



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE CRISTALOGRAFÍA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

Caracterización del Fármaco Antidepresivo Mirtazapina y Preparación
del Cristal Multicomponente con el Ácido Itacónico

www.bc.cinvest.uula.ve



Br. Rosa Carolina López Mendoza
C.I. V-20047116

Tutor

Prof. Miguel Delgado Quiñones

Co-Tutora

Profa. Graciela Díaz De Delgado

Mérida, 2016

AGRADECIMIENTOS

A

DIOS TODO PODEROSO

Y

A MIS PADRES

MARÍA ANGÉLICA MENDOZA Y OMAR ANTONIO LÓPEZ

Sencillamente sin ustedes nada hubiera sido posible. Me dieron la vida y la gran oportunidad de formarme como profesional. ¡Gracias por creer en mí!

A mis hermanos Omar Alfredo y Osmer Enrique por el amor y las atenciones que me brindaron incondicionalmente. Ángel Andrés, mi hijo hermoso, que llegó a dar alegría a mi vida y desde mi vientre me acompañó en la presentación y defensa de este trabajo.

A mis compañeros en el Laboratorio de Cristalografía: Analio Dugarte, por su invaluable enseñanza y colaboración en la elaboración de este proyecto. También a Yrani Escalante, Marilia Guillen, Estefany Hernández, Guberlys Borges, "Caicara", Mario Hayek, por la amistad, compañía y tantos momentos gratos compartidos.

A los Profesores Miguel Delgado y Graciela Díaz de Delgado por las tutorías recibidas. A los profesores miembros del jurado evaluador, Marvelis Ramírez y Carlos Ayala, por sus correcciones y sugerencias. Al profesor Jines Contreras por el registro de datos en el difractor y al Profesor José Antonio Henao de la Universidad Industrial de Santander por su apoyo en el registro de varios patrones de polvo. A Yris Santos por el registro de los espectros *FT-IR* y a Carolina Zavala por el apoyo brindado.

A la ilustre Universidad de Los Andes por la oportunidad de pertenecer y formarme como Licenciada en Química dentro de la Facultad de Ciencias. Al Laboratorio de Cristalografía por recibirme dentro de sus agradables y acogedores espacios, donde fue posible la realización de este Trabajo Especial de Grado.

Se agradece el apoyo del Proyecto LAB-97000821 del FONACIT.

ABSTRACT

In this Licenciado degree thesis, the characterization by Infrared Spectroscopy (FT-IR) and the structural determination, using X-Ray Powder Diffraction, of a multicomponent material which includes an Active Pharmaceutical Ingredient (API) is presented. For this study mirtazapine, a drug commonly used as an antidepressant, was selected. Mirtazapine is a tetracyclic synthetic compound with chemical formula $C_{17}H_{19}N_3$, consisting of four rings fused together. It is marketed as a racemic mixture of *R* and *S* stereoisomers.

Several reports in the literature have shown that mirtazapine sublimates at room temperature, whereas its salts are stable. It has also been reported that mirtazapine exhibits low bioavailability because it is not soluble in water. For this reason, it is necessary to prepare another phase of mirtazapine with improved physicochemical properties. This new phase may be a possible new polymorph and/or a multicomponent crystal. In both cases, the behavior of the new phase should be evaluated in different solvents before selecting the appropriate conditions in order to carry out any recrystallization process.

The formation of multicomponent crystals is expected to be favored by the presence of the amino groups in the mirtazapine molecule through intermolecular interactions with a carboxylic group. For the formation of a possible polymorph as well as of a possible multicomponent crystal, the slow evaporation of the solvent (methanol) was used in several attempts to prepare good single crystals. The products obtained were characterized using Infrared Spectroscopy (FT-IR) and X-ray powder diffraction. Different crystallographic programs such as FULLPROF, DicVol-06, NBS•AIDS*83, TALP, Mercury, GSAS-II, Diamond, among others, were used to analyze the data and determine the structure of the product: Mirtazapinium hydrogen itaconate. This material crystallizes in a monoclinic unit cell with parameters $a = 11.86077(1) \text{ \AA}$; $b = 18.8454(3) \text{ \AA}$; $c = 8.8333(3) \text{ \AA}$; $\beta = 94.676(1)^\circ$; $V = 1967.874 \text{ \AA}^3$, in space group $P2_1/c$. The refinement of the structure by the Rietveld method led to the following disagreement factors: $R_e=1,263$, $R_p=7,401$, $R_{wp}=9,866$, $R_b=8,357$, $R(F^2)=10,375$, $R(F)=8,414$ y $GoF=7,81$.

INDICE GENERAL

| | | |
|------------------------------------|---|----|
| RESUMEN | | 1 |
| INTRODUCCIÓN | | 2 |
| CAPÍTULO 1 | | |
| 1. | ALGUNOS ASPECTOS DE IMPORTANCIA EN LA QUÍMICA DEL ESTADO SÓLIDO | 4 |
| 1.1 | Química supramolecular | 4 |
| 1.2 | Cristales multicomponentes | 6 |
| 1.3 | Interacciones no covalentes | 8 |
| 1.3.1 | Enlace de hidrógeno | 9 |
| 1.3.2 | Interacciones de van der Waals | 11 |
| 1.3.2.1 | Atracción dipolo-dipolo | 12 |
| 1.3.2.2 | Dispersión de London | 12 |
| CAPÍTULO 2 | | |
| 2. | MATERIALES BAJO ESTUDIO | 13 |
| 2.1 | Principios Farmacéuticamente Activos (PFA) | 13 |
| 2.1.1 | Mirtazapina | 15 |
| 2.1.1.1 | Antecedentes | 18 |
| 2.2 | Ácidos carboxílicos | 21 |
| 2.2.1 | Ácido itacónico | 23 |
| 2.2.1.1 | Antecedentes | 24 |
| CAPÍTULO 3 | | |
| 3. | MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN Y FUNDAMENTO DE LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES | 26 |
| 3.1 | Métodos de síntesis y cristalización | 26 |
| 3.1.1 | Evaporación lenta | 27 |
| 3.2 | Técnicas de caracterización | 28 |
| 3.2.1 | Espectroscopía Infrarroja <i>FT-IR</i> | 28 |
| 3.2.2 | Difracción de Rayos X | 31 |
| 3.2.2.1 | Difracción de Rayos X de muestras policristalinas | 35 |
| CAPÍTULO 4 | | |
| PROPUESTA Y PLAN DE TRABAJO | | |
| 4. | Planteamiento del problema | 40 |
| 4.1 | Hipótesis | 40 |

| | | |
|-------|-----------------------|----|
| 4.2 | Objetivos | 40 |
| 4.2.1 | Objetivo general | 40 |
| 4.2.2 | Objetivos específicos | 41 |

CAPÍTULO 5

| | | |
|---------|--|----|
| 5. | CARACTERIZACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA (MIRTAZAPINA, ÁCIDO ITACÓNICO) | 42 |
| 5.1 | Estudio estructural de la Mirtazapina | 42 |
| 5.1.1 | Análisis de la mirtazapina | 42 |
| 5.1.1.1 | Análisis por espectroscopía infrarroja <i>FT-IR</i> de la materia prima mirtazapina | 42 |
| 5.1.1.2 | Análisis por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas de la materia prima mirtazapina | 44 |
| 5.2 | Estudio estructural del ácido itacónico | 48 |
| 5.2.1 | Análisis del ácido itacónico | 48 |
| 5.2.1.1 | Análisis por espectroscopía <i>FT-IR</i> del ácido itacónico | 49 |
| 5.2.1.2 | Análisis por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas del ácido itacónico | 50 |

CAPÍTULO 6

POLIMORFO DE MIRTAZAPINA

| | | |
|-----|---|----|
| 6. | Preparación y análisis de la mirtazapina recristalizada en metanol | 54 |
| 6.1 | Análisis por espectroscopía <i>FT-IR</i> de la mirtazapina recristalizada | 55 |
| 6.2 | Análisis por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas de la mirtazapina recristalizada | 57 |

CAPÍTULO 7

PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL CRISTAL MULTICOMPONENTE

| | | |
|-----|--|----|
| 7. | Preparación, caracterización y estudio estructural del cristal multicomponente | 61 |
| 7.1 | Análisis por espectroscopía <i>FT-IR</i> del compuesto obtenido | 62 |
| 7.2 | Procesamiento de los datos por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas del hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 65 |
| 7.3 | Determinación estructural | 70 |

| | | |
|--|---------------------|----|
| | CONCLUSIONES | 85 |
|--|---------------------|----|

| | | |
|--|-----------------------------------|----|
| | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 87 |
|--|-----------------------------------|----|

| | | |
|--|--|----|
| | APÉNDICE A: Microscopio de luz polarizada | 90 |
|--|--|----|

| | | |
|--|---|----|
| | APÉNDICE B: Algunas tablas de resultados de la Determinación estructural del cristal multicomponente | 92 |
|--|---|----|

Índice de Figuras

| | | Pág |
|------------------|---|-----|
| Figura 1 | Representación grafica de una red cristalina y una celda unidad | 5 |
| Figura 2 | Diagrama molecular del itraconazol | 7 |
| Figura 3 | Diagrama molecular del cristal multicomponente itraconazol-ácido succínico | 8 |
| Figura 4 | Formación de una supra-molécula, a) Sintón, b) Supra-molécula | 9 |
| Figura 5 | a) Homosintón, b) Heterosintón | 10 |
| Figura 6 | Arreglos del enlace de hidrógeno en distintos sistemas moleculares. a) Discreto, b) Cadena, c) Anillo, d) Enlace Intramolecular | 11 |
| Figura 7 | Diagrama molecular del acetaminofén | 14 |
| Figura 8 | Diagrama molecular de la mirtazapina en 2D y 3D | 16 |
| Figura 9 | Diagrama molecular de la serotonina en 2D y 3D | 17 |
| Figura 10 | Diagrama molecular de la noradrenalina en 2D y 3D | 18 |
| Figura 11 | Espectro <i>FT-IR</i> de la mirtazapina | 19 |
| Figura 12 | Dímero cíclico | 22 |
| Figura 13 | Dímero de cadena abierta | 22 |
| Figura 14 | Empaquetamiento cristalino del ácido itacónico | 23 |
| Figura 15 | Diagrama molecular del ácido itacónico en 2D y 3D | 23 |
| Figura 16 | Diagrama molecular del ácido citracónico en 2D y 3D | 24 |
| Figura 17 | Espectro <i>FT-IR</i> del ácido itacónico | 25 |
| Figura 18 | Procedimiento de la técnica de evaporación lenta del solvente | 27 |
| Figura 19 | Espectro de ondas electromagnéticas | 28 |
| Figura 20 | Espectrofotómetro Infrarrojo (<i>FT-IR</i>) <i>Perkin Elmer RX1</i> del laboratorio de docencia en Química Orgánica (ULA) | 31 |
| Figura 21 | Fenómeno de difracción y visualización de la Ley de Bragg | 32 |
| Figura 22 | Relación entre la red directa (formada por los vectores a , b y c) y su red recíproca (formada por los vectores a* , b* y c*) | 33 |

| | | |
|------------------|--|----|
| Figura 23 | Goniómetro del Difractómetro de Polvo <i>Siemens D5005</i> del Laboratorio de Cristalografía | 35 |
| Figura 24 | Difractómetro <i>BRUKER D8 ADVANCE</i> del Laboratorio de Difracción de Rayos X, <i>PTG</i> , de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia | 36 |
| Figura 25 | Patrón de difracción de un material farmacéutico cristalino | 36 |
| Figura 26 | Patrón de difracción de un material farmacéutico amorfo | 37 |
| Figura 27 | Espectro <i>FT-IR</i> registrado para la mirtazapina materia prima | 43 |
| Figura 28 | Patrón de difracción de polvo de la mirtazapina materia prima registrado en el Difractómetro Phillips del Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes | 45 |
| Figura 29 | Patrón de polvo de la mirtazapina materia prima registrado en el Difractómetro <i>BRUKER D8 ADVANCE</i> de la Universidad Industrial de Santander, Colombia | 45 |
| Figura 30 | Espectro <i>FT-IR</i> registrado del ácido itacónico | 49 |
| Figura 31 | Patrón de difracción de rayos X de polvo del ácido itacónico | 51 |
| Figura 32 | Comparación del patrón de polvo del ácido itacónico obtenido experimentalmente (rojo) con el reportado en la literatura (azul) | 53 |
| Figura 33 | (a) Monocristal de mirtazapina recristalizada en metanol. (b) Refracción de la luz polarizada por parte del monocristal | 54 |
| Figura 34 | (a) Montaje del monocristal sobre una fibra de vidrio. b) Resguardo del monocristal | 55 |
| Figura 35 | Espectro <i>FT-IR</i> registrado para la mirtazapina recristalizada | 55 |
| Figura 36 | Comparación de los espectros <i>FT-IR</i> de la mirtazapina (materia prima) (azul) con la mirtazapina recristalizada (rojo) | 57 |
| Figura 37 | Comparación del patrón de difracción de polvo de la mirtazapina recristalizada en metanol (azul) con la mirtazapina materia prima (rojo) | 58 |
| Figura 38 | Cristal multicomponente itaconato de mirtazapina. Foto tomada con el Microscopio Óptico NIKON del Laboratorio de Cristalografía | 62 |
| Figura 39 | Espectro <i>FT-IR</i> registrado para el hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 63 |

| | | |
|------------------|--|----|
| Figura 40 | Comparación de los espectros <i>FT-IR</i> de los materiales de partida mirtazapina (azul) ácido itacónico (rojo) y el producto obtenido hidrógeno itaconato de mirtazapinio (verde) | 64 |
| Figura 41 | Patrón de difracción del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 65 |
| Figura 42 | Comparación del patrón de polvo de la mirtazapina (verde), ácido itacónico (rojo) y el compuesto multicomponente (azul) | 66 |
| Figura 43 | Ajuste del perfil por el método Le Bail del patrón registrado del cristal multicomponente | 70 |
| Figura 44 | Diagrama de flujo del algoritmo Monte Carlo | 71 |
| Figura 45 | Ajuste del patrón de difracción de registrado del hidrógeno itaconato de mirtazapinio con el patrón de difracción calculado a partir del modelo refinado por el método Rietveld | 72 |
| Figura 46 | a) Diagrama molecular de la mirtazapina. b) Diagrama molecular del ácido itacónico | 78 |
| Figura 47 | Unidad asimétrica del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 79 |
| Figura 48 | Empaquetamiento cristalino del hidrógeno itaconato de mirtazapinio visto a lo largo del eje a | 80 |
| Figura 49 | Empaquetamiento cristalino del hidrógeno itaconato de mirtazapinio visto a lo largo del eje b | 81 |
| Figura 50 | Empaquetamiento cristalino del hidrógeno itaconato de mirtazapinio visto a lo largo del eje c | 81 |
| Figura 51 | Distancia del enlace de hidrógeno intermolecular entre el mirtazapinio y el hidrógeno-itaconato | 82 |
| Figura 52 | Enlace de hidrógeno intermolecular entre una molécula de mirtazapinio con una molécula de hidrógeno-itaconato N3B–H3C...O2A descrito por el grafo C(2) | 83 |
| Figura 53 | Enlace de hidrógeno intermolecular en el hidrógeno-itaconato (contraiones) O4A–H2A...O1A , descritos por el grafo C(2) | 84 |
| Figura 54 | Formación de cadenas bidimensionales paralelas al eje c | 84 |

Índice de Tablas

| | Pág | |
|-----------------|---|----|
| Tabla 1 | Radio de van der Waals para algunos átomos | 12 |
| Tabla 2 | Algunas propiedades fisicoquímicas de la mirtazapina | 16 |
| Tabla 3 | Asignación de las bandas del espectro infrarrojo de la mirtazapina | 19 |
| Tabla 4 | Entradas reportadas en el <i>CSD</i> para la mirtazapina | 20 |
| Tabla 5 | Propiedades físicas y químicas del ácido itacónico | 24 |
| Tabla 6 | Asignación de las bandas del espectro infrarrojo del ácido itacónico | 25 |
| Tabla 7 | Regiones del espectro infrarrojo | 29 |
| Tabla 8 | Señales características para algunos grupos funcionales | 30 |
| Tabla 9 | Aspectos de un patrón de difracción y la información que aporta su interpretación | 37 |
| Tabla 10 | Algunos de los programas cristalográficos utilizados en la determinación de la estructura de un material cristalino por difracción de polvo | 39 |
| Tabla 11 | Bandas características en el espectro <i>FT-IR</i> de la mirtazapina materia prima | 43 |
| Tabla 12 | Parámetros cristalográficos obtenidos usando <i>NBS-AIDS*83</i> para la mirtazapina materia prima | 46 |
| Tabla 13 | Resultados del análisis del patrón de difracción de polvo de la mirtazapina materia prima realizado con el programa <i>NBS-AIDS*83</i> | 46 |
| Tabla 14 | Bandas características observadas en el espectro <i>FT-IR</i> del ácido itacónico | 50 |
| Tabla 15 | Parámetros cristalográficos obtenidos usando <i>NBS-AIDS*83</i> para el ácido itacónico | 51 |
| Tabla 16 | Resultado del análisis del patrón de difracción de polvo del ácido itacónico realizado con el programa <i>NBS-AIDS*83</i> | 51 |
| Tabla 17 | Bandas características observadas en el espectro <i>FT-IR</i> de la mirtazapina recristalizada | 56 |
| Tabla 18 | Datos cristalográficos obtenidos para la mirtazapina | 58 |

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabla 19 | Resultado del análisis del patrón de difracción de polvo de la mirtazapina recristalizada realizado con el programa <i>NBS-AIDS*83</i> | 59 |
| Tabla 20 | Propiedades fisicoquímicas del itaconato de mirtazapina | 62 |
| Tabla 21 | Bandas características en el espectro <i>FT-IR</i> del hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 63 |
| Tabla 22 | Datos cristalográficos obtenidos para el hidrógeno itaconato de mirtazapinio realizado con el programa <i>NBS-AIDS*83</i> | 66 |
| Tabla 23 | Análisis del patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrógeno itaconato de mirtazapinio realizado con el programa <i>NBS-AIDS*83</i> | 67 |
| Tabla 24 | Datos cristalográficos y resultado de refinamiento de la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 73 |
| Tabla 25 | Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópicos de los átomos del hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 74 |
| Tabla 26 | Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico de los átomos de hidrógeno presentes en el hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 75 |
| Tabla 27 | Distancias de enlace del hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 76 |
| Tabla 28 | Ángulos de enlace interatómicos presentes en el hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 76 |
| Tabla 29 | Comparación de algunas distancias y ángulos de enlace de la estructura obtenida con los resultados del análisis realizado con el programa <i>Mogul Check Geometry</i> | 79 |
| Tabla 30 | Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio | 83 |

RESUMEN

En este Trabajo Especial de Grado se presenta la caracterización y determinación estructural de un material multicomponente formado por un Principio Farmacéuticamente Activo (PFA), mediante Espectroscopía Infrarroja (*FT-IR*) y Difracción de Rayos X de muestras policristalinas. Para este estudio se ha seleccionado la mirtazapina, un fármaco usado comúnmente como antidepresivo. Este compuesto es de origen sintético y posee una estructura química tetracíclica, con fórmula $C_{17}H_{19}N_3$, constituida por cuatro anillos fusionados entre sí. Se comercializa como una mezcla racémica de los esteroisómeros *R* y *S*.

Estudios reportados en la literatura especializada muestran que la mirtazapina sublima a temperatura ambiente, mientras que sus sales son estables. También se ha reportado que exhibe una baja biodisponibilidad debido a su insolubilidad en agua. Por esta razón surge la necesidad de preparar otra fase de mirtazapina, con el propósito de mejorar sus propiedades fisicoquímicas. Esta nueva fase puede ser un posible polimorfo y/o cristales multicomponentes. En ambos casos se deben realizar pruebas del comportamiento de solubilidad del fármaco en distintos solventes y así seleccionar el medio adecuado para realizar el proceso de recristalización.

Para la formación de cristales multicomponentes se aprovechó la presencia de los grupos amino de la mirtazapina los cuales pueden formar interacciones intermoleculares con un grupo ácido del ácido itacónico. Tanto para la formación del polimorfo como del cristal multicomponente, la metodología experimental seguida para la obtención de los cristales consistió en la evaporación lenta del solvente (metanol). Finalmente, a través de la Espectroscopía Infrarroja (*FT-IR*) y la Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas, empleando distintos programas cristalográficos como *FullProf*, *DicVol-06*, *NBS-AIDS*83*, *TALP*, *Mercury*, *GSAS-II*, *Diamond*, entre otros, se caracterizó y se determinó la estructura del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio. Este material cristaliza en una celda monoclinica con parámetros $a=11.86077(1)$ Å; $b=18,8454(3)$ Å; $c=8,8333(3)$ Å; $\beta=94,676(1)^\circ$; $V=1967,874$ Å³; en el grupo espacial $P2_1/c$. El refinamiento de la estructura por el Método de Rietveld condujo a los siguientes factores de desacuerdo: $R_e=1,263$, $R_p=7,401$, $R_{wp}=9,866$, $R_b=8,357$, $R(F^2)=10,375$, $R(F)=8,414$ y $GoF=7,81$.

INTRODUCCIÓN

La exploración del diseño y preparación de nuevos principios farmacéuticos, conocidos comúnmente como Principios Farmacéuticamente Activos (PFA), además de representar un aporte para la industria farmacéutica, son de gran interés químico ya que las estructuras que se obtienen constituyen un reto para la Química por el interesante y complejo proceso que implica caracterizar y determinar la estructura de los nuevos compuestos (Torres *et al.*, 2005).

Tomando como referencia el hecho de que una fracción importante de los medicamentos que comercializa la industria farmacéutica son productos en estado sólido como comprimidos, cápsulas, tabletas, entre otros. La Química del Estado Sólido constituye una herramienta poderosa para tales estudios y, más aún, si se trata de productos sólidos cristalinos pues se emplea la Química Cristalográfica como herramienta principal en la determinación estructural (Torres *et al.*, 2005).

A menudo se requiere cambiar algunas de las propiedades fisicoquímicas o farmacológicas de ciertos PFA por lo que se hacen necesarias nuevas síntesis o la formación de un nuevo compuesto a partir del PFA ya conocido. Entre las distintas alternativas con las que se cuenta están la formación de polimorfos, cristales multicomponentes, derivados metálicos, entre otros. Parte del procedimiento que se sigue está determinado por las características particulares de cada sistema en estudio. Entre los métodos de síntesis y cristalización se encuentran las reacciones en solución seguidas de evaporación lenta del solvente debido a que este método es de gran sencillez (Torres *et al.*, 2005).

Una de las líneas de investigación que se desarrolla en el Laboratorio de Cristalografía, de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, es la preparación y caracterización de polimorfos, derivados metálicos y cristales multicomponentes de algunos PFA de interés. Para la preparación de los cristales multicomponentes se usan comúnmente técnicas de recristalización tales como evaporación lenta del solvente,

enfriamiento lento, reacciones solvotérmicas e hidrotérmicas, reacciones mecanoquímicas, que se usan regularmente en la preparación de diversos compuestos (Torres *et al.*, 2005).

El principio activo que se estudiará en el presente trabajo de investigación es la mirtazapina, un fármaco usado como antidepresivo, que fue sintetizado por primera vez en Holanda en 1989. La mirtazapina es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico que se utiliza bajo vigilancia médica debido a sus efectos secundarios. Los efectos adversos más comunes de este PFA son somnolencia, aumento del apetito y del peso corporal, sedación, entre otros (Rojtenber, 2001).

En la revisión del Banco de Datos Estructurales de Cambridge (*Cambridge Structural Database, CSD*) se encontraron 10 reportes de la mirtazapina: sales, hemihidratos, cristales multicomponentes, entre otros. Se debe mencionar que este banco de datos contiene los reportes de estudios estructurales realizados en materiales que tengan al menos un enlace C-C y un enlace C-H. Por otra parte, una búsqueda en el Banco de Datos *PDF-4/Organics* (Kabekkodu, 2013), que contiene los patrones de difracción de polvo reportados en la literatura científica a nivel mundial, sólo aparece 1 reporte relacionado con la mirtazapina. Este reporte corresponde al sacarinato de mirtazapina monohidratado (Bhat *et al.*, 2005).

Como no existen reportes de cristales multicomponentes de la mirtazapina con el ácido itacónico, se ha planteado examinar la posible formación de dichos cristales multicomponentes. Para la preparación de estos materiales se emplearán técnicas en solución, mezclando cantidades estequiométricas de mirtazapina y del ácido dicarboxílico seleccionado. El producto obtenido será caracterizado e identificado por medio de la Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (*FT-IR*), y Difracción de Rayos X (tanto de polvo como de cristal único).

CAPÍTULO 1

ALGUNOS ASPECTOS DE IMPORTANCIA EN LA QUÍMICA DEL ESTADO SÓLIDO

1. Introducción

Los sólidos cristalinos exhiben interesantes características y propiedades como consecuencia del alto orden molecular interno que presentan en su estructura. La disposición ordenada y periódica en el espacio tridimensional de las posiciones atómicas en un determinado compuesto, permite a la Química estudiar distintos sólidos cristalinos a través de la Cristalografía (Giacovazzo *et al.*, 2011).

Entre las distintas formas de sintetizar o mejorar un determinado compuesto con propiedades farmacológicas se encuentra la preparación de polimorfos, cristales multicomponentes, derivados metálicos, entre otras. Específicamente, por ser de interés en este trabajo se ahondará en la formación de cristales multicomponentes. Estos cristales están constituidos por dos entidades moleculares distintas y se unen a través de interacciones no covalentes, como enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, entre otras. A continuación se estudiarán importantes aspectos relacionados con la Química del Estado Sólido.

1.1 Química supramolecular

En las estructuras de los Principios Farmacéuticamente Activos (PFA) sólidos se observan frecuentemente interacciones particularmente interesantes entre las moléculas que constituyen el sólido. El estudio de dichas interacciones es uno de los objetos principales de la Química Supramolecular. Existen muchas definiciones para esta área de la química. Uno de los pioneros fue el Profesor Jean Marie Lehn (Claramunt *et al.*, 2013), consideraba que la Química Supramolecular se sustentaba en el principio de que las moléculas se disponían en un arreglo estructural con el mayor empaquetamiento posible con el mínimo gasto de energía. Otros autores la describen como "la química más

allá de las moléculas" ó "la química de los enlaces no-covalentes". En ese orden de ideas, la Química Supramolecular consiste en la organización de especies químicas de gran complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas por interacciones no covalentes. En esta organización están implicados dos principios fundamentales, el Reconocimiento Molecular y el Auto Ensamblaje. Ambos principios son de interés para este trabajo ya que conllevan a la unión espontánea de entidades químicas pequeñas en condiciones de equilibrio para la formación de agregados moleculares estables y bien estructurados. Se ha demostrado que la ruta sintética molecular da lugar a la formación de arquitecturas moleculares complejas a partir de subunidades químicas bien definidas (Lehn *et al.*, 1990).

Sobre la base de los conocimientos desarrollados en este contexto surge la Ingeniería de Cristales que, empleando los fundamentos de la Química Supramolecular, propone diversas formas de preparar nuevos materiales con empaquetamientos moleculares cristalinos particulares. Estos nuevos materiales pueden presentar propiedades físicas y químicas específicas diseñadas para determinados fines (Lehn *et al.*, 1990).

Las nuevas estructuras cristalinas constituyen generalmente un sólido con alto grado de orden molecular interno, formado por bloques de construcción que se repiten periódicamente en tres dimensiones. La periodicidad cristalográfica permite definir la denominada celda unidad, una pequeña porción del enrejado cristalino que posee la mayor simetría con el menor volumen que es capaz de reproducir por traslación la estructura de los materiales. Esta celda está definida en el espacio tridimensional por los vectores **a**, **b** y **c**. La sucesión infinita en las tres dimensiones de la celda unidad da lugar a la formación de la red cristalina, como se ilustra en la figura 1 (Giacovazzo *et al.*, 2011).

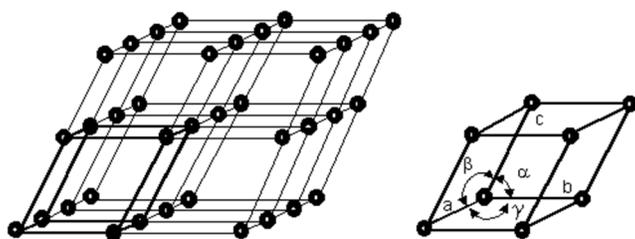


Figura 1. Representación gráfica de una red cristalina (imagen izquierda) y una celda unidad (imagen derecha).

1.2 Cristales multicomponentes

En virtud de las múltiples posibilidades de interacción que tienen diferentes moléculas con átomos y grupos de átomos donadores o aceptores de electrones, estas moléculas pueden coordinarse de diversas formas produciendo materiales cristalinos, llamados comúnmente cristales multicomponentes. En ellos, al menos dos entidades moleculares distintas se incorporan dentro de una misma celda unidad. A los cristales multicomponentes también se les ha llamado co-cristales. Aunque este aspecto sigue siendo controversial, algunos autores definen a los co-cristales como materiales constituidos por compuestos que individualmente se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente (Peterson *et al.*, 2006).

Los casos que comúnmente se presentan en este tipo de arreglos son dos moléculas neutras en las que se incluye, por ejemplo, un principio farmacéuticamente activo y otro compuesto (ácido carboxílico-aminas) de tal manera que ambas se ensamblan de forma ordenada, obteniéndose un sólido cristalino con características particulares. Las moléculas se mantienen unidas por interacciones débiles no covalentes (Peterson *et al.*, 2006).

Uno de los objetivos de preparar cristales multicomponentes utilizando principios farmacéuticamente activos es mejorar las propiedades físico-químicas y farmacológicas de dicho principio activo. Entre esas propiedades se encuentran la estabilidad química, temperatura de fusión, solubilidad, biodisponibilidad, entre otras. Sin embargo, en algunos casos particulares se puede cambiar totalmente la acción farmacológica del principio activo (Peterson *et al.*, 2006).

Un motivo importante por el cual se prefieren materiales cristalinos en la fabricación de medicamentos es por la estabilidad termodinámica de dichos materiales, con lo cual se puede garantizar en gran medida la estabilidad del medicamento durante el proceso de fabricación, almacenamiento, consumo, acción y excreción del mismo. Sin embargo, existen otras propiedades como la solubilidad y biodisponibilidad que pueden ser afectadas ya que los materiales cristalinos suelen ser menos solubles y biodisponibles

que los materiales amorfos. En la industria farmacéutica se busca convenientemente obtener sólidos cristalinos para realizar la formulación de los distintos medicamentos en forma de tabletas, pastillas, cápsulas, comprimidos, entre otras formas. En muchos casos, se hace indispensable hacer un seguimiento de la estabilidad del medicamento ya que también existe una particularidad en algunos arreglos cristalinos que tienden a incluir moléculas de solventes en su red cristalina. Por ello, es posible que durante alguna de las etapas de fabricación, almacenado y/o comercialización se evapore la molécula de solvente, perdiéndose la integridad del medicamento. También durante el almacenamiento, algunas fases pueden absorber agua del ambiente (Peterson *et al.*, 2006).

Basados en los fundamentos de la Química Supramolecular se pueden diseñar experiencias que conduzcan a la formación de cristales multicomponentes particulares de un dado principio activo, que resuelvan algunas de las limitaciones antes señaladas. Como se indicó anteriormente, a esa capacidad de diseñar nuevos compuestos con las características fisicoquímicas deseadas se llama comúnmente Ingeniería de Cristales. Un ejemplo de la utilidad de esta importante herramienta lo representa el estudio del itraconazol (figura 2), un fármaco indicado para tratar infecciones por hongos (Remenar *et al.*, 2003).

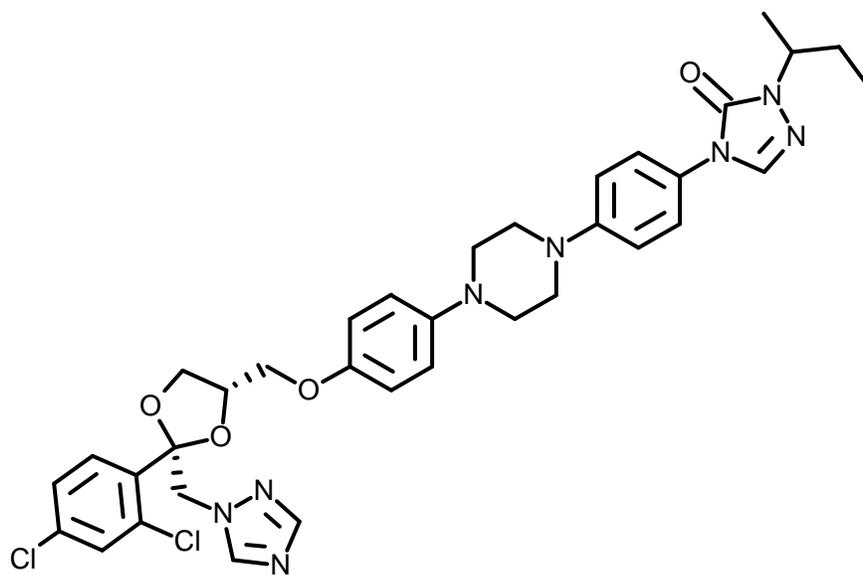


Figura 2. Diagrama molecular del itraconazol.

