



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD EN MEZCLAS COMPLETAS
EVALUADAS POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE
BARRIDO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
MARIA GUADALUPE CALDERON LOPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



AGRADECIMIENTOS.

A mi Padre por su paciencia y cariño

A mi Madre por su fortaleza y entereza ante la vida

A mis Hermanos y Hermanas por ser lo más importante

A mis sobrinos por ser parte importante en mi vida

A mis Amigos por los buenos momentos del ayer y del hoy

INDICE

I.	Introducción _____	1
II.	Estudios de Compatibilidad _____	3
III.	Tabletas _____	6
IV.	Técnicas Termoanalíticas _____	11
V.	Calorimetría Diferencial de Barrido _____	16
VI.	Termodinámica _____	18
VII.	Planteamiento del Problema _____	23
VIII.	Objetivo _____	24
IX.	Hipótesis _____	24
X.	Material _____	25
XI.	Metodología _____	26
XII.	Resultados _____	28
XIII.	Análisis de Resultados _____	47
XIV.	Conclusiones _____	48
XV.	Bibliografía _____	49

I. INTRODUCCIÓN

El continuo cambio económico que surge a nivel mundial a obligado a todas las industrias a participar dentro de mercados de compatibilidad cada vez más rígido, lo que no excluye a la Industria Farmacéutica, de esta manera esta obligada a ofrecer productos de alta calidad lo que implica el desarrollo de nuevos y mejores productos en cortos de periodos de tiempo a un mejor costo.

En la Industria Farmacéutica el desarrollo o mejoramiento de una formulación involucra una serie de etapas, entre las que se encuentran los estudios de preformulación. Dentro de los estudios de preformulación podemos encontrar las pruebas de compatibilidad, en esta se lleva a cabo una selección cuidadosa de cada uno de los componentes de la formulación.

El desarrollo tecnológico dentro de la Industria Farmacéutica nos ha permitido incorporar nuevas herramientas útiles para llevar a cabo diversos estudios. Uno de ellas es la prueba de compatibilidad, en la que se ha podido incorporar la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), mediante esta se ha podido disminuir tiempos de análisis, así como tamaño de muestra. En los estudios de compatibilidad tradicionales se utilizan mezclas binarias con una mayor cantidad de muestra y en un periodo de análisis de 3 meses mantenidas a condiciones exageradas de humedad, temperatura y luz.

Este trabajo se enfoca en un estudio de compatibilidad entre principio activo y excipientes (mezcla completa) utilizando la Calorimetría Diferencial de Barrido como herramienta de análisis. El uso de la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) en este estudio nos permitió analizar muestras pequeñas entre 3 y 5 mg en periodos cortos de tiempo. Con lo que la Calorimetría Diferencial de Barrido nos permite observar posibles interacciones del principio activo con la totalidad de los excipientes, sin analizar mezclas binarias como lo proponen los estudios tradicionales, el poder analizar y predecir el comportamiento de una mezcla en cortos periodos de tiempo y con cantidades pequeñas de muestra tiene un impacto directo dentro del desarrollo y mejoramiento de una formulación, impacto que se refleja en una reducción de tiempo y por lo tanto de costos, ideal para lograr una mejor competitividad dentro del mercado.

El principio activo utilizado fue la bromocriptina que actúa como supresor de la lactancia y contra el mal de Parkinson así como los siguientes excipientes: AC-DI-SOL, Avicel PH 102, Estearato de Magnesio, Lactosa. Esta formulación es utilizada para la fabricación de tabletas por compresión directa.

Marco Teórico.

II. Estudios de Compatibilidad

Toda forma Farmacéutica pasa por varias etapas antes de ser administrada, una de ellas y quizá la más importante es la etapa de caracterización; está es decisiva para obtener un producto de alta calidad en esta etapa se debe demostrar que el producto es estable fisicoquímicamente, además de ser biodisponible en su forma farmacéutica.

En la etapa de preformulación se evalúa la estabilidad física y química del principio activo así como su compatibilidad. En los estudios de compatibilidad se analiza el principio activo y los excipientes utilizados en la formulación, algunas veces los excipientes tienden a reaccionar con el principio activo. El tipo de interacciones que suelen surgir son las químicas, físicas y/o fisicoquímicas¹.

La incompatibilidad entre los diferentes componentes de la formulación se puede identificar por diversos eventos, Tabla I.

Eventos Físicos	Eventos Químicos
Apariencia	Perdida acelerada de potencia
Color	Formación de complejos
Olor	Interacción ácido- base
Sabor	Formación de puntos eutécticos
Textura	Fotólisis
	Oxidación – Reducción
	Hidrólisis.

Tabla I. Eventos físicos y químicos, debidos a la incompatibilidad entre las sustancias².

En los estudios de compatibilidad tradicionales las muestras son expuestas a condiciones exageradas de luz, humedad y temperatura, por un período de 12 semanas, con este tipo de estudios se acelera la interacción entre el principio activo y algunos de los componentes de la formulación⁴.

Debido a que la temperatura es un factor que influye en la tasa de reacción-conversión de las sustancias, las técnicas termo analíticas como la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), proporciona información de estabilidad de las mismas, así como de posibles incompatibilidades entre el principio activo y los excipientes.

En la Calorimetría Diferencial de Barrido se pueden registrar los eventos térmicos de la mezcla en un período de tiempo a una temperatura predeterminada. En condiciones ideales el termograma de la mezcla es la sumatoria de los eventos térmicos de cada uno de los componentes de la mezcla. Se dice que la forma, posición, aparición o desaparición de nuevos eventos térmicos, así como de cambios en el área del pico es una señal de interacción³.

Esta técnica permite detectar reacciones fisicoquímicas de los componentes de la formulación, en períodos de tiempo cortos, uso de muestras pequeñas, en el orden de miligramos, la evaluación de varias muestras en un solo día. Generalmente los estudios de compatibilidad realizados por Calorimetría Diferencial de Barrido se realizan mezclando el principio activo con alguno de los excipientes (mezcla binaria), el excipiente se encuentra en proporción mucho mayor, para intensificar la posible interacción

Los estudios de compatibilidad son sumamente importantes, ya que por medio de esta se conocerán los componentes ideales para la formulación, en la Figura 1 se esquematiza los pasos necesarios en un estudio de compatibilidad utilizando la calorimetría diferencial de barrido.

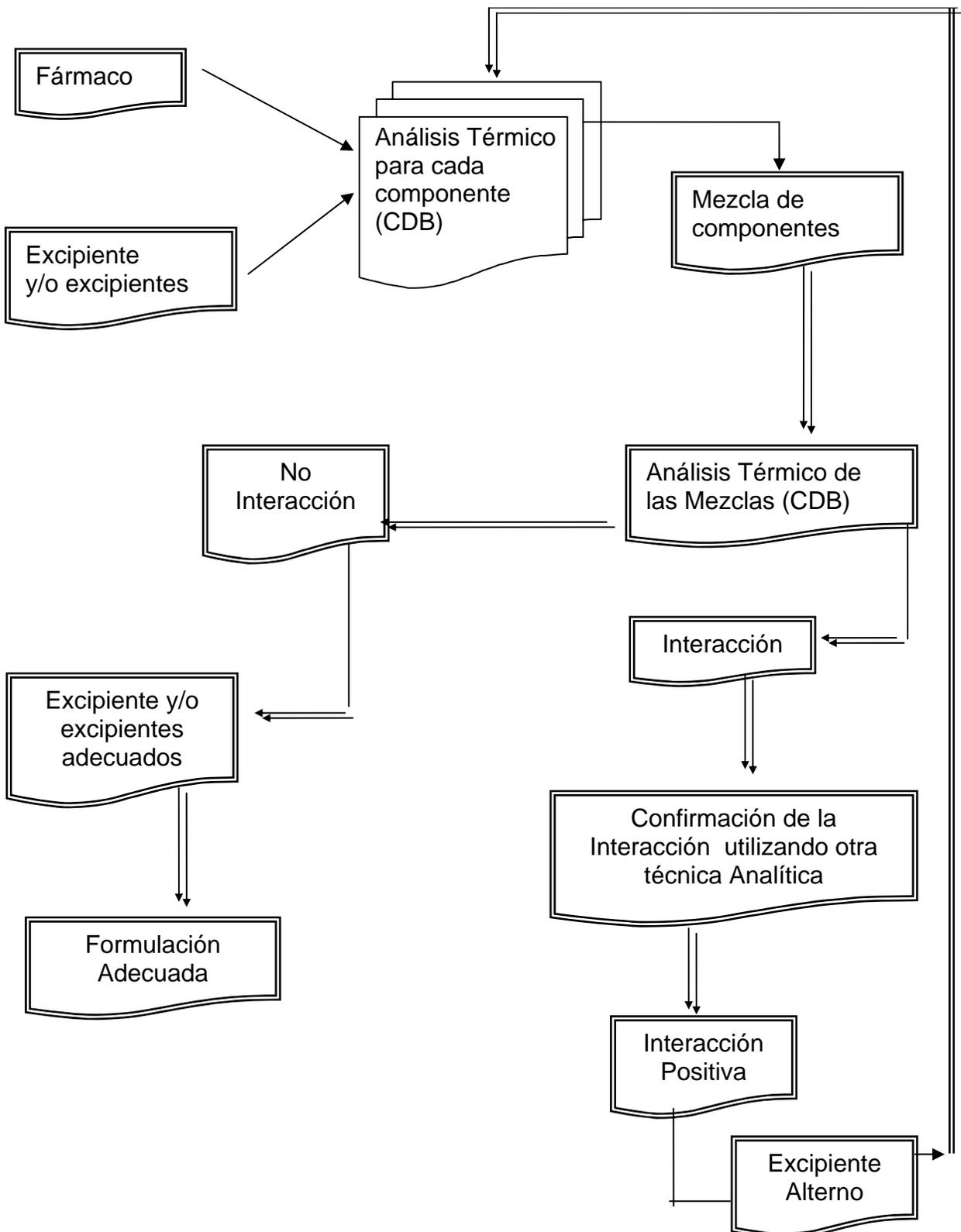


Figura 1. Pruebas básicas en un estudio de compatibilidad, utilizando Calorimetría Diferencial de Barrido².

III. Tabletas.

Como sabemos el proceso de formulación es la etapa anterior a toda formulación para este caso en especial, en que cuenta con un mezcla de principio activo (bromocriptina) y excipientes (estearato de magnesio, AC-DI-SOL, avicel PH 102, lactosa) mezcla utilizada para la fabricación de tabletas por compresión directa se considera importante mostrar brevemente algunos de los antecedentes sobre las tabletas.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que contienen uno o más principios activos y se obtienen por compresión directa o moldeado. Las presentaciones farmacéuticas más utilizadas por administración oral son: ^{1,2}

- Bucales
- Sublinguales
- Masticables
- Efervescentes

Las tabletas son formas farmacéuticas ampliamente utilizadas en la Industria Farmacéutica ya que presentan una serie de ventajas, entre las que se destacan:

- Dosis Unitarias
- Fácil transportación
- Bajo costo de fabricación
- Fabricación a gran escala
- Estables
- Fácil administración

Las desventajas que presentan son:

- Olor desagradable
- No todos los principios activos se pueden comprimir
- Dosis demasiado grandes no pueden administrarse en forma de tabletas.

3.1 Método de fabricación.

3.1.1 Compresión Directa.

La compresión directa fue un método de fabricación utilizada para polvos o cristales que se comprimían directamente sin la adición de ningún otro aditivo. Actualmente, el término es usado para definir el proceso por el cual las tabletas son manufacturadas por compresión directa de polvos formados por principio activo y excipientes entre los que se encuentran los diluentes, lubricantes, desintegrantes, etc. La mezcla para la fabricación de tabletas por compresión directa debe tener características especiales, una de ellas es que el polvo debe fluir libremente hacia la cavidad donde va a ser comprimida la tableta ⁴.

Una de las principales ventajas del proceso de compresión directa es que es un proceso económico, ya que involucra pocas etapas de fabricación. En este proceso no existe la etapa de humectación como sucede en la compresión por vía húmeda, no se requiere calor, y por ende existe un menor consumo de energía. Otra de las ventajas comunes es la optimización de los tiempos de desintegración, ya que cada partícula es liberada inmediatamente y puesta a disposición para su disolución. Lo que en la granulación húmeda frecuentemente no ocurre ya que el fármaco se encuentra encerrado en pequeñas partículas compactas. También se observa que los cambios en los perfiles de disolución parecen ocurrir menos en tabletas elaboradas por compresión directa que por granulación húmeda ⁵.

