

1a3.116

*Trabajo Especial de
Licenciatura en Física:*

**Caracterización por
Resonancia Cuadrupolar
Nuclear de diversos polimorfos
de la Clorpropamida**

GABRIELA A. DOMINGUEZ
Director: DR. ALBERTO E. WOLFENSON

*Facultad de Matemática Astronomía y Física
Universidad Nacional de Córdoba*

Marzo de 2011

Índice general

0.1. Agradecimientos	4
1. Resumen	5
2. Introducción	6
3. Fundamentos	11
3.1. Cristales moleculares	11
3.2. Clorpropamida	12
3.3. Resonancia Cuadrupolar Nuclear	16
3.4. Parámetros que caracterizan la resonancia cuadrupolar nuclear	20
3.4.1. Señal de inducción libre: FID (free induction decay)	20
3.4.2. Dependencia térmica de la frecuencia con la temperatura	21
3.4.3. Tiempos de relajación	22
4. Experimental	26
4.1. Espectrómetro de pulsos de RCN	26
4.2. Adquisición de los datos experimentales	28
4.2.1. Determinación del ancho de pulso	28
4.2.2. Espectro de RCN	28

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	2
4.2.3. Tiempo de relajación espin-red	29
4.2.4. Tiempo de relajación espin-espin	30
5. Resultados experimentales	31
5.1. Datos generales	31
5.2. Polimorfo III	32
5.3. Polimorfo I	35
5.4. Polimorfo VII	37
5.5. Polimorfo II	40
5.6. Polimorfo IV	43
5.7. Polimorfo V	46
5.8. Relajación espín-red	47
5.9. Relajación espín-espín	48
5.10. Resumen de las mediciones experimentales	49
6. Conclusiones	54

0.1. Agradecimientos

A todas las personas que me acompañaron en esta etapa de mi vida

Capítulo 1

Resumen

La caracterización de compuestos sólidos juega un rol fundamental tanto en el área de la física como en química. En particular en la industria farmacéutica resulta sumamente importante el conocimiento exhaustivo de los diferentes ordenamientos que puede adquirir una molécula al variar ciertos parámetros externos, como la temperatura. En trabajos recientes se ha mostrado comprobado la factibilidad de utilizar la Resonancia Cuadrupolar Nuclear como una técnica muy sensible para a los efectos de esta determinación. El presente trabajo contiene la caracterización de seis formas polimórficas diferentes de una muestra sólida de clorpropamida comercial variando la temperatura y preparación de la muestra.

Capítulo 2

Introducción

El polimorfismo es la capacidad que poseen algunos compuestos de presentar diferentes formas cristalinas [1]. En otras palabras, esto significa que las moléculas en su estado sólido pueden ordenarse de diferentes maneras dentro del cristal, ver figura 2.1.

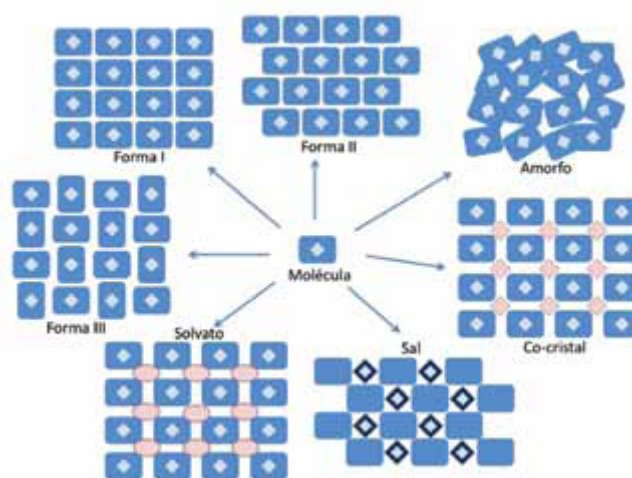


Figura 2.1: Formas de empaquetar una molécula

En los últimos años se ha incrementado notablemente el interés por el estudio de este fenómeno debido a las importantes implicaciones que tiene sobre la vida cotidiana. Esto se debe a que polimorfos de un mismo material pueden presentar propiedades físicas muy diversas.

Esta característica es relevante en la producción industrial. Es posible controlar el color de un material seleccionando el polimorfo adecuado o hasta aumentar el poder explosivo si se conoce como influye la estructura cristalina en dicho efecto.

Un ejemplo muy representativo es el caso del carbono elemental. Como se trata de un elemento puro se los llama alótropos. Hay cuatro formas alotrópicas que son las más conocidas: el diamante, el grafito, el fullereno y los nanotubos (figura 2.2) .

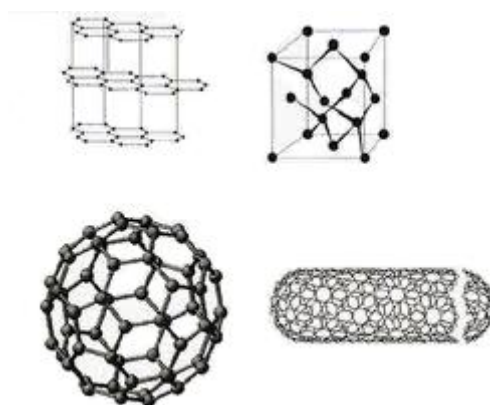


Figura 2.2: Alótropos del carbono. Arriba a la izquierda: grafito, arriba a la derecha: diamante. Abajo a la izquierda: fullereno y abajo a la derecha: nanotubo.

Se sabe que el diamante es el mineral natural más resistente. En contraposición, el grafito se exfolia con facilidad, lo que permite que pueda ser utilizado para escribir o como lubricante. A presión atmosférica normal y temperatura ambiente es más estable el grafito que el diamante, sin embargo la descomposición de este último es extremadamente lenta motivo por el cual sólo es apreciable a escala geológica.

Esta notable diferencia es producto de la estructura interna tridimensional de cada compuesto. En el primer caso, el del diamante, un átomo de carbono se une covalentemente con otros cuatro átomos del mismo elemento, formando un tetraedro siendo el tipo de unión entre átomos y la distribución geométrica la que da rigidez al material. Mientras que para el segundo caso, es decir el grafito, los enlaces covalentes son solo con otros tres átomos. En

el espacio forman una red de planos hexagonales apilados unidos entre sí a través de enlaces de Van der Waals. Como estas interacciones son débiles es factible el desplazamiento entre capas.

Los nanotubos y fullerenos también presentan propiedades distintas originadas en sus diferencias estructurales.

Según la forma de cristalización y la complejidad del cristal los polimorfos pueden presentarse por cambios en la disposición de las moléculas o incluso por modificaciones en la conformación molecular. Tal como se ejemplificó anteriormente, es claro que como la estructura influye directamente en las propiedades físicas y químicas, polimorfos distintos pueden ser muy diferentes entre sí. Es por ello que la caracterización de compuestos sólidos juega un rol trascendente tanto en el área de la física como en química. Aún en la actualidad no se conoce detalladamente porqué un compuesto cristaliza de una determinada manera, pero sí está clara la importancia de distinguir entre diferentes formas cristalinas.

En particular, en la industria farmacéutica es clave el conocimiento exhaustivo de las características intrínsecas de la disposición molecular dentro del cristal, dado que de la forma cristalina comercializada depende la vida útil del medicamento, su solubilidad, su actividad biológica y otros aspectos relacionados con los efectos que produce sobre el cuerpo humano.

Más aún, tal es la trascendencia de este fenómeno, que en la actualidad se permite el patentamiento de polimorfos diferentes de un mismo compuesto. Evidentemente, esto genera grandes repercusiones en el plano económico. Es importante mencionar que en los últimos años se han patentado en Estados Unidos y Europa un gran número de “nuevas” formas cristalinas (polimorfos). A través de ellas, tal como ocurre con los isómeros, las empresas logran extender la vida útil de las patentes originales. No obstante, también se han multiplicado los litigios en los que se solicita la nulidad de estas patentes, por considerarse que las “nuevas” formas cristalinas se encuentran anticipadas en las patentes originales.

Una vez que se ha comprobado que existe más de un polimorfo el paso siguiente es verificar la estabilidad termodinámica relativa de las fases. Por lo tanto, es necesario caracterizar físicamente cada una de las formas con el

mayor número posible de técnicas experimentales del estado sólido.

La resonancia cuadrupolar nuclear (RCN) ha demostrado ser una técnica espectroscópica muy sensible a las modificaciones en la estructura cristalina y a reorientaciones de átomos o grupos atómicos de una molécula. Es por ello, que permite de manera no invasiva distinguir la presencia de nuevos polimorfos o si en una muestra existe mezcla de más de una fase cristalina.

Esta técnica del estado sólido posibilita el estudio microscópico de propiedades dinámicas y estructurales de compuestos a través de ciertos parámetros que se obtienen experimentalmente. En este trabajo se analizará particularmente la dependencia de la frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear en función de la temperatura con el propósito de distinguir transiciones de fase. También se obtienen de manera complementaria los tiempos de relajación.

La muestra bajo estudio corresponde a la Clorpropamida, 1 - [4 - *clorobencenosulfonyl*] - 3 - *propilurea*. Este medicamento es un antidiabético oral indicado para el tratamiento de pacientes que no dependen de la administración externa de insulina. Se comercializa en comprimidos de liberación inmediata conteniendo 250 mg de ingrediente activo.

La clorpropamida fue descubierta hace ya más de cinco décadas y se encuentra codificada en las principales farmacopeas. Debido a sus características estructurales es proclive a presentar modificaciones cristalinas. De hecho, desde su descubrimiento a la fecha se han reportados varios polimorfos para este fármaco.

En términos generales, cada estructura cristalina diferente se denomina con letras griegas o romanas, aunque no existe una convención aceptada al respecto. En particular, para el caso de la clorpropamida, esto genera una gran confusión sobre la nomenclatura de los polimorfos reportados. No solo por la correspondencia entre los distintos autores, si no también por saber si los nuevos registros corresponden a estructuras puras o mezclas de otras ya conocidas.

El presente trabajo está organizado de la siguiente manera: en el capítulo 2 se introduce el tema del polimorfismo en cristales moleculares y en particular el caso de la Clorpropamida. En el capítulo 3, se describen brevemente los fundamentos de la Resonancia Cuadrupolar Nuclear y los principales parámetros que son medidos experimentalmente. Seguidamente, en el capítulo 4, se describe el espectrómetro de Resonancia Cuadrupolar Nuclear y los procesos de adquisición de datos. Finalmente, en el capítulo 5, se muestran los resultados experimentales obtenidos en este trabajo y en el capítulo 6 se extraen las conclusiones al respecto.

Capítulo 3

Fundamentos

3.1. Cristales moleculares

Un *crystal molecular* es un arreglo atómico cristalino en el que se pueden distinguir grupos atómicos o moléculas con separaciones mutuas menores a las distancias con otros grupos vecinos idénticos. Estas diferencias se deben a que las fuerzas de interacción entre átomos de la molécula son más intensas que entre átomos de moléculas vecinas. [2]

Esta realidad permite distinguir entre interacciones *intramoleculares* e *intermoleculares*. Las primeras corresponden a enlaces covalentes que pueden ser caracterizados por constantes de fuerzas entre vecinos próximos y en general no tienen relación con la forma del sólido. Mientras que las débiles son de tipo Van Der Waals y pueden ser descritas por un potencial cristalino externo a la molécula. También en este grupo es posible encontrar interacciones de carácter intermedio como el *puente hidrógeno*.

Una de las clasificaciones posibles para los polimorfos los divide en *eniantrópicos* y *monotrópicos*. Un par de polimorfos serán eniantrópicos cuando se mantengan ambos estables en un rango de presión y temperatura. Por el contrario, si uno de los dos es inestable en todas las temperaturas por debajo del punto de fusión los polimorfos se denominan monotrópicos. La principal diferencia entre ambas formas radica en que para el primer caso es posible que exista una transición de fase a una cierta temperatura. Mientras que la única manera de obtener la forma monotrópica metaestable es por so-

breenfriamiento desde el estado líquido. Este proceso posibilita que la forma metaestable perdure en el tiempo debido a factores cinéticos inhibidores.

esto significa que en una temperatura definida se produce un cambio de fase entre ambas formas cristalinas. Si en cambio, uno de los dos es inestable en todas las temperaturas por debajo del punto de fusión, serán monotrópicos. En este caso, una forma monotrópica metaestable solo puede obtenerse por el sobreenfriamiento desde el estado líquido.

3.2. Clorpropamida

La Clorpropamida es un cristal molecular que pertenece al grupo de las *sulfonilureas*. Los compuestos de este tipo están caracterizados por contener un núcleo central que presenta una S-finilsulfonilurea con una p-sustitución en el anillo fenol y varios grupos laterales posibles que acaban sobre el grupo urea. (ver figura 3.1).

Se trata de medicamentos pertenecientes a la clase de antidiabéticos orales indicados para tratamientos de diabetes mellitus tipo 2 y actúan aumentando la liberación de insulina de las células β del páncreas .

