



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FÍSICA "LUIS RIVERA TERRAZAS"

**"CRISTALOQUÍMICA DE COCRISTALES DE
ASPIRINA CON OTROS FÁRMACOS COMUNES"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
(EN LA ESPECIALIDAD DE CIENCIA DE
MATERIALES)

PRESENTA
ISMAEL ANGEL NIETO

DIRECTOR DE TESIS
DR. SYLVAIN JEAN BERNÈS FLOURIOT

No. de CVU: 928228

JUNIO 2021

©2021-Ismael Angel Nieto

Derechos reservados

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sylvain Bernès por la paciencia, tiempo y dedicación cuando respondía cada una de mis dudas y me ayudaba adentrarme al mundo de la cristalografía y de paso a cómo hacer una tesis. ¡Muchas gracias Doctor!

A los miembros del comité evaluador por su esfuerzo, revisando y corrigiendo mi tesis: Dra. Ma. Estela Calixto Rodríguez, Dra. María Eugenia Mendoza Álvarez y Dr. Omar de la Peña Seaman.

Al Dr. Aarón Pérez Benítez por prestarnos su laboratorio para realizar los experimentos de la tesis y guiarnos en el proceso de cristalización.

Al instituto de física “Luis Rivera Terrazas” y a la BUAP por permitirme estudiar mi maestría.

A mis maestros de la maestría por mostrarme que estudiar un posgrado no es un juego.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca de maestría número 928228.

A mi compañeros y amigos de la maestría por los buenos momentos que hicieron posible que no colapsara.

DEDICADA

A mis padres por supuesto, porque ellos son lo más importante que tengo en la vida.

A mis hermanos, que no sabría cómo vivir sin ellos.

A mis amigos, en especial al loco de Mike, que siempre hacen que el día que nos veamos sea uno de los que siempre te acuerdas y repites en las posadas.

A la Dra. Lourdes Ruiz Peralta, que fue la primera en darme la oportunidad de entrar al mundo de la ciencia.

Al Mtro. Jorge Ortega Pérez, por enseñarme que el trabajo duro tiene sus recompensas.

A todo aquel estudiante incauto que llegue a leer esta tesis ¡No te rindas!

RESUMEN

El siguiente trabajo consta de dos secciones principales: la primera enfocada en encontrar una metodología adecuada para la extracción óptima de 5 ingredientes farmacéuticamente activos de sus presentaciones comerciales, por medio de un método de evaporación lenta y a su vez obtener monocristales adecuados para realizar difracción de rayos X de monocristal, después resolver y refinar sus estructuras, y posteriormente ser depositadas en la *Cambridge Structural Database* (CSD, por sus siglas en inglés). La segunda parte consistió en utilizar los refinamientos obtenidos para ser estudiados en 3 tipos de análisis: 1) análisis de superficie de Hirshfeld, el cual cuantifica el porcentaje de contribución de cada tipo de interacción molecular a una isosuperficie construida alrededor de la molécula; 2) análisis por probabilidad de formación de enlace de hidrógeno, el cual, mediante un análisis de regresión logística, busca y analiza moléculas depositadas en la CSD que tengan los mismos grupos funcionales, para encontrar un modelo que prediga cuál es la probabilidad de que un cierto tipo de enlace de hidrógeno se produzca; 3) Por último, se utiliza un modelo de complementariedad molecular que, al igual que el método de probabilidad de formación de enlace de hidrógeno, utiliza la información depositada en la CSD para proponer 5 descriptores (3 de forma y 2 de polaridad) con la mayor relación entre ellos para analizar mediante varios criterios de diferencias estos parámetros y deducir cuan semejantes son. Todos estos análisis solo tuvieron el propósito de determinar en conjunto cuál de los ingredientes farmacéuticamente activos es el más adecuado para volverse un coformador y cocristalizar con la aspirina y/o el ácido salicílico.

ABSTRACT

The work includes two main sections: the first one focused on finding a suitable methodology for the optimal extraction of five Active Pharmaceutical Ingredients (API) from their commercial presentations, by a slow evaporation method, and then obtaining suitable single crystals to perform single crystal X-ray diffraction, then solve and refine their structures, and subsequently submit the refinements to the Cambridge Structural Database (CSD). The second part consisted of using the information collected in three types of analysis: 1) Hirshfeld surface analysis, which quantifies the percentage contribution of each type of molecular interaction to an isosurface built around the molecule; 2) hydrogen bond formation probability analysis, which, through a logistic regression analysis, searches and analyzes molecules deposited in the CSD that have the same functional groups, to find a model that predicts what is the probability of a certain type of hydrogen bond to occur; 3) Finally, a molecular complementarity model is used, which, similarly to the hydrogen-bond formation probability method, uses the information deposited in the CSD to suggest five descriptors (three shape and two polarity descriptors) with the highest relationship between them, to eventually determine criteria of differences between these parameters and deduce how similar they are. All these analyses were intended for the evaluation of which of the studied APIs is the most suitable to become a cofomer to co-crystallize with aspirin and/or salicylic acid.

PUBLICACIONES

- I. A. Nieto, S. Bernès, and A. Pérez-Benítez, “Crystal structure of a new hydrate form of the NSAID sodium diclofenac”, *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 76, pp. 1846–1850, 2020, doi: 10.1107/S2056989020015108

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. <i>Aspirina y cocristales</i>	6
2.2. <i>Difracción en monocristales</i>	9
2.3. <i>Base de Datos CCDC y Mercury</i>	10
3. METODOLOGÍA.....	12
3.1. <i>Extracción y recristalización de ingredientes farmacéuticamente activos</i>	12
3.2. <i>Difracción de rayos X en monocristal</i>	14
3.3. <i>Análisis de propensión de formación de enlace de hidrógeno</i>	17
3.4. <i>Complementariedad molecular</i>	19
3.5. <i>Análisis de superficies de Hirshfeld</i>	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1. <i>Ácido mefenámico</i>	22
4.2. <i>Captopril</i>	30
4.3. <i>Ketoconazol</i>	37
4.4. <i>Pregabalina anhidra</i>	41
4.5. <i>Pregabalina hidratada</i>	47
4.6. <i>Diclofenaco</i>	53
4.7. <i>Resumen</i>	54
5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO.....	58
BIBLIOGRAFÍA	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1: <i>Fórmulas de los compuestos estudiados como componentes principales de cocristales. Los reportes por DRX están indicados con sus referencias y los códigos para las estructuras depositadas en la CSD (Cambridge Structural Database).....</i>	2
Tabla 1.2: <i>Segundo componente para los cocristales estudiados.</i>	3
Tabla 3.1: <i>Condiciones experimentales de extracción y recristalización de los APIs.....</i>	12
Tabla 3.2: <i>Parámetros utilizados en la difracción de rayos X en monocristal.....</i>	14
Tabla 3.3: <i>Datos cristalográficos para los APIs ácido mefenámico, captopril, ketoconazol y diclofenaco. ..</i>	15
Tabla 3.4: <i>Datos cristalográficos para la pregabalina anhidra y la pregabalina hidratada.</i>	16
Tabla 3.5: <i>Criterios usados en evaluación de complementariedad molecular.....</i>	20
Tabla 4.1: <i>Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 1070 estructuras en la CSD.</i>	26
Tabla 4.2: <i>Coeficientes de la regresión logística para ácido mefenámico.</i>	27
Tabla 4.3: <i>Análisis de complementariedad molecular del ácido mefenámico y la aspirina.</i>	28
Tabla 4.4: <i>Análisis de complementariedad molecular del ácido mefenámico y el ácido salicílico.</i>	29
Tabla 4.5: <i>Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 970 estructuras en la CSD.</i>	33
Tabla 4.6: <i>Coeficientes de la regresión logística para el captopril.</i>	34
Tabla 4.7: <i>Análisis de complementariedad molecular de captopril y aspirina.</i>	36
Tabla 4.8: <i>Análisis de complementariedad molecular de captopril y ácido salicílico.</i>	36
Tabla 4.9: <i>Análisis de complementariedad molecular de ketoconazol y aspirina.</i>	41
Tabla 4.10: <i>Análisis de complementariedad molecular de ketoconazol y ácido salicílico.....</i>	41
Tabla 4.11: <i>Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 1070 estructuras en la CSD.</i>	45
Tabla 4.12: <i>Coeficientes de la regresión logística para pregabalina anhidra.</i>	46
Tabla 4.13: <i>Análisis de complementariedad molecular de pregabalina y aspirina.....</i>	47
Tabla 4.14: <i>Análisis de complementariedad molecular de pregabalina y ácido salicílico.....</i>	47
Tabla 4.15: <i>Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 923 estructuras en la CSD.</i>	51
Tabla 4.16: <i>Coeficientes de la regresión logística para pregabalina hidratada.</i>	52

Tabla 4.17: Análisis de complementariedad molecular de pregabalina monohidratada y aspirina.	53
Tabla 4.18: Análisis de complementariedad molecular de pregabalina monohidratada y ácido salicílico. .	53
Tabla 4.19: Comparaciones aspirina y sus diferencias de parámetros por complementariedad molecular. 54	
Tabla 4.20: Comparaciones ácido salicílico y sus diferencias de parámetros por complementariedad molecular.	55
Tabla 4.21: Enlaces de hidrógeno y sus configuraciones en los cristales de API estudiados.	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: <i>Relaciones estequiométricas para los cocrystalos de aspirina y ácido salicílico reportados en la CSD.</i>	7
Figura 2.2: <i>Disolventes usados para obtener los cocrystalos de aspirina y ácido salicílico reportados en la CSD.</i>	7
Figura 3.1: <i>Ejemplo de curva ROC y AUC [66].</i>	19
Figura 4.1: <i>Estructura del ácido mefenámico con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.</i>	22
Figura 4.2: <i>Superficie de Hirshfeld para el ácido mefenámico: a) estructura química, b) shape index, c) curvedness y d) d_{norm}.</i>	23
Figura 4.3: <i>Clasificación de interacciones intermoleculares de H en ácido mefenámico a través del porcentaje de ocupación de área en la superficie de Hirshfeld.</i>	24
Figura 4.4: <i>Diagrama de empaquetamiento del ácido mefenámico.</i>	25
Figura 4.5: <i>Clasificación de grupos funcionales del ácido mefenámico.</i>	26
Figura 4.6: <i>Estructura del captopril con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.</i>	30
Figura 4.7: <i>Superficie de Hirshfeld para captopril: a) estructura química, b) shape index, c) curvedness y d) d_{norm}.</i>	31
Figura 4.8: <i>Clasificación de interacciones intermoleculares de captopril a través del porcentaje de ocupación de área en la superficie de Hirshfeld.</i>	31
Figura 4.9: <i>Diagrama de empaquetamiento del captopril.</i>	32
Figura 4.10: <i>Clasificación de grupos funcionales en captopril.</i>	33
Figura 4.11: <i>Diagrama de formación de enlaces de hidrógeno en el captopril.</i>	35
Figura 4.12: <i>Estructura del ketoconazol con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.</i>	37
Figura 4.13: <i>Superficie de Hirshfeld del ketoconazol: a) estructura química, b) d_{norm}, c) curvedness, d) shape index.</i>	38
Figura 4.14: <i>Clasificación de interacciones intermoleculares del ketoconazol mediante el porcentaje de ocupación del área en la superficie de Hirshfeld.</i>	39
Figura 4.15: <i>Diagrama de empaquetamiento de ketoconazol.</i>	40

Figura 4.16: Estructura de la pregabalina anhidra con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.	42
Figura 4.17: Superficie de Hirshfeld de la pregabalina: a) estructura química, b) d_{norm}, c) curvedness, d) shape index.	42
Figura 4.18 Clasificación de interacciones intermoleculares de la pregabalina mediante el porcentaje de ocupación del área en la superficie de Hirshfeld.	43
Figura 4.19: Interacciones por puente de hidrógeno en la celda unitaria de pregabalina.	44
Figura 4.20: Clasificación de grupos funcionales en pregabalina.	45
Figura 4.21: Estructura de la pregabalina hidratada con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.	48
Figura 4.22: Superficie de Hirshfeld para pregabalina monohidratada: a) estructura química, b) d_{norm}, c) curvedness, d) shape index.	48
Figura 4.23: Clasificación de interacciones intermoleculares de la pregabalina monohidratada a través del porcentaje de ocupación de área en la superficie de Hirshfeld.	49
Figura 4.24: Clasificación de grupos funcionales en pregabalina monohidratada.	50
Figura 4.25: Resumen de interacciones por puentes de hidrógeno de diferentes estructuras.	56

1. INTRODUCCIÓN

La búsqueda continua de nuevos materiales hace que las investigaciones sean cada vez más interdisciplinarias. Un caso muy especial es el de los compuestos destinados a la venta como medicamentos, conocidos como ingredientes farmacéuticamente activos (API, por su traducción del inglés *Active Pharmaceutical Ingredient*). La síntesis de estos materiales, por lo general orgánicos, está a cargo de las plantas de la industria farmacéutica, así como la presentación final (excipientes, aditivos, etc.). Para citar un ejemplo emblemático, se producen cada año 40,000 toneladas de aspirina [1]. Existe obviamente un control de calidad de estos productos, debido a que la venta de los mismos está regulada por normas estrictas. Estas normas son particularmente restrictivas en el caso de moléculas quirales, para no repetir accidentes con graves consecuencias, el más conocido siendo probablemente el evento ligado a la talidomida, a principio de los años 60 [2], [3].

Siempre es posible recuperar los APIs en forma muy pura si está disponible un proceso de extracción eficiente. Esto permite estudiar a nivel más básico las interacciones entre el API y otros componentes presentes, por ejemplo, en un medio fisiológico. Más cercano a la ciencia de materiales, está el uso de estas moléculas como ligantes para la síntesis de complejos de coordinación con metales de transición [4], con la meta de conferir una propiedad física de interés al material. Casos comunes son los materiales magnéticos, ferroeléctricos, o materiales con propiedades catalíticas.

Dentro de estos estudios básicos, está creciendo el campo de los sistemas cocrystalizados. Para un API, un nuevo compuesto obtenido por cocrystalización puede modificar sus propiedades biológicas. Un ejemplo sencillo es la cocrystalización entre dos APIs, con la idea de generar un efecto de sinergia entre ambos. Un cocrystal donde un componente es un API, también puede modificar sus propiedades físicas, en particular su solubilidad, y así mejorar su comportamiento farmacocinético [5].

La obtención de cocrystalos depende estrechamente del potencial de formación de interacciones no covalentes entre los diferentes componentes del nuevo material. Estas interacciones deben ser estabilizantes para el sistema cocrystalizado, y pueden ser de varias naturalezas, aunque los puentes de hidrógeno representan la clase más importantes de ellas [6].

El presente trabajo se enfoca a cinco APIs, potencialmente cocrystalizables con el ácido salicílico o el ácido acetilsalicílico (aspirina):

- el **ácido mefenámico**, un antiinflamatorio no esterooidal usado para el tratamiento del dolor leve o moderado [7], [8].
- El **captopril**, un inhibidor de la ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*, por sus siglas en inglés) usado para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca. Es una molécula quiral, con dos centros estereogénicos (4 isómeros) [9], [10].

- El **ketoconazol**, un antimicótico basado en el grupo imidazol, indicado en casos de infecciones candidiásicas. Es una molécula quiral, con dos centros estereogénicos (4 isómeros) [11], [12].
- La **pregabalina**, un fármaco antiepiléptico con propiedades analgésicas, análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), usado para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la epilepsia. También se usa para el trastorno de ansiedad generalizada. Es una molécula quiral con un centro quiral (2 isómeros) [13]–[15].
- El **diclofenaco**, un antiinflamatorio no esterooidal, prescrito para la artritis y otros males similares, como la gota [16], [17].

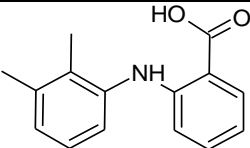
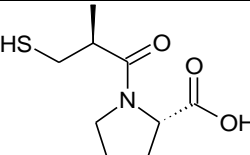
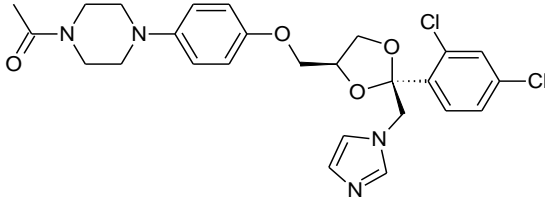
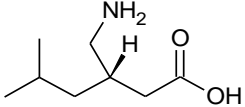
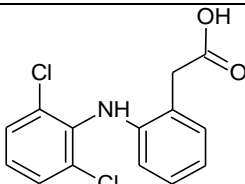
Molécula	Fórmula	Referencia por DRX	R ₁ (%)
Ácido mefenámico		(XYANAC01) [18] (2004)	7.8
Captopril		(MCPRL01) [19] (2015)	1.95 (T = 100 K)
Ketoconazol		(ETEXAC) [20] (2004)	3.85
Pregabalina		(CIDDEZ) [21] (SOKDUU01) [22] (2007, 2019)	5.1 (CIDDEZ: forma anhidra) 5.86 (SOKDUU01: forma hidratada)
Diclofenaco		(SIKLIH11) [23] (2019)	3.4 (T = 110 K)

Tabla 1.1: Fórmulas de los compuestos estudiados como componentes principales de cocrisales. Los reportes por DRX están indicados con sus referencias y los códigos para las estructuras depositadas en la CSD (Cambridge Structural Database).

Las fórmulas químicas de estos compuestos son obviamente conocidas (Tabla 1.1), así como sus estructuras cristalinas. Sin embargo, siempre existe un interés para la re-determinación de estas

estructuras, por dos razones: (i) en función del procedimiento de extracción y cristalización, siempre es posible descubrir nuevas formas polimórficas no reportadas en la literatura, o nuevas fórmulas químicas, correspondientes a nuevos solvatos o hidratos. (ii) en ciertos casos, las estructuras cristalinas disponibles son de baja resolución experimental, sobre todo cuando se han determinado en tiempos remotos. Para cada uno de los fármacos estudiados, se indica en la Tabla 1.1 la fecha de la determinación estructural por difracción de rayos X de monocristal (DRX) más reciente, con el valor del residuo R_1 [24], indicando de manera aproximada la calidad de la determinación estructural.

En este trabajo, para los potenciales cocrystalos formados con estas moléculas, se usó como segundo componente el ácido salicílico y el derivado acetilado correspondiente, es decir el ácido acetilsalicílico (aspirina). Como se indica en la Tabla 1.2, ambas moléculas han sido también estudiadas por DRX, incluyendo formas polimórficas en el caso de la aspirina.

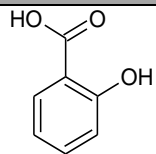
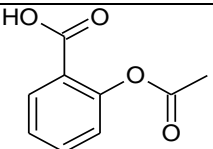
Molécula	Fórmula	Reporte por DRX	R_1 (%)
Ácido salicílico		(SALIAC20) [25] (2016)	2.29 ($T = 90$ K)
Aspirina		(ACSALA28) [26] (2020)	6.8 ($T = 100$ K)

Tabla 1.2: Segundo componente para los cocrystalos estudiados.

Estos dos compuestos tienen en común la presencia de un grupo ácido carboxílico, el cual es un aceptor para puentes de hidrógeno por su grupo carbonilo ($C = O$), y también un donador a través del grupo hidroxilo (OH). La situación es la misma para los API's estudiados: cuatro de ellos tienen un grupo ácido carboxílico. El ketoconazol es diferente, debido a que no incluye grupos donadores, excepto los grupos CH, conocidos por ser donadores débiles. Sin embargo, esta molécula contiene aceptores para puentes de hidrógeno: el imidazol y el grupo $C = O$ de la función acetilo.

Estas características son favorables para la formación de cocrystalos entre los compuestos de la Tabla 1.1 y los de la Tabla 1.2. Sin embargo, otros criterios intervienen para que la cocrystalización sea efectiva: factores estéricos, grupos espaciales de los componentes, fuerzas repulsivas, y propiedades ácido-base de los componentes [27].

Este último criterio es importante para cocrystalizar especies neutras, evitando el desplazamiento de protones entre un componente y el otro, y así evitar la formación de sales orgánicas, en general más estables que los cocrystalos correspondientes. De manera semi-empírica, se ha establecido la "regla del pK_a ": siendo $\Delta pK_a = pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido})$, la transferencia de

protón entre un ácido y una base no ocurre si $\Delta pK_a < -0.25$, pero ocurre si $\Delta pK_a > 3$ [28]. Valores en el rango $-0.25 < \Delta pK_a < 3$ no determinan ninguna preferencia hacia la formación de una sal o un cocrystal.

De manera general, no es un problema sencillo determinar el potencial de cocrystalización de un par de moléculas, independientemente de que sean APIs o no. Tomando en cuenta que las propiedades fisicoquímicas de un material cocrystalizado pueden resultar totalmente distintas de las propiedades de los componentes [29], determinar estos potenciales de cocrystalización genera un campo de investigación activo en Ciencia de Materiales, sobre todo cuando se trata de mejorar propiedades como solubilidad o biodisponibilidad, factores claves en la industria farmacéutica [30], [31].

Una condición necesaria para llevar a cabo estos estudios predictivos es tener acceso a estructuras cristalinas determinadas con datos de DRX de alta resolución para los componentes, debido a que varios softwares requieren datos como el grupo espacial, las posiciones atómicas o la composición química. El conocimiento cristalográfico de un componente para un cocrystal también incluye su propensión a estabilizar distintas formas polimórficas, así como una variedad de formas hidratadas o solvatadas [32].

Con estos antecedentes, se formula la siguiente **hipótesis**:

- Cualquiera de los 5 medicamentos (ácido mefenámico, captopril, diclofenaco, ketoconazol o pregabalina) es un excelente candidato para formar cocrystalos con la aspirina o el ácido salicílico.

Esta afirmación podrá validarse, mediante los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Determinar las estructuras de rayos X en monocristal de ingredientes farmacéuticos activos de medicamentos comerciales, y determinar su potencial para la formación de nuevos cocrystalos con la aspirina y el ácido salicílico.

Objetivos particulares:

- Seleccionar fármacos comerciales u otros compuestos químicos cercanos que pudieran presentar interacciones fisicoquímicas apropiadas para cocrystalizar con la aspirina y el ácido salicílico.
- Determinar las condiciones experimentales (disolvente, temperatura y concentración) de extracción y cristalización de los ingredientes farmacéuticos activos.
- Obtener monocristales adecuados (de forma definida, pequeños) para ser medidos en un difractómetro de monocristal.
- Medir los datos de difracción de rayos X en monocristal, resolver y refinar las estructuras correspondientes.

- Analizar las interacciones intermoleculares presentes en los APIs.
- Clasificar los medicamentos según su potencial para formar enlaces por puentes de hidrógeno.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Aspirina y cocristales

La aspirina, de fórmula $C_9H_8O_4$, es conocida por sus propiedades antipiréticas, analgésicas y anti-inflamatorias, haciendo de este medicamento uno de los más usados a nivel global. Es un derivado del ácido salicílico, $C_7H_6O_3$, una molécula muy simple y no quiral, basada en un anillo bencénico disustituido en posición *orto* (ver Tabla 1.2). La aspirina cristaliza en el grupo espacial $P2_1/c$ [26], aunque existe una probable fase polimórfica en el mismo grupo espacial, la cual todavía está en debate en la comunidad de los cristalógrafos [33]. Para el ácido salicílico, una sola fase cristalina ha sido reportada hasta la fecha, en el grupo espacial $P2_1/c$ [25].

