



1- Estructura de la Materia



Dr. Ricardo Faccio

**Centro de Análisis por Difracción de Rayos X
Centro NanoMat**

Facultad de Química
Universidad de la República

rfaccio@fq.edu.uy



<http://cryssmat.fq.edu.uy/ricardo/defi/>

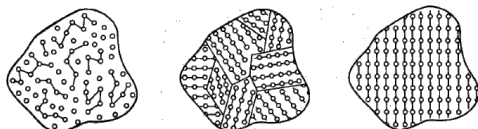


Punteo

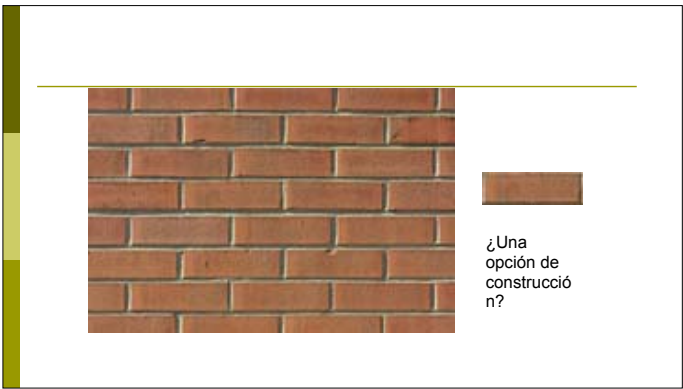
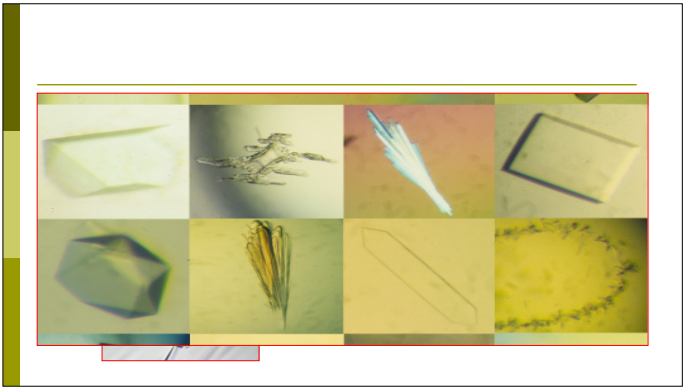
- ☐ Cristales y Retículos
- ☐ Elementos de Simetría
- ☐ Grupos Puntuales
- ☐ Grupos Espaciales
- ☐ Cristales y Polimorfismo

1. Materiales Cristalinos

Son aquellos que se componen de átomos dispuestos en un modelo que se repite periódicamente en tres dimensiones. Lo que permite establecer orden de largo alcance.



1. Definición de Cristal

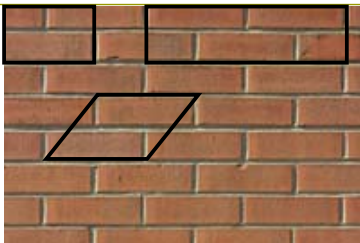




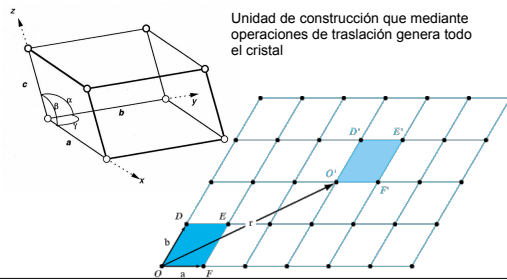
No logramos reproducir la estructura original



Otra opción de unidad de construcción



1. Celda Unitaria



1. Convenciones para la CU

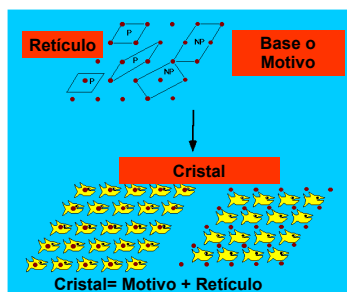
- El origen de la celda debe coincidir con el elemento de mayor simetría
- En lo posible los ejes deben estar vinculados por la simetría de la red
- En lo posible la C-U debería tener el menor volumen posible.

