

Información Importante

La Universidad Santo Tomás, informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea del CRAI-USTA y el Repositorio Institucional en la página Web de la CRAI-USTA, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan **finalidad académica**, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, la Universidad Santo Tomás informa que “los derechos morales sobre documento son propiedad de los autores, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.”

**Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación, CRAI-USTA
Universidad Santo Tomás, Bucaramanga**

**Síntesis y caracterización estructural de compuestos de coordinación de cobre y plata
usando carbamazepina como ligando**

Evelyn Vanesa Sierra Uriza y Giseth Andrea Quecho Melo

Trabajo de grado para optar por el título de Químico Ambiental

Director:

Hernando Camargo García

Químico, *PhD*

Codirector:

José Antonio Henao Martínez

Químico. *MSc. PhD*

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de Ingenierías y Arquitectura

Facultad de Química Ambiental

2018

Dedicatoria

Dedicamos principalmente este trabajo de grado a Dios, puesto que nos diste la oportunidad de vivir, de tener una familia maravillosa, de llenarnos de sabiduría, salud y fortaleza para cumplir nuestros objetivos.

A nuestros padres, amigos incondicionales que nos dieron la vida y han estado con nosotros en todo momento.

A nuestros amigos de pregrado, por su ayuda y cariño brindado en el transcurso de esta etapa.

Y a todas las personas que de una u otra manera siempre nos han apoyado.

Mil gracias...

Agradecimiento

A Dios.

Por protegernos durante todo nuestro camino, por darnos fuerza y valor para superar todos los obstáculos y dificultades que se presentaron a lo largo de nuestra vida y sobre todo por su infinito amor y bondad.

A nuestros padres.

Infinitas gracias por el apoyo que nos brindaron en nuestra carrera, en nuestros logros y en toda nuestra vida, por sus consejos, sus valores pero más que nada gracias por su amor.

A nuestro director PhD Hernando Camargo García.

A quien le debemos gran parte de nuestro conocimiento, gracias por su apoyo, paciencia y enseñanza.

A nuestro codirector MSc. PhD José Antonio Henao Martínez.

Por su tiempo y por brindarnos el espacio para la realización práctica de nuestra investigación.

A nuestros evaluadores Lizeth Alvarado y Gabriel Navarro.

A quienes agradecemos por su tiempo y dedicación.

A Cristian Parra.

Quien gracias a su amabilidad, paciencia y asesoría, logramos finalizar la construcción del documento final.

A la Universidad Santo Tomas de Aquino.

Agradecemos a esta prestigiosa universidad por ser la institución que nos formó profesional y humanamente.

Gracias a todas las personas que compartieron con nosotras la realización de este trabajo de grado, por brindarnos todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

Tabla de contenido

Resumen	9
Introducción.....	13
1. Síntesis y caracterización estructural de compuestos de coordinación de cobre y plata usando carbamazepina como ligando.	14
1.1. Planteamiento del problema.....	14
1.2. Justificación.....	16
1.3. Objetivos	18
1.3.1. Objetivo general	18
1.3.2. Objetivos específicos.....	18
2. Marco referencial.....	19
2.1. Marco teórico	19
2.1.1. Farmacología.	19
2.1.2. Carbamazepina.	19
2.1.3. Química de Coordinación.....	21
2.1.4. Metales de transición: definición y aplicaciones.....	21
2.1.5. Mecanosíntesis.	24
2.1.6. Técnicas de caracterización molecular y cristalográfica.	24
2.2. Marco de antecedentes	25
3. Diseño metodológico	26
3.1. Extracción, purificación y caracterización del principio activo de carbamazepina (CBZ) ..	27
3.1.1 Metodología de extracción	27
3.1.2. Metodología de Purificación	27
3.1.3. Metodología de Caracterización por DRX de monocristal	27

3.2. Síntesis de los compuestos de coordinación: $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ y $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	28
3.2.1. Síntesis convencional (reflujo).....	28
3.2.2. Mecanosíntesis manual asistida por solvente.....	28
3.3. Caracterización Molecular	29
3.3.1. Punto de fusión (PF).....	29
3.3.2. Espectroscopía infrarroja (IR)	29
3.3.3. Espectrometría de masas (EM).....	29
3.4. Caracterización cristalográfica.....	30
3.4.1. Difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP)	30
4. Resultados y discusión.....	31
4.1. Extracción y purificación del principio activo de CBZ.....	31
4.1.1. Identificación de grupos funcionales de la CBZ por IR.....	31
4.1.2. Caracterización estructural de la CBZ empleando DRX de monocristales.....	32
4.2. Obtención de nuevos compuestos de coordinación: $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ y $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	33
4.2.1 Síntesis convencional (reflujo).....	33
4.2.2 Mecanosíntesis manual asistida por solvente.....	35
4.2.3. Caracterización molecular por IR y EM.....	36
4.2.4. Caracterización cristalográfica mediante DRX de muestras policristalinas	43
5. Conclusiones.....	46
6. Recomendaciones	47
7. Divulgación de resultados.....	47
8. Referencias bibliográficas	48

Lista de tablas

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del elemento de transición cobre.....	22
Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas del elemento de transición plata.....	23
Tabla 3. Metodologías empleadas para el proceso de síntesis.....	36
Tabla 4. Caracterización cristalográfica del puesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$ y $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$	45

Lista de figuras

Figura 1. Estructura de la carbamazepina (CBZ).....	20
Figura 2. Espectro infrarrojo del principio activo de la CBZ	32
Figura 3. Estructura de la CBZ dihidratada obtenida por DRX de monocristal	32
Figura 4. Representación de la celda unidad de la CBZ dihidratada	33
Figura 5. Identificación de fases cristalinas del difractograma obtenido por síntesis convencional (nitrato de cobre + CBZ).....	34
Figura 6. Identificación de fases cristalinas del difractograma obtenido por síntesis convencional (nitrato de plata + CBZ).....	35
Figura 7. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$	37
Figura 8. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	38
Figura 9. Espectro de masas del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$	39
Figura 10. Esquema propuesto para el proceso de síntesis del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$	40
Figura 11. Espectro de masas del compuesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	41
Figura 12. Esquema propuesto para el proceso de síntesis del compuesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	43
Figura 13. Perfil de difracción del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$	44
Figura 14. Perfil de difracción del compuesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	44

Lista de siglas, símbolos, acrónimos y abreviaturas

Ag	Plata
CBZ	Carbamazepina
Cu	Cobre
DMF	Dimetilformamida
DRXP	Difracción de rayos-X de muestras policristalinas
EM	Espectrometría de masas
FAE	Fármaco antiepiléptico
IR	Espectroscopía infrarroja
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PF	Punto de Fusión
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SNC	Sistema Nervioso Central
SDS	Secretaría Distrital de Salud

Resumen

La epilepsia (o trastorno convulsivo) es un trastorno neurológico crónico, que consta de episodios de movimientos involuntarios y anormales en las neuronas, afectando de manera negativa física y mentalmente en las personas que la padecen. Actualmente para el tratamiento de la epilepsia es muy común el uso de carbamazepina (CBZ), como fármaco antiepiléptico que funciona disminuyendo los impulsos nerviosos que causan convulsiones y dolor, pero a su vez este medicamento causa efectos secundarios sobre el paciente en donde se afectan otros órganos del cuerpo, siendo este uno de los factores por el cual la química organometálica en el campo biomédico, está en constante búsqueda de compuestos estables, solubles y no tóxicos, que ayuden a mitigar o en el mejor de los casos eliminar los efectos secundarios generados al momento de consumir diferentes tipos de fármacos (Pedrero Marin, 2010; C. V. Torres, 2015).

El presente proyecto de investigación consistió en la obtención de nuevos compuestos de coordinación de plata y cobre, utilizando carbamazepina como ligando y sintetizados mediante los principios de la química verde. Se realizó la caracterización molecular de los anteriores compuestos por técnicas instrumentales como espectroscopía de absorción infrarroja (IR), espectrometría de masas (EM) y se soportó con estudios cristalográficos mediante difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRX). La selección de los metales cobre y plata se realizó debido a su gran difusión en la literatura especializada en materiales organometálicos y farmacología.

Palabras clave: mecano-síntesis, carbamazepina, cobre, plata, química de coordinación, difracción de rayos X.

Summary

Epilepsy is a serious psychological disorder composed by involuntary movement attacks, something unusual in the neurons which may cause changes in people's behavior. Nowadays it is very common to use carbamazepine (CBZ) for the treatment for epilepsy as an antiepileptic drug that works lowering nerve impulses which cause convulsion and pain.

This research project is based on getting new organometallic materials from copper and silver using carbamazepine as ligands, characterized as molecules by several instrumental techniques such as infrared spectroscopy, mass spectrometry and supported with crystallographic studies carried out through X-ray diffraction of polycrystalline samples. The selection of metals was made due to the great dissemination it has had in specialized literature. The copper and silver complexes have an anti-inflammatory, anti-arthritic, anti-ulcerous, fighting against cancer, anti-diabetics and anti-epileptic since it has anti-convulsion effects.

Key words: mecanosynthesis, carbamazepine, copper, silver, coordination chemistry, X-ray diffraction.

Glosario

Anhidro: sustancia que no tiene agua en su composición (ASALE & RAE, 2018).

Celda unidad: es la mínima representación de un sólido cristalino, el cual se puede repetir indefinidamente en forma tridimensional, con el fin de crear una red cristalina (Henao, 2011).

Corea mental: enfermedad infantil que consiste en cambios bruscos en el estado de ánimo, déficits de atención y necesidad constante de movimiento (Navarro & Garcia, 2010).

Contraión: Es un ion móvil, cuya presencia permite la formación de especies cargadas pero eléctricamente neutras (Gennaro, 2003).

Convulsiones: descarga sincronizada de un grupo de neuronas, que dependiendo de su ubicación muestra un síntoma motor, ya sea sensitivos o psíquico, con o sin pérdida de conciencia (Ruiz-Garcia, 2015).

Diabetes insípida: la diabetes insípida es un padecimiento raro derivada por la falta absoluta o relativa de secreción de orina diluida (García, 2011).

Efecto secundario: efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, si no que constituye una consecuencia eventual de esta acción (SDS, 2013).

Epilepsia: según la organización mundial de la salud (OMS) es una enfermedad cerebral crónica, que se presenta como cuadros de convulsiones o movimientos involuntarios, que pueden afectar partes del cuerpo o su totalidad (OMS, 2017).

Esfínteres: músculo anular con que se abre y cierra el orificio de una cavidad del cuerpo para dar salida a algún excremento o secreción, o para retenerlos (ASALE & RAE, 2018).

Estrés postraumático: trastorno que germina como respuesta tardía de un suceso estresante o una situación amenazante o catastrófica (Cenetec, 2011).

Fármaco: sustancia química proveniente de la naturaleza, sintética o semisintético, que al interactuar con un organismo da respuesta biológica (Viruete, 2015).

Inmunidad: según las normas PAI la inmunidad se refiere a la protección de un individuo contra enfermedades infecciosas, o sea la capacidad del organismo para resistir y sobreponerse a una infección. Puede ser permanente como el caso de sarampión y varicela o de muy corta duración (Brandan & Aquino, 2007).

Ligando: cationes, aniones o moléculas neutras que pueden enlazar con el centro metálico (Jalón, 1994).

Manía: trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por estados optimistas, actividad física, locuacidad excesiva, distracciones y, algunas veces, grandeza (Balarezo & Balarezo, 2016).

Neuralgia del trigémino: dolor facial que se describe como una descarga eléctrica, de segundos de duración (Boto, 2010).

Polimorfo: capacidad que tiene un compuesto para cristalizar en más de una estructura cristalina (Sánchez et al., 2007).

Principio activo: sustancia química que se utiliza por su actividad farmacológica, para que el principio activo sea realmente activo en el organismo debe ir acompañado de excipientes (A. Torres, 2016).

Química verde: un conjunto de acciones encaminado a reducir el deterioro ambiental (Pajaro & Olivero, 2011).

Sistema monoclinico: En cristalografía, una red monoclinica es un sistema cristalino que consta de un eje binario, un plano perpendicular a este y un centro de inversión, la denotación de esta red es 2/m (Hernandez et al., 2009).

Introducción

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica, que se caracteriza por convulsiones no provocadas y recurrentes, esto se traduce como episodios breves o prolongados de movimientos incontrolados, violentos y anormales, lo cual puede afectar una parte o la totalidad del cuerpo y generalmente se acompaña de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres (WHO, 2017).

Los principales medicamentos para combatir esta enfermedad son los llamados anticonvulsivos o antiepilépticos, los cuales, generalmente se toman por vía oral. Algunos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, pueden ocasionar efectos secundarios en cualquier órgano o estructura del cuerpo, debido a la toxicidad de este. Actualmente la carbamazepina es uno de los fármacos más utilizados para controlar esta enfermedad (Perucca & Gilliam, 2012).

Por las razones expuestas anteriormente, es importante buscar alternativas para el tratamiento de la epilepsia. Dentro de ellas, se conoce que al incluir un fármaco como ligando en un compuesto de coordinación, la actividad de este último puede aumentar considerablemente. Particularmente, se han realizado estudios donde se evidencia el favorecimiento de la actividad de los compuestos con centro metálico y ligando bioactivos, con respecto al suministro del ligando puro (Gasser & Metzler-Nolte, 2012; Jaouen & Nils, 2010).

