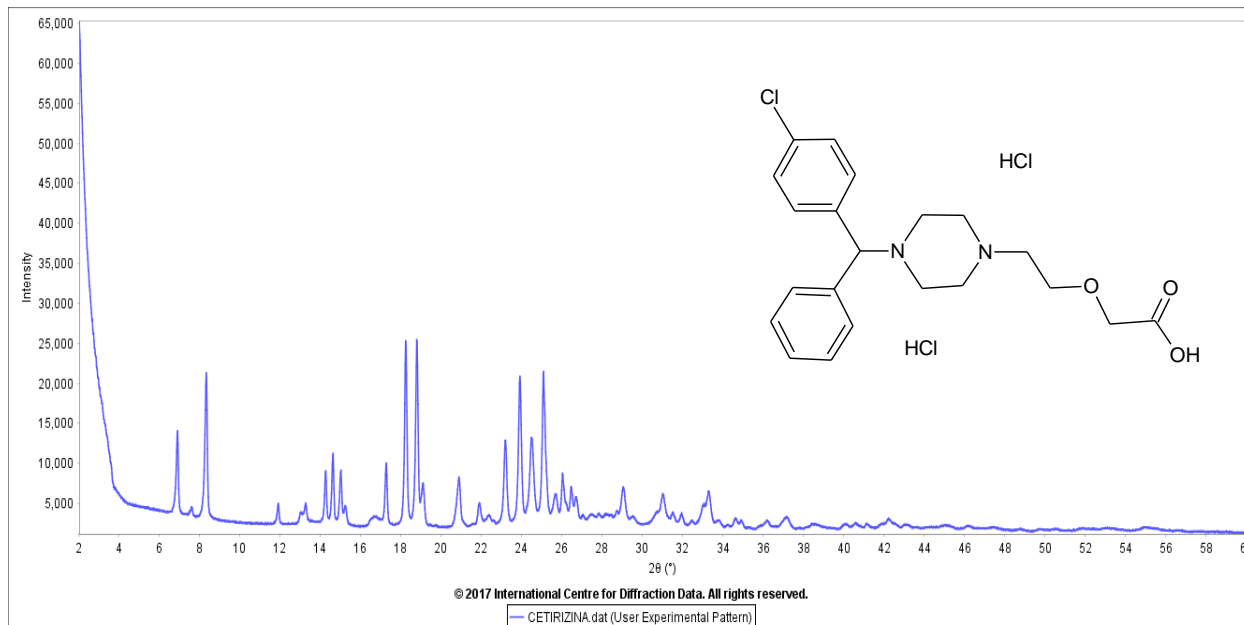


Figura 24. Patrón de difracción de polvo registrado para la cetirizina

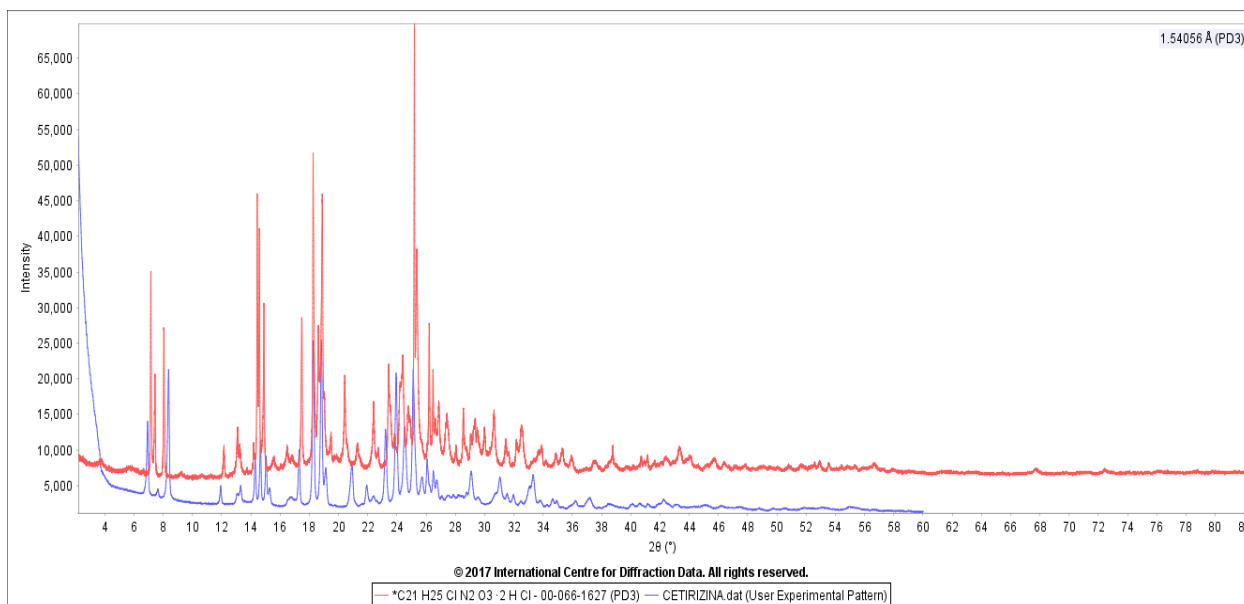


Figura 25. Comparación del perfil de difracción de la cetirizina registrado contra el patrón reportado en la PDF-4 con la tarjeta 00-066-1627

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El patrón de difracción registrado (Figura 24) se indexó con el programa DICVOL-14 utilizando los máximos de difracción extraídos con el programa Fullprof. El proceso de indexado por DICVOL generó como único resultado una celda unidad monoclinica con parámetros de red $a = 13,6663(1) \text{ \AA}$, $b = 7,0978(4) \text{ \AA}$, $c = 23,8311(1) \text{ \AA}$, $\beta = 102,488^\circ$, $V = 2256,94(3) \text{ \AA}^3$ y figuras de mérito $M(20) = 33,7$ y $F(20) = 76,1$ (0,0040; 66), que garantiza la confiabilidad del indexado. De acuerdo con los resultados obtenidos se realizó el cálculo del posible grupo espacial conforme a las ausencias sistemáticas, obteniendo el grupo espacial $P2_1/n$ que corresponde a una celda primitiva, con un eje helicoidal o de tornillo paralelo al eje b y un plano tipo n perpendicular al eje b.

Los resultados obtenidos en el proceso de indexado fueron analizados con el programa AIDS*NBS que genera unas figuras de mérito confiables para el grupo espacial escogido con $M(20) = 31,1$ (3,6178; 47) y $F(30) = 43,3$ (0,0067; 103). En la Tabla 5 se observan los resultados del proceso de indexación y análisis de los datos cristalográficos.

Tabla 5

Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del perfil de la cetirizina.

| $2\theta_{\text{obs}}(\theta)$ | $d_{\text{obs}}(\text{\AA})$ | $(I/I_0)_{\text{obs}}$ | h | k | l | $2(\theta)_{\text{calc}}$ | $d_{\text{cal}}(\text{\AA})$ | $\Delta 2\theta(^{\circ})$ |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 6.876 | 12.8458 | 54 | -1 | 0 | 1 | 6.882 | 12.8342 | 0.006 |
| 7.584 | 11.6473 | 18 | 0 | 0 | 2 | 7.593 | 11.6336 | 0.009 |
| 8.309 | 10.6331 | 83 | 1 | 0 | 1 | 8.315 | 10.6256 | 0.006 |
| 11.886 | 7.4400 | 19 | -1 | 0 | 3 | 11.884 | 7.4407 | -0.001 |
| 13.025 | 6.7917 | 15 | 0 | 1 | 1 | 13.03 | 6.7889 | 0.005 |
| 13.249 | 6.6772 | 19 | 2 | 0 | 0 | 13.26 | 6.6715 | 0.011 |
| 14.244 | 6.2130 | 35 | -1 | 1 | 1 | 14.248 | 6.2112 | 0.004 |
| 14.604 | 6.0605 | 43 | 0 | 1 | 2 | 14.608 | 6.0591 | 0.003 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| $2\theta_{\text{obs}}(\theta)$ | $d_{\text{obs}}(\text{Å})$ | $(I/I_0)_{\text{obs}}$ | h | k | l | $2(\theta)_{\text{calc}}$ | $d_{\text{cal}}(\text{Å})$ | $\Delta 2\theta(^{\circ})$ |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 14.996 | 5.9031 | 35 | 1 | 1 | 1 | 14.998 | 5.9021 | 0.003 |
| 15.221 | 5.8165 | 18 | 0 | 0 | 4 | 15.22 | 5.8168 | -0.001 |
| 17.253 | 5.1356 | 39 | -1 | 1 | 3 | 17.252 | 5.1358 | -0.001 |
| 18.229 | 4.8628 | 99 | -2 | 1 | 0 | 18.235 | 4.8612 | 0.006 |
| 18.78 | 4.7213 | 100 | -1 | 0 | 5 | 18.774 | 4.7229 | -0.007 |
| 19.078 | 4.6483 | 29 | 1 | 1 | 3 | 19.075 | 4.6489 | -0.003 |
| 20.868 | 4.2534 | 32 | 2 | 1 | 2 | 20.869 | 4.2533 | 0.001 |
| 21.886 | 4.0577 | 20 | -2 | 1 | 4 | 21.885 | 4.0579 | -0.001 |
| 22.36 | 3.9729 | 14 | 2 | 0 | 4 | 22.326 | 3.9788 | -0.034 |
| 23.179 | 3.8343 | 50 | -3 | 1 | 1 | 23.188 | 3.8329 | 0.009 |
| 23.902 | 3.7200 | 81 | -2 | 0 | 6 | 23.899 | 3.7203 | -0.003 |
| 24.487 | 3.6323 | 51 | -3 | 0 | 5 | 24.494 | 3.6313 | 0.007 |
| 25.077 | 3.5483 | 84 | 0 | 2 | 0 | 25.072 | 3.5489 | -0.005 |
| 25.676 | 3.4668 | 24 | -3 | 1 | 4 | 25.682 | 3.4660 | 0.006 |
| 26.029 | 3.4206 | 34 | -1 | 2 | 1 | 26.029 | 3.4205 | 0 |
| 26.454 | 3.3665 | 27 | 1 | 2 | 1 | 26.458 | 3.3661 | 0.003 |
| 26.687 | 3.3377 | 22 | 4 | 0 | 0 | 26.703 | 3.3357 | 0.016 |
| 27.029 | 3.2963 | 14 | -2 | 1 | 6 | 27.038 | 3.2951 | 0.009 |
| 27.821 | 3.2041 | 15 | -1 | 2 | 3 | 27.829 | 3.2032 | 0.008 |
| 28.73 | 3.1049 | 16 | -2 | 2 | 2 | 28.723 | 3.1056 | -0.007 |
| 29.038 | 3.0726 | 27 | -4 | 1 | 2 | 29.044 | 3.072 | 0.006 |
| 31.01 | 2.8815 | 24 | -2 | 2 | 4 | 30.989 | 2.8834 | -0.021 |
| 31.5 | 2.8378 | 15 | -1 | 2 | 5 | 31.507 | 2.8372 | 0.007 |
| 31.928 | 2.8008 | 14 | -3 | 2 | 1 | 31.945 | 2.7993 | 0.018 |
| 33.041 | 2.7089 | 19 | -5 | 0 | 3 | 33.026 | 2.7101 | -0.015 |
| 33.283 | 2.6898 | 25 | -2 | 1 | 8 | 33.286 | 2.6895 | 0.004 |
| 34.62 | 2.5889 | 12 | 5 | 0 | 1 | 34.624 | 2.5886 | 0.004 |
| 34.898 | 2.5689 | 11 | -2 | 2 | 6 | 34.912 | 2.5679 | 0.014 |
| 36.187 | 2.4803 | 11 | -3 | 0 | 9 | 36.188 | 2.4802 | 0.001 |
| 37.155 | 2.4178 | 13 | -3 | 2 | 6 | 37.191 | 2.4156 | 0.035 |
| 42.225 | 2.1385 | 12 | -6 | 0 | 6 | 42.215 | 2.139 | -0.011 |

La información cristalográfica se compara con el reporte de la PDF-4 (PDF No. 00-066-1627) para la cetirizina (ver Tabla 6).

Tabla 6

Resultados obtenidos para la cetirizina por difracción de rayos X de polvo comparado con los datos de la PDF: 00-066-1627

| DATOS CRISTALINOS | MATERIA PRIMA | PDF: 00-066-1627 |
|--|--|--|
| Formula | C ₂₁ H ₂₅ Cl N ₂ O ₃ ·2HCl | C ₂₁ H ₂₅ Cl N ₂ O ₃ ·2HCl |
| Peso Formula | 388,892 | 388,892 |
| Sistema Cristalino | Monoclínico | Monoclínico |
| Grupo Espacial | P2 ₁ /n (No.14) | P2 ₁ /n (No.14) |
| a, b, c [Å] | 13,6663(1) 7,0978(4) 23,8311(0) | 7,076(7) 13,520(4) 24,126(7) |
| β [°] | 102,488 | 98,00(2) |
| Volumen [Å³] | 2256,94 (3) | 2285,45 |
| Z | 4 | 4 |
| M(20)= 31,1 (3,6178; 47) y F(30)= 43,3 (0,0067; 103) | | |

La descomposición total del patrón de polvo para ajustar todo el patrón de difracción y verificar que todos máximos registrados pertenecen efectivamente a la celda unidad determinada, se realizó por el método de Le Bail con ayuda del programa Fullprof. Para este paso es necesario el patrón de difracción de polvo del compuesto y los datos de la línea de background o ruido de fondo. En la Figura 26 se observa la descomposición del patrón de difracción de la cetirizina y se evidencia que el ajuste es adecuado. La diferencia entre el patrón calculado y el observado (línea azul), no posee cambios importantes para el grupo espacial P2₁/n y las constantes de celda asignadas en el proceso de indexado.

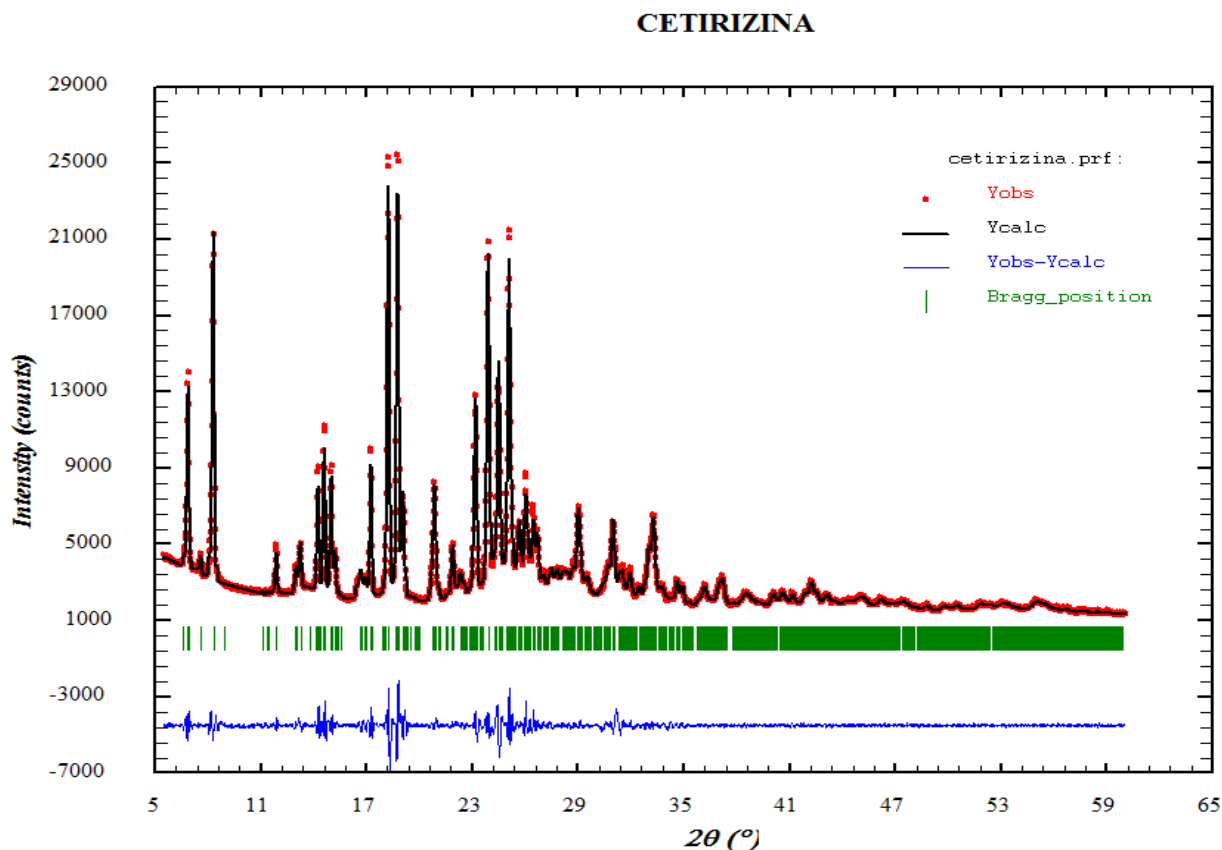


Figura 26. Descomposición total del patrón de polvo de la cetirizina por el método de Le Bail

La evaluación de la concordancia entre el patrón calculado para el modelo estructural y el registrado experimentalmente con los valores de discrepancia presentados en la Tabla 7. Los factores residuales del perfil y el ponderado son mayores al 10%, esto se presenta debido a los parámetros de ancho y forma de los picos; sin embargo, no es un indicativo de una mala asignación del grupo espacial.

Tabla 7

Factores de discrepancia obtenidos de la descomposición por Le Bail.

| X^2 | R_p | R_{wp} | R_e |
|-------|-------|----------|-------|
| 6,86% | 12,9% | 12,5% | 4,79% |

Una vez verificada la correlación del grupo espacial obtenido para el patrón de difracción registrado se procedió a realizar la determinación de la estructura cristalina por el método de recocido simulado con el programa EXPO 14, en el cual se ingresaron los parámetros obtenidos en el indexado, para determinar la estructura cristalina, incluyendo un modelo de la estructura molecular de la cetirizina en formato .mol y el patrón de difracción de polvo registrado (Figura 27).

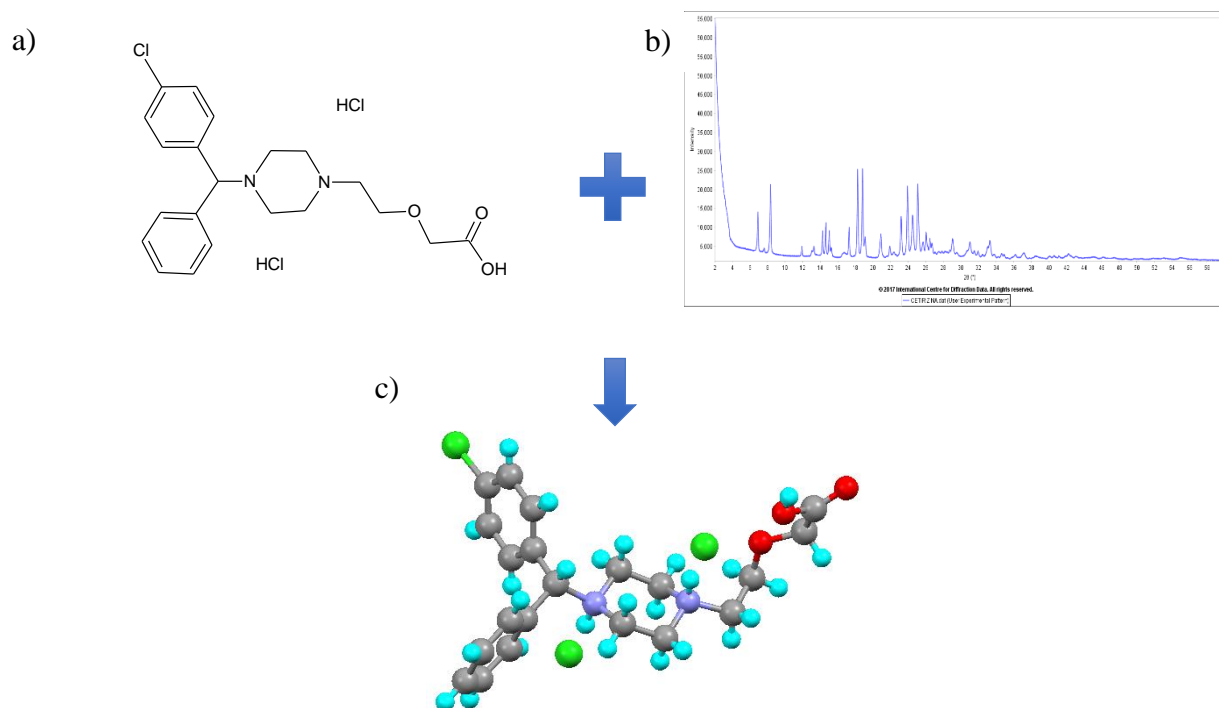


Figura 27. Modelo de la estructura molecular de la cetirizina; b) patrón de difracción de polvo registrado y c) Estructura cristalina obtenida por el método de Recocido simulado

La estructura cristalina de la cetirizina se modeló cuatro veces debido a que, en los primeros modelos, se generaban enlaces que no correspondían a la geometría de la molécula, así que se hicieron ciertas restricciones en el movimiento de los enlaces, de esta manera se obtuvo la estructura de la cetirizina después de 5 días, realizando diez corridas con alrededor de 100'000.000

de movimientos por ciclo para obtener el menor valor de energía. La mejor solución con la menor función de costo fue la tercera corrida con un valor de 15.888, indicando que el modelo obtenido pudiera ser la mejor representación de la estructura cristalina del material. Se comparó el perfil de difracción calculado a partir del modelado de la estructura cristalina de la cetirizina con el obtenido para el producto comercial, el modelado de la estructura se hizo en un rango de 5° a 45° en valores de 2θ , como se observa en la Figura 28 la estructura modela el patrón de polvo incluyendo los picos con poca definición.

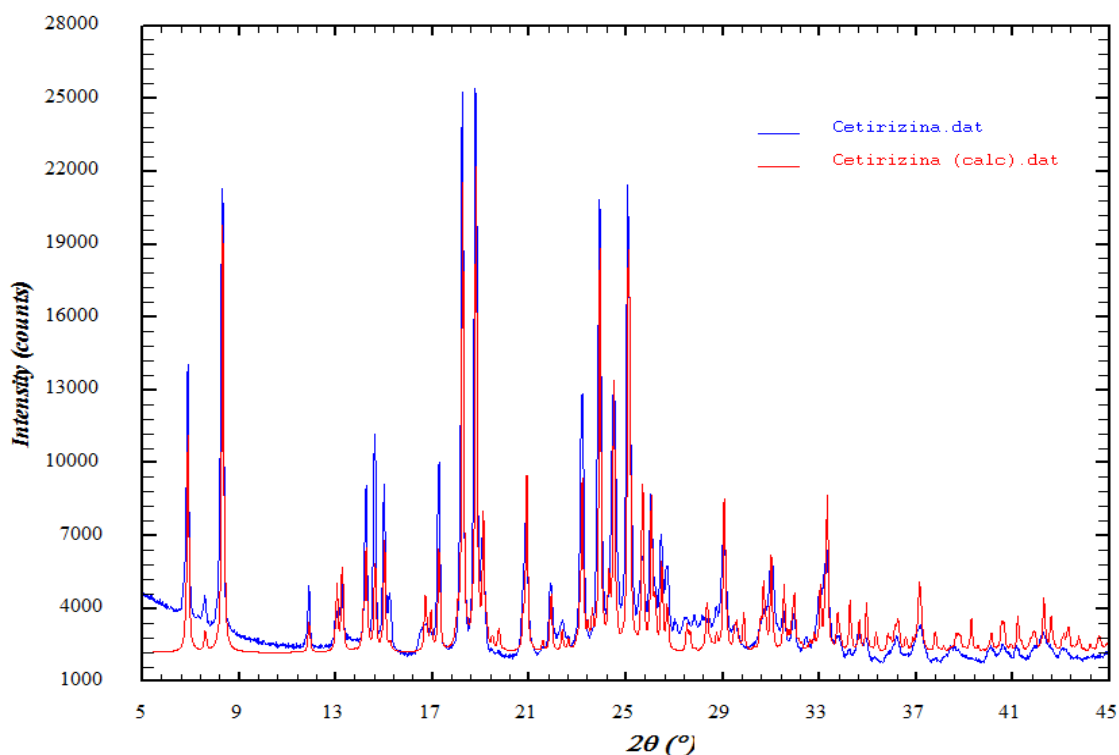


Figura 28. Comparación del perfil calculado (rojo) a partir del modelo de la cetirizina con el obtenido para el producto comercial (azul)

Conociendo una aproximación correcta de la estructura, se realizó el refinamiento Rietveld considerando la radiación de fondo, posiciones atómicas, ocupancias, parámetros térmicos, orientación preferencial, tamaño cristalino; parámetros de la muestra como: desplazamiento,

rugosidad; parámetros instrumentales: desplazamiento del cero, ancho y forma del pico, asimetría del pico, etc. El programa GSAS se utilizó para el refinamiento de la estructura con un total de 37 ciclos de refinamiento. Los mejores parámetros de ajuste se observan en la Tabla 8 y la Figura 29, la diferencia entre el patrón calculado y el observado se debe a problemas en el método para realizar el ajuste del ruido de fondo.

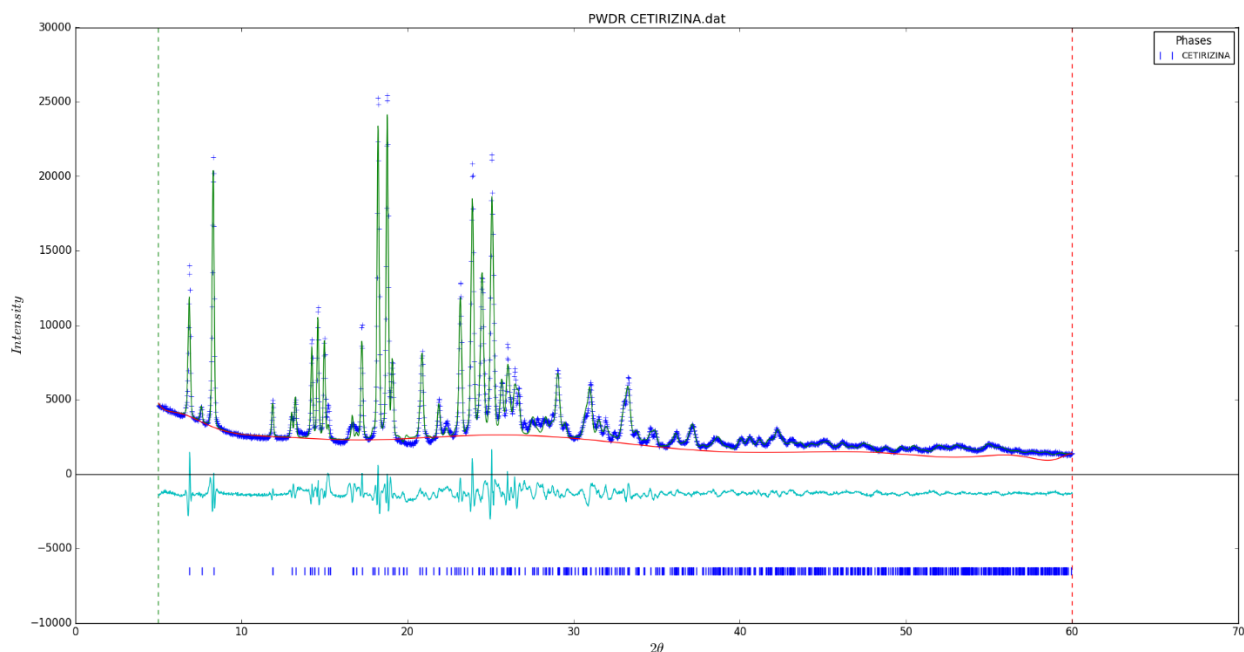


Figura 29. Refinamiento Rietveld de la cetirizina. Las cruces azules representan los puntos de datos observados, y la línea verde es el patrón calculado. La curva azul claro es el patrón de diferencia, trazada en la misma escala vertical de los otros patrones.

Tabla 8

Factores de discrepancia obtenidos del refinamiento Rietveld

| REFINAMIENTO | |
|-----------------------|------------|
| 2θ Min-Max [°] | 5.0 – 60.0 |
| R | 5.87 % |
| Rw | 7.67 % |

| | |
|-----------------------|---------|
| Rb | 6.06 % |
| Rwb | 7.67 % |
| Rwmin | 1.79 % |
| Rf | 6.21 % |
| Rf² | 16.46 % |
| GOF | 4.27% |

7.1.1.4 Validación de la estructura cristalina. Determinada la estructura cristalina de la cetirizina, se realizó la validación de la estructura para verificar que los ángulos de enlace y torsión se encuentren en rangos normales. El paquete PLATON se utilizó para calcular las interacciones inter e intramoleculares, distancias de enlace y ángulos de la estructura cristalina; en la Figura 30 se muestra la unidad asimétrica de la cetirizina graficada con el programa Diamond 4.5.2.

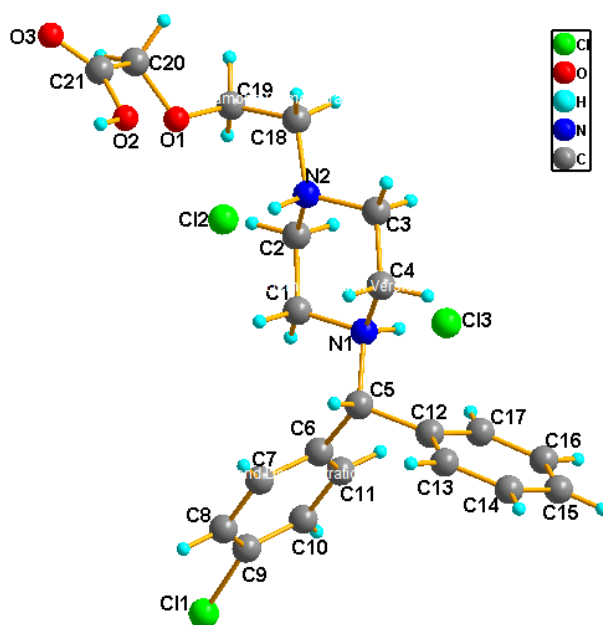


Figura 30. Unidad asimétrica de la cetirizina con las etiquetas de los átomos

En la Tabla 9 se presentan los parámetros de asimetría de los anillos de seis átomos que posee la molécula de cetirizina. Según los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975), el anillo de seis miembros posee un valor de Tau de 0,7 Å menor a 5,0 Å, es decir, que no presenta deformación alguna de sus enlaces (anillo en círculo verde de la Figura 32); para el anillo de 6 miembros-clorobenceno, el valor de Tau es 1,8 Å menor a 5,0 Å, por lo tanto, tampoco presenta deformación del anillo; mientras que el anillo de 6 miembros tipo piperazina, los valores obtenidos para la amplitud del anillo son $Q_2=0,0904$ Å, $Q_3=-0,5840$ Å, y $\theta=171,20^\circ$, $\varphi=352,77^\circ$, estos valores indican que el anillo posee una conformación de silla (Figura 31) con un valor de Q (Valor total de amplitud del anillo) de 0,5909 Å.

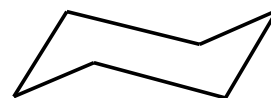


Figura 31.
Conformación de silla

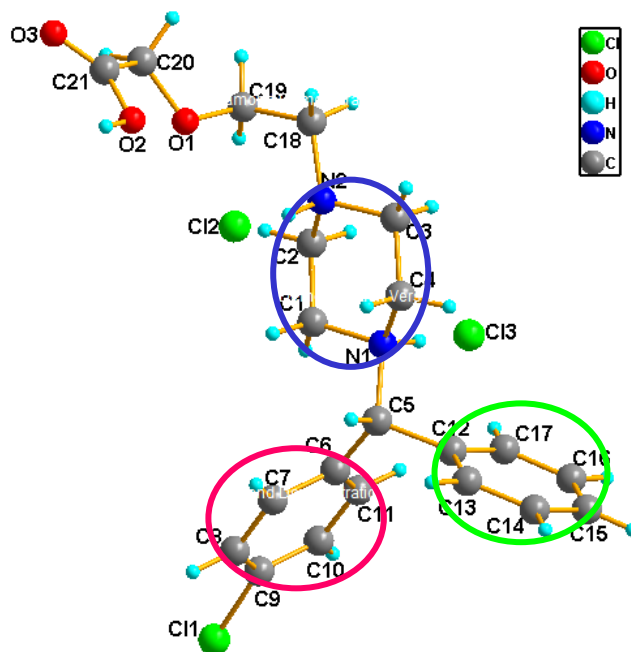


Figura 32. Estructura de la cetirizina en la cual se indican el anillo de 6 miembros en verde, anillo de 6 miembros-clorobenceno se muestra en un círculo fucsia y el anillo de 6 miembros tipo piperazina en azul.

Tabla 9

Parámetros de asimetría de los anillos presentes en la estructura de la cetirizina

| PARÁMETROS DE ASIMETRÍA | | | | | | | |
|---|---------|--------|---------|---------|---------|---------|------------|
| Anillo de 6 miembros (Círculo Verde) | | | | | | | |
| Átomo | C12 | C13 | C14 | C15 | C16 | C17 | Tau |
| Ángulo de torsión (°) | 0,23 | -1,16 | 1,36 | -0,65 | -0,27 | 0,48 | 0,7 < 5,0 |
| Desviación al plano (Å) | 0,0024 | 0,0033 | -0,0073 | 0,0055 | 0,0002 | -0,0042 | |
| Anillo de 6 miembros - clorobenceno (Círculo Fucsia) | | | | | | | |
| Átomo | C6 | C7 | C8 | C9 | C10 | C11 | Tau |
| Ángulo de torsión (°) | 2,31 | -0,87 | -1,95 | 3,25 | -1,72 | -0,99 | 1,8 < 5,0 |
| Desviación al plano (Å) | -0,0132 | 0,0127 | 0,0020 | -0,0162 | 0,0157 | -0,0010 | |
| Anillo de 6 miembros tipo piperazina (Círculo azul) | | | | | | | |
| Átomo | N1 | C1 | C2 | N2 | C3 | C4 | Q |
| Ángulo de torsión (°) | 51,29 | -59,09 | 63,62 | -62,77 | 57,61 | -50,58 | 0,5909 |
| Desviación al plano (Å) | -0,1866 | 0,2182 | -0,2700 | 0,2902 | -0,2586 | 0,2068 | |

La estructura cristalina la cetirizina presenta 11 tipos de enlaces de hidrogeno, cada uno descrito por un conjunto de grafos de acuerdo con la teoría de grafos de Etter. El grafo indica el motivo que forman en el arreglo cristalino de las interacciones por enlaces de hidrógeno. En la tabla 10 se presentan todos los enlaces de hidrógeno indicando el átomo donador de hidrogeno, el aceptor, las distancias de enlace y se indica el grafo que representa la extensión enlace de H en el arreglo cristalino.

Tabla 10

Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina de la cetirizina

| D - H - A | D - H [Å] | H - A [Å] | D - A [Å] | D - H - A [°] | Grafo |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------------------------------|
| N(1)-H(2)-Cl(3) | 0.93 | 2.14 | 3.0269 | 159 | S(3) |
| N(2)-H(3)-Cl(2) | 0.93 | 2.20 | 3.0921 | 160 | S(3) |
| C(2)-H(6)-Cl(2) ^a | 0.99 | 2.43 | 3.3360 | 151 | R(12)[D ₂ (12)] |
| C(3)-H(8)-Cl(3) ^b | 0.99 | 2.59 | 3.4435 | 145 | D ₂ (5) |
| C(4)-H(10)-Cl(2) ^c | 0.99 | 2.68 | 3.4678 | 136 | R(12)[D ₂ (12)] |
| C(4)-H(11)-Cl(3) ^d | 0.99 | 2.80 | 3.6971 | 150 | D ₂ (6) |
| C(5)-H(12)-Cl(3) ^d | 1.00 | 2.51 | 3.5041 | 170 | D ₂ (6) |
| C(7)-H(13)-Cl(1) ^e | 0.95 | 2.74 | 3.4773 | 135 | D ₂ ² (10) |
| C(17)-H(21)-Cl(3) | 0.95 | 2.34 | 3.2331 | 156 | D ₂ (7) |
| C(20)-H(26)-Cl(1) ^f | 0.99 | 2.83 | 3.5426 | 130 | C(16) |
| C(2)-H(7)-O(3) | 0.99 | 2.71 | 3.4560 | 133 | D(18) |

Códigos de asimetría: ^a x,1+y,z; ^b 3/2-x,-1/2+y,1/2-z; ^c 3/2-x,1/2+y,1/2-z; ^d x,-1+y,z; ^e 1-x,1-y,1-z; ^f

1+x,y,z

Todos los enlaces representados gráficamente se encuentran en la Tabla 11. Los enlaces intramoleculares N(1)-H(2)-Cl(3) (Tabla 11, I), N(2)-H(3)-Cl(2) (Tabla 11, II) y C(17)-H(21)-Cl(3) (Tabla 11, IX), corresponden a enlaces de tipo homomolecular, heteronuclear. Los ocho

enlaces intermoleculares presentes en la estructura cristalina de la cetirizina son de tipo heteronuclear, homomolecular.

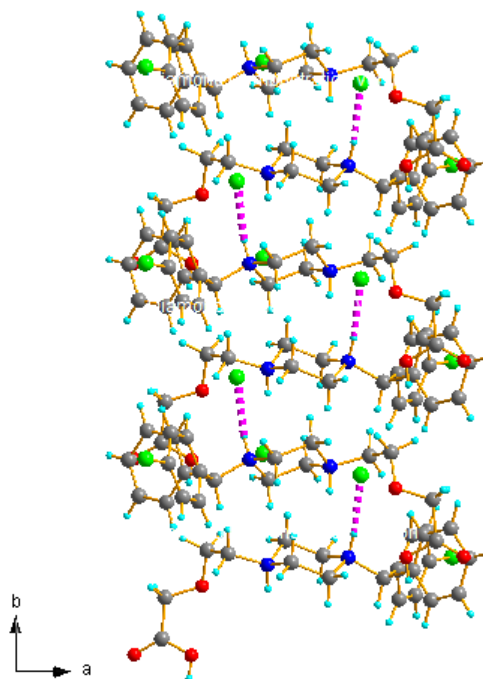
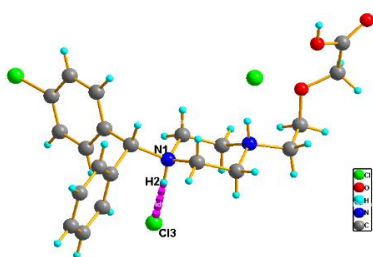
Los enlaces intermoleculares C(2)-H(6)-Cl(2) (Tabla 11, III) y C(4)-H(10)-Cl(2) (Tabla 11, V) tienen el mismo átomo aceptor el cloro etiquetado como Cl(2); formando cadenas en zigzag a lo largo del eje b y dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje c, respectivamente. Los enlaces intermoleculares C(3)-H(8)-Cl(3) (Tabla 11, IV), C(4)-H(11)-Cl(3) (Tabla 11, VI) y C(5)-H(12)-Cl(3) (Tabla 11, VII) tienen el mismo átomo de cloro que actúa como aceptor el Cl(3), formando dímeros discretos en cada caso que se extienden linealmente y en forma de zigzag a través de los diferentes ejes cristalográficos. Para los enlaces C(7)-H(13)-Cl(1) (Tabla 11, VIII) y C(20)-H(26)-Cl(1) (Tabla 11, X), el cloro Cl(1) actúa como aceptor, formando dímeros discretos y al mismo tiempo cadenas infinitas de forma lineal. Por último el enlace intermolecular C(2)-H(7)-O(3) (Tabla 11, XI), formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje a.