1. Definición de Retículo

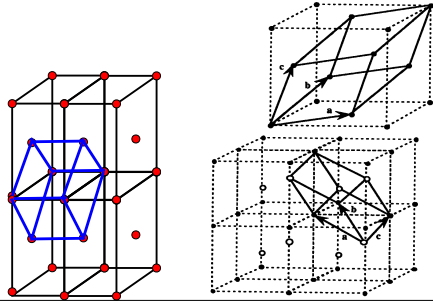
Arreglo de nodos.

Los nodos son todos equivalentes entre sí y poseen el mismo entorno

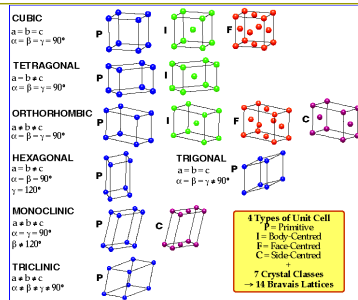
Permite definir todos los vectores de traslación entre elementos equivalentes para todo el cristal



1. Celdas Primitivas y Convencionales

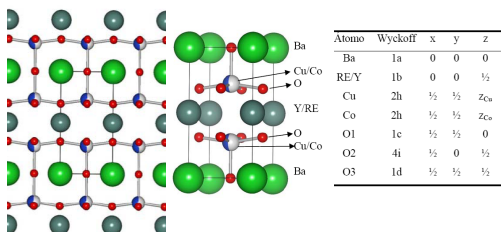


1. Sistemas Cristalinos y Retículos de Bravais



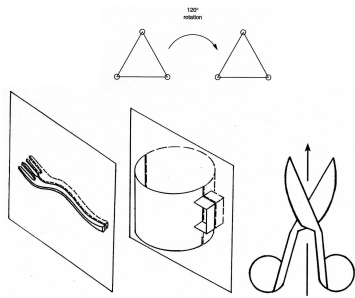
1. Coordenadas Atómicas

□ Coordenadas Fraccionales



2. Simetría

- ▣ Simetría externa del cristal
- ▣ Simetría interna del cristal
- ▣ Definición:
 - Un objeto tiene simetría si algún movimiento u operación sobre esta lo deja en una posición indistinguible de su posición original



2. Simetría: Definiciones

- ▣ Elemento de simetría:
 - Punto, línea o plano a partir del cual se puede aplicar una operación de simetría
- ▣ Operación de simetría
 - Movimiento real o imaginario aplicado a un cuerpo respecto de un elemento de simetría, que al final genera una imagen coincidente con el cuerpo original.

2. Simetría: Operaciones

- Identidad
 - Simetría que tiene cualquier objeto, rotación 360°
- Centro de Inversión
 - Simetría central o simetría de punto. Hay cambio de quiralidad
- Rotación Propia
 - Rotación entorno a una línea que no cambia la quiralidad de un objeto
- Rotación Impropia
 - Rotación entorno a una línea seguida de una inversión, que cambia la quiralidad de un objeto
- Reflexión
 - Simetría especular respecto a un plano, hay cambio de quiralidad
- Combinaciones de rotación-traslación y reflexión-traslación

2. Simbología de Grupos Espaciales

- Hermann-Mauguin
- Schönflies

2. Elementos de Simetría: Rotaciones

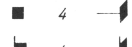
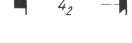
Rotación Propia: Rotación en $360^\circ/n$.