En el presente trabajo de investigación, se realizó como primera actividad, la extracción del principio activo del medicamento de carbamazepina, posteriormente se sintetizaron los compuestos (utilizando como centro metálico cobre y plata), mediante mecanosíntesis asistida por solvente, luego se caracterizó molecular y cristalográficamente y finalmente se estudió su inclusión como ligando en compuestos de coordinación. El propósito de la investigación se centró en obtener nuevos compuestos de coordinación, teniendo en cuenta principios de química verde (mecanosíntesis), determinar sus características cristalográficas, la simetría y disposición espacial de las moléculas, las cuales son determinantes para posteriores estudios de actividad antiepiléptica.

Las principales técnicas analíticas instrumentales empleadas para evidenciar la inclusión del medicamento en la esfera de coordinación son: espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia de masas (EM) y difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP). Con este trabajo de

grado, se pretende abrir una puerta en la búsqueda de nuevos medicamentos anticonvulsivos debido a que se proyecta que en posteriores investigaciones se evalúe y se compare la actividad biológica de estos compuestos con la carbamazepina pura.

1. Síntesis y caracterización estructural de compuestos de coordinación de cobre y plata usando carbamazepina como ligando.

1.1. Planteamiento del problema

El trastorno convulsivo (epilepsia), es una enfermedad del sistema nervioso central, en donde la actividad cerebral se altera, provocando episodios breves de movimientos involuntarios y anormales, que pueden afectar a nivel físico y mental. Una sola convulsión no significa la presencia de este padecimiento, debido a que la epilepsia se define por dos o más convulsiones no provocadas y generalmente se ve acompañada de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres (WHO, 2017).

Los síntomas de la epilepsia son diversos y es importante mencionar que esto depende de la zona del cerebro en la que se produzca el trastorno y a su vez la propagación de este. “Pueden producirse síntomas transitorios, como ausencias o pérdidas de conocimiento, y trastornos de los sentidos (en especial la visión, la audición y el gusto), del humor o de otras funciones cognitivas. Las personas con convulsiones tienden a padecer más problemas físicos (fracturas y hematomas), y mayores tasas de trastornos psicosociales, incluidas la ansiedad y la depresión.” Además, esto da paso para que el riesgo de muerte prematura en las personas epilépticas sea tres veces mayor que el de la población general (WHO, 2017).

La carbamazepina (5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida) (Suhasini et al., 2015), es un fármaco ampliamente estudiado debido a sus múltiples usos. Algunos de estos son controlar determinados tipos de convulsiones como la epilepsia, tratar neuralgia del trigémino, en procedimientos contra episodios de manía o mixtos, en pacientes con trastorno bipolar I y en el tratamiento de enfermedades mentales como la depresión, en trastorno por estrés postraumático, para controlar los síntomas de abstinencia de las drogas y del alcohol, en tratamientos para el

síndrome de las piernas inquietas, la diabetes insípida, determinados síndromes de dolor y una enfermedad infantil llamada corea mental, entre otras (PubChem, 2018).

El principio activo (carbamazepina), así como presenta innumerables aplicaciones, también se caracteriza por provocar efectos secundarios sobre el paciente, que pueden afectar otros órganos del cuerpo, incluso las casas farmacéuticas que la producen muestran 2 tipos de efectos: leves y graves. Entre los efectos leves, se encuentra: somnolencia, mareo, inestabilidad, náuseas, vómito, dolor de cabeza, ansiedad, problemas de memoria, diarrea, estreñimiento, acidez estomacal, sequedad en la boca y dolor de espalda. Entre los efectos graves se encuentran: confusión, pérdida de contacto con la realidad, dolor en el pecho, coloración amarillenta en la piel o los ojos, y problemas de la visión (PubChem, 2018). Adicionalmente, se ha demostrado que éste fármaco es responsable de generar el síndrome de Dress; el cual consiste en una erupción cutánea acompañada de fiebre y eosinofilia (Quintero, Flores & Torres-Rodríguez, 2015)

La industria farmacéutica internacional está constantemente buscando nuevas alternativas para contrarrestar dicha problemática y, de forma paralela, contribuir a minimizar los efectos secundarios o colaterales ocasionados por el suministro permanente de un medicamento. Dentro de estas alternativas se encuentra la inclusión de Ingredientes Farmacéuticos Activos como ligandos en compuestos de coordinación. (Castiñeiras, 2017)

Por otro lado, para que un compuesto sintetizado llegue a ser considerado como profármaco, este debe superar una serie de etapas *invitro* e *invivo* que hace que cerca de uno en un millón de compuestos obtenidos para este fin, sea considerado un principio activo. Por tal razón, la producción de productos secundarios en la síntesis, los solventes empleados y gastos energéticos, constituyen un problema ambiental actual. Los esfuerzos para obtener compuestos mediante principios de química verde (mecanosíntesis, eliminación de residuos, entre otros) es un tema de actualidad que requiere de gran atención por las multinacionales farmacéuticas. (García, 2009)

Por las razones expuestas anteriormente, en el presente trabajo de grado se pretende realizar la síntesis y caracterización de nuevos compuestos derivados de la carbamazepina mediante su inclusión como ligando en la formación de compuestos de coordinación con centros metálicos ampliamente estudiados como el cobre y la plata (Medici et al., 2015), para en futuros trabajos determinar su actividad anticonvulsionante y evaluar si persisten, aumentan o disminuyen los efectos secundarios.

1.2. Justificación

De acuerdo con la Ley 1122 de 2007, del Ministerio de Salud y Protección Social, en el capítulo VI cita que:

La salud pública está constituida por el conjunto de políticas que buscan garantizar de una manera integrada, la salud de la población por medio de acciones de salubridad dirigidas tanto de manera individual como colectiva, ya que sus resultados se constituyen en indicadores de las condiciones de vida, bienestar y desarrollo del país. Dichas acciones se realizarán bajo la rectoría del Estado y deberán promover la participación responsable de todos los sectores de la comunidad (Ley 1122 de 2007, 2007).

La epilepsia es un problema de salud pública de primer orden, debido a la falta de diagnósticos, servicios y tratamiento adecuados para esta enfermedad, la cual afecta en mayor proporción a los países menos desarrollados. Esta enfermedad es considerada el trastorno neurológico crónico más común en el mundo, superando al Parkinson. Se estima que la padecen cerca de 50 millones de personas en el mundo, de las cuales aproximadamente 5 millones viven en Latinoamérica y el Caribe. La prevalencia de la epilepsia en Latinoamérica y el Caribe es mayor que la existente en los países desarrollados. Entre los factores que pueden influir, se mencionan: desnutrición, infecciones del sistema nervioso central, complicaciones del embarazo, parto y accidentes (WHO, 2017).

Generalmente el 60 % de los pacientes no son diagnosticados o no reciben tratamiento pese a ser este altamente efectivo, debido a la falta de especialistas y que los médicos generales a menudo no poseen los conocimientos adecuados sobre la epilepsia. Otro factor importante, son los medicamentos necesarios para su tratamiento, ya que no siempre están disponibles o son muy costosos, lo cual explica la enorme brecha que existe en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia (WHO & PAHO, 2013).

Es importante mencionar, que la epilepsia es una condición que no respeta geografía, etnicidad, sexo o condición social, además tiene graves consecuencias psicológicas, sociales y económicas; los grupos más vulnerables a esta enfermedad son los niños, las mujeres en edad fértil y los ancianos. Existe una gran diferencia entre ricos y pobres, al momento de ser diagnosticados, y por esto solo alrededor de un 20 % de la población tiene acceso a un buen

diagnóstico y un tratamiento adecuado. Las medidas necesarias para corregir estas deficiencias requieren investigaciones epidemiológicas y clínicas, mayor disponibilidad de recursos médicos, equipos y medicamentos antiepilépticos, sin embargo, las carencias económicas dificultan las acciones dirigidas a corregir esta realidad (WHO, 2017).

La epilepsia es una alteración del cerebro caracterizada por la aparición de al menos, una crisis epiléptica en determinado tiempo. La crisis epiléptica consta de episodios de movimientos involuntarios y anormales de las neuronas que pueden causar cambios en el comportamiento de las personas que padecen esta enfermedad (Mercadé Cerdá et al., 2016).

La carbamazepina (CBZ) es un fármaco antiepiléptico, que funciona disminuyendo los impulsos nerviosos que causan convulsiones y dolor (Fish, 2015), sin embargo, la CBZ, produce efectos secundarios graves como pérdida del contacto con la realidad, problemas de visión, síndrome de Dress, entre otros. Por esta razón, se quiere realizar nuevos compuestos de coordinación de plata y de cobre incluyendo la carbamazepina como ligando, y su vez efectuar estudios estructurales de estos con el fin de en futuros trabajos de investigación evaluar si la actividad antiepiléptica se ve favorecida o no.

En la actualidad, un gran número de investigaciones demuestran que incluir principios activos como ligandos en compuestos de coordinación, la actividad del ingrediente farmacéutico activo se ve incrementada. En particular, compuestos de cobre han sido fuertemente estudiados contra el paludismo, antibacterianos, antifúngicos y contra el Alzheimer. Por otro lado, en la literatura se relacionan los compuestos de cobre con actividad antiinflamatoria, antiartrítica, antiulcerosa, contra el cáncer, antidiabético, y lo más importante en este caso, antiepiléptico (Joseph et al., 2017). Adicionalmente, en estudios más recientes se ha incluido iones de plata en esferas de coordinación con principios activos como la levofloxacin para incrementar la actividad antifúngica y antibacteriana que exhibe el medicamento en su forma libre (Rusu et al., 2016).

Por lo descrito anteriormente, se centraron esfuerzos en obtener nuevos compuestos de coordinación de cobre y de plata usando carbamazepina como ligando y, se caracterizaron cristalográficamente por medio de difracción de rayos X de muestras policristalinas (DRXP).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Obtener y caracterizar mediante difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP), compuestos de coordinación de cobre (Cu) y plata (Ag), usando como ligando el principio activo de la carbamazepina (CBZ).

1.3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar molecularmente la carbamazepina para corroborar el proceso de extracción y purificación.
- Comparar dos procesos de síntesis (convencional y mecano-síntesis) para la formación de compuestos de coordinación con sales metálicas de cobre (Cu) y plata (Ag) y CBZ como ligando.
- Determinar las características cristalográficas de los compuestos de interés $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$ y $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ mediante difracción de rayos-X de muestras policristalinas.

2. Marco referencial

2.1. Marco teórico

2.1.1. Farmacología. La farmacología se define como la ciencia de los procesos y acciones de las sustancias en el cuerpo en diversos niveles como molecular, celular orgánico y corporal total en cualquier especie animal y se soporta sobre los conocimientos derivados de la bioquímica, fisiología, biofísica y otras divisiones de la biología (Kalant et al., 2002).

Un fármaco es cualquier sustancia que normalmente no forma parte del cuerpo ni es necesario para su funcionamiento adecuado y que, cuando se aplica o introduce en organismos vivos, tiene el efecto de alterar la función o funcionamientos corporales. Tal modificación puede ayudar a tratar enfermedades (aplicación terapéutica) o causar trastornos (toxicidad) (Vergara, 2011).

A lo largo de la historia de la humanidad han existido personas que por observaciones casuales o por ensayos y errores sistemáticos, han reconocido efectos medicinales interesantes y útiles de ciertas sustancias; no obstante, se trata de casos excepcionales (Kishor-Srivastava, 2011).

En el transcurso de los siglos, casi todos los usos de estos fármacos se han basado en pensamientos simbólicos o mágicos, por ejemplo, se usaba las hojas en forma de hígado para “tratar” enfermedades que supuestamente procedían de dicha vísera. Con la evolución de la ciencia moderna durante los últimos tres siglos, la observación sistemática de los efectos de las sustancias exógenas sobre el cuerpo ha hecho posible detectar medicamentos nuevos (Kalant et al., 2002).

Al principio las materias primas que se usaron fueron productos naturales reunidos por botánicos, antropólogos, exploradores e indígenas; tiempo después los químicos extrajeron y sintetizaron ingredientes activos y más adelante sintetizaron compuesto novedoso no existentes en la naturaleza, pero que dentro de ellos contienen compuestos naturales y por tanto se esperaba que produjeran efectos medicinales (Vergara Mardones, 2011).

2.1.2. Carbamazepina. La carbamazepina (Figura 1) es un sólido blanco e inodoro, con un peso molecular de 236,3g/mol y un punto de fusión de 189-193°C (Acofarma, 2006).

Este medicamento fue sintetizado por primera vez en 1957. Clínicamente se comenzó a usar en Europa desde 1959. Blom en 1962 demostró su eficiencia para la neurología y en 1963 el fármaco fue considerado como antiepiléptico en Suiza, un año después Charlin demostró la eficiencia del fármaco en tratamiento de dolores. En los Estados Unidos el fármaco fue registrado para el uso de la neuralgia en 1968 y para la epilepsia en 1974. La carbamazepina es considerada como uno de los primeros fármacos usados para la epilepsia en Europa y Estados Unidos (Vidaurre, Gedela, & Yarosz, 2017).

