

50524  
55



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**“EVALUACIÓN POR CALORIMETRÍA  
DIFERENCIAL DE BARRIDO DE  
LACTITOL COMO EXCIPIENTE  
DE COMPRESIÓN DIRECTA  
CON ALGUNAS AMINAS PRIMARIAS”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**HUERTA JUÁREZ ROBERTO CARLOS**

DIRECTOR DE TESIS : Q.F.B. MARÍA DE LOS ANGELES  
VIDAL MILLÁN

México D.F. a 31 de Marzo del 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

# DEDICATORIAS

---

## A DIOS

*Porque a lo largo de mi existencia me ha permitido sentir su presencia.*

## A MI MAMÁ

*Por todo tu amor que me brindas  
Por hacerme sentir importante en cada momento de mi existencia  
Por toda la seguridad que me transmites  
Por toda tu paciencia  
Por todo, todo. Un millón de gracias  
Tachibita te amo.*

## A MI PAPÁ

*Por tu ejemplo que me brindas al trabajar día a día para conseguir tus metas.  
Por haberme dado todo lo que he anhelado  
Por toda la seguridad que me transmites  
Un millón de gracias  
Cero tu sacrificio no ha sido en vano; te quiero mucho.*

*Los dios recuerden que son el puerto donde el barco de mi vida ancla seguro.*

## A JESÚS

*Por todo lo que hemos compartido en la vida. Gracias por ser paciente conmigo y brindarme tu amor.  
Cordito te quiero mucho.*

## A LOURDES

*Por creer a mi lado y brindarme a mi vida el punto de vista femenino. Mil gracias QK, te quiero mucho.*

## A FERNANDO AGUILAR

*Por mil gracias por ayudarme a cristalizar uno de mis sueños. Lo estimo mucho.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# AGRADECIMIENTOS

---

*A la Profesora Angelita Vidal Millán*

*Por brindarme su amistad, su ejemplo en la vida profesional y por todo el apoyo recibido en la elaboración de esta tesis. Maestra la estimo mucho.*

*A la Profesora Idalia Flores Gómez*

*Por ayudarme en la elaboración de mi servicio social y brindarme su amistad*

*A la Profesora Leticia cruz Antonio*

*Por la asesoría brindada en la realización de este trabajo*

*A la Profesora Gloria Velásquez Vaquero*

*Por la asesoría brindada en la realización de este trabajo y por las clases de Química Analítica.*

*Al Profesor Jorge Rivas Montes*

*Por la asesoría brindada en la realización de este trabajo*

*A la UNAM*

*Por darme durante ocho años la oportunidad de formarme como persona y profesionista en sus aulas.*

*A mis profesores de la PES-Zaragoza*

*Por brindarme sus conocimientos y dudas.*

*A todos mis amigos y compañeros que tuve en mi estancia en la PES- Zaragoza, nunca los olvidaré.*

## INDICE

1.	RESUMEN .....	1
2.	INTRODUCCIÓN .....	2
3.	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....	3
3.1.	PRODUCCIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA .....	3
3.2.	EL PAPEL DEL PRINCIPIO ACTIVO .....	4
3.2.1.	ATENOLOL .....	4
3.2.2.	KETOROLACO TROMETAMINA .....	5
3.2.3.	LISINAPRIL .....	6
3.3.	DILUYENTES .....	6
3.3.1.	CELULOSA .....	7
3.3.2.	LACTOSA .....	8
3.3.3.	LACTITOL .....	10
3.4.	LUBRICANTES .....	10
3.5.	CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) .....	11
3.5.1.	DSC DE COMPENSACIÓN DE PODER .....	11
3.6.	FACTORES QUE AFECTAN A LA CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO .....	12
3.7.	PARÁMETROS DE OPERACIÓN PARA LOS CALORÍMETROS DIFERENCIALES DE BARRIDO .....	18
3.8.	APLICACIONES DE LA CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO .....	19
3.8.1.	ESTUDIOS DE INTERACCIÓN FÁRMACO- FÁRMACO, FÁRMACO-EXCIPIENTE .....	19
3.8.2.	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA TÉCNICA PARA OBSERVAR INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y FÁRMACO-EXCIPIENTE .....	24
3.9.	INCOMPATIBILIDAD .....	24
3.9.1.	REACCIÓN DE MAILLARD .....	25
3.9.2.	FORMACIÓN DE BASES DE SCHIFF .....	28
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	29
5.	OBJETIVOS .....	30
5.1.1.	OBJETIVO GENERAL .....	30
5.1.2.	OBJETIVOS PARTICULARES .....	30
6.	HIPÓTESIS .....	31
7.	METODOLOGÍA .....	32
7.1.	EQUIPO E INSTRUMENTOS .....	33
7.2.	PRINCIPIOS ACTIVOS .....	33
7.3.	EXCIPIENTES .....	33
7.4.	ESTUDIO DE INTERACCIÓN POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO .....	34
8.	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	38
9.	CONCLUSIONES .....	76
10.	ANEXOS .....	77
11.	REFERENCIAS .....	81

## 1. RESUMEN

En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de compatibilidad del lactitol con formulaciones monofármaco de compresión directa que contienen como principio activo atenolol, ketorolaco trometamina o bien lisinopril; evaluado por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El lactitol es un excipiente para compresión directa derivado de la lactosa el cual en teoría no presenta dos reacciones de incompatibilidad comunes para la lactosa conocidas como la reacción de Maillard y la reacción de formación de bases de Schiff. Las formulaciones para compresión directa realizadas en este estudio para los tres principios activos presentaron reacción de incompatibilidad con el lactitol, por lo cual se debe evitar el uso de este excipiente con fármacos que contengan en su estructura aminas primarias y/o secundarias.

## 2. INTRODUCCIÓN

En el milenio actual la producción de tabletas alcanza el 80% de las formas farmacéuticas dosificadas en el humano. Por tal razón ocupan el primer lugar en producción entre todas las formas farmacéuticas. Su fácil manufactura, conveniente dosificación para el paciente, precisión en su dosis y su comprobada estabilidad en comparación con líquidos orales y semisólidos hacen a las tabletas una forma farmacéutica popular y versátil.

Una comparación entre la compresión directa y compresión vía húmeda muestra la relativa complejidad de la formación de comprimidos. Entre las desventajas de la granulación por vía húmeda se encuentra un gran número de pasos durante su proceso de manufactura, adición y extracción de disolventes y posibles problemas de estabilidad cuando se tienen fármacos termolábiles, así como principios activos que se degradan por hidrólisis.

Por tal razón la industria farmacéutica trata al día de hoy cambiar la mayor parte de sus procesos a la tecnología de compresión directa; para producir tabletas con uniformidad de peso, uniformidad de contenido y que exhiban cierto grado de cohesividad. Para lograrlo es necesario tener una mezcla de polvos con buenas propiedades de flujo, una tendencia mínima hacia la segregación y la habilidad para ser compactados. Las propiedades de flujo son necesarias en la actualidad debido al uso de tableteadoras rotatorias de alta velocidad donde la cavidad de la matriz queda expuesta a los polvos que contiene la tolva por milisegundos.

En la actualidad para desarrollar formulaciones por compresión directa es necesario tener una correcta selección de excipientes; esta selección obviamente se basa en las pruebas de compatibilidad fármaco excipiente; las cuales pueden llevarse a cabo utilizando la técnica de calorimetría diferencial de barrido para obtener los excipientes compatibles con el (o los) principios activos en un lapso de tiempo corto.

El presente trabajo presenta un estudio de compatibilidad del lactitol con formulaciones mono-fármaco de compresión directa que contienen como principio activo ya sea atenolol, ketorolaco o bien lisinopril. El lactitol es un derivado de la lactosa que presenta características de compresión y reológicas semejantes a la lactosa con la ventaja de poseer mayor estabilidad, al ser un azúcar no reductor, por lo cual no presenta la reacción de Maillard ni la reacción de formación de bases de Schiff; la primera se caracteriza por la formación de una tonalidad amarilla en las tabletas que contienen como principios activos aminos primarios o secundarios; y la segunda es una reacción característica de los azúcares reductores en estas mismas sustancias. Actualmente no existe información acerca de estudios de compatibilidad de lactitol con principios activos que contengan en su estructura grupos funcionales amina, así esta investigación también pretende ser pionera en generar esta información.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

#### **3.1. PRODUCCIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.**

Hasta 1950 la mayoría de las tabletas producidas en el mundo eran manufacturadas por procesos de granulación húmeda. El primer propósito de la granulación húmeda es el de producir partículas que fluyan y que tengan buenas características de compactabilidad entre los excipientes y el principio activo. La disponibilidad de nuevos excipientes (o nuevas formas de excipientes ya utilizados), particularmente diluentes y aglutinantes junto con la innovación de tableteadoras de nueva generación, ha permitido la producción de tabletas de manera más sencilla utilizando el proceso por compresión directa. Sin embargo, esta técnica no ha sido adoptada del todo aunque sea técnicamente posible llevarla a cabo en ciertos procesos<sup>1</sup>.

El término "compresión directa" en la actualidad, es usado para definir el proceso mediante el cual las tabletas son directamente obtenidas de una mezcla de polvos que incluye al principio activo y excipientes (diluente, desintegrante y lubricante), usando únicamente un proceso de compresión<sup>1</sup>.

El advenimiento de la compresión directa fue posible gracias a la disponibilidad de excipientes con características tanto de fluidez como de compactabilidad. El primero de estos excipientes que inicio la revolución de la compresión directa, fue la lactosa spray-dried por la década de los 50. Después en los años 60 se introdujo al mercado la celulosa microcristalina. Así sucesivamente se obtuvieron nuevos excipientes (Almidón pregelatinizado "Almidón 1500", fosfato dibásico de Calcio "Emcompress", azúcares de compresión directa "Di-Pac", etc.). Mientras a la par la tecnología de las tableteadoras se desarrollaba para obtener maquinas rotatorias con estación de precompresión que facilitará la compresión directa. De esta forma hacia finales de la década de los 80, se tenían los excipientes y la maquinaria listos para tener una tecnología más competitiva de acuerdo a las demandas modernas de producción<sup>1</sup>.

La simplicidad de la compresión directa es obvia. Sin embargo esta aparente simplicidad ha causado errores al cambiar procesos de vía húmeda por compresión directa. La compresión directa no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación húmeda para hacer tabletas. Esta tecnología requiere una nueva y crítica forma de selección de materias primas, propiedades de flujo de la mezcla de polvos y el control de variables en la compresibilidad. Durante el proceso de granulación húmeda, las propiedades originales de las materias primas son completamente modificadas. Como resultado se obtiene una nueva materia prima, el granulado, el cual es finalmente sujeto a compresión. Varios inconvenientes de las materias primas son cubiertas por el proceso de granulación. Lo anterior no ocurre en el proceso de compresión directa, ya que las propiedades de cada materia prima y detalles de orden de adición en la mezcla, son extremadamente críticos antes de llevar el proceso de compresión. Si la compresión directa es considerada como un solo proceso de manufactura que requiere nuevos puntos de vista tanto para la selección de excipientes, mezcla y compresibilidad entonces se reconocerá que fármacos son capaces de ser manufacturados por vía seca y cuales por vía húmeda<sup>1</sup>.

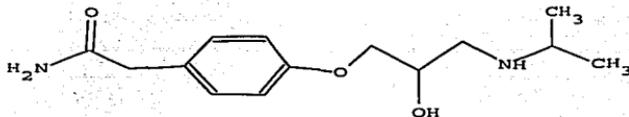
### 3.2. EL PAPEL DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los principios activos pueden ser separados técnicamente en dos categorías: dosis alta y baja. Con esta clasificación es posible tabletear casi todos los fármacos con dosis bajas (igual o menor al 10% en la formulación<sup>2</sup>) por compresión directa, con la selección adecuada de excipientes y maquinaria. El problema encontrado con bajas dosis de fármaco es la uniformidad de contenido de éste. Los principios activos que se encuentran en dosis altas (mayor al 10% en la formulación<sup>2</sup>), compactabilidad y densidad baja, además de poca fluidez son por sí mismas características que impiden el uso de la compresión directa<sup>1</sup>. Para el presente trabajo se utilizarán los siguientes principios activos: atenolol<sup>3</sup>, ketorolaco<sup>4,5</sup> y lisinopril<sup>6</sup> sus dosis utilizadas y sus propiedades fisicoquímicas se presentan a continuación.

#### 3.2.1. ATENOLOL.

##### FORMULA ESTRUCTURAL

C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (PM 266.33)



##### DESCRIPCIÓN:

Polvo blanco, inodoro y tiene sabor amargo.

PUNTO DE FUSIÓN: También se reporta en el intervalo de 150-152 °C.

USO TERAPÉUTICO: Antihipertensivo, antianginal y antiarrítmico.

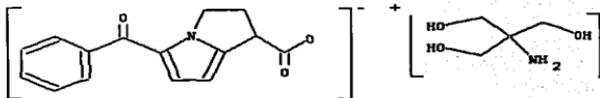
DOSIS: 50 y 100 mg por tableta<sup>7</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.2.2. KETOROLACO TROMETAMINA.

FORMULA ESTRUCTURAL

$C_{19}H_{24}N_2O_6$  (PM 255.27).



DESCRIPCIÓN: Cristales de color blanco.

PUNTO DE FUSIÓN: 160-161 °C.

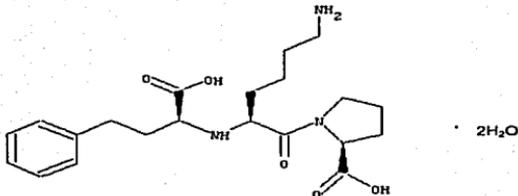
USO TERAPÉUTICO: Analgésico y anti-inflamatorio.

DOSIS: 10 mg por tableta<sup>7</sup>.

### 3.2.3. LISINOPRIL.

#### FORMULA ESTRUCTURAL

$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$  (PM 441.52).



DESCRIPCIÓN: Polvo inodoro de color blanco a ligeramente amarillo.

PUNTO DE FUSIÓN: 182 °C.

USO TERAPÉUTICO: Antihipertensivo.

DOSIS: 5, 10 y 20 mg por tableta<sup>7</sup>.

### 3.3. DILUENTES

La selección correcta de excipientes es extremadamente crítica en la formulación de tabletas por compresión directa. Lo anterior es especialmente cierto cuando se habla del diluyente-aglutinante, ya que al ser el mayor constituyente de la formulación puede llevar al éxito o fracaso de la misma. En la mayoría de los casos deben cumplir con características de fluidez y compresibilidad excelentes<sup>8</sup>.

Los excipientes para compresión directa son a menudo más costosos comparados con los utilizados para procesos por vía húmeda, pero el beneficio que presentan es el de tener un proceso más estable evitando la variación lote a lote que se observa en los procesos de granulación.

Los diluentes utilizados en este estudio son: Celulosa PH 101, lactosa monohidrato, lactosa anhidra y lactitol granulado monohidratado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.3.1. CELULOSA.

La distribución masiva de celulosa (ver estructura figura 1) en la industria farmacéutica ocurrió en los 50 cuando un producto conocido como "Solka-Floc" fue introducido como un diluyente. "Solka-Floc" consistía de celulosa que había sido separada de la madera mediante digestión para formar hojas, las cuales eran mecánicamente procesadas para romper las fibras en pequeñas piezas. El anterior proceso permitió a la celulosa ser un polvo que fluía libremente. Sin embargo, para los requerimientos de los procesos farmacéuticos, el producto tenía baja compresibilidad y fluidez así que aun no tenía las características adecuadas para ser un excipiente para compresión directa<sup>1</sup>. La modificación más importante de la celulosa fue la obtención de un polvo cristalino a partir de las fibras de celulosa. Este producto llamado celulosa microcristalina (Avicel) es un grado especial de celulosa de madera purificada mediante hidrólisis ácida severa, para remover las porciones amorfas de celulosa, obteniéndose microcristales mediante secado por aspersión (Spray-Drying)<sup>1</sup>. La celulosa microcristalina para compresión directa es comercializada en diferentes grados. La celulosa PH 101 fue el producto original y es el más difundido, mientras que la celulosa PH 102 es más aglomerada y posee un tamaño de partícula más grande, teniendo mejor fluidez pero no tiene un significativo aumento en la compresibilidad<sup>27</sup>. En la actualidad existen celulosas microcristalinas con estructura de partícula diferente, así las propiedades del polvo pueden ser explicadas por los diferentes procesos de manufactura. La celulosa microcristalina producida mediante hidrólisis ácida es la celulosa de primera elección debido a sus excelentes propiedades de compactabilidad; sin embargo tiene problemas de flujo principalmente cuando la celulosa esta en gran cantidad en la formulación de tabletas por compresión directa, razón por la cual se combina con lactosa la cual posee excelentes propiedades de flujo<sup>9</sup>. La celulosa microcristalina es usada en una concentración de 5 a 50% como diluyente, como desintegrante las concentraciones alcanzan el 5-20% o mayor<sup>2,10</sup>.

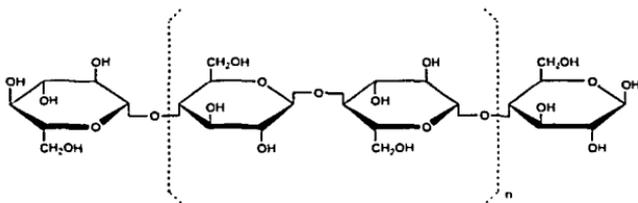
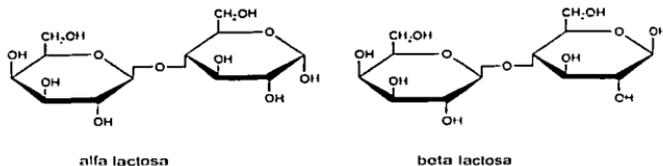


FIGURA 1. Estructura química de la celulosa<sup>10</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.3.2. LACTOSA

La lactosa (ver estructura figura 2) es un disacárido que se obtiene de la leche, cuando sufre hidrólisis produce D-glucosa y D-galactosa. Puede contener una molécula de agua (lactosa monohidratada), puede ser anhidra (lactosa Anhidra); y si es preparada por secado por aspersión (spray dried) se le llama Lactosa spray-dried (ver tabla 1). Estos tres tipos de lactosa poseen excelentes características de flujo, mas sin embargo tienen muy poca capacidad de compactación, por lo cual se requiere en formulaciones por compresión directa el uso de un excipiente que tenga esta característica, tal como la celulosa microcristalina<sup>2</sup>. La lactosa es económica y es ampliamente usada como diluyente para cápsulas y tabletas en una cantidad de 20-50%<sup>8,10</sup>.