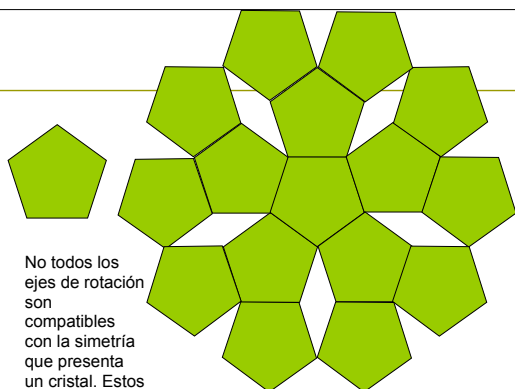
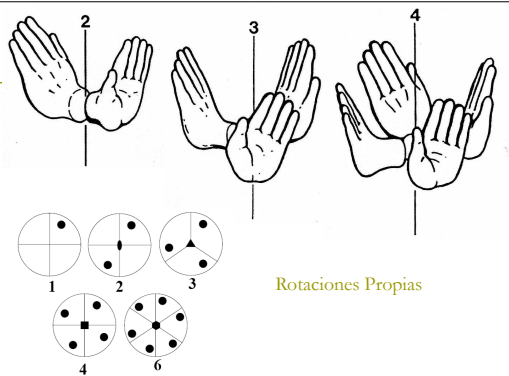
Roto-traslación: Rotación en $360^\circ/n$ + traslación $d(n/n)$

d =parámetro de celda

Rotación Propia		Roto-traslación	
Orden	Símbolo (n)	Símbolo	(nm)
Orden-dos			21
Orden-tres			31, 32
Orden-cuatro			41, 42, 43
Orden-seis			61, 62, 63, 64, 65

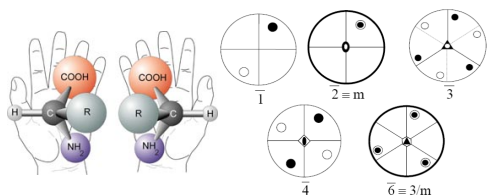
2. Elementos de Simetría: Rotaciones Compuestas

Rotaciones	Planos espejo Planos con deslizamiento	Rotaciones Impropias
 2	σ	 $2 + \sigma$
 2_i	m	 $2_i + \sigma$
 4	a, b	 $4_i + \sigma$
 4_2	c	
	n	

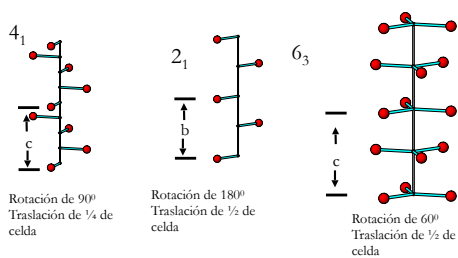


2. Operaciones Propias e Impropias

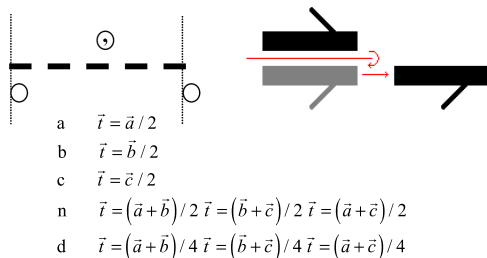
Las operaciones de simetría impropia establecen el cambio de quiralidad de los objetos presentes.



2. Elementos de Simetría: Ejes tornillo



2. Elementos de Simetría: Planos con Deslizamiento



2. Elementos de Simetría: Ejes Tornillo

Rotación Propia: Rotación en $360^\circ/n$.

Roto-traslación: Rotación en $360^\circ/n$ + traslación $d(m/n)$

d =parámetro de celda

Rotación Propia		Roto-traslación	
Símbolo	(n)	Símbolo	(nm)
Orden-dos	2		21
Orden-tres	3		31, 32
Orden-cuatro	4		41, 42, 43
Orden-seis	6		61, 62, 63, 64, 65

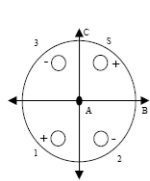
Elementos de Simetría: Otros Elementos

Rotaciones	Planos espejo Planos con deslizamiento	Rotaciones Impropias
2	$\bar{1}$	$2 + \bar{1}$
2_1	m	$2_1 + \bar{1}$
4	a, b	$4_2 + \bar{1}$
4_2	c	
	n	

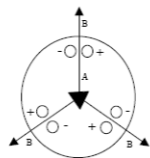
3. Grupos Puntuales de Simetría

□ Combinación de elementos de simetría que deja uno de sus puntos in-
cambiados y dónde se encuentran todos los elementos.