Tabla 11

Representación gráfica de cada uno de los enlaces de hidrógeno de la estructura cristalina de la cetirizina

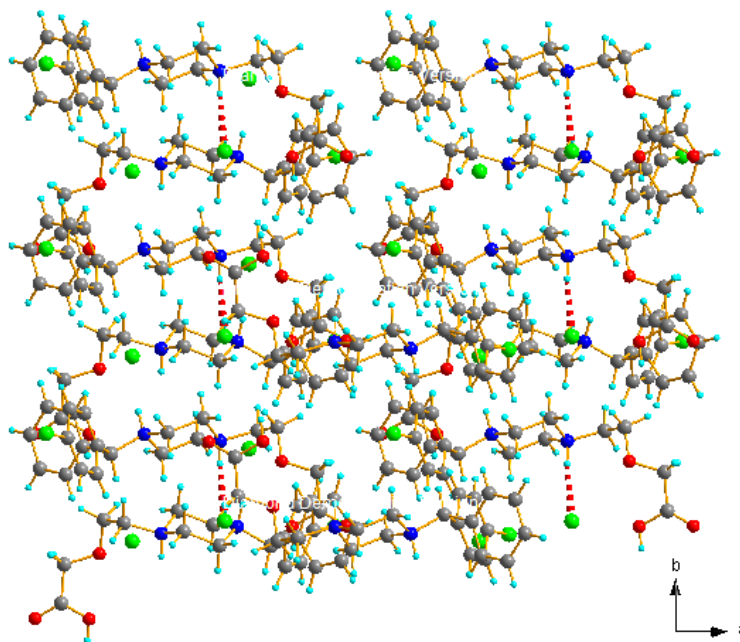
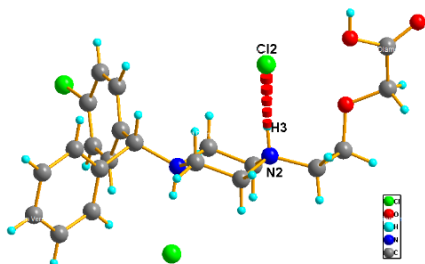
Enlace intramolecular N(1)-H(2)-Cl(3) formando cadenas a lo largo del eje b

I



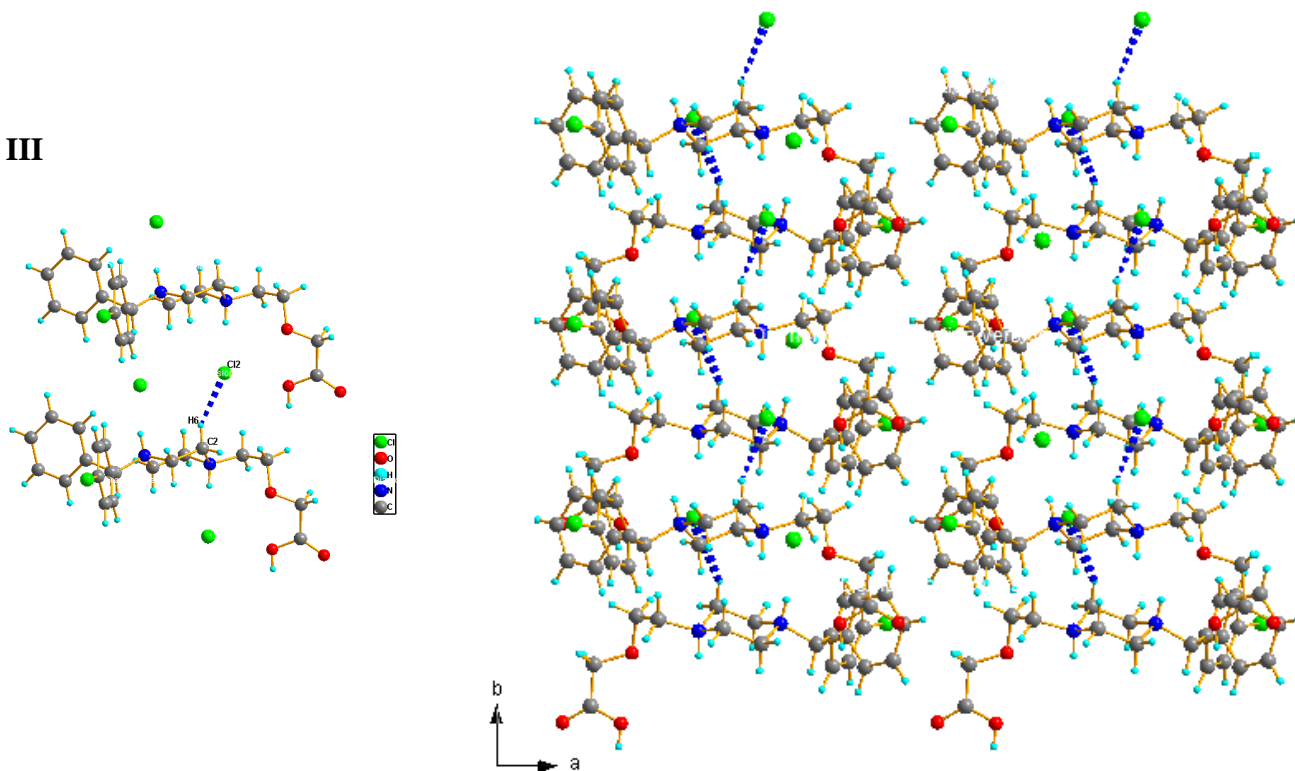
Enlace intramolecular N(2)-H(3)-Cl(2) formando cadenas lineales a lo largo del eje b

II



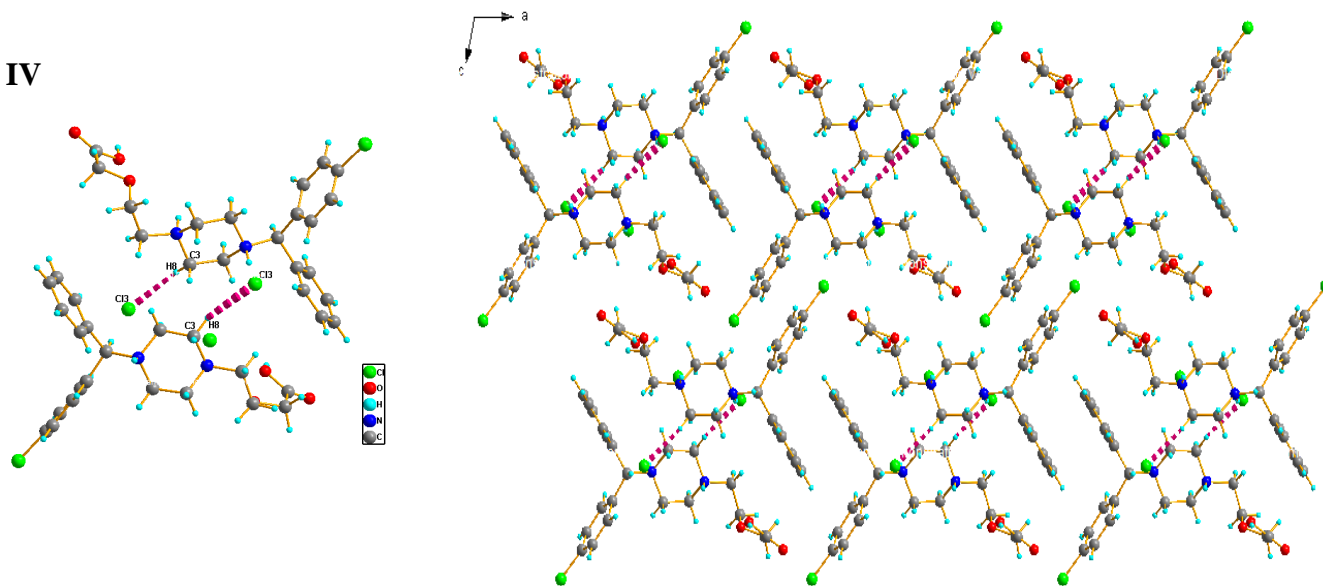
Enlace intermolecular C(2)-H(6)-Cl(2) formando cadenas en zigzag a lo largo del eje b

III



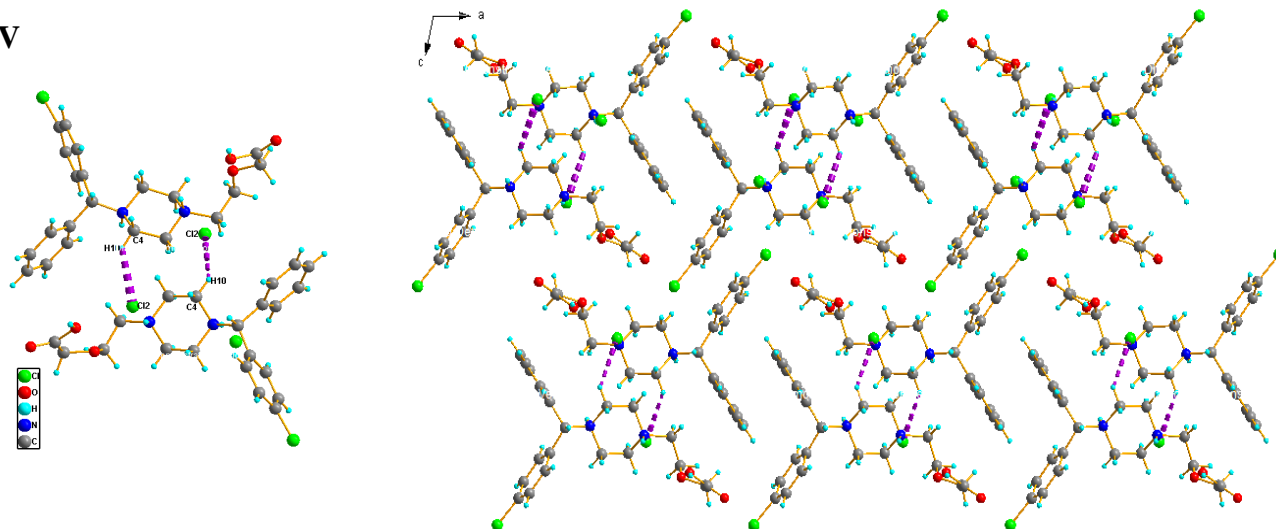
Enlace intermolecular C(3)-H(8)-Cl(3) formando dímeros que se extienden a lo largo del eje a

IV



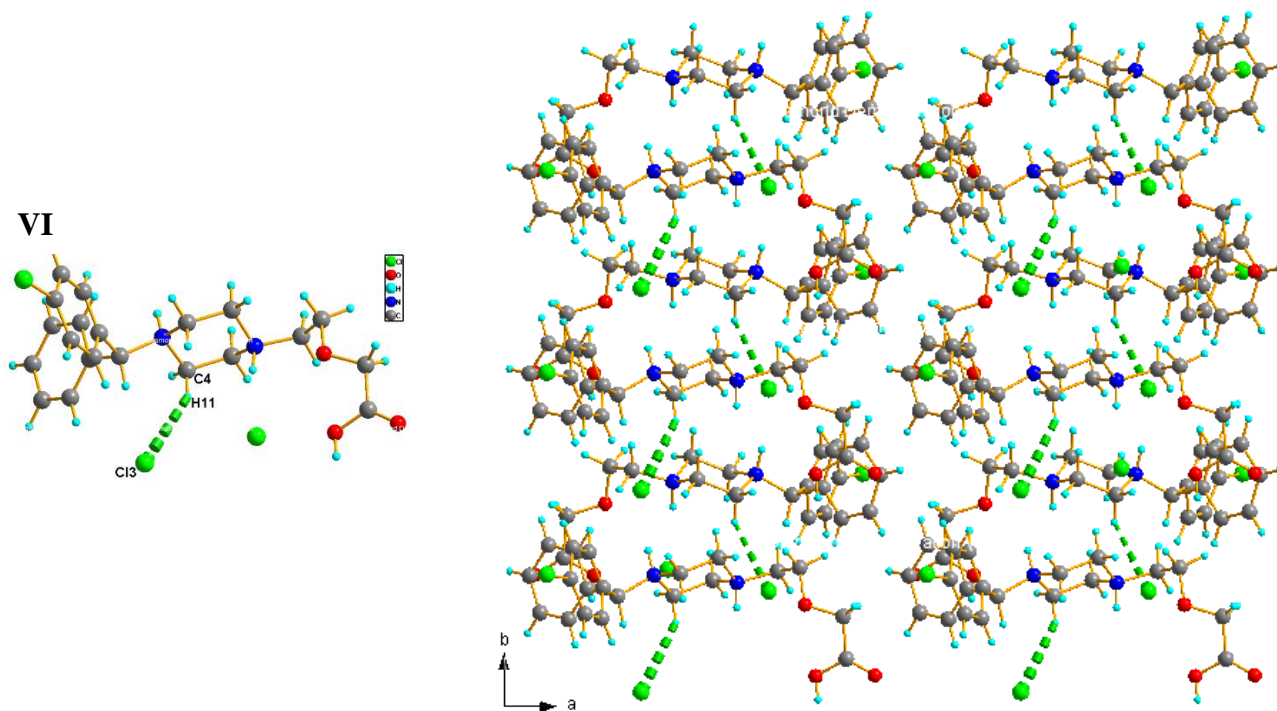
Enlace intermolecular C(4)-H(10)-Cl(2) formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje c

V



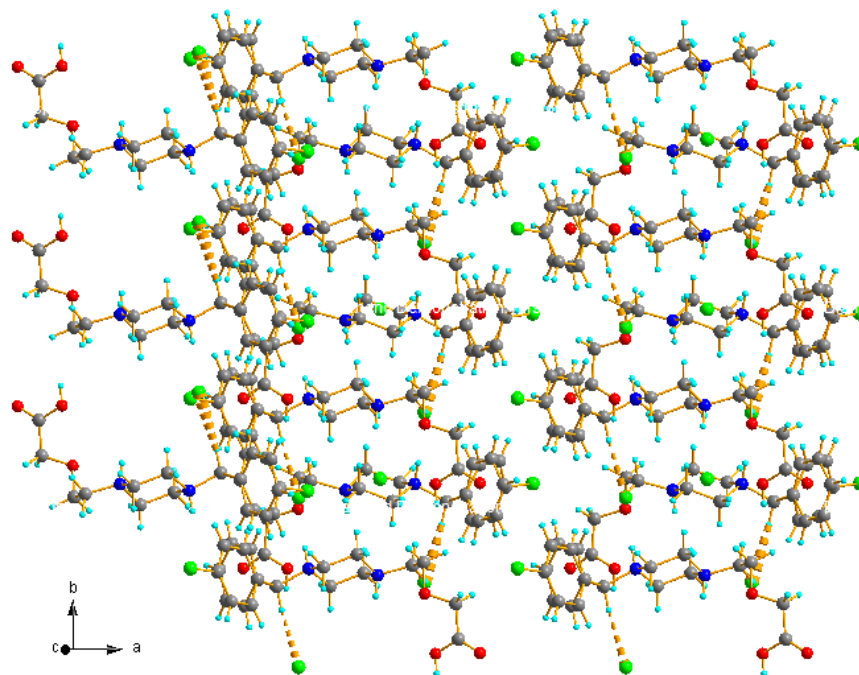
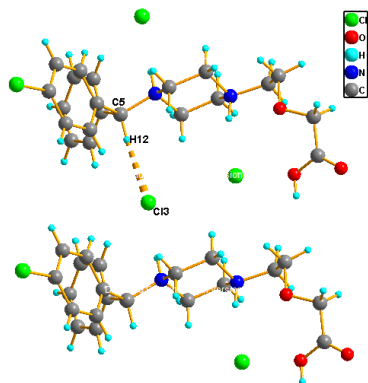
Enlace intermolecular C(4)-H(11)-Cl(3) formando dímeros discretos en forma de zigzag que se extienden a lo largo del eje b

VI



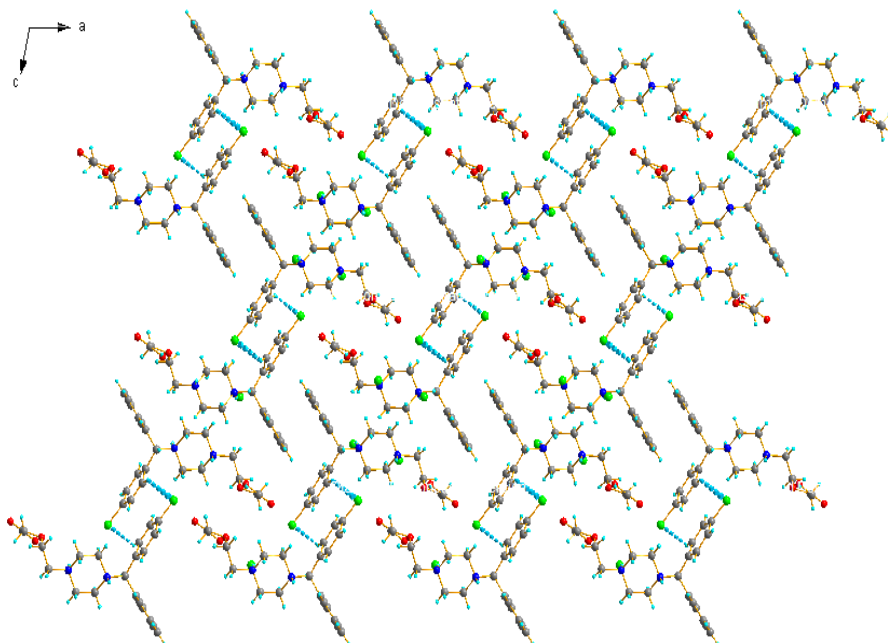
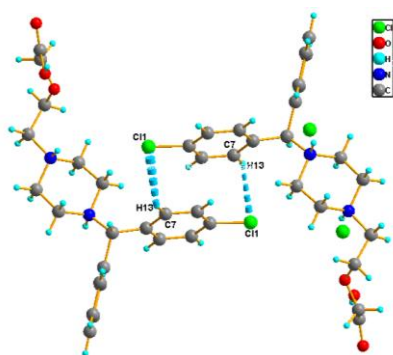
Enlace intermolecular C(5)-H(12)-Cl(3) formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje b

VII



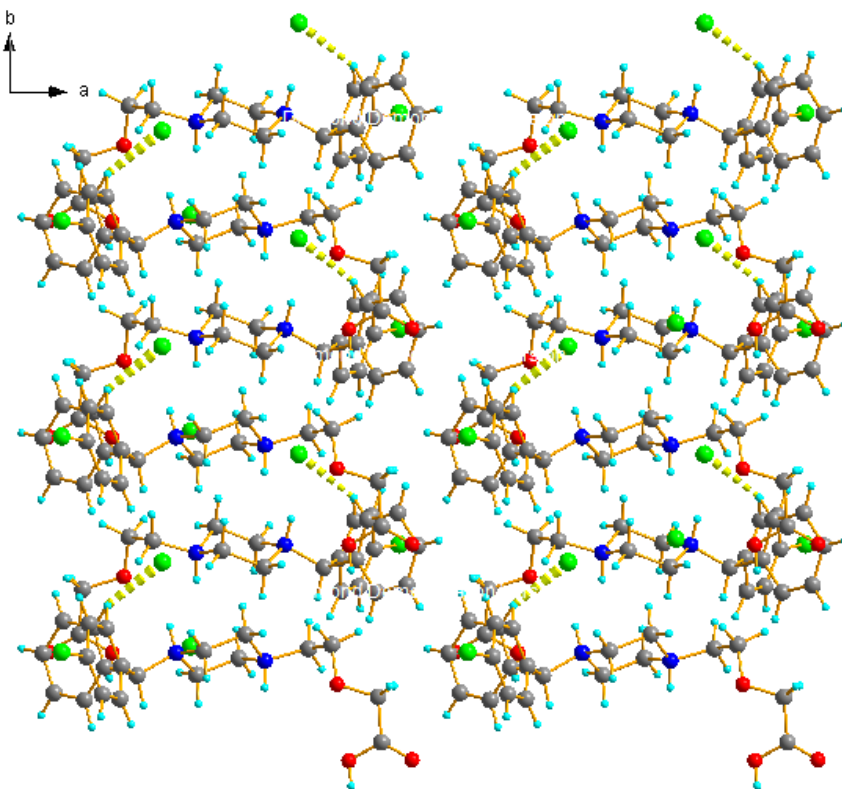
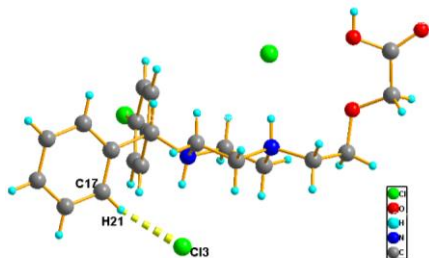
Enlace intermolecular C(7)-H(13)-Cl(1) formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje a

VIII



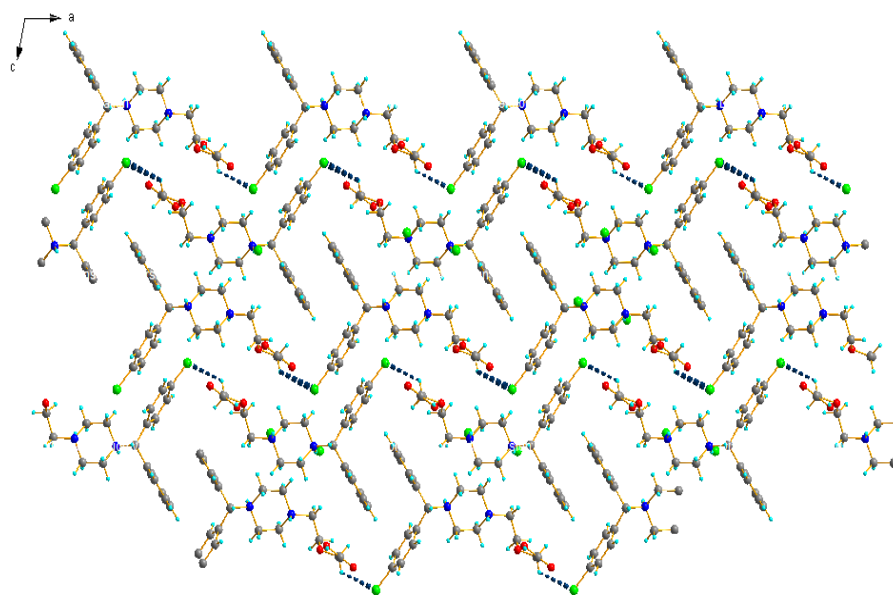
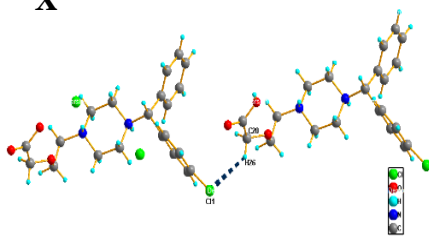
Enlace intermolecular C(17)-H(21)-Cl(3) formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje b

IX

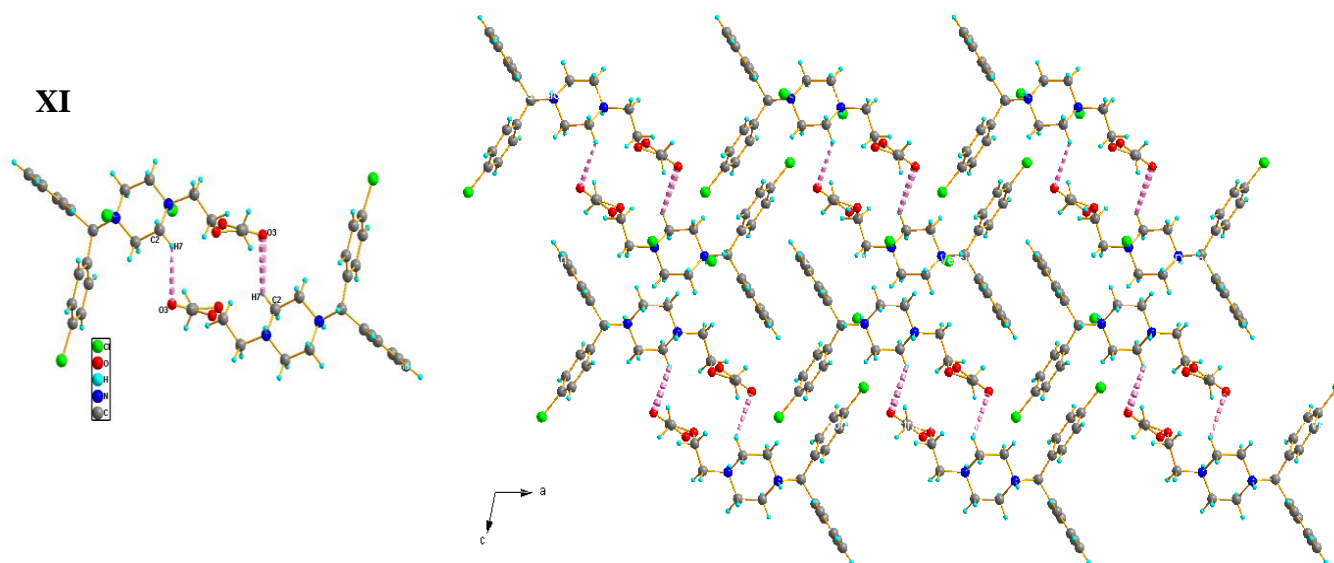


Enlace intermolecular C(20)-H(26)-Cl(1) formando cadenas infinitas de forma lineal que se extienden a lo largo del eje a

X



Enlace intermolecular C(2)-H(7)-O(3) formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje a



Además de los enlaces de hidrógeno presentes en la molécula de cetirizina, se observan tres contactos de corto alcance de tipo $\pi \cdots \pi$, entre los centroides Cg1 y Cg2 correspondientes a los anillos aromáticos de 6 miembros entre moléculas vecinas, representados en la Figura 33, las coordenadas en el espacio de los centroides de cada uno de los anillos se muestran en la Tabla 12.

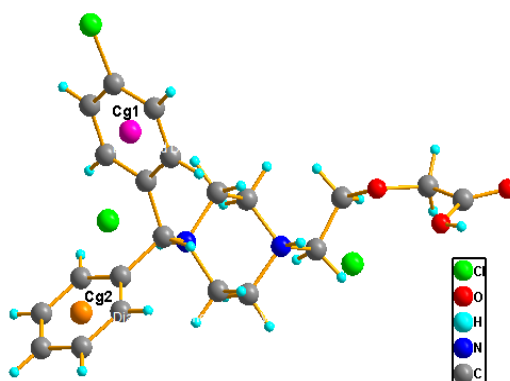


Figura 33. Centroides de los anillos aromáticos de la cetirizina, cada uno representado en un color diferente Cg1 en fucsia y Cg2 en naranja

Tabla 12

Coordenadas de las posiciones de los centroides correspondiente a los anillos aromáticos de la molécula de cetirizina

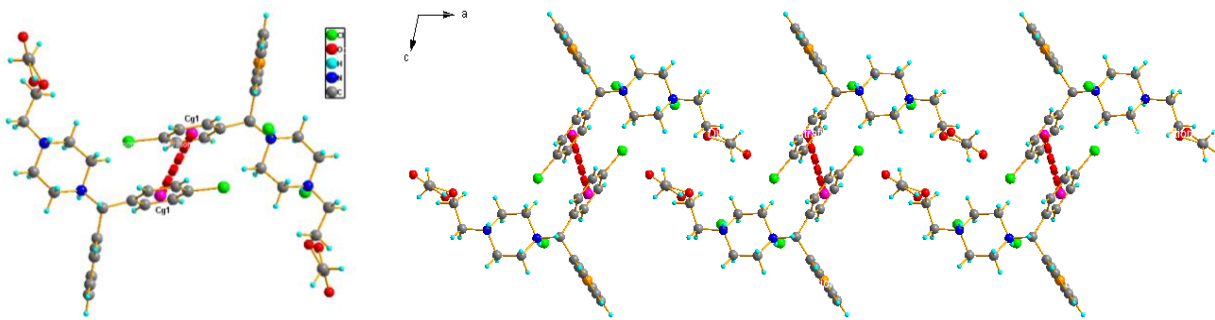
| Centroide | Cg 1 | Cg 2 |
|------------------|-------------|-------------|
| Posición | | |
| x(Å) | 0,4390 | 0,3642 |
| y(Å) | 0,7301 | 0,7348 |
| z(Å) | 0,4300 | 0,2254 |

Con la finalidad de tener una mayor comprensión de la estructura en el estado sólido se describirán estas interacciones que contribuyen a la estabilidad de la estructura cristalina de la cetirizina. Las interacciones tipo $\pi \cdots \pi$, se encuentran representadas gráficamente en la Tabla 13. La interacción Cg1-Cg1, con una distancia de la interacción 5,1081 Å, une dos moléculas de cetirizina a través de sus centroides formando un motivo lineal que se extiende a lo largo del eje cristalográfico a. La Interacción Cg1-Cg2, con una distancia de interacción de 4,7519 Å, se extiende en forma diagonal a lo largo del eje c. La interacción Cg2-Cg2 con una distancia de interacción 5,0260 Å, creciendo en diagonal a lo largo de c

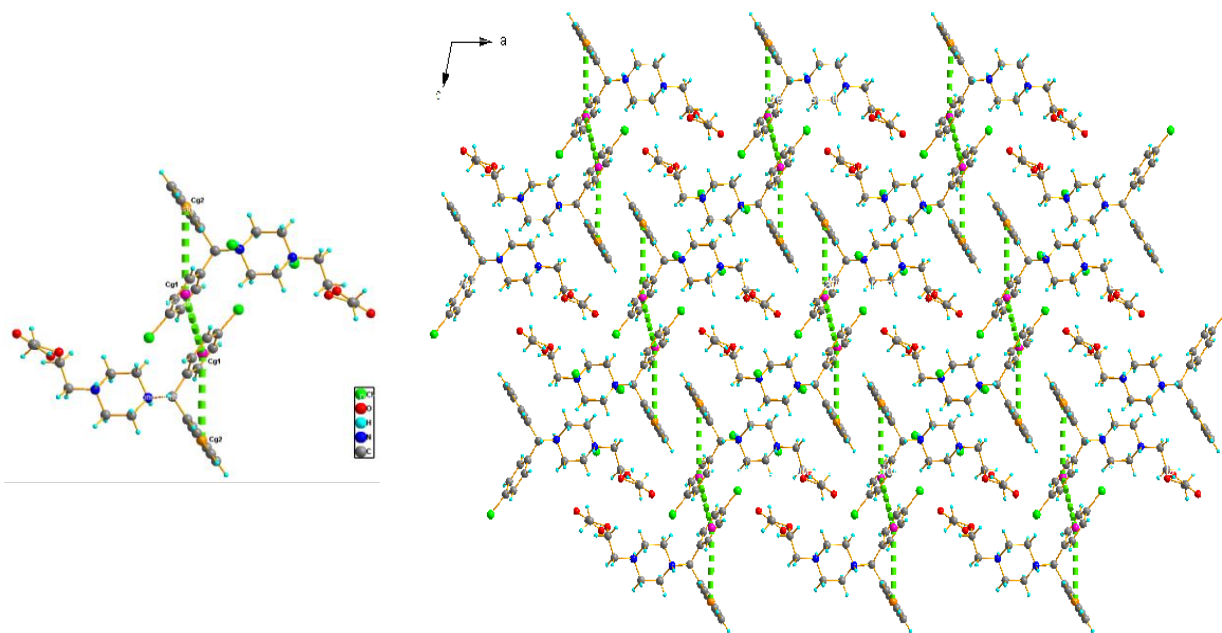
Tabla 13

Representación gráfica de cada uno de las interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ de la estructura cristalina de la cetirizina

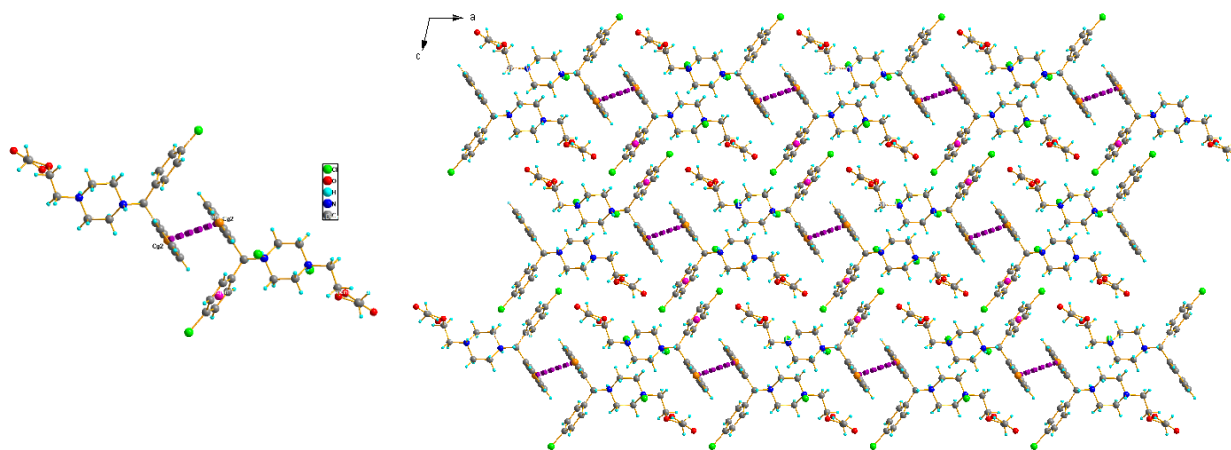
Interacción Cg 1-Cg 1^a distancia de la interacción 5,1081 Å, motivo lineal a lo largo de a



Interacción Cg 1-Cg 2^b distancia de la interacción 4,7519 Å, motivo en forma de escalera a lo largo de c



Interacción Cg 2-Cg 2^c distancia de la interacción 5,0260 Å, creciendo en diagonal a lo largo de c



Códigos de asimetría: ^a 1-x,2-y,1-z; ^b x,y,z; ^c 1/2-x,1/2+y,1/2-z

Todos los enlaces, distancias y ángulos de la molécula fueron analizados y comparados haciendo uso de Mercury Mogul Geometry Check, y se verificó que todos los enlaces caen en rangos normales indicados por el método.

Se verificaron los ángulos de torsión en comparación con la distribución de torsiones para el O1-C19-C18-N2 (Figura 34), que corresponden al fragmento de éter que se encuentra enlazado al anillo de piperazina por el átomo de nitrógeno, tiene un ángulo de torsión de 101.52° y presenta 948 coincidencias en la base de datos de Mercury Mogul; para el enlace C20-O1-C19-C18 (Figura 35), correspondiente al fragmento éter, el ángulo de torsión es de 104.35° con 4074 coincidencias; finalmente para el enlace O2-C21-C20-O1 (Figura 36), en comparación con la distribución de torsiones el ángulo de torsión para este enlace es de 32.42° con 477 coincidencias, en la Figuras 34, 35 y 36 se presentan los gráficos de distribuciones obtenidos para cada enlace analizado respectivamente.

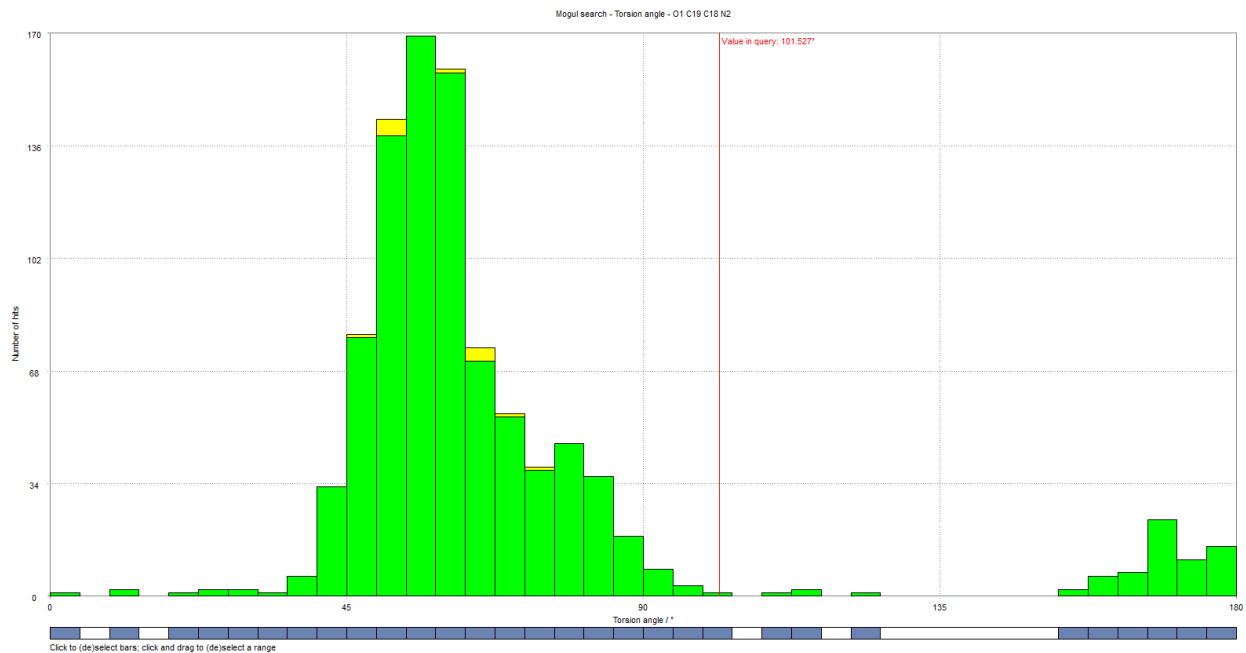


Figura 34. Ángulo de torsión del O1-C19-C18-N2 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

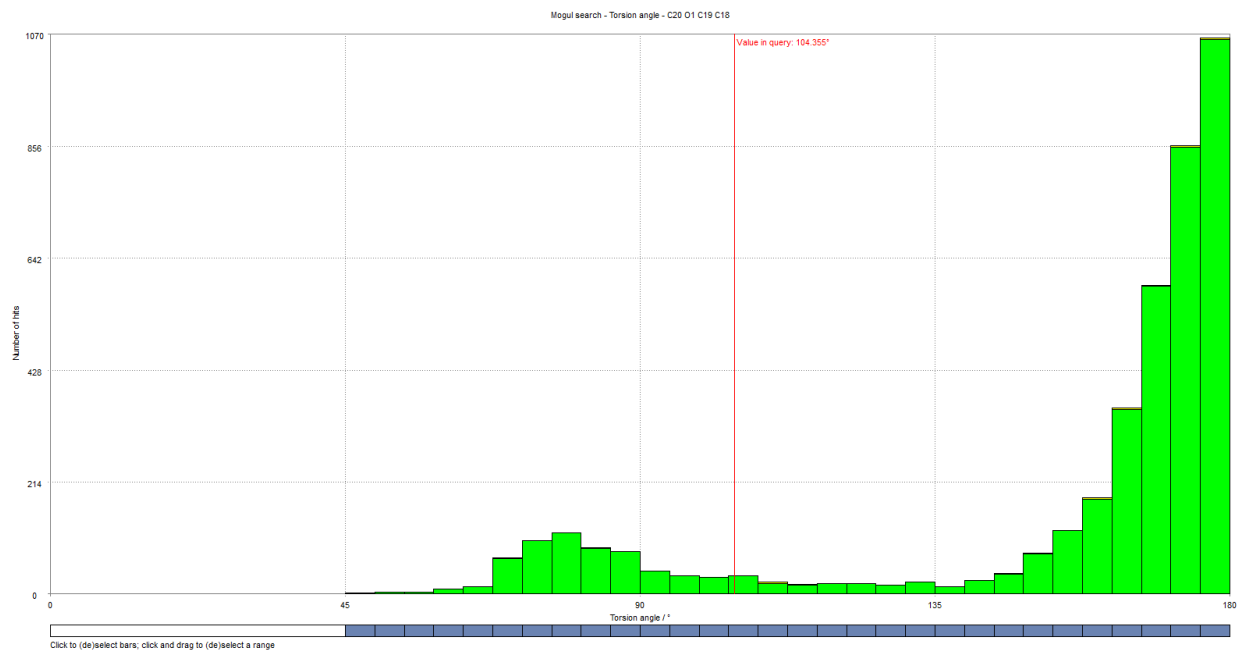


Figura 35. Ángulo de torsión C20-O1-C19-C18 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

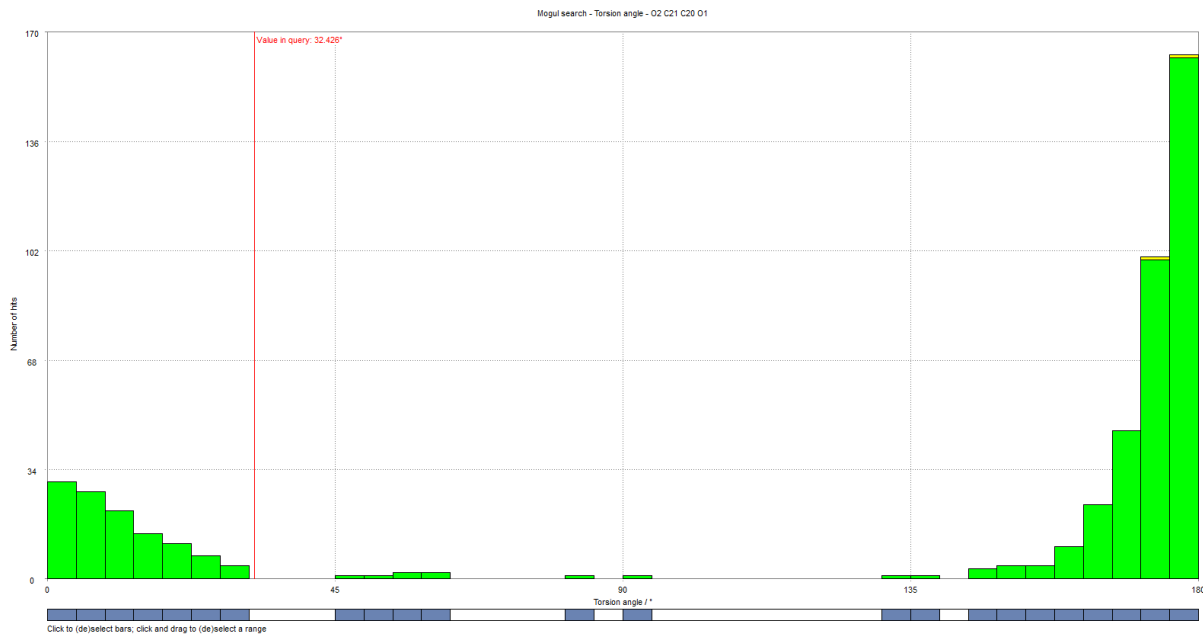


Figura 36. Ángulo de torsión O2-C21-C20-O1 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

7.1.1.5 Análisis por superficies de Hirshfeld. Es necesario definir el espacio ocupado por la molécula de cetirizina en el cristal y de esta manera, conocer la densidad de electrones del cristal en fragmentos moleculares. A través del estudio de superficies de Hirshfeld es posible realizar estos cálculos de densidad electrónica. En la Figura 37 se observa la superficie de Hirshfeld generada para la cetirizina, las sumatorias de los radios de van der Waals están en azul; la sumatoria de los radios de contactos cortos se encuentran en rojo y contactos iguales a la suma de los radios se encuentran en blanco. El volumen de la superficie de Hirshfeld es $554,16 \text{ \AA}^3$, 24,55% que corresponde a un cuarto del espacio de la celda unidad y es congruente debido a que la cantidad de moléculas por celda unidad es de cuatro, así que se empaquetan de forma “apilada” en el cristal.

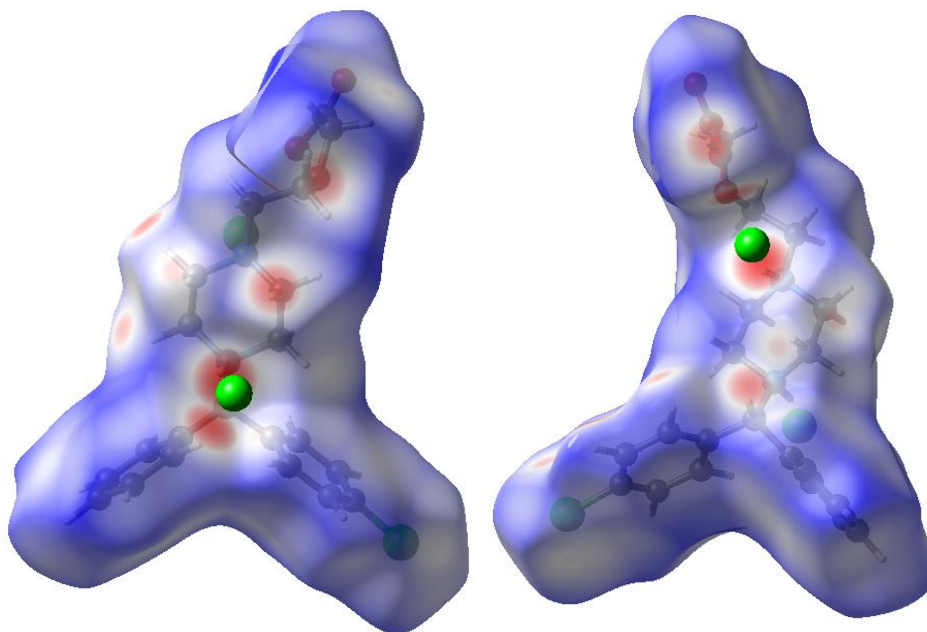


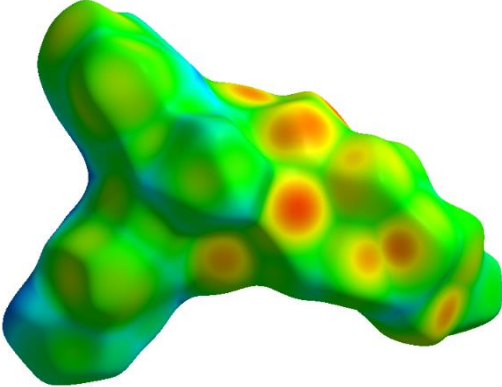
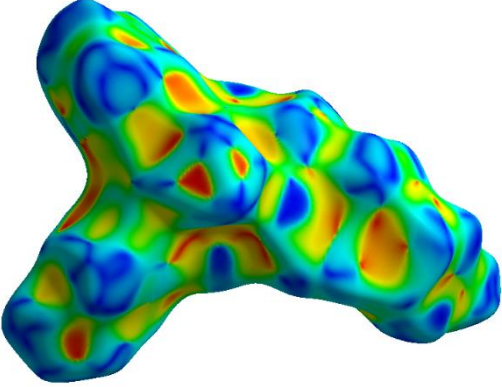
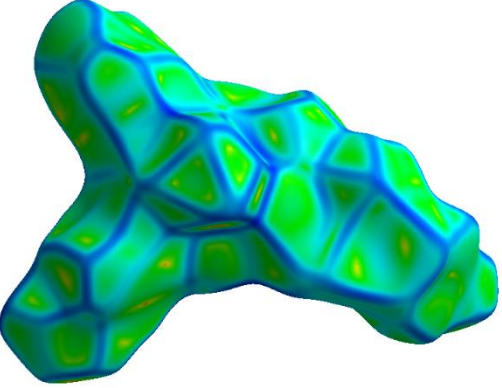
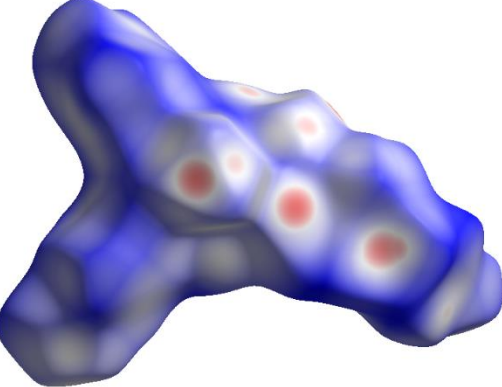
Figura 37. Superficie de Hirshfeld generada para la cetirizina

En la Tabla 14 se encuentra un resumen de las superficies de Hirshfeld generadas para la cetirizina en función de la distancia y curvatura de los mapas.