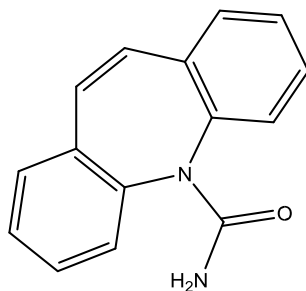


Figura 1. Estructura de la carbamazepina (CBZ)

Fuente. Autoras

La carbamazepina se ha convertido en uno de los fármacos más comúnmente conocidos en estudios de caracterización. La CBZ es atractiva porque es un fármaco activo que posee en su estructura una columna vertebral no polar y una amida polar, la cual puede enlazar con hidrógenos. Tales estudios han llevado a notificar cinco estructuras cristalinas polimórficas de carbamazepina) (Buist & Kennedy, 2014).

La CBZ es un fármaco antiepiléptico (FAE) encargado de tratar temporalmente las convulsiones, este medicamento es asignado de acuerdo con el tipo de crisis que presente el paciente y las dosis más comunes para la toma del medicamento son de 1, 2 o 3 veces por día (Martínez-Ferrández et al., 2017).

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por convulsiones espontaneas recurrentes. Es uno de los trastornos más comunes del sistema nervioso central, pues afecta a una de cada 100 personas. Con frecuencia inicia en la infancia, aunque se puede presentar en cualquier momento de la vida (Panteliadis, Vassilyadi, Fehlert, & Hagel, 2017). Las convulsiones son episodios de hiperactividad de las neuronas que ocurren por si solos.

Durante los ataques, las neuronas del encéfalo interrumpen su actividad normal y empiezan a activarse masivamente en ráfagas sincronizadas. Después de unos segundos o minutos el encéfalo recupera su control, el episodio convulsivo finaliza y la persona vuelve a la normalidad (López et al., 2009).

La epilepsia es considerada un grave problema de salud pública por su alta tasa de incidencia y prevalencia en varios países, más de 21 estudios epidemiológicos reportan que entre el 0.522 % y el 2 % de toda la población mundial padece de epilepsia, y se estima que de 1 % a 3 % tendrá epilepsia en el transcurso de su vida y a esto se le suma el grave problema de discriminación y los prejuicios que impone la sociedad sobre el paciente que presenta la enfermedad, que además trae con ella un grave problema médico-social, que afecta significativamente en la vida laboral y social del paciente (WHO & PAHO, 2013).

2.1.3. Química de Coordinación. Los compuestos de coordinación son aquellos que contienen un átomo o un ion central que generalmente es un metal y este se encuentra rodeado por un grupo de iones o moléculas que reciben el nombre de ligandos. Uno de los propósitos esenciales en la rama anteriormente mencionada, es aumentar o mejorar las propiedades de los compuestos que forman las nuevas estructuras metálicas (Basolo & Johson, 1980).

Las áreas de investigación de la química de coordinación se centran en el estudio de conceptos tales como estructura atómica, enlaces químicos, propiedades químicas, química de superficies, compuestas con estructuras diversas e inusuales, entre otros. Ampliando así los conocimientos para la obtención de compuestos con aplicaciones en procesos catalíticos a escala industrial, en fase homogénea o heterogénea, síntesis fina de moléculas orgánicas, aplicaciones en medicina, biología, en desarrollo de nuevos materiales, en nanociencia y nanotecnología (Galarza, 2014).

Las aplicaciones en medicina han llevado a los científicos a desarrollar nuevos compuestos de coordinación, puesto que presentan potenciales aplicaciones como agentes terapéuticos, utilizados en el tratamiento de la artritis y de diversos tipos de cáncer (Galarza, 2014).

2.1.4. Metales de transición: definición y aplicaciones. Para el desarrollo del presente estudio se utilizaron los metales de cobre (Cu) y plata (Ag), los cuales están clasificados como elementos o metales de transición. Este grupo de elementos se caracterizan por ser densos y por

tener puntos de fusión superiores a los elementos metálicos restantes, asimismo pueden formar gran cantidad de aleaciones y compuestos binarios, como óxidos, nitruros y carburos, algunos de los cuales se funden a temperaturas muy elevadas y son muy resistentes a la corrosión. Los metales de transición poseen átomos o iones con orbitales d incompletos, característica que permite la intervención de estos, en los enlaces que forman. Se encuentran en estados de oxidación muy diversos, por lo que son muy útiles como agentes reductores y oxidantes. Además estos metales tienen propiedades catalíticas y se emplean en síntesis orgánica, también poseen la propiedad de formar muchos compuestos con gran variedad de ligandos orgánicos, y en muchos casos juegan un importante papel en los procesos biológicos (Larsen, 1973; Satake & Mido, 2010).

El Cobre es un metal de transición, que se encuentra en gran concentración en el núcleo y moderadamente en la corteza terrestre. Es muy importante en la industria debido a que es un excelente conductor de electricidad y de calor. Tiene múltiples aplicaciones en joyería, arte, fontanería y medicina, entre otras. Además, es uno de los pocos metales que se pueden encontrar en la naturaleza sin estar combinado con otros elementos (Daub & Seese, 1996; Groover, 1997; Valle Bourrouet, 2004). Sus principales propiedades fisicoquímicas se encuentran descritas a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. *Propiedades fisicoquímicas del elemento de transición cobre*

Propiedades Fisicoquímicas	Cobre (Cu)
Masa Molar (g/mol)	63.55
Forma	Solido
Color	Marrón rojizo
P. Fusión (°C)	1.083
P. Ebullición (°C)	2.595
Solubilidad en Agua	Ninguna
Densidad Relativa (agua=1)	8.9

Fuente. (INSSBT, 2008)

Con respecto al tema medicinal y biológico, el cuerpo humano requiere el cobre como nutriente esencial, este elemento posee diversas e importantes funciones dentro de las que se destacan: intervenir en la respiración celular, participar junto con el hierro en la elaboración y funcionamiento de la hemoglobina, está presente en la producción de colágeno y elastina, participa

en funciones relacionadas con el cerebro, como influir en la elaboración de encefalinas (neurotransmisores capaces de modular la sensación dolorosa), y sus propiedades bioinorgánica se han involucrado en el desarrollo de una generación de fármacos altamente activos con menores efectos secundarios (Iakovidis et al., 2011; Universidad de Murcia, 2002; Vanegas Saavedra, 2008).

El segundo metal de transición utilizado en el presente proyecto de investigación es la plata (Ag), este es un elemento relativamente escaso, el cual se puede encontrar en forma nativa, o también como sulfuro de plata, asimismo aparece como un constituyente minoritario en los minerales de cobre, plomo o zinc. Es bastante suave y generalmente se mezcla con pequeñas cantidades de cobre para mejorar su durabilidad. La conductividad eléctrica y térmica de este metal es excepcional (Mosby, 2013; Valle Bourrouet, 2004).

Algunas aplicaciones del presente elemento intervienen en las áreas de odontología, biología, química y medicina, tiene doble finalidad profiláctica y cosmética y resulta ideal para implantes, joyería, coronas, piezas postizas, fabricación de espejos, baterías, en procesos fotográficos, como conductores eléctricos, en maquinaria química y de procesado de alimentos. Farmacológicamente la plata se ha utilizado durante siglos, para prevenir y luchar contra diversas enfermedades, debido a su actividad antimicrobiana, anticancerígena y antiviral (Magdaleno, 2007; Valle, 2004). Sus propiedades fisicoquímicas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. *Propiedades fisicoquímicas del elemento de transición plata*

Propiedades Fisicoquímicas	Plata (Ag)
Masa Molar (g/mol)	107.9
Forma	Solido
Color	Blanco
P. Fusión (°C)	962
P. Ebullición (°C)	2.212
Solubilidad en Agua	Ninguna
Densidad Relativa (agua=1)	10.5

Fuente. (INSSBT, 2008)

2.1.5. Mecanosíntesis. Es una técnica muy útil, para el procesamiento y producción de una diversidad de nuevos materiales. La mecano-síntesis consiste en una reacción química usando energía mecánica o manual, la cual es inducida a través de la molienda a temperatura ambiente. Las moléculas se unen y reaccionan debido a los movimientos mecánicos que se generan sobre ellas. La característica distintiva de esta técnica es la transformación por medio de la molienda, sin la necesidad de disolución masiva de reactivos, además de esto los agitadores y calentadores son reemplazados por morteros ágata o molinos planetarios de bolas (Do & Frišćić, 2016; Juarez Camacho, 2013).

En la mecano-síntesis, se pueden aplicar los principios de la química verde, esto con el fin de establecer técnicas más limpias al servicio de la humanidad. La química verde se encuentra en armonía con los recursos naturales y se basa en el diseño de procesos y productos químicos que permitan reducir y eliminar el uso de sustancias químicas peligrosas, tanto en seres humano, como en el medio ambiente, y así crear conciencia ambiental (Vidal, 2012).

2.1.6. Técnicas de caracterización molecular y cristalográfica. Diversas técnicas analíticas se han empleado a través de los tiempos para caracterizar los compuestos orgánicos, inorgánicos y organometálicos. Dentro de las más empleadas, ya sea por su asequibilidad, información suministrada y costo se encuentran:

2.1.5.1. Espectroscopia de absorción infrarroja (IR). Es una de las técnicas analíticas disponible más importantes para conocer información cualitativa de los analitos en tiempo real (Bosch-Ojeda et al., 2009). Esta técnica proporciona información altamente selectiva debido a la excitación de transiciones vibratorias fundamentales características de las especies moleculares (López-Lorente & Mizaikoff, 2016).

2.1.5.2. Espectrometría de masas (EM). Es un instrumento que separa iones que se desplazan rápidamente según su relación masa/carga (m/z). La mayoría de los iones que estudian presentan una sola carga, de modo que la relación es sencillamente la masa del ion (Skoog & Holler, 2003).

2.1.5.3. Difracción de rayos-X (DRX). Es fenómeno físico que se genera debido a la interacción entre la radiación incidente y los electrones atómicos, donde la distribución es constante en el cristal. Siendo así una técnica cristalográfica muy conocida y potente, empleada con el fin de caracterizar materiales sólidos. Se aplica principalmente a materiales cristalinos y se ha usado extensamente tanto para la identificación y análisis cuantitativo de muestras policristalinas (método del polvo cristalino), como para la obtención en cuanto a la estructura cristalina y molecular de muestras monocristalinas (Hernandez Cano et al. 1995).

2.2. Marco de antecedentes

La nueva generación de fármacos a base de compuestos de coordinación es la idea principal del presente proyecto de investigación. La inclusión de principios activos como ligandos en complejos organometálicos ha venido fortaleciéndose en los últimos años debido a la potencialización de la actividad biológica que presentan este tipo de compuestos (Contreras et al. ,2012).

En el trabajo de investigación realizado por Amanda Buist y Alan Kenedy de la Universidad de Strathclyde (Escocia) en el año 2014 se realizó la síntesis de cocristales iónicos de compuestos farmacéuticos a partir de sales de sodio y carbamazepina en proporción 2:1, empleando como solvente etanol. La masa de reacción se calentó hasta disolución y posterior filtración, el compuesto cristalizó a temperatura ambiente. Como principales resultados se encontró que la estructura cristalina de estos compuestos se ve favorecida por la interacción supramolecular (enlaces no covalentes) (Buist & Kennedy, 2014).

En Colombia la química organometálica no es muy estudiada en comparación con otros países. En el año 2014, Galarza de Becerra de la Universidad del Valle publicó un artículo de reflexión donde se resalta la necesidad de apoyar esta área, subrayando la importancia de la investigación científica en procesos industriales, en aplicaciones biológicas, aplicaciones médicas y en el desarrollo de nuevos materiales en nanociencia y nanotecnología, entre otras. En el campo de la química médica se destaca la obtención de nuevos materiales enfocados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer colorrectal y de próstata (Galarza, 2014).

Posteriormente, en el año 2015, Medici y colaboradores de la Universidad de Sassari (Italia) reportaron que los complejos de cobre han sido investigados fuertemente en tratamientos contra el paludismo, como antibacterianos, antifúngicos y para combatir el Alzheimer, debido a su acción

neuroprotectora. Actualmente se han estudiado este tipo de compuestos para el tratamiento del Parkinson, diabetes, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades cardiovasculares y leishmaniasis. Por otro lado, los complejos de plata, se destacan por tener actividad antibacteriana, inclusive mayor a la reportada por el nitrato de plata, en cepas bacterianas de *E. Coli*. Adicionalmente, los iones de plata pueden matar bacterias y destruir virus, lo cual es un aporte para la medicina moderna. Finalmente, se reporta que los complejos de plata han sido probados para evaluar el rendimiento contra el cáncer de mama, de pulmón y presentan actividades antiinflamatorias (Medici et al., 2015).

En el año 2016, Rusu y colaboradores de la Universidad de Medicina y Farmacología (Rumania) evaluaron la actividad antibacteriana y antifúngica de complejos de plata empleando como ligando el principio activo Levofloxacin. Como principal resultado se encontró que a pesar de no favorecerse la actividad antibacteriana, los tres compuestos sintetizados presentaron actividad similar a la levofloxacin libre (Rusu et al., 2016).