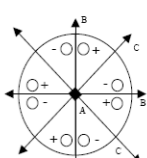
□ Reflejan la simetría no traslacional del cristal



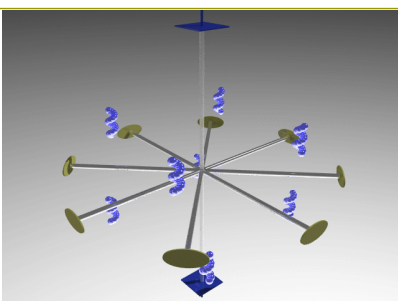
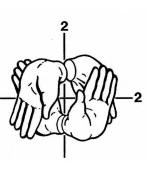
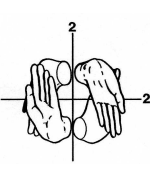
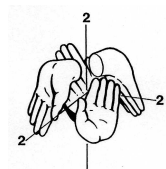
222

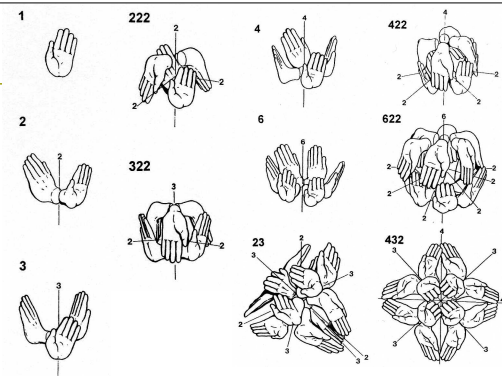


322 o 32



422





	Triclinic	Monoclinic (2nd setting)	Tetragonal	Trigonal	Hexagonal	Cubic	
1							2
2							3
3							4
4							5
6							6
222							7
322							8
422							9
622							10
23							11
432							12
2m							13
3m							14
4m							15
6m							16
2/m							17
3/m							18
4/m							19
6/m							20
2/m 2/m 2/m							21
3/m 2/m 2/m							22
4/m 3/m 2/m							23
6/m 2/m 2/m							24
2/m 3/m 2/m							25
4/m 2/m 2/m							26
6/m 3/m 2/m							27
2/m 4/m 2/m							28
3/m 4/m 2/m							29
4/m 3/m 2/m							30
6/m 2/m 2/m							31
2/m 6/m 2/m							32

3. Grupos Puntuales

□ 32 Grupos Puntuales

- 11 son centrosimétricos (clases de Laue)
- 21 son no-centrosimétricos

Esta simetría es la que se refleja en la morfología del cristal

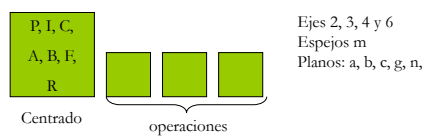
4. Grupos Espaciales

Al combinar los 14 Retículos de Bravais con los 32 Grupos Puntuales se obtiene 230 combinaciones independientes
73 carecen de traslación: simórficos

230 Grupos Espaciales

4. Tablas Internacionales de Cristalografía

Se desarrollaron en 1890 por Federov y Schoenflies 1891.
Simbología de Hermann-Mauguin



4. Ejemplos de Grupos Espaciales

Triclínico

- $P1$ o P

Monoclínico

- $P121 = P2$
- $C121 = C2$

Ortorrómbico

- $Pca2_1$

$\bar{1}$

Tetragonal

- $P4_2/nbc$ (c, a, (a+b))