El concepto de cocrystal está en principio bien definido, y la IUCr (Unión Internacional de Cristalografía) propone la siguiente definición, no ambigua:

“Sólido formado por material cristalino de una sola fase que tiene dos o más compuestos moleculares y/o iónicos diferentes, generalmente en una proporción estequiométrica que no son solvatos ni sales.” [34]

Sin embargo, otras definiciones más o menos restrictivas también son aceptadas. Por ejemplo, muchos investigadores consideran que los componentes puros del cocrystal deben ser sólidos en condiciones normales de temperatura y presión. Otros, al contrario, consideran que los clatratos y los solvatos son cocristales [35], [36]. Existe una tendencia, en el caso de los cocristales de APIs, a usar una definición restrictiva: los componentes del cocrystal deben ser sólidos en condiciones normales, y encontrarse en su forma neutra y en una relación estequiométrica en el cocrystal. Esto no impide que un cocrystal pueda ser hidratado o solvatado [37].

Todos los compuestos descritos en las Tablas 1.1 y 1.2 son sólidos a temperatura ambiente. Por otra parte, la aspirina y al ácido salicílico pueden formar cocristales con muchas otras moléculas. Si consideramos los cocristales que han sido caracterizados por difracción de rayos X en monocristal, una búsqueda en la CSD permite evaluar el potencial de cocrystalización de estos componentes. Con la aspirina, se reportaron 12 cocristales binarios, con diferentes relaciones estequiométricas entre los componentes: 1:1, 2:1 y 3:2. Para el ácido salicílico, se reportaron 112 cocristales binarios, con un abanico de relaciones estequiométricas mucho más amplio, de 1:1 hasta 9:1 (Figura 2.1).

Es importante mencionar que las condiciones experimentales de cristalización son importantes para la estabilización de un cocrystal. Haciendo uso de la CSD, se buscaron los disolventes utilizados en cada cocrystal de aspirina o ácido salicílico, depositados en la base de datos, y los resultados se indican en la Figura 2.2. Estos datos no deben ocultar el hecho de que, frecuentemente, para obtener un cocrystal en forma de monocristal adecuado para su caracterización por DRX, se necesitan muchas pruebas de cristalización, con diferentes disolventes. Estas pruebas negativas no se reportan en la literatura, dificultando el trabajo de elección de un

disolvente adecuado para un API dado, o para la cristalización de un cocrystal basado en varios APIs [38].

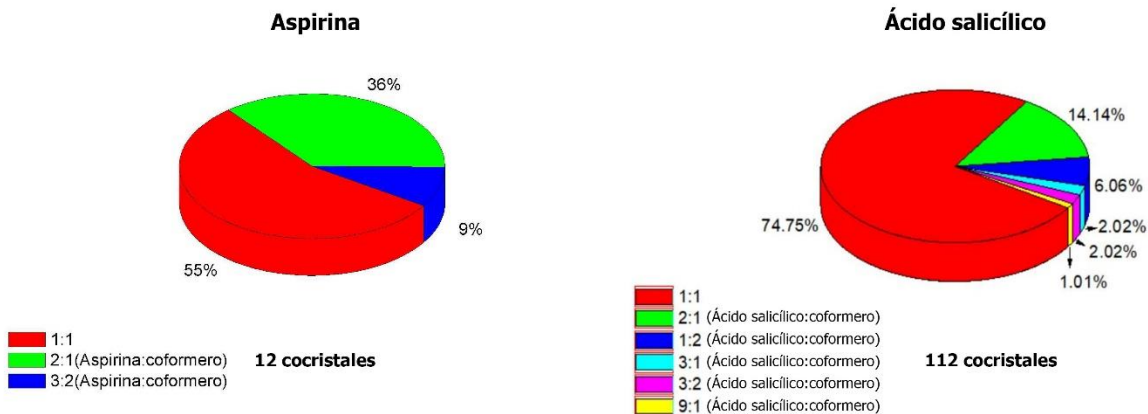


Figura 2.1: Relaciones estequiométricas para los cocristales de aspirina y ácido salicílico reportados en la CSD.

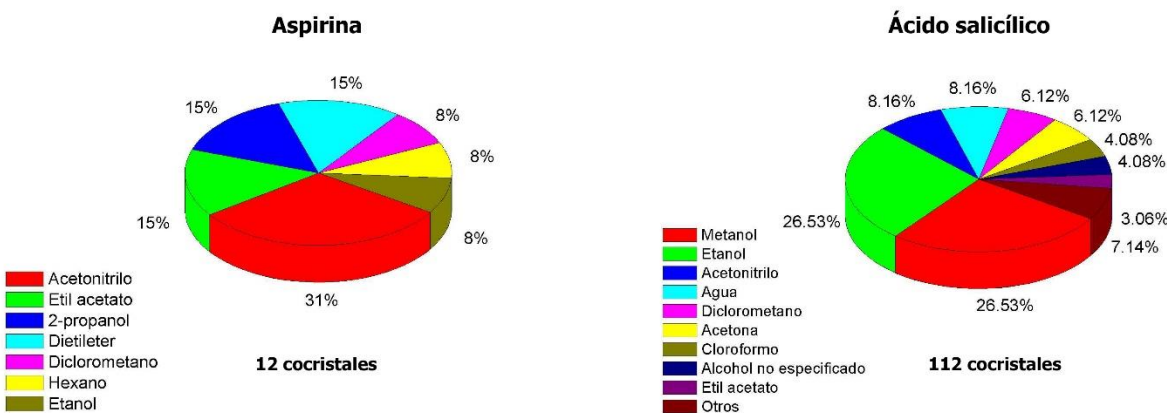


Figura 2.2: Disolventes usados para obtener los cocristales de aspirina y ácido salicílico reportados en la CSD.

Por otra parte, las técnicas de obtención de cocristales son muy variadas, y no siempre reproducibles. Unas técnicas son adecuadas para la escala de laboratorio, pero no todas pueden ser escalables a nivel de producción en una planta. Las técnicas más usadas son:

- *Evaporación del disolvente de una disolución de los componentes puros:* Este método es adecuado cuando la solubilidad de ambos componentes es similar. Se coloca tanto el API

como el coformador en un disolvente o mezcla de disolventes, hasta que se evapora o se retira. La mayoría de estos disolventes son orgánicos. En este caso, se espera una agregación de los componentes durante la fase de nucleación, para luego crecer monocristales del cocrystal. Esta etapa de agregación depende esencialmente de las posibilidades de interacción no covalente entre los componentes. Este método tiene la ventaja de ser sencillo, pero con la posibilidad de recrystalización de los componentes puros en vez del cocrystal. Es uno de los métodos más usados para llevar a cabo pruebas con distintos disolventes, concentraciones o coformadores, hasta encontrar parámetros adecuados [39].

- *Enfriamiento de una disolución*: al bajar gradualmente la temperatura de una disolución de los componentes, el producto de solubilidad del cocrystal disminuye, permitiendo su cristalización. De la misma manera que en el caso anterior, este método asume que las interacciones no covalentes son lo suficientemente fuertes como para establecer una pre-organización de los componentes en disolución. Las desventajas de este método son por lo tanto idénticas [40].
- *Adición de un anti-disolvente*. La meta es la misma que en el caso anterior, pero en lugar de variar la temperatura de cristalización, se baja artificialmente el producto de solubilidad del cocrystal al agregar un anti-disolvente, que requiere condiciones muy específicas como ser soluble en el primer disolvente y que el cocrystal tenga baja solubilidad en la mezcla. La principal desventaja de este método es que, en la mayoría de los casos, no se puede controlar el tamaño de los cristales obtenidos. Estos pueden ser de tamaño micrométrico, y no ser adecuados para la DRX [41].
- *Reacción o precipitación*: en este caso, se controla la formación de un cocrystal con una estequiometría reproducible, realizando una reacción química entre los componentes, y precipitando el producto de reacción con un anti-disolvente. La ventaja del método es el control de la reacción. En particular, los rendimientos de reacción son reproducibles, lo cual permite un escalamiento del método. La desventaja es la necesidad de recrystalizar el cocrystal, con el fin de tener una muestra que se pueda estudiar por DRX, además de una posible solvatación [42].
- *Slurry*: se prepara una suspensión de los compuestos en forma de polvos finos en una mezcla de anti-disolventes, para luego agregar un disolvente. Se trata en realidad de un método de cristalización intermedio entre el estado líquido y el estado sólido [30].

Estos son solamente algunos métodos, todos basados en una recrystalización en disolución. Existen también métodos en el estado sólido, por ejemplo, por molienda de los componentes o por molienda asistida.

Finalmente se han desarrollado métodos más sofisticados, como la cristalización en presencia de ultra-sonidos, usando fluidos supercríticos, por liofilización o por *electrospray*, entre otros. Un artículo de recopilación reciente de Marisa Rodrigues *et al.* Incluye 21 técnicas diferentes de cocrystalización de APIs [38].

2.2. Difracción en monocristales

La difracción de monocristal es considerada como una técnica esencial para la caracterización estructural a escala atómica. Sin embargo, por su esencia, está limitada a los materiales en el estado cristalino [43], [44].

Es la interacción entre las nubes de densidad electrónica de la materia y los rayos X que provoca el fenómeno de difracción, a condición de tener las moléculas ordenadas a largo alcance en el espacio tridimensional. Además, para tener un experimento interpretable en términos de posiciones atómicas, se necesita un monocristal de tamaño adecuado, con dimensiones del orden de 0.1 mm, y de calidad óptima, con una mosaicidad (parámetro que nos indica el orden interno de los pequeños bloques que componen un cristal [45]) baja, conveniente para generar picos de Bragg [46].

Técnicamente, se orienta el cristal con un goniómetro, para alcanzar las posiciones donde se cumple la ley de Bragg para los planos (hkl) del cristal, y así medir el número de intensidades de difracción $I(h, k, l)$ el más grande posible. Estas intensidades, junto con fases $\alpha(h, k, l)$ reconstruidas con algoritmos usando solamente las intensidades medidas como fuentes de información [47], permiten calcular un mapa de densidad electrónica $\rho(x, y, z)$ para la celda unidad [48]:

$$\rho(x, y, z) = V^{-1} \sum_{h, k, l} F(h, k, l) e^{-2\pi i(hx + ky + lz)}$$

donde V representa el volumen de la celda unidad, y $F(h, k, l)$ es el factor de estructura incluyendo las posiciones atómicas (x_j, y_j, z_j) para cada j -ésimo átomo en la misma celda unidad:

$$F(h, k, l) = \sum_j f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} = |F(h, k, l)| e^{i\alpha(h, k, l)}$$

Los términos f_j son los factores de dispersión atómicos, aplicables para todos los elementos de la tabla periódica y para cualquier ángulo de Bragg en un experimento de difracción realizado con una radiación de longitud de onda λ conocida [49]. La norma del factor de estructura, $|F(h, k, l)|$, es calculable directamente a partir de las intensidades de difracción: $I(h, k, l) = |F(h, k, l)|^2$. El proceso de reconstrucción de las fases $\alpha(h, k, l)$ es más complejo, pero casi siempre realizable cuando los datos de intensidades de difracción son de buena calidad, y medidos hasta una resolución experimental adecuada [44].

Dicho de otra manera, la densidad electrónica se calcula en cada punto del espacio del cristal, en forma de una serie de Fourier donde los coeficientes de Fourier son los factores de estructura $F(h, k, l)$. Estos últimos se extraen de las intensidades de difracción $I(h, k, l)$ medidas experimentalmente.

Una vez calculado este mapa de densidad, se interpreta como una estructura molecular. Esta estructura incluye no solamente las coordenadas atómicas (x_j, y_j, z_j) , sino también los factores de desplazamiento de los átomos en el cristal, como consecuencia de las vibraciones térmicas. Finalmente, se reconstruye la estructura del cristal (es decir más allá de una celda unidad aislada) aplicando los operadores de simetría del grupo espacial al cual pertenece el cristal [44].

El ajuste entre el conjunto total de parámetros describiendo una estructura cristalina y los datos experimentales $I(h, k, l)$ se realiza minimizando una función D [50]:

$$D = \sum_{r=1}^m w_r (F_{calc,r}^2 - kF_{obs,r}^2)^2$$

donde la sumatoria se calcula para m intensidades medidas. Los factores de estructura F_{calc} son calculados con el modelo estructural, mientras los factores F_{obs} provienen del experimento de difracción. Los términos k y w son un factor de escala general para los datos de difracción, y un esquema de ponderación sobre estos datos, considerando que la precisión de las mediciones experimentales varía en función del ángulo de Bragg.

Un buen ajuste entre los factores de estructura calculados y observados disminuye el valor de D . La minimización de esta función se realiza por mínimos cuadrados. El proceso nunca es lineal, pero converge después de un número limitado de iteraciones del proceso (en general 20 ciclos de minimización son suficientes, cuando el modelo estructural propuesto se acerca a la realidad). El acuerdo entre la estructura resultante de la minimización de D y los datos experimentales se estima con una función residual, la más empleada siendo R_1 [24], definida por:

$$R_1 = \frac{\sum ||F_{obs}| - |F_{calc}||}{\sum |F_{obs}|}$$

donde las sumatorias se expanden sobre las mismas m intensidades medidas que para la función D .

Se considera, de manera muy aproximada, que una estructura cristalina está correctamente refinada cuando $R_1 < 0.05$ para el grupo de reflexiones teniendo $I(h, k, l) > 2\sigma(I)$, donde $\sigma(I)$ es la desviación estándar sobre la medición de $I(h, k, l)$ [51].

2.3. Base de Datos CCDC y Mercury

El CCDC (*The Cambridge Crystallographic Data Centre*) es una empresa con perfil de asociación civil, fundada en 1962 por Olga Kennard, instalada en Inglaterra. Su actividad principal consiste en recopilar las estructuras cristalinas para compuestos orgánicos y metal-orgánicos reportadas en la literatura, y editar una base de datos, conocida como CSD (*Cambridge Structural Database* [52]). La CSD contiene actualmente un poco más de 1,100,000 estructuras cristalinas.

Los programas asociados a la CSD permiten un uso racional de esta base de datos. Para el trabajo de esta tesis, se usaron principalmente los siguientes componentes:

- *CONQUEST* [53]: una interfaz gráfica con la CSD en donde se inserta información ya sea por medio de dibujar la estructura química de interés, buscando parámetros de celda específicos o con el código de referencia CSD; permitiendo extraer datos de interés, derivados de las coordenadas atómicas de las estructuras cristalinas publicadas. Las búsquedas se realizan con preguntas conectadas por operadores booleanos, y los resultados pueden analizarse con las herramientas estadísticas disponibles en *MERCURY* [54].
- *MOGUL* [55]: es un programa que provee información precisa de geometrías moleculares depositadas en la CSD. Hace un análisis estadístico para comparar la información de una parte específica de interés de una molécula, con las disponibles en la base de datos. También sirve para validar ángulos, distancias de enlace, ángulos de torsión o confórmeros.
- *MERCURY* [54]: es un programa de visualización de estructuras cristalinas, con un subconjunto de programas dedicados al análisis estadístico de los parámetros derivados de las coordenadas atómicas.

La BUAP es el nodo 1514 del CCDC desde el año 2001, y tiene por lo tanto un acceso sin restricción a todos los productos del CCDC.

3. METODOLOGÍA

3.1. Extracción y recristalización de ingredientes farmacéuticamente activos

Se eligió el método de evaporación de disolvente, debido a su fácil implementación, bajo costo. En general, permite encontrar mediante prueba y error las condiciones adecuadas para cristalizar los APIs. La forma en la que se extrajeron estos medicamentos fue parte de los resultados del trabajo de esta tesis, usando experimentos de prueba y error.

El método consistió en pulverizar (si era necesario) la muestra de medicamento para obtener un polvo homogéneo que se disolvió en el disolvente 1 a una temperatura adecuada, hasta que se obtuvo la solución más homogénea posible. Debido a que las formas comerciales de los medicamentos contienen excipientes y otros aditivos que pueden interferir con la recristalización, se filtró la solución hasta que fue lo más traslúcida posible, removiendo los restos sólidos, y se dejó evaporando (a temperatura ambiente) lentamente, hasta que todo el diluyente desapareció. Se realizó una prueba de punto de fusión para corroborar que lo extraído fuese el API y no el excipiente. Si lo extraído no era el compuesto activo, entonces se cambiaba el disolvente 1 hasta encontrar el adecuado.

Después de esta etapa de extracción del API, se procedió a la etapa de recristalización: se tomaron los cristales y se pusieron junto al disolvente 2 en un vaso de precipitados a temperatura ambiente, para dejarse evaporar lentamente hasta obtener cristales de mayor tamaño, y de calidad suficiente para el experimento de difracción en monocristal. Los disolventes o mezclas de disolventes se reportan en la Tabla 3.1.

Molécula	Presentación	Disolvente 1	Temperatura (K)	Disolvente 2
Ácido acetilsalicílico	Tableta	Isopropanol	295	Isopropanol
Ácido Salicílico	Polvo	Agua/Etanol	295	Etanol
Ácido mefenámico	Tableta	Dimetilformamida	323	Acetona
Captopril	Tableta	Agua/Metanol	295	Metanol
Ketoconazol	Tableta	Metanol	295	Metanol
Pregabalina	Capsula	Agua/Etanol	295	Etanol
Diclofenaco	Tableta	Acetona	295	Acetona

Tabla 3.1: Condiciones experimentales de extracción y recristalización de los APIs.

Se utilizaron otros disolventes orgánicos, principalmente los presentes en la Figura 2.2: acetonitrilo, dietileter, etil acetato. Estos últimos no lograron extraer de forma adecuada el compuesto activo. Se aumentó la temperatura cuando el compuesto activo no tenía una buena dilución. Las combinaciones finales de disolventes y temperatura para la obtención de monocristales de cada API se muestran a continuación:

Ácido mefenámico. Se utilizó medicamento de Laboratorios Novag Infancia (tableta, 500 mg de API). Se pesa la tableta (676 mg), se tritura en un mortero hasta quedar un polvo blanco y se disuelve en 25 ml de DMF; posteriormente, la solución se calienta 3 min. a una temperatura de 50 °C para ayudar a la disolución total del polvo en el DMF. Finalmente, el recipiente se cubre con parafilm y se deja a temperatura ambiente hasta que evapore completamente el disolvente. Se obtienen pequeñas placas del API que se redisuelven en acetona para cubrir nuevamente el recipiente con parafilm y dejar que se evapore lentamente el disolvente a temperatura ambiente hasta obtener cristales pequeños y de forma definida, adecuados para montar en el difractor.

Captopril. Se utilizó medicamento de Laboratorios Bruluart (tableta, 25 mg de API); se pesaron 5 tabletas (455 mg), se trituraron en un mortero hasta quedar un polvo blanco, este se colocó en un vaso de precipitados en donde se agregaron 10 ml de agua, y posteriormente 8 ml de metanol. Después de completar la disolución, se filtró, y se colocó parafilm para dejar evaporar lentamente a temperatura ambiente, hasta obtener cristales.

Ketoconazol. Se utilizó medicamento de Laboratorios Novag (tableta, 200 mg). Se trituró una tableta en un mortero hasta obtener un polvo rosa, que se colocó en un vaso de precipitados y se agregan 10 ml de metanol. Se dejó bajo agitación hasta completa disolución, y se filtró. Se colocó parafilm sobre el recipiente y se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente hasta obtener cristales.

Pregabalina. Se utilizó medicamento de Laboratorios Pfizer (capsula, 150 mg de API). Se pesó la capsula (199 mg), se disolvió en 10 ml de agua, y posteriormente se agregaron 10 ml de etanol. Se disolvió completamente y se filtró. La solución se cubrió con parafilm y se dejó a temperatura ambiente para evaporar el disolvente. Cuando aparecieron los primeros cristales y aun no se evaporaba completamente el disolvente, el vaso fue inclinado en un ángulo de 45° para separar los primeros cristales (forma anhidra de la pregabalina). La solución restante se dejó evaporar, para obtener cristales de la forma hidratada de la pregabalina.

Diclofenaco (Diclofenaco sódico). Se utilizó medicamento de Productos Farmacéuticos Collins (tableta de 100 mg de API). Se trituró una tableta en un mortero hasta obtener un polvo fino que se disolvió en 40 ml de acetona a temperatura ambiente, y se filtró con un embudo de Büchner. La solución amarillenta se deja evaporar a temperatura ambiente hasta que todo el disolvente se agotara, para obtener pequeños cristales amarillos adecuados para la difracción.

Ácido acetilsalicílico (Aspirina). Se utilizó medicamento de Laboratorios Bayer (tableta de 500 mg de API). Se trituró una tableta (610 mg) en un mortero hasta obtener un polvo fino blanco que se disolvió en 30 ml de 2-propanol, se filtró y se colocó un parafilm para evitar la intrusión de partículas exteriores. Se dejó evaporando lentamente a temperatura ambiente hasta obtener cristales adecuados para la difracción.

Ácido salicílico. Se disolvieron 145 mg de ácido salicílico (polvo) marca *Medinatural* en 5 ml de agua. Se disolvió hasta obtener una solución saturada. Luego, se agregaron 6.6 ml de etanol y se filtró la disolución para dejar evaporando lentamente, hasta obtener cristales adecuados para la difracción.

3.2. Difracción de rayos X en monocristal

Los experimentos de difracción de rayos X en monocristal se realizaron en el Instituto de Física “Luis Rivera Terrazas”, en el equipo de difracción STOE Stadivari, con micro fuente de radiación de Ag de la marca AXO ($\lambda = 0.56083 \text{ \AA}$) y un detector DECTRIS Pilatus-100K, colocado a 40 mm o 50 mm del cristal. Los datos de difracción se midieron a temperatura ambiente (295 K).

Para seleccionar cristales adecuados se utiliza un procedimiento preliminar (logrado con la experiencia), en el que se determina tanto la matriz de orientación como la simetría de un cristal preliminar, colocando el cristal en el goniómetro de precisión angular de 0.001° en una orientación de $2\theta = -10^\circ$ y $\chi = -45^\circ$, en la que las rotaciones del cristal estarían en un rango de $0 \leq \phi \leq 360^\circ$. Los barridos se realizan sobre el último ángulo, en el rango $170^\circ \leq \omega \leq 190^\circ$. Cada imagen de difracción (*frame*) corresponde a un barrido de 1° sobre ω realizado durante un tiempo de 10 o 20 segundos, mostrando los picos de difracción, su distribución en el espacio recíproco, y su intensidad.

Este pre-experimento permite seleccionar un cristal adecuado para medir un conjunto de datos completos, necesario para resolver y refinar la estructura cristalina. Las condiciones experimentales utilizadas en esta etapa están reportadas en la Tabla 3.2. En el caso del ácido salicílico y de la aspirina, sólo se determinaron los parámetros de celda unidad para confirmar la obtención de estos compuestos en forma pura, pero no se midieron datos de difracción, debido a que la cristalografía de estas moléculas ha sido extensamente estudiada.

Molécula	Tiempo total de exposición (h.)	Rango de Bragg (2θ)	Distancia cristal-detector (mm)	Redundancia media
Ácido mefenámico	17.8	0-44	40	5
Captopril	25.4	0-45	40	5
Ketoconazol	22.7	0-44	40	5
Pregabalina anhidra	22.5	0-45	40	5
Pregabalina.H ₂ O	21.1	0-43	40	5
diclofenaco	61	0-42	50	10

Tabla 3.2: Parámetros utilizados en la difracción de rayos X en monocristal.

Las intensidades de difracción se integraron con el software X-Area (Versión 1.88) [56] para obtener la simetría del cristal, la indexación de los picos de difracción, y las intensidades. Con base a estos datos se resolvieron las estructuras utilizando el programa SHELXT [57], y se refinaron con

el programa *SHELXL* [58], usando procedimientos estándares. La interfaz gráfica para usar ambos programas fue *OLEX2* (Versión 1.3) [59].

