

Síntesis y caracterización estructural de un co-cristal formado entre el ácido ciclohexilsuccínico y la picolinamida

Kristal N. Varela^{1,2}, Hugo Anzoátegui³, Asiloé J. Mora³, Teresa González⁴, Jines E. Contreras³, Gerzon E. Delgado^{3*}

¹) Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

²) Instituto de Física de Buenos Aires (IFIBA), Buenos Aires, Argentina

³) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

⁴) Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVIC, Caracas, Venezuela

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 28/05/2024

Revisado: 05/08/2024

Aceptado: 15/08/2024

Resumen

El co-cristal formado entre un ácido dicarboxílico, ciclohexilsuccínico (CHS) y una piridincarboxiamida, picolinamida (PNA), ha sido obtenido mediante recristalización en solución. Este co-cristal CHS-PNA se caracterizó mediante las técnicas de espectroscopia FT-IR, análisis térmico (TGA-DTG-DTA), difracción de rayos-X en polvo (XRPD) y difracción de rayos-X de monocristal (XRD). Los resultados espectroscópicos, análisis térmico y difracción de polvo demuestran la formación de un nuevo compuesto. El análisis mediante difracción de rayos-X de monocristal del ácido ciclohexilsuccínico CHA y el producto CHS-PNA indica que ambos compuestos cristalizan en el grupo espacial triclínico $P-1$ ($N^{\circ}2$), en forma de moléculas neutras. El empaquetamiento cristalino del ácido CHS se estabiliza por la formación de homosintones ácido-ácido descritos por el grafo $R^2_2(8)$ formando cadenas unidimensionales a lo largo de la dirección [001]. El empaquetamiento cristalino del co-cristal CHS-PNA se encuentra gobernado por la formación de homosintones ácido-ácido del tipo $R^2_2(8)$ y heterosintones ácido-amida del tipo $R^2_4(8)$ formando un enrejado tridimensional.

Palabras clave: Cristales multi-componente; Co-cristales; Piridincarboxamidas; Difracción de rayos-X

Abstract

Synthesis and structural characterization of co-crystal formed between the cyclohexylsuccinic acid and the picolinamide. The co-crystal formed between a dicarboxylic acid, cyclohexylsuccinic, and a pyridinecarboxamide, picolinamide, was obtained by recrystallization in solution. This co-crystal CHS-PNA was characterized by FT-IR spectroscopic, thermal analysis (TGA-DTG-DTA), powder (XRPD), and single-crystal X-ray diffraction (XRD). Spectroscopic, thermal analysis, and X-ray powder diffraction demonstrate the new compound formation. The single-crystal X-ray diffraction analysis of CHS and CHS-PNA indicated that both compounds crystallize in the triclinic space group $P-1$ ($N^{\circ}2$), in the form of neutral molecules. The neutrality of CHS-PNA confirms that it is a co-crystal. The crystalline packing of CHS is stabilized by the formation of homosynthons acid-acid described by the graph-set $R^2_2(8)$ forming unidimensional along the [001] direction. The crystal packing of CHS-PNA is governed by homosynthons acid-acid of the type $R^2_2(8)$ and heterosynthons acid-amide $R^2_4(8)$ forming a tridimensional ensemble.

Keywords: Multi-component crystals; Co-crystals; Pyridinecarboxamides; X-ray diffraction

Introducción

Los cristales multi-componente son agregados supramoleculares formados entre diferentes moléculas dentro de un mismo arreglo cristalino y están definidos en términos de cooperatividad molecular, enlaces no covalentes, redes moleculares y enlaces de hidrógenos^{1,2}. Dentro de la familia que conforman los cristales multi-componente se encuentran las sales, co-cristales, solvatos y compuestos de inclusión. Este tipo de complejos moleculares son de interés para la industria farmacéutica, debido a que proveen un gran número de estados cristalinos para un ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) en particular. En este caso, las propiedades físicas y químicas del IFA como la solu-

bilidad, estabilidad y biodisponibilidad son mejoradas sin afectar la composición química del mismo. Estos compuestos se utilizan para el desarrollo de medicamentos y son los responsables de su actividad farmacológica³⁻⁵. Además, si la molécula co-cristalizante del IFA es una molécula segura para el consumo humano, una clasificación conocida por sus siglas en inglés como “*generally recognized as safe*” (GRAS)⁶, entonces el cristal-multi-componente formado debería ser confiable para su uso en formulaciones farmacéuticas. Por lo tanto, la construcción de este tipo de estructuras supramoleculares juega un papel fundamental en el desarrollo de nuevas fases cristalinas.