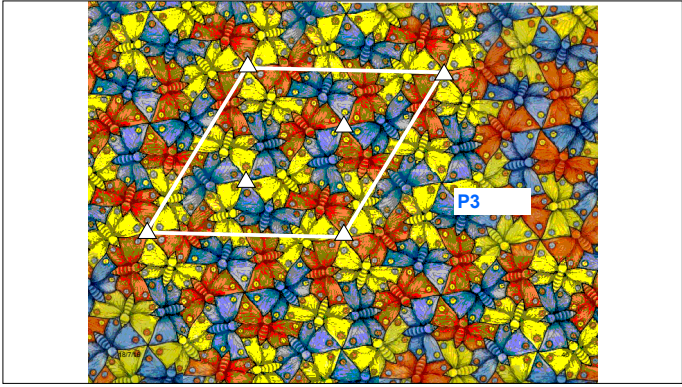
Trigonal y Hexagonal

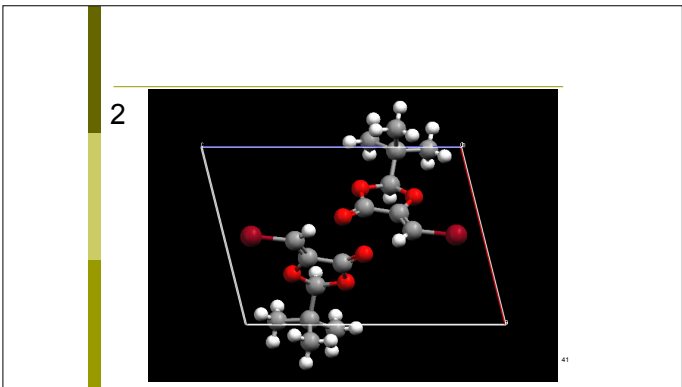
- $P6_3/mmc$ (c, a, [1-10])

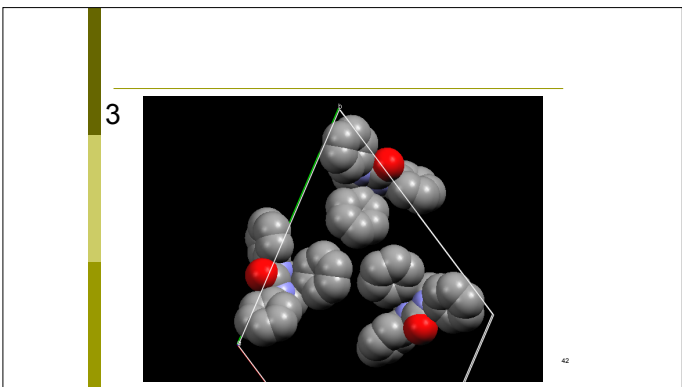
- $P312$

Cúbico

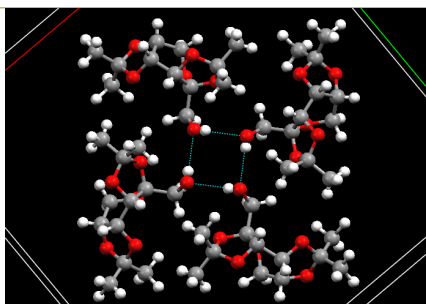
- $Im\bar{3}m$ (a, [111], [110])