**FIGURA 2. Estructura química de la lactosa<sup>10</sup>. La forma alfa es más utilizada en aplicaciones farmacéuticas<sup>34</sup>**

**Tabla 1. Características de la Lactosa como diluyente<sup>1</sup>**

**LACTOSA MONOHIDRATADA**

- No posee buenas propiedades como excipiente para compresión directa sin embargo es utilizada en procesos de granulación por vía húmeda.
- Produce tabletas con dureza considerable.
- La dureza tiende a ser mayor con el almacenamiento.
- Es soluble, pero se tiene que incluir un desintegrante en la formulación.
- Es inerte, excepto cuando cambia de color en presencia de aminas y materiales básicos.
- Contiene 5% de humedad, por lo cual no se recomienda su uso con fármacos sensibles a la humedad.
- Es económica.

**LACTOSA ANHIDRA**

- Excipiente para compresión directa.
- Puede captar agua a humedades altas, causando un cambio en la humedad de las tabletas.
- Es inerte, excepto cuando cambia de color en presencia de aminas y materiales básicos.
- Es económica.

**LACTOSA SPRAY DRIED**

- Excipiente para compresión directa.
- Requiere de alta presión de compresión para producir tabletas duras.
- La compresibilidad es afectada cuando la humedad es menor a 3%.
- Posee buenas propiedades de flujo.
- Los desintegrantes son necesarios.
- Requiere el uso de lubricantes.
- Puede sufrir cambios de color en presencia de aminas y exceso de humedad.
- Es económica.

La lactosa como excipiente presenta reacciones de incompatibilidad frente a grupos funcionales amina<sup>10</sup>. Las dos reacciones ampliamente documentadas son la reacción de Maillard (cambio de color de la lactosa de blanco a diferentes tonalidades de color café) y la reacción de formación de bases de Schiff<sup>34</sup>. Este tipo de reacciones se retomarán en detalle en la sección 3.9.1 y 3.9.2.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.3.3. LACTITOL

El lactitol (ver estructura figura 3) es usado en la industria farmacéutica como diluyente y como excipiente para compresión directa la cual, es una forma granulada con agregados microcristalinos. Entre sus principales propiedades es de resaltar su densidad ( $1.54 \text{ g/cm}^3$ ) y el contenido de agua (4.5 a 5.5 %), características muy semejantes a las de la lactosa, por lo cual puede ser usado como su sustituto en formulaciones por compresión directa al presentar buen flujo y un contenido de agua constante.

El lactitol como excipiente de compresión directa es no higroscópico y estable bajo condiciones de ambiente húmedas. Es estable al calor y no toma parte en la reacción de Maillard, como lo presenta la lactosa. En condiciones ácidas el lactitol lentamente se hidroliza a sorbitol y galactosa. Es resistente al ataque microbiano<sup>10</sup>.

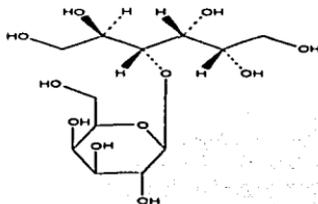


FIGURA 3. Estructura química del lactitol (azúcar no reductor)<sup>10</sup>

### 3.4. LUBRICANTES.

Los lubricantes reducen la fricción entre la mezcla de polvos y la matriz durante las etapas de pre-compresión, compresión y eyección; previniendo la adhesión del polvo en los punzones; ayudan también al flujo del polvo desde la tolva de alimentación.

Los lubricantes son adicionados al final en la mezcla de polvos para compresión directa, mezclando en periodos que van de 5 a 10 minutos.

El estearato de magnesio ( $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO})_2\text{Mg}$ ) es el lubricante más efectivo y de mayor uso; sus concentraciones dentro de una formulación oscilan de 0.25 a 5.0%<sup>10</sup>. Fármacos tal como el ácido acetilsalicílico son inestables en presencia de estearatos metálicos; en estos casos es recomendable el uso de ácido estearico ( $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$  figura 4)<sup>2</sup>.

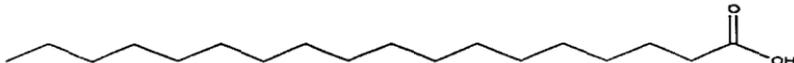


FIGURA 4. Estructura química del ácido estearico<sup>10</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.5. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica de análisis térmico en la que se miden las diferencias en la cantidad de calor entre una sustancia y una referencia en función de la temperatura de la muestra cuando las dos están sometidas a un programa de temperatura controlado<sup>11,12</sup>.

Comercialmente existen dos métodos diferentes para obtener mediciones con esta técnica. Estos dos métodos son: La *DSC de Compensación de Poder* y la *DSC de Flujo de Calor*, y a pesar de que los dos métodos proporcionan la misma información, la instrumentación es bastante diferente. En esta investigación el equipo utilizado funciona bajo el principio de compensación de poder por lo cual se definirá con más detalle<sup>11</sup>.

#### 3.5.1. DSC DE COMPENSACIÓN DE PODER

Mediante esta técnica la muestra y el material de referencia son sometidos a calor por calentadores separados, aunque sus temperaturas se mantienen iguales mientras las temperaturas se aumentan o disminuyen linealmente. En la figura 5 se muestra un esquema del diseño de un calorímetro de compensación de poder. El instrumento tiene dos hornos independientes, uno para el calentamiento de la muestra y otro para el calentamiento de la referencia. Los hornos son pequeños lo cual permite elevadas velocidades de calentamiento, de enfriamiento y equilibrio. Los hornos están empotrados en una zona caliente de temperatura controlada y sobre ellos se encuentran los soportes de la muestra y la referencia, los cuales tienen acoplados termómetros de resistencia de platino para controlar la temperatura de los materiales. Para la obtención de los termogramas diferenciales comunes se utilizan dos circuitos de control, uno para el control de temperatura y otro para el control de temperatura diferencial<sup>13</sup>. En el circuito de control de temperatura promedio, la temperatura tanto de la muestra como de la referencia aumenta a una velocidad predeterminada por el operador. Ahora bien el circuito de control de temperatura diferencial tiene como función el asegurar el que si se produce una diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia (debido a una reacción exotérmica o endotérmica en la muestra), se modifique la potencia de entrada de energía eléctrica a fin de anular esta diferencia; así se puede indicar que para una corrida normal en DSC la muestra y la referencia se mantienen isotérmicamente. Finalmente una señal que es proporcional a la diferencia en la potencia de entrada a los dos hornos, se transmite al sistema de adquisición de datos y esta diferencia normalmente del orden de milivatios, es la información que se presenta con más frecuencia en función de la temperatura de la muestra<sup>11</sup>. En esta clase de equipos el flujo de calor se representa, para las endotermas en el lado positivo del eje de las ordenadas<sup>14</sup>.



FIGURA 5. Esquema de un soporte de muestra y de los hornos de un DSC. Donde S y R son el horno de la muestra y de referencia respectivamente<sup>3</sup>

### 3.6. FACTORES QUE AFECTAN A LA CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO

La DSC depende de factores relacionados con el instrumento y directamente en las propiedades de la muestra. Estos son citados en la tabla 2 y desarrollados brevemente a continuación.

TABLA 2. Factores que afectan a la DSC <sup>15</sup>	
FACTORES DEL INSTRUMENTO	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA
A. Velocidad de calentamiento	A. Tamaño de partícula- distribución de la muestra
B. Tipo de atmósfera	B. Cantidad de la muestra
	C. Empaque de la muestra

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.6.1. FACTORES DEL INSTRUMENTO

#### A. Velocidad de Calentamiento

En general, un incremento en la velocidad de calentamiento, de 2 a 20 °C/min, incrementará la temperatura de transición. Así, para el área bajo la curva, un incremento de la velocidad de calentamiento resultará en un aumento del área, ya que la transición avanzará más rápido debido a la energía suministrada en un intervalo de tiempo más corto<sup>15</sup>. Lo anterior se muestra para el caolín en la figura 6.

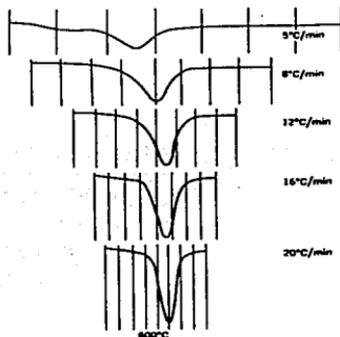


FIGURA 6. Efecto de la velocidad de calentamiento sobre la temperatura de transición y el área bajo la curva<sup>15</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por otra parte como lo muestra la figura 7, para el temazepam<sup>14</sup>; la velocidad de calentamiento afecta la resolución de dos picos adyacentes, por lo tanto, si se tienen dos picos no resueltos se recomienda disminuir la velocidad de calentamiento.

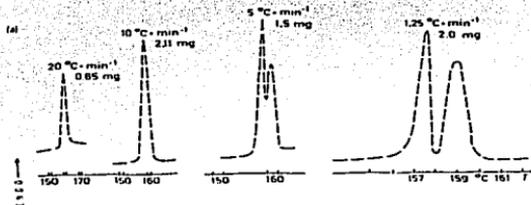


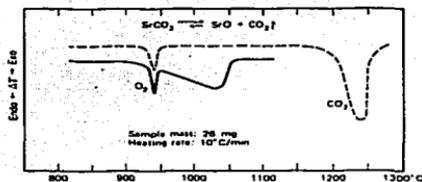
FIGURA 7. Influencia de la velocidad de calentamiento sobre la resolución de polimorfos de Temazepam<sup>14</sup>

## B. ATMÓSFERA DEL HORNO

Los calorímetros diferenciales de barrido utilizan un gas de purga, existiendo así condiciones de flujo dinámico. Los gases más empleados son el argón y el nitrógeno aunque para estudios con elevada exactitud se prefiere utilizar nitrógeno<sup>3</sup>. Otro gas empleado es el helio para muestras que requieren temperaturas por debajo de la ambiente. La presión dentro del horno en los calorímetros diferenciales de barrido se encuentra en el orden de las 0.5-3.0 atm<sup>15</sup>.

En el caso de que una reacción la cual envuelve la liberación o absorción de un componente gaseoso, la temperatura de transición y la forma del pico serán afectadas por la presión del gas en el sistema<sup>15</sup>.

De manera general, bajo condiciones de flujo dinámico, al incrementar el flujo del gas de purga se reduce la temperatura a la cual se observa el fenómeno de transición siempre y cuando el gas de purga no interfiera con la muestra. Cuando el gas de purga y el gas producido por la muestra (gas efuente) son iguales la temperatura de volatilización es mayor o permanece inalterada (con respecto a un sistema con gas de purga igual a cero). Lo anterior se muestra en la figura 8 donde se observan dos transiciones, la primera debida a la transición del cristal de carbonato de estroncio ( $\text{SrCO}_3$ ) de su forma rómbica a hexagonal y la segunda endoterma corresponde a la descomposición del compuesto; cuando se realiza la prueba con atmósfera de oxígeno los picos no se resuelven; pero cuando se utiliza dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), se observa que la transición permanece constante a una temperatura de 927 °C pero el pico de descomposición se recorre a una temperatura mayor<sup>15</sup>.



**FIGURA 8. Efecto de la atmósfera sobre la descomposición térmica del SrCO<sub>3</sub>. La transición del sólido 1 al sólido 2 no cambia bajo atmósfera de oxígeno o CO<sub>2</sub>. Mientras que la descomposición sucede a una temperatura mayor con atmósfera de CO<sub>2</sub>.<sup>12</sup>**

Así el comportamiento es un reflejo del cambio en la presión parcial del gas effluente en la cercanía de la superficie de la muestra. Cuando el gas de purga diluye al gas effluente, la presión parcial del gas effluente disminuye con el incremento en la velocidad de flujo del gas de purga haciendo que el pico de interés se desplace a temperaturas menores. De esta forma la posición del pico en el cual se realiza la transición puede ser cambiado controlando la presión parcial en la superficie de la muestra usando el gas de purga como diluyente.<sup>15</sup>

Existen generalmente dos tipos de atmósferas de gas empleadas: (a) atmósfera gaseosa, usualmente en un sistema cerrado; y (b) la atmósfera gaseosa dinámica en la cual el flujo del gas es suministrado al horno tanto al material de muestra y referencia. El primer tipo es el más difícil para reproducir ya que la atmósfera que rodea a la muestra esta continuamente cambiando su concentración debido al gas emanado por la muestra y las corrientes de convección del horno. Bajo condiciones controladas, la atmósfera dinámica es la más simple para mantener y reproducir. Esta última es la forma en la cual opera el equipo de DSC que se utiliza en la presente investigación utilizando nitrógeno como gas de purga.<sup>15</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

#### A. Cantidad de muestra

El área bajo la curva de un pico es proporcional al calor de reacción o transición, y este a su vez de la cantidad de muestra<sup>15</sup>.

Como se observa en la figura 9 al aumentar la cantidad de muestra, también aumenta el calor de fusión de los polimorfos del temazepam (pero disminuye la resolución)<sup>14</sup>.

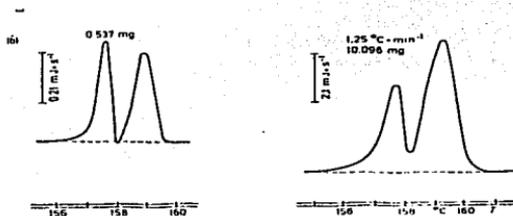
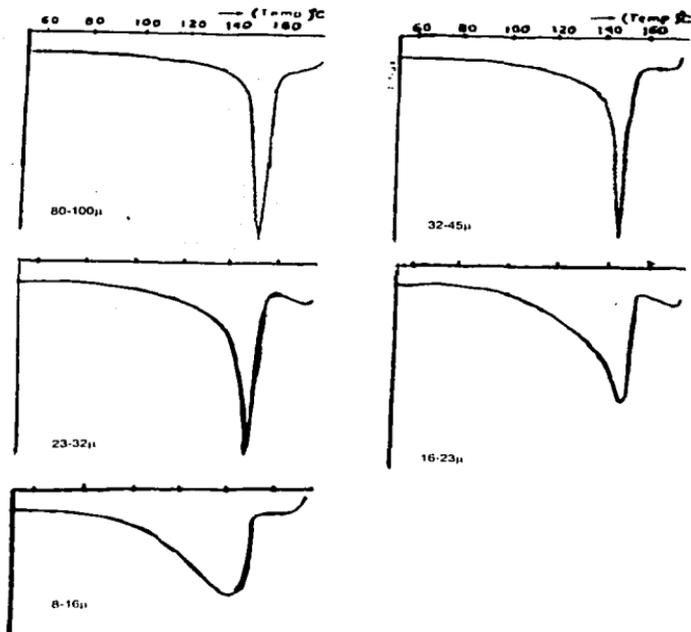


FIGURA 9. Influencia de la cantidad de muestra sobre el calor de fusión para los polimorfos del Temazepam<sup>14</sup>

#### B. Tamaño de partícula.

En DSC el área del pico es inversamente proporcional a la conductividad térmica, la cual es dependiente del tamaño de partícula, distribución del tamaño de partícula y del empaque de la muestra<sup>15</sup>.

Existen estudios para conocer el efecto del tamaño y la homogeneidad del tamaño de partícula sobre las áreas de los picos obtenidos y sobre cambios en la temperatura de transición, la figura 10 presenta la influencia del tamaño de partícula sobre la endoterma de pérdida de agua de cristalización de la lactosa monohidratada, revelando que a menor tamaño de partícula se pierde el agua de cristalización a temperaturas relativamente bajas<sup>16</sup>.



**FIGURA 10. Efecto del tamaño de partícula sobre los picos de deshidratación de lactosa monohidratada realizados por DSC a una velocidad de calentamiento de 10 °C/ minuto<sup>15</sup>**

Con el ejemplo anterior se pretende indicar que se debe realizar para cada sustancia un estudio profundo, con el fin de conocer como influye el tamaño de partícula sobre la temperatura de transición y sobre el área bajo la curva<sup>15</sup>.

### C. Empaque de la muestra

Para colocar la muestra en el calorímetro se utiliza de común un crisol de aluminio con una tapa lisa que se coloca sobre la muestra, y después se cierra con una prensa especial. El aspecto cualitativo de un termograma se verá afectado por la disposición de la muestra, pero el área del pico no variará. Para obtener picos estrechos y máxima resolución debe asegurarse un contacto total del área de la muestra con el crisol<sup>15</sup>.

Existen otros factores relacionados con el instrumento y la muestra empleada los cuales son tratados con todo detalle en la referencia 15.

### 3.7. PARÁMETROS DE OPERACIÓN PARA LOS CALORÍMETROS DIFERENCIALES DE BARRIDO

Los parámetros de operación recomendados para los calorímetros se presenta en la tabla 3 y 4. Si el tamaño de muestra a emplear es grande, se requieren menores velocidades de calentamiento. Lo anterior repercute en la sensibilidad de la temperatura y en la resolución de los picos. Las muestras pequeñas son las más recomendables especialmente con los calorímetros más actuales<sup>15</sup>.

<b>Tabla 3. Parámetros recomendados para la operación de calorímetros diferenciales de barrido<sup>15</sup></b>	
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	
<b>GRANDE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Útil para detectar bajos niveles de transición.</li><li>• Útil para muestras no homogéneas.</li><li>• Los picos obtenidos son muy anchos; baja resolución, baja precisión en la temperatura y cambio en el área bajo la curva.</li></ul>
<b>PEQUEÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Requiere velocidades de calentamiento baja.</li><li>• Buena resolución de los picos.</li><li>• Permite mayor velocidad de calentamiento</li><li>• Buena precisión en temperatura y/o área bajo la curva</li></ul>
<b>VELOCIDAD DE CALENTAMIENTO</b>	
<b>RÁPIDA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Incrementa la sensibilidad</li><li>• La resolución decrece</li><li>• Decrece la precisión de la temperatura y/o área bajo la curva</li></ul>
<b>ATMÓSFERA</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Puede reaccionar con la muestra</li><li>• Se prefiere flujo dinámico que estático.</li></ul>

**Tabla 4. Parámetros recomendados para obtener máxima resolución y máxima sensibilidad en los calorímetros diferenciales de barrido<sup>15</sup>**

PARÁMETRO	MÁXIMA RESOLUCIÓN <sup>a</sup>	MÁXIMA SENSIBILIDAD <sup>b</sup>
Tamaño de la muestra	Pequeño	Grande
Velocidad de calentamiento	Lenta	Rápida
Superficie/Volumen de muestra	Grande	Pequeño

<sup>a</sup> Capacidad del equipo de separar dos picos adyacentes.

<sup>b</sup> El intervalo entre el cambio de la señal medida y el cambio de flujo de calor.

### 3.8. APLICACIONES DE LA CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

La calorimetría diferencial de barrido ha sido aplicada a numerosos problemas en el área farmacéutica, una lista representativa se presenta en la tabla 5<sup>15</sup>.