Tabla 14

Resumen de varias funciones de distancia y curvatura mapeadas en las superficies de Hirshfeld

| Función, Símbolo y Definición | Superficie de Hirshfeld | Rango de mapeo |
|---|-------------------------|---|
| d_c ; Distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano fuera de la superficie | | Rojo (distancias cortas), de verde a azul (distancias largas) |

| Función, Símbolo y Definición | Superficie de Hirshfeld | Rango de mapeo |
|---|--|--|
| <p>d_i; Distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano dentro de la superficie</p> |  | <p>Rojo (distancias cortas), de verde a azul (distancias largas)</p> |
| <p>Shape Index (índice de forma), S, una medida de la forma, definida en términos de curvaturas</p> |  | <p>-1.0 (cóncavo) a través de 0.0 (superficie mínima) a +1.0 (convexo)</p> |
| <p>Curvedness (curvatura), C, una medida de cuanto es la forma, definida en términos de curvaturas</p> |  | <p>-4.0 (plano) a través de 0.0 (unidad de esfera) a +0.4 (singular)</p> |
| <p>d_{norm}; Distancia de contacto normalizada, definida en términos de d_e, d_i y radios de van der Waals de los átomos</p> |  | <p>Rojo (distancias más cortas que la suma de los radios de vdW), de blanco a azul (distancias más largas que la suma de los radios vdW)</p> |

La superficie de Hirshfeld para una molécula se define por la proximidad e identidad de los átomos en las moléculas vecinas, por lo tanto, una estructura incorrecta o mal definida dará resultados sin sentido físico. Los diagramas de huellas dactilares para la cetirizina representan las contribuciones específicas de los tipos de átomos que se deseen analizar, en este caso en la Figura 18 se observa la interacción de los átomos de cloro con la molécula de cetirizina, en la huella dactilar en azul es el esquema de la interacción, que corresponde a un 17,0% de las interacciones atómicas.

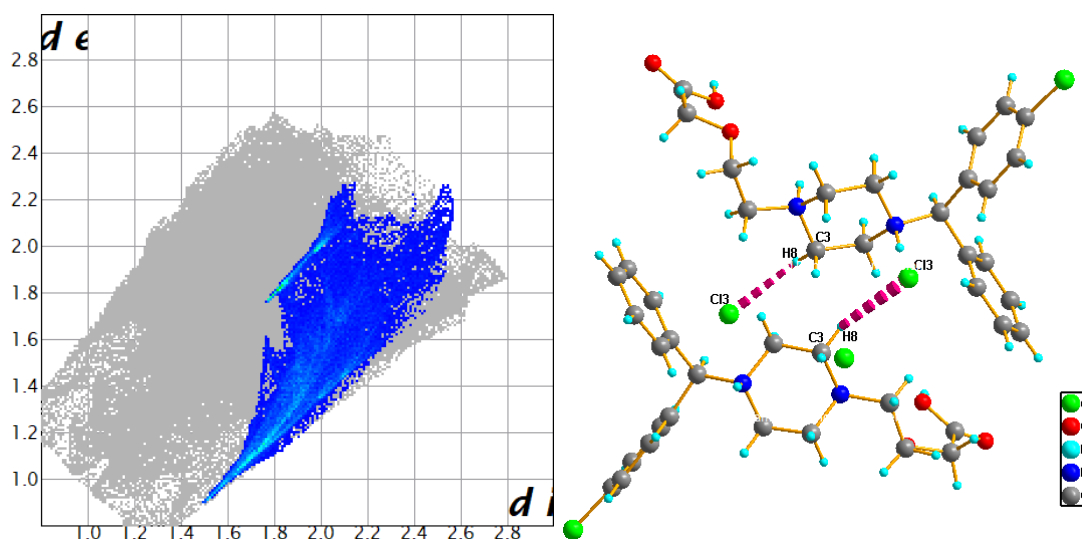


Figura 38. Esquema de la huella dactilar para la interacción de los átomos de cloro con la molécula de cetirizina

7.1.1.6 Análisis de simulación de morfología del cristal. De acuerdo con el método desarrollado por Bravais, Friedel, Donnay y Harker, el cristal crece de acuerdo a la mayor orientación de los átomos en un plano determinado, en este caso la cetirizina posee una serie de orientaciones que se pueden apreciar en la morfología calculada de la Figura 39 y 40, donde los planos múltiples de los índices de Miller ($h0l$) y ($00l$), son aquellos que poseen una mayor área

superficial. Esto es congruente con los datos registrados para el patrón de difracción de polvo, donde los picos más intensos en el perfil pertenecen a los índices de Miller (101) y (-105). El método de BFDH es un método geométrico, que genera la morfología a partir de la teoría de Wulff, es una aproximación que no tiene en cuenta la energía del sistema.

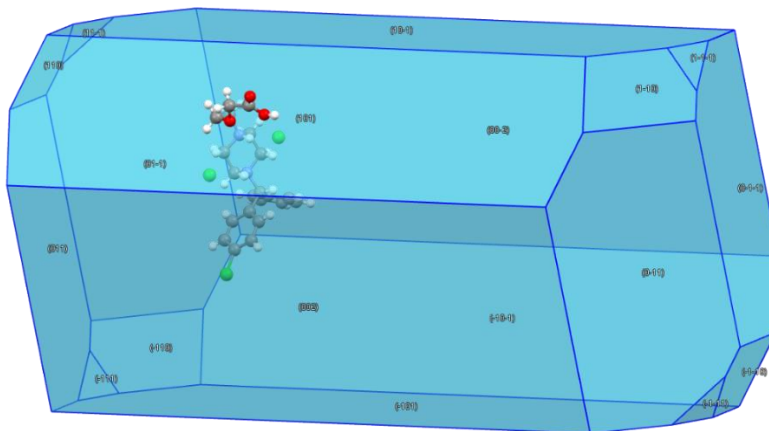


Figura 39. Simulación de morfología del cristal predicha por el método BFDH para la estructura cristalina de la cetirizina

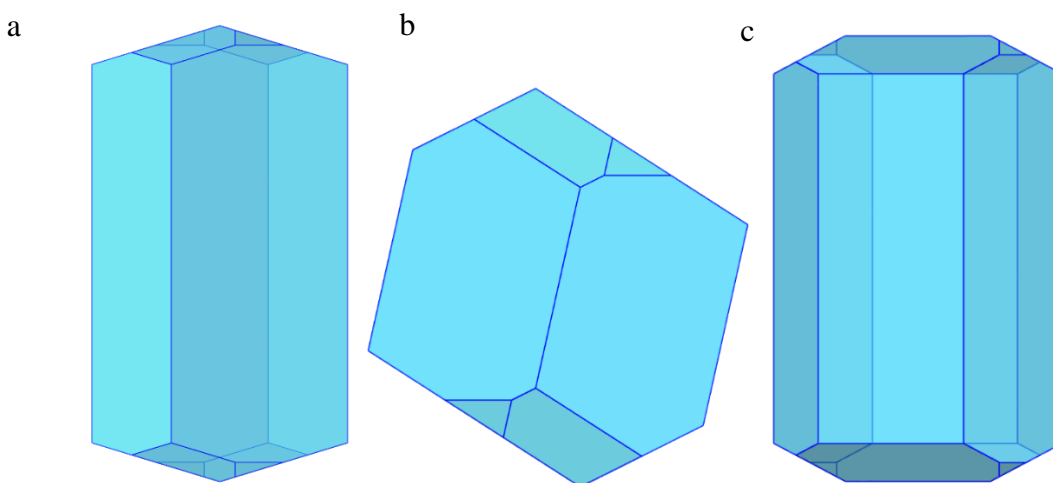


Figura 40. Morfología del cristal vista desde los ejes cristalográficos a, b y c, respectivamente

En términos generales, conforme a los resultados obtenidos para la cetirizina comercial se puede afirmar que corresponde a una fase nueva que no se encuentra reportada en la base de datos de polvo PDF-4/Organics ni en la base de datos de monocristal (CSD); la celda encontrada para la cetirizina es diferente a la reportada en la PDF: 00-066-1627. El material empaqueta en un grupo espacial $P2_1/n$. Cuando se realizó el proceso de validación de la estructura cristalina obtenida después del modelado por el método de recocido simulado, los ángulos de torsión de los enlaces se encuentran dentro de los rangos adecuados con múltiples coincidencias para este tipo de moléculas y de acuerdo con las superficies de Hirshfeld generadas, las interacciones cortas entre las moléculas vecinas se encuentran correlacionadas con todo el estudio realizado de la conformación e interacciones cortas inter e intramoleculares, interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ que mantienen unidas las moléculas en el cristal.

7.1.2 Cloruro de Levocetirizina. El cloruro de levocetirizina comercial es un sólido blanco que no posee información en la literatura acerca de la temperatura de descomposición del compuesto, sin embargo, el reporte de su punto de fusión es cercano a los 225°C. El compuesto fue recristalizado en viales de vidrio agregando una pequeña cantidad de la muestra en los solventes escogidos, entre ellos el agua, etanol, metanol y dimetilformamida (DMF). Los resultados de la recristalización por el método de evaporación lenta de solvente no dieron resultados favorables para la formación de un sólido cristalino, en todos los casos se obtuvieron aceites de color amarillo claro y rosa pálido, (en la Tabla 15 se presentan los resultados obtenidos), el tiempo de evaporación del solvente fue de aproximadamente entre cuatro a seis meses.

Tabla 15

Resultados del proceso de recristalización del cloruro de levocetirizina.

| Solvente | Coloración inicial | Observaciones | Producto final |
|----------|--------------------|---|-------------------------------------|
| Agua | Incolora | No hubo cambios apreciables en la solución | Aceite de coloración amarillo claro |
| Metanol | Incolora | Aunque la disolución fue lenta, no se observaron cambios apreciables durante la evaporación | Aceite de color incoloro |
| Etanol | Incolora | La solución cambio de color a amarillo traslúcido | Aceite de color amarillo claro |
| DMF | Incolora | Al final del proceso de evaporación, hubo cambio de coloración de la solución de traslúcido a rosa pálido | Aceite de color rosa pálido |

7.1.2.1 Análisis por espectroscopia FT-IR. El espectro del cloruro de levocetirizina comercial se muestra en la Figura 41 y las asignaciones de las bandas se presentan en la Tabla 16. En la zona de 2800 a 3000 cm^{-1} se encuentra la tensión de los C-H saturados y de 3000 a 3400 cm^{-1} la tensión de los C-H insaturados. En la región de 2200 a 2700 cm^{-1} se encuentra una banda ancha debida a la formación de puentes de hidrógeno del ácido carboxílico, observando sobretonos por torsión en esta zona del espectro; la tensión del carbonilo del ácido a 1739 cm^{-1} y a frecuencias bajas de 800 a 950 cm^{-1} se encuentran las flexiones fuera del plano del ácido. Las flexiones de los enlaces C=C aromático se encuentran a frecuencias de 1453 y 1381 cm^{-1} . La presencia de los átomos de nitrógeno enlazados en el anillo de seis miembros se puede observar a 1356 cm^{-1} , debido a que las tensiones originadas por el enlace O-H solapan las bandas en el espectro; La tensión del enlace C-O correspondiente al grupo éter se presenta a 1136 cm^{-1} ; en la región de 600 a 800 cm^{-1} se observan las flexiones fuera del plano de los anillos aromáticos del compuesto.

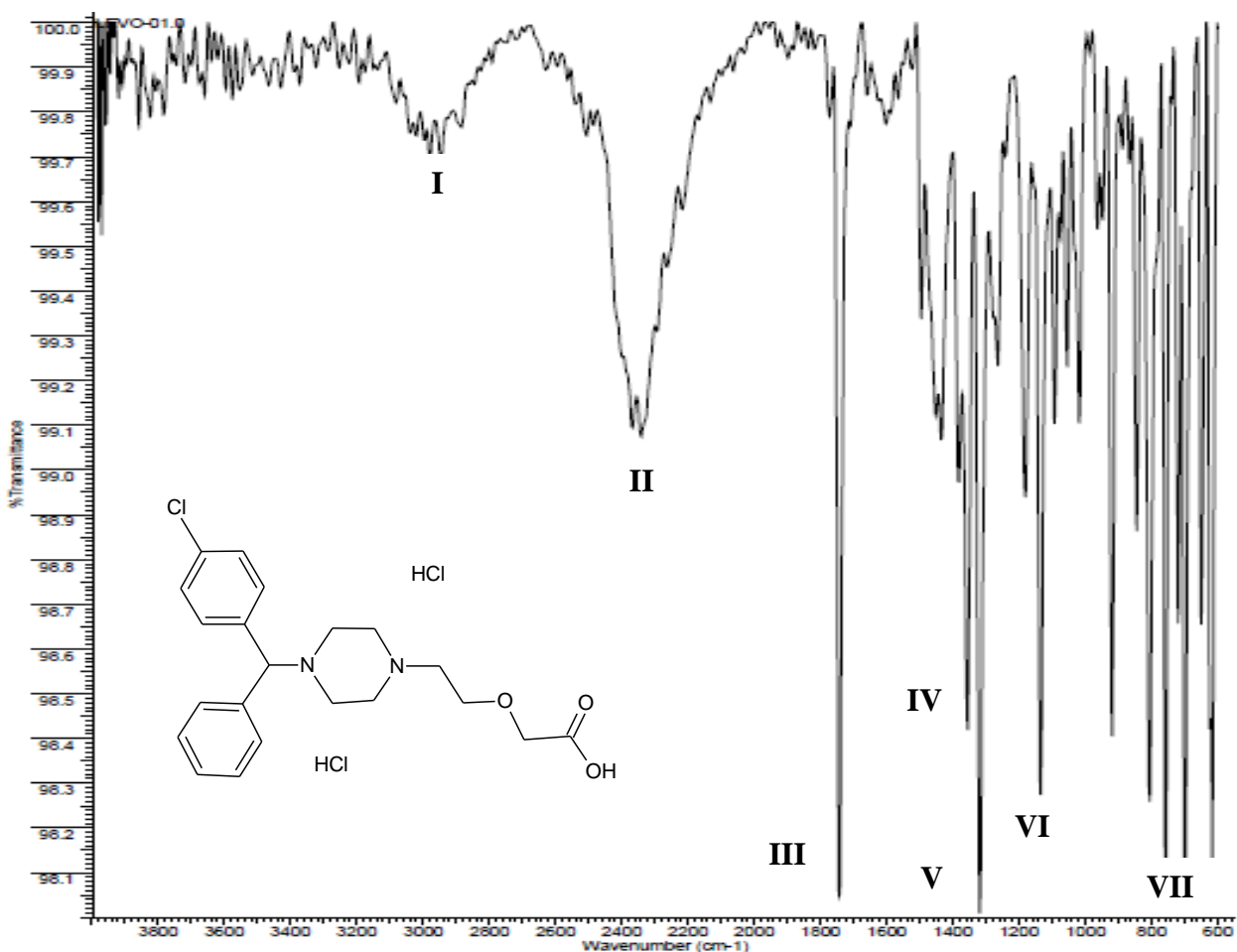


Figura 41. Espectro FT-IR obtenido para el cloruro de levocetirizina comercial

Tabla 16

Bandas de absorción características del espectro IR para el cloruro de levocetirizina comercial

| Banda | I | II | III | IV | V | VI | VII |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|-------------------------------|
| Frecuencia (cm ⁻¹) | 2892 - 3046 | 2216 - 2626 | 1739 | 1356 | 1453 y 1381 | 1136 | 600 - 800 |
| Asignación | Tensión C-H saturado e insaturado | Estiramiento R-CO-OH | Tensión C=O | Tensión C-N | Flexión C=C aromático | Tensión C-O | Flexiones fuera del plano C-H |

7.1.2.2 Análisis térmico. El DSC del cloruro de levocetirizina (Figura 42), posee tres transiciones endotérmicas: dos de ellas se encuentran bien definidas, la primera a 196,1°C (E1) corresponde a una descomposición de la muestra y la segunda transición de 218,7°C corresponde al punto de fusión del cloruro de levocetirizina, la tercera transición endotérmica no discreta se encuentra por encima de los 250°C (E3), causada por descomposición total de la muestra.

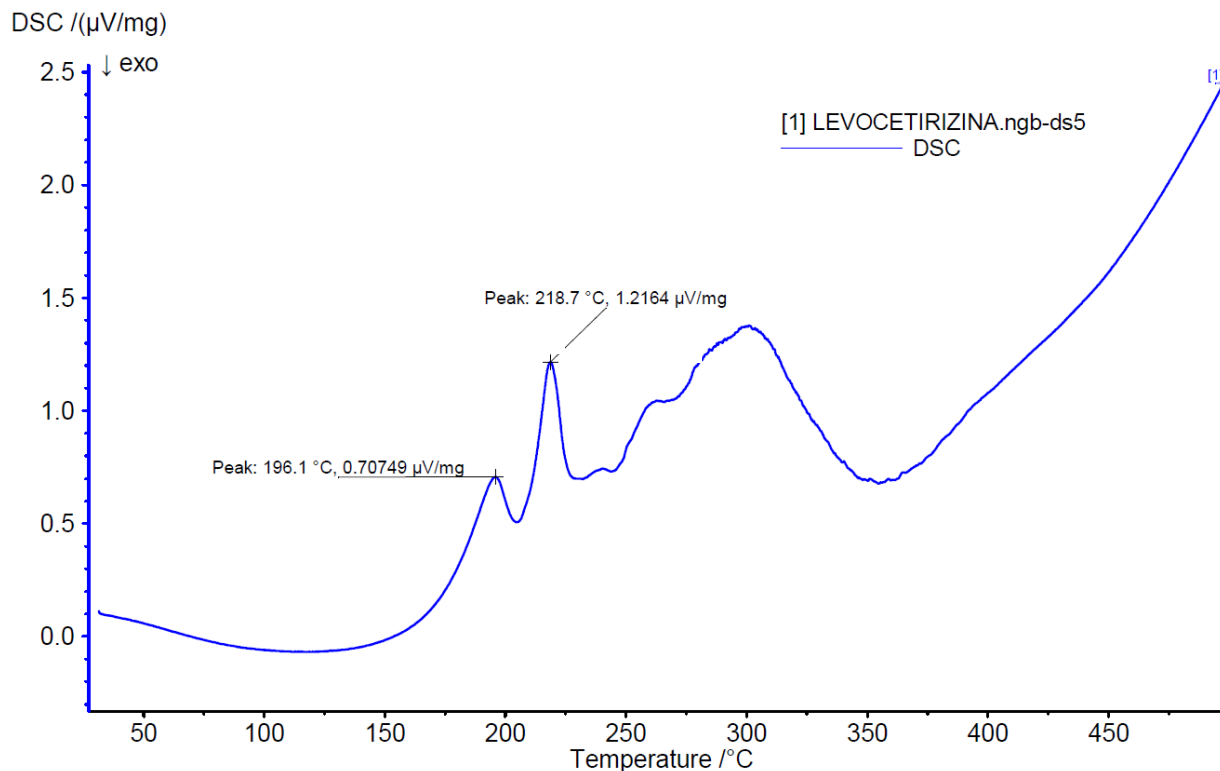


Figura 42. DSC registrado para el cloruro de levocetirizina comercial

En cuanto al termograma TGA obtenido para el cloruro de levocetirizina (Figura 43) se observa una pérdida de masa de 90,19% asociada a la descomposición del compuesto en un rango de 150° a 497,7°C, en el cual queda un residuo de masa carbonatada de 9,81%. El TGA indica la estabilidad térmica del material hasta una temperatura aproximada de 158,3°C, donde la sal de cloruro de levocetirizina empieza a perder masa continuamente por procesos de descomposición. El TGA

comprueba igualmente la presencia de un compuesto puro, porque no se observan transiciones asociables a otros compuestos.

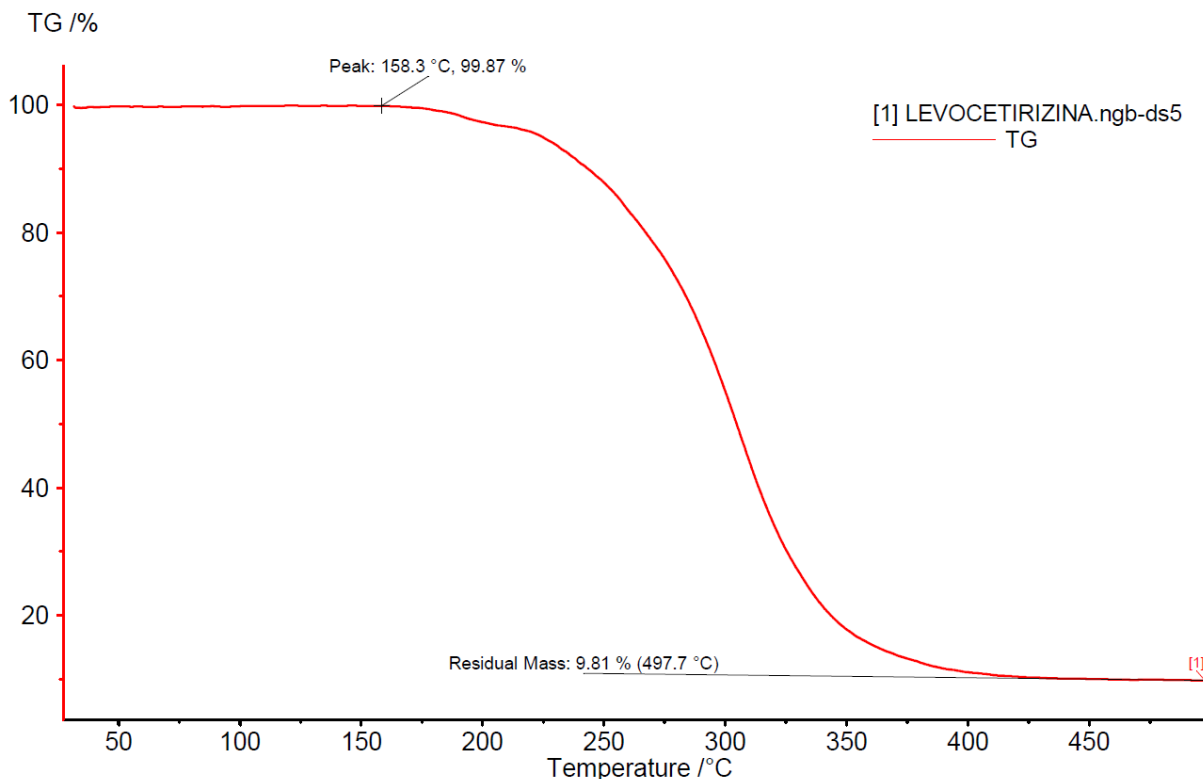


Figura 43. Termograma obtenido para el cloruro de levocetirizina comercial

7.1.2.3 Análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas. Debido a la difícil obtención de un sólido cristalino en los ensayos de recristalización para realizar el análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas, se registró el patrón de difracción de polvo de la materia prima en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE del Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará, utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), funcionando a 40 kV y 40 mA; el patrón se registró a pasos de $0,02035^\circ$ (2θ), en un rango de 2° a 70° en tiempos de 1,2 s por paso.

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El patrón de difracción de polvo registrado se observa en la Figura 44 en color azul. Una vez obtenido el patrón se realizó la comparación con el reportado en la PDF como 00-066-1627 (Figura 45). Se puede observar que el patrón de polvo reportado para el dicloruro de cetirizina, es similar al registrado experimentalmente para el cloruro de levocetirizina, sin embargo, son compuestos diferentes por lo que no deberían corresponder a la misma fase cristalina, para esto es necesario realizar el estudio de la estructura cristalina y comparar los resultados obtenidos con los que se encuentran reportados en la base de datos.

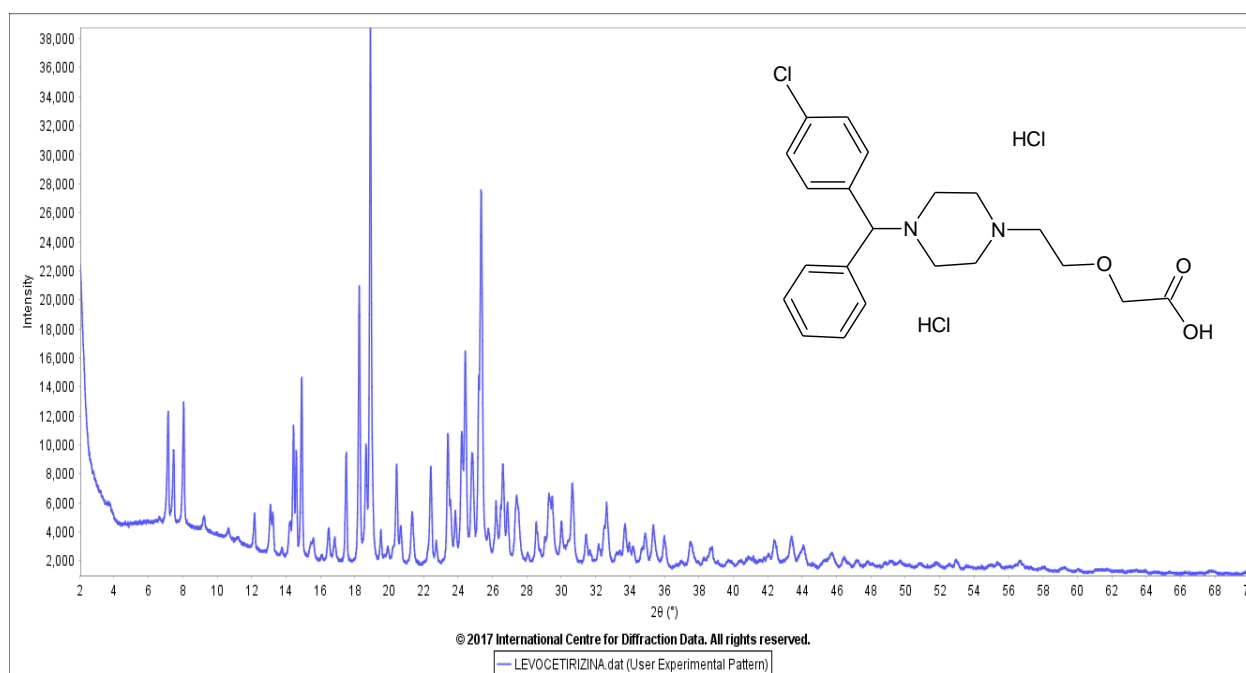


Figura 44. Patrón de difracción de polvo registrado para el cloruro de levocetirizina

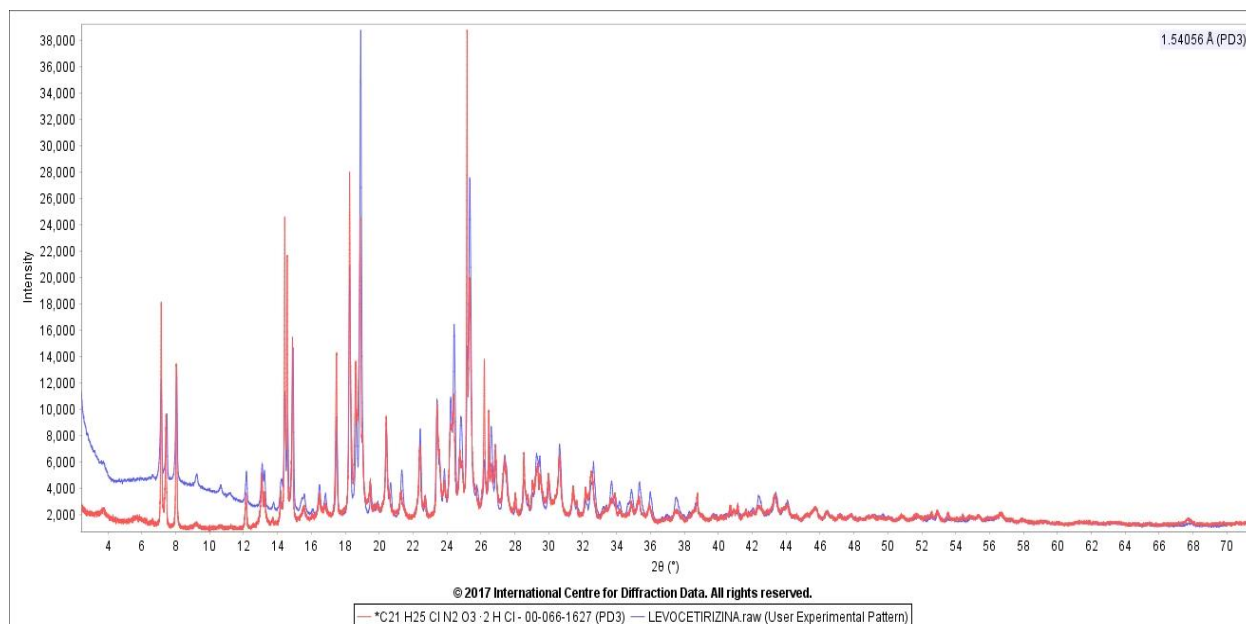


Figura 45. Comparación del perfil de difracción del cloruro de levocetirizina registrado contra el patrón reportado para el dicloruro de cetirizina en la PDF-4 con la tarjeta 00-066-1627

El patrón de difracción registrado (Figura 44) se indexó con el programa DICVOL-14 utilizando los máximos de difracción extraídos con el programa Fullprof. El proceso de indexado por DICVOL generó como único resultado una celda unidad monoclinica con parámetros de red $a = 13,5450(3) \text{ \AA}$, $b = 7,0719(9) \text{ \AA}$, $c = 24,0528(2) \text{ \AA}$, $\beta = 98.159^\circ$, $V = 2280,65 \text{ \AA}^3$ y figuras de mérito $M(20) = 27,1$ y $F(20) = 87,8$ (0,0074; 31), que garantiza la confiabilidad del indexado. De acuerdo con los resultados obtenidos se realizó el cálculo del posible grupo espacial conforme a las ausencias sistemáticas, obteniendo el grupo espacial $P2_1$ que corresponde a una celda primitiva, con un eje helicoidal o de tornillo paralelo al eje b.

Los resultados obtenidos en el proceso de indexado fueron analizados con el programa AIDS*NBS que genera unas figuras de mérito confiables para el grupo espacial escogido con

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

M(20)= 27,8 (4,8383; 30) y F(30)= 75,6 (0,0068; 58). En la Tabla 17 se observan los resultados del proceso de indexación y análisis de los datos cristalográficos.

Tabla 17

Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del perfil del cloruro de levocetirizina.

| 2θ_{obs}($^{\circ}$) | d_{obs} (Å) | (I/I₀)_{obs} | h | k | l | 2(θ)_{calc} | d_{calc} (Å) | $\Delta 2\theta$($^{\circ}$) |
|--|----------------------------|--|----------|----------|----------|--|-----------------------------|---|
| 7.0960 | 12.4480 | 31 | -1 | 0 | 1 | 7.087 | 12.464 | -0.009 |
| 7.4200 | 11.9048 | 25 | 0 | 0 | 2 | 7.420 | 11.905 | 0.000 |
| 8.0030 | 11.0380 | 33 | 1 | 0 | 1 | 8.007 | 11.033 | 0.004 |
| 9.1900 | 9.6153 | 13 | -1 | 0 | 2 | 9.200 | 9.605 | 0.010 |
| 10.6070 | 8.3337 | 11 | 1 | 0 | 2 | 10.606 | 8.334 | -0.001 |
| 12.1260 | 7.2929 | 14 | -1 | 0 | 3 | 12.116 | 7.299 | -0.010 |
| 13.0590 | 6.7739 | 15 | 0 | 1 | 1 | 13.049 | 6.779 | -0.010 |
| 13.1860 | 6.7089 | 14 | -2 | 0 | 1 | 13.192 | 6.706 | 0.006 |
| 13.7290 | 6.4448 | 7 | 1 | 0 | 3 | 13.738 | 6.441 | 0.009 |
| 14.2000 | 6.2322 | 12 | -2 | 0 | 2 | 14.201 | 6.232 | 0.001 |
| 14.3970 | 6.1472 | 29 | -1 | 1 | 1 | 14.389 | 6.151 | -0.008 |
| 14.5590 | 6.0794 | 25 | 0 | 1 | 2 | 14.557 | 6.080 | -0.001 |
| 14.8720 | 5.9522 | 38 | 0 | 0 | 4 | 14.871 | 5.952 | 0.000 |
| 15.4140 | 5.7440 | 8 | -1 | 0 | 4 | 15.394 | 5.751 | -0.020 |
| 15.5380 | 5.6983 | 9 | -1 | 1 | 2 | 15.548 | 5.695 | 0.010 |
| 16.0540 | 5.5165 | 6 | 2 | 0 | 2 | 16.054 | 5.516 | 0.001 |
| 16.4410 | 5.3872 | 11 | 1 | 1 | 2 | 16.426 | 5.392 | -0.016 |
| 16.7910 | 5.2758 | 9 | 0 | 1 | 3 | 16.778 | 5.280 | -0.013 |
| 17.4590 | 5.0753 | 25 | -1 | 1 | 3 | 17.447 | 5.079 | -0.012 |
| 18.2220 | 4.8646 | 54 | -2 | 1 | 0 | 18.219 | 4.865 | -0.003 |
| 18.6180 | 4.7621 | 26 | 0 | 0 | 5 | 18.619 | 4.762 | 0.001 |
| 18.8730 | 4.6983 | 100 | -1 | 0 | 5 | 18.855 | 4.703 | -0.018 |
| 19.4780 | 4.5536 | 11 | 0 | 1 | 4 | 19.477 | 4.554 | -0.001 |
| 19.8860 | 4.4611 | 8 | -1 | 1 | 4 | 19.882 | 4.462 | -0.004 |
| 20.3960 | 4.3507 | 22 | 2 | 1 | 2 | 20.402 | 4.350 | 0.005 |
| 20.6350 | 4.3008 | 11 | 1 | 0 | 5 | 20.644 | 4.299 | 0.009 |
| 21.3030 | 4.1676 | 14 | 2 | 0 | 4 | 21.305 | 4.167 | 0.002 |
| 22.3840 | 3.9687 | 22 | 0 | 0 | 6 | 22.386 | 3.968 | 0.003 |
| 22.6990 | 3.9143 | 9 | -1 | 1 | 5 | 22.689 | 3.916 | -0.009 |
| 23.3830 | 3.8013 | 28 | -3 | 1 | 1 | 23.374 | 3.803 | -0.009 |
| 23.8150 | 3.7334 | 14 | -3 | 1 | 2 | 23.820 | 3.733 | 0.006 |
| 24.1920 | 3.6760 | 28 | 3 | 0 | 3 | 24.182 | 3.678 | -0.010 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| $2\theta_{\text{obs}}(\theta)$ | $d_{\text{obs}}(\text{Å})$ | $(I/I_0)_{\text{obs}}$ | h | k | l | $2(\theta)_{\text{calc}}$ | $d_{\text{calc}}(\text{Å})$ | $\Delta 2\theta(^{\circ})$ |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 24.3900 | 3.6466 | 42 | 2 | 0 | 5 | 24.397 | 3.646 | 0.007 |
| 24.7960 | 3.5877 | 24 | 2 | 1 | 4 | 24.779 | 3.590 | -0.017 |
| 25.1620 | 3.5365 | 36 | 0 | 2 | 0 | 25.165 | 3.536 | 0.004 |
| 25.3140 | 3.5155 | 72 | -3 | 0 | 5 | 25.300 | 3.517 | -0.014 |
| 25.7330 | 3.4592 | 11 | 0 | 1 | 6 | 25.722 | 3.461 | -0.011 |
| 26.1840 | 3.4007 | 16 | 0 | 0 | 7 | 26.179 | 3.401 | -0.005 |
| 26.4640 | 3.3653 | 15 | 1 | 2 | 1 | 26.449 | 3.367 | -0.015 |
| 26.5770 | 3.3513 | 23 | 4 | 0 | 0 | 26.571 | 3.352 | -0.006 |
| 26.8440 | 3.3185 | 15 | -1 | 2 | 2 | 26.846 | 3.318 | 0.002 |
| 27.3790 | 3.2549 | 17 | 1 | 1 | 6 | 27.380 | 3.255 | 0.001 |
| 28.0250 | 3.1813 | 7 | -1 | 2 | 3 | 28.017 | 3.182 | -0.008 |
| 28.5230 | 3.1269 | 12 | -2 | 2 | 0 | 28.517 | 3.128 | -0.006 |
| 29.0380 | 3.0726 | 9 | 2 | 2 | 1 | 29.017 | 3.075 | -0.021 |
| 29.2710 | 3.0487 | 17 | 3 | 0 | 5 | 29.258 | 3.050 | -0.012 |
| 29.4400 | 3.0316 | 17 | -4 | 1 | 2 | 29.458 | 3.030 | 0.018 |
| 29.9840 | 2.9777 | 12 | -2 | 2 | 3 | 29.983 | 2.978 | -0.001 |
| 30.6170 | 2.9176 | 19 | -3 | 1 | 6 | 30.628 | 2.917 | 0.011 |
| 31.4160 | 2.8452 | 10 | 2 | 2 | 3 | 31.405 | 2.846 | -0.011 |
| 32.1520 | 2.7818 | 8 | -3 | 2 | 1 | 32.141 | 2.783 | -0.011 |
| 32.4870 | 2.7538 | 11 | -3 | 2 | 2 | 32.475 | 2.755 | -0.013 |
| 32.6110 | 2.7436 | 15 | 0 | 1 | 8 | 32.617 | 2.743 | 0.005 |
| 33.1790 | 2.6979 | 7 | -2 | 2 | 5 | 33.186 | 2.697 | 0.007 |
| 33.3880 | 2.6816 | 7 | 5 | 0 | 0 | 33.388 | 2.682 | 0.000 |
| 33.6780 | 2.6591 | 12 | -5 | 0 | 3 | 33.700 | 2.657 | 0.022 |
| 33.9240 | 2.6404 | 8 | 0 | 2 | 6 | 33.930 | 2.640 | 0.006 |
| 34.1510 | 2.6234 | 8 | 5 | 0 | 1 | 34.147 | 2.624 | -0.003 |
| 34.8560 | 2.5719 | 10 | -4 | 1 | 6 | 34.854 | 2.572 | -0.002 |
| 35.3260 | 2.5387 | 12 | 3 | 0 | 7 | 35.328 | 2.539 | 0.002 |
| 35.9670 | 2.4950 | 10 | -3 | 2 | 5 | 35.986 | 2.494 | 0.019 |
| 37.4930 | 2.3968 | 9 | -4 | 2 | 3 | 37.506 | 2.396 | 0.013 |
| 38.7540 | 2.3217 | 8 | 1 | 3 | 0 | 38.754 | 2.322 | 0.000 |
| 42.3740 | 2.1314 | 9 | -6 | 1 | 3 | 42.373 | 2.131 | -0.001 |
| 43.3670 | 2.0848 | 9 | -3 | 3 | 0 | 43.362 | 2.085 | -0.005 |
| 44.0580 | 2.0537 | 8 | 3 | 1 | 9 | 44.044 | 2.054 | -0.013 |
| 45.7140 | 1.9831 | 7 | 1 | 3 | 6 | 45.722 | 1.983 | 0.008 |
| 46.4320 | 1.9541 | 6 | -5 | 1 | 9 | 46.437 | 1.954 | 0.004 |

La información cristalográfica se compara con el reporte de la PDF-4 (PDF No. 00-066-1627) para el dicloruro de cetirizina (ver Tabla 18).

Tabla 18

Resultados obtenidos para el cloruro de levocetirizina por difracción de rayos X de polvo comparado con los datos de la PDF: 00-066-1627

| DATOS CRISTALINOS | MATERIA PRIMA | PDF: 00-066-1627 |
|---|--|--|
| Formula | C ₂₁ H ₂₅ Cl N ₂ O ₃ ·2HCl | C ₂₁ H ₂₅ Cl N ₂ O ₃ ·2HCl |
| Peso Formula | 388,892 | 388,892 |
| Sistema Cristalino | Monoclínico | Monoclínico |
| Grupo Espacial | P2 ₁ (No.4) | P2 ₁ /n (No.14) |
| a, b, c [Å] | 13,5450(3) 7,0719(6) 24,0528(2) | 7.076(7) 13,520(4) 24,126(7) |
| β [°] | 98.15(9) | 98,00(2) |
| Volumen [Å³] | 2280,65 | 2285,45 |
| Z | 2 | 4 |
| M(20)= 27,8 (4,8383; 30) y F(30)= 75,6 (0,0068; 58) | | |

La descomposición total del patrón de polvo para ajustar todo el patrón de difracción y verificar que todos máximos registrados pertenecen efectivamente a la celda unidad determinada, se realizó por el método de Le Bail con ayuda del programa Fullprof. Para este paso es necesario el patrón de difracción de polvo del compuesto y los datos del background o ruido de fondo. En la Figura 46 se observa la descomposición del patrón de difracción del cloruro de levocetirizina y se evidencia que el ajuste es adecuado. La diferencia entre el patrón calculado y el observado (línea azul), no posee cambios importantes para el grupo espacial P2₁ y las constantes de celda asignadas en el proceso de indexado.