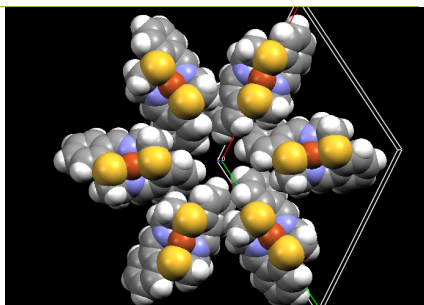


4

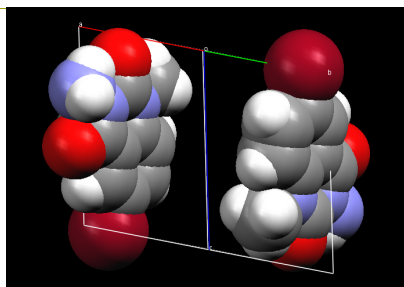


43

6

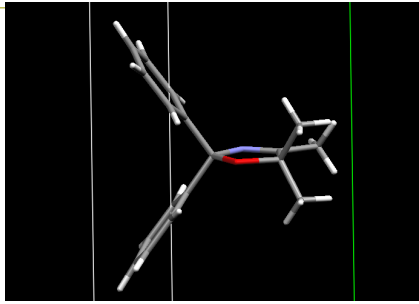


-1 Inversion

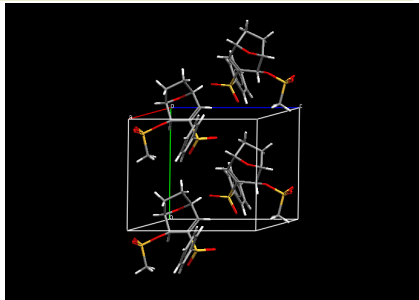


45

m



2_1



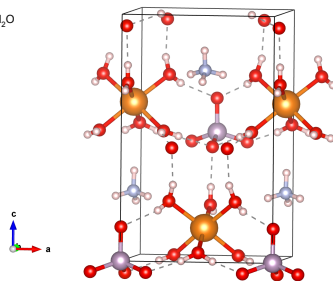
Struvite

Struvite: $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Grupo Espacial: $P m n 2_1$

$a=6.966 \text{ \AA}$
 $b=6.142 \text{ \AA}$
 $c=11.217 \text{ \AA}$

$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

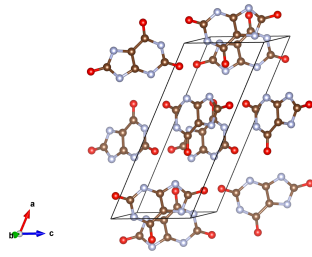


Uric Acid

Ucidite: $C_5H_4N_4O_3$

Grupo Espacial: $P 2_1/a$

$a=14.464 \text{ \AA}$
 $b=7.404 \text{ \AA}$
 $c=6.208 \text{ \AA}$
 $\alpha=\gamma=90^\circ$
 $\beta=65.1^\circ$



Apatite

Apatite:
 $Ca_5(PO_4)_3(OH)$

Grupo Espacial: $P 6_3/m$

$a=b=9.342 \text{ \AA}$
 $c=6.881 \text{ \AA}$
 $\alpha=\gamma=90^\circ$
 $\gamma=120^\circ$

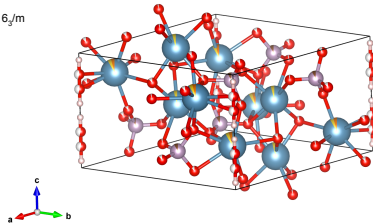


Carbo-apatite

Carbo-Apatite

Grupo Espacial: $P 6_3/m$

$a=b=9.4564 \text{ \AA}$
 $c=6.88210 \text{ \AA}$
 $\alpha=\gamma=90^\circ$
 $\gamma=120^\circ$

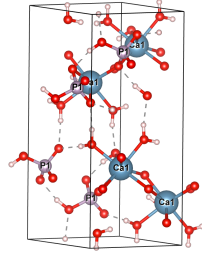


Brushite

Brushite:
 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Grupo Espacial: $I 2/a$

$a = 5.81200 \text{ \AA}$
 $b = 15.18000 \text{ \AA}$
 $c = 6.23900 \text{ \AA}$
 $\alpha = \gamma = 90^\circ$
 $\beta = 116.4300^\circ$

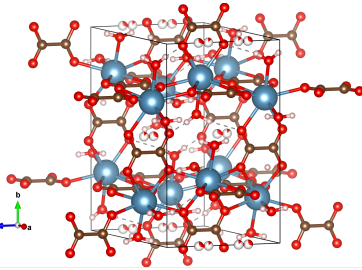


Weddellite

Weddellite:
 $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Grupo Espacial: $I 4/m$

$a = 12.35430 \text{ \AA}$
 $b = 7.35470 \text{ \AA}$
 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

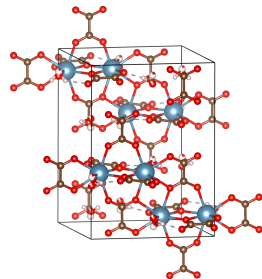


Whewellite

Whewellite:
 $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Grupo Espacial: $P 2_1/c$

$a = 6.29000 \text{ \AA}$
 $b = 14.58300 \text{ \AA}$
 $c = 10.11600 \text{ \AA}$
 $\alpha = \gamma = 90^\circ$
 $\beta = 109.4600^\circ$



