



-----●
-----●
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**“PREPARACIÓN POR MÉTODOS MECANOQUÍMICOS DE SALES
FÁRMACO: FÁRMACO CONTENIENDO AGENTES FARMACÉUTICOS
PARA EL CONTROL GLICÉMICO EN PRESENCIA DE DIVERSAS
ESTATINAS PARA EL POTENCIAL TRATAMIENTO DE DIABETES
HIPERLIPIDÉMICA”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA

CHRYSYTIAN RIVAS ARZATE



CIUDAD UNIVERSITARIA CD.MX.

2018



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:

Profesor: IRENE SARA AÚDELO MENDEZ

VOCAL:

Profesor: ALDO ARELLANO HERNÁNDEZ

SECRETARIO:

Profesor: JUAN MANUEL GERMÁN ACACIO

1er. SUPLENTE:

Profesor: LUIS ALEJANDRO DIAZ FLORES

2° SUPLENTE:

Profesor: ELIZABETH KATINKA GALVAN MIRANDA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:



INSTITUTO DE QUÍMICA

LABORATORIO 1-1, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Juan Manuel Germán Acacio

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. David Morales Morales

SUSTENTANTE:

Chrystian Rivas Arzate

Agradecimientos

El tiempo comenzó a contar. Un joven recorría los pasillos de un bazar conocido como lugar de culebras, donde sí les caes mal te van a mutilar. ¡Qué barbarie! El doblar entre cada esquina propiciaba el tempo necesario para saciar a la mente de direcciones y no con futuros posibles, era el objetivo de aquel rutinario deambular. Hasta que acompañado lo notó: un camino se iluminó por encima del multiverso, luminoso y libre de barreras iniciales. Se abrieron las puertas. ¡Clic!

Egocéntrico, arrogante y confiado dijo: “Lo sabía”. Aquella arrogancia lo haría retroceder en veces pues aquel trayecto desafiaría con mayor rigor conforme la distancia, aprovechando cada vez que los retos parecieran inocuos para emboscar al caminante. Durante el periodo de esta permanencia voluntaria, el escozor fue aliviado con la compañía de una variedad de implicados que desfilaban en circenses actos a cada nueva etapa. El panorama logró distinguir entre ellos a una pequeña estirpe de nobles que combatieron a su lado y varios más que heridos, quedaron tullidos en el campo de batalla.

Aquella melancolía crea sabiduría. Al vislumbrar en el abismo el último sendero, las experiencias aglomeradas acompañan con la Fuerza de un Pueblo que fue testigo de una llama extinta que resurgiría con devastación para ese último asalto. El abismo sorprendería con su habitual quietud en espera de un resquicio que llevará a la flaqueza del rival, examinando y enjuiciando cada aspereza que la superficie pudiera exponer. El rival, en declive, desearía la derrota pues el astuto abismo arremetería con tinieblas que lo someterían. Inmóvil, sería acompañado sólo por aquel invisible pero constante recorrido del tiempo. Los espectadores quedarían a la expectativa de cada detalle, todo susurro sería oprimido por el silencio, hasta que las ataduras desgarrasen en jirones. Con aquellos vestigios de su posible derrota el abismo sería fuertemente impactado, sin más remedio que dimitir.

AGRADECIMIENTOS

Y a partir del enfrentamiento el abismo formó parte del rival, revistiendo los resquicios previamente usurpados del caminante, ofreciéndole la protección de duelos venideros. Aquella batalla, en futuro y presente, quedaría escarificada en la memoria, los sueños serían alcanzados y los logros se retribuirían al Pueblo con creces, agradeciendo la oportunidad brindada.

Gracias por convertir en resplandor lo que decadencia pudo ser.

Extendiendo el reconocimiento, quiero:

Agradecer a Teolincacihuatl Velázquez Melo quien sin su ayuda, esta tesis pudiere haber tardado aún más. Ella me brindó un punto de partida, así como distintas perspectivas.

Agradecer a mi asesor Juan Manuel Germán Acacio con quién después de algunos años se pudo concretar lo que se venía persiguiendo tras mi ingreso al Instituto de Química. A todas las almas que circundaron por el mismo Instituto: a los Jesuses, a los Dorazco, a los Morales, a los Cuevas, a las Juanitas y a mi editora Angela Citlali Gamboa León.

Agradecer a todos mis amigos ajenos a la carrera, de la facultad y a mi familia que tuvieron la paciencia e interés sobre la conclusión de mis estudios. Entre algunos de ellos se encuentran grandes hermanos por elección: Walter Uriostegui Lares, Armando (Benito) García Marín, Alexis Eduardo López Guerra, Marcel González Camarena, Daniel Luna Laviada, Georgina Marañón Hernández, Crystal Montserrat Granados Rojas y Uri Fernanda Sarmiento. También a aquellos que soportaron las crisis que surgieron de la nada y aliviaron la carga con el prestarse para escuchar.

Agradecer en especial a mi madre Dora Elena Arzate Rivera, ya que con su apoyo, cariño, dedicación y ganas de superarse, pudo sacarnos adelante a mi hermana y a mí para darnos una excelente educación, amor incondicional, un lugar al que podemos llamar hogar, brindándonos un ejemplo de superación y mostrarnos que no importando el tiempo uno siempre puede mejorar, como una

AGRADECIMIENTOS

superheroína. De igual forma agradecer a Ivette Rivas Arzate por soportar las desventuras que esta etapa trajo como: noches de insomnio, ausencias en la casa y los datos inútiles con explicaciones científicas.

Un agradecimiento merecido para las fantasías que se ocultan en sueños o en momentos de divagación. Parte de esta mención se extiende a los autores que se han llevado las palmas con sus historias y sus personajes. Englobando a todos, sólo uno de ellos es merecedor de un reconocimiento. Representado, como un símbolo: Batman.

El murciélago representa un personaje al cual es crucial apuntar cuando se piensa en la persona que quieres llegar a ser, ya que dentro de la fantasía este personaje no se deja derrotar. Si lo vencieran, a través de disciplina, entrenamiento y fuerza, lograría abatir al adversario. Se jacta de poseer una soledad lúgubre, pero también tiene una familia que él mismo construyó. Su mayor miedo no es una debilidad pues forma parte de su mayor fuerza al transformarlo en motor para llegar más allá de los límites.

Entre muchas de sus cualidades, mi familia y la familia por elección han llegado a formar parte de esta fantasía y espero algún día llegar a concretar el sueño de esta alegoría que alimenta de determinación a un joven Químico.

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis se desarrolló gracias al financiamiento de los proyectos: DGAPA-UNAM PAPIIT IA202315 y IA203018 y Desarrollo Científico para Atender Problemas Nacionales-2014-CONACyT PDCPN—247089. También se extiende el agradecimiento a los técnicos académicos: Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, M.Sc. Adriana Tejeda Cruz, I.Q. Eriseth Reyes Morales, M. en C. Alejandra Núñez Pineda, Dr. Uvaldo Hernández B. Se agradece al CCIQS-UNAM-UAEMex por el apoyo otorgado en la realización de los análisis térmicos y de difracción de rayos X de polvos mediante el proyecto DDM-2016 **“Preparación y caracterización de fases sólidas fármaco:fármaco conteniendo agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y factores de riesgo asociados”**

ABREVIATURAS

Abreviaturas

Análisis de infrarrojo por medio de transformada de Furier...	FT-IR
Análisis termogravimétrico.....	TGA
Atorvastatina cálcica.....	ATV
Calorimetría diferencial de barrido.....	DSC
Clorhidrato de metformina.....	MET·HCl
Clorhidrato de pioglitazona.....	PGZ·HCl
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	DMT2
Difracción de rayos X de polvos.....	DRXP
Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa.....	HMG-CoA reductasa
Fluvastatina Sódica.....	FLV
Glibenclamida.....	GBC
Ingrediente farmacéutico activo.....	IFA
Molienda asistida por disolvente.....	MAD
Molienda en seco.....	MES
Pravastatina sódica.....	PRV
Proteína cinasa AMP-activada.....	AMPK
Rosiglitazona.....	RSG
Rosuvastatina cálcica.....	RSV
Síndrome Metabólico.....	SM
Tratamiento térmico.....	T.t.

Resumen

En esta tesis se describe la preparación y caracterización de 8 sales multicomponente conteniendo fármacos para el control glucémico (clorhidrato de metformina o clorhidrato de pioglitazona) en presencia de diferentes estatinas aniónicas (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina), las cuales pueden presentar ventajas en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 que presenten hiperlipidemia, donde se asocian dos fármacos en una misma fase sólida asumiendo que la mezcla de dos agentes farmacológicos puede presentar beneficios clínicos y terapéuticos.

La administración de un solo fármaco (monoterapia) para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) y sus factores de riesgo asociados (incluyendo hiperlipidemia) parece no ser la mejor opción debido a que regularmente el efecto del fármaco recae sobre un solo blanco terapéutico y la administración de un solo IFA a largo plazo puede presentar limitada acción farmacológica hasta se vuelva obsoleto.

Los potenciales beneficios encontrados en la formación de estas fases sólidas, donde se combinan dos fármacos pueden ser: disminución en los costos de manufacturación, probable disminución en las dosis terapéuticas requeridas, aumento en el efecto terapéutico y clínico, disminución en gran medida a la fármaco-resistencia. Adicionalmente estas nuevas fases pueden proporcionar distintos tipos de sinergismos (aditivo, potenciador, coalístico, etc) comparado con la administración de los IFA por separado, lo que puede representar una potencial aplicación en el tratamiento de pacientes diabéticos con hiperlipidemia.

Índice

Agradecimientos	I
Abreviaturas	V
Resumen	VI
Índice	VII
<i>Índice de Figuras</i>	<i>XII</i>
<i>Índice de Tablas</i>	<i>XVII</i>
Introducción	1
Antecedentes	5
<i>Química supramolecular</i>	<i>5</i>
Ingeniería de cristales	<i>7</i>
<i>Interacciones intermoleculares</i>	<i>8</i>
Interacciones ión-ión (100-150 kJ/mol ^[15])	<i>9</i>
Puentes de hidrógeno (12-120 kJ/mol ^[15])	<i>10</i>
Interacciones π-π (0-50 kJ/mol ^[15])	<i>12</i>
Fuerzas de van der Waals (<5 kJ/mol ^[15])	<i>14</i>
Fuerzas de empaquetamiento en estado sólido	<i>15</i>
<i>Fases sólidas multicomponente farmacéuticas</i>	<i>16</i>
<i>Solvatos e hidratos</i>	<i>17</i>
<i>Polimorfismo</i>	<i>18</i>
<i>Cocristales farmacéuticos</i>	<i>18</i>
<i>Sólidos Eutécticos</i>	<i>19</i>
<i>Coamorfos farmacéuticos</i>	<i>20</i>
<i>Técnicas de análisis en la ingeniería de cristales</i>	<i>20</i>
<i>Difracción de rayos X de monocristal (DRXM)</i>	<i>20</i>

ÍNDICE

<i>Difracción de rayos X de polvos (DRXP)</i>	21
<i>Análisis térmicos</i>	22
Análisis termogravimétrico (TGA)	23
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	24
<i>Mecanosíntesis</i>	25
<i>Química Verde</i>	26
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	28
<i>Agentes para el control glucémico</i>	28
<i>Agentes para el control de la hiperlipidemia</i>	29
Objetivo	31
<i>Objetivos específicos</i>	31
Hipótesis	33
Desarrollo experimental	34
<i>Equipos usados</i>	34
Horno	34
Punto de fusión	34
Moledora	34
DRXP	34
DSC y TGA	34
FT-IR	35
Fármacos y disolventes	35
<i>Plan de trabajo</i>	36
Preparación de sales mediante molienda de 2h	36
Discusión y resultados	38
MA	38
DSC y TGA	38

ÍNDICE

FT-IR.....	42
DRXP	45
<i>MF</i>	48
DSC y TGA	48
FT-IR.....	51
DRXP	54
<i>MP</i>	56
DSC y TGA	57
FT-IR.....	59
DRXP	61
<i>MR</i>	64
DSC y TGA	65
FT-IR.....	67
DRXP	70
<i>PA</i>	72
DSC y TGA	72
FT-IR.....	76
DRXP	78
<i>PF</i>	80
DSC y TGA	80
FT-IR.....	83
DRXP	85
<i>PP</i>	88
DSC y TGA	88
FT-IR.....	91
DRXP	93
<i>PR</i>	95
DSC y TGA	96
FT-IR.....	98

ÍNDICE

DXRP	100
Conclusiones.....	104
Bibliografía.....	105
Anexos	109
<i>Anexo I DSC y TGA MA0.....</i>	<i>109</i>
<i>Anexo II DSC y TGA MA1.....</i>	<i>110</i>
<i>Anexo III DSC y TGA MA2.....</i>	<i>111</i>
<i>Anexo IV DSC y TGA MA3.....</i>	<i>112</i>
<i>Anexo V DSC y TGA MA4.....</i>	<i>113</i>
<i>Anexo VI DSC y TGA MF0.....</i>	<i>114</i>
<i>Anexo VII DSC y TGA MF1.....</i>	<i>115</i>
<i>Anexo VIII DSC y TGA MF2.....</i>	<i>116</i>
<i>Anexo IX DSC y TGA MF3.....</i>	<i>117</i>
<i>Anexo X DSC y TGA MF4.....</i>	<i>118</i>
<i>Anexo XI DSC y TGA MP0.....</i>	<i>119</i>
<i>Anexo XII DSC y TGA MP1.....</i>	<i>120</i>
<i>Anexo XIII DSC y TGA MP2.....</i>	<i>121</i>
<i>Anexo XIV DSC y TGA MP3.....</i>	<i>122</i>
<i>Anexo XV DSC y TGA MP4.....</i>	<i>123</i>
<i>Anexo XVI DSC y TGA MR0.....</i>	<i>124</i>
<i>Anexo XVII DSC y TGA MR1.....</i>	<i>125</i>
<i>Anexo XVIII DSC y TGA MR2.....</i>	<i>126</i>
<i>Anexo XIX DSC y TGA MR3.....</i>	<i>127</i>
<i>Anexo XX DSC y TGA MR4.....</i>	<i>128</i>

ÍNDICE

<i>Anexo XXI DSC y TGA PA0.....</i>	<i>129</i>
<i>Anexo XXII DSC y TGA PA1.....</i>	<i>130</i>
<i>Anexo XXIII DSC y TGA PA2.....</i>	<i>131</i>
<i>Anexo XXIV DSC y TGA PA3.....</i>	<i>132</i>
<i>Anexo XXV DSC y TGA PA4.....</i>	<i>133</i>
<i>Anexo XXVI DSC y TGA PF0.....</i>	<i>134</i>
<i>Anexo XXVII DSC y TGA PF1.....</i>	<i>135</i>
<i>Anexo XXVIII DSC y TGA PF2.....</i>	<i>136</i>
<i>Anexo XXIX DSC y TGA PF3.....</i>	<i>137</i>
<i>Anexo XXX DSC y TGA PF4.....</i>	<i>138</i>
<i>Anexo XXXI DSC y TGA PP0.....</i>	<i>139</i>
<i>Anexo XXXII DSC y TGA PP1.....</i>	<i>140</i>
<i>Anexo XXXIII DSC y TGA PP2.....</i>	<i>141</i>
<i>Anexo XXXIV DSC y TGA PP3.....</i>	<i>142</i>
<i>Anexo XXXV DSC y TGA PP4.....</i>	<i>143</i>
<i>Anexo XXXVI DSC y TGA PR0.....</i>	<i>144</i>
<i>Anexo XXXVII DSC y TGA PR1.....</i>	<i>145</i>
<i>Anexo XXXVIII DSC y TGA PR2.....</i>	<i>146</i>
<i>Anexo IXL DSC y TGA PR3.....</i>	<i>147</i>
<i>Anexo XL DSC y TGA PR4.....</i>	<i>148</i>

Índice de Figuras

Figura. 1 Fármacos con mayor uso para el control glucémico	2
Figura. 2 Estatinas, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)	4
Figura. 3 Interacciones por puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas en la cadena de ADN.	5
Figura. 4 Diferencias de las categorías de la química supramolecular: (a) Química anfitrión-huésped; (b) Red cristalina de inclusión; (c) Autoensamblaje entre moléculas por enlaces no covalentes.....	6
Figura. 5 (a) Tectón (b) Sintón (c) Red cristalina formada a través de enlaces no covalentes	7
Figura. 6 Jerarquía de energía de interacciones para la formación de sólidos en la Ingeniería de Cristales.....	9
Figura. 7 Enlace iónico ^[15]	10
Figura. 8 Ejemplos de enlaces de hidrógeno autocomplementarios (homoméricos) y complementarios (heteroméricos)	12
Figura. 9 Tipos de interacciones- π	13
Figura. 10 (A) Empaquetamiento de espigas (borde cara) entre moléculas adyacentes, (B) Empaquetamiento de espigas sin superposición π - π entre moléculas adyacentes; (C) Motivos laminares, 1D apilamientos π - π ; (D) Motivos laminares, 2D apilamientos π - π ^[20]	14
Figura. 11 Estructura cristalina de rayos-X de un complejo de inclusión por fuerzas de van der Waals <i>p-tert-butilcalix(4)areno-tolueno</i> ^[15]	15
Figura. 12 Zeolitas, estructuras sólidas cristalinas porosas.	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura. 13 Esquematzación de la diversidad molecular en las fases sólidas multicomponente [Imagen adaptada de referencia 22].....	17
Figura. 14 Fuerzas de adhesión predominantes en la formación de cocrisales y eutécticos [24].	19
Figura. 15 (a) Difracción de monocristal, (b) Difracción de 4 monocristales con diferentes orientaciones con respecto al haz incidente y (c) Patrón de DRXP	21
Figura. 16 Difracción de haz en la superficie cristalina. Ley de Bragg	22
Figura. 17 TGA de deshidratación.....	23
Figura. 18 Termograma de DSC de MET·HCl.....	25
Figura. 19 Reacción general para las 8 sales preparadas por técnicas mecanoquímicas	32
Figura. 20 Sintón A guanidinio-carboxilato	33
Figura. 21 Sintón B carboxilato-piridinio	33
Figura. 22 Moléculas involucradas en la síntesis MA	38
Figura. 23 DSC para sales multicomponentes tipo MA	39
Figura. 24 TGA para sales multicomponentes tipo MA	41
Figura. 25 FT-IR para sales multicomponente tipo MA.	44
Figura. 26 DRXP para sales multicomponentes tipo MA.....	46
Figura. 27 DRXP para sal multicomponente tipo MA por medio de MAD usando etanol.	47
Figura. 28 Moléculas involucradas en la síntesis MF	48
Figura. 29 DSC para sales multicomponentes tipo MF	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura. 30 TGA para sales multicomponentes tipo MF.....	51
Figura. 31 FT-IR para sales multicomponentes tipo MF.....	53
Figura. 32 DRXP para sales multicomponentes tipo MF.....	55
Figura. 33 DRXP para sal multicomponente tipo MF por medio de MAD usando etanol.	56
Figura. 34 Moléculas involucradas en la síntesis MP.....	56
Figura. 35 DSC para sales multicomponente tipo MP.....	57
Figura. 36 TGA para sales multicomponente tipo MP.....	59
Figura. 37 FT-IR para las sales multicomponente tipo MP.....	61
Figura. 38 DRXP para las sales multicomponente tipo MP.....	62
Figura. 39 DRXP para sal multicomponente tipo MP por medio de MAD usando etanol.	64
Figura. 40 Moléculas involucradas en la síntesis MR.....	64
Figura. 41 DSC para sales multicomponente tipo MR.....	65
Figura. 42 TGA para las sales multicomponente del tipo MR.....	67
Figura. 43 FT-IR para sales multicomponente tipo MR.....	69
Figura. 44 DRXP para sales multicomponentes tipo MR.....	70
Figura. 45 DRXP para sal multicomponente tipo MR por medio de MAD usando etanol.	71
Figura. 46 Moléculas involucradas en la síntesis PA.....	72
Figura. 47 DSC para sales multicomponentes tipo PA.....	74
Figura. 48 TGA para sales multicomponente tipo PA.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura. 49 FT-IR para sales multicomponente tipo PA	77
Figura. 50 DRXP para sales multicomponentes tipo PA.	78
Figura. 51 DRXP para sal multicomponente tipo PA por medio de MAD usando etanol.	79
Figura. 52 Moléculas involucradas en la síntesis PF	80
Figura. 53 DSC para sales multicomponentes tipo MF.	81
Figura. 54 TGA para sales multicomponente tipo PF	83
Figura. 55 FT-IR para sales multicomponente tipo PF	85
Figura. 56 DRXP para sales multicomponentes tipo PF	86
Figura. 57 DRXP para sal multicomponente tipo PF por medio de MAD usando etanol.	87
Figura. 58 Moléculas involucradas en la síntesis PP	88
Figura. 59 DSC para sales multicomponente tipo PP	89
Figura. 60 TGA para sales multicomponentes tipo PP.	91
Figura. 61 FT-IR para sales multicomponente tipo PP	93
Figura. 62 DRXP para sales multicomponente tipo PP.	94
Figura. 63 DRXP para sal multicomponente tipo PP por medio de MAD usando etanol.	95
Figura. 64 Moléculas involucradas en la síntesis PR	95
Figura. 65 DSC para sales multicomponente tipo PR.	96
Figura. 66 TGA para sales multicomponente tipo PR.....	98
Figura. 67 FT-IR para sales multicomponente tipo PR.....	100

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura. 68 DRXP para sales multicomponentes tipo PR.	101
Figura. 69 DRXP para sal multicomponente tipo PR por medio de MAD usando acetato de etilo.	102

Índice de Tablas

Tabla. 1 Propiedades de puentes de hidrógeno (fuertes, moderados y débiles ^[15])	11
Tabla. 2 Principios que rigen la Química Verde ^[28]	27
Tabla. 3 Biblioteca de sales IFA/IFA para el control glucémico y el tratamiento de hiperlipidemia.	31
Tabla. 4 Claves de disolventes usados para el muestreo de las reacciones	36
Tabla. 5 Temperaturas máximas de calentamiento por T.t.	37
Tabla. 6 Masas iniciales con estequiometría 1:1 para la preparación de sales tipo [MET] [ESTATINA].	39
Tabla. 7 Datos térmicos para las sales multicomponentes tipo MA.	40
Tabla. 8 Frecuencia de la vibración de materias primas y sales multicomponentes tipo MA.	42
Tabla. 9 Datos térmicos para sales multicomponentes tipo MF.	50
Tabla. 10 Vibraciones de materia prima y sales multicomponentes tipo MF.	52
Tabla. 11 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo MP.	58
Tabla. 12 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo MP.	60
Tabla. 13 Datos térmicos para sales multicomponente tipo MR	66
Tabla. 14 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo MR.	68
Tabla. 15 Masas iniciales con estequiometría 1:1 para la preparación de sales tipo [PGZ] [ESTATINA].	73
Tabla. 16 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo PA.	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla. 17 Frecuencia de la vibración de materias primas y sales multicomponente tipo PA.....	76
Tabla. 18 Datos térmicos para sales multicomponente tipo PF	82
Tabla. 19 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo PF.....	84
Tabla. 20 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo PP.	90
Tabla. 21 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo PP.....	91
Tabla. 22 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo PR.	97
Tabla. 23 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo PR.	99

Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) o Síndrome Reaven ^[1] es un conjunto de alteraciones metabólicas que predispone a un paciente a padecer: hipertensión, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) y/o a una prematura condición vascular aterosclerótica. Además de estas alteraciones, usualmente los pacientes presentan obesidad, hiperinsulinemia (resistencia a la insulina), lo que puede causar daño pancreático ^[2].

En la actualidad, la OMS diagnostica el SM al identificar una intolerancia a la glucosa, diabetes y/o resistencia a la insulina, junto con hipertensión arterial, obesidad central, etc. Se indica que un factor común pueden ser las desregulaciones celulares del metabolismo de lípidos, causados por un alto consumo calórico o inactividad física. Últimamente se ha reportado que concentraciones altas de triglicéridos/lípidos, en músculo e hígado está asociado al eventual desarrollo de DMT2 ^[2].

Un padecimiento común en la sociedad mexicana es la DMT2, y es actualmente considerada una epidemia debido a sus altos índices de prevalencia ^[3]. En el año 2014, alrededor del mundo, un 8.5% de adultos sobre los 18 años padecían de diabetes mellitus ^[4], mientras que en el mismo año se registró la muerte de 4.9 millones de personas en México a causa de la *diabetes mellitus* ^[3].

La DMT2 es causada principalmente por una falla en la producción de insulina en el páncreas ^[2]. En cuanto a la insulina; es la hormona encargada de regular los niveles de glucosa en la sangre. La DMT2 es una condición crónica de carácter complejo, que requiere de la administración continua de fármacos para el control glucémico.

El tratamiento por monoterapia para el control glucémico resulta ser una opción poco confiable, ya que el efecto de un solo fármaco puede recaer sobre un sólo blanco terapéutico y su administración prolongada puede llegar a la obsolescencia (fármaco-resistencia) y la posible aparición de otros factores de riesgo ^[5]. De esta forma, la preparación de fases sólidas multicomponente (donde en una misma

INTRODUCCIÓN

fase contienen 2 o más fármacos) pueden proporcionar beneficios, tales como: disminución en los procesos de manufacturación, probable disminución en las dosis requeridas, aumento en el efecto terapéutico y clínico, disminución en gran medida a la fármaco-resistencia y proporcionar distintos tipos de sinergismos (aditivo, potenciador, coalístico), comparado con la administración de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) por separado [6,7,8].

Entre los IFA que existen en el mercado para el control glucémico se encuentran: biguanidas (Clorhidrato de metformina, MET·HCl), sulfonilureas (glibenclamida, GBC), tiazolidinedionas (clorhidrato de pioglitazona, PGZ·HCl y rosiglitazona, RSG), inhibidores α -glucosidasas, secuestradores de ácidos biliares y análogos de amilina e insulina [9]. Los IFA mencionados, Figura 1, presentan diversos modos de acción: estimuladores/moduladores de la secreción de insulina, potenciadores de la acción de la insulina, inhibidores de la producción de glucosa hepática e inhibidores de la absorción de glucosa [10].

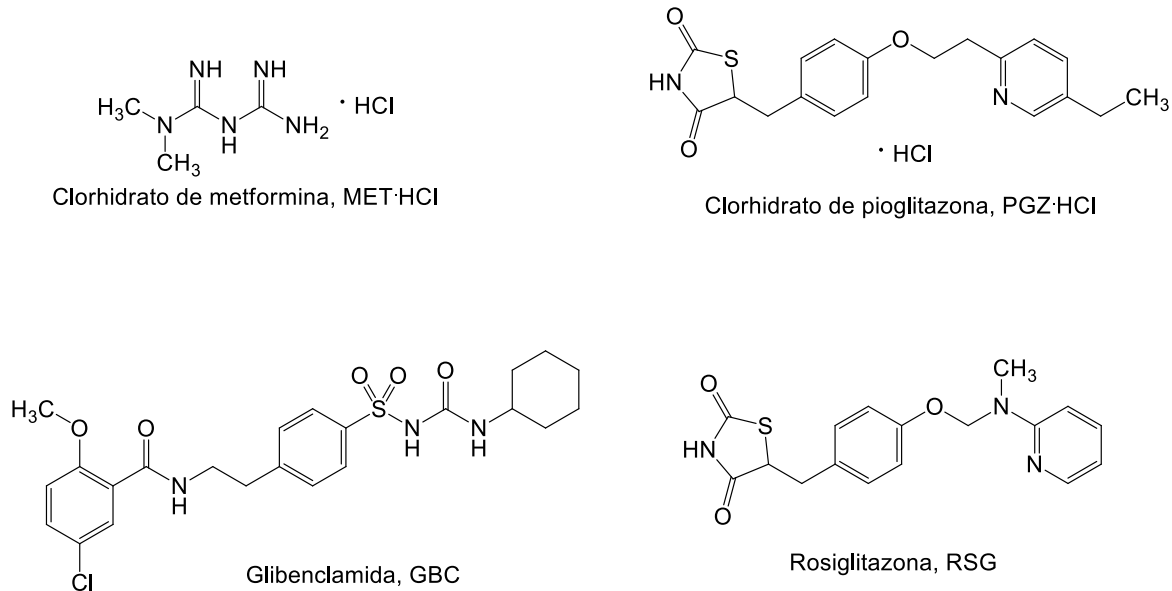


Figura. 1 Fármacos con mayor uso para el control glucémico

Existe evidencia de que la RSG presenta un menor índice de fracaso (15%) en el control glucémico cuando se usa de forma monoterapéutica a lo largo de 5 años, comparándose con MET·HCl (21%) y GBC (34%) [11], esto quiere decir que la RSG presenta un mejor desempeño en su administración terapéutica. A pesar de esto,

INTRODUCCIÓN

la American Diabetes Association (ADA, siglas en inglés) recomienda al MET·HCl como el fármaco de preferencia, debido a que presenta un perfil toxicológico más inocuo, es más barato y se adapta mejor al cambio en el estilo de vida del paciente, comparado con otros fármacos ^[12].

Por otro lado, en México la segunda causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de enfermedades cardiovasculares se duplicará en el 2020 y se equiparará con los casos reportados de VIH/SIDA ^[13]. Entre estas enfermedades se incluyen: hipertensión arterial sistemática (presión alta), accidentes cerebrovasculares (embolia), infartos y otros daños en las arterias. Los pacientes que sufren estos problemas cardiovasculares presentan regularmente índices altos de colesterol (hiperlipidemia) y triglicéridos.

La hiperlipidemia es una alteración metabólica que forma parte del síndrome metabólico y se encuentra relacionado con pacientes diabéticos ^[14]. Para el control del colesterol existen distintos IFA, entre los que se destacan los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), también conocidos como estatinas, Figura 2. La HMG-CoA reductasa es la enzima encargada de la síntesis del mevalonato, metabolito clave en la biosíntesis del colesterol. El mecanismo de acción de las estatinas es la inhibición de la síntesis del mevalonato. Dentro de las estatinas más conocidas se destacan: atorvastatina cálcica (ATV), pravastatina sódica (PRV), fluvastatina sódica (FLV), rosuvastatina cálcica (RSV), entre otros ^[1].

INTRODUCCIÓN

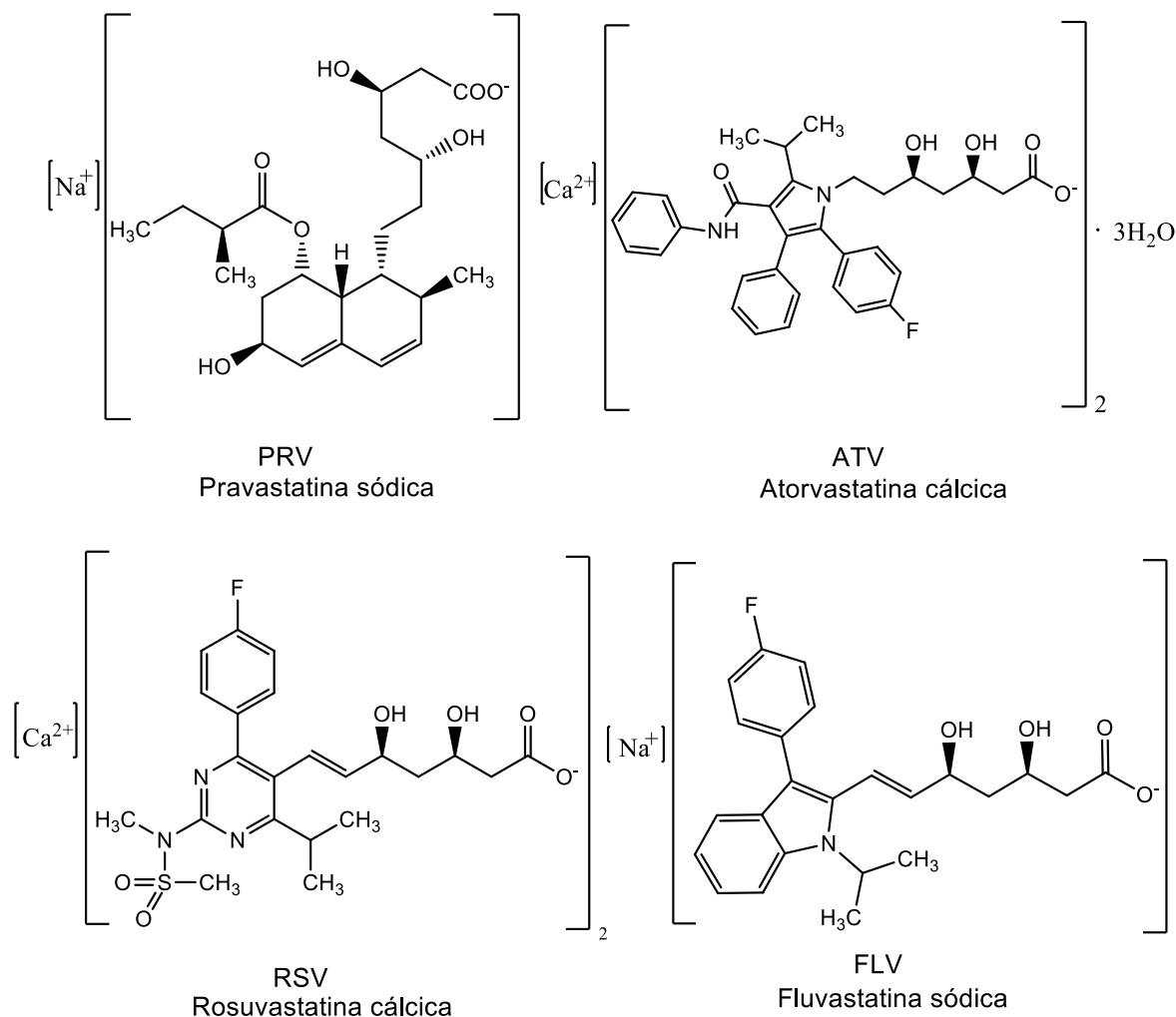


Figura. 2 Estatinas, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)

Debido a los numerosos casos de DMT2 en nuestro país, así como sus factores de riesgo asociados, tales como la hiperlipidemia, en la presente tesis se propone la preparación de 8 sales multicomponente (fármaco:fármaco), relacionadas con el tratamiento de estas patologías. La idea principal detrás de esto es la formación de fases sólidas multicomponente fármaco:fármaco, donde por un lado se tenga en una misma fase sólida un fármaco para el control glucémico (MET·HCl o PGZ·HCl) y adicionalmente un fármaco para el control del colesterol (ATV, PRV, FLV y/o RSV), para el potencial tratamiento de pacientes con DMT2 e hiperlipidemia.

Antecedentes

A continuación, se desarrollarán los temas y conceptos pertinentes que lograrán ubicar al lector en el campo de la química al que se referirá este trabajo.

Química supramolecular

La química supramolecular es una rama de la química que asocia el estudio de sistemas moleculares, formados a partir de dos o más especies químicas/biológicas, unidas a través de enlaces no covalentes. Entre estas interacciones no covalentes se incluyen: interacciones π - π , puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas y fuerzas de van der Waals. La formación de estas especies supramoleculares dan pie a nuevos materiales con propiedades novedosas [15].

Un ejemplo de la importancia de estas interacciones son los puentes de hidrógeno, responsables de la estructura de doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), Figura 3; así también son responsables de dar forma a un sin número de proteínas (Hélices- α y láminas- β).

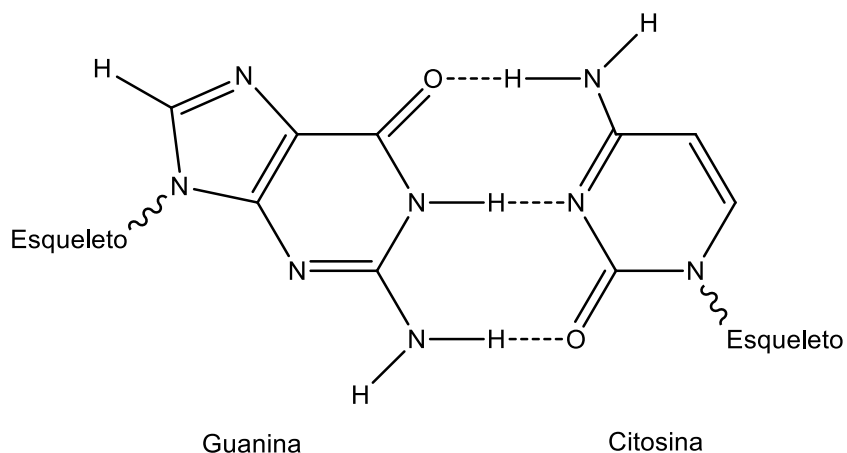


Figura. 3 Interacciones por puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas en la cadena de ADN.

La química supramolecular fue un concepto desarrollado por Jean-Marie Lehn, a quien se le otorgó el premio Nobel en 1987 por su trabajo en el estudio de la

ANTECEDENTES

química de los ensamblajes moleculares y sus enlaces intermoleculares, coloquialmente también conocido como la “química más allá de la molécula” [15].

Dentro de la química supramolecular existen varios campos de investigación que abarcan: química huésped-anfitrión, química del estado sólido huésped-anfitrión, ingeniería de cristales, nanoquímica, autoensamblaje molecular, entre otros [15].

La diferencia entre la química huésped-anfitrión y la química de autoensamblaje molecular, es una cuestión de tamaño y forma, ya que si una molécula es significativamente más grande que la otra esta puede retenerla, denominándosele “anfitrión”, y a la molécula más pequeña: huésped, Figura 4. La formación de complejos huésped-anfitrión se puede llevar a cabo tanto en estado sólido como en disolución.

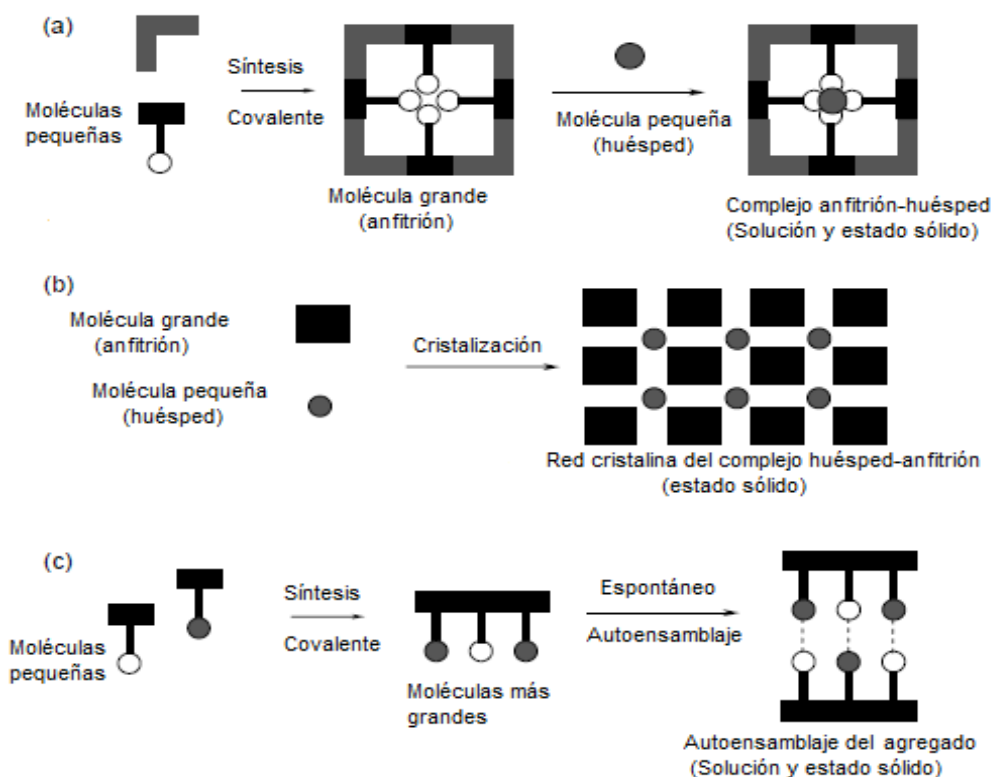


Figura. 4 Diferencias de las categorías de la química supramolecular: (a) Química anfitrión-huésped; (b) Red cristalina de inclusión; (c) Autoensamblaje entre moléculas por enlaces no covalentes

ANTECEDENTES

Por otro lado, el autoensamblaje molecular comprende la unión de dos o más componentes mediante interacciones no covalentes, y debe existir una gran preorganización en el sistema para que la(s) interacción(es) puedan llevarse a cabo, considerándose un proceso espontáneo [15].

Ingeniería de cristales

La ingeniería de cristales se define como el entendimiento de las interacciones intermoleculares en el contexto de empaquetamiento cristalino y en su aprovechamiento para el diseño de nuevos sólidos con propiedades deseadas [16].

En este sentido, para la ingeniería de cristales el autoensamblaje molecular es la asociación espontánea y reversible de dos o más componentes (tectón o bloque de construcción [15]), formando redes moleculares con diversas dimensionalidades, unidas por interacciones no covalentes. Estos tectones presentan sitios de reconocimiento (grupos funcionales) capaces de formar interacciones no covalentes denominados sintones, Figura 5.

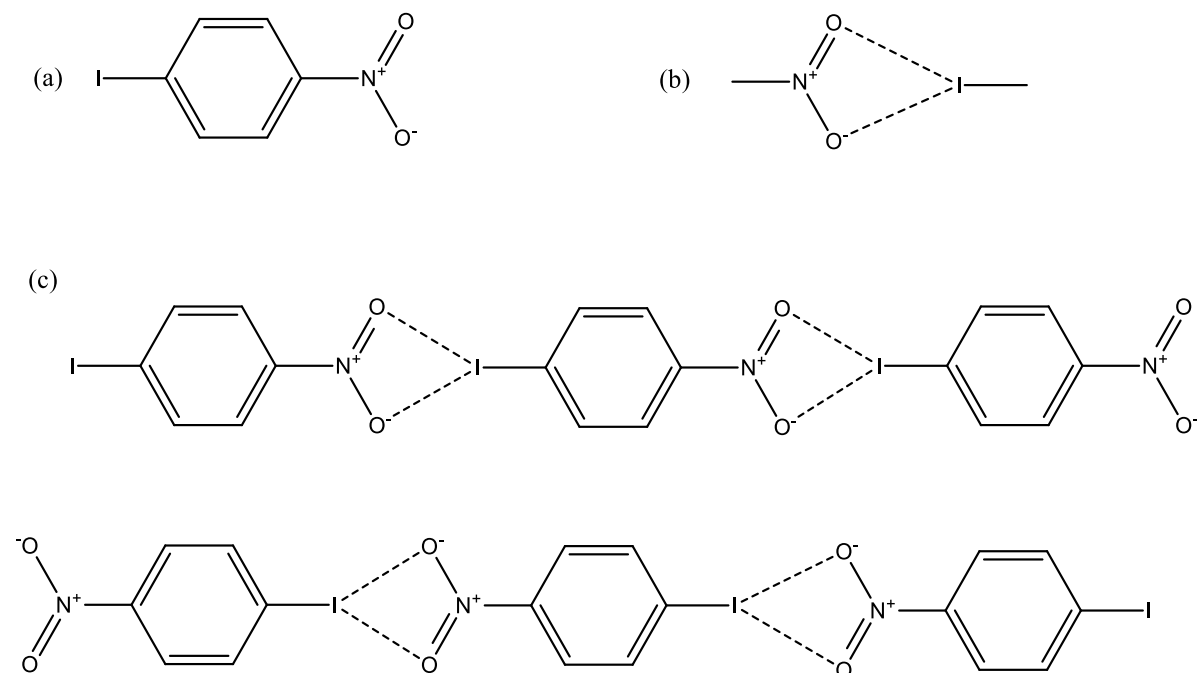


Figura. 5 (a) Tectón (b) Sintón (c) Red cristalina formada a través de enlaces no covalentes

Este concepto de sintón supramolecular fue descrito por primera vez por Gautam Desiraju en 1995, para describir el arreglo geométrico que adoptan las interacciones de los sitios de reconocimiento de los tectones, basándose en una analogía de la definición de sintones de Corey para enlace covalente ^[15,17].

Interacciones intermoleculares

Para tener un control en el ensamblaje de los tectones, se deben considerar las interacciones intermoleculares potenciales. Esto quiere decir que un motivo intermolecular (o sintón) podrá determinar el arreglo en el ensamblaje, dependiendo de si: la forma es predominante, refiriéndose a la geometría más estable a la que pueda acceder el motivo intermolecular, la energía de formación es menor, esto es referente a la energía más accesible para el sistema y si tiene una superficie de mayor cobertura con respecto a otros posibles motivos intermoleculares. Todos estos son factores cruciales para la determinación de un empaquetamiento molecular efectivo.

Así mismo, se debe tener en cuenta que existen interacciones en competencia: desde las interacciones grupo-grupo (interacciones heteroméricas u homoméricas, ver en la sección de puentes de hidrógeno) que son el primer nivel de estructura; el ensamblaje por pares, que se asocia al segundo nivel de estructura, con ayuda de ellos frecuentemente, estos ensamblajes se repiten usando partes equivalentes de superficies moleculares, lo que da pie al tercer nivel estructural para generar un ensamblaje molecular ^[18]. De esta manera, se debe tener una jerarquía a nivel energético de enlace en el diseño de ingeniería de cristales, Figura 6.

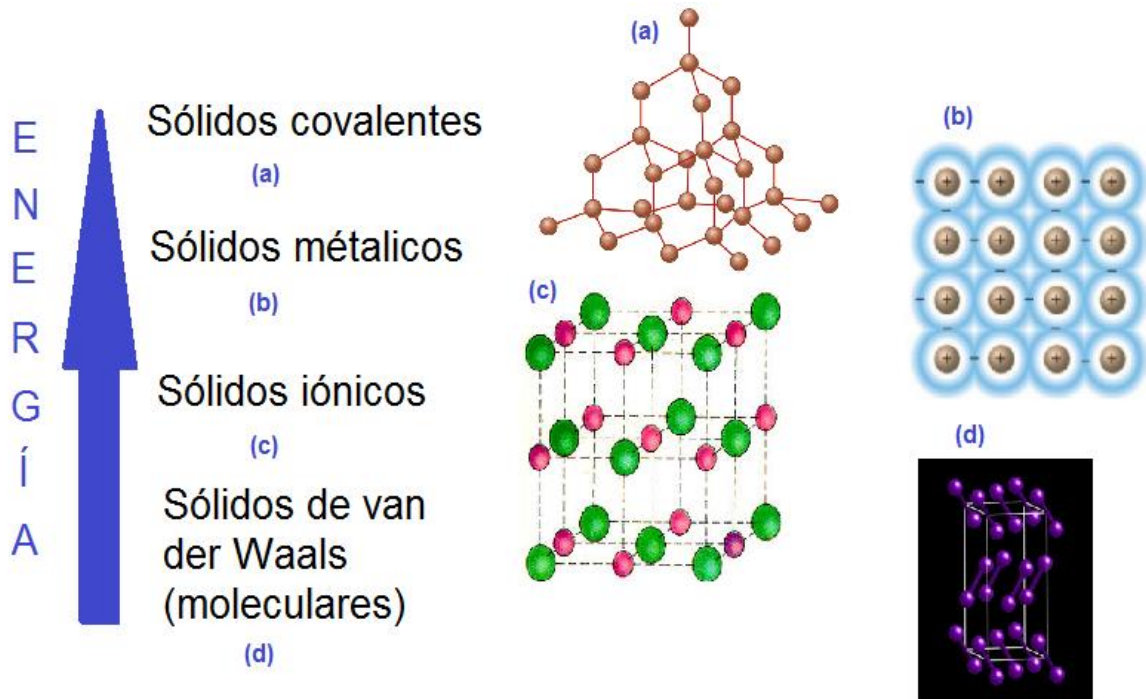


Figura. 6 Jerarquía de energía de interacciones para la formación de sólidos en la Ingeniería de Cristales.

Interacciones ión-ión (100-150 kJ/mol ^[15])

El enlace iónico es comparable en fuerza al enlace covalente, la diferencia está en su naturaleza que es puramente electrostática. Los enlaces iónicos se caracterizan por la interacción entre especies cargadas; una con carga positiva llamada catión, y la otra con carga negativa llamada anión.

Un enlace iónico típico es el del cloruro de sodio, el cual tiene una red cristalina cúbica en la que cada catión Na^+ está rodeado por seis aniones Cl^- , Figura 7. Los cationes Na^+ se encuentran alrededor de 6 átomos de Cl^- complementarios para maximizar las interacciones ión-ión. Este tipo de arreglo cristalino se destruye en disolución acuosa ya que los efectos de hidratación generan especies más lábiles: $\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6^+$ octaédrico ^[15].

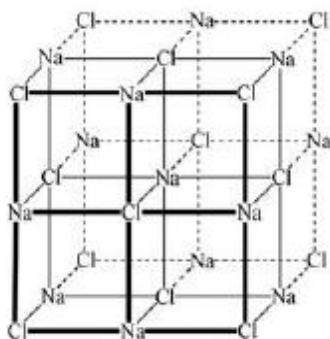


Figura. 7 Enlace iónico^[15]

Puentes de hidrógeno (12-120 kJ/mol ^[15])

Los puentes de hidrógeno (o enlaces de hidrógeno) se forman cuando un átomo de hidrógeno (H) está unido covalentemente a un átomo electronegativo (X), esto lleva a la polarización del enlace covalente (X—H) haciendo que el átomo de hidrógeno tenga un carácter electropositivo y por consecuencia sea atractivo para átomos cercanos ricos en electrones $X^{\delta-}-H^{\delta+}\cdots Y^{\delta-}$ (representación típica de un enlace de hidrógeno).

Los puentes de hidrógeno pueden ser divididos en tres categorías: fuertes, moderados y débiles, Tabla 1 ^[14]. Un enlace de hidrógeno fuerte, energéticamente hablando, puede llegar a ser considerado como un enlace covalente, cuando el átomo de hidrógeno se encuentra en un punto central entre el átomo donador y el átomo aceptor, con una fuerza de enlace de 60–120 kJ/mol ^[15]; regularmente estos enlaces están formados entre un ácido y su base conjugada. Un enlace de hidrógeno fuerte por molécula puede ser suficiente para determinar la estructura sólida y ejercer cierta influencia en solución y fase gaseosa.

Un puente de hidrógeno moderado está conformado regularmente por átomos donadores y aceptores neutros que contienen pares de electrones desapareados, quedando ejemplificados dentro de estos, grupos funcionales tales como: ácidos carboxílicos, amidas, oximas, etc. El intervalo de energía de estos puentes de hidrógeno, se encuentra entre 16–60 kJ mol⁻¹.

ANTECEDENTES

Los puentes de hidrógeno débiles representan un papel importante en la estabilización de la estructura y pueden ser importantes cuando se toma en cuenta un gran número de ellos. El intervalo de energía de estas interacciones es menor a los 12 kJ/mol.

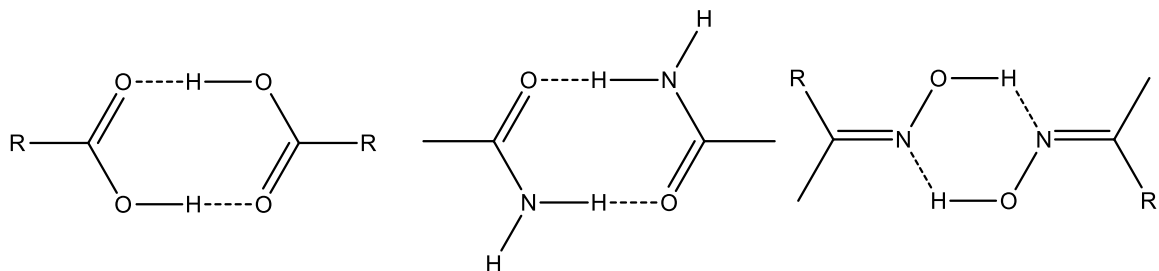
	Fuertes	Moderados	Débiles
Interacción por puente de hidrógeno	Principalmente covalente	Principalmente electrostática	Electrostática
Energía de enlace (kJ/mol)	60-120	60-16	<12
Cambio relativo en la vibración de infrarrojo	25%	10-25%	<10%
Efecto en el empaquetamiento cristalino	Fuerte	Distintivo	Variable
Utilidad en la ingeniería de cristales	Desconocido	Útil	Parcialmente útil
Ejemplos	Complejos de HF Dímeros en fase gaseosa, ácidos fuertes y bases fuertes.	Ácidos carboxílicos Alcoholes Amidas	Componentes menores de enlaces bifurcados Enlaces de hidrógeno C–H

Tabla. 1 Propiedades de puentes de hidrógeno (fuertes, moderados y débiles ^[15])

ANTECEDENTES

La base de datos *Cambridge Structural Database (CSD)* es una herramienta de gran utilidad para la predicción de patrones de enlace de hidrógeno. La CSD permite encontrar puentes de hidrógeno autocomplementarios (homoméricos) o complementarios (heteroméricos) ^[19], Figura 8.

(A) Homoméricos



(B) Heteroméricos

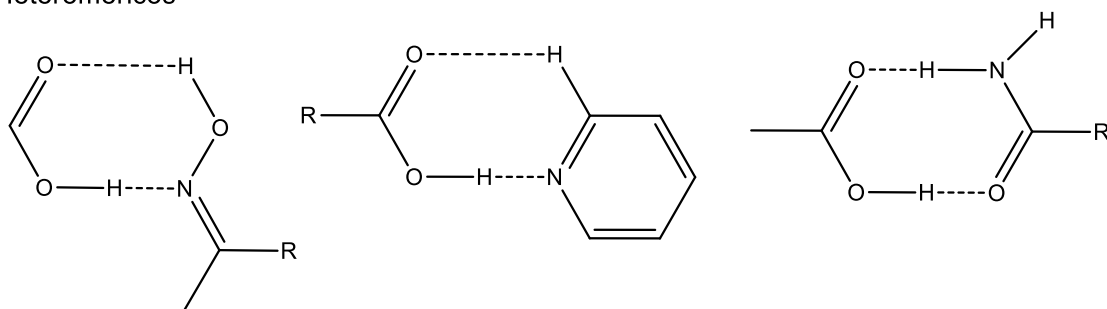


Figura. 8 Ejemplos de enlaces de hidrógeno autocomplementarios (homoméricos) y complementarios (heteroméricos)

Interacciones π - π (0-50 kJ/mol ^[15])

Las interacciones aromáticas π - π ocurren entre anillos aromáticos, usualmente en situaciones donde un anillo es rico en electrones, mientras que el otro es pobre en electrones π . Existen dos tipos de interacciones- π : “cara cara” y “borde cara”, Figura 9.

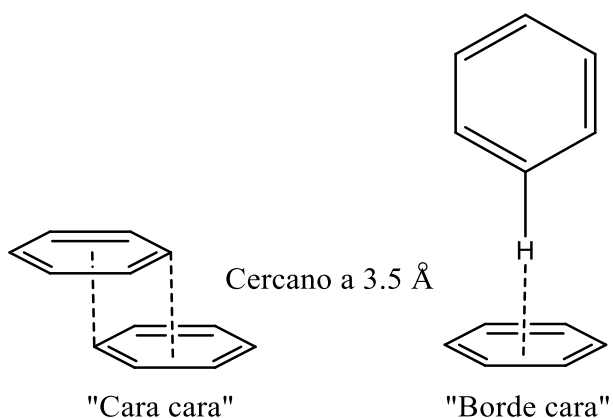


Figura. 9 Tipos de interacciones- π

Las interacciones del tipo “cara cara” (apilamiento π - π) son responsables de la sensación resbaladiza del grafito y sus propiedades lubricantes. Similarmente las interacciones de apilamiento π - π entre los pares de bases nitrogenadas del ADN también ayudan a estabilizar la doble hélice.

Las interacciones “borde cara” pueden ser consideradas como formas débiles de puentes de hidrógeno entre átomos de hidrógeno deficientes en electrones en un anillo aromático y la nube- π rica en electrones de otro anillo aromático. Las interacciones “borde cara” son responsables por el característico empaquetamiento tipo espiga en las estructuras cristalinas de un pequeño intervalo de hidrocarburos aromáticos, incluyendo al benceno, Figura 9.

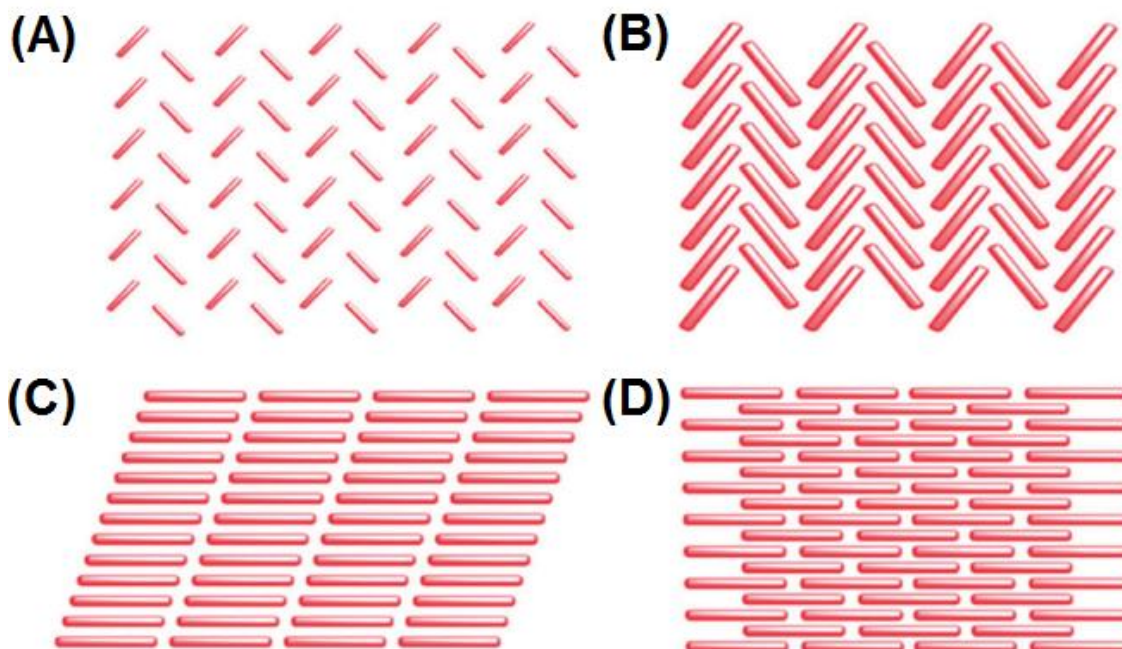


Figura. 10 (A) Empaquetamiento de espigas (borde cara) entre moléculas adyacentes, (B) Empaquetamiento de espigas sin superposición π - π entre moléculas adyacentes; (C) Motivos laminares, 1D apilamientos π - π ; (D) Motivos laminares, 2D apilamientos π - π [20].

Fuerzas de van der Waals (<5 kJ/mol [15])

Las fuerzas de van der Waals surgen a causa de la polarización de una nube electrónica debido a la proximidad de un núcleo adyacente, generando una débil atracción electrostática. Las fuerzas de van der Waals son débilmente direccionales, así que poseen un limitado alcance en el diseño de complejos anfitrión-huésped. En general, las fuerzas de van der Waals proveen de una fuerza de interacción atractiva para las especies más polarizables con una energía de interacción proporcional a la superficie de contacto [15].

Las fuerzas de van der Waals se pueden dividir en términos de dispersión (London) e intercambio-repulsión. La interacción de dispersión es el componente atractivo que resulta de las interacciones entre la oscilación de multipolos (cuadropolos, octupolos, etc.) en moléculas adyacentes mientras la atracción decrece rápidamente con la distancia (r^{-6}) y es aditiva con cada enlace que hay en

la molécula, contribuyendo al balance de energía total de la interacción. Mientras que la componente de intercambio-repulsión define la forma molecular y los balances de dispersión a corto alcance, decreciendo con una doceava potencia (r^{-12}) de separación interatómica, Figura 10.



Figura. 11 Estructura cristalina de rayos-X de un complejo de inclusión por fuerzas de van der Waals *p-tert-butilcalix(4)areno-tolueno* ^[15].

Fuerzas de empaquetamiento en estado sólido

“En estructuras en estado sólido, la naturaleza tiende a buscar una eficiencia de arreglo compacto en el empaquetamiento molecular”. Esto se resumió por la frase —La naturaleza aborrece el vacío—, pero según la teoría de Kitaigorodsky ^[15], es simplemente la manifestación de la maximización de las fuerzas de van der Waals isotrópicamente favorables. Según la teoría de Kitaigorodsky, las moléculas se someten a una forma de simplificación en el progreso en que forman dímeros, trímeros, oligómeros y finalmente cristales. Esto quiere decir que una molécula cabe dentro del hueco o espacio de sus vecinos, lo que maximiza el número de contactos intermoleculares, tal como ocurre en el juego de Tetris®. Muy pocas estructuras sólidas exhiben espacios vacíos, y aquellas que lo hacen, poseen una red cristalina que es capaz de resistir la implosión debido a la gran diferencia de presión atmosférica con la presión interna del poro o canal, Figura 12. Estos

materiales usualmente exhiben propiedades de uso en las ciencias de catálisis, de separación y almacenamiento químico.

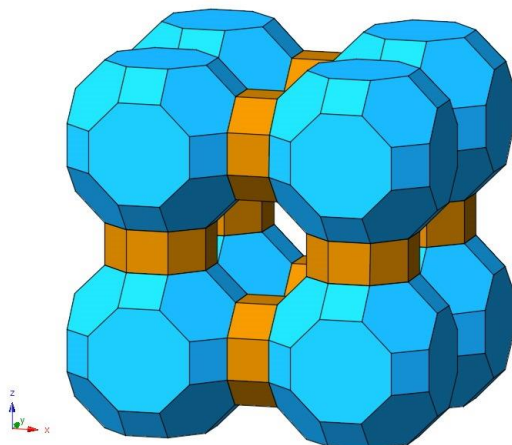


Figura. 12 Zeolitas, estructuras sólidas cristalinas porosas.

Fases sólidas multicomponente farmacéuticas

En los últimos años en el campo de la ingeniería de cristales ha existido un gran interés en el desarrollo de fases sólidas multicomponente farmacéuticas. El interés de preparar estas fases sólidas radica en la alteración de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de un IFA, sin realizar ninguna modificación covalente. Es decir, se busca incluir dentro de la red cristalina del IFA a otra molécula orgánica neutra, denominada comúnmente coformador, ejemplos destacados son: la carbamazepina, el piroxicam y el paracetamol, este último presenta mejoras en sus estudios de compresión (debido a su conformación) [21].

A esta nueva entidad molecular se le conoce como cocrystal, hay que destacar que el IFA/coformador se encuentran unidos por interacciones no covalentes (principalmente por puentes de hidrógeno). Sin embargo, hay que destacar que si el IFA y el coformador son especies iónicas, se les debe denominar como sal farmacéutica.

Dentro de la formación de fases sólidas multicomponente farmacéuticas también existen otras especies denominadas: sólidos eutécticos, coamorfos, solvatos e hidratos, Figura 13.

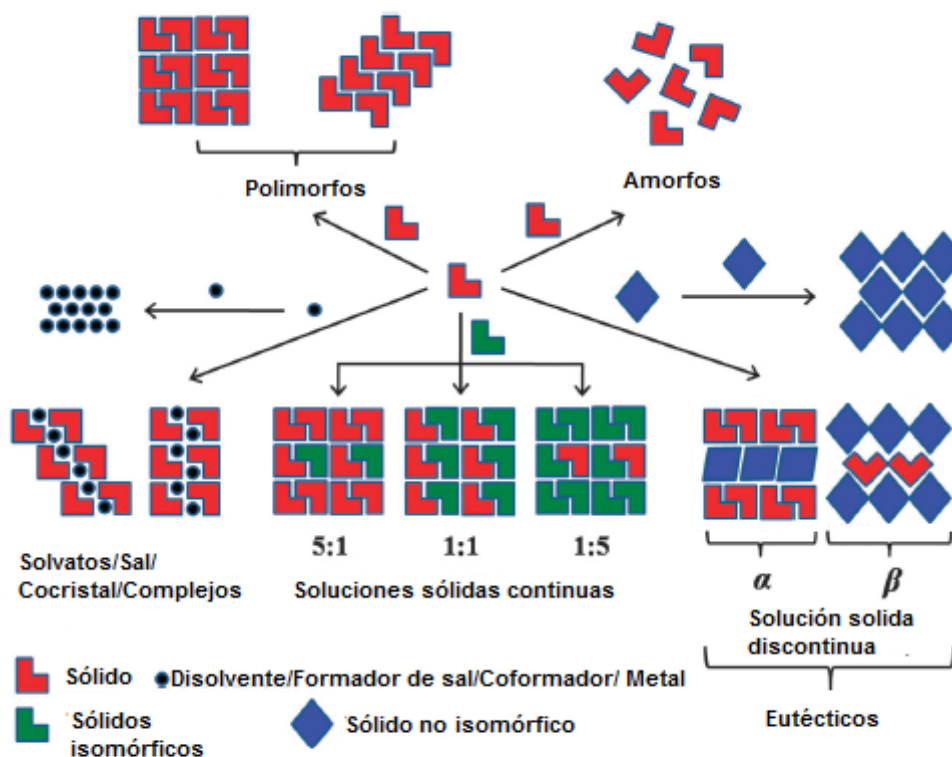


Figura. 13 Esquematización de la diversidad molecular en las fases sólidas multicomponente [Imagen adaptada de referencia 22].

Solvatos e hidratos

La formación de solvatos e hidratos, regularmente es confundido con el término de polimorfismo, sin embargo, debe considerársele como seudopolimorfismo, ya que una de las características principales del polimorfismo es mantener su composición elemental constante dentro de sus diversos arreglos cristalinos adoptados, caso contrario a la formación de solvatos o hidratos donde esta composición elemental varía por la inclusión de moléculas de disolvente o agua en la red cristalina, Figura 13. La oclusión de solvatos/hidratos está estabilizada por

interacciones no covalentes (principalmente puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y enlaces iónicos).

Polimorfismo

Es la capacidad que tiene un compuesto químico para formar más de un arreglo cristalino de empaquetamiento. Sin embargo, cabe mencionar que el polimorfismo no entra dentro de la definición de fases sólidas multicomponente, por el hecho de haber únicamente una entidad química con un diferente arreglo cristalino de empaquetamiento.

El proceso de formación de polimorfos generalmente depende de diversas variables, entre las que se encuentra: la naturaleza del disolvente, temperatura, porcentaje de humedad, presión, tiempo de cristalización, pH, concentración, etc.

La inclusión del término polimorfismo se introdujo en 1832 por Wöhler y Justus von Leibig cuando examinaban la cristalización de la benzamida ^[15], donde observaron la formación de dos distintos tipos de hábitos cristalinos: agujas y romboedros al someter a enfriamiento el sistema de cristalización.

Cocristales farmacéuticos

Un cocrystal farmacéutico es un sólido cristalino formado a partir de la inclusión de un coformador en la red cristalina del IFA, (ambos componentes son de naturaleza neutra), en una relación estequiométrica definida, con posibilidad de existir inclusiones no estequiométricas (hidratos). Estas moléculas se unen por medio de enlaces no covalentes, como son las fuerzas de van der Waals y puentes de hidrógeno ^[15,23].