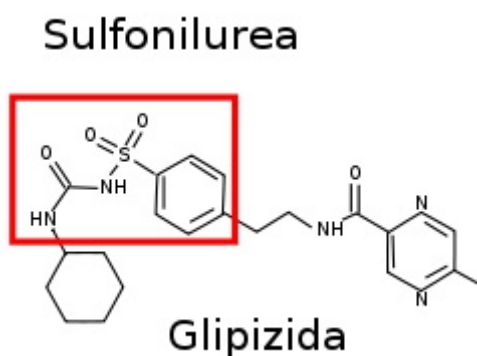


Figura 3.1: Ejemplo de otro medicamento que contiene el grupo sulfonilurea, resaltado por el recuadro de color rojo

Las sulfonilureas se unen a los canales de potasio de la membrana celular de las células β del páncreas. Ello inhibe el influjo hiperpolarizante del ión

potasio, causando que el potencial de membrana se vuelva más positivo. Se puede ver una representación esquemática en la imagen 3.2 .

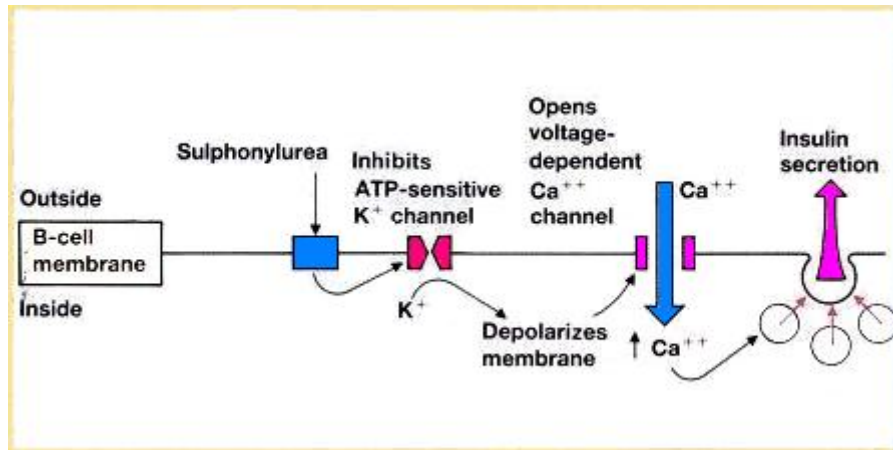


Figura 3.2: Acción de las sulfonilureas en la secreción de insulina

Esta despolarización abre los canales de calcio, potasio dependientes y ello conlleva a un aumento en la fusión de los gránulos transportadores de insulina con la membrana celular y consecuentemente a un aumento de la secreción de insulina. Ver figura 3.3 .

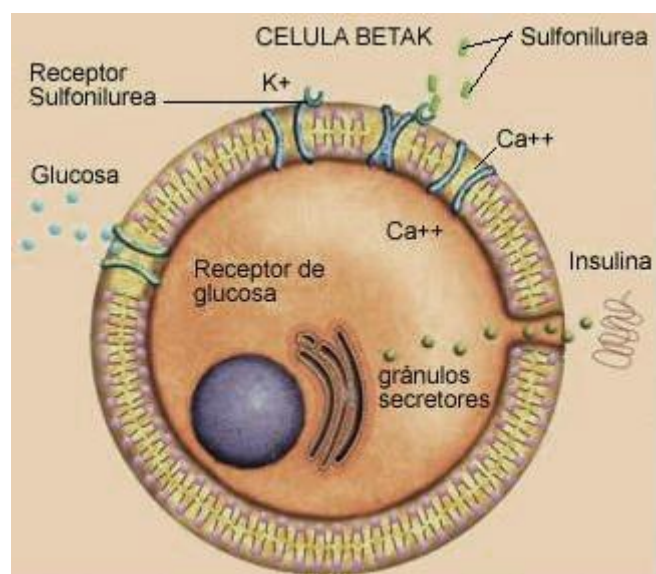


Figura 3.3: Unión de las sulfoniureas con la membrana celular

Los primeros polimorfos de la Clorpropamida fueron reportados por primera vez en el año 1973 [Simmons, 1973][3]. Los autores mencionaron tres formas polimórficas que denominaron, de manera arbitraria, como A, B y C.

Posteriormente, en el año 1975 Burger [Burger, 1975][4] [5] también identificó nuevos polimorfos, pero este autor utilizó números romanos para su nomenclatura y no estableció correspondencia con los reportados anteriormente. Denominó modificación I al de mayor punto de fusión o más estable y los ordenó de acuerdo al incremento en el punto de fusión.

Por su parte, en 1982 Al-Saiq y col. [Al-Saieq, 1982] [6] hallaron estructuras cristalinas diferentes, que nombraron utilizando también números romanos, pero en este caso sin referencia al punto de fusión del compuesto y sin correlación con los reportados por sus precesores.

Las publicaciones más recientes corresponden a los años 2006, 2007 y 2008 [Drebushchak, 2006, 2007, 2008] [7] [8] [9] donde son mencionados con letras griegas, según el orden en que fueron encontrados los polimorfos.

3.3. Resonancia Cuadrupolar Nuclear

El momento cuadrupolar de la densidad de carga nuclear interactúa con el campo eléctrico que el resto de las cargas del cristal generan en el sitio del núcleo. Estas interacciones generan niveles discretos de energía que pueden ser detectados a través de la absorción o dispersión de una señal de prueba en un circuito resonante que contiene la muestra bajo estudio. De esta manera se pueden medir cambios en el entorno por modificaciones del campo eléctrico que afecta al núcleo. Ésta constituye la base del estudio de compuestos sólidos a través de Resonancia Cuadrupolar Nuclear (RCN). [15]

Las fuerzas de Van Der Waals, que actúan en las uniones intermoleculares, raramente modifican las distancias o ángulos entre átomos ligados por enlaces covalentes, aunque suelen intervenir siempre y cuando exista la posibilidad de rotación de un grupo molecular alrededor de un eje. En este caso el gradiente de campo eléctrico (GCE) existente en el sitio que ocupa el núcleo es debido en gran parte a la ligadura que hay entre el núcleo resonante y el resto del grupo molecular, siendo la influencia intermolecular una corrección menor.

Clásicamente, la energía de interacción de la densidad de carga nuclear ρ con un potencial cristalino V puede describirse a través de la expresión [10]:

$$E = V(0) \int \rho d\tau + \sum_{\alpha} V_{\alpha} x_{\alpha} \int \rho d\tau + \sum_{\alpha, \beta} V_{\alpha, \beta} x_{\alpha} x_{\beta} \int \rho d\tau \quad (3.1)$$

Donde

$$V_{\alpha} \equiv \left(\frac{\partial V}{\partial x_{\alpha}} \right)_{r=0} \quad V_{\alpha, \beta} \equiv \left(\frac{\partial V}{\partial x_{\alpha} \partial x_{\beta}} \right)_{r=0}$$

con $\alpha, \beta = x, y, z$

El primer término corresponde a la energía de interacción de una carga Z de los protones del núcleo ubicada en el origen de coordenadas. Es un término constante que solo produce un corrimiento en los niveles de energía y no aporta información relevante del sistema por lo que puede no ser tenido

en cuenta. El segundo término corresponde a la energía de interacción del momento dipolar eléctrico con el campo eléctrico. Al igual que sucede en el caso anterior, puede ser despreciado pues es posible demostrar que, debido a consideraciones de paridad, el momento dipolar eléctrico debe anularse. El tercero, representa la energía de interacción del momento cuadrupolar eléctrico con el gradiente de campo eléctrico en el sitio del núcleo. El momento cuadrupolar está presente en núcleos cuya distribución de cargas no tienen simetría esférica, esto se cumple cuando $I > 1/2$. En estos casos los términos de orden superior en el desarrollo en serie anterior pueden considerarse como correcciones pequeñas.

Si se tiene en cuenta que $\nabla^2 V = 0$, y que siempre es posible encontrar un sistema de ejes principales, en el que se verifique:

$$V_{\alpha,\beta} = 0 \quad \text{si} \quad \alpha \neq \beta$$

La energía cuadrupolar puede ser expresada como:

$$E = \frac{1}{6} \sum_{\alpha,\beta} V_{\alpha\beta} Q_{\alpha\beta} \quad (3.2)$$

La expresión equivalente en el formalismo de la mecánica cuántica se obtiene reemplazando la densidad de carga nuclear clásica por el operador correspondiente.

$$H_Q = \frac{1}{6} \sum_{\alpha,\beta} V_{\alpha\beta} Q_{\alpha\beta}^{(op)} \quad (3.3)$$

Los autoestados de la densidad de carga nuclear se caracterizan por el momento angular total I , los $2I + 1$ valores de alguna componente del momento angular total y un conjunto de números cuánticos ξ . Es importante notar que la RCN mide reorientaciones del núcleo por las variaciones del campo eléctrico del entorno. Estas reorientaciones no modifican el momento angular total ni los otros números cuánticos por lo que solo se consideran los elementos de matriz del operador Q que son diagonales en I y ξ . Además, si se tiene en cuenta que Q puede escribirse como una combinación lineal de operadores tensoriales irreducibles de segundo rango, es posible la aplicación del teorema de Wigner- Eckart que asegura la proporcionalidad entre ten-

sores de segundo rango, simétricos y de traza nula, obteniéndose una forma simplificada del Hamiltoniano cuadrupolar:

$$H_Q = \frac{eQ}{4I(2I-1)} [V_{zz}(3I_z^2 - I^2) + (V_{xx} - V_{yy})(I_x^2 - I_y^2)] \quad (3.4)$$

donde $eQ = \langle II\eta | e \sum_{k\text{protones}} (3z_k^2 - r_k^2) | II\eta \rangle$ y Q es denominado *momento cuadrupolar del núcleo*.

La expresión anterior usualmente se escribe como función de los siguientes parámetros:

$$eq = V_{zz} \quad y \quad \eta = \frac{V_{xx} - V_{yy}}{V_{zz}} \quad (3.5)$$

q recibe el nombre de *componente principal del gradiente de campo* y η es el *parámetro de asimetría*. Nótese que en el caso de simetría axial η se anula.

En el sistema de ejes principales se supone la relación:

$$|V_{xx}| < |V_{yy}| < |V_{zz}| \quad (3.6)$$

Por lo tanto, cuando el gradiente de campo tiene simetría cilíndrica el hamiltoniano resultante queda:

$$H_Q = \frac{e^2qQ}{4I(2I-1)} (3I_z^2 - I^2) \quad (3.7)$$

Puede observarse que esta expresión da lugar a los niveles discretos de energía caracterizados por los números cuánticos I y m .

$$E_Q = \frac{e^2qQ}{4I(2I-1)} (3m^2 - I(I+1)) \quad (3.8)$$

Como la energía depende del cuadrado de la componente del momento angular en la dirección z los niveles están doblemente degenerados. Físicamente esto significa que la energía del núcleo no varía según la orientación

hacia arriba o hacia abajo en la dirección z .

Si se aplica un campo magnético alternado en la dirección perpendicular a z , de manera que esta perturbación posea componentes espectrales a la frecuencia de resonancia, el sistema absorbe energía generando transiciones para los niveles que cumplan la relación $\Delta m = \pm 1$. Una vez que cesa la perturbación las poblaciones recuperan el equilibrio devolviendo energía al sistema también a la frecuencia de resonancia. Como se explicará más adelante, al alojarse la muestra en un sistema resonante la radiofrecuencia emitida puede ser medida y se conoce como *frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear*, ν_Q .

3.4. Parámetros que caracterizan la resonancia cuadrupolar nuclear

Tal como se mostró en la sección anterior la base física de la RCN es la interacción de los núcleos con el gradiente de campo eléctrico generado por el entorno. Esta interacción es altamente sensible a las modificaciones en la red cristalina. Las variaciones pueden provenir, entre otras, de reordenamientos moleculares, vibraciones de la red, libraciones o como es el caso de este trabajo cambios de fase.

Existen cuatro parámetros que son la llave de acceso al conocimiento, al menos cualitativo, de los procesos internos del cristal. Solo será descripto lo que resulte necesario para la comprensión de los datos experimentales sin entrar en detalles que escapan al marco de interés de este trabajo.

3.4.1. Señal de inducción libre: FID (free induction decay)

Tanto en la resonancia cuadrupolar nuclear como en otras técnicas espectroscópicas, la detección de los niveles discretos de energía se logra a través de la estimulación del sistema mediante algún proceso que lo saque del equilibrio [12]. En este caso lo que se utiliza es un pulso de radiofrecuencia corto e intenso el cual genera transiciones entre los niveles de energía que, como se mencionó en la sección anterior, pueden ser detectados. En particular cuando las poblaciones de los niveles se igualan, el proceso recibe el nombre de *saturación*.

Una vez que el pulso finaliza el sistema evoluciona libremente para volver a la situación de equilibrio inicial. La señal que se obtiene entre la finalización del pulso y el equilibrio es la que se llama *señal de inducción libre (FID)*. Esta señal contiene toda la información correspondiente al espectro de absorción, que puede ser obtenido realizando una transformada de Fourier.

Sin embargo, como los espines no se encuentran aislados, su interacción con el entorno provoca una pérdida de coherencia que es irreversible. Esto se traduce en el decaimiento de la FID. Consecuentemente, al aplicar la transformada de Fourier el espectro se ve ensanchado, en general, en el

orden de unos cuantos cientos de Hz. Esta particularidad se conoce como *ensanchamiento homogéneo*.

Por otro lado, ciertas imperfecciones del cristal generan diferencias en los campos locales de los núcleos cuadrupolares, las que provocan también el ensanchamiento de la línea de resonancia. En este caso, el efecto puede ser revertido por la aplicación de una secuencia de pulsos adecuada (como el eco de Hanh que será descrito posteriormente). A diferencia del caso anterior el ensanchamiento puede ser del orden de los KHz o más y se conoce como *ensanchamiento inhomogéneo*.