Este fármaco es totalmente insoluble en agua lo que representa un grave problema debido a que imposibilita la biodisponibilidad del fármaco. A través de la Ingeniería de Cristales se propuso la formación de cristales multicomponentes del itraconazol con distintos ácidos carboxílicos como el ácido fumárico, el succínico y el *l*-maléico. En los estudios realizados se reportó que el producto obtenido es un material estable, con mayor grado de solubilidad en agua, facilitando la biodisponibilidad del fármaco en el sitio de acción. En la figura 3 se muestra el diagrama molecular del cristal multicomponente itraconazol-ácido succínico (Remenar *et al.*, 2003).

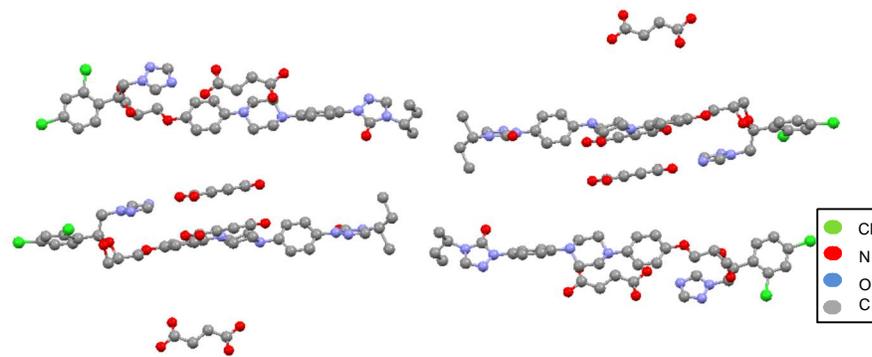


Figura 3. Diagrama molecular del cristal multicomponente itraconazol-ácido succínico.

1.3 Interacciones no covalentes

Las interacciones intermoleculares presentes en la estructura cristalina de un material multicomponente generalmente son interacciones no covalentes. Estas interacciones se forman espontáneamente al ensamblarse las moléculas por lo que los compuestos formados son termodinámicamente estables (Steed *et al.*, 2009).

Las interacciones no covalentes son más débiles que los enlaces covalentes formales. Entre esas interacciones están los enlaces de hidrógeno, las llamadas fuerzas de Van der Waals y las interacciones dipolo-dipolo. También existen interacciones como ion-ion,

ion-dipolo, catión- π , anión- π , interacciones π - π que contribuyen a la estabilidad de los compuestos multicomponentes (Steed *et al.*, 2009).

1.3.1 Enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno es quizás la interacción no covalente que se presenta con mayor frecuencia en compuestos multicomponentes. Estos enlaces son altamente direccionales y dominan el empaquetamiento cristalino de numerosos sistemas orgánicos y organometálicos. Pueden facilitar la formación de sistemas cíclicos que confieren mayor estabilidad al sistema molecular. El enlace de hidrógeno es de naturaleza electrostática, aunque también presenta un importante carácter covalente lo que le confiere su fortaleza. Dependiendo del ambiente químico en el cual se encuentre el enlace de hidrógeno puede presentar energías de enlace que varían desde 0,6 Kcal/mol hasta 39 Kcal/mol (Steed *et al.*, 2009).

La periodicidad de los enlaces de hidrógeno en los arreglos cristalinos generalmente involucra un acoplamiento de bloques moleculares. Este acoplamiento se denomina sintón. Los sintones, al conectar en forma ordenada diversas moléculas, generan arreglos que comúnmente son llamados arreglos supramoleculares (figura 4). Como se mencionó con anterioridad, la formación de dichos arreglos puede ocurrir de manera espontánea en el proceso denominado de auto-ensamblaje siguiendo los principios de la Química Supramolecular (Corey, 1967).

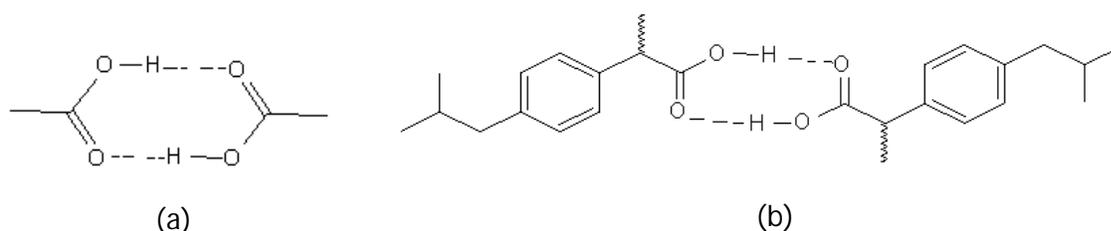


Figura 4. Formación de una supra-molécula. a) Sintón, b) Supra-molécula.

En virtud de la multiplicidad de opciones que tienen las moléculas para combinarse unas con otras, los sintones pueden ser de dos tipos: homosintón y heterosintón. En el primer caso, el sintón une dos moléculas iguales y se consideran que son autocomplementarias, mientras que en los heterosintones están presentes dos estructuras distintas pero que también deben ser complementarias, tal como se representa en la figura 5 (Corey, 1967).

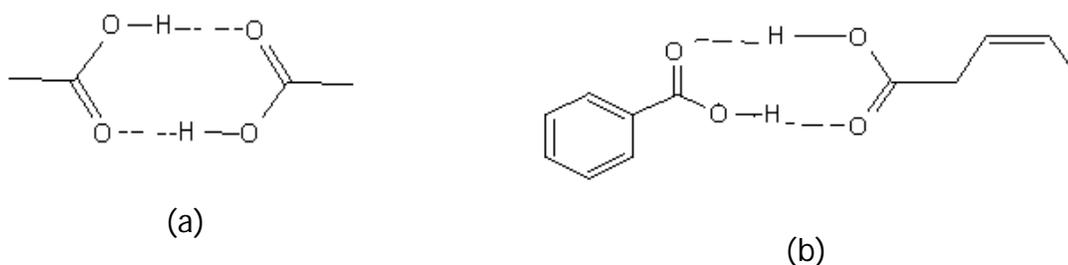


Figura 5. a) Homosintón, b) Heterosintón

Para la descripción de los enlaces de hidrógenos que se presentan en los arreglos supramoleculares se han utilizados elementos de la Teoría de Grafos. Esta teoría, introducida originalmente en el campo matemático e informático, permite describir gráficamente las conexiones de nodos a través de aristas en redes de cualquier tipo (Etter *et al.*, 1990).

Con la aplicación de esta teoría es posible analizar redes moleculares complicadas en base a cuatro patrones o modelos simples, cada uno designado por una letra: sistemas discretos (D), cadena ©, anillo ® e hidrógenos intramoleculares (S), figura 6. Según sea el caso, una de estas letras ocupa el lugar de la "G" en el grafo indicado a continuación (Etter *et al.*, 1990).

$$G_d^a(r)$$

G : designador

a : número de átomos aceptores

d : número de átomos donadores

r : número total de átomos involucrados

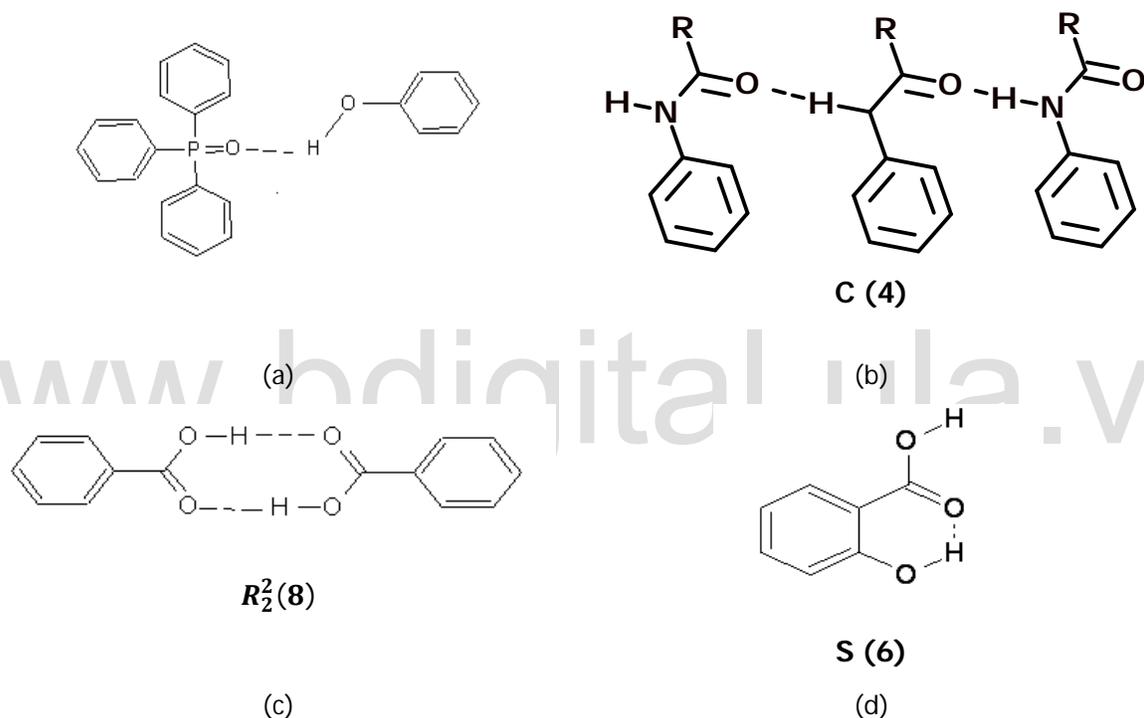


Figura 6. Arreglos del enlace de hidrógeno en distintos sistemas moleculares.

a) Discreto, b) Cadena, c) Anillo, d) Enlace intramolecular.

1.3.2 Interacciones de van der Waals

Las interacciones entre los átomos con muy poca diferencia de electronegatividad son descritas a través de la fuerza de van der Waals. Esta fuerza está presente cuando dos átomos se aproximan entre sí hasta una distancia donde se solapan las densidades electrónicas de cada uno. Esta distancia se suele definir como el radio de van der Waals. Como contraparte, existe una fuerza de repulsión por parte de los electrones de cada uno

de los átomos, creándose un equilibrio atracción-repulsión entre esas fuerzas. Por tal motivo, cada átomo tiene un radio de van der Waals específico. La energía promedio de enlace en este tipo de interacción es muy pequeña, alrededor de 1 Kcal/mol. Las interacciones generadas por las fuerzas de van der Waals son de dos clases: de atracción dipolo-dipolo y de dispersión de London (Steed *et al.*, 2009).

Tabla 1. Radio de van der Waals para algunos átomos

| Átomo o grupo | Radio de van der Waals (nm) |
|-----------------|-----------------------------|
| H | 1,2 |
| CH ₃ | 2 |
| N | 1,5 |
| O | 1,4 |
| S | 1,85 |

1.3.2.1 Atracción dipolo-dipolo

Esta atracción se presenta entre polos opuestos de las moléculas polares, aunque en estos casos también los movimientos de los electrones en la nube electrónica generan la fuerza de dispersión descrita anteriormente. Por la mayor diferencia de electronegatividad de los átomos presentes se genera mayor densidad electrónica alrededor de éstos (Steed *et al.*, 2009).

1.3.2.2 Dispersión de London

Son las interacciones más débiles y ocurren en moléculas no polares. Los electrones que forman la nube electrónica durante sus movimientos generan pequeñas cargas superficiales positivas y negativas, las cuales atraen aunque muy débilmente a otras moléculas en donde también se han formado dichas cargas (Steed *et al.*, 2009).

CAPÍTULO 2

MATERIALES BAJO ESTUDIO

2. Introducción

Una parte importante de los productos que comercializa la industria farmacéutica son sólidos cristalinos. En general estos son compuestos termodinámicamente más estables que los compuestos amorfos. Motivados por este hecho, en los últimos años se ha aumentado el interés en estudiar las interacciones que le confieren la estabilidad a estos sólidos (Peterson *et al.*, 2006).

En el presente trabajo se estudia la mirtazapina, un PFA indicado para tratar problemas de depresión, la cual por poseer átomos de nitrógeno en su estructura puede formar cristales multicomponentes con otros compuestos como ácidos carboxílicos. Para este estudio se seleccionó el ácido itacónico, un ácido carboxílico derivado del ácido cítrico disponible en el Laboratorio de Cristalografía. El ácido cítrico se encuentra naturalmente en las frutas y es empleado comúnmente en la industria alimenticia como conservante y/o antioxidante (McGilvery, 1977).

A continuación se describen brevemente algunas de las propiedades fisicoquímicas de la mirtazapina, en el contexto de los Principios Farmacéuticamente Activos, y el ácido itacónico, en el contexto de los ácidos carboxílicos. Para ambos materiales se presentan los antecedentes bibliográficos reportados sobre los estudios estructurales realizados con estos compuestos.

2.1 Principios Farmacéuticamente Activos (PFA)

La naturaleza de los medicamentos, su uso y su función en los organismos vivos está determinada fundamentalmente por la presencia en cantidades apropiadas del Principio Farmacéuticamente Activo (PFA). Predominantemente, estos son compuestos orgánicos bioactivos con acción farmacológica específica. La figura 7 muestra el diagrama

molecular del acetaminofén, un conocido PFA. Los PFA pueden ser de origen natural (vegetal o animal) o sintético. El proceso de aislamiento de los productos naturales se realiza por métodos fisicoquímicos, tales como extracción con solventes, destilación, arrastre con vapor, entre otros. Los PFA también se suelen preparar en el laboratorio siguiendo determinados procesos de síntesis. Comercialmente, los PFA se distribuyen dentro de una formulación en una cantidad en peso requerida según indicaciones médicas, junto con otras sustancias denominadas excipientes. Los excipientes son sustancias que no presentan actividad farmacológica y se utilizan como soportes en la preparación de los medicamentos con el propósito de proporcionarle mejor aspecto, sabor, color, dureza y mejoras en el perfil biofarmacéutico. En el caso de fármacos que pueden transformarse a pH ácidos como el pH estomacal ($\text{pH} \approx 1$), el excipiente se usa para proteger dichos fármacos con un recubrimiento entérico hasta que llegue al sitio de acción (Sáenz, 1993).

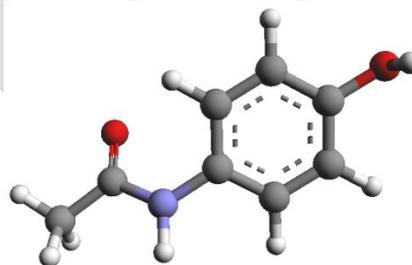
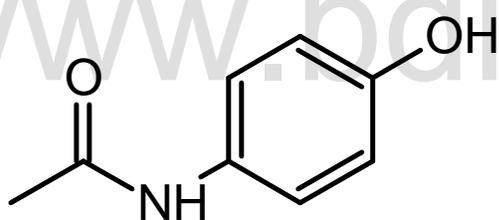


Figura 7. Diagrama molecular del acetaminofén.
N-(4-hidroxifenil)etamida.

Entre los PFA más usados a nivel mundial se encuentran los analgésicos, los antiinflamatorios y los fármacos antidepresivos (Sáenz, 1993). Muchas de las enfermedades que afectan el bienestar de los seres humanos se deben principalmente al estrés que implica el ritmo de vida cotidiano. Entre esas dolencias se pueden mencionar: los trastornos del estado de ánimo, de sueño, sentimientos de culpa, falta de autoestima y el desorden bipolar. Estos factores pueden inducir con facilidad a estados depresivos que comúnmente se tratan con terapias de ayuda emocional. Dependiendo de la

complejidad del caso, el médico puede indicar el uso de fármacos antidepresivos (Rodríguez *et al.*, 2002).

Estos fármacos, también llamados psicofármacos, ejercen su principal acción sobre los neurotransmisores liberados por el cerebro como son la noradrenalina y la serotonina, por mencionar algunos. Ellos actúan sobre distintos tipos de receptores regulando así el nivel de alerta, atención, apetito, entre otros aspectos (Rodríguez *et al.*, 2002).

Debido a que en las enfermedades depresivas existe generalmente una hipofunción serotoninérgica y noradrenérgica, uno de los objetivos de los fármacos antidepresivos como la mirtazapina es aumentar la disponibilidad de estos neurotransmisores a nivel sináptico. La mirtazapina actúa como antagonista (bloqueador) del adreno-receptor α_2 que genera un aumento en la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica (Rodríguez *et al.*, 2002). En la próxima sección se presenta una breve descripción de la mirtazapina, el principio farmacéuticamente activo objeto del presente trabajo especial de grado.

2.1.1 Mirtazapina

La mirtazapina fue preparada por primera vez en el Departamento de Química Medicinal de Laboratorios NV ORGANON en Holanda en 1989, como un derivado de la mianserina. Ya es conocida mundialmente como un fármaco antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico. En Holanda fue aprobada para su uso terapéutico en 1994 con el nombre comercial de Remeron®. Actualmente la mirtazapina se puede conseguir en el mercado farmacéutico con otros nombres comerciales como la Rexer®, Vastat®, Comenter®, entre otros (Sarma *et al.*, 2011; Sarkar *et al.*, 2015). En nuestro país se comercializa con los nombres de Remeron® y Comenter®.

Este compuesto posee una estructura química tetracíclica, con fórmula $C_{17}H_{19}N_3$, constituida por cuatro anillos fusionados entre sí para formar el diagrama molecular que se muestra en la figura 8. Pertenece a los compuestos del tipo piparazano-azepina. Su denominación IUPAC es: 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpiperazino[2,1-a]pirido[2,3-

c]benzazepina. Se presenta como una mezcla racémica de los esteroisómeros *R* y *S* (O'Neil *et al.*, 2006). Estudios realizados por Sarma y colaboradores (Sarma *et al.*, 2011) muestran que la mirtazapina sublima a temperatura ambiente, mientras que sus sales son estables. En ese estudio también se reporta la insolubilidad del mencionado compuesto en agua. Por ello surge la necesidad de preparar cristales multicomponentes a fin de mejorar sus propiedades fisicoquímicas. Se debe mencionar que la fase más estable de este compuesto es la mirtazapina hemihidratada. Se pudiera aprovechar la presencia de los grupos amino e intentar que se coordinen con moléculas que posean, por ejemplo, grupos ácidos carboxílicos. Las propiedades fisicoquímicas más relevantes de la mirtazapina hemihidratada se muestran en la Tabla 2 (Sarma *et al.*, 2011; Sarkar *et al.*, 2015).

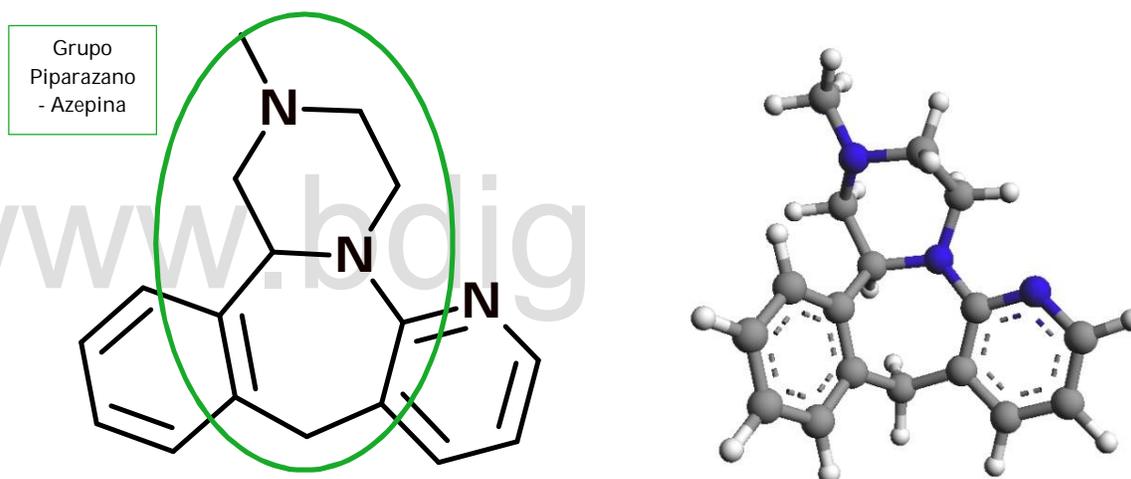


Figura 8. Diagrama molecular de la mirtazapina en 2D y 3D, 1,2,3,4,10,14b-Hexahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina

Tabla 2. Algunas propiedades fisicoquímicas de la mirtazapina

| Nombre | Mirtazapina |
|-----------------------|--|
| Fórmula | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ |
| Estado de agregación | Sólido |
| Color | Blanco |
| Masa molecular | 265,36 g/mol |
| Temperatura de fusión | 114-116°C |
| Solubilidad en agua | Insoluble |

Como ya se ha mencionado, la mirtazapina es indicada para el tratamiento de la depresión, la cual se caracteriza principalmente por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa, falta de autoestima, trastornos del sueño, del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Es una dolencia que se manifiesta con síntomas psíquicos y somáticos (manifestaciones corporales, ejemplo dolor de cabeza). Este estado depresivo puede llegar a ser crónico induciendo a la persona al suicidio (Rodríguez *et al.*, 2002).

Se estima que una de las causas bioquímicas que puede inducir a la depresión es la baja concentración de neurotransmisores, como la serotonina y la noradrenalina. Como se hizo referencia anteriormente, la serotonina, conocida también como la 5-*Hidroxi Triptamina* (5-HT), es una de las principales sustancias químicas sintetizadas en el cerebro encargadas de regular el estado de ánimo emocional. Es una amina biológicamente activa cuyo diagrama molecular se presenta en la figura 9. Se sintetiza a partir del triptófano, uno de los aminoácidos esenciales que no son sintetizados por el organismo, sino que se obtiene a través de la dieta diaria. Este aminoácido es usado por la glándula Pineal ubicada en el cerebro para producir a partir de él, la serotonina (Tellez, 2000).

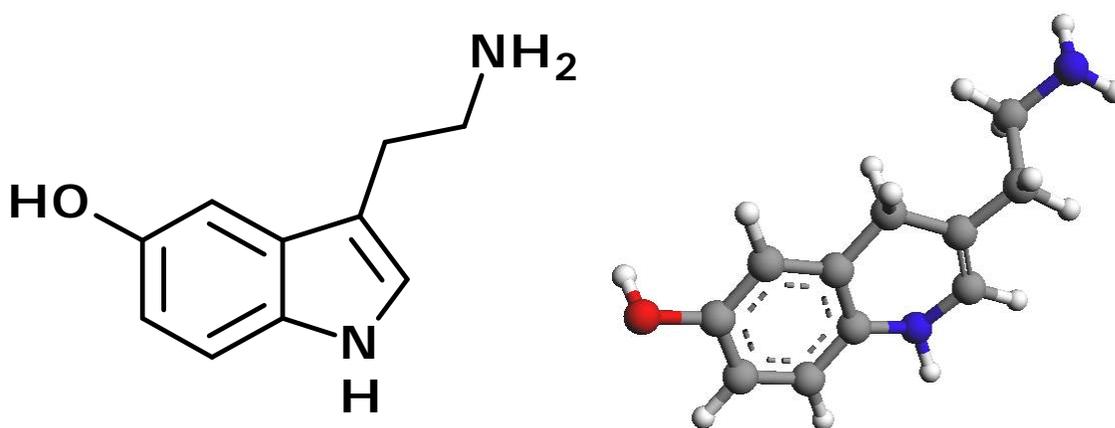


Figura 9. Diagrama molecular de la serotonina en 2D y 3D.
3-(2aminoetil)-1H-indol-5ol

Otro compuesto de gran importancia a nivel cerebral es la noradrenalina, por sus funciones tanto de neurotransmisor como de hormona. La noradrenalina presenta un grupo catecol y un grupo amino, tal como se muestra en la figura 10. El precursor de este neurotransmisor es la *L*-tirosina, la cual se produce una vez que los alimentos como las proteínas de la carne, huevos, entre otros, son procesados por el sistema digestivo (Tellez, 2000).

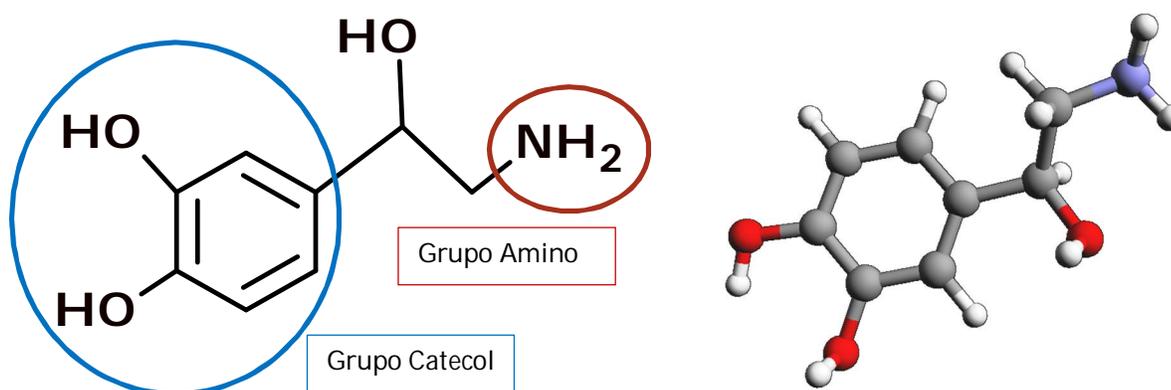


Figura 10. Diagrama molecular de la noradrenalina en 2D y 3D
4-[(1R)-2-amino-1-hidroxietil]benceno-1,2-diol

2.1.1.1 Antecedentes

Como parte de la revisión bibliográfica que se realiza inicialmente en los bancos de datos cristalográficos con el propósito de conocer los antecedentes de los estudios estructurales de la mirtazapina, se encontraron los siguientes reportes. En la publicación de Sarma y colaboradores (Sarma *et al.*, 2011) se encuentra el espectro *FT-IR* de la mirtazapina hemihidratada, cuyo gráfico se muestra en la figura 11. En el mismo se distinguen las bandas de vibración de absorción del grupo -OH del agua presente en la estructura a 3423 cm⁻¹, estiramiento asimétrico de C-H a 2963 cm⁻¹, entre otras señales características indicadas en la tabla 3.

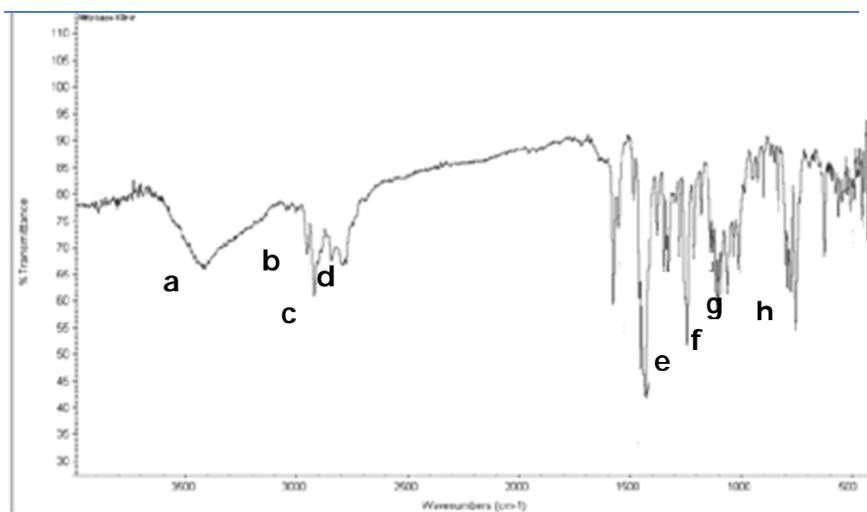


Figura 11. Espectro *FT-IR* de la mirtazapina

Tabla 3. Asignación de las bandas del espectro infrarrojo de la mirtazapina

| | Asignación (Vibración) | Enlace | Frecuencia(cm^{-1}) |
|----------|--|--------|--------------------------------|
| a | Estiramiento O-H(agua) | O-H | 3423 |
| b | Estiramiento asimétrico C-H (CH_3) | C-H | 2963 |
| c | Tensión asimétrica del metileno en el anillo de seis miembros. | C-H | 2931 |
| d | Tensión simétrica del metileno | C-H | 2855 |
| e | Tensión de la amina terciaria | C-N | 1210 |
| f | Flexión en el plano del C-H aromático, disustituido 1,2. | C-H | 1148 |
| g | Flexión en el plano del C-H aromático disustituido 1,2. | C-H | 1041-1026 |
| h | Flexión fuera del plano C-H, disustituido 1,2. | C-H | 811,6 |

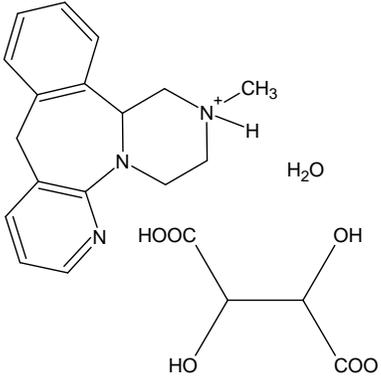
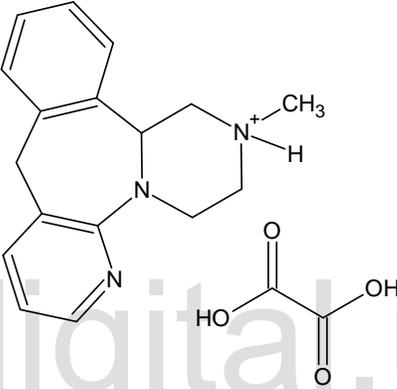
En la revisión del banco de datos *PDF-4/Organics* producido por el *ICDD (International Centre for Diffraction Data)* (Kabekkodu, 2013) sólo se encontró información sobre un sacarinato de mirtazapina, (Kabekkodu, 2013). Por otra parte, en la base de datos

Cambridge Structural Database (CSD) versión 5.35, Mayo 2014 (Allen, 2002) se localizaron diez (10) reportes que incluyen a la mirtazapina. De estos estudios se debe destacar que los reportes identificados con el código APALAF (Sarma *et al.*, 2011) y APALEJ (Sarma *et al.*, 2011) corresponden a un hidrato y un hemihidrato de mirtazapina, respectivamente. Otros reportes existentes, que también son de interés en este trabajo, son las estructuras cristalinas PUQSAJ (Sarkar *et al.*, 2015) y PUCROW (Sarkar *et al.*, 2015), dos materiales multicomponentes formados por la mirtazapina y ácidos carboxílicos (ácido tartárico y oxálico). Los estudios restantes corresponden a compuestos en los que se ha modificado químicamente la molécula de mirtazapina. En la tabla 4 se encuentran los datos cristalográficos de los reportes relevantes para este trabajo.

Tabla 4. Entradas reportadas en el CSD para la Mirtazapina

| Código | Nombre (Referencia Bibliográfica) | Diagrama Molecular | Grupo Espacial | Parámetros de Celda (Å) |
|--------|--|--------------------|-------------------------------------|---|
| APALAF | Cloruro de mirtazapina trihidratada (Sarma <i>et al.</i> , 2011) | | Cl ⁻ H ₂ O | $a=8,53(3)$ $b=13,70(4)$ $c=17,46(5)$ |
| APALEJ | Hemihidrato de mirtazapina (Sarma <i>et al.</i> , 2011) | | H ₂ O | $a=9,80(3)$ $b=17,30(5)$ $c=9,00(2)$ |

(Continuación de la tabla 4)

| | | | | |
|----------------------|--|---|--------------------------------|---|
| <p>PUQSAJ</p> | <p>Mirtazapina- ácido tartárico (Sarkar <i>et al.</i>, 2015)</p> |  | <p>$P2_12_12_1$</p> | <p>$a=7,198(4)$ $b=12,006(7)$ $c=24,904(14)$</p> |
| <p>PUCROW</p> | <p>Mirtazapina- ácido oxálico (Sarkar <i>et al.</i>, 2015)</p> |  | <p>$Pbca$</p> | <p>$a=20,062(6)$ $b=16,828(3)$ $c=21,164(5)$</p> |

2.2 Ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos constituyen una de las familias de compuestos orgánicos más versátiles por cuanto pueden participar en una gran variedad de reacciones químicas. Uno de los aspectos interesantes de los ácidos carboxílicos es la variación de la acidez con el tamaño y la naturaleza de la cadena carbonada, además del solvente y de la temperatura. Esa acidez puede variar de una manera importante dependiendo de los efectos inductivos y de resonancia de los sustituyentes en la cadena carbonada (Mehrota *et al.*, 1983).