Por otra parte, resulta difícil estimar que tipo de cristal multi-

componente puede resultar de la unión de dos compuestos orgánicos ya que podría ser un co-cristal, en que los componentes son especies neutras, o una sal, en donde los componentes son especies cargadas⁷. La preparación de estos materiales se puede realizar mediante diferentes métodos como la recristalización en solución y el método de molienda, entre otros, en donde es importante tener en cuenta la elección del disolvente, la solubilidad, la química de los grupos funcionales y los valores de pKa de cada componente⁸.

Un grupo interesante de ingredientes farmacéuticamente activos IFA, lo constituyen los compuestos isoméricos piridincarboxamida; 2-piridincarboxamida o picolinamida, 3-piridincarboxamida o nicotinamida y 4-piridincarboxamida o isonicotinamida. En particular, la nicotinamida (vitamina B3) y la picolinamida muestran una actividad biológica importante con una coenzima llamada NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), la cual juega un papel transcendental en más de 200 reacciones metabólicas de aminoácidos y carbohidratos⁹. Además, la nicotinamida es una molécula usada en fármacos para tratar la diabetes tipo I, y también se ha demostrado su acción anti-inflamatoria¹⁰. Por su parte, la picolinamida se ha investigado como un posible inhibidor de la enzima PARP (poli ADP ribosa polimerasa), lo que podría tener implicaciones para el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer. Los inhibidores de PARP son una clase de medicamentos que se dirigen a la poli (ADP-ribosa) polimerasa, una enzima involucrada en los procesos de reparación del ADN¹¹.

Desde el punto de vista estructural, las piridincarboxiamidas son excelentes compuestos utilizados como co-cristalizantes. El grupo amida posee dos potenciales grupos donadores de enlaces de hidrógeno, mientras que los pares de electrones libres en los átomos O del carbonilo y N del átomo del anillo piridínico, actúan como aceptores de enlace de hidrógeno. Es por ello que los tres isómeros exhiben polimorfismo. La picolinamida existe bajo dos estructuras polimórficas con simetría monoclinica¹²⁻¹³. La nicotinamida tiene cuatro polimorfos, los más estables cristalizan en forma monoclinica¹⁴, y la isonicotinamida tiene tres polimorfos en formas monoclinica y ortorrómbica¹⁵. Esto hace que estas moléculas sean muy versátiles para una variedad de interacciones vía enlaces de hidrógeno, sobre todo en la formación de cristales multi-componente farmacéuticos incluyendo aquellos formados con diferentes ácidos dicarboxílicos. En particular, los ácidos dicarboxílicos se utilizan habitualmente como conformeros en cristales multi-componente con diversos fármacos para mejorar sus propiedades fisicoquímicas. Una búsqueda en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre (versión 5.45, junio. 2024)¹⁶ indica que para la picolinamida se han reportado 6 estructuras con ácidos dicarboxílicos, 22 estructuras con la nicotinamida, y 34 estructuras con la isonicotinamida, respectivamente. En este trabajo se utiliza como conformero el ácido ciclohexilsuccínico cuya estructura no ha sido determinada hasta la fecha y del que tampoco se han reportado cristales multi-componente.

En estudios anteriores sobre la preparación y determinación es

tructural de cristales multi-componente hemos reportado la caracterización de diferentes sales formadas por aminoácidos no-naturales¹⁷⁻²², y en este trabajo se presenta la síntesis y caracterización estructural de un co-cristal obtenido entre el ácido ciclohexilsuccínico (CHS) y la picolinamida (PNA).

Parte experimental

El cristal multi-componente ácido ciclohexilsuccínico (C₁₀H₁₆O₄) CHS : PNA picolinamida (C₆H₆N₂O) se preparó disolviendo cantidades estequiométricas de los componentes puros (Aldrich, 99%). En este caso se utilizó una relación molar 1:1. En un envase de vidrio, 0.03 mmol de cada componente se mezclaron y se disolvieron en 5 mL de acetona. La solución resultante se selló con papel parafinado y se dejó a temperatura ambiente para la evaporación lenta de solvente hasta la formación de cristales (figura 1). Los cristales del ácido ciclohexilsuccínico (CHS) se obtuvieron recristalizando 0.03 mmol del ácido comercial en 3 mL de acetona.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9100. Los espectros de FT-IR se obtuvieron utilizando pastillas de KBr en un equipo Perkin-Elmer 1600. El estudio térmico se realizó en un analizador SDT Q600 de AT Instruments, en atmósfera de N₂, mediante un flujo del gas de 100mL/min, a una velocidad de 10°/min. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro Philips PW1250 utilizando radiación de CuKα (λ = 1.5418 Å). Los datos se colectaron en un rango de 5-55° en 2θ con pasos de 0.02° y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo. Los datos de difracción de rayos-X de cristal único para el ácido ciclohexilsuccínico CHS y el producto CHS-PNA, se midieron en un difractómetro Rigaku AFC7S equipado con radiación de MoKα (λ= 0.71073 Å). Los datos se corrigieron por efectos de absorción y polarización.

