



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
INSTITUTO DE FÍSICA

Ingrediente activo farmacéutico: estructura, polimorfismo y aplicación de procedimientos para el análisis de sus interacciones

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA:
BÁRBARA ARACELI RAMÍREZ ALMAGUER

Director de Tesis:
Dr. Lauro Bucio Galindo
Instituto de Física

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Junio 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.

Dedicatoria

A mamá, por lo que soy y por hacer todo posible
A Hugui por ser mi mejor amigo y compañero de vida
A mi padre por su apoyo
A nano por su cariño y amistad
A Pandi por su magia

Agradecimientos

Al Doctor Lauro Bucio por su total apoyo, disposición y asesoría en la realización de este trabajo.

A la doctora Sandra García Medina, y Dr. Xim Bokhimi por sus valiosas aportaciones.

A Bei Bei Xiang Tian y a Tavi, por todo su apoyo, cariño y magia, por hacerme creer que todo es posible si tienes a Pandi en tú corazón.

A Lalo Landa por su compañía y ayuda constante, gracias bolis.

A la Ing. Eréndira Martínez por su colaboración en las pruebas de calorimetría, a la Ing. Cristina Zorrila por su apoyo en las pruebas de Espectroscopia Raman, al Doctor Emilio Bucio por su apoyo en las pruebas de Espectroscopia Infrarroja.

Al Laboratorio de Rayos X del Instituto de Física, Antonio Morales y Manuel Aguilera.

Agradezco también el apoyo del Laboratorio de Microscopia, Samuel Tehuacanero, Jaqueline Cañetas y Diego Quiteiro.

Al departamento de Cristalofísica y materiales sintéticos y naturales: Lety, Gaby, Ángel, Hermain, Tahuitón, Sofía, Alberto y al Dr. Eligio por su apoyo.

A mi bonita familia: Abuelos, Ale, Ara, Ari, Carlos, Diana, Fer, Gina, Hector, Juanita, Lilia, Lety, Normis, Reni, Sergio, Vir, Vir II, Yahaira.

A mis amigos de siempre: Ely, Arturo, Alex, Ivancito, Carmona.

A mis amigos: Rojo, Cristian, John, Carmen, Pedro.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, al Instituto de Física, al Laboratorio Físico-Química y materiales sintéticos y al Instituto de Investigaciones en Materiales por haberme permitido realizar mis estudios de posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la asignación de la beca durante mis estudios de doctorado en el programa de Posgrado en Ciencias e Ingeniería de Materiales (PCeIM) de la UNAM. Con número de beca: 380146

1.0 Introducción	1
1.1 Resumen	1
1.2 Justificación	2
1.3 Planteamiento del problema	3
1.4 Estado del arte	3
1.5 Hipótesis	4
1.6 Objetivo general	4
1.7 Objetivos particulares	4
1.8 Originalidad	5
1.9 Desglose del contenido	5
Bibliografía Capítulo 1	7
2. Antecedentes	9
2.1 Medicamentos Innovadores y Genéricos	9
2.2 Antecedentes de los medicamentos genéricos en México	9
2.3 Medicamentos genéricos	10
2.3.1. Pruebas de intercambiabilidad	10
2.3.1.1. Bioequivalencia	10
2.3.1.2. Biodisponibilidad	10
2.4 Medicamentos genéricos en la actualidad	11
2.4.1 Comprimidos o tabletas	11
2.4.2. Formulación de comprimidos	12
2.4.2.1. Ingrediente Activo (API, Active pharmaceutical ingredient)	12
2.4.2.2. Aditivos o excipientes	12
2.5 Propiedades físicas y químicas	14
2.5.1.1. Ácido acetil salicílico	14
2.5.2.1. Ampicilina	14
2.5.3.1. Atorvastatina	15
2.5.4.1. Ciprofloxacino	15
2.5.5.1. Citrato de sildenafil	16
2.5.6.1. Esomeprazol	16
2.5.7.1. Omeprazol	17
2.5.8.1. Bezafibrato	17
2.6 Polimorfismo	18
2.6.1. Polimorfismo en fármacos	18
2.6.1.1. Polimorfismo en atorvastatina	18
2.6.1.2. Polimorfismo en ácido acetil salicílico	19
2.6.1.3. Polimorfismo en omeprazol	20
2.6.1.4. Polimorfismo en ampicilina	21
2.6.1.5. Polimorfismo en bezafibrato	22
2.6.2. Diferenciación de polimorfos	23
2.6.2.1. Atorvastatina	23
2.6.2.2. Ácido acetil salicílico	23

2.6.2.3. Omeprazol	24
2.6.2.4. Ampicilina	24
2.6.2.5. Bezafibrato	25
2.7. Biodisponibilidad	27
2.7.1. Ácido acetyl salicílico	27
2.7.2. Ampicilina	27
2.7.3. Atorvastatina	27
2.7.4. Ciprofloxacino	28
2.7.5. Citrato de sildenafil	28
2.7.6. Esomeprazol	28
2.7.7. Omeprazol	29
2.7.8. Bezafibrato	29
2.8 Excipientes	30
2.8.1 Propiedades físicas y químicas de aditivos comunes.	30
2.8.2 Excipientes de compresión directa.	31
2.8.3 Excipientes de compactación directa	32
2.8.3.1. Celulosa Microcristalina	32
2.8.3.2. Almidón	33
2.8.3.3. Lactosa	33
2.8.3.4. Manitol	33
2.8.4. Muestras de excipiente	34
2.9 Modelación en fármacos	35
2.9.1. Método refinamiento Rietveld	35
2.9.2 Modelación de dispersión de fondo con bases físicas para refinamiento Rietveld.	35
2.9.2.1. Objetivo:	35
2.9.2.2. Introducción	36
2.9.2.3. Base teórica	37
2.9.2.4. Parte experimental	40
2.9.2.4.1. Materiales y preparación de muestras:	40
2.9.2.4.2. Configuración del equipo de difracción	40
2.9.2.4.3 Determinación $2R\alpha$	41
2.9.2.4.4. Dispersión de aire (ejecución en blanco y ejecución del soporte de muestras)	41
2.9.2.4.5. Porta muestras y montaje de las muestras.	41
2.9.2.4.6 Refinamiento Rietveld	42
2.9.2.4.7 Refinamiento Rietveld convencional (fondo sin base física)	42
2.9.2.4.8. Refinamiento Rietveld con fondo físico	43
2.10 Simulación por métodos computacionales	44
2.10.1 Necesidad de simulación en fármacos	44
2.10.2 Caso específico (Bezafibrato)	44
2.10.3. Métodos computacionales usados	45
2.10.4. Método del Funcional de la densidad (DFT)	45
2.10.5. Funcionales usados en el presente estudio teórico A.2.6.1. Funcional B3LYP	46
Bibliografía Capítulo 2	47
3. Parte Experimental	50
3.1 Tabla de muestras	50
3.1.1. Principios activos.	50

3.1.2. Medicamentos de patente.	50
3.1.3. Medicamentos genéricos.	51
3.2. Equipos	51
3.2.1. Difracción de Rayos X (DRX)	51
3.2.2. Microscopia Electrónica de Barrido	51
3.2.3. Análisis Térmico	52
3.2.4. Espectroscopia Infrarroja	52
3.2.5. Espectroscopia Raman	53
4. Resultados	54
4.1 Principios activos	54
4.1.1 Ácido acetil salicílico	54
4.1.1.1. Tamaño y Forma de los Cristales	54
4.1.1.2. Caracterización de la Estructura Cristalina: Principio activo Ácido Acetilsalicílico	54
4.1.1.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico	56
4.1.1.4. Bandas Características del Espectro Raman.	57
4.1.2 Ampicilina trihidratada	59
4.1.2.1. Tamaño y Forma de los Cristales	59
4.1.2.2. Caracterización de la Estructura Cristalina	59
4.1.2.3. Entalpía de Fusión y Comportamiento Térmico	60
4.1.2.4. Bandas características del espectro Raman.	62
4.1.3. Caracterización Atorvastatina	63
4.1.3.1 Tamaño y Forma de los Cristales	63
4.1.3.2. Caracterización de la Estructura Cristalina	63
4.1.3.3. Entalpía de Fusión de Mezclas y comportamiento Térmico.	65
4.1.3.4. Bandas Características del Espectro Raman	66
4.1.4. Caracterización Ciprofloxacino	67
4.1.4.1. Tamaño y Forma de los Cristales	67
4.1.4.2. Caracterización de la Estructura Cristalina	68
4.1.4.3. Calorimetría diferencial de barrido del principio activo Ciprofloxacino.	69
4.1.4.4. Bandas Características del Espectro Raman	69
4.1.5. Caracterización Citrato de sildenafil	72
4.1.5.1. Tamaño y forma de los cristales	72
4.1.5.2. Caracterización de la Estructura Cristalina: Principio activo citrato de sildenafil.	72
4.1.5.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.	73
4.1.5.4. Espectroscopia Raman	74
4.1.6. Caracterización esomeprazol	75
4.1.6.1. Tamaño y Forma de los Cristales	76
4.1.6.2. Caracterización de la Estructura	77
4.1.6.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.	76
4.1.6.4. Bandas Características del Espectro Raman	77
4.1.7. Caracterización del Omeprazol	79
4.1.7.1. Tamaño y forma de los cristales.	79
4.1.7.2. Caracterización de la estructura cristalina	80
4.1.7.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.	81

4.1.7.4. Bandas características del espectro Raman	81
4.2 Medicamentos de Patente y Genéricos	83
4.2.1 Ácido acetil salicílico	83
4.2.1.1. Caracterización de la estructura cristalina	84
4.2.1.1.1. Refinamiento Aspirina patente	84
4.2.1.1.2 Refinamiento Aspirina genérica:	85
4.2.1.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico	86
4.2.1.2.1. Aspirina de Patente.	86
4.2.1.2.2. Aspirina genérica.	86
4.2.1.3. Bandas Características del Espectro Raman.	87
4.2.1.3.1. Medicamento de patente	87
4.2.1.3.2. Medicamento genérico	87
4.2.2 Ampicilina	88
4.2.2.1. Caracterización de la estructura cristalina	88
4.2.2.1.1. Ampicilina de Patente	89
4.2.2.2. Ampicilina genérica	90
4.2.2.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico	90
4.2.2.2.1. Ampicilina Patente	91
4.2.2.2.2. Ampicilina genérica	91
4.2.2.3. Bandas Características del Espectro Raman.	91
4.2.2.3.1. Medicamento de patente	92
4.2.2.3.2. Medicamento genérico	91
4.2.3. Atorvastatina	92
4.2.3.1. Caracterización de la estructura cristalina	92
4.2.3.1.1. Refinamiento de Atorvastatina de patente:	93
4.2.3.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico	95
4.2.3.3. Bandas Características del Espectro Raman.	96
4.2.3.3.1. Medicamento de patente	97
4.2.3.3.1. Medicamento genérico	97
4.2.4. Ciprofloxacino	98
4.2.4.1. Caracterización de la estructura cristalina	98
4.2.4.1.1. Ciprofloxacino de patente	99
4.2.4.1.2. Ciprofloxacino genérico	99
4.2.4.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico	100
4.2.4.2.1. Medicamento de patente	100
4.2.4.2.2. Ciprofloxacino genérico	100
4.2.4.4. Bandas características del Espectroscopio Raman	101
4.2.4.4.1. Ciprofloxacino Patente	101
4.2.4.4.1. Ciprofloxacino genérico	101
4.2.5. Citrato de sildenafil	103
4.2.5.1. Caracterización de la Estructura Cristalina:	103
4.2.5.1.1. Citrato de sildenafil de patente "Viagra"	104
4.2.5.1.2. Citrato de sildenafil genérico	105
4.2.5.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.	106

4.2.5.2.1. Medicamento de patente	106
4.2.5.2.2. Medicamento genérico	106
4.2.5.4. Espectroscopia Raman	107
4.2.5.4.1. Citrato de sildenafil de patente	107
4.2.5.4.2. Medicamento genérico	107
4.2.6. Esomeprazol	108
4.2.6.1. Caracterización de Esomeprazol de patente:	109
4.2.6.2. Calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría	110
4.2.6.3. Bandas características del espectro Raman	111
4.2.7. Omeprazol	111
4.2.7.1. Caracterización de la estructura cristalina	111
4.2.7.1.1. Omeprazol de patente	111
4.2.7.1.2. Omeprazol genérico	112
4.2.47.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico	113
4.2.47.2.1. Omeprazol de patente	113
4.2.7.2.2. Omeprazol genérico	113
4.2.7.3. Bandas características del Espectroscopia Raman	114
4.2.7.3.1. Omeprazol Patente	114
4.2.7.3.2. Omeprazol genérico	114
4.2.8. Resumen de resultados: Principios activos	116
4.2.8.1. Resultados principio activo: Ácido acetil salicílico (AAS)	116
4.2.8.2. Resultados principio activo: Ampicilina	116
4.2.8.3. Resultados principio activo: Atorvastatina trihidratada	116
4.2.8.4. Resultados principio activo: Ciprofloxacino	116
4.2.8.5. Resultados principio activo: Citrato de sildenafil	116
4.2.8.6. Resultados principio activo: esomeprazol de magnesio.	117
4.2.8.7. Resultados principio activo: omeprazol	117
4.2.9. Resumen de resultados de medicamentos de patente y genéricos.	117
4.2.9.1. Ácido acetil salicílico (Patente y genérico)	117
4.2.9.2. Ampicilina (Patente y genérico)	118
4.2.9.3. Atorvastatina (Patente y genérico)	118
4.2.9.4. Ciprofloxacino (Patente y genérico)	118
4.2.9.5. Citrato de sildenafil (Patente y genérico)	118
4.2.9.6. Esomeprazol (Patente y genérico)	111
4.2.9.7. Omeprazol (Patente y genérico)	119
4.3 Resultados y discusión simulación de fondo	121
4.3.1. Dispersión de aire y corrección de absorción	121
4.3.2. Refinamiento Rietveld con fondo polinomial Chebyshev	122
4.3.2.1. Factor térmico promedio general	122
4.3.2.2. Fracción de volumen intersticial, espesor de muestra y factor de escala	123
4.3.3. Parámetros para fondo de base física para MCCex y CIP	124
4.3.4. Refinamientos Rietveld con un fondo basado físicamente para MCCex y CIP	126
4.3.5. Refinamientos Rietveld con fondo físico para mezclas MCCexp / CIP	128
4.3.6. Refinamientos Rietveld con fondo físico para mezclas MCC / CIP	130

4.4. Simulación con métodos computacionales	133
	134
4.4.1. Simulación de Fármaco (Bezafibrato).	
4.4.2. Estructura molecular	134
4.4.3. Simulaciones del Bezafibrato	134
4.4.3.1. Comparación entre espectros simulados y experimentales	137
4.4.4. Interpretación de bandas características	140
Bibliografía Capítulo 4	142
5.0 Conclusiones	144

ÍNDICE de Figuras	Página
Figura 2.6.1.1.1. Polimorfo Forma I	19
Figura 2.6.1.1.2. Polimorfo Forma II	19
Figura 2.6.1.2.1. Polimorfo I	19
Figura 2.6.1.2.2 Polimorfo II	20
Figura 2.6.1.3.1 Polimorfo A-Omeprazol	21
Figura 2.6.1.3.2 Polimorfo B-Omeprazol	21
Figura 2.6.1.4.1. Forma I ampicilina	21
Figura 2.6.1.4.2. Forma II ampicilina	21
Figura 2.6.1.4.3. Forma monohidratada	22
Figura 2.6.1.4.4. Ampicilina trihidratada	22
Figura 2.6.5.1.1. Polimorfo α -Bezafibrato	22
Figura 2.6.5.1.2. Polimorfo β -Bezafibrato	22
Figura 2.6.2.1.1. Forma monohidratada	23
Figura 2.6.2.1.2. Ampicilina trihidratada	23
Figura 2.6.2.2.1. Difractograma Forma I	23
Figura 2.6.2.2.2. Difractograma Forma II	23
Figura 2.6.2.3.1. Forma I	24
Figura 2.6.2.3.2. Forma II	24
Figura 2.6.2.3.3. Forma monohidratada	24
Figura 2.6.2.3.4. Ampicilina trihidratada	24
Figura 2.6.2.4.1. Ampicilina monohidratada	24
Figura 2.6.2.4.2. Ampicilina trihidratada	25
Figura 2.6.2.4.3 Raman para ampicilina monohidratada y trihidratada	26
Figura 2.6.2.4.4 FTIR para ampicilina monohidratada y trihidratada	26
Figura 2.6.2.5.1.1. Difractogramas polimorfo α -Bezafibrato, polimorfo β -Bezafibrato y Bezafibrato Aldrich.	26
Figura 2.6.2.5.1.2. Picos endotérmicos de polimorfos a) α -Bezafibrato, b) β -Bezafibrato Espectroscopia Infrarroja.	26
Figura 2.6.2.5.1.3. FTIR a) Aldrich, b) α -Bezafibrato, c) β -Bezafibrato	26
Figura 2.9.4.3.1. Geometría de dispersión. Diferentes tipos de línea corresponden a diferentes espesores de muestra T. a) Reflexión simétrica (Ecuación 5).	41

Figura 2.9.4.3.2. Pantalla luminiscente en diferentes ángulos (30°, 60°).	41
Figura 2.10.2.1. Polimorfos del Bezafibrato	44
Figura 4.1.1.1.1. Imágenes de cristales de principio activo ácido acetil salicílico en microscopio electrónico de barrido	54
Figura 4.1.1.2.1. Comparación de archivos de estructura reportados en banco de datos del ICDD.	55
Figura 4.1.1.2.2. Difractograma del principio activo Ácido acetil salicílico, refinamiento, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	56
Figura 4.1.1.3.1. Calorimetría diferencial de barrido (línea azul) y termogravimetría (línea verde).	57
Figura 4.1.1.4.1, a) Comparación de los espectros Raman obtenidos a partir de la media de los datos contra el corrimiento Raman para cada laboratorio y principio activo P.A.: principio activo, Lab: laboratorio. b) Estructura molecular del ácido acetil salicílico.	58
Figura 4.1.1.4.2. Espectro Raman experimental obtenido del AAS. Rango 500-5500cm ⁻¹	58
Figura 4.1.1.4.3. Espectro Raman experimental obtenido del AAS. Rango 3500-100cm ⁻¹	58
Figura 4.1.2.1.1. Cristales de Ampicilina	59
Figura 4.1.2.2.1. Refinamiento del principio activo ampicilina trihidratada, con gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	60
Figura 4.1.2.3.1. Calorimetría diferencial de barrido de la ampicilina trihidratada.	61
Figura 4.1.2.4.1. Raman reportado para ampicilina trihidratada	61
Figura 4.1.2.4.2. Espectro Raman a) Raman experimental rango 3500-100cm ⁻¹ reportado base de datos fármacos, b) Espectro Raman experimental obtenido de la ampicilina pura.	61
Figura 4.1.3.1.1. Cristales del principio activo atorvastatina en el microscopio electrónico de barrido	63
Figura 4.1.3.2.1. Indexación de principales reflexiones de atorvastatina	63
Figura 4.1.3.1.2. Resultado del refinamiento de atorvastatina, la gráfica de diferencias con el modelo presentado y las principales reflexiones.	64
Figura 4.1.3.3.1. a) Calorimetría diferencial de barrido del principio activo atorvastatina Pura. b) Calorimetría de atorvastatina reportada.	65
Figura 4.1.3.4.1. Espectro Raman a experimental rango 3500-100cm ⁻¹ de atorvastatina	66
Figura 4.1.3.4.1. Espectro reportado de abajo hacia arriba: Atorvastatina cálcica pura, los otros espectros son distintas presentaciones de atorvastatina cálcica en distintas concentraciones (0-4000cm ⁻¹).	66
Figura 4.1.3.4.2. Espectro Raman a experimental rango 3500-100cm ⁻¹ de atorvastatina.	66
Figura 4.1.4.1.1. Cristales de Ciprofloxacino vistos en el Microscopio electrónico de barrido.	67
Figura 4.1.4.2.1. archivos de estructura reportados para el ciprofloxacino, difractogramas de principio activo, patente y genérico.	68
Figura 4.1.4.2.2. Resultado del refinamiento del ciprofloxacino puro, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	69
Figura 4.1.4.2.3. Resultado del refinamiento del ciprofloxacino puro, gráfica de diferencias y lista de reflexiones, para el área de principales reflexiones. 2θ (5° - 40°).	69
Figura 4.1.4.3.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) del principio activo ciprofloxacino.	70
Figura 4.1.4.4.1. Espectro Raman reportado de ciprofloxacino puro.	70
Figura 4.1.4.4.2. Espectro Raman experimental obtenido del ciprofloxacino puro.	71

Figura 4.1.5.1.1. Cristales de citrato de sildenafil en el microscopio electrónico de barrido.	73
Figura 4.1.5.2.1. Refinamiento rietveld para citrato de sildenafil, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	73
Figura 4.1.5.3.1. Muestra la calorimetría diferencial de barrido (línea azul) y termogravimetría (línea verde).	73
Figura 4.1.5.4.1. Espectro raman experimental del citrato de sildenafil.	74
Figura 4.1.5.4.1. Espectro raman experimental del citrato de sildenafil.	74
Figura 4.1.6.1.1. Principio activo esomeprazol de magnesio en el microscopio electrónico de barrido.	75
Figura 4.1.6.2.1. Patrón de difracción del esomeprazol de magnesio puro	75
Figura 4.1.6.2.2. Patrón de difracción de esomeprazol trihidratado reportado	75
Figura 4.1.6.2.3. Comparación entre archivos de estructura y patrón experimental	76
La Figura 4.1.6.3.1. muestra el comportamiento térmico del esomeprazol de magnesio, la calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul).	79
Figura 4.1.6.3.3. Espectro Raman reportado	81
Figura 4.1.6.3.4. Espectro Raman experimental obtenido del esomeprazol de magnesio.	82
Figura 4.1.7.2.1. Comparación entre archivos de estructura reportados para el omeprazol y patrón experimental.	79
Figura 4.1.7.3.1. Calorimetría diferencial de barrido (línea verde) y termogravimetría (línea azul).	81
Figura 4.1.7.4.1. Espectro Raman experimental del principio activo omeprazol.	82
Figura 4.2.1.1.1. Zona de reflexiones principales y refinamiento Rietveld para aspirina de patente.	83
Figura 4.2.1.1.2. Refinamiento de aspirina genérica	84
Figura 4.2.1.1.3. Área de reflexiones principales para la aspirina genérica	84
Figura 4.2.1.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la aspirina de patente.	85
Figura 4.2.1.2.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la aspirina de patente.	86
Figura 4.2.1.3.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.	86
Figura 4.2.1.3.2.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.	86
Figura 4.2.1.3.2.2. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (azul), aspirina de patente (roja) y aspirina genérica (verde).	87
Figura 4.2.2.1.1.1. Refinamiento Rietveld para la ampicilina trihidratada, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	88
Figura 4.2.2.1.1.2. Zona de reflexiones principales y refinamiento rietveld para la ampicilina de patente.	88
Figura 4.2.2.2.1. Difractograma de ampicilina genérica, resultado de refinamiento rietveld, gráfica de diferencias y lista de reflexiones para 5 fases identificadas.	89
Figura 4.2.2.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la ampicilina de patente.	90
Figura 4.2.2.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la ampicilina genérica.	90
Figura 4.2.2.3.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.	91
Figura 4.2.2.3.2. Espectroscopia Raman de medicamento genérico.	91

Figura 4.2.2.3.3. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (verde), ampicilina de patente (roja) y aspirina genérica (azul).	92
Figura 4.2.3.1.1.1. Resultados de refinamiento rietveld para atorvastatina de patente.	93
Figura 4.2.3.1.1.2. Refinamiento Rietveld para atorvastatina genérica, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	94
Figura 4.3.2.1.1.3 Comparación entre los difractogramas obtenidos para el principio activo y las presentaciones de atorvastatina de patente y genérica	95
Figura 4.3.2.1.1.4 Muestra las principales reflexiones en las presentaciones de principio activo (rosa), medicamento de patente Lipitor (rojo) y medicamento genérico (azul).	95
Figura 4.2.3.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la atorvastatina de patente.	96
Figura 4.2.3.1.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la atorvastatina genérica.	96
Figura 4.2.3.3.1.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.	97
Figura 4.2.3.3.1.2. Espectroscopia Raman de medicamento genérico.	97
Figura 4.2.3.3.1.3. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (morado), atorvastatina de patente (verde) y atorvsatatina genérica (roja).	98
Figura 4.2.4.1.1. Difractograma de archivos de estructura reportados para el ciprofloxacino y comparación con difractogramas experimentales para principio activo, medicamento de patente y genérico.	98
Figura 4.2.4.1.2. Difractograma de ciprofloxacino de patente y archivo UHITOV01	99
Figura 4.2.4.1.3. Refinamiento Rietveld de ciprofloxacino genérico.	99
Figura 4.2.4.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para ciprofloxacino de patente.	100
Figura 4.2.4.2.2.1 Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para ciprofloxacino genérica.	100
Figura 4.2.3.3.1. Espectro Raman a experimental rango $3500-100\text{cm}^{-1}$ de ciprofloxacino de patente	101
Figura 4.2.3.3.2. Espectro Raman a experimental rango $3500-100\text{cm}^{-1}$ de ciprofloxacino genérico	101
Figura 4.2.3.3.3. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (azul), aspirina de patente (roja) y aspirina genérica (verde).	102
Tabla 4.2.5.1.1. Datos estructurales del archivo 1062242.	103
Figura 4.2.5.1.1. Resultados de refinamiento Rietveld para medicamento de patente, con gráfica de diferencias y lista de reflexiones	103
Figura 4.2.5.1.2.2. Refinamiento rietveld para citrato de sildenafil genérico con gráfica de diferencias y lista de reflexiones.	104
Figura 4.2.5.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (azul) y termogravimetría (verde) para ciprofloxacino.	106
Figura 4.2.5.2.2. presenta la calorimetría diferencial de barrido (verde) y la termogravimetría (azul).	106
Figura 4.2.5.4.1. Espectro Raman a experimental rango $3500-100\text{cm}^{-1}$ de citrato de sildenafil de patente	107
Figura 4.2.5.4.2. Espectro Raman a experimental rango $3500-100\text{cm}^{-1}$ de citrato de sildenafil de patente	107
Figura 4.2.6.1. Difractograma del medicamento de patente esomeprazol	110

Figura 4.2.6.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) dell esomeprazol de patente.	110
Figura 4.2.6.3.1.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.	111
Figura 4.2.6.3.1.2. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.	111
Figura 4.2.7.1.1. Difractograma de archivos de estructura reportados para el omeprazol y comparación con difractogramas experimentales para principio activo, medicamento de patente y genérico.	111
Figura 4.2.7.1.2. Difractograma de Omeprazol de patente	111
Figura 4.2.7.1.3. Difractograma de Omeprazol genérico	112
Figura 4.2.7.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para omeprazol de patente.	112
Figura 4.2.7.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para omeprazol genérico	113
La figura 4.2.7.3.1. presenta al espectro Raman obtenido experimentalmente para el Omeprazol de patente en el rango de 3500-100cm ⁻¹	114
La figura 4.2.7.3.2. presenta al espectro Raman obtenido experimentalmente para el Omeprazol genérico en el rango de 3500-100cm ⁻¹	114
Fig. 4.3.2.1.1. Difractograma de la muestra MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores del factor térmico isotrópico medio general B. El mejor ajuste se encontró para B = 6.0 Å ² .	122
Fig. 4.3.2.2.1. Difractograma de MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores de fracción de volumen intersticial ϕ . El mejor ajuste ocurre para $\phi = 0.3$.	123
Fig. 4.3.2.2.2. Difractograma de la muestra de MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores de espesor de muestra T (mm). T = 0.08 mm parece ser una elección óptima.	123
Fig. 4.3.2.2.3. Difractograma de la muestra de MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores del factor de escala MCC K. La elección de un valor inadecuado para K es muy sensible cuando se ajusta al fondo de los datos experimentales.	123
Fig. 4.3.2.2.4. Contribuciones al fondo para la muestra MCCexp I pura: difractograma MCC (naranja); (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; (rojo) fondo producido por MCC, dado por la ecuación 3; dispersión del aire corregida (violeta), incluido el aire atrapado en el interior de la muestra; (marrón) basado en el fondo físico.	124
Fig. 4.3.2.2.5. Contribuciones al fondo para la muestra CIP pura: difractograma CIP (naranja); (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por el CIP, dado por la ecuación 3; dispersión del aire corregida (violeta), incluido el aire atrapado en el interior de la muestra; (marrón) basado en el fondo físico.	124
Fig. 4.3.3.1. Refinamiento Rietveld de MCCex Ib $wR = 0.072$. El fondo calculado se representa como una línea roja. El refinamiento muestra discrepancias alrededor del rango de 2θ de 14-16 °.	125
Fig. 4.3.3.2. Refinamiento de Rietveld de la muestra de MCC que considera que el MCC está compuesto por una mezcla de dos fases (celulosa I α e I β), $wR = 0,06$. El fondo calculado se representa como una línea roja.	125

Fig. 4.3.3.3. Refinamiento Rietveld de MCCexp I α muestra, wR = 0.06. El fondo calculado se representa como una línea roja.	126
Fig. 4.3.3.4. Refinamiento Rietveld de la muestra CIP, wR = 0.13. El fondo calculado se representa como una línea roja.	127
Fig. 4.3.4.1. Contribuciones al fondo para la muestra Mix1 pura: (naranja) Mix1 difractograma; (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por la fase CIP (ecuación 3);	129
Fig. 4.3.4.2. Contribuciones al fondo para la muestra pura Mix2: (naranja) Difractograma Mix2; (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por la fase CIP; (violeta) fondo producido por la fase MCCexp I β ; dispersión de aire corregida (marrón) incluyendo el aire atrapado dentro de la muestra; (rosa) fondo calculado para la muestra Mix2.	129
Fig. 4.3.4.3. Contribuciones al fondo para la muestra pura Mix3: (naranja) Difractograma Mix3; (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por la fase CIP; (violeta) fondo producido por la fase MCCexp I β ; dispersión de aire corregida (marrón) incluyendo el aire atrapado dentro de la muestra; (rosa) fondo calculado para la muestra Mix3.	130
Fig. 4.3.5.1. Refinamiento Rietveld de la muestra Mix1 (MCCexp I β), wR = 0.09. El fondo calculado se representa como una línea roja.	130
Fig. 4.3.5.2. Refinamiento Rietveld de la muestra Mix2 (MCCexp I β), wR = 0.08. El fondo calculado se representa como una línea roja.	131
Fig. 4.3.5.3. Refinamiento Rietveld de la muestra Mix3 (MCCexp I β), wR = 0.09. El fondo calculado se representa como una línea roja.	131
Figura 4.4.1.1. Polimorfos del bezafibrato	133
Figura 4.4.1.2. Comparación entre espectros Raman simulados con distintos archivos de estructura y la corrida de bezafibrato experimental.	134
Figura 4.4.2.1. Grupos funcionales principales en la molécula de Bezafibrato: el grupo amida (verde) y carboxilo (azul).	134
Figura 4.4.3.1. Polimorfos alfa y beta del bezafibrato	135
Figura 4.4.3.2. a) Comparación entre espectros FTIR simulados con distintos archivos de estructura y la corrida de bezafibrato experimental. b) Comparación entre espectros Raman simulados con distintos archivos de estructura y la corrida de bezafibrato experimental.	135
Figura 4.4.3.3. Arreglo de dos dímeros (4 moléculas de α – Bezafibrato)	136
Figura 4.4.3.4. Simulaciones de modelo a – Bezafibrato M1 Mol Beza (FTIR, RAMAN)	136
Figura 4.4.3.5. Arreglo de un dímeros (2 moléculas de α – Bezafibrato)	136
Figura 4.4.3.6. Simulaciones de modelo α – Bezafibrato dímero O (FTIR, RAMAN)	136
Figura 4.4.3.6. Simulaciones de b - Bezafibrato modelo M1 Mol Beta 2: Infrarrojo (1), Raman (2).	137
Figura 4.4.3.1. Estructura del Bezafibrato (Modelo Dímero O)	137

Figura 4.4.3.2. Comparación entre espectro infrarrojo simulado (negro) y espectro experimental (rojo).	138
Figura 4.4.3.5. Estructura del Bezafibrato (Modelo M1 Mol Beza)	138
Figura 4.4.3.6. Comparación entre espectro infrarrojo simulado (negro) y espectro experimental (rojo).	139
Figura 4.4.3.7. Comparación entre espectro raman simulado (negro) y espectro experimental (rojo).	140
Figura 4.4.4.2. Estructura Bezafibrato y grupos funcionales (en colores).	140
Figura 4.4.4.2.1. Espectro Raman a) Raman experimental rango 3500-100cm ⁻¹ reportado base de datos fármacos, b)Espectro Raman experimental obtenido del Bezafibrato Puro.	141
La figura 4.4.4.2.2. Modos vibracionales encontradas en simulaciones y no en patrones experimentales.	141

ÍNDICE de Tablas

Página

Tabla 1.4.1. Trabajos de caracterización de los principios activos seleccionados	3
Tabla 2.5.1. Propiedades físicas y químicas de ácido acetil salicílico	14
Tabla 2.5.2. Propiedades físicas y químicas de la ampicilina	14
Tabla 2.5.3. Propiedades físicas y químicas de la atorvastatina	15
Tabla 2.5.4. Propiedades físicas y químicas del ciprofloxacino	15
Tabla 2.5.5. Propiedades físicas y químicas del citrato de sildenafil	16
Tabla 2.5.6. Propiedades físicas y químicas del Esomeprazol	16
Tabla 2.5.7. Propiedades físicas y químicas del Omeprazol	17
Tabla 2.5.8. Propiedades físicas y químicas del Bezafibrato	17
Tabla 2.6.1.1.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Atorvastatina.	18
Tabla 2.6.1.2.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Ácido Acetil Salicílico.	19
Tabla 2.6.1.3.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Omeprazol.	20
Tabla 2.6.1.4.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Ampicilina.	21
Tabla 2.6.1.5.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Bezafibrato (Lemmerer 2009)	22
Tabla 2.8.1. Características, propiedades y función de excipientes utilizados para la formulación de medicamentos.	30
Tabla 2.8.2.1. Año de introducción de excipientes de compresión directa (Eelke 2012).	32
Tabla 2.8.2.2. Pasos en la producción de tabletas vía granulación húmeda y compresión directa respectivamente (Eelke 2012).	32
Tabla 3.1.1.1. Muestras de principios activos.	50
Tabla 3.1.1.2. Muestras de medicamentos de patente.	50
Tabla 3.1.1.3. Muestras de medicamentos genéricos	51
Tabla 3.2.3.1. Características del equipo SDT Q600.	52
Tabla 4.1.1.2.1. Datos estructurales del archivo ASCALA.	55
Tabla 4.1.1.2.2. Parámetros relevantes para refinamiento Rietveld de AAS	56
Tabla 4.1.1.4.1. Comparación entre espectro Raman reportado para AAS Puro y el obtenido por medio de espectroscopia Raman al principio Activo.	58

Tabla 4.1.2.2.1. Datos estructurales del archivo AMCILL	59
Tabla 4.1.2.2.1. Parámetros relevantes en refinamiento	60
Tabla 4.1.2.4.1. Comparación entre bandas de ampicilina reportada y experimental de la ampicilina pura trihidratada.	61
Tabla 4.1.3.2.1. Parámetros de red obtenidos en la indexación	63
Tabla 4.1.3.1.2. Resultados de la indexación	63
Tabla 4.1.3.1.3. Variables obtenidas en proceso de indexación para la atorvastatina principio activo	64
Tabla 4.1.3.1.4. Datos cristalográficos obtenidos.	65
Tabla 4.1.3.4.1. Principales bandas en espectroscopia Raman experimental	66
Tabla 4.1.4.1.1. Variables principales del archivo de estructura UHITOV.	69
Tabla 4.1.4.1.2 Variables y los resultados del refinamiento Rietveld	80
Tabla 4.1.4.4.1. Bandas principales experimentales para el principio activo ciprofloxacino.	71
Tabla 4.1.5.2.1. Datos estructurales del archivo 1062242.	72
Tabla 4.1.5.2.2. Principales variables y resultados del refinamiento de citrato de sildenafil.	73
Tabla 4.1.5.4.1. Bandas principales de espectroscopia Raman para principio activo citrato de sildenafil.	74
Tabla 4.1.6.2.1. Resultados de la indexación de las principales reflexiones, así como los índices de Miller correspondientes.	77
Tabla 4.1.6.2.1. Valores de las bandas principales obtenidas por medio de espectroscopia Raman.	78
Tabla 4.1.7.2.1. Parámetros de red obtenidos de la indexación.	79
Tabla 4.1.7.2.2. Índices de Miller obtenidos para las principales reflexiones.	80
Tabla 4.1.7.4.1. Bandas principales en el espectro Raman	81
La tabla 4.2.1.1.1. presenta los principales parámetros de estructura de la aspirina, así como las principales variables refinadas.	82
Tabla 4.2.1.1.1.: Parámetros refinados, variables de importancia refinadas.	83
Tabla 4.2.1.3.1. Comparación entre las bandas principales del AAS reportado, medicamento de patente, genérica y asignación de grupos funcionales.	87
Tabla 4.2.2.1.1. Principales parámetros de estructura de la ampicilina trihidratada, variables refinadas.	88
Tabla 4.2.2.2.1. Tabla con resultado de refinamiento Rietveld para ampicilina genérica	89
La tabla 4.2.2.3.1. Comparación de las bandas del principio activo ampicilina, la ampicilina de patente y la genérica.	92
La tabla 4.2.3.1.1.1. presenta los principales parámetros de estructura de la atorvastatina de patente, así como las principales variables refinadas.	90
Tabla 4.2.3.1.1.1. Variables de importancia refinadas, parámetros refinados.	93
Tabla 4.2.3.3.1.2. Comparación entre las bandas de espectroscopia Raman.	94

Tabla 4.2.4.1.2.1. Variables de importancia refinadas, parámetros refinados para ciprofloxacino genérico	94
Tabla 4.2.3.3.1. Comparación entre bandas de espectroscopia Raman entre principio activo ciprofloxacino, medicamento de patente y medicamento genérico.	98
Tabla 4.2.5.1.1. Parámetros relevantes para refinamiento rietveld de sildenafil patente y principales variables refinadas.	104
Tabla 4.2.5.1.1 parámetros relevantes para refinamiento rietveld de sildenafil genérico	109
Figura 4.2.5.4.3 Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (rojo superior), citrato de sildenafil patente (azul) y aspirina genérica (rojo inferior).	109
Tabla 4.2.6.3.1.1. Bandas principales de espectroscopia Raman	111
Tabla 4.2.6.3.1.2. Bandas principales de espectroscopia Raman	111
4.2.7.3.1. Comparación entre las bandas obtenidas en los tres distintos experimentos.	115
Tabla 4.2.9.1. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Ácido acetil salicílico y medicamentos de patente y genéricos.	119
Tabla 4.2.9.2. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Ampicilina y medicamentos de patente y genéricos.	119
	120
Tabla 4.2.9.3. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Atorvastatina y medicamentos de patente y genéricos.	120
Tabla 4.2.9.4. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Ciprofloxacino y medicamentos de patente y genéricos.	121
Tabla 4.2.9.5. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Citrato de sildenafil y medicamentos de patente y genéricos.	121
Tabla 4.3.1.1. Muestra la longitud del punto en diferentes ángulos en 2θ de 14° a 110° , la geometría de dispersión determina el valor de $2R\alpha$ de acuerdo con la ecuación $2R\alpha = L \text{sen}(\theta)$.	122
Tabla 4.3.2.1. Resultados del refinamiento de Rietveld para las muestras MCCex Ia, MCCex Ib y CIP con fondo polinomial Chebyshev.	123
Tabla 4.3.3.1. Resumen de los parámetros refinados para MCCex muestra, considerando considerando que MCCex está compuesto por una mezcla de dos fases (celulosa $I\alpha$ e $I\beta$).	125
Tabla 4.3.3.2. Resumen de los parámetros refinados para las muestras MCCex Ia, MCCex Ib y CIP.	127
Tabla 4.3.4.1. Parámetros para el fondo basado en la física para mezclas MCCex Ia / CIP	128
Tabla 4.3.4.2. Parámetros para el fondo basado en la física para mezclas MCCex Ib / CIP	128
Tabla 4.3.5.1. Resumen de los parámetros refinados para mezclas MCCexp Ia / CIP.	129
Tabla 4.3.5.2. Resumen de los parámetros refinados para mezclas MCCexp Ib / CIP	129
Tabla 4.3.6.1. Resumen de los parámetros refinados para mezclas MCCexp Ia / CIP.	132
Tabla 4.4.3.1. presenta las bandas principales de las simulaciones, la identificación de cada banda y el grupo funcional al que corresponde	140

Capítulo 1. Introducción

1.1 Resumen

Los principios activos farmacéuticos son capaces de existir en múltiples formas cristalinas, este fenómeno es conocido como polimorfismo. Los polimorfos presentan diferencias en las propiedades físico-químicas del compuesto. Estas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad, biodisponibilidad, y bioequivalencia de los fármacos Chieng (2010). Estas razones han convertido al polimorfismo en un tema de investigación cada vez más importante, tanto en el mundo académico como en la industria farmacéutica.

Las tabletas son preparaciones sólidas formadas por principio farmacéutico activo y aditivos, algunos de los aditivos más comunes son poco cristalinos o amorfos y en muchos de los casos determinan la solubilidad final de los fármacos. El polimorfismo y la diferencia en los grados de cristalización impactan la estabilidad química y física, los compuestos amorfos generalmente son menos estables que los cristalinos y con un mayor grado de solubilidad.

Para la industria farmacéutica la velocidad de disolución de un fármaco es la propiedad más relevante, ya que permite la administración del medicamento en una dosis razonable y con una programación adecuada (Lemmerer 2009).

El polimorfismo en los fármacos puede ser determinado por medio de técnicas analíticas tales como espectroscopia infrarroja (FTIR), espectroscopia Raman, difracción de rayos X (DRX), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TGA) entre otras.

Actualmente, hay medicamentos genéricos que están en el mercado que han cumplido con las Normas establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), documento expedido por la Secretaría de Salud que consigna los métodos generales de análisis y requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, etc., sin embargo, algunos medicamentos genéricos actualmente presentes en el mercado están presentando problemas de bioequivalencia; es aquí en dónde la ciencia de los materiales presenta distintas técnicas para determinar la composición de los fármacos o cuantificar sus fases y herramientas para determinar su estructura, microestructura, tamaño de partículas, textura entre otros.

La ciencia e ingeniería de materiales, ofrece también herramientas para el análisis de las interacciones en la interfase del principio activo – aditivo, tema de importancia en la formulación de un fármaco, también influye en el desempeño del fármaco tanto en la velocidad de disolución como en la biodisponibilidad.

La primera parte del trabajo utiliza la difracción de rayos de polvos (XRPD) aplicando la modelación por medio de refinamiento Rietveld, técnica que permite conocer la estructura, microestructura, textura, cuantificación de fases entre otros, tanto en principios activos puros, como en medicamentos de patente y genéricos presentes actualmente en el mercado.

En la segunda parte del trabajo se emplea el método Rietveld para fases con baja cristalinidad (celulosa microcristalina) o mezclas entre fases cristalinas con fases pobremente cristalinas (ciprofloxacino-celulosa microcristalina), para estos casos es importante la correcta separación del fondo de la parte amorfa o pobremente cristalina, en este trabajo se propone un método para la selección del fondo, modelando su contribución en base a parámetros físicos de la muestra y la geometría del equipo.

La tercera parte del trabajo se enfoca en el análisis de interfaces y la simulación de las interacciones del principio activo. Utilizando el software G-View se estudian las interacciones intramoleculares e intermoleculares del principio activo bezafibrato en sus dos polimorfos reportados y se compararon con espectroscopias Raman e Infrarroja experimentales.

En el siguiente trabajo se analizan siete fármacos de impacto en México (ácido acetil salicílico, ampicilina, bezafibrato, ciprofloxacino, esomeprazol, omeprazol y citrato de sildenafil), se caracterizan mediante distintas técnicas, identificando tanto al principio activo puro y los medicamentos de patente y genérico.

1.2 Justificación

En nuestro país, la regulación de los fármacos recae en la FEUM, la cual consigna los métodos generales de análisis y los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos y aditivos.

La Farmacopea utiliza métodos físicos y químicos para la identificación de fármacos y aditivos, indica el tipo de técnicas para identificar y cuantificar los principios activos en la materia prima, aditivos y medicamentos (Farmacopea 2016) algunas de las técnicas que se incluyen son pruebas de calorimetría, pruebas de disolución y valoración. Las pruebas de disolución y valoración son pruebas que requieren de un largo tiempo y una preparación específica. La prueba de disolución busca determinar el tiempo en la que el fármaco se solubiliza, a partir de esta prueba se puede conocer la concentración del fármaco en la solución en un tiempo determinado, al igual que en la prueba de valoración.

Los aditivos agregados en la formulación deben ser inertes, antes de que un medicamento de patente o genérico salga al mercado tiene que pasar por pruebas de compatibilidad en donde la formulación final se pone bajo pruebas de estrés de temperatura, luz, humedad y se asegura que el principio activo no interactúe con los aditivos.

La prueba para establecer la intercambiabilidad (prueba que determina si un medicamento de genérico es similar al de patente), son las pruebas indicadas en la NOM-177-SSA1-2013, que son los perfiles de disolución y las pruebas de bioequivalencia.

Las técnicas y análisis realizados en la ciencia e ingeniería de materiales proporcionan alternativas rápidas, económicas y eficientes para obtener información de los principios activos, aditivos y formulaciones.

Entre las técnicas estudiadas, la difracción de Rayos X (DRX), con la consecuente implementación del análisis de refinamiento Rietveld, se presenta como una herramienta para la identificación y cuantificación de fases, incluyendo las fases amorfas generalmente presentes en las formulaciones.

Uno de los pasos en el refinamiento Rietveld (Rietveld 1969), es la selección del fondo, un tema poco estudiado debido a la complejidad de los cálculos y a la simplicidad del ajuste manual o automático. El desarrollar un código para el modelado correcto, facilita la correcta modelación del fondo con bases físicas, la geometría del equipo y la naturaleza del material; en el código construido, el usuario coloca variables generalmente reportadas en los códigos de estructura y mediante un ajuste sencillo obtiene un modelado que corresponde con su equipo y material.

La modelación de fármacos mediante programas de simulación computacional se plantea como una herramienta útil para entender la interacción de la molécula del fármaco entre moléculas iguales y moléculas distintas que sirven como aditivos. Los cálculos proporcionan información importante para la evaluación de las interacciones.

1.3 Planteamiento del problema

Los fármacos generalmente se analizan desde el punto de vista farmacéutico, con normas y procedimientos establecidos en la farmacopea, estas técnicas funcionan y son vigentes actualmente, sin embargo, no toman o analizan ciertos aspectos que se ha demostrado que tienen impacto en las propiedades físicas y químicas no solamente en los materiales, sino también de los fármacos y su desempeño.

La estructura, el tamaño de partícula, las interacciones del principio activo con sus excipientes, etc., son variables que tienen una relación directa con la solubilidad del fármaco, y esto a su vez se relaciona con la biodisponibilidad del mismo.

Al aplicar procedimientos aplicados en la ciencia e ingeniería de materiales, podemos obtener una mayor información. En esta tesis se establecen modelaciones en el nivel de refinamiento, estructura e interacciones que presentan una alternativa para el entendimiento y análisis de las sustancias estudiadas.

Se presentan innovaciones, aplicaciones útiles y herramientas disponibles de modelación reduciendo el tiempo y el costo de las técnicas actualmente utilizadas.

1.4 Estado del arte

En los últimos años, las investigaciones de polimorfismo en fármacos están tomando importancia, (Chieng 2010) ha analizado técnicas de caracterización para distinguir la presencia de polimorfos y ha presentado una lista de los fármacos que los presentan.

La tabla 1.4.1. muestra una lista con los principios activos que presentan polimorfos y algunos de los autores que los han caracterizados.

Tabla 1.4.1. Trabajos de caracterización de los principios activos seleccionados:

Principio Activo	Caracterizado por:
Ácido acetil salicílico	(Baraldi 2014)
Atorvastatina	(Su-Gyeon 2009)
Esomeprazol	(Vrbanec 2017)
Omeprazol	(Sanhic 2016)
Ciprofloxacino	(Martínez 2017)
Citrato de sildenafil	(Sabin 2013)

El análisis cuantitativo de fases utilizando el análisis Rietveld (Rietveld, 1969) se ha utilizado en sistemas con dos o más fases en mezclas de fases cristalinas y poco cristalinas (Gualtieri, 2000). Este método deriva el contenido amorfo de la pequeña sobreestimación de un patrón cristalino interno en un refinamiento Rietveld de una mezcla (De la Torre 2001). El método de Rietveld puede usarse como un método directo para el análisis cuantitativo de fases amorfas (Kern 2012).

Rietveld ajusta el fondo evaluándolo gráficamente en diferentes posiciones obtenido a partir de interpolaciones lineales, otro método de ajuste consiste en seleccionar el fondo de manera manual y ajustarlo mediante el uso de funciones empíricas tales como polinomios de orden superior (James 1992).

Riello (1995) desarrolla un procedimiento para el análisis del fondo, basado en contribuciones experimentales tanto del equipo, cómo de la muestra analizada. El método de Riello toma en cuenta las distintas contribuciones expresadas como: dispersión del aire, dispersión coherente y dispersión incoherente. Ottani

(1993) desarrolla ecuaciones para la determinación del aire y la absorción de la muestra. Para la dispersión incoherente se utilizan los parámetros reportados por Cromer and Mann (1968). Riello y Faguerazzi (1995) realizan un refinamiento Rietveld modelando el fondo con bases físicas.

La simulación computacional en fármacos ha sido utilizada por Russo (2014) en distintos complejos de esomeprazol para la caracterización por Teoría funcional de la densidad (DFT), así como otros fármacos distintos (Zhang 2012), (Benedetta 2012) entre otros. La simulación arroja resultados útiles para el entendimiento de las interacciones en el nivel intra e intermolecular entre las mismas moléculas del principio activo, las configuraciones más estables y las interacciones con el medio que los rodea (aditivos).

1.5 Hipótesis

El refinamiento Rietveld puede ser utilizado para la identificación y cuantificación de fases en los medicamentos de patente y genéricos, estableciendo diferencias en las formulaciones de los distintos medicamentos.

La modelación del fondo con bases físicas puede ser una opción para la modelación del fondo en los refinamientos Rietveld para principios activos, excipientes y mezclas entre estos a distintas concentraciones.

El análisis y cuantificación fases puede utilizarse en un refinamiento Rietveld entre fases cristalinas y pobremente cristalinas, modelando la fase con baja cristalinidad como una fase amorfa, reduciendo el tamaño de dominio.

Las interacciones intermoleculares en el principio activo bezafibrato puede ser modelado en distintas conformaciones (molécula sola, dímero, dos dímeros) y con distintos niveles de teoría B3LYP y la base 6-31G(d) para sus dos polimorfos (α y β).

1.6 Objetivo general

El presente estudio tiene como objetivo el análisis del medicamento y sus interacciones a través de distintas técnicas de modelación: Refinamiento Rietveld para principio activo, medicamentos de patente y genérico; modelado de fondo para refinamiento Rietveld, simulación de patrones de espectroscopia infrarroja y Raman para principios activos, polimorfos en distintas configuraciones.

1.7 Objetivos particulares

Determinar la existencia de polimorfismo en los principios activos (ácido acetil salicílico, ampicilina, atorvastatina, omeprazol).

Determinar la existencia de polimorfismo en los medicamentos de patente (ácido acetil salicílico, ampicilina, atorvastatina, omeprazol).

Determinar la existencia de polimorfismo en los medicamentos genéricos (ácido acetil salicílico, ampicilina, atorvastatina, omeprazol).

Caracterización de principios activos (Ácido acetil salicílico, ampicilina, atorvastatina, ciprofloxacino, citrato de sildenafil, omeprazol, esomeprazol) por técnicas de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría, espectroscopia Raman, Microscopio electrónico de barrido. Resolución de la estructura por medio de refinamiento Rietveld.

Caracterización de medicamentos de patente (Ácido acetil salicílico, ampicilina, atorvastatina, ciprofloxacino, citrato de sildenafil, omeprazol, esomeprazol) por técnicas de difracción de rayos X, calorimetría diferencial de

barrido, termogravimetría, espectroscopia Raman, resolución de la estructura por medio de refinamiento Rietveld.

Caracterización de medicamentos genéricos (ácido acetil salicílico, ampicilina, atorvastatina, ciprofloxacino, citrato de sildenafil, omeprazol, esomeprazol) por técnicas de difracción de rayos X, diferencial de barrido, termogravimetría. Microscopio electrónico de barrido, resolución de la estructura por medio de refinamiento Rietveld.

Desarrollo de un código en Python que modele el fondo con base en variables físicas tales como: volumen intersticial de la muestra, factor térmico promedio general, espesor de la muestra, así como la geometría y condiciones del equipo de difracción para muestras de celulosa microcristalina, ciprofloxacino y mezclas celulosa microcristalina/ciprofloxacino en distintas concentraciones.

Las interacciones intermoleculares en el principio activo bezafibrato puede ser simulados en distintas conformaciones (molécula sola, dímero, dos dímeros) y con distintos niveles de teoría B3LYP y la base 6-31G(d) para sus dos polimorfos (α y β).

1.8 Originalidad

El fondo ha sido un tema poco estudiado y la selección de una función para modelarlo en los principales programas para refinamiento Rietveld parece funcionar.

Sin embargo, la correcta modelación del fondo presenta un área de oportunidad para casos más específicos como la función de distribución de pares (PDF), en el caso del cálculo del índice de cristalinidad para fármacos o materiales amorfos. Uno de los modelos más completos fue presentado por un grupo de investigación italiano, Riello (1995), Ottani (1993), Faguerazzi (1995).

Una de las modificaciones a este modelo es la consideración de la dispersión del portamuestras y la modelación de su contribución en el fondo total, otra de las mejoras implementadas, es la codificación del modelo en un programa que modela elementos orgánicos, el modelo ha sido probado para excipientes, principios activos y mezclas en distintas concentraciones.

En la parte de simulación computacional para el principio activo bezafibrato en distintas conformaciones, se presenta nueva información para este compuesto y el estudio de una molécula a través de distintas configuraciones presenta también una alternativa para entender mejor las interacciones intermoleculares.

1.9 Desglose del contenido

En el segundo capítulo se aborda la situación de los medicamentos innovadores y genéricos, un poco de historia de los medicamentos genéricos en México y algunas definiciones importantes. Se menciona la formulación de los medicamentos, la función de los componentes, así como los excipientes comúnmente utilizados en las formulaciones de los fármacos seleccionados.

Se listan también las propiedades físicas y químicas, representaciones gráficas, descripción de la estructura y la farmacocinética.

El capítulo también aborda el polimorfismo, polimorfismo en fármacos y el polimorfismo en los fármacos seleccionados, así como la diferenciación de los polimorfos reportados y las técnicas utilizadas.

En el cuarto capítulo se muestran los resultados obtenidos, la sección 4.1 se enfoca en la caracterización de los siete principios activos por técnicas como: Difracción de rayos x, análisis térmico que incluye termogravimetría

y calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia Raman y la morfología por medio de microscopia electrónica de barrido. En el análisis estructural, se realiza refinamiento Rietveld utilizando archivos de estructura reportados y en los principios en los que no se cuenta con los archivos, se realiza la indexación de los picos principales, obteniendo los parámetros de red y los índices de Miller correspondientes.

En la sección 4.2 se realiza la caracterización de los medicamentos de patente y genérico de los siete medicamentos seleccionados por técnicas como: Difracción de rayos x, análisis térmico que incluye termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia Raman. En el análisis estructural, se realiza refinamiento Rietveld utilizando archivos de estructura reportados. Al final de cada técnica los resultados se comparan contra los obtenidos en la caracterización de los principios activos.

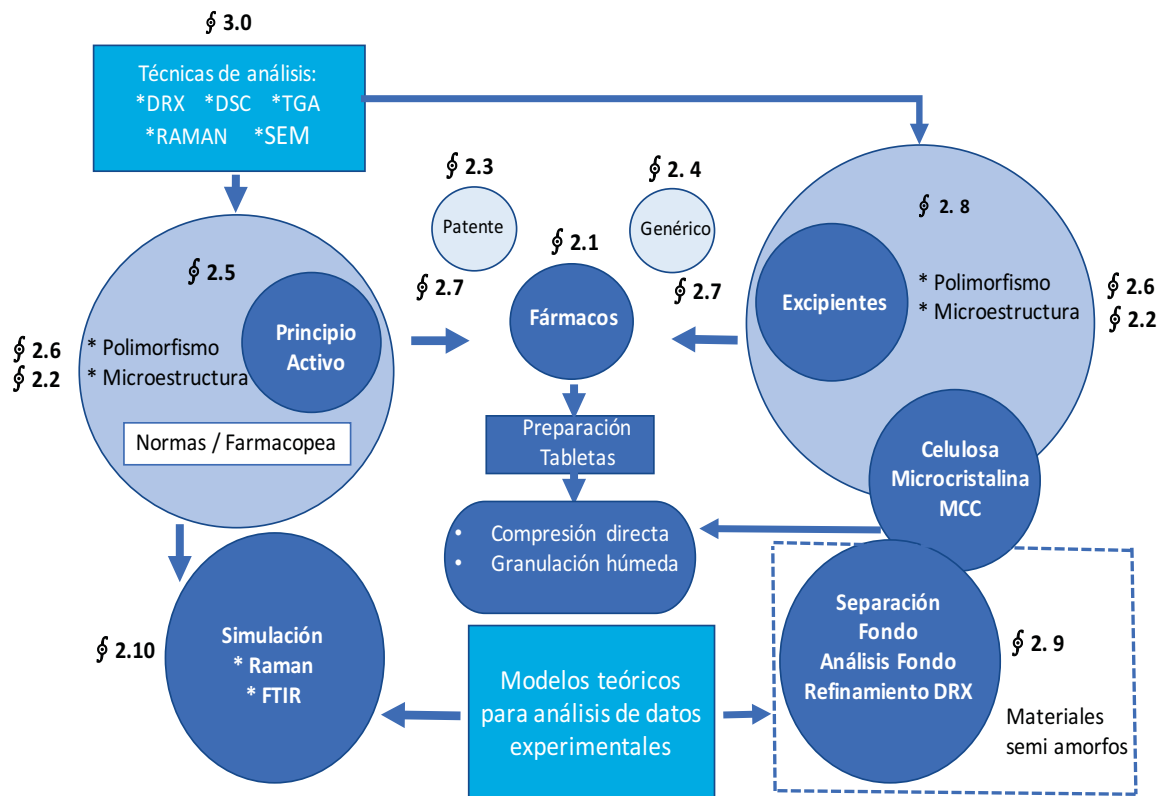
En todos los refinamientos Rietveld de la sección 4.2 tanto para principios activos, medicamentos de patente y genérico, el fondo fue modelado utilizando coeficientes Chebychev.

En la sección 4.3 se enfoca en la modelación del fondo, mediante un código Python, el fondo es una suma de las distintas contribuciones tanto del equipo, la muestra y el aire. Se muestra el desarrolló del código, las contribuciones individuales, en conjunto y la aplicación del mismo en un análisis de cuantificación de fases para el principio activo ciprofloxacino, el aditivo celuloso microcristalina y tres distintas mezclas principio activo/excipiente en distintas concentraciones.

En la sección 4.4 se abordan las simulaciones computacionales del principio activo bezafibrato en sus dos polimorfos con distintas configuraciones: individual, dímero, dos dímeros y se comparan contra espectroscopias Raman e infrarrojas obtenidas experimentalmente.

En el capítulo 5 se presentan las conclusiones de las pruebas y los análisis realizados, así como los trabajos a futuro.

Diagrama de Flujo de los contenidos de la Tesis:



Bibliografía Capítulo 1:

Baraldi C., Tinti A., Ottani S., Gamberini (2014) Characterization of polymorphic ampicillin forms. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 100: 329-340.

Benedetta, A. Cesaretti, F. Elisei, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 14 (2012) 823–834.

Bond A., Boese R. and Desiraju G. (2007) On the polymorphism of aspirin: crystalline aspirin as intergrowths of two “polymorphic” domains. Supporting Information Wiley-VCH.

Chieng Norman, Rades Thomas, Aaltonen Jaakko (2010) *An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55 (2011) 618–644. 2010.

Cromer DT, Mann JB (1968) X-ray scattering factors computed from numerical Hartree-Fock wave functions. *Acta Crystallogr A* 24:321-324. doi.org/10.1107/S0567739468000550

De la Torre AG, Bruque S, and Aranda MAG (2000) Rietveld quantitative amorphous content analysis. *Journal of Applied Crystallography* 34:196-202 doi: 10.1107/S0021889801002485

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2016) 11th edition. ISBN: 978-607-460-454-2718

Gualtieri AF (2000) Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld-RIR method. *J Appl crystallogr.* 33:267-278. doi.org/10.1107/S002188989901643X

James (1992) Background modelling in rietveld analysis. Intense pulsed neutron source division. Argonne national laboratory.

Kern A, Madsen IC and Scarlett NVY (2012) Quantifying Amorphous Phases. In: *Uniting electron crystallography and powder diffraction*. Kolb U, Shankland K, Meshi L, Avilov A, David W (eds.) Springer, pp. 219-231. ISBN: 978-94-007-5585-7

Lemmerer A. Andreas, Bathori Nikoletta B., Esterhuysen Catharine, Bourne Susan A., and Caira Mino R. (2009) *Concomitant Polymorphs of the Antihyperlipoproteinemic Bezafibrate*. *Growth & design* 9, No. 6: 2646–2655.

Martínez Espinosa, T. Córdova Fraga , L. Madrid Molina , A. Hernández Rayas , M. Sánchez Barajas (2016) Qualitative evaluation of ciprofloxacin using Raman spectroscopy technique: preliminary results. *Organic process research and development* 20: 2092-2099.

<http://graduateinstitute.ch/tuition>

Ottani S, Riello P, Polizzi S (1993) Complete sets of factors for absorption correction and air scattering subtraction in X-ray powder diffraction of loosely packed samples. *Powder diff.* 8:149-154. doi.org/10.1017/S0885715600018078

Riello (1959) Riello P, Fagherazzi G, Clemente D and Canton P (1995a) X-Ray Rietveld Analysis with a Physically Based Background. *J appl crystallogr.* 28:115-120. ISSN: 1600-5767 doi.org/10.1107/S002188989401037X

Rietveld HM (1969) A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. *J appl crystallogr.* 2:65-71. doi: 10.1107/S0021889869006558

Russo Marcos, Hissi Esteban, Rizzi Alberto, Brondino Carlos, Salinas Angel, Vega Alba, Silva Humberto, Mercader Roberto, Narda Griselda (2014) Synthesis, physicochemical characterization, DFT calculation and biological activities of Fe(III) and Co(II)–omeprazole complexes. Potential application in the Helicobacter pylori eradication. Journal of molecular structure 1061: 5-13.

Sabin G, Lozano VA, Rocha W, Romão W, Ortiz RS, Poppi RJ (2013) Characterization of sildenafil citrate tablets of different sources by near infrared chemical imaging and chemometric tools. J Pharm Biomed Anal. Nov; 85:207-12. doi: 10.1016/j.jpba.2013.07.036.

Šahnić, D.aEmail Author , Meštrović, E.a, Jednačak, T.b, Habinovec, I.b, Parlov Vuković, J.c, Novak, P.b, (2016), Monitoring and Quantification of Omeprazole Synthesis Reaction by In-

Su-Gyeong An and Young-Taek Sohn (2009) Crystal Forms of Atorvastatin. Arch Pharm Res 32: 933.936.

Vrbanec Tomislav , Šket Primož, Merzel Franci, Smrkolj Matej, and Grdadolnik Jože (2017) Spectroscopic Characterization of Omeprazole and Its Salts. Journal of Spectroscopy Article ID 6505706

Zhang, K. Cai, X. Lang, X. Qiao, X. Li, Environ. Pollut. 166 (2012) 48–56.

2. Antecedentes

2.1. Medicamentos Innovadores y Genéricos

A continuación, se listan algunas definiciones:

Producto innovador o de patente: Medicamentos que demuestran su eficacia y seguridad, a través de la investigación clínica.

Producto genérico: Medicamentos que no requieren repetir los estudios realizados por el innovador y demuestran su eficacia y seguridad, a través de las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General (Zambrano 2011).

Se considera que de 10,000 moléculas que se ensayan, sólo 20 pasarían a la fase de ensayos clínicos sobre animales, 10 a la fase de ensayos clínicos con personas y sólo una podría ser finalmente registrada. Este proceso de investigación podría tener una duración de 10 a 12 años (Domínguez 2006).

Debido a la larga duración del proceso de investigación, el medicamento debe superar cuatro fases:

1) Fase química: Obtención en el estado químicamente puro, de principios activos presentes en materiales existentes en la naturaleza, o por medio de síntesis química.

2) Fase biológica: El programa de investigación biológica es muy amplio, aunque puede variar de un organismo a otro, se realizan y reportan como mínimo:

- Estudios farmacológicos completos sobre animales.
- Estudios toxicológicos.
- Estudios de tetratogénesis

3) Fase clínica: La nueva sustancia se prueba en humanos. Después de un examen preliminar, el nuevo producto se aplica a un número cada vez mayor de enfermos en observación continua. El tiempo para reunir estos resultados clínicos es de 2 a 3 años.

4) Fase galénica: Para poder ser administrada al hombre, la nueva sustancia ha de ser presentada bajo una forma farmacéutica de composición adecuada (Domínguez 2006).

La evolución que ha tenido el costo promedio del desarrollo de un proyecto farmacéutico en Estados Unidos, se incrementó de 54 millones de dólares en 1966 a 231 millones de dólares en 1990; mientras que el costo de un nuevo medicamento, a mediados de 1985, ascendía a 150 millones de dólares, y en 1998 variaba entre 213 y 265 millones de dólares (Frías, 2000).

De acuerdo con García Hernández (Hernández 2010), la industria farmacéutica importa 90% de las materias primas químicas que utiliza a precios 2, 3 y hasta 16 veces mayores que los vigentes en el mercado internacional.

2.2. Antecedentes de los Medicamentos Genéricos en México

En 1954 se creó la Dirección de Control de Medicamentos que es la encargada de confirmar y certificar los medicamentos.

En 1975 fue elaborada Comisión Mixta coordinadora de las actividades en Salud Pública, Asistencia y

Seguridad Social, la cual supervisa que se cuente con análogos en las diversas dependencias del Sector Salud. Se implanta un mismo sistema de clasificación y codificación.

En 1977 se integró la Comisión del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público que elaboró una lista de medicamentos para formular un Cuadro Básico de Medicamentos tipo. La lista incluía 444 medicamentos genéricos y 636 presentaciones farmacéuticas.

En 1980 se realizaron campañas de información a los médicos para difundir la relación entre marcas comerciales y las claves correspondientes del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público.

En 1984 la Ley de Salud estableció que habrá un Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, que garantizará la disponibilidad de medicamentos y otros insumos esenciales para la salud de la población en general, dándole prioridad al uso de medicamentos genéricos.

En 1999 se llevó a cabo la última actualización al Cuadro Básico de Medicamentos publicado en el Diario Oficial (Domínguez 2006).

2.3. Medicamentos Genéricos

En 1998 se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, que incluye 74 Genéricos Intercambiables (GI), producidos por 30 laboratorios farmacéuticos y organizados en 23 grupos terapéuticos.

2.3.1. Pruebas de Intercambiabilidad

La norma mexicana NOM-177-SSA-2013 determina las pruebas y los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados para realizar dichas pruebas. <http://graduateinstitute.ch/tuition>

Las pruebas que se aplican a los medicamentos genéricos son: La prueba de biodisponibilidad comparativa para establecer bioequivalencia, y el perfil de disolución como criterio farmacopéico.

- a) Perfil de disolución: la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
- b) Biodisponibilidad: La biodisponibilidad o la cantidad de fármaco en una forma farmacéutica de uso oral o tópico que está disponible para ser absorbida, depende de varios factores. Entre los factores inherentes que se sabe que influyen en la absorción, se encuentran el método de fabricación, el tamaño de partícula y la forma cristalina o polimorfa del fármaco, así como la proporción de algunos aditivos utilizados en la formulación (Cofepris 2010).

2.3.1.1 Bioequivalencia.

La relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrado bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes. (NOM-177-SSA1-2013).

2.3.1.2 Biodisponibilidad.

La proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo. (NOM-177-SSA1-2013).

El concepto de biodisponibilidad ha sido desarrollado en las últimas tres décadas y ha cobrado importancia a

fin de asegurar la calidad del producto. Este concepto está basado en el supuesto de que la concentración de ciertos parámetros obtenidos de manera serial en la sangre u orina durante la administración del fármaco, pueden estar correlacionados con la eficacia clínica. La biodisponibilidad es definida como el grado en el cual la droga es absorbida en el cuerpo (CRF 2013).

Para que un medicamento genérico pueda considerarse equivalente debe cumplir con los ensayos de identidad que marca la farmacopea para cada una de las sustancias activas. Este tipo de ensayos puede incluir alguna de las siguientes pruebas.

- Valoración.
- Cromatografía en Capa Fina.
- Uniformidad de dosis.
- Cromatografía.
- Disolución.

2.4 Medicamentos Genéricos en la Actualidad

De acuerdo al estudio de la consultoría especializada en el sector farmacéutico IMS Health; en México, seis de cada diez medicamentos que se consumen, son genéricos, lo que representa que este tipo de medicinas ocupe el 63% del mercado total del país, cuyo valor es de 160 mil millones de pesos.

El estudio coloca al sector gobierno como el principal mercado para el medicamento genérico, ya que el 78% de las unidades adquiridas por los servicios de salud pública son de este segmento (Notimex 2013).

2.4.1 Comprimidos o Tabletas

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos (Farmacopea 2008). Se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo.

Ventajas:

- Posología exacta (dosificación de fármacos) inequívoca, versátil, razonablemente exacta.
- Es fácil enmascarar su color o sabor, atenuar o anular su color, utilizando técnicas de recubrimiento, micro encapsulación o compresión en multicapa.
- Fácil administración, facilidad para transformarse en disolución.
- Debido al bajo contenido acuoso, existe la posibilidad de separarlos entre sí.
- Constituye la forma de menos incompatibilidades.
- Estabilidad superior a la de las formas líquidas (fechas de vencimiento lejanas).

Limitaciones:

- No se puede suministrar a lactantes y pacientes en estado de coma.
- Manufactura compleja.
- Alta probabilidad de error humano, implica un mayor número de controles para reducirlos al mínimo.

Los comprimidos de biodisponibilidad programada, liberan gradualmente los fármacos que contienen. Se pueden clasificar como sigue de acuerdo a su liberación:

- Gradual.
- Programada.
- De depósito.
- Acción prolongada y retardada.

- Sostenida.

2.4.2 Formulación de Comprimidos

- Ingrediente Activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient).
- Diluyente.
- Aglutinante.
- Lubricante.

Puede llevar:

- Colorantes.
- Saborizantes.
- Edulcorantes.

2.4.2.1 Ingrediente Activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient)

Es aquella sustancia que realiza la actividad farmacológica. Cualquier sustancia que es representada para usarse en un fármaco, cuando es utilizado en la manufactura, procesamiento o almacenamiento del fármaco, se vuelve el ingrediente activo o en la dosis final del fármaco.

Tales sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad, o para afectar a la estructura y función del cuerpo de los seres humanos u otros animales (Farmacopea 2009).

2.4.2.2 Aditivos o excipientes

Son aquellos componentes que, incluidos en las formas galénicas, se añaden a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad (Holgada 2009).

Los aditivos se utilizan con los siguientes propósitos: como diluyentes, aglutinantes, desintegradores o lubricantes. A continuación, se lista la función que tiene cada uno y algunas de las sustancias más comunes que se utilizan para cada una de las funciones.

Diluyentes

Se agregan cuando la cantidad de ingrediente activo es pequeña o se dificulta su compresión. Los diluyentes más comunes son:

- Almidón y sus derivados.
- Sacarosa en polvo.
- Lactosa (hexatoles, manitol, sorbitol, inositol).
- Celulosa y relacionados.
- Compuestos de calcio (carbonato, sulfato, fosfato).
- Especiales (ácido bórico, cloruro de sodio, caolín, silicatos varios).
- Misceláneos (urea, leche desgrasada, etc.).

Aglutinantes

Dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión. Pueden agregarse secos, pero son más efectivos cuando se agregan en disolución.

Aglutinantes más comunes:

- Acacia.
- Gelatina.
- Azúcar.
- Metil celulosa.
- Carboximetilcelulosa.
- Pasta de almidón hidrolizado.
- Alginato de sodio.
- Dextrina.
- Alcohol polivinílico.
- Carbopol.
- Polietilenglicol 4000, 6000.
- Silicatos coloidales.
- Bentonita.
- Caolín.

En la preparación de comprimidos por compresión directa, el aglutinante más efectivo es la celulosa microcristalina.

Desintegradores

Auxilian la fragmentación de los comprimidos después de su administración.

Desintegradores más comunes:

- Almidón.
- Celulosa modificada químicamente.
- Ácido algínico.
- Celulosa microcristalina.
- Povidona.
- Silicatos coloidales.

La concentración, el método de adición, grado de compactación del desintegrante, juegan una función importante en la eficacia del comprimido.

Lubricantes

Reducen la fricción y el ciclo de expulsión durante la compresión. Auxilian previniendo adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones.

Lubricantes más comunes:

- Estearatos metálicos.
- Ácido esteárico.
- Aceites vegetales hidrogenados.
- Talco.

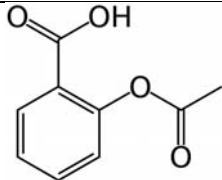
La mayoría son hidrofóbicos, tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución.

2.5 Propiedades Físicas y Químicas

2.5.1. Ácido acetil salicílico

Las principales propiedades físicas y químicas del ácido acetil salicílico se resume en la tabla 2.5.1.1.

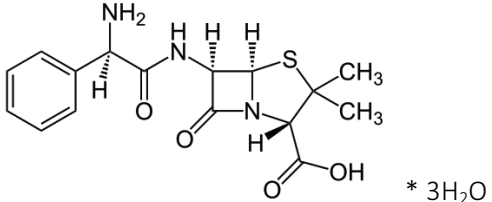
Tabla 2.5.1.1. Propiedades físicas y químicas de ácido acetil salicílico

Ácido acetil salicílico	
Nombre (IUPAC)	Ácido 2-(acetoxi)benzoico
Fórmula	C ₉ H ₈ O ₄
Masa molar (g/mol)	180.16
Densidad (g/cm ³)	1.40
Punto de fusión (°C)	138
Color	Polvo blanco, cristalino.
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol, soluble en cloroformo y éter dietílico, ligeramente soluble en agua

2.5.2. Ampicilina

Las principales propiedades físicas y químicas del ácido acetil salicílico se resume en la tabla 2.5.2.1.

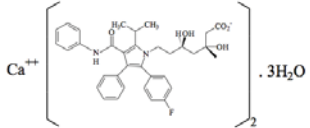
Tabla 2.5.2.1. Propiedades físicas y químicas de la ampicilina

Ampicilina	
Nombre (IUPAC)	Ácido (2S,5R,6R)-6-(2-amino-2-fenilacetil)amino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico
Fórmula	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₄ S
Masa molar (g/mol)	403.46
Densidad (g/cm ³)	1.46
Punto de fusión (°C)	198
Color	Polvo cristalino blanco. Presenta polimorfismo
Solubilidad	Poco soluble en agua; casi insoluble en alcohol y éter dietílico.

2.5.3. Atorvastatina

Las principales propiedades físicas y químicas de la atorvastatina trihidratada se resume en la tabla 2.5.3.1.

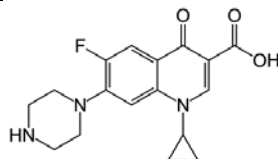
Tabla 2.5.3.1. Propiedades físicas y químicas de la atorvastatina

Atorvastatina	
Nombre (IUPAC)	Ácido(3''R'',5''R'')-7-[2-(4-fluorofenil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-5-propan-2-ilpirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico
Fórmula	(C ₃₃ H ₃₄ FN ₂ O ₅) ₂ Ca.3H ₂ O
Masa molar (g/mol)	1209.42
Densidad (g/cm ³)	1.308
Punto de fusión (°C)	141-148°C
Color	Polvo cristalino blanco o casi blanco.
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua, poco soluble en etano

2.5.4. Ciprofloxacino

Las principales propiedades físicas y químicas del ciprofloxacino puro se resume en la tabla 2.5.4.1.

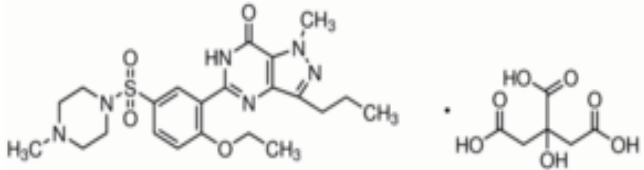
Tabla 2.5.4.1. Propiedades físicas y químicas del ciprofloxacino

Ciprofloxacino	
Nombre (IUPAC)	Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinolin-3-carboxílico
Fórmula	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ FO ₃
Masa molar (g/mol)	331.346
Densidad (g/cm ³)	1.5±0.1 g/cm
Punto de fusión (°C)	Melting Point: 253-257° C
Color	Polvo cristalino amarillo claro, ligeramente higroscópico
Solubilidad	Casi insoluble en agua, muy poco soluble en etanol y en cloruro de metileno.

2.5.5. Citrato de sildenafil

Las principales propiedades físicas y químicas del citrato de sildenafil puro se resume en la tabla 2.5.5.1.

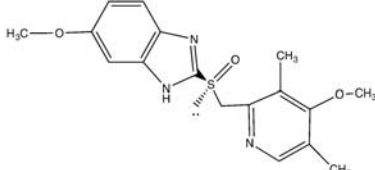
Tabla 2.5.5.1. Propiedades físicas y químicas del citrato de sildenafil

Citrato de Sildenafil	
Nombre (IUPAC)	5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylphenyl]-1-methyl-3-propyl-4H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid.
Fórmula	$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$
Masa molar (g/mol)	666.7
Densidad (g/cm ³)	1.447
Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición 698.72°C Punto inflamabilidad 376.372°C
Color	blanco
Solubilidad (mg/MI)	>20 mg/mL

2.5.6. Esomeprazol

Las principales propiedades físicas y químicas del esomeprazol puro se resume en la tabla 2.5.6.1.