3.4.2. Dependencia térmica de la frecuencia con la temperatura

En una primera aproximación es posible pensar que los átomos de las moléculas que forman el cristal pueden describirse a través de osciladores semiclásicos. Esta simplificación es útil para estimar las variaciones del gradiente de campo eléctrico.[13]

Este modelo utiliza un campo eléctrico efectivo que resulta del promedio del movimiento molecular, debido a que los tiempos que dominan las vibraciones de la red, del orden de 10^{-10} s son mucho menores que las inversas de las frecuencias de transición cuadrupolares, del orden de 10^{-6} s. De esta manera se define un valor promedio del GCE que tiene en cuenta la amplitud libracional para cada valor de temperatura. Esta teoría se conoce como “modelo de Bayer” y predice que la frecuencia de resonancia decrece de monótonamente con la temperatura. Cuando la dependencia de la frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear con la temperatura puede ser descrita a través de este modelo se suele decir que el comportamiento es “normal”. La ecuación que describe el comportamiento anterior y que solo es válido para la aproximación de molécula rígida, puede expresarse como:

$$\nu_Q(T) = \nu_0 \left[1 - \frac{3\hbar^2}{2I_e\omega} \coth \frac{\hbar\omega}{2kT} \right] \quad (3.9)$$

$$\nu_0 = \frac{e^2}{2\hbar} Qq_0 \quad (3.10)$$

donde I_e es el momento de inercia efectivo, ω el valor promedio de las frecuencias de libración y eq_0 el gradiente de campo eléctrico en ausencia de libraciones.

Si bien el estudio de las variaciones de la frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear es muy limitado para analizar cuantitativamente las vibraciones de una red, su dependencia tan sensible al arreglo molecular cristalino la transforma en una herramienta sumamente útil a la hora de detectar transiciones de fase. La naturaleza de los cambios observados permite distinguir entre transiciones de primer orden o de orden superior. En el primer caso, que son las que se muestran en este trabajo, el salto en la frecuencia es abrupto y discontinuo.

3.4.3. Tiempos de relajación

En un material en equilibrio térmico los espines nucleares pueden estar orientados al azar o tener una distribución de orientaciones que depende de la estructura cristalina. [15]

Cuando la población de los niveles cuadrupolares de energía es modificada a través de la aplicación de un pulso de radio frecuencia que genera transiciones, existen diversos procesos a través de los cuales los espines redistribuyen la energía absorbida. Es importante aclarar en este punto que, de la misma manera que para el caso de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), es usual considerar que el cristal molecular está formado por dos sistemas. El llamado *sistema de espines*, formado por los núcleos cuadrupolares que se analizan y *la red*, constituido por el resto de partículas presentes en el cristal. Desde el punto de vista termodinámico la red actúa como reservorio de temperatura.

Por lo tanto, una vez que el pulso termina los espines tenderán a recobrar el estado de equilibrio exponencialmente en el tiempo y será factible distinguir dos tiempos característicos diferentes.

Tiempo de relajación espin-espin

Principalmente, a través de las interacciones dipolares entre espines, los núcleos alcanzan un estado de “equilibrio interno” en el que las poblaciones

de los niveles de energía puede describirse a través de una distribución de Boltzmann a una determinada temperatura, que permite considerarla como una temperatura de espín. Sin embargo, esta temperatura puede ser diferente a la de la red. El proceso de relajación, a través del cual el sistema de espines alcanza este equilibrio interno se conoce como “relajación espín-espín” y su tiempo característico como tiempo de relajación espín-espín, T_2 .

Tiempo de relajación espín-red

Por otro lado los núcleos también tienden a equilibrarse con la red. El conjunto de mecanismos por medio de los cuales el sistema nuclear tiende a un equilibrio térmico con la red se conoce como relajación espín-red y el tiempo característico en este caso es el tiempo de relajación espín-red, T_1 .

La inversa del tiempo de relajación espín-red está asociado a la probabilidad de transición entre los niveles cuánticos de energía debido a los distintos movimientos que experimenta la molécula. De esta manera este parámetro brinda información más directa acerca de la dinámica molecular.

A continuación se describirá, sin entrar en detalle sobre el desarrollo teórico, las expresiones para la dependencia térmica de los principales procesos relajativos que se observan en los cristales moleculares.

Oscilaciones torsionales

La expresión que sigue está calculada para el modelo de molécula rígida y fue desarrollada inicialmente por Bayer. Posteriormente, este modelo inicial fue mejorado por Woessner y Gutowsky. Para el caso de spin 3/2 y a temperaturas superiores a $80K$, las expresiones obtenidas predicen un decaimiento de la forma:

$$\frac{1}{T_1} = AT^\lambda \quad (3.11)$$

Donde A y λ son constante y generalmente $\lambda \sim 2$. Zamar [14] demostró que cuando el cristal es fuertemente anarmónico el modelo anterior

falla debiendo agregar una contribución T^3 con lo que resulta:

$$\frac{1}{T_1} = AT^2 + bT^3 \quad (3.12)$$

Reorientaciones moleculares

Con frecuencia se observan apartamientos del comportamiento anterior, esto sucede cuando aparecen reorientaciones moleculares o de grupos moleculares. En este caso se puede distinguir entre dos situaciones diferentes: si el núcleo pertenece al grupo que se reorienta o si se encuentra fuera de éste.

Para la primer situación se puede demostrar que las probabilidades de transición están dadas por:

$$\frac{1}{T_{1\text{reo}}} \propto \frac{\omega_Q^2 \tau_c}{1 + \omega_Q^2 \tau_c^2} \quad (3.13)$$

donde τ_c es el tiempo de correlación entre saltos.

Pueden observarse dos límites para la expresión anterior. Cuando las rotaciones son lentas, es decir $\omega_Q \tau_c \gg 1$ y es un proceso activado tipo Arrhenius, $\tau = \tau_0 e^{-E_a/KT}$

$$\frac{1}{T_{1\text{reo}}} \propto \frac{1}{\tau_c} = \frac{1}{\tau_0} \tau_0 e^{-E_a/KT} \quad (3.14)$$

Cuando las rotaciones son rápidas $\omega_Q \tau_c \ll 1$

$$\frac{1}{T_{1\text{reo}}} \propto \omega_Q^2 \tau_0 e^{E_a/KT} \quad (3.15)$$

Cuando el grupo que se reorienta no contiene al núcleo en cuestión, sino que se trata de un grupo vecino también se observan cambios en el tiempo de relajación debidas a las modulaciones del GCE. En este caso:

$$\frac{1}{T_{1\text{mod}}} \propto \left(\frac{q'}{q}\right) \frac{\omega_Q^2 \tau_c}{1 + \omega_Q^2 \tau_c^2} \quad (3.16)$$

donde (q'/q) representa la fracción de GCE que está fluctuando debido a la reorientación del grupo vecino.

Capítulo 4

Experimental

4.1. Espectrómetro de pulsos de RCN

Las mediciones de la frecuencia de resonancia cuadrupolar de los átomos de ^{35}Cl fueron realizadas utilizando un espectrómetro de pulsos de Resonancia Cuadrupolar Nuclear [16]. Para describirlo podemos agrupar sus componentes en dos etapas, la primera es la etapa de transmisión y la segunda la de recepción y procesamiento de la señal. Se puede observar un esquema de sus partes en la figura 4.1.

La etapa de transmisión está conformada por un sintetizador de radiofrecuencia (rf) (PTS 310) en combinación con una unidad de observación multinúcleo Tecmag NMRKit II. El sintetizador produce una señal eléctrica oscilante con frecuencia y fase muy bien definidas. La unidad Tecmag NMRKit posee una llave de rf que conforma los pulsos de acuerdo a la secuencia requerida para la medición. Esta secuencia de pulsos será la encargada de excitar los núcleos resonantes de la muestra. La generación y el control de los pulsos se realiza mediante una estación de RMN en tiempo real Tecmag Libra. Ambas unidades Tecmag son comandadas por un ordenador Macintosh. Los pulsos de rf son amplificados por un amplificador Kalmus 200 W. Estos pulsos son transmitidos a la bobina portamuestra a través de la malla de acople.

La malla de acople permite que ingresen al circuito resonante los pulsos de rf impidiendo que se transmitan a la etapa de recepción. Luego de finalizados los pulsos transmite la señal de la muestra al receptor. Esto se

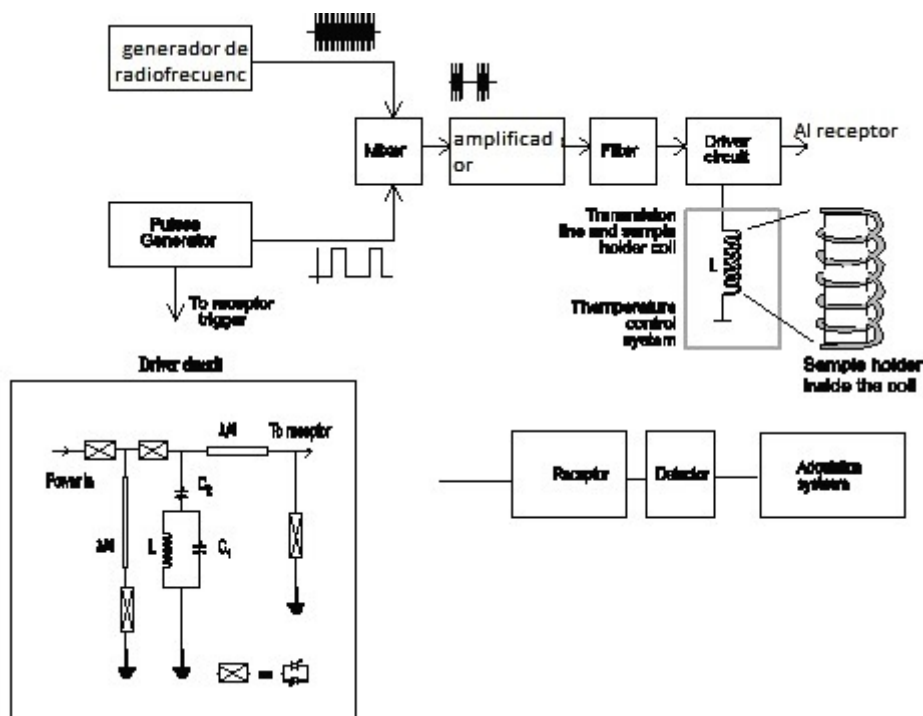


Figura 4.1: Diagrama en bloques del espectrómetro para Resonancia Cuadrupolar Nuclear Pulsada

consigue a través de la combinación de diodos cruzados y una guía de ondas de longitud $\lambda/4$ que genera barreras de alta o muy baja impedancia dependiendo de la intensidad de la señal.

La etapa de recepción está conformada por un pre amplificador que recibe la señal de algunos micro voltios de la bobina y los intensifica. Además de la unidad NMRKit II que actúa como receptor. Esta unidad detecta en cuadratura y divide la señal en dos canales, estos pasan a la unidad Libra que es la responsable de la detección y digitalización. Finalmente los datos son procesados por la computadora.

La bobina portamuestra se encuentra además dentro de un sistema de control de temperatura. Este sistema está conformado por tres cilindros de bronce concéntricos llenos de polvo de aluminio con el propósito de poseer una gran masa térmica que permita tener una temperatura homogénea dentro de todo el volumen de la muestra. El segundo cilindro está rodeado por un fila-

mento calefactor alimentado por una fuente de corriente comandada por un controlador programable Lakeshore 321 que permite regular la temperatura de la muestra en el valor deseado. Para realizar mediciones a temperaturas inferiores a la ambiente, los cilindros de bronce que contienen la bobina portamuestra se colocan dentro de un termo que contiene nitrógeno líquido. Este sistema de control de temperatura permite que las fluctuaciones oscilen en valores inferiores a 0,1K en el rango de 77 a 420K.

4.2. Adquisición de los datos experimentales

4.2.1. Determinación del ancho de pulso

Por analogía con la RMN, un pulso de $\pi/2$ es aquel capaz de igualar las poblaciones de los niveles cuadrupolares de energía. Para verificar experimentalmente que se cumpla esta condición, se irradia la muestra con una secuencia de dos pulsos idénticos, separados un tiempo τ mucho menor que T_1 , y si no se observa señal luego del segundo pulso éstos serán de $\pi/2$.

4.2.2. Espectro de RCN

La señal que se detecta después de aplicar un pulso corresponde a la superposición de la FID más un voltaje de ruido. Sin embargo, dado el carácter aleatorio del segundo es posible mejorar la relación señal-ruido promediando un número suficiente de señales. Para asegurar que las poblaciones hayan recuperado el estado inicial, de equilibrio es necesario esperar un cierto tiempo, usualmente $5T_1$, antes de emitir un nuevo pulso o tren de pulsos.

Una limitación experimental es la denominada *tiempo muerto*. Corresponde al intervalo de tiempo durante el cual no es posible adquirir señal luego del pulso de excitación pues las oscilaciones espúreas son de intensidad superior a la de la señal nuclear, usualmente no es menor a los $15\mu s$. Sin embargo, como se mencionó en la sección 3.4.1, las diferencias en los campos locales pueden provocar un decaimiento rápido de la señal en un tiempo menor al tiempo muerto del espectrómetro. Esto hace imprescindible la aplicación de la secuencia del eco de Hahn que permite reenfocar, al menos

parcialmente, los espines nucleares dentro de las limitaciones que impone la pérdida irreversible de coherencia. Su mayor ventaja es que se puede obtener una segunda señal, denominada eco lejos del pulso de irradiación.

