

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DETERMINACIÓN DE LA
ESTEQUIOMETRÍA DE LAS REACCIONES
DE COMPLEJACIÓN CICLODEXTRINA-
ANTIHIISTAMÍNICOS MEDIANTE
MICROCALORIMETRÍA DE TITULACIÓN
ISOTÉRMICA**

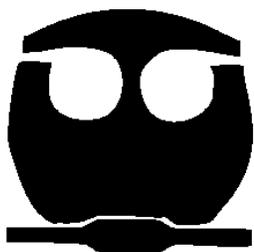
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A:

ARIEL BALTAZAR CARDONA



MÉXICO, D.F.

2007



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas
Vocal	M. en C. Yuri Hueda Tanabe
Secretario	I. Q. Arturo Rodríguez Peñaloza
1er. Suplente	Dr. Milton Thadeu García Medeiros de Oliveira
2º. Suplente	M. en C. Gerardo Omar Hernández Segura

Sitio en donde se desarrolló el tema

Departamento de Físicoquímica, Laboratorio de Termofísica 102, Primer piso, edificio B,
Facultad de Química, UNAM.

Asesora del tema: Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas _____

Sustentante: Ariel Baltazar Cardona _____

Agradecimientos.

“Que escasas resultan las palabras
al momento de querernos”

A mis padres, a mis hermanos, a toda mi familia (que día con día se vuelve más grande) por apoyarme en esta travesía.

A la máxima casa de estudios, la UNAM, que me adoptó todo este tiempo y ha sido (y será) un hogar que extiende su mano para la lucha cotidiana.

A la Facultad de Química, a mis profesores, a mis amigos, a mis alumnos, que me han enseñado que todos los días siempre se aprende algo nuevo.

A mi asesora, la Doctora Silvia Pérez Casas, por enseñarme el arte de la Fisicoquímica y darme su apoyo en todo momento.

Al H. Jurado por las grandes aportaciones y recomendaciones en la realización de esta Tesis.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología el apoyo económico (proyecto D-41328-Q) otorgado durante la realización de este proyecto de investigación.

Al proyecto PAPIIT IN 105107 de la Dirección General de Apoya al Personal Académico.

Dedico este trabajo a:

- Mis padres: Florencio Baltazar Aguilar y Martha Cardona Ordaz. Gracias por todo, créanme que nada de esto se hubiese logrado sin su gran amor y su inmensa paciencia.
- Mis hermanos: Javier y Oscar que han sido ejemplo, fuente de inspiración y de apoyo.
- Mi tío Jesús Cardona Ordaz y a su familia que siempre nos ha procurado.
- Todos aquellos que desde el cielo me vigilan y en especial a ella que todas las noches me ilumina y cuida (†Guadalupe Ordaz Sifuentes).
- Mis compañeros del laboratorio de Termofísica, Norma, Aidee, Mayeli, Xelhua, Jorge, Omar, Francisco, Lalo, Isaac.
- El Doctor Ángel por apoyarme y compartirme sus experiencias y conocimiento.
- Los que hicieron tan especial mi vida: Maribel, Vane “Abuela”, Beto, José...
- Mis amigos de primer semestre, qué tiempos aquellos cuando iniciamos esta aventura, Andrés, Maricela, Laura, Hilda y Jared.
- Todos mis compañeros de la Generación 2001, en especial a Rafa, Alejandro Belmont, Jordi...
- Mis manitos: Fernando, Otto, Paola, Ajax, Quique, Esteban, Javier, Enrique, Alejandra y a mi sobrino Erick.
- La persona que construye y hace posible mi gran sueño: Rebeca.
- Mi hermano Chino por sus sabias palabras en todo momento.
- Ruy, por convertirte tan importante en mi camino...
- La Doctora Pilar por apoyarme desde el primero de mis días en la Facultad.
- El Doctor Hugo por brindarme su amistad y sabios consejos.
- Daniel, Edgar, Israel, Claudia, Gerardo, Manuel, Fer Belmont, Ahmed, Paulina, Moy, Pily, Ehe, Ely, Elisa, Karen, Magda, Armando, Edgar, Gina, Selene, Jesús Contreras, Alma, Rodrigo, Zapata, Adrian, Franz, Jorge, Adriana, Uriel, Víctor, Jessica “Súper”, Alan, Karlita, Rudy, Ponchito, Paula, Lucia y a Beto(nuestro gran amigo y laboratorista) por todos esos momentos tan grandiosos que hemos vivido .
- Mis grandes poetas: Ángel “La Rocka”, Andrés “Diablo”, Beto “B -tuko”.
- Tres mujeres que aprecio demasiado: Tere Flores, Tere Vázquez y Karina “La Güera”.

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivos	3
Hipótesis	3
Capítulo 1. Histamina y fármacos	4
▪ 1.1 Histamina	5
▪ 1.1.1 Síntesis y almacenamiento	5
▪ 1.1.2 Liberación	5
▪ 1.1.3 Receptores de la histamina	6
▪ 1.1.4 Acciones farmacológicas	6
▪ 1.1.5 Regulación farmacológica de la actividad histamínica	7
▪ 1.2 Fármacos	7
▪ 1.2.1 Generalidades	7
▪ 1.2.2 Reactividad del fármaco y enlaces fármaco-receptor	7
▪ 1.2.3 Forma del fármaco	8
▪ 1.2.4 Antihistamínicos	8
▪ 1.2.4.1 Química de los antihistamínicos	8
▪ 1.2.4.2 Mecanismo de acción	9
▪ 1.2.4.2.a Acciones farmacológicas de los antihistamínicos	9
▪ 1.2.4.3 Farmacología clínica	10
▪ 1.2.4.4 Efectos adversos	10
Capítulo 2. Ciclodextrinas	11
▪ 2.1 Introducción	12

▪ 2.2 Obtención	12
▪ 2.3 Estructura química	12
▪ 2.3.1 Ciclodextrinas sustituidas	14
▪ 2.4 Solubilidad	15
▪ 2.5 Complejos de inclusión	15
▪ 2.6 Aplicaciones	17
▪ 2.7 Estabilidad	18
Capítulo 3. Fundamento termodinámico	19
▪ 3.1 Modelo TAM	20
▪ 3.1.1 Cálculo para determinar la entalpía y la constante de equilibrio	21
▪ 3.2 Ecuaciones que describen la formación de enlaces en la microcalorimetría de titulación isotérmica	23
▪ 3.2.1 Consideraciones generales	23
▪ 3.2.2 Modelo SSIS (Single Set of Identical Sites)	24
▪ 3.2.3. Modelo SB (Sequential Binding Sites)	26
▪ 3.3 Cálculos para determinar los valores de la energía libre de Gibbs y de la entropía	28
Capítulo 4. Metodología experimental	29
▪ 4.1 Introducción	30

▪ 4.2 Instrumentación equipo TAM	30
▪ 4.3 Material y equipo	34
▪ 4.4 Reactivos	34
▪ 4.5 Condiciones experimentales	35
Capítulo 5. Resultados y análisis	36
▪ 5.1 Bromfeniramina (+) con α -CD a 298.15K	37
▪ 5.2 Bromfeniramina (\pm) con α -CD a 298.15K	44
▪ 5.3 Bromfeniramina (+) con HP- α -CD a 298.15K	52
▪ 5.4 Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD a 298.15K	59
Capítulo 6. Conclusiones y recomendaciones	67
▪ Conclusiones	68
▪ Recomendaciones para trabajar a futuro	71
Bibliografía	72

Introducción.

Hoy en día el uso de nuevos sistemas de liberación controlada están ganando terreno en la industria farmacéutica, debido a la necesidad de prolongar la duración del principio activo y por lo tanto su rendimiento terapéutico en los sitios de acción farmacológica, de tal forma que se requiera de una menor dosis de medicamento.

Existen en el mercado varios mecanismos de liberación controlada, uno de estos tipos de acarreadores son las ciclodextrinas, las cuales son de especial interés en este estudio.

Entre algunas de las ventajas en el uso de las ciclodextrinas como acarreadores moleculares están:

- Disminuyen la posibilidad de que el fármaco sufra modificaciones químicas antes de llegar a su objetivo.
- Protegen al fármaco de mecanismos metabólicos
- Mejoran la solubilidad del fármaco

En esta investigación se caracterizarán termodinámicamente (mediante la determinación de las energías involucradas en la formación del complejo de inclusión y la constante de equilibrio) la microencapsulación de fármacos con diferentes ciclodextrinas, de tal forma que se logre encontrar el mejor encapsulado molecular para antihistamínicos en disolución acuosa.

En el Capítulo 1, presenta una revisión bibliográfica acerca de las propiedades físicas y químicas de los fármacos y en especial de los antihistamínicos.

En el Capítulo 2, se explica acerca de la naturaleza de las ciclodextrinas, sobre todo de las características tan especiales que dan origen a su estudio e investigación.

En el Capítulo 3, se menciona el fundamento termodinámico mediante el cual se especifican los modelos matemáticos que se utilizan en la determinación de los parámetros termodinámicos experimentales.

En el Capítulo 4, se describe la metodología experimental que incluye la técnica experimental, el equipo, el material, los reactivos y las condiciones experimentales, es decir, toda la metodología experimental.

En el Capítulo 5 se muestran los resultados y el análisis de los parámetros termodinámicos obtenidos que permiten caracterizar los complejos de inclusión estudiados.

En el Capítulo 6, se presentan las conclusiones de este trabajo de investigación y se exponen las recomendaciones para un trabajo a futuro, haciendo énfasis en la utilidad que presentan las ciclodextrinas para el desarrollo de nuevas tecnologías en la industria farmacéutica.

Objetivos

- Desarrollar y validar la técnica de microcalorimetría de titulación isotérmica para la determinación de la estequiometría y los parámetros termodinámicos involucrados en la formación de los complejos de inclusión ciclodextrina- fármaco.
- Probar diferentes modelos matemáticos para la determinación de constantes de equilibrio en la formación de complejos con diversas estequiometrías.
- Determinar la ciclodextrina más viable como una opción en la encapsulación molecular.