LEVOCETIRIZINA

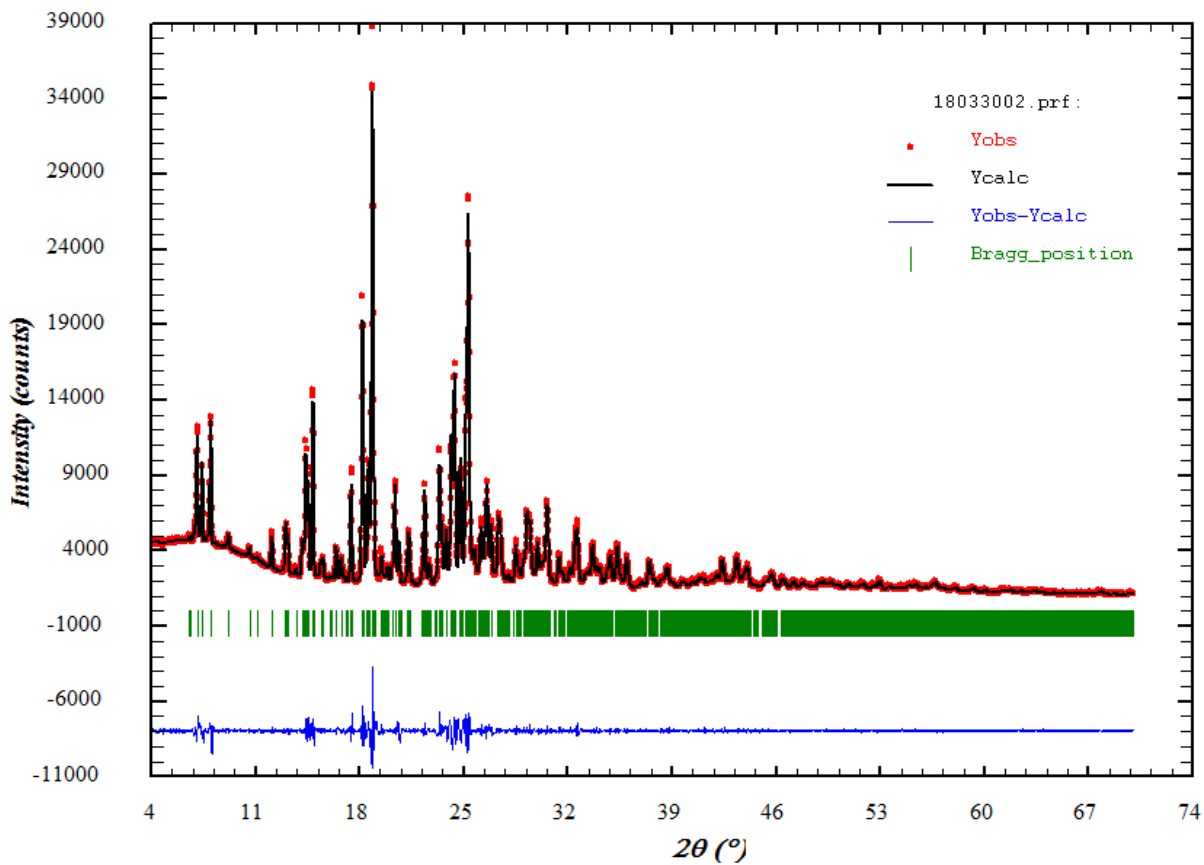


Figura 46. Descomposición total del patrón de polvo del cloruro de levocetirizina por el método de Le Bail

La evaluación de la concordancia entre el patrón calculado para el modelo estructural y el registrado experimentalmente con los valores de discrepancia son presentados en la Tabla 19. Los factores residuales del perfil y el ponderado son mayores al 10%, esto se presenta debido a los parámetros de ancho y forma de los picos; sin embargo, no es un indicativo de una mala asignación del grupo espacial.

Tabla 19

Factores de discrepancia obtenidos de la descomposición por Le Bail.

| X^2 | R_p | R_{wp} | R_e |
|-------|-------|----------|-------|
| 6,88% | 11,1% | 11,5% | 4,41% |

Una vez verificada la correlación del grupo espacial obtenido para el patrón de difracción registrado se procedió a realizar la determinación de la estructura cristalina por el método de recocido simulado con el programa EXPO 14, en el cual se ingresaron los parámetros obtenidos en el indexado, para determinar la estructura cristalina, incluyendo un modelo de la estructura molecular del cloruro de levocetirizina en formato .mol y el patrón de difracción de polvo registrado (Figura 47).

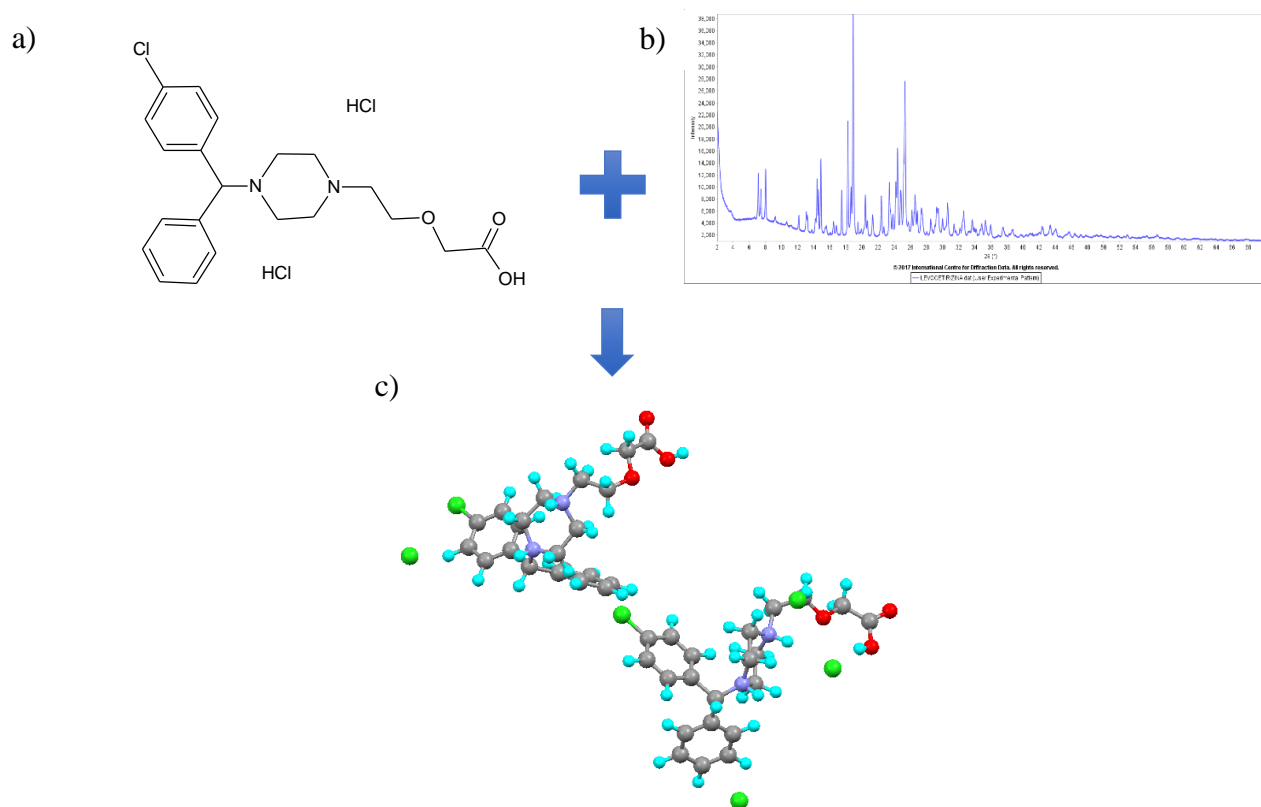


Figura 47. Modelo de la estructura molecular del cloruro de levocetirizina; b) patrón de difracción de polvo registrado y c) Estructura cristalina obtenida por el método de Recocido simulado

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La estructura cristalina del cloruro de levocetirizina se modeló cinco veces debido a que, en los primeros modelos, se generaban enlaces que no correspondían a la geometría de la molécula, así que se hicieron ciertas restricciones en el movimiento de los enlaces y se tuvo en cuenta que el volumen de la celda unidad del cloruro de levocetirizina es de $2280,65 \text{ \AA}^3$ y dos moléculas apenas ocupan la mitad de la celda, por lo que se realizó el modelo indicando que se encontraban cuatro moléculas por celda unidad de las cuales dos son cristalográficamente independientes. De esta manera, se obtuvo la estructura del cloruro de levocetirizina después de 8 días, realizando diez corridas con alrededor de 100'000.000 de movimientos por ciclo para obtener el menor valor de energía.

La mejor solución con la menor función de costo fue la segunda corrida con un valor de 18,497, indicando que el modelo obtenido pudiera ser la mejor representación de la estructura cristalina del material. Se comparó el perfil de difracción calculado a partir del modelado de la estructura cristalina del cloruro de levocetirizina con el obtenido experimentalmente para el producto comercial. El modelado de la estructura se hizo en un rango de 5° a 45° en valores de 2θ , como se observa en la Figura 48 la estructura modela el patrón de polvo incluyendo los picos con poca definición, aunque debido a la orientación de la muestra, existen picos de poca intensidad que el método no logra modelar adecuadamente.

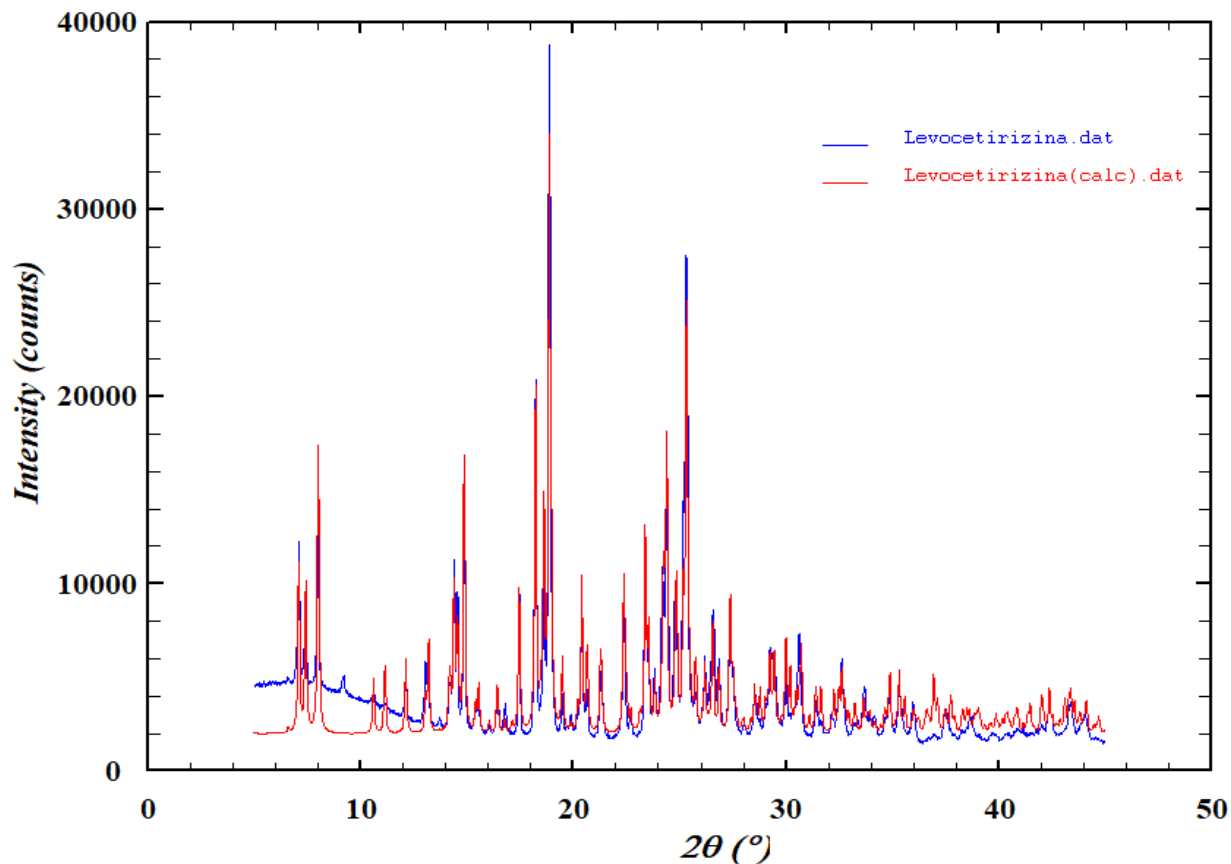


Figura 48. Comparación del perfil calculado (rojo) a partir del modelo del cloruro de levocetirizina con el obtenido para el producto comercial (azul)

Conociendo una aproximación correcta de la estructura, se realizó el refinamiento Rietveld considerando la radiación de fondo, posiciones atómicas, parámetros térmicos, orientación preferencial; parámetros instrumentales: desplazamiento del cero, ancho y forma del pico, asimetría del pico, entre otros. El programa GSAS se utilizó para el refinamiento de la estructura con un total de 41 ciclos de refinamiento. Los mejores parámetros de ajuste se observan en la Tabla 20 y la Figura 49, la diferencia entre el patrón calculado y el observado se debe a problemas en el método para realizar el ajuste del ruido de fondo.

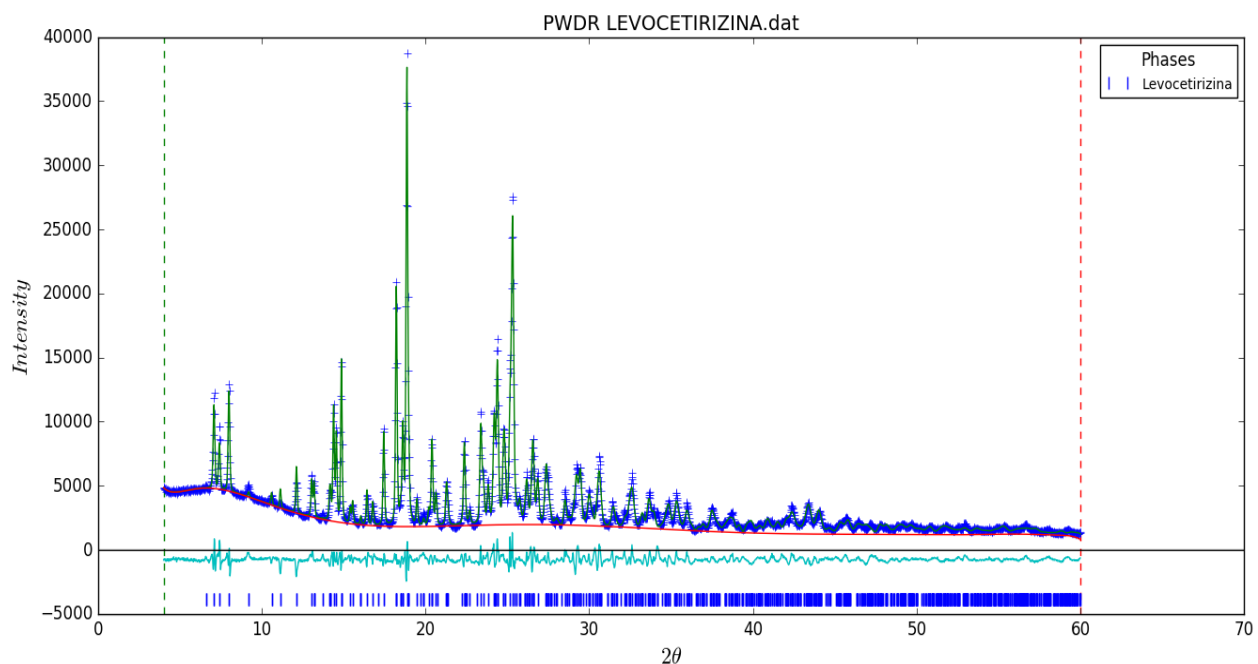


Figura 49. Refinamiento Rietveld del cloruro de levocetirizina. Las cruces azules representan los puntos de datos observados, y la línea verde es el patrón calculado. La curva azul claro es el patrón de diferencia, trazada en la misma escala vertical de los otros patrones.

Tabla 20

Factores de discrepancia obtenidos del refinamiento Rietveld

| REFINAMIENTO | |
|-----------------------|------------|
| 2θ Min-Max [°] | 5.0 – 60.0 |
| R | 5,53 % |
| Rw | 7,42 % |
| Rb | 6,01 % |
| Rwb | 7,42 % |
| Rwmin | 1,78 % |
| Rf | 4,56 % |
| Rf² | 6,11% |
| GOF | 4,17 |

7.1.2.4 Validación de la estructura cristalina. Determinada la estructura cristalina del cloruro de levocetirizina, se realizó la validación de la estructura para verificar que los ángulos

de enlace y torsión se encuentren en rangos normales. El programa especializado PLATON se utilizó para calcular las interacciones inter e intramoleculares, distancias de enlace y ángulos de la de la estructura cristalina; en la Figura 50 se muestra la unidad asimétrica de las dos moléculas cristalográficamente independientes del cloruro de levocetirizina graficada con el programa Diamond 4.5.2.

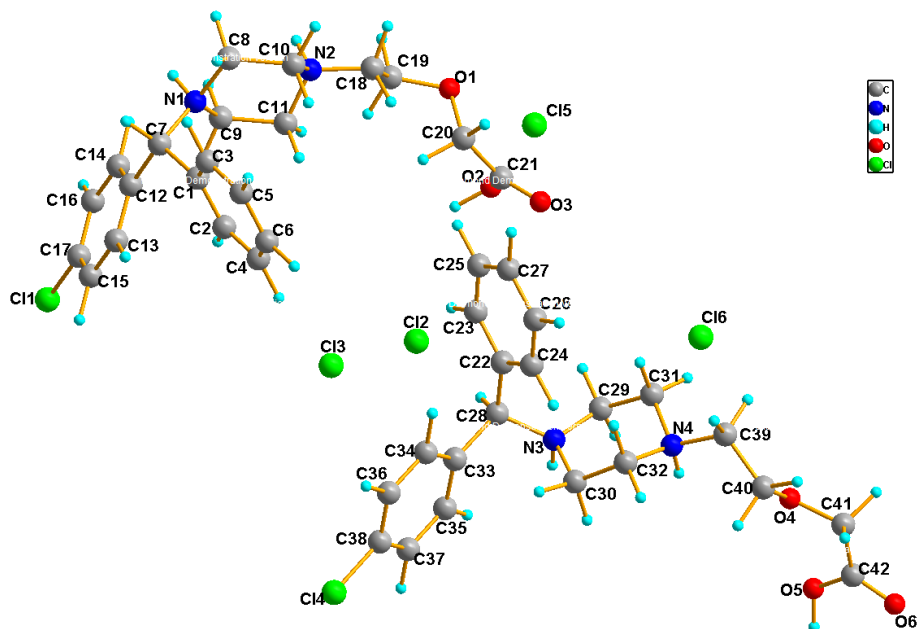


Figura 50. Unidad asimétrica del cloruro de levocetirizina con las etiquetas de los átomos

En la Figura 52 se presentan las dos moléculas cristalográficamente independientes: A se encuentra en color amarillo y B en color verde, de esta manera nos referiremos a cada una de las moléculas en el libro. En la Tabla 21 se presentan los parámetros de asimetría de los anillos de seis átomos que posee la molécula de levocetirizina. Según los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975), para las estructuras A y B, el anillo de seis miembros aromático posee un valor de Tau de 0,2 Å menor a 5,0 Å, es decir, que no presenta deformación alguna de sus enlaces (anillo en círculo rojo para A y en verde para B en la Figura 52); para el anillo de 6 miembros-clorobenceno, el valor de Tau es 0,3 Å menor a 5,0 Å, por lo tanto, tampoco presenta deformación

del anillo (anillo en círculo morado para A y azul para B, Figura 52); mientras que para el anillo de 6 miembros tipo piperazina (anillo en celeste para A y fucsia para B, Figura 52), los valores obtenidos para la amplitud de ambos anillos son $Q_2 = 0,1996 \text{ \AA}$, $Q_3 = 0,5262 \text{ \AA}$, y $\theta = 20,78^\circ$, $\varphi = 188,38^\circ$. Estos valores indican que el anillo posee una conformación de silla distorsionada (Figura 51) con un valor de Q (Valor total de amplitud del anillo) de $0,5630 \text{ \AA}$.

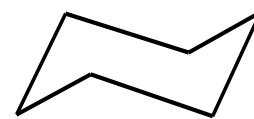


Figura 51.
Conformación de silla

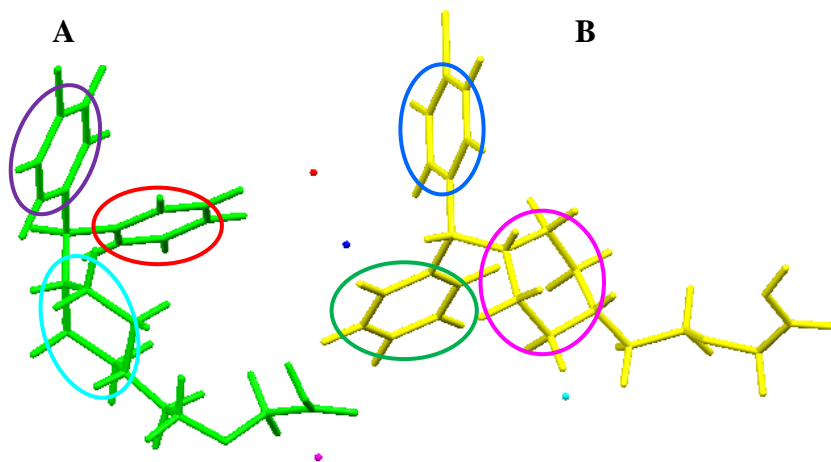


Figura 52. Estructura del cloruro de levocetirizina en la cual se indican las dos moléculas cristalográficamente independientes como A (verde) y B (amarillo)

Se realizó la comparación de las moléculas A y B para encontrar las diferencias existentes en el empaquetamiento cristalino, en la Figura 53 se observa en verde la estructura de la molécula A y en magenta la molécula B, los anillos aromáticos de ambas, moléculas que se encuentran encerrados en el círculo azul en la Figura 53, poseen un ángulo de desviación de $41,83^\circ$, los anillos de clorobenceno en círculo naranja presentan una desviación de $28,95^\circ$ y la cadena correspondiente al ácido carboxílico de las moléculas poseen diferentes conformaciones.

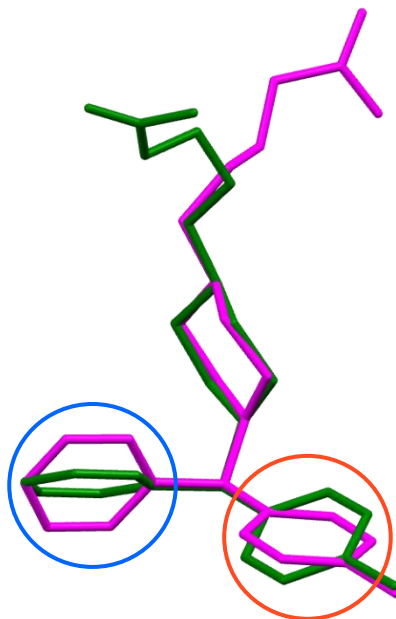


Figura 53. Comparación entre la molécula A representada en color verde y la molécula B en magenta

Tabla 21

Parámetros de asimetría de los anillos presentes en la estructura del cloruro de levocetirizina para las dos moléculas cristalográficamente independientes

| PARÁMETROS DE ASIMETRÍA | | | | | | | |
|---|---------|--------|--------|---------|--------|--------|-----------|
| Molécula A | | | | | | | |
| Anillo de 6 miembros (círculo rojo, Figura 52) | | | | | | | |
| Átomo | C1 | C2 | C4 | C6 | C5 | C3 | Tau |
| Ángulo de torsión (°) | 0,36 | -0,12 | -0,13 | 0,13 | 0,12 | -0,36 | 0,2 < 5,0 |
| Desviación al plano (Å) | -0,0022 | 0,0013 | 0,0004 | -0,0013 | 0,0004 | 0,0013 | |
| Anillo de 6 miembros - clorobenceno (círculo morado, Figura 52) | | | | | | | |
| Átomo | C12 | C13 | C15 | C17 | C16 | C14 | Tau |
| Ángulo de torsión (°) | 0,60 | -0,19 | -0,22 | 0,19 | 0,25 | -0,63 | 0,3 < 5,0 |
| Desviación al plano (Å) | -0,0037 | 0,0020 | 0,0009 | -0,0022 | 0,0005 | 0,0024 | |

| Anillo de 6 miembros tipo piperazina (círculo celeste, Figura 52) | | | | | | | |
|--|---------|---------|--------|---------|--------|---------|------------|
| Átomo | N1 | C8 | C10 | N2 | C11 | C9 | Q |
| Ángulo de torsión (°) | -37,28 | 51,08 | -64,38 | 66,25 | -55,98 | 40,02 | 0,5628Å |
| Desviación al plano (Å) | 0,1008 | -0,1432 | 0,2573 | -0,3288 | 0,2864 | -0,1724 | |
| Molécula B | | | | | | | |
| Anillo de 6 miembros (círculo verde, Figura 52) | | | | | | | |
| Átomo | C22 | C23 | C25 | C27 | C26 | C24 | Tau |
| Ángulo de torsión (°) | 0,41 | -0,19 | -0,10 | 0,15 | 0,09 | -0,37 | 0,2 < 5,0 |
| Desviación al plano (Å) | -0,0023 | 0,0016 | 0,0002 | -0,0014 | 0,0007 | 0,0011 | |
| Anillo de 6 miembros - clorobenceno (círculo azul, Figura 52) | | | | | | | |
| Átomo | C33 | C34 | C36 | C38 | C37 | C35 | Tau |
| Ángulo de torsión (°) | 0,56 | -0,17 | -0,19 | 0,13 | 0,30 | -0,63 | 0,3 < 5,0 |
| Desviación al plano (Å) | -0,0035 | 0,0018 | 0,0009 | -0,0019 | 0,0002 | 0,0025 | |
| Anillo de 6 miembros tipo piperazina (círculo fucsia, Figura 52) | | | | | | | |
| Átomo | N3 | C29 | C31 | N4 | C32 | C30 | Q |
| Ángulo de torsión (°) | -37,31 | 51,00 | -64,34 | 66,31 | -56,05 | 40,09 | 0,5630Å |
| Desviación al plano (Å) | 0,1009 | -0,1430 | 0,2570 | -0,3289 | 0,2868 | -0,1728 | |

La estructura cristalina del cloruro de levocetirizina presenta 22 tipos de enlaces de hidrógeno, cada uno descrito por un conjunto de grafos de acuerdo con la teoría de grafos de Etter (Etter & MacDonald, 1990). El grafo indica el motivo que forman en el arreglo cristalino de las interacciones por enlaces de hidrógeno. En la tabla 22 se presentan todos los enlaces de hidrógeno indicando el átomo donador de hidrógeno, el aceptor, las distancias de enlace y se indica el grafo que representa la extensión del enlace de hidrógeno en el arreglo cristalino.

Tabla 22

Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del cloruro de levocetirizina

| D - H - A | D - H [Å] | H - A [Å] | D - A [Å] | D - H - A [°] | Grafo |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| C(7)-H(1)- Cl(1) ^a | 1.12 | 2.77 | 3.7629 | 147 | $C_2^2(10)$ |
| C(4)-H(4)- Cl(3) | 1.11 | 2.04 | 3.1199 | 163 | $S_2(8)$ |
| C(5)-H(5)- Cl(3) ^a | 1.11 | 2.62 | 3.6140 | 149 | $S_2(8)$ |
| C(8)-H(7)- N(2) ^b | 1.11 | 2.57 | 3.5522 | 147 | $R(9)$ |
| C(13)-H(15)- Cl(6) ^c | 1.11 | 2.83 | 3.7287 | 138 | $C_2(5)$ |
| C(20)-H(23)- Cl(5) | 1.11 | 1.87 | 2.9364 | 160 | $S(11)$ |
| C(28)-H(28)- Cl(2) | 1.12 | 2.28 | 3.2611 | 146 | $D_2(6)$ |
| C(23)-H(29)- Cl(2) | 1.11 | 2.11 | 3.1414 | 153 | $D_2(6)$ |
| C(24)-H(30)- Cl(4) ^d | 1.11 | 2.24 | 3.0668 | 129 | $C(10)[R_2(5)]$ |
| C(26)-H(32)- N(3) ^a | 1.11 | 2.19 | 3.7581 | 109 | $R_2(5)$ |
| C(26)-H(32)- Cl(4) ^d | 1.11 | 2.77 | 3.2897 | 108 | $R_2(5)$ |
| C(27)-H(33)- N(3) ^a | 1.11 | 2.20 | 2.7604 | 109 | $R_2(5)$ |
| C(29)-H(35)- Cl(1) ^e | 1.11 | 2.61 | 3.5361 | 140 | $C_2^2(10)$ |
| C(30)-H(37)- Cl(4) ^f | 1.11 | 2.64 | 3.7447 | 177 | $C_2^2(6)$ |
| C(32)-H(40)- Cl(4) ^d | 1.11 | 2.39 | 3.1314 | 123 | $C_2^2(6)[R_2(9)]$ |

| D - H - A | D - H [Å] | H - A [Å] | D - A [Å] | D - H - A [°] | Grafo |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|--|
| C(32)-H(41)- O(6) ^g | 1.11 | 1.83 | 2.7298 | 135 | C ₂ (8) |
| C(36)-H(44)- O(6) ^h | 1.11 | 2.04 | 3.0243 | 146 | C ₂ (8)[C ₂ (7)] |
| C(37)-H(45)- O(6) ^c | 1.11 | 2.39 | 3.2934 | 138 | C ₂ (7) |
| C(39)-H(47)- Cl(6) | 1.11 | 2.16 | 3.0012 | 130 | S(5) |
| C(39)-H(47)- O(5) ^a | 1.11 | 2.45 | 3.2024 | 124 | C ₂ (6) |
| C(40)-H(49)- O(5) ^g | 1.11 | 2.43 | 3.4970 | 161 | C ₂ (6) |
| C(41)-H(51)- Cl(4) ^e | 1.11 | 2.33 | 3.3138 | 146 | C ₂ (10) |

Códigos de asimetría: ^a x,1+y,z; ^b -1-x,1/2+y,z; ^c -1+x,y,z; ^d -x,1/2+y,1-z; ^e 1+x,y,z; ^f -x,-1/2+y,1-z; ^g 1-x,1/2+y,1-z; ^h -1+x,1+y,z

Todos los enlaces representados gráficamente se encuentran en la Tabla 23, para diferenciar las moléculas A y B, se muestran en verde y magenta, respectivamente. Los enlaces C(7)-H(1)-Cl(1) y C(29)-H(35)-Cl(1) (Tabla 23, I), ambos son de tipo homomolecular, heteronuclear, intermolecular y poseen el mismo átomo aceptor de hidrógeno el cloro Cl(1), el enlace C(7)-H(1)-Cl(1) une dos moléculas A, mientras el enlace C(29)-H(35)-Cl(1) une una molécula A con una B, estos enlaces se extienden a lo largo del eje b de forma lineal. Los enlaces C(28)-H(28)-Cl(2) y C(23)-H(29)-Cl(2) (Tabla 23, II), son del tipo homomolecular, heteronuclear; estos enlaces intermoleculares poseen el mismo átomo aceptor de hidrógeno el cloro Cl(2) que actúa como un aceptor doble o quelato uniendo las moléculas A y B, formando dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje b.

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Los enlaces C(4)-H(4)-Cl(3) y C(5)-H(5)-Cl(3) (Tabla 23, III), son del tipo homomolecular, heteronuclear, intramoleculares entre moléculas A, que se encuentran enlazadas ambas por el átomo aceptor de cloro Cl(3), formando cadenas que se extienden a lo largo del eje b. Los enlaces C(24)-H(30)-Cl(4), C(26)-H(32)-Cl(4), C(30)-H(37)-Cl(4), C(32)-H(40)-Cl(4) y C(41)-H(51)-Cl(4) (Tabla 23, IV), son del tipo homomolecular, heteronuclear, que une sólo moléculas B, estos enlaces intermoleculares, se unen a través de un único aceptor, el átomo de cloro Cl(4), formando cadenas y anillos que crece a lo largo del eje b. Los enlaces C(13)-H(15)-Cl(6) y C(39)-H(47)-Cl(6) (Tabla 23, V), son de tipo homomolecular, heteronuclear, enlazados por el átomo de cloro Cl(6); enlace C(13)-H(15)-Cl(6) es intermolecular uniendo una molécula A y B, mientras que el enlace C(39)-H(47)-Cl(6) es intramolecular en el cual une dos moléculas B, estos enlaces forman cadenas que crecen linealmente a lo largo del eje b.

Los enlaces C(26)-H(32)-N(3) y C(27)-H(33)-N(3) (Tabla 23, VI), son de tipo homomolecular, heteronuclear, intermoleculares; estos enlaces poseen el mismo átomo aceptor de nitrógeno, que actúa como aceptor doble o quelato uniendo dos moléculas B en forma de anillos que se extienden a lo largo del eje b. Los enlaces C(32)-H(41)-O(6), C(36)-H(44)-O(6) y C(37)-H(45)-O(6) (Tabla 23, VII), son de tipo homomolecular, heteronuclear, intermoleculares, estos enlaces unen tres moléculas B por el mismo átomo aceptor de oxígeno O(6), formando cadenas que se extienden a lo largo del eje b. Los enlaces C(39)-H(47)-O(5) y C(40)-H(49)-O(5) (Tabla 23, VIII), son de tipo homomolecular, heteronuclear, intermolecular, donde dos moléculas B se unen a través del mismo átomo de oxígeno O(5), formando cadenas en zigzag a lo largo del eje b.

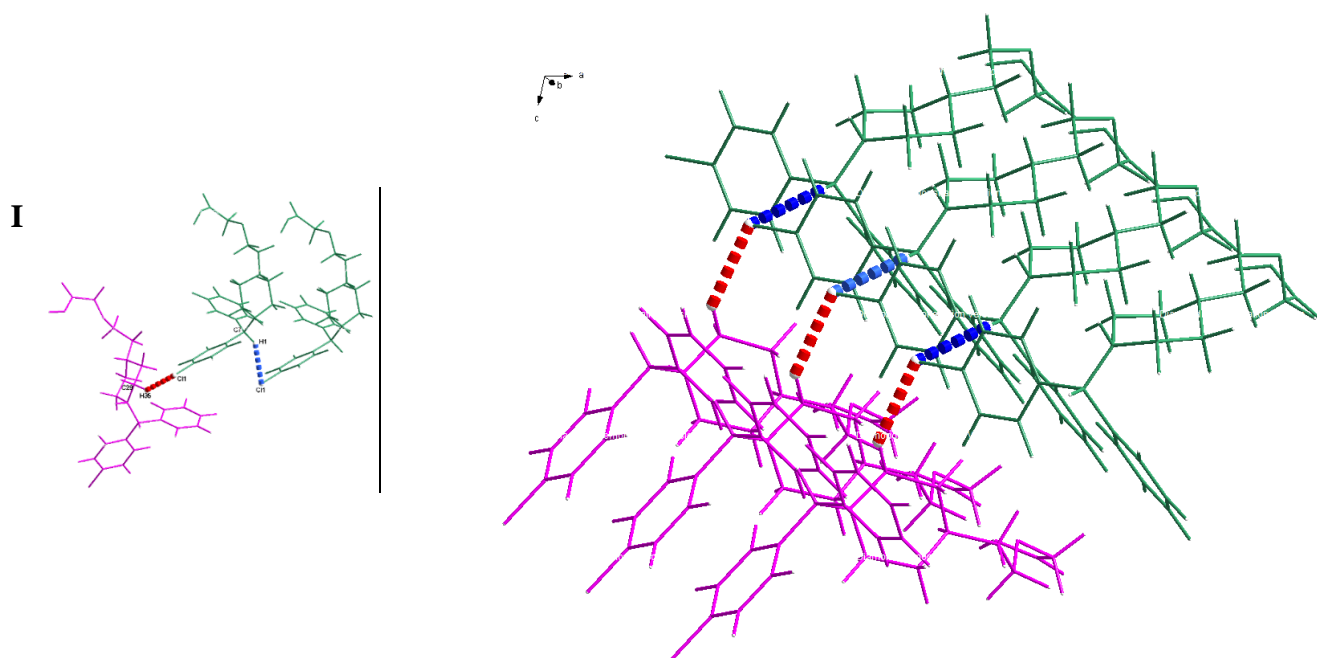
RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El enlace intermolecular C(8)-H(7)-N(2) (Tabla 23, IX), es de tipo homomolecular, heteronuclear, formando anillos o dímeros discretos entre moléculas A, que se extienden linealmente a lo largo del eje a. El enlace C(20)-H(23)-Cl(5) (Tabla 23, X), es intermolecular, que une una molécula A con el átomo aceptor de cloro de la molécula B, formando cadenas que se extienden linealmente a la largo del eje a.

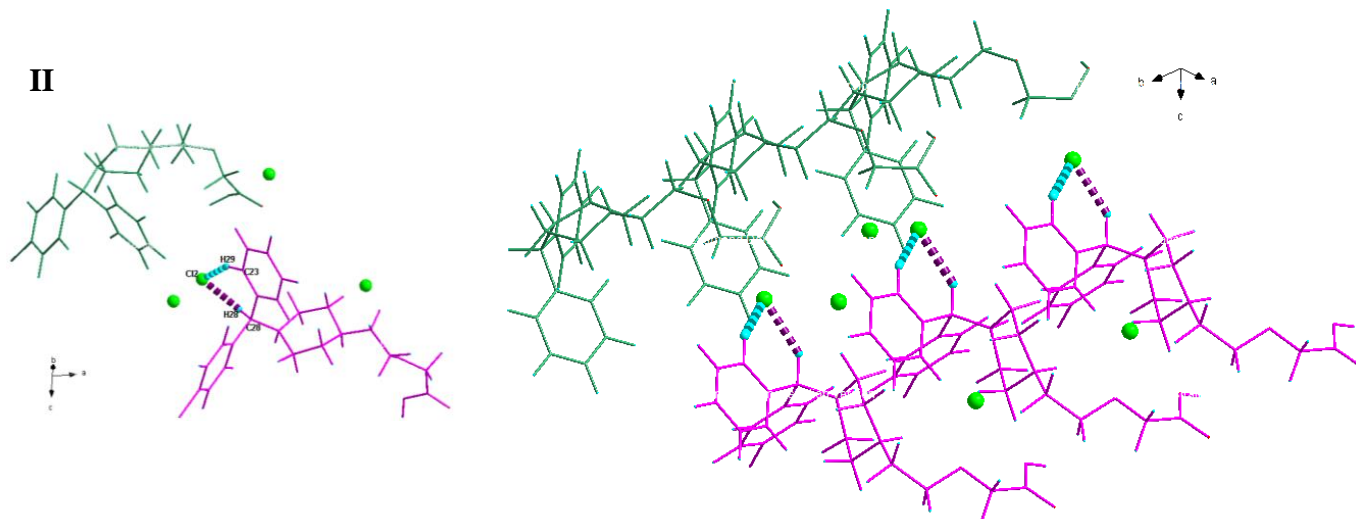
Tabla 23

Representación gráfica de cada uno de los enlaces de hidrógeno de la estructura cristalina del cloruro de levocetirizina

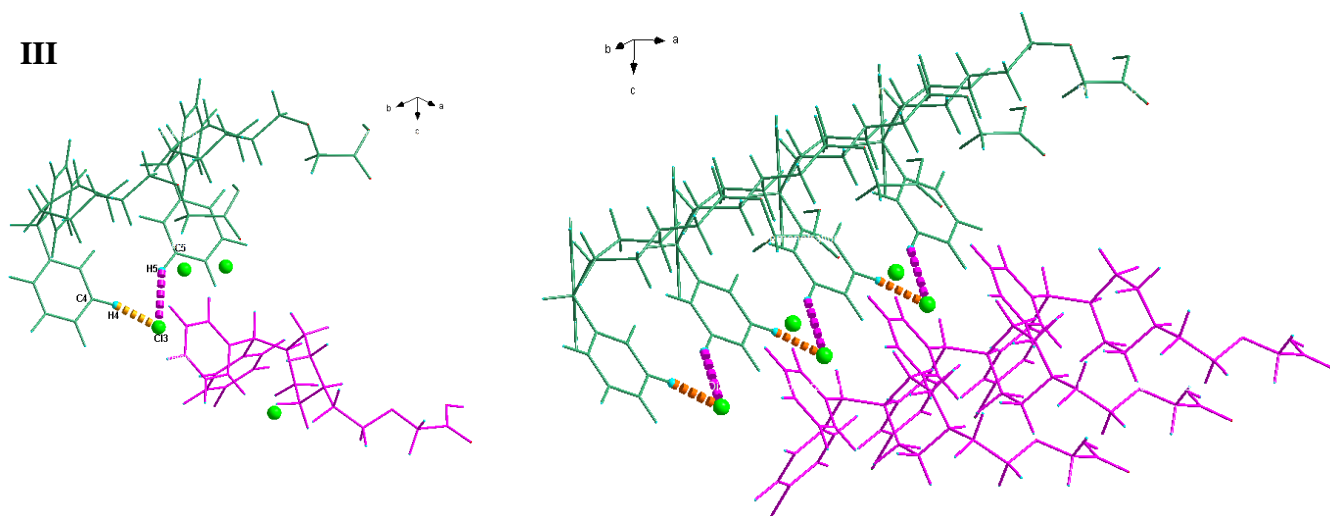
Los enlaces C(7)-H(1)-Cl(1) y C(29)-H(35)-Cl(1), se extienden a lo largo del eje b en forma lineal



Los enlaces C(28)-H(28)-Cl(2) y C(23)-H(29)-Cl(2), forman dímeros discretos que se extienden a lo largo del eje b

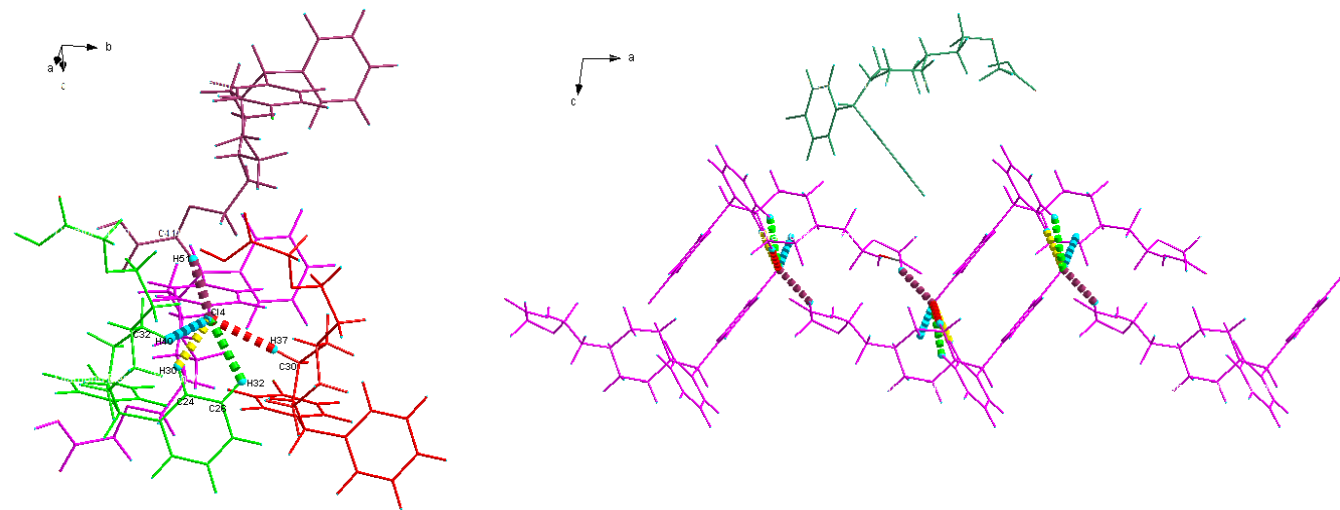


Los enlaces C(4)-H(4)-Cl(3) y C(5)-H(5)-Cl(3), forman cadenas que se extienden a lo largo del eje b