Posteriormente en el año 2017, Mancha y colaboradores (India) reportaron diferentes metodologías para síntesis de complejos de cobre tomando tiempos de reacción que se estiman entre 24 y 48 horas, es importante mencionar que dentro de la mayoría de estos protocolos incluye el litio (Li) como catalizador, el cual disminuye el tiempo de reacción pero provoca daño ambiental por contaminación de agua (Mancha et al., 2017).

Finalmente, en el mismo año, Carrizosa y colaboradores de la Universidad de Antioquia (Colombia) reportaron el modo de acción del fármaco (CBZ) frente a la epilepsia, los síntomas, las repercusiones cercanas a la vida de un epiléptico y los posibles tratamientos de ingestión (Carrizosa-Moog et al., 2017).

3. Diseño metodológico

Las actividades desarrolladas, descritas a continuación, permitieron cumplir con los objetivos planteados.

3.1. Extracción, purificación y caracterización del principio activo de carbamazepina (CBZ)

3.1.1 Metodología de extracción

Para realizar la extracción del principio activo, primero se pesaron y se maceraron 4,023 gramos (0,017 moles) de un medicamento de CBZ, posteriormente en un matraz de fondo redondo se disolvió la muestra en 80 mL de acetato de etilo, se calentó hasta reflujo durante 10 minutos, manteniendo la temperatura cercana al punto de ebullición del acetato de etilo (77°C). Cuando en la mezcla empezó la ebullición, se filtró en caliente por gravedad, la solución se enfrió y se formó un precipitado de color blanco el cual se purificó (Recio & Francisco, 2013).

3.1.2. Metodología de Purificación

La CBZ extraída se disolvió en acetato de etilo (recuperado del proceso anterior por rotoevaporación), se calentó a 77°C y se adicionó carbón activado con el fin de eliminar impurezas, posteriormente se filtró en caliente por gravedad. Los cristales blancos se obtuvieron en baño de hielo los cuales se filtraron para determinar el punto de fusión y el rendimiento de recuperación (Recio & Francisco, 2013). Finalmente para verificar la extracción de la CBZ se identificaron los principales grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja.

3.1.3. Metodología de Caracterización por DRX de monocristal

La toma de datos se realizó en un difractómetro de monocristal marca Rigaku, modelo XtaLab P200, equipado con dos fuentes de radiación (Cu y Mo) y un detector Pilatus, Dectris 200K ubicado en el Laboratorio de Rayos-X PTG de la UIS.

La toma de datos, reducción de datos e identificación del sistema cristalino y constantes de celda unidad se realizó con el software CrystalClear versión 2.1. La solución y refinamiento de la

estructura, la cual consiste en la identificación de posiciones atómicas, longitudes de enlace, ángulos de enlace, e interacciones intra e intermoleculares, se realizó con el software OLEX2.1.

3.2. Síntesis de los compuestos de coordinación: $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ y $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$

Para la obtención de los compuestos de interés, la literatura especializada reporta dos metodologías de síntesis: convencional mediante reflujo y mecanosíntesis (Nahim, 2014; Vergara & Gomez, 2015).

3.2.1. Síntesis convencional (reflujo)

Se pesaron 0,201g (8.474×10^{-4} moles) de CBZ y 0,079 g del nitrato metálico correspondiente ($1,442 \times 10^{-3}$ moles de AgNO_3 ó 4.212×10^{-4} moles de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$), la mezcla se llevó a un balón aforado de 250 mL y se adicionaron 0.021 g (5×10^{-4} moles) de hidróxido de sodio diluido en etanol a una concentración de 0.035 g/L, el cual actuó como catalizador. Se adicionaron 120 mL de etanol para dejar en reflujo por 10 horas a una temperatura promedio de 70°C.

3.2.2. Mecanosíntesis manual asistida por solvente.

Teniendo en cuenta la formación de los materiales de interés (compuestos de coordinación) y la importancia de obtención de compuestos bioactivos mediante principios de química verde, se decidió emplear la mecanosíntesis (preparación de compuestos con ausencia de solventes y sin generación de residuos contaminantes). Dicho proceso se realizó por medio de mecanosíntesis manual asistida por disolvente (etanol), como se explica a continuación:

Se pesaron 0,051g (2.119×10^{-4} moles) de CBZ purificada y 0,021g del nitrato metálico correspondiente ($1,177 \times 10^{-4}$ moles de AgNO_3 ó $1,066 \times 10^{-4}$ moles de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$), la mezcla resultante se introdujo en un mortero de ágata, donde a su vez se agregaron cinco gotas de hidróxido de sodio diluido en etanol a una concentración de 0,421 g/L. La masa de reacción se

maceró constantemente por 10 min. Finalmente se pesó el producto obtenido y se calculó el rendimiento de reacción (Perejon Pazo, 2012).

3.3. Caracterización Molecular

3.3.1. Punto de fusión (PF)

El analito se introdujo en un capilar cerrado, donde posteriormente se colocó en el equipo y se estableció su respectivo punto de fusión. Las pruebas se realizaron por duplicado a través de un fusiómetro digital automático, Microprocesador, para dos muestras, de 40 a 300°C modelo smp 10 Stuart®, ubicado en el laboratorio de investigaciones de la Universidad Santo Tomás, sede Floridablanca.

3.3.2. Espectroscopía infrarroja (IR)

La identificación de los principales grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja (IR) se realizó con el espectrómetro FTIR Bruker Tensor 27 ubicado en el laboratorio 304 del edificio de investigaciones de la Universidad Industrial de Santander, sede Guatiguará.

3.3.3. Espectrometría de masas (EM)

La determinación de las masas moleculares de los compuestos de coordinación obtenidos se realizó mediante ionización por electrospray (ESI-IT). Esto se llevó a cabo en un espectrómetro de masas Bruker, ubicado en el laboratorio de espectrometría de masas, en las instalaciones del Parque Tecnológico Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander, para el análisis los compuestos de interés se disolvieron en etanol y la toma de datos se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: flujo 5.0L/min, presión de 8psi, temperatura de 220°C y diferencial entre dos potenciales $V_1=4500\text{v}$ y $V_2=500\text{v}$.

3.4. Caracterización cristalográfica

3.4.1. Difracción de rayos-X de muestras policristalinas (DRXP)

El analito (aprox. 100 mg), se pulverizó en un mortero de ágata y se montó en un portamuestra de polimetilmetacrilato (PMMA), mediante la técnica de llenado frontal. El proceso de toma de datos se realizó en un difractómetro de polvo BRUKER D8 Advance, equipado con un detector lineal LynexEye, filtro de níquel (Ni) en un rango de medición de 2 a 70° en ángulos de 2 theta (2θ) y con una razón de muestreo de 1 s/paso. El equipo que se utilizó para la toma de datos se encuentra ubicado en la sede Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander.

Posterior a la toma de datos de difracción de polvo, se realizó la caracterización cristalográfica de cada uno de los compuestos organometálicos obtenidos. Se siguieron los pasos descritos a continuación:

3.4.1.1. Tratamiento de Datos. La información que se obtuvo para cada analito mediante DRXP, se sometió a una serie de correcciones de datos que involucraron el alisamiento del perfil por el método de Savitzky-Golay; eliminación del ruido de fondo (background), mediante el método de Sonneveld y Visser; eliminación de la radiación $K\alpha_2$ (método de Ranchinger) y se localizaron de los picos calculando el ancho máximo de la altura media (FWHM) para cada uno. Este proceso se realizó utilizando el programa POWDERX (Dong, 1999).

3.4.1.2. Determinación de las características cristalinas. Posteriormente se efectuó el proceso de indexado (asignación de índices de Miller), utilizando el método de dicotomía de volumen empleando el software DICVOL14. Por medio de este programa se determinó el sistema cristalino y se calcularon las constantes de celda unidad de los respectivos analitos (Gando, 2011).

3.4.1.3. Grupo espacial. Con las constantes de celda obtenidas en el programa DICVOL14, se estableció el mejor grupo espacial por medio del programa CHEKCELL (Gando, 2011).

3.4.1.4. Identificación de fases cristalinas. Partiendo de los archivos de difracción en polvo de los compuestos de coordinación analizados por medio del equipo de rayos-X, se identificaron las fases cristalinas, utilizando el software Crystallographica SEARCH-MATCH (Oxford Cryosystems, 1999).

4. Resultados y discusión

4.1. Extracción y purificación del principio activo de CBZ

Después de la purificación del principio activo (CBZ), se obtuvieron 2,8g (0,012 moles) de un sólido color blanco e inodoro, con rendimiento de recuperación del 70%. El punto de fusión determinado está en el rango de temperatura de 189-191°C, el cual coincide con el reportando en la teoría para el principio activo de CBZ.

4.1.1. Identificación de grupos funcionales de la CBZ por IR

En el espectro infrarrojo mostrado en la Figura 2, se identificaron señales entre 3433 a 3365cm⁻¹, particulares del grupo funcional amida (CONH₂) con una vibración de flexión débil. A su vez se observa una señal en 3051cm⁻¹ el cual corresponde al enlace C-H aromático. La señal que se encuentra en la región de 1676cm⁻¹ es representativo del enlace C=O y, por último, se identificó una señal en 1408cm⁻¹ la cual pertenece al enlace C-N, estos picos son característicos del principio activo de la CBZ.

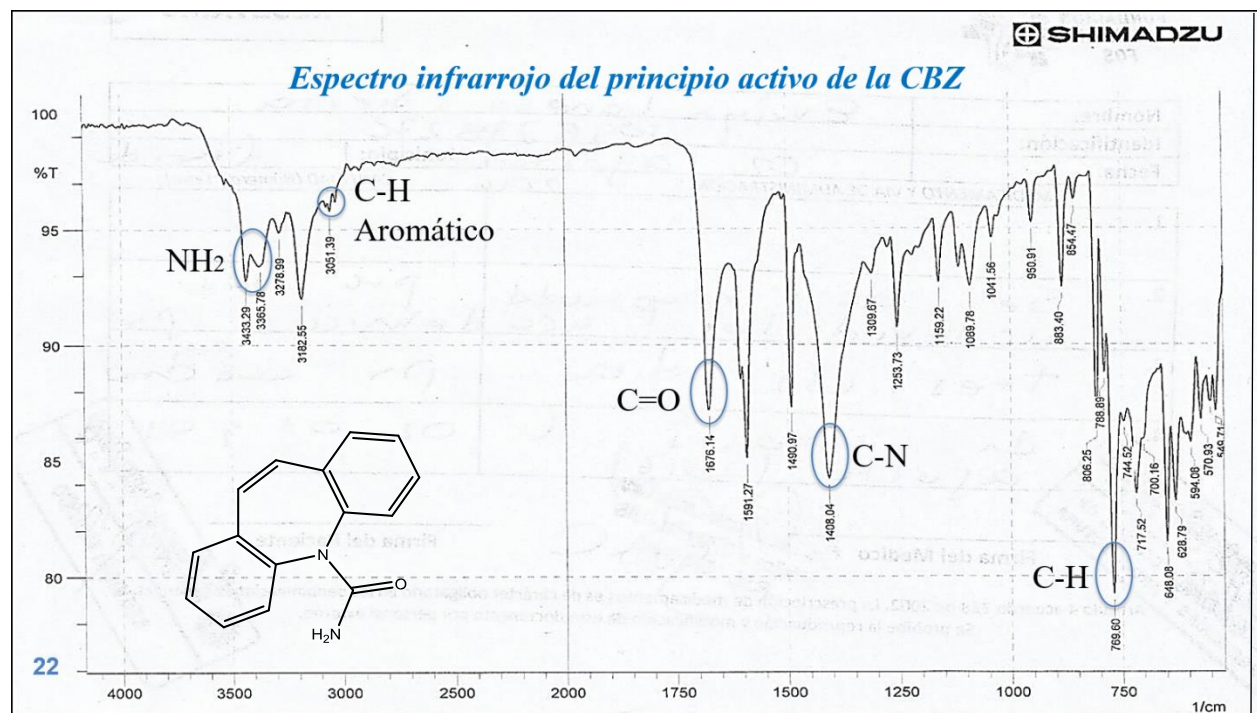


Figura 2. Espectro infrarrojo del principio activo de la CBZ

Fuente. Autoras

4.1.2. Caracterización estructural de la CBZ empleando DRX de monocristales

Mediante la técnica de DRX de monocristal, se comprobó que el producto de la extracción y purificación corresponde a la carbamazepina dihidratada. En la Figura 3 se muestra la representación del compuesto obtenido.

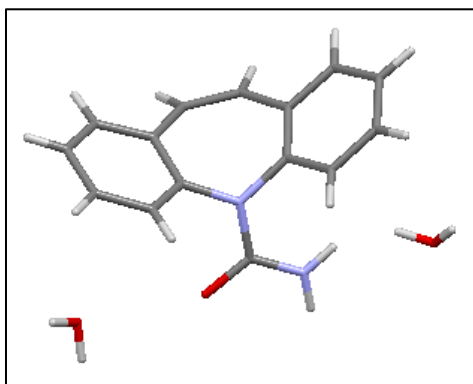


Figura 3. Estructura de la CBZ dihidratada obtenida por DRX de monocristal

Fuente. Autoras

Adicionalmente se determinó que la celda unidad está compuesta por 8 moléculas de carbamazepina y 16 moléculas de agua, lo cual confirma la obtención del principio activo requerido para la formación de los complejos de coordinación. En la Figura 4 se aprecia la disposición espacial de la celda unidad de la CBZ.