Hipótesis

La formación de los complejos de inclusión es un proceso que involucra la liberación o absorción de energía, por medio de la técnica de microcalorimetría de titulación isotérmica, se determinara el valor de la entalpía de formación y las diferentes estequiometrías que presentan estos complejos formados debido a las interacciones ciclodextrina-antihistamínico.

Capítulo 1.
Histamina y Fármacos.

1.1 Histamina.

1.1.1. Síntesis y almacenamiento.

La histamina (β -imidazoetilamina, 2-(4-imidazolil) etilamina) se forma debido a la descarboxilación del aminoácido histidina mediante la enzima L-histidina descarboxilasa. Se almacena preformada en gránulos citoplasmáticos de los mastocitos misticos y de los basófilos sanguíneos (los sitios de formación y almacenamiento de la histamina comprenden también las células epidérmicas, la mucosa gástrica, las neuronas del sistema nervioso central y el tejido de regeneración o crecimiento rápido). En los seres humanos los mastocitos se hallan en el tejido conectivo laxo de todos los órganos (en especial alrededor de los vasos sanguíneos, nervios linfáticos de la piel, tracto respiratorio superior e inferior y mucosa gastrointestinal). En la figura 1.1 se presenta la estructura de la molécula de histamina. ^[1, 2, 3, 4]

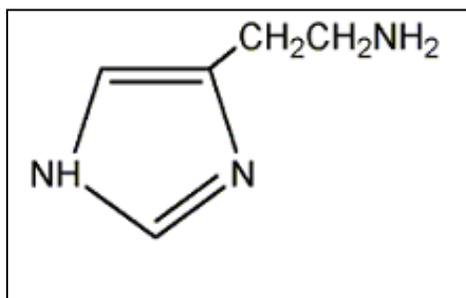


Fig.1.1. Estructura de la histamina.

1.1.2. Liberación.

Existen múltiples agentes físicos y químicos que inducen la liberación de la histamina; entre los físicos destacan el calor, el frío, las radiaciones y las lesiones tisulares. Algunas sustancias químicas estimulan la liberación de la histamina por los mastocitos y los basófilos en forma directa, difundándose con rapidez hacia los tejidos circundantes y en la sangre en minutos (es uno de los mediadores que se liberan en las reacciones alérgicas). Entre las sustancias que estimulan la liberación de la histamina se encuentran: la morfina, succinil colina, sustancias no terapéuticas (polipéptidos de toxinas). ^[1, 2, 3, 4]

1.1.3 Receptores de la histamina.

Los tipos de receptores de la histamina descritos hasta la fecha comprenden:

- *Receptores H₁*: se encuentran en el músculo liso bronquial y gastrointestinal y en el cerebro. Son los responsables de la constricción del músculo liso bronquial y vascular, de la activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos, de las manifestaciones de irritación local como el prurito o dolor, además de que desempeñan un papel importante en los trastornos alérgicos.
- *Receptores H₂*: se ubican en la mucosa gástrica, útero y cerebro. Importantes en la secreción de ácidos gástricos, regulación del sistema inmune, en el control por retroalimentación de la liberación de histamina y también aumentan la permeabilidad vascular.
- *Receptores H₃*: están presentes en el cerebro y en el músculo liso bronquial. Son los responsables de la vasodilatación cerebral, participan en la modulación de la neurotransmisión colinérgica (en la vía aérea de los seres humanos), en la función del sistema nervioso central y en el control por retroalimentación de histamina.

1.1.4 Acciones farmacológicas.

La histamina es uno de los mediadores que se liberan por exocitosis como consecuencia de la interacción de los antígenos con los anticuerpos IgE durante las reacciones alérgicas. La histamina, a través de su acción sobre los receptores H₁, produce la contracción del músculo liso vascular y bronquial, causa prurito, incrementa la generación de prostaglandinas, activa los nervios aferentes vagales de la vía aérea y estimula los receptores de la tos. Actúa sobre los receptores H₁ y H₂ para incrementar la cantidad de viscosidad de la secreción glucoproteica mucosa, e incrementa la permeabilidad del endotelio vascular, con la consiguiente disminución de la tensión arterial y la provocación de eritema, cefalea y taquicardia. ^[1, 2, 3, 4]

1.1.5 Regulación farmacológica de la actividad histamínica.

La actividad histamínica se puede regular con fármacos antagonistas y agonistas de sus receptores, por lo que se han desarrollado diversas clases de fármacos con afinidad por los receptores de histamina.^[1, 2, 3, 4]

1.2. Fármacos.

1.2.1 Generalidades.

Un fármaco puede definirse como cualquier sustancia que ocasiona un cambio en la función biológica a través de sus acciones químicas. Los fármacos, denominados antagonistas químicos, pueden ser sintetizados dentro del cuerpo humano (hormonas) o ser sustancias químicas no sintetizadas en el organismo. Para poder interactuar de modo químico con su receptor, la molécula de un fármaco debe tener tamaño, carga, forma y composición atómica apropiados.^[1, 2, 3, 4]

1.2.2 Reactividad del fármaco y enlaces fármaco-receptor.

Los fármacos interactúan con los receptores por medio de fuerzas químicas que forman enlaces:

- Covalente: enlace fuerte y, en muchos casos, irreversible en condiciones biológicas.
- Electrostático: enlace más común en las interacciones fármaco-receptor. Varían desde uniones relativamente fuertes (enlaces iónicos) hasta enlaces de hidrógeno (puentes de hidrógeno), y las aún más débiles interacciones bipolares como las fuerzas de van der Waals.
- Hidrófobos: enlaces en extremo débiles; son muy importantes en las interacciones de los fármacos altamente liposolubles.

1.2.3 Forma del fármaco.

La forma de la molécula de un fármaco debe ser tal, que permita la fijación a su sitio receptor; la forma del fármaco es complementaria a la del sitio receptor.

El fenómeno de quiralidad (estereoisomería) es tan común en la biología y química, que más de la mitad de los fármacos útiles son moléculas quirales, es decir, existen como par de enantiómeros.

En la mayoría de los casos, uno de estos enantiómeros será más eficaz que su complementario, lo cual refleja un mejor ajuste a la molécula receptora.

1.2.4 Antihistamínicos.

Los esfuerzos en la investigación de antihistamínicos se han dirigido hacia los inhibidores específicos de los receptores H_1 y H_2 (los antihistamínicos del receptor H_1 tienen cierta semejanza estructural con la histamina), los cuales se clasifican como antihistamínicos de primera y segunda generación.

1.2.4.1 Química de los antihistamínicos.

Los antihistamínicos poseen una cadena lateral de etilamina (similar a la de la histamina) unida a uno o más grupos cíclicos. Los antihistamínicos de primera generación contienen anillos aromáticos y sustituyentes alquil que los hacen liposolubles. Las características estructurales de los antagonistas de receptores H_1 se han empleado para clasificarlos en seis grupos químicos:

- Etanolaminas
- Etilendiaminas
- Alquilaminas
- Fenotiazinas
- Piperazinas
- Piperidinas

Todos los antagonistas de los receptores H_1 de que se dispone son inhibidores competitivos y reversibles de la interacción de la histamina con los receptores H_1 . A semejanza de la histamina, muchos de los antagonistas de los receptores H_1 contienen una fracción etilamina sustituida. A diferencia de la histamina que posee un grupo amino primario y un solo anillo aromático, casi todos los antagonistas de los receptores H_1 tienen un grupo amino terciario unido por una cadena de dos o tres átomos de carbono a dos sustituyentes aromáticos. En este grupo se encuentran los antihistamínicos estudiados en este trabajo, y a continuación se muestra la estructura de uno de ellos en la Fig. 1.2. [1, 2, 3, 4]

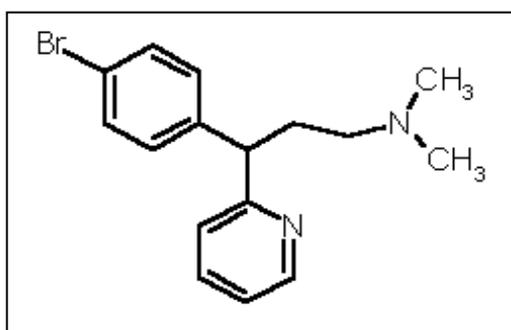


Fig. 1.2. Estructura de la Bromfeniramina

1.2.4.2. Mecanismo de acción.

Los antihistamínicos actúan como antagonistas competitivos de la histamina, uniéndose al receptor H_1 sin activarlo e impiden así que la histamina se una y los active. Los antihistamínicos bloquean los receptores H_1 de forma competitiva y reversible. La mayoría de los antihistamínicos poseen propiedades antiinflamatorias o antialérgicas.

1.2.4.2.a. Acciones farmacológicas de los antihistamínicos.

En bajas concentraciones los antagonistas del receptor H_1 presentan las siguientes acciones farmacológicas:

- Relajación del músculo liso bronquial
- Disminución del prurito

- Disminución del GMP cíclico
- Disminución de la generación de prostaglandinas
- Disminución de la estimulación de los receptores de la tos
- Disminución de la secreción glucoproteica en el epitelio respiratorio
- Disminución de la hipotensión, el eritema, la cefalea y la taquicardia.

1.2.4.3 Farmacología clínica.

Los antagonistas de los receptores H₁ se absorben razonablemente bien cuando se les administra por vía oral. Las velocidades de depuración son muy variables, la vida media es de aproximadamente 24 horas o menos.

1.2.4.4 Efectos adversos.

Los antagonistas de los receptores H₁ pueden causar sedación, deterioro de la función cognitiva, disminución de la vigilia, aumento de los tiempos de reacción, confusión, mareos y efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa y retención urinaria).^[1, 2, 3, 4]

Capítulo 2.

Ciclodextrinas.