**Tabla 5. Aplicaciones de la DSC en el área farmacéutica<sup>15</sup>**

- Polimorfismo
- Determinaciones de pureza mediante puntos de fusión
- Determinación de humedad
- Estudios de cinética
- Estudios de estabilidad
- Interacción (compatibilidad e incompatibilidad) entre fármaco-fármaco y fármaco-excipiente en estudios de preformulación

Como el presente trabajo aborda los aspectos relacionados con las interacciones fármaco-excipiente, a continuación se describe esta aplicación.

#### 3.8.1. ESTUDIOS DE INTERACCIÓN FÁRMACO-FÁRMACO, FÁRMACO-EXCIPIENTE

En los estudios de preformulación, para conocer alguna posible incompatibilidad, es obviamente importante darse cuenta de ella lo más pronto posible, aún más, conociendo que ciertas interacciones pueden cambiar la biodisponibilidad del medicamento<sup>17,18,19</sup>. La DSC ha sido muy utilizada para observar las interacciones fisicoquímicas entre fármacos y excipientes. La técnica consiste en obtener el comportamiento térmico de los compuestos puros (principios activos y excipientes) y sus mezclas binarias 1:1, 1:3 y 3:1 o en otras proporciones dependiendo de la investigación a las mismas condiciones de operación del calorímetro diferencial de barrido<sup>20</sup>. Después se comparan directamente el comportamiento térmico (termograma) del principio activo con su mezcla; la ausencia de interacción se observa cuando el termograma de la

mezcla muestra los mismos cambios que sus componentes individuales. En el caso de que una interacción ocurra se manifestará en el termograma de la mezcla cuando:

- Uno o más picos nuevos aparezcan
- Cuando ocurra la desaparición de los picos de transición de alguno de los componentes<sup>19</sup>. Lo anterior conlleva a un cambio en la temperatura de transición y/o un cambio en la energía de transición  $\rho H^{20}$ .
- Desplazamiento mayor a 10 °C entre el termograma del principio activo y el termograma de la muestra.
- Cambio mayor a 10% en áreas bajo la curva entre el termograma del principio activo y el termograma de la muestra.

La figura 11 presenta por separado el comportamiento térmico de la cefradina (un antibiótico de amplio espectro) y cuatro excipientes llamados N-metilglucosamina, trometamina, carbonato de sodio anhidro y fosfato trisódico dodecahidratado<sup>19</sup>. Esta evaluación permite después evaluar mezclas de los excipientes con el principio activo de interés.

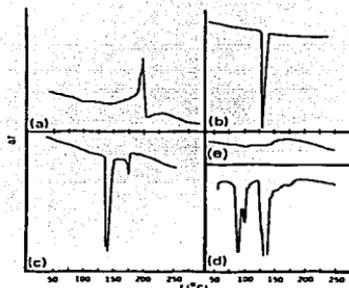
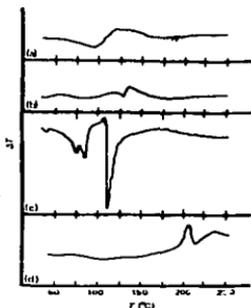
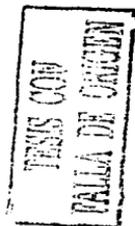


FIGURA 11. Termogramas de materiales puros: (a) cefradina, (b) N-metilglucosamina, (c) trometamina, (d) fosfato trisódico dodecahidratado y (e) carbonato de sodio anhidro<sup>19</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La figura 12 muestra los termogramas correspondientes a las cuatro mezclas realizadas con los excipientes del ejemplo anterior. Únicamente el termograma para la mezcla con carbonato de sodio anhidro conserva la exoterma de la cefradina a 200 °C (figura 10). Una investigación posterior de la estabilidad a 50 °C de la cefradina en presencia de los excipientes citados confirmó que todos los excipientes, excepto el carbonato de sodio anhidro, presentaban interacción con el principio activo<sup>19</sup>.



**FIGURA 12. Termogramas de las mezclas de cefradina con: (a) N-metilglucosamina, (b) trometamina (c) fosfato trisódico dodecahidratado y (d) carbonato de sodio anhidro<sup>19</sup>**

La interpretación de resultados en algunas ocasiones no es tan sencilla. Cuando dos substancias son mezcladas la pureza de cada una ya no es tomada en cuenta. Materiales con impurezas generalmente tienen puntos de fusión más bajos y exhiben picos menos definidos.

Las temperaturas que causan la transiciones puede ser altas, dependiendo de la naturaleza de los materiales. Cuanto más alta es la temperatura, la condición puede ser muy severa, forzando a una reacción que puede no efectuarse a una temperatura más baja; por lo cual, si una interacción es encontrada por DSC no necesariamente ocurre bajo las condiciones de degradación encontradas en la industria farmacéutica en los estudios clásicos de preformulación-formulación<sup>19,20</sup>.

Para aplicar la técnica de interacción fármaco-excipiente por DSC se sigue el esquema representado en la figura 13<sup>10</sup>.

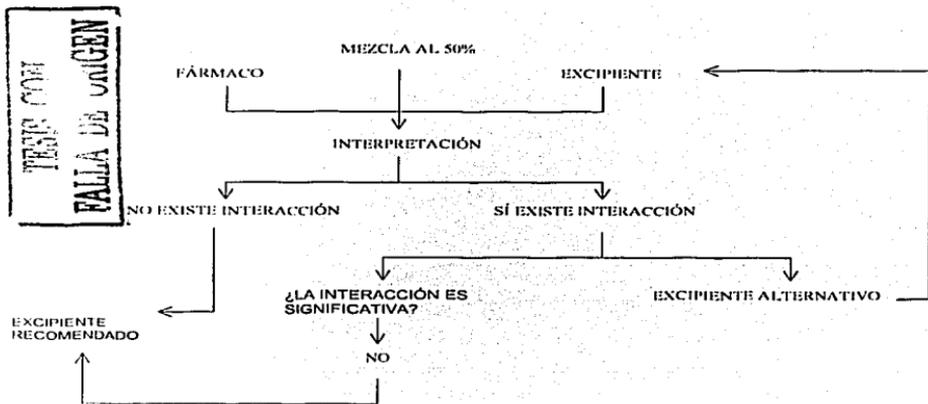


Figura 13. Representación esquemática del diseño e interpretación de un estudio de interacción por DSC<sup>10</sup>

La prueba tal como esta descrita puede ser aplicada en las etapas iniciales de los estudios de preformulación para un fármaco determinado. Un amplio número de excipientes pueden ser probados rápidamente y al mismo tiempo se utilizan cantidades muy pequeñas de fármaco, lo cual, es una ventaja cuando la cantidad de la cual se dispone es pequeña. La interpretación de los resultados cuando se tiene una potencial interacción, de ninguna manera indica una incompatibilidad definitiva. Por ejemplo particularmente para el estearato de magnesio (el cual está presente únicamente en 0.5 al 1% w/w), se han encontrado varias incompatibilidades por DSC; sin embargo, en algunos casos no afectan la estabilidad de la formulación<sup>21</sup>.

Por la anterior razón se han realizado estudios<sup>21</sup> con muestras colocadas a temperatura de 55 °C por un intervalo de 3 semanas (511 horas) donde se determinó la incompatibilidad mediante un método analítico alterno, comparando estos resultados con los estudios por DSC realizados, y así obtener conclusiones contundentes acerca de las incompatibilidades. La obvia desventaja es que el método cuantitativo alterno debe ser desarrollado a la par de los estudios de preformulación-formulación, lo cual incrementa la carga de trabajo y el tiempo consumido para lograr la entrega de resultados, ya que el método debe ser selectivo tanto para los productos de degradación como para el principio activo<sup>21</sup>.

Un trabajo semejante (basándose en DSC) detectó incompatibilidades entre la famotidina y el "kollidon" (polivinilpirrolidona, utilizada como aglutinante en tabletas), "primojel" (almidón modificado con carboximetilcelulosa, utilizado como desintegrante), crospovidona (desintegrador), "emcompress" (fosfato de calcio dihidratado, empleado como diluyente) y lactosa<sup>22</sup>. Con la misma técnica no se detectaron interacciones con el estearato de magnesio, talco y celulosa microcristalina PH101. Los resultados así obtenidos se compararon con una técnica por HPLC, la cual confirmó las interacciones entre la famotidina con el "emcompress" y la crospovidona. Estas últimas interacciones ocasionaron problemas con el método analítico por HPLC para cuantificar la famotidina. Lo anterior demuestra como también con otras técnicas analíticas se tienen problemas para detectar las interacciones entre los excipientes.

Otras técnicas tal como la espectroscopia de masas ha sido utilizada junto con DSC con el fin de conocer a que se transforman los compuestos después de presentar una endoterma o una exoterma en DSC. Por ejemplo en una investigación<sup>23</sup> se evaluó comportamiento térmico del clenbuterol por DSC mostrándose dos endotermas; lo cual puede indicar que el compuesto funde con descomposición. Pero mediante el uso de la espectroscopia de masas se observó que la primera endoterma era debida a la fusión y la segunda transición era debida a una reacción de polimerización. También en esta investigación<sup>23</sup> se evaluó por espectroscopia de masas la mezcla de clenbuterol y dióxido de titanio observándose las mismas transiciones que con el principio activo concluyéndose que no existía interacción. De esta forma se comprobó lo que se observó por DSC; la inexistencia de interacción.

Otros trabajos en DSC se han llevado a cabo para determinar la incompatibilidad entre fármacos que comúnmente se usan para reducir los síntomas de la gripe y resfriado<sup>24</sup>. Encontrando que el acetaminofen era incompatible con: clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de difenhidramina y ácido ascórbico. Así varios trabajos ocupan la DSC para estudiar la compatibilidad del principio activo de tanto excipientes para compresión directa<sup>25</sup> como para granulación por vía húmeda<sup>26</sup>.

Como alternativa final queda la posibilidad de realizar estudios con diferentes proporciones del excipiente utilizando la DSC. Pero definitivamente los estudios convencionales de preformulación, en los que se someten a las muestras a temperatura y temperatura-humedad siempre serán los que definan con certeza la interacción; más sin embargo cuando la DSC predice una no interacción la confiabilidad en el resultado es absoluta<sup>21</sup>.

### **3.8.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA TÉCNICA PARA OBSERVAR INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y FÁRMACO-EXCIPIENTE.**

A continuación se presenta una lista de las ventajas y desventajas que la técnica de DSC ofrece en los estudios de interacción<sup>20-27</sup>.

#### **VENTAJAS**

- A. Utiliza cantidades pequeñas de muestra (del orden de miligramos).
- B. Es un método que permite en pocos minutos saber si un excipiente puede tener una interacción potencial con el principio activo e indicar al químico formulador evitar ese excipiente.
- C. No requiere de métodos analíticos específicos para cuantificar al fármaco ni a sus productos de degradación.
- D. La técnica tiene mucha confiabilidad si se halla que no existe interacción entre los componentes reduciendo el número de excipientes a estudiar por métodos clásicos (si es que se considera necesario incluirlos en la formulación).

#### **DESVENTAJAS**

- A. No evita los estudios clásicos de interacción fármaco-excipiente con temperatura, temperatura-humedad, para conocer con certeza si existe o no interacción en los excipientes que se detectó interacción.
- B. La interpretación de los termogramas en ocasiones no es sencilla
- C. No permite predecir interacciones cuando los puntos de fusión de los compuestos son cercanos.
- D. No proporciona información acerca de la naturaleza de las interacciones.
- E. La técnica tiene poca confiabilidad cuando se halla que existe interacción entre los componentes estudiados. Lo anterior es debido a las condiciones de temperatura elevada a las cuales se lleva la transición.

### **3.9. INCOMPATIBILIDAD.**

Una incompatibilidad es una interacción química entre los componentes de una formulación, puede ser fármaco-fármaco o bien fármaco excipiente<sup>27</sup>. Algunos ejemplos son salicilato de sodio y el ácido ascórbico (el primero es un fármaco hidrolizable y el segundo es un fármaco de naturaleza ácida). Un ejemplo conocido de interacción fármaco excipiente es el ácido acetilsalicílico con el estearato de magnesio<sup>28</sup>.

La interacción de lactosa con fármacos con grupos funcionales amina es conocida como reacción de Maillard. Por otra parte también existe otra reacción química entre estos componentes conocida como formación de Bases de Schiff las cuales serán descritas a continuación.

### 3.9.1. REACCIÓN DE MAILLARD

Hace más de 80 años, Louis Maillard reportó que ciertas aminas y carbohidratos reductores (aquellos que contienen en su estructura química un grupo funcional aldehído o cetona) reaccionaban para producir pigmentos color café. Esta reacción es conocida desde entonces, como reacción de Maillard<sup>29</sup>.

Carbohidratos reductores como la glucosa, maltosa y lactosa son sustratos para la reacción de Maillard, esto ocurre cuando los tautómeros cíclicos se encuentran en equilibrio con la forma aldehído, que es la más reactiva (ver figura 14); azúcares no reductores como la trehalosa (figura 15) no sufren la reacción de Maillard. Recientemente se creía que únicamente las aminas primarias aromáticas eran capaces de llevar a cabo esta reacción, sin embargo, se ha demostrado que todas las aminas primarias, secundarias, aromáticas o alifáticas son capaces de reaccionar. También los aminoácidos y las proteínas son sustratos de la reacción de Maillard<sup>29</sup>.

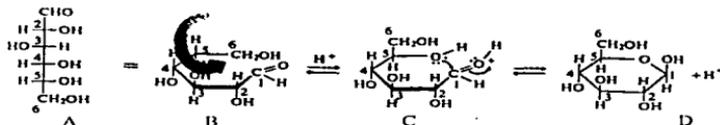


FIGURA 14. Conformación de la glucosa en configuración de anillo (D), el grupo aldehído y el grupo alcohol de la molécula comienzan a formar el hemiacetal cíclico (C), rotación de la molécula (B), el hemiacetal de la glucosa esta formado (A) en configuración plana<sup>31</sup>

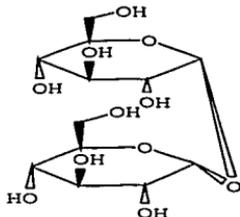
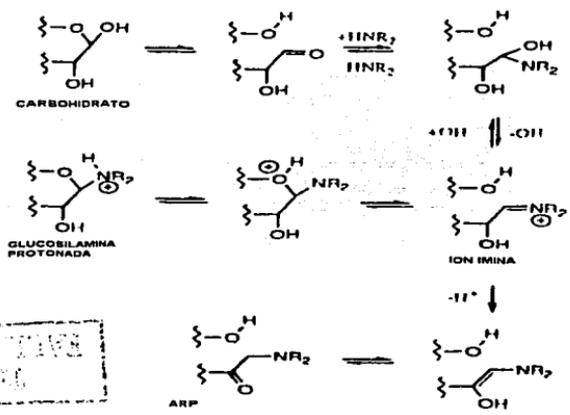


FIGURA 15. Estructura química de la trehalosa. Carbohidrato no reductor<sup>4</sup>

La reacción entre las aminas y los carbohidratos reductores sigue un mecanismo de glucosilación y el arreglo de Amadori (ARP por sus siglas en inglés) para aminas secundarias, el cual se muestra en la figura 16. El ion imina intermediario puede ser una amina primaria o bien secundaria (pero nunca terciarias) y es el principal intermediario en ambas reacciones; la de glucosilación y la sustracción del protón en el arreglo de Amadori<sup>29</sup>.



NENUNO DE ORIGEN  
 NOO SIEMPRE

FIGURA 16. Mecanismo de glucosilación y arreglo de Amadori con aminas secundarias<sup>29</sup>

Investigaciones sobre la reacción de Maillard utilizan lactosa y clorhidrato de fluoxetina con el fin de demostrar la interacción que existe entre estos dos compuestos<sup>29</sup>. La figura 17 muestra esta reacción. De esta manera concluyeron que ciertas formulaciones comercializadas no eran adecuadas debido a esta potencial interacción.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

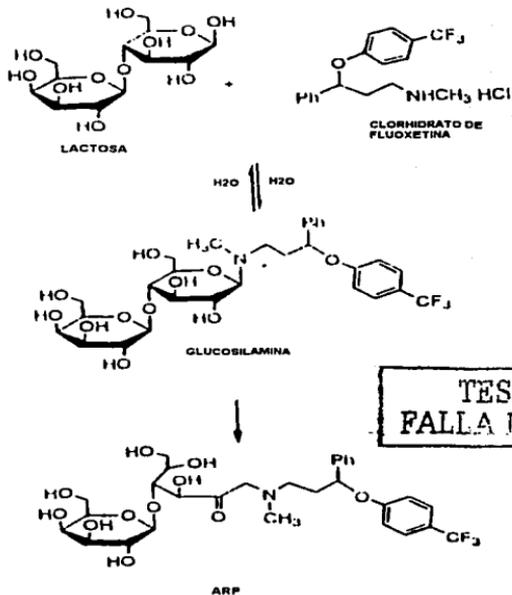
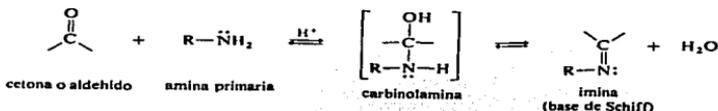


FIGURA 17. Reacción de Maillard entre la lactosa y el clorhidrato de fluoxetina<sup>29</sup>

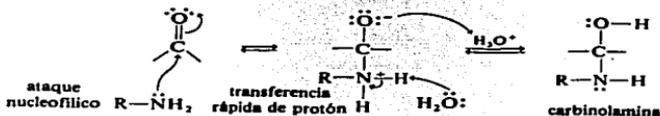
Algunos trabajos de investigación<sup>30</sup> indican que la reacción de Maillard es catalizada por lubricantes básicos como el estearato de magnesio<sup>10</sup> ya que estos liberan a la amina. Así recomiendan el uso de lubricantes con características ácidas o bien neutras como el ácido esteárico y el monoestearato de glicerilo ( $C_{21}H_{42}O_4$ ).

### 3.9.2. FORMACIÓN DE BASES DE SCHIFF

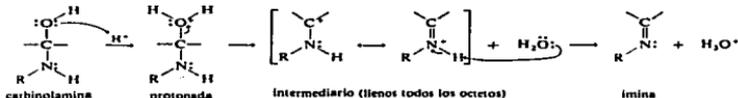
La formación de iminas es un ejemplo de una clase amplia de reacciones llamadas condensaciones, reacciones en las que dos compuestos orgánicos se unen con la eliminación de agua de otra molécula pequeña<sup>31</sup>.



El mecanismo de formación se inicia con la adición nucleofílica de la amina del grupo carbonilo. El ataque de la amina seguido por protonación del átomo de oxígeno (y desprotonación del átomo de nitrógeno) da un producto inestable llamado carbinolamina<sup>31</sup>.



Una carbinolamina reacciona para formar una imina por pérdida de agua y formación de un doble enlace: una deshidratación sigue el mismo mecanismo que la deshidratación de un alcohol catalizada por ácido. La protonación del grupo lo convierte en un buen grupo saliente y se elimina como agua<sup>31</sup>.