La secuencia utilizada es $(\pi/2) - \tau - (\pi)$. El primer pulso es simplemente de excitación, mientras que el segundo es el que provoca la inversión temporal de la evolución de los espines. Esta secuencia permite que cuando haya transcurrido nuevamente un tiempo τ luego del segundo pulso se genere la señal con características casi idénticas a la FID, esto se cumple si $\tau \ll T_1$. Si bien esta señal de espines, nuevamente coherentes, decaerá rápidamente como ocurría con la aplicación de un único pulso, en este caso es posible observarla pues se recupera luego de un tiempo τ de la finalización del segundo pulso, lo que permite evitar los efectos del tiempo muerto.

Una segunda limitación, que existe para la obtención del espectro de RCN, es debido al ensanchamiento inhomogéneo de la línea de resonancia. Si existe una gran dispersión en los valores de campo eléctrico en los sitios de los núcleos resonantes, esto generará una gran dispersión en las frecuencias de resonancia, en ciertos casos puede llegar a ser del orden de los MHz. Debido a que el espectro de excitación del pulso es inversamente proporcional a la duración del mismo y a la potencia máxima que puede entregar el transmisor del espectrómetro, no es posible excitar toda la línea de resonancia con un único pulso.

Por lo tanto, para obtener el espectro completo se utiliza el método conocido como: *reconstrucción de línea* [17]. Esta técnica propone registrar las intensidades de las transformadas de Fourier de los ecos obtenidos de la irradiación selectiva de diversos sectores de la línea. Finalmente el espectro completo corresponde a la suma de las transformadas de Fourier. En este trabajo correspondiente a la transformada de Fourier de los ecos de spin.

4.2.3. Tiempo de relajación espin-red

El tiempo de relajación espin-red se obtiene aplicando la secuencia de $(\pi) - \tau_e - (\pi/2)$ y se conoce como *inversion recovery* [15]. Esta secuencia es repetida para diferentes intervalos (τ_e) entre pulsos. El primer pulso invierte la distribución de poblaciones de los niveles de energía. Durante el tiempo τ_e

las mismas relajan hacia los valores de equilibrio y el segundo pulso permite inspeccionar el estado de las poblaciones. De esta manera la amplitud de la señal, en función del tiempo de separación entre pulsos, puede expresarse como:

$$S(\tau) = S_0 \left[1 - 2e^{-\frac{\tau}{T_1}} \right] \quad (4.1)$$

A partir del ajuste de los datos experimentales por esta expresión se obtiene T_1 .

Cuando el tiempo muerto del espectrómetro no permite observar la señal es necesario generar un eco de Hanh y la secuencia utilizada para medir T_1 es $(\pi) - \tau_e - (\pi/2) - \tau - (\pi)$.

4.2.4. Tiempo de relajación espín-espín

Es posible obtener el tiempo de relajación espín-espín observando el decaimiento de la amplitud de los ecos de espín. Para ello se aplica la secuencia $(\pi/2) - \tau - (\pi) - \tau$. Donde el primer pulso es de saturación y el segundo invierte la evolución temporal de los espines. Luego de un tiempo τ del segundo pulso se adquiere la señal. Esta secuencia es repetida para distintos valores de τ permitiendo observar el decaimiento de la amplitud de los ecos. La ecuación que describe la evolución de la amplitud de los ecos como función de el tiempo de separación entre pulsos es:

$$S(\tau) = S_0 e^{-\frac{2\tau}{T_2}} \quad (4.2)$$

El ajuste de los datos experimentales por esta expresión permite obtener T_2 .

Capítulo 5

Resultados experimentales

5.1. Datos generales

La Clorpropamida ($C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$) (figura 5.1) es un compuesto sólido a temperatura ambiente que funde a 403 K, aproximadamente. Debido a la presencia de enlaces simples y del grupo sulfonilurea los átomos o grupos atómicos tienen la posibilidad de reorientarse y consecuentemente presentar diversos polimorfos.

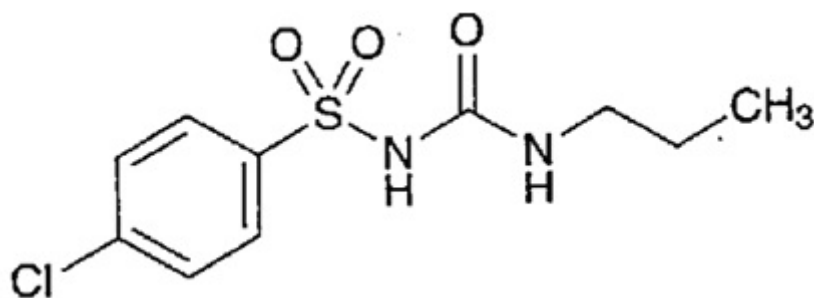


Figura 5.1: Molécula de Clorpropamida

Si bien ya ha sido resuelta la estructura cristalina de seis polimorfos no se han reportado en la literatura las frecuencias de resonancia cuadrupolar de los mismos.

En el presente capítulo se mostrarán los resultados experimentales proce-

dentos de las mediciones de los parámetros de RCN para seis polimorfos de la Clorpropamida.

5.2. Polimorfo III

La muestra inicial corresponde al compuesto comercial que es provisto en estado de polvo. Es estable a temperatura ambiente y en este trabajo será denominado *Polimorfo III*.

Según fuera reportado por Koo en el año 1980 la estructura cristalina es ortorrómbica y está descrita por el grupo espacial $P2_12_12_1$ ($n^\circ 19$) con $Z = 4$. Las dimensiones de la celda unidad son:

$$a = 9,066\text{\AA} \quad b = 5,218\text{\AA} \quad c = 26,604\text{\AA} \quad \beta = 99,577^\circ$$

generando un volumen de $646,56 \text{\AA}^3$ con densidad igual a $1,422 \text{ g/cm}^3$. En la figura 5.2 puede observarse su conformación molecular a temperatura ambiente [18]. Este polimorfo es el más estable y es el que compone el medicamento que se comercializa.

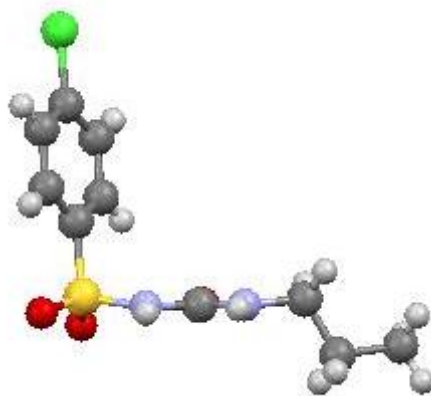


Figura 5.2: Molécula de clorpropamida en la conformación del Polimorfo III a temperatura ambiente

El espectro de RCN de este polimorfo fue estudiado en el rango de 80

K a 378,8 K. Los resultados obtenidos pueden observarse en el gráfico 5.2. Este polimorfo se mantiene estable en este rango de temperaturas y muestra un comportamiento “normal” según lo propuesto por el modelo de Bayer.

A los 378,8 K la línea desaparece evidenciando la existencia de una transición de fase.

Debido a que se observa una única línea de resonancia en todo el rango térmico estudiado es posible inferir que todos los átomos de cloro se encuentran en posiciones equivalentes y por lo tanto existe una única molécula en la celda reducida, concordando con la estructura cristalina reportada.

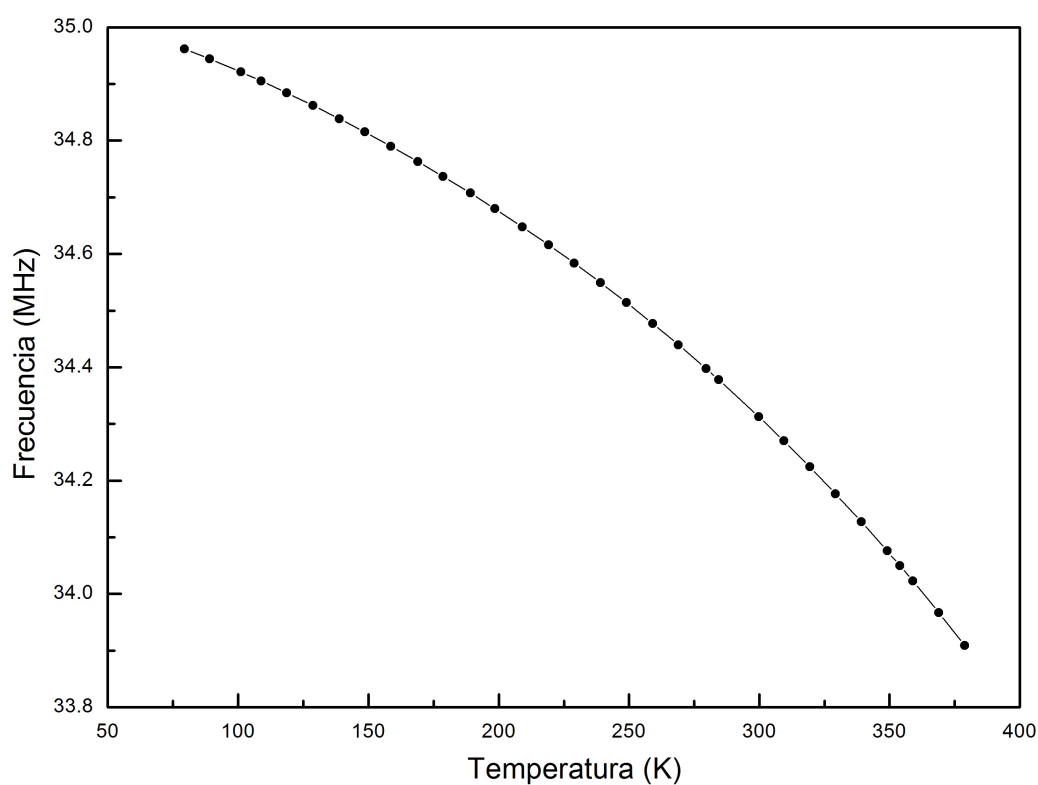


Figura 5.3: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia de RCN del polimorfo III de Clorpropamida. Datos experimentales ajustados según el modelo de Bayer (línea)

En el gráfico 5.4 puede observarse el espectro de frecuencias de RCN del polimorfo III correspondiente a 219 K. El mismo se obtuvo realizando una reconstrucción de línea como se describió en la sección 4.2.2 .

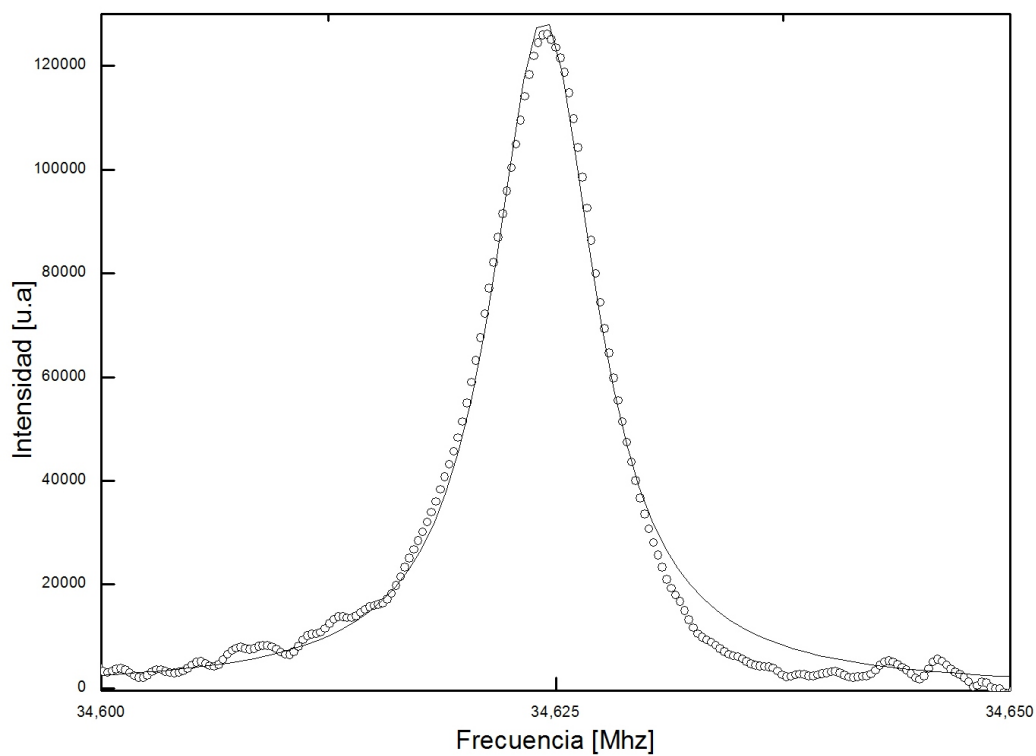


Figura 5.4: Espectro de RCN del polimorfo III de Clorpropamida a 219 K.