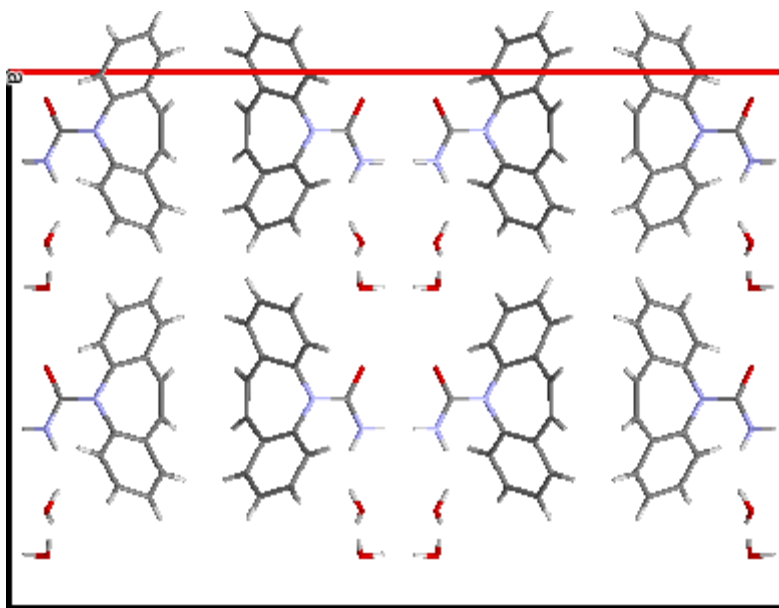


Figura 4. Representación de la celda unidad de la CBZ dihidratada

Fuente. Autoras

4.2. Obtención de nuevos compuestos de coordinación: $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ y $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$

4.2.1 Síntesis convencional (reflujo)

En la reacción realizada con CBZ y nitrato de cobre se obtuvo un sólido verde con punto de fusión entre 162-165°C. Como método de caracterización se obtuvo un perfil de difracción, mediante un análisis cualitativo usando la base de datos serch mach, se identificaron las fases cristalinas de la carbamazepina una anhidra (azul) y una dihidratada (rojo). Se puede apreciar la coincidencia de los perfiles de difracción experimental con los reportados en las bases de datos, adicionalmente se aprecian algunas reflexiones que no corresponden con los polimorfos de la CBZ y hacen referencia a la posible formación de un producto, por lo cual se puede concluir que las condiciones de

síntesis para lo obtención del compuesto no fueron favorables. En la Figura 5 se muestra el perfil de difracción obtenido con la identificación de fases cristalinas.

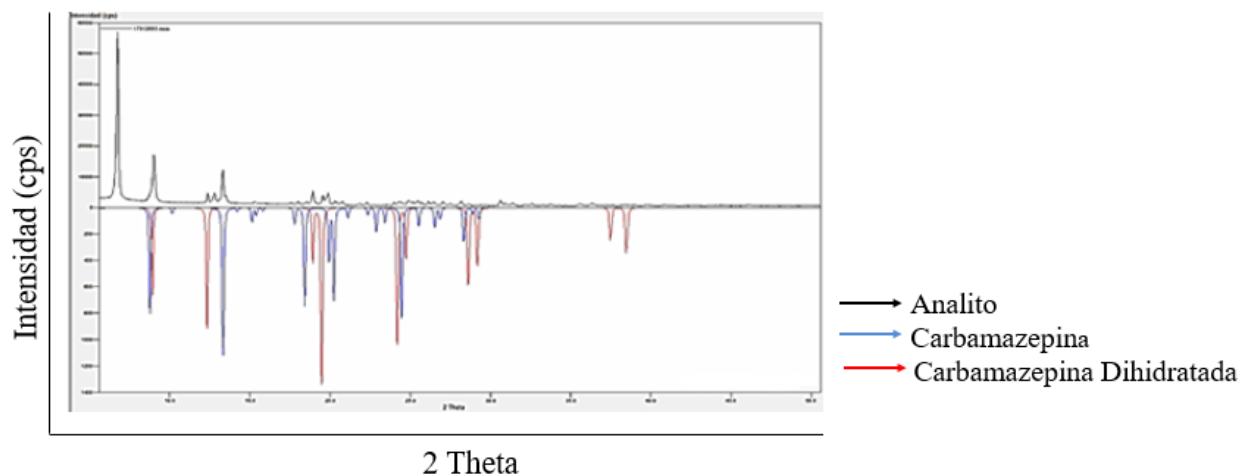


Figura 5. *Identificación de fases cristalinas del difractograma obtenido por síntesis convencional (nitrato de cobre + CBZ)*

Fuete. Autoras

Por otro lado, con resultado de síntesis convencional empleando CBZ y nitrato de plata como reactivos, se obtuvo un sólido blanco, con punto de fusión de 115-119°C. Los estudios de identificación de fases cristalinas por DRX de muestras policristalinas comprobó que esta metodología no fue efectiva bajo las condiciones de trabajo. En la Figura 6 se aprecia que algunas de las señales más representativas del perfil de difracción corresponden con fases cristalinas reportadas en la base de datos PDF-2 para la CBZ anhidra y CBZ dihidratada. En la Figura 6 se muestra el difractograma experimental (mostrado en negro), y las dos formas cristalinas reportadas de la carbamazepina: la anhidra (mostrada en azul) y la dihidratada (mostrada en rojo).

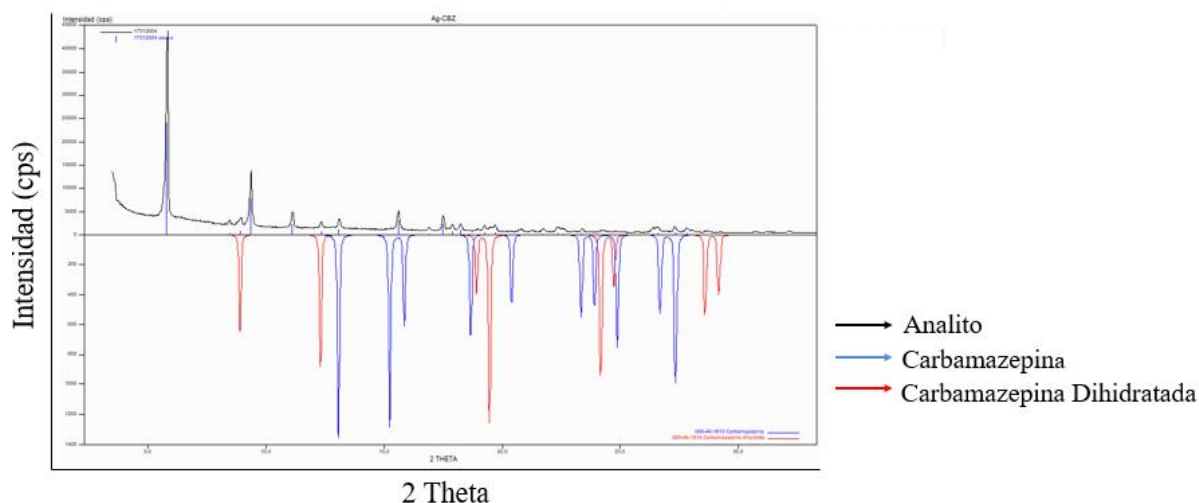


Figura 6. Identificación de fases cristalinas del difractograma obtenido por síntesis convencional (nitrato de plata + CBZ)

Fuete. Autoras

4.2.2 Mecanosíntesis manual asistida por solvente.

Partiendo del principio que la química verde o sostenible se centra en obtener materiales con valor agregado, minimizando o eliminando el uso de sustancias tóxicas o peligrosas, la metodología de mecano-síntesis enmarca este principio.

El proceso de mecano-síntesis asistida por solvente condujo a los siguientes resultados: para el compuesto de coordinación de cobre, se obtuvo un sólido azul claro e inodoro, con un rendimiento del 71 %, y un PF establecido en un rango de temperatura de 76–79°C. Por otro lado, el compuesto de coordinación de plata se caracterizó por ser un sólido rosado oscuro e inodoro, con rendimiento de reacción del 90 %. Se determinó el PF en un rango de temperatura de 117–120°C. En la Tabla 3 mostrada a continuación se muestra de forma general los procesos de síntesis y las condiciones de reacción de cada metodología ensayada.

Tabla 3. Metodologías empleadas para el proceso de síntesis

Método de síntesis	Compuestos Organometálicos		Condiciones de rxn
	[Cu(CBZ) ₃]NO ₃	[Ag(CBZ) ₂]	
Convencional (Reflujo)	✗	✗	Disolvente: etanol
			Tiempo: 10 horas
			Temperatura: 80°C
			Catalizador: hidróxido de sodio
Mecanosíntesis	✓	✓	Disolvente: etanol
			Tiempo: 10 minutos
			Temperatura: Ambiente (26°C)
			Catalizador: hidróxido de sodio

4.2.3. Caracterización molecular por IR y EM

4.2.3.1. Espectroscopía de absorción infrarroja (IR). Mediante la identificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de coordinación se caracterizaron los materiales obtenidos. En la Figura 7 se aprecia el espectro obtenido para el compuesto de cobre. Como principales señales se destacan: El estiramiento por parte del NH₂ en la región 3435 cm⁻¹, el enlace C=O con un estiramiento fuerte en la región de 1680cm⁻¹, una vibración en 3187 cm⁻¹ correspondiente al enlace C-H aromático y se aprecia una interacción en la región 1412cm⁻¹ dada a la vibración del enlace C-N, pero no es posible observar el enlace Cu-N correspondiente a la formación del compuesto [Cu(CBZ)₃]NO₃, puesto que este se encuentra fuera de la región de estudio del espectro infrarrojo y la flexión de este enlace en la teoría se encuentra ubicado en una rango de 425 a 456cm⁻¹.

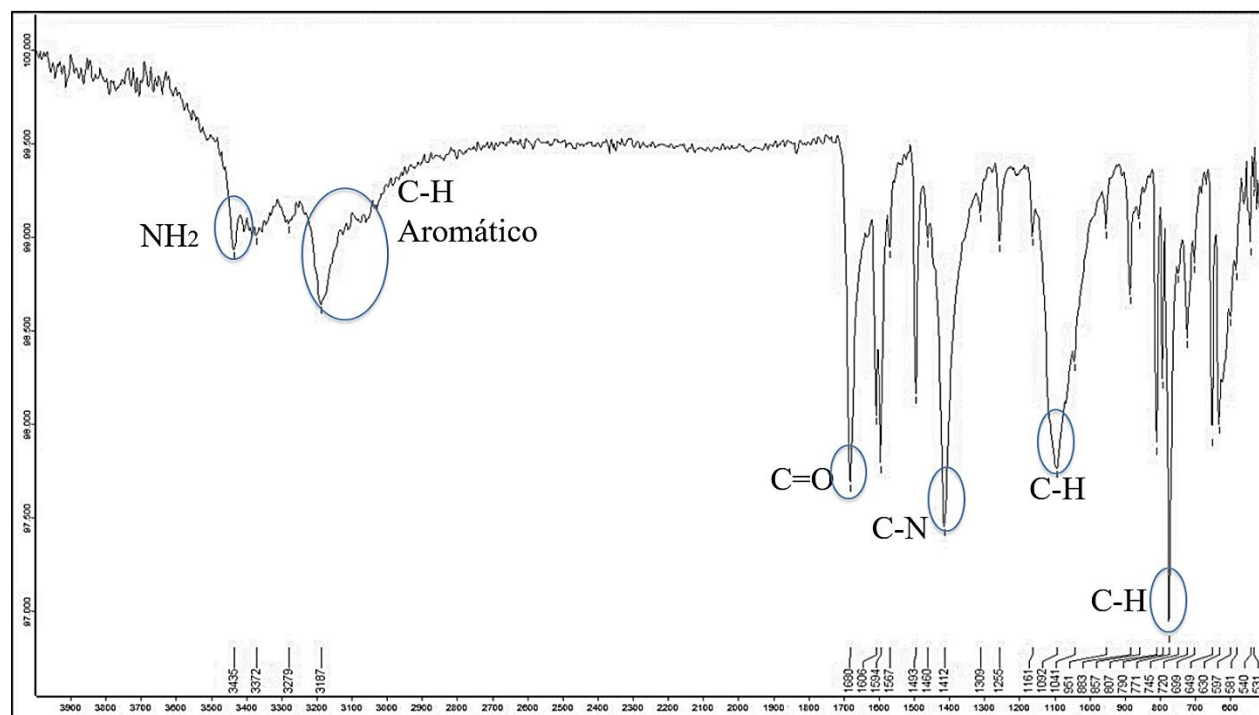


Figura 7. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación $[Cu(CBZ)_3]NO_3$

Fuente. Autoras

De igual manera, en la Figura 8 se muestra el espectro IR del compuesto de coordinación de plata, mostrando las bandas principales ubicadas en la región 3464 cm^{-1} la cual corresponde al enlace NH_2 , otra señal de 1675 cm^{-1} que pertenece al estiramiento del enlace $C=O$, una vibración en la región 3157 cm^{-1} del enlace $C-H$ aromático y en la región de 1278 cm^{-1} la tensión del enlace $C-N$. Pero tampoco es posible visualizar el enlace $Ag-N$ correspondiente a la formación del compuesto $Ag(CBZ)_2$, debido a que este se encuentra fuera de la región de estudio del espectro infrarrojo y según la información teórica, la flexión de este enlace encuentra normalmente 476 cm^{-1} .