Algunos de los ácidos carboxílicos más comunes han sido aislados de sus fuentes naturales, mientras que muchos otros son de origen sintético. Ellos pueden ser tanto

sólidos como líquidos. Los líquidos existen de forma estable generalmente a temperatura ambiente. Sin embargo, mientras más larga sea su cadena carbonada tiende a constituirse como un sólido. Por su parte, los ácidos carboxílicos en estado sólido son comúnmente analizados por técnicas de difracción de rayos x y métodos espectroscópicos. En el estado sólido pueden formar dímeros cíclicos, mientras que en solución dimerizan de forma abierta, tal como se ilustra en las figuras 12 y 13 (Mehrota *et al.*, 1983).

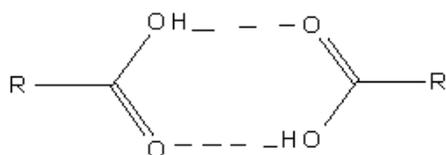


Figura 12. Dímero cíclico

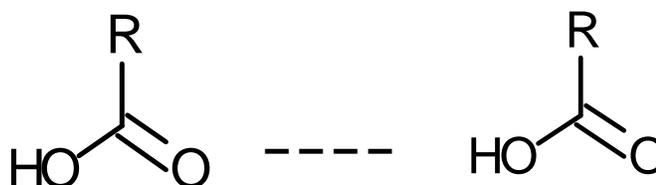


Figura 13. Dímero de cadena abierta

En una molécula pueden existir dos o más grupos ácidos (por ejemplo, ácidos dicarboxílicos). Cuando existe más de un grupo ácido en la cadena carbonada, ellos pueden formar enlaces de hidrógeno intermoleculares, por lo que el punto de fusión de estos ácidos es generalmente alto, alrededor de 100 y 140 °C, dependiendo de la longitud de la cadena carbonada. En cuanto al comportamiento cristalográfico, la mayoría de los ácidos dicarboxílicos presentan un empaquetamiento cristalino en capas paralelas que forman un ángulo de inclinación con el plano base que varía dependiendo de la longitud de la cadena carbonada (Yúfera, 1996). En la figura 14 se muestra el empaquetamiento cristalino del ácido itacónico, elaborada con la información cristalográfica de la entrada ITACON del banco de datos *CSD* (Allen, 2002).

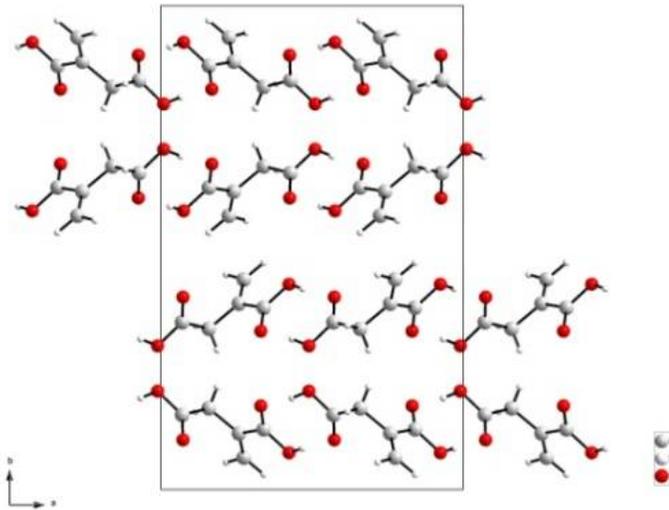


Figura 14. Empaquetamiento cristalino del ácido itacónico

2.2.1 Ácido itacónico

La destilación del ácido cítrico produce dos isómeros conocidos, el ácido itacónico (figura 15) y el citracónico (figura 16). Este último presenta un isómero *trans* llamado ácido mesacónico. Las propiedades físicas y químicas del ácido itacónico se presentan en la tabla 5 (O'Neil *et al.*, 2006). Este ácido dicarboxílico es empleado en la fabricación de plásticos ya que la presencia del doble enlace le brinda una importante actividad química en la formación de polímeros. En la formulación de pegamentos dentales es combinado con ácido acrílico y óxidos metálicos ya que tiene alta resistencia y una elevada adaptación fisiológica. También se usa en la fabricación de resinas, agentes de limpieza, herbicidas, entre otros productos (Gupta *et al.*, 2013).



Figura 15. Diagrama molecular del ácido itacónico en 2D y 3D
ácido 2-metilenbutenodioico

Tabla 5. Propiedades físicas y químicas del ácido itacónico

| Estado de agregación | Sólido |
|----------------------------|--|
| Color | Blanco |
| Fórmula molecular | C ₅ H ₆ O ₄ |
| Peso molecular (g/mol) | 130,10 |
| Temperatura de fusión (°C) | 162-163 |
| <i>pKa</i> | 3,85 |

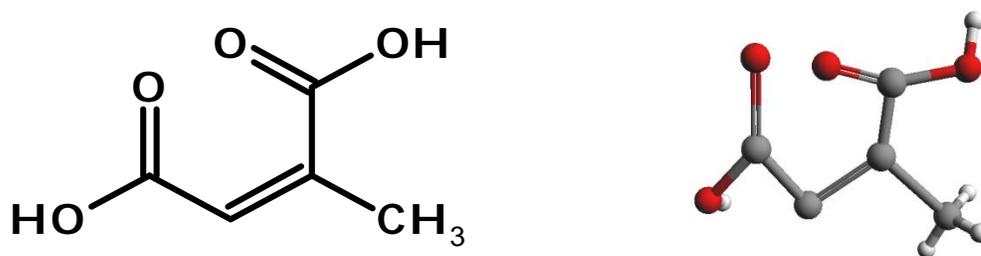


Figura 16. Diagrama molecular del ácido itacónico en 2D y 3D
ácido (2z)-2-metil-butil-2-enodioico

www.bdigital.ula.ve

2.2.1.1 Antecedentes

En la revisión bibliográfica realizada para el ácido itacónico en el banco de datos cristalográfico *CSD* (Allen, 2002) se encontró un único reporte que contiene la información que permite precisar la estructura de ese compuesto. Este reporte tiene el código ITACON (PDF 02-063-1920). Por su parte, el *PDF-4/Organics* (Kabekkodu, 2013) contiene dos entradas. Una de ellos corresponde al patrón de difracción calculado con los datos de la entrada ITACON (PDF 02-063-1920) mientras que la otra corresponde a un patrón de difracción experimental (PDF 00-038-1509).

En la Base de Datos Espectral *SBDS* (Kinugasa *et al.*, 2014) contiene el espectro *FT-IR* cuyo gráfico se muestra en la figura 17. Dicho espectro muestra, entre otras, la banda de absorción característica del grupo carbonilo a 1708 cm⁻¹, la banda de tensión del doble enlace C=C en 1629 cm⁻¹ de la cadena lateral. En la tabla 6 se recopilan todas las señales correspondientes.

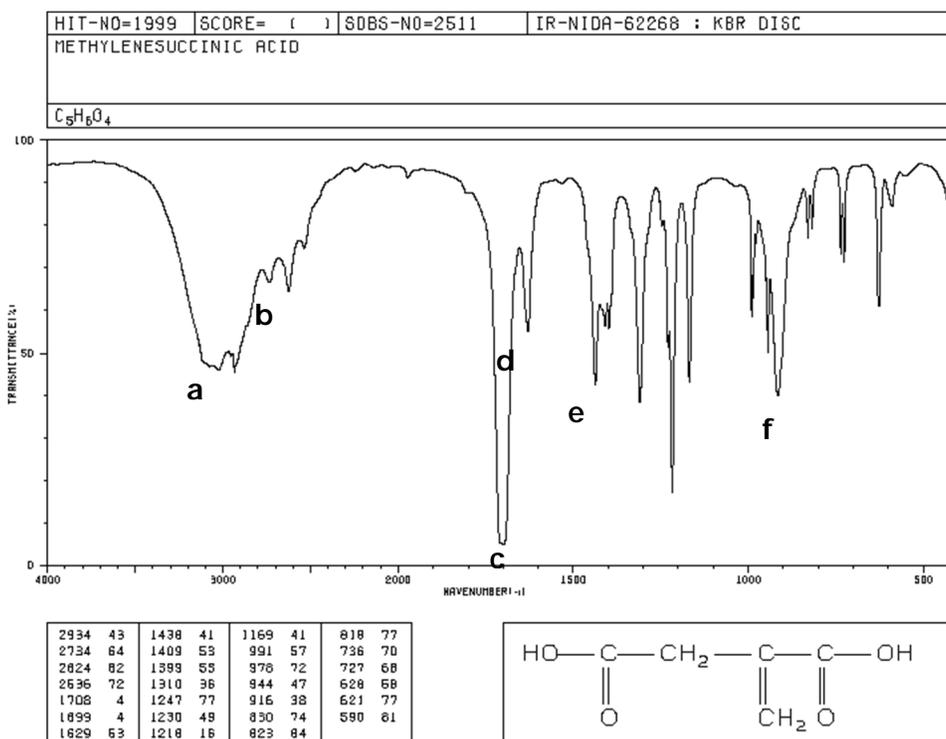


Figura 17. Espectro *FT-IR* del ácido itacónico

Tabla 6. Asignación de las Bandas del espectro infrarrojo del ácido itacónico

| | Asignación (Vibración) | Enlace | Frecuencia(cm^{-1}) |
|----------|---|--------|-------------------------|
| a | Tensión asimétrica del metilo | C-H | 2934 |
| b | Tensión OH, formando puente de H (inter o intramolecular) | OH | 2734 |
| c | Tensión C=O (alifático α , β insaturado) | C=O | 1708 |
| d | Tensión del C=C | C=C | 1629 |
| e | Vibración de tensión C-O | C-O | 1438 |
| f | Flexión fuera del plano del enlace C-H (disustituido <i>cis</i>) | C=C | 727 |

CAPÍTULO 3

MÉTODO DE CRISTALIZACIÓN Y FUNDAMENTO DE LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES

3. Introducción

La cristalización es un método comúnmente utilizado en los procesos de purificación y se emplea también con mucha frecuencia en la formación de cristales de buena calidad. Este proceso de formación de cristales puede tardar un tiempo variable, ya sean horas, días o meses. Ello depende del sistema que se esté estudiando. Una vez obtenido el sólido se evalúan sus características y en el caso de que el sólido presente naturaleza cristalina se puede proceder a realizar el análisis y la determinación estructural a través de técnicas de Difracción de Rayos X. Algunos métodos de cristalización serán descritos a continuación, así como el fundamento teórico de algunas técnicas de análisis químico.

3.1 Métodos de síntesis y cristalización

Con la finalidad de obtener el producto deseado se pueden emplear diversos procesos de síntesis. Uno de los procesos de síntesis más usados en el campo de la Química es la preparación de nuevos compuestos en solución usando rutas sintéticas a través de diferentes pasos, donde se emplean diversos solventes, reactivos, cambios de temperatura, presión, entre otras condiciones.

El favorecimiento de las reacciones en solución está vinculado con la facilidad que tienen las moléculas para moverse e interactuar con otras moléculas presentes en el medio. En este sentido, la formación de un material cristalino en solución puede verse afectada por las dificultades en la migración de los elementos a diferencias en gradientes de calentamiento o de concentración. Cuando el precipitado se forma de manera controlada, generalmente con relativa lentitud, y que además los procesos de calentamiento y de enfriamiento requeridos son bien controlados, se espera que crezcan compuestos con alto orden molecular interno denominados cristales (Contreras, 2009).

3.1.1 Evaporación lenta

El método de cristalización por evaporación lenta es de gran sencillez metodológica y ahorro energético. Requiere de la preparación de una solución, por ejemplo, metal-ligando y la posterior evaporación controlada del solvente. La obtención de los cristales puede tardar desde unos pocos minutos hasta varios meses (Contreras, 2009).

El procedimiento consiste en disolver los distintos reactivos en uno o varios solventes bajo agitación constante, preferiblemente a temperaturas superiores a la temperatura ambiente para mejorar la solubilidad. La solución que se forma se filtra y se vierte en un recipiente que luego se tapa dejando sólo unas pequeñas perforaciones para controlar la evaporación del solvente. Se espera que en el proceso se formen unos pocos núcleos que puedan crecer adecuadamente hasta formar los cristales. En la figura 18 se muestra gráficamente el procedimiento de una evaporación lenta del solvente (Contreras, 2009).

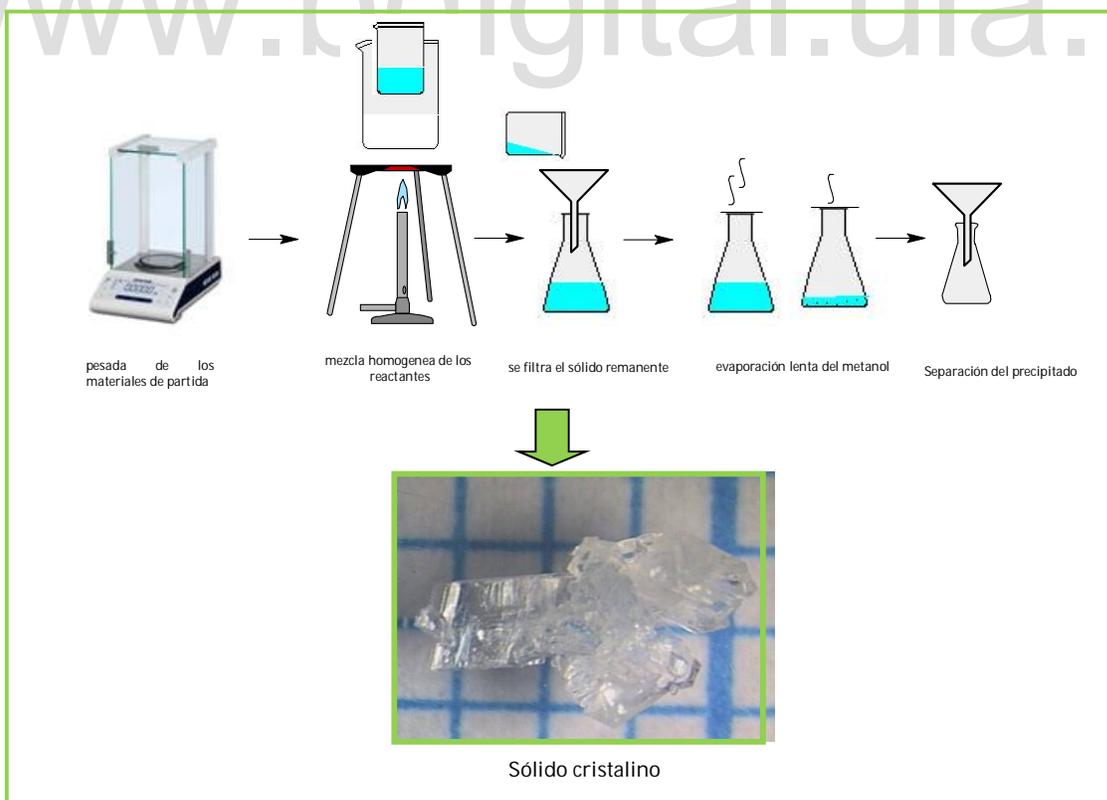


Figura 18. Procedimiento de la técnica de evaporación lenta del solvente

3.2 Técnicas de caracterización

Las dos técnicas de caracterización que se emplean en el presente trabajo, para la elucidación y determinación de la estructura de los posibles cristales multicomponentes que se formen, utilizan radiación monocromática de distintas zonas del espectro electromagnético (figura 19). Estas técnicas son la Espectroscopía Infrarroja y la Difracción de Rayos X.

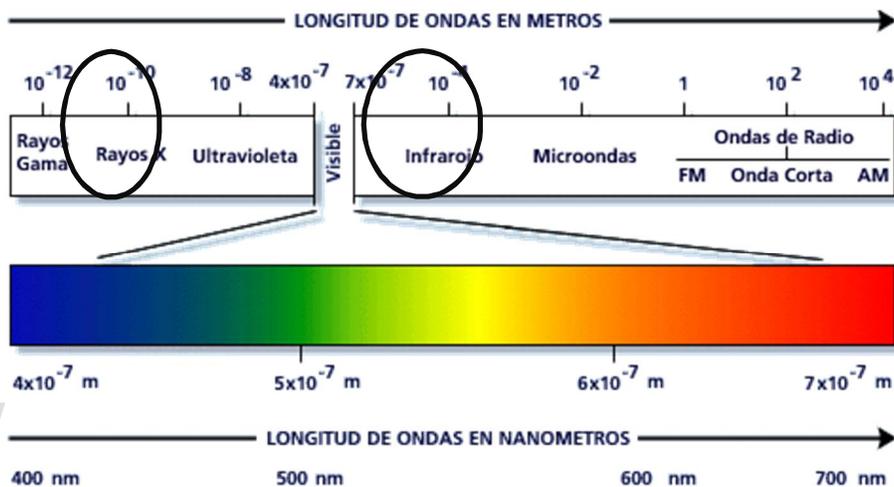


Figura 19. Espectro de ondas electromagnéticas.

Otra técnica de gran importancia en el análisis de un material cristalino que no se reporta en este trabajo, es el Análisis Térmico con el cual es posible determinar la estabilidad del compuesto al exponerse a distintas temperaturas, tanto por seguimiento de ganancia o pérdida de masa (*TGA*) como de calor (*DSC*).

3.2.1 Espectroscopía Infrarroja (*FT-IR*)

Dentro de las diversas técnicas de análisis químico se destaca por su popularidad la Espectroscopía Infrarroja. Esta técnica permite precisar la presencia o ausencia de grupos funcionales en una determinada molécula. Este análisis es posible debido a que la radiación infrarroja presenta una frecuencia de vibración similar a la frecuencia de vibración de los enlaces interatómicos en la molécula. Para que esta interacción se

manifieste se debe presentar un cambio en el momento dipolar del material bajo estudio. Esencialmente, los enlaces pueden vibrar de varias maneras y cada modo de vibración tiene asociada una frecuencia característica que se corresponde con una banda de absorción que se presenta como una vibración de tensión (simétrica y asimétrica) o como vibraciones de flexión (balanceo, tijereteo en el plano y aleteo, torsión fuera del plano) (Skoog *et al.*, 2003).

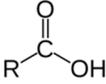
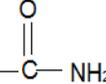
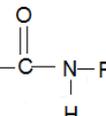
La espectroscopía de absorción en el infrarrojo está comprendida entre 12800 y 10 cm^{-1} del espectro de ondas electromagnéticas, que corresponde a longitudes de onda de 0,78 a 1000 μm . Debido al amplio rango que abarca este espectro, por conveniencia se ha dividido en tres regiones denominadas cercano, medio y lejano; en la tabla 7 están recopilados los datos correspondientes a cada uno de estas regiones (Skoog *et al.*, 2003).

Tabla 7. Regiones del espectro infrarrojo

| Región | Intervalo de longitud de onda, λ (μm) | Intervalo de número de onda (cm^{-1}) | Intervalo de frecuencia ν (Hz) |
|---------|--|--|---|
| Cercano | 0,78-2,5 | 12800-4000 | $3,8 \times 10^{14}$ - $1,2 \times 10^{14}$ |
| Medio | 2,5-50 | 4000-200 | $1,2 \times 10^{14}$ - $6,0 \times 10^{12}$ |
| Lejano | 50-1000 | 200-10 | $6,0 \times 10^{12}$ - $3,0 \times 10^{11}$ |

La región más utilizada se encuentra en el intervalo de 4000 a 670 cm^{-1} , denominada región media del espectro infrarrojo. Las señales de las longitudes de ondas características de los distintos grupos funcionales se ordenan en tablas (tabla 8) (Skoog *et al.*, 2003). Ellas facilitan la identificación de los grupos presentes en el compuesto que se desea caracterizar.

Tabla 8. Señales características para algunos grupos funcionales

| Grupo funcional | Asignación | Banda (cm ⁻¹) | Tipo de vibración |
|--|------------|---------------------------|--------------------|
| Alcanos | | | |
| -CH ₃ | C-H | 2962 | Tensión asimétrica |
| | | 2872 | Tensión simétrica |
| | | 1470-1430 | Deformación |
| | | 1380-1130 | Deformación |
| -CH ₂ - | C-H | ~ 2930 | Tensión asimétrica |
| | | ~ 2853 | Tensión simétrica |
| Ácidos carboxílicos | | | |
|  | O-H | 3550-3500 | Tensión |
| | C=O | 1800-1740 | Tensión |
| | C-O | 1440-1210 | Tensión |
| | | 960-880 | Flexión |
| Amidas | | | |
| Primarias  | N-H | 3540-3480 | Tensión asimétrica |
| | | 2780-2400 | Tensión simétrica |
| | C=O | 1650-1580 | Flexión |
| | | 1690-1640 | Tensión |
| Secundarias  | N-H | 1090-1070 | Tensión |
| | | 3400-3300 | Tensión |
| | C=O | ~1500 | Flexión |
| | | 1680-1550 | Tensión |
| N-C | 1190-1130 | Tensión | |

En un espectro *FT-IR*, la aparición y/o desaparición de bandas asociadas a determinados grupos funcionales permite establecer si en una dada síntesis se obtuvo el compuesto deseado. En base a la comparación de los espectros *FT-IR* de los reactantes con los espectros *FT-IR* del producto se puede evaluar si efectivamente se formó dicho producto. En el caso particular de los cristales multicomponentes con ácidos carboxílicos se puede estudiar si efectivamente se formó algún material de interés. En los casos donde se analicen compuestos de coordinación, la caracterización de los modos de tensión metal-ligando puede resultar difícil porque estas interacciones aparecen normalmente en la región del *IR* lejano, en el intervalo de 100 a 400 cm⁻¹, y suelen estar solapadas con otras bandas (Skoog *et al.*, 2003).

El equipo utilizado para el registro y procesamiento del espectro infrarrojo de un dado material es el Espectrofotómetro de Infrarrojo con Transformada de Fourier (*FT-IR*). Los espectros *FT-IR* tanto de los materiales de partida como de los productos obtenidos se registraron en pastillas de KBr usando el Espectrofotómetro *Perkin Elmer RX1* (figura 20) del Laboratorio de Docencia en Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Los Andes.



Figura 20. Espectrofotómetro Infrarrojo (*FT-IR*) *Perkin Elmer RX1* del Laboratorio de Docencia en Química Orgánica (ULA)

3.2.2 Difracción de Rayos X

Al hacer incidir un haz de rayos X sobre un material cristalino se produce el fenómeno de difracción ya que la longitud de onda de dichos rayos es del orden de la distancia regular y periódica que existen entre los planos atómicos de los materiales cristalinos (figura 21). La experiencia mediante la cual se puso en evidencia este fenómeno fue ideada por el físico alemán Max von Laue en 1912. La interpretación de la difracción de rayos X por cristales más comúnmente utilizada fue desarrollada por el físico británico William Lawrence Bragg en 1913, quien junto a su padre, William Henry Bragg, realizó los primeros estudios estructurales de materiales usando difracción de rayos X (Giacovazzo *et al.*, 2011).

Los Bragg observaron que sólo se producen interferencias constructivas cuando la diferencia de fase entre la radiación emitida por los electrones de los átomos que se encuentran en diferentes planos del cristal es un número entero de la longitud de onda de los rayos X utilizados. Esta relación se conoce como la Ley de Bragg (Giacovazzo *et al.*, 2011).

$$n\lambda = 2d \sin\theta$$

n : número entero.

λ : longitud de onda de los rayos X.

d : distancia entre los planos de la red cristalina.

θ : ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión.

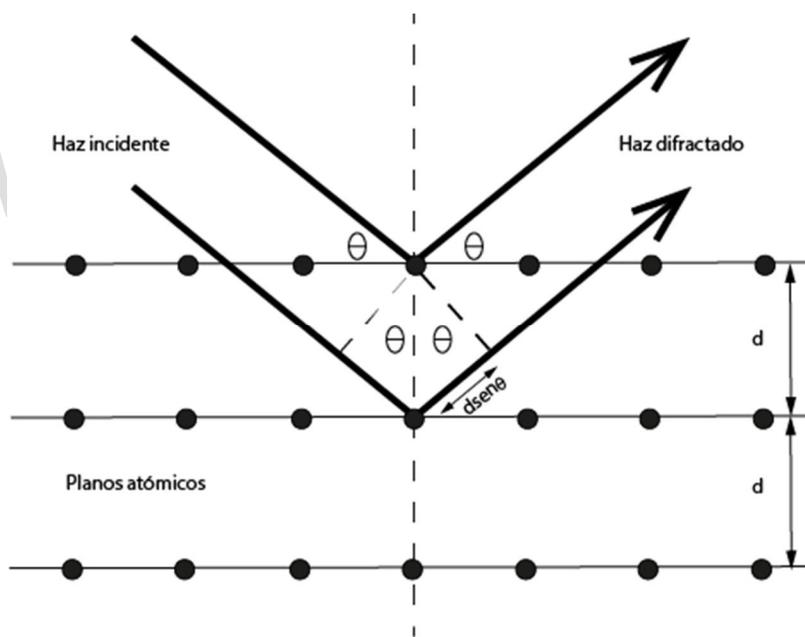


Figura 21. Fenómeno de difracción y visualización de la Ley de Bragg

La difracción por un cristal genera un conjunto de reflexiones asociados con planos de dicho cristal que tienen una dirección definida con intensidades particulares que dependen del tipo de átomos y de su disposición respecto a cada plano. El procesamiento de los datos difractométricos es bastante complejo. Por esa razón se realiza en

computadoras mediante programas especialmente elaborados para tal fin (Giacovazzo, *et al.*, 2011).

Para facilitar la interpretación del fenómeno de difracción se define la denominada *red recíproca*, que está asociada con la red cristalina (o directa) que conforma la disposición regular y periódica de los átomos del material que se estudia. La red cristalina está definida por los vectores **a**, **b** y **c** que definen la celda unidad en la que cristaliza el material. Por otra parte, los vectores **a***, **b*** y **c*** definen la red recíproca. Estos vectores surgen como el producto vectorial de los vectores correspondientes de la red directa como:

$$\mathbf{a}^* = \mathbf{b} \times \mathbf{c}$$

$$\mathbf{b}^* = \mathbf{c} \times \mathbf{a}$$

$$\mathbf{c}^* = \mathbf{a} \times \mathbf{b}$$

Este concepto fue introducido en 1913 por P. P. Ewald (Giacovazzo *et al.*, 2011). En la figura 22 se muestra la relación entre la red directa y la recíproca de una celda triclinica.

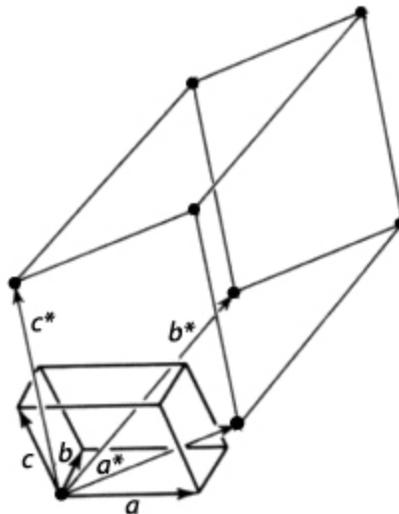


Figura 22. Relación entre la red directa (formada por los vectores **a**, **b** y **c**) y su red recíproca (formada por los vectores **a***, **b*** y **c***).

En un experimento de difracción de rayos X se puede medir la posición y las intensidades de los máximos de difracción producidos por un cristal. Sin embargo, las diferencias de fases de las ondas difractadas por cualquier plano respecto a un plano que pase por el origen no se pueden medir. Ello debido a que no todas las ondas salen al mismo tiempo de los planos que las difractan y la diferencia en tiempo entre los haces difractados es muy pequeña para ser medible. Esta limitación constituye el denominado *Problema de las Fases*, por lo que no se puede calcular directamente el valor de la densidad electrónica ($\delta(x,y,z)$) dentro de la celda unidad (Delgado *et al.*, 2013).

Algunos materiales no muestran regularidad y periodicidad en la disposición de sus átomos como lo hacen los materiales cristalinos. En esos materiales la disposición de sus átomos no guarda un orden. En otras palabras, sus átomos están desordenados. A estos materiales se les llama *materiales amorfos*. Ellos no generan patrones de difracción con máximos definidos (Delgado *et al.*, 2013).

Si por el contrario, los cristales obtenidos son de buena calidad y son de tamaño adecuado, el cual oscila entre 0,2-0,5 mm, pueden ser analizados por la técnica de difracción de rayos X de monocristal o cristal único. Esta técnica permite la determinación estructural del material por métodos bien establecidos. Aunque en algunos casos el material de interés no se presenta como un cristal único de tamaño adecuado sino como agregados de miles o millones de cristalitas muy pequeños. En la difracción de estos agregados no se observan máximos discretos sino conos de difracción que resultan de la superposición de miles o millones de haces difractados provenientes de los miles o millones de cristales muy pequeños. El registro de los datos de difracción cuando se tiene un cristal único (o monocristal) se realiza con un equipo llamado Difractómetro de cristal único mientras que al equipo en el que se realiza el registro de los datos producidos por un agregados de cristales muy pequeños se le llama Difractómetro de muestra policristalinas (o de Polvo) (Delgado *et al.*, 2013).

3.2.2.1 Difracción de Rayos X de muestras policristalinas

Esta técnica fue introducida de forma independiente por los físicos europeos Peter Debye y Paul Scherrer, y por el físico norteamericano Alfred Hull, en 1917. Consiste en hacer incidir un haz monocromático de rayos X sobre una muestra constituida por un material policristalino, orientado al azar. La difracción surge al cumplirse la Ley de Bragg para cada uno de los miles o millones cristales que forman la muestra. En la figura 23 se presenta el Difractómetro de Polvo *Siemens D5005* del Laboratorio de Cristalografía, y en la figura 24 se observa el Difractómetro de Polvo *BRUKER D8 ADVANCE* el cual utiliza un tubo de rayos X de cobre, empleado para el registro de los datos de difracción de polvo. La disposición aleatoria de los cristales en la muestra es tal que los haces difractados forman un cono con una apertura angular específica de 2θ . El patrón de polvo obtenido se muestra en un gráfico de intensidad de la difracción registrado versus el ángulo de difracción, 2θ . En dicho gráfico se observa una serie de picos producto de la difracción de los microcristales. Cabe destacar que cada patrón de polvo es propio o característico de un determinado material. Representa una especie de huella dactilar del material (Giacovazzo *et al.*, 2011).

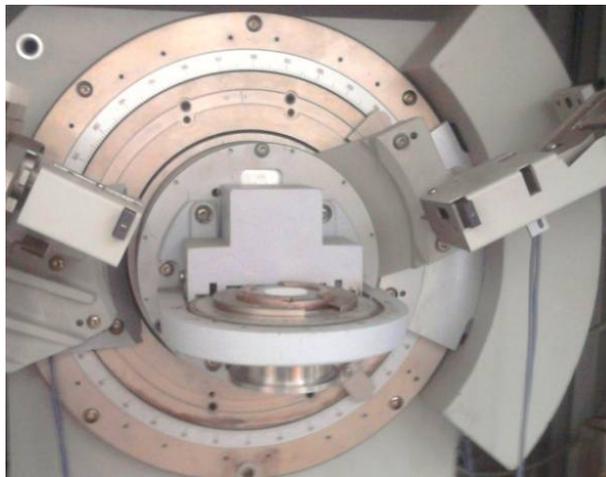


Figura 23. Goniómetro del Difractómetro de Polvo *Siemens D5005* del Laboratorio de Cristalografía.

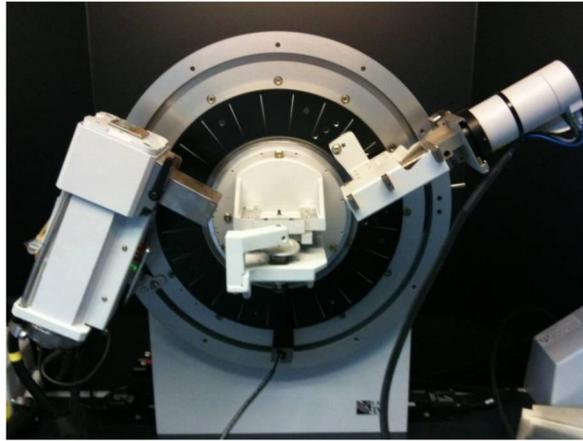


Figura 24. Difractómetro *BRUKER D8 ADVANCE* del Laboratorio de Difracción de Rayos X, de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

En la figura 25 se muestra el patrón de difracción de un material farmacéutico en el cual se puede observar la agudeza de los picos. Esto indica que el material es cristalino. La visualización del patrón se puede realizar con programas de computación. Uno de los más populares es el programa WinPlot del paquete *FullProf* (Rodríguez, 1990). Por otra parte, en la figura 26 se muestra el patrón de difracción de un material farmacéutico amorfo. La información contenida en un patrón de difracción se resume en la tabla 9 (Giacovazzo *et al.*, 2011).