Cystine

Cystine:
 $C_6H_{12}N_2O_2S_2$

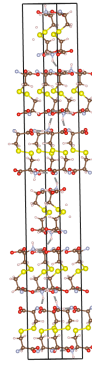
Grupo Espacial: P 6₁ 2 2

a=b= 5.41200 Å

c = 55.95600 Å

$\alpha = \beta = 90^\circ$

$\gamma = 120^\circ$



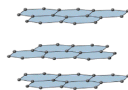
Cristales y Polimorfismo

5. Ejemplo: Carbono

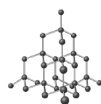
▣ Dos Polimorfos del Carbono



Graphite

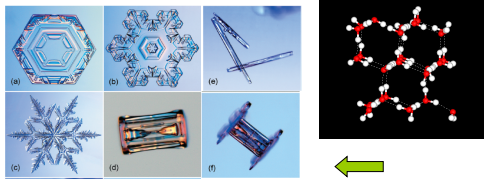


Diamond



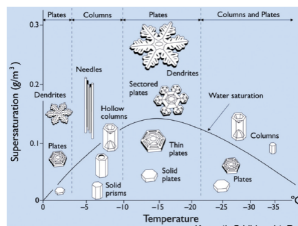
Ejemplo: Agua

□ Cristales: La nieve como cristal:



Kenneth G Libbrecht, Rep. Prog. Phys. 68 (2005) 855–895

□ ¿Qué factores establecen un determinado tipo de cristal?



- Temperatura
- Humedad
- Presión
- Nucleación
- etc.

Kenneth G Libbrecht, Rep. Prog. Phys. 68 (2005) 855–895

Polimorfismo

□ ¿Qué es el polimorfismo?

- Cuando una sustancia tiene la habilidad de aparecer bajo distintas formas cristalinas, se dice entonces que la misma presenta polimorfismo.

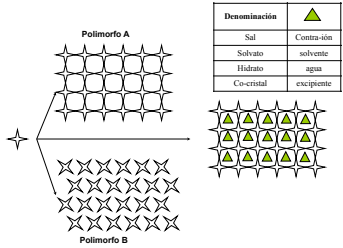
□ Ejemplo:

- Los quince cristales conocidos para H_2O son en realidad “quince polimorfos”
- Cuatro cristales de la carbamazepina

Polimorfismo

❑ Variantes al polimorfismo

- Co-cristales
- Sales
- Solvatos
- Hidratos



Polimorfismo

❑ Consecuencias:

- Diferentes polimorfos de un principio activo pueden tener distintas propiedades fisicoquímicas: solubilidad, temperatura fusión, dureza, etc.
- Estas propiedades afectan directamente el proceso de obtención y manufactura del activo, así como su estabilidad, disolución y biodisponibilidad como producto final.
- Por tal motivo el polimorfismo puede afectar la calidad, eficacia y seguridad de un producto farmacéutico.

AND-4: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, 69 FR 75987-75988, 20th December, 2004

Biodisponibilidad y Bioequivalencia

❑ Biodisponibilidad (FDA):

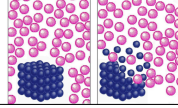
Velocidad y cantidad a la cual un activo se absorbe y logra estar disponible en el sitio de acción

❑ Bioequivalencia:

Cuando dos productos comerciales del mismo activo, administrados por la misma ruta y a igual cantidad estequiométrica de API exhiben in vivo una velocidad de absorción comparable

Biodisponibilidad y Bioequivalencia (I)

- Distintos polimorfos de una sustancia activa podrán exhibir diferentes propiedades químicas y físicas.
- La biodisponibilidad y/o bioequivalencia de un activo podrá ser entonces afectada si sus polimorfos presentan solubilidades aparentes diferentes. Por ejemplo en el caso que la absorción este controlada por su disolución.
- Las diferencias en las solubilidades podrá depender de los factores fisiológicos que regulan la velocidad y el grado de absorción del principio activo, esto incluye:
 - Motilidad gastrointestinal
 - Condiciones de disolución
 - Permeabilidad intestinal.