Una de las características que trae consigo la formación de un cocrystal farmacéutico es que las moléculas involucradas, no cambian su estructura y son sustancias químicas separables. Gracias a la formación de cocristales farmacéuticos, es posible modificar las propiedades fisicoquímicas de un IFA puro como son: estabilidad térmica, cristalinidad, mejora en la biodisponibilidad y perfiles de disolución, gracias a la presencia del coformador.

Sólidos Eutéticos

Una mezcla eutética es una mezcla de dos o más componentes que son completamente miscibles en estado líquido, pero inmiscibles en estado sólido. Los sólidos eutéticos farmacéuticos son conocidos como sólidos multicomponentes, clasificados como aleaciones orgánicas moleculares. Cherukuvada y Nangia ^[24] han conceptualizado la relación estructural entre los sólidos eutéticos y los cocrystalos, por su diferencia en la cocrystalización, ya que dependiendo de la naturaleza de los componentes y del tipo de interacciones que se manifiestan entre ellos, se clasificarán como una nueva fase sólida distinta a la fase cristalina inicial, existiendo una disminución en el punto de fusión comparado con los componentes puros, Figura 13.

Cherukuvada y Nangia ^[24] proponen a los sólidos eutéticos como conglomerados de soluciones sólidas, formados entre materiales carentes de ajuste morfológico a largo alcance, pero poseen un arreglo periódico de corto alcance. Adicionalmente, predominan las interacciones intermoleculares homoméricas (fuerzas adhesivas) sobre las interacciones heteroméricas (fuerzas cohesivas), es decir que cada componente en los sólidos eutéticos prefiere mantener sus interacciones moleculares con sus propios congéneres, que establecer nuevas con el otro componente Figura 14.

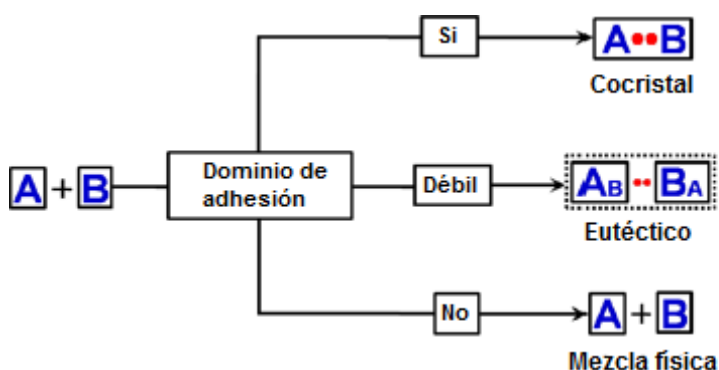


Figura. 14 Fuerzas de adhesión predominantes en la formación de cocrystalos y eutéticos ^[24].

En el caso de una predominancia de interacciones intermoleculares heteroméricas sobre las interacciones homoméricas, se formará un cocrystal. De forma adicional la diferencia entre un sólido eutéctico y una mezcla física, es que la identidad de componentes individuales se perderá en una mezcla eutéctica mientras que en una mezcla física mantendrán su identidad [24].

Coamorfos farmacéuticos

Los sistemas coamorfos farmacéuticos se componen por la interacción de dos fármacos o de un fármaco y un excipiente (sacarina, aminoácidos, ácido cítrico y azúcares [24]). Estos sistemas poseen interacciones moleculares homoméricas o heteroméricas, pero carecen de un arreglo periódico de largo alcance. Ejemplos de estos sistemas farmacéuticos coamorfos son: naproxeno e indometacina, atorvastatina cálcica trihidratada y nicotinamida [25]; estos sistemas coamorfos generan una forma metaestable que causa movilidad molecular y una mejora en sus características fisicoquímica [26].

Técnicas de análisis en la ingeniería de cristales

En la ingeniería de cristales existe una gran variedad de técnicas que sirven para caracterizar un nuevo compuesto cristalino. Los análisis no se limitan a la obtención de monocristales, ya que no siempre es posible obtener monocristales apropiados para su análisis por difracción de rayos X del monocristal (DRXM), por lo que al obtenerse materiales sólidos policristalinos se les somete a otra serie de análisis como la difracción de rayos X de polvos (DRXP), análisis térmicos, espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear (RMN), entre otros.

Difracción de rayos X de monocristal (DRXM)

Los rayos X son un tipo de radiación electromagnética producida por la desaceleración en el impacto de un haz de electrones contra átomos de un metal obstáculo (Cu, Mo, Co, etc.) que impactan al material cristalino, gracias a esta interacción de longitud de onda (λ) irradiada y de la distancia entre los planos habrá una respuesta en los planos (h, k, l) que componen la estructura del monocristal, logrando dar la posición de los átomos del compuesto en un

monocristal. El objetivo primordial en la difracción de rayos X es el de obtener una imagen detallada del contenido a nivel atómico de un cristal, como si se pudiese mirar a través del microscopio más poderoso [15].

Difracción de rayos X de polvos (DRXP)

La diferencia que existe con la DRXP y la DRXM es que en la primera los haces de rayos X interactúan con muchos cristales orientados aleatoriamente en vez de un monocristal. La desventaja de la DRXP radica en la pérdida de información tridimensional y la compresión de un patrón de difracción en una dimensión [15].

La ventaja de DRXP es que no es necesario llevar a cabo el complejo proceso de cristalización para obtener un monocristal que difracte. La apariencia de un patrón de difracción, es un cono de difracción que corresponde a cada reflexión que obedece la condición de difracción de Bragg ($2d\sin\theta = n\lambda$). Las reflexiones son colectadas en un plato fotográfico o en un detector electrónico de área, el patrón aparece como una serie de círculos concéntricos de intensidad variada, Figura 15.

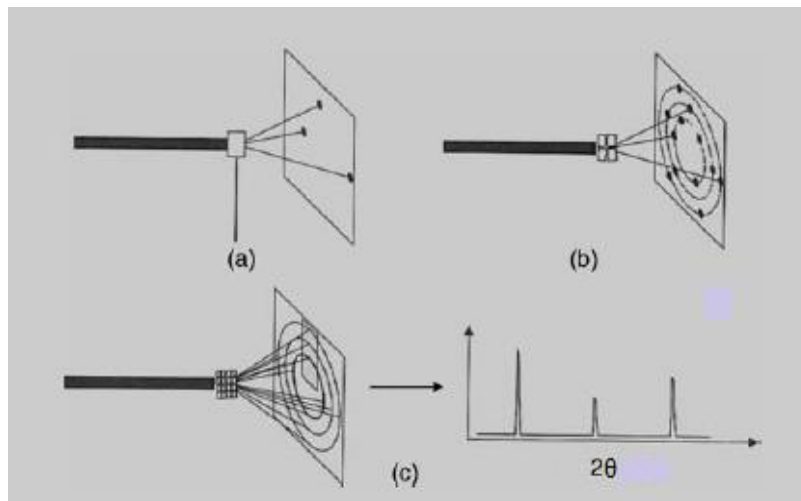


Figura. 15 (a) Difracción de monocristal, (b) Difracción de 4 monocristales con diferentes orientaciones con respecto al haz incidente y (c) Patrón de DRXP

Si la forma cristalina es altamente anisotrópica (carece de una simetría definida), entonces la intensidad de rayos X variarán alrededor del círculo ya que los cristales tienden a alinearse en una dirección particular, Figura 16. Cuando la

longitud de onda de la radiación es comparable o incluso menor que el parámetro de red, pueden aparecer haces difractados en direcciones muy diferentes del correspondiente haz incidente.

W.H. Bragg (padre) y W.L. Bragg (hijo) proporcionaron una sencilla explicación para los fenómenos de difracción de rayos X en un monocristal, que se denominó la ley de Bragg. Las ondas incidentes se reflejan especularmente en los planos paralelos de átomos de un cristal, de forma que cada plano refleja sólo una fracción de radiación, como si se tratase de un espejo, Figura 16. En la reflexión especular, el ángulo de incidencia es igual al ángulo de reflexión. Aparecen haces difractados cuando las reflexiones procedentes de planos (h, k, l) de átomos paralelos interfieren constructivamente. Esto quiere decir que, para DRXP, a mayor número de reflexiones reflejadas en una población de cristales que difractan en un ángulo, se tendrá una reflexión con gran intensidad.

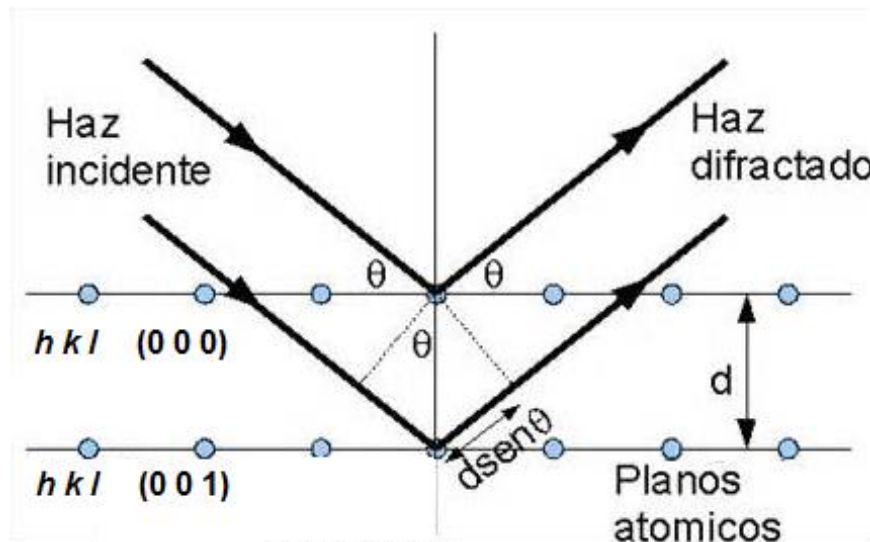


Figura. 16 Difracción de haz en la superficie cristalina. Ley de Bragg

Análisis térmicos

La Confederación Internacional de Análisis Térmicos y Calorimetría, definen a un análisis térmico como un grupo de técnicas en el que una propiedad de la muestra es monitoreada con respecto a la temperatura o el tiempo, mientras que la temperatura de la muestra, en una atmósfera específica, es programada [27].

Los análisis térmicos son razonablemente rápidos (de minutos a un par de horas), requieren de una pequeña cantidad de muestra (cerca de 10 mg) y son de bajo costo (comparado con técnicas como espectroscopia de RMN y cristalografía de rayos X) [15].

Análisis termogravimétrico (TGA)

En los experimentos de TGA, por sus siglas en inglés (Thermogravimetric Analysis), la masa de una muestra es registrada como una función constante al aumento de temperatura. Conforme avanza el análisis, la masa de la muestra es expresada en porcentaje de masa inicial, dando como resultado un rastreo que exhibe una o más plataformas (llanuras, zonas planas, zonas constantes), separadas por pendientes correspondientes a la pérdida de peso a ciertas temperaturas, Figura 17. En un proceso de deshidratación habrá una zona plana en la que se mantendrá en un 100%, luego de cierta temperatura habrá una pérdida de masa a modo de pendiente y llegará hasta una zona plana o llanura donde se mantendrá estable hasta su descomposición. La pendiente y la segunda zona plana, se le conocerá como proceso de descomposición, si y sólo si la pérdida de la masa es proporcional a una o dos moléculas de agua.

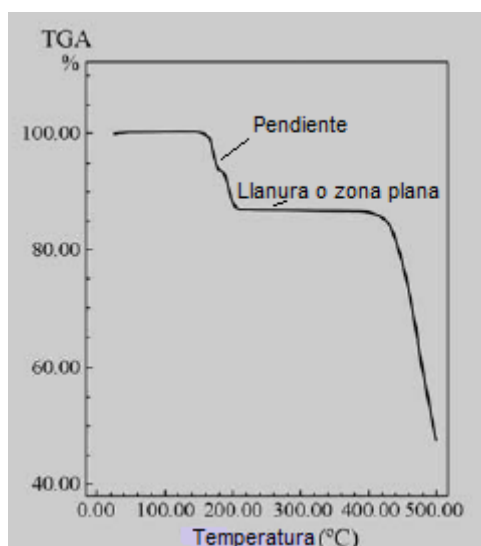


Figura. 17 TGA de deshidratación

Si la fórmula molecular de la masa del anfitrión (IFA) y el huésped (IFA o coformador) es conocida, entonces la relación anfitrión huésped puede ser determinada por comparación, si se calcina y observa la pérdida de peso para varias estequiometrías. La temperatura en la que ocurre la pérdida de peso indica la estabilidad del complejo, así como las pendientes pueden mostrar la descomposición del mismo, este análisis se lleva a cabo con corrientes de gas inerte que sirve para desplazar el oxígeno del medio (evitando la combustión de la muestra antes de tiempo).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La técnica de DSC, por sus siglas en inglés (Differential Scanning Calorimetry), es una técnica calorimétrica que involucra diferencias de entalpía, lo que la hace más sensible (con respecto al TGA) a cambios de fase que no resultan en cambios de masa (como es la fundición). La integración del área del pico da una medición cuantitativa del cambio de entalpía (ΔH) asociado con el proceso.

Así, si la muestra presenta cambios de fase que son del tipo endotérmico, como la fundición, más energía se requerirá en la cámara de la muestra comparada con la referencia. Esto quiere decir que gráficamente habrá un pico positivo a través del DSC, Figura 18. Similarmente procesos exotérmicos resultan en picos negativos, mientras que una señal plana implica que no existe una diferencia entre el comportamiento de la muestra y la referencia.

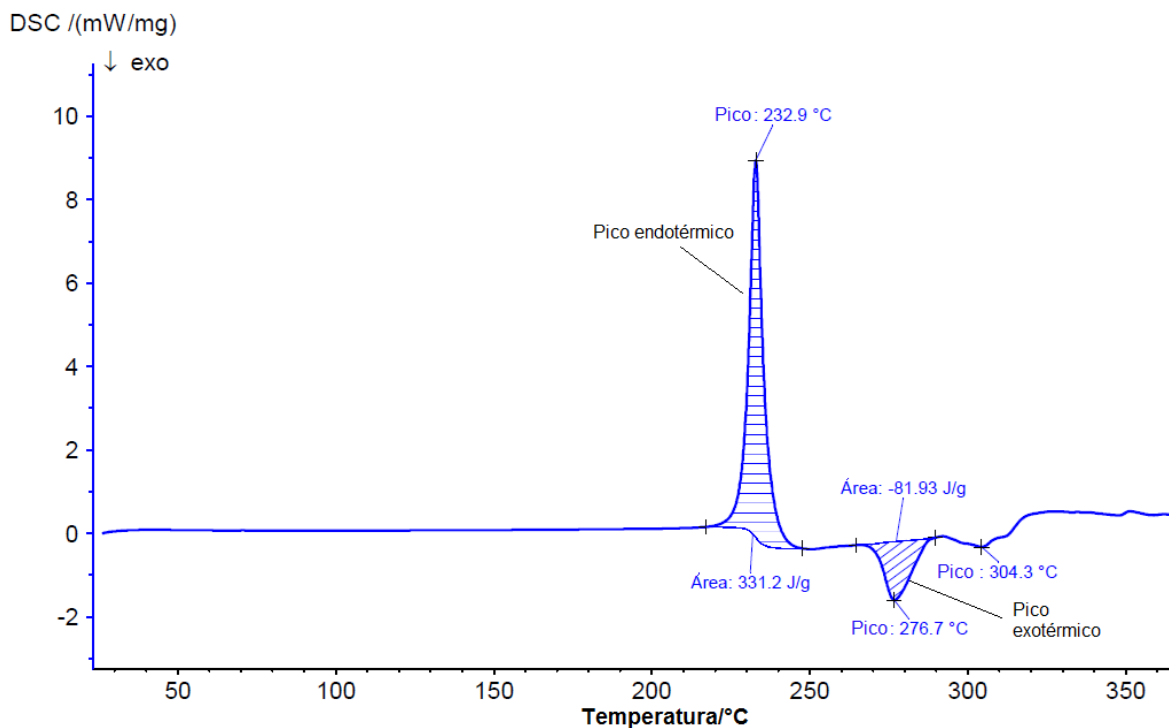


Figura. 18 Termograma de DSC de MET·HCl

TGA y DSC son técnicas de análisis térmico que se utilizan en conjunto para relacionar los eventos térmicos ocurridos con la estabilidad térmica y la pérdida de masa. Con estas herramientas, los estudios realizados para las fases sólidas multicomponente ayudarán a distinguir si una reacción se llevó a cabo, y por tanto habrá un cambio en el comportamiento térmico del producto de la reacción.

El cambio en las propiedades fisicoquímicas, es uno de los fenómenos que advierten la presencia de una interacción intermolecular entre las especies químicas (IFA y coformador, sal, disolvente, otro IFA, etc.), lo que indica si hubo un cambio en las propiedades fisicoquímicas de la nueva fase en comparación con la especie química (IFA) pura.

Mecanosíntesis

La mecanoquímica es la rama de la química que se encarga de estudiar la transformación química inducida por métodos mecánicos, como la compresión, cizallamiento o fricción. Dentro de las acciones mecánicas que se llevan a cabo están: la molienda, el deslizamiento o la deformación plástica. Típicamente las

variables involucradas en la molienda manual (uso de mortero) son incontrolables, por lo que se prefiere una molienda automatizada, ya que las variables a controlar son menores que con la molienda manual, además de proveer un método útil para preparar materiales nuevos y mejorar la eficiencia del proceso [28].

Existen diferentes técnicas para la producción de nuevas fases sólidas multicomponente: métodos disolutivos, métodos por molienda, molienda asistida por disolvente, fundición, fluidos supercríticos y asistencia por ultrasonido. En el caso de la molienda, esta puede ser manual o automatizada. Mediante la molienda los precursores sólidos al ser mecanizados, se genera un polvo policristalino de un nuevo compuesto químico. La mecanoquímica o mecano-síntesis sigue los principios de la Química Verde al hacer uso de un mínimo de disolventes, residuos, minimización de la energía administrada y del diseño de compuestos químicos estables [6].

Química Verde

La Química Verde es una disciplina que se enfoca en la disminución de fuentes peligrosas para el ambiente. Se guía por doce principios, Tabla 2, que fueron establecidos por Anastas y Warner [29]. El objetivo de estos principios están encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias químicas peligrosas [7].

La mecanoquímica en gran parte está relacionada con la Química Verde, al ofrecer el cumplimiento de la mayoría de los principios, lo que hace a la técnica de molienda un proceso amigable con el ambiente en la formación de materiales nuevos. En específico, fases sólidas multicomponentes.

ANTECEDENTES

NÚMERO	PRINCIPIO
1	Es mejor prevenir la generación de desechos y desperdicios, que buscar tratamientos posteriores
2	Los métodos sintéticos deben estar diseñados para maximizar la incorporación de los reactivos de partida en la formación de productos finales
3	En la medida de lo posible, los métodos sintéticos deben ser diseñados para usar y generar sustancias que sean inocuas para el ambiente y el ser humano.
4	Los productos químicos se deben diseñar para preservar la eficacia de su función de esta forma se reduce su toxicidad.
5	El uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etc.) deben ser evitados al máximo, y en caso de utilizarlos, usar los más inocuos.
6	El uso de requerimientos energéticos deben ser reconocidos por su impacto económico y ambiental, y minimizados al máximo. Los métodos sintéticos deben ser conducidos a temperatura y presión ambiente.
7	Las materias primas deben ser renovables durante todo lo técnico y económicamente posible.
8	Derivaciones innecesarias (formación de compuestos secundarios que no tienen un fin junto con el reactivo principal), deben ser evitados en lo más posible.
9	Reactivos en cantidades catalíticas (tan selectivos como sea posible), es mejor utilizarlos, que reactivos en cantidades estequiométricas.
10	Los productos químicos deben ser diseñados, para que al final de su uso no representen peligro al ambiente y se degraden a productos más inocuos.
11	Los métodos analíticos deben ser desarrollados para monitorear en tiempo real del proceso químico la formación de productos peligrosos.
12	Las sustancias químicas que sean utilizadas en el proceso químico deben ser escogidas, con base a minimizar accidentes químicos, fugas, explosiones o incendios.

Tabla. 2 Principios que rigen la Química Verde ^[29].

Diabetes mellitus tipo 2

La DMT2 es causada principalmente por una falla en la producción de insulina, que segregan la células beta en el páncreas ^[2]. La insulina es la hormona encargada de regular los niveles de glucosa en la sangre. Las células beta pueden regular estos niveles de glucosa secretando más insulina, pero eventualmente estas células se vuelven disfuncionales; haciendo a un paciente, dependiente de inyecciones de insulina exógena ^[2,12]. La DMT2 es una condición crónica de carácter complejo, por lo que se requiere de la administración continua de fármacos para el control glucémico.

En México, la DMT2 es actualmente considerada una epidemia debido a sus altos índices de prevalencia ^[3]. En el año 2014, se informó que un 8.5% de adultos mayores de 18 años padecían de diabetes mellitus en el mundo ^[4], mientras que en el mismo año la diabetes causó la muerte de 4.9 millones de personas ^[3].

Agentes para el control glucémico

Entre los múltiples IFA que existen en el mercado para el control glucémico, se encuentran: las biguanidas (MET·HCl), sulfonilureas (GBC), tiazolidinedionas (PGZ·HCl y RSG), inhibidores α -glucosidasas, secuestradores de ácidos biliares y análogos de amilina e insulina ^[9].

MET·HCl se considera como un fármaco de primera línea en el control glucémico, a diferencia de los demás fármacos anteriormente mencionados ya que posee un perfil toxicológico más inocuo, es eficaz, se adapta bien a los cambios de estilo de vida del paciente y provee efectos benéficos en enfermedades cardiovasculares ^[9].

El blanco terapéutico del MET·HCl es la proteína cinasa AMP-activada, por sus siglas en inglés AMP-activated protein kinase (AMPK). La AMPK es una enzima detectora de energía que es activada cuando los niveles de energía celular son bajos, y se encuentra ubicada en el citosol de la célula. Además, contiene diversos sitios catalíticos, entre los que se destaca el dominio de unión al glucógeno. Actúa en acoplamiento junto con la enzima malonil-CoA, para mantener una condición interna estable en el control de la insulina (homeostasis). Las desregularizaciones

metabólicas de las enzimas AMPK/malonil-CoA se consideran como las principales causas del desarrollo del SM y sus factores de riesgo asociados, incluida la diabetes ^[30].

Por otro lado, el PGZ·HCl es una tiazolidinediona, que tiene como blanco terapéutico la activación del receptor hormonal nuclear: peroxisoma proliferadora activadora gama (PPAR γ , por sus siglas en inglés). El PGZ·HCl ejerce una sensibilidad a la insulina, que ayude a la estimulación de insulina necesaria para depositar cierta cantidad de glucosa. El PGZ·HCl no es un medicamento que se utilice como fármaco de primera línea frente al control glucémico, sin embargo, dentro de las ventajas en su administración está la durabilidad, no presenta casos de hipoglicemia, sin embargo se le ha ligado sin pruebas concluyentes a cáncer de vejiga ^[30].

Agentes para el control de la hiperlipidemia

La hiperlipidemia es una alteración metabólica que forma parte del SM y se encuentra relacionado con pacientes diabéticos ^[14]. En este padecimiento, los pacientes presentan una alta concentración de lipoproteínas sanguíneas que pueden desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Dentro de los agentes que sirven para el control de la hiperlipidemia existen distintos IFA, entre los que se destacan los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), mejor conocidos como estatinas. La HMG-CoA reductasa es la enzima encargada de la síntesis del mevalonato, el metabolito clave en la biosíntesis del colesterol.

Las estatinas tienen como mecanismo de acción la inhibición de la síntesis del mevalonato. La atorvastatina cálcica (ATV), pravastatina sódica (PRV), fluvastatina sódica (FLV) y rosuvastatina cálcica (RSV) son algunas de las estatinas más conocidas, que se usan en el control de colesterol.

En 2006 en México, se realizó la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) y se observó que de los 4, 040 entrevistados, el 43.6% presentaban índices altos de colesterol. Estos datos son alarmantes, ya que convierten a la

ANTECEDENTES

Ciudad de México es la poseedora de las tasas de mortalidad más elevadas debido a enfermedades cardiovasculares ^[31].

OBJETIVO

Objetivo

Preparar y caracterizar 8 sales multicomponente en donde se combinen dos fármacos para el tratamiento de pacientes con DMT2 que adicionalmente presenten hiperlipidemia.

Objetivos específicos

- Determinar condiciones de reacción óptimas basadas en procesos mecanoquímicos para la formación de 8 sales multicomponente fármaco:fármaco conteniendo un fármaco para el control glucémico en presencia de diversas estatinas como se indica en la Tabla 3. En la Figura19 se ejemplifican las reacciones a realizar.

	ATV	FLV	PRV	RSV
MET·HCl	MA	MF	MP	MR
PGZ·HCl	PA	PF	PP	PR

Tabla. 3 Biblioteca de sales IFA/IFA para el control glucémico y el tratamiento de hiperlipidemia.

- Caracterizar estas nuevas sales multicomponente mediante diversas técnicas: Análisis de Infrarrojo por medio de Transformada de Fourier (FT-IR, por sus siglas en inglés), Difracción de Rayos X de Polvos (DRXP), Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) y Análisis Termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés).

OBJETIVO

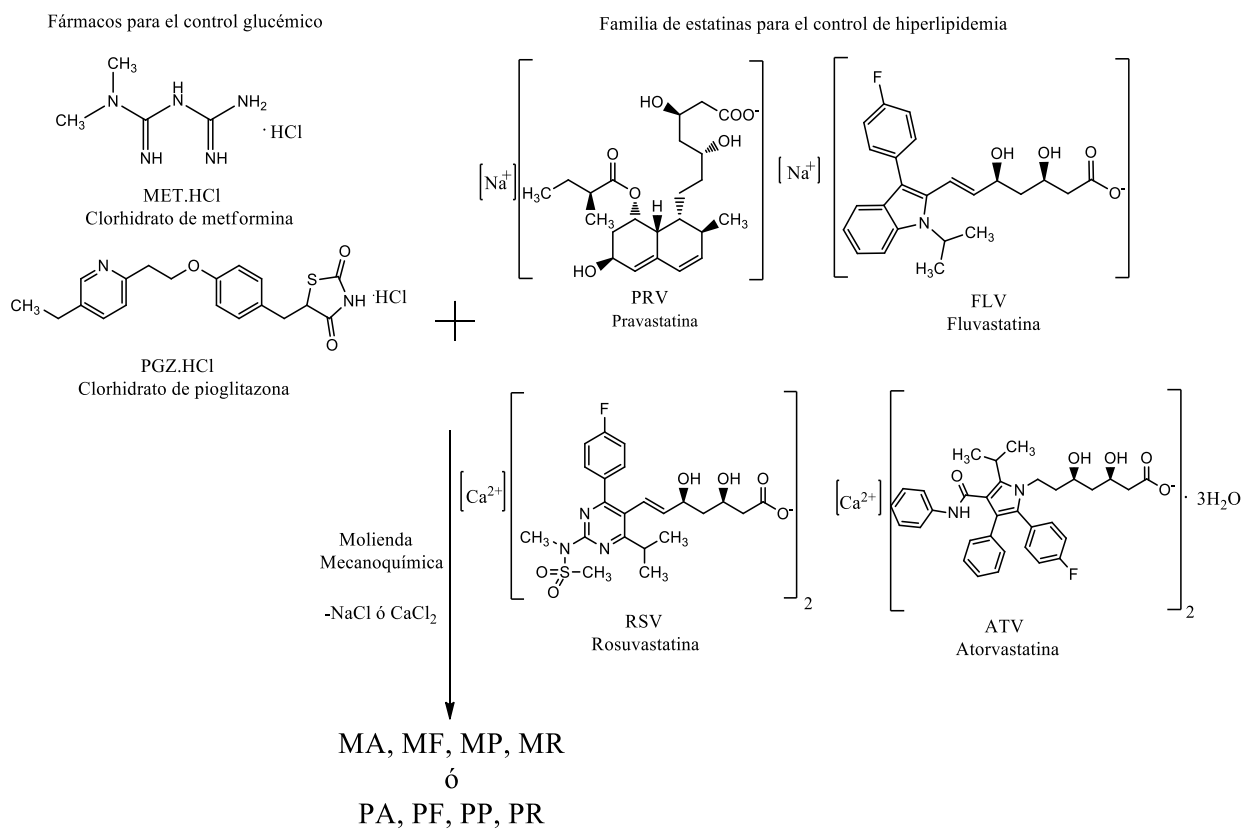


Figura. 19 Reacción general para las 8 sales preparadas por técnicas mecanoquímicas

Hipótesis

Se prepararán 8 sales fármaco:fármaco conteniendo dos IFA en la misma fase sólida, donde se encontrará un fármaco para el control glucémico (ya sea H-MET⁺ ó H-PGZ⁺) en presencia de otro fármaco para el tratamiento de hiperlipidemia (estatinas). En el caso de las sales tipo [H-MET⁺][ESTATINA] se espera que se forme preferencialmente el sintón A (guanidinio-carboxilato). De acuerdo a Nanubolu ^[32], el sintón A tiene un 73% de eficacia de formarse, aun cuando el fragmento guanidínico está en presencia de sulfatos, fosfatos, etc. Se espera observar la prevalencia del sintón A, sobre cualquier otra interacción, Figura 20, ya que todas las estatinas contienen un grupo carboxilato.

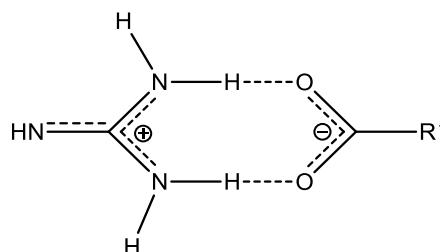


Figura. 20 Sintón A guanidinio-carboxilato

Por otro lado, en las sales tipo [H-PGZ⁺][ESTATINA] la unión no covalente estará dada por el sintón B de piridinio-carboxilato ^[33], mostrado en la Figura 21, ya que todas las estatinas contienen un grupo carboxilato.

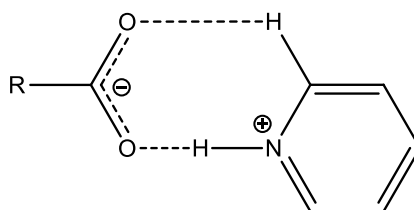


Figura. 21 Sintón B carboxilato-piridinio

Desarrollo experimental

Equipos usados

Horno

Horno de convección mecánica marca OMH60 Heratherm Thermo Scientific®, de 25°C a 330 °C que permite personalización de rampas de temperatura.

Punto de fusión

Los puntos de fusión fueron determinados con un equipo Stuart SMP10 con un intervalo de análisis de 20 a 300°C de calentamiento. Los puntos de fusión reportados se informan sin corrección alguna.

Moledora

Para cada reacción en estado sólido se usó un micromolino planetario Pulverisette 7 marca Fritsch, poseedor de 2 tazones de acero inoxidable de 80 mL con tapas cerradas a presión mecánica, para cada tazón se utilizaron 10 esferas de acero inoxidable de 10 mm de diámetro.

DRXP

Las reacciones fueron caracterizadas por DRXP utilizando un difractómetro de polvos Bruker D8 Advance con geometría Bragg-Bretano, radiación de $\text{CuK}\alpha$, y detector Linxeye, abriendo la ventana 2θ de 5-60°, usando ánodo de Cu, tiempo de paso aproximado de 151.19 s y tamaño de paso aproximado de 0.0198°.

DSC y TGA

Se utilizó un equipo analizador térmico Netzsch modelo STA 449 F3 Jupiter. Se utilizaron crisoles de aluminio con tapa donde se colocaban entre 3-5 mg de muestra sellándolas herméticamente y horadando la tapa. Las muestras se corrieron en un intervalo de 30–400 °C usando corriente de gas N_2 como purga (10 mL/min).

DESARROLLO EXPERIMENTAL

En las reacciones de MP y MR (ver la sección de discusión y resultados) se utilizó un equipo analizador térmico DSC Q2000 V24.11 Build 124, para los análisis de DSC. Se utilizaron crisoles de aluminio donde se colocaban entre 3-5 mg de muestra sellándolas herméticamente y horadando la tapa. Las muestras se corrieron en un intervalo de 25–300 °C (para MP) y 25–250 °C (para MR) usando corriente de gas N₂ como purga (10 mL/min).

En las reacciones de MP y MR (ver la sección de discusión y resultados) se utilizó un equipo analizador térmico TGA Q5000 V3.17 Build 265, para los análisis de TGA. Se utilizaron crisoles de platino, donde se colocaban entre 3-5 mg de muestra sellándolas herméticamente y horadando la tapa. Las muestras se corrieron en un intervalo de 25–400 °C usando corriente de gas N₂ como purga (10 mL/min).

FT-IR

Se utilizó un espectrómetro ALPHA II's Platinum ATR Bruker con dispositivo para muestras en estado sólido con 64 scans.

Fármacos y disolventes.

Todos los fármacos se adquirieron a través de la empresa Toronto Research Chemicals (TRC[®]), a excepción de la ATV que se obtuvo por la empresa Tokyo Chemical Industry (TCI[®]) y fueron usados como se recibieron sin mayor purificación. Los disolventes utilizados fueron marca Tecsiquim[®] y se utilizaron como se recibieron.

Plan de trabajo

Exploración mediante molienda asistida por disolvente (MAD) y molienda en seco (MES)

De forma general, en este apartado se describe el desarrollo experimental de la formación de sales que se presentan en la Figura 19. Inicialmente se llevaron a cabo una serie de experimentos en donde se exploraron las mejores condiciones de reacción. De esta forma, se eligieron una serie de disolventes en orden ascendente de polaridad con el objetivo de explorar la eficiencia de la síntesis, por medio de MAD ^[21]. Adicionalmente también se exploraron reacciones por medio de MES ^[34]. En la Tabla 4 se encuentran representados los numerales correspondientes al disolvente utilizado en la MAD (100µL) o MES.

Disolvente	Clave
Seco	0
Hexano	1
Acetato de etilo	2
Etanol	3
Agua	4

Tabla. 4 Claves de disolventes usados para el muestreo de las reacciones

Preparación de sales mediante molienda de 2h

Una vez que fueron encontradas las mejores condiciones de reacción (ya fuera por MAD o por MES), se utilizaron esas condiciones aumentando el tiempo de reacción de molienda de las reacciones, de 30 min a 2 h (el micromolino planetario Pulverisette 7 se programó para realizar moliendas durante 2 h a 600 rpm, con pausas de 5 min cada 30 min lo que permitía tomar muestras periódicamente).

Después de las 2 h de molienda a los polvos obtenidos, se pusieron en un mortero de ágata de 80 ml para una última mecanización manual por 30 min y se les aplicó tratamiento térmico (T. t.) en un horno de convección mecánica marca OMH60 Heratherm Thermo Scientific®. Se partió de una temperatura inicial de 50 °C, con una tasa de calentamiento de 10°C/min y se fijaron temperaturas máximas (estas

DESARROLLO EXPERIMENTAL

temperaturas se fijaron 20°C por debajo de los picos endotérmicos de temperatura de fusión). Las temperaturas máximas asignadas en cada T. t. para cada sistema se establecieron con base en los resultados obtenidos en los termogramas de DSC y TGA de la exploración de MAD y MES, Tabla 5, Inmediatamente después del T. t., los polvos obtenidos se molieron en el mortero de ágata por 1 h.

IAF/IAF	Máximo de temperatura
MA3	130 °C
MF3	120 °C
MP3	125 °C
MR3	160 °C
PA3	139 °C
PF3	140 °C
PP3	90 °C
PR2	146 °C

Tabla. 5 Temperaturas máximas de calentamiento por T.t.

Discusión y resultados

Para cada una de las reacciones realizadas se utilizará una abreviación de dos letras y un dígito que representará sus materias primas y el disolvente con el que se prepararon, respectivamente. La abreviación estará formada por dos letras: la primer letra M (MET·HCl) o P (PGZ·HCl) estará dada por el hipoglicemiante en cuestión y la segunda letra estará dada por las letras A (ATV), F (FLV), P (PRV) o R (RSV) denotadas por la estatina. Esta abreviación es exclusiva para hacer referencia a las reacciones hechas por MAD y MES.

Sin embargo, las abreviaciones MET·HCl, PGZ·HCl, ATV, FLV, PRV y RSV se seguirán usando para hacer referencia al IFA puro o la participación de la molécula dentro de la reacción.

MA

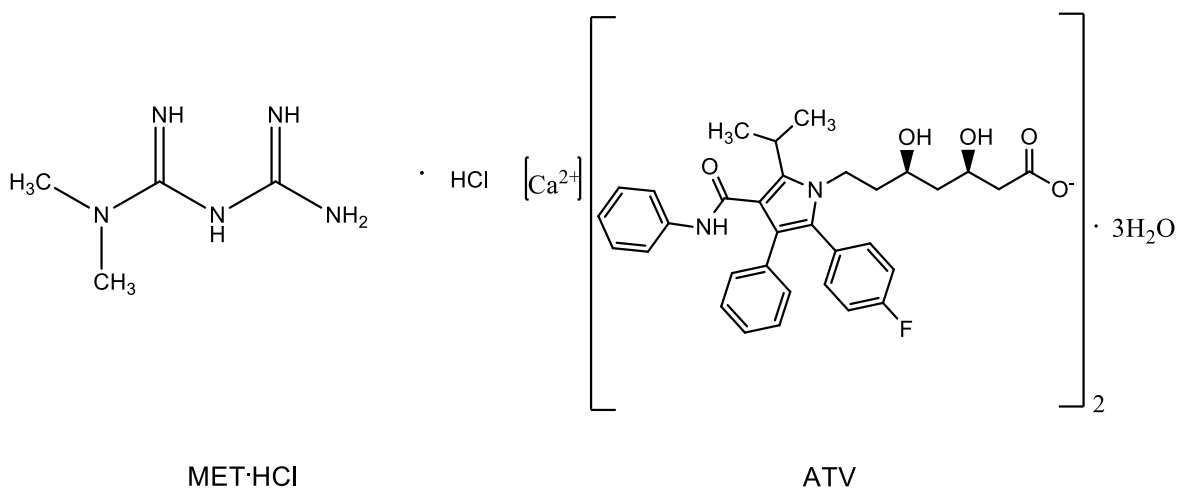


Figura. 22 Moléculas involucradas en la síntesis MA

DSC y TGA

De acuerdo a la Tabla 6, se pueden observar las masas iniciales para llevar a cabo la exploración de la MAD y MES, en una estequiometría inicial 1:1. De esta forma, las reacciones se llevaron a cabo en un micromolino Pulverisette por un periodo de 30 minutos a 600 rpm, agregando 100 µL de disolvente en el caso de

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

MAD. Inicialmente las reacciones se caracterizaron por análisis térmicos: DSC y TGA.

Hipoglicemiante	mg	mmol	Estatinas	mg	mmol
[MET·HCl]	41.08	248.00	ATV	150.00	248.00
	56.02	338.00	FLV	150.00	338.00
	55.63	335.00	PRV	150.00	335.00
	49.63	248.00	RSV	150.00	248.00

Tabla. 6 Masas iniciales con estequiometría 1:1 para la preparación de sales tipo [MET] [ESTATINA].

En la Figura 23, se observan los termogramas apilados correspondientes a las materias primas y cada una de las fases sólidas obtenidas después de la molienda.

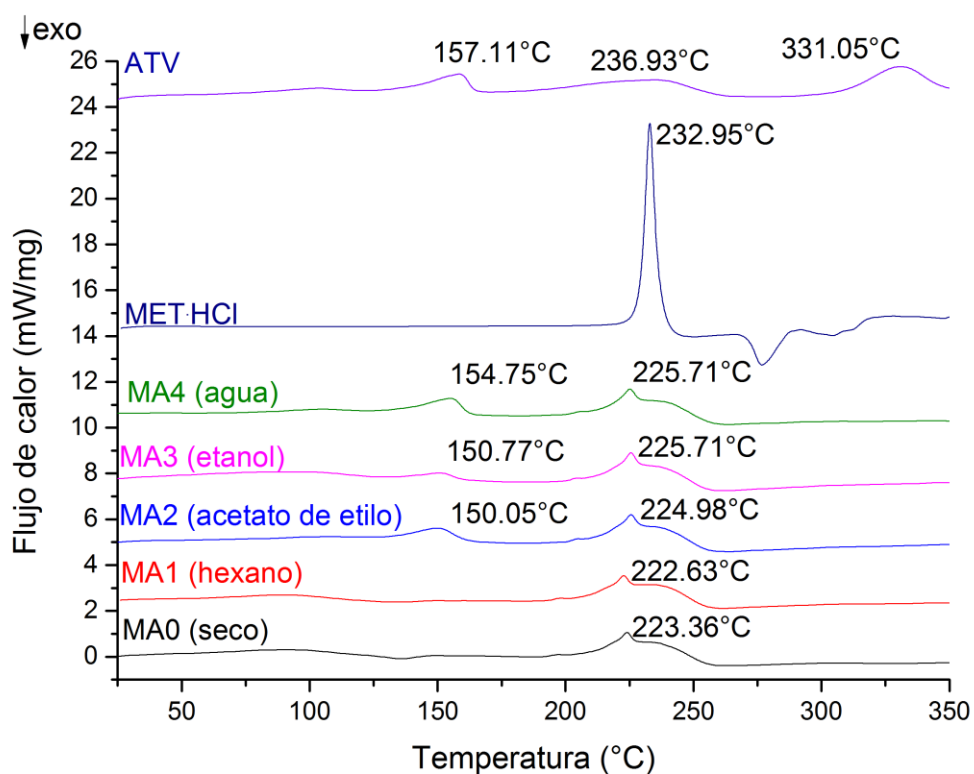


Figura. 23 DSC para sales multicomponentes tipo MA

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Se ha reportado que para ATV ^[35] se asocian cinco picos endotérmicos: en 74 °C la temperatura corresponde a un proceso de deshidratación, en 115 °C y 132 °C pertenecen a los procesos de deshidratación de moléculas de enlace, en 157°C se debe al punto fusión de la ATV y finalmente en 236 °C se observa el proceso de descomposición del compuesto. Con respecto al termograma del MET·HCl, se puede observar que el pico endotérmico en 233°C corresponde con el punto de fusión reportado del compuesto ^[36].

De acuerdo a los termogramas de las nuevas fases sólidas presentan distintos picos endotérmicos (Anexo I-V) y estos se señalan en la Tabla 7. En el intervalo de 89-108 °C, los eventos endotérmicos corresponden a procesos de deshidratación de moléculas de agua absorbidas durante el proceso de molienda. Cabe destacar que en los termogramas correspondientes a las fases sólidas MA3 Y MA4, con base a los análisis de TGA, se calculó que en estas fases en este evento endotérmico se registra la pérdida de una molécula de agua (MA3: 3.09%, 24.79 g/mol y MA4: 0.96%,15.72g/mol). Mientras que, en las otras fases sólidas, no se encuentran bien definidos los procesos de pérdida de masa para el intervalo designado.

Calorimetría										
IFA/IFA	Punto de fusión experimental [°C]	Pico endotérmico [°C]			Temperatura de inicio [°C]			ΔH [J/g]		
MA0	199-202	91 ^a	224 ^b		66 ^a	217 ^b		69 ^a	193 ^b	
MA1	199-202	89 ^a	223 ^b		58 ^a	216 ^b		40 ^a	208 ^b	
MA2	206-209	108 ^a	150 ^b	225 ^c	80 ^a	134 ^b	216 ^c	6 ^a	45 ^b	208 ^c
MA3	209-210	98 ^a	151 ^b	226 ^c	55 ^a	139 ^b	218 ^c	37 ^a	18 ^b	206 ^c
MA4	206-209	105 ^a	155 ^b	255 ^c	85 ^a	138 ^b	216 ^c	10 ^a	54 ^b	203 ^c

^a1er, ^b2o y ^c3er evento endotérmico

Tabla. 7 Datos térmicos para las sales multicomponentes tipo MA.

Con base al resultado de los termogramas de DSC, dependiendo del disolvente utilizado en la molienda se pueden observar distintos perfiles. Por ejemplo, en los casos de MA2, MA3 y MA4 en el intervalo de 149-155 °C se observa un evento

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

endotérmico; y este se relaciona al punto de fusión de la ATV pura reportada [35]. En todos los casos MA0-MA4 se observa un evento endotérmico alrededor de 223-226 °C atribuible a una nueva fase sólida multicomponente. En el caso de MA2, MA3 y MA4 se puede indicar que en estas muestras coexisten en la misma fase sólida la sal MA y ATV pura. En los casos de MA0 y MA1 (seco y hexano) los disolventes usados son apolares y no se observa la presencia de ATV pura

Los perfiles de TGA y DSC de las materias primas presentan distintos perfiles de descomposición y estabilidad térmica comparados con las nuevas fases sólidas exploradas por MAD o MES, así como transiciones de fase a distintos intervalos de temperatura y energía, lo que puede asegurar que la reacción que se llevó a cabo generó un compuesto distinto a las materias primas, Figura 24.

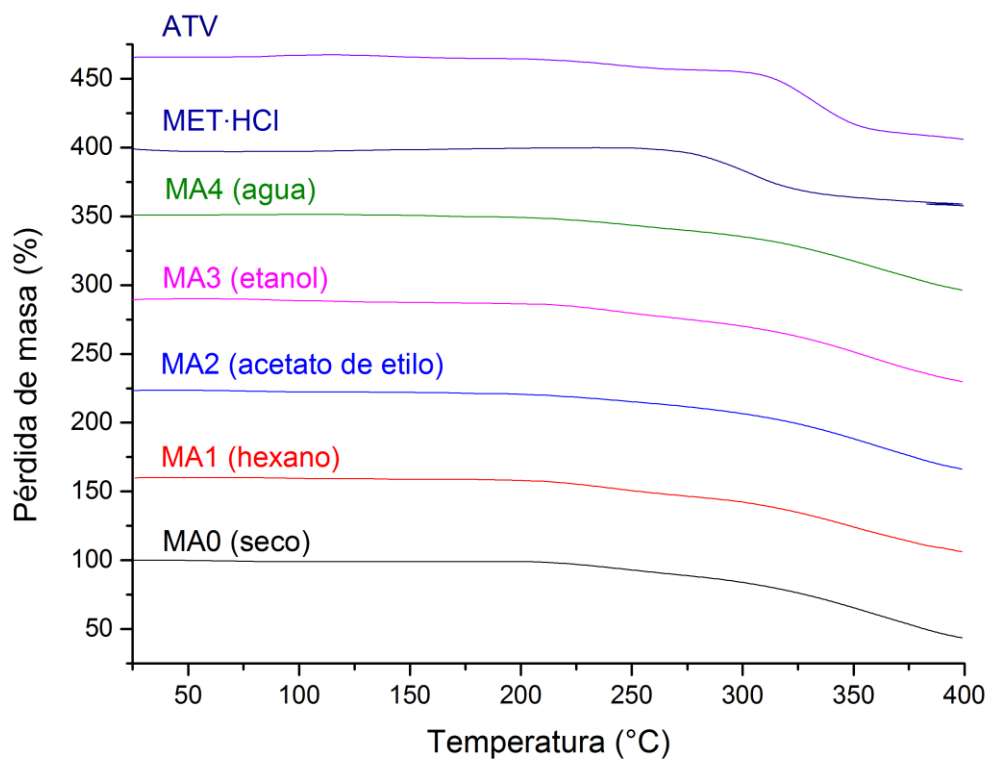


Figura. 24 TGA para sales multicomponentes tipo MA

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

FT-IR

Adicionalmente, se analizaron estas nuevas sales multicomponente por medio de análisis por espectroscopia de infrarrojo (FT-IR, por sus siglas en inglés) para hallar bandas de vibración características, principalmente la formación del sintón A (ver hipótesis), Figura 25. En la Tabla 8, se resumen las frecuencias de vibración características de las materias primas MET·HCl y ATV, así como las nuevas sales multicomponente.

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
	MET·HCl ^[36-39]	ATV ^[35]	IFA/IFA									
			MA0	\Delta v	MA1	\Delta v	MA2	\Delta v	MA3	\Delta v	MA4	\Delta v
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	
N-H estiramiento	-	3363	3369	6	3366	3	3366	3	3369	6	3363	0
C=O estiramiento	-	1578	1560	18	1563	15	1578	0	1561	17	1578	0
C-F estiramiento	-	745	750	5	750	5	745	0	746	1	745	0
C-F estiramiento	-	691	693	2	693	2	693	2	693	2	691	0
N-H estiramiento	3368	-	3369	1	3366	2	3366	2	3369	1	3365	3
N-H estiramiento asimétrico	3292	-	3296	4	3299	8	3299	7	3292	0	-	-
N-H estiramiento simétrico	3152	-	3157	4	3157	4	3157	4	3153	1	3153	1
C-N estiramiento ^[a]	1670	-	1628	42	1628	42	1625	45	1646	24	1648	22
N-H flexión ^[b]	1550	-	1584	34	1591	41	1578	28	1568	18	1580	30
C=O flexión ^[c]	1410	-	1416	6	1416	6	1416	6	1416	6	1416	6

$$\Delta v = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 8 Frecuencia de la vibración de materias primas y sales multicomponentes tipo MA.

Comparando la banda de vibración N-H en ATV pura, ubicada en 3363 cm⁻¹, con las de MA0 y MA3 presentan un Δv ($|v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$) de 6 cm⁻¹, mientras que MA1 y MA2 tienen un Δv menor de 3 cm⁻¹. Sin embargo, en MA4 no se detecta esta banda de vibración, probablemente por la presencia de agua, de acuerdo al TGA, ya que se traslapan ambas bandas. Cabe mencionar que la banda es importante dado que se asocia a puentes de hidrógeno entre el grupo amina y moléculas de agua de hidratación ^[35].

De acuerdo a diversos autores, se ha reportado que el sintón A (ver hipótesis) puede ser detectado por medio de FT-IR ^[36,37,38,39]. Específicamente, en sistemas guanidinio-acetato se ha reportado que la aparición de tres señales en la región

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

media de FT-IR corrobora la existencia de este sintón: 1670 cm^{-1} (a) banda de estiramiento asimétrico de los grupos $-\text{COO}^-$ y $-\text{CN}$), (b) 1550 cm^{-1} y (c) 1410 cm^{-1} (ambas asociadas con bandas de flexión de los grupos $-\text{NH}_2$ y $-\text{COO}^-$). Con base en esto, se tomarán en cuenta estas frecuencias de vibración para determinar si se formó el sintón A en las nuevas fases multicomponente, Figura 25: a, b y c.

Para la banda de estiramiento del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$ de la ATV pura) ubicada en 1578 cm^{-1} , en las fases sólidas de MA0, MA1 y MA3 tienen un $\Delta\nu$ de 18, 15 y 17 cm^{-1} , respectivamente, indicando la presencia del sintón A guanidinio-carboxilato ^[32]. Mientras que MA2 y MA4 no presentan ningún $\Delta\nu$, probablemente a causa de que una molécula de agua está interfiriendo entre ambos grupos funcionales.

Así como las diferencias de desplazamiento en el sintón A guanidina-carboxilato son evidencia de una interacción intermolecular, las bandas de estiramiento C-F también lo son. Sin embargo, para la primera banda de C-F en 745 cm^{-1} , no existe un $\Delta\nu$ para las reacciones. Pero para la segunda banda de estiramiento de C-F en 691 cm^{-1} , existe un $\Delta\nu$ de 2 cm^{-1} para MA0, MA1, MA2, MA3 pero para MA4 no hay cambio en su vibración.

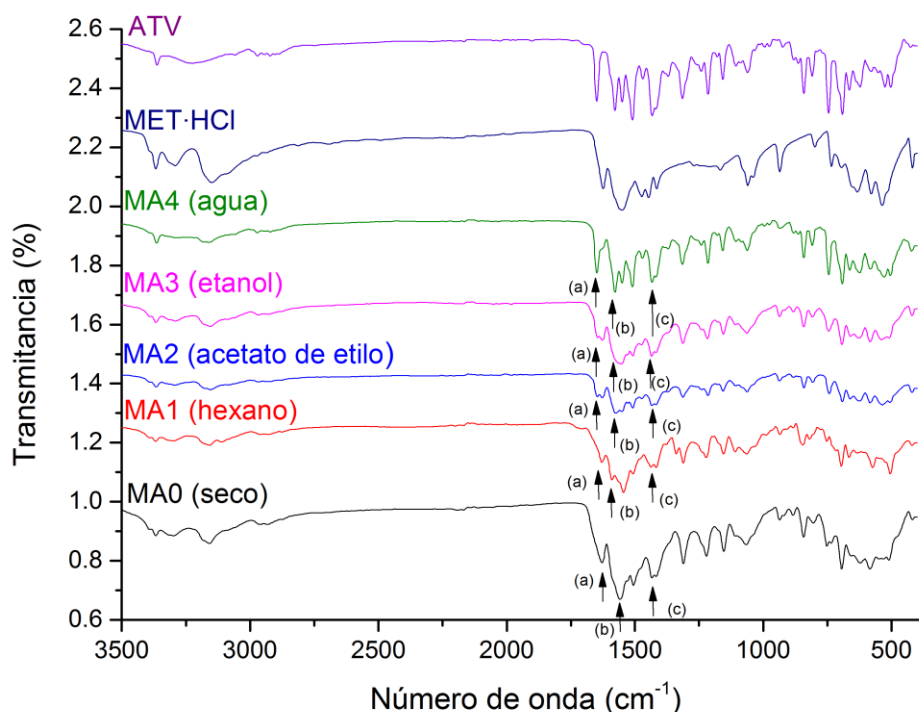


Figura. 25 FT-IR para sales multicomponente tipo MA.

Se ha reportado que las vibraciones para MET·HCl ^[36-39] puro del grupo N-H se encuentran en 3368 cm⁻¹, sin embargo, aparentemente estas vibraciones se superponen las vibraciones de la ATV pura, para el mismo tipo de vibración, sólo para MA4 existe un pico que se puede asociar a esta vibración. Mientras que para la banda de N-H de estiramiento asimétrico en 3292 cm⁻¹, las fases sólidas MA0, MA1 y MA2 presentan $\Delta\nu$ de 4, 8 y 7 cm⁻¹, MA3 no presenta ningún cambio y para MA4 no se observa la presencia de la banda de vibración.

La vibración de estiramiento de (-COO⁻ y -CN) ubicada en 1670 cm⁻¹ (a) se asocia a la interacción del enlace guanidinio y el carboxilato. En el caso de MA0 y MA1 presentan un $\Delta\nu$ de 42 cm⁻¹, MA2 tiene el mayor $\Delta\nu$ con 45 cm⁻¹, mientras que MA3 y MA4 presentan un $\Delta\nu$ de 24 y 22 cm⁻¹ respectivamente. Estos $\Delta\nu$ observados con respecto a estas bandas indican la formación del sintón A.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para las vibraciones de flexión de N-H se ubicadas en 1550 cm^{-1} (b), las fases sólidas multicomponentes de MA0, MA1, MA2, MA3 y MA4 presentan $\Delta\nu$ de 34, 41, 28, 18 y 30 cm^{-1} .

Por último, se ubica la vibración de flexión de -COO^- en la región de 1410 cm^{-1} (c). los $\Delta\nu$ son de 6 cm^{-1} . Estos $\Delta\nu$ observados en las bandas (a), (b) y (c) comparados entre los IFA puros y las nuevas sales multicomponente indican la formación del sintón A.

DRXP

Paralelamente, fueron analizadas las fases sólidas por DRXP. Inicialmente, Figura 26, se puede observar la exploración por MAD y MES, para determinar bajo qué condiciones se llevaba mejor la reacción. En el caso de MA0 y MA1 (seco y hexano), en el intervalo de 2θ , de $15\text{-}25^\circ$ se puede observar una gran contribución amorfa junto con la aparición de reflexiones de baja intensidad (correspondientes a la ATV).

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

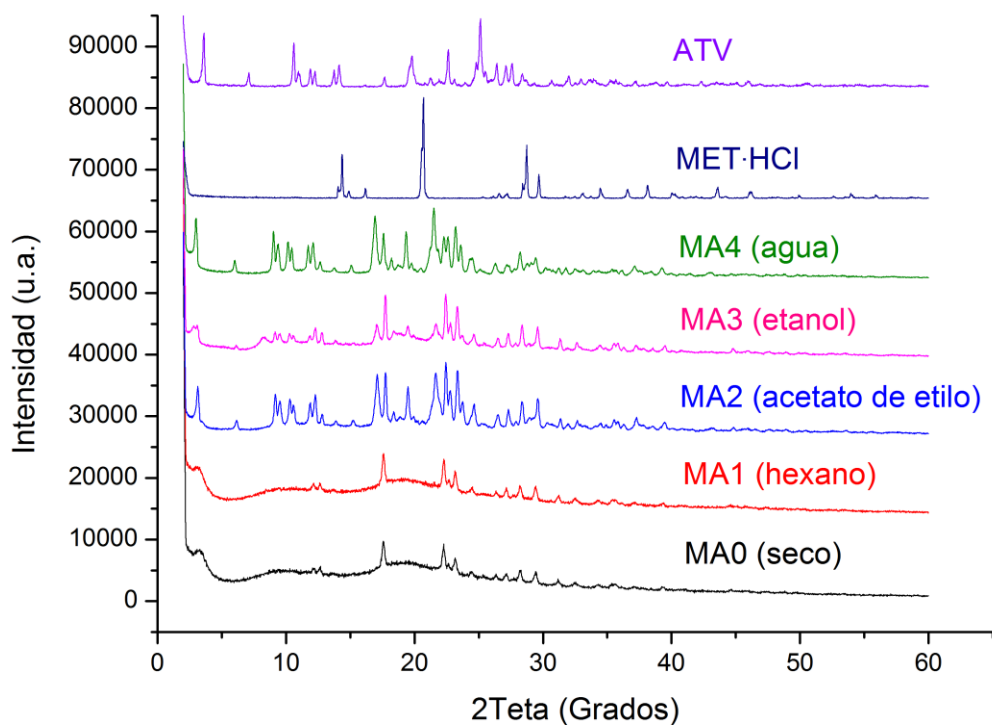


Figura. 26 DRXP para sales multicomponentes tipo MA.

Por otro lado en el caso de MA2, MA3 y MA4 la contribución amorfa es mucho menor en comparación con los anteriores casos mencionados, adicionalmente se observa la aparición de más reflexiones de mayor intensidad. La diferencia observada puede asociarse al efecto del disolvente sobre la reacción, ya que en el caso de MA2, MA3 y MA4 se utilizaron disolventes polares y de acuerdo a la solubilidad de ambos fármacos (ATV y MET·HCl), son más afines a disolventes polares, caso contrario a MA0 y MA1, donde el uso de disolventes no polares, tiene una menor contribución en el avance de la reacción.

Una vez definida esta exploración, se fijó el disolvente que contribuyese mejor a la reacción. Se eligió etanol por encima de agua, debido a que, en el proceso las fases obtenidas después de la molienda absorbían mucha agua del medio, lo que causaba una fase sólida espesa que requería ponerse en un horno para solidificar. Con base en esto, lo que se decidió fue hacer un estudio del efecto de la molienda alargando los tiempos de reacción utilizando como disolvente etanol, Figura 27.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

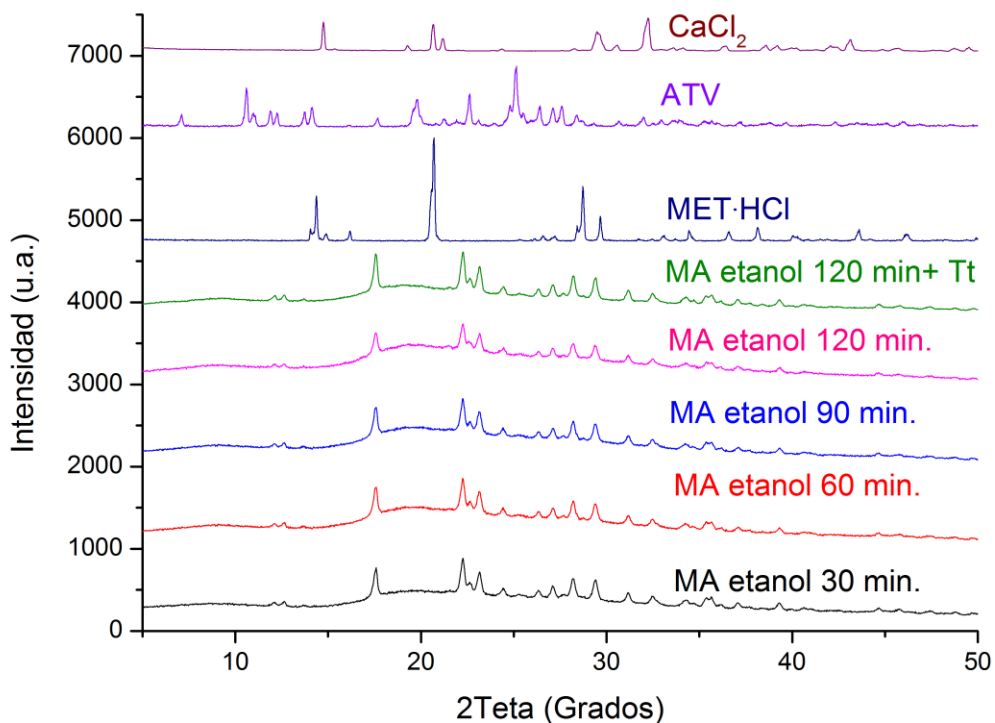


Figura. 27 DRXP para sal multicomponente tipo MA por medio de MAD usando etanol.

De acuerdo a la Figura 27, la fase sólida multicomponente no tuvo un cambio apreciable alargando los tiempos de reacción y aplicando tratamiento térmico (T.t), lo que indica que la fase final se formó desde la primera toma de muestra. De acuerdo a un estudio reciente ^[35,40] donde se llevaron a cabo estudios sobre el efecto de la molienda a distintos tiempos de reacción partiendo de ATV cristalina, se observó que conforme aumentaba el tiempo de reacción (0, 5, 15, 30, 60 minutos), la ATV pura iba perdiendo cristalinidad hasta llegar a una fase completamente amorfa. Lo que indica que, a pesar de fijar un disolvente (etanol) para promover la eficiencia de la reacción, en la fase sólida la presencia de ATV amorfa opaca la cristalinidad del compuesto MA, ya que, de acuerdo con el DSC, Figura 23, existe una fase amorfa que se sobrepone a la formación de la fase sólida multicomponente MA.

MF

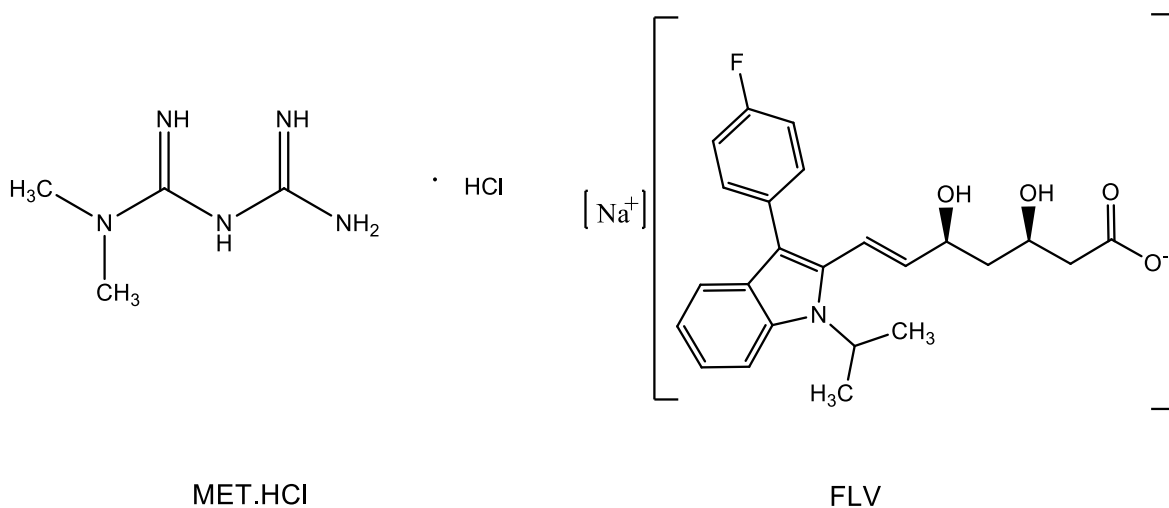


Figura. 28 Moléculas involucradas en la síntesis MF

DSC y TGA

De acuerdo a la Tabla 6, se puede observar las masas iniciales para llevar a cabo la exploración de MAD y MES, en una estequiometría inicial 1:1. Inicialmente las reacciones fueron caracterizadas por DSC y TGA, Figura 29. Se pueden observar los termogramas apilados de DSC correspondientes a las materias primas, y cada una de las sales multicomponentes obtenidas después de la molienda.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

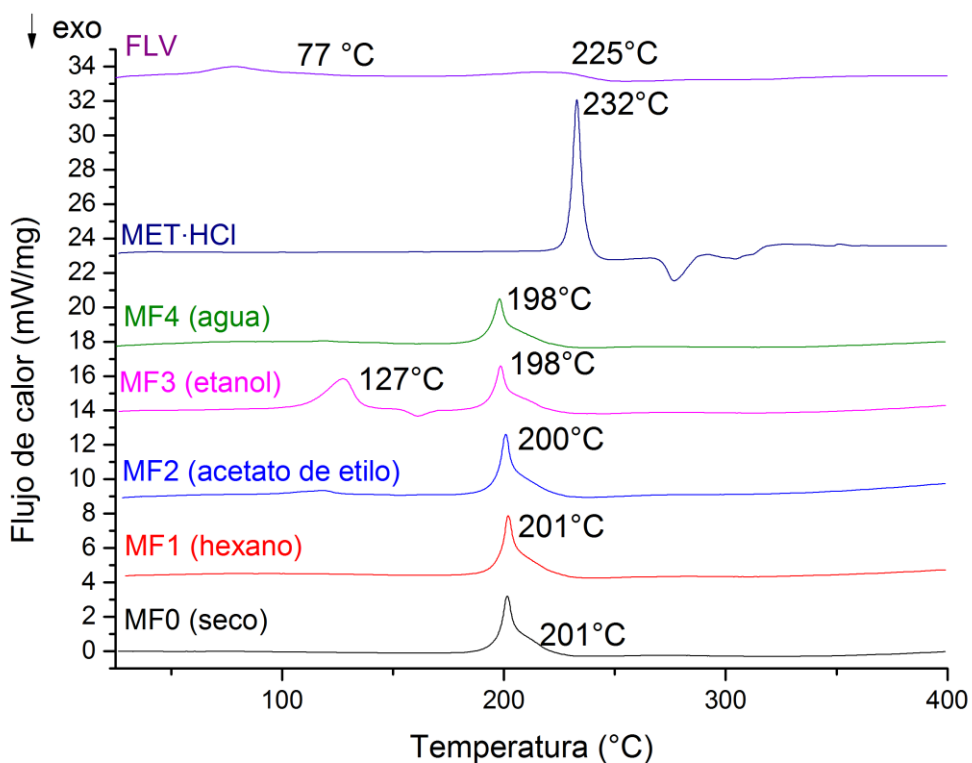


Figura. 29 DSC para sales multicomponentes tipo MF

En primera instancia se puede apreciar que el primer evento térmico de la FLV pura tiene un pico endotérmico en 77 °C que corresponde a la liberación de una molécula de agua; con respecto a los datos proporcionados por el TGA de la materia prima, mientras que en 225°C ocurre el proceso de descomposición del fármaco [41]. Con respecto al MET·HCl, se puede observar que el pico endotérmico en 233°C corresponde con su punto de fusión reportado [36].

