



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
INSTITUTO DE QUÍMICA**



**DESARROLLO FARMACÉUTICO. SÍNTESIS Y
CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES DE KETOROLACO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

GUSTAVO ALESSANDRO MARTÍNEZ MILLÁN

DIRECTOR: Dr. JESÚS VALDÉS MARTÍNEZ

ASESORA: M. en F. LETICIA HUERTA FLORES



México D.F., 04 de Febrero de 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- Considero más valiente al que conquista sus deseos,

Que al que conquista a sus enemigos

Ya que la victoria más dura

Es la victoria sobre uno mismo-

Aristóteles

*- Hay hombres que luchan un día y son buenos,
Hay otros que luchan un año y son mejores,
Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos,
Pero hay los que luchan toda la vida,
Esos son los imprescindibles-*

Bertolt Brecht

AGRADECIMIENTOS

A mi autor, *el Químico del universo*; que sin ti no sería más que sobras y arena.
No busco la descendencia de las estrellas, o la sabiduría entre los hombres, ni la gloria en los ejércitos... solo tú, eterno, sabio, glorioso.

A mis padres; *Justina y Gustavo* a ustedes debo mí llegada a este mundo y gran parte de lo que soy ahora.

Dulce y Claudia†, mis hermanas, cómplices y compañeras, carnala contigo me acerque a la química.

Ernestina Carpio García†, de usted aprendí a luchar.

A mi familia, los *Martínez* y los *Millán*, mis amigos, mis cómplices, mis hermanos, por compartir fragmentos de su vida.

Filemón Millán y Aurelio Martínez, mis primeros maestros, *Virginia Benítez y Maura Portillo* por tanto cariño y ejemplo de vida.

A los *Hernández* que no son solo mi familia; también mis amigos, además por mostrarme la vida desde un ángulo diferente al que he conocido.

Yusen, de los pequeños es de quien más se aprende.

Miguel Ángel Álvarez su apoyo me ha sido necesario; *Raquel Ayala* por ese brazo de soporte. Gracias familia *Álvarez Ayala* por tanto apoyo incondicional.

A la UNAM; *mi alma mater...*

Zaragoza; siempre serás mi casa...

Instituto de Química; *mi horizonte.*

A mis profesores porque a lo largo de mi formación en todos los niveles, recibí enseñanza académica, heredé consejos, amistades y al final de todos he aprendido.

Dr. Jesús Valdés Martínez porque sin todo su apoyo, este proyecto y otros más no hubiesen sido posibles, me ha abierto las puertas al fabuloso mundo de la investigación, además que constantemente aprendo del investigador, del profesor, y del ser humano que es.

Mtro. Simón Hernández Ortega su cordialidad me ha sido esencial, además de su amistad, asesoría y conocimientos compartidos.

Mtra. Leticia Huerta Flores a usted debo enseñanza académica y sobretodo de vida, gracias por su amistad.

A mis amigos y asesores técnicos, *Dra. Elizabeth Reyes, Dr. Fabián Cuétara, Mtro. Paulino Eduardo, Lic. Daniela Arias, Lic. Andrés Tapia, Mtro. Alejandro Aguilera*, porque he encontrado verdaderas e incondicionales amistades.

Dra. Beatriz Quiroz, Dr. Alejandro Dorazco, Q.F.B. Roció Patiño, Dr. Thomas Rocha por su invaluable ayuda en la obtención de resultados.

A mis honorables sinodales, *Mtra. Paty Demare, Dr. Vicente Hernández, Dra. Lourdes castillo* por sus útiles y valiosos consejos.

Al consejo nacional de ciencia y tecnología (CONACyT) por financiar mi estancia en el Instituto de Química.

Este, mi primer libro que me acompañara toda la vida, y será un recordatorio de lo agradecido que me encuentro, dedicado a todos los que han estado a lo largo de mi vida y formación académica, familia, amigos, profesores, *con cariño recuerdo a los que se han marchado, con respeto miro a todos de quien he aprendido.*

Sofía

Las palabras y las letras son insuficientes,

Gracias

Que sin ti la vida no sería igual

*Gracias por ayudarme a izar mis velas para emprender mi viaje con rumbo a
Ítaca...*

Hago suyo este trabajo, a todos ustedes mi eterna gratitud.

Vergelt 's Gott!

Gott mit Uns

- Si soy grande, es porque he caminado sobre hombros de gigantes-

Isaac Newton

ÍNDICE

| CONTENIDO | PÁGINA |
|--|---------------|
| Resumen | 1 |
| 1. Introducción | 3 |
| 2. Antecedentes | 4 |
| 2.1. Química supramolecular | 4 |
| 2.2. Autoensamble | 4 |
| 2.3. Ingeniería cristalina | 5 |
| 2.4. Interacciones intermoleculares | 6 |
| 2.4.1. Enlace de hidrógeno | 7 |
| 2.4.2. Categorías de enlace de hidrógeno | 7 |
| 2.4.3. Interacciones π - π | 8 |
| 2.5. Mecanoquímica | 9 |
| 2.5.1. Triboquímica | 9 |
| 2.5.2. Reacciones autolimitadas | 11 |
| 2.6. Reglas de Etter | 12 |
| 2.7. Clasificación de sólidos | 13 |
| 2.7.1. Alótropo | 13 |
| 2.7.2. Polimorfos | 14 |
| 2.7.3. Cocristales | 17 |
| 2.8. Cocristales farmacéuticos | 19 |
| 2.9. Nomenclatura de cocristales | 22 |
| 2.10. Cocristales vs solvatos | 22 |
| 2.11. Propiedades de los sólidos | 24 |
| 2.12. Mecanismo de síntesis de cocristales | 25 |
| 2.13. Caracterización de sólidos | 26 |
| 2.13.1. Caracterización de cocristales | 26 |
| 2.14. Aplicación de los cocristales | 27 |
| 2.15. Consideraciones legales | 27 |
| 2.16. Química sustentable | 30 |
| 2.17. Propiedades | 32 |
| 2.17.1. Propiedades de ketorolaco | 32 |
| 2.17.2. Propiedades de aminopiridinas | 36 |
| 3. Planteamiento del problema | 38 |
| 4. Objetivo | 39 |
| 5. Hipótesis | 39 |
| 6. Desarrollo experimental | 40 |
| 6.1. Obtención de Ketorolaco | 40 |
| 6.2. Síntesis de coformadores | 41 |
| 6.3. Síntesis de cocristales | 46 |
| 6.4. Estudio de asociación en solución | 52 |
| 7. Resultados | 53 |

| | |
|---|-----------|
| 7.1. Obtención de ketorolaco | 53 |
| 7.2. Síntesis de coformadores | 54 |
| 7.3. Síntesis de cocristales | 54 |
| 7.4. Estudio de asociación en solución | 60 |
| 8. Discusión de resultados | 62 |
| 8.1. Obtención de ketorolaco | 62 |
| 8.2. Síntesis de coformadores | 62 |
| 8.3. Síntesis de cocristales | 62 |
| 8.4. Estudio de asociación en solución | 64 |
| 9. Conclusiones | 66 |
| 10. Propuestas | 66 |
| 11. Anexos | 67 |
| 12. Referencias | 86 |

ÍNDICE DE TABLAS

| CONTENIDO | PÁGINA |
|---|--------|
| 1. Fuerzas de carácter electrostático. | 6 |
| 2. Porcentaje de formas provenientes del examen de polimorfos. | 16 |
| 3. Objetos susceptibles a la protección de propiedad intelectual según la OMPI. | 28 |
| 4. Descripción de los principios de la química sustentable. | 31 |
| 5. Relación de las propiedades físicas de los compuestos ácidos, la sal de sodio y la sal de trometamina. | 36 |
| 6. Técnicas propuestas para la síntesis de los diferentes compuestos. | 46 |
| 7. Resultados de la obtención de ketorolaco | 53 |
| 8. Resultados de las síntesis de coformadores | 54 |
| 9. Resultados de síntesis propuestas para los diferentes productos | 55 |
| 10. Datos del cristal y detalles de la determinación estructural | 58 |
| 11. Distancias en Å de ángulos seleccionados | 59 |
| 12. Ángulo entre los planos medios (°) | 59 |
| 13. Enlaces de hidrógeno (Å, °) | 60 |
| 14. Desplazamiento de las señales obtenidas de resonancia magnética nuclear debida a las interacciones por enlace de hidrógeno. | 61 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| CONTENIDO DE LA FIGURA | PÁGINA |
|---|--------|
| Figura 1. Representación de las interacciones por enlace de hidrógeno. | 12 |
| Figura 2. Comparación de la abundancia en sales y no sales al formar diferentes compuestos sólidos. | 16 |
| Figura 3. Clasificación de los sólidos basada en la estructura y composición. | 18 |
| Figura 4. Representación de la clasificación de los sólidos. | 20 |
| Figura 5. Estructura del cocrystal de ácido succínico-urea. | 24 |
| Figura 6. Esquema de obtención de ketorolaco a partir de una sal comercial de trometamina | 40 |
| Figura 7. Esquema de síntesis de coformadores 2-Acetilaminopiridina, 3-Acetilaminopiridina, 4-Acetilaminopiridina. | 41 |
| Figura 8. Esquema de síntesis de coformadores 2-Propilaminopiridina, 3-Propilaminopiridina, 4-Propilaminopiridina. | 43 |
| Figura 9. Esquema de síntesis de coformadores 2-Trifluoroacetilaminopiridina, 3-Trifluoroacetilaminopiridina, 4-Trifluoroacetilaminopiridina. | 44 |
| Figura 10. Relación molar propuesta entre reactivos para formación de cocristales utilizando como coformadores a 2-Aminopiridina, 3-Aminopiridina, 4-Aminopiridina. | 47 |
| Figura 11. Relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como coformadores a 2-Acetilamidopiridina, 3-Acetilamidopiridina y 4-Acetilamidopiridina. | 48 |
| Figura 12. Relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como coformadores a 2-Propilamidopiridina, 3-Propilamidopiridina y 4- Propilamidopiridina. | 49 |
| Figura 13. Relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como coformadores a 2-Trifluoroacetilamidopiridina, 3- Trifluoroacetilamidopiridina y 4- Trifluoroacetilamidopiridina. | 50 |
| Figura 14. Relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como coformador a 2-Aminopirazina | 51 |
| FIGURA 15. Comparación de espectros de infrarrojo de Ketorolaco, 2-aminopirazina y K-2APZ | 56 |
| FIGURA 16. Fotografía del cristal CK-2APZ montado en el equipo de rayos X. | 56 |
| FIGURA 17. Imagen de la molécula del cocrystal de ketorolaco con 2-aminopirazina, mostrando los diferentes enlaces de hidrógeno. Las moléculas de la unidad asimétrica se muestran en elipsoides térmicas al 50% de probabilidad. | 57 |
| FIGURA 18. Señales de RMN H^1 de 2-Apz y K-2Apz donde se observan los desplazamientos producto de las interacciones formadas por los enlaces de hidrógeno. | 60 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------------|---|
| IFA | Ingrediente farmacéutico activo |
| Kt | Ketorolaco |
| 2-AP | 2-Aminopiridina |
| 3-AP | 3-Aminopiridina |
| 4-AP | 4-Aminopiridina |
| 2-AAP | 2-Acetilamidopiridina |
| 3-AAP | 3-Acetilamidopiridina |
| 4-AAP | 4-Acetilamidopiridina |
| 2-PAP | 2-Propilamidopiridina |
| 3-PAP | 3-Propilamidopiridina |
| 4-PAP | 4-Propilamidopiridina |
| 2-TFAAP | 2-Trifluoroacetil amidopiridina |
| 3-TFAAP | 3-Trifluoroacetil amidopiridina |
| 4-TFAAP | 4-Trifluoroacetil amidopiridina |
| 2-APZ | 2-Aminopirazina |
| K-2APF | Ketorolaco con 2-amidopiridina por fusión |
| K-2APM | Ketorolaco con 2-amidopiridina por molienda |
| K-2APMD | Ketorolaco con 2-amidopiridina por molienda asistida con gotas de disolvente. |
| K-3AP | Ketorolaco con 3-amidopiridina |
| K-4AP | Ketorolaco con 4-amidopiridina |
| K-2AAP | Ketorolaco con 2-acetilamidopiridina |
| K-3AAP | Ketorolaco con 3-acetilamidopiridina |
| K-4AAP | Ketorolaco con 4-acetilamidopiridina |
| K-2PAP | Ketorolaco con 2-propilamidopiridina |
| K-3PAP | Ketorolaco con 3-propilamidopiridina |
| K-4PAP | Ketorolaco con 4-propilamidopiridina |
| K-2TFAAP | Ketorolaco con 2-acetilamidopiridina |
| K-3TFAAP | Ketorolaco con 3-acetilamidopiridina |
| K-4TFAAP | Ketorolaco con 4-acetilamidopiridina |
| K-2APZF | Ketorolaco con 2-amidopirazina por fusión |
| K-2APZM | Ketorolaco con 2-amidopirazina por molienda |
| K-2APZMD | Ketorolaco con 2-amidopirazina por molienda asistida con gotas de disolvente |
| K-2APZ | Cocrystal de Ketorolaco con 2-Aminopirazina |
| OAc | Anhídrido acético |
| OProp | Anhídrido Propiónico |
| OTFAc | Anhídrido trifluoroacético |
| RMN ¹H | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno |
| EM | Espectrofotometría de Masas |
| IR | Espectrofotometría de Infrarrojo |
| OMPI | Organización Mundial de la Propiedad Intelectual |

RESUMEN

Los cocristales farmacéuticos son compuestos supramoleculares no-iónicos formados por un fármaco y un coformador, que se obtienen buscando modificar las propiedades físicas del fármaco, generalmente la solubilidad, la estabilidad y la biodisponibilidad, con lo que se mejora el desarrollo del fármaco en comparación con el original, sin modificar sus propiedades farmacológicas. Un cocrystal puede presentar varios tipos de interacción intermolecular, incluyendo enlaces de hidrógeno, interacciones π , y fuerzas de van der Waals. Los cocristales proporcionan gran información a través de las similitudes en la síntesis de estos, entre la estructura del fármaco y del coformador.

La química de los cocristales tiene una estrecha relación con la farmacia, ya que estas conformaciones pueden mejorar las propiedades físicas y farmacológicas de un principio activo. La cocrystalización altera las interacciones moleculares y la composición de materiales de uso farmacéutico, son considerados como alternativas para optimizar propiedades de fármacos. Los cocristales consisten en un fármaco y cantidades estequiométricas de coformadores aceptados farmacéuticamente.¹

Es importante señalar que el lector podrá adentrarse en un tema relativamente nuevo, pues si bien los cocristales han sido compuestos de interés desde finales del siglo XIX debido a que su formación se lleva a cabo mediante interacciones débiles entendidas por las fuerzas de van der Waals, enlace de hidrógeno; posteriormente se han estudiado dichas interacciones formando nuevos compuestos con diferentes ingredientes farmacéuticos activos (IFA's), confirmando o mejorando las características del principio activo uniéndolo con un coformador, esto significa un campo de expansión tanto para la farmacología, como para la farmacia y como consecuencia para la industria farmacéutica. La síntesis de los cocristales de ketorolaco con coformadores aminopiridinicos así como con sus derivados acilados y con aminopirazina no se encuentran reportados en la literatura.

En este trabajo se describe el método de síntesis de cocrisales por fusión, molienda y molienda asistida con disolvente, utilizando un IFA y coformadores con base en aminopiridina y aminopirazina.

Además se describen las características físicas y espectroscópicas (IR, Masas, RMN ^1H) del ketorolaco, los coformadores y de los compuestos resultantes.

Parte de este trabajo fue presentado ante la Sociedad Química de México en el *48° Congreso Mexicano de Química y 32° Congreso Nacional de Química Educativa* que se llevo a cabo de 31 de agosto a 4 de septiembre de 2013 en la ciudad de Guanajuato, Guanajuato México.

*-cuando se comienza algo,
tal vez lo más difícil es
encontrar el principio-*

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es un área importante en la química, enfocada en desarrollar nuevos métodos para la obtención de diversos productos químicos, que sean utilizados dentro de la industria petroquímica, agroquímica o farmacéutica de una manera eficiente y económica.

Dentro del campo farmacéutico actualmente existe un enorme interés por encontrar nuevas sustancias que puedan funcionar como fármacos contra las enfermedades que aquejan a los seres humanos, muchas de dichas sustancias contienen anillos heterocíclicos que ejercen efectos importantes sobre la actividad fisiológica,² tal como ocurre con compuestos sintetizados gracias a interacciones débiles que se presentan en los cocristales que aquí se estudian.

A pesar de que los cocristales ya se conocían y se describían como compuestos orgánicos moleculares no se disponía de la información necesaria para conocer su estructura hasta la década de los 60's, siendo una clase de compuestos poco estudiada. La química de los cocristales representa una amplia zona de investigación para la química, así la ingeniería cristalina se interesa en ella dadas sus interacciones y el empaquetamiento cristalino de los cocristales, la farmacia por otro lado pone la mirada sobre los efectos benéficos que dichos compuestos pueden ejercer sobre la salud humana.

Es por ello que la síntesis de los cocristales con interés farmacéutico resulta de gran importancia, ya que las posibilidades de interacción se diversifican cuando presentan al menos dos grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno. También resulta de importancia ecológica, ya que pueden ser preparados en estado sólido, lo que reduce los desechos propios de la síntesis, productos secundarios o subproductos que pudieran resultar tóxicos y contaminantes, favoreciendo la química sustentable. El bajo porcentaje de disolución de un medicamento, o la pobre solubilidad de un fármaco, así como la estabilidad química y la humedad tienen gran influencia sobre la eficacia terapéutica de algunos medicamentos.

Los cristales multicomponentes como, por ejemplo, los solvatos, los hidratos, los cocristales, y las sales juegan un papel importante en el diseño de nuevos sólidos, particularmente en el área farmacéutica.

2. ANTECEDENTES

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Una de las áreas que ha ocupado la atención de los químicos por mucho tiempo, es la relacionada con las interacciones no-covalentes. El primero que reconoció este tipo de interacciones fue J. D. van der Waals y esto fue motivo para reformular la ecuación de estado para gases reales en 1873. Ya en años más recientes, se definió como química supramolecular a la encargada del estudio de las interacciones no-covalentes.³

La química supramolecular es el resultado de la asociación, por medio de interacciones intermoleculares de dos o más especies químicas dando origen a entidades organizadas de alta complejidad, definidas como supramoléculas.^{4, 5} La química supramolecular se ha convertido en un campo interdisciplinario con aplicaciones en múltiples ramas de las ciencias químicas, físicas y biológicas.⁶

Ha tenido un rápido desarrollo ya que por medio de estrategias de diseño y un ensamble controlado se sintetizan materiales con interesantes propiedades biológicas, magnéticas, ópticas y de conductividad.⁷

2.2. AUTOENSAMBLE

El reconocimiento molecular se define como el proceso que realiza una molécula receptora (ρ) al seleccionar y formar un enlace con un sustrato (σ), la supramolécula resultante se caracteriza por tener mayor estabilidad termodinámica y cinética. El proceso de reconocimiento molecular tiene lugar a través de interacciones intermoleculares que pueden ser: van der Waals, interacciones electrostáticas, interacciones π - π , enlaces de hidrógeno y enlaces de coordinación.

2.3. INGENIERÍA CRISTALINA

Un cristal de un compuesto orgánico molecular es un ejemplo de la química supramolecular, ya que se trata de un fragmento de materia de dimensiones macroscópicas, donde millones de moléculas están enlazadas entre sí por interacciones no covalentes en un arreglo periódico. La cristalización, es un proceso de auto-ensamble, que involucra el reconocimiento molecular con una alta precisión; un cristal es un sistema supramolecular ordenado.⁹

La ingeniería de cristales es el diseño racional de sólidos moleculares,¹⁰ implica la habilidad de ensamblar componentes moleculares en una arquitectura deseada, como resultado de dirigir las interacciones supramoleculares a la formación de una red predeterminada, “obtención de cristales bajo diseño”.^{11,12} La ingeniería de cristales como una subdisciplina de la química supramolecular tiene dentro de sus objetivos principales la síntesis de materiales con propiedades específicas.¹³ El campo de la ingeniería de cristales tiene sus orígenes en la química orgánica, en la década de los 60's con G. Schmidt al describir los motivos de empaquetamiento en estados sólidos y las reacciones de fotodimerización de los compuestos cristalinos derivados de ácido *cis*-cinámico.¹⁴ El primer libro referente a la ingeniería de cristales orgánicos fue publicado en 1990 por *Gautam Desiraju* en donde la define como el entendimiento de las interacciones intermoleculares dentro del contexto de su empaquetamiento cristalino y la utilización de ese entendimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas.¹⁵ En nuestros días la ingeniería de cristales también incluye a la química inorgánica, establece además una unión entre la química supramolecular y la química de materiales ya que se realiza el diseño y síntesis de supramoléculas en estado sólido con propiedades deseadas.¹⁶ La ingeniería de cristales comprende el diseño racional para la síntesis de nuevos compuestos cristalinos.

Uno de los objetivos principales es la construcción de nuevos materiales funcionales, dando inicio con una estrategia de diseño que se basa en el uso de interacciones intermoleculares y una química de coordinación para lograr un control en la estructura de materiales y mejorar así sus propiedades.⁷

2.4. INTERACCIONES INTERMOLECULARES

El conjunto de herramientas de los químicos supramoleculares está integrada por interacciones de van der Waals, interacciones electrostáticas, apilamiento $\pi-\pi$, enlaces de hidrógeno, interacciones de transferencia de carga y enlaces de coordinación. En términos de energía las interacciones de van der Waals (0.5 a 2 Kcal/mol) son débiles y difíciles de controlar, por otro lado la fortaleza que muestran tanto los enlaces de hidrógeno (2-10 Kcal/mol) como los enlaces de coordinación (30-70 Kcal/mol) hacen posible su uso en el diseño de estructuras cristalinas. Para el diseño de redes moleculares se puede hacer uso de cualquier interacción intermolecular reversible, la mayoría de redes reportadas se basan principalmente en enlaces de hidrógeno.¹⁷ Enlaces de coordinación y recientemente en interacciones de tipo $\pi-\pi$ y halógeno- halógeno.¹⁸

TABLA 1. Fuerzas de carácter electrostático¹¹³

| Interacción | Naturaleza | Carácter | Dependencia de la distancia | Energía (KJ mol ⁻¹) | Ejemplo |
|---|---|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| Iónica | Entre iones o grupos cargados | Atracción repulsión (1) | $1/r$ | 100-350 | NaCl |
| Ion dipolo | Entre electrones o moléculas polares | Atracción repulsión (2) | $1/r^2 - 1/r^4$ | 50-200 | [Ru (bpy)3] 2+ |
| Dipolo-Dipolo | Electrostáticas | Atracción repulsión (2) | $1/r^3 - 1/r^6$ | 4-120 | 1.puente de hidrógeno ¹⁹ 2.entre grupos carbonilo |
| Ion dipolo inducido²⁰ | Entre cationes e hidrocarburos insaturados | Atracción | $1/r^6$ | 0-80 | [Fe(C5H5)2] |
| Fuerzas de dispersión de London | Dipolo-Dipolo inducido ²¹ | Atracción | $1/r^6$ | 9 | CH-P |
| | Dipolo instantáneo-Dipolo inducido ⁹ | | | 0-50 | P-P |
| Fuerzas de van der Waals. | Electrostáticas | Atracción repulsión | $1/r^{12}$ | < 5 | I-I |

(1): Su naturaleza depende de la carga. (2): su naturaleza depende de la orientación del dipolo

2.4.1. ENLACE DE HIDRÓGENO

El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno proveniente de una molécula o fragmento molecular X-H donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos de la misma molécula o de una molécula diferente donde se observa evidencia de formación de enlace.²² En 1953 *J.M. Robertson* escribió: *el enlace de hidrógeno es algo más que una fuerte atracción entre moléculas, al tener un poder de direccionalidad que lo convierte en una de las interacciones preferidas en el diseño de nuevas estructuras.*²³ De acuerdo a *Pauling* un enlace de hidrógeno, X-H...A, es una interacción donde el átomo de hidrógeno es atraído por dos átomos electronegativos (X y A) y actúa como puente entre ellos.²⁴ El enlace X-H...A se forma por grupos muy polares, por un lado $X^{\delta-} - H^{\delta+}$ y átomos de $A^{\delta-}$ por el otro (X=O, N, halógenos; A=O, N, S, etc.) donde el grupo X-H es llamado donador de enlace de hidrógeno y A es el aceptor de enlace de hidrógeno.²⁵

2.4.2. CATEGORÍAS DE ENLACE DE HIDRÓGENO

De acuerdo a su fuerza *Jeffrey* clasifica a los enlaces de hidrógeno en: débiles, moderados y fuertes.²⁶ El enlace de hidrógeno débil tiene una energía menor de 4 Kcal/mol, la distancia entre el átomo donador y aceptor va de 2.2 a 2.5 Å y su direccionalidad es débil. El enlace de hidrógeno moderado tiene una energía de 4 a 15 Kcal/mol, una distancia entre átomo donador y el aceptor que va de 2.5 a 3.2 Å. Por último el enlace de hidrógeno fuerte con una energía de 15 a 40 Kcal/mol puede ser comparada con una energía de un enlace covalente débil, con una distancia entre el átomo donador y aceptor que va de 2.2 a 2.5 Å y presenta una direccionalidad fuerte.⁷

2.4.3. INTERACCIONES π - π

Las interacciones de tipo π - π son interacciones no covalentes que participan en los procesos de autoensamble o reconocimiento molecular de estructuras conformadas por bloques de construcción con porciones aromáticas.²⁷ Se presentan en un amplio grupo de sistemas desde moléculas relativamente pequeñas hasta sistemas biológicos.²⁸ Generalmente los arreglos presentes en estas interacciones son de apilamiento o de tipo borde - cara, llamada conformación tipo T. El arreglo conformación T es una interacción C-H --- π .²⁹ Por otro lado en los arreglos de apilamiento no es posible una alineación perfecta cara-cara, por lo que existe un desplazamiento. Las interacciones π - π de apilamiento se estabilizan a través de interacciones de van der Waals que son de tipo atractivo, por repulsión de Pauli, que a distancias cercanas a las nubes electrónicas de las moléculas que interactúan se traslapan por esta razón la repulsión electrónica en la nube predomina, por efecto del disolvente. En disolventes polares los efectos solvofóbicos generan una desolvatación lo que genera estabilidad en las superficies moleculares lipofílicas, así como en la transferencia de carga o efectos donador aceptor de electrones. La distancia típica para considerar una interacción cara-cara o de apilamiento π - π va de 3.3 a 3.8 Å.

Los heteroátomos en los sistemas aromáticos cambian la distribución de la carga en el benceno. Resultados experimentales muestran que los heteroátomos producen una interacción π - π fuerte. Además también disminuyen la densidad electrónica de π en los anillos por consecuencia de la repulsión electrónica π . Los apilamientos π - π entre ligantes aromáticos con átomos de nitrógeno, en general predominan como bloques de construcción en el diseño de redes metal ligante. La estabilidad de los sistemas de apilamiento es: π -deficiente- π -deficiente > π -deficiente - π -rico > π -rico- π -rico.³⁰

2.5. MECANOQUÍMICA

En los inicios del siglo pasado, *W. Nernst* clasificó los diferentes campos de la Química de acuerdo al tipo de energía suministrada al sistema: *termoquímica*, *electroquímica*, *fotoquímica*, etc. y se le dio el nombre de *mecanoquímica* al campo en el que la energía mecánica produce las reacciones. Entre los procesos mecanoquímicos se encuentran los siguientes:

- ✓ Transformaciones de fases en sólidos polimórficos.
- ✓ Formación de soluciones sólidas.
- ✓ Intercambios iónicos.
- ✓ Formación de complejos.
- ✓ Reacciones de oxidación reducción.
- ✓ Reacciones ácido base.
- ✓ Amorfización de polímeros.

En el campo de la mecanoquímica se encuentran las reacciones *triboquímicas*, que son las que tienen lugar cuando los sólidos se someten a procesos de molienda más o menos prolongados.³¹

2.5.3. TRIBOQUÍMICA

Cuando un sólido se somete a molienda, pueden tener lugar todos o algunos de los siguientes procesos:

- ✓ Reducción de las partículas a un tamaño muy pequeño.
- ✓ Generación de un gran número de nuevas superficies.
- ✓ Formación de dislocaciones y defectos puntuales en las estructuras cristalinas.
- ✓ Transformaciones de fase en materiales polimórficos.
- ✓ Reacciones químicas de diversos tipos: descomposiciones, intercambio iónico, oxidación – reducción, formación de aductos o complejos, entre otras.