Biodisponibilidad y Bioequivalencia (II)

- Distintos polimorfos de un activo podrán presentar diferencias en:
 - solubilidad aparente
 - tiempo de disolución
- Todo ello afecta el tiempo en el cual el activo alcanza el sitio de acción
- Esto claramente afecta la biodisponibilidad, ya que el activo debe acceder al sitio de absorción no solo en un tiempo razonable, sino también en una razonable concentración.
- Diferentes cristales o polimorfos de un activo podrán presentar diferente eficacia, basado en sus diferencias en la biodisponibilidad.

¿Bioequivalencia?

- Disolución: solubilidad y tiempo de disolución



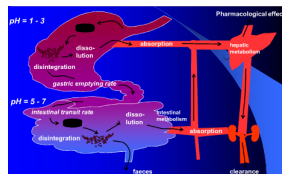
- Concentración



- Sitio Activo



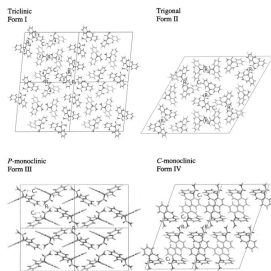
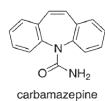
- Concentración en sangre en función del tiempo



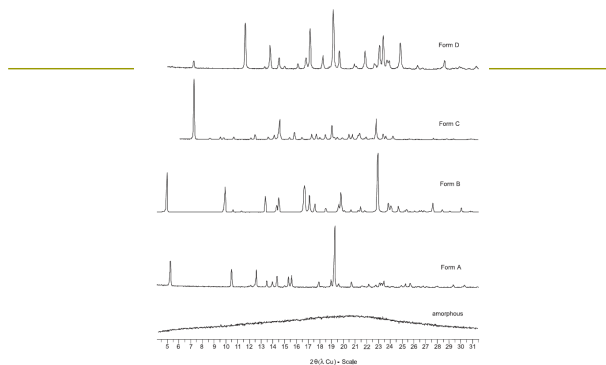
¿Bioequivalentes?

Ejemplo (1): Carbamazepina

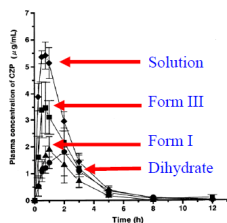
Carbamazepina



ADAM L. GRZESIAK et al, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 92(11), 12003



Ejemplo (1): Carbamazepina



Carbamazepina:

- 4 polimorfos
- hidratos
- Solvatos
- Co-cristales
- USP controla Forma III (IR y XRD)

Manufacturing problems hit Abbott's HIV drug ritonavir

Capsules of Abbott Laboratories' protease inhibitor Norvir (ritonavir) are likely to become unavailable by the middle of August. The company has a problem with the manufacture of the anti-HIV capsules which it cannot resolve at present.



Capsules unlikely to be available from mid-August

The problem relates to "undesirable" crystal formation. Abbott says that a series of recent production batches of Norvir capsules failed the approved test for dissolution, and were not released for marketing. Investigation of the reason for the failure showed the presence of a new crystalline form of ritonavir which affects the way it dissolves, and possibly its absorption. Retained sam-

ples from a number of marketed batches of capsules were examined and there was no evidence of the unwanted crystalline form.

Mr Mark Haywood (managing director, Abbott Laboratories) said that teams were working round the clock to try to resolve the issue, but at present the company had no idea why the problem was occurring.

THE PHARMACEUTICAL JOURNAL (VOL 261)

August 1, 1998

Guidance for Industry

ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism

Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

B. Characterization of Polymorphs

There are a number of methods that can be used to characterize polymorphs of a drug substance.¹¹ Demonstration of a nonequivalent structure by single crystal X-ray diffraction is

currently regarded as the definitive evidence of polymorphism. **X-ray powder diffraction can also be used to provide unequivocal proof of polymorphism.** Other methods, including microscopy, thermal analysis (e.g., differential scanning calorimetry, thermal gravimetric analysis, and hot-stage microscopy), and spectroscopy (e.g., infrared [IR], Raman, solid-state nuclear magnetic resonance [ssNMR]) are helpful to further characterize polymorphic forms.

<http://www.fda.gov/Cder/guidance/7590fnl.pdf>