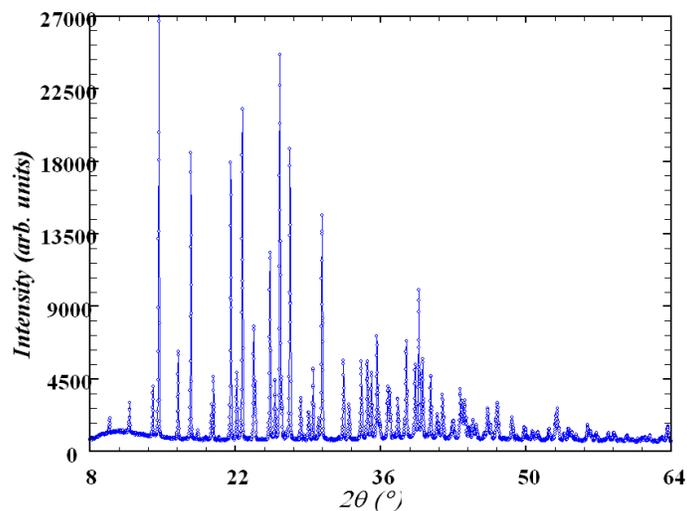


Figura 25. Patrón de difracción de un material farmacéutico cristalino.

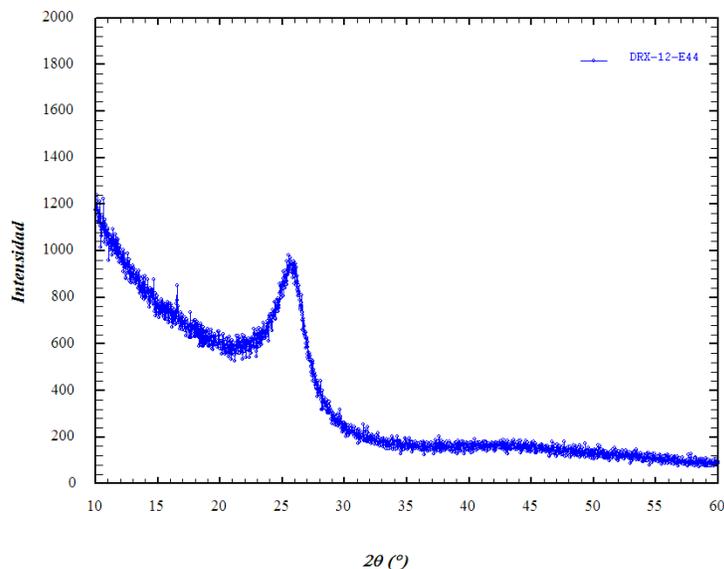


Figura 26. Patrón de difracción de un material farmacéutico amorfo

Tabla 9. Aspectos de un patrón de difracción y la información que aporta su interpretación

| Característica de los máximos | Información que aporta |
|-------------------------------|---|
| Posición | Tamaño y forma de la celda unidad |
| Intensidad | Naturaleza de los átomos y su arreglo dentro de la celda unidad. Suministra información sobre la concentración de las distintas fases presentes. Orientación preferida de los microcristales en la muestra. |
| Forma | Microestructura. Tamaño de los cristalitas (<i>Dominios cristalinos</i>), tensiones de la red, deformaciones, defectos, etc. |
| Radiación de fondo | Naturaleza amorfa, grado de cristalinidad |

Como se mencionó anteriormente, el patrón de difracción constituye una especie de huella dactilar de cada material cristalino. Para la identificación de un determinado compuesto (o los compuestos) presente en un muestra policristalina, el patrón registrado para dicha muestra se compara con los patrones reportados en el Banco de Datos *PDF-4/Organics* del *International Centre for Diffraction Data (ICDD)* (Kabekkodu, 2013). La comparación consiste en superponer, mediante un proceso computacional de “búsqueda/superposición”, el patrón de polvo obtenido con los

patrones que están registrados en el banco de datos. Los diferentes difractómetros poseen programas de este tipo que permiten realizar esa búsqueda. Se deben asignar todos los picos registrados a uno o más compuestos para poder afirmar que la identificación se ha realizado debidamente. Si no se encuentra algún reporte en el banco de datos que contiene los picos registrados la muestra en estudio pudiera ser un nuevo material (Delgado *et al.*, 2013). Si fuese el caso, se debe proceder a determinar entre otros aspectos la forma y tamaño de la celda unidad, esto es, los parámetros de la celda en la que cristaliza el material bajo estudio. Este proceso se conoce comúnmente como *indexado del patrón*. En este proceso se determinan los parámetros de la celda unidad junto a los índices de Miller, *hkl*, asociados a cada reflexión. Para ello se selecciona la mejor celda en virtud de las figuras de mérito, mientras más altos sean estos valores mejor es la superposición de las posiciones de Bragg del patrón calculado con el patrón experimental. Luego se determina el grupo espacial en función de las reflexiones presentes para así conocer la simetría del arreglo estructural (Delgado *et al.*, 2013).

En los últimos años se han desarrollado poderosas herramientas que hacen posible la determinación de la estructura de un material cristalino a partir de sus datos de difracción de rayos X de polvo (Müller *et al.*, 2006). Antes del proceso de determinación se debe realizar el llamado ajuste Le Bail. Este es un procedimiento donde se simula el patrón de polvo experimental en base a la contribución del equipo y de la muestra sin tomar en cuenta el modelo estructural. Se ajusta la radiación de fondo, los parámetros de celda, el cero del equipo, y otras contribuciones del equipo, entre otros aspectos, hasta lograr el mejor ajuste con el patrón de difracción registrado (Delgado *et al.*, 2013).

El ajuste de Le Bail permite extraer el valor de las intensidades de cada reflexión con las cuales se procede a determinar la estructura. Con los valores de las intensidades obtenidas se puede utilizar los programas de determinación de estructuras que se utilizan en las técnicas de cristal único. Recientemente se han implementado otras metodologías, como el llamado "recosido simulado" que emplea el diagrama molecular del compuesto orgánico cuya estructura cristalina se desea determinar. En este método se evalúan muchísimas configuraciones de dicha molécula dentro de la celda unidad, se calcula el patrón de polvo de cada configuración que se compara con el patrón

experimental hasta obtener la mejor coincidencia posible entre ambos patrones. En cada uno de estos pasos se calcula el valor del $R_w(F^2)$. Este parámetro indica qué tan bueno es el ajuste del patrón calculado con el registrado. Finalmente, una vez que se ha identificado un buen modelo, se realiza un refinamiento Rietveld que consiste en hacer el ajuste punto a punto del patrón de difracción registrado usando el modelo que representa la estructura del material en estudio. En la tabla 10 se presentan los programas que comúnmente se utilizan en el proceso de caracterización estructural de un material usando técnicas de difracción de polvo (Delgado *et al.*, 2013).

Tabla 10. Algunos de los programas cristalográficos utilizados en la determinación de la estructura de un material cristalino por difracción de polvo.

| Programa | Utilidad |
|---------------------------|--|
| <i>DicVol-06/FullProf</i> | Indexado (parámetro de celda, índices de Miller) |
| <i>FullProf</i> | Método de Le Bail (ajuste preliminar de los parámetros cristalográficos) |
| <i>NBS-AIDS*83</i> | Análisis del patrón a través de mínimos cuadrados |
| <i>Expo 2014</i> | Determinación del grupo espacial (Simetría de la celda). |
| <i>DAjust/Talp</i> | |
| <i>Fox</i> | Determinación estructural (Asignación de las posiciones x,y,z de cada átomo). |
| <i>Dash</i> | |
| <i>GSAS-II</i> | Refinamiento Rietveld (Ajuste por mínimos cuadrados de los parámetros cristalográficos). |
| <i>FullProf</i> | |
| <i>Platon</i> | Análisis Estructural y Representación Gráfica |
| <i>Diamond</i> | |

CAPÍTULO 4

PROPUESTA Y PLAN DE TRABAJO

4. Planteamiento del problema

Estudiar posibles nuevas formas estructurales de la mirtazapina, un fármaco usado comúnmente como antidepresivo, y preparar un material multicomponente producto de la asociación de la mirtazapina con el ácido itacónico, un ácido carboxílico de interés farmacológico.

La mirtazapina posee tres átomos de nitrógeno a través de los cuales es posible su coordinación con los hidrógenos ácidos de ácidos carboxílicos como el ácido itacónico. Además, pudiera ser posible obtener un polimorfo, recrystalizando el mencionado fármaco en un solvente adecuado.

4.1 Hipótesis

La mirtazapina, por contener átomos de nitrógeno en su estructura molecular, pudiera conformar distintas estructuras cristalinas (polimorfos) y formar compuestos de coordinación con los hidrógenos ácidos del ácido itacónico.

4.2. Objetivos

4.2.1 Objetivo general

Preparar posibles polimorfos de la mirtazapina utilizando distintos solventes, y cristales multicomponentes de dicho fármaco con el ácido itacónico.

4.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los materiales de partida y los productos obtenidos mediante Espectroscopía Infrarroja (*FT-IR*) y Difracción de Rayos X (tanto de polvo como de cristal único).
- Preparar posibles polimorfos de la mirtazapina en varios solventes.
- Preparar cristales multicomponentes de mirtazapina con el ácido itacónico.
- Determinar la estructura de los productos obtenidos usando técnicas de difracción de rayos X de cristal único o de muestras policristalinas.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO 5

CARACTERIZACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA (MIRTAZAPINA, ÁCIDO ITACÓNICO)

5. Introducción

En una etapa preliminar, cada uno de los materiales de partida se analizan mediante las técnicas de Espectroscopía Infrarroja (*FT-IR*) y Difracción de Rayos X, a fin de tener un registro de los datos y comparar cualitativamente los mismos con el producto obtenido. De esta manera se corrobora si hubo reacción o si queda alguno de los reactantes sin reaccionar. Los registros obtenidos para cada reactante se analizan adecuadamente por separados.

En los siguientes capítulos se presenta el análisis de los resultados de los estudios realizados a la mirtazapina, ácido itacónico, posible polimorfo de mirtazapina y cristal multicomponente mirtazapina-ácido itacónico.

5.1 Estudio estructural de la mirtazapina

5.1.1 Análisis de la mirtazapina

La materia prima de mirtazapina usada en el presente estudio fue donada por Laboratorio Valmorca. Entre las propiedades fisicoquímicas reportadas para este fármaco se puede destacar el hecho que es un polvo de color blanco, inodoro, soluble en distintos solventes, entre ellos el metanol (Sarma *et al.*, 2011).

5.1.1.1 Análisis por Espectroscopía Infrarroja *FT-IR* de la materia prima mirtazapina

El registro del espectro infrarrojo de la mirtazapina se realizó en pastillas de KBr en el Espectrofotómetro *Perkin Elmer RX1* del Laboratorio de Química Orgánica de Docencia del Departamento de Química. En la figura 27 se presenta el espectro *FT-IR* registrado.

Dicho espectro muestra claramente los grupos funcionales que forman la estructura química de la mirtazapina y la presencia de agua en la muestra analizada. En la tabla 11 se presentan las asignaciones asociadas con las absorciones de cada grupo funcional presente en la molécula de mirtazapina, junto a la asignación asociada con la presencia de agua.

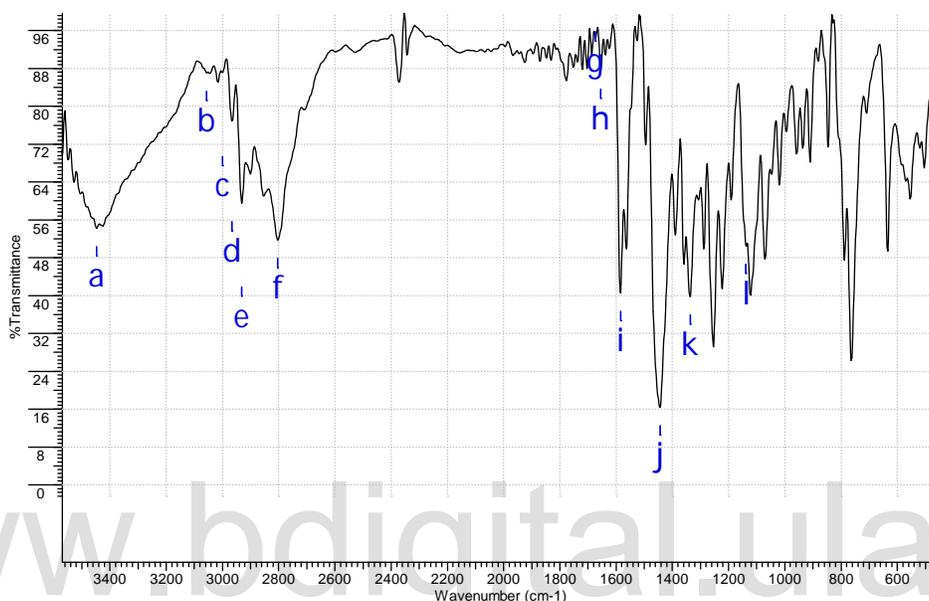


Figura 27. Espectro *FT-IR* registrado para la materia prima mirtazapina.

Tabla 11. Bandas características en el Espectro *FT-IR* de la materia prima mirtazapina

| Banda | Asignación (Vibración) | Enlace | Frecuencia (cm ⁻¹) |
|-------|---------------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| A | Tensión | O-H | 3448 |
| B | Tensión asimétrica del metileno | C _{sp2} -H | 3056 |
| C | Tensión asimétrica del metilo | C-H ₃ | 3000 |
| D | Tensión simétrica del metileno | C _{sp2} -H | 2966 |
| E | Tensión asimétrica del metileno | C-H | 2932 |
| F | Tensión del metino | C-H | 2804 |
| G | Tensión C=C disustituido <i>trans</i> | C=C | 1674 |
| H | Tensión C=C disustituido <i>cis</i> | C=C | 1654 |
| I | Tensión C=C | C=C | 1584 |
| J | Flexión asimétrica del metilo | C-H | 1444 |
| K | Tensión C-N | C-N | 1336 |
| L | Deformación de balanceo del metilo | C-H | 1138 |

El registro del espectro *FT-IR* de la materia prima mirtazapina muestra que en el compuesto efectivamente hay presencia de agua indicada por la banda de tensión O-H a 3448 cm^{-1} , también se hacen presentes las bandas características del $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ a 3056 cm^{-1} y $\text{C}=\text{C}$ a 1674 y 1654 cm^{-1} para las posiciones *trans* y *cis* respectivamente, perteneciente a los anillos aromáticos. Se observan también la señal de la amina terciaria correspondiente al enlace C-N con un desplazamiento de 1336 cm^{-1} en el indicado espectro *FT-IR*.

5.1.1.2 Análisis por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas de la materia prima mirtazapina

El registro del patrón de difracción de la materia prima mirtazapina se realizó en el Difractómetro Phillips del Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes, donde se obtuvo el patrón de difracción mostrado en la figura 28. Sin embargo, con la finalidad de obtener un mejor patrón se realizó un segundo registro de datos en el difractómetro *BRUKER D8 ADVANCE* del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander, Colombia. El patrón de polvo obtenido se presenta en la figura 29. En este último gráfico se presenta un pequeño problema de orientación preferida, indicado por la fuerte intensidad del primer máximo de difracción ubicado en el plano *hkl* (0 0 1) en comparación al resto de los máximos. Sin embargo los mejores resultados se obtuvieron al indexar los datos obtenidos con el difractómetro *BRUKER D8 ADVANCE*. En adelante los datos concernientes a la mirtazapina serán evaluados desde el análisis de estos datos.

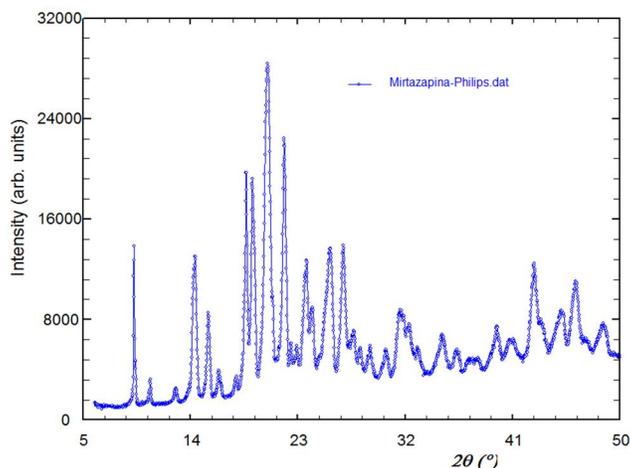


Figura 28. Patrón de Difracción de polvo de la materia prima mirtazapina registrado en el Difractómetro Phillips del Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes.

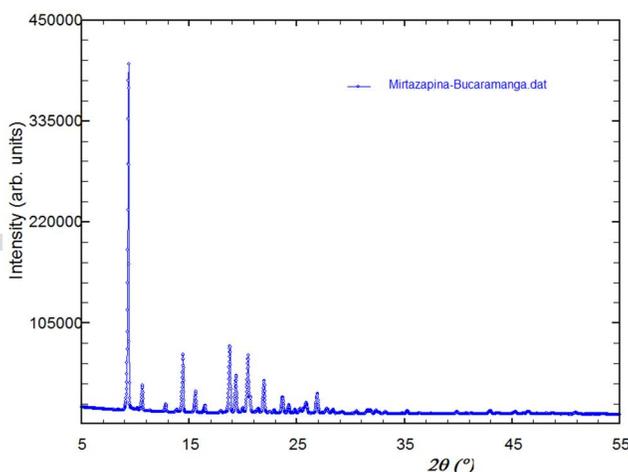


Figura 29. Patrón de polvo de la materia prima mirtazapina registrado en el Difractómetro *BRUKER D8 ADVANCE* de la Universidad Industrial de Santander, Colombia.

El patrón registrado en Colombia fue indexado con el programa *DicVol-06* (Boultif *et al.*, 2004) del paquete de programa cristalográfico *FullProf* (Rodríguez, 1990). El análisis del patrón de difracción se realizó con el programa *NBS-AIDS*83* (Mighell *et al.*, 1981). A través de este proceso se determinan los parámetros de la celda unidad junto a los índices de Miller de cada máximo de difracción del patrón. De esta manera se determinó que la mirtazapina materia prima cristaliza en una celda monoclinica con parámetros de celda $a=9,0250(3)$ Å, $b=17,3347(4)$ Å, $c=9,8213(1)$ Å, $\beta = 123, 73(2)^\circ$, y volumen

$V=1476, 3000(3) \text{ \AA}^3$. Los parámetros obtenidos son muy similares al reporte realizado por Sarma (Sarma *et al.*, 2011). En la tabla 12 y 13 se muestran los parámetros relacionados con el indexado con el programa *NBS-AIDS*83* (Mighell *et al.*, 1981), el cual contiene las 77 líneas registradas.

Tabla 12. Parámetros cristalográficos obtenidos usando *NBS-AIDS*83* para la Mirtazapina materia prima

| Simetría | Monoclínica |
|-------------------|--------------------|
| $a(\text{Å})$ | 9,0166(2) |
| $b(\text{Å})$ | 17,3197(4) |
| $c(\text{Å})$ | 9,8094(1) |
| $\beta(^{\circ})$ | 106,06 (2) |
| $V(\text{Å}^3)$ | 1472,0020(3) |
| No de líneas | 77 |
| M_{20} | 46,6 |
| F_{20} | 80,8 (0,0060 , 34) |

Tabla 13. Resultados del Análisis del patrón de difracción de polvo de la materia prima de mirtazapina realizado con el programa *NBS-AIDS*83*

| No | $2\theta_{\text{obs}}(^{\circ})$ | $d_{\text{obs}}(\text{Å})$ | I_{obs}/I_0 | h | K | l | $2\theta_{\text{calc}}(^{\circ})$ | $d_{\text{calc}}(\text{Å})$ | $\Delta(2\theta)$ |
|----|----------------------------------|----------------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| 1 | 9,387 | 9,4139 | 1000 | 0 | 0 | 1 | 9,372 | 9,4286 | -0,015 |
| 2 | 10,212 | 8,6552 | 145 | 0 | 2 | 0 | 10,207 | 8,6597 | -0,005 |
| 3 | 10,682 | 8,2754 | 292 | 0 | 1 | 1 | 10,675 | 8,2810 | -0,007 |
| 4 | 11,413 | 7,7470 | 117 | -1 | 1 | 0 | 11,409 | 7,7495 | -0,004 |
| 5 | 12,864 | 6,8762 | 179 | -1 | 1 | 1 | 12,859 | 6,8791 | -0,005 |
| 6 | 13,879 | 6,3755 | 125 | 0 | 2 | 1 | 13,874 | 6,3779 | -0,005 |
| 7 | 14,452 | 6,1240 | 418 | -1 | 2 | 0 | 14,449 | 6,1253 | -0,003 |
| 8 | 15,629 | 5,6654 | 259 | -1 | 2 | 1 | 15,623 | 5,6675 | -0,006 |
| 9 | 16,499 | 5,3685 | 168 | 1 | 1 | 1 | 16,492 | 5,3707 | -0,007 |
| 10 | 18,006 | 4,9225 | 114 | 0 | 3 | 1 | 18,002 | 4,9235 | -0,004 |
| 11 | 18,809 | 4,7141 | 444 | 0 | 0 | 2 | 18,808 | 4,7143 | -0,001 |
| 12 | 19,391 | 4,5739 | 336 | -1 | 3 | 1 | 19,391 | 4,5738 | 0,000 |
| 13 | 20,028 | 4,4298 | 142 | -2 | 0 | 1 | 20,033 | 4,4288 | 0,005 |
| 14 | 20,495 | 4,3299 | 415 | 0 | 4 | 0 | 20,495 | 4,3299 | 0,000 |
| 15 | 20,672 | 4,2933 | 230 | -2 | 1 | 1 | 20,684 | 4,2908 | 0,012 |
| 16 | 21,134 | 4,2004 | 101 | 2 | 1 | 0 | 21,120 | 4,2031 | -0,014 |
| 17 | 21,439 | 4,1414 | 141 | 0 | 2 | 2 | 21,444 | 4,1405 | 0,005 |

(Continuación de la tabla 13)

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|-----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 18 | 21,996 | 4,0377 | 314 | 1 | 3 | 1 | 21,996 | 4,0377 | 0,000 |
| 19 | 22,534 | 3,9425 | 104 | -2 | 2 | 1 | 22,531 | 3,9431 | -0,003 |
| 20 | 22,937 | 3,8742 | 118 | -2 | 2 | 0 | 22,934 | 3,8747 | -0,003 |
| 21 | 23,718 | 3,7483 | 229 | -2 | 0 | 2 | 23,721 | 3,7479 | 0,003 |
| 22 | 24,292 | 3,6611 | 170 | -2 | 1 | 2 | 24,278 | 3,6631 | -0,014 |
| 23 | 24,859 | 3,5788 | 125 | 2 | 0 | 1 | 24,856 | 3,5792 | -0,003 |
| 24 | 25,369 | 3,5080 | 139 | 2 | 1 | 1 | 25,390 | 3,5052 | 0,021 |
| 25 | 25,902 | 3,4370 | 190 | 1 | 4 | 1 | 25,906 | 3,4365 | 0,004 |
| 26 | 26,934 | 3,3076 | 248 | 2 | 2 | 1 | 26,932 | 3,3078 | -0,002 |
| 27 | 27,398 | 3,2527 | 86 | 0 | 5 | 1 | 27,409 | 3,2514 | 0,011 |
| 28 | 27,849 | 3,2010 | 139 | -1 | 1 | 3 | 27,847 | 3,2012 | -0,002 |
| 29 | 28,382 | 3,1421 | 126 | 0 | 0 | 3 | 28,375 | 3,1429 | -0,007 |
| 30 | 28,838 | 3,0934 | 84 | 0 | 1 | 3 | 28,848 | 3,0924 | 0,010 |
| 31 | 29,274 | 3,0483 | 95 | -1 | 2 | 3 | 29,270 | 3,0488 | -0,004 |
| 32 | 30,188 | 2,9581 | 73 | -3 | 1 | 1 | 30,169 | 2,9600 | -0,019 |
| 33 | 30,588 | 2,9203 | 111 | -2 | 1 | 3 | 30,585 | 2,9206 | -0,003 |
| 34 | 31,643 | 2,8253 | 125 | 2 | 0 | 2 | 31,652 | 2,8246 | 0,009 |
| 35 | 31,897 | 2,8034 | 123 | -2 | 2 | 3 | 31,896 | 2,8035 | -0,001 |
| 36 | 32,413 | 2,7599 | 121 | 0 | 6 | 1 | 32,411 | 2,7601 | -0,002 |
| 37 | 33,241 | 2,6931 | 98 | -1 | 6 | 1 | 33,232 | 2,6937 | -0,009 |
| 38 | 33,987 | 2,6356 | 64 | -2 | 3 | 3 | 33,980 | 2,6361 | -0,007 |
| 39 | 34,485 | 2,5987 | 67 | 1 | 2 | 3 | 34,500 | 2,5976 | 0,015 |
| 40 | 34,867 | 2,5711 | 73 | 1 | 6 | 1 | 34,876 | 2,5704 | 0,009 |
| 41 | 35,287 | 2,5415 | 110 | 3 | 1 | 1 | 35,279 | 2,5421 | -0,008 |
| 42 | 36,441 | 2,4636 | 84 | 3 | 2 | 1 | 36,439 | 2,4637 | -0,002 |
| 43 | 36,695 | 2,4471 | 64 | -2 | 4 | 3 | 36,723 | 2,4453 | 0,028 |
| 44 | 37,463 | 2,3987 | 69 | -3 | 2 | 3 | 37,431 | 2,4007 | -0,032 |
| 45 | 37,787 | 2,3789 | 61 | 1 | 7 | 0 | 37,783 | 2,3791 | -0,004 |
| 46 | 38,180 | 2,3553 | 67 | 0 | 0 | 4 | 38,148 | 2,3572 | -0,032 |
| 47 | 38,511 | 2,3358 | 64 | 0 | 1 | 4 | 38,514 | 2,3356 | 0,003 |
| 48 | 39,269 | 2,2924 | 67 | -3 | 3 | 3 | 39,258 | 2,2930 | -0,011 |
| 49 | 39,901 | 2,2576 | 98 | -1 | 3 | 4 | 39,903 | 2,2575 | 0,002 |
| 50 | 40,791 | 2,2103 | 76 | 3 | 4 | 1 | 40,799 | 2,2099 | 0,008 |
| 51 | 41,260 | 2,1863 | 75 | -2 | 3 | 4 | 41,249 | 2,1868 | -0,011 |
| 52 | 41,705 | 2,1640 | 65 | -3 | 4 | 3 | 41,702 | 2,1641 | -0,003 |
| 53 | 42,166 | 2,1414 | 62 | 1 | 5 | 3 | 42,179 | 2,1408 | 0,013 |
| 54 | 43,007 | 2,1014 | 116 | 4 | 2 | 0 | 43,005 | 2,1016 | -0,002 |
| 55 | 43,735 | 2,0681 | 77 | 1 | 2 | 4 | 43,726 | 2,0685 | -0,009 |
| 56 | 45,337 | 1,9987 | 101 | 1 | 3 | 4 | 45,342 | 1,9985 | 0,005 |
| 57 | 46,129 | 1,9662 | 77 | 3 | 4 | 2 | 46,143 | 1,9657 | 0,014 |
| 58 | 46,515 | 1,9508 | 106 | -2 | 5 | 4 | 46,485 | 1,9520 | -0,030 |
| 59 | 47,326 | 1,9192 | 71 | 3 | 6 | 1 | 47,321 | 1,9194 | -0,005 |

(Continuación de la tabla 13)

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 60 | 47,801 | 1,9013 | 58 | -2 | 7 | 3 | 47,857 | 1,8992 | 0,056 |
| 61 | 48,228 | 1,8854 | 74 | 0 | 9 | 1 | 48,226 | 1,8855 | -0,002 |
| 62 | 48,836 | 1,8634 | 79 | -4 | 1 | 4 | 48,845 | 1,8631 | 0,009 |
| 63 | 50,907 | 1,7923 | 87 | 0 | 3 | 5 | 50,901 | 1,7925 | -0,006 |
| 64 | 52,798 | 1,7325 | 55 | 3 | 8 | 0 | 52,803 | 1,7323 | 0,005 |
| 65 | 55,469 | 1,6552 | 53 | 3 | 8 | 1 | 55,451 | 1,6557 | -0,018 |
| 66 | 57,766 | 1,5947 | 51 | 0 | 8 | 4 | 57,777 | 1,5945 | 0,011 |
| 67 | 58,888 | 1,5670 | 58 | 2 | 6 | 4 | 58,902 | 1,5667 | 0,014 |
| 68 | 59,793 | 1,5454 | 50 | 3 | 8 | 2 | 59,804 | 1,5452 | 0,011 |
| 69 | 62,666 | 1,4813 | 49 | -4 | 0 | 6 | 62,656 | 1,4815 | -0,010 |
| 70 | 63,059 | 1,4730 | 51 | -5 | 5 | 4 | 63,061 | 1,4730 | 0,002 |
| 71 | 65,167 | 1,4304 | 49 | -6 | 3 | 3 | 65,174 | 1,4303 | 0,007 |
| 72 | 65,392 | 1,4260 | 49 | 1 | 7 | 5 | 65,389 | 1,4261 | -0,003 |
| 73 | 66,259 | 1,4094 | 47 | -6 | 4 | 1 | 66,261 | 1,4094 | 0,002 |
| 74 | 66,658 | 1,4020 | 46 | -4 | 4 | 6 | 66,669 | 1,4017 | 0,011 |
| 75 | 67,624 | 1,3843 | 45 | 2 | 6 | 5 | 67,648 | 1,3838 | 0,024 |
| 76 | 69,100 | 1,3583 | 51 | -6 | 5 | 3 | 69,110 | 1,3581 | 0,010 |
| 77 | 69,338 | 1,3542 | 49 | 6 | 2 | 1 | 69,289 | 1,3550 | -0,049 |

5.2 Estudio Estructural del ácido itacónico

5.2.1 Análisis del ácido itacónico

Para la formación de un cristal multicomponente con la mirtazapina se seleccionó el ácido itacónico, un ácido dicarboxílico derivado del ácido cítrico que ha sido utilizado anteriormente en la formación de materiales multicomponentes (PDF 02-063-1920). Además, exhibe una buena biodisponibilidad debido a que es soluble en agua. Se ha reportado que funde entre 162-163 °C (PDF 02-063-1920). El ácido itacónico es un sólido brillante de color blanco, inodoro y presenta solubilidad en distintos solventes polares como el metanol, etanol, entre otros.

La caracterización del ácido itacónico se realizó mediante Espectroscopía Infrarroja *FT-IR* y Difracción de Rayos X de muestras policristalinas. A continuación se muestran los resultados de los análisis realizados.

5.2.1.1 Análisis por Espectroscopía *FT-IR* del ácido itacónico

El registro del espectro *FT-IR* del ácido itacónico se realizó en el Espectrofotómetro *Perkin Elmer RX1* del Laboratorio de Química Orgánica de Docencia del Departamento de Química. En la tabla 14 se asignan las bandas características de los grupos funcionales presentes en la estructura química del ácido itacónico, según aparecen las señales en el espectro de la figura 30. Se observa principalmente en 1708 cm^{-1} la señal característica del grupo carbonilo (dímero). También, en 726 cm^{-1} , se muestra la presencia del doble enlace disustituido *cis* C=C, entre otras bandas.