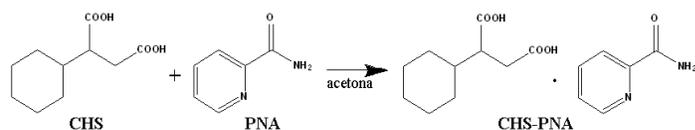


Fig. 1: Diagrama de la formación del cristal multi-componente CHS-PNA a partir de los reactivos CHS y PNA.

Los puntos de fusión medidos en el fusiómetro para los reactivos y productos fueron: CHS 146-148 °C, PNA 109-110 °C, y CHS-PNA 138-140 °C.

Discusión de resultados

Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

En la figura 2 se observan los espectros FT-IR obtenidos tanto para los reactivos CHS y PNA, como para el producto CHS-PNA. En los espectros se puede apreciar que las bandas características de los grupos funcionales presentes en los compuestos de partida se encuentran en el espectro del CHS-PNA, pero con desplazamientos, aparición y desaparición de algunas bandas, lo que indica la formación de un nuevo compuesto.

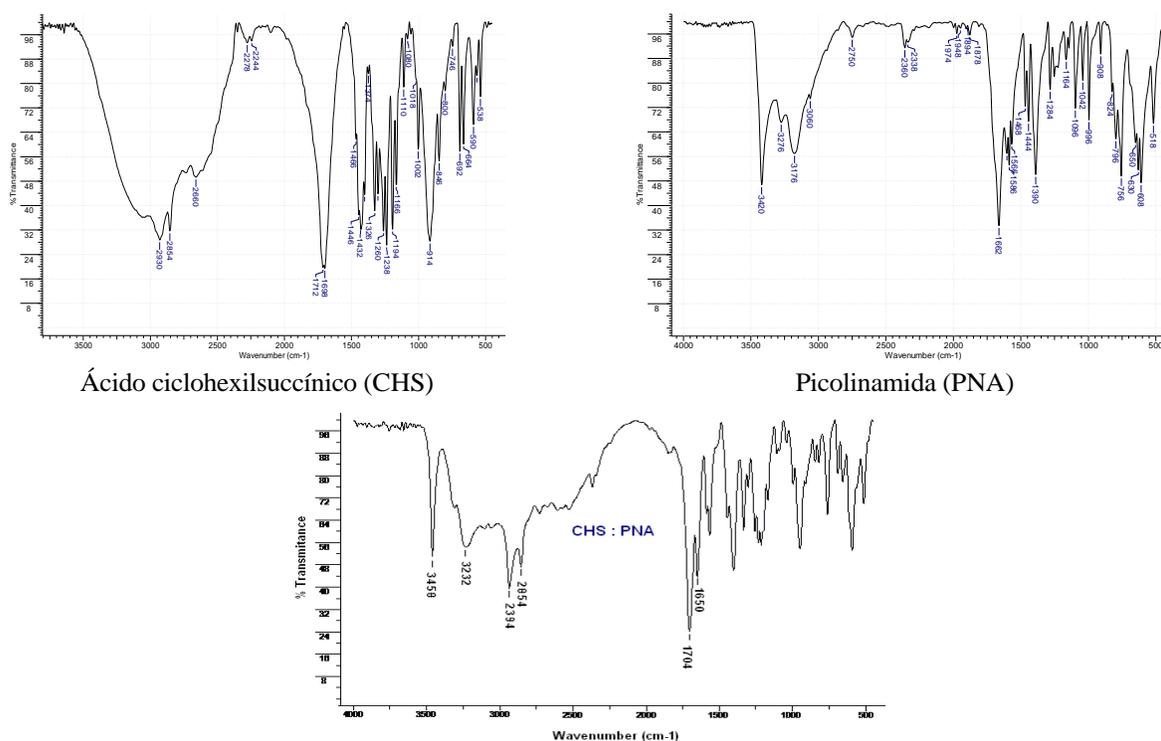


Fig. 2: Espectros FT-IR de los reactantes CHS y PNA y el producto CHS-PNA.

