

# PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN “CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS DE PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALINOS: POLIMORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y SALES”

## **MÓDULO 1: Estructura molecular. Tipos de sólidos. Interacciones intermoleculares. Redes cristalinas, elementos y operaciones de simetría en sólidos cristalinos.**

- *Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.
- *Fecha de inicio:* 9 de Marzo 2018
- *Fecha de Finalización:* 27 de Abril 2018
- *Cierre de Inscripción:* 1 de Marzo 2018
- *Días y Horarios:* viernes de 18 a 22 hs.
- *A dictarse en:* Pabellón II, Ciudad Universitaria
- *Responsables de Dictado:* Dres. Florencia Di Salvo y Sebastián Suarez
- *Carga Horaria:* 32 hs
- *Condiciones de Ingreso:*
  - Profesionales y técnicos miembros de laboratorios de control de calidad, de análisis industriales, de investigación y desarrollo
  - Estudiantes de postgrado que posean título de grado de Licenciatura en ciencias químicas, biológicas y geológicas, farmacéutico, bioquímico, u otras afines.
- *Número de alumnos:* Mínimo 5
- *Certificado de asistencia o aprobación según corresponda.*
- *Aranceles:* Ver punto VIII del Programa de Actualización correspondiente
- *Contenidos teóricos:*
  - Estructura molecular. Descripción de la estructura electrónica de enlaces y espacial; enlaces simples y múltiples; momento dipolar y electronegatividad. Estados de la materia y transiciones de fases. Tipos de sólidos, clasificación, ejemplos y aplicaciones. Sólidos cristalinos inorgánicos. Uso del modelo de los empaquetamientos compactos de esferas. Modelos para el enlace iónico: energía reticular; aplicaciones termoquímicas.
  - Fuerzas intermoleculares. Descripción y naturaleza de las mismas. Iónicas, dipolo, fuerzas de London o Van Der Waals, uniones hidrógeno, uniones halógeno, dihalógeno y otras no covalentes. Conceptos de ingeniería cristalina: relación entre la estructura supramolecular y las propiedades físicas y químicas.
  - Redes cristalinas y celdas elementales. Vectores traslación, redes centradas, parámetros de red, celda reducida (Niggli), simetría de redes, coordenadas atómica, ejemplos de estructuras simples.
  - Direcciones y Planos cristalográficos. Idea intuitiva a partir de la forma externa cristalina, planos cristalinos, ley de los índices racionales, índices de Miller, direcciones, ejes de zona, familias de planos y el espaciado interplanar: índices de Bragg, la red recíproca y algunas de sus propiedades.
  - Elementos y Operaciones de simetría puntuales. Elementos de simetría puntual: centro de inversión, plano especular, ejes de rotación, ejes de inversión, notación, combinación de elementos, los grupos puntuales, aplicaciones.
  - Elementos y Operaciones de simetría cristalinos. Elementos de simetría con traslación, restricciones, planos con deslizamiento, ejes roto-translacionales, el plano con deslizamiento “d”, redes de Bravais, sistemas cristalinos, grupos espaciales, representación, símbolos y notación, lectura de tablas e interpretación, la unidad

asimétrica, relación entre V, Z y  $\rho$ , derivación de las coordenadas atómicas, las posiciones especiales, ejemplos y aplicaciones.

- *Bibliografía General:*

- QUIMICA INORGANICA y GENERAL  
Química Inorgánica – Catherine E. Housecroft, Alan G. Sharpe – 2da Edición  
Química inorgánica. Peter W. Atkins , McGraw-Hill  
Química. Curso Universitario” B.M. Mahan y R.J. Myers
- QUÍMICA SUPRAMOLECULAR E INGENIERÍA CRISTALINA  
Crystal Engineering: A Textbook. Gautam Radhakrishna Desiraju. 2011. Word Scientific .  
Supramolecular Chemistry, 2nd Edition. Jonathan W. Steed, Jerry L. 2009. Atwood.  
Wiley  
  
Making Crystals by Design. Methods, Techniques and Applications. Dario Braga and  
Fabrizia Grepioni. 2007. Wiley.
- SIMETRÍA EN SOLIDOS CRISTALINOS E INTRODUCCIÓN A LA CRISTALOGRAFÍA  
Molecular Symmetry. David J. Willock. 2009. Wiley  
Giacovazzo, Fundamentals of Crystallography, 3rd Ed. 2011. Oxford Science  
Publications.

## PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN “CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS DE PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALINOS: POLIMORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y SALES”

### **MÓDULO 2: Obtención y análisis estructural de sólidos cristalinos: Cristalización y Crecimiento cristalino. Propiedades diferenciales de los sólidos cristalinos: Ingeniería Cristalina de Polimorfos, Solvatos, Cocristales y Sales.**

*Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.