Las Tablas 3.3 y 3.4 reportan los datos cristalográficos y los parámetros de refinamiento para las seis estructuras determinadas por DRX.

Crystal	Ácido Mefenámico	Captopril	Ketoconazol	Diclofenaco
Fórmula	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S	C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄	C ₅₆ H ₆₈ Cl ₈ N ₄ Na ₄ O ₂₂
Peso molecular	241.28	217.28	531.42	1524.70
Tamaño del cristal (mm ³)	0.34 x 0.29 x 0.09	0.43 x 0.15 x 0.08	0.25 x 0.11 x 0.10	0.18 x 0.18 x 0.06
Grupo espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 1	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	6.8159(7)	6.8385(4)	10.4215(13)	9.4370(4)
<i>b</i> (Å)	7.3183(8)	8.8308(7)	10.8460(13)	9.5675(5)
<i>c</i> (Å)	14.4171(17)	18.0076(15)	13.2496(17)	19.1526(10)
α (°)	76.612(9)	90	67.943(9)	90.331(4)
β (°)	79.167(9)	90	79.578(10)	99.828(4)
γ (°)	65.527(7)	90	65.943(9)	90.436(4)
<i>V</i> (Å ³)	633.29(13)	1087.47(14)	1266.8(3)	1703.79(15)
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	2, 1	4, 1	2, 2	1, 1
Refl. medidas	12474	23231	33020	51408
($\text{sen}\theta/\lambda$) _{max} (Å ⁻¹)	0.62	0.62	0.67	0.62
<i>R</i> _{int} (%)	4.82	5.01	6.85	10.09
Datos/parámetros	2582 / 173	2210 / 134	10644 / 651	6930 / 438
Restricciones	0	0	9	0
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	4.61, 11.23	4.35, 11.59	4.59, 9.37	4.14, 9.06
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [datos completos]	9.24, 13.25	5.41, 12.46	13.53, 11.76	8.75, 10.27

Tabla 3.3: Datos cristalográficos para los APIs ácido mefenámico, captopril, ketoconazol y diclofenaco.

En el caso del diclofenaco, se midieron varios cristales, comprobando que este compuesto da sistemáticamente cristales maclados. Se refinó la estructura considerando un cristal con dos componentes, relacionados por la matriz [-1 0 0, 0 1 0, 0 0 -1], con un componente participando por 16.6 % en los factores de estructura, y el otro componente con 82.4 % [60].

Para el ácido mefenámico, el captopril, el ketoconazol y las dos formas de la pregabalina, se obtuvieron estructuras idénticas a las reportadas anteriormente.

Sin embargo, los cristales de diclofenaco sódico dieron parámetros de celda no reportados en la CSD. Al refinar la estructura, se encontró que el diclofenaco estaba cristalizado con 3.5 moléculas de agua, mientras los reportes anteriores eran para formas hidratadas con 4.75 o 5 moléculas de

agua para cada molécula de diclofenaco. Esta nueva forma cristalina para este API se reportó en la sección E de *Acta Crystallographica* [61].

Cristal	Pregabalina anhidra	Pregabalina hidratada
Fórmula	C ₈ H ₁₇ NO ₂	C ₈ H ₁₉ NO ₃
Peso molecular	159.22	177.24
Tamaño del cristal (mm ³)	0.39 x 0.28 x 0.07	0.44 x 0.20 x 0.08
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	C2
a (Å)	6.4602(3)	9.6091(7)
b (Å)	7.8150(3)	7.4749(7)
c (Å)	18.6281(11)	15.9964(14)
α (°)	90	90
β (°)	90	101.486(6)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	940.47(8)	1125.96(17)
Z, Z'	4, 1	4, 1
Refl. medidas	19938	11830
(senθ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.62	0.62
R _{int} (%)	4.72	4.42
Datos/parámetros	1921 / 168	2307/118
Restricciones	0	1
R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	3.28, 8.14	4.52, 11.22
R ₁ , wR ₂ [datos completos]	4.19, 8.63	7.68, 12.78

Tabla 3.4: Datos cristalográficos para la pregabalina anhidra y la pregabalina hidratada.

Por otra parte, tomando en cuenta que los niveles de resolución de las estructuras obtenidas en este trabajo son satisfactorios, se depositaron en la CSD. Hay que tomar en cuenta que estas estructuras ya habían sido depositadas antes, pero al avanzar la tecnología, la resolución de los datos de la celda se mejora con el paso del tiempo, y al hacer estos depósitos se contribuye a lograr esa actualización.

Ácido mefenámico: DOI = [10.5517/ccdc.csd.cc273s49](https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc273s49)

Captopril: DOI = [10.5517/ccdc.csd.cc273s5b](https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc273s5b)

Ketoconazol: DOI = [10.5517/ccdc.csd.cc273s6c](https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc273s6c)

Pregabalina anhidra: DOI = [10.5517/ccdc.csd.cc273s9g](https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc273s9g)

Pregabalina hidratada: DOI = [10.5517/ccdc.csd.cc273s7d](https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc273s7d)

3.3. Análisis de propensión de formación de enlace de hidrógeno

La información de las estructuras refinadas se utilizó para analizar la tendencia de formación de enlaces de hidrógeno. Se hizo uso del software *MERCURY* (Versión 2020.3) con el paquete *CSD-Materials* usando la instrucción *Hydrogen Bond Propensities*, la cual utiliza la base de datos CSD en búsqueda de coincidencias en los grupos funcionales, para establecer parámetros (función competitiva, función de densidad estérica y los grupos funcionales donadores o aceptores) que, mediante un modelo estadístico de regresión logística, dan como resultado la propensión en formar puentes de hidrógeno, que va desde un valor de 0 hasta un valor de 1 [62].

La probabilidad de formación de enlace de hidrógeno, P , se determina mediante un modelo lineal de parámetros descriptivos x_k^i para cada i -ésimo átomo donador o aceptor, con coeficientes β_k calculados a través de la regresión logística, y un parámetro α (intercepto), definiendo una línea base [63]:

$$\log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \alpha + \sum_k x_k^i \beta_k$$

Los parámetros descriptivos x_k usados en el trabajo de Galek [64] son:

- Función de competición (k_c) para un par donador/aceptor c : muestra la relación que hay entre el número potencial de puentes de hidrógeno formados con el par c por los donadores (D_c) y aceptores (A_c) en la molécula, y el número potencial de puentes de hidrógeno formados por el donador (D) y el aceptor (A) del par c :

$$k_c = \frac{\sum_i D_c + \sum_i A_c}{A + D}$$

- Función de densidad estérica (ρ_c): tiene la función de mostrar cuánto pueden interferir los átomos cercanos a un donador o aceptor a la formación de enlaces de hidrógeno. Contando todos los átomos que hay alrededor del donador o aceptor hasta el siguiente donador/aceptor (a_d), y el número de átomos que conforman el camino más directo desde el átomo aceptor o donador hasta el átomo más lejano de la molécula (r_c), se calcula:

$$\rho_c = \frac{\sum_i a_d}{\sum_i r_c}$$

- Categorías de grupos funcionales (Γ): este parámetro aplica tanto para un donador como un aceptor o para ambos al mismo tiempo. Propiamente, Γ es un descriptor cualitativo y describe la participación de los grupos funcionales individuales en los enlaces de hidrógeno. Así que, para tener una noción cuantitativa, se necesita tener una base de datos con moléculas que tengan el grupo funcional en cuestión, y usar la frecuencia de formación de puentes de hidrógeno del grupo funcional de interés como descriptor cuantitativo.

- Función de aromaticidad (a_c): es la relación entre el número de enlaces covalentes en una molécula que tienen un cierto grado de carácter aromático (b_{arom} , para enlaces dobles, deslocalizados, o π), y los enlaces covalentes que tienen este potencial (b_c), exceptuando los enlaces en los que termina la molécula.

$$a_c = \frac{\sum_i b_{arom}}{\sum_i b_c}$$

Para verificar la validez del modelo obtenido, se considera que el modelo es útil si al compararse con un modelo que no usa más descriptores que α (hipótesis nula), se presenta una mejoría. Se usa una prueba de razón de verosimilitud (*Likelihood ratio*), calculando las diferencias entre las probabilidades de obtener los valores observados con el modelo logístico completo y las probabilidades calculadas con solo el descriptor α , a través de una distribución χ^2 [63].

Para validar la importancia de cada uno de los parámetros descriptivos x_k propuestos, se usa la prueba estadística Z y la prueba de Wald, para calcular los valores de p (probabilidad de que el valor estadístico calculado sea posible asumiendo una hipótesis nula cierta) y z (diferencia entre el valor estadístico calculado y el parámetro hipotético, en unidades de desviación estándar, asumiendo una distribución normal). Las condiciones tanto de $p < 0.05$ como $|z| > 2$ aseguran una alta significancia del parámetro evaluado en el modelo [65].

La curva característica operativa del receptor, o curva ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristics*) determina que tanto las predicciones del modelo en términos de verdaderos positivos y falsos positivos para una prueba estadística son correctas, con base al conjunto de estructuras extraídas de la CSD. Un ejemplo de curva ROC se presenta en la Figura 3.1.

La sensibilidad, o razón de verdaderos positivos, es la probabilidad de que una prueba resulte positiva cuando el enlace de hidrógeno esté presente:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\# \text{ verdaderos positivos}}{\# \text{ verdaderos positivos} + \# \text{ falsos negativos}}$$

mientras la especificidad, o razón de verdaderos negativos, es la probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando la interacción de enlace de hidrógeno no esté presente:

$$\text{Especificidad} = \frac{\# \text{ verdaderos negativos}}{\# \text{ falsos positivos} + \# \text{ verdaderos negativos}}$$

El área bajo la curva ROC (AUC, por sus siglas en inglés) calcula la probabilidad de que el modelo de regresión logística clasifique de forma adecuada los falsos positivos y los verdaderos positivos, con un valor que va desde 0 (predicciones siempre incorrectas) hasta 1 (predicciones

siempre correctas) [66]. Un AUC mayor a 0.8 asegura una excelente discriminación entre predicciones correctas e incorrectas, mientras un AUC de 0.5 no permite discriminar entre predicciones correctas e incorrectas.

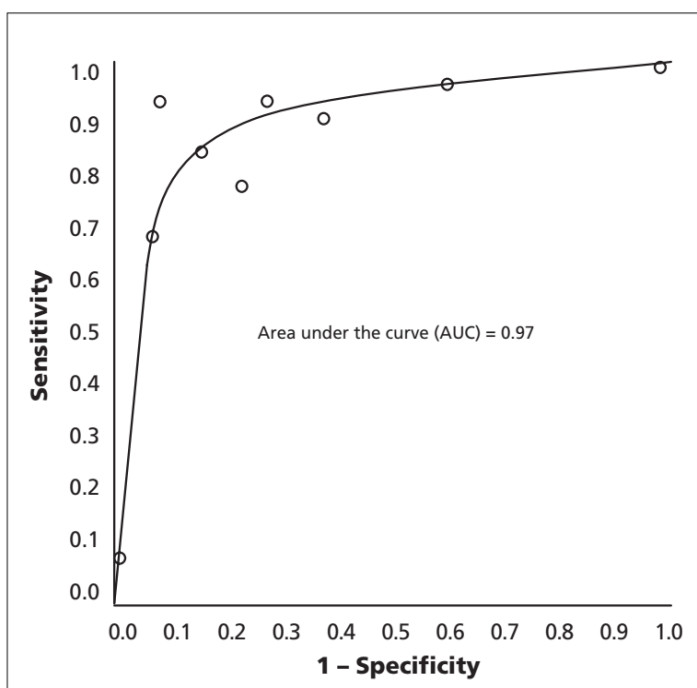


Figura 3.1: Ejemplo de curva ROC y AUC [66].

3.4. Complementariedad molecular

Los datos de cada celda unitaria son clave para encontrar el modo en que se ensamblan las moléculas dentro del cristal, por tal motivo las características de forma son un campo que contribuye al entendimiento de las interacciones intermoleculares necesarias para realizar dicho ensamble (un cocrystal entre una API y la aspirina o el ácido salicílico en este caso). Fue utilizado el software *MERCURY* (Versión 2020.3) con el paquete de *CSD-Materials* usando la instrucción *Molecular Complementarity*.

Este método semi-empírico fue descrito por László Fábián en 2009 [67]. En él se establece que la probabilidad para que dos componentes formen un cocrystal se evalúa comparando descriptores de los componentes. Esta metodología se basa en la observación empírica según la cual componentes con una tendencia a formar cocrystal tienen propiedades moleculares similares. Los parámetros fueron seleccionados mediante relaciones de par en par, seleccionando aquellos con los coeficientes de correlación de Spearman (ρ) y Pearson (r) más altos. Los descriptores que se usan son:

- La fracción de nitrógeno e oxígeno en las moléculas ($\rho = 0.31, r = 0.30$).
- El momento dipolar de las moléculas ($\rho = 0.39, r = 0.28$).
- La longitud más corta en los parámetros de celda unidad (S) ($\rho = 0.22, r = 0.19$).
- La razón entre el eje de la celda más corto (S) y el eje más largo (L) ($\rho = 0.40, r = 0.38$).
- La razón entre el eje medio (M) de la celda unidad y el eje más largo (L) ($\rho = 0.38, r = 0.41$).

Cuando las diferencias de los descriptores entre cada API y su conformador potencial son menores al criterio establecido en el trabajo de Fábían (Tabla 3.5), se considera que existe una complementariedad entre las moléculas, que tendrán una tendencia a formar cocristales.

Criterio	Relación de ejes M/L	Eje más corto [S] (Å)	Relación de ejes S/L	Magnitud de momento dipolar (Debye)	Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)
	$\Delta < 0.31$	$\Delta < 3.23$	$\Delta < 0.275$	$\Delta < 5.94$	$\Delta < 0.294$

Tabla 3.5: Criterios usados en evaluación de complementariedad molecular.

Estos descriptores se determinaron usando los pares de moléculas en la CSD formando cocristales, y estudiando estadísticamente los aspectos complementarios dentro de cada par molecular. Así, se determinó qué factores predominantes se relacionaban con la polaridad de las moléculas, y el hábito de las celdas unitarias.

3.5. Análisis de superficies de Hirshfeld

Las estructuras refinadas proporcionan información sobre el tipo de interacciones que se encuentran dentro de la celda unitaria, y un análisis por superficie de Hirshfeld es adecuado para cuantificarlas [68].

Un mapa de Hirshfeld es una isosuperficie para la función $w(r)$, representando la razón entre dos densidades electrónicas $\rho(r)$ en el espacio del cristal [69]:

$$w(r) = \frac{\rho_{promolécula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)}$$

La promolécula es la molécula sobre la cual se calcula la superficie de Hirshfeld, mientras el procrystal es el contenido de la celda unidad del cristal. Si se consideran densidades electrónicas esféricas sobre los átomos, la función w se escribe [69]:

$$w(r) = \frac{\sum_{i \in molécula} \rho_i(r)}{\sum_{i \in cristal} \rho_i(r)}$$

Para cada punto sobre esta superficie, se puede calcular d_e , la distancia más corta a un átomo exterior a la superficie, y d_i , la distancia más corta a un átomo interior a la superficie. Estas distancias informan sobre los contactos cortos en un cristal. Para tomar en cuenta las diferencias de radios para los diferentes átomos, se calcula una distancia de contacto normalizada d_{norm} [70]:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$$

donde r^{vdW} es el radio de van der Waals del átomo interno o externo a la superficie de Hirshfeld. Un valor de $d_{norm} < 0$ caracteriza un contacto más corto que la separación de van der Waals (generalmente coloreado en rojo sobre los mapas), mientras $d_{norm} > 0$ caracteriza un contacto más largo que la separación de van der Waals (generalmente coloreado en azul sobre los mapas). Las zonas blancas del mapa corresponden a $d_{norm} = 0$. Así, las zonas rojas en estos mapas indican dónde las interacciones dominan, cuando por ejemplo se forma un puente de hidrógeno [71].

La curvatura de la superficie por si misma también juega un rol importante [72]. Esta puede ser medida mediante dos factores locales de curvatura κ_1, κ_2 para cada punto de la superficie, que a su vez, se utilizan para calcular dos parámetros importantes. El primero es un número adimensional llamado *shape index* (S), que mide a “cuál forma” pertenece la curva [73]:

$$S = -\frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2}\right)$$

El segundo parámetro es un número adimensional llamado *curvedness* (C), que mide “cuánta” de la superficie pertenece a la forma dada por S [73]:

$$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{(\kappa_1^2 + \kappa_2^2)/2}$$

Los valores de *Shape index* (S) que muestran diferencia solo de signo, corresponden a valores que se manifiestan en la superficie de Hirshfeld como zonas cóncavas y convexas. El valor alto de *curvedness* (C) puede manifestarse con una superficie afilada, mientras que para valores pequeños, se encuentran superficies planas, siendo así el factor que delimita el tamaño de la superficie, además de extraer información de cuántas moléculas se encuentran a su alrededor [74].

También se pueden graficar mapas de d_i contra d_e , para aislar un tipo de contacto específico, por ejemplo C...H ó O...H, y determinar así cuáles son los contactos dominantes en un cristal dado.

El análisis se realizó con el software *CrystalExplorer* (Versión 17.5) [75], para graficar los mapas de Hirshfeld y las gráficas d_i contra d_e . Tener un conocimiento claro del empaquetamiento de una molécula en el estado cristalino y de sus zonas preferidas para generar interacciones permite estimar su potencial de interacción con otras moléculas, es decir su potencial de cocrystalizar con un componente complementario.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las moléculas caracterizadas por DRX presentan un refinamiento primario que se encarga de encontrar las primeras posiciones de los átomos mediante un método de espacio dual [76], mientras un refinamiento secundario se encarga de encontrar las posiciones de los átomos no hidrogenoides restantes mediante el método de mapa de diferencia de Fourier [77] sobre las diferencias entre los factores de estructura calculados y factores de estructura observados. Las estructuras refinadas muestran coeficientes R_1 con un valor por debajo de 0.05 (Tablas 3.3 y 3.4), lo cual es un valor que demuestra la confiabilidad de los refinamientos.

4.1. Ácido mefenámico

La Figura 4.1 representa la estructura molecular del ácido mefenámico, determinada por DRX:

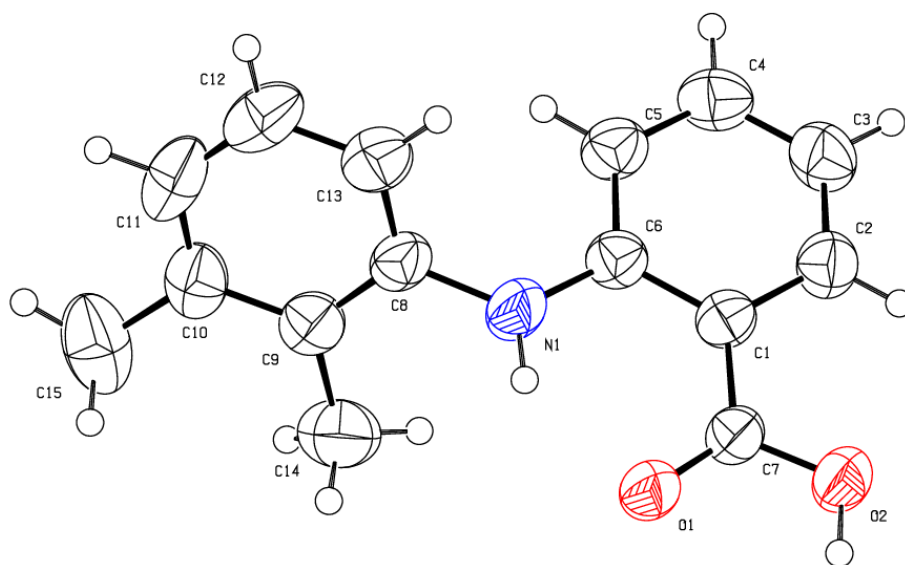


Figura 4.1: Estructura del ácido mefenámico con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.

Los átomos están unidos por enlaces covalentes, mientras que las interacciones intermoleculares más presentes son determinadas a través de estudio de los mapas de Hirshfeld.

El análisis de superficie de Hirshfeld nos proporciona un análisis cuantitativo y cualitativo de las interacciones intermoleculares presentes en la celda del cristal, y a su vez un análisis de la contribución de cada una de ellas en el ensamble de las moléculas mismas. Las moléculas analizadas poseen átomos de C, H y O que generan puentes de hidrógeno característicos de los ingredientes farmacéuticos, pero también se pueden encontrar otros átomos como N, S y Cl, dando como resultado la presencia de interacciones menos comunes.

El ácido carboxílico es el grupo funcional más común presente en los productos farmacéuticos, debido a su estructura RCOOH con un donador y un aceptor de enlace de hidrógeno, lo que lo hace perfecto para formar motivos estables a través de dímeros o de cadenas infinitas.

Entre las interacciones más comunes están $H \cdots C$, $O \cdots H$ y $H \cdots H$ las cuales son fundamentales para explicar el empaquetamiento de la estructura.

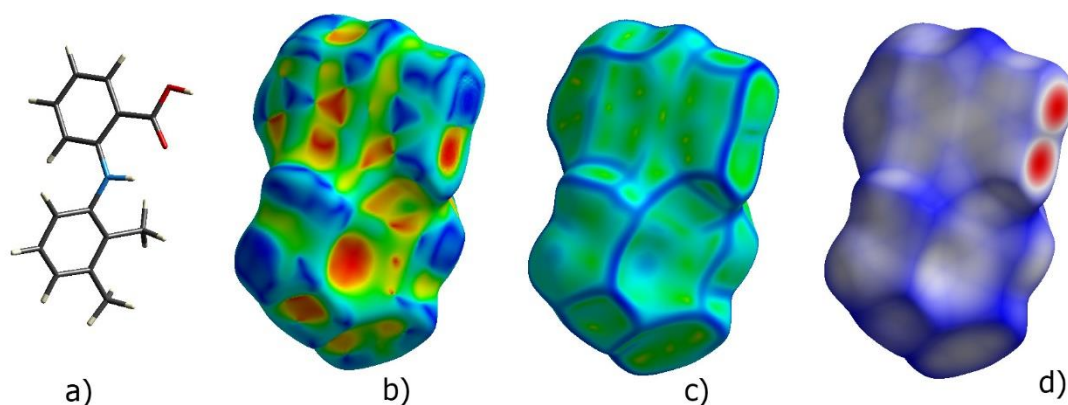


Figura 4.2: Superficie de Hirshfeld para el ácido mefenámico: a) estructura química, b) shape index, c) curvedness y d) d_{norm} .

La Figura 4.2 (inciso a) muestra la estructura química del ácido mefenámico con la estructura típica de un ácido orgánico con un donador y un aceptor de hidrógeno, siendo los átomos N y O los más importantes para formar enlaces de hidrógeno. Los triángulos que se ven en la figura de *shape index* son indicios de interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ que también son características de interacciones interplanares típicas de anillos aromáticos [78]. Solo se observan del lado del anillo que no presenta los grupos sustituyentes metilo que entorpecen el apilamiento de las moléculas. Pero si presenta una depresión de color roja en la zona del centro del anillo que indica la interacción de un hidrógeno perteneciente a otro anillo con el centro del anillo aromático. En general, las zonas rojas convexas representan huecos que interactúan con protuberancias marcadas con zonas azules cóncavas [68].