Un ejemplo de este tipo de reacción se llevó a cabo investigando la compatibilidad entre el lisinopril y la lactosa encontrando que esta última reaccionaba con el fármaco mencionado aun en concentraciones muy bajas; por lo cual recomienda no usar lactosa con lisinopril aun en concentraciones pequeñas asociadas con colorantes en tabletas o bien en procesos de "film-coating".

La interacción se atribuye a la reacción de condensación o de formación de bases de Schiff con el grupo amina primaria que contiene en la parte de la lisina de la molécula<sup>32</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En las áreas de desarrollo de medicamentos dentro de la industria farmacéutica; cuando se comienza el desarrollo de una formulación se debe conocer que excipientes pueden ser utilizados en combinación con el fármaco para dar la forma farmacéutica<sup>20</sup>. De lo anterior depende una efectiva y estable formulación que permita facilitar la vía de administración, promueva la consistente liberación y biodisponibilidad del fármaco.

El análisis térmico puede ser usado para investigar y predecir interacciones entre componentes en la formulación. De esta forma puede ser aplicada en la selección de excipientes químicamente compatibles. Esta técnica a su vez presenta la ventaja de ofrecer resultados en un tiempo corto si se le compara con los métodos convencionales de interacción que necesitan colocar las mezclas propuestas por un mínimo de 15 días a 55 °C (excepto para ácido esteárico y fosfato di-cálcico donde se recomienda el uso de una temperatura de 40 °C); para después ser analizadas por cromatografía de capa fina o HPLC, dichos métodos deben ser específicos hacia el principio activo<sup>33</sup>.

La lactosa es ampliamente usado como excipiente de compresión directa con muy buenas propiedades de flujo, pero muy baja compresión, por lo cual requiere un agente con características de compactabilidad tal como la celulosa microcristalina la cual posee esta propiedad; así ambos excipientes se encuentran comúnmente combinados en formulaciones por compresión directa junto con lubricantes tales como el ácido esteárico o alguna de sus sales. Desafortunadamente la lactosa presenta reacciones de incompatibilidad frente a grupos funcionales amina. Las dos reacciones ampliamente documentadas son la reacción de Maillard (cambio de color de la lactosa de blanco a diferentes tonalidades de color café) y la reacción de formación de bases de Schiff.

La presente investigación pretende probar un excipiente con características tecnológicas similares a la lactosa, sin que presente reacciones con los grupos funcionales amina tal como el lactitol, éste tiene la ventaja de no presentar la reacción de Maillard<sup>10</sup>; mas sin embargo, no existe la suficiente información en la actualidad para saber con certeza si presenta la reacción de formación de bases de Schiff; de esta forma se pretende establecer la compatibilidad del lactitol con formulaciones que incluyen excipientes propios de compresión directa con los fármacos atenolol, ketorolaco y lisinopril con la finalidad de ser una alternativa para evitar el uso de lactosa como diluyente en formulaciones de este tipo, evitando así los problemas que conlleva.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1.1. OBJETIVO GENERAL**

Establecer mediante calorimetría diferencial de barrido, la compatibilidad del lactitol con formulaciones monofármaco de compresión directa que contienen como principio activo atenolol, ketorolaco trometamina o bien lisinopril, utilizando como testigo positivo formulaciones de lactosa.

### **5.1.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

Evaluar el comportamiento térmico del atenolol, ketorolaco trometamina y lisinopril.

Evaluar el comportamiento térmico de la lactosa monohidratada, lactosa anhidra, lactitol, estearato de magnesio, ácido esteárico y celulosa microcristalina PH101.

Evaluar como influye la presencia ya sea de estearato de magnesio o ácido esteárico en las formulaciones.

Evaluar como influye la ausencia en las formulaciones de agente lubricante.

Precisar mediante los termogramas obtenidos la presencia o ausencia de interacción de los principios activos y excipientes presentes en cada formulación.

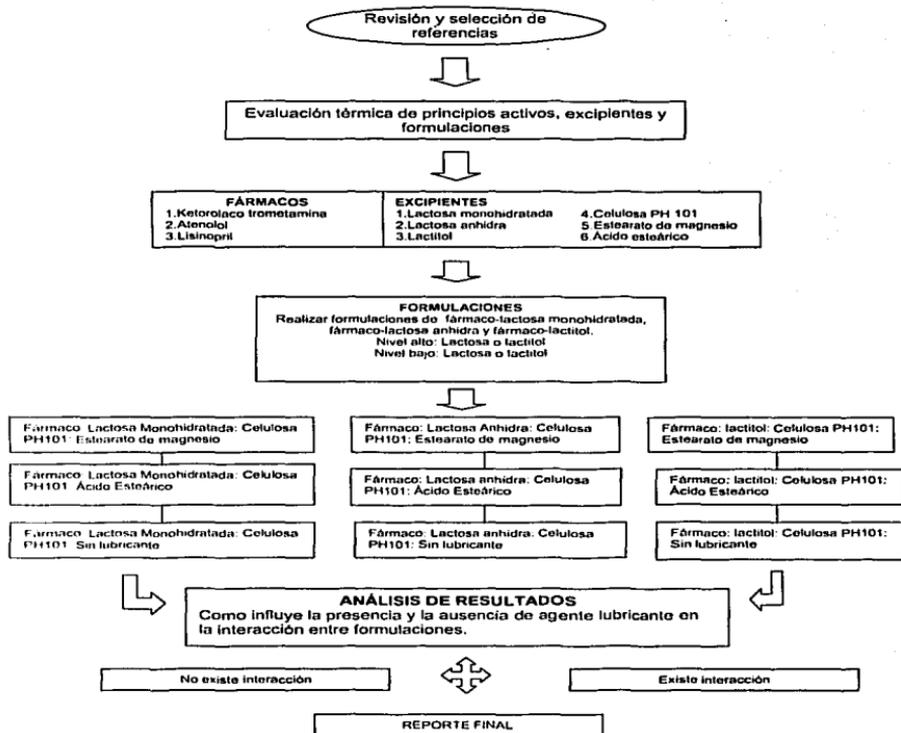
## **6. HIPÓTESIS**

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica que permite predecir interacciones para formulaciones farmacéuticas entre excipientes y fármacos. Los fármacos que son aminas primarias y secundarias no presentarán interacción en las formulaciones por compresión directa que incluyan lactitol y sí con aquellas que contengan lactosa anhidra y monohidrato.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. DIAGRAMA DE FLUJO



## **7.2. EQUIPO E INSTRUMENTOS**

Calorímetro Diferencial De Barrido Marca Perkin -Elmer Modelo DSC7 con los siguientes módulos:

Interfase Perkin -Elmer Modelo TAC 7/DX.

Graficador Hewlett Packard Color Pro

Software: DC SERIES Thermal Analysis System

Microbalanza Mettler Modelo MT-5

Balanza Analítica, Mettler PM 400

Crisol de Aluminio para muestras no volátiles marca Perkin-Elmer.

Cámara de Humedad y Temperatura 40 °C/75% H.R. Hot- Pack. Modelo 417532

## **7.3. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Atenolol. Referencia 0519

Ketorolaco. Referencia 0141

Lisinopril. Referencia 0552

## **7.4. EXCIPIENTES**

Ácido Esteárico. Referencia 5490

Celulosa Microcristalina PH 101. Referencia 9297

Estearato de Magnesio. Referencia 017196

Lactitol. Referencia 323T6L19

Lactosa Monohidratada. Referencia 021670

Lactosa Anhidra. Referencia 024436

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 7.5. ESTUDIO DE INTERACCIÓN POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

- 7.5.1 Realizar mezclas con los principios activos considerando la dosis terapéutica reportada en la bibliografía, utilizando un nivel alto y otro bajo de lactosa monohidratada, lactosa anhidra y lactitol; como lo muestra la tabla 6.

**TABLA 6. NIVELES DE CONCENTRACIÓN DE LACTOSA Y LACTITOL PARA EL ESTUDIO**

PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTE					
	LACTITOL		LACTOSA MONOHIDRATADA		LACTOSA ANHIDRA	
	NIVEL	NIVEL	NIVEL	NIVEL	NIVEL	NIVEL
KETOROLACO TROMETAMINA	A*	B*	A*	B*	A*	B*
ATENOLOL	A*	B*	A*	B*	A*	B*
LISINOPRIL	A*	B*	A*	B*	A*	B*

\* Las letras A y B denotan nivel alto y bajo respectivamente.

- 7.5.2 Preparar las mezclas utilizando los porcentajes de materia prima como lo indican la tablas 7, 8 y 9 para ketorolaco trometamina, atenolol y lisinopril. El único cambio en cada una de ellas es la presencia de lubricante.

Las formulaciones incluidas en la tabla 7 utilizan estearato de magnesio, para evaluar la influencia de un lubricante de características básicas sobre la interacción entre fármaco-lactosa y fármaco lactitol.

Las formulaciones descritas en la tabla 8 utilizan como lubricante ácido esteárico, para evaluar su efecto dentro de las formulaciones fármaco-lactosa y fármaco lactitol.

La tabla 9 describe a las formulaciones que no tienen agente lubricante para conocer si el lubricante tiene efecto decisivo en las formulaciones fármaco-lactosa y fármaco-lactitol.

Las cantidades de los excipientes son las adecuadas para cumplir con su función:

**DILUYENTES:** Lactosa monohidratada, lactosa anhidra, lactitol y celulosa PH 101

**LUBRICANTES:** Estearato de magnesio y ácido esteárico

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 7. FORMULACIONES PROPUESTAS UTILIZANDO ESTEARATO DE MAGNESIO**

	KETOROLACO TROMETAMINA		ATENOLOL		LISINOPRIL	
	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
MATERIA PRIMA	%	%	%	%	%	%
PRINCIPIO ACTIVO	6.67	6.67	25.00	25.00	6.67	6.67
LACTITOL	50.00	25.00	40.00	20.00	50.00	25.00
LACTOSA MONOHIDRATADA						
LACTOSA ANHIDRA						
CELULOSA MICROCISTALINA PH 101	42.63	67.63	34.30	54.50	42.63	67.63
ESTEARATO DE MAGNESIO	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70

**TABLA 8. FORMULACIONES PROPUESTAS UTILIZANDO ÁCIDO ESTEÁRICO**

	KETOROLACO TROMETAMINA		ATENOLOL		LISINOPRIL	
	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
MATERIA PRIMA	%	%	%	%	%	%
PRINCIPIO ACTIVO	6.67	6.67	25.00	25.00	6.67	6.67
LACTITOL	50.00	25.00	40.00	20.00	50.00	25.00
LACTOSA MONOHIDRATADA						
LACTOSA ANHIDRA						
CELULOSA MICROCISTALINA PH 101	42.63	67.63	34.30	54.50	42.63	67.63
ÁCIDO ESTEÁRICO	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 9. FORMULACIONES PROPUESTAS SIN UTILIZAR LUBRICANTE**

MATERIA PRIMA	KETOROLACO TROMETAMINA		ATENOLOL		LISINAPRIL	
	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
	%	%	%	%	%	%
PRINCIPIO ACTIVO	6.67	6.67	25.00	25.00	6.67	6.67
LACTITOL						
LACTOSA MONOHIDRATA	50.00	25.00	40.00	20.00	50.00	25.00
LACTOSA ANHIDRA						
CELULOSA MICROCISTALINA PH 101	42.63	67.63	34.30	54.50	42.63	67.63
SIN LUBRICANTE	-	-	-	-	-	-

- 7.5.3 Pesar los componentes de cada una de las formulaciones propuestas en las tablas 7, 8 y 9. El tamaño de la mezcla es de 5 g.
- 7.5.4 Mezclar de manera homogénea y colocar en frascos viales previamente identificados.
- 7.5.5 Colocar los frascos en una cámara de temperatura y humedad de 40 °C/75% H.R. por un lapso de 8 horas. Lo anterior con la finalidad de observar también el efecto de la humedad.
- 7.5.6 Sacar los frascos de la cámara, taparlos con un tapón de goma y sellarlos con papel parafilm.
- 7.5.7 Obtener los termogramas de cada una de las materias primas y de los principios activos, colocando la muestra directamente en un crisol de aluminio para muestras no volátiles operando el calorímetro bajo las siguientes condiciones:

TAMAÑO DE LA MUESTRA: 1 a 3 mg  
 VELOCIDAD DE CALENTAMIENTO: 10 a 15 °C por minuto.  
 VELOCIDAD DE FLUJO DE NITRÓGENO: 25mL/minuto.  
 INTERVALO DE CALENTAMIENTO: 50 a 210 °C

- 7.5.8 De igual manera pesar una cantidad de 2.0 a 5.0 mg de cada una de las mezclas y colocarlas en un crisol de aluminio para muestras no volátiles. El intervalo de calentamiento se describe en la tabla 10 y las condiciones de operación del calorímetro serán las siguientes:

VELOCIDAD DE CALENTAMIENTO: 10 a 15 °C por minuto  
VELOCIDAD DE FLUJO DE NITRÓGENO: 25mL/minuto.

**TABLA 10. INTERVALO DE CALENTAMIENTO PARA LAS FORMULACIONES PROPUESTAS**

MEZCLA DEL PRINCIPIO ACTIVO	INTERVALO DE CALENTAMIENTO
Atenolol	50 a 180 °C
Ketorolaco	50 a 190 °C
Lisinopril	50 a 210 °C

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la primera parte de esta sección se realizará un análisis del comportamiento térmico de los principios activos. En la segunda parte se analizan los excipientes y al final se efectúa el análisis del comportamiento térmico de las mezclas.

Todos los termogramas fueron efectuados a una velocidad de calentamiento de 10 y 15 °C con una velocidad de flujo de nitrógeno 25mL/minuto.

### 8.1 COMPORTAMIENTO TÉRMICO DE LOS FÁRMACOS

#### 8.1.1 KETOROLACO TROMETAMINA

El ketorolaco trometamina (figura 18a) exhibió dos endotermas. La primera a los 159 °C y la segunda a los 167 °C.

La posición y forma de los picos muestran que el principio activo presenta polimorfos en su estado sólido<sup>4</sup>.

#### 8.1.2 ATENOLOL

Para el atenolol (figura 18b) se observó únicamente una transición de fusión a los 154 °C<sup>3</sup>.

#### 8.1.3 LISINOPRIL

La figura 18c muestra cuatro endotermas. Las dos primeras aproximadamente a la temperatura de 80 y 105°C corresponden a la pérdida de agua de hidratación. La tercera aproximadamente a los 120 °C es atribuible a una respuesta característica del lisinopril y la cuarta a los 182.21 °C corresponde a la fusión del compuesto<sup>5</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

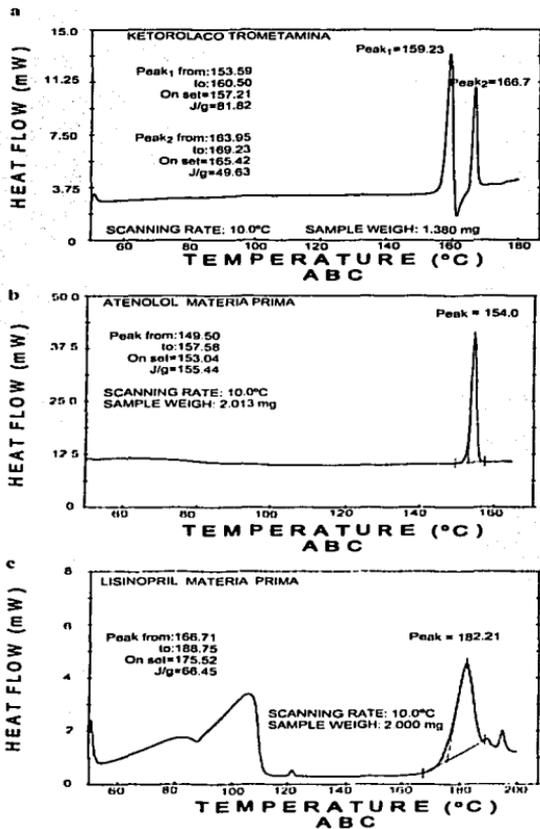


FIGURA 18. Ketorolaco trometamina (a), Atenolol (b) y Lisinopril (c)

## **8.2 COMPORTAMIENTO TÉRMICO DE LOS EXCIPIENTES**

### **8.2.1 LACTITOL**

Con respecto al lactitol, el termograma 19a presentó tres endotermas. La primera a 98 °C, la segunda a 122 °C y la tercera a 150 °C. Las dos primeras corresponden a la pérdida de agua de cristalización y la tercera corresponde a la fusión del compuesto<sup>10</sup>.

### **8.2.2 LACTOSA ANHIDRA**

Como lo muestra la figura 19b la lactosa anhidra presenta principalmente un pico correspondiente a la fusión de la materia prima alrededor de los 235 °C. Después de este fenómeno se observa la descomposición de la misma.

### **8.2.3 LACTOSA MONOHIDRATADA**

La lactosa monohidratada tiene una endoterma debida a pérdida de agua de cristalización alrededor de los 142 °C y una endoterma de fusión de 210 °C (figura 19c). Después de esta temperatura se observa la descomposición de la materia prima<sup>10</sup>.

### **8.2.4 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101**

La celulosa microcristalina tiene un contenido teórico de agua no mayor al 5%. Lo cual se muestra en la figura 20a en la región de 60-120 °C donde se aprecia un pico muy prolongado que corresponde a la pérdida de agua adsorbida. No se encuentra un punto de fusión definido, lográndose la carbonización a los 260-270 °C<sup>10</sup>.

### **8.2.5 ESTEARATO DE MAGNESIO**

El comportamiento térmico del estearato de magnesio (figura 20b) presentó dos picos de pérdida de agua de hidratación. El primero de ellos a 110 °C y el segundo a 125 °C<sup>10,24</sup>.

### **8.2.6 ÁCIDO ESTEÁRICO**

El ácido esteárico (figura 20c) únicamente presentó una endoterma de fusión a los 50 °C<sup>10</sup>.