2.1 Introducción.

En los años recientes se ha fijado mucha atención a los autoensamblajes moleculares (asociación espontánea de moléculas bajo condiciones de equilibrio) estructuralmente unidos por interacciones del tipo no covalentes (puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, fuerzas electrostáticas, etc.). La química supramolecular es una disciplina que involucra el estudio de interacciones entre iones, radicales o moléculas en las cuales se establecen enlaces covalentes entre estas especies, siendo la mayoría del tipo huésped-anfitrión. La ciclodextrina (CD) es un tipo de compuesto anfitrión, importante en el estudio de la química supramolecular, cuya habilidad para enlazar moléculas de diversa naturaleza (encapsulación molecular) es estudiada extensamente por diferentes técnicas. ^[5]

2.2 Obtención.

Las ciclodextrinas (CD) son un producto de la degradación del almidón por el efecto de la enzima *ciclodextrin glucosiltransferasa* (CGT-asa), la cual es producida por microorganismos como el *Bacillus macerans* y el *Klebsiella oxitoca*. ^[5]

2.3 Estructura química.

Las CD son oligosacáridos cíclicos compuestos por D-glucopiranosas, destacando por sus aplicaciones la α , β y γ -ciclodextrina (6, 7 y 8 unidades de D-glucopiranosas, respectivamente, Fig. 2.1), las cuales están unidas entre sí por enlaces α -1,4- glucosídicos (Fig. 2.2). Las propiedades físicas de las CD se ven modificadas por el número de unidades de glucopiranosas. La Tabla 2.1 enlista algunas de sus propiedades. ^[5]

Tabla 2.1. Propiedades físicas de las CD

Propiedad	α -CD	β -CD	γ -CD
Unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar (g mol^{-1})	972	1135	1297
Solubilidad (g de CD en 100 mL de agua)	14.5	1.85	23.2
Profundidad Å	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Volumen cavidad Å ³	174	262	427
ΔH° solución (kJ mol^{-1})	32.1	34.7	32.3
ΔS° solución ($\text{JK}^{-1} \text{mol}^{-1}$)	57.7	48.9	61.4

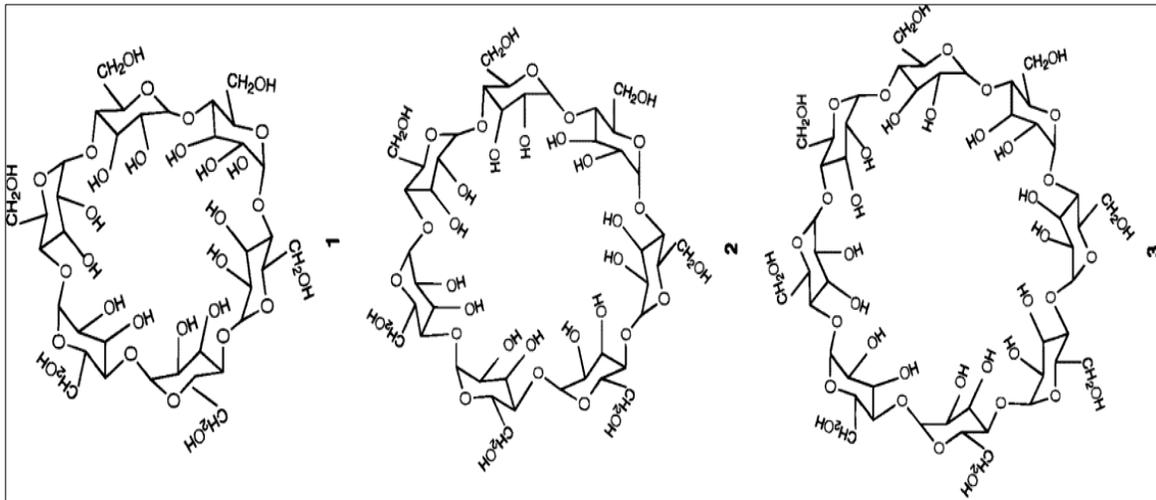


Fig.2. 1. Estructura de la α (1), β (2) y γ -CD (3).

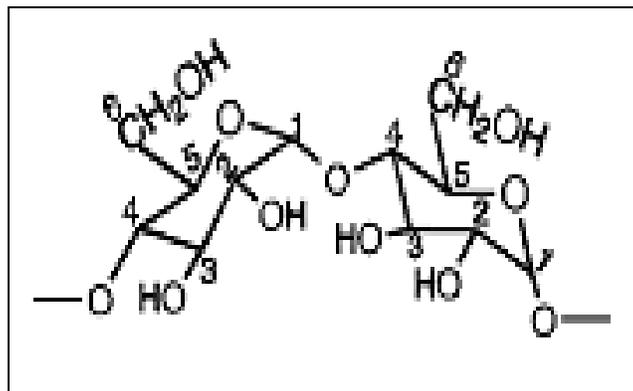


Fig. 2.2. Enlace α -1,4 glucosídicos

Como consecuencia de la conformación de las unidades de glucopiranosas, los grupos hidroxilos secundarios forman un borde o anillo secundario de la ciclodextrina y los grupos hidroxilos primarios forman el anillo primario, (la estructura de la ciclodextrina consta de n unidades de glucopiranosas, las cuales forman el anillo primario con n grupos hidroxilo y el anillo secundario consta de $2n$ grupos hidroxilo) lo que origina una cavidad de poca profundidad.

La ciclodextrina tiene forma de cono truncado, cuya cavidad está enlazada por puentes de hidrógeno (el grupo hidroxilo C_2OH de una unidad de glucopiranosas forma puentes de hidrógeno con el grupo C_3OH de la glucopiranosas adyacente (Fig.2.2)); el exterior de ésta, es una región polar (hidrófila) y su interior es una región no polar (hidrofóbica) (Fig.2.3). Esta cavidad es de gran interés, ya que estos compuestos se han empleado como anfitriones para diferentes moléculas capaces de entrar en ella y formar complejos de inclusión. [5, 6, 7, 8]

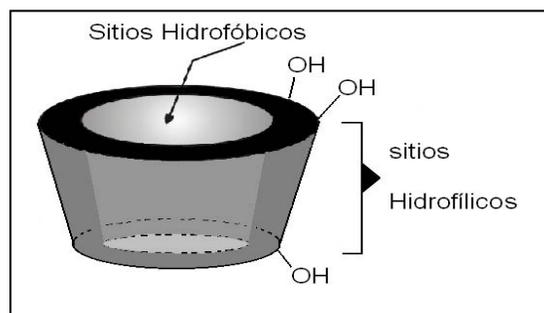


Fig. 2.3. Forma de la ciclodextrina.

2.3.1 Ciclodextrinas sustituidas.

Como las ciclodextrinas nativas presentan baja solubilidad, es necesario modificar su estructura sin alterar sus propiedades anfifílicas. Esto se logra al sustituir un grupo funcional en la estructura de las ciclodextrinas (Fig. 2.4).

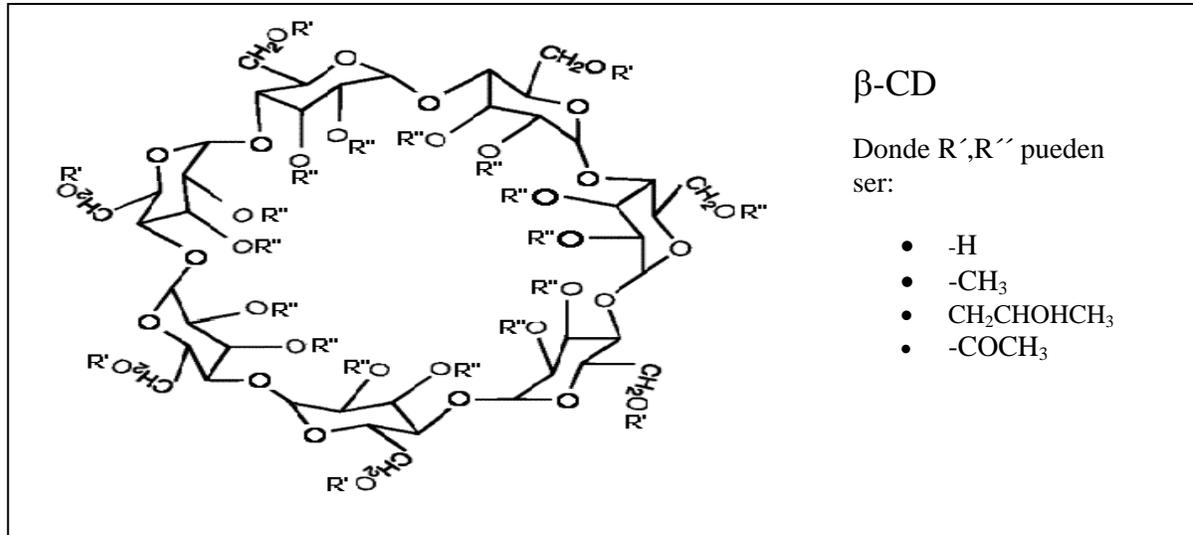


Fig.2.4 Sustitución posible de la β-CD

2.4 Solubilidad.

Las ciclodextrinas cristalizan en agua como hidratos conteniendo varias moléculas de agua. La solubilidad depende de la temperatura y disminuye en disolventes orgánicos. La β-CD es la de más baja solubilidad, asociada con la rigidez estructural debido a las interacciones presentes que los grupos hidroxilo C₂OH con el grupo C₃OH. En la α-CD los grupos hidroxilo forman un cinturón de cuatro puentes de hidrógeno haciéndola más soluble en agua, ya que en su estructura una de las unidades de glucopiranososa se encuentra en una posición torcida. La γ-CD es de estructura no coplanar con mayor flexibilidad y por consiguiente es la más soluble de las ciclodextrinas nativas. ^[5, 6]

2.5 Complejos de inclusión.

Las ciclodextrinas son microcápsulas de tamaño y volumen conocidos (Tabla 2.1) que pueden albergar a diferentes moléculas (o parte de ellas) de muy distinta naturaleza. Pueden modificar propiedades físicas y químicas de las moléculas huésped a través de la formación de complejos de inclusión (Fig. 2.5). Estos complejos se están usando ampliamente en productos naturales, tecnologías de separación, métodos analíticos, en la industria farmacéutica y cosméticos.