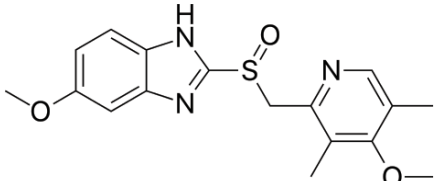
Tabla 2.5.6.1. Propiedades físicas y químicas del Esomeprazol

Esomeprazol	
Nombre (IUPAC)	(S)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole
Fórmula	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$
Masa molar (g/mol)	345.416 g/Mol
Densidad (g/cm ³)	1.4 g/cm ³
Punto de fusión (°C)	155 °C, 171-174° C
Color	blanco
Solubilidad	No reportado

2.5.7. Omeprazol

Las principales propiedades físicas y químicas del omeprazol puro se resume en la tabla 2.5.7.1

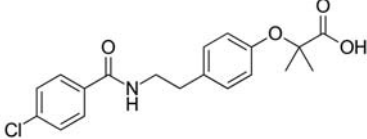
Tabla 2.5.7.1. Propiedades físicas y químicas del Omeprazol

Omeprazol	
Nombre (IUPAC)	5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
Fórmula	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
Masa molar (g/mol)	345.4
Densidad (g/cm ³)	1.37
Punto de fusión (°C)	156.2-157.2 °C
Color	Polvo blanco o ligeramente café
Solubilidad	Soluble en diclorometano; poco soluble en etanol y metanol; muy poco soluble en agua

2.5.8. Bezafibrato

Las principales propiedades físicas y químicas del omeprazol puro se resume en la tabla 2.5.8.1.

Tabla 2.5.8.1. Propiedades físicas y químicas del Bezafibrato

Bezafibrato	
Nombre (IUPAC)	Ácido 2-[4-[2-[(4-clorobenzoil) amino] etil] fenoxi] -2-metilpropanoico
Fórmula	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄
Masa molar (g/mol)	361.819
Densidad (g/cm ³)	1.339
Punto de fusión (°C)	186
Color	blanco
Solubilidad	Fácilmente soluble en dime-tilformamida; moderadamente soluble en acetona y alcohol; prácticamente insoluble en agua.

2.6 Polimorfismo

Aunque esta definición está sujeta a debate (Bernstein 2007), se adoptará la definición de polimorfismo como el fenómeno por el cual un compuesto con una misma fórmula química, presenta diferentes arreglos cristalinos (Bernstein 2007). Por ejemplo, la fórmula química SiO_2 para un mineral, puede presentarse como distintos arreglos cristalinos: cuarzo, cristobalita, tridimita, etc.

2.6.1 Polimorfismo en Fármacos

Los fármacos son capaces de existir en múltiples arreglos cristalinos (polimorfos). Los polimorfos presentan diferencias en las propiedades físico químicas del compuesto. Estas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad física y química, biodisponibilidad así como distintos impactos durante el proceso de manufactura o en el producto final y en la bioequivalencia de los fármacos. En casos extremos, los polimorfos no deseados pueden ser incluso tóxicos. No es extraño observar cambios en el estado sólido debido a las condiciones extremas utilizadas en los procesos de manufactura, como condiciones de estrés mecánico o exposición a los solventes (Chieng 2011).

Estas razones han convertido al polimorfismo en un tema de investigación cada vez más importante, tanto en el mundo académico y en la industria farmacéutica (Chieng 2011). Un estudio reciente, estima que entre un 80 y 90% de los compuestos orgánicos, son capaces de existir en formas polimórficas (Chieng 2011).

A continuación se presentan los polimorfos reportados para los principios activos seleccionados.

2.6.1.1. Polimorfismo en Atorvastatina

La atorvastatina presenta dos polimorfos, los cuales han sido caracterizado por las técnicas de difracción de rayos y calorimetría (Sy-Gyeon 2009). Las diferencias entre polimorfos, se muestran en la tabla 2.6.1.1.

Tabla 2.6.1.1.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Atorvastatina.

	Forma I	Forma II
Código CSD:	No reportado	No reportado
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
a (Å)	18.6	5.4567
b (Å)	5.5	9.88
c (Å)	5.456	30.3
α (Å)	90	76.8
β (°)	98	99.17
γ (Å)	90	105.32
V (Å ³)	1209.41	1526.96
Z	1	1
ρ (g/cm ³)	1.398	1.315

La estructura de los polimorfos forma I y forma II se muestra a continuación en las figuras 2.6.1.1.1. y 2.6.1.1.2. respectivamente.

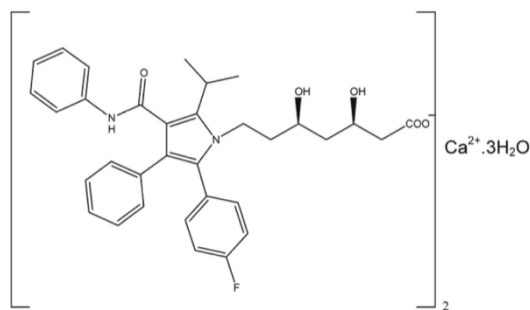


Figura 2.6.1.1.1. Polimorfo Forma I.

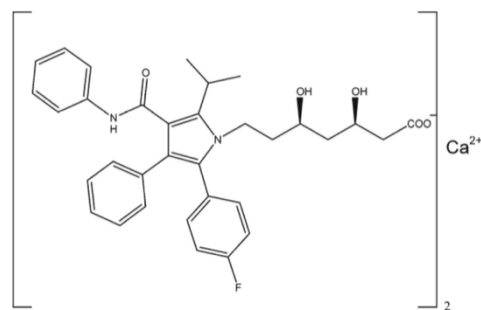


Figura 2.6.1.1.2. Polimorfo Forma II

2.6.1.2. Polimorfismo en Ácido acetil salicílico

El ácido acetil salicílico presenta dos polimorfos, los cuales han sido caracterizados por las siguientes técnicas: difracción de rayos, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia infrarroja (13). Las diferencias entre polimorfos, se muestran en la tabla 2.6.1.2.1.

Tabla 2.6.1.2.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Ácido Acetil Salicílico.

AAS	Forma I	Forma II
Código CSD:	ASCALA	
Número en el CCDC:	1101020	617840
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
a (Å)	11.2776	12.095
b (Å)	6.5517	6.491
c (Å)	828.7	11.323
α (°)	90	90
β (°)	98	98
γ (°)	90	90
V (Å ³)	828.7	888.95
Z	1	1

La estructura de los polimorfos I y II se muestra a continuación en las Figuras 2.6.1.2.1. y 2.6.1.2.2. respectivamente.

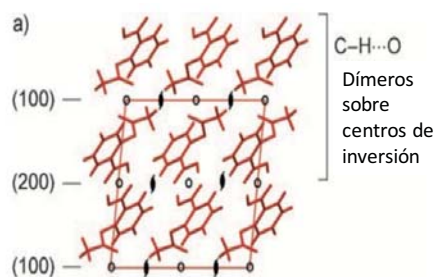


Figura 2.6.1.2.1. Polimorfo I.

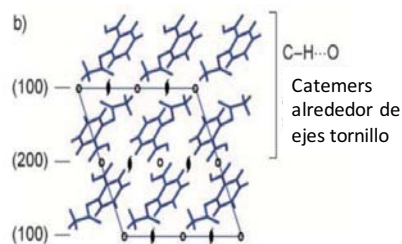


Figura 2.6.1.2.2 Polimorfo II.

El Polimorfo II se obtuvo por cristalización del ácido acetil salicílico puro en presencia de levetiracetam o acetamida de MeCN, y se caracterizó por difracción de rayos X de monocristal (Desiraju 2007).

La Forma II se caracterizó también por punto de fusión, espectroscopia infrarroja, calorimetría diferencial de barrido y cromatografía líquida de alto rendimiento (Desiraju 2007).

Se encontraron claras diferencias entre los parámetros de las células unitarias de la forma I y la forma II, y también que la geometría molecular de las moléculas de ácido acetil salicílico en la forma II es ligeramente diferente en términos del ángulo de torsión definido por el ácido carboxílico y grupos aceto, aunque el dímero de ácido carboxílico centro simétrico permanece intacto.

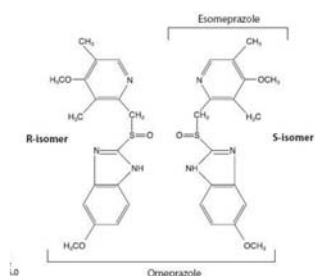
2.6.1.3 Polimorfismo en Omeprazol

El Omeprazol presenta dos polimorfos, los cuales han sido completamente caracterizados por las siguientes técnicas: difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja y calorimetría diferencial de barrido. Las diferencias entre polimorfos, se muestran en la tabla 2.6.1.3.1.

Tabla 2.6.1.3.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Omeprazol.

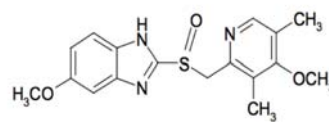
Omeprazol	Forma A	Forma B
Código CSD:	VAYXO103	UDAVIF
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
a (Å)	10.41	10.257
b (Å)	10.468	10.717
c (Å)	9.729	9.694
α (°)	111.51	112.147
β (°)	116.78	115.56
γ (°)	90.77	91.76
V (Å ³)	858.747	839.561
Z	1	1
ρ (g/cm ³)	1.335	1.336

La estructura de los polimorfos a y b se muestra a continuación en las figuras 2.6.1.3.1. y 2.6.1.3.2. respectivamente.



Forma A

Figura 2.6.1.3.1 Polimorfo A-Omeprazol.



Forma B

Figura 2.6.1.3.2 Polimorfo B-Omeprazol.

2.6.1.4 Polimorfismo en Ampicilina

La ampicilina presenta dos polimorfos, los cuales han sido completamente caracterizados por las siguientes técnicas: espectroscopia infrarroja, espectroscopia Raman, difracción de rayos X. Las diferencias entre polimorfos, se muestran en la tabla 2.6.1.4.1.

Tabla 2.6.1.4.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Ampicilina.

Omeprazol	Forma I	Forma Trihidratada
Código CSD:	AMCILL I	AMPCLH01
Código CCDC		298547
Sistema Cristalino	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo Espacial	P212121	P21
a (Å)	12.4	15.5227
b (Å)	6.2	18.9256
c (Å)	12	6.6737
α (Å)	90	90
β (°)	114.5	90
γ (Å)	90	90
V (Å ³)	839.494	1960.59
Z	2	4
ρ (g/cm ³)	1.388	1.367

La estructura de los polimorfos I, II, monohidratado y trihidratado se muestra a continuación en las figuras 2.6.1.4.1., 2.6.1.4.2., 2.6.1.4.3., 2.6.1.4.4. respectivamente.

Forma I

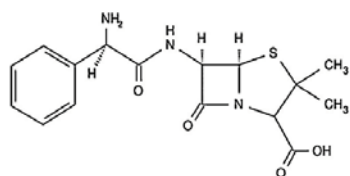


Figura 2.6.1.4.1. Forma I ampicilina

Forma II

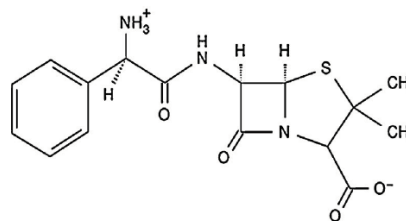


Figura 2.6.1.4.2. Forma II ampicilina

Monohidratado

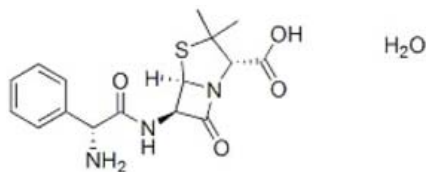


Figura 2.6.1.4.3. Forma monohidratada

Trihidratado

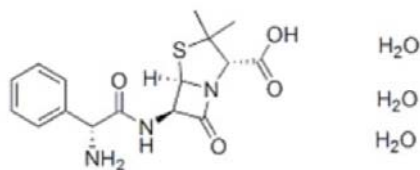


Figura 2.6.1.4.4. Ampicilina trihidratada

2.6.1.5 Polimorfismo en Bezafibrato

El Bezafibrato presenta dos polimorfos, los cuales han sido completamente caracterizados por las siguientes técnicas: microscopía óptica, espectroscopias infrarroja y Raman, calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría, y difracción de rayos X a temperaturas variables. Las diferencias entre polimorfos, se muestran en la tabla 2.6.1.5.1.

Tabla 2.6.1.5.1.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Bezafibrato (Lemmerer 2009)

Datos cristalográficos para polimorfos de Bezafibrato, C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄		
	Forma α	Forma β
Código CSD:	VAMBOA01	VAMBOA02
Número en el CCDC:	743363	743364
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	P2 ₁ c (14)
a (Å)	10.3118	10.7849
b (Å)	17.66	15.7886
c (Å)	19.713	11.4932
β (°)	90	115.875
V (Å ³)	3589.9	1760.9
Z	8	4
ρ (g/cm ³)	1.339	1.365
T (K)	173	173

Los dos polimorfos presentan diferencias en su conformación, lo que resulta en interacciones de puentes de hidrógeno diferentes, y subsecuentemente diferencias en el empaquetamiento de moléculas para formar cristales en el estado sólido.

En el polimorfo α (Figura 2.6.5.1.1.) el hidrógeno del ácido carboxílico presenta una configuración “sin”, mientras que en polimorfo β (Figura 2.6.5.1.2.) el hidrógeno del ácido carboxílico presenta una configuración “anti”.

Polimorfo α

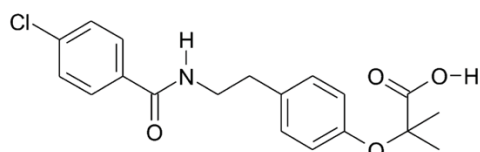


Figura 2.6.5.1.1. Polimorfo α-Bezafibrato.

Polimorfo β

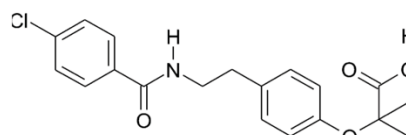


Figura 2.6.5.1.2. Polimorfo β-Bezafibrato.

2.6.2. Diferenciación de polimorfos

2.6.2.1. Atorvastatina

La atorvastatina ha sido caracterizada por difracción de rayos X, las diferencias en las reflexiones características se pueden observar en las figuras 2.6.2.1.1. y 2.6.2.1.2. (Su-Gyeon, 2009).

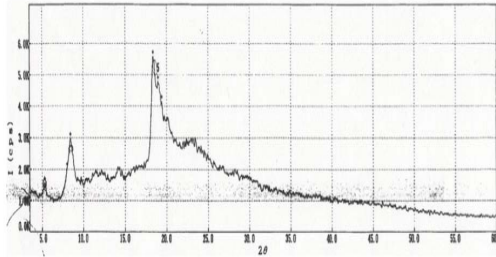


Figura 2.6.2.1.1. Forma monohidratada

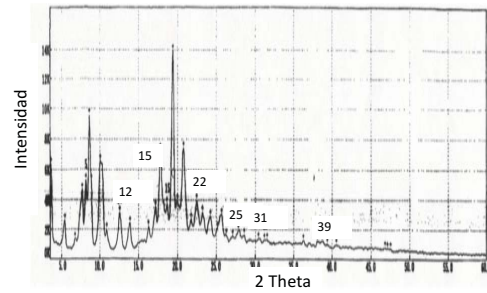


Figura 2.6.2.1.2. Ampicilina trihidratada

La forma monohidratada muestra una parte amorfa, mientras que la trihidratada es en su totalidad una estructura cristalina. Los picos principales se mantienen en ambos casos.

2.6.2.2. Ácido acetil salicílico

El ácido acetil salicílico ha sido caracterizada por Desiraju (2007) los polimorfos fueron caracterizados por DRX, los difractogramas se muestran en las figuras 2.6.2.2.1 Forma I y 2.6.2.2.2. Forma II.

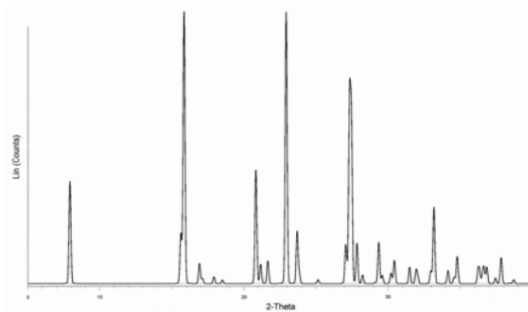


Figura 2.6.2.2.1. Difractograma Forma I

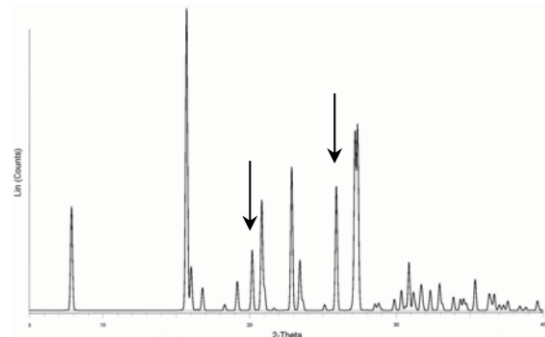


Figura 2.6.2.2.2. Difractograma Forma II

La Forma I presenta las siguientes reflexiones: Reflexión fuerte: 15.695, reflexiones medias: 7.926, 22.657, 26.996; reflexiones bajas: 20.639, 23.262, 32.646.

La forma II presenta las siguientes reflexiones: Reflexión fuerte: 15.695, reflexiones medias: 7.825, 20.942, 22.960, 25.886, 27.399.

La principal diferencia entre la forma I y II son las reflexiones encontradas en 20.942 y 25.886 para el polimorfo II.

2.6.2.3. Omeprazol

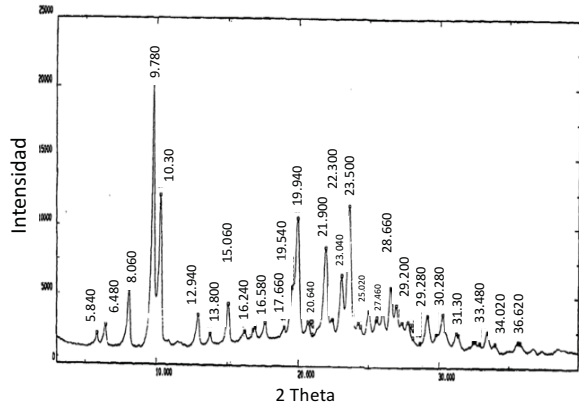


Figura 2.6.2.3.1. Forma I

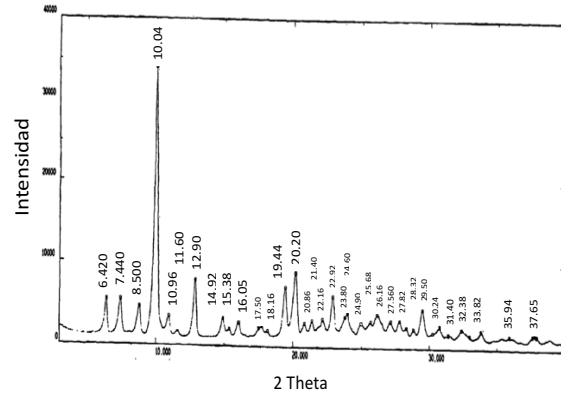


Figura 2.6.2.3.2. Forma II

La forma II S-omeprazol se caracteriza por una reflexión intensa en aproximadamente 9.78 °, se caracteriza también por reflexiones de relatividad fuerte en: 10.3, 19.9, 21.9 y 23.58 grados, con reflexiones de intensidades relativas media en: 8.08, 12.94, 15.06, 19.54, 23.02 grados en dos theta.

En general, la forma II de S-omeprazol se caracteriza por una reflexión intensa en aproximadamente 10.0° ; y reflexiones de intensidad media alrededor de 6.42, 7.44, 8.8, 12.9, 19.44, 20.2, 22.92, 29.51 grados en dos theta.

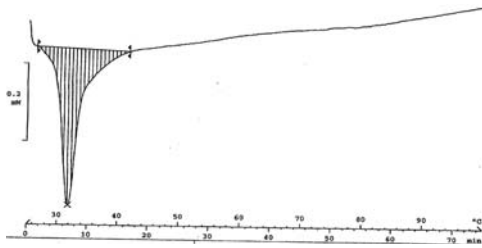


Figura 2.6.2.3.3. Forma monohidratada

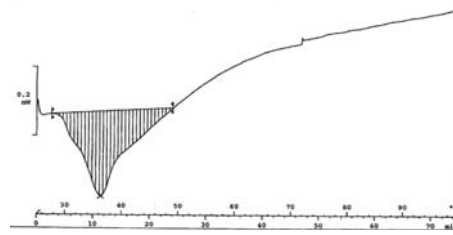


Figura 2.6.2.3.4. Ampicilina trihidratada

En cuanto al análisis térmico, las temperaturas de fusión obtenidas por DSC son: 216°C para el trihidrato con una entalpía de fusión de 44.2 J/g y 209 °C para monohidrato con una entalpía de 19.9 J/g. Sin embargo, las dificultades mencionadas anteriormente en la identificación inequívoca de la línea base introduce una incertidumbres importantes en la medición de estas variables. Por lo tanto, la diferenciación de los polimorfos solamente por parámetros térmicos es cuestionable y debe ser respaldada por los resultados de otras técnicas (Richard 2004).

2.6.2.4. Ampicilina

Difracción de Rayos X

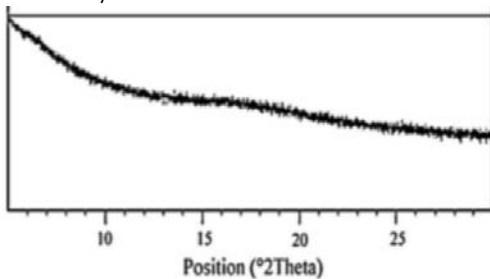


Figura 2.6.2.4.1. Ampicilina monohidratada

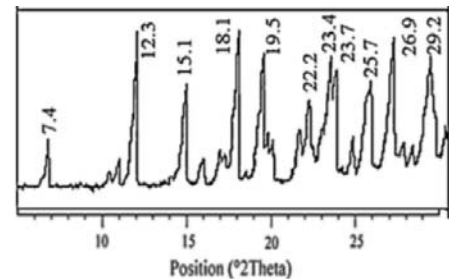


Figura 2.6.2.4.2. Ampicilina trihidratada

Los resultados reportados para la difracción de rayos X para monocristales de la forma anhidra I y de la forma trihidratada se muestran a continuación:

El Polimorfo I muestra un patrón de rayos X con intensidades características en $2\theta = 8.10, 16.4, 20.3, 21.7, 22.9, 25.4$ grados.

Mientras que la forma trihidratada muestra picos a 2θ : $7.4, 12.3, 15.1, 18.1, 19.5, 22.2, 23.4, 23.7, 25.7, 26.9, 29.2, 29.5$ grados.

Por el contrario, el patrón XRPD de ampicilina Polimorfo II muestra fuertes picos de difracción característicos en: 2θ : $6.9, 13.4, 15.7, 16.5, 17.0, 18.6, 19.9, 26.8$. (Baraldi 2014)

La forma monohidratada presenta el espectro de difracción característico de una sustancia amorfa.

Espectroscopia Raman y FTIR

Las bandas típicas de los diferentes polimorfos se identifican tanto en espectros IR como Raman: en particular en la región de estiramiento NH (IR), en la región amida I + NH (ambas técnicas), en la región $1520-1490\text{ cm}^{-1}$ (IR), en los $1320-1300\text{ cm}^{-1}$ y $1280-1220\text{ cm}^{-1}$ (IR), en los $1200-1170\text{ cm}^{-1}$ (Raman), en la región V de la amida (IR) y, finalmente, en el $715-640\text{ cm}^{-1}$ y $220-200\text{ cm}^{-1}$ (Raman) (Baraldi 2014).

Las diferencias se pueden observar en las figuras 2.6.2.4.3. Y 2.6.2.4.4.

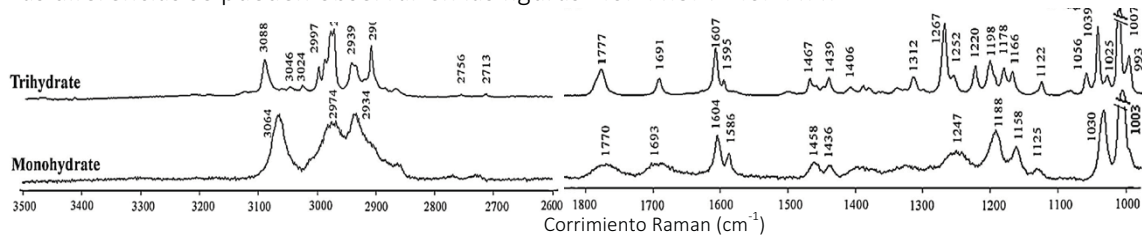


Figura 2.6.2.4.3 Raman para ampicilina monohidratada y trihidratada

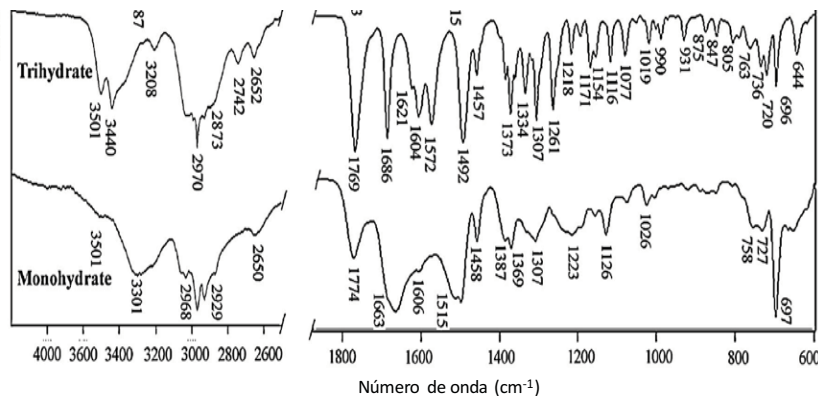


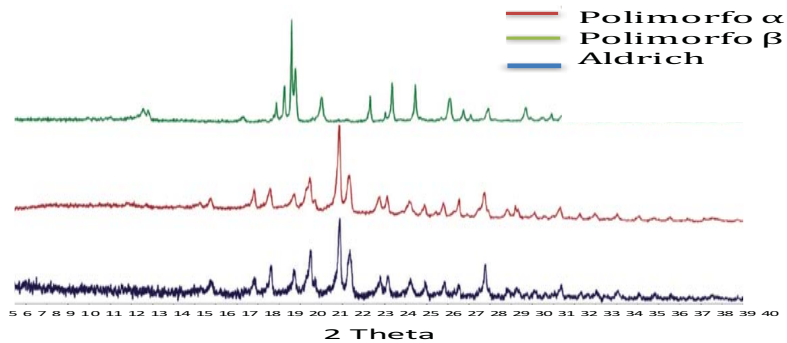
Figura 2.6.2.4.4 FTIR para ampicilina monohidratada y trihidratada

En el intervalo de las vibraciones reticulares, las bandas son características y diferentes para las dos formas anhidras. Con respecto a las formas solvatadas, el espectro de la ampicilina trihidratada muestra bandas fuertes y bien resueltas, mientras que el monohidrato muestra bandas más amplias con vibraciones de red retumbante. Este comportamiento, así como la ampliación de las bandas principales de IR, sugiere que el agua no está presente como moléculas hidratadas, sino que está más bien adsorbida (Baraldi 2014).

2.6.2.5. Bezafibrato

Difracción de Rayos X

La Figura 2.6.2.5.1. muestra las reflexiones características del α -Bezafibrato, β -Bezafibrato y el Bezafibrato marca Aldrich



2.6.2.5.1.1. Difractogramas polimorfo α -Bezafibrato, polimorfo β -Bezafibrato y Bezafibrato Aldrich.

Calorimetría Diferencial de Barrido

El polimorfo α muestra un pico endotérmico a la temperatura de 184.8 °C con un calor de fusión de 53.9 kJ/mol; el polimorfo β muestra un pico endotérmico a la temperatura de 160.7 °C con un calor de fusión de 4.3 kJ/mol (2), como muestra la Figura 2.10.3.2.

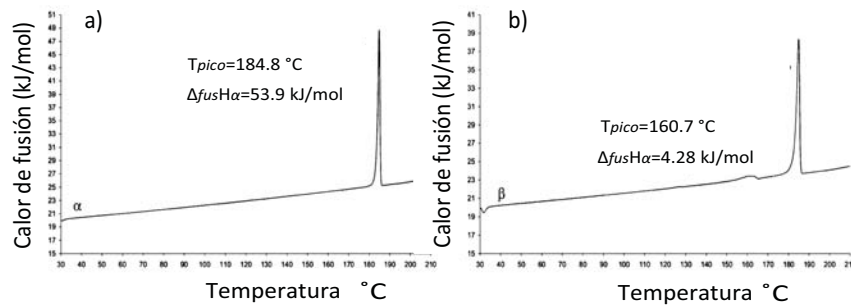


Figura 2.6.2.5.1.2. Picos endotérmicos de polimorfos a) α -Bezafibrato, b) β -Bezafibrato Espectroscopia Infrarroja.

La figura 2.6.2.5.1.3. presenta las bandas principales de los polimorfos del Bezafibrato. El polimorfo α presenta bandas en 529, 568, 760, 967, 1013, 1324, 1718 y 3357 cm^{-1} ; mientras que el polimorfo β presenta bandas en 606, 618, 821, 847, 1328, 1740 y 3387 cm^{-1} .

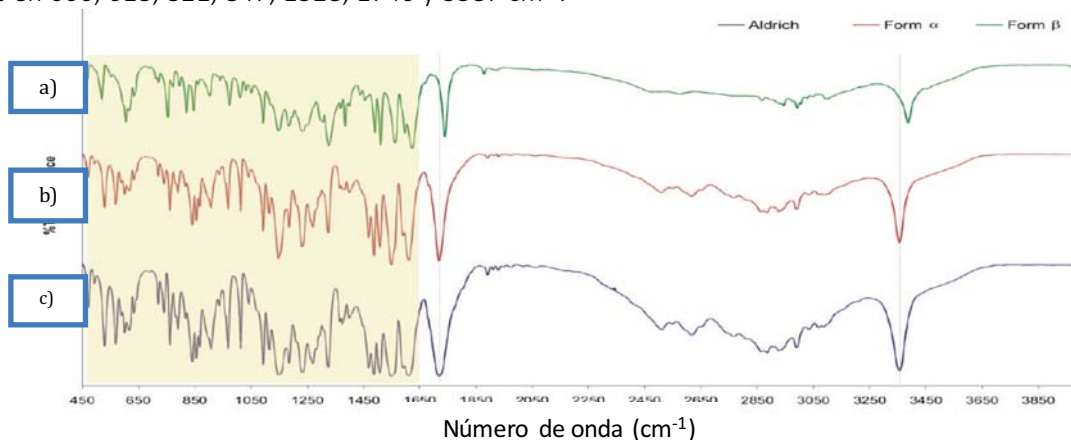


Figura 2.6.2.5.1.3. FTIR a) Aldrich, b) α -Bezafibrato, c) β -Bezafibrato

2.7. Biodisponibilidad

La farmacocinética es el estudio del tiempo de residencia de un fármaco dentro del cuerpo. Incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Describe el grado y la velocidad a la cual una sustancia o molécula terapéutica es liberada desde una forma farmacéutica hasta la circulación sanguínea general

2.7.1. Ácido acetil salicílico

Farmacocinética: Se absorbe rápidamente por el tracto digestivo si bien las concentraciones intra gástricas y el pH del jugo gástrico afectan su absorción. La aspirina es hidrolizada parcialmente a ácido salicílico durante el primer paso a través del hígado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo (ANMAT 2013).

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 10 a 20 minutos para el ácido acetilsalicílico y de 18 minutos a 2 horas para el ácido salicílico. La vida media de eliminación varía de 2 a 3 horas (OMS 2015).

Excreción: los salicilatos y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal, siendo excretada por la orina la mayor parte de la dosis. Aproximadamente el 75% de la dosis se encuentra en forma de ácido salicílico, mientras que el 15% está en forma de conjugados, sobre todo mono- y diglucuronidos. El 10% restante está constituido por salicilato libre. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de salicilato, pero no la de otros metabolitos (ANMAT 2013)

2.7.2. Ampicilina

Farmacocinética: la ampicilina se puede administrar oral y parenteralmente.

Aproximadamente el 30-55% de la dosis se absorbe, una cantidad mucho menor que la de la amoxicilina. Las concentraciones máximas se obtienen a las 1-2 horas después de una dosis.

La ampicilina se distribuye ampliamente, encontrándose concentraciones bactericidas en hígado, pulmones, orina, próstata, vejiga, vesícula biliar, efusiones del oído medio, secreciones bronquiales, etc. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, obteniéndose concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas (ANMAT1 2013).

Excreción: En los pacientes con la función renal normal, la semivida de eliminación es de 1-1.5 horas. En los pacientes con insuficiencia renal, las dosis de ampicilina deben ser reajustadas convenientemente. (ANMAT1 2013)

2.7.3. Atorvastatina

Farmacocinética: La atorvastatina se absorbe administra de manera oral.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. Los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 al 99% comparados con la de las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso. (ANMAT2 2013)

Excreción: la atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de la atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos. (ANMAT2 2013)

2.7.4. Ciprofloxacino

Farmacocinética: la ciprofloxacina se administra por vía oral e intravenosa.

Después de una dosis oral, la ciprofloxacina se absorbe rápidamente en el tracto digestivo, experimentando un mínimo metabolismo de primer paso. En voluntarios en ayunas se absorbe el 70% de la dosis, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 0.5 a 2.5 horas. Cuando el fármaco se administra con la comida, se retrasan las concentraciones máximas, pero la absorción global no queda afectada. Después de una dosis oral de 500 mg, las concentraciones plasmáticas son de 1.6-2.9 mg/ml. Después de una dosis intravenosa de 400 mg, las concentraciones son de 4.6 mg/ml. Las concentraciones plasmáticas se mantienen durante 12 horas por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de las bacterias (ANMAT3 2013).

La ciprofloxacina se distribuye ampliamente por todo el organismo, siendo mínima su unión a las proteínas del plasma. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es mínima cuando las meninges no están inflamadas. Se alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas en la bilis, los pulmones, los riñones, el hígado, la vejiga, el útero, el tejido prostático, el endometrio, las trompas de Falopio y los ovarios.

Excreción: El 50% de la dosis oral de ciprofloxacina es excretada por vía renal como fármaco sin alterar. En los pacientes con la función renal la normal la semi-vida de eliminación es de 3-5 horas, pero puede aumentar a 12 horas en sujetos con insuficiencia renal. La excreción fecal alcanza el 20-40% de la dosis. (ANMAT3 2013)

2.7.5. Citrato de sildenafil

Farmacocinética: el citrato de sildenafil se administra por vía oral,

El citrato de sildenafil se absorbe rápidamente siendo su biodisponibilidad absoluta del 40%. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis recomendadas, siendo las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas a los 30-120 minutos de la administración en ayunas. Cuando el fármaco se toma con la comida, la velocidad de absorción se reduce, con un retraso de 1 hora en llegar a las concentraciones plasmáticas máximas y una reducción de las mismas en un 29%. Una vez en la circulación sistémica, el sildenafil se distribuye ampliamente por todo el organismo. (ANMAT4 2013)

Excreción: Tanto el sildenafil como su metabolito activo tienen una semivida de eliminación de unas 4 horas. En la orina se recupera tan solo el 13% de la dosis administrada. (ANMAT4 2013)

2.7.6. Esomeprazol

Farmacocinética: el esomeprazol es ácido-lábil y se administra por vía oral como gránulos con recubrimiento entérico. La conversión in vivo al isómero-R es insignificante.

La absorción de esomeprazol es rápida, obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1-2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta es del 64% tras una

dosis única de 40 mg y aumenta hasta el 89% tras la administración repetida una vez al día. Los valores correspondientes para 20 mg de esomeprazol son del 50% y del 68%, respectivamente. La ingesta de alimentos retrasa y disminuye la absorción de esomeprazol aunque esto no influye de manera significativa en el efecto de esomeprazol sobre la acidez intragástrica. La farmacocinética del esomeprazol depende la dosis debido a que se produce un metabolismo de primer paso. (ANMAT5 2013)

Excreción: La semivida de eliminación del plasma es de aproximadamente 1,3 horas después de la administración repetida una vez al día, el esomeprazol se elimina por orina y heces.

2.7.7. Omeprazol

El omeprazol se administra por vía oral como gránulos con recubrimiento entérico.

Farmacocinética: Absorción y distribución: El omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto se administra en forma de gránulos con recubrimiento entérico y encapsulados. La absorción tiene lugar en el intestino delgado completándose, usualmente, a las 3-6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral, es, aproximadamente, del 35%, incrementándose hasta, aproximadamente, el 60% después de la administración repetida una vez al día. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%. (22)

Excreción: Alrededor del 80% de una dosis administrada por vía oral se excreta como metabolitos en orina y el resto en las heces procedentes principalmente de la secreción biliar. (Catálogo Medicamentos 2005).

2.7.8. Bezafibrato

El Bezafibrato se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, la unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Una concentración máxima (Cmax) del plasma de cerca de 8 mg/l se alcanza después de 1-2 horas (Tmax) de la administración de una sola dosis de 200 mg en voluntarios sanos

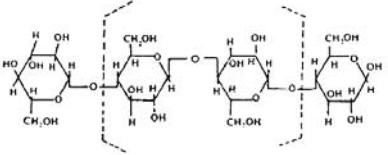
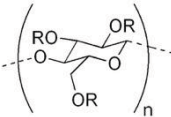
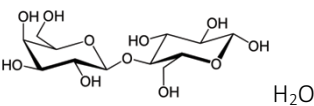
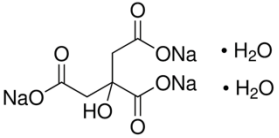
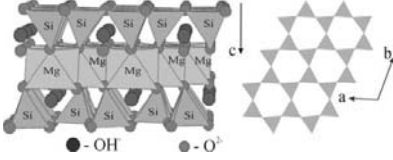
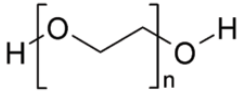
La semivida de eliminación plasmática es de unas 2 horas. La mayoría de las dosis se excreta por la orina, alrededor de la mitad en forma de fármaco inalterado y la restante como metabolitos incluido el conjugado glucorónico una pequeña porción de la dosis aparece en las heces. El Bezafibrato se absorbe de manera rápida y total en el tracto gastrointestinal de 1 a 2 horas después de una sola dosis. (<http://salud.es/medicamento/bezafibrato/>).

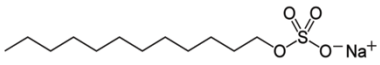
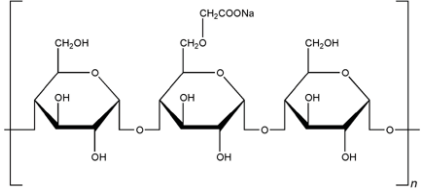
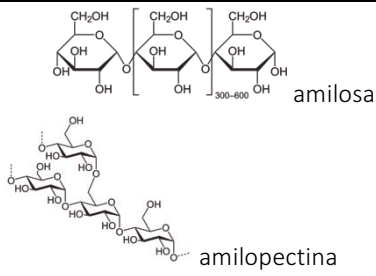
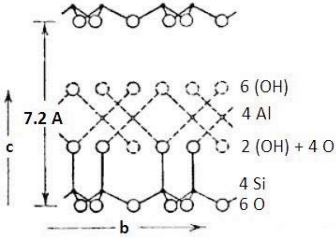
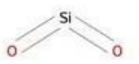
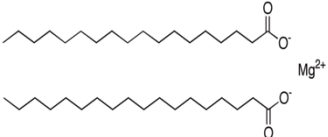
2.8 Excipientes

2.8.1 Propiedades físicas y químicas de aditivos comunes.

La siguiente tabla presenta el nombre, la fórmula condensada, fórmula estructural y propiedades y funciones de algunos de los principales de los excipientes utilizados en la formulación farmacéutica.

Tabla 2.8.1. Características, propiedades y función de excipientes utilizados para la formulación de medicamentos.

Nombre del Excipiente	Fórmula Condensada	Fórmula Estructural	Propiedades y función
Celulosa microcristalina	$(C_6H_{10}O_5)_n$		Densidad: 1.512-1.668 g/cm ³ Punto de fusión: 260-270°C Adsorbente, agente de suspensión, diluyente de tableta y cápsula, diluyente desintegrador
Hidroximetil celulosa	$C_{34}H_{66}O_{24}$	 R = H o CH ₂ OH	Agente de revestimiento, agente de suspensión, aglutinante de tableta, agente espesor, agente que incrementa la viscosidad
Lactosa monohidratada	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$		Densidad: 1.552 g/cm ³ Punto de fusión: 201°C (α-lactosa monohidratada) 223°C (anhidro α-lactosa) 252.2°C (anhidro β-lactosa) Diluyente para inhaladores de polvo, secadores de polvo, diluyente de tableta y cápsula.
Citrato de sodio dihidratado	$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$		Agente alcalinizador, agente emulsificador, (agente buffer) agente amortiguador de pH, agente de remoción. Ajustador de pH
Talco	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$		Diluyente de tableta y cápsula, lubricante de tableta y cápsula, deslizante, agente anti-aglomerante
Polietilen glicol	$HO-(CH_2-CH_2-O)_n-H$		Lubricante de tabletas y cápsulas. Ungüento o bálsamo. Plastificante Solvente. Supositorios

Nombre del Excipiente	Fórmula Condensada	Fórmula Estructural	Propiedades y función
Lauril sulfato de sodio	$C_{12}H_{25}NaO_4S$		Surfactante aniónico Detergente. Agente Emulsificador. Lubricante de Cápsulas y tabletas Agente Humidificador
Glicolato sódico de almidón	$-H\{(C_6H_{10}O_5)_x(CH_2COONa)\}_n^-OH$		Desintegrador de cápsulas y tabletas
Almidón	$(C_6H_{10}O_5)_n$		Deslizante, diluyente, desintegrador de tableta y cápsula, aglutinante de tableta.
Caolín (principalmente caolinita)	$Al_2Si_2O_5(OH)_4$		Agente adsorbente
Dióxido de silicio coloidal	SiO_2		Adsorbente, agente anti-aglomerante, estabilizador de emulsión, deslizante, agente de suspensión, desintegrante.
Estearato de Magnesio	$Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$		Lubricante de cápsulas y tabletas

2.8.2 Excipientes de compresión directa.

La compactación de las tabletas es producida por granulaciones o mezclas de polvos hechos por las siguientes técnicas: granulación húmeda o masa mojada combinada con secado de la bandeja o secado en lecho fluidizado, granulación mojada y secada toda en un paso, granulación seca o cama fluidizada seca.

Ventajas y desventajas de la compresión directa.

Comparada con el proceso de granulación húmeda, la compresión directa ofrece ventajas.

Requiere menos operaciones unitarias en la producción, lo que reduce el número de equipos y espacio, menores costos por costos de obra, menos tiempo de proceso y menor consumo de energía.

La tabla 2.8.2.1. presenta el año de introducción de algunos excipientes de compresión directa y la tabla 2.8.2.2. presenta la comparación entre los procesos de producción de tabletas por vía de granulación húmeda y compresión directa.

Tabla 2.8.2.1. Año de introducción de excipientes de compresión directa (Eelke 2012).

1963 Spray dried lactosa
1964 Celulosa Microcristalina (Avicel PH)
Lactosa anhidra
Fosfato dicalcio dihidratado
Almidón de compresión directa
1967 Spray- Crustalizada dextrosa/ maltosa
1982 Sulfato cálcico dihidratado.
1983 Sorbitol
1984 Fosfato tricálcico
1988 Ludiprecc
1990 Celactosa
1991 Almidón de arroz modificada
1992 Pharmatose DCL 40

Tabla 2.8.2.2. Pasos en la producción de tabletas vía granulación húmeda y compresión directa respectivamente (Eelke 2012).

Granulación húmeda	Compresión directa
1. Pesada	1. Pesado
2. Mezclado	2. Mezclado
3. Mojadura	
4. Cribado mojado	
5. Secado	
6. Cibrado secado	
7. Adición de desintegrantes, lubricantes	3. Adición de lubricante
8. Compresión	4. Compresión

La eliminación de los pasos de granulación mojada incrementa la estabilidad del fármaco que puede ser degradada por humedad y/o calor.

El proceso de compresión directa generalmente involucra mezcla de fármacos con excipientes antes del a compactación. Debido a las diferencias en la densidad de los principios activos y los excipientes. Las mezclas de compresión directa están sujetas a segregación durante los pasos de transformación desde el mezclador a los tambores, compartimientos, tolvas, etc. El procedimiento de muestreo para el análisis debe estar bien definido para que no introduzca un error importante en la determinación de la homogeneidad de la mezcla en polvo.

2.8.3 Excipientes de compactación directa

La siguiente información fue tomada del libro: Drugs Structures and Fragments, EElke Van Der Horst (2012).

2.8.3.1. Celulosa Microcristalina

En la encuesta realizada en abril de 1992, la celulosa microcristalina fue elegida como la mejor aditivo-relleno. Las razones para la preferencia varían desde solubilidad, costo, compatibilidad, manejo, inercia física.

Además de su uso en formulaciones de compresión directa, la celulosa microcristalina se utiliza como diluyente en tabletas preparadas por granulación en húmedo, como relleno para cápsulas.

2.8.3.2. Almidón

Los almidones y sus derivados se encuentran entre los excipientes más ampliamente utilizados en productos farmacéuticos. Los almidones modificados incluyen aquellos en los que el grano se ha dividido más o menos por completo. tales como almidón pregelatinizado y esterificados y almidones esterificados (conocidos en el campo farmacéutico como carboxi -metil almidones e hidroxietil almidones) y almidones granulados o aglomerados.

El almidón y sus derivados son excipientes cuyo uso está ampliamente extendido en la industria farmacéutica y que se emplean a menudo en formas farmacéuticas sólidas orales, como comprimidos, cápsulas o sobres.

El almidón es muy utilizado en la industria alimentaria como aditivo para algunos alimentos. Tiene múltiples funciones entre las que cabe destacar: adhesivo, formador de películas, estabilizante de espumas, conservante para el pan, gelificante, aglutinante, etc.

2.8.3.3. α - Lactosa, β -Lactosa

La lactosa está formada por partículas cristalinas o pulverulentas de color blanco monohidratadas. Es utilizada como diluyente en las formulaciones y existe en dos formas isométricas: alfa lactosa y beta lactosa. Junto con el almidón da buena cohesión a los comprimidos, inodora y con sabor ligeramente dulce.

Para compresión directa se han diseñado diferentes tipos de lactosa, entre ellos tenemos: la lactosa spray dried monohidrato que facilita la compresión de principios activos problemáticos y es usado entre un 65 a 85% en la formulación.

La lactosa Spray dried monohidrato contiene aproximadamente 10% a 20% de lactosa amorfa que mejora la fuerza de compresión y dureza, y aproximadamente 80% a 90% de alfa lactosa monohidrato que le da buena fluidez a la mezcla, este producto no es afectado por la humedad y es poco afectado por los lubricantes. (Villafuerte 2011)

2.8.3.4. Manitol

Un ejemplo de funcionalidad añadida es el manitol compresible directamente, el cual permite la preparación de tabletas robustas que no sufran daño durante el procesamiento y transporte.

Para este fin se han desarrollado un manitol texturizado, uno de compresión directa, otro secado por aspersion y uno granulado. El procesamiento de estos excipientes en condiciones definidas de fabricación les da una estructura exterior muy porosa. (Bolhuis 1996)

La siguiente tabla presenta las características, propiedades y función de excipientes utilizados para la formulación de medicamentos. Entre la lista de excipientes destacan los utilizados para compresión directa.

2.8.4 Muestras de excipiente

En un trabajo anterior (Tesis de maestría) se realizó la caracterizaron 14 excipientes donados por la Facultad de Química, todos reportados como excipientes utilizados para distintas formulaciones de compresión directa por los siguientes métodos: Difracción de rayos x, Raman, FTIR. La información se encuentra reportada en el (Apéndice 1).

Etiqueta	Excipiente
Excipiente 1	Almidón de Maíz
Excipiente 2	Celulosa Microcristalina 1
Excipiente 3	Celulosa Microcristalina 2
Excipiente 4	Glicolato Sódico de Almidón
Excipiente 5	Dióxido de Silicio Coloidal
Excipiente 6	Esterato de Magnesio
Excipiente 7	Lactosa
Excipiente 8	Caolín
Excipiente 9	Talco
Excipiente 10	Dioxido de Titanio
Excipiente 11	Citrato Sódico
Excipiente 12	Povidona
Excipiente 13	Polietilen Glicolato
Excipiente 14	Polietilen Glicolato

2.9 Modelación en Fármacos

2.9.1. Método refinamiento Rietveld

El método Rietveld es una técnica de refinamiento de estructuras cristalinas, diseñado originalmente para analizar patrones de difracción de neutrones, con el tiempo se ha utilizado en patrones de difracción de rayos-X con muy buenos resultados (Rietveld 1969).

Este método consiste en ajustar un modelo teórico a un patrón experimental de difracción de Rayos-X utilizando el método de mínimos cuadrados, hasta obtener el mejor ajuste entre ambos. El patrón de difracción calculado se basa en un modelo que incluye aspectos estructurales (grupo espacial, átomos en la unidad asimétrica, factores térmicos, etc); microestructurales (concentración, tamaño de cristal, microdeformaciones), e instrumentales (anchura a la altura media de la reflexión de difracción causada por el instrumento, anchura de las rejillas (slits) utilizadas en la medición, tamaño de la muestra irradiada, penetración del haz de rayos-X en la muestra, etc.). La función que se minimiza por mínimos cuadrados se denomina residuo, la cual está definida como S_y y se calcula con la siguiente fórmula:

$$S_y = \sum_i W_i (y_{i(obs)} - y_{i(calc)})^2$$

En esta función, $y_{i(obs)}$ y $y_{i(calc)}$ son las intensidades experimentales y calculadas en el punto i del patrón de difracción, respectivamente, W_i es el peso respectivo dado a estas intensidades mientras que la sumatoria es sobre todos los puntos del patrón de difracción. El valor de S_y es una función compleja que incluye todos los parámetros que dan lugar al patrón de difracción. El refinamiento consiste en encontrar los valores óptimos de todos estos parámetros de manera que S_y adopte el valor mínimo posible. La función expresada en la ecuación para S_y contiene un término $y_{i(calc)}$ que no es lineal (Matesanz 2011), por lo tanto, se representa mediante una serie de potencias en torno a valores iniciales de los parámetros que se van ajustar, que son tomados de un modelo inicial de partida. El mínimo para S_y se consigue aplicando un ajuste por el método de mínimos cuadrados.

2.9.2 Modelación de dispersión de fondo con bases físicas para refinamiento Rietveld.

2.9.2.1. Objetivo:

Se creó un programa para modelar el fondo en un patrón de difracción de polvos, basado en factores de corrección para absorción y dispersión del aire bajo una geometría de reflexión simétrica con un grosor de muestra, divergencia y ancho de rendija de recepción, factores de escala, factores de temperatura promedio y densidad de muestra de muestra específicos.

El procedimiento para realizar el análisis del fondo es el siguiente, el método está basado método propuesto por Riello (1959), Otanni (1993) y se describe a continuación.

El análisis del fondo se realizó para las siguientes muestras: celulosa microcristalina (MCC) PH-101, ciprofloxacino (CIP) además del análisis de fase cuantitativo de mezclas predeterminadas de CIP / MCC por el método de refinamiento Rietveld con un fondo con base física.

El patrón de difracción completo se evaluó con bases físicas, considerando la dispersión Bragg Brentano y la dispersión difusa (Dispersión Difusa Térmica más desorden estático, Compton y dispersión de aire). La dispersión de Compton también se corrigió para la función de paso de banda del monocromador.

El análisis cuantitativo de fases muestra una diferencia absoluta máxima en la composición porcentual en peso obtenida del 3.4% en las mezclas CIP / MCC.

El modelo del fondo fue construido en código Python, disponible para utilizarse en distintos equipos y diferentes muestras.

2.9.2.2. Introducción

Desde el punto de vista farmacéutico, la celulosa microcristalina (MCC) se considerada uno de los mejores excipientes de compresión directa, actúa como con las mejores propiedades de unión y se reconoce como uno de los aglutinantes preferidos para su uso en productos farmacéuticos (Thoorens 2014).

Ofrece ventajas como una amplia compatibilidad con los ingredientes farmacéuticos activos (API), la inercia fisiológica, la facilidad de manejo y la seguridad de los suministros (Bolhuis 1996).

Específicamente, la celulosa microcristalina es celulosa purificada y parcialmente despolimerizada. Se obtiene a partir de α -celulosa procedente directamente de fibras vegetales y tratada con ácidos minerales (Farmacopea 2016).

La celulosa pura existe como una mezcla de varios polimorfos cristalinos con diferentes disposiciones de empaquetamiento (French 2014). Se sabe que la celulosa nativa I cristaliza simultáneamente como una estructura basada en una cadena con simetría triclinica (polimorfo I α); y como una estructura modificada basada en dos cadenas con simetría monoclinica (polimorfo I β) siendo dominante en plantas superiores. Ambos polimorfos se empaquetan en una disposición de cadenas paralelas, pero con varias proporciones de los dos polimorfos en una fibra, que dependen de su origen biológico (Zugenmaier 2008).

La celulosa I α y I β se pueden diferenciar por difracción de rayos X (XRD) solo en muestras con alta cristalinidad por XRD (French 2014). Otras técnicas tales como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Atalla 1984) y espectroscopía Raman (Atalla 1987) han sido útiles para este propósito. Sin embargo, la diferenciación de estos polimorfos por XRD y espectroscopía Raman no siempre es evidente.

La celulosa microcristalina tiene fibras de celulosa con un diámetro de unos pocos micrómetros, que a su vez consisten en microfibras de celulosa con cristalitas de aproximadamente 5 nm de ancho y 20-30 nm de longitud (Leppänen, 2009; Terinte, 2011).

Según Wallace (1990) en el material inicial en la preparación de MCC, las fibras de celulosa están compuestas por microfibras, que presentan dos regiones distintas: una compuesta por una masa amorfa y flexible de cadenas de celulosa (región paracristalina) y una segunda con estrecha manojos de cadenas de celulosa en una disposición lineal rígida (región cristalina). Esto corresponde al llamado modelo bifásico para celulosa (Nisizawa, 1973), que está constituido por zonas amorfas y cristalinas, esto tiene una consecuencia directa cuando se mide por difracción de rayos X. Se produce un considerable ensanchamiento del pico y una superposición de pico grave debido al tamaño pequeño de los cristales de celulosa. La fracción amorfa de celulosa se puede eliminar en gran medida como un efecto de la hidrólisis controlada que da lugar a agregados de las porciones más cristalinas de las fibras de celulosa. Después de la purificación por filtración y secado por pulverización, se obtienen microcristales porosos secos, por lo tanto, la celulosa microcristalina se presenta típicamente como un polvo cristalino compuesto de partículas porosas o como un producto aglomerado (Wallace, 1990). MCC Avicel PH-101 consiste principalmente en polvos aleatorios de cristales de I β de celulosa cortos y densamente empaquetados. (Lee, 2014.) Las cantidades relativas de celulosas I α e I β

en una muestra varían con la fuente de la celulosa, siendo la forma Iβ dominante en las plantas superiores (Park 2010).

La forma y el tamaño de los cristalitas de MCC se han estudiado ampliamente siguiendo diferentes metodologías, tales como: XRD: loelovitch (1992) determina las dimensiones laterales del cristallito y el grado de cristalinidad; TEM y WAXS: Elazzouzi-Hafraoui (2008) mide las dimensiones de agregados de bigotes de nano celulosa mediante microscopía electrónica de transmisión y diámetros de cristallita mediante dispersión de rayos X de ángulo amplio; RMN y CERA: Newman (1999) estima las dimensiones laterales ponderadas de los cristallitos en ¹³C, entre otros autores. Algunos valores relevantes se resumen en la Tabla 1).

Método	Tamaño (nm)	Referencias
Difracción de Rayos X (XRD) (lateral)	5-7	loelovitch (1992)
Dispersión a ángulos bajos Rayos X (SAXS)	9-30	Leppänen (2009)
Dispersión de rayos X a ángulos altos (WAXS)	5.4	Newman. (1999)
Resonancia magnética nuclear (NMR)	5.9	
Microscopia electrónica de transmisión (TEM)	100-300	Elazzouzi-Hafraoui (2008)
WAXS	3.5-4.0	
WAXS (dimensión lateral)	<10	Oliveira and Dremeier (2013)
WAXS (dimensión vertical)	3.8	Thomas (2015)
SANS (espaciado horizontal)	3.0	
Wide-angle X-ray diffraction (WAXD)	5 (ancho) 20-30 (longitud)	Terinte. (2011)

Debido a su baja cristalinidad típicamente característica de varias muestras de celulosa, normalmente se puede extraer una cantidad limitada de información de sus datos de XRD. Por esa razón, el parámetro denominado índice de cristalinidad (IC) se ha utilizado alternativamente para describir la cantidad relativa de material cristalino en celulosa, que se correlaciona con las propiedades mecánicas de la celulosa como resistencia y rigidez (Ahvenainen 2016) y para interpretar cambios en estructura de celulosa después de tratamientos fisicoquímicos y biológicos (Park 2010).

La forma de determinar el grado de orden (cristalinidad) en una muestra de celulosa es con el uso de difracción de rayos X ya que proporciona señales fuertes de la fracción cristalina de la celulosa; sin embargo, el problema de la evaluación de la cristalinidad no es trivial (Thygesen 2005) y se han revisado muchos métodos de estimación de la cristalinidad desde Ward (1950) o Nichols (Nichols 1950) y Segal (1959). La última referencia ha sido ampliamente utilizada debido a la facilidad de su aplicación, que se basa en el análisis por difracción de rayos X de la reflexión de Bragg más fuerte I_{max} y la intensidad I_{am} ubicada donde se espera la contribución amorfa con una contribución mínima de reflexiones de Bragg. De acuerdo con el método de altura del pico de Segal, el índice de cristalinidad (CI) propuesto viene dado por:

$$CI = \frac{I_{max} - I_{am}}{I_{max}}$$

Si se utiliza radiación $CuK\alpha$, I_{max} e I_{am} corresponden a las señales de intensidad ubicadas alrededor de $2\theta = 22.5^\circ$ y 18.5° respectivamente.

Dado que la celulosa puede mostrar diversas disposiciones estructurales, el IC definido anteriormente podría aplicarse a los diferentes polimorfos que existen para la celulosa. Dado que los picos de Bragg están especificados por los índices de los planos cristalográficos que dan el pico de difracción, es de extrema importancia considerar la convención propuesta sugerida por French (French 2014) para elegir el conjunto cristalográfico de vectores de base {a, b, c}, de tal manera que el eje c se una con el eje de la cadena del polímero. Con esta convención, el reflejo más fuerte I_{max} en la ecuación (1) es I_{110} para celulosa α , e I_{200} para celulosa β . Los fragmentos de fibra de celulosa que se usan como muestras para la difracción de polvo, típicamente ofrecen algún grado de orientación preferencial. Los patrones de celulosa orientada β tienen un índice de cristalinidad de Segal ligeramente mayor que para el patrón aleatorio (French 2014).

El procedimiento para realizar el análisis del fondo es el siguiente, el método está basado método propuesto por Riello (1959) y se describe a continuación.

2.9.2.3. Base teórica

Lista de símbolos

a_r Corrección de dispersión del aire por reflexión simétrica

T Espesor de la muestra

α Ángulo ecuatorial en la muestra de la rendija receptora

β Ángulo ecuatorial en la muestra de la rendija receptora A

μ Coeficiente de absorción lineal

$\mu' = \mu (\rho'/\rho)$ coeficiente de absorción lineal de la muestra incluyendo intersticios

ρ Densidad del material en polvo (bulto)

ρ' Densidad del polvo incluyendo intersticios (aparente)

$\phi = (1 - \rho'/\rho)$ Fracción de volumen intersticial

$2R\alpha$ Haz primario divergente

$2R\beta$ Rendija divergente receptora

2θ Ángulo entre el haz primario y el detector

K_{crist} Factor de escala en la fase cristalina

A_{abs} Factor de absorción

P Factor de polarización

V_{crist} Volumen de celda unidad en fase cristalina (\AA^3)

Λ Longitud de onda en Rayos X

B_{crist} Factor de temperature promedio en fase cristalina

L Spot Longitud de tamaño de spot en el plano de difracción

Las contribuciones del fondo pueden ser expresadas como: Dispersión del aire y dispersión incoherente, dispersión térmica de fases (TDS) (Y_{fondo})

Estas contribuciones pueden ser matemáticamente expresadas como:

$$Y_{fondo} = Y_{crist\ fondo} + Y_{aire} \quad (1)$$

$$Y_{fondo} = K_{crist} A_{abs} P \frac{16\pi^2 V_{crist}}{180\lambda^3} [I^{incoh} + (1 - e^{-2B_l (\frac{\text{sen}\theta}{\lambda})^2}) I^{coh}] + a_r Y_{exp}^{aire} \quad (1.1)$$

El factor es seleccionado de acuerdo a los parámetros del equipo y a la desigualdad de Ottani (48). La dispersión del aire está dada por:

$$Y_{aire} = a_r Y_{exp}^{aire} \quad (2)$$

La dispersión del aire está determinada por el procedimiento reportado por Ottani (1993)

$$a_r = \frac{1}{2} + \frac{\phi}{A} \left[\left[1 + \left(\frac{2T\cos\theta - 2R\alpha}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right) e^{\frac{-2\mu'T}{\sin\theta}} \right] + \left(\frac{2R\alpha - 2T\cos\theta}{2R\alpha} \right) 2 \frac{1}{2} e^{\frac{-2\mu'T}{\sin\theta}} \right] \quad (3)$$

La corrección por absorción depende de la geometría de dispersión y el coeficiente de absorción de la muestra.

La corrección por dispersión del aire se realiza por una corrida sin muestra en el portamuestras y restando la dispersión de los patrones de difracción de polvo después de la multiplicación por un factor de corrección.

En este caso la fracción de volumen considerada es de 0.60, utilizando como referencia (1993), y la medida de espesor de la muestra: 0.17mm, la geometría de dispersión está determinada por $2R\alpha$

$$2R\alpha = L \sin(2\theta) \quad (4)$$

El factor de corrección está calculado por la desigualdad de Otanni (1993), en el caso de la celulosa microcristalina y los parámetros del equipo, seleccionamos el caso II.

De acuerdo a Ottani (1993), el factor a_r está expresado como:

$$a_r Y_{exp}^{air} = \frac{1}{2} Y_{exp}^{air} + \frac{\phi}{A} \left[1 + \left(\frac{2T\cos\theta - 2R\alpha}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right) e^{\frac{-2\mu'T}{\sin\theta}} - \frac{1}{A} \right] Y_{exp}^{air} + [Y_{exp}^{hol} - \frac{1}{2} Y_{exp}^{air}] e^{\frac{-2\mu'T}{\sin\theta}} \quad (5)$$

$$A_{abs}^{-1} = 1 + \left[\left(\frac{2T\cos\theta - 2R\alpha}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right) e^{\frac{-2\mu'T}{\sin\theta}} - \frac{1}{A} \right] \quad (6)$$

Donde: $A = \frac{2\mu'2R\alpha}{\sin 2\theta}$ y $\phi = 1 - \frac{\rho'}{\rho} = 1 - \frac{\mu'}{\mu}$ (7) y (8)

La ecuación (5) se compone de tres partes: el primer término ($\frac{1}{2} Y_{exp}^{air}$) es la dispersión debida al aire antes de la muestra; el segundo es un término proporcional a ϕ y es la dispersión debida al aire atrapado dentro de la muestra; finalmente, el último término difiere de la expresión dada por Ottani (1993): en lugar de ser la dispersión debida al aire detrás de la muestra, toma en cuenta la dispersión del portamuestras "zero background" (incluye sus propias contribuciones de dispersión: térmica y Compton).

La ecuación para la modelación del polvo está dada por:

$$Y_{cryst\ background} = K_{cryst} A_{abs} P \frac{16\pi^2 V_{cryst}}{180\lambda^3} [I^{incoh} + (1 - e^{-2B_{cryst} (\frac{\sin\theta}{\lambda})^2}) I^{coh}] \quad (9)$$

donde $Y_{background}$ es la función que representa el fondo total en el difractograma y la dispersión incoherente o dispersión Compton está dada por: $\sum_{cell} I_j^{inc}$; I_j^{inc} puede ser evaluada utilizando la expresión analítica, tomando los parámetros reportados por Smith (50)

$$I^{incoh} = \sum_{j=1}^N Z_j \left[1 - \frac{i + a_j s^2 + b_j s^4}{(1 + c_j s^2 + d_j s^4)^2} \right] \quad (10)$$

donde

$$s = \frac{\sin\theta}{\lambda} \quad (11)$$

a_j, b_j, c_j, d_j son los parámetros a, b, c, d para los átomos reportados por (Smith 1975)

$$(1 - e^{-2B_{cryst} (\frac{\sin\theta}{\lambda})^2}) I^{coh} \quad (12)$$

debido a la dispersión térmica en la fase cristalina, la dispersión de la fase está dada por: $\sum_{j=1}^N cell |f_j|^2$ la suma es extendida a todos los átomos contenidos en la celda unidad.

$$I^{coh} = \sum_{j=1}^N |f_j|^2 \quad (13)$$

donde:

f_j es el factor de dispersión del átomo jésimo y está dado por la expresión:

$$f_j = a_1 e^{-b_1 s^2} + a_2 e^{-b_2 s^2} + a_3 e^{-b_3 s^2} + a_4 e^{-b_4 s^2} + c \quad (14)$$

Y

$$a_1, b_1, a_2, b_2, a_3, b_3, a_4, b_4, c$$

son los parámetros reportados por Cromer and Mann (Cromer 1968).

$$\mu = \rho \sum_i^N g_i \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i \quad (15)$$

La función analítica para la dispersión del aire puede ser expresada como la suma de las funciones exponenciales decrecientes:

Factor de absorción:

$$A_{abs} = \left(\frac{1}{K}\right)^{-1} \quad (16)$$

$$\frac{1}{k} = 1 + \left[\frac{(2T \cos \theta - 2R\alpha)}{2R\alpha} + 1/A \right] e^{-\frac{2\mu T}{\sin \theta}} \quad (17)$$

$$0 < T \leq \frac{2R\alpha}{2 \cos \theta} \quad (18)$$

2.9.2.4. Parte experimental

2.9.2.4.1. Materiales y preparación de muestras:

Se usaron celulosa microcristalina Avicel PH-101 NF (etiquetada como MCC) y ciprofloxacino proporcionada por Sigma Aldrich (etiquetada como CIP). Se prepararon tres mezclas predeterminadas de CIP / MCC con las proporciones en % en peso de 90/10, 75/25 y 50/50 (etiquetadas como Mix1, Mix2 y Mix3 respectivamente). Cada mezcla fue preparada tomando el CIP y MCC directamente del envase del proveedor, se pesaron, mezclaron y finalmente molieron adecuadamente en un mortero de ágata durante cinco minutos.

2.9.2.4.2. Configuración del equipo de difracción

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRD) se registró a temperatura ambiente usando un difractómetro de rayos X Bruker D8 Discover con geometría de Bragg-Brentano, y equipado con un detector unidimensional de Si. Las mediciones se tomaron con la muestra girando a 15 rpm, y cubriendo un intervalo de 2θ de 4 a 110 °. La radiación de Cu K α se usó con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV y 35 mA.

Se utilizó un portamuestras hecho de silicio (ZBH) en todas las mediciones de muestra. La geometría era tal que la divergencia del haz primario ($2R\alpha$) es igual a la divergencia de la rendija de recepción ($2R\beta$). Las mediciones por XRD incluyen: (i) una corrida sin muestra y portamuestras (para la corrección de la dispersión de aire); (ii) una corrida con el portamuestras (ZBH) vacío; (iii) una medida con el propósito de medir el tamaño del área de iluminación en la muestra por los rayos X; (iv) una medición de un MCC Avicel PH-101; (v) medición de CIP cristalino; y (vi) mediciones de mezclas predeterminadas de CIP / MCC (Mix1, Mix2 y Mix3).

2.9.2.4.3 Determinación $2R\alpha$

El primer paso en los procesos es la determinación del $2R\alpha$, en el caso de reflexión y en la geometría dispersa $2R\alpha = 2R\beta$ (Figura 2.9.4.3.1.)

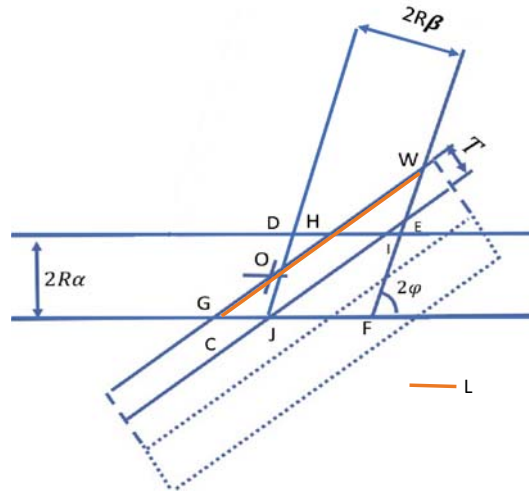


Figura 2.9.4.3.1. Geometría de dispersión. Diferentes tipos de línea corresponden a diferentes espesores de muestra T. a) Reflexión simétrica (Ecuación 5).

El tamaño del punto L se midió por medio de una pantalla luminiscente en diferentes ángulos para determinar la divergencia del haz primario de la abertura (2.9.4.3.2.).

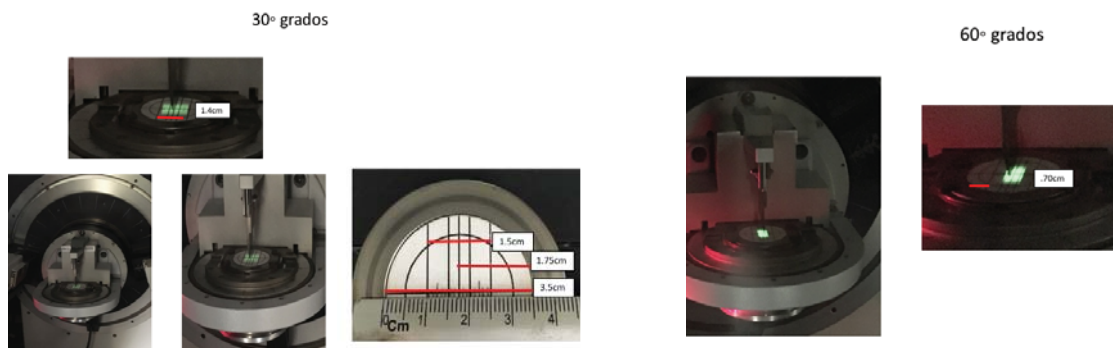


Figura 2.9.4.3.2. Pantalla luminiscente en diferentes ángulos (30°, 60°).

2.9.2.4.4. Dispersión de aire (corrida en blanco y corrida del soporte de muestras)

La configuración de la geometría fue la siguiente: una rendija de antidispersión de 6 mm, centrifugado de muestras a 15 rpm, intervalo de 2θ de 4 a 110° con un tamaño de paso de 0.0194° , tiempo por paso de 0.6 s. La estrategia para la recolección de datos se eligió para lograr el mejor compromiso entre intensidad y resolución. La ejecución de la corrida sin muestra y con portamuestra fue con las mismas condiciones que una corrida normal.

2.9.4.4.5. Porta muestras y montaje de las muestras.

Se utilizó un portamuestras de zero background (ZBH) de silicio para evitar señales indeseables provenientes del portamuestras. Cada muestra se montó suavemente para satisfacer en la medida de lo posible la condición de orientación aleatoria de los cristales; dependiendo de este proceso, se obtuvo una fracción de

volumen intersticial (ϕ) y un espesor de muestra (T) para cada muestra. El ϕ parámetro determina ρ' (la densidad de muestra con intersticios) y μ' (el coeficiente de absorción de muestra con intersticios). Ergun (1951) propuso un método para determinar la densidad de partículas de sólidos para permitir una estimación de la fracción de volumen intersticial ϕ . Se sugieren valores de ϕ alrededor de 0.4 para la fracción de relleno de una muestra dada (Advance photon source, 2013).

2.9.4.4.6 Refinamiento Rietveld

Para obtener una curva calculada para el fondo de una medición, los parámetros fijos son: la divergencia del haz primario ($2R\alpha$), que se conoce experimentalmente; la fracción de volumen intersticial en la muestra (ϕ) (a ser estimada); el espesor de la muestra (T), aproximadamente conocido y estimado; y el coeficiente de absorción lineal de muestra (μ), que se conoce para cada fase cristalina; el factor de escala K_i para cada fase cristalina; y B_i que corresponde al factor promedio térmico de la fase i -ésima cristalina (un valor típico puede ser de aproximadamente 0.5 \AA^2 para átomos fuertemente unidos en un óxido metálico, y puede ser de aproximadamente 3 a 5 \AA^2 para compuestos moleculares, por ejemplo, moléculas orgánicas).

El parámetro K_i del factor de escala se estima para cada fase cristalina mediante el refinamiento convencional de Rietveld para cada muestra, modelando el fondo utilizando un polinomio de Chebychev (sin base física). Los parámetros K^{mon1} y K^{mon2} son constantes que se determinarán de acuerdo con el procedimiento descrito por Ottani et al. (1997). El cálculo para la determinación del fondo establecido en bases físicas fue realizado con un código Python.

El código GSAS II (Toby y Von Dreele, 2013) se empleó para el análisis Rietveld. Los modelos de estructura de partida se tomaron de The Cambridge Structural Database (Groom et al., 2016) utilizando los códigos PACTUL para la celulosa microcristalina y UHITOV para ciprofloxacino. El sistema de coordenadas utilizado para la celulosa microcristalina fue el propuesto por French (2014).

Los parámetros de forma de pico instrumental de Gauss (U, V, W) propuestos por Caglioti et al. (1958); así como la contraparte de los parámetros de Lorentziana (X, Y) definida de acuerdo con Thompson et al., (1987); Finger et al., (1994) y Toby y Von Dreele (2013); se mantuvieron constantes y se determinaron mediante el análisis de una muestra estándar de hexaboruro de lantano, LaB₆ (NIST SRM 660). Este procedimiento permitió modelar la forma de los picos de Bragg refinando los parámetros microestructurales.

2.9.2.4.7 Refinamiento Rietveld convencional (fondo sin base física)

La estrategia para el refinamiento en las muestras puras (por ejemplo, CIP y MCC) se puede describir de la siguiente manera: primero, el fondo se ajustó gráficamente usando una función de Chebyshev entre 100 puntos fijos; luego, se refinaron los siguientes parámetros: factor de escala, parámetros de orientación preferidos (utilizando el modelo de armónicos esféricos), parámetros de tamaño de dominio (se eligió un modelo de tamaño uniaxial, con tamaño ecuatorial y tamaño axial como parámetros a refinar); y desplazamiento de la muestra para asegurar la localización de la muestra en el plano de trabajo. Los parámetros de celda, las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico se mantuvieron fijos en todos los pasos del refinamiento. Al final, los factores de escala se desglosaron como se requería K_i (en la ecuación 2) para calcular el fondo de las muestras CIP y MCC utilizando un código python.

Para los refinamientos Rietveld realizados en mezclas (muestras Mix1, Mix2 y Mix3), la contribución de CIP se trató como una fase completamente cristalina, mientras que MCC se consideró como poco cristalizada con parámetros de tamaño en el orden de nm. En el refinamiento de las mezclas, los parámetros de tamaño de

dominio de inicio para MCC se extrajeron de los valores obtenidos por el refinamiento de Rietveld de la muestra de MCC puro.

2.9.2.4.8. Refinamiento Rietveld con fondo físico

En la segunda etapa del análisis, el fondo se modeló con parámetros con bases físicas; y ese fondo calculado se introdujo como fondo fijo en el código GSAS II. Después, la secuencia de parámetros refinados fue la misma seguida por el refinamiento Rietveld convencional descrito anteriormente.

Nuevamente, en esta etapa, los parámetros de red, las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico se mantuvieron fijos en todos los pasos del refinamiento.

Para los refinamientos de Rietveld realizados en mezclas, el fondo se modeló con parámetros con bases físicas teniendo en cuenta que las correcciones para la absorción A_{abs} y la dispersión del aire a_r en función de θ dependen de los parámetros de la ecuación (2) explicada anteriormente; entre ellos, se estimó el coeficiente de absorción lineal de muestra (μ) para una muestra de mezcla conociendo los factores de escala K_i para las fases CIP y MCC. Los factores de escala K_i tanto para CIP como para MCC en las mezclas se extrajeron del refinamiento Rietveld convencional. Al igual que en los casos puros de MCC y CIP, el fondo calculado para las mezclas se introdujo como fondo fijo en el código GSAS II. La secuencia de parámetros refinados fue la misma seguida por el refinamiento Rietveld convencional. Los parámetros de celda, las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico se mantuvieron fijos en todos los pasos del refinamiento.

2.10 Simulación por métodos computacionales

2.10.1 Necesidad de simulación de fármacos

Dentro de la formulación del ingrediente farmacéutico activo, se pueden encontrar polimorfos o pseudopolimorfos; los polimorfos presentan diferencias en sus propiedades fisicoquímicas, éstas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia de los fármacos.

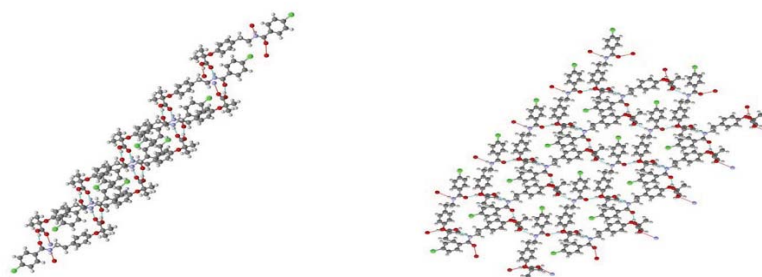
El polimorfismo puede ser identificado por métodos tales como: Difracción de Rayos X (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), termogravimetría (TGA), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y la espectroscopia Raman entre otras, entre dichas técnicas las últimas dos destacan por su simplicidad y rapidez.

Actualmente, existe la necesidad de las compañías farmacéuticas por explorar las distintas formas sólidas del fármaco en las diferentes partes del proceso.

2.10.2. Caso específico (Bezafibrato)

El bezafibrato presenta dos polimorfos, α -Bezafibrato con simetría Ortorrómbica, Grupo espacial $P2_1,2_1,2_1$ y β -Bezafibrato con simetría monoclinico, Grupo Espacial $P2_1C$.

