



Universidad de Oviedo

*Universidá d'Uviéu*

*University of Oviedo*

## **FACULTAD DE QUÍMICA**

**Cristalización, caracterización estructural y estudio de las  
interacciones del cocrystal ibuprofeno-nicotinamida**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN QUÍMICA**

**(Química Física)**

**Inés González Chazarra**

**Junio 2022**

## Agradecimientos

A mi familia y amigos, en especial a mi madre y mi hermana, por inculcarme el estudio y apoyarme en la toma de decisiones.

A Santiago García Granda, Rafael Mendoza , Mohammed Said y a los Servicios Científico Técnicos, principalmente a María Aránzazu Espina Álvarez y David Martínez Blanco, por su ayuda y asesoramiento, sin ellos la parte experimental de este trabajo no hubiese sido posible.

## Resumen

Los cocrisales farmacéuticos han adquirido una gran importancia a lo largo de las últimas décadas, debido a la capacidad de mejorar las propiedades farmacológicas de los principios activos. Se pueden obtener de diversas maneras, tanto a escala industrial como a escala de laboratorio, en este trabajo nos centraremos en el método de cocrystalización evaporativa.

En el presente trabajo se realizará un estudio bibliográfico sobre las estructuras cristalinas tanto del ibuprofeno como de la nicotinamida, así como de los cocrisales reportados para el sistema con ambas sustancias. Seguidamente se estudiará experimentalmente la cocrystalización de la nicotinamida con el enantiómero S del ibuprofeno y con su mezcla racémica en diferentes disolventes orgánicos, obteniendo un cocrystal para la mezcla (R,S)-ibuprofeno-nicotinamida en metanol.

El cocrystal obtenido se estudiará mediante difracción de Rayos X de monocristal y de polvo, así como por análisis térmico. Los resultados obtenidos se compararán con los reportados previamente, resultando estos coincidentes.

## Índice

1.	Introducción .....	1
1.1.	Ibuprofeno .....	2
1.2.	Nicotinamida .....	5
1.3.	Sistema ibuprofeno-nicotinamida .....	7
1.4.	Obtención de cocristales .....	9
1.5.	Métodos de caracterización .....	11
2.	Objetivos .....	15
3.	Procedimiento experimental .....	16
3.1.	Metodología .....	16
3.2.	Estudios de solubilidad .....	16
3.3.	Cristalización por evaporación lenta .....	17
4.	Tratamiento de resultados .....	19
4.1.	Sistema (S)-ibuprofeno-nicotinamida .....	19
4.2.	Sistema (R,S)-ibuprofeno-nicotinamida. Descripción estructural del cocrystal.....	20
5.	Conclusiones.....	25
6.	Referencias .....	26
7.	Apéndices .....	I
7.1.	Datos cristalográficos sobre la estructura del cocrystal .....	I
7.2.	Distancias y ángulos de enlace del cocrystal.....	I
7.3.	Geometría de la celda unidad descrita del cocrystal .....	III
7.4.	Software – programas informáticos utilizados .....	IV

## 1. Introducción

La formación de cocrisales se remonta a 1783 cuando Romè de l'Isè observa un cambio en la estructura del NaCl al cristalizar urea. No obstante, este cambio no fue explicado hasta principios del siglo XX. <sup>(1)</sup> En 1844 se sintetizó el primer cocrystal orgánico por Wholer mientras realizaba estudios sobre quinona. <sup>(2)</sup> No fue hasta principios del siglo pasado cuando se empezaron a caracterizar estas sustancias y en 2004 aumentó notablemente su interés en el ámbito farmacéutico como se puede observar en la Figura 1.

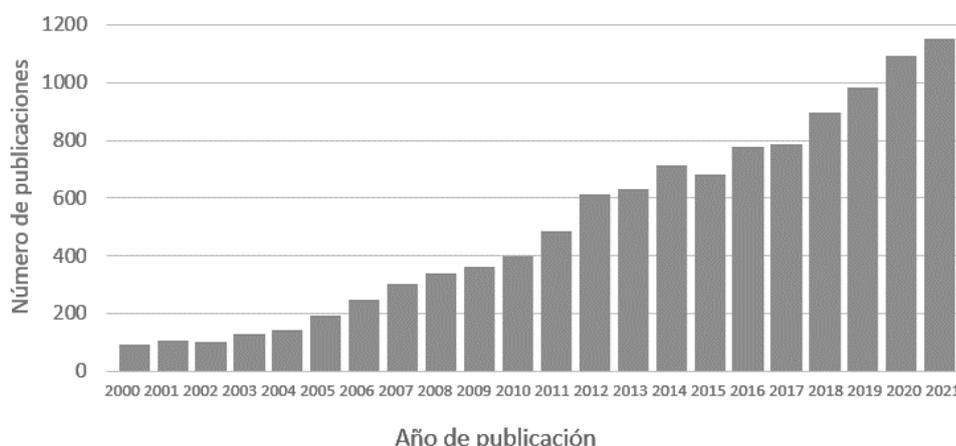


Figura 1. Publicaciones de cocrisales generadas a partir de una búsqueda en la base de datos de Sci-finder de términos "cocrystal"

En la actualidad hay numerosos cocrisales farmacéuticos a la venta, el primero en comercializarse fue la cloral betaína (Beta-Chlor®) en 1963, aunque no se identificó como cocrystal hasta 2016. Otros ejemplos son el Valproato semisódico (Depakene®) o el citrato de cafeína (Cafcit®) <sup>(3)</sup>

Un cocrystal es un compuesto sólido monofásico cristalino y neutro formado por dos o más compuestos en proporción estequiométrica. Cuando uno de estos compuestos es un principio activo, Active Pharmaceutical Ingredient (API) se considera cocrystal farmacéutico. Su estructura cristalina difiere de la de los compuestos de partida, lo cual es una oportunidad para variar las propiedades fisicoquímicas (solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, velocidad de disolución) de una molécula dada sin afectar a sus propiedades farmacológicas. Esto se debe a que el empaquetamiento y red cristalina tienen una relación directa con las propiedades de los cristales sin variar la naturaleza farmacológica del API, puesto que las propiedades fisicoquímicas dependen de la estructura del coformador. <sup>(4) (5)</sup>

Dado que las sales se forman sobre la base de interacciones ácido-base y enlaces iónicos, la formación de sales sólo puede aplicarse a los API que presentan grupos iónicos dissociables. Por otro lado, los cocrisales formados por un API y un coformador dependen de interacciones más débiles,

como los enlaces de hidrógeno o las fuerzas de Van der Waals; por lo tanto, se prefiere la formación de cocristales cuando se considera el uso de APIs que contienen grupos funcionales neutros <sup>(6)</sup>

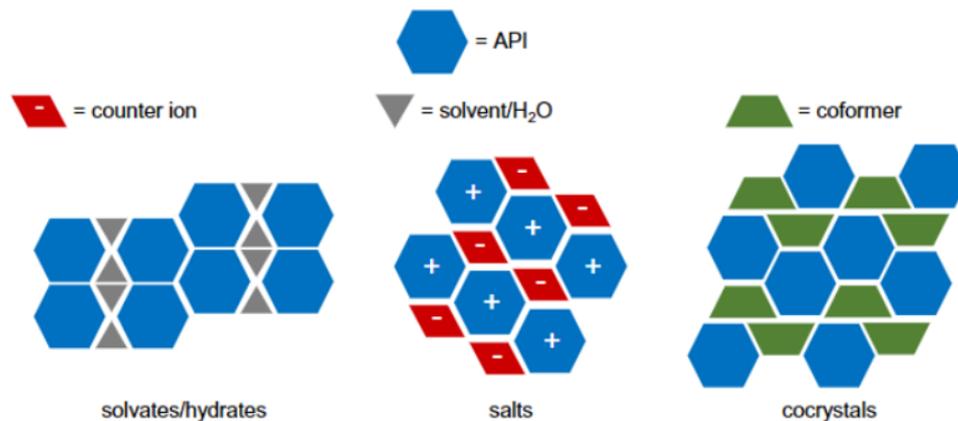


Figura 2. Diferentes formas farmacéuticas cristalinas posibles en estado sólido para un API genérico. <sup>(7)</sup>

La estructura del principio activo y del coformador son dos factores importantes para tener en cuenta en la formación de un cocrystal. Numerosos estudios demuestran que las moléculas con átomos donores o aceptores de enlaces de hidrógeno poseen mayor facilidad para formar el cocrystal como son aquellos en los que intervienen la nicotinamida y un ácido monocarboxílico. <sup>(8)</sup>

### 1.1. Ibuprofeno

El ibuprofeno o ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico (Figura 3) es un antiinflamatorio no esteroideo descubierto en los años 60 por Stewart Adams utilizado para el tratamiento del dolor, es uno de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) más utilizados.

El ibuprofeno posee un alto grado de absorción en el organismo, pero baja velocidad de disolución. La disolución del fármaco es el paso que determina la velocidad de absorción en el organismo y por tanto es un factor que interesa modificar con la formación del cocrystal. <sup>(9)</sup> Se han desarrollado algunos métodos para mejorar la velocidad de disolución del ibuprofeno, como la preparación de dispersiones sólidas, complejos de inclusión, formación de una fase amorfa o formación de sales <sup>(10)</sup>

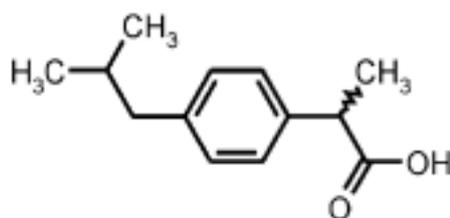


Figura 3. Estructura del ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico (ibuprofeno)

El ibuprofeno posee un centro quiral en el sustituyente metilo en la posición alfa al carboxilo, dando lugar a las conformaciones R y S. La actividad farmacológica reside en el enantiómero S, sin embargo, se suministra el racemato R,S-ibuprofeno <sup>(11)</sup>, que tiene un punto de fusión mayor (92.3°C) <sup>(12)</sup>, lo que implica mayor estabilidad. Esto explica que el enantiómero S, que tiene un punto de fusión de 83.3°C, se disuelva mejor, por lo cual Cilurzo y otros demostraron que gracias a esto tiene mayor permeabilidad cutánea que la mezcla de enantiómeros. El organismo es capaz de convertir el enantiómero R en S cuando el fármaco es suministrado de forma oral pero no cuando se administra de forma cutánea. <sup>(13)</sup>

### 1.1.1. Síntesis del ibuprofeno

En la literatura se encuentran numerosas formas de sintetizar el ibuprofeno, tanto a nivel de laboratorio como industrial, en este estudio se mencionan dos métodos, uno de ellos descrito a nivel de laboratorio y otro usado a escala industrial.

Una ruta sintética simple es la propuesta en la Figura 4, la cual consta de 3 reacciones, la primera una acilación de Fiedel-Crafts en la cual se adiciona al benceno el grupo *ceto* correspondiente. Le sigue un segundo paso de esterificación con iodo y finalmente una hidrólisis ácida para la formación del ácido.