Sin embargo en la compresión directa también se presenta desventajas durante su fabricación ya que en algunos casos existen limitaciones tecnológicas que implican el flujo y enlace de las partículas para formar un compacto fuerte, así como la velocidad a la cual deben producirse. La selección de excipientes es extremadamente crítica en la formulación de tabletas por compresión directa. La elección más crítica suele ser la del diluyente, el cual frecuentemente sirve como la matriz que puede ser el factor para el éxito o para el fracaso de la formulación ⁵.

Uno de los factores más importantes a considerar cuando se elaboran tabletas por compresión directa es la uniformidad de contenido, ya que cuando se mezclan los polvos están sujetos a demezclado en las etapas posteriores de manejo. La carencia de humedad en las mezclas puede aumentar las cargas estáticas que pueden causar demezclado en la tolva o en el alimentador de la tableteadora.

También durante la compresión directa es limitado el uso de colorantes. No hay un método establecido para obtener tabletas de un color uniforme.

3.2 Excipientes utilizados en la fabricación de tabletas.

En las formulaciones se utiliza un sin número de excipientes y estos se clasifican por su uso y/o función dentro de la formulación, sin embargo es conveniente que una formulación contenga el menor número de excipientes ya que a mayor número de componentes aumentan los problemas de formulación. En la tabla II se describe los excipientes más comunes en una formulación.

Excipiente
Diluyente
Lubricante
Desintegrante
Deslizantes
Saborizante
Colorante

Tabla II. Excipientes más comunes ¹.

A su vez cada uno de los excipientes cumplen una o varias funciones dentro de la formulación y la función se puede clasificar de la siguiente manera:

Diluyente.

Dan cuerpo a la forma farmacéutica proporcionando fluidez y compresibilidad, mejoran las cualidades de flujo, algunos ejemplos de estos son: lactosa, sacarosa, dextrosa, sorbitol, manitol, celulosa, almidón

Lubricante.

Evitan la adhesión de los polvos a las matrices y punzones reduce la fricción entre las partículas, ejemplos de estos son: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales, polietilenglicol

Desintegrante.

Facilitan la desintegración o ruptura de la forma farmacéutica, después de la administración, ejemplos de estos son: arcillas, celulosas, gomas, polímeros, almidones.

Deslizante.

Mejora el flujo de los polvos o gránulos reduce la fricción entre partículas, ejemplos de estos son: cab-o-sil, talco

Saborizantes y Colorantes.

Los saborizantes comúnmente son utilizados en tabletas masticables esto es con el objetivo mejorar el sabor de la misma, los colorantes son utilizados para disfrazar el color de los activos así como para mejorar su presentación.

3.3 Control de Calidad en la fabricación de tabletas.

Para lograr una formulación exitosa de tabletas por compresión directa deben cuidarse factores como:

- Comprensibilidad: la formulación debe ser dirigida a la obtención de tabletas con dureza sin la aplicación de demasiada fuerza de compactación para asegurar al mismo tiempo la rápida desintegración de la tableta y la disolución del fármaco. Cuando el fármaco conforma la mayor parte de la tableta, es muy importante establecer las propiedades funcionales del mismo, el efecto del tamaño de partícula sobre la comprensibilidad, así como de su forma cristalina.

- **Fluidez:** Es importante no solamente por la uniformidad del llenado de la matriz y de allí el peso de la tableta, sino también por el papel que juega en la uniformidad del mezclado. Es importante que se establezcan las especificaciones de fluidez de cada uno de los componentes de la formulación. Actualmente, la mayoría de los excipientes para compresión directa están diseñados para proporcionar buenas propiedades de flujo.

- **Uniformidad de contenido:** La mezcla de polvos altamente fluidos facilitan el demezclado. Cuanto más estrecha es la distribución de tamaño de partícula y de densidad, menos oportunidad existe para el demezclado o la segregación. Los principales problemas de segregación pueden ocurrir con partículas grandes y esféricas. En tales casos es necesario seleccionar otros excipientes para llenar los espacios vacíos o premezclando el principio activo micronizado con el diluyente de partícula más grande.

- **Lubricación:** La lubricación es uno de los aspectos más complicados de la formulación de tabletas. Los problemas encontrados pueden dividirse en 2 categorías:

- a) **Tipo:**
Cantidad necesaria para producir la lubricación adecuada.
- b) **Los efectos suavizantes de la lubricación.**

Debido a que el tamaño medio de las partículas en las mezclas por compresión directa es menor que en la granulación, frecuentemente se requieren mayores cantidades de lubricante, el cual también debe poseer un tamaño de partícula muy fino.

IV. Técnicas Termoanalíticas.

El Análisis Térmico se define como un grupo de técnicas en donde las propiedades físicas y químicas de una sustancia son medidas en función de la temperatura, cuando la sustancia es sometida a un control de temperatura programada. De esta manera las técnicas termoanalíticas registran los cambios que sufre una muestra a una temperatura programada^{6,7}.

Históricamente la mineralogía impulso el desarrollo de las técnicas termoanalíticas, posteriormente los polímeros jugaron un papel importante en el desarrollo de estas

Actualmente se encuentra un gran número de aplicaciones, entre las que se destacan el área de polímeros, el área de la metalurgia, análisis de materiales geológicos, industria textil, industria alimenticia y la industria farmacéutica.

Las primeras aplicaciones del Análisis Térmico en la Industria Farmacéutica, se describen en el año de 1967, donde se habla de un estudio de incompatibilidad realizado por Análisis Térmico Diferencial⁴.

Las Técnicas Termoanalíticas de mayor aplicación en la Industria Farmacéutica son: Análisis Termogravimétrico (ATG), Análisis Térmico Diferencial (ATD) y Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)⁸. Tabla III

Técnica.	Aplicación.
➤ ATG, ATD y CDB.	➤ Adsorción. ➤ Compatibilidad. ➤ Composición. ➤ Deshidratación. ➤ Desolvatación. ➤ Desorción. ➤ Diagramas de fase. ➤ Estabilidad. ➤ Fusión. ➤ Identidad. ➤ Pureza. ➤ Transición cristalina. ➤ Vaporización.

Tabla III. Algunas aplicaciones del Análisis Termogravimétrico (ATG), Análisis Térmico Diferencia (ATD) y Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).

La Termogravimetría. Es la técnica en la cual la masa de la muestra es registrada contra el tiempo o la temperatura, a su vez la temperatura de la muestra se programa en una atmósfera controlada⁸.

Análisis Térmico Diferencial. Es la técnica en donde el diferencial de temperatura entre la muestra y el material de referencia se registran en base al tiempo o temperatura, a su vez la temperatura de la muestra se programa en una atmósfera controlada⁸.

Calorimetría Diferencial de Barrido. Es la técnica en la cual el flujo de calor (poder térmico) de la muestra es medido contra el tiempo o la temperatura, a su vez la temperatura de la muestra se programa en una atmósfera controlada^{9,10}.

El diferencial del flujo de calor entre el contenedor del portamuestras para la muestra y para el material de referencial (vacío o no) es medido.

En la Tabla IV se presentan las diferencias fundamentales entre estas tres técnicas ⁹.

Técnica	Medida	Instrumento
Termogravimetría	Peso	Termobalanza
Análisis Térmico Diferencial.	Flux de Energía	Analizador Térmico Diferencial
Calorimetría Diferencial de Barrido.	Flujo de calor. Compensación de Potencia.	Calorímetro

Tabla IV. Diferencias básicas entre las técnicas Termoanalíticas

4.1 Factores que afectan el Análisis Térmico ^{11,12}.

En el análisis térmico se involucran una serie de variables que deben ser controladas adecuadamente, porque pueden afectar seriamente los resultados obtenidos, a continuación se mencionan las de mayor importancia:

Tasa de calentamiento.

Una tasa de calentamiento adecuada proporciona endotermas y/o exotermas con temperaturas de transición detalladas.

Tasas de calentamiento muy altas origina que las diferentes reacciones que ocurren en la muestra no se lleven a cabo completamente pues no se alcanza un equilibrio térmico. En general se recomienda tasas de calentamiento de 10⁰ C por minuto

Atmósfera dentro del horno.

Las condiciones atmosféricas dentro del horno están determinadas en base a la muestra a analizar:

- Muestras susceptibles a oxidación se pueden trabajar con un gas inerte como Nitrógeno, Argón o Helio, de no se así se puede propiciar una descomposición de la muestra en estado sólido, con la subsiguiente aparición de impurezas que darán como resultado una disminución en las temperaturas de transición.
- También es posible manejar condiciones atmosféricas dinámicas, esto es se pueden manejar diferentes gases para una misma muestra.

Muestra.

El tamaño de la muestra así como el tamaño de partícula es de suma importancia para una resultado satisfactorio. Muestras con un tamaño de partícula muy grande provocan cierto grado de desorden de la materia afectando la posición, tamaño, forma y resolución del evento térmico.

Cuando el tamaño de la muestra es muy grande la distribución de calor no es igual para el interior como para el exterior, en estos casos la reacción ocurre en la superficie de la muestra

Este problema puede resolverse al utilizar muestras pequeñas (3-10 mg) con tamaño de partícula uniforme y empaquetamiento adecuado.

Como se vio anteriormente existen factores que deben ser controlados para evitar que afecten los resultados obtenidos en el Calorímetro Diferencial de Barrido, de no controlarse se puede propiciar una interpretación incorrecta de los termógramas resultantes, Tabla V

Factor	Efecto	Corrección
Rango de Calentamiento	Cambios en tamaño y posición de la exoterma-endoterma.	Rango de Calentamiento bajo
Tamaño de muestra	Cambios en tamaño, forma y posición de exoterma-endoterma.	Disminución de tamaño de la muestra y bajos rangos de calentamiento.
Tamaño de partícula	Curvas irreproducibles y poco detalladas	Tamaño de muestra pequeño y tamaño de partícula uniforme.
Conductividad Térmica a la muestra	Cambios en la posición del pico	Bajo rango de Calentamiento
Atmósfera	Reacción con la muestra, cambios en el tamaño y posición de endoterma-exoterma.	Atmósfera inerte con la muestra
Empaquetamiento de la muestra	Curvas irreproducibles, problemas de conductividad térmica	Portamuestra adecuado (tipo)

Tabla V. Factores comunes que afectan los termógramas en Calorimetría Diferencial de Barrido

V. Calorimetría Diferencial de Barrido.

La Calorimetría Diferencial de Barrido tiene sus orígenes en el Análisis Térmico Diferencial (ATD).

El Análisis Térmico Diferencial (ATD) se desarrolla comercialmente por los años de 1940, después de algunos años aparece ATD tipo “Boesma” (1955), en 1964 se da a conocer el Calorímetro Diferencial de Barrido (CDB) de Flux de Energía y finalmente aparece CDB de Compensación de Potencia⁶. Tabla VI

Técnica	Año	Tipo de Señal
ATD	1940	$T_S - T_R = \Delta T$
ATD “Boesma”	1955	$T_S - T_R = \Delta T$
CDB “Flux de Energía” CDB “ Compensación de Potencia “	1964	$T_S - T_R = \Delta T$ $DQ_S / dt - dQ_H / dt = d(\Delta Q) / dt$

Tabla VI. Desarrollo histórico de la Calorimetría Diferencial de Barrido

La Calorimetría Diferencial de Barrido se clasifica en dos tipos. Flux de Energía y Compensación de Potencia.

Flux de Energía.

La señal del instrumento proviene del diferencial de temperatura entre la muestra y referencia, se cuenta con una misma fuente de calor. El flujo de calor diferencial hacia la muestra y referencia se monitorean por termopares, de esta manera el diferencial del flujo calórico es igual al cambio de entalpía⁹.

Compensación de Potencia.

En esta técnica la muestra y el material de referencia se mantienen isotérmicamente, se cuenta con fuentes individuales de calentamiento, las temperaturas de los portamuestras se mantienen iguales mediante un ajuste continuo y automático⁹.