En el espectro del CHS-PNA se observan las bandas pertenecientes a las tensiones asimétricas y simétricas del grupo N-H en 3458 y 3232 cm^{-1} respectivamente, pertenecientes a la amida primaria, así como las tensiones simétricas y asimétricas del metileno del ciclohexano en 2934 y 2854 cm^{-1} presente en el ácido ciclohexilsuccínico. También se encuentran dos bandas que son asignadas a los dos grupos carbonilos, una perteneciente al ácido carboxílico (1704 cm^{-1}) y otra al carbonilo de la amida (1662 cm^{-1}). La banda en aproximadamente 3100 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión $\text{Csp}^2\text{-H}$ del anillo aromático que forma parte de la picolinamida. Se esperaría observar en el espectro del CHS-PNA la banda correspondiente a la tensión O-H del ácido carboxílico como aparece en el espectro del ácido ciclohexilsuccínico entre $3500\text{-}3100$ cm^{-1} , esto se le atribuye a que esta señal es disminuida por la capacidad de formar enlaces de hidrogeno que posee el grupo O-H y es entonces, solapada por las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión del grupo N-H de la amida, ya que ambos grupos funcionales vibran a similares longitudes de onda. Las señales del grupo N-H se encuentran un poco disminuidas y desplazadas a frecuencias más bajas por la posible la formación de enlaces de hidrógeno, aunque en menor proporción que el grupo O-H.

Análisis térmico (TGA-DTG-DTA)

En la figura 3 se muestran las curvas (TGA) análisis termo-gravimétrico, (DTG) derivada del TGA, y (DTA) análisis térmico diferencial para el producto CHS-PNA. Los termogramas se obtuvieron con una masa inicial de $7,16$ mg. En el termograma TGA (línea verde), se observa que la descomposición térmica del CHS-PNA ocurre en una sola etapa, con una pérdida de masa del $99,52\%$ ($7,12$ mg) y con una temperatura mayor a

100 $^{\circ}\text{C}$, lo que indica que no existen moléculas de agua de co-cristalización en la estructura del compuesto. La línea roja en el termograma corresponde a la derivada del TGA (DTG), en donde se observan dos picos, asignados a la temperatura de fusión (141 $^{\circ}\text{C}$) y descomposición total (225 $^{\circ}\text{C}$) de la muestra. Se comparó la temperatura de fusión obtenida mediante el análisis térmico con el punto de fusión medido en el fusiómetro ($138\text{-}140$ $^{\circ}\text{C}$), observando que los valores son muy cercanos, corroborando así que el primer pico corresponde a la temperatura de fusión y el segundo pico a la descomposición total del cristal. La línea azul es el termograma para el análisis térmico diferencial (DTA). Este presenta dos picos, que indican, que tanto el proceso de fusión como de descomposición son endotérmicos. Además, las curvas indican que no hay presencia de los reactivos en el producto obtenido.

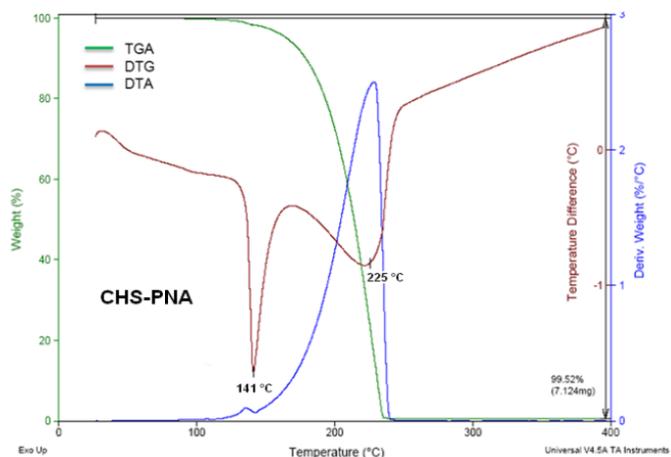


Fig. 3. Curvas TGA, DTG y DTA obtenidas para el cristal multi-componente CHS-PNA.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos X de los reactivos iniciales y el producto se muestran en la figura 4a. La diferencia entre los patrones de polvo evidencia la formación de un nuevo compuesto. En el patrón del cristal CHS-PNA no se observa la presencia de los compuestos de partida en concordancia con el análisis térmico, indicando la presencia de una sola fase. Los patrones del ácido CHS y el cristal CHS-PNA se indexaron utilizando el programa Dicvol06²³. Ambos cristalizan en celdas triclinicas. La celda obtenida para el cristal multi-componente CHS-PNA se refinó sin modelo estructural por el método de Le Bail²⁴ utilizando el programa Fullprof²⁵. La figura 4b muestra el resultado del refinamiento observándose un buen ajuste entre el patrón observado y calculado para el CHS-PNA. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción de rayos-X de monocristal (Tabla 1) lo cual es un indicativo de la homogeneidad de las muestras cristalizadas.