Como indica la figura de *curvedness* en la Figura 4.2 (inciso c), se puede apreciar las pequeñas superficies delimitadas con el contorno azul, estas mismas dan una apariencia de superficie plana en la misma zona en donde se encuentran los triángulos azules y rojos mostrados en la Figura 4.2 (inciso b), indicando que esa zona es ideal para el apilamiento de otro grupo plano, apoyando la idea de que las interacciones de $\pi \cdots \pi$ son lo suficientemente significativas para ayudar en un buen empaquetamiento. Esto último es reforzado por el cálculo del coeficiente de empaquetamiento de Kitaigorodskii [79] de 0.67 para este cristal, que se realizó en el software WinGx [80].

Finalmente, un análisis de los datos de d_{norm} en la Figura 4.2 (inciso d) indica la presencia de zonas de color rojo en la superficie de Hirshfeld, revelando la existencia de contactos

intermoleculares con distancias menores a la suma de radios de van der Waals ($d_{a...d} < r_a + r_d$) siendo del tipo O ... H con una distancia de 1.705 Å [81], además estas interacciones sugieren la formación de dímeros [81] de la forma $R_2^2(8)$, como se ve en el diagrama de empaquetamiento que se muestra en la Figura 4.4.

En la Figura 4.3, se muestran los tipos de interacciones intermoleculares que involucran al hidrógeno con algún otro átomo, además del porcentaje que estas representan en el área de la superficie de Hirshfeld.

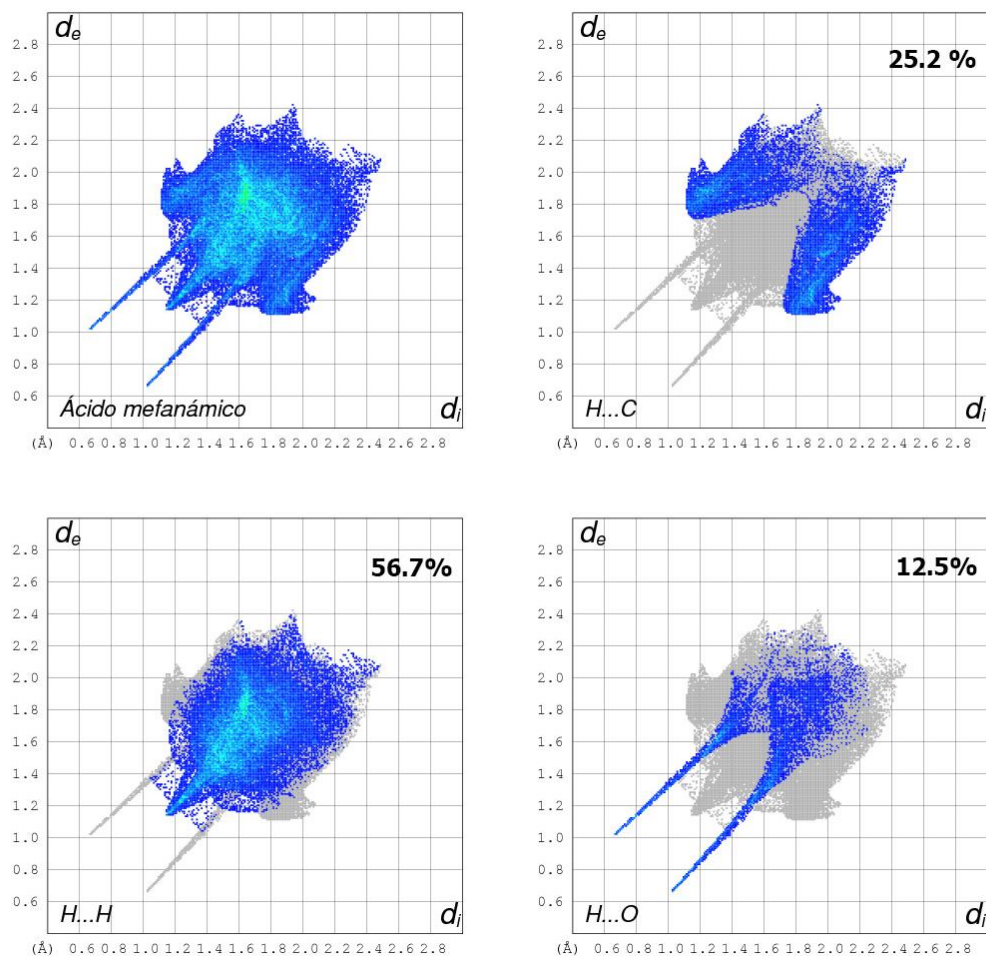


Figura 4.3: Clasificación de interacciones intermoleculares de H en ácido mefenámico a través del porcentaje de ocupación de área en la superficie de Hirshfeld.

El color de los puntos en el gráfico indica la cantidad de enlaces presentes a esas distancias de la superficie de Hirshfeld: verde > azul. Las zonas grises son partes del gráfico original que han sido eliminadas para resaltar solo interacciones específicas. El 56.7 % de estas interacciones pertenecen a las del tipo H ... H y existe una zona específica ($d_e \sim d_i = 1.2$ Å) en donde se forma una línea por varios puntos que es característica de un dímero cíclico unido por puente de hidrógeno. Las interacciones H ... C representan el 25.2 %, ambas teniendo lugar a distancias

mayores, con $d_e + d_i > 2.2 \text{ \AA}$, valores que coinciden con lo reportado en la literatura para compuestos aromáticos con presencia de apilamiento [78]. Las interacciones $H \cdots O$ están presentes en un 12.5 %, mostrando una serie de “picos” con valores $d_e + d_i > 1.7 \text{ \AA}$ que pueden estar relacionados a interacciones del tipo $O - H \cdots O$ o bien $C - H \cdots O$, notando que el pico superior ($d_e = 1.0 \text{ \AA}, d_i = 0.7 \text{ \AA}$) representa las interacciones del átomo donador de enlace y el pico inferior ($d_e = 0.7 \text{ \AA}, d_i = 1.0 \text{ \AA}$) es formado por la información del átomo aceptor de enlace.

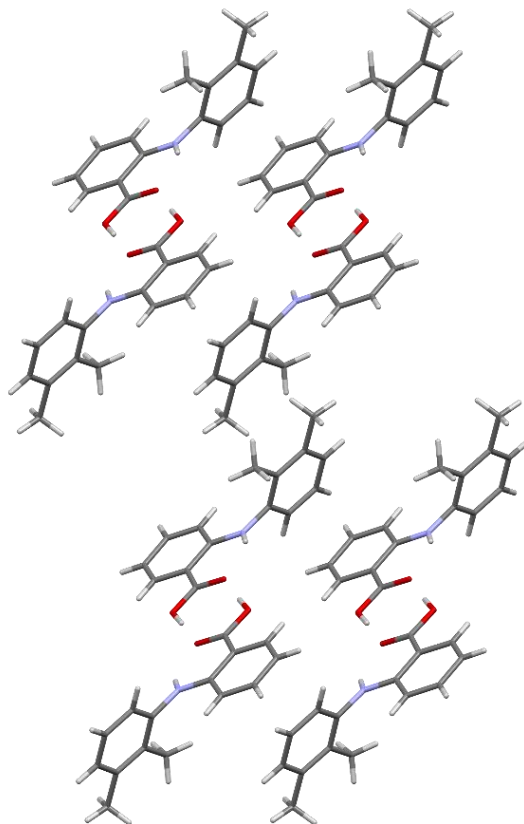


Figura 4.4: Diagrama de empacamiento del ácido mefenámico.

El siguiente análisis utiliza un modelo de regresión logístico implementado en el software *MERCURY* [54] en el módulo *CSD-materials*, con el paquete *Hydrogen Bond Propensities*, el cual utiliza variables del entorno de los grupos funcionales (Figura 4.5) clasificándolos en átomos donadores (N1 y O2) y aceptores (N1, O1, O2). De todas las estructuras encontradas se utilizaron 1070 estructuras como muestra, que contienen al menos un grupo funcional idéntico al del ácido mefenámico. Si presenta algún otro átomo diferente a los listados anteriormente (S, C, Br, Cl, etc.), que también actúa como donador o aceptor, se clasifica en “otros”. Los enlaces de hidrógeno fueron clasificados en dos categorías Verdadero/Falso, y concentrados en la Tabla 4.1, revelando que el

57% de los átomos donadores si presentan enlaces de hidrógeno y el 43 % restante no presentan estos enlaces, sucediendo algo similar con la parte de aceptores de enlace.

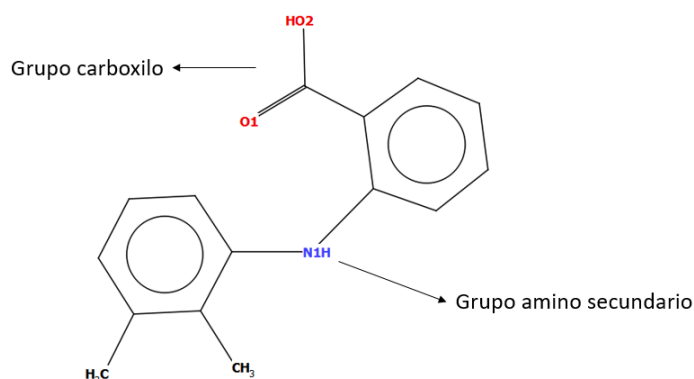


Figura 4.5: Clasificación de grupos funcionales del ácido mefenámico.

Debido a su influencia en la formación de enlaces de hidrógeno, varios descriptores como *función de competición*, *función de densidad estérica* (tanto para donadores como aceptores), *categorías de grupos funcionales* (también tanto para donadores como aceptores) y *función de aromaticidad* fueron computados desde la base de datos CSD y al mismo tiempo fueron requeridos parámetros que midieran la influencia de estos descriptores, haciendo uso de una regresión logística (Tabla 4.2).

Categoría	Átomos	Verdadero	Falso
Donadores	N1	730	934
	O2	871	1231
	otros	1478	611
		53 %	47 %
Aceptores	O1	838	430
	N1	10	950
	O2	59	961
	otros	2172	435
		53 %	47 %

Tabla 4.1: Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 1070 estructuras en la CSD.

Para determinar si un descriptor tiene un efecto significativo en el modelo que propone la regresión, se verifica que el valor de p en cada parámetro cumpla con la condición $p < 0.05$, además de $|z| > 2$. El término “*aromaticidad de aceptor*” presenta un valor de p de 0.711 además de un valor de $|z|$ de 0.39, confirmando que su incorporación al modelo no es significativa [63]. El valor para el área debajo de la curva ROC es de 0.907, que indica una buena relación entre la

Coeficientes	Estimado	Error estándar	Valor z	$p(z)$	Significancia	Límite inferior	Límite superior
Intercepto	3.401	0.331	10.262	1.041	3	2.759	4.059
Grupo donador-carboxilo (O1)	-0.432	0.169	-2.555	0.01	1	-0.766	-0.101
Grupo donador-otros	0.35	0.146	2.39	0.016	1	0.062	0.636
Grupo aceptor-tiol (S1)	-3.594	0.447	-8.034	9.372	3	-4.578	-2.794
Grupo aceptor-carbonilo (O3)	-3.165	0.168	-18.814	5.705	3	-3.506	-2.845
Grupo aceptor-otros	1.464	0.089	16.327	6.314	3	1.289	1.641
Función competición	0.028	0.01	2.829	0.004	3	0.008	0.048
Densidad estérica de donador	-0.049	0.004	-11.936	7.594	3	-0.057	-0.041
Densidad estérica de aceptor	-0.039	0.003	-9.962	2.222	3	-0.047	-0.031
Aromaticidad de donador	-0.641	0.269	-2.385	0.017	1	-1.173	-0.118
Aromaticidad de aceptor	-0.091	0.248	-0.369	0.711	0	-0.581	0.392
Grupo donador-amina	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Grupo aceptor-carboxilo (O1)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabla 4.2: Coeficientes de la regresión logística para ácido mefenámico.

sensibilidad y la especificidad del modelo, haciendo evidente que la regresión y sus elementos son efectivos clasificando los datos para calcular la probabilidad de formación de enlace de hidrógeno. También es comprobado con los datos de la desviación nula y de desviación residual (7975 con 5854 grados de libertad y 4343 con 5844 grados de libertad, respectivamente): al utilizarse para el cálculo del valor de p con una distribución χ^2 para cada desviación, revelan que el modelo con solo un coeficiente α (*Intercepto* en la Tabla 4.2) no es suficientemente confiable ($p = 0$), mientras que el modelo con los coeficientes proporcionados para los descriptores (relacionado con la desviación

residual) es confiable ($p = 1$), describiendo las relaciones entre los descriptores y su efecto en la tendencia a formar enlaces de hidrógeno.

El resultado indica que la probabilidad P de formación de puente entre el hidrógeno que está ligado al átomo O2 (grupo carboxilo) y el átomo O1 (grupo carboxilo) es de 0.39, además de la probabilidad de 0.12 de formación de puente entre el hidrógeno del átomo N1 y el átomo O1 (ver Figura 4.5). Ambas interacciones son de carácter intermolecular, es decir entre dos moléculas de ácido mefenámico en el estado cristalino.

Las interacciones intramoleculares también se manifestaron en el modelo, con una probabilidad de 0.91 de formación entre el átomo aceptor de O1 y el hidrógeno del átomo donador N1. Tanto las predicciones de 0.39 como la de 0.91 están presentes en la estructura del cristal obtenida por DRX y son mostradas en la Figura 4.4, coincidiendo en que ambas mediciones son las que tienen el valor más alto de probabilidad de formación de enlace de hidrógeno.

Finalmente, se realizó un análisis de complementariedad molecular. La forma y la polaridad son algunos de los descriptores más importantes que utiliza el software *MERCURY* en el módulo *CSD-materials* con el paquete *Co-Crystal Design* y la función *Screen by Molecular Complementarity*. Este módulo retoma la metodología seguida por Fábían, descrita en el capítulo anterior.

Se comparan los parámetros (uno a uno) de cada molécula propuesta para formar el cocrystal, y se determina si las diferencias entre estos datos (Δ) son lo suficientemente pequeñas para considerarlas aptas para cocrystalizar. Se usa un modelo estadístico, principalmente descrito por el coeficiente de Pearson r y el coeficiente de Spearman ρ (que fueron calculados para cada parámetro en el trabajo) [67], debido a su naturaleza de relación no lineal. Los criterios para clasificar estas diferencias han sido integrados en el mismo software, comparando directamente la información de sus respectivos archivos Cif (*Crystal information File*). Los resultados de la comparación se muestran en las Tablas 4.3 y 4.4.

	Aspirina	Ácido mefenámico	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.807	0.7	0.107	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	5.22	6.704	1.484	$\Delta < 3.23$	Si
Relación de ejes S/L	0.497	0.535	0.038	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.95	0.859	0.091	$\Delta < 5.94$	Si
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.308	0.167	0.141	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.3: Análisis de complementariedad molecular del ácido mefenámico y la aspirina.

	Ácido salicílico	Ácido mefenámico	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.787	0.7	0.087	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	3.416	6.716	3.3	$\Delta < 3.23$	No
Relación de ejes S/L	0.368	0.536	0.168	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	1.566	0.855	0.711	$\Delta < 5.94$	Si
Fracción de nitrógeno y oxígeno (FNO)	0.3	0.167	0.133	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.4: Análisis de complementariedad molecular del ácido mefenámico y el ácido salicílico.

En la Tabla 4.3 se observa que los datos encontrados en el análisis cumplen con los criterios para la relación entre el ácido mefenámico y la aspirina. Uno de los parámetros más importantes es la fracción de nitrógeno y oxígeno, pues no solo es uno de los que tienen un coeficiente de correlación más altos ($\rho = 0.31, r = 0.30$), sino también es un descriptor que tiene relación con la polaridad y a su vez con la solubilidad de los componentes, estableciendo una posibilidad de interacciones intermoleculares en solución a pesar de que los componentes puros presentan solubilidades diferentes. Esto es congruente con el descriptor magnitud de momento dipolar ($\rho = 0.39, r = 0.28$), que también establece la idea de que las moléculas con polaridades similares tienden a cocrystalizar.

En la tabla 4.4 se encuentra información similar a la presentada en la tabla 4.3, solo que esta vez es el ácido salicílico. El parámetro “*eje más corto*” hace referencia a la celda propuesta por Pidock [82] que establece un nuevo modelo para el empaquetamiento cristalino, y que no necesariamente es el mismo que el de la celda unitaria. Este presenta una diferencia de 3.3 Å, lo que hace que el modelo prediga que no se formará el cocrystal. Aunque el coeficiente de correlación para esta variable es relativamente pequeño ($\rho = 0.22, r = 0.19$) es especialmente efectivo cuando se estudia un empaquetamiento en la celda unitaria, trazando así las posibles dificultades que se pueden presentar cuando se pretenda realizar experimentos de cocrystalización.

También debe tomarse en cuenta que la magnitud del eje menor tiene una importancia mayor cuando se habla de moléculas planas, más que en moléculas que no lo son, haciendo que el fallo de un solo descriptor sea un motivo para pensar que los otros descriptores sean los suficientemente significativos para no llegar a la conclusión de que hay un 100 % de probabilidad que no se produzca la cocrystalización.

4.2. Captopril

La Figura 4.6 representa la estructura molecular del captopril, determinada por DRX:

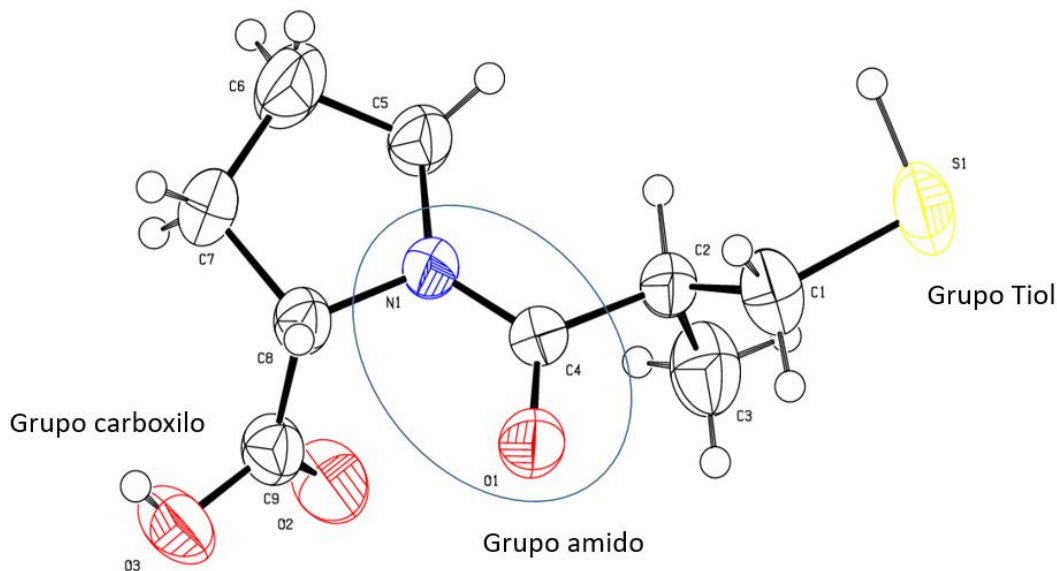


Figura 4.6: Estructura del captopril con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.

El Captopril presenta tres clases de grupos funcionales: grupo carboxilo (R-COOH), grupo amido (R-CO-NR₂) y un grupo tiol (R-SH), cada uno con propiedades de donador y/o aceptor de enlace de hidrógeno y propensos a formar interacciones intermoleculares e intramoleculares.

La Figura 4.7 muestra las superficies de Hirshfeld construidas en el software *CrystalExplorer* (Versión 17.5) [75]. La estructura química puede verse en la Figura 4.7 (inciso a) en donde se aprecia la disposición espacial de los grupos funcionales que forman dímeros cíclicos o cadenas infinitas en el cristal. La superficie *shape index* en la Figura 4.7 (inciso b) no muestra “triángulos” rojos ni azules, debido a la ausencia de ciclos aromáticos en la molécula. La superficie *curvedness* visible en la Figura 4.7 (inciso c) no muestra largas regiones planas, y en cambio, muestra una superficie con varios valles que indican un buen empaquetamiento, idea que es confirmado por el cálculo realizado del coeficiente de empaquetamiento de 0.68 [79] a través del software *WinGX*.

La superficie en la Figura 4.7 (inciso d) presenta dos círculos rojos que son contactos de menor distancia que la suma de los radios de van der Waals, los cuales son atribuidos a la zona del grupo carboxilo y del grupo carbonilo, mientras que las zonas blancas son contactos de igual distancia que la suma de los radios de van der Waals que son característicos de contactos H ··· H.

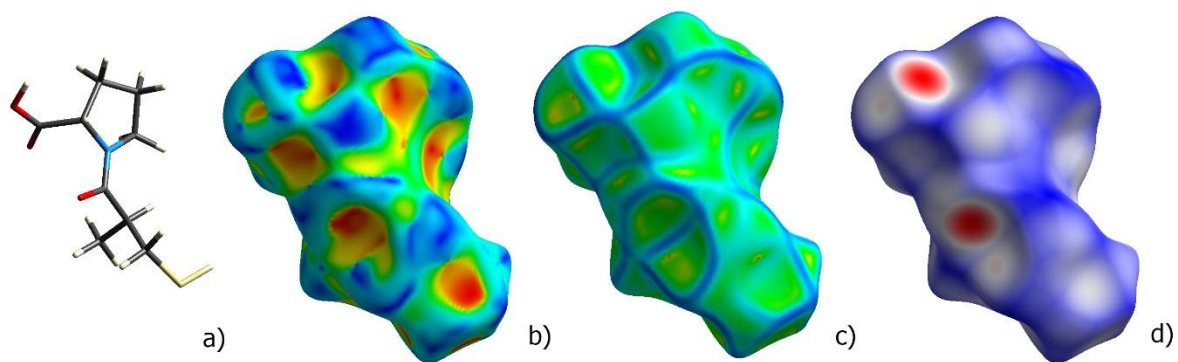


Figura 4.7: Superficie de Hirshfeld para captopril: a) estructura química, b) shape index, c) curvedness y d) d_{norm} .

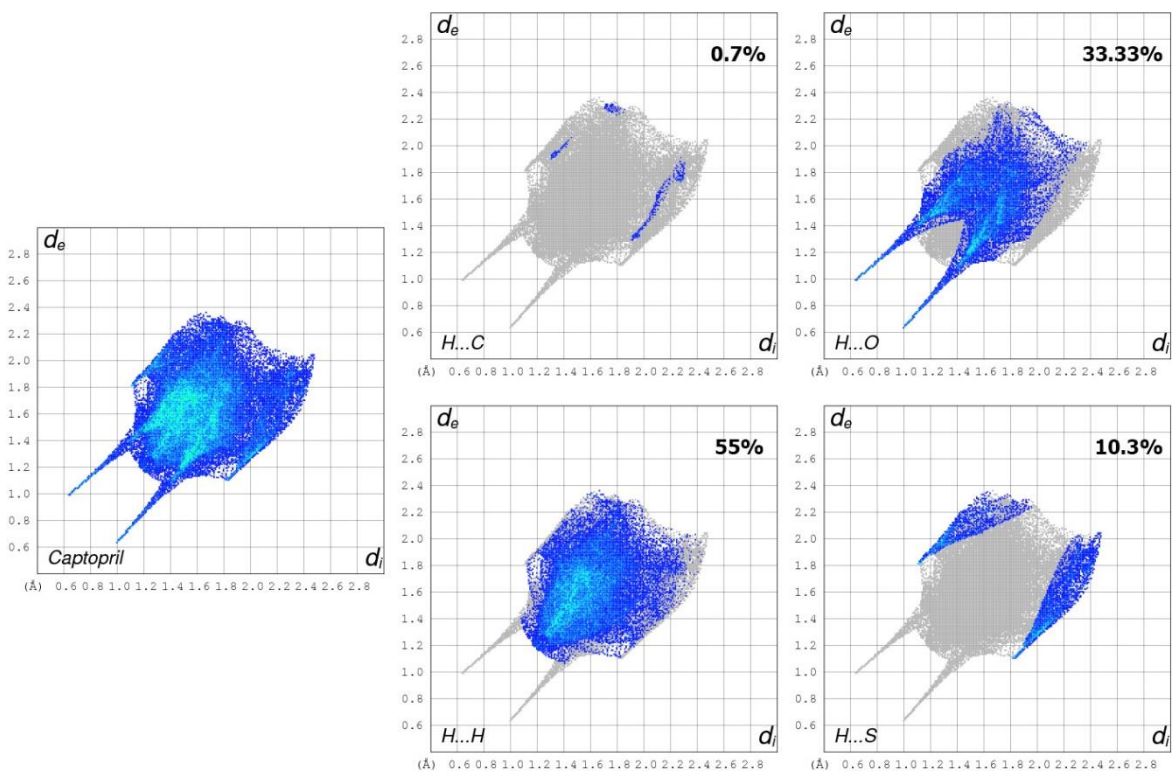


Figura 4.8: Clasificación de interacciones intermoleculares de captopril a través del porcentaje de ocupación de área en la superficie de Hirshfeld.