La Tabla 9 reúne la información de los datos térmicos (DSC) de las sales multicomponente del tipo MF. Se pueden observar las temperaturas en las que ocurrieron los eventos térmicos, así como los ΔH_{fus} asociados a las transiciones de fase ocurrientes.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Calorimetría							
IFA/IFA	Punto de fusión experimental [°C]	Pico endotérmico [°C]		Temperatura de inicio [°C]		ΔH [J/g]	
MF0	206-208	202		185		226	
MF1	208-210	202		188		239	
MF2	206-208	118 ^a	201 ^b	105 ^a	188 ^b	13 ^a	233 ^b
MF3	204-206	128 ^a	199 ^b	105 ^a	184 ^b	124 ^a	189 ^b
MF4	203-205	198		186		198	

^a1er y ^b2o evento endotérmico

Tabla. 9 Datos térmicos para sales multicomponentes tipo MF.

Las sales multicomponente MF0, MF1 y MF4 presentan un solo pico endotérmico en el intervalo de 198-202 °C, asociado a una pérdida de masa total de ~25% (de acuerdo al TGA, Anexo VI-X), la cual es atribuible a la pérdida del catión metforminio H-MET⁺ (129 g/mol). El punto de fusión de las nuevas sales multicomponente disminuye en comparación con las materias primas; la disminución del punto de fusión de la sal se asocia con la formación de fuerzas electrostáticas y puentes de hidrógeno ^[42], más débiles que los IFA originales. Cabe mencionar que no existe una transición de fase en la región de 77 °C que se asemeje al comportamiento de la materia prima.

Sin embargo, para MF2 Y MF3, existe un pico endotérmico en 118 °C y 128 °C, respectivamente, atribuible a la pérdida de una molécula de agua. Sin embargo, para MF2, se observa la pérdida de una molécula de agua enlazada a la FLV, ya que el compuesto presenta un comportamiento higroscópico. Mientras que para MF3 la pérdida se asemeja al peso de una molécula de agua absorbida por el sistema, con un ΔH_{fus} 189 J/g.

En los termogramas de TGA de la Figura 30 se puede observar un comportamiento distinto entre las materias primas y las fases sólidas. Claro ejemplo de ello son la distinta estabilidad térmica y la pronta descomposición de las sales, en comparación con las materias primas. Lo que da evidencia a la formación de nuevas fases sólidas, dicha aseveración está ligada a las nuevas transiciones de fase presentadas en los termogramas de DSC, Figura 29.

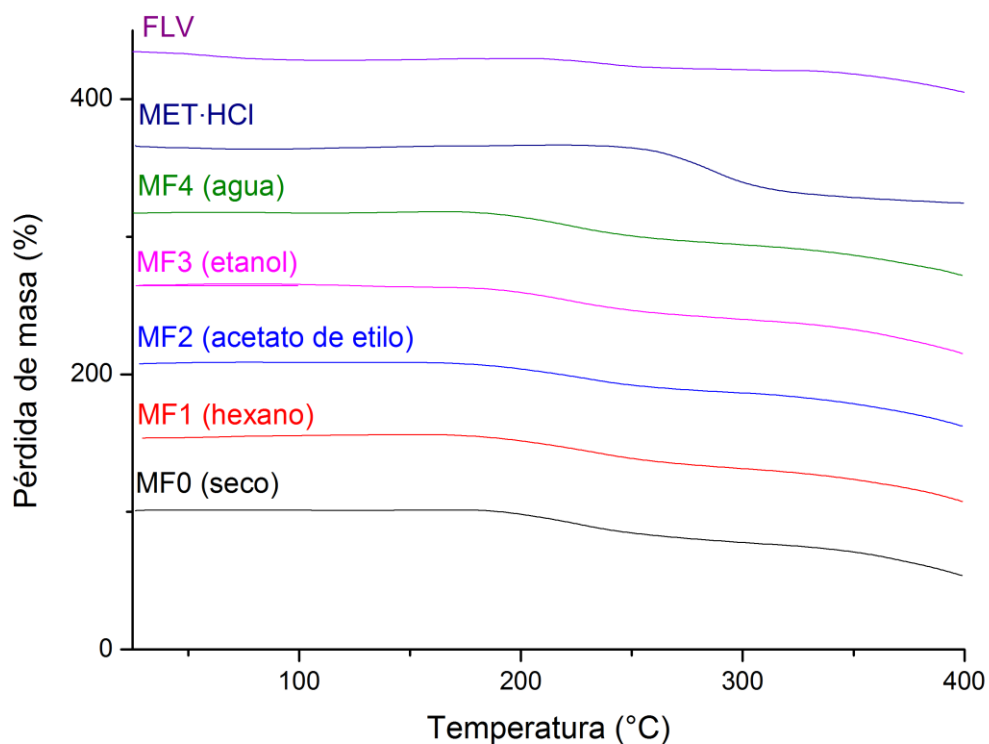


Figura. 30 TGA para sales multicomponentes tipo MF

FT-IR

Se analizaron las nuevas sales por medio de FT-IR para hallar bandas de vibración características ^[42] que fueran capaces de confirmar la formación de nuevas sales multicomponentes, principalmente por medio de la formación del sintón A, Figura 31. En la Tabla 10, se resumen las frecuencias de las vibraciones características de la materia prima en comparación con cada sal multicomponente.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
	MET·HCl ^[36-39]	FLV ^[41]	IFA/IFA									
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	MF0	\Delta v	MF1	\Delta v	MF2	\Delta v	MF3	\Delta v	MF4	\Delta v
		[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
O-H estiramiento	-	3337	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C=O estiramiento	-	1587	-	-	-	-	-	-	1582	4	-	-
C-O estiramiento	-	1216	1210	6	1210	6	1210	6	1213	3	1213	3
N-H estiramiento	3368	-	3367	1	3367	1	3367	1	3367	1	3367	1
N-H estiramiento asimétrico	3292	-	3316	24	3316	24	3321	29	3319	27	3320	28
N-H estiramiento simétrico	3152	-	3156	4	3156	4	3156	4	3158	6	3155	2
C-N estiramiento ^[a]	1670	-	1671	1	1667	3	1671	1	1633	37	1671	1
N-H flexión ^[b]	1550	-	1565	15	1565	15	1565	15	1582	32	1565	15
C=O flexión ^[c]	1410	-	1409	1	1409	1	1409	1	1417	7	1409	1

$$|\Delta v| = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 10 Vibraciones de materia prima y sales multicomponentes tipo MF.

Podemos observar que la FLV presenta vibraciones en 3337cm⁻¹ y 1587 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de estiramiento de O-H y C=O, respectivamente ^[43]. Las vibraciones pertenecientes al grupo O-H de las sales multicomponente se puede observar que se encuentran opacadas por las vibraciones de N-H de MET·HCl.

Comparando FLV con MF0, MF1, MF2 y MF3 se puede observar que las vibraciones en las sales multicomponente llegan a absorber mayor cantidad de energía, haciendo que las bandas de vibración se ensanchen debido a la posible presencia de agua. MF3 es el único que presenta un pico bien definido con un desplazamiento de 4 cm⁻¹.

MET·HCl puro presenta vibraciones de estiramiento N-H en 3368 cm⁻¹ y comparado con las sales multicomponentes se detecta un Δv de 1 cm⁻¹. Para la vibración de estiramiento asimétrico N-H en 3292 cm⁻¹ de MET·HCl puro se observan Δv mayores. Por ejemplo, en MF0 y MF1 hay un desplazamiento de 24 cm⁻¹; para MF2 de 29 cm⁻¹; para MF3 de 27 cm⁻¹ y para MF4 de 28 cm⁻¹.

Para la vibración de estiramiento simétrico de N-H en 3152 cm⁻¹ existe un Δv de 4 cm⁻¹ para MF0, MF1 y MF2. Para MF3 se tiene un Δv de 6 cm⁻¹, mientras que para MF5 se tiene uno de 2 cm⁻¹.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

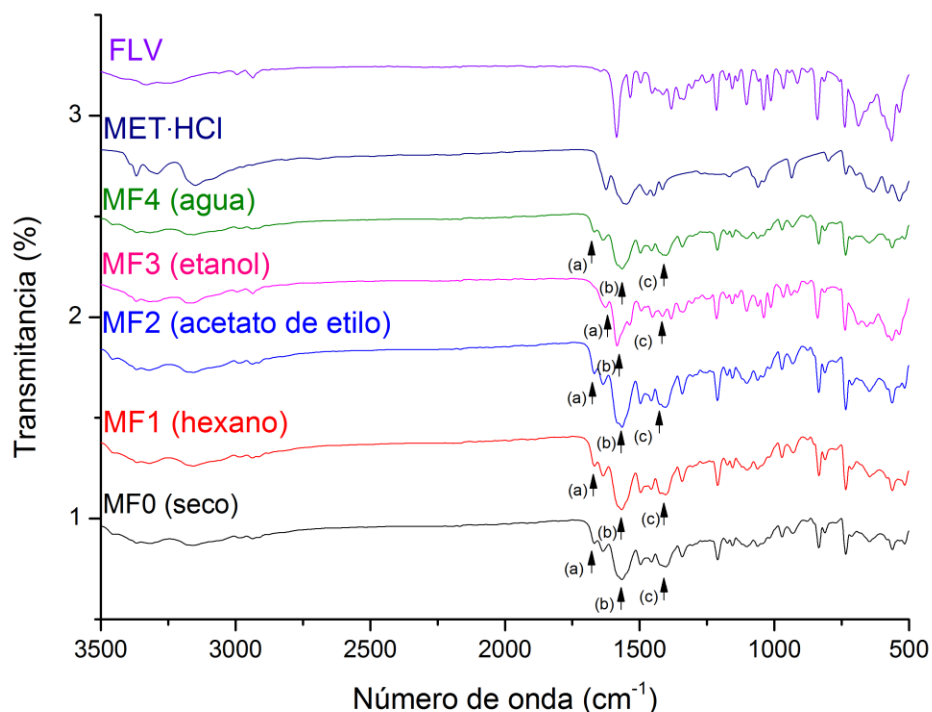


Figura. 31 FT-IR para sales multicomponentes tipo MF.

Nuevamente se tomarán en cuenta las tres bandas de vibración características para detectar el sintón A [36-39]. La vibración de estiramiento de $-\text{COO}^-$ y $-\text{CN}$ ubicada en 1670 cm^{-1} (a), se observan pequeños $\Delta\nu$ de 1 cm^{-1} para MF0, MF2 y MF4. Sin embargo, para MF1 hay un $\Delta\nu$ de 3 cm^{-1} , mientras que para MF3 presenta un $\Delta\nu$ de 37 cm^{-1} . El observar este $\Delta\nu$ mayor en MF3 sugiere que para la reacción llevada por MAD (etanol) el progreso de la reacción fue más efectivo que con cualquiera de los otros disolventes o que con MES.

Para las vibraciones de flexión de N-H se ubicadas en 1550 cm^{-1} (b), las sales multicomponentes presentan un $\Delta\nu$ de 15 cm^{-1} , excepto por MF3 que presenta una diferencia de 32 cm^{-1} . Por último, se ubica la vibración del carboxilato en la región de 1410 cm^{-1} (c), de la que existe un $\Delta\nu$ de 1 cm^{-1} a excepción de MF3 que es de 7 cm^{-1} . Nuevamente MF3 se expone como la reacción donde hubo mayor progreso.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Con respecto a FLV la frecuencia de estiramiento de C-O en 1216 cm^{-1} MF0, MF1 y MF2 presentan un $\Delta\nu$ de 6 cm^{-1} . Mientras que para MF3 y MF4 hay un $\Delta\nu$ menor de 3 cm^{-1} .

DRXP

Mediante el análisis de DRXP para las sales multicomponente, se observa que en el caso de MF0, MF1, MF2 Y MF3 (seco, hexano, AcOEt y etanol) los patrones de difracción son muy similares, mientras que para MF4 (agua) se denota una contribución amorfa en comparación con las demás sales multicomponente, Figura 32. Esto se debe a que la FLV es un compuesto de naturaleza higroscópica y dependiendo de la naturaleza del disolvente presenta una diferente cristalinidad en los difractogramas ^[41]. Sin embargo, todas las fases contienen las mismas reflexiones en el intervalo de $10\text{-}29^\circ$ en 2θ , dando por hecho que para la síntesis la de MF el efecto del disolvente (en DRXP) no es factor para su obtención. Ninguna de las sales multicomponente presenta un perfil similar al de las materias primas, lo que habla de la formación de la sal MF.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

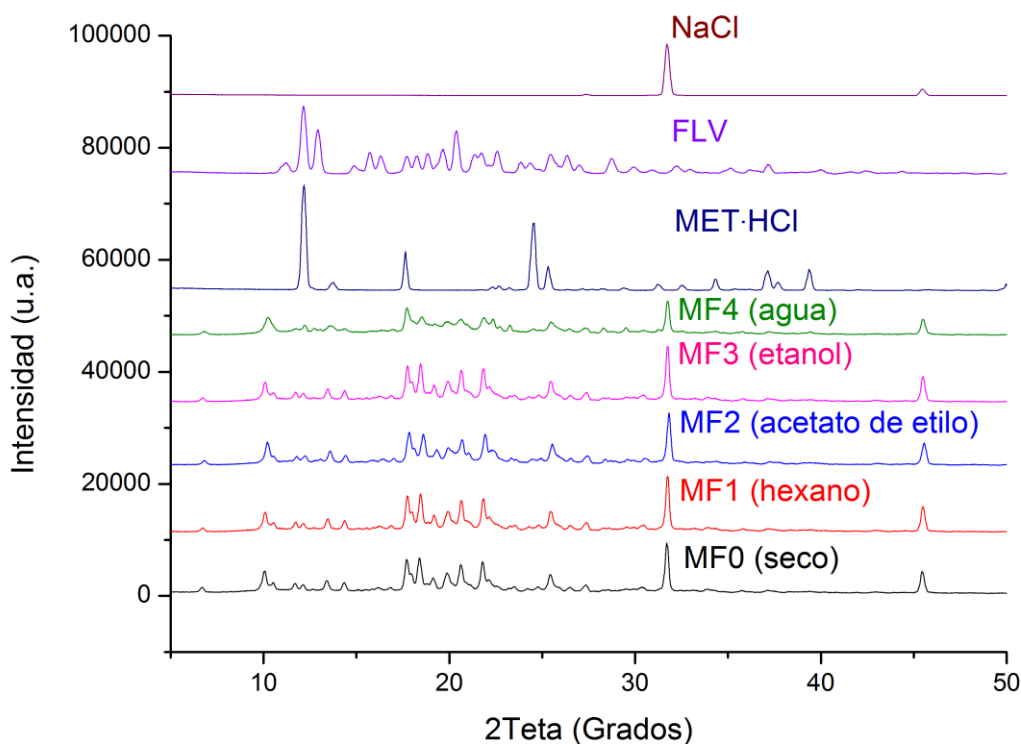


Figura. 32 DRXP para sales multicomponentes tipo MF.

Por otro lado, las reflexiones en 32° y 45° en 2θ , aparecen en todas las sales por igual. Estas reflexiones son características del compuesto cristalino NaCl. Por lo que se puede asegurar que durante la síntesis se formó como producto secundario NaCl, y que su formación fue independiente del disolvente utilizado o de su polaridad.

Se eligió MF3 en lugar de MF4, porque presentó mejores patrones de DRXP, y la fase sólida era más fácil de manejar. En la Figura 33, se observan los difractogramas de la fase MF3 alargando los tiempos de reacción y aplicando T.t. La formación de la fase sólida está presente desde los primeros 30 minutos de molienda.

Sin embargo, es importante mencionar que la sal multicomponente tiene una buena estabilidad a la molienda continua, ya que no cambia su cristalinidad frente al tiempo, como ocurre en los casos con MA. Así como su estabilidad térmica al

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

ser sometida a T.t., ya que las reflexiones se mantienen constantes después de este. Además, hay evidencia de la formación del subproducto (NaCl).

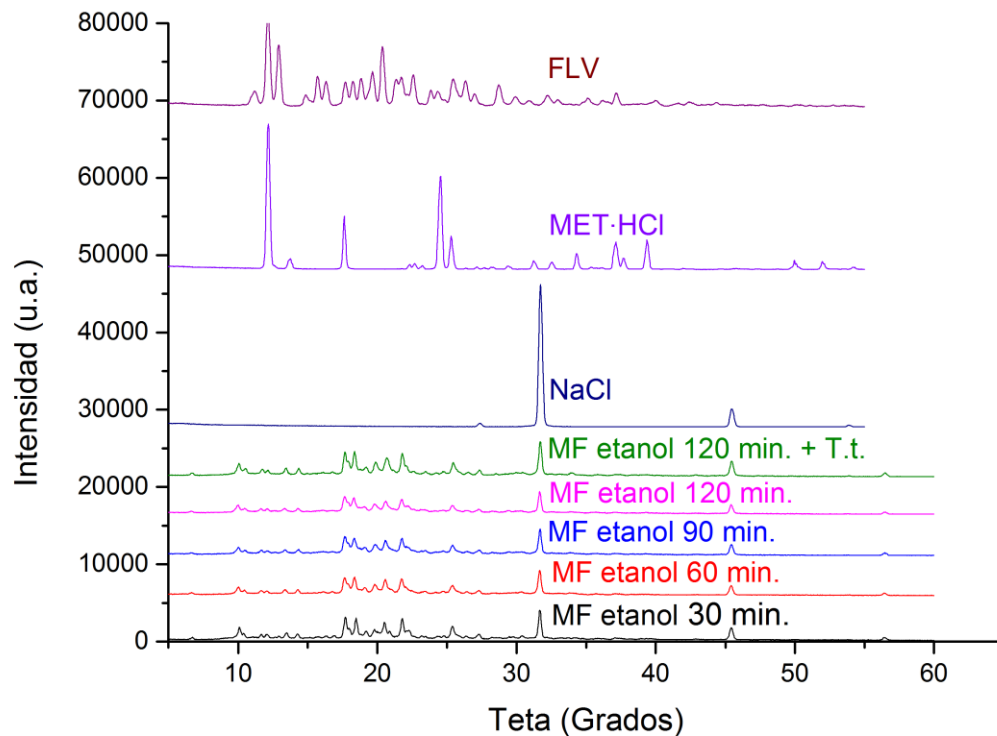


Figura. 33 DRXP para sal multicomponente tipo MF por medio de MAD usando etanol.

MP

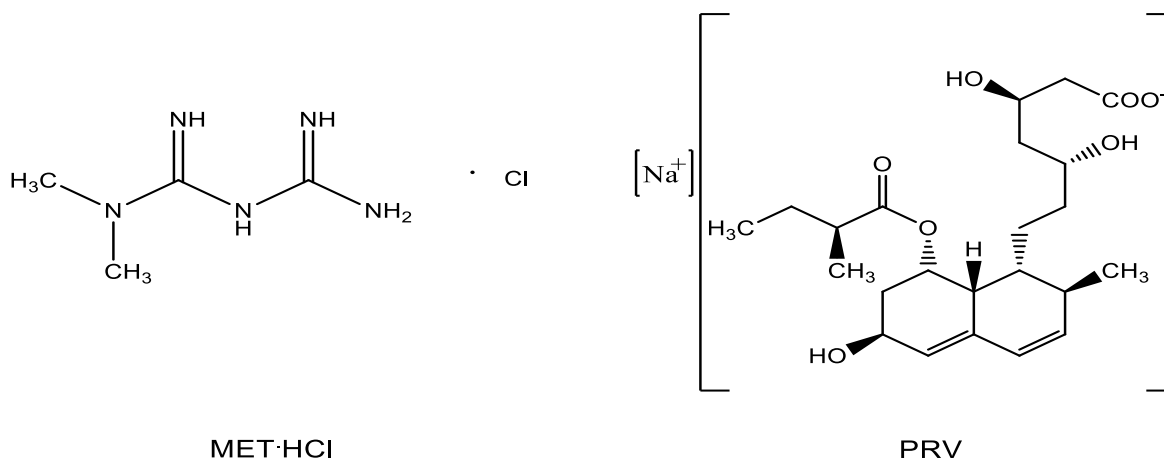


Figura. 34 Moléculas involucradas en la síntesis MP

DSC y TGA

Como se observa en la tabla 6, las reacciones se llevaron a cabo en una estequiometría inicial 1:1 para las fases sólidas combinando MET·HCl y PRV. Inicialmente las reacciones se caracterizaron por análisis térmicos: DSC y TGA. Los estudios de DSC de las nuevas sales multicomponente junto con sus materias primas se encuentran en la Figura 35.

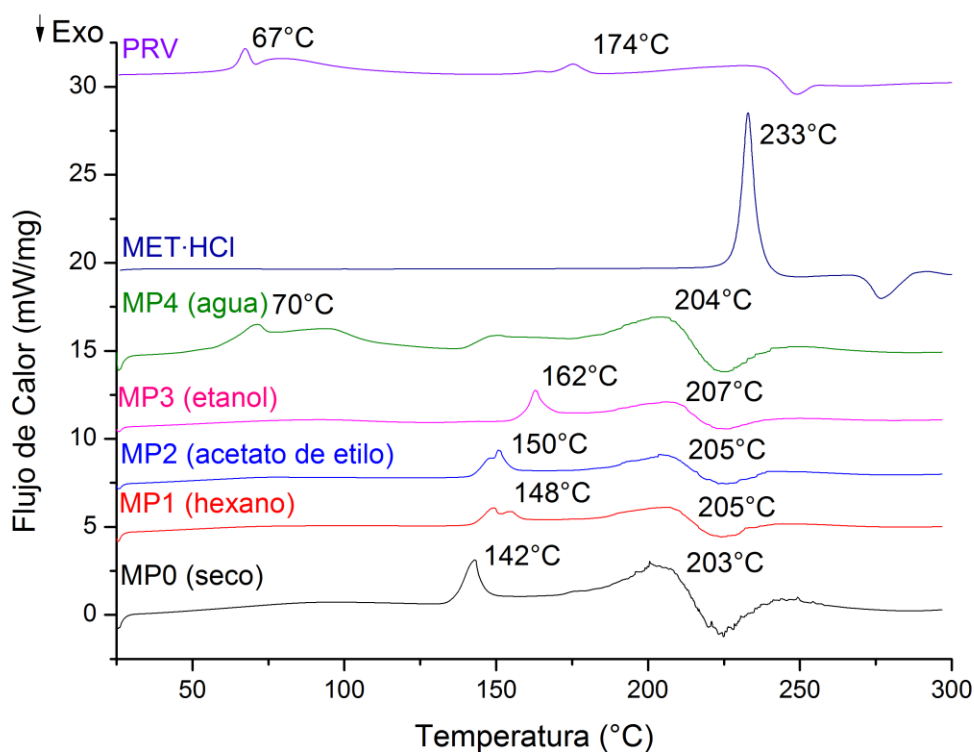


Figura. 35 DSC para sales multicomponente tipo MP

En los termogramas de materia prima, se puede observar que el comportamiento de PRV, el primer pico endotérmico ubicado en 67 °C corresponde al proceso de deshidratación, ya que el compuesto es altamente higroscópico, mientras que el segundo pico endotérmico ubicado en 174 °C corresponde al punto de fusión; y finalmente en 248 °C se ubica la temperatura de descomposición ^[44]. Con respecto a la MET·HCl, se puede observar que el pico endotérmico en 233°C corresponde con el punto de fusión reportado ^[36].

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para comparar de una manera numérica más analítica las diferencias en las nuevas fases los datos térmicos se presentan en la Tabla 11, (Anexo XI-XV).

Calorimetría										
IFA/IFA	Punto de fusión experimental [°C]	Pico endotérmico [°C]			Temperatura de inicio [°C]			ΔH [J/g]		
MP0	143-145	141 ^a	204 ^b		141 ^a	201 ^b		27 ^a	40 ^b	
MP1	158-160	148 ^a	207 ^b		143 ^a	185 ^b		34 ^a	57 ^b	
MP2	144-146	151 ^a	204 ^b		143 ^a	187 ^b		42 ^a	67 ^b	
MP3	154-156	89 ^a	163 ^b	206 ^c	75 ^a	159 ^b	194 ^c	37 ^a	45 ^b	54 ^c
MP4	146-148	69 ^a	150 ^b	205 ^c	54 ^a	148 ^b	192 ^c	101 ^a	27 ^b	40 ^c

^a1er, ^b2o y ^c3er evento endotérmico

Tabla. 11 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo MP.

Al comparar las materias primas con las sales multicomponente, se puede observar que para MP4 existe una absorción aparentemente alta de agua, desde 50 hasta los 204°C que son la temperatura de descomposición. Para MP3 es menor la hidratación en la reacción, sin embargo, se observa un primer pico endotérmico en 89°C. No existe absorción de agua para las fases MP0, MP1 y MP2 ya que sólo se encuentran transiciones de fase hasta un intervalo de 141-150 °C, lo que da evidencia de la formación de una nueva fase por su temprana fusión, en comparación con las materias primas.

Resulta interesante observar que para MP1 y MP2 los picos endotérmicos en 148 °C y 150 °C presentan un doble pico endotérmico, lo que sugiere que en la misma fase coexiste otra fase sólida. De todas las reacciones mostradas en la Figura 35, se eligió MP3 (etanol), ya que presenta una transición de fase más homogénea que el resto de las sales multicomponente.

Los termogramas de TGA, Figura 36, de las nuevas fases sólidas presentan un nuevo perfil de descomposición y estabilidad térmica, en el intervalo de 203-207 °C, ajeno al comportamiento de las materias primas, lo que denota la formación de nuevos compuestos.

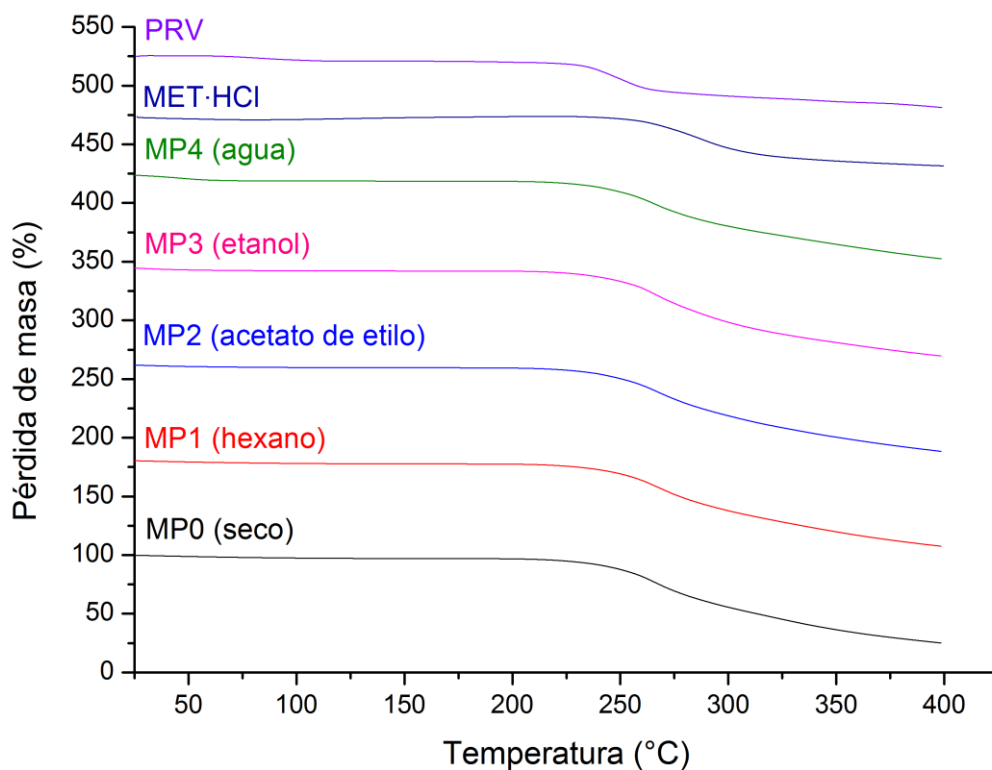


Figura. 36 TGA para sales multicomponente tipo MP

FT-IR

Se analizaron por FT-IR la formación de las sales multicomponente tipo MP. Se hallaron vibraciones características correspondientes a la formación del sintón A, Figura 37. En la Tabla 12, se pueden observar las vibraciones correspondientes a la materia prima sobre grupos funcionales específicos y los cambios en las bandas de vibración que son afectadas por la formación de las nuevas interacciones intermoleculares.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
	MET·HC ^[36-39]	PRV ^[44,45]	IFA/IFA									
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	MP0	\Delta v	MP1	\Delta v	MP2	\Delta v	MP3	\Delta v	MP4	\Delta v
C=O estiramiento	-	1572	1566	7	1566	7	1566	7	1566	7	1566	7
COO ⁻ estiramiento	-	1403	1417	14	1417	14	1417	14	1410	7	1406	4
N-H estiramiento	3368	-	3370	2	3370	2	3370	2	3370	2	3370	2
N-H estiramiento asimétrico	3292	-	3295	3	3295	3	3302	11	3295	3	3302	11
N-H estiramiento simétrico	3152	-	3157	5	3157	5	3164	12	3164	12	3168	15
C-N estiramiento ^[a]	1670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-H flexión ^[b]	1550	-	1563	13	1563	13	1563	13	1568	18	1568	18
C=O flexión ^[c]	1410	-	1414	4	1414	4	1414	4	1408	2	1408	2

$$|\Delta v| = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 12 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo MP.

La vibración de estiramiento de N-H ubicada en 3368 cm⁻¹ para MET·HCl puro se tiene un desplazamiento de 2 cm⁻¹ para todas las reacciones. Para el estiramiento asimétrico de N-H en 3292 cm⁻¹, los Δv de las sales multicomponente MP0, MP1 y MP3 son de 3 cm⁻¹, mientras que para MP2 y MP4 existe un Δv de 11 cm⁻¹. Para el estiramiento simétrico de N-H en 3152 cm⁻¹, MP0 y MP1 tienen un Δv de 5 cm⁻¹, MP2 y MP3 tienen un Δv de 12 cm⁻¹, y MP4 uno de 15 cm⁻¹.

Nuevamente se buscarán los modos de vibración característicos para detectar la formación del sintón A en las nuevas fases sólidas ^[36-39].

Los modos de vibración de PRV pura ^[44,45] en comparación con las sales multicomponente, se observa para el estiramiento de C=O en 1725 cm⁻¹ un Δv de 2 cm⁻¹ para MP3 y de 1 cm⁻¹ para las demás fases sólidas.

Para la vibración correspondiente a la flexión de C=O ubicada en 1572 cm⁻¹, para todas las sales multicomponente se encuentra desplazado a 7 cm⁻¹. Por último, para la flexión de -COO⁻ en 1403 cm⁻¹, para MP0, MP1 y MP2 existe un desplazamiento de 14 cm⁻¹, mientras que para MP3 y MP4 hay un desplazamiento de 7 y 4 cm⁻¹, respectivamente.

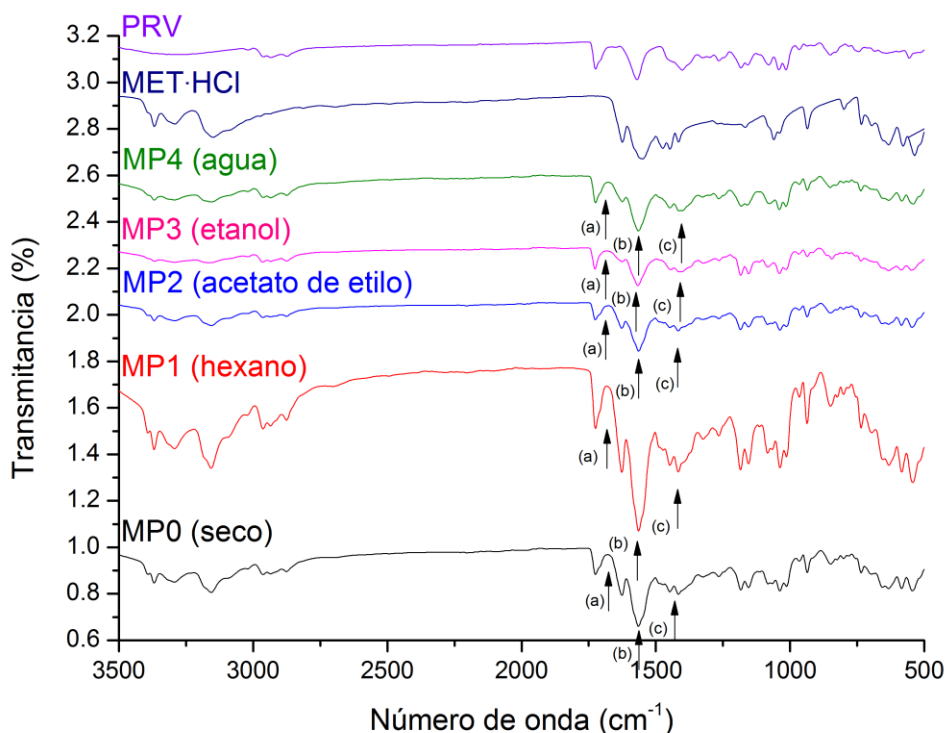


Figura. 37 FT-IR para las sales multicomponente tipo MP

La vibración de estiramiento de C-N en 1670 cm^{-1} (a) no se encuentra en ninguna de las sales multicomponentes. Para las vibraciones de flexión de N-H ubicada en 1550 cm^{-1} (b), MP0, MP1 y MP2 tienen un $\Delta\nu$ de 13 cm^{-1} , mientras que MP3 y MP4 se encuentran a un $\Delta\nu$ de 18 cm^{-1} .

Por último se ubica la vibración del carboxilato en la región de 1410 cm^{-1} (c) y se observa un $\Delta\nu$ menor para MP3 y MP4 de 2 cm^{-1} , mientras que MP0, MP1 y MP2 están a un $\Delta\nu$ de 4 cm^{-1} .

DRXP

Las sales multicomponente se analizaron además por DRXP, Figura 38. Se compararon los difractogramas de las materias primas con las sales multicomponente. Por un lado, se puede observar que las reflexiones provenientes de PRV pura no tienen predominancia en las sales multicomponente

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

correspondientes, ya que en el intervalo de 0° a 25° (reflexiones características de PVR), ninguna reflexión aparece en las reacciones.

Por otro lado, para MET·HCl se puede observar una reflexión muy característica que se repite en las reflexiones de las sales multicomponente entre 15° y 20° en 2θ . También existe un incremento en las reflexiones ubicadas en el intervalo de 20 - 25° en 2θ . Además de contar con un trío de reflexiones poco definidas en el rango de 26 - 30° en 2θ , muy parecidos a las reflexiones de MET·HCl entre 30 y 35 grados en 2θ . Sin embargo, no se logra apreciar ninguna reflexión perteneciente a la formación de NaCl en las fases sólidas, por lo que se puede atribuir una formación parcial de un nuevo sistema cristalino.

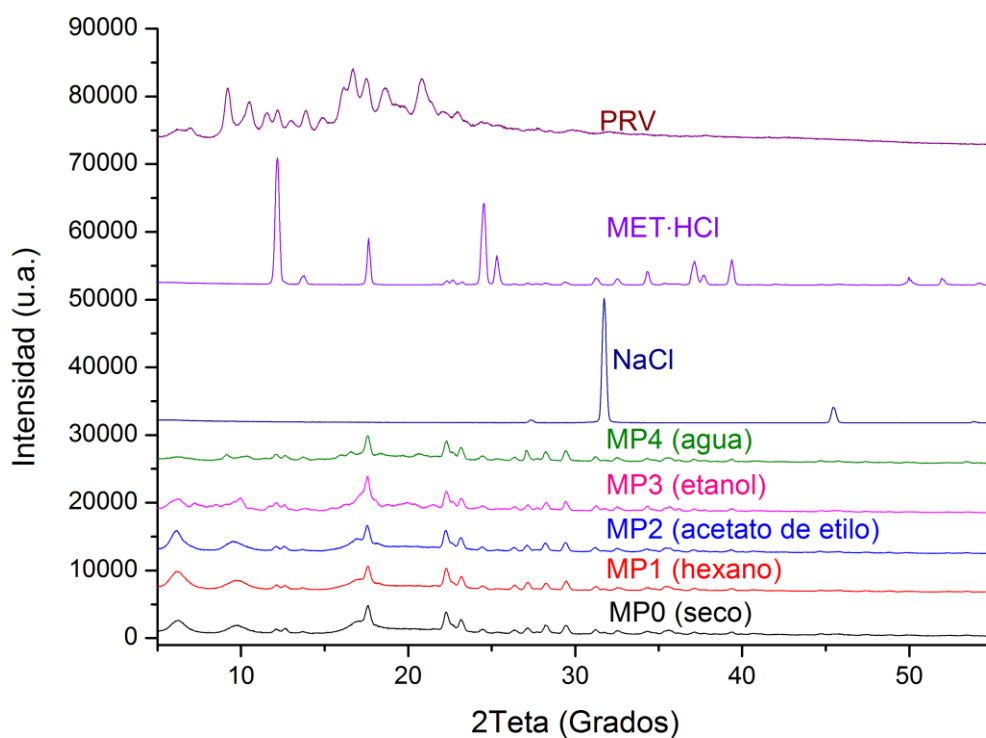


Figura. 38 DRXP para las sales multicomponente tipo MP.

Para determinar el disolvente adecuado, se seleccionó aquel que tuviera un mejor comportamiento dentro de los análisis, desde las pruebas térmicas hasta la cristalinidad en DRXP, en este último caso, tomando como referencia la reflexión

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

entre 15° y 20° en 2θ . Para MP0, MP1, y MP2 existen dos reflexiones que se observan en este intervalo y tienen una alta aportación amorfa a la fase sólida. Mientras que se descarta el caso de MP4 gracias al comportamiento higroscópico que tiene en DSC y TGA. Dejando como candidato a MP3, reacción asistida con etanol. Por esta razón se alargaron los tiempos de reacción mediante MAD y se aplicó T.t.

En la Figura 39, se puede observar que la reacción sigue sin cambios alargando los tiempos de reacción, pero se aprecian dos reflexiones que no se apreciaron en la exploración por disolventes, ubicadas en el rango de $11-15^\circ$ en 2θ . Inclusive con el tratamiento térmico, la fase sólida no cambia. Sin embargo, se puede observar que el grado amorfo comienza a aumentar conforme el paso del tiempo en reacción, esto debido a que la molienda de los IFA genera que el sistema disminuya su cristalinidad.

Tras analizar el difractograma que se obtiene luego del T.t. y 2 h de reacción, se puede observar que existen dos pequeñas reflexiones que pertenecen a la formación de NaCl, con sus reflexiones características ubicadas en 32° y 45° en 2θ .

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

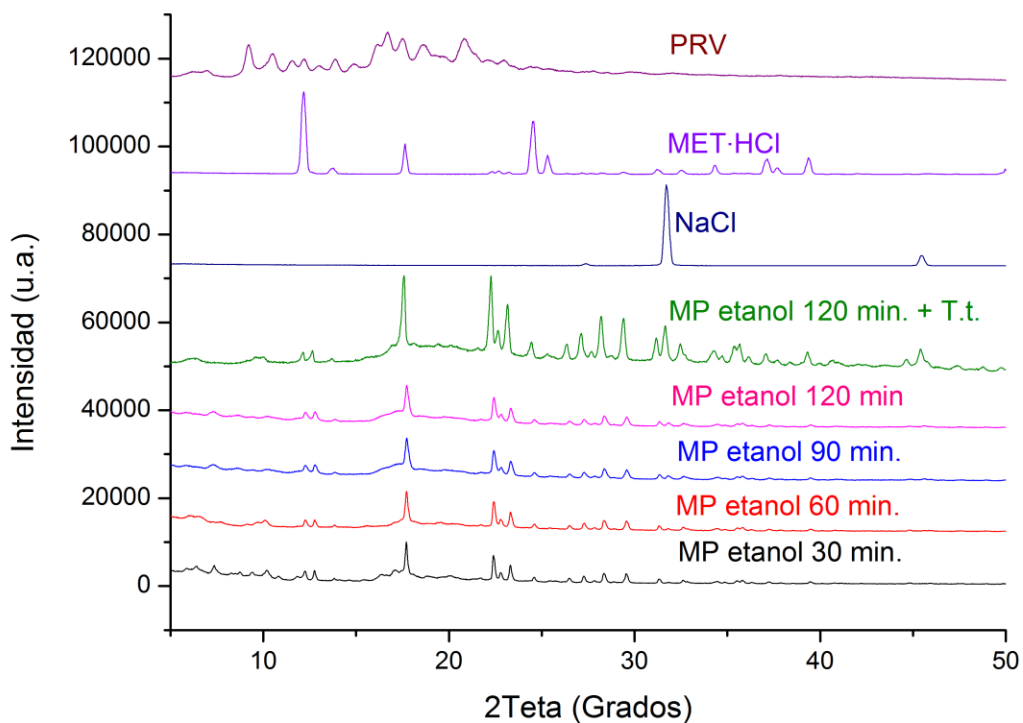


Figura. 39 DRXP para sal multicomponente tipo MP por medio de MAD usando etanol.

MR

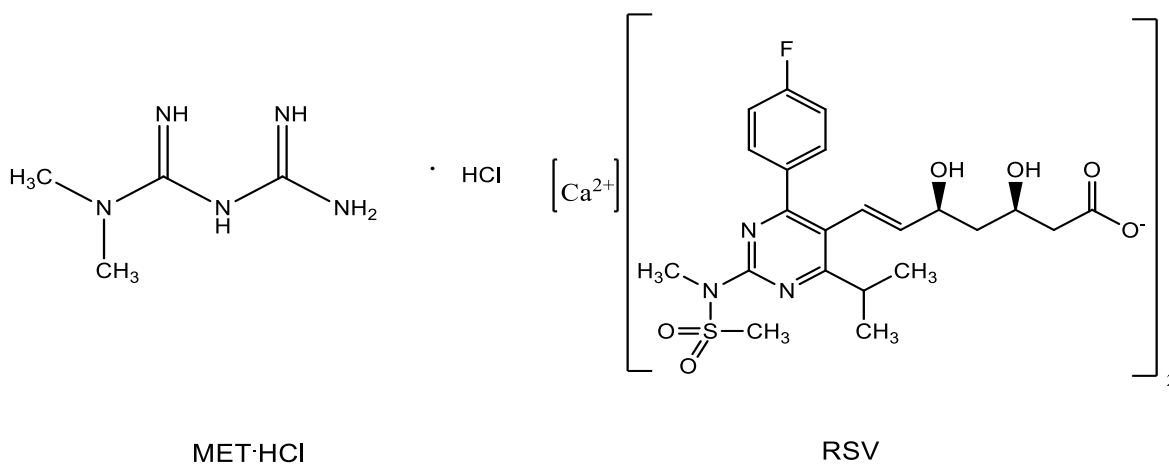


Figura. 40 Moléculas involucradas en la síntesis MR.

DSC y TGA

Las reacciones de MET·HCl y RSV fueron llevadas a cabo en una relación estequiométrica inicial 1:1, como se observa en la Tabla 6. Las reacciones fueron llevadas a cabo por el proceso de MAD y MES. Inicialmente las reacciones se caracterizaron por análisis térmicos: DSC y TGA.

Los termogramas de DSC expuestos en la Figura 41, muestran el comportamiento de las materias primas en comparación con las sales multicomponente. Por un lado tenemos el comportamiento de RSV ^[46] frente a la temperatura: entre el intervalo de 70-110 °C se puede observar un pico endotérmico que corresponde a la absorción de moléculas de agua por el carácter higroscópico del compuesto, mientras que en 136 °C se observa un pico endotérmico que se atribuye a su punto de fusión, y por último, en 225 °C se encuentra un pico endotérmico asociado a la descomposición del IFA ^[46]. Con respecto a MET·HCl, se puede observar que el máximo pico endotérmico está en 233 °C, correspondiente con el punto de fusión reportado ^[36].

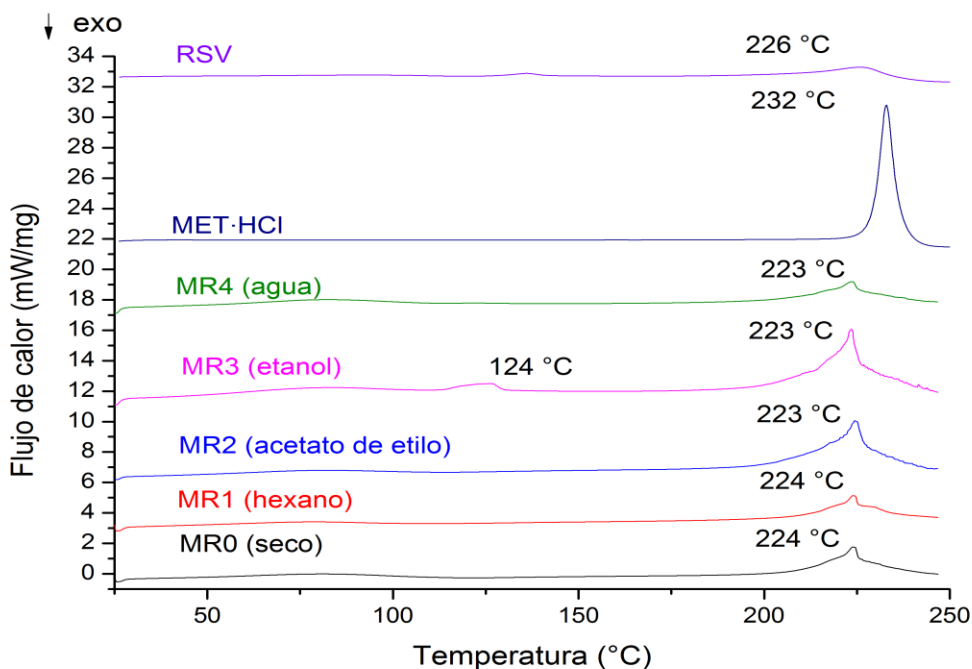


Figura. 41 DSC para sales multicomponente tipo MR

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La información de los datos térmicos en la Tabla 13, y los termogramas apilados en la Figura 41; ayudarán a hacer una comparación entre las sales multicomponente y sus materias primas. Se puede observar que en el intervalo de 75-81 °C todas las sales multicomponente presentan un pico endotérmico poco definido, que es consecuencia de la absorción de una molécula de agua (de acuerdo al análisis de TGA). Mientras que para MR3 hay un pico endotérmico ubicado en 124 °C, que pertenece a la deshidratación de una molécula de agua de enlace.

Sin embargo, para la formación de una nueva fase, se hace énfasis en el pico endotérmico ubicado en el intervalo de 223-224°C, ya que se denota como el punto de fusión de las nuevas sales multicomponente.

Calorimetría										
IFA/IFA	Punto de fusión [°C]	Pico endotérmico [°C]			Temperatura de inicio [°C]			ΔH [J/g]		
MR0	160-164	79 ^a	224 ^b		70 ^a	218 ^b		34 ^a	99 ^b	
MR1	174-177	75 ^a	224 ^b		70 ^a	219 ^b		18 ^a	90 ^b	
MR2	178-180	78 ^a	224 ^b		73 ^a	218 ^b		17 ^a	122 ^b	
MR3	179-181	77 ^a	126 ^b	223 ^c	70 ^a	120 ^b	219 ^c	56 ^a	10 ^b	107 ^c
MR4	160-161	81 ^a	224 ^b		74 ^a	216 ^b		47 ^a	90 ^b	

^a1er, ^b2o y ^c3er evento endotérmico

Tabla. 13 Datos térmicos para sales multicomponente tipo MR

De acuerdo con los perfiles de TGA ubicados en la Figura 42, las sales multicomponente tienen un comportamiento diferente al que tienen las materias primas, lo que denota la formación de una nueva fase (Anexo XVI-XX). La pérdida de masa ubicada en el intervalo de 25 a 200 °C se asocia a un proceso de deshidratación de una molécula de agua, para todas las muestras (MR0: 3.1%, 19 g/mol; MR1: 3.7%, 22.6g/mol; MR2: 2.8%, 16.97 g/mol; MR3: 4.5%, 27.5g/mol; MR4: 3.5%, 21.8 g/mol). El intervalo de temperatura en que las sales

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

multicomponente tienen un pico endotérmico por igual, es en el intervalo 223-224 °C. Mientras que a partir de 240°C, se observa un proceso de descomposición para todas las muestras.

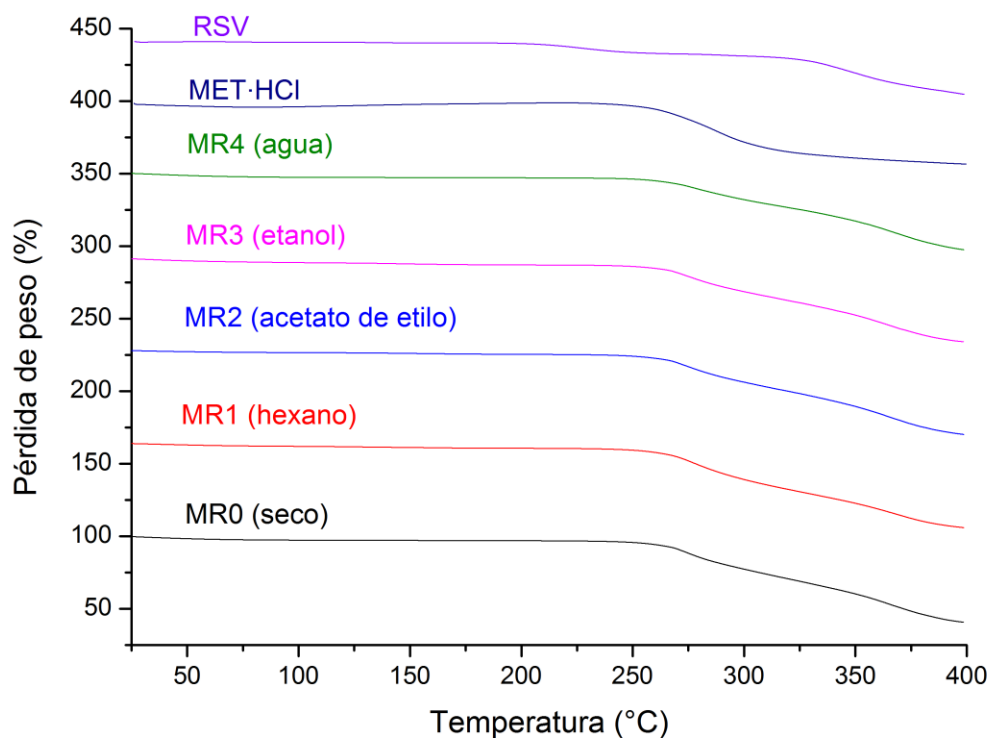


Figura. 42 TGA para las sales multicomponente del tipo MR.

FT-IR

Aunado a los análisis térmicos, se procedió con el análisis por FT-IR para la identificación de las bandas de vibración características, que fueran capaces de confirmar la formación de nuevas fases multicomponente, Figura 43. En la Tabla 14, se compararán las bandas de vibración de la materia prima y las sales multicomponente.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
	MET·HCl ^[36-39]	RSV ^[47,48]	IFA/IFA									
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	MR0	\Delta v	MR1	\Delta v	MR2	\Delta v	MR3	\Delta v	MR4	\Delta v
			[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
C=O estiramiento	-	1604	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COO ⁻ estiramiento	-	1547	1544	4	1544	4	1544	4	1544	4	1544	4
S=O estiramiento	-	1382	1378	4	1378	4	1378	4	1382	0	1378	4
C-O flexión	-	1151	1151	0	1151	0	1151	0	1148	4	1148	4
N-H estiramiento	3368	-	3370	2	3370	2	3366	2	3370	2	3370	2
N-H estiramiento asimétrico	3292	-	3299	7	3306	14	3302	11	3295	3	3306	14
N-H estiramiento simétrico	3152	-	3153	1	3153	1	3153	1	3153	1	3164	12
C-N estiramiento ^[a]	1670	-	1629	41	1629	41	1629	41	1626	44	1629	41
N-H flexión ^[b]	1550	-	1544	6	1544	6	1544	6	1544	6	1544	6
C=O flexión ^[c]	1410	-	1437	27	1437	27	1437	27	1437	27	1437	27

$$|\Delta v| = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 14 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo MR.

Para la vibración de estiramiento para N-H en 3368 cm⁻¹ de MET·HCl, comparándola con las sales multicomponente, se observa un Δv de 2 cm⁻¹ en todos los casos. El estiramiento asimétrico de N-H ubicado en 3292 cm⁻¹ tiene un desplazamiento para MR0, MR1, MR2, MR3 y MR4 de 7, 14, 11, 3 y 14 cm⁻¹, respectivamente. Mientras que para el estiramiento simétrico de N-H que ocurre en 3152 cm⁻¹, existe un Δv homogéneo de 1 cm⁻¹, a excepción de MR4 que se desplaza 12 cm⁻¹.

Una de las vibraciones representativas de RSV ^[47,48] es el estiramiento de C=O ubicado en 1604 cm⁻¹ del cual no se tiene ninguna señal que sea referente en las sales multicomponente, lo que puede ser debido a la interacción del sintón A; este caso ocurre para todas las fases sólidas multicomponente.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

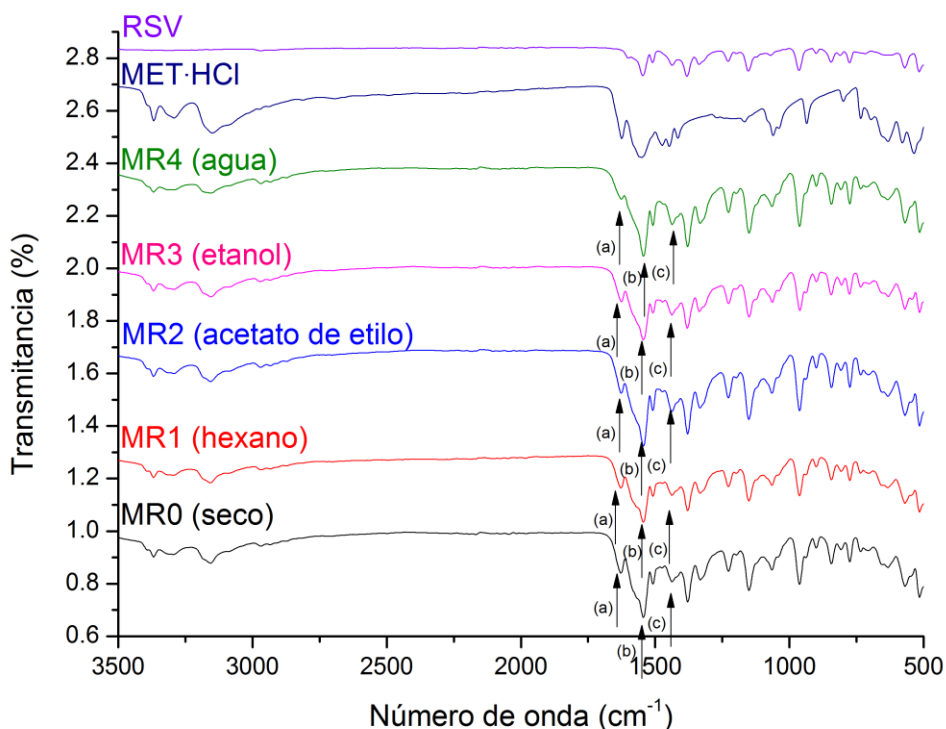


Figura. 43 FT-IR para sales multicomponente tipo MR

Nuevamente tomaremos en cuenta las tres bandas de vibración características para detectar el sintón A [36-39].

La banda de estiramiento de -COO^- en 1547 cm^{-1} , se detecta que para todas las sales multicomponente se tiene un $\Delta\nu$ de 4 cm^{-1} . Para el estiramiento de S=O ubicado en 1382 cm^{-1} existe una excepción al desplazamiento para MR3, ya que mientras las demás sales multicomponente se desplazan 4 cm^{-1} MR3 no presenta ningún desplazamiento. Un caso similar sucede para la flexión de C-O en 1151 cm^{-1} , ya que MR3 y MR4 logran un $\Delta\nu$ de 4 cm^{-1}

La vibración de estiramiento de -COO^- y -CN en 1670 cm^{-1} (a) tiene un $\Delta\nu$ de 41 cm^{-1} para todas las sales multicomponente, menos para MR3 que tiene un $\Delta\nu$ de 44 cm^{-1} .

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para las vibraciones de flexión de -N-H se ubican en 1550 cm^{-1} (b), se tiene un $\Delta\nu$ de 6 cm^{-1} . Por último, se ubica la vibración -N-H en la región de 1410 cm^{-1} (c) con la que las sales multicomponentes presentan el mismo tipo de $\Delta\nu$ de 27 cm^{-1} .

DRXP

Por medio de DRXP se analizaron las nuevas sales multicomponente, Figura 44. En los difractogramas se puede apreciar que la influencia de los disolventes por medio de MAD no presenta grandes cambios en general para la difracción de las sales multicomponente, ya que se observan las mismas reflexiones para todas las reacciones, menos en MR3 (etanol). Sin embargo, para MR4 y MR0 se puede ver en el intervalo de $15\text{-}25^\circ$ en 2θ una aportación amorfa, debido a la presencia de RSV puro.

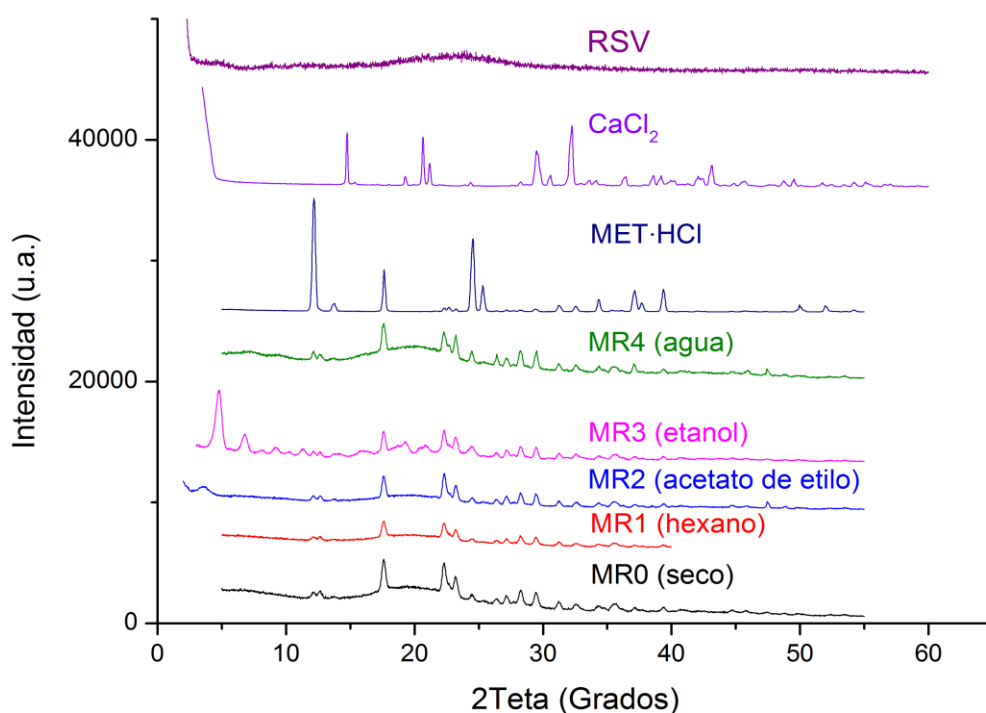


Figura. 44 DRXP para sales multicomponentes tipo MR

Por otro lado para MR3 existen reflexiones adicionales en el intervalo de $2\text{-}7^\circ$ en 2θ , que difieren de la materia prima y del producto secundario, lo que le atribuye

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

características de haber formado un nuevo compuesto, así como la aparición de reflexiones mejor definidas y sin aparente interferencia de la aportación amorfa de RSV. En todas las nuevas sales multicomponente en 17° en 2θ , se puede observar que la reflexión de MET·HCl se mantiene presente. De manera similar, en el intervalo de 22° a 35° en 2θ las reflexiones no presentan grandes cambios más que en su definición.

Por medio de la exploración por MAD y en seco, se eligió MR3 ya que los análisis en conjunto lo denotaban como la reacción más conveniente. Por lo que se estudió el efecto de molienda alargando los tiempos de reacción, además de exponer la fase sólida a un T.t.

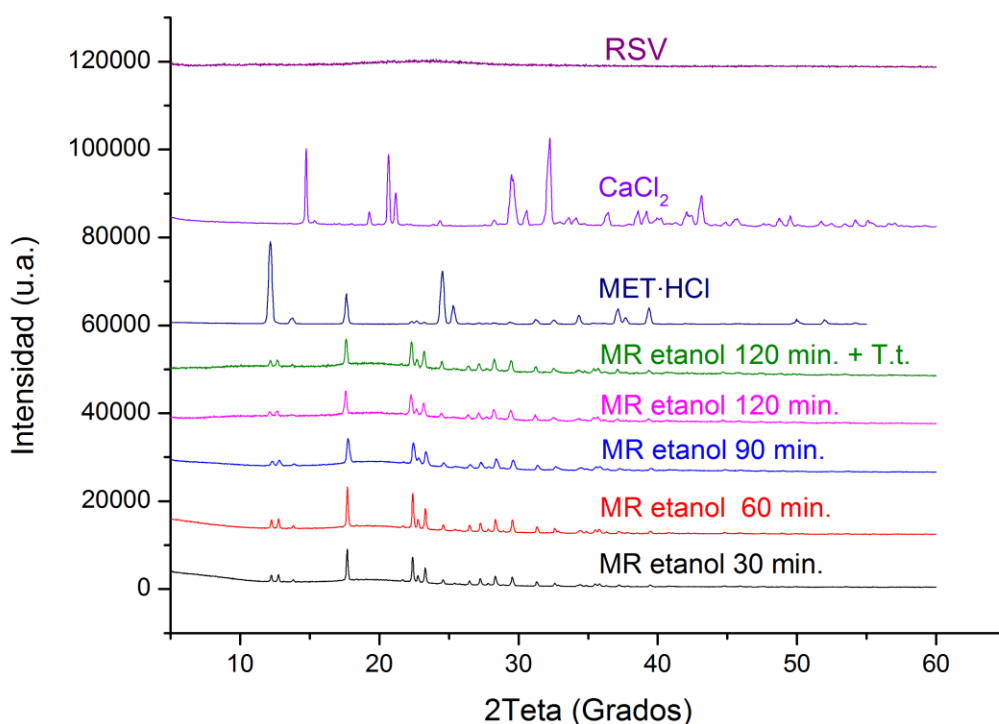


Figura. 45 DRXP para sal multicomponente tipo MR por medio de MAD usando etanol.

De acuerdo con la Figura 45, la diferencia en los difractogramas comienza desde la desaparición de las reflexiones en el intervalo de $2-7^\circ$ en 2θ , esto debido a que

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

el método comienza por una molienda continua de 30 minutos y la misma se responsabiliza de formar fases amorfas a los sistemas cristalinos, atribuibles a la naturaleza de RSV pura. Al comparar los tiempos de molienda, se puede observar que una vez formado el material cristalino a los 30 minutos, no se observan cambios aparentes a lo largo de la molienda, así como con en el tratamiento térmico. Sin embargo, a pesar de la gran contribución amorfa que acarrea RSV, las fases sólidas presentan una buena definición.

PA

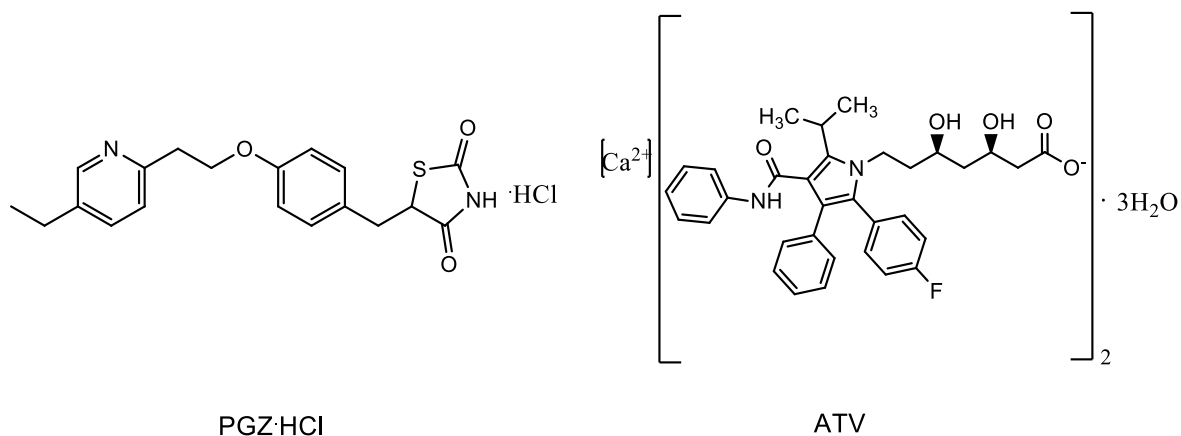


Figura. 46 Moléculas involucradas en la síntesis PA

DSC y TGA

Con respecto a la Tabla 15, se denota las masas iniciales para llevar a cabo la exploración de MAD y MES de las fases sólidas conteniendo PGZ·HCl en presencia de diversas estatinas. Las reacciones se llevaron a cabo en una estequiometría inicial 1:1. De esta forma, las reacciones se llevaron a cabo en un micromolino Pulverisette por un periodo de 30 minutos a 600 rpm, agregando 100 μ L de disolvente en el caso de MAD. Inicialmente las reacciones se caracterizaron por análisis térmicos: DSC y TGA.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Hipoglicemiante	mg	mmol	Estatinas	mg	mmol
[PGZ·HCl]	71.47	181.00	ATV	110	181.00
	97.46	248.00	FLV	110	248.00
	96.79	246.00	PRV	110	246.00
	86.31	219.00	RSV	110	219.00

Tabla. 15 Masas iniciales con estequiometría 1:1 para la preparación de sales tipo [PGZ] [ESTATINA].

Los termogramas apilados que corresponden a la fase multicomponente PA y sus materias primas, se representan en la Figura 47. Se ha reportado que para ATV^[35] se asocian cinco picos endotérmicos: en 74 °C la temperatura corresponde a un proceso de deshidratación, en 115 °C y 132 °C pertenecen a los procesos de deshidratación de moléculas de enlace, en 157°C se debe al punto fusión de la ATV y finalmente en 236 °C se observa el proceso de descomposición del compuesto. Mientras que para PGZ·HCl se le asocia el pico endotérmico en 197 °C a su punto de fusión y a partir de 210 °C comienza la descomposición del compuesto^[49,50].