La diferencia básica entre estos dos métodos es que CDB de Flux de Energía mide un diferencial de temperatura y CDB de Compensación de Potencia mide un diferencial de Poder Térmico.

El Calorímetro Diferencial de Barrido (Mettler Toledo), utilizado en este estudio tiene aplicaciones tanto cualitativas como cuantitativas. La forma y posición de las endotermas y exotermas pueden ser utilizadas de forma cualitativa para determinar la composición de una mezcla, la determinación cuantitativa involucra el área bajo el pico el cual es proporcional al calor de reacción y a su vez a la cantidad de material presente.

El Calorímetro Diferencial de Barrido por “Por Flujo de Calor” los portamuestras se introducen en el mismo horno de forma simétrica. Al registrar la muestra un consumo o liberación de calor se registra un cambio en el controlador de temperatura entre los dos portamuestras. Esta diferencia es registrada y transformada en flujo de calor.

La Calorimetría Diferencial de Barrido es una técnica que permite observar transiciones térmicas, ya sea por cambios físicos o químicos que dan lugar a una emisión de calor (exotermas) o absorción de calor (endotermas). Es una técnica con gran utilidad en la Industria Farmacéutica, especialmente en estudios de compatibilidad ya que permite el uso de muestras pequeñas, que van en el orden de los miligramos (3-10mg), el ahorro de tiempo para las determinaciones, ya que es posible analizar varias muestras en un día, además de la versatilidad de la técnica.

VI. Termodinámica.

Debido a que la Calorimetría se encarga del estudio de las transiciones térmicas de una sustancia desde el inicio hasta el final. La primera ley de la termodinámica se encarga de explicar estos procesos.

Cuando aplicamos calor a un sistema, se propicia un aumento de energía interna de la sustancia, este calor también es útil para realizar algún trabajo exterior, que se expresa de la siguiente manera ^(7,13,14) :

$$Q = E + W \quad \text{-----} \quad 1$$

Donde

Q = Calor

E = Energía Interna

W = Trabajo mecánico

A su vez el trabajo se puede expresar de la siguiente manera:

$$W = P \, dV \quad \text{-----} \quad 2$$

Donde

W = Trabajo

P = Presión

V = Volumen

Cuando un sistema se realiza a volumen constante se tiene que:

$$P \, dV = 0 \quad \text{-----} \quad 3$$

P = Presión

V = Volumen

Con lo anterior se establece que no se realiza ningún trabajo.

$$W = P dV = 0 \quad \text{-----} \quad 4$$

W= Trabajo
P = Presión
V = Volumen

Lo que nos lleva a pensar que cualquier cambio térmico a presión constante, se debe únicamente a la variación de energía ocurrida en la reacción.

$$dQ = dE \quad \text{-----} \quad 5$$

Q = Calor
E = Energía Interna

Si el proceso se realiza a presión constante, existe una forma más conveniente de expresarlo, es decir utilizando la función llamada entalpía.

$$dH = dE + PdV \quad \text{-----} \quad 6$$

H = Entalpía
E = Energía interna
P = Presión
V = Volumen

Debido a que el proceso se lleva a volumen constante se tiene lo siguiente:

$$dH = dE \quad \text{-----} \quad 7$$

H = Entalpía
E = Energía

Debido a que la entalpía representa el calor absorbido o desprendido del sistema se tiene que:

$$dH = d Q_p \quad \text{-----} \quad 8$$

H = Entalpía

Q_p = Calor transferido entre el sistema y los alrededores a presión constante.

La ecuación anterior se transforma mediante cambios finitos de temperatura a:

$$\Delta H = \Delta Q_p \quad \text{-----} \quad 9$$

En los equipos de Calorimetría Diferencial de Barrido se mide el flujo de calor el cual es un indicativo de la variación de entalpía descrito de la siguiente manera: el flujo de calor hacia o desde la muestra menos el flujo de calor hacia o desde la referencia es igual al cambio de entalpía:

$$\Delta H = Q_m - Q_r \quad \text{-----} \quad 10$$

ΔH = Cambio de entalpía

Q_m= Flujo de calor hacia o desde la muestra

Q_r= Flujo de calor hacia desde el material de referencia

Al introducir la ley de Ohm que nos establece que el flujo de calor es proporcional al diferencial de temperatura (T₂ - T₁) e inversamente proporcional a la resistencia térmica R:

$$Q = \frac{T_2 - T_1}{R} \text{-----} 11$$

Q = Flujo de Calor

T = Temperatura

R = Resistencia Térmica.

Mediante la sustitución de la ecuación 11 en 10 se obtiene lo siguiente:

$$\Delta H = Q_m - Q_r = \frac{T_c - T_m}{R} - \frac{T_c - T_r}{R} \text{-----} 12$$

ΔH = Cambio de entalpía

T_c = Temperatura constante externa a la muestra y a la referencia

T_m = Temperatura de la muestra

T_r = Temperatura de la muestra de referencia

R = Resistencia Térmica

Al ser $T_c = R$ se tiene que:

$$\Delta H = \frac{T_m - T_r}{R} \text{-----} 13$$

ΔH = Cambio de entalpía

T_m = Temperatura de la muestra

T_r = Temperatura de la muestra de referencia

R = Resistencia Térmica

De esta manera el termopar registra el diferencial de temperatura. Al integrar el área bajo la curva de los eventos térmicos resultantes se obtiene una señal directa de ΔH .

VII. Planteamiento del Problema

Actualmente la Industria Farmacéutica se enfrenta a grandes competencias de mercado; lo que ha obligado a obtener nuevos y mejores productos.

Para lograr lo anterior es deseable que la calidad se construya durante el desarrollo de la formulación, ya sea para un producto nuevo o bien una reformulación.

El nacimiento de una forma farmacéutica inicia con los estudios de preformulación, en este se analizan cada uno de los componentes de la formulación; así como cualquier factor que pueda influenciar sobre la misma. Dentro de la caracterización se incluye una serie de estudios entre los que se encuentra la compatibilidad. En la compatibilidad se ponen en contacto los diferentes componentes de la formulación, se analizan los factores que puedan beneficiar o afectar la misma.

En el presente trabajo se trabajo con una formulación ya establecida, el estudio de compatibilidad comúnmente se realiza en un periodo 12 semanas exponiendo las muestras a diferentes condiciones de temperatura, humedad y luz con el objetivo de propiciar una posible degradación.

La Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) es una técnica termoanalítica, con la cual se puede inferir acerca de las interacciones entre los componentes de la formulación.

Esta técnica ofrece como ventaja el uso de muestras pequeñas, así como cortos periodos de tiempo en el análisis, lo cual se refleja en una disminución de costos muy importantes en la Industria.

VIII. Objetivo

Evaluar la compatibilidad de principio activo-excipientes para una formulación de tabletas por compresión directa, de forma cualitativa utilizando la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido.

IX Hipótesis

La Calorimetría Diferencial de Barrido es la técnica de análisis que permitirá observar la compatibilidad de forma cualitativa entre principio activo-excipientes y/o excipientes-excipientes en cortos periodos de tiempo de una mezcla utilizada para fabricar tabletas con compresión directa.

X. Material

Materiales

Portamuestras estándar de aluminio con guía de 40 μ L

Tanque de gas nitrógeno

Bolsas plásticas

Espátula

Papel para impresora

Diskettes de 3.5 pulgadas

Espátula

Materias primas y principio activo

	<i>Lote</i>	<i>Proveedor</i>
Estearato de magnesio	CA100398	Química Barsa S. de R.L.
Lactosa	CD080199	Química Barsa S. de R.L.
Croscarmelosa AC- DI – SOL	CJ230599	Química Barsa S. de R.L.
Celulosa microcristalina Avicel PH 102	BK100199	Química Barsa S. de R.L.
Bromocriptina	CE300399	Química Barsa S. de R.L.

Equipo e Instrumentos

Calorímetro Diferencial de Barrido Mettler Toledo
Balanza Microanalítica Mettler MT5, rango 5g +/- 0.001 mg
Balanza Analítica Ohaus GA110, rango 0-110 g
Prensa para sellado Metter

XI. Metodología.

- Calibración del Calorímetro Diferencial de Barrido, mediante el uso Indio de alta pureza como estándar colocado en porta muestras, se utilizo una atmósfera de Nitrógeno con un flujo de 80cm³/min. la tasa de calentamiento fue de 10°C /min.
- Caracterización de materias primas y principio activo. Se pesaron entre 3 y 5 mg de muestra colocándose dentro de los porta muestras para el inicio del estudio se utilizo un intervalo de calentamiento de 30°C a 290°C
- Mezclas. Se mezclo el principio activo con los excipientes, para obtener las 18 mezclas con tres niveles de principio activo (alto, medio y bajo)
- Se analizaron las 18 mezclas preparadas a tres niveles de principio activo, se peso entre 3 y 5 mg, obteniendo un termograma característico para cada una de ellas.

Factores y niveles de estudio.

Los mezclas fueron evaluadas a tres niveles tomando como referencia el principio activo, tabla VII.

Factores	Nivel Alto %	Nivel Bajo %	Nivel Medio %
Principio activo (Bromocriptina)	2.60	1.60	2.10
Lactosa	61.64	51.64	56.64
Croscarmelosa AC – DI – SOL	5.00	2.00	2.50
Estearato de magnesio	2.00	1.00	1.50
Celulosa microcristalina Avicel PH 102	28.76	43.76	37.26

Tabla VII Factores y niveles de estudio

A su vez se seleccionaron 18 mezclas de principio activo y excipientes de las cuales 8 se analizaron a un nivel alto, 8 a un nivel bajo y 2 a un nivel medio.

Nivel	Mezclas
ALTO	1, 2, 7, 8, 11, 12, 13, 14
BAJO	3, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 16
MEDIO	17, 18

Tabla VIII. Mezclas utilizadas en cada nivel.

XII. Resultados

Caracterización del principio activo y cada una de las materias primas.

El principio activo analizado en este estudio es la bromocriptina que actúa terapéuticamente como supresor de la lactancia y contra el mal de Parkinson.

Se llevo a cabo la caracterización del principio activo (Bromocriptina) y cada uno de los excipientes (Croscarmelosa AC-DI-SOL, Celulosa microcristalina Avicel PH 102, Estearato de Magnesio, Lactosa anhidra)

El estudio se inicio con la caracterización del principio activo (bromocriptina) pesando 3.59 mg de principio activo con un intervalo de calentamiento de 30°C a 290°C, Se obtuvo un primer evento endotérmico a 205.90°C con un $\Delta H = -42.39$ J/g. inmediatamente después se desprendió una exoterma pronunciada con una Temperatura de inicio de 211.34 °C y un $\Delta H = 157.68$ J/g., como se puede observar los eventos térmicos se presentan con temperaturas de inicio muy cercanas.