La distribución de los diferentes tipos de interacciones intermoleculares del captopril está concentrada en la Figura 4.8, la zona gris en cada imagen es parte del gráfico original removido para resaltar la ubicación de un tipo de interacción específico. El 55 % de las interacciones pertenecen a $H \cdots H$ en los que $d_e \sim d_i$ y que comienzan en aproximadamente 1.2 \AA , distancia correspondiente al

radio de van der Waals del hidrógeno, 1.2 Å. Las interacciones del tipo C...H solo representan el 0.7 %, dando validez a la información extraída de la superficie *shape index* de no existir un apilamiento del tipo plano, como muestra la Figura 4.9. El 10.3 % de la superficie está ocupado por las interacciones S...H, teniendo picos con zonas verdes tanto en ($d_e = 1.2 \text{ \AA}$, $d_i = 1.8 \text{ \AA}$) como en ($d_i = 1.2 \text{ \AA}$, $d_e = 1.8 \text{ \AA}$). Ambos coincidiendo con los radios de van der Waals de ambos átomos. Finalmente, 33.33 % pertenece a las interacciones H...O que son muy comunes para formar cocristales. Sin embargo, los picos no presentan una serie de puntos dispersos, señal de la no presencia de dímeros cíclicos, idea que es confirmada con el diagrama de empaquetamiento mostrado en la Figura 4.9.

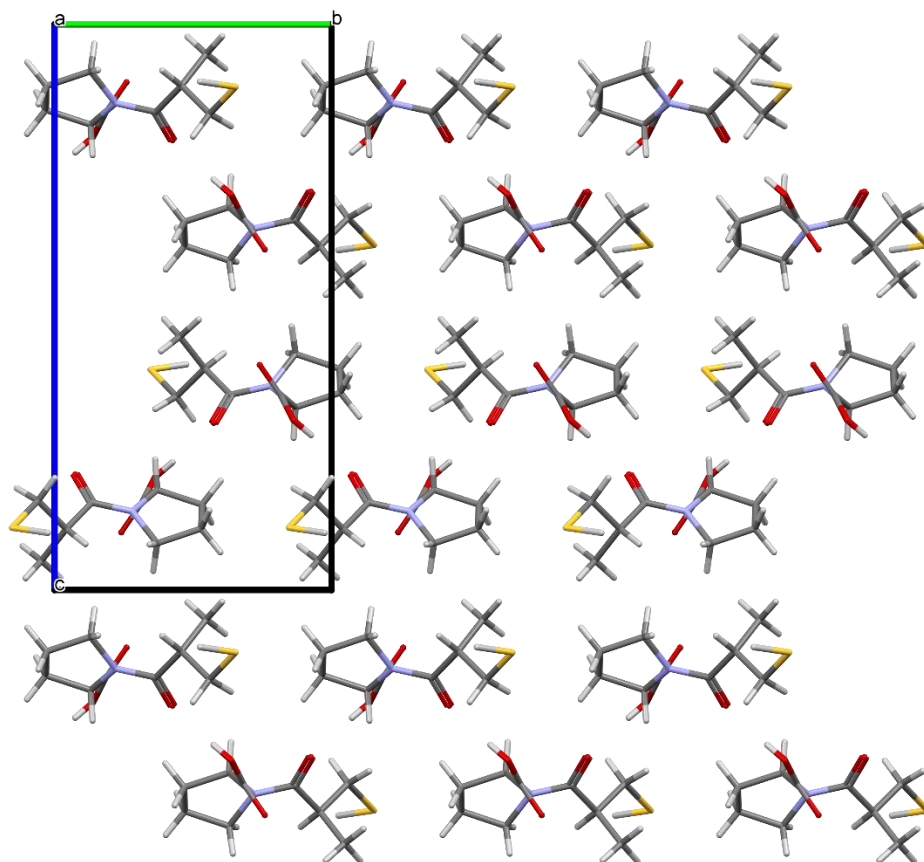


Figura 4.9: Diagrama de empaquetamiento del captopril.

Para el análisis de probabilidad de formación de enlace de hidrógeno, se usó un modelo de regresión logístico con variables del entorno de los grupos funcionales (Figura 4.10) clasificándolos en átomos donadores (S1, O1) y aceptores (O2, O3). De todas las estructuras depositadas en la CSD que presentan al menos un grupo funcional en común, se seleccionaron 970 para este análisis.

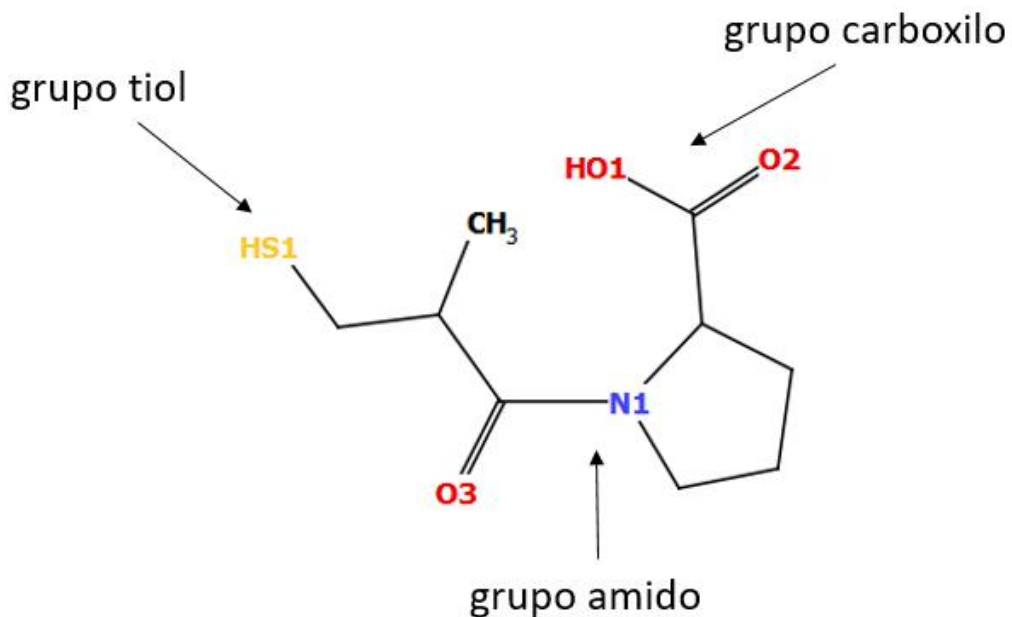


Figura 4.10: Clasificación de grupos funcionales en captopril.

Las 970 estructuras fueron analizadas para determinar si presentaban interacciones que calificarán como enlaces de hidrógeno (Tabla 4.5), revelando que el 54 % de las estructuras analizadas si presentaban átomos con enlaces de hidrógeno mientras que el 46 % de las estructuras no presentaban átomos con enlace de hidrógeno. Estos datos nos sirven para tener un panorama general de la cantidad de moléculas que ya presentan estos enlaces y decidir cuáles son los descriptores adecuados para utilizarse en el modelo según sean para donadores o aceptores de enlace. Si presenta algún otro átomo diferente a los listados anteriormente (S, C, Br, Cl, etc.), que también actué como donador o aceptor, se clasifica en “otros”

Categoría	Átomos	VERDADERO	FALSO
Donadores	S1	152	355
	O1	642	1018
	otros	1928	903
		54 %	46 %
Aceptores	S1	43	365
	O2	506	498
	O3	308	229
	O1	48	774
	otros	1817	392
			55 %

Tabla 4.5: Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 970 estructuras en la CSD.

Coefficientes	Estimado	Error estándar	Valor z	$p(z)$	Significancia	Límite inferior	Límite superior
Intercepto	1.013	0.167	6.035	1.588	3	0.684	1.343
Grupo donador-carboxilo (O1)	0.538	0.141	3.802	0	3	0.261	0.816
Grupo donador-otros	1.528	0.138	11.046	2.287	3	1.258	1.8
Grupo aceptor -tiol (S1)	-2.155	0.186	-11.573	5.606	3	-2.533	-1.801
Grupo aceptor-carbonilo (O3)	0.529	0.125	4.203	2.626	3	0.282	0.776
Grupo aceptor-carboxilo (O1)	-2.897	0.158	-18.283	1.11	3	-3.217	-2.595
Grupo aceptor-otros	1.42	0.089	15.891	7.306	3	1.246	1.596
Función competición	0.019	0.007	2.517	0.011	1	0.004	0.034
Densidad estérica de donador	-0.022	0.002	-10.801	3.402	3	-0.026	-0.018
Densidad estérica de aceptor	-0.029	0.002	-11.959	5.795	3	-0.034	-0.025
Aromaticidad de donador	-0.142	0.263	-0.54	0.588	0	-0.658	0.376
Aromaticidad de aceptor	-0.97	0.261	-3.717	0	3	-1.482	-0.458
Grupo donador -tiol (S1)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Grupo aceptor-carbonilo (O2)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabla 4.6: Coeficientes de la regresión logística para el captopril.

El descriptor “aromaticidad de donador” de la Tabla 4.6 tiene un valor de $|z|$ de 0.540, lo que indica que este parámetro no es lo suficientemente grande para tener un impacto en el modelo, además de un valor de p de 0.588, lo cual confirma la hipótesis de que no es un parámetro significativo y se elimina de la regresión [63].

El área bajo la curva ROC es de 0.862, manifestando una buena relación entre la sensibilidad y la especificidad del modelo, además que una prueba con χ^2 revela que los datos de desviación nula (7582 con 5469 grados de libertad) y de desviación residual (5033 con 5458 grados de libertad) dan como resultado valores de $p = 0.01$ y $p = 0.99$, respectivamente. Esto nos indica que el modelo con solo un parámetro α (*intercepto*) no es confiable para describir las relaciones entre los demás descriptores y su respuesta, y se acepta que los demás descriptores son necesarios para tener un buen modelo de regresión.

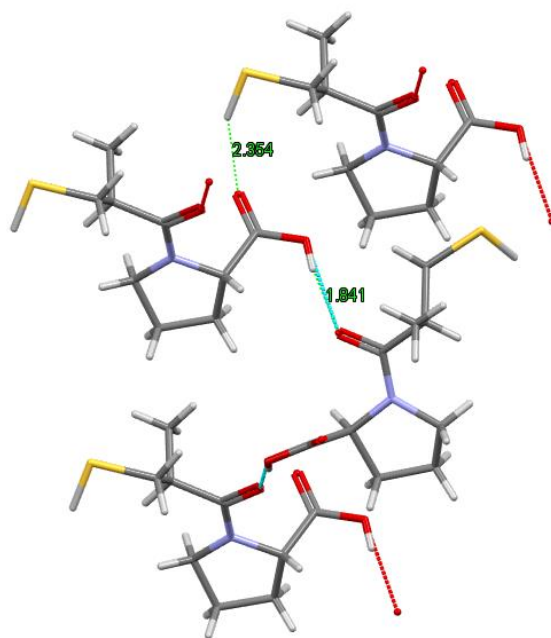


Figura 4.11: Diagrama de formación de enlaces de hidrógeno en el captopril.

El valor de probabilidad de formación para un enlace de hidrógeno entre el donador de enlace O1 y el aceptor O2 es de 0.35 con una distancia de 1.841 Å, y está presente dentro de la estructura cristalina. Además, la interacción entre el hidrógeno del átomo donador S1 y el átomo aceptor O3 tiene una probabilidad de formación de puente $P = 0.25$ con una distancia de 2.354 Å como se ve en la Figura 4.11. Las líneas punteadas de color azul y verde son interacciones intermoleculares visibles, mientras que las rojas marcan las posiciones de otras moléculas de captopril pero que aún no han sido desplegadas en la interfaz gráfica del programa *MERCURY*.

Siendo importantes los factores de forma y de polaridad para una cocrystalización adecuada, se hizo el estudio de complementariedad molecular para comparar una a una las características de esta índole. El programa usó tres parámetros de forma y dos parámetros de polaridad, y los resultados están resumidos en las Tablas 4.7 y 4.8, cada una con su respectiva comparación entre aspirina y ácido salicílico.

	Aspirina	Captopril	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.807	0.663	0.144	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	5.22	6.276	1.056	$\Delta < 3.23$	Si
Relación de ejes S/L	0.497	0.547	0.05	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.95	4.579	3.629	$\Delta < 5.94$	Si
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.308	0.286	0.022	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.7: Análisis de complementariedad molecular de captopril y aspirina.

	Ácido salicílico	Captopril	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.787	0.661	0.126	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	3.416	6.286	2.87	$\Delta < 3.23$	Si
Relación de ejes S/L	0.368	0.546	0.178	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	1.566	4.579	3.013	$\Delta < 5.94$	Si
Fracción de nitrógeno y oxígeno (FNO)	0.3	0.286	0.014	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.8: Análisis de complementariedad molecular de captopril y ácido salicílico.

Los datos para la comparación de aspirina y ácido salicílico cumplieron con todos los requisitos. En cuanto a la parte de la forma, ambas moléculas presentan similares relaciones entre los lados de la celda establecida para incluir toda la molécula [82]. Por otro lado, las propiedades

polares marcan una tendencia diferente, pues la diferencia entre estos parámetros cumple el criterio, pero con un margen de cercanía muy pequeño a la condición, posiblemente debido a la presencia del átomo de S en el captopril. Por lo tanto, el análisis por complementariedad molecular perfila al captopril para ser un buen candidato a cocrystalizar con la aspirina.

El análisis para captopril y ácido salicílico revela una mejor relación con los parámetros de polaridad y una relación de forma un tanto más desfavorable que con su contraparte aspirina, debido principalmente a que el ácido salicílico es una molécula más pequeña que la aspirina; sin embargo, también cumple satisfactoriamente todos los criterios de análisis que propone al ácido salicílico como otro buen candidato para formar cocrystalos con el captopril.

4.3. Ketoconazol

El ketoconazol es una molécula de gran tamaño que cuenta con varios grupos funcionales, entre ellos destacan el grupo imidazol y el grupo piperazina. En la Figura 4.12, los átomos de color rojo son de oxígeno (O), los azules de nitrógeno (N), los verdes de cloro, los elipsoides sin color son de carbono (C) y los restantes son hidrógeno (H). Algo que es importante resaltar es que esta molécula cuenta con una gran cantidad de aceptores de enlace, pero ningún donador de enlace, lo que imposibilita otro tipo de análisis como el de la probabilidad de formación de enlace de hidrógeno.

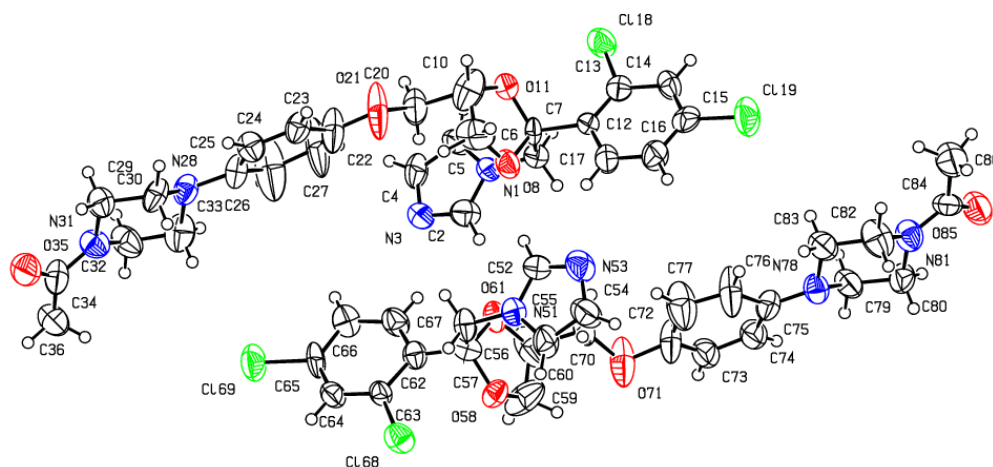


Figura 4.12: Estructura del ketoconazol con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.

Las superficies de Hirshfeld del ketoconazol se muestran en la Figura 4.13, resaltando inmediatamente la estructura química de gran tamaño presentada en el inciso a), mostrando la presencia de dos moléculas independientes en la unidad asimétrica. La superficie calculada con

d_{norm} muestra diversos puntos rojos distribuidos a lo largo de la molécula, pero de un color un tanto tenue, advirtiéndole que existen contactos intermoleculares que tienen una distancia menor a la suma de sus radios de van der Waals, sin representar un gran porcentaje de la superficie del mapa. Además que en su mayoría dominan las zonas blancas, indicio de que en su mayoría pueden ser interacciones entre dos mismos tipos de átomos, generalmente interacciones del tipo $H \cdots H$.

La superficie que proporciona información acerca del empaquetamiento es la Figura 4.13 (inciso c), que en una revisión simple parece no tener una forma definida más que por la estructura química. Analizando detalladamente, se encontró que posee muchas zonas “planas” delimitadas por las líneas azules, las cuales son perfectas para apilar moléculas una sobre la otra, proporcionando indicios de un buen empaquetamiento. Esto se confirma por el cálculo del coeficiente de empaquetamiento de 0.67 [79], ligeramente por encima del promedio de moléculas orgánicas.

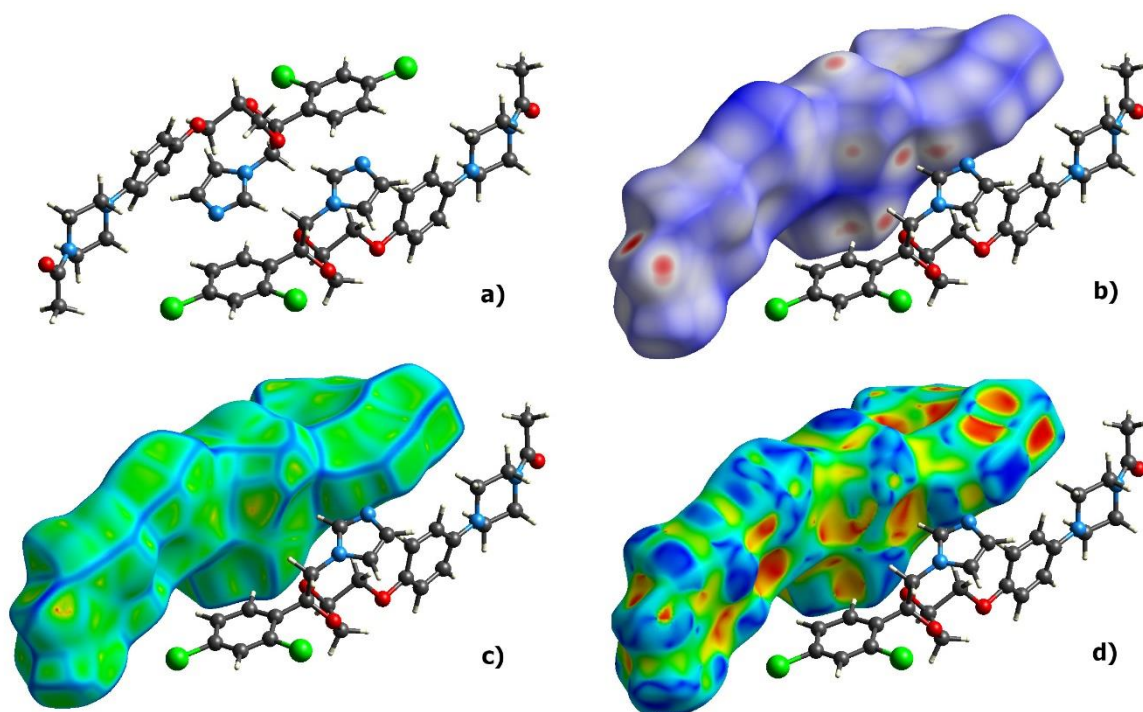


Figura 4.13: Superficie de Hirshfeld del ketoconazol: a) estructura química, b) d_{norm} , c) curvedness, d) shape index.

Se averigua que no hay presencia de interacciones tipo $\pi \cdots \pi$ analizando la superficie de la Figura 4.13 (inciso d) en búsqueda de triángulos rojos y azules, que no se encuentran. Se observan distintas regiones curvas tanto de huecos (rojos) como de protuberancias (azules), sosteniendo la hipótesis de la existencia de interacciones muy cercanas entre átomos vecinos, dando como resultado un buen empaquetamiento.

Para averiguar qué tipo de interacciones mantienen el buen empaquetamiento del ketoconazol, es necesario conocer el aporte de todas ellas a la superficie, por lo que en la Figura 4.14 se muestran las interacciones intermoleculares por separado, y cuánta superficie ocupa, mientras la zona gris es la parte del gráfico original extraída, para resaltar interacciones específicas.

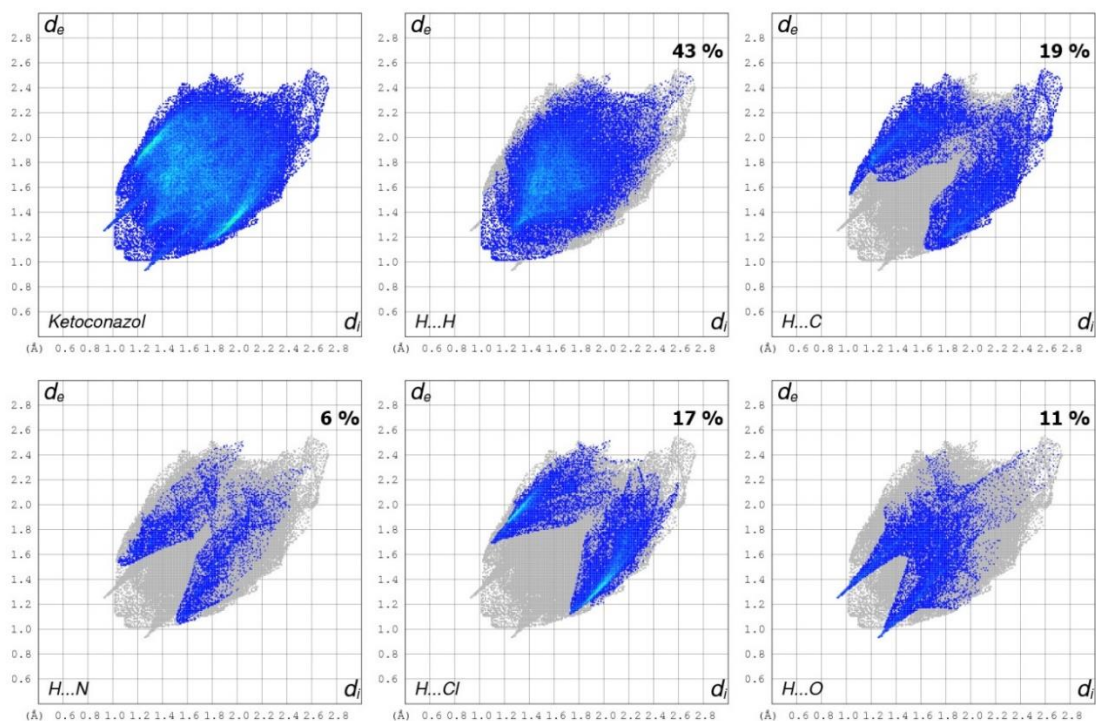


Figura 4.14: Clasificación de interacciones intermoleculares del ketoconazol mediante el porcentaje de ocupación del área en la superficie de Hirshfeld.