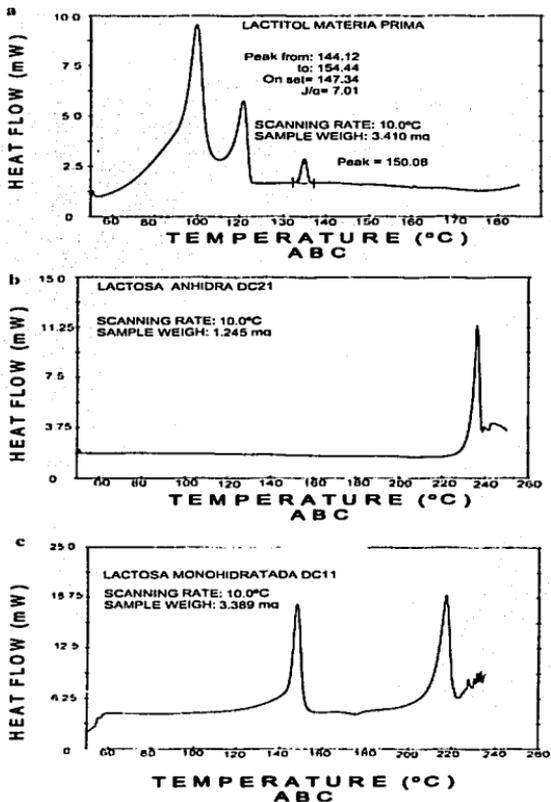


FIGURA 19. Lactitol (a), Lactosa Anhidra (b) y Lactosa Monohidratada (c)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

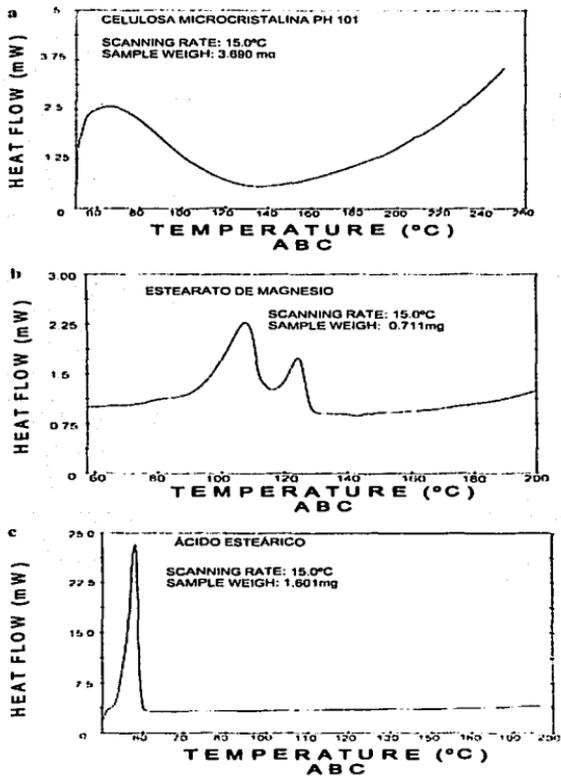


FIGURA 20. Celulosa Microcristalina PH101 (a), Estearato de Magnesio (b) y Acido Estearico (c)

### 8.3 COMPORTAMIENTO TÉRMICO DE LAS MEZCLAS

Como se había indicado en párrafos anteriores en ésta tercera sección se efectuó el análisis del comportamiento térmico de las mezclas. En la tabla 11 se observan las formulaciones realizadas para cada principio activo y las interacciones encontradas.

**TABLA 11. TABLA DE RESULTADOS PARA EL COMPORTAMIENTO TÉRMICO DE LAS MEZCLAS REALIZADAS PARA KETOROLACO TROMETAMINA, ATENOLOL Y LISINOPRIL**

	FORMULACIÓN	INTERACCIÓN		FORMULACIÓN	INTERACCIÓN		FORMULACIÓN	INTERACCIÓN	
		NIVEL ALTO	NIVEL BAJO		NIVEL ALTO	NIVEL BAJO		NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
I	Ketorolaco trometamina Lactosa anhidra Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*	Atenolol Lactosa anhidra Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*	Lisinopril Lactosa anhidra Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*
II	Ketorolaco trometamina Lactosa Monohidratada Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*	Atenolol Lactosa Monohidratada Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*	Lisinopril Lactosa Monohidratada Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*
III	Ketorolaco trometamina Lactitol Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*	Atenolol Lactitol Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*	Lisinopril Lactitol Celulosa PH101 Estearato de Magnesio	*	*
IV	Ketorolaco trometamina Lactosa anhidra Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*	Atenolol Lactosa anhidra Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*	Lisinopril Lactosa anhidra Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*
V	Ketorolaco trometamina Lactosa Monohidratada Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*	Atenolol Lactosa Monohidratada Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*	Lisinopril Lactosa Monohidratada Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*
VI	Ketorolaco trometamina Lactitol Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*	Atenolol Lactitol Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*	Lisinopril Lactitol Celulosa PH101 Acido Esteárico	*	*
VII	Ketorolaco trometamina Lactosa Monohidratada Celulosa PH101	*	*	Atenolol Lactosa Monohidratada Celulosa PH101	*	*	Lisinopril Lactosa Monohidratada Celulosa PH101	*	*
VIII	Ketorolaco trometamina Lactosa anhidra Celulosa PH101	*	*	Atenolol Lactosa anhidra Celulosa PH101	*	*	Lisinopril Lactosa anhidra Celulosa PH101	*	*
IX	Ketorolaco trometamina Lactitol Celulosa PH101	*	*	Atenolol Lactitol Celulosa PH101	*	*	Lisinopril Lactitol Celulosa PH101	*	*

El símbolo (+) y (-) representan presencia y ausencia de interacción de respectivamente

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

### 8.3.1. KETOROLACO TROMETAMINA.

Es importante señalar que la calorimetría diferencial de barrido en los estudios de interacción fármaco excipiente tiene la capacidad de distinguir entre aquellas materias primas que no presentan interacción de las que sí representan una reacción potencial. Lo cual provee una base científica en las primeras etapas de preformulación<sup>18</sup>.

En la tabla 11 se observan las formulaciones realizadas para este principio activo y las interacciones encontradas.

Para la formulación 1, se observó interacción del ketorolaco trometamina con la lactosa anhidra. Lo anterior se observa en la figura 21, debido a la desaparición de los picos característicos del ketorolaco trometamina a los 159.23 y 166.7 °C; tanto para un nivel alto como bajo de lactosa anhidra.

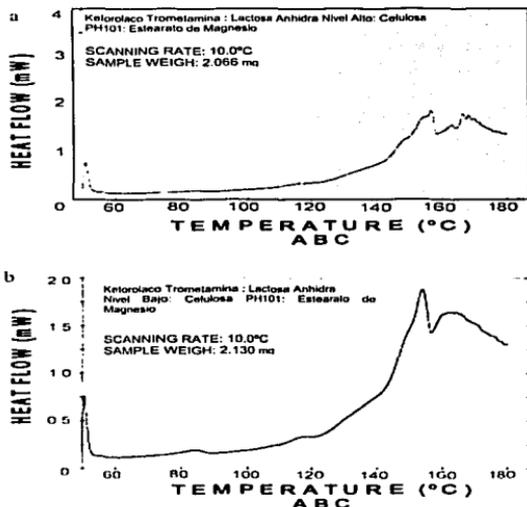
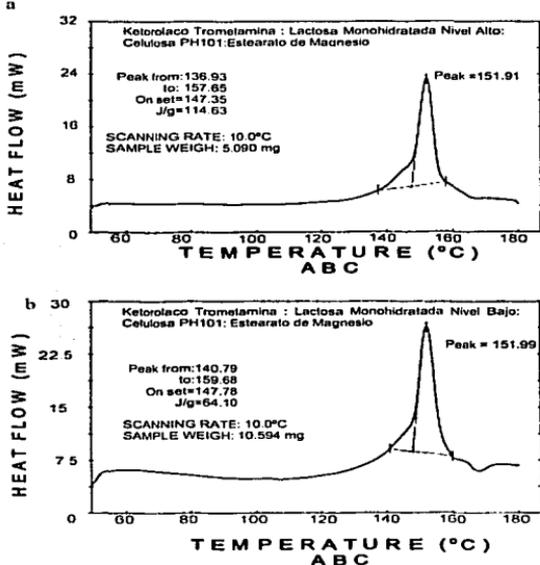


FIGURA 21. Comportamiento térmico de la formulación 1 de Ketorolaco Trometamina, Lactosa Anhidra, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio, Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

Para la formulación II los resultados demuestran que con lactosa monohidratada existe una potencial interacción ya que desaparece la señal característica del ketorolaco trometamina. Mostrándose únicamente en los termogramas el pico correspondiente a la pérdida de agua de cristalización la lactosa monohidratada aproximadamente a los 152 °C (figura 22).



**FIGURA 22. Comportamiento térmico de la formulación II de Ketorolaco trometamina, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)**

TESIS CON  
FALLA DE ... EN

En la formulación III se observaron las respuestas características del lactitol. Los dos primeros picos (98 y 122 °C) corresponden a la pérdida de agua de cristalización mientras que el tercer pico (aproximadamente a los 150 °C) corresponde a la fusión del excipiente. La respuesta para el ketorolaco trometamina no aparece en el termograma. De esta forma existe una potencial interacción entre el lactitol y el principio activo; sin embargo, teóricamente no existe la posibilidad de que el lactitol presente la reacción de formación de bases de Schiff ya que no es un azúcar reductor (no contiene grupos funcionales aldehído o cetona en su estructura).

Este tipo de interacción no puede considerarse de orden químico sino más bien de carácter físico. Lo anterior se debe a que el lactitol posee un punto de fusión menor que el fármaco y además de estar en una concentración mayor, es razonable pensar en que el principio activo se solubilizó en el líquido del excipiente fundido, no detectándose ninguna señal de fusión para el ketorolaco trometamina, así a este tipo de fenómeno físico es considerado una interacción (figura 23).

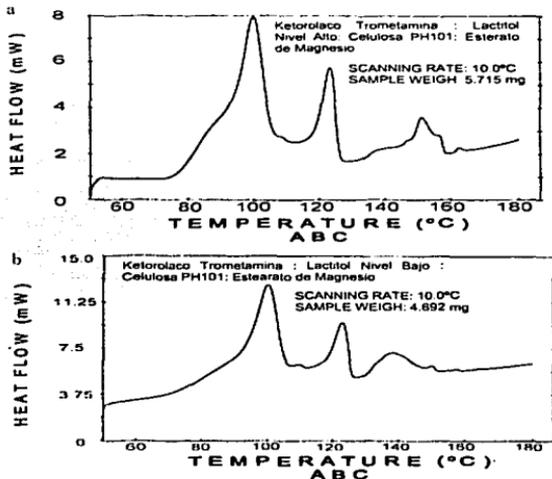
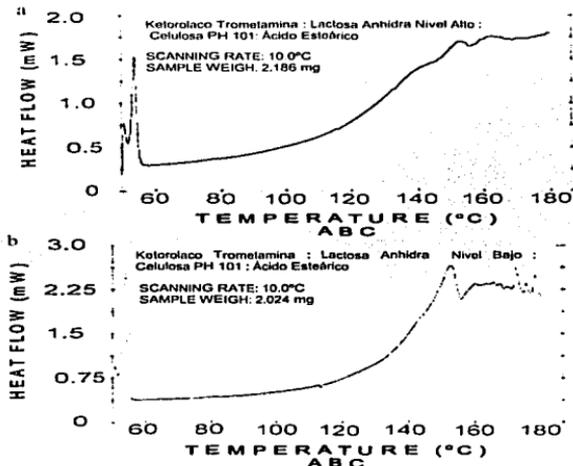


FIGURA 23. Comportamiento térmico de la formulación III de Ketorolaco trometamina, Lactitol, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b).

TESIS  
FALLA DE

Como existen antecedentes<sup>30</sup> de que lubricantes con características básicas como el estearato de magnesio promueven la interacción entre la lactosa y el grupo funcional amina primaria como el que se presenta en el ketorolaco trometamina se realizaron las formulaciones IV y V, a las cuales se les cambio el estearato de magnesio (presente en las formulaciones I y II) por ácido esteárico. La formulación VI también contiene ácido esteárico para descartar la posible asociación del estearato de magnesio en la interacción encontrada en la formulación III. Este experimentación arrojó los siguientes resultados.

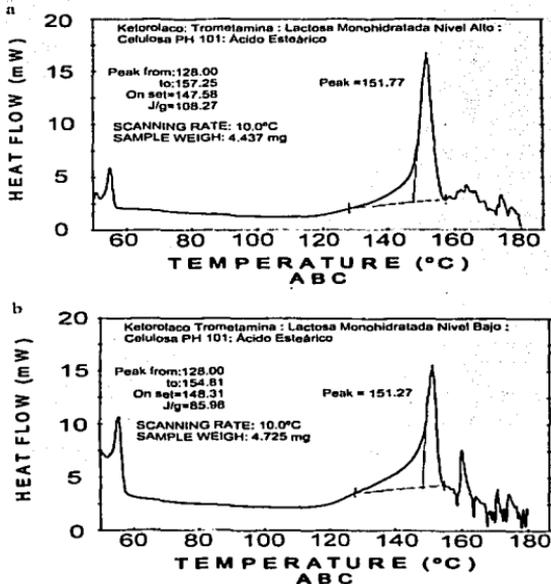
Como se observa la figura 24, en el termograma únicamente se presentó la respuesta producida por el ácido esteárico (50 °C), perdiéndose por completo las endotermas del ketorolaco trometamina esperadas a los 159.23 y 166.7 °C. Estos datos sugieren que la reacción de incompatibilidad también se lleva a cabo con la presencia de lubricantes con características ácidas como el ácido esteárico.



TESIS CON  
 FALLA DE  
 JEN

**FIGURA 24.** Comportamiento térmico de la formulación IV de Ketorolaco Trometamina, Lactosa Anhidra, Celulosa PH101 y Ácido Esteárico. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

Para la formulación V, el termograma muestra (figura 25) la respuesta del ácido esteárico (50 °C), la pérdida de agua de hidratación de la lactosa monohidrato y no se observa la correspondiente al ketorolaco trometamina esperada a los 159.23 y 166.7 °C.



**FIGURA 25. Comportamiento térmico de la formulación V de Ketorolaco Trometamina, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y Ácido Esteárico. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)**

Para la formulación VI que contiene lactitol existe una interacción física debida, (como se mencionó anteriormente) a la fusión prematura de éste, el cual disuelve al ketorolaco

trometamina, provocando que no se observe su transición de fusión. Como lo demuestra el termograma de la figura 26; en el cual únicamente se observa la respuesta del ácido esteárico (50 °C) y los picos característicos para lactitol a los 98, 122 y 150 °C.

TESIS  
FALLA DE ORIGEN

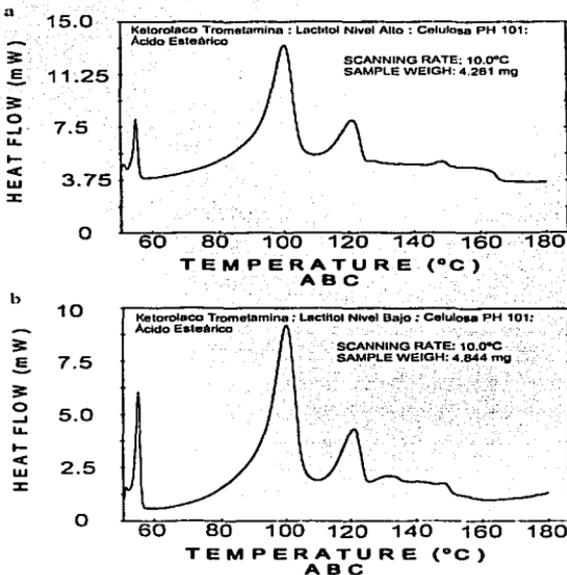
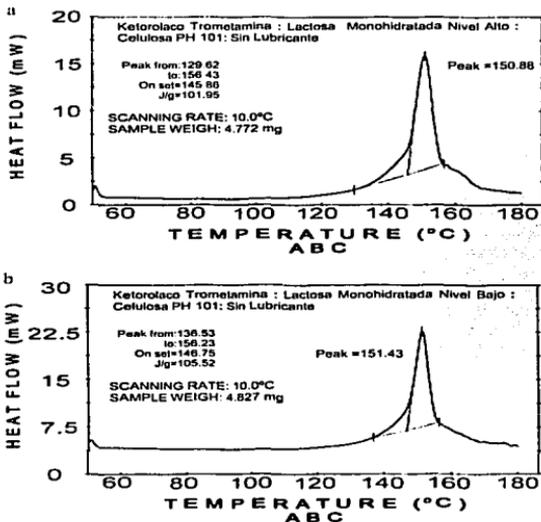
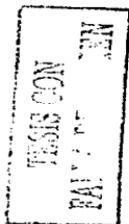


FIGURA 26. Comportamiento térmico de la formulación VI de Ketorolaco Trometamina, Lactitol, Celulosa PH101 y Ácido Esteárico. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

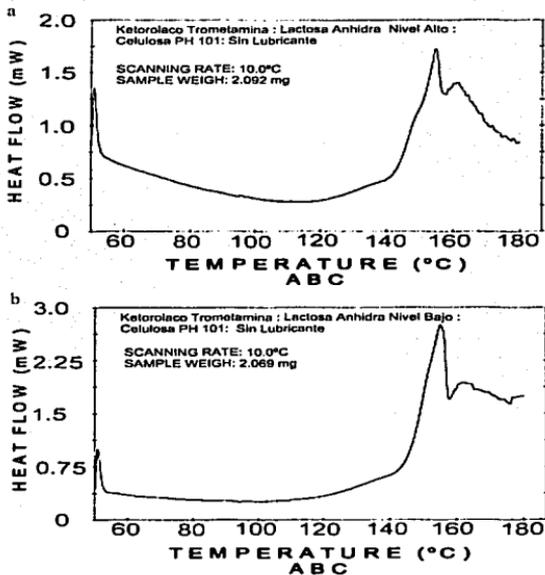
Como se mostró en los párrafos anteriores la interacción entre el ketorolaco trometamina-lactosa y ketorolaco trometamina-lactitol también se lleva a cabo con la presencia de ácido esteárico. De tal manera y con el fin de conocer si la interacción se lleva a cabo sin la presencia de ningún agente lubricante se realizaron las formulaciones VII, VIII y IX.

La experimentación demostró (como lo muestran los termogramas 27, 28) que la reacción de incompatibilidad se lleva a cabo con la presencia del fármaco mezclado con lactosa (ya que en los termogramas no aparece la respuesta característica del ketorolaco trometamina). Con la afirmación anterior no se quiere negar que el estearato de magnesio pueda facilitar la interacción, si no que la reacción se sucede con la presencia de grupos funcionales amina primaria y lactosa.

La interacción de ambas lactosas es debida ya sea a la reacción de Maillard o bien a la reacción de bases de Schiff. El mecanismo de reacción para ambas se explica en el anexo A y B respectivamente.