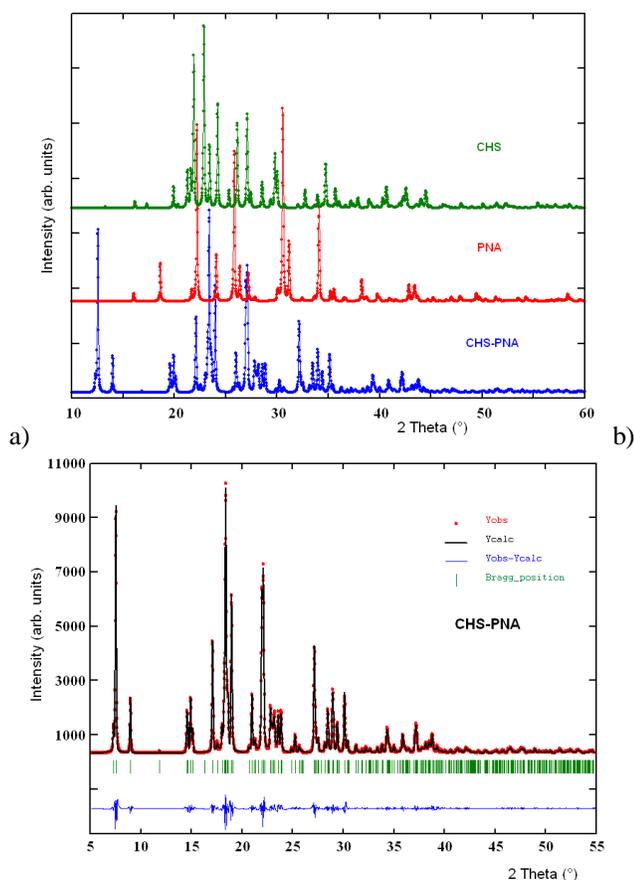


Fig. 4. a) Gráficas de los patrones de difracción para cada material, y b) Gráfica del ajuste final Le Bail para el CHS-PNA.

Difracción de rayos-X de monocristal (XRD)

La estructura cristalina del ácido ciclohexilsuccínico (CHS) y el cristal CHS-PNA se determinaron utilizando el método de fase intrínseca empleando el programa OLEX-2²⁶ y se refinaron mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el programa SHELXL²⁷. Los átomos de hidrógeno unidos a los oxígenos del ácido y a los nitrógenos de la amida fueron obtenidos en el mapa de diferencias de Fourier.

Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C-H 0,96-0,98 Å y Uiso(H) = 1,2 Ueq(C)], O-H 0,82 Uiso(H) = 1,2 Ueq(O)], N-H 0,86 Å y Uiso(H) = 1,2 Ueq(N)]. Los datos cristalográficos aquí reportados se depositaron (códigos 2364604 y 2364605) en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre¹⁶.

En la tabla 1 se muestran los datos cristalográficos para el ácido ciclohexilsuccínico (CHS), la picolinamida (PNA), y el cristal multi-componente (CHS-PNS). La información de la PNA se tomó de la literatura reportada¹³. La figura 5 muestra las unidades asimétricas de cada una de las estructuras. Todas las moléculas son neutras. En el caso del cristal multi-componente CHS-PNA la unidad asimétrica está formada por una molécula de ácido ciclohexilsuccínico y una molécula de picolinamida, ambas moléculas se encuentran en forma neutra por lo que la estructura cristalina se clasifica como un co-cristal.

Todas las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión se ajustan al rango de valores normales reportados en la base de datos de Cambridge (versión 5.44, sept. 2023) para moléculas similares¹⁶.

Tabla 2. Datos cristalográficos del ácido ciclohexilsuccínico CHS, la picolinamida PNA, y el co-cristal CHS-PNA. [*] Este trabajo.

