

son puentes de hidrógeno *de* *intra*-moleculares, muy débiles y que se rompen a una temperatura inferior a 0°. El puente de hidrógeno *inter*-moleculares de las H₂O (100°), en comparación con las H₂O (0-100°) y las H₂SO₄ (150-250°), puede atribuirse a mayor capacidad del hidrógeno para unirse al H₂O. Se ve a la vez se debe a su mayor solubilidad en mayor densidad eléctrica en comparación con S y Se.

Puentes de hidrógeno con O, N y S.

C y S. También hay algunas excepciones de los átomos de carbono y azufre, como en el caso de la ICH₃ y la ICH₂Cl, en los que el átomo de carbono puede unirse al H₂O. La fuerza de la mayoría de los puentes de hidrógeno *inter*-moleculares con S y Se.

Puentes de hidrógeno	Fuerza de la unión (kcal/mol)
F-H...F	7
O-H...O	4-5,76
C-H...O	0,4
C-H...N	0,4
C-H...electrones	2-4
C-H...C	2-3
F-H...F	2,3
N-H...N	1,3

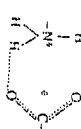
La fuerza del puente de hidrógeno depende de la solubilidad y del estado. Por ejemplo, la fuerza del puente de hidrógeno de O-H...O para CH₃COOH (CH₃COOH) es 7,64 kcal/mol, mientras que la de CH₃COOH (CH₃COOH) es 4,85 kcal/mol. El átomo de S, que el puente de hidrógeno tiene una energía estándar de 2,3 kcal/mol, en la fuerza del enlace es débil y es débil. El puente de hidrógeno es responsable del punto de ebullición más alto de un ácido carboxílico en comparación con el de su éster. Es así debido a que en el caso libre puede haber dimerización por puentes de hidrógeno, mientras que es imposible para un éster.

El puente de hidrógeno también es responsable de la gran solubilidad de los compuestos polihidroxílicos, como los azúcares, en agua. Durante la replicación de las moléculas de DNA, los puentes de hidrógeno entre los pares de bases se rompen y vuelven a formarse.

Pueden utilizarse diversos métodos físicos para estudiar los puentes de hidrógeno, como determinación del peso molecular y espectroscopia de IR, RMN, fuerzas *inter*-moleculares y *intra*-moleculares. Los puentes de hidrógeno *inter*-moleculares en las H₂O, en comparación con las H₂O (0-100°) y las H₂SO₄ (150-250°), puede atribuirse a mayor capacidad del hidrógeno para unirse al H₂O. Se ve a la vez se debe a su mayor solubilidad en mayor densidad eléctrica en comparación con S y Se.

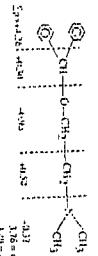
Cuando un enlace químico es reforzado por la presencia simultánea de otras fuerzas, como las de los puentes de hidrógeno, el enlace se torna más fuerte (10 kcal/mol) por:

Forme de l'hydrogène	Forme de l'azote (δ -amino)
F-H, F	7
O-H, O	45,76
O-H, N	4,7
C-H, π electrons	2,4
C-H, O	2,4
N-H, O	2,3
N-H, N	1,3

[illegible]

^{15}N por de fines puede atraer un dipolo o incluso un dipolo en una molécula no polar vecina. La fuerza de esta unión *van der Waals* (p. ej., $\text{R}_3\text{N}^{\oplus}\cdots\text{NR}_3^{\ominus}$) es de alrededor de 1 a 7 kcal/mol y la de un dipolo *van der Waals* (p. ej., $\text{R}-\text{I}\cdots\text{I}-\text{R}$) sería algo más débil. Interacciones hidrógenos, la asociación de π -electrones

La división de las propiedades físicas en sólidos, líquidos y gaseosos puede encontrarse en muchos libros de texto. Las propiedades físicas afectan el comportamiento de un cuerpo en su medio ambiente. Estas propiedades permiten calcular muchos efectos, mediciones con una poca constante fundamental. El imperio científico es el cálculo de las propiedades físicas de los gases ideales. La naturaleza de las relaciones físicas se ha utilizado para explicar la estructura de la materia (ver: *Atmósfera*, capítulo 16).