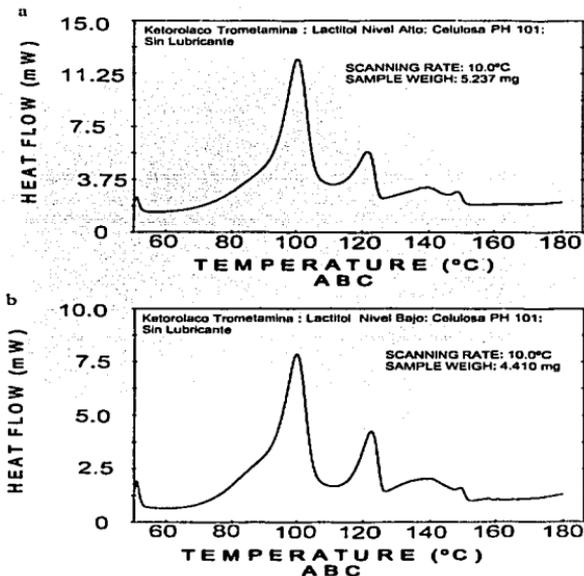
**FIGURA 27. Comportamiento térmico de la formulación VII de Ketorolaco Trometamina, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y sin Lubricante. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)**



**FIGURA 28.** Comportamiento térmico de la formulación VIII de Ketorolaco Trometamina, Lactosa Anhidra, Celulosa PH101 y sin Lubrificante. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por lo que respecta a la formulación IX (la cual también esta ausente de lubricante) ratifico que el estearato de magnesio ni el ácido esteárico tuvieron influencia en la interacción; si no que ésta es debida principalmente a la solubilización del fármaco en el lactitol, ya que este último funde primero que el ketorolaco trometamina; así en este caso el termograma de la figura 29 muestra dos endotermas aproximadamente a los 100 y 120 °C, las cuales corresponden a la pérdida de agua de cristalización del lactitol, las señales esperadas para el ketorolaco trometamina a los 159.23 y 166.7 °C no se observaron debido a la fusión del lactitol aproximadamente a los 150 °C, dicho fenómeno fisico solubilizó al ketorolaco trometamina en el lactitol fundido. Lo anterior también se señaló para las formulaciones III y IV.



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**FIGURA 29. Comportamiento térmico de la formulación IX de Ketorolaco Trometamina, Lactitol, Celulosa PH101 y sin Lubricante. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)**

### 8.3.2. ATENOLOL

Ahora es el turno para analizar las formulaciones realizadas para el atenolol; la descripción de dichas formulaciones y las interacciones encontradas se encuentran en la tabla 11.

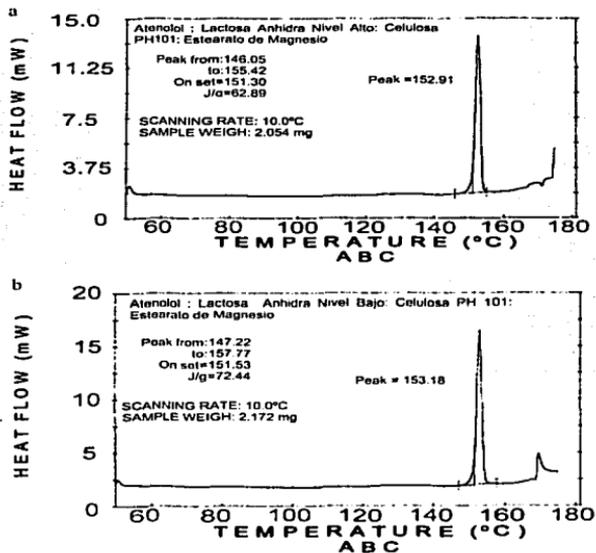
Para la formulación I el termograma (figura 30), presenta un pico bien definido con una endoterma aproximadamente a los 153 °C con una energía de fusión de 62.89 J/g para el nivel alto y 72.44 J/g para el nivel bajo. Por otra parte la respuesta debida únicamente al principio activo (figura 18b) presenta una endoterma de fusión a los 154 °C y una energía de fusión de 155.44 J/g. Por la apariencia de las endotermas del principio activo solo y de la formulación I podría pensarse que no existe reacción de interacción; más sin embargo hay que fijar la atención en la energía involucrada en ambas transiciones de fusión.

Para el fármaco solo (atenolol) la energía de fusión fue de 155.44 J/g, ahora bien para la formulación I no puede esperarse una energía de fusión igual ya que existe un efecto de dilución al estar presente el fármaco mezclado con los excipientes, por lo tanto, es necesario revisar que porcentaje de principio activo está en la mezcla. La tabla 7 indica que está presente en un 25%, realizando un cálculo simple como el que se muestra a continuación se obtiene la energía teórica de fusión partiendo de la entalpia de fusión del atenolol, es decir esta energía será el cien por ciento.

$$\left[ \frac{155.44 \text{ J/g}}{100\%} \right] \left[ 25\% \right] = 38.86 \text{ J/g}$$

La energía de fusión equivalente esperada para la mezcla era de 38.86 J/g y la obtenida experimentalmente fue de 62.89 y 72.44 J/g para el nivel bajo alto y bajo de lactosa anhidra respectivamente; quedando de manifiesto un incremento de la energía esperada para la transición, lo cual puede interpretarse como una potencial interacción al interactuar la lactosa anhidra con el atenolol favoreciendo una mayor entalpia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

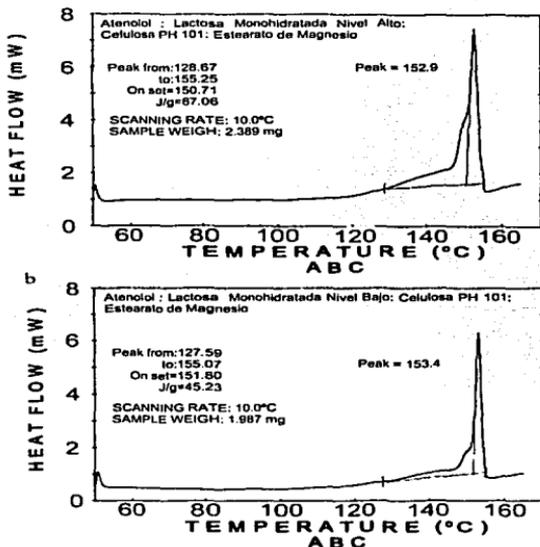


**FIGURA 30. Comportamiento térmico de la formulación I de Atenolol, Lactosa anhidra, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La formulación II de atenolol con lactosa monohidratada presenta una endoterma de fusión aproximadamente en los 153 °C y una energía de 67.06 J/g y 45.23 J/g para el nivel alto y bajo de lactosa monohidratada. Al comparar la temperatura de fusión de la presente formulación con la del fármaco; la temperatura de transición permanece en un intervalo similar, mas sin embargo, al observar los termogramas (figura 31) se demuestra una deformación del pico correspondiente al Atenolol.

Por otra parte el termograma de lactosa monohidratada (figura 18b) muestra un pico alrededor de los 150 °C (perdida de agua de hidratación) el cual interfiere con la endoterma de fusión para el atenolol. Por estas razones se puede indicar la potencial presencia de una interacción entre el atenolol y la lactosa monohidrato.



**FIGURA 31. Comportamiento térmico de la formulación II de Atenolol, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) y Nivel bajo (b)**

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Para el nivel alto de la formulación III (figura 32a) se observan cuatro endotermas. La primera y la segunda aproximadamente a los 100 y 120 °C corresponden a la pérdida de agua de cristalización del lactitol. La tercera aproximadamente a los 150 °C es debida a la fusión del lactitol. La cuarta y última endoterma pertenece a la fisión del atenolol aproximadamente a los 155 °C, la cual por cierto no esta resuelta completamente además de presentar alteraciones en la forma del pico al compararse con el termograma del atenolol (figura 18b) por lo cual puede indicarse una potencial interacción entre el atenolol y el lactitol en la formulación III al nivel alto del excipiente.

Sin embargo para la formulación III nivel bajo (figura 32b) se observaron las mismas cuatro endotermas que se obtuvieron para el nivel alto de lactitol, con la excepción de que la fusión del atenolol (última endoterma) a los 153.6 °C se muestra más resuelta, presentando una energía de 20.63 J/g para la transición. El anterior análisis de principio; hace sospechar que el lactitol en su nivel bajo y el atenolol son compatibles; sin embargo hay que fijar la atención en la energía involucrada en la transición. De nueva cuenta hay que tomar en cuenta la cantidad de fármaco presente en la formulación para obtener la parte proporcional de energía teórica esperada, partiendo obviamente de la energía de fusión producida por el atenolol (la cual es de 155.44 J/g; ver figura 18b); realizando el cálculo se tiene:

$$\left[ \begin{array}{r} 155.44 \text{ J/g} \\ \hline 100\% \end{array} \right] \left[ \begin{array}{r} 25\% \\ \hline \end{array} \right] = 38.86 \text{ J/g}$$

De tal forma si la entalpía de fusión teórica para el fármaco en la formulación es de 38.86 J/g; al comparar este dato con el obtenido experimentalmente (20.63 J/g) se observa una diferencia de 18.23 J/g. En el punto 3.8.1 de este trabajo se señaló que un cambio mayor al 10% en áreas bajo la curva (energía de fusión en J/g) entre el termograma del principio activo y el termograma de la mezcla era indicio de una potencial interacción. En este caso particular el cambio de energía de la mezcla comparada con la del principio activo difiere en un 46.91%. Por lo tanto también para el atenolol y el lactitol en su nivel bajo se cuenta con una potencial interacción.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

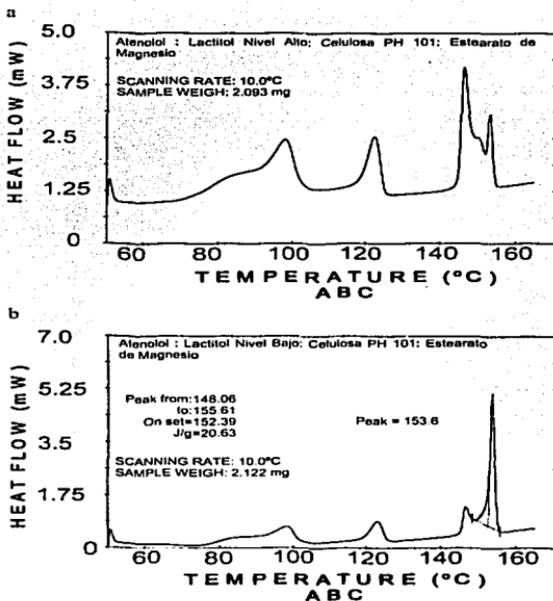


FIGURA 32. Comportamiento térmico de la formulación III de Atenolol, Lactitol, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

Como existen antecedentes<sup>30</sup> de que lubricantes con características básicas como el estearato de magnesio promueven la interacción entre la lactosa y los grupos amina secundaria como los presentes en el lisinopril se realizaron las formulaciones IV y V a las cuales se les cambio el estearato de magnesio (presente en las formulaciones I y II) por ácido esteárico. También se realizó una formulación con atenolol, lactitol, celulosa PH101 y ácido esteárico (formulación VI) para saber si utilizando un lubricante de características ácidas no se presentaba la incompatibilidad encontrada en la formulación III. La experimentación arrojó los siguientes resultados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la formulación IV el termograma (figura 33) indica que existe una potencial interacción debido a la desaparición de la señal característica del atenolol, además de aparecer dos endotermas aproximadamente a los 125 y 145 °C. Estos nuevos cambios en los termogramas son también un criterio para detectar potenciales interacciones.

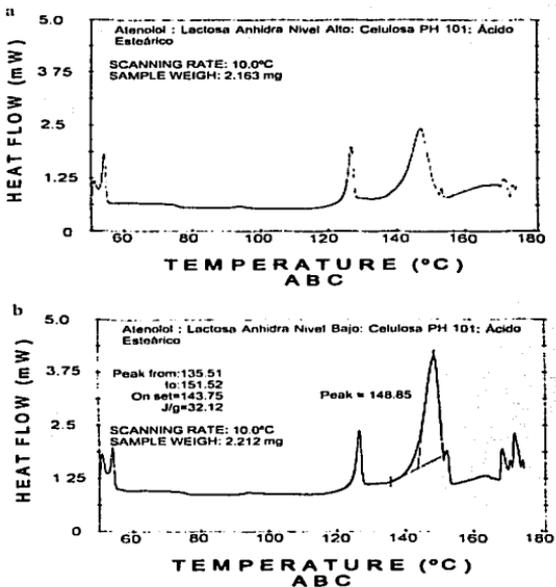


FIGURA 33. Comportamiento térmico de la formulación IV de Atenolol, Lactosa Anhidra, Celulosa PH101 y Ácido esteárico.  
Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la formulación V la experimentación demostró (figura 34) que existe una potencial interacción entre el atenolol y lactosa monohidratada ya que se modificó la endoterma para la pérdida de agua de cristalización de la lactosa, mientras que la señal característica del atenolol no aparece, lo anterior también sucede para la formulación II, por lo cual puede indicarse que la interacción entre el atenolol (amina secundaria) y la lactosa monohidratada se lleva a cabo con la presencia de estearato de magnesio o ácido estearico.

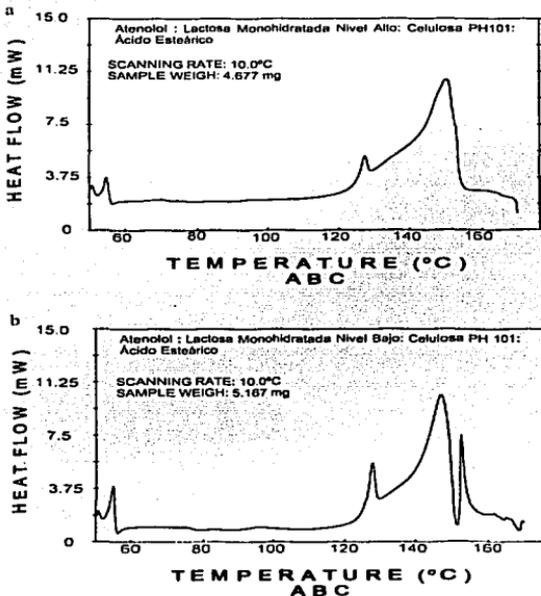


FIGURA 34. Comportamiento térmico de la formulación V de Atenolol, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y Ácido estearico. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Al combinar atenolol, celulosa PH101, lactitol y ácido esteárico (formulación VI) se observó que existe un desplazamiento desde los 154 °C para el principio activo solo (figura 19b) hasta aproximadamente 144 °C para la mezcla (figura 35), es decir, ocurre un desplazamiento de alrededor de 10 °C entre las endotermas; además la señal para el atenolol es muy diferente en forma al obtenido para el fármaco solo, de esta manera puede indicarse una potencial interacción entre el lactitol y el atenolol. Finalmente las endotermas que se presentan aproximadamente a los 100 y 125 °C, son debidas a la pérdida de agua de hidratación del lactitol.

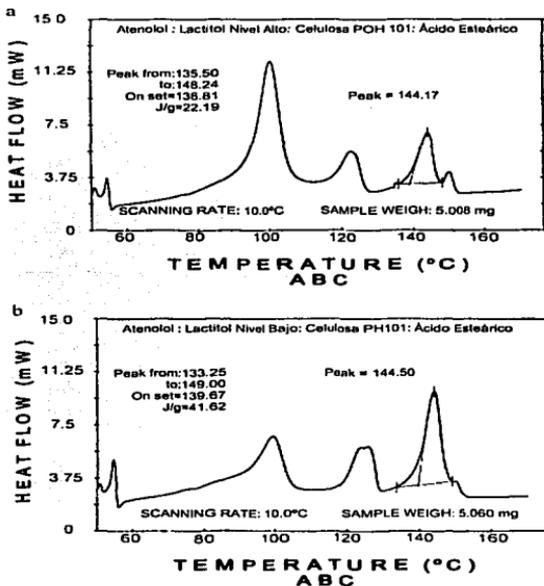


FIGURA 35. Comportamiento térmico de la formulación VI de Atenolol, Lactitol, Celulosa PH101 y Ácido esteárico. Nivel alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En los párrafos anteriores la interacción entre el atenolol-lactosa y atenolol-lactitol también se lleva a cabo con la presencia de ácido esteárico. De tal manera y con el fin de conocer si la interacción se lleva a cabo sin la presencia de ningún agente lubricante se realizaron las formulaciones VII, VIII y IX.

Para la formulación VII se observa como la interacción entre el atenolol y la lactosa anhidra es intrínseca a estos dos componentes (figura 36), con la anterior afirmación no se quiere negar que el estearato de magnesio no pueda facilitar la interacción como se mostró en párrafos anteriores. La interacción es obvia ya que desaparece la respuesta característica del atenolol esperada a los 154 °C (ver figura 18b) y aparece únicamente la debida a la pérdida de agua de cristalización de la lactosa monohidratada a los 152.41 y 153.42 °C en su nivel alto y bajo respectivamente.

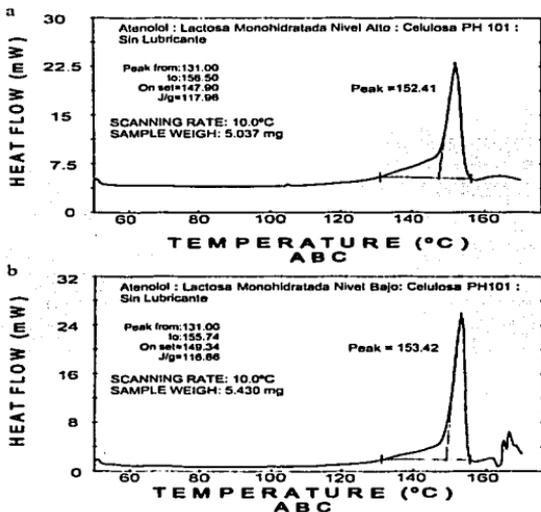


FIGURA 36. Comportamiento térmico de la formulación VII de Atenolol, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y sin Lubrificante. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

La formulación VIII muestra (figura 37) existe una endoterma de fusión perfectamente definida alrededor de los 153°C, la cual corresponde a la fusión del atenolol con una energía de fusión de 52.09 J/g para el nivel alto y de 73.87 J/g para el nivel bajo.

Como ya se explicó anteriormente para la formulación I y III; sería un error comparar directamente la energía de fusión del atenolol (ver figura 18b) con la obtenida en la presente mezcla. Lo correcto es pensar que la energía involucrada en la transición sea un equivalente del fármaco en la formulación, el cual como se observa en la tabla 9 es del 25 %. Al realizar el cálculo correspondiente como se mostró en párrafos anteriores, la energía teórica esperada es de 38.86 J/g. Al comparar este dato teórico con los obtenidos experimentalmente para este caso particular se observa que la existe un aumento considerable en la energía de fusión. De esta forma se puede indicar que existe una potencial interacción entre el atenolol y la lactosa anhidra aun cuando este ausente en la formulación el estearato de magnesio.