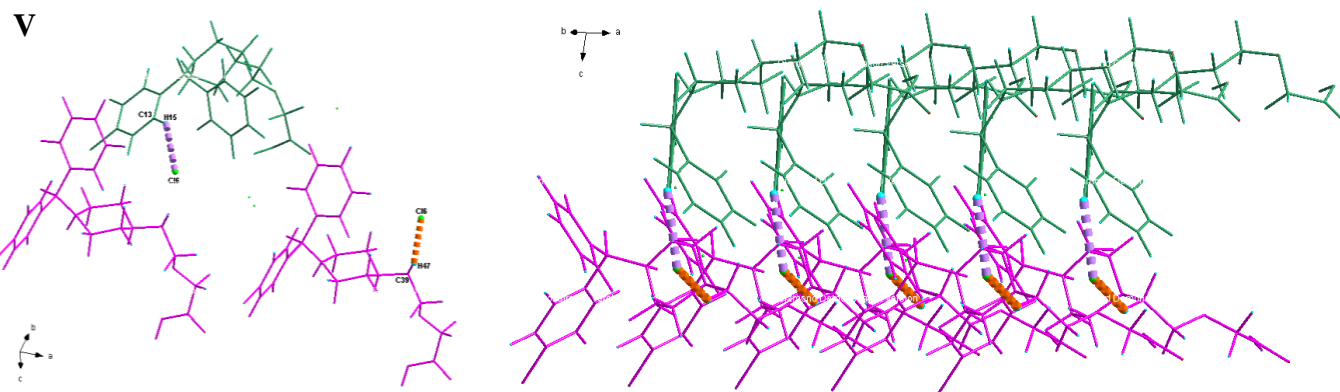


Los enlaces C(24)-H(30)-Cl(4), C(26)-H(32)-Cl(4), C(30)-H(37)-Cl(4), C(32)-H(40)-Cl(4) y C(41)-H(51)-Cl(4) (Tabla 9, IV), forman cadenas y anillos que crece a lo largo del eje b

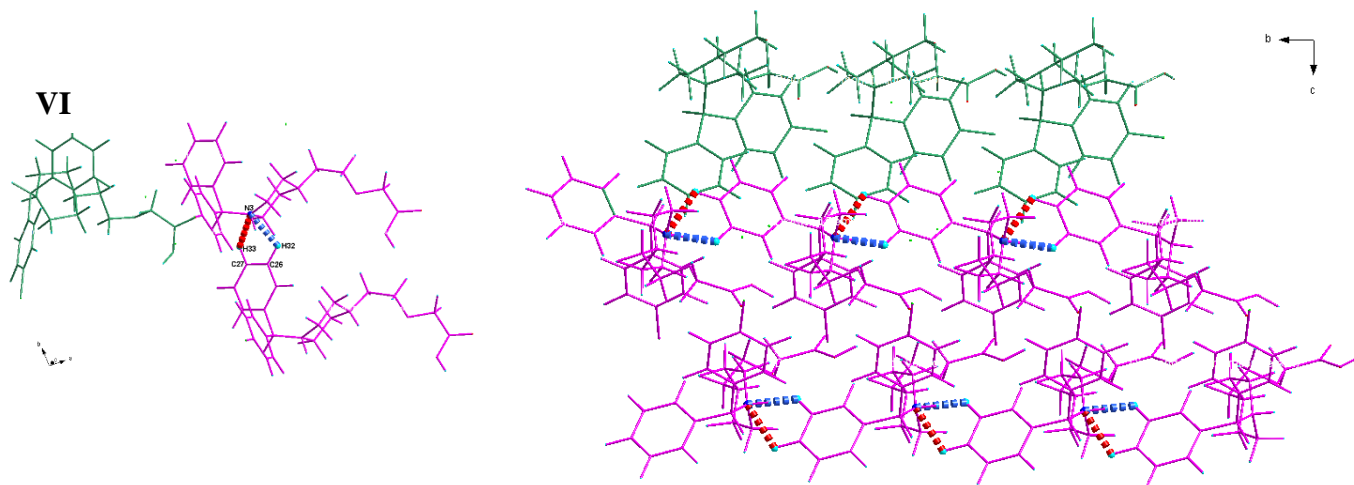
IV



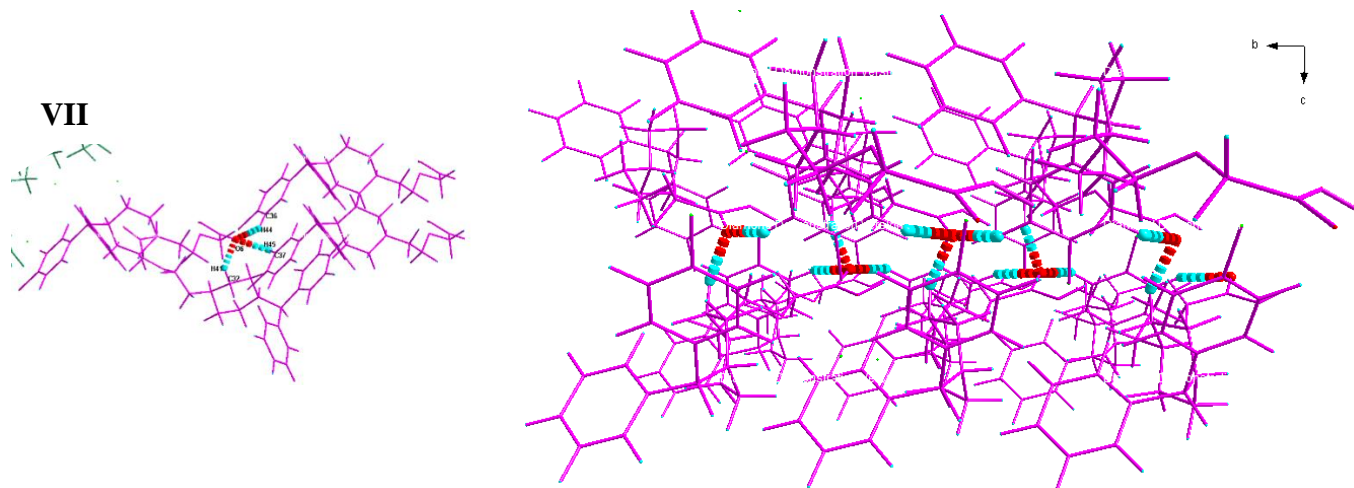
Los enlaces C(13)-H(15)-Cl(6) y C(39)-H(47)-Cl(6), crecen linealmente a lo largo del eje b



Los enlaces C(26)-H(32)-N(3) y C(27)-H(33)-N(3), forman anillos que se extienden a lo largo del eje b

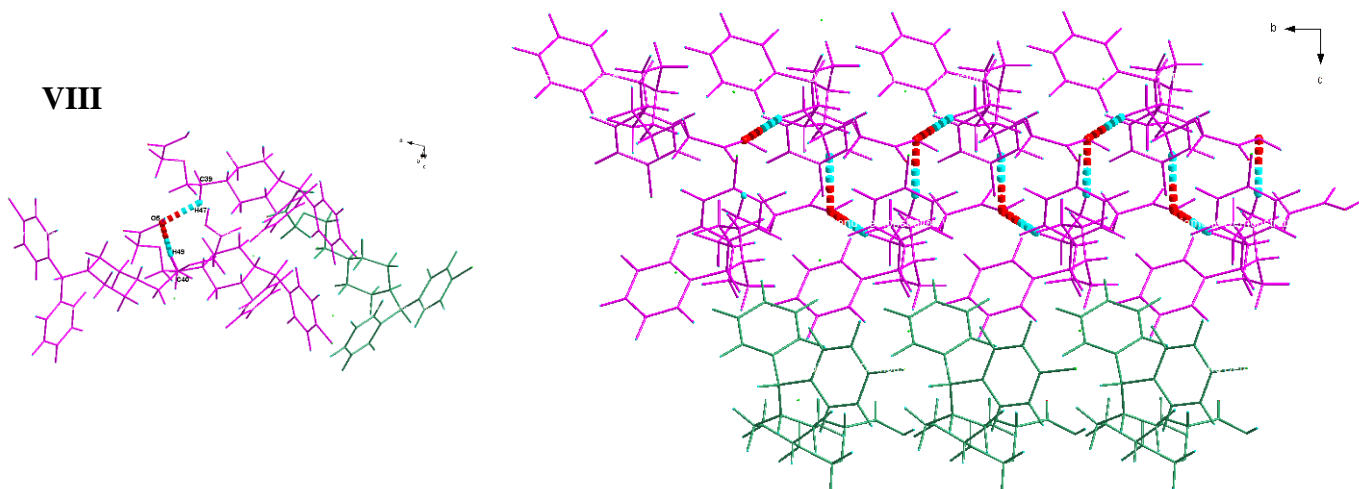


Los enlaces C(32)-H(41)-O(6), C(36)-H(44)-O(6) y C(37)-H(45)-O(6), forman cadenas que se extienden a lo largo del eje b.



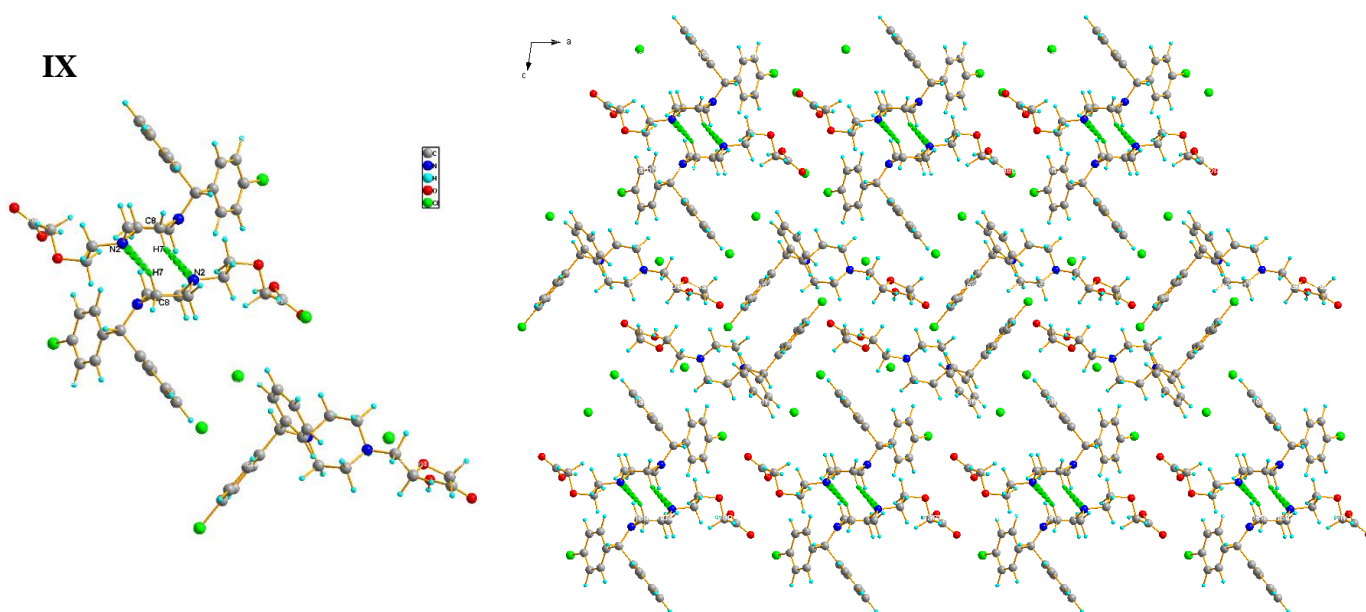
Los enlaces C(39)-H(47)-O(5) y C(40)-H(49)-O(5), forman cadenas en zigzag a lo largo del eje b

VIII

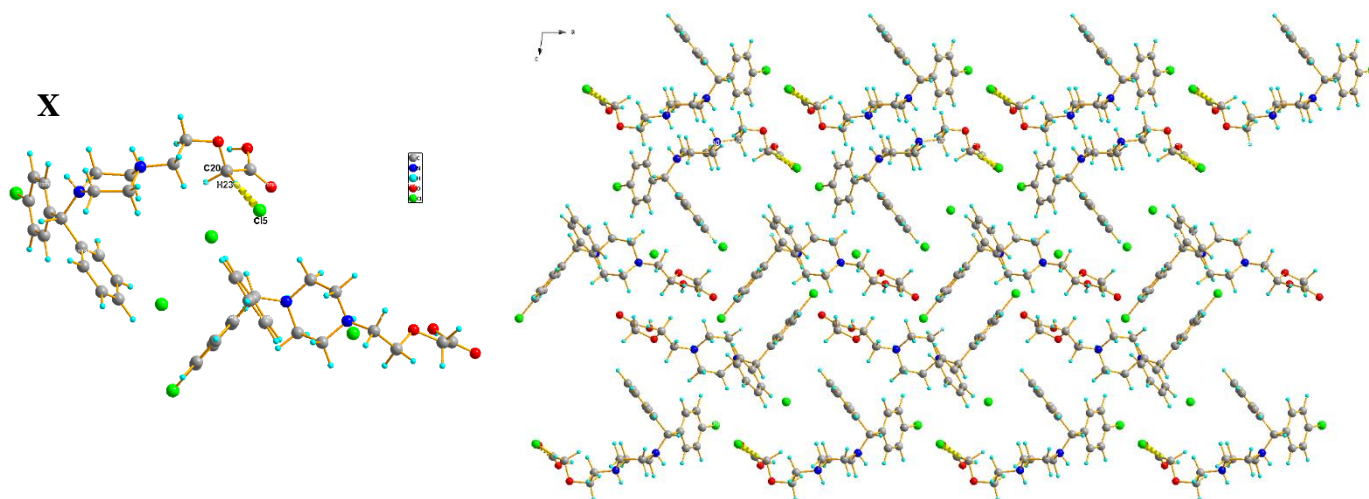


El enlace intermolecular C(8)-H(7)-N(2), forma anillos o dímeros discretos que se extienden linealmente a lo largo del eje a

IX



El enlace C(20)-H(23)-Cl(5), forma cadenas que se extienden linealmente a la largo del eje a



Además de los enlaces de hidrógeno presentes en la molécula del cloruro de levocetirizina, se observan siete contactos de corto alcance de tipo $\pi \cdots \pi$, entre los centroides Cg1, Cg2 correspondientes a los anillos aromáticos de la molécula A y los centroides Cg3 y Cg4 correspondientes a los anillos aromáticos de la molécula B, representados en la Figura 54. Las coordenadas en el espacio de los centroides de cada uno de los anillos se muestran en la Tabla 24.

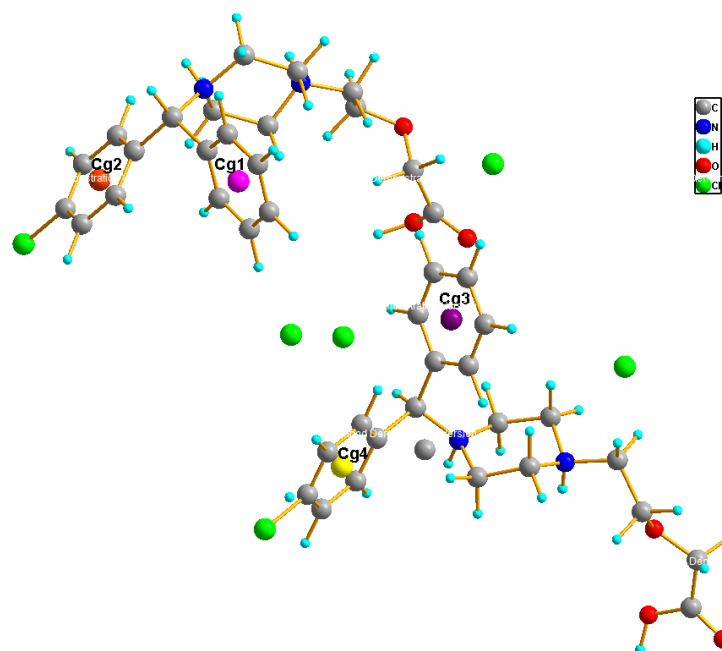


Figura 54. Centroides de los anillos aromáticos del cloruro de levocetirizina, cada uno representado en un color diferente, Cg1 en fucsia, Cg2 en naranja, Cg3 en morado y Cg4 en amarillo

Tabla 24

Coordenadas de las posiciones de los centroides correspondiente a los anillos aromáticos de la molécula del cloruro de levocetirizina

| Centroide Posición | Cg 1 | Cg 2 | Cg 3 | Cg 4 |
|-----------------------|---------|---------|--------|---------|
| x(Å) | -0.4391 | -0.7103 | 0.0418 | -0.1002 |
| y(Å) | 1.1120 | 0.6977 | 0.7588 | 0.3283 |
| z(Å) | 0.2360 | 0.1517 | 0.3045 | 0.4337 |

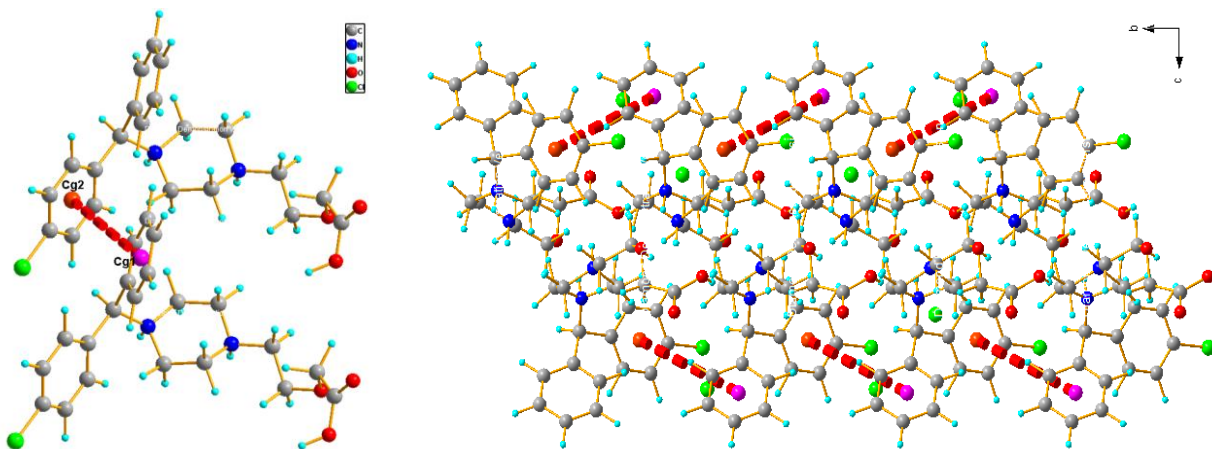
Con la finalidad de tener una mayor comprensión de la estructura en el estado sólido se describirán estas interacciones que contribuyen a la estabilidad de la estructura cristalina del cloruro de levocetirizina. Las interacciones tipo $\pi \cdots \pi$, se encuentran representadas gráficamente en la Tabla 25.

La interacción Cg1-Cg2, con una distancia de la interacción 5,7144 Å, une dos moléculas A de cloruro de levocetirizina a través de sus centroides formando un motivo lineal que se extiende a lo largo del eje cristalográfico b. La Interacción Cg2-Cg3, con una distancia de interacción de 5,3298 Å, une las moléculas A y B extendiéndose en forma lineal a lo largo del eje b. La interacción Cg3-Cg4 con una distancia de interacción 4,9294 Å, une los dos anillos de las moléculas B del cloruro de levocetirizina y se extiende en forma de zigzag a lo largo de b. La interacción Cg3-Cg4 con una distancia de interacción de 5,5906 Å, une dos moléculas B, crece en forma de zigzag a lo largo del eje b. La interacción Cg4-Cg4, con una distancia de interacción de 5,529 Å, uniendo dos moléculas B del cloruro de levocetirizina, en forma de zigzag a lo largo del eje b.

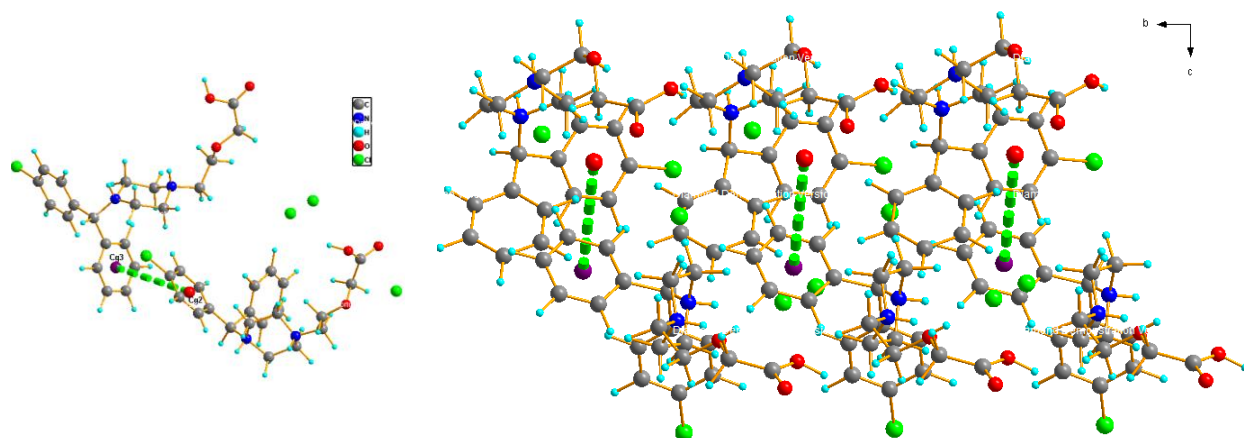
Tabla 25

Representación gráfica de cada uno de las interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ de la estructura cristalina de la cetirizina

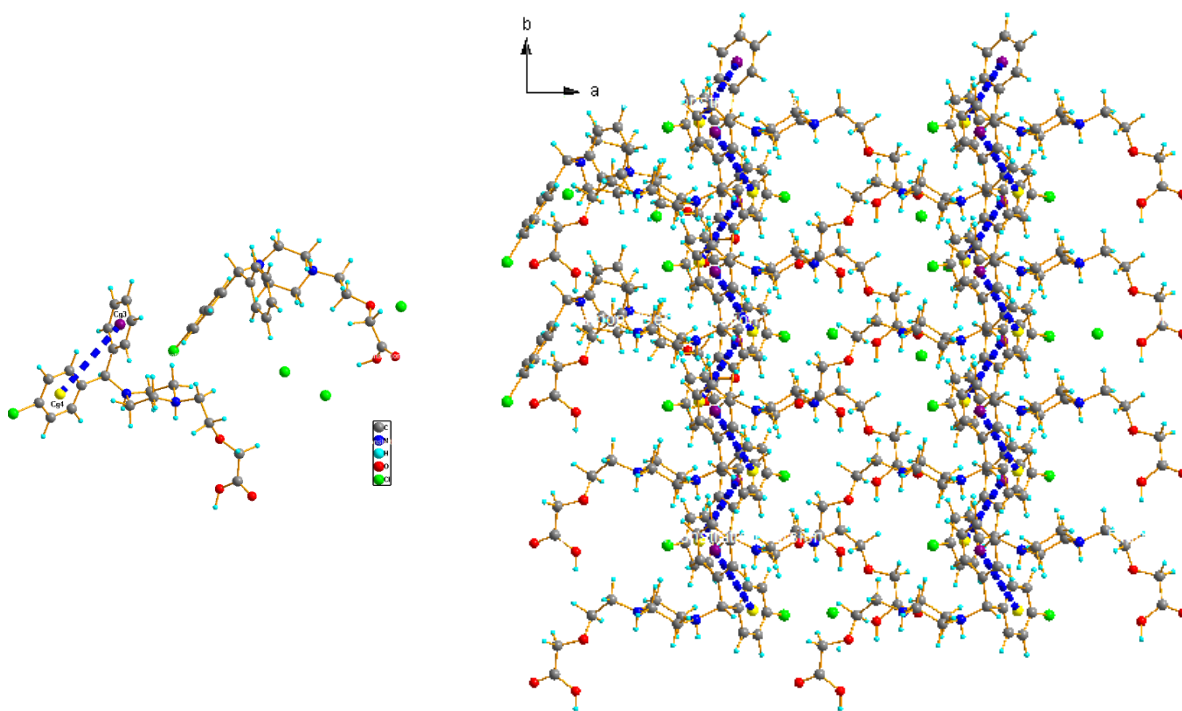
Interacción Cg 1-Cg 2 ^a distancia de la interacción 5,7144 Å, motivo lineal paralelo a b



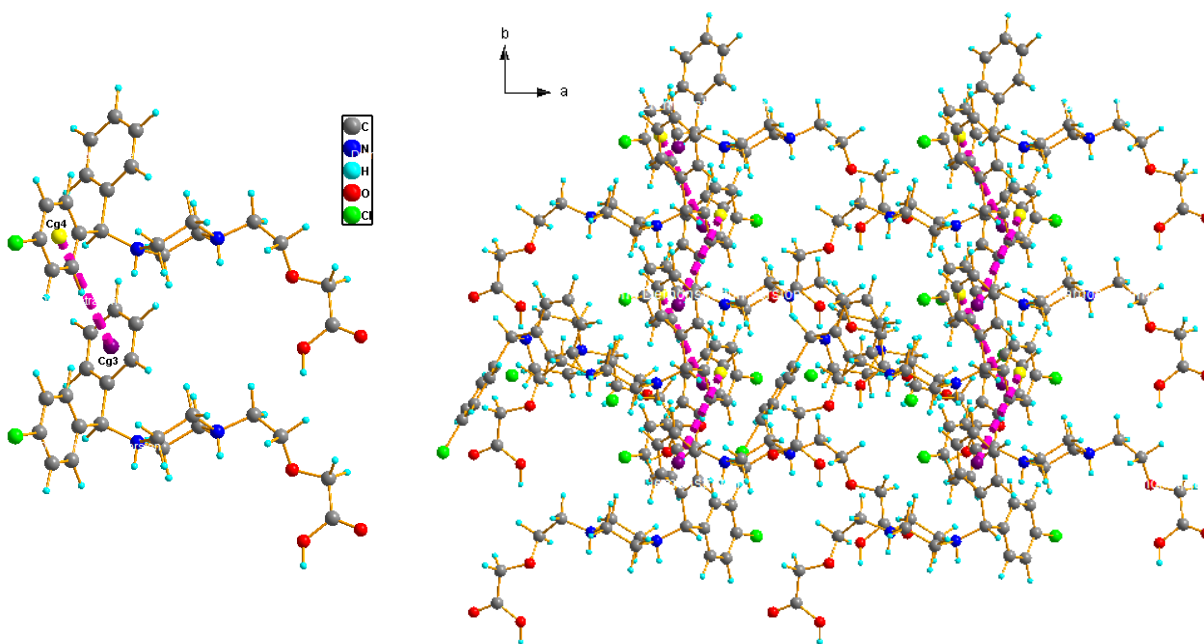
Interacción Cg 2-Cg 3^b distancia de la interacción 5,3298 Å, motivo lineal paralelo al eje b



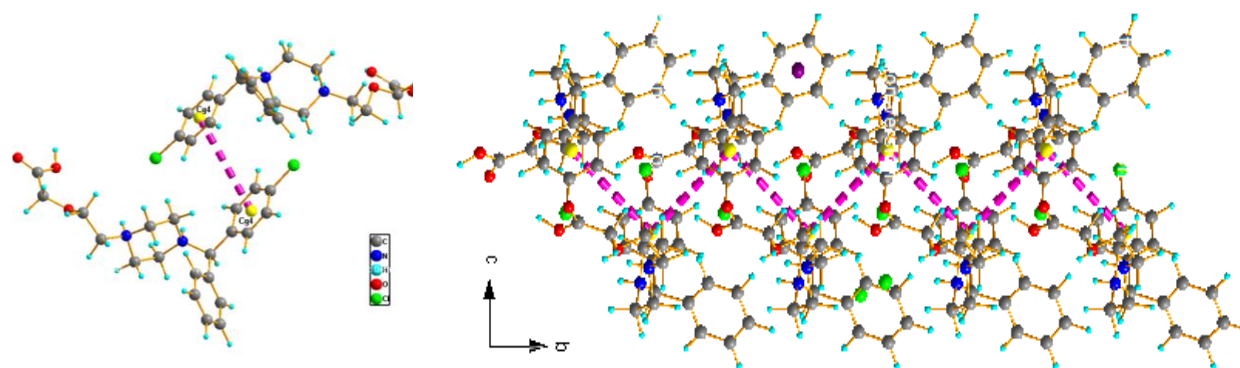
Interacción Cg 3-Cg 4^c distancia de la interacción 4,9294 Å, crece en forma de zigzag paralelo a b



Interacción Cg 3-Cg 4^d distancia de la interacción 5,5906 Å, crece en forma de zigzag paralelo a b



Interacción Cg 4-Cg 4^e distancia de la interacción 5,2529 Å, crece en forma de zigzag paralelo a b



Códigos de asimetría: ^a x,-1+y,z; ^b -1+x,y,z; ^c x,y,z; ^d x,1+y,z; ^e -x,-1/2+y,1-z

Todos los enlaces, distancias y ángulos de la molécula fueron analizados y comparados haciendo uso de Mercury Mogul Geometry Check, y se verificó que todos los enlaces caen en rangos normales indicados por el método.

Se verificaron los ángulos de torsión en comparación con la distribución de torsiones para el ángulo entre O1-C19-C18-N2 (Figura 55) en la molécula A, que corresponden al fragmento de éter que se encuentra enlazado al anillo de piperazina por el átomo de nitrógeno, éste fragmento tiene un ángulo de torsión de $166,73^\circ$ y presenta 948 coincidencias en la base de datos de Mercury Mogul, este mismo enlace en la molécula B para los átomos O4-C40-C39-N4 (Figura 56), correspondiente también al fragmento éter, tiene un ángulo de torsión es de $74,78^\circ$ con 948 coincidencias; finalmente para el enlace C20-O1-C19-C18 (Figura 57), en la molécula A, corresponde al éter sin el átomo de nitrógenos, en comparación con la distribución de torsiones el ángulo de torsión para este enlace es de $59,87^\circ$ con 4074 coincidencias, este mismo enlace en la molécula B para los átomos C41-O4-C40-C39 (Figura 58), tiene un ángulo de torsión de $149,08^\circ$ con 4074 coincidencias. En las Figuras 55, 56, 57 y 58 se presentan los gráficos de distribuciones obtenidos para cada enlace analizado respectivamente.

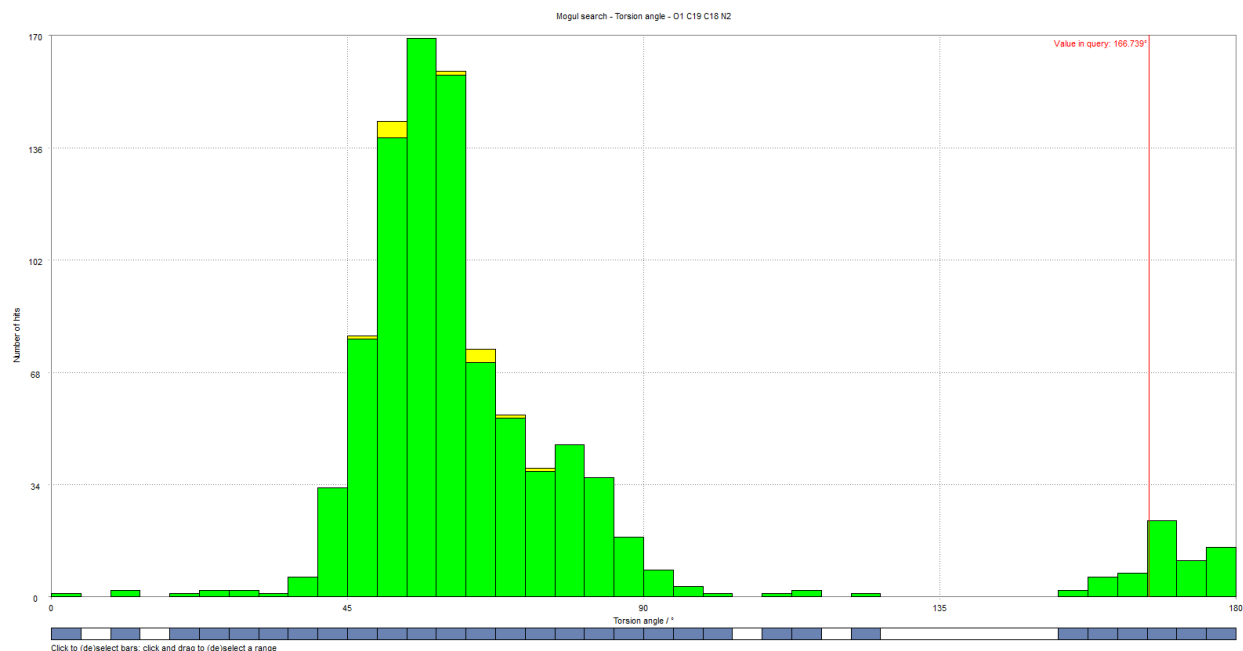


Figura 55. Ángulo de torsión O1-C19-C18-N2 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

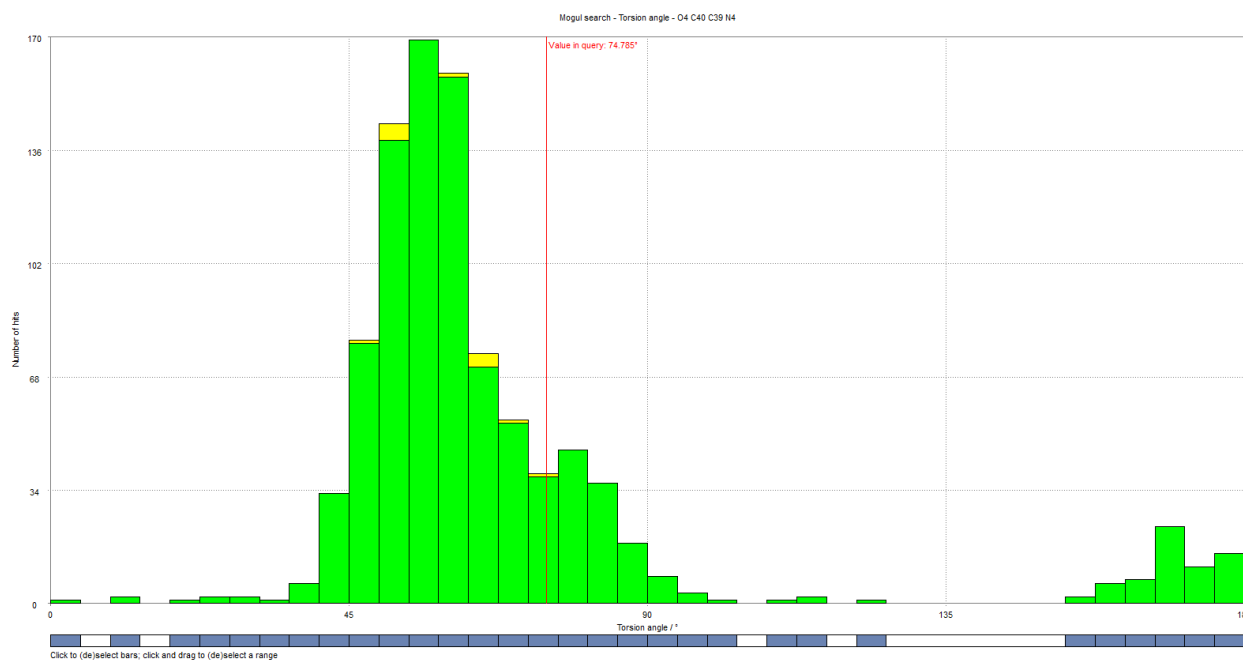


Figura 56. Ángulo de torsión del O4-C40-C39-N4 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

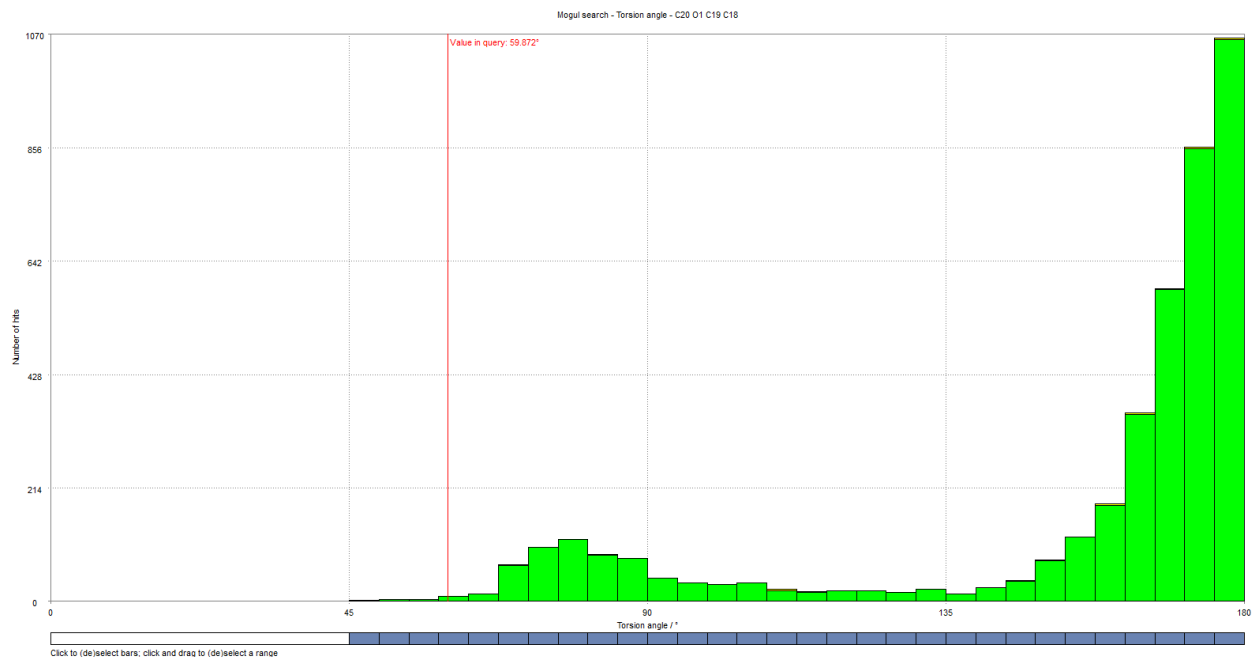


Figura 57. Ángulo de torsión C20-O1-C19-C18 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

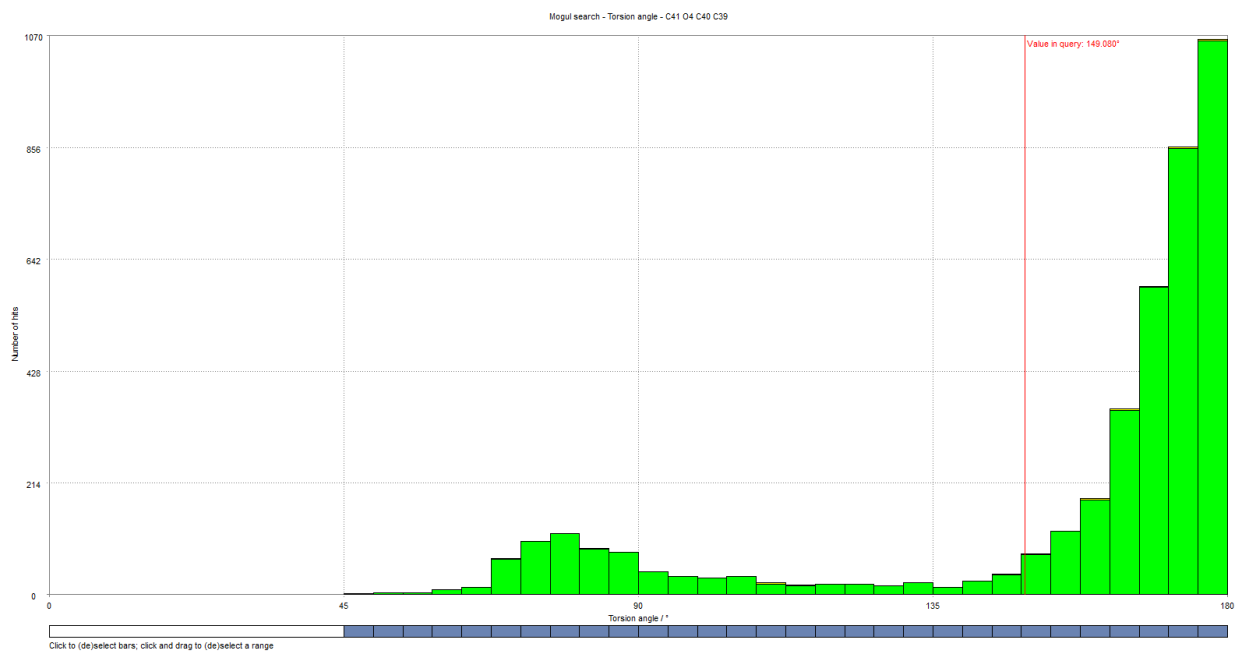


Figura 58. Ángulo de torsión C41-O4-C40-C39 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

7.1.2.5 Análisis por superficies de Hirshfeld. Es necesario definir el espacio ocupado por la molécula de cloruro de levocetirizina en el cristal y de esta manera, conocer la densidad de electrones del cristal en fragmentos moleculares. A través del estudio de superficies de Hirshfeld es posible realizar estos cálculos de densidad electrónica. En la Figura 59 se observa la superficie de Hirshfeld generada para el cloruro de levocetirizina, las sumatorias de los radios de van der Waals están en azul; la sumatoria de los radios de contactos cortos se encuentran en rojo y contactos iguales a la suma de los radios se encuentran en blanco. El volumen de la superficie de Hirshfeld es $1125,33 \text{ \AA}^3$, 49,34% que corresponde a casi la mitad del espacio de la celda unidad y es congruente debido a que la cantidad de moléculas por celda unidad es de cuatro moléculas, dos cristalográficamente independientes, así que se empaquetan de forma “apilada” ocupando el 98,68% del volumen en el cristal.