Inicialmente se pensó que estas reacciones eran debidas al calor que se produce durante los procesos de molienda, pero desde finales del siglo XIX fue comprobado que los defectos mecánicos producidos, así como la creación de estructuras de alta energía juegan un papel determinante en la producción de las reacciones triboquímicas.³¹

En la molienda de dos sustancias se generan transformaciones complejas ya que la energía mecánica rompe el orden de la estructura cristalina, produce roturas y nuevas superficies. En los puntos de colisión de los sólidos, éstos se deforman e incluso funden, formando puntos calientes donde las partículas pueden alcanzar una muy elevada energía vibracional que lleva a la ruptura de los enlaces. Estos procesos ocurren en un período de 10^{-7} s en el cual no se alcanza el equilibrio térmico. A este período, se le llama *fase de plasma*, y es seguido por el período de *post plasma*, que dura 10^{-6} s o más, periodo en el cual los procesos de relajación disipan la energía del sistema según una distribución de Maxwell–Boltzmann. El período de *post plasma* es el responsable de que ocurran muchas de las reacciones observadas.³¹

Estos procesos se estudian experimentalmente monitoreando alguna propiedad de la fase sólida durante la molienda. Dependiendo de la naturaleza de los procesos se puede utilizar la espectroscopia IR y la difracción de rayos X, ya que estas técnicas permiten seguir las transformaciones estructurales que van teniendo lugar durante el proceso de molienda. En compuestos de hierro y estaño la espectroscopia Mössbauer es muy valiosa. También se pueden usar la microscopía electrónica de alta resolución y en casos muy especiales, la espectroscopía de masas. Una herramienta muy conveniente para el control del avance de la reacción es la técnica de RMN de sólidos.³¹

2.5.2. REACCIONES AUTOLIMITADAS

La interacción de las microondas con la materia produce una elevación de temperatura sólo si la misma posee dipolos eléctricos o tiene posibilidad de que sean inducidos. Por ello, la utilización de las microondas implica un conocimiento de determinadas características de los materiales a tratar, tales como sus propiedades dieléctricas a elevadas temperaturas, y en general, la respuesta a radiaciones de distintas frecuencias.³¹

Cuando las ondas son absorbidas por el material, los dipolos existentes o los inducidos vibran y rotan, produciendo energía térmica en el material, básicamente por fenómenos de fricción a nivel atómico-molecular. Si el material es un dieléctrico dipolar, la absorción de la radiación es máxima. Si son conductores del calor, disipan muy rápido la energía y por tanto, no permiten que haya calentamiento interno. En los conductores metálicos los electrones se mueven libremente en respuesta al campo externo, generando un campo propio, de ahí que reflejen las microondas, por lo que no se calientan tampoco. En los aislantes, los electrones no se mueven libremente, pero la reorientación electrónica ó distorsión de los dipolos inducidos o permanentes pueden llevar al calentamiento. Los materiales cerámicos de naturaleza dieléctrica (aislantes eléctricos) son transparentes a las microondas a temperatura ambiente, pero por encima de una temperatura crítica ($T_{crit.}$), estos materiales comienzan a absorber la misma energía de manera más eficiente.³¹

Dentro del campo de la termoquímica, las formas empleadas de suministrar energía térmica al sistema han sido muy diversas, pero convencionalmente se han usado generadores de calor que hacen llegar sus ondas al material a ser calentado por radiación a través del medio circundante. Sin embargo, desde el siglo pasado se comenzó el empleo de las microondas como forma de producir la elevación de temperatura en un sistema de reacción, lo cual ha constituido un novedoso y no convencional método de síntesis, tanto en Química Orgánica como en Química Inorgánica.³¹

2.6. REGLAS DE ETTER

En vista de la dificultad de predecir las estructuras cristalinas incluso las más simples, no es sorprendente que algunas investigaciones en el campo de la ingeniería de cristales se han atrevido a hacer previsiones detalladas de comportamiento de la materia en estado sólido. En el caso de los sistemas con fuertes enlaces de hidrógeno, dado que es una interacción simple que domina el empaquetamiento cristalino en moléculas pequeñas de forma regular, existe cierta capacidad de predicción, esto fue establecido por *Margaret Etter* de la Universidad de Minnesota en EE.UU. quién estableció las siguientes reglas generales sobre los compuestos orgánicos unidos por enlaces de hidrógeno.

1. Los donadores y aceptores de protones se pueden utilizar en los enlaces de hidrógeno.
2. Los enlaces de hidrógeno intramoleculares que forman anillos de seis miembros tienen preferencia sobre los enlaces intermoleculares.
3. Los donadores y aceptores de protones restantes después de formar enlaces de hidrógeno intermoleculares formarán enlaces de hidrógeno intramoleculares.

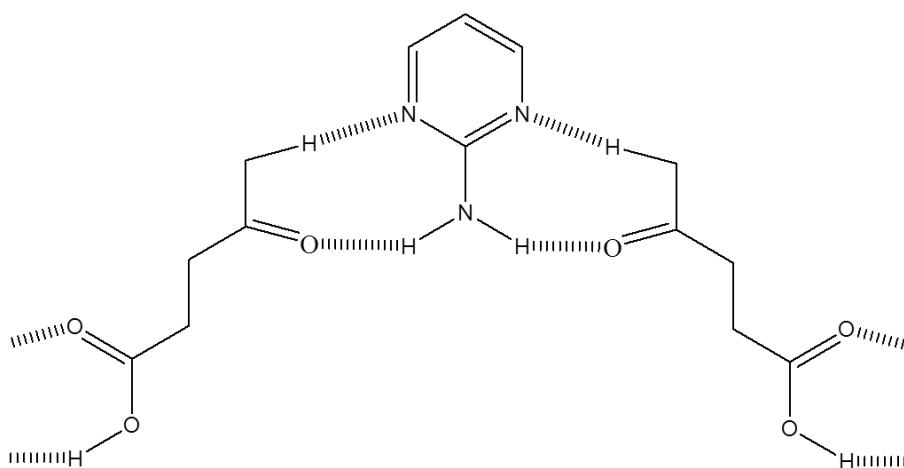


FIGURA 1. Representación de las interacciones por enlace de hidrógeno.

En función de la regla 1, un buen donante de protones es el que se encuentra en los ácidos carboxílicos, aminas, ureas, anilinas, imidas, fenoles, etc.

El razonamiento detrás de la regla 2 se basa en el mismo tipo de ideas como el efecto quelato en química inorgánica isotrópicamente favorecido. Los anillos de cinco y siete miembros unidos con enlaces de hidrógeno intramoleculares también son comunes, pero no se estabilizan del todo ya que estos sistemas compiten entre sí por los enlaces de hidrógeno intermolecular. La regla 3 se puede ilustrar mediante el examen de los cocristales formados entre la 2-aminopirimidina y ácido carboxílico representados en la figura 1. Los mejores donadores se acoplan con los mejores aceptores.³²

2.7. CLASIFICACIÓN DE SÓLIDOS

2.7.1. ALÓTROPO

La capacidad de las sustancias químicas simples para existir en diferente conformación fue reconocida por primera vez en materiales inorgánicos. Cuando fue exhibido este fenómeno se le denominó alotropismo, este término fue introducido por *Berzelius* en 1844.³³ Están reportados de 54 a 55 elementos alotrópicos dentro de los cuales se encuentran alótropos en fase sólida, líquida y gas.³⁴

La descripción de estos elementos se encuentran en el manual de Química y Física³⁵ que contiene referencia de 29 alótropos sólidos, por ejemplo tenemos al carbón que lo podemos encontrar como grafito, diamante, fulerenos y amorfos o también al fósforo, donde el alótropo rojo, que es más estable, se utiliza para la manufactura de cerillos y para formar el alótropo blanco que es más inestable.³⁵

2.7.2. POLIMORFOS

La descripción aceptada de polimorfo es aplicada sólo a los compuestos que existen en estado sólido, la fusión, la vaporización y la disolución hacen que se pierdan los polimorfos. La razón es porque se encuentran unidos por interacciones débiles de puente de hidrógeno, interacciones iónicas y fuerzas de van der Waals. El aumento de energía causa necesariamente, fusión, vaporización, o la disolución y esto es suficiente para romper las interacciones intramoleculares débiles, más no las interacciones intramoleculares fuertes.³³

En la actualidad la industria farmacéutica ha reconocido la importancia de los polimorfos. La administración de alimentos y fármacos (Food and Drugs Administration, FDA) de Estados Unidos y la agencia reguladora para la vigilancia de la industria farmacéutica publicaron en la Guía para el desarrollo de fármacos, 2000 conformaciones polimórficas más, se trata de nuevas sustancias que presentan diferentes propiedades físicas. En el polimorfismo pueden ser incluidos los productos de hidratos o de solvatos (estos son considerados pseudopolimorfos) y algunas formas amorfas, la diferencia en estas formas radica en el desempeño que tiene como fármaco, como la biodisponibilidad y la estabilidad propia de la sustancia. Un *Review* publicado en 1969 del eminente microscopista *Walter McCrone*³⁶ titulado *Aplicaciones Farmacéuticas de los Polimorfos*, define el inicio de este reconocimiento, al encontrar una alternativa más económica del Norvir que es parte del esquema de inhibidores de proteasas, que actúa en el combate contra VIH. Esto se debe a la actividad de un polimorfo del ingrediente activo que es el ritonavir, el cual se formuló en cápsulas de gel que contienen una solución de ritonavir, así se investigó que la nueva forma cristalina es más estable y ofrece mayor solubilidad que las demás formas cristalinas.³⁷

La visión que generó Norvir como potencial farmacológico y comercial para las compañías farmacéuticas repercutió en la introducción de procesos de identificación y caracterización de las formas polimórficas de un ingrediente activo farmacéutico durante el desarrollo de un nuevo fármaco o medicamento.³⁸

Aunque algunos autores difieren, el polimorfismo es una característica propia de las sustancias, esto es, que algunos compuestos pueden existir en más de una forma cristalina, es el ejemplo del Ibuprofeno (Ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico). Fue introducido por primera vez en gran Bretaña en 1969, y aprobada por la *FDA* como contenido de medicamentos en 1984, a partir de ahí se convirtió en uno de los analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos no esteroideos (AAAINES) mas prescritos a nivel mundial. Millones de kilogramos se producen anualmente y éste compuesto es muy utilizado en laboratorios de investigación, no obstante estos laboratorios hasta ahora solo han reportado una forma cristalina.^{39, 40,41}

En algunos reportes de la literatura de compuestos orgánicos refieren algunos polimorfos, esto incluye un compendio de compuestos que pueden ser catalogados específicamente como polimorfos.⁴² *Kuhnert-Brandstätter y Giron D. Bernstein* han reportado la ocurrencia de polimorfismo en ingredientes farmacéuticos, la compilación de esto aparece y puede ser revisada en la literatura científica.⁴³

Tentativamente se estima que la frecuencia de los polimorfos resulta esporádica. La búsqueda en la base de datos estructural de Cambridge en 1995 refería solo 163 entradas de compuestos orgánicos (estructuras cristalinas múltiples en compuestos que contenían C, H, N, O, F, Cl y algunos compuesto con S).⁴⁴ El sitio electrónico de la base estadística del centro de datos Cristalográfico de Cambridge contenía 52,450 compuestos orgánicos para 1990 y 625,00 en el año 2012. Una búsqueda en *The Merck Index* (14th ed., 2006) (12th ed., 1996) de los resultados que describen polimorfos, hidratos o solvatos, revela que de 10,330 compuestos, 140 (1.4%) son polimorfos, 540 (5%) son hidratos y 55 (0.5%) son solvatos.

TABLA 2. Porcentajes de formas provenientes del examen de polimorfos

| | Todos los compuestos | | Sales | | No-sales |
|--|----------------------|----|--------|----|----------|
| | conteo | % | conteo | % | conteo |
| Formas múltiples ^a | 220 | 89 | 86 | 91 | 116 |
| Formas cristalinas ^b múltiples | 200 | 82 | 77 | 81 | 205 |
| Polimorfos ^c | 118 | 48 | 37 | 39 | 71 |
| Hidratos | 94 | 38 | 46 | 48 | 38 |
| Solvatos | 78 | 32 | 34 | 36 | 36 |
| No-cristales | 118 | 48 | 51 | 54 | 55 |
| Compuestos totales | 245 | | 95 | | 128 |

^a Polimorfos cristalinos, hidratos y solvatos, además de formas no cristalinas

^b Polimorfos cristalinos hidratos y solvatos

^c Polimorfos cristalinos

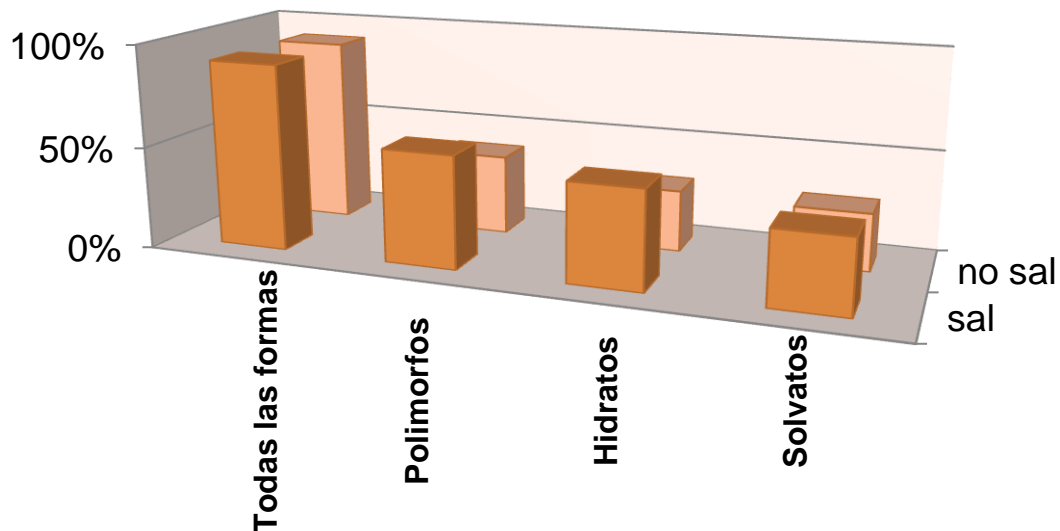


Figura 2. Comparación de la abundancia en sales y no sales al formar diferentes compuestos solidos. ⁴⁵

Los números representados en la tabla 2 muestran que cerca del 90 % de los compuestos examinados existen en diferentes arreglos cristalinos y como formas no cristalinas, esta cifra es cercana a lo reportado por la farmacopea europea en 1999. Cerca de un tercio de los compuestos existen en formas de hidrato o de solvato. Esta interesante comparación entre compuestos que son sales y los que no son sales y sus diferentes formas sólidas se muestra en la figura 2, el porcentaje de compuestos que existen en diferentes formas sólidas para las sales y no sales resulta de 91%, de otra forma las sales y las no-sales tienen una frecuencia polimórfica de 39% y 55%. Con frecuencia existen más sales como hidratos que las no-sales, 48% comparado con 30%.

2.7.3. COCRISTALES

Para discutir los cocrystalos es necesario entenderlos. El arreglo cristalino de estos sólidos puede ser de varios tipos. La definición del término polimorfo deberá ser mencionada para comprender a los cocrystalos. Los polimorfos orgánicos son estructuras de diferente empaquetamiento cristalino, que poseen la misma fórmula empírica y que son indistinguibles en estado líquido o en disoluciones.

Aunque es común referirse al término amorfo en sólidos orgánicos, mayoritariamente son moléculas orgánicas polimórficas, estos son compuestos en estado anisotrópico que se encuentran pocas veces en formas no-cristalinas. En general los cocrystalos pueden ser considerados sólidos cristalinos únicos que pueden contener múltiples componentes.⁴⁶

La atención en los cocrystalos radica en que es una alternativa atractiva en el desarrollo de nuevos fármacos. Las propiedades farmacéuticas se pueden mejorar por medio de la obtención de cocrystalos,⁴⁷ usando la cocrystalización o cocrystalizando fármacos con otros compuestos farmacéuticamente aceptables que no afecten la actividad farmacológica del principio activo pero que mejore las propiedades físicas, porcentaje de solubilidad, higroscopicidad y el comportamiento de la compactación.^{48,49.}

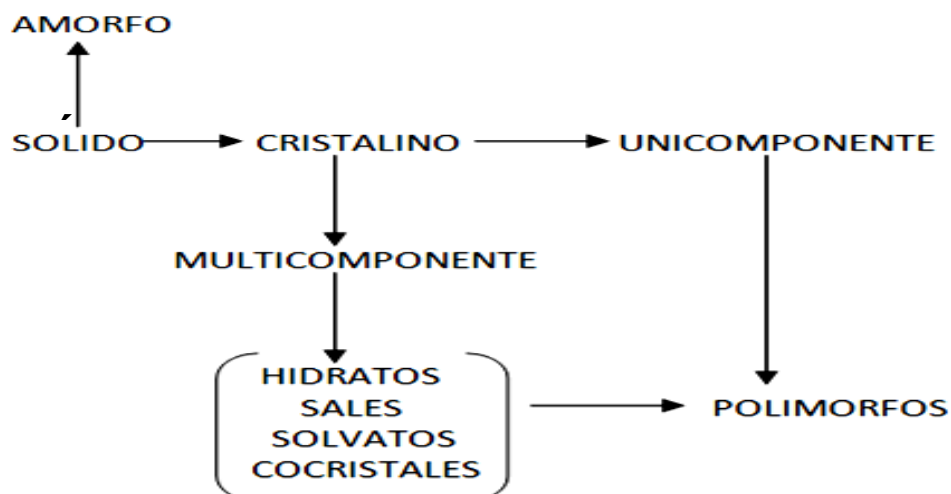


FIGURA 3. Clasificación de sólidos basada en la estructura y la composición.

Existen nuevas oportunidades para producir una amplia diversidad de formas sólidas con actividad farmacológica, estas deben exhibir las propiedades más importantes de su desempeño, adicionalmente de la viabilidad que puede tener un cocrystal como un producto farmacéutico.⁵⁰ Además de haberse explorado la cocrystalización con IFA's se ha incrementado la protección de la propiedad intelectual particularmente para algunos fármacos; reduciendo los riesgosos y costosos litigios que erosionan el mercadeo.⁵¹

La cocrystalización es el resultado de la competencia de las asociaciones entre moléculas similares, llamados homómero y de diferentes moléculas llamadas heterómeros. Los enlaces de hidrógeno son la base del reconocimiento molecular de este fenómeno en sistemas farmacéuticos y son responsables de la generación de familias de estos compuestos en cadena con los mismos componentes (cristales de un solo componente o polimorfos) o con diferentes componentes (cristales multicomponentes o cocrystalales) en un estado cristalino.⁵²

Los componentes de un cocrystal existen en conocidas relaciones estequiométricas enlazados vía interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, π - π o de van der Waals generando interacciones de ion apareado.⁵³

Generalmente los cocrystalales en estado puro son sólidos a temperatura ambiente y por acuerdo esto normalmente excluye las sales.

Los cocristales pueden tener diferentes propiedades en comparación con los componentes individuales, también presentan diferentes estructuras cristalinas a las de sus componentes puros, están contenidos en un modelo de empaquetamiento molecular diferente, así como muestran diferentes propiedades físicas a las de sus componentes puros. Los cocristales son una alternativa a las sales, cuando no se saben todas las propiedades de los sólidos o no se pueden formar debido a la ausencia de sitios de ionización en el fármaco.^{54, 55}

2.8. COCRISTALES FARMACÉUTICOS

El mejoramiento de las propiedades físicas y químicas a través de los cocristales farmacéuticos se deriva de una competencia cerrada entre la ingeniería cristalina y las ciencias farmacéuticas.⁵⁶ Los cocristales farmacéuticos son un cristal simple al cual se le ha incorporado una segunda molécula neutral, se les llama fármaco y coformador respectivamente.⁵⁷ El coformador puede ser algún excipiente u otro fármaco. La tecnología de los cocristales se utiliza en la identificación y en el desarrollo de nuevas formas para después demostrar su uso como fármaco, esto cambia o incrementa el número de formas de un principio activo.⁵⁸

Los científicos deben demostrar el cambio en las propiedades físicas y farmacéuticas de los fármacos a través de la cocrystalización, con el mejoramiento del desempeño farmacológico y de la solubilidad. La cocrystalización farmacéutica es un método confiable para modificar las propiedades físicas y técnicas de los fármacos, como lo son la solubilidad, el porcentaje de disolución, la estabilidad, higroscopicidad, y la compresibilidad, fuera del comportamiento farmacológico.⁵⁹

Los cocristales que presentan propiedades diferentes a las del fármaco que es parte de la composición (punto de fusión, solubilidad, biodisponibilidad, cantidad de humedad, estabilidad química, etc.), depende en gran medida de la naturaleza del segundo componente.

Por ejemplo el Ácido Succínico (p.f. 135.3 °C), Urea (p.f. 188.9 °C), el cocrystal del Ácido Succínico- Urea (p.f. 149.9 °C).⁶⁰

La expansión del campo de acción de esta forma es responsabilidad de la ingeniería cristalina y de las ciencias farmacéuticas que presentan constantemente cocristales.

El uso de los cocristales de fármacos, impacta en el uso de materiales funcionales, esto representa atractivas aplicaciones farmacéuticas potenciales que han sido consideradas interesantes.⁶¹

Los cocristales de los fármacos que ya han sido descritos son: el paracetamol, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, flurbiprofeno, etc. Los cocristales de fármacos antituberculares con ácidos dicarboxílicos, como lo es el ácido-piridin carboxílico, se han reportado y utilizado como un antecedente de síntesis confiable.⁶²

Los ingredientes farmacéuticos activos (IFA's) pueden encontrarse en un estado amorfo o cristalino. La mayoría de las formulaciones farmacéuticas presentan IFA's cristalinos debido a que estos son más estables. Dentro de los sólidos cristalinos podemos encontrar al IFA en distintas formas: polimorfo, sal, solvato o hidrato, y como cocrystal farmacéutico⁶³

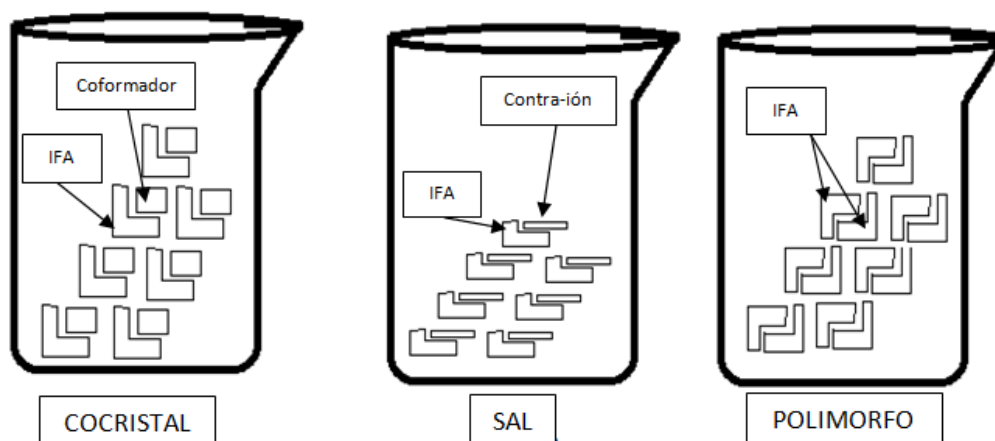


FIGURA 4. Representación de la clasificación de los sólidos.

Un cocrystal puede ser considerado como un material cristalino constituido por dos o más especies moleculares, que permanecen juntas por enlaces no covalentes.⁶⁴

Los cocrystal farmacéuticos también pueden ser definidos como materiales cristalinos constituidos por un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y uno o más formadores de cocrystal (coformador), los cuales son sólidos a temperatura ambiente.⁶⁵

La obtención de los cocrystal se puede llevar a cabo por diversos métodos: método de molienda (*neat-grinding*), método de molienda asistida con gotas de solvente (*solvent-drop grinding*), diversos métodos de cristalización en solución, son algunas de las técnicas más empleadas hoy en día. En cualquier caso, en términos generales la fase sólida obtenida es independiente del método de síntesis.⁶⁴

Los cocrystal ofrecen la oportunidad de modificar la composición de la materia y sus propiedades físicas y/o químicas, sin alterar los enlaces covalentes ya existentes en ésta. Así, se presenta como un nuevo campo de química sustentable en donde se obtienen fases sólidas de IFA's multicomponentes, a través de reacciones en estado sólido, por ejemplo. Adicionalmente, los cocrystal representan una oportunidad de modificar las propiedades biofarmacéuticas y farmacotécnicas de un IFA, permitiendo obtener nuevos sólidos farmacéuticos con propiedades distintas de solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad física y/o química, higroscopicidad, compactibilidad, fluidez, por mencionar algunas. Así mismo, por no considerarse obvia su obtención y propiedades, los cocrystal farmacéuticos y la técnica de obtención, podrían patentarse.⁵⁹

El desarrollo de cocrystal farmacéuticos ha presentado un auge apenas en esta década. De forma tal que la mayoría de los reportes son de años recientes, algunos ejemplos importantes incluyen a IFA's como cis-itraconazol,⁶⁶ carbamazepina,⁶⁷ trimetoprim-sulfametoxipiridazina,⁶⁸ fluoxetina,⁶⁹ celecoxib,⁷⁰ indometacina,⁷¹ piracetam,⁷² paracetamol,⁷³ cafeína,⁷⁴ norfloxacin y teofilina.⁷⁵ Entre los reportes más recientes de cocrystal farmacéuticos se encuentran: gabapentina,⁷⁶ fármacos anti-VIH como lamivudina y zidovudina⁷⁷ y acetazolamida, trabajo desarrollado por un grupo de investigadores mexicanos.⁷⁸

2.9. NOMENCLATURA DE COCRISTALES

Existe una controversia muy común en la literatura para nombrar a los cocristales, sin embargo se trata de respetar la nomenclatura de los compuestos que los conforman. Comúnmente los materiales que los conforman son hidratos o solvatos, en otros casos uno de los componentes es una molécula farmacéutica con actividad biológica, y complemento que comúnmente es el agua. Puede nombrarse uno a uno como componentes separados o en otros casos puede ser por su configuración espacial.⁷⁹

2.10. COCRISTALES VS SOLVATOS

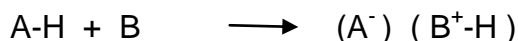
La principal diferencia entre solvatos y cocristales está en el estado físico de los componentes aislados: siempre que uno de los componentes se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente se le denomina solvatos; siempre que los componentes se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente se les denomina cocristales.

Formación de sal vs cocristales

A veces los cocristales y las sales suelen confundirse. Para el desarrollo químico/farmacéutico así como el desarrollo de las preformulaciones es muy importante entender las diferencias fundamentales entre la formación de las sales y de los cocristales. Las sales y los cocristales pueden ser considerados entidades opuestas que al final son estructuras multi-componentes.⁸⁰ Las sales pueden ser escogidas frecuentemente en lugar de los ácidos o bases libres, ya que es más probable la cristalinidad, solubilidad y estabilidad de una sal y así represente interés farmacéutico. Por lo cual los cocristales son una alternativa a las sales ya que estos no comparten las mismas propiedades y no son formados a base de la ionización de algunos sitios del fármaco.

La formación de sales de un fármaco es una reacción ácido base entre un IFA y una sustancia ácida o básica. El uso extendido de la formación de sales es evidencia del amplio número de sales cristalizadas que se comercializan como fármacos.⁸¹

La formación de sales de tres componentes contiene un ácido (A), una base (B), y uno o más solventes. La sal se forma por la transferencia de un protón (H^+) de un ácido (A) a una base (B).



La transferencia del protón depende principalmente de los valores del pKa de las sustancias. En general se acostumbra que el empaquetado vinculado al hidrógeno y las moléculas en los cristales se desarrolla bajo las reglas de Etter.⁸² Cuando este no se transfiere y en lugar de estos lo componentes se presentan como cristales de entidades neutras, el producto se define generalmente como cocrisales. En otras palabras el cocrystal es una composición de A-B sin la ocurrencia de la transferencia de un protón.

La formación de sales o de cocrisales puede ser predicha por medio del valor del pKa, ácido (A) o básico (B). La formación de sales generalmente requiere una diferencia de 2.7 unidades de pKa entre el ácido y la base conjugada; ($pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido}) \geq 2.7$). Por ejemplo el ácido succínico tiene un pKa de 4.2 y forma cocrisales con la urea que tiene un pKa de 0.1. y a veces el ácido succínico forma sales con la L-lisina que posee un pKa de 9.5. Generalmente las bases poseen un pKa lo suficientemente altos para permitir la transferencia de protones y permitir que los cocrisales se formen.⁸³ Los cocrisales de ácido succínico-urea contienen dos enlaces de hidrógeno; el oxígeno en la molécula del ácido succínico forma un enlace de hidrógeno con el hidrógeno de la amina de la urea y también el hidrógeno del hidroxilo de la molécula del ácido succínico forma puente de hidrógeno con el oxígeno del carbonilo de la urea.