5.3. Polimorfo I

Como fue advertido en la sección anterior, a los 378,8K se observa una modificación en el espectro de RCN del polimorfo III detectándose una discontinuidad en la frecuencia de resonancia, esto indica una transición de fase a otro polimorfo. A esta temperatura el espectro de RCN muestra una única resonancia a 34,33 MHz. Ver figura 5.5

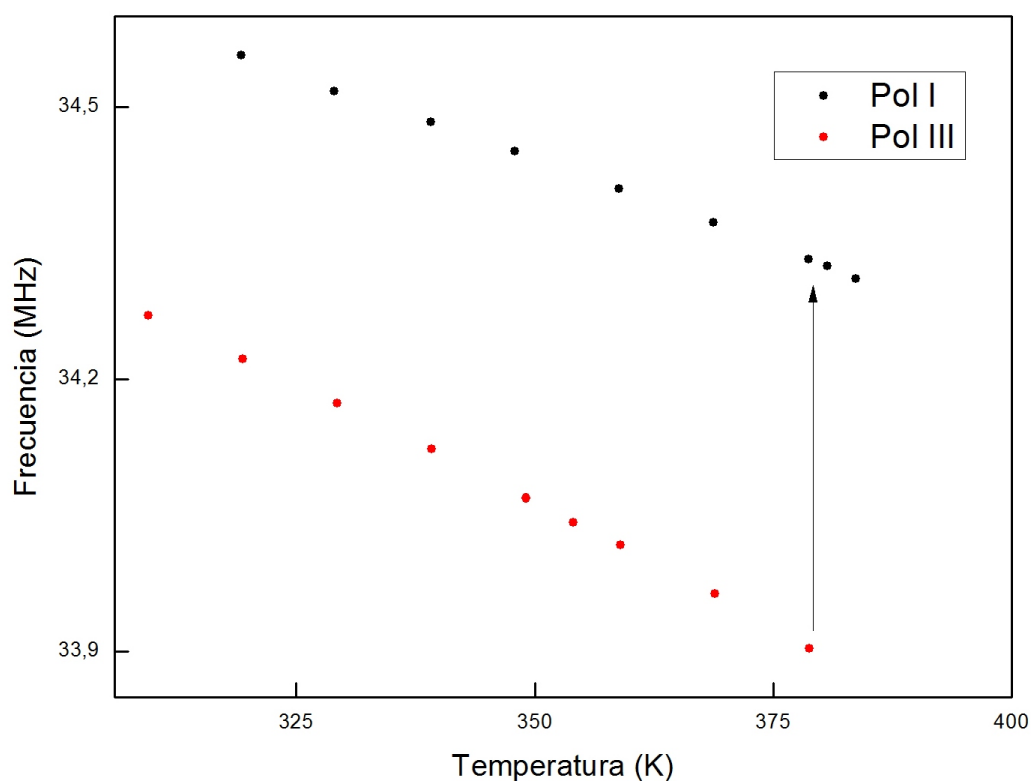


Figura 5.5: Transformación de fase del Polimorfo III al I.

Cuando se disminuye la temperatura hasta el valor ambiente se comprueba, a través del análisis con Difracción de rayos X, que la estructura de este nuevo polimorfo corresponde al reportado como *Polimorfo I*. Es posible observar su conformación molecular a temperatura ambiente en la figura 5.6. En el gráfico 5.7 se muestran los valores de la frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear medidos en el rango de 188,3 K a 383,7 K y su ajuste por el modelo de Bayer.

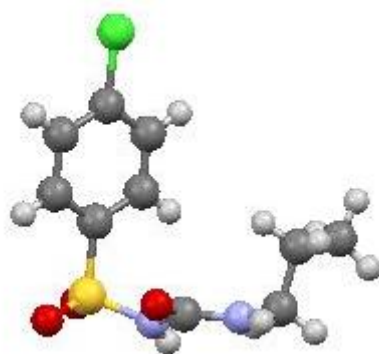


Figura 5.6: Molécula de clorpropamida en la conformación del Polimorfo I a temperatura ambiente

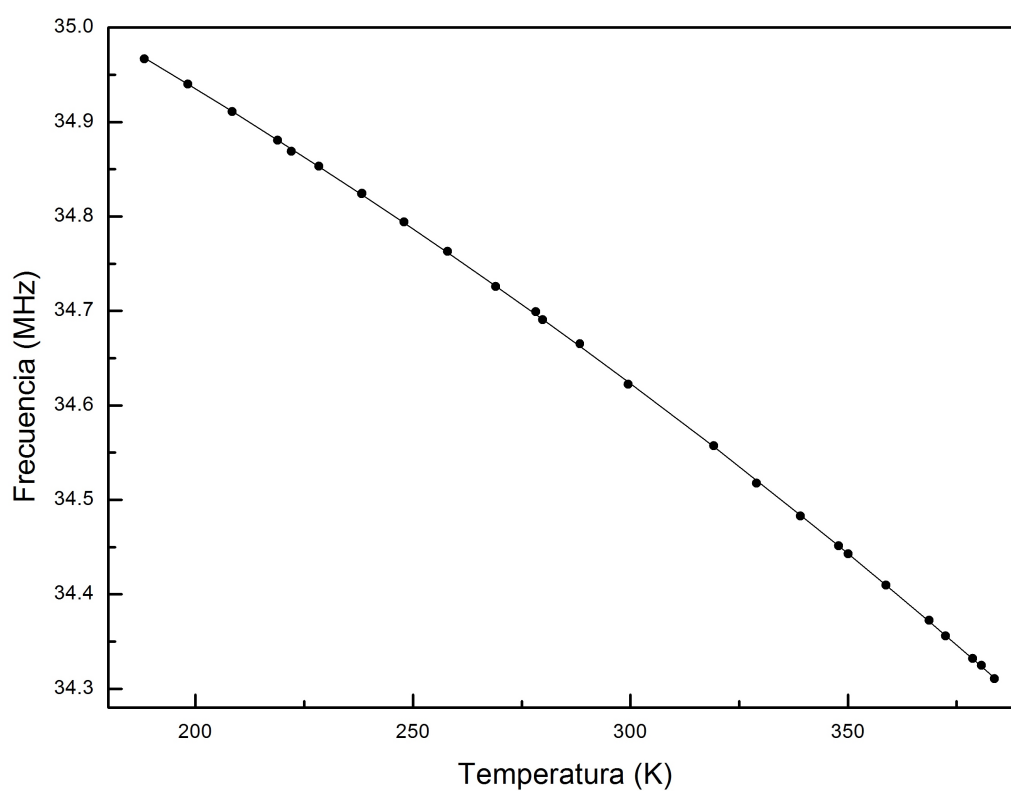


Figura 5.7: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia de RCN del polimorfo I de Clorpropamida. Datos experimentales ajustados según el modelo de Bayer (línea)

5.4. Polimorfo VII

Al igual que para el caso anterior la desaparición de la línea de resonancia del polimorfo I está acompañada con la aparición de un nuevo espectro, para este caso la nueva frecuencia es 34,62 Mhz a 188 K de temperatura. A este nuevo polimorfo se lo denomina *polimorfo VII*. Si bien esta nueva estructura es hallada para la temperatura en la que desaparece el polimorfo anterior se observa que una vez transformada la fase el rango de estabilidad se extiende desde 77,8 a 222,1 Kelvin, ver gráfico 5.8.

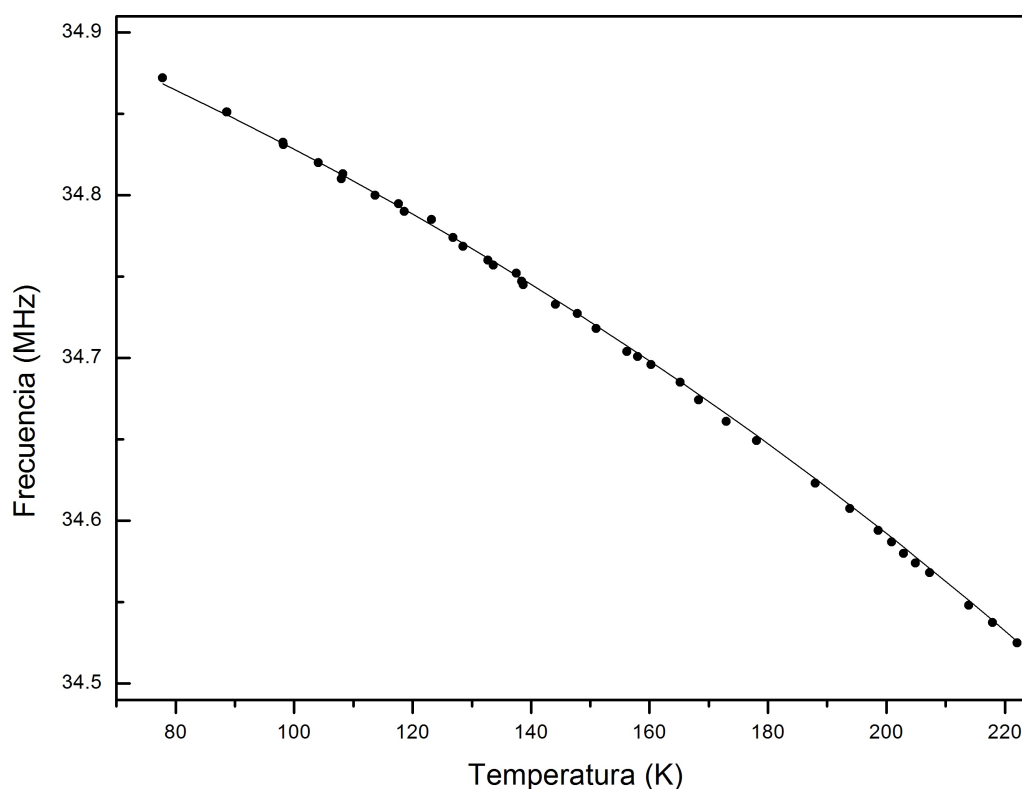


Figura 5.8: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia de RCN del polimorfo VII de Clorpropamida. Datos experimentales ajustados según el modelo de Bayer (línea)

Como se mencionó, la frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear de este polimorfo desaparece a temperatura ambiente, por lo tanto no es posible asegurar que la estructura encontrada con esta técnica se corresponda con

la reportada en la literatura. Lo que si es posible destacar es que esta transición no había sido reportada previamente. En la figura 5.9 se muestra la molécula en la disposición del reportado como polimorfo VII para una temperatura de 100 K.

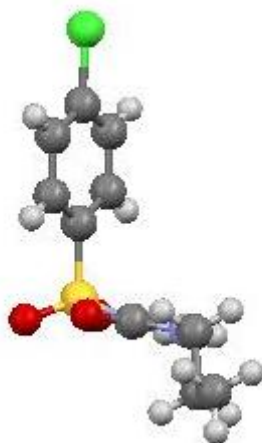


Figura 5.9: Molécula de clorpropamida en la conformación del Polimorfo VII a 100 K

Es importante destacar que al arribar a los 195 K el espectro de RCN se corresponde al del polimorfo I evidenciando la transición del polimorfo VII al I. Como es posible apreciar en el gráfico 5.10 existe una histéresis térmica en la transformación de fase. Es decir, es posible mantener por encima de la temperatura de transición cada fase según se esté aumentando o disminuyendo la temperatura.

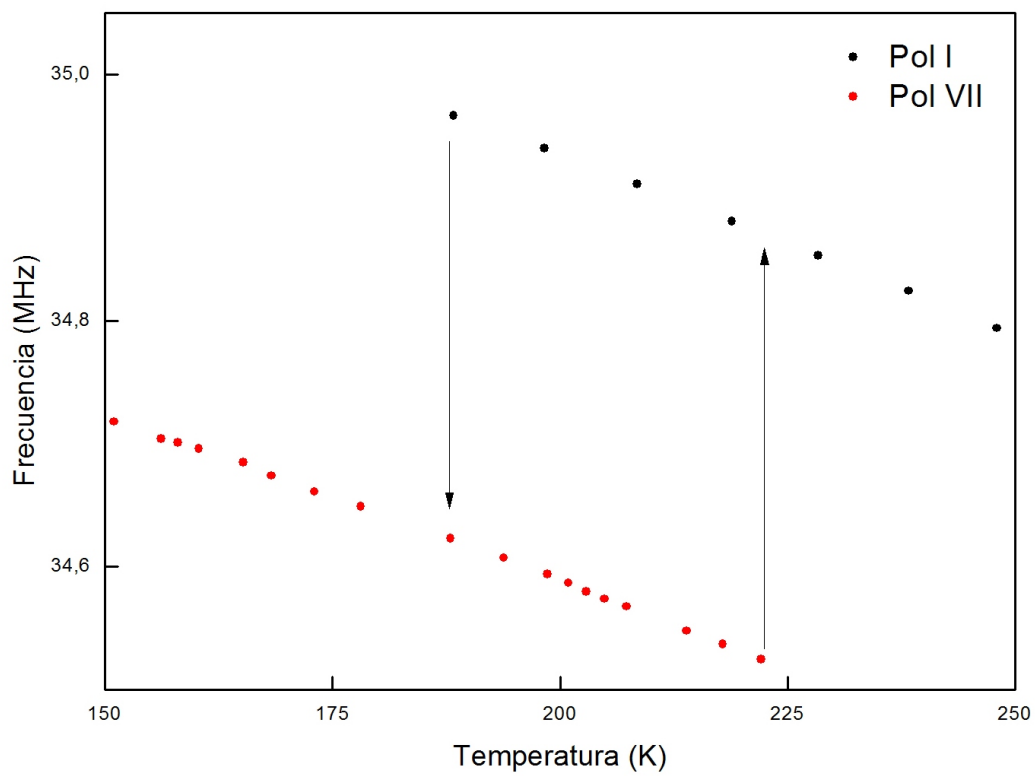


Figura 5.10: Transición de fase entre el Polimorfo I (negro) y Polimorfo VII (rojo)

5.5. Polimorfo II

Existen dos posibilidades para la obtención de este polimorfo. En cualquiera de los casos se parte de la fusión de la muestra comercial, polimorfo III, a temperatura ligeramente superior a los 400K.