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

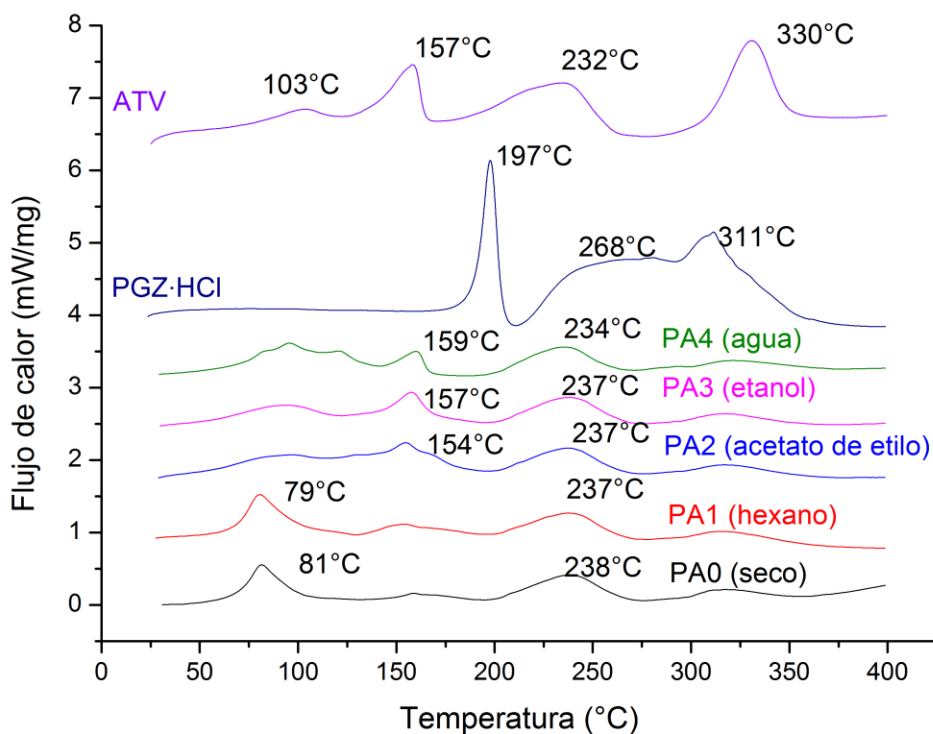


Figura. 47 DSC para sales multicomponentes tipo PA

En comparación, los termogramas de las nuevas fases sólidas presentan distintos picos endotérmicos (Anexo XXI-XXV) y estos se muestran en la Tabla 16. En el intervalo de 81-97 °C, los eventos endotérmicos corresponden a procesos de deshidratación de moléculas de agua absorbida durante el proceso de molienda. Los termogramas que corresponden a las sales multicomponente PA2 y PA4 muestran una transición de fase compartida, entre el proceso de deshidratación y la transición de la nueva fase multicomponente.

Por otro lado, la transición de fase de las sales multicomponente se encuentra en el intervalo de 154-160 °C, que coincide con el punto de fusión de la ATV pura reportada ^[35], lo que indica que coexisten en la misma fase la sal PA y ATV pura. En donde mejor ocurrió la distinción de estas fases fue en PA0, PA1 y PA3, ya que las transiciones de fase están mejor definidas que para los casos de PA2 y PA4.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Calorimetría								
IFA/IFA	Punto de fusión experimental [°C]	Pico endotérmico [°C]			Temperatura de inicio [°C]		ΔH [J/g]	
PA0	105-107	81 ^a	159 ^b		51 ^a	143 ^b	48 ^a	11 ^b
PA1	103-106	80 ^a	154 ^b		52 ^a	130 ^b	61 ^a	23 ^b
PA2	125-128	97 ^a	154 ^b		53 ^{a, b}		118 ^{a, b}	
PA3	120-123	95 ^a	158 ^b		54 ^a	122 ^b	26 ^a	33 ^b
PA4	113-115	96 ^a	121 ^b	160 ^c	52 ^{a, b}		142 ^c	62 ^{a, b}

Tabla. 16 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo PA.

Adicionalmente, de acuerdo con los termogramas de TGA, Figura 48, las sales multicomponente formadas, comienzan a descomponerse a partir de 210 °C. Con los diferentes perfiles que presentan las sales multicomponente frente a las materias primas, se puede asegurar que existe la formación de un nuevo compuesto.

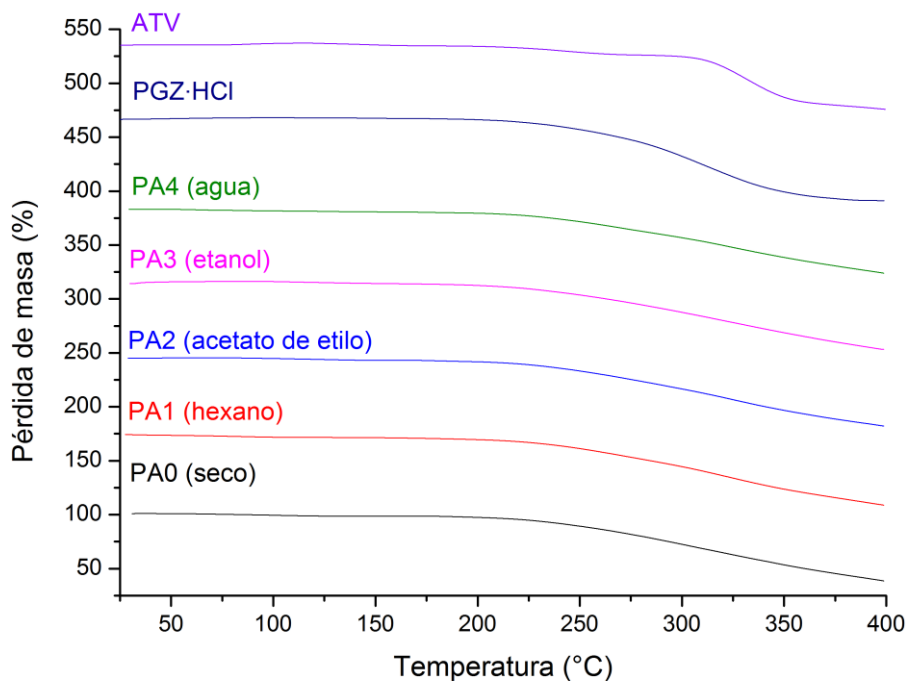


Figura. 48 TGA para sales multicomponente tipo PA.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

FT-IR

Se les hizo un análisis por FT-IR para hallar bandas de vibración características, que fueran capaces de confirmar la formación de estas nuevas fases sólidas multicomponentes por medio de interacciones intermoleculares, principalmente por medio de la formación del sintón B (ver hipótesis), Figura 49. En la Tabla 17, se resumen las frecuencias de vibración características de las materias primas PGZ·HCl y ATV, así como de las nuevas sales multicomponente.

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
			IFA/IFA									
	PGZ·HCl ^[51]	ATV ^[35]	PA0	\Delta v	PA1	\Delta v	PA2	\Delta v	PA3	\Delta v	PA4	\Delta v
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
N-H estiramiento	-	3363	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C=O estiramiento	-	1578	1561	17	1555	23	1558	20	1552	26	1558	20
C-F estiramiento	-	745	753	8	753	8	756	11	753	8	756	11
C-F estiramiento	-	691	694	3	697	6	697	6	694	3	694	3
N-H estiramiento ^(a)	1600	-	1597	3	1597	3	1597	3	1597	3	1597	3
C-O estiramiento ^(b)	1240	-	1251	11	1239	1	1239	1	1245	5	1248	8
N-H flexión ^(c)	500	-	514	14	511	11	511	11	514	511	1416	511

$$|\Delta v| = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 17 Frecuencia de la vibración de materias primas y sales multicomponente tipo PA.

Al comparar ATV pura con las sales multicomponente, se puede observar la banda de vibración N-H en ATV pura, ubicada en 3363 cm⁻¹, dicha vibración es indistinta ya que no aparece en las reacciones de PA0-PA4. Por otro lado, las bandas de vibración por estiramiento de C=O en 1578 cm⁻¹, que es evidencia de la formación del sintón B, logran desplazarse con un Δv de 17, 23, 20, 26 y 20 cm⁻¹ para las reacciones PA0, PA1, PA2, PA3 y PA4, respectivamente.

Así como las diferencias de desplazamiento en el sintón B son evidencia de una interacción intermolecular, las bandas de estiramiento C-F también lo son. Para la primera vibración de estiramiento de C-F en 745 cm⁻¹, existe un Δv de 8 cm⁻¹ para las sales PA0, PA1 y PA3, mientras el mayor desplazamiento se dio para PA2 y PA4 existe un Δv de 11 cm⁻¹. Para la segunda banda de estiramiento C-F en 691

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

cm^{-1} , existe un $\Delta\nu$ de 3 cm^{-1} en las sales multicomponente PA0, PA3 y PA4; y el mayor desplazamiento ocurrió para PA1 y PA2 con un $\Delta\nu$ de 6 cm^{-1} .

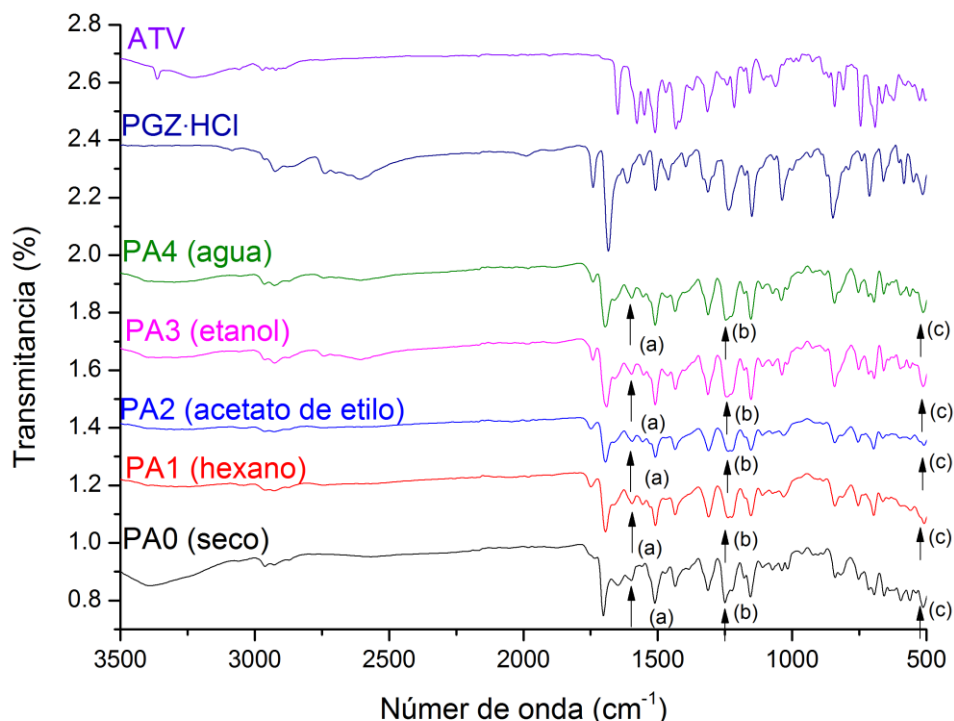


Figura. 49 FT-IR para sales multicomponente tipo PA

De acuerdo con una investigación, se ha reportado que el sintón B (ver hipótesis) puede ser detectado por medio de FT-IR ^[51]. Específicamente, en sistemas piridinio-carboxilato se ha reportado la aparición de tres señales que corroboran la existencia de este sintón: 1600 cm^{-1} (a) banda de estiramiento de los grupos N-H, 1240 cm^{-1} (b) banda de estiramiento del grupo C=O y 500 cm^{-1} (c) banda de flexión para el grupo N-H. Con base en esto, se tomarán en cuenta las frecuencias de vibración para determinar si se formó el sintón B en las nuevas sales multicomponente, Figura 49: a, b y c.

Para la banda de estiramiento del grupo N-H (a) ubicado en 1600 cm^{-1} , en todas las fases sólidas se observa un $\Delta\nu$ de 3 cm^{-1} . Mientras que para el estiramiento del grupo de C=O (b), ubicado en 1240 cm^{-1} , las sales multicomponente MP1 y MP2

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

presentan un $\Delta\nu$ de 1 cm^{-1} , mientras que PA0, PA3 y PA4 presentan un mayor $\Delta\nu$ con 11, 5 y 8 cm^{-1} . Por último, la flexión del grupo N-H (c) ubicado en 500 cm^{-1} presenta un $\Delta\nu$ de 11 cm^{-1} para todas las fases multicomponente, excepto para PA0 con un $\Delta\nu$ de 14 cm^{-1} . Estos $\Delta\nu$ observados en las bandas (a), (b) y (c) comparados entre los IFA puros y las nuevas sales multicomponente indican la formación del sintón B.

DRXP

Adicionalmente se hizo DRXP para las sales multicomponente. Se exploraron por MAD y MES, para tener otro parámetro bajo qué condiciones se llevaba mejor a cabo la reacción, Figura 50. Entre los difractogramas PA0 y PA1 no existe diferencia, ya que ambos tienen una contribución amorfa por efecto de molienda continua ^[35], entre $5\text{-}30^\circ$ en 2θ . Mientras que para PA2, la molienda resultante no parece haberse llevado por completo ya que las reflexiones entre $18\text{-}23^\circ$ en 2θ guardan gran similitud con PGZ·HCl, y por otro lado tiene una gran aportación amorfa.

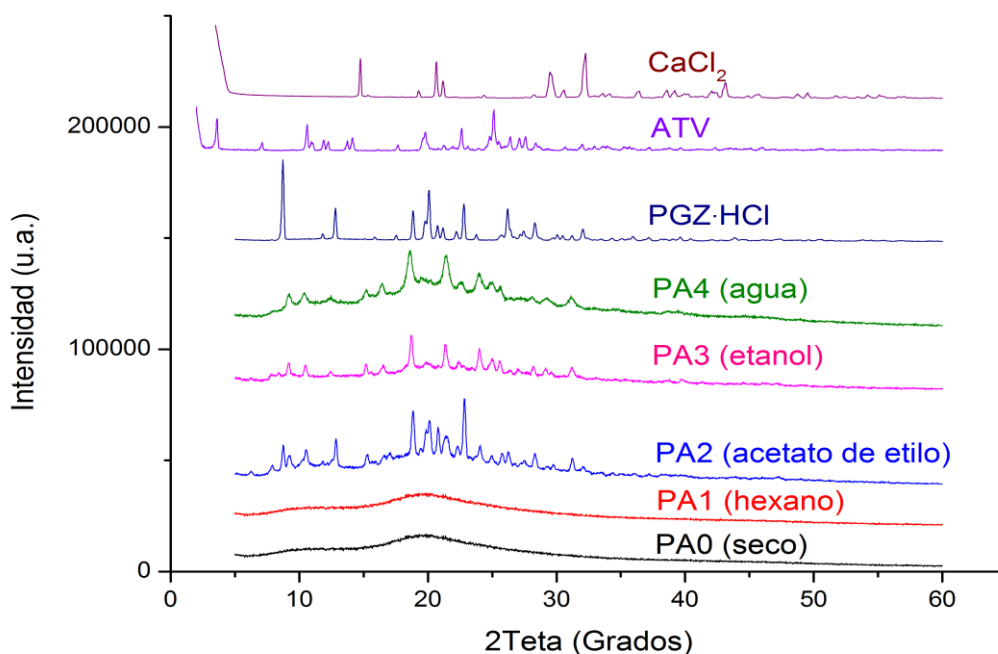


Figura. 50 DRXP para sales multicomponentes tipo PA.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Sin embargo, la formación aparente de CaCl_2 aunque muy pequeña, se logra observar una reflexión cerca de 32° en 2θ para las fases PA2, PA3 y PA4. Por otro lado, las reflexiones de PA3 y PA4 parecen similares, con la pequeña diferencia de que PA4 presenta una contribución amorfa mayor a la que tiene PA3.

Con base en los resultados obtenidos, se decidió extender el estudio por medio de MAD por tiempos más largos utilizando como disolvente etanol y sometiénolo a un T.t., establecido por los análisis de térmicos, Figura 51.

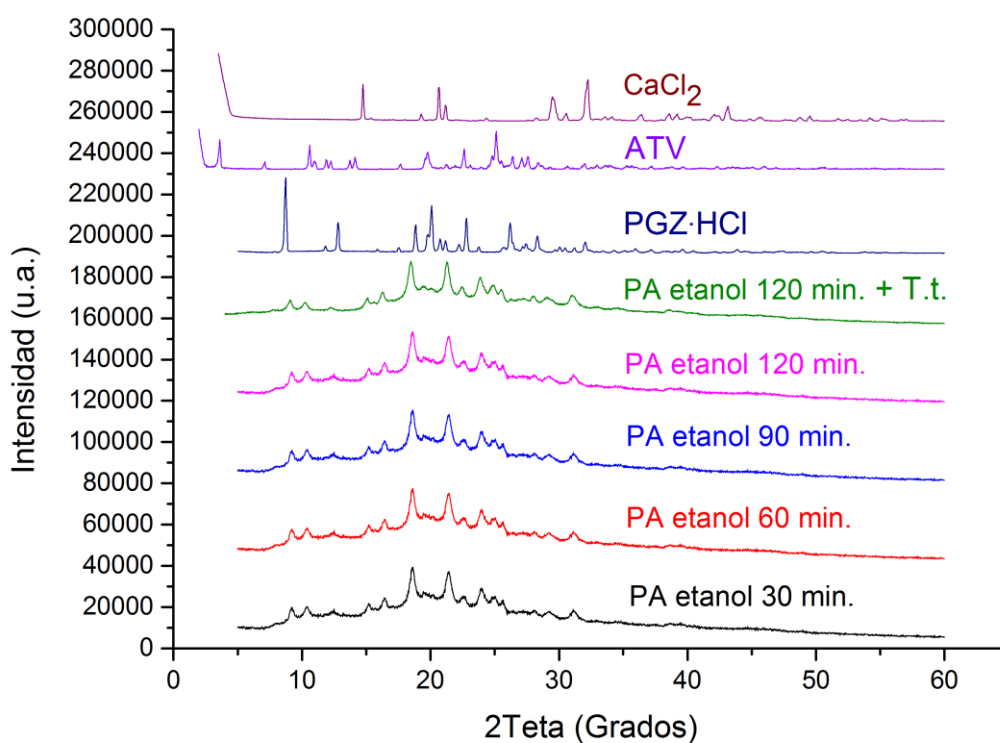


Figura. 51 DRXP para sal multicomponente tipo PA por medio de MAD usando etanol.

Con respecto a los difractogramas obtenidos, se puede observar que la formación de la sal multicomponente, no cambia con respecto al tiempo ni frente al tratamiento térmico. Sin embargo, la contribución amorfa que genera la ATV pura es de gran proporción en cada una de los difractogramas.

PF

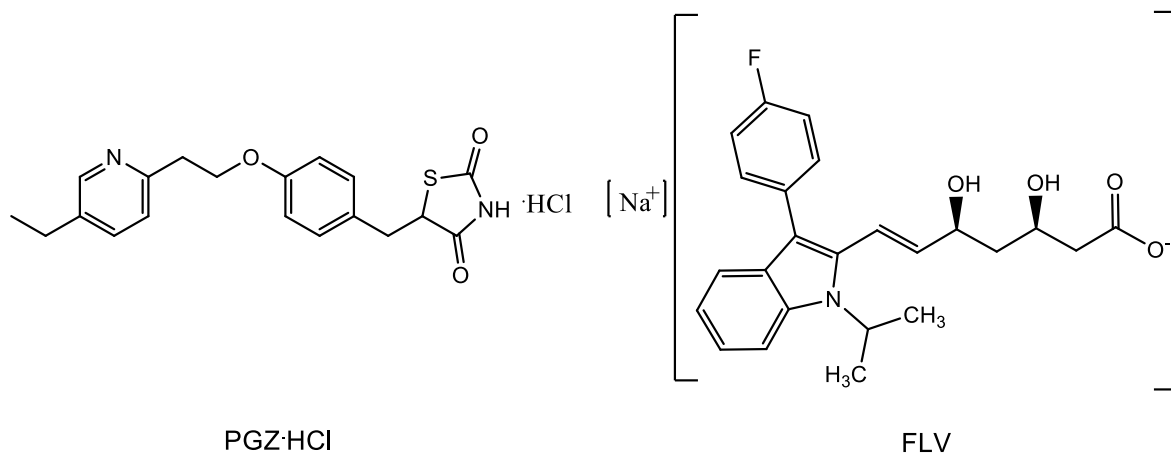


Figura. 52 Moléculas involucradas en la síntesis PF

DSC y TGA

Por medio de la Tabla 15, es posible observar que las masas iniciales fueron llevadas en una estequiometría inicial 1:1, para la exploración por MAD y MES combinando PGZ·HCl y FLV. Las reacciones fueron caracterizadas por DSC, Figura 52, y se pueden observar los termogramas apilados junto con sus materias primas.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

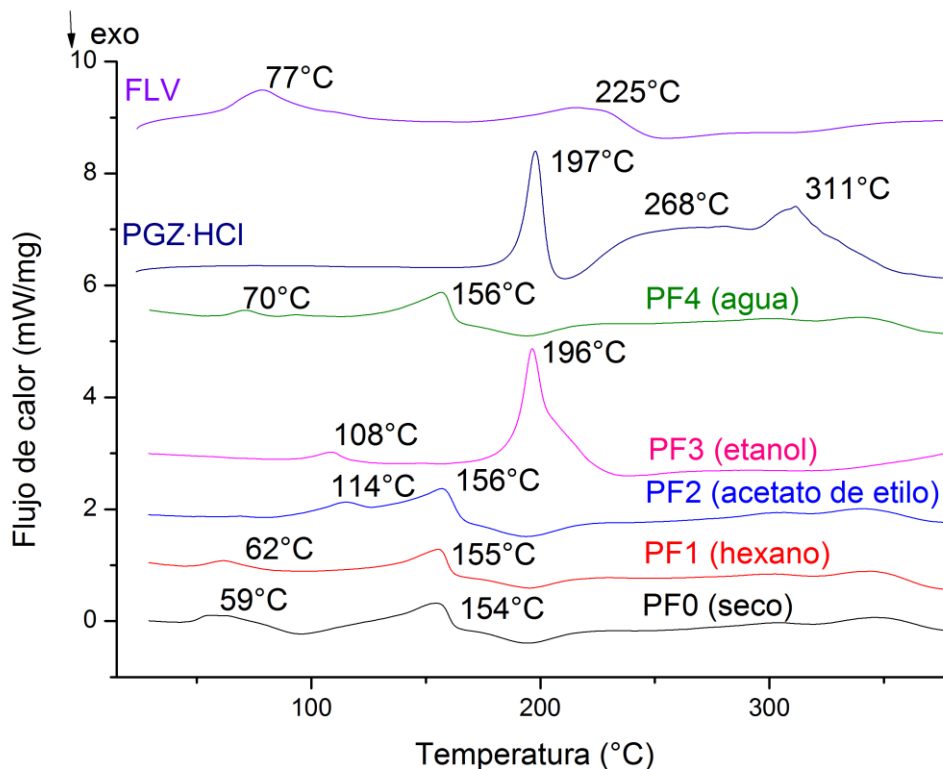


Figura. 53 DSC para sales multicomponentes tipo MF.

Para FLV se puede apreciar que el primer evento térmico ocurre en 77 °C y corresponde a la liberación de una molécula de agua, con respecto a los datos proporcionados por el TGA de la materia prima, mientras que en 225 °C ocurre el proceso de descomposición del IFA ^[40]. Para PGZ·HCl, se puede observar un pico endotérmico en 197 °C que se atribuye a su punto de fusión, mientras que a partir de 210 °C comienza la descomposición del IFA ^[49,50].

En la Tabla 18 se puede ubicar la información sobre los datos térmicos (DSC) de las sales multicomponente del tipo PF, donde se pueden observar las temperaturas en las que se llevan a cabo los eventos térmicos, así como los ΔH_{fus} asociados a las transiciones de fase.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Calorimetría									
IFA/IFA	Punto de fusión experimental [°C]	Pico endotérmico [°C]			Temperatura de inicio [°C]			ΔH [J/g]	
PF0	136-138	56 ^a		155 ^b	48 ^a		125 ^b	12 ^a	39 ^b
PF1	127-130	61 ^a		155 ^b	51 ^a		135 ^b	10 ^a	46 ^b
PF2	125-127	115 ^a		157 ^b	97 ^{a, b}			99 ^{a, b}	
PF3	110-112	109 ^a		196 ^b	98 ^a		188 ^b	9 ^a	224 ^b
PF4	117-120	71 ^a	93 ^b	157 ^c	59 ^a	92 ^b	119 ^c	5 ^a	1 ^b 48 ^c

^a1er, ^b2o y ^c3er evento endotérmico

Tabla. 18 Datos térmicos para sales multicomponente tipo PF

Para PF0 y PF1 se observa que el primer pico térmico se encuentra en 56 °C y 61 °C, respectivamente. El segundo pico endotérmico se encuentra, para ambos en 155 °C. Dados los ΔH_{fus} , la temperatura de inicio y los picos endotérmicos, se puede observar que los perfiles térmicos son semejantes entre sí. Dados los termogramas de TGA, (Anexo XXVI-XXX) y Figura 54, los picos endotérmicos observados en 56 °C (PF0) y 61 °C (PF1) se asocian con la pérdida de moléculas de agua, sin embargo, no se pudieron calcular por medio de TGA. Los picos endotérmicos en 155 °C se atribuyen a la formación de la sal.

De la misma forma PF2 presenta un perfil térmico similar a PF0 y PF1, con dos picos endotérmicos traslapados en 115 °C y 157 °C. El pico en 115 °C se atribuye a moléculas de agua unidas y en 157 °C se asocia a la formación de la sal.

Por otro lado, PF3 presenta un pequeño pico endotérmico en 109 °C con $\Delta H_{fus} = 9$ J/g, en comparación con el segundo pico endotérmico $\Delta H_{fus} = 224$ J/g. El primer evento térmico en 109 °C está asociado con la pérdida de agua absorbida, sin embargo, mediante el TGA no fue posible calcular la masa pérdida. Para el segundo pico endotérmico ubicado en 196°C, se observa una transición de fase bien definida que en conjunto con su TGA determina una pérdida de masa de 178 g/mol (21.54%, en el intervalo de 170-280° C), y posteriormente se observa otra pérdida de masa de 227.90 g/mol (27.58%, en el intervalo de 280-400° C). Ambas pérdidas dan una masa total de 405.90 g/mol, y este valor es muy parecido al

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

peso molecular correspondiente del anión de FLV (410.47 g/mol), por lo que se sugiere que el anión FLV es el primero en descomponerse.

Por otro lado, PF4 muestra dos picos endotérmicos en 71 °C y 93 °C con un ΔH_{fus} de baja magnitud, si se compara con el pico endotérmico ubicado en 157 °C. De acuerdo al TGA en el intervalo de 30-170 °C hay una pérdida de masa de 3.21% (equivalente a la pérdida de 7 g/mol), que no puede asociarse directamente a la pérdida de agua probablemente porque la velocidad de calentamiento es muy rápida. Posterior al pico en 157 °C se observa un proceso exotérmico que puede ser debido a un proceso de recristalización dado que se dio un rearrreglo molecular por la expulsión de las moléculas de H₂O [52]. Y finalmente los eventos endotérmicos en 299 y 340 °C son debidos a los procesos de descomposición de la fase sólida.

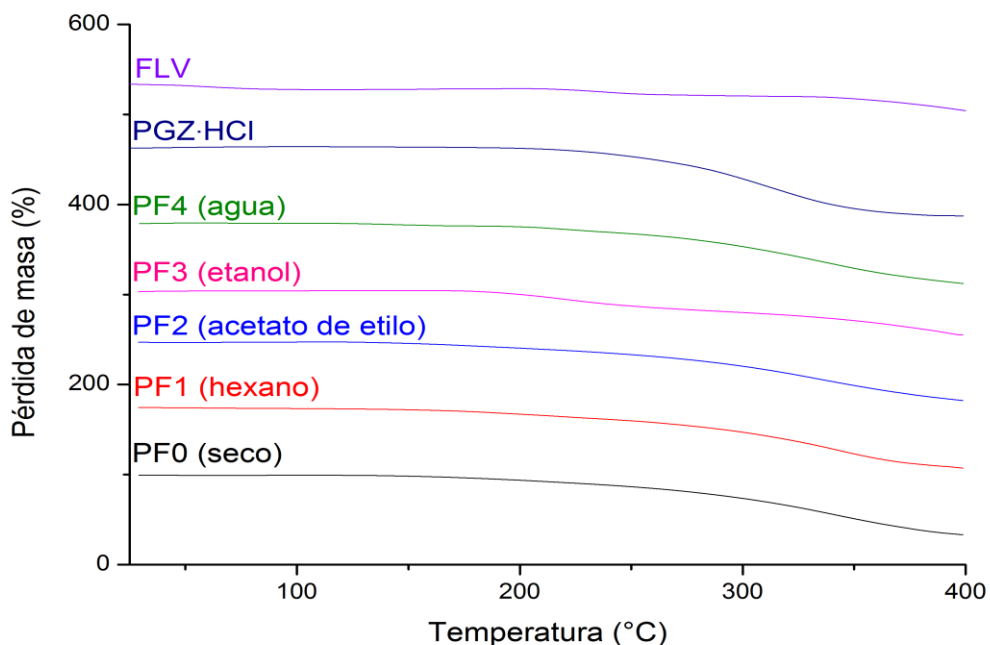


Figura. 54 TGA para sales multicomponente tipo PF

FT-IR

Para hallar las bandas de vibración características capaces de confirmar la formación de nuevas sales multicomponente, se usaron como evidencia los

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

desplazamientos causados por interacciones intermoleculares, principalmente por medio de la formación del sintón B, Figura 55. En la Tabla 19 se resumen los distintos tipos de vibraciones características de la materia prima en comparación con cada sal multicomponente.

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
			IFA/IFA									
	PGZ·HCl ^[51]	FLV ^[41]	PF0	\Delta v	PF1	\Delta v	PF2	\Delta v	PF3	\Delta v	PF4	\Delta v
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
O-H estiramiento	-	3337	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C=O estiramiento	-	1587	1575	11	1575	11	1578	8	1575	11	1572	14
C-O estiramiento	-	1216	1248	32	1251	35	1251	35	1251	35	1251	35
N-H estiramiento ^(a)	1600	-	1607	7	1607	7	1607	7	1607	7	1607	7
C=O estiramiento ^(b)	1240	-	1246	6	1251	11	1251	11	1251	11	1251	11
N-H flexión ^(c)	500	-	515	15	515	15	515	15	515	15	515	15

$$\Delta v = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 19 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo PF.

Se puede observar que para las vibraciones de FLV correspondientes al estiramiento de -OH en 3337 cm⁻¹, en las sales multicomponente no hay vibraciones parecidas. Por otro lado, para las vibraciones de estiramiento de C=O ubicado en 1587 cm⁻¹, el Δv de PF0, PF1 y PF3 corresponde a 11 cm⁻¹, para PF2 el Δv es de 8 cm⁻¹ y para PF4 existe un mayor Δv que en la mayoría de las reacciones con 14 cm⁻¹.

Para las vibraciones de FLV por estiramiento de C-O ubicado en 1216 cm⁻¹, se puede observar que PF0 tiene un Δv de 32 cm⁻¹, mientras que las demás sales multicomponente presentan un Δv de 35 cm⁻¹. En esta vibración se observa que basta con que el disolvente sea ligeramente polar en la MAD para tener un Δv mayor.

Nuevamente se tomarán en cuenta las tres bandas de vibración características para detectar el sintón B ^[51].

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para la banda de estiramiento del -N-H (a) ubicado en 1600 cm^{-1} , en todas las sales multicomponente se observa un $\Delta\nu$ de 7 cm^{-1} . Mientras que para el estiramiento del grupo de C-O (b) ubicado en 1240 cm^{-1} , todas las sales multicomponente presentan un $\Delta\nu$ de 11 cm^{-1} , con excepción de PF0 que tiene un $\Delta\nu$ de 6 cm^{-1} . Por último, la flexión de N-H (c) ubicada en 500 cm^{-1} presenta un $\Delta\nu$ de 15 cm^{-1} . Estos $\Delta\nu$ observados en las bandas (a), (b) y (c) comparados entre los IFA puros y las nuevas sales multicomponente indican la formación del sintón B.

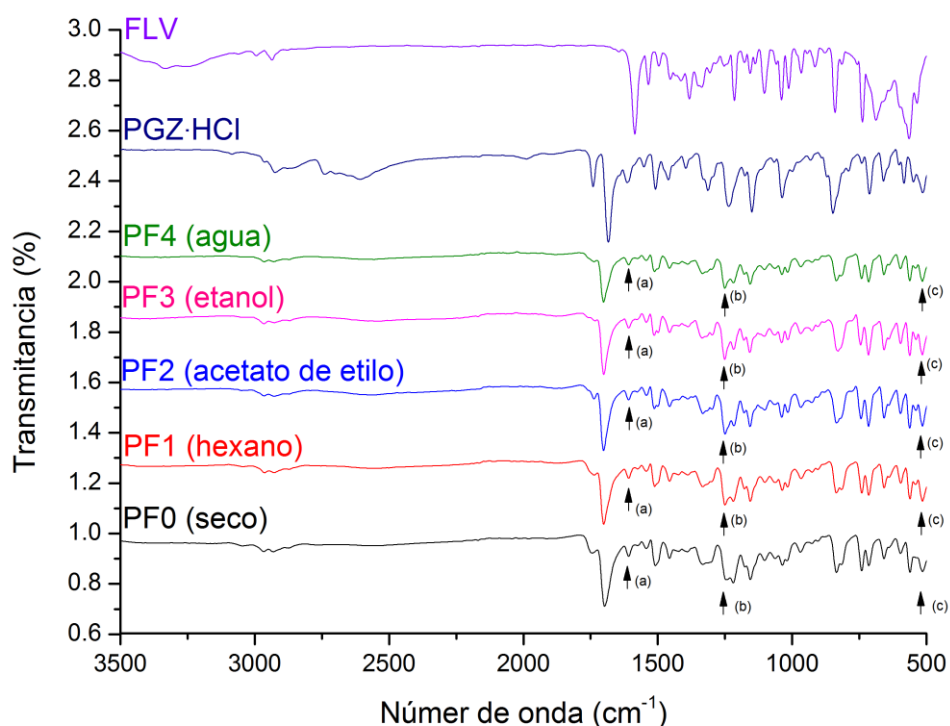


Figura. 55 FT-IR para sales multicomponente tipo PF

DRXP

Análisis adicionales fueron llevados a cabo por DRXP, Figura 56. Para las sales multicomponente se puede observar que para PF0, PF1 y PF4 tienen el mismo perfil de difracción ya que las reflexiones son las mismas para las tres reacciones, sin embargo, conforme aumenta la polaridad del disolvente, la intensidad de la difracción es mayor, haciendo a PF4 el mejor ejemplo de ello.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para PF2 y PF3 se puede observar una gran similitud entre ambos, a excepción del intervalo de reflexión 19-21° en 2θ, en el cuál para PF2 se observa una reflexión acompañada de una pequeña reflexión casi imperceptible, mientras que en el caso de PF3 se puede observar un par de reflexiones poco definidas.

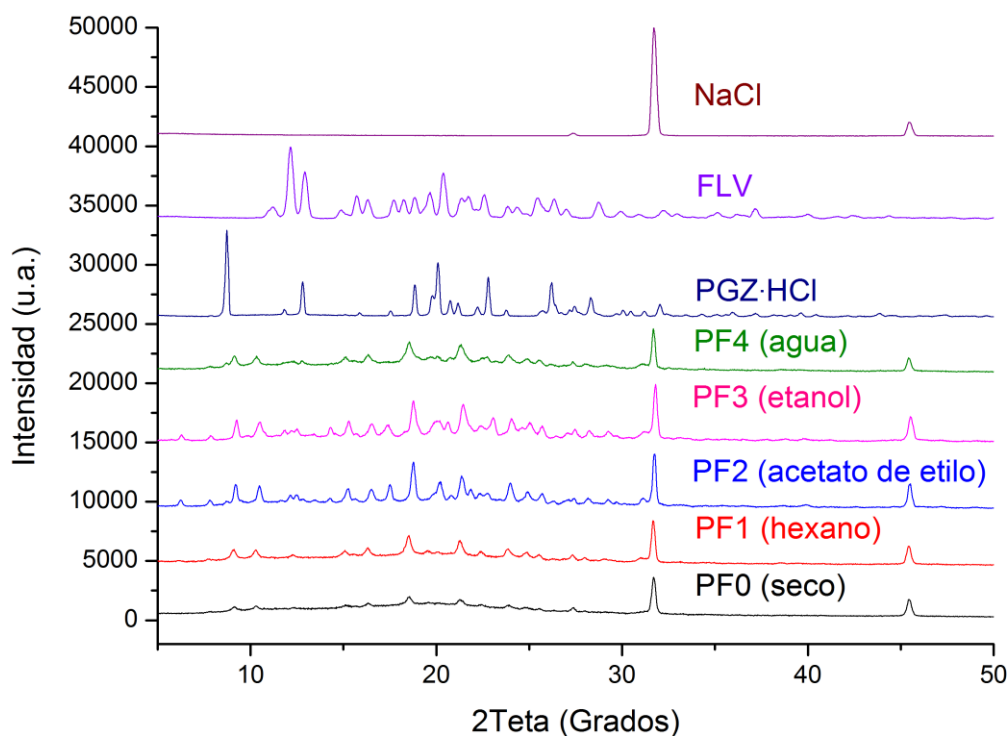


Figura. 56 DRXP para sales multicomponentes tipo PF

En general las reacciones presentan la formación de NaCl, que es el subproducto esperado tras la formación de una de la sal multicomponente. Esto se puede aseverar gracias a las reflexiones ubicadas en 32° y 45° en 2θ, características del subproducto. Las sales multicomponente resultan tener diferentes reflexiones a sus correspondientes materias primas, lo que habla de la formación de un nuevo material cristalino.

Se eligió PF3 (etanol), ya que presentó los mejores resultados en la mayoría de los análisis aplicados. En la Figura 57, se pueden observar los difractogramas de la sal PF3 tras alargar los tiempos de reacción y aplicar un T.t. La formación de la

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

nueva sal multicomponente se puede apreciar desde los primeros 30 minutos, y se puede observar que el tiempo no afecta a la formación del compuesto, así como después de haber aplicado el T.t. Tras la formación de NaCl es claro que la formación de la sal multicomponente se llevó a cabo dadas las reflexiones características.

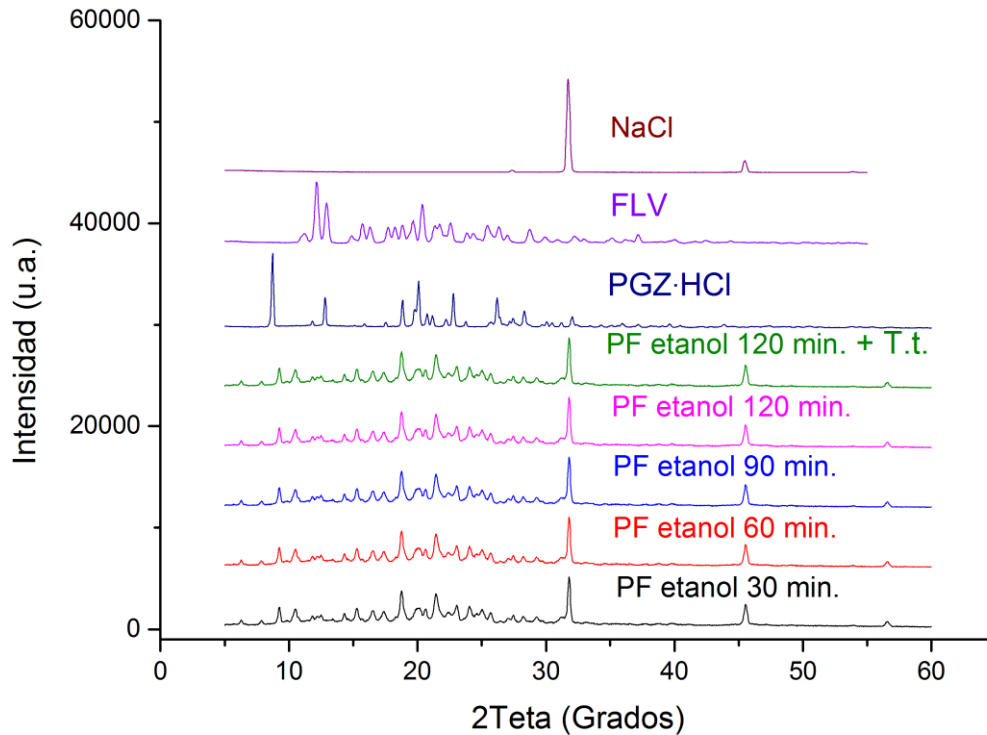


Figura. 57 DRXP para sal multicomponente tipo PF por medio de MAD usando etanol.

PP

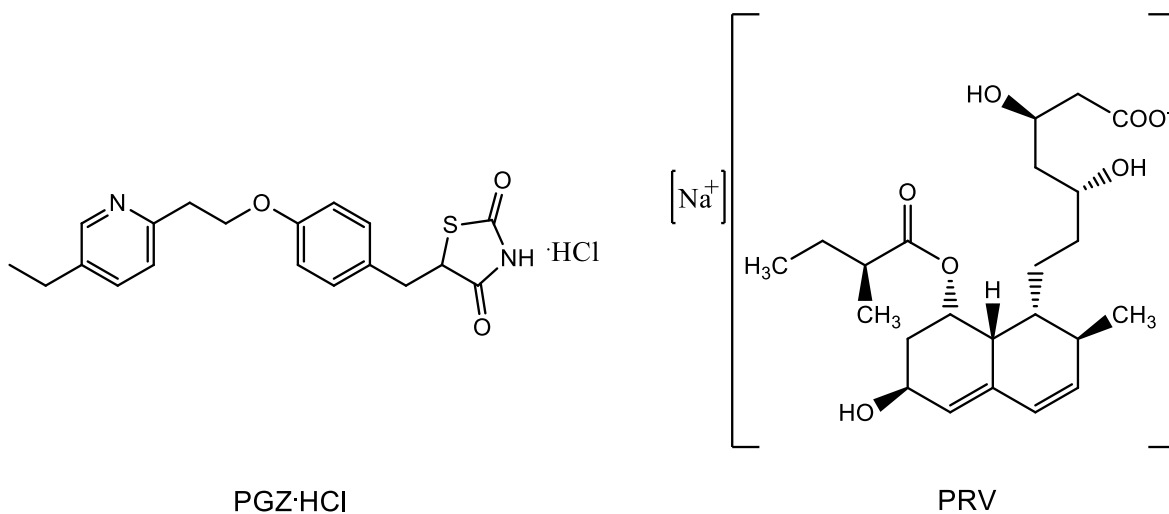


Figura. 58 Moléculas involucradas en la síntesis PP

DSC y TGA

Como se señala en la Tabla 15, las reacciones se llevaron a cabo en una estequiometría inicial 1:1 para las sales multicomponente provenientes de PGZ·HCl y PRV. En principio, las reacciones se caracterizaron por análisis térmicos de DSC y TGA, apilando los termogramas de las nuevas sales multicomponente junto con sus materias primas, Figura 59.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

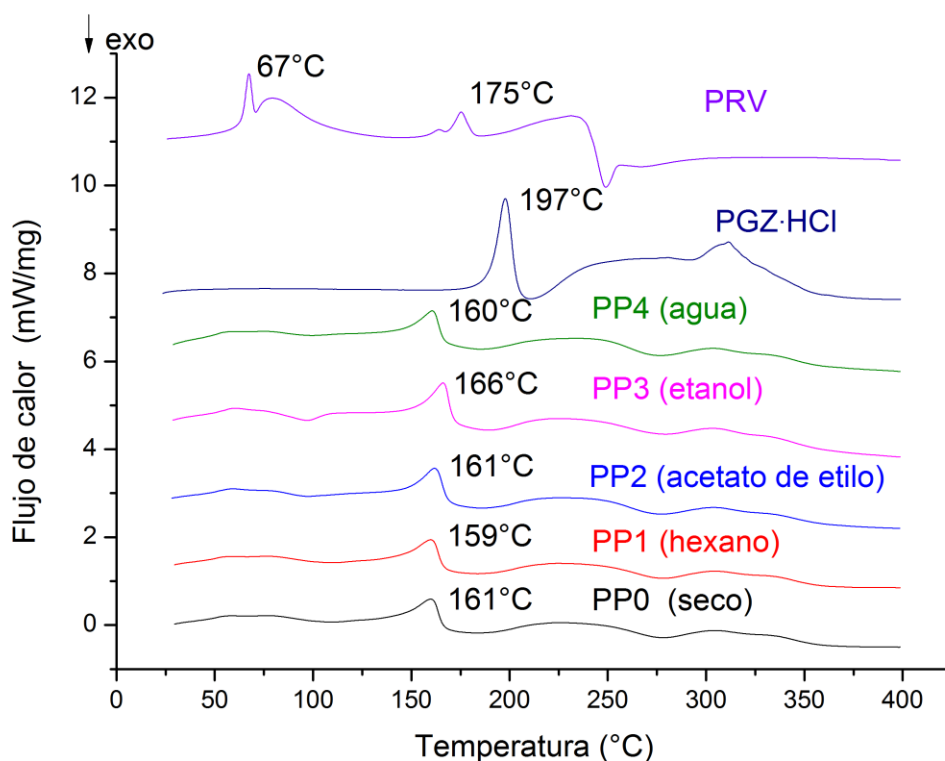


Figura. 59 DSC para sales multicomponente tipo PP

Por un lado en el termograma correspondiente a PRV, el primer pico endotérmico está ubicado en 67 °C y corresponde a un proceso de deshidratación, ya que PRV es un compuesto higroscópico. El segundo pico ubicado en 175 °C se determina como el punto de fusión del compuesto; y finalmente en 248°C se ubica la temperatura de descomposición [44]. Mientras que para PGZ·HCl, se puede observar un pico endotérmico en 197 °C que se atribuye a su punto de fusión, mientras que a partir de 210 °C comienza la descomposición del IFA [49,50].

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Calorimetría													
IFA/IFA	Punto de fusión experimental [°C]	Pico endotérmico [°C]				Temperatura de inicio [°C]				ΔH [J/g]			
		80 ^a	161 ^b	223 ^c	304 ^d	41 ^a	119 ^b	188 ^c	280 ^d	37 ^a	63 ^b	91 ^c	54 ^d
PP0	135-138	80 ^a	161 ^b	223 ^c	304 ^d	41 ^a	119 ^b	188 ^c	280 ^d	37 ^a	63 ^b	91 ^c	54 ^d
PP1	150-152	77 ^a	160 ^b	225 ^c	301 ^d	28 ^a	112 ^b	185 ^c	279 ^d	41 ^a	64 ^b	93 ^c	67 ^d
PP2	138-140	59 ^a	162 ^b	227 ^c	304 ^d	40 ^a	100 ^b	188 ^c	279 ^d	38 ^a	83 ^b	97 ^c	59 ^d
PP3	100-106	60 ^a	166 ^b	224 ^c	304 ^d	50 ^a	144 ^b	191 ^c	280 ^d	5 ^a	63 ^b	94 ^c	61 ^d
PP4	130-132	74 ^a	161 ^b	236 ^c	304 ^d	41 ^a	121 ^b	186 ^c	278 ^d	25 ^a	55 ^b	103 ^c	63 ^d

^a1er, ^b2o, ^c3er y ^d4o evento endotérmico

Tabla. 20 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo PP.

Cuando se compara entre si las sales multicomponente, se puede observar que el efecto del disolvente no muestra influencia alguna en la formación de la fase sólida, Tabla 20. Ya que para todas las sales multicomponente existen cuatro picos endotérmicos característicos. El primer pico endotérmico ubicado en el intervalo 59-80 °C, se debe a un proceso de deshidratación, sin embargo, no se pudo determinar por medio de TGA cuantas moléculas de H₂O se perdieron, con excepción de PP4 de 1.52% (equivalente a 12.75 g/mol que es una molécula de H₂O)

El segundo pico endotérmico ubicado en el intervalo 161-166 °C se asocia a la temperatura de fusión del compuesto ya que el pico endotérmico muestra una transición de fase de mayor uniformidad a comparación de los demás picos endotérmicos. Sin embargo, a partir de 120 °C, para la mayoría de la sales (sin contar a PP3), el compuesto comienzan a tener una pendiente de pérdida de masa y por tanto, los picos ubicados en los intervalos de 223-236 °C y 301-304 °C se asocian a las transiciones por descomposición del compuesto, ya que no existe una zona plana que denote una pérdida asociable a una fracción de la sal.

La estabilidad de la sal PP3 frente a la temperatura resulta ser mayor (Anexo XXXI-XXXV) que las demás sales ya que la pérdida de masa para este compuesto comienza a partir de 150 °C.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

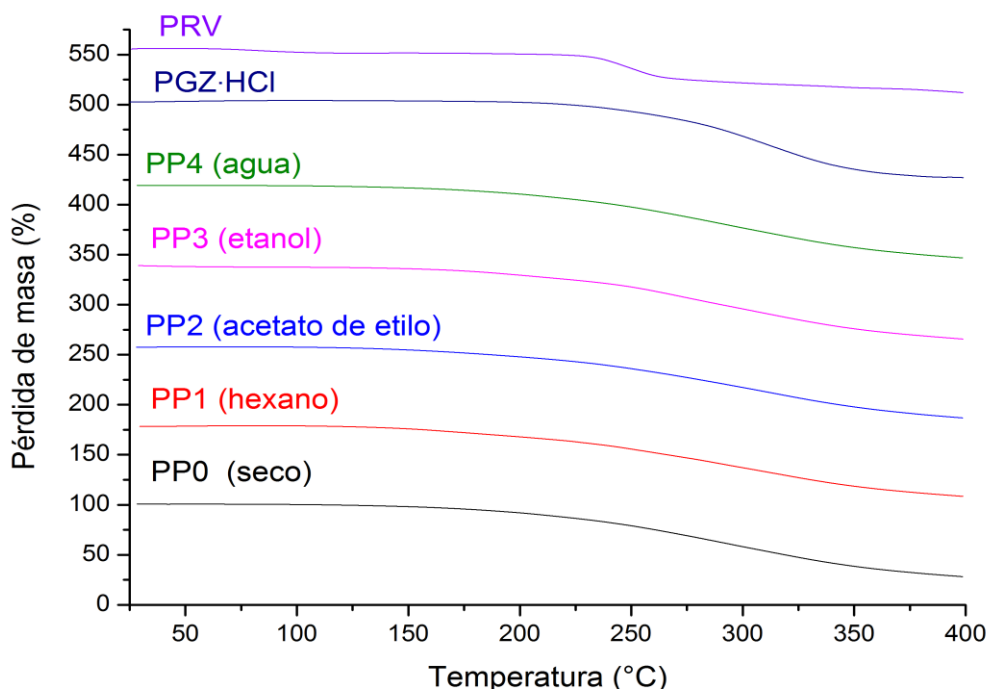


Figura. 60 TGA para sales multicomponentes tipo PP.

FT-IR

Posteriormente las sales multicomponente fueron analizadas por FT-IR. Se hallaron vibraciones características correspondientes a la formación del sintón B, Figura 61. En la Tabla 21, se observan las vibraciones correspondientes a la materia prima sobre grupos funcionales específicos y los cambios en las bandas de vibración que son afectadas por la nueva interacción intermolecular.

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
			IFA/IFA									
	PGZ·HCl ^[51]	PRV ^[44,45]	PP0	\Delta v	PP1	\Delta v	PP2	\Delta v	PP3	\Delta v	PP4	\Delta v
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
C=O estiramiento	-	1572	1575	3	1572	0	1575	3	1578	6	1575	3
COO ⁻ estiramiento	-	1403	1384	19	1384	19	1384	19	1384	19	1384	19
N-H estiramiento ^(a)	1600	-	1607	7	1611	11	1611	11	1611	11	1607	7
C=O estiramiento ^(b)	1240	-	1179	61	1179	61	1179	61	1179	61	1183	57
N-H flexión ^(c)	500	-	515	15	515	15	515	15	515	15	515	15

$$\Delta v = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 21 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo PP.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para las vibraciones de C=O de estiramiento ubicadas en 1572 cm^{-1} para PRV pura PP1 no presenta ningún tipo de $\Delta\nu$, mientras que para PP0, PP2 y PP4 se tiene un $\Delta\nu$ de 3 cm^{-1} y para PP3 tiene un $\Delta\nu$ de 6 cm^{-1} . Mientras, para la flexión de $-\text{COO}^-$ ubicada en 1403 cm^{-1} se tiene un $\Delta\nu$ de 19 cm^{-1} para todas las fases multicomponente.

Nuevamente se utilizarán modos de vibración característicos para detectar la formación del sintón B para las nuevas sales multicomponente^[51]. Para la vibración correspondiente al grupo N-H (a) ubicado en 1600 cm^{-1} tiene un $\Delta\nu$ de 7 cm^{-1} para PP0 y PP4, mientras que para PP1, PP2 y PP3 se tiene un $\Delta\nu$ mayor, con 11 cm^{-1} .

Para las vibraciones del grupo C=O (b) ubicado en 1240 cm^{-1} , se ve distanciado por parte de todas las sales multicomponente a 61 cm^{-1} , excepto por PP4 que tiene un $\Delta\nu$ de 57 cm^{-1} . Por último, la flexión del grupo N-H (c) se ubica en 500 cm^{-1} con un $\Delta\nu$ de 15 cm^{-1} para todos los casos. Estos $\Delta\nu$ observados en las bandas (a), (b) y (c) comparados con los IFA puros y las sales multicomponente indican la formación de sintón B.

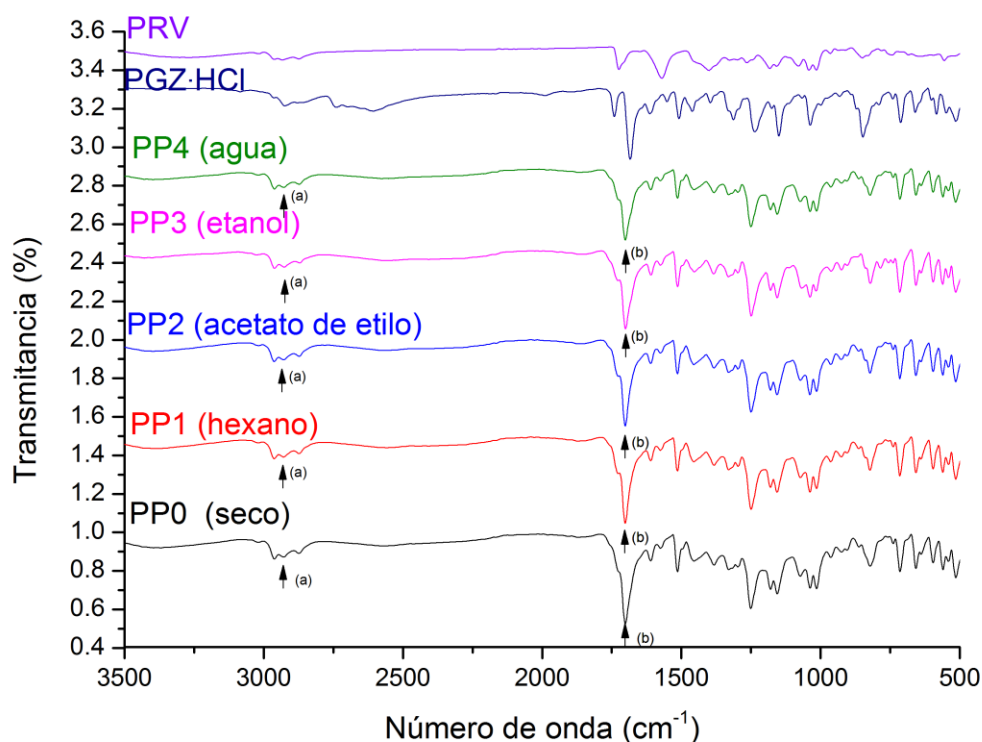


Figura. 61 FT-IR para sales multicomponente tipo PP

DRXP

Las sales multicomponente se analizaron por DRXP, Figura 62, y se comparan las reflexiones de las materias primas con las sales multicomponentes. Se puede observar que las reflexiones provenientes de PRV en el intervalo 9-11° en 2θ son las únicas que se mantienen dentro de las reflexiones de todas las sales multicomponente. Por otro lado, las reflexiones provenientes de PGZ·HCl no destacan en las demás fases multicomponente.

Las grandes diferencias en los patrones de difracción de las sales multicomponente con respecto a sus materias primas, dan evidencia de la formación de un nuevo material cristalino. Además, la formación de NaCl es evidente gracias a sus reflexiones características ubicadas en 32° y 45° en 2θ , lo que da pie a aseverar que existe la formación de un nuevo compuesto, el cual es independiente del disolvente que se utilice en la MAD o en MES.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

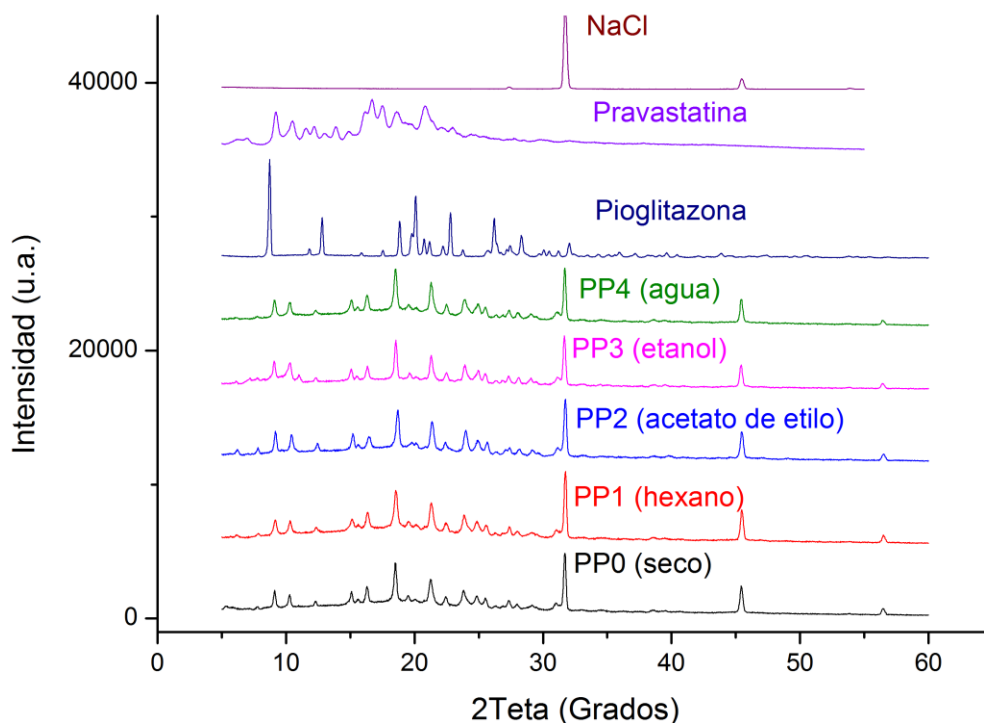


Figura. 62 DRXP para sales multicomponente tipo PP.

Para determinar el disolvente adecuado, se seleccionó aquel que tuviera un mejor comportamiento dentro de los análisis, desde las pruebas térmicas hasta las reflexiones en DRXP. En conjunto con los análisis se seleccionó PP3 como el mejor candidato para continuar con la MAD, Figura 63.

A la reacción PP3 se le prolongaron los tiempos de MAD de 15 minutos a 2 horas, más el T.t. Sin embargo, tras los primeros 30 minutos de reacción se puede observar que la sal multicomponente y el NaCl, con sus reflexiones características ubicadas en 32° y 45° en 2θ , indican que la formación de la sal multicomponente ya ha sido llevada a cabo. La sal multicomponente tiene una gran estabilidad a la molienda mecánica, ya que conforme pasa el tiempo no se observa una formación de material amorfo en sus reflexiones. De la misma forma, se asevera la estabilidad al T.t. al que fue sometida.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

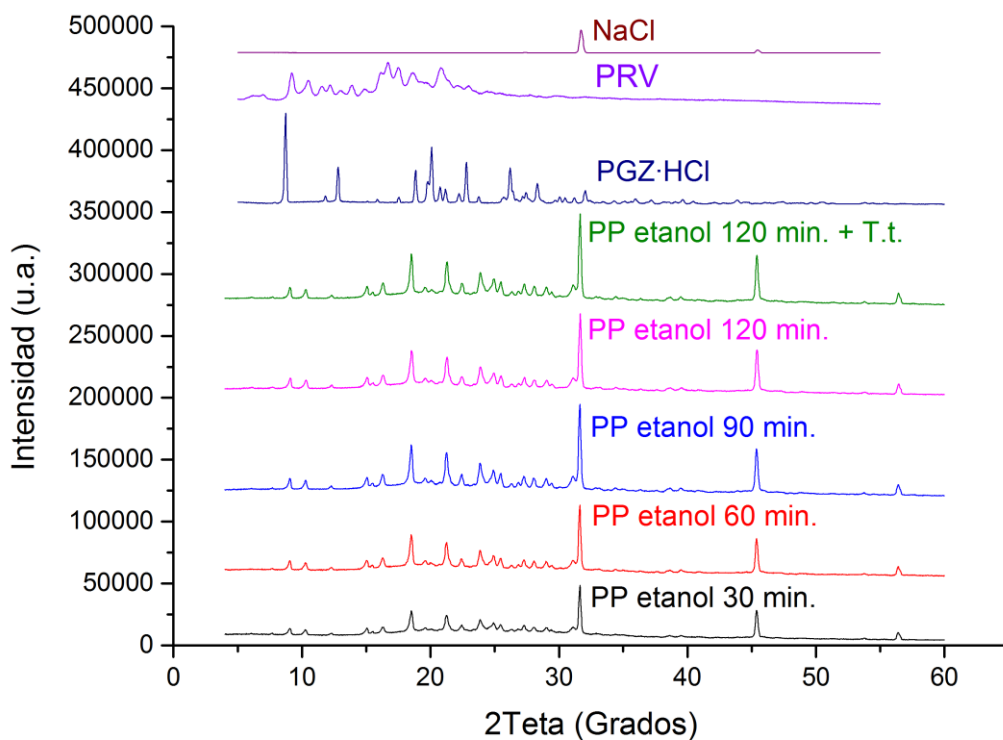


Figura. 63 DRXP para sal multicomponente tipo PP por medio de MAD usando etanol.

PR

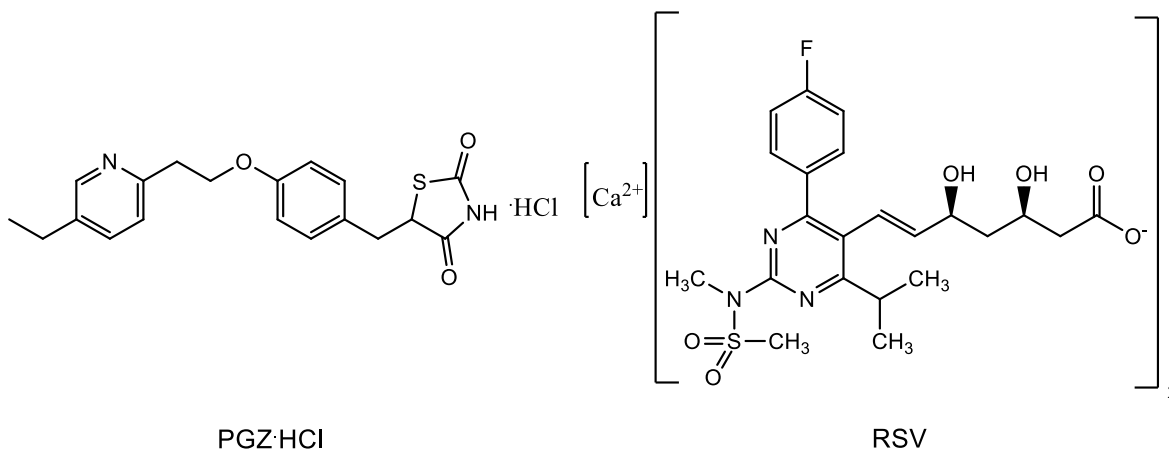


Figura. 64 Moléculas involucradas en la síntesis PR

DSC y TGA

La reacción de PGZ·HCl y RSV fueron llevadas a cabo en una relación estequiométrica inicial 1:1, como se observa en la Tabla 16. Las reacciones fueron llevadas a cabo por MAD y MES. Inicialmente, las reacciones fueron caracterizadas por DSC y TGA. Los termogramas de DSC para las sales multicomponente aunados a sus materias primas fueron apilados para comparar sus transiciones de fase y picos endotérmicos, Figura 65.

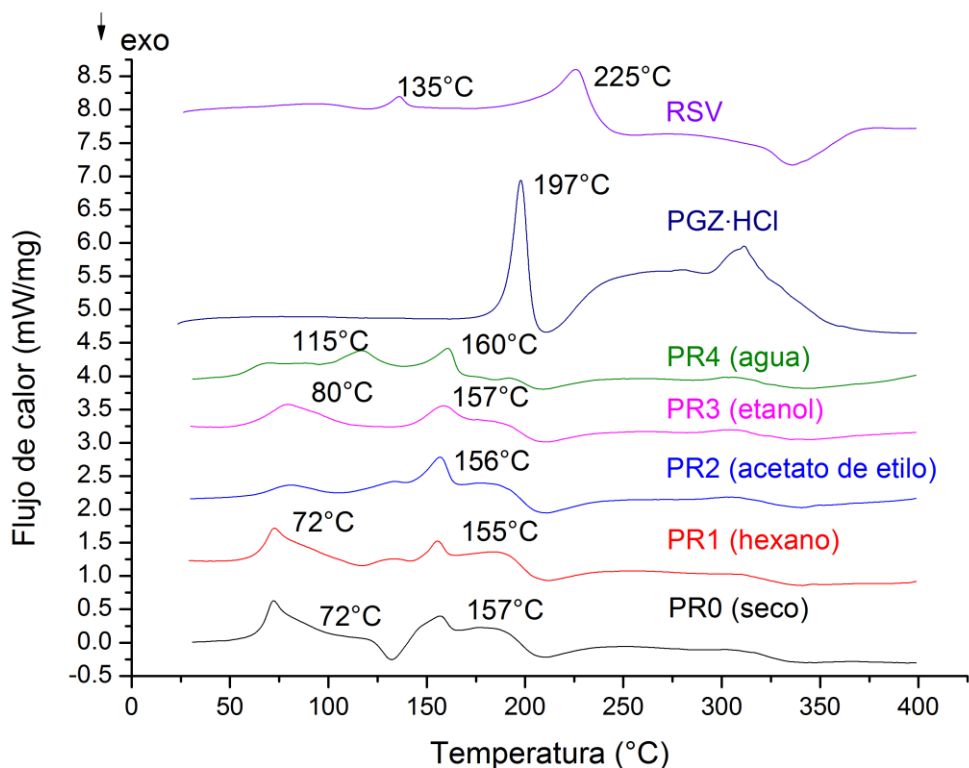


Figura. 65 DSC para sales multicomponente tipo PR.