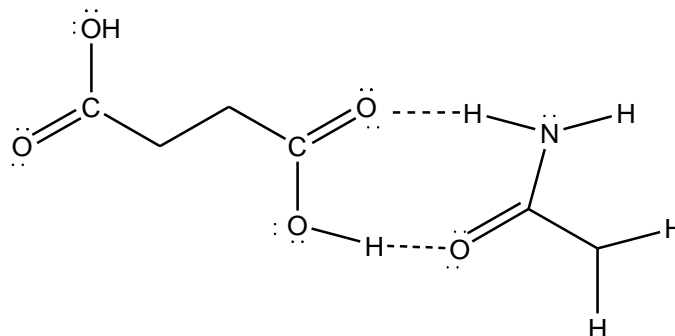


FIGURA 5. Estructura del cocrystal de ácido succínico-urea

Otro ejemplo es el segundo componente que forman los cristales piridínicos o con ácido maléico, ácido fumárico, ácido ftálico, ácido isoftálico, o ácido tereftálico, pueden formar sales o cocristales. No obstante la 4-dimetilaminopiridina cristaliza exclusivamente como sal, de acuerdo con la diferencia de valores de pKa. El reacomodo de los protones ácidos en las sales o para producir cocristales y viceversa puede visualizarse en un modelo computacional y el modelado cristalino puede visualizarse por medio de la designación cristalográfica de sales o de cocristales.⁸⁴

2.11. PROPIEDADES DE LOS SÓLIDOS

Algunas de las propiedades pueden depender de la forma polimórfica incluyendo la solubilidad, el porcentaje de disolución, biodisponibilidad, la estabilidad física y química, higroscopicidad, punto de fusión, empaquetamiento cristalino y las características de manipulación del polvo, estas características están determinadas por varios factores, por la solubilidad del compuesto en agua y el porcentaje de disolución que probablemente resulta lo más importante. Recordemos que se guarda una relación directa entre la solubilidad y el porcentaje de disolución, este a su vez guarda relación con la biodisponibilidad y nos dará indicativos de si es posible formular un medicamento en estado líquido o no; además es posible estimar la selección del material donde se someterá a estabilidad en condiciones aceleradas.^{85,86}

2.12. MECANISMO DE SÍNTESIS DE COCRISTALES

Las fases amorfas generadas durante los procesos farmacéuticos pueden llevar a la formación de cocristales durante el ciclaje y el almacenamiento. El mecanismo de humedad controlada para generar y recoger cocristales de carbamazepina-nicotinamida, carbamazepina-sacarina, y cafeína o teofilina con ligantes de ácidos dicarboxílicos (ácido oxálico, ácido maléico, ácido glutárico y ácido malónico) cuando los cocristales se exponen a condiciones delicuescentes, 1) se pierde humedad, 2) se modifica la solubilidad de los cocristales, 3) se solubilizan y disuelven los cocristales, 4) se modifica la concentración.⁸⁷

Para la síntesis de los cocristales de carbamazepina-nicotinamida, la nivelación y el crecimiento del cocrystal tienen efecto directo sobre los componentes del cocrystal reduciendo la solubilidad de los complejos moleculares provenientes de la cristalización.⁸⁸

El mecanismo surge de la competencia intramolecular fuerte o débil de los enlaces de halógeno por ejemplo: N...I y S...I de la envoltura de la formación inicial y de la formación final de los entramados moleculares, conjuntamente con los enlaces de N...I, seguido de la polimerización infinita al interior de la cadena a través de los enlaces de S...I. La cocrystalización del exemestano y de acetato de magestrol, mejora el porcentaje inicial de disolución, comparado con el cristal inicial. El cocrystal exemestano-ácido maléico tiene como resultado la formación de sólidos diferentes, esto evidencia que el cocrystal de acetato de magestrol- sacarina aumenta las características de disolución lo que libera al cristal original y permite que realice su actividad individual.⁸⁹

2.13. CARACTERIZACIÓN DE SÓLIDOS

La caracterización de los sólidos debe involucrar múltiples técnicas analíticas, la mejor técnica para dar el primer análisis, es comenzar con la discriminación de los datos entre diferentes formas solidas. A los análisis se les puede aplicar varias configuraciones es decir hacer ejercicios largos y cortos, conteniendo platos o capilares, etc., además de tener disponible la mayor información estructural posible. La espectroscopía de Ramman además de ser la más adecuada es la más sugerida, la difracción de rayos X para sólidos es la técnica más utilizada a nivel científico, aunque tiene desventajas. Ramman ofrece una resolución espacial aunque es simple, expone detalles, (identificación de conformaciones múltiples y sencillas).

Cada una de las muestras debe ser producida a una escala suficiente como para someterla a las técnicas utilizadas para caracterizar sólidos, termomicroscopía, espectroscopía de IR, espectroscopía de Ramman, resonancia magnética nuclear de protón y de carbono, la información que resulta de los análisis anteriores debe ser verificada por medio de difracción de rayos x para sólidos. Con esta técnica se pueden identificar hidratos, solvatos, así como la cantidad de moléculas de agua y las formas libres de los disolventes.⁹⁰

2.13.1. CARACTERIZACIÓN DE COCRISTALES

La caracterización de los cocristales implica el conocimiento de las estructuras que lo conforman, (espectroscopía infrarroja, cristalografía de rayos X para monocristales y difracción de rayos X para polvos) ,⁹¹ también las propiedades físicas (punto de fusión, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico). El potencial analítico de la espectroscopía de infrarrojo cercano de cocristales es de gran utilidad y para discriminarlos se utiliza espectroscopía de Ramman como método comparativo que ya ha sido reportado.

Por medio de estos métodos ha sido demostrada la formación del cocrystal de carbamazepina-nicotinamida.⁹² El cocrystal del inhibidor de la fosfodiesterasa-IV del ácido tartárico también ya se encuentra caracterizado y reportado.

Los cocrystal de (-) gopipol-(ácido C₁₋₈ carboxílico) o con ácido C₁₋₈ sinfónico son usados como inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2 que actúan directamente en la inducción de la apoptosis en las células y para sensibilizarlas previamente a inducir las muerte en ellas. Los monocristales del cocrystal 1:1 de piracetam y ácido gentísico, se obtiene por vía evaporación lenta de acetonitrilo. El cocrystal fue preparado por molienda o por molienda asistida con agua, fue caracterizado por espectroscopía infrarroja, punto de fusión, calorimetría diferencial de barrido, Ramman y difracción de rayos X para monocristales.⁹³

2.14. APLICACIÓN DE LOS COCRISTALES

Comparado con otros estados sólidos, las técnicas de modificación que ocupa la industria farmacéutica, la formación de cocrystal parece ser una ventaja en el descubrimiento de nuevos fármacos. Como por ejemplo la síntesis de nuevas moléculas, cocrystal nutricionales, en el cambio de las características de fármacos, la solubilidad, la biodisponibilidad y las características quirales.⁹⁴

Los expertos opinan que la propiedad intelectual en la farmacia se ve beneficiada por el descubrimiento de nuevos cocrystal.⁹⁵

2.15. CONSIDERACIONES LEGALES

A lo largo de la historia se han buscado diferentes formas de proteger los resultados del intelecto humano, así surgen las figuras de la propiedad intelectual, derechos conexos, marcas, indicaciones geográficas, dibujos, modelos industriales, patentes, y últimamente protección de obtención de vegetales.

Cada vez que compramos bienes protegidos, parte de lo que pagamos vuelve al propietario como recompensa por el tiempo, el dinero, el esfuerzo y las ideas del que invirtió en la creación de la obra.⁹⁶ Con el correr de los años, ello ha dado lugar al desarrollo de industrias, tales como la industria químico-farmacéutica que tiene una gran demanda en todo el mundo, alentada por las grandes necesidades y demanda de nuevos medicamentos más eficientes y contra los distintos padecimientos que atañen a la humanidad.

La tabla 3 muestra algunos objetos que tienen derecho a protección como propiedad intelectual en virtud de leyes nacionales y/o tratados internacionales de propiedad intelectual.

TABLA 3. Objetos susceptibles de protección de propiedad intelectual según la OMPI.

| | | |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Discos | Diseños para objetos | Indicaciones geográficas de origen para ciertos tipos de productos |
| Interpretaciones o ejecuciones | Imágenes | Nombres de empresas |
| Emisiones de radiodifusión | Logos | Procesos industriales |
| Videos | Marcas | Fórmulas químicas |
| Juegos de computadora | Circuitos integrados | Materiales |
| Programas de computadora | Invencciones | Perfumes |

OMPI 2012.

“Las obras literarias, artísticas y científicas; las interpretaciones de los artistas intérpretes y las ejecuciones de los artistas ejecutantes, los fonogramas y las emisiones de radiodifusión; las invenciones en todos los campos de la actividad humana; los descubrimientos científicos; los dibujos y modelos industriales; las marcas de fábrica, de comercio y de servicio, así como los nombres y denominaciones comerciales; la protección contra la competencia desleal; y “todos los demás derechos relativos a la actividad intelectual en los terrenos industrial, científico, literario y artístico”.^{96,97}

Tras el desarrollo de nuevas formulas químicas tal es el caso de los cocristales ya sean de interés farmacéutico o no, mantienen la posibilidad de ser resguardados, mediante los tratados de protección a la propiedad intelectual mediante una patente.

Las patentes son una de las formas más antiguas de protección de la propiedad intelectual, al igual que todas las formas de protección de la propiedad intelectual, el objeto de un sistema de patentes consiste en alentar el desarrollo económico y tecnológico recompensando la creatividad intelectual.⁹⁸

Una patente es un documento otorgado por una oficina de Gobierno (comúnmente la Oficina de Patentes) después de presentarse una solicitud. Dicho documento describe una invención y crea una situación jurídica mediante la cual la invención sólo puede ser explotada con la autorización del dueño de la patente. En otras palabras, una patente protege una invención y otorga al dueño el derecho exclusivo de usar su invención por un período limitado de tiempo. Una invención puede ser definida como una solución nueva a un problema técnico.^{98, 99} En nuestro país el organismo encarado de la concesión de una patente mediante lo establecido en la ley federal de derechos de autor es el Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual.

Propiedad intelectual de cocristales farmacéuticos

Comparado con otra clase de formas solidas, los cocristales poseen características científicas particulares y ventajas regulatorias, y algunas de estas ventajas de propiedad intelectual son usadas con los cocristales con oportunidades y cambios únicos. Debe buscarse lo verdaderamente importante para la regulación de las patentes farmacéuticas que son interesantes para la industria farmacéutica.⁹⁵

2.16. QUÍMICA SUSTENTABLE

La química sustentable pretende, en general, diseñar productos o procesos que reduzcan o eliminen el uso o la producción de sustancias peligrosas, ofreciendo alternativas de mayor compatibilidad ambiental, en comparación con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales.

Entre las metas urgentes de los programas de química verde están la promoción de la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras con buenos fundamentos, tanto científicos como económicos, a efecto de minimizar la agresividad hacia el ambiente.

Por tanto, la educación en química sustentable en todos los niveles representa un auténtico desafío a nivel mundial y una auténtica necesidad teniendo en cuenta la actual dirección de la normativa de la industria química. Existe en la actualidad una fuerte demanda de titulados superiores con una formación específica en este campo, pero esta demanda debe irse incrementando de modo constante en los próximos años.

Los distintos actores involucrados en el diseño, fabricación, comercialización, y uso de productos químicos (empresas y empresarios, técnicos, investigadores, legisladores, consumidores,) han adquirido, y deben seguir adquiriendo, una conciencia clara sobre la necesidad, de un desarrollo sostenible. La aproximación más eficiente y con mayor impacto a largo plazo es la que aporta la química verde: el desarrollo de productos tecnología y productos químicos más limpios que consuman la menor cantidad posible de materias primas y que estas sean: si es viable renovables, que reduzcan al máximo el consumo de recursos energéticos, que minimicen los residuos producidos, que estos sean inocuos y que no generen riesgos innecesarios.

A continuación de presentan estos criterios con el título conocido como *Los 12 principios de la Química verde*. Los principios básicos de la química verde fueron desarrollados por *Anastas y Warner* (1998) con el fin de contribuir a evaluar que tan verde puede llegar a ser un proceso, producto o reacción.^{100,101}

TABLA 4. Descripción de los principios de la química sustentable.

| PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE | | |
|---------------------------------------|---|--|
| No. | Principio | Descripción |
| 1 | Prevenir | Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se halla formado. |
| 2 | Maximizar la economía atómica | Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que se incorporen al máximo al producto final, todos los materiales empleados durante el proceso. |
| 3 | Usar metodologías que generen productos con toxicidad reducida | Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán realizarse para utilizar y generar sustancias que presenten poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente. |
| 4 | Generar productos eficaces pero no tóxicos | Los productos químicos se diseñaran de manera que mantengan su eficiencia y reduzcan su toxicidad |
| 5 | Reducir el uso de sustancias auxiliares | Se evitara en lo posible, el empleo de sustancias que no sean imprescindibles, (disolventes, reactivos de separación, etc.). En caso de que se utilicen que sean lo más inocuo posibles. |
| 6 | Disminuir el consumo energético | Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto económico y medio ambiente reduciéndose en todo lo posible, se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente. |
| 7 | Usar materias primas renovables | Las materias primas han de ser preferentemente renovables, siempre que sean técnica y económicamente viables. |
| 8 | Evitar la formación de derivados innecesarios | Se evitara en lo posible la formación de derivados como grupos de bloqueo, de protección-desprotección, modificación temporal de procesos fisicoquímicos. |
| 9 | Potenciar la catálisis | Considerar el empleo de catalizadores lo más selectivo posibles reutilizables y de preferencia de origen natural. |
| 10 | Generar productos biodegradables | Los productos químicos se diseñaran de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, siendo preferentemente productos degradables. |
| 11 | Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real | Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control del tiempo real del proceso previo a la formación de sustancias peligrosas. |
| 12 | Minimizar el potencial de accidentes químicos | Es importante elegir las sustancias adecuadas para los procesos químicos con el fin de reducir el riesgo de accidentes químicos, incluyendo emanaciones, explosiones e incendios. |

Tabla tomada de: Coor, Dr. René Miranda Ruvalcaba, *Química Verde Experimental*, Facultad de Estudios superiores Cuautitlán, Primera edición UNAM México 2011. Pp. 23-24

2.17. PROPIEDADES

2.17.1. PROPIEDADES DEL KETOROLACO

El ketorolaco es un agente no esteroideo que se utiliza como un potencial agente analgésico, de moderada actividad antiinflamatoria. Este se administra por vía oral, intramuscular, intravenosa y como solución oftálmica de uso tópico en forma de la sal con trometamina.

Los estudios clínicos indican que tiene mayor eficacia que la morfina, meperidina y pentazocina contra dolor pos-operatorio de moderado a severo con evidencias que se evitan los efectos adversos de la morfina o de la meperidina. De la misma forma los estudios en dosis simples se han comparado con la aspirina el paracetamol y algunos otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Además las investigaciones revelan resultados de mayor eficacia y tolerancia, que representa una alternativa a los opiáceos en dolores pos-operatorios. En algunos casos es utilizado incluso para dolores agudos de músculo esquelético, donde al parecer es por lo menos tan efectivo que contra los que se ha comparado.

A partir de los datos clínicos disponibles, el ketorolaco también parece prometedor en el tratamiento de condiciones inflamatorias oculares. Además se requieren estudios de dosis múltiples adicionales para evaluar plenamente el potencial de ketorolaco en el tratamiento de estados de dolor crónico en los que ha demostrado eficacia superior a la aspirina.

Estudios farmacodinámicos

Ketorolaco, en común con otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, posee mayor poder analgésico sistémico de potencia anti-inflamatoria. En modelos animales estándar de actividad analgésica, el ketorolaco ha exhibido que puede ser hasta 800 veces más potente que la aspirina.

En todos los ensayos de ketorolaco también fue más potente que la indometacina y el naproxeno, y demostró actividad igual o mayor que la fenilbutazona. Los modelos animales de actividad anti-inflamatoria sistémica han proporcionado indicaciones de la potencia relativa de ketorolaco: ID 50 fue de 0,35 mg/kg en un ensayo, intermedia entre la de indometacina y el naproxeno, mientras que otros ensayos indican actividad anti-inflamatoria igual o mayor que la de indometacina, mayor que la del naproxeno, y mucho mayor que la de fenilbutazona. Pruebas de actividad anti-inflamatoria ocular indican la potencia significativa sin exacerbación de la infección ocular subyacente. La actividad antipirética de ketorolaco en ratas fue mayor que la de la aspirina y la fenilbutazona, e igual a la de la indometacina y el naproxeno. Ketorolaco parece inhibir la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico y el colágeno, pero no la inducida por difosfato de adenosina (ADP), y para prolongar el tiempo medio de sangrado.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de una sola dosis de ketorolaco se han investigado en varios estudios, pero sus propiedades farmacocinéticas después de múltiples dosis han sido menos estudiadas.

El ketorolaco se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de 30 a 40 minutos después de la administración oral a voluntarios sanos, y de 45 a 50 minutos después de la administración intramuscular. La biodisponibilidad de ketorolaco es de aproximadamente 80% después de la administración oral. La vía metabólica principal en los seres humanos es la conjugación con el ácido glucurónico. Aproximadamente el 90% de la dosis se recuperó de orina, y el resto en las heces. Los estudios preliminares reportan el porcentaje de la dosis excretada como ketorolaco sin cambios en aproximadamente 60%.

Ensayos terapéuticos.

El ketorolaco se ha estudiado en una serie de ensayos de dosis única en pacientes con dolor postquirúrgico que va de moderado a severo. La administración ketorolaco, por lo general va de 30 a 90 mg por vía intramuscular, ha demostrado una eficacia analgésica superior a la de la morfina que pertenece a los analgésicos opiáceos (6 a 12 mg), petidina (meperidina) (50 y 100 mg), 30 mg de pentazocina y cetobemidona. La dosis más baja de 10 mg de ketorolaco es al menos tan eficaz como los analgésicos opiáceos. Un estudio de dosis múltiple mostró 30 mg de ketorolaco son equivalentes a 12 mg de morfina y superiores a 6 mg de morfina cuando se administra durante un máximo de 5 días.

Del mismo modo, la eficacia de una sola dosis de 5 a 30 mg de ketorolaco por vía oral apareció igual o superior a la de 650 mg de aspirina, paracetamol (acetaminofén) 500 a 1000 mg, 400 mg y 550 mg glafenina, naproxeno después de una cirugía mayor. Ketorolaco 10 o 20 mg fue superior a 650 mg de aspirina, 500 mg de paracetamol y 400 mg de ibuprofeno para aliviar el dolor asociado con la cirugía oral. Un estudio de dosis múltiple de 5 días que comparó el ketorolaco oral de 20 o 40 mg al día con diflunisal 1000 mg diarios encontrados el ketorolaco e superior al placebo en la fase postoperatoria aguda.

Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en el alivio del dolor entre los tratamientos activos o placebo durante la fase crónica del estudio. Además, no se encontraron diferencias en la eficacia entre ketorolaco 10 ó 20 mg, 650 mg de aspirina, paracetamol 500 mg y 400 mg de ibuprofeno cuando se evaluó sobre la base de dosis repetidas.

Ha habido un pequeño número de comparaciones de dosis única de ketorolaco con combinaciones de analgésicos opiáceos y no esteroideos o simple, y en estos estudios 20 mg de ketorolaco han demostrado una eficacia igual o mayor que la de aspirina o paracetamol más codeína. Un estudio de dosis múltiple comparando ketorolaco 10 mg con paracetamol 1000 mg + codeína 60 mg hasta 4 veces al día mostraron que ambos tratamientos son similares en el alivio del dolor.

No se encontraron diferencias en la eficacia entre ketorolaco 10 mg, 30 mg de dihidrocodeína o placebo y dosis repetidas de ketorolaco fueron equivalentes a 100 mg de pentazocina.

En general, ketorolaco oral e intramuscular parece ser bien tolerado como analgésico alternativo utilizado para el tratamiento de dolor moderado a severo. Los efectos adversos reportados después de múltiple dosis intramuscular de ketorolaco incluyen somnolencia (7%), dolor de la inyección (2%), aumento de la sudoración (1%) y náuseas (1%). También se han reportado dolor de cabeza, mareos, vómitos, prurito, vasodilatación, cada uno con una incidencia menor de 1%. Los eventos adversos reportados pueden ocurrir en un máximo de 10 días, guardan una probable relación causal con el tratamiento tras la administración oral de ketorolaco de 10 mg 4 veces al día, incluyen: somnolencia (4% de incidencia), náuseas, dolor gastrointestinal, dispepsia, diarrea, dolor de cabeza, o mareos (cada incidencia del 2%), estreñimiento, nerviosismo, sequedad de boca, aumento de la sudoración, sueños anormales, mialgia, astenia, o palpitaciones (1% cada evento). Los únicos efectos adversos que parecen aumentar con el tiempo (después de 30 mg/día durante un máximo de 1 año en pacientes con dolor crónico) incluyen dolor gastrointestinal (12%), dispepsia (11%) y náuseas (7%).¹⁰²

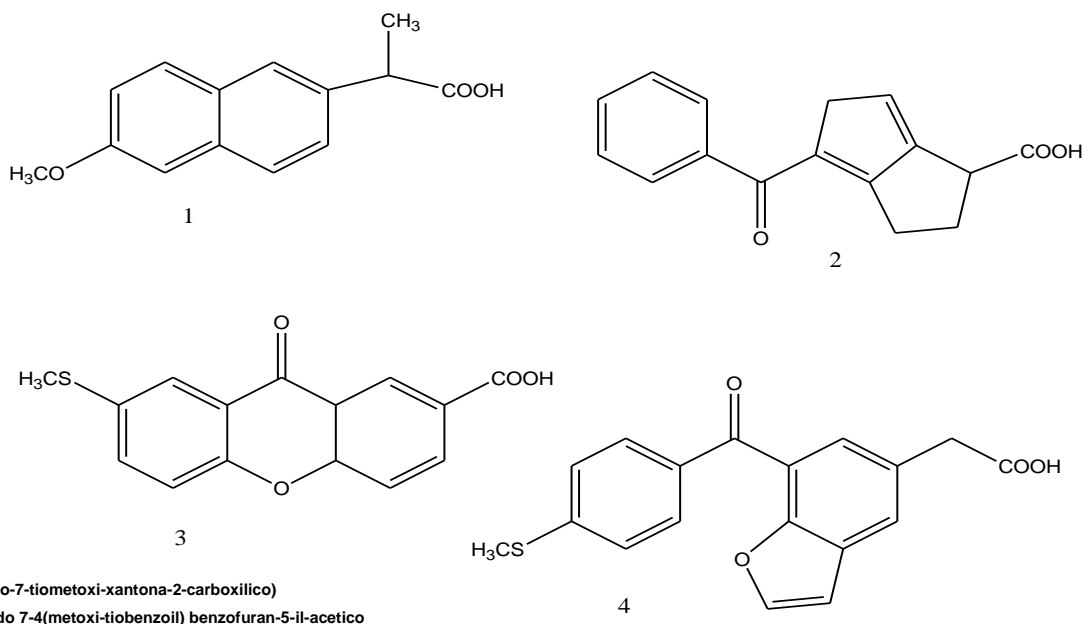


TABLA 5. Relación de las propiedades físicas de los compuestos ácidos libres, la sal de sodio y la sal de trometamina.

| Compuesto | Punto de fusión °C ^a | % Aumento de peso ^b | | | | Solubilidad (mg/ml) | % de disolución, K (mg/min/cm ²) | | |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------|---------|---------|-------------------------|--|---------------------|---------------------|
| | | 25 % HR ^c | 47 % HR | 67 % HR | 81 % HR | | pKa ^d | pH 3.0 ^e | pH 7.4 ^f |
| 1.Naproxeno | | | | | | | | | |
| Ácido | 160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.016 ^g | 4.4 | ≤ 0.005 | 0.16 |
| Sal de sodio | 267 | 0 | 0 | 13 | 21 | 178 (8.8) ^h | | 21 | 21 |
| TMA | 191 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 (7.1) ^h | | 1 | 1.2 |
| 2.Ketorolaco | | | | | | | | | |
| Ácido | 149 | 0 | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 0.037 ^g | 3.6 | 0.014 | 0.28 |
| Sal de sodio | 338 | 0 | 0 | 31 | 30 | 500 | | 29 | 30 |
| TMA | 165 | 0 | 0 | 0 | 0 | 500 | | 15 | 14 |
| 3.RS-3773 | | | | | | | | | |
| Ácido | 304 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.003 ^g | 3.76 | 0.0096 | 0.29 |
| Sal de sodio | 350 | 6.4 | 19 | 24 | 29 | 35(7.4) ^h | | 9.3 | 14 |
| TMA | 216 | 0 | 4.5 | 6.4 | 9 | 107 (0.66) ^h | | 5.3 | 9.3 |
| 4.RS-82917 | | | | | | | | | |
| Ácido | 159 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.001 ^g | 3.96 | ≤ 0.005 | 0.28 |
| Sal de sodio | 125 | 8.6 | 8.6 | 21 | 23 | 10.4 (7.8) ^h | | 2.7 | 7.3 |
| TMA | 161 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10.5 (7.6) ^h | | 2.7 | 7.6 |

a) Determinado mediante calorimetría diferencial de barrido, b) Muestras secadas previamente al vacío, c) Humedad relativa, d) Calculado a partir de la relación pH-solubilidad, e) 0.001 N HCl ; $\mu=0.1M$ con KCl, f) Buffer de fosfatos 0.02 M ; $\mu=0.1M$ con KCl, g) Solubilidad intrínseca, h) Los valores en paréntesis representan los valores finales de pH de la solución salina.

2.17.2. PROPIEDADES DE AMINOPIRIDINAS

Los bloqueadores del canal de potasio 4-aminopiridina (AP) y 3,4-diaminopiridina (DAP) se han propuesto como tratamientos sintomáticos para la esclerosis múltiple; su mecanismo de acción se revisa brevemente a continuación. Durante la propagación del potencial de acción en un axón mielinizado normal, los canales de sodio que se agrupan densamente en los nodos de Ranvier se abren de forma temporal, lo que provoca que el potencial de acción salte de un nodo al siguiente (conducción saltatoria). La parte internodal del axón está cubierta por mielina y contiene menos canales de sodio, pero posee una mayor densidad de canales de potasio, que tienden a oponerse a la generación de potenciales de acción.¹⁰³

La 4-aminopiridina es un fármaco empleado en el tratamiento de enfermedades neurológicas: esclerosis múltiple, síndrome de *Eaton-Lambert*, botulismo, miastenia gravis y enfermedad de Alzheimer, entre otras. Se trata de un derivado de las piridinas, que actúa inhibiendo los canales de potasio.¹⁰⁴

Esto se asocia a un aumento del paso del sodio y del calcio hacia el interior celular, durante la despolarización de las terminales nerviosas presinápticas, por lo que aumenta la acetilcolina en las terminales nerviosas. El bloqueo de los canales de potasio conduce, por tanto, a una prolongación del potencial de acción y a un aumento de la actividad neuromuscular. La toxicidad de este fármaco se relaciona, fundamentalmente, con síntomas neurológicos (parestias y movimientos involuntarios de las extremidades) que aparecen inmediatamente tras su ingesta.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un cocrystal es considerado un material cristalino constituido por dos o más especies moleculares, que permanecen juntas por enlaces no covalentes. Los cocrystal farmacéuticos también pueden ser definidos como materiales cristalinos constituidos por un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y uno o más formadores de cocrystal (coformador), los cuales son sólidos a temperatura ambiente.

La investigación de los cocrystal en el panorama farmacéutico ha permitido ampliar extraordinariamente las posibilidades de desarrollar un principio activo en diferentes formas sólidas. Hasta ahora, una de las principales preocupaciones durante la obtención final de la forma sólida de un API era conocer su comportamiento polimórfico con la intención de mejorar las formas existentes y defender su propiedad intelectual.

Sin embargo, gracias a los últimos avances en el campo de la ingeniería cristalina, los cocrystal farmacéuticos han resultado ser una atractiva forma de mejorar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, lo que ofrece innumerables posibilidades. Aunque los resultados ya empiezan a ser visibles, la dificultad del diseño y predicción de estas nuevas formas hacen que sólo vislumbremos la punta del *iceberg*, y que desconozcamos el verdadero impacto que los cocrystal van a tener en la industria farmacéutica durante los próximos años. El desarrollo de cocrystal farmacéuticos ha presentado un auge apenas en esta década, de forma tal que la mayoría de los reportes son de años recientes. Algunos ejemplos importantes incluyen a IFA's como cis-itraconazol, carbamazepina, trimetoprim-sulfametoxipiridazina, fluoxetina, celecoxib, indometacina, piracetam, paracetamol, cafeína, norfloxacina, y teofilina. De los reportes más recientes de cocrystal farmacéuticos se encuentran, entre otros, los de gabapentina, fármacos anti-VIH como lamivudina y zidovudina y acetazolamida, trabajo desarrollado por un grupo de investigadores en México.¹⁰⁶

Es por ello que este trabajo se enfoca al desarrollo farmacéutico y síntesis de cocrystal de ketorolaco, además de la caracterización de éstos, con el fin de avanzar en el estudio de estos compuestos.

4. OBJETIVO

Diseñar, sintetizar y caracterizar cocristales de ketorolaco con 2-aminopiridina, 3-aminopiridina, 4-aminopiridina así como con derivados acilados y 2-aminopirazina.

5. HIPÓTESIS

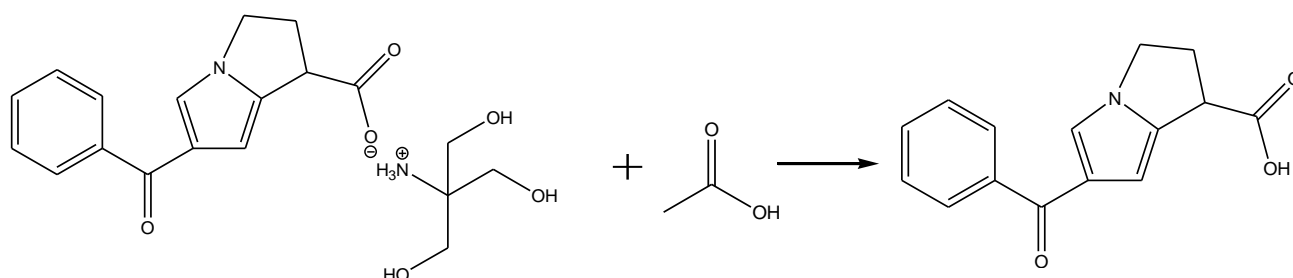
Las interacciones heteroméricas entre el ketorolaco y los coformadores serán más importantes que las homoméricas lo que permitirá la formación de cocristales o sales. Estos compuestos podrán ser identificados por espectroscopia de infrarrojo y en algunos casos por difracción de rayos X en monocristal.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El Desarrollo experimental de este proyecto se llevó a cabo en el laboratorio 1-1 del edificio A del *Instituto de Química* de la *Universidad Nacional Autónoma de México*, bajo la dirección del *Dr. Jesús Valdés Martínez* además de la asesoría y supervisión del *M. en C. Simón Hernández Ortega*.