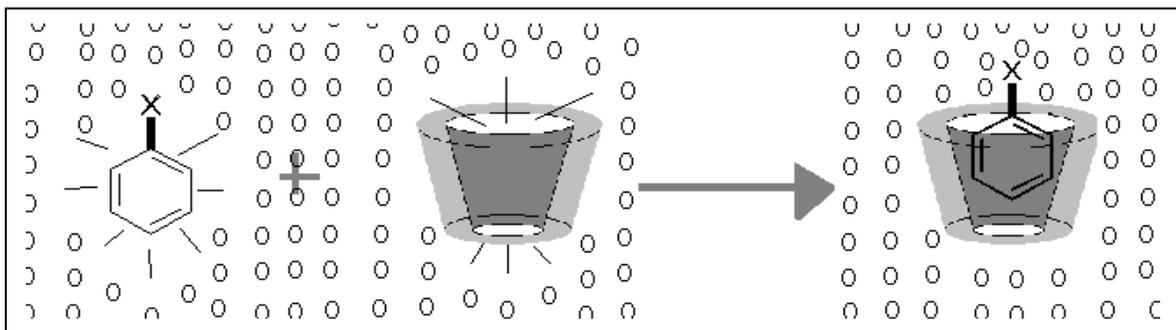


Fig. 2.5. Proceso de formación de un complejo de inclusión en solución acuosa.

La afinidad de las moléculas huésped por las moléculas de ciclodextrina depende de varios factores, entre los cuales están la estequiometría, la polaridad, el tamaño, la geometría y la habilidad de formar puentes de hidrógeno. Cuando el huésped es demasiado largo o voluminoso para alojarse en una ciclodextrina se puede llevar a cabo un proceso en el cual se asocien más moléculas de ciclodextrinas. Frecuentemente la proporción de los sistemas anfitrión-huésped es 1:1, aunque se han demostrado eventos donde las moléculas de ciclodextrinas contienen una o más moléculas del huésped atrapadas, o viceversa, éste es el caso para aquellos sistemas que presentan la relación 2:1, 1:2 y 2:2.

En solución acuosa la cavidad de las ciclodextrinas se encuentra ocupada por moléculas de agua, fenómeno energéticamente desfavorable por las interacciones del tipo polar-no polar, por lo que se pueden sustituir estas moléculas por un huésped de menor polaridad que el agua; la fuerza que impulsa la sustitución de estas moléculas es, en la mayoría de los casos, la entalpía de formación del complejo de inclusión. El complejo de inclusión es posible por fuerzas débiles que le provee estabilidad a dicho complejo. En la formación de complejos no existen interacciones de tipo covalente entre el anfitrión y el huésped, solamente interacciones débiles, la siguiente lista enumera los diferentes tipos de fuerzas involucradas en este proceso (fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, etc.). En solución acuosa, las moléculas encapsuladas del complejo de inclusión están en un equilibrio dinámico con las moléculas libres. ^[5, 6, 7, 9, 10]

2.6 Aplicaciones.

La aplicación más común de las ciclodextrinas en la industria farmacéutica es la formación de sistemas de liberación controlada, de esta forma mejora la solubilidad en solución acuosa de los medicamentos a través de la formación de los complejos de inclusión y la especificidad de la sustancia activa. Las ciclodextrinas como portadoras de fármacos proporcionan la solución a muchas dificultades en la formulación de nuevos medicamentos. El propósito primario de los sistemas portadores de fármacos es entregar la cantidad necesaria de sustancia al sitio blanco por un periodo necesario de tiempo, de manera eficaz y precisa. Las ciclodextrinas se han considerado como candidatos potenciales para esta función, debido a su habilidad de modificar las propiedades físicas, químicas y biológicas de la molécula huésped a través de la formación de los complejos de inclusión.

Recientemente se han empleado derivados de ciclodextrinas por ser más solubles en agua, de esta forma, mejoran las propiedades fisicoquímicas y la capacidad de formar los complejos de inclusión para la obtención de los sistemas de liberación controlada. Se han realizado estudios con la β -CD sustituida, siendo la metilación o la hidroxialquilación de los grupos hidroxilo una opción favorable en la formación de los complejos de inclusión.^[11]

Entre las principales ventajas de la ciclodextrinas como portadoras de medicamentos son:

- Estructura química definida, lo que permite la unión en diferentes sitios para la modificación química.
- Disponibilidad de ciclodextrinas con diferentes tamaños de cavidad.
- Presentan baja toxicidad y baja actividad farmacológica.
- Presentan solubilidad en agua.
- Otorgan protección al medicamento, cuando se encuentra complejado, ante la biodegradación

2.7 Estabilidad.

La estabilidad de las ciclodextrinas en gran parte se debe a los enlaces glucosídicos. Son bastante estables en soluciones alcalinas, mientras que, en soluciones ácidas dan oligosacáridos lineales; estos enlaces son más resistentes a la hidrólisis ácida en comparación con los azúcares lineales.

Los enlaces glucosídicos son hidrolizados por algunas enzimas degradadoras de almidón. Así, algunas ciclodextrinas son hidrolizadas por α -amilasa en una proporción apreciable (α -CD < β -CD < γ -CD); la sustitución de los grupos hidroxilo en las ciclodextrinas reduce la velocidad de la hidrólisis enzimática.

Se ha comprobado que los enlaces α -1, 4 glucosídicos son estables en los fluidos del cuerpo humano y de igual forma las ciclodextrinas y sus derivados. La α -CD y la β -CD son resistentes al metabolismo en el cuerpo, mientras que la γ -CD se hidroliza cuando el humano produce α -amilasa al salivar. La β -CD se hidroliza poco en la sangre de perros, ratas, conejos y en humanos, de ahí su gran aplicación en la industria farmacéutica. ^[9, 10, 11]

Capítulo 3.

Fundamento termodinámico.

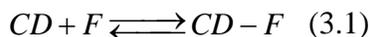
Los parámetros termodinámicos a determinar son: la entalpía (ΔH°), la entropía (ΔS°), la energía libre de Gibbs (ΔG°), constante de equilibrio (K_{eq}), con los que se diferenciarán las estequiometrías más estables de los complejos de inclusión.

Los valores de estos parámetros serán calculados por los siguientes modelos:

- Modelo TAM (Thermal Activity Monitor)
- Modelo SSIS (Single Set of Identical Sites)
- Modelo SB (Sequential Binding Sites)

3.1 Modelo TAM.

La reacción de formación del complejo de inclusión CD-F para el sistema en una titulación microcalorimétrica es:



La constante de equilibrio para este modelo está dada por la siguiente expresión:

$$K_{1:1} = \frac{[CD - F]}{[CD][F]} \quad (3.2)$$

Donde:

[CD] = concentración de la ciclodextrina

[F] = concentración del fármaco

[CD - F] = concentración del complejo ciclodextrina-fármaco

3.1.1 Cálculo para determinar la entalpía y la constante de equilibrio.

En una titulación microcalorimétrica, el calor total (ΔH_{Total}) está asociado a la suma del calor de dilución de la ciclodextrina ($\Delta H_{Dilución-CD}$), más el calor de dilución del fármaco ($\Delta H_{Dilución-F}$), más el calor de formación del complejo CD-F (ΔH_{fCD-F})^[12, 13]

$$\Delta H_{Total} = \Delta H_{Dilución - CD} + \Delta H_{Dilución - F} + \Delta H^{\circ}_{fCD - F} \quad (3.3)$$

Para obtener $\Delta H^{\circ}_{fCD - F}$ debe restarse del calor total, el calor de dilución de la ciclodextrina y el del fármaco:

$$\Delta H^{\circ}_{fCD - F} = \Delta H_{Total} - \Delta H_{Dilución - CD} - \Delta H_{Dilución - F} \quad (3.4)$$

Cuando se ha adicionado una alícuota de la solución de ciclodextrina, el balance de energía queda definido por la siguiente ecuación:

$$Q_p = \Delta H_1 = \frac{[CD - F]}{[CD]_0} \Delta H_{Total} \quad (3.5)$$

Y a partir de la ec. (3.2) se obtiene:

$$[CD - F] = K_{eq}[CD][F] \quad (3.6)$$

La concentración total de la ciclodextrina:

$$[CD]_0 = [CD] + K_{eq}[CD][F] \quad (3.7)$$

El balance de materia para la ciclodextrina, donde $[CD]_0$ es la concentración inicial de la ciclodextrina, llegando a una ecuación de dos incógnitas, ecuación que se ajustan perfectamente a los valores experimentales:

$$\frac{1}{\Delta H_1} = \frac{1}{\Delta H_{Total}} + \frac{1}{\Delta H_{Total}[F]K_{eq}} \quad (3.8)$$

Después de una inyección, la concentración de fármaco libre es:

$$[F] = [F]_o - [CD - F] \quad (3.9)$$

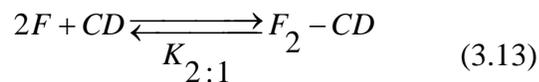
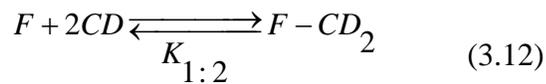
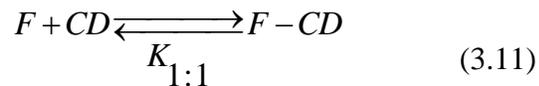
Donde $[F]_o$ es la concentración del fármaco antes de la adición de la disolución de ciclodextrina.

Luego entonces se despeja el valor de $[CD - F]$ de la ec. (3.5) para luego sustituirse en la ec. (3.9), la cual queda de la siguiente manera:

$$[F] = [F]_o - \frac{\Delta H_1}{\Delta H_{Total}} [CD]_o \quad (3.10)$$

Las ecuaciones (3.8) y (3.10), son las ecuaciones del modelo del TAM que se ajustan a los resultados obtenidos del potenciograma. Estos datos se suministran en el programa del equipo para determinar los valores de ΔH_{Total}^o y la K_{eq} , y dar paso al cálculo de los siguientes parámetros termodinámicos.