[illegible][illegible][illegible]

Análisis por rayos X

En los últimos años el número de campamentos de

[illegible]

antes de la célula unitaria por sí solos. Para saber más acerca del orden y de la estructura molecular es necesario conocer las propiedades de los reflejos de Bragg. Para una explicación de los reflejos que aparecen en esos fenómenos y de los métodos para medirlos, véase la 15ª edición. Véase también el capítulo 33.

Aplicaciones de la difracción de rayos X

Peso molecular. La medición de los parámetros de la célula unitaria brinda un medio para determinar exactamente los pesos moleculares de los compuestos. La densidad de un cristal puede obtenerse por medio de la densidad en mezclas de líquidos apropiados, cuya densidad se altera por dilución hasta que es igual a la del cristal.

La densidad (punto) es proporcional al peso molecular en la célula unitaria. La relación es:

$$\text{Peso molecular} = \frac{\text{Densidad} \times V_{\text{celda}} \times M}{Z}$$

donde N_A es el número de Avogadro (6.023×10^{23}), Z es el número de moléculas en la célula unitaria. El volumen de la célula unitaria (V_{celda}) puede medirse con alto grado de exactitud. El número de moléculas en la célula unitaria debe ser un número entero (2) y sus valores más comunes en los materiales orgánicos son 1, 2, 4 y 8. Cuando hay alto grado de solvatación es necesario aproximarse a la cantidad de líquido incluido por cada molécula.

Identificación de materiales. Todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X. Estos patrones pueden ser muy útiles con fines de identificación y también para el análisis cualitativo de mezclas sólidas (véase capítulo 33). También se han utilizado mucho en la industria farmacéutica para identificar y clasificar formas polimórficas y solvatas de drogas. El método del polvo, en el que la muestra se reduce a un polvo fino que contiene cristales diminutos orientados en todas las direcciones posibles, gran número de los cuales tienen sus planos de Bragg en orientación correcta para la reflexión, es una técnica valiosa para hacer comparaciones rápidas de formas diferentes y para trabajos cualitativos. Un ejemplo de esta comparación entre las formas hidratada y anhidra de la teofilina se muestra en la figura 13-7.

La extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de disolución. La cinética de las transformaciones de fase se estudia fácilmente siguiendo la desaparición, la aparición o ambos, de ciertos estados de difracción que corresponden a ciertos estados sólidos en función del tiempo. Se comprende fácilmente cómo puede hacerse esto para el hidrato de teofilina mirando los patrones de la figura 13-7.

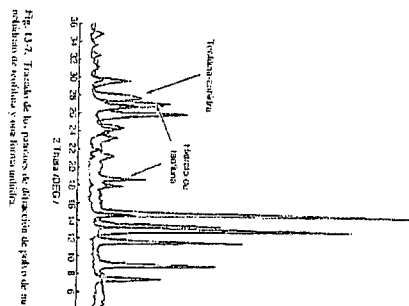


Fig. 13-7. Tracado de los patrones de difracción de rayos X de un hidrato de teofilina y una forma anhidra.

Determinación de la estructura. El cuerpo de sustancias de valor medicinal cuyos estructuras se conocen gracias a las técnicas de difracción de rayos X es muy grande y su tamaño molecular varía desde la penicilina hasta la vitamina B₁₂ y hasta el límite superior de los polímeros globulares. En la mayoría de los casos, las determinaciones estructurales han sido de gran importancia para descubrir los servicios fisiológicos con las funciones biológicas de las drogas medicinales. En la figura 13-8 se muestran una fotografía de la molécula de ribonucleasa determinada por los estudios de rayos X de Kartha, Bailey y Harker. Esa enzima cataliza la hidrólisis de los enlaces fosfodiéster en las cadenas de RNA.