6.1. Obtención de ketorolaco

El ketorolaco se obtuvo por medio de protonación de ketorolaco trometamina.



| Ketorolaco trometamina | Ácido acético | Ketorolaco |
|------------------------|-----------------|------------|
| 376 g / mol | 60 g / mol | 255g / mol |
| 2 g | 0.32 g ó 0.3 mL | 1.36 g |
| 5.3 mmol | 5.3 mmol | 5.3 mmol |

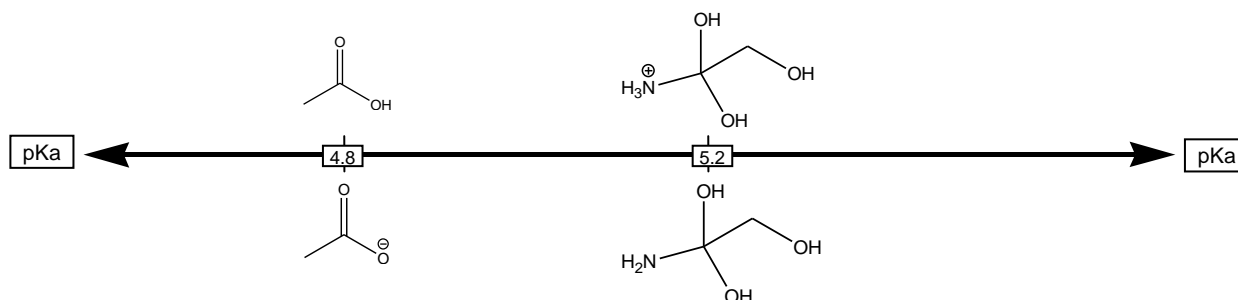


Figura 6. Esquema de obtención de ketorolaco a partir de una sal comercial de trometamina.

Se pesaron 2 g de ketorolaco trometamina y se disolvieron en 20 mL de agua destilada contenidos en un embudo de separación de 250 mL, se agregaron 0.3 mL de ácido acético, este volumen fue suficiente para alcanzar un pH 3.

Se extrajo con tres porciones de 30 mL acetato de etilo, y se secó y evaporó el disolvente con un rotavapor. El ketorolaco se purificó por medio de cromatografía de columna (SiO_2) con un sistema de elución de Cl_2CH_2 : MeOH: AcOH en proporciones de 100:5:0.2

6.2. Síntesis de cofomadores

Se realizó la síntesis de los derivados acilados de 2-Aminopiridina, 3-Aminopiridina, 4-Aminopiridina con anhídrido acético, anhídrido propiónico y anhídrido trifluoroacético.

Relaciones molares para la reacción de *Acetilación*:

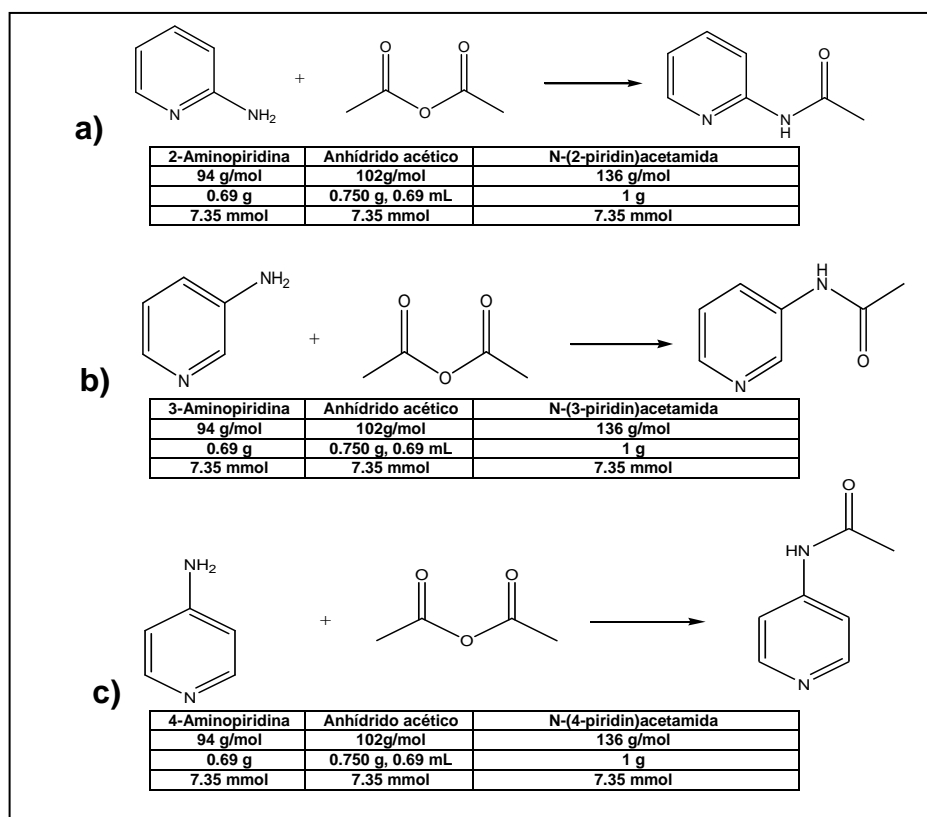


Figura 7. a), b) y c) corresponden al esquema de síntesis de los cofomadores 2-Acetilamidopiridina, 3-Acetilamidopiridina, 4-Acetilamidopiridina

En la figura 7 se muestra el esquema de síntesis de coformadores con base en aminopiridina, donde se establece la relación molar y masa cambiando la posición del sustituyente en *orto*, *meta*, *para*. Para la cual se diseñó el siguiente método: en un matraz balón de 50 mL acondicionado con un septo, una válvula de inyección de nitrógeno y una válvula de despresurización se colocaron 0.69 g de 2-AP, 3-AP, 4-AP respectivamente; sobre una parrilla de agitación y una barra magnética al interior, en baño de hielo, mientras duró la adición de anhídrido acético, 3 mL que representan un exceso que será utilizado como medio para llevar a cabo la reacción. Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por un tiempo estimado de 30 minutos.

La reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina. Se adicionaron 5 mL de agua aproximadamente para hidrolizar el anhídrido acético restante, seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que dejó de burbujear.

El primer compuesto se extrajo de la fase acuosa con tres porciones de 70 mL de éter etílico y los otros dos con el mismo procedimiento cambiando el disolvente a acetato de etilo.

Después se utilizó sulfato de sodio anhidro como agente desecante sobre la fase orgánica y se eliminó el disolvente en un rotavapor.

Los productos se purificaron por medio de una columna de cromatografía utilizando como fase móvil los disolventes de extracción en cada síntesis. Se permitió la cristalización en una cámara de evaporación lenta.

Relaciones molares para la reacción de *Propilación*:

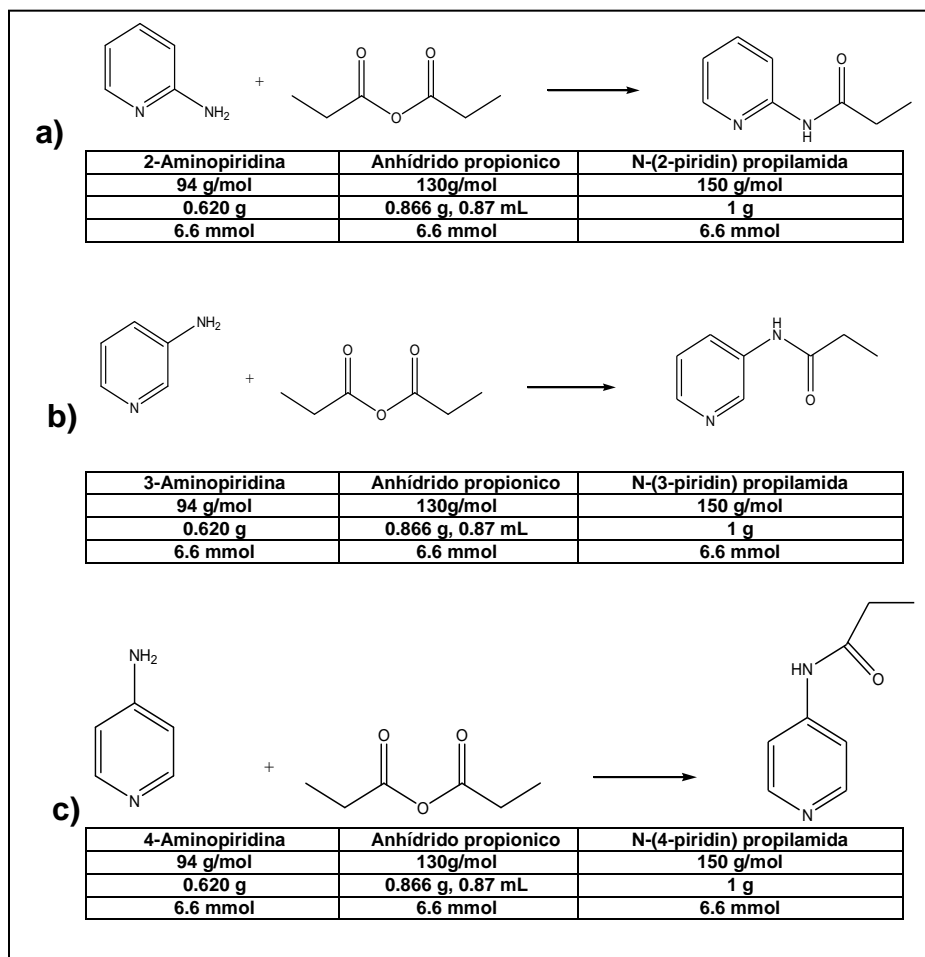


Figura 8. a), b) y c) corresponden al esquema de síntesis de los cofactores 2-Propilamidopiridina, 3- Propilamidopiridina, 4-Propilamidopiridina.

En la figura 8 se muestra el esquema de síntesis así como la relación molar y de masa para los diferentes cofactores a partir de los tres isómeros de aminopiridina y anhídrido acético, obtenidos de la siguiente manera. En un matraz balón de 50 mL acondicionado con un septo, una válvula de inyección de nitrógeno y una válvula de despresurización y una barra magnética de agitación se colocaron 0.620 g de 2-AP, 3-AP, 4-AP respectivamente.

Sobre una parrilla de agitación y una barra magnética al interior, en baño de hielo, durante la adición de 7 mL de anhídrido propiónico cantidad que representa un exceso que servirá como medio para que se lleve a cabo la reacción.

Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por un tiempo estimado de 2, 8 y 10 horas respectivamente.

La reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina. Se adicionaron 10 mL de agua aproximadamente para hidrolizar el anhídrido propiónico restante, seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que dejó de burbujear. Los compuestos se extrajeron de la fase acuosa con tres porciones de 70 mL de acetato de etilo.

Después se utilizó sulfato de sodio anhidro como agente desecante sobre la fase orgánica y se eliminó el disolvente en un rotavapor.

Los productos se purificaron por medio de una columna de cromatografía utilizando como fase móvil el disolvente de extracción en cada síntesis. Se permitió la cristalización en una cámara de evaporación lenta.

Relaciones molares para la *Trifluoroacetilación*:

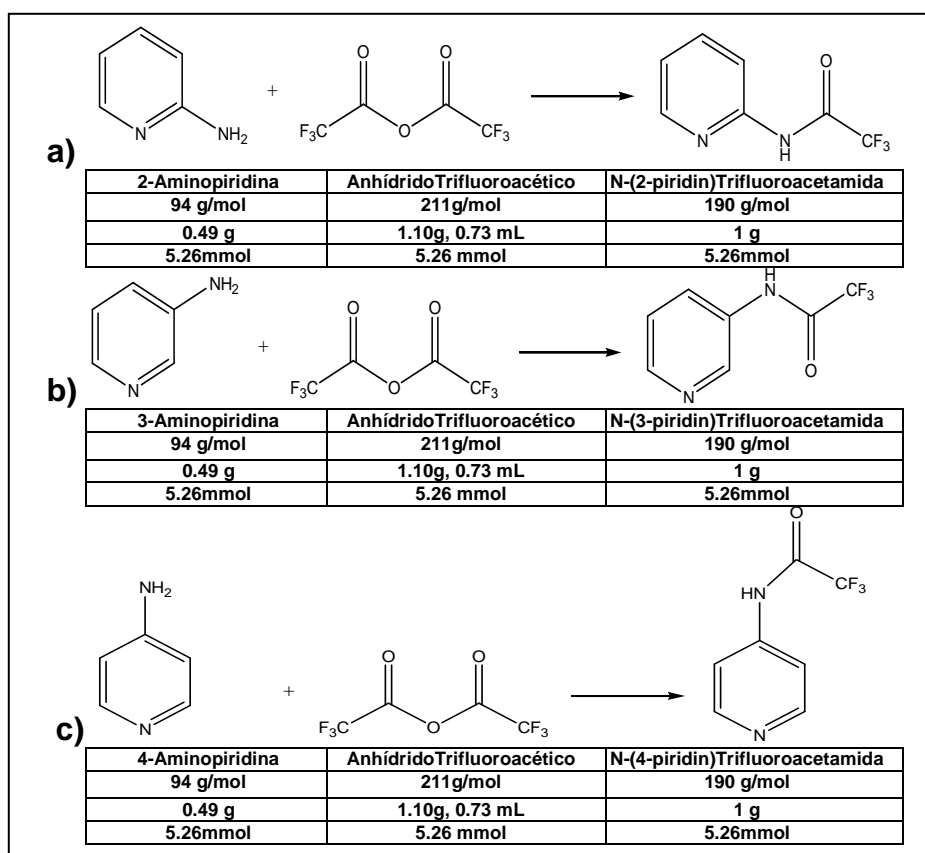


Figura 9. a), b) y c) corresponden al esquema de síntesis de los cofomadores 2-Trifluoroacetilamidopiridina, 3-Trifluoroacetilamidopiridina, 4-Trifluoroacetilamidopiridina.

La figura 9 corresponde al esquema de síntesis de coformadores partiendo de los tres isómeros de la aminopiridina con anhídrido trifluoroacético así como la relación molar y de masa, planteadas para la siguiente técnica: Se acondiciono un matraz de 50 mL con un sistema para neutralizar los vapores resultantes de la reacción sobre una solución 0.1 M de hidróxido de potasio, además con un embudo de adición, un septo con una válvula de inyección de nitrógeno y una válvula de despresurización. Armado el sistema se colocaron 0.49 g de 2-AP, 3-AP, 4-AP respectivamente; sobre una parrilla de agitación y una barra magnética al interior, en baño de hielo, mientras duro la adición de 6 mL de anhídrido trifluoroacético, el cual representa un exceso que sirvió como medio para que se llevara a cabo la reacción.

Terminado el proceso anterior se retiro el baño de hielo y se dejo en agitación por un tiempo estimado de 2 horas para los dos primeros reactivos y 4 horas para el último.

La reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina. Se adicionaron 10 mL de agua aproximadamente para hidrolizar el anhídrido trifluoroacético restante, seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que dejo de burbujear. Los compuestos se extrajeron de la fase acuosa con tres porciones de 70 mL de acetato de etilo.

Después se utilizo sulfato de sodio anhidro como agente desecante sobre la fase orgánica y por medio de rota-vapor se elimino el disolvente. Los productos se purificaron por medio de una columna cromatografía utilizando como fase móvil metanol. Se permitió la cristalización en una cámara de evaporación lenta.

La caracterización de los productos anteriores se realizó por los siguientes métodos instrumentales: IR por la técnica de ATR en un equipo *Espectrofotómetro IR Brucker Tensor 27*, RMN ¹H en un equipo *Varian, unity 300 MHz*, con disolventes deuterados, la EM por impacto electrónico se realizó en un equipo *Espectrómetro de masas Jeol, JMS AX-505 HA*.

6.3. Síntesis de cocristales

La síntesis de cocristales de ketorolaco se llevo a cabo por tres métodos: molienda, molienda asistida con disolvente y el método de fusión.

Molienda; consiste en colocar en un mortero hecho de un material poco poroso cantidades estequiométricas del principio activo y del conformador, moliendo ambos polvos hasta lograr la homogenización de éstos.

Molienda asistida con gotas de disolvente; sigue el mismo procedimiento que el método de molienda solo que a este se le agregan gotas de un disolvente en donde ambos sean de ligeramente solubles a muy solubles, esto es para aumentar el contacto entre las zonas susceptibles a un enlace de hidrógeno.

Fusión; este método consiste en llevar a estado liquido la mezcla de polvos resultante de agregar el principio activo y el coformador en una cámara o vaso de precipitados y calentar hasta fundir ambos compuestos.

En la tabla 6 se muestran las claves y números asignados en el diseño de los cocristales de acuerdo al coformador utilizado y la técnica propuesta para sus síntesis.

TABLA 6. Técnicas propuestas para la síntesis de los diferentes compuestos.

| Número asignado | Clave del producto | Nombre del Coformador | Técnica | | |
|-----------------|--------------------|--------------------------------|---------|----------|----------------------------------|
| | | | Fusión | Molienda | Molienda asistida con disolvente |
| 1 | K2AP | 2-Aminopiridina | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2 | K3AP | 3-Aminopiridina | ✓ | | |
| 3 | K4AP | 4-Aminopiridina | ✓ | | |
| 4 | K2AAP | 2-Acetilamidopiridina | ✓ | | |
| 5 | K3AAP | 3-Acetilamidopiridina | ✓ | | |
| 6 | K4AAP | 4-Acetilamidopiridina | ✓ | | |
| 7 | K2PAP | 2-Propilamidopiridina | ✓ | | |
| 8 | K3PAP | 3-Propilamidopiridina | ✓ | | |
| 9 | K4PAP | 4-Propilamidopiridina | ✓ | | |
| 10 | K2TFAAP | 2-Trifluoroacetilamidopiridina | ✓ | | |
| 11 | K3TFAAP | 3-Trifluoroacetilamidopiridina | ✓ | | |
| 12 | K4TFAAP | 4-Trifluoroacetilamidopiridina | ✓ | | |
| 13 | K2APZ | 2-Aminopirazina | ✓ | ✓ | ✓ |

La letra K en la clave del producto corresponde al Ketorolaco

La figura 10 muestra la relación molar y de masa para la síntesis de cocristales utilizando los tres isómeros de la aminopiridina y ketorolaco.

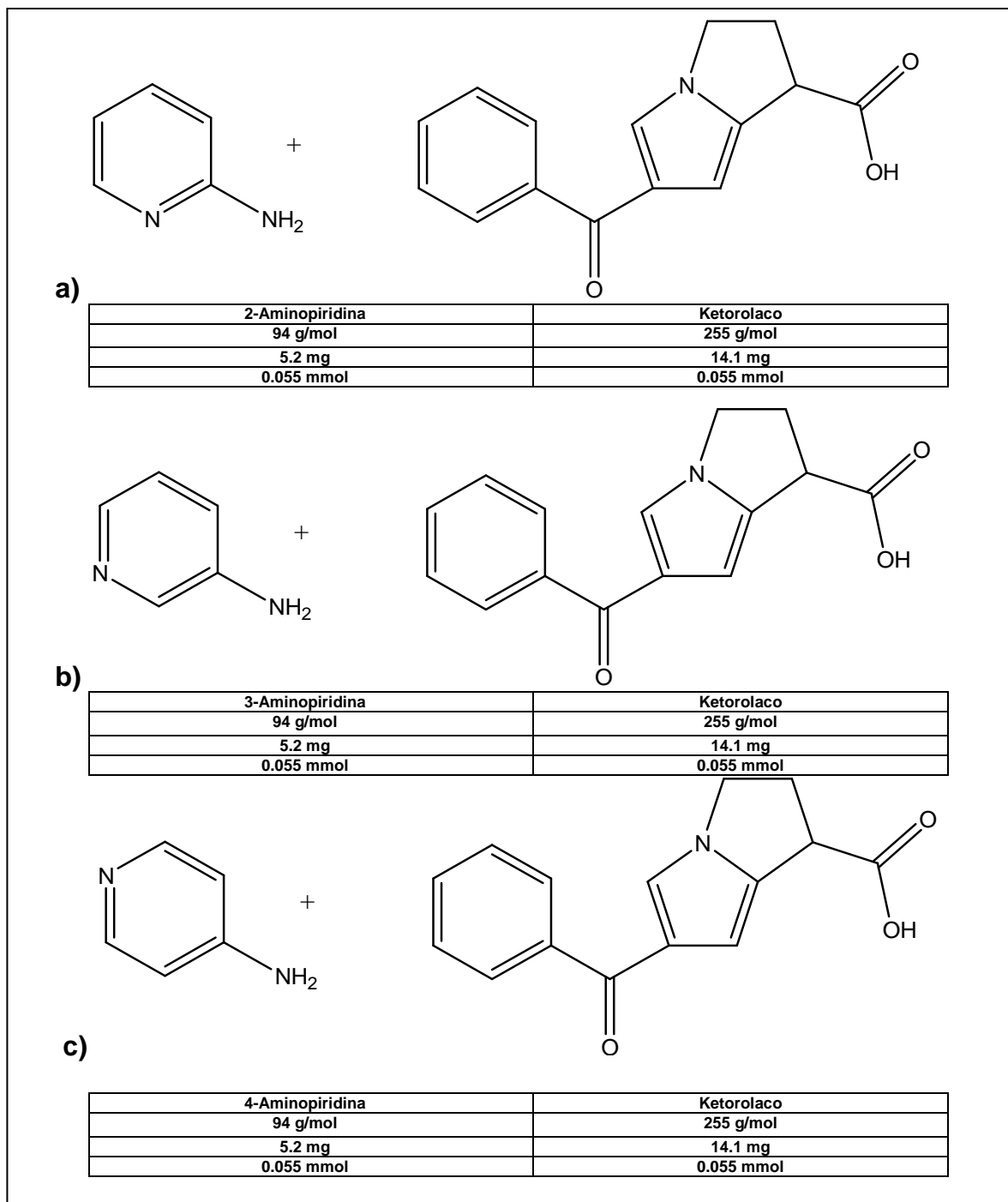


Figura 10. a), b) y c) corresponden a la relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como cofomadores a 2-Aminopiridina, 3-Aminopiridina y 4-Aminopiridina.

A continuación la figura 11 presenta la relación molar y de masa para la síntesis de cocristales utilizando como cofomadores a los tres isómeros de acetilamidopiridina y ketorolaco.

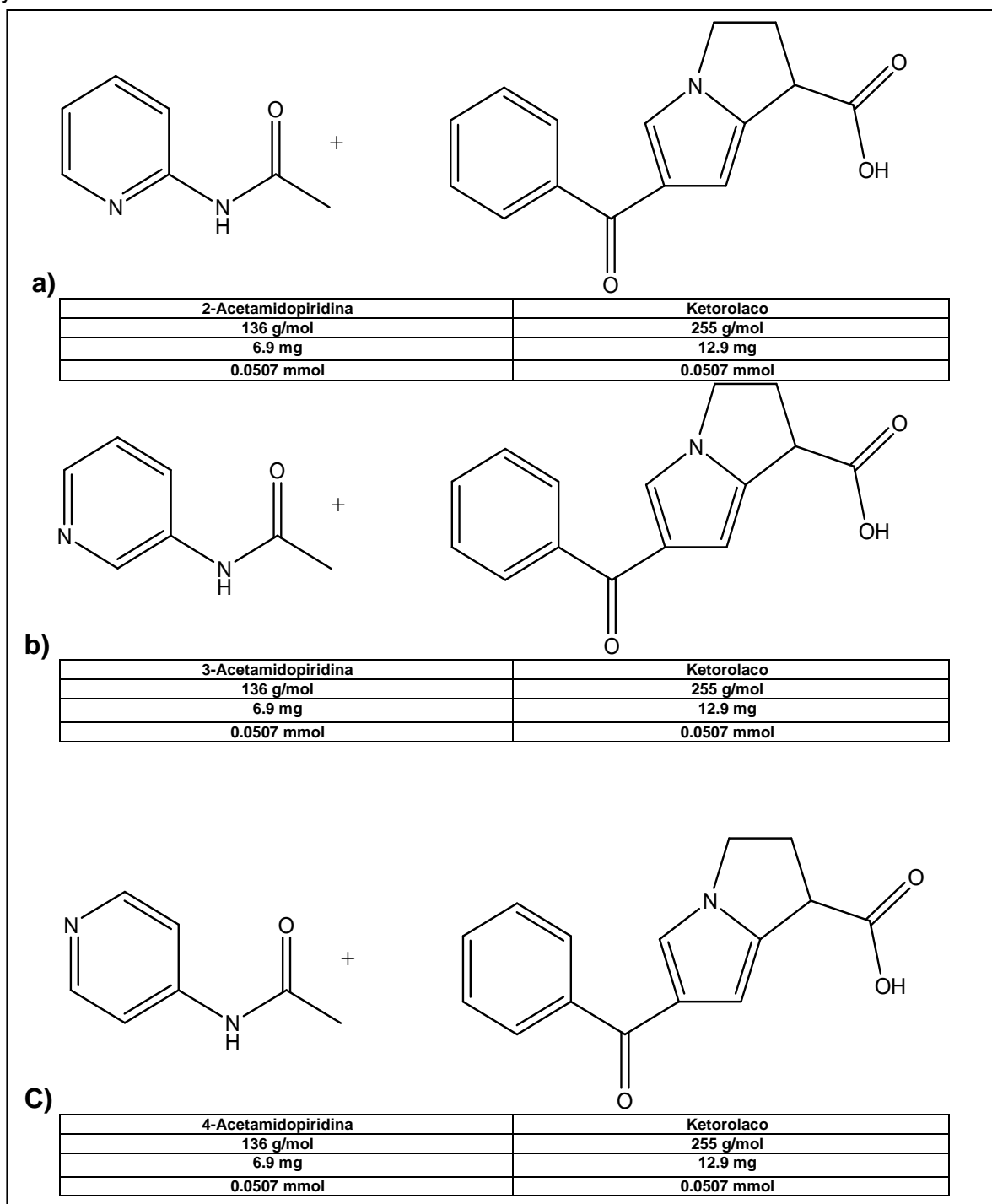


Figura 11. a), b) y c) corresponden a la relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como cofomadores a 2-Acetilamidopiridina, 3-Acetilamidopiridina y 4-Acetilamidopiridina.

En la figura 12 se visualizan las relación molar y de masa para la síntesis de cocrystalos utilizando como cofomadores a los tres isómeros de propilamidopiridina y ketorolaco.

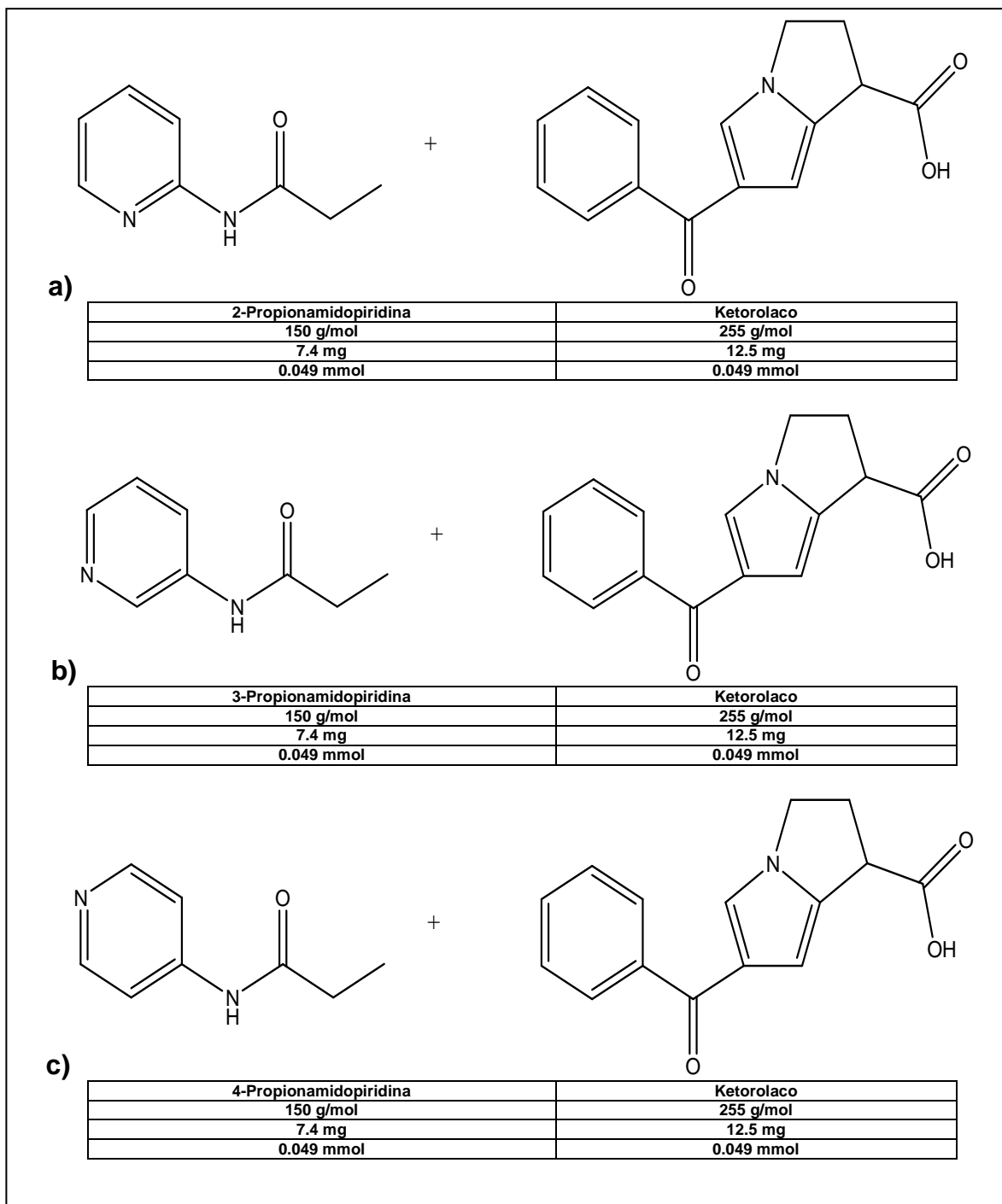


Figura 12. a), b) y c) corresponden a la relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocrystalos utilizando como cofomadores a 2-Propilamidopiridina, 3- Propilamidopiridina y 4- Propilamidopiridina.

La figura 13 muestra la relación molar y de masa para la síntesis de cocrystalos utilizando como cofomadores a los tres isómeros de trifluoroacetilamidopiridina y ketorolaco.