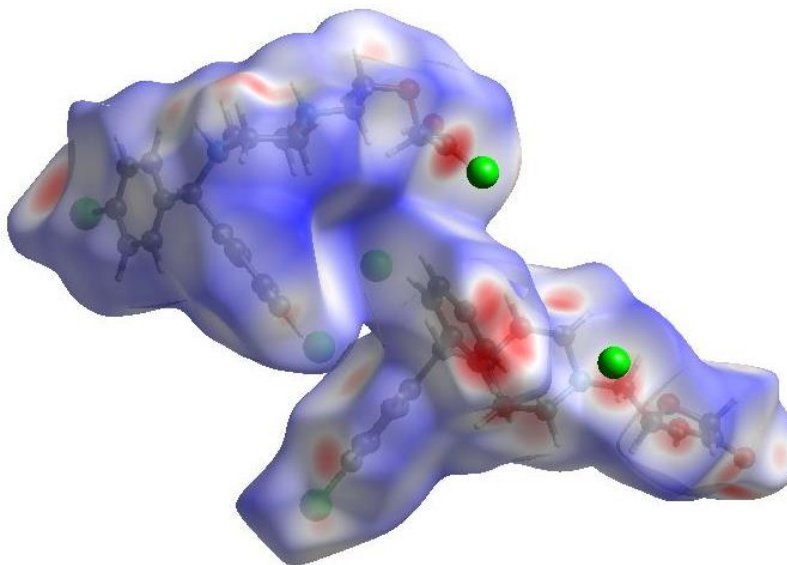
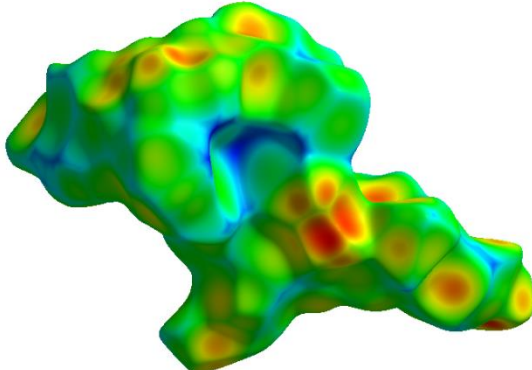
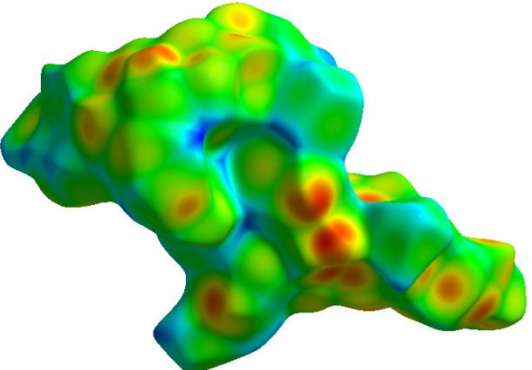
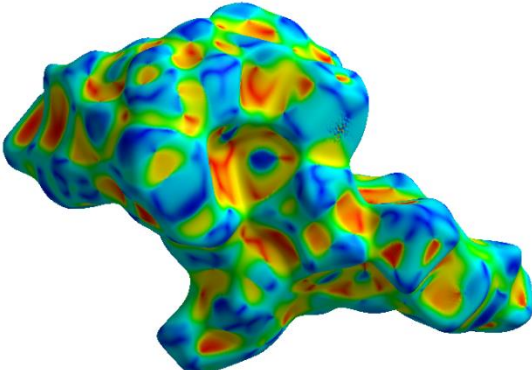


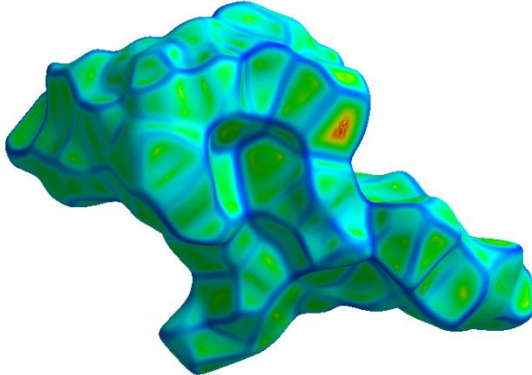
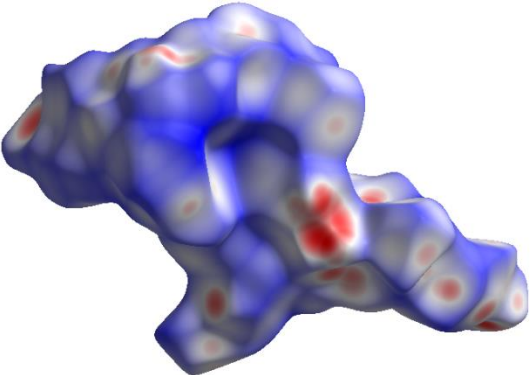
Figura 59. Superficie de Hirshfeld generada para el cloruro de levocetirizina

En la Tabla 26 se encuentra un resumen de las superficies de Hirshfeld generadas para la molécula de cloruro de levocetirizina en función de la distancia y curvatura de los mapas.

Tabla 26

Resumen de varias funciones de distancia y curvatura mapeadas en las superficies de Hirshfeld

| Función, Símbolo y Definición | Superficie de Hirshfeld | Rango de mapeo |
|---|--|---|
| d_e ; Distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano fuera de la superficie |  | Rojo (distancias cortas), de verde a azul (distancias largas) |
| d_i ; Distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano dentro de la superficie |  | Rojo (distancias cortas), de verde a azul (distancias largas) |
| Shape Index (índice de forma), S, una medida de la forma, definida en términos de curvaturas |  | -1.0 (cóncavo) a través de 0.0 (superficie mínima) a +1.0 (convexo) |

| Función, Símbolo y Definición | Superficie de Hirshfeld | Rango de mapeo |
|---|---|--|
| <p>Curvedness (curvatura), C, una medida de cuanto es la forma, definida en términos de curvaturas</p> |  | <p>-4.0 (plano) a través de 0.0 (unidad de esfera) a +0.4 (singular)</p> |
| <p>d_{norm}; Distancia de contacto normalizada, definida en términos de d_e, d_j y radios de van der Waals de los átomos</p> |  | <p>Rojo (distancias más cortas que la suma de los radios de vdW), de blanco a azul (distancias más largas que la suma de los radios vdW)</p> |

La superficie de Hirshfeld para una molécula se define por la proximidad e identidad de los átomos en las moléculas vecinas, por lo tanto, una estructura incorrecta o mal definida dará resultados sin sentido físico. Los diagramas de huellas dactilares para el cloruro de levocetirizina representan las contribuciones específicas de los tipos de átomos que se deseen analizar, en este caso en la Figura 60 se observa la interacción de los átomos de cloro con los hidrógeno de la molécula de cloruro de levocetirizina, en la huella dactilar en azul es el esquema de la interacción, que corresponde a un 21,8% de las interacciones atómicas.

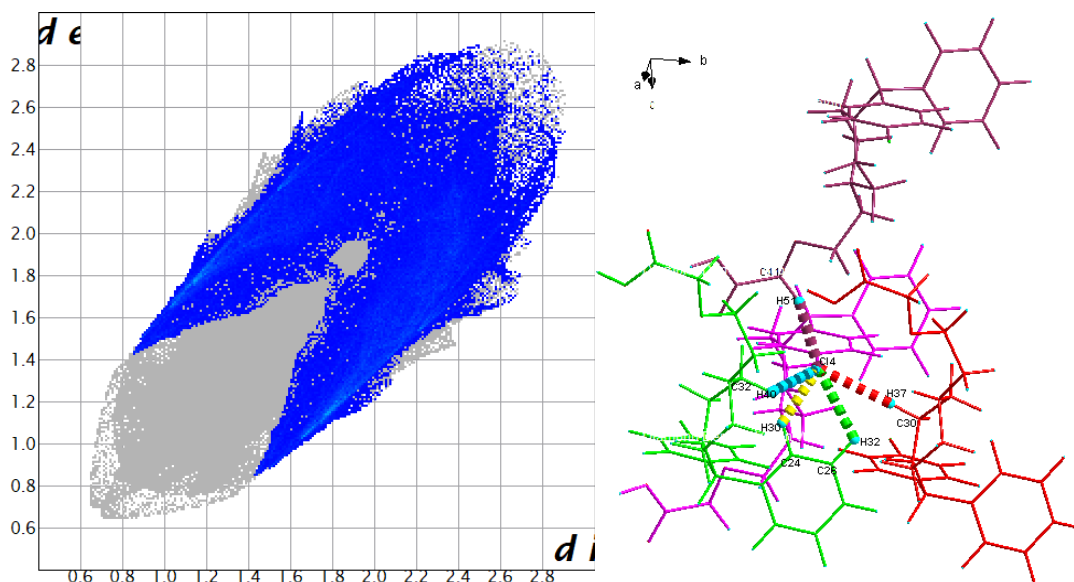


Figura 60. Esquema de la huella dactilar para la interacción de los átomos de cloro con los hidrógenos de la molécula de levocetirizina

La Figura 61 presenta la interacción de los átomos de oxígeno con los hidrógenos de la molécula de levocetirizina, en la huella dactilar en azul es el esquema de la interacción, que corresponde a un 8,2% de las interacciones atómicas.

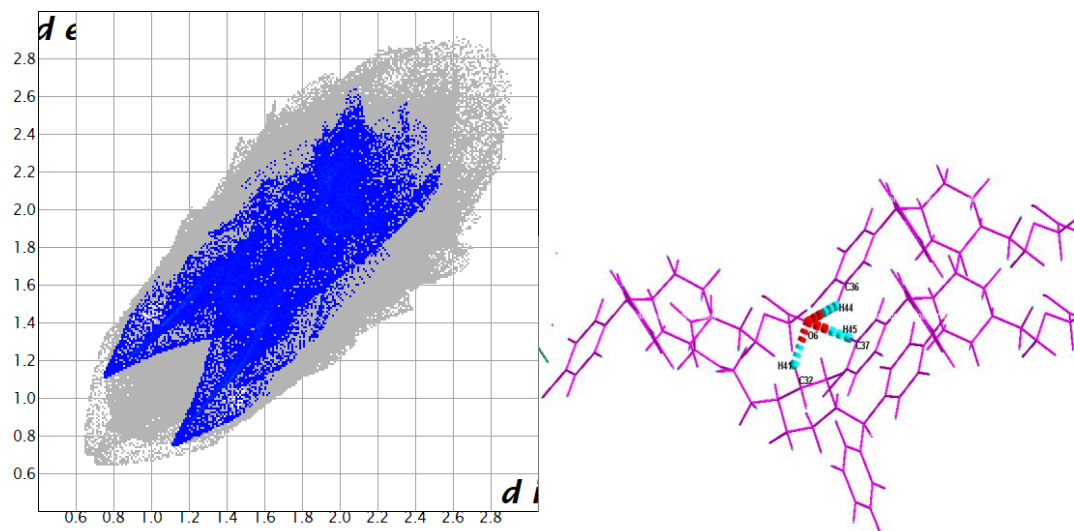


Figura 61. Esquema de la huella dactilar para la interacción de los átomos de oxígeno con los hidrógenos de la molécula de levocetirizina

son parte de impurezas; la celda encontrada para el cloruro de levocetirizina tiene los parámetros de la red similares a los reportados en la PDF: 00-066-1627, la diferencia se da en el grupo espacial asignado, ya que en esta investigación se asumió que la molécula cristaliza como moléculas cristalográficamente independientes de esta manera el grupo espacial asignado corresponde a un $P2_1$, cabe resaltar que el cloruro de levocetirizina corresponde al enantiómero R de la cetirizina, debido a esto (si el compuesto se encuentra puro) no debería cristalizar en un grupo espacial centrosimétrico como el que se menciona en el reporte. Cuando se realizó el proceso de validación de la estructura cristalina obtenida después del modelado por el método de recocido simulado, los ángulos de torsión de los enlaces se encuentran dentro de los rangos adecuados con múltiples coincidencias para este tipo de moléculas y de acuerdo con las superficies de Hirshfeld generadas, las interacciones cortas entre las moléculas vecinas se encuentran correlacionadas con todo el estudio realizado de la conformación e interacciones cortas inter e intramoleculares, interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ que mantienen unidas las moléculas en el cristal.

7.2 Cloruro de Olopatadina

El cloruro de olopatadina comercial es un sólido blanco que se descompone a una temperatura cerca al punto de fusión de 250°C. El compuesto fue recrystalizado en viales de vidrio agregando una pequeña cantidad de la muestra en los solventes escogidos, entre ellos el agua, etanol, metanol y 2-propanol. Los resultados de la recrystalización por el método de evaporación lenta de solvente no dieron resultados favorables para la formación de un sólido cristalino, en todos los casos se obtuvo un aceite de coloración amarillo claro (en la Tabla 27, se presentan los resultados obtenidos); el proceso de evaporación del solvente tardó aproximadamente un mes.

Tabla 27

Resultados del proceso de recristalización del cloruro de olopatadina.

| Solvente | Coloración inicial | Observaciones | Producto final |
|------------|--------------------|--|--------------------------------|
| Agua | Incolora | Durante el proceso de evaporación se observó turbidez en la solución. | Aceite incoloro |
| Metanol | Incolora | No hubo cambios apreciables en la solución. | Aceite de color amarillo claro |
| Etanol | Incolora | No hubo cambios apreciables en la solución. | Aceite de color amarillo claro |
| 2-propanol | Incolora | Inicialmente se formó un precipitado blanco, pero días después la solución se volvió incolora. | Aceite de color amarillo claro |

7.2.1 Análisis por espectroscopia FT-IR. El espectro del cloruro de olopatadina comercial se muestra en la Figura 64 y las asignaciones de las bandas se muestran en la Tabla 28. En la zona de 2400 a 3400 cm^{-1} se encuentra una banda ancha debida a la formación de puentes de hidrogeno del ácido carboxílico, observando sobretonos por torsión en esta zona del espectro; la tensión del carbonilo del ácido se observa a 1712 cm^{-1} y a frecuencias bajas de 800 a 950 cm^{-1} se encuentran las flexiones fuera del plano del ácido. Las flexiones de los metilos $-\text{CH}_3$ se encuentran a frecuencias de 2871, 2957, 1450 y 1375 cm^{-1} . La presencia de la amina terciaria solo se puede observar a 1224 cm^{-1} , debido a que las tensiones originadas por el enlace O-H solapan las bandas en el espectro; en la región de 600 a 800 cm^{-1} se observan las flexiones fuera del plano de los anillos aromáticos del compuesto.

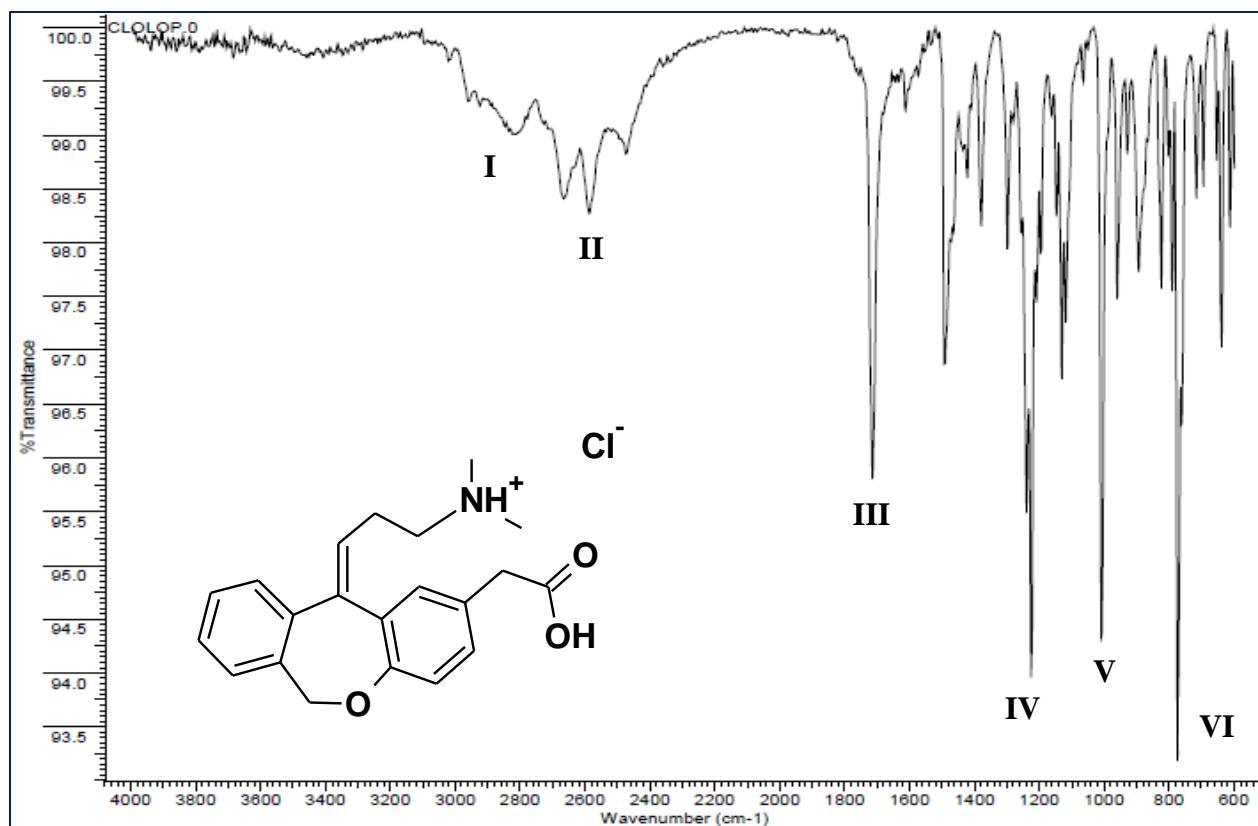


Figura 64. Espectro FT-IR obtenido para el cloruro de olopatadina comercial

Tabla 28

Bandas de absorción características del espectro IR para el cloruro de olopatadina comercial

| Banda | I | II | III | IV | V | VI |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------------------|
| Frecuencia (cm ⁻¹) | 2871 y 2957 | 2472, 2587 y 2665 | 1712 | 1224 | 1006 | 600-800 |
| Asignación | Tensión – CH ₃ | Estiramiento R-CO-OH | Tensión C=O | Tensión C-N | Estiramiento C-OH | Flexiones fuera del plano C-H |

7.2.2 Análisis térmico. El DSC del cloruro de olopatadina posee solo una transición endotérmica bien definida en 255,9°C (E1) y otras transiciones endotérmicas no discretas por encima de los 270°C (E2 y E3); de acuerdo con Laszcs y colaboradores en 2016, obtuvieron dos

formas polimórficas para el cloruro de olopatadina que se encuentran reportadas en el CSD: la forma I (código CSD: INOMUV) cristalizó en un grupo espacial $P2_1/n$ y la forma II (código INOSEL) en un $P2_1/c$. La forma I funde a una temperatura de $252,08^\circ\text{C}$ mayor que la forma II que funde a $249,71^\circ\text{C}$. La temperatura de fusión para el cloruro de olopatadina, en la Figura 65, corresponde a la endoterma E1, cercano al de la forma I reportado como INOMUV en la base de datos.

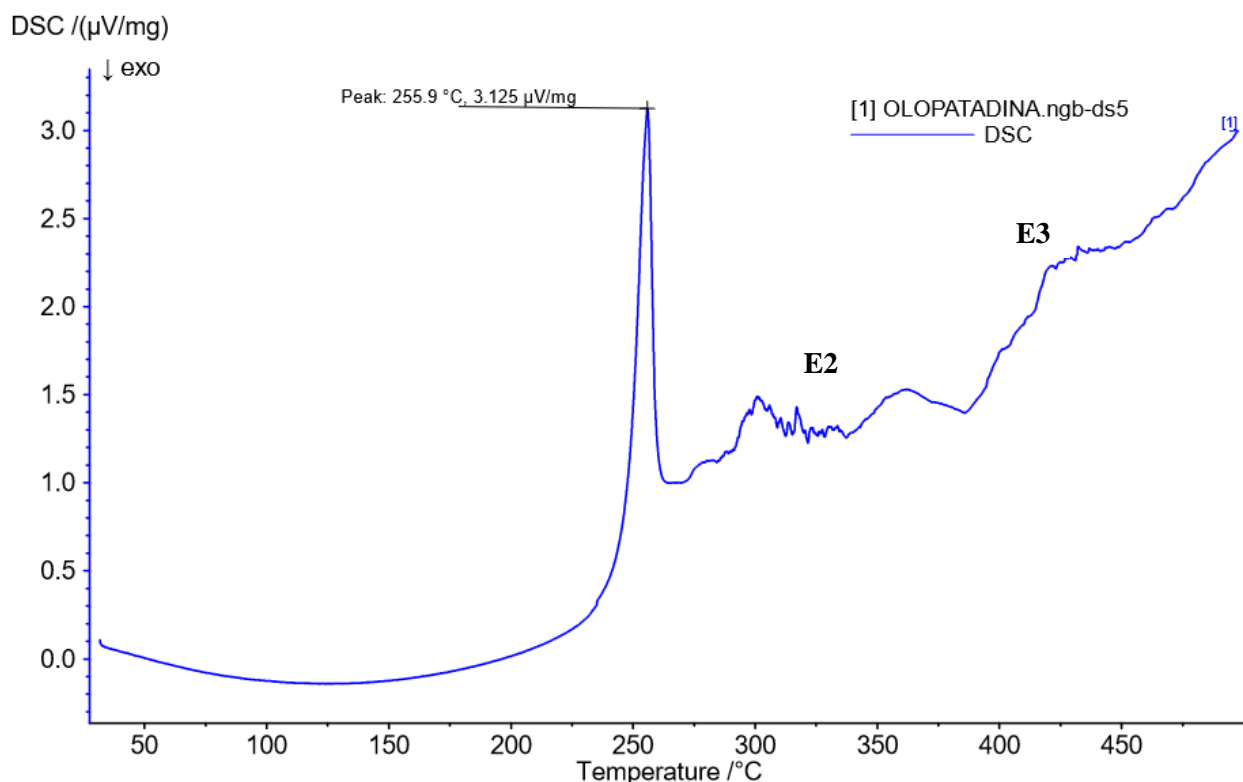


Figura 65. DSC registrado para el cloruro de olopatadina comercial

En cuanto al termograma TGA obtenido para el cloruro de olopatadina (Figura 66) solo se observa una pérdida de masa de 77,86% asociada a la descomposición del compuesto en un rango de $224,3$ a $497,5^\circ\text{C}$, en el cual queda un residuo de masa carbonatada de 22,14%. El TGA indica la estabilidad térmica del material hasta una temperatura aproximada de 220°C , donde la sal de olopatadina empieza a perder masa continuamente por procesos de descomposición; el TGA

comprueba igualmente la presencia de un compuesto puro, porque no se observan transiciones asociables a otros compuestos.

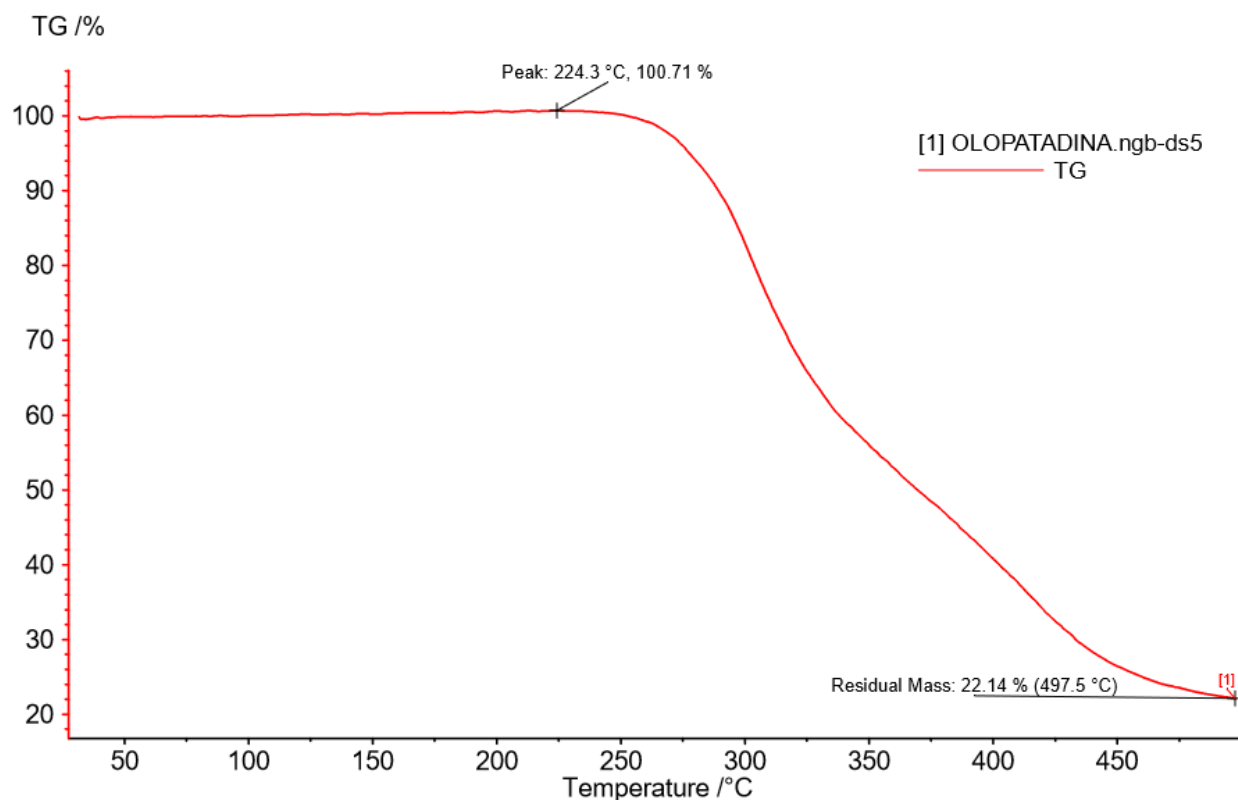


Figura 66. Termograma obtenido para el cloruro de olopatadina comercial

7.2.3 Análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas. Debido a la difícil obtención de un sólido cristalino en los ensayos de recristalización para el análisis por difracción de rayos X de muestras policristalinas, se registró el patrón de difracción de polvo de la materia prima en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE del Laboratorio de Rayos X en el Parque Tecnológico Guatiguará, utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), funcionando a 40 kV y 40 mA, el patrón se registró a pasos de $0,02035^\circ$ (2θ), en un rango de 2° a 70° en tiempos de 1,2 s por paso.

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El patrón de difracción de polvo registrado se observa en la Figura 67 en color azul. Una vez obtenido el patrón se realizó una búsqueda en la base de datos de polvo (PDF-4/Organics) y se encontró que no existe ningún reporte para este compuesto. Realizando la búsqueda en la base de datos de monocristal CSD se encontraron dos reportes de los cuales, uno de ellos, el registrado con el código INOMUV (Figura 68) presenta un patrón de polvo calculado similar al registrado para el compuesto, sin embargo el patrón calculado que se observa en la Figura 68 en color rojo presenta un corrimiento en los picos con respecto al patrón registrado para el cloruro de olopatadina (azul); la línea en color negro en la parte inferior de los perfiles representa la diferencia entre el patrón calculado y el registrado para el compuesto; por otro lado el reporte encontrado con el código: INOSEL (Figura 69) presenta diferencias significativas en la posición de los picos de difracción del patrón calculado en verde, esta diferencia se observa en la línea de color negro que se encuentra en la Figura 6 con respecto al perfil registrado.

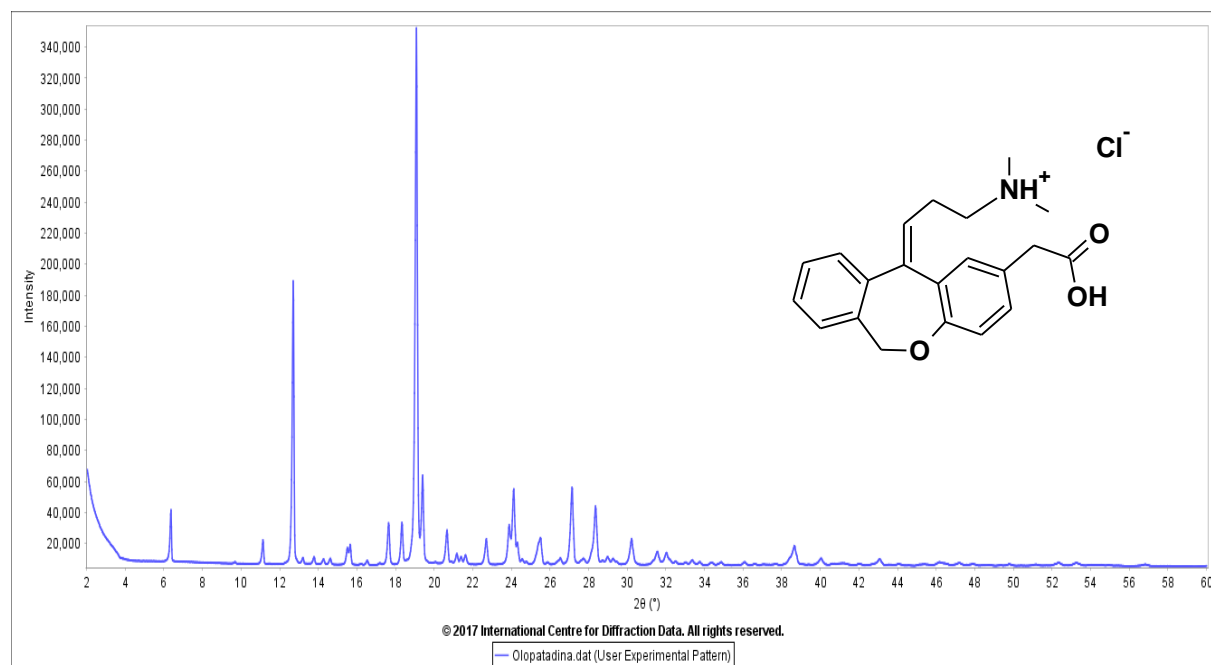


Figura 67. Patrón de difracción de polvo registrado para el cloruro de olopatadina

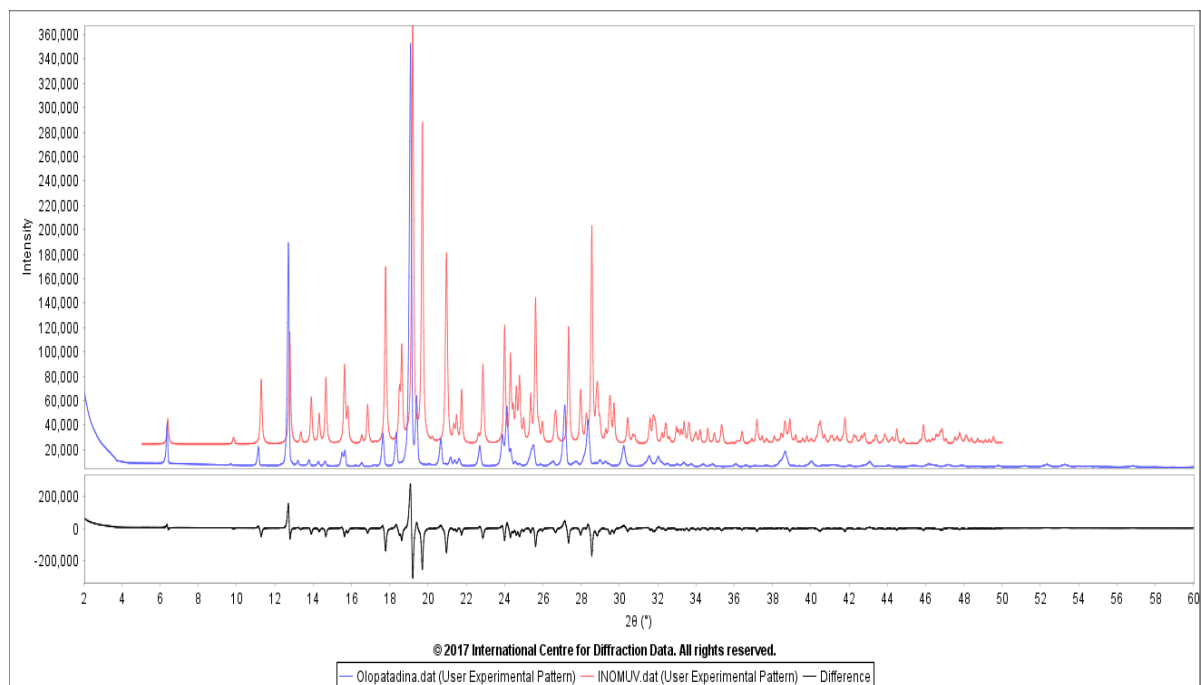


Figura 68. Comparación del perfil de difracción del cloruro de olopatadina registrado contra el patrón calculado reportado en el CSD como INOMUV

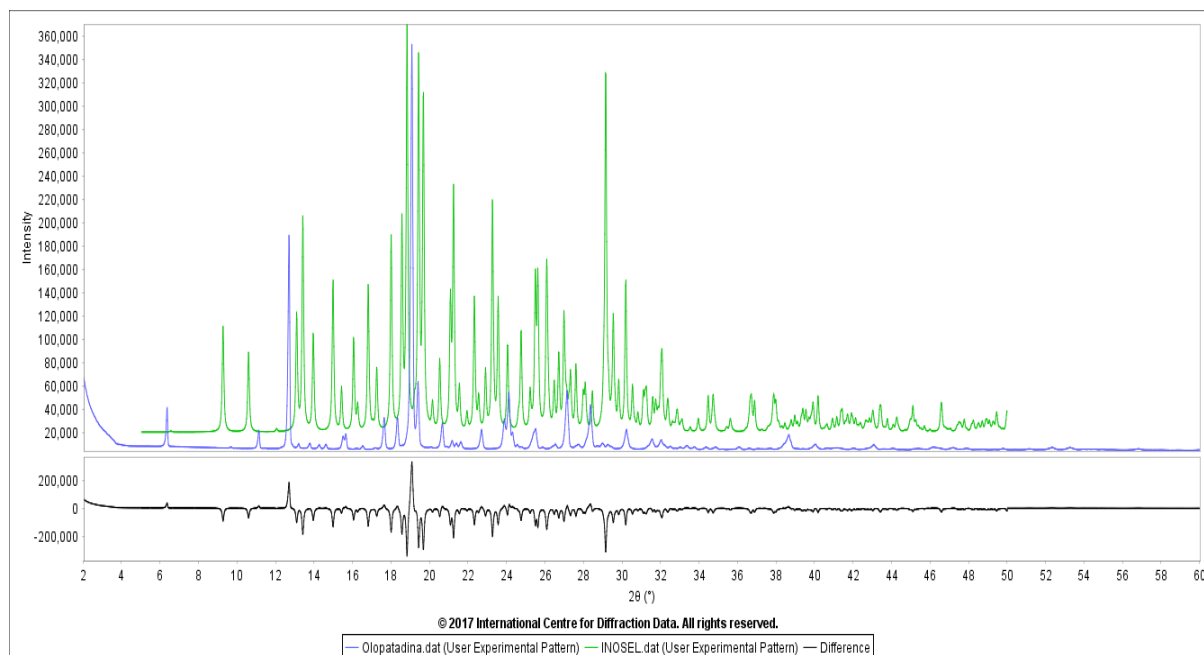


Figura 69. Comparación del perfil de difracción del cloruro de olopatadina registrado contra el patrón calculado reportado en el CSD como INOSEL

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El patrón de difracción registrado (Figura 67) se indexó con el programa DICVOL-14 utilizando los máximos de difracción extraídos con el programa Fullprof. El proceso de indexado por DICVOL generó como único resultado una celda unidad monoclinica con parámetros de red $a = 7,3131(1) \text{ \AA}$, $b = 27,9380(1) \text{ \AA}$, $c = 9,7762(6) \text{ \AA}$, $\beta = 97,598^\circ$, $V = 1979,8(8) \text{ \AA}^3$ y figuras de mérito $M(20) = 45,9$ y $F(20) = 130,4$ (0,0044; 35), que garantiza la confiabilidad del indexado. De acuerdo con los resultados obtenidos se realizó el cálculo del posible grupo espacial conforme a las ausencias sistemáticas, obteniendo el grupo espacial $P2_1/n$ que corresponde a una celda primitiva, con un eje helicoidal o de tornillo paralelo al eje b y un plano tipo n perpendicular al eje b.

Los resultados obtenidos en el proceso de indexado fueron analizados con el programa AIDS*NBS que genera unas figuras de mérito confiables para el grupo espacial escogido con $M(20) = 48,4$ (4,1773; 29) y $F(30) = 112,4$ (0,0054; 49). En la tabla 29 se observan los resultados del proceso de indexación y análisis de los datos cristalográficos.

Tabla 29

Datos de difracción de polvo de los picos observados y calculados con sus respectivos índices de Miller del perfil del cloruro de olopatadina.

| $2\theta_{\text{obs}}(\theta)$ | $d_{\text{obs}}(\text{\AA})$ | $(I/I_0)_{\text{obs}}$ | h | k | l | $2(\theta)_{\text{calc}}$ | $d_{\text{cal}}(\text{\AA})$ | $\Delta 2\theta(^\circ)$ |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 6.322 | 13.9690 | 11 | 0 | 2 | 0 | 6.322 | 13.9690 | 0.000 |
| 9.652 | 9.1558 | 1 | 0 | 1 | 1 | 9.653 | 9.1553 | 0.001 |
| 11.095 | 7.9679 | 5 | 0 | 2 | 1 | 11.104 | 7.9621 | 0.008 |
| 12.664 | 6.9844 | 54 | 0 | 4 | 0 | 12.664 | 6.9845 | 0.000 |
| 13.173 | 6.7156 | 2 | 0 | 3 | 1 | 13.175 | 6.7146 | 0.002 |
| 13.746 | 6.4370 | 2 | 1 | 2 | 0 | 13.752 | 6.4342 | 0.006 |
| 14.234 | 6.2175 | 2 | -1 | 0 | 1 | 14.247 | 6.2118 | 0.013 |
| 14.597 | 6.0635 | 2 | -1 | 1 | 1 | 14.596 | 6.0638 | -0.001 |
| 15.485 | 5.7178 | 4 | 1 | 3 | 0 | 15.478 | 5.7202 | -0.007 |
| 15.614 | 5.6708 | 5 | 0 | 4 | 1 | 15.627 | 5.6661 | 0.013 |
| 16.193 | 5.4692 | 1 | 1 | 0 | 1 | 16.197 | 5.4681 | 0.003 |
| 16.503 | 5.3671 | 2 | 1 | 1 | 1 | 16.506 | 5.3663 | 0.002 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| $2\theta_{\text{obs}}(\theta)$ | $d_{\text{obs}}(\text{\AA})$ | $(I/I_0)_{\text{obs}}$ | h | k | l | $2(\theta)_{\text{calc}}$ | $d_{\text{cal}}(\text{\AA})$ | $\Delta 2\theta(^{\circ})$ |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 17.148 | 5.1669 | 1 | -1 | 3 | 1 | 17.145 | 5.1677 | -0.003 |
| 17.611 | 5.0319 | 9 | -1 | 4 | 0 | 17.619 | 5.0297 | 0.008 |
| 18.302 | 4.8436 | 9 | 0 | 0 | 2 | 18.296 | 4.8452 | -0.006 |
| 19.050 | 4.6550 | 100 | 0 | 6 | 0 | 19.044 | 4.6563 | -0.005 |
| 19.371 | 4.5785 | 18 | 0 | 2 | 2 | 19.375 | 4.5776 | 0.004 |
| 20.634 | 4.3011 | 7 | 0 | 3 | 2 | 20.648 | 4.2982 | 0.014 |
| 20.886 | 4.2497 | 1 | -1 | 1 | 2 | 20.888 | 4.2494 | 0.002 |
| 21.152 | 4.1968 | 3 | 0 | 6 | 1 | 21.152 | 4.1970 | -0.001 |
| 21.375 | 4.1537 | 2 | -1 | 5 | 1 | 21.372 | 4.1542 | -0.003 |
| 21.600 | 4.1108 | 3 | -1 | 2 | 2 | 21.609 | 4.1092 | 0.009 |
| 22.673 | 3.9187 | 6 | -1 | 6 | 0 | 22.679 | 3.9177 | 0.006 |
| 23.864 | 3.7257 | 8 | -1 | 6 | 1 | 23.864 | 3.7258 | 0.000 |
| 24.091 | 3.6911 | 15 | 0 | 7 | 1 | 24.096 | 3.6904 | 0.005 |
| 24.273 | 3.6639 | 5 | -1 | 4 | 2 | 24.290 | 3.6613 | 0.017 |
| 24.542 | 3.6243 | 2 | 2 | 0 | 0 | 24.541 | 3.6244 | -0.001 |
| 24.745 | 3.5950 | 1 | 2 | 1 | 0 | 24.750 | 3.5943 | 0.005 |
| 25.374 | 3.5074 | 5 | 2 | 2 | 0 | 25.367 | 3.5083 | -0.007 |
| 25.472 | 3.4941 | 6 | 0 | 8 | 0 | 25.486 | 3.4922 | 0.014 |
| 25.857 | 3.4430 | 1 | -2 | 2 | 1 | 25.858 | 3.4428 | 0.001 |
| 26.359 | 3.3785 | 1 | -2 | 3 | 0 | 26.366 | 3.3777 | 0.007 |
| 26.517 | 3.3586 | 2 | -1 | 7 | 1 | 26.524 | 3.3578 | 0.007 |
| 27.116 | 3.2858 | 15 | 0 | 8 | 1 | 27.120 | 3.2854 | 0.003 |
| 27.706 | 3.2172 | 2 | 2 | 4 | 0 | 27.707 | 3.2171 | 0.001 |
| 28.337 | 3.1470 | 12 | 0 | 2 | 3 | 28.336 | 3.1471 | -0.001 |
| 28.701 | 3.1079 | 2 | -1 | 0 | 3 | 28.708 | 3.1071 | 0.007 |
| 28.966 | 3.0800 | 2 | 0 | 7 | 2 | 28.961 | 3.0806 | -0.005 |
| 29.242 | 3.0516 | 2 | 0 | 3 | 3 | 29.241 | 3.0518 | -0.002 |
| 30.204 | 2.9566 | 6 | 0 | 9 | 1 | 30.207 | 2.9562 | 0.004 |
| 31.541 | 2.8343 | 3 | 0 | 8 | 2 | 31.554 | 2.8330 | 0.014 |
| 32.020 | 2.7929 | 3 | 0 | 10 | 0 | 32.010 | 2.7938 | -0.010 |
| 32.203 | 2.7774 | 2 | -1 | 9 | 1 | 32.211 | 2.7768 | 0.008 |
| 32.488 | 2.7538 | 1 | 1 | 7 | 2 | 32.496 | 2.7531 | 0.008 |
| 33.016 | 2.7109 | 1 | -1 | 8 | 2 | 33.019 | 2.7107 | 0.003 |
| 33.363 | 2.6835 | 2 | 2 | 7 | 0 | 33.367 | 2.6832 | 0.004 |
| 33.744 | 2.6541 | 1 | 0 | 6 | 3 | 33.744 | 2.6540 | 0.000 |
| 34.368 | 2.6073 | 1 | -1 | 10 | 0 | 34.373 | 2.6069 | 0.006 |
| 34.848 | 2.5725 | 1 | 1 | 8 | 2 | 34.853 | 2.5721 | 0.005 |
| 36.070 | 2.4880 | 1 | 1 | 10 | 1 | 36.073 | 2.4879 | 0.002 |
| 36.581 | 2.4545 | 1 | 2 | 5 | 2 | 36.560 | 2.4558 | -0.021 |
| 37.688 | 2.3849 | 1 | -3 | 2 | 1 | 37.681 | 2.3853 | -0.006 |
| 38.426 | 2.3407 | 2 | -1 | 10 | 2 | 38.394 | 2.3426 | -0.032 |
| 38.637 | 2.3285 | 4 | 0 | 12 | 0 | 38.642 | 2.3282 | 0.005 |

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

| $2\theta_{\text{obs}}(\theta)$ | $d_{\text{obs}}(\text{Å})$ | $(I/I_0)_{\text{obs}}$ | h | k | l | $2(\theta)_{\text{calc}}$ | $d_{\text{cal}}(\text{Å})$ | $\Delta 2\theta(^{\circ})$ |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 38.759 | 2.3214 | 3 | -1 | 8 | 3 | 38.760 | 2.3213 | 0.001 |
| 40.033 | 2.2504 | 2 | 0 | 11 | 2 | 40.050 | 2.2495 | 0.017 |
| 42.000 | 2.1495 | 1 | -2 | 0 | 4 | 41.995 | 2.1497 | -0.005 |
| 43.067 | 2.0987 | 2 | 0 | 12 | 2 | 43.071 | 2.0985 | 0.004 |
| 46.177 | 1.9643 | 1 | 0 | 13 | 2 | 46.172 | 1.9645 | -0.005 |
| 47.203 | 1.9240 | 1 | 1 | 14 | 0 | 47.202 | 1.9240 | -0.001 |
| 47.857 | 1.8992 | 1 | -1 | 14 | 1 | 47.837 | 1.8999 | -0.020 |
| 49.764 | 1.8308 | 1 | 2 | 9 | 3 | 49.762 | 1.8308 | -0.002 |
| 52.342 | 1.7465 | 1 | 0 | 16 | 0 | 52.354 | 1.7461 | 0.012 |
| 53.271 | 1.7182 | 1 | 0 | 16 | 1 | 53.263 | 1.7184 | -0.008 |

La información cristalográfica se compara con el reporte para la forma polimórfica I de la olopatadina (ver Tabla 30).