El termograma de RSV ^[46] muestra un pico endotérmico en el intervalo 70-110 °C que corresponde a un proceso de deshidratación, debido al carácter higroscópico del compuesto, mientras que en 136 °C se observa un pico endotérmico que se atribuye a su punto de fusión; finalmente, en 225 °C es un pico endotérmico asociado a la descomposición del IFA ^[46]. En cuanto a PGZ·HCl se le asocia un pico endotérmico en 197 °C que corresponde al punto de fusión, mientras que a partir de 210 °C comienza la descomposición del compuesto ^[49,50].

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La información de los termogramas se recopila en la Tabla 22, lo que servirá para la comparación numérica entre las sales multicomponente y sus materias primas.

Calorimetría										
IFA/IFA	Punto de fusión [°C]	Pico endotérmico [°C]				Temperatura de inicio [°C]			ΔH [J/g]	
PR0	94-95	72 ^a		156 ^b		65 ^a	148 ^b		53 ^a	10 ^b
PR1	117-120	73 ^a	133 ^b	155 ^c	185 ^d	64 ^a	118 ^{b, c, d}		58 ^a	100 ^{b, c, d}
PR2	120-125	81 ^a	134 ^b	157 ^c	177 ^d	65 ^a	118 ^{b, c, d}		13 ^a	128 ^b
PR3	115-117	79 ^a	159 ^b	304 ^c		62 ^a	135 ^b	283 ^c	46 ^a	21 ^b 13 ^c
PR4	112-114	70 ^a	117 ^b	161 ^c	301 ^d	49 ^{a, b, c}		289 ^d	131 ^{a, b, c} 12 ^d	

^a1er, ^b2o, ^c3er y ^d4o evento endotérmico

Tabla. 22 Datos térmicos para las sales multicomponente tipo PR.

Se puede observar que existe un pico endotérmico en el intervalo 70-81 °C, y este se debe a un proceso de deshidratación que ocurre en todas las sales multicomponente (PR0: 1.53%, 13.08g/mol; PR1: 2.52 %, 21.71g/mol; PR3: 1.72%, 14.70g/mol; PR4 2.98%, 25.47g/mol), excepto para PR2 que pierde su masa hasta 100 °C (Anexo XXXVI-XL), con base a los termogramas de TGA, Figura 66.

De acuerdo con los segundos eventos endotérmicos de las sales, se puede aseverar que para los casos de PR1, PR2 y PR4, aún se encuentra una fase de RSV pura que es responsable de este evento endotérmico ya que en el intervalo 117-134 °C se lleva a cabo el punto de fusión del IFA mencionado. Mientras que en general, las transiciones de fase ubicadas en el intervalo 155-161 °C se deben a la formación de la sal multicomponente. Por último, la pérdida de masa final corresponde en general a la pérdida del ión H-PGZ⁺.

Con base a los datos de ΔH_{fus}, se puede asegurar que PR2 muestra un ΔH_{fus} mayor asociado a la transición de fase de la sal multicomponente, así como un pico endotérmico mejor definido.

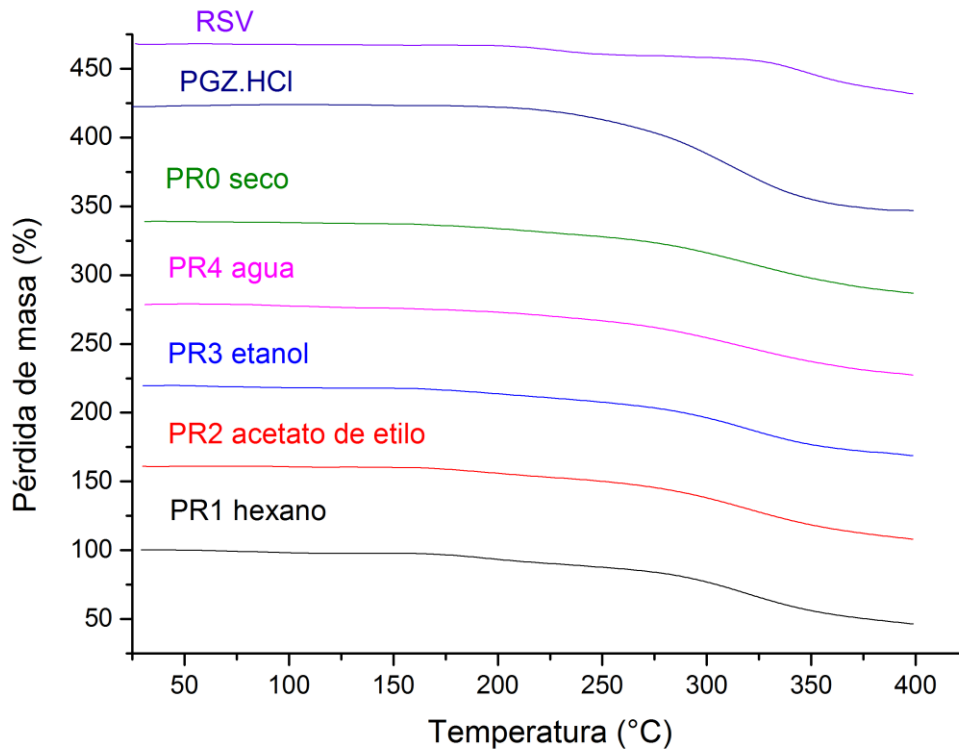


Figura. 66 TGA para sales multicomponente tipo PR.

FT-IR

En conjunto con los análisis térmicos se procedió con el análisis por FT-IR para la detección de las bandas de vibración características que fueran capaces de confirmar la formación de sales multicomponente, Figura 67. En la Tabla 23, se ven en comparación las bandas de vibración de la materia prima y las sales multicomponente.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Tipo de vibración	IFA puro		v Fase sólida									
	PGZ·HCl ^[51]	RSV ^[47,48]	IFA/IFA									
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	PR0	\Delta v	PR1	\Delta v	PR2	\Delta v	PR3	\Delta v	PR4	\Delta v
C=O estiramiento	-	1547	1543	5	1543	5	1546	2	1543	5	1543	5
S=O estiramiento	-	1382	1378	4	1378	4	1381	1	1378	4	1378	4
C-O flexión	-	1151	1151	1	1148	4	1151	1	1151	1	1151	1
N-H estiramiento ^(a)	1600	-	1603	3	1603	3	1603	3	1603	3	1603	3
C=O estiramiento ^(b)	1240	-	1230	10	1230	10	1230	10	1251	11	1251	11
N-H flexión ^(c)	500	-	515	15	515	15	515	15	515	15	515	15

$$|\Delta v| = |v_{\text{fase sólida}} - v_{\text{IFA puro}}|$$

Tabla. 23 Vibraciones de materia prima y sales multicomponente tipo PR.

Para la vibración de estiramiento para C=O ubicada en 1547 cm⁻¹ para RSV puro, comparándola con las sales multicomponente se observa un Δv de 2 cm⁻¹ para PR2, mientras que para los demás casos existe una diferencia de Δv 5 cm⁻¹. El estiramiento de S=O ubicado en 1382 cm⁻¹ presenta un Δv de 4 cm⁻¹ para todas las fases, menos para PR2 que presenta un Δv de 1 cm⁻¹. La flexión de C-O ubicada en 1151 cm⁻¹ al compararse con las sales multicomponente se observa un Δv de 4 cm⁻¹ para PR1, mientras que para las demás sales multicomponente hay un Δv menor de 1 cm⁻¹.

Nuevamente se tomarán en cuenta las tres bandas de vibración características para detectar el sintón B ^[51]. Para el estiramiento de vibración de N-H (a) ubicado en 1600 cm⁻¹ se tiene un Δv de 3 cm⁻¹, para las sales multicomponente. Mientras que para la vibración del grupo C=O (b) en la región de 1240 cm⁻¹ al compararse con las sales multicomponente se tiene un Δv de 10 cm⁻¹. Por último, se ubica la vibración del grupo de N-H (c) en 500 cm⁻¹, al compararse con las sales multicomponente se ubica un Δv de 15 cm⁻¹ para todos los casos.

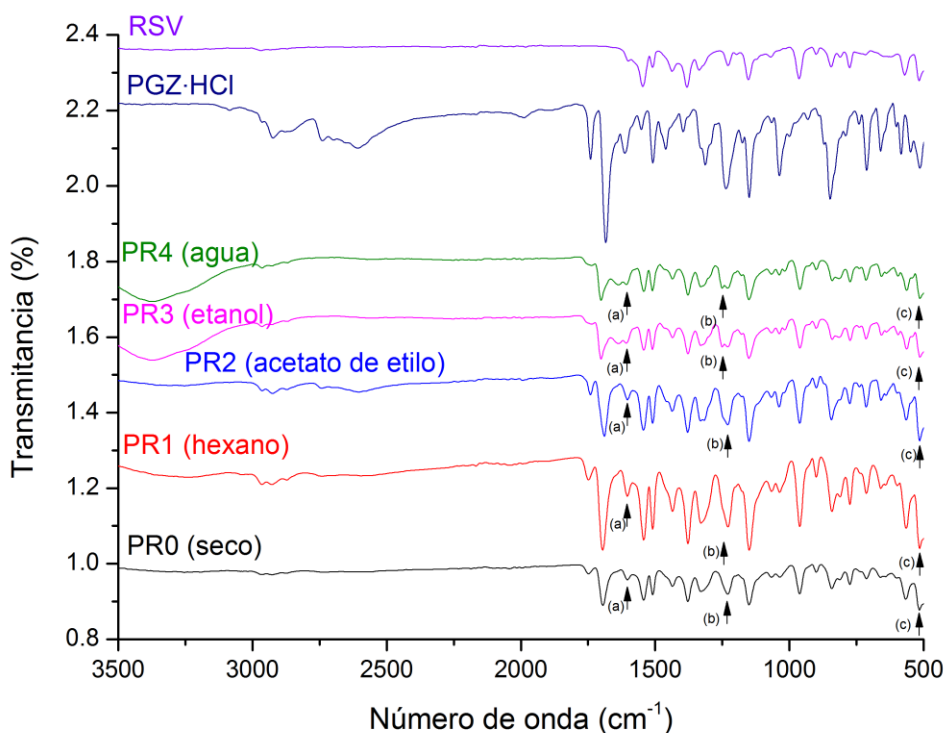


Figura. 67 FT-IR para sales multicomponente tipo PR.

DXRP

Como último análisis para las nuevas sales multicomponente se les hicieron DXRP, Figura 68. En primera instancia se puede apreciar que la naturaleza de RSV es amorfa, por lo que al analizar a PR0 se puede aseverar que la contribución amorfa se debe a RSV y que PGZ·HCl se ve ocluida, ya que no presenta ninguna reflexión.

Por otro lado, las reacciones de PR1, PR3 y PR4 presentan el mismo perfil de reflexiones en el intervalo de 8-32° en 2θ. Sin embargo, para PR2 existe un perfil de reflexiones muy diferente a las demás sales multicomponente, además de presentar una cristalinidad más definida que las demás.

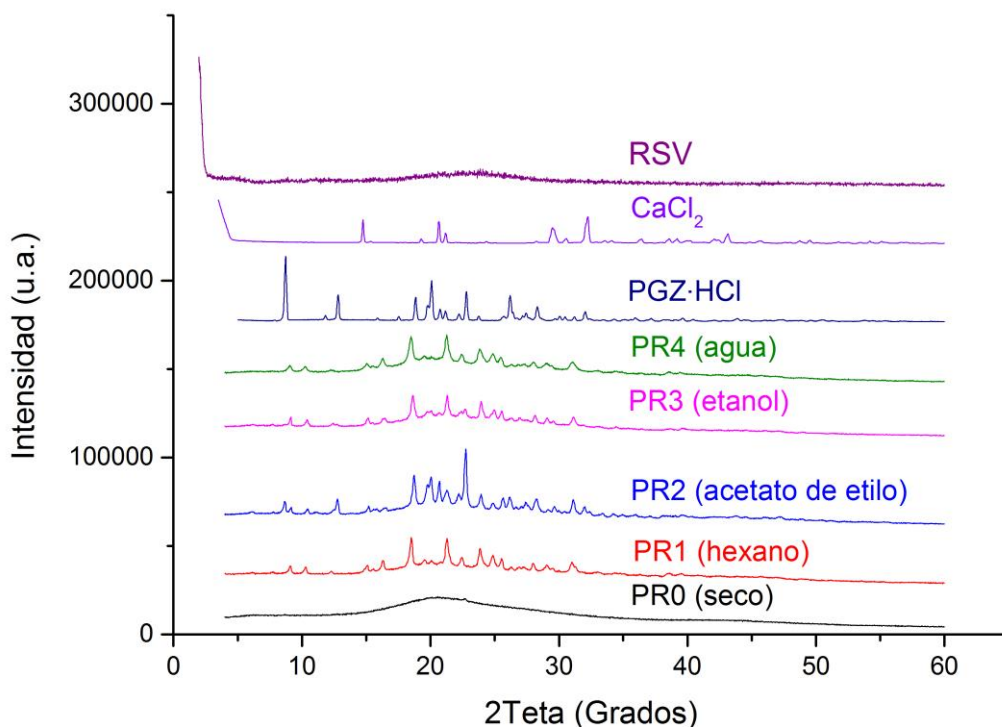


Figura. 68 DRXP para sales multicomponentes tipo PR.

Aunado a los análisis hechos previamente para las sales multicomponente, se determina a PR2 como la reacción más conveniente para extender los tiempos de reacción y administrar un T.t.

De acuerdo con la Figura 69 se puede observar que a 30 minutos de molienda, existe material cristalino, poco definido. A los 60 minutos la fase parece perder el grado de amorfo que aporta la RSV en la reacción, sin embargo a los 90 minutos de reacción se puede observar que el efecto de molienda comienza aportar un grado amorfo a la sal multicomponente.

Por último, para 120 minutos así como para el T.t., la naturaleza amorfa de RSV y la contribución amorfa que causa la molienda a la reacción, dan como resultado para la sal multicomponente un material poco cristalino, con una alta contribución amorfa (ninguna reflexión es parecida a las materias primas o a la apariencia inicial a los 15 minutos de reacción).

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

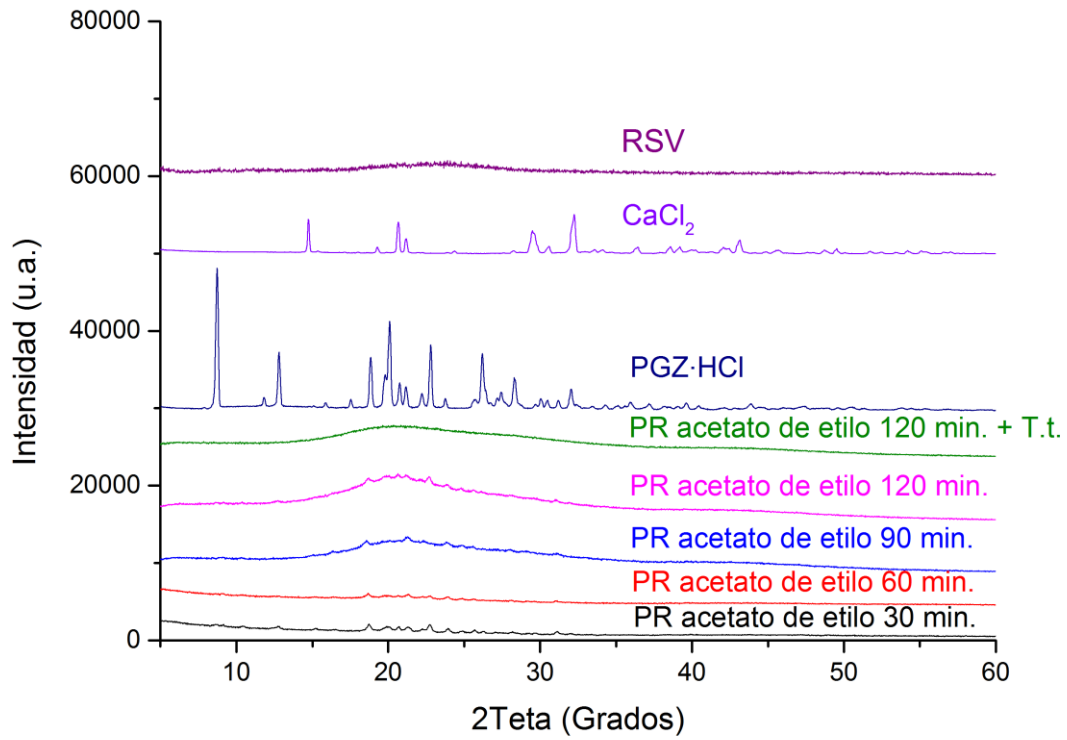


Figura. 69 DRXP para sal multicomponente tipo PR por medio de MAD usando acetato de etilo.

Conclusiones

Se determinaron las mejores condiciones para obtener las 8 sales multicomponente a través de métodos mecanoquímicos (con MAD o MES), conteniendo un fármaco para el control glucémico y una estatina, con ayuda de T.t. y periodos alargados de reacción en la molienda planetaria.

Con ayuda de los análisis hechos, se pudieron caracterizar las 8 sales multicomponente. Las fases sólidas multicomponente provenientes de las estatinas sódicas (FLV o PRV), presentan una inmediata formación de la sal multicomponente, con evidencia de la presencia de NaCl en los DRXP. Adicionalmente, las transiciones de fases son más homogéneas en los análisis térmicos DSC y TGA, y la formación de los sintones A y B fueron confirmados por vibraciones características en FT-IR.

Por otro lado, para la formación de hipoglicemiantes con estatinas del tipo cálcicas (ATV o RSV), se puede decir que a pesar de no haber una confirmación de la formación del subproducto CaCl_2 en DRXP, se pueden definir como coamorfos farmacéuticos gracias a los cambios fisicoquímicos que presentan en los estudios realizados por DSC y TGA, además de las interacciones intermoleculares presentes en la formación de los sintones A y B por FT-IR.

Aunque en la presente tesis sólo se describe la preparación y caracterización de estas sales fármaco: fármaco, se busca realizar en un futuro estudios explorando la potencial aplicación terapéutica de estas fases en el tratamiento de pacientes con DMT2 con hiperlipidemia.

Bibliografía

- (1) Rodríguez, A.; Martínez, L.; Sánchez, M. *Rev Cuba. Endocrinol* **2002**, *13* (3), 238–252.
- (2) Ruderman, N.; Prentki, M. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3* (4), 340–351.
- (3) Federación Mexicana de Diabetes A. C. Diabetes en México
<http://fmdiabetes.org/diabetes-en-mexico> (accessed Feb 25, 2017).
- (4) Salud, O. M. de la. Diabetes
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (accessed Feb 25, 2017).
- (5) Rendell, M. *Drugs* **2004**, *64* (12), 1339–1358.
- (6) Bolla, G.; Nangia, A. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (54), 8342–8360.
- (7) Tallarida, R. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *298* (3), 865–872.
- (8) Jia, J.; Zhu, F.; Cao, Z. W.; Li, Y. X.; Chen, Y. Z. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 111–128.
- (9) Statements, P. *Diabetes Care* **2012**, *35* (October 2011), S11–S63.
- (10) Grell, W.; Hurnaus, R.; Griss, G.; Sauter, R.; Rupprecht, E.; Mark, M.; Luger, P.; Nar, H.; Wittneben, H.; Müller, P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (26), 5219–5246.
- (11) Vilar, L.; Canadas, V.; Arruda, M. J.; Arahata, C.; Agra, R.; Pontes, L.; Montenegro, L.; Vilar, C. F. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **2010**, *54*, 311–318.
- (12) Inzucchi, S. E.; Berfenstal, R. M.; Buse, J. . B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D. R. *Diabetologia* **2012**, *55*, 1577–1596.
- (13) Ama Moor, V. J.; Ndongo Amougou, S.; Ombotto, S.; Ntone, F.; Wouamba, D. E.; Ngo Nonga, B. *Int. J. Vacular Med.* **2017**, *2017*, 1–5.

BIBLIOGRAFÍA

- (14) Morais, C. N.; Rodrigues, M. C.; Arruda, M. J.; Moura, L.; Vilar, L. *Arq. Bras. Endocrinologia Metabol.* **2010**, *54* (4), 362–368.
- (15) Atwood L. Jonathan, S. W. J. *Supramolecular Chemistry*, Second.; John Wiley & Sons, Ltd., 2009.
- (16) Desiraju, G. R.; Vittal, J. J.; Ramanan, A. *Crystal Engineering: A Textbook*; World Scientific, 2011.
- (17) Desiraju, G. R. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34* (21), 2311–2327.
- (18) Dance, I. *CrystEngComm* **2003**, *5* (37), 208–221.
- (19) Allen, F. H. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2002**, *58* (3 PART 1), 380–388.
- (20) Zhou, K.; Dong, H.; Zhang, H.-L.; Hu, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (41), 22448–22457.
- (21) Braga, D.; Maini, L.; Grepioni, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7638–7648.
- (22) Survanaravan, C.; Ashwini, N. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 906–923.
- (23) Johan, Wouters, Q. L. *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, RSC Drug D.; Johan, Wouters, Q. L., Ed.; 2011.
- (24) Cherukuvada, S.; Row, T. N. G. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 4187–4197.
- (25) Shayanfar, A.; Jouyban, A. *J. Pharm. Innov.* **2013**, *8*, 218–228.
- (26) Wairkar, S.; Gaud, R. *AAPS PharmSciTech* **2016**, *17* (3), 673–681.
- (27) Pindelska, E.; Sokal, A.; Kolodziejcki, W. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *117*, 111–1464.
- (28) Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (18), 7649.
- (29) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press, 1998.

BIBLIOGRAFÍA

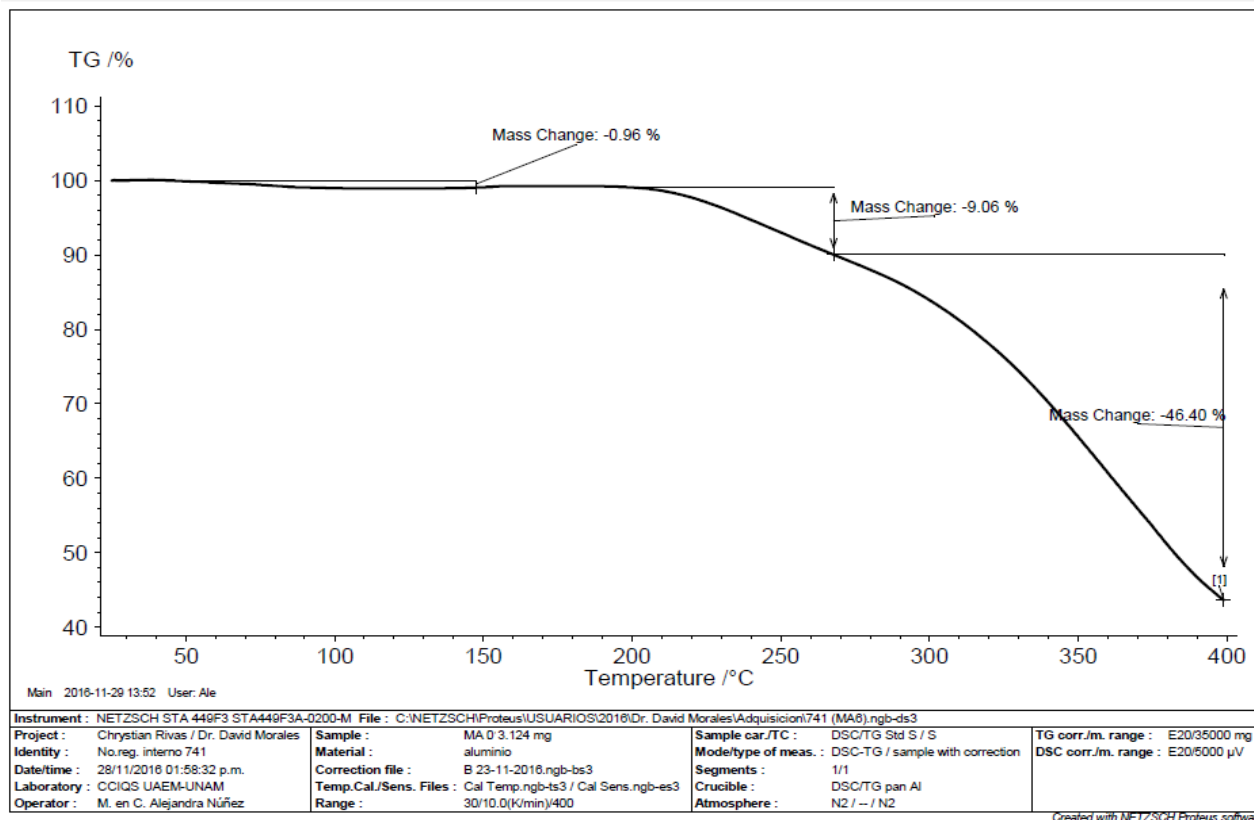
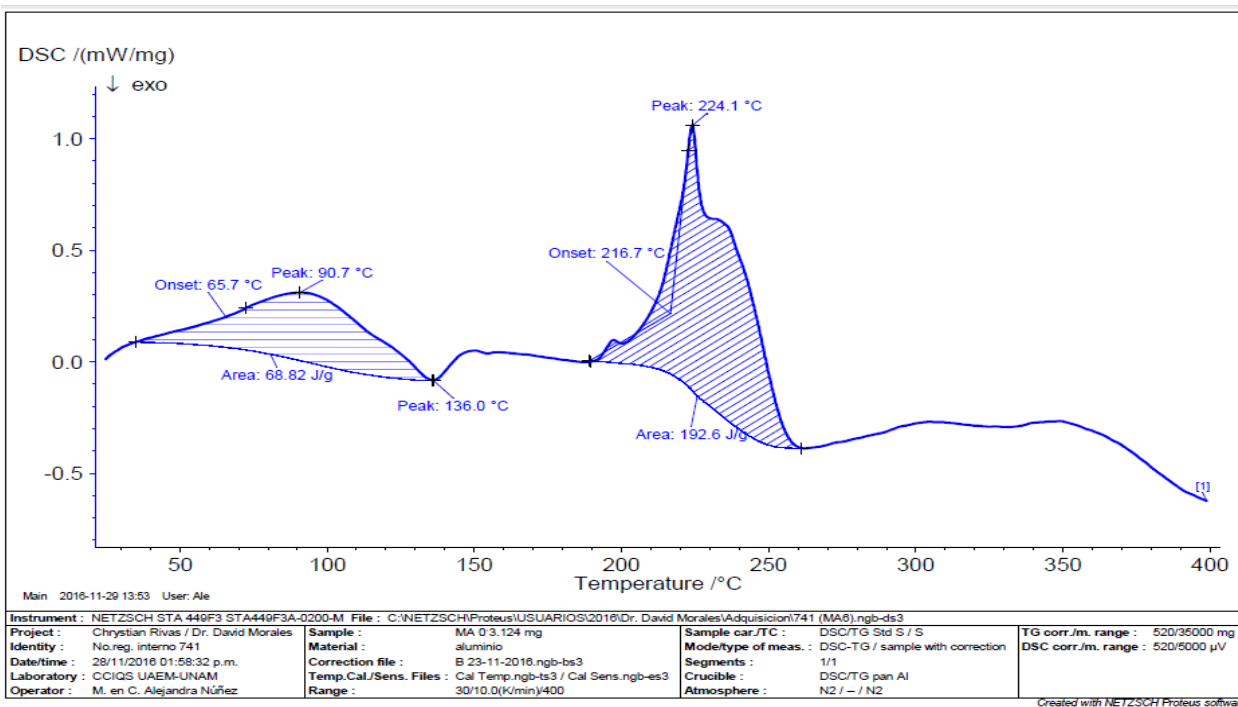
- (30) Coughlan, K. A.; Valentine, R. J.; Ruderman, N. B.; Saha, A. K. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **2014**, *7*, 241–253.
- (31) E.P., Jorge J.P., Ramón Schargrotsky, Herman Champagne, B. *Gac. Med. Mex.* **2014**, *150*, 128–136.
- (32) Nanubolu, J. B.; Sridhar, B.; Ravikumar, K.; Sawant, K. D.; Naik, T. A.; Patkar, L. N.; Cherukuvada, S.; Sreedhar, B. *Cryst. Engenning Community* **2013**, *15*, 4448–4464.
- (33) Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (12), 4533–4545.
- (34) Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. *Int. J. Pharm.* **2011**, *419* (1–2), 1–11.
- (35) Kobayashi, M.; Hattori, Y.; Sasaki, T.; Otsuka, M. *J. Pharm. Pharmacol.* **2017**, *69* (1), 15–22.
- (36) Brittain, H. G. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*; Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients; Elsevier Science, 1998.
- (37) Levina, E. O.; Lokshin, B. V.; Mai, B. D.; Vener, M. V. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, *659*, 117–120.
- (38) Kamino, A.; Koyano, H.; Ariga, K.; Kunitake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69* (12), 3619–3631.
- (39) Zundel, G. *J. Chem. Sociesty, Faraday Trans.* **1994**, *90* (8), 1095–1098.
- (40) Walker, G.; Römann, P.; Poller, B.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Rooney, J. S.; Huff, G. S.; Smith, G. P. S.; Rades, T.; Gordon, K. C.; Strachan, C. J.; Fraser-Miller, S. J. *Mol. Pharm.* **2017**, *14* (12), 4675–4684.
- (41) Karavas, E.; Koutris, E.; Papadopoulos, A. G.; Sigalas, M. P.; Nanaki, S.; Papageorgiou, G. Z.; Achilias, D. Z.; Bikiaris, D. N. *Int. J. Pharm.* **2014**, *466*

BIBLIOGRAFÍA

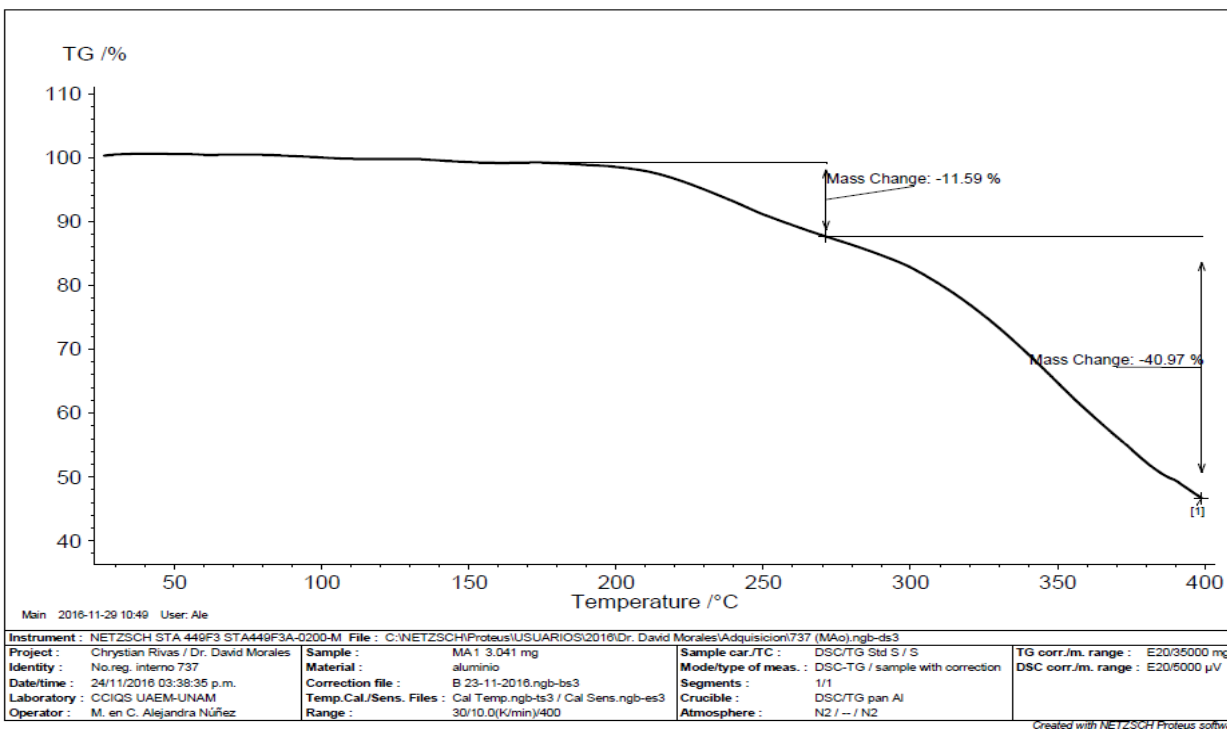
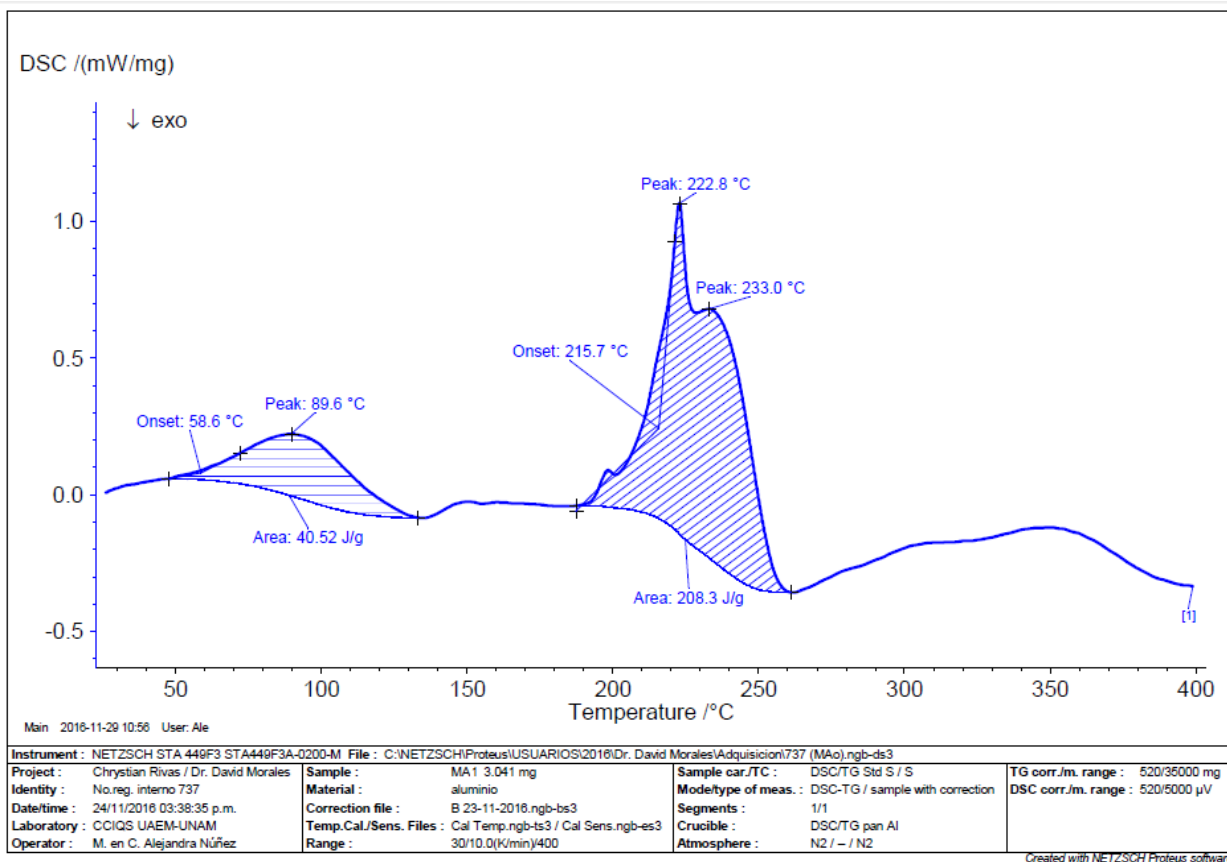
- (1–2), 211–222.
- (42) Gopi, S. P.; Ganguly, S.; Desiraju, G. R. *Mol. Pharm.* **2016**, *13* (10), 3590–3594.
- (43) Borgmann, S. H. M.; Bernardi, L. S.; Rauber, G. S.; Oliveira, P. R.; Campos, C. E. M.; Monti, G.; Cuffini, S. L.; Cardoso, S. G. *Pharm. Dev. Technol.* **2013**, *18* (2), 525–534.
- (44) Cunha, V. R. R.; Petersen, P. A. D.; Gonc, M. B.; Petrilli, H. M.; Taviotgueho, C.; Leroux, F.; Temperini, M. L. A.; Constantino, V. R. L.; Sp, P. *Chem. Mater.* **2012**, *24* (3), 1415–1425.
- (45) Martín-Islán, A. P.; Cruzado, M. C.; Asensio, R.; Sainz-Díaz, C. I. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110* (51), 26148–26159.
- (46) Ramkumar, Ponnuraj; Janakiraman, P; Sivaraman, Gopalakrishnan; Henald John, Jeyakumar; Vaddiboina, Venkaterwarlu; Deepak S, N. *Indo Am. J. Pharm. Res.* **2015**, *5* (2), 767–779.
- (47) Zhou, C.; Gao, W.; Lu, G.; Ding, J.; Wu, X.; Huang, X.; Chen, J.; Liu, M.; Jiang, J.; Wu, H. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *96* (1), 156–162.
- (48) Gupta, M. M.; Pandey, S.; Chauhan, B. S.; Gupta, N. *Turkish J. Pharm. Sci.* **2014**, *11* (3), 269–284.
- (49) Ulu, S. T.; Elmali, F. T. *Anal. Lett.* **2009**, *42* (14), 2254–2270.
- (50) Rao, B. P.; Baby, B.; Mathews, R.; Rajarajan, S.; Haritha, P.; Ramesh, K.; Gupta, N. V. K. *J. Microencapsul.* **2014**, *31* (4), 406–414.
- (51) Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Chakraborty, S.; Ganguly, S.; Desiraju, G. R. *CrystEngComm* **2013**, *15* (23), 4640.
- (52) Larsen, A. S.; Ruggiero, M. T.; Johansson, K. E.; Zeitler, J. A.; Rantanen, J. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17* (10), 5017–5022.

Anexos

Anexo I DSC y TGA MA0

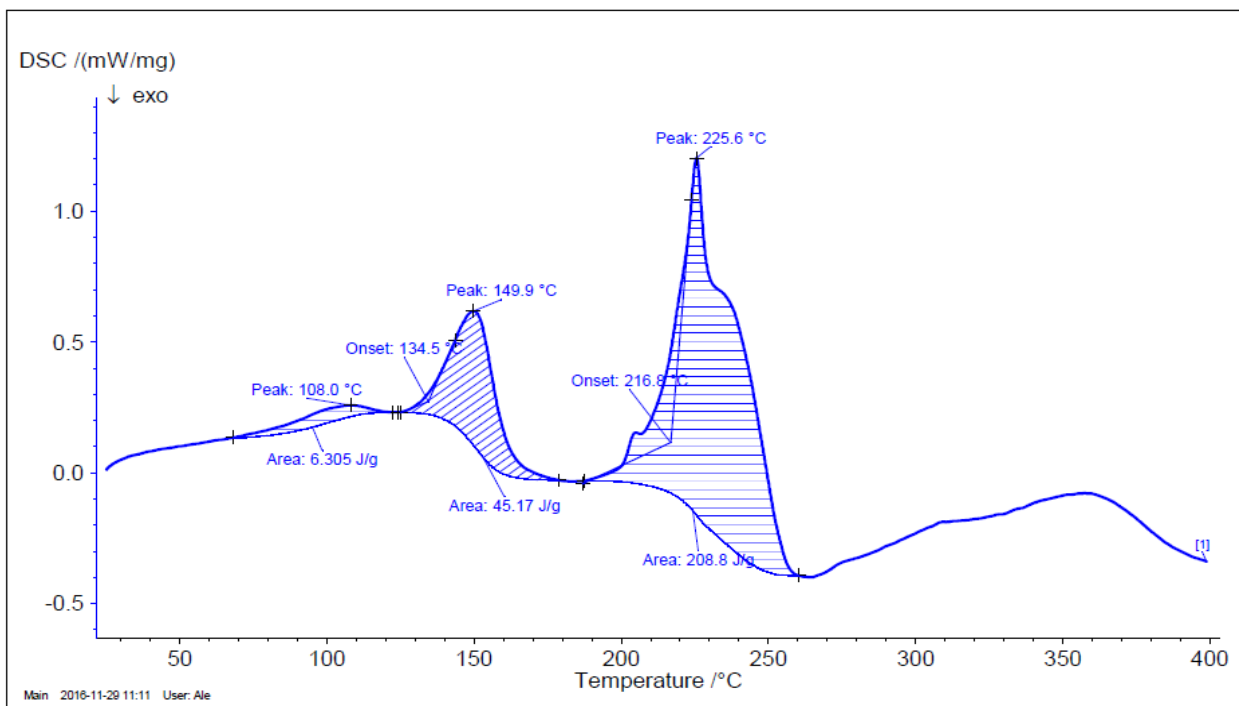


Anexo II DSC y TGA MA1



ANEXOS

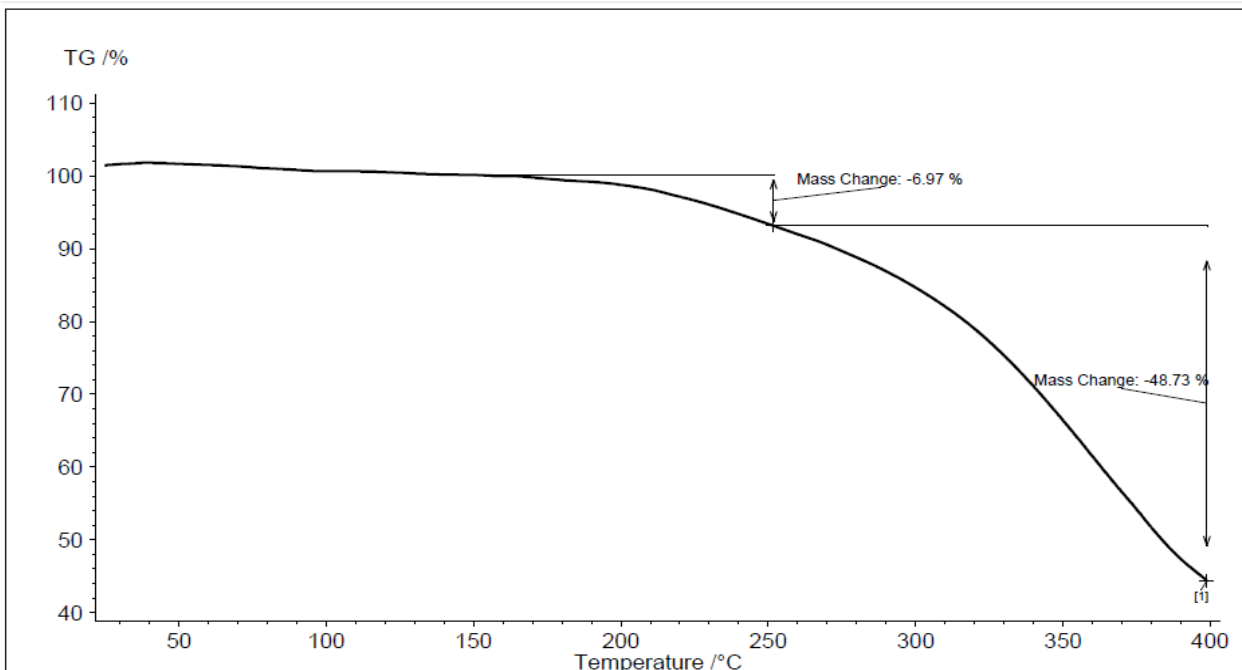
Anexo III DSC y TGA MA2



Main 2016-11-29 11:11 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2016\Dr. David Morales\Adquisicion\738 (MA2).ngb-ds3			
Project : Chyrtian Rivas / Dr. David Morales	Sample : MA 2 3.141 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : 520/35000 mg
Identity : No.reg. interno 738	Material : aluminio	Modeltype of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : 520/5000 μ V
Date/time : 24/11/2016 05:44:07 p.m.	Correction file : B 23-11-2016.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp./Cal./Sens. Files : Cal Temp.ngb-ts3 / Cal Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 30/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

Created with NETZSCH Proteus software



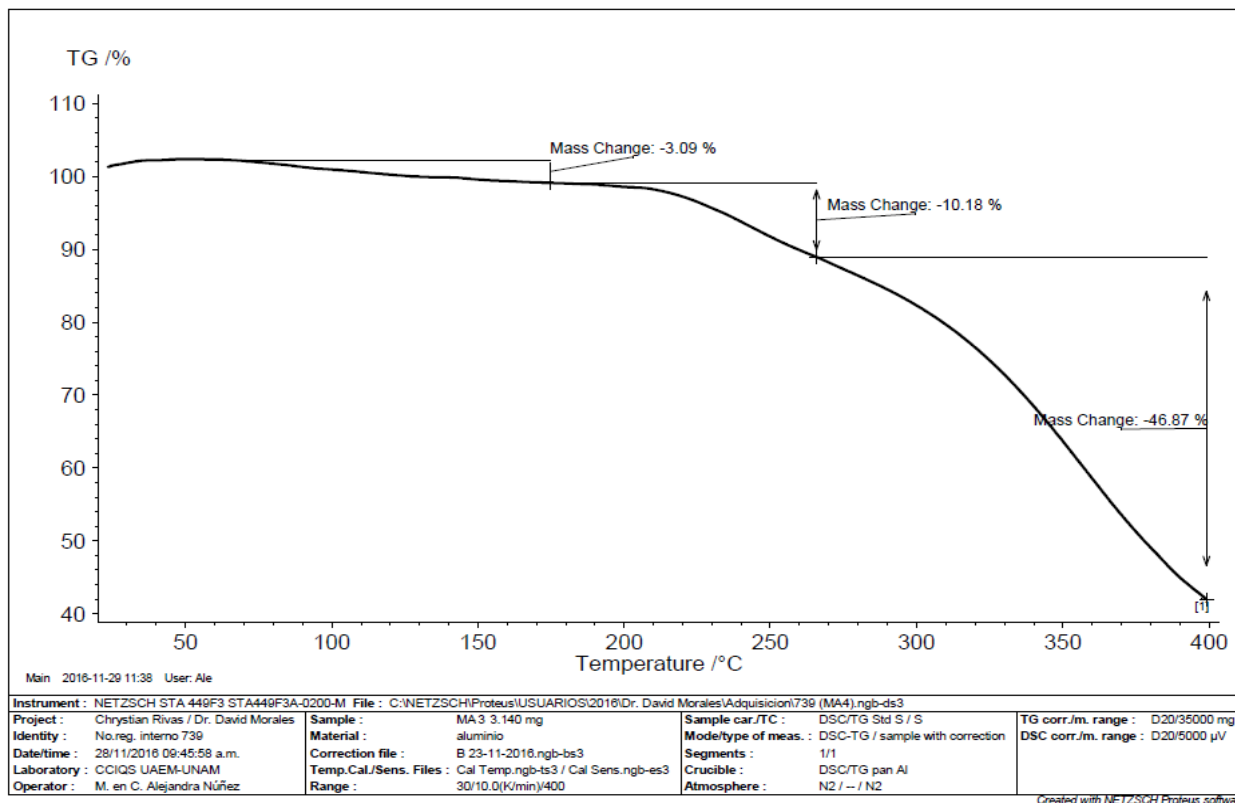
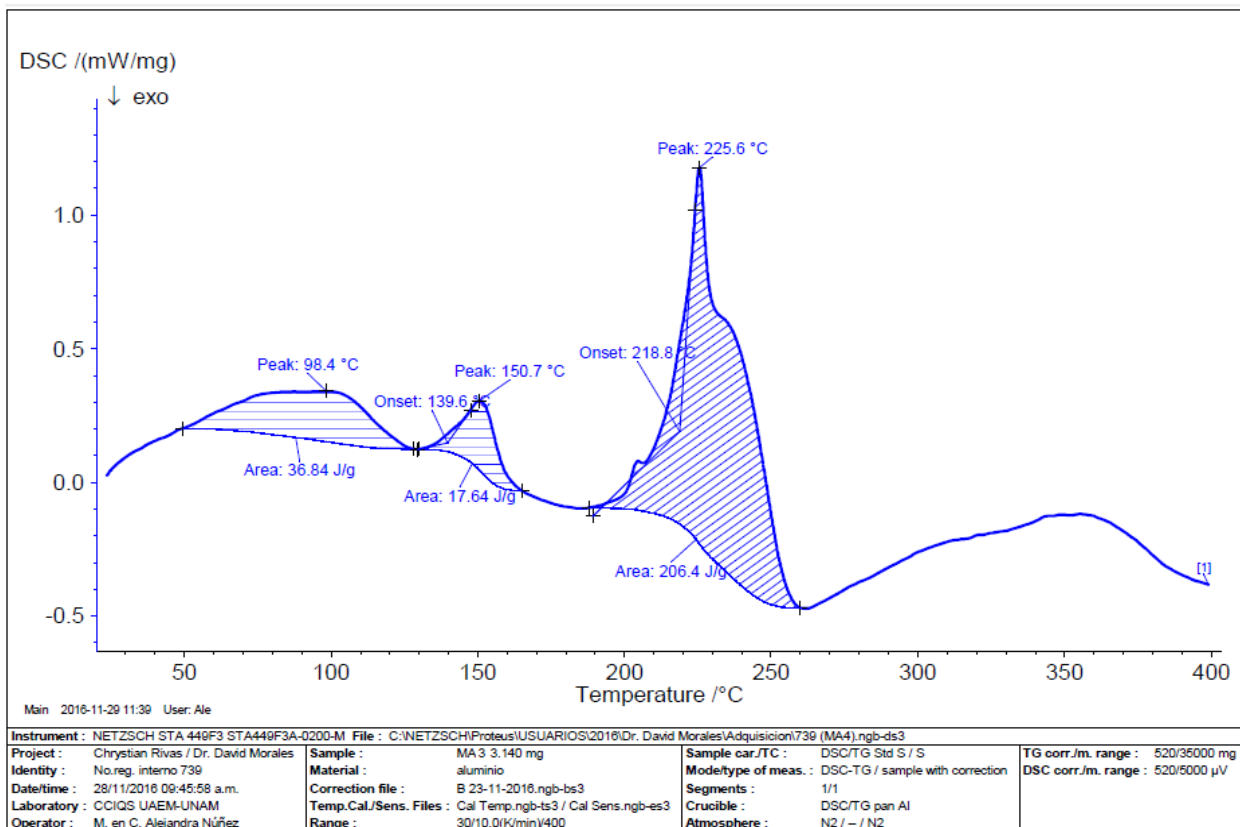
Main 2016-11-29 11:09 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2016\Dr. David Morales\Adquisicion\738 (MA2).ngb-ds3			
Project : Chyrtian Rivas / Dr. David Morales	Sample : MA 2 3.141 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : E20/35000 mg
Identity : No.reg. interno 738	Material : aluminio	Modeltype of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : E20/5000 μ V
Date/time : 24/11/2016 05:44:07 p.m.	Correction file : B 23-11-2016.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp./Cal./Sens. Files : Cal Temp.ngb-ts3 / Cal Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 30/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

Created with NETZSCH Proteus software

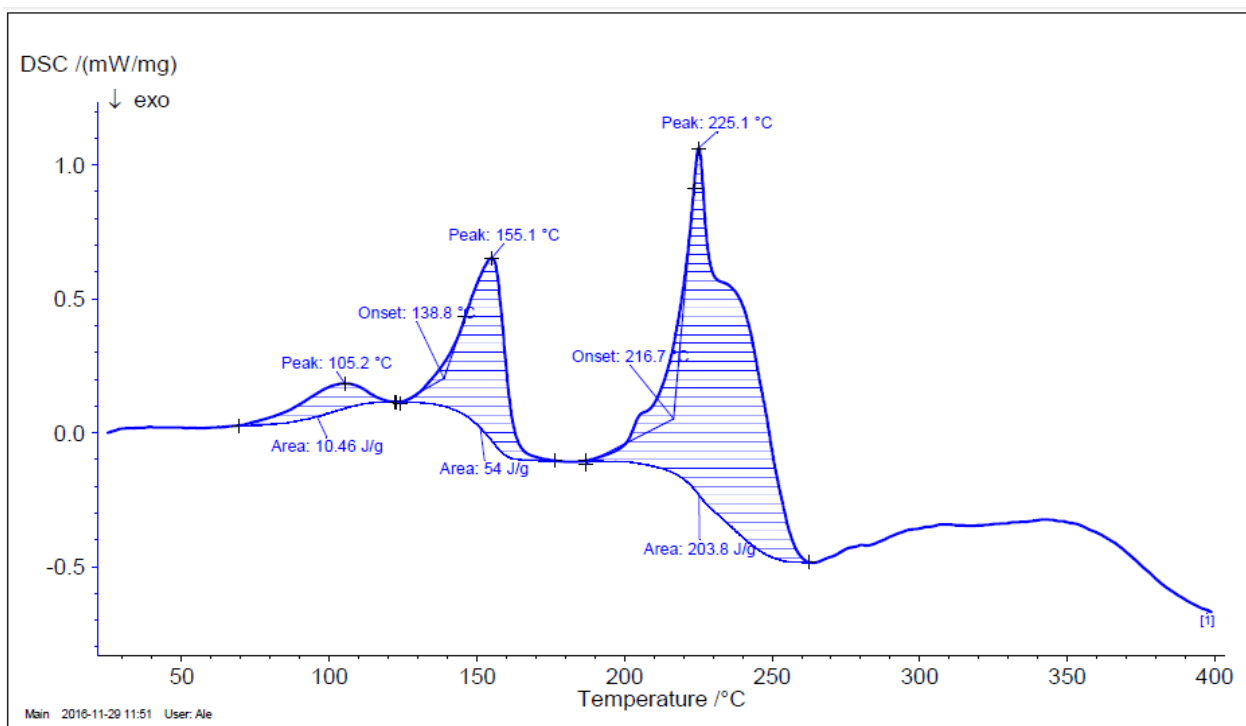
ANEXOS

Anexo IV DSC y TGA MA3



ANEXOS

Anexo V DSC y TGA MA4



Main 2016-11-29 11:51 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2016\Dr. David Morales\Adquisicion\740 (MA5).ngb-ds3

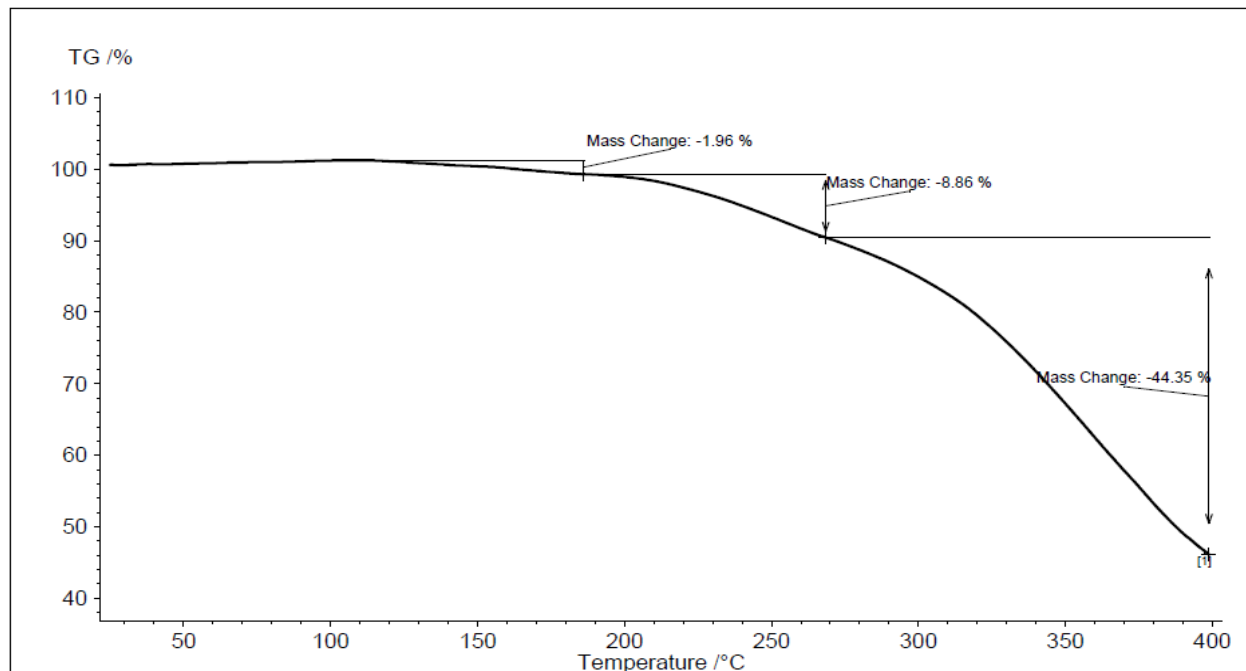
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales
 Identity : No.reg. interno 740
 Date/time : 28/11/2016 11:52:41 a.m.
 Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM
 Operator : M. en C. Alejandra Núñez

Sample : MA4 3.084 mg
 Material : aluminio
 Correction file : B 23-11-2016.ngb-bs3
 Temp.Cal/Sens. Files : Cal Temp.ngb-ts3 / Cal Sens.ngb-es3
 Range : 30/10.0(K/min)/400

Sample car./TC : DSC/TG Std S / S
 Modetype of meas. : DSC-TG / sample with correction
 Segments : 1/1
 Crucible : DSC/TG pan Al
 Atmosphere : N2 / - / N2

TG corr./m. range : 520/35000 mg
 DSC corr./m. range : 520/5000 μ V

Created with NETZSCH Proteus software



Main 2016-11-29 11:50 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2016\Dr. David Morales\Adquisicion\740 (MA5).ngb-ds3

Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales
 Identity : No.reg. interno 740
 Date/time : 28/11/2016 11:52:41 a.m.
 Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM
 Operator : M. en C. Alejandra Núñez

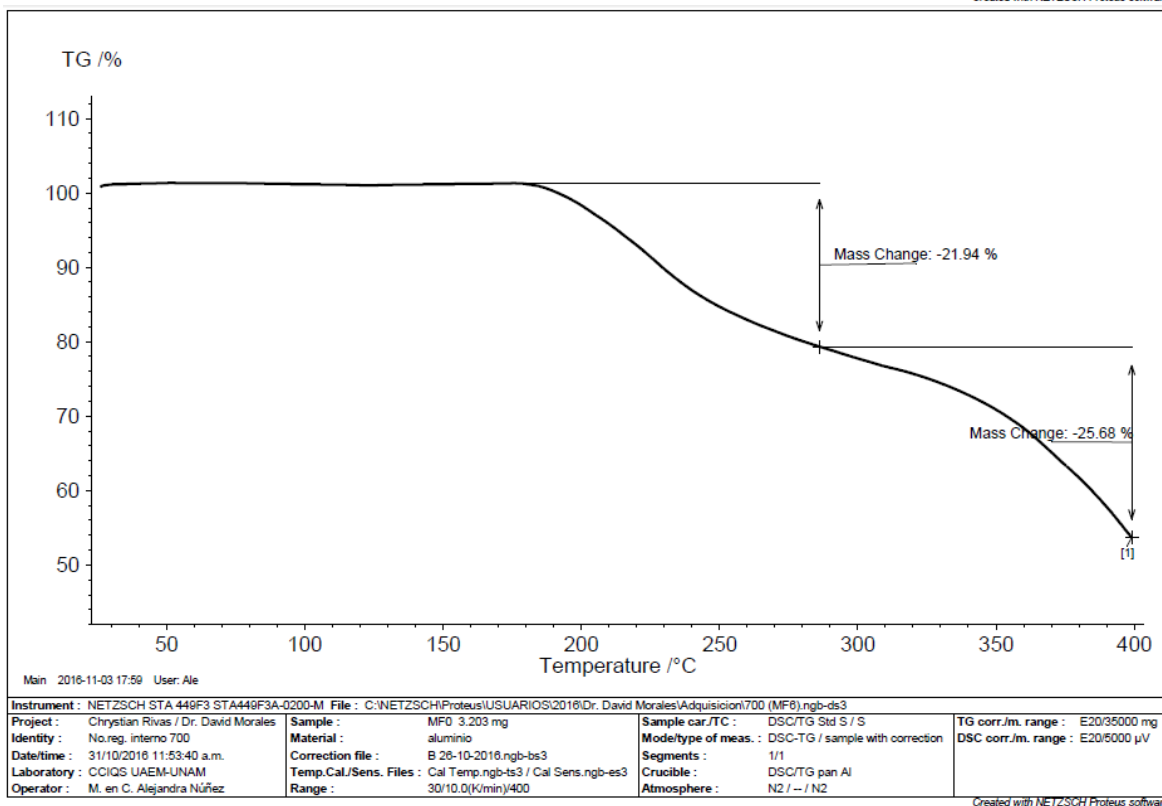
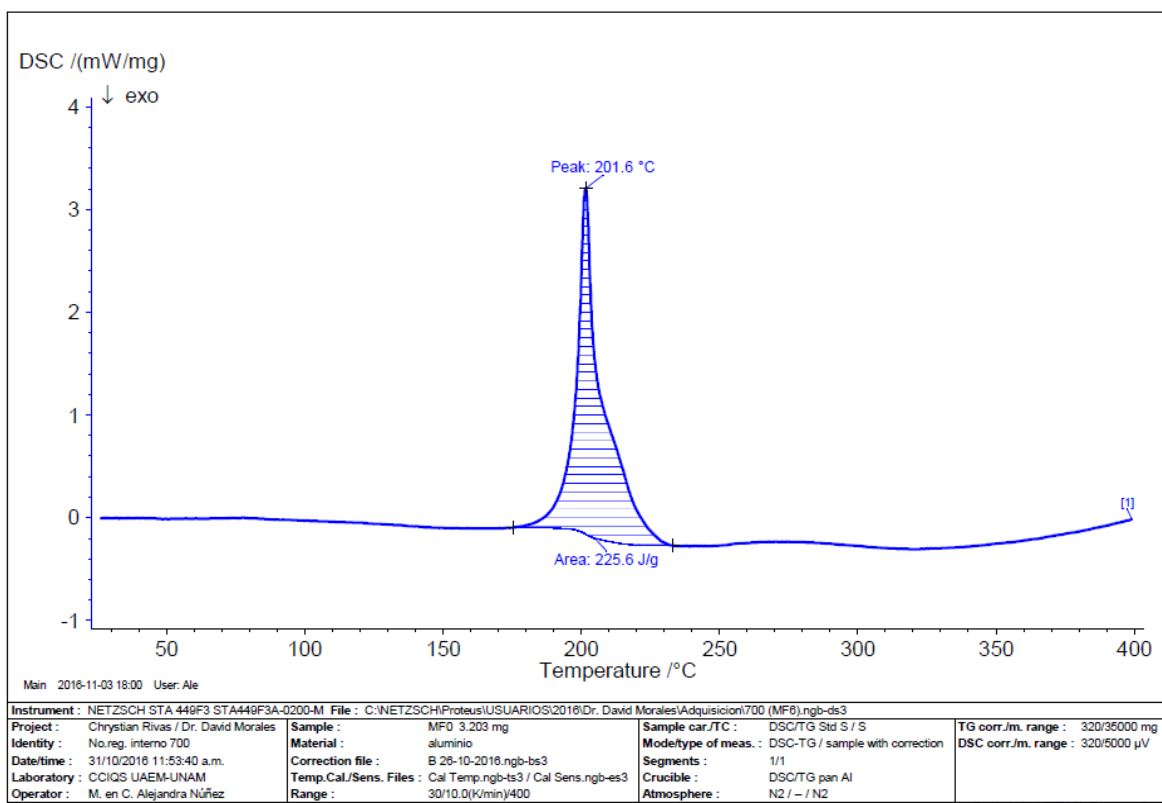
Sample : MA4 3.084 mg
 Material : aluminio
 Correction file : B 23-11-2016.ngb-bs3
 Temp.Cal/Sens. Files : Cal Temp.ngb-ts3 / Cal Sens.ngb-es3
 Range : 30/10.0(K/min)/400

Sample car./TC : DSC/TG Std S / S
 Modetype of meas. : DSC-TG / sample with correction
 Segments : 1/1
 Crucible : DSC/TG pan Al
 Atmosphere : N2 / - / N2

TG corr./m. range : E20/35000 mg
 DSC corr./m. range : E20/5000 μ V

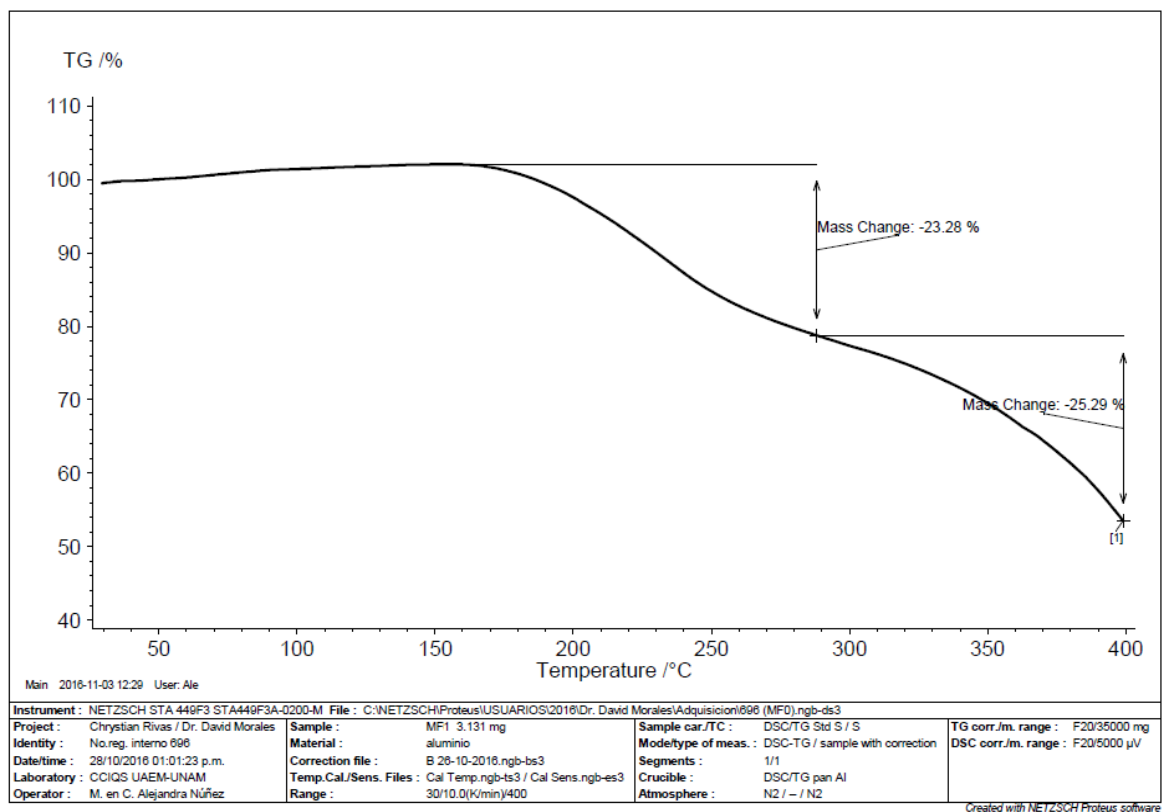
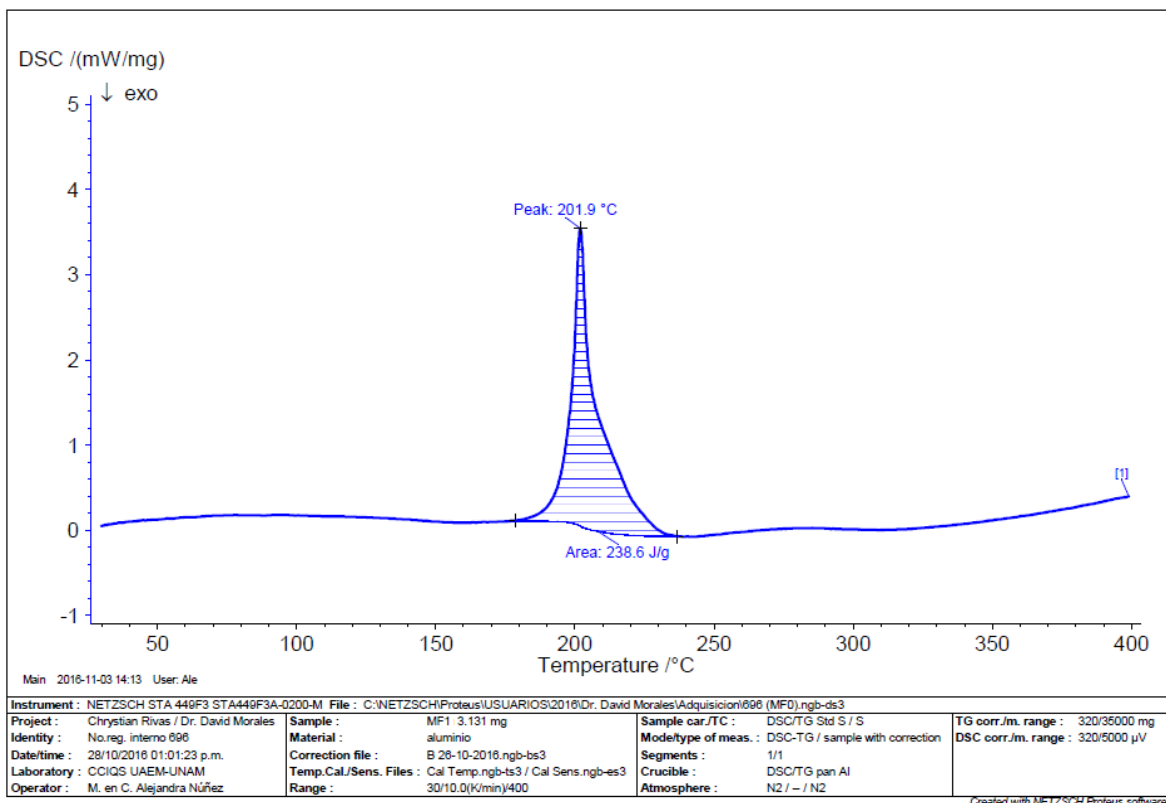
Created with NETZSCH Proteus software