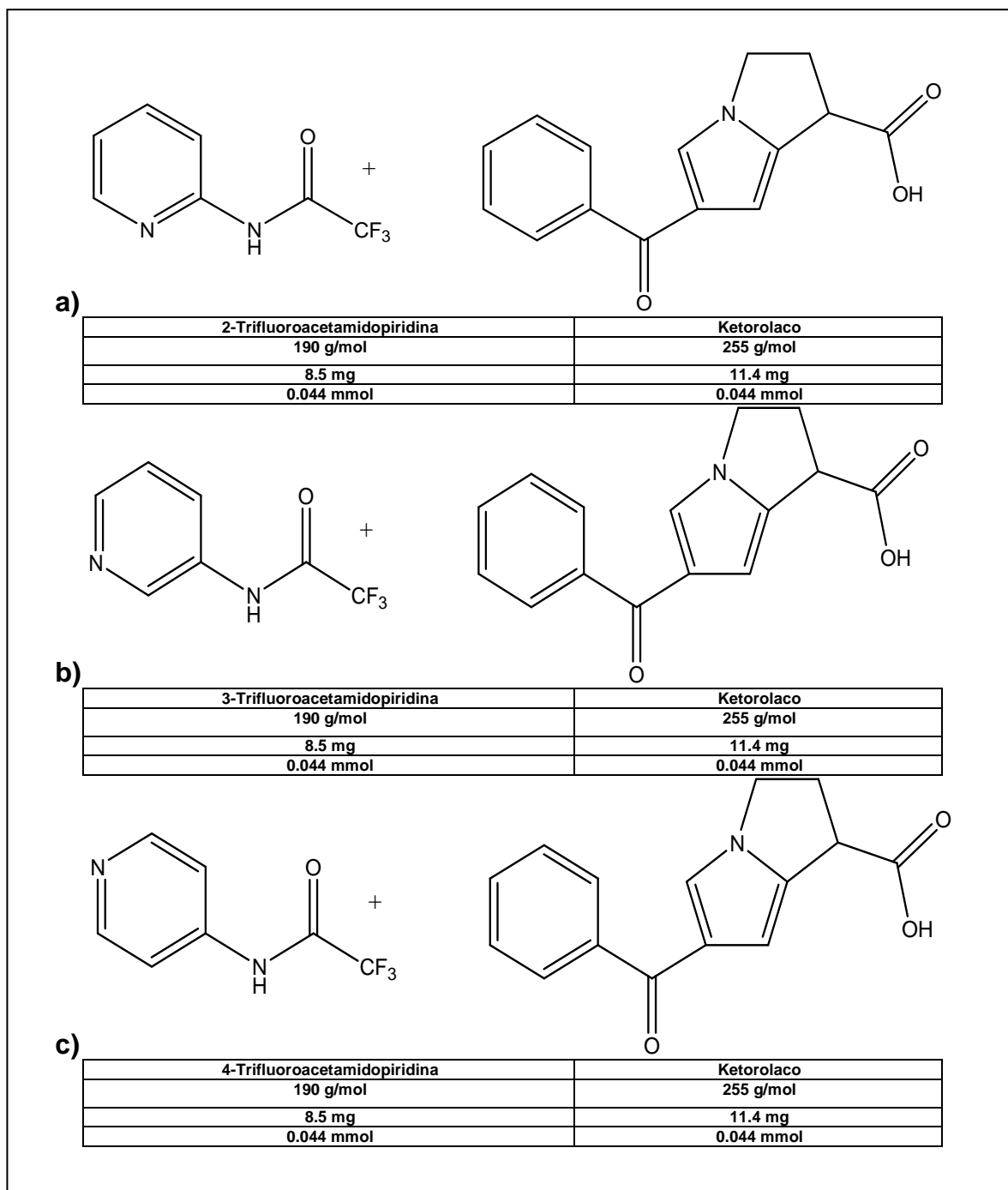


Figura 13. a), b) y c) corresponden a la relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocrystalos utilizando como cofomadores a 2-Trifluoroacetilamidopiridina, 3- Trifluoroacetilamidopiridina y 4- Trifluoroacetilamidopiridina.

La tabla 14 presenta la relación molar y de masa para la síntesis de cocristales utilizando como coformador 2-Aminopirazina.

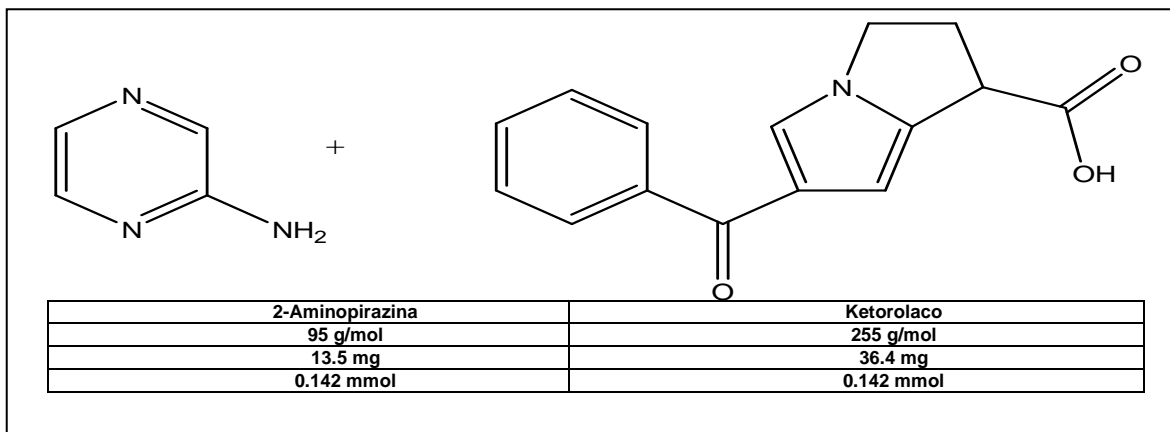


Figura 14. Relación molar propuesta entre reactivos para la formación de cocristales utilizando como coformador a 2-Aminopirazina

La caracterización de los cocristales se realizó de la siguiente forma: se identificó por medio de las señales de IR que compuestos resultaron cocrystal. Una vez identificados los cocristales se intentó obtener monocristales de los mismos; se utilizaron 3 métodos: evaporación directa-rápida, evaporación directa-lenta con metanol, etanol, acetato de etilo, dicloro metano, cloroformo, éter dietílico, acetona y acetonitrilo, difusión de disolventes donde se utilizaron mezclas de éstos con el fin de modificar la polaridad del sistema, una vez obtenido un monocristal adecuado para difracción de rayos X se realizó el estudio correspondiente. Adicionalmente se realizó un estudio en solución donde se determinó la existencia de una interacción entre las moléculas.

Difracción de rayos X

El monocristal obtenido se montó en una orientación aleatoria sobre una fibra de vidrio. Los datos cristalográficos se colectaron en un difractómetro Bruker SMART APEX base-CCD¹⁰⁸ de tres círculos, usando grafito como radiación monocromática Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a 298(2) K con el software SMART. Los datos fueron integrados usando el método analítico SAINT-Plus aplicando la corrección de cara indexada de caras, y el método de ausencias sistemáticas mediante XPREP.

Las estructuras se resolvieron por métodos directos (SHELXS-97)¹⁰⁹ y se refinaron anisotrópicamente utilizando todos los datos por el método de mínimos cuadrados de matriz completa usando SHELXL. Los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono se colocaron en posiciones geométricamente idealizadas, C–H 0.96 Å, unidos al átomo precedente con $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}} \text{ C (sp}^3\text{)}$ y $1.2 U_{\text{eq}} \text{ C (sp}^2\text{)}$, utilizando el modelo de montado. Los hidrógenos unidos a heteroátomos se localizaron a partir del mapa de densidad electrónica y los parámetros posicionales se refinaron isotrópicamente. Para los cálculos geométricos se utilizaron los programas Platón y Mercury. Para generar las gráficas con elipsoides térmicas al 50 % de probabilidad el programa X-SEED.

6.4. Estudio de asociación en solución

Se realizó un estudio para determinar si existían interacciones en solución entre el IFA (Ketorolaco) y del coformador (2-aminopirazina), por medio de resonancia magnética nuclear de ^1H a 300 MHz en el equipo *Varian, unity 300 MHz* con las siguientes concentraciones: IFA 150 milimolar y de coformador 50 milimolar.

7. RESULTADOS

A continuación se describen los resultados obtenidos de los análisis realizados a los productos en estudio, tanto en la obtención de ketorolaco, como en la síntesis de coformadores y en la síntesis de los productos propuestos, así como de un breve estudio en solución.

7.1. Obtención de ketorolaco

Se obtuvo el ketorolaco con la técnica propuesta con su respectivo rendimiento que se muestra la tabla 7, mediante la protonación de la sal comercial de trometamina, seguida de la extracción y de purificación de este mediante cromatografía de columna (SiO_2) eluido con un sistema Cl_2CH_2 : MeOH: AcOH en proporciones de 100: 5: 0.2, concluyendo con la identificación de Ketorolaco mediante las técnicas de espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y de masas que se encuentran en el apartado del anexo 1.

Tabla 7. Resultados de la obtención de Ketorolaco

| Datos | Ketorolaco trometamina | Ácido acético | Ketorolaco |
|---------------------|------------------------|-----------------|-------------|
| Peso molecular | 376 g / mol | 60 g / mol | 255g / mol |
| Rendimiento teórico | 2 g | 0.32 g ó 0.3 mL | 1.36 g |
| Rendimiento real | 2 g | 0.32 g ó 0.3 mL | 1.30 g |
| Numero de moles | 5.3 milimol | 5.3 milimol | 5.3 milimol |

7.2. Síntesis de coformadores

Tabla 8. Resultados de la síntesis de coformadores

| | Producto | Punto de fusión | Rendimiento real | Factor de retención | Fase móvil |
|----------------------|----------|-----------------|------------------|---------------------|-------------------|
| Acetilación | 2-AAP | 67 °C | 94% | 0.33 | Dietileter |
| | 3-AAP | 120 °C | 90% | 0.5 | MeOH:Acetona 1:1 |
| | 4-AAP | 93 °C | 86% | 0.4 | MeOH:Acetona 1:1 |
| Propilación | 2-PAP | 62 °C | 84% | 0.43 | AcOEt:Acetona 1:1 |
| | 3-PAP | 103 °C | 87% | 0.53 | AcOEt |
| | 4-PAP | 112 °C | 84% | 0.65 | Acetona |
| Trifluoroacetilación | 2-TFAAP | 48 °C | 78% | 0.69 | MeOH:Acetona 1:2 |
| | 3-TFAAP | 110 °C | 71% | 0.53 | AcOEt |
| | 4-TFAAP | 106 °C | 69% | 0.31 | MeOH |

La fase estacionaria fue TLC de sílica gel 60 con indicador fluorescente de ultravioleta a 254 nm.

La identificación de los productos de acilación esta referenciada en el anexo 1 donde se muestran las señales características de IR, RMN ¹H Y MS.

7.3. Síntesis de cocristales

Se obtuvieron los productos según el diseño determinado en la tabla 6, de acuerdo a la Espectroscopia de Infrarrojo se muestran los resultados agrupados obtenidos mediante la técnica de ATR (Reflectancia Total Atenuada, por sus siglas en ingles) de cada uno de los productos así como la técnica a la que fueron sometidos. Se estableció que se logró la formación de sales y cocristales además de un producto que no reacciona como se muestra en la tabla 9, de acuerdo al método utilizado donde además se muestran los puntos de fusión. En cada uno de los espectros se determino la presencia o ausencia de las señales de 2800 cm⁻¹ y 1800 cm⁻¹ en comparación con los espectros de IR de los reactivos si se observan se presume la formación de cocristales además esto se refuerza con la presencia de la banda del carbonilo alrededor de 1605 cm⁻¹ y 1750 cm⁻¹, la ausencia de estas señales aunado al desplazamiento del carbonilo se presume como la formación de una sal.

Se trato de cristalizar los productos por diferentes técnicas en diferentes disolventes, sin embargo el único compuesto que cristalizó como monocristal fue el compuesto con número 13 y de clave K-2APZ cabe mencionar que se obtuvo la interacción en las 3 técnicas utilizadas.

TABLA 9. Resultados de la síntesis propuestas para los diferentes productos.

| Numero asignado | Clave del producto | Intervalo del Punto de fusión | Técnica utilizada | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|-----|-------|----------------------------------|-----|-------|-----------|-----|-------|
| | | | Fusión | | | Molienda asistida con disolvente | | | Molienda | | |
| | | | cocrystal | sal | No Rx | cocrystal | sal | No Rx | cocrystal | sal | No Rx |
| 1 | K-2AP | 149-153 | | ✓ | | | ✓ | | | ✓ | |
| 2 | K-3AP | 112-118 | ✓ | | | | | | | | |
| 3 | K-4AP | 85-87 | | ✓ | | | | | | | |
| 4 | K-2AAP | 101-109 | ✓ | | | | | | | | |
| 5 | K-3AAP | 80-86 | | ✓ | | | | | | | |
| 6 | K-4AAP | 84-90 | ✓ | | | | | | | | |
| 7 | K-2PAP | 101-113 | ✓ | | | | | | | | |
| 8 | K-3PAP | 74-82 | | ✓ | | | | | | | |
| 9 | K-4PAP | 71-77 | ✓ | | | | | | | | |
| 10 | K-2TFAAP | 87-95 | | ✓ | | | | | | | |
| 11 | K-3TFAAP | 103-107 | | | ✓ | | | | | | |
| 12 | K-4TFAAP | 104-115 | | ✓ | | | | | | | |
| 13 | K-2APZ | 120-134 | ✓ | | | ✓ | | | ✓ | | |

El punto de fusión del ketorolaco es de 154 ° C

La figura 15 muestra la agrupación de resultados de espectros de IR, a manera de representación comparativa se colocaron sobrepuestos los espectros de infrarrojo correspondientes a Ketorolaco, 2-Aminopirazina y el cocrystal resultante de la interacción de ambos, se observa un desplazamiento de la banda del carbonilo correspondiente al ácido carboxílico del ketorolaco así como la aparición de dos bandas en el espectro del cocrystal que corresponden al enlace de hidrógeno formado.

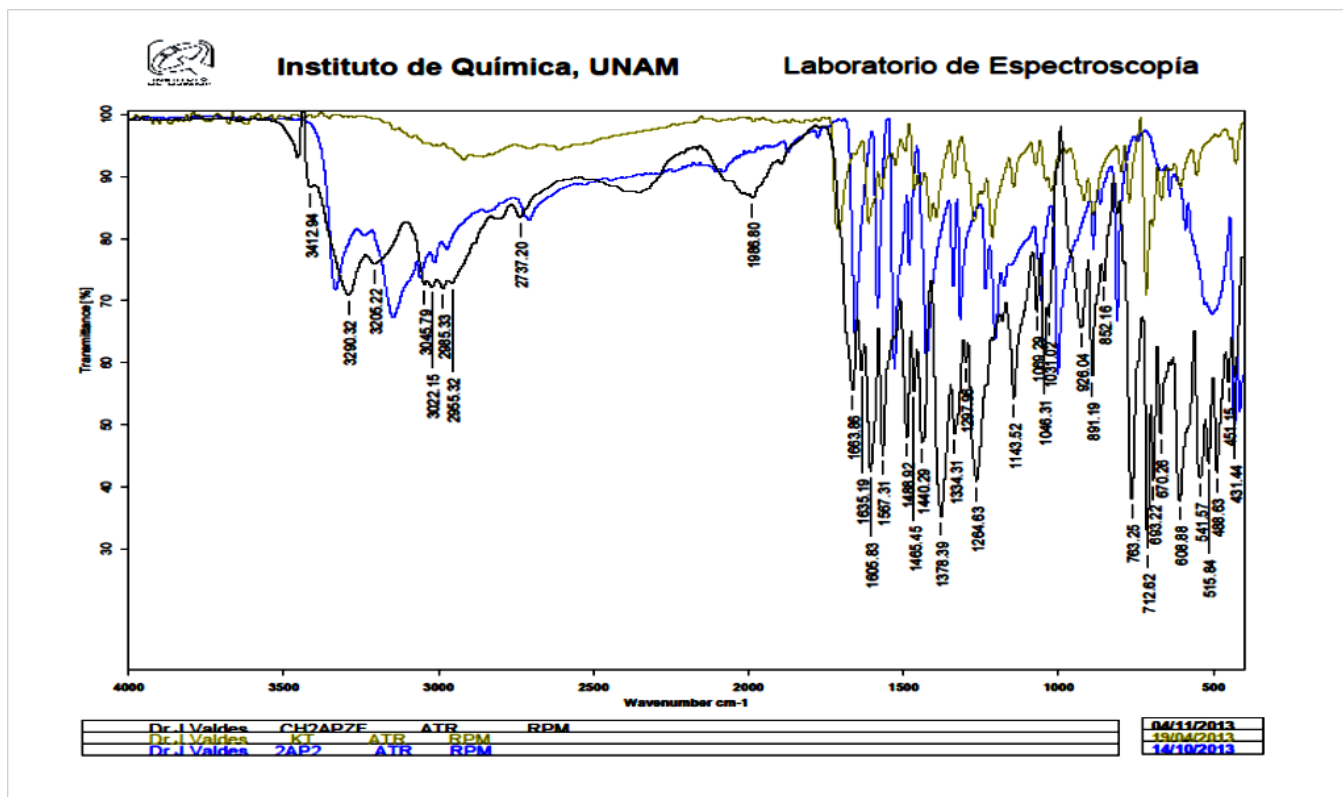


FIGURA 15. Comparación de espectros de infrarrojo de Ketorolaco, 2-aminopirazina y K-2APZ

Determinación de la estructura cristalina

En la figura 16 se presenta la fotografía del cristal con clave K-2APZ que fue cristalizado en acetona, se encuentra montado en el equipo de difracción de rayos X.

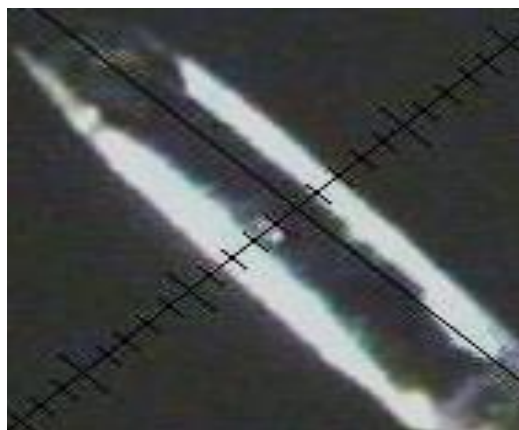


FIGURA 16. Fotografía del cristal CK-2APZ montado en el equipo de rayos X.

En la figura 17 se muestra una imagen parcial de la estructura cristalina del K-2APZ con los átomos correspondientes a la unidad asimétrica representados por elipsoides térmicas al 50% de probabilidad. En la tabla 10 se muestran algunos resultados de la colección de datos y la resolución. En la tabla 11 se presentan algunas distancias y ángulos selectos. El ángulo entre algunos planos está en la tabla 12 y los parámetros de los enlaces de hidrógeno se presentan en la tabla 13.

El carboxilo de una de las moléculas de ketorolaco forma enlaces de hidrógeno O5...H2B—N2 con uno de los átomos de H de la amina de la 2APZ y otro de tipo O4—H4A... N1 con uno de los átomos de nitrógeno del anillo de la 2APZ. En la otra molécula de ketorolaco el carboxilo forma un enlace de hidrógeno O1-H1...N4 con el otro átomo de nitrógeno del anillo de la 2APZ, el carbonilo de esta molécula forma un enlace de hidrógeno no clásico C3--H3... O2. La amina de la 2-APZ forma un segundo enlace de hidrógeno N2-H2... O3 con el oxígeno del carbonilo central del ketorolaco, como se muestra en la figura 8.

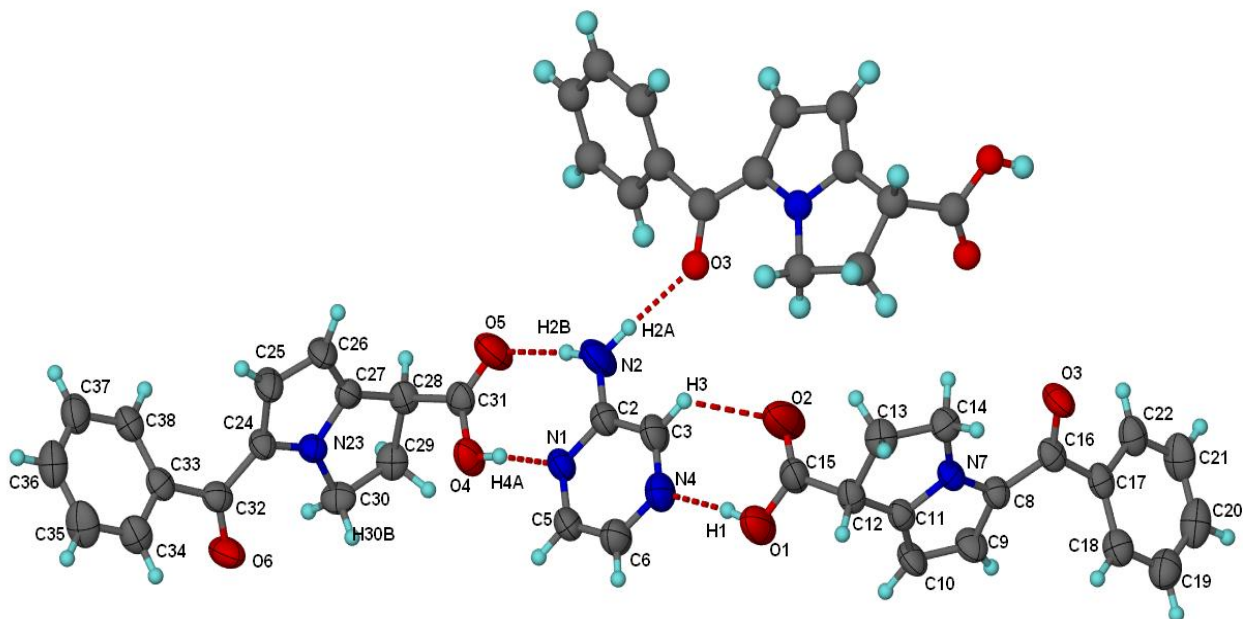


FIGURA 17. Imagen de la molécula del cocristal de ketorolaco con 2-aminopirazina, mostrando los diferentes enlaces de hidrógeno. Las moléculas de la unidad asimétrica se muestran en elipsoides térmicas al 50% de probabilidad.

Con base en este resultado se establece que existen interacciones heteroméricas ya que se observan interacciones intermoleculares entre moléculas diferentes.

En la tabla 10 se muestran los datos del cristal y de la determinación estructural del cocrystal K-2APZ los más representativos son: fórmula, peso molecular, tipo de sistema cristalino y tamaño de cristal.

TABLA 10. Datos del cristal y detalles de la determinación estructural.

| | |
|--|--|
| Fórmula | 2(C ₁₅ H ₁₃ N O ₃), C ₄ H ₅ N ₃ |
| Peso Fórmula | 605.64 |
| Sistema Cristalino | Monocíclico |
| Grupo Espacial | P2 _{1/c} |
| a (Å) | 25.9540 (19) |
| b (Å) | 4.9441 (4) |
| c (Å) | 23.7193 (18) |
| β | 96.496(2) |
| V [Ang**3] | 3024.1 (4) |
| Z | 4 |
| D (calc) [g/cm**3] | 1.330 |
| μ (MoKα) (mm ⁻¹) | 0.093 |
| Tamaño del cristal (mm ³) | 0.418 x 0.103 x 0.052 |
| Temperatura (K) | 298 |
| Radiación (Å) | MoKα (0.71073) |
| θ Min-Max (°) | 0.8, 25.4 |
| Tot., Únicos | 32187 |
| Datos | 5509 |
| R(int) | 0.147 |
| Datos Observados (I > 2.0 σ (I)) | 2378 |
| Nref, Npar | 5509, 419 |
| R | 0.0467 |
| wR2 | 0.1110 |
| S | 0.84 |
| Min. y Max. Dens. Resd. (e Å ⁻³) | -0.20, 0.16 |

En la tabla 11 se muestran algunas distancias y ángulos selectos. El ángulo entre algunos planos está en la tabla 12 y los parámetros de los enlaces de hidrógeno se presentan en la tabla 13.

TABLA 11. Distancias en Å seleccionadas

| Átomo | Distancia | Átomo | Distancia | Átomo | Distancia |
|------------|-----------|-------------|-----------|------------------|-----------|
| C16-O3 | 1.238(4) | C10-C11-C12 | 140.0(3) | N1-C2-N2 | 118.5(3) |
| C15-O2 | 1.184(5) | C13-C12-C15 | 113.4(2) | C5-N1-C2 | 116.5(2) |
| C15-O1 | 1.289(4) | C12-C15-O2 | 124.8(3) | C2-C3-N4 | 121.4(3) |
| C32-O6 | 1.237(4) | C15-O1-C12 | 36.7(2) | C3-N4-C6 | 117.5(3) |
| C31-O5 | 1.204(4) | C12-C15-O1 | 112.5(3) | C22-C17-C16-O3 | 37.3(4) |
| C31-O4 | 1.315(4) | O2-C15-O1 | 122.7(3) | O3 -C8 -N7 -C14 | -9.3(3) |
| C5-N1 | 1.346(4) | C33-C32-C24 | 119.2(2) | C13 -C12- C15-O2 | 26.5(4) |
| N1-C2 | 1.334(4) | C33-C32-O6 | 120.2(2) | C11 -C12 -C15-O1 | 90.4(3) |
| C2-C3 | 1.416(4) | C24-C32-O6 | 120.6(2) | C34-C33-C32-O6 | 35.6(4) |
| C3-N4 | 1.314(4) | C32-C24-N23 | 123.4(2) | O6 -C32- C24-N23 | 10.4(4) |
| N4-C6 | 1.340(4) | C24-N23-C30 | 136.0(2) | C29- C28- C31-O4 | -40.0(3) |
| C6-C5 | 1.359(4) | C26-C27-C28 | 140.0(2) | C27- C28- C31-O5 | -103.7(3) |
| C2-N2 | 1.350(4) | C29-C28-C31 | 115.7(2) | C5- C6- N4- C3 | 2.0(4) |
| C8-C16-C17 | 119.2(2) | C28-C31-O4 | 113.1(2) | C3-C2-N1-C5 | 1.3(4) |
| C17-C16-O3 | 120.0(2) | C28-C31-O5 | 123.3(3) | N4-C3- C2- N2 | 178.5(3) |
| C8-C16-O3 | 120.7(2) | O5-C31-O4 | 123.5(3) | C5-N1-C2-N2 | -177.6(3) |
| C8-N7-C14 | 135.1(2) | C3-C2-N2 | 120.8(3) | | |

Tabla 12. Ángulo entre los planos medios (°)

| Plano medio | Ángulo | |
|------------------------------|----------------------------------|------|
| C10-C9-C8-N7-C11-C12-C13-C14 | C12-C15-O2-O1 | 74.4 |
| C10-C9-C8-N7-C11-C12-C13-C14 | C17-C18-C19-C20-C21-C22 | 50.8 |
| C12-C15-O2-O1 | C17-C18-C19 -C20-C21-C22 | 68.9 |
| C28-C31-O5-O4 | C33-C34-C35-C36 -C37-C38 | 66.1 |
| C28-C31-O5-O4 | C29-C28-C27-C26-C25-C24-N23-C30 | 82.4 |
| C33 -C34-C35 -C36-C37-C38 | C29 -C28-C27-C26-C25-C24-N23-C30 | 47.0 |

Tabla 13. Enlaces de hidrógeno (Å, °)

| D – H ... A | D – H | H ... A | D ... A | D – H ... A | |
|--------------------|-----------|-----------|----------|-------------|------------------|
| O1 -- H1 ... N4 | 0.85(3) | 1.84(3) | 2.684(4) | 170(3) | . |
| N2 -- H2A ... O3 | 0.914(18) | 1.978(18) | 2.889(3) | 175(2) | 1-x,-1/2+y,1/2-z |
| N2 -- H2B ... O5 | 0.91(2) | 2.05(2) | 2.947(4) | 174(3) | -x,1/2+y,1/2-z |
| O4 -- H4A ... N1 | 0.86(2) | 1.81(2) | 2.665(3) | 173(3) | -x,-1/2+y,1/2-z |
| C5 -- H5 ... O6 | 0.9300 | 2.4800 | 3.396(3) | 171.00 | x,1+y,z |
| C13 -- H13A ... O2 | 0.9700 | 2.4700 | 2.885(4) | 105.00 | . |
| C29 -- H29B ... O6 | 0.9700 | 2.5200 | 3.388(4) | 149.00 | -x,-1/2+y,1/2-z |

7.4. Estudio de asociación en solución

Se preparó una mezcla del fármaco y de la 2-aminopirazina en proporción de 3:1 en acetona deuterada (Acetona- δ) con el fin de determinar si las moléculas interactúan entre sí en solución. La técnica utilizada fue la resonancia magnética nuclear de 300 MHz, el espectro de RMN ^1H de la mezcla y de la 2-APZ se compararon entre sí, como se muestra en la figura 18. El desplazamiento de la señal de la amina de la 2-aminopirazina indica que existe asociación entre las moléculas. En la tabla 14 están presentes los desplazamientos de las señales de hidrógeno de los átomos que participan en la interacción.