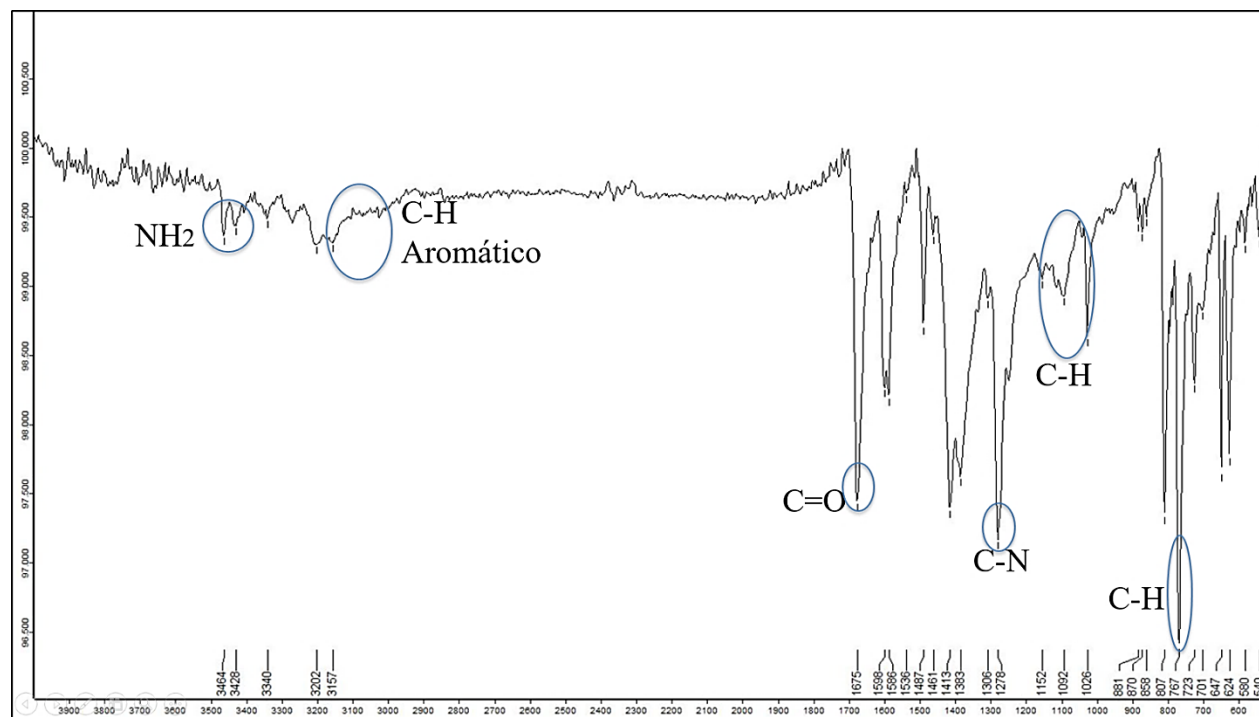
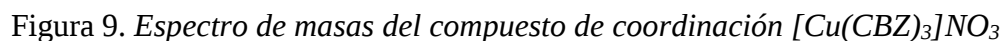


Figura 8. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación $[Ag(CBZ)_2]$

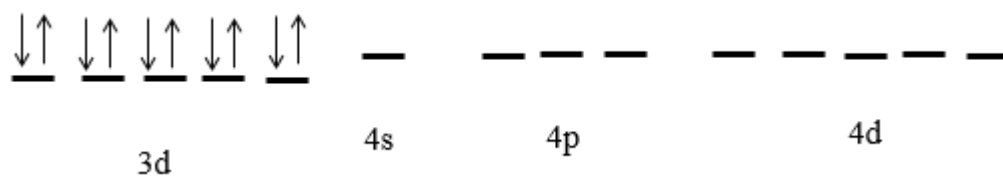
Fuente. Autoras

4.2.3.2. Espectrometría de masas (EM). En la Figura 9, se observa el ion molecular correspondiente a una relación masa-carga $m/z=832,5$, adecuado al peso del compuesto $[Cu(CBZ)_3]NO_3$, adicionalmente se aprecia el ion pico de base en $m/z=597$ referente a la pérdida de un Ligando CBZ del compuesto. Se observa también, la fragmentación del contraión nitrato en la señal $m/z=535$ y la fragmentación correspondiente a una carbamazepina junto con metal el cobre ($m/z=299$).

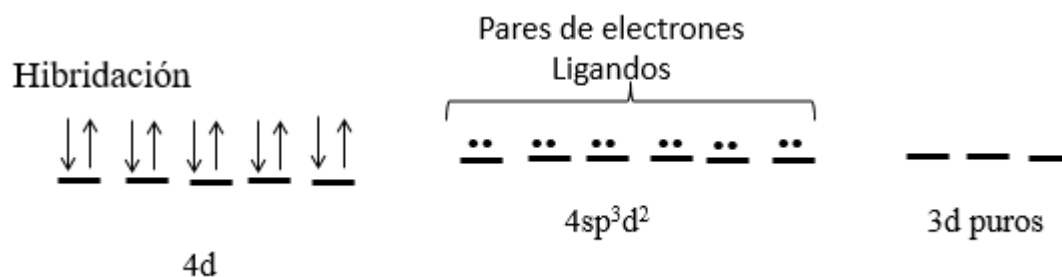


Dado los resultados establecidos en espectrometría de masas, se aprecia que el ion molecular correspondiente al compuesto de coordinación de $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ es de 832,5. Esto corresponde con un ligando octaédrico cuyo átomo central es el ion Cu^{+2} unido por enlaces covalentes coordinados a 3 moléculas de CBZ que actúan como ligandos bidentados. Teniendo en cuenta lo anterior:

El ion Cu^{+1} tiene la configuración electrónica: $[\text{Ar}] 3d^{10}$



Para que el número de coordinación sea seis (unión de los tres ligandos bidentados) ocurre la siguiente hibridación:



La hibridación sp^3d^2 corresponde a una geometría octaédrica, y los electrones completamente apareados en los orbitales $3d$ indica que la molécula tiene propiedades diamagnéticas.

Posterior al análisis de la geometría del compuesto $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$. A continuación en la Figura 10, se presenta el esquema propuesto para la síntesis del compuesto de cobre.

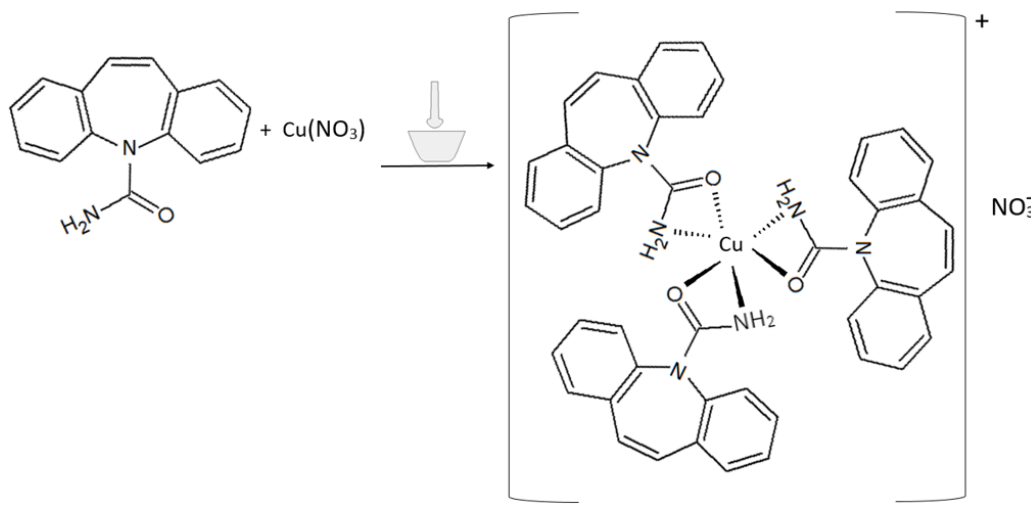


Figura 10. Esquema propuesto para el proceso de síntesis del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$

Fuente. Autoras

Posteriormente se realizó el mismo análisis para el compuesto de coordinación de plata. En el espectro de masas mostrado en la Figura 11, se aprecia el espectro de masas del compuesto de coordinación $\text{Ag}(\text{CBZ})_2$. En el cual se aprecia que el ion pico de base corresponde con el ion molecular del compuesto $\text{Ag}(\text{CBZ})_2$ ($m/z=580$). Como principales fragmentaciones se aprecia la pérdida de una molécula de carbamazepina con una señal de relación masa/carga de $m/z=343$ y la señal ubicada en $m/z=237$ hace referencia al peso molecular de la carbamazepina, lo cual corresponde con la fragmentación de la molécula, perdiendo el átomo metálico (Ag) y una molécula de CBZ.

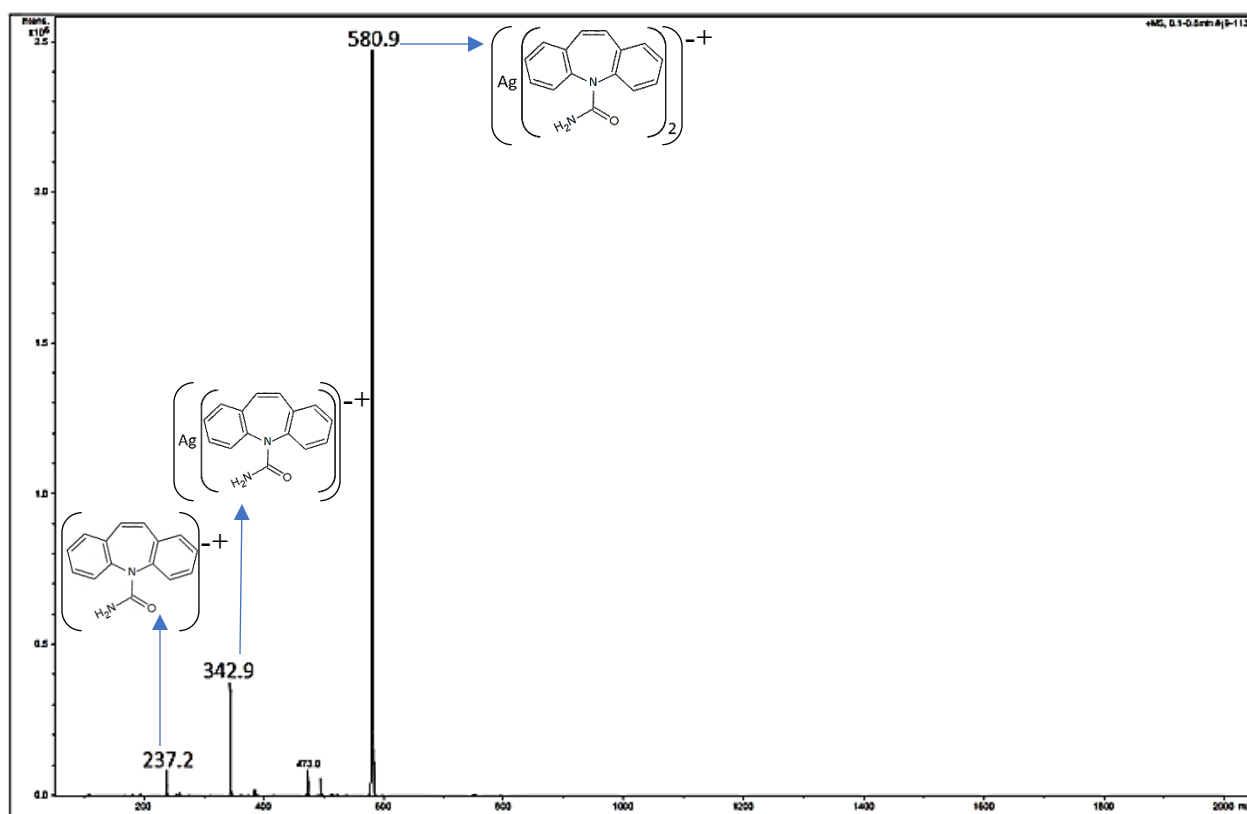
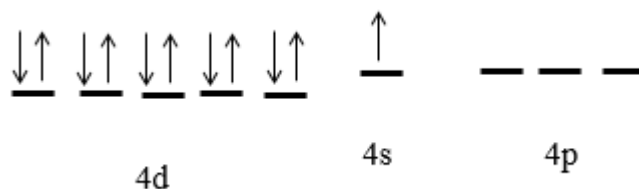


Figura 11. Espectro de masas del compuesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$

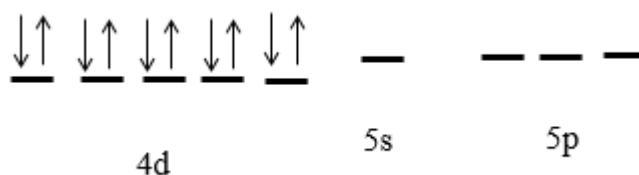
Fuente. Autoras

Según los resultados obtenidos en espectrometría de masas, se aprecia que el ion molecular está ubicado en $m/z=580$, con esto concluimos que el compuesto de coordinación de plata se conforma por dos ligandos CBZ (bidentados) y como átomo central el ion Ag^{+1} .