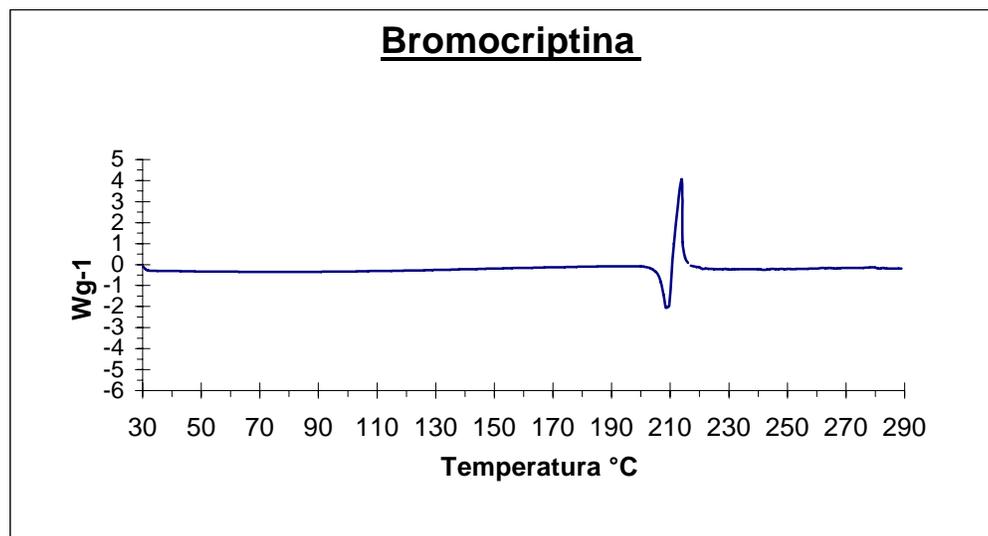


Figura 2. Termograma individual para Bromocriptina principio activo

De igual manera se trataron los excipientes utilizados en este estudio: estearato de magnesio, Croscarmelosa AC-DI-SOL, Celulosa microcristalina avicel PH 102, lactosa anhidra. En la figura 3 se muestra el comportamiento individual de los excipientes incluidos en este estudio

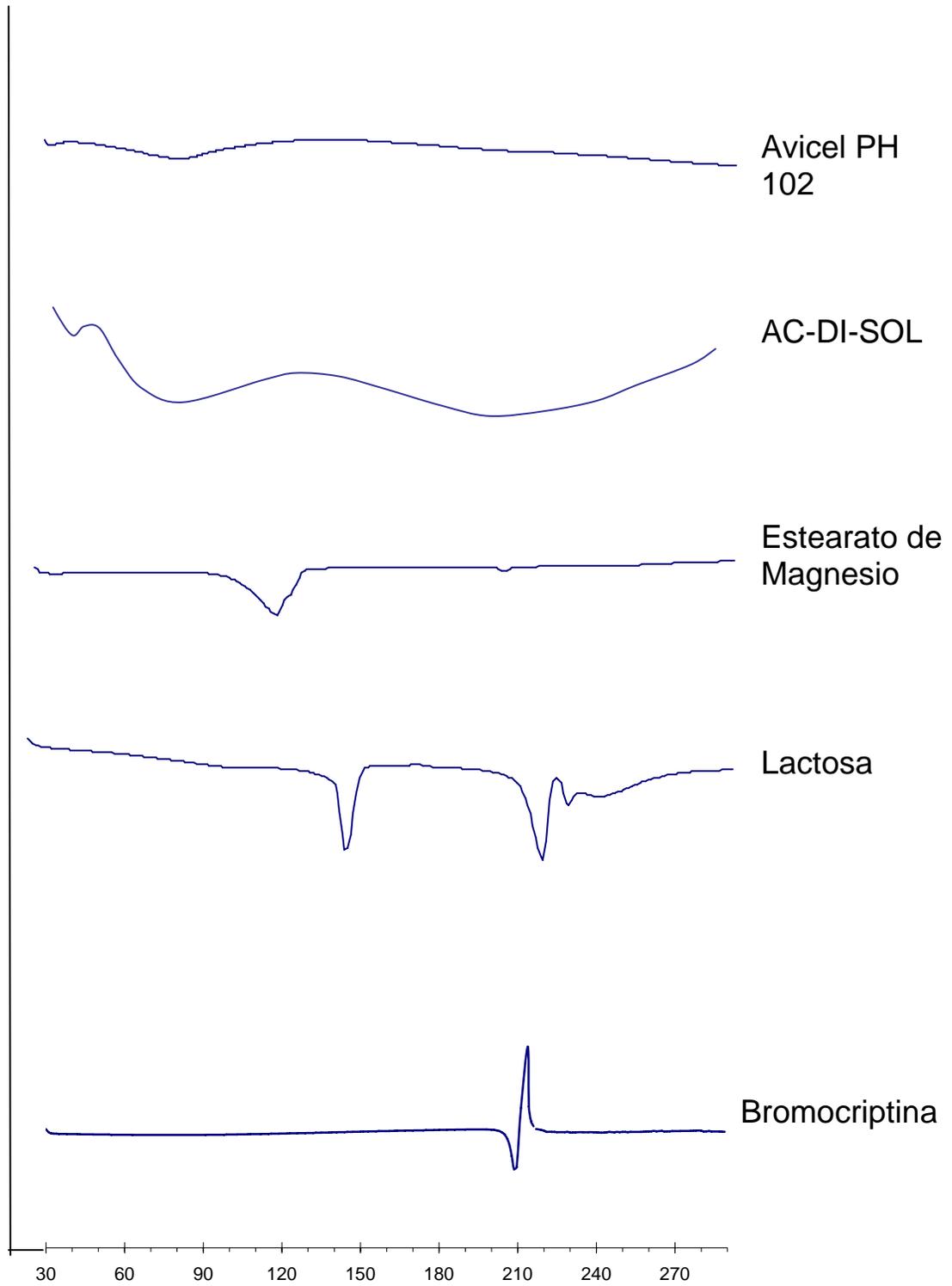


Figura 3. Comportamiento térmico de cada uno de los componentes de la formulación.

Como se puede observar en la Figura 3, cada uno de los componentes de la formulación presenta un comportamiento definido, con lo que se obtuvieron Entalpías y temperaturas de inicio características.

Si observamos los eventos térmicos de cada uno de los componentes de la formulación y los sobreponemos, obtendríamos un termograma ideal de la mezcla, sin embargo este termograma ideal solo se presentaría en el caso de que el principio y los excipientes guarden la misma proporción en la mezcla, esto es 20% de cada uno, lo que nos llevara a un 100% como formulación, pero en la práctica esto no sucede ya que las proporciones se conservan de acuerdo al papel que juega cada componente en la formulación.

En las siguientes Figuras (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11) se observa el comportamiento de los excipientes y principio activo ya mezclados, a un nivel alto (ver Tabla VIII.)