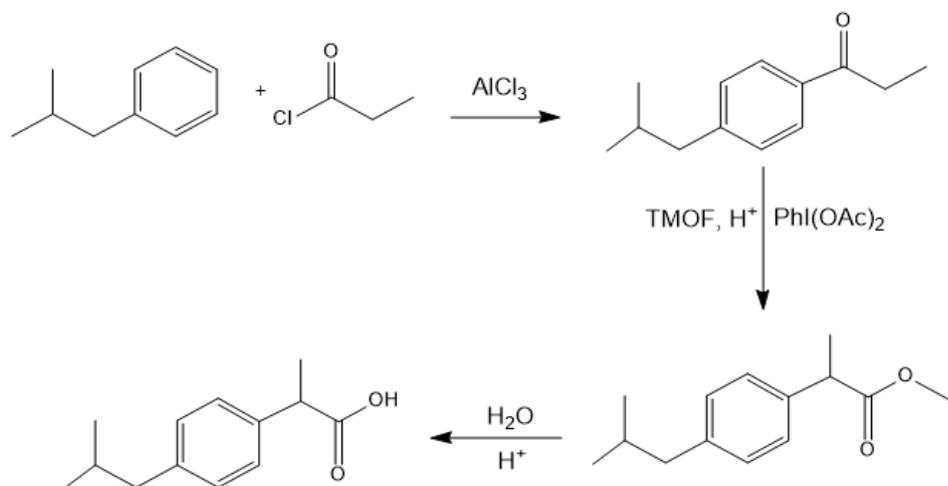


Figura 4. Propuesta de ruta sintética para la formación de ibuprofeno a partir de isobutilbenceno. <sup>(14)</sup>

En las industrias farmacéuticas se parte del mismo reactivo y las reacciones son similares, sin embargo, el proceso se lleva a cabo en microrreactores (Figura 5), consiguiendo así una mejora del rendimiento del proceso.

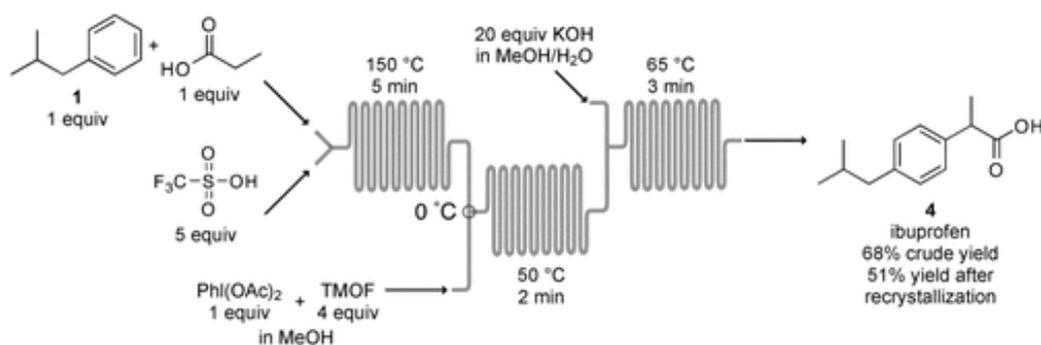


Figura 5. Esquema de la síntesis de flujo continuo en tres pasos del ibuprofeno <sup>(14)</sup>

### 1.1.2. Estructura cristalina

El ibuprofeno puede cristalizar como enantiómero puro o mezcla racémica. El enantiómero S-(+)-ibuprofeno cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $P2_1$  (Figura 6) con dos moléculas por unidad asimétrica para formar un dímero cíclico<sup>1</sup> con enlaces de hidrógeno diferenciados entre ellas por la rotación del sustituyente isobutilfenil. <sup>(15)</sup> El ibuprofeno racémico cristaliza en dos fases cristalinas; fase I y fase II, siendo esta última metaestable.

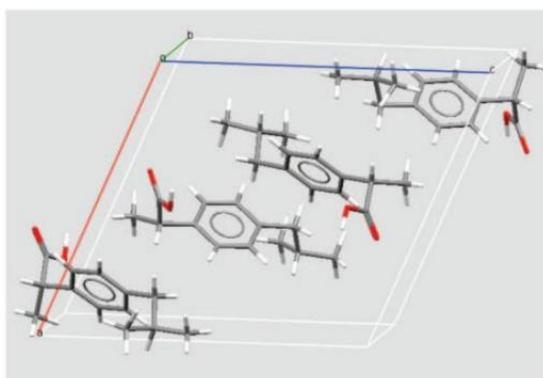


Figura 6. Celda unitaria del cristal de S-(+)-ibuprofeno

La fase I, descubierta en 1997, se obtuvo a partir de grandes cristales individuales formados al enfriar una disolución de ibuprofeno racémico en acetonitrilo desde 311 a 304 K. <sup>(16)</sup> Por otro lado, la fase II se observó tras fundir el sólido obtenido de la cristalización del ibuprofeno en ácido propanoico a 373 K, posteriormente se enfrió a una velocidad de 6K/min hasta 143 K y se recalentó hasta 258 durante 15h. Esta última fase tiene un volumen de celda un 5% mayor que la fase I. <sup>(17)</sup> Ambos cristalizan un grupo espacial monoclinico  $P2_1/c$ . <sup>(18)</sup>

En la Figura 7 se puede observar la diferencia de dirección de los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de ibuprofeno, principal diferencia entre estas dos formas de cristalización. En la fase I la

<sup>1</sup> Unión de dos moléculas subunidades cíclicas estructuralmente similares

dirección del enlace de hidrógeno es prácticamente perpendicular a las cadenas de dímeros, uniéndolas y fortaleciendo la cohesión de la red. Por el contrario, en la fase II los enlaces de hidrógeno conectan dos moléculas dentro de la misma cadena, lo que conduce a una menor estabilidad. <sup>(17)</sup>

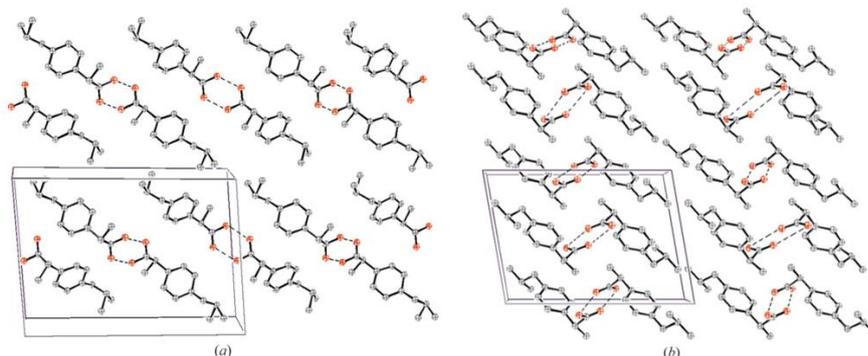


Figura 7. Representación de la celda unidad siendo (a) la fase II y (b) la fase I. Las líneas discontinuas representan los enlaces de hidrógeno. <sup>(17)</sup>

## 1.2. Nicotinamida

La nicotinamida (3-piridincarboxamida) (Figura 8) es una molécula orgánica utilizada para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson. Además, se ha demostrado que previene y revierte lesiones celulares neuronales y vasculares y es útil en el mantenimiento del equilibrio celular. Se ha demostrado también que tiene un papel importante para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). <sup>(19)</sup> Se emplea para preparar cocrisales con numerosos APIs como son la carbamazepina, ácidos como el cítrico y salicílico e ibuprofeno entre otros, estableciendo con todos ellos interacciones por enlaces de hidrógeno. (Figura 9) <sup>(20)</sup>

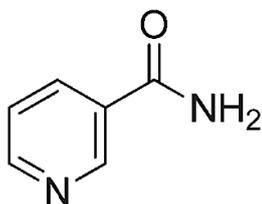


Figura 8 Molécula de 3-piridincarboxamida (nicotinamida)

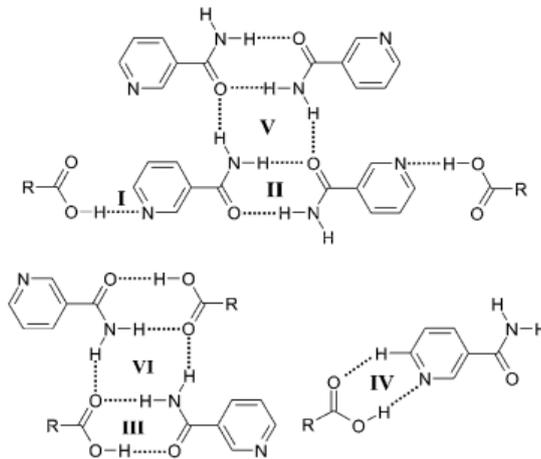


Figura 9 Los seis enlaces de hidrógeno posibles entre cocrystalos de nicotinamida

### 1.2.1. Estructura cristalina

La nicotinamida cristaliza en una celda monoclinica con simetría  $P2_1/a$ . Tras estudios de difracción se determinó la orientación de las moléculas en el eje  $c$ , concluyéndose que el grupo amida está en el mismo plano que el anillo de biperidina. Hay dos posiciones en el anillo que pueden ser ocupadas por el átomo de nitrógeno, y asociadas a cada una de estas dos posibilidades hay dos posiciones alternativas para el átomo de nitrógeno del grupo amida, lo que hace un total de cuatro orientaciones posibles. La proyección en la dirección del eje  $a$  demuestra un solapamiento considerable (Figura 10).

(21)

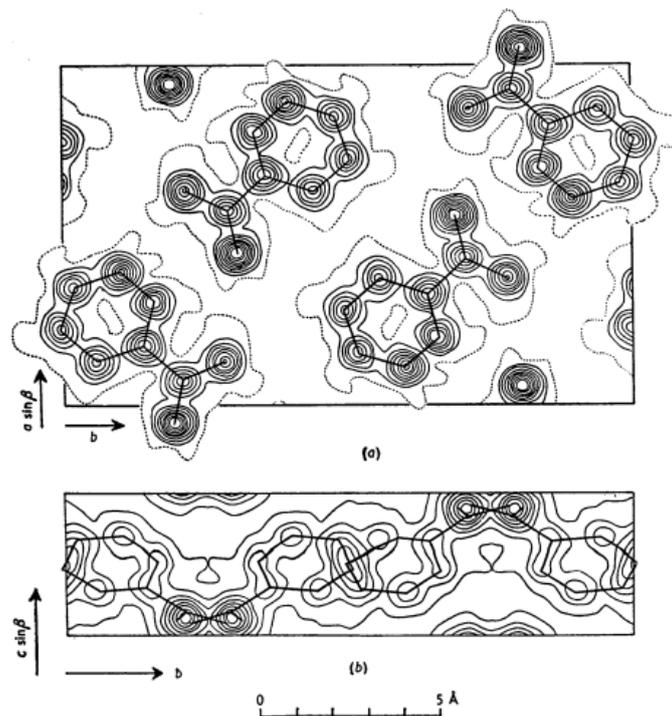


Figura 10. (a) Proyección de Fourier en el eje  $c$ . (b) Proyección de Fourier en el eje  $a$ . (21)

Esta estructura de nicotinamida se denominó Nic 1 al descubrirse en 2010 un segundo polimorfo denominado Nic 2, cuyas diferencias se observan en la Figura 11. Hay cuatro moléculas cristalográficamente independientes (A, B, C, D) en la unidad asimétrica de la forma Nic 2. <sup>(22)</sup>

Una observación notable es que el átomo de oxígeno en la molécula A no está involucrado en ningún enlace de hidrógeno, mientras que todos los átomos de O y N en las moléculas B, C y D participan en enlaces de hidrógeno. La molécula D forma un homosynthon con enlaces de hidrógeno.