Para el modelo del TAM se consideran las siguientes estequiometrias:



3.2 Ecuaciones empleadas en la formación de enlaces en la microcalorimetría de titulación isotérmica.

3.2.1. Consideraciones generales.

- La concentración inicial de la macromolécula (M) en la celda es M_t° (mol L^{-1}) antes de la primera inyección y la concentración del ligante (X), que se va a inyectar, es cero dentro de la celda.
- El volumen activo de la celda es V_o y el tamaño de la i-ésima inyección es ΔV_i .
- El líquido total que ha sido inyectado durante el experimento, ΔV , es la suma de los ΔV_i de todas las inyecciones.
- Al iniciar el experimento la celda y el tubo que contiene el ligante (a inyectar) están llenos con una solución de macromolécula en un volumen V_o .
- La concentración de la macromolécula en V_o cambia una pequeña cantidad con cada inyección, el volumen después de una distribución es $V_o + \Delta V$.
- El promedio de la concentración de la macromolécula en ΔV es la media de la concentración inicial M_t° y la concentración presente M_t en el volumen de trabajo, por lo que se expresará la conservación de masa:

$$M_t^{\circ} V_o = M_t V_o + \frac{1}{2} (M_t + M_t^{\circ}) \Delta V \quad (3.14)$$

ó:

$$M_t = M_t^{\circ} \left(\frac{1 - \frac{\Delta V}{2V_o}}{1 + \frac{\Delta V}{2V_o}} \right) \quad (3.15)$$

Realizando un razonamiento que muestre fácilmente que la concentración del ligante X (en V_o), X_t , es definida por la concentración X_t° (asumiendo que todo el ligante inyectado está contenido en V_o) como:

$$X_t^\circ V_o = X_t V_o + \frac{1}{2} X_t^\circ \Delta V \quad (3.16)$$

ó:

$$X_t = X_t^\circ \left(1 - \frac{\Delta V}{2V_o} \right) \quad (3.17)$$

Las ecuaciones anteriores para M_t y X_t sirven para corregir en los programas de procesamiento de datos los efectos del volumen desplazado que ocurren con cada inyección.

3.2.2. Modelo SSIS (Single Set of Identical Sites).

El uso de este modelo nos permite calcular la entalpía de formación, ΔH_f° , en función de los sitios ocupados por la molécula complejada por el ligante, la constante de equilibrio y la estequiometría del complejo formado.

Para determinar estos parámetros emplearemos las siguientes variables y ecuaciones:

K = Constante de equilibrio.

n = Número de sitios ocupados.

V_o = Volumen activo de la celda.

M_t y $[M]$ = Fracción mol y concentración de la ciclodextrina en la celda

X_t y $[X]$ = Fracción mol y concentración del fármaco en la celda

Θ = Fracción de los sitios de la ciclodextrina ocupados por el fármaco.

$$K = \frac{\Theta}{(1-\Theta)[X]} \quad (3.18)$$

$$X_t = [X] + n\Theta M_t \quad (3.19)$$

Combinando las ecuaciones (18) y (19) se obtiene

$$\Theta^2 - \Theta \left[1 + \frac{X_t}{nM_t} + \frac{1}{nKM_t} \right] + \frac{X_t}{nM_t} = 0 \quad (3.20)$$

El calor total asociado a la titulación de una solución de volumen V_o en función de la fracción de saturación Θ es:

$$Q = n\Theta M_t \Delta H V_o \quad (3.21)$$

Donde ΔH es el calor molar de formación del complejo. Resolviendo la ecuación cuadrática para Θ (3.20) y sustituyendo en la ec. (3.21) se obtiene:

$$Q = \frac{nM_t \Delta H V_o}{2} \left[1 + \frac{X_t}{nM_t} + \frac{1}{nKM_t} - \sqrt{\left[\left(1 + \frac{X_t}{nM_t} + \frac{1}{nKM_t} \right)^2 - \frac{4X_t}{nM_t} \right]} \right] \quad (3.22)$$

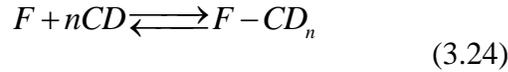
El valor de Q puede ser determinado (por la asignación de valores de n , K y ΔH) al finalizar la i -ésima inyección y calcular $Q_{(i)}$. La ecuación (3.22) la emplearemos para determinar los valores de ΔH° , n y K .

El parámetro experimental que nos interesa es el cambio en el calor acumulado que representamos en el modelo como $Q_{(i)} - Q_{(i-1)}$.

El volumen después de cada inyección es corregido ya que no será V_o después de la inyección, este efecto de volumen puede contribuir hasta un 50% en un volumen equivalente a V_o ; la expresión correcta para el calor acumulado $\Delta Q_{(i)}$ es:

$$\Delta Q(i) = Q(i) + \frac{\Delta V_i}{V_o} \left[\frac{Q(i) + Q(i-1)}{2} \right] - Q(i-1) \quad (3.23)$$

Para el modelo del SSIS se considera la siguiente reacción:



3.2.3 Modelo SB (Sequential Binding Sites).

Para los enlaces secuenciales, las constantes de equilibrio K_1, K_2, \dots, K_n son definidas relativamente en el progreso de saturación como:

$$K_1 = \frac{[MX]}{[M][X]} \quad K_2 = \frac{[MX_2]}{[MX][X]} \quad K_3 = \frac{[MX_3]}{[MX_2][X]} \quad (3.25)$$

En este modelo no existe distinción sobre qué sitios están saturados, sólo proporciona el número total de sitios que se encuentran saturados. Entonces, se puede distinguir entre las constantes obligatorias fenomenológicas K_i y las constantes obligatorias intrínsecas K_i° donde se toma en cuenta el efecto de la degeneración para los sitios idénticos.

La relación entre las dos constantes está dada por:

$$K_i = \frac{n-i+1}{i} K_i^\circ \quad (3.26)$$

Las concentraciones de todas las especies complejadas, $[MX]$, es expresada en términos de la especie no ligada, $[M]$, entonces la fracción de M_i teniendo i -ligandos, F_i , es:

$$F_o = \frac{1}{P} \quad (3.27)$$

$$F_1 = \frac{K_1[X]}{P} \quad (3.28)$$

$$F_2 = \frac{K_1 K_2 [X]^2}{P} \quad (3.29)$$

Donde:

$$P = 1 + K_1[X] + K_1 K_2 [X]^2 + \dots + K_1 K_2 \dots K_n [X]^n \quad (3.30)$$

$$X_i = [X] + M_i \sum_{i=1}^n i F_i \quad (3.31)$$

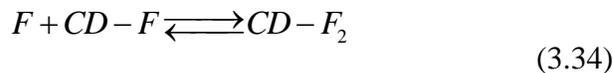
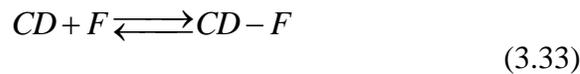
Una vez que se asignan los parámetros n y $K_1 \dots K_n$ las ecuaciones (3.25) y (3.26) pueden ser resueltas por métodos numéricos.

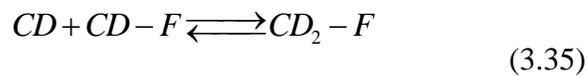
Una vez que se conoce X todas las F_i pueden ser calculadas y el contenido de calor después de la i -ésima inyección se determina por:

$$Q = M_i V_o (F_1 \Delta H_1 + F_2 [\Delta H_1 + \Delta H_2] + \dots + F_n [\Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3 + \dots + \Delta H_n]) \quad (3.32)$$

De tal forma que la ecuación correcta para determinar el calor acumulado $\Delta Q_{(i)}$ es la ec. (3.23).

Para el modelo del SB se consideran las siguientes estequiometrias:





Los ajustes de los modelos SSIS y SB se realizaron mediante los programas computacionales SSISAcum.exe y SB3SPEC.exe elaborados por el Dr. Ángel Piñeiro (Laboratorio de Termofísica, Facultad de Química, UNAM)

3.3 Cálculos para determinar los valores de la energía libre de Gibbs y de la entropía

Una vez obtenidos los valores para el ΔH° y de la K_{eq} , el cálculo de ΔG° y ΔS° se realiza a partir de las siguientes ecuaciones: ^[14]

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} \quad (3.36)$$

Donde:

R = constante universal de los gases

T = temperatura.

En un cambio espontáneo a temperatura y presión constantes, implica que ΔG° debe ser siempre negativo:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (3.37)$$

En esta ecuación es posible distinguir dos contribuciones al valor de ΔG° : una entálpica (ΔH°) y la otra entrópica ($T\Delta S^\circ$). Para la ecuación (3.37), es claro que para hacer ΔG° negativo, es necesario que ΔH° sea negativo (transformación exotérmica) y que ΔS° sea positivo.

Para determinar $T\Delta S^\circ$ se despeja de la ec. (3.37):

$$T\Delta S^\circ = \Delta H^\circ - \Delta G^\circ \quad (3.38)$$

Capítulo 4.

Metodología experimental.

4.1 Introducción.

La microcalorimetría de titulación isotérmica es una técnica analítica usada ampliamente en áreas de investigación como la química, la bioquímica, física, biofísica, biomédica, farmacología, en la industria cosmética y alimenticia, etc. Mide directamente el calor liberado o absorbido en una reacción. El efecto térmico neto de las interacciones puede ser suficientemente grande como para determinar la estequiometría, la entalpía de formación y la constante de equilibrio de los complejos formados (usando un modelo matemático).

El éxito de esta técnica se debe a que cualquier interacción libera o absorbe calor. Este calor se mide directamente a presión constante de tal forma que se obtiene el valor de la entalpía de reacción. En esta técnica existe una base metodológica y teórica bien establecida para analizar los datos experimentales de sistemas relativamente complejos. ^[15]

4.2 Descripción del calorímetro TAM.

Es un equipo altamente sensible, en el que se monitorean reacciones exotérmicas y/o endotérmicas, cuantificando diferencias de temperatura de 10^{-4} °C. Tiene un baño de agua de 25 L que actúa como un termostato, manteniendo la temperatura constante en un intervalo de $\pm 2.0 \cdot 10^{-4}$ °C (Fig. 4.1). En este baño de agua, se encuentran sumergidos 4 cilindros de medición. ^[13]

El calorímetro corresponde a un diseño que utiliza la configuración diferencial, conocida entre los especialistas de microcalorimetría como el principio de celdas gemelas, en el cual una de las celdas actúa como celda de reacción y la otra como celda de referencia.