Tabla 30

Resultados obtenidos para el cloruro de olopatadina por difracción de rayos X de polvo comparado con los datos del CSD como INOMUV

| DATOS CRISTALINOS | MATERIA PRIMA | INOMUV |
|--------------------------------|---|---|
| Formula | C ₂₁ H ₂₄ N O ₃ Cl | C ₂₁ H ₂₄ N O ₃ Cl |
| Peso Formula | 373.877 | 373.877 |
| Sistema Cristalino | Monoclínico | Monoclínico |
| Grupo Espacial | P2 ₁ /n (No.14) | P2 ₁ /n (No.14) |
| a, b, c [Å] | 7.3118(4) 27.9386 (6) 9.7768 (8) | 7.2659(2) 27.7705(7) 9.6430(2) |
| β [°] | 97.619 (5) | 98.574(2) |
| Volumen [Å³] | 1979.58 (1) | 1924.0 |
| Z | 4 | 4 |

M(20)= 48,4 (4,1773; 29) y F(30)= 112,4 (0,0054; 49)

En la Tabla 31 se encuentran los resultados de la comparación entre cada uno de los parámetros de la celda y volumen de los resultados obtenidos con los reportados. El volumen de la celda unidad a 25 °C es 2.81% mayor que la celda determinada a -173 °C (en el CSD), y los ejes a y b se mantienen relativamente constantes mientras que c se expande 1.37%.

Tabla 31

Comparación de los parámetros de la celda unidad entre los valores obtenidos con el patrón de polvo del cloruro de olopatadina a 25°C y el reportado como INOMUV a -173°C

| COMPARACIÓN | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|------------|---------|
| Temperatura | 298 K | 100 K | 298/100 |
| Referencia | INOMUV(Laszcz et al., 2016) | | |
| a [Å] | 7.3118(4) | 7.2659(2) | 0.628 % |
| b [Å] | 27.9386 (6) | 27.7705(7) | 0.602 % |
| c [Å] | 9.7768 (8) | 9.6430(2) | 1.369 % |
| β [°] | 97.619 (5) | 98.574(2) | 0.969 % |
| Volumen [Å³] | 1979.58 (1) | 1924.00 | 2.808 % |

Las diferencias observadas se deben a que la estructura del cloruro de olopatadina, se determinó por métodos de difracción de rayos X de polvo a temperatura ambiente 25°C mientras que, los datos de difracción registrados para la determinación de la estructura reportada en la base de datos CSD fue a -173°C lo cual evita la expansión térmica del cristal. Esto implica que haya diferencias en las posiciones de los picos calculados a baja temperatura con respecto a las posiciones de los máximos en un patrón de polvo de una estructura resuelta en condiciones ambientales.

La descomposición total del patrón de polvo para ajustar todo el patrón de difracción y verificar que todos máximos registrados pertenecen efectivamente a la celda unidad determinada, se realizó por el método de Le Bail con ayuda del programa Fullprof. Para este paso es necesario el patrón de difracción de polvo del compuesto y los datos de background o ruido de fondo. En la Figura 70 se observa la descomposición del patrón de difracción del cloruro de olopatadina y se evidencia que el ajuste es adecuado. La diferencia entre el patrón calculado y el observado (línea azul), no posee cambios importantes para el grupo espacial $P2_1/n$ y las constantes de celda asignadas en el proceso de indexado.

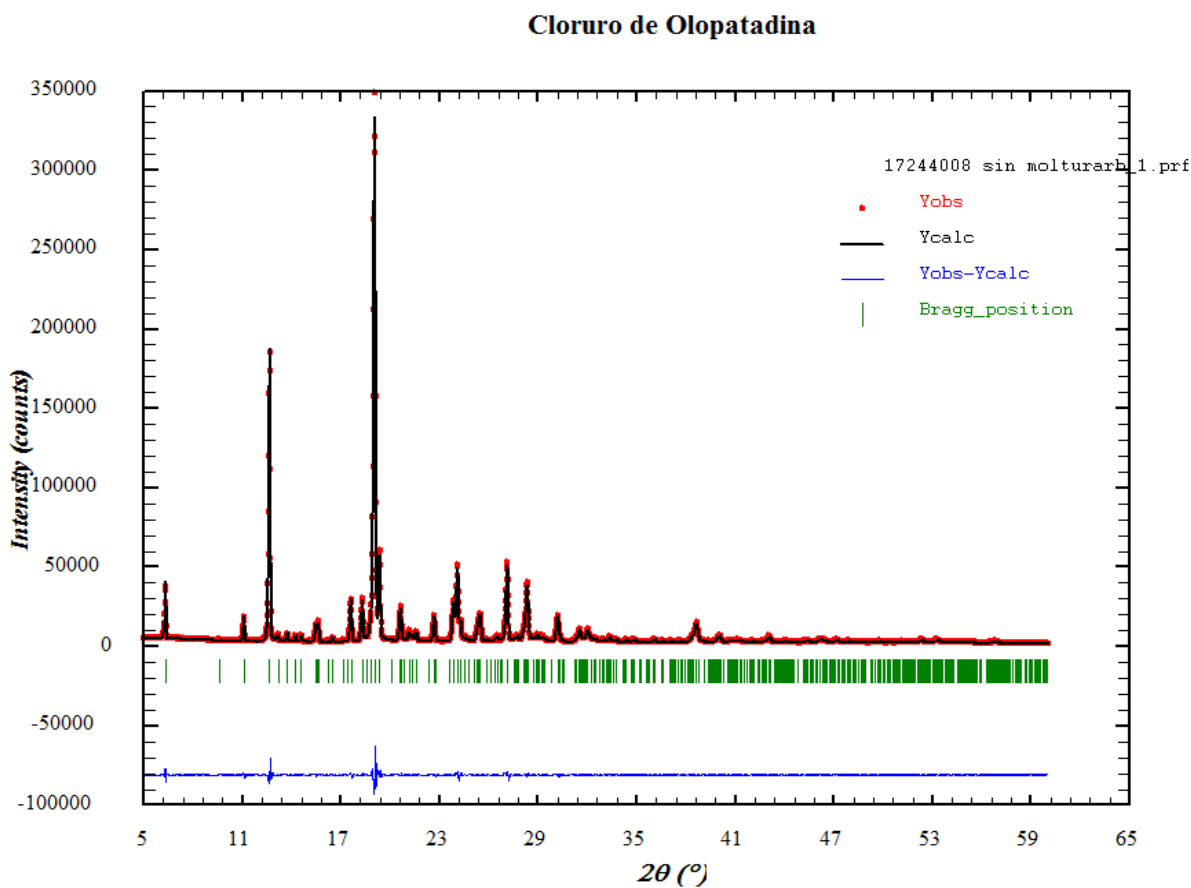


Figura 70. Descomposición total del patrón de polvo del cloruro de olopatadina por el método de Le Bail

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La evaluación de la concordancia entre el patrón calculado para el modelo estructural y el registrado experimentalmente con los valores de discrepancia presentados en la Tabla 32. Los factores residuales del perfil, el ponderado y el esperado son menores al 10%, indicando la relación concordante del perfil para el grupo espacial asignado, un valor de X^2 de 11,2% no es indicio de una mala asignación; este valor se debe a múltiples factores que afectan el ajuste perfecto, entre ellos los parámetros de ancho y forma de los picos, problemas de orientación preferencial que se presentan para el cloruro de olopatadina orientada en los planos con índices de Miller ($0k0$), razón por la cual el método no puede calcular un patrón que modele correctamente la orientación y obtener un mejor valor de la bondad de ajuste.

Tabla 32

Factores de discrepancia obtenidos de la descomposición por Le Bail.

| X^2 | R_p | R_{wp} | R_e |
|-------|-------|----------|-------|
| 11,2% | 5,62% | 6,29% | 1,89% |

Una vez verificada la correlación del grupo espacial obtenido para el patrón de difracción registrado se procedió a realizar la determinación de la estructura cristalina por el método de recocido simulado con el programa EXPO 14, en el cual se ingresaron los parámetros obtenidos en el indexado, para determinar la estructura cristalina, incluyendo un modelo de la estructura molecular del cloruro de olopatadina en formato .mol y el patrón de difracción de polvo registrado (Figura 71).

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

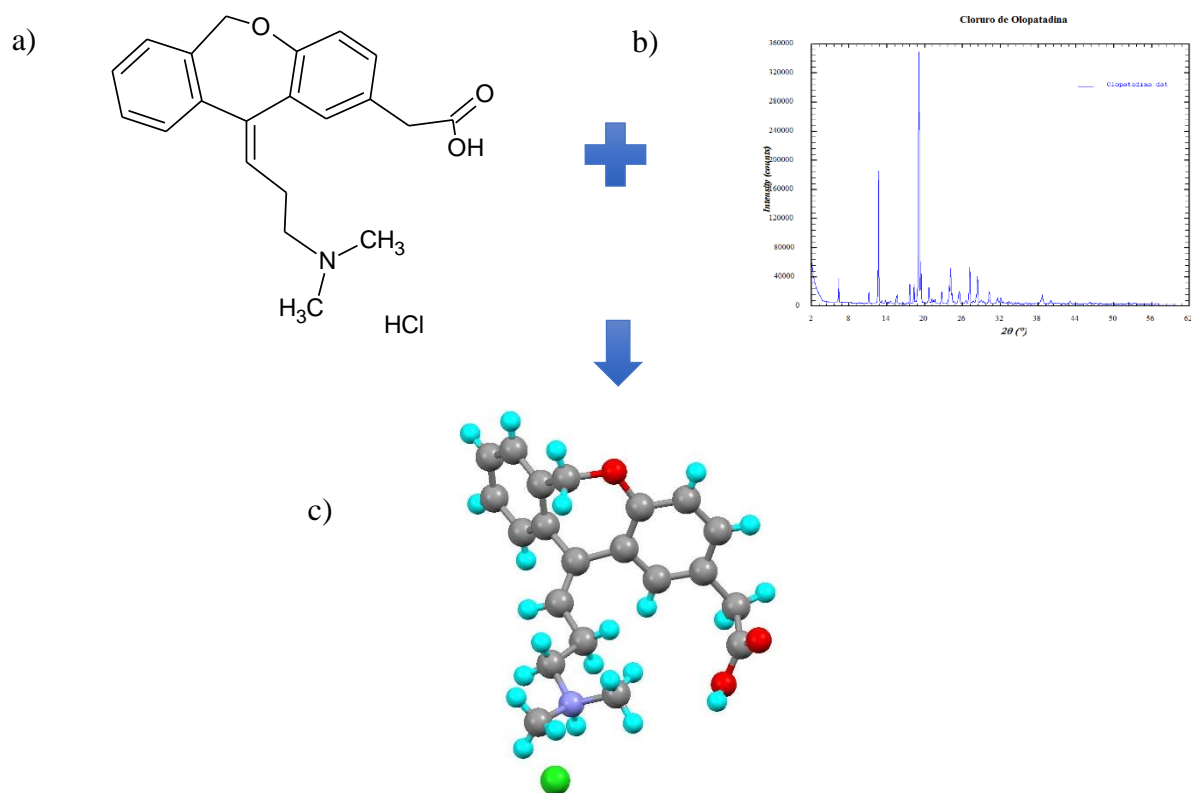


Figura 71. a) Modelo de la estructura molecular del cloruro de olopatadina; b) patrón de difracción de polvo registrado y c) Estructura cristalina obtenida por el método de Recocido simulado

El modelado de la estructura cristalina del cloruro de olopatadina tardó aproximadamente siete días, realizando diez corridas con alrededor de 100'000.000 de movimientos por ciclo para obtener el menor valor de energía. La mejor solución con la menor función de costo fue la octava corrida con un valor de 14.564, indicando que el modelo obtenido pudiera ser la mejor representación de la estructura cristalina del material. Se comparó el perfil de difracción calculado a partir del modelado de la estructura cristalina del cloruro de olopatadina con el obtenido para el producto comercial, el modelado de la estructura se hizo en un rango de 5° a 45° en valores de 2θ y se ingresó la orientación preferencial del plano con índices de Miller (060), como se observa en la Figura 72 la estructura modela el patrón de polvo incluyendo los picos más intensos.

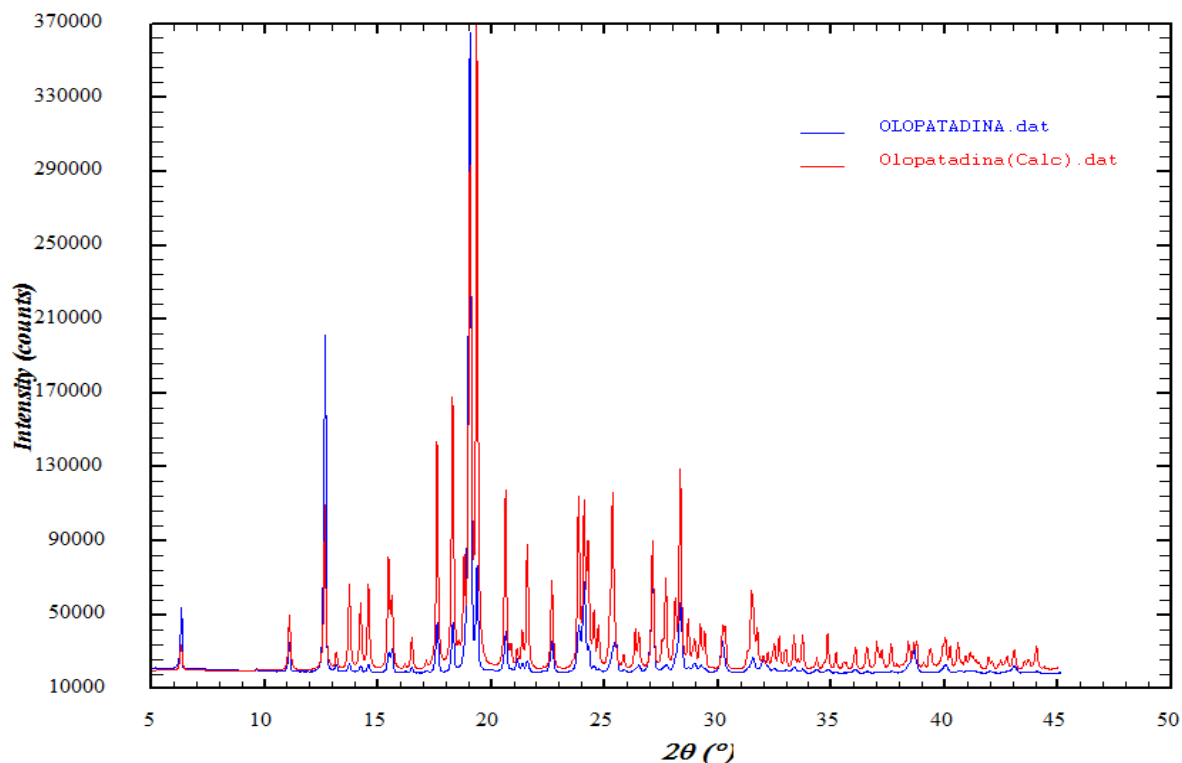


Figura 72. Comparación del perfil calculado (rojo) a partir del modelo del cloruro de olopatadina con el obtenido para el producto comercial (azul)

Conociendo una aproximación correcta de la estructura, se realizó el refinamiento Rietveld considerando la radiación de fondo, posiciones atómicas, parámetros térmicos, orientación preferencial, tamaño cristalino; parámetros de la muestra como: desplazamiento, rugosidad; parámetros instrumentales: desplazamiento del cero, ancho y forma del pico, asimetría del pico, etc. El programa GSAS se utilizó para el refinamiento de la estructura con un total de 27 ciclos de refinamiento. Los mejores parámetros de ajuste se observan en la Tabla 33 y la Figura 73, la diferencia entre el patrón calculado y el observado es mínima.

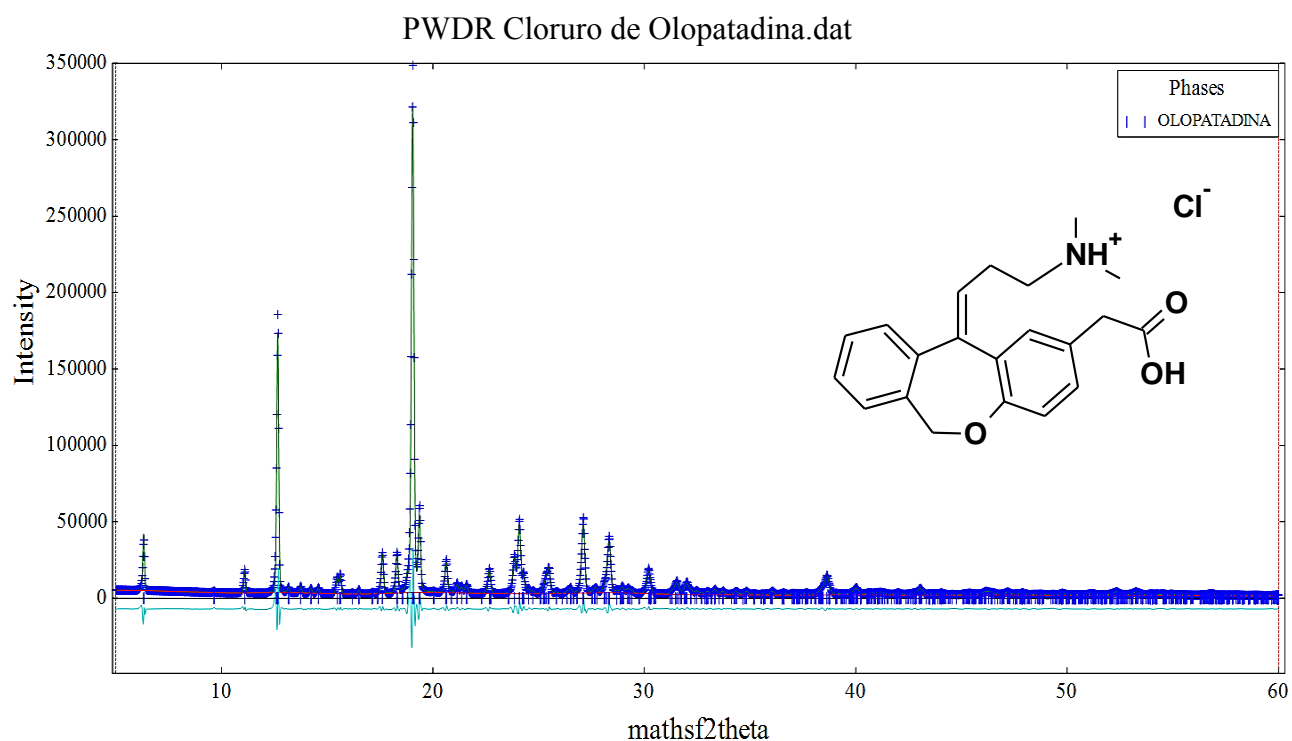


Figura 73. Refinamiento Rietveld del cloruro de olopatadina. Las cruces azules representan los puntos de datos observados, y la línea verde es el patrón calculado. La curva azul claro es el patrón de diferencia, trazada en la misma escala vertical de los otros patrones.

Tabla 33

Factores de discrepancia obtenidos del refinamiento Rietveld

| REFINAMIENTO | |
|----------------------------------|------------|
| 2θ Min-Max [°] | 5.0 – 60.0 |
| R | 6.54 % |
| R_w | 9.61 % |
| R_b | 7.94 % |
| R_{wb} | 11.51 % |
| R_{wmin} | 1.27 % |
| R_f | 1.64 % |
| R_f² | 2.50 % |
| GOF | 7.58% |

7.2.4 Validación de la estructura cristalina. Determinadas las congruencias entre el patrón de difracción de polvo registrado para el cloruro de olopatadina con el calculado del reporte CSD INOMUV, se realizó la validación de la estructura para verificar si corresponde con la estructura reportada. El programa especializado PLATON se utilizó para calcular las interacciones inter e intramoleculares, distancias de enlace y ángulos de la estructura cristalina; en la Figura 74 se muestra la unidad asimétrica del cloruro de olopatadina graficada con el programa Diamond 4.5.2.

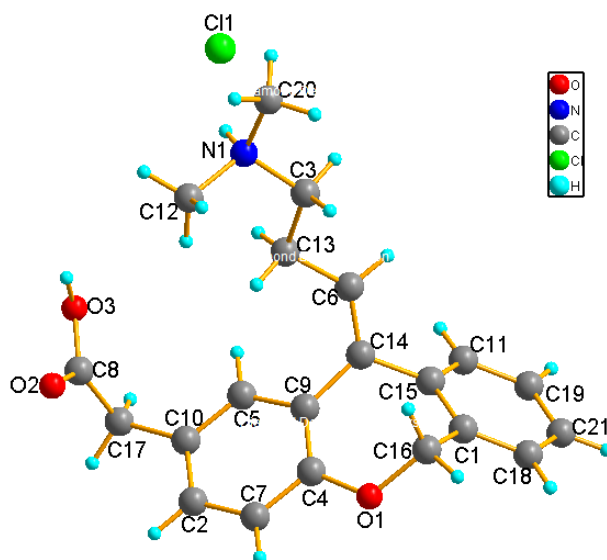


Figura 74. Unidad asimétrica del cloruro de olopatadina con los átomos etiquetados

En la Tabla 34 se presentan los parámetros de asimetría de los anillos de seis y siete átomos que posee la molécula de cloruro de olopatadina, según los parámetros de Cremer y Pople (Cremer & Pople, 1975), el anillo de seis miembros con un valor de Tau de 0,6 Å menor a 5,0 Å no presenta deformación alguna de sus enlaces (anillo en círculo verde de la Figura 76); para el anillo de 6 miembros-residuo del ácido acético, el valor de Tau es 1,4 Å menor a 5,0 Å, por lo tanto, tampoco presenta deformación del anillo; de acuerdo con Boessenkool y Boeyens, que describen la distorsión de los



Figura 75. Conformación de sofá

anillos de siete miembros, para el anillo de oxepina, los valores obtenidos para la amplitud del anillo son $Q_2=0,7649 \text{ \AA}$ y $Q_3=0,3310 \text{ \AA}$, y $\varphi_2= 84,87^\circ$, $\varphi_3= 196,10^\circ$, estos valores indican que el anillo posee una conformación de sofá (Figura 75) con un valor de Q (Valor total de amplitud del anillo) de $0,83 \text{ \AA}$.

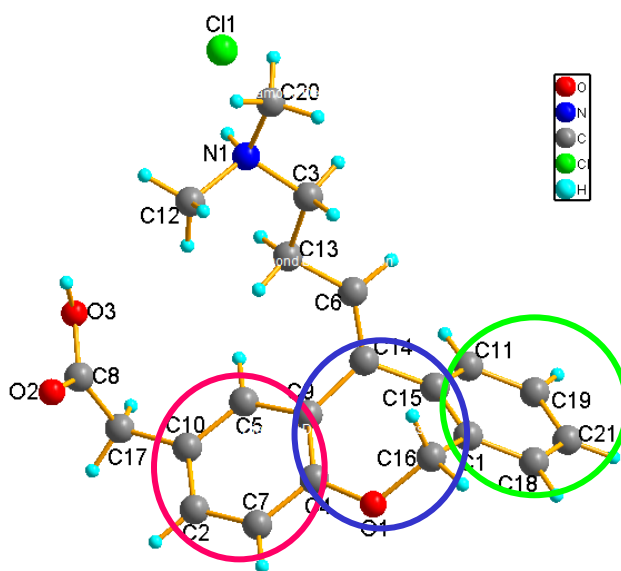


Figura 76. Estructura del cloruro de olopstadina en la cual se indican el anillo de 6 miembros en verde, anillo de 6 miembros-residuo del ácido acético se muestra en un círculo fucsia y el anillo de 7 miembros en azul.

Tabla 34

Parámetros de asimetría de los anillos presentes en la estructura del cloruro de olopstadina

| PARÁMETROS DE ASIMETRÍA | | | | | | | |
|---|---------|--------|---------|--------|--------|---------|-------------|
| Anillo de 6 miembros - Círculo Verde | | | | | | | |
| Átomo | C1 | C15 | C11 | C19 | C21 | C18 | Tau |
| Ángulo de torsión ($^\circ$) | 0,79 | -1,37 | 1,02 | -0,10 | -0,47 | 0,12 | $0,6 < 5,0$ |
| Desviación al plano (\AA) | -0,0008 | 0,0061 | -0,0068 | 0,0023 | 0,0029 | -0,0036 | |
| Anillo de 6 miembros - Residuo del ácido acético – Círculo Fucsia | | | | | | | |

| PARÁMETROS DE ASIMETRÍA | | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------------|----------|
| Átomo | C2 | C7 | C4 | C9 | C5 | C10 | Tau | |
| Ángulo de torsión (°) | 0,51 | 1,70 | -2,82 | 1,93 | 0,19 | -1,44 | 1,4 < 5,0 | |
| Desviación al plano (Å) | -0,0095 | -0,0016 | 0,0137 | -0,0147 | 0,0036 | 0,0086 | | |
| Anillo de 7 miembros - Círculo Morado | | | | | | | | |
| Átomo | O1 | C4 | C9 | C14 | C15 | C1 | C16 | Q |
| Ángulo de torsión (°) | 13,78 | -1,53 | 46,34 | -59,43 | -1,75 | 74,89 | -69,76 | 0,8335 |
| Desviación al plano (Å) | -0,1335 | -0,2307 | -0,0006 | 0,4268 | -0,3056 | -0,2773 | 0,5207 | |

La estructura cristalina del cloruro de olopatadina presenta 5 tipos de enlaces de hidrogeno, cada uno descrito por un conjunto de grafos de acuerdo con la teoría de grafos de Etter. El grafo indica el motivo que forman en el arreglo cristalino de las interacciones por enlaces de hidrógeno. En la tabla 35 se presentan todos los enlaces de hidrogeno indicando el átomo donador de hidrogeno, el aceptor y las distancias de enlace, se indica el grafo que representa la extensión enlace de H en el arreglo cristalino.

Tabla 35

Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura cristalina del cloruro de olopatadina

| D - H - A | D - H [Å] | H - A [Å] | D - A [Å] | D - H - A [°] | Grafo |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|--------------|
| N(1)-H(23)-Cl(1) | 0,92 | 2.26 | 3.1203 | 155 | S(11) |
| C(12)-H(10)-O(2) ^a | 0,97 | 2.55 | 3.4699 | 158 | D(26) |
| C(16)-H(14)-Cl(1) ^b | 0,99 | 2.76 | 3.6851 | 156 | S(11) |

| D - H - A | D - H [Å] | H - A [Å] | D - A [Å] | D - H - A [°] | Grafo |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------------------|
| C(20)-H(19)- O(3) ^c | 0,97 | 2.46 | 2.8045 | 101 | <i>R</i> (4)[<i>D</i> (26)] |
| C(20)-H(20)- O(3) ^d | 0,98 | 2.44 | 2.8045 | 101 | <i>R</i> (4)[<i>D</i> (26)] |

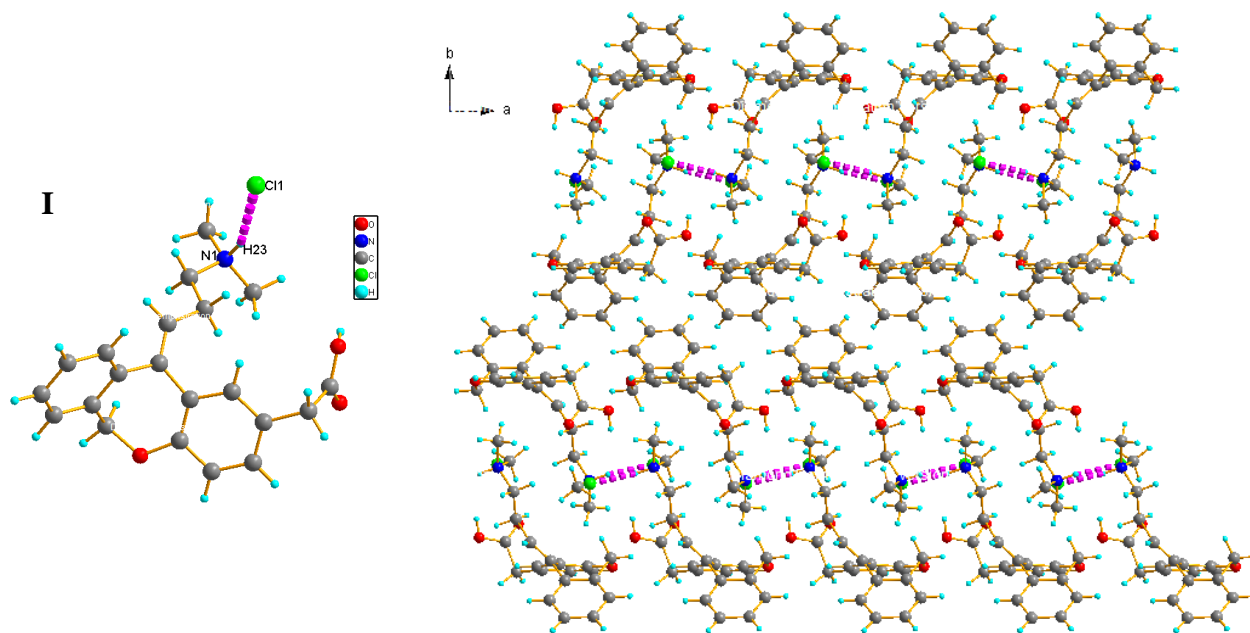
Códigos de asimetría: ^a -x,1-y,2-z; ^b -1+x,y,z; ^c 1-x,1-y,2-z; ^d 1-x,1-y,2-z

Todos los enlaces representados gráficamente se encuentran en la Tabla 36. Los enlaces intramoleculares N(1)-H(23)-Cl(1) (Tabla 36, I) y C(16)-H(14)-Cl(1) (Tabla 36, II), corresponden a enlaces de tipo homomolecular, heteronuclear. Los tres enlaces intermoleculares presentes en la estructura cristalina del cloruro de olopatadina son de tipo heteronuclear, homomolecular y forman dímeros a través de la red cristalina. En el enlace C(12)-H(10)-O(2) (Tabla 36, III) los átomos de oxígeno O(2) de dos moléculas vecinas interactúan con uno de los hidrógenos del metil C(12) formando dímeros a lo largo del eje c. Por otro lado, los enlaces C(20)-H(19)-O(3) (Tabla 36, IV) junto con el enlace C(20)-H(20)-O(3) forman anillos o dímeros a lo largo del eje a en la red cristalina, en esta interacción el átomo de oxígeno actúa como un aceptor doble o quelato.

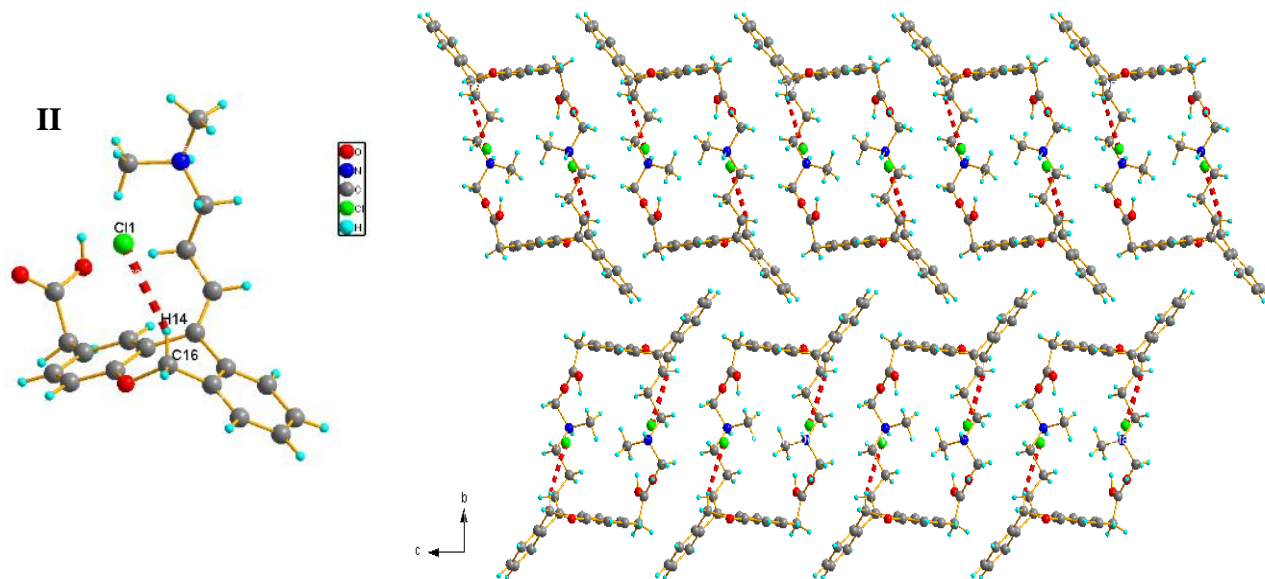
Tabla 36

Representación gráfica de cada uno de los enlaces de hidrogeno de la estructura cristalina del cloruro de olopatadina

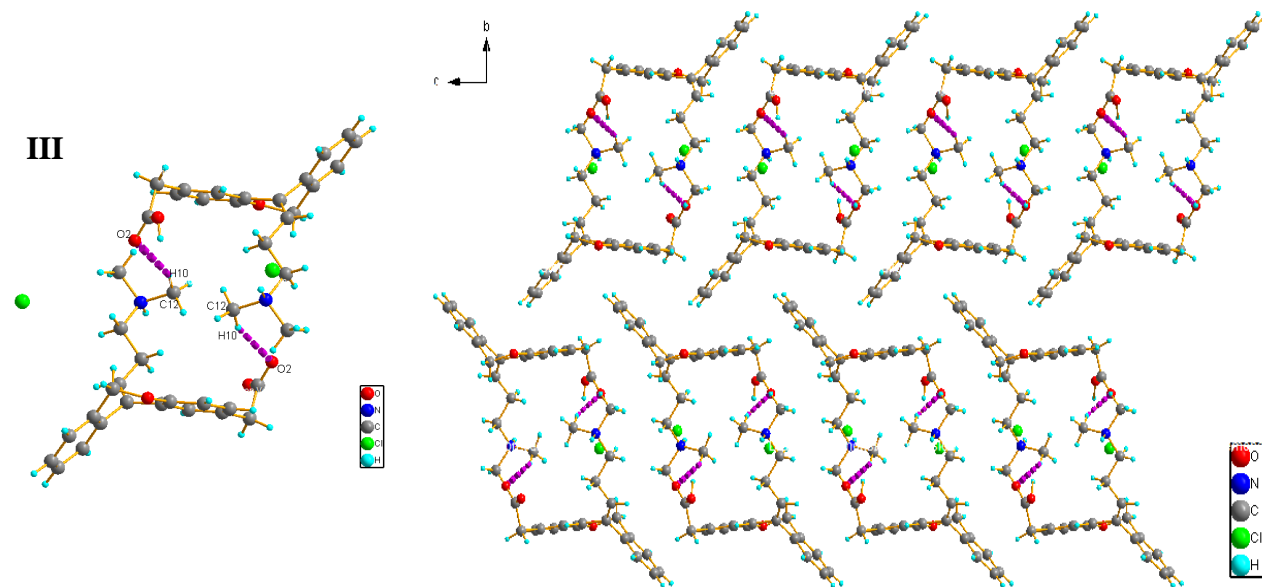
Enlace intramolecular N(1)-H(23)-Cl(1) formando cadenas a lo largo del eje a



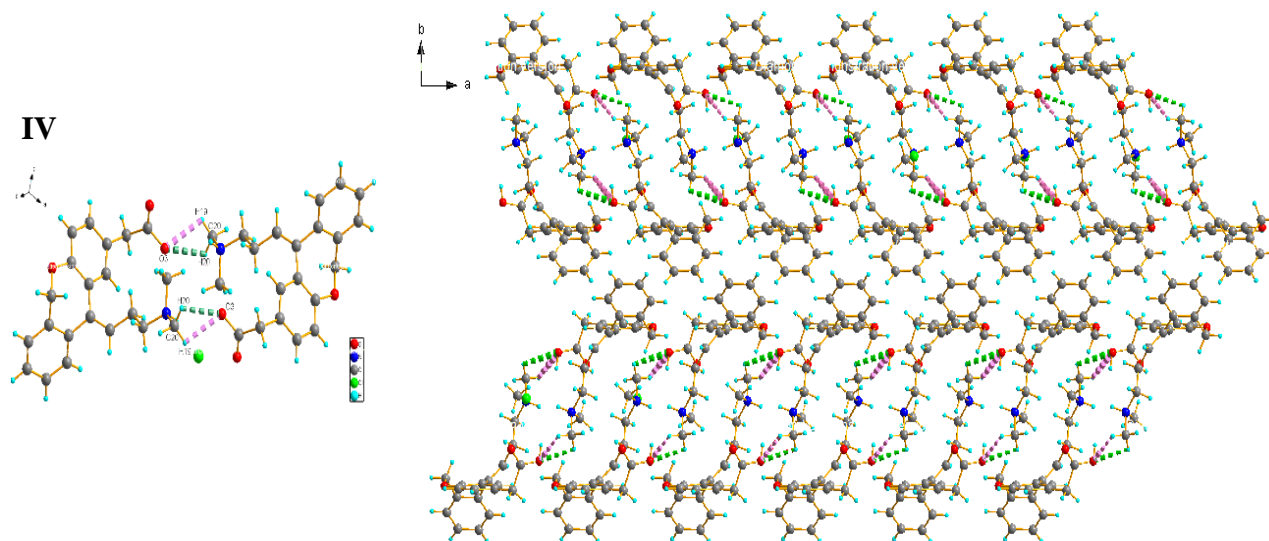
Enlace intramolecular C(16)-H(14)-Cl(1) formando cadenas en zigzag a lo largo del eje b



Enlace intermolecular C(12)-H(10)-O(2) formando dímeros en forma lineal a lo largo del eje c



Enlace intermolecular C(20)-H(19)-O(3) con C(20)-H(20)-O(3) formando anillos o dímeros que se extienden a lo largo del eje a



Además de los enlaces de hidrogeno presentes en la molécula, se observan tres contactos de corto alcance de tipo $\pi \cdots \pi$, entre los centroides Cg1 y Cg2 correspondientes a los anillos aromáticos de 6 miembros entre moléculas vecinas, representados en la Figura 77, las coordenadas en el espacio de los centroides de cada uno de los anillos en la Tabla 37.

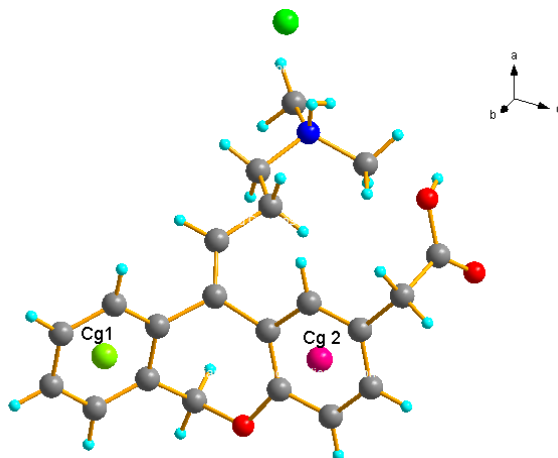


Figura 77. Centroides de los anillos aromáticos del cloruro de olopatadina, cada uno representado en un color diferente Cg1 en verde y Cg2 en fucsia

Tabla 37

Coordenadas de las posiciones de los centroides correspondiente a los anillos aromáticos de la molécula de olopatadina

| Centroide Posición | Cg 1 | Cg 2 |
|-----------------------|-----------|-----------|
| x(Å) | -0,228567 | -0,135350 |
| y(Å) | 0,706350 | 0,655583 |
| z(Å) | 0,478517 | 0,967567 |

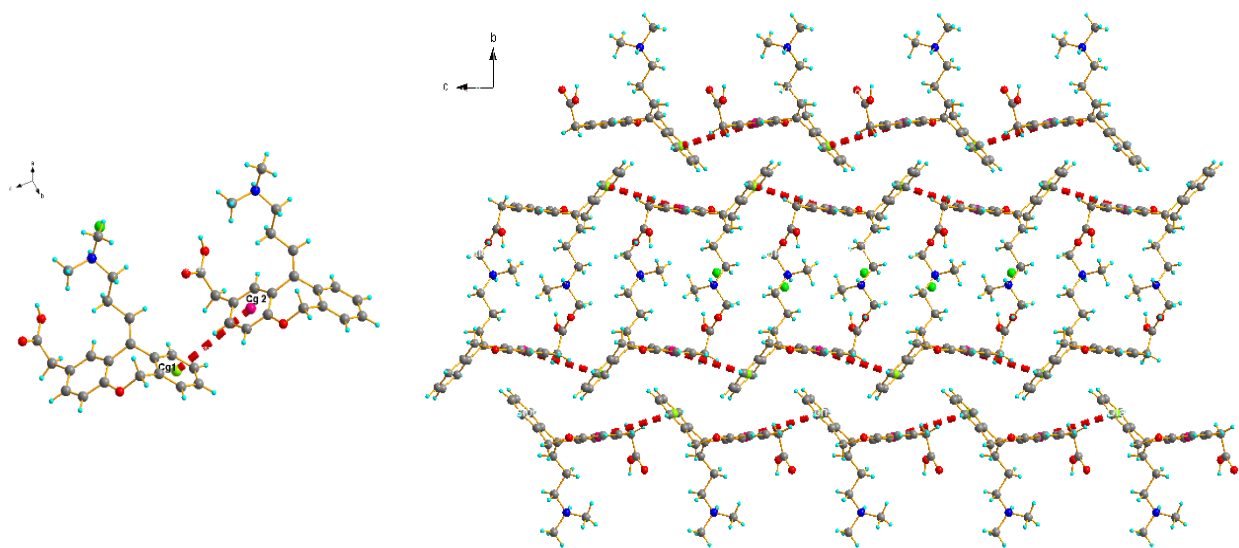
Con la finalidad de tener una mayor comprensión de la estructura en el estado sólido se describirán estas interacciones que contribuyen a la estabilidad de la estructura cristalina del

cloruro de olopatadina. Las interacciones tipo $\pi \cdots \pi$, se encuentran representadas gráficamente en la Tabla 38. La interacción Cg1-Cg2, con una distancia de interacción de 5,3263 Å, une dos moléculas de olopatadina a través de sus centroides formando un motivo lineal que se extiende a lo largo del eje cristalográfico c. La Interacción Cg 1-Cg 2, con una distancia de interacción de 4,8664 Å, se extiende a lo largo de b uniendo las moléculas a través de la red cristalina de forma lineal. La Interacción Cg 2-Cg 1 con una distancia de interacción 5,8206 Å, se extiende a lo largo de b en forma de zigzag.