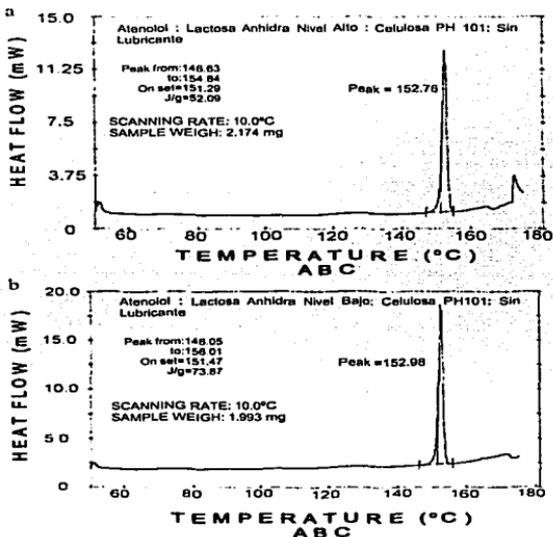


FIGURA 37. Comportamiento térmico de la formulación VIII de Atenolol, Lactosa Anhidra, Celulosa PH101 y sin Lubrificante. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

TESIS CASO  
FALLA DE ORIGEN

Para la formulación IX se observaron tres respuestas (figura 38), las dos primeras aproximadamente a los 100 y 120 °C corresponden a la pérdida de agua de cristalización del lactitol y la tercera endoterma aproximadamente a los 148°C, pertenece a la fusión del atenolol. Para la formulación con nivel alto de lactitol, el calor de fusión fue de 50.71 J/g y para el nivel bajo de 75.25 J/g. De nueva cuenta como se efectuó para las formulaciones I, III y VIII al comparar la energía teórica esperada para la mezcla; la cual es de 38.86 J/g difiere demasiado frente a la obtenida experimentalmente por lo tanto queda manifiesta la posibilidad de una potencial interacción entre el atenolol y el lactitol aun cuando este ausente en la formulación el estearato de magnesio.

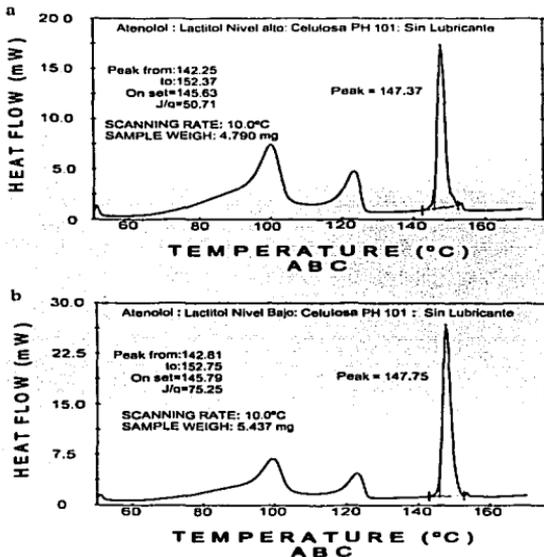


FIGURA 38. Comportamiento térmico de la formulación IX de Atenolol, Lactitol, Celulosa PH101 y sin Lubricante. Nivel alto (a) Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 8.3.3. LISINOPRIL

Finalmente a continuación se presenta el análisis de los termogramas de las formulaciones propuestas para lisinopril las cuales están descritas en la tabla 11 junto con las interacciones encontradas.

Para la formulación I de lisinopril se observaron (figura 39) dos endotermas de fusión, la primera a una temperatura de aproximada de 85 °C y la segunda a una temperatura aproximada de 184 °C. Cuando se compara el anterior termograma con el obtenido para el principio activo solo (figura 18c), se observa mucha similitud. En los dos termogramas se muestra el pico a los 85 °C; el cual corresponde a la pérdida de agua de cristalización del fármaco, mientras que la señal a los 182 °C se debe a la fusión del lisinopril. Sin embargo, para el termograma de la mezcla es notorio el ensanchamiento de la última endoterma, la cual comienza a los 173.75 °C y termina en 196.25 °C. Mientras que para el lisinopril solo (figura 18c) el fenómeno comienza a los 166.71 °C y termina a los 188.75 °C. Debido a la deformación descrita en el termograma de la muestra se consideró una potencial interacción entre el lisinopril y la lactosa anhidra en sus dos niveles.

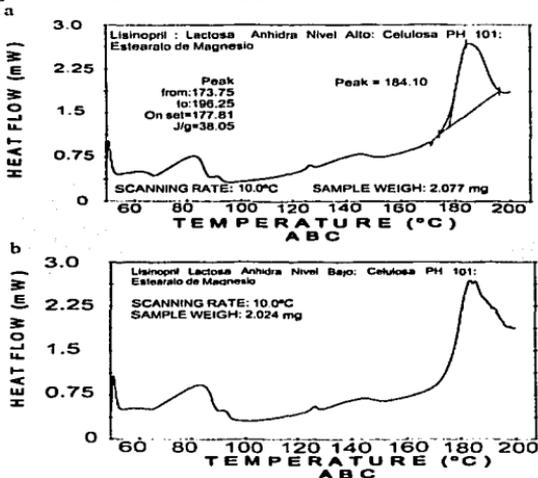


FIGURA 39. Comportamiento térmico de la formulación I de Lisinopril, Lactosa Anhidra, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la formulación II en su nivel alto (figura 40a) se observa aproximadamente a los 80 °C la pérdida de agua de hidratación del lisopril; aproximadamente a los 140 °C la pérdida de agua de cristalización de la lactosa monohidratada. No se observa la endoterma de fusión característica del lisopril a los 182.21 °C (ver figura 18c) denotando así una interacción entre la lactosa monohidratada y el lisopril.

Para la formulación en su nivel bajo (figura 40b) se observaron cinco endotermas, las dos primeras aproximadamente a los 75 y 100 °C corresponden a la pérdida de agua de hidratación del lisopril. La tercera aproximadamente a los 125 °C es una endoterma característica en el lisopril (ver figura 18c). La cuarta aparece aproximadamente a los 140 °C y corresponde a la pérdida de agua de cristalización de la lactosa monohidratada. La quinta y última es debida a la fusión del lisopril a los 184 °C. Cuando se compara ésta última endoterma con el pico de fusión de lisopril como materia prima (ver figura 18c) se detecta una pequeña deformación del pico, la cual estrictamente denota una potencial interacción.

Continuando con el análisis de la formulación II en su nivel bajo (figura 40b) y tomando en cuenta la energía de fusión del lisopril en la formulación (último pico del termograma) se puede observar que la energía involucrada en la endoterma fue de 62.35 J/g. Ahora bien para el lisopril solo (figura 18c) la entalpía de fusión fue de 66.45 J/g. De nueva cuenta es necesario recalcar que ambas energías de fusión no se pueden comparar directamente ya que sería errónea la interpretación del resultado.

Como ya se mencionó anteriormente hay que tomar en cuenta el factor de dilución provocado por la formulación o dicho en otras palabras la entalpía de fusión teórica esperada para el lisopril debe ser proporcional a la cantidad de éste en la formulación. La cantidad de lisopril en la formulación es de 6.67% como lo indica la tabla 7. Para el lisopril la entalpía de fusión es 66.45 J/g; por lo tanto, se tiene que la entalpía de fusión teórica del lisopril en la mezcla es de 10.04 como se muestra en el siguiente cálculo.

$$\left[ \frac{66.45 \text{ J/g}}{100\%} \right] \left[ 6.67\% \right] = 10.04 \text{ J/g}$$

Ahora bien al comparar la entalpía de fusión esperada para la formulación frente a la obtenida experimentalmente (62.35 J/g), se observa como existe un aumento de energía en la transición. Por esta razón se considera que existe una potencial interacción entre el lisopril y la lactosa monohidratada.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

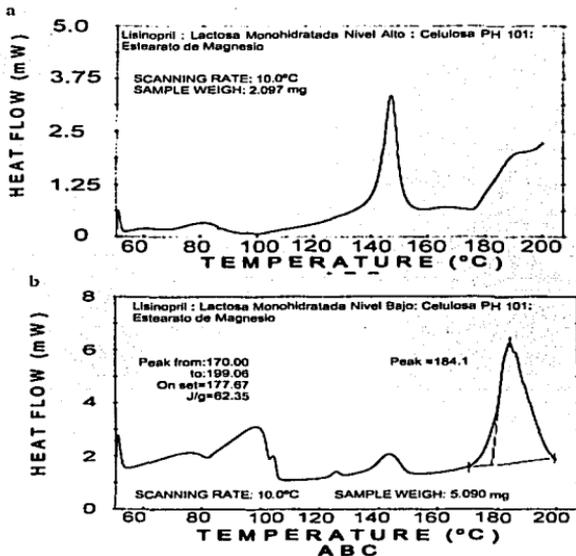


FIGURA 40. Comportamiento térmico de la formulación II de Lisinopril, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la formulación III los termogramas de la figura 41 muestran una endoterma alrededor de los 100 °C atribuible tanto a la pérdida de agua de cristalización del lisinopril como del lactitol. La endoterma que aparece alrededor de los 120 °C (mejor definida en el nivel alto de lactitol; figura 41a) es debida únicamente a la pérdida de agua de hidratación del lactitol. Después aproximadamente a los 150 °C se presenta perfectamente definida la fusión del lactitol; la fusión de éste excipiente solubiliza al lisinopril provocando que su señal esperada a los 182.21°C (ver figura 18c) no se detecte en el termograma. Por lo anteriormente citado es obvio pensar en una posible interacción entre el lisinopril y el lactitol en esta formulación.

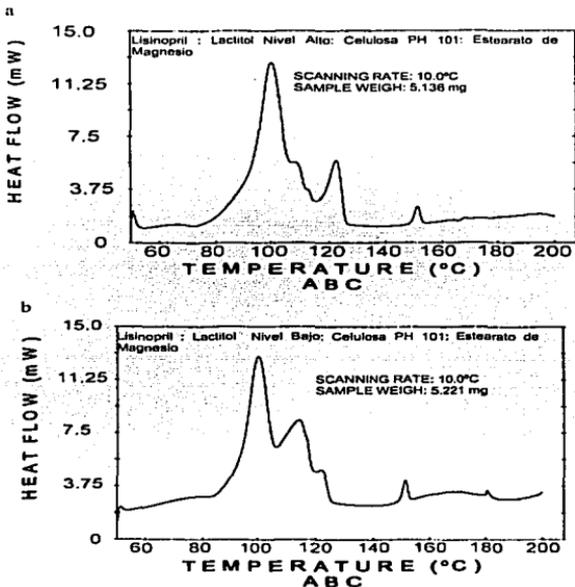


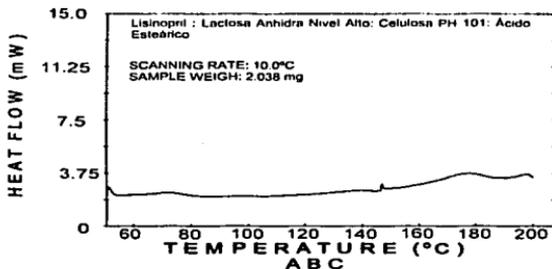
FIGURA 41. Comportamiento térmico de la formulación III de Lisinopril, Lactitol, Celulosa PH101 y Estearato de Magnesio. Nivel alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Como existen antecedentes<sup>30</sup> de que el lubricantes con características básicas como el estearato de magnesio promueven la interacción entre la lactosa y los grupos funcionales amina primaria y secundaria como los presentes en el lisinopril se realizaron las formulaciones IV y V, a las cuales se les cambio el estearato de magnesio (presente en las formulaciones I y II) por ácido esteárico. Por lo que respecta a la formulación VII también se incluyó ácido esteárico para observar si influye de igual manera en la interacción un lubricante de características ácidas. La experimentación trajo consigo los siguientes resultados.

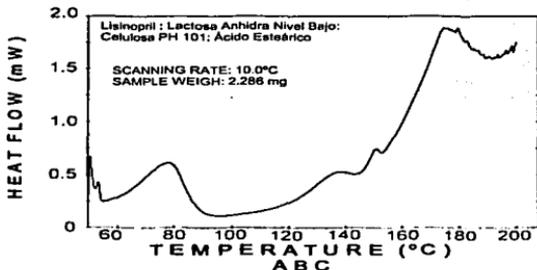
Para la formulación IV en el nivel alto de lactosa anhidra (figura 42) se observó como las endotermas tanto de pérdida de agua de hidratación como la de fusión del lisinopril desaparecen, quedando al descubierto la potencial interacción entre la lactosa anhidra y el principio activo.

Para la misma formulación pero el nivel bajo (figura 43) se observó únicamente bien definida la primera pérdida de agua de hidratación del lisinopril aproximadamente a los 80 °C, las siguientes señales características del principio activo, incluyendo la fusión del mismo no se observaron, reiterando así la posibilidad de interacción.



**FIGURA 42. Comportamiento térmico de la formulación IV de Lisinopril, Lactosa Anhidra, Celulosa PH 101 y Ácido Esteárico. Nivel Alto.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

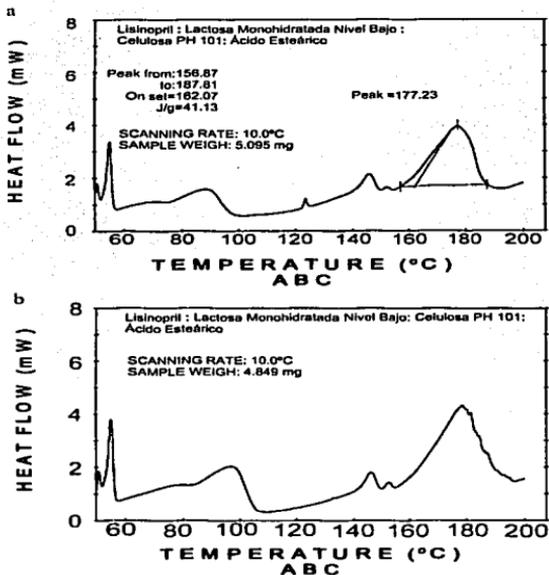


**FIGURA 43. Comportamiento térmico de la formulación IV de Lisinopril, Lactosa Anhidra, Celulosa PH 101 y Ácido Esteárico. Nivel Bajo**

Para la formulación V los termogramas de la figura 44a muestra siete endotermas. La primera aproximadamente a los 50 °C es la respuesta característica del ácido esteárico, después se observan las endotermas de pérdida de agua de cristalización del lisinopril aproximadamente a los 70 y 90 °C. A continuación se observa una endoterma aproximadamente a los 125 °C, la cual es una respuesta característica del atenolol. La quinta endoterma aproximadamente a los 145 °C representa la pérdida de agua de cristalización para la lactosa monohidrato. La sexta endoterma aproximadamente a los 155 °C es debida a una reacción de interacción de los componentes de la formula. Finalmente la séptima endoterma pertenece a la de fusión del lisinopril 177.23 °C. Al comparar la endoterma de fusión del principio activo solo (ver figura 18C) con el termograma de la presente formulación se puede observar la evidente deformación del pico. Por esta razón y por la aparición de una endoterma a los 155 °C se consideró una potencial interacción entre el principio activo y la lactosa monohidrato en su nivel alto.

Por lo que respecta a la formulación V nivel bajo (figura 44b) es válido el análisis realizado en el párrafo anterior únicamente cabe señalar que no se presentó la pequeña endoterma a los 125 °C.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**FIGURA 44. Comportamiento térmico de la formulación V de Lisinopril, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y Acido Esteárico. Nivel Alto (a) y Nivel Bajo (b)**

Para la formulación VI los termogramas de la figura 45 muestran una endoterma deformada aproximadamente a los 100 °C, la cual es debida a la pérdida de agua de cristalización tanto del lisinopril como del lactitol. La siguiente endoterma aproximadamente a los 120 °C corresponde a la pérdida de agua de cristalización del lactitol (ver figura 19C). Después aproximadamente a los 150°C aparece la endoterma de fusión del lactitol. En el termograma no se observa la señal característica de fusión del lisinopril esperada a los 182 °C (figura 18c) debido a que al fundir primero el lactitol solubiliza al fármaco razón por la cual no se observa el pico de fusión de éste.

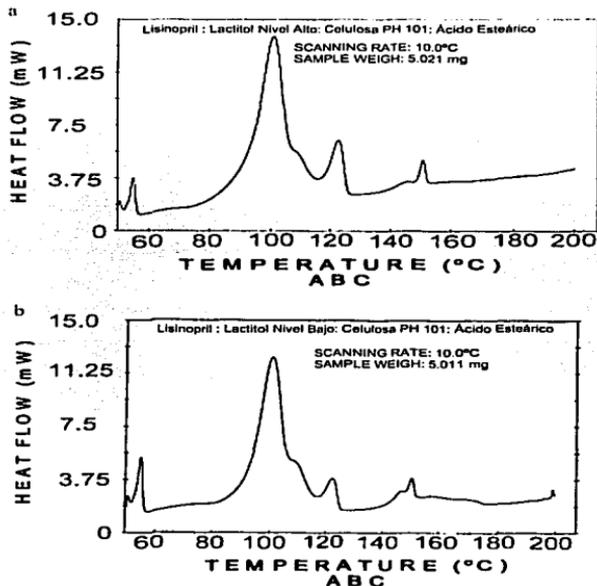


FIGURA 45. Comportamiento térmico de la formulación V de Lisinopril, Lactitol, Celulosa PH101 y Ácido Esteárico. Nivel Alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las formulaciones IV, V y VI comprueban que la interacción entre el lisinopril y la lactosa monohidratada, lactosa anhidra y lactitol también se lleva a cabo con la presencia de ácido esteárico el cual es un lubricante de características ácidas.

Una vez más se realizaron las formulaciones VII, VIII y IX sin incluir ningún lubricante para descartar la posibilidad de que debido a la presencia de agentes lubricantes se suceda la interacción.

Así para la formulación VII con un nivel alto de lactosa monohidratada (figura 46a) se observaron cuatro endotermas. Las dos primeras aproximadamente a los 70 y 95 °C corresponden a la pérdida de agua de hidratación del lisinopril. La tercer endoterma aproximadamente a los 140 °C pertenece a la pérdida de agua de hidratación de la lactosa monohidratada y la cuarta endoterma corresponde a la fusión del lisinopril a los 187 °C. Para esta última endoterma no se detecta deformación al compararla con el termograma del lisinopril (figura 18c). De nueva cuenta hay que centrar la atención en la entalpia de fusión del lisinopril en la mezcla. Sería un error como ya se indicó comparar directamente la energía obtenida para el lisinopril solo (66.45 J/g) frente a la obtenida para la formulación VII. Lo correcto es tomar en cuenta la cantidad de fármaco en la formulación (6.67%) y calcular la energía de fusión teórica de la muestra; tomando como cien por ciento la energía de fusión obtenida para el fármaco; este cálculo se muestra a continuación:

$$\left[ \frac{66.45 \text{ J/g}}{100\%} \right] \left[ 6.67\% \right] = 10.04 \text{ J/g}$$

Como lo muestra el cálculo la energía teórica esperada para el lisinopril en la formulación era de 10.04 J/g; mientras que el obtenido de manera experimental se incremento hasta los 42.27 J/g. Por esta razón puede indicarse que existe una potencial interacción entre el atenolol y la lactosa Monohidratada.