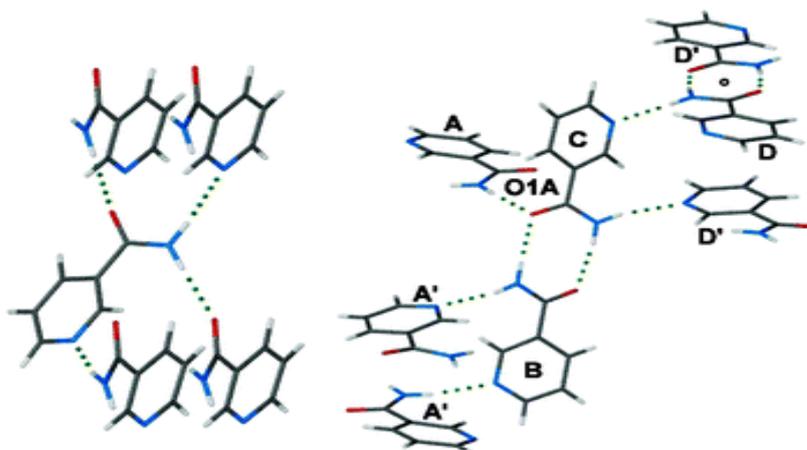


Figura 11. Las interacciones del enlace de hidrógeno en Nic 1 (izquierda) y Nic 2 (derecha) <sup>(22)</sup>

Jinjing et al. demostraron que Nic 1 es la forma termodinámicamente estable entre el cero absoluto y su punto de fusión, mientras que Nic 2 es la forma termodinámicamente metaestable entre el cero absoluto y su punto de fusión. <sup>(22)</sup>

### 1.3. Sistema ibuprofeno-nicotinamida

El ibuprofeno y la nicotinamida interactúan entre sí formando una unidad de cuatro miembros en un dímero de nicotinamida unidas mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos amida y a sus extremos dos moléculas de ibuprofeno. La nicotinamida se enlaza mediante enlaces de hidrógeno N-H...O de la amida consigo misma y O-H...N con el carboxilo del ibuprofeno. <sup>(23)</sup>

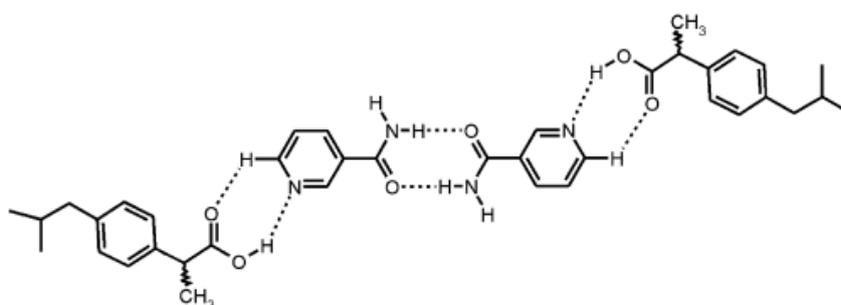


Figura 12. Estructura molecular de un cocristal de ibuprofeno-nicotinamida <sup>(23)</sup>

La quiralidad del principio activo afecta al punto de fusión del cocrystal, haciendo que un cocrystal racémico de este tenga un punto de fusión mayor que el enantio-cocrystal S puro. <sup>(23)</sup>

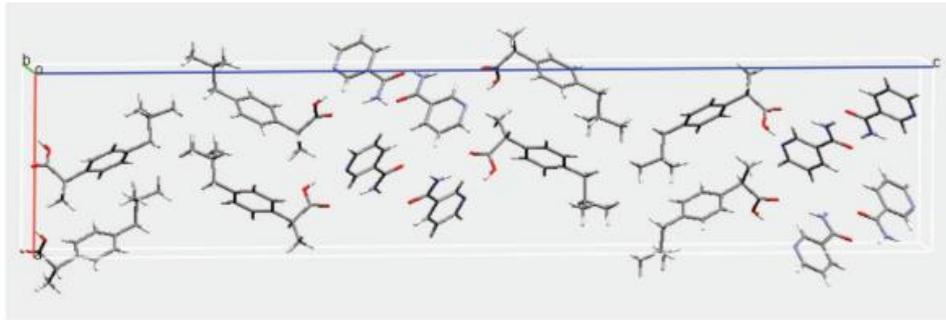
La estructura de un cocrystal se logra mediante la formación de un estado intermedio y la transición a una estructura amorfa de ibuprofeno. Se ha demostrado que el proceso de formación de cocrystal de IBF-NA es el resultado de una separación de fases entre el IBF amorfo y el NA cristalino tras el calentamiento. La formación de cocrystal progresó en condiciones no isotérmicas y se determinó que el estado de cocrystal era un estado de no equilibrio. Por lo tanto, para preparar sólidos cocrystalinos de alta pureza, es necesario optimizar las temperaturas de procesamiento para alcanzar las condiciones isotérmicas. Según resultados de las medidas de DRX sugieren que la temperatura óptima oscila entre 65 y 70 °C. A temperaturas superiores a 70 °C, correspondientes al punto de fusión del IBF, se demostró que la separación de fases era más predominante que la formación de cocrystalos. <sup>(6)</sup>

Se han estudiado los diferentes efectos del ibuprofeno intacto, del cocrystal ibuprofeno-nicotinamida y una mezcla de ambos en ratones, dividiendo los ratones en tres grupos. Se administró una dosis por vía oral de 26mg/kg de cada sustancia y se observaron durante 90 minutos los movimientos de cortosión y retorcimiento de los animales. Se demostró que el cocrystal puro disminuye el número de contorsiones y es más eficaz para la inhibición del dolor que el ibuprofeno puro y la mezcla física. <sup>(10)</sup>

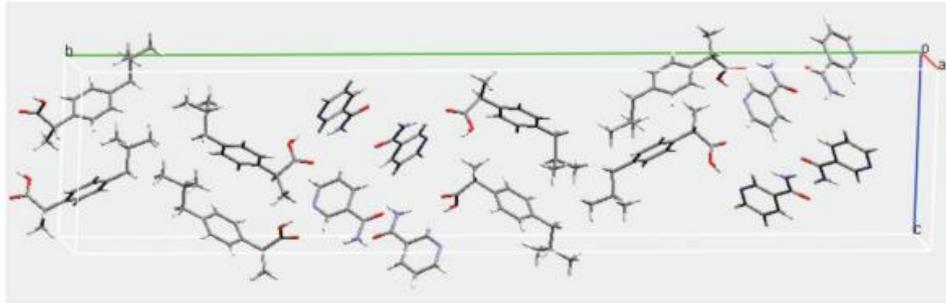
#### 1.3.1. Estructura cristalina

Los cocrystalos de ibuprofeno-nicotinamida no presentan fases polimórficas ya que no se observaron cambios morfológicos dentro de las fases binarias (cocrystalinas) durante el proceso de calentamiento. Las moléculas de nicotinamida e ibuprofeno se ensamblan para formar conjuntos moleculares de cuatro miembros que contienen un dímero central de nicotinamida al que se unen las moléculas de ibuprofeno mediante enlaces de hidrógeno, uniéndose a los grupos piridina de la nicotinamida. <sup>(24)</sup>

Los cristales R/S son rómbicos, con el grupo espacial no centrosimétrico  $Pca2_1$ . El cocrystal S es monoclinico, con el grupo espacial  $P2_1$ . El cocrystal S experimenta un crecimiento cristalino más pobre que el R/S.



I. Unit cell contents of the *R/S* ibuprofen co-crystal



II. Unit cell contents of the *S*-ibuprofen co-crystal

Figura 13. Celdillas unidades del cocrystal de nicotinamida con I. *R/S*-ibuprofeno y II. *S*-ibuprofeno <sup>(24)</sup>

#### 1.4. Obtención de cocristales

Los cocristales pueden obtenerse de diversas maneras, de los muchos métodos existentes en la literatura para obtener nuestro cristal se van a enumerar los considerados más adecuados y algunos de ellos serán los utilizados posteriormente.

##### 1.4.1. Métodos en estado sólido

###### *Formación de contacto*

El cocrystal se forma entre el API puro y el coformador sin la aplicación de fuerzas mecánicas. Se ha demostrado que una mayor humedad y temperatura más alta y un paso previo de molienda mejora el rendimiento y la velocidad de la cocrystalización. <sup>(4) (5)</sup>

Este proceso no es de paso único, bajo condiciones de humedad delicuescente se dan tres etapas: absorción de humedad, disolución y nucleación y crecimiento. <sup>(4)</sup>

###### *Extrusión*

La extrusión de doble tornillo consta de una unidad de dos tornillos co-giratorios que mezclan y mueven simultáneamente el material a lo largo del cañón. Con esta técnica se producen cocristales de ibuprofeno-nicotinamida con una pureza de entre 20 y 90%, siendo las condiciones óptimas las que presentan una velocidad más baja del tornillo, lo que implica un tiempo de residencia más alto y

temperaturas altas, aunque siempre por debajo del punto de fusión de los materiales de partida. En la extrusión termofusible los compuestos son fundidos para facilitar su mezcla. <sup>(25)</sup>

#### 1.4.2. Métodos basados en disoluciones

Estos métodos se basan en la sobresaturación del cocrystal en el disolvente a una temperatura dada.

En la Figura 14 se observan dos diagramas de fases en los que se dan los casos de igual solubilidad entre el API y el coformador (a) y diferente solubilidad (b). En los puntos eutécticos se dan las condiciones de mayor solubilidad, es por ello por lo que el cocrystal solo será estable en concentraciones entre los puntos eutécticos. Será, por tanto, la región C la que tenga el cocrystal puro y por el contrario F solo la disolución. Las regiones B y D con la mezcla del cocrystal con el compuesto 1 y 2 respectivamente. <sup>(26)</sup>

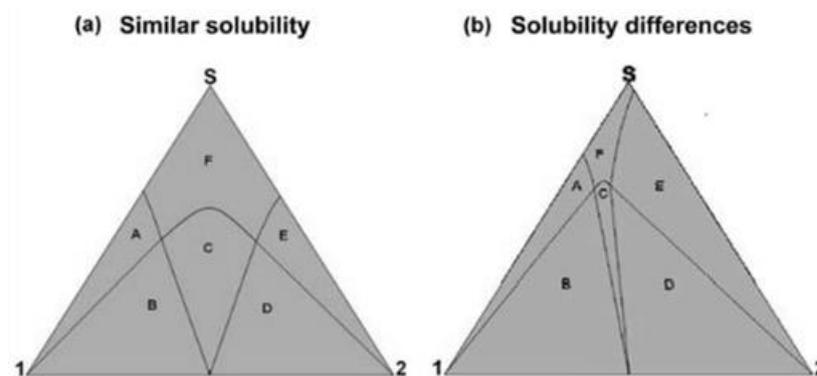


Figura 14. Representaciones esquemáticas de diagramas de fase ternaria isotérmica con (a) solubilidades similares entre los componentes 1 y 2 en el solvente S y (b) diferentes solubilidades de 1 y 2 en el solvente S. <sup>(26)</sup>

#### Cocrystalización evaporativa:

Se basa en la nucleación y crecimiento de un cocrystal en una disolución a partir de la sobresaturación como resultado al evaporar el disolvente. Es un proceso generalmente lento para favorecer la formación de cristales de mayor tamaño<sup>(4)</sup>. Este método es el más común para la preparación de monocristales de alta calidad para su estudio por difracción de Rayos X. <sup>(5)</sup>

#### 1.4.3. Uso de fluidos supercríticos

La expansión rápida de solventes supercríticos (RESS) tiene su fundamento en la saturación de un fluido supercrítico (generalmente  $scCO_2$ ) con el sustrato sólido, el cual se introduce en una unidad piloto para RESS como se observa en la Figura 15.

La expansión se produce en milésimas de segundo, disminuyendo el poder disolvente del  $scCO_2$  y ocasionando una alta sobresaturación del soluto.

Este procedimiento puede llevarse a cabo solo con principios activos que sean muy solubles en el fluido supercrítico, como es el caso del ibuprofeno, y tiene como gran ventaja que no genera residuos de disolvente, evitando así que este pueda contaminar la muestra, dando cocrisales puros. <sup>(27)</sup>

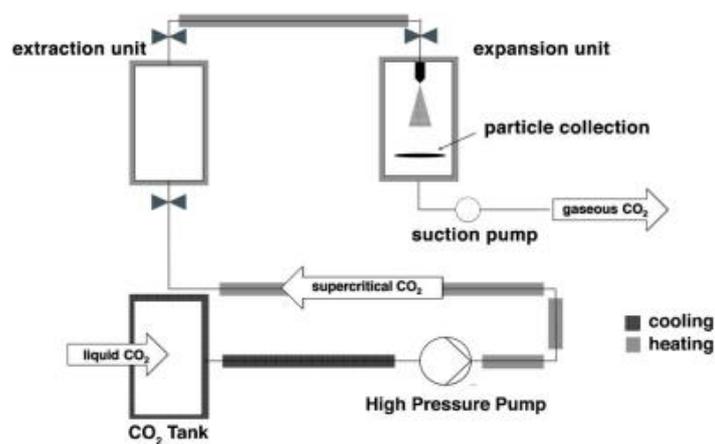


Figura 15. Esquema de una planta piloto para un proceso RESS <sup>(27)</sup>

## 1.5. Métodos de caracterización

Atendiendo a las propiedades y características que se quieran estudiar en un determinado cocrystal, se emplean distintos métodos de análisis.