La figura 2.10.2.1. muestra la simulación de los polimorfos del bezafibrato alfa y beta.



Alfa Bezafibrato Beta Bezafibrato
Figura 2.10.2.1. Polimorfos del bezafibrato

En ambos polimorfos y conformaciones se realizaron simulaciones con el nivel de teoría B3LYP y dos distintas bases: 6-31G(d) y 6-31G (d,p).

El nivel de teoría B3LYP es utilizado generalmente para moléculas orgánicas y las bases 6-31G (d) y 6-31G (d,p), están reportados en distintas simulaciones de fármacos.

2.10.3 Métodos Computacionales Usados.

Todos los cálculos de estructura electrónica se elaboraron con métodos de química computacional empleando DFT. Teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés).

Esta teoría se deduce a partir de los teoremas formulados por Hohenberg-Kohn, los cuales establecen que la densidad electrónica es la única variable estrictamente necesaria para conocer el estado fundamental de un sistema de N electrones sometidos a la acción de un potencial local exterior (v_{ext}).

Estos teoremas fueron desarrollados mediante las ecuaciones de Kohn y Sham (KS), los cuales nos ayudan a encontrar la energía mínima y la densidad electrónica exacta del estado base.

En las ecuaciones de KS, aparece el término del funcional de energía de intercambio y correlación, éste describe la dinámica del electrón en la densidad electrónica. El problema en el método de Kohn-Sham es que no se conoce la forma exacta del funcional de intercambio y correlación, por lo que se deben introducir aproximaciones para describir la densidad electrónica, la cual determina el estado fundamental del sistema (Robert 1989).

Las geometrías optimizadas se obtuvieron con el funcional híbrido B3LYP, debido a que ha sido ampliamente utilizado para reproducir de manera exitosa los parámetros estructurales de cúmulos alotrópicos de carbono; este funcional combina el intercambio de Hartree-Fock con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr que incluye los efectos de correlación electrónica más importantes (Becke 1993).

En este trabajo se utilizó una base del tipo Pople, específicamente la 6-31G(d,p), la cual describe a seis funciones gaussianas primitivas para las capas internas, mientras que para la capa de valencia se describe con dos funciones; una interna formada por una combinación lineal de tres funciones gaussianas primitivas y una externa formada por una sola función gaussiana primitiva. A esta base se le añadieron funciones de polarización (añade orbitales más allá del estado fundamental), para átomos diferentes al hidrógeno (H) se le suman funciones del tipo d y para el átomo de H se suman funciones del tipo p. En general este tipo de funciones mejoran significativamente la descripción de las geometrías moleculares, así como las energías moleculares relativas (Ramachandran 2008). Esta base se utilizó en el análisis estructural de los polimorfos del Bezafibrato.

2.10.4 Método del Funcional de la Densidad (DFT)

La teoría de funcional de la densidad (DFT) es uno de los métodos más utilizados para cálculos cuánticos de estructura electrónica de materiales, este método es empleado tanto en la física condensada como en la química cuántica. Debido a que los resultados obtenidos con este método reproducen exitosamente los valores experimentales [45]. Los métodos DFT se basan en la premisa de que la energía de una molécula y la contribución de correlación electrónica pueden ser calculadas a partir de la densidad electrónica, en lugar de utilizar la función de onda. Lo cual lo hace un método mucho más eficiente computacionalmente y preciso para la elaboración de cálculos de estructura electrónica. La teoría en la que se fundamenta el DFT se basa en dos teoremas y una formulación que se realizó a partir de ellos, los cuales se expondrán a continuación.

2.10.5. Funcionales usados en el presente estudio teórico A.2.6.1 Funcional B3LYP

Los funcionales híbridos son funcionales de correlación – intercambio que mezclan el funcional de intercambio E_X de la teoría de Hartree-Fock (a diferencia de que los orbitales usados son los de Kohn-Sham) con los funcionales de gradiente corregido E_X y E_C .

Previamente se toma el teorema de W. Kohn, L. J. Sham (1955) Lo que mostraron como se puede obtener la ρ a partir de la solución de un conjunto de ecuaciones tipo HF y presentaron la relación matemática entre E y ρ .

$$E_{Total}^{electrónica} = T_e^{(S)} - v_{ne} + \frac{1}{2} V_{ee}^{Coulombica}$$

$$\text{donde } E_{exc}(\rho) = \Delta T \rho + \Delta V_{ee} \rho$$

donde $\Delta T \rho = \Delta T \rho + \Delta T_S[\rho]$, es la diferencia en la energía cinética electrónica promedio del estado base entre la molécula y el sistema de referencia de electrones no interactuantes. Mientras que:

$\Delta V_{ee}[\rho] = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2$, donde r_{12} es la distancia entre dos puntos determinados. Esta integral es la expresión clásica para la energía de repulsión electrostática interelectrónicas, considerando que los electrones están inmersos en una distribución continua de carga de densidad (ρ). La calidad de los resultados DFT depende de como se defina el término E_{XC} .

La conformación de este funcional parte del cambio de correlación en términos de la densidad electrónica.

$$E_{XC} = E_X + E_C \qquad E_{XC} = F[\rho(r)] \qquad (1)$$

Donde la conformación de los funcionales de intercambio de correlación son los que componen al funcional híbrido **B3LYP**.

$$E_{XC}^{B3LYP} = AE_X^{Slater} + (1 - A)E_X^{HF} + BE_X^{Becke88} + CE_C^{LYP} + (1 - C)E_C^{VWN} \qquad (2)$$

2.10.6 Función base 6-31G(d,p)

Definimos a un conjunto base como el conjunto de funciones usadas para crear los orbitales moleculares, los cuales son expandidos como una combinación lineal con coeficientes que deben ser determinados, donde las funciones se centran en átomos se componen por un conjunto de funciones planas para describir al átomo.

Como se describió en la sección A.1.5, en la DFT es necesario un conjunto de funciones de prueba para la solución de las ecuaciones de Kohn-Sham. Estas funciones se generan a partir de la formación de orbitales moleculares (ϕ) y se expresan como una combinación lineal de orbitales atómicos (x). A este conjunto de orbitales atómicos se le conoce como funciones base.

$$\phi_i = \sum_j^N C_{ij} X_j \qquad (3)$$

Cada orbital atómico (x) puede describirse como el producto de una función radial $R_{nl}(r)$ y su parte angular $Y_{lm}(\theta, \phi)$ (armónicos esféricos) y expresarse en funciones de átomos hidrogenoides.

$$X_j = R_{nl}(r) Y_{lm}(\theta, \phi) \qquad (4)$$

La función radial se puede reemplazar mediante funciones base para una mejor descripción de los átomos. La construcción de funciones base puede realizarse mediante combinaciones lineales de funciones tipo Slater (STO), funciones del tipo gaussianas (GTO) o en funciones de base numérica.

La división de valencia permite a los orbitales cambiar de tamaño, pero no de forma. Las bases de polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido en la descripción de su estado basal. La función de polarización le suma flexibilidad al conjunto base, permitiendo la formación de un orbital molecular efectivo, más simétrico con los núcleos. Entre las funciones base polarizadas más utilizadas se encuentra el 6-31G(d,p), la cual utiliza seis funciones gaussianas primitivas para describir las capas internas, para la capa de valencia se describe con 2 funciones, una interna formada por una combinación lineal de tres funciones gaussianas primitivas y una externa formada por una sola función gaussiana primitiva. A esta base se le añadieron funciones de polarización (Se añaden orbitales más allá del estado fundamental): para átomos diferentes al hidrógeno (H) se le suman funciones del tipo (d) y para el átomo de H se suman funciones del tipo (p). La base 6-31G(d,p) es ampliamente utilizada para reproducir enlaces químicos en sistemas moleculares (Simon 2012).

Bibliografía Capítulo 2:

Advance Photon Source 2013. Advance Photon Source, A.N.L. (2013) Compute X Ray absorption, <http://11bm.xray.aps.anl.gov/absorb/absorb.php>. Accessed August 2017.

ANMAT (2013).Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a015.htm>

ANMAT1 (2013).Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a052.htm>

ANMAT2 (2013).Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a057.htm>

ANMAT3 (2013).Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c058.htm>

ANMAT4 (2013).Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm>

ANMAT5 (2013).Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina). <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e062.htm>

Atalla R, Vanderhart DL (1984) Native Cellulose. A composite of two distinct crystalline forms. *Science* 223:283-285 doi:10.1126/science.223.4633.283. 1984

Atalla R, Vanderhart DL (1987) Studies on the structure of cellulose using Raman spectroscopy and solid state ¹³C NMR. IPC Technical paper series International Symposium on Wood and Pulping Chemistry in Paris, France URI <http://hdl.handle.net/1853/2525>. 1987.

Baraldi, A. Tinti, S. Ottani, M.C. Gamberini (2014) Characterization of polymorphic ampicillin forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.

Becke (1993) J. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Chem. Phys.* 98 5648.

Bernstein Joel (2007) *Polymorphism in Molecular Crystals*. Oxford University Press.

Bolhuis, (1996) Materials for direct compaction. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Alderborn G, Nyström C (eds.) Marcel Dekker Inc.: New York, pp. 419-500.(1996)

Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general (2005) http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/134.HTM

CFR Code federal regulations Title 21 (2013) Bioavailability and Bioequivalence requirements. Food and drug administration. Department of health and human services. Volume 5.

Chieng Norman, Rades Thomas, Aaltonen Jaakko (2011) An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55 618–644. 2010.

COFEPRIS (2010) “Genéricos Intercambiables”, en Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México disponible en <http://www.cofepris.gob.mx>.

Cromer DT, Mann JB (1968) X-ray scattering factors computed from numerical Hartree-Fock wave functions. *Acta Crystallographica* A24:321-324. doi.org/10.1107/S0567739468000550.

Desiraju, Andrew D. Bond, Roland Boese, and Gautam R (2007). On the Polymorphism of Aspirin. *Chem. Int.* 46, 615 –617 DOI: 10.1002/anie.200602378

Dolores Frías M.. “Marketing farmacéutico”, ESIC editorial, España. 2000.

Dominguez Perez David Alfredo, Pérez Rul Maria Natalia, Reséndiz Romero José Gilberto (2006) Los medicamentos genéricos intercambiables: su origen e impacto en México durante el periodo de 1998-2005.

Eelke Van Der Horst (2012) Drugs, Structure, fragments, substructure-based approaches to GPCR drug discovery and design. Leiden University-

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2016). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (2016) 11th edition. ISBN: 978-607-460-454-2

French, Idealized powder diffraction patterns for cellulose polymorphs. *Cellulose* 21:885.896. doi: 10.1007/s10570-013-0030-4. 2014.

García Hernández (2010) Departamento de bioquímica del Centro de Investigaciones y de estudios avanzados del IPN Miembro fundador de la Sociedad Mexicana de Bioquímica A. C. en 1957, actualmente retirado.

Holgada (2008) Excipientes en formulaciones magistrales. Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla.

Konh, L. Sham (1965) Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.* 1965, 1133, A140.

Leppänen K, Andersson S, Torkkeli M, Knaapila M, Kotelnikova N, and Serimaa R (2009) Structure of cellulose and microcrystalline cellulose from various wood species, cotton and flax studied by X-ray scattering. *Cellulose* 16:999-1015. doi: 10.1007/s10570-009-9298-9. 2009.

Matesanz Sáez Emilio (2011) Aplicaciones de la difracción de rayos x por el método de polvo. Universidad Complutense de Madrid.

Nichols- X-Ray and Infrared Studies on the Extent of Crystallization of Polymers. *Journal of Applied Physics* 25:840-847. doi: <http://dx.doi.org/10.1063/1.1721754>. 1954.

Notimex (2013) México: 78% de medicinas consumidas son genéricas. Artículo El Universal. Notimex. 14 Junio 2013.

OMS (2015) Biodisponibilidad de los Medicamentos. Principios y problemas. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 20044; 536.

Ottani S, Riello P, Polizzi S (1993) Complete sets of factors for absorption correction and air scattering subtraction in X-ray powder diffraction of loosely packed samples. Powder Diffraction 8:149-154. doi.org/10.1017/S0885715600018078. 1993.

Park S, Baker JO, Himmel ME, Parilla PA and Johnson DK (2010) Cellulose crystallinity index: measurement techniques and their impact on interpreting cellulase performance. Biotechnology for Biofuels 3:10. doi: 10.1186/1754-6834-3-10. 2010

Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori,(2008) Computational Chemistry and Molecular Modeling, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Richard B. Silverman (2004). Organic Chemistry Chapter-IV: Study the Impurity Profile and Polymorphism of Omeprazole

Rietveld HM (1969) A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures. J appl crystallogr. 2:65-71. doi: 10.1107/S0021889869006558

Segal L, Creely JJ, Martin AE, Conrad CM (1959) An Empirical Method for Estimating the Degree of Crystallinity of Native Cellulose Using the X-Ray Diffractometer. Textile Research Journal 29:786-794. doi.org/10.1177/004051755902901003.

Simon and Gogotsi (2012) Capacitive Energy Storage in Nanostructured Carbon- Electrolyte Systems, 1094–1103 Vol. 46, No. 5, 2013.

Smith VH, Thakkar AJ and Chapman DC (1975) A new analytic approximation to atomic incoherent X-ray scattering intensities. Acta Crystallographica A31:391-392. ISSN: 2056-9890

Su-Gyeon and Young-Taek Soh (2009) Crystal Forms of Atorvastatin. An College of Pharmacy, Duksung

Thygesen A, Oddershede J, Lilholt H, Thomsen AB, Ståhl K (2005) On the determination of crystallinity and cellulose content in plant fibres. Cellulose 12:563-576. doi: 10.1007/s10570-005-9001-8. 2005.

Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B (2014) Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. International Journal of Pharmaceutics 473:64-72.

Villafuerte Robles (2011) The excipients and their functionality in pharmaceutical solid products. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. Volumen 42.

Ward K (1950) Crystallinity of Cellulose and Its Significance for the Fiber Properties. Textile Research Journal 20:363–372. doi:10.1177/00405175500200060. 1950.

Zambrabo Ricadeneira Rita Maria. (2011) “Dislipidemias en adultos de 18 a 55 años atendidos en el área de laboratorio Clínico del hospital del I.E.S.S. De Chone y su incidencia con la Hipertensión Arterial Mayo - Octubre del 2011” Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.

Zugenmaier P. Crystalline Cellulose and Derivatives. Characterization and structures. Springer, Berlin. (2008)

3. Parte Experimental

Las muestras que se estudiaron son las siguientes:

3.1. Tabla de Muestras

3.1.1. Principios activos.

Todos los principios activos fueron adquiridos a la compañía Sigma-Aldrich. El nombre de los principios activos, su número de producto y número CAS, son presentados en la Tabla 3.1.1.1.

Tabla 3.1.1.1. Muestras de principios activos.

Acido acetil salicílico		Citrato de sildenafil	
No. De producto:	A3160	No. De producto:	PZ0003-25MG
Número CAS:	50-78-2	Número CAS:	171599830
Ampicilina		Esomeprazol	
No. De producto:	A1593-25G	No. De producto:	1249789-25MG
Número CAS:	7177482	Número CAS:	217087097
Atorvastatina cálcica		Omeprazol	
No. De producto:	1044516-100MG	No. De producto:	1478505-200MG
Número CAS:	344423989	Número CAS:	73590586
Ciprofloxacino		Bezafibrato	
No. De producto:	33434-100MG	No. De producto:	B7273-25G
Número CAS:	85721331	Número CAS:	41859-67-0

3.1.2. Medicamentos de patente.

Los medicamentos de patente fueron adquiridos en distintas farmacias; el nombre de producto, laboratorio, concentración de las muestras, número de lote, así como el precio del fármaco y el precio unitario, están presentados en la tabla 3.1.1.2.

Tabla 3.1.1.2. Muestras de medicamentos de patente.

	Producto	Laboratorio patente	Concentración	Lote	Precio	No. tabletas	Precio por tableta*
1	Ácido acetil salicílico	Bayer	500 mg (tableta)	X21KDD	\$31.00	40	\$0.775
2	Ampicilina	Bristol-Myers Squibb	500 gramo (cápsula)	6A03987	\$330.0	28	\$11.79
3	Atorvastatina	Pfizer	40 mg (tableta)	20163287B	\$1599	30	\$51.72
4	Ciprofloxacino	Bayer	500 mg (cápsulas)	S5K577	\$475	12	\$39.58
5	Citrato de Sildenafil	Pfizer	100 mg (tableta)	1503524B	\$299.0	1	\$299
6	Esomeprazol	AstraZeneca	40 mg (tableta)	73362	\$342.0	14	\$24.43

2	Omeprazol	AstraZeneca	20 mg (tableta)	ND	\$304.0	28	\$12.16
---	-----------	-------------	-----------------	----	---------	----	---------

3.1.3. Medicamentos genéricos.

Los medicamentos genéricos fueron adquiridos en farmacias similares y genéricos; el nombre de producto, laboratorio, concentración de las muestras, número de lote, así como el precio del fármaco y el precio unitario, están presentados en la tabla 3.1.1.3.

Tabla 3.1.1.3. Muestras de medicamentos genéricos

	Producto	Laboratorio genérico	Concentración	LOTE	Precio	No. tabletas	Precio por tableta*
1	Ácido acetil salicílico	Medley	500 mg	4MXA004	\$22.17	20	\$1.108
2	Ampicilina	SON'S	500 mg cápsula	B1601009	\$122	20	\$6.1
3	Atorvastatina	Amsa	40 mg tableta	U15N010	\$185	10	\$18.5
4	Ciprofloxacino	Protein Protex	500 mg tableta	1702G14A	\$125	6	\$20.83
5	Citrato de Sildenafil	Ultra laboratorios	100 mg tableta	15KO17	\$144	1	144
6	Esomeprazol	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	Omeprazol	Victory	20 mg cápsula	OM12AG08	\$179	60	\$2.98

Las tabletas de laboratorio de patente y genérico se pesaron, conociendo el contenido de principio activo en cada presentación, se estimó el porcentaje en peso de la tableta que corresponde al API y el resto se considera como el porcentaje en peso correspondiente a los aditivos en la formulación.

Los resultados se presentan a continuación:

Tabla 3.1.1.4. Peso de tabletas de AAS del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

AAS Patente

Peso registrado medicamento 500 mg

	Peso tableta	Peso API	%API	%Aditivo
1	0.5916	0.500	85%	15%
2	0.5926	0.500	84%	16%
3	0.5910	0.500	85%	15%
4	0.5978	0.500	84%	16%
5	0.5918	0.500	84%	16%
6	0.5906	0.500	85%	15%
7	0.5914	0.500	85%	15%
8	0.5916	0.500	85%	15%
9	0.5965	0.500	84%	16%
10	0.5919	0.500	84%	16%

Promedio **84.4%** **15.6%**
Desviación Estandar **0.003** **0.003**

AAS Genérico

Peso registrado medicamento 500 mg

	Peso tableta	Peso API	%API	%Aditivo
1	0.6048	0.500	83%	17%
2	0.5956	0.500	84%	16%
3	0.5900	0.500	85%	15%
4	0.6022	0.500	83%	17%
5	0.6118	0.500	82%	18%
6	0.6013	0.500	83%	17%
7	0.6115	0.500	82%	18%
8	0.5930	0.500	84%	16%
9	0.6030	0.500	83%	17%
10	0.5977	0.500	84%	16%

Promedio **83.2%** **16.8%**
Desviación Estandar **0.01** **0.01**

Tabla 3.1.1.5. Peso de cápsulas de ampicilina del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

Ampicilina Patente

Peso registrado medicamento 500 mg

Peso cápsula	Peso polvo	API	Aditivo	%API	%Aditivo	
1	0.701	0.600	0.500	0.166	83%	17%
2	0.686	0.585	0.500	0.145	86%	14%
3	0.687	0.587	0.500	0.148	85%	15%
4	0.696	0.595	0.500	0.159	84%	16%
5	0.699	0.595	0.500	0.160	84%	16%
6	0.701	0.601	0.500	0.168	83%	17%
7	0.695	0.595	0.500	0.160	84%	16%
8	0.680	0.583	0.500	0.142	86%	14%
9	0.692	0.595	0.500	0.160	84%	16%
10	0.685	0.597	0.500	0.163	84%	16%

Promedio **84.29%** **15.71%**
Desviación Estandar **0.01** **0.01**

Ampicilina Genérica

Peso registrado medicamento 500 mg

Peso cápsula	Peso polvo	API	Aditivo	%API	%Aditivo	
1	0.870	0.748	0.500	0.2479	67%	33%
2	0.869	0.751	0.500	0.2506	67%	33%
3	0.847	0.728	0.500	0.2278	69%	31%
4	0.850	0.721	0.500	0.2211	69%	31%
5	0.858	0.741	0.500	0.2405	68%	32%
6	0.858	0.739	0.500	0.2394	68%	32%
7	0.857	0.742	0.500	0.2420	67%	33%
8	0.855	0.737	0.500	0.2365	68%	32%
9	0.851	0.732	0.500	0.2323	68%	32%
10	0.851	0.726	0.500	0.2261	69%	31%

Promedio **67.91%** **32.09%**
Desviación Estandar **0.01** **0.01**

Tabla 3.1.1.6. Peso de tabletas de atorvastatina del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

Atorvastatina Patente

Peso registrado medicamento 40 mg

Peso tableta	API	%API	%Excipiente	
1	0.150	0.04	0.267	0.733
2	0.154	0.04	0.260	0.740
3	0.149	0.04	0.268	0.732
4	0.151	0.04	0.265	0.735
5	0.152	0.04	0.263	0.737
6	0.150	0.04	0.267	0.733
7	0.148	0.04	0.270	0.730
8	0.149	0.04	0.268	0.732
9	0.149	0.04	0.268	0.732
10	0.150	0.04	0.267	0.733

Promedio **26.63%** **73.37%**
Desviación Estandar 0.003 0.003

Atorvastatina Genérica

Peso registrado medicamento 20 mg

Peso tableta	API	%API	%Excipiente	
1	0.1537	0.04	0.260	0.740
2	0.1517	0.04	0.264	0.736
3	0.1576	0.04	0.254	0.746
4	0.1599	0.04	0.250	0.750
5	0.1541	0.04	0.260	0.740
6	0.1581	0.04	0.253	0.747
7	0.1592	0.04	0.251	0.749
8	0.1513	0.04	0.264	0.736
9	0.1408	0.04	0.284	0.716
10	0.1417	0.04	0.282	0.718

Promedio **26.22%** **73.78%**
Desviación Estandar 0.012 0.012

Tabla 3.1.1.7. Peso de tabletas de ciprofloxacino del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

Ciprofloxacino Patente

Peso registrado medicamento 500 mg

	Peso con cápsula	Peso polvo	API	%API	Aditivo %
1	0.9897	0.8738	0.500	57.22%	42.78%
2	0.9978	0.8823	0.500	56.67%	43.33%
3	1.0009	0.868	0.500	57.60%	42.40%
4	0.9779	0.8591	0.500	58.20%	41.80%
5	0.9937	0.8734	0.500	57.25%	42.75%
6	0.9947	0.8734	0.500	57.25%	42.75%
7	0.9718	0.8825	0.500	56.66%	43.34%
8	1.0001	0.8662	0.500	57.72%	42.28%
9	0.9799	0.8593	0.500	58.19%	41.81%
10	0.9937	0.8735	0.500	57.24%	42.76%

Promedio **57.42%** **42.58%**
Desviación Estandar **0.01** **0.01**

Ciprofloxacino Genérico

Peso registrado medicamento 500 mg

	Peso Tableta	API	API %	Aditivo %
1	0.6949	0.500	71.95%	28.05%
2	0.6911	0.500	72.35%	27.65%
3	0.6735	0.500	74.24%	25.76%
4	0.6856	0.500	72.93%	27.07%
5	0.6949	0.500	71.95%	28.05%
6	0.6939	0.500	72.06%	27.94%
7	0.6921	0.500	72.24%	27.76%
8	0.6635	0.500	75.36%	24.64%
9	0.6896	0.500	72.51%	27.49%
10	0.6929	0.500	72.16%	27.84%

Promedio **72.68%** **27.32%**
Desviación Estandar **0.01** **0.01**

Tabla 3.1.1.8. Peso de tabletas de esomeprazol del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

Esomeprazol patente

Peso registrado medicamento 40 mg

Peso tableta	Peso API	%API	%Aditivo	
1	0.5846	0.040	6.84%	93.16%
2	0.5885	0.040	6.80%	93.20%
3	0.6073	0.040	6.59%	93.41%
4	0.6072	0.040	6.59%	93.41%
5	0.6027	0.040	6.64%	93.36%
6	0.6030	0.040	6.63%	93.37%
7	0.6074	0.040	6.59%	93.41%
8	0.6075	0.040	6.58%	93.42%
9	0.6001	0.040	6.67%	93.33%
10	0.5981	0.040	6.69%	93.31%

Tabla 3.1.1.9. Peso de cápsulas de omeprazol del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

Omeprazol Genérico

Peso registrado medicamento 20 mg

Peso Cápsula	Peso	Peso API	%API	%Aditivo	
1	0.319	0.202	0.020	10%	90%
2	0.326	0.212	0.020	9%	91%
3	0.321	0.205	0.020	10%	90%
4	0.309	0.194	0.020	10%	90%
5	0.341	0.226	0.020	9%	91%
6	0.325	0.210	0.020	10%	90%
7	0.324	0.207	0.020	10%	90%
8	0.332	0.217	0.020	9%	91%
9	0.336	0.221	0.020	9%	91%
10	0.336	0.219	0.020	9%	91%

Promedio **9.5%** **90.5%**

Desviación Estandar **0.004** **0.004**

Omeprazol Genérico

Peso registrado medicamento 20 mg

Peso Cápsula	Peso	Peso API	%API	%Aditivo	
1	0.339	0.263	0.020	6%	94%
2	0.336	0.276	0.020	6%	94%
3	0.339	0.268	0.020	6%	94%
4	0.328	0.278	0.020	6%	94%
5	0.324	0.260	0.020	6%	94%
6	0.336	0.262	0.020	6%	94%
7	0.327	0.271	0.020	6%	94%
8	0.336	0.264	0.020	6%	94%
9	0.332	0.274	0.020	6%	94%
10	0.335	0.274	0.020	6%	94%

Promedio **6.0%** **94.0%**

Desviación Estandar **0.001** **0.001**

Tabla 3.1.1.10. Peso de tabletas de citrato de sildenafil del medicamento de patente y genérico, contenido de API, Porcentaje en peso de API y aditivo.

Sildenafil Patente

Peso registrado medicamento 100 mg

Tableta	Tableta sin recubrimiento	API	%API	%Aditivos
0.5274	0.3774	0.100	0.26	0.74
0.5274	0.3774	0.100	0.26	0.74
0.5275	0.3775	0.100	0.26	0.74
0.5274	0.3774	0.100	0.26	0.74
0.5273	0.3773	0.100	0.27	0.73

Promedio **26%** **74%**

Desviación Estandar **0.00005** **0.00005**

Sildenafil genérico

Peso registrado medicamento 25 mg

Tableta	Tableta sin recubrimiento	API	%API	%Aditivos
0.116	0.066	0.025	0.379	0.62
0.116	0.066	0.025	0.379	0.62
0.115	0.065	0.025	0.385	0.62
0.115	0.065	0.025	0.385	0.62
0.115	0.065	0.025	0.385	0.62

Promedio **38%** **62%**

Desviación Estandar **0.003** **0.003**

3.2. Equipos

3.2.1. Difracción de Rayos X (DRX)

Difractómetro de Rayos X para polvos

Marca Bruker, modelo D8-Discover, el cual puede operar usando una fuente de Cobre.

Condiciones de operación:

Radiación: Cu

Geometría: Reflexión

$\Delta 2\theta$: 0.029°

Rotación: 45 rpm

Voltaje: 40 kV

Corriente: 35 mA

La preparación de muestras fue la siguiente:

Los principios activos fueron colocados en el porta-muestras sin tratamiento, directamente desde su envase.

Para las tabletas de fármacos (patente y genéricos), se realizó el siguiente procedimiento:

Se tomó una tableta de cada uno de los lotes de las muestras de patente y genérico, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos; después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos a 3000 rpm. Finalizado el tratamiento, se tomó polvo suficiente para colocarlo en el porta-muestras del difractor de Rayos X.

3.2.2. Microscopia Electrónica de Barrido

Las fotografías obtenidas por SEM se realizaron en el siguiente equipo:

Microscopio Electrónico de Barrido: JSM 7800-F.

La preparación de las muestras fue la siguiente: El principio activo fue colocado en el crisol de muestra, directamente de su envase.

Para las tabletas de medicamentos de patente y genéricos se realizó el siguiente procedimiento:

Se obtuvo una tableta de cada uno de los lotes de las muestras (patentes, genérico), se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos, después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos, a 120 volts, 60 Hz y 3000 rpm.

Una vez que el polvo está mezclado de manera homogénea, se coloca la muestra sobre una cinta de carbón con doble pegamento sobre un porta muestras de aluminio el polvo siendo “espolvoreado” con ayuda de una jeringa, con la que se “inyectaba” una suave capa sobre la cinta de carbón, evitando los grumos.

3.2.3. Análisis Térmico

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Análisis Térmico Gravimétrico (TGA)

Los análisis térmicos fueron realizados con el siguiente equipo:

SDT Q600, realiza de manera simultánea TGA y DCS, TA. Instruments

El intervalo de temperatura va desde la temperatura ambiente hasta los 1500 °C, la cantidad de muestra para medición va desde 2 a 20 mg. las muestras se pueden correr en crisoles de alúmina de 90µl y 40µl, o de platino de 110µl.

Las características del equipo SDT Q600 se presentan en la Tabla 3.2.3.1.

Tabla 3.2.3.1. Características del equipo SDT Q600.

Capacidad de la muestra	200 mg (350mg incluida la muestra)
Sensibilidad de la balanza	0.1 µg
Tipo de horno	Bifilar-Wound
Intervalo de temperatura	Temperatura ambiente – 1500 °C
Velocidad de calentamiento T.A a 1000 °C	0.1 a 100°C/min
Velocidad de calentamiento T.A a 1500 °C	0.1 a 25°C/min
Enfriamiento del horno	Aire a presión (1500 a 50 °C en <30 min, 1000 °C en 20 min.)
Termopares	Platino/Platino-Rodio (Tipo R)
Sensibilidad del DTA	0.001 °C
Exactitud/precisión Calorimétrica	± 2% (basada en los estándares metálicos)
Crisoles para muestra	Platino: 40µl, 110µl Alumina: 40µl, 90µl

La preparación de las muestras fue la siguiente: el principio activo fue colocado en el crisol de muestra, directamente de su envase.

Para las tabletas (patente y genéricas) se realizó el siguiente procedimiento:

Se obtuvo una tableta de cada uno de los lotes de las muestras, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos, después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos 3000 rpm, de 120 volts, 60 Hz. Una vez que el polvo este mezclado de manera homogénea, se coloca la muestra en el crisol.

3.2.4. Espectroscopía Infrarroja (FTIR)

Los análisis térmicos fueron realizados con el siguiente equipo: ATP.

Equipo: TR Perkin Elmer 100 spectrometer (Perkin Elmer Cetus Instruments, USA), equipado con el módulo de ATR con un diamante en contacto directo al elemento de enfoque de seleniuro de zinc. Número de onda de 550 – 4000 cm⁻¹ de 16 lecturas (scans)

Preparación de muestras: Los principios activos fueron colocados de manera directa en el equipo.

3.2.5. Espectroscopia Raman

Las mediciones de Raman, se realizaron con el siguiente equipo:

Precision Raman Microscopy, Thermo Scientific DXR Raman Microscope.

Bajo las siguientes condiciones:

Longitud de onda 50 cm⁻¹ a 3500 cm⁻¹

Resolución espacial 1 micron

Las muestras fueron preparadas, de la siguiente manera:

El principio activo fue colocado en el crisol de muestra, directamente de su envase.

Para las tabletas, se obtuvo una tableta de cada uno de los lotes de las muestras de, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos, después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos 3000 rpm, de 120 volts y 60 Hz. Una vez que el polvo está mezclado de manera homogénea, se colocó la muestra en el crisol.

4. Resultados

4.1 Principios activos

4.1.1 Ácido acetil salicílico

4.1.1.1. Tamaño y forma de los cristales

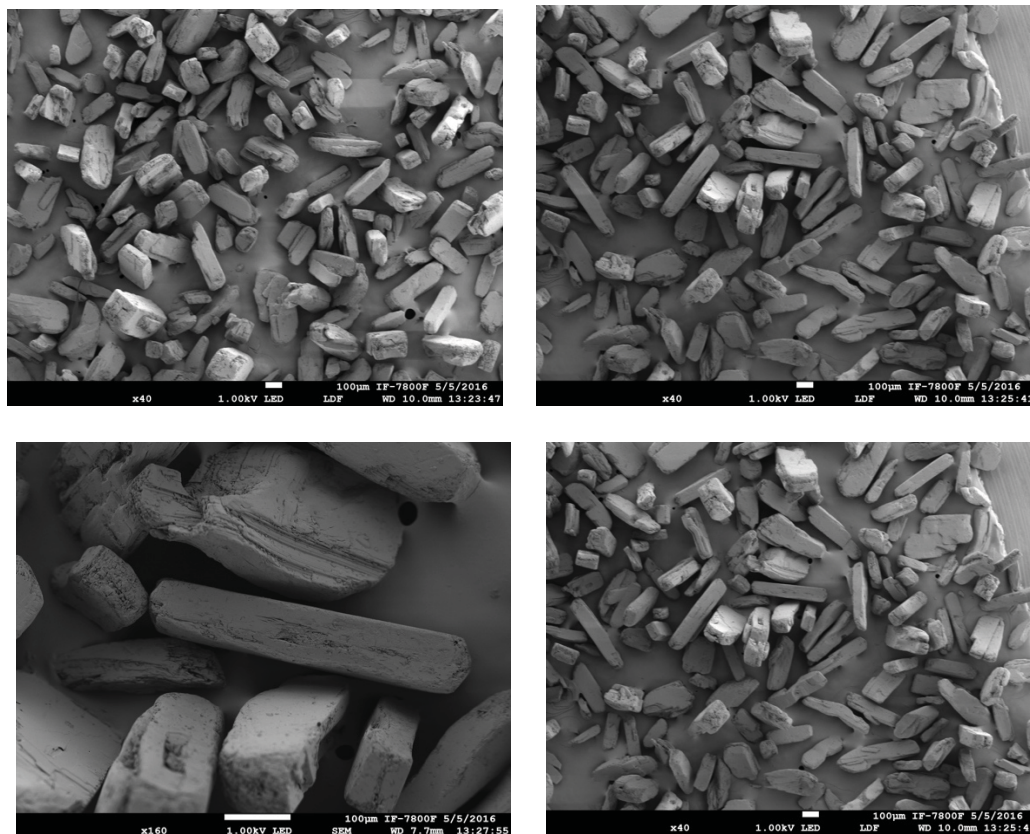


Figura 4.1.1.1.1. Imágenes de cristales de principio activo ácido acetil salicílico en el SEM utilizando electrones secundarios.

En la figura 4.1.1.1.1. se observa una imagen del principio activo ácido acetil salicílico en el microscopio electrónico de barrido. Se observan cristales de forma monoclinica con caras prismáticas pinacoidales, de color blanco, estructura ligeramente alargada. La forma de los cristales se conserva a pesar del tamaño. El tamaño de las fibras oscila entre $500\mu\text{m} \times 100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ aproximadamente.

4.1.1.2. Caracterización de la estructura cristalina: Principio activo ácido acetilsalicílico

Se buscó en la base de datos del ICDD los archivos que coincidieran con el nombre del principio activo ácido acetil salicílico y/o aspirina. Se encontraron 5 archivos de estructura, la figura 4.1.1.2.1. presenta el nombre del archivo, grupo espacial y parámetros de red.

Para el caso del refinamiento Rietveld del principio activo, aspirina de patente y genérico, se utilizó el archivo Cif3, reportado como ASCALA.

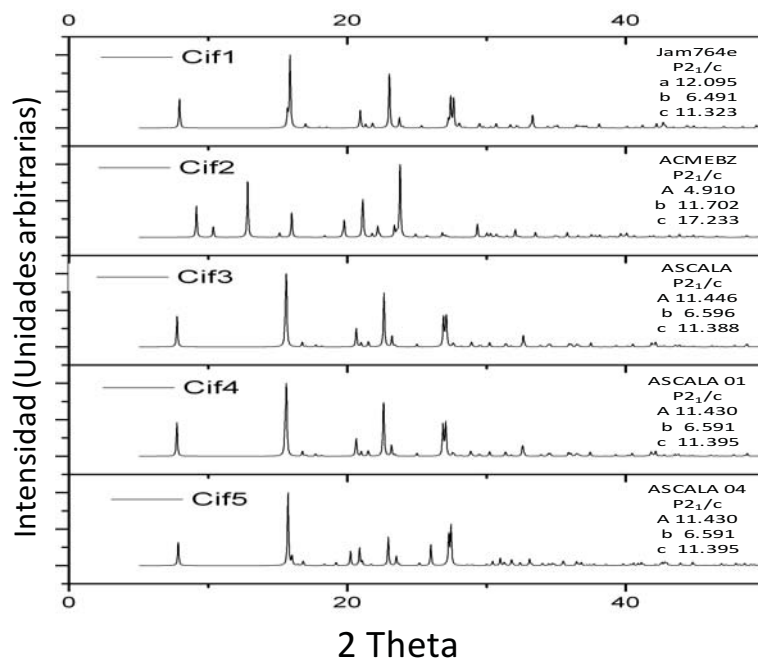


Figura 4.1.1.2.1. Comparación de archivos de estructura reportados en banco de datos del ICDD.

A partir del refinamiento Rietveld del ácido acetil salicílico puro, se obtuvo el siguiente patrón de difracción, gráfica de diferencias y lista de reflexiones. La figura 4.1.2.1 muestra el difractograma del principio activo y su refinamiento.

El CIF utilizado para el refinamiento de AAS, fue el ASCALA. Los datos de estructura correspondientes se reportan en la tabla 4.1.1.2.1.

Tabla 4.1.1.2.1. Datos estructurales del archivo ASCALA.

Grupo Espacial $P2_1/c$	$Z = 4$
$a = 11.42101 \text{ \AA}$	Volumen = 855.716 \AA^3
$b = 6.60843 \text{ \AA}$	Densidad Calculada = 1.398 gr/cm^3
$c = 11.39205 \text{ \AA}$	Densidad Experimental = 1.40 gr/cm^3

La figura 4.1.1.2.2. presenta el difractograma experimental obtenido para el ácido acetil salicílico puro, el resultado del refinamiento Rietveld, la gráfica de diferencia entre el difractograma experimental y el refinamiento, así como la lista de reflexiones.

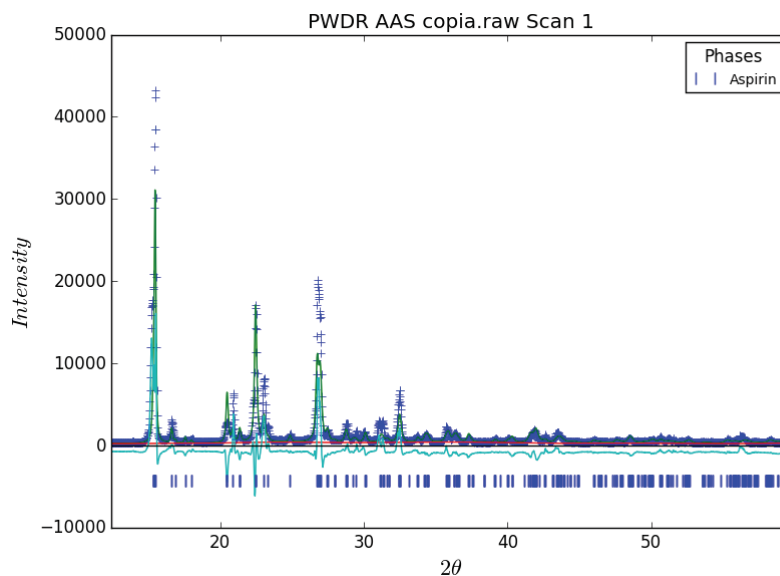


Figura 4.1.1.2.2. Difractograma del principio activo Ácido acetil salicílico, refinamiento, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

Los parámetros utilizados y los parámetros relevantes refinados se muestran a continuación en la tabla:

Tabla 4.1.1.2.2. Parámetros relevantes para refinamiento Rietveld de AAS

Fase	Ácido acetil salicílico
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$
Parámetros de red ($\text{Å}/^\circ$)	$a = 11.4210$
	$b = 6.60843$
	$c = 11.3920$
	$\beta = 95.596$
$V (\text{Å}^3)$	859.81
Z	4
Forma dominio	Uniaxial
Ecuatorial	47.1
Axial	42.9
Armónicos esféricos	20
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 10.32$	

La tabla 4.1.1.2.2. indica que se utilizaron un total de 24 parámetros para el refinamiento para el principio activo AAS. La mayor de ellos se dedicó a tener en cuenta la orientación preferencial (20) que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra (2), desplazamiento de muestra (1), y el factor de escala (1). El wR de 0.1032 se considera aceptable.

4.1.1.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

Baraldi (2014) reporta al polimorfo I con un punto de fusión a la temperatura de 138 °C. En la corrida experimental se muestra en la figura 4.1.1.3.1. el AAS puro muestra una entalpía experimental de 346.9 J/g y un pico endotérmico a 149.13 °C, el AAS Puro coincide con el polimorfo AAS I. Se muestra un segundo pico endotérmico en 359.39 °C con una entalpía de 158.3 J/g.

La termogravimetría del AAS indica que a temperaturas menores a 400 °C todo el material se ha consumido, lo que indica que la presencia de material orgánico en la muestra del principio activo.

La figura 4.1.1.3.1. Comportamiento térmico del principio activo AAS

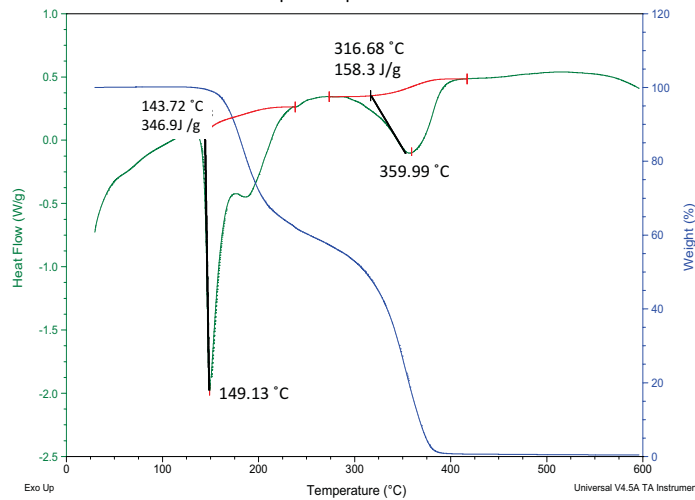


Figura 4.1.1.3.1. DSC (línea azul) y TGA (línea verde).

4.1.1.4. Bandas Características del Espectro Raman.

La figura 4.1.1.4.1. presenta: a) espectro Raman reportado obtenido a partir de la media de los datos del corrimiento Raman (RRUFF Data base aspirin D120010) y b) estructura molecular del ácido acetil salicílico.

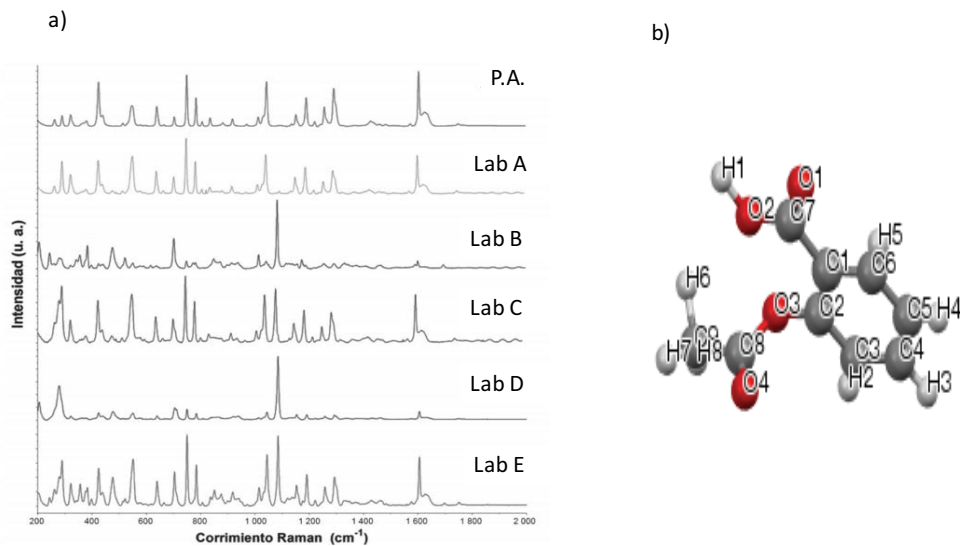


Figura 4.1.1.4.1, a) Comparación de los espectos Raman obtenidos a partir de la media de los datos contra el corrimiento Raman para cada laboratorio y principio activo P.A.: principio activo, Lab: laboratorio. b) Estructura molecular del ácido acetil salicílico.

La figura 4.1.1.4.2. presenta al espectro Raman reportado para el AAS Puro en el rango de 500-5500 cm^{-1} (RRUFF Data base aspirin D120010).

La figura 4.1.1.4.3. presenta al espectro Raman obtenido experimentalmente para el AAS puro (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm^{-1} .

Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.1.4.1. donde se comparan contra las reportadas en la literatura para el ácido acetil salicílico en el exterior e interior de la tableta, así como la asignación correspondiente a los grupos funcionales contenidos en la molécula del AAS.

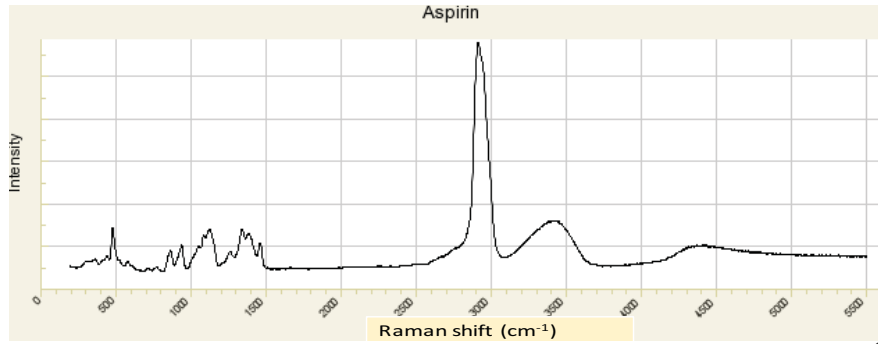


Figura 4.1.1.4.2. Espectro Raman reportado para el del AAS. Rango 500-5500 cm^{-1}

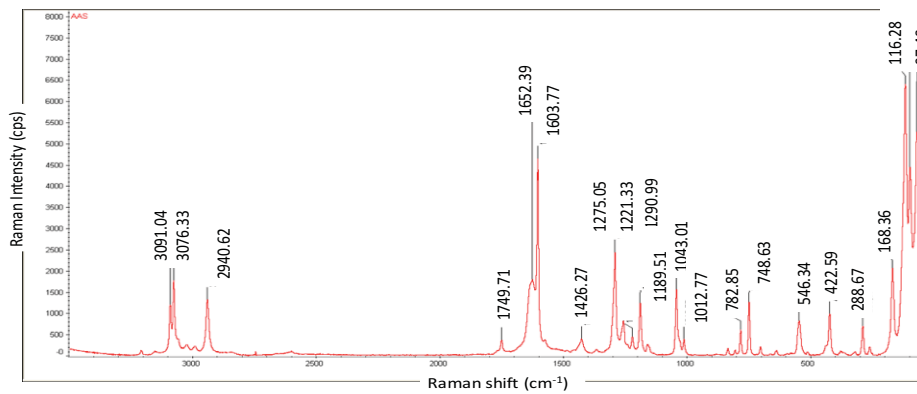


Figura 4.1.1.4.3. Espectro Raman experimental obtenido del AAS. Rango 3500-100 cm^{-1}

Tabla 4.1.1.4.1. Comparación entre espectro Raman reportado para AAS Puro y el obtenido por medio de espectroscopia Raman al principio Activo.

Corrimiento Raman (cm^{-1})			
Raman reportado exterior tableta	Raman Reportado Interior tableta	AAS (API)	Asignación
		3091.04	
		3076.33	
		2940.62	
		1749.71	
		1625.39	
		1603.77	
1603.2	1603.2		$\nu(\text{C}=\text{N})$
		1426.27	
1424.9	1424.9		
1368.5	1368.5	1290.99	$\nu(\text{CC})$ cadenas alifáticas, alicíclicos
1290.6	1290.6	1257.57	
1256.8	1256.8	1189.51	
		1043.01	
		1012.77	
1004.7			
918.1	918.1		
880.7	880.7		
834.9	834.9	782.85	$\nu(\text{C}(\text{alifáticos})-\text{S})$ $\nu(\text{C}-\text{Br})$
749.2	749.2	748.63	
703.4	703.4		
637.1	637.1	546.34	
550.2	550.2	422.59	$\nu(\text{C}-\text{Cl})$
423.6	423.6		$\nu(\text{S}=\text{S})$
376.6	376.6	288.67	
289.7	289.7	168.28	$\text{ds}(\text{CC})$ cadenas alifáticas
169.1	169.1	142.79	
		116.28	
119.6	118.4		
		97.48	
		69.68	

El corrimiento Raman experimental del AAS puro, coincide con las bandas principales del polimorfo I del AAS (Figura 4.1.1.4.2.); por lo que se concluye que el polimorfo I está presente en el principio activo puro.

4.1 Principios activos

4.1.2 Ampicilina trihidratada

4.1.2.1. Tamaño y forma de los cristales

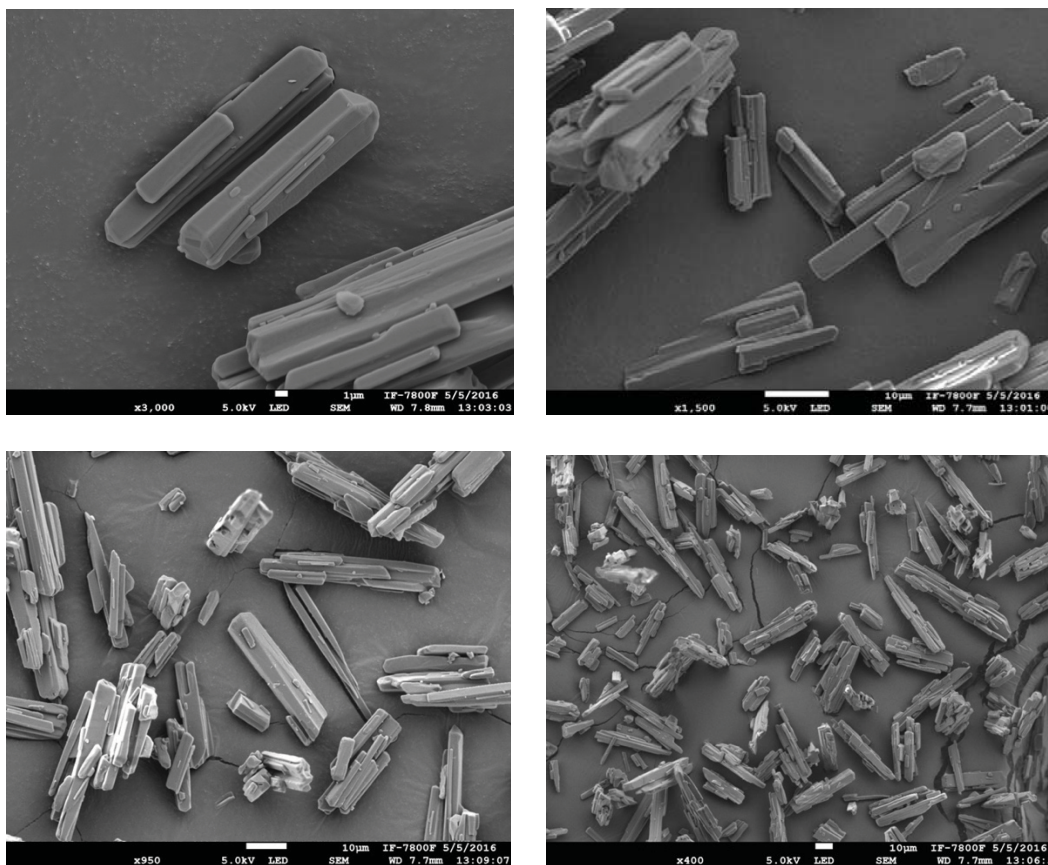


Figura 4.1.2.1.1. Imágenes de cristales de ampicilina en el SEM utilizando electrones secundarios.

En la figura 4.1.2.1.1 se observa una imagen de ampicilina trihidratada pura en el microscopio electrónico de barrido. Se observan cristales de forma ortorrómbica con caras prismáticas pinacoidales, de color blanco, estructura alargada. La forma de los cristales se conserva a pesar del tamaño. El tamaño de las fibras oscila entre $40\mu\text{m} \times 2.5\mu\text{m} \times 2.5\mu\text{m}$ aproximadamente.

4.1.2.2. Caracterización de la Estructura Cristalina

El CIF utilizado para el refinamiento de la ampicilina trihidratada, fue el AMCILL. Los datos de estructura correspondientes se reportan en la tabla.

Tabla 4.1.2.2.1. Datos estructurales del archivo AMCILL:

Grupo Espacial $P2_1$		
$a = 12.4 \text{ \AA}$	$\alpha = 90.0^\circ$	Volumen = 839.44 \AA^3
$b = 6.2 \text{ \AA}$	$\beta = 114.5^\circ$	Densidad Calculada = $1.388\text{gr}/\text{cm}^3$
$c = 12.0 \text{ \AA}$	$\gamma = 90.0^\circ$	$Z = 4$

A partir del refinamiento Rietveld de la ampicilina trihidratada, se obtuvo el siguiente patrón de difracción, gráfica de diferencias y lista de reflexiones. La figura 4.1.2.1 muestra el difractograma del principio activo y su refinamiento.

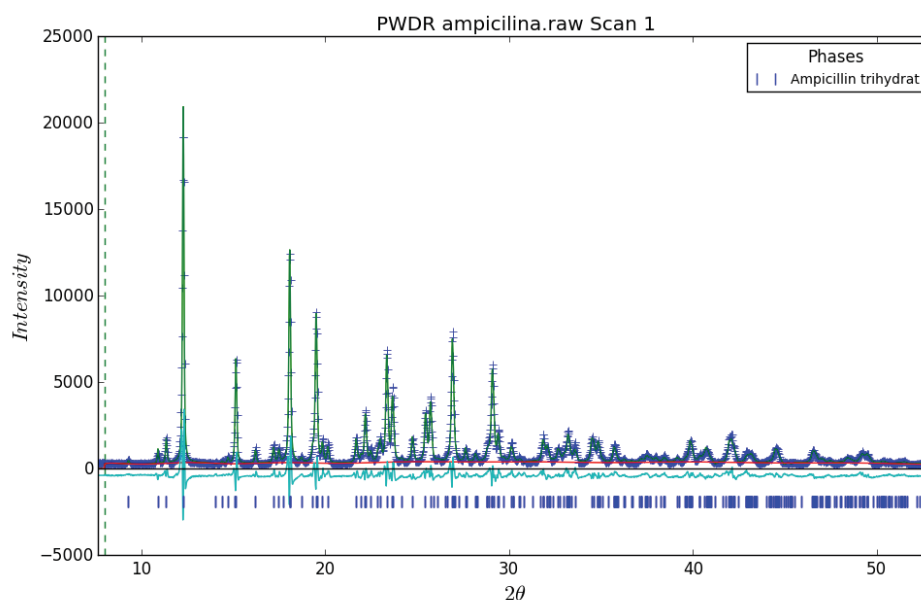


Figura 4.1.2.2.1. Refinamiento del principio activo ampicilina trihidratada, con gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

Los parámetros refinados y los parámetros relevantes refinados se muestran a continuación en la tabla 4.1.1.2:

Tabla 4.1.2.2.1. Parámetros relevantes en refinamiento

Fase	Ampicilina
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	$P 2_1 2_1 2_1$
Parámetros de red (Å/°)	$a = 15.52275$ $b = 18.92560$ $c = 6.673750$
V (Å ³)	1960.597
Z	2
Tamaño dominio	Uniaxial
Ecuatorial	41.7
Axial	42.9
Armónicos esféricos	20
Microfisuras	5361
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 12\%$	

De los resultados indicados en la tabla 4.1.2.2.1. se usaron un total de 25 parámetros para el refinamiento para el principio activo de la ampicilina trihidratada. La mayoría de los parámetros se dedicaron a tener en cuenta la orientación preferencial que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra (2), microestabilización isotrópica (1); desplazamiento de muestra (1) y el factor de escala (1). El wR de 0.12 se considera aceptable.

4.1.2.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

La figura 4.1.2.3.1. presenta el DSC y la TGA del principio activo de ampicilina pura.

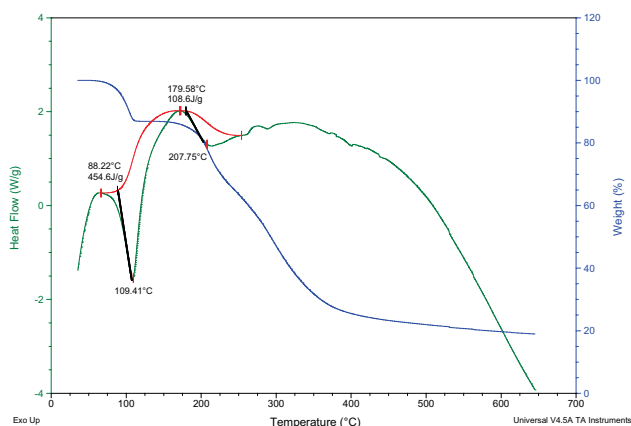


Figura 4.1.2.3.1. Calorimetría diferencial de barrido de la ampicilina trihidratada.

La calorimetría diferencial de barrido presenta un pico endotérmico en 109.41 °C con un calor de fusión de 454.5 J/g que corresponde a la evaporación del agua, al estar trihidratada tenemos tres moléculas de agua por cada una de ampicilina.

La ampicilina presenta una temperatura de fusión de 215 °C, lo que corresponde al pico endotérmico encontrado en 207.75 °C con una entalpía de fusión de 108.6 J/g.

4.1.2.4. Bandas características del espectro Raman.

La figura 4.1.2.4.1. presenta el espectro Raman reportado (Baraldi, 2014), y la figura 4.1.2.4.2. el espectro Raman obtenido experimentalmente para la ampicilina trihidratada (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm^{-1} . Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.1.2.4.

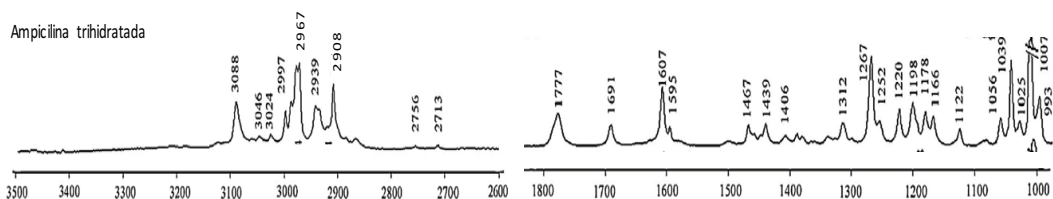


Figura 4.1.2.4.1. Raman reportado para ampicilina trihidratada

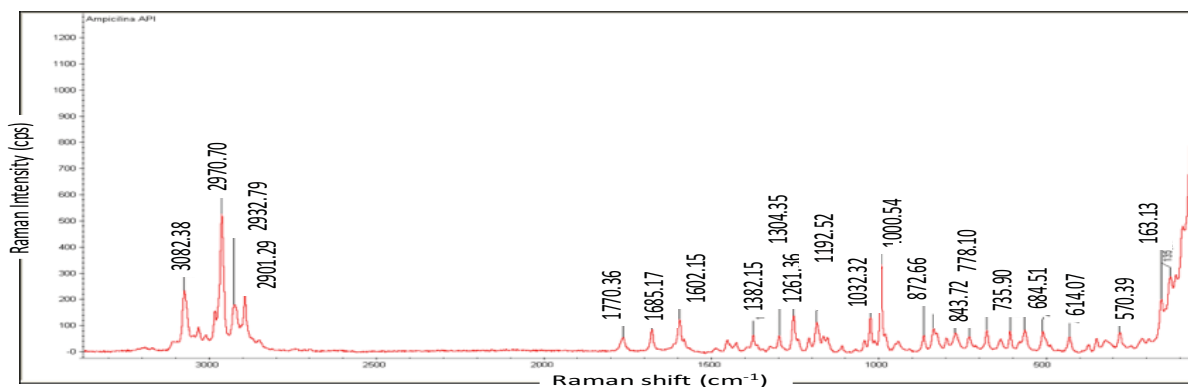


Figura 4.1.2.4.2. Espectro Raman a) Raman experimental rango 3500-100 cm^{-1} reportado base de datos fármacos, b) Espectro Raman experimental obtenido de la ampicilina pura.

Tabla 4.1.2.4.1. Comparación entre bandas de ampicilina reportada y experimental de la ampicilina pura trihidratada.

Ampicilina (API)	
Reportado	Experimental
3088	3082.38
3046	
3024	
2997	
2967	2970.70
2939	2932.79
2908	2901.29
2756	
2713	
1777	1770.36
1691	1685.17
1607	1602.15
1595	
1467	
1438	
1406	
	1382.15
1312	1304.35
1267	1261.36
1252	
1220	
1198	1192.52
1178	
1166	
1122	
1056	
1036	1032.32
1039	
1025	
1025	
1007	1000.54
993	
	872.66
	843.72
	778.10
	735.90
	684.51
	614.07
	570.39

El corrimiento Raman experimental de la ampicilina pura, coincide con el de la ampicilina trihidratada (Figura 4.1.2.4.2) las bandas principales, se identifican en la corrida experimental (Tabla 4.1.2.4.1) por lo que se concluye que la forma de ampicilina trihidratada está presente en el principio activo puro.

4.1.3. Caracterización atorvastatina

4.1.3.1 Tamaño y forma de los cristales

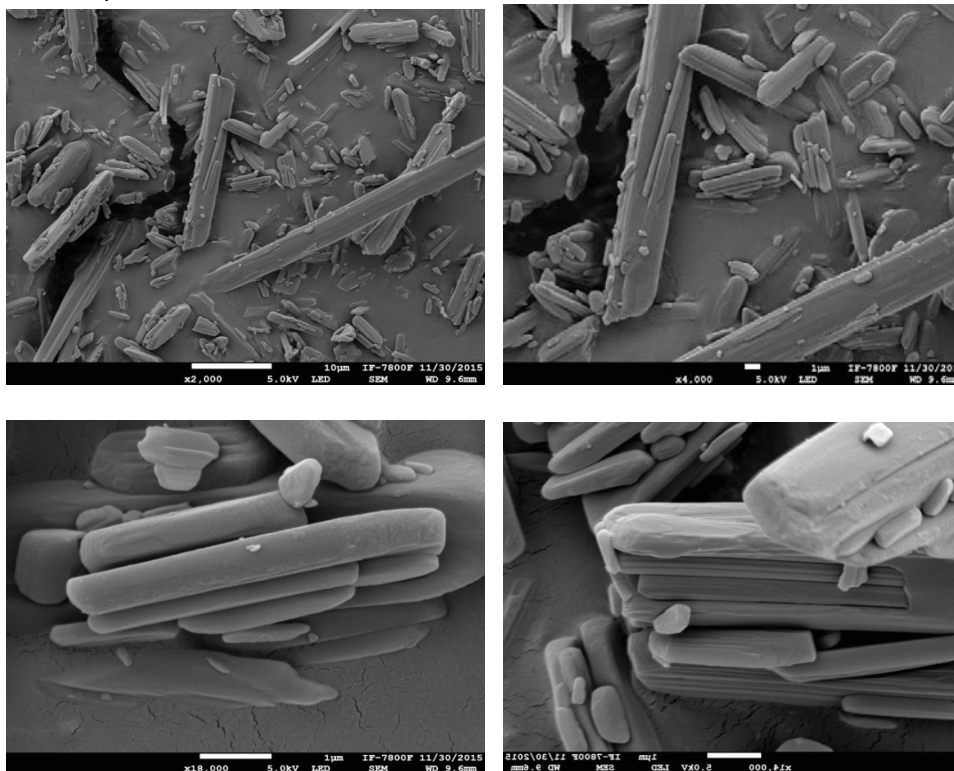


Figura 4.1.3.1.1. Cristales del principio activo atorvastatina observados en SEM.

En la figura 4.1.3.1.1. se observa una imagen del principio activo atorvastatina en el microscopio electrónico de barrido. Se observan cristales de forma monoclinica laminares con caras prismáticas, de color blanco, estructura alargada. La forma de los cristales se conserva a pesar del tamaño. El tamaño de las fibras oscila entre 5.5µm x .5µm x .5µm aproximadamente.

4.1.3.2. Caracterización de la Estructura Cristalina

En el caso de la atorvastatina encontraron archivos de estructura reportados (CIF). Se realizó el siguiente procedimiento para obtener parámetros de red aproximados y a partir de esto realizar la técnica de refinamiento Rietveld para el principio activo, así como los medicamentos de patente y genéricos.

El primer paso, fue la indexación de las reflexiones del difractograma obtenido para la atorvastatina. Se utilizó el programa expo para la obtención de los parámetros de red. La figura 4.1.3.2. muestra los principales picos indexados y la tabla 4.1.3.2.1. presenta los parámetros de red obtenidos de la indexación.

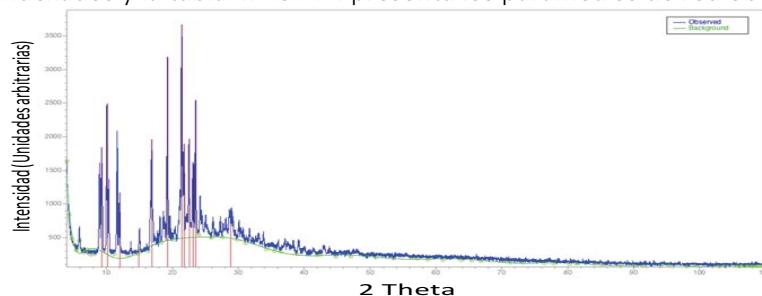


Tabla 4.1.3.2.1. Parámetros de red obtenidos en la indexación

$a = 17.15177$	$\alpha = 95.71603$
$b = 21.25232$	$\beta = 110.08939$
$c = 16.34800$	$\gamma = 103.56598$

Figura 4.1.3.2.1. Indexación de principales reflexiones de atorvastatina.

La tabla 4.1.3.2 presenta las posiciones de los picos principales y los índices de Miller que corresponde a dichos picos, así como la distancia interplanar que corresponde a cada una.

Tabla 4.1.3.1.2. Resultados de la indexación: Sistema cristalino: Triclínico

Picos	Posiciones						
	2-theta	2-theta exp	$\Delta\theta$	d	h	k	l
1)	9.326651	9.7958	0.4691	9.4745	2	0	0
2)	10.141087	10.6122	0.4711	8.7153	0	0	1
3)	11.716146	12.1907	0.4746	7.5470	1	0	1
4)	16.907961	17.3971	0.4891	5.2395	3	0	-1
5)	19.318758	19.8157	0.4969	4.5907	0	1	0
6)	21.183115	21.6849	0.5018	4.1907	4	0	-1
7)	21.458641	21.9628	0.5042	4.1375	2	1	0
8)	21.843245	22.3488	0.5056	4.0655	0	1	1
9)	22.565523	23.0735	0.5080	3.9370	1	1	1
10)	23.168985	23.6799	0.5109	3.8358	2	0	2
11)	23.576672	24.0881	0.5114	3.7704	2	1	-1
12)	24.275328	24.7891	0.5138	3.6634	2	1	1
13)	29.039116	29.5716	0.5325	3.0724	1	1	2

Una vez que se especificaron los parámetros de red se utilizó el método de Le Bail, en donde cada una de las reflexiones proviene de una función pseudo Void, y se realizó el refinamiento Rietveld ajustado al difractograma obtenido experimentalmente del principio activo farmacéutico.

El difractograma del principio activo atorvastatina se muestra en la figura 4.1.3.1.2. el refinamiento Rietveld, la gráfica de diferencias y la tabla de reflexiones se muestra en la figura.

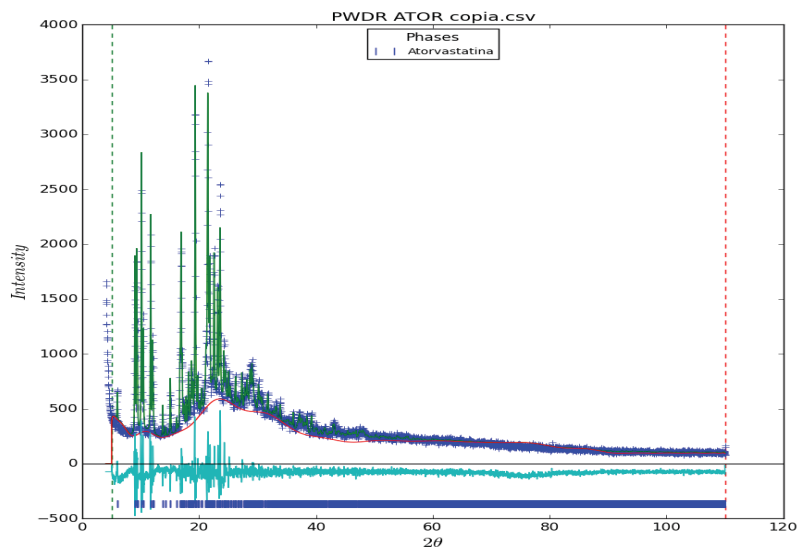


Figura 4.1.3.1.2. Resultado del refinamiento de atorvastatina, la gráfica de diferencias con el modelo presentado y las principales reflexiones.

Los resultados del refinamiento se presentan en las tablas 4.1.3.1.3. y 4.1.3.1.4.

Las variables utilizadas y los resultados del refinamiento Rietveld se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 4.1.3.1.3. Variables obtenidas en proceso de indexación para la atorvastatina principio activo

Fase	Atorvastatina
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P_1
Parámetros de red ($\text{Å}/^\circ$)	$a = 9.8888$
	$b = 29.656$
	$c = 5.4570$
	$\alpha = 94.2899$
	$\beta = 105.32$
$V (\text{Å}^3)$	$\gamma = 95.760$
	1599.32
Z	
Tamaño dominio	Uniaxial
Ecuatorial	0.12
Axial	0.171
Armónicos esféricos	2
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 10.32$	

Los parámetros de red obtenidos se muestran a continuación, en la tabla 4.1.3.4.

Tabla 4.1.3.1.4. Datos cristalográficos obtenidos

Grupo Espacial I	$\alpha = 94.28999$
$a = 9.8880 \text{ Å}$	$\beta = 105.32$
$b = 29.656 \text{ Å}$	$\gamma = 95.74$
$c = 5.4570 \text{ Å}$	

4.1.3.3. Entalpía de Fusión de Mezclas y comportamiento Térmico.

La figura 4.1.3.3.1. a) presenta la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría del principio activo atorvastatina. b) presenta una calorimetría reportada para la atorvastatina

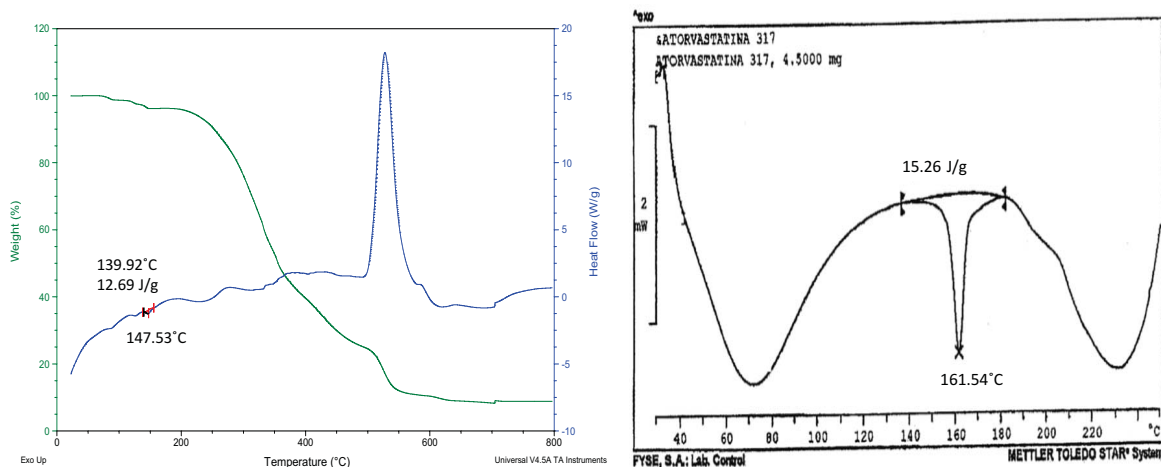


Figura 4.1.3.3.1. a) Calorimetría diferencial de barrido del principio activo atorvastatina Pura. b) Calorimetría de atorvastatina reportada.

En la figura a) se observa un pico endotérmico en 147.53°C con una entalpía de 12.69 J/gr , para atorvastatina cálcica trihidratada.

En la atorvastatina pura reportada, encontramos una entalpía experimental de 15.29 J/gr y un pico endotérmico en 147.53 °C, la diferencia se puede deber a la diferencia en las presentaciones de la atorvastatina, al contenido de H₂O y a la pureza entre una y otra presentación.

4.1.3.4. Bandas características del espectro Raman

La figura 4.1.3.4.1. presenta el espectro Raman obtenido experimentalmente para la atorvastatina pura (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm⁻¹, las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.1.3.4.1.:

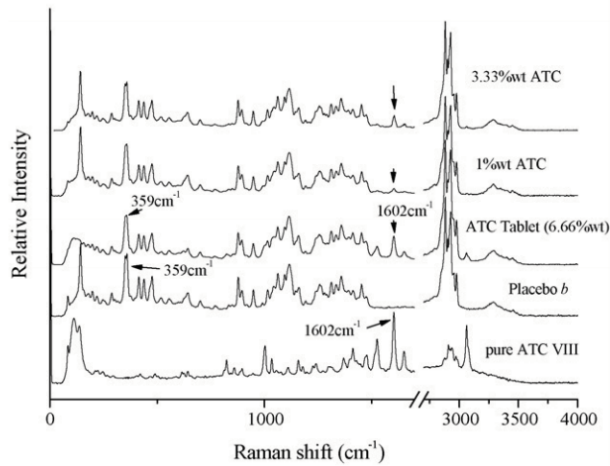
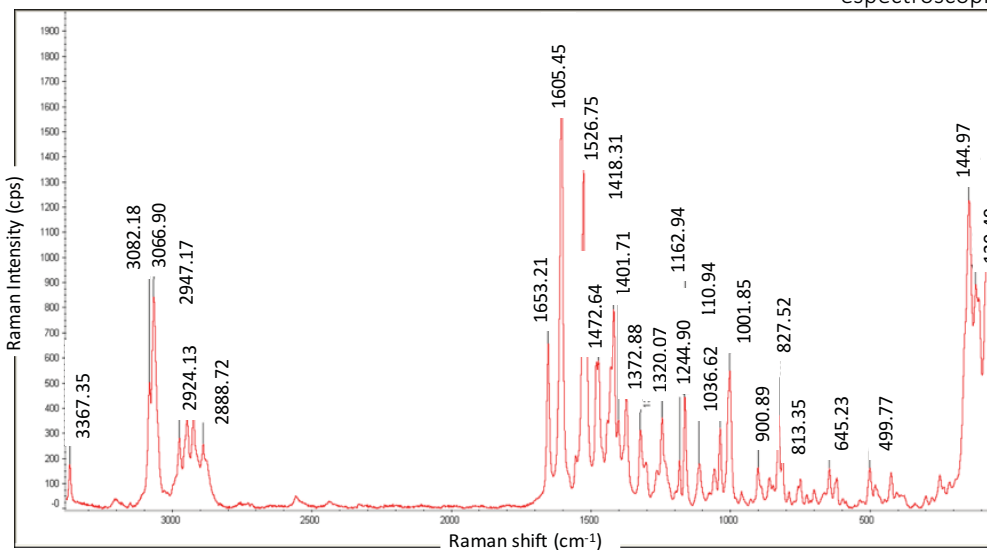


Figura 4.1.3.4.1. Espectro reportado de abajo hacia arriba: Atorvastatina cálcica pura, los otros espectros son distintas presentaciones de atorvastatina cálcica en distintas concentraciones (0-4000 cm⁻¹).

Tabla 4.1.3.4.1. Principales bandas en espectroscopia Raman experimental.



Atorvastatina (API)
3367.35
3082.18
3066.9
2974.68
2947.68
2924.13
2889.72
1653.21
1605.45
1526.75
1472.64
1472.64
1418.31
1418.31
1401.71
1372.88
1320.07
1244.90
1244.90
1162.94
1162.94
110.94
1036.62
1001.85
900.89
827.52
827.52
813.35
645.23
645.23
499.77
499.77
144.07
144.07
120.49
120.49

Figura 4.1.3.4.2. Espectro Raman a experimental rango 3500-100cm⁻¹ de atorvastatina

En el principio activo experimental encontramos las bandas principales reportadas para la atorvastatina cálcica, en especial la reportada en 1602 cm⁻¹ en el artículo (Dimitra Skorda 2008).

4.1.4. Caracterización ciprofloxacino

4.1.4.1. Tamaño y forma de los cristales

La figura 4.1.4.1.1. muestra las imágenes del principio activo ciprofloxacino puro en el microscopio electrónico de barrido.