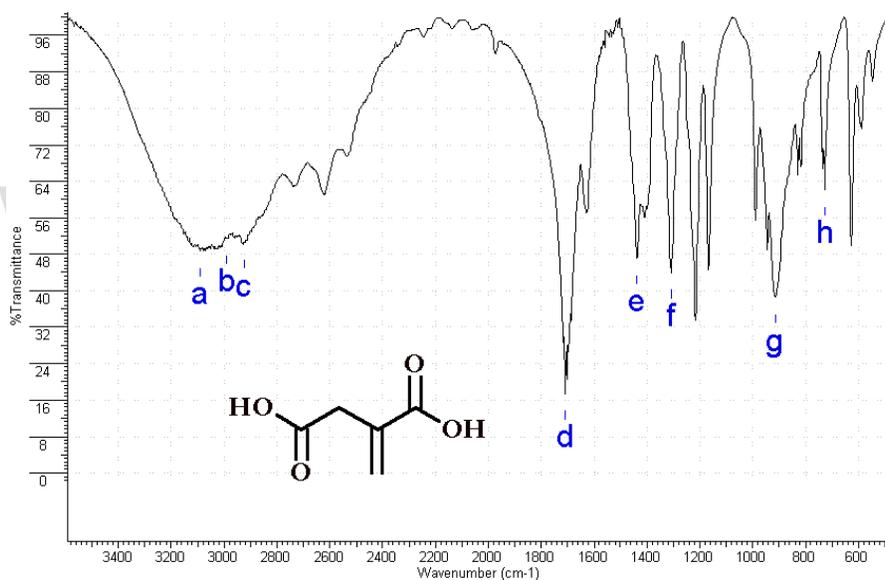


Figura 30. Espectro *FT-IR* registrado del ácido itacónico

Tabla 14. Bandas características observadas en el espectro *FT-IR* del ácido itacónico

| Bandas | Asignación (Vibración) | Enlace | Frecuencia (cm ⁻¹) |
|----------|---|---------------------|--------------------------------|
| A | Tensión asimétrica | C _{sp2} -H | 3090 |
| B | Tensión simétrica | C _{sp2} -H | 2990 |
| C | OH formando puentes de H | O-H | 2924 |
| D | Alifático β,α insaturado (dímero) | C=O | 1708 |
| E | Tensión | C-O | 1438 |
| F | Flexión fuera del plano | C-O | 1308 |
| G | Flexión en el plano | C-O | 914 |
| H | Flexión fuera del plano del enlace C-H (disustituido <i>cis</i>) | C=C | 726 |

5.2.1.2 Análisis por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas del ácido itacónico

El patrón de difracción obtenido para el ácido itacónico, obtenido en el Difractómetro *Siemens D5005* del Laboratorio de Cristalografía, se muestra en la figura 31. Este patrón muestra máximos de difracción bien definidos. Esto indica que el ácido itacónico es un material altamente cristalino. Se debe mencionar que en la muestra pudiese existir el fenómeno de orientación preferida por cuanto aparece un pico con intensidad muy superior al resto de los máximos registrados. Los resultados del indexado del patrón, realizado con el programa *DicVol-06* (Boultif *et al.*, 2004) y analizado con el programa *NBS-AIDS*83* (Mighell *et al.*, 1981) se muestran en las tablas 15 y 16.

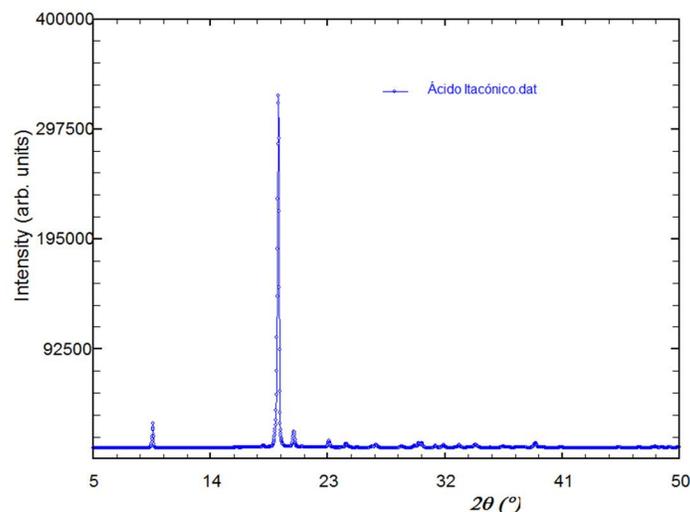


Figura 31. Patrón de Difracción de Rayos X de polvo del ácido itacónico

Tabla 15. Parámetros cristalográficos obtenidos usando *NBS-AIDS*83* para el ácido itacónico

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Celda | Ortorrómbica |
| <i>a</i> (Å) | 18,5161 (3) |
| <i>b</i> (Å) | 11,5932 (2) |
| <i>c</i> (Å) | 5,4518 (1) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1170,3000 |
| No de líneas | 32 |
| <i>M</i> ₂₀ | 25,0 |
| <i>F</i> ₃₀ | 37,0 (0,0087, 93) |

Tabla 16. Resultado del Análisis del patrón de difracción de polvo del ácido itacónico realizado con el programa *NBS-AIDS*83*

| No. | $2\theta_{\text{obs}}$ | d_{obs} | I_{obs}/I_o | <i>h</i> | <i>k</i> | <i>L</i> | $2\theta_{\text{cal}}$ | d_{cal} | $\Delta 2\theta$ |
|-----|------------------------|------------------|----------------------|----------|----------|----------|------------------------|------------------|------------------|
| 1 | 9,554 | 9,2572 | 66 | 2 | 0 | 0 | 9,553 | 9,2581 | -0,001 |
| 2 | 16,007 | 5,5369 | 3 | 1 | 2 | 0 | 16,022 | 5,5319 | 0,015 |
| 3 | 18,044 | 4,9162 | 9 | 2 | 2 | 0 | 18,055 | 4,9131 | 0,011 |
| 4 | 19,173 | 4,6291 | 1000 | 4 | 0 | 0 | 19,173 | 4,629 | 0,000 |
| 5 | 20,382 | 4,3572 | 47 | 2 | 1 | 1 | 20,39 | 4,3539 | 0,016 |
| 6 | 21,012 | 4,228 | 6 | 3 | 2 | 0 | 21,025 | 4,2253 | 0,013 |

(Continuación de la tabla 16)

| | | | | | | | | | |
|----|---------|--------|----|---|---|---|--------|--------|--------|
| 7 | 23,068 | 3,8556 | 21 | 3 | 1 | 1 | 23,07 | 3,8537 | 0,011 |
| 8 | 24,383 | 3,6505 | 13 | 2 | 2 | 1 | 24,38 | 3,6497 | 0,006 |
| 9 | 24,614 | 3,6168 | 5 | 4 | 2 | 0 | 24,611 | 3,6172 | -0,003 |
| 10 | 025.231 | 3,5297 | 2 | 4 | 0 | 1 | 25,23 | 3,5286 | 0,008 |
| 11 | 26,402 | 3,3758 | 7 | 4 | 1 | 1 | 26,400 | 3,3757 | 0,000 |
| 12 | 26,686 | 3,3405 | 11 | 3 | 2 | 1 | 26,690 | 3,3397 | 0,006 |
| 13 | 28,636 | 3,1173 | 5 | 5 | 2 | 0 | 28,600 | 3,1207 | -0,032 |
| 14 | 29,643 | 3,0137 | 7 | 4 | 2 | 1 | 29,630 | 3,0141 | -0,004 |
| 15 | 29,951 | 2,9834 | 14 | 2 | 3 | 1 | 29,940 | 2,9844 | -0,011 |
| 16 | 30.172 | 2,962 | 15 | 5 | 1 | 1 | 30,175 | 2,9617 | 0,003 |
| 17 | 31,247 | 2,8625 | 7 | 1 | 4 | 0 | 31,237 | 2,8634 | -0,001 |
| 18 | 31,878 | 2,8073 | 9 | 3 | 3 | 1 | 31,874 | 2,8076 | -0,004 |
| 19 | 33,071 | 2,7087 | 9 | 5 | 2 | 1 | 33,075 | 2,7084 | 0,004 |
| 20 | 33,771 | 2,6541 | 3 | 0 | 1 | 2 | 33,779 | 2,6535 | 0,008 |
| 21 | 34.289 | 2,6152 | 11 | 2 | 0 | 2 | 34,293 | 2,6149 | 0,004 |
| 22 | 35,416 | 2,5345 | 2 | 1 | 4 | 1 | 35,409 | 2,5351 | -0,007 |
| 23 | 36.428 | 2,4664 | 5 | 2 | 4 | 1 | 36,424 | 2,4666 | -0,004 |
| 23 | 36.873 | 2,4377 | 3 | 3 | 1 | 2 | 36,871 | 2,4378 | -0,002 |
| 24 | 37,454 | 2,4012 | 3 | 5 | 3 | 1 | 37,464 | 2,4006 | 0,010 |
| 25 | 38,064 | 2,3641 | 4 | 3 | 4 | 1 | 38,066 | 2,364 | 0,002 |
| 26 | 38,917 | 2,3142 | 15 | 8 | 0 | 0 | 38,912 | 2,3145 | -0,005 |
| 27 | 39,46 | 2,2836 | 3 | 5 | 4 | 0 | 39,482 | 2,2824 | 0,022 |
| 28 | 40,822 | 2,2105 | 2 | 1 | 3 | 2 | 40,802 | 2,2116 | -0,002 |
| 29 | 40,941 | 2,2044 | 2 | 6 | 3 | 1 | 40,922 | 2,2053 | -0,019 |
| 30 | 46,880 | 1,938 | 2 | 4 | 5 | 1 | 46,887 | 1,9378 | 0,007 |
| 31 | 48,114 | 1,8912 | 5 | 2 | 6 | 0 | 48,106 | 1,8915 | -0,008 |
| 32 | 49,201 | 1,8519 | 3 | 0 | 0 | 0 | 49,209 | 1,8516 | 0,008 |

El patrón de polvo del ácido itacónico determinado experimentalmente se comparó con el patrón de polvo calculado usando los datos cristalográficos reportados en la base de datos *CSD* (Allen, 2002), para la entrada ITACON (PDF 02-063-1920) que corresponde al ácido itacónico. Como se puede ver en la figura 32, las posiciones de todos los máximos de Bragg calculados coinciden con las posiciones de los máximos registrados. Se observan importantes diferencias en las intensidades de dichos máximos. Estas

diferencias son debidas al fenómeno de orientación preferida. El plano difractante que origina al pico más intenso es el 400 por lo que la orientación preferida ocurre perpendicular al eje **a** de la estructura del ácido itacónico.

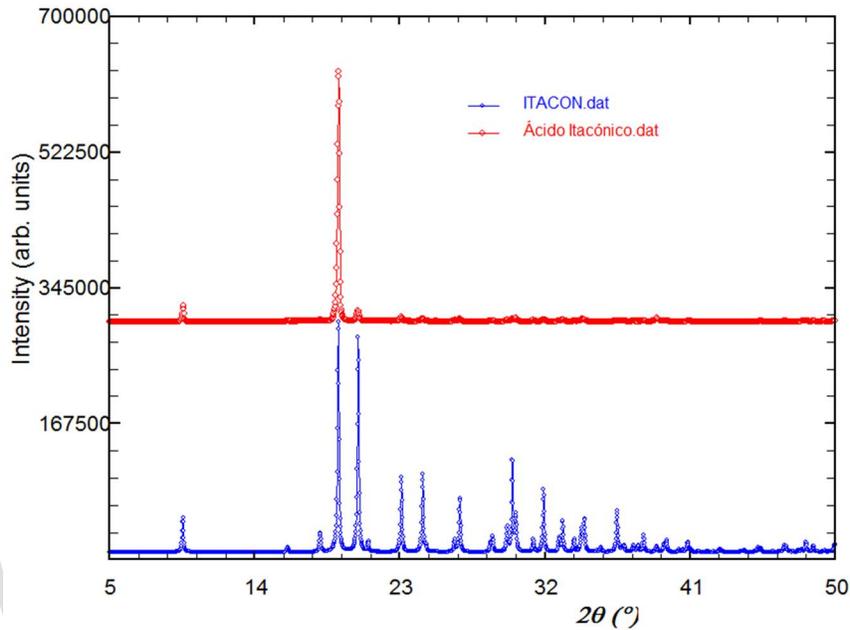


Figura 32. Comparación del patrón de polvo del ácido itacónico obtenido experimentalmente (rojo) con el reportado en la literatura (azul)

CAPÍTULO 6

POLIMORFO DE MIRTAZAPINA

6. Preparación y análisis de la mirtazapina recristalizada en metanol

La preparación del posible polimorfo de mirtazapina consistió en pesar 50 mg de materia prima, los cuales se disolvieron en un mínimo volumen de metanol con agitación constante a temperatura ambiente. La solución obtenida se filtró por gravedad para eliminar restos de sólido sin disolver.

El matraz erlenmeyer con la solución filtrada se tapó con papel parafinado al que se le realizaron unas perforaciones diminutas con la finalidad de minimizar la velocidad de evaporación del metanol. Una vez formado el precipitado se procedió a filtrar por gravedad.

El precipitado es de color blanco y su morfología fue observada con el Microscopio Óptico *NIKON FX-35DX* del Laboratorio de Cristalografía. En las figuras 33 y 34 se muestran varias imágenes de un cristal seleccionado de dicha muestra. Estas imágenes evidencian la calidad de dicho cristal al observarse las características morfológicas y de birrefringencia (la explicación detallada de este fenómeno se encuentra en el Apéndice A) requeridos para el posterior análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal.

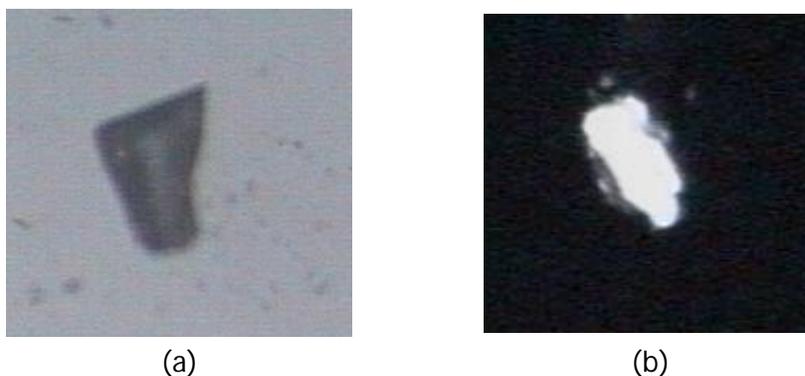


Figura 33. (a) Monocristal de mirtazapina recristalizada en metanol.
(b) Refracción de la luz polarizada por parte del monocristal



(a)



(b)

Figura 34.(a) Montaje del monocristal sobre una fibra de vidrio. b) Resguardo del monocristal

6.1 Análisis por espectroscopía *FT-IR* de la mirtzapina recristalizada

La caracterización mediante Espectroscopía *FT-IR* de la mirtzapina recristalizada produjo el espectro que se muestra en la figura 35. El registro de los datos se realizó en el Espectrofotómetro *Perkin Elmer RX1* del Laboratorio de Química. En este gráfico se observan las bandas características del grupo O-H en 3438 cm^{-1} . Esta señal indica la presencia de agua. En 2966 y 3050 cm^{-1} se presentan las bandas de tensión simétrica y asimétrica respectivamente del metileno, $C_{sp^2}\text{-H}$. Otra banda de importancia es la asociada con la tensión del C-N en 1338 cm^{-1} . En la tabla 17 se recopilan los datos de las asignaciones de las bandas de absorción más importantes para este compuesto.

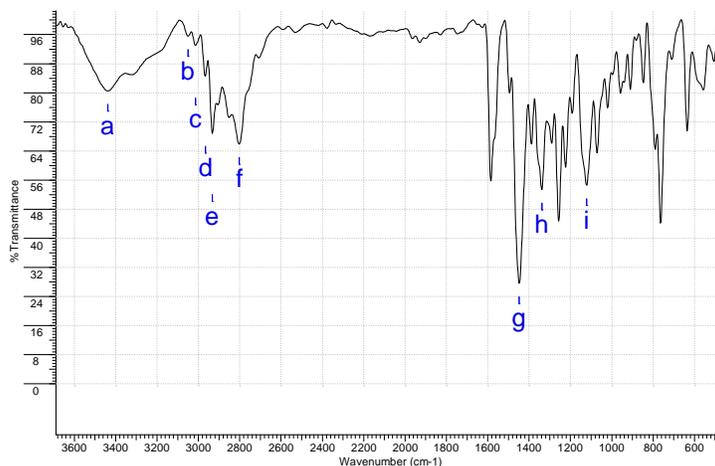


Figura 35. Espectro *FT-IR* registrado para la mirtzapina recristalizada

Tabla 17. Bandas características observadas en el espectro *FT-IR* de la mirtazapina recristalizada

| Banda | Asignación (Vibración) | Enlace | Frecuencia (cm ⁻¹) |
|----------|------------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| A | Tensión | O-H | 3438 |
| B | Tensión asimétrica del metileno | C _{sp2} -H | 3050 |
| C | Tensión asimétrica del metilo | C-H ₃ | 3014 |
| D | Tensión simétrica del metileno | C _{sp2} -H | 2966 |
| E | Tensión asimétrica del metileno | C-H | 2932 |
| F | Tensión del metino | C-H | 2802 |
| G | Flexión asimétrica del metilo | C-H | 1448 |
| H | Tensión C-N | C-N | 1338 |
| I | Deformación de balanceo del metilo | C-H | 1122 |

El espectro *FT-IR* registrado para la mirtazapina recristalizada se comparó con el de la mirtazapina materia prima. De esta comparación (figura 36) se puede afirmar que las bandas de absorción son iguales para ambos materiales. En principio se pudiera afirmar que la mirtazapina no sufrió cambios en su estructura. Sin embargo, el hecho de que los espectros sean igual no es una prueba definitiva por lo que se requiere del análisis por Difracción de Rayos X de monocristal. Lamentablemente no se ha realizado el registro de los datos correspondientes por no contar con el equipo requerido.

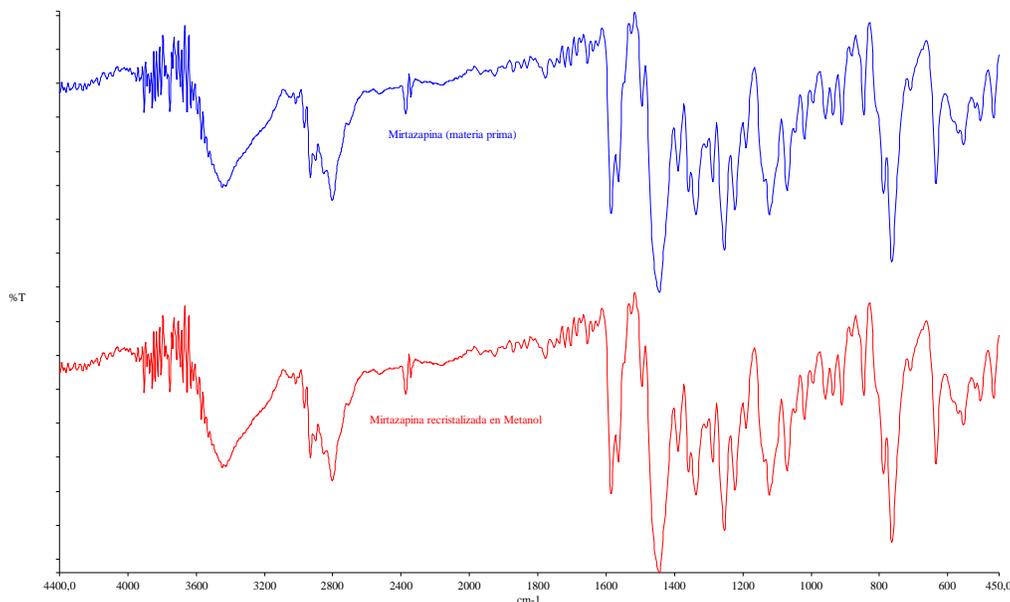


Figura 36. Comparación de los espectros *FT-IR* de la mirtazapina (materia prima) (azul) con la mirtazapina recristalizada (rojo)

6.2 Análisis por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas de la mirtazapina recristalizada

El registro del patrón de Difracción de polvo de la mirtazapina se realizó en el Difractómetro Siemens D005 del Laboratorio de Cristalografía. El resultado de la difracción de rayos X se muestra en la figura 37. En cuya imagen, con el color azul se presenta el patrón de polvo de la mirtazapina recristalizada en metanol, a su vez se presenta el patrón de polvo de la mirtazapina materia prima en color rojo. La finalidad es hacer una comparación en donde se aprecia que los dos patrones presentan máximos de Bragg al mismo ángulo 2θ y con aproximadamente las mismas intensidades. Este resultado indica que no se formó el polimorfo de mirtazapina, por lo que la recristalización de la mirtazapina en metanol no condujo a un nuevo producto sino que se mantiene la misma fase. En la tabla 18 se recopilan los datos del indexado utilizando el programa *DicVol-06* (Boultif *et al.*, 2004). Los resultados obtenidos para la recristalización indican que el material cristalizó en una celda monoclinica con los siguientes parámetros de celda $a=9,7671(3)$ Å, $b=17,3059(4)$ Å, $c=8,9990(3)$ Å, $\beta=106,008(2)$, $V=1462.10$ Å³. En la tabla 19 se muestra el resultado del refinamiento obtenidos a través de *NBS-AIDS*83* (Mighell *et al.*, 1981).

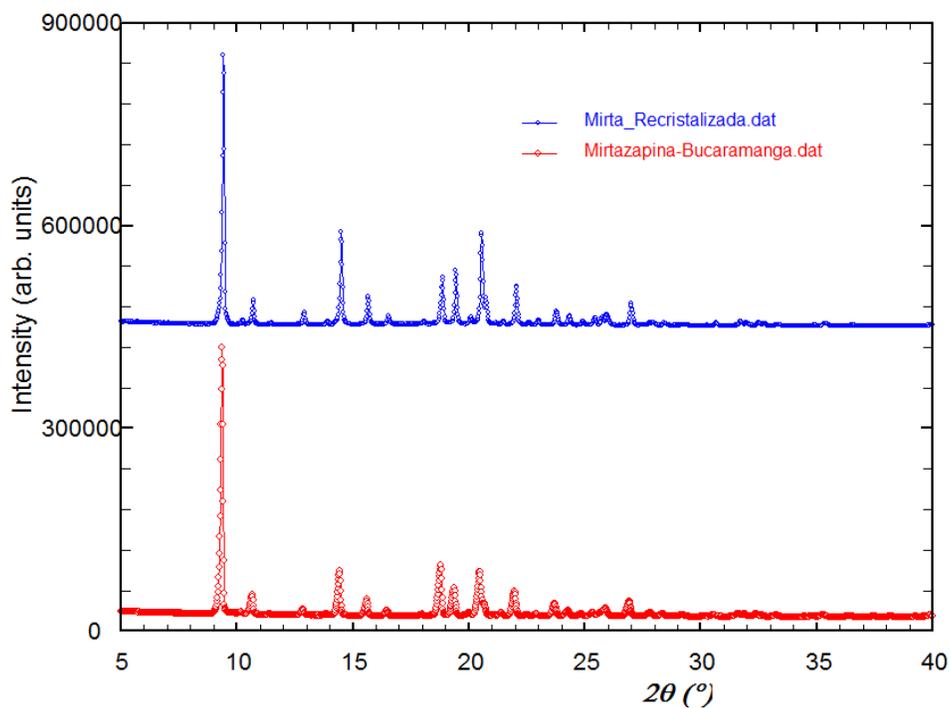


Figura 37. Comparación del patrón de difracción de polvo de la mirtazapina recristalizada en metanol (azul) con la materia prima mirtazapina (rojo).

Tabla 18. Datos cristalográficos obtenidos para la mirtazapina

| Celda | Monoclínica |
|-------------------|------------------|
| $a(\text{Å})$ | 9,7671(3) |
| $b(\text{Å})$ | 17,3059(4) |
| $c(\text{Å})$ | 8,9990(3) |
| $\beta(^{\circ})$ | 106,008(2) |
| $V(\text{Å}^3)$ | 1462,10 |
| No de líneas | 54 |
| M_{20} | 31,9 |
| F_{30} | 77,8(0,0076; 34) |

Tabla 19. Resultado del análisis del patrón de difracción de polvo de la mirtazapina recristalizada realizado con el programa *NBS-AIDS*83*

| No | $2\theta_{obs} (^{\circ})$ | $d_{obs} (\text{Å})$ | I_{obs}/I_0 | h | k | l | $2\theta_{calc} (^{\circ})$ | $d_{calc} (\text{Å})$ | $\Delta(2\theta)$ |
|----|----------------------------|----------------------|---------------|-----|-----|-----|-----------------------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | 9,387 | 9,4215 | 1000 | 0 | 0 | 1 | 9,391 | 9,4177 | 0,004 |
| 2 | 10,213 | 8,6613 | 25 | 1 | 0 | 0 | 10,213 | 8,6612 | 0,000 |
| 3 | 10,683 | 8,2813 | 101 | 0 | 1 | 1 | 10,693 | 8,2738 | 0,010 |
| 4 | 11,429 | 7,7424 | 14 | -1 | 1 | 0 | 11,423 | 7,7466 | -0,006 |
| 5 | 12,874 | 6,8764 | 56 | -1 | 1 | 1 | 12,878 | 6,8741 | 0,004 |
| 6 | 13,890 | 6,3756 | 21 | 0 | 2 | 1 | 13,892 | 6,3747 | 0,002 |
| 7 | 14,466 | 6,123 | 350 | -1 | 2 | 0 | 14,464 | 6,124 | -0,002 |
| 8 | 15,643 | 5,6649 | 112 | -1 | 2 | 1 | 15,643 | 5,6648 | 0,000 |
| 9 | 16,520 | 5,3661 | 42 | 1 | 1 | 1 | 16,517 | 5,3671 | -0,003 |
| 10 | 18,020 | 4,9226 | 21 | 0 | 3 | 1 | 18,022 | 4,9222 | 0,002 |
| 11 | 18,835 | 4,7114 | 181 | 0 | 0 | 2 | 18,845 | 4,7089 | 0,010 |
| 12 | 19,413 | 4,5724 | 205 | -1 | 3 | 1 | 19,413 | 4,5725 | 0,000 |
| 13 | 20,075 | 4,4231 | 36 | -2 | 0 | 1 | 20,061 | 4,4261 | -0,014 |
| 14 | 20,523 | 4,3276 | 349 | 0 | 4 | 0 | 20,511 | 4,3301 | -0,012 |
| 15 | 20,711 | 4,2887 | 111 | -2 | 1 | 1 | 20,713 | 4,2883 | 0,002 |
| 16 | 21,153 | 4,2001 | 14 | 2 | 1 | 0 | 21,147 | 4,2013 | -0,006 |
| 17 | 21,470 | 4,1388 | 21 | 0 | 2 | 2 | 21,480 | 4,1369 | 0,010 |
| 18 | 22,023 | 4,0361 | 149 | 1 | 3 | 1 | 22,022 | 4,0363 | -0,001 |
| 19 | 22,568 | 3,9399 | 17 | -2 | 2 | 1 | 22,560 | 3,9412 | -0,008 |
| 20 | 22,970 | 3,8718 | 24 | -1 | 4 | 0 | 22,963 | 3,873 | -0,007 |
| 21 | 23,756 | 3,7454 | 58 | -2 | 0 | 2 | 23,762 | 3,7446 | 0,006 |
| 22 | 24,317 | 3,6603 | 41 | -2 | 1 | 2 | 24,319 | 3,66 | 0,002 |
| 23 | 24,901 | 3,5758 | 21 | 2 | 0 | 1 | 24,891 | 3,5772 | -0,010 |
| 24 | 25,419 | 3,5041 | 34 | 2 | 1 | 1 | 25,425 | 3,5032 | 0,006 |
| 25 | 25,735 | 3,4617 | 39 | 0 | 5 | 0 | 25,717 | 3,4641 | -0,018 |
| 26 | 25,930 | 3,4361 | 45 | 1 | 4 | 1 | 25,933 | 3,4357 | 0,003 |
| 27 | 26,978 | 3,305 | 85 | 2 | 2 | 1 | 26,968 | 3,3062 | -0,010 |
| 28 | 27,432 | 3,2513 | 9 | 0 | 5 | 1 | 27,434 | 3,2511 | 0,002 |
| 29 | 27,746 | 3,2152 | 14 | 1 | 5 | 0 | 27,736 | 3,2164 | -0,010 |
| 30 | 27,892 | 3,1987 | 17 | -1 | 1 | 3 | 27,903 | 3,1975 | 0,011 |
| 31 | 28,430 | 3,1394 | 14 | 0 | 0 | 3 | 28,432 | 3,1392 | 0,002 |
| 32 | 28,864 | 3,0932 | 7 | -2 | 4 | 1 | 28,845 | 3,0952 | -0,019 |
| 33 | 29,171 | 3,0613 | 10 | -2 | 4 | 0 | 29,164 | 3,062 | -0,007 |
| 34 | 30,627 | 2,919 | 15 | -2 | 1 | 3 | 30,642 | 2,9176 | 0,015 |
| 35 | 31,697 | 2,8229 | 22 | 2 | 0 | 2 | 31,702 | 2,8225 | 0,005 |
| 36 | 31,940 | 2,802 | 17 | -2 | 2 | 3 | 31,953 | 2,8009 | 0,013 |
| 37 | 32,459 | 2,7584 | 16 | 0 | 3 | 3 | 32,464 | 2,7579 | 0,005 |
| 38 | 32,693 | 2,7391 | 14 | 3 | 2 | 0 | 32,696 | 2,7389 | 0,003 |
| 39 | 33,253 | 2,6943 | 10 | -3 | 2 | 2 | 33,252 | 2,6943 | -0,001 |
| 40 | 34,881 | 2,5722 | 7 | 1 | 6 | 1 | 34,909 | 2,5702 | 0,028 |

(Continuación de la tabla 19)

| | | | | | | | | | |
|----|--------|--------|----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 41 | 35,326 | 2,5408 | 13 | 3 | 1 | 1 | 35,327 | 2,5407 | 0,001 |
| 42 | 36,481 | 2,463 | 9 | -1 | 6 | 2 | 36,484 | 2,4627 | 0,003 |
| 43 | 37,574 | 2,3938 | 6 | 0 | 7 | 1 | 37,585 | 2,3931 | 0,011 |
| 44 | 40,661 | 2,2189 | 5 | -3 | 5 | 0 | 40,682 | 2,2178 | 0,021 |
| 45 | 40,858 | 2,2086 | 6 | 3 | 4 | 1 | 40,849 | 2,2091 | -0,009 |
| 46 | 43,040 | 2,1016 | 9 | 4 | 2 | 0 | 43,061 | 2,1006 | 0,021 |
| 47 | 45,201 | 2,006 | 6 | 2 | 4 | 3 | 45,228 | 2,0049 | 0,027 |
| 48 | 45,354 | 1,9996 | 7 | -1 | 5 | 4 | 45,340 | 2,0002 | -0,014 |
| 49 | 46,177 | 1,9659 | 16 | 3 | 4 | 2 | 46,206 | 1,9647 | 0,029 |
| 50 | 46,622 | 1,9481 | 8 | -4 | 3 | 3 | 46,618 | 1,9483 | -0,004 |
| 51 | 47,355 | 1,9197 | 9 | 3 | 6 | 1 | 47,376 | 1,9189 | 0,021 |
| 52 | 47,938 | 1,8977 | 7 | -2 | 7 | 3 | 47,919 | 1,8984 | -0,019 |
| 53 | 48,251 | 1,8861 | 9 | 0 | 9 | 1 | 48,267 | 1,8855 | 0,016 |
| 54 | 48,925 | 1,8617 | 8 | -4 | 1 | 4 | 48,932 | 1,8614 | 0,007 |

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO 7

PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DEL CRISTAL MULTICOMPONENTE

7. Preparación, caracterización y estudio estructural del cristal multicomponente

La preparación del material multicomponente que pudiera formarse entre la mirtazapina y el ácido itacónico se inició con la pesada de cantidades estequiométricas de ambos reactivos (1:1) (0,302 g mirtazapina: 0,143 g ácido itacónico). Seguidamente se añadió la mirtazapina en un erlenmeyer que contenía 10 mL de metanol. El ácido itacónico se adicionó lentamente con agitación constante. La mezcla resultante se expuso a los vapores de un baño de maría por pocos minutos para aumentar la solubilidad de ambos componentes y facilitar una mayor interacción entre ellos.

La solución obtenida se filtró por gravedad, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se tapó con papel parafinado al que se le abrieron dos pequeñas perforaciones. Finalmente se dejó evaporar el solvente hasta la aparición de un precipitado, luego de unos tres meses. El sólido obtenido se filtró por gravedad. La Tabla 20 contiene algunas propiedades fisicoquímicas del sólido obtenido.

El producto obtenido es un sólido incoloro de apariencia cristalina y con rugosidades en la superficie. En la figura 38 se muestra una fotografía de uno de los cristales. Esta foto fue registrada con el Microscopio Óptico *NIKON FX-35DX* del Laboratorio de Cristalografía. Un cuidadoso examen con el mencionado microscopio no evidenció la presencia de algún cristal que pudiera ser estudiado por Difracción de Rayos X de cristal único. Por esta razón, se intentó determinar la estructura de dicho material utilizando técnicas de Difracción de Rayos X de muestras policristalinas. El proceso de determinación estructural por estas técnicas suelen ser un proceso complejo, ya que en los patrones de difracción de polvo la información tridimensional sobre las posiciones e intensidades de las diferentes reflexiones producidas por los cristales colapsan en una dimensión (la dimensión 2θ), generando un complicado solapamiento de esas

reflexiones. Este hecho torna difícil la extracción de la información cristalográfica. El equipo utilizado para el registro de datos de Difracción de Rayos X fue el Difractómetro *BRUKER D8 ADVANCE* del Laboratorio de Difracción de Rayos X, del Departamento de Química de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.