	CHS *	PNA ¹³	CHS-PNA*
Código CSD	-	PICAMD06	-
Formula Química	C ₁₀ H ₁₆ O ₄	C ₆ H ₆ N ₂ O	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅
Peso fórmula	200.24	122.13	322.36
Sistema cristalino	triclinico	monoclinico	triclinico
Grupo espacial	P-1 (N°2)	P2 ₁ /n (N°14)	P-1 (N°2)
a (Å)	6.0561(31)	5.2074(1)	5.4740(11)
b (Å)	8.2446(47)	7.1004(1)	12.156(2)
c (Å)	10.9779(62)	16.2531(3)	12.600(3)
α (°)	102.10(1)		105.34(3)
β (°)	94.04(2)	100.260(1)	95.78(3)
γ (°)	99.82(1)		91.75(3)
V (Å ³)	524.86(238)	596.41(2)	803.02(30)
Z	4	4	4
Dcalc (g/cm ³)	1.267	1.372	1.286
R(F ²) [I > 2σ(I)]	0.0466	0.0389	0.0665
wR(F ²) [I > 2σ(I)]	0.1354	0.1119	0.1749

En la tabla 3 se muestran los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno en cada una de las estructuras cristalinas.

La estructura cristalina del ácido ciclohexilsuccínico CHS, se encuentra estabilizada por dos enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo O--H...O y un enlace débil del tipo C--H...O como se detallan en la tabla 3 y se muestra en la figura 5. Se observa la formación de homosintones ácido-ácido descritos por el grafo R²₂(8)²⁸ formando una cadena unidimensional infinita en zig-zag a lo largo de la dirección [001], dando como resultado un empaquetamiento cristalino compacto con porcentaje de espacio lleno de 67,1%. En esta estructura, las cadenas formadas interaccionan entre si mediante enlaces de hidrógeno débiles C--H...O.