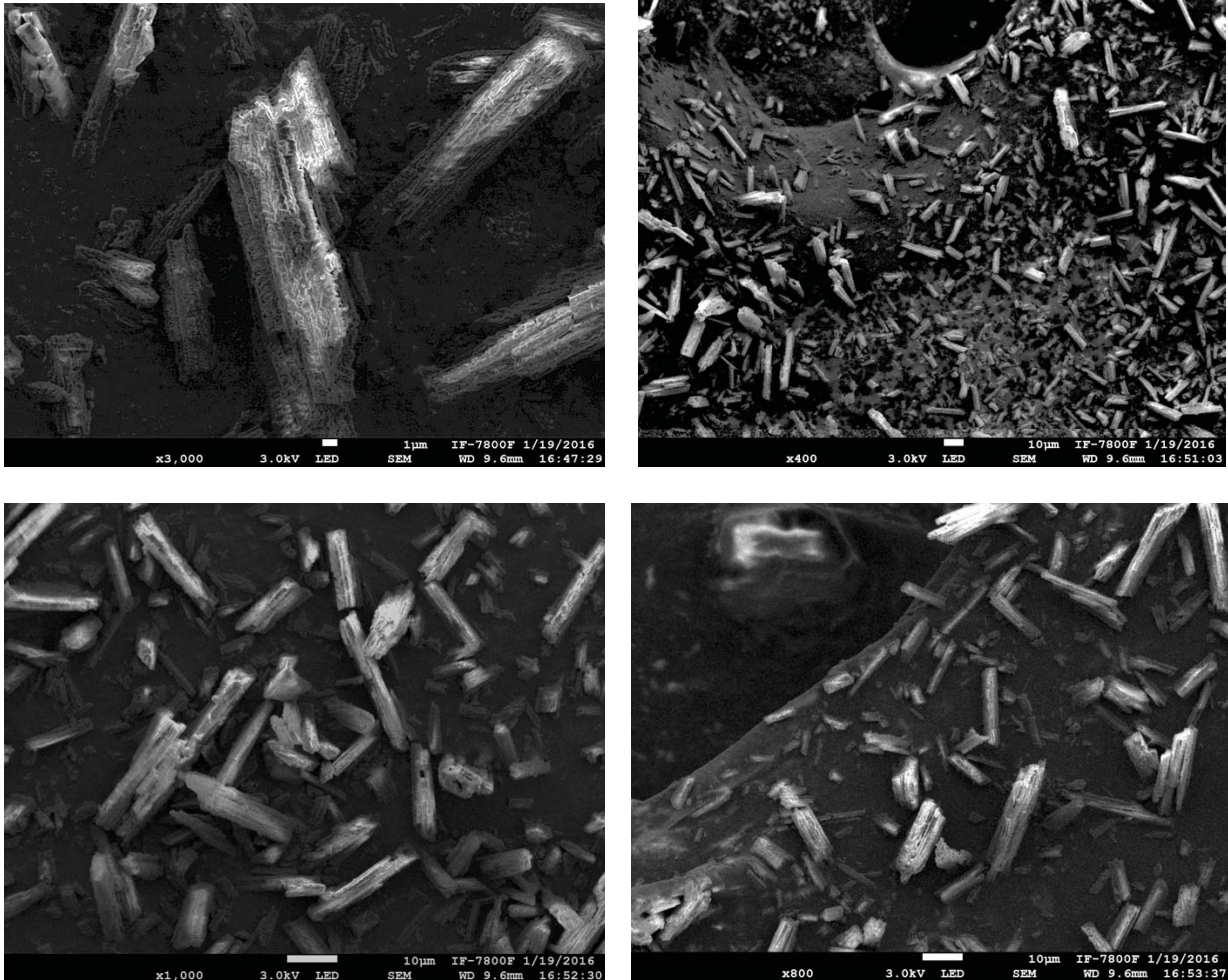


Figura 4.1.4.1.1. Cristales de Ciprofloxacino observados en el SEM.

En la figura 4.1.4.1.1. se observa una imagen de ciprofloxacino en el microscopio electrónico de barrido. Se observa una gran cantidad de cristales, de tamaños variados, en forma de estructura alargada crecidas en una sola dirección de color blanco. El tamaño de las fibras oscila entre $25\mu\text{m} \times 2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$ aproximadamente.

4.1.4.2. Caracterización de la Estructura Cristalina

Se encontraron 5 archivos de estructura reportados para ciprofloxacino. La figura Figura 4.1.4.2 muestra gráficamente los archivos y se compara contra los difractogramas del ciprofloxacino API, Patente y genérico.

Se puede observar que el principio activo se ajusta al archivo de estructura Cif 5.

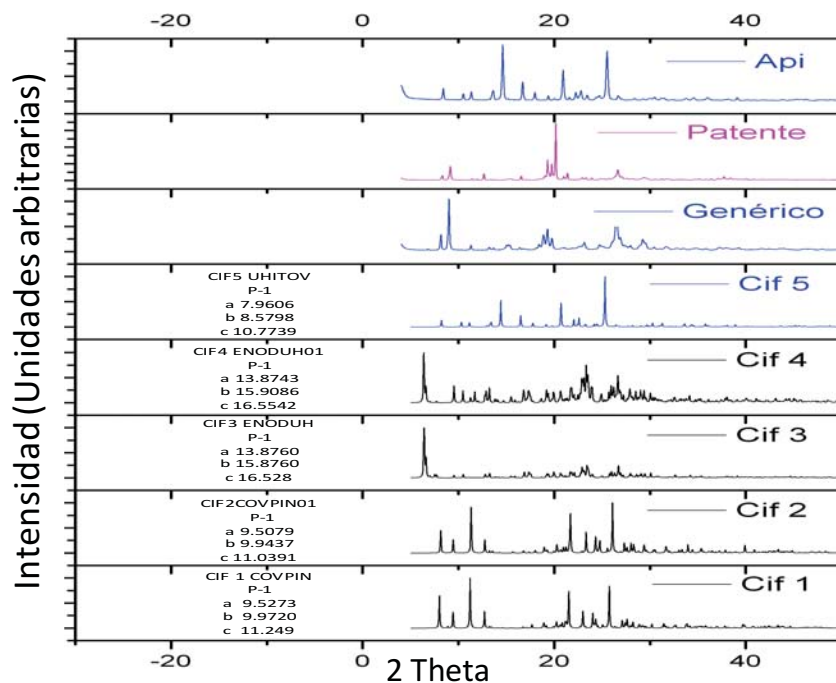


Figura 4.1.4.2.1. archivos de estructura reportados para el ciprofloxacino, difractogramas de principio activo, patente y genérico.

A partir del refinamiento Rietveld de ciprofloxacino puro, se obtuvo el siguiente patrón de difracción y datos cristalográficos, la figura 4.1.4.2 muestra el difractograma del principio activo y su refinamiento, la figura 4.1.4.3. es un acercamiento al área con las principales reflexiones. El archivo que coincide con el patrón experimental fue el: UHITOV

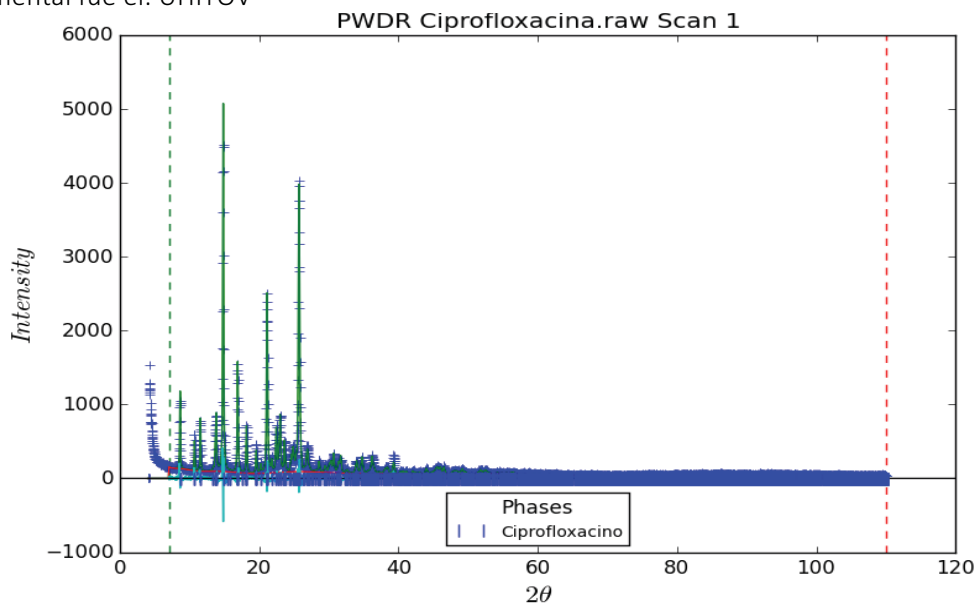


Figura 4.1.4.2. Resultado del refinamiento del ciprofloxacino puro, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

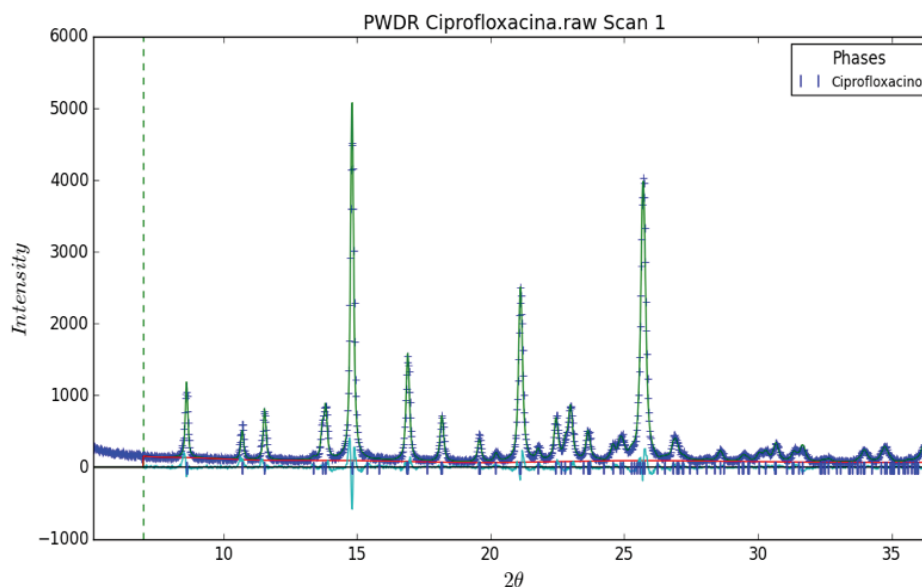


Figura 4.1.4.3. Resultado del refinamiento del ciprofloxacino puro, gráfica de diferencias y lista de reflexiones, para el área de principales reflexiones. $2\theta = (5-40^\circ)$.

La tabla 4.1.4.2.1. presenta las variables de estructura utilizadas en el refinamiento el resultado del refinamiento del ciprofloxacino puro y la tabla 4.1.4.2. los resultados obtenidos del refinamiento.

Tabla 4.1.4.2.1. Variables principales del archivo de estructura UHITOV.

Grupo Espacial P -1	$\beta = 104.541$
$a = 8.0622 (15) \text{ \AA}$	$\gamma = 98.073$
$b = 9.730 (2) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 10.3214 (19) \text{ \AA}$	Volumen = 757.529 \AA^3
$\alpha = 99.927$	Densidad Calculada = 1.453 gr/cm^3
Sistema cristalino: Triclínico	

Tabla 4.1.4.2.2. Variables y los resultados del refinamiento Rietveld.

Fase	Ciprofloxacin
Tipo Dominio	Uniaxial
Ecuatorial	269
Axial	103
Armónicos esféricos	20
Factor global de exactitud (%) Rwp = 6.0	

Se utilizaron un total de 25 parámetros para el refinamiento, la mayoría de los parámetros se dedicaron a tener en cuenta la orientación preferencial que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra (2), microestabilización isotrópica (1); desplazamiento de muestra (1) y el factor de escala (1). Se obtuvo un wR de 0.06.

4.1.4.3. Calorimetría diferencial de barrido del principio activo Ciprofloxacino.

De acuerdo a lo reportado en el artículo (2); el polimorfo α muestra un pico endotérmico a la temperatura de 184.8°C con un calor de fusión de 53.9 kJ/mol o 148.9 J/gr (2).

En el ciprofloxacino puro, encontramos una entalpía experimental de 53.187 kJ/mol o 147 J/gr, y un pico endotérmico a 187.88 °C como se observa en la Figura 4.1.4.3.1.

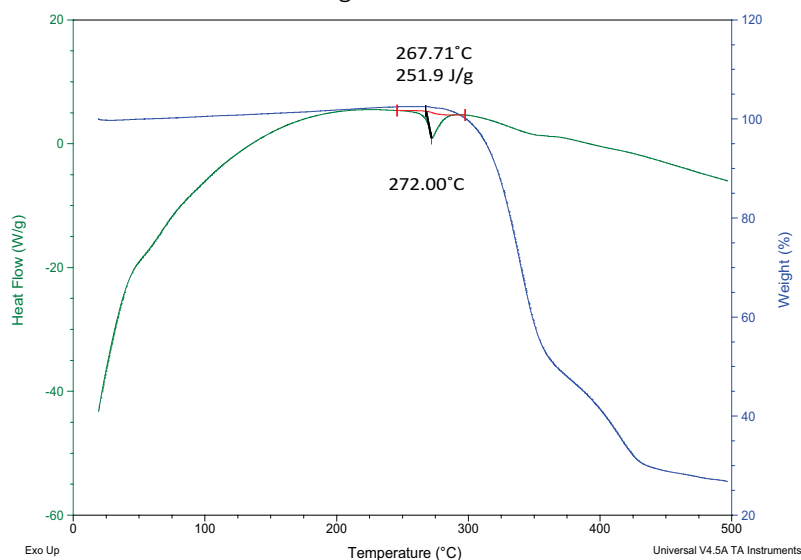


Figura 4.1.4.3.1. DSC (verde) y TGA(azul) del principio activo ciprofloxacino.

El ciprofloxacino presenta un pico endotérmico en 272°C con una entalpía de fusión de 270.3 J/g. El ciprofloxacino presenta una temperatura de fusión de entre 265– 268 °C, lo que coincide con el punto de fusión del ciprofloxacino. Después de 500 °C queda alrededor de un 12% de material, lo que indica la presencia de material inorgánico.

4.1.4.4. Bandas Características del Espectro Raman

La figura presenta el a) espectro Raman reportado (Espinoza,2017) b) espectro Raman obtenido experimentalmente para el Bezafibrato Puro (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm⁻¹. Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.1.4.4.1.

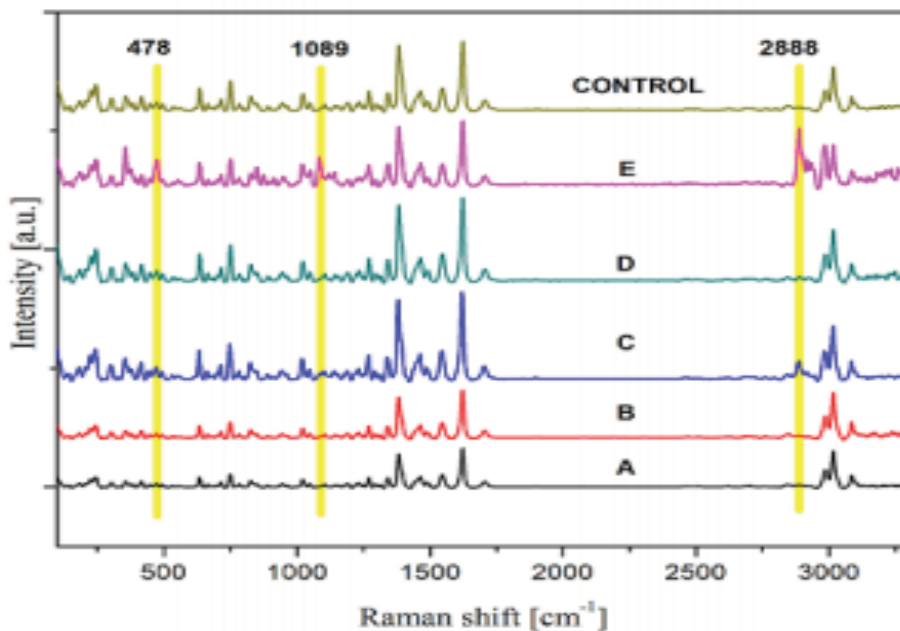


Figura 4.1.4.4.1. Espectro Raman reportado de ciprofloxacino puro.

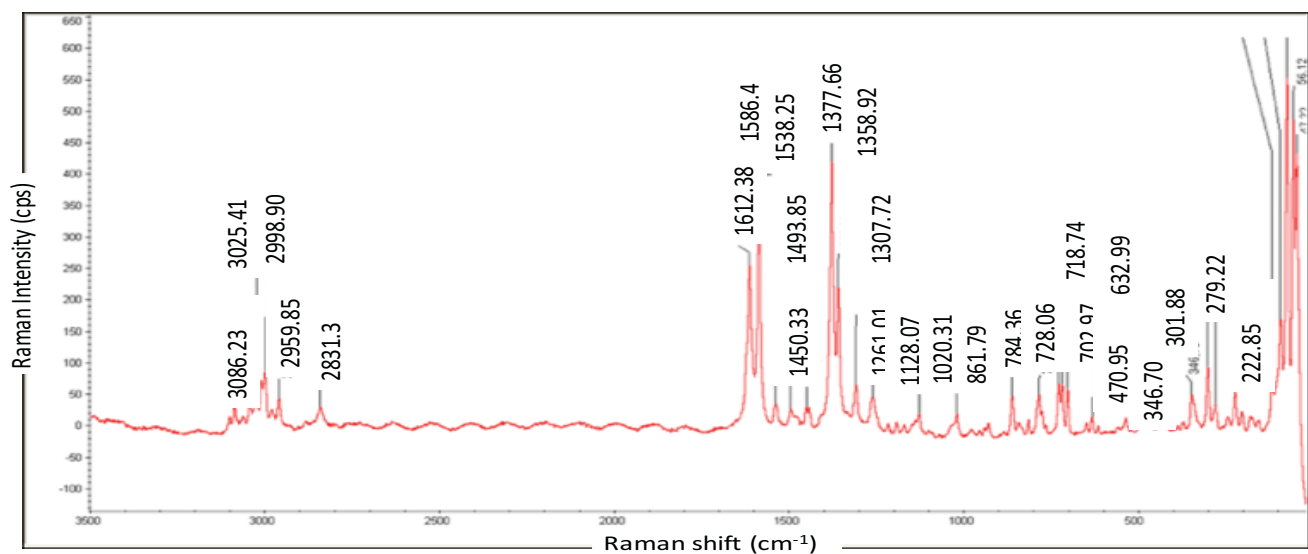


Figura 4.1.4.4.2. Espectro Raman experimental obtenido del ciprofloxacino puro.

Tabla 4.1.4.4.1. Bandas principales experimentales para el principio activo ciprofloxacino.

Ciprofloxacino (API)	Ciprofloxacino (API)
3086.23	1128.07
3025.41	1020.31
2998.9	861.79
2959.85	784.36
2841.3	728.06
1612.38	718.74
1586.4	702.97
1538.25	632.99
1493.85	470.95
1450.33	346.7
1377.66	301.88
1358.92	279.2
1307.72	222.85
1261.01	

4.1.5. Caracterización citrato de sildenafil

4.1.5.1. Tamaño y forma de los cristales

La figura 4.1.5.1.1. muestra las imágenes del principio activo citrato de sildenafil puro, en el microscopio electrónico de barrido

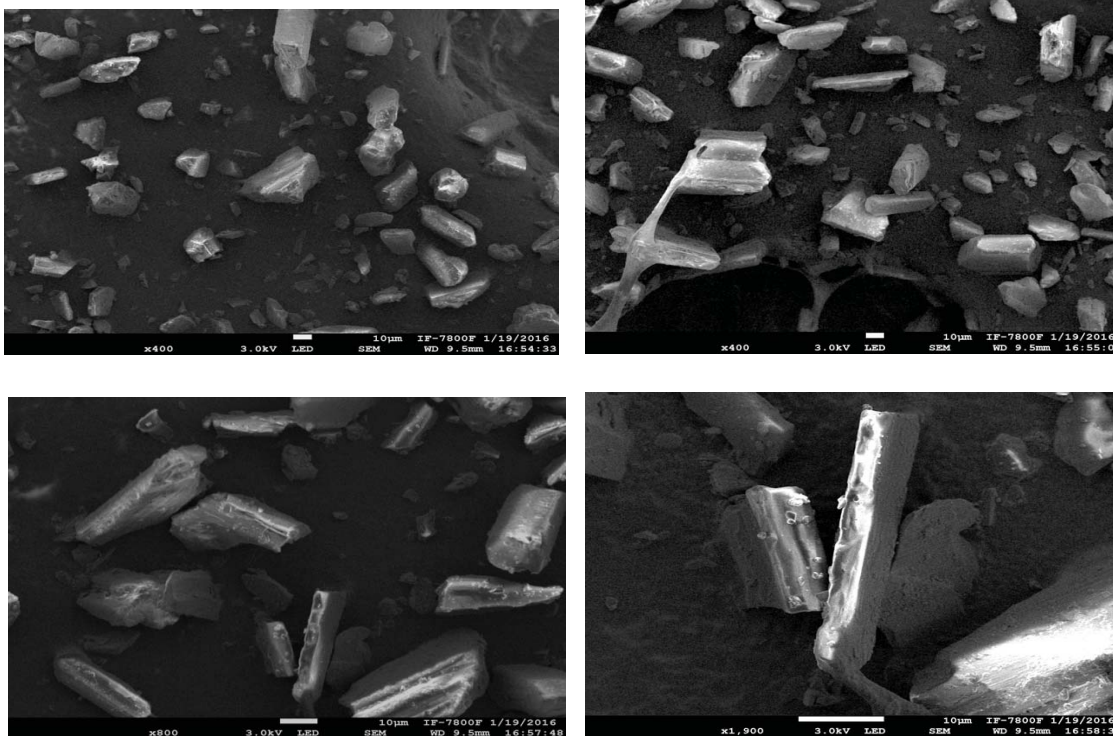


Figura 4.1.5.1.1. Cristales de citrato de sildenafil en el SEM

En la figura 4.1.5.1.1. se observa una imagen de citrato de sildenafil (Aldrich) en el microscopio electrónico de barrido. Se observan cristales ortorrómbicos con caras prismáticas alargadas en una dirección, de color blanco. La forma de los cristales se conserva a pesar del tamaño. El tamaño de las fibras oscila entre $40\mu\text{m} \times 10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ aproximadamente.

4.1.5.2. Caracterización de la Estructura Cristalina: Principio activo citrato de sildenafil.

Se buscó en la base de datos del ICDD los archivos que coincidieran con el nombre del principio activo citrato de sildenafil o viagra. Se encontraron 6 archivos de estructura, la tabla 4.1.5.2.1. presenta el nombre del archivo, grupo espacial y parámetros de red del archivo seleccionado. Para el caso del refinamiento Rietveld del principio activo, citrato de sildenafil, se utilizó el archivo reportado como 1062242.

Tabla. 4.1.5.2.1. Datos estructurales del archivo 1062242.

Grupo Espacial $P2_1/c$	$Z = 8$
$a = 24.00200 \text{ \AA}$	Volumen = 6422.866 \AA^3
$b = 10.98330 \text{ \AA}$	Densidad Calculada = 1.416 gr/cm^3
$c = 24.36400 \text{ \AA}$	

A partir del refinamiento Rietveld de ciprofloxacino puro, se obtuvo el siguiente patrón de difracción y datos cristalográficos, la figura 4.1.5.2.1. muestra el difractograma del principio activo, el resultado del refinamiento, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

La tabla 4.1.5.2.2. presenta las principales variables refinadas y los resultados del refinamiento.

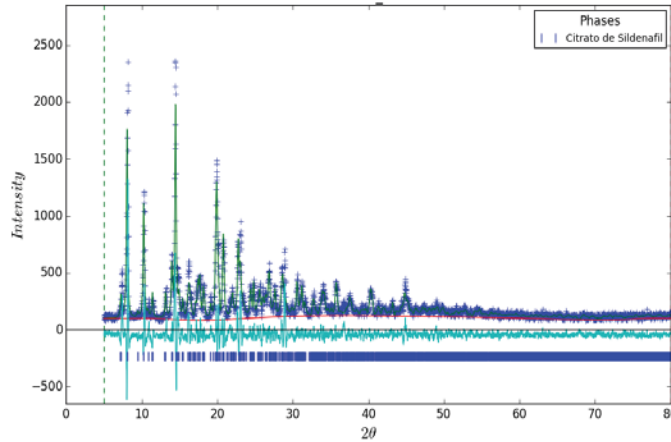


Figura 4.1.5.2.1. Refinamiento Rietveld para citrato de sildenafil, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

Tabla 4.1.5.2.2. Principales variables y resultados del refinamiento de citrato de sildenafil.

Fase	Citrato de sildenafil
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbc_a
Parámetros de red (Å)	$a = 24.00200$
	$b = 10.98330$
	$c = 24.36400$
	$\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$
$V (\text{Å}^3)$	859.81
Forma dominio	Uniaxial
Ecuatorial	51
Axial	64
Armónicos esféricos	20
Factor global de exactitud (%): $R_{\text{wp}} = 12.00$	

De los resultados indicados en la tabla 4.1.5.2.2., se usaron un total de 24 parámetros para el refinamiento del principio activo de citrato de sildenafil. La mayor de ellos se dedicó a modelar la orientación preferencial que normalmente está presente en este tipo de muestras (20). Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio (2), desplazamiento de muestra (1), y el factor de escala (1). El wR de 0.12 se considera aceptable.

4.1.5.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.

La figura 4.1.5.3.1. muestra el comportamiento térmico del citrato de sildenafil.

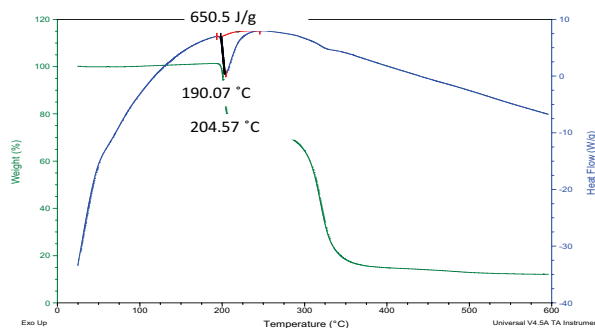


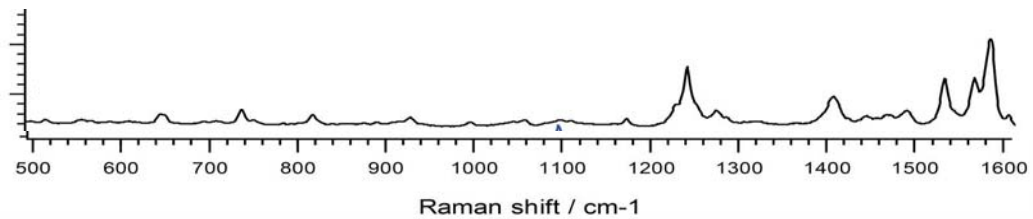
Figura 4.1.5.3.1. Muestra la calorimetría diferencial de barrido (línea azul) y termogravimetría (línea verde).

De acuerdo a lo reportado el citrato de sildenafil presenta un punto de ebullición de 185 -195 °C y un punto de inflamación a 380 °C.

En el citrato de sildenafil puro, encontramos una entalpía experimental de 650.07 J/g y un pico endotérmico a 204.57 °C como se observa en la Figura 4.1.5.1, el que coincide con el punto de ebullición, la diferencia de 10 grados podría ser por impurezas o diferencias en el tamaño de grano con la muestra reportada. La TGA del citrato de sildenafil indica que a temperaturas mayores a 600 °C queda un 35% de material, lo que indica que la presencia de material inorgánico en la muestra del principio activo.

4.1.5.4. Espectroscopia Raman

La figura 4.1.5.4.1. presenta el espectro Raman para el principio activo citrato de sildenafil (500-1600 cm^{-1}) (Renishaw apply information) y la figura 4.1.5.4.2. presenta la espectroscopia raman experimental (3500-400 cm^{-1}).



La figura 4.1.5.4.1. presenta el espectro Raman para el principio activo citrato de sildenafil

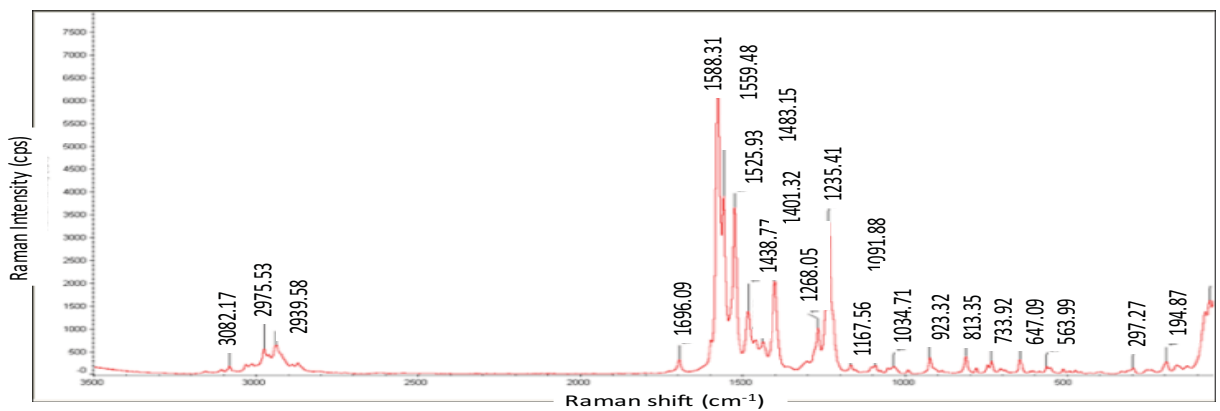


Figura 4.1.5.4.2. Espectro raman experimental del citrato de sildenafil.

La tabla 4.1.5.4.1. presenta el resumen de las bandas principales encontradas en la espectroscopia Raman experimental.

Tabla 4.1.5.4.1. Bandas principales de espectroscopia Raman para principio activo citrato de sildenafil.

Sildenafil (API)
3082.17
2975.53
2939.58
1696.09
1577.31
1559.48
1525.93
1483.15
1438.77
1401.32
1268.05
1235.41
1167.56
1091.88
1034.71
923.32
813.35
733.92
647.09
563.99
297.27
194.87

4.1.6. Caracterización esomeprazol de magnesio.

4.1.6.1. Tamaño y forma de los cristales

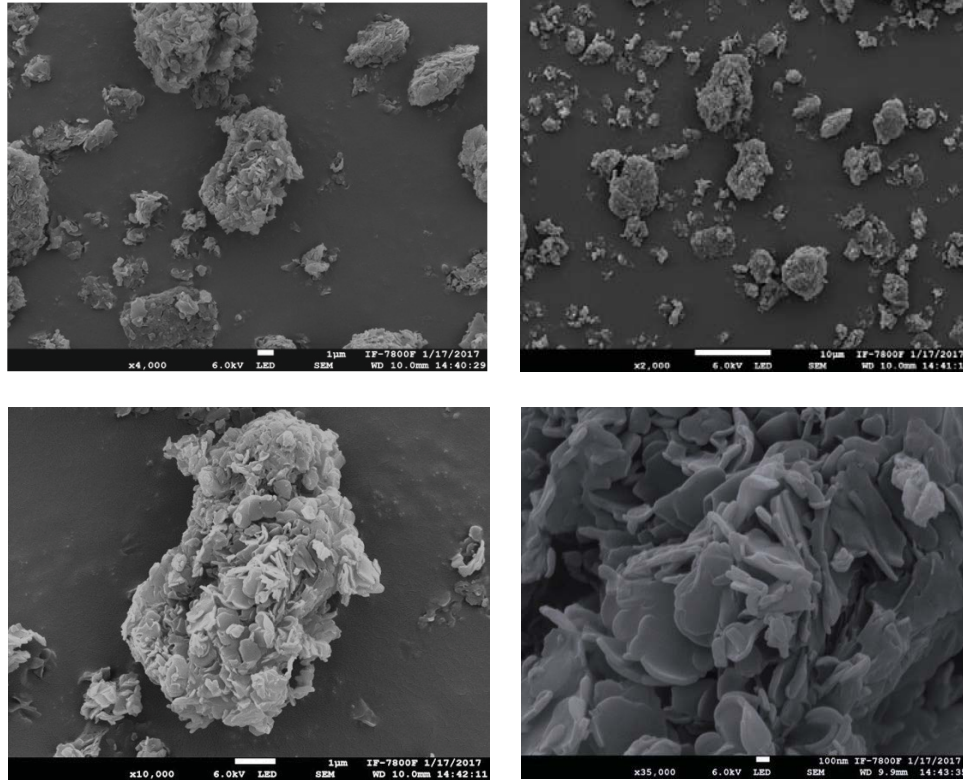


Figura 4.1.6.1.1. Principio activo esomeprazol de magnesio en el microscopio electrónico de barrido.

En la figura 4.1.6.1.1. se observa una imagen de esomeprazol de magnesio puro en el microscopio electrónico de barrido. Se observan estructuras de forma irregular, una especie de obleas que se aglomeran en estructuras de distintos tamaños.

4.1.6.2. Caracterización de la estructura

La figura 4.1.6.2.1. muestra el difractograma del principio activo esomeprazol de magnesio, se puede observar que el principio muestra una parte estructura en semicristalina por algunos picos definidos y una parte amorfa.

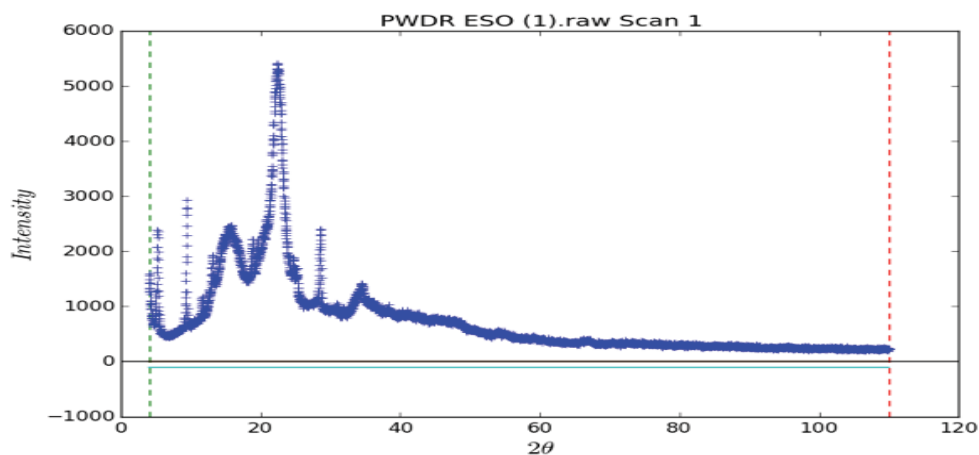


Figura 4.1.6.2.1. Patrón de difracción del esomeprazol de magnesio puro

El patrón de difracción de rayos X reportado para la forma II de esomeprazol se presenta en la figura 4.1.6.2.2.

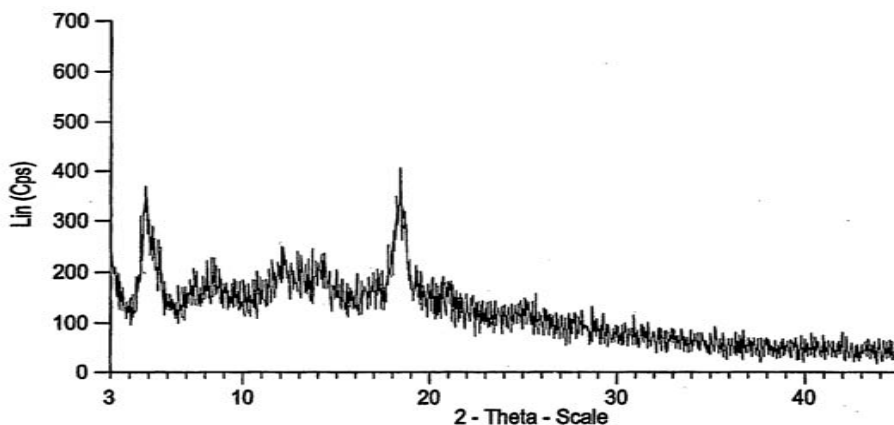


Figura 4.1.6.2.2. Patrón de difracción de esomeprazol trihidratado reportado

La forma II de esomeprazol trihidratado presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye cinco o más picos con 2θ ángulos de 4.82 ± 0.09 , 5.55 ± 0.09 , 7.41 ± 0.09 , 8.60 ± 0.09 , 12.10 ± 0.09 , 14.16 ± 0.09 , 18.47 ± 0.09 y 21.08 ± 0.09 .

Se encontraron dos archivos de estructura reportados para el esomeprazol en la base de datos PDF-4, ambos archivos se compararon con el obtenido experimentalmente. La figura 4.1.6.3. presenta la comparación entre los archivos de estructura reportados y el patrón experimental.

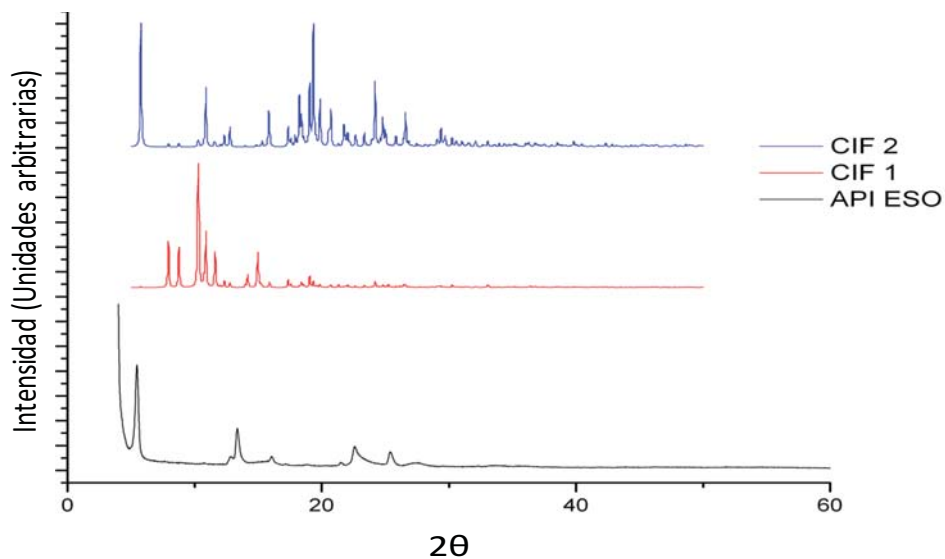


Figura 4.1.6.2.3. Comparación entre archivos de estructura y patrón experimental

Se puede observar que ninguna de las dos estructuras reportadas coincide con el difractograma experimental, por lo que se procedió a realizar la indexación de las principales reflexiones.

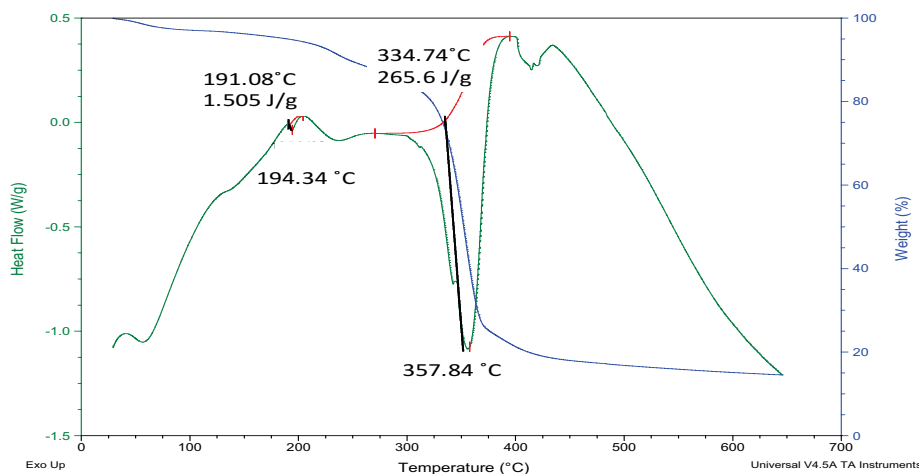
Los resultados de la indexación se presentan en la tabla 4.1.6.2.1.

Tabla 4.1.6.2.1. Resultados de la indexación de las principales reflexiones, así como los índices de Miller correspondientes.

Peak	2-theta	d	FWHM	100.*I/Imax	h	k	l
1)	5.364628	16.459635	0.221692	100.00	1	0	0
2)	12.690703	6.969532	0.190525	3.77	0	3	0
3)	13.260708	6.671204	0.209781	31.60	2	2	0
4)	15.978881	5.541957	0.231136	6.58	2	3	0
5)	21.49305	4.130975	0.251808	2.25	4	1	0
6)	22.475592	3.952557	0.315117	16.94	3	4	0
7)	22.771605	3.901842	0.316886	5.59	4	2	0
8)	23.0019	3.863295	0.318268	2.00	2	5	0
9)	25.331322	3.513065	0.30097	12.00	1	1	1

4.1.6.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.

La figura 4.1.6.3.1. muestra el comportamiento térmico del principio activo esomeprazol de magnesio.



La Figura 4.1.6.3.1. muestra el comportamiento térmico del esomeprazol de magnesio, la calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul).

En la calorimetría diferencial de barrido se observa que el esomeprazol presenta dos picos endotérmicos, el primero en los 194.34 °C con una entalpía de 1.505 J/g y el segundo en 357.84 °C con una entalpía de 265.5 J/g.

El esomeprazol de magnesio presenta un punto de fusión entre 184°C-189°C, lo que coincidiría con el primer pico de entalpía, la variación se podría deber a la presencia de impurezas.

4.1.6.4. Bandas Características del Espectro Raman

En las figuras 4.1.6.4.1. y 4.1.6.4.2. se presentan los espectros Raman reportados (Vrbanec, 2017) y experimental, respectivamente para el esomeprazol puro (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm^{-1} . Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.1.6.4.1. Las bandas reportadas coinciden con las obtenidas experimentalmente.

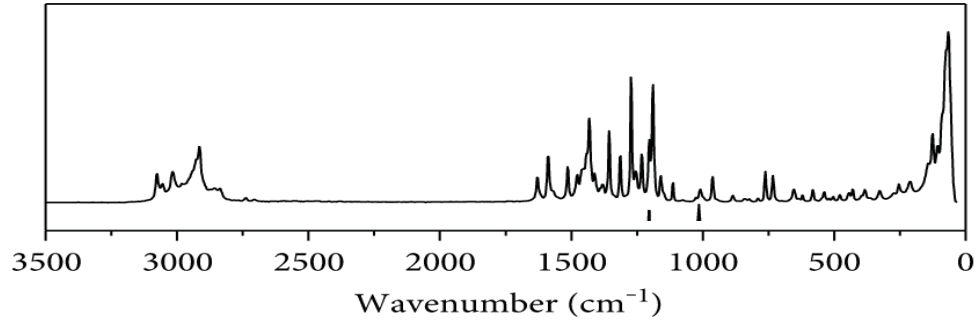


Figura 4.1.6.4.1. Espectro Raman reportado

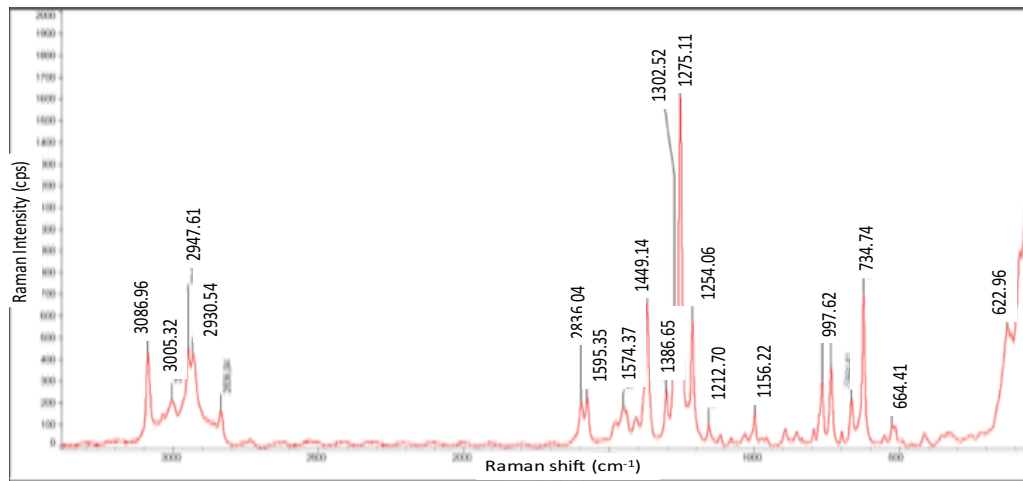


Figura 4.1.6.4.2. Espectro Raman experimental obtenido del esomeprazol de magnesio.

Tabla 4.1.6.4.1. Valores de las bandas principales obtenidas por medio de espectroscopia Raman.

Esomeprazol (API)	Esomeprazol (API)
3086.96	1254.06
3005.32	1212.70
2947.61	1156.22
2930.54	997.62
2836.04	765.75
1595.35	734.74
1574.37	664.41
1449.14	622.96
1386.65	523.29
1302.52	127.29
1275.11	

4.1.7. Caracterización del Omeprazol

4.1.7.1. Tamaño y forma de los cristales.

La figura 4.1.7.1.1. muestra las imágenes del principio activo omeprazol puro, en el microscopio electrónico de barrido.

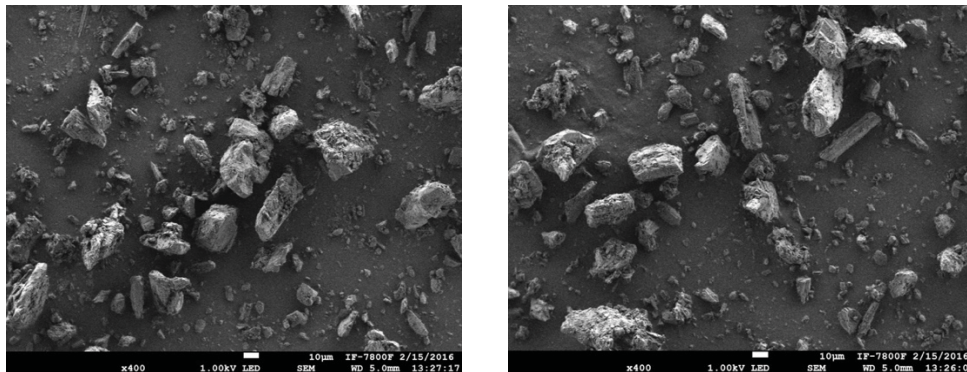


Figura 4.1.7.1.1. Partículas de omeprazol vistas en el SEM.

En la figura 4.1.7.1.1. se observan partículas de omeprazol (Aldrich) tomadas en el SEM de barrido. Se observan partículas sin forma definida, los tamaños varían y se observa poca homogeneidad en las muestras.

4.1.7.2. Caracterización de la estructura cristalina

El primero paso para el refinamiento del Omeprazol y las muestras comerciales, es el identificar un archivo de estructura que corresponda la fase correspondiente, para el caso del principio activo, la figura 4.1.7.2.1. muestra ocho distintos archivos de estructura proyectados, así como el patrón experimental del principio activo. La figura muestra los distintos archivos .CIF, los parámetros de red correspondientes y los difractogramas del principio activo, patente y genérico.

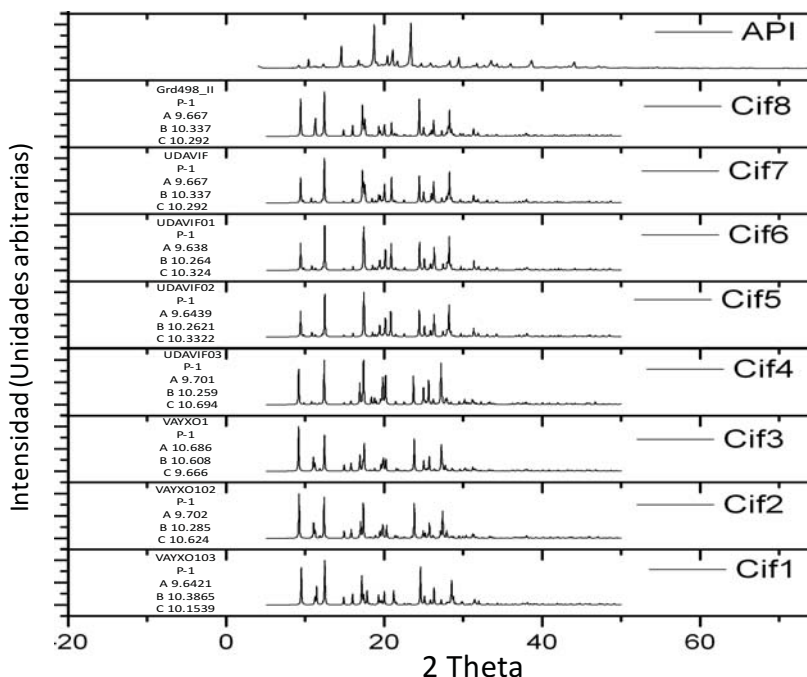


Figura 4.1.7.2.1. Comparación entre archivos de estructura reportados para el omeprazol y patrón experimental.

La forma I S-omeprazol se caracteriza por un pico de difracción de rayos X muy intenso en aproximadamente

9.78, se caracteriza también por reflexiones de relatividad fuerte en: 10.3, 19.9, 21.9 y 23.58 con reflexiones de intensidades relativas media en: 8.08, 12.94, 15.06, 19.54, 23.02 grados en 2 theta. La forma II de S-omeprazol se caracteriza por una reflexión muy intensa en aproximadamente 10.0°; y reflexiones de intensidad media alrededor de 6.42, 7.44, 8.8, 12.9, 19.44, 20.2, 22.92, 29.51 en 2 theta.

Al no encontrar un archivo de estructura que corresponda con el patrón experimental, se procedió a realizar la indexación de las principales reflexiones. La figura 4.1.7.2.2. muestra el patrón de difracción del principio activo con la indexación de las 20 reflexiones principales.

A continuación, se presentan los parámetros de red obtenidos como resultado de la indexación (Tablas 4.1.7.2.1. y 4.1.7.2.2.) presenta la posición calculada de los 20 picos principales, la posición experimental, la distancia entre planos y los índices resultado de la indexación.

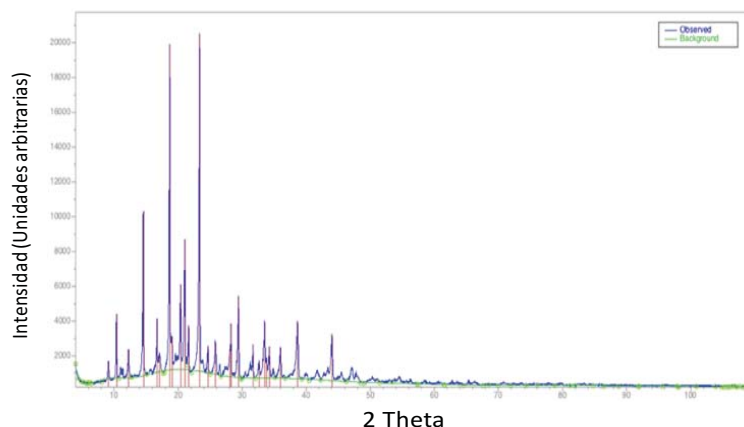


Figura 4.1.7.2.2. Indexación de las reflexiones principales

Tabla 4.1.7.2.1. Parámetros de red obtenidos de la indexación.

$a = 10.3212$ $\alpha = 106.677$
 $b = 8.8063$ $\beta = 111.39$
 $c = 8.3285$ $\gamma = 110.00$
 Volumen = 756.99 \AA^3

Tabla 4.1.7.2.2. Índices de Miller obtenidos para las principales reflexiones.

	2-theta	2-theta exp	$\Delta\theta$	d	h	k	l
1)	10.4324	10.552	0.1194	8.4726	0	2	0
2)	12.2992	12.428	0.1286	7.1905	1	0	1
3)	14.5913	14.726	0.1343	6.0657	0	2	1
4)	16.7503	16.891	0.1408	5.2884	1	2	1
5)	18.7325	18.879	0.1470	4.7331	0	3	1
6)	19.0807	19.229	0.1480	4.6475	2	2	0
7)	20.4228	20.574	0.1516	4.3450	1	3	1
8)	21.0845	21.238	0.1533	4.2101	0	4	0
9)	21.6684	21.823	0.1551	4.0979	2	2	1
10)	23.3779	23.537	0.1595	3.8020	0	4	1
11)	25.8666	26.029	0.1628	3.4416	1	4	1
12)	28.1219	28.293	0.1706	3.1705	2	2	2
13)	28.2957	28.467	0.1710	3.1514	0	5	1
14)	29.4609	29.634	0.1735	3.0294	1	5	1
15)	31.7352	31.913	0.1782	2.8172	0	6	0
16)	33.5437	33.725	0.1817	2.6694	3	2	2
17)	34.2819	34.464	0.1826	2.6136	4	2	0
18)	36.0108	36.197	0.1863	2.4920	3	5	0
19)	38.6393	38.830	0.1908	2.3283	1	4	3
20)	44.0591	44.258	0.1992	2.0536	1	2	4

4.1.7.3. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.

La figura 4.1.7.3.1. muestra el comportamiento térmico del omeprazol.

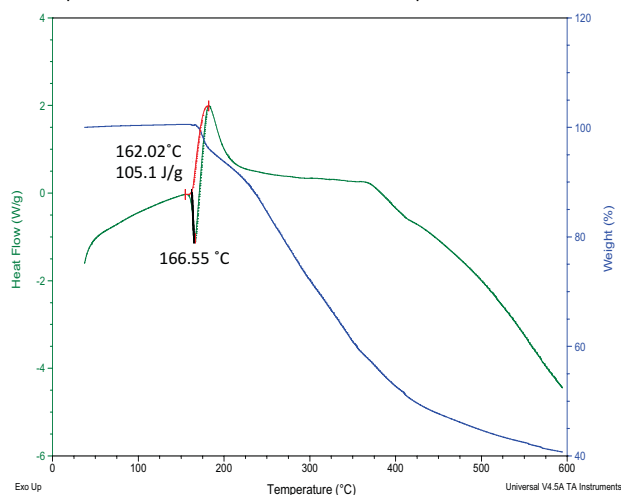


Figura 4.1.7.3.1. DSC (línea verde) y TGA (línea azul).

La calorimetría diferencial de barrido del principio activo del omeprazol presenta una entalpía experimental de 105.1 J/g y un pico endotérmico a 166.55 °C como se observa en la Figura 4.1.6.3.1, el que coincide con el punto de ebullición reportado entre 156.2-157.2° C, la diferencia de 10 grados podría ser por impurezas o diferencias en el tamaño de grano con la muestra reportada.

Se puede observar que a los 600°C todavía queda alrededor de 40% en peso de material, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos en la muestra.

4.1.7.4. Bandas características del espectro Raman

La figura 4.1.7.4.1. presenta el espectro raman reportado para el omeprazol (Damir Sahnic, 2016) y la figura 4.1.7.4.2. muestra el espectro Raman experimental para el principio activo omeprazol con las principales bandas señaladas. La tabla 4.1.6.4.1. muestra un resumen de las bandas. Las bandas reportadas coinciden con las obtenidas experimentalmente.

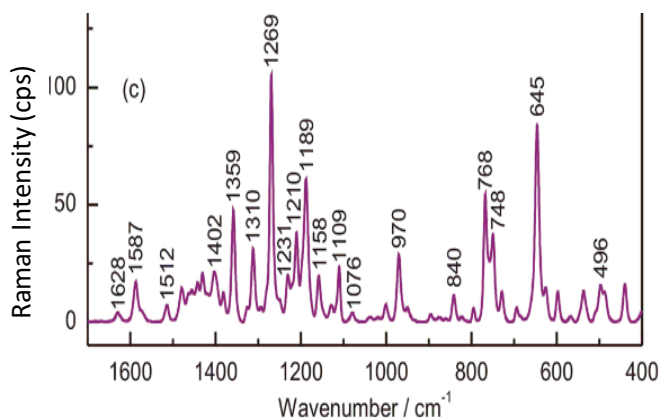


Figura 4.1.7.4.1. Espectro Raman reportado del omeprazol.

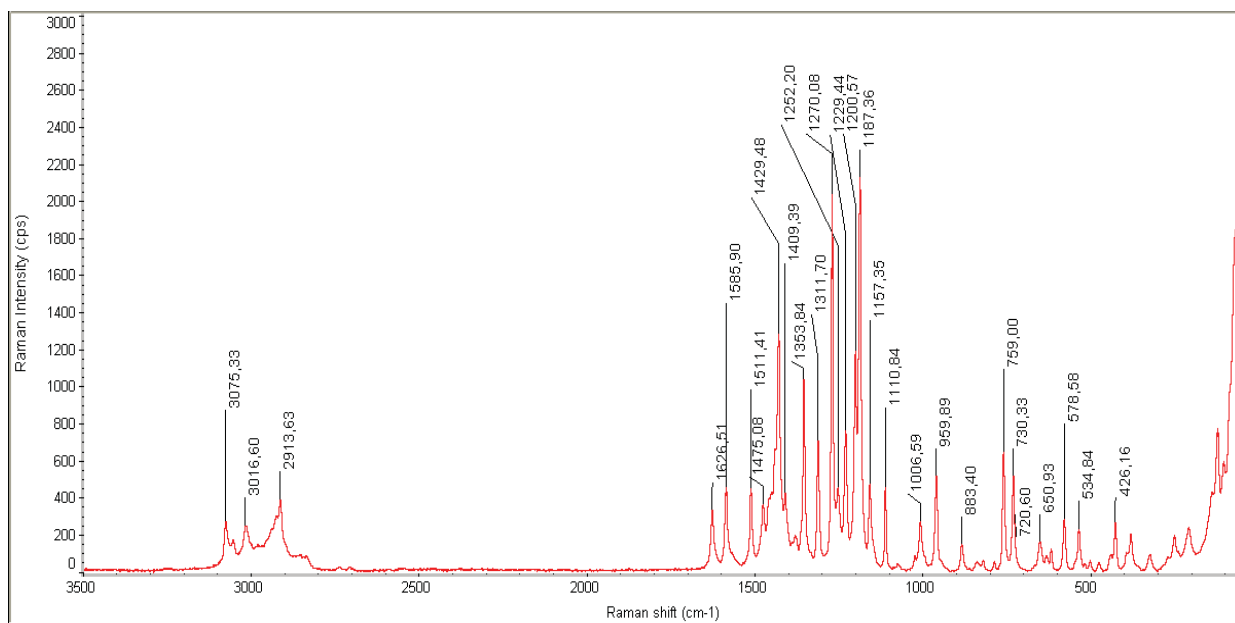


Figura 4.1.7.4.2. Espectro Raman experimental del principio activo omeprazol.

Tabla 4.1.7.4.1. Bandas principales en el espectro Raman

Omeprazol (API)
3075.33
3016.60
2913.63
1626.51
1585.90
1511.41
1475.08
1429.48
1409.39
1353.84
1311.70
1279.08
1252.20
1229.44
1200.57
1187.36
1157.35
1110.84
1006.59
959.89
833.40
759.00
730.33
720.60
650.93
578.58
534.84
426.16

4.2 Medicamentos de Patente y Genéricos

4.2.1 Ácido acetil salicílico

4.2.1.1. Caracterización de la estructura cristalina

4.2.1.1.1. Refinamiento Aspirina patente

La figura 4.2.1.1.1. muestra el resultado del refinamiento Rietveld para la aspirina de patente a, la gráfica 4.2.1.1.1. muestra el patrón de difracción de la tableta de aspirina, el resultado del refinamiento Rietveld, la gráfica de diferencia y la lista de reflexiones.

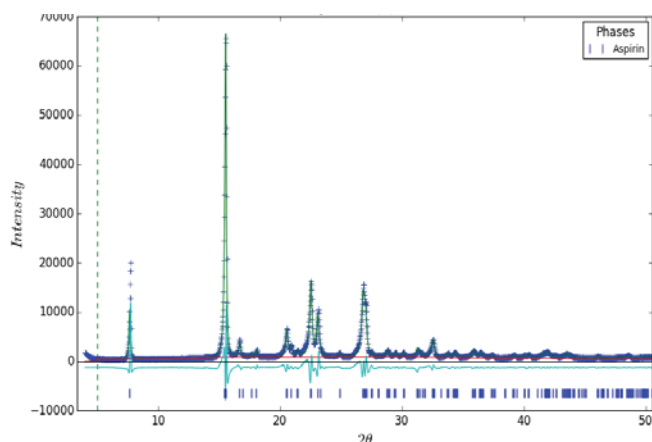


Figura 4.2.1.1.1. Zona de reflexiones principales y refinamiento Rietveld para aspirina de patente.

La tabla 4.2.1.1.1. presenta los principales parámetros de estructura de la aspirina, así como las principales variables refinadas.

Fase	AAS
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P 21/c$
Parámetros de red ($\text{\AA}/^\circ$)	$a = 11.446$
	$b = 6.5960$
	$c = 11.388$
	$\beta = 95.550$
$V (\text{\AA}^3)$	855.739
Z	4
Tamaño dominio	Uniaxial
Ecuatorial	79
Axial	95
Armónicos esféricos	26
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 12$	

En el caso del medicamento de patente, solamente se identificó una fase, la del principio activo, se aprecian diferencias en la orientación preferencial, un problema común en los fármacos.

En el caso de la aspirina de patente se refinaron parámetros para: factor de escala (1), desplazamiento de muestra (1), modelado del tamaño de la muestra (2) y 26 parámetros para modelar la orientación preferencial, generalmente presente en el tipo de muestras farmacéuticas. El wR de .12 se considera aceptable.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 84.4% correspondería al principio activo y un 15.6% a los aditivos contenidos, la diferencia en el contenido y el refinamiento podría deberse a que los aditivos reportados en la formulación (celulosa microcristalina y almidón) podrían estar contenidos en la parte menos cristalina y se podrían haber perdido en la sección considerada como parte del fondo.

4.2.1.1.2 Refinamiento Aspirina genérica

La figura 4.2.1.1.2. muestra el resultado de los refinamientos Rietveld para la aspirina genérica, la gráfica 4.2.1.1.2. muestra el patrón de difracción de la tableta de aspirina, el resultado del refinamiento Rietveld, la gráfica de diferencia y la lista de reflexiones, la gráfica 4.2.1.1.3. es un acercamiento al área de reflexiones principales, los resultados del refinamiento, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

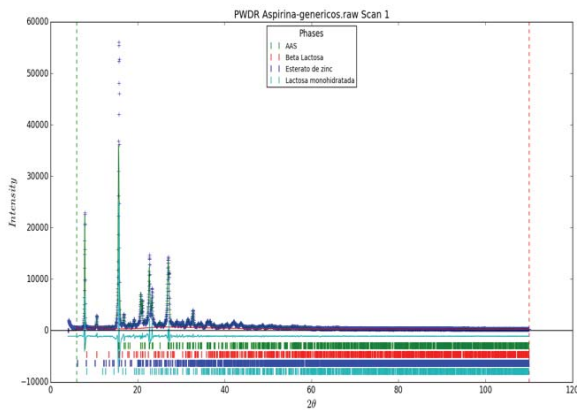


Figura 4.2.1.1.2. Refinamiento de aspirina genérica

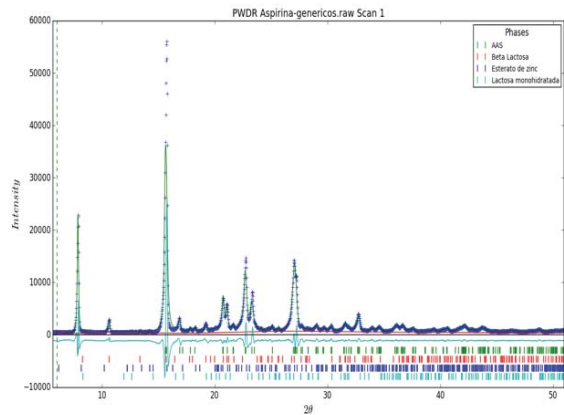


Figura 4.2.1.1.3. Área de reflexiones principales para la aspirina genérica.

La tabla 4.2.1.1.1. muestran las principales variables refinadas y los parámetros refinados.

Tabla 4.2.1.1.1.: Parámetros refinados, variables de importancia refinadas.

Fase	AAS	Lactosa Monohidratada	Beta Lactosa	Ácido estérico
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Fórmula molecular	$C_9H_8O_4$	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$	$C_{18}H_{36}O_2$
Grupo espacial	$P 21/c$	$P 2 1$	$P 2 1$	$P 2 1 / a$
Parámetros de red ($\text{Å}/^\circ$)	$a = 11.446$ $b = 6.5960$ $c = 11.388$ $\beta = 95.550$	$a = 7.9370$ $b = 21.568$ $c = 4.8150$ $\beta = 109.770$	$a = 10.839$ $b = 13.349$ $c = 4.9540$ $\beta = 91.310$	$a = 5.5910$ $b = 7.4040$ $c = 43.990$ $\beta = 94.600$
$V (\text{Å}^3)$	855.739	775.673	716.606	1815.134
Z	4	2	2	4
Contenido en peso (%)	71.5	3.5	20	5
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	46	50	1.1	1
Axial	50	50	1.1	1

Armónicos esféricos	26	2	10	2
wR	0.07	0.08	0.13	0.08
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 12.80$				

Los resultados indicados en la tabla 4.2.1.1.1. muestras que se usaron un total de 30 y 50 parámetros para el refinamiento de las muestras AAS de patente y aspirina genérica, respectivamente.

En el caso del medicamento genérico, se identificaron 4 fases diferentes: AAS, lactosa monohidratada, ácido estérico y beta lactosa, los porcentajes de cada fase se muestran en la tabla 4.2.1.1.1.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 83.2% correspondería al principio activo y un 16.8%, la diferencia en las concentraciones podría explicarse con una diferencia en la formulación o incluso una diferencia en la estimación de las fases, debido a que las fases de la lactosa son consideradas como pobremente cristalinas.

4.2.1.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

4.2.1.2.1. AAS de patente.

La calorimetría diferencial de barrido muestra un pico endotérmico en 136.79 °C con un valor de entalpía de 286.5 J/g ; y un segundo pico endotérmico en 336.33 °C con un valor de entalpía de 281.43 J/g y un pico exotérmico a la temperatura de 454.11 °C, con un valor de entalpía de 1582 J/g. El primer pico endotérmico corresponde con el punto de fusión del AAS, en el polimorfo I.

La figura 4.2.1.1.1. muestra la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría.

La termogravimetría muestra que a los 800°C todavía queda una traza de material, lo que indicaría la presencia de materiales inorgánicos.

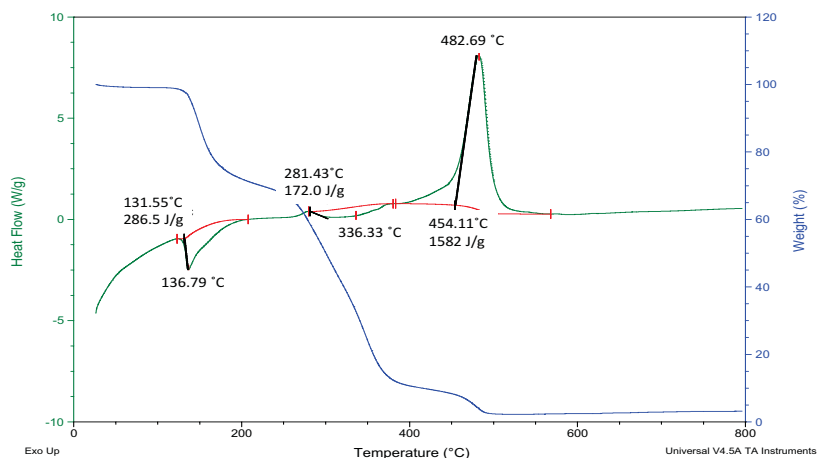


Figura 4.2.1.2.1.1. DSC (verde), TGA (azul) de la aspirina de patente.

4.2.1.2.2. Aspirina genérica.

La calorimetría diferencial de barrido muestra un pico endotérmico en 145.53 °C con un valor de entalpía de 124.6 J/g , un segundo pico endotérmico en 227.44 °C con una valor de entalpía de 6.035 J/g. Y un pico exotérmico en 308.41 °C con una entalpía de 24.01 J/g.

El primer pico endotérmico corresponde con el punto de fusión del AAS, en el polimorfo I.

La figura 4.2.1.2.2.1. muestra la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría.

La termogravimetría muestra que a los 700 °C todavía queda alrededor de 7% de material, lo que indica una presencia de materiales inorgánicos, lo que coincide con el análisis cuantitativo por el método Rietveld, que muestra presencia de esterato de zinc en un 5%.

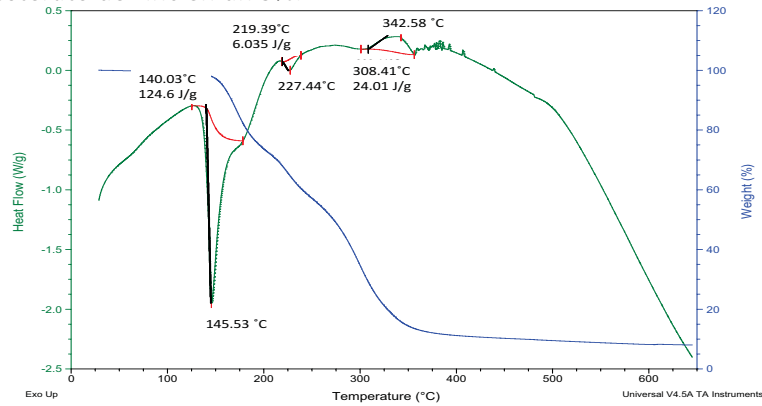


Figura 4.2.1.2.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la aspirina de patente.

4.2.1.3. Bandas Características del Espectro Raman.

4.2.1.3.1. Medicamento de patente

La figura 4.2.1.3.1.1. muestra el espectro Raman de la tableta de medicamento de patente, con las bandas principales indicadas.

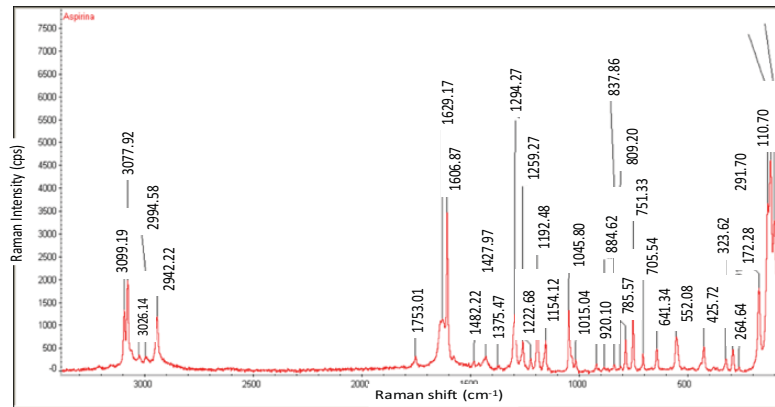


Figura 4.2.1.3.1.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.

4.2.1.3.2. Medicamento genérico

La figura 4.2.1.3.2. muestra el espectro Raman de la tableta de medicamento genérico, con las bandas principales indicadas.

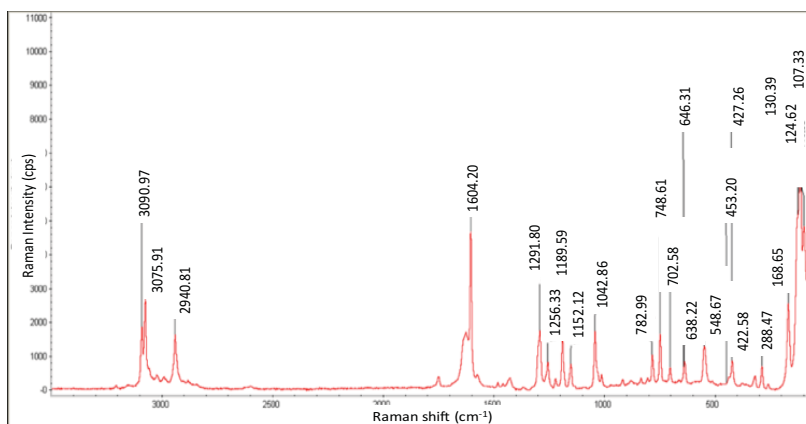


Figura 4.2.1.3.2.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.

La figura 4.2.1.3.2.2. muestra la comparación entre los espectros Raman del principio activo, los medicamentos de patente y genéricos, en un rango de 3500 a 500 cm^{-1} .

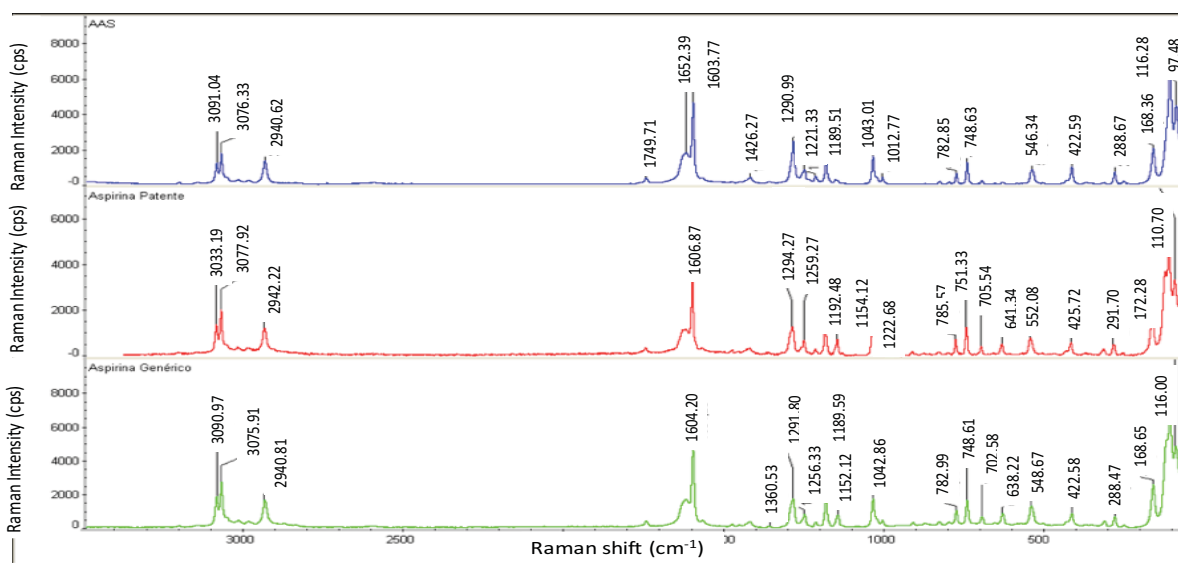


Figura 4.2.1.3.2.2. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (azul), aspirina de patente (roja) y aspirina genérica (verde).

La tabla 4.2.1.3.1. muestra la comparación de las bandas del principio activo AAS, Raman reportado en el interior de las tabletas, los medicamentos de patente y genéricos.

Tabla 4.2.1.3.1. Comparación entre las bandas principales del AAS reportado, medicamento de patente, genérica y asignación de grupos funcionales.

AAS (API)	Raman Reportado Interior	Aspirina Patente	Aspirina Genérica	Asignación
3091.04		3093.19	3090.97	
3076.33		3077.92	3075.91	
		3026.4		
		2994.58		
2940.62		2942.22	2940.81	
1749.71		1753.01		
1625.39		1629.17		
1603.77	1603.2	1606.87	1604.20	v(C=N)
		1482.22		
1426.27	1424.9	1427.97		
	1368.5	1375.47		
1290.99	1290.6	1294.27	1291.80	
1257.57	1256.8	1259.27	1256.33	V(CC) cadenas alifáticas, acíclicos
		1222.68		
1189.51	1190.2	1192.48	1189.59	
		1154.12	1152.12	
1043.01	1044.7	1045.8	1042.86	
1012.77		1015.04		
	918.1	920.1		
	880.7	884.62		
	834.9	837.86		
782.85		785.57	782.99	
748.63	749.2	751.53	748.61	
	703.4	705.54	702.58	
	637.1	641.34	638.22	
546.34	550.2	552.08	548.67	
422.59	423.6	425.72	427.26	
	376.6	323.62	422.58	v(C(alifáticos-S)
288.67	289.7	291.7	288.47	
168.28	169.1	172.28	168.65	Cadenas alifáticas
142.79			130.39	
116.28	118.4	118.7	116.00	
		105.55	107.33	
97.48		102.01	98.58	
69.68		68.63		
		53.87		

Se observa que la espectroscopia del principio activo AAS (API) es casi idéntico al de la aspirina de patente, lo que confirma los resultados del análisis Rietveld y confirma que la aspirina de patente contiene AAS forma I. La espectroscopia del medicamento genérico también confirma la presencia del principio activo AAS en su forma I.

4.2.2 Ampicilina

4.2.2.1. Caracterización de la estructura cristalina

4.2.2.1.1. Ampicilina de Patente

La figura 4.2.2.1.1.1. presenta el difractograma del contenido de la cápsula de patente, el resultado del refinamiento Rietveld, la gráfica de diferencias y la lista de reflexiones. La figura 4.2.2.1.2. presenta un acercamiento en la zona de reflexiones principales.

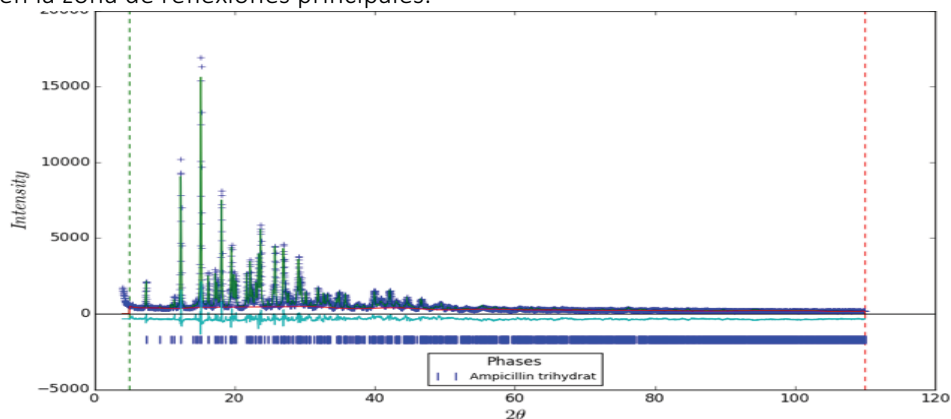


Figura 4.2.2.1.1.1. Refinamiento Rietveld para la ampicilina trihidratada, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

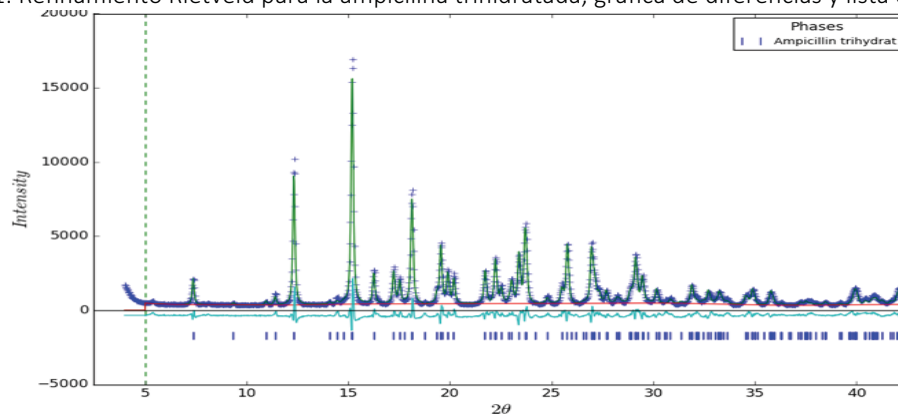


Figura 4.2.2.1.1.2. Zona de reflexiones principales y refinamiento Rietveld para la ampicilina de patente.