Anexo VI DSC y TGA MF0

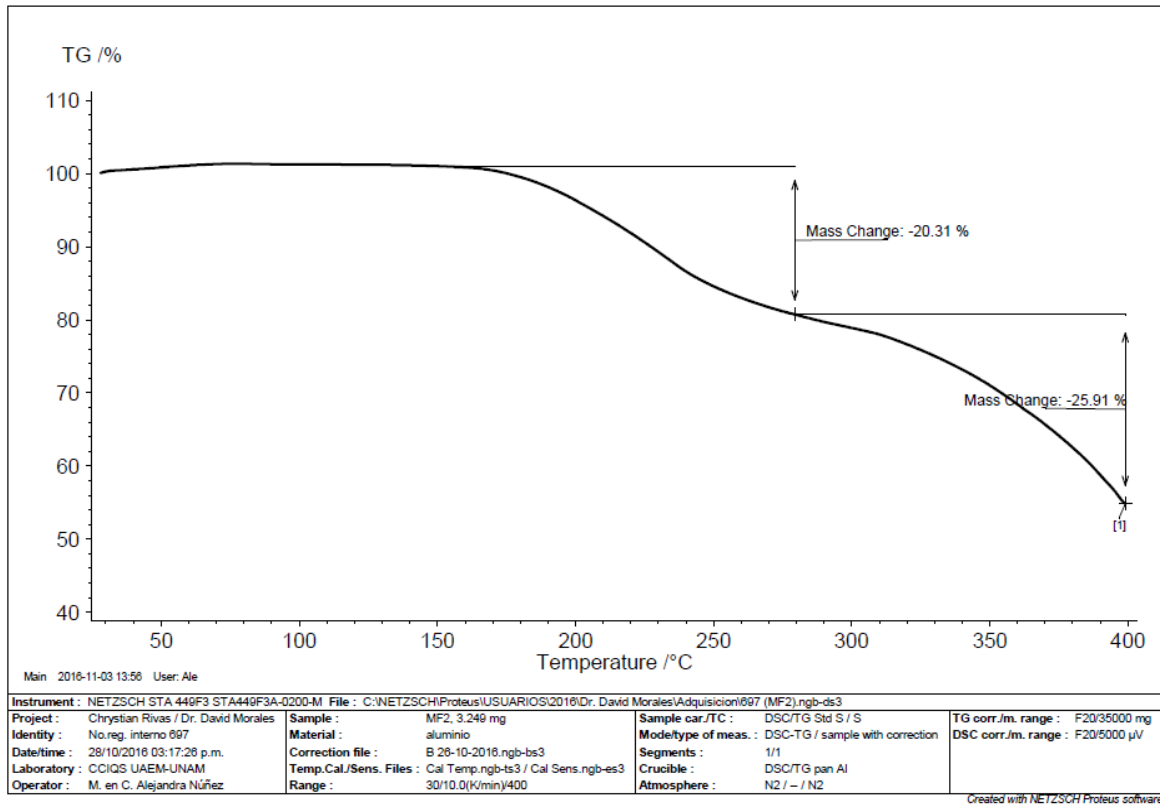
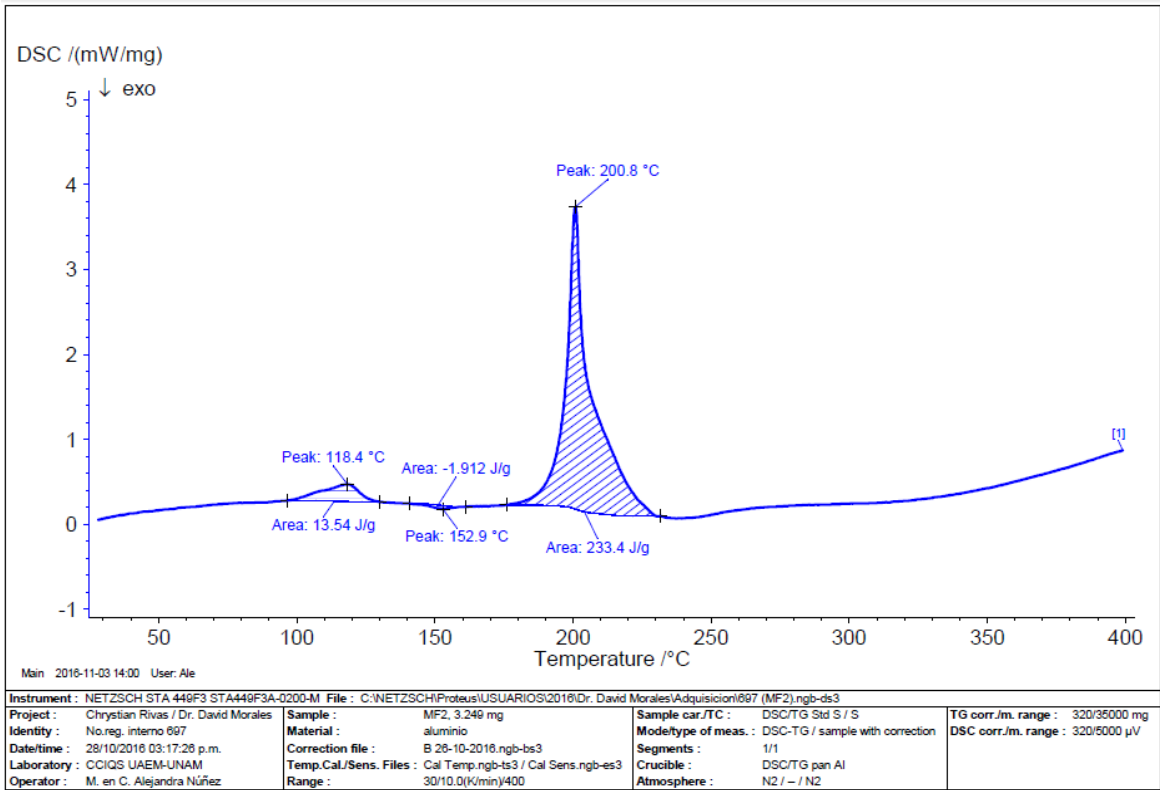


ANEXOS

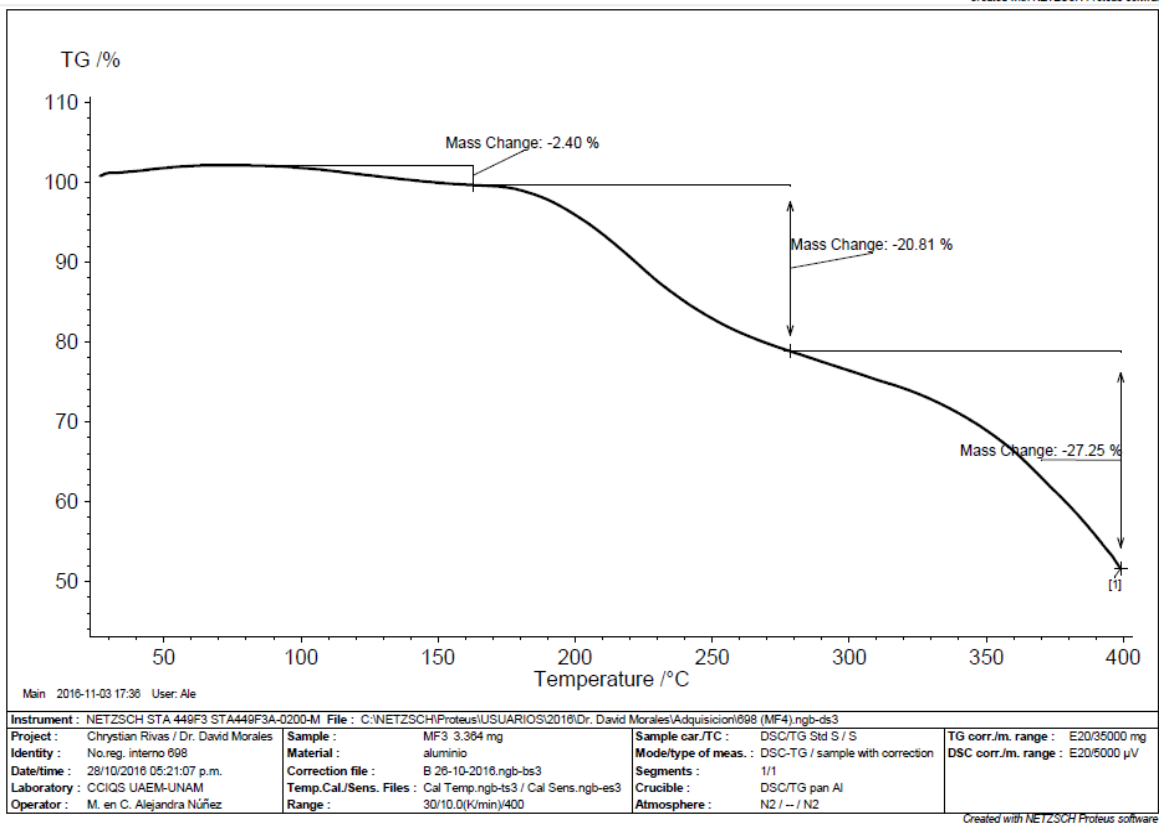
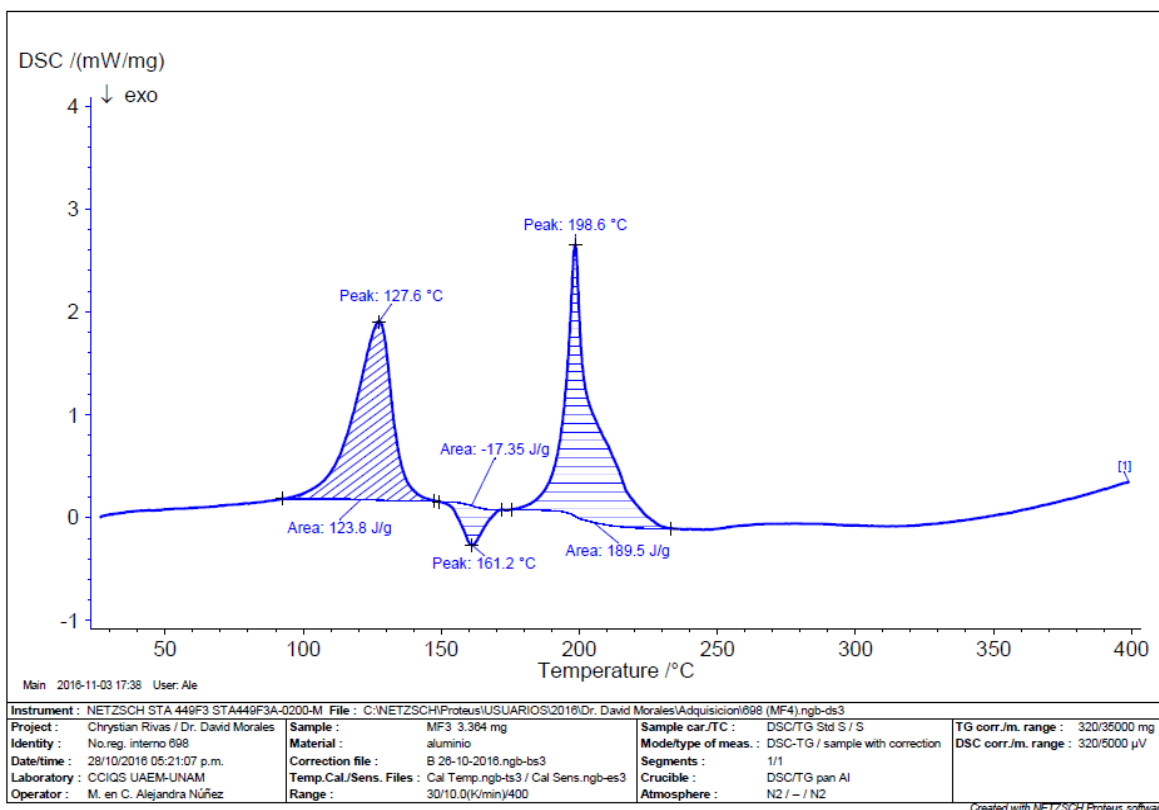
Anexo VII DSC y TGA MF1



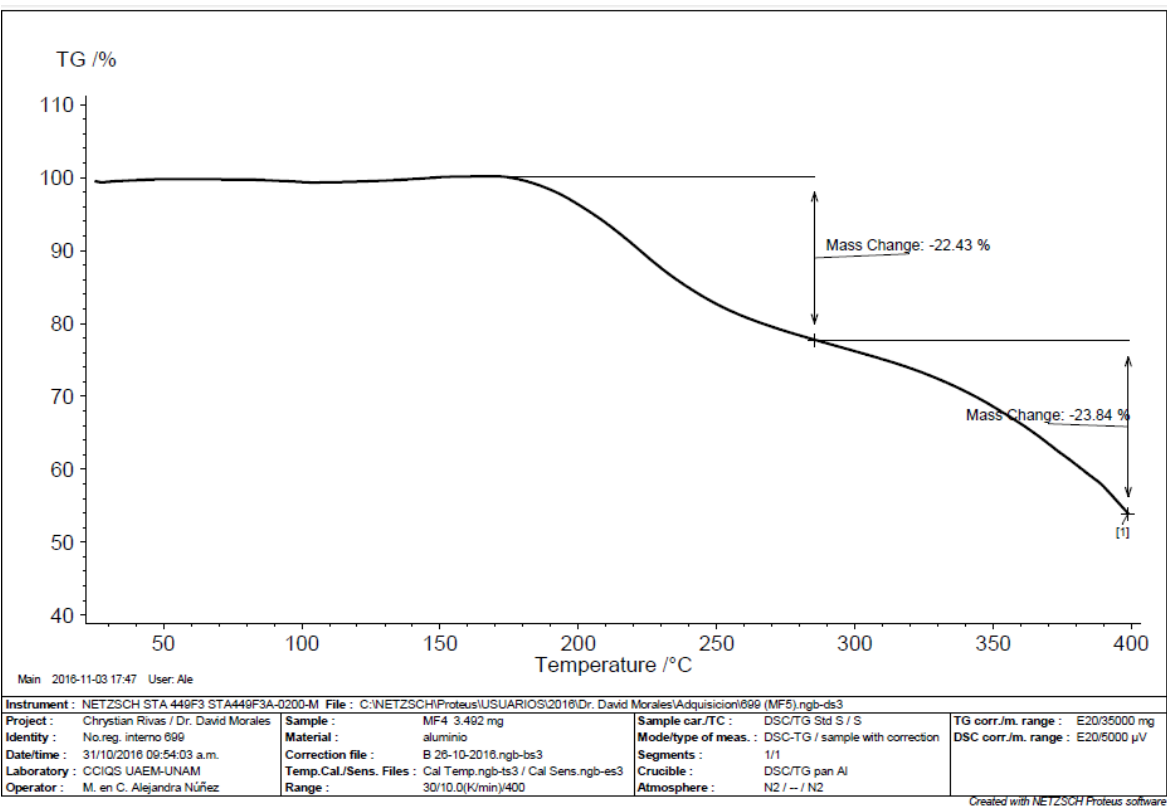
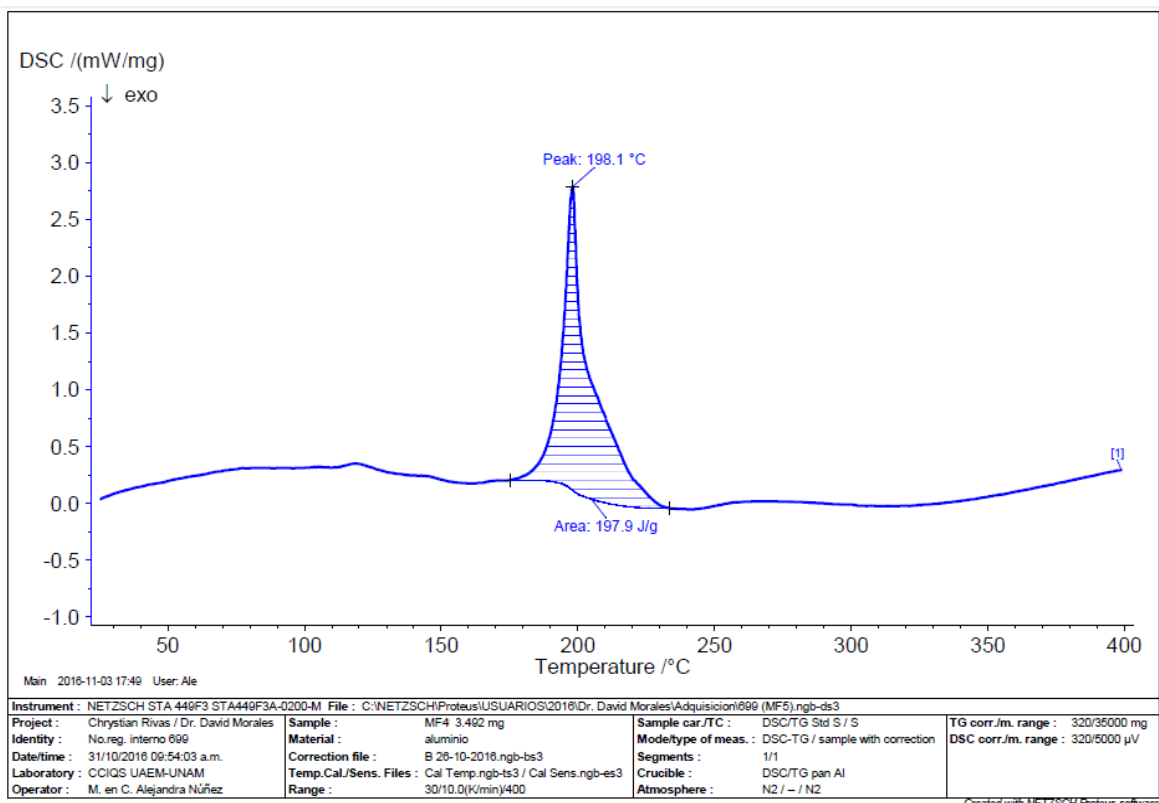
Anexo VIII DSC y TGA MF2



Anexo IX DSC y TGA MF3



Anexo X DSC y TGA MF4



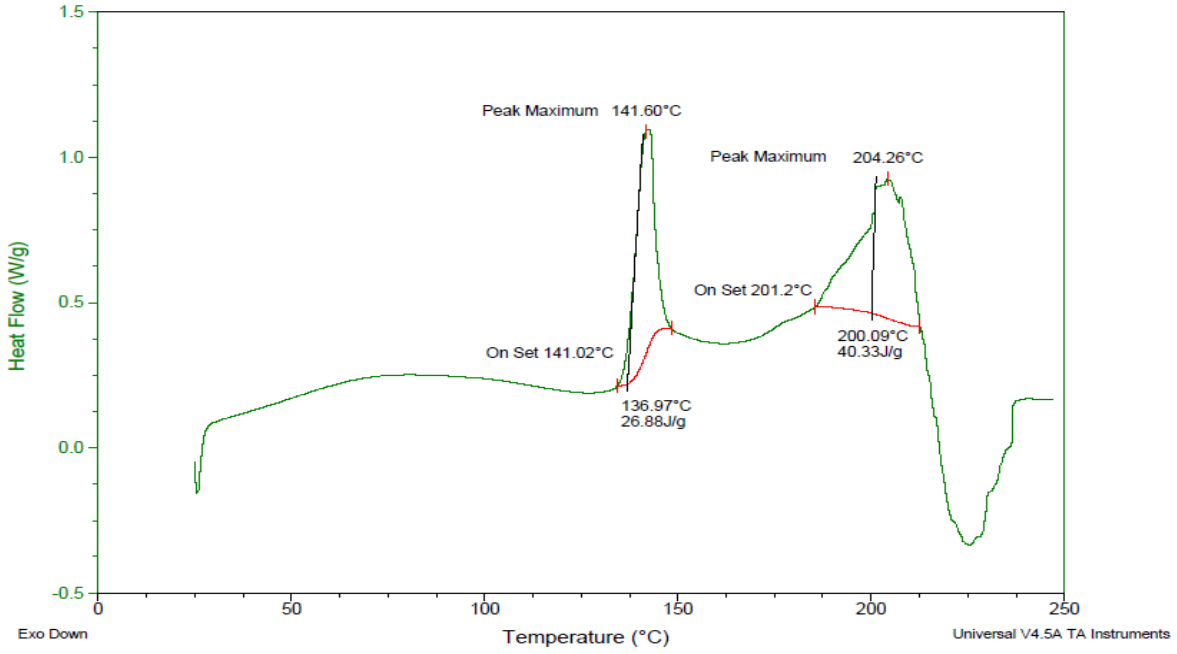
ANEXOS

Anexo XI DSC y TGA MP0

Sample: MP0 DSC 10 N2 15NOV16
Size: 1.3000 mg
Method: ciclos

DSC

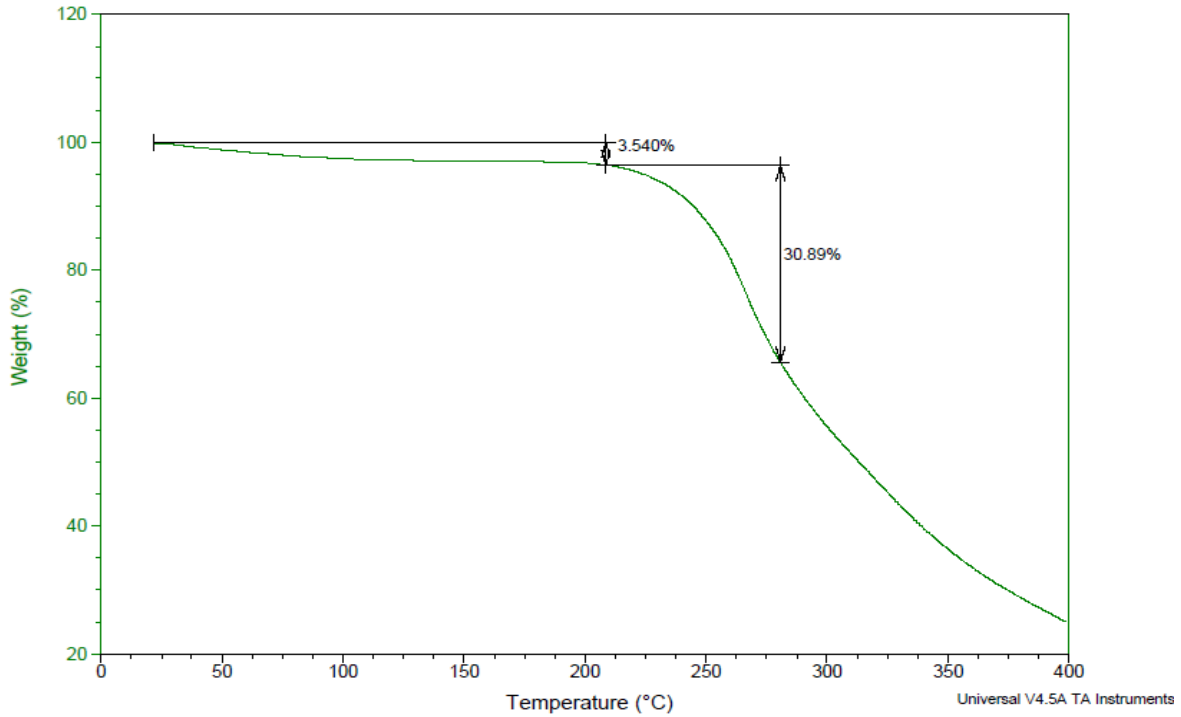
File: C:\...MP0 DSC 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 15-Nov-2016 17:10
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MP0 TGA 10 N2 15NOV16
Size: 3.7250 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...MP0 TGA 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 16-Nov-2016 17:48
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

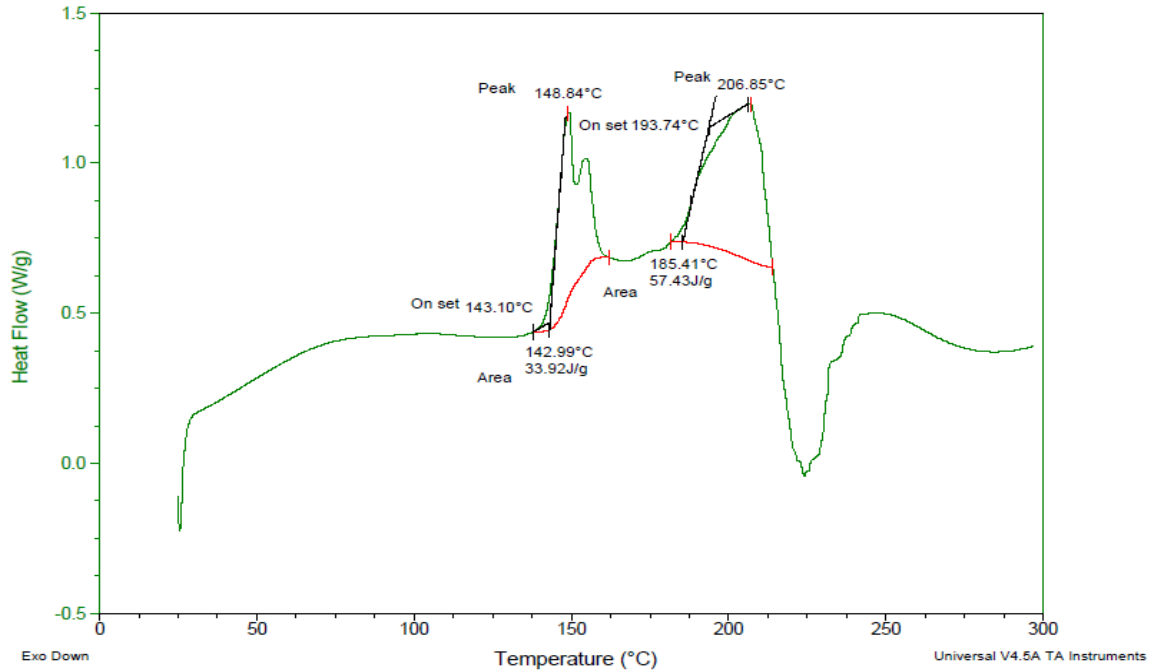


Anexo XII DSC y TGA MP1

Sample: MP1 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 1.3600 mg

DSC

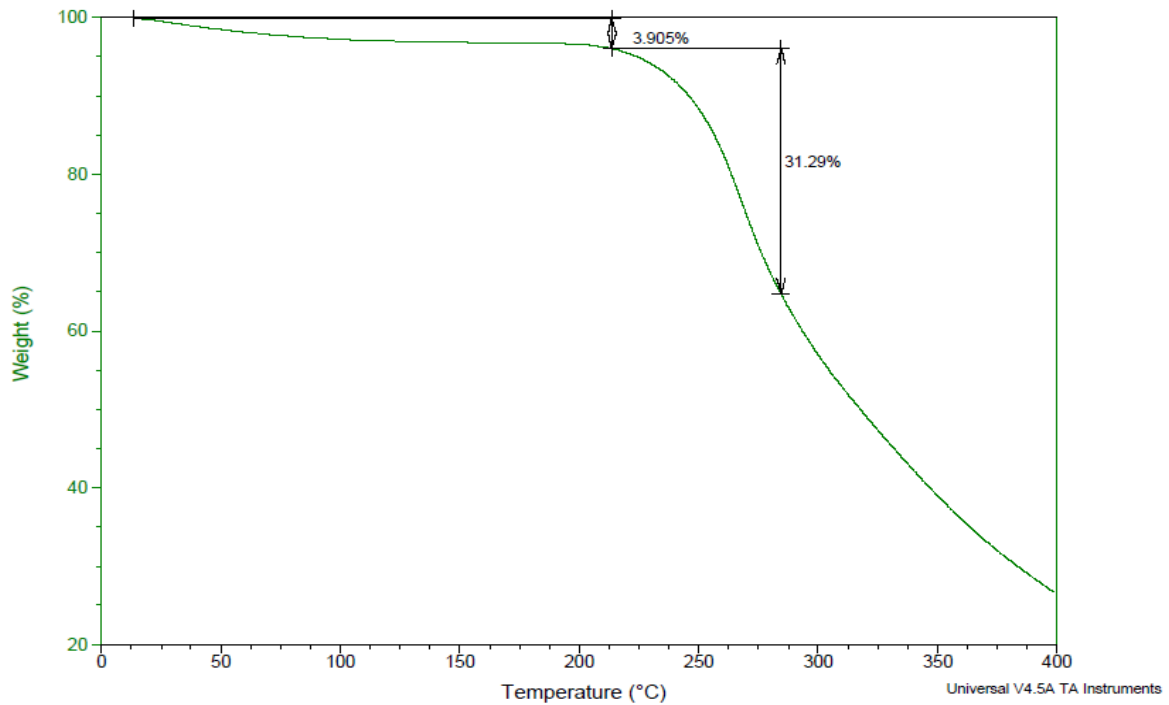
File: C:\...MP1 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 19:54
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MP1 TGA 10 N2 15NOV16
Size: 3.0890 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...MP1 TGA 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 16-Nov-2016 12:03
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265



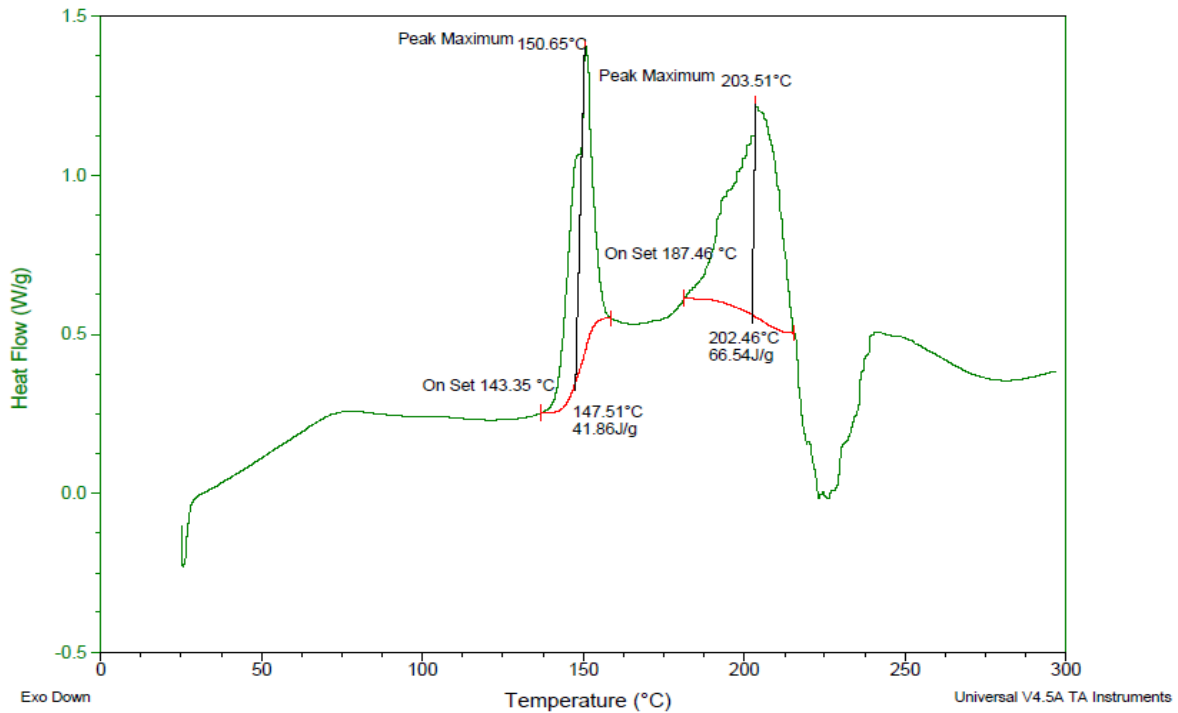
ANEXOS

Anexo XIII DSC y TGA MP2

Sample: MP2 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 1.3400 mg

DSC

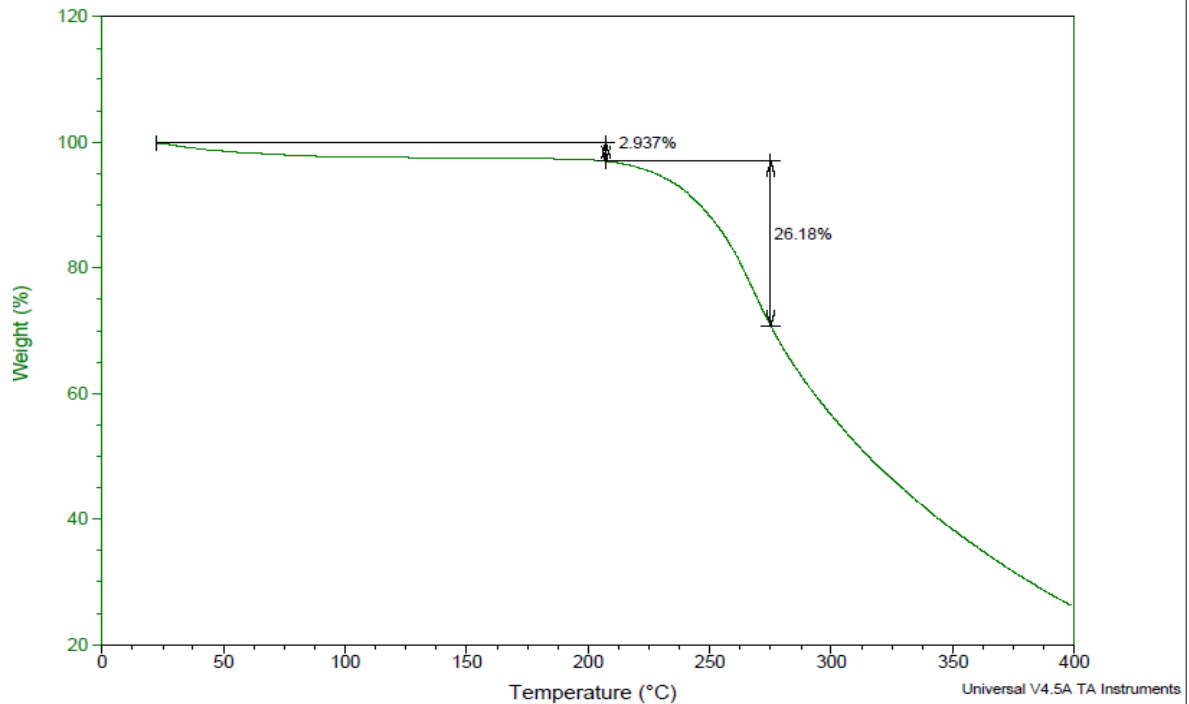
File: C:\...MP2 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 21:04
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MP2 TGA 10 N2 15NOV16
Size: 4.0880 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...MP2 TGA 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 16-Nov-2016 13:58
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

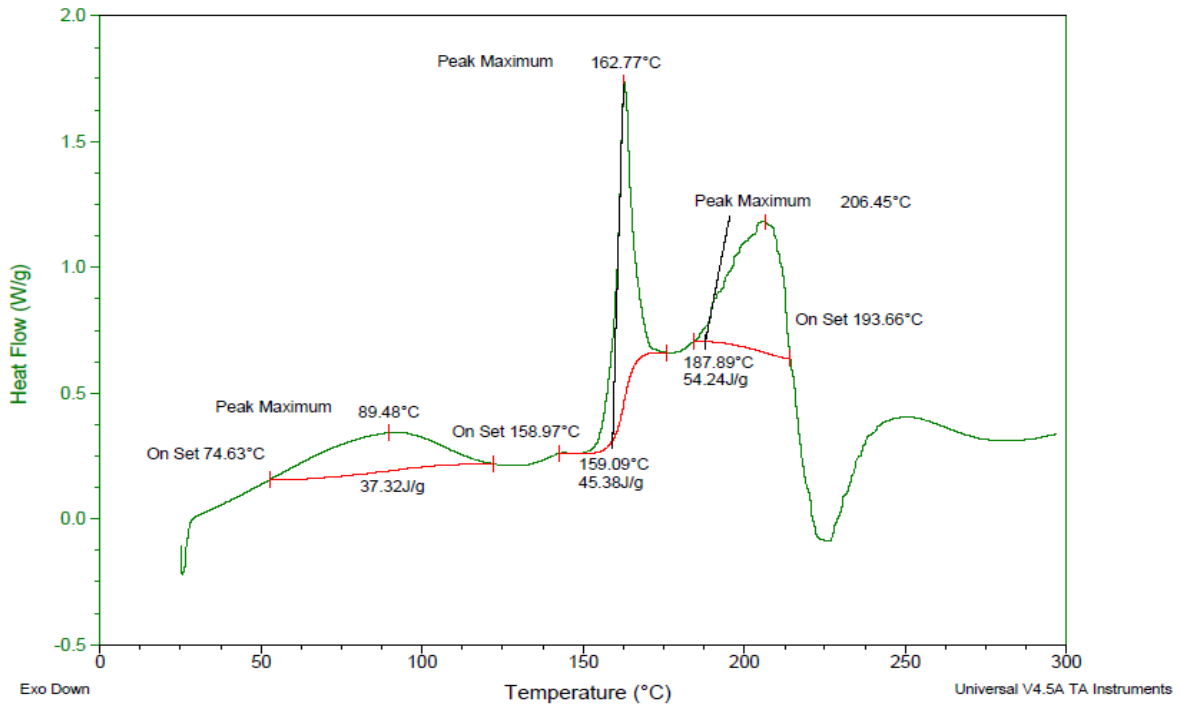


Anexo XIV DSC y TGA MP3

Sample: MP3 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 1.2000 mg

DSC

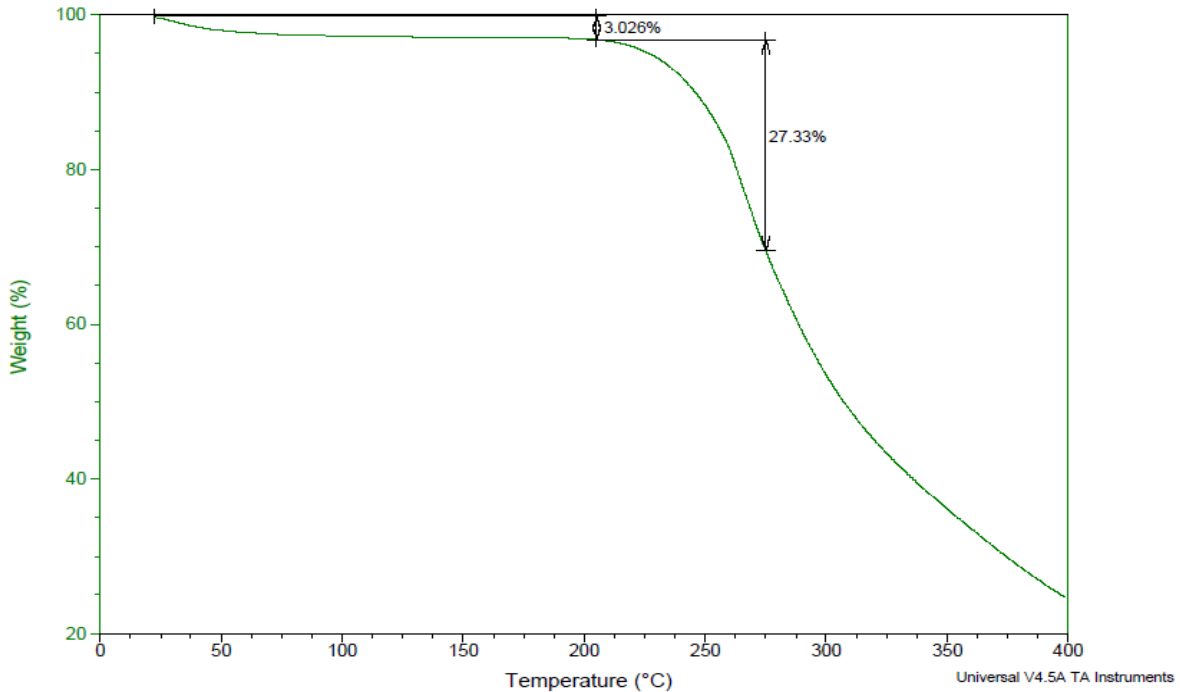
File: C:\...MP3 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 22:14
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MP3 TGA 10 N2 15NOV16
Size: 1.7230 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...MP3 TGA 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 16-Nov-2016 15:53
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

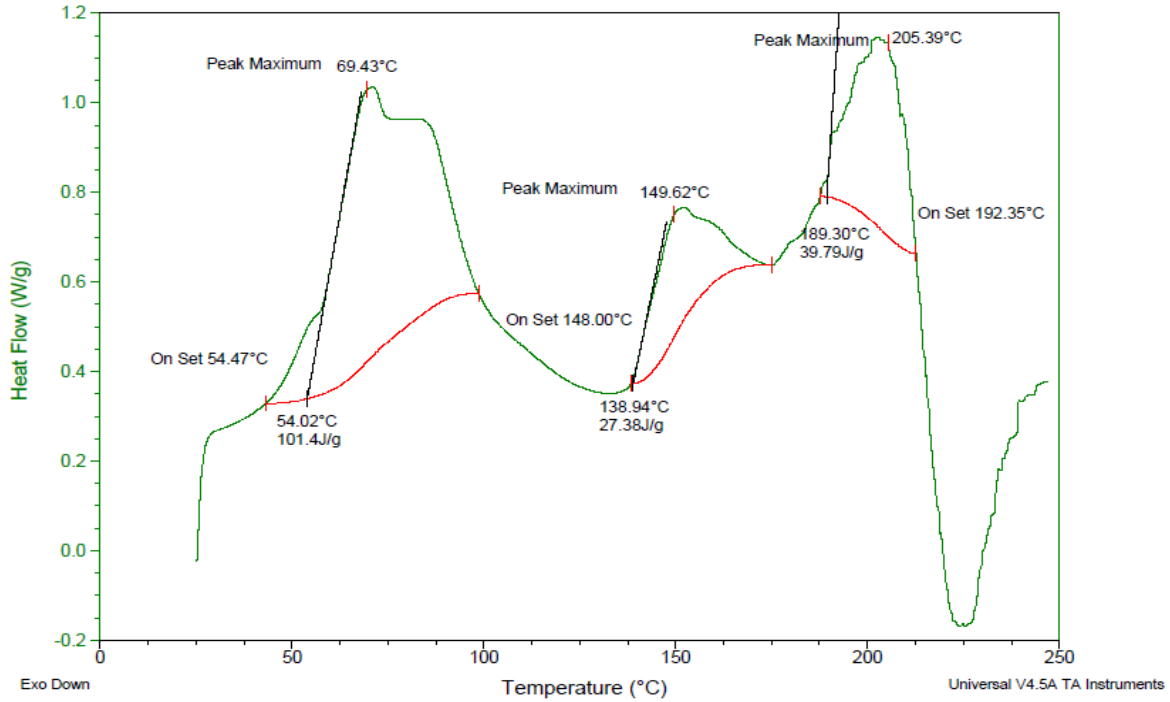


Anexo XV DSC y TGA MP4

Sample: MP4 DSC 10 N2 15NOV16
Size: 2.1200 mg
Method: ciclos

DSC

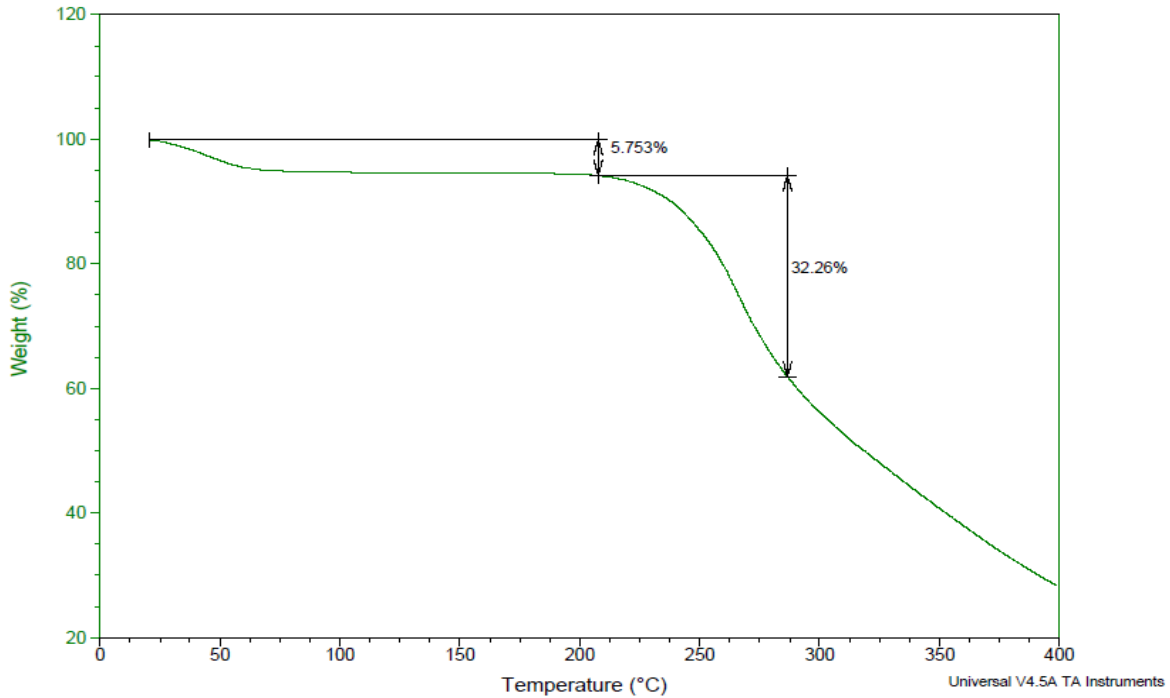
File: C:\...MP4 DSC 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 15-Nov-2016 16:40
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MP4 TGA 10 N2 15NOV16
Size: 4.1170 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...MP4 TGA 10 N2 15NOV16.001
Operator: E
Run Date: 16-Nov-2016 16:51
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

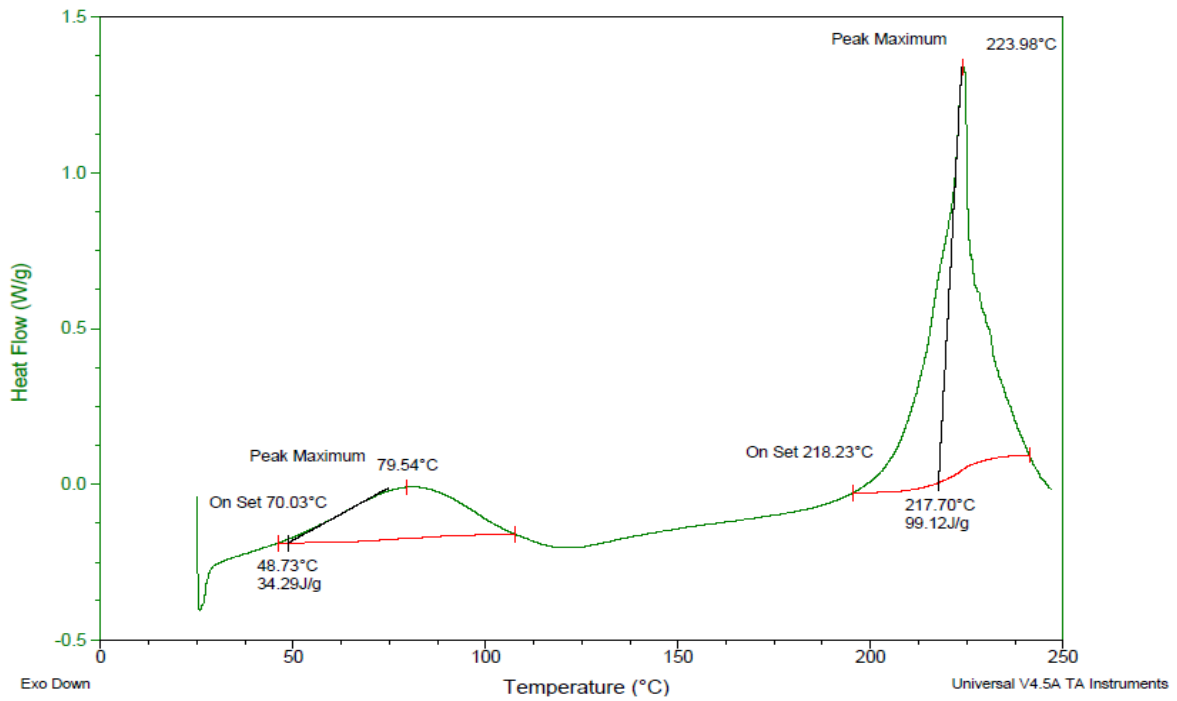


Anexo XVI DSC y TGA MR0

Sample: MR0 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 1.3100 mg

DSC

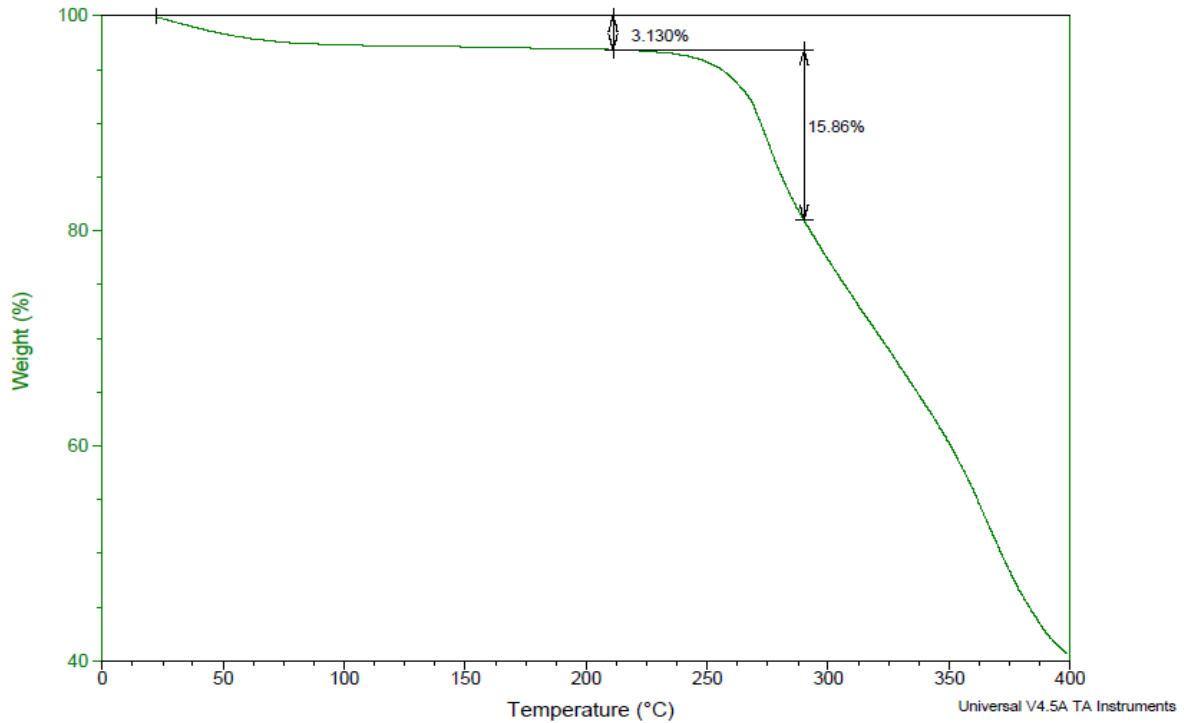
File: C:\...DSC.TGAIMR0 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 17:51
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MR0 TGA 10 N2 10NOV16
Size: 3.1400 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...DSC.TGAIMR 0 TGA 10 N2 10NOV16.001
Operator: E
Run Date: 10-Nov-2016 17:49
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265



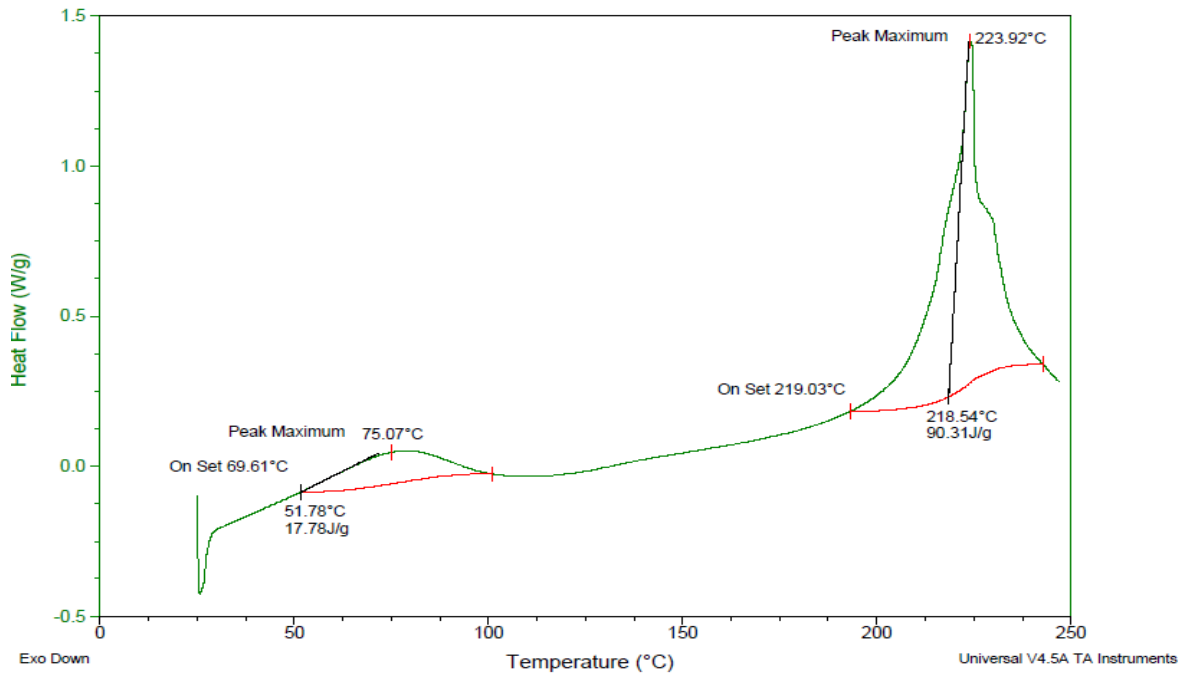
ANEXOS

Anexo XVII DSC y TGA MR1

Sample: MR1 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 1.2600 mg

DSC

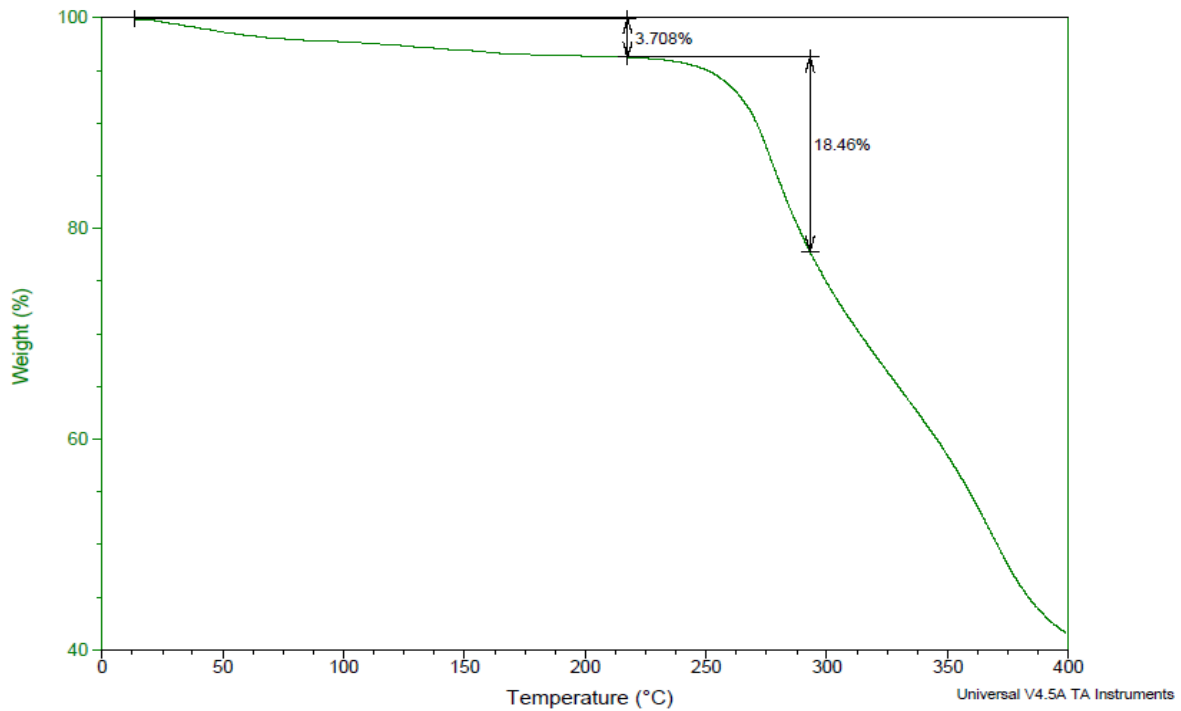
File: C:\...DSC.TGAMR1 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 14:55
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MR 1 TGA 10 N2 10NOV16
Size: 1.9920 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...DSC.TGAMR 1 TGA 10 N2 10NOV16.001
Operator: E
Run Date: 10-Nov-2016 12:07
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

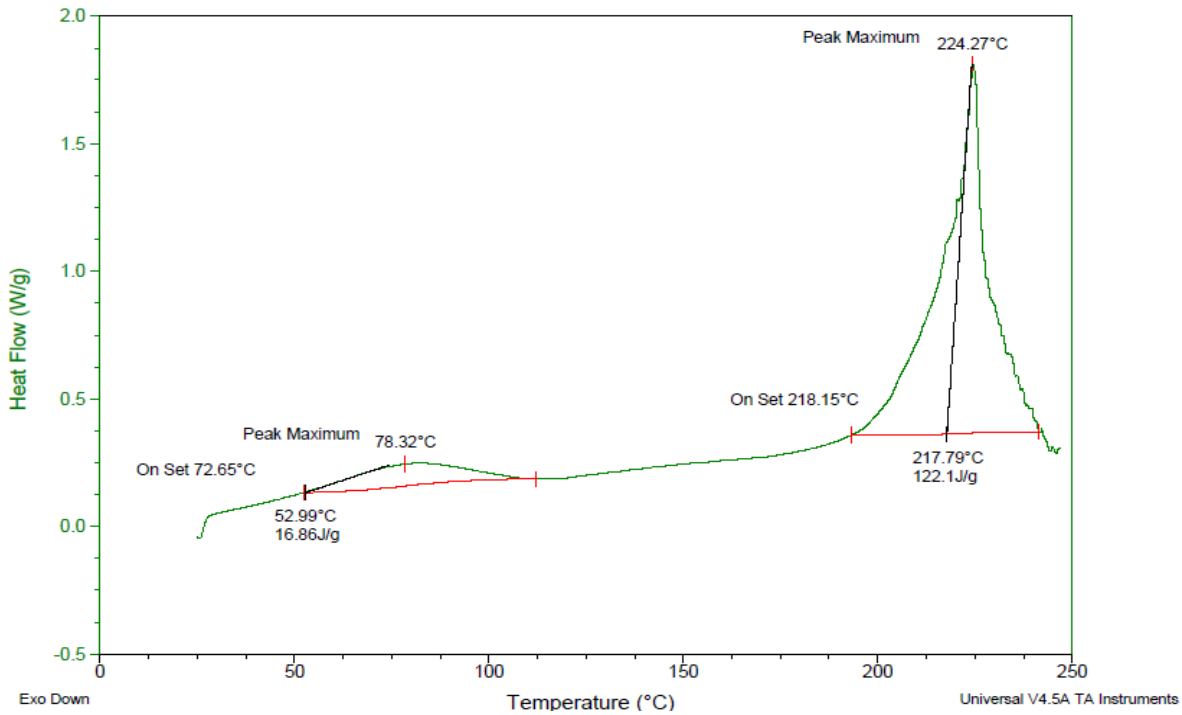


Anexo XVIII DSC y TGA MR2

Sample: MR2 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 2.0800 mg

DSC

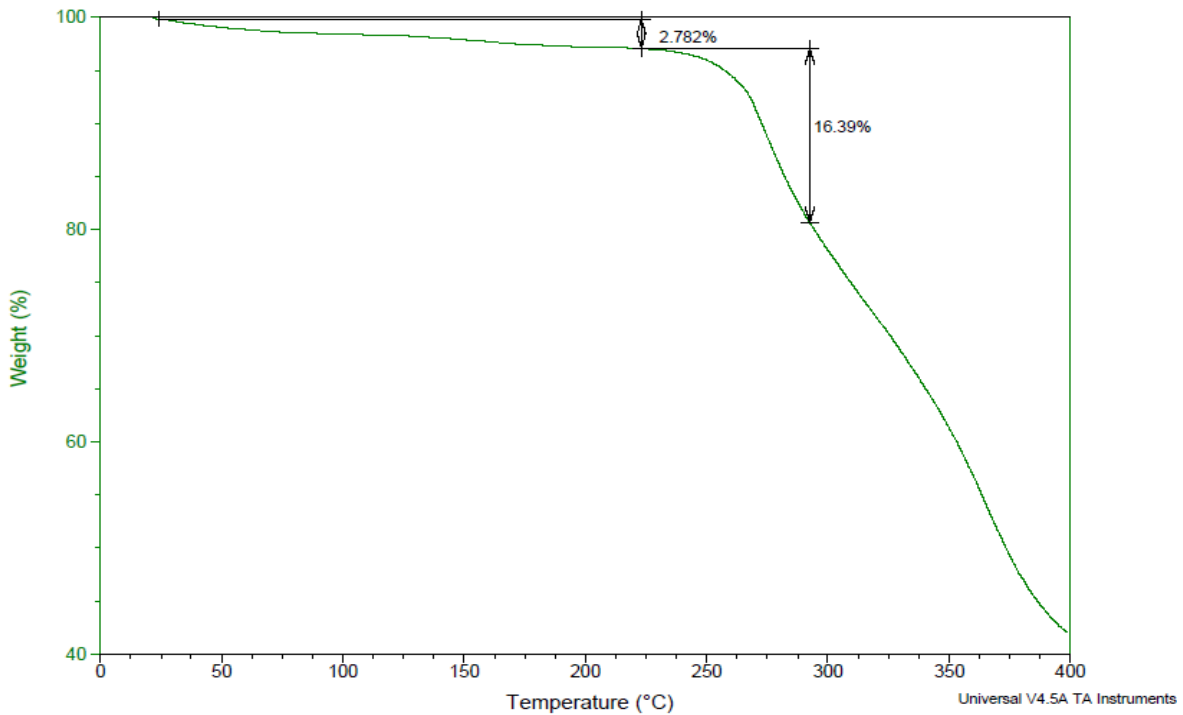
File: C:\...DSC.TGAIMR2 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 15:53
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Exo Down
Sample: MR 2 TGA 10 N2 10NOV16
Size: 4.2290 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...DSC.TGAIMR 2 TGA 10 N2 10NOV16.001
Operator: E
Run Date: 10-Nov-2016 14:01
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