Los cocrisales y las sales tienen estructuras cristalinas similares, para diferenciarlos entre ellos se emplean métodos de resonancia magnética nuclear y FT-IR para análisis vibratorio de grupos carboxilo. Las propiedades físicas de los cocrisales se pueden medir mediante calorimetría diferencial de barrido (DCS) y gravimetría térmica (TG), midiendo tanto su punto como la entalpía de fusión, la cristalinidad y formación de solvatos o hidratos. <sup>(28)</sup>

Uno de los métodos más extendidos para el estudio de cocrisales es la difracción de rayos X, del cual haremos hincapié por su amplio uso en este trabajo.

### 1.5.1. Difracción de Rayos X

Los Rayos X son haces de radiación electromagnética con una longitud de onda entre  $10^{-8}$  –  $10^{-12}$  m muy penetrantes y que se propagan en línea recta y no se desvían mediante campos eléctricos o magnéticos.

Cuando un átomo colisiona con una partícula acelerada con suficiente energía, absorbe esta energía de manera que los electrones de las capas internas son desplazados de manera que pueden llegar hasta a ser expulsados del átomo, haciendo que se genere una vacante, excitando el átomo. Para recuperar la estabilidad un electrón interno del átomo ocupa la vacante y el átomo emite una radiación característica de cada átomo (fotón de Rayos X). Esta nueva vacante es ocupada por otro electrón más

externo que emite un nuevo fotón de menor energía y así sucesivamente hasta que un electrón ocupa la última vacante del electrón de valencia llegando así el átomo a su estado de mínima energía. El conjunto de fotones generados se denomina serie espectral. <sup>(29)</sup>

Cuando un haz de Rayos X incide en la superficie de un cristal con un cierto ángulo  $\theta$ , parte del haz se dispersa por la capa de átomos de la superficie. La parte no dispersada del haz penetra en la segunda capa de átomos, donde también se dispersa una parte, y el resto pasa a la tercera capa (Figura 16), y así sucesivamente.

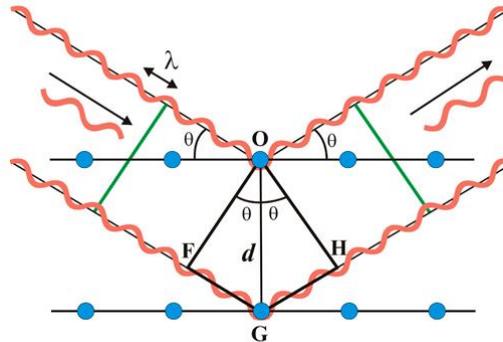


Figura 16. Difracción de Rayos X en un cristal (Ley de Bragg) <sup>(30)</sup>

La reflexión de haces será cooperativa si la suma de los fragmentos FG y GH es un número entero (n) proporcional a  $\lambda$ . <sup>(30)</sup>

$$FG + GH = n\lambda \quad (1)$$

Siendo  $FG = GH$  y  $d \text{ sen } \theta = FG$

Se obtiene así la Ley de Bragg

$$2 d \text{ sen}\theta = n\lambda \quad (2)$$

#### *Difracción de Rayos X en monocristal*

En un cristal los átomos se encuentran de manera ordenada y periódica, formando así la celdilla unidad<sup>2</sup> con unos elementos de simetría característicos. El espacio cristalino se puede representar mediante un conjunto de familias de planos paralelos equidistantes, los puntos de corte del plano con los ejes permiten deducir los índices de Miller (hkl).

La difracción de Rayos X en monocristal se basa en la medida de la red cristalina de un único cristal de la muestra. Esta información se obtiene mediante la red recíproca creada a través de la difracción del cristal. Esta red es recíproca de la red cristalina real, ya que se obtiene mediante la transformada de

---

<sup>2</sup> Unidad mínima repetitiva de átomos o moléculas de un cristal

Fourier de la misma, ya que se forma a partir de vectores  $hkl$  perpendiculares a cada familia de planos paralelos de la red real. <sup>(30)</sup>

Siendo  $\underline{\sigma}_{hkl}$  un vector perpendicular al plano,  $d_{hkl}$  el espaciado interplanar y  $d'_{hkl}$  el vector de posición de un punto sobre el plano  $n$  de la familia de planos paralelos (siendo este un número entero  $n$  de distancias interplanares), se verifica pues:

$$(\underline{\sigma}_{hkl}) \cdot (\underline{d}'_{hkl}) = (1/d_{hkl}) \cdot (n \cdot d_{hkl}) = n \quad (3)$$

Entre dos planos paralelos consecutivos se cumple  $|\underline{\sigma}_{hkl}| d_{hkl} = 1$ . Para mantener este producto constante si tomamos un vector  $n$  veces mayor, el espaciado será ese número de veces mayor. Se verifica entonces que los vectores normales son recíprocos a los espacios interplanares, formándose así la red recíproca.

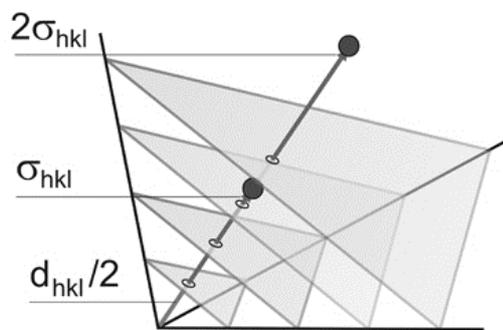


Figura 17. Relación recíproca entre  $\sigma_{hkl}$  y  $d_{hkl}$  (30)

En la Figura 18 se observa una relación esquematizada entre una celdilla directa y recíproca en la que se define un nuevo vector de posición definido por  $\sigma_{hkl} = h a^* + k b^* + l c^*$

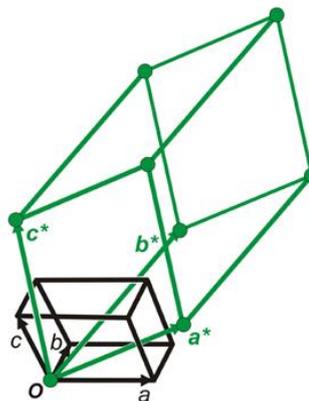


Figura 18. Relación entre la red real (negro) y la red recíproca (verde) <sup>(30)</sup>

El espacio real, densidades electrónicas, y el recíproco, factores de estructura, se relacionan entre sí mediante la siguiente expresión (transformada de Fourier):

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{-\infty}^{+\infty} |F(hkl)| \cdot e^{-2\pi i [hx+ky+lz-\phi(hkl)]} \quad (4)$$

Siendo:

$\rho(xyz)$  la densidad electrónica en el espacio real,  $F(hkl)$  las ondas resultantes de la dispersión de todos los átomos en cada una de las direcciones (factores de estructura),  $h$ ,  $k$  y  $l$  son los índices de Miller de las reflexiones y  $e^{-2\pi i[hx+ky+lz-\phi(hkl)]}$  el término de fase, donde la indeterminación de  $\phi(hkl)$  se conoce como problema de las fases en cristalografía. Se denomina así a la dificultad de medir experimentalmente el desfase de las ondas ( $\phi(hkl)$ ).<sup>(30)</sup>

La dispersión de los Rayos X depende de la densidad electrónica  $\rho(x,y,z)$ , una función del espacio real, mientras que la intensidad de la difracción observada depende del factor de estructura  $F(hkl)$ , el cual depende del factor de dispersión atómico ( $f_j$ ) y se define de la siguiente manera:

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^n f_j \exp(2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)) \quad (5)$$

En el proceso experimental un detector mide las intensidades  $I(hkl)$ , las cuales están directamente relacionadas con el módulo de  $F(hkl)$ , por lo que estos se pueden calcular con una simple operación matemática.

$$I(hkl) \propto |F(hkl)|^2 \quad (6)$$

#### *Difracción de Rayos X en polvo*

El método de difracción de polvo de Rayos X es un método analítico que es capaz de proporcionar información cualitativa y cuantitativa sobre las fases cristalinas en una muestra sólida.

Se basa en la utilización de una radiación monocromática y en la desorientación de los distintos cristales obteniéndose un espectro que refleja las distintas fases cristalinas que la componen y su orientación preferente.

Para aplicar este método debe existir la desorientación de los distintos cristallitos que forman la muestra, razón por la cual el sólido se convierte en un polvo cristalino que genera unos conos de difracción que se registran en un detector, mono o bidimensional, formando un difractograma, cuyo registro consta de una serie de máximos de intensidad distribuidos en función de los valores angulares, dando información de las intensidades de las reflexiones.<sup>(31)</sup> En nuestro trabajo este método se utilizará para determinar la pureza de la muestra, así como la posible presencia de diferentes fases cristalinas en el medio (cristales de nicotinamida o ibuprofeno independientes)

#### *Método de Rietveld*

Es el método más potente para estudiar la estructura de materiales policristalinos, ya que utiliza toda la información solapada en los patrones de difracción en polvo. Se basa en un ajuste de parámetros del difractograma mediante un proceso iterativo, minimizando las diferencias entre el

modelo estructural e instrumental cristalográfico y los datos experimentales de difracción, por mínimos cuadrados. <sup>(29)</sup>

La intensidad calculada se define como:

$$y_{ic} = s \sum_k m_k L_k |F_k|^2 G(\Delta\theta_{ik}) + y_{ib} \quad (7)$$

Siendo  $s$  un factor de escala,  $m_k$  es un factor de multiplicidad,  $L_k$  es el factor de polarización de Lorentz para la reflexión  $k$ ,  $F_k$  es el factor estructura y  $G(\Delta\theta_{ik})$  la función de perfil de reflexión. <sup>(31)</sup>

### 1.5.2. Análisis térmico

Se refiere como análisis térmico al conjunto de técnicas en las que una propiedad física de una sustancia se mide en función de la temperatura mientras la muestra se somete a un programa de temperatura controlada.

Atendiendo a la propiedad que queramos estudiar, estableceremos unas características concretas. A continuación, se describirán aquellas técnicas que tienen relevancia en este estudio.

Termogravimetría (TG): Se mide el cambio de la masa de una sustancia en función de la temperatura mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlada. Se representa el descenso de masa frente a la temperatura o tiempo, de manera creciente.

Análisis térmico diferencial (DTA): Se mide la diferencia de temperatura entre la muestra a analizar y un material inerte de referencia y se representa esa diferencia frente a la temperatura o tiempo de análisis.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): El calor transmitido entre la muestra y un material de referencia se mide y se representa frente a la temperatura o tiempo de análisis.

Análisis termomecánico (TMA/SDTA): Se mide la deformación de una sustancia bajo carga no oscilatoria en función de la temperatura mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlada. <sup>(32)</sup>

## 2. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es la obtención de cocristales de ibuprofeno-nicotinamida mediante el proceso de evaporación de disolventes para obtener así cristales de tamaño y pureza adecuados para su posterior análisis estructural por difracción de Rayos X de monocristal y en polvo. Se determinarán, asimismo, otras propiedades fisicoquímicas de las fases cristalinas obtenidas. Los

resultados obtenidos se compararán con los encontrados en la bibliografía, con el objetivo de obtener resultados de igual o mejor calidad.