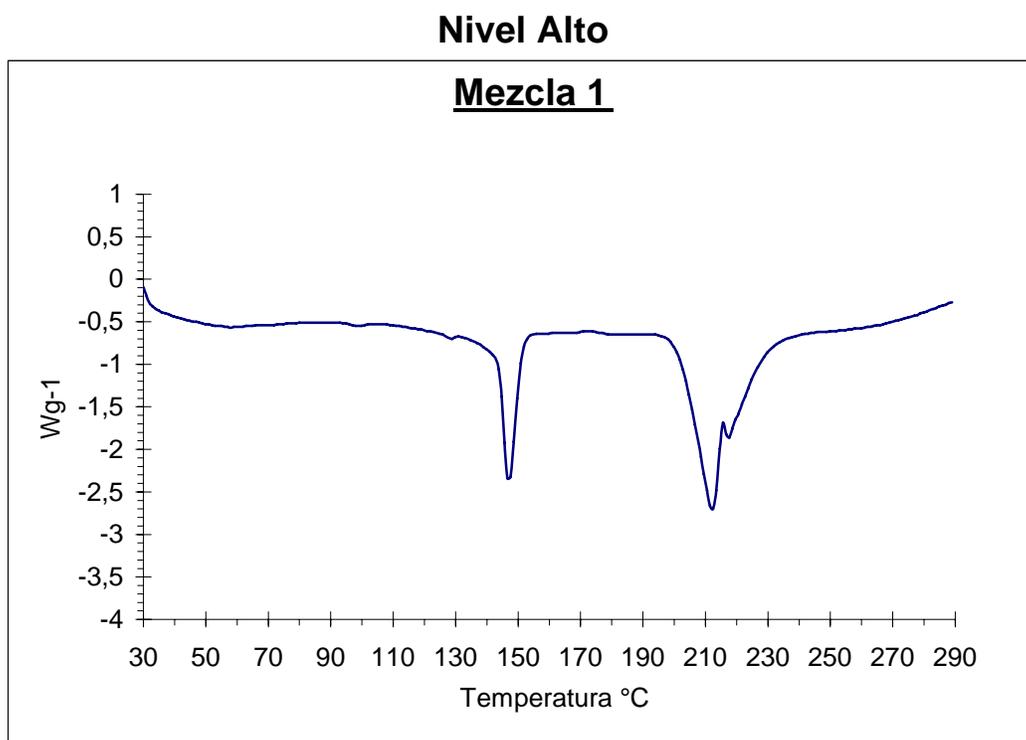


Figura 4. Comportamiento térmico de la Mezcla 1

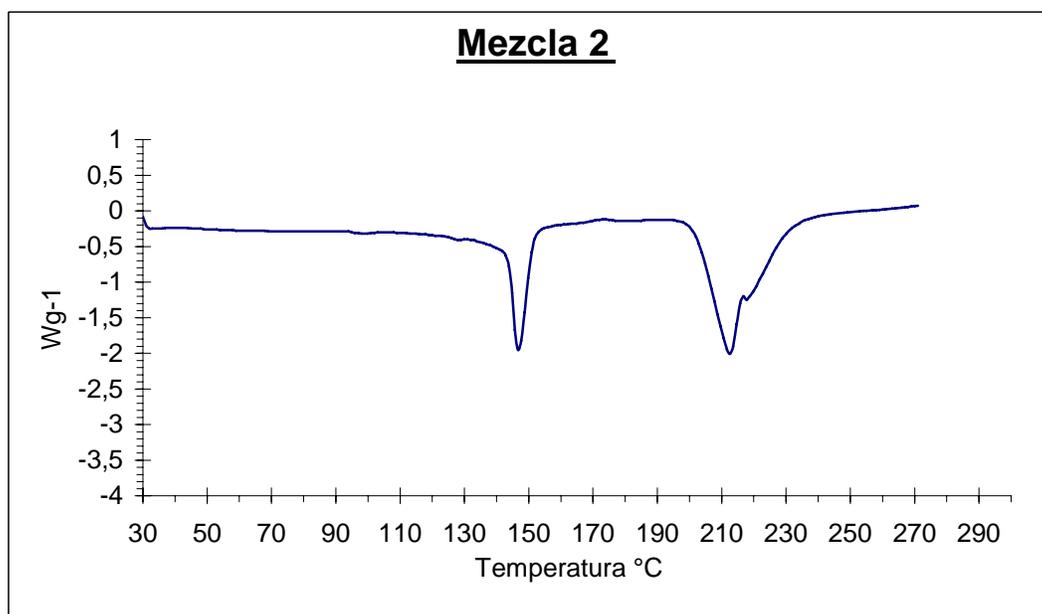


Figura 5. Comportamiento térmico de la Mezcla 2

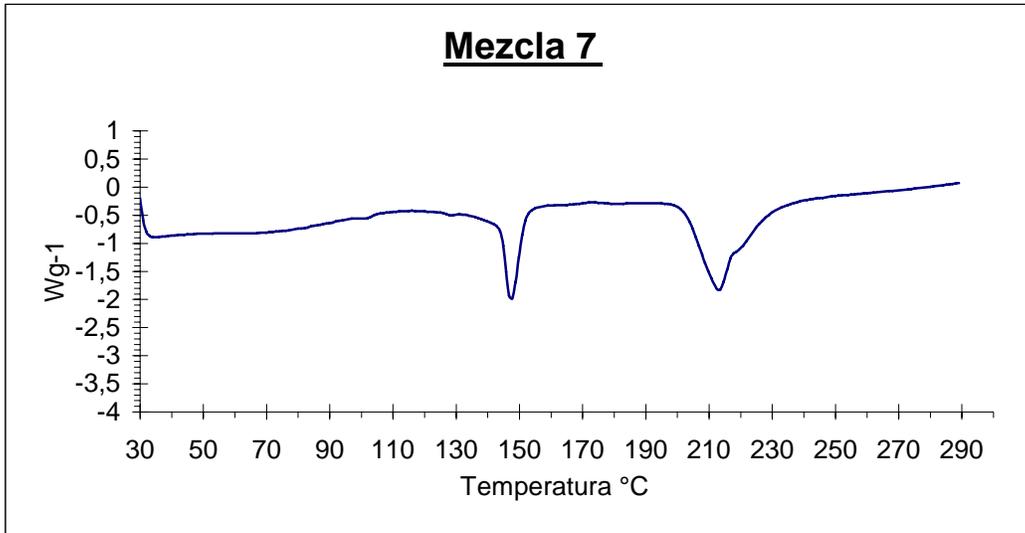


Figura 6. Comportamiento térmico de la Mezcla 7

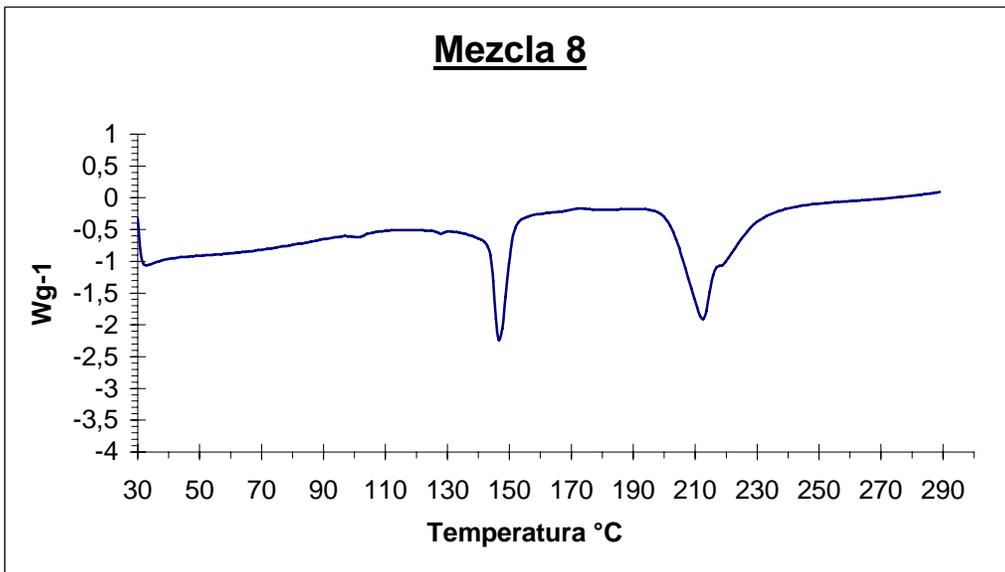


Figura 7. Comportamiento térmico de la Mezcla 8

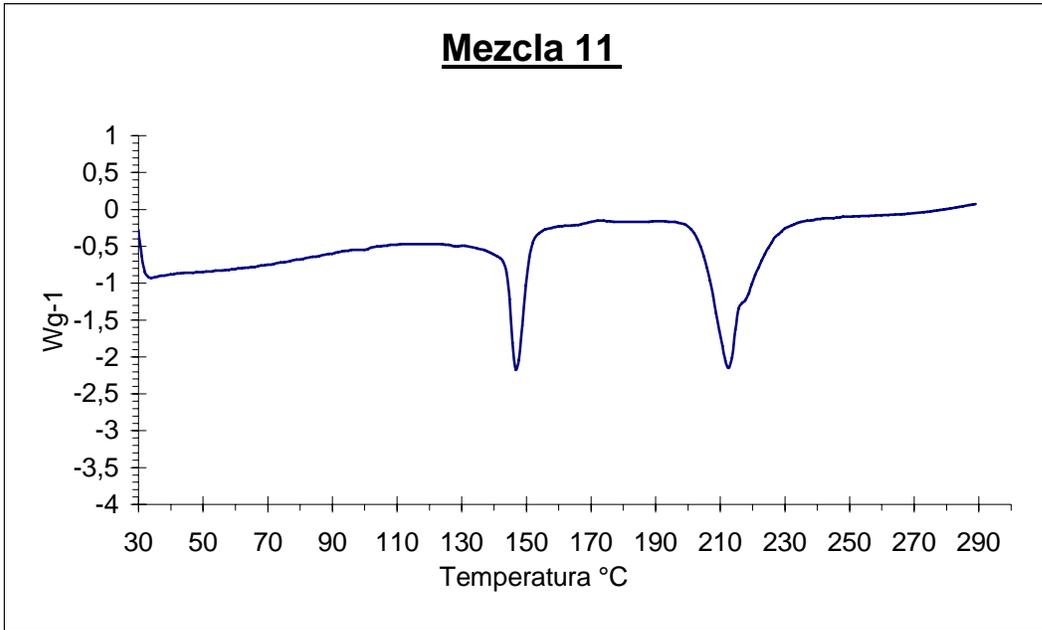


Figura 8. Comportamiento térmico de la Mezcla 11

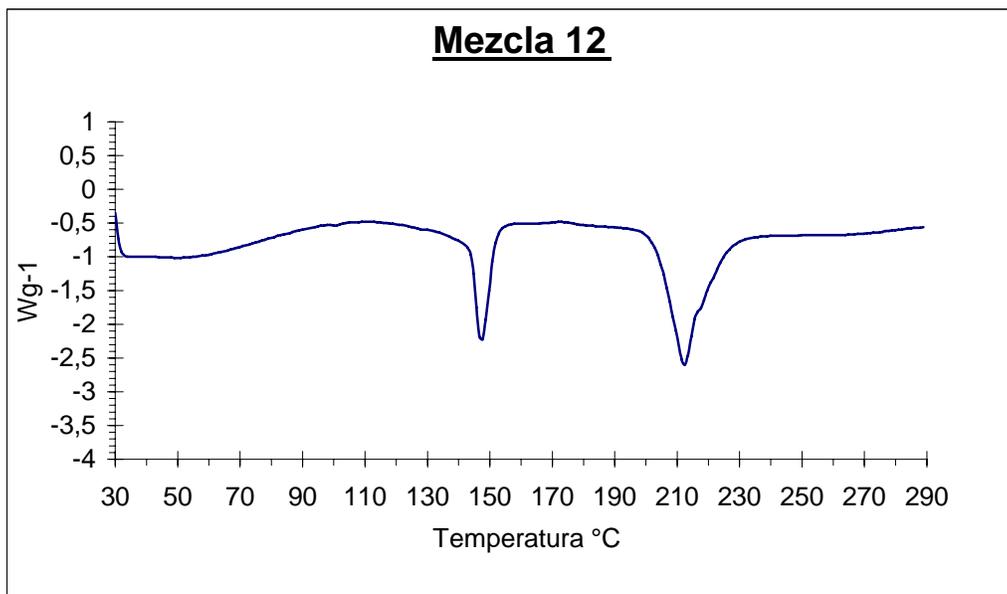


Figura 9. Comportamiento térmico de la Mezcla 12

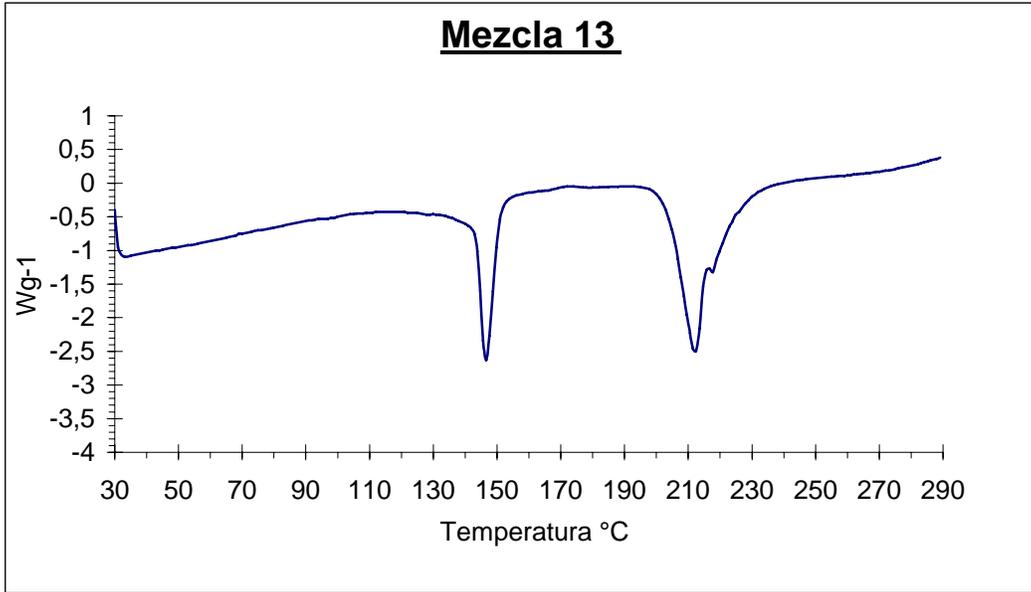


Figura 10. Comportamiento térmico de la Mezcla 13

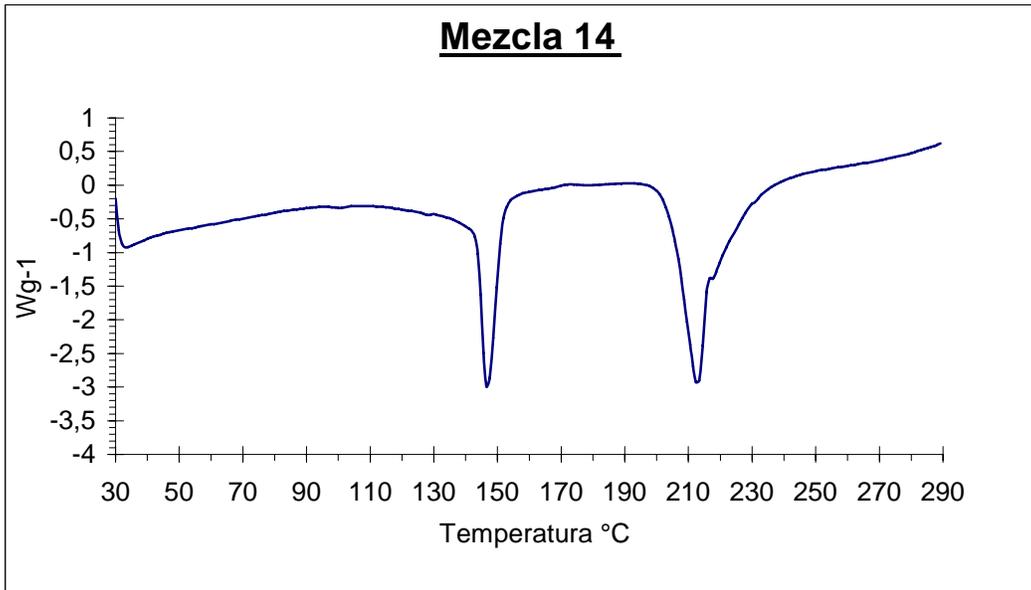


Figura 11. Comportamiento térmico de la Mezcla 14

En la siguiente figura se muestra una superposición de todas las mezclas evaluadas a un nivel alto, observando comportamientos muy similares.

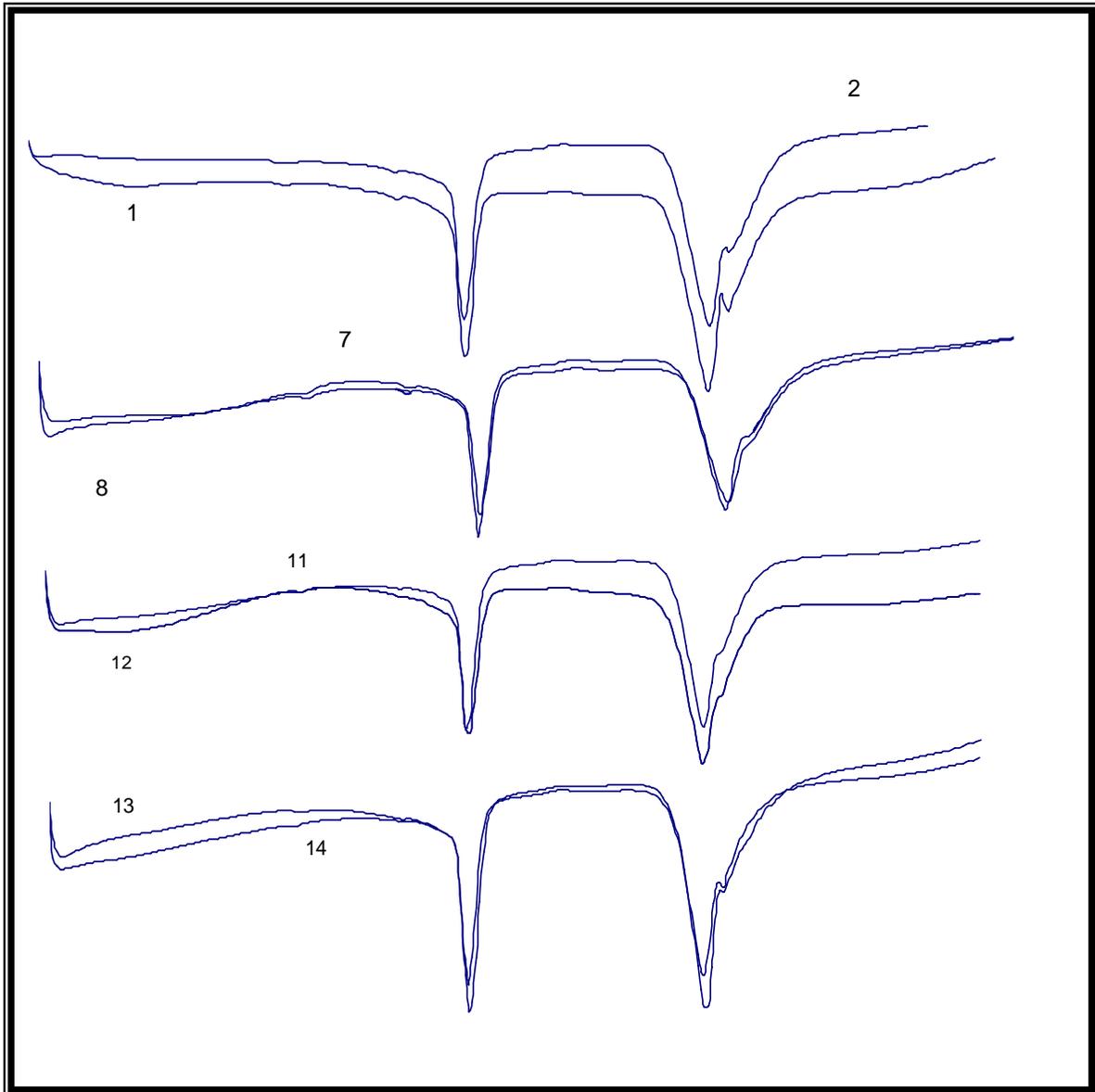


Figura 12. Sobreposición de mezclas evaluadas a un nivel alto.