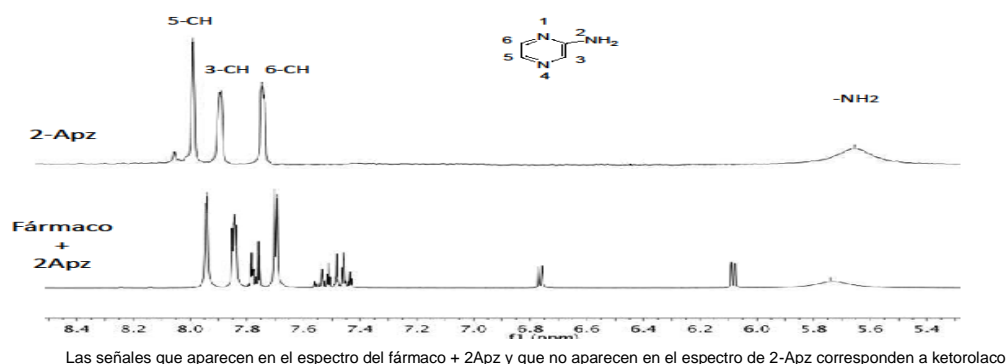


FIGURA 18. Señales de RMN ^1H de 2-Apz y K-2Apz donde se observan los desplazamientos producto de las interacciones formadas por los enlaces de hidrógeno.

TABLA 14 .Desplazamiento de las señales obtenidas mediante resonancia magnética nuclear debida a las interacciones por enlace de hidrógeno.

| Interacción en solución | | | | |
|-------------------------|----------------|------|------|------|
| | señales en ppm | | | |
| | 5-CH | 3-CH | 6-CH | NH2 |
| 2-APZ | 7.96 | 7.87 | 7.73 | 5.7 |
| CK-2APZ | 7.94 | 7.85 | 7.69 | 5.47 |

*-El más grande de los principios de la ciencia,
es la no existencia
de una verdad absoluta-*

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1. Obtención de ketorolaco

El rendimiento que se consiguió en la obtención de ketorolaco fue del 95.5 % siendo aceptable el método ya que solo se trato de la protonación de la sal de ketorolaco trometamina.

8.2. Síntesis de coformadores

Las acilaciones resultaron como consecuencia de la modificación de algunas variables en la técnica, como lo fue el tiempo que se monitoreo por medio de muestreos en cromatografía de capa fina, así mismo se establecieron las fases móviles y el volumen del anhídrido utilizado. Los rendimientos más altos resultaron de la acetilación que se encuentran entre 86 % y 94 % seguidos de la propilación entre 84 % y 87 %, por último se encuentran los trifluoroacetilados entre 69 % y 78 % siendo estos últimos compuestos los de más bajo rendimiento. Los resultados de los análisis instrumentales se pueden consultar en el anexo 1 donde se determinó que las señales de IR que se encuentran entre 1691 cm^{-1} y 1621 cm^{-1} corresponden a la amida resultante de la acilación de la amina de las piridinas, estos resultados corresponden con lo reportado.^{111,112}

8.3. Síntesis de cocristales

Como se muestra en las tablas 8 y 9, se establecieron los puntos de fusión del ingrediente farmacéutico activo, de cada uno de los coformadores y de los productos (sales y cocristales), tomando como referencia la temperatura de fusión de ketorolaco resulta importante la comparación de estos ya que el cambio de la temperatura de fusión denota que ya no se encuentran las materias primas sino que existe una interacción que cambia las propiedades físicas de la materia y que puede denominarse como compuesto.

Tradicionalmente conocemos que una sal muestra un punto de fusión alto como lo es el caso del cloruro de sodio (p.f. 801 °C) pero esto sólo se debe a la estructura tridimensional que forma y que hace necesaria la intervención de más energía para alcanzar la fusión del sólido, no obstante existen sales como el acetilsalicilato de ornitina (p.f. 160 °C)¹⁰⁷ que tiene punto de fusión similar al de reactivos que la forman (Ácido acetilsalicílico p.f. 138 °C, Ornitina p.f. 140 °C) relativamente bajos para una sal, lo cual denota que las estructuras moleculares no forman redes tridimensionales extendidas, esto nos ayuda a entender que el punto de fusión del compuesto no depende en sí del tipo de enlace (iónico) presente, sino del número de interacciones que hay que romper debido al arreglo tridimensional presente.

Esto concuerda con los resultados encontrados en este estudio ya que existen compuestos con puntos de fusión más bajo que el ketorolaco como los que se forman con 3-AP, 2-AAP, 4-AAP, 2-PAP, 4-PAP, 2-APZ, estos resultaron ser cocristales. Otros como lo es el caso de los compuestos con 2-AP, los compuestos resultaron con punto de fusión más elevado que el ketorolaco, independientemente del método de síntesis utilizado. En la tabla 9 donde se muestran los resultados obtenidos de infrarrojo mediante la técnica de *ATR*, las *aminopiridinas* formaron sales a excepción de la que se encuentra en el isómero *meta*, (en la posición 3 que formó cocristales) en el caso de los derivados acilados con anhídrido acético y propiónico el isómero *meta* también formaron sales, así los isómeros *orto* y *para* (posiciones 2 y 4 respectivamente) favorecieron la formación de cocristales. En el caso de los compuestos trifloroacetilados se observa la formación de la sal para las amidas en posiciones *orto* y *para*, además en caso de la posición *meta* no reaccionó. La reacción de ketorolaco con 2-aminopirazina forma cocristales en todas las técnicas empleadas.

En la figura 15 donde se sobreponen los espectros de infrarrojo de Kt, 2-APZ y el cocrystal resultante, Se observa que la banda correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico en el ketorolaco se presenta en 1712 cm^{-1} mientras que en el espectro del producto la misma señal se ha desplazado hacia frecuencias más altas y aparece en 1663 cm^{-1} , este desplazamiento hace evidente que no se ha perdido el grupo funcional en el que existe una interacción, no así en una sal se presentaría una banda de carbonilo correspondiente a un carboxilato.

También se muestran las señales correspondientes al nitrógeno de la amina de 2-APZ en 3331 cm^{-1} y 3146 cm^{-1} que en el producto se ven desplazadas hacia 3290 cm^{-1} y 3045 cm^{-1} de nueva cuenta indicando una interacción por enlace de hidrógeno puesto que no se muestra la señal de un nitrógeno amoniacal que aparecería en un intervalo de $1660\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$.¹⁰⁸

En la estructura de rayos X del K-2APZ se observa que los carboxilos de ambas moléculas de ketorolaco conservan su protón y forman enlaces de hidrógeno con la 2-aminopirazina con lo que se confirma que el compuesto formado es un cocrystal y no una sal.

8.4. Estudios de Asociación en Solución

Se investigó la asociación de ketorolaco con 2-aminopirazina en solución por resonancia magnética nuclear. La figura 18 muestra el espectro de 2-Aminopirazina (50 milimol) y el espectro del cocrystal con ketorolaco (relación 1:3) en acetona- d_6 , que concuerda con la tabla 14 que muestra los desplazamientos por átomo.

El grupo amino de la 2-Aminopirazina mostró un modesto desplazamiento a campo bajo ($\Delta\delta = 0.07\text{ ppm}$), lo cual puede ser atribuido a la formación del enlace de hidrógeno NH----O. Es importante mencionar que el desplazamiento $\Delta\delta$ es en dirección adecuada para una interacción de enlace de hidrógeno.

El argumento anterior es soportado por la estructura cristalina del complejo K2APZ. Se espera que el desplazamiento sea muy discreto debido a que las interacciones débiles de enlaces de hidrógeno del tipo NH ... O se rompen fácilmente en solución. Intentos por detectarlas solo han sido exitosos en medios poco polares como por ejemplo, CD₂Cl₂, CDCl₃ o Acetona-d₆.

Por otra parte, se observa desplazamiento a campo bajo de los átomos de hidrógeno 3-CH, 5-CH y 6-CH de la 2-APZ, en el cristal se observan interacciones de estos átomos, las cuales permanecen en solución. La posible explicación del sentido de desplazamiento a campo alto son las interacciones de apilamiento π que presenta la 2-APZ con los anillos aromáticos del ketorolaco.

9. CONCLUSIONES

Se logró sintetizar y caracterizar los diferentes coformadores para obtener cocristales a partir de aminopiridinas sustituidas en posiciones orto, meta y para.

Las interacciones heteroméricas resultaron ser de mayor influencia que las homoméricas, esto se puede observar en los resultados que elucidan la estructura de la molécula.

Las piridinas sustituidas en las posiciones *orto* y *para* resultan ser los que favorecen las interacciones intermoleculares.

La técnica utilizada para la síntesis de los cocristales, fusión, molienda y molienda asistida con disolvente no fue determinante en la obtención de ellos, ya que en los resultados de los dos productos sintetizados, se evidencia que no existe diferencia tras utilizar uno y otro método, así lo demuestra que hacer interaccionar el ketorolaco con 2-aminopiridina se forma una sal o con 2-aminopirazina que se forman cocristales independientemente de la técnica que se utilice.

La síntesis de cocristales, revela un amplio campo de investigación, esto debido a la importancia biológica e industrial que representan el cambio parcial de propiedades, esto mientras se mantenga en sólido, pues una vez en solución este compuesto se disociará, permitiendo al IFA que compone el cocrystal realizar su actividad farmacológica.

10. PROPUESTAS

Como continuación de este trabajo se propone: determinar las constantes de asociación por Resonancia Magnética Nuclear. Determinar la posible existencia de polimorfos a través de calorimetría diferencial de barrido con apoyo de la técnica de análisis de difracción de rayos X de polvos.

Determinación de la actividad biológica por medio de modelos farmacológicos.

11. ANEXOS

ANEXO 1

Información general del ingrediente farmacéutico activo y de los coformadores.

ANEXO 2

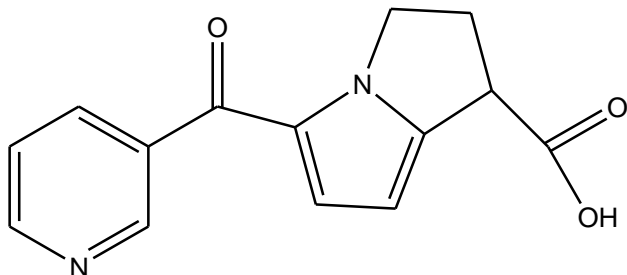
Espectros de Infrarrojo por técnica de ATR del ingrediente farmacéutico activo y de los productos resultantes.

ANEXO 3

Información general de Rayos X de CK-2APZ.

ANEXO 1

(±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-ácido carboxílico
Ketorolaco



Fórmula: $C_{15}H_{13}NO_3$

Peso molecular: 255 g mol^{-1}

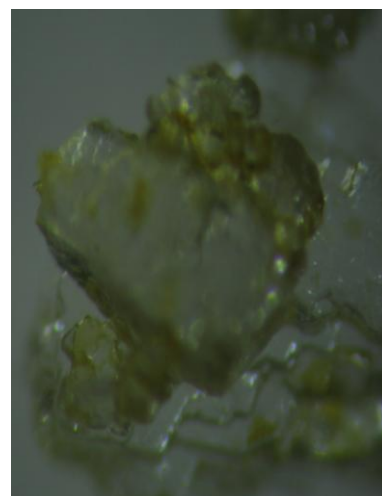
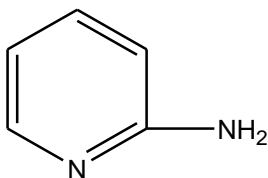
Punto de fusión: $154 \text{ }^\circ\text{C}$

Espectro IR: (ATR) cm^{-1} v: 2918.63, 2852.46, 2608.98, 1712.10, 1611.93, 1271.12, 1144.08, 887.79, 716.25

Espectro Masas: (EI) m/z calculado. $C_{15}H_{13}NO_3$ 255: encontrado 255 (M+, 70%): 254 (5%): 210 (99%): 208 (4%): 167 (2%): 105 (99%): 77 (43%): 65 (3%)

Espectro RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.82 (d, $J=6.9$, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 6.83 d, ($J=3.9$, 2H), 6.15 (d, $J=3.9$, 1H), 4.63-4.41 (m, 2H), 4.12 (dd, $J=8.7$, $J=8.7$, 1H), 3.11 (q, $J=7.2$, 2H), 2.99-2.76 (m, 2H), 1.37 (t, $J=7.2$, 3H)

Piridin-2-amina
2-aminopiridina



Fórmula: $C_5H_6N_2$

Peso molecular: 94 g mol^{-1}

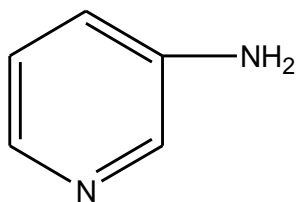
Punto de fusión: $53 \text{ }^\circ\text{C}$

Espectro IR (ATR) cm^{-1} v: 3441.97, 1621.85, 1557.16, 1483.90, 1437.27

Espectro Masas: (EI) m/z calculado. $C_5H_6N_2$ 94: encontrado 94 (M+, 100%): 93 (10%): 78 (5%): 67 (37)

Espectro RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.07 (H1d, $J=6$, 1H), 7.42 (H3, m, 1H), 6.47 (H2, d, $J=6$, 1H), 6.60 (H4, t, $J=3$, 1H), 4.42 (NH_2 , s, 2H).

Piridin-3-amina
3-aminopiridina



Fórmula: C₅H₆N₂

Peso molecular: 94 g mol⁻¹

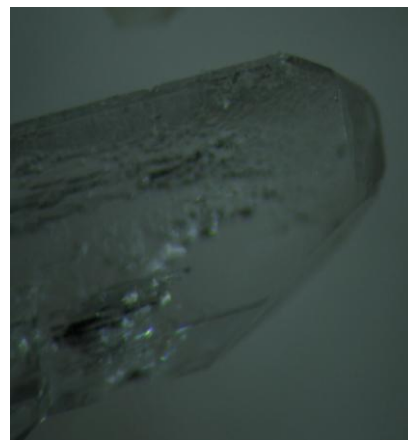
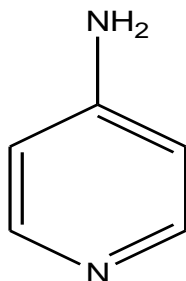
Punto de fusión: 62 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3374.29, 1632.38, 1580.46, 1484.70, 1436.27

Espectro Masas: (EI) m/z calculado. C₅H₆N₂ 94: encontrado 94 (M+, 100%): 93 (20%): 78 (3%): 67 (37)

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.99 (H4, d, J= 3.6, 1H), 8.09 (H1, d, J=3, 1H), 7.06 (H2, q, J=6 1H), 6.96 (H3, m, 1H) ,3.69 (NH₂, s, 2H).

Piridin-4-amina
4-aminopiridina



Fórmula: C₅H₆N₂

Peso molecular: 94 g mol⁻¹

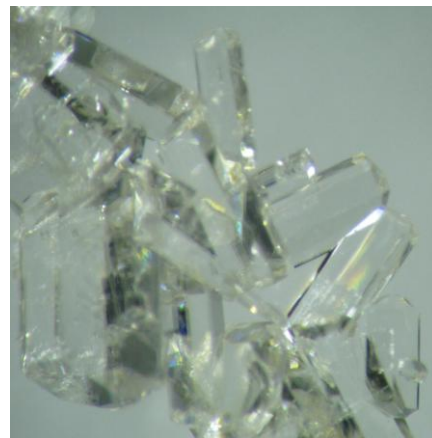
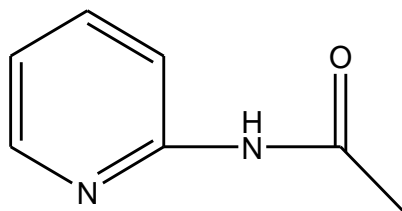
Punto de fusión: 154 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3431.69, 1645.16, 1555.78, 150317,1432.50

Espectro Masas: (EI) m/z calculado. C₅H₆N₂ 94: encontrado 94 (M+, 100%): 93 (10%): 78 (2%): 67 (23%)

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.13 (H1, H4, d, J= 6, 2H), 6.52 (H2, H3, d, J=6, 2H), 2.62 (NH₂, s, 2H).

N-(2-piridin) acetamida
2-Acetamidopiridina



Fórmula: C₇H₈N₂O

Peso molecular: 136 g mol⁻¹

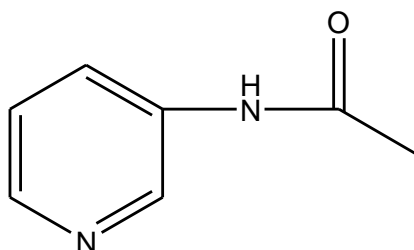
Punto de fusión: 67 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3441.97, 1621.85, 1557.16, 1436.27

Espectro Masas: (EI) m/z calculado. C₇H₈N₂O 136: encontrado 136 (M+, 29%): 121 (7%): 94 (100%): 78 (9%): 67 (54%):43 (11%)

Espectro RMN H⁺: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.27 (H1, D, J=9,1H), 7.08 (2, m, 1H), 7.72 (H3, d, J=3, 1H), 7.67 (H4, m, 1H), 2.21 (NH₂, s, 2H).

N-(3-Piridin) acetamida
3-Acetilamidopiridina



Fórmula: C₇H₈N₂O

Peso molecular: 136 g mol⁻¹

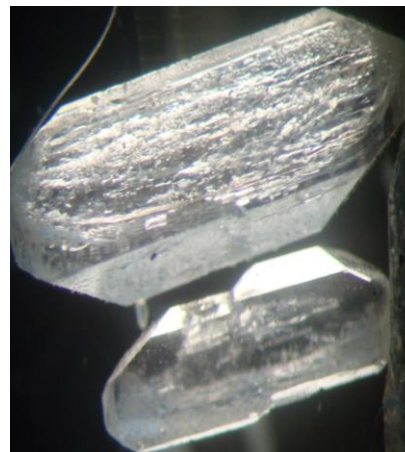
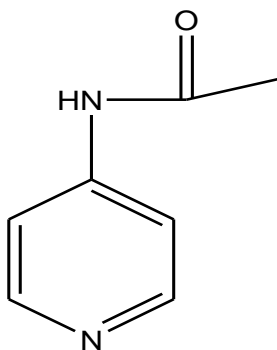
Punto de fusión: 120 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 1683.68, 1602.52, 1578.71, 1418.52, 1360.25

Espectro Masas: (EI) m/z calculado. C₇H₈N₂O 136: encontrado 136 (M+, 11%): 121 (3%): 107 (3): 94 (100%): 93 (13%): 67 (54%):43 (11%)

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.51 (H4, D, J=6,1H), 8.31 (H1, d, J= 3, 1H), 7.27 (H2, d, J=3, 1H), 7.23 (H3, S, 1H), 2.20 (H6, H7, H8, s, 3H) ,1.55 (NH₂, s, 2H).

N-(4-Piridin) acetamida
4-Acetilamidopiridina



Fórmula: $C_7H_8N_2O$

Peso molecular: 136 g mol^{-1}

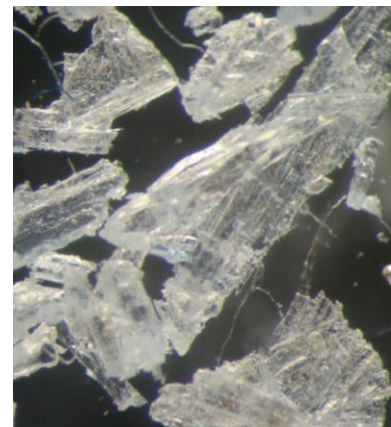
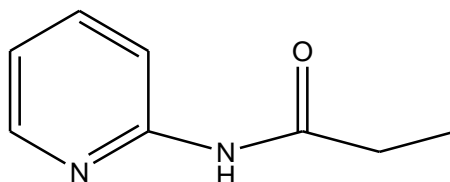
Punto de fusión: $93 \text{ }^\circ\text{C}$

Espectro IR (ATR) cm^{-1} v: 1631.05, 1596.98, 1363.44

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. $C_7H_8N_2O$ 136: encontrado 136 (M+, 100%): 121 (16%): 108 (43): 94 (94%): 93 (27%): 67 (20%): 65(18%): 43 (34%)

Espectro RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 9.02 (NH, s, 1H), 7.53 (H1, H4 q, J=6,2H), 2.21 (H2, H3 s, 2H), 2.09 (H6, H7, H8, s, 3H).

N-(2-Piridin) propilamida
2-propionamidopiridina



Fórmula: $C_8H_{10}N_2O$

Peso molecular: 150 g mol^{-1}

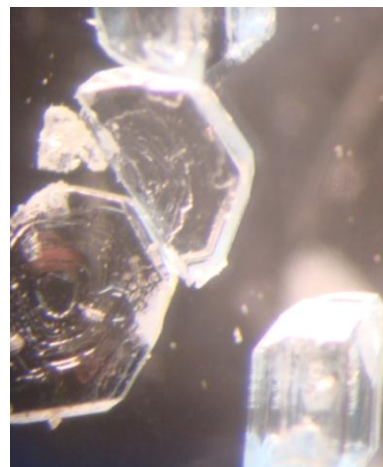
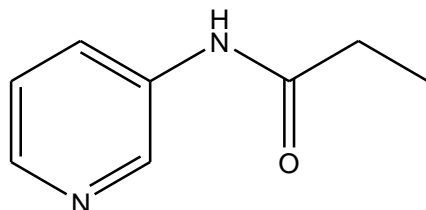
Punto de fusión: $62 \text{ }^\circ\text{C}$

Espectro IR (ATR) cm^{-1} v: 1687.13, 1577.27, 1427.73, 1365.67

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. $C_8H_{10}N_2O$ 150: encontrado 150 (M+, 28%): 136(25%): 121 (18%): 94 (99%): 78 (17%): 57(12%): 67 (22%): 43 (5%): 28(15%)

Espectro RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.24 (H1, q, J=6,1H), 8.04 (NH, s, 1H), 7.7 (H4, t, J=9, 1H), 7.15 (H2, m, 1H), 7.03 (H3, t, j=9, 1H), 2.44 (H6,H7, q, J=6, 2H), 1.25 (H8,H9,H10, t, J=9, 3H).

N-(3-Piridin) propilamida
3-propionamidopiridina



Fórmula: $C_8H_{10}N_2O$

Peso molecular: 150 g mol^{-1}

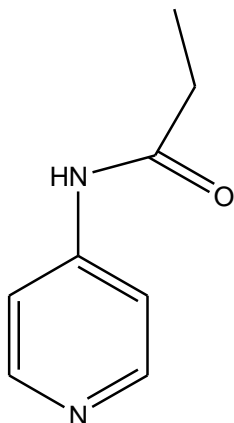
Punto de fusión: $103 \text{ }^\circ\text{C}$

Espectro IR (ATR) cm^{-1} v: 1691.11, 1582.51, 1547.73, 1415.61, 1356.86

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. $C_8H_{10}N_2O$ 150: encontrado 150 (M+, 30%): 136(2%): 121 (5%): 94 (99%): 78 (7%): 67 (13%): 57(17%):28(9%)

Espectro RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.55 (H4, d, J=3,1H), 8.33 (H1, d, J=6 1H), 7.57 (NH, s, 1H), 72.7 (H2, d, J=3, 1H), 7.25 (H3, s, 1H), 2.43 (H6,H7, d, j=6, 2H), 1.26 (H8,H9,H10, t, J=9, 3H).

N-(4-Piridin) propilamida
4-propionamidopiridina



Fórmula: $C_8H_{10}N_2O$

Peso molecular: 150 g mol^{-1}

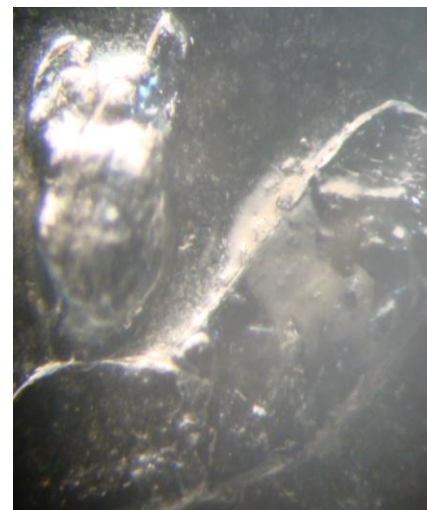
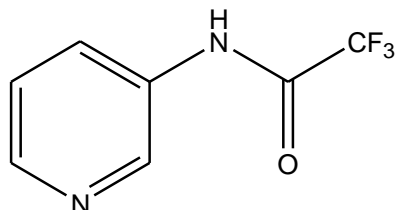
Punto de fusión: $112 \text{ }^\circ\text{C}$

Espectro IR (ATR) cm^{-1} v: 3453.52, 1682.42, 1588.85, 1415.10, 1352.53

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. $C_8H_{10}N_2O$ 150: encontrado 150 (M+, 50%): 121 (15%):95 (37%): 94 (100%): 78 (13%): 67 (19%): 57 (34%):28(10%)

Espectro RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.89 (NH, s., 1H), 7.80 (H2, H3 d, J=6, 2H), 2.44 (H1,H5 q, j=6 2H), 2.43 (H6,H7, q, j=6, 2H), 1.25 (H8,H9,H10, t, J=9, 3H).

N-(2-piridin) trifluoroacetamida
2-trifluoroacetamidopiridina



Fórmula: C₇H₅N₂OF₃

Peso molecular: 190 g mol⁻¹

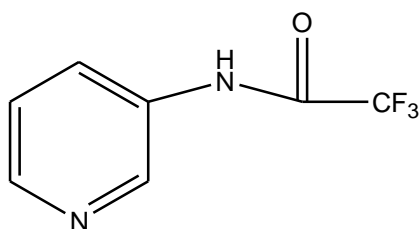
Punto de fusión: 48 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3442.23, 3285.81, 3236.89, 1621.59, 1137.89, 839.09, 802.62

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. C₇H₅N₂OF₃ 190: encontrado 190 (M+,99%):189 (3%): 171 (2%):151 (2%): 142 3%): 121 (57%): 93 (19%): 78 (89%): 69 (420%): 39(6%)

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.06 (H1, d, J=3,1H), 7.45 (H3, t, J=6 1H), 6.65 (H2, t, J=6 1H), 6.50 (H4, d, J=6, 1H), 4.45 (NH, s, 1H), 2.43 (H6,H7, d, j=6, 2H), 1.26 (H8,H9,H10, t, J=9, 3H).

N-(3-piridin) trifluoroacetamida
3-trifluoroacetamidopiridina



Fórmula: C₇H₅N₂OF₃

Peso molecular: 190 g mol⁻¹

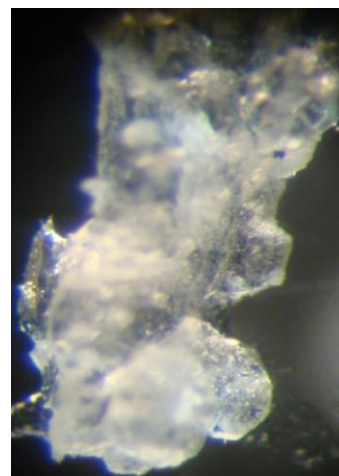
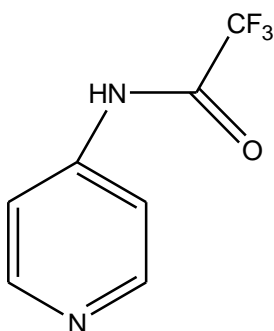
Punto de fusión: 110 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3196.28, 1632.22, 1144.99, 810.38

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. C₇H₅N₂OF₃ 190: encontrado 190 (M+, 3%): 171 (2%):121 (3%): 104(3%):98(4%): 94 (100%): 78 (4%): 67 (40%): 38 (2%)

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.68 (H4, d, J=6, 1H), 7.78 (H2, s, 1H) 7.76 (H3, s, 1H), (7.3 (H1, q, J=6 1H).

N-(4-piridin) trifluoroacetamida
4-trifluoroacetamidopiridina



Fórmula: C₇H₅N₂OF₃

Peso molecular: 190 g mol⁻¹

Punto de fusión: 106 °C

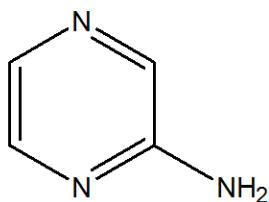
Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3352.72, 3206.03, 1642.51, 1181.16, 1126.21, 800.28

Espectro Masas: (IE) m/z calculado. C₇H₅N₂OF₃ 190: encontrado 190 (M+, 3 %):

171(10%): 121 (5%):94 (100%):78(15%): 39 (4%)

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.23 (H1, H4, d, J=6, 2H), 1.59 (NH, s, 1H).