También es grande el número de macromoléculas de importancia biológica que no forman cristales difractivos en el sentido habitual, pero sí forman fibras. Los haces de moléculas de la fibra se alinean entre sí en forma algo cristalina. En los estudios producen patrones de difracción de rayos X que han permitido descubrir moléculas según el patrón de los rayos X muchos polímeros de valor biológico tan relevantes como los secretos. Los dos ejemplos siguientes son los alfa helices de la queratina y la doble hélice del ácido desoxirribonucleico.

En los últimos años, los estudios de rayos X se han ocupado con enfoques genéticos y cuantitativos de la determinación de la estructura secundaria en un diseño de larga distancia por computadora para una aplicación más detallada véase el cap. 38.

Isómeros y configuraciones intramoleculares. La determinación precisa de la estructura de un cris-

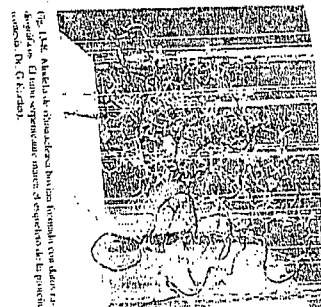


Fig. 13-8. Análisis de ribonucleasa. Se muestra la estructura tridimensional de la molécula de ribonucleasa, una enzima globular.

tal permite determinar con exactitud la longitud de los enlaces y los ángulos entre los átomos adyacentes. Esta información es sumamente valiosa para cuando se necesita saber cómo diversos sustituyentes químicos pueden alterar la actividad y las configuraciones de una molécula. Una vez conocido esto, las relaciones estructurales de los sustituyentes, fundamental para el estudio farmacológico, pueden ser profundizadas mediante la determinación de los patrones de difracción de rayos X. Los estudios de unión observados tanto bien sirven como criterios experimentales para juzgar la actividad biológica de los compuestos como para explicar los mecanismos de acción de la realidad.

Las técnicas espectroscópicas, que tienen que ver con la absorción de la luz, se observan fácilmente examinando sus espectros. Es posible distinguir entre los efectos de la absorción y de la absorción de los sustituyentes. Los ángulos de absorción de los electrones pueden ser utilizados para las posiciones de los átomos y son sumamente útiles para determinar la estructura de los átomos de RNA.

En los últimos años, la combinación de estudios de difracción de rayos X y mediciones ha permitido distinguir claramente la información acerca de los efectos que se ven dentro de la difracción de rayos X. Los estudios de absorción de rayos X permiten colocar los átomos adyacentes de la estructura en sus posiciones exactas por su parte, los estudios de absorción de rayos X permiten colocar los átomos adyacentes de la estructura en sus posiciones exactas por su parte.

Los estudios de absorción de rayos X permiten colocar los átomos adyacentes de la estructura en sus posiciones exactas por su parte. Los estudios de absorción de rayos X permiten colocar los átomos adyacentes de la estructura en sus posiciones exactas por su parte.

Estados de la materia

El objetivo de esta sección es explicar generalidades y conceptos experimentales, así como efectos en experimentos relacionados con las formas de distribución de las drogas. Las drogas se encuentran en tres estados: sólido, líquido y gaseoso. Aunque esto no tiene importancia en la farmacología, es importante en la farmacología. Las drogas se encuentran en tres estados: sólido, líquido y gaseoso. Aunque esto no tiene importancia en la farmacología, es importante en la farmacología.

Para evitar las confusiones, se han establecido algunas reglas para la notación de los estados de la materia. Los estados de la materia se indican por las letras S, L y G, que significan sólido, líquido y gaseoso, respectivamente. Los estados de la materia se indican por las letras S, L y G, que significan sólido, líquido y gaseoso, respectivamente.