Tabla 4.2.2.1.1. principales parámetros de estructura de la ampicilina trihidratada en el archivo de estructura seleccionado AMCILL, así como las principales variables refinadas.

Fase	Ampicilina
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P 21 21 21$
Parámetros de red (Å / $^{\circ}$)	$a = 15.52275$
	$b = 18.92560$
	$c = 6.673750$
$V (\text{Å}^3)$	1960.597
Z	
Tamaño dominio	Uniaxial
Ecuatorial	10.5
Axial	11.7
Armónicos esféricos	16
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 9\%$	

De los resultados indicados en la tabla 4.2.2.1.1. muestra que se utilizaron un total de 21 parámetros para el refinamiento para la ampicilina trihidratada de patente. La mayor parte de estos parámetros se dedicó a tener en cuenta la orientación preferencial (16) que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra, modelado ecuatorial y uniaxial (2), microestabilización isotrópica (1); desplazamiento de muestra (1), y el factor de escala (1). El wR de 0.11 se considera aceptable.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 84.29% correspondería al principio activo y un 15.71% a los aditivos contenidos, la diferencia se podría deber a una mala estimación del fondo y aditivos poco cristalinos.

4.2.2.2. Ampicilina genérica

La figura 4.2.2.2.1. presenta el difractograma de la ampicilina genérica, la gráfica de diferencias y la lista de reflexiones. La tabla 4.2.2.2.1. presenta el número de variable refinadas y los parámetros relevantes refinados.

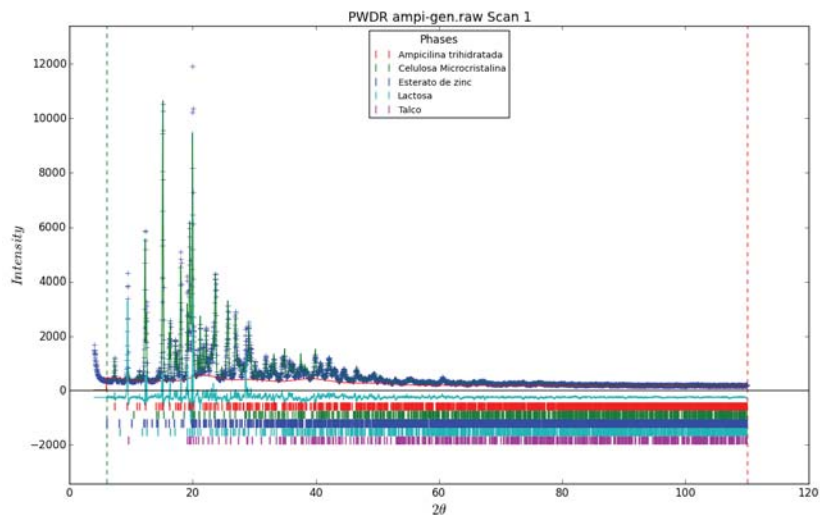


Figura 4.2.2.2.1. Difractograma de ampicilina genérica, resultado de refinamiento Rietveld, gráfica de diferencias y lista de reflexiones para 5 fases identificadas.

Tabla 4.2.2.2.1. Tabla con resultado de refinamiento Rietveld para ampicilina genérica

Fase	Ampicilina	Lactosa monohidratada	Celulosa microcristalina	Talco	Ácido esteárico
Grupo espacial	$P 21/c$	$P 2_1$	$P 1$	$C 2/c$	$P 21/a$
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Fórmula molecular	$C_{16}H_{19}N_3O_4 \cdot S_1$	$C_{12}H_{24}O_{12}$	$C_{12}H_{20}O_{10}$	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$	$C_{18}H_{36}O_2$
Parámetros de red ($\text{\AA}/^\circ$)	$a = 11.446$ $b = 6.5960$ $c = 11.388$ $\beta = 95.550$	$a = 7.93700$ $b = 21.568$ $c = 4.8150$ $\beta = 109.770$	$a = 10.400$ $b = 6.7170$ $c = 5.9620$ $\alpha = 80.370$ $\beta = 118.08$ $\gamma = 114.800$	$a = 5.2600$ $b = 9.1000$ $c = 18.810$ $\beta = 100.080$	$a = 5.5910$ $b = 7.4040$ $c = 43.990$ $\beta = 94.600$
$V (\text{\AA}^3)$	855.739	775.673	416.486	886.462	1815.134
Contenido en peso (%)	46.6	18.7	18.4	8.1	8.2
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	69	351	5	2	28
Axial	97	226	5	4	10

Armónicos esféricos	18	4	16	18	12
wR	0.07	0.08	0.06	0.05	0.08
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 12.80$					

Los resultados indicados en la tabla 4.2.2.2.1. muestra que se utilizaron un total de 88 parámetros para el refinamiento para la ampicilina trihidratada genérica.

El medicamento presenta 5 fases distintas, una que corresponde al principio activo ampicilina trihidratada y 4 que corresponden a distintos excipientes: Lactosa, ácido esteárico, talco y celulosa microcristalina.

Al identificar las fases se refinaron un total de 88 parámetros, correspondientes a la modelación del tamaño de dominio de la muestra (2 por fase), desplazamiento de muestra (1 por fase), el factor de escala (1 por fase). Se utilizaron un total de 68 parámetros para modelar la orientación preferencial de todas las muestras.

El wR de 0.128 se considera aceptable, sobre todo al tomar en cuenta el wR de cada muestra.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 67.91% correspondería al principio activo y un 32.09% a los aditivos contenidos, la diferencia se podría deber a una mala estimación del fondo y aditivos poco cristalinos.

4.2.2.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

4.2.2.2.1. Ampicilina patente

La figura 4.2.2.2.1. muestra la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría.

La tableta de ampicilina patente presenta 2 picos endotérmicos, el primero se encuentra a los 114.55 °C con una entalpía de 398.4 J/g, correspondiente al punto de ebullición de las tres moléculas de agua.

El segundo pico se localiza a los 206.70 °C con una entalpía de 96.61 J/g, que corresponde al punto de fusión de la ampicilina reportado en 215 °C. La diferencia entre los puntos de fusión podría deberse a la presencia de impurezas.

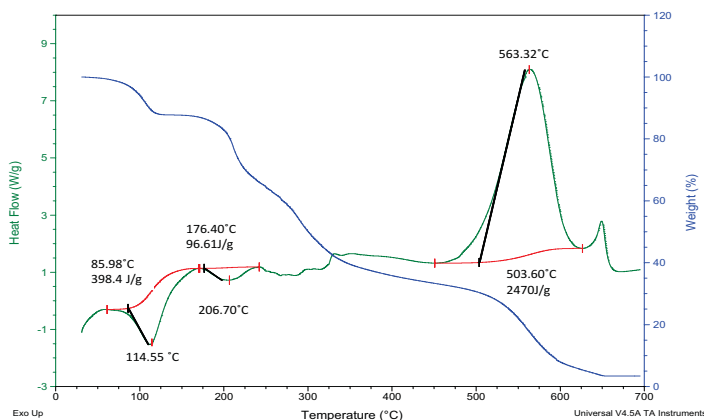


Figura 4.2.2.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la ampicilina de patente.

4.2.2.2.2. Ampicilina genérica

La figura 4.2.2.2.2. muestra la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría.

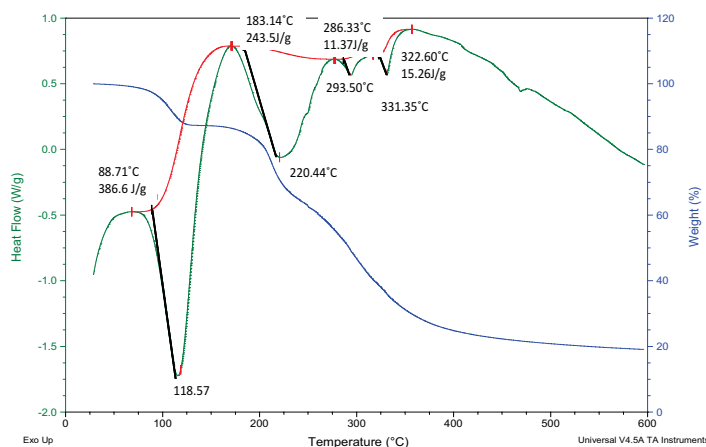


Figura 4.2.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la ampicilina genérica.

La ampicilina genérica presenta múltiples picos endotérmicos. El primero pico endotérmico se presenta en 118.57°C con una entalpía de fusión de 386.6 J/g lo que corresponde con la evaporación de las 3 moléculas de agua.

El segundo pico endotérmico se presenta en 220.44 °C con una entalpía de fusión de 253.5 J/g lo que corresponde con la temperatura de fusión de la ampicilina 215 °C.

El tercer pico endotérmico se presenta en 293.5 °C con una entalpía de fusión de 11.37 J/g lo que podría corresponder con la entalpía de fusión de la celulosa microcristalina reportada a 270 °C.

El cuarto pico endotérmico se presenta en 331.35 °C con una entalpía de fusión de 15.26 J/g con una entalpía de 15.26 J/g.

4.2.2.3. Bandas características del espectro Raman.

4.2.2.3.1. Medicamento de patente

Resultados de Espectroscopia Raman

Las figuras 1, 2 y 3 corresponden a la espectroscopia Raman de la ampicilina de patente, genérica y los espectros sobrepuestos con el del principio activo. La tabla presenta las bandas encontradas en cada una de las espectroscopias.

La figura 4.2.2.3.1. muestra el espectro Raman de la tableta de medicamento de patente, con las bandas principales indicadas.

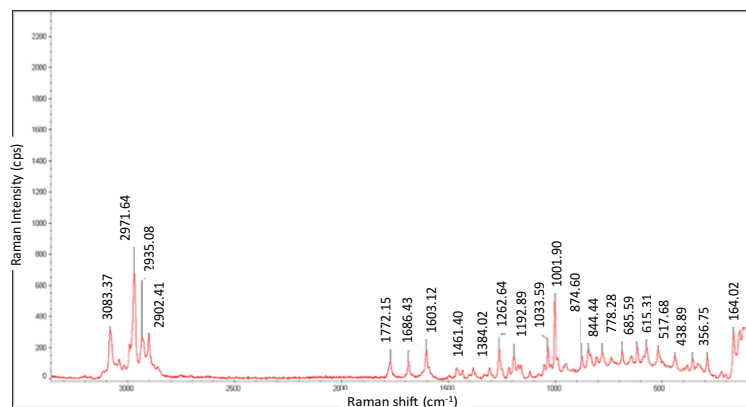


Figura 4.2.2.3.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.

4.2.2.3.2. Medicamento genérico

La figura 4.2.2.3.2. muestra el espectro Raman de la tableta de medicamento genérico, con las bandas principales indicadas.

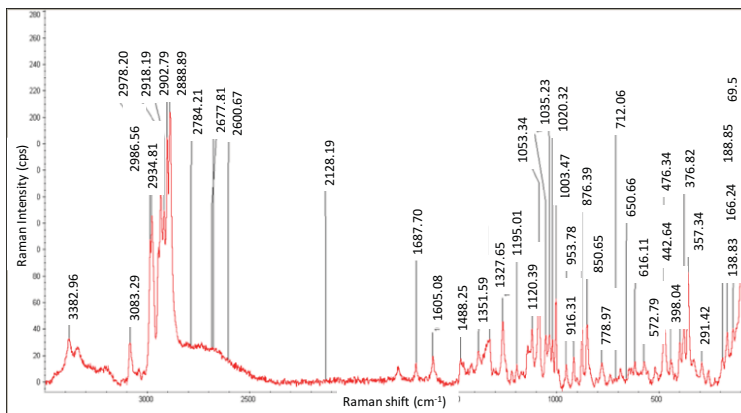


Figura 4.2.2.3.2. Espectroscopia Raman de medicamento genérico.

La figura 4.2.2.3.3. muestra la comparación entre los espectros Raman del principio activo, los medicamentos de patente y genéricos, en un rango de 3500 a 500 cm^{-1} .

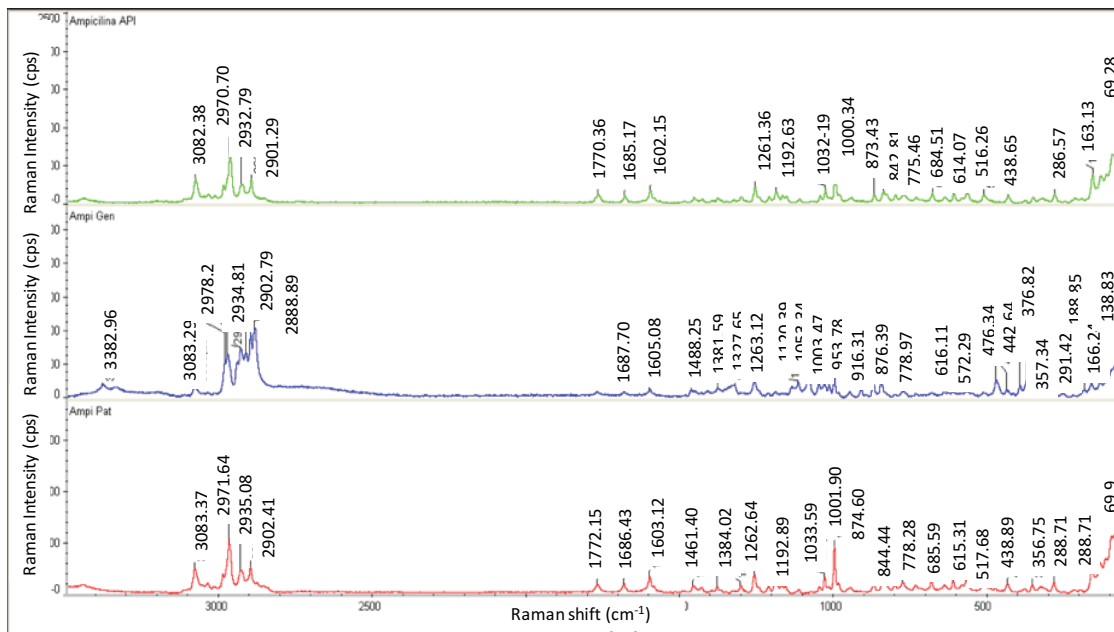


Figura 4.2.2.3.3. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (verde), ampicilina de patente (roja) y aspirina genérica (azul).

La tabla 4.2.2.3.1. Comparación de las bandas del principio activo ampicilina, la ampicilina de patente y la genérica.

Ampicilina (API)	Ampicilina Patente	Ampicilina Genérica
		3382.96
3082.38	3083.37	3083.29
		2986.56
2970.70	2971.64	2978.20
2932.79	2935.08	2934.81
		2918.19
2901.29	2902.41	2902.79
		2888.89
1770.36	1772.15	1750.24
1685.17	1686.43	1687.70
1602.15	1603.12	1605.08
	1461.40	1468.25
1382.15	1384.02	1381.59
		1327.53
1304.35	1307.26	
1261.36	1262.64	1263.12
1192.52	1192.89	1195.01
		1120.39
		1086.50
1032.32	1033.59	1035.23
1000.54	1001.90	1003.46
	948.76	
872.66	874.60	876.39
843.72	844.44	850.65
778.10	778.28	778.97
735.90		
684.51	685.59	
614.07	615.31	616.11
570.39	571.68	572.79
516.30	517.39	
		476.39
436.87	438.89	
		376.82
	356.75	357.34
286.92	287.73	291.42
163.13	164.02	166.24
135.37	136.86	138.83
		69.50

La tabla que contiene las bandas características muestra que los medicamentos de patente y genérica contienen el principio activo ampicilina trihidratada.

La espectroscopia del principio activo y de la ampicilina de patente son similares, lo que coincide con el resultado obtenido en el refinamiento Rietveld realizado a ambas muestras, donde se indica una cantidad casi un total del principio activo en el medicamento de patente.

4.2 Medicamentos de patente y genéricos

4.2.3. Atorvastatina

4.2.3.1. Caracterización de la estructura cristalina

4.2.3.1.1. Refinamiento de Atorvastatina de patente:

La figura 4.2.3.1.1.1. Presenta los resultados del refinamiento Rietveld para la atorvastatina de patente, la gráfica de diferencias y la lista de reflexiones.

Al no contar con un archivo de estructura reportado para la atorvastatina, se creó uno a partir de la indexación de las reflexiones principales con el programa Expo.

Los resultados del refinamiento y de cada una de las fases identificadas se muestra en la tabla 4.2.3.1.1.1

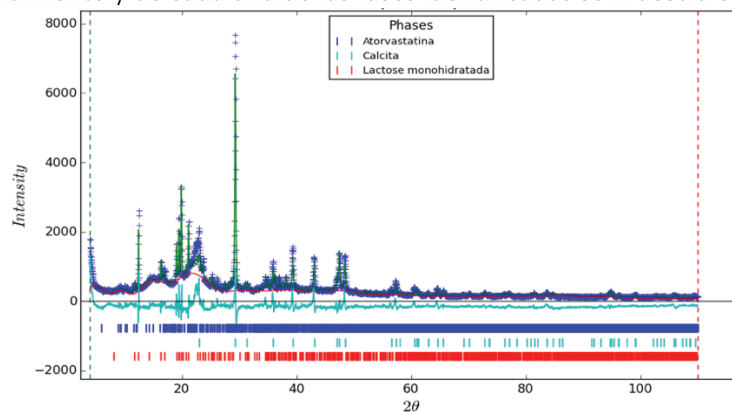


Figura 4.2.3.1.1.1. Resultados de refinamiento Rietveld para atorvastatina de patente.

La tabla 4.2.3.1.1.1. presenta los principales parámetros de estructura de la atorvastatina de patente, así como las principales variables refinadas.

Fase	Atorvastatina	Lactosa Monohidratada	Calcita
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Trigonal
Fórmula molecular	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	$C_{12}H_{24}O_{12}$	$CaCO_3$
Grupo espacial	$P 1$	$P 2_1$	$R -3 c$
Parámetros de red ($\text{\AA}/^\circ$)	$a = 9.8880$ $b = 29.656$ $c = 5.4570$ $\alpha = 94.289$ $\beta = 105.32$ $\gamma = 95.740$	$a = 7.7772$ $b = 21.581$ $c = 4.8172$ $\beta = 74.061$	$a = 4.9890$ $c = 17.062$
$V (\text{\AA}^3)$	1598.91	808.53	367.78
Contenido en peso (%)	30.2	39.7	30.1
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	64	129	54
Axial	51	130	179
Armónicos esféricos	12	10	14
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 9.67$			

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 26.63% correspondería al principio activo y un 73.37% a los aditivos contenidos, los resultados se consideran consistentes con los obtenidos en el refinamiento Rietveld.

La figura 4.2.3.1.2. 1muestra el resultado de los refinamientos Rietveld para la atorvastatina genérica, muestra el patrón de difracción de la tableta de aspirina, el resultado del refinamiento Rietveld, la gráfica de diferencia y la lista de reflexiones.

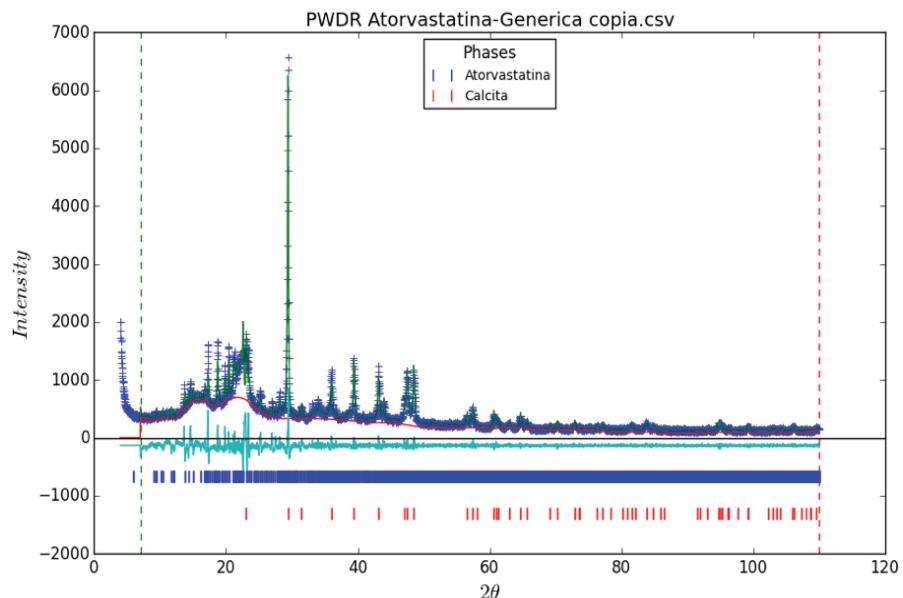


Figura 4.2.3.1.1.2. Refinamiento Rietveld para atorvastatina genérica, gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

La tabla 4.2.3.1.1. muestra las fases identificadas, las principales variables refinadas y los parámetros refinados.

Tabla 4.2.3.1.1.1. Variables de importancia refinadas, parámetros refinados.

Fase	Atorvastatina	Calcita
Sistema cristalino	Monoclínico	Trigonal
Fórmula molecular	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	$CaCO_3$
Grupo espacial	$P1$	$R -3 c$
Parámetros de red (Å/ °)	$a = 9.8888$ $b = 29.656$ $c = 5.4570$ $\alpha = 94.2899$ $\beta = 105.32$ $\gamma = 95.74$	$a = 4.989$ $c = 17.06$
V (Å ³)	1598.91	367.78
Contenido en peso (%)	70	30
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	15	190
Axial	80	160
Armónicos esféricos	14	8
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 10.41$		

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 26.22% correspondería al principio activo y un 73.78% a los aditivos contenidos, la diferencia en la cuantificación podría deberse a que el API presenta una forma poco cristalina y la cuantificación de los aditivos podría verse afectada.

La atorvastatina de patente presenta la reflexión más intensa en 29.35 y reflexiones secundarias en: 12.46, 19.16, 19.86, 20.02, 21.17, 23.07, 35.77, 39.40, 43.17, 47.57, 40.52.

La atorvastatina genérica presenta la reflexión más intensa en: 29.46 y reflexiones secundarias en: 13.7, 14.69, 17.20, 18.79, 35.88, 39.49, 43.28, 47.67, 48.64.

La figura 4.3.2.1.1.3 presenta la comparación entre los difractogramas obtenidos para el principio activo y las presentaciones de atorvastatina de patente y genérica y la figura 4.3.2.1.1.4 muestra las reflexiones principales en las tres presentaciones, las primeras reflexiones de 8 a 12 en 2θ se presentan como reflexiones muy débiles en los casos de patente y genérico, las reflexiones en 17 y 19 aparecen en los dos casos, la zona de reflexiones presente en el API de entre 21 a 24, aparece en los medicamentos de patente y genérico de forma amorfa.

La reflexión más fuerte presente en el medicamento de patente y genérico en $2\theta=29$ no pertenece al principio activo. Podría atribuirse a un aditivo en ambos casos.

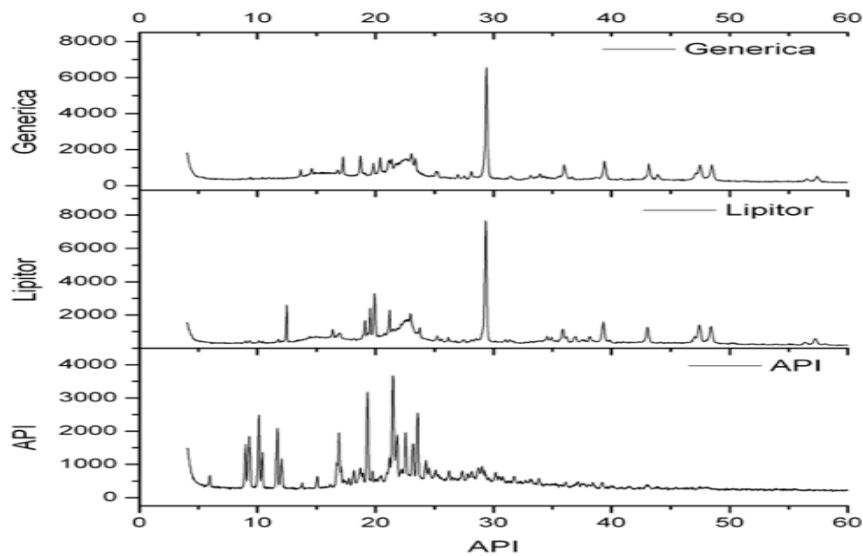


Figura 4.3.2.1.1.3 Comparación entre los difractogramas obtenidos para el principio activo y las presentaciones de atorvastatina de patente y genérica

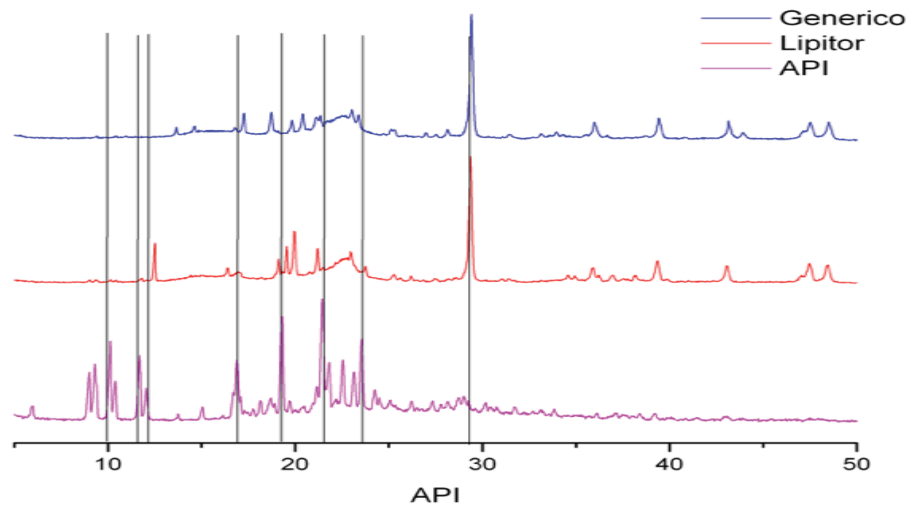


Figura 4.3.2.1.1.4 Muestra las principales reflexiones en las presentaciones de principio activo (rosa), medicamento de patente Lipitor (rojo) y medicamento genérico (azul).

4.2.3.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

4.2.3.2.1. Medicamento de Patente

La figura 4.2.3.2.1. presenta la calorimetría diferencial de barrido del medicamento de patente.

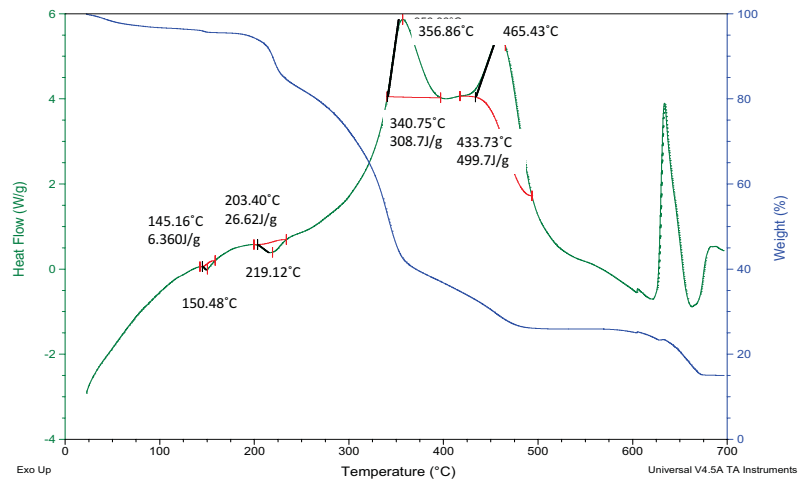


Figura 4.2.3.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la atorvastatina de patente.

La atorvastatina de patente presenta dos picos endotérmicos en 150.90 °C con una entalpía de 6.502 J/g, el segundo en 221.12 °C de 39.25 J/g. A partir de los 300 °C se presentan tres picos exotérmicos a las temperaturas de 353.18 °C, 466.73 °C, 633.75 °C.

Se observa la presencia de un 30% de material inorgánico en la muestra, lo que coincide con el porcentaje obtenido para la calcita en el refinamiento Rietveld.

La figura 4.2.3.1.2. presenta la calorimetría diferencial de barrido del medicamento genérico.

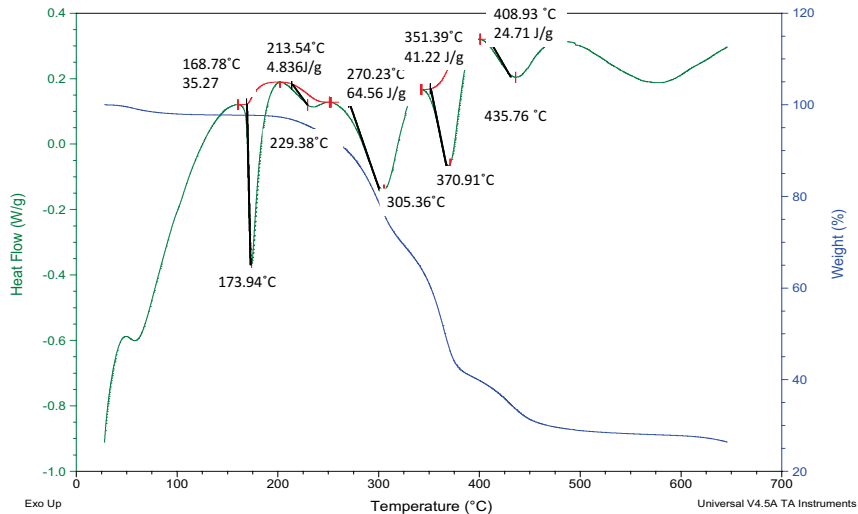


Figura 4.2.3.1.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) de la atorvastatina genérica.

La atorvastatina genérica presenta 5 picos endotérmicos, el primero en 173.94 °C con una entalpía de 35.25 J/g, el segundo en 229.38 °C de 4.836 J/g, el tercero en 305.36 °C con una entalpía de 64.56 J/g, el cuarto en 370.91 °C con una entalpía de 41.22 J/g y un quinto en 435.76 °C con 24.71 J/g.

Se observa la presencia de un 30% de material inorgánico en la muestra, lo que coincide con el porcentaje obtenido para la calcita en el refinamiento Rietveld.

La atorvastatina reportada presenta dos picos endotérmicos característicos, el primero está indicada en 143.66 °C con una entalpía reportada por 14.03 J/g, el segundo pico endotérmico se presenta en 195.92 °C con una entalpía de 18.39 J/g.

4.2.3.3. Bandas Características del Espectro Raman.

4.2.3.3.1. Medicamento de patente

La figura 4.2.3.3.1.1. presenta la espectroscopia Raman para la atorvastatina de patente con las bandas principales indicadas.

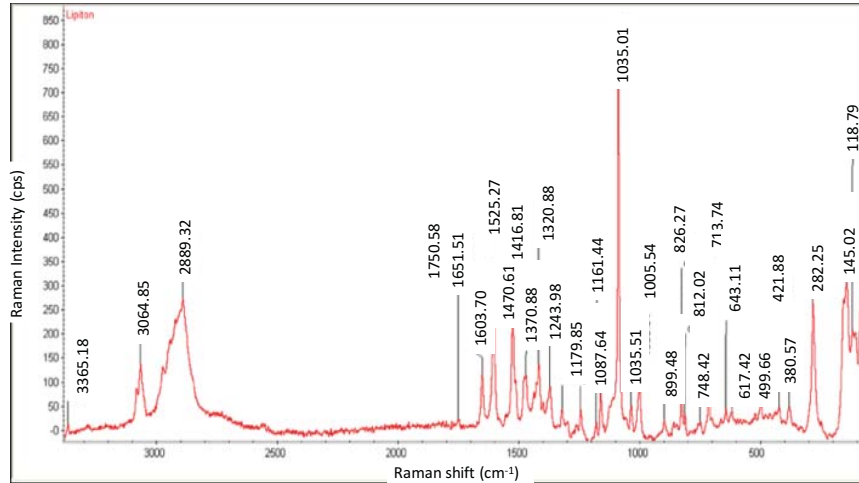


Figura 4.2.3.3.1.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.

4.2.3.3.1. Medicamento genérico

La figura 4.2.3.3.1.2. muestra el espectro Raman de la tableta de medicamento genérico, con las bandas principales indicadas.

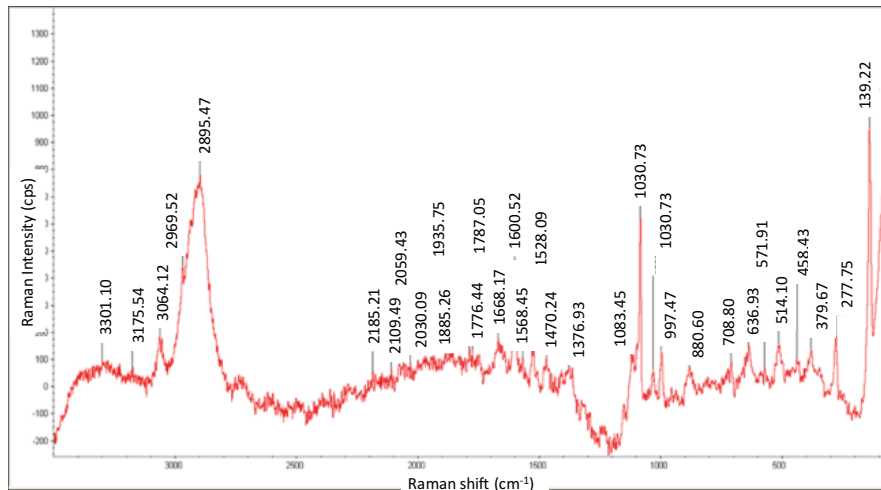


Figura 4.2.3.3.1.2.. Espectroscopia Raman de medicamento genérico.

La figura 4.2.3.3.1.3. presenta la comparación entre las espectroscopias del principio activo y los medicamentos de patente y genéricos, la tabla 4.2.3.3.1.1. muestra la comparación entre las bandas.

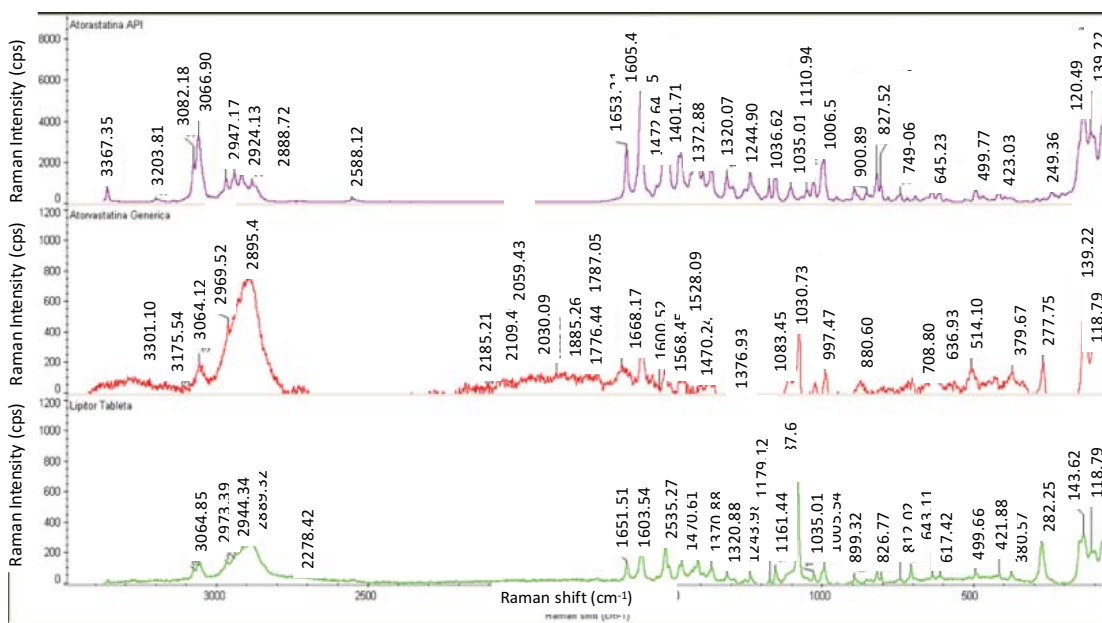


Figura 4.2.3.3.1.3. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (morado), atorvastatina de patente (verde) y atorvastatina genérica (roja).

La tabla 4.2.3.3.1.2. muestra la comparación de las bandas del principio activo atorvastatina, la atorvastatina de patente y la atorvastatina genérica.

Tabla 4.2.3.3.1.2. Comparación entre las bandas de espectroscopia Raman.

Atorvastatina (API)	Atorvastatina Patente	Atorvastatina Genérica
3367.35	3365.18	3301.10
3082.18		3175.54
3066.9	3064.85	3064.12
2974.68		
2947.68		
2924.13		2969.52
2889.72	2889.32	2896.57
	1750.58	2185.21
1653.21	1651.51	2109.49
1605.45	1603.7	2059.43
		2030.09
		1935.75
		1885.26
		1787.05
		1776.44
		1668.17
		1600.52
		1568.45
1526.75	1525.27	1528.09
1472.64	1470.61	1470.24
1418.31		
1401.71	1416.81	
1372.88	1370.88	
1322.07	1320.88	1376.93
1244.9	1243.98	
1182.22	1179.85	
1162.94	1161.44	1119.95
1110.94	1087.84	1083.45
1036.62	1035.01	1030.73
1001.85	1000.54	997.47
900.89	899.48	880.60
827.52	826.27	
813.35	812.02	
	748.42	
	713.74	
645.23	643.11	
	617.42	
499.77	499.96	
	421.88	
	380.57	
144.07	282.25	
120.49	143.62	
	118.79	

El principio activo de atorvastatina y el medicamento de patente muestra similitud en la mayoría de las bandas, las bandas sobrantes pertenecen a los aditivos agregados.

La ampicilina genérica presenta también las bandas correspondientes al principio activo, entre otras bandas, de acuerdo a las calorimetrías analizadas, es posible que el medicamento genérico cuente con múltiples excipientes.

4.2 Medicamentos de patente o genéricos

4.2.4. Ciprofloxacino

4.2.4.1. Caracterización de la estructura cristalina

4.2.4.1.1. Ciprofloxacino de patente

El primero paso para el refinamiento del ciprofloxacino y las muestras comerciales, es el identificar un archivo de estructura. CIF que corresponda la fase correspondiente.

Para el caso del principio activo y para el medicamento de patente, se utilizó el archivo CSD UHITOV01, CCDC757817, para el caso del medicamento de patente, no se encontró un archivo de estructura que correspondiera al difractograma experimental.

La figura 4.2.4.1.1. muestra los distintos archivos CIF., los parámetros de red correspondientes y los difractogramas del principio activo, patente y genérico.

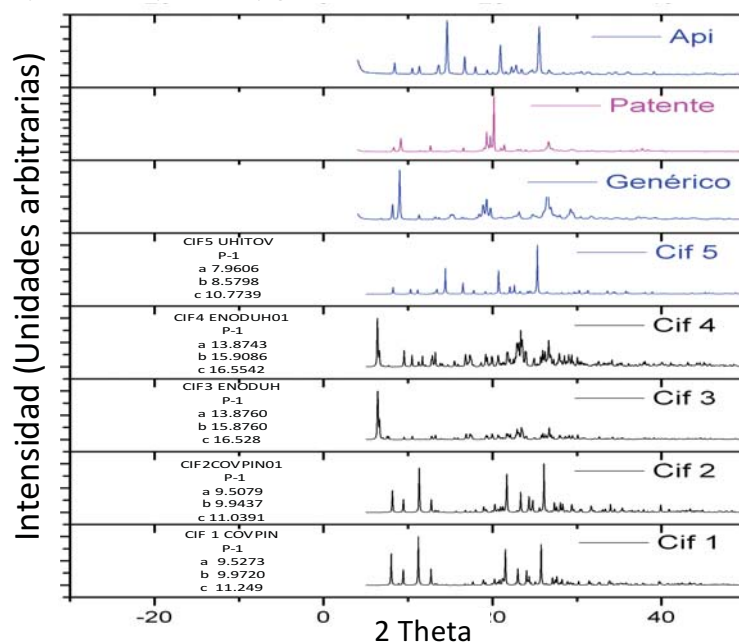


Figura 4.2.4.1.1. Difractograma de archivos de estructura reportados para el ciprofloxacino y comparación con difractogramas experimentales para principio activo, medicamento de patente y genérico.

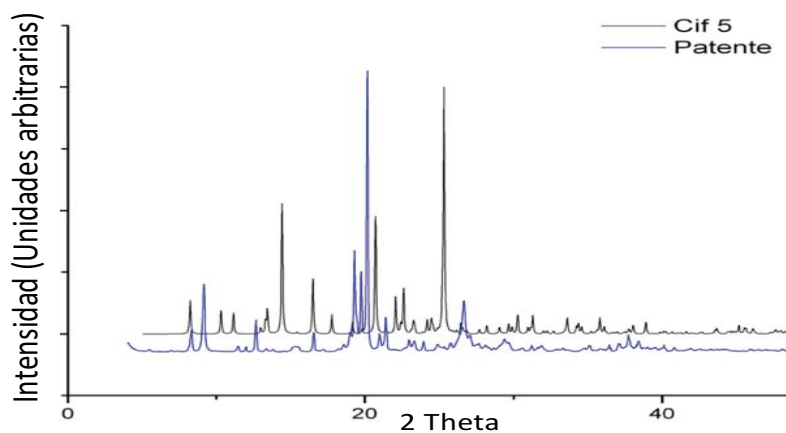


Figura 4.2.4.1.2. Diffractograma de ciprofloxacino de patente y archivo UHITOV01

4.2.4.1.2. Ciprofloxacino genérico

La figura 4.2.4.1.2.3. muestra el resultado del refinamiento del ciprofloxacino genérico, la gráfica de diferencias y la lista de reflexiones.

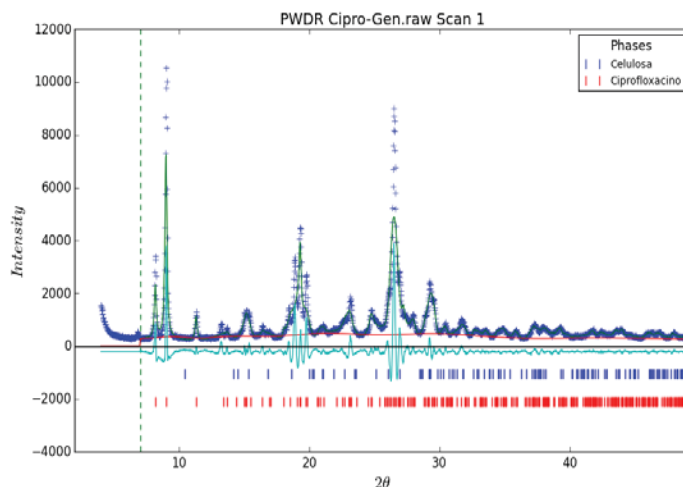


Figura 4.2.4.1.2.3. Refinamiento Rietveld de ciprofloxacino genérico.

Los resultados del refinamiento, las variables relevantes y las fases encontradas se muestran a continuación en la tabla 4.2.4.1.2.1.

Tabla 4.2.4.1.2.1. Variables de importancia refinadas, parámetros refinados para ciprofloxacino genérico

Fase	Ciprofloxacino	Celulosa Microcristalina
Fórmula molecular	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	$(C_6H_{10}O_5)_n$
Grupo espacial	$P 1 2 1 / c 1$	$P 1$
Parámetros de red ($\text{\AA} / ^\circ$)	$a = 12.9209$	$a = 10.4000$
	$b = 19.6385$	$b = 6.7170$
	$c = 7.00260$	$c = 5.9620$
	$\beta = 90.671$	$\alpha = 80.370$
		$\beta = 118.08$
$V (\text{\AA}^3)$	1776.768	416.486
Z		
Contenido en peso (%)	46.6	18.4
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	50	3
Axial	7	3
Armónicos esféricos	20	12
Contenido (wt%)	69.1	30.9
wR	0.1	0.08
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 12$		

Gran parte de los parámetros refinados se dedicaron a la modelación de la orientación preferencial que normalmente está presente en muestras farmacéuticas. Los parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra (desplazamiento de muestra, y el factor de escala. El wR de 0.12 se considera aceptable.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 72.68 % correspondería al principio activo y un 27.32 % a los aditivos contenidos, los resultados se consideran consistentes con los obtenidos en el refinamiento Rietveld.

4.2.4.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

4.2.4.2.1. Medicamento de patente

La Figura 4.2.4.2.1.1. presenta la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría.

La calorimetría diferencial de barrido presenta un pico endotérmico en 272 °C con una entalpía de fusión de 270.3 J/g.

El ciprofloxacino presenta una temperatura de fusión de entre 265 – 268 °C, lo que coincide con el punto de fusión del ciprofloxacino. Después de 500 °C queda alrededor de un 12% de material, lo que indica la presencia de material inorgánico.

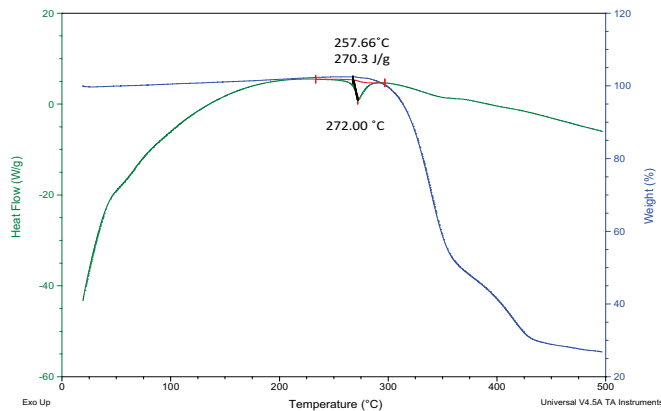


Figura 4.2.4.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para ciprofloxacino de patente.

4.2.4.2.2. Ciprofloxacino genérico

La figura 4.2.4.2.2.1. presenta la calorimetría del ciprofloxacino genérico, la calorimetría diferencial de barrido presenta tres picos endotérmicos a las temperaturas de 152.52 °C, 215.96 °C, 327.40 °C, con entalpías de 103.6 J/g, 110.2 J/g y 141.8 J/g. El ciprofloxacino presenta una temperatura de fusión de entre 265 – 268 °C y la celulosa microcristalina 260 – 270 °C.

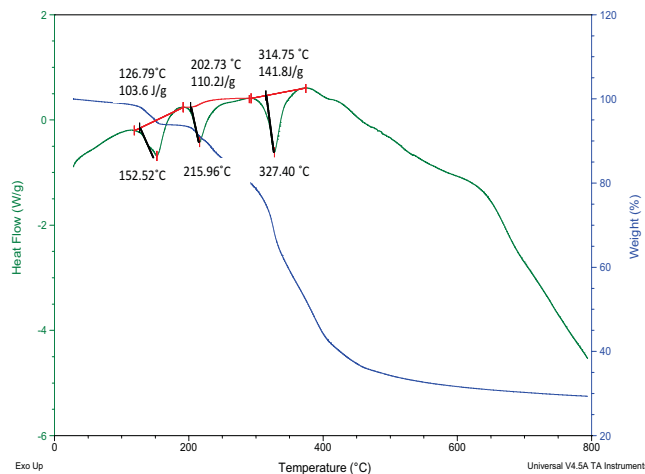


Figura 4.2.4.2.2.1 Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para ciprofloxacino genérica.

4.2.4.4. Bandas características del espectro Raman

La figura 4.2.4.4.1. presenta la espectroscopia Raman del ciprofloxacino de patente con las bandas principales señaladas.

4.2.4.4.1. Ciprofloxacino Patente

La figura 4.2.4.4.1. muestra la espectroscopía Raman del medicamento ciprofloxacino de patente, con las bandas principales indicadas.

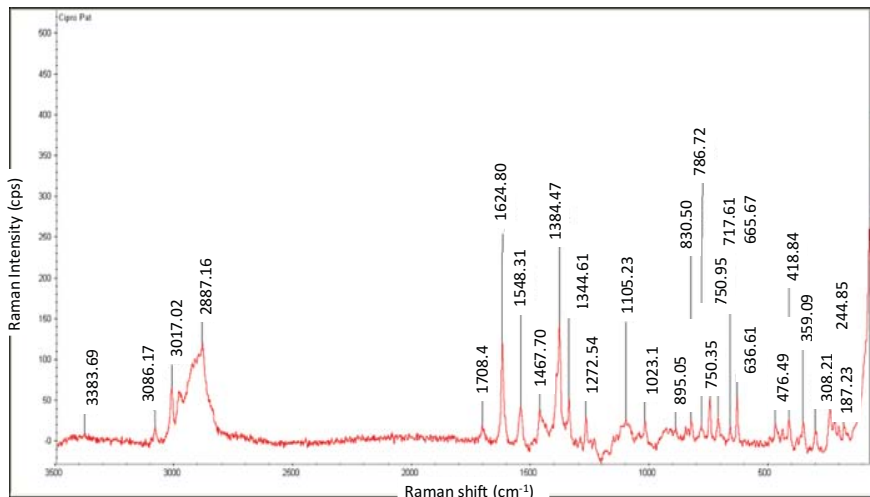


Figura 4.2.3.3.1. Espectro Raman a experimental rango 3500-100cm⁻¹ de ciprofloxacino de patente

4.2.4.4.1. Ciprofloxacino genérico

La figura 4.2.3.3.2. muestra la espectroscopía Raman de la tableta de medicamento genérico, con las bandas principales indicadas.

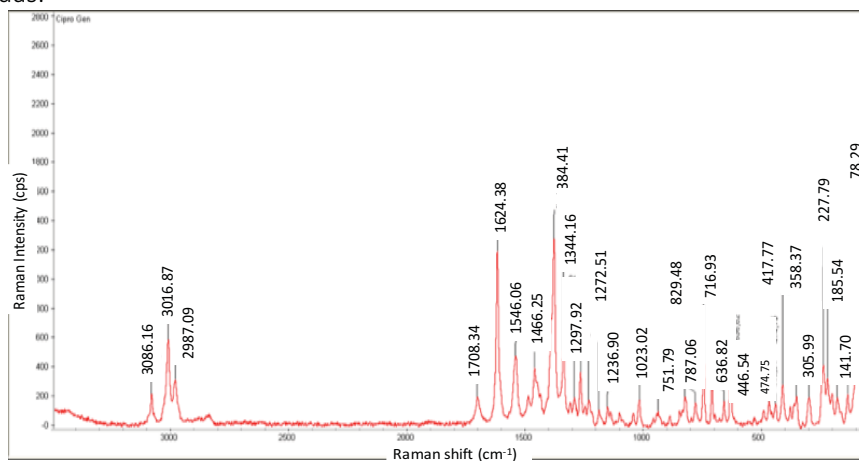


Figura 4.2.3.3.2. Espectro Raman a experimental rango 3500-100cm⁻¹ de ciprofloxacino genérico

La figura 4.2.3.3.3. presenta la comparación entre la espectroscopia del principio activo, el medicamento de patente y genérico. La tabla 4.2.3.3.1. presenta la comparación entre las bandas obtenidas en los tres distintos experimentos.

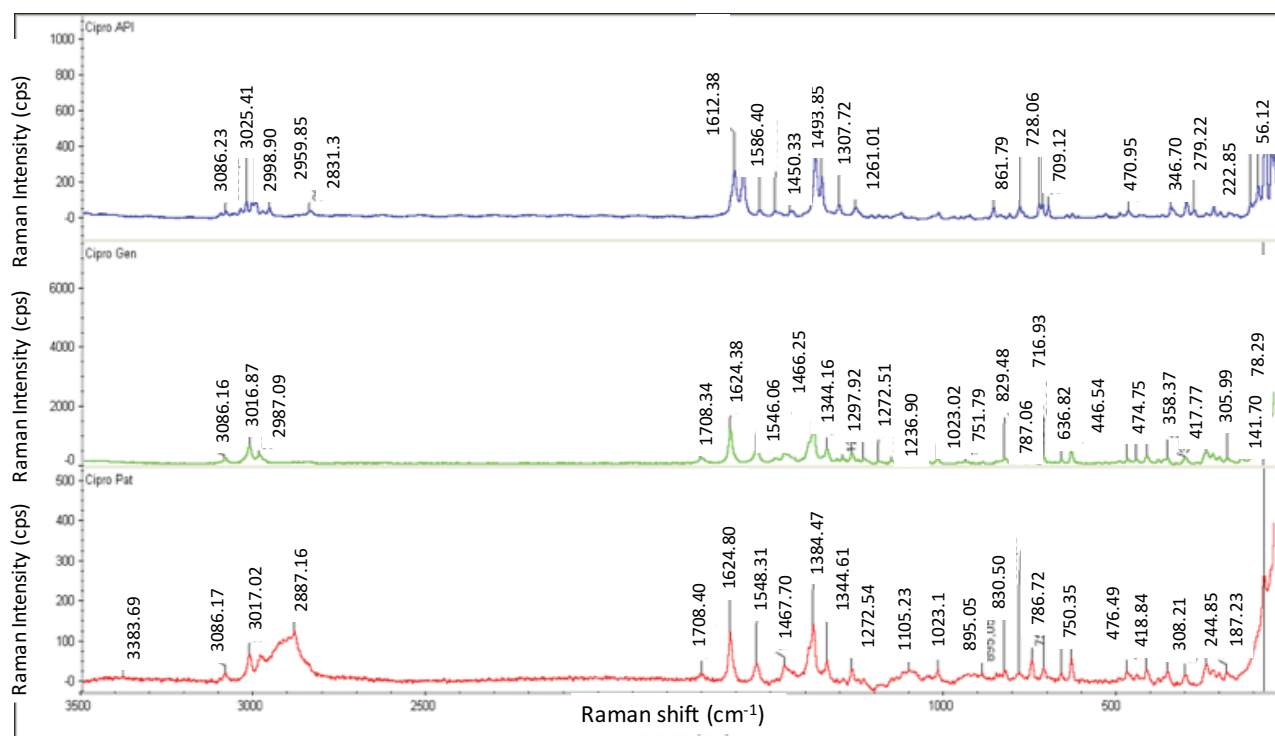


Figura 4.2.3.3.3. Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (azul), aspirina de patente (roja) y aspirina genérica (verde).

Tabla 4.2.3.3.1. Comparación entre bandas de espectroscopia Raman entre principio activo ciprofloxacino, medicamento de patente y medicamento genérico.

Ciprofloxacino (API)	Ciprofloxacino Patente	Ciprofloxacino Genérico
3086.23	3086.17	3086.16
3025.41	3017.02	3016.87
2998.9	2887.16	2987.09
2959.85		
2841.3		
	1708.4	1708.14
1612.38	1624.8	1624.38
1586.4	1548.31	1546.06
1538.25		
1493.85		
1450.33	1467.7	1466.25
1377.66	1384.47	1384.41
1358.92	1344.61	1344.16
1307.72		1297.92
1261.01	1272.54	1272.51
1128.07	1105.23	
1020.31	1023.1	1236.9
	895.05	1023.02
861.79	830.5	829.48
784.36	786.72	787.06
	750.95	751.79
728.06		
718.74	717.61	716.93
702.97		
	665.67	665.53
632.99	636.61	636.82
470.95	476.49	474.75
		446.54
	418.84	417.77
346.7	359.09	358.37
301.88	308.21	305.99
279.2		
	244.85	244.76
222.85		

Se puede observar que la mayoría de las bandas del principio activo están presentes en el ciprofloxacino de patente y genérico, lo que confirma la presencia del principio activo.

4.2. Medicamento de patente o genérico

4.2.5. Citrato de sildenafil

4.2.5.1. Caracterización de la estructura cristalina:

4.2.5.1.1. Citrato de sildenafil de patente "Viagra"

Se buscó en la base de datos del ICDD los archivos que coincidieran con el nombre del principio activo citrato de sildenafil. Se encontraron 6 archivos de estructura, la tabla 4.2.5.1.1. presenta el nombre del archivo, grupo espacial y parámetros de red del archivo seleccionado.

Para el caso del refinamiento Rietveld del principio activo, el fármaco de patente y genérico, se utilizó el archivo reportado como 1062242

Tabla 4.2.5.1.1. Datos estructurales del archivo 1062242.

Grupo Espacial $P2_1/c$	$Z = 8$
$a = 24.00200 \text{ \AA}$	Volumen = 6422.866 \AA^3
$b = 10.98330 \text{ \AA}$	Densidad Calculada = 1.416 gr/cm^3
$c = 24.36400 \text{ \AA}$	

La figura 4.2.5.1.1. presenta el resultado del refinamiento Rietveld para el medicamento de patente y genérico, la gráfica de diferencias y la lista de reflexiones para cada caso.

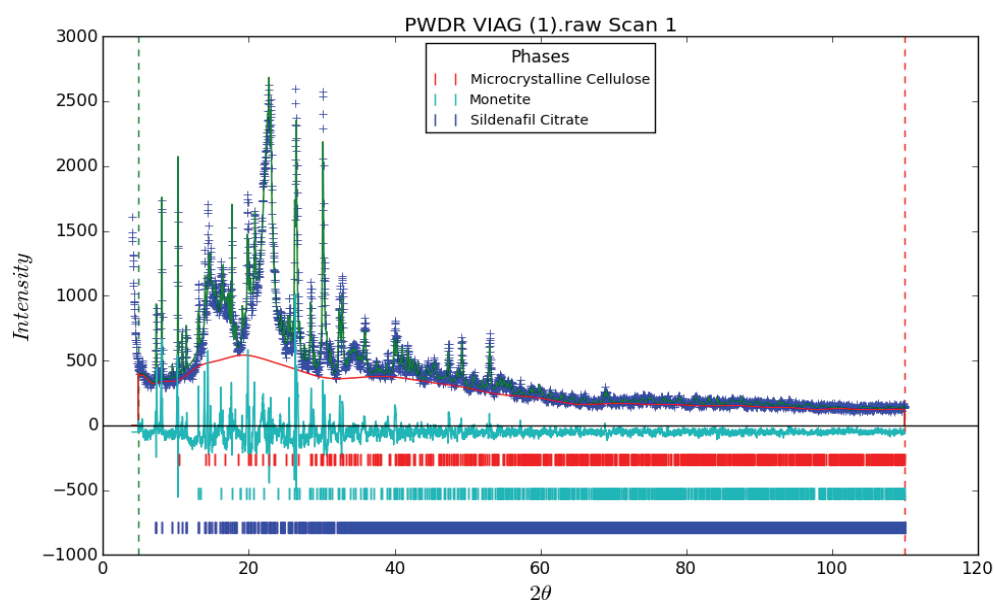


Figura 4.2.5.1.1. Resultados de refinamiento Rietveld para medicamento de patente, con gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

Los resultados del refinamiento, las variables relevantes y las fases encontradas se muestran a continuación en la tabla 4.2.5.1.1.

Tabla 4.2.5.1.1. Parámetros relevantes para refinamiento Rietveld de sildenafil patente y principales variables refinadas.

Fase	Citrato de Sildenafil	Celulosa Microcristalina	Monetita
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Triclínica	Triclínico
Fórmula molecular	$C_{22}H_{30}N_6O_4S$	$(C_6H_{10}O_5)_n$	$Ca(PO_3OH)$
Grupo espacial	$Pbc a$	$P1$	$P-1$
Parámetros de red ($\text{\AA}/^\circ$)	$a = 24.0020$ $b = 10.9833$	$a = 10.400$ $b = 6.7170$ $c = 5.9620$	$a = 6.9100$ $b = 6.6270$ $c = 6.9980$

	$c = 24.3640$ $a, b, \gamma = 90^\circ$	$\alpha = 80.370$ $\beta = 118.08$ $\gamma = 114.800$	$\alpha = 96.340$ $\beta = 103.820$ $\gamma = 88.330$
V (\AA^3)	859.81	416.48	320.45
Z	8	1	
Contenido en peso (%)	33.5	34.8	31.7
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	100	6	1
Axial	100	11	1
Armónicos esféricos	4	12	2
wR	0.07	0.06	0.08
Factor global de exactitud (%): $R_{wp} = 9.46$			

Se identifican 3 fases en el medicamento de patente, el principio activo citrato de sildenafil y como aditivos la celulosa microcristalina y monetita.

Se utilizaron un total de 30 parámetros para refinar el medicamento de patente, de estos 18 se dedican a la modelación de la orientación preferencial, los otros parámetros corresponden al factor de escala (1 por fase), desplazamiento de muestra (1 por fase), modelado del tamaño de dominio (2 por fase).

Se obtienen buenos resultados en el factor global por fase, del 7%, 6% y 8%, para dar un factor global de exactitud de 9.46%.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 26.0 % correspondería al principio activo y un 74 % a los aditivos contenidos, los resultados se consideran consistentes con los obtenidos en el refinamiento Rietveld.

4.2.5.1.2. Citrato de sildenafil genérico

La figura 4.2.5.1.2.2. muestra el resultado del refinamiento del ciprofloxacino genérico, la gráfica de diferencias y la lista de reflexiones.

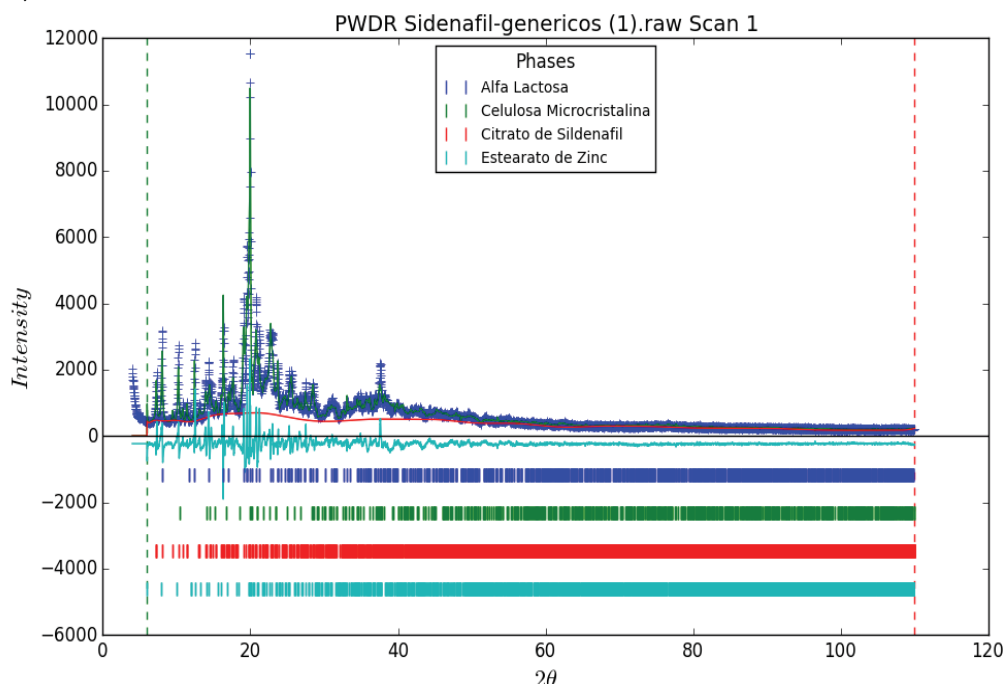


Figura 4.2.5.1.2.2. Refinamiento Rietveld para citrato de sildenafil genérico con gráfica de diferencias y lista de reflexiones.

Los parámetros utilizados y los parámetros relevantes refinados se muestran a continuación en la tabla: 4.2.5.1.2.

Tabla 4.2.5.1.1 parámetros relevantes para refinamiento Rietveld de sildenafil genérico

Fase	Citrato de Sildenafil	Celulosa Microcristalina	Ácido esteárico	Lactosa Monohidratado
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ H ₂ O
Grupo espacial	<i>P b c a</i>	<i>P 1</i>	<i>P 21/a</i>	<i>P 21</i>
Parámetros de red (Å/°)	<i>a</i> = 24.00200 <i>b</i> = 10.98330 <i>c</i> = 24.36400 <i>a, b, γ</i> = 90°	<i>a</i> = 10.400 <i>b</i> = 6.7170 <i>c</i> = 5.9620 <i>α</i> = 80.370 <i>β</i> = 118.08 <i>γ</i> = 114.800	<i>a</i> = 5.5910 <i>b</i> = 7.4040 <i>c</i> = 43.990 <i>β</i> = 94.60	<i>a</i> = 7.93700 <i>b</i> = 21.568 <i>c</i> = 4.8150 <i>β</i> = 109.770
V (Å ³)	859.81	416.486	1821.00	775.673
Z	8	1		2
Contenido en peso (%)	41.2	46.7	2	10.1
Tamaño dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Ecuatorial	263	3	1	1
Axial	268	5	1	1
Armónicos esféricos	16	8	2	6
wR	0.16	0.09	0.05	0.05
Factor global de exactitud (%): R _{wp} = 11.64				

Se identifican 4 distintas fases en el medicamento genérico, el principio activo citrato de sildenafil y tres distintos aditivos: celulosa microcristalina, estearato de zinc y lactosa monohidratada.

Se utilizaron un total de 34 parámetros para refinar el medicamento de patente, de estos 26 se dedican a la modelación de la orientación preferencial, los otros parámetros corresponden al factor de escala (1 por fase), desplazamiento de muestra (1 por fase), modelado del tamaño de dominio (2 por fase).

Se obtienen buenos resultados en el factor global por fase, del 16%, 9%, 5%, 5% para dar un factor global de exactitud de 11.64%.

De acuerdo al contenido de principio activo reportado en la forma farmacéutica, el 38.0 % correspondería al principio activo y un 62.0 % a los aditivos contenidos, los resultados se consideran consistentes con los obtenidos en el refinamiento Rietveld.

4.2.5.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico.

4.2.5.2.1. Medicamento de patente

La figura 4.2.5.2.1. muestra en la calorimetría diferencial de barrido presenta dos picos endotérmicos, el primero en 201.96 °C con una entalpía de 79.10 J/g, el segundo en 350.26 °C con una entalpía de 168.6 J/g. Después de los 650 °C todavía queda un 30% de material, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos. El citrato de sildenafil reporta un punto de ebullición de 185 -195 °C y un punto de inflamación a 380 °C.

El primero y segundo pico corresponden a la temperatura de fusión y al punto de inflamabilidad

respectivamente del citrato de sildenafil; el residuo del 30% restante a un material inorgánico, el refinamiento Rietveld indica la presencia de estearato de zinc en el mismo porcentaje en peso.

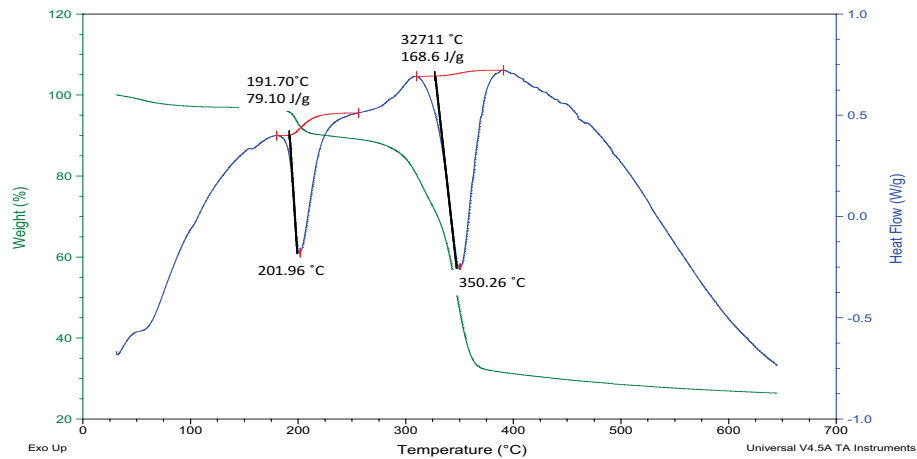


Figura 4.2.5.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (azul) y termogravimetría (verde) para ciprofloxacino de patente.

4.2.5.2.2. Medicamento genérico

La figura 4.2.5.2.2. presenta el comportamiento térmico del sildenafil genérico.

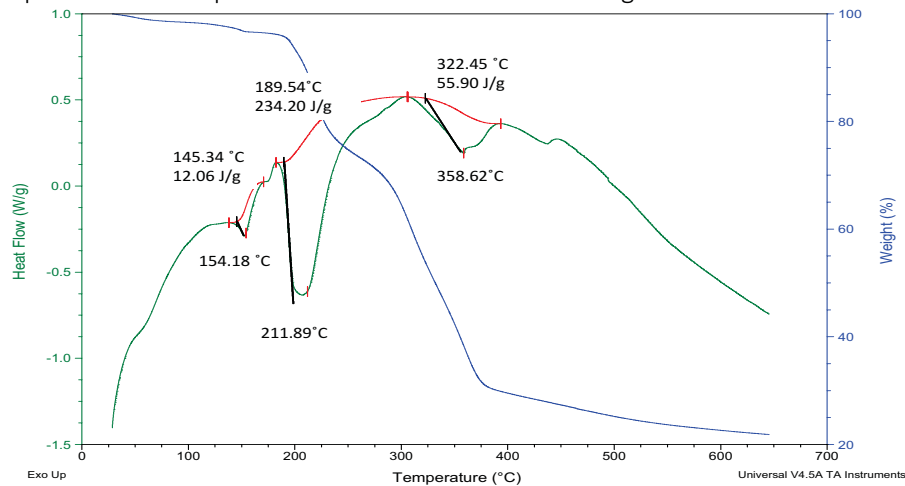


Figura 4.2.5.2.2. presenta la calorimetría diferencial de barrido (verde) y la termogravimetría (azul).

La calorimetría diferencial de barrido presenta tres picos endotérmicos, el primero en 154.18 °C con una entalpía de 12.06 J/g, el segundo en 211.89 °C con una entalpía de 234.1 J/g y un tercero en 358.62 °C con una entalpía de 55.90 J/g.

Después de los 650 °C todavía queda un 20% de material, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos. El citrato de sildenafil reporta un punto de ebullición de 185 -195 °C y un punto de inflamación a 380 °C. La lactosa presenta un punto de fusión entre 201 -202 °C.

El primer pico corresponde a la temperatura de ebullición del citrato sildenafil, el segundo al punto de fusión de la lactosa y el tercero al punto de inflamabilidad del citrato de sildenafil; el residuo del 20% restante corresponde a la monetita, material inorgánico identificado en el refinamiento Rietveld y que coincide con el porcentaje en peso de la mezcla.

4.2.5.4. Espectroscopia Raman

4.2.5.4.1. Citrato de sildenafil de patente

La figura 4.2.5.4.1. presenta la espectroscopia Raman del citrato de sildenafil con las bandas principales señaladas.

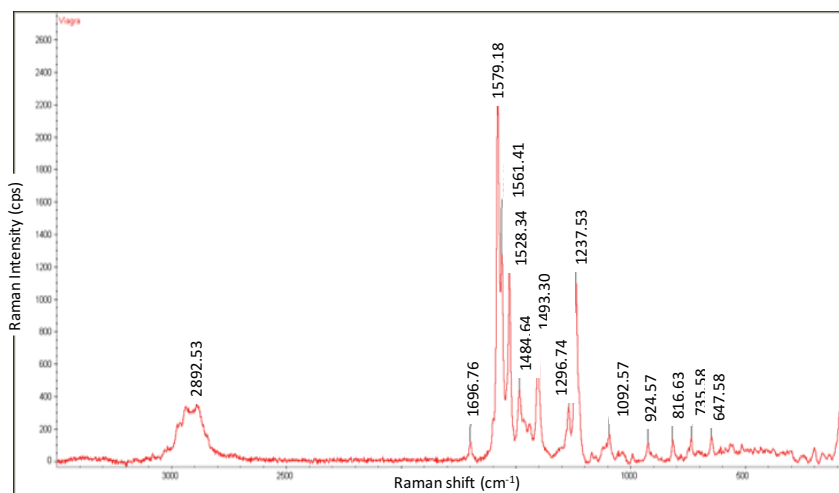


Figura 4.2.5.4.1. Espectro Raman a experimental rango 3500-100 cm^{-1} de citrato de sildenafil de patente

4.2.5.4.2. Medicamento genérico

La figura 4.2.5.4.2. muestra el espectro Raman de la tableta de medicamento genérico, con las bandas principales indicadas.

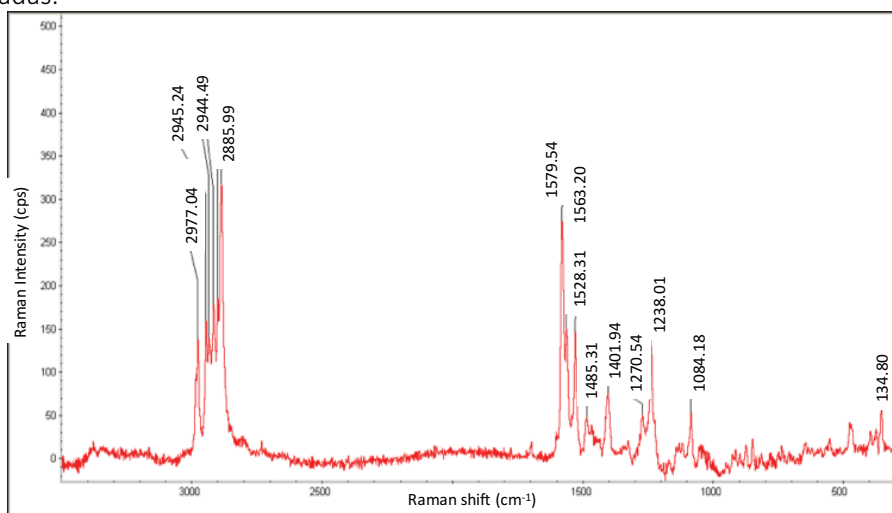


Figura 4.2.5.4.2. Espectro Raman a experimental rango 3500-100 cm^{-1} de citrato de sildenafil de patente

La figura 4.2.5.4.3. presenta la comparación entre la espectroscopia del principio activo, el medicamento de patente y genérico. La tabla 4.2.5.4.1. presenta la comparación entre las bandas obtenidas en los tres distintos experimentos.

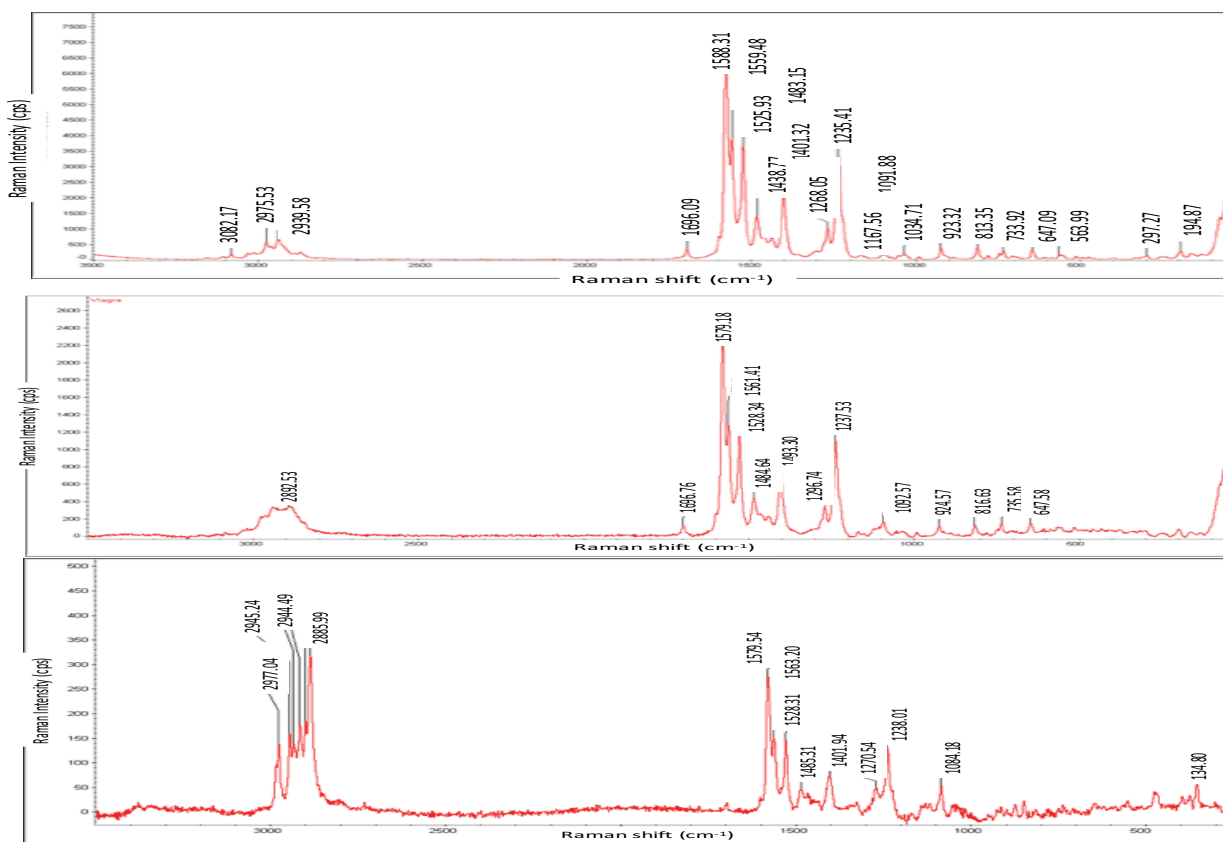


Figura 4.2.5.4.3 Comparación entre espectroscopis Raman de principio activo (rojo superior), citrato de sildenafil patente (azul) y aspirina genérica (rojo inferior).

La tabla 4.2.5.4.1 presenta el resumen de las bandas principales encontradas en la espectroscopia Raman experimental para el principio activo, el sildenafil de patente y genérico.

Sildenafil (API)	Sildenafil Patente	Sildenafil Genérico
3082.17		
2975.53		2977.04
2939.58		2944.49
	2892.53	2885.99
1696.09	1696.76	1698.05
1577.31	1579.18	1579.54
1559.48	1561.41	1561.69
1525.93	1528.34	1528.31
1483.15	1484.64	1485.31
1438.77		
1401.32	1403.3	1403.57
	1296.74	
1268.05		1270.10
1235.41	1237.53	1237.65
1167.56	1092.57	1093.26
1091.88		
1034.71		
923.32	924.57	925.29
813.35	816.63	815.48
733.92	735.58	736.04
647.09	647.58	649.59
563.99		
297.27		
194.87		197.71
		164.06
		134.80
		68.30

Se puede observar que la mayoría de las bandas del principio activo están presentes en los medicamentos de patente y genérico, lo que confirma la presencia del principio activo.