La primer alternativa es bajar lentamente la temperatura a razón de 0,1 grado por minuto, se obtiene una muestra casi transparente.

La segunda opción es colocar el material fundido en contacto con nitrógeno líquido (quenchado) por unos segundos, obteniéndose un material amorfo. Luego se coloca la muestra en el calefactor a 333 K durante algunas horas. En este caso el resultado es una muestra en la que se observan gránulos y de color similar al anterior. Este método no es el más eficiente debido a que en ocasiones presenta coexistencia de otros polimorfos, por ejemplo, el III.

Para esta forma cristalina surge una particularidad. Si bien la forma de preparación seguida en el laboratorio corresponde a la reportada no es posible medir la frecuencia de resonancia a temperatura ambiente, por lo tanto no se puede aseverar que se trate de este polimorfo. Lo que llama la atención es que la estructura cristalina del polimorfo II si ha sido reportada a temperatura ambiente. Se puede ver a continuación la conformación de la molécula para el reportado como polimorfo II (figura 5.11).

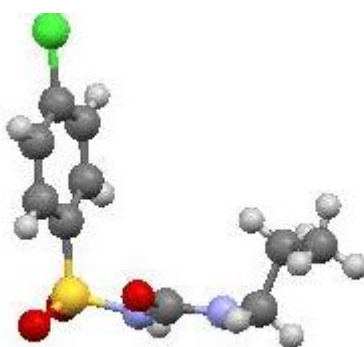


Figura 5.11: Esquema de la molécula de clorpropamida en el polimorfo II a temperatura ambiente

Como se muestra en el gráfico 5.12 el polimorfo II presenta un rango de estabilidad que se mantiene entre los 80 y los 107 Kelvin.

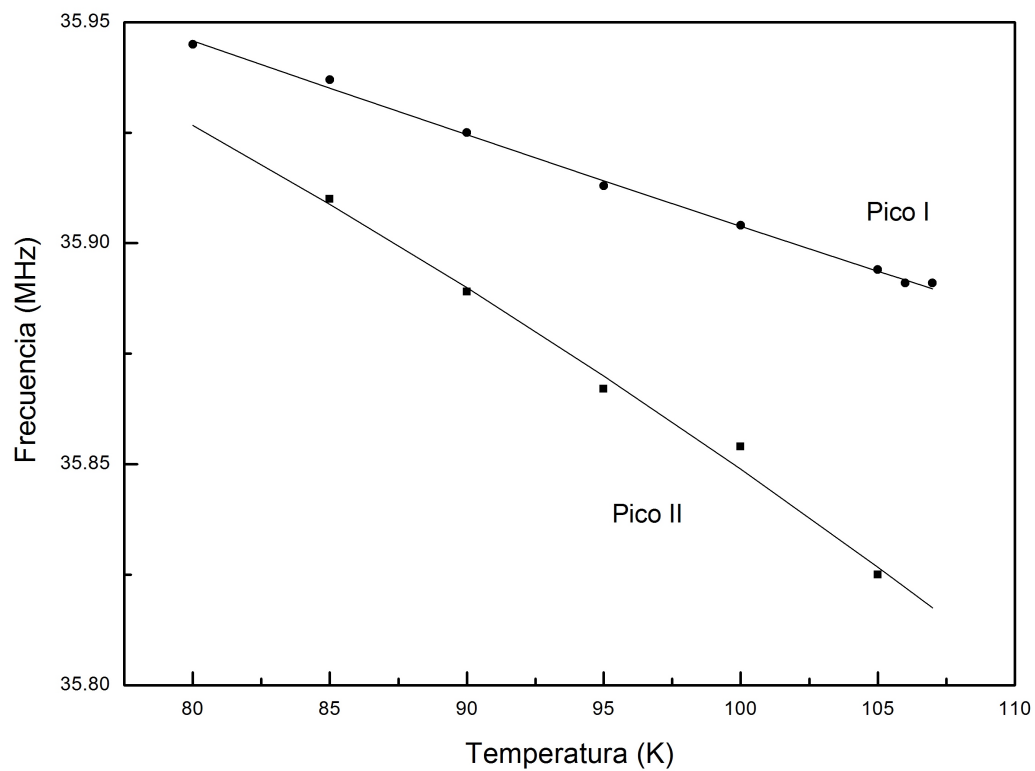


Figura 5.12: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia de RCN del polimorfo II de Clorpropamida. Datos experimentales ajustados según el modelo de Bayer (línea)

Uno de los aspectos más notables de este polimorfo es que se observan dos picos con frecuencias de resonancia diferentes para la misma temperatura, esto muestra que existen dos moléculas en la celda reducida, como puede observarse en la reconstrucción del espectro que se muestra a continuación. (ver gráfico 5.13). Esto es contradictorio ya que en la estructura reportada (a temperatura ambiente) hay solo una molécula en la celde reducida.

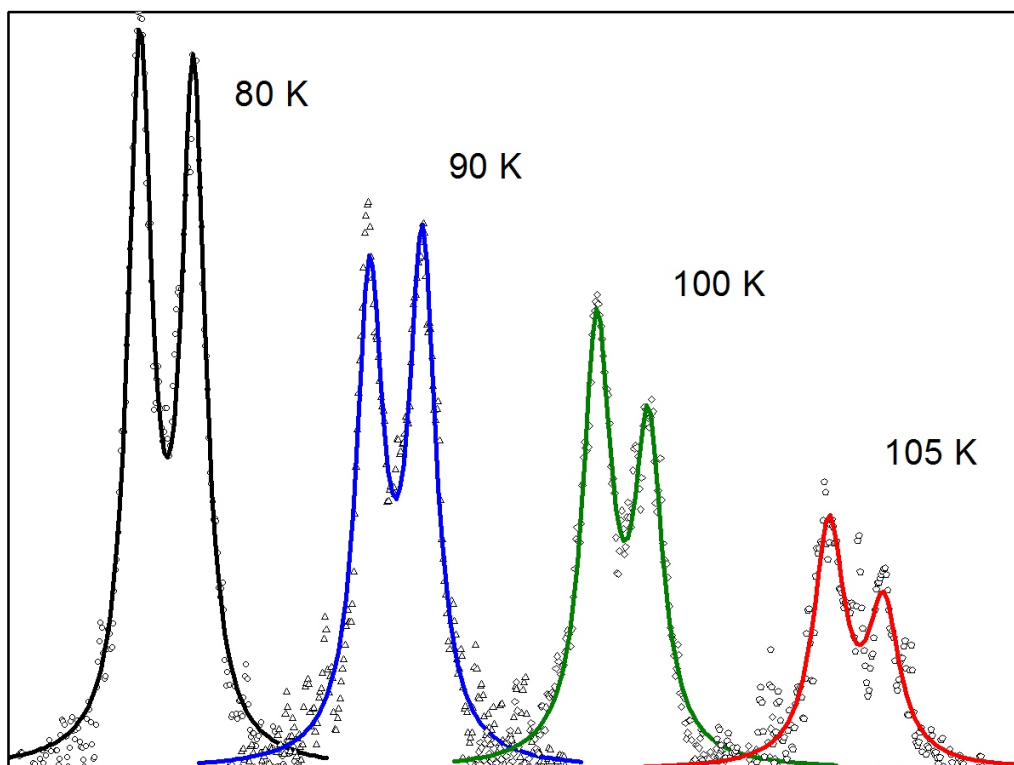


Figura 5.13: Espectro de RCN del polimorfo II de Clorpropamida para diferentes temperaturas. Rojo: 105K, Verde: 100K, Azul: 90K y Negro: 80K.

5.6. Polimorfo IV

El polimorfo IV se obtiene a partir de la recristalización de la fase fundida en hexanol, su correspondencia con la fase reportada se comprueba con la aplicación de Difracción de rayos X. La conformación de la molécula en este polimorfo se puede observar en la figura 5.14. La fase es estable en el rango de temperaturas que va desde los 167,5 hasta 350 Kelvin, ver gráfico 5.15. Para temperaturas menores a 200 K no fue posible observar el espectro de RCN probablemente debido a una transición de fase a otra estructura. Sin embargo, a pesar de haber realizado un barrido en frecuencias para tratar de encontrar una nueva resonancia, no se recuperó señal para ningún otro valor, dentro del rango buscado.

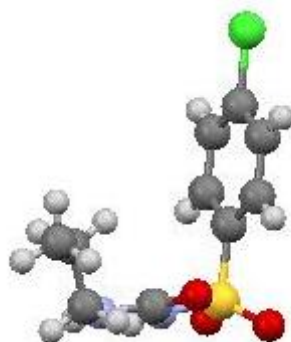


Figura 5.14: Molécula de clorpropamida en la conformación del Polimorfo IV a temperatura ambiente

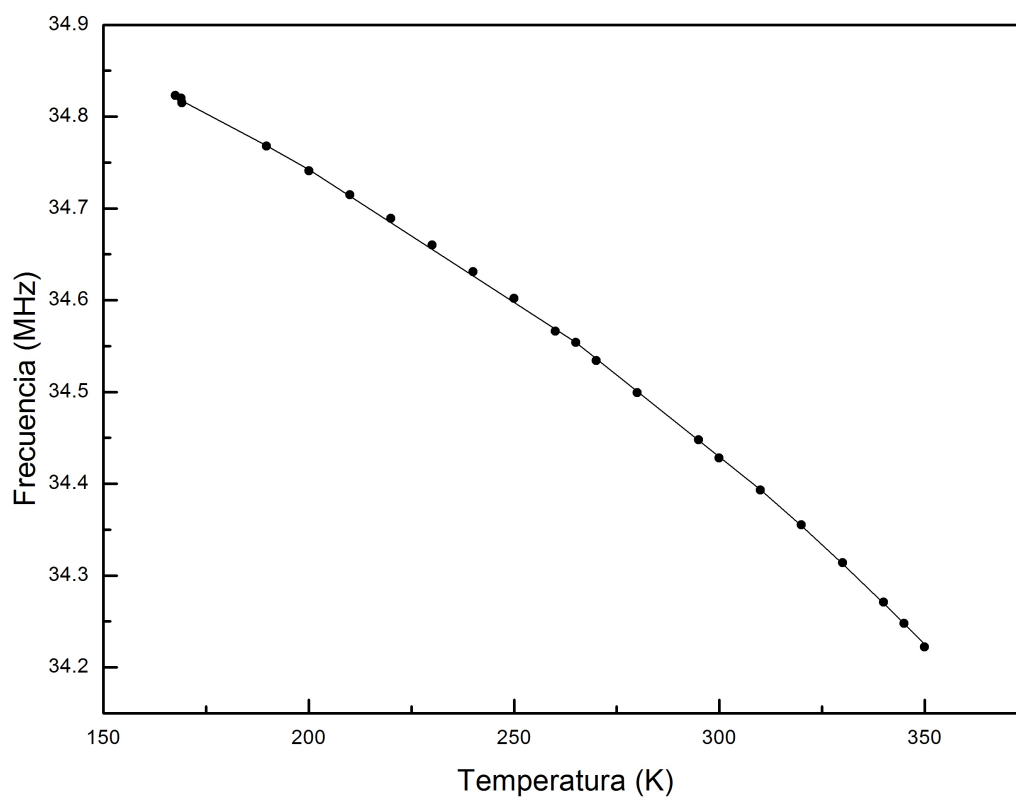


Figura 5.15: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia de RCN del polimorfo IV de Clorpropamida. Datos experimentales ajustados según el modelo de Bayer (línea)

A los 350 K se observa la desaparición de la línea de resonancia cuadrupolar nuclear de este polimorfo, pero se observa una transición de fase al polimorfo III. Ver gráfico 5.16. En este punto es importante destacar que en la literatura se había reportado la transición del polimorfo IV al Polimorfo I, pero no se había mencionado la transformación previa al polimorfo III.

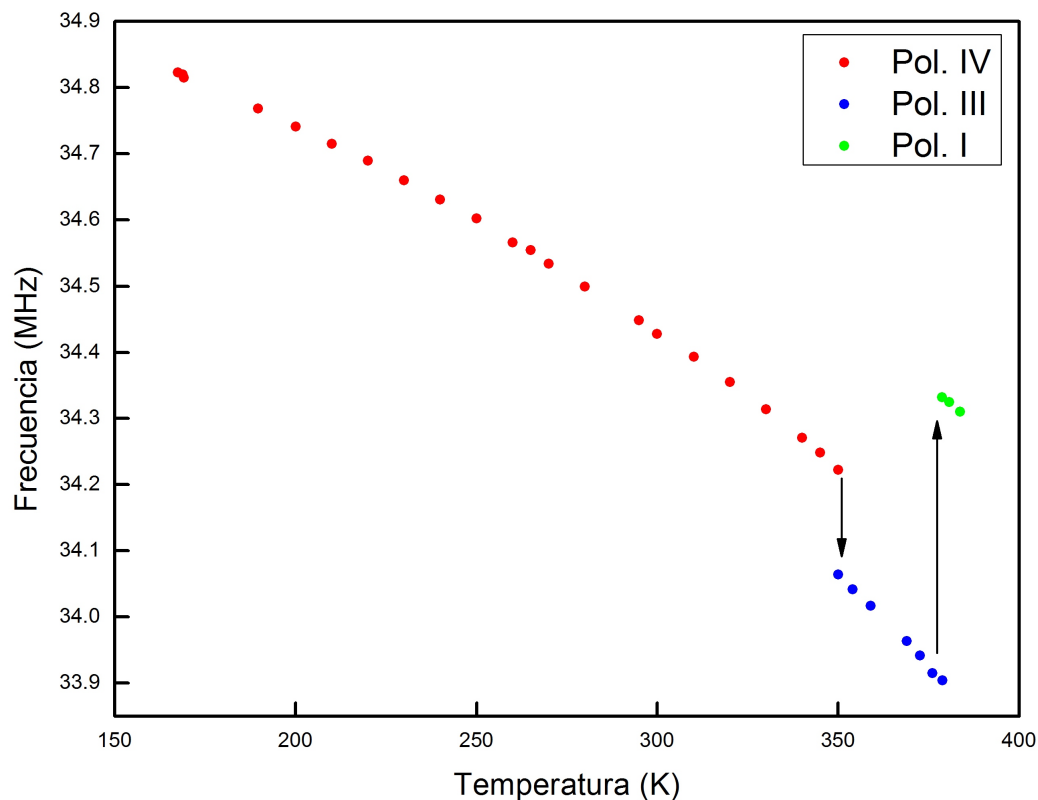


Figura 5.16: Transición de fase del Polimorfo IV al III. El Polimorfo III luego transije al Polimorfo I.