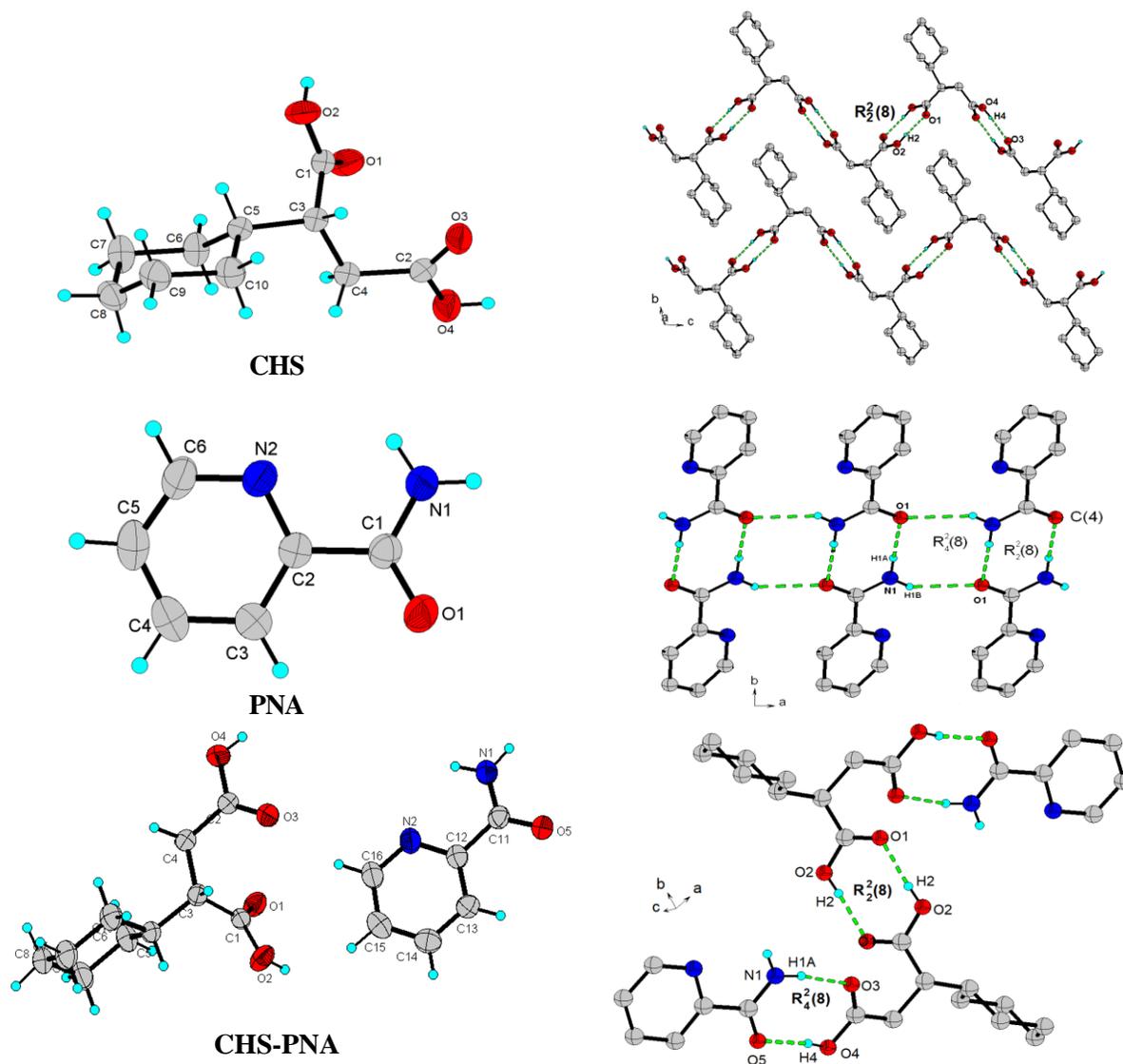


Fig. 5. Gráfica de las unidades asimétricas de cada una de las estructuras y vistas de los empaquetamientos cristalinos formados por enlaces intermoleculares en cada uno de los compuestos CHS, PNA, y CHS-PNA. Los elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 30%. Los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario. En los empaquetamientos se omiten los hidrógenos que no forman enlaces de hidrógeno.

La estructura cristalina de la picolinamida PNA, se estabiliza por la presencia de enlaces de hidrógeno del tipo N-H...O, donde se observa la formación de homosintones amida-amida en forma de anillos, descritos por los grafos $R^2_2(8)$ y $R^2_4(8)$, así como cadenas del tipo C(4) las cuales generan cintas planas de moléculas unidimensionales que se extienden en el plano bc ¹³. El empaquetamiento compacto de esta molécula es de 70,3%.

En el caso del co-cristal CHS-PNA su estructura se establece mediante la presencia de enlaces de hidrógeno del tipo N-H...O y O-H...O. La formación de anillos producto de homosintones ácido-ácido se describe con el grafo $R^2_2(8)$, mientras que también se producen heterosintones ácido-amida formando anillos del tipo $R^2_4(8)$. Estos motivos constituyen el bloque de construcción para generar una estructura tridimensional optimizando el espacio vacío y generando un empaquetamiento compacto con 69,4% de espacio ocupado.

Tabla 3. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en las estructuras del CHS, PNA y CHS-PNA.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
CHS				
O2--H2...O1	0,82	1,88	2,697(2)	178(1)
O4--H4...O3	0,94	1,73	2,667(2)	178(1)
C8--8a...O3	0,97	2,57	3,462(3)	153(1)
PNA				
N1-H1a...O1	0,86	2,08	2,923(2)	166(1)
N1--H3...O2	0,86	2,41	3,033(2)	130(1)
CHS-PNA				
N1-H1a...O3	0,86	2,00	2,835(3)	164(1)
O2--H2...O1	0,82	1,85	2,666(3)	176(1)
O4--H4...O5	0,82	1,83	2,639(3)	170(1)

Conclusiones

La caracterización espectroscópica por FT-IR, el análisis térmico y los patrones de difracción de rayos-X en muestras policristalinas confirmaron la obtención del co-cristal ácido ciclohexilsuccínico : picolinamida (CHS-PNA). El ácido ciclohexilsuccínico CHA y el co-cristal CHS-PNA cristalizan en el grupo espacial triclinico $P-1$ ($N^{\circ}2$), en forma de moléculas neutras. El empaquetamiento cristalino del ácido CHS se estabiliza por la formación de homosintones ácido-ácido $R^2_2(8)$ formando cadenas unidimensionales. El empaquetamiento cristalino del co-cristal CHS-PNA se estabiliza por la formación de homosintones ácido-ácido $R^2_2(8)$ y heterosintones ácido-amida $R^2_4(8)$ formando un enrejado tridimensional. La importancia del presente estudio corresponde a la obtención de una nueva fase cristalina conteniendo un ingrediente farmacéuticamente activo como la picolinamida la cual permitirá probar nuevas aplicaciones.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHT-ULA y al CONICIT (LAB-97000821).