Pirazin-2-amina
2-aminopirazina



Fórmula: C₄H₅N₃

Peso molecular: 95 g mol⁻¹

Punto de fusión: 118 °C

Espectro IR (ATR) cm⁻¹ v: 3331.98, 3146.23, 1656.30

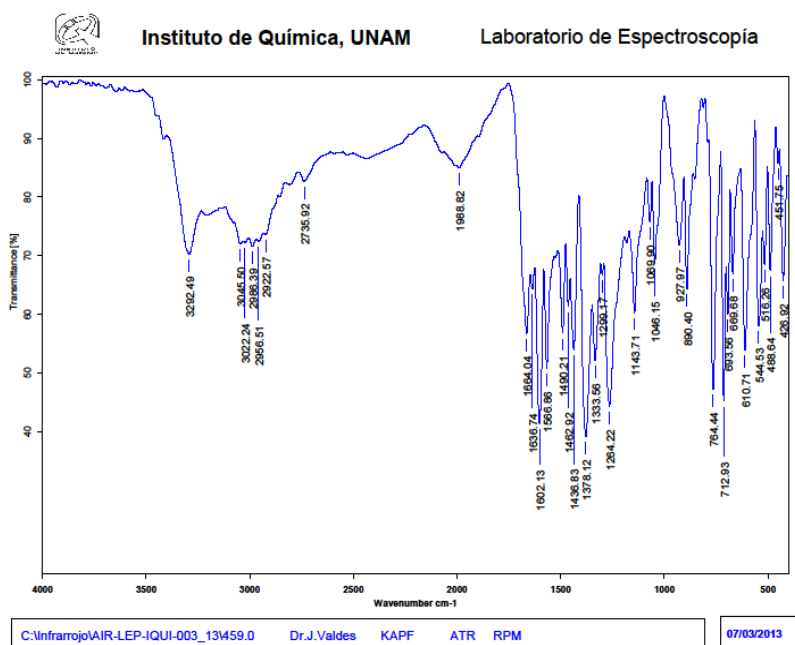
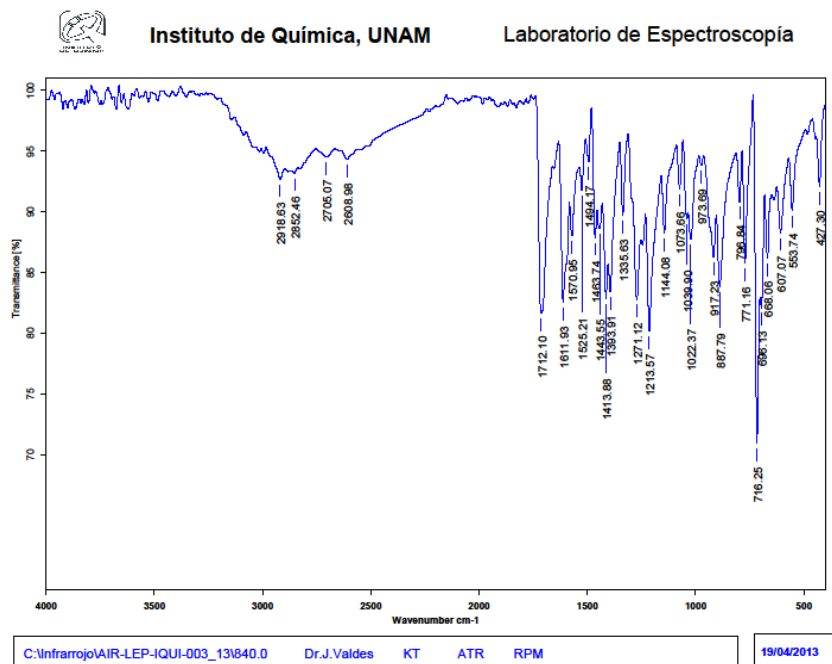
Espectro Masas: (IE) m/z calculado. C₄H₅N₃ 95: encontrado 95 (M+, 99%): 94 (5%):

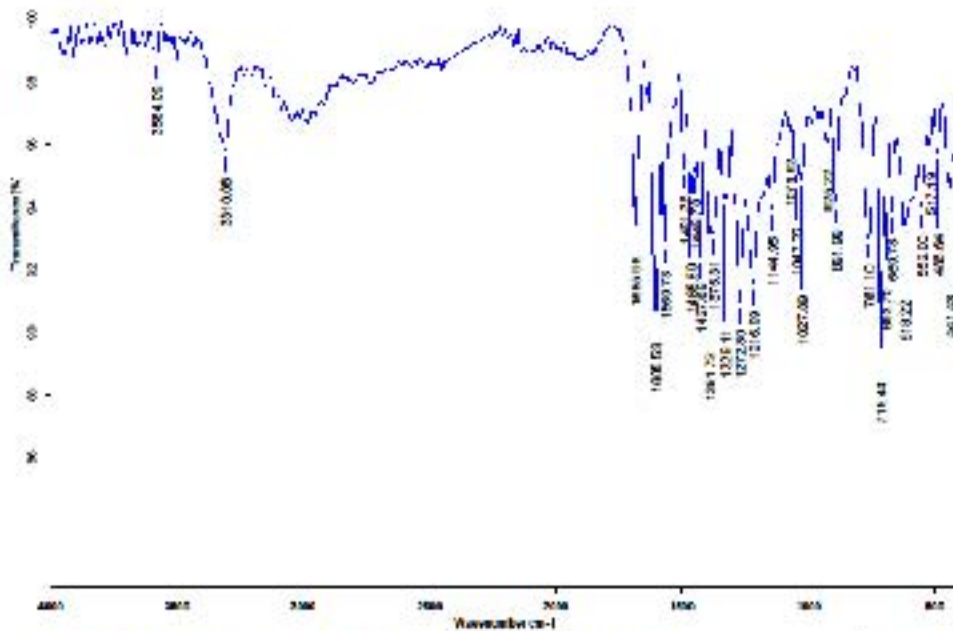
68 (68%):67 (10%): 40(8%): 28 (4%): 26 (3%).

Espectro RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.96 (H1, d, J=3, 1H), 7.73 (H2, d, J= 3), 3.59 (H3, s, 1H), 2.78 (NH, s, 3H).

ANEXO 2

Espectros de Infrarrojo por técnica de ATR del ingrediente activo farmacéutico y de los productos resultantes.





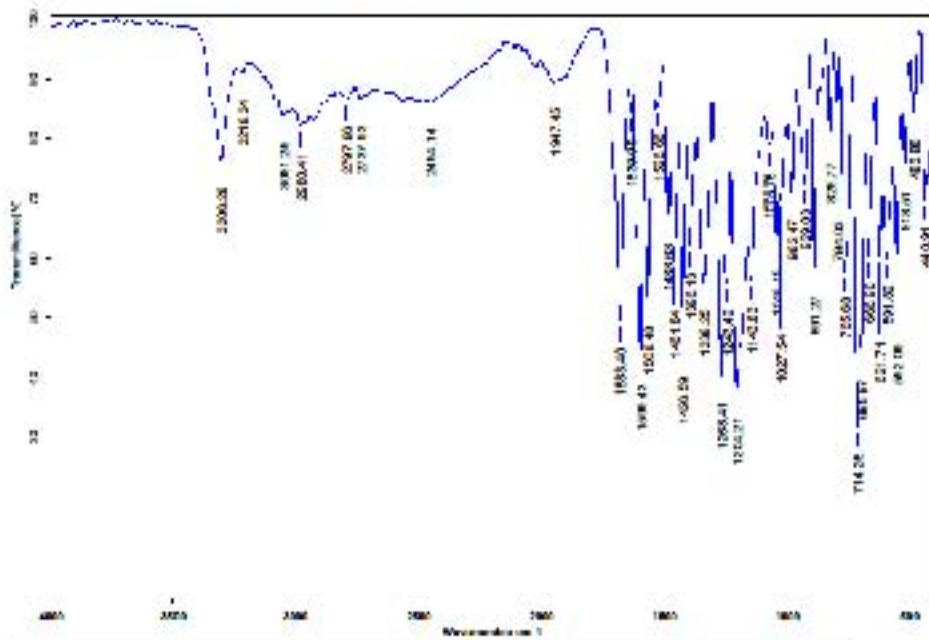
C:\Infrared\APRIL14\QUIMUS_134551.1

Dr. J. Valdez

CK241

ATR FIRM

32042983



C:\Infrared\APRIL14\TRIQUE DDO_134520.0

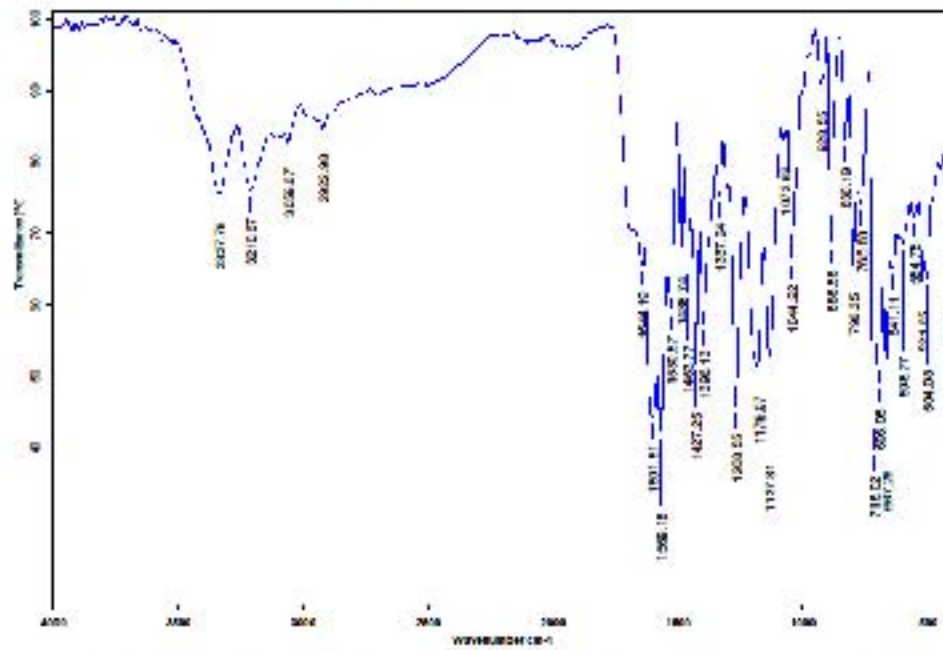
Dr. J. Valdez

KAPMO

ATR

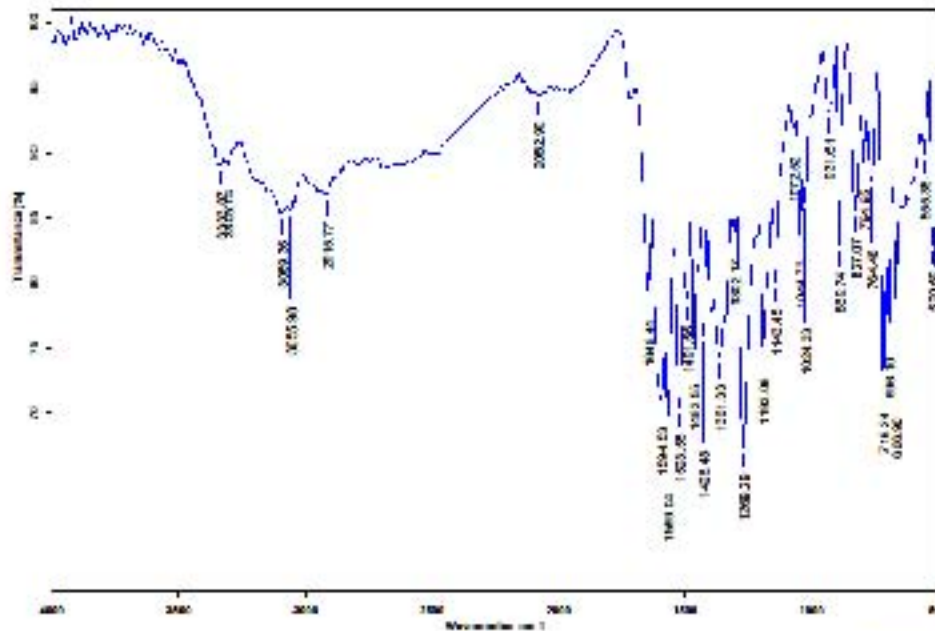
FIRM

875820018



C:\Infrarojo\IR-LEF\QU1-005_154852.D Dr. J. Valdez OKSAP ATR RTM

15/04/2013



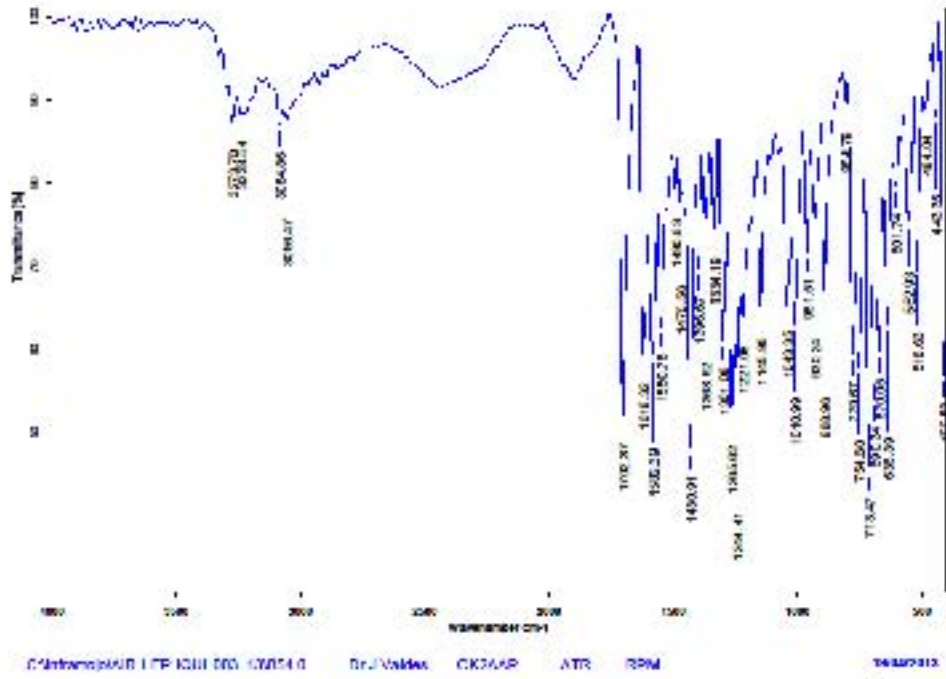
C:\Infrarojo\IR-LEF\QU1-005_154853.D Dr. J. Valdez OKSAP ATR RTM