Como se puede observar en las figuras anteriores, así como en la sobreposición de las mezclas evaluadas a un nivel alto, se observa la influencia de la lactosa sobre el termograma, como recordamos para el caso de un nivel alto de principio activo la lactosa se encuentra en una proporción del 61.64% de la mezcla total, también se observa que algunas de las endotermas fueron absorbidas por los eventos térmicos de otro y/o otros componentes, esto es originado por la similitud en las temperaturas de fusión, o simplemente no se observa el comportamiento del excipiente por su baja concentración en la formulación.

En las siguientes figuras 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, se muestran las 8 mezclas evaluadas con un nivel bajo de principio activo.

Nivel Bajo

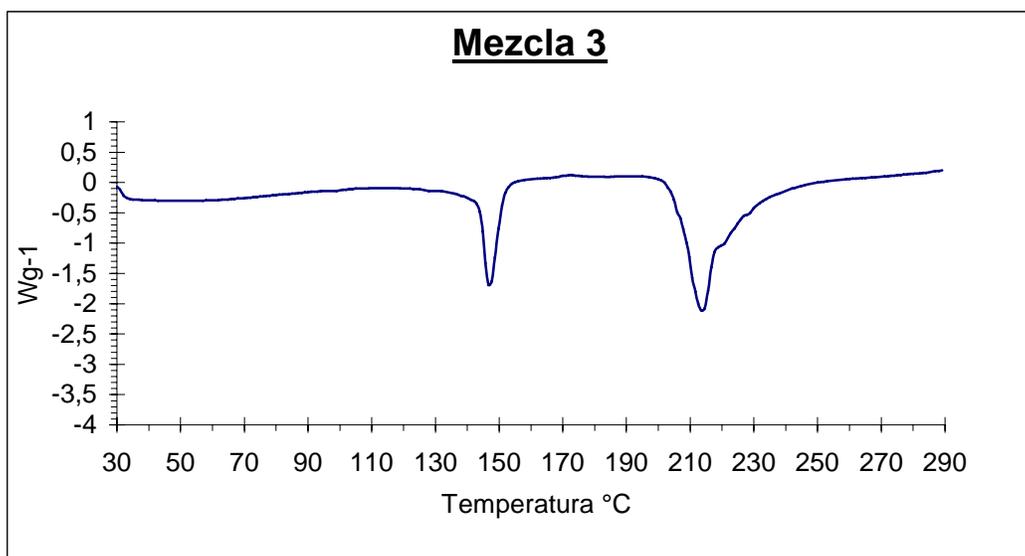


Figura 13. Comportamiento térmico de la Mezcla 3

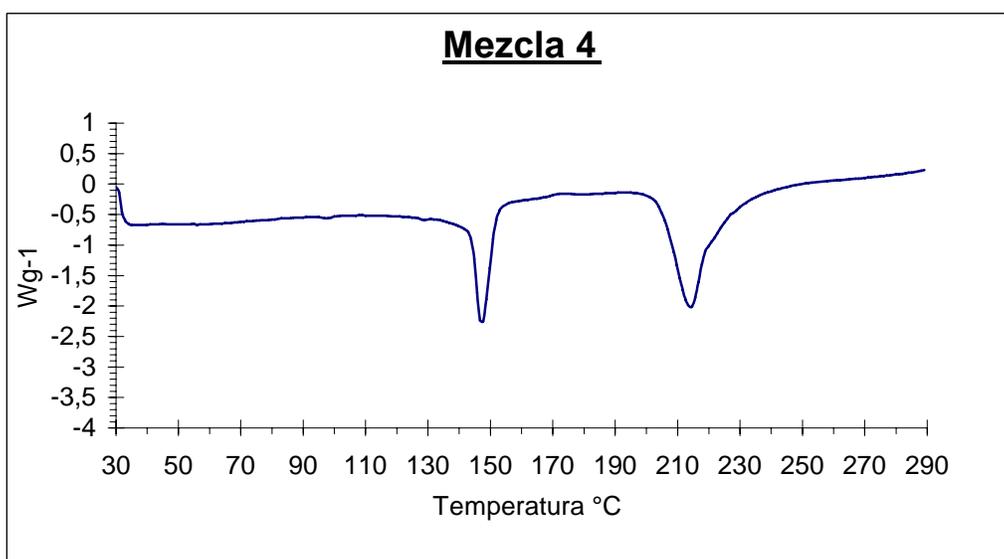


Figura 14. Comportamiento térmico de la Mezcla 4

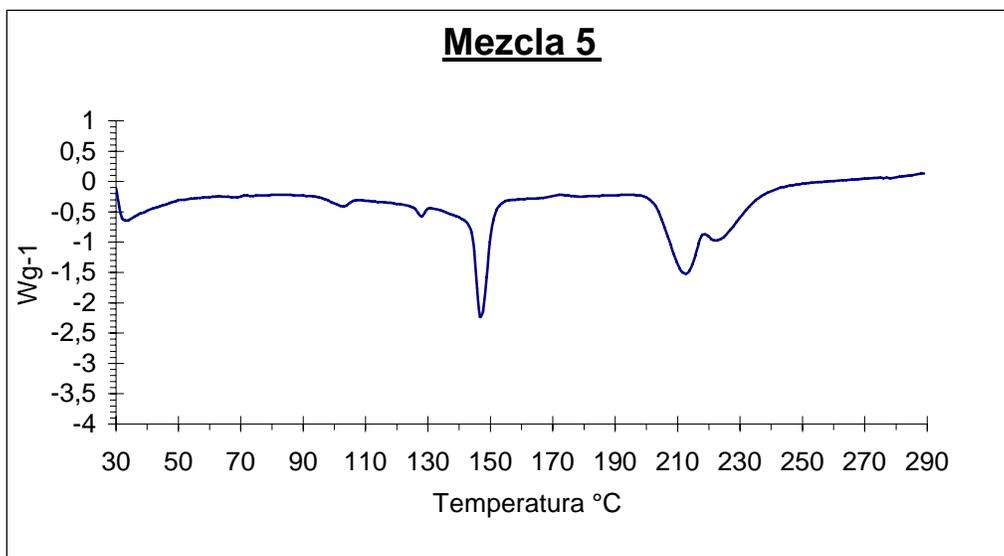


Figura 15. Comportamiento térmico de la Mezcla 5