El 43 % está ocupado por las interacciones del tipo H...H representadas por la línea generada por puntos verdes en la zona de $d_i \sim d_e = 1.2 \text{ \AA}$. Las interacciones C...H representan el 19 % de la superficie y confirman la información proporcionada por la figura de *shape index*, de no poseer interacciones del tipo C – H... π que ayudarían a un apilamiento adecuado. Apenas el 6 % de la superficie de Hirshfeld está relacionado con las interacciones N...H a una distancia $d_i + d_e \sim 2.6 \text{ \AA}$, común en este tipo de compuesto. Otra interacción es la de tipo Cl...H que cubre el 17 % de la superficie, y especialmente el pico formado por la zona verde encima de los puntos azules que tiene una distancia característica de $d_i + d_e \sim 3 \text{ \AA}$, además de otros contactos presentes a $d_i + d_e \sim 2.8 \text{ \AA}$. Por último los contactos de O...H solo representan el 11 % de la superficie a distancias de $d_i + d_e \sim 2.1 \text{ \AA}$, distancia más característica de contactos C – H...O = C, reforzados por la ausencia de donadores de enlace del tipo O...H – O. Sin embargo, la figura muestra puntos dispersos más allá de $d_i + d_e \sim 2.3 \text{ \AA}$, indicando que también hay enlaces no muy cercanos entre sí.

El diagrama de empaquetamiento del ketoconazol se presenta en la Figura 4.15 mostrando la forma en que las moléculas están acomodadas dentro de la celda unitaria triclinica.

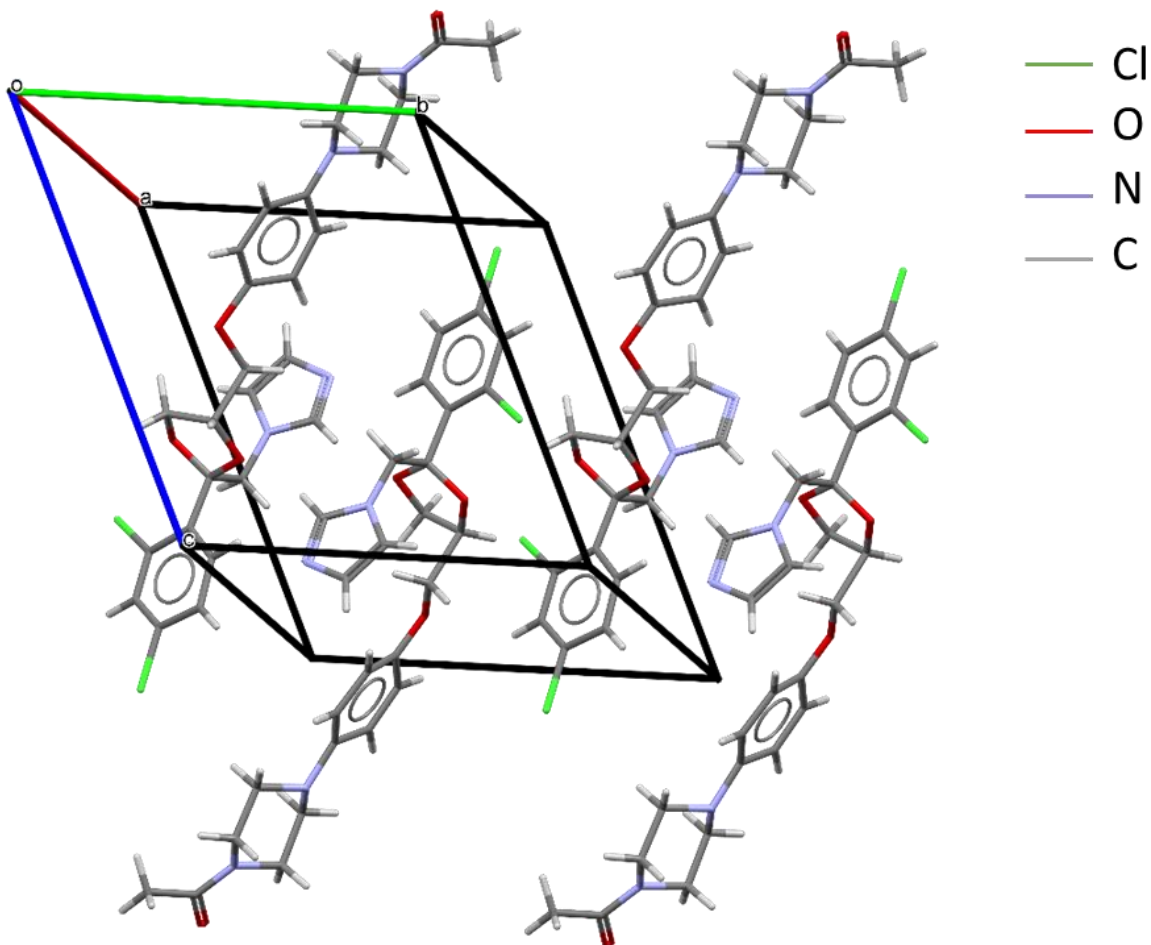


Figura 4.15: Diagrama de empaquetamiento de ketoconazol.

Para el análisis de complementariedad molecular, los tres parámetros de forma y los dos parámetros de polaridad del ketoconazol fueron registrados y comparados uno a uno con los de la aspirina y el ácido salicílico (Tablas 4.9 y 4.10).

No resulta sorprendente que los criterios para los parámetros de forma no sean cumplidos, debido a la gran diferencia que hay entre los tamaños moleculares para la aspirina, el ácido salicílico y el ketoconazol. Mientras que los criterios para los parámetros de polaridad si son cumplidos, haciendo hincapié en la diferencia de magnitud de momento dipolar de 0.34 y 0.186 Debye, que resulta sorprendentemente baja si se toma en cuenta todos los átomos de electronegatividad alta presentes en la molécula de ketoconazol. Aun con todo esto, resulta irrealista pensar en el ketoconazol como coformador para un cocrystal con la aspirina o el ácido salicílico.

	Aspirina	Ketoconazol	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.807	0.486	0.321	$\Delta < 0.31$	No
Eje más corto [S] (Å)	5.22	10.075	4.855	$\Delta < 3.23$	No
Relación de ejes S/L	0.497	0.352	0.145	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.95	1.38	0.43	$\Delta < 5.94$	Si
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.308	0.222	0.086	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.9: Análisis de complementariedad molecular de ketoconazol y aspirina.

	Ácido salicílico	Ketoconazol	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.787	0.486	0.301	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	3.416	10.075	6.659	$\Delta < 3.23$	No
Relación de ejes S/L	0.368	0.352	0.016	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	1.566	1.38	0.186	$\Delta < 5.94$	Si
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.3	0.222	0.078	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.10: Análisis de complementariedad molecular de ketoconazol y ácido salicílico.

4.4. Pregabalina anhidra

La pregabalina cuenta con dos grupos funcionales: un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH₂) mostrados en la Figura 4.16, siendo el primero un excelente aceptor de enlace y el segundo un excelente donador de enlace. Sin embargo, en el estado sólido, esta molécula se encuentra en forma de zwitterión, lo cual la hace muy diferente de los APIs anteriores, cristalizados en forma de moléculas neutras.

La estructura química simple de la pregabalina es mostrada en la Figura 4.17 (inciso a) con especial énfasis en los grupos funcionales, reflejados en la superficie d_{norm} por medio de las zonas

rojas que están colocadas en la misma posición, mientras que en la región de los átomos de H y C se presentan zonas blancas, que revelan contactos de la misma distancia que la suma de los radios de van der Waals.

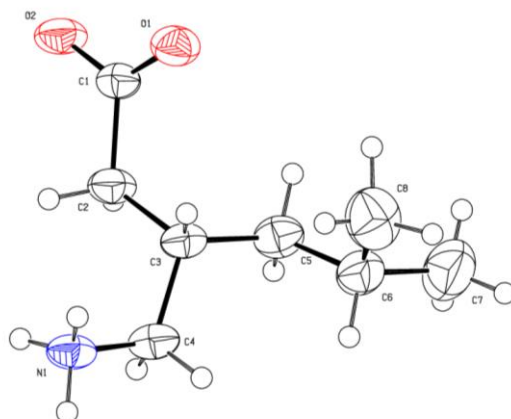


Figura 4.16: Estructura de la pregabalina anhidra con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.

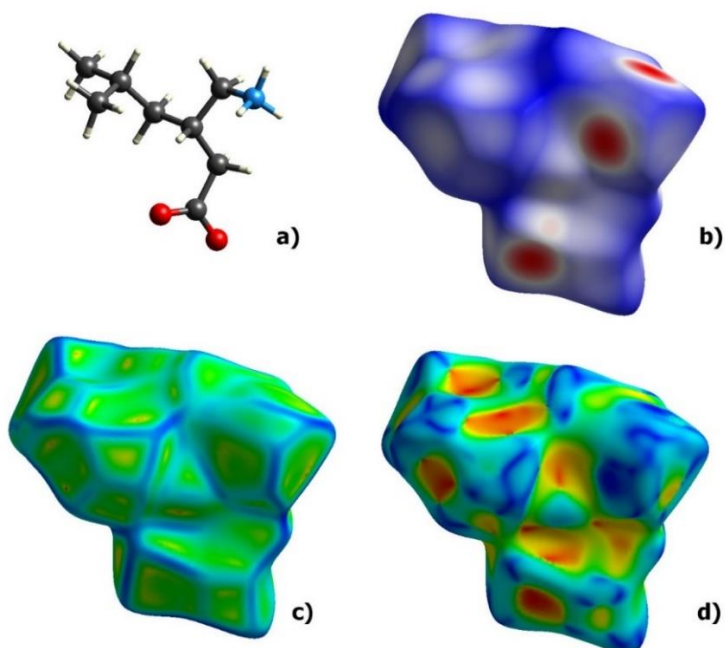


Figura 4.17: Superficie de Hirshfeld de la pregabalina: a) estructura química, b) d_{norm} , c) *curvedness*, d) *shape index*.

En la superficie de *curvedness* se puede apreciar que, aunque no existe una superficie plana extensa, si existen zonas planas que regularmente son indicios de un buen empaquetamiento. Por medio de la superficie *shape index* observamos que no existen evidencias de presencia de triángulos

rojos ni azules característicos de interacciones aromáticas. El coeficiente de empaquetamiento calculado para esta estructura es de 0.65 [79], más bajo que los coeficientes de las anteriores moléculas.

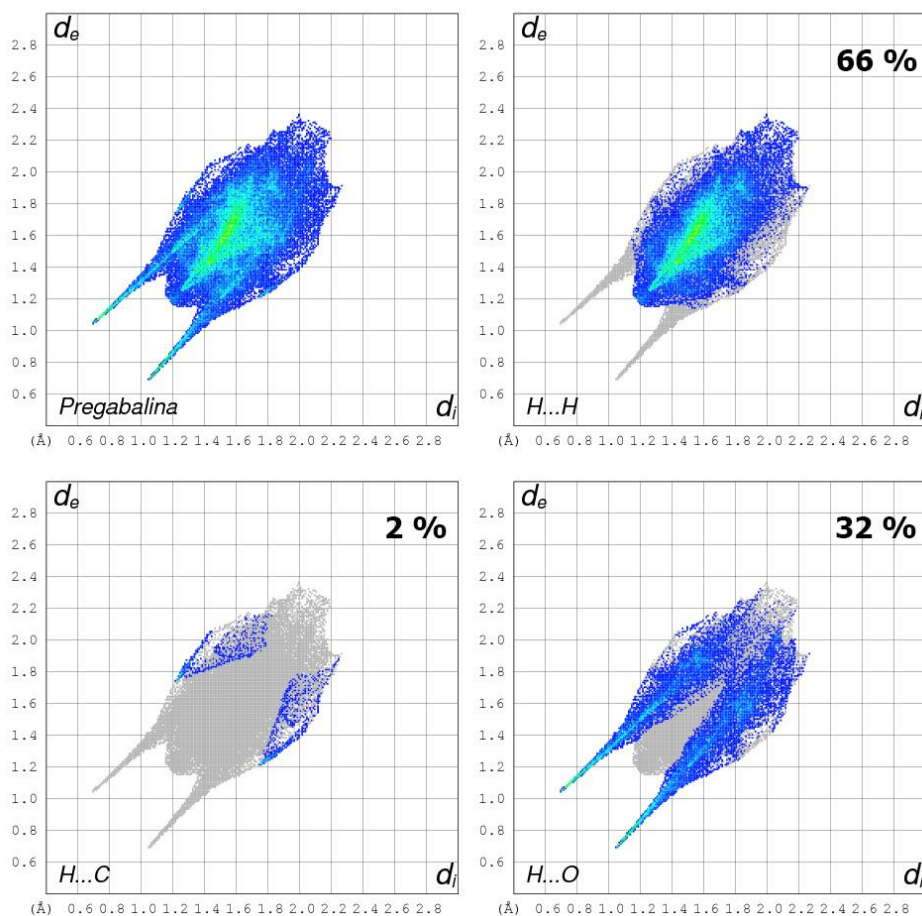


Figura 4.18 Clasificación de interacciones intermoleculares de la pregabalina mediante el porcentaje de ocupación del área en la superficie de Hirshfeld.

El porcentaje de contribución de cada interacción a la superficie de Hirshfeld es desglosado mediante la Figura 4.18. En primer lugar, las interacciones C...H solo representan el 2 % de la superficie, por lo que no supone una gran contribución para interacciones intermoleculares, mientras que el 98 % de las interacciones restantes pertenecen solo a dos grupos. Por un lado existen las interacciones H...H cuya interacción más pequeña está registrada en aproximadamente $d_i \sim d_e = 1.2 \text{ \AA}$, valor típico para esta clase de enlaces. Por otro lado, están las interacciones H...O que representan el 32 % de la superficie, teniendo esos picos característicos a una distancia $d_i + d_e = 1.8 \text{ \AA}$ que se relaciona con interacciones del tipo O-H...NR₂. En este caso sería, con el nitrógeno cargado positivamente, añadiendo nuevas formas de interacción que pueden verse en la Figura 4.19 donde los átomos de nitrógeno adquieren 3 posibles donadores de enlace (líneas rojas)

mientras que el oxígeno que está cargado negativamente adquiere un nuevo aceptor de enlace (líneas azules).

El análisis de propensión a formar puentes de hidrógeno usó un modelo de regresión logístico con variables del entorno de los grupos funcionales (Figura 4.20), clasificándolos en átomos donadores (N1) y aceptores (O1, O2). De todas las estructuras depositadas en la CSD, que presentan al menos un grupo funcional común, se seleccionaron 1070 para este análisis.

Para determinar cuáles son los parámetros adecuados para realizar la regresión logística, se utilizaron las 1070 moléculas para examinarlas y determinar si se presentan enlaces de hidrógeno con las condiciones anteriores, y cuáles son los grupos funcionales que las tienen.

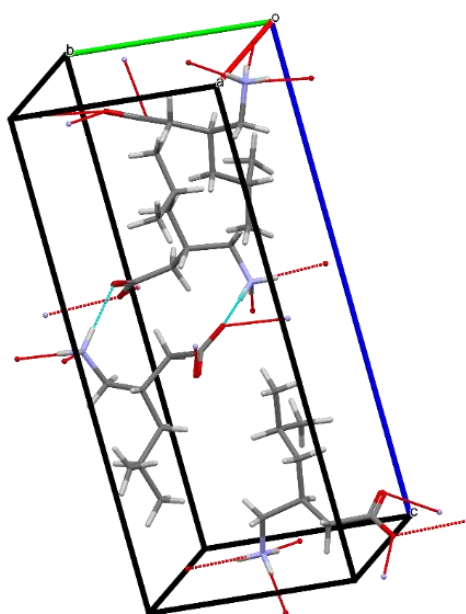


Figura 4.19: Interacciones por puente de hidrógeno en la celda unitaria de pregabalina.

Los datos encontrados se resumen en la Tabla 4.11, donde se encuentra que en los donadores el 91 % de los átomos si presentan enlaces por puente de hidrógeno, y fueron clasificados como verdaderos, mientras que el 9 % no tuvieron enlaces de hidrógeno por lo que se clasificaron como falsos. Los coeficientes obtenidos por la regresión logística se resumen en la Tabla 4.12.

Cada uno de los parámetros se analizó para saber si utilizarlo dentro del modelo era significativo, con los criterios usuales $p < 0.05$ y $|z| > 2$. La *densidad estérica de donador* es un parámetro que tiene un valor de $|z|$ igual a 1.729 con $p = 0.083$: es un parámetro no lo suficiente grande para tener un impacto en la regresión, por lo cual se elimina del modelo. El parámetro *aromaticidad de donador* tiene un valor de $|z|$ de 0.903 y $p = 0.366$, por lo cual también se elimina del cálculo de regresión.

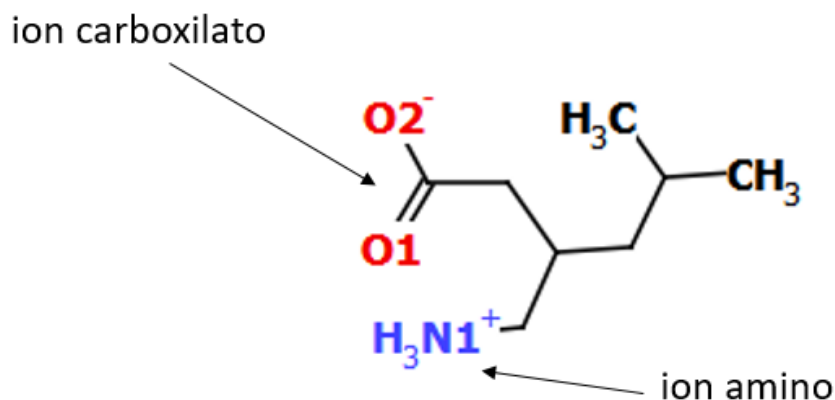


Figura 4.20: Clasificación de grupos funcionales en pregabalina.

Categoría	Átomos	VERDADERO	FALSO
Donadores	N1	3883	229
	otros	1925	326
		91%	9%
Aceptores	O1,O2	4128	114
	otros	1680	441
		91%	9%

Tabla 4.11: Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 1070 estructuras en la CSD.

Para validar el modelo de forma general, se calcula el área bajo la curva ROC con un valor de 0.829. Adicionalmente, se hace una prueba de χ^2 tomando los valores de desviación nula (4082 con 6362 grados de libertad) y de desviación residual (3167 con 6355 grados de libertad), dando como resultados valores de $p = 0$, $p = 1$, respectivamente. Estos datos rechazan la hipótesis nula (el modelo funciona con un solo parámetro, el intercepto α) y aceptan la necesidad de más parámetros para que el modelo de regresión funcione de forma correcta.

Un defecto de este modelo proviene del hecho que la teoría de regresión usada en *MERCURY* no se aplica correctamente para un zwitterión. En particular, no es posible predecir la formación de los puentes de hidrógeno observados en la Figura 4.19, donde cada grupo amonio forma tres puentes de hidrógeno. Las líneas punteadas de color azul y verde son interacciones intermoleculares visibles, mientras que las rojas marcan la posición de otra molécula de captopril pero que aún no ha sido desplegada en la interfaz gráfica del programa *MERCURY*.

Coeficientes	Estimado	Error estándar	Valor z	$p(z)$	Significancia	Límite inferior	Límite superior
Intercepto	4.654	0.179	25.922	3.744	3	4.306	5.01
Grupo donador-otro	-1.508	0.106	-14.121	2.801	3	-1.719	-1.3
Grupos aceptor-otro	-2.149	0.104	-20.583	3.821	3	-2.356	-1.946
Función competición	0.146	0.016	8.711	2.991	3	0.114	0.181
Densidad estérica de donador	-0.005	0.003	-1.729	0.083	0	-0.012	0
Densidad estérica de aceptor	-0.031	0.003	-9.098	9.144	3	-0.038	-0.024
Aromaticidad de donador	0.216	0.239	0.903	0.366	0	-0.247	0.69
Aromaticidad de aceptor	-1.416	0.256	-5.513	3.512	3	-1.92	-0.913
Grupo donador-ion amino (N1)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Grupo aceptor-ion carboxilato (O1,O2)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabla 4.12: Coeficientes de la regresión logística para pregabalina anhidra.

Los análisis anteriores se centraron tanto en el uso de una base de datos para desarrollar un modelo estadístico de formación de enlaces por puente de hidrógeno, como en la parte teórica de formación de superficies que cuantifican todos los contactos intermoleculares presentes en las moléculas dentro de la celda unitaria. La complementariedad molecular también utiliza una base de datos para generar relaciones entre parámetros, pero está más enfocada a parámetros de forma y de polaridad, comparando tres datos de forma y dos de polaridad, buscando que estos descriptores cumplan con ciertos criterios de diferencia. Los resultados de este análisis en la función “*molecular complementarity*” de *MERCURY* son presentados en las Tablas 4.13 y 4.14, tanto para la aspirina como el ácido salicílico.

Los datos para la aspirina arrojaron una correcta complementariedad con cuatro parámetros (tres de forma y uno polar) dando un 80 % de compatibilidad con la pregabalina anhidra. Por la parte del ácido salicílico, también se tiene una compatibilidad del 80 % con la pregabalina

anhidra. Ambos casos tienen una gran diferencia de momento dipolar, y siendo el segundo descriptor más importante del análisis ($\rho = 0.39, r = 0.28$), esto puede representar una desventaja al elegirlo frente a otras moléculas que no presenten una diferencia de momento dipolar tan marcada.

	Aspirina	Pregabalina	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.807	0.835	0.028	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	5.22	6.351	1.131	$\Delta < 3.23$	Si
Relación de ejes S/L	0.497	0.616	0.119	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.95	24.548	23.598	$\Delta < 5.94$	No
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.308	0.273	0.035	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.13: Análisis de complementariedad molecular de pregabalina y aspirina.

	Ácido salicílico	Pregabalina	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.787	0.835	0.048	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	3.416	6.351	2.935	$\Delta < 3.23$	Si
Relación de ejes S/L	0.368	0.616	0.248	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	1.566	24.548	22.982	$\Delta < 5.94$	No
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.3	0.273	0.027	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.14: Análisis de complementariedad molecular de pregabalina y ácido salicílico.

4.5. Pregabalina hidratada

La pregabalina hidratada cuenta con dos grupos funcionales, como mencionado en el párrafo anterior, además de una molécula de agua, que aumenta la cantidad de interacciones

intermoleculares por puente de hidrógeno y cambia los datos resultantes en comparación con la molécula de pregabalina anhidra, como se muestra en la Figura 4.21.