En esta investigación el experimento se realizó usando dos jeringas idénticas que contenían a las CD en disolución acuosa (Fig. 4.2) La agitación permanecía constante y la adición de la ciclodextrina se realizaba simultáneamente en ambas celdas. La celda de reacción contenía la especie a complejar en disolución acuosa, mientras que la celda de referencia contenía agua. De esta manera el calor de dilución de la ciclodextrina es restado al calor total del proceso (ec. 3.10, Cap. 3). Los resultados de la microtitulación isotérmica obtenidos en el TAM, se almacenan en el programa del equipo en forma de potenciograma (potencia vs. tiempo). De allí se procede a determinar de forma manual las áreas

correspondientes bajo cada curva (Fig.4.4), cada una de las cuales proviene de una adición. Posteriormente los resultados se suministran en una de las herramientas del mismo programa junto con las condiciones experimentales, para determinar el ΔH° y la constante de equilibrio (K) involucradas en el proceso de complejación CD-F. [13]

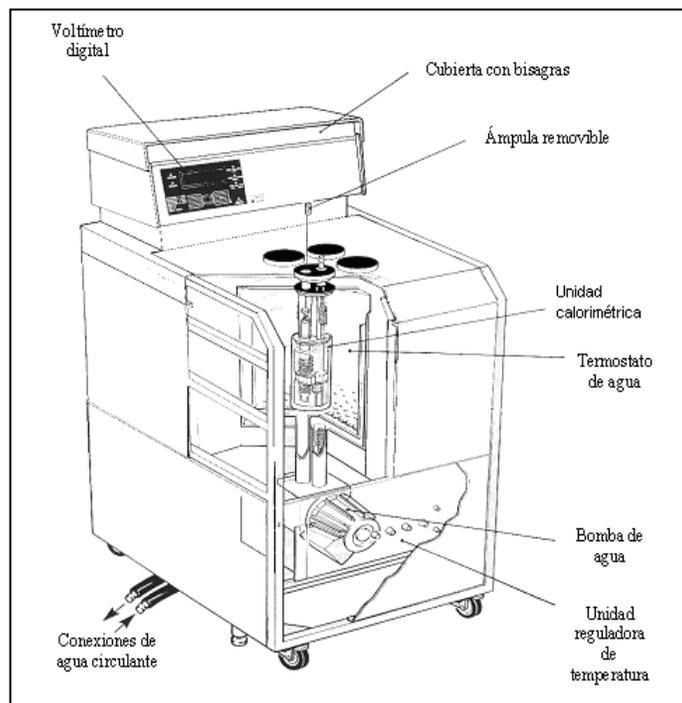


Fig. 4.1. Microcalorímetro de titulación isotérmica

Los efectos térmicos que se producen en cada una de las celdas se detectan a través de unas termopilas conectadas en oposición, de tal forma que los efectos comunes accidentales o no deseados que se produzcan con la misma amplitud y velocidad en ambas celdas se cancelen en gran parte. Las termopilas de semiconductor que utiliza el microcalorímetro son elementos Peltier (Fig. 4.3) que generan una fuerza electromotriz proporcional a la diferencia de temperaturas de sus superficies opuestas, capaz de medir gradientes de temperatura inferiores a una millonésima de grado Celsius. Este detector convierte el flujo de calor liberado en señales de voltaje, las cuales son captadas por un amplificador y después al detector.

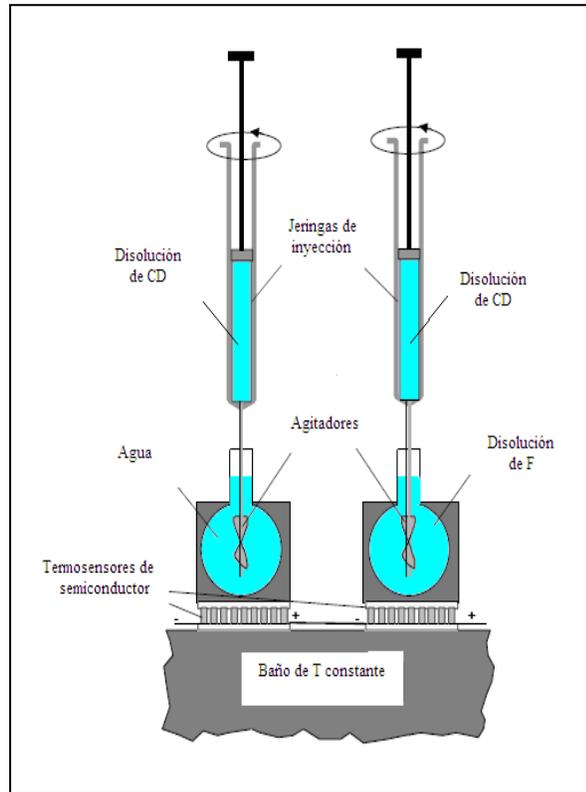


Fig. 4.2. Arreglo experimenta.

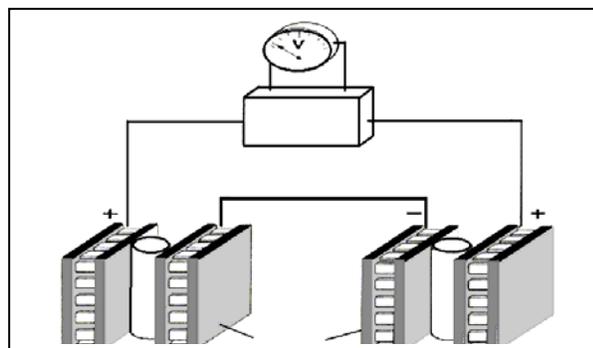


Fig. 4.3. Termopilas Peltier.

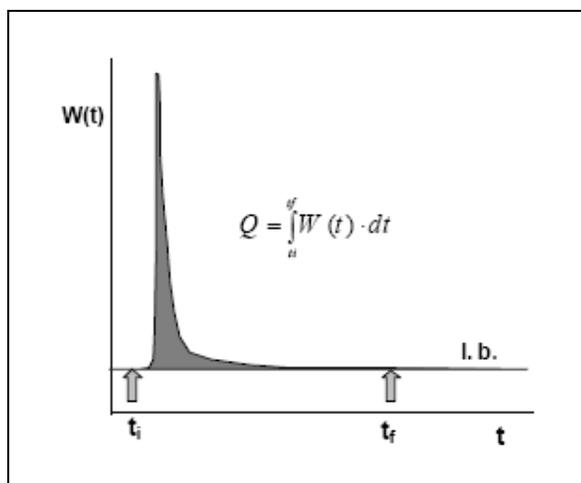


Fig. 4.4. Determinación del calor de adición.

Para estos experimentos se determinó el calor de dilución del F, que resultó ser prácticamente cero (Fig. 4.5) y por lo tanto:

$$\Delta H_{jCD \cdot F} = \Delta H_{Total} \quad (4.1)$$

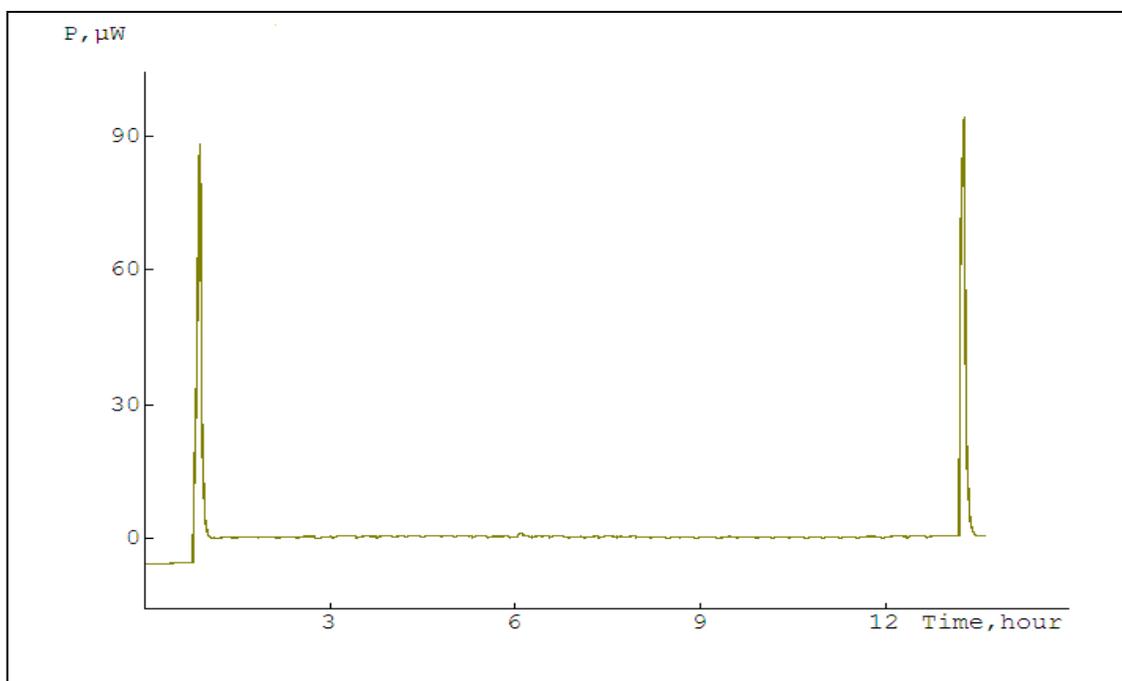


Fig. 4.5. Potenciograma de la titulación isotérmica del calor de dilución de Bromfeniramina (\pm).