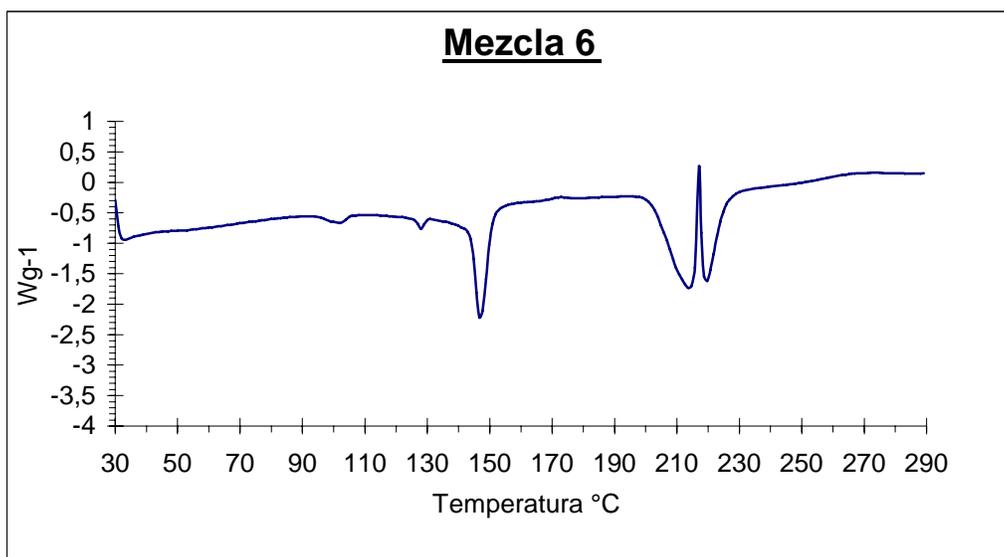


Figura 16. Comportamiento térmico de la Mezcla 6

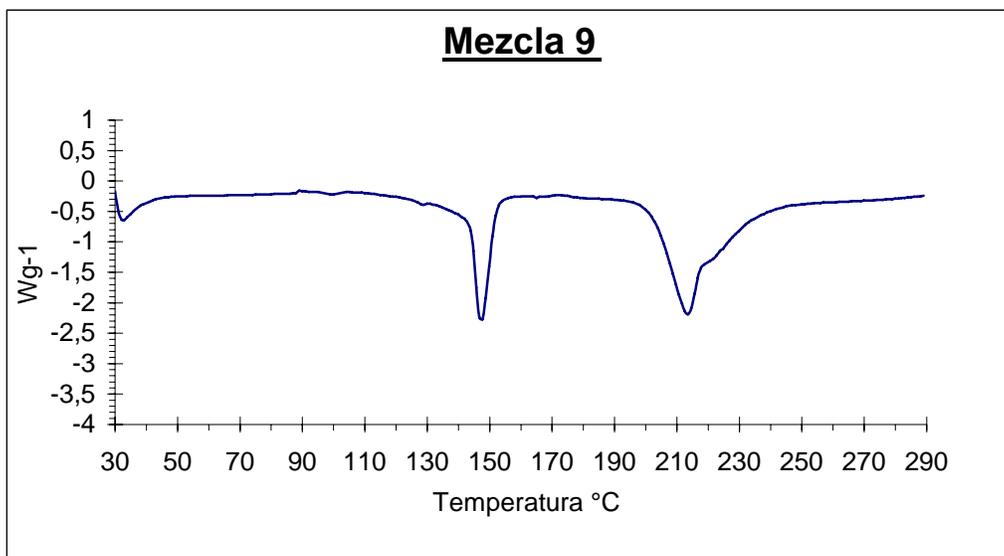


Figura 17. Comportamiento térmico de la Mezcla 9

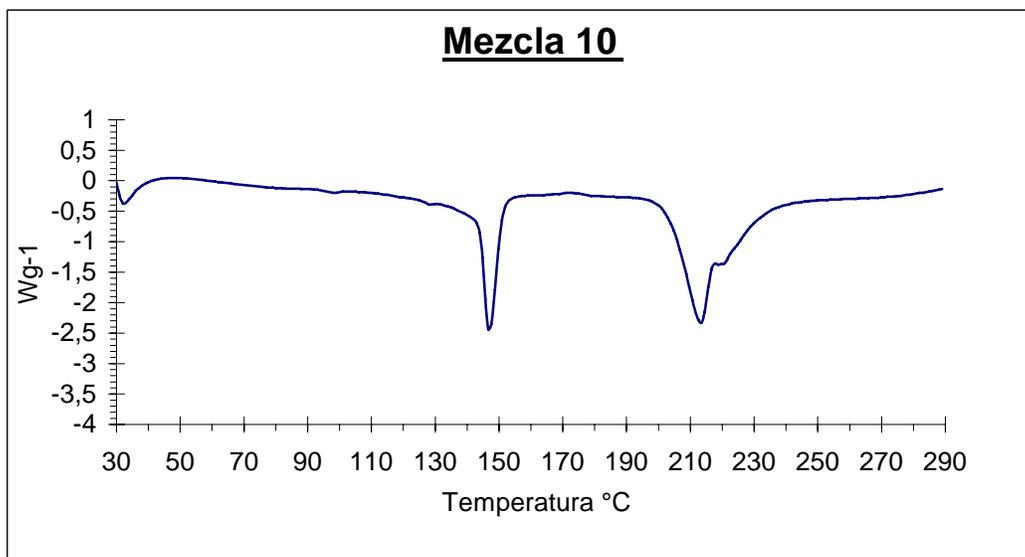


Figura 18. Comportamiento térmico de la Mezcla 10

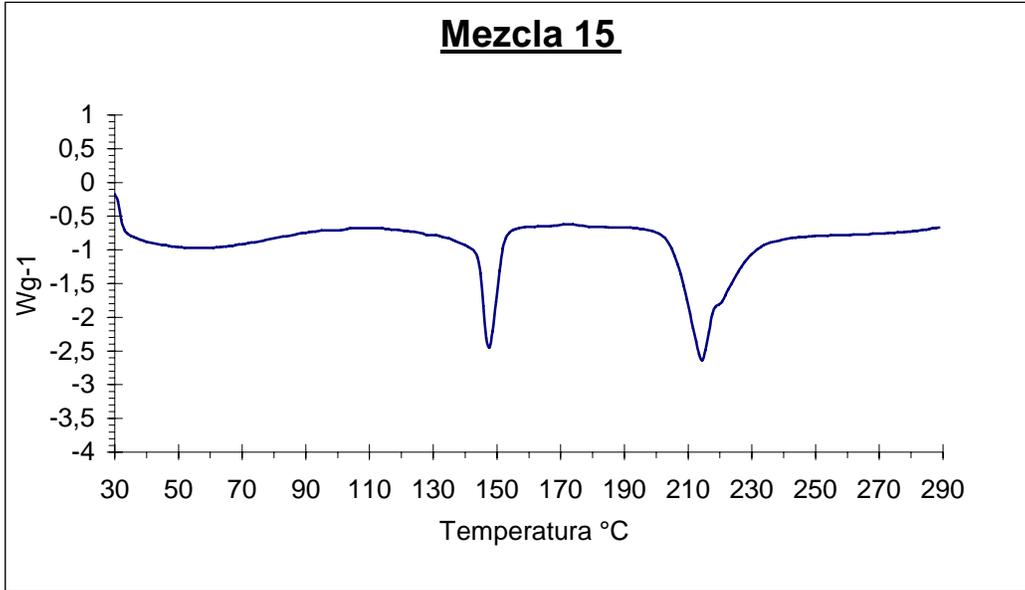


Figura 19. Comportamiento térmico de la Mezcla 15

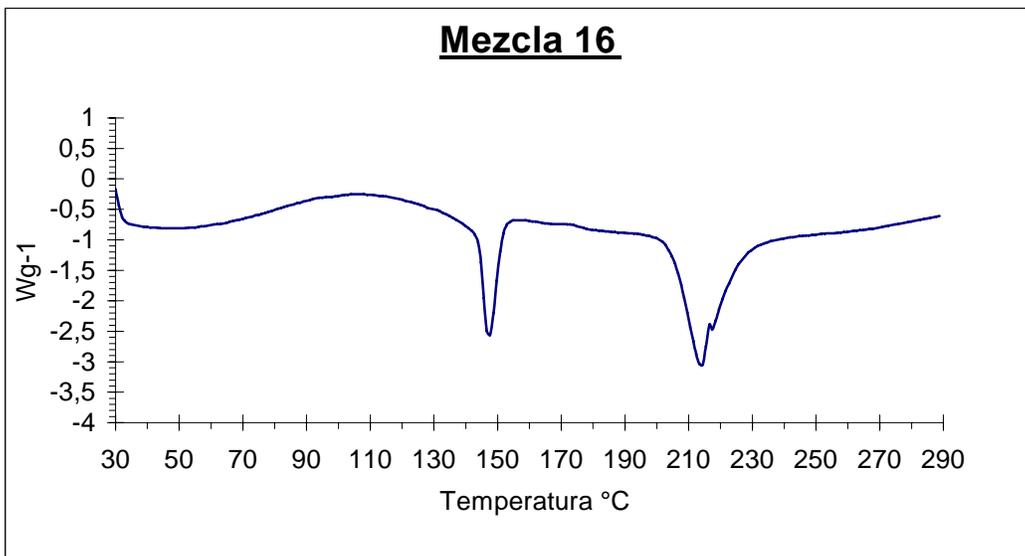


Figura 20. Comportamiento térmico de la Mezcla 16

De igual manera se superpusieron los termogramas a un nivel bajo de principio activo, como se puede observar en la siguiente figura.

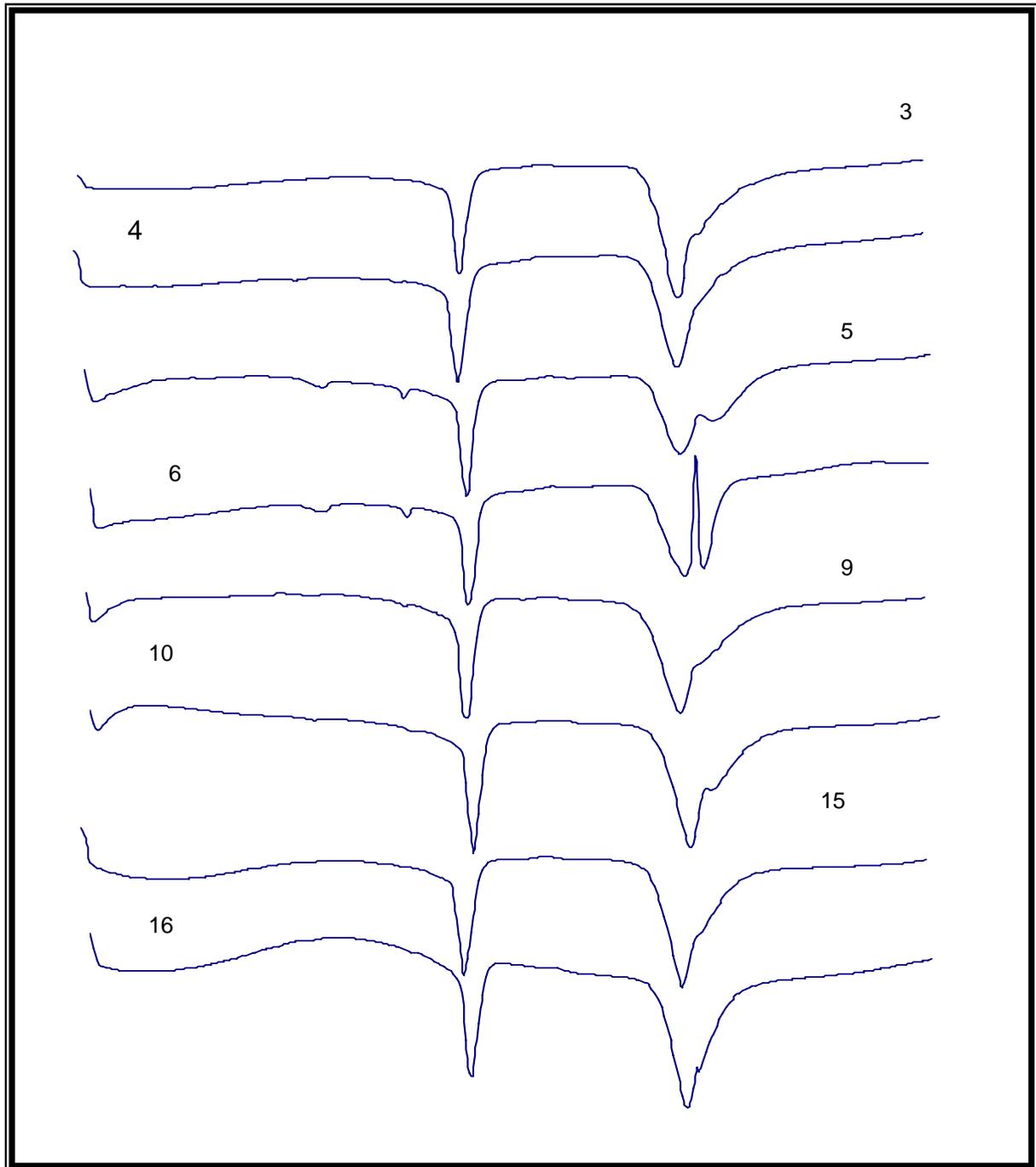


Figura 21. Sobreposición de mezclas evaluadas a un nivel bajo.

Las mezclas evaluadas a un nivel medio son las siguientes:

Nivel Medio.

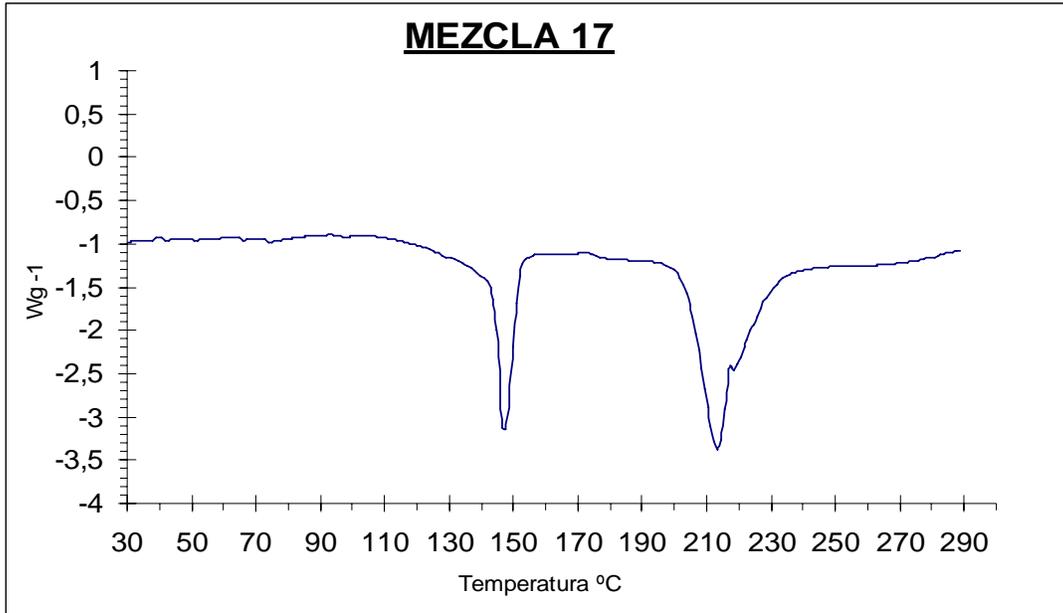


Figura 22. Comportamiento térmico de la Mezcla 17

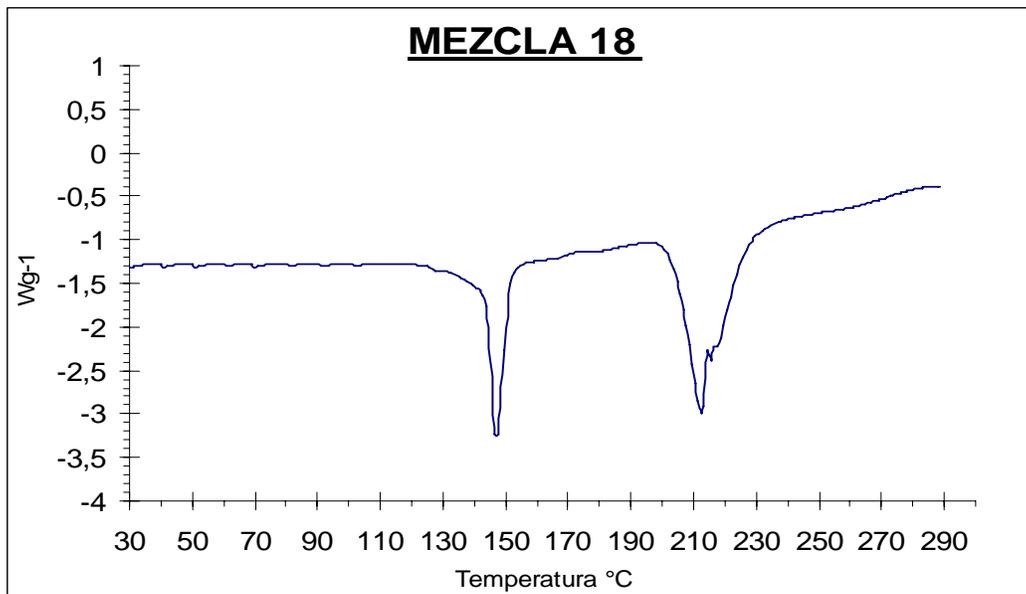


Figura 23. Comportamiento térmico de la Mezcla 18

En la siguiente figura se muestra la sobreposición de termogramas a un nivel medio de principio activo.