### 3. Procedimiento experimental

#### 3.1. Metodología

##### 3.1.1. Materiales, instrumental y reactivos

###### Materiales

- Viales de 3 mL de cristal con tapa de rosca
- Tubos de ensayo
- Micropipeta de 1000 µL
- Mortero de Ágata

###### Instrumental

- Balanza analítica
- Pistola de aire caliente
- Difractómetro de Rayos X Monocristal (Rigaku - Oxford Diffraction Gemini-S diffractometer)
- Difractómetro de Rayos X de Polvo (Panalytical X'Pert)
- Microscopio Olympus SZX12
- Termobalanza TGA/SDTA 851<sup>e</sup> y DSC 822<sup>E</sup> Mettler
- Software – programas informáticos (véase apéndice 7.4 )Software – programas informáticos utilizado

###### Reactivos

- Nicotinamida
- (S)- (+)- Ibuprofeno pureza > 98%
- (R,S)-(+)-ibuprofeno pureza > 98%
- Disolventes: Etanol, metanol, acetonitrilo, Dimetilformamida, 1-propanol, dicloroetano, acetona y H<sub>2</sub>O

#### 3.2. Estudios de solubilidad

En distintos tubos de ensayo se estudia la solubilidad de una mezcla equimolar 1:1 de ibuprofeno y nicotinamida en polvo tras ser triturada en un mortero, para ello se disuelven pequeñas cantidades de peso variable de la mezcla en un volumen reducido de disolvente. Se trata de una primera

aproximación a la solubilidad para descartar aquellos disolventes en los que los compuestos son claramente insolubles.

De estas pruebas se obtuvieron los mejores resultados de solubilidad en metanol, etanol, 1-propanol y H<sub>2</sub>O. Estos dos últimos deben estar a temperatura superior a la ambiente para su completa disolución, por lo que fue necesario utilizar una pistola de aire caliente, siempre en condiciones térmicas inferiores a la temperatura de ebullición del disolvente. En el caso de la disolución acuosa, esta se vuelve turbia cuando se enfría.

La solubilidad del sólido se puede predecir conocida la polaridad de los disolventes utilizados, la muestra posee grupos polares como son un grupo ácido y un grupo amida, por lo que se disolverá mejor en disolventes polares y aquellos con los que pueda establecer interacciones. Los disolventes utilizados en orden creciente de polaridad con su correspondiente valor de la constante dieléctrica (33) son: dicloroetano (9.1) < 1-propanol (20.1) < acetona (21) < acetonitrilo (37.5) < dimetilformamida (38) < etanol (24.3) < metanol (32.6) < agua (78.5).

### 3.3. Cristalización por evaporación lenta

#### Sistema (S)-ibuprofeno-nicotinamida

Se pesaron cantidades equimoleculares 1:1 de ibuprofeno y nicotinamida y tras ser triturados en un mortero, se pesa la misma cantidad de la mezcla en los distintos viales y se disuelve con 2 mL de cada uno de los disolventes escogidos en el proceso de selección descrito anteriormente.

Disolvente	Volumen disolvente (μL)	(S) Ibuprofeno-nicotinamida (g)
Etanol	2000(2)	0.500 (1)
Metanol	2000(2)	0.502 (1)
Acetonitrilo (ACN)	2000(2)	0.501 (1)
Dimetilformamida (DMF)	2000(2)	0.500 (1)
1-propanol	2000(2)	0.507 (1)
Dicloroetano (DCE)	2000(2)	0.210 (1)
Acetona	2000(2)	0.503 (1)

Tabla 1. Cantidades utilizadas para la cristalización del cocrystal (S)-ibuprofeno-nicotinamida

Se observó que la muestra no era soluble ni en ACN ni en DCE incluso calentando con una pistola de calor, por lo que estas muestras no se someterán a un estudio posterior.

Los sólidos obtenidos se observaron bajo el microscopio para comprobar la presencia de monocristales y seleccionar los especímenes óptimos para su estudio por difracción de Rayos X de monocristal. Sin embargo, en estos experimentos la mayoría del material cristalino obtenido resultaron en cristales muy pequeños o policristales (cristales maclados) como los que se muestran en

la Figura 19, los cuales no son adecuados para su análisis. Estos resultados son esperables de acuerdo con los antecedentes descritos en la bibliografía consultada.



Figura 19. Cristales de baja calidad, con presencia de maclas

#### Sistema (R,S)- ibuprofeno-nicotinamida

Se pesaron cantidades equimoleculares 1:1 de ibuprofeno y nicotinamida y tras ser triturados con un mortero se pesa la misma cantidad de la mezcla en los distintos viales y se añaden a 3 mL del disolvente correspondiente. En algunos disolventes como 1-propanol, acetona, DCE y acetonitrilo no se observó una completa disolución, incluso elevando la temperatura hasta el punto de ebullición.

Disolvente	Volumen disolvente ( $\mu\text{L}$ )	(R,S) Ibuprofeno-nicotinamida (g)
Acetona	3000(3)	0.518 (1)
Metanol	3000(3)	0.512 (1)
Etanol	3000(3)	0.500 (1)
Propanol	3000(3)	0.516 (1)
DMF	3000(3)	0.504 (1)

Tabla 2. Cantidades utilizadas para la cristalización del cocrystal (R,S)-ibuprofeno-nicotinamida

En esta serie de experimentos, los resultados de la cristalización producen cristales de mejor calidad e independientes como se muestra en Figura 20. De ellos se seleccionan en el microscopio los que presentan características (tamaño, transparencia, ausencia de maclas, geometría) más adecuadas para la toma de datos de difracción.



Figura 20. Cocristales (R,S)- ibuprofeno-nicotinamida en metanol

De los cristales formados en metanol se seleccionó un cristal de dimensiones 0.43x0.13x0.11 mm<sup>3</sup> y se montó en un goniómetro de 4 círculos del difractómetro de monocristal Rigaku – Oxford Diffraction Gemini-S. Una vez obtenida una estructura cristalina, la muestra se molió y se depositó en un soporte de disco en el difractómetro de polvo Panalytical. En ambos análisis se utilizó radiación de cobre (CuK $\alpha$ ). Por último, 11,6190mg de la muestra se analizó térmicamente mediante una termobalanza TGA/SDTA y un DSC Mettler.

## 4. Tratamiento de resultados

### 4.1. Sistema (S)-ibuprofeno-nicotinamida

Se observa en el microscopio el sólido formado en el vial con disolventes metanol y dicloroetano, comprobando que eran cristales muy pequeños y maclados, lo que hace que no sean aptos para en análisis de monocristal.

Empleando etanol se obtuvieron valores para una posible celda unidad con una coincidencia del 47,52%, en el indexado, el cual es un valor poco fiable. Los valores de los parámetros la celda encontrados fueron los siguientes:  $a= 5.51 \text{ \AA}$ ;  $b= 12.12 \text{ \AA}$ ;  $c=112.25 \text{ \AA}$ ;  $\alpha= 90^\circ$ ;  $\beta=90^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$ , coincidiendo con una celda rómbica primitiva. Tras consultar la base de datos se observó que esta celda no corresponde a ninguna existente hasta el momento, posiblemente por el alto valor del parámetro  $c$ .

Cuando se analizaron los resultados del vial con disolvente 1-propanol se observaron unos cristales limpios y de buen tamaño, obteniendo los siguientes parámetros:  $a=3.99 \text{ \AA}$ ;  $b=15.65 \text{ \AA}$ ;  $c=9.39 \text{ \AA}$ ;  $\alpha= 89.4^\circ$ ;  $\beta=99.6^\circ$ ;  $\gamma=91.1^\circ$ , resultado que se corresponde con la celda monoclinica primitiva reportada para la fase Nic 1 <sup>(21)</sup>.

Finalmente se analizó el sistema con disolvente acetona, para el cual resultó una situación similar a la anterior; unos cristales razonablemente limpios, pero con los siguientes parámetros de celda:  $a=3.96 \text{ \AA}$ ;  $b=74.38 \text{ \AA}$ ;  $c=15.62 \text{ \AA}$ ;  $\alpha= 90.13^\circ$ ;  $\beta=90.21^\circ$ ;  $\gamma=90^\circ$ , con una celda rómbica primitiva. Como se puede observar el valor de  $b$  es diferente del anterior y muy alto, lo que nos indica que el cristal está maclado, no obstante, de los valores obtenido para los parámetros  $a$  y  $c$ , se puede deducir que la estructura cristalizada es la Nic 1 <sup>(21)</sup>, pero el cristal podría no ser propiamente un monocristal.

Se determinó que la formación del cocrystal con el compuesto enantiómericamente puro es difícil de obtener y en las condiciones empleadas la nicotinamida cristaliza antes de interactuar con el ibuprofeno.

#### 4.2. Sistema (R,S)-ibuprofeno-nicotinamida. Descripción estructural del cocrystal.

DRX monocristal

Mediante el análisis de los datos Rayos X de monocristal se ha conseguido resolver la estructura cristalina del cocrystal estudiado, cuya unidad asimétrica se puede observar en la Figura 22. Se observa que se corresponde con la descrita por la bibliografía citada anteriormente.

Los parámetros de la celda descritos correspondientes a un 57.29% del indexado son:  $a= 5.5424$  (4) Å;  $b=11.8345$  (8) Å;  $c=56.460$  (3) Å;  $\alpha= 90^\circ$ ;  $\beta= 90^\circ$ ;  $\gamma= 90^\circ$ , que se corresponden con la celda rómbica publicada.

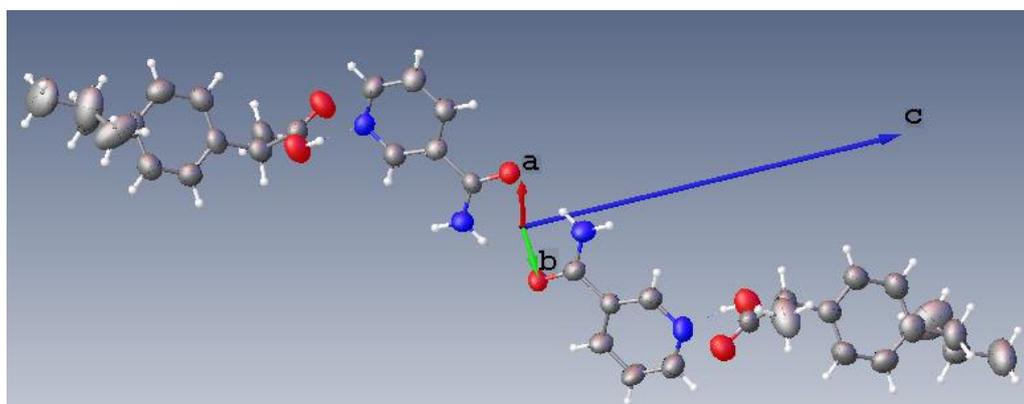


Figura 21. Unidad asimétrica presente en el cocrystal

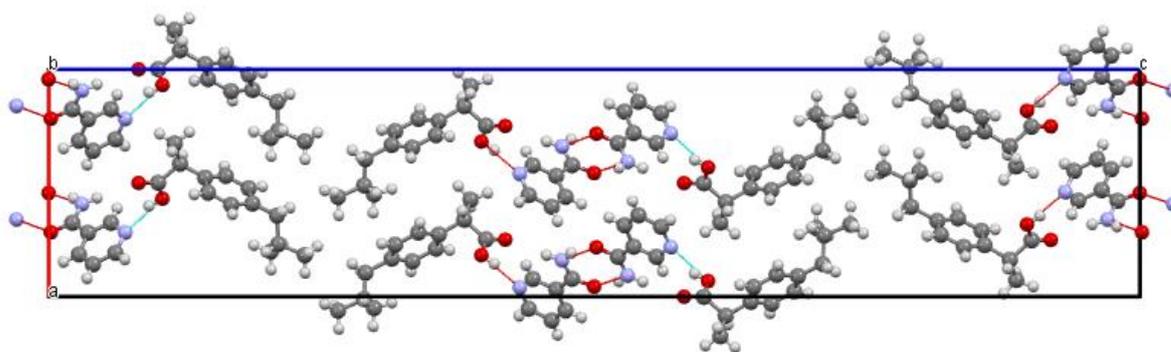


Figura 22. Celda unidad eje b cocrystal

La celda unidad consta de 8 moléculas de ibuprofeno y 8 moléculas de nicotinamida. El cocrystal sigue un empaquetamiento definido en zigzag de las moléculas a lo largo del eje b, estableciendo capas paralelas a lo largo del eje c, que se puede observar en la Figura 23.