El primer factor es la estabilidad de los enlaces intramoleculares de los compuestos. Los sólidos tienen los enlaces más fuertes y los gases los más débiles. El punto de fusión es la temperatura a la que el sólido se convierte en líquido y el punto de ebullición es la temperatura a la que el líquido se convierte en gas.

Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada. Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada.

Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada. Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada.

Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada. Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada.

Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada. Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada.

Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada. Los sólidos y líquidos tienen una estructura ordenada, mientras que los gases no tienen una estructura ordenada.

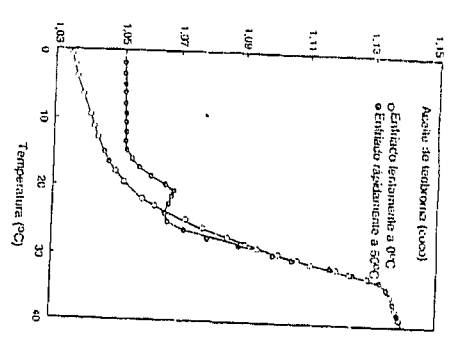


Fig. 83-2. Curva de dilatación térmica (DSC) de un compuesto cristalino. El eje Y representa el flujo de calor (W/g) y el eje X la temperatura (°C).

Una vez determinado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes. Cada una de estas técnicas pueden ser combinadas para identificar la fase, pero existe una combinación de métodos que permite aislar e identificar cada modificación cristalina. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto es recomendable identificar las modificaciones presentes mediante más de un método. El uso de un solo método para confirmar la presencia de polimorfos puede generar confusiones.

Microscopía. La cristalografía sigue siendo la técnica más utilizada para la identificación de polimorfos. Cuando se examinan los cristales isotérmicos, la velocidad de la luz en la misma para todos los cristales, mientras que los cristales microscópicos se difractan de manera diferente. Este método requiere el uso de un cristalógrafo con experiencia. Los sistemas de registro con video poseen la capacidad de registrar imágenes durante el calentamiento y el enfriamiento. Lo que proporciona un registro permanente que puede ser examinado en forma repetida.

Métodos en solución. El análisis de polimorfos en solución, empleado con una sonda calórica o térmica, puede ser útil para la identificación de polimorfos. Un desventaja

de la experiencia puede determinar rápidamente si existen polimorfos, el grado de estabilidad de las formas más estables, las temperaturas de fusión y los puntos de ebullición, los índices de refracción en el líquido, como una forma y la forma de cristalización, etc.

Difracción de polvo con rayos X. Los métodos de cristalografía de rayos X característicos que consisten en la difracción de rayos X con intensidades variables en ciertos patrones característicos para un polimorfo determinado. Este método puede ser utilizado para la identificación de la forma en que la muestra se examina en la forma en la que se presenta. Se recomienda precauciones para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método es no destructivo. Este método fue utilizado por varios investigadores para identificar polimorfos en sólidos farmacéuticos.

Espectroscopía infrarroja. Este procedimiento es útil para la identificación de los polimorfos. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polimorfos de un compuesto presentan espectros infrarrojos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa.

Métodos térmicos. Se utilizan las técnicas de calorimetría de flujo de calor y el análisis de entalpía diferencial para la identificación de los polimorfos. En estos métodos, los datos o mediciones que se producen en una muestra se registran en función de la temperatura a medida que la muestra se calienta con una velocidad uniforme. Las transiciones de fase producen cambios en la entalpía, entalpía de fusión, entalpía de ebullición y la pérdida de agua generalmente provoca efectos exotérmicos, mientras que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico por muestra controlada por parámetros controlados para los datos, como el índice de conversión de fusión y entalpía.

Refractometría. La refractometría mide el cambio de índice de refracción por efectos térmicos o químicos. Bares y Hildebrand describen el método para seguir el comportamiento de fusión del aceite de eucalipto (eucalipto) a través de la determinación de su volumen específico (densidad) en la forma y estado de la forma medida. La presencia de la forma medida se expresó por una densidad en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este método requiere una muestra, muy pequeña y muestra un tiempo. La dilatación no se utiliza en forma generalizada.