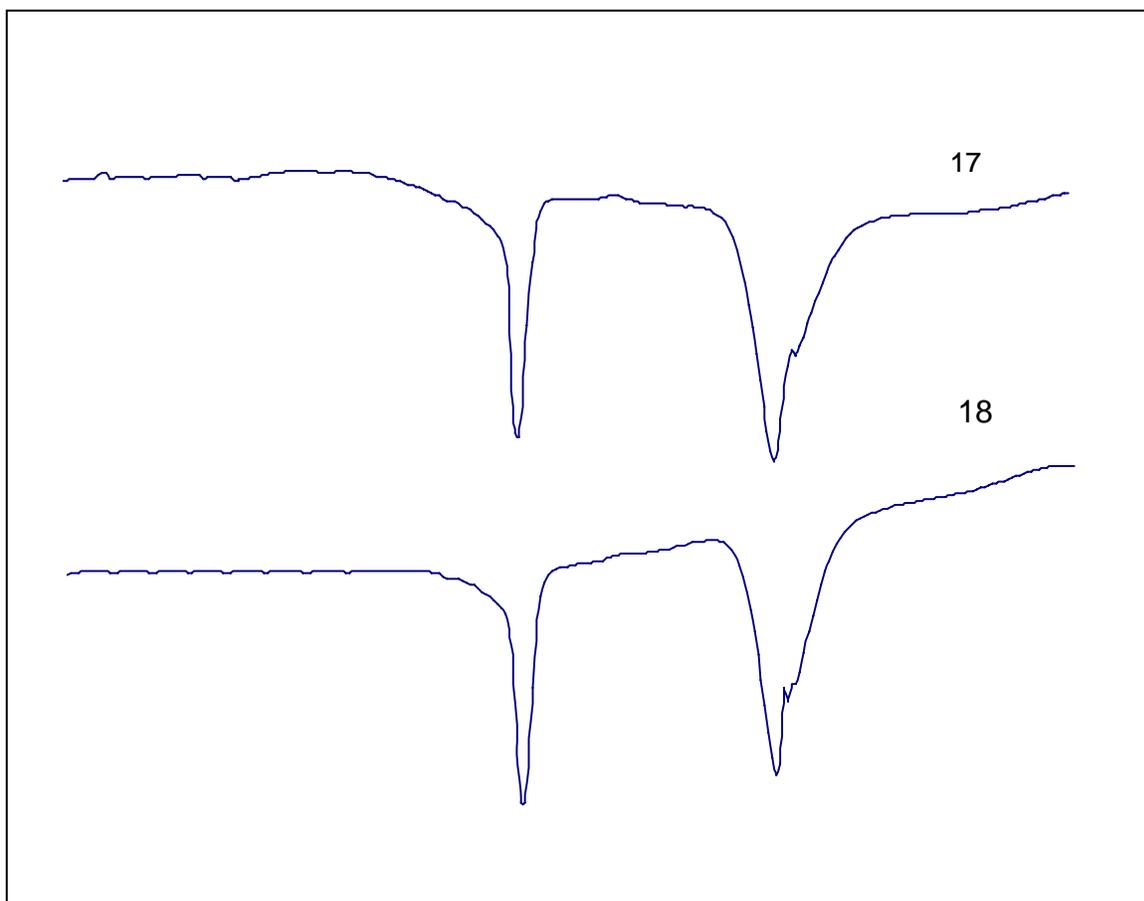


Figura 24. Sobreposición de mezclas evaluadas a un nivel medio

De esta manera se observa que los termogramas presentados para las 18 mezclas presentan un comportamiento similar, donde se hace notar la presencia de la Lactosa excipiente que se encuentra en mayor proporción, tanto para un nivel alto (61.64%) como en un nivel bajo (51.64%) y medio (56.64%), podemos observar de forma cualitativa que es posible conocer el comportamiento de una mezcla mediante termogramas característicos de la mezcla.

En las tablas IX, X y XI se muestran los datos de la segunda endoterma para todas las mezclas, la selección de estos datos se debe a que esta endoterma es la más cercana a la temperatura de inicio del principio activo 205.90°C.

Mezclas evaluadas a un nivel alto

Mezcla	Entalpía ΔH (Jg/-1)	Temperatura de Inicio (°C)
1	-183.27	201.34
2	-179.04	201.59
7	-163.73	201.80
8	-169.51	201.05
11	-156.22	203.39
12	-165.40	202.77
13	-195.32	202.99
14	-258.48	203.66

Tabla IX. Resultados de Entalpía y Temperatura de inicio de 8 mezclas con un nivel alto de principio activo

Mezclas evaluadas a un nivel bajo

Mezcla	Entalpía ΔH (Jg/-1)	Temperatura de Inicio (°C)
3	-215.81	206.46
4	-182.33	206.06
5	-161.68	202.09
6	-97.16	216.57
9	-204.70	201.87
10	-201.07	202.87
15	-174.05	204.85
16	-193.95	204.31

Tabla X. Resultados de Entalpía y Temperatura de Inicio de 8 mezclas a un nivel bajo de principio activo

Mezclas evaluadas a un nivel medio

Mezcla	Entalpía ΔH (Jg/-1)	Temperatura de Inicio (°C)
17	-191.84	203.17
18	-165.72	203.18

Tabla XI. Resultados de Entalpía y Temperatura de inicio de 2 mezclas con un nivel medio de principio activo.



III. Análisis de Resultados

Las 18 mezclas evaluadas en este estudio presentan un comportamiento similar en todos los casos, esto es el predominio de la lactosa sobre las mismas.

Si observamos el comportamiento en cuanto a las temperaturas de inicio de las mezclas observamos también que estas son similares (Tabla X, XI, XII) que se encuentran entre los 200°C y 206°C, salvo un caso aislado

En la figura 2 (Termograma individual para la Bromocriptina) observamos dos eventos térmicos una endoterma con las siguientes características: temperatura de inicio de 205.90°C con una entalpía de -42.39 J/g, Inmediatamente después se observa una exoterma pronunciada con una temperatura de inicio de 211.34 °C y un $\Delta H = 157.68$ J/g., si observamos el dato de entalpía de la exoterma este se encuentra cercano a los datos de entalpía obtenido para las 18 mezclas en eventos endotérmicos, sin embargo esta exoterma no se observa en ninguna de las 18 mezclas, lo que nos hace pensar de una posible estabilización del principio activo.

También observamos en las 18 mezclas no existe la aparición o desaparición de eventos térmicos ajenos a los presentados de forma individual para el principio activo así como para cada uno de los excipientes, lo que nos indica de forma cualitativa que no tenemos una interacción principio activo-excipientes (mezcla completa)

XIV. Conclusiones.

Mediante el uso de la Calorimetría Diferencial de Barrido para el análisis cualitativo de mezclas de bromocriptina-excipientes en un estudio de compatibilidad se observó el predominio de la lactosa en cada una de las mezclas, componente utilizado en mayor proporción en una mezcla de polvos para una formulación de tabletas fabricadas por compresión directa, durante el análisis de la mezcla no se observó la aparición o desaparición de eventos térmicos ajenos a la lactosa que nos habla de una posible compatibilidad. Cabe aclarar que el uso de la Calorimetría Diferencial de Barrido nos permitió observar en cortos periodos de tiempo el comportamiento de una mezcla completa (principio activo-excipientes) y la compatibilidad entre los mismos, optimizando tiempos sumamente importantes en el desarrollo de una formulación. Es importante señalar que un análisis rápido nos permite seleccionar los excipientes más adecuados, no sin olvidar que un estudio acelerado no siempre representa un comportamiento real, un ejemplo de esto son los estudios de estabilidad acelerada contra un estudio de estabilidad a largo plazo.

Recomendaciones.

Una vez realizada la selección de excipientes se recomienda hacer uso de técnicas analíticas complementarias como termogravimetría, Cromatografía líquida de alta resolución, herramientas que nos permitirán realizar un análisis cuantitativo del estudio

XV. Bibliografía.

1. FMC BioPolymer. Just Products Not. U.S.A. 1998
2. James. J. W. Pharmaceutical Preformulation the Physicochemical Properties of Drug Substances, Editorial Ellis Horwood, Great Britains. 1993
3. Howar. C.A. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Editorial Lea and Fegiber, U.S.A. 1981
4. Christopher. T. R. Modern Pharmaceutic, Editorial Gilbert S. Banker, U.S.A. 1996
5. Helman. J. Farmacotécnia Teoría y Práctica, Tomo VIII, Editorial Continental, México. 1981
6. Charsley. E.L. Thermal Analysis. Techniques and Aplications, Editorial Royal Society of Chemistry, U.S.A. 1992
7. Willard. H.H. Métodos Instrumentales de Análisis, Editorial Iberoamericana, México. 1991
8. Wesley. W.M. Thermal Analysis, Tercera Edición, Editorial John Wiley & Sons, U.S.A 1986
9. Le Paarlouer P. Thermal Analysis and Calorimetry in the Field of Food, Pharmaceutical and Bioproducts. Conferencia SETARAM 2000
10. Mc Naughton. J.L. Manual de Operación del Calorímetro Diferencial de Barrido DSC 7, Editorial Perkin Elmer Corporation, U.S.A. 1987

-
11. Ford. J.L. Pharmaceutical Thermal Analysis. Techniques and Applications, Editorial Ellis Horwood Limited, England 1989
 12. John. W.S. Thermal Analysis, Editorial Academic Press Inc, U.S.A. 1987.
 13. Samuel. H.M. Fundamentos de Fisicoquímica, Editorial Limusa, México. 2004
 14. Paul. E.T. Física y aplicaciones, Editorial Mc Graw-Hill, México. 1988
 15. Remingtons. R. Pharmaceutical Sciences, Editorial Board Members, U.S.A. 1975
 16. Carstensen, J.T. Drug Stability, Editorial Allyn and Bacon, U.S.A. 1986
 17. Gary. D.C. Instrumental Analysis, Editorial Allyn and Bacon, U.S.A. 1986
 18. Lachman. L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Editorial Lea and Febiger, U.S.A. 1986
 19. Kibbe. A.H. Handbook of Pharmaceutical Excipientes, Editorial Saunders Collage Publishing, U.S.A. 1985
 20. Skoog. D.A. Principles of Instrumental Analysis, Editorial Saunders Collage Publishing, U.S.A. 1985
 21. Albella. J.M. Introducción a la Ciencia de Materiales Técnicas de Preparación y Caracterización, Editorial Consejo Superior de los Científicos, Madrid. 1993
 22. Gessner. G.H. Diccionario de Química y de Productos Químicos, Editorial Ediciones Omega, Barcelona. 1995
 23. Klaus. F. Analytical Profiles of Drug Substances, Editorial Academic Press, U.S.A. 1979