4.2 Medicamentos de patente y genéricos

4.2.6. Esomeprazol

4.2.6.1. Caracterización de esomeprazol de patente:

Nota: En el momento de realizar la caracterización de las muestras, no se encontró en el mercado un medicamento genérico del esomeprazol. De acuerdo a lo anterior la caracterización de los medicamentos se realizó solamente para el medicamento de patente.

Al momento de la escritura de los resultados se encontró que ya existe en el mercado una opción comercial genérica, pero ya no se realizaron los análisis correspondientes.

Para el esomeprazol no se encontró un archivo de estructura reportado. Debido a lo anterior, no se puede hacer un refinamiento Rietveld. La figura 4.2.6.1. muestra el difractograma correspondiente al medicamento de patente esomeprazol:

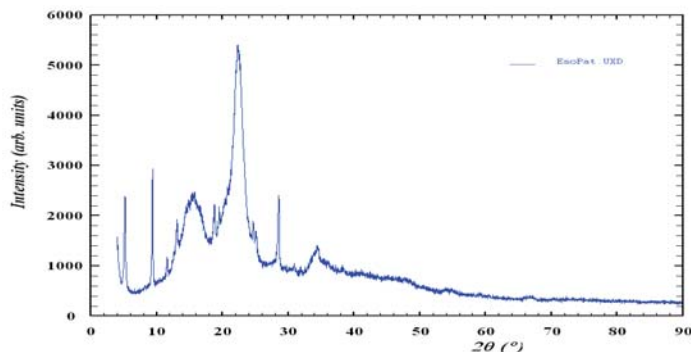


Figura 4.2.6.1. Difractograma del medicamento de patente esomeprazol.

4.2.6.2. Calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría

La figura 4.2.6.2. presenta el comportamiento térmico del esomeprazol de patente.

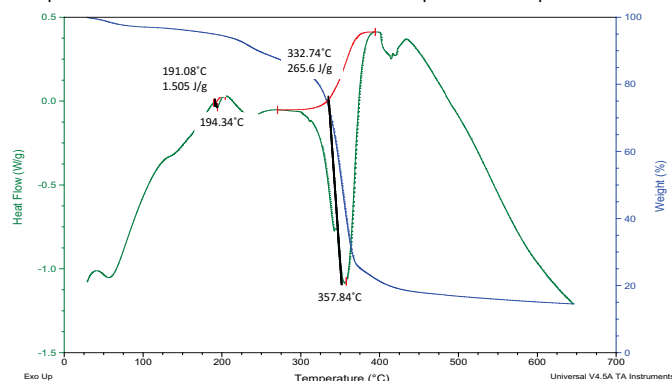


Figura 4.2.6.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde), termogravimetría (azul) del esomeprazol de patente.

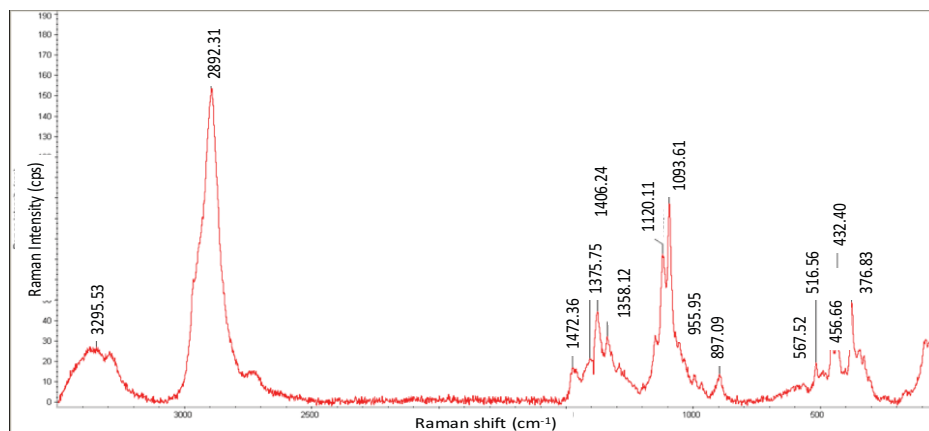
El esomeprazol de patente presenta un pico endotérmico seguido por dos exotérmicos, el pico endotérmico se localiza en 194.34 °C con una entalpía de 1.505 J/g, los picos exotérmicos se encuentran en 357.84 °C con una entalpía de 265.6 J/g. Se observa que después de 650 °C queda un 17.5% de material, lo que indica la presencia de material inorgánico, en este caso podría ser el magnesio, el esomeprazol presenta su punto de fusión en 155 °C.

4.2.6.3. Bandas características del espectro Raman

La figura 4.2.6.3.1.1. presenta el espectro Raman obtenido experimentalmente para el esomeprazol puro (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm^{-1} .

Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.2.6.3.1.1.

Tabla 4.2.6.3.1.1. Bandas principales de espectroscopia Raman.

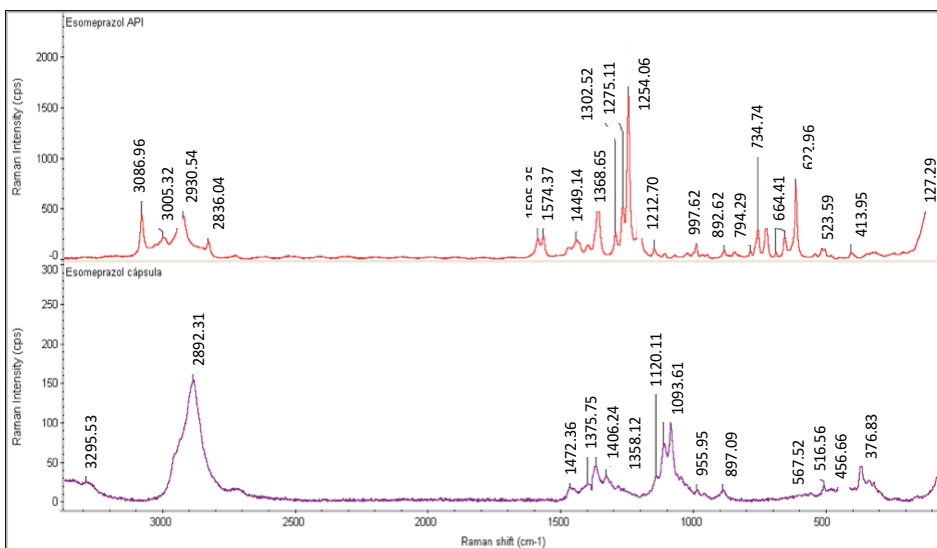


Esomeprazol Patente
3295.53
2892.31
1472.36
1406.24
1472.36
1406.24
1375.75
1358.12
1149.74
1120.11
1093.61
955.95
897.09
567.52
516.56
456.66
432.4
376.83

Figura 4.2.6.3.1.1. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.

La figura 4.2.6.3.1.2. presenta una comparación entre la espectroscopia Raman para el principio activo y el medicamento de patente. Y la tabla 4.2.6.3.1.2. la comparación entre las bandas encontradas en cada uno de los casos.

Tabla 4.2.6.3.1.2. Bandas principales de espectroscopia Raman



Esomeprazol (API)	Esomeprazol Patente
	3295.53
3086.96	
3005.32	
2947.61	
2930.54	
	2892.31
2836.04	
1595.35	
1574.37	
1449.14	1472.36
	1406.24
	1472.36
	1406.24
1388.65	1375.75
	1358.12
1302.52	
1275.11	
1254.06	
1212.70	1149.74
1156.22	1120.11
	1093.61
997.62	
	955.95
	897.09
765.75	
734.74	
664.41	
622.96	
	567.52
523.29	516.56
	432.4
127.29	

Figura 4.2.6.3.1.2. Espectroscopia Raman de medicamento de patente.

Se observa que las bandas entre los dos compuestos son completamente distintas, se encuentran diferencias notables con la calorimetría del principio activo, al igual que en la técnica de espectroscopia Raman y la difracción de rayos X.

Estas diferencias podrían deberse a que el esomeprazol se esté presentando como una mezcla de isómeros, se ha reportado que es un problema común tanto en el omeprazol como el esomeprazol.

4.2. Medicamentos de patente o genérico

4.2.7. Omeprazol

4.2.7.1. Caracterización de la estructura cristalina

4.2.7.1.1. Omeprazol de patente

El primero paso para el refinamiento del Omeprazol tanto de patente, como genérico es el identificar un archivo de estructura. CIF que corresponda la fase correspondiente.

Para el caso del medicamento de principio activo, patente y genérico no se encontró un archivo de estructura que correspondiera al refinamiento experimental.

La figura 4.2.7.1.1 muestra los distintos archivos de estructura .CIF, los parámetros de red correspondientes y los difractogramas del principio activo, patente y genérico.

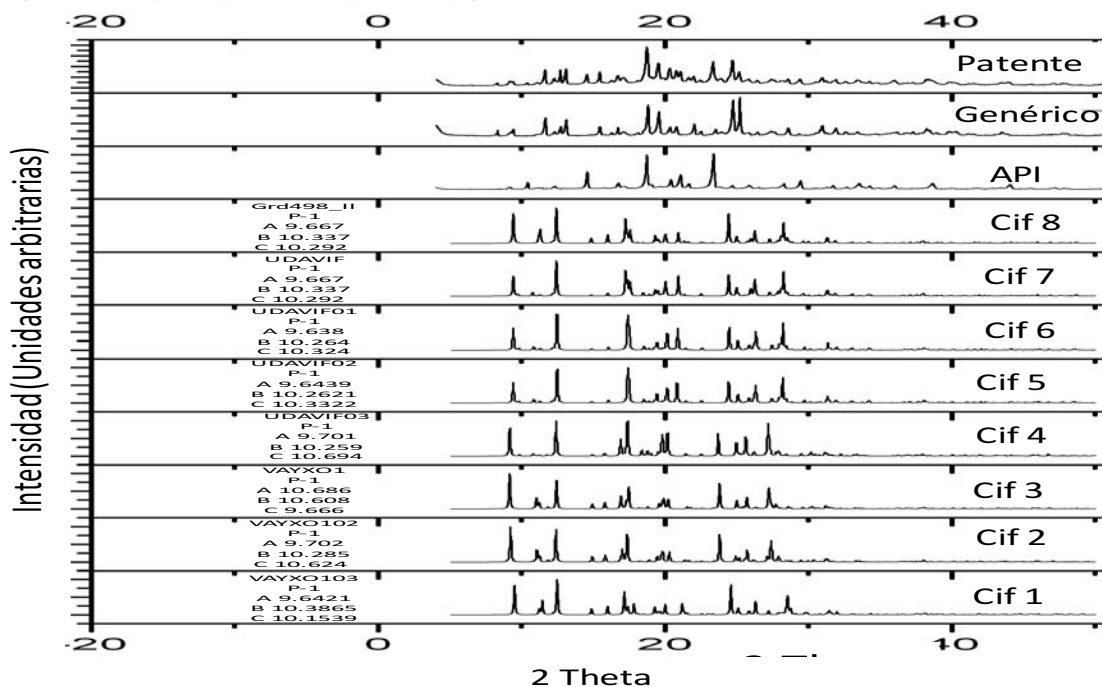


Figura 4.2.7.1.1. Difractograma de archivos de estructura reportados para el omeprazol y comparación con difractogramas experimentales para principio activo, medicamento de patente y genérico.

La figura 4.2.7.1.2. y 4.2.7.1.3. Muestran los difractogramas correspondientes al medicamento de patente y genérico del omeprazol.

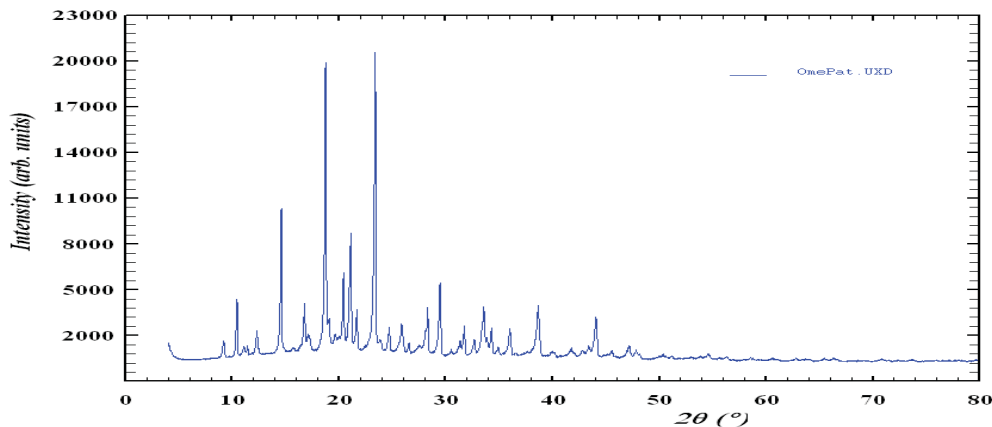


Figura 4.2.7.1.2. Difractograma de omeprazol de patente

4.2.7.1.2. Omeprazol genérico

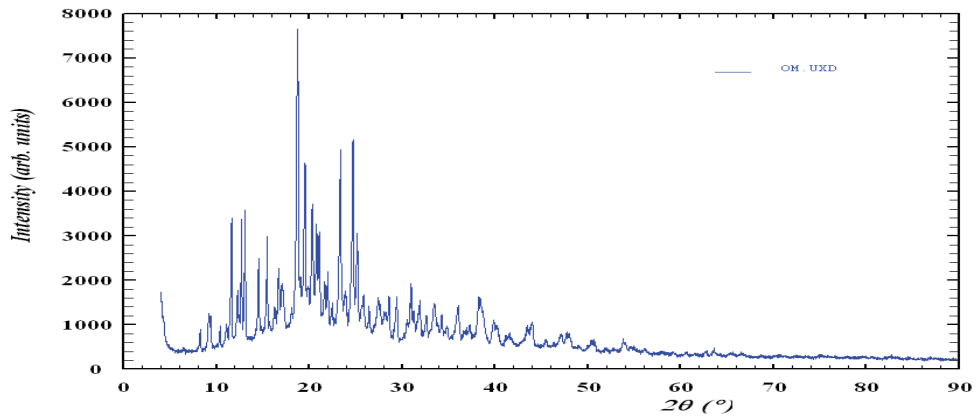


Figura 4.2.7.1.3. Difractograma de Omeprazol genérico

4.2.4.7.2. Entalpía de fusión y comportamiento térmico

4.2.4.7.2.1. Omeprazol de patente

La figura 4.2.4.7.1 presenta el comportamiento térmico del omeprazol de patente.

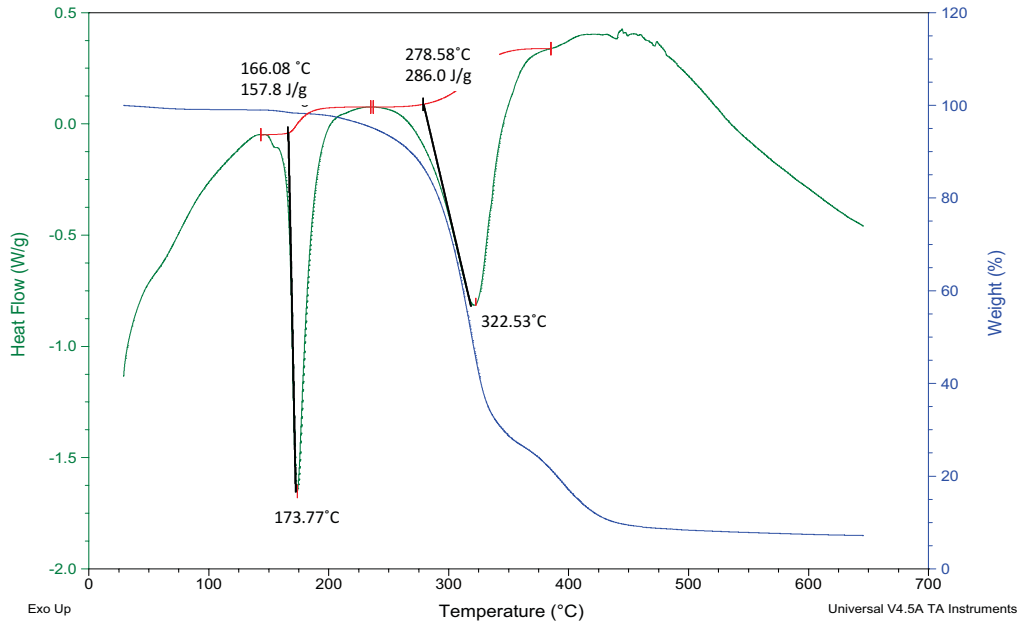


Figura 4.2.7.2.1. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para omeprazol de patente.

El omeprazol de patente presenta dos picos endotérmicos, a la temperatura de 173.65 °C y a 322.53 °C, presentando entalpías de fusión de 148 J/g y 284.6 J/g.

El Omeprazol presenta un punto de fusión a 156.2-157.2 Se observa que después de los 650 °C queda alrededor de 10% de material en peso, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

4.2.7.2.2. Omeprazol genérico

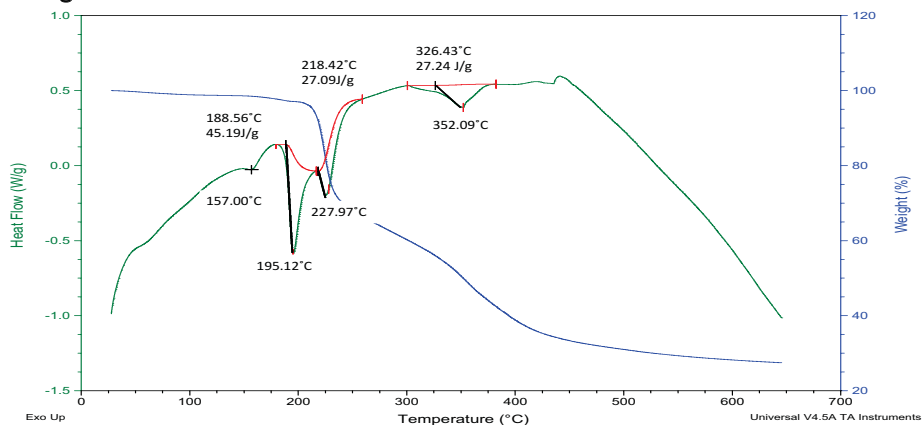


Figura 4.2.7.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (verde) y termogravimetría (azul) para omeprazol genérico

El omeprazol genérico presenta dos picos endotérmicos, a la temperatura de 195.12 °C y a 352.09 °C, presentando entalpías de fusión de 43.88 J/g y 26.58 J/g. El Omeprazol presenta un punto de fusión a 156.2 - 157.2 °C.

Se observa que después de los 650 °C queda alrededor de 30% de material en peso, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

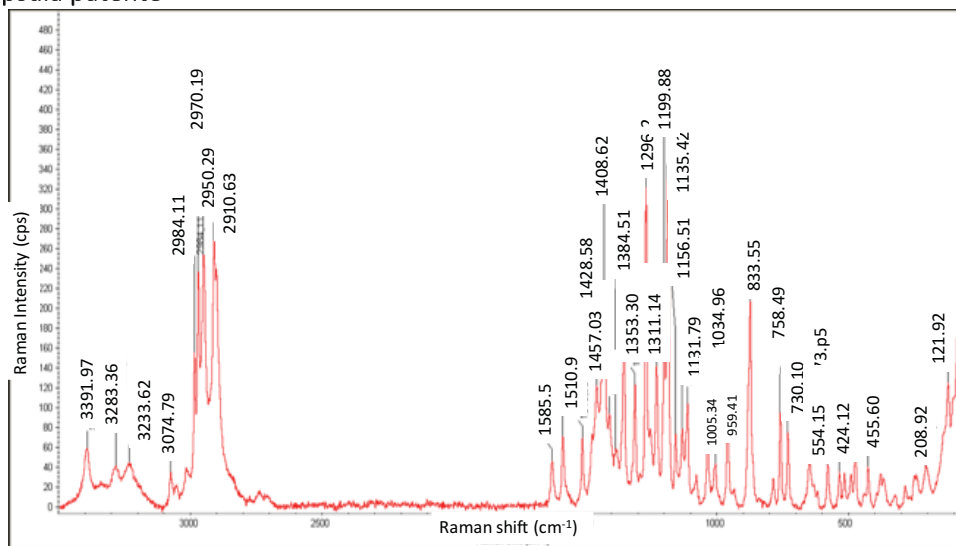
4.2.7.3. Bandas características del Espectroscopia Raman

4.2.7.3.1. Omeprazol Patente

La figura 4.2.7.3.1. presenta la espectroscopía Raman obtenido experimentalmente para el Omeprazol de patente en el rango de 3500-100 cm^{-1}

Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.2.7.3.1. donde se comparan contra las bandas obtenidas para el medicamento genérico.

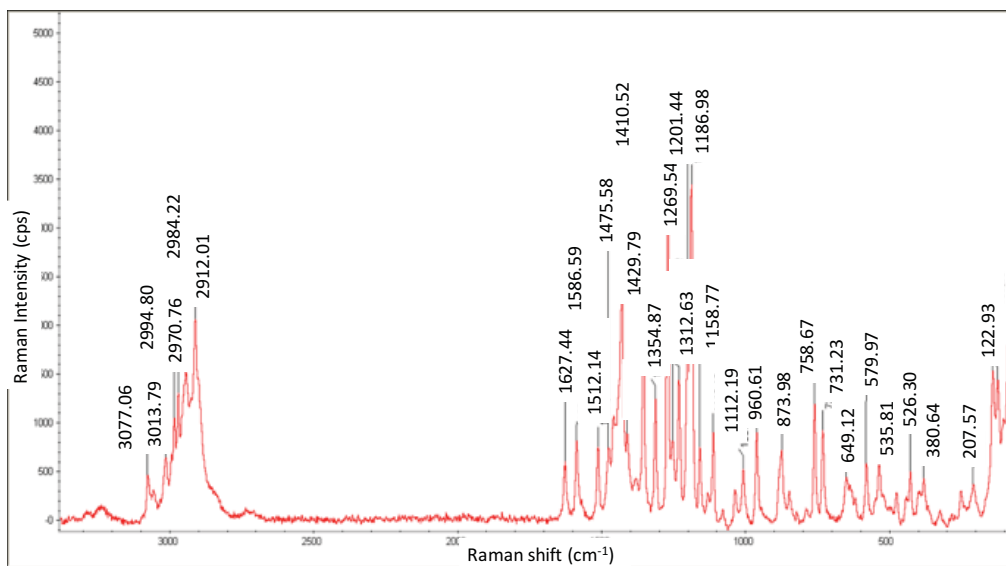
Omeprazol cápsula patente



La figura 4.2.7.3.1. presenta al espectro Raman obtenido experimentalmente para el Omeprazol de patente en el rango de 3500-100 cm^{-1}

4.2.7.3.2. Omeprazol genérico

La figura 4.2.7.3.2. presenta al espectro Raman obtenido experimentalmente para el Omeprazol genérico en el rango de 3500-100cm⁻¹



La figura 4.2.7.3.2. presenta al espectro Raman obtenido experimentalmente para el Omeprazol de patente en el rango de 3500-100cm⁻¹

La tabla 4.2.7.3.1. presenta la comparación entre las bandas obtenidas en los tres distintos experimentos.

Omeprazol API	Omeprazol Patente	Omeprazol Genérica
	3391.97	
	3283.36	
	3233.62	
	3074.79	3077.06
		3013.79
		2994.8
2984.11	2984.11	2984.22
2970.17	2970.19	2970.76
2950.29	2950.29	
2910.63	2910.63	2912.01
	1626.67	1627.44
	1585.5	1586.59
	1510.9	1512.14
		1475.58
1457.03	1457.03	
1428.58	1428.58	1429.79
1408.62	1408.62	1410.52
	1384.51	
1353.3	1353.3	1354.87
1311.14	1311.14	1312.63
1269.2	1296.2	1269.54
1228.94		
1199.88		
1186.86		
1111.28		

Se observa que las bandas principales del principio activo están presentes en los medicamentos de patente y genérico, lo que indica la presencia del principio activo omeprazol.

4.2.8. Resumen de resultados: Principios activos

4.2.8.1. Resultados principio activo: Ácido acetil salicílico (AAS)

El CIF utilizado para el refinamiento de AAS, fue el ASCALA.

Refinamiento: Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.1. Se utilizaron un total de 25 parámetros para el refinamiento para el principio activo AAS. La mayor parte se dedicó a considerar la orientación preferencial (21) por armónicos esféricos, los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra (2), desplazamiento de muestra (1), y el factor de escala (1). Se obtuvo un wR de 0.10.

Calorimetría y espectroscopia Raman: Los resultados coinciden con los reportados para el polimorfo I del AAS.

4.2.8.2. Resultados principio activo: Ampicilina

El CIF utilizado para el refinamiento de la ampicilina trihidratada, fue el AMCILL.

Refinamiento: Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.2., se utilizaron un total de 25 parámetros para el refinamiento, la mayoría de los parámetros se dedicaron a tener en cuenta la orientación preferencial por armónicos esféricos (20) que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño de dominio de la muestra (2), microestabilización isotrópica (1); desplazamiento de muestra (1) y el factor de escala (1). Se obtuvo un wR de 0.12.

Calorimetría y espectroscopia Raman: Los resultados coinciden con los reportados para la ampicilina trihidratada

4.2.8.3. Resultados principio activo: Atorvastatina trihidratada

Al no encontrar un archivo CIF para el principio activo atorvastatina trihidratada se realizó una indexación de las reflexiones principales. Como resultados de la indexación se obtuvo un sistema triclinico, y se obtuvieron los parámetros de red. Una vez que se especificaron los parámetros de red se utilizó el método de Le Bail, en donde cada una de las reflexiones proviene de una función pseudo Void, y se realizó el refinamiento Rietveld ajustado al difractograma obtenido experimentalmente del principio activo farmacéutico.

El refinamiento obtenido a partir de este método se presenta en la Tabla 4.2.9.3.

Calorimetría: Los resultados obtenidos difieren de los reportados en la literatura para la atorvastatina trihidratada, lo que podría indicar que la muestra contiene impurezas o un distinto contenido de agua.

4.2.8.4. Resultados principio activo: Ciprofloxacino

El CIF utilizado para el refinamiento del ciprofloxacino, fue el UHITOV

Refinamiento: Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla Tabla 4.2.9.4., se refinaron un total de 25 parámetros, (2) para el modelado del tamaño de dominio de la muestra, (1) microestabilización isotrópica, (1) desplazamiento de muestra y (1) el factor de escala; el resto de los parámetros se destinaron a la modelación de la orientación preferencial (20) por armónicos esféricos. Se obtuvo un wR de 0.06.

Calorimetría: Los resultados obtenidos coinciden con los valores reportados en la literatura

4.2.8.5. Resultados principio activo: Citrato de sildenafil

El CIF utilizado para el refinamiento del citrato de sildenafil, fue el 1062242.

Refinamiento: Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.5., Se refinaron un total de 25 parámetros para el refinamiento del principio activo de citrato de sildenafil. La mayor de ellos se dedicó a modelar la orientación preferencial por medio de armónicos esféricos (20) que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño del dominio de la muestra (2), desplazamiento de muestra (1), y el factor de escala (1). El wR de 0.12 se considera aceptable.

Calorimetría: Los resultados obtenidos coinciden con los valores reportados en la literatura.

4.2.8.6. Resultados principio activo: esomeprazol de magnesio.

Al no encontrar un archivo CIF para el principio activo esomeprazol de magnesio, se realizó una indexación de las reflexiones principales. Como resultados de la indexación se obtuvieron los parámetros de red y los índices de Miller correspondientes.

Calorimetría: Los resultados obtenidos coinciden con los valores reportados en la literatura

Espectroscopia Raman: Los espectros Raman reportados coinciden con los obtenidos experimentalmente.

4.2.8.7. Resultados principio activo: omeprazol

Al no encontrar un archivo CIF para el principio activo esomeprazol de magnesio, se realizó una indexación de las reflexiones principales. Como resultados de la indexación se obtuvieron los parámetros de red y los índices de Miller correspondientes.

Calorimetría: Los resultados obtenidos coinciden con los valores reportados en la literatura

Espectroscopia Raman: Los espectros Raman reportados coinciden con los obtenidos experimentalmente.

4.2.9. Resumen de resultados de medicamentos de patente y genéricos.

4.2.9.1. Ácido acetil salicílico (Patente y genérico)

El archivo de estructura CIF utilizado para el refinamiento fue el: ASCALA tanto en el medicamento de patente y genérico.

Caracterización de la estructura cristalina:

Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.1.

Patente: Solamente se identificó una fase, la del ácido acetil salicílico (AAS), las reflexiones del patrón experimental coinciden con el archivo de estructura, se observan diferencias en la intensidad debido a la orientación preferencial de la muestra.

Genérico: Se identificaron 4 fases en el medicamento genérico: AAS (71.5%), lactosa monohidratada (3.5%), beta lactosa (20%), esterato de zinc (5%).

Calorimetría:

Patente y genérico: Los resultados obtenidos coinciden con los valores reportados en la literatura.

Bandas Características del Espectro Raman:

Patente y genérico: La espectroscopia del principio activo AAS (API) es casi idéntica al de la aspirina de patente y genérica, lo que confirma que la aspirina de patente contiene el AAS en la forma I.

4.2.9.2. Ampicilina (Patente y genérico)

Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.2.

El archivo de estructura CIF utilizado para el refinamiento de la ampicilina fue el AMCILL, tanto en el medicamento de patente y genérico.

Caracterización de la estructura cristalina:

Patente: Solamente se identificó una fase, la de la ampicilina trihidratada, las reflexiones del patrón experimental coinciden con el archivo de estructura.

Genérico: Se identificaron 5 fases en el medicamento genérico: Ampicilina trihidratada (46.6%), lactosa monohidratada (18.7%), celulosa microcristalina (18.4%), talco (8.1%), esterato de zinc (8.2%).

Calorimetría:

Patente y genérico: Los resultados obtenidos coinciden con el de los puntos de fusión identificados en los refinamientos.

Bandas Características del Espectro Raman:

Patente y genérico: La espectroscopia del principio activo ampicilina trihidratada (API) confirma que los medicamentos contienen la presencia de ampicilina trihidratada.

4.2.9.3. Atorvastatina (Patente y genérico)

Caracterización de la estructura cristalina: Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.3., El archivo de estructura utilizado para los refinamientos, fue el obtenido por medio de la indexación de las reflexiones principales y la aplicación del método Le Bail.

Patente: Se identificaron 3 fases en el medicamento de patente: atorvastatina (30.2%), lactosa monohidratada (39.7%), calcita (30.1%).

Genérico: Se identificaron 2 fases en el medicamento genérico: atorvastatina (70.0%), calcita (30%).

Calorimetría: La calorimetría difiere casi en su totalidad entre los medicamentos de patente y genérica, así como la calorimetría obtenida del principio activo, por la termogravimetría se puede deducir que contiene un 30% de material inorgánico, lo que coincide con el porcentaje de calcita obtenida en los refinamientos Rietveld.

Bandas Características del Espectro Raman:

La atorvastatina de patente y genérica presenta bandas correspondientes al principio activo, entre otras bandas, de acuerdo a las calorimetrías analizadas, las bandas sobrantes corresponden a los excipientes.

4.2.9.4. Ciprofloxacino (Patente y genérico)

Caracterización de la estructura cristalina:

Patente: para el caso del medicamento de patente, no se encontró un archivo de estructura que correspondiera al refinamiento experimental.

Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.4

Genérico: para el caso del medicamento genérico se utilizó el archivo UHITOV01, en el refinamiento Rietveld se identificaron dos fases: ciprofloxacino (69.1%) y celulosa microcristalina (30.9%).

Calorimetría: La calorimetría del medicamento de *patente* coincide con los valores reportados para el principio activo ciprofloxacino. La presencia de un 12% de material después de 500°C indica la presencia de material inorgánico en la muestra. En el medicamento *genérico* se observan distintos picos endotérmicos, relacionado con la presencia de excipientes.

Bandas características del espectro Raman: La mayoría de las bandas del principio activo están presentes en el ciprofloxacino de patente y genérico, lo que confirma la presencia del principio activo.

4.2.9.5. Citrato de sildenafil (Patente y genérico)

Caracterización de la estructura cristalina: Los resultados del refinamiento, se muestran en la Tabla 4.2.9.5

Patente: Se identificaron 3 fases en el medicamento de patente citrato de sildenafil (33.5%), celulosa microcristalina (34.8%), monetita (31.7%).

Genérico: para el caso del medicamento genérico se identificaron cuatro fases: citrato de sildenafil (41.2%), celulosa microcristalina (46.7%), esterato de zinc (2%), lactosa monohidratada (10.1%).

Calorimetría: Para el medicamento de *patente*, la calorimetría corresponde con la reportada para el principio activo, el residuo del 30% restante corresponde a un material inorgánico, el refinamiento Rietveld indica la presencia de esterato de zinc en el mismo porcentaje en peso. Para el medicamento *genérico* la calorimetría coincide con los excipientes identificados en el refinamiento Rietveld. *Bandas características del espectro Raman:* la mayoría de las bandas del principio activo están presentes los medicamentos de patente y genérico, lo que confirma la presencia del principio activo.

4.2.9.6. Esomeprazol (Patente y genérico)

En el caso del esomeprazol se caracterizó solamente el medicamento de Patente.

Caracterización de la estructura cristalina: No se encontró un archivo de estructura que corresponda al difractograma experimental del esomeprazol.

Calorimetría: La calorimetría experimental no corresponde con los valores reportados en la literatura.

Bandas características del espectro Raman: Se observa que las bandas entre los dos compuestos son distintas. Se encuentran diferencias notables con la calorimetría del principio activo, al igual que en la técnica de espectroscopia Raman y la difracción de rayos X, estas diferencias podrían deberse a que el esomeprazol se esté presentando como una mezcla de isómeros, se ha reportado que es un problema común en el esomeprazol.

4.2.9.7. Omeprazol (Patente y genérico)

Caracterización de la estructura cristalina: No se encontró un archivo de estructura que corresponda al difractograma experimental del omeprazol *de patente y genérico*.

Calorimetría: La calorimetría experimental de los medicamentos de patente y genéricos no corresponde con los valores reportados en la literatura.

Bandas características del espectro Raman: las bandas características del principio activo omeprazol están presentes en los medicamentos de *patente y genéricos*, las bandas adicionales corresponderían a la presencia de excipientes en las formulaciones.

El resumen de los refinamientos para los principio activos, medicamentos de patente y genéricos se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 4.2.9.1. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Ácido acetil salicílico y medicamentos de patente y genéricos.

Ácido acetil salicílico			
Fase # 1 AAS	Principio activo	Patente	Genérico
Factor de escala	1	1	1
Desplazamiento de la muestra	1	1	1
Modelado del tamaño de dominio	2	2	2
Tipo de dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos	20	26	26
Microtensión	0	0	0
Número total de parámetros	24	30	30
Factor global de exactitud (%)	10%	12%	7%
Fase # 2 Lactosa Monohidratada			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			2
Microtensión			0
Número total de parámetros			6
Factor global de exactitud (%)			8%
Fase # 3 Beta Lactosa			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			10
Microtensión			0
Número total de parámetros			14
Factor global de exactitud (%)			13%
Fase # 4 Esterato de zinc			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			2
Microtensión			0
Número total de parámetros			6
Factor global de exactitud (%)			8%

Tabla 4.2.9.2. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Ampicilina y medicamentos de patente y genéricos.

Ampicilina			
Fase # 1 Ampicilina	Principio activo	Patente	Genérico
Factor de escala	1	1	1
Desplazamiento de la muestra	1	1	1
Modelado del tamaño de dominio	2	2	2
Tipo de dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos	20	16	18
Microtensión	1	1	0
Número total de parámetros	25	21	22
Factor global de exactitud (%)	12%	9%	7%
Fase # 2 Lactosa Monohidratada			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			4
Microtensión			0
Número total de parámetros			8
Factor global de exactitud (%)			8%
Fase # 3 Celulosa Microcristalina			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			16
Microtensión			0
Número total de parámetros			20
Factor global de exactitud (%)			6%
Fase # 4 Talco			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			18
Microtensión			0
Número total de parámetros			22
Factor global de exactitud (%)			5%
Fase # 5 Esterato de Zinc			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			12
Microtensión			0
Número total de parámetros			16
Factor global de exactitud (%)			8%

Tabla 4.2.9.3. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Atorvastatina y medicamentos de patente y genéricos.

Atorvastatina			
Fase # 1 Atorvastatina	Principio activo	Patente	Genérico
Factor de escala	1	1	1
Desplazamiento de la muestra	1	1	1
Modelado del tamaño de dominio	2	2	2
Tipo de dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos	2	12	14
Microtensión	0	0	0
Número total de parámetros	6	16	18
Factor global de exactitud (%)	10.32%	12%	10%
Fase # 2 Lactosa Monohidratada			
Factor de escala		1	
Desplazamiento de la muestra		1	
Modelado del tamaño de dominio		2	
Tipo de dominio		Uniaxial	
Armónicos esféricos		10	
Microtensión		0	
Número total de parámetros		14	
Factor global de exactitud (%)		10%	
Fase # 3 Calcita			
Factor de escala		1	1
Desplazamiento de la muestra		1	1
Modelado del tamaño de dominio		2	2
Tipo de dominio		Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos		14	8
Microtensión		0	0
Número total de parámetros		18	12
Factor global de exactitud (%)		14%	10%

Tabla 4.2.9.4. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Ciprofloxacino y medicamentos de patente y genéricos.

Ciprofloxacino		
Fase # 1 Atorvastatina	Principio activo	Genérico
Factor de escala	1	1
Desplazamiento de la muestra	1	1
Modelado del tamaño de dominio	2	2
Tipo de dominio	Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos	2	14
Microtensión	0	0
Número total de parámetros	6	18
Factor global de exactitud (%)	10.32%	10%
Fase # 2 Lactosa Monohidratada		
Factor de escala		
Desplazamiento de la muestra		
Modelado del tamaño de dominio		
Tipo de dominio		
Armónicos esféricos		
Microtensión		
Número total de parámetros		
Factor global de exactitud (%)		
Fase # 3 Calcita		
Factor de escala		1
Desplazamiento de la muestra		1
Modelado del tamaño de dominio		2
Tipo de dominio		Uniaxial
Armónicos esféricos		8
Microtensión		0
Número total de parámetros		12
Factor global de exactitud (%)		8%

Tabla 4.2.9.5. Resumen de resultados del Refinamiento Rietveld para principio activo Citrato de sildenafil y medicamentos de patente y genéricos.

Citrato de sildenafil			
Fase # 1 Citrato de sildenafil	Principio activo	Patente	Genérico
Factor de escala	1	1	1
Desplazamiento de la muestra	1	1	1
Modelado del tamaño de dominio	2	2	2
Tipo de dominio	Uniaxial	Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos	4	4	2
Microtensión	0	0	0
Número total de parámetros	8	8	6
Factor global de exactitud (%)	12%	7%	16%
Fase # 2 Celulosa microcristalina			
Factor de escala		1	1
Desplazamiento de la muestra		1	1
Modelado del tamaño de dominio		2	2
Tipo de dominio		Uniaxial	Uniaxial
Armónicos esféricos		12	8
Microtensión		0	0
Número total de parámetros		16	12
Factor global de exactitud (%)		6%	9%
Fase # 3 Monetita			
Factor de escala		1	
Desplazamiento de la muestra		1	
Modelado del tamaño de dominio		2	
Tipo de dominio		Uniaxial	
Armónicos esféricos		2	
Microtensión		0	
Número total de parámetros		6	
Factor global de exactitud (%)		8%	
Fase # 2 Esterato de Zinc			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			2
Microtensión			0
Número total de parámetros			6
Factor global de exactitud (%)			5%
Fase # 3 Lactosa monohidratada			
Factor de escala			1
Desplazamiento de la muestra			1
Modelado del tamaño de dominio			2
Tipo de dominio			Uniaxial
Armónicos esféricos			6
Microtensión			0
Número total de parámetros			10
Factor global de exactitud (%)			5%

4.3 Resultados y discusión simulación de fondo

4.3.1. Dispersión de aire y corrección de absorción

Las longitudes del tamaño del punto L, así como la divergencia del haz primario $2R\alpha$ en función de θ se muestran en la Tabla 4.3.1.1.

Tabla 4.3.1.1. Muestra la longitud del punto en diferentes ángulos en 2θ de 14° a 110° , la geometría de dispersión determina el valor de $2R\alpha$ de acuerdo con la ecuación $2R\alpha = L \sin(\theta)$.

2θ ($^\circ$)	L (mm)	$2R\alpha$ (mm)
14	31.0	3.78
20	21.0	3.65
25	15.0	3.25
30	14.0	3.62
45	10.5	4.02
60	7.0	3.50
75	5.2	3.17
90	5.0	3.54
100	4.8	3.68
110	4.6	3.77

Con este conjunto de valores para $2R\alpha$ y el espesor T alrededor de 0.15 mm para la muestra MCCex, fue posible establecer la condición de desigualdad $0 < T \leq \frac{2R\alpha}{2 \cos \theta}$ para los factores de corrección para la dispersión del aire a_r y absorción A_{abs} propuesto por Ottani (1993) En tal caso, los factores de corrección se pueden expresar y calcular como:

$$a_r Y_{exp}^{air} = \frac{1}{2} Y_{exp}^{air} + \frac{\phi}{A} \left[1 + \left(\frac{2T \cos \theta - 2R\alpha}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right) e^{\frac{-2\mu T}{\sin \theta}} - \frac{1}{A} \right] Y_{exp}^{air} + \left[Y_{exp}^{hol} - \frac{1}{2} Y_{exp}^{air} \right] e^{\frac{-2\mu T}{\sin \theta}}$$

$$A_{abs}^{-1} = 1 + \left[\frac{(2T \cos \theta - 2R\alpha)}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right] e^{\frac{-2\mu T}{\sin \theta}} - \frac{1}{A}$$

Donde:

$$A = \frac{2\mu 2R\alpha}{\sin 2\theta} \quad (7)$$

y:

$$\phi = 1 - \frac{\rho'}{\rho} = 1 - \frac{\mu'}{\mu}$$

La ecuación (7) se compone de tres partes: el primer término ($\frac{1}{2} Y_{exp}^{air}$) es la dispersión debida al aire antes de la muestra; el segundo es un término proporcional a ϕ y es la dispersión debida al aire atrapado dentro de la muestra; finalmente, el último término difiere de la expresión dada por Ottani et al. (1993) En lugar de considerar la dispersión debida al aire detrás de la muestra, toma en cuenta la del titular de fondo cero detrás de la muestra (incluye sus propias contribuciones de dispersión: térmica y Compton). Con este propósito, el patrón del soporte vacío Y_{exp}^{hol} se midió en las mismas condiciones experimentales que Y_{exp}^{air}

En ecuaciones (7) y (8) la densidad ρ y el coeficiente de absorción lineal μ utilizado para los alomorfos de celulosa: (celulosa I I_α) fueron 1.725 g / cm^3 y 7.756 cm^{-1} y (celulosa I_β) fueron 1.605 g / cm^3 y 6.277 cm^{-1} respectivamente. Otros parámetros como la fracción de volumen intersticial ϕ alrededor y B_i se estimaron aproximadamente a valores razonables ($\phi \approx 0.4$ y $B_i \approx 4 \text{ \AA}^2$). Para la determinación ϕ , la muestra se colocó ligeramente en el portamuestras, para evitar la orientación preferida. Los valores experimentales variaron dependiendo de la preparación de la muestra. Para la muestra de MCCex, ϕ varió alrededor de 0.4, que se seleccionó como el valor inicial para este parámetro. El factor de escala para el alomorfo de celulosa se obtuvo a partir de un refinamiento Rietveld convencional previo; y los parámetros K_{mon1} y K_{mon2} se fijaron en 4.1 y 2.0 (que están más cerca de los informados por Riello et al., (1997)), dando resultados razonables para los otros parámetros utilizados para calcular el fondo en todas las muestras.

4.3.2. Refinamiento Rietveld con fondo polinomial Chebyshev

Los resultados del refinamiento Rietveld con fondo modelado por un polinomio de Chebychev se muestran en la Tabla 2.3.2.1., los resultados se obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento indicado en el: fondo de refinamiento de Rietveld convencional sin sección de base física.

Tabla 4.3.2.1. Resultados del refinamiento de Rietveld para las muestras MCCex I_α , MCCex I_β y CIP con fondo polinomial Chebyshev.

Muestra	MCC I_α	MCC I_β	CIP	Mix 1	Mix 2	Mix 3
MCCex Factor de escala	337.69			0.8114	0.717	2.3285
CIP Factor de escala		2.1001	36.5833	5.925	4.925	2.3955
MCCex Tamaño ecuatorial (nm)	4	3	209	2	2	3
Tamaño axial (nm)	6	5	195	2	3	2
wR	0.06	.072	0.13	0.086	0.082	0.083

Estimación de factores físicos principales.

4.3.2.1. Factor térmico promedio general

Con el factor de escala K_i determinado para cada fase, fue posible estimar B_i usando el procedimiento de prueba y error. El efecto sobre el fondo calculado para cuatro valores diferentes del factor térmico global se muestra en la Figura 4.3.2.1.1.

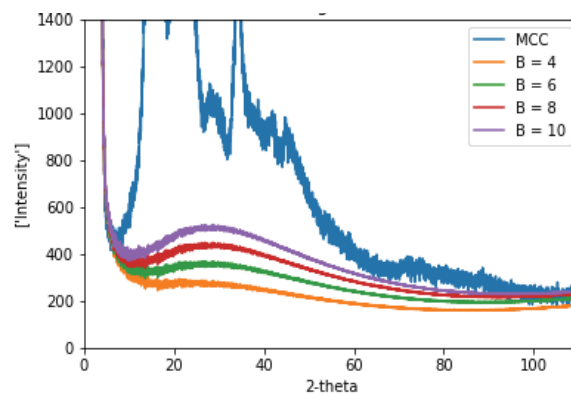


Fig. 4.3.2.1.1. Diffractograma de la muestra MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores del factor térmico isotrópico medio general B. El mejor ajuste se encontró para $B = 6.0 \text{ \AA}^2$.

4.3.2.2. Fracción de volumen intersticial, espesor de muestra y factor de escala

Estos tres parámetros se estimaron inicialmente y se ajustaron variando cada uno de ellos, mientras el resto de los parámetros se mantuvieron constantes. Las Figuras 4.3.2.2.2, 4.3.2.2.3, 4.3.2.2.3. muestran las diferentes curvas de fondo calculadas para las variaciones en la fracción de volumen intersticial, el espesor de muestra y el factor de escala, respectivamente.

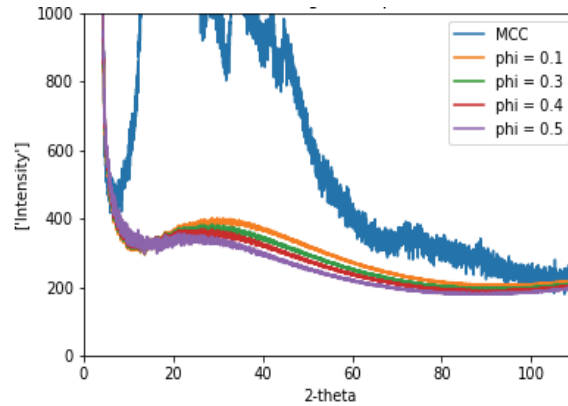


Fig. 4.3.2.2.2. Diffractograma de MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores de fracción de volumen intersticial ϕ . El mejor ajuste ocurre para $\phi = 0.3$.

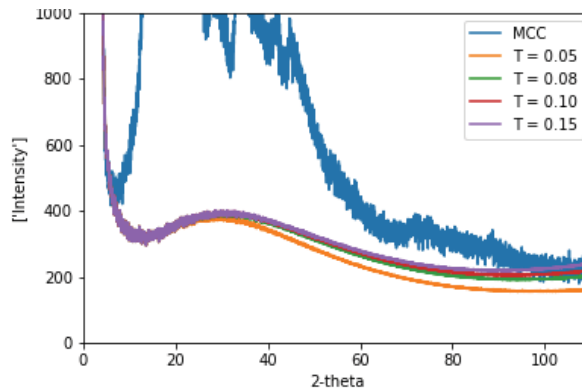


Fig. 4.3.2.2.3. Diffractograma de la muestra de MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores de espesor de muestra T (mm). $T = 0.08$ mm parece ser una elección óptima.

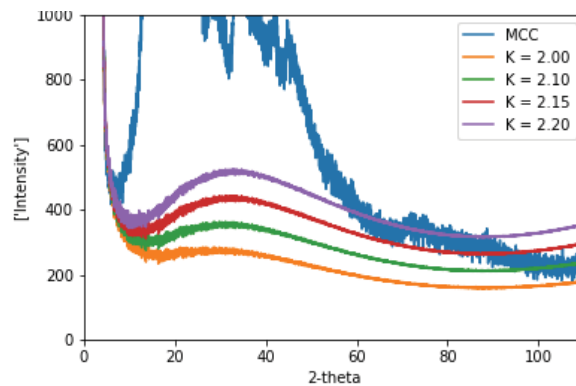


Fig. 4.3.2.2.4. Diffractograma de la muestra de MCCex (azul) y fondo calculado para diferentes valores del factor de escala MCC K . La elección de un valor inadecuado para K es muy sensible cuando se ajusta al fondo de los datos experimentales.

4.3.3. Parámetros para fondo de base física para MCCex y CIP

Los parámetros seleccionados para MCCex celulosa I_β (MCCex I_β), MCCex celulosa I_α (MCCex I_α) y CIP que logran un mejor ajuste de fondo después de un cálculo completo y la variación de los diferentes componentes físicos se enumeran en la Tabla 4.3.3.1. y se muestran en las Figuras 4.3.3.1. y 4.3.3.2.

Tabla 4.3.3.1. Parámetros para el fondo basado en la física para las muestras MCCex y CIP.

Muestra	MCCex I_α	MCCex I_β	CIP
Factor térmico general B (Å^2)	6.0	6.0	4.0
Espesor de la muestra T (mm)	0.08	0.08	0.12
Fracción de volumen intersticial ϕ	0.30	0.30	0.20
Factor de escala K (GSAS phase fraction)	337.69	2.1001	36.5833
K^{mono1}	4.1	4.1	4.1
K^{mono2}	2.0	2.0	2.0

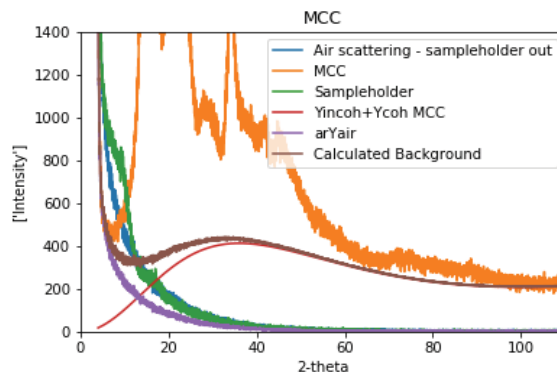


Fig. 4.3.3.1. Contribuciones al fondo para la muestra MCCexp I pura: difractograma MCC (naranja); (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; (rojo) fondo producido por MCC, dado por la ecuación 3; dispersión del aire corregida (violeta), incluido el aire atrapado en el interior de la muestra; (marrón) basado en el fondo físico.

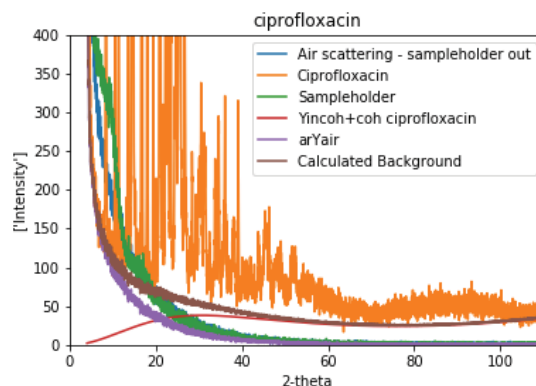


Fig. 4.3.3.2. Contribuciones al fondo para la muestra CIP pura: difractograma CIP (naranja); (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por el CIP, dado por la ecuación 3; dispersión del aire corregida (violeta), incluido el aire atrapado en el interior de la muestra; (marrón) basado en el fondo físico.

4.3.4. Refinamientos Rietveld con un fondo basado físicamente para MCCex y CIP

El fondo calculado para cada fase, utilizando los datos de la Tabla 2.3.3.1., se incluyó en el programa GSAS II como un fondo fijo. En los refinamientos, no se refinaron los parámetros de fondo. El difractograma refinado para MCCex I β se representa gráficamente en la Figura 4.3.3.1. Se puede observar que el refinamiento que utiliza el modelo estructural JINROO1 presenta discrepancias con el difractograma experimental, particularmente en los rangos de alrededor de $2\theta = 14.5^\circ$ y 15.8° .

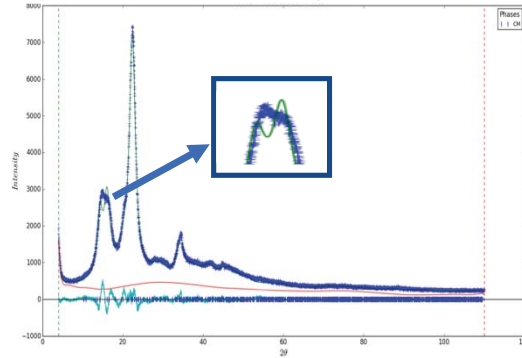


Fig. 4.3.4.1. Refinamiento Rietveld de MCCex I β $wR = 0.072$. El fondo calculado se representa como una línea roja. El refinamiento muestra discrepancias alrededor del rango de 2θ de $14-16^\circ$.

Con este resultado, se analizó la posibilidad de la presencia de los dos alomorfos celulosa I α y celulosa I β en MCCex.

Se realizó un refinamiento de Rietveld del MCCex como una mezcla de dos alomorfos celulosa I α y celulosa I β para determinar la fracción de peso de cada uno. Fig.4.3.2.2.7. los parámetros de la celda no se refinaron y el fondo se calculó mediante un código Python y se fijó en el refinamiento

Los resultados del refinamiento Rietveld para MCCexp I α y Ciprofloxacino se representan gráficamente en las Figuras Fig. 2.3.3.2. y Fig. 2.3.3.3., respectivamente, y un resumen de los parámetros refinados para MCCex I α , MCCex I β y CIP se han incluido en la Tabla 2.3.3.1.

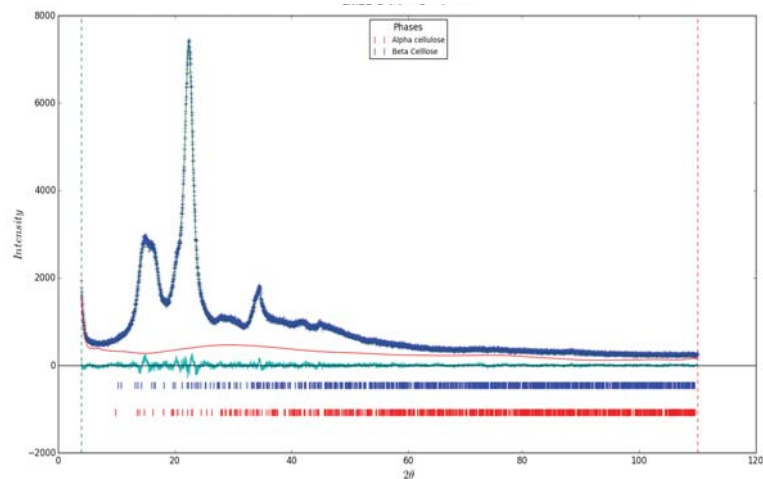


Fig. 4.3.3.2. Refinamiento de Rietveld de la muestra de MCC que considera que el MCC está compuesto por una mezcla de dos fases (celulosa I α e I β), $wR = 0.06$. El fondo calculado se representa como una línea roja.

Tabla 4.3.3.1. Resumen de los parámetros refinados para MCCex considerando que MCCex está compuesto por una mezcla de dos fases (celulosa I α e I β).

Fase	Celulosa I α	Celulosa I β
CSD código	PADTUL	JINROO01
Grupo espacial	P 1	P 1 1 2 ₁
a (Å)	6.717(6)	7.784(8)
b (Å)	5.962(7)	8.201(8)
c (Å)	10.40(5)	10.38(1)
α (°)	118.08(5)	90
β (°)	114.80(5)	90
γ (°)	80.37(5)	96.55(5)
Fracción en peso (%)	96.2	3.8
Tamaño ecuatorial (nm)	4	3
Tamaño axial (nm)	6	5
Número de armónicos esféricos utilizados	6	6
Número de parámetros refinados en cada fase	30	18
Número total de parámetros refinados	49	
wR	0.045	

El refinamiento de Rietveld muestra que la muestra de MCCex está formada principalmente por celulosa I α (96.2%). El difractograma refinado para el MCCex I α se representa gráficamente en la Figura 4.3.3., y para el CIP en la Figura 4.3.3.4.

Un resumen de los parámetros refinados para celulosa I α , celulosa I β y CIP se han incluido en la Tabla 4.3.3.2.

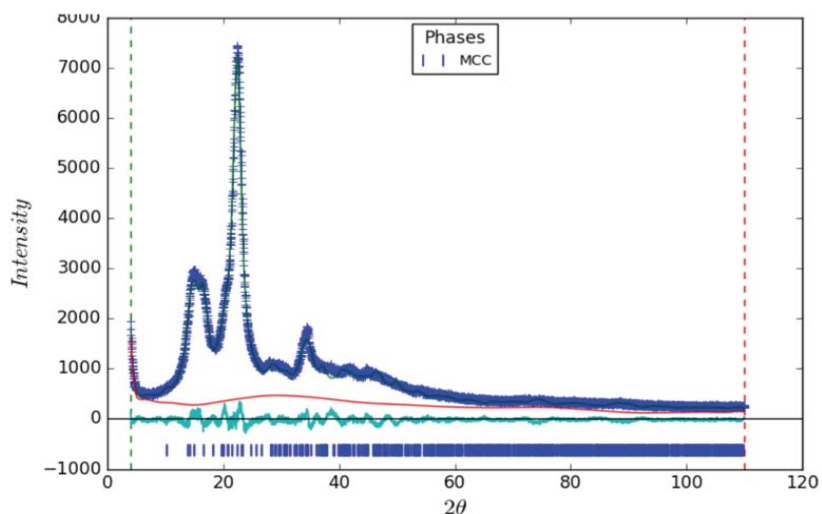


Fig. 4.3.3.3. Refinamiento Rietveld de MCCex I α muestra, wR = 0.06. El fondo calculado se representa como una línea roja.

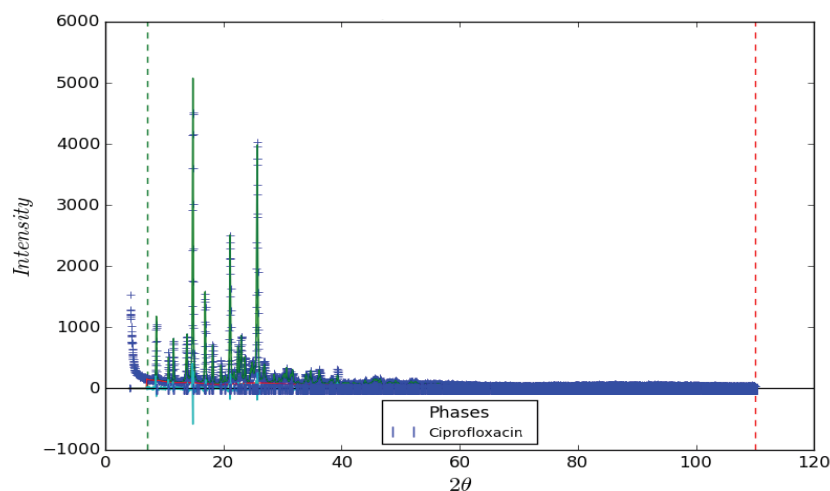


Fig. 4.3.3.4. Refinamiento Rietveld de la muestra CIP, $wR = 0.13$. El fondo calculado se representa como una línea roja.

Tabla 4.3.3.2. Resumen de los parámetros refinados para las muestras MCCex I_{α} , MCCex I_{β} y CIP.

Muestra		MCCex I_{α}	MCCex I_{β}	CIP
	CSD	PADTUL	JINROO01	UHTOV
	Fórmula química	$(C_{12}H_{20}O_{10})_n$	$C_6H_{10}O_5$	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
	Nombre Común	Celulosa I_{α}	Celulosa I_{β}	Ciprofloxacino
	Grupo espacial	P 1	P 1 1 21	P-1
Parámetros no refinados	a (Å)	6.717 (6)	7.784 (8)	7.9606(2)
	b (Å)	5.962 (7)	8.201(8)	8.5798(2)
	c (Å)	10.40 (1)	10.38 (1)	10.7739(3)
	α (°)	118.08(5)	90	87.868(3)
	β (°)	114.80(5)	90	85.153(2)
	γ (°)	80.37(5)	96.55(5)	88.212(1)
	Z	1	4	2
Número de parámetros refinados	Factor de escala	1	1	1
	Desplazamiento de la muestra	1	1	1
	Parámetros de tamaño	2	2	2
	Micro deformaciones isotrópicas	0	0	1
	Harmónicos esféricos para modelación de orientación preferencial	27	15	44
	TOTAL de parámetros refinados	31	19	49
Parámetros relevantes refinados	Tamaño ecuatorial (nm)	4	3	269
	Tamaño axial [001] (nm)	6	5	103
	Orden de harmónicos esféricos	6	8	8
	wR	0.06	.072	0.13

A partir de los resultados indicados en la Tabla 4.3.3.2., se usaron un total de 31, 19 y 49 parámetros para el refinamiento de las muestras MCCex I_{α} , MCCex I_{β} y CIP, respectivamente. Una gran parte de ellos se utilizó para dar cuenta de la orientación preferida que normalmente está presente en este tipo de muestras. Los otros

parámetros restantes incluyen el modelado del tamaño del dominio de la muestra (microesfuerzo isotrópico para el caso de la muestra CIP), el desplazamiento de la muestra y el factor de escala. El wR de 0.13 podría deberse a la fuerte restricción impuesta por el código GSAS II, obligando a poner el fondo fijo (por ejemplo, el factor de escala enumerado en la tabla 2.3.2.1 no se actualizó para un nuevo cálculo del fondo).

4.3.5. Parámetros para el fondo con base física para mezclas MCC / CIP

Los parámetros de fondo para Mix1, Mix2 y Mix3 que logran un mejor ajuste de fondo después de un cálculo completo y varían los diferentes componentes físicos se enumeran en la Tabla 4.3.5.1. para mezclas que consideran CIP / MCCex I_{α} y la tabla 2.3.4.2. para CIP / MCCex I_{β} .

Tabla 4.3.5.1. Parámetros para el fondo basado en la física para mezclas MCCex I_{α} / CIP

Muestras	Mix1	Mix2	Mix3
MCC-Factor térmico total B (A^2)	6.5	6.0	6.0
CIP-Factor térmico total B (A^2)	4.0	4.5	4.0
Espesor de la muestra T (mm)	0.08	0.08	0.08
Fracción de volumen intersticial ϕ	0.3	0.3	0.3
MCCex I_{α} -Factor de escala (GSAS Fracción de Fase)	20.048	19.172	6.5952
CIP-Factor de escala	90.023	35.936	4.0841
K^{mono1}	4.1	4.1	4.1
K^{mono2}	2.0	2.0	2.0

Tabla 4.3.5.2. Parámetros para el fondo basado en la física para mezclas MCCex I_{β} / CIP

Muestras	Mix1	Mix2	Mix3
MCC- Factor térmico total B (A^2)	6.5	6.0	6.0
CIP- Factor térmico tota B (A^2)	4.0	4.5	4.0
Espesor de la muestra T (mm)	0.08	0.08	0.08
Fracción de volumen intersticial ϕ	0.3	0.3	0.3
MCCex I_{β} - Factor de escala (GSAS Fracción de Fase)	1.915	2.52	4.116
CIP-Factor de escala	14.017	9.59	3.611
K^{mono1}	4.1	4.1	4.1
K^{mono2}	2.0	2.0	2.0

Con los parámetros enumerados en la Tabla 4.3.5.1., se obtuvieron los diferentes componentes que contribuyen al fondo calculado para las muestras Mix1, Mix2 y Mix3 y se muestran en las Figuras 4.3.5.1., 4.3.5.2. y 4.3.5.3., respectivamente.

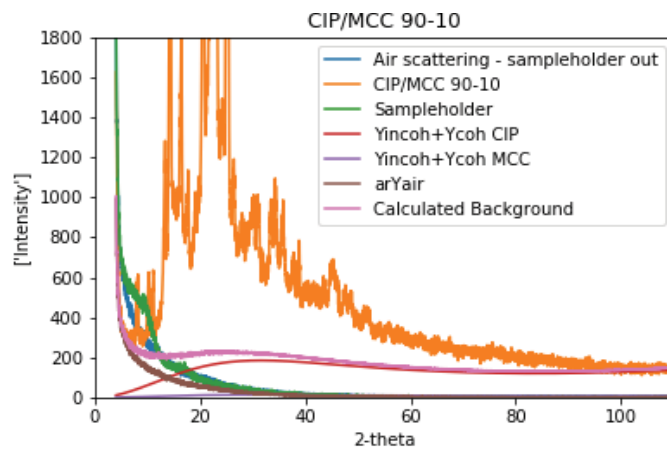


Fig. 4.3.5.1. Contribuciones al fondo para la muestra Mix1 pura: (naranja) Mix1 difractograma; (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por la fase CIP (ecuación 3); (violeta) de fondo producido por MCCexp I_{β} fase (ecuación 3); dispersión de aire corregida (marrón) incluyendo el aire atrapado dentro de la muestra; (rosa) fondo calculado para la muestra Mix1.

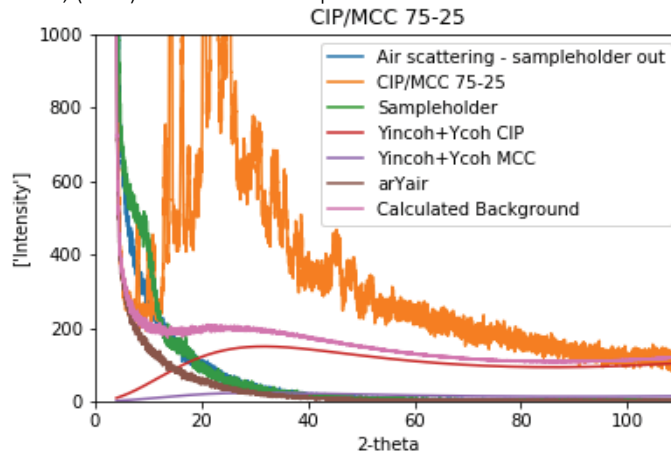


Fig. 4.3.5.2. Contribuciones al fondo para la muestra pura Mix2: (naranja) Difractograma Mix2; (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por la fase CIP; (violeta) fondo producido por la fase MCCexp I_{β} ; dispersión de aire corregida (marrón) incluyendo el aire atrapado dentro de la muestra; (rosa) fondo calculado para la muestra Mix2.

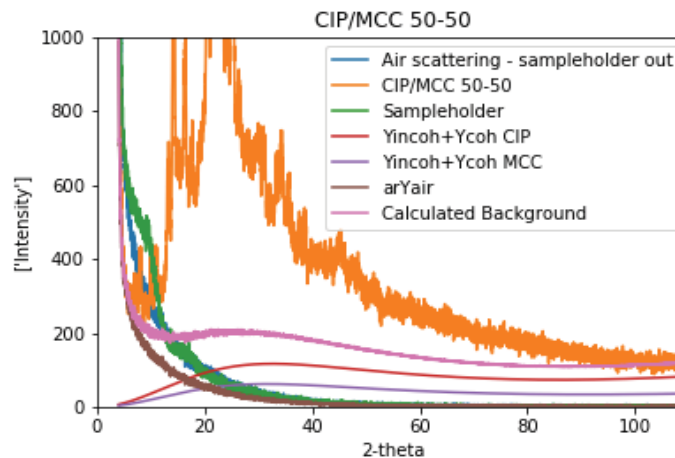


Fig. 4.3.5.3. Contribuciones al fondo para la muestra pura Mix3: (naranja) Difractograma Mix3; (azul) dispersión de aire, se mide sin muestra y soporte de muestra; (verde) portamuestras vacío; fondo (rojo) producido por la fase CIP; (violeta)

fondo producido por la fase MCCexp I_{β} ; dispersión de aire corregida (marrón) incluyendo el aire atrapado dentro de la muestra; (rosa) fondo calculado para la muestra Mix3.

Los resultados previos muestran que una curva de fondo se puede esbozar muy de cerca por ensayo y error mientras se usa un número muy pequeño de parámetros (5 parámetros para fases cristalinas simples y 8 para el caso de las mezclas de dos fases) como se muestra en las tablas 4.3.3.1. y 4.3.4.1. En otro tipo de modelos disponibles para representar el fondo, el número de parámetros es considerablemente más alto. En el modelo más simple (un polinomio con 3 coeficientes) se usan 3 parámetros, pero esto solo funciona bien para modelar el fondo de fases muy cristalinas.

En el procedimiento de prueba y error, se debe tener cuidado de no aceptar valores que no tienen sentido para cada uno de los parámetros. Algunos de ellos se pueden fijar por su medida utilizando una clase específica de técnica o procedimiento experimental. (por ejemplo, espesor de muestra T y fracción de volumen intersticial ϕ). Otros se pueden fijar a un valor conveniente, que se puede considerar como "típico" y está disponible a partir de los trabajos informados en la bibliografía (por ejemplo, el factor térmico global promedio B).

4.3.6. Refinamientos Rietveld con fondo físico para mezclas MCC / CIP

El fondo calculado para cada mezcla se obtuvo utilizando los datos de la Tabla 8, y se incluyó en el código GSAS II. Durante los refinamientos, el fondo se mantuvo fijo y no se refinaron los parámetros de fondo. Los difractogramas refinados para las mezclas se representan gráficamente en las Figuras 4.3.6.1., 4.3.6.2. y 4.3.6.3., y se ha incluido un resumen de los parámetros refinados en la Tabla 2.3.5.1. para MCCexp I_{α} / CIP y en la Tabla 4.3.5.1. para mezclas de MCCexp I_{β} / CIP.

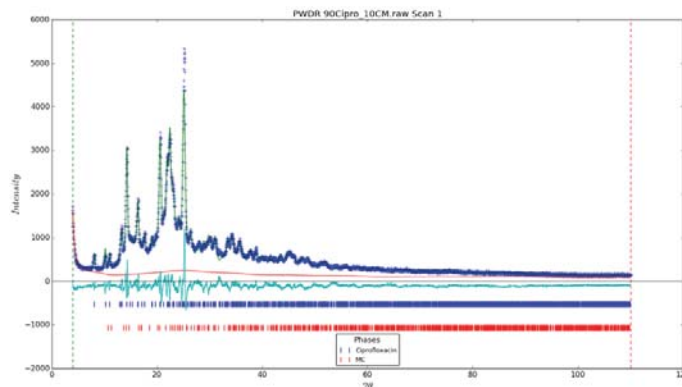


Fig. 4.3.6.1. Refinamiento Rietveld de la muestra Mix1 (MCCexp I_{β}), $wR = 0.09$. El fondo calculado se representa como una línea roja.

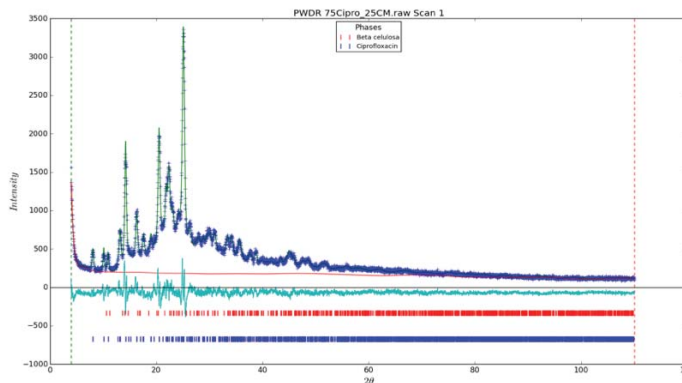


Fig. 4.3.6.2. Refinamiento Rietveld de la muestra Mix2 (MCCexp I_{β}), $wR = 0.08$. El fondo calculado se representa como una línea roja.

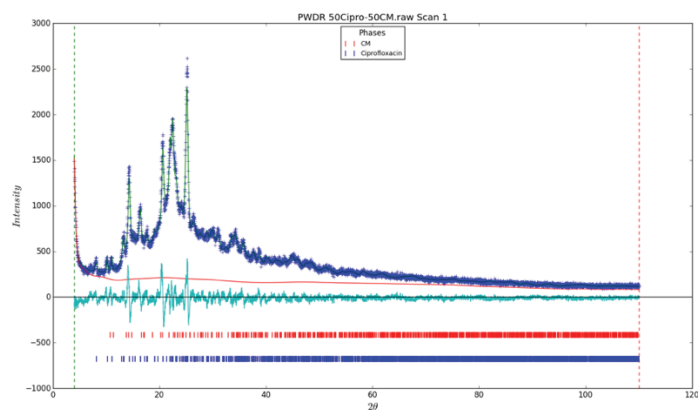


Fig. 4.3.6.3. Refinamiento Rietveld de la muestra Mix3 (MCCexp I_{β}), $wR = 0.09$. El fondo calculado se representa como una línea roja.

Tabla 4.3.6.1. Resumen de los parámetros refinados para mezclas MCCexp I_{α} / CIP.

Muestra		Mix1	Mix2	Mix3
Número de parámetros refinados	Factor de escala	2	2	2
	Desplazamiento de la muestra	1	1	1
	MCC I_{α} -Parámetros de tamaño	2	2	2
	CIP-microestabilidad isotrópicas	1	1	1
	MCC I_{α} -Harmónicos esféricos para orientación preferencial	27	27	27
	CIP- Harmónicos esféricos para orientación preferencial	44	44	44
	TOTAL de parámetros refinados	77	77	77
Parámetros relevantes refinados	MCC I_{α} -Tamaño ecuatorial (nm)	3	3	3
	MCC I_{α} -Tamaño axial [001] (nm)	5	4	5
	Contenido de MCC I_{α} (wt%)	6.6	22.8	52.8
	Contenido de CIP (wt%)	93.4	77.2	47.8
	Diferencia absoluta en wt% (%)	3.4	2.2	2.8
	Relación harmónicos esféricos MCC I_{α} /CIP	6/8	6/8	6/8
wR		0.090	0.080	0.090

Tabla 4.3.6.2. Resumen de los parámetros refinados para mezclas MCCexp I_{β} / CIP

Muestra		Mix1	Mix2	Mix3
Número de parámetros refinados	Factor de escala	2	2	2
	Desplazamiento de muestra	1	1	1
	MCC I_{β} -Parámetros de tamaño	2	2	2
	CIP- microestabilidad isotrópica	1	1	1
	MCC I_{β} -Harmónicos esféricos para orientación preferencial	24	24	24
	CIP- Harmónicos esféricos para otientación preferencial	44	44	44

	TOTAL de parámetros refinados	74	74	74
Parámetros relevantes refinados	MCC I_{β} -Tamaño ecuatorial (nm)	2	2	3
	MCC I_{β} -Tamaño axial [001] (nm)	4	3	4
	Contenido de MCC I_{β} (wt%)	6.7	24.3	50.2
	Contenido de CIP (wt%)	93.3	75.7	49.8
	Diferencial absoluta en wt% (%)	3.3	2.2	2.8
	Relación de armónicos esféricos MCC I_{β} /CIP	8/8	8/8	8/8
	wR	0.094	0.084	0.087

De forma similar a las fases cristalinas simples, el número total de parámetros utilizados para el refinamiento de las mezclas fue 77 para MCCexp I_{α} y 74 para MCCexp I_{β} ; donde 71 para MCCexp I_{α} y 68 MCCexp I_{β} se usaron para modelar la orientación preferida utilizando armónicos esféricos; 2 provienen de tener en cuenta el tamaño de dominio (ecuatorial y axial) de las muestras de MCC, y un parámetro para la microestabilidad isotrópica de la muestra de CIP; y los 3 parámetros restantes tienen en cuenta el desplazamiento de la muestra y los dos factores de escala para las muestras MCC y CIP. Los resultados muestran una diferencia absoluta máxima para el contenido porcentual en peso del 3,4% para MCCexp I_{α} y 3,3% MCCexp I_{β} , lo que puede atribuirse a varios factores: i) los factores de escala correspondientes para MCC y CIP no se actualizaron en un nuevo cálculo del fondo durante las etapas del refinamiento; ii) durante el proceso de molienda en el mortero de ágata, parte del material se adhirió a las paredes del mortero y la peste, una pequeña porción del material podría haberse perdido en esta parte del proceso; iii) correlación entre algunos de los parámetros refinados considerados; iv) selección inadecuada de los valores para algunos de los parámetros considerados para calcular el fondo. En cualquier caso, estas fuentes de error llevaron a una discrepancia del 3.4%.

Por otro lado, el fondo fijo podría evitar la correlación entre los parámetros de fondo y los enumerados en la Tabla 4.3.6.2.

La mejor manera de realizar un refinamiento de Rietveld teniendo en cuenta todos los parámetros, debe llevarse a cabo en dos pasos: uno con el propósito de un mejor modelado del fondo, definiendo adecuadamente los parámetros de la Tabla 6 o 9; y seguido por un siguiente paso para refinar los parámetros convencionales de Rietveld que mantienen el fondo fijo, con la excepción de los factores de escala para permitir la actualización del fondo.

Los parámetros de tamaño de dominio refinados para MCC corresponden con los valores reportados en la literatura (tamaño del dominio ecuatorial del orden de pocos nanómetros y tamaño axial ligeramente mayor que el tamaño ecuatorial). Diversos autores como Fawcett (2011); loelovitch (1992); Newman (1999); Thomas (2015) y Terinte (2011). Los tamaños de dominio (ecuatorial y axial) de los cristales de MCC (en estado puro) son ligeramente mayores que los cristales de MCC presentes en las mezclas Mix1, Mix2 y Mix3, esto puede deberse al proceso de molienda de las muestras en el mortero de ágata. Algunos autores (Hermans y Weidinger, 1948) han demostrado que el tamaño de grano de la celulosa puede cambiar después de largos períodos de molienda de 200, 250 horas, hasta que se vuelve amorfo, el tamaño del dominio de cristal de MCC puede verse afectado por períodos de molienda.