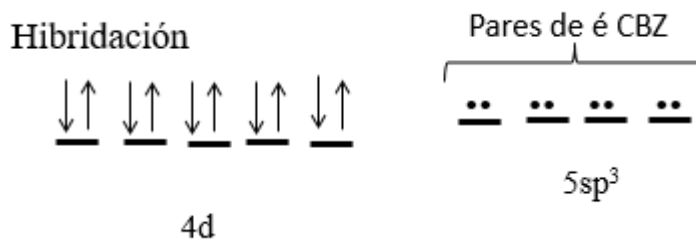
Partiendo de los que la configuración electrónica del átomo de plata es $[\text{Kr}] 4d^{10}5s^1$



Por consiguiente el ion Ag^{+1} tiene configuración electrónica: $[\text{Kr}] 4d^9$



Para que la unión de los dos ligandos CBZ bidentados se unan al centro metálico mediante enlaces covalentes coordinados se requiere que ocurra el siguiente proceso de hibridación:



Se puede deducir que la geometría del compuesto de coordinación de plata es tetraédrica gracias a su hibridación sp^3 . Debido al anterior análisis, se propone en la Figura 12 el esquema de síntesis del compuesto $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$.

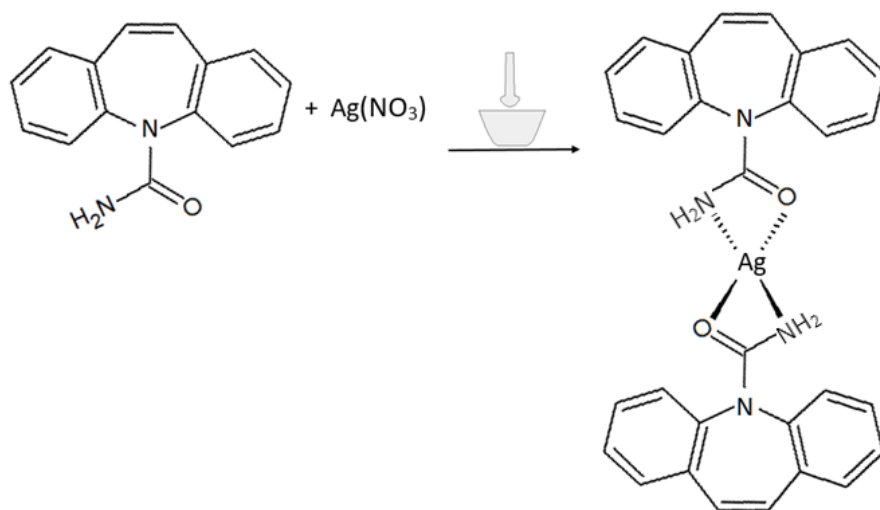


Figura 12. Esquema propuesto para el proceso de síntesis del compuesto de coordinación $[Ag(CBZ)_2]$

Fuente. Autoras

4.2.4. Caracterización cristalográfica mediante DRX de muestras policristalinas

Una vez caracterizados molecularmente los compuestos de coordinación, se realizó la caracterización cristalográfica de los nuevos materiales estudiados mediante la identificación del sistema cristalino y las constantes de celda unidad. A partir de los difractogramas mostrados en las Figuras 13 y Figura 14 de los compuestos $[Cu(CBZ)_3]NO_3$ y $[Ag(CBZ)_2]$ obtenidos experimentalmente, se evidencian los datos de intensidad en función del ángulo de difracción (2θ), que pertenecen a la posiciones e intensidades de los picos pertenecientes a los índices de Miller.

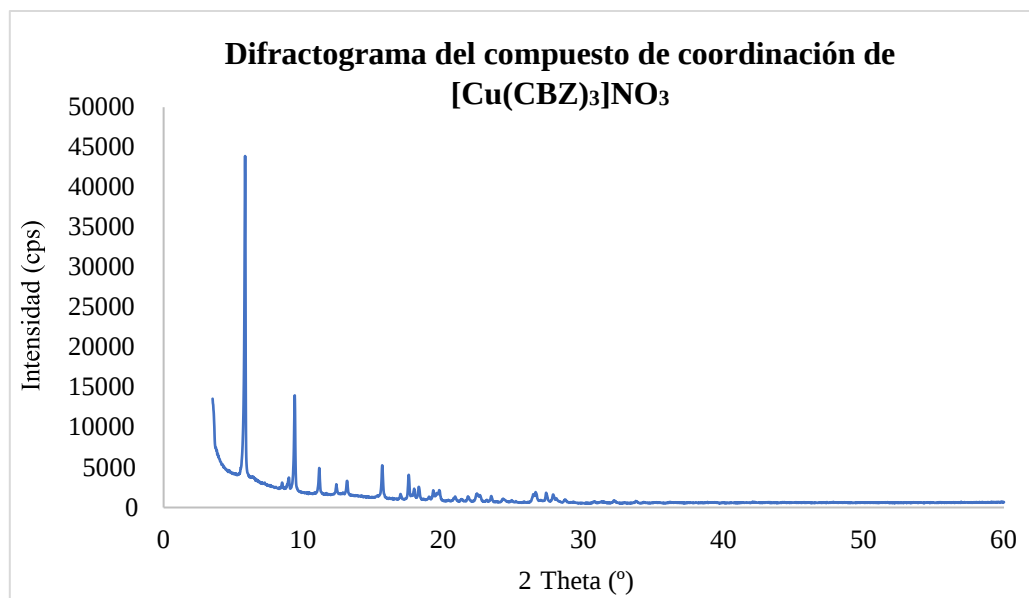


Figura 13. Perfil de difracción del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$

Fuente. Autoras

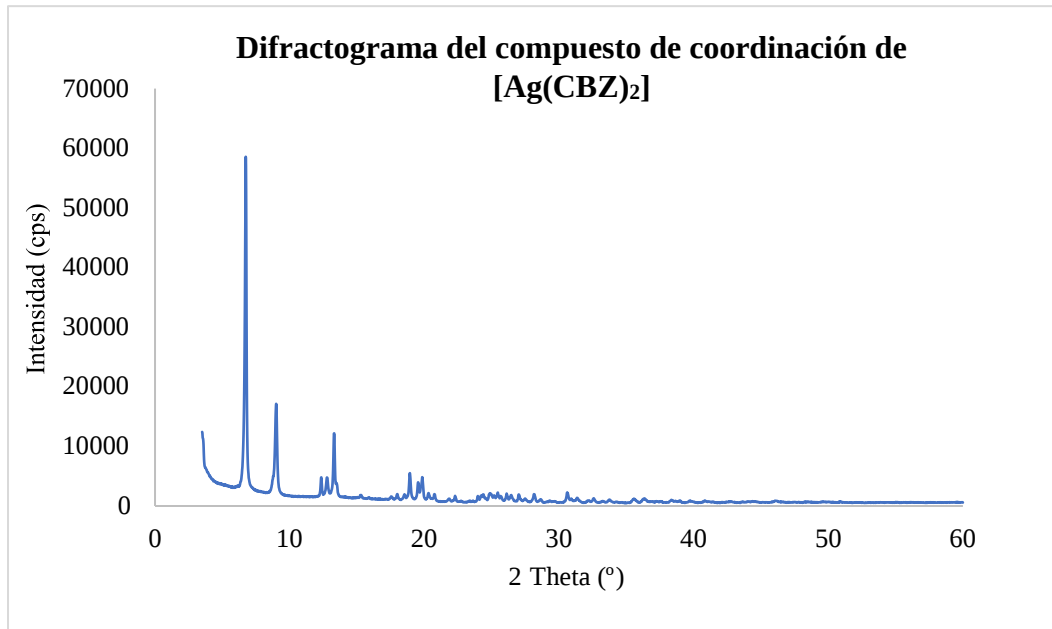


Figura 14. Perfil de difracción del compuesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$

Fuente. Autoras

Mediante el tratamiento de datos realizado con el programa PowderX se identificaron los máximos de difracción y sus intensidades, posteriormente se determinó el sistema cristalino y las constantes de celda, por un proceso de indexado, utilizando el método de dicotomía de volumen (DICVOL14), y se estimó el mejor grupo espacial con el programa Chekcell.

Los resultados obtenidos para los compuestos $\text{Ag}(\text{CBZ})_2$ y $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$ se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Caracterización cristalográfica del puesto de coordinación $[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$ y $[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$

Caracterización Cristalográfica			
		$[\text{Ag}(\text{CBZ})_2]$	$[\text{Cu}(\text{CBZ})_3]\text{NO}_3$
Sistema cristalino		Monoclínico	Monoclínico
	a (Å)	22.3839	17.0818
Constantes	b (Å)	5.0218	5.1335
de celda	c (Å)	27.7052	20.2908
Unidad	β (°)	108.947	111.408
	Volumen (Å ³)	2945.56	1656.51
Grupo Espacial		P2 ₁ /m	P2 ₁ /m
Figuras de	$M_{(20)}$	10.9	16.6
Mérito	$F_{(N)}$	23.8 (0.0122, 227)	32.5 (0.0154, 90)

Mediante el proceso de indexado se identificó que los compuestos de coordinación cristalizan en el sistema monoclínico. En la tabla 4 se observan los valores de las constantes de celda unidad, el ángulo y el volumen de celda de cada uno. Además los compuestos presentan un grupo espacial P2₁/m. Y finalmente los valores de las Figuras de mérito ($M_{(20)}$ y $F_{(N)}$) superiores a 10 indican que el proceso de caracterización cristalográfica realizado es acertado.

5. Conclusiones

El proceso de extracción y purificación del principio activo del medicamento de carbamazepina fue efectivo, debido a que se obtuvo un rendimiento de extracción del 70%. Se destaca que se optimizó el proceso de extracción reportado en la literatura, empleando menor cantidad de disolventes y a su vez menos contaminantes (Quinto principio de la Química Verde).

La obtención de dos nuevos compuestos de coordinación de cobre y plata usando CBZ como ligando, se realizó satisfactoriamente por mecano-síntesis asistida por solvente. Mediante este proceso se pudo obtener nuevos materiales con potencial aplicación en la química médica y farmacéutica.

La caracterización molecular realizada mediante espectrometría de masas permitió identificar el ion molecular de cada uno de los compuestos de coordinación. Esto fue determinante para dilucidar la geometría y coordinación del centro metálico con la carbamazepina.

Mediante la difracción de rayos de muestras policristalinas, se pudo determinar que el compuesto de $[\text{Cu}(\text{CBZ})_2]\text{NO}_3$, cristaliza en el sistema monoclinico con constantes de celda unidad de $a = 17.0818 \text{ \AA}$, $b = 5.1335 \text{ \AA}$, $c = 20.2908 \text{ \AA}$, $\beta = 111.408^\circ$ y volumen de celda unidad de $1656.51 \text{ \AA}^3$, y el compuesto de $\text{Ag}(\text{CBZ})_2$, también cristaliza en el sistema monoclinico, con constantes de celda unidad de $a = 22.3839 \text{ \AA}$, $b = 5.0218 \text{ \AA}$, $c = 27.7052 \text{ \AA}$, $\beta = 108.947^\circ$ y volumen de celda unidad de $2945.56 \text{ \AA}^3$. Ambos compuestos de coordinación presentan como grupo espacial $P2_1/m$.

6. Recomendaciones

Caracterizar los compuestos organometálicos obtenidos por Espectroscopia Raman, con el fin de observar las interacciones metal ligando.

Desarrollar nuevos procesos de cristalización para la obtención de monocristales aptos para el estudio estructural de los mismos.

Se recomienda hacer pruebas biológicas de los compuestos de coordinación obtenidos para evaluar si favorece la acción farmacológica contra la epilepsia.

7. Divulgación de resultados

Los resultados de este trabajo de grado se presentaron a manera de póster en el XVII Congreso Colombiano de Química, realizado en Bucaramanga del 25 al 27 de octubre de 2017.