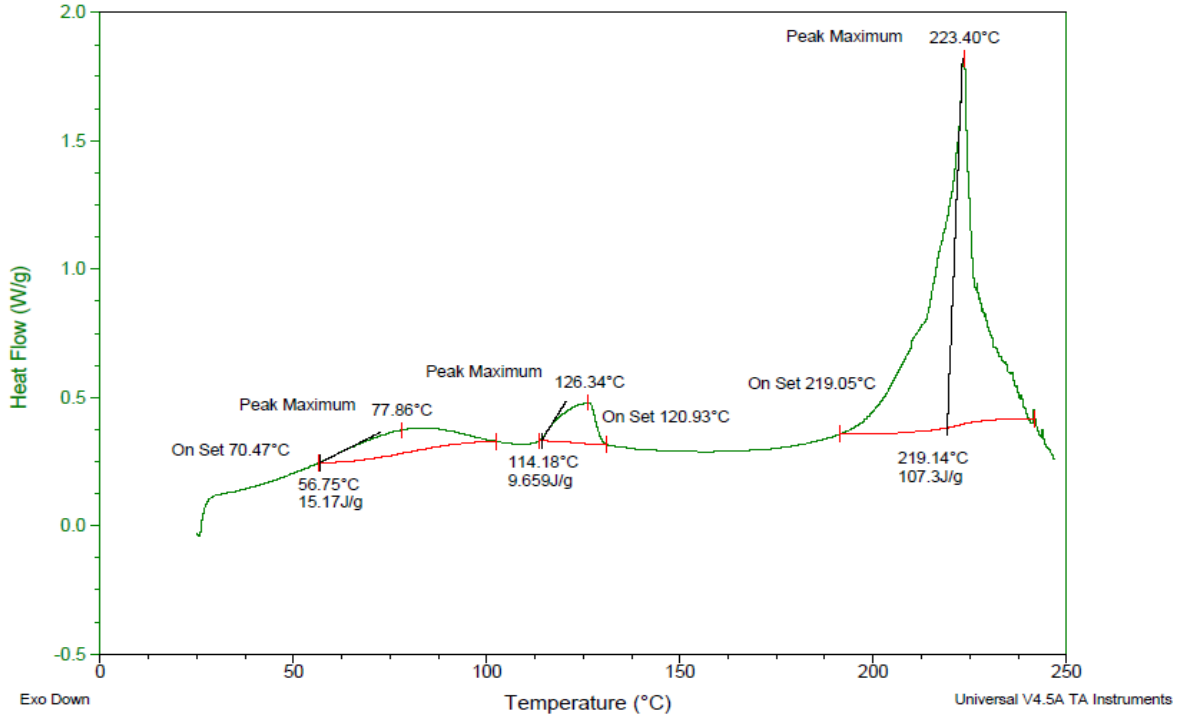


Anexo XIX DSC y TGA MR3

Sample: MR3 DSC 10 N2 14NOV16
Size: 2.6600 mg

DSC

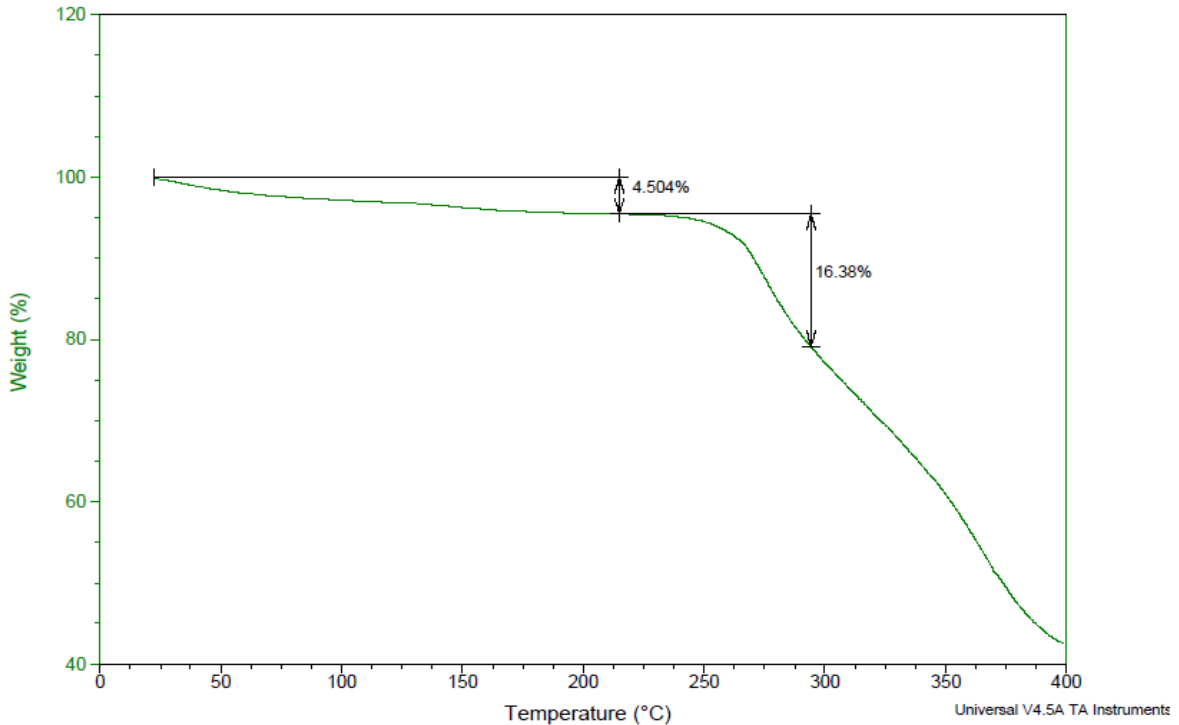
File: C:\...\DSC.TGAIMR3 DSC 10 N2 14NOV16.001
Operator: E
Run Date: 14-Nov-2016 16:52
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MR 3 TGA 10 N2 10NOV16
Size: 4.5880 mg
Method: Ramp

TGA

File: C:\...\DSC.TGAIMR 3 TGA 10 N2 10NOV16.001
Operator: E
Run Date: 10-Nov-2016 15:55
Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265

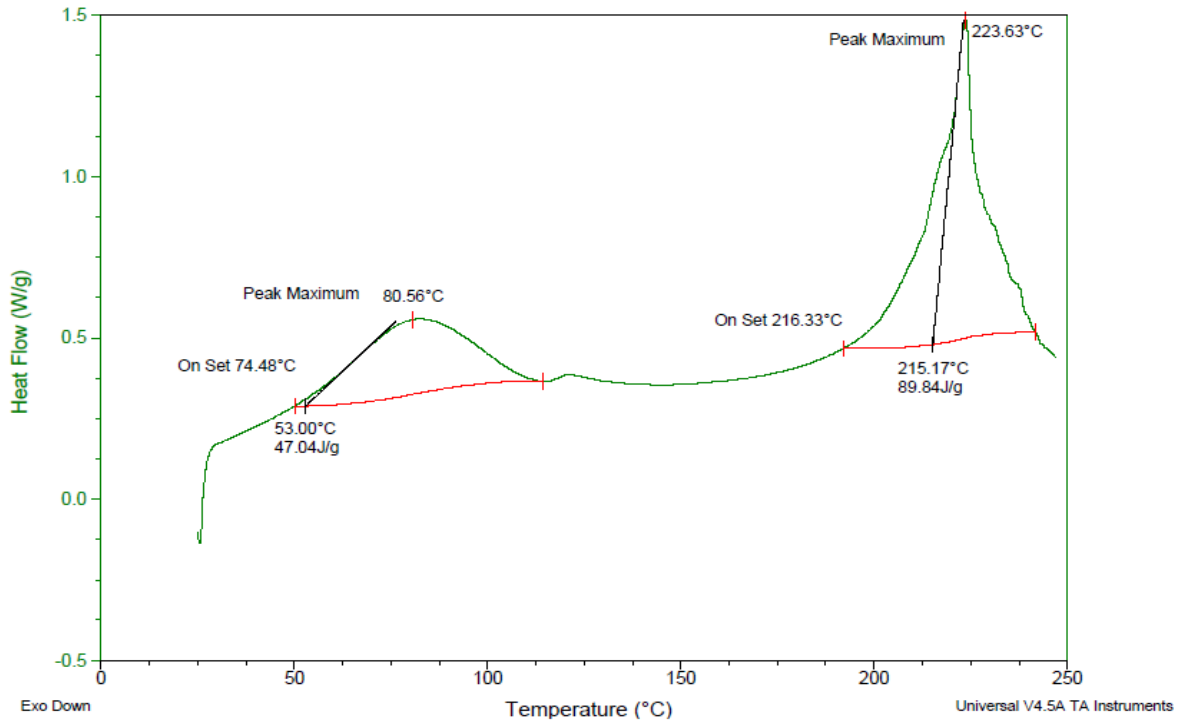


Anexo XX DSC y TGA MR4

Sample: MR4 DSC 10 N2 15NOV16
 Size: 1.2800 mg
 Method: ciclos

DSC

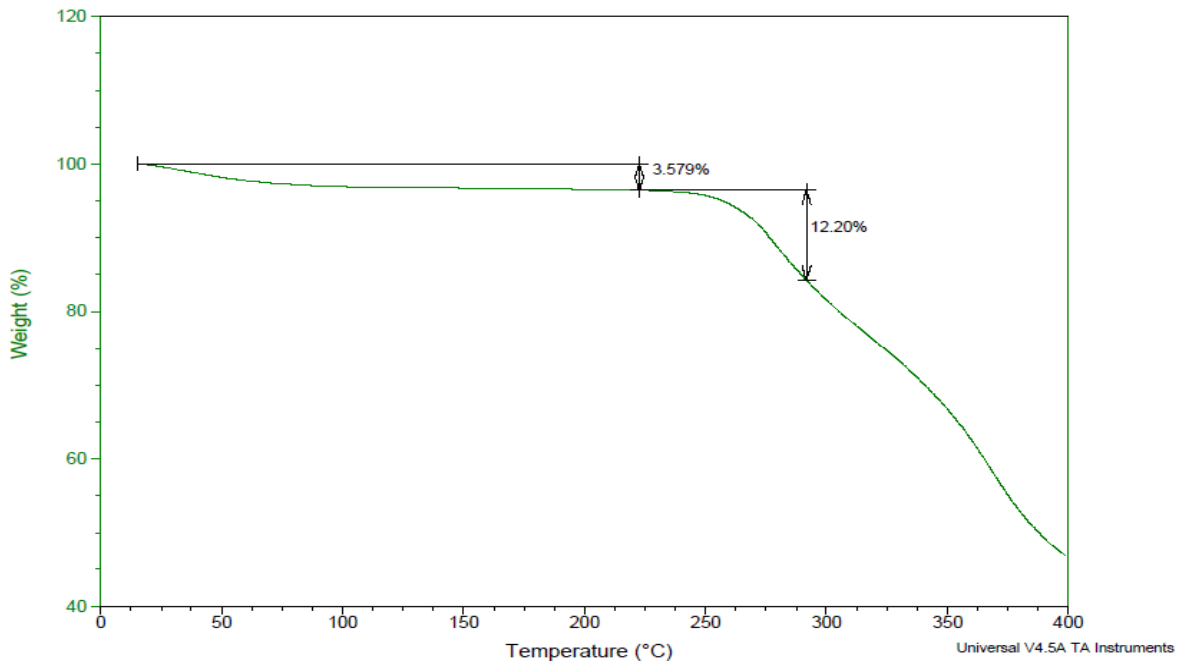
File: C:\...DSC.TGAIMR4 DSC 10 N2 15NOV16.001
 Operator: E
 Run Date: 15-Nov-2016 15:41
 Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124



Sample: MR4 TGA 10 N2 15NOV16
 Size: 3.2410 mg
 Method: Ramp

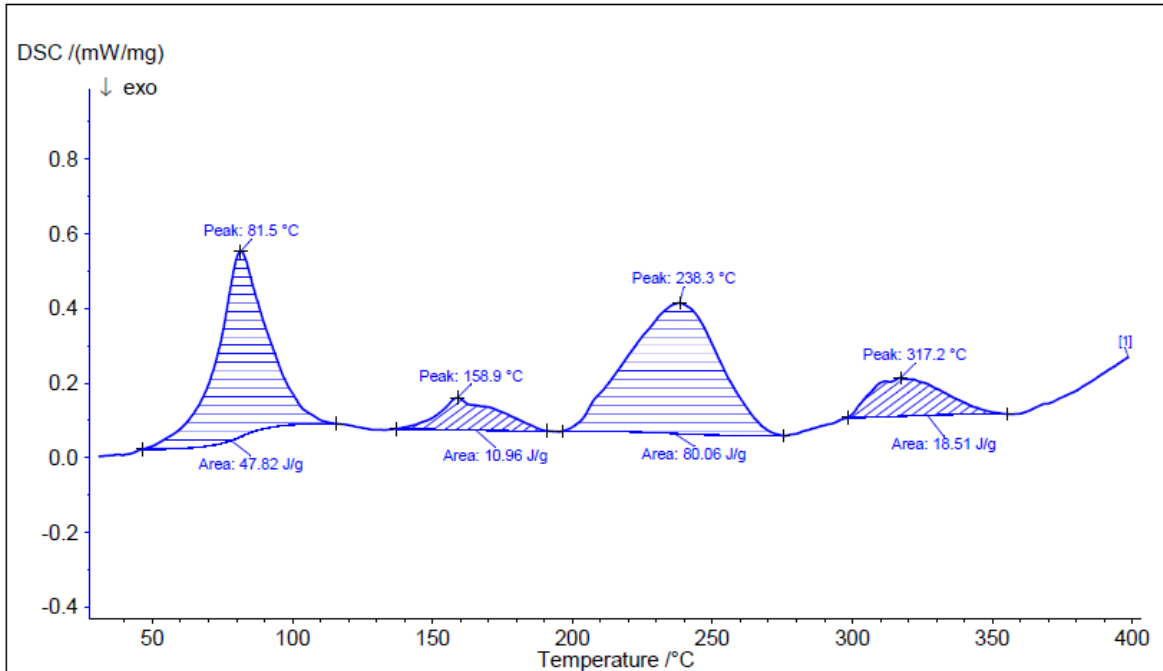
TGA

File: C:\...DSC.TGAIMR 4 TGA 10 N2 15NOV16.001
 Operator: E
 Run Date: 16-Nov-2016 10:10
 Instrument: TGA Q5000 V3.17 Build 265



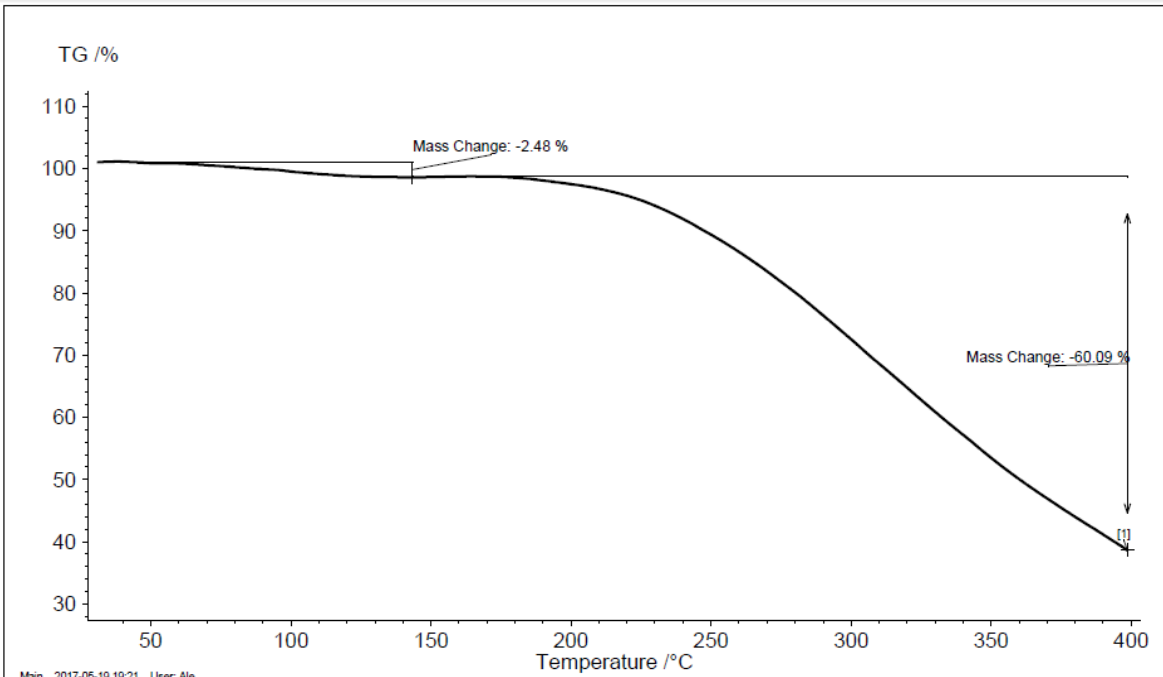
ANEXOS

Anexo XXI DSC y TGA PAO



Main 2017-05-19 19:24 User: Ale			
Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2017\Dr. David Morales\Adquisicion\145.ngb-ds3			
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales	Sample : PAO 2.673 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : 520/35000 mg
Identity : No.reg. interno 145	Material : aluminio	Mode/type of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : 520/5000 µV
Date/time : 16/05/2017 07:39:40 p.m.	Correction file : B 16-05-2017.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp.Cal/Sens. Files : Cal. Temp.ngb-ts3 / Cal. Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 25/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

Created with NETZSCH Proteus software

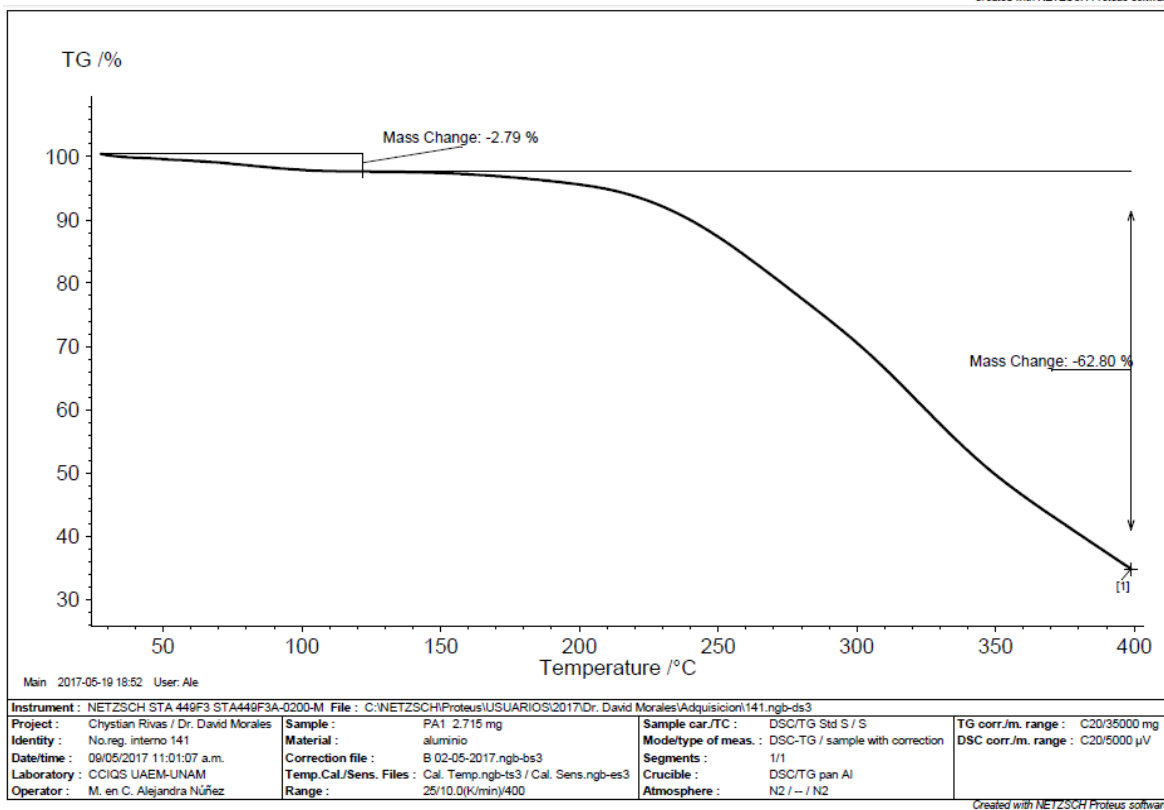
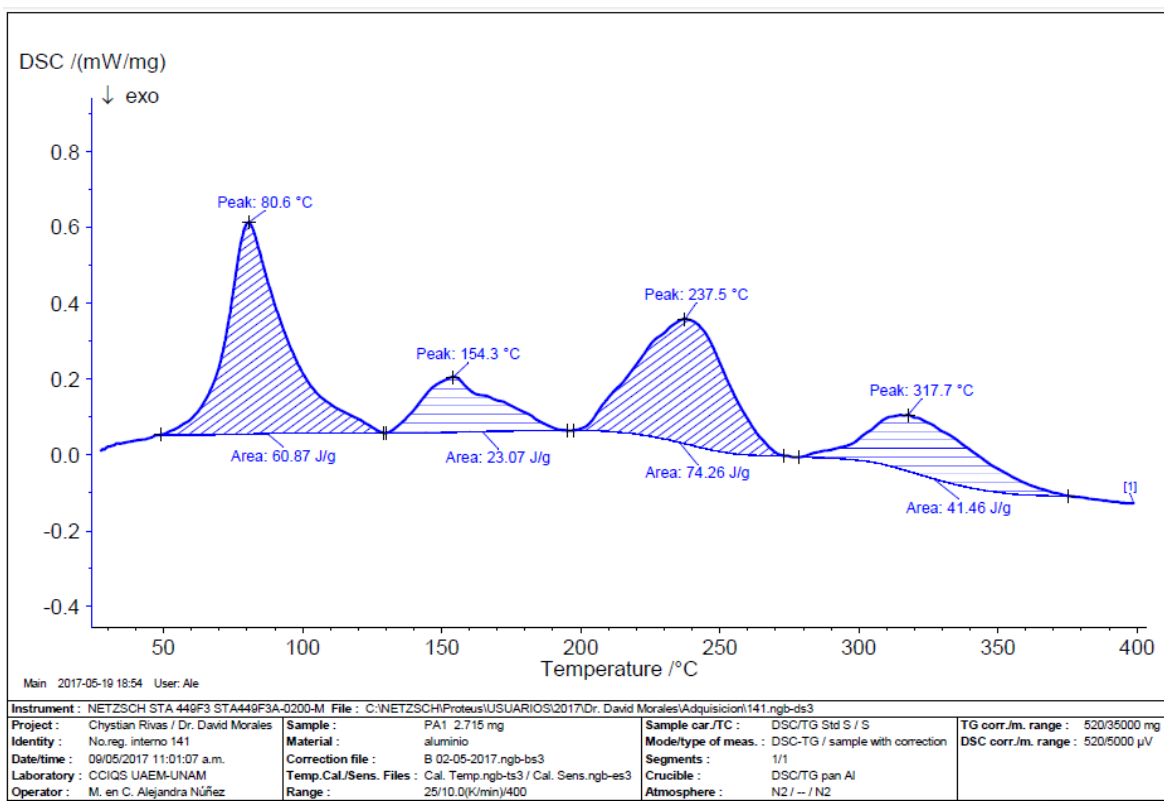


Main 2017-05-19 19:21 User: Ale			
Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2017\Dr. David Morales\Adquisicion\145.ngb-ds3			
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales	Sample : PAO 2.673 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : D20/35000 mg
Identity : No.reg. interno 145	Material : aluminio	Mode/type of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : D20/5000 µV
Date/time : 16/05/2017 07:39:40 p.m.	Correction file : B 16-05-2017.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp.Cal/Sens. Files : Cal. Temp.ngb-ts3 / Cal. Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 25/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

Created with NETZSCH Proteus software

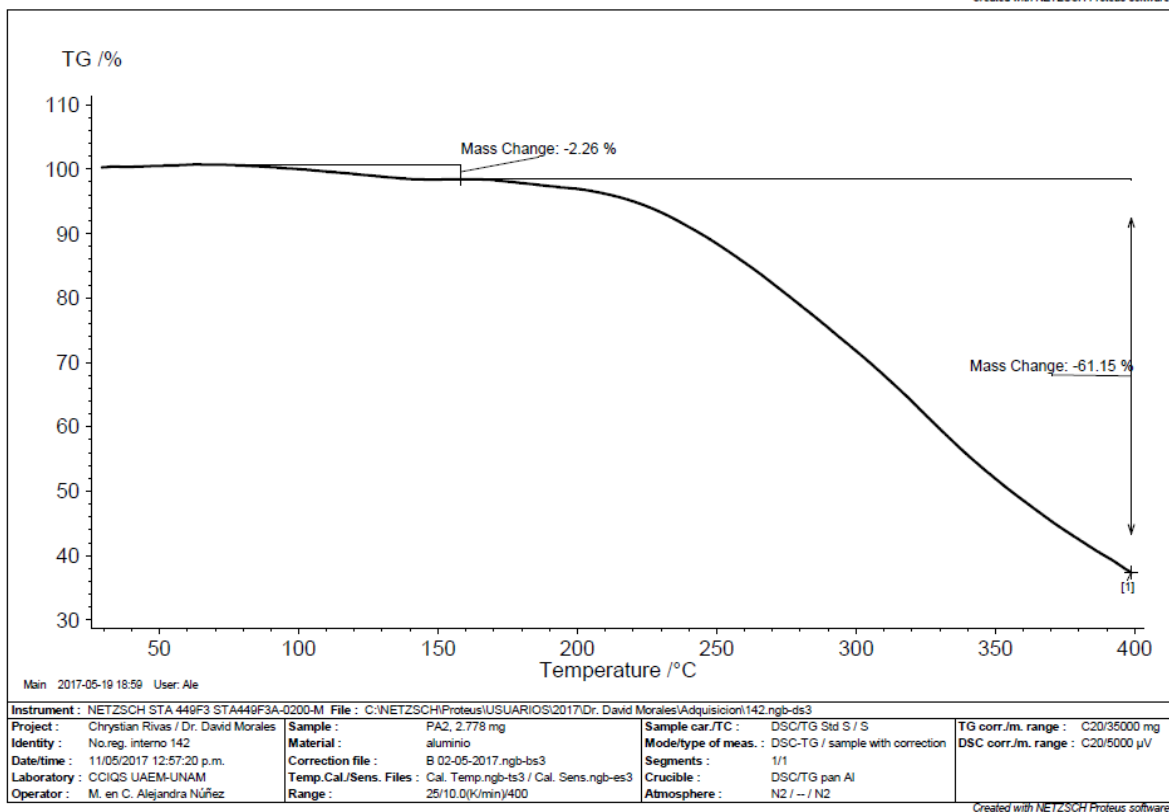
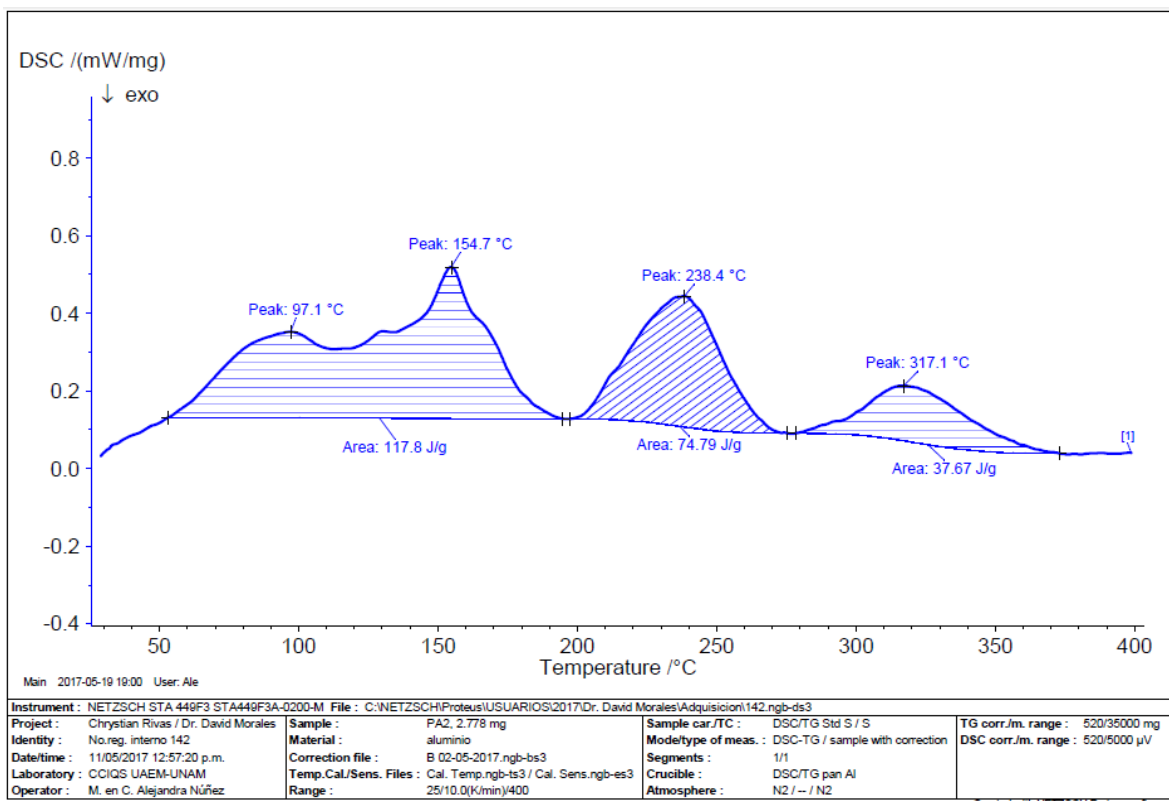
ANEXOS

Anexo XXII DSC y TGA PA1



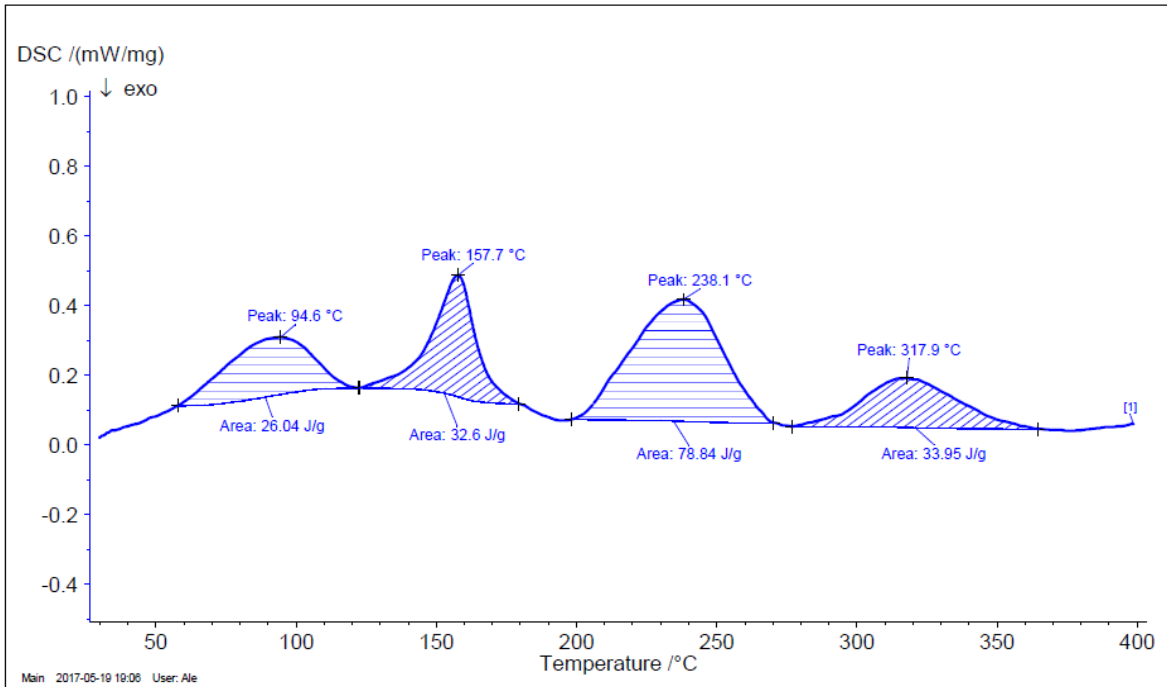
ANEXOS

Anexo XXIII DSC y TGA PA2



ANEXOS

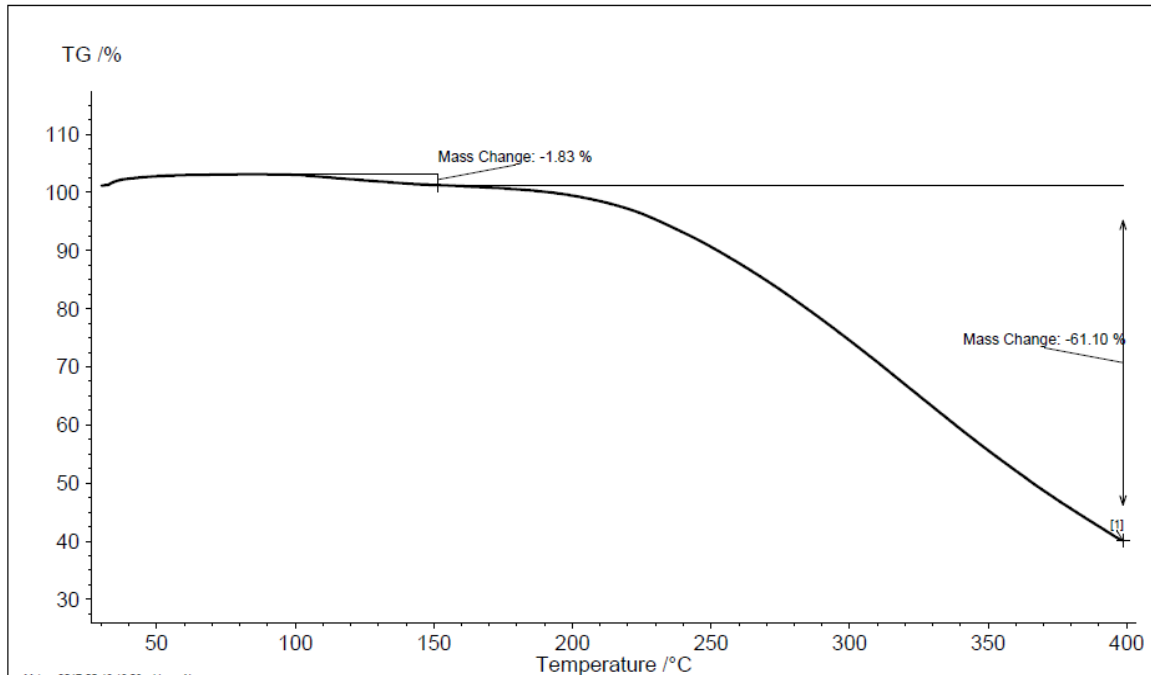
Anexo XXIV DSC y TGA PA3



Main 2017-05-19 19:08 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2017\Dr. David Morales\Adquisicion\143.ngb-ds3			
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales	Sample : PA3 2.487 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : 520/35000 mg
Identity : No.reg. interno 143	Material : aluminio	Mode/type of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : 520/5000 µV
Date/time : 11/05/2017 03:08:10 p.m.	Correction file : B 02-05-2017.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp.Cal./Sens. Files : Cal. Temp.ngb-ts3 / Cal. Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 25/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

Created with NETZSCH Proteus software

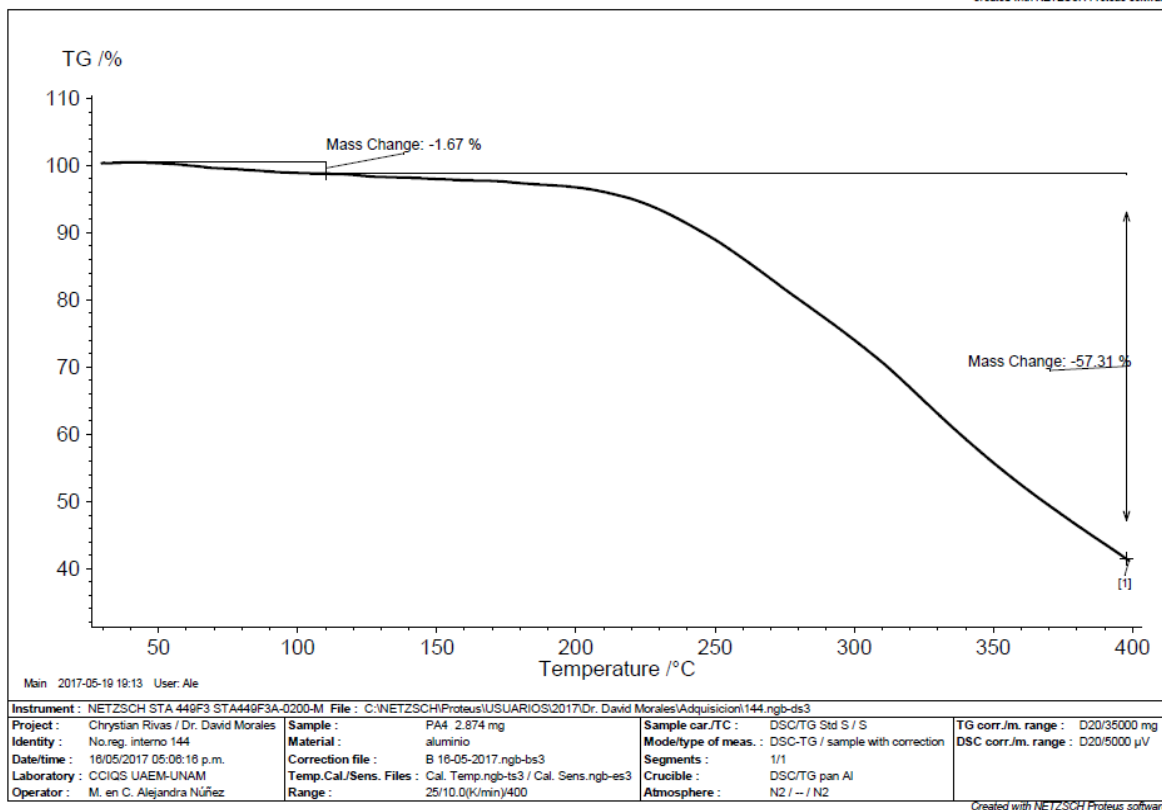
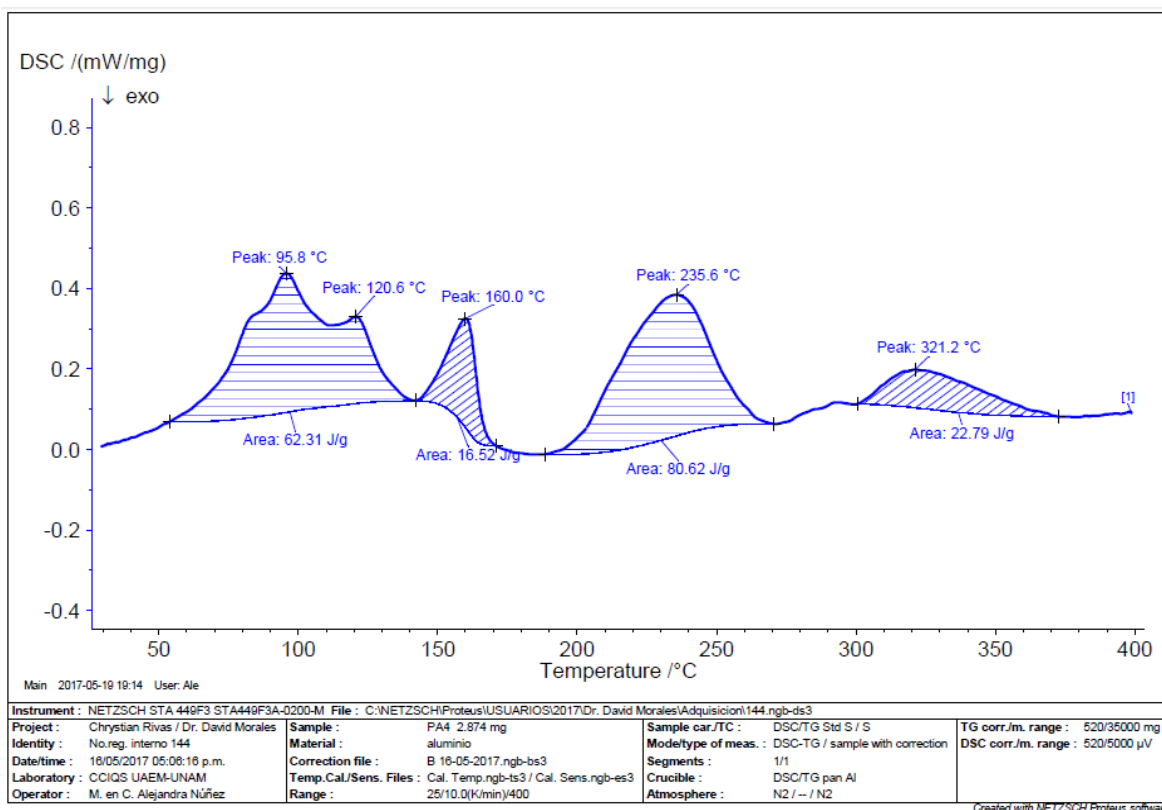


Main 2017-05-19 19:08 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2017\Dr. David Morales\Adquisicion\143.ngb-ds3			
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales	Sample : PA3 2.487 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : F20/35000 mg
Identity : No.reg. interno 143	Material : aluminio	Mode/type of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : F20/5000 µV
Date/time : 11/05/2017 03:08:10 p.m.	Correction file : B 02-05-2017.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp.Cal./Sens. Files : Cal. Temp.ngb-ts3 / Cal. Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 25/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

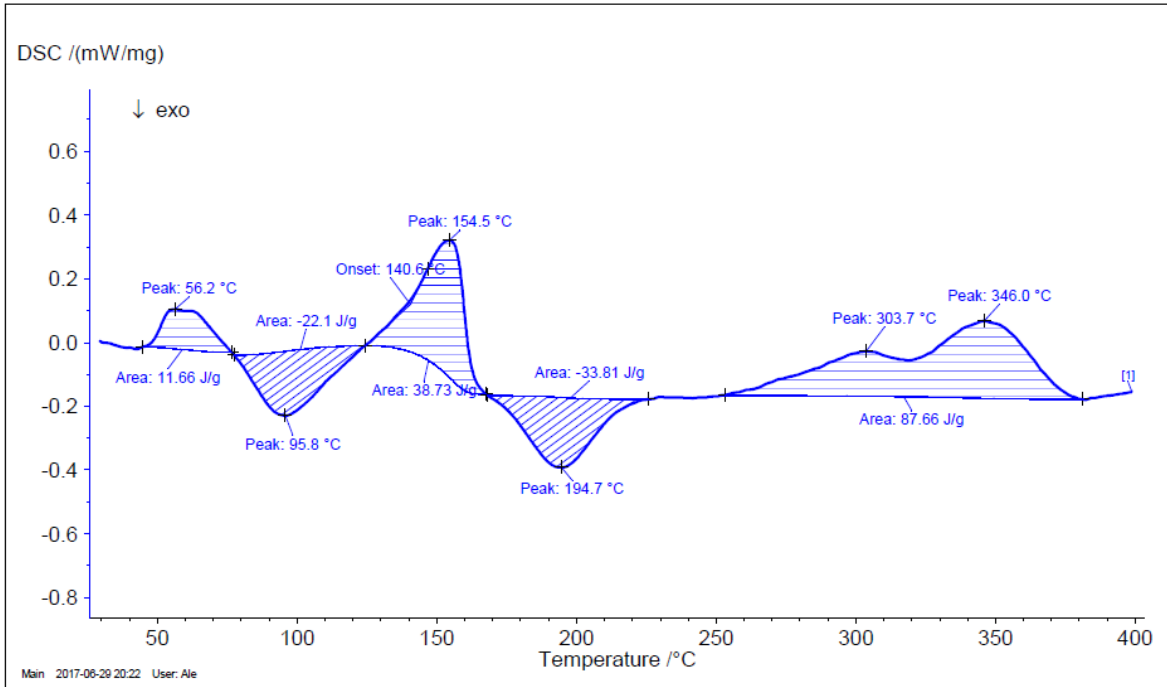
Created with NETZSCH Proteus software

Anexo XXV DSC y TGA PA4



ANEXOS

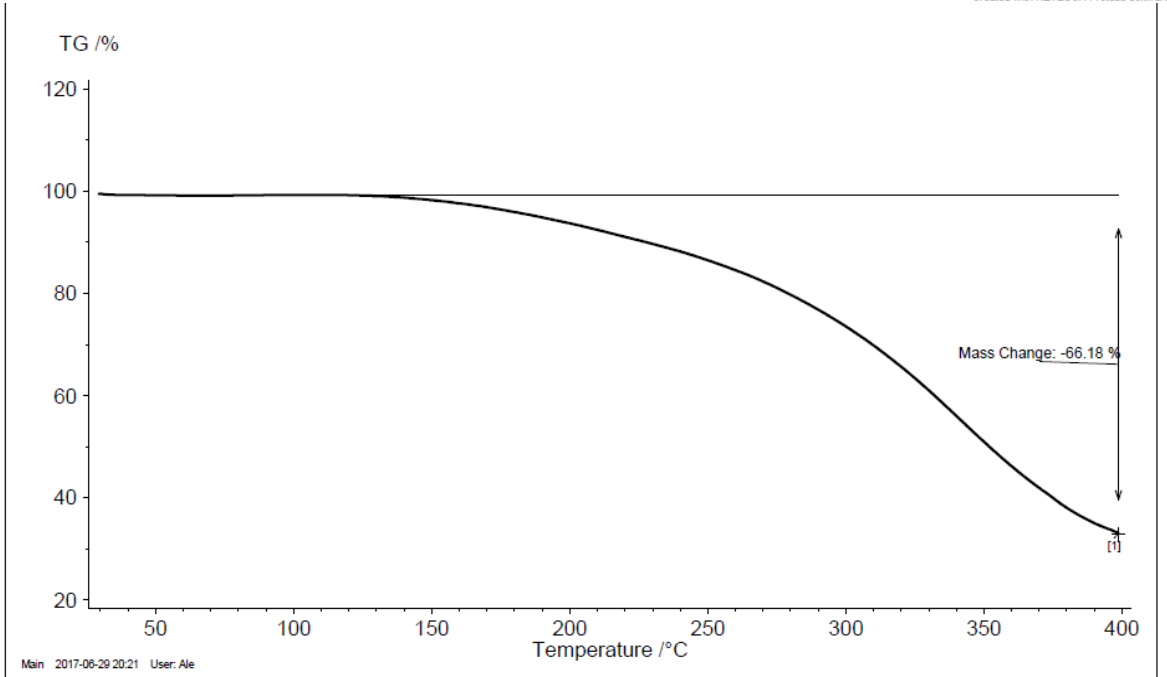
Anexo XXVI DSC y TGA PFO



Main 2017-06-29 20:22 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2017\Dr. David Morales\Adquisicion\204.ngb-ds3			
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales	Sample : PFO 2.285 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : 520/35000 mg
Identity : No.reg. interno 204	Material : aluminio	Mode/type of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : 520/5000 µV
Date/time : 29/06/2017 12:54:13 p.m.	Correction file : B 22-06-2017.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp./Cal./Sens. Files : Cal. Temp.ngb-ts3 / Cal. Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 30/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

Created with NETZSCH Proteus software



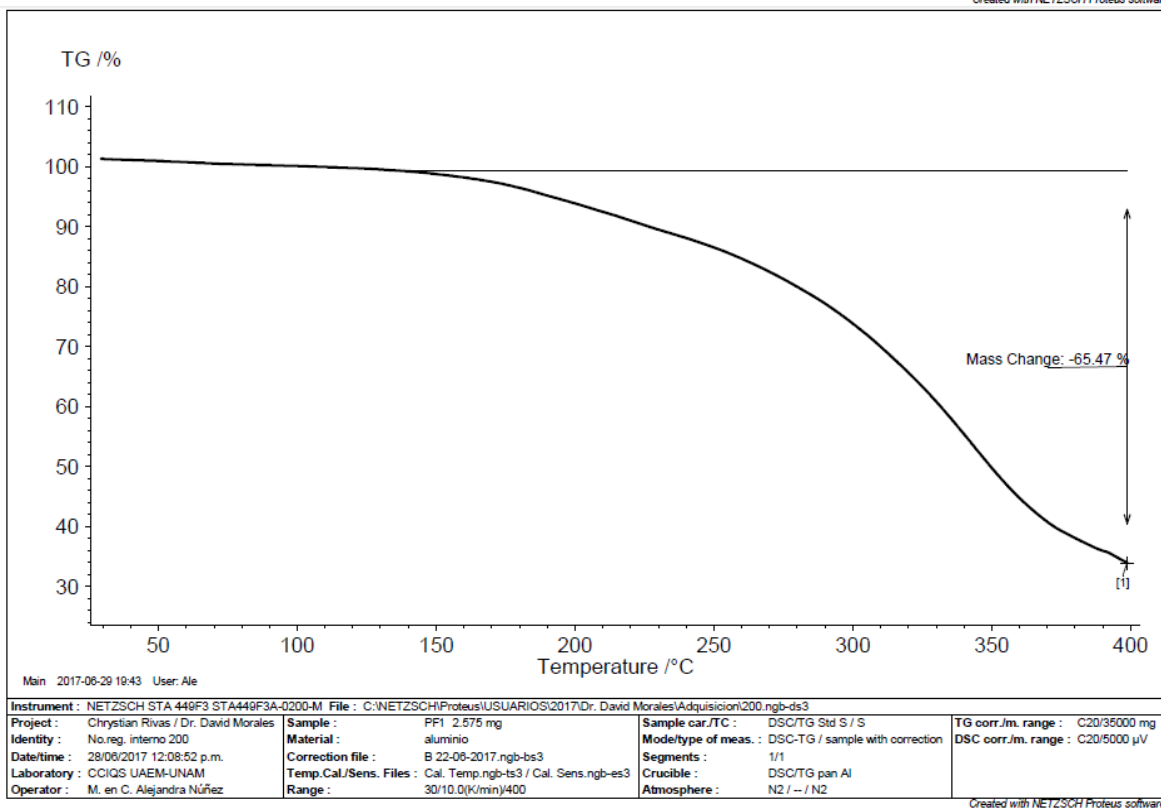
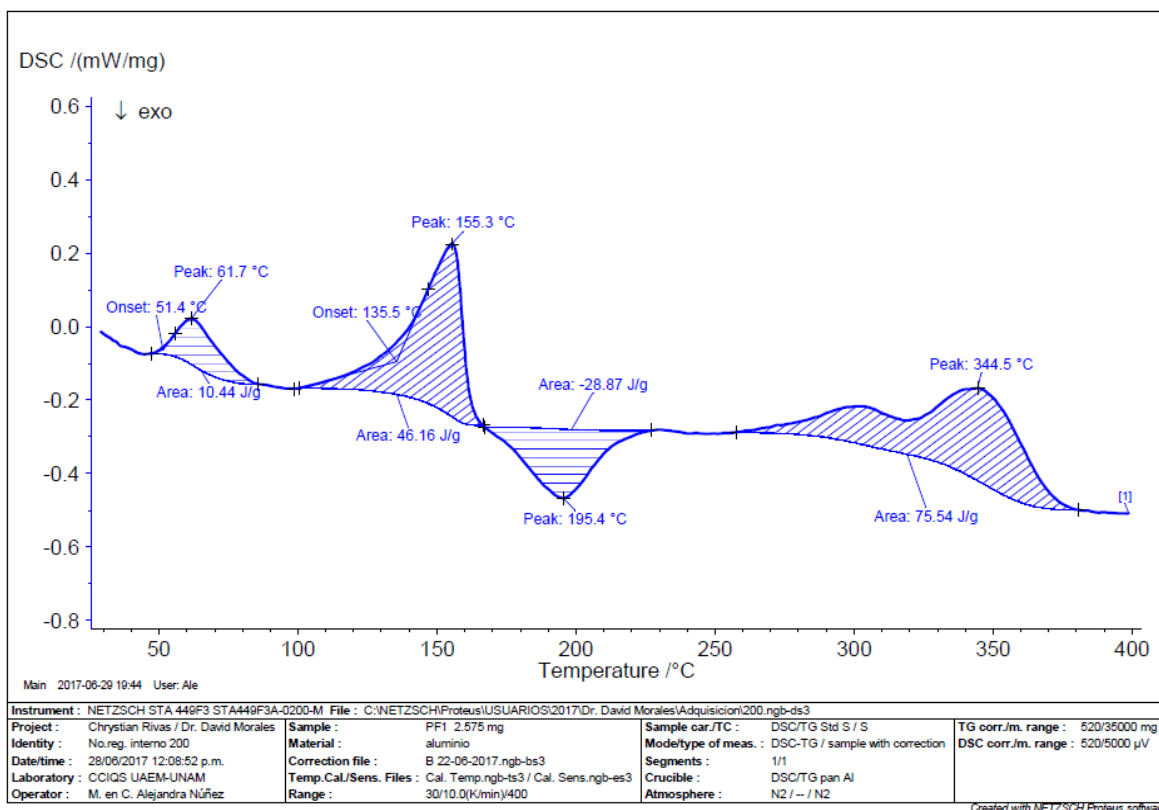
Main 2017-06-29 20:21 User: Ale

Instrument : NETZSCH STA 449F3 STA449F3A-0200-M File : C:\NETZSCH\Proteus\USUARIOS\2017\Dr. David Morales\Adquisicion\204.ngb-ds3			
Project : Chrystian Rivas / Dr. David Morales	Sample : PFO 2.285 mg	Sample car./TC : DSC/TG Std S / S	TG corr./m. range : E20/35000 mg
Identity : No.reg. interno 204	Material : aluminio	Mode/type of meas. : DSC-TG / sample with correction	DSC corr./m. range : E20/5000 µV
Date/time : 29/06/2017 12:54:13 p.m.	Correction file : B 22-06-2017.ngb-bs3	Segments : 1/1	
Laboratory : CCIQS UAEM-UNAM	Temp./Cal./Sens. Files : Cal. Temp.ngb-ts3 / Cal. Sens.ngb-es3	Crucible : DSC/TG pan Al	
Operator : M. en C. Alejandra Núñez	Range : 30/10.0(K/min)/400	Atmosphere : N2 / - / N2	

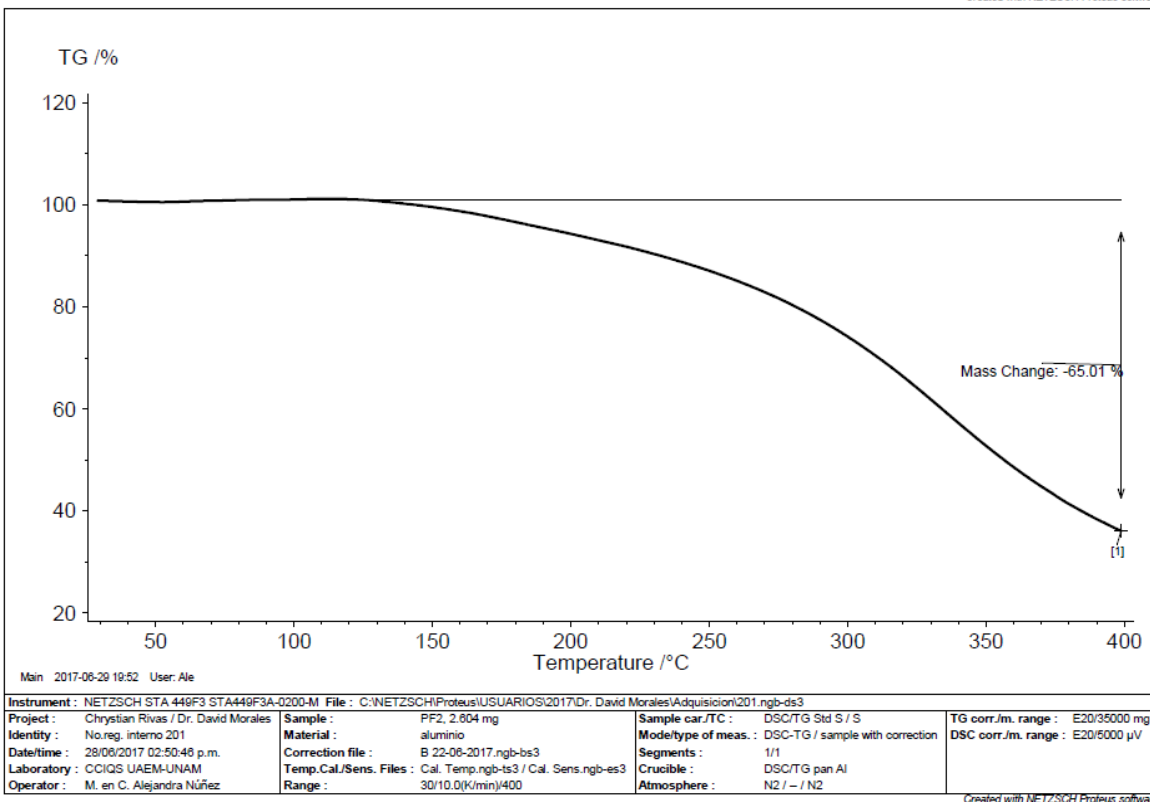
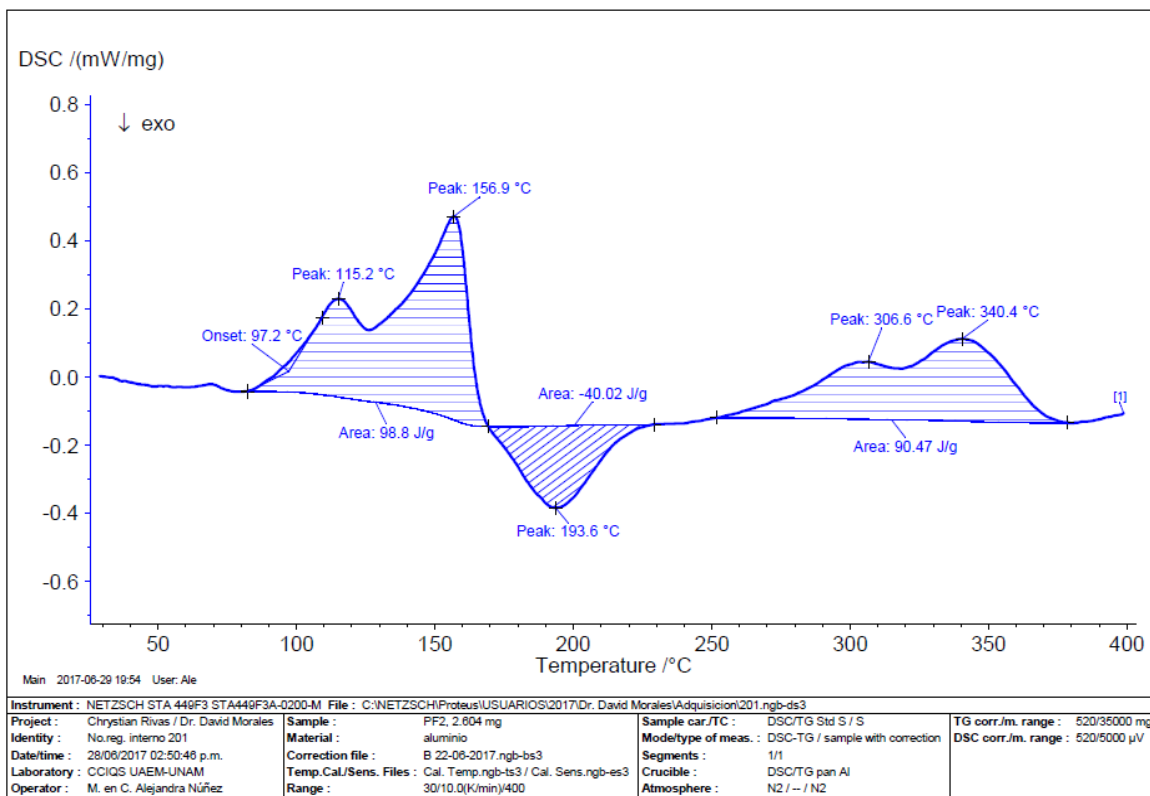
Created with NETZSCH Proteus software

ANEXOS

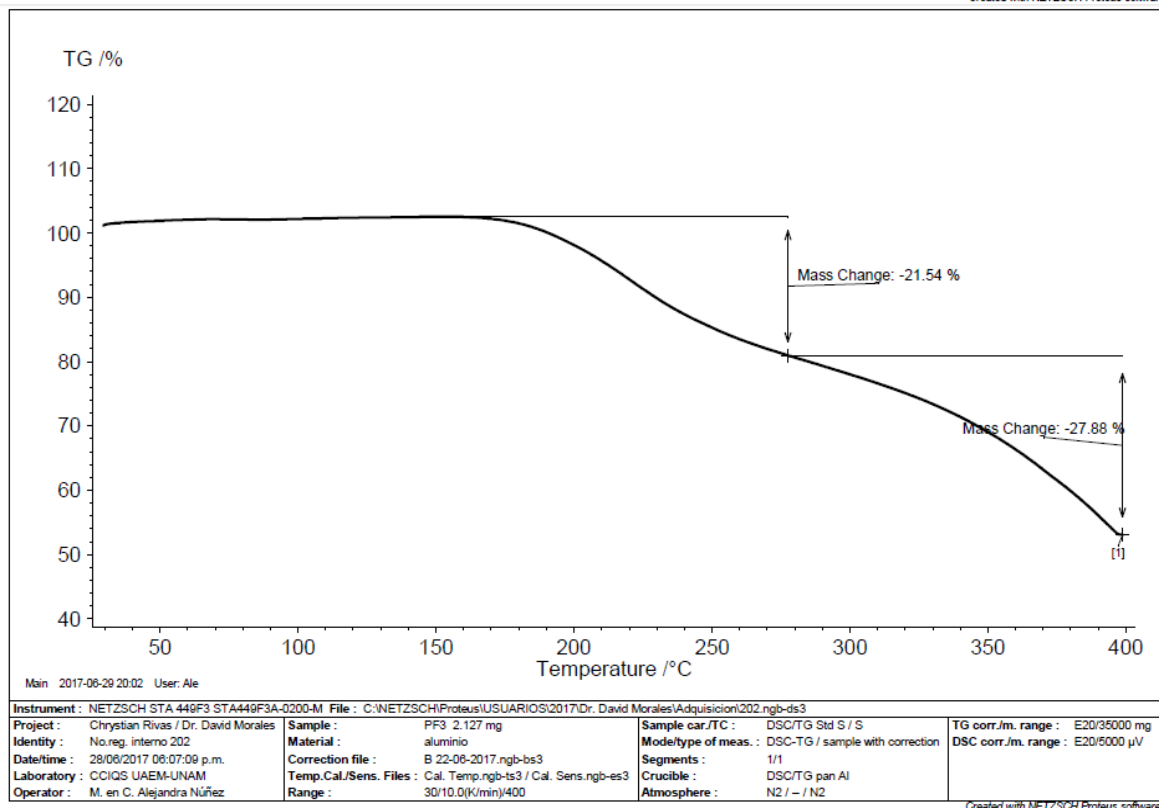
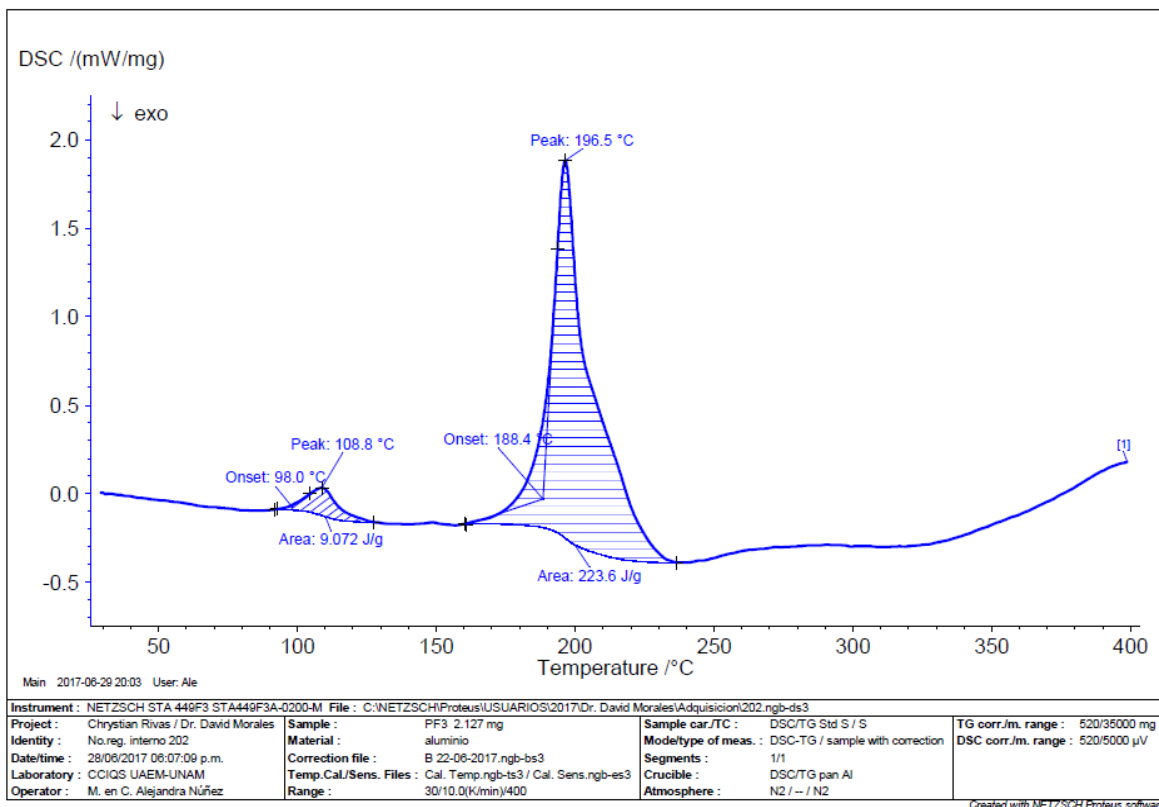
Anexo XXVII DSC y TGA PF1