5.7. Polimorfo V

El polimorfo V fue preparado a partir del enfriamiento rápido de la solución concentrada utilizando benceno como solvente. Debido a que no se cuenta con los dispositivos experimentales necesarios para aplicar difracción de Rayos X a esa temperatura no es factible verificar la correspondencia del polimorfo obtenido con la estructura reportada. El espectro de RCN fue medido entre los 90 y los 195 K, como puede observarse en el gráfico 5.18. Para temperaturas superiores a 195 K no pudo observarse el espectro posiblemente debido a una transición de fase a otra estructura aún no determinada.

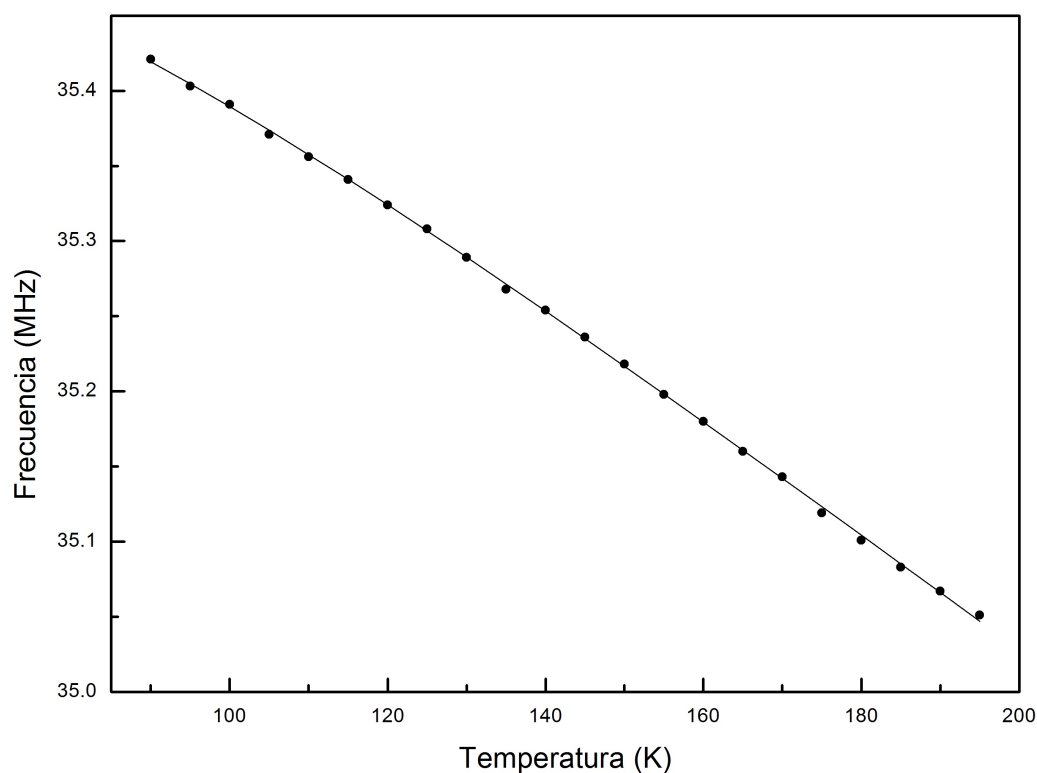


Figura 5.17: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia de RCN del polimorfo V de Clorpropamida. Datos experimentales ajustados según el modelo de Bayer (línea)

5.8. Relajación espín-red

A continuación se muestran los resultados experimentales de las mediciones del tiempo de relajación espín-red.

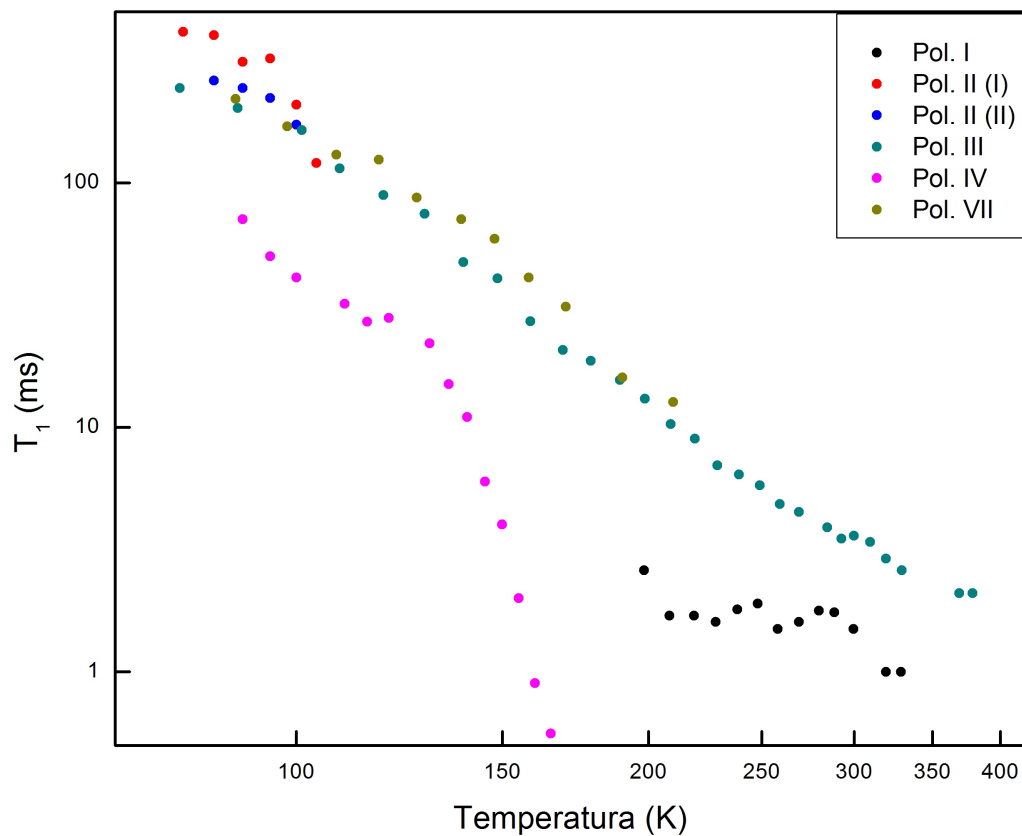


Figura 5.18: Tiempo de relajación espín-red en función de la temperatura

Como se puede observar los decaimientos del tiempo de relajación espín-red en función de la temperatura para los Polimorfos I, II, III y VII pueden ser ajustados por una expresión del tipo AT^λ .

Sin embargo, para el Polimorfo IV es posible diferenciar dos tipos de decaimiento. En el primer tramo de la curva mostrada los datos experimentales siguen la misma expresión antes mencionada, pero para las temperaturas más altas se presenta un decaimiento brusco de T_1 . Posiblemente, esta diferencia se deba a la dinámica de un proceso térmicamente activado. Lamentablemente, los datos experimentales no fueron suficientes para hacer un ajuste de la curva y este polimorfo es muy difícil de obtener y su estructura bastante inestable.

Por otro lado, se observa que los valores medidos para el T_1 del polimorfo I son mucho más cortos que para los demás polimorfos.

Finalmente, es posible destacar que no se advierte un fuerte decaimiento del tiempo de relajación espín-red del Polimorfo II como se hubiera esperado en relación a la desaparición de la línea de resonancia para una temperatura inferior a la ambiente, siendo que ha sido posible conseguir esta estructura para ese valor de temperatura, según lo reportado en la literatura.

5.9. Relajación espín-espín

Finalmente, se midió el tiempo de relajación espín-espín para algunos polomorfos, ver gráfico 5.19. En este caso solo se midieron los valores para algunos rangos de temperatura de tres polimorfos debido a que las mediciones no aportaban datos relevantes sobre la dinámica pues lo que se observa es que los valores se mantienen aproximadamente constantes en todos los casos.

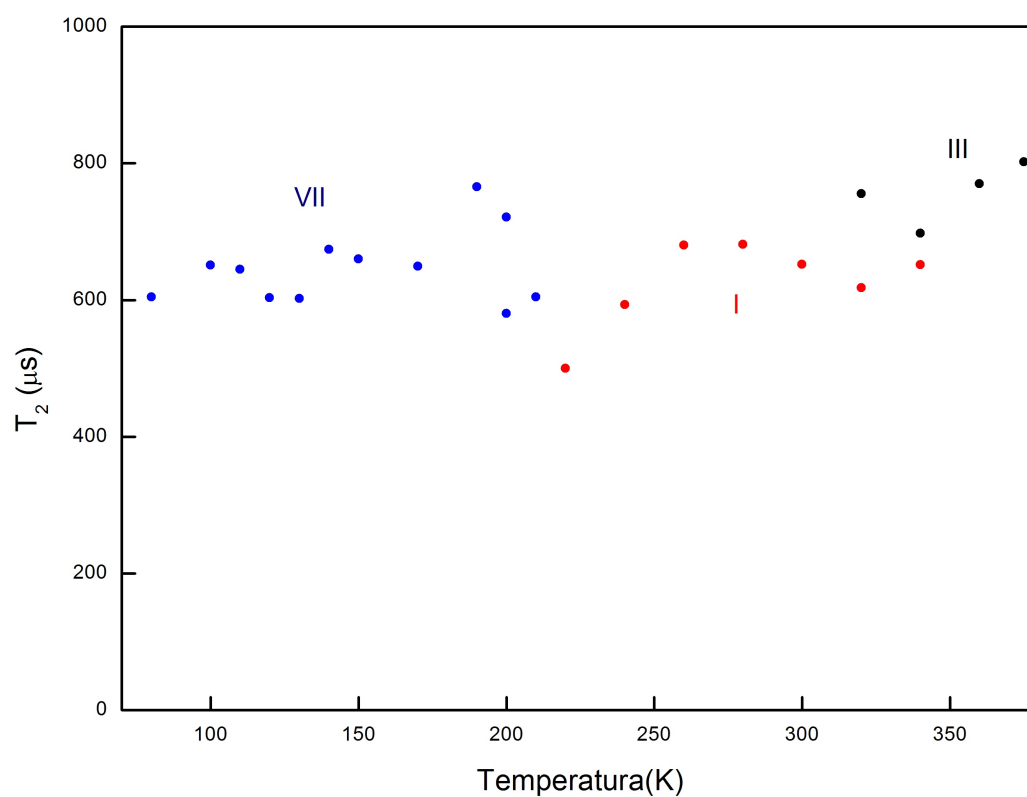


Figura 5.19: Tiempo de relajación espín-espín en función de la temperatura

5.10. Resumen de las mediciones experimentales

La intención de esta sección es presentar un breve resumen de los polimorfos de la Clorpropamida. Para comenzar, se muestran en la siguiente tabla los datos estructurales de los polimorfos reportados.

	Polimorfo I	Polimorfo II	Polimorfo III	Polimorfo IV	Polimorfo VI	Polimorfo VII (100 K)
Grupo Espacial	$Pna2_1$ (n° 33)	$Pbcn$ (n° 60)	$P2_12_12_1$ (n° 19)	$P2_1$ (n° 4)	$Pbca$ (n° 61)	$Pna2_1$ (n° 33)
Sistema	Ortorrónico	Ortorrónico	Ortorrónico	Monoclínico	Ortorrónico	Ortorrónico
a (Å)	19,9121 (10)	14,777 (3)	26,673 (6)	6,126 (2)	9,3198 (4)	26,4353 (19)
b (Å)	7,3459 (4)	9,316 (4)	5,2296 (19)	8,941 (6)	10,3218 (3)	5,1398 (4)
c (Å)	9,1384 (4)	19,224 (5)	9,088 (2)	12,020 (4)	26,2663 (10)	9,0845 (6)
Ángulo β	90	90	90	99,68 (3)	90	90
Volumen de Celda (Å ³)	1336,695	2646,42 (14)	1267,677	648,993	2526,742	1234,331
Densidad (g/cm ³)	1,375	1,389	1,45	1,416	1,455	1,489
Z, Z'	4, 1	8, 1	4, 1	2, 1	8, 1	4, 1
Referencias	[Drebushchak, 2008]	[Drebushchak, 2006]	[Drebushchak, 2009]	[Drebushchak, 2007]	[Drebushchak, 2008]	[Drebushchak, 2009]

Y lo que resulta más importante para este trabajo, es la caracterización realizada de las diferentes estructuras de acuerdo a las discontinuidades en el espectro de resonancia cuadrupolar que indican transiciones de fase. Se muestra a continuación la frecuencia de resonancia cuadrupolar en función de la temperatura para todos los polimorfos estudiados.