8. Referencias bibliográficas

- Acofarma. (2006). *Ficha de datos de seguridad carbamazepina*. España: Acofarma Distribución S.A.
- ASALE, & RAE. (2018). *Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario*. Recuperado Mar 22, 2018, from <http://dle.rae.es/>
- Balarezo, G., & Balarezo, J. (2016). Manías: Un trastorno más común de lo que se piensa. *Revista Científica, Universidad Científica Del Sur*, Recuperado de <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/upc/bitstream/10757/621302/6/ManiasTrastorno.pdf>
- Basolo, F., & Johson, R. (1980). *Química de los compuestos de coordinación*. Barcelona: Revertè.
- Bosch-Ojeda, C., de Fuentes-Narvata, M., & Sanchez-Rojas. (2009). Aplicaciones de la espectroscopia del infrarrojo medio en química analítica de los procesos. *Revista de tecnología e higiene de los alimentos*, , 93-103. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3128936>
- Boto, G. R. (2010). Neuralgia del trigémino. *Neurocirugía*, 21(5), 361-372. doi:10.1016/S1130-1473(10)70086-5 Recuperado de <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1130147310700865>
- Brandan, N., & Aquino, J. (2007). *Respuesta inmunitaria*. Mexico:
- Buist, A. R., & Kennedy, A. R. (2014). Ionic cocrystals of pharmaceutical compounds: Sodium complexes of carbamazepine. *Crystal Growth & Design*, 14(12), 6508-6513. 10.1021/cg501400n Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1021/cg501400n>
- Carrizosa-Moog, Jaime Epilepsia y actividad física: conceptos desde la perspectiva de las ciencias básicas Iatreia, vol., 3. 0., núm., 3., julio-septiembre, 2017, . . . Colombia. (2017). *Iatreia* ISSN: 0121-0793 revistaiatreia@udea.edu.co universidad de antioquia colombia

Universidad de Antioquia. Recuperado de
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180551834004>

Castiñeiras, A. (2017). *Los compuestos inorganicos en farmacia y medicina*

Cenetec. (2011). *Diagnóstico y manejo del estrés postraumatico*. Mexico: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Contreras, R., Arangure, J., & Belland, F. (2012). Una nueva generación de fármacos a base de compuestos organometálicos. *Cientific Journal from the Experimental Faculty of Sciences at the Universidad De Zulia*,

Daub, W., & Seese, W. (1996). *Química* (7th ed.). México: Pearson Educación.

Do, J., & Friščić, T. (2016). Mechanochemistry: A force of synthesis. *ACS Central Science*, 3(1), 13-19. 10.1021/acscentsci.6b00277 Recuperado de
<https://doaj.org/article/3452f4c8300c42fda14ced75a1a78442>

Dong, C. (1999). PowderX: Windows-95-based program for powder X-ray diffraction data processing. *Journal of Applied Crystallography*, 32(4), 838-839. 10.1107 / S0021889899003039 Recuperado de
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1107/S0021889899004860/abstract>

Fish, R. H. (2015). A bioorganometallic chemistry perspective: Organometallic chemistry at the interface with biology. *Journal of Organometallic Chemistry*, 782, 3-16. 10.1016/j.jorganchem.2014.10.034 Recuperado de
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X14005178>

Galarza de Becerra, E. (2014). *Reflections on the difficulties that the development and progress of organic metallic chemistry have in colombia* //doi.org/10.25100/rc.v18i1.474

Gando, N. (2011). *Caracterización estructural, morfológica del compuesto cuaternario AgIn4GaTe8*.

García, E. (2011). *Diabetes insípida*. Sevilla.:

García, F. (2009). *Parámetros para el análisis de las reacciones en química sostenible*

Gasser, G., & Metzler-Nolte, N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*, 16(1-2), 84. 10.1016/j.cbpa.2012.01.013
Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593112000051>

Gennaro, A. (2003). *Remington: Farmacia, volumen 1* (Segunda ed.). Colombia: Panamericana.

Groover, M. P. (1997). *Fundamentos de manufactura moderna: Materiales, procesos y sistemas*. (1ª ed.). México: Pearson. Prentice Hall. Recuperado de [http://ebookcentral.proquest.com/lib/\[SITE_ID\]/detail.action?docID=3195896](http://ebookcentral.proquest.com/lib/[SITE_ID]/detail.action?docID=3195896)

Henao, M. (2011). *Cristalografía recreativa*

Hernandez Cano, F., Foces-Foces, C., & Mertinez-Ripoll, M. (1995). *Cristalografía*. España: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Hernandez, J., Garcia, L., Garcia, R., Cortez, L., & Hernandez, A. (2009). Síntesis, caracterización y evaluación catalítica de un ZrO₂ con fase monoclinica. *Superficies y vacío*, 22(2)
Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=94216772001>

Iakovidis, I., Delimaris, I., & Piperakis, S. M. (2011). Copper and its complexes in medicine: A biochemical approach. *Molecular Biology International*, 2011, 594529. 10.4061/2011/594529 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22091409>

Jalón, A. M. (1994). *Síntesis de complejos de plata (I) y talio (III): Reactividad de aril complejos de plata (I) como arilantes de derivados de oro y talio* Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=4>

Medicinal organometallic chemistry, (2010). 10.1007/978-3-642-13185-1

Joseph, J., Suman, A., Nagashri, K., Joseyphus, R. S., & Balakrishnan, N. (2017). Synthesis, characterization and biological studies of copper(II) complexes with 2-aminobenzimidazole

- derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1137, 17-26. 10.1016/j.molstruc.2017.02.021
Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286017301540>
- Juarez Camacho, E. (2013). *Obtención y evaluación de óxidos de hierro e itrio por mecano síntesis y sps*. Instituto Politécnico Nacional). *Encyclopedia of Latin American History and Culture*, 3, 12-13.
- Kalant, H., Sánchez Monsiváis, Rubén Israel, & Roschlau Walter. (2002). *Principios de la farmacología medica* (6th ed.). Mexico: OXFORD.
- Kishor-Srivastava, A. (2011). *Pharmacology: A book of achieving knowledge for drugs* (1st ed.). India: Educreation publishing.
- Larsen, E. M. (1973). *Elementos de transición*. España: Reverté.
- Ley 1122 de 2007, (2007). Recuperado de <http://usantotomas.leyex.info.bdatos.usantotomas.edu.co:2048/normativa/detalle/ley-1122-de-2007-3020/txt>
- López-Lorente, Á I., & Mizaikoff, B. (2016). Recent advances on the characterization of nanoparticles using infrared spectroscopy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 84, 97-106. 10.1016/j.trac.2016.01.012
Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993616300103>
- López-Meraz, M. L., Rocha, L., Miquel, M., & Hernández, M. E. (2009). *Conceptos básicos de la epilepsia*. Mexico:
- Magdaleno Barreiro, E. (2007). *3(aril)-2-sulfanilpropenoatos de plata y oro con potencial actividad farmacológica*. Santiago de Compostela). , 2-8.
- Mancha, M., Gurumoorthy, P., Arul, A., & Ramalakshmi, N. (2017). Synthesis of mononuclear copper(II) complexes of N3O2 and N4O2 donors containing schiff base ligands: Theoretical and biological observations. *Journal of Molecular Structure*, 1143, 478-486.

- 10.1016/j.molstruc.2017.04.115 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286017305677>
- Martínez-Ferrández, C., Martínez-Salcedo, E., Casas-Fernández, C., Alarcón-Martínez, H., Ibáñez-Micó, S., & Domingo-Jiménez, R. (2017). Epilepsia ausencia infantil. pronóstico a largo plazo. *Neurología*, 10.1016/j.nrl.2016.12.005 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531730021X>
- Medici, S., Peana, M., Nurchi, V. M., Lachowicz, J. I., Crisponi, G., & Zoroddu, M. A. (2015). Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*, 284, 329-350. 10.1016/j.ccr.2014.08.002 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854514002070>
- Mercadé Cerdá, J. M., Toledo Argani, M., Mauri Llerda, J. A., López Gonzalez, F. J., Salas Puig, X., & Sancho Rieger, J. (2016). Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurología*, 31(2), 121-129. doi:10.1016/j.nrl.2013.12.020 Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485314000103>
- Mosby. (2013). *Mosby's dictionary of medicine, nursing y health professions* (9th ed.). Canada: Elsevier.
- Nahim, L. (2014). *Síntesis de complejos de rutenio-organometálicos solubles en agua*. Universidad de Almería). Recuperado de <http://hdl.handle.net/10835/3539>
- Navarro, M., & Garcia, D. (2010). El concepto de hiperactividad infantil en perspectiva: breve análisis de su evolución histórica. *Revista de historia de la psicología*, 31(4), 23-36.
- OMS. (2017). OMS | epilepsia. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
- Oxford Cryosystems. (1999). Crystallographica Search-Match. *Journal of Applied Crystallography*, 32(2), 379-380. 10.1107/S0021889899004124 Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1107/S0021889899004124/abstract>

- Pajaro, N., & Olivero, J. (2011). Química verde: Un nuevo reto. *Ciencia E Ingeniería Neogranadina*, 21(2), 169. 10.18359/rcin.265
- Panteliadis, C. P., Vassilyadi, P., Fehlert, J., & Hagel, C. (2017). Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain and Development*, 39(6), 457-463. 10.1016/j.braindev.2017.02.002 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760417300293>
- Pedrero Marin, R. (2010). *Compuestos de coordinación derivads de pirazol, 3,5-dimetilpirazol y 2-tiazolina e iones de metales del bloque d*
- Perejon Pazo, A. (2012). *Mecanosíntesis y caracterización de los materiales multiferroicos nanoestructurados Bi_{1-x}R_xFeO₃ (R = la,Y)*
- Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). *Adverse effects of antiepileptic drugs*//doi.org.bdatos.usantotomas.edu.co/10.1016/S1474-4422(12)70153-9 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com.bdatos.usantotomas.edu.co:2048/science/article/pii/S1474442212701539>
- PubChem Compound Database. (2018). Carbamazepine. Recuperado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2554>
- Quintero-Martínez, D. C., Flores-Arizmendi, R. A., & Torres-Rodríguez, L. (2015). Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 72(2), 118-123. doi:10.1016/j.bmhmx.2015.03.007 Recuperado de <https://doaj.org/article/150afa30e170425eaa95f4c9817d8b26>
- Recio del Bosque, Francisco Higinio. (2013). *Química orgánica (4a. ed.)*. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana. Recuperado de [http://ebookcentral.proquest.com/lib/\[SITE_ID\]/detail.action?docID=3214409](http://ebookcentral.proquest.com/lib/[SITE_ID]/detail.action?docID=3214409)
- Ruiz-Garcia, M. (2015). Convulsiones febriles. *Acta Pediátrica de México*, 36(5), 424-427. doi:10.18233/APM36No5pp424-427 Recuperado de <https://doaj.org/article/615dd20b20d64849a73290a0c00fc571>

- Rusu, A., Hancu, G., Tóth, G., Vancea, S., Toma, F., Mare, A. D., . . . Uivarosi, V. (2016). New silver complexes with levofloxacin: Synthesis, characterization and microbiological studies. *Journal of Molecular Structure*, 1123, 384-393. 10.1016/j.molstruc.2016.07.035 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286016307062>
- Sánchez, G., Elizabeth, Jung, C., Helgi, Yépez, M., Lilián, & Hernández-Abad. (2007). Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. *Revista Mexicana De Ciencias Farmaceuticas*, 38, 57-76. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/579/57938208.pdf>
- Satake, M., & Mido, Y. (2010). *Chemistry of transition elements*. India: Discovery Publishing House.
- SDS. (2013). *Fundamentos de farmacovigilancia* (Primera ed.). Colombia: Subdirección de salud pública, vigilancia sanitaria y ambiental.
- Skoog, D., & Holler, J. (2003). *Principios de análisis instrumental* (5th ed.). Madrid: Mc Graw Hill.
- Torres, A. (2016). Introducción a la farmacología. conceptos generales. *Revista Colombiana De Cardiología*, 23, 4-5. 10.1016/j.rccar.2016.01.003 Recuperado de <https://doaj.org/article/167c5bf5ef4946a6914db0a6a34acfb3>
- Torres, C. V. (2015). *Epilepsia*//doi.org/10.1016/j.med.2015.02.002 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215000141>
- Universidad de Murcia. (2002). In Bodalo Antonio, Gomez Elisa and Fuensanta Maximo (Eds.), *Química en murcia* (1st ed.). España: Colegio Oficial de Químicos de Murcia.
- Valle Bourrouet, G. (2004). *Química descriptiva de los elementos de transición: Una revisión de los compuestos binarios* (1st ed.). Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
- Vanegas Saavedra, A. (2008). *Anestesia intravenosa* (2nd ed.). Colombia: Panamericana.

- Vergara Mardones, H. (2011). *Fármacos, salud y vida "Las armas y metas de la farmacia"* (1st ed.). Chile.:
- Vergara, O., & Gomez, J. (2015). Synthesis and characterization of the $\text{La}_{0.95}\text{Sr}_{0.05}\text{CrO}_3$ perovskite. *Ciencia En Desarrollo*, 6, 119-125. //doi.org/10.19053/01217488.3656
- Vidal, J. (2012). *Organocatalizadores bifuncionales basados en líquidos iónicos para la síntesis de heterocíclicos en reacciones compatibles con la química verde*. (1 ed., Universidad Politecnica de Valencia). Recuperado de <http://hdl.handle.net/10251/30012>.
- Vidaurre, J., Gedela, S., & Yarosz, S. (2017). Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatric Neurology*, 77, 23-36. 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013 Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899417306379>
- Viruete, S. (2015). *manual de conocimientos básicos de farmacología* (1st ed.). Mexico:
- WHO. (2017). Epilepsy. Retrieved from www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/
- WHO, & PAHO. (2013). *Report on epilepsy in latin america and the caribbean*. (). Washington: Recuperado de www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24205&Itemid=270&lang=en