4.4. Simulación con métodos computacionales

4.4.1. Simulación de Fármaco (Bezafibrato).

Dentro de la formulación del ingrediente farmacéutico activo, se pueden encontrar polimorfos o pseudopolimorfos; los polimorfos presentan diferencias en sus propiedades fisicoquímicas, éstas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia de los fármacos.

El polimorfismo puede ser identificado por métodos tales como: Difracción de Rayos X (DRX), calorimetría diferencial de barrido (DSC), termogravimetría (TGA), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y la espectroscopia Raman entre otras, entre dichas técnicas las últimas dos destacan por su simplicidad y rapidez.

Actualmente, existe la necesidad de las compañías farmacéuticas por explorar las distintas formas sólidas del fármaco en las diferentes partes del proceso.

El bezafibrato presenta dos polimorfos, α -Bezafibrato con simetría Ortorrómbica, Grupo espacial $P2_1,2_1,2_1$ y β -Bezafibrato con simetría monoclinico, Grupo Espacial $P2_1c$, los datos cristalográficos para ambos polimorfos son reportados en la Tabla 4.4.1.1.

Tabla 4.4.1.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Bezafibrato (Lemmerer 2009).

	Forma α	Forma β
Código CSD:	VAMBOA01	VAMBOA02
Número en el CCDC:	743363	743364
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Monoclinico
Grupo Espacial	$P2_12_12_1$ (19)	$P2_1c$ (14)
a (Å)	10.3118	10.7849
b (Å)	17.66	15.7886
c (Å)	19.713	11.4932
β (°)	90	115.875
V (Å ³)	3589.9	1760.9
Z	8	4
ρ (g/cm ³)	1.339	1.365
T (K)	173	173

Los dos polimorfos presentan diferencias en su conformación, lo que resulta en interacciones de puentes de hidrógeno diferentes, y subsecuentemente diferencias en el empaquetamiento de moléculas para formar cristales en el estado sólido.

En el polimorfo α (Figura 4.4.1.1.) el hidrógeno del ácido carboxílico presenta una configuración “sin”, mientras que en polimorfo β (Figura 4.4.1.2.), el hidrógeno del ácido carboxílico presenta una configuración “anti”.

Polimorfo α

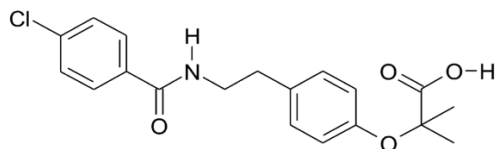


Figura 4.4.1.1. Polimorfo α -Bezafibrato.

Polimorfo β

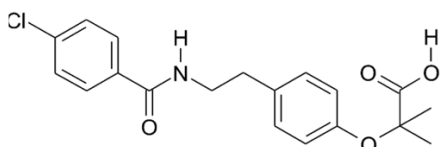


Figura 4.4.1.2. Polimorfo β -Bezafibrato.

Las dos formas están relacionadas enantiotropicamente con la forma α convirtiéndose en la forma β a la temperatura 160.7°C. La forma β es más estable a temperaturas ambiente y a temperaturas debajo de la temperatura de transición de 160.7°C.

4.4.2. Estructura Molecular

La figura 4.4.2.1. presenta la molécula de Bezafibrato identificando los grupos funcionales principales: el grupo amida, carboxilo, éter.

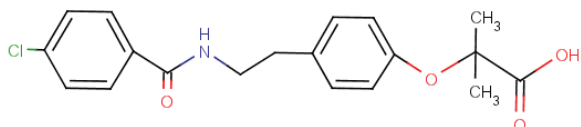


Figura 4.4.2.1. Grupos funcionales principales en la molécula de Bezafibrato: el grupo amida (verde) y carboxilo (azul).

4.4.3. Simulaciones del Bezafibrato

La figura 4.4.3.1. muestra la simulación de los polimorfos del bezafibrato alfa y beta.

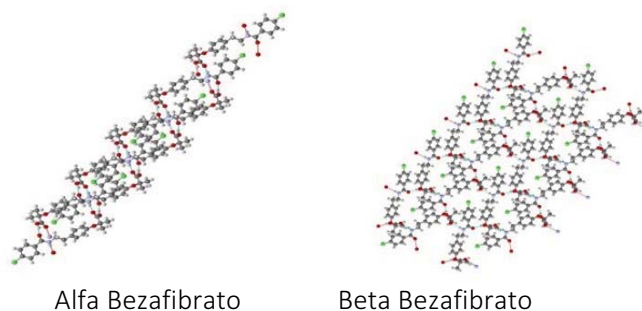


Figura 4.4.3.1. Polimorfos alfa y beta del bezafibrato

En ambos polimorfos y conformaciones se realizaron simulaciones con el nivel de teoría B3LYP y dos distintas bases: 6-31G(d) y 6-31G (d,p).

El nivel de teoría B3LYP es utilizado generalmente para moléculas orgánicas y las bases 6-31G (d) y 6-31G (d,p), están reportados en distintas simulaciones de fármacos.

Este método específicamente se utilizó para la simulación de los polimorfos α y β Bezafibrato así como los espectros Raman y FTIR, éstos resultados fueron comparados contra la evidencia experimental. Éste método de simulación se presenta como una manera novedosa y sencilla para obtener espectros bajo distintas condiciones.

Se simularon 15 distintos arreglos de moléculas (individual, dos dímeros, cuatro dímeros etc.) presentes en los polimorfos α y β .

La figura 4.4.3.2. muestra la comparativa entre las distintas simulaciones y la a) Espectroscopia infrarroja y la b) espectroscopia Raman.

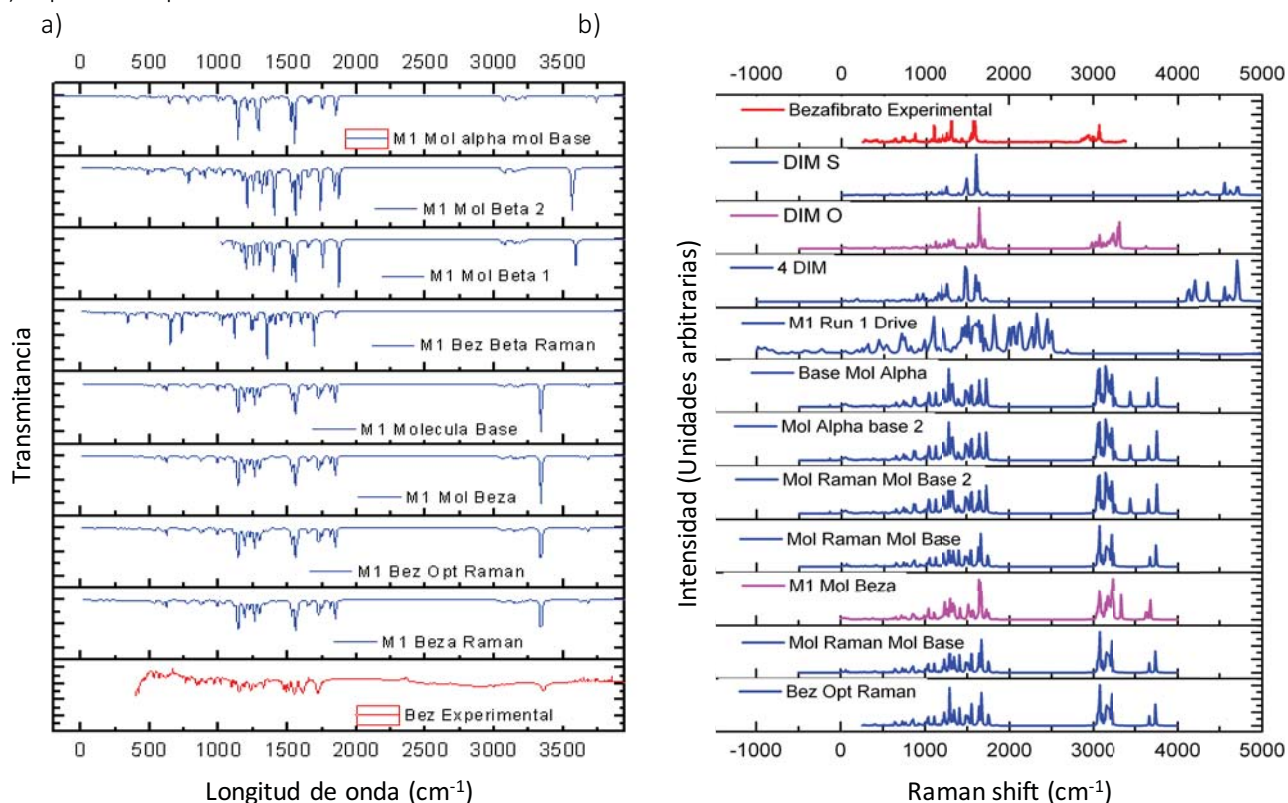


Figura 4.4.3.2. a) Comparación entre espectros FTIR simulados con distintos archivos de estructura y la corrida de bezaifibrato experimental. b) Comparación entre espectros Raman simulados con distintos archivos de estructura y la corrida de bezaifibrato experimental.

Los espectros fueron comparados contra los obtenidos experimentalmente y se eligieron los dos modelos que mejor concordaron con los datos experimentales, las simulaciones seleccionadas fueron los Dímero O y el M1 Mol Beza para el α - Bezaifibrato y el modelo M1 mol Beza para el β - Bezaifibrato.

A continuación, se presentan las simulaciones de espectroscopia infrarroja y Raman para las simulaciones M1 Mol beza y Dimero O para el α - Bezaifibrato (Figura 4.4.3.3.) y M1 Mol Beta β - Bezaifibrato (Figura 4.4.3.3.) para cada uno de los polimorfos respectivamente, en cada uno de los casos, las bandas están señaladas.

La figura 4.4.3.3. muestra el arreglo molecular seleccionado para el α - Bezaifibrato, el arreglo muestra 4 moléculas de α - Bezaifibrato arregladas en dos dímeros, unidos entre ellos por medio del puente de hidrógeno. La figura 4.4.3.4. muestra las simulaciones de espectroscopias infrarroja a) y Raman b) para éste arreglo de estructura, así como las principales bandas identificadas.

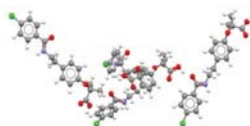


Figura 4.4.3.3. Arreglo de dos dímeros (4 moléculas de α - Bezaifibrato)

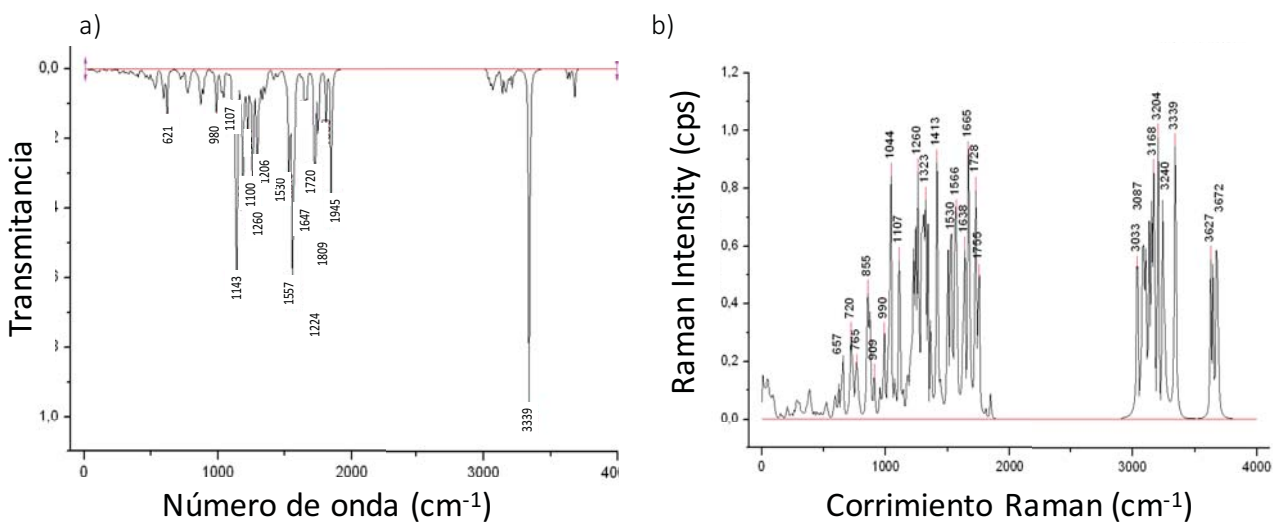


Figura 4.4.3.4. Simulaciones de modelo α – Bezafibrato M1 Mol Beza (FTIR, Raman)

La figura 4.4.3.5. muestra el arreglo molecular seleccionado para el α – Bezafibrato, el arreglo muestra 2 moléculas de α – Bezafibrato arregladas en un dímeros, unido entre ellos por medio del puente de hidrógeno. La figura 4.4.3.6. muestra las simulaciones de espectroscopias infrarroja a) y Raman b) para éste arreglo de estructura, así como las principales bandas identificadas.

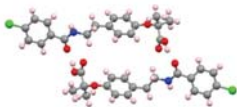


Figura 4.4.3.5. Arreglo de un dímeros (2 moléculas de α – Bezafibrato)

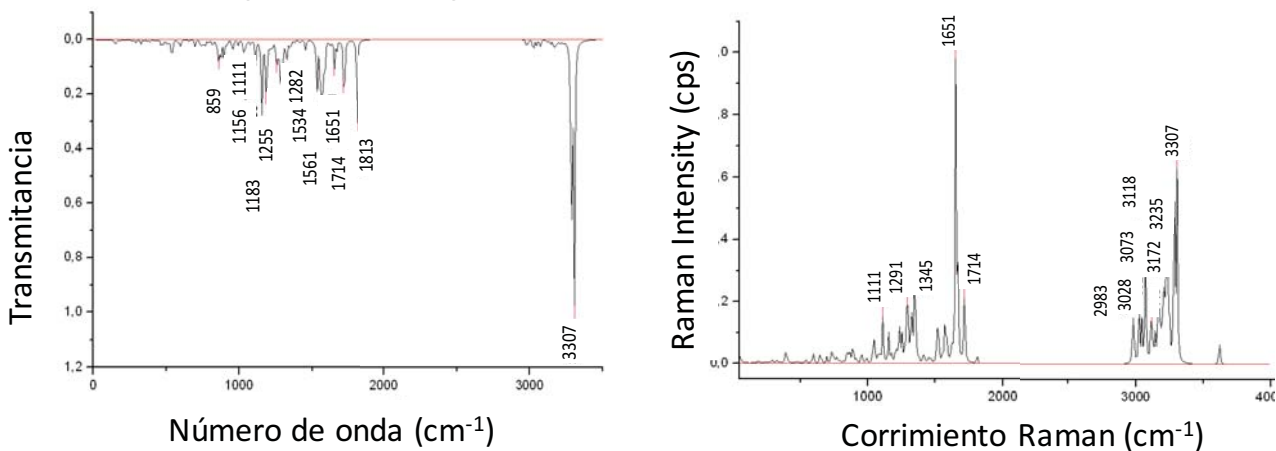


Figura 4.4.3.6. Simulaciones de modelo α – Bezafibrato dímero O (FTIR, Raman)

La figura 4.4.3.6. muestra el arreglo molecular seleccionado para el β – Bezafibrato, el arreglo muestra 2 moléculas de β – Bezafibrato arregladas en un dímeros, unido entre ellos por medio del puente de hidrógeno. La figura 4.4.3.6. muestra las simulaciones de espectroscopias infrarroja a) y Raman b) para éste arreglo de estructura, así como las principales bandas identificadas.

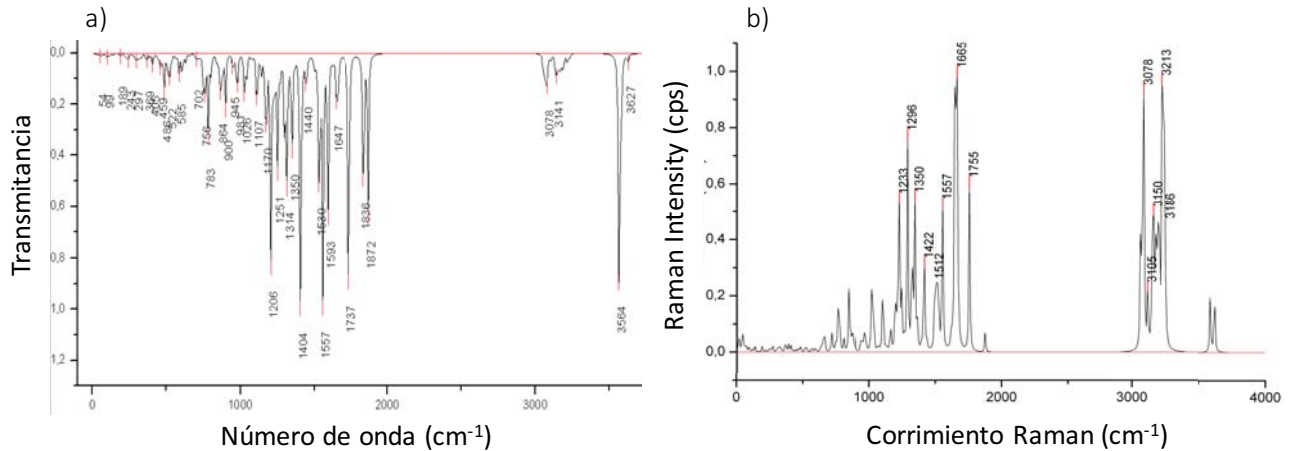


Figura 4.4.3.6. Simulaciones de β - Bezafibrato modelo M1 Mol Beta 2: Infrarrojo (1), Raman (2).

4.4.3. Comparación entre espectros simulados y experimentales

La figura 4.4.3.1. muestra la estructura del dímero de bezafibrato, la figura 4.4.3.2. presenta la estructura del α -bezafibrato según la simulación del Dímero O para la espectroscopia Raman comparada contra el espectro experimental, la figura 4.4.3.2. muestra la simulación para la espectroscopia infrarroja comparada contra el espectro obtenido de manera experimental y la figura 4.4.3.3. muestra la comparación entre la espectroscopia Raman simulada y la experimental.

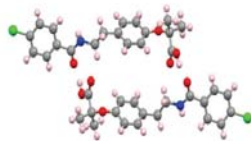


Figura 4.4.3.1. Estructura del Bezafibrato (Modelo Dímero O)

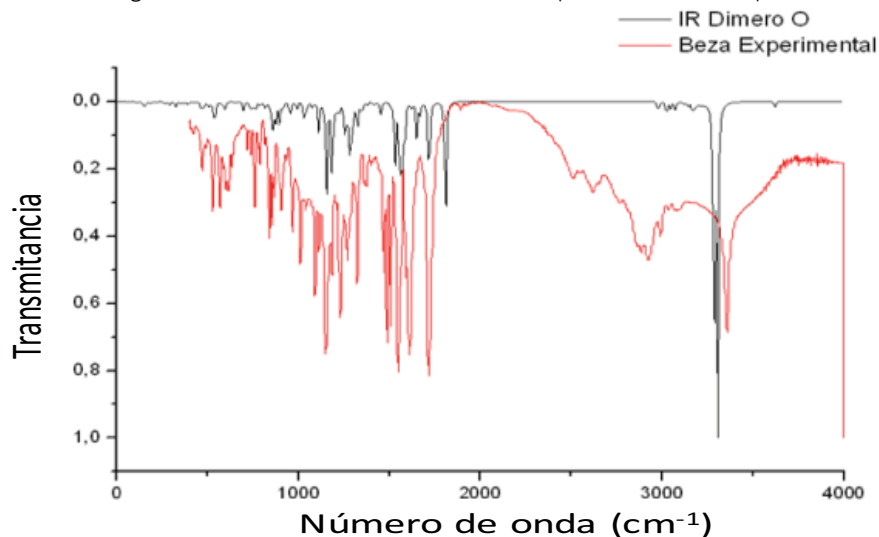


Figura 4.4.3.2. Comparación entre espectro infrarrojo simulado (negro) y espectro experimental (rojo).

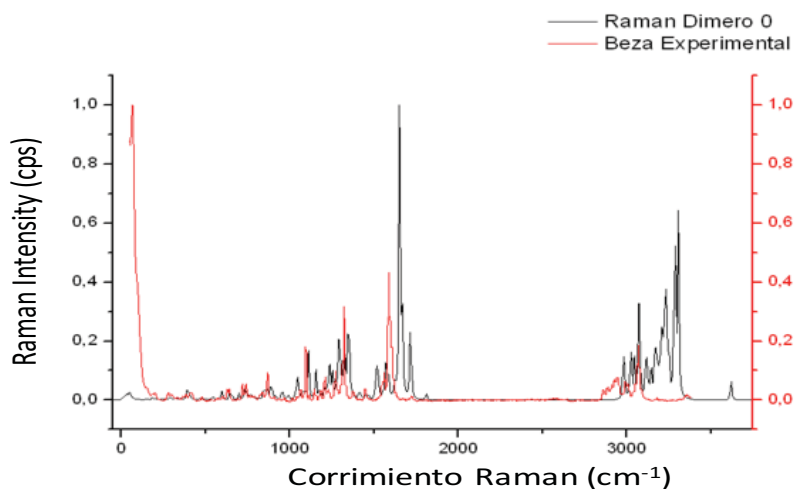


Figura 4.4.3.4. Comparación entre espectro Raman simulado (negro) y espectro experimental (rojo).

La figura 4.4.3.2. muestra que el espectro infrarrojo simulado (negro) se ajusta al experimental (rojo) en la mayoría de las bandas, sin embargo, en el simulado hay bandas que tienen menor intensidad y muestran un corrimiento a la izquierda.

La figura 4.4.3.3. muestra que el espectro Raman, la simulación presenta un corrimiento de picos a la derecha, así como diferencias en la intensidad de algunas bandas.

La figura 4.4.3.5. muestra la estructura de la simulación M1 Mol Beza, la figura 4.4.3.6. presenta la estructura del α -bezafibrato según la simulación del Dímero O para la espectroscopia Raman comparada contra el espectro experimental; la figura 4.4.3.6. la comparación entre simulación para la espectroscopia infrarroja contra el espectro obtenido de manera experimental y la figura 4.4.3.7. muestra la comparación entre el patrón de espectroscopia Raman comparada contra la corrida experimental.

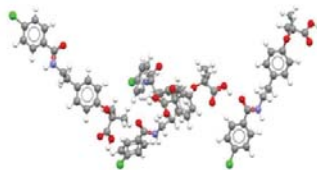


Figura 4.4.3.5. Estructura del Bezafibrato (Modelo M1 Mol Beza)

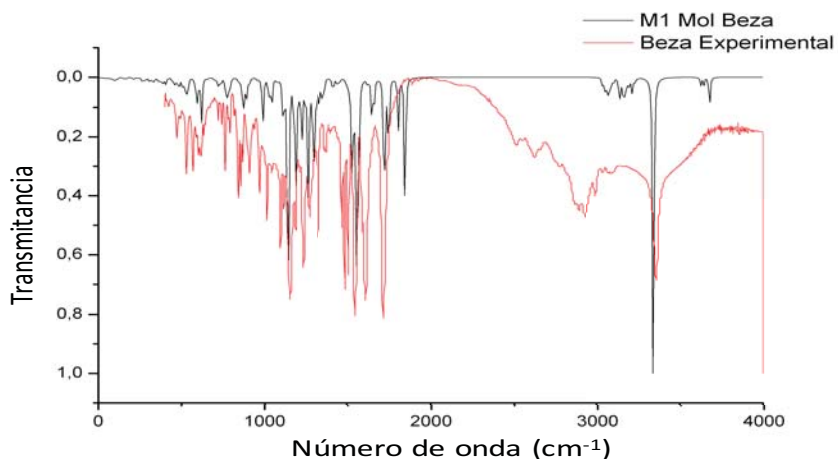


Figura 4.4.3.6. Comparación entre espectro infrarrojo simulado (negro) y espectro experimental (rojo).

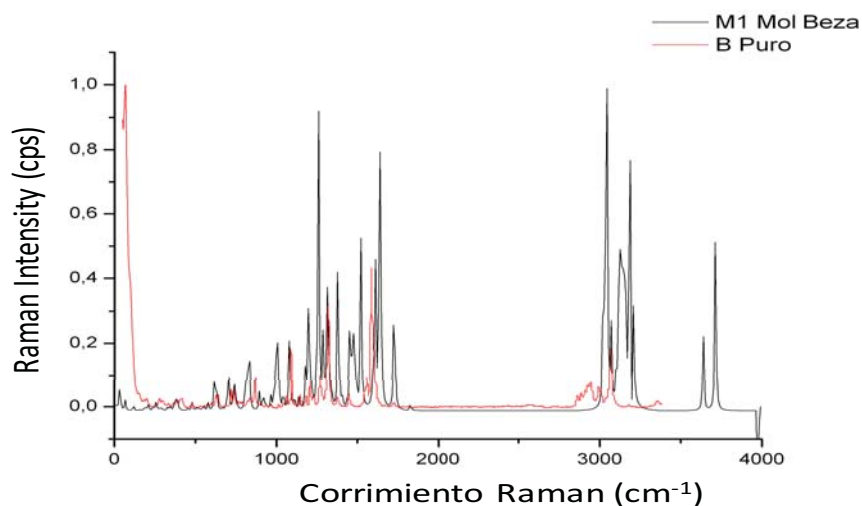


Figura 4.4.3.7. Comparación entre espectro Raman simulado (negro) y espectro experimental (rojo).

La figura 4.4.3.6. muestra que el espectro infrarrojo simulado (negro) se ajusta al experimental (rojo) en la mayoría de las bandas, sin embargo, en el simulado hay bandas que tienen menor intensidad y muestran un corrimiento a la derecha.

La figura 4.4.3.7. muestra que el espectro Raman, la simulación presenta un corrimiento de picos a la derecha, así como diferencias en la intensidad de algunas bandas, en la simulación se observan también bandas anchas en la región de 2900, inexistentes en el patrón experimental.

A continuación, se presenta la tabla comparativa 4.4.3.1. con las bandas obtenidas en cada una de las simulaciones y la identificación de cada una de las bandas.

Tabla 4.4.3.1. presenta las bandas principales de las simulaciones, la identificación de cada banda y el grupo funcional al que corresponde.

Beza Experimental	M1 Bez Opt Raman	M1 Mol Beza	M1 Mol alpha Base 2	M1 Run1 Drive	M2 Mol Base	M1 Beza Raman	M1 Mol Base	M1 Mol alpha mol Base	M1 Proy base mol alpha	M2 Beza Raman	M2 Mol Base2	DIM S	DIM O	DIM 4 DIM	Beza Experimental	IDENTIFICACIÓN DE BANDAS	
			3748	3505	3739			3739		4634		4624		4569	4616	4562	
3360	3339	3330	3433	3307		3339	3339		3433		3343		3307		3360	AMINA SECUNDARIA (3300-3440)	
2930	1845	1845	1849	1849	3073	1845	1845	3073	1849	1934	1849	1920		1916	2930	PUENTES DE HIDRÓGENO	
2890	1809	1800	1804	1804	1849	1728	1809	1849	1741		1741	1856	1810	1882	2890		
2860			1741	1741	1750		1728	1750				1744		2860			
1720	1728	1720								1718			1718	1718	1720	ACIDO CARBOXÍLICO SATURADO 1710	
1610	1647	1647	1651	1651	1651	1557	1647	1651	1651	1664	1651	1616	1651	1664	1610	HIDROGENOS	
1550	1557	1557	1552	1552	1552	1530	1557	1552	1552	1502	1552	1504	1561	1502	1550		
1510	1530	1530	1526	1516	1526		1530	1526	1525	1412	1526	1408	1534	1412	1510		
1490			1336		1349			1345	1336		1336				1490		
1470															1470		
1270	1296	1296	1291	1291	1291	1296	1296	1291	1291	1286	1291	1264	1255	1268	1270	ESTERES (1050-1300)	
1230	1260	1260	1210	1255	1210	1260	1260	1210	1255		1255		1282	1160	1230		
1190	1224	1224	1174	1210	1138	1188	1224	1138	1210		1210				1190		
1150	1188	1143	1138	1174		1143	1188		1174		1174				1150		
				1138			1143										
1110		1100	1111		1111		1107	1111	1138	1160	1138	1152	1156		1110	R-X HALUROS (1000-1100)	
1090		1107	1039						1111	1106	1111	1104	1111		1090		
1010															1010		
841	621	621	868	868	859		621	859	985		868		859		841	AMIDAS SECUNDARIAS (650-900)	
				589	778			778	868								
					643			643									

4.4.4. Interpretación de bandas características.

4.4.4.1. Bandas Características del Espectro Infrarrojo.

El siguiente espectro infrarrojo se obtuvo experimentalmente, la Figura 4.4.4.1. muestra el rango completo de 4000-400 cm^{-1} del Bezafibrato Puro.

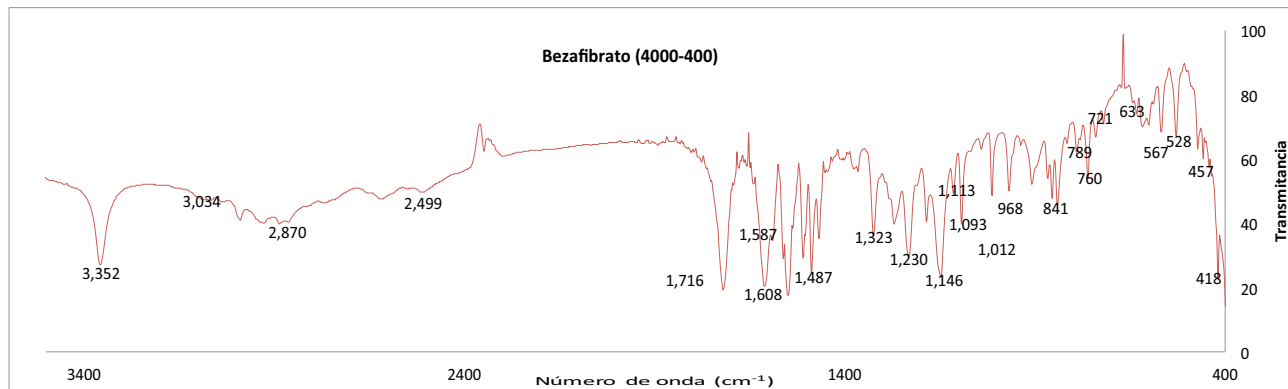


Figura 4.4.4.1. Bezafibrato Puro Espectro de FTIR rango 4000-400 cm^{-1} .

Las bandas características del reportadas para el polimorfo α -Bezafibrato (2) son: 529, 568, 760, 967, 1013, 1324, 1718 y 3357 cm^{-1} mientras que el polimorfo β presenta sus bandas principales en las siguientes longitudes de onda: 606, 618, 821, 847, 1328, 1740 y 3387 cm^{-1} (Lemmerer 2009).

La tabla 4.4.4.1 muestra las bandas encontradas experimentalmente en el Bezafibrato (Aldrich) y las compara contra las longitudes reportadas (Lemmerer 2009) además de indentificar el grupo funcional al que pertenecen, de acuerdo a su longitud de onda.

Tabla 4.4.4.1. Tabla comparativa entre bandas reportadas (2), obtenidas experimentalmente e identificación de bandas para Bezafibrato Puro.

Bezafibrato α	Bezafibrato Aldrich	Longitud de onda cm^{-1}	Identificación de Bandas
3357	3361	3300-3440	Amida secundaria
1718	1722	1710	Acido Carboxílico Saturado
1323	1324	1050-1300	Esteres
1013	1012	1000-1100	R-X Haluros
967	966	650-900	Amidas secundarias
760	760	785	Haluros de Alquilo C-Cl
568	567	540	Haluros de Alquilo C-Cl

Las bandas características del α -Bezafibrato reportadas se identificaron en la muestra de Bezafibrato Puro (Aldrich), se observa que las bandas principales corresponden a los grupos funcionales encontrados en la molécula de Bezafibrato (Figura 4.4.4.1.2).

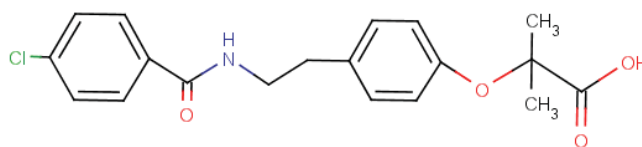


Figura 4.4.4.2. Estructura Bezafibrato y grupos funcionales (en colores).

4.4.4.2. Bandas Características del Espectro Raman.

La figura 4.4.4.2.1. presenta el a) espectro Raman reportado para el Bezafibrato Puro (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm^{-1} .

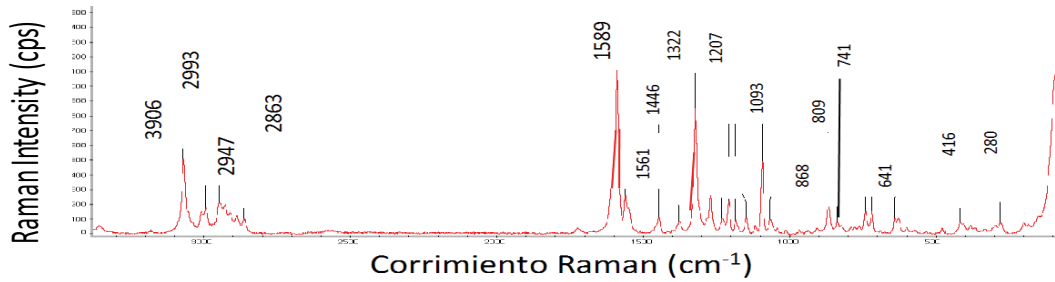
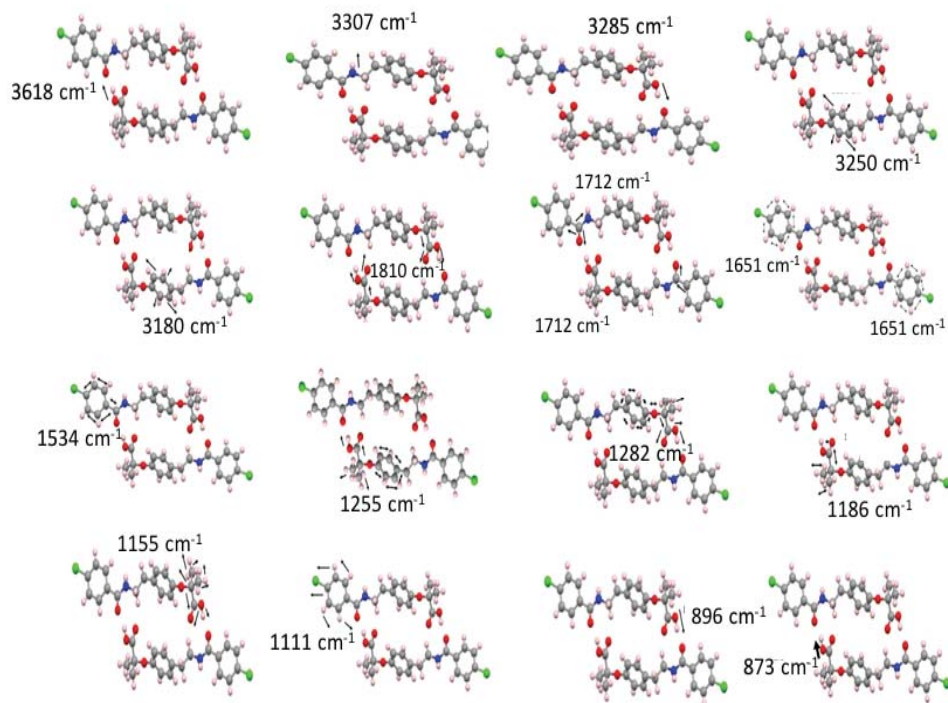


Figura 4.4.4.2.1. Espectro Raman a) Raman experimental rango 3500-100 cm^{-1} reportado base de datos fármacos, b) Espectro Raman experimental obtenido del Bezafibrato Puro.

Para entender e identificar cada una de las bandas que aparecen en la simulación, pero no en los espectros experimentales se realizó la identificación de cada uno de las bandas, y los estiramientos o contracciones de los átomos a los que pertenece.

La figura 4.4.4.2.2. muestra cada uno de los modos vibracionales. Se analizaron las vibraciones del modelo dímero O, para identificar las bandas obtenidas en la espectroscopía Infrarroja.

Las vibraciones corresponden a los grupos funcionales de la molécula de bezafibrato, así como a las interacciones tipo puente de hidrógeno encontradas entre los dímeros, así como en las interacciones de los hidrógenos en los sistemas aromáticos.



La figura 4.4.4.2.2. Modos vibracionales encontradas en simulaciones y no en patrones experimentales.

Las vibraciones corresponden a las bandas simuladas, las diferencias entre los espectros simulados y experimentales se deben a las interacciones entre las mismas moléculas a nivel macromolecular.

En el caso de la simulación solo se toman en cuenta un par de dímero, sin embargo, en la muestra experimental hay miles de dímeros y las interacciones entre éstos se ven reflejados en las bandas reportadas.

Al aumentar la cantidad de moléculas y continuar con las simulaciones, éstas se ajustarán mejor a los espectros experimentales.

Bibliografía Capítulo 4

Baraldi, A. Tinti, S. Ottani, M.C. Gamberini (2014) Characterization of polymorphic ampicillin forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.

Dimitra Skorda (2008) Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy

Fawcett TG, Crowder CE and Kabbekodu S (2011) Reference Materials for the study of polymorphism and crystallinity of cellulose. 10th Annual Pharmaceutical Powder X-ray Diffraction Symposium - XRD Training for the Pharmaceutical Scientist. 16-19 May 2011 Lyon, France. http://www.icdd.com/ppxrd/10/presentations/PPXRD-10_Tim_Fawcett.pdf

Hermans PH and Weidinger A (1948) Quantitative X-Ray Investigations on the Crystallinity of Cellulose Fibers. A Background Analysis. *J appl phys.* 19:491-506.

loelovitch M (1992) Zur übermolekularen Struktur von nativen und isolierten Cellulosen. *Acta polym.* 43: 110-113. doi: 10.1002/actp.1992.010430212

Newman RH (1999) Estimation of the lateral dimensions of cellulose crystallites using ¹³C NMR signal strengths. *Solid state nucl mag.* 15:21-29. doi: 10.1016/S0926-2040(99)00043-0

Ottani S, Riello P, Polizzi S (1993) Complete sets of factors for absorption correction and air scattering subtraction in X-ray powder diffraction of loosely packed samples. *Powder Diffraction* 8:149-154. doi.org/10.1017/S0885715600018078. 1993.

RRUFF Data base aspirin D120010 <http://rruff.info/aspirin/D120010>

Thomas et al (2015) Diffraction evidence for the structure of cellulose microfibrils in bamboo, a 830 model for grass and cereal celluloses. *BMC plant biol.* 15:1 doi: 10.1186/s12870-015-0538-x

Terinte N, Ibbett R and Schuster KC (2011) Overview on Native Cellulose and Microcrystalline Cellulose I Structure Studied by X-ray Diffraction (WAXD): Comparison between Measurement Techniques. *Lenzinger Berichte* 89:118-131.

5. Conclusiones

- La orientación preferencial se presenta como el principal problema en el análisis de los datos de difracción de Rayos X en todas las muestras analizadas, tanto de principio activo como en las muestras de los medicamentos de patente y genéricos.
- No se presentaron polimorfos en el caso de los principios activos o medicamentos (patente y genérico): ácido acetil salicílico, ampicilina y atorvastatina.
- En el caso de los principios activos (Ácido acetil salicílico, ampicilina, ciprofloxacino, citrato de sildenafil) las estructuras coinciden con las reportadas en la base de datos PDF-4 del International Centre for Diffraction Data.
- Para el caso de los principios activos: (Atorvastatina trihidratada, esomeprazol y omeprazol) los datos obtenidos experimentalmente no coinciden con los reportados en la base de datos PDF-4 del International Centre for Diffraction Data. En el caso de estos principios activos, se realizó una indexación de sus reflexiones principales.
- Para el caso del ciprofloxacino de patente, los datos experimentales no coinciden con los archivos reportados en la base de datos PDF-4 del International Centre for Diffraction Data.
- Los medicamentos de patente presentan en casi todos los casos, formulaciones más sencillas, con un menor número de aditivos: Cero aditivos para el ácido acetil salicílico y la ampicilina, y dos aditivos para el caso de la atorvastatina y el citrato de sildenafil.
- Los medicamentos genéricos presentan formulaciones con múltiples combinaciones de excipientes. La atorvastatina genérica y el ciprofloxacino presentaron 1 aditivo. El ácido acetil salicílico genérico y el citrato de sildenafil presentaron una mezcla con 3 aditivos, la ampicilina presentó un total de 4 aditivos.
- Para el caso del omeprazol, las tres presentaciones (principio activo, medicamento de patente y genérico) muestran diferencias estructurales importantes, por todas las técnicas. Se observa una alta variabilidad, debida posiblemente a la mezcla de los isómeros presentes en la presentación.
- Los resultados obtenidos en esta investigación indican que una curva de fondo se puede esbozar muy de cerca por ensayo y error, utilizando un pequeño número de parámetros como: espesor de muestra T , fracción de volumen intersticial ϕ y factor térmico total B promedio.
- Con respecto al análisis cuantitativo de fases en mezclas predeterminadas de ciprofloxacino (como principio activo de alta cristalinidad) y celulosa microcristalina Avicel 101, MCC (como aditivo con muy baja cristalinidad), los resultados muestran una diferencia absoluta máxima para el contenido en porcentaje en peso de 3.3% y 3.4% en mezclas de MCC y ciprofloxacino. El refinamiento de Rietveld para cuantificar fases en mezclas de MCC y ciprofloxacino es una buena opción incluso en muestras que presentan una orientación preferencial, en todos los casos los refinamientos dieron un buen acercamiento al contenido original para cada fase.
- El análisis cuantitativo para alfa celulosa entre fases de MCC I_{α} y MCC I_{β} , indicó que la alfa celulosa es mayoritariamente MCC I_{α} (96.2%).

- En la muestra de MCC con absorción débil de los rayos X, con baja cristalinidad, la corrección de la fracción de volumen intersticial para la dispersión del aire y los efectos de absorción fueron de extrema relevancia para la determinación de fondo en el refinamiento Rietveld.
- Dado que MCC es un excipiente muy común utilizado en el campo farmacéutico, el código Python utilizado en esta investigación podría ser una buena herramienta para la técnica de refinamiento Rietveld.
- El nivel de teoría B3LYP y la base 6-31G(d) presentó las mejores simulaciones para los espectros de espectroscopia Raman en los polimorfos α y β bezafibrato en conformaciones específicas (dímero y dos dímeros para el α -bezafibrato) y (dímero para β -bezafibrato), presentando resultados similares a la evidencia experimental.
- Las simulaciones de espectroscopia infrarroja obtenidas mediante cálculos computacionales para el α -bezafibrato presenta resultados que concuerdan razonablemente la evidencia experimental. Se determinó que los modos vibracionales corresponden a los grupos funcionales característicos del bezafibrato, (haluros, ácidos carboxílicos), así como a los enlaces por los cuáles se unen los dímeros del bezafibrato (puentes de hidrógeno). Se encontraron mayores diferencias entre los cálculos computacionales de espectroscopia Raman y las evidencias experimentales.

Apéndice 1

A.1. Excipientes

Para entender el impacto de los excipientes en la formulación de las tabletas, se caracterizaron 15 excipientes que fueron donados por la Facultad de Química, todos reportados como excipientes comúnmente utilizados en formulaciones en el mercado mexicano.

(A.1.1).

Tabla A.1.1. Tabla de excipientes comúnmente utilizados.

Etiqueta	Excipiente
Excipiente 1	Almidón de Maíz
Excipiente 2	Celulosa Microcristalina 1
Excipiente 3	Celulosa Microcristalina 2
Excipiente 4	Glicolato Sódico de Almidón
Excipiente 5	Dióxido de Silicio Coloidal
Excipiente 6	Esterato de Magnesio
Excipiente 7	Lactosa
Excipiente 8	Caolín
Excipiente 9	Talco
Excipiente 10	Dioxido de Titanio
Excipiente 11	Polisorbato 80
Excipiente 12	Citrato Sódico
Excipiente 13	Povidona
Excipiente 14	Polietilen Glicolato
Excipiente 15	Polietilen Glicolato

Los excipientes 2 y 3, contienen Celulosa Microcristalina, sin embargo, pertenecen a distintas compañías farmacéuticas, al igual que los excipientes 14 y 15, será especialmente determinar si la diferencia en los fabricantes tiene impacto en las características físicas y químicas, aunque se trate de la misma sustancia.

Otro factor importante, es que muchos de los excipientes se pueden encontrar hidratados o con tamaños de partícula distinto, aunque todos pasan por el proceso de fabricación (molienda, mezclado y empastillado), sería importante determinar si las condiciones iniciales tienen efecto en el producto final.

A.2.1. Identificación por Difracción de Rayos X

A continuación, se presentan los patrones de Difracción de Rayos X de los distintos excipientes, (Figura 4.3.1-4.3.16), así como la identificación del patrón utilizando la base de datos del Instituto de Física del difractor D8-Discovery.

Excipiente 1: Almidón de Maíz (alpha-amylose, lactosa dihidratada).

La figura A.1.1.1. presenta el difractograma del excipiente 1.

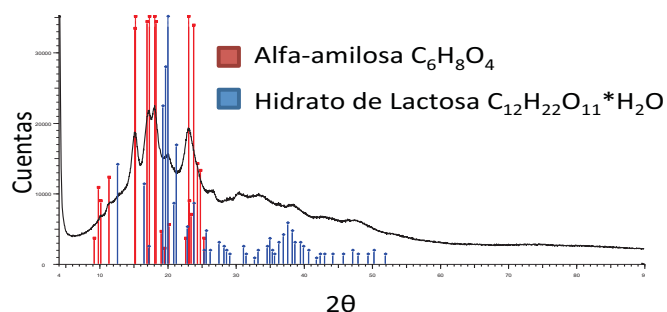


Figura A.1.1.1. Diffractograma de Excipiente 1.

El diffractograma (Figura A.1.1.1) indica la presencia de alfa-amilasa, que se utiliza para degradar el almidón en azúcares solubles, y también el hidrato de lactosa utilizado por su alta solubilidad y sabor atractivo para ser usado en comprimidos. El Diffractograma indicaría la presencia de dos compuestos en el excipiente 1.

Excipiente 2: Celulosa Microcristalina 1 (Native Cellulose).

La figura A.1.1.2. muestra el Diffractograma correspondiente al excipiente 2.

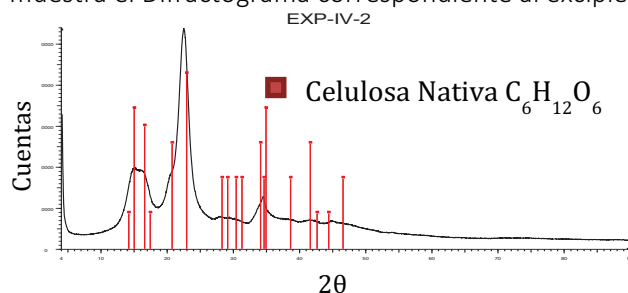


Figura A.2.1.2. Diffractograma de Excipiente 2.

Las reflexiones principales de la Celulosa Nativa 1 son encontrados en la Figura 4.4.1.2.

Excipiente 3: Celulosa Microcristalina 2 (Native cellulose)

La figura A.1.1.3. muestra el Diffractograma correspondiente al excipiente 3:

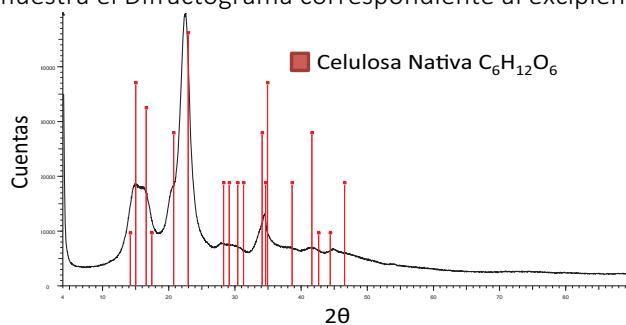


Figura A.2.1.3. Diffractograma de Excipiente 3.

En la figura A.1.1.3 que corresponde al Diffractograma del excipiente 2, se identifican los picos principales de la Celulosa Microcristalina.

Excipiente 4: Glicolato sódico de almidón

La figura A.2.1.4 presenta el Diffractograma correspondiente al excipiente 4.

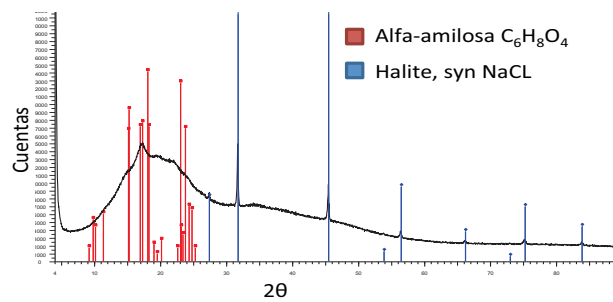


Figura A.1.1.4. Diffractograma de Excipiente 4.

Se identifican dos compuestos en la figura 4.4.1.4, de acuerdo a la base de datos, el Glicolato Sódico de almidón presenta Alfa-Amilasa y Halite.

Excipiente 5: La figura A.1.1.5 presenta el Diffractograma del Excipiente 5.

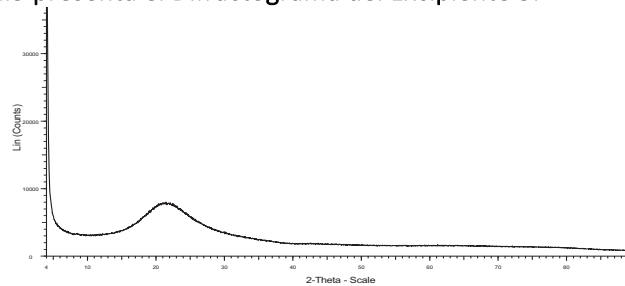


Figura A.1.1.5. Diffractograma de Excipiente 5.

La muestra de excipiente 5 presenta un material amorfo (Figura 4.4.1.5). De acuerdo a lo anterior, no se puede identificar al excipiente 5 por ésta técnica.

Excipiente 6: Esterato de Magnesio

La figura A.1.1.6 presenta el Diffractograma del excipiente 6.

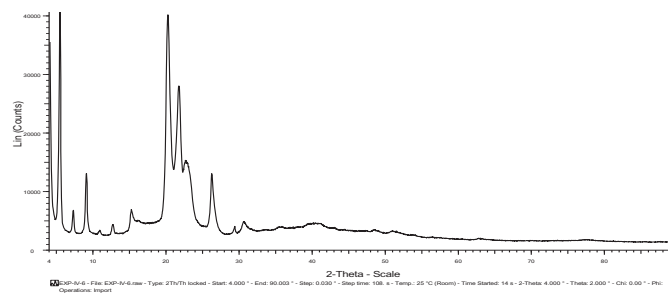


Figura A.1.1.6. Diffractograma de Excipiente 6.

En el Diffractograma que corresponde al excipiente 6 (Figura A.2.1.6.), los picos encontrados no fueron identificados, lo que significa que no corresponden con ningún compuesto congruente contenido en la base de datos.

Excipiente 7: Lactosa

La figura A.1.1.7 presenta el diffractograma del excipiente 7.

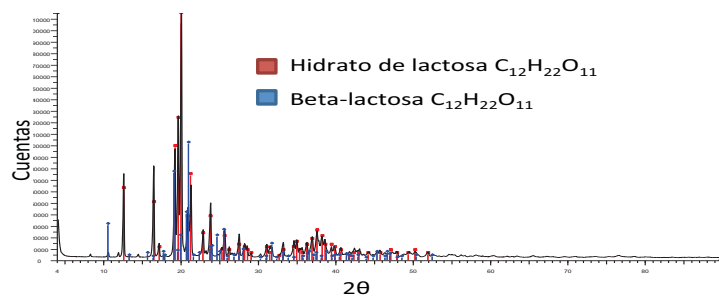


Figura A.1.1.7. Diffractograma de Excipiente 7.

En la Figura A.2.1.7 que corresponde al excipiente 7, se identifica Hidrato de lactosa y Beta-lactosa.

Excipiente 8: Caolín

La figura A.1.1.8 presenta el Diffractograma del excipiente 8.

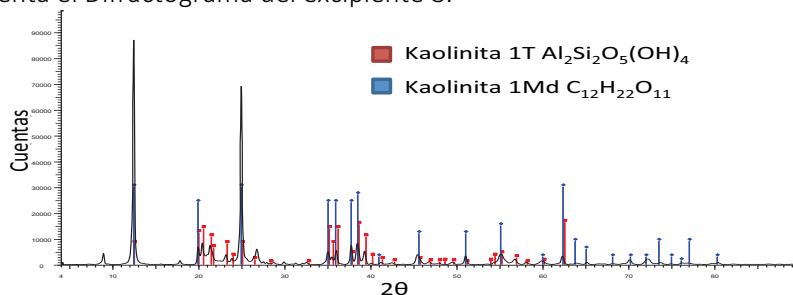


Figura A.1.1.8. Diffractograma de Excipiente 8.

De acuerdo a la Figura A.1.1.8 los picos encontrados en el excipiente 8 corresponden a Kaolinita.

Excipiente 9: Talco

La figura A.1.1.9 presenta el difractograma del excipiente 9.

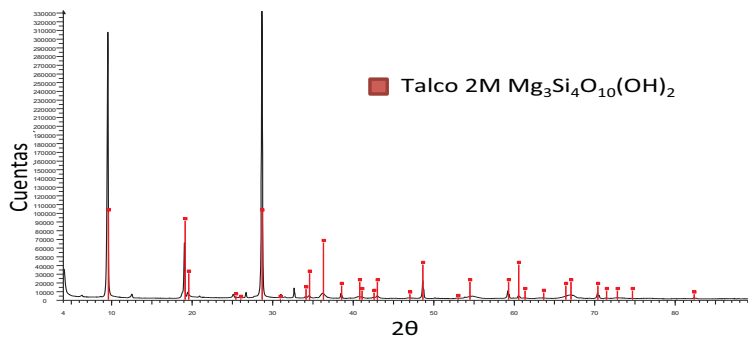


Figura A.1.1.9. Diffractograma de Excipiente 9.

El Diffractograma del excipiente 9 (Figura A.1.1.9) presenta los picos principales y los identifica como correspondientes al talco.

Excipiente 10: Dióxido de titanio

La figura A.1.1.10 presenta el difractograma del excipiente 10.

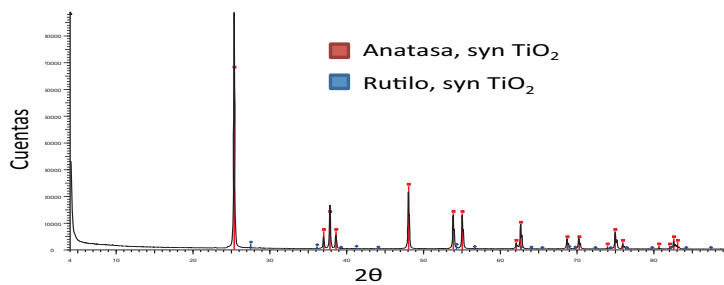


Figura A.1.1.10. Difractograma de Excipiente 10.

En la figura A.2.1.10 identificamos los picos principales del excipiente 10, y éstos corresponden a dos fases del Dióxido de Titanio (Anatasa y Rutilo).

Excipiente 12: Citrato sódico

La figura A.1.1.12 presenta el Difractograma para el excipiente 12.

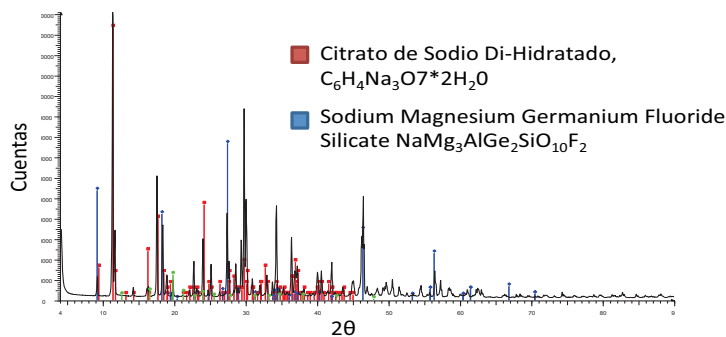


Figura A.1.1.12. Difractograma de Excipiente 12.

En la Figura A.1.1.12 que corresponde al Difractograma del excipiente 12, se identifican no solo al citrato de sodio, si no también a un Fluoro-Silicato de Sodio, Magnesio y Fluor.

Excipiente 13: Povidona

La figura A.1.1.13 presenta el Difractograma para el excipiente 13.

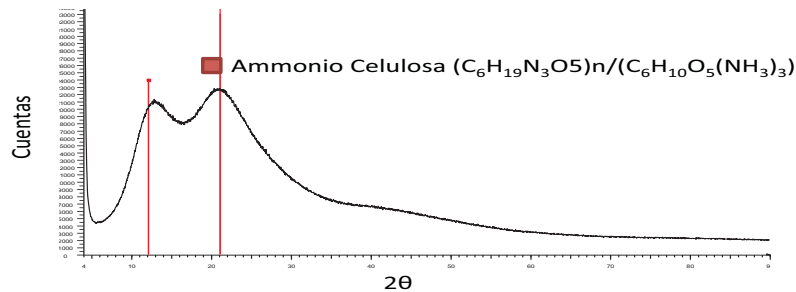


Figura A.1.1.13. Difractograma de Excipiente 13.

El excipiente 13 muestra una estructura amorfa, el programa identifica dos picos principales que corresponden a amonio celulosa, de acuerdo a lo anterior no se puede hacer una identificación por esta técnica.

Las siguientes figuras (A.1.1.14 y A.1.1.15), corresponden a los excipientes 14 y 15. Estos excipientes son identificados como el mismo compuesto Polietilen Glicolato, sin embargo, los difractogramas presentan diferencias notables.

Excipiente 14: Polietilen Glicolato (Beta glicerol trilaurate-beta trilaurén).

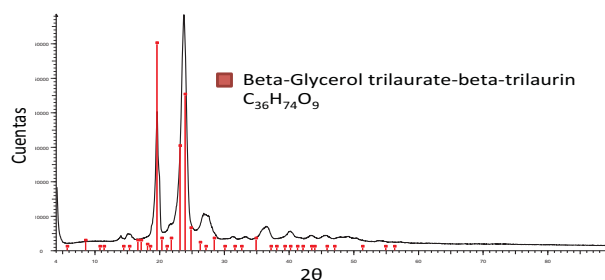


Figura A.1.1.14. Diffractograma de Excipiente 14.

Excipiente 15: Polietilen Glicolato (Polyethylene glycol).

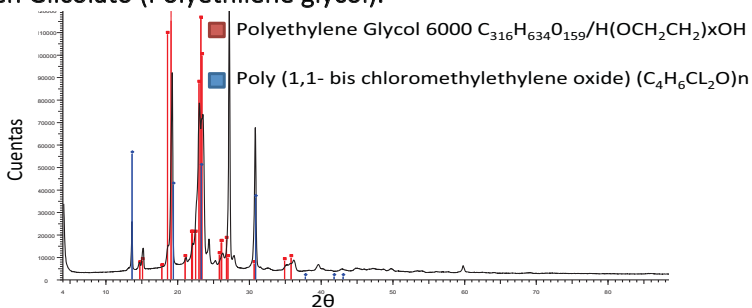


Figura A.1.1.15. Diffractograma de Excipiente 15.

Se observan diferencias notables e incluso identificación distinta para los excipientes 14 y 15, que corresponderían a la misma sustancia, será importante determinar si estas diferencias estructurales tienen impacto en las propiedades.

A.1.2. Identificación y Caracterización por las Propiedades Térmicas.

A continuación, se presentan los resultados de las pruebas calorimétricas para los excipientes (Figuras A.1.2.1-A.1.2.15), donde Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo), Termogravimetría (Color Azul), también los picos endotérmicos y exotérmicos son identificados.

Excipiente 1

La figura A.1.2.1 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 1.

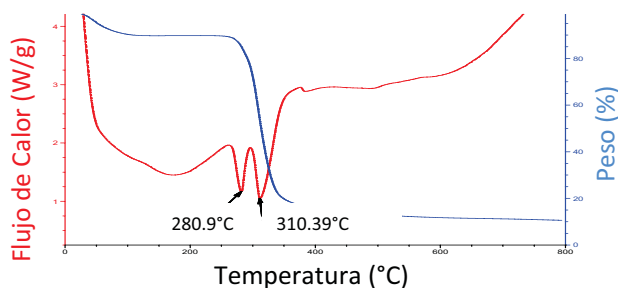


Figura A.1.2.1. DSC, TGA de Excipiente 1.

La figura 4.1.2.1 presenta dos picos endotérmicos en 280.9°C Y 310.4°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 2

La figura A.1.2.2 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 2.

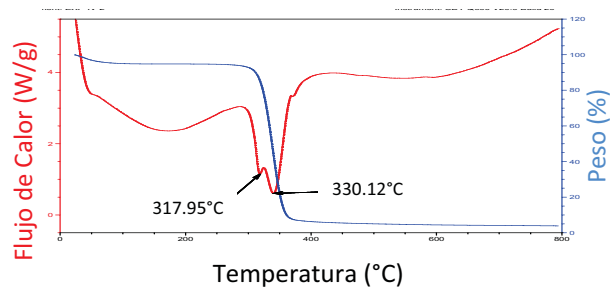


Figura A.1.2.2. DSC, TGA de Excipiente 2.

La figura A.1.2.2 presenta dos picos endotérmicos en 317.9°C Y 330.4°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 3

La figura A.1.2.3 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 3.

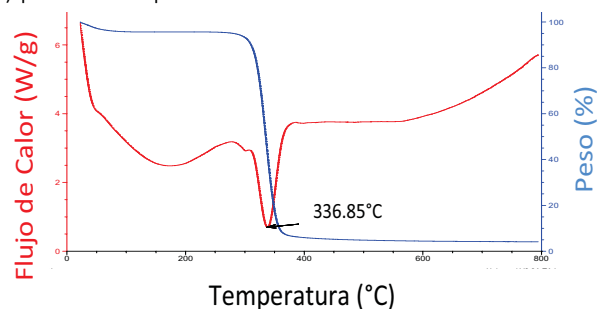


Figura A.1.2.3. DSC, TGA de Excipiente 3.

La figura A.1.2.3 presenta dos picos endotérmicos en 280.9°C Y 310.4°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 4

La figura A.1.2.4 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 4.

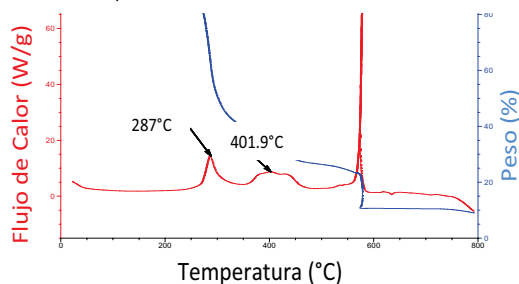


Figura A.1.2.4. DSC, TGA de Excipiente 4.

La figura A.1.2.4 presenta dos picos exotérmicos en 287°C Y 401.9°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 5

La figura A.1.2.5 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 5.

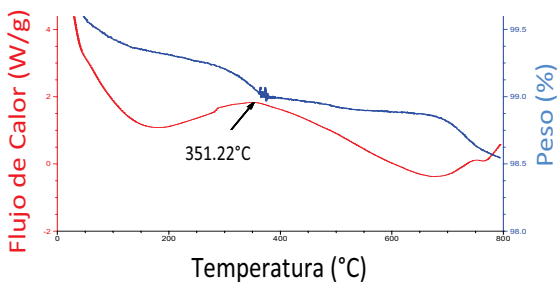


Figura A.2.2.5. DSC, TGA de Excipiente 5.

La figura A.1.2.5 presenta un pico exotérmico en 351°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 6

La figura A.1.2.6 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 6.

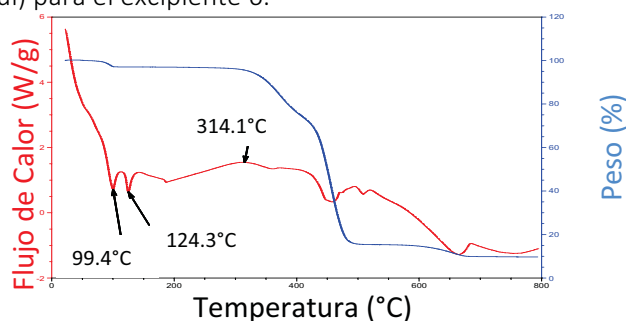


Figura A.1.2.6. DSC, TGA de Excipiente de 6.

La figura A.1.2.6 presenta un dos picos endotérmicos en 99.4°C y 124.3°C. Además de un pico exotérmico en 341°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 7

La figura A.1.2.7 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 7.

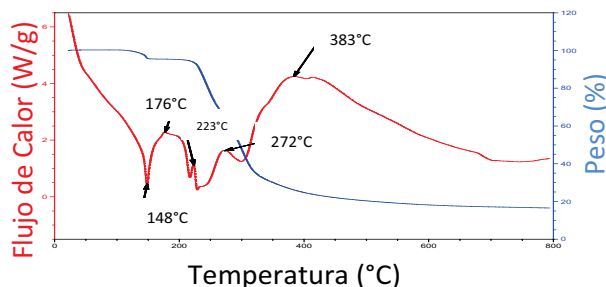


Figura A.1.2.7. DSC, TGA de Excipiente 7.

La figura A.1.2.7 presenta un pico endotérmico en 148°C y picos exotérmicos en 176°C, 223°C, 272°C y 383°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 8

La figura A.1.2.8 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 8.

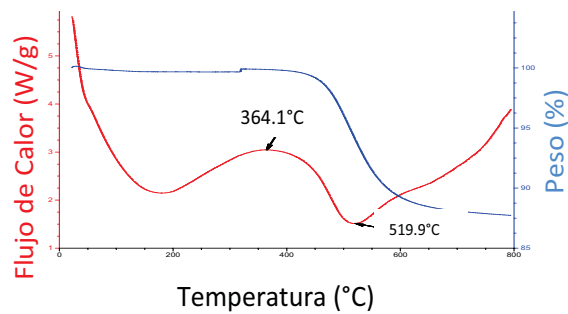


Figura A.1.2.8. DSC, TGA de Excipiente 8.

La figura 4.1.2.8 presenta un pico endotérmico en 519°C y un pico exotérmico en 364°C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 9

La figura 4.1.2.9 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 9.

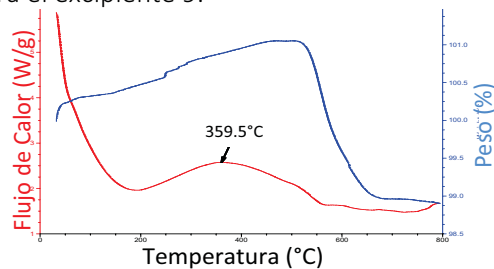


Figura A.1.2.9. DSC, TGA de Excipiente 9

La figura A.1.2.9 presenta un pico exotérmico en 359°C, se observa que la termogravimetría no sufre grandes cambios, esto indicaría que la mayoría de los componentes del excipiente 9 son compuestos inorgánicos.

Excipiente 10

La figura A.1.2.10 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 10.

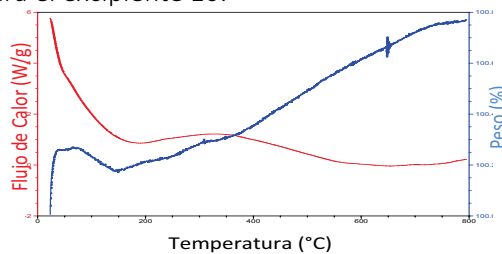


Figura A.1.2.10. DSC, TGA de Excipiente 10

La figura A.1.2.10 no presenta picos claros, alrededor de los 360°C se puede observar una inflexión en el flujo de calor, por otro lado, el peso se mantiene casi constante, lo que indicaría la presencia de compuestos inorgánicos.

Excipiente 12

La figura A.1.2.12 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 11.

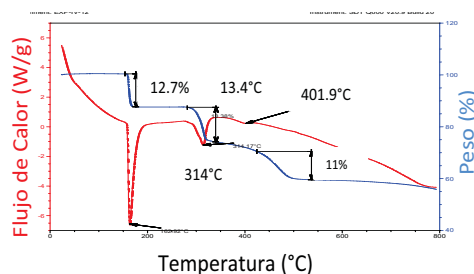


Figura A.2.2.12. DSC, TGA de Excipiente 12

La figura A.2.2.12 presenta dos picos endotérmicos uno en 170°C, 314°C y otro pequeño a 401.9°C, observamos que las dos primeras pérdidas de peso coinciden con los cambios en el flujo de calor, observamos que hay poca pérdida de peso total, lo que indicaría la presencia de compuestos inorgánicos.

Excipiente 13

La figura A.1.2.13 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 13.

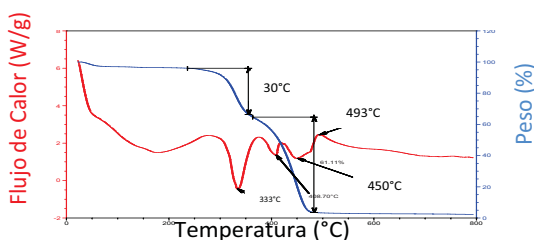


Figura A.1.2.13. DSC, TGA de Excipiente 13.

La figura A.1.2.13 presenta dos picos endotérmicos uno en 333°C, 408°C y 450°C y un pico exotérmico a 493°C, la termogravimetría llega casi a cero, lo que indicaría solo trazas de compuestos inorgánicos.

Excipiente 14

La figura A.1.2.14 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 14.

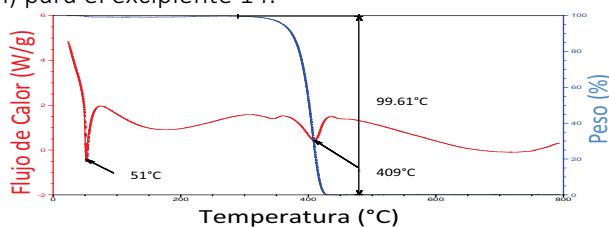


Figura A.1.2.14 DSC, TGA de Excipiente 14.

La figura A.1.2.14. presenta dos picos endotérmicos uno en 51°C, 409°, la termogravimetría llega casi a cero, lo que indicaría solo trazas de compuestos inorgánicos.

Estos resultados serán comparados contra los del excipiente 15 que teóricamente presenta el mismo compuesto,

Excipiente 15

La figura A.1.2.15 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 15.

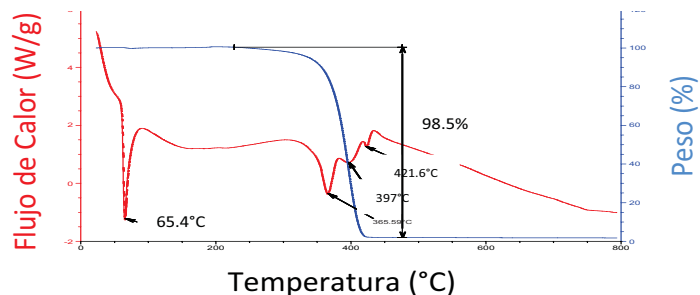


Figura A.1.2.15. DSC, TGA de Excipiente 15

La figura A.2.2.15. presenta dos picos endotérmicos uno en 65.1°C, 366°C, 397°C y 421°C, la termogravimetría llega casi a cero, lo que indicaría solo trazas de compuestos inorgánicos.

Los excipientes 14 y 15 presentan diferencias en sus picos endotérmicos, el excipiente 15 (Figura A.1.2.14) presenta un mayor número de picos endotérmicos, el primer pico se presenta casi 14°C después que el del excipiente 14 (Figura A.2.2.14), lo que podría indicar impurezas o la presencia de otro compuesto además del excipiente.

La tabla 4.4.2.1 condensa todos los picos encontrados en los distintos excipientes, y los compara contra los picos obtenidos.

Tabla A.1.2.1. Picos endotérmicos y exotérmicos de excipientes.

Excipiente 1	Excipiente 2	Excipiente 3	Excipiente 4	Excipiente 5	Excipiente 6	Excipiente 7	Excipiente 8	Excipiente 9	Excipiente 12	Excipiente 13	Excipiente 14	Excipiente 15
					99.4	147.8					51	65.37
					124.35							
						176.53			162.92			
280.89						222.66						
310.39			286.94			271.82						
	317.95				314.17				314.17	330.07		
				351.22								365.59
	339.12	336.85	401.89									
			578.09				364.08	359.54				
									401.89			
						382.98	519.86			408.7	408.7	396.6
										450.29		421.55
										492.64		

Microcrystalline cellulose (MCC) analysis and quantitative phase analysis of ciprofloxacin/MCC mixtures by Rietveld XRD refinement with physically based background

B. Ramírez  · L. Bucio

Received: 24 September 2017 / Accepted: 27 March 2018
© Springer Science+Business Media B.V., part of Springer Nature 2018

Abstract Analysis of microcrystalline cellulose (MCC) PH-101, ciprofloxacin (CIP) and quantitative phase analysis of predetermined mixtures of CIP/MCC were performed by the Rietveld method with a physically based background. Correction factors for absorption and air scattering under a symmetrical reflection geometry with a given sample thickness, divergence and receiving slit width, scale factors, average temperature factors and specimen density of packing, were considered to model the background. By this way, the whole diffraction pattern was evaluated on a physical basis, considering the Bragg and the diffuse scattering (thermal diffuse scattering plus static disorder, Compton and air scattering) using a Python code. Compton scattering was also corrected for the bandpass function of the monochromator. Quantitative phase analysis is discussed on the scope of the results obtained. The maximum absolute difference in the weight% composition obtained was of 3.4% in the CIP/MCC mixtures.

Keywords X-ray diffraction · Background · Microcrystalline cellulose · Avicel PH-101 · Rietveld refinement · Pharmaceutical mixes · Quantitative phase analysis

Introduction

From the pharmaceutical point of view, microcrystalline cellulose (MCC) is an excipient that was designed to act as very effective filler-binder. Thus, the interest on the production of tablets by direct compression procedure using MCC has grown considerably. On the other hand, since MCC has good properties as diluent, it has been used to produce tablets by the wet granulation method (Bolhuis and Chowhan 1996). MCC is recognized as one of the preferred direct compression binders in pharmaceuticals (Thoorens et al. 2014) and it offers many advantages such as broad compatibility with the active pharmaceutical ingredient (API), physiological inertness, easiness of handling and security on supplies (Bolhuis and Chowhan 1996). Specifically, MCC is purified and partially depolymerized cellulose that is obtained from alpha cellulose. This last term comes from the pulping industry and designates reasonably pure wood cellulose (French 2018) that comes directly from plant fibers and treated with mineral acids (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2016).

B. Ramírez (✉) · L. Bucio
Laboratorio de Cristalofísica y Materiales Naturales,
Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de
México, Circuito de la Investigación Científica s/n,
Ciudad Universitaria, 04510 Coyoacán, CDMX, Mexico
e-mail: bara219@gmail.com
URL: <http://laboratorios.fisica.unam.mx/home?id=20>

L. Bucio
e-mail: bucio@fisica.unam.mx
URL: <http://laboratorios.fisica.unam.mx/home?id=20>

Structurally, pure cellulose exists as crystalline polymorphs with different packing arrangements (French 2014; Zugenmaier 2008). For the case of native cellulose I, dominant in higher plants, two allomorphs I_α and I_β simultaneously crystallize and coexist forming a composite that are jointly termed cellulose I (Driemeier and Calligaris 2011). Allomorph I_α crystallizes as a one-chain-based arrangement with triclinic symmetry (Nishiyama et al. 2003). While allomorph I_β does this as a two-chain-based modified structure with monoclinic symmetry (Nishiyama et al. 2002). Both allomorphs are packed in a parallel chains arrangement, in different proportions of the two allomorphs in a fiber depending of their biological origin (Zugenmaier 2008). Cellulose I_α and I_β can be unambiguously differentiated by X-ray diffraction (XRD) in samples with high crystallinity (French 2014; Nishiyama et al. 2002). Other techniques such as nuclear magnetic resonance (NMR) and Raman spectroscopy (Atalla and Vanderhart 1984; Atalla and Vanderhart 1987) have been useful for this purpose. The differentiation of I_α and I_β allomorphs by XRD and Raman spectroscopy is limited and is not always successful when the specimens have low crystallinity.

The relative amounts of celluloses I_α and I_β in a specimen vary with the source of the cellulose, with the I_β form being dominant in higher plants (Park et al. 2010).

MCC has cellulose fibers with a diameter of a few micrometers, which on its turn consist of elementary cellulose microfibrils with crystallites of about 5 nm widths and 20–30 nm lengths (Leppänen et al. 2009; Terinte et al. 2011). According to Wallace (1990), in the starting material for preparing MCC, the cellulose fibres are composed by microfibrils, that present two distinct regions: one composed by an amorphous and flexible mass of cellulose chains (paracrystalline region) and a second one with tight bundles of cellulose chains in a rigid linear arrangement (crystalline region). This corresponds to the so-called two-phase model for cellulose (Nisizawa 1973), which is constituted by amorphous and crystalline zones, this has a direct consequence on it when is measured by X-ray diffraction. Considerable peak broadening and serious peak overlap occur due to the very small size of the cellulose crystallites. The amorphous fraction of cellulose can be largely removed as an effect of the controlled hydrolysis that gives rise to aggregates of

the more crystalline portions of cellulose fibers. After purification by filtration and spray drying, dry, porous microcrystals are obtained, thus MCC occurs typically as a crystalline powder composed of porous particles or as an agglomerated product (Wallace 1990). MCC Avicel PH-101 consists mainly of random powders of short and densely-packed cellulose I_β crystals (Lee et al. 2014).

The shape and size of MCC crystallites have been studied widely following different methodologies such as: XRD: Ioelovitch (1992) determines the crystallite lateral dimensions and the degree of crystallinity; TEM and WAXS: Elazzouzi-Hafraoui et al. (2008) measures the dimensions of cellulose nano whiskers aggregates by transmission electron microscopy and crystallite diameters by wide angle X ray scattering; NMR and WAXS: Newman (1999) estimates weight-averaged lateral dimensions of crystallites by ^{13}C , among others authors. Some relevant values are summarized in Table 1).