4.3 Material y equipo.

- Matraces Erlenmayer de 50 y 125 mL
- Agitadores magnéticos
- Espátula cromo/níquel
- Jeringas de plástico de 1 y 5 mL
- Piseta con agua destilada
- Piseta con acetona
- Tanque de nitrógeno (INFRA)
- Balanza analítica METTLER Mod. AT250 con una precisión de 1×10^{-4} g
- Balanza analítica METTLER Mod. PM400 con una precisión de 1×10^{-3} g
- Parrilla de agitación magnética Thermolyne Type 1000 Stir Plate
- Sonicador Cole-Parmer Modelo 8853
- Desionizador de agua Nanopure Infinity Mod. D8961
- Destilador de Agua Barnstead Mega-Pure[®] system MP-1
- Thermal Activity Monitor (TAM de Thermometric , Suecia) Mod. 2277

4.4 Reactivos.

- Agua destilada y desionizada
- Maleato de Bromfeniramina mezcla racémica (Brom \pm)
- Maleato de Bromfeniramina mezcla racémica (Brom $+$)
- Alfa Ciclodextrina (α -CD)
- Hidroxipropil Alfa Ciclodextrina MS = 0.6 (HP α -CD)

Los fármacos utilizados son de la marca Sigma, las ciclodextrinas son reactivos Aldrich de la máxima pureza disponible (al menos del 98% en masa), los cuales se utilizaron sin ninguna purificación adicional. ^[16]

4.5 Condiciones experimentales.

- [CD]: 15, 20 y 25 mM
- [F]: 2.50, 2.30 y 2.16 mM
- Sensibilidad: 30 ó 100 μ W
- Volumen de agua en celda de referencia: 2.000 mL
- Volumen de F en celda de muestra: 2.000 mL
- Volumen de adición: 24 y 14 μ L

Todas las disoluciones se prepararon con agua destilada y desionizada. Bajo estas condiciones se obtienen los potenciogramas, de cada sistema, calculando el calor y la constante de formación asociados a la formación del complejo CD-F empleando los tres programas computacionales de los modelos matemáticos TAM, SSIS y SB.

Capítulo 5.
Resultados y análisis.

5.1 Bromfeniramina (+) con α -CD a 298.15K

La Fig. 5.1 muestra el potenciograma de Brom (+) con α -CD a 298.15K. En esta figura cada pico representa una titulación y su área el cambio de entalpía asociado (Fig. 5.2).

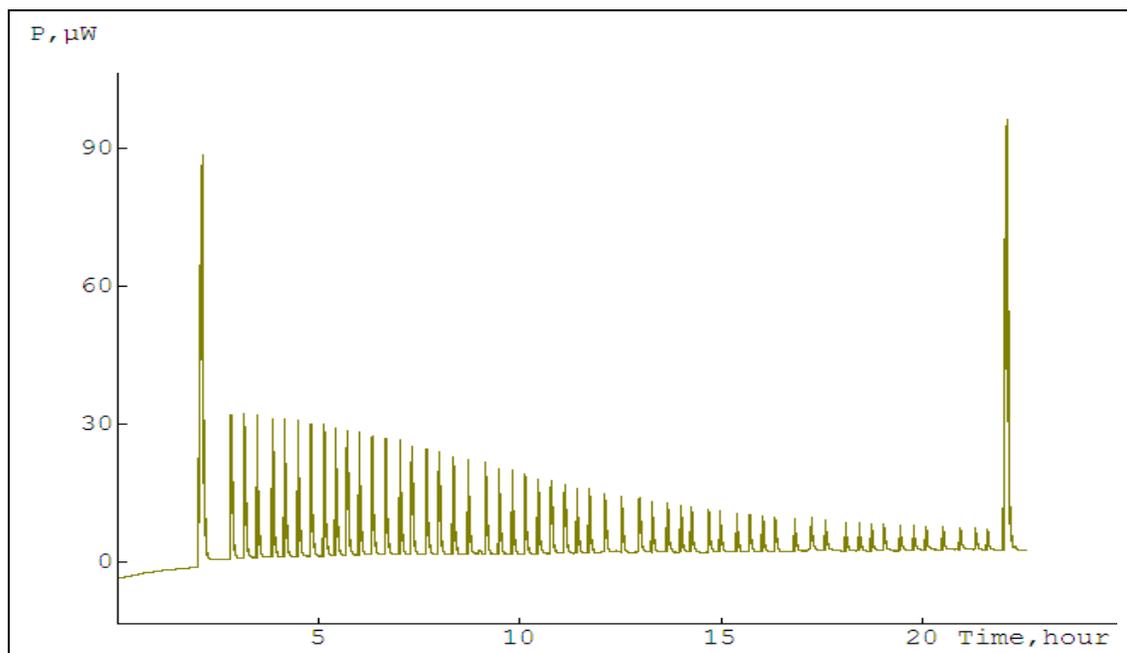


Fig. 5.1. Potenciograma de la titulación isotérmica del sistema Bromfeniramina (+) 2.48mM con α -CD 14.98mM a 298.15K

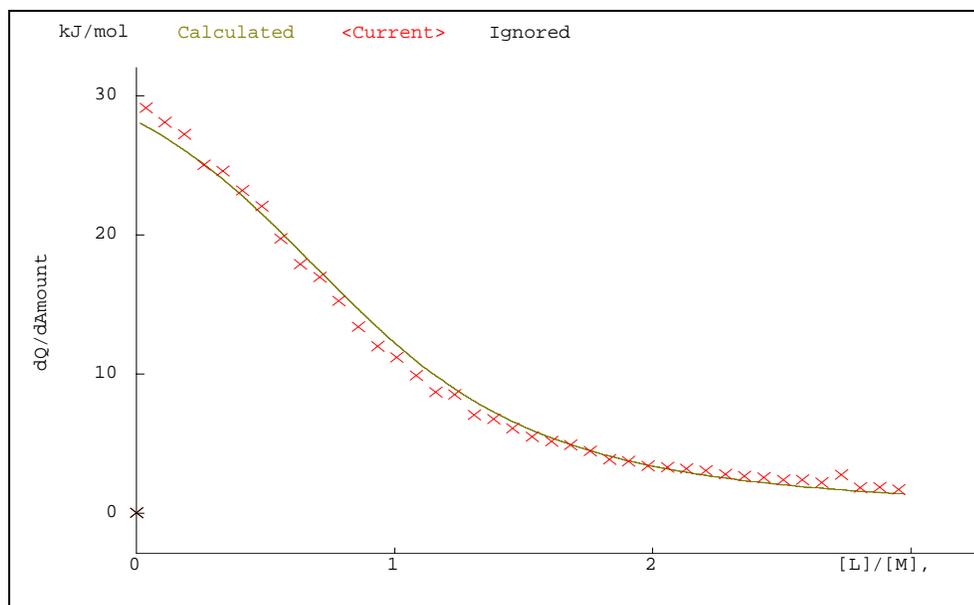


Fig. 5.2 Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.48mM con α -CD 14.98mM.

Puesto que la señal del calorímetro se debe a la diferencia entre el proceso que se realiza en la celda de muestra y la celda de referencia, el área de los picos representa el calor debido justamente a la formación del complejo. La primera y la última señal corresponden a calibraciones exotérmicas del equipo. Se observa además que las señales de las titulaciones corresponden a procesos exotérmicos, es decir, ΔH° de formación del complejo Bromfeniramina (+)- α -CD es negativo. Los tres modelos (TAM, SSIS y SB) fueron ajustados a los datos experimentales. Las tablas 5.1a, 5.1b, 5.1c y 5.1d muestran los parámetros termodinámicos obtenidos con cada uno de ellos. El experimento se realizó a tres diferentes concentraciones iniciales de ciclodextrina.

Tabla 5.1a Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1

$[\alpha\text{-CD}]/$ (mM)	$[\text{Brom}(+)]/$ (mM)	$\Delta H^\circ_{1:1} /$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3 /$ (M ⁻¹)	$\Delta G^\circ_{1:1} /$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:1} /$ (kJ mol ⁻¹)
14.98	2.48	-34.16±0.59	1.89±0.14	-18.71±0.18	-15.45±0.41
20.09	2.30	-34.20±0.36	1.17±0.04	-17.52±0.09	-16.68±0.27
24.90	2.16	-32.24±0.51	1.29±0.07	-17.77±0.13	-14.47±0.37

El ajuste del modelo TAM 1:1 hecho individualmente para cada uno de los experimentos a diferentes concentraciones arroja un valor de $K_{1:1}$ diferente en cada caso, lo cual induce a pensar en la posibilidad de que existan otras estequiometrías. Para probar esta hipótesis se hizo el ajuste del modelo SSIS a los resultados de los tres experimentos simultáneamente, obteniéndose una $n = 0.98$ que indica la posible presencia de la estequiometría CD-F₂ (tabla 5.1b).

Tabla 5.1b Parámetros termodinámicos Modelo SSIS

n	$\Delta H^\circ /$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{eq} * 10^3 /$ (M ⁻¹)	$\Delta G^\circ /$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^\circ /$ (kJ mol ⁻¹)
0.98	-32.57	1.83	-18.62	-13.95

Los modelos TAM y SB (1:1 y 2:1) para ambos casos divergieron, por lo cual fueron descartados, esto significa que el complejo CD₂-F no se forma. Posteriormente se ajustaron los modelos TAM (1:1 y 1:2), cuyos resultados se muestran en la tabla 5.1c. Con este modelo se obtiene un $\Delta H^{\circ}_{1:1}$ negativo y muy parecido, lo cual es de esperarse porque se refieren a la misma reacción, pero el $\Delta H^{\circ}_{1:2}$ (correspondiente a la formación del complejo CD-F₂) obtenido es totalmente diferente para cada modelo, esto es comprensible debido a que la segunda etapa de la reacción es definida de manera diferente en cada uno de ellos (Cap.3, pág. 22 y 26).

Tabla 5.1c Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1 y 1: 2

$[\alpha\text{-CD}]$ (mM)	$[\text{Brom}(+)]$ (mM)	$\Delta H^{\circ}_{1:1}$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3$ (M ⁻¹)	$\Delta G^{\circ}_{1:1}$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{1:1}$ (kJ mol ⁻¹)
14.98	2.48	-35.16±0.38	2.18±0.01	-19.05±0.01	-16.10±0.37
20.09	2.30	-35.01±0.24	1.65±0.05	-18.36±0.07	-16.65±0.16
24.90	2.16	-33.75±0.38	1.46±0.08	-18.07±0.13	-15.67±0.24

$[\alpha\text{-CD}]$ (mM)	$[\text{Brom}(+)]$ (mM)	$\Delta H^{\circ}_{1:2}$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:2} * 10^5$ (M ⁻²)	$\Delta G^{\circ}_{1:2}$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{1:2}$ (kJ mol ⁻¹)
14.98	2.48	-28.28±0.91	7.49±1.64	-33.53±0.55	5.24±0.36
20.09	2.30	-15.61±0.55	4.82±0.73	-32.44±0.38	16.82±0.17
24.90	2.16	-22.07±1.06	4.87±1.18	-32.46±0.61	10.38±0.45

La Fig. 5.3 muestra los parámetros termodinámicos obtenidos del modelo TAM (1:1 y 1:2). Se observa que mientras la formación del complejo 1:1 está dirigida por la entalpía, la del complejo 1:2 contribuye tanto la entalpía como la entropía.