Por lo que respecta a la formulación VII nivel bajo (figura 46b) puede tomarse en cuenta el análisis realizado en el párrafo anterior para el nivel alto de lactosa monohidratada. Más sin embargo en este caso particular para la señal de fusión del lisinopril a los 188.0 °C se observa una deformación prominente de la endoterma; por lo cual, también se puede indicar la existencia de una potencial degradación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

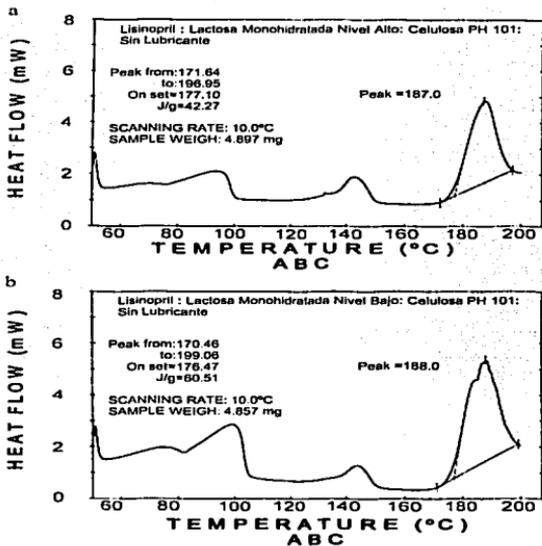


FIGURA 46. Comportamiento térmico de la formulación VII de Lisinopril, Lactosa Monohidratada, Celulosa PH101 y sin Lubricante. Nivel Alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

Para la formulación VIII puede observarse en el termograma de la figura 47a una endoterma aproximadamente a los 70 °C la cual corresponde a la pérdida de agua de hidratación del lisinopril. Después se muestra una señal aproximadamente a los 140 °C la cual puede atribuirse a una interacción entre los componentes de la formulación. Finalmente a los 185.4 °C se observa la endoterma de fusión del lisinopril.

Por lo que respecta al nivel bajo de esta misma formulación (figura 47b) se observa la endoterma de pérdida de agua de hidratación del lisinopril aproximadamente a los 80 °C. También se observa aproximadamente a los 140 °C la endoterma que es atribuible a una interacción de los componentes de la formulación y finalmente aproximadamente a los 185 °C la endoterma de fusión del lisinopril, la cual presenta una clara deformación. Por estas razones se puede indicar que existe una potencial interacción entre el lisinopril y la lactosa anhidra.

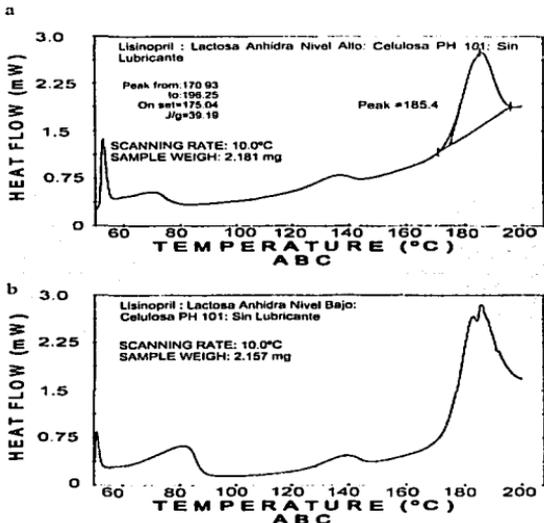


FIGURA 46. Comportamiento térmico de la formulación VIII de Lisinopril, Lactosa Anhidra, Celulosa PH 101 y sin Lubricante. Nivel Alto (a) y Nivel Bajo (b)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la formulación IX desaparece completamente la endoterma de fusión de lisinopril esperada aproximadamente a los 182 °C, así se puede considerar una potencial interacción entre el lactitol y el lisinopril. Esta interacción es de carácter físico ya que el lactitol funde antes que el principio activo, solubilizando a este último y por ende no se observa su endoterma de fusión (ver figura 48).

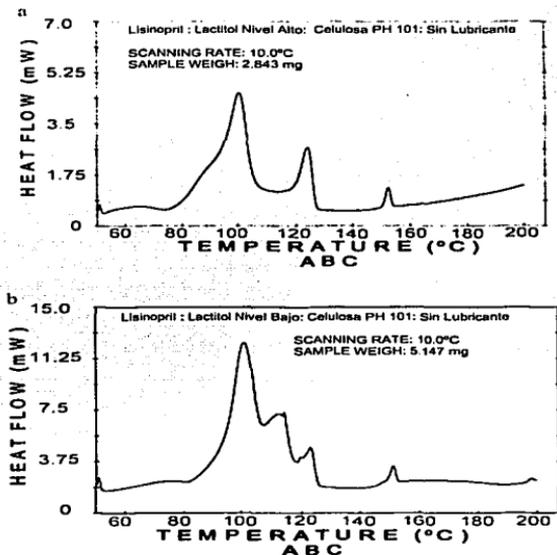


FIGURA 47. Comportamiento térmico de la formulación IX de Lisinopril, Lactitol, Celulosa PH101 y sin Lubricante. Nivel Alto (a) y Nivel Bajo (b)

Las formulaciones que no incluyeron ningún agente lubricante también presentaron reacciones de interacción, por lo cual, puede indicarse que la interacción se da entre estos componentes por sí misma.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## 9. CONCLUSIONES

Al finalizar la presente investigación puede indicarse lo siguiente:

1. Las aminas primarias (ketorolaco trometamina y lisinopril) y secundarias (atenolol y lisinopril), sufren interacción tanto con lactosa monohidratada como con lactosa anhidra, dicha interacción puede ser la reacción de bases de Schiff o la reacción de Maillard.
2. La presencia de lubricantes como el ácido esteárico o el estearato de magnesio no son decisivos para que se presente la interacción, únicamente pueden ser catalizadores de la reacción<sup>30</sup>.
3. El lactitol presentó reacción de interacción con el ketorolaco trometamina y lisinopril, pero no por la formación de bases de Schiff o la reacción de Maillard (ya que no es un azúcar reductor), si no al hecho de que al tener un punto de fusión menor que los principios activos utilizados, solubilizaba a éstos, provocando que no se observara su fusión. Este tipo de fenómeno en calorimetría diferencial de barrido es considerado como una interacción física.
4. La interacción entre el atenolol y el lactitol no se presenta de manera tan clara como para el caso del ketorolaco trometamina y lisinopril, siendo necesario utilizar el criterio de comparación de energías o también llamado área bajo la curva entre las formulaciones con lactitol y atenolol para definir la presencia de interacción.
5. No obstante que el lactitol posee características excelentes para ser un excipiente de compresión directa debe ser evitado al formular tabletas con principios activos que contengan en su estructura grupos funcionales amina prima o secundaria.

## SUGERENCIA

Con el fin de determinar si el proceso de obtención de lactitol granular monohidratado influye en la reactividad del mismo hacia aminas primarias y secundarias, se propone utilizar el lactitol anhidro en las mismas formulaciones propuestas en este estudio.

De ser necesario corroborar las interacciones encontradas en esta investigación utilizando calorimetría diferencial de barrido efectuar estudios de preformulación convencionales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

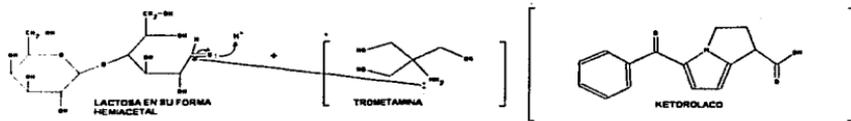
## 10. ANEXOS

### ANEXO A

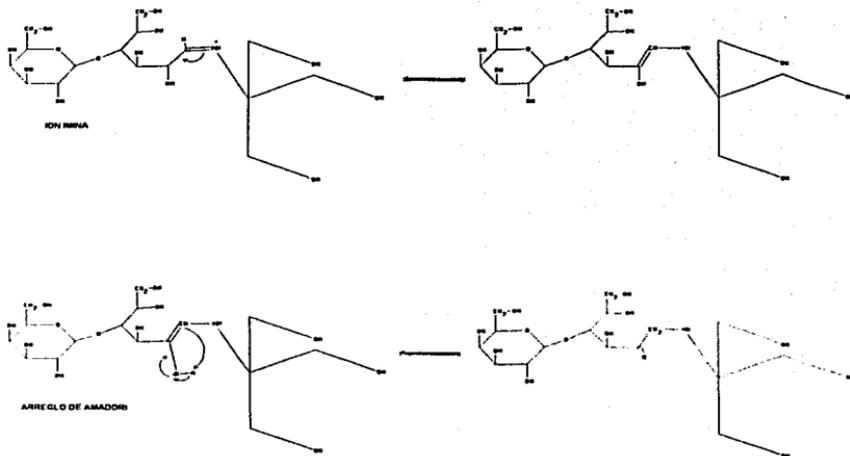
#### REACCIÓN DE MAILLARD

La parte reactiva de la molécula de ketorolaco en la reacción de Maillard es la trometamina, la cual, es una amina primaria.

La reacción comienza con un ataque nucleofílico por parte de la amina primaria, al grupo aldehído de la lactosa, para formar una glucosilamina. Después se forma un intermediario imina, el cual sufre un arreglo llamado de Amadori (ARP por sus siglas en inglés). Es necesario resaltar que para que la reacción de Maillard se lleve a cabo, es necesario que exista un carbohidrato reductor (los carbohidratos reductores son aquellos que contienen en su estructura química un grupo funcional aldehído cetona); por lo cual la lactosa debe estar en su forma de hemiacetal para que se lleve a cabo la reacción.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



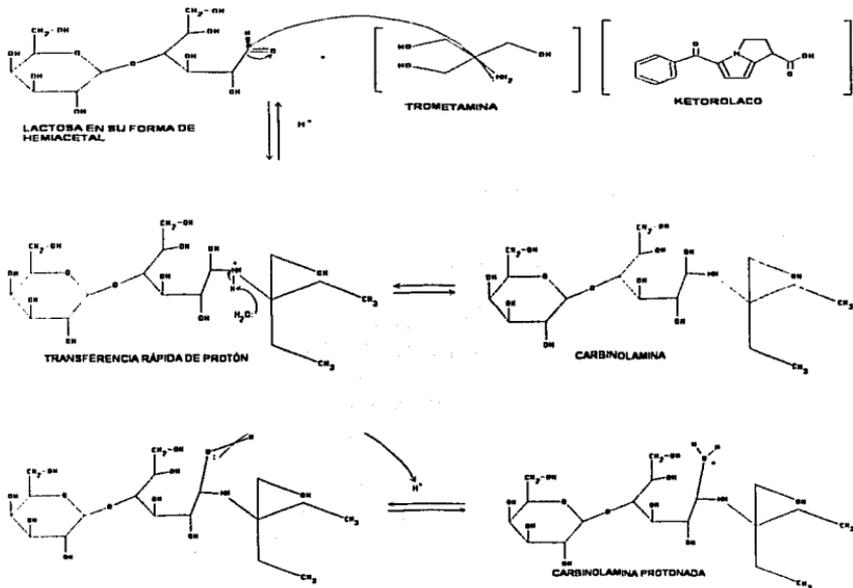
**FIGURA 1. Reacción de Maillard entre la Lactosa y el Ketorolaco Trometamina**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

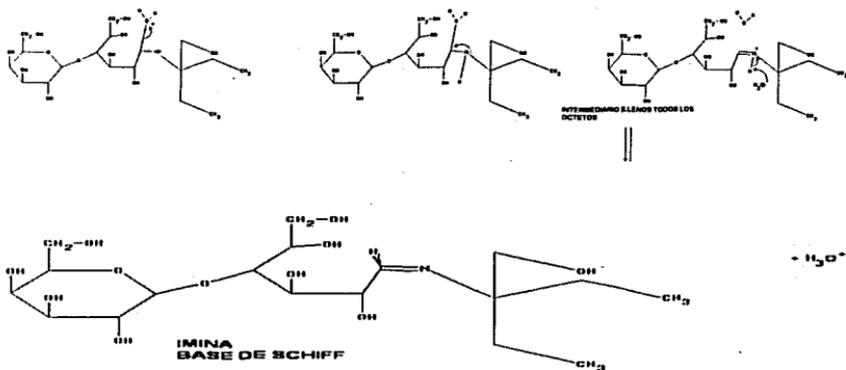
## ANEXO B

### REACCIÓN DE FORMACIÓN DE BASES DE SCHIFF

La otra reacción que puede llevarse a cabo es la reacción de formación de bases de Schiff, la cual se lleva a cabo por un mecanismo de reacción muy similar al de la reacción de Maillard. También comienza con un ataque nucleofílico por parte de la amina, hacia el grupo aldehído de la lactosa formando una carbinolamina (intermediario inestable), la cual da lugar a una imina o base de Schiff (ver figura 2 anexo B).



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**FIGURA 2. Reacción de formación de Bases de Schiff entre la Lactosa y el Ketorolac Trometamina.**

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

## 11. REFERENCIAS

1. Shangraw F. R. Direct compression tableting. En: Swarbrick J. and Boylan J. C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York USA: Marcel Dekker, 1991; Vol. 4: 85-106.
2. Rudnic M. E. and Kottke K. M. Tablet dosage forms. En: Banker G.S. and Rhodes T. Christopher. Modern pharmaceuticals. 3th. ed. New York USA: Marcel Dekker, 1996: 333-394.
3. Caplar V., Mikotić M., Hofman H., Kuftinec J. and Kajfez F. Atenolol. En: Analytical profiles of drug substances. San Diego California USA: Academic Press, 1984; Vol. 13: 1-25.
4. Budavari S. The Merck Index. 12th. ed. New Jersey USA: Merck Research Laboratory, 1996.
5. Ahuja. S. Impurities evaluation of pharmaceuticals. New York U.S.A. Marcel Dekker, 1998: 212-213.
6. Dominic P., DeMarco J. D. and Brooks M. A. Lisinopril. En: Analytical profiles of drug substances. San Diego California USA: Academic Press, 1992; Vol. 21: 233-276.
7. Willcock W. K. Vademecum farmacéutico. 6a. ed. México Distrito Federal: Rezza Editores, 1997: 706, 1900, 2122.
8. Czeisler L. J. and Perlman P. K. Diluents. En: Swarbrick J. and Boylan J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York USA: Marcel Dekker, 1991; Vol. 4: 37-83.
9. Posenen T. and Paronen P. Evaluation of a new cellulose material as a binding agent for the direct compression tablets. En: Rubinstein M.H. Pharmaceutical tableting technology. New York USA : Ellis Horwood Limited, 1987; Vol.1: 99-112.
10. Kibbe A. H. Handbook of pharmaceutical excipients. 3th ed. London United Kingdom: Pharmaceutical Press, 2000: 102-106, 274-285, 305-308 y 534-536.
11. Skoog A. D. y Leary J. J. Análisis instrumental. 4a. ed. México Distrito Federal: Mc Graw Hill, 1994: 662-673.
12. Willard H. H., Dean A. J. y Settle A. F. Métodos instrumentales de análisis. 7ª ed. México Distrito Federal: Grupo Editorial Iberoamericana, 1998:747-770.
13. McNaughton J. L. y Mortimer C. T. Calorimetría diferencial de barrido. Norwalk USA: Perkin Elmer Corporation, 1975.
14. Giron D. Thermal analysis of drugs and drug products. En: Swarbrick J. and Boylan J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York USA: Marcel Dekker, 1999: Vol. 15: 1-79.

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

15. Wendlant W. M. Thermal analysis. 3th. ed. New York USA: John Wiley and Sons, 1986: 227-269, 345-347, 419-424.
16. Vromans H., De Boer A. H., Bolhuls G. K., Lerk C. F. and Kussengrager K. D. Studies on tableting properties of lactose: the effect of initial particle size on binding properties and dehydration characteristics of  $\alpha$ -lactose monohydrate. En: Rubinstein M.H. Pharmaceutical tableting technology. New York USA : Ellis Horwood Limited, 1987: Vol.1: 31-42.
17. Carstensen J. T. Pharmaceutical preformulation. Pennsylvania USA: Technomic Publishing, 1998: 259.
18. Venkataram S., Khohlokwane M. and Wallis S. H. Differential scanning technique for solid state stability studies. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1995; 21: 847-855.
19. Wadke D. A., Sarajuddin T. M. and Jacobson H. Preformulation testing. En: Lieberman A. H., Lachman L. and Schwartz J.B. Pharmaceutical dosage forms, tablets 2nd. ed. New York USA: Marcel Dekker, 1989: Vol 1: 1-73.
20. Smith A. Use of thermal analysis in predicting drug-exciptent interactions. Anal. Proc. 1982; 19: 559-561.
21. Van Dooren A. A. Design for drug-exciptent interaction studies. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1983; 9: 43-55.
22. Indrayanto G., Handayani R. Compatibility study between famotidine and some excipients using differential scanning calorimetry. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1994; 20: 911-920.
23. Signoretti E. C., Dell'Utri A., De Salvo A. and Donini L. Compatibility study between clenbuterol and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1986; 12: 603-620.
24. Botha S. A., Du Preez J. L. and Lötter A. P. DSC screening for drug-drug and drug-exciptent interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1986; 12: 811-827.
25. Gerber J. J. and Lötter A. P. Compatibility study between propranolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1993; 19: 623-629.
26. Chrzanowski A. F., Ulissi L. A., Fegely J. B. and Newman C. A. Preformulation excipient compatibility testing. Application of a differential scanning calorimetric method versus a wet granulation simulating, isothermal stress method. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1986; 12: 783-800.
27. Wells I. J. Preformulation the physicochemical properties of drug substances. New York USA: Ellis Horword, 1993: 215-219.

28. Sbarbati E. N. Estabilidad de medicamentos. Buenos Aires Argentina: Editorial El Ateneo, 1975: 38-39.
29. Wirth D. D., Baertschi S.W., Johnson R. A., Maple S. R., Miller M.S. Hallenbeck K. D. and Gregg M. S. Maillard reaction of lactosa and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. J. Pharm. Sci. 1998; 87: 31-39.
30. Duvall R. N., Koshy K. T. and Pyles J. W. Comparison of reactivity of amphetamine, methamphetamine and dimethylamphetamine with lactose and related compounds. J. Pharm. Sci. 1965; 54:607-611.
31. Wade L. G. Química orgánica. 2a. ed. México Distrito Federal: Prentice Hall, 1993: 851-852.
32. Eyjolfsson R. Lisinopril-lactosa incompatibility. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1998; 24: 797-798.
33. Cartensen T. J. Preformulation. En: Banker G.S. and Rhodes T. C. Modern pharmaceuticals. 3th. ed. New York USA: Marcel Dekker, 1996: 227-229.
34. Brittain G. H., Bogdanowich J. S., Bugay E. D., DeVincintis J., Lewen G. and Newman A. Lactose anhydrous. En: Analytical profiles of drug substances. San Diego California USA: Academic Press, 1991: Vol. 20: 369-398.