- *Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.
- *Fecha de inicio:* 4 de Mayo 2018
- *Fecha de Finalización:* 22 de Junio 2018
- *Cierre de Inscripción:* 1 de Mayo 2018
- *Días y Horarios:* viernes de 18 a 22 hs.
- *A dictarse en:* Pabellón II, Ciudad Universitaria
- *Responsables de Dictado:* Dres. Florencia Di Salvo y Sebastián Suarez
- *Carga Horaria:* 32 hs
- *Condiciones de Ingreso:* Tener aprobado el Modulo I del presente Programa.
- *Número de alumnos:* Mínimo 5
- *Certificado de asistencia o aprobación según corresponda.*
- *Aranceles:* Ver punto VIII del Programa de Actualización correspondiente
- *Contenidos teóricos:*
  - Obtención de material cristalino: Nucleación primaria y secundaria. Efectos de las impurezas presentes. Crecimiento de cristales: mecanismos, cinética y morfología cristalina. Entendimiento y racionalización del descubrimiento, solubilidad y selección de polimorfos, co-cristales, sales, solvatos e hidratos.
  - Métodos de crecimiento cristalino: desde solución, en medios gelificados, técnicas hidrotermales y solvotermale, fusión, vapor y otras técnicas. Resolución de racematos. Separación de fases cristalinas. Técnicas industriales.
- *Contenidos teóricos-prácticos:*
  - Introducción al uso de lupas y microscopios de polarización. Interacción de la luz polarizada con la materia. Manipulación y clasificación de material cristalino. Preparación de muestras para medición de muestras utilizando difracción de rayos X de polvos y monocristal
  - Determinación de cristalinidad utilizando microscopía de polarización (NORMA USP 37)
  - Crecimiento cristalino, curva de solubilidad, métodos de cristalización, obtención y caracterización de polimorfos aplicados a compuestos inorgánicos, orgánicos (fármacos) y compuestos de coordinación.
- *Bibliografía*
  - Crystals Growth for Beginners. Fundamentals of Nucleation, Crystal Growth and Epitaxy. Ivan V. Markov. 2003. World Scientific.
  - Crystal Growth Technology. Hans J. Scheel & Tsuguo Fukuda. 2003. Wiley
  - Polymorphism in Molecular Crystals. Joel Bernstein. Oxford Chemistry Primers. Organic Crystal Engineering. Frontiers in Crystal Engineering. Edward R.T. Tiekink, Jagadese Vittal, Michael Zaworotko. 2010. Wiley

# PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN “CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS DE PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALINOS: POLIMORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y SALES”

## **MÓDULO 3: Técnicas de caracterización de sólidos cristalinos I: Difracción de Rayos X**

*Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.

- *Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.
- *Fecha de inicio:* 10 de Agosto 2018
- *Fecha de Finalización:* 28 de Septiembre 2018
- *Cierre de Inscripción:* 1 de Agosto 2018
- *Días y Horarios:* viernes de 18 a 22 hs.
- *A dictarse en:* Pabellón II, Ciudad Universitaria
- *Responsables de Dictado:* Dres. Florencia Di Salvo y Sebastián Suarez
- *Carga Horaria:* 32 hs
- *Condiciones de Ingreso:* Tener aprobado el Modulo I del presente Programa.
- *Número de alumnos:* Mínimo 5
- *Certificado de asistencia o aprobación según corresponda.*
- *Aranceles:* Ver punto VIII del Programa de Actualización correspondiente
- *Contenidos teóricos:*
  - Fuentes de radiación: Generación de rayos X, espectro discreto y continuo, fenómeno de absorción y filtros, generadores de tubo sellado y ánodo rotatorio, sincrotrón. Otras fuentes: electrones y neutrones.
  - La experiencia de difracción por material cristalino: Difracción por muestras mono y policristalinas, técnicas experimentales e instrumentos usuales, ventajas comparativas de cada método. Equipamiento de laboratorio y de grandes facilidades (sincrotrón).
  - Conceptos matemáticos útiles: Función de Dirac, función de red, transformada de Fourier (ejemplos), producto de convolución (ejemplos).
  - Dispersión (Scattering) de ondas: Interferencia entre ondas (dispersión coherente e incoherente), redes de difracción, difracción por un cristal, enfoque de Bragg y Laue-Ewald, factor de forma atómico, factor de estructura, dispersión anómala, la re-aparición de la red recíproca, simetrías en la distribución de intensidades: grupos de Laue.
  - Factor de Lorentz-polarización, el problema de las fases: relación entre factor de estructura e intensidad, relación entre fases y coordenadas atómicas, cálculo de densidad electrónica.
  - Cristales reales: Efectos térmicos: factor de Debye-Waller, fenómeno de extinción primaria y secundaria, simetrías en la distribución de intensidades.
- *Contenidos teórico-práctico:*
  - Experimentos de difracción mediante el uso de láseres de luz visible.
  - Adquisición de datos de difracción de rayos X de monocristal y de polvos.
  - Tratamiento de resultados de determinación estructural mediante difracción de rayos X de monocristal: resolución y refinamiento de estructuras cristalinas. Introducción a los diferentes métodos y estrategias de análisis de datos.
  - *Análisis de Resultados: Resultados directos y derivados, evaluación de la calidad de los datos reportados.*
  - *Búsqueda en Base de Datos (CSD, PDF4)*