Anexo XXVIII DSC y TGA PF2

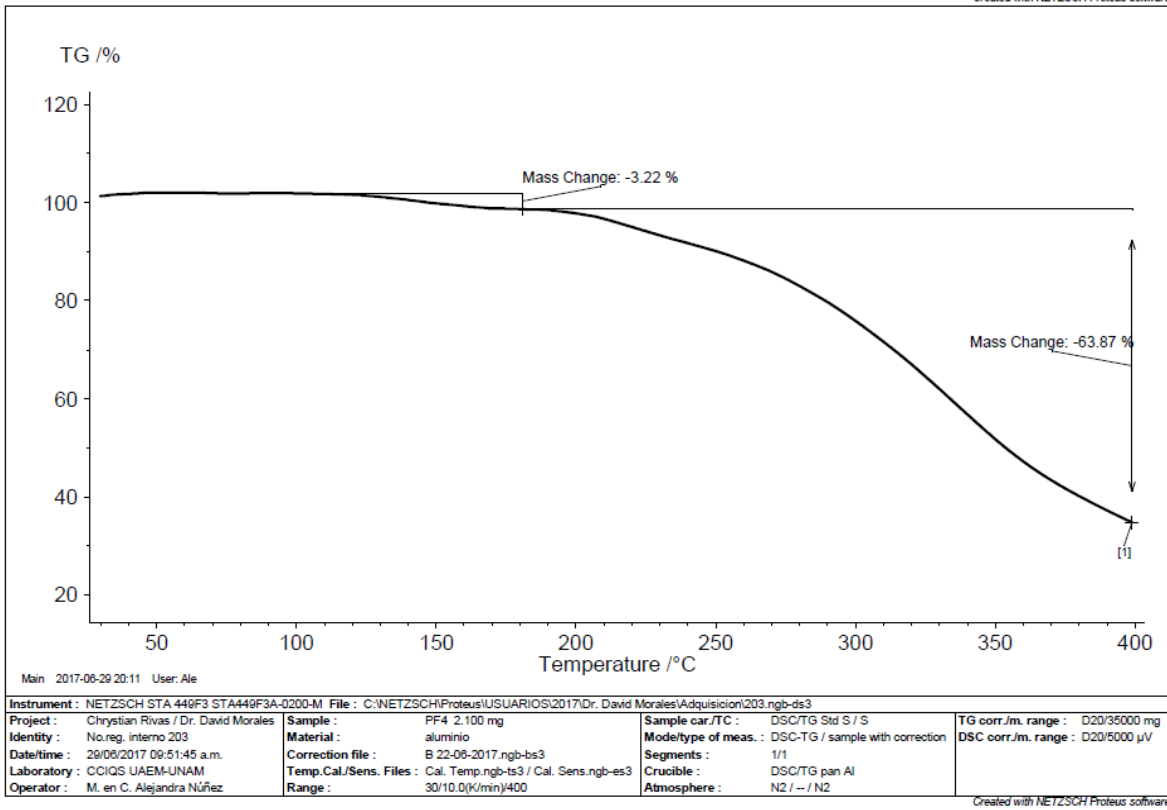
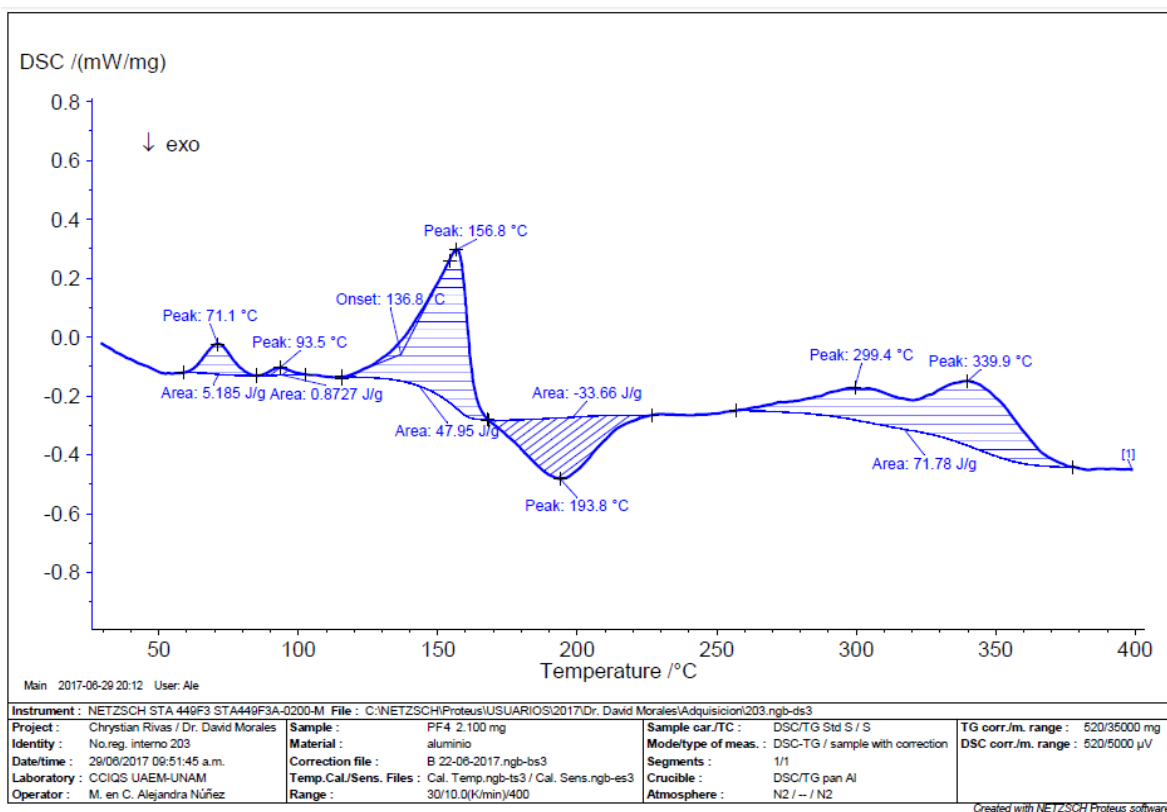


Anexo XXIX DSC y TGA PF3

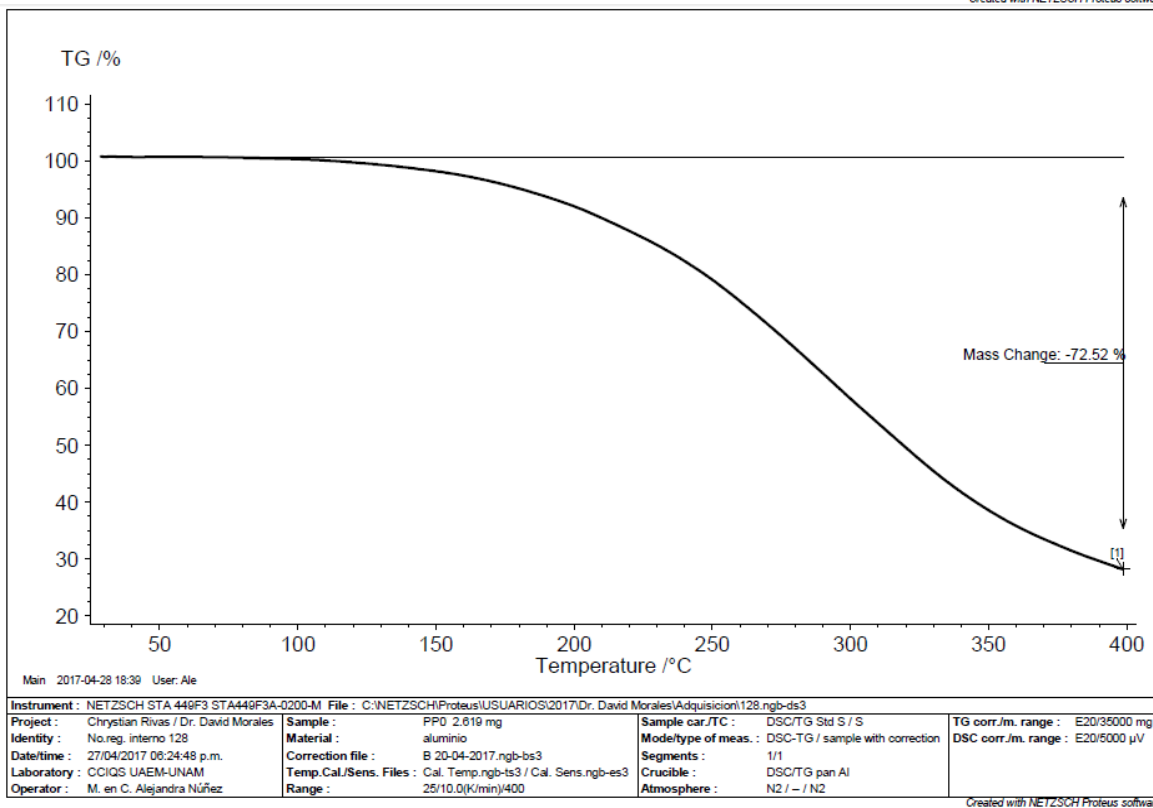
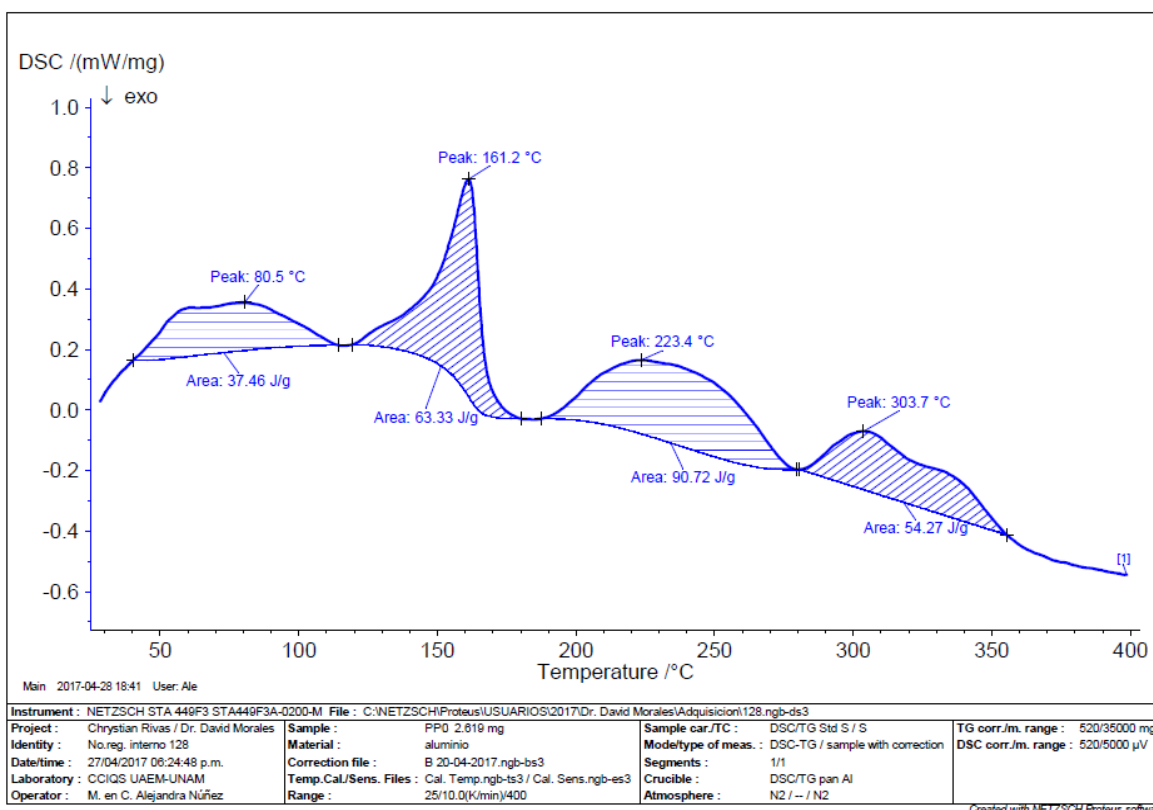


ANEXOS

Anexo XXX DSC y TGA PF4

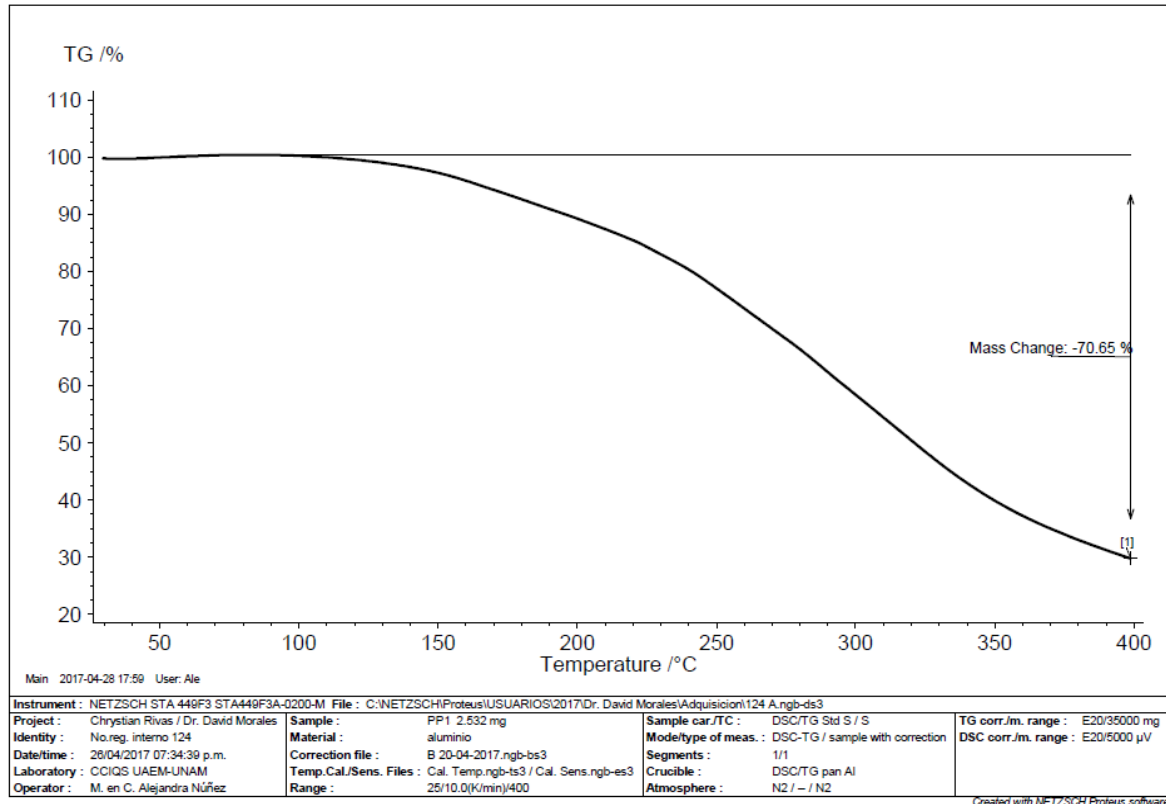
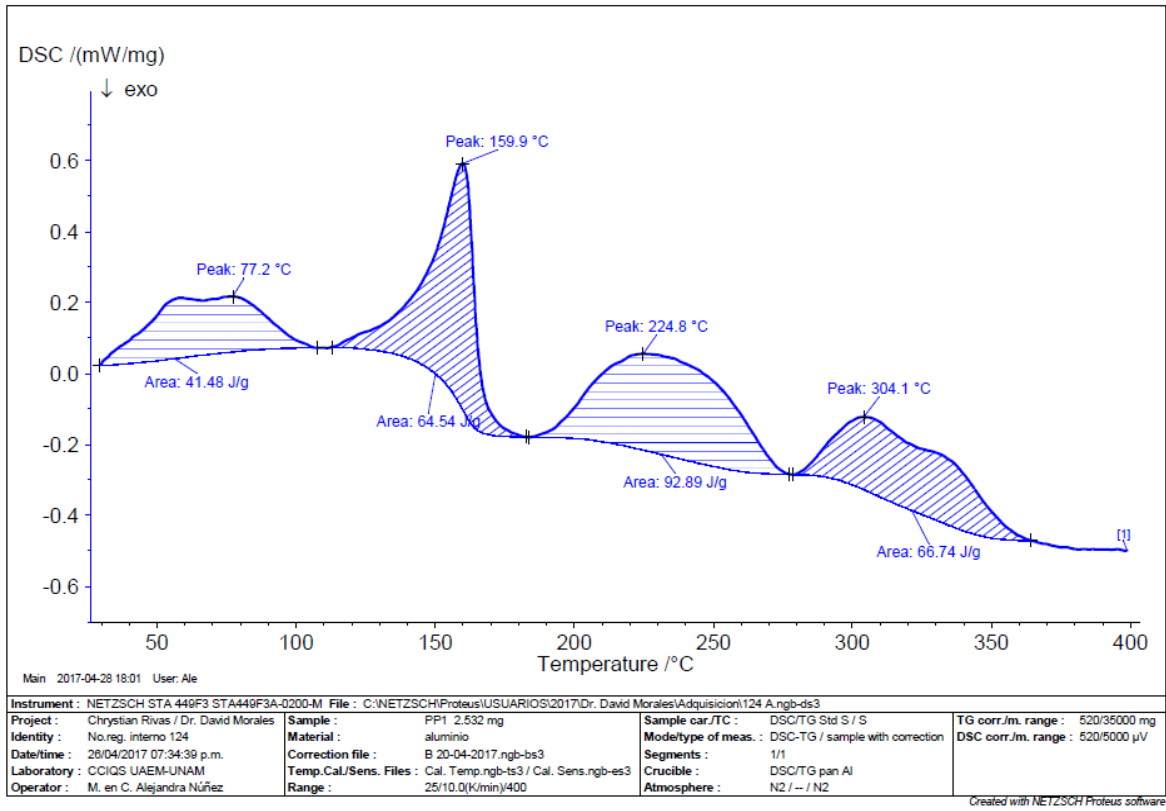


Anexo XXXI DSC y TGA PP0

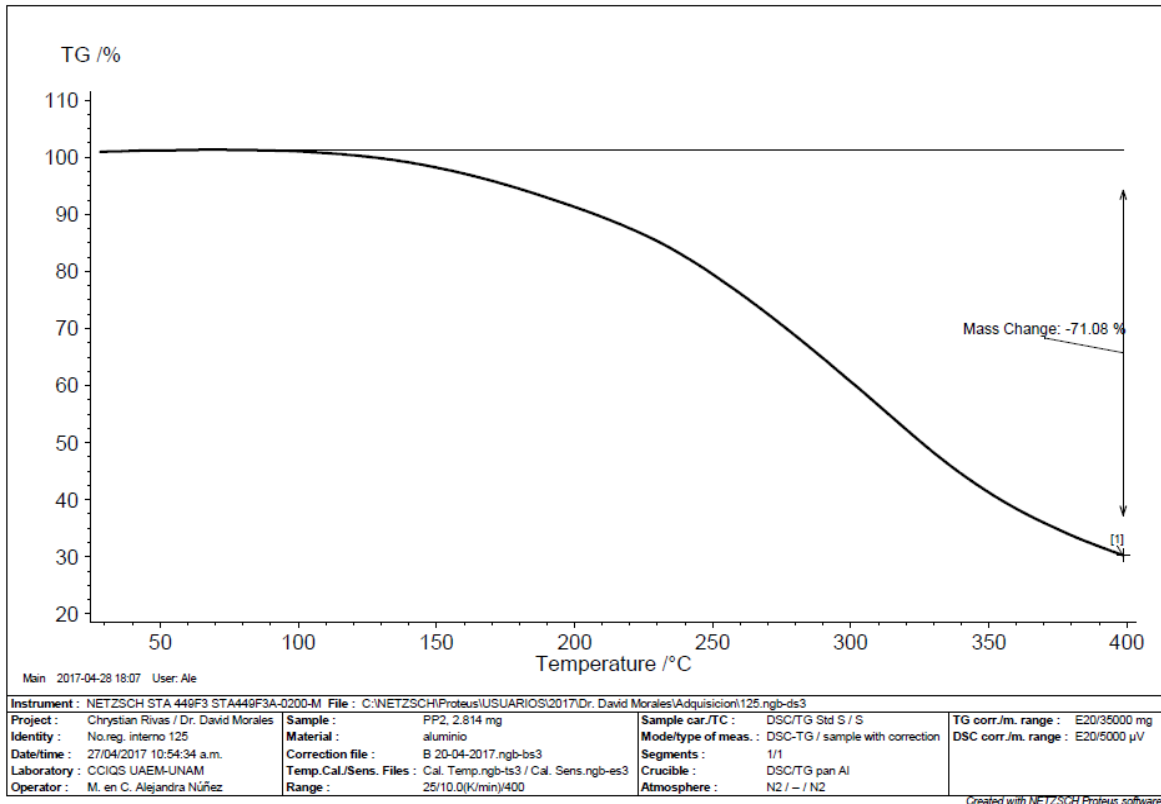
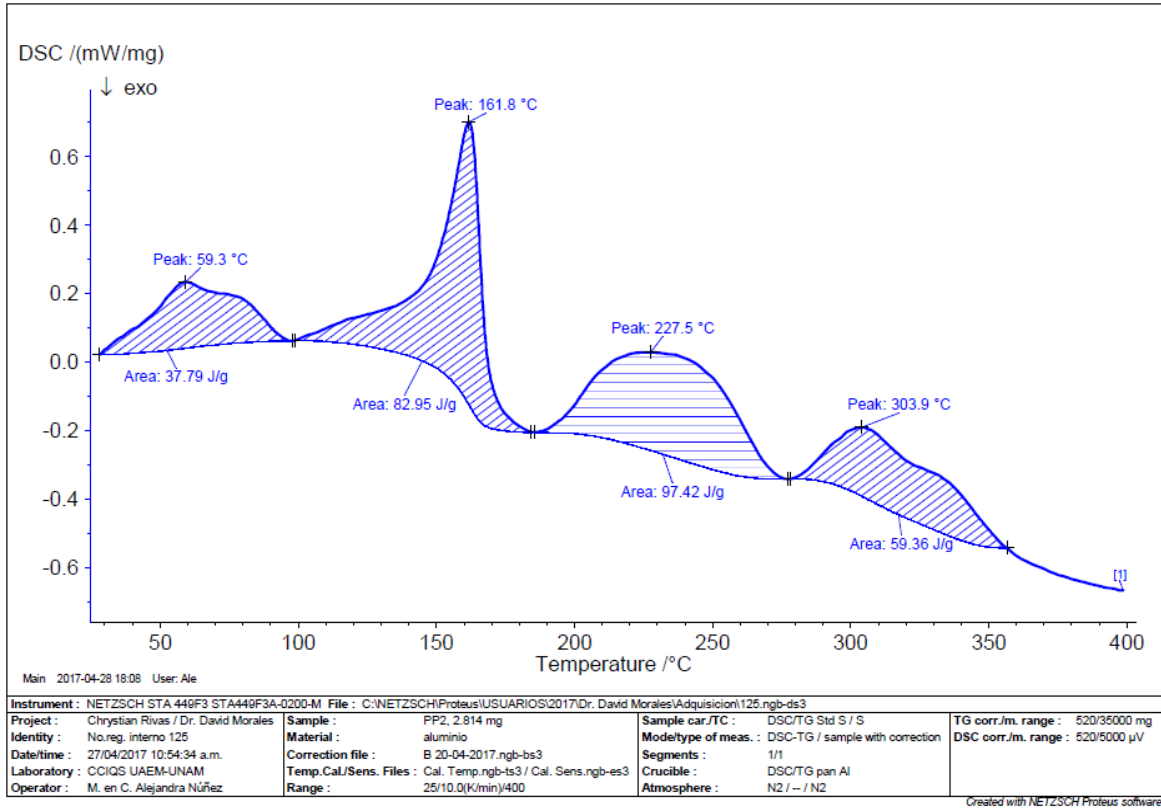


ANEXOS

Anexo XXXII DSC y TGA PP1

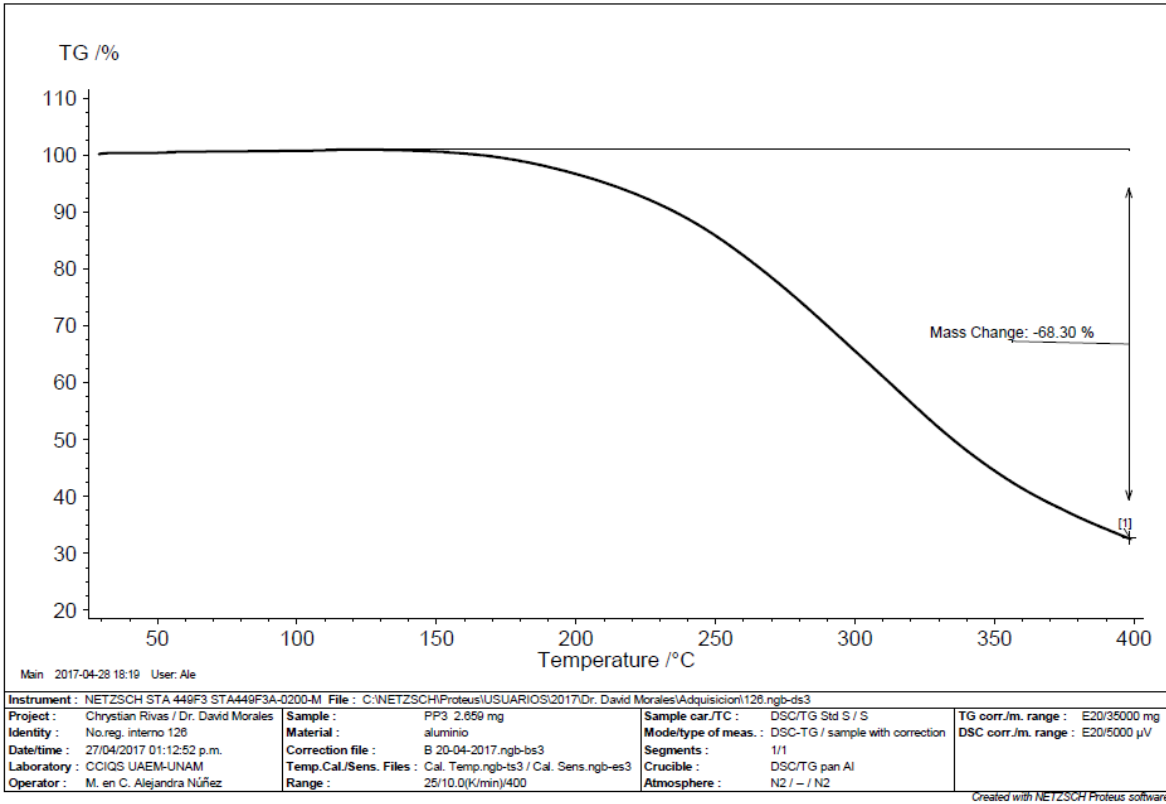
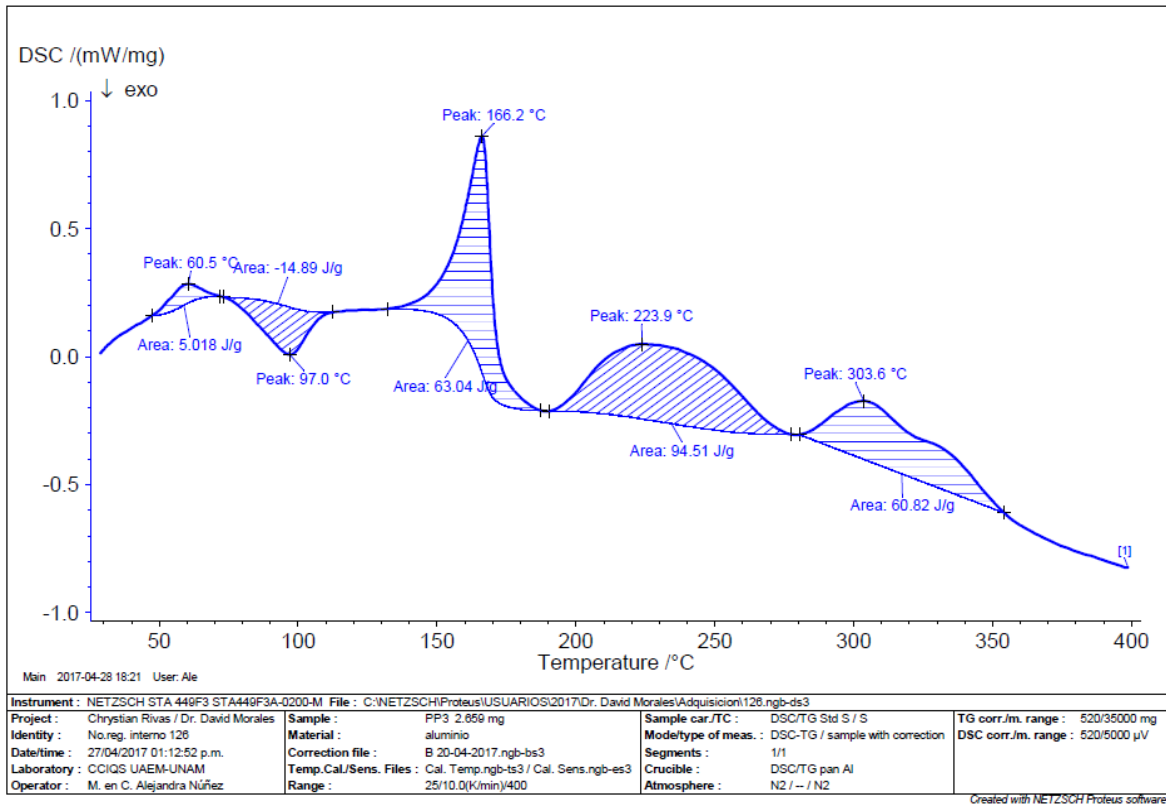


Anexo XXXIII DSC y TGA PP2

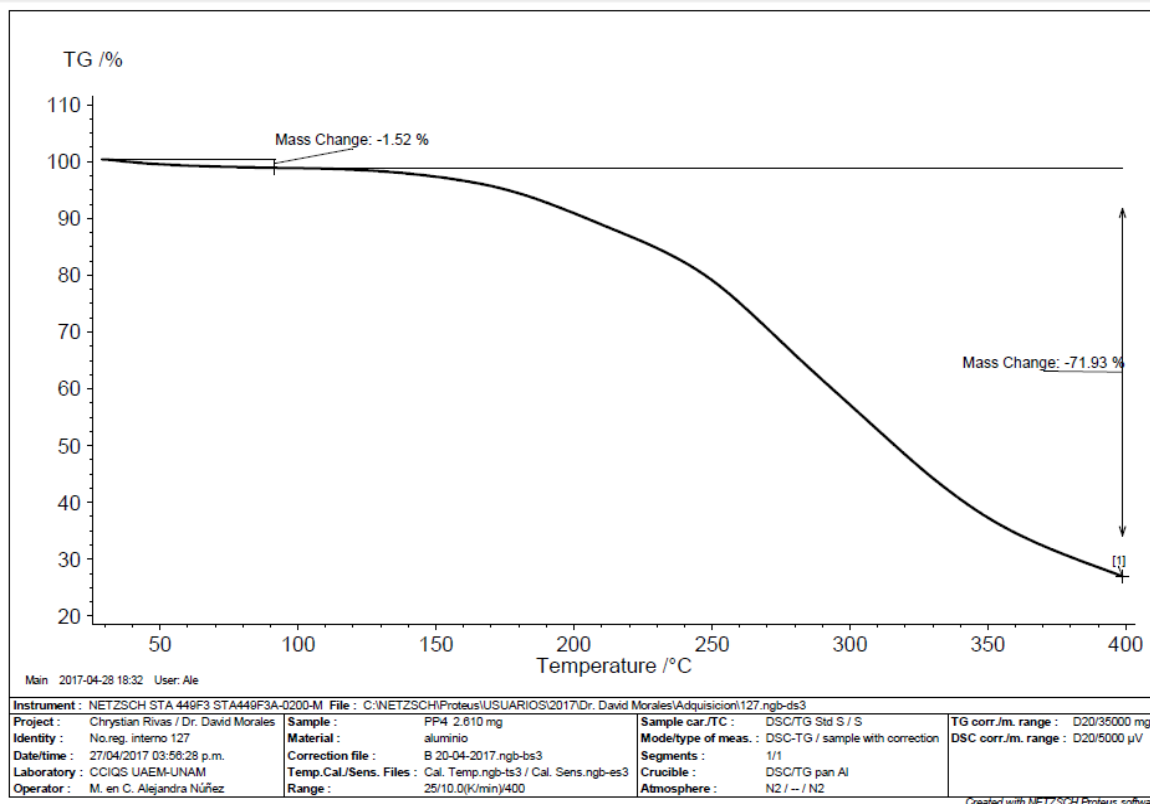
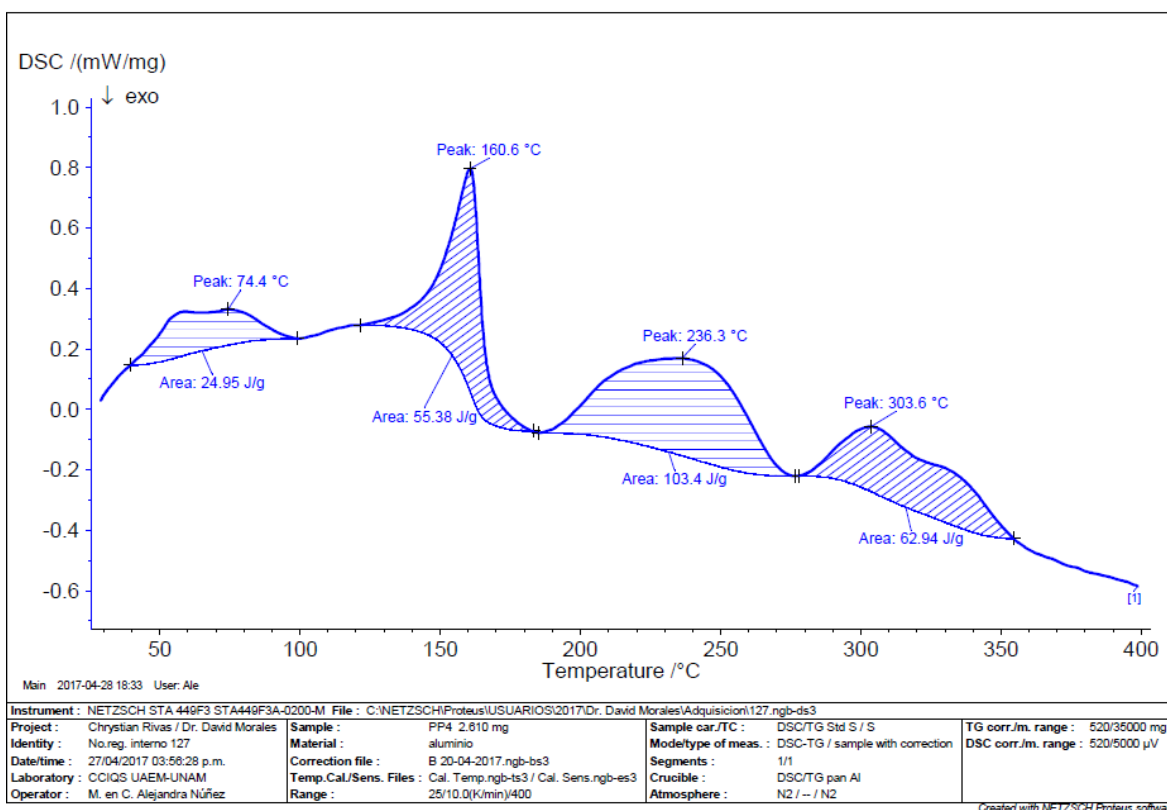


ANEXOS

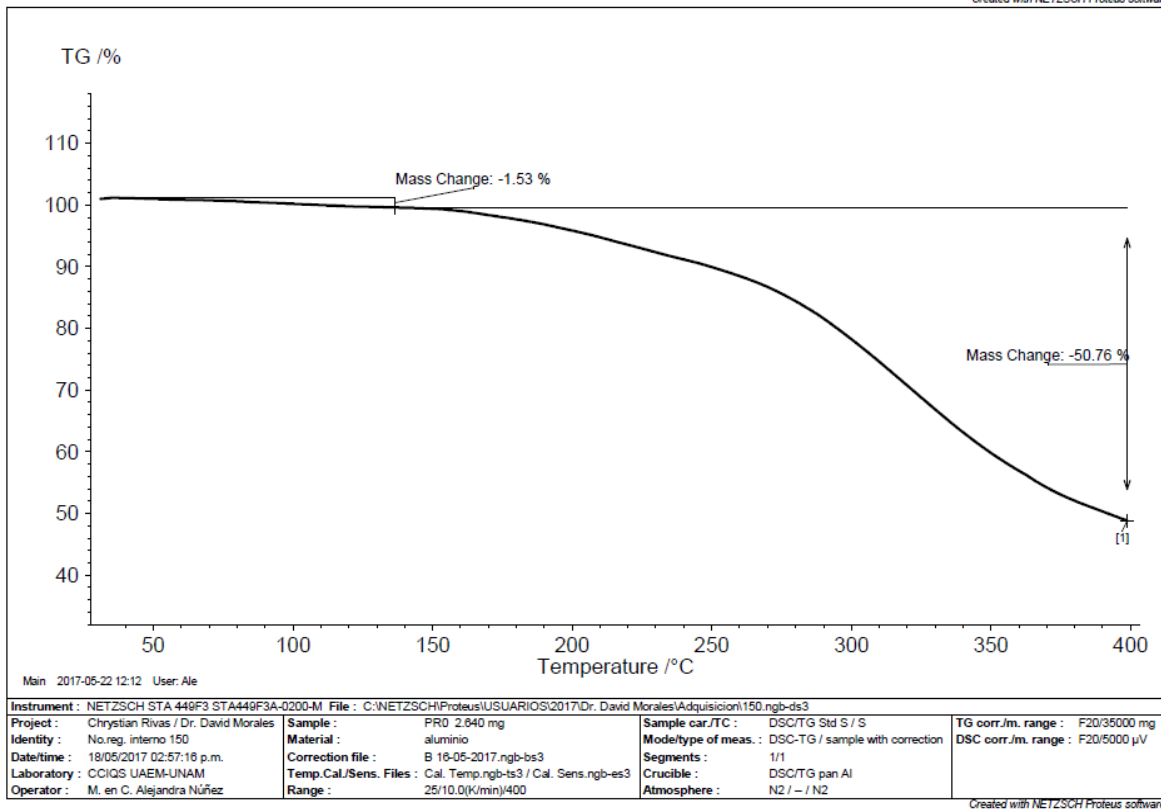
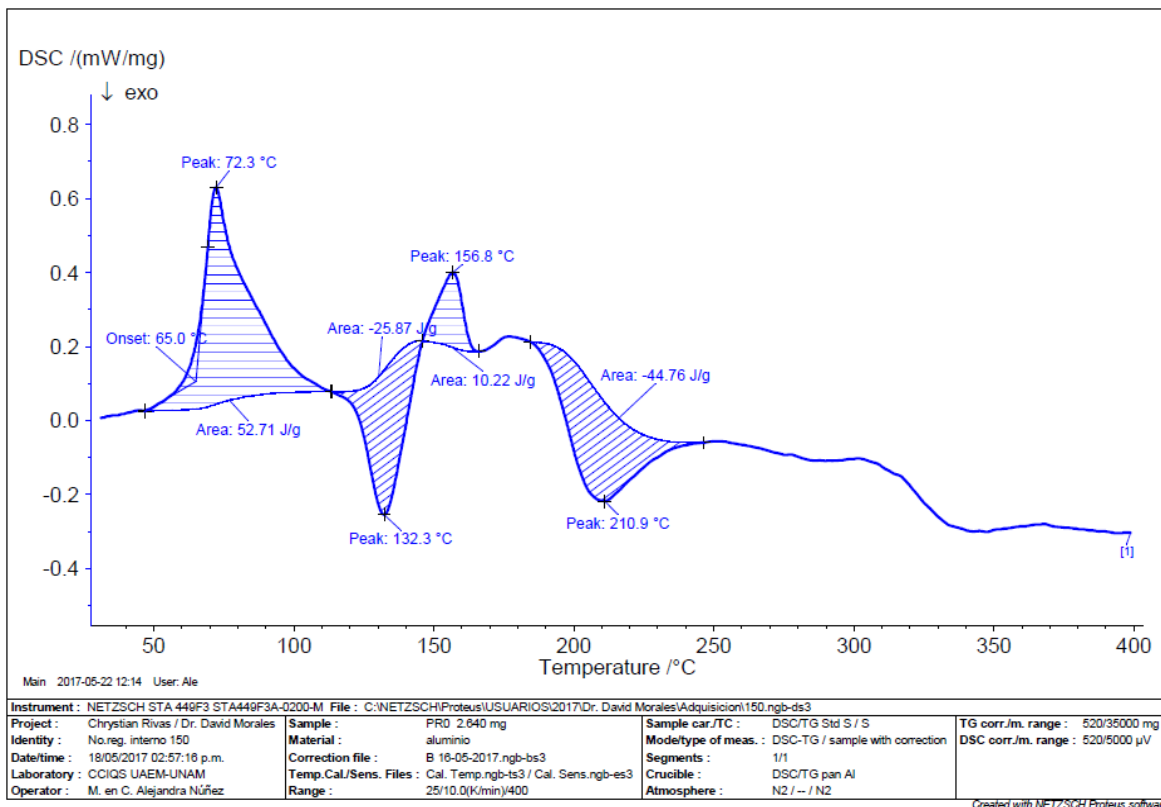
Anexo XXXIV DSC y TGA PP3



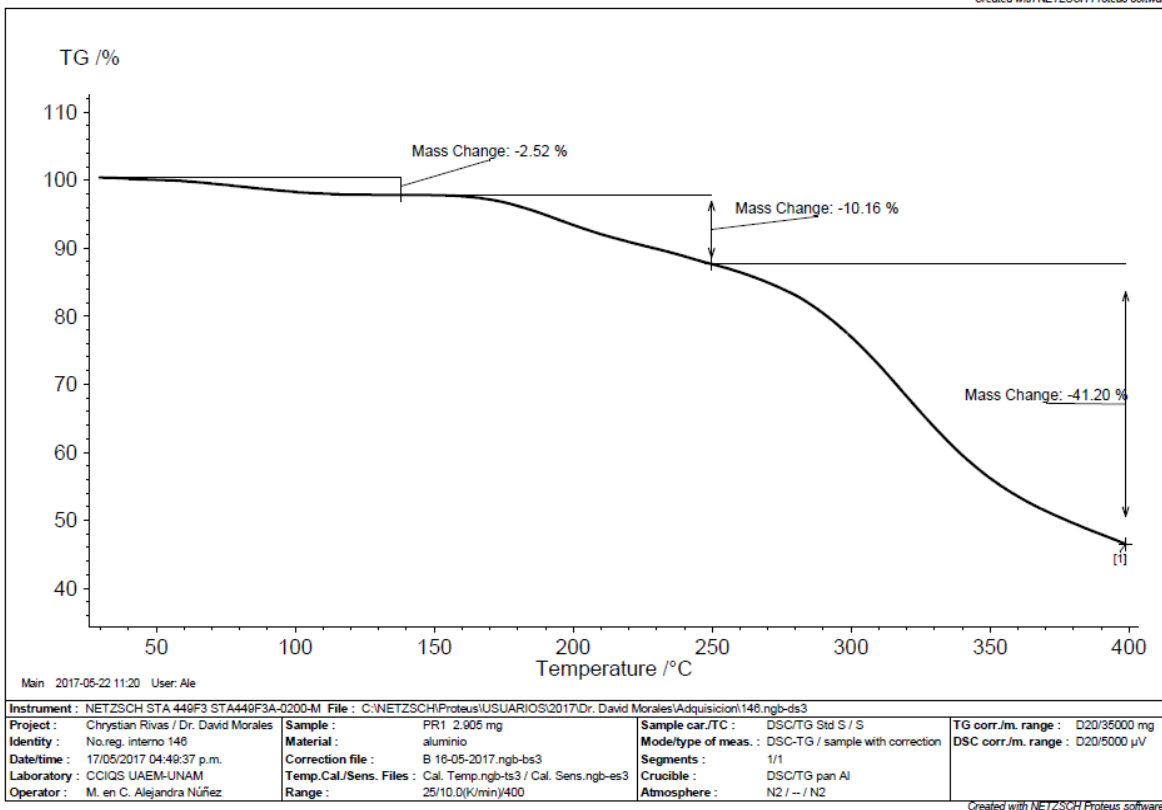
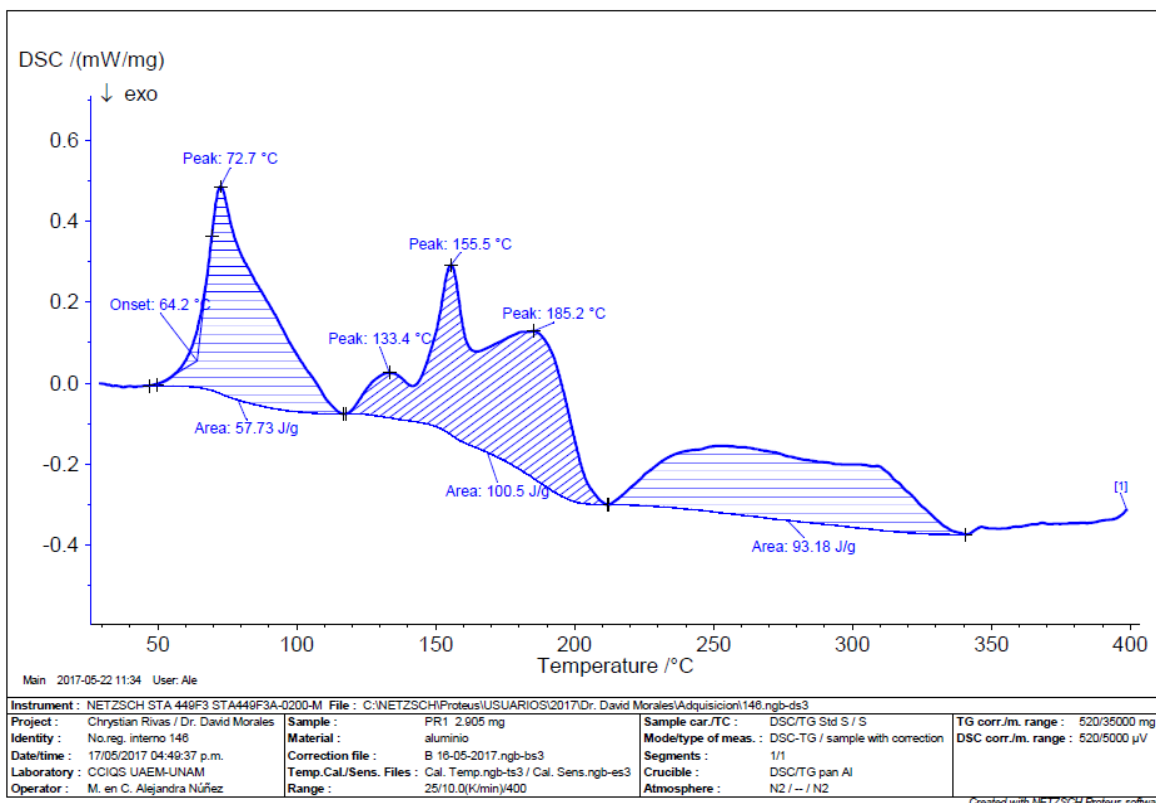
Anexo XXXV DSC y TGA PP4



Anexo XXXVI DSC y TGA PR0

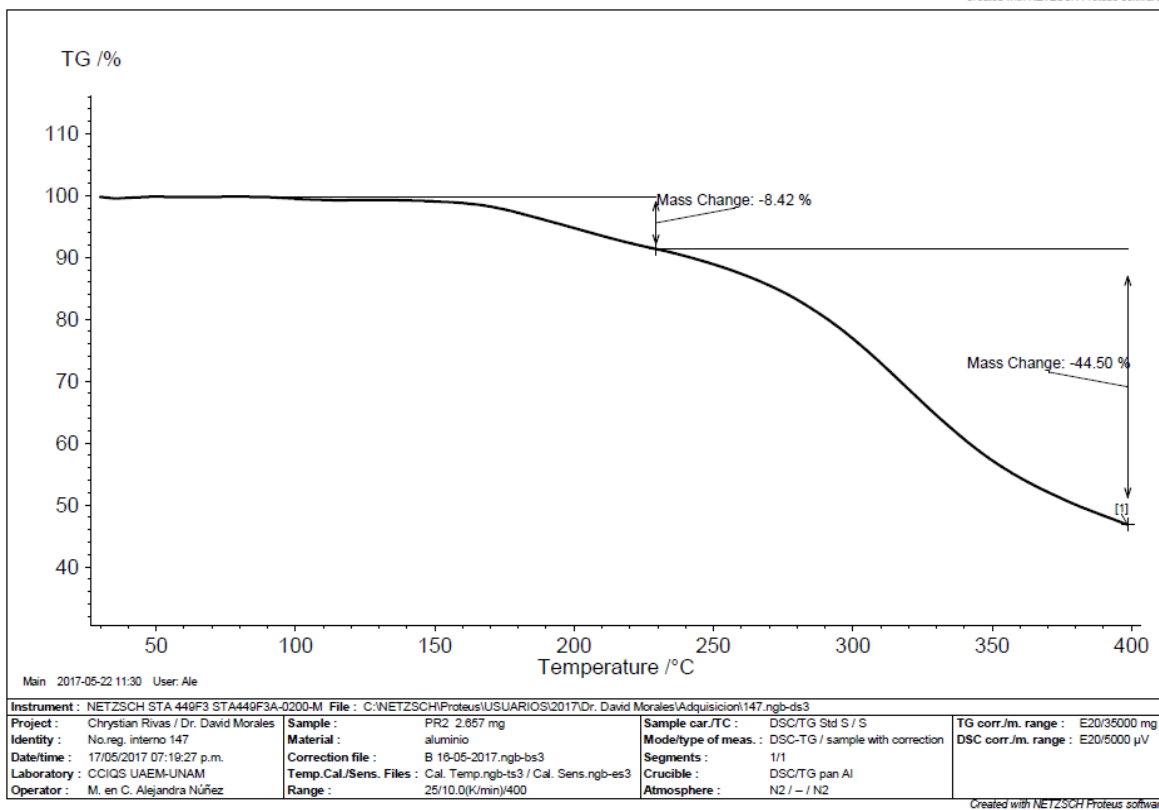
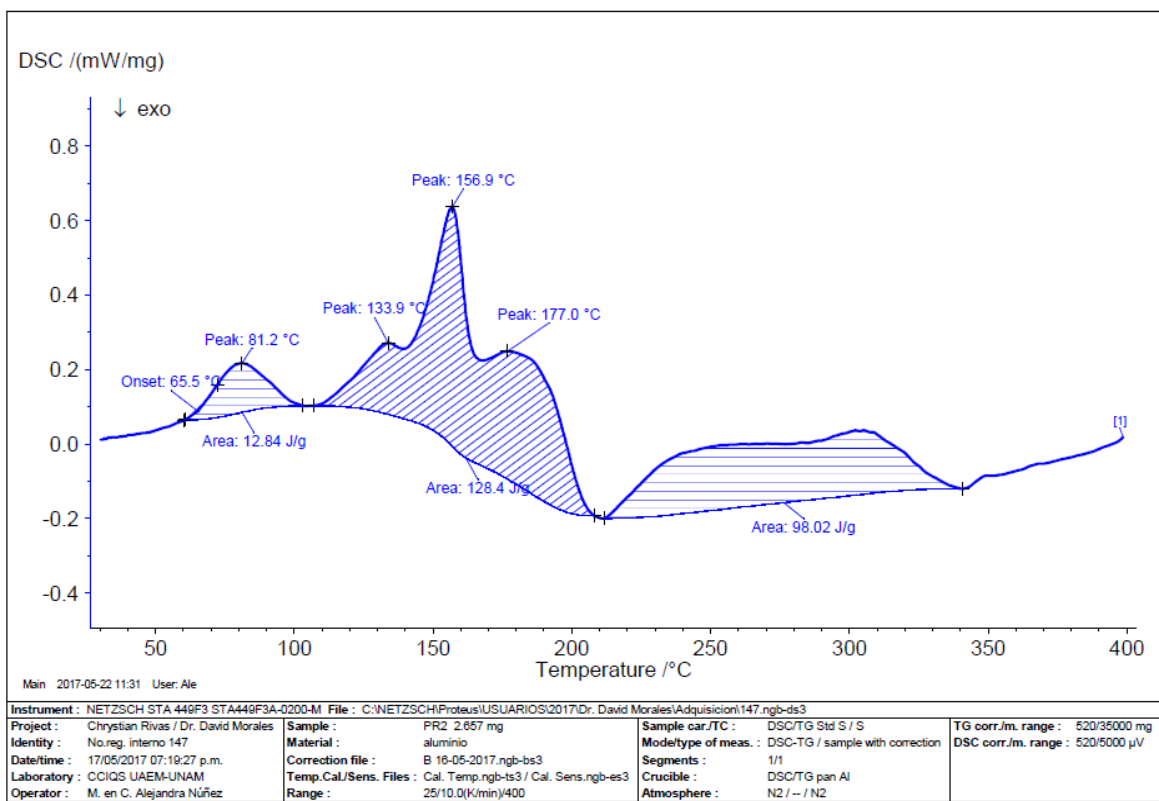


Anexo XXXVII DSC y TGA PR1

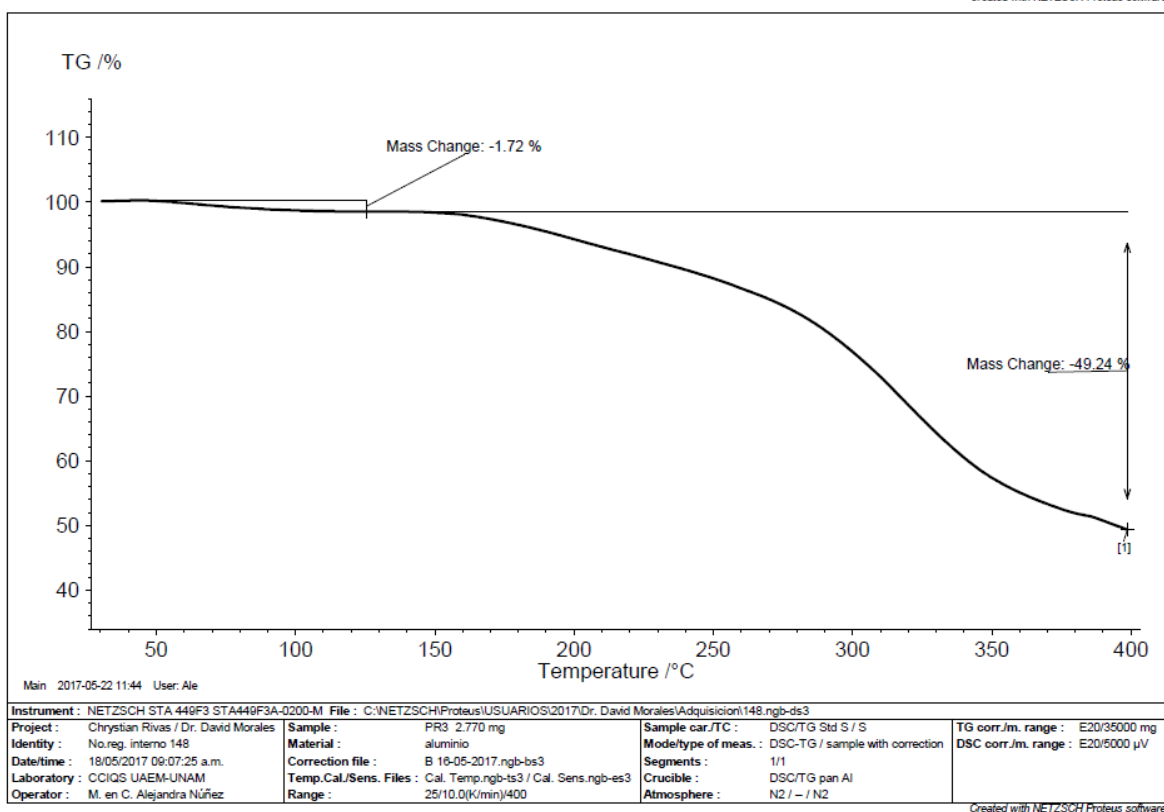
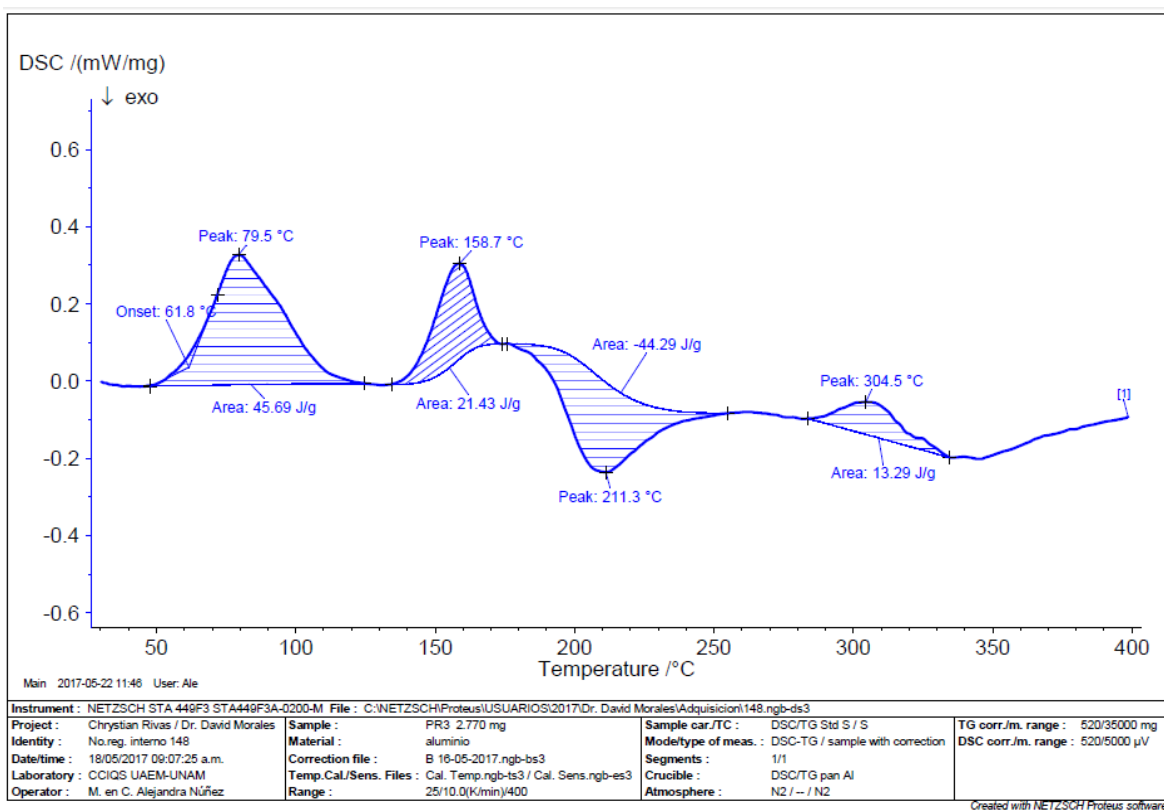


ANEXOS

Anexo XXXVIII DSC y TGA PR2

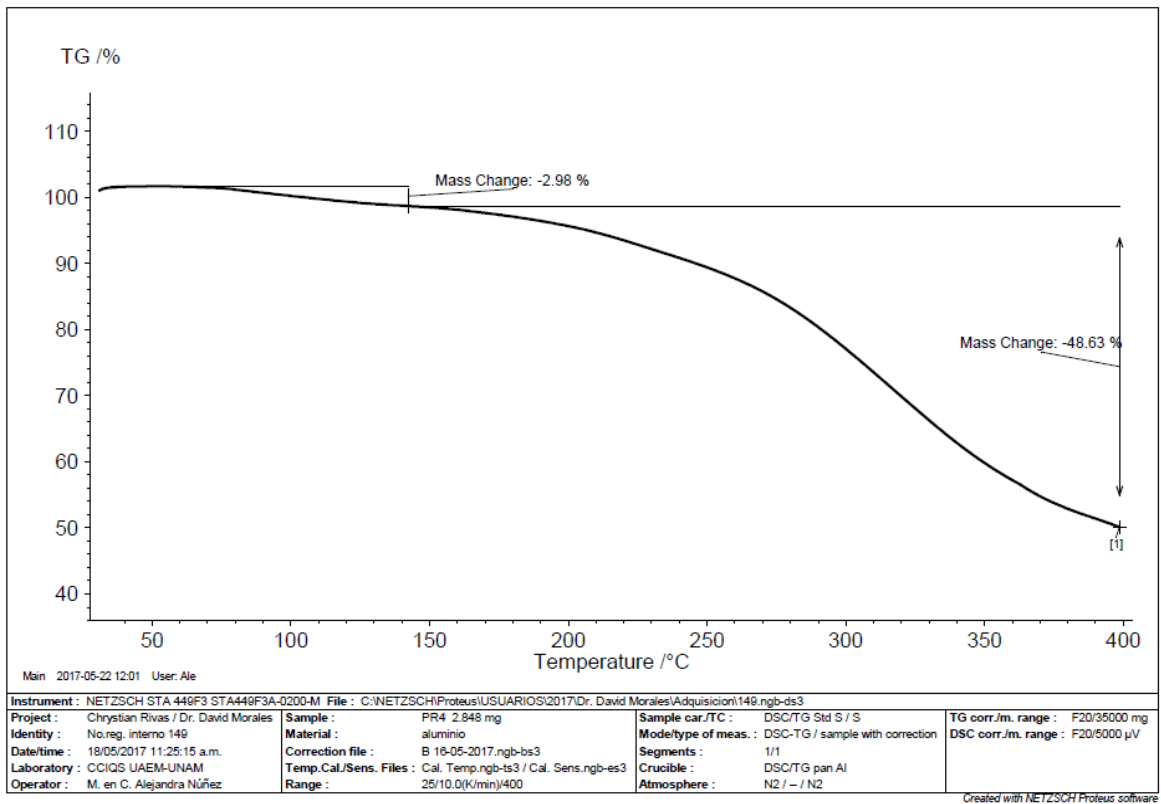
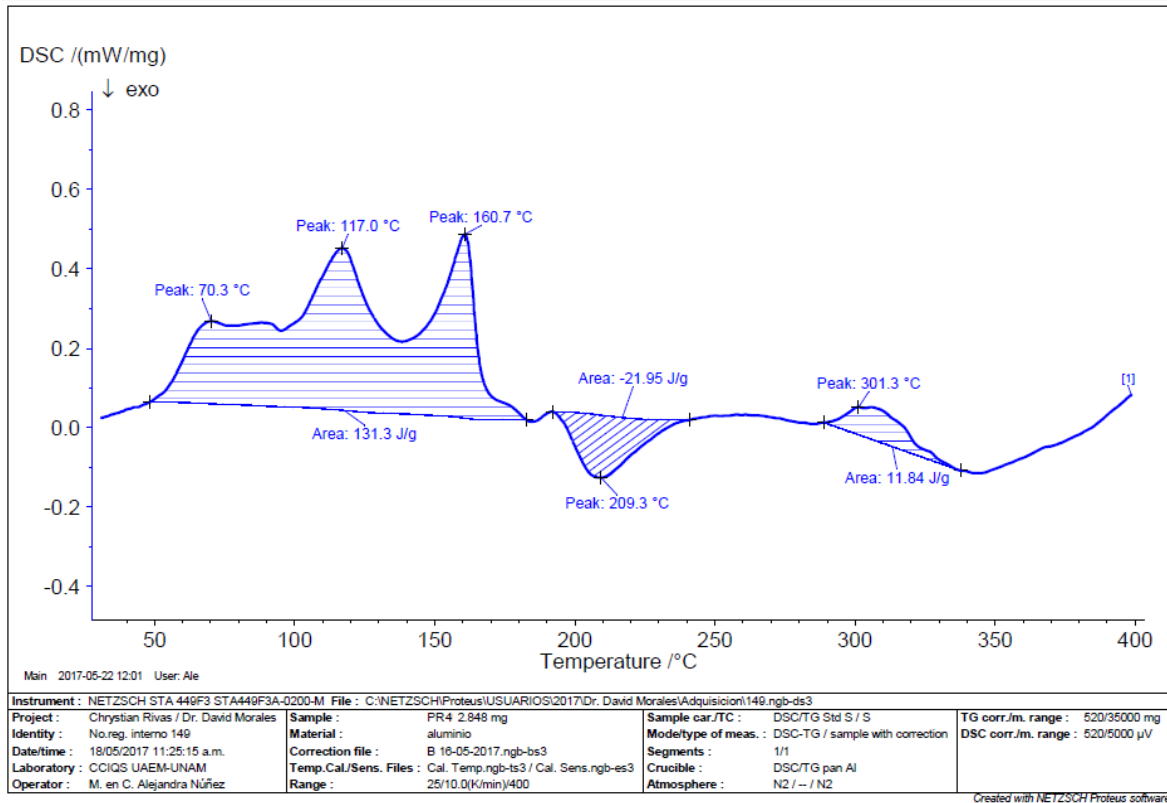


Anexo IXL DSC y TGA PR3



ANEXOS

Anexo XL DSC y TGA PR4



Tras hallar la relación estequiométrica correcta tomando en cuenta las ecuaciones balanceadas (ver abajo, figura 19), en la preparación de las fases sólidas multicomponentes, se encontró que los fármacos para el control glucémico y las estatinas cálcicas (ATV y RSV) se combinaron en una estequiometría 2:1 y no 1:1, como estaba originalmente descrito en la tesis. De esta forma en las tablas 6 y 15 se indican las masas corregidas (mg y mmol) utilizadas en cada reacción mecanoquímica.

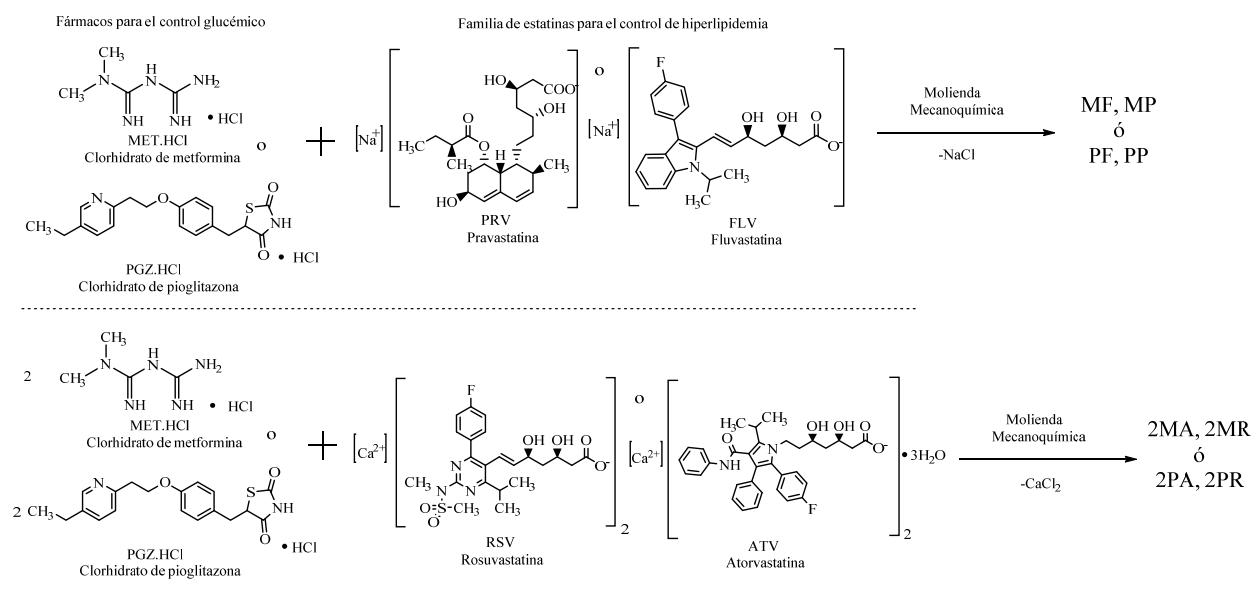


Figura. 1 Reacción general para las 8 sales preparadas por técnicas mecanoquímicas.

Hipoglucemiante	mg	mmol	Estatinas	mg	mmol
[MET·HCl]	41.08	248.02	ATV	150.00	124.02
	56.02	338.00	FLV	150.00	338.00
	55.63	335.00	PRV	150.00	335.00
	49.63	299.64	RSV	150.00	149.82

Tabla. 1 Masas iniciales con estequiometría 1:1 para la preparación de sales tipo [MET] [ESTATINA] y 2:1 para estatinas cálcicas.

Hipoglucemiante	mg	mmol	Estatinas	mg	mmol
[PGZ·HCl]	71.47	181.90	ATV	110	90.95
	97.46	248.00	FLV	110	248.00
	96.79	246.00	PRV	110	246.00
	86.31	219.67	RSV	110	109.87

Tabla. 2 Masas iniciales con estequiometría 1:1 para la preparación de sales tipo [PGZ] [ESTATINA] y 2:1 para estatinas cálcicas.