El polimorfismo a veces se estudia mediante métodos magnéticos con protones, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) *reversibles*, una forma polimórfica puede convertirse reversible en una a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azúcar y 2) *irreversibles*, una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de temperatura y presión, por ejemplo, el azúcar de pectina. En condiciones dadas de temperatura y presión solamente una forma polimórfica será termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables se convierten en formas de cristales estables en el transcurso del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se observó en la novobiocina. Se notó que la forma amorfa de novobiocina se absorbía bien, sin embargo, cuando el compuesto era preparado en suspensión se observaba una reversión de la forma metaestable en una forma cristalina más estable que determinaba una absorción deficiente.

Una vez determinado que una droga existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. De este modo será posible manejar condiciones de cristalización adecuadas en los diferentes lotes para garantizar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de neutralización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predominará una forma de cristal. Durante la investigación preliminar para establecer esas condiciones es necesario monitorear las formas presentes. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con el derivado del indol se utilizó un método tal como el cromatograma con resina de sílice analítica con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y determinar que la presencia de estos compuestos podía llevar a un cambio en forma satisfactoria. Las figuras 83-8, 83-9 y 83-10 muestran los datos espectroscópicos para ambas conclusiones. Cuando se muestra la presencia de polimorfos, los datos espectroscópicos deben compararse para determinar si los polimorfos difieren o no en su composición química y si el comportamiento de fusión difiere o no en su comportamiento de fusión.

Los métodos de disolución pueden utilizarse en una forma inicial para revelar diferencias en las solubilidades de equivalentes químicos siempre que se utilice una y presión, por ejemplo, el azúcar de pectina. En condiciones dadas de temperatura y presión solamente una forma polimórfica será termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables se convierten en formas de cristales estables en el transcurso del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se observó en la novobiocina. Se notó que la forma amorfa de novobiocina se absorbía bien, sin embargo, cuando el compuesto era preparado en suspensión se observaba una reversión de la forma metaestable en una forma cristalina más estable que determinaba una absorción deficiente.

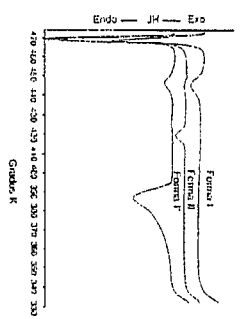


Fig. 83-8. Espectrograma de rayos X para las Formas I, II y III de SKF 3007.

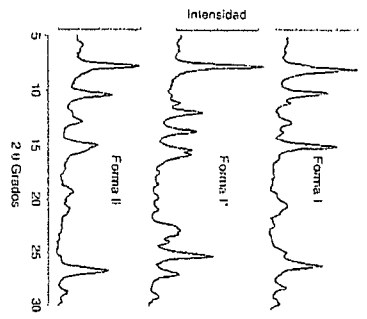


Fig. 83-9. Espectrograma de rayos X para las Formas I, II y III de SKF 3007.

un sistema de disolución discriminativos. La figura 83-11 muestra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado del indol que demostraron una disolución similar en el medio utilizado. Sin embargo, cuando se utilizó un medio de disolución discriminativo se logró demostrar diferencias en sus características de disolución. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-12. A partir de los datos presentados para el derivado indol, se llegó a la conclusión de que no existían diferencias apreciables en la disolución de las dos formas si se administraban por

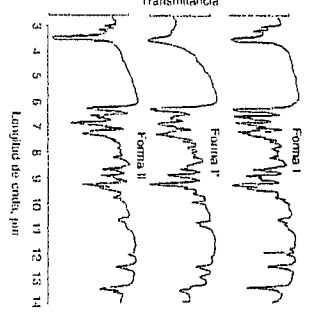


Fig. 83-10. Espectrograma de rayos X para las Formas I, II y III de SKF 3007.