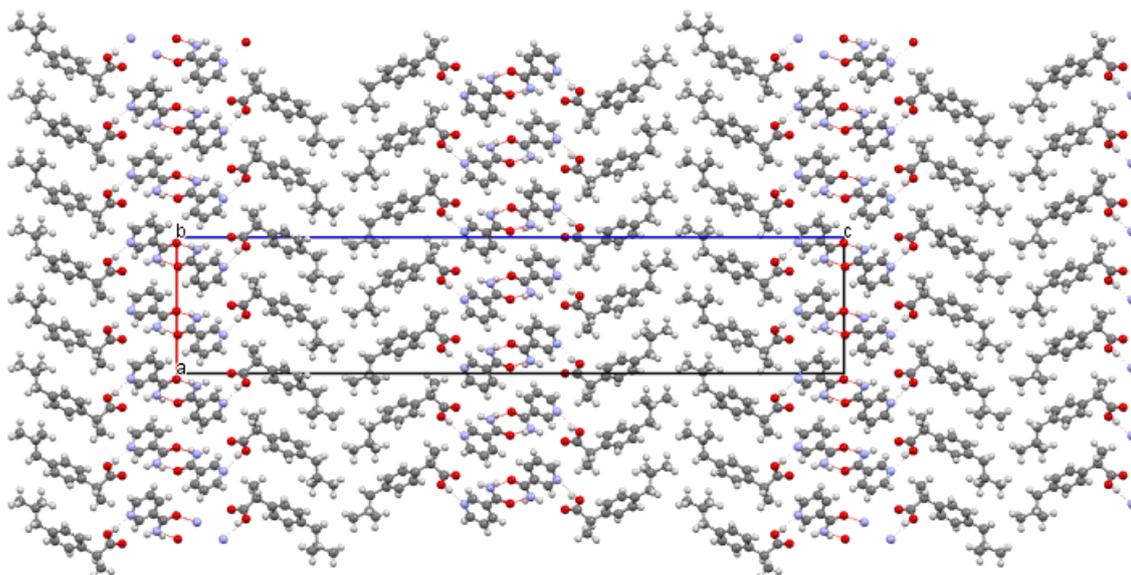


Figura 23. Empaquetamiento del cocrystal visto desde el eje b

Ambas moléculas establecen interacciones por puentes de hidrógeno entre ellas, a través de sus átomos electronegativos como el oxígeno y el nitrógeno, siendo estas interacciones fundamentales para la estabilización de la estructura. Como podemos observar en la Figura 24 se establecen interacciones ibuprofeno-nicotinamida, así como nicotinamida-nicotinamida.

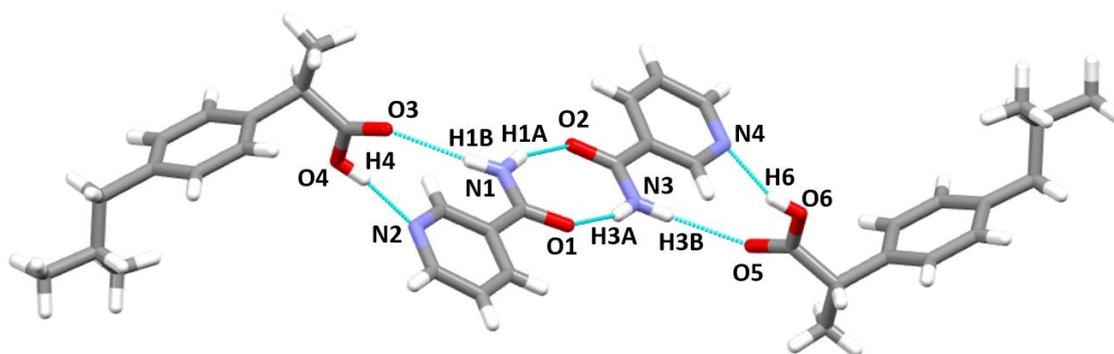


Figura 24. Interacciones por puentes de hidrógeno presentes

Los valores obtenidos para las distancias de los enlaces de hidrógeno se muestran en la Tabla 3 y se compran con los ya publicados en la referencia consultada en el Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC: SODDIZ01). Se puede observar que los enlaces estudiados para nuestro cocrystal tienen una clara coincidencia con los reportados previamente.

Donor-H....Aceptor	Códigos de simetría	D...H	H...A	D...A	D – H...A
N1-H1A...O2	x, y, z	0.86 (7)	2.12 (5)	2.95(9)	163,3 (5)
		0.87*	2.10*	2.939*	162.5*
N1-H1B...O3	x, -1+y, z	0.86 (6)	2.28 (7)	3.13(1)	167.3 (5)
		0.87*	2.25*	3.101*	166.7*

N3-H3A...O1	x, y, z	0.86 (7) 0.87*	2.910 (9) 2.06*	2.66(1) 2.905*	165.7(5) 164.5*
N3-H3B...O5	x, y-1, z	0.860(7) 0.87*	2.291(7) 2.25*	3.13(1) 3.092*	164.4(5) 164.1*
O4-H4...N2	x, ,y, z	0.820(7) 0.83*	1.852(8) 1.86*	2.66(1) 2.682*	170.6(5) 173.2*
O6-H6...N4	x, y, z	0.820(7) 0.83*	1.890(9) 1.82*	2.68(1) 2.624*	160.1(6) 164.4*

Tabla 3. Enlaces de hidrógeno presentes

\* Solhe F. Alshahateet (2010) Synthesis and Supramolecularity of Hydrogen-Bonded Cocrystals of Pharmaceutical Model *Rac*-Ibuprofen with Pyridine Derivatives, Molecular Crystals and Liquid Crystals, (533), 152-161, DOI: [10.1080/15421406.2010.526557](https://doi.org/10.1080/15421406.2010.526557)

Los datos de ángulos y tablas de todos los enlaces presentes entre las moléculas se indican en las tablas presentes en Apéndices.

#### DRX de polvo

Este análisis se ha realizado con la finalidad de determinar el grado de pureza y homogeneidad de la muestra, ya que en el análisis de Rayos X de monocristal se ha analizado un solo cristal de todos los presentes en la muestra, y podría no ser representativo.

En el difractograma de polvo se representa la intensidad de los picos de difracción en función del ángulo  $2\theta$ . Para comprobar la homogeneidad y pureza de la muestra se superponen los picos obtenidos por el difractómetro de polvo con los datos calculados previamente a partir del análisis de monocristal. Para que ambos diagramas representen la misma estructura deben mostrar coincidencias en la posición de los picos, la forma y la intensidad.

En la figura 24 se muestra el resultado de la aplicación de un procedimiento de pattern-matching con la información de los datos de difracción de monocristal.

El  $R_{wp}$  (factor residual) es la diferencia de intensidades integradas entre los picos observados y los calculados, cuyo valor óptimo sería de 0, considerándose un valor aceptable en torno a 10. Un  $R_{wp}$  de 14,85 nos indica un ajuste aceptable, con los datos obtenidos podemos considerar que nuestra muestra es homogénea y pura, ya que el difractograma experimental puede reproducirse con los datos de las reflexiones observadas en el experimento de monocristal.

$$R_{wp}(\%) = 100 \sqrt{\frac{\sum w_i (y_i - y_{i(ci)})^2}{\sum w_i y_i^2}} \quad (8)$$

Donde  $w_i$  es el peso asignado a cada punto mirad que significa esto,  $y_i$  y  $y_{i(ci)}$  son la intensidad experimental y calculada respectivamente en el punto  $i$  del patrón de difracción.

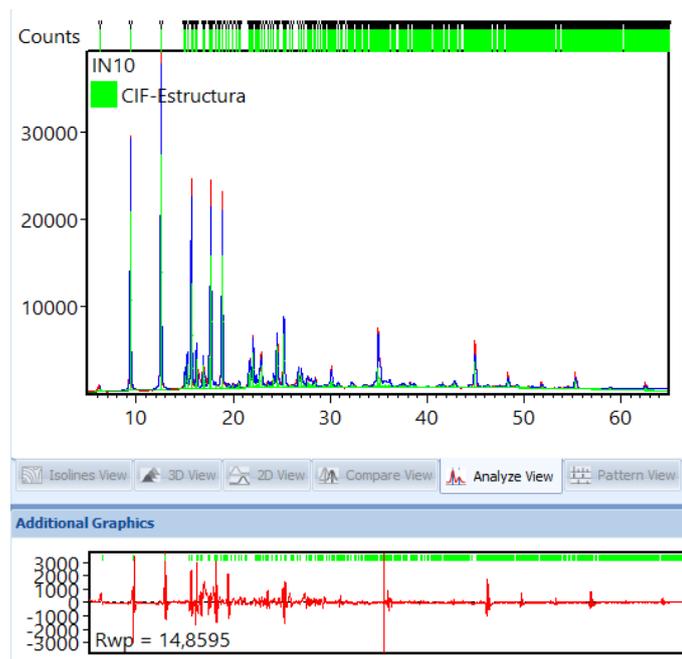


Figura 25. Resultado de la aplicación del método *pattern-matching* al difractograma experimental

### Análisis térmico

Con la finalidad de determinar el comportamiento de la muestra con la temperatura se realizaron análisis térmicos de termogravimetría (TG), termogravimetría derivativa (DTG) y diferencial (DSC). Se empleó una rampa de calentamiento con una temperatura inicial de 25°C durante 5 minutos y una rampa de temperatura de 10°C/min con una corriente de N<sub>2</sub> de 50L/min.

La muestra es estable hasta los 170°C; a partir de esa temperatura comienza la descomposición, proceso que se completa a los 300°C. La pérdida de masa prácticamente del 100% al final del proceso. La curva DTG (roja) muestra una sola etapa que es la correspondiente a la descomposición del cocrystal. En la curva SDTA (azul) se observa un pico endotérmico (hacia abajo) en una zona donde no hay pérdida de masa. Este pico se corresponde con la fusión del cocrystal (94°C).

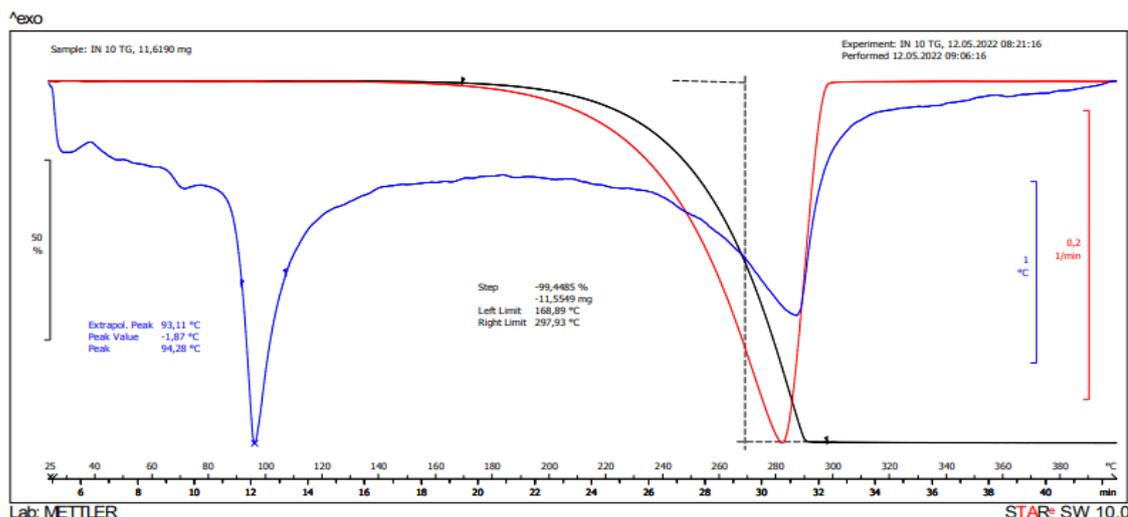


Figura 26. Curvas de los análisis TG (negra), DTG (roja) y SDTA (azul) del cocrystal

La curva DSC muestra al principio un pico endotérmico muy pequeño; puede ser debido a la pérdida de humedad. Después aparece el pico endotérmico de fusión (89,5°C, entalpía de 126,3 J/g). Esta temperatura es muy aproximada a la obtenida en la curva SDTA, siendo más fiable la obtenida en la curva DSC ya que esta técnica es mucho más sensible en la detección de fenómenos entálpicos. La curva SDTA da valores semicuantitativos, nunca cuantitativos.