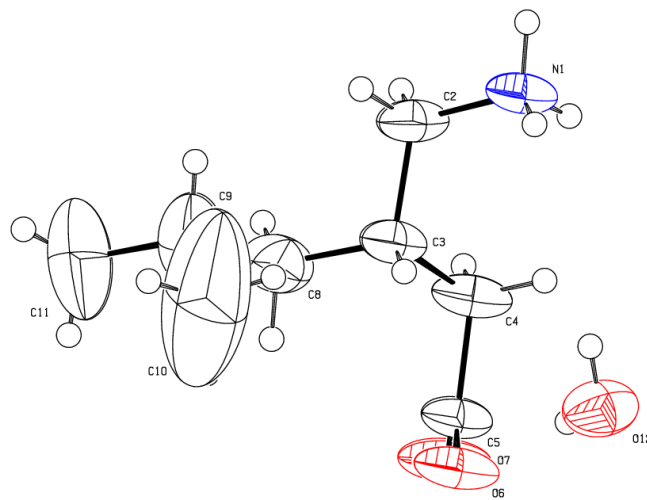


Figura 4.21: Estructura de la pregabalina hidratada con elipsoides de desplazamiento para átomos no hidrogenoides con un 50 % de nivel de probabilidad.

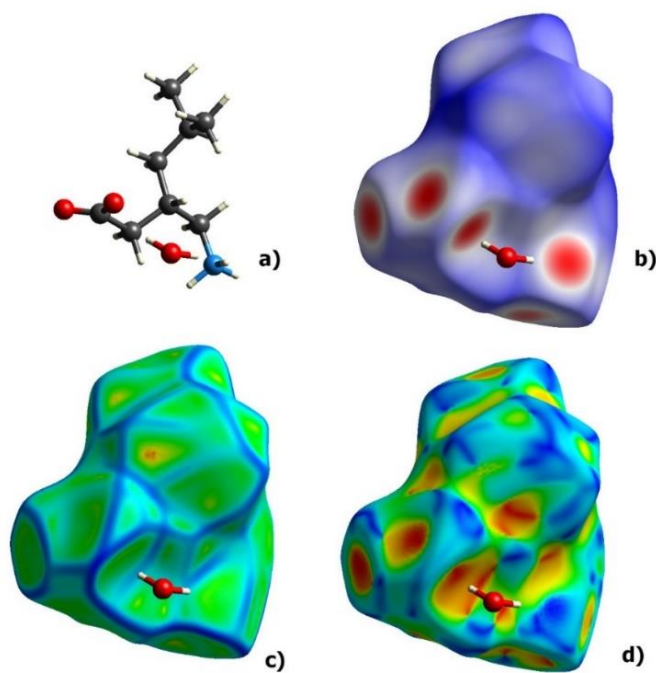


Figura 4.22: Superficie de Hirshfeld para pregabalina monohidratada: a) estructura química, b) d_{norm} , c) curvedness, d) shape index.

La estructura química de la pregabalina monohidratada se visualiza en la Figura 4.22 (inciso a), de tal forma que sean visibles las características de las superficies que no incluyen a la molécula de agua dentro de sus cálculos. Para la superficie de d_{norm} se observan puntos rojos muy marcados que señalan las interacciones en las que la suma de los radios de van der Waals es mayor a la

distancia entre átomos dentro y fuera de la superficie, notablemente también se observan zonas blancas que como se ha deducido hasta este momento son las interacciones $H \cdots H$. La Figura 4.22 (incisos c y d) da información del tipo de empaquetamiento de la molécula en la celda, visualizando que en la imagen de *shape index* no se presentan los triángulos característicos de interacciones aromáticas ni muchas zonas curvas (especialmente azules), y además, la superficie de *curvedness* presenta superficies no planas, por lo que se puede inferir que no hay un buen empaquetamiento, información que se corrobora con el cálculo del coeficiente de empaquetamiento de 0.6 [79]. Esto contrasta con el coeficiente de su versión anhidra (0.65), que puede deberse en gran medida a la presencia del agua que agranda el tamaño de la celda unitaria, sin llenar todo el nuevo espacio que crea.

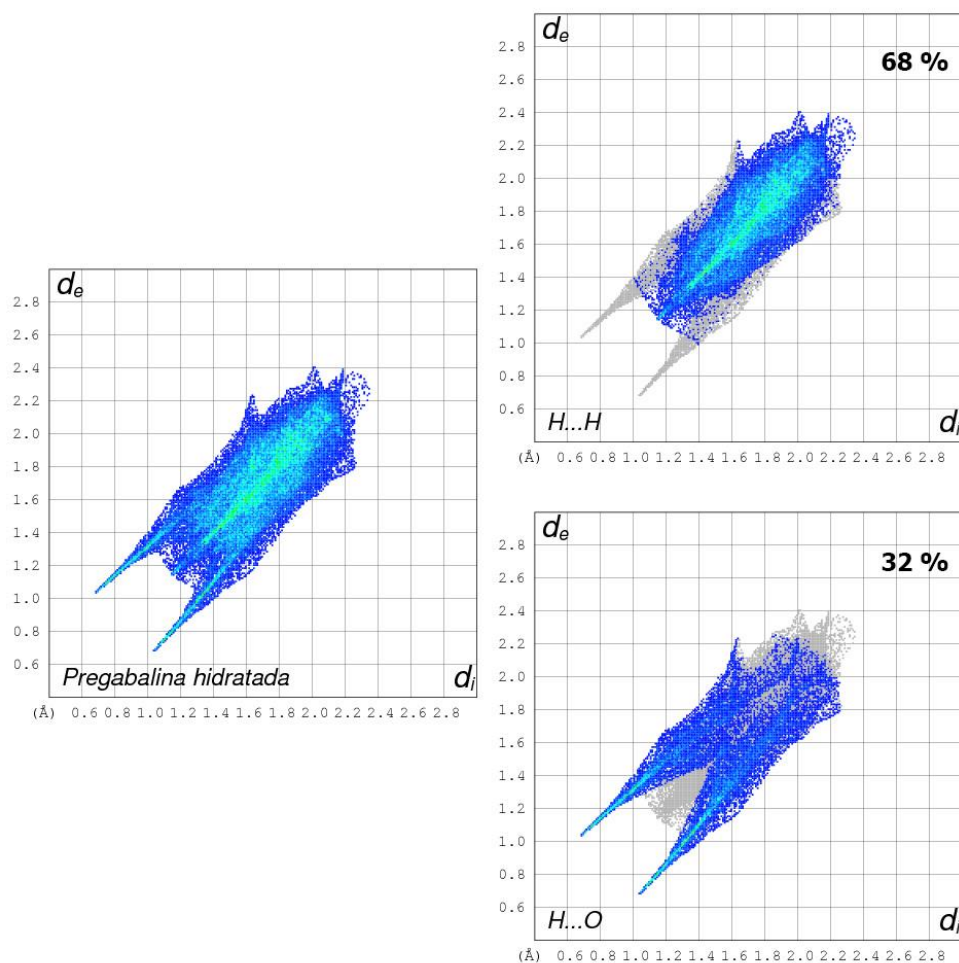


Figura 4.23: Clasificación de interacciones intermoleculares de la pregabalina monohidratada a través del porcentaje de ocupación de área en la superficie de Hirshfeld.

La superficie de Hirshfeld también nos muestra qué tipo de interacciones están presentes en la celda, por lo que se utilizan gráficos en 2D para hacer de la presentación de la información algo más fácil de manejar. En el caso concreto de la pregabalina monohidratada se presenta esta información en la Figura 4.23, con presencia de dos interacciones al contrario de su versión anhidra

que presentaba interacciones del tipo $C \cdots H$; mientras que el 68 % de las interacciones pertenece a las del tipo $H \cdots H$, el 32 % pertenece a las interacciones $O \cdots H$, más específicamente a las interacciones del tipo $O - H \cdots NR_2$ con $d_e + d_i \approx 1.8 \text{ \AA}$, con la posibilidad de aumentar tanto los donadores como aceptores de enlace por puente de hidrógeno como en su contraparte anhidra, solo que incluyendo a la molécula de agua dentro de estas posibilidades.

El análisis de probabilidad de formación de puentes de hidrógeno utiliza las variables del entorno de los grupos funcionales (Figura 4.24) clasificándolos en átomos donadores (N1, O12) y aceptores (O6, O7). De todas las estructuras depositadas en la CSD, que presentan al menos un grupo funcional en común, se seleccionaron 923 para este análisis.

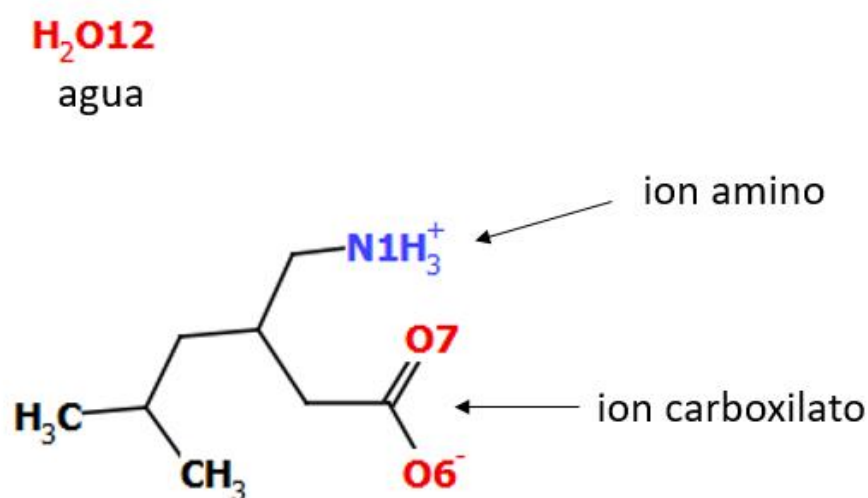


Figura 4.24: Clasificación de grupos funcionales en pregabalina monohidratada.

Los parámetros necesarios para hacer la regresión logística son encontrados a través de una búsqueda de moléculas que tienen los mismos grupos funcionales que nuestra molécula de estudio y además se cuenta si ese mismo grupo funcional forma un enlace por puente de hidrógeno con otra molécula, de tal forma que si la cumple se cuenta como verdadero, mientras que si no la cumple se toma como un falso (Tabla 4.15). Todos estos datos se utilizaron para calcular los coeficientes de los parámetros de la regresión logística, mostrados en la Tabla 4.16, además de los parámetros necesarios para verificar la validez del modelo.

Tres de los descriptores no cumplen con los valores requeridos de $p < 0.05$ o de $|z| > 2$ para considerarse significativos por lo que se eliminaron de la regresión. El área bajo la curva ROC es de 0.809, lo cual apenas se considera óptimo para validar la buena clasificación de verdaderos positivos y falsos positivos. Además, la información obtenida mediante la desviación nula (10510 con 10121 grados de libertad) y la desviación residual (8348 con 10112 grados de libertad) revela que la hipótesis nula de modelar las probabilidades de formación de enlace de hidrógeno con un

solo descriptor tiene un valor de $p = 0$, mientras que los valores obtenidos con las desviación residual confirman mediante el valor de $p = 1$, que son necesarios más parámetros para predecir de forma significativa las probabilidades de formación de enlaces por puente de hidrógeno.

Categoría	Átomos	VERDADERO	FALSO
Donadores	O12	2727	961
	N1	4228	476
	otros	2744	834
		81%	19%
Aceptores	O6,O7	5472	255
	O12	1688	1071
	otros	2539	945
		81%	19%

Tabla 4.15: Análisis de enlace de hidrógeno del conjunto de 923 estructuras en la CSD.

La probabilidad de formación de enlace de hidrógeno entre el átomo donador N1 y el átomo aceptor O6 como entre el átomo donador N1 y el átomo aceptor O7 es de 0.97, mientras que la probabilidad para la formación entre el átomo donador O12 y el aceptor O6 como entre el átomo donador O12 y el átomo aceptor O7 es de 0.89. Por último, el modelo predice otra interacción entre el átomo donador N1 y el átomo aceptor O12 con una probabilidad de 0.72.

Los descriptores de forma y de polaridad que son requeridos para analizar la complementariedad de la pregabalina monohidratada con la aspirina o con el ácido salicílico son mostrados en las Tablas 4.17 y 4.18.

Los parámetros de forma para la aspirina y la pregabalina hidratada cumplen con los criterios de diferencia de una forma satisfactoria, pero el descriptor de magnitud de momento dipolar no se cumple, obteniendo un 80 % de compatibilidad. Mientras que el análisis para el ácido salicílico cumple solo dos de los cinco criterios, teniendo solo un 40 % de compatibilidad. De esta forma este último resultado es una evidencia de la importancia de la elección correcta del coformador, no solo utilizando la cantidad de donadores y aceptores de enlace presentes en una molécula, sino también tomar en cuenta si un API está en su forma anhidra o hidratada.

Coefficientes	Estimado	Error estándar	Valor z	$p(z)$	Significancia	Límite inferior	Límite superior
Intercepto	2.908	0.119	24.268	4.203	3	2.675	3.144
Grupo donador-ion amino (N1)	1.545	0.104	14.749	3.114	3	1.34	1.751
Grupo donador-otros	0.145	0.107	1.355	0.175	0	-0.065	0.357
Grupo aceptor-agua (O12)	-3.363	0.121	-27.648	2.949	3	-3.603	-3.126
Grupo aceptor-otros	-1.883	0.077	-24.377	2.998	3	-2.035	-1.732
Función competición	0.073	0.006	12.131	7.196	3	0.061	0.085
Densidad estérica de donador	-0.003	0.002	-1.458	0.144	0	-0.007	0.001
Densidad estérica de aceptor	-0.031	0.002	-11.669	1.817	3	-0.036	-0.025
Aromaticidad de donador	-0.026	0.169	-0.159	0.873	0	-0.357	0.305
Aromaticidad de aceptor	-1.006	0.158	-6.36	2.004	3	-1.316	-0.696
Grupo donador-agua (O12)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Grupo aceptor-ion carboxilato (O6,O7)	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabla 4.16: Coeficientes de la regresión logística para pregabalina hidratada.

	Aspirina	Pregabalina	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.807	0.868	0.061	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	5.22	6.979	1.759	$\Delta < 3.23$	Si
Relación de ejes S/L	0.497	0.684	0.187	$\Delta < 0.275$	Si
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.95	24.045	23.095	$\Delta < 5.94$	No
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.308	0.333	0.025	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.17: Análisis de complementariedad molecular de pregabalina monohidratada y aspirina.

	Ácido salicílico	Pregabalina	Δ	Criterio	
Relación de ejes M/L	0.787	0.868	0.081	$\Delta < 0.31$	Si
Eje más corto [S] (Å)	3.416	6.979	3.563	$\Delta < 3.23$	No
Relación de ejes S/L	0.368	0.684	0.316	$\Delta < 0.275$	No
Magnitud de momento dipolar (Debye)	1.566	24.045	22.479	$\Delta < 5.94$	No
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.3	0.333	0.033	$\Delta < 0.294$	Si

Tabla 4.18: Análisis de complementariedad molecular de pregabalina monohidratada y ácido salicílico.

4.6. Diclofenaco

Este compuesto no se encuentra en forma libre en los APIs disponibles, sino en forma de sal de sodio. Al determinar su estructura, se determinó que se trataba de un hidrato no conocido hasta la fecha, con 3.5 moléculas de agua por cada molécula de diclofenaco sódico. La descripción de esta estructura y el mapa de Hirshfeld están disponibles en el artículo en acceso libre de la referencia [61]: <https://journals.iucr.org/e/issues/2020/12/00/jy2003/jy2003.pdf>

El diclofenaco no se encuentra en forma neutra, sino en forma aniónica, de tal manera que es probable que los métodos predictivos disponibles en *MERCURY* para estudiar la propensión de este API para formar puentes de hidrógeno no serán muy efectivos. Por otra parte, la presencia del

cación Na⁺ en la celda unidad interfiere durante el proceso de regresión logística del módulo *Hydrogen Bond Propensities* de *MERCURY*. Debido a estas dificultades, no se realizó un estudio de complementariedad de este API con la aspirina o el ácido salicílico.

Es difícil evaluar el potencial de cocrystalización del diclofenaco con la aspirina o el ácido salicílico. Sin embargo, algunos cocrystalales de este fármaco fueron cocrystalizados por otros grupos de investigación, usando diclofenaco en forma libre, por ejemplo con la 4,4'-bipiridina [83]

4.7. Resumen

A través de todos los estudios anteriores, se han encontrado diversos datos y evidencias de la presencia de potenciales donadores y aceptores de enlaces por puente de hidrógeno, que son factores claves para el diseño de cocrystalales, específicamente hablando de cocrystalales con aspirina y ácido salicílico y alguna de las cinco moléculas estudiadas; sin embargo, la sola presencia de estas estructuras no garantiza la formación de enlaces de hidrógeno y mucho menos la estabilización de cocrystalales. Por tal motivo es necesario conocer la importancia del tamaño de los API y cuáles donadores y aceptores representan la mejor tendencia a formar enlaces de hidrógeno y con qué átomos lo hacen.

Δ	Ácido mefenámico	Captopril	Ketoconazol	Pregabalina	Pregabalina hidratada	Criterio
Relación de ejes M/L	0.107 Si	0.144 Si	0.321 No	0.028 Si	0.061 Si	$\Delta < 0.31$
Eje más corto [S] (Å)	1.484 Si	1.056 Si	4.855 No	1.131 Si	1.759 Si	$\Delta < 3.23$
Relación de ejes S/L	0.038 Si	0.05 Si	0.145 Si	0.119 Si	0.187 Si	$\Delta < 0.275$
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.091 Si	3.629 Si	0.43 Si	23.598 No	23.095 No	$\Delta < 5.94$
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.141 Si	0.022 Si	0.086 Si	0.035 Si	0.025 Si	$\Delta < 0.294$
	100 %	100 %	60 %	80 %	80 %	

Tabla 4.19: Comparaciones aspirina y sus diferencias de parámetros por complementariedad molecular.

En las Tablas 4.19 y 4.20 se muestran las comparaciones entre moléculas de los distintos parámetros de forma y polaridad. Los datos de las diferencias revelan que el ácido mefenámico cumple con el 100 % de las condiciones al igual que el captopril para una buena interacción con la aspirina, mientras que la pregabalina anhidra como su contraparte la pregabalina monohidratada solo cumplen con el 80 %. El parámetro que no cumple con el criterio es el de la magnitud del momento dipolar, debido a la presencia de moléculas ionizadas y su carácter hidrófilo.

El ketoconazol cumple solo el 60 % de los criterios. El criterio de forma podría refutarse, sabiendo que muchas moléculas grandes cocrystalizan con estructuras pequeñas [84]. Pero eso aplica cuando la estructura tiene un coeficiente de empaquetamiento pequeño, que no es el caso del ketoconazol.

Para el caso del ácido salicílico, ahora una complementariedad total se da con el captopril, mientras que el ketoconazol y el ácido mefenámico sufren por la diferencia de tamaño del eje más pequeño. La pregabalina anhidra falla en la diferencia de momento dipolar pero no así su versión hidratada, que tiene diferencias muy marcadas tanto en la diferencia de momento dipolar como en los aspectos de forma.

Δ	Ácido mefenámico	Captopril	Ketoconazol	Pregabalina anhidra	Pregabalina hidratada	Criterio
Relación de ejes M/L	0.087 Si	0.126 Si	0.301 Si	0.048 Si	0.081 Si	$\Delta < 0.31$
Eje más corto [S] (Å)	3.3 No	2.87 Si	6.659 No	2.935 Si	3.563 No	$\Delta < 3.23$
Relación de ejes S/L	0.168 Si	0.178 Si	0.016 Si	0.248 Si	0.316 No	$\Delta < 0.275$
Magnitud de momento dipolar (Debye)	0.711 Si	3.013 Si	0.186 Si	22.982 No	22.479 No	$\Delta < 5.94$
Fracción de Nitrógeno y Oxígeno (FNO)	0.133 Si	0.014 Si	0.078 Si	0.027 Si	0.033 Si	$\Delta < 0.294$
	80 %	100 %	80 %	80 %	40 %	

Tabla 4.20: Comparaciones ácido salicílico y sus diferencias de parámetros por complementariedad molecular.

Las interacciones intermoleculares son las que gobiernan la forma en la que se mantienen unidas las moléculas, por lo tanto, es deseable cuantificar cuáles están presentes en el cristal. La

superficie de Hirshfeld nos ha servido como un método para analizar qué tipos de átomos se mantienen en contacto con sus alrededores de forma no covalente. Como se puede ver en la Figura 4.25 el porcentaje de las interacciones del tipo H...H va desde el 34.4 % hasta el 67.9 %, algo esperado en moléculas con gran cantidad de átomos de hidrógeno, siendo la única excepción la aspirina. El siguiente mayor contacto es el de tipo O...H, con porcentajes que van desde 11.4 % hasta el 41.5 %, siendo el captopril la molécula con mayor porcentaje detrás del ácido salicílico y la aspirina, seguido por ambas versiones de pregabalina y al final por porcentajes similares el ketoconazol y ácido mefenámico. Las siguientes interacciones con mayor presencia son las de tipo C...H, y finalmente se presentan otras interacciones como Cl...H (solo presente en el ketoconazol) con 17.2 % de presencia o el 10.3 % de aporte a las interacciones de captopril con S...H.

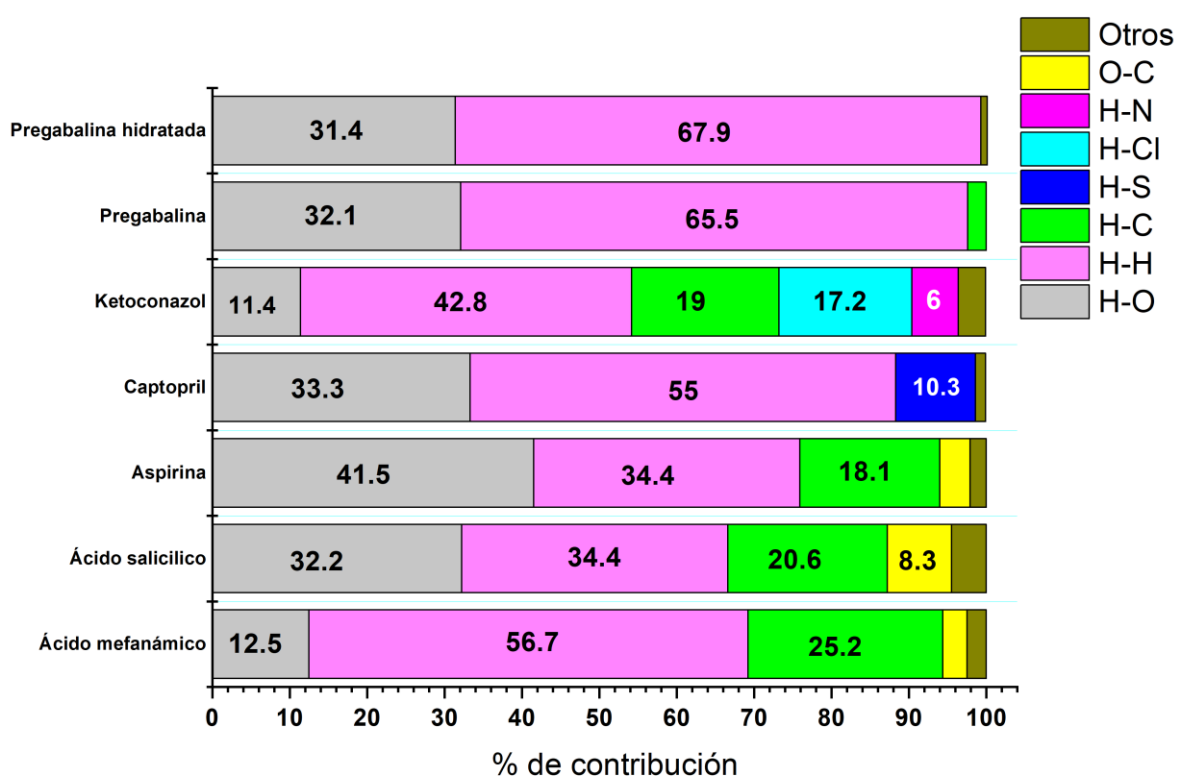


Figura 4.25: Resumen de interacciones por puentes de hidrógeno de diferentes estructuras.