- *Bibliografía General:*
  - CRISTALOGRAFÍA Y DIFRACCIÓN DE RAYOS X
    - “Teaching General Chemistry: A Materials Science Companion” de A. B. Ellis et al.: ACS, Washington, DC (1993).
    - Giacovazzo, Fundamentals of Crystallography, 3rd Ed. 2011. Oxford Science Publications.
    - Fundamental of poder diffraction and structural characterization of materials. 2008. Springer

## PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN “CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS DE PROPIEDADES DE SÓLIDOS CRISTALINOS: POLIMORFOS, SOLVATOS, COCRISTALES Y SALES”

### MÓDULO 4: Técnicas de caracterización de sólidos cristalinos II: Técnicas Calorimétricas, Espectroscopia Infrarroja, Raman, RMN. Regulación y patentamiento de sólidos cristalinos.

*Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.

- *Carácter del módulo:* Teórico-práctico de Actualización. Extensión técnico profesional.
- *Fecha de inicio:* 5 de Octubre 2018
- *Fecha de Finalización:* 23 de Noviembre 2018
- *Cierre de Inscripción:* 1 de Octubre 2018
- *Días y Horarios:* viernes de 18 a 22 hs.
- *A dictarse en:* Pabellón II, Ciudad Universitaria
- *Responsables de Dictado:* Dres. Florencia Di Salvo y Sebastián Suarez
- *Carga Horaria:* 32 hs
- *Condiciones de Ingreso:* Tener aprobado el Modulo I del presente Programa.
- *Número de alumnos:* Mínimo 5
- *Certificado de asistencia o aprobación según corresponda.*
- *Aranceles:* Ver punto VIII del Programa de Actualización correspondiente
- *Contenidos:*
  - Análisis calorimétrico de sólidos. Introducción a técnicas para el análisis Térmico, Calorimetría y Determinación de Propiedades Termofísicas (DSC, TGA, DMA, DTA). Aspectos, teóricos y aplicaciones prácticas.
  - Espectroscopia Infrarroja y Raman. Introducción a las técnicas y equipamiento, y preparación de muestra. Aplicaciones para la caracterización de muestras cristalinas e identificación de fases.
  - RMN. Introducción a la técnica de resonancia magnética de muestras en solución y en estado sólido. Equipamiento y preparación de muestras. CPMAS (*Cross Polarization Magic Angle Spinning*, técnica de alta resolución para muestras sólidas).
  - Regulación y patentamiento de sólidos cristalinos. Desarrollo de APIs, marco legal relacionado a la manufactura y comercialización de APIs y otros compuestos de interés en el sector productivo, propiedad intelectual.
- *Contenidos teórico-prácticos:*
  - Identificación de polimorfos y sales mediante combinación de diferentes técnicas: DRX de polvos, DSC, TGA, IR y otras
- *Bibliografía:*
  - D.A. Skoog, J.J. Leary, “Análisis Instrumental”, McGraw-Hill, Madrid (1996)
  - M. J. Duer. Solid State NMR Spectroscopy. Springer-Verlag, 3rd edition, 1990. John Wiley & Sons, 2001.
  - P. Grondona and S. C. Olivieri. Concepts in Magnetic Resonance, 5:319, 1993.

- P. Granger and R. K. Harris (eds). *Multinuclear Magnetic Resonance in Liquids and Solids-Chemical Applications*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1st edition, 1990
- Use of the Term “Crystal Engineering” in the Regulatory and Patent. Literature of Pharmaceutical Solid Forms. Some Comments. Gautam R. Desiraju and Ashwini Nangia. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 5585–5587. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01070
- Farmacopea Argentina. Séptima edición. Volumen II  
[http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pfds/Libro\\_Segundo.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pfds/Libro_Segundo.pdf)
- Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, manufacturing, and Controls Information. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2004 OGD
- Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 2016 Pharmaceutical Quality/CMC Revision 1