Figura 38. Cristal multicomponente mirtazapina-ácido itacónico.
Foto tomada con el Microscopio Óptico *NIKON FX-35DX* del Laboratorio de Cristalografía.

Tabla 20. Propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido

| | |
|----------------------------|-------------|
| Color | Incoloro |
| Temperatura de fusión (°C) | 154,3-155,7 |
| Solubilidad en agua | Soluble |

7.1 Análisis por Espectroscopía *FT-IR* del compuesto obtenido

El espectro *FT-IR* registrado para el cristal multicomponente (figura 39) está formado por las bandas características de los grupos funcionales presentes en el compuesto. Se observa claramente en 2522 cm^{-1} la presencia de la banda de absorción correspondiente al enlace NR_3^+H . Esta banda indica que efectivamente como se esperaba, ocurrió la interacción no-covalente por enlace de hidrógeno de un protón ácido del ácido itacónico

con un átomo de nitrógeno de la mirtazapina, haciendo posible la formación del cristal multicomponente. Se observa además una banda en 2952 cm^{-1} característica de la vibración de tensión del grupo O-H, la cual está justificada por la presencia del grupo ácido del ácido itacónico que quedó sin reaccionar (recordando que el ácido es dicarboxílico). La existencia de estas bandas, NR_3^+H , H-O, representan un primer indicio de que el material sea posiblemente un hidrógeno itaconato de mirtazapinio, por lo que en adelante se le asignará dicho nombre. También se encuentra una banda de absorción a 1710 cm^{-1} asociada con el grupo carbonilo y bandas de absorción asociadas con los metilenos de los anillos aromáticos de la mirtazapina, 3062 y 2972 cm^{-1} . En 1338 cm^{-1} se observa la banda de absorción de las aminas aromáticas del esqueleto estructural de la mirtazapina, entre otras bandas recopiladas en la tabla 21.

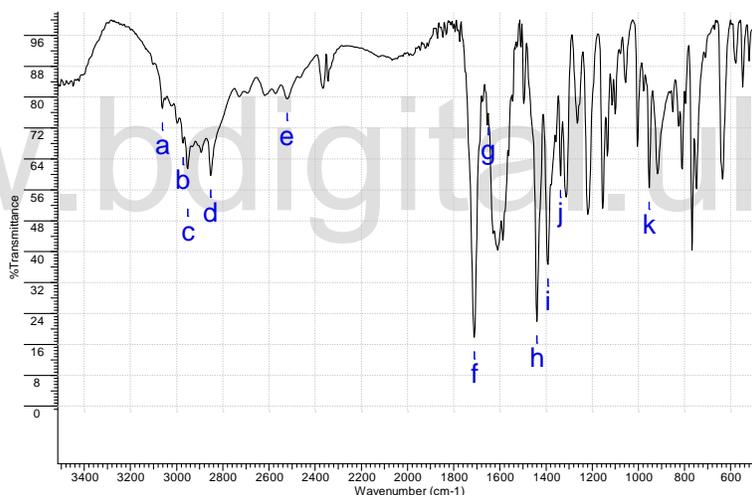


Figura 39. Espectro *FT-IR* registrado para el hidrógeno itaconato de mirtazapinio

Tabla 21. Bandas características en el espectro *FT-IR* del hidrógeno itaconato de mirtazapinio

| Bandas | Asignación (Vibración) | Enlace | Frecuencia (cm^{-1}) |
|----------|--|----------------------------------|---------------------------------|
| a | Tensión asimétrica del metileno | $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ | 3062 |
| b | Tensión simétrica del metileno | $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ | 2972 |
| c | Tensión O-H (formando puentes de H intermolecular) | O-H | 2952 |
| d | Tensión simétrica del metilo | C-H | 2852 |

(Continuación de la tabla 21)

| | | | |
|----------|---------------------------------------|-------------------------|------|
| e | Sales de amonio terciaria | NR_3^+H | 2522 |
| f | Alifáticos α,β insaturados | $\text{C}=\text{O}$ | 1710 |
| g | Disustituido terminales | $\text{C}=\text{C}$ | 1650 |
| h | Tensión C-O | C-O | 1440 |
| i | Flexión fuera del plano | C-O | 1392 |
| j | Tensión aminas aromáticas | C-N | 1338 |
| k | Flexión en el plano | C-O | 954 |

En la figura 40 se presenta, a efectos de comparación, los espectros *FT-IR* tanto de los materiales de partida mirtazapina (**azul**), ácido itacónico (**rojo**) como del producto cristalino obtenido (**verde**). En dicha figura se debe destacar la banda de sal de amonio terciaria NR_3^+H , en 2522 cm^{-1} , correspondiente a la formación del cristal multicomponente (I). Dicha señal no aparece en el espectro de la mirtazapina. Por otro lado, se puede apreciar que en la zona de 1700 cm^{-1} se mantiene la señal del grupo carbonilo (II), presente tanto para el ácido itacónico como en el producto obtenido.

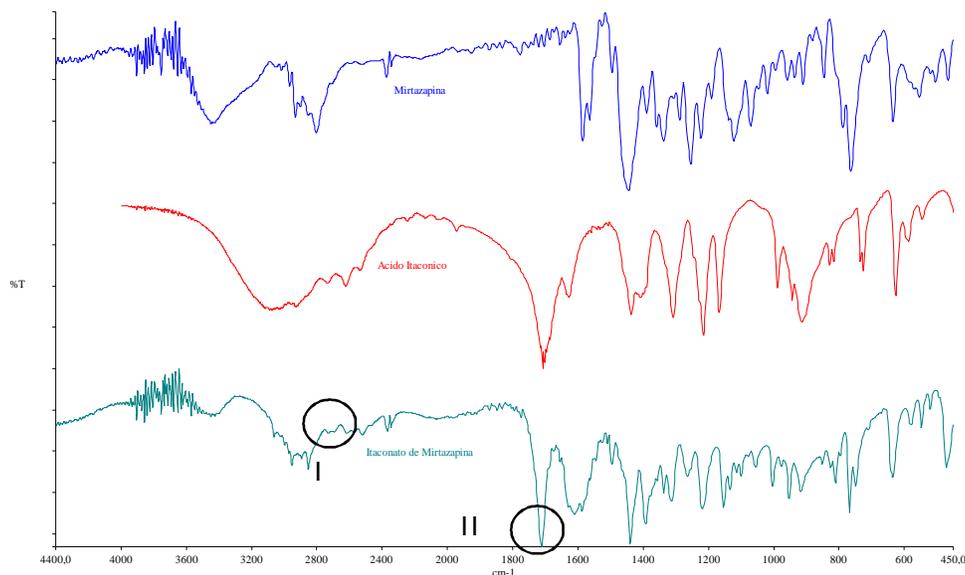


Figura 40. Comparación de los espectros *FT-IR* de los materiales de partida mirtazapina (**azul**) ácido itacónico (**rojo**) y el producto obtenido hidrógeno itaconato de mirtazapinio (**verde**)

7.2 Procesamiento de los datos por Difracción de Rayos X de muestras policristalinas del hidrógeno Itaconato de mirtazapinio

Dado que el resultado de la búsqueda/superposición realizada inicialmente indicó que no existe ningún reporte de algún compuesto formado entre la mirtazapina y el ácido itacónico, ni en la base de datos *CSD* (Allen, 2002) ni en el banco de datos *PDF-4/Organics* (Kabekkodu, 2013), se pensó que el material preparado es un posible cristal multicomponente formado por ambas entidades químicas. Por ello, se procedió con su determinación estructural usando los datos del patrón de difracción de polvo.

El patrón de difracción de polvo registrado para el compuesto obtenido se muestra en la figura 41.

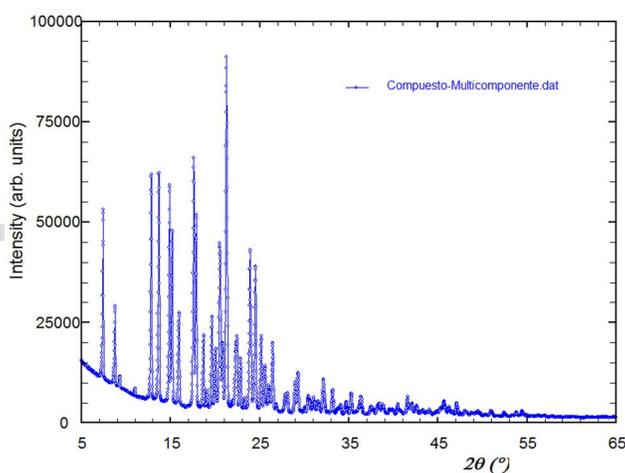


Figura 41. Patrón de difracción del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio

En la figura 42, que también contiene el patrón de polvo de la mirtazapina y el del ácido itacónico, se aprecia que el patrón del producto obtenido es claramente distinto a los de los materiales de partida. Los máximos bien definidos del patrón de polvo del nuevo material permitieron indexar exitosamente dicho patrón con el programa *DicVol-06* (Boultif *et al.*, 2004). El indexado proporcionó los datos cristalográficos consistentes con una celda monoclinica con los siguientes parámetros de celda: $a=11,9240(3)$ Å, $b=18,9360(3)$ Å, $c=8,8796(1)$ Å, $\beta=94,677(1)^\circ$, $V=1998,28$ Å³. Este indexado produjo

muy buenas figuras de mérito: $M_{(20)}=23,7$; $F_{(20)}=72,2$ (0,0069; 40). El patrón se analizó mediante el programa *NBS-AIDS*83* (Mighell *et al.*, 1981) indexando 91 máximos de difracción; en la tabla 22 se resumen parte de los resultados de este análisis. Los parámetros de celda obtenidos coinciden con los parámetros obtenidos a través de *DicVol-06* (Boultif *et al.*, 2004). En la tabla 23 se muestra en detalle el análisis de los máximos de difracción presentes en el patrón de difracción.

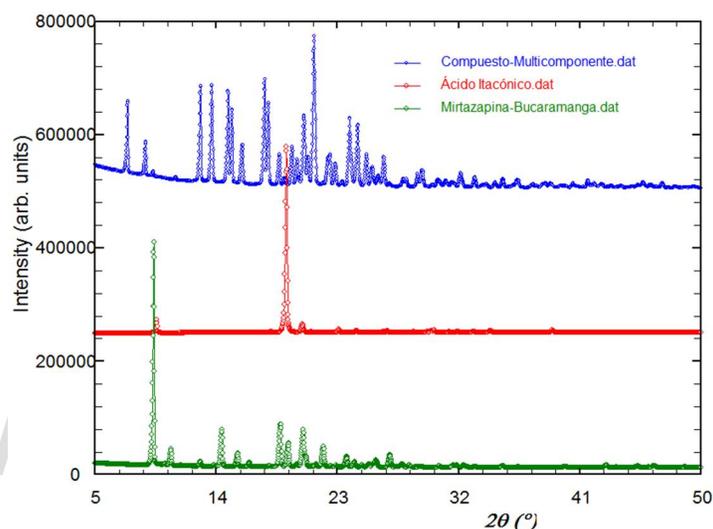


Figura 42. Comparación del patrón de polvo de la mirtazapina (verde), ácido itacónico (rojo) y el compuesto multicomponente (azul).

Tabla 22. Datos cristalográficos obtenidos para el hidrógeno itaconato de mirtazapinio realizado con el programa *NBS-AIDS*83*

| Simetría | Monoclínica |
|-----------------------|-------------------|
| a (Å) | 8,883(1) |
| b (Å) | 18,942(3) |
| c (Å) | 11,928(3) |
| β (°) | 94,67(1) |
| V (Å ³) | 1998,28 |
| No de líneas | 91 |
| M_{20} | 19,6 |
| F_{30} | 48,1 (0,0089; 70) |

Tabla 23. Análisis del patrón de Difracción de Rayos X de polvo del hidrógeno itaconato de mirtazapinio realizado con el programa *NBS-AIDS*83*

| No. | $2\theta_{obs}$ (°) | d_{obs} (Å) | I/I_0 | h | k | l | $2\theta_{cal}$ (°) | d_{cal} (Å) | $\Delta 2\theta$ |
|-----|---------------------|---------------|---------|-----|-----|-----|---------------------|---------------|------------------|
| 1 | 7,426 | 11,89490 | 764 | 0 | 0 | 1 | 7,430 | 11,8885 | 0,004 |
| 2 | 8,769 | 10,07600 | 565 | 0 | 1 | 1 | 8,775 | 10,0696 | 0,006 |
| 3 | 9,322 | 9,47940 | 359 | 0 | 2 | 0 | 9,330 | 9,4712 | 0,008 |
| 4 | 11,013 | 8,02740 | 305 | -1 | 1 | 0 | 11,022 | 8,0208 | 0,009 |
| 5 | 12,834 | 6,89220 | 825 | -1 | 1 | 1 | 12,840 | 6,8892 | 0,006 |
| 6 | 13,678 | 6,46880 | 831 | -1 | 2 | 0 | 13,680 | 6,4678 | 0,002 |
| 7 | 14,887 | 5,94600 | 807 | 0 | 0 | 2 | 14,892 | 5,9442 | 0,005 |
| 8 | 15,183 | 5,83080 | 727 | -1 | 2 | 1 | 15,188 | 5,8290 | 0,005 |
| 9 | 15,957 | 5,54970 | 549 | 1 | 2 | 1 | 15,972 | 5,5445 | 0,015 |
| 10 | 17,597 | 5,03600 | 842 | 0 | 2 | 2 | 17,601 | 5,0348 | 0,004 |
| 11 | 17,884 | 4,95580 | 751 | -1 | 1 | 2 | 17,891 | 4,9540 | 0,007 |
| 12 | 18,711 | 4,73860 | 489 | 0 | 4 | 0 | 18,723 | 4,7356 | 0,012 |
| 13 | 19,110 | 4,64050 | 296 | 1 | 3 | 1 | 19,116 | 4,6392 | 0,006 |
| 14 | 19,654 | 4,51330 | 540 | -1 | 2 | 2 | 19,657 | 4,5126 | 0,003 |
| 15 | 20,041 | 4,42700 | 451 | 2 | 0 | 0 | 20,042 | 4,4268 | 0,001 |
| 16 | 20,529 | 4,32290 | 701 | 0 | 3 | 2 | 20,504 | 4,3281 | -0,025 |
| 17 | 20,846 | 4,25780 | 470 | 1 | 2 | 2 | 20,874 | 4,2522 | 0,028 |
| 18 | 21,265 | 4,17490 | 1000 | 1 | 4 | 0 | 21,260 | 4,1758 | -0,005 |
| 19 | 21,974 | 4,04170 | 249 | 2 | 0 | 1 | 21,972 | 4,0422 | -0,002 |
| 20 | 22,329 | 3,97830 | 471 | -1 | 3 | 2 | 22,304 | 3,9827 | -0,025 |
| 21 | 22,457 | 3,95590 | 490 | 2 | 1 | 1 | 22,473 | 3,9532 | 0,016 |
| 22 | 22,860 | 3,88710 | 421 | -2 | 2 | 1 | 22,854 | 3,8880 | -0,006 |
| 23 | 23,383 | 3,80130 | 259 | 1 | 3 | 2 | 23,389 | 3,8003 | 0,006 |
| 24 | 23,921 | 3,71700 | 692 | 2 | 2 | 1 | 23,916 | 3,7178 | -0,005 |
| 25 | 24,522 | 3,62720 | 656 | -2 | 1 | 2 | 24,508 | 3,6293 | -0,014 |
| 26 | 25,177 | 3,53430 | 489 | -2 | 3 | 1 | 25,182 | 3,5336 | 0,005 |
| 27 | 25,597 | 3,47730 | 396 | -1 | 4 | 2 | 25,573 | 3,4805 | -0,024 |
| 28 | 26,041 | 3,41900 | 323 | 2 | 0 | 2 | 26,038 | 3,4194 | -0,003 |
| 29 | 26,465 | 3,36520 | 470 | 2 | 1 | 2 | 26,466 | 3,3650 | 0,001 |
| 30 | 26,870 | 3,31540 | 223 | 1 | 5 | 1 | 26,882 | 3,3140 | 0,012 |
| 31 | 27,907 | 3,19450 | 282 | 0 | 5 | 2 | 27,904 | 3,1948 | -0,003 |
| 32 | 28,135 | 3,16910 | 288 | -2 | 4 | 1 | 28,139 | 3,1687 | 0,004 |
| 33 | 28,972 | 3,07940 | 332 | -2 | 0 | 3 | 28,966 | 3,0800 | -0,006 |
| 34 | 29,307 | 3,04500 | 369 | -1 | 5 | 2 | 29,277 | 3,0481 | -0,003 |
| 35 | 29,657 | 3,00980 | 182 | 2 | 3 | 2 | 29,688 | 3,0068 | 0,031 |
| 36 | 30,050 | 2,97140 | 207 | 0 | 0 | 4 | 30,042 | 2,9721 | -0,008 |

(Continuación de la tabla 23)

| | | | | | | | | | |
|----|--------|---------|-----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 37 | 30,490 | 2,92950 | 270 | -2 | 2 | 3 | 30,495 | 2,9291 | 0,005 |
| 38 | 30,598 | 2,91940 | 252 | -3 | 0 | 1 | 30,586 | 2,9205 | -0,012 |
| 39 | 31,056 | 2,87740 | 265 | -2 | 5 | 0 | 31,045 | 2,8783 | -0,011 |
| 40 | 31,527 | 2,83550 | 244 | 0 | 2 | 4 | 31,523 | 2,8358 | -0,004 |
| 41 | 31,692 | 2,82110 | 228 | 1 | 4 | 3 | 31,695 | 2,8208 | 0,003 |
| 42 | 32,159 | 2,78120 | 347 | 3 | 1 | 1 | 32,164 | 2,7807 | 0,005 |
| 43 | 32,677 | 2,73820 | 177 | 0 | 5 | 3 | 32,675 | 2,7384 | -0,002 |
| 44 | 33,209 | 2,69560 | 299 | 3 | 2 | 1 | 33,217 | 2,6950 | 0,008 |
| 45 | 33,821 | 2,64820 | 202 | -2 | 5 | 2 | 33,847 | 2,6462 | 0,026 |
| 46 | 34,107 | 2,62660 | 222 | -3 | 2 | 2 | 34,110 | 2,6264 | 0,003 |
| 47 | 34,719 | 2,58170 | 241 | -2 | 4 | 3 | 34,716 | 2,5820 | -0,003 |
| 48 | 35,292 | 2,54110 | 284 | -1 | 7 | 1 | 35,290 | 2,5413 | -0,002 |
| 49 | 35,820 | 2,50490 | 183 | 3 | 4 | 0 | 35,823 | 2,5047 | 0,003 |
| 50 | 36,096 | 2,48630 | 203 | -3 | 4 | 1 | 36,104 | 2,4858 | 0,008 |
| 51 | 36,364 | 2,46860 | 271 | 0 | 6 | 3 | 36,354 | 2,4693 | -0,001 |
| 52 | 36,461 | 2,46230 | 261 | 0 | 7 | 2 | 36,452 | 2,4629 | -0,009 |
| 53 | 36,730 | 2,44490 | 169 | -3 | 1 | 3 | 36,734 | 2,4446 | 0,004 |
| 54 | 37,445 | 2,39980 | 211 | -2 | 6 | 2 | 37,425 | 2,4010 | -0,020 |
| 55 | 37,535 | 2,39430 | 215 | -1 | 7 | 2 | 37,543 | 2,3937 | 0,008 |
| 56 | 37,799 | 2,37810 | 198 | 0 | 0 | 5 | 37,806 | 2,3777 | 0,007 |
| 57 | 38,463 | 2,33860 | 231 | 0 | 5 | 4 | 38,466 | 2,3384 | 0,003 |
| 58 | 38,789 | 2,31970 | 228 | 2 | 6 | 2 | 38,791 | 2,3196 | 0,002 |
| 59 | 38,915 | 2,31250 | 217 | -3 | 5 | 1 | 38,906 | 2,3130 | -0,009 |
| 60 | 39,601 | 2,27400 | 195 | 2 | 5 | 3 | 39,632 | 2,2723 | 0,031 |
| 61 | 39,821 | 2,26190 | 193 | 3 | 1 | 3 | 39,796 | 2,2633 | -0,025 |
| 62 | 39,927 | 2,25620 | 193 | -2 | 4 | 4 | 39,925 | 2,2563 | -0,002 |
| 63 | 40,513 | 2,22490 | 228 | 0 | 3 | 5 | 40,507 | 2,2252 | -0,006 |
| 64 | 41,287 | 2,18490 | 173 | -3 | 0 | 4 | 41,282 | 2,1852 | -0,005 |
| 65 | 41,618 | 2,16830 | 270 | -2 | 0 | 5 | 41,590 | 2,1697 | -0,028 |
| 66 | 42,103 | 2,14440 | 231 | 3 | 3 | 3 | 42,109 | 2,1441 | 0,006 |
| 67 | 42,614 | 2,11990 | 219 | 1 | 8 | 2 | 42,614 | 2,1199 | 0,000 |
| 68 | 43,307 | 2,08760 | 190 | 2 | 8 | 0 | 43,300 | 2,0879 | -0,007 |
| 69 | 43,371 | 2,08460 | 190 | -4 | 3 | 1 | 43,367 | 2,0848 | -0,004 |
| 70 | 43,789 | 2,06570 | 176 | -3 | 5 | 3 | 43,777 | 2,0663 | -0,012 |
| 71 | 44,053 | 2,05390 | 196 | 3 | 4 | 3 | 44,052 | 2,0540 | -0,001 |
| 72 | 44,561 | 2,03170 | 167 | 4 | 3 | 1 | 44,581 | 2,0308 | 0,020 |
| 73 | 44,840 | 2,01970 | 179 | -4 | 3 | 2 | 44,836 | 2,0199 | -0,004 |
| 74 | 44,959 | 2,01460 | 180 | 2 | 5 | 4 | 44,951 | 2,0150 | -0,008 |
| 75 | 45,332 | 1,99890 | 204 | -1 | 8 | 3 | 45,321 | 1,9994 | -0,011 |

(Continuación de la tabla 23)

| | | | | | | | | | |
|----|--------|---------|-----|----|---|---|--------|--------|--------|
| 76 | 45,699 | 1,98370 | 245 | 0 | 9 | 2 | 45,692 | 1,9840 | -0,007 |
| 77 | 46,212 | 1,96290 | 205 | 1 | 8 | 3 | 46,203 | 1,9632 | -0,009 |
| 78 | 46,300 | 1,95940 | 208 | 2 | 7 | 3 | 46,308 | 1,9590 | 0,008 |
| 79 | 46,720 | 1,94270 | 175 | -3 | 6 | 3 | 46,712 | 1,9430 | -0,008 |
| 80 | 47,115 | 1,92730 | 229 | -1 | 2 | 6 | 47,126 | 1,9269 | 0,011 |
| 81 | 47,570 | 1,91000 | 165 | -4 | 3 | 3 | 47,585 | 1,9094 | 0,015 |
| 82 | 48,069 | 1,89130 | 184 | 1 | 1 | 6 | 48,068 | 1,8913 | -0,001 |
| 83 | 48,784 | 1,86520 | 170 | -2 | 0 | 6 | 48,759 | 1,8661 | -0,025 |
| 84 | 49,183 | 1,85100 | 164 | 0 | 8 | 4 | 49,157 | 1,8519 | -0,026 |
| 85 | 49,283 | 1,84750 | 171 | 3 | 6 | 3 | 49,265 | 1,8482 | -0,018 |
| 86 | 49,514 | 1,83940 | 185 | -3 | 8 | 1 | 49,519 | 1,8393 | 0,005 |
| 87 | 51,009 | 1,78900 | 184 | -2 | 3 | 6 | 50,989 | 1,7896 | -0,020 |
| 88 | 52,448 | 1,74320 | 170 | 3 | 7 | 3 | 52,441 | 1,7434 | -0,007 |
| 89 | 53,331 | 1,71640 | 146 | 1 | 0 | 1 | 53,371 | 1,7152 | 0,040 |
| 90 | 53,827 | 1,70180 | 170 | 4 | 6 | 2 | 53,814 | 1,7022 | -0,013 |
| 91 | 54,455 | 1,68360 | 183 | -3 | 2 | 6 | 54,455 | 1,6836 | 0,000 |

Una vez determinados los parámetros de la celda unidad mostrados anteriormente, se realizó el ajuste del patrón de difracción con lo cual se corroboró que todos los máximos de difracción registrados pertenecen a la celda unidad determinada. Para este ajuste se empleó el método Le Bail, mediante el cual se ajustan las variables que describen las posiciones de los picos (parámetros de la celda unidad), el parámetro de desplazamiento del cero, la radiación de fondo y las intensidades, forma y ancho de los máximos de difracción. En la figura 43 se observa el ajuste obtenido. Las líneas verticales **azul oscuro** definen las posiciones de los máximos de difracción asociados con la celda unidad del material. La **línea negra** representa el patrón de difracción registrado para el material, los **puntos rojos** representan los valores calculados, la **línea azul claro** horizontal indica la diferencia del ajuste. Luego de la convergencia del refinamiento final se obtuvieron los siguientes índices $R_p=6,13$, $R_{wp}=6,93$, $R_{exp}=1,88$ y $X^2=13,61$.

La evaluación de las ausencias sistemáticas mostró que el cristal multicomponente presenta el grupo espacial $P2_1/c$ determinado mediante el programa *EXPO2014* (Altomare *et al.*, 2004).

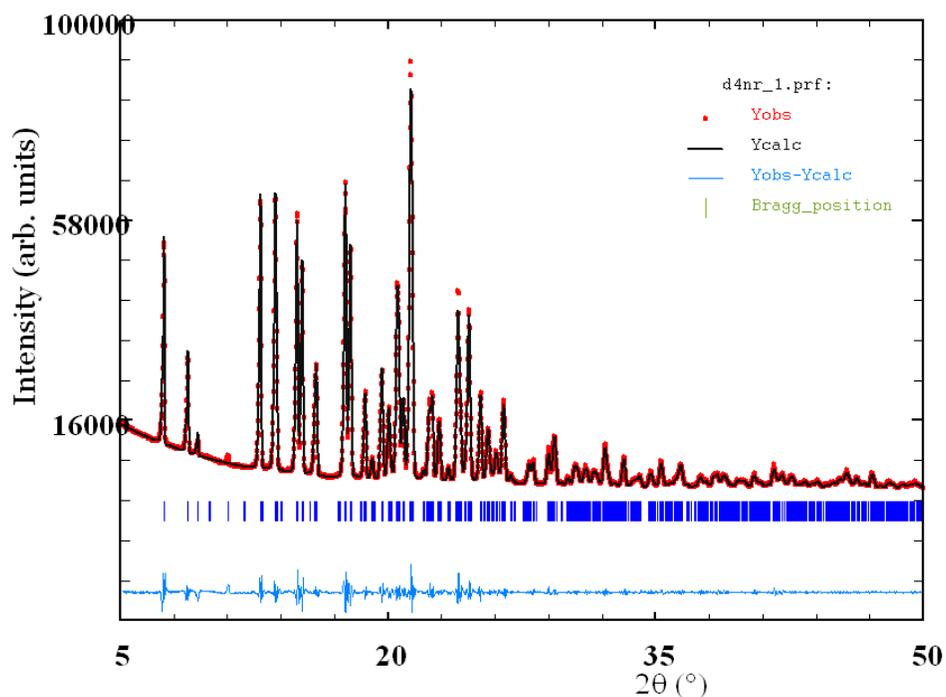


Figura 43. Ajuste del perfil por el método Le Bail del patrón registrado del cristal multicomponente

7.3 Determinación estructural

La resolución de la estructura cristalina del nuevo material se llevó a cabo con el programa cristalográfico *TALP* (Vallcorba *et al.*, 2012). Este programa emplea una metodología en el espacio directo denominado *recosido simulado*, que se complementa con el llamado *método de Patterson* en el espacio recíproco. Con ambos componentes este programa permite determinar las posiciones atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópicos de los átomos que conforman el material bajo estudio. Esta metodología se utiliza con mayor frecuencia en la determinación estructural de materiales orgánicos ya que el programa requiere del ingreso del diagrama molecular del material o de los materiales que forman el compuesto. Además se debe incluir los parámetros de celda unidad y el posible grupo espacial. A partir de estos últimos datos el programa calcula la posición de los máximos del patrón de difracción y procede a ajustar el patrón experimental. Luego el programa realiza un gran número de movimientos de cómo pudieran estar dispuestos estructuralmente el o los materiales dentro de la celda

unidad calculando cuál sería el patrón de difracción de cada arreglo. Este proceso se realiza hasta conseguir una disposición estructural cuyo patrón de difracción es muy similar al patrón de difracción registrado. Es decir, hasta que haya la mayor coincidencia (convergencia) entre el patrón calculado y el patrón experimental. El proceso empleado es conocido comúnmente como algoritmo de Monte Carlo. En la figura 44 se muestra el diagrama del algoritmo del programa *TALP* (Vallcorba *et al.*, 2012).

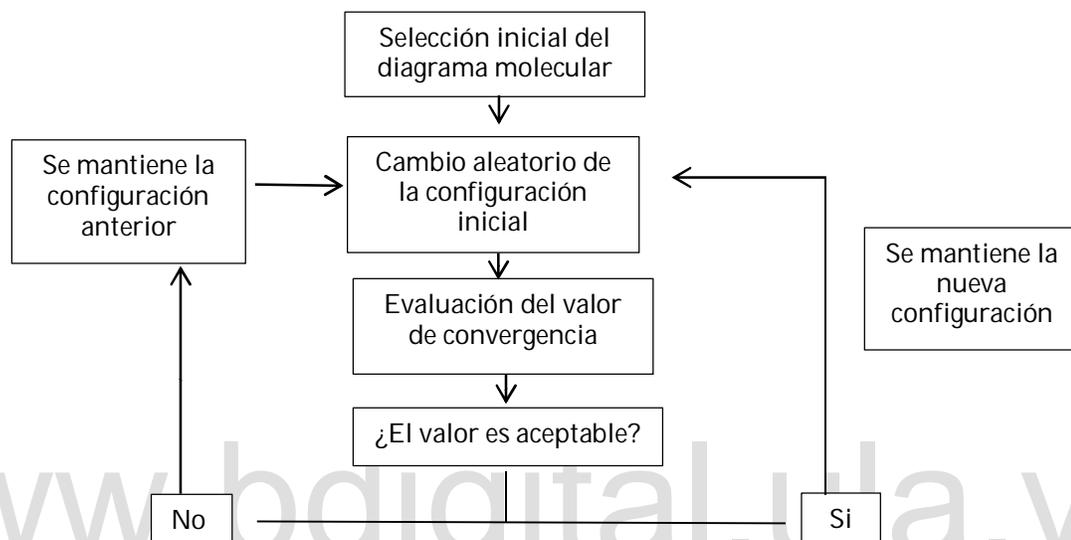


Figura 44. Diagrama de flujo del algoritmo Monte Carlo.

Una vez definido un buen modelo estructural, el refinamiento de las posiciones atómicas y de los factores de desplazamiento atómico de dicho modelo se realiza un ajuste final mediante el Método Rietveld. Como se mencionó anteriormente este método consiste en ajustar los parámetros que definen la estructura del material de tal manera de lograr la mejor superposición posible con el patrón de difracción registrado experimentalmente.

El refinamiento Rietveld de la estructura se realizó con el programa *GSAS-II* (Toby *et al.*, 2013). Mediante este programa se refinaron secuencialmente los siguientes parámetros: radiación de fondo, correcciones del cero, forma de los máximos de difracción, parámetros de celda, posiciones atómicas, parámetros de desplazamiento atómico isotrópicos, orientación preferida, micro-deformaciones, tamaño de los dominios cristalinos, entre otros.

Al refinarse las posiciones atómicas, se aplicaron restricciones a las distancias, ángulos de enlace y a algunos planos atómicos. Cada una de estas restricciones se establecieron de forma independiente para cada estructura química de los iones mirtazapinio e hidrógeno-itaconato que conforman el cristal multicomponente. Los parámetros de desplazamiento atómicos (U_{iso}) de los átomos de cada entidad química presente en la unidad asimétrica (es decir, el hidrógeno-itaconato y el mirtazapinio) se refinaron independientemente y se ajustaron de acuerdo al tipo de átomo. A todos los átomos de carbono del mirtazapinio se les asignó el mismo valor U_{iso} . También los desplazamientos de los tres átomos de nitrógeno de esta molécula tuvieron un valor común, refinable. De igual manera, todos los átomos de carbono del hidrógeno- itaconato tienen asignado un mismo valor U_{iso} .