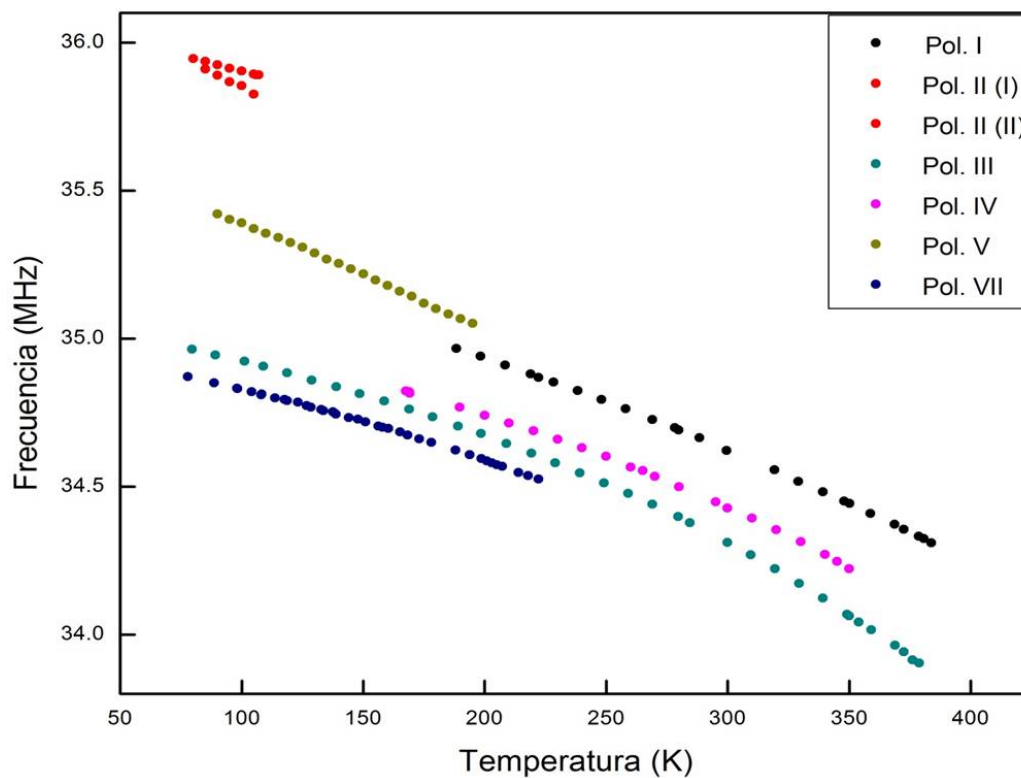


Figura 5.20: Dependencia térmica de la frecuencia de resonancia cuadrupolar nuclear para los seis polimorfos estudiados

POLIMORFO I: se obtiene a partir del polimorfo III a 380 K. Es estable, dentro de los tiempos experimentales, en el rango de 188 K hasta la temperatura de fusión.

POLIMORFO II: se obtiene por enfriamiento lento a partir de la muestra fundida. Este polimorfo fue observado por RCN en el rango de 80 a 107 K transigiendo posiblemente a otra estructura para temperaturas superiores.

POLIMORFO III: es el polimorfo comercial y su estructura la más estable. Fue medida por RCN en el rango de 90 a 380 K. A esta temperatura se observa la transición al polimorfo I. En la figura 5.21 se muestra la cinética de transición del polimorfo III al I para distintas temperaturas.

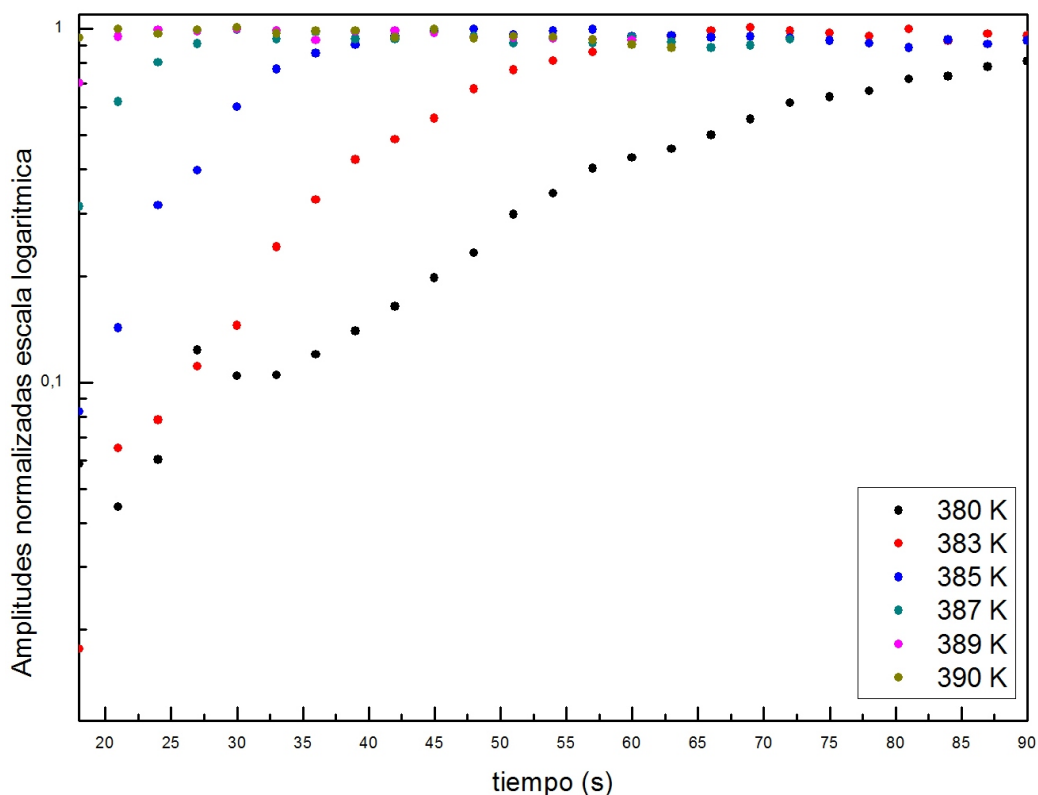


Figura 5.21: Cinética de la transformación del Polimorfo III al I para distintos valores de temperatura

POLIMORFO IV: Se obtiene a partir de la recristalización en hexanol.

Este polimorfo se observa por RCN en el rango de 200 a 345 K. A temperaturas inferiores a 200 K posiblemente transige a otra estructura.

POLIMORFO V: Se obtiene a partir de la recristalización en benceno. El espectro de RCN de este polimorfo fue observado en el rango de 90 a 195 K. A temperaturas superiores a esta posiblemente transige a otro polimorfo.

POLIMORFO VII: Se obtiene por enfriamiento del polimorfo III a los 188 K. El espectro de RCN de este polimorfo fue observado entre 78 y 195 K, transigiendo nuevamente al polimorfo I. Esta transición de fase posee histeresis térmica.

Capítulo 6

Conclusiones

Como se mencionó al inicio, en las última décadas se ha incrementado el interés por el estudio del polimorfismo. Sin duda, por las implicancias que este fenómeno tiene en el área de los farmacológica se ha dado gran importancia a la utilización de técnicas que permiten la caracterización de compuestos sólidos.

Si bien ya existían mediciones anteriores con RCN de la clorpropamida no publicadas, el aporte de este trabajo fue la sistematización de este estudio permitiendo una mejor caracterización de estos polimorfos.

En este trabajo se han podido identificar seis polimorfos de la clorpropamida utilizando, principalmente, la Resonancia Cuadrupolar Nuclear y como técnica complementaria la difracción de rayos X. El estudio por DRX fue realizado por Sonia Faudone [19] y formaron parte de su tesis de Maestría. La DRX permitió aseverar que el polimorfo encontrado se corresponda con la estructura reportada previamente.

A través del estudio de la dependencia térmica de la frecuencia de resonancia cuadrupolar se pudo individualizar los diversos polimorfos, como se observa en la figura 5.20 y estudiar las transiciones de fase entre algunos de ellos. En la tabla 6.1 se detalla la caracterización realizada en este trabajo y su equivalencia con las realizadas por otros autores.

Autores / Este trabajo	I	II	III	IV	V	VI	VII
Simmons (1973)	C		A		B		
Burger (1975)	I	II	III	IV	V		
Koo (1980)		ortorrómbico					
Al-Saieq (1982)	I	II* \approx V	IV	III			
Ueda (1984)	C = I	II \approx V	A = IV	III	\neq B		
Tudor (1993)			A		B		
Otsuka (1995) Cao (2002) Sonoda (2004) Perez (2005) Boldyreva (2006) Wildfong (2007)	C		A				
De Villiers (1999)	C	B	A				
Vemavarapu (2002)	C	B	A				
Drebushchak (2006, 2007, 2008, 2009) Chesalov (2008)	ε	β	α	γ		δ^*	ε'

Figura 6.1: Relación entre las nomenclaturas de los polimorfos de Clorpropamida reportados en bibliografía y los caracterizados en este trabajo

Los polimorfos II y V fueron caracterizados por RCN a bajas temperaturas pero los espectros de estos polimorfos dejaron de observarse para temperaturas inferiores a la ambiente. Esto posiblemente se debió a la existencia de transiciones de fase a las estructuras reportadas a temperatura ambiente para los polimorfos II y V, respectivamente. Por lo tanto, los polimorfos caracterizados por RCN denominados II y V posiblemente correspondan a nuevos polimorfos no reportados. Sería necesario realizar estudios de DRX en función de la temperatura para confirmar la existencia de nuevos polimorfos.

El análisis del tiempo de relajación espín-red evidencia que el denominado Polimorfo V posee una dinámica diferente a las de los otros polimorfos para los que fue posible medir este parámetro.

Bibliografía

- [1] E. D´Oria, M. Capdevila-Cordoba, J. J. Novoa; “*Polimorfismo cristalinoss: fundamentos y aplicaciones en fármacos*”, life sciences lab, 26, may-jun.
- [2] A. I. Kitaigorodsky; “*Molecular Crystals and Molecules*”, Academic Press, New York & London (1973).
- [3] D. L. Simmons, R. J. Ranz, N.D. Gyanchandani; “*Polymorphism in pharmaceuticals III, Chlorpropamide*”, Canadian J. Pharm. Sci., 8(4), 125-127 (1973).
- [4] A. Burger; “*Zur polymorphie oraler antidiabetika 1. Mitteilung: Chlorpropamid*”, Sci. Pharm., 43(3), 152-161 (1975).
- [5] A. Burger, R. Ramberger; “*On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals*”, I, Mikrochimica Acta (Wien) II, 259-271 (1979).
- [6] S. S. Al-Saieq, G.S. Riley; “*Polymorphism in sulphonylurea hypoglycaemic agents II*”, Chlorpropamide, Pharm. Acta Helv., 57(1), 8-11 (1982).
- [7] T. N. Drebuschak, N. V. Chukanov, E. V. Boldyreva; “*A new polymorph of chlorpropamide 4-chloro-N-(propylaminocarbonyl)benzenesulfonamide*”, Acta Cryst., E62, o4393-o4395 (2006).
- [8] T. N. Drebuschak, N. V. Chukanov, E. V. Boldyreva; “*A new -polymorph of chlorpropamide: 4-chloro-N-(propylaminocarbonyl)benzenesulfonamide*”, Acta Cryst., C63, o355-o357 (2007).

- [9] V. A. Drebuschak, T. N. Drebuschak, N. V. Chukanov, E. V. Boldyreva; “*Transitions among five polymorphs of chlorpropamide near the melting point*”, J. Therm. Anal. Cal., 93(2), 343-351 (2008).
- [10] C. P. Slichter; “*Principles of Magnetic Resonance*”, Tercera edición, Springer-Verlag, New York (1990).
- [11] T. P. Das, E. L. Hahn; “*Nuclear Quadrupole Resonance Spectroscopy*”, Academic Press Inc. Publishers, New York London (1958)
- [12] C. Meriles; “*Desorden Orientacional en cristales de bencenos p-disubstituidos*”, Tesis, Facultad de Matemática, Astronomía y Física, U.N.C. (1999).
- [13] H. Bayer; *Z. Physik*, 130, 227 (1951).
- [14] R. Zamar, C. Gonzalez; *Phys. Rev. B*, 51, 932 (1995).
- [15] M. H. Levitt; “*Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*”, John Wiley & Sons.
- [16] L. Cerioni; “*Polimorfismos en Clorofluorobencenos*” Trabajo Especial, Facultad de Matemática, Astronomía y Física, U.N.C. (2003).
- [17] A. Bussandri, M. Zuriaga; *J. Mag. Res.*, 138 (6), 226 (1998).
- [18] “*Cambridge Structural Database*”
- [19] S. N. Faudone; “*Estudio del estado sólido de fármacos escasamente solubles en agua y su impacto sobre la equivalencia in vitro*” Tesis de Maestría, Facultad de Ciencias Químicas, U.N.C. (2009).