22/04/2013



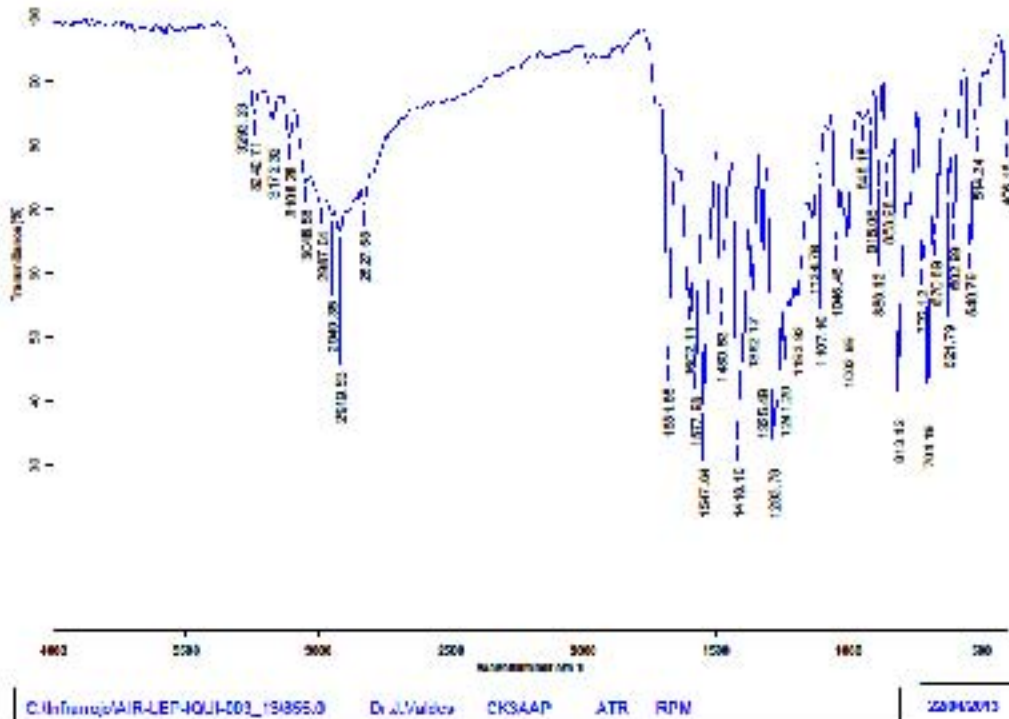
Instituto de Quimica, UNAM

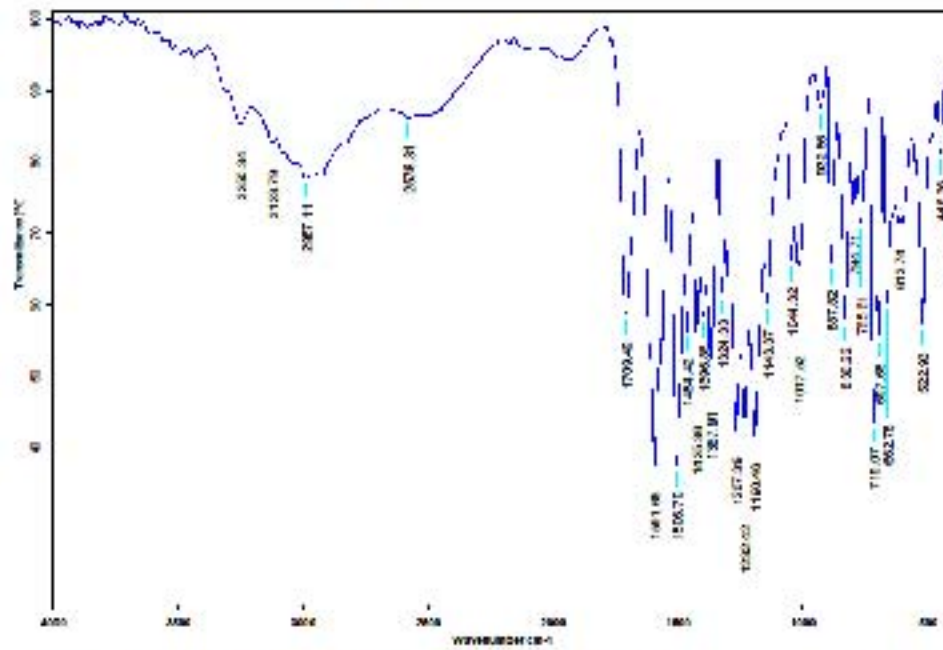
Laboratorio de Espectroscopia



Instituto de Quimica, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia





C:\Infrared\IR-LEP-QUIM-005_15855.0

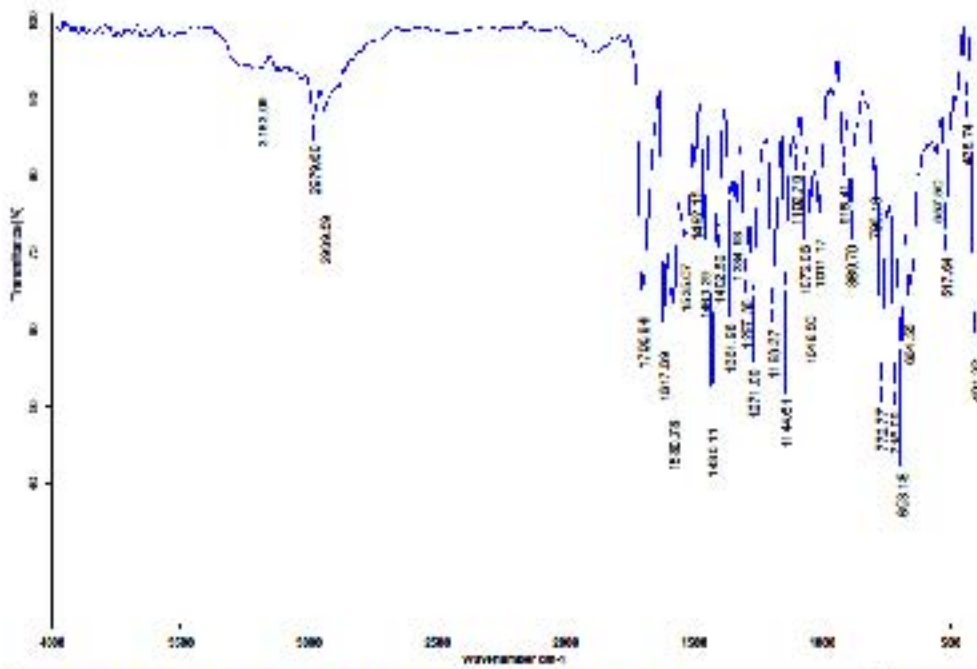
Dr. J. Velasco

OKAAP

ATR

FTM

15/04/2013



C:\Infrared\IR-LEP-QUIM-003_13417.0

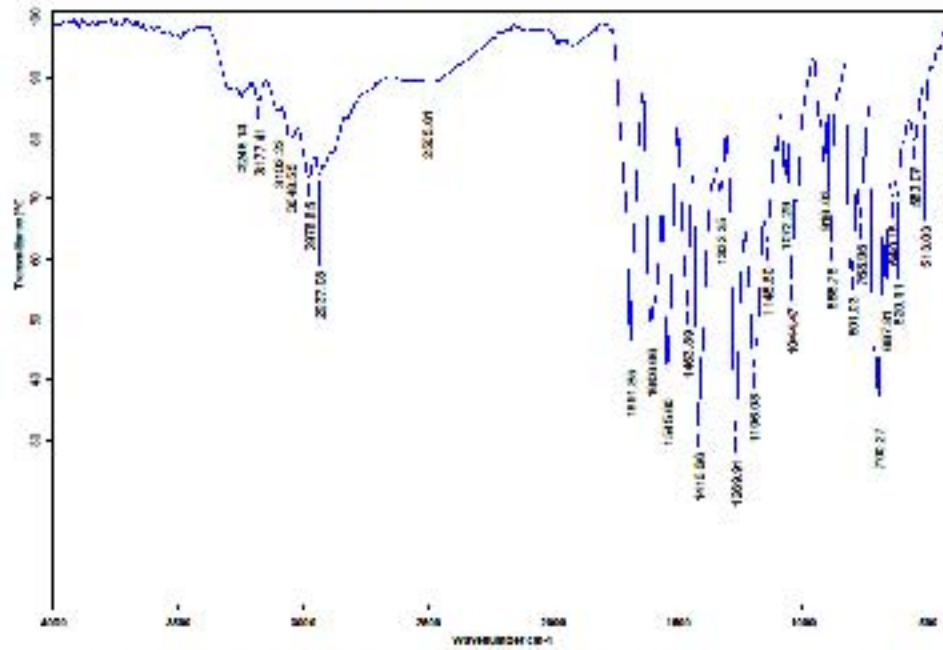
Dr. J. Velasco

OKAAP

ATR

FTM

16/04/2013



C:\Infrared\AIR-LEP-4201-005_15855.0

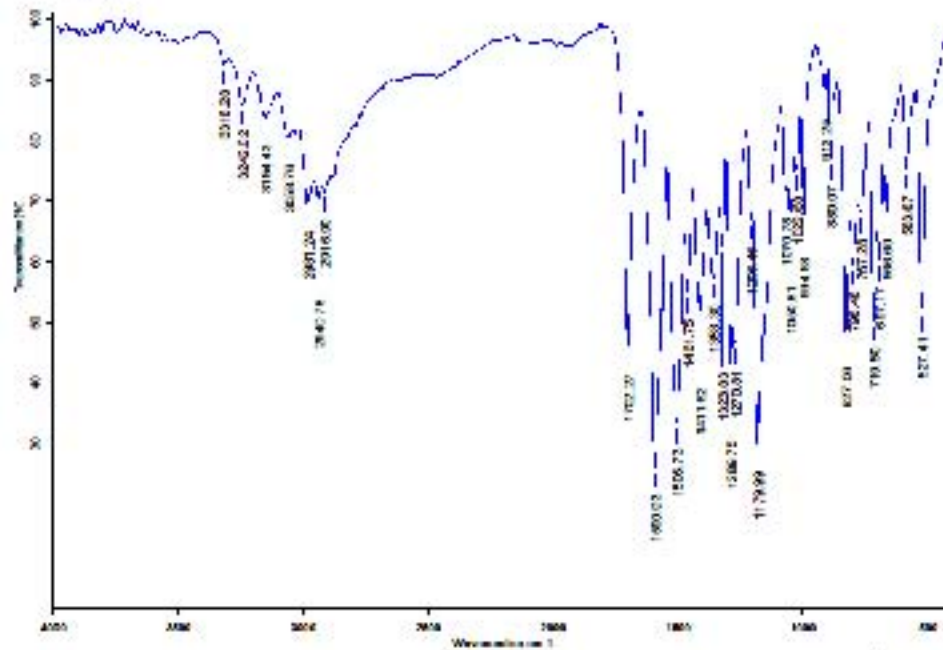
Dr. J. Valdez

OKPAP

ATR

FTM

15/04/2013



C:\Infrared\AIR-LEP-4201-005_12019.1

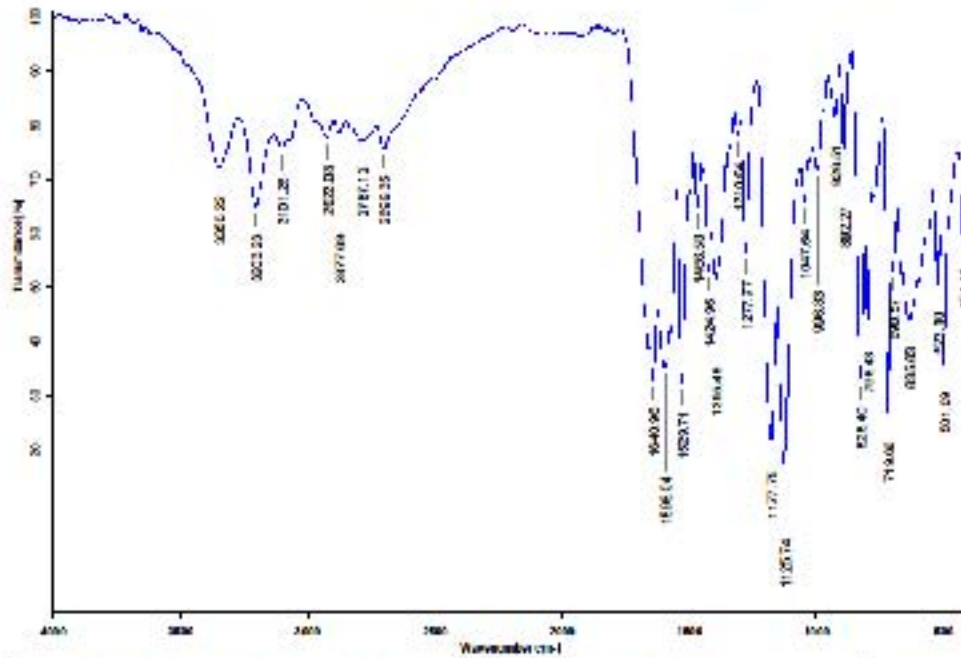
Dr. J. Valdez

OKPAP

ATR

FTM

15/04/2013



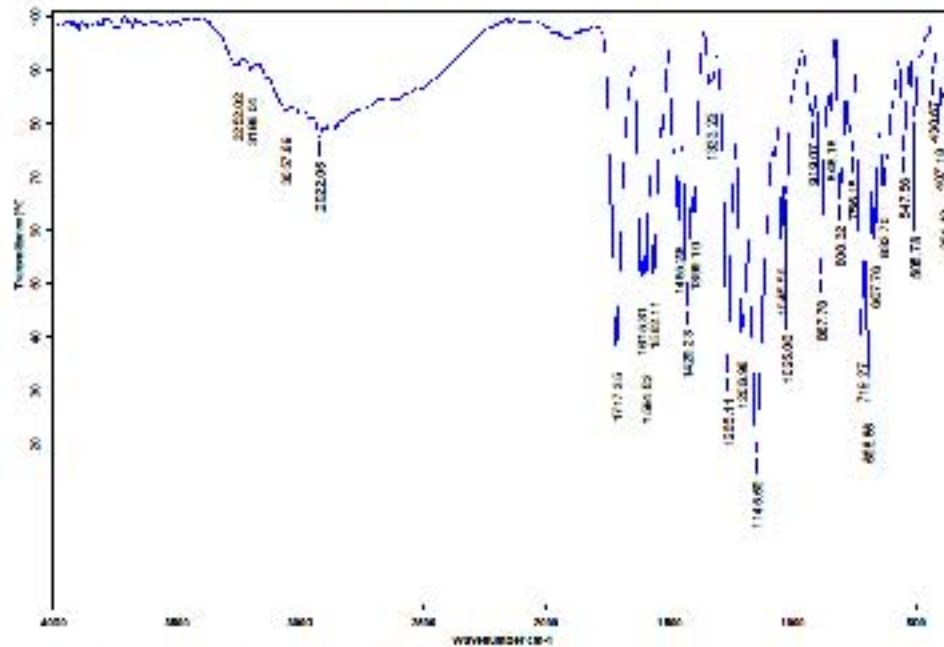
C:\Instituto\AIR-LEP\4201-005_134881.0

Dr. J. Valdez

CK21 FAD1

AIR RPM

15/04/2013



C:\Instituto\AIR-LEP\4201-005_134881.0

Dr. J. Valdez

CK21 FAD1

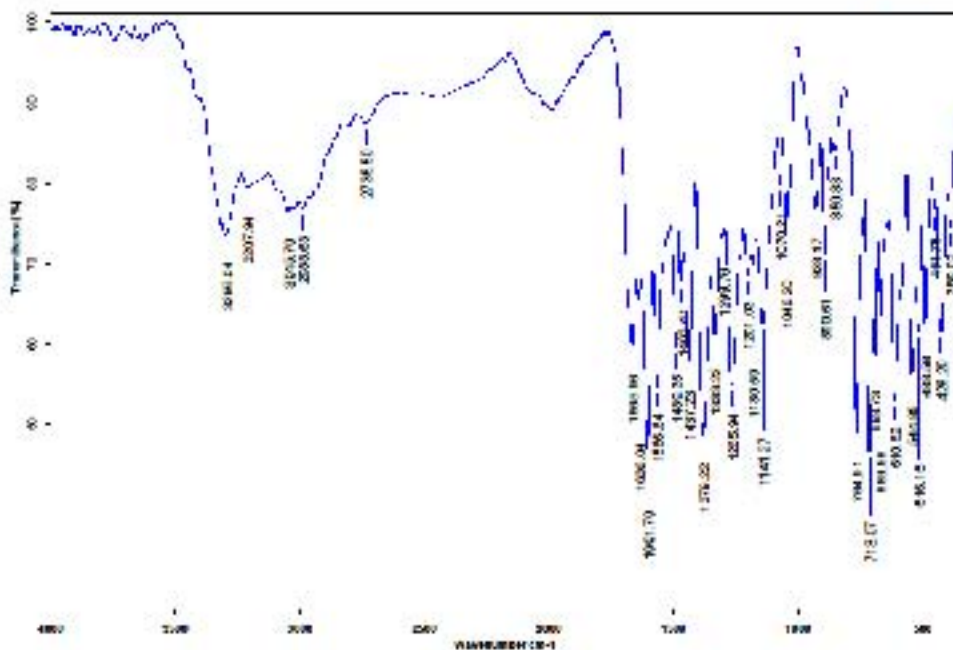
ATR RPM

15/04/2013



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia

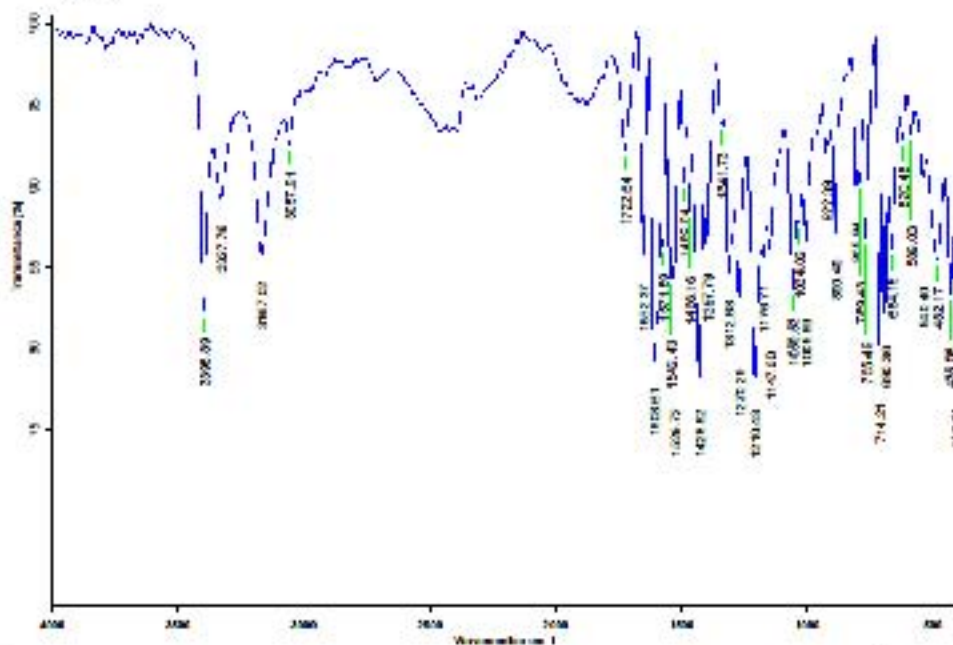


C:\Minispec\APR\LE\NIGUARD.134922.D Dr. J. Valdez CRATPAAP ATR IR W 12/04/2010



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia

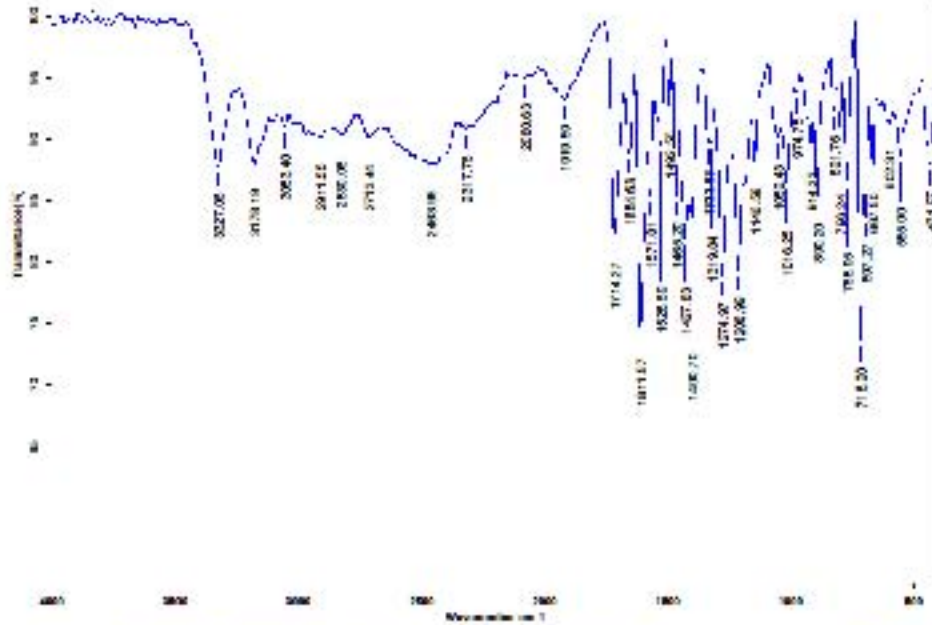


C:\Minispec\APR\LE\TRICOL.001.12/04/2010 Dr. J. Valdez CRATPAAP ATR IR W 12/04/2010



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\Infrmp\IR-Lib\4\GUM022_1317282.D

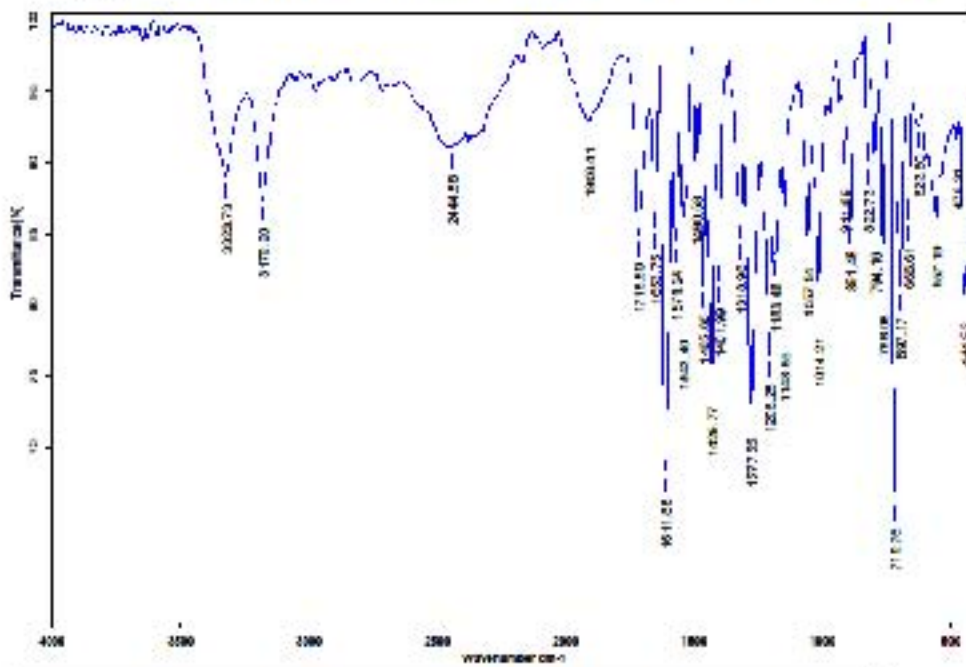
Dr. J. Valdez, C.KAR12M, ATR, IRM

21/02/2013



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\Infrmp\IR-Lib\4\GUM022_1317282.D

Dr. J. Valdez, C.KAR7MD, ATR, IRM

21/02/2013

ANEXO 3. Información general de Rayos X de CK-2APZ.

Datos del cristal y del refinamiento de la estructura de CK2APZ

| | |
|---|---|
| Código de identificación | 224VMJ13 |
| Fórmula empírica | C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆ |
| Peso molecular | 605.64 |
| Temperatura | 298 (2) K |
| Longitud de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Mono-cíclico |
| Grupo espacial | P2 ₁ /c |
| Dimensiones de la celda unitaria | a= 259540 (19) Å a =90° b=4.9441 (4) Å b=96.496 (2)° c=237193 (18) Å γ=90° |
| Volumen | 3024.1 (4) Å ³ |
| Z | 4 |
| Densidad (calculada) | 1.330 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorción | 0.093m ⁻¹ |
| F(000) | 1272 |
| Tamaño de cristal | 0.418 x .0103 x 0.052 mm ³ |
| Theta rango para la colección de datos | 0.790 - 25.357° |
| Índice de rangos | -31 ≤ h ≤ 28, -5 ≤ k ≤ 5, -28 ≤ l ≤ 28 |
| Reflexiones colectadas | 32187 |
| Reflexiones independientes | 5509 (R (int) = 0.1467) |
| Integración de Theta =25.2420 | 100 % |
| Corrección de la absorción | ninguna |
| Metodo de refinamiento | mínimos cuadrados de matriz completa en F ² |
| Datos / Restricciones / Parámetros | 5509 /4 /419 |
| Ajustes F2 | 0.844 |
| Índices R finales (I menos 2sigma (I)) | R1 = 0.0467, wR2 = 0.0842 |
| Índices R (todos los datos) | R1= 0.1354, wR2 = 0.1110 |
| Coefficiente de extinción | 0.0014 (3) |
| Diferencial mayor entre pico y valle. | 0.164 y -0.199 c Å ⁻³ |

Tabla de coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para CK-2APZ (U_{eq}) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^{ij}

| | X | Y | Z | (U_{eq}) |
|-------|----------|----------|---------|--------------|
| N(2) | 2641(1) | 2975(6) | 1676(1) | 87(1) |
| N(1) | 2098(1) | 4451(4) | 2318(1) | 55(1) |
| C(2) | 2564(1) | 4509(6) | 2130(1) | 57(1) |
| C(3) | 2964(1) | 6177(6) | 2394(1) | 68(1) |
| N(4) | 2889(1) | 7724(5) | 2828(1) | 72(1) |
| C(5) | 2032(1) | 6086(6) | 2758(1) | 60(1) |
| C(6) | 2417(1) | 7704(6) | 3005(1) | 70(1) |
| O(1) | 3650(1) | 10675(5) | 3389(1) | 93(1) |
| O(2) | 4106(1) | 9586(6) | 2711(1) | 130(1) |
| O(3) | 6330(1) | 8397(4) | 3671(1) | 65(1) |
| N(7) | 5314(1) | 10174(4) | 3778(1) | 45(1) |
| C(8) | 5590(1) | 8376(5) | 4141(1) | 47(1) |
| C(9) | 5233(1) | 7322(5) | 4479(1) | 61(1) |
| C(10) | 4749(1) | 8494(6) | 4319(1) | 59(1) |
| C(11) | 4815(1) | 10270(5) | 3887(1) | 48(1) |
| C(12) | 4506(1) | 12184(5) | 3491(1) | 52(1) |
| C(13) | 4918(1) | 13301(6) | 3129(1) | 64(1) |
| C(14) | 5436(1) | 11918(5) | 3313(1) | 55(1) |
| C(15) | 4071(1) | 10691(6) | 3148(2) | 63(1) |
| C(16) | 6119(1) | 7662(5) | 4088(1) | 50(1) |
| C(17) | 6408(1) | 5953(5) | 4532(1) | 50(1) |
| C(18) | 6377(1) | 6302(6) | 5107(1) | 62(1) |
| C(19) | 6665(1) | 4715(7) | 5504(1) | 74(1) |
| C(20) | 6987(1) | 2750(7) | 5323(2) | 81(1) |
| C(21) | 7022(1) | 2379(6) | 4759(2) | 77(1) |
| C(22) | 6740(1) | 3984(6) | 4364(1) | 60(1) |
| O(4) | -1306(1) | -3818(4) | 3017(1) | 69(1) |
| O(5) | -1740(1) | -5465(5) | 3696(1) | 90(1) |
| O(6) | 869(1) | -3024(4) | 3258(1) | 72(1) |
| N(23) | -50(1) | -4916(4) | 3674(1) | 44(1) |
| C(24) | 303(1) | -3147(5) | 3953(1) | 46(1) |
| C(25) | 74(1) | -2212(6) | 4414(1) | 60(1) |
| C(26) | -412(1) | -3423(6) | 4415(1) | 59(1) |
| C(27) | -474(1) | -5103(5) | 3953(1) | 45(1) |
| C(28) | -868(1) | -6950(5) | 3651(1) | 50(1) |
| C(29) | -579(1) | -8139(5) | 3170(1) | 59(1) |
| C(30) | -89(1) | -6452(5) | 3146(1) | 58(1) |
| C(31) | -1353(1) | -5361(6) | 3460(1) | 54(1) |
| C(32) | 784(1) | -2398(5) | 3744(1) | 51(1) |
| C(33) | 1170(1) | -792(5) | 4113(1) | 50(1) |
| C(34) | 1453(1) | 1188(6) | 3871(1) | 64(1) |
| C(35) | 1816(1) | 2693(6) | 4202(2) | 78(1) |
| C(36) | 1908(1) | 2239(6) | 4773(2) | 76(1) |
| C(37) | 1641(1) | 250(7) | 5021(1) | 71(1) |
| C(38) | 1273(1) | -1249(6) | 4690(1) | 60(1) |

12. REFERENCIAS

1. Institute of Pharmacia, Punjab College of Technical Education, Jhande, naer Baddowal Cantt Review Article; *Pharmaceutical co-crystals*; Ars Pharms, 2009, vol. 50 n° 3.
2. Ivonne Arellano Jiménez. Tesis de maestría, síntesis catalítica de carboxilactamas y 7-ferrocenil-pirid (2,3-d) pirimidinas utilizando compuestos organometalicos de hierro y níquel. UNAM, México 2006.
3. Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons. 2000.
4. J.- M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English* 1988.
5. J.- M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, 1 ed., Wiley-VCH, 1995.
6. G.R. Desiraju, *The Crystal as a supramolecular Entity (perspectives in Supramolecular Chemistry)*, 1 edition ed., Wiley
7. Ballesteros R. Ma. Fernanda. Tesis Doctoral, *Ingeniería de cristales de compuestos de coordinación de Cu (II), Mn (II) Y Lantánidos, estudio de propiedades estructurales y magnéticas*. UNAM, México 2012.
8. J.- M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English* 1988,27.
9. G.R. Desiraju, *The Crystal as a supramolecular Entity (perspectives in Supramolecular Chemistry)*, 1 edition ed., Wiley.
10. G.R. Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*, Vol.54 Elsevier, Amsterdam, 1989.
11. D. Braga, *Chemical Communications* 2003.
12. J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English* 1990..
13. G. R. Desiraju, *Nature* 2001; E. Coronado, J.R.Galan-Mascaros, C.J. Gómez-García, V. Laukhin, *Nature* 2000.
14. *Pure and Applied chemistry*. G.M. J. Schmitt.
15. G.R.Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*, Vol.54 Elsevier, Amsterdam, 1989
16. L. R. McGillivray, *The Journal of Organic Chemistry*. 2008.
17. G.R.Desiraju, *The Crystal as a Supramolecular Entity (Perspectives in Supramolecular Chemistry)*, 1 edition ed., Wiley.D.Philp, J.F. Stoddart, *Angewandte Chemie International Edition in English* 1996.
18. C.B. Aakeröy, N.R. Champness, C. Janiac, *CrystEngComm* 2010.
19. M. Davies. *Hydrogen Bonding*, eds. D. Hadzi and W. Thompson, Pergamon Press, London, 1959.
20. J. C. Ma and Dougherty. *Chem. Rev.* 1997.
21. Hunter, C. A.; Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1990.
22. G.R.Desiraju, *Crystal Growth & Design* 2011.
23. J.M. Robertson, *Organic Crystals and Molecules*, vol. Null, 1953.
24. L. Pauling, *The nature of the Chemical bond*, Cornell University Press, New York, 1939.
25. T. Steiner, *Angewandte Chemie International Edition* 2002.
26. G.A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding*, Oxford University Press, New York, 1997
27. C.G. Claessens, J.F. Stoddart, *Journal of physical Organic Chemistry* 1997.
28. M.P. Lightfoot, F.S. Mair, R.G. Pritchard, J.E. warren *Chemical Communications* 1999.
29. C.Janiak S.Temizdemir, S. Dechert, W. Deck F. Girgsdies, J. Heinze, M.J. Kolm, T.G. Scharmann, O. M. Zipffel, *European Journal of Inorganic Chemistry* 2000.
30. C.A. Hunter, *Angewandte Chemie (international Edition in English)* 1993. F. cozzi, M. Cinquini, R Annaziata, J.S.Siegel, *Journal of the American Chemical Society* 1993.
31. *Mecanochemistry: an overview*. J. Fernández Bertrán. *Pure Appl. Chem. Vol 71(4) (1999)*

32. *Supramolecular chemistry* Jonathan W. Steed, John Wiley & Sons, Ltd England 2005.
33. Berzelius, J. *Jahresbericht* 1884.
34. Sirota, N. N. *Cryst. Res Technol.* 1982.
35. Lide, D. R. Ed. CRC. *Handbook of Chemistry and physics*, 81 st ed.; CRC Press: Boca Raton 2000.
36. *Aplicaciones farmacéuticas de los polimorfos* (Haleblian, J.; Mc Crone, W. C. J. *Pharm Sci.* 1969, 58.
37. Chemburkar, S. R. ; Bauer, J.; Deming , K.; Spiwek, H.; Patel, K.; Morris, J.; Henry, R.; Spanton, S.; Dziki, W.; Porte, W., Quick, J.; Bauer, P.; Donaubauer, J.; Nayarayanan, B. A, Soldani, M.; Riley, D.; MacFarlad, K. *Org Proc. Res. Dev.* 2000.
38. International of Conference on Harmonization, Guidedance on Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Substances, 65 Fed. Reg. 83046 (December 29, 2000)
39. McConnell, J.F. *Cryst. Struct. Commum.* 1974.
40. Shankland, N, :Florence, A. J.; Cox, P. J. ; Sheen, D.B.; Love, S. W.; Stewart, N. S.; Wilson, C. C. *Chem. common.* 1996.
41. Shankland, N.; Wilson, C.C.; Florence, A.J, Cox, P. j. *Act Crystallography, Sect. C: Cryst. Struct. Common* 1997.
42. Deffet, L. *Répertoire des composés Organiques Polymorphes*; Desoer: liège,1942
43. Bernstein, J. *Polymorphism in molecular crystals*; IUCr Monographs on Crystallography 14; Clarendon Press: Oxford 2002.
44. Gavezzotti, A, Filippini, G. J. *Am Chem. Soc.* 1995, 117.
45. Stahly G. Patrick, *Crystal Growth & Design.* 2007 vol.7, Num 6.
46. G. Patrick Stahly. *SSCI Diversity in single-and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals.* *Cryst. Growth & Des.*, 2007.
47. Shan N, Zaworotko Mj. *The role of co-crystals in pharmaceutical science.* *Drug Discovery Today* 2008.
48. Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. *Physical stability enhancement of theophylline via co-crystalization.* *Int. J. Pharm.* 2006.
49. Jones W, Motherwell WDS, Trask AV. *Pharmaceutical cocrystals: An Emerging approach to physical property enhancement.* *MRS Bull* 2006; 31.
50. Aakeröy C.B. Fasulo M.E. Desper J. *Cocrystal or Salt: Does it really matter?* *Mol Pharma* 2007.
51. Shan N, Zaworotko Mj. *The role of co-crystals in pharmaceutical science.* *Drug Discovery Today* 2008.
52. Jayasankar A, Somwangthanaroj A, Shao Z.J. Rodriguez-Hornedo N. *Co-crystal formation during during cogrinding and storage is medited by amorphous phase.* *Pharm. Res.* 2006.
53. Akeröy C.B. Salmon D.J. *Building co-crystals whit molecular sense and supramolecular sensibility.* *Cryst Eng Comm.* 2005.
54. Miroshnyk I, Mirza S, Sandler N. *Pharmaceutical co-crystals an opportunity for drug product enhancement.* *Expert Opin Drug Delivery.* 2009.
55. McMahon J.A: *Crystal Engineering of Novel Pharmaceutical Forms.* Master of Science Thesis, Department of Chemistry, University of South Florida, USA, 2006
56. Schlutheiss N. Newman A. *Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties.* *Cryst. Growth Des.* 2009.
57. Vishweswar P, McMahon J.A. Bis J.A. Zaworotko M.J. *Pharmaceutical co-crystals* *J. Pharm. Sci* 2006.

58. Rodriguez-Hornedo N; Nehm S.J. Jayasankar A., Cocrystals: design properties and formation mechanism, In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3er Ed, Taylor & Francis, London, 2007.
59. Schultheiss N., Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Cryst Growth Des.* 2009.
60. Walsh R.D.B., Brander M.W.; Fleischman S, Morales L.A. Moultn B., Rodriguez-Hornedo , Zaworotko M.J. *Crystals engineering of the composition of Pharmaceutical Phases.* Chem. Commun 2003.
61. Peterson M.L.,Hickley M.B., Zaworotko M.J., Almarsson O. Expanding the Scope of Crystal form Evaluation in pharmaceutical science. *J. Pharm. Sci.* 2006.
62. Vishweshwar P., Nangia A., Lynch V.M. Molecular Complexes of homologous alkanedicarboxylic acid with isonicotinamide: X-Ray crystal structures, hydrogen bond synthons, and melting point alternation. *Crystals Growth Design* 2003.
63. Shan N., Zaworotko J. 2008. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Disc Today.*
64. Blagden N., de Matas M., Gavan P.T., York P. 2007. Cristal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility y and dissolution rates. *Adv Drug Deliv Rev.*
65. Peterson M.L., Hickey M.B., Zaworotko M.J., Almarsson Ö. 2006. Expanding the scope of crystal form evaluation in pharmaceutical science. *J Pharm Pharmaceutics Sci.*
66. .Remenar JF, Morisette SL, Peterson ML, Moulton B, MacPhee JM, Guzmán HR, Almarsson Ö. 2003. Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4dicarboxylic acids. *J. Am. Chem. Soc.*,125.
67. Fleischman SG, Kuduva SS, McMahan JA, Moulton B, Walsh RDB, Rodriguez-Hornedo N, Zaworotko MJ. 2003. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: Multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. *Cryst. Growth Des.*.
68. Bettinetti G, Caira MR, Cal legari A, Merli M, Sorrenti M, Tadini C.2000. Structure and solid-state chemistry y of anhydrous and hydrated crystal forms of the trime thoprimsulfamethoxypyridazine 1:1 molecular complex. *J. Pharm. Sci.*
69. Childs SL, Chyall LJ, Dunlap JT, Smolenskaya VN, Stahly BC, Stahly GP. 2004. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids. *J. Am. Chem. Soc.*
70. Remena J F, Peter son ML, Stephens PW, Zhang Z, Zimenkov Y, Hickey MB. 2007. Celecoxib:nicotinamide dissociation: using excipients to capture the cocrystal 's potential. *Mol. Pharm.*
71. Basavoju S, Boström D, Velaga SP. 2007.IndomethacinSaccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary y Pharmaceutical Characterization. *Pharm. Res.*
72. Vishweshwar P, Mc Mahon JA, Peterson ML, Hickey MB, Shattock TR , Zaworotko MJ . 2005. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients. *Chem. Comm.*
73. Oswald IDH, Allen DR, McGregor PA, Motherwell WDS, Parsons S, Pulham CR. 2002.The formation of paracetamol (acetaminophen) adducts with hydrogen-bonded acceptors. *Acta Crystallogr.*
74. Trask 14. Basavoju S, Boström D, Velaga SP. 2006. Pharmaceutical co-crystal and salts of norfloxacin. *Cryst. Growth Des.*
75. Trask AV, Mot her well WD. Jones W. 2006. Physical stability y enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int. J. Pharm.*

76. Reddy LS, Bet hune SJ , Kampf J W and Rodríguez Hornedo N. 2009. Cocystals and Salts of Gabapentin: pH Dependent Cocystal Stability and Solubility. *Crystal Growth & Design*.
77. Bhatt PM, Azim Y, Thakur TS and Desiraju GR. 2009. Co-Crystals of the Anti-HIV Drugs Lamivudine and Zidovudine, *Crystal Growth & Design*.
78. Arenas-García J.I., Herrera-Ruiz D., Mondragón-Vásquez K., Morales-Rojas H., Höpfl H. 2010. Co-Crystals of Active Pharmaceutical Ingredients – Acetazolamide. *Cryst. Growth Des.*
79. Byrn, S.R.; Pfeiffer, R.R.; Stowell, J.G. *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2nd ed.; SSCI, Inc West Lafayette. IN, 1999.
80. Stahly G.P. Diversity in single-and multiple-component Crystals. The search for and prevalence of polymorphos and co-crystals. *Cryst Growth Des* 2007.
81. Stahl P.H. Wermuth C.G. editors. *Handbook of pharmaceutical salts: properties selection, and use*. New York: Wiley-VCH; 2002.
82. Etter C., *Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry*. J. Phys. Chem. 1991.
83. Whitesides G.M. Wong AP., The intersection of biology and materials science. *MRS Bull.* 2006.
84. Mohamed S., Tocher DA., Vickers M., Karamertzanis PG., Price SL. Salt or co-crystals? A new series of crystal structures formed from simple pyridines and carboxylic acids. *Cryst Growth Des.* 2009.
85. Byrn, S.R.; Pfeiffer, R.R.; Stowell, J.G. *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2nd ed.; SSCI, Inc West Lafayette. IN, 1999.
86. International Conference on Harmonization; Guidedance on Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and New Drug Products, November 2003. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5635fnl.htm>, acceso Mayo de 2013
87. Jayasankar A., Good DJ., Rodríguez-Hornedo N. *Mechanisms by which moisture generates co-crystals*. *Mol Pharm* 2007.
88. Rodriguez-Hornedo N, Nehm SJ. Seefeldt KF. Págan-Torres Y., Falkiewicz CJ. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes *Mol. Pharm.* 2006.
89. Cincic´, D Friscic´ T Jones W.A. stepwise mechanism for the mechanochemical synthesis of halogen bonded co-crystal architectures. *J Am. Chem. Soc.* 2008.
90. Hilfiker, R.; De Paul, S. M.; Szlagiewicz, M. Approaches to polymorphism Screening. *In polymorphism*; Hilfiker, R. Ed.; Wiley VCH Verlag GmbH &Co. KGaA: Weinheim, 2006.
91. Callear SK., *Preparation, characterization and structural analysis of salts and co-crystals of organic compounds*. University of Southampton, School of Chemistry, PhD Thesis, 2008. Revisado Diciembre de 2012
92. Lu E. Rodriguez-Hornedo N, Suryanarayanan R.A. rapid termal metod for cristal screening. *CrystEngcomm* 2008.
93. Fleischman SG, Kuduva SS, McMahon J.A., Moulton B, Walsh RB, Rodriguez-Hornedo N, Zaworotko MJ. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases.2. Multiple component crystalline solids involving carbamazepine. *Crystals Growth Des.* 2003.
94. Peterson M.L.,Hickley M.B., Zaworotko M.J., Almarsson O. Expanding the Scope of Crystal form Evaluation in pharmaceutical science. *J. Pharm. Sci.* 2006.
95. Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. *Physical stability enhancement of theophylline via co-crystallization*. *Int. J. Pharm.* 2006.
96. Organización mundial de la propiedad intelectual. Curso General de propiedad intelectual DL101, Modulo 1. Disponible en: http://www.wipo.int/academy/es/courses/distance_learning/catalog/dl101geni.html. Impartido via electrónica de enero a marzo de 2012 con duración de 50 horas.

97. Organización mundial de la propiedad intelectual. Convenio que establece a la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, firmado en Estocolmo, el 14 de julio de 1967; Artículo 2, punto VIII. Disponible: http://www.wipo.int/treaties/es/convention/trtdocs_wo029.html, revisado en Marzo de 2013
98. Organización mundial de la propiedad intelectual. Curso General de propiedad intelectual DL101, Modulo 7. Disponible en: http://www.wipo.int/academy/es/courses/distance_learning/catalog/dl101geni.html. Impartido vía electrónica de enero a marzo de 2012 con duración de 50 horas.
99. Organización mundial de la propiedad intelectual. Tratado de cooperación en materia de patente elaborado en Washington el 19 de de junio de 1990. Disponible en: <http://www.wipo.int/pct/es/texts/articles/atoc.htm>. Revisado en Marzo de 2013.
100. Anastas, P.T.,y Warner, J.C. (1998), Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University.
101. Matlack, A.S. (2001), introduction to Green Chemistry, Marcel Dekker, New York.
102. Micaela M.-T.Buckley and Rex N. Brodgen Ketorolac A review of its Pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. (ADIS) Drug Information Services Auckland, New Zeland. 1990. Consultado vía electrónica; 05 de Julio de 2013 17:50hrs <http://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199039010-00008#page-2>
103. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis (Review) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
104. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserber J, Unclassified Drugs: 4-Aminopyridine and 3, 4-Diaminopridine. En: Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997.
105. Plekett TA, Ema R. Atypical Presentation of 4-Aminopyridine Overdose. Ann Emerg Med 1996.
106. C.Puigjaner, R. Barbas, A. Portell, R. prohens. Cocristales Farmacéuticos: El Nuevo reto. Revista el farmacéutico, 2009; 419. Disponible en: <http://www.elfarmacéutico.es/archivo-revista/archivo-numeros-anteriores-al-2011/file/29-numero-419-cocristales-farmacéuticos.html>. consultado el 21 de Agosto de 2012
107. Laboratorios LIADE S.A. Procedimiento de invención de sales solubles del ácido acético salicílico, MADRID, España. 411121. 19 Noviembre de 1974
108. Bruker (2007). *SMART and SAINT program*. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
109. SHELX program Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst. A* **64**, 112-122.
110. Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.* **39**.
111. Pretsch, Clerc, Seibl, Simon "Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos" Springer-Verlag Ibérica, Barcelona1998
112. Dyer, "Applications of absorption spectroscopy of organic compounds" Prentice-Hall, Inc, Londres, 1965.
113. Elizabeth Reyes López, Tesis de maestría, *Síntesis de precursores para la preparación de acetileno-quinonas, modelos útiles para el desarrollo de la interacción no covalente del tipo $\pi-\pi$* . UNAM México 2012.

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITV



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

*-Estamos aquí para tomar cerveza, estamos aquí para matar la guerra,
Estamos aquí para reírnos del destino y vivir tan bien nuestra vida que la muerte
tiemble al recibirnos-*

Charles Bukowski