El éxito del refinamiento de la estructura se ve reflejado en el buen ajuste del patrón calculado con el patrón experimental. En la figura 45 se observa una buena similitud entre ambos patrones. Las cruces de color azul corresponden a los datos experimentales mientras que el trazado verde representa los valores calculados. La línea de color azul claro representa la diferencia entre ambas curvas.

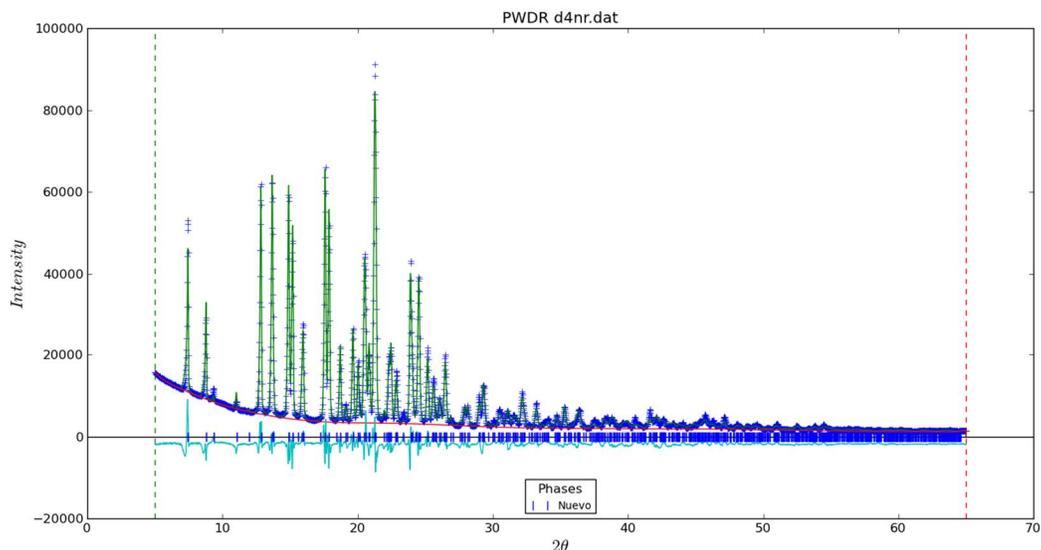


Figura 45. Ajuste del patrón de difracción de registrado del hidrógeno itaconato de mirtazapinio con el patrón de difracción calculado a partir del modelo refinado por el método Rietveld.

Además de observar el ajuste del refinamiento también se deben evaluar los resultados numéricos que definen los valores de discrepancia de dicho ajuste. Los resultados del refinamiento del hidrógeno itaconato de mirtazapinio se muestran en la tabla 24 confirmando el buen ajuste entre los patrones de difracción.

Tabla 24. Datos cristalográficos y resultado de refinamiento de la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio

| Parámetros cristalográficos | |
|--------------------------------|---|
| Formula Molecular | C ₁₇ H ₂₀ N ₃ C ₅ H ₅ O ₄ |
| Peso Formula (u.m.a.) | 395,45 |
| Sistema Cristalino | Monoclínico |
| Grupo Espacial | P2 ₁ /c |
| <i>a</i> (Å) | 11,86077 (1) |
| <i>b</i> (Å) | 18,84548(3) |
| <i>c</i> (Å) | 8,83334 (3) |
| β (°) | 94,676 (1) |
| <i>V</i> (Å ³) | 1967,874 |
| <i>Z</i> | 4 |
| Registro de datos | |
| Temperatura | 25 |
| Radiación Cu-Kα1(Å) | 1.5406 |
| 2θ Min-Max (°) | 5,00-65,01 |
| Paso | 0,02 |
| Datos registrados | 3931 |
| No. Reflexiones | 698 |
| Método de Determinación | Recosido simulado- Método de Patterson |
| Refinamiento | |
| Método | Rietveld |
| Matriz de mínimos cuadrados | Completa |
| No. parámetros | 138 |
| Restricciones | 82 |
| <i>R</i> _e | 1,263 |
| <i>R</i> _p | 7,401 |
| <i>R</i> _w <i>p</i> | 9,866 |

(Continuación de la tabla 24)

| | |
|--------------|--------|
| <i>Rb</i> | 8,357 |
| <i>R(F2)</i> | 10,375 |
| <i>R(F)</i> | 8,414 |
| <i>GoF</i> | 7,81 |

Las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópicos de los átomos diferentes de hidrógeno que forman la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio se presentan en la tabla 25. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas usando el programa EXPO2014 (Altomare *et al.*, 2004). A estos átomos de les asignó parámetros de desplazamiento atómico isotrópico iguales a 2 veces el parámetro de desplazamiento del átomo al cual está unido (tabla 26).

Las distancias de enlace y ángulos de enlace interatómicos se recopilan en las tablas 27 y 28 respectivamente. Otros registros de datos de importancia son mostrados en el Apéndice B.

Tabla 25. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópicos de los átomos del hidrógeno itaconato de mirtazapinio (Los átomos con la letra A pertenecen al hidrógeno-itaconato, los que tienen la letra B al mirtazapinio)

| Átomos | <i>x</i> | <i>y</i> | <i>z</i> | <i>U_{iso}</i> (Å ²) |
|--------|----------|----------|----------|--|
| N1B | 1,0957 | 0,95 | 0,707 | 0,073 |
| C1B | 1,2042 | 0,9516 | 0,681 | 0,0633 |
| O3A | 0,4407 | 0,7487 | 0,1571 | 0,1068 |
| O4A | 0,5774 | 0,8054 | 0,1919 | 0,107 |
| C4B | 1,1308 | 0,8627 | 0,9179 | 0,063 |
| C5B | 1,0826 | 0,8112 | 1,0214 | 0,0633 |
| C6B | 1,0182 | 0,7501 | 0,9463 | 0,0633 |
| C7B | 1,0441 | 0,6802 | 0,9817 | 0,0633 |
| C8B | 0,981 | 0,6256 | 0,9198 | 0,0633 |
| C9B | 0,8927 | 0,6463 | 0,817 | 0,0633 |
| C10B | 0,868 | 0,7153 | 0,7772 | 0,0633 |
| C11B | 0,9303 | 0,7731 | 0,842 | 0,0633 |
| C12B | 0,8917 | 0,8488 | 0,8085 | 0,0633 |
| C13B | 0,7927 | 0,8771 | 0,894 | 0,0633 |

(Continuación de la tabla 25)

| | | | | |
|------|--------|--------|--------|--------|
| C14B | 0,7931 | 0,9922 | 0,8825 | 0,0633 |
| C15B | 0,9012 | 0,9818 | 0,8067 | 0,0633 |
| C16B | 1,0696 | 0,9079 | 0,8182 | 0,0633 |
| C17B | 0,6244 | 0,9241 | 0,9274 | 0,0633 |
| C1A | 0,5782 | 0,8963 | 0,5338 | 0,111 |
| C2A | 0,4974 | 0,8844 | 0,3997 | 0,111 |
| C3A | 0,4004 | 0,8505 | 0,3088 | 0,111 |
| C4A | 0,47 | 0,8032 | 0,2215 | 0,111 |
| C5A | 0,5383 | 0,9378 | 0,3259 | 0,111 |

Tabla 26. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico de los átomos de hidrógeno presentes en el hidrógeno itaconato de mirtazapino

| Átomos | x | Y | z | $U_{iso} (\text{Å}^2)$ |
|--------|--------|--------|--------|------------------------|
| H1B | 1,231 | 0,9796 | 0,6056 | 0,091 |
| H2B | 1,3501 | 0,9098 | 0,756 | 0,091 |
| H3B | 1,298 | 0,8389 | 0,9434 | 0,091 |
| H3C | 0,6906 | 0,9387 | 0,7266 | 0,091 |
| H5B | 1,1448 | 0,7916 | 1,0875 | 0,091 |
| H5C | 1,0313 | 0,8369 | 1,0825 | 0,091 |
| H7B | 1,106 | 0,6703 | 1,0491 | 0,348 |
| H8B | 0,9958 | 0,5786 | 0,9444 | 0,091 |
| H9B | 0,8471 | 0,6111 | 0,772 | 0,091 |
| H10B | 0,8085 | 0,7242 | 0,7054 | 0,076 |
| H12B | 0,8876 | 0,8367 | 0,7008 | 0,091 |
| H13B | 0,8258 | 0,8936 | 0,9924 | 0,091 |
| H13C | 0,7438 | 0,8365 | 0,9087 | 0,091 |
| H14B | 0,8084 | 0,9911 | 0,9926 | 0,091 |
| H14C | 0,7586 | 1,0374 | 0,8519 | 0,076 |
| H15B | 0,8837 | 0,9836 | 0,697 | 0,091 |
| H15C | 0,953 | 1,0202 | 0,8379 | 0,091 |
| H17B | 0,5616 | 0,9533 | 0,8894 | 0,114 |
| H17C | 0,6475 | 0,9374 | 1,0306 | 0,114 |
| H17D | 0,6017 | 0,8749 | 0,9244 | 0,106 |
| H2A | 0,5983 | 0,7657 | 0,1706 | 0,091 |
| H3 | 0,3574 | 0,8836 | 0,2459 | 0,099 |
| H3A | 0,3516 | 0,8251 | 0,3703 | 0,099 |
| H5 | 0,5974 | 0,9644 | 0,3708 | 0,091 |
| H5A | 0,5078 | 0,9489 | 0,229 | 0,091 |

Tabla 27. Distancias de enlace del hidrógeno itaconato de mirtazapinio

| Enlace | Distancia (Å) | Enlace | Distancia (Å) |
|-----------|---------------|-----------|---------------|
| N1-C1B | 1,3259 | C1-H1B | 0,93 |
| N1-C16B | 1,319 | C2B-H2B | 0,92 |
| N2-C12B | 1,4759 | C3B-H3B | 0,93 |
| N2B-C15B | 1,4764 | O4A-H2A | 0,81 |
| N2B-C16B | 1,3686 | C5B-H5B | 0,98 |
| N3B-C13B | 1,462 | C5B-H5C | 0,97 |
| N3B-C14B | 1,4512 | C7B-H7B | 0,93 |
| N3B-C17B | 1,4608 | C8B-H8B | 0,93 |
| O1A-C1A | 1,2198 | C9B-H9B | 0,92 |
| C1B-C2B | 1,3716 | C10B-H10B | 0,92 |
| O2A-C1A | 1,316 | C12B-H12B | 0,98 |
| C2B-C3B | 1,3698 | C13B-H13C | 0,98 |
| O3A-C4A | 1,2112 | C13B-H13B | 0,98 |
| C3B-C4B | 1,3931 | C14B-H14C | 0,97 |
| N3B-H3C | 0,98 | C14B-H14B | 0,97 |
| O4A-C4A | 1,3218 | C15B-H15C | 0,97 |
| C4B-C5B | 1,4798 | C15B-H15B | 0,97 |
| C4B-C16B | 1,387 | C17B-H17C | 0,96 |
| C5B-C6B | 1,5056 | C17B-H17B | 0,96 |
| C6B-C11B | 1,4025 | C17B-H17D | 0,97 |
| C6B-C7B | 1,3827 | C1A-C2A | 1,4788 |
| C7B-C8B | 1,3606 | C2A-C5A | 1,3132 |
| C8B-C9B | 1,3851 | C2A-C3A | 1,4919 |
| C9B-C10B | 1,3724 | C3A-C4A | 1,4746 |
| C10B-C11B | 1,4111 | C3A-H3 | 0,95 |
| C11B-C12B | 1,52 | C3A-H3A | 0,95 |
| C12B-C13B | 1,5421 | C5A-H5 | 0,92 |
| C14B-C15B | 1,5069 | C5A-H5A | 0,93 |

Tabla 28. Ángulos de enlace interatómicos presentes en el hidrógeno itaconato de mirtazapinio

| Enlace | Ángulo (°) | Enlace | Ángulo (°) |
|-----------------|------------|------------------|------------|
| C1B -N1B -C16B | 115,64 | N2B -C12B -C13B | 91,08 |
| C12B -N2B -C15B | 116,4 | C11B -C12B -C13B | 117,29 |
| C12B -N2B -C16B | 113,63 | N3B -C13B -C12B | 122,13 |
| C15B -N2B -C16B | 117,3 | N3B -C14B -C15B | 106,65 |

(Continuación de la tabla 28)

| | | | |
|------------------|--------|------------------|--------|
| C13B -N3B -C14B | 96,39 | N2B -C15B -C14B | 113,53 |
| C13B -N3B -C17B | 99,17 | N1B -C16B -N2B | 111,79 |
| C14B -N3B -C17B | 113,61 | N1B -C16B -C4B | 134,41 |
| N1B -C1B -C2B | 115,68 | N2B -C16B -C4B | 113,67 |
| C1B -C2B -C3B | 127,17 | N1B -C1B -H1B | 122,00 |
| C2B -C3B -C4B | 118,71 | C2B -C1B -H1B | 122,00 |
| C17B -N3B -H3C | 110,00 | C1B -C2B -H2B | 116,00 |
| C13B -N3B -H3C | 125,00 | C3B -C2B -H2B | 116,00 |
| C14B -N3B -H3C | 112,00 | C2B -C3B -H3B | 121,00 |
| C3B -C4B -C5B | 124,99 | C4B -C3B -H3B | 121,00 |
| C3B -C4B -C16B | 108,39 | C4A -O4A -H2A | 109,00 |
| C5B -C4B -C16B | 125,91 | C4B -C5B -H5B | 108,00 |
| C4B -C5B -C6B | 115,92 | C6B -C5B -H5B | 108,00 |
| C5B -C6B -C7B | 122,25 | C6B -C5B -H5C | 108,00 |
| C5B -C6B -C11B | 112,11 | H5B -C5B -H5C | 109,00 |
| C7B -C6B -C11B | 125,63 | C4B -C5B -H5C | 108,00 |
| C6B -C7B -C8B | 121,66 | C6B -C7B -H7B | 119,00 |
| C7B -C8B -C9B | 114,34 | C8B -C7B -H7B | 119,00 |
| C8B -C9B -C10B | 124,68 | C7B -C8B -H8B | 123,00 |
| C9B -C10B -C11B | 122,26 | C9B -C8B -H8B | 123,00 |
| C6B -C11B -C12B | 127,87 | C10B -C9B -H9B | 118,00 |
| C6B -C11B -C10B | 111,38 | C8B -C9B -H9B | 118,00 |
| C10B -C11B -C12B | 120,4 | C9B -C10B -H10B | 119,00 |
| N2B -C12B -C11B | 126,04 | C11B -C10B -H10B | 119,00 |
| C11B -C12B -H12B | 88 | H17B -C17B -H17D | 109 |
| C13B -C12B -H12B | 125 | H17C -C17B -H17D | 109 |
| N2B -C12B -H12B | 113 | N3B -C17B -H17C | 110 |
| N3B -C13B -H13C | 106 | O1A -C1A -C2A | 115,36 |
| C12B -C13B -H13B | 106 | O2A -C1A -C2A | 128,84 |
| C12B -C13B -H13C | 106 | O1A -C1A -O2A | 115,75 |
| H13B -C13B -H13C | 109 | C1A -C2A -C5A | 92,29 |
| N3B -C13B -H13B | 106 | C3A -C2A -C5A | 111,15 |
| N3B -C14B -H14B | 110 | C1A -C2A -C3A | 156,49 |
| C15B -C14B -H14B | 110 | C2A -C3A -C4A | 95,76 |
| C15B -C14B -H14C | 110 | O3A -C4A -C3A | 127,36 |
| N3B -C14B -H14C | 110 | O4A -C4A -C3A | 132,39 |
| H14B -C14B -H14C | 110 | O3A -C4A -O4A | 100,25 |
| N2B -C15B -H15C | 108 | C2A -C3A -H3 | 113 |
| C14B -C15B -H15B | 108 | C2A -C3A -H3A | 113 |

(Continuación de la tabla 28)

| | | | |
|------------------|-----|---------------|-----|
| N2B -C15B -H15B | 108 | C4A -C3A -H3 | 113 |
| H15B -C15B -H15C | 109 | C4A -C3A -H3A | 113 |
| C14B -C15B -H15C | 109 | H3 -C3A -H3A | 110 |
| N3B -C17B -H17B | 109 | C2A -C5A -H5 | 120 |
| N3B -C17B -H17D | 109 | C2A -C5A -H5A | 120 |
| H17B -C17B -H17C | 109 | H5 -C5A -H5A | 120 |

Finalmente, con el programa *DIAMOND* (Brandenburg, 1999) se graficaron los datos cristalográficos obtenidos a fin de visualizar en 2D y 3D la estructura del itaconato de mirtazapina. En la figura 47 se representa la unidad asimétrica de dicha estructura. En la unidad asimétrica una molécula de mirtazapinio interactúa con una molécula de hidrógeno-itaconato por medio del enlace de hidrógeno intermolecular. En la figura 46 se muestran los diagramas moleculares de los materiales de partida.

www.bdigital.ula.ve

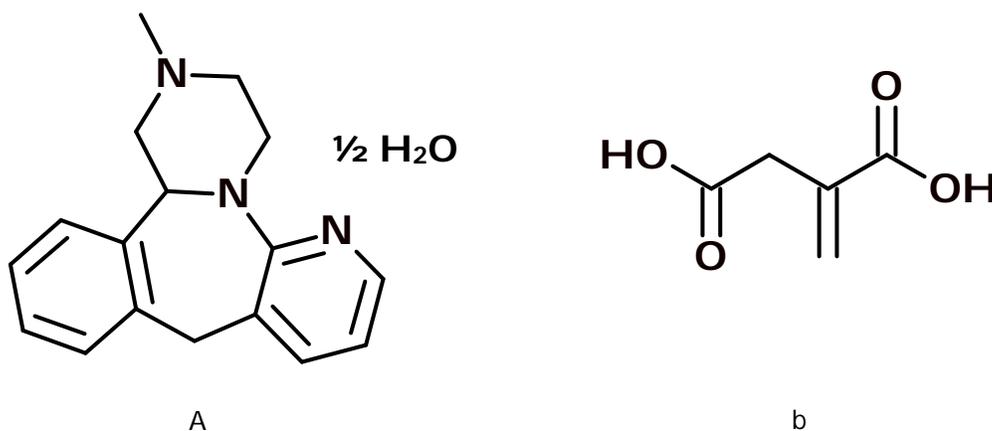


Figura 46. a) Diagrama molecular de la mirtazapina.
b) Diagrama molecular del ácido itacónico

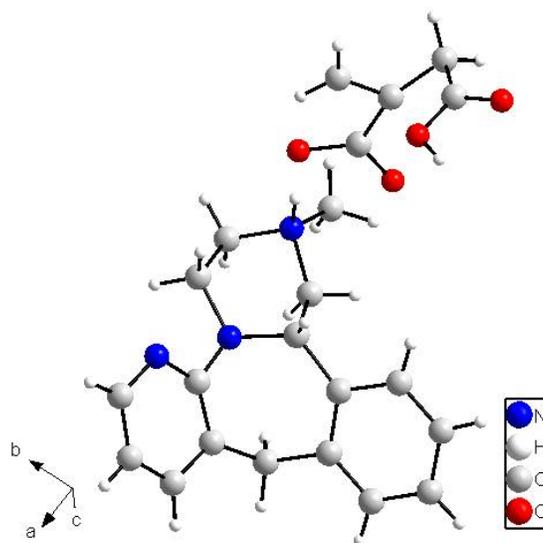


Figura 47. Unidad asimétrica del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio.

Una revisión de las estructuras reportadas en el Banco de Datos de Cambridge (*CSD*) (Allen, 2002) con el programa *Mogul Geometry Check* (Sykes *et al.*, 2011) permitió estimar valores promedios de las distancias de los enlaces que se observan en la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio, contenidas en la tabla 26. Este análisis muestra que los valores obtenidos están en el orden de los valores encontrados mediante el análisis realizado con el programa *Mogul Check Geometry* (Sykes *et al.*, 2011). La tabla 29 contiene algunas de las comparaciones realizadas.

Tabla 29. Comparación de algunas distancias y ángulos de enlace de la estructura obtenida con los resultados del análisis realizado con el programa *Mogul Check Geometry*

| Átomos | No. estructuras | Valor Promedio | Valores en la estructura |
|----------------------|-----------------|----------------|--------------------------|
| Distancia C1B N1B | 12048 | 1,342 | 1,326 |
| Distancia C2B C1B | 12768 | 1,373 | 1,372 |
| Distancia O1A C1A | 1522 | 1,250 | 1,220 |
| Ángulo C17B N3B C14B | 706 | 111,486 | 113,605 |
| Ángulo C5B C4B C16B | 18 | 119,580 | 125,910 |
| Ángulo O2A C1A O1A | 1317 | 125,866 | 115,751 |

En vista de la coherencia numérica de los resultados obtenidos y del evidente “sentido químico” de la estructura obtenida se puede afirmar que la determinación estructural del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio fue exitosa. A continuación se muestran las imágenes del empaquetamiento de la estructura vistas a lo largo de los ejes **a**, **b** y **c** (figuras 48, 49 y 50, respectivamente). El empaquetamiento cristalino exhibe cadenas lineales intercaladas de mirtazapinio e hidrógeno-itaconato paralelas al eje **c**, tal como se observa en la figura 50.

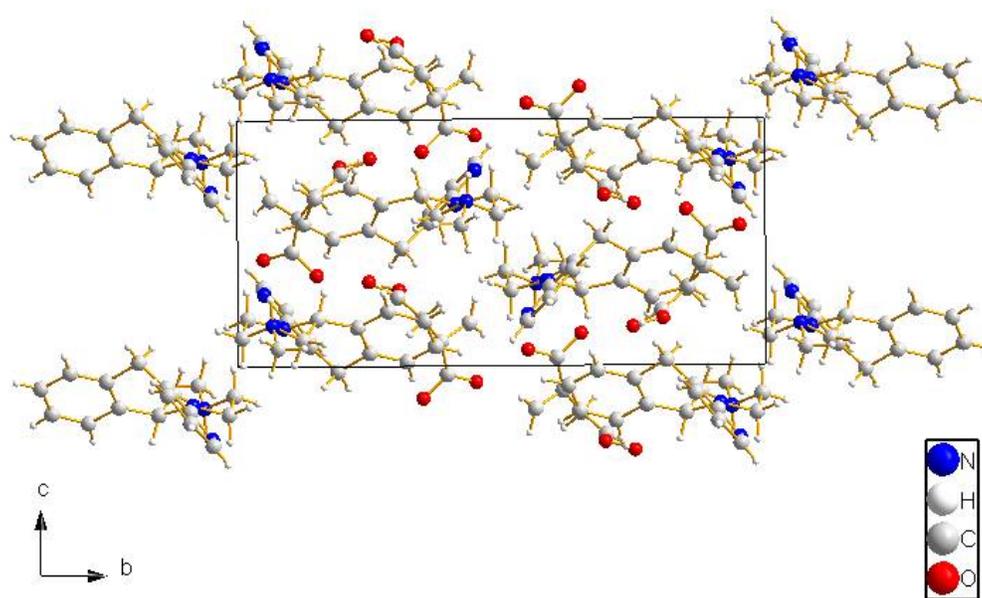


Figura 48. Empaquetamiento cristalino del hidrógeno itaconato de mirtazapinio visto a lo largo del eje **a**

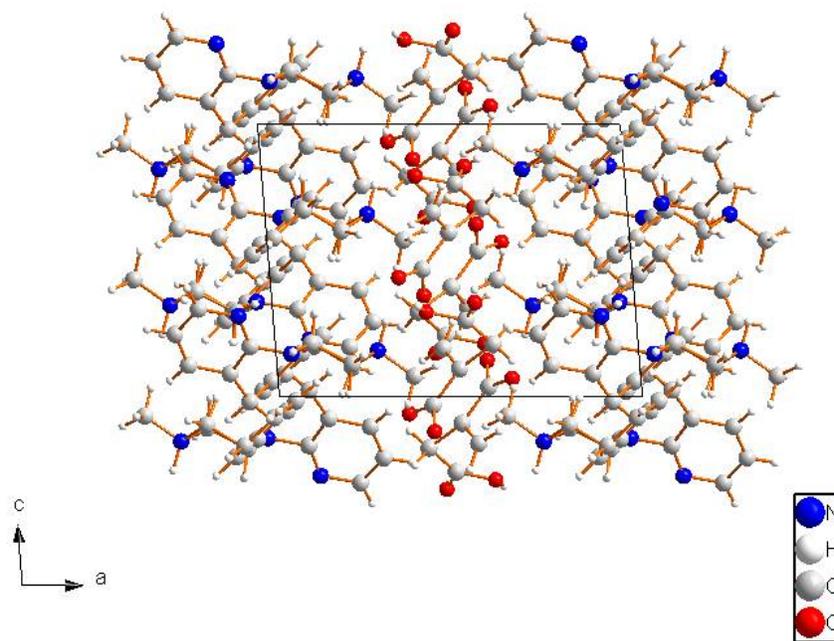


Figura 49. Empaquetamiento cristalino del hidrógeno itaconato de mirtazapinio visto a lo largo del eje **b**

www.bdigital.ve

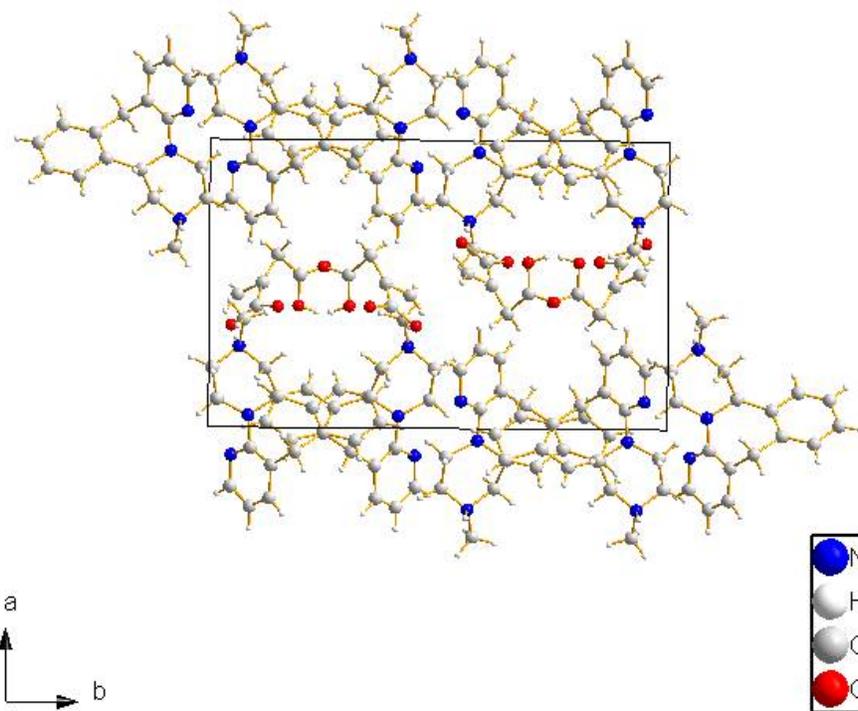


Figura 50. Empaquetamiento cristalino del hidrógeno itaconato de mirtazapinio visto a lo largo del eje **c**

Los resultados obtenidos por Difracción de Rayos X son consistentes con el análisis realizado a través de la Espectroscopía Infrarroja. Se evidencia la formación de la sal de amonio terciaria de la molécula de mirtazapina como se observa en la figura 51. En esta figura se muestra la interacción entre el ion mirtazapinio con el hidrógeno-itaconato. La distancia del enlace de hidrógeno que se produce por dicha interacción, entre el grupo N3B-H3C y el O2A del grupo carboxilato, es de 1,470 Å (tabla 30). Esta interacción se puede representar con un grafo C(2), como se observa claramente en la figura 52. También se presentan enlaces de hidrógeno intermoleculares en las moléculas del anión hidrógeno-itaconato, indicado con la expresión C(2) como se muestra en la figura 53. Finalmente, en la figura 54 se observan conjuntamente los grafos antes descritos, responsables de mantener unidas a las moléculas del cristal multicomponente hidrógeno itaconato de mirtazapinio. Ellos definen el arreglo supramolecular de la estructura.

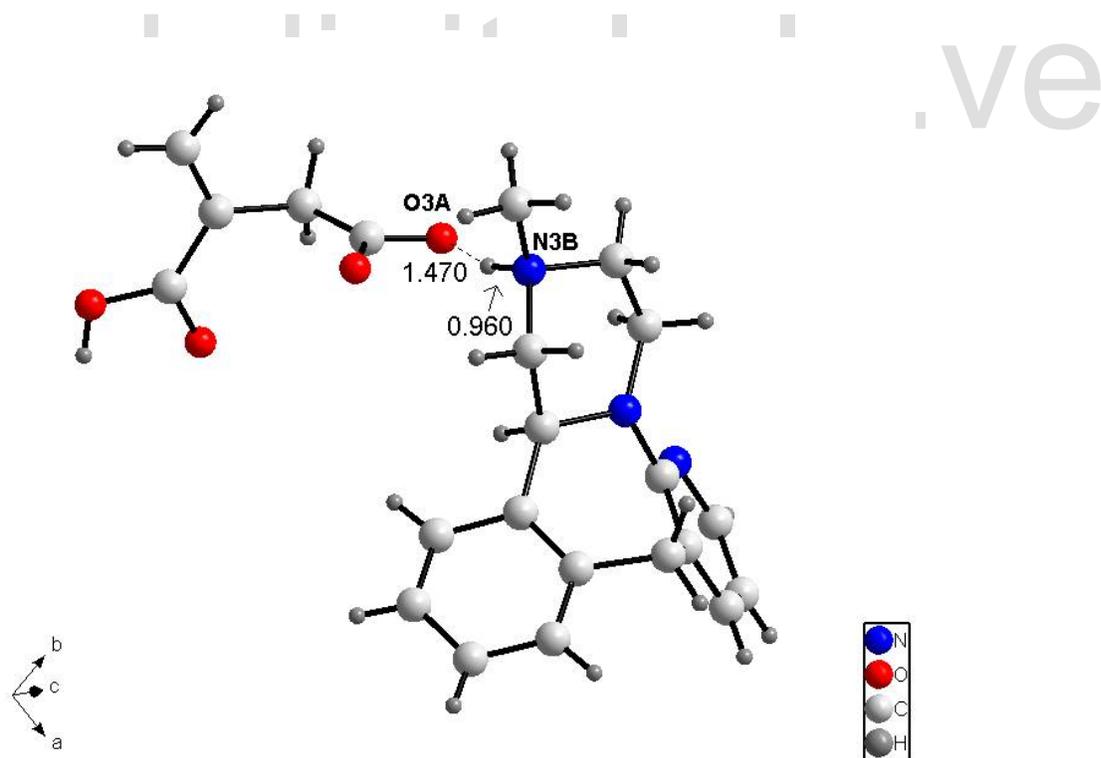


Figura 51. Distancia del enlace de hidrógeno intermolecular entre el mirtazapinio y el hidrógeno-itaconato.