Owing to the low crystallinity (common in cellulose samples), a limited amount of information can be extracted from their XRD data. For this reason, Duchemin (2017) proposed a model that takes into account the shape and size of cellulose I_β crystallites in the interpretation of powder diffractograms considering a small number of adjustable parameters. The method hypothesizes that cellulose I_β crystallites are straight crystalline rods with super-elliptical cross-sections, and have preferred orientation along the (001) crystallographic planes which can be modeled using the March–Dollase approach. The simulated background has a semi-empirical form (Duchemin 2017).

The parameter termed as crystallinity index (CI) has been used alternatively to describe the relative amount of crystalline material in cellulose. This is correlated with mechanical properties of man-made cellulose such as strength and stiffness (Ahvenainen et al. 2016) and the interpretation of changes in cellulose structure after physicochemical and biological treatments (Park et al. 2010).

The way of determining the degree of order (crystallinity) in a cellulose sample is using X-ray diffraction since it provides strong signals from the crystalline fraction of the cellulose. However, the problem of crystallinity evaluation is not trivial (Thygesen et al. 2005) and a big part of crystallinity estimation methods had been reviewed since Ward

Table 1 Reported domain-size parameters for MCC

Method	Size (nm)	References
X-ray diffraction (XRD) (lateral)	5–7	Ioelovitch (1992)
Small-angle X-ray scattering (SAXS)	9–30	Leppänen et al. (2009)
Wide-angle X-ray scattering (WAXS)	5.4	Newman (1999)
Nuclear magnetic resonance (NMR)	5.9	
Transmission electron microscopy (TEM)	100–300	Elazzouzi-Hafraoui et al. (2008)
WAXS	3.5–4	
WAXS (Lateral dimension)	<10	Oliveira and Driemeier (2013)
WAXS (Vertical dimension)	3.8	Thomas et al. (2015)
SANS (Horizontal spacing)	3.0	
Wide-angle X-ray diffraction (WAXD)		
(Width)	5	Terinte et al. (2011)
(Length)	20–30	

(1950) or Nichols (1954) and (Segal et al. 1959). The Segal method has been widely used due to the easiness of its application, is based on the analysis by X-ray diffraction of the stronger Bragg reflection I_{\max} and the intensity I_{am} located where the amorphous contribution is expected with minimum contribution of Bragg reflections. According to the Segal peak height method the proposed crystallinity index (CI) is given by:

$$CI = \frac{I_{\max} - I_{\text{am}}}{I_{\max}} \quad (1)$$

If CuK_α radiation is used I_{\max} and I_{am} correspond to the intensity signals located at around $2\theta = 22.5^\circ$ and 18.5° respectively. CI defined before can be applied to the cotton cellulose (cellulose I_β). Since Bragg peaks are specified by the indexes of the crystallographic planes that give the diffraction peak, it is of extreme relevance to consider the proposed convention suggested by French (2014) for choosing the crystallographic set of basis vectors $\{a, b, c\}$, in such a way that c -axis matches to the polymer chain axis. With this convention, the stronger reflection I_{\max} in Eq. (1) is I_{200} for cellulose I_β . Cellulose fiber fragments that are used as samples for powder diffraction, typically offer some degree of preferred orientation. The patterns from oriented cellulose I_β have a slightly higher Segal crystallinity index than the one for the random pattern (French 2014).

The values given in the literature for the CI have many problems: they depend on the choice of the

X-ray instrument, the data evaluation procedure applied to the measurement and on the flawlessness of the sample, Terinte et al. (2011), Park et al. (2010), Thygesen et al. (2005). For samples with preferred orientation the geometry used for the measurement also affects the crystallinity values (Ahvenainen et al. 2016). This last author has compared and reviewed some of the most common methods for crystallinity analysis: (1) the Segal peak height method; (2) peak fitting (wide Gaussian peak); (3) combination of wide Gaussian peak with linear fit; (4) amorphous subtraction and (5) using an amorphous standard or a mathematical model for representing the amorphous contribution. Those methods based on peak fitting have a variation given by the Rietveld method for analysis (Rietveld 1969).

Rietveld Refinement has been used as a tool to quantify the amorphous amount of MCC (De Figueiredo and Ferreira 2014; Thygesen et al. 2005; Ahvenainen et al. 2016; Oliveira and Driemeier 2013). Other techniques such as infrared spectroscopy have been used to determine crystallinity; in this case the fraction of OH groups that are hydrogen bonded in a regular manner have been carefully considered (Mann 1962).

Another way to approach cellulose analysis is to concentrate on how to obtain information of the amorphous component. The structure of amorphous cellulose lies in the case of disordered materials and the relevant information for this kind of compounds is contained in the diffuse scattering component of X-

rays that can be analyzed by means of the radial distribution function (RDF) (Warren 1990) or the pair distribution function (PDF). The PDF method allows the analysis of both the Bragg and diffuse scattering. Thus, revealing the short and intermediate range order of the material regardless of the degree of disorder (Billinge and Kanatzidis 2004). The PDF technique takes advantage of the Fourier relationship between measurable diffraction intensities and the real-space arrangement of pairs of atoms and gives the interatomic distance distribution “probability” of finding an atom at a given distance r from another atom. To obtain high accuracy and resolution of the PDF peaks, it is important to measure data over a wide range of momentum transfer, ($Q = 4\pi \frac{\sin\theta}{\lambda}$ for elastic scattering) with maximum values for $Q_{\max} > 30 \text{ \AA}^{-1}$. This range can be accessible using synchrotron X-ray sources and pulsed neutron sources rather than common laboratory sources (although the use of Mo or Ag X-ray tubes can give acceptable results (Billinge and Kanatzidis 2004)). The structure of amorphous cellulose by means of radial distribution functions (RDFs) derived from WAXS patterns has been reported by Fink et al. (1987) using CuK_α and MoK_α radiations of wavelengths 1.5418 and 0.7107 Å respectively, with $2\theta_{\max} = 104^\circ$ in both cases (e.g. $Q_{\max} = 7.9$ and 17.2 \AA^{-1} for CuK_α and MoK_α respectively). The results obtained were compared with model calculations assuming atomic positions arising from different crystal structure investigations. Thanks to this, the authors found RDFs models with bent and twisted backbone conformations in rather good agreement with experimentally obtained RDFs.

Although the access to desirable values for Q_{\max} limits the use of PDF analysis in common laboratories, one great difficulty is the correct separation of the diffuse components obtained in a WAXS measurement. This occurs particularly in loosely packed powders or samples with high interstitial volume, such as MCC. In these cases, the contribution from air trapped inside the specimen is significant and leads to expressions for air scattering correction factors different from those commonly reported in the literature (Ottani et al. 1993).

An additional problem comes from specimen transparency, since cellulose is a weakly absorbing material undesirable effects such as peak displacement and loss of intensity at the medium angular range are

produced, these can be avoided by using a slab-like specimen in symmetrical transmission geometry, which is an alternative to the commonly used Bragg–Brentano focusing geometry (Herms and Hajdu 1984). For this reason, this particular geometry has been preferred for obtaining radial distribution functions (RDFs) derived from WAXS (Fink et al. 1987).

In systems with two or more phases, quantitative phase analysis (QPA) can be performed using the Rietveld method for determination of both crystalline and poorly crystalline phases when they are mixed (Gualtieri 2000). This method derives the amorphous content from the small overestimation of an internal crystalline standard in a Rietveld refinement of a mixture (De la Torre et al. 2001; Gualtieri 2000). The Rietveld method can be used as a direct method for quantitative phase analysis of amorphous phases in the following way: if a crystal structure is found to adequately model the positions and relative intensities of the observable wide peaks or “humps” of an amorphous component in a diffraction pattern, the model can be used as an approach treating all components as crystalline, e.g. including the amorphous phase in the analysis, in such a way that the amorphous phase proportion can be obtained using the Rietveld methodology (Kern et al. 2012). However, in a Rietveld refinement, the background is usually fitted by some polynomial function (e.g. Chebyshev) and no corrections to the observed background are applied.

In this study, the whole diffraction pattern for MCC PH-101 was analyzed taking into account the Bragg and the diffuse scattering (disorder, thermal and incoherent scattering) of the crystalline fractions. For this purpose, the background was calculated on a physical basis taking into account the three most important scattering components proposed by Riello et al. (1995): air scattering, incoherent scattering and average diffuse scattering due to thermal disorder plus first-kind lattice disorder. All these contributions with the conventional Bragg reflections of the crystalline phases, can be mathematically expressed as:

$$Y = A_{\text{abs}} P \sum_{l=1}^{N_{\text{ph}}} K_l (Y_l^{\text{Bragg}} + Y_l^{\text{Bk}}) + a_r Y_{\text{exp}}^{\text{air}} \quad (2)$$

where A_{abs} is the correction factor for absorption, P the polarization factor, N_{ph} the number of crystalline phases in the sample, K_l the scale factor for the l -th

phase, Y_l^{Bragg} is the contribution of the l-th phase, Y_l^{Bk} is the contribution of the l-th phase to the background, a_r is the correction factor for air scattering and Y_{exp}^{air} is the data collected for air scattering (a measurement without sample and sample-holder). Absorption A_{abs} and air scattering a_r as a function of θ must be chosen among a set of expressions reported by Ottani et al. (1993) based on a work published by Ergun (1967); and depend on the value of the primary beam and receiving slit divergences of the equipment ($2R_\alpha$ and $2R_\beta$ respectively), the interstitial volume fraction of the sample (ϕ), the sample thickness (T) and the sample linear absorption coefficient (μ). Y_l^{Bk} is given by:

$$Y_l^{Bk} = \frac{16\pi^2 V_l}{180\lambda^3} \left[I^{incoh} + \left(1 - e^{-B_l \left(\frac{\sin\theta}{\lambda} \right)^2} \right) I^{coh} \right] \quad (3)$$

where V_l is the unit cell volume for the l-th phase, λ the wavelength of the X-rays used, I^{incoh} the incoherent or Compton scattering, B_l corresponds to the overall average thermal factor of the l-th crystalline phase, and I^{coh} the independent coherent scattering. The factor $\left(1 - e^{-B_l \left(\frac{\sin\theta}{\lambda} \right)^2} \right) I^{coh}$ given in Eq. (3) contains the thermal diffuse scattering (TDS) term, this term only considers the coherent scattering from thermal disorder and occurs when monochromatic X-ray beam is scattered by a crystal with an imperfect lattice. Such imperfections could be due to a variety of reasons, such as stress, impurities, defects, grain boundaries etc. For lattice disorder of the first kind that does not destroy the long-distance periodic atom correlations, B_l is the overall average isotropic thermal factor of the l-th crystalline phase and it is assumed that all the atom displacements due to thermal motion and disorder are uncorrelated and gaussian. A discussion about the atomic displacement parameters obtained from diffraction has been published by Dunitz et al. (1988) and Armbruster et al. (1990). The incoherent scattering or Compton scattering is given by:

$$I^{incoh} = \sum_{j=1}^N Z_j \left[1 - \frac{1 + a_j s^2 + b_j s^4}{(1 + c_j s^2 + d_j s^4)^2} \right] \quad (4)$$

where N is the number of atoms in the unit cell (of the l-th phase), Z_j is the atomic number for the j-th atom, and $s = \frac{\sin\theta}{\lambda}$. The coefficients a_j, b_j, c_j, d_j have been reported for all the atoms by Smith et al. (1975). The

independent incoherent scattering must be corrected by a factor $M(2\theta)$ which describes the bandpass effect on all X radiation that passes through a monochromator used on the diffracted beam (Riello et al. 1997). The monochromator bandpass function, as well as other effects on the diffracted beam, are treated by Ruland (1961, 1964). In the present study, the function proposed by Riello et al. (1997) for $M(2\theta)$ has been considered as a factor that suitably corrects the Compton scattering, and it is given by the expression:

$$M(2\theta)^{-1} = 1 + K^{mon1} \left(\frac{2 \sin \theta}{\lambda} \right)^{K^{mon2}} \quad (5)$$

where K^{mon1} and K^{mon2} are constants that in principle only depend on the diffractometer used, and should be close enough for the case of different polycrystalline systems. In Eq. (3) the independent coherent scattering I^{coh} is given by:

$$I^{coh} = \sum_{j=1}^N |f_j|^2 \quad (6)$$

The sum is extended to all atoms contained in the unit cell and f_j is the atomic scattering factor for the j-th atom, (which was calculated using the analytical formula reported by Cromer and Mann (1968)).

In this study, the whole diffraction pattern for MCC PH-101 was analyzed modeling the background on a physical basis. This was also done for ciprofloxacin (CIP) as a single crystalline phase, and for predetermined mixtures of CIP/MCC where the application of the method of quantitative phase analysis was carefully examined. To perform the quantitative phase analysis by the Rietveld method (Rietveld 1969) the contribution of each crystalline l-th phase was performed on the whole diffraction patterns while calculating the corresponding background contribution Y_l^{Bk} in Eq. (2) weighted by its corresponding scale factor K_l . This quantification provides information of high relevance in pharmaceutical formulations.

Experimental

Materials and sample preparation

Microcrystalline cellulose PH-101 NF (labeled as MCCex) and ciprofloxacin provided by Sigma Aldrich

(labeled as CIP) were used in this research. Three predetermined mixtures of CIP/MCCex were prepared with weight% proportions of 90/10, 75/25 and 50/50 (labeled as Mix1, Mix2, and Mix3 respectively). Each mixture was prepared taking the CIP and MCCex substances directly from the supplier's packaging and was properly weighted, mixed and finally milled in an agate mortar for five minutes.

Diffraction set up

The X-ray powder diffraction pattern (XRPD) was recorded at room temperature using a Bruker X-ray diffractometer D8 Discover with Bragg–Brentano geometry and equipped with a Si-strip one-dimensional detector. The measurements were taken with the sample spinning at 15 rpm, and covering a 2θ range from 4° to 110° . Cu K_α radiation was used with the X-ray tube operating at 40 kV and 35 mA. A silicon made zero-background holder (ZBH) was used in all the sample measurements. The geometry was such that the primary beam divergence ($2R\alpha$) equals the receiving slit divergence ($2R\beta$). The measurements by XRD included: (1) a run without sample and sample-holder (for air-scattering correction); (2) a run with sample-holder (ZBH) empty; (3) a measurement with the purpose of measure the size of the illuminating area on the sample by the X-rays; (4) a measurement of a MCCex; (5) measurement of crystalline CIP; and (6) measurements of predetermined mixtures of CIP/MCCex (Mix1, Mix2 and Mix3).

Primary beam divergence determination, $2R\alpha$

The spot size length along the diffraction plane (L) is related with the primary beam divergence ($2R\alpha$) as: $2R\alpha = L\sin(2\theta)$ (Fig. 1).

The spot size L was measured by means of a luminescent screen at different angles to determine the aperture primary beam divergence (Fig. 2).

Air scattering (blank run and sample-holder run)

The geometry setup was: an anti-scattering slit of 6 mm, and the conditions mentioned in the diffraction setup. The strategy for the data collection was chosen to achieve the best ratio between intensity and resolution. The blank run and sample-holder run were performed in the diffractometer without sample and

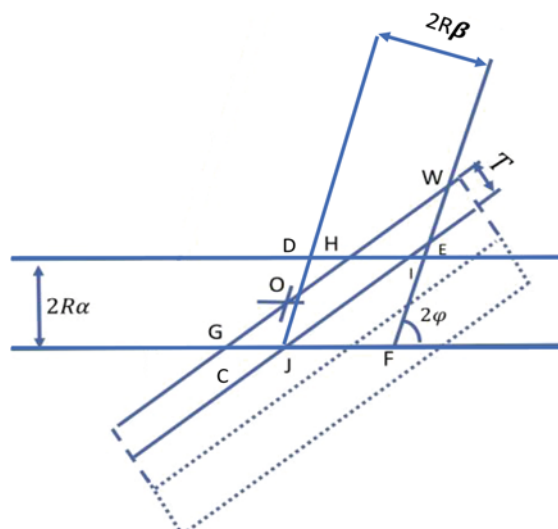


Fig. 1 Scattering geometry. Different line types correspond to different sample thickness T for symmetrical reflection $2R\alpha = 2R\beta$



Fig. 2 Experimental measure of spot size length along the diffraction plane at different angles

zero-background sample holder with the same conditions than in a normal run.

Sample holder and sample mounting

A silicon ZBH was used to avoid undesirable signal coming from the sample-holder. Each sample was gently mounted in order to favor the random orientation of the crystallites. Depending on this process, a

given interstitial volume fraction (ϕ) and sample thickness (T) were obtained for each sample. The ϕ parameter determines ρ' (the sample density with interstices) and μ' (the sample absorption coefficient with interstices). Ergun (1951) proposed a method to determine the particle density of solids ρ' to allow an estimation of the interstitial volume fraction ϕ . Values of ϕ around of 0.4 are suggested for the packing fraction of a given sample (Advance photon source 2013).

Modeling background

To obtain a calculated curve for the background of a measurement, the fixed parameters are the divergence of the primary beam ($2R\alpha$) (which is known experimentally) the interstitial volume fraction in the sample (ϕ) (to be estimated), the sample thickness (T), approximately known and to be estimated; and the sample linear absorption coefficient (μ) (which is known for each crystalline phase), the scale factor K_l for each crystalline phase and B_l which corresponds to the overall average thermal factor of the l -th crystalline phase (a typical value may be about 0.5 \AA^2 for tightly bound atoms in a metal oxide, and may be about 3 to 5 \AA^2 for molecular compounds, e.g. organic molecules). The scale factor K_l parameter is estimated for each crystalline phase by conventional Rietveld refinement for each sample and modeling the background using a Chebyshev polynomial (no physical basis). The parameters $K^{\text{mon}1}$ and $K^{\text{mon}2}$ are constants to be determined according to the procedure described by Riello et al. (1997). The calculation of physically based background was done by means of a Python code.

Rietveld refinements

The GSAS II code (Toby and Von Dreele 2013) was employed for the Rietveld analysis. Although MCC PH 101 is well known to be mainly of the I_β type, the presence of cellulose I_α was carefully considered for the sample labeled as MCCex. The starting structure models were taken from The Cambridge Structural Database (Groom et al. 2016): PADTUL (for I_α), JINROO01 (for I_β) and UHITOV for CIP. The coordinate system used for each allomorph of cellulose was that proposed by French (2014).

GSAS-II uses only one function for modeling the peak shape, which is a combination of Gaussian and Lorentzian functions (known as Pseudo-Voigt). The Gaussian instrumental peak shape parameters (U , V , W) proposed by Caglioti et al. (1958); as well as the Lorentzian parameters counterpart (X , Y) defined according to Thompson et al. (1987); Finger et al. (1994) and Toby and Von Dreele (2013); were kept constant and were determined by the analysis of a standard sample of lanthanum hexaboride, LaB_6 (NIST SRM 660). This procedure allowed modeling the shape of the Bragg peaks by refining the microstructural parameters.

Conventional Rietveld refinement (background with no physical basis)

The strategy for refinement in the pure samples (e.g. CIP and MCCex) can be described as follows: The background was fitted graphically using a Chebyshev function between 100 fixed points. The following parameters were refined: Scale factor, preferred orientation parameters (using the spherical harmonics model), domain size parameters for the cellulose allomorph (uniaxial size model was chosen, with equatorial-size and axial-size as parameters to be refined) and sample displacement to assure the localization of the sample in the work plane.

Cell parameters, atomic coordinates, and isotropic displacement parameters were kept fixed in all steps of the refinement. At the end, the scale factors were taken apart as the K_l needed (in Eq. 2) for calculating the background for the CIP and MCCex samples using a python code.

For the Rietveld refinements performed on mixes (Mix1, Mix2, and Mix3), the contribution of CIP was treated as completely crystalline phase, while for the cellulose allomorph phase, it was considered as a poorly crystallized phase with size parameters in the order of nanometers. In the refinement of mixtures, the starting domain size parameters for the cellulose allomorph were extracted from the values obtained by Rietveld refinement of the pure MCCex sample.

Rietveld refinement with physically based background

In the second stage of the analysis, the background was modeled with physically based parameters. This

calculated background was introduced as fixed background in the GSAS II program. Then, the sequence of parameters refined was the same followed by the conventional Rietveld refinement described before. Again, at, the cell parameters, atomic coordinates and isotropic displacement parameters were kept fixed in all steps of the refinement.

For the Rietveld refinements performed on mixes, the background was modeled with physically based parameters taking into account that corrections for absorption A_{abs} and air scattering a_r as a function of θ depend on the parameters of Eq. (2) explained before. Among these, the sample linear absorption coefficient (μ) was estimated for a mixture sample, knowing the scale factors K_1 for both CIP and cellulose allomorph phases. The scale factors K_1 for both CIP and cellulose allomorph in the mixtures were extracted from the conventional Rietveld refinement. As in MCCex and CIP pure cases, the calculated background for mixtures was introduced as fixed background in the GSAS II program. The sequence of parameters refined was the same followed by the conventional Rietveld refinement. The cell parameters, atomic coordinates and isotropic displacement parameters were kept fixed in all steps of the refinement.

Results and discussion

Air scattering and absorption correction

The lengths of the spot size L , as well as the primary beam divergence $2R\alpha$ as a function of θ are listed in Table 2.

With this set of values for $2R\alpha$ and the thickness T around 0.15 mm for the MCCex sample, it was possible to establish the inequality condition $0 < T \leq \frac{2R\alpha}{2 \cos \theta}$ for the correction factors for air scattering a_r and absorption A_{abs} proposed by Ottani et al. (1993). In such case, the correction factors can be expressed and calculated as:

Table 2 Show the spot length at different angles in 2θ from 14° to 110° , the scattering geometry determines the $2R\alpha$ value according to the Eq. $2R\alpha = L \sin(\theta)$

2θ ($^\circ$)	L (mm)	$2R\alpha$ (mm)
14	31.0	3.78
20	21.0	3.65
25	15.0	3.25
30	14.0	3.62
45	10.5	4.02
60	7.0	3.50
75	5.2	3.17
90	5.0	3.54
100	4.8	3.68
110	4.6	3.77

$$a_r Y_{exp}^{air} = \frac{1}{2} Y_{exp}^{air} + \frac{\phi}{A} \left[1 + \left(\frac{2T \cos \theta - 2R\alpha}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right) e^{\frac{-2\mu' T}{\sin \theta}} - \frac{1}{A} \right] Y_{exp}^{air} + \left[Y_{exp}^{hol} - \frac{1}{2} Y_{exp}^{air} \right] e^{\frac{-2\mu' T}{\sin \theta}} \quad (7)$$

$$A_{abs}^{-1} = 1 + \left[\frac{(2T \cos \theta - 2R\alpha)}{2R\alpha} + \frac{1}{A} \right] e^{\frac{-2\mu' T}{\sin \theta}} - \frac{1}{A} \quad (8)$$

where:

$$A = \frac{2\mu' 2R\alpha}{\sin 2\theta} \quad (9)$$

and:

$$\phi = 1 - \frac{\rho'}{\rho} = 1 - \frac{\mu'}{\mu} \quad (10)$$

Equation (7) is made up of three parts: the first term ($\frac{1}{2} Y_{exp}^{air}$) is the scattering due to air before the specimen; the second one is a term proportional to ϕ and is the scattering due to air trapped inside the specimen; finally, the last term differs from the expression given by Ottani et al. (1993). Instead of considering scattering due to air behind the sample, it takes into account the one of the zero-background holder behind the sample (it includes its own scattering contributions: thermal and Compton). With this purpose, the pattern

of the empty holder Y_{exp}^{hol} was measured at the same experimental conditions that Y_{exp}^{air} .

In Eqs. (7) and (8) the density ρ and linear absorption coefficient μ used for the cellulose allomorphs: (cellulose I_α) were 1.725 g/cm³ and 7.756 cm⁻¹ and (cellulose I_β) were 1.605 g/cm³ and 6.277 cm⁻¹ respectively. Other parameters such as the interstitial volume fraction ϕ around and B_1 were approximately estimated at reasonable values ($\phi \approx 0.4$ and $B_1 \approx 4 \text{ \AA}^2$). For the ϕ determination, the sample was placed lightly on the sample holder, in order to avoid preferred orientation. The experimental values varied depending on the preparation of the sample. For MCCex sample, ϕ varied around 0.4, which was selected as the starting value for this parameter. The scale factor for the cellulose allomorph was obtained from a previous conventional Rietveld refinement; and the K^{mon1} and K^{mon2} parameters were fixed to 4.1 and 2.0 (which are closer to those reported by Riello et al. (1997)) giving reasonable results for the other parameters used to calculate the background in all the samples.

Rietveld refinement with Chebyshev polynomial background

Rietveld refinement results with background modeled by a Chebychev polynomial are shown in Table 3, the results were obtained following the same procedure indicated in the Conventional Rietveld refinement background with no physical basis section.

Overall average thermal factor

With the scale factor K_1 determined for each phase, it was possible to estimate B_1 by using the trial-and-error

procedure. The effect on the calculated background for four different values of the overall thermal factor is shown in Fig. 3.

Interstitial volume fraction, sample thickness and scale factor

These three parameters were initially estimated and adjusted practicing a select degree of variation for each one of them while the other parameters were kept constant. Figures 4, 5 and 6 show the different calculated background curves for variations on interstitial volume fraction, sample thickness and scale factor respectively.

Parameters for physically based background for MCCex and CIP

The parameters selected for MCCex cellulose I_β (MCCex I_β), MCCex cellulose I_α (MCCex I_α) and CIP that achieve the better background fit after a complete calculation and varying the different physical components are listed in Table 4.

The different components that contribute to the background for MCCex I_β and CIP are shown in Figs. 7 and 8.

Rietveld refinements with a physically based background for MCCex and CIP

The calculated background for each phase, using the data of Table 5, was included in the GSAS II program as a fixed background. In the refinements, no background parameters were refined. The refined diffractogram for MCCex I_β is plotted in Fig. 9. It can be observed that the refinement using the JINROO1 structural model, presents discrepancies with the

Table 3 Rietveld refinement results for MCCex I_α , MCCex I_β and CIP samples with Chebyshev polynomial background

Sample	MCC I_α	MCC I_β	CIP	Mix 1	Mix 2	Mix 3
MCCex						
Scale factor	337.69			0.8114	0.717	2.3285
CIP						
Scale factor		2.1001	36.5833	5.925	4.925	2.3955
MCCex						
Equatorial size (nm)	4	3	209	2	2	3
Axial size (nm)	6	5	195	2	3	2
wR	0.06	0.072	0.13	0.086	0.082	0.083

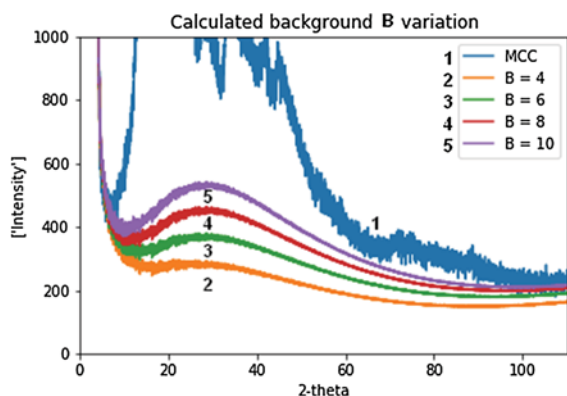


Fig. 3 Diffraction plot of MCCex sample (blue) and calculated background for different values of overall average isotropic thermal factor B . The best fit was found for $B = 6.0 \text{ \AA}^2$. (Color figure online)

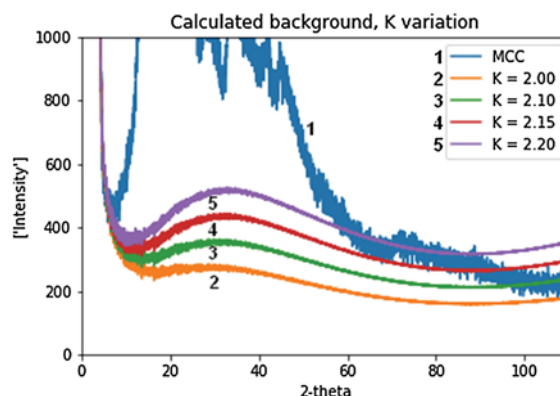


Fig. 6 Diffraction plot of MCCex sample (blue) and calculated background for different values of MCC scale factor K . The choice of an unsuitable value for K is very sensitive when fit the background to the experimental data. (Color figure online)

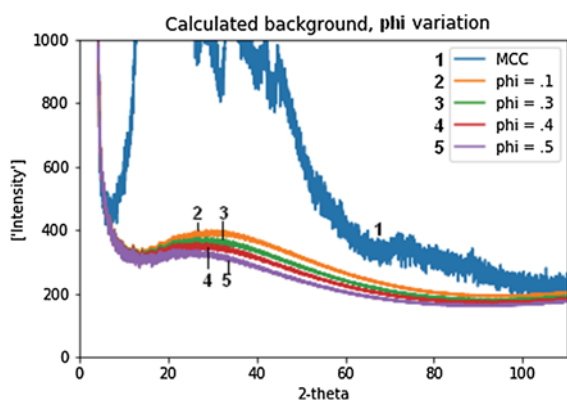


Fig. 4 Diffraction plot of MCCex (blue) and calculated background for different values of interstitial volume fraction ϕ . The best fit occurs for $\phi = 0.3$. (Color figure online)

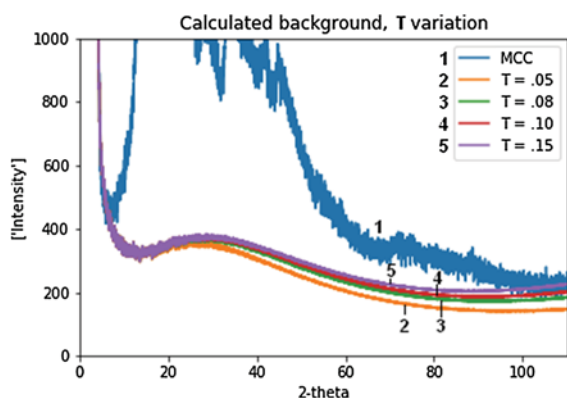


Fig. 5 Diffraction plot of MCCex sample (blue) and calculated background for different values of sample thickness T (mm). $T = 0.08 \text{ mm}$ appears to be an optimum choice. (Color figure online)

experimental diffraction plot particularly in the ranges around $2\theta = 14.5^\circ$ and 15.8° .

With this result, the possibility of the presence of the two allomorphs cellulose I_α and cellulose I_β in MCCex was analyzed.

A Rietveld refinement of the MCCex as a mix of two allomorphs cellulose I_α and cellulose I_β was performed to determine the weight fraction of each one Fig. 10) the cell parameters were not refined and the background was calculated by a python code and was fixed in the refinement.

The results of the Rietveld refinement for MCCex I_α and Ciprofloxacin are plotted in Figs. 11 and 12 respectively, and a summary of the refined parameters for MCCex I_α , MCCex I_β and CIP have been included in Table 5.

The Rietveld refinement shows that the MCCex sample is formed mainly by cellulose I_α (96.2%).

The refined diffraction plot for the MCCex I_α is plotted in Fig. 11, and for CIP in Fig. 12.

A summary of the refined parameters for cellulose I_α , cellulose I_β and CIP have been included in Table 6.

From the results indicated in Table 7, a total of 31, 19 and 49 parameters were used for the refinement of MCCex I_α , MCCex I_β and CIP samples respectively. A great part of them were used to account the preferred orientation that is normally present in this kind of samples. The other remaining parameters include the modeling of the domain size of the sample (isotropic microstrain for the case of CIP sample), the sample displacement, and the scale factor. The wR of 0.13 could be due to the strong constraint imposed by the

Table 4 Parameters for the physically based background for the MCCex and CIP samples

Sample	MCCex I_{α}	MCCex I_{β}	CIP
Overall thermal factor B (Å^2)	6.0	6.0	4.0
Sample thickness T (mm)	0.08	0.08	0.12
Interstitial volume fraction ϕ	0.30	0.30	0.20
Scale factor K (GSAS phase fraction)	337.69	2.1001	36.5833
K^{mono1}	4.1	4.1	4.1
K^{mono2}	2.0	2.0	2.0

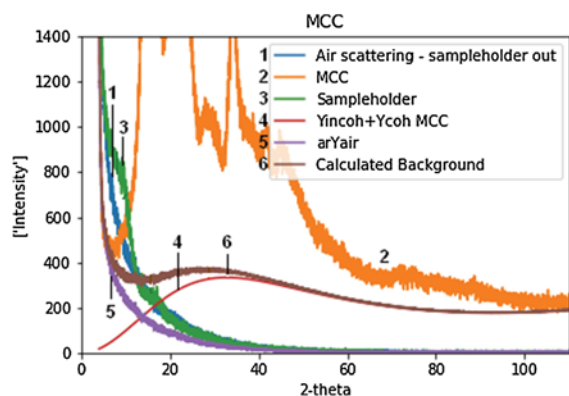


Fig. 7 Contributions to the background for pure MCCexp I_{β} sample: (orange) MCC diffractogram; (blue) air scattering, run measured without sample and sample-holder; (green) empty sample-holder; (red) background produced by MCC, given by Eq. 3; (violet) corrected air scattering including the air trapped inside the specimen; (brown) physically based background. (Color figure online)

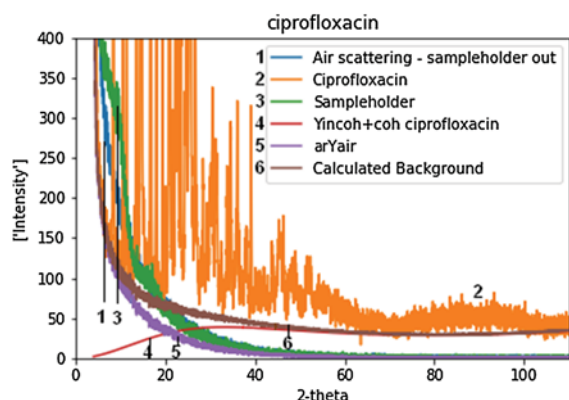


Fig. 8 Contributions to the background for pure CIP sample: (orange) CIP diffractogram; (blue) air scattering, run measured without sample and sample-holder; (green) empty sample-holder; (red) background produced by CIP, given by Eq. 3; (violet) corrected air scattering including the air trapped inside the specimen; (brown) physically based background. (Color figure online)

GSAS II code, forcing to put the background fixed (e.g. the scale factor listed in Table 3 was not actualized for a new calculation of the background).

Parameters for physically based background for MCC/CIP mixtures

The background parameters for Mix1, Mix2 and Mix3 that achieve the better background fit after a complete calculation and varying the different physical components are listed in Table 7 for mixes considering CIP/MCCex I_{α} and Table 8 for CIP/MCCex I_{β} .

With the parameters listed in Table 9, the different components that contribute to the calculated background for Mix1, Mix2 and Mix3 samples were obtained and are shown in Figs. 13, 14 and 15 respectively.

Previous results show that a background curve can be sketched very closely by trial and error while using a very small number of parameters, (5 parameters for single crystalline phases and 8 for the case of the two-phase mixtures) as shown in Tables 7 and 9. In other types of available models for representing the background, the number of parameters is considerably higher. In the simpler model (a polynomial with 3 coefficients) 3 parameters are used but this only work well for modeling the background of very crystalline phases.

In the trial and error procedure, care must be taken of not accepting values that do not make sense for each one of the parameters. Some of them can be fixed by their measure using a specific class of technique or experimental procedure. (e.g. sample thickness T, and interstitial volume fraction ϕ). Others can be fixed to a convenient value, which can be considered as “typical” and available from works reported in the literature (e.g. the averaged overall thermal factor B).

Table 5 Summary of the refined parameters for MCCex sample, considering MCCex as composed by a mixture of two phases (cellulose I_α and I_β)

Phase	Cellulose I_α	Cellulose I_β
CSD code	PADTUL	JINROO01
Space group	P 1	P 1 1 2 ₁
a (Å)	6.717(6)	7.784(8)
b (Å)	5.962(7)	8.201(8)
c (Å)	10.40(5)	10.38(1)
α (°)	118.08(5)	90
β (°)	114.80(5)	90
γ (°)	80.37(5)	96.55(5)
Weight fraction (%)	96.2	3.8
Equatorial size (nm)	4	3
Axial size (nm)	6	5
No. of Spherical harmonics used	6	6
No. of refined parameters for each phase	30	18
Total number of refined parameters	49	
wR	0.045	

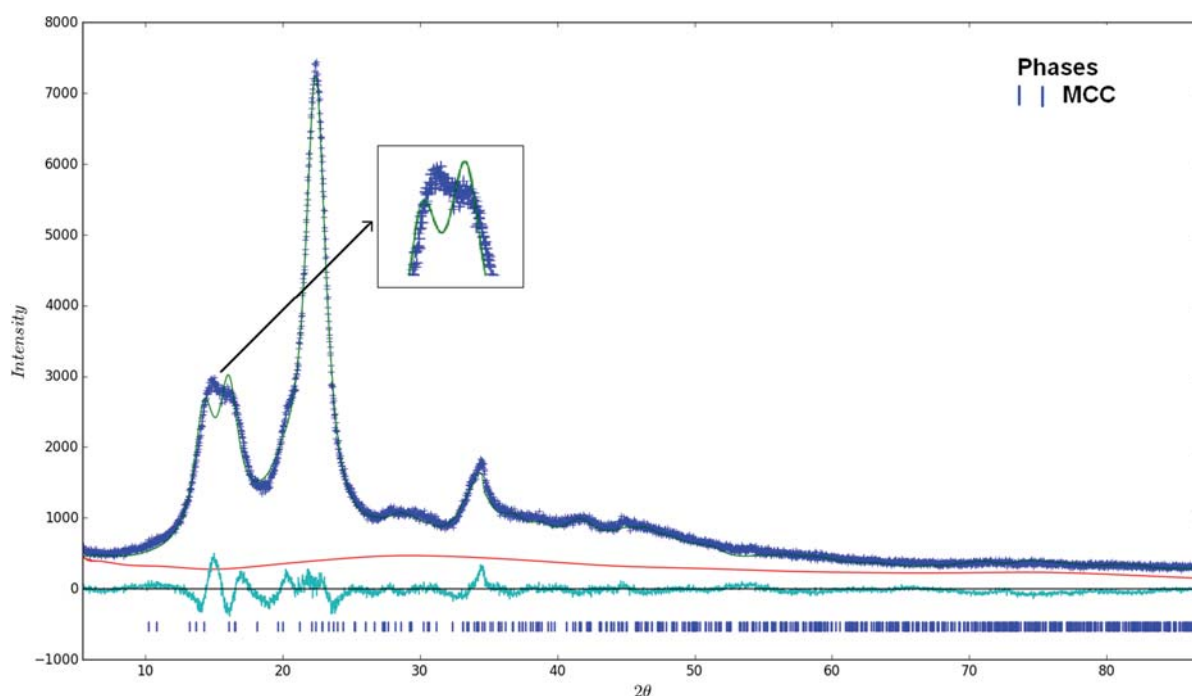


Fig. 9 Rietveld refinement of MCCex I_β wR = 0.072. Calculated background is plotted as red line. The refinement show discrepancies around the 2θ range of 14–16°. (Color figure online)

Rietveld refinements with a physically based background for MCC/CIP mixtures

The calculated background for each mixture was obtained using the data of Table 8 and was included in the GSAS II code. During the refinements, the

background was kept fixed and no background parameters were refined. The refined diffractograms for the mixtures are plotted in Figs. 16, 17 and 18, and a summary of the refined parameters has been included in Table 9 for MCCexp I_α /CIP and Table 10 for MCCexp I_β /CIP mixtures.

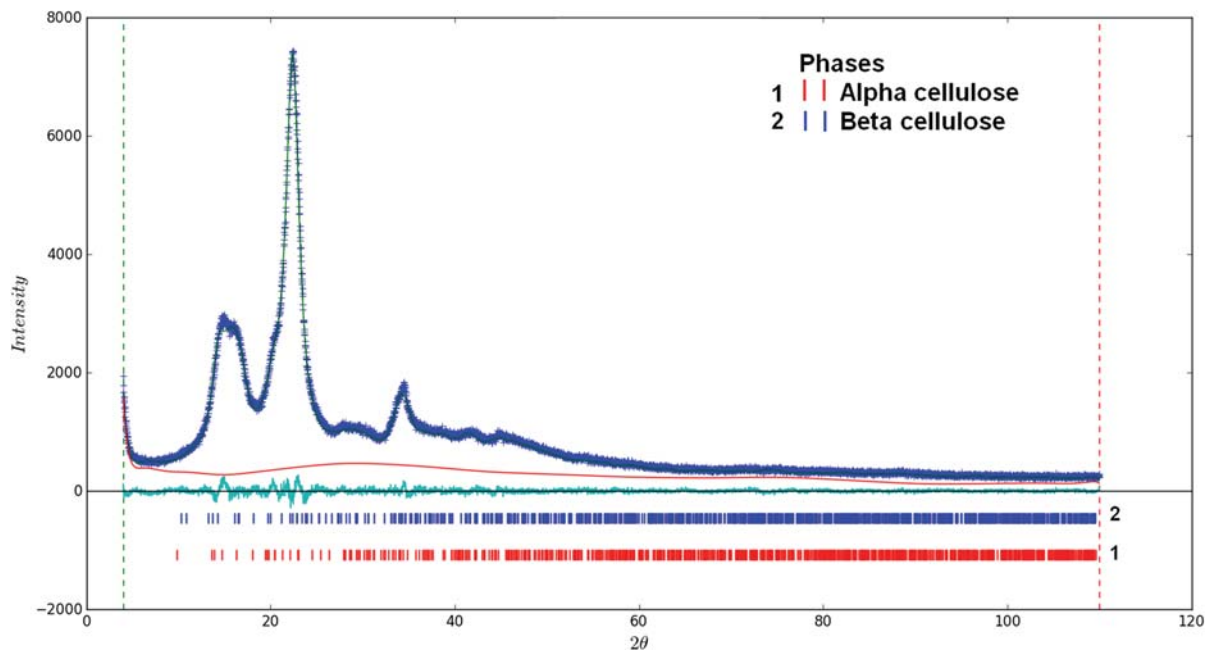


Fig. 10 Rietveld refinement of MCC sample considering MCC as composed by a mixture of two phases (cellulose I_α and I_β), $wR = 0.06$. Calculated background is plotted as red line. (Color figure online)

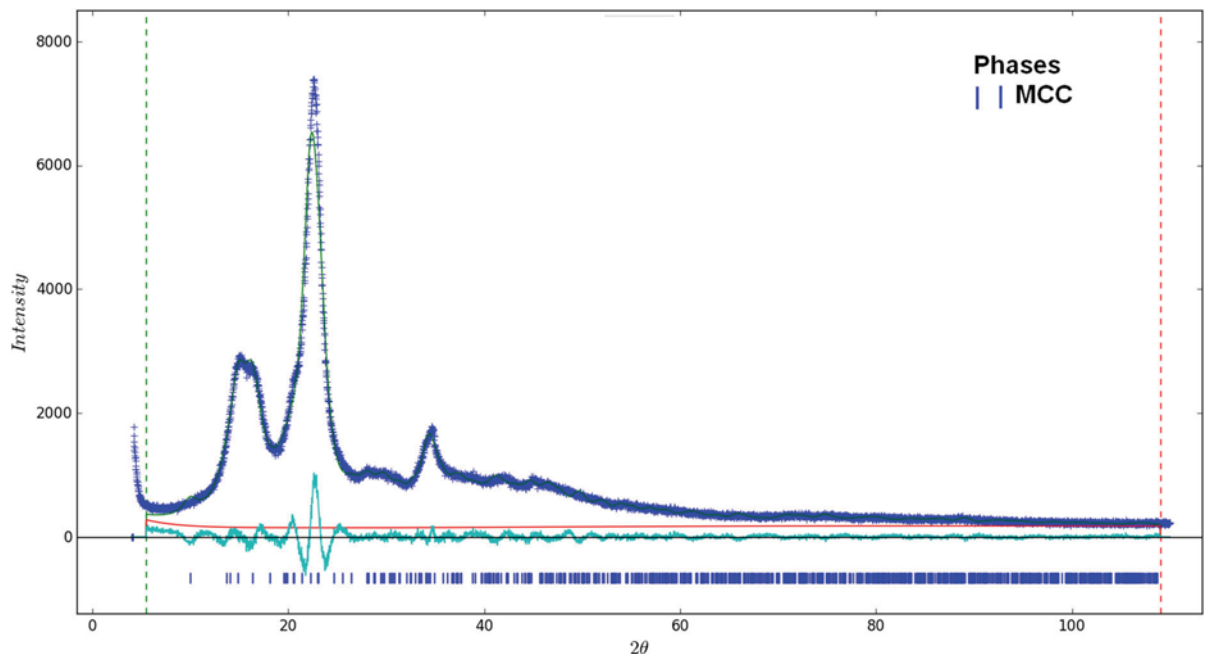


Fig. 11 Rietveld refinement of MCCexp I_α sample, $wR = 0.06$. Calculated background is plotted as red line. (Color figure online)

Similar to single crystalline phases, the total number of parameters used for the refinement of the mixtures was 77 for MCCexp I_α and 74 for MCCexp

I_β ; where 71 for MCCexp I_α and 68 MCCexp I_β were used for modeling the preferred orientation using spherical harmonics; 2 come from taking into account

Fig. 12 Rietveld refinement of CIP sample, wR = 0.13. Calculated background is plotted as red line. (Color figure online)

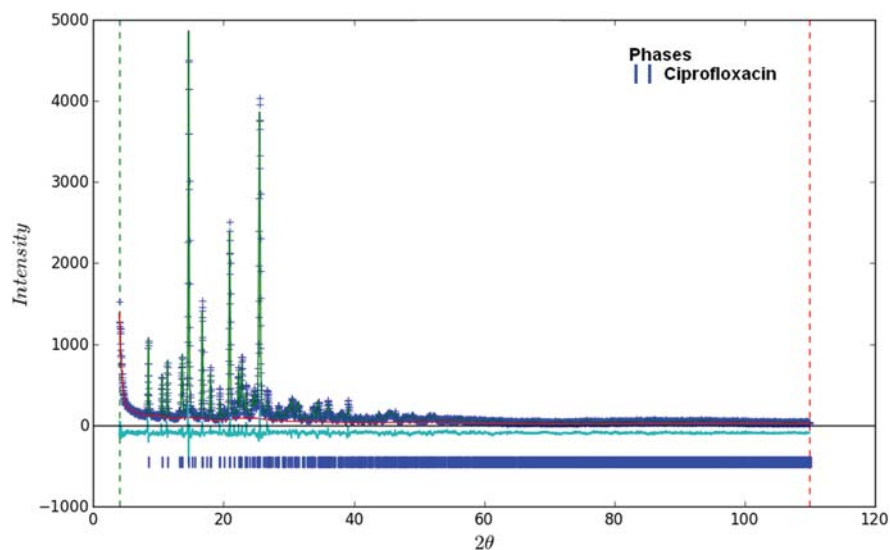


Table 6 Summary of the refined parameters for MCCex I_α, MCCex I_β and CIP samples

Sample	MCCex I _α	MCCex I _β	CIP
CSD	PADTUL	JINROO01	UHITOV
Chemical formula	(C ₁₂ H ₂₀ O ₁₀) _n	C ₆ H ₁₀ O ₅	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃
Common name	cellulose I _α	cellulose I _β	ciprofloxacin
Space group	P 1	P 1 1 21	P-1
Not refined parameters			
a (Å)	6.717 (6)	7.784 (8)	7.9606(2)
b (Å)	5.962 (7)	8.201(8)	8.5798(2)
c (Å)	10.40 (1)	10.38 (1)	10.7739(3)
α (°)	118.08(5)	90	87.868(3)
β (°)	114.80(5)	90	85.153(2)
γ (°)	80.37(5)	96.55(5)	88.212(1)
Z	1	4	2
Number of refined parameters			
Scale factor	1	1	1
Sample displacement	1	1	1
Size parameters	2	2	2
Isotropic micro-strain	0	0	1
Spherical harmonics for preferred orientation	27	15	44
TOTAL of refined parameters	31	19	49
Relevant refined parameters			
Equatorial size (nm)	4	3	269
Axial size [001] (nm)	6	5	103
Spherical harmonics order	6	8	8
wR	0.06	0.072	0.13

the domain size (equatorial and axial) of MCC samples, and one parameter for isotropic microstrain from the CIP sample; and the remaining 3 parameters take into

account the sample displacement and the two scale factors for MCC and CIP samples. The results show a maximum absolute difference for weight percent

Table 7 Parameters for the physically based background for MCCex I_{α} /CIP mixtures

Sample	Mix1	Mix2	Mix3
MCC-overall thermal factor B (\AA^2)	6.5	6.0	6.0
CIP-overall thermal factor B (\AA^2)	4.0	4.5	4.0
Sample thickness T (mm)	0.08	0.08	0.08
Interstitial volume fraction ϕ	0.3	0.3	0.3
MCCex I_{α} -scale factor (GSAS phase fraction)	20.048	19.172	6.5952
CIP-scale factor	90.023	35.936	4.0841
K^{mono1}	4.1	4.1	4.1
K^{mono2}	2.0	2.0	2.0

Table 8 Parameters for the physically based background for MCCex I_{β} /CIP mixtures

Sample	Mix1	Mix2	Mix3
MCC-Overall thermal factor B (\AA^2)	6.5	6.0	6.0
CIP-Overall thermal factor B (\AA^2)	4.0	4.5	4.0
Sample thickness T (mm)	0.08	0.08	0.08
Interstitial volume fraction ϕ	0.3	0.3	0.3
MCCex I_{β} -Scale factor (GSAS phase fraction)	1.915	2.52	4.116
CIP-Scale factor	14.017	9.59	3.611
K^{mono1}	4.1	4.1	4.1
K^{mono2}	2.0	2.0	2.0

Table 9 Summary of the refined parameters for MCCexp I_{α} /CIP mixtures

Sample	Mix1	Mix2	Mix3
Number of refined parameters			
Scale factor	2	2	2
Sample displacement	1	1	1
MCC I_{α} -Size parameters	2	2	2
CIP-micro-strain isotropic parameter	1	1	1
MCC I_{α} -Spherical harmonics for preferred orientation	27	27	27
CIP- Spherical harmonics for preferred orientation	44	44	44
TOTAL of refined parameters	77	77	77
Relevant refined parameters			
MCC I_{α} -equatorial size (nm)	3	3	3
MCC I_{α} -axial size [001] (nm)	5	4	5
Content of MCC I_{α} (wt %)	6.6	22.8	52.8
Content of CIP (wt %)	93.4	77.2	47.8
Absolute difference of wt % (%)	3.4	2.2	2.8
Spherical harmonics order MCC I_{α} /CIP	6/8	6/8	6/8
wR	0.090	0.080	0.090

content of 3.4% for MCCexp I_{α} and 3.3% MCCexp I_{β} ;this can be attributable to several factors: (1) the corresponding scale factors for MCC and CIP were not updated in a new calculation of the background during

the stages of the refinement; (2) during grinding process in the agate mortar, part of the material adhered to the walls of the mortar and the peste, a small portion of the material could have been lost in

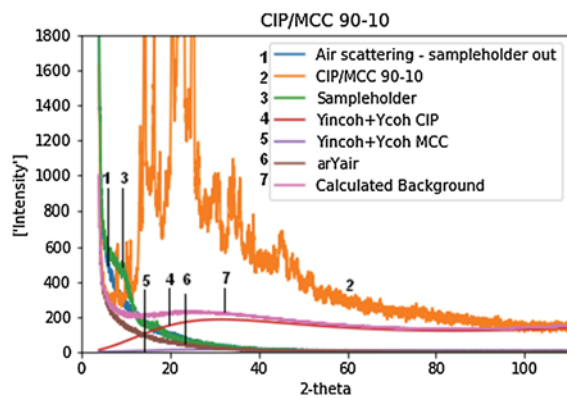


Fig. 13 Contributions to the background for pure Mix1 sample: (orange) Mix1 diffractogram; (blue) air scattering, run measured without sample and sample-holder; (green) empty sample-holder; (red) background produced by CIP phase (Eq. 3); (violet) background produced by MCCexp I_{β} phase (Eq. 3); (brown) corrected air scattering including the air trapped inside the specimen; (pink) calculated background for Mix1 sample. (Color figure online)

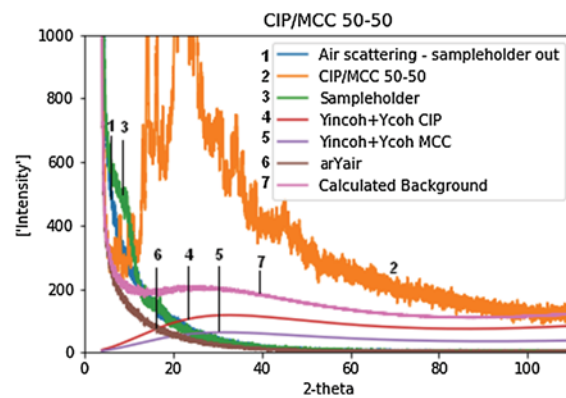


Fig. 15 Contributions to the background for pure Mix3 sample: (orange) Mix3 diffractogram; (blue) air scattering, run measured without sample and sample-holder; (green) empty sample-holder; (red) background produced by CIP phase; (violet) background produced by MCCexp I_{β} phase; (brown) corrected air scattering including the air trapped inside the specimen; (pink) calculated background for Mix3 sample. (Color figure online)

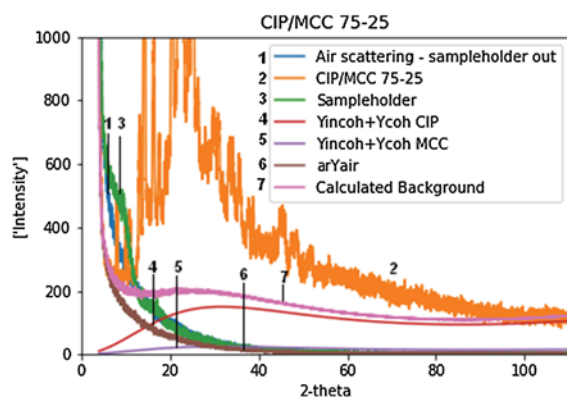


Fig. 14 Contributions to the background for pure Mix2 sample: (orange) Mix2 diffractogram; (blue) air scattering, run measured without sample and sample-holder; (green) empty sample-holder; (red) background produced by CIP phase; (violet) background produced by MCCexp I_{β} phase; (brown) corrected air scattering including the air trapped inside the specimen; (pink) calculated background for Mix2 sample. (Color figure online)

this part of the process; (3) correlation between some of the refined parameters considered; (4) unsuitable selection of the values for some of the parameters considered for calculating the background. In any case, these sources of error led to a discrepancy of 3.4%.

On the other hand, the fixed background could avoid correlation between background parameters and the listed in Table 10. Perhaps, the best way to

perform a Rietveld refinement taking into account all the parameters, should be carried out in two steps: one with the purpose of a better modeling of the background, defining suitably the parameters of Table 7 or 10; and followed by a next step for refining the conventional Rietveld parameters keeping the background fixed, with the exception of the scale factors in order to allow the update of the background.

The domain-size parameters refined for MCC correspond well to the values reported in the literature (equatorial domain size of the order of few nanometers and axial size slightly greater than equatorial size) by various authors such as Fawcett et al. (2011), Ioelovitch (1992), Newman (1999), Thomas et al. (2015) and Terinte et al. (2011). The domain sizes (equatorial and axial) of the MCC crystals (in the pure state) are slightly larger than the MCC crystals present in the mixtures Mix1, Mix2, and Mix3, this can be due to the process of grinding the samples in the agate mortar. On this respect, some authors (Hermans and Weidinger 1948) have shown that the grain size of cellulose can change after long grinding periods of 200, 250 h until it becomes amorphous, however, the crystal domain size of MCC can be affected in short periods of grinding.

Cellulose

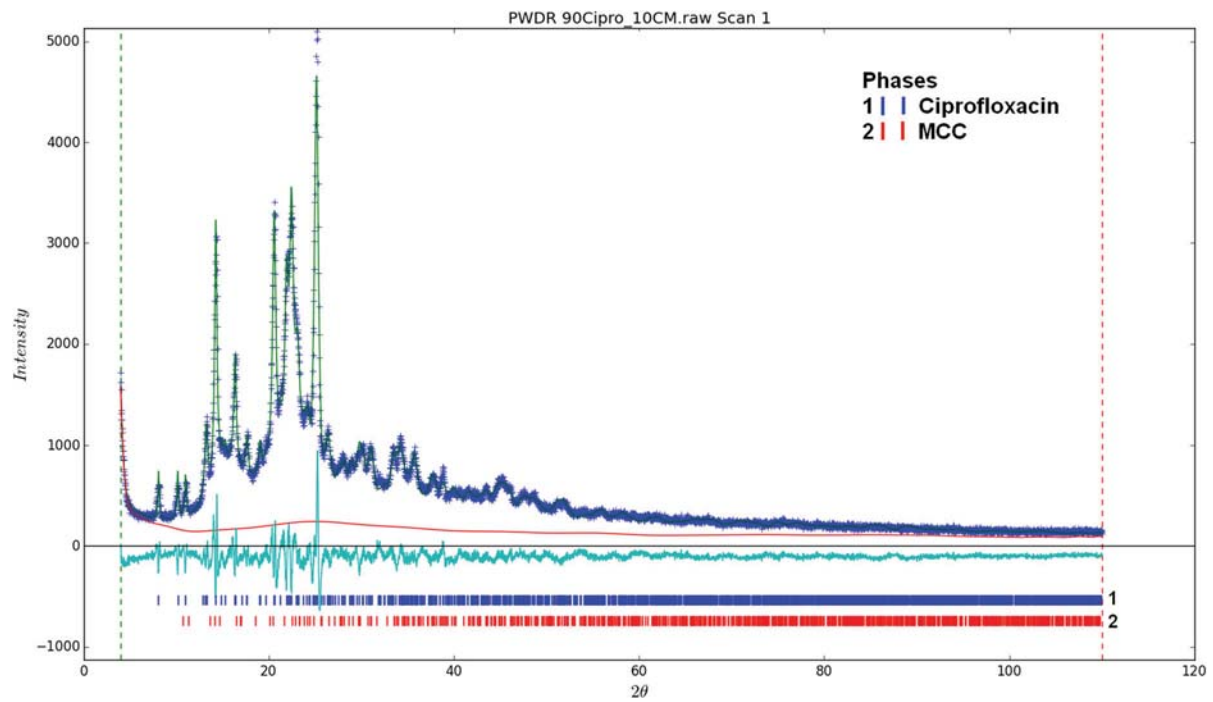


Fig. 16 Rietveld refinement of Mix1 (MCCexpI_β) sample, wR = 0.09. The calculated background is plotted as a red line. (Color figure online)

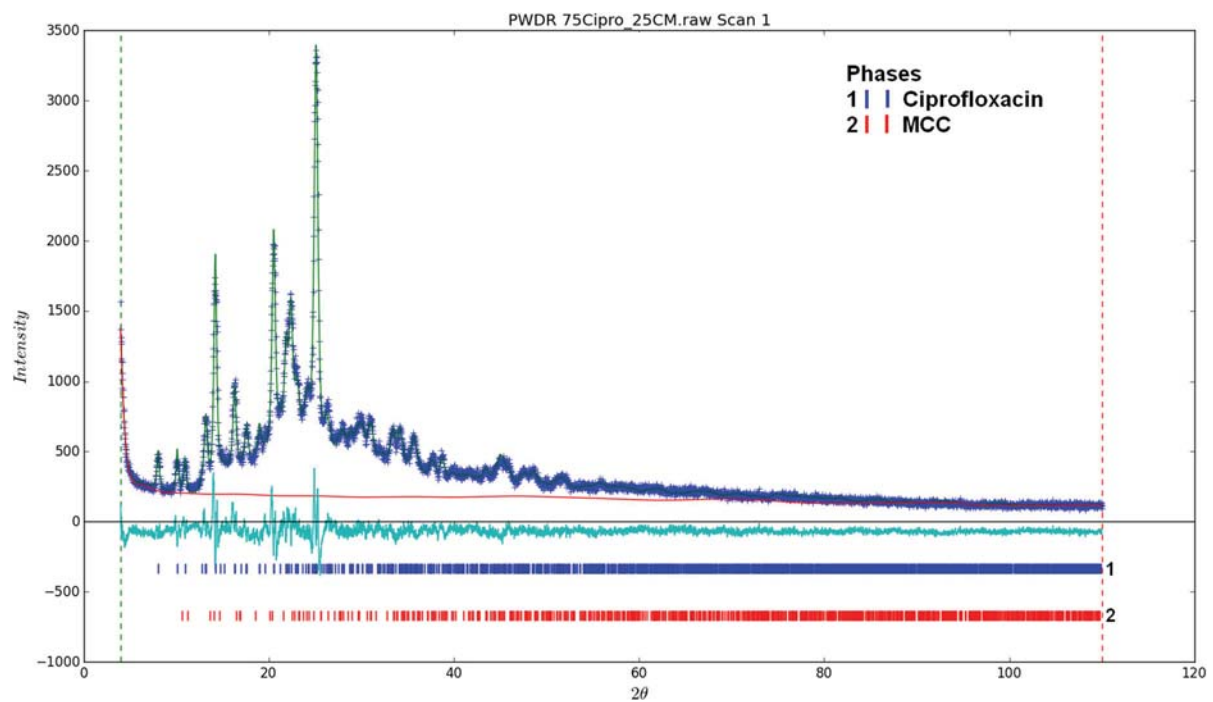


Fig. 17 Rietveld refinement of Mix2 (MCCexpI_β) sample, wR = 0.08. The calculated background is plotted as a red line. (Color figure online)

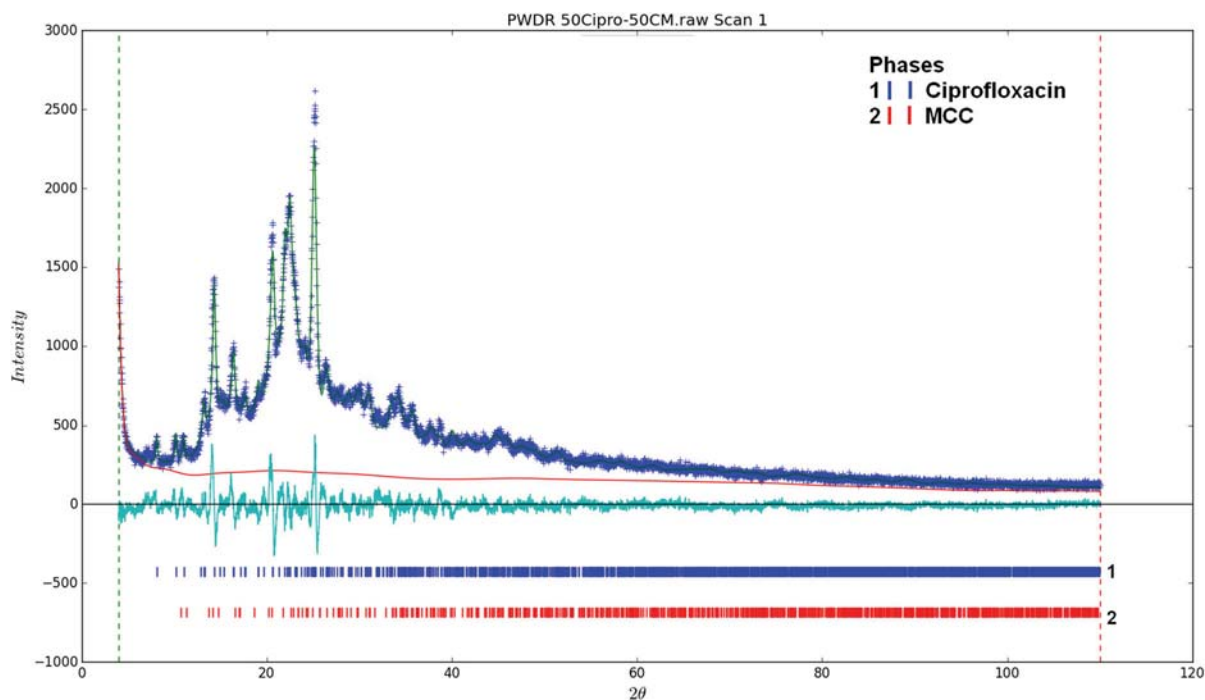


Fig. 18 Rietveld refinement of Mix3 (MCCexpI_β) sample, wR = 0.09. Calculated background is plotted as red line. (Color figure online)

Table 10 Summary of the refined parameters for MCCexp I_β/CIP mixtures

Sample	Mix1	Mix2	Mix3
Number of refined parameters			
Scale factor	2	2	2
Sample displacement	1	1	1
MCC I _β -Size parameters	2	2	2
CIP-micro-strain isotropic parameter	1	1	1
MCC I _β -Spherical harmonics for preferred orientation	24	24	24
CIP-spherical harmonics for preferred orientation	44	44	44
Total of refined parameters	74	74	74
Relevant refined parameters			
MCC I _β -equatorial size (nm)	2	2	3
MCC I _β -axial size [001] (nm)	4	3	4
Content of MCC I _β (wt %)	6.7	24.3	50.2
Content of CIP (wt %)	93.3	75.7	49.8
Absolute difference of wt % (%)	3.3	2.2	2.8
Spherical harmonics order MCC I _β /CIP	8/8	8/8	8/8
wR	0.094	0.084	0.087

Conclusions

This research intends to provide a comprehensive study of background signal represented as a

contribution of several factors. Once than the background had been defined, the poorly crystalline and the crystalline phases are quantified applying the Rietveld refinement. This quantification provides information

of high relevance in pharmaceutical formulations. The results obtained in this research indicate that a background curve can be sketched very closely by trial and error, using a very small number of parameters as sample thickness T , interstitial volume fraction ϕ and averaged overall thermal factor B . The PH-101 sample was modelled with two different structure files, PADTUL (for I_{α}), JINROO01 (for I_{β}) and a mix of (I_{α} and I_{β}), a quantitative phase analysis in the mix determined that the sample can be modeled as a mix mainly composed by MCC I_{α} .

In the case of quantitative phase analysis in mixtures, the results show a maximum absolute difference for weight percent content of 3.3% and 3.4% in mixtures of MCC I_{α} and MCC I_{β} respectively and ciprofloxacin. The Rietveld refinement to quantify the phase analysis in mixes of MCC and ciprofloxacin is a good option even in samples that present preferred orientation, in all the cases the refinements gave a good approach to the original content for each phase.

In weakly absorbing MCC sample with low crystallinity, the correction for the interstitial volume fraction for air scattering and absorption effects were of extreme relevance for the background determination in the Rietveld refinement. Since MCC is a very common excipient used in the pharmaceutical field, the Python code used in this research could be a good tool to analyze this kind of materials. The code is open and is adjusted according to the equipment and sample characteristics to assure a correct modeling.

Acknowledgments The authors acknowledge Prof. Xim Bokhimi, Antonio Morales Espino and Alejandro Herrera from LAREC laboratory at IF-UNAM for the XRD facilities as well as the financial support from the graduate program in Materials Science (PCeIM-UNAM) and DGAPA-PAPIIT project IN-110918. B. Ramírez acknowledges CONACYT for a PhD grant. The valuable collaboration of Prof. Sandra García Medina (ENCB-IPN), Octavio Graniel, Samuel Tehuacanero C., J. Eduardo L. Barriguete are gratefully appreciated. The authors thank Editor-in-Chief Alfred French and the anonymous reviewers for their helpful comments on this paper.

References

- Advance Photon Source ANL (2013) Compute x ray absorption. <http://11bm.xray.aps.anl.gov/absorb/absorb.php>. Accessed Aug 2017
- Ahvenainen P, Kontro I, Svedström K (2016) Comparison of sample crystallinity determination methods by X-ray diffraction for challenging cellulose I materials. *Cellulose* 23:1073–1086. <https://doi.org/10.1007/s10570-016-0881-6>
- Armbruster T, Bürgi HB, Kunz M, Gnos E, Brönnimann S, Lienert C (1990) Variation of displacement parameters in structure refinements of low albite. *Am Miner* 75:135–140
- Atalla R, Vanderhart DL (1984) Native cellulose. A composite of two distinct crystalline forms. *Science* 223:283–285. <https://doi.org/10.1126/science.223.4633.283>
- Atalla R, Vanderhart DL (1987) Studies on the structure of cellulose using Raman spectroscopy and solid state ^{13}C NMR. IPC technical paper series international symposium on wood and pulping chemistry in Paris, France. <http://hdl.handle.net/1853/2525>
- Billinge SJL, Kanatzidis MG (2004) Beyond crystallography: the study of disorder, nanocrystallinity and crystallographically challenged materials with pair distribution functions. *Chem Commun* 7:749–760. <https://doi.org/10.1039/b309577k>
- Bolhuis GK, Chowhan ZT (1996) Materials for direct compaction. In: Alderborn G, Nyström C (eds) *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker Inc., New York, pp 419–500
- Caglioti G, Paoletti A, Ricci FP (1958) Choice of collimators for a crystal spectrometer for neutron diffraction. *Nucl Instrum* 3:223–228
- Cromer DT, Mann JB (1968) X-ray scattering factors computed from numerical Hartree-Fock wave functions. *Acta Crystallogr A* 24:321–324. <https://doi.org/10.1107/S0567739468000550>
- De Figueiredo LP, Ferreira FF (2014) The rietveld method as a tool to quantify the amorphous amount of microcrystalline cellulose. *J Pharm Sci* 103:1394–1399
- De la Torre AG, Bruque S, Aranda MAG (2001) Rietveld quantitative amorphous content analysis. *J Appl Crystallogr* 34:196–202. <https://doi.org/10.1107/S0021889801002485>
- Driemeier C, Calligaris GA (2011) Theoretical and experimental developments for accurate determination of crystallinity of cellulose I materials. *J Appl Crystallogr* 44:184–192. <https://doi.org/10.1107/S0021889810043955>
- Duchemin B (2017) Size, shape, orientation and crystallinity of cellulose I_{β} by X-ray powder diffraction using a free spreadsheet program. *Cellulose* 24:2727–2741. <https://doi.org/10.1007/s10570-017-1318-6>
- Dunitz JD, Schomaker V, Trueblood KN (1988) Interpretation of atomic displacement parameters from diffraction studies of crystals. *J Phys Chem* 92:856–867
- Elazzouzi-Hafraoui S, Nishiyama Y, Putaux JL, Heux L, Dubreuil F, Rochas C (2008) The shape and size distribution of crystalline nanoparticles prepared by acid hydrolysis of native cellulose. *Biomacromolecules* 9:57–65. <https://doi.org/10.1021/bm700769p>
- Ergun S (1951) Determination of particle density of crushed porous solids gas flow method. *Anal Chem* 23:151–156. <https://doi.org/10.1021/ac60049a031>
- Ergun S (1967) X-ray studies of carbon. In: Walker PL Jr (ed) *Chemistry and physics of carbon*, vol III. Marcel Dekker, New York, pp 211–288
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2016) 11th edition. ISBN: 978-607-460-454-2

- Fawcett TG, Crowder CE and Kabbekodu S (2011) Reference Materials for the study of polymorphism and crystallinity of cellulose. 10th annual pharmaceutical powder X-ray diffraction symposium—XRD training for the pharmaceutical scientist. 16–19 May 2011. Lyon, France. http://www.icdd.com/ppxrd/10/presentations/PPXRD-10_Tim_Fawcett.pdf
- Finger LW, Cox DE, Jephcoat AP (1994) A correction for powder diffraction peak asymmetry due to axial divergence. *J Appl Crystallogr* 27:892–900
- Fink HP, Philipp B, Paul D, Serimaa R, Paakkari T (1987) The structure of amorphous cellulose as revealed by wide-angle X-ray scattering. *Polymer* 28:1265–1270. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(87\)90435-6](https://doi.org/10.1016/0032-3861(87)90435-6)
- French AD (2014) Idealized powder diffraction patterns for cellulose polymorphs. *Cellulose* 21(885):896
- French AD (2018) Personal communication
- Groom CR, Bruno IJ, Lightfoot MP, Ward SC (2016) The Cambridge structural database. *Acta Crystallogr. B* 72:171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>
- Gualtieri AF (2000) Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld-RIR method. *J Appl Crystallogr* 33:267–278. <https://doi.org/10.1107/S002188989901643X>
- Hermans PH, Weidinger A (1948) Quantitative X-ray investigations on the crystallinity of cellulose fibers. A background analysis. *J Appl Phys* 19:491–506
- Herns G, Hajdu F (1984) Non-focusing diffractometer for X-ray studies on weakly absorbing amorphous materials. *J Appl Cryst* 19:140–146. <https://doi.org/10.1107/S0021889884011201>
- Ioelovitch M (1992) Zur übermolekularen Struktur von nativen und isolierten Cellulosen. *Acta Polym* 43:110–113. <https://doi.org/10.1002/actp.1992.010430212>
- Kern A, Madsen IC, Scarlett NVY (2012) Quantifying Amorphous Phases. In: Kolb U, Shankland K, Meshi L, Avilov A, David W (eds) *Uniting electron crystallography and powder diffraction*. Springer, Berlin, pp 219–231. ISBN 978-94-007-5585-7
- Lee CM, Kafle K, Park YB, Kim SH (2014) Probing crystal structure and mesoscale assembly of cellulose microfibrils in plant cell walls, tunicate tests, and bacterial films using vibrational sum frequency generation (SFG) spectroscopy. *Phys Chem Chem Phys* 16:10844–10853. <https://doi.org/10.1039/c4cp00515e>
- Leppänen K, Andersson S, Torkkeli M, Knaapila M, Kotelnikova N, Serimaa R (2009) Structure of cellulose and microcrystalline cellulose from various wood species, cotton and flax studied by X-ray scattering. *Cellulose* 16:999–1015. <https://doi.org/10.1007/s10570-009-9298-9>
- Mann J (1962) Modern methods of determining crystallinity in cellulose. *Pure Appl Chem* 5:91–106. <https://doi.org/10.1351/pac196205010091>
- Newman RH (1999) Estimation of the lateral dimensions of cellulose crystallites using ^{13}C NMR signal strengths. *Solid State Nucl Mag* 15:21–29. [https://doi.org/10.1016/S0926-2040\(99\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S0926-2040(99)00043-0)
- Nichols JB (1954) X-ray and infrared studies on the extent of crystallization of polymers. *J Appl Phys* 25:840–847. <https://doi.org/10.1063/1.1721754>
- Nishiyama Y, Langan P, Chanzy H (2002) Crystal structure and hydrogen-bonding system in cellulose I_β from synchrotron X-ray and neutron fiber diffraction. *J Am Chem Soc* 124:9074–9082. <https://doi.org/10.1021/ja0257319>
- Nishiyama Y, Sugiyama J, Chanzy H, Langan P (2003) Crystal structure and hydrogen bonding system in cellulose I_α from synchrotron X-ray and neutron fiber diffraction. *J Am Chem Soc* 125:14300–14306. <https://doi.org/10.1021/ja037055w>
- Nisizawa K (1973) Mode of action of cellulases. *J Ferment Technol* 51:267–304
- Oliveira RP, Driemeier C (2013) CRAFS: a model to analyze two-dimensional X-ray diffraction patterns of plant cellulose. *J Appl Crystallogr* 46:1196–1210. <https://doi.org/10.1107/S0021889813014805>
- Ottani S, Riello P, Polizzi S (1993) Complete sets of factors for absorption correction and air scattering subtraction in X-ray powder diffraction of loosely packed samples. *Powder Differ* 8:149–154. <https://doi.org/10.1017/S0885715600018078>
- Park S, Baker JO, Himmel ME, Parilla PA, Johnson DK (2010) Cellulose crystallinity index: measurement techniques and their impact on interpreting cellulose performance. *Biotechnol Biofuels* 3:10. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-3-10>
- Riello P, Fagherazzi G, Clemente D, Canton P (1995) X-ray rietveld analysis with a physically based background. *J Appl Crystallogr* 28:115–120. <https://doi.org/10.1107/s002188989401037x>
- Riello P, Canton P, Fagherazzi G (1997) Calibration of the monochromator bandpass function for the X-ray Rietveld analysis. *Powder Diffr* 12:160–166. <https://doi.org/10.1017/s0885715600009647>
- Rietveld HM (1969) A profile refinement method for nuclear and magnetic structures. *J Appl Crystallogr* 2:65–71. <https://doi.org/10.1107/S0021889869006558>
- Ruland W (1961) X-ray determination of crystallinity and diffuse disorder scattering. *Acta Cryst* 14:1180–1185. <https://doi.org/10.1107/S0365110X61003429>
- Ruland W (1964) The separation of coherent and incoherent Compton X-ray scattering. *Br J Appl Phys* 15:1301–1307. <https://doi.org/10.1088/0508-3443/15/11/306>
- Segal L, Creely JJ, Martin AE, Conrad CM (1959) An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer. *Text Res J* 29:786–794. <https://doi.org/10.1177/004051755902901003>
- Smith VH, Thakkar AJ, Chapman DC (1975) A new analytic approximation to atomic incoherent X-ray scattering intensities. *Acta crystallogr. A* 31:391–392. <https://doi.org/10.1107/s056773947500085x>
- Terinte N, Ibbett R, Schuster KC (2011) Overview on native cellulose and microcrystalline cellulose i structure studied by X-ray diffraction (WAXD): comparison between measurement techniques. *Lenzinger Berichte* 89:118–131
- Thomas et al (2015) Diffraction evidence for the structure of cellulose microfibrils in bamboo, a model for grass and cereal celluloses. *BMC Plant Biol* 15:1. <https://doi.org/10.1186/s12870-015-0538-x>
- Thompson P, Cox DE, Hastings JB (1987) Rietveld refinement of Debye–Scherrer synchrotron X-ray data from Al_2O_3 .

- J Appl Cryst 20:79–83. <https://doi.org/10.1107/S0021889887087090>
- Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B (2014) Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. *Int J Pharm* 473:64–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.055>
- Thygesen A, Oddershede J, Lilholt H, Thomsen AB, Ståhl K (2005) On the determination of crystallinity and cellulose content in plant fibres. *Cellulose* 12:563–576. <https://doi.org/10.1007/s10570-005-9001-8>
- Toby BH, Von Dreele RB (2013) GSAS-II: the genesis of a modern open-source all purpose crystallography software package. *J Appl Crystallogr* 46:544–549. <https://doi.org/10.1107/S0021889813003531>
- Wallace JW (1990) Cellulose derivatives and natural products utilized in pharmaceuticals. In: Swarbrick J, Boylan JC (eds) *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, vol 2. Marcel Dekker, New York, pp 319–337
- Ward K (1950) Crystallinity of cellulose and its significance for the fiber properties. *Text Res J* 20:363–372. <https://doi.org/10.1177/00405175500200060>
- Warren BE (1990) *X-ray diffraction*. Dover Publications, Inc., New York
- Zugenmaier P (2008) *Crystalline cellulose and derivatives. Characterization and structures*. Springer, Berlin