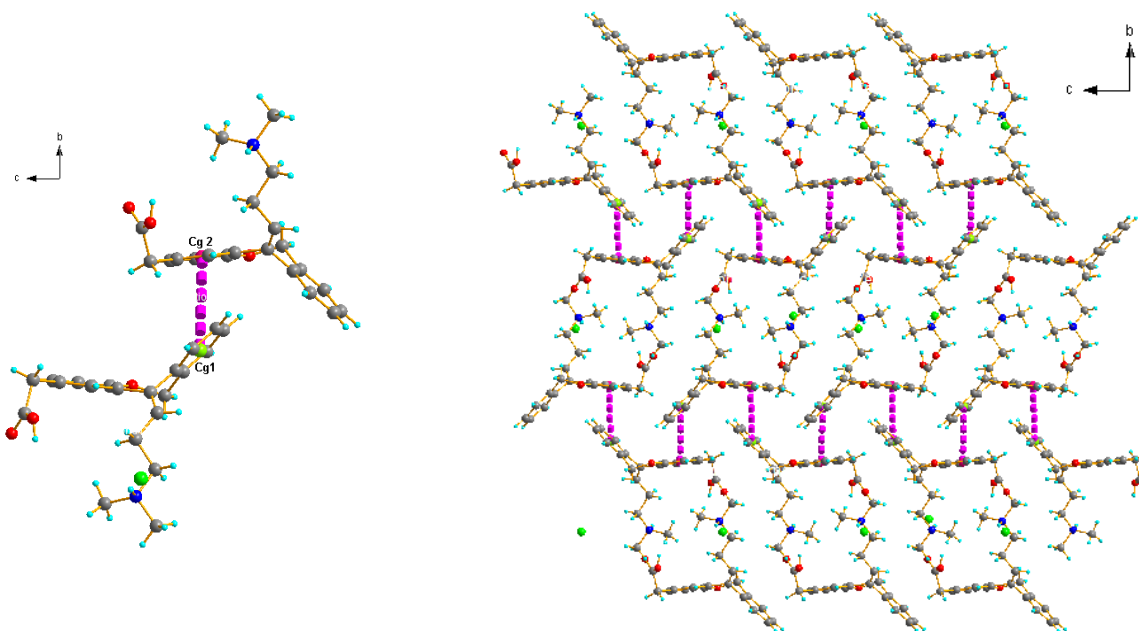
Tabla 38

Representación gráfica de cada uno de las interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ de la estructura cristalina del cloruro de olopatadina

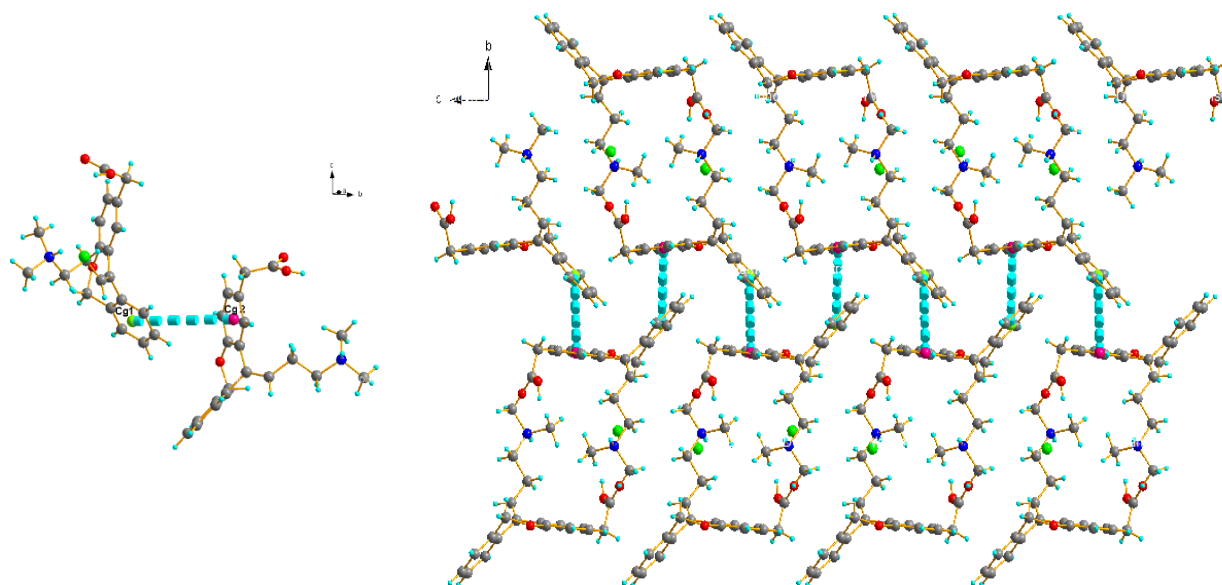
Interacción Cg 1-Cg 2^a distancia de la interacción 5,3263 Å, motivo lineal a lo largo de c



Interacción Cg 1-Cg 2^b distancia de la interacción 4,8664 Å, motivo lineal a lo largo de b



Interacción Cg 2-Cg 1^c distancia de la interacción 5,8206 Å, motivo en zigzag a lo largo de b



Códigos de asimetría: ^a x,y,-1+z; ^b -1/2+x,3/2-y,-1/2+z; ^c -1/2+x,3/2-y,1/2+z

RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Todos los enlaces, distancias y ángulos de la molécula fueron analizados y comparados haciendo uso de Mercury Mogul Geometry Check, y se verificó que todos los enlaces caen en rangos normales indicados por el método.

Se realizó una comparación entre la estructura cristalina obtenida y la registrada en la base de datos del CSD como INOMUV, esta comparación se presenta en la Figura 78 y se observa una coincidencia clara entre ambas estructuras, los enlaces sencillos del fragmento de carboxilo terminal y los hidrógenos de los metilos se encuentran en posiciones diferentes a los reportados por datos de monocristal y es debido a la libertad de movimiento que les confiere el enlace sencillo.

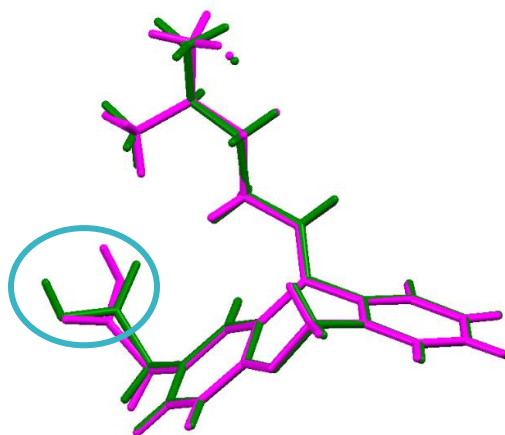


Figura 78. Comparación de la estructura obtenida por datos de polvo (magenta) y la reportada como INOMUV

Se verificaron los ángulos de torsión en comparación con la distribución de torsiones para el C14-C6-C13-C3 que corresponden al fragmento de amina que se encuentra unido al anillo de siete miembros por un enlace doble, como resultado se obtuvo un ángulo de torsión de 137.74° , que presenta 38 coincidencias en la base de datos de Mercury Mogul, entre ellas el reportado con código INOMUV en el CSD; para el enlace O1-C16-C1, correspondiente al fragmento de oxepina,

el ángulo de torsión es de 112.43° con 19 coincidencias, al igual que el ángulo anterior entre esas coincidencias se encuentra el reporte CSD INOMUV; finalmente para el enlace O3-C8-C17-C10 en comparación con la distribución de torsiones el ángulo de torsión para este enlace es de 113.23° con 261 coincidencias, en la Figuras 79, 80 y 81 se presentan los gráficos de distribuciones obtenidos para cada enlace analizado respectivamente.

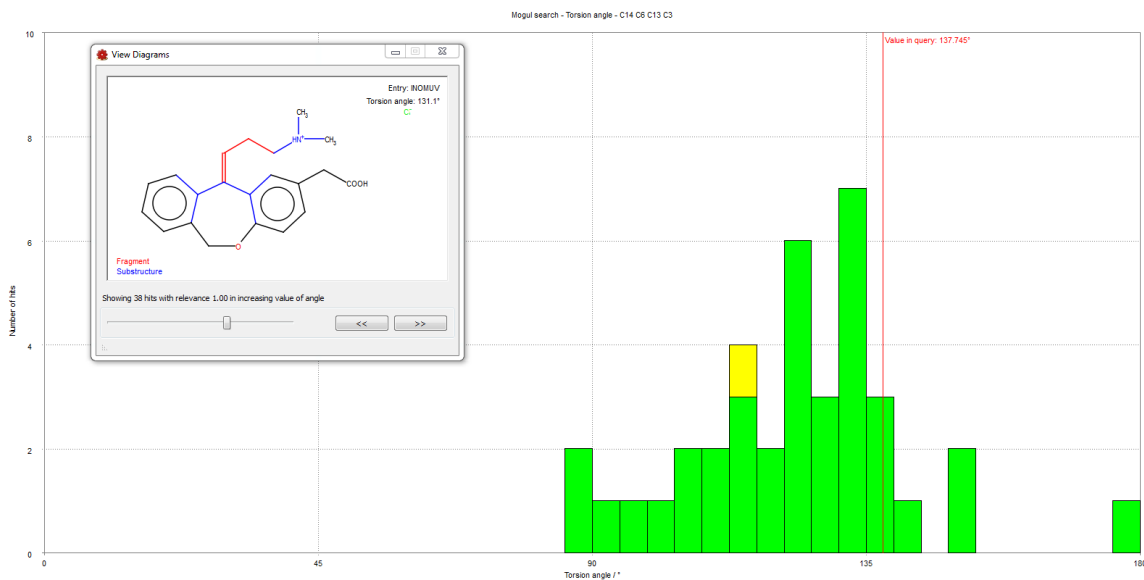


Figura 79. Ángulo de torsión del C14-C6-C13-C3 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

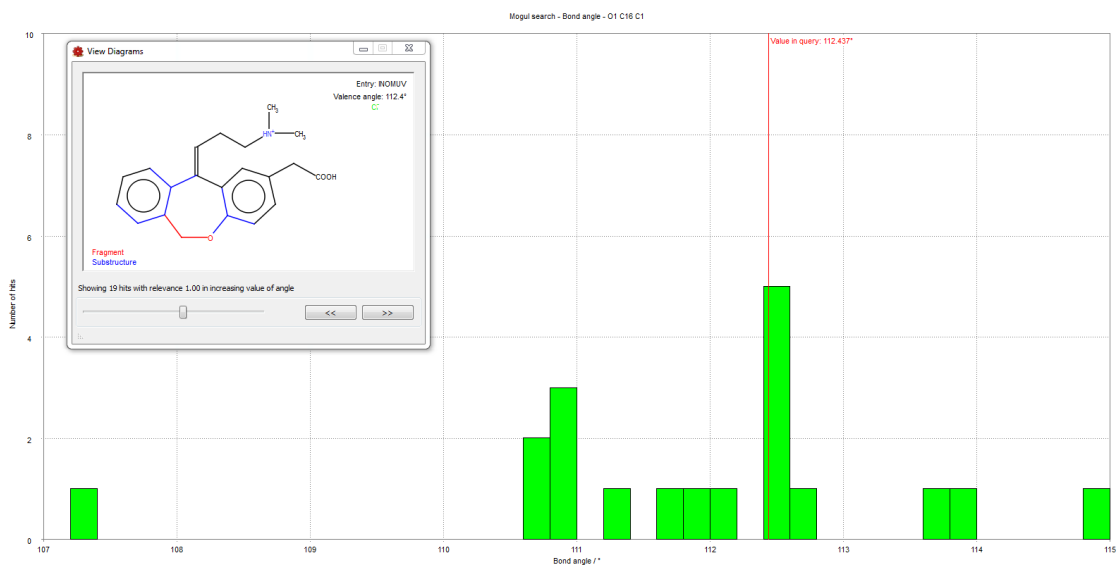


Figura 80. Ángulo de torsión O1-C16-C1 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

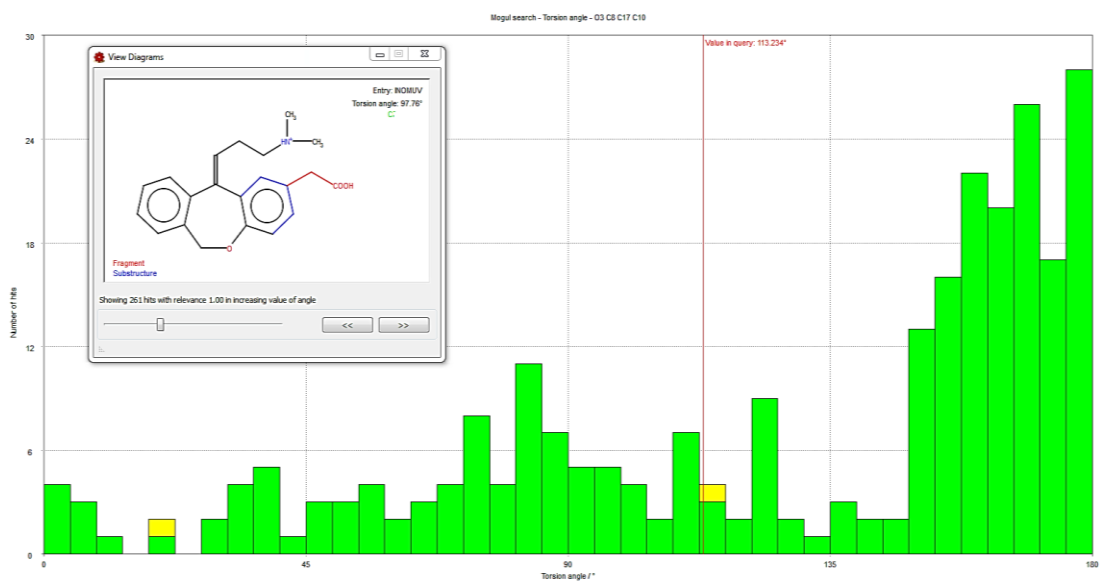


Figura 81. Ángulo de torsión O3-C8-C17-C10 en comparación con la distribución de torsiones similares en el CSD

7.2.5 Análisis por superficies de Hirshfeld. Es necesario definir el espacio ocupado por la molécula de olopatadina en el cristal y de esta manera, conocer la densidad de electrones del

crystal en fragmentos moleculares. A través del estudio de superficies de Hirshfeld es posible realizar estos cálculos de densidad electrónica. En la Figura 82 se observa la superficie de Hirshfeld generada del cloruro de olopatadina, las sumatorias de los radios de van der Waals están en azul; la sumatoria de los radios de contactos cortos se encuentran en rojo y contactos iguales a la suma de los radios se encuentran en blanco. El volumen de la superficie de Hirshfeld es 454,39 Å³, 22,95% que corresponde a aproximadamente un cuarto del espacio de la celda unidad y es congruente debido a que la cantidad de moléculas por celda unidad es de cuatro, así que ocupan el 91,80% del empaquetamiento cristalino quedando de forma “cómoda” en el cristal.

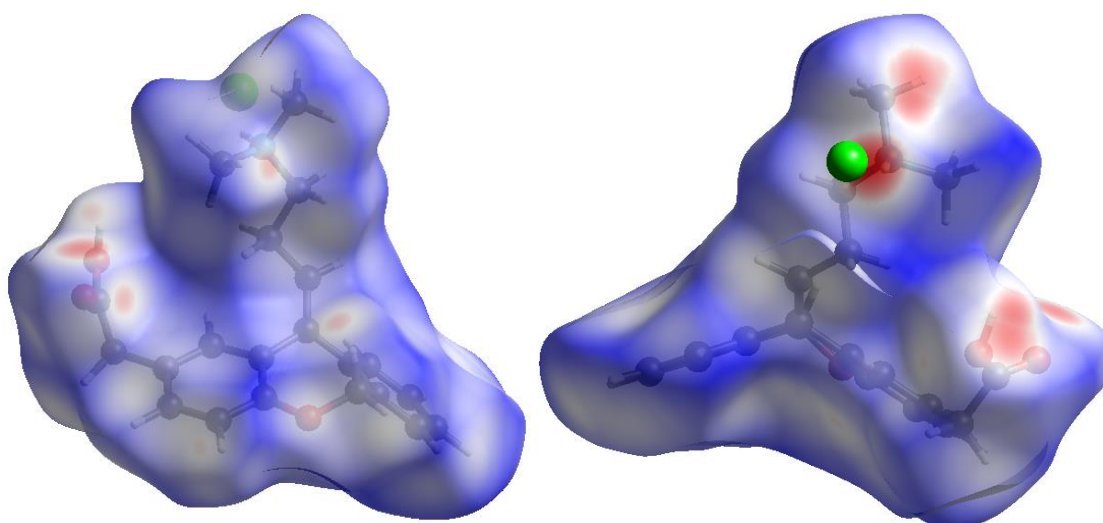
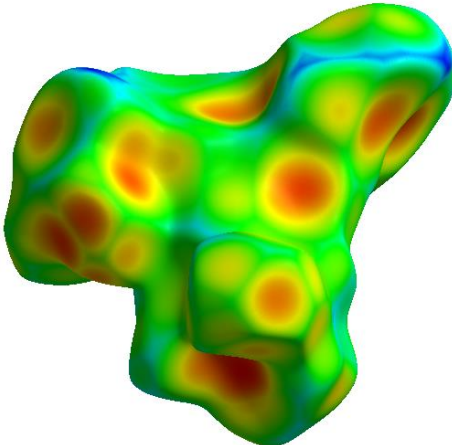
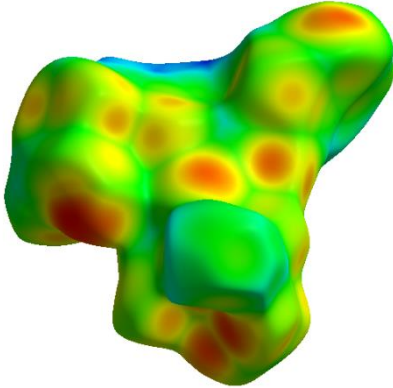
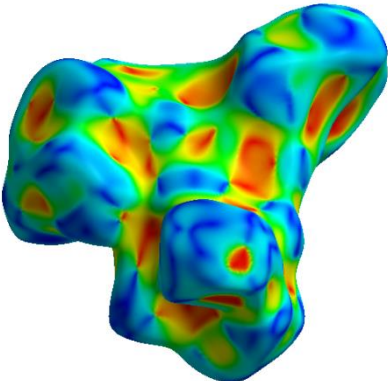


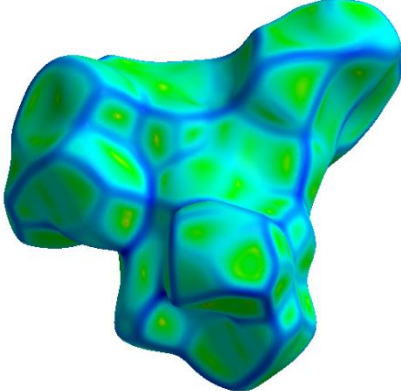
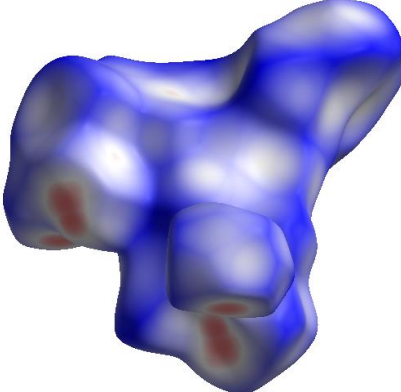
Figura 82. Superficie de Hirshfeld generada para el cloruro de olopatadina

En la Tabla 39 se encuentra un resumen de las superficies de Hirshfeld generadas para el cloruro de olopatadina en función de la distancia y curvatura de los mapas.

Tabla 39

Resumen de varias funciones de distancia y curvatura mapeadas en las superficies de Hirshfeld

| Función, Símbolo y Definición | Superficie de Hirshfeld | Rango de mapeo |
|---|--|--|
| <p>d_e; Distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano fuera de la superficie</p> |  | <p>Rojo (distancias cortas), de verde a azul (distancias largas)</p> |
| <p>d_i; Distancia desde un punto en la superficie hasta el núcleo más cercano dentro de la superficie</p> |  | <p>Rojo (distancias cortas), de verde a azul (distancias largas)</p> |
| <p>Shape Index (índice de forma), S, una medida de la forma, definida en términos de curvaturas</p> |  | <p>-1.0 (cóncavo) a través de 0.0 (superficie mínima) a +1.0 (convexo)</p> |

| Función, Símbolo y Definición | Superficie de Hirshfeld | Rango de mapeo |
|---|---|--|
| <p>Curvedness (curvatura), C, una medida de cuanto es la forma, definida en términos de curvaturas</p> |  | <p>-4.0 (plano) a través de 0.0 (unidad de esfera) a +0.4 (singular)</p> |
| <p>d_{norm}; Distancia de contacto normalizada, definida en términos de d_e, d_i y radios de van der Waals de los átomos</p> |  | <p>Rojo (distancias más cortas que la suma de los radios de vdW), de blanco a azul (distancias más largas que la suma de los radios vdW)</p> |

La superficie de Hirshfeld para una molécula se define por la proximidad e identidad de los átomos en las moléculas vecinas, por lo tanto, una estructura incorrecta o mal definida dará resultados sin sentido físico. Los diagramas de huellas dactilares para el cloruro de olopatadina representan las contribuciones específicas de los tipos de átomos que se deseen analizar, en este caso en la Figura 83 se observa la interacción del átomo de cloro con la molécula de olopatadina, en la huella dactilar en azul es el esquema de la interacción, que corresponde a un 8,2% de las interacciones atómicas.

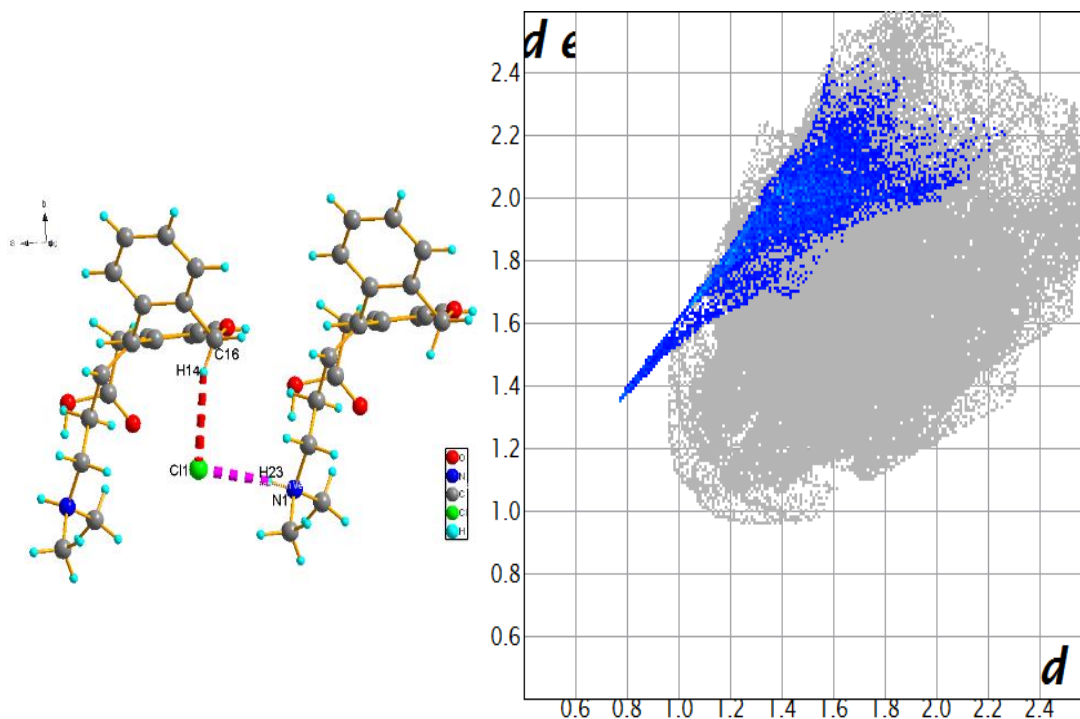


Figura 83. Esquema de la huella dactilar para la interacción del átomo de cloro con la molécula de olopatadina

7.2.6 Análisis de simulación de morfología del cristal. De acuerdo con el método desarrollado por Bravais, Friedel, Donnay y Harker, el cristal crece de acuerdo a la mayor orientación de los átomos en un plano determinado, en este caso el cloruro de olopatadina posee una serie de orientaciones preferenciales en el cristal que se pueden apreciar en la morfología calculada de la Figura 84, donde los planos múltiples de los índices de Miller ($0k0$), son aquellos que poseen una mayor área superficial. Esto es congruente con los datos registrados para el patrón de difracción de polvo, donde los picos orientados en el perfil pertenecen a los índices de Miller 040 y 060 . El método de BFDH es un método geométrico, que genera la morfología a partir de la teoría de Wulff, es una aproximación que no tiene en cuenta la energía del sistema.

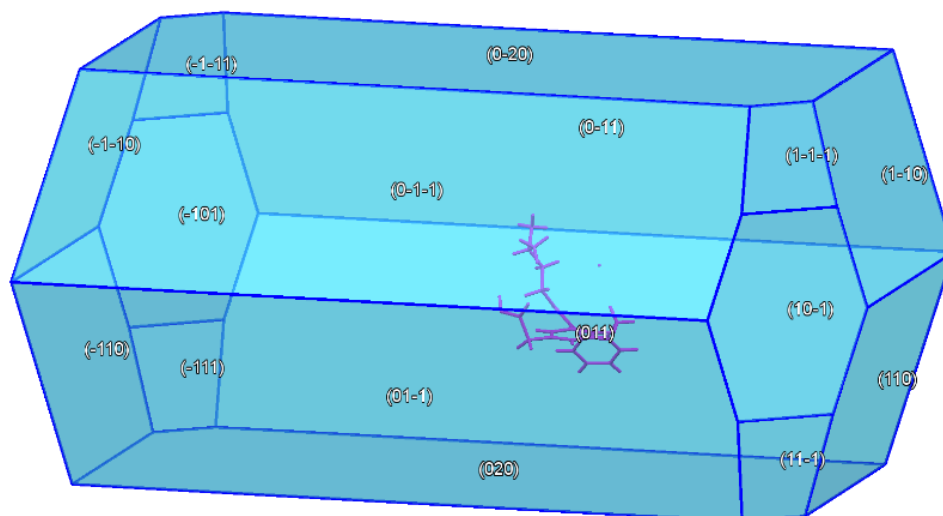


Figura 84. Simulación de morfología del cristal predicha por el método BFDH para la estructura cristalina del cloruro de olopatadina

En términos generales, conforme a los resultados obtenidos para el cloruro de olopatadina comercial se puede afirmar que corresponde al reporte en la base de datos de monocristal (CSD) como INOMUV; sin embargo, el parámetro de la celda c para el patrón registrado posee un tamaño 1.37% y volumen 2,808% mayor que la celda reportada y como se había mencionado anteriormente es debido a la diferencia de temperatura a la que fueron adquiridos los datos en cada caso por la expansión térmica de las moléculas en el cristal. El material empaqueta de forma similar al reportado en un grupo espacial $P2_1/n$. Cuando se realizó el proceso de validación de la estructura cristalina obtenida después del modelado por el método de recocido simulado, los ángulos de torsión de los enlaces coinciden con los del reporte y de acuerdo con las superficies de Hirshfeld generadas, las interacciones cortas entre las moléculas vecinas se encuentran correlacionadas con todo el estudio realizado de la conformación e interacciones cortas inter e intramoleculares, interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ que mantienen unidas las moléculas en el cristal.

8. Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos con respecto a la cetirizina se puede afirmar que corresponde a una fase nueva que no se encuentra reportada en la base de datos de polvo PDF-4/Organics ni la base de datos de monocristal (CSD). El material empaqueta en una celda unidad monoclinica en un grupo espacial $P2_1/n$ con parámetros de red $a = 13,6663(1) \text{ \AA}$, $b = 7,0978(4) \text{ \AA}$, $c = 23,8311(1) \text{ \AA}$, $\beta = 102,488^\circ$, $V = 2256,94(3) \text{ \AA}^3$.

El cloruro de levocetirizina por otro lado corresponde a la misma fase que se encuentra reportada como dicloruro de cetirizina en la base de datos de polvo PDF-4/Organics; sin embargo en este reporte informan que el compuesto corresponde a una mezcla de los enantiómeros R y S de la cetirizina que cristaliza en un grupo espacial $P2_1/n$, los resultados obtenidos para el cloruro de levocetirizina indican que cristaliza en una celda unidad monoclinica, en un grupo espacial $P2_1$, con dos moléculas cristalográficamente independientes con parámetros de red $a = 13,5450(3) \text{ \AA}$, $b = 7,0719(9) \text{ \AA}$, $c = 24,0528(2) \text{ \AA}$, $\beta = 98.159^\circ$, $V = 2280,65 \text{ \AA}^3$.

Finalmente para el cloruro de olopatadina se confirma que corresponde al reporte en la base de datos de monocristal (CSD) como INOMUV; sin embargo, el parámetro de la celda c para el patrón registrado posee un tamaño 1.37% y volumen 2,808% mayor que la celda reportada. El material empaqueta de forma similar al reportado en un grupo espacial $P2_1/n$, una celda unidad monoclinica con parámetros de red $a = 7,3131(1) \text{ \AA}$, $b = 27,9380(1) \text{ \AA}$, $c = 9,7762(6) \text{ \AA}$, $\beta = 97,598^\circ$, $V = 1979,8(8) \text{ \AA}^3$.

Referencias Bibliográficas

- Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., ... Rizzi, R. (1999). EXPO: A program for full powder pattern decomposition and crystal structure solution. *Journal of Applied Crystallography*, 32(2), 339–340. <https://doi.org/10.1107/S0021889898007729>
- Altomare, A., Burla, M. C., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., & Polidori, G. (1995). EXTRA: a program for extracting structure-factor amplitudes from powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, 28(1971), 842–846.
- Altomare, A., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R., Corriero, N., & Falcicchio, A. (2013). EXPO2013: A kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 46(4), 1231–1235. <https://doi.org/10.1107/S0021889813013113>
- Boultif, A., & Louër, D. (1991). Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry lattices by the successive dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*, 24, 987–993. <https://doi.org/10.1107/S0021889891006441>
- Bravais, A. M. (1866). *Études Cristallographiques*. Paris: Gauthier-Villars.
- Brittain, H. G. (1995). *Physical Characterization Of Pharmaceutical Solids.pdf*. (H. G. Brittain, Ed.), *Drugs and the pharmaceutical sciences* (Vol. 70). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bruno, I. J., Cole, J. C., Kessler, M., Luo, J., Motherwell, W. D. S., Purkis, L. H., ... Orpen, A. G. (2004). Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(6), 2133–2144. <https://doi.org/10.1021/ci049780b>

Cremer, D., & Pople, J. A. (1975). A General Definition of Ring Puckering Coordinates CRJ.

Journal of the American Chemical Society, 97(6), 1354–1358.

Crystal Impact. (2014). Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization, Dr. H. Putz &

Dr. K. Brandenburg GbR. Kreuzherrenstr. 102, 53227 Bonn, Germany:

<http://www.crystalimpact.com/diamond>.

David, W. (1987). The probabilistic determination of intensities of completely overlapping

reflections in powder diffraction patterns. *Journal of Applied Crystallography*, 20(4), 316–

319. <https://doi.org/10.1107/S0021889887086618>

David, W. (1990). Extending the power of powder diffraction for structure determination. *Nature*,

346(6286), 731–734. <https://doi.org/10.1038/346731a0>

David, W., Shankland, K., McCusker, L., & Baerlocher, C. (2006). *Structure Determination from*

Powder Diffraction Data. New York: Oxford University Press.

Desiraju, G. R. (1990). Strength and linearity of C-H ... O bonds in molecular crystals: A database

study of some terminal alkynes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*,

(6), 454–455. <https://doi.org/10.1039/C39900000454>

Desiraju, G. R. (2003). *Crystal Design Structure and Function*. (G. R. Desiraju, Ed.) (Volumen

7). Hyderabad: John Wiley & Sons.

Desiraju, G. R., & Steiner, T. (1999). *The Weak Hydrogen Bond. Structural Chemistry* (Vol. 9).

<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198509707.001.0001>

Dinnebier, R. E., & Billinge, S. J. (2008). *Powder Diffraction Theory and Practice*. (R. E.

Dinnebier & S. J. Billinge, Eds.). The Royal Society of Chemistry. Retrieved from

www.rsc.org

Donnay, J. D. H., & Harker, D. (1937). A New Law of Crystal Morphology Extending the Law of

- Bravais. *JOURNAL MINERALOGICAL SOCIETY OF AMERICA*, 22, 446–467.
- Estermann, M. A., & Gramlich, V. (1993). Improved treatment of severely or exactly overlapping Bragg reflections for the application of direct methods to powder data. *Journal of Applied Crystallography*, 26(3), 396–404. <https://doi.org/10.1107/S0021889892012871>
- Estermann, M. A., McCusker, L. B., & Baerlocher, C. (1992). Ab initio structure determination from severely overlapping powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, 25(4), 539–543. <https://doi.org/10.1107/S0021889892004862>
- Etter, M. C., & MacDonald, J. C. (1990). Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *Acta Crystallographica*, B46, 256–262. <https://doi.org/10.1107/S0108768189012929>
- Friedel, G. M. (1907). Etudes sur la loi de Bravais. *Bulletin de La Société Française de Minéralogie*, 30(9), 326–455. Retrieved from <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k1089128/f45.image.r=Bulletin de la Société française de minéralogie 1907>
- Gilli, G., & Gilli, P. (2009). *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199558964.001.0001>
- Gilmore, C. J., Bricogne, G., & Bannister, C. (1990). A multiresolution method of phase determination by combined maximization of entropy and likelihood. II. Application to small molecules. *Acta Crystallographica Section A*, 46(4), 297–308. <https://doi.org/10.1107/S0108767389012882>
- Jansen, J., Peschar, R., & Schenk, H. (1992a). On the Determination of accurate intensities from powder diffraction data. I. Whole-pattern fitting with a least-squares procedure. *Journal of*

- Applied Crystallography*, 25(2), 231–236. <https://doi.org/10.1107/S0021889891012104>
- Jansen, J., Peschar, R., & Schenk, H. (1992b). On the Determination of accurate intensities from powder diffraction data. II. Estimation of intensities of overlapping reflections. *Journal of Applied Crystallography*, 25(2), 237–243. <https://doi.org/10.1107/S0021889891012128>
- Jansen, J., Peschar, R., & Schenk, H. (1993). Application of Direct Methods to powder data . A weighting scheme for intensities in the optimal symbolic addition program SIMPEL88. *Zeitschrift Für Kristallographie*, 206, 33–43.
- Kirin, K. H. (2017). *ANTIALLERGIC AGENT - ALLELOCK Tablets 2.5/5* (Vol. 2017).
- Kumazawa, T., Ohshima, E., Harakawa, H., Sato, H., Obase, H., Oiji, Y., ... Ohmori, K. (1991). A New Series of Antiallergic Agents. II. Synthesis and Activity of New 6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-carboxylic Acid Derivates. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39(10), 2729–2733.
- Larson, A. C., & Robert, B. V. D. (2004). *General Structure Analysis System (GSAS)*. Los Alamos National Laboratory Report LAUR 86-748. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Łaszczyk, M., Trzcinska, K., Witkowska, A., Ciesielska, A., Trzci, K., Badowska-ros, K., & Kuziak, K. (2016). Structural and Physicochemical Studies of Olopatadine Hydrochloride Conformational Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105, 2419–2426. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.05.031>
- Le Bail, A., Duroy, H., & Fourquet, J. L. (1988). AB-Initio Structure Determination of LiSbWO by X-Ray Powder Diffraction, 23(c), 447–452.
- Lei, L., Zhu, C., Yang, C., & Cui, Y. (2008). Conformation and conformational exchange of Olopatadine hydrochloride. *Journal of Molecular Structure*, 892, 398–401.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.06.010>

- Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., ... Van De Streek, J. (2006). Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 39(3), 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>
- Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., Docherty, R., & Lavery, A. J. (1997). X-H...pi (phenyl)interactions Theoretical and crystallographic observations. *Journal of Chemical Society*, 93(19), 3429–3436.
- Meenan, P. (1997). Crystal Morphology Predictive Techniques To Characterize Crystal Habit : Application to Aspirin (C H O). In *Separation and Purification by Crystallization* (p. 16). Washington, D.C.: U.S: American Chemical Society.
- Mighell, A. D., Hubbard, C. R., & Stalick, J. K. (1981). NBS*AIDS80: a FORTRAN program for crystallographic data evaluation. *National Bureau of Standards*. Washington, D.C.: U.S: Dept. of Commerce.
- Nguyen, N. T., Ghosh, S., Gatlin, L. A., & Grant, D. J. W. (1994). Physicochemical characterization of the various solid forms of carbovir, an antiviral nucleoside. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(8), 1116–1123. <https://doi.org/10.1002/jps.2600830810>
- Ohmori, K., Hasegawa, K., Tamura, T., Miyake, K., Matsubara, M., Masaki, S., ... Kawamoto, Y. (2004). Properties of Olopatadine Hydrochloride , a New Antiallergic / Antihistaminic Drug. *Arzneimittel Forschung - Drug Research*, 54(12), 809–829.
- Ohmori, K., Hayashi, K., Kaise, T., Ohshima, E., Kobayashi, S., Yamazaki, T., & Mukouyama, A. (2002). Review — New Drug and Recent Technique — Pharmacological , Pharmacokinetic and Clinical Properties of Olopatadine Hydrochloride , a New Antiallergic Drug. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 88, 379–397.

- Ohshima, E., Kumazawa, T., Takizawa, H., Harakawa, H., Sato, H., Obase, H., ... Ohmori, K. (1991). A New Series of Antiallergic Agents. I. Synthesis and Activity of 11-(Aminoethyl)thio-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39(10), 2724–2728.
- Ohshima, E., Otaki, S., Sato, H., Kumazawa, T., Obase, H., Ishii, A., ... Hirayama, N. (1992). Synthesis and Antiallergic Activity of 11-(Aminoalkylidene)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(11), 2074–2084. <https://doi.org/10.1021/jm00089a020>
- Passalacqua, G., Bousquet, J., Bachert, C., Church, M. K., Bindslev-Jensen, C., Nagy, L., ... Canonica, G. W. (1996). The clinical safety of H₁ receptor antagonists An EAACI position paper. *Journal of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*, 51(10), 666–675. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb02109.x>
- Pawley, G. S. (1981). Unit-cell refinement from powder diffraction scans. *Journal of Applied Crystallography*, 14(6), 357–361. <https://doi.org/10.1107/S0021889881009618>
- Pecharsky, V., & Zavalij, P. (2009). *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09579-0>
- Pflum, D. A., Krishnamurthy, D., Han, Z., Wald, S. A., & Senanayake, C. H. (2002). Asymmetric synthesis of cetirizine dihydrochloride. *Tetrahedron Letters*, 43(6), 923–926. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)02294-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02294-8)
- Reddy, M. S., Srinivasan, R. T., Uppala, V. B. R., Vaddadi, P. R., & Joga, R. (2002). *US 2004/0186112 A1*. United States.
- Rietveld, H. M. (1969). A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *Journal*

- of Applied Crystallography*, 2(2), 65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>
- Sharif, N. A., Xu, S. X., Miller, S. T., Gamache, D. A., & Yanni, J. M. (1996). Characterization of the Ocular Antiallergic and Antihistaminic Effects of Olopatadine a Novel Drug for Treating Ocular Allergic Diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278(3), 1252–1261.
- Sharif, N. A., Xu, S. X., & Yanni, J. M. (1996). Olopatadine (AL-4943A): Ligand Binding and Functional Studies on a Novel , Long Acting H₁ -Selective Histamine Antagonist and Anti-Allergic Agent for Use in Allergic Conjunctivitis. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS*, 12(4), 401–407.
- Simons, F. E. (1989). H₁-receptor antagonists: Clinical pharmacology and therapeutics. *THE JOURNAL OF ALLERGY CLINICAL AND CLINICAL IMMUNOLOGY*, 84, 845–861.
- Sivia, D. S., & David, W. I. F. (1994). A Bayesian Approach to Extracting Structure-Factor Amplitudes from Powder Diffraction Data. *Acta Crystallographica Section A*, 50(6), 703–714. <https://doi.org/10.1107/S0108767394003235>
- Slater, J. W., Zechnich, A. D., & Haxby, D. G. (1999). Second-Generation Antihistamines A Comparative Review. *Drugs*, 57(1), 31–47.
- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*, 11, 19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>
- Spek, A. L. (2009). Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 65(2), 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>
- Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular Chemistry* (Vol. 45). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/anie.200602363>

- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference*. (S. C. Sweetman, Ed.), *Pharmaceutical Press* (Thirty-six). London, Chicago: Pharmaceutical Press.
- Sykes, R. A., McCabe, P., Allen, F. H., Battle, G. M., Bruno, I. J., & Wood, P. A. (2011). New software for statistical analysis of Cambridge Structural Database data. *Journal of Applied Crystallography*, *44*(4), 882–886. <https://doi.org/10.1107/S0021889811014622>
- Toraya, H. (1986). Whole-powder-pattern fitting without reference to a structural model: application to X-ray powder diffraction data. *Journal of Applied Crystallography*, *19*(6), 440–447. <https://doi.org/10.1107/S0021889886088982>
- Visser, J. W. (1969). Fully Automatic Program for Finding the Unit Cell From Powder Data. *Journal of Applied Crystallography*, *2*(3), 89–95. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006649>
- Wall, M. (2013). Pauta terapéutica de pulverización nasal de olopatadina para niños 30. España.
- Weber, E. (1998). *Design of Organic Solids*. (E. Weber, Ed.) (4th ed.). New York: Springer. <https://doi.org/10.1007/b98647>
- Werner, P. E., Eriksson, L., & Westdahl, M. (1985). TREOR, a semi-exhaustive trial-and-error powder indexing program for all symmetries. *Journal of Applied Crystallography*, *18*(5), 367–370. <https://doi.org/10.1107/S0021889885010512>
- Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Turner, M. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A. (2012). CrystalExplorer. University of Western Australia. Retrieved from <http://hirshfeldsurface.net>
- Zambrano, A. M. (2014). *Aproximación Conceptual al Análisis Térmico y sus Principales Aplicaciones*. Universidad Nacional de Colombia. Universidad Nacional de Colombia. Retrieved from <http://www.bdigital.unal.edu.co/50615/>