Tabla 30. Enlaces de hidrógeno presentes en la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio

| Átomos D-H...A | Distancia D-H (Å) | Distancia H...A (Å) | Distancia D...A (Å) | Ángulo D-H...A (°) |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| O4A -- H2A .. O1A | 0,81 | 2,22 | 2,9821 | 156 |
| N3B -- H3C .. O1A | 0,98 | 2,24 | 2,8133 | 116 |
| N3B -- H3C .. O2A | 0,98 | 1,5 | 2,476 | 176 |
| C1B -- H1B .. O2A | 0,93 | 2,55 | 3,4515 | 165 |
| C5A -- H5 .. O2A | 0,92 | 1,78 | 2,3857 | 120 |
| C8B -- H8B .. N1B | 0,93 | 2,57 | 3,1231 | 118 |

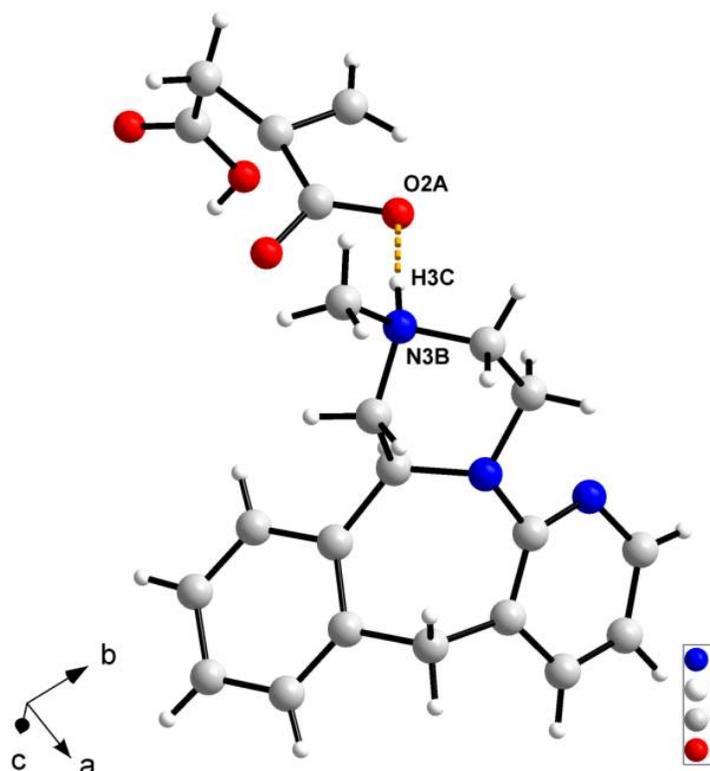


Figura 52. Enlace de hidrógeno intermolecular entre una molécula de mirtazapinio con una molécula de hidrógeno-itaconato **N3B–H3C...O2A** descrito por el Grafo C(2)

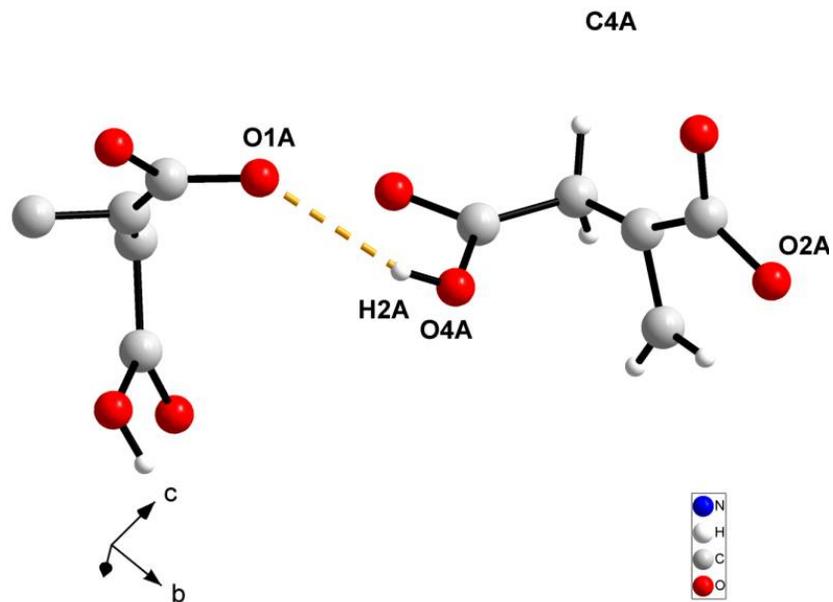


Figura 53. Enlace de hidrógeno intermolecular en el hidrógeno-itaconato (contraiones) **O4A–H2A...O1A**, descritos por el grafo C(2)

www

a.ve

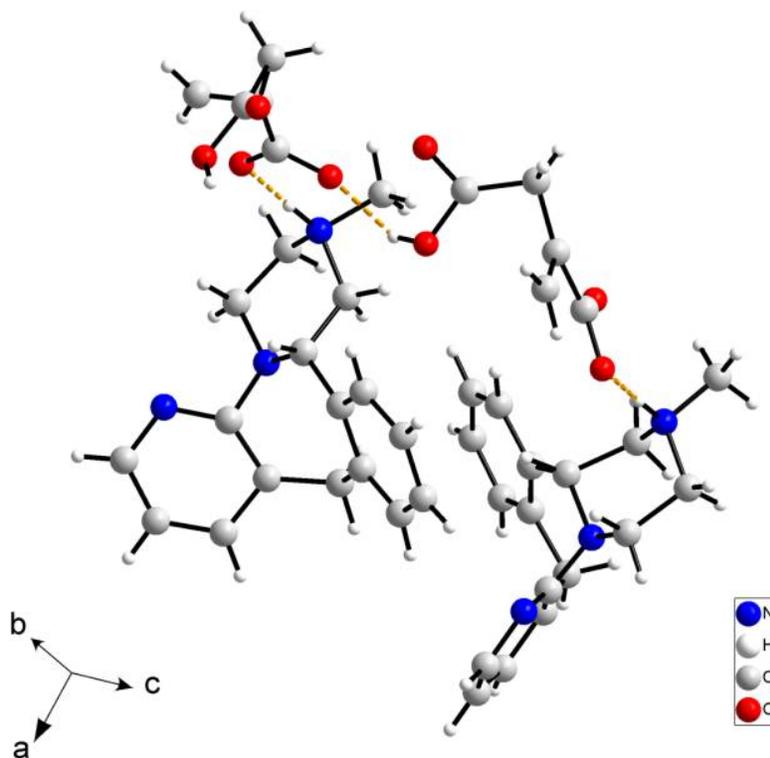


Figura 54. Formación de cadenas bidimensionales paralelas al eje c

CONCLUSIONES

Los numerosos intentos de recristalización de la mirtazapina materia prima en metanol no produjo ningún polimorfo de dicho material. La caracterización mediante espectroscopía *FT-IR* del producto recristalizado mostró que no ocurrió ningún cambio en sus grupos funcionales. Los estudios realizados por difracción de rayos X corroboraron que, efectivamente, no se obtuvo una fase cristalina distinta de la inicial ya que el patrón de polvo registrado tanto para la mirtazapina materia prima como la recristalizada fueron iguales.

La caracterización mediante espectroscopía infrarroja, *FT-IR*, del material multicomponente mostró claramente que se produjo una interacción entre uno de los tres átomos de nitrógeno con uno de los grupos ácido del ácido itacónico (interacción **N3B-H3C...O2A**). Esta interacción da origen a la banda de absorción a 2522 cm^{-1} , correspondiente a una sal terciaria (NR_3^+H). Esta banda es la más significativa del espectro registrado debido a que muestra que efectivamente existe una interacción no covalente, tipo enlace de hidrógeno, consistente con la formación del hidrógeno itaconato de mirtazapinio.

Del análisis realizado por Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas se demostró que el material obtenido cristaliza en una celda monoclinica con parámetros: $a=11,86077(3)\text{ \AA}$, $b=18,84548(3)\text{ \AA}$, $c=8,83334(1)\text{ \AA}$, $\beta=94,676(1)^\circ$, $V=1967,874\text{ \AA}^3$ y grupo espacial $P2_1/c$.

La determinación estructural del cristal multicomponente mediante la técnica de Difracción de Rayos X de Muestras Policristalinas fué un proceso bastante complejo. Esta técnica fue empleada debido a que no se formaron cristales de tamaño y características adecuadas para ser analizados por cristal único.

Se empleó el programa *TALP* (Vallcorba *et al.*, 2012) para realizar la determinación estructural y se refinó con el programa *GSAS-II* (Toby *et al.*, 2013). El análisis de los

datos de Difracción de Rayos X de muestras policristalinas condujo satisfactoriamente a precisar las posiciones atómicas de los átomos que constituyen las dos moléculas que forman el material multicomponente sintetizado.

El refinamiento de la estructura se realizó ajustando 138 parámetros con 3931 datos observados (698 reflexiones) y 82 restricciones convergieron con valores de factores de discrepancia $Re=1,263$, $Rp=7,401$, $Rwp=9,866$, $Rb=8,357$, $R(F^2)=10,375$, $R(F)=8,414$ y $GoF=7,81$. La diferencia entre el patrón calculado y el registrado mostró un comportamiento bastante lineal, indicativo de un buen ajuste del modelo propuesto. Dicho modelo molecular propuesto consta de dos moléculas (mirtazapina-ácido Itacónico) unidas a través de un enlace de hidrógeno intermolecular descrito por el grafo C(2) . En el empaquetamiento cristalino se observan cadenas lineales intercaladas de mirtazapinio e hidrógeno-itaconato paralelas al eje **c**.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen, F. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Cryst.* **2002**, B58, 380-388.
- Altomare, A., Caliandro, R., Camalli, M., Cuocci, C., da Silva, I., Giacovazzo, C., Moliterni, A., Spagna, R. Space-group determination from powder diffraction data: a probabilistic approach. *J. Appl. Cryst.* **2004**, 37, 957-966.
- Bhatt, P., Ravindra, N., Banerjee, R., Desiraju, G. Saccharin as a Salt Former. Enhanced Solubilities of Saccharinates of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chem. Comm.* **2005**, 8, 1073-1075.
- Boulton, A., Louër, D. Powder pattern indexing with the dichotomy method. *J. Appl. Cryst.* **2004**, 37, 724-731.
- Brandenburg, K. DIAMOND-Visual Crystal Structure Information System. *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 1028-1029.
- Claramunt, R., Moran, M., López, C., Torralba, M., Gutiérrez, D. *Química Bioorgánica y Productos Naturales*. UNED. Madrid-España. 2013; Págs 55-59.
- Contreras, S. *Guía Práctica de Laboratorio de Química Orgánica I*. Universidad de Los Andes, Departamento de Química. Mérida, Venezuela. 2009, Págs 2, 3, 18.
- Corey, E. Methods for the Construction of Complex Molecules. *Pure. Appl. Chem.* **1967**, 14, 19.
- Delgado, J., Díaz de Delgado, G. *Caracterización de Materiales Cristalinos Mediante Técnicas de Difracción de Rayos-X*. Universidad de Los Andes, Departamento de Química. Mérida, Venezuela. 2013, Págs. 1-8.
- Etter, M., MacDonald, J. Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *Acta Cryst.* **1990**, B46, 256-262.
- Giacovazzo, C., Monaco, H., Viterbo, D., Scordari, F., Gilli, G., Zanotti, G., Catti, M. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford; Great Britain. 2011, Págs 141-151.
- Gupta, V., Schmoll, M., Mazutti, M., Mäki, M., Tuohy, M. *Applications of Microbial Engineering*. CRC Press; USA. 2013, Pág 65.
- Kabekkodu, S. *PDF-4/Organics 2014 (Database)*. International Centre for Diffraction Data (ICDD). Newtown Square. USA. 2014.
- King, S. *Análisis de Orina y de los Líquidos Corporales*. Medica Panamericana. China. 2010, Págs 90-91.
- Kinugasa, K., Tanabe, T. Spectral Database for Organic Compound SBDS. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). Japon. **2014**. Disponible en: http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
- Lehn, J. Perspectives in Supramolecular Chemistry from Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self Organization. *Angew. Chem.* **1990**, 29., 1304-1319.
- Macrae, C., Bruno, I., Chisholm, J., Edgington, P., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, I., Taylor, R., Van de Streek, J., Wood, P. Mercury CSD 2.0- new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 466-470.
- McGilvery, R. *Conceptos Bioquímicos*. Reverté. España. 1977. Pág 201.

- Mehrota, R., Bohra, R. *Metal Carboxylates*. Academic New York. New York. 1983, Págs 84-86.
- Mighell, A., Hubbard, C., Stalick, J. NBS-AIDS*83: A program for crystallographic data evaluation. National Bureau of Standards. **1981**, 1141.
- O'Neil, M., Heckelman, P., Merck, C., Roman, K. " *The Merck Index*". Fourteenth Edition. 2006, 6208, Pág 1071.
- Peterson, M., Hickey, M., Zaworotko, M., Almarsson, Ö. Expanding the Scope of Crystal Form Evaluation in Pharmaceutical Science. *Pharm. Pharmaceut Sci.* **2006**,9, 317-326.
- Remenar, J., Morissette, S., Peterson, M., Moulton, B., MacPhee, J., Guzmán, H., Almarsson, O. Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-dicarboxylic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 28, 8456-8457.
- Rodríguez, T., Sacristán, R. Manejo de los Fármacos en el Tratamiento de la Depresión. *Sistema Nacional de Salud Mental.* **2002**, 26, 2-24.
- Rodriguez, J. FullPROF: A Program for Rietveld Refinement and Pattern Matching Analysis. Abstracts of the Satellite Meeting on Powder Diffraction of the XV Congress of the IUCr. Toulouse, France. 1990,127.
- Rojtenberg, S. *Depresiones y Antidepresivos*. Médica Panamericana. Argentina. 2001. Pág 93.
- Sáenz, D. *Principio de Farmacología General y Administración de Fármacos*. Universidad de Costa Rica; San José-Costa Rica. 1993; Pág 52.
- Sarkar, A., Rohani, S. Molecular Salts and Co-Crystals of Mirtazapine with Promising physicochemical Properties. *J. Phar. Bio. A.* **2015**, 110, 93–99.
- Sarma, B., Thakuria, R., Nath, N., Nangia, A. "Crystal Structures of Mirtazapine Molecular Salts". *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, 13., 3232-3240.
- Skoog, D., James, F., Nieman, T. *Principios de Análisis Instrumental*. McGraw-Hill. España. 2003, Págs 409-414.
- Steed, J., Atwood, J. *Supramolecular Chemistry*. Wiley. **2009**, Págs 27-36.
- Sykes, R., McCabe, P., Allen, F., Battle, G., Bruno, I., Wood, P. New software for statistical analysis of Cambridge Structural Database data. *J. Appl. Cryst.* **2011**, 44, 882-886.
- Tellez, J. La Noradrenalina: Su rol en la Depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* **2000**, XXIX, 59-72.
- Toby, B., Von Dreele, R. GSAS-II: the genesis of a modern open-source all purpose crystallography software package. *J. Appl. Cryst.* **2013**, 46, 544-549.
- Torres, C., Escarabajal, M. Psicofarmacología: Una aproximación histórica. *Anales de Psicología.* **2005**, 21, 199-212
- Vallcorba, O., Rius, J., Frontera, C., Miravittles, C. TALP: a multiresolution direct-space strategy for solving molecular crystals from powder diffraction data based on restrained least squares. *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 1270-1277.
- Yúfera, E. *Química Orgánica Básica y Aplicada*. Reverté; Valencia-España, 1996, Pág 659.

APÉNDICE A

Microscopio de luz polarizada

Es un equipo capaz de filtrar la luz proveniente de una fuente de iluminación (con haces en todas las direcciones) a través de planos orientados en una dirección, llamados planos de polarización, tal como se ilustra en figura 1. Los materiales constituidos por moléculas con átomos uniformemente distribuidos (dominios cristalinos orientados uniformemente) en las tres dimensiones del espacio y presentan una alta simetría, cuando son expuestos a la luz polarizada, refractan dos haces, cada uno orientado en planos perpendiculares los cuales se desfasan una vez que salen de la muestra (fenómeno conocido como birrefringencia), pero estas son recombinadas al pasar por un filtro analizador (King, 2010).

Lo que se observa a través del microscopio (figura 2) es la iluminación de un cristal cuando se le hace incidir luz polarizada, y al girar el cristal 90° de esta posición se oscurece. Si se sigue girando se ilumina y se oscurece, sucesivamente. Este comportamiento indica que el cristal puede refractar la luz en dos dimensiones a 90° entre sí. Por su parte, si el cristal consta de varios dominios cristalinos, se ilumina por partes observándose múltiples colores. Ello indica que el material no cumple con las características requeridas para ser estudiado por la técnica de cristal único. Por último, es importante mencionar que los materiales amorfos por no poseer arreglos cristalinos periódicos no refractan la luz (King, 2010). El equipo utilizado para la observación y selección de los cristales fué el Microscopio Óptico *NIKON FX-35DX* del Laboratorio de Cristalografía.

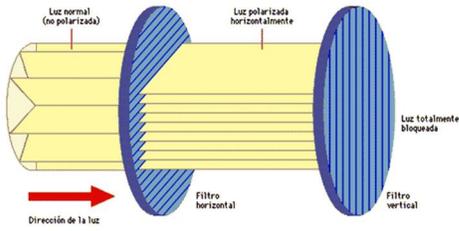


Figura 1. Esquema de filtros polarizadores de luz.



Figura 2. Microscopio de luz polarizada.

www.bdigital.ula.ve

APÉNDICE B

Algunas tablas de resultados de la determinación estructural del cristal multicomponente

Tabla 1. Ángulos de torsión presentes en la estructura del hidrógeno itaconato de mirtazapinio

| Enlace | Ángulo (°) |
|-----------------------|------------|
| C16B -N1B -C1B -C2B | 0,19 |
| C1B -N1B -C16B -N2B | 175,13 |
| C1B -N1B -C16B -C4B | -0,53 |
| C15B -N2B -C12B -C11B | -177,85 |
| C15B -N2B -C12B -C13B | -52,34 |
| C16B -N2B -C12B -C11B | 41,25 |
| C16B -N2B -C12B -C13B | 166,76 |
| C12B -N2B -C15B -C14B | 58,49 |
| C16B -N2B -C15B -C14B | -162,06 |
| C12B -N2B -C16B -N1B | 113,47 |
| C12B -N2B -C16B -C4B | -69,91 |
| C15B -N2B -C16B -N1B | -27,06 |
| C15B -N2B -C16B -C4B | 149,56 |
| C14B -N3B -C13B -C12B | -81,85 |
| C17B -N3B -C13B -C12B | 162,92 |
| C13B -N3B -C14B -C15B | 60,37 |
| C17B -N3B -C14B -C15B | 163,32 |
| N1B -C1B -C2B -C3B | 0,05 |
| C1B -C2B -C3B -C4B | -0,06 |
| C2B -C3B -C4B -C5B | 170,63 |
| C2B -C3B -C4B -C16B | -0,16 |
| C3B -C4B -C5B -C6B | -102,38 |
| C16B -C4B -C5B -C6B | 66,81 |
| C3B -C4B -C16B -N1B | 0,49 |
| C3B -C4B -C16B -N2B | -175,11 |
| C5B -C4B -C16B -N1B | -170,19 |
| C5B -C4B -C16B -N2B | 14,21 |
| C4B -C5B -C6B -C7B | 125,47 |
| C4B -C5B -C6B -C11B | -55,74 |
| C5B -C6B -C7B -C8B | 175,97 |
| C11B -C6B -C7B -C8B | -2,64 |
| C5B -C6B -C11B -C10B | -177,63 |

(Continuación de la tabla 1)

| | |
|------------------------|---------|
| C5B -C6B -C11B -C12B | -4,42 |
| C7B -C6B -C11B -C10B | 1,1 |
| C7B -C6B -C11B -C12B | 174,32 |
| C6B -C7B -C8B -C9B | 1,84 |
| C7B -C8B -C9B -C10B | 0,18 |
| C8B -C9B -C10B -C11B | -1,66 |
| C9B -C10B -C11B -C6B | 0,96 |
| C9B -C10B -C11B -C12B | -172,83 |
| C6B -C11B -C12B -N2B | 18,89 |
| C6B -C11B -C12B -C13B | -94,79 |
| C10B -C11B -C12B -N2B | -168,44 |
| C10B -C11B -C12B -C13B | 77,88 |
| N2B -C12B -C13B -N3B | 73,21 |
| C11B -C12B -C13B -N3B | -154,59 |
| N3B -C14B -C15B -N2B | -59,5 |
| O1A -C1A -C2A -C3A | 13,3 |
| O1A -C1A -C2A -C5A | -170,97 |
| O2A -C1A -C2A -C3A | -164,04 |
| O2A -C1A -C2A -C5A | 11,68 |
| C1A -C2A -C3A -C4A | -99,39 |
| C5A -C2A -C3A -C4A | 85,19 |
| C2A -C3A -C4A -O3A | 158,17 |
| C2A -C3A -C4A -O4A | -20,6 |
| C6B -C7B -C8B -C9B | 1,84 |
| C7B -C8B -C9B -C10B | 0,18 |

Tabla 2. Distancia de enlace presentes en el cristal multicomponente

| Enlace | Distancia (Å) | Enlace | Distancia (Å) |
|------------|---------------|------------|---------------|
| O1A .N3B | 2,8133 | O2A .H1B_j | 2,55 |
| O1A .C3A | 3,4125 | O2A .H5 | 1,78 |
| O1A .C5A | 3,1641 | O2A .H3C | 1,5 |
| O1A .C13B | 3,3267 | N2B .N3B | 2,8575 |
| O1A .C17B | 2,9752 | N2B .C5B | 2,8214 |
| O1A .O4A_h | 2,9821 | N2B .C6B | 3,2722 |
| O1A .C4A_h | 3,297 | N2B .C1B | 3,4401 |
| O1A .O3A_h | 2,5139 | O3A .H2A | 1,89 |
| O2A .C5A | 2,3857 | O3A .H3 | 2,86 |

(Continuación de la tabla 2)

| | | | |
|-------------|--------|-------------|--------|
| O2A .C14B | 3,2784 | O3A .H3A | 2,66 |
| O2A .C5A_i | 3,2272 | N3B .O2A | 2,476 |
| O2A .N3B | 2,476 | N3B .C1A | 3,0905 |
| O2A .C17B | 3,271 | N3B .O1A | 2,8133 |
| O3A .C2A | 3,3689 | N3B .N2B | 2,8575 |
| O3A .O1A_k | 2,5139 | O4A .H10B_b | 2,79 |
| O3A .C1A_k | 3,4063 | O4A .H5A | 2,85 |
| O4A .O1A_k | 2,9821 | O4A .H17D_l | 2,74 |
| O4A .C17B_l | 3,3145 | C1A .C4A | 3,429 |
| O4A .C2A | 2,6019 | C1A .C17B | 3,5146 |
| O4A .C5A | 2,8163 | C1A .N3B | 3,0905 |
| O1A .H17D | 2,63 | C1A .O3A_h | 3,4063 |
| O1A .H2A_h | 2,22 | N1B .H7B_b | 2,67 |
| O1A .H3C | 2,24 | C1B .N2B | 3,4401 |
| N1B .C3B | 2,7756 | N1B .H15C | 2,5 |
| N1B .C15B | 2,6054 | N1B .H15B | 2,59 |
| N1B .C8B_b | 3,1231 | N1B .H8B_b | 2,57 |
| N1B .C12B | 3,2633 | N1B .H8B_a | 2,93 |
| N1B .C7B_b | 3,187 | C1B .C4B | 2,8707 |
| C1B .C7B_b | 3,5113 | C6B .C13B | 3,5908 |
| C2A .O3A | 3,3689 | C6B .C3B | 3,5246 |
| C2A .O4A | 2,6019 | C6B .C16B | 3,257 |
| N2B .H13B | 2,15 | C6B .N2B | 3,2722 |
| N2B .H5C | 2,64 | C7B .C16B_e | 3,3966 |
| N2B .H14B | 2,71 | C7B .C10B | 2,7291 |
| C2B .C16B | 2,4914 | C7B .C12B_e | 3,5707 |
| C3A .O1A | 3,4125 | C7B .C1B_e | 3,5113 |
| C3B .C6B | 3,5246 | C7B .N1B_e | 3,187 |
| C3B .C14B_d | 3,4123 | C8B .N1B_e | 3,1231 |
| N3B .H15B | 2,55 | C8B .C11B | 2,9143 |
| C3B .N1B | 2,7756 | C9B .C6B | 2,6589 |
| C4A .C5A | 2,7963 | C10B .C7B | 2,7291 |
| C4A .O1A_k | 3,297 | C10B .C13B | 3,363 |
| C4A .C1A | 3,429 | C10B .C5B_b | 3,5737 |
| C4B .C12B | 2,9322 | C11B .C4B | 2,9489 |
| C4B .C14B_d | 3,3378 | C11B .C16B | 3,047 |
| C4B .C11B | 2,9489 | C11B .C8B | 2,9143 |
| C4B .C1B | 2,8707 | C12B .C14B | 3,0369 |
| C5A .O1A | 3,1641 | C12B .C5B | 2,9105 |
| C5A .C4A | 2,7963 | C12B .C7B_b | 3,5707 |
| C5A .O2A | 2,3857 | C12B .C4B | 2,9322 |

(Continuación de la tabla 2)

| | | | |
|--------------|--------|-------------|--------|
| C5A .O2A_i | 3,2272 | C12B .N1B | 3,2633 |
| C5A .O4A | 2,8163 | C13B .C6B | 3,5908 |
| C5B .C10B_e | 3,5737 | C13B .C16B | 3,454 |
| C5B .N2B | 2,8214 | C13B .C10B | 3,363 |
| C5B .C12B | 2,9105 | C13B .C15B | 2,5111 |
| C6B .C9B | 2,6589 | C13B .O1A | 3,3267 |
| C14B .C4B_d | 3,3378 | C3B .H14C_d | 2,94 |
| C14B .O2A | 3,2784 | C3B .H5B | 2,61 |
| C14B .C12B | 3,0369 | C4A .H5A | 2,78 |
| C14B .C16B_d | 3,5333 | C4B .H14C_d | 2,99 |
| C14B .C3B_d | 3,4123 | C4B .H14B_d | 2,94 |
| C15B .N1B | 2,6054 | C5A .H3 | 2,43 |
| C15B .C13B | 2,5111 | C5A .H17B_m | 2,98 |
| C16B .C11B | 3,047 | C5A .H17C_l | 3,01 |
| C16B .C2B | 2,4914 | C5B .H7B | 2,68 |
| C16B .C6B | 3,257 | C5B .H3B | 2,75 |
| C16B .C14B_d | 3,5333 | C6B .H12B | 3,04 |
| C16B .C7B_b | 3,3966 | C7B .H5B | 2,55 |
| C16B .C13B | 3,454 | C7B .H5C | 3,09 |
| C17B .C1A | 3,5146 | C7B .H12B_e | 2,81 |
| C17B .O4A_f | 3,3145 | C8B .H12B_e | 2,89 |
| C17B .O2A | 3,271 | C9B .H5C_b | 2,77 |
| C17B .O1A | 2,9752 | C9B .H13B_b | 3,01 |
| C1A .H5A | 2,93 | C10B .H13C | 3 |
| C1A .H5 | 1,96 | C10B .H12B | 2,4 |
| C1A .H3C | 2,22 | C10B .H5C_b | 2,87 |
| C1B .H5_c | 2,9 | C11B .H13C | 2,62 |
| C1B .H7B_b | 2,79 | C11B .H5C | 2,64 |
| C1B .H14B_d | 3,09 | C11B .H13B | 2,95 |
| C2B .H14B_d | 3,02 | C12B .H3C | 2,97 |
| C2B .H7B_b | 3,08 | C12B .H5C | 2,83 |
| C3A .H14C_m | 3,1 | C12B .H10B | 2,68 |
| C3A .H5A | 2,39 | C12B .H15B | 2,72 |
| C3B .H14B_d | 2,98 | C13B .H17B | 3,09 |
| C13B .H15B | 2,92 | H2A .O3A | 1,89 |
| C13B .H14C | 3,07 | H2A .O1A_k | 2,22 |
| C13B .H17D | 2,3 | H2B .H1B | 2,28 |
| C13B .H14B | 2,32 | H2B .H3B | 2,25 |
| C13B .H17C | 2,46 | H3 .H14C_m | 2,16 |
| C14B .H13C | 3 | H3 .H5A | 2,18 |

(Continuación de la tabla 2)

| | | | |
|--------------|------|-------------|------|
| C14B .H17C | 2,48 | H3 .O3A | 2,86 |
| C14B .H17B | 2,85 | H3 .C5A | 2,43 |
| C14B .H13B | 2,12 | H3A .O3A | 2,66 |
| C15B .H12B | 2,89 | H3B .C5B | 2,75 |
| C15B .H3C | 2,67 | H3B .H2B | 2,25 |
| C15B .H13B | 2,55 | H3B .H5B | 2,47 |
| C16B .H15B | 2,77 | H3C .O1A | 2,24 |
| C16B .H14B_d | 2,85 | H3C .O2A | 1,5 |
| C16B .H15C | 2,54 | H3C .C1A | 2,22 |
| C16B .H12B | 2,68 | H3C .C12B | 2,97 |
| C16B .H1B | 3,1 | H3C .C15B | 2,67 |
| C16B .H5C | 2,76 | H3C .H13C | 2,56 |
| C16B .H7B_b | 2,86 | H3C .H14C | 2,28 |
| C17B .H14C | 2,78 | H3C .H15B | 2,48 |
| C17B .H13B | 2,48 | H3C .H17B | 2,2 |
| C17B .H13C | 2,19 | H3C .H17D | 2,43 |
| C17B .H14B | 2,55 | H5 .C1A | 1,96 |
| H1B .C16B | 3,1 | H5 .C1B_j | 2,9 |
| H1B .H2B | 2,28 | H5 .H1B_j | 2,29 |
| H1B .O2A_c | 2,55 | H5 .O2A | 1,78 |
| H1B .H5_c | 2,29 | H5A .C1A | 2,93 |
| H2A .H10B_b | 2,49 | H5A .C3A | 2,39 |
| H5A .O4A | 2,85 | H9B .H8B | 2,32 |
| H5A .H17C_l | 2,52 | H9B .H10B | 2,25 |
| H5A .H17B_m | 2,24 | H10B .C12B | 2,68 |
| H5A .C4A | 2,78 | H10B .H9B | 2,25 |
| H5A .H3 | 2,18 | H10B .H12B | 2,32 |
| H5B .H3B | 2,47 | H10B .O4A_h | 2,79 |
| H5B .C3B | 2,61 | H10B .H2A_h | 2,49 |
| H5B .H7B | 2,35 | H12B .C16B | 2,68 |
| H5B .C7B | 2,55 | H12B .C7B_b | 2,81 |
| H5C .N2B | 2,64 | H12B .C8B_b | 2,89 |
| H5C .C7B | 3,09 | H12B .H10B | 2,32 |
| H5C .C16B | 2,76 | H12B .C6B | 3,04 |
| H5C .C9B_e | 2,77 | H12B .C10B | 2,4 |
| H5C .C10B_e | 2,87 | H12B .C15B | 2,89 |
| H5C .C12B | 2,83 | H13B .C11B | 2,95 |
| H5C .C11B | 2,64 | H13B .C14B | 2,12 |
| H7B .H5B | 2,35 | H13B .C15B | 2,55 |
| H7B .C5B | 2,68 | H13B .C17B | 2,48 |
| H7B .C16B_e | 2,86 | H13B .H14B | 1,85 |

(Continuación de la tabla 2)

| | | | |
|--------------|------|-------------|------|
| H7B .C2B_e | 3,08 | H13B .H17C | 2,32 |
| H7B .H8B | 2,31 | H13B .N2B | 2,15 |
| H7B .N1B_e | 2,67 | H13B .H9B_e | 2,46 |
| H7B .C1B_e | 2,79 | H13B .C9B_e | 3,01 |
| H8B .H9B | 2,32 | H13C .H3C | 2,56 |
| H8B .N1B_g | 2,93 | H13C .H17C | 2,51 |
| H8B .N1B_e | 2,57 | H13C .C17B | 2,19 |
| H8B .H7B | 2,31 | H13C .C10B | 3 |
| H9B .H13B_b | 2,46 | H13C .H17D | 1,85 |
| H13C .C14B | 3 | H15B .C13B | 2,92 |
| H13C .C11B | 2,62 | H15B .H14C | 2,33 |
| H14B .C13B | 2,32 | H15B .C16B | 2,77 |
| H14B .N2B | 2,71 | H15B .H3C | 2,48 |
| H14B .C1B_d | 3,09 | H15C .H14B | 2,34 |
| H14B .C2B_d | 3,02 | H15C .H14C | 2,34 |
| H14B .C3B_d | 2,98 | H15C .C16B | 2,54 |
| H14B .C17B | 2,55 | H15C .N1B | 2,5 |
| H14B .H13B | 1,85 | H17B .C14B | 2,85 |
| H14B .H15C | 2,34 | H17B .C13B | 3,09 |
| H14B .H17C | 2,21 | H17B .H3C | 2,2 |
| H14B .C4B_d | 2,94 | H17B .C5A_i | 2,98 |
| H14B .C16B_d | 2,85 | H17B .H5A_i | 2,24 |
| H14C .C3A_i | 3,1 | H17C .C13B | 2,46 |
| H14C .H15B | 2,33 | H17C .C14B | 2,48 |
| H14C .H15C | 2,34 | H17C .H5A_f | 2,52 |
| H14C .C13B | 3,07 | H17C .C5A_f | 3,01 |
| H14C .C17B | 2,78 | H17C .H13B | 2,32 |
| H14C .H3C | 2,28 | H17C .H13C | 2,51 |
| H14C .H3_i | 2,16 | H17C .H14B | 2,21 |
| H14C .C3B_d | 2,94 | H17D .C13B | 2,3 |
| H14C .C4B_d | 2,99 | H17D .H3C | 2,43 |
| H15B .N1B | 2,59 | H17D .H13C | 1,85 |
| H15B .N3B | 2,55 | H17D .O1A | 2,63 |
| H15B .C12B | 2,72 | H17D .O4A_f | 2,74 |