A temperaturas más elevadas aparece una banda ancha que se corresponde con la descomposición del compuesto; esta banda aparece entre 270-300°C con un valor de entalpía de 536,7 J/g.

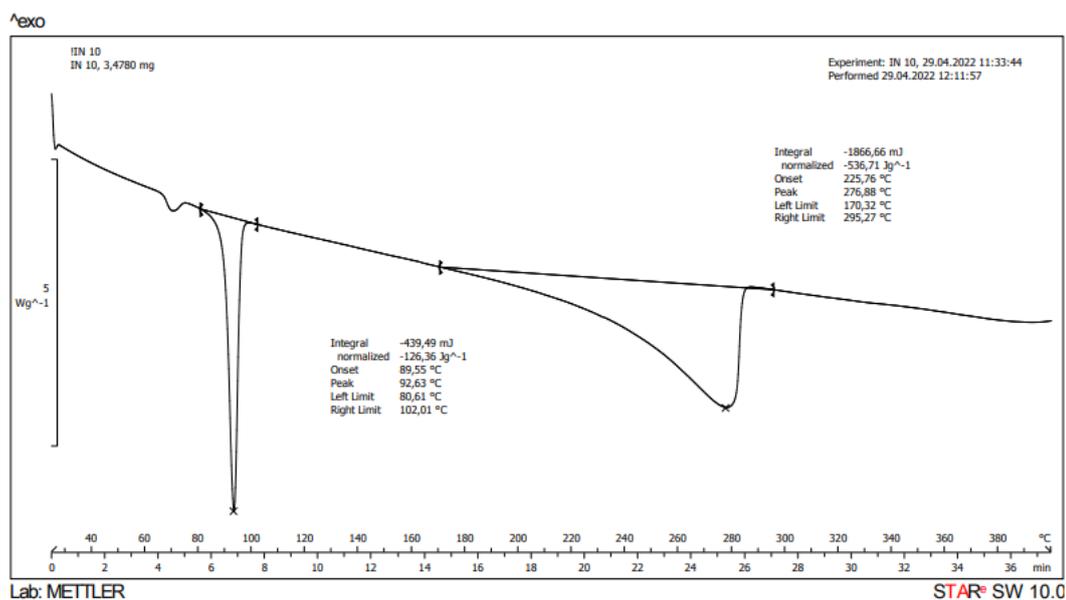


Figura 27. Curva DSC del cocrystal

## 5. Conclusiones

En este estudio se han explorado, mediante el procedimiento de cocrystalización evaporativa, varias vías de obtener un cocrystal de ibuprofeno-nicotinamida.

En primer lugar, se utilizó el enantiómero (S)-ibuprofeno, no obteniéndose los resultados deseados en ninguno de los casos, pues los cristales generados no eran de buena calidad y aquellos que se pudieron analizar por difracción de monocristal dieron como resultado la celda unidad de la nicotinamida o celdas unidad relacionadas.

Un cocrystal se obtuvo finalmente mediante la disolución de (R,S)-ibuprofeno y nicotinamida en metanol, obteniéndose una celda rómbica con los siguientes parámetros cristalográficos  $a= 5.5424 (4) \text{ \AA}$ ;  $b=11.8345(8) \text{ \AA}$ ;  $c=56.460(3) \text{ \AA}$ ;  $\alpha= 90^\circ$ ;  $\beta= 90^\circ$ ;  $\gamma= 90^\circ$ . Se determinaron las interacciones de hidrógeno presentes en el cocrystal comparándolas con las ya publicadas y determinando que coinciden claramente, y proporcionan unos datos cristalográficos de calidad comparable. Mediante la difracción de Rayos X de polvo se estudió la muestra en su totalidad y mediante un ajuste de *pattern-matching* se pudo determinar pureza y homogeneidad de la muestra del cocrystal (R,S)-ibuprofeno y nicotinamida. Mediante los análisis térmicos se determinó que al aumentar la temperatura la fase cristalina no varía, por lo que no presenta polimorfismo y es estable hasta  $290^\circ\text{C}$ , temperatura a la que se descompone perdiendo el 99,45% de su masa.

Durante el desarrollo de este trabajo autónomo se cumple con el objetivo de demostrar las habilidades y aptitudes obtenidas a lo largo de los cursos de grado. Ello ha permitido su planificación y desarrollo y, al mismo tiempo, adquirir una experiencia nueva de trabajo personal más cercano a la investigación o al trabajo que se desarrolla en la industria farmacéutica.

## 6. Referencias

### Artículos y libros

1. *Pharmaceutical Cocrystals: Along the Path to Improved Medicines*. **Zaworotko, M., y otros.** 2015, ChemComm, Vol. 52, págs. 640-655.
2. *A Survey of Cocrystals Reported Prior to 2000*. **Stahly, G. Patrick.** 2009, Crystal Growth & Design, Vol. 9, págs. 4212- 4229.
3. *Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application*. **Kavanagh, Oisín N. , y otros.** s.l. : Drug Discovery Today, 2019, Vol. 24, págs. 726-804.
4. *Creating Cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications*. **Karimi-Jafari, Maryam, y otros.** 2012, Crystal Growth & Design, Vol. 18, págs. 6370-6387.
5. *Farmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications*. **Guo, Minshan, y otros.** 2021, Acta Pharmaceutica Sinica B, Vol. 11, págs. 2537-2564.
6. *MCR-ALS analysis of IR spectroscopy and XRD for the investigation of ibuprofen - nicotinamide cocrystal formation*. **Ishihara, Sae , Hattori, Yusuke y Makoto, Otsuka.** 5, s.l. : Spectrochimica Acta, 2019, Vol. 221, págs. 117-142.
7. *Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges*. **Vioglio, Paolo Cerreia, Chierotti, Michele R. y Gobetto, Roberto.** 2017 : Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 117 , págs. 86-110.
8. *Simultaneously Improving the Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide*. **Chow, Shing Fung, y otros.** 2012, Pharmaceutial research, Vol. 29, págs. 1857-1865.
9. *Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188*. **Newa, Madhuri, y otros.** 2007, International journal of pharmaceutics, Vol. 343, págs. 228-237.
10. *Cocrystal of Ibuprofen–Nicotinamide: Solid-State Characterization and In Vivo Analgesic Activity Evaluation*. **Yuliandra, Yori, y otros.** 2018, Scientia pharmaceutica, Vol. 8, págs. 23-33.
11. *Chirality-Dependent Friction of Bulk Molecular Solids*. *Langmuir*. **Yang, Dian y Cohen, Adam E.** 2014, Langmuir, Vol. 30, págs. 9972-9976.
12. *Solid State NMR Characterization of Ibuprofen:Nicotinamide Cocrystals and New Idea for Controlling Release of Drugs Embedded into Mesoporous Silica Particles*. **Skorupska, Ewa, Sławomir, Kazmierski y Potrzebowski, Marek J.** s.l. : Molecular Pharmaceutics, 2017, Vol. 14, págs. 1800-1810.
13. *Effect of drug chirality on the skin permeability of ibuprofen*. **Cilurzo, F., y otros.** 2010, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 386, págs. 71-76.

14. *The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen*. **Bogdan, Andrew R, y otros.** 45, s.l. : Angewandte Chemie International Edition, 2009, Vol. 48, págs. 8549-8550.
15. *Structure of (S)-(+)-Ibuprofen*. **Freer, Andrew A.** s.l. : Acta Cryst, 1993, Vol. 49, págs. 1378-1380.
16. *Refinement of Ibuprofen at 100 K by Single-Crystal Pulsed Neutron Diffraction*. **Shankland, Norman, y otros.** s.l. : Acta Cryst., 1997, Vol. 53, págs. 951-954.
17. *Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction*. **Derollez, Patrick, y otros.** s.l. : Acta Crystallographica, 2010, Vol. 1, págs. 76-80.
18. *High-Pressure Crystallization and Structural Transformations in compressed R,S-Ibuprofen*. **Ostrowska, Kinga , Kropidłowska, Magdalena y Katrusiak, Andrzej.** s.l. : Crystal growth & design, 2015, Vol. 15, págs. 1512-1517.
19. *Novel synthesis of nicotinamide derivatives of cytotoxic properties*. **Girgis, Adel S., Hosni, Hanaa M. y Barsoum, Flora F.** s.l. : Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 14, págs. 4466–4476.
20. *The co-crystal of two GRAS substances: (citric acid)-(nicotinamide). Formation of four hydrogen bonding heterosynthons in one co-crystal*. **Lemmerer, Andreas y Bernstein, Joel.** s.l. : The Royal Society of Chemistry, 2010, Vol. 12, págs. 2029-2033.
21. *The Crystal Structure of Nicotinamide*. **Wright, W. B. y King, G. D. S.** s.l. : Acta Cryst., 1954, Vol. 7, págs. 283- 288.
22. *New polymorphs of isonicotinamide and nicotinamide*. **Li, Jinjing , Bourne, Susan A. y Caira, Mino R.** 2011, Chem. Commun., Vol. 47, págs. 1530–1532.
23. *Cocrystal architecture and properties: design and building of chiral and racemic structures by solid–solid reactions*. **Friščić, Tomislav y Jones, William.** 2007, Faraday discussions, Vol. 136, págs. 167-178.
24. *Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients*. **Berry, David J., y otros.** 5, s.l. : Crystal Growth & Design, 2008, Vol. 8, págs. 1697-1712.
25. *Cocrystallization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion*. **Dhumal, R. S., y otros.** s.l. : Pharm. Res., 2010, Vol. 12, págs. 2725-2733.
26. *Current directions in co-crystal growth*. **Blagden, Nicholas, y otros.** 10, 2008, New Journal of Chemistry, Vol. 32, págs. 1659-1672.
27. *Simultaneous formation and micronization of pharmaceutical Cocrystals by Rapid Expansion of supercritical solutions (RESS)*. **Müllers, Katrin C., Paisana, Maria y Wahl, Martin A.** 2014, Pharmaceutical Research, Vol. 32, págs. 702-713.
28. *Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals*. **Izutsu, Ken-ichi , y otros.** s.l. : Chem. Pharm., 2016, Vol. 64, págs. 1421-1430.

29. **Faraldos, Marisol y Goberna, Consuelo.** *Técnicas de análisis y caracterización de materiales* . 2º. s.l. : CSIC, 2011. págs. 482-485.

31. **Giacovazzo, C., y otros.** *Fundamentals of Crystallography*. s.l. : Oxford University Press, 1992.

32. *Nomenclature in thermal analysis, part IV.* Mackenzie, R. C. . s.l. : Elsevier, 1979, *Thermochimica Acta*, Vol. 28, págs. 1-6.

Páginas y sitios web

30. [En línea] 19 de 04 de 2022. <https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/index.html>.

33. LibreTexts. [En línea] 02 de 06 de 2022. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Organic\\_Chemistry\)/Fundamentals/Intermolecular\\_Forces/Polar\\_Protic\\_and\\_Aprotic\\_Solvents](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Fundamentals/Intermolecular_Forces/Polar_Protic_and_Aprotic_Solvents).