En la Tabla 4.21 están resumidas las configuraciones de los enlaces de hidrógeno, siendo la mayoría de los contactos presentes en los APIs y predichos por la metodología usada. Sin embargo, los valores de dicha predicción en algunos casos no parecen significativos. Si se analizan de forma más detallada los datos obtenidos, podremos darnos cuenta que en realidad la probabilidad de formación de enlaces de hidrógeno no solo se refiere a la formación de algún enlace en sí, sino también al arreglo que adopta.

El ácido mefenámico es el único API que forma dímeros de la forma $R_2^2(8)$ al igual que la aspirina, además de tener un valor similar de probabilidad de formación de enlaces y parámetros similares en la geometría de los enlaces. El captopril tiene una probabilidad de formación de 0.35 para la configuración $C_1^1(7)$ y una probabilidad de 0.25 para la configuración $C_1^1(9)$. Para este tipo de análisis se necesita al menos tener un donador y aceptor de enlace dentro de la molécula, por lo que el ketoconazol queda descartado.

Molécula	<i>D – H</i>	<i>A</i>	Probabilidad	Arreglo intermolecular
Ácido mefenámico	O2 – H2	O1	0.37	$R_2^2(8)$
Captopril	O3 – H3	O1	0.35	$C_1^1(7)$
	S1 – H1	O2	0.25	$C_1^1(9)$
Ketoconazol	No se pudo realizar la prueba por falta de donadores de enlace			
Pregabalina	N1 – H1B	O1	0.97	$C_1^1(7)$
	N1 – H1A	O2	0.97	$C_1^1(7)$
	N1 – H1C	O2	No se pudo calcular	$C_1^1(7)$
Pregabalina monohidratada	N1 – H1D	O6	0.96	$C_1^1(7)$
	N1 – H1F	O7	0.96	$C_1^1(7)$
	O12 – H12A	O6	0.89	$D_1^1(2)$
	O12 – H12B	O7	0.89	$D_1^1(2)$
	N1 – H1E	O12	0.74	$D_1^1(2)$
Aspirina	O1 – H1	O2	0.40	$R_2^2(8)$
Ácido salicílico	O2 – H5	O1	0.26	$R_2^2(8)$

Tabla 4.21: Enlaces de hidrógeno y sus configuraciones en los cristales de API estudiados.

Las probabilidades para los enlaces de hidrógeno en pregabalina anhidra fueron de 0.97, para dos de las tres presentes con configuración $C_1^1(7)$, pues una no fue detectada. Para la pregabalina monohidratada se encontraron dos interacciones similares a la de su contraparte anhidra, pero es precisamente la tercera interacción que no es detectada la que cambia de configuración a una de dímeros que no son cíclicos, denotados como $D_1^1(2)$.

5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

Con toda la información antes resumida, podemos llegar a la conclusión de que el ácido mefenámico es el mejor candidato para la formación de cocristales con la aspirina debido a su 100% de complementariedad molecular, además de presentar el mismo arreglo de enlaces de hidrógeno con valores de geometría similar, aun cuando no tiene un gran porcentaje de interacciones O...H (12.5 %).

El coformador menos favorable es el ketoconazol, pues tiene solo un 60 % de complementariedad molecular, y, además, no se pudo realizar el análisis de formación de enlace de hidrógeno lo cual ya es un mal indicio. Para las demás moléculas se podría argumentar que el captopril tiene una complementariedad molecular de 100 %, aunque los valores de geometría de enlaces de hidrógeno son diferentes a los de la aspirina. La pregabalina tienen una gran magnitud en su momento dipolar, además de valores de geometría también diferentes a los de la aspirina, por lo que el orden a mejor candidato para coformador de aspirina quedaría de la siguiente forma:

Ácido mefenámico > captopril > pregabalina anhidra y monohidratada > ketoconazol

Para el ácido salicílico, se puede utilizar tanto el ácido mefenámico como el captopril como posibles candidatos para coformador. Pero viendo los parámetros de geometría de enlace de hidrógeno, se revela que el captopril tiene valores más similares al ácido salicílico, por lo que se elige como el candidato más apropiado, seguido del ácido mefenámico debido a la presencia de dímeros, comunes en la mayoría de los ácidos orgánicos. Para la clasificación de la pregabalina, la molécula anhidra tiene una mejor compatibilidad (80 %) que su contraparte hidratada (en los parámetros de forma) que solo tiene un 40 % de compatibilidad con el ácido salicílico. Por último, el ketoconazol al no poseer análisis de probabilidad de formación de enlaces, se hace difícil saber con exactitud si es un buen coformador, por lo que el orden a mejor candidato para cocrystalizar con el ácido salicílico queda de la siguiente forma:

Captopril > ácido mefenámico > pregabalina anhidra > ketoconazol y pregabalina monohidratada

Ahora que se conoce cuáles son los candidatos ideales para formar cocristales, se puede diseñar experimentos para obtener cocristales de aspirina y ácido salicílico con el ácido mefenámico y el captopril. Según la Figura 2.1, las relaciones de concentraciones sugeridas tanto para la aspirina como el ácido salicílico, serían 1:1 o 2:1 (aspirina-coformador), mientras que la Figura 2.2 nos dice que los primeros disolventes que se deberían probar serían el acetonitrilo, el 2-propanol o el etil acetato para la aspirina, y el etanol o metanol para el ácido salicílico.

Todos estos experimentos pueden conducir a encontrar nuevas estructuras cristalinas como fue el caso del diclofenaco sódico en esta tesis, o a mejorar la información de las estructuras cristalinas ya refinadas depositadas en bases de datos como la CSD.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] T. D. Warner and J. A. Mitchell, "Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 21, pp. 13371–13373, 2002, doi: 10.1073/pnas.222543099.
- [2] V. Knapp, G. A. Christie, and M. J. Seller, "Thalidomide and Congenital Abnormalities", *Lancet*, vol. 280, no. 7249, p. 249, 1962, doi: 10.1016/S0140-6736(62)92347-4.
- [3] R. J. D'Amato, M. S. Loughnan, E. Flynn, and J. Folkman, "Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 91, no. 9, pp. 4082–4085, 1994, doi: 10.1073/pnas.91.9.4082.
- [4] K. F. Konidaris *et al.*, "Metal ion-assisted transformations of 2-pyridinealdoxime and hexafluorophosphate", *Dalton Trans.*, vol. 41, no. 10, pp. 2862–2865, 2012, doi: 10.1039/c1dt11881a.
- [5] N. Shan, M. L. Perry, D. R. Weyna, and M. J. Zaworotko, "Impact of pharmaceutical cocrystals: The effects on drug pharmacokinetics", *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 10, no. 9, pp. 1255–1271, 2014, doi: 10.1517/17425255.2014.942281.
- [6] P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. L. Peterson, M. B. Hickey, T. R. Shattock, and M. J. Zaworotko, "Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients", *Chem. Commun.*, vol. 10, no. 36, pp. 4601–4603, 2005, doi: 10.1039/b501304f.
- [7] I. S. Fraser, C. Pearse, R. P. Shearman, P. M. Elliott, J. McIlveen, and R. Markham, "Efficacy of mefenamic acid in patients with a complaint of menorrhagia", *Obstet. Gynecol.*, vol. 58, no. 5, pp. 543–551, 1981. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/7029369>.
- [8] J. Bonnar and B. L. Sheppard, "Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid", *BMJ*, vol. 313, no. 7057, pp. 579–582, 1996, doi: 10.1136/bmj.313.7057.579.
- [9] D. G. Vidt, E. L. Bravo, and F. M. Fouad, "Captopril", *N. Engl. J. Med.*, vol. 306, no. 4, pp. 214–219, 1982.
- [10] M. F. R. Martin, F. McKenna, H. A. Bird, K. E. Surrall, J. S. Dixon, and V. Wright, "Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis?", *Lancet*, vol. 323, no. 8390, pp. 1325–1328, 1984.
- [11] T. K. Daneshmend and D. W. Warnock, "Clinical pharmacokinetics of ketoconazole", *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 14, no. 1, pp. 13–34, 1988.
- [12] N. Sonino, "The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production", *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 13, pp. 812–818, 1987.
- [13] J. E. Frampton and R. H. Foster, "Pregabalin", *Drugs*, vol. 65, no. 1, pp. 111–118, 2005.
- [14] E. Ben-Menachem, "Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice", *Epilepsia*, vol. 45, pp. 13–18, 2004.
- [15] R. A. Moore, S. Straube, P. J. Wiffen, S. Derry, and H. J. McQuay, "Pregabalin for acute and chronic pain in adults", *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, 2009.
- [16] N. M. Davies and K. E. Anderson, "Clinical pharmacokinetics of diclofenac", *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 33, no. 3, pp. 184–213, 1997.
- [17] T. J. Gan, "Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile", *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 26, no. 7, pp. 1715–1731, 2010.
- [18] L. Fang *et al.*, "Physicochemical and crystallographic characterization of mefenamic acid complexes with alkanolamines", *J. Pharm. Sci.*, vol. 93, no. 1, pp. 144–154, 2004.
- [19] J. Bojarska, W. Maniukiewicz, A. Fruziński, L. Sieroń, and M. Remko, "Captopril and its dimer captopril disulfide: comparative structural and conformational studies", *Acta Crystallogr.*

- Sect. C Struct. Chem.*, vol. 71, no. 3, pp. 199–203, 2015.
- [20] O. M. Peeters, N. M. Blaton, J. G. Gerber, and J. Gal, "(+)-cis-1-Acetyl-4-(4-[(2R, 4S)-2-(2, 4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1, 3-dioxolan-4-yl] methoxy) phenyl) piperazine [(2R, 4S)-(+)-ketoconazole]", *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 60, no. 3, pp. o367–o369, 2004.
- [21] N. Venu, P. Vishweshwar, T. Ram, D. Surya, and B. Apurba, "(S)-3-(Ammoniomethyl)-5-methylhexanoate (pregabalin)", *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.*, vol. 63, no. 5, pp. o306–o308, 2007.
- [22] U. B. R. Khandavilli, M. Lusi, and P. J. Frawley, "Plasticity in zwitterionic drugs: the bending properties of Pregabalin and Gabapentin and their hydrates", *IUCrJ*, vol. 6, no. 4, pp. 630–634, 2019.
- [23] R. N. Devi, A. D. Stephen, P. Justin, K. Saravanan, P. Macchi, and C. Jelsch, "Topological and electrostatic properties of diclofenac molecule as a non-steroidal anti-inflammatory drug: An experimental and theoretical study", *J. Mol. Struct.*, vol. 1196, pp. 42–53, 2019.
- [24] W. C. Hamilton, "Significance tests on the crystallographic *R* factor", *Acta Crystallogr.*, vol. 18, no. 3, pp. 502–510, Mar. 1965, doi: 10.1107/S0365110X65001081.
- [25] M. Woińska, S. Grabowsky, P. M. Dominiak, K. Woźniak, and D. Jayatilaka, "Hydrogen atoms can be located accurately and precisely by x-ray crystallography", *Sci. Adv.*, vol. 2, no. 5, p. e1600192, 2016.
- [26] X. Ou, X. Li, H. Rong, L. Yu, and M. Lu, "A general method for cultivating single crystals from melt microdroplets", *Chem. Commun.*, vol. 56, no. 69, pp. 9950–9953, 2020, doi: 10.1039/d0cc03157g.
- [27] N. Schultheiss and A. Newman, "Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties", *Cryst. Growth Des.*, vol. 9, no. 6, pp. 2950–2967, 2009, doi: 10.1021/cg900129f.
- [28] S. L. Childs, G. P. Stahly, and A. Park, "The salt-cocrystal continuum: The influence of crystal structure on ionization state", *Mol. Pharm.*, vol. 4, no. 3, pp. 323–338, 2007, doi: 10.1021/mp0601345.
- [29] D. P. Kale, S. S. Zode, and A. K. Bansal, "Challenges in Translational Development of Pharmaceutical Cocrystals", *J. Pharm. Sci.*, vol. 106, no. 2, pp. 457–470, 2017, doi: 10.1016/j.xphs.2016.10.021.
- [30] M. L. Cheney, D. R. Weyna, N. Shan, M. Hanna, L. Wojtas, and M. J. Zaworotko, "Cofomer selection in pharmaceutical cocrystal development: a case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics", *J. Pharm. Sci.*, vol. 100, no. 6, pp. 2172–2181, 2011.
- [31] S. Kumar and A. Nanda, "Pharmaceutical cocrystals: An overview", *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 79, no. 6, pp. 858–871, 2017, doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000302.
- [32] S. R. Vippagunta, H. G. Brittain, and D. J. W. Grant, "Crystalline solids", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 48, no. 1, pp. 3–26, 2001.
- [33] A. D. Bond, R. Boese, and G. R. Desiraju, "On the polymorphism of aspirin", *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 46, no. 4, pp. 615–617, 2007, doi: 10.1002/anie.200602378.
- [34] S. Aitipamula *et al.*, "Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name?", *Cryst. Growth Des.*, vol. 12, no. 5, pp. 2147–2152, 2012, doi: 10.1021/cg3002948.
- [35] F. Lara-Ochoa and G. Espinosa-Pérez, "Cocrystals definitions", *Supramol. Chem.*, vol. 19, no. 8, pp. 553–557, 2007, doi: 10.1080/10610270701501652.
- [36] A. D. Bond, "What is a co-crystal?", *CrystEngComm*, vol. 9, no. 9, pp. 833–834, 2007, doi: 10.1039/b708112j.
- [37] Center of Drug Evaluation and Research, "Regulatory classification of pharmaceutical cocrystals, guidance for industry", *Food Drug Adm. U.S. Dep. Heal. Hum. Serv.*, no. February,

- pp. 1–4, 2018, Available: <https://www.fda.gov/media/81824/download>.
- [38] M. Rodrigues, B. Baptista, J. A. Lopes, and M. C. Sarraguça, “Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges”, *Int. J. Pharm.*, vol. 547, no. 1–2, pp. 404–420, 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.024.
- [39] J. Lu and S. Rohani, “Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocrystal”, *Org. Process Res. Dev.*, vol. 13, no. 6, pp. 1269–1275, Nov. 2009, doi: 10.1021/op900047r.
- [40] A. Y. Sheikh, S. Abd Rahim, R. B. Hammond, and K. J. Roberts, “Scalable solution cocrystallization: case of carbamazepine–nicotinamide I”, *CrystEngComm*, vol. 11, no. 3, pp. 501–509, 2009.
- [41] C. Neurohr *et al.*, “Naproxen–nicotinamide cocrystals: Racemic and conglomerate structures generated by CO₂ antisolvent crystallization”, *Cryst. Growth Des.*, vol. 15, no. 9, pp. 4616–4626, 2015.
- [42] S. Kudo and H. Takiyama, “Production method of carbamazepine/saccharin cocrystal particles by using two solution mixing based on the ternary phase diagram”, *J. Cryst. Growth*, vol. 392, pp. 87–91, 2014.
- [43] P. Luger, *Modern X-ray analysis on single crystals*. de Gruyter, 2011.
- [44] C. Giacovazzo, H. L. Monaco *et al.*, *Fundamentals of crystallography*, vol. 7. Oxford university press, USA, 2002.
- [45] C. G. Darwin, “XCII. The reflexion of X-rays from imperfect crystals”, *London, Edinburgh, Dublin Philos. Mag. J. Sci.*, vol. 43, no. 257, pp. 800–829, 1922.
- [46] A. V Laktionov, A. I. Chulichkov, N. M. Chulichkova, G. V Fetisov, Y. P. Pyt’ev, and L. A. Aslanov, “Modeling of Bragg intensity profiles. 1. Allowance for crystal mosaicity”, *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 22, no. 4, pp. 315–320, 1989.
- [47] R. W. Harrison, “Phase problem in crystallography”, *JOSA a*, vol. 10, no. 5, pp. 1046–1055, 1993.
- [48] M. De Graef and M. E. McHenry, *Structure of materials: an introduction to crystallography, diffraction and symmetry*. Cambridge University Press, 2012.
- [49] P. J. Brown, A. G. Fox, E. N. Maslen, M. A. O’keefe, and B. T. M. Willis, “Intensity of diffracted intensities”, *Int. tables Crystallogr.*, 2006.
- [50] E. Prince and P. T. Boggs, “Least squares”, *Int. tables Crystallogr.*, 2006.
- [51] A. Linden, “Obtaining the best results: aspects of data collection, model finalization and interpretation of results in small-molecule crystal-structure determination”, *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 76, no. 6, pp. 765–775, 2020.
- [52] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, and S. C. Ward, “The Cambridge structural database”, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, vol. 72, no. 2, pp. 171–179, 2016, doi: 10.1107/S2052520616003954.
- [53] I. J. Bruno *et al.*, “New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures”, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.*, vol. 58, no. 3 PART 1, pp. 389–397, 2002, doi: 10.1107/S0108768102003324.
- [54] C. F. MacRae *et al.*, “Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction”, *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 53, pp. 226–235, 2020, doi: 10.1107/S1600576719014092.
- [55] I. J. Bruno *et al.*, “Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information”, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 44, no. 6, pp. 2133–2144, 2004, doi: 10.1021/ci049780b.
- [56] Stoe & Cie, “X-Area and X-RED32.” Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, 2019.
- [57] G. M. Sheldrick, “SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination”, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, vol. 71, no. 1, pp. 3–8, 2015, doi: 10.1107/S2053273314026370.

- [58] G. M. Sheldrick, "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.*, vol. 71, no. Md, pp. 3–8, 2015, doi: 10.1107/S2053229614024218.
- [59] L. J. Bourhis, O. V. Dolomanov, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, "The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment - Olex2 dissected", *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, vol. 71, no. 1, pp. 59–75, 2015, doi: 10.1107/S2053273314022207.
- [60] R. I. Cooper, R. O. Gould, S. Parsons, and D. J. Watkin, "The derivation of non-merohedral twin laws during refinement by analysis of poorly fitting intensity data and the refinement of non-merohedrally twinned crystal structures in the program CRYSTALS", *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 35, no. 2, pp. 168–174, 2002, doi: 10.1107/S0021889802000249.
- [61] I. A. Nieto, S. Bernès, and A. Pérez-Benítez, "Crystal structure of a new hydrate form of the NSAID sodium diclofenac", *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 76, pp. 1846–1850, 2020, doi: 10.1107/S2056989020015108.
- [62] A. Delori, P. T. A. Galek, E. Pidcock, M. Patni, and W. Jones, "Knowledge-based hydrogen bond prediction and the synthesis of salts and cocrystals of the anti-malarial drug pyrimethamine with various drug and GRAS molecules", *CrystEngComm*, vol. 15, no. 15, pp. 2916–2928, 2013.
- [63] P. T. A. Galek, L. Fábíán, W. D. S. Motherwell, F. H. Allen, and N. Feeder, "Knowledge-based model of hydrogen-bonding propensity in organic crystals", *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.*, vol. 63, no. 5, pp. 768–782, 2007, doi: 10.1107/S0108768107030996.
- [64] P. T. A. Galek, F. H. Allen, L. Fábíán, and N. Feeder, "Knowledge-based H-bond prediction to aid experimental polymorph screening", *CrystEngComm*, vol. 11, no. 12, pp. 2634–2639, 2009, doi: 10.1039/b910882c.
- [65] J. Starkweather and A. K. Moske, "Multinomial logistic regression" 2011.
- [66] J. Fan, S. Upadhye, and A. Worster, "Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves", *Can. J. Emerg. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 19–20, 2006.
- [67] L. Fábíán, "Cambridge structural database analysis of molecular complementarity in cocrystals", *Cryst. Growth Des.*, vol. 9, no. 3, pp. 1436–1443, 2009, doi: 10.1021/cg800861m.
- [68] M. A. Spackman and D. Jayatilaka, "Hirshfeld surface analysis", *CrystEngComm*, vol. 11, no. 1, pp. 19–32, 2009, doi: 10.1039/b818330a.
- [69] F. L. Hirshfeld, "Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities", *Theor. Chim. Acta*, vol. 44, no. 2, pp. 129–138, 1977, doi: 10.1007/BF00549096.
- [70] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, "Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces", *Chem. Commun.*, no. 37, pp. 3814–3816, 2007.
- [71] J. J. McKinnon, F. P. A. Fabbiani, and M. A. Spackman, "Comparison of polymorphic molecular crystal structures through Hirshfeld surface analysis", *Cryst. Growth Des.*, vol. 7, no. 4, pp. 755–769, 2007.
- [72] S. Hyde *et al.*, *The language of shape: the role of curvature in condensed matter: physics, chemistry and biology*. Elsevier, 1996.
- [73] J. J. Koenderink and A. J. van Doorn, "Surface shape and curvature scales", *Image Vis. Comput.*, vol. 10, no. 8, pp. 557–564, 1992, doi: 10.1016/0262-8856(92)90076-F.
- [74] J. J. Koenderink, *Solid shape*. MIT press, 1990.
- [75] S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka, and M. A. Spackman, "CrystalExplorer." 2017, [Online]. Available: <https://crystalexplorer.scb.uwa.edu.au/>.
- [76] G. Oszlányi and A. Sütő, "Ab initio structure solution by charge flipping", *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, vol. 60, no. 2, pp. 134–141, 2004.
- [77] R. Henderson and J. K. Moffat, "The difference Fourier technique in protein crystallography:

- errors and their treatment”, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, vol. 27, no. 7, pp. 1414–1420, 1971.
- [78] J. J. McKinnon, M. A. Spackman, and A. S. Mitchell, *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals*, vol. 60, no. 6. 2004.
- [79] A. I. Kitaigorodskii, “The principle of close packing and the condition of thermodynamic stability of organic crystals”, *Acta Crystallogr.*, vol. 18, no. 4, pp. 585–590, 1965, doi: 10.1107/s0365110x65001391.
- [80] L. J. Farrugia, “WinGX and ORTEP for Windows: an update”, *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 45, no. 4, pp. 849–854, 2012.
- [81] M. A. Spackman and J. J. McKinnon, “Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals”, *CrystEngComm*, vol. 4, no. 66, pp. 378–392, 2002, doi: 10.1039/b203191b.
- [82] E. Pidcock and W. D. S. Motherwell, “A new model of crystal packing”, *Chem. Commun.*, vol. 3, no. 24, pp. 3028–3029, 2003, doi: 10.1039/b310873b.
- [83] Q. Zheng, S. L. Rood, D. K. Unruh, and K. M. Hutchins, “Unique supramolecular complex of diclofenac: Structural robustness, crystal-to-crystal solvent exchange, and mechanochemical synthesis”, *Chem. Commun.*, vol. 55, no. 53, pp. 7639–7642, 2019, doi: 10.1039/c9cc03946e.
- [84] D. Chakrabarty, H. Nagase, M. Kamijo, T. Endo, and H. Ueda, “Crystal structure of equimolar complex of lauric acid and nicotinamide”, *Anal. Sci. X-ray Struct. Anal. Online*, vol. 22, no. 3, pp. 10–12, 2006, doi: 10.2116/analscix.22.x27.