Referencias

1. Ö Almarsson, MJ Zaworotko. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines? **Chem. Commun.**, (17), 1889-1896 (2004).
2. GR Desiraju. Crystal Engineering: From Molecule to Crystal. **J. Am. Chem. Soc.**, **135**, 9952-9967 (2013).
3. S Morrissette, Ö Almarsson, M Peterson, J Remenar, M Read, A Lemmo, S Ellis, M Cima, C Gardner. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-cristales and solvates of pharmaceutical solids. **Adv. Drug Delivery Rev.**, **56**, 275-300 (2004).
4. JA McMahan, JA Bis, P Vishweshwar, TR Shattock, OL McLaughlin, MJ Zaworotko. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Primary amide supramolecular heterosynthons and their role in the design of pharmaceutical co-crystals. **Z. Kristallogr.**, **220**, 340-350 (2005).
5. B Moulton, MJ Zaworotko. From molecules to crystal engineering: Supramolecular isomerism and polymorphism in network solids. **Chem. Rev.**, **101**, 1629-1658 (2001).
6. <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/default.htm>.
7. SL Morrissette, Ö Almarsson, M Peterson, R Remenar, M Read, A Lemmo. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, **56**, 275-300 (2004).
8. N Shan, J Zaworotko J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Drug Disc. Today** **13**(9), 440-446 (2008).
9. RA Olsen, L Liu, N Ghaderi, A Johns, M. E. Hatcher, LJ Mueller. The amide rotational barriers in picolinamide and nicotinamide: NMR and *ab initio* studies. **J. Am. Chem. Soc.**, **125**, 10125-10132 (2003).
10. JS Skyler. Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes. **Diabetic Med.**, **30**, 161-169 (2013).
11. AM Godin, WC Ferreira, LTS Rocha, JT Seniuk, ALL Paiva, LA Merlo *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of nicotinamide and its isomers in different experimental models. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **99**(4), 782-788 (2011).
12. AOL Evora, RAE Castro, TMR Maria, MTS Rosado, MR Silva, J Canothilo *et al.* Resolved structures of two picolinamide polymorphs. Investigation of the dimorphic system behaviour under conditions relevant to co-crystal synthesis. **CrystEngComm**, **14**, 8649-8657 (2012).
13. GE Delgado, AJ Mora, M Guillen, JW Ramírez, JE Contreras. Crystal structure determination and hydrogen-bonding patterns in 2-pyridinecarboxamide. **Cryst. Struct. Theory Appl.**, **1**(3), 30-34 (2012).
14. J Li, SA Bourne, MR Caira. New polymorphs of isonicotinamide and nicotinamide. **Chem. Commun.** **47**, 1530-1532 (2011).
15. N Fellah, CJ Zhang, C Chen, CT Hu, B Kahr, MD Ward *et al.* Highly polymorphous nicotinamide and isonicotinamide: Solution versus melt crystallization. **Cryst. Growth Des.**, **21**(8), 4713-4724 (2021).
16. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot, SC Ward. The Cambridge structural database. **Acta Cryst.**, **B72**, 171-179 (2016).
17. LM Belandria, AJ Mora, GE Delgado, A Briceño. 4-carboxypiperidinium 1-carboxycyclobutane-1-carboxylate. **Acta Cryst.**, **C68**, o88-o91 (2012).
18. LM Belandria, AJ Mora, T González, GE Delgado. Hydrogen bond patterns in 3-carboxy piperidinium semi-oxalate monohydrate. **Av. Quím.**, **8**, 3-7 (2013).
19. AJ Mora, LM Belandria, EE Ávila, LE Seijas, GE Delgado, A Miró, R Almeida, M Brunelli, AN Fitch. Investigating the stability of double head to tail dimers and ribbons in multicomponent crystals of cis-4-aminocyclohexane carboxylic acid with water and oxalic acids. **Cryst. Growth Des.**, **13**, 1849-1860 (2013).
20. GE Delgado, KN Varela, AJ Mora, J Bruno-Colmenárez, R Atencio. Synthesis, thermal studies, spectroscopy characterization and crystal structure of nicotinamidium oxamate. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, **609**(1), 218-227 (2015).
21. GE Delgado, LM Belandria, AJ Mora, J Bruno, G Marroquín. Synthesis and structural characterization of the 1:1 proton transfer salt of malonic acid with p-chloroaniline. **Tchê Quím. J.**, **14**(28), 66-71 (2017).
22. AJ Mora, LM Belandria, GE Delgado, LE Seijas, A Lunar, R Almeida. Non-covalent interactions in the multicomponent crystal of 1-aminocyclopentane carboxylic acid, oxalic acid and water: A crystallographic and theoretical approach. **Acta Cryst.**, **B73**(10), 968-980 (2017).
23. A Boulton, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.** **37**, 724-731 (2004).
24. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
25. J Rodriguez-Carvajal, FULLPROF, versión 7.95, LLB, CEA-CNRS, France, 2023.
26. O Dolomanov, LJ Bourhis, RJ Gildea, JAK Howard, H Puschmann. OLEX2: a complete structure solution, refinement and

analysis program. **J. Appl. Cryst.**, **42(2)** 339-341 (2009).

27. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL, **Acta Cryst.**, **C71(1)**, 3-8 (2015).
28. M Etter, JC MacDonald, J Bernstein. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Cryst.**, **B46(2)**, 256-262 (1990).