## 7. Apéndices

### 7.1. Datos cristalográficos sobre la estructura del cocrystal

Fórmula empírica	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Peso molecular	328.40
Temperatura/K	293 (1)
Sistema cristalino	orthorhombic
Grupo espacial	Pca2 <sub>1</sub>
a/Å	11.8345(8)
b/Å	5.5424(4)
c/Å	56.460(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/Å <sup>3</sup>	3703.3(4)
Z	8
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.178
μ/mm <sup>-1</sup>	0.644
F(000)	1408.0
Tamaño del cristal/mm <sup>3</sup>	0.43x0.13x0.11
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
Rango de recolección de datos 2θ/°	6.262 to 150.144
Rango de índices	-14 ≤ h ≤ 14, -6 ≤ k ≤ 4, -69 ≤ l ≤ 66
Reflexiones recolectadas	14774
Reflexiones independientes	6635 [R <sub>int</sub> = 0.0441, R <sub>sigma</sub> = 0.0519]
Datos/restricciones/parámetros	6635/1/442
Ajuste del modelo F <sup>2</sup>	1.033
Índices R finales [I >= 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0837, wR <sub>2</sub> = 0.2150
Índices R finales [all data]	R <sub>1</sub> = 0.1155, wR <sub>2</sub> = 0.2569
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.37/-0.30
Flack parameter	1.4(8)

Tabla 4. Parámetros cristalográficos del cocrystal

### 7.2. Distancias y ángulos de enlace del cocrystal

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
O1	C1	1.23(1)	O2	C20	1.24(1)
N1	C1	1.32(1)	N3	C20	1.33(1)
C1	C2	1.52(1)	N4	C24	1.33(1)
N2	C5	1.36(1)	N4	C25	1.36(1)

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud/Å
N2	C6	1.31(1)	C20	C21	1.48(1)
C2	C3	1.38(1)	C21	C22	1.70(1)
C2	C6	1.39(1)	C21	C25	1.36(1)
C3	C4	1.35(1)	C22	C23	1.39(1)
C4	C5	1.38(1)	C23	C24	1.35(1)
O3	C7	1.21(1)	O5	C38	1.21(1)
O4	C7	1.32(1)	O6	C38	1.32(1)
C7	C8	1.53(1)	C26	C27	1.52(2)
C8	C9	1.50(1)	C26	C28	1.52(1)
C8	C10	1.54(1)	C26	C38	1.51(1)
C10	C11	1.37(1)	C28	C29	1.38(1)
C10	C19	1.37(1)	C28	C37	1.37(1)
C11	C12	1.41(1)	C29	C30	1.38(1)
C12	C13	1.36(1)	C30	C31	1.40(2)
C13	C14	1.57(2)	C31	C35	1.44(2)
C13	C18	1.37(1)	C31	C36	1.40(2)
C14	C15	1.42(2)	C32	C33	1.53(2)
C15	C16	1.54(2)	C32	C34	1.51(2)
C15	C17	1.44(2)	C32	C35	1.50(2)
C18	C19	1.39(1)	C36	C37	1.38(2)

Tabla 5. Distancias interatómicas del cocrystal

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo /°
O1	C1	N1	122.5(8)	C24	N4	C25	116.5(8)
O1	C1	C2	119.2(7)	O2	C20	N3	122.4(8)
N1	C1	C2	118.2(7)	O2	C20	C21	118.8(7)
C6	N2	C5	117.5(8)	N3	C20	C21	118.8(8)
C3	C2	C1	118.5(7)	C22	C21	C20	118.1(7)
C3	C2	C6	117.6(7)	C25	C21	C20	125.3(7)
C6	C2	C1	123.9(7)	C25	C21	C22	116.6(7)
C4	C3	C2	119.5(8)	C23	C22	C21	119.9(8)
C3	C4	C5	119.3(9)	C24	C23	C22	118.3(8)
N2	C5	C4	122.0(8)	N4	C24	C23	124.1(8)
N2	C6	C2	123.8(8)	C21	C25	N4	124.5(8)
O3	C7	O4	124.0(8)	C28	C26	C27	110.2(8)
O3	C7	C8	124.0(9)	C38	C26	C27	112.9(8)
O4	C7	C8	112.0(7)	C38	C26	C28	110.4(7)

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo /°
C7	C8	C10	108.3(7)	C29	C28	C26	120.2(8)
C9	C8	C7	112.3(8)	C37	C28	C26	122.1(8)
C9	C8	C10	114.7(8)	C37	C28	C29	117.6(9)
C11	C10	C8	120.7(7)	C30	C29	C28	120.9(9)
C11	C10	C19	118.4(8)	C29	C30	C31	123.1(9)
C19	C10	C8	120.8(8)	C30	C31	C35	121.0(1)
C10	C11	C12	120.4(9)	C36	C31	C30	114.0(1)
C13	C12	C11	121.2(9)	C36	C31	C35	125.0(1)
C12	C13	C14	123.0(1)	C34	C32	C33	109.0(1)
C12	C13	C18	118.0(1)	C35	C32	C33	111.0(1)
C18	C13	C14	119.0(1)	C35	C32	C34	114.0(1)
C15	C14	C13	118.0(1)	C31	C35	C32	117.0(1)
C14	C15	C16	111.0(1)	C37	C36	C31	123.0(1)
C14	C15	C17	120.0(1)	C28	C37	C36	121.1(9)
C17	C15	C16	116.0(1)	O5	C38	O6	123.3(9)
C13	C18	C19	121.5(9)	O5	C38	C26	125.5(9)
C10	C19	C18	120.8(9)	O6	C38	C26	111.2(8)

Tabla 6. Ángulos interatómicos del cocrystal

### 7.3. Geometría de la celda unidad descrita del cocrystal

Descripción de una celda rómbica

Una celda unidad rómbica se caracteriza por tener sus tres ángulos equivalentes e igual a  $90^\circ$  y sus tres lados distintos. Los distintos tipos se muestran en la Figura 28. Tipos de celdas unidad rómbicas

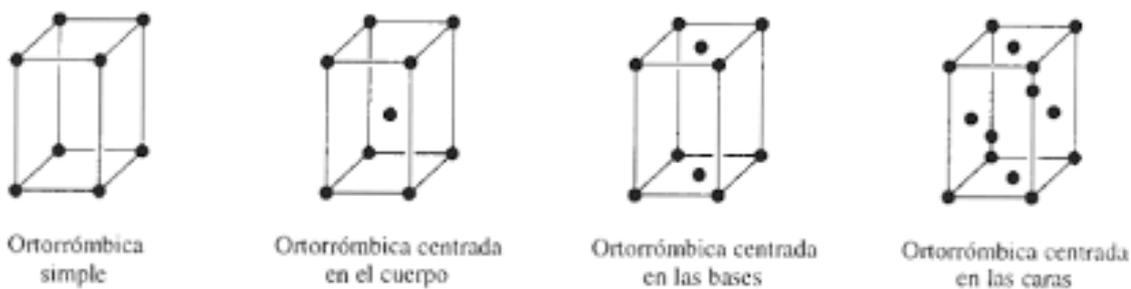


Figura 28. Tipos de celdas unidad rómbicas

Operaciones de simetría del grupo espacial  $Pca2_1$

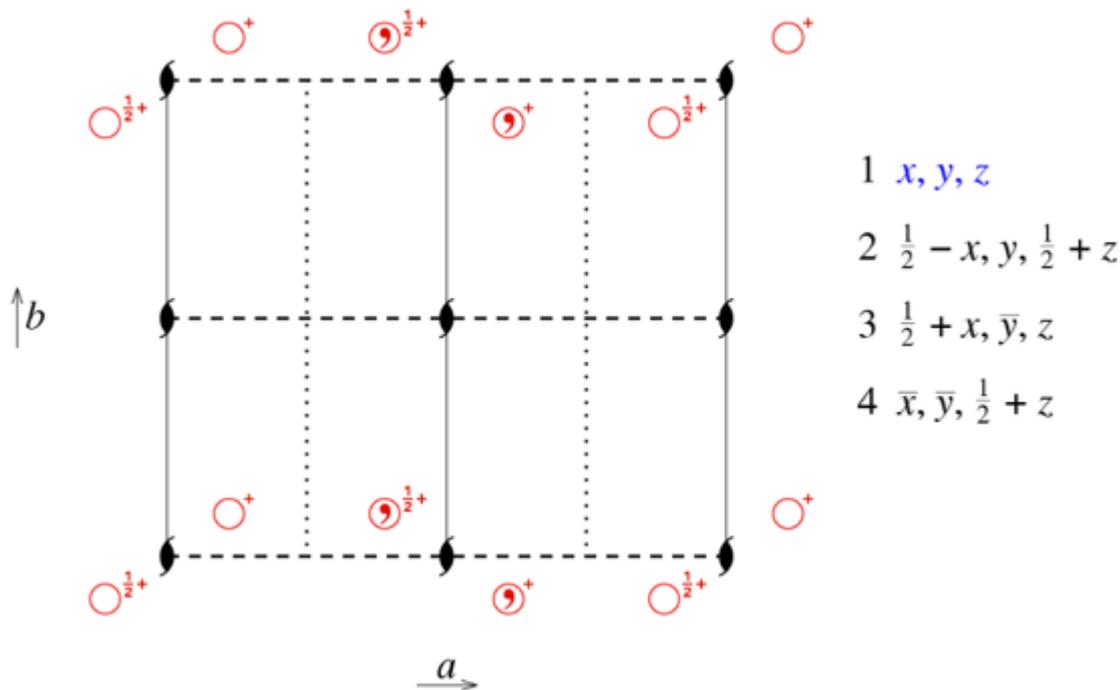


Figura 29. Operaciones de simetría del grupo espacial  $Pca2_1$

#### 7.4. Software – programas informáticos utilizados

- CrysAlis RED: software para obtener los datos de difracción de Rayos X monocristal Agilent. CrysAlisPro Data Collection and Processing Software for Agilent X-ray Diffractometers. Technol UK Ltd, Yarnton, Oxford, UK. 2014;44(0):1-53
- WinGX: Análisis y refinado de datos cristalográficos
- PARST95: Cálculo de distancias y ángulos incluido en WinGX  
Nardelli M. PARST95 - an update to PARST: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses. J. Appl. Cryst. 1995;28:659. doi:10.1107/S0021889895007138
- Olex 2-1.5: análisis de los parámetros de celda  
Dolomanov OV, Bourhis LJ, Gildea, RJ, Howard JAK, Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. J. Appl. Cryst. 2009;42:339-341
- ShetxIQt5: afinamiento de datos incluido en el programa Olex2  
Sheldrick GM. A Short History of SHELX. Acta Crystallogr Sect A Found Crystallogr. 2008;64(1):112-122.
- Mercury: visualización de estructura y empaquetamiento en 3D

Macrae CF, Edgington PR, McCabe P, Pidcock E, Shields GP, Taylor R, Towler M, van de Streek J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Cryst.* 2006;39:453–457. doi: 10.1107/S002188980600731X

- EnCIFer. Software para la consulta y edición de archivos de información cristalográfica (documentos .CIF ).

Allen FH, Johnson O, Shields GP, Smith BR, Towler M. CIF applications. XV. enCIFer: a program for viewing, editing and visualizing CIFs. *J. Appl. Cryst.* 2004; 37(2):335-338. doi.10.1107/S0021889804003528

- PANalytical X-Pert Data Viewer: datos de Difracción de Rayos X en polvo

- HighScore: procesado de los datos de difracción de Rayos X de polvo

Degen T, Sadki M, Born E, König U, Nénert G. The HighScore suite. *Powder Diffraction.* 2014; 29 (S2):S13-S18. doi:10.1017/S0885715614000840

- STAR SW 10.0. : procesado de los análisis térmicos