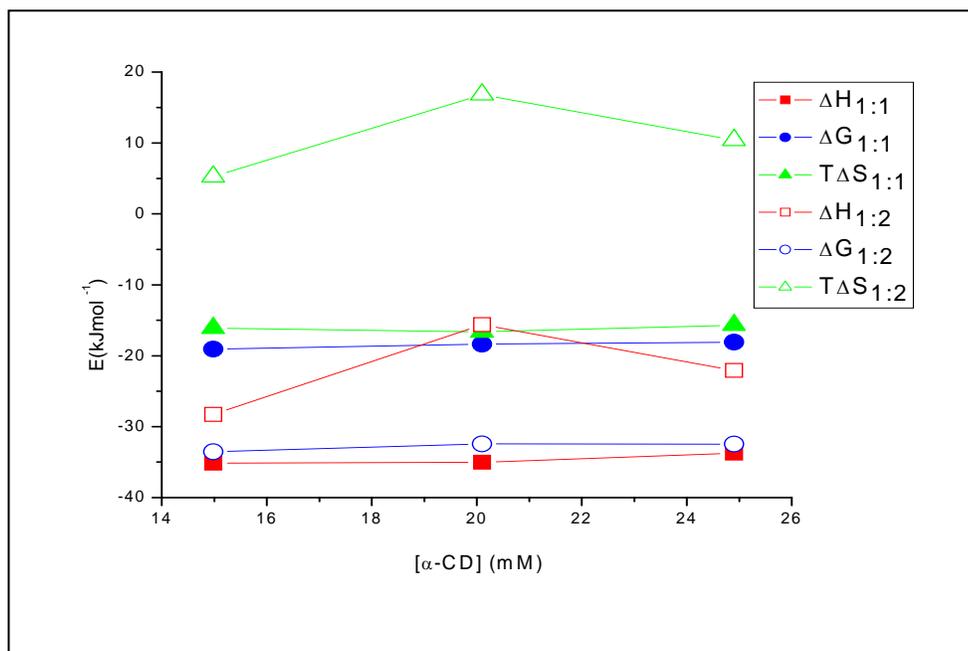


Fig. 5.3. Variación de ΔH° , ΔG° y $T\Delta S^\circ$ del sistema Bromfeniramina (+) con α -CD a 298.15K

Es de notar que para la formación del complejo 1:2, ΔH° y $T\Delta S^\circ$ varían al cambiar la concentración inicial de la CD, la cual podría interpretarse en que la formación del complejo 1:2 no sigue la ruta propuesta por el modelo TAM.



El modelo SB fue ajustado simultáneamente a los resultados de los 3 experimentos, arrojando los resultados que se presentan en la tabla 5.1d.

Tabla 5.1d Parámetros termodinámicos Modelo SB

Modelo	$\Delta H^\circ_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} \cdot 10^3 /$ (M ⁻¹)	$\Delta G^\circ_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
CD-F	-35.98	1.27	-17.72	-18.26

Modelo	$\Delta H^\circ_{1:2}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:2}/$ (M ⁻²)	$\Delta G^\circ_{1:2}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:2}/$ (kJ mol ⁻¹)
CD-F ₂	22.23	33	-8.66	30.90

Las figuras 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 y 5.8 con los diferentes modelos probados presentan con líneas continuas los valores teóricos usando los parámetros termodinámicos obtenidos de los ajustes y con símbolos los datos experimentales. Es de notar que con todos los modelos, el mejor ajuste se obtiene al considerar la formación del complejo 1:1 y 1:2.

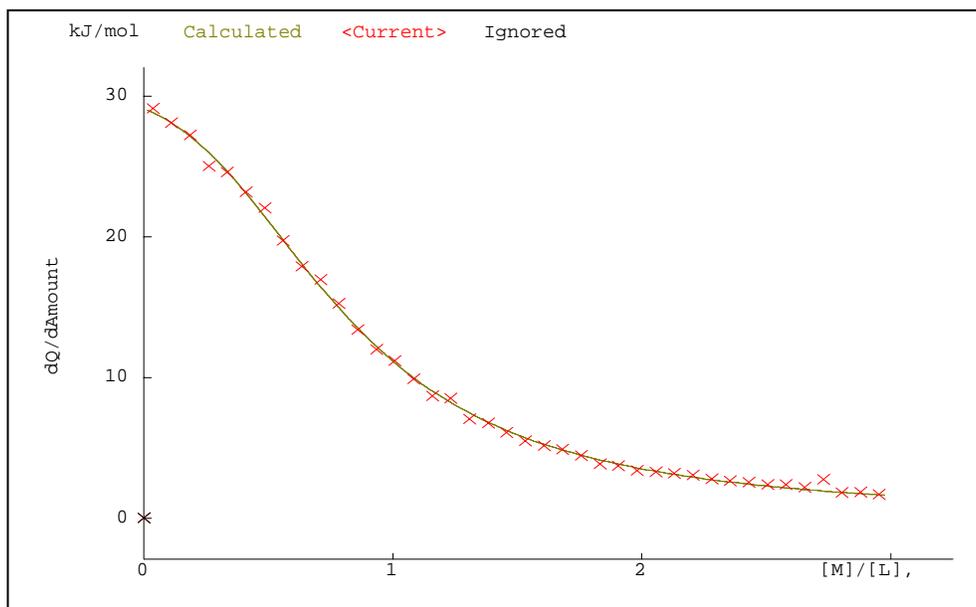


Fig. 5.4. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.48mM con α -CD 14.98mM

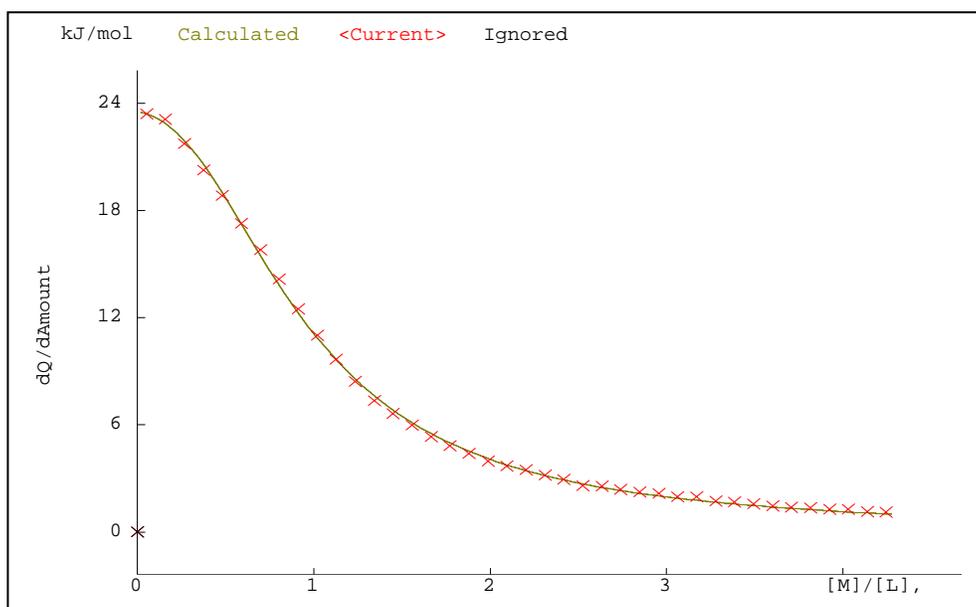


Fig. 5.5. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.30mM con α -CD 20.09mM

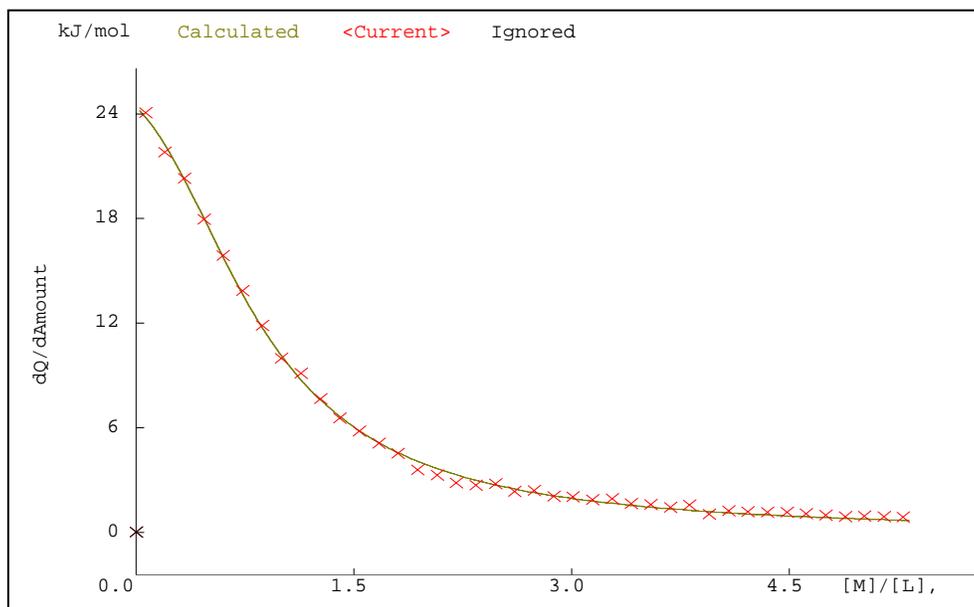


Fig. 5.6. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.16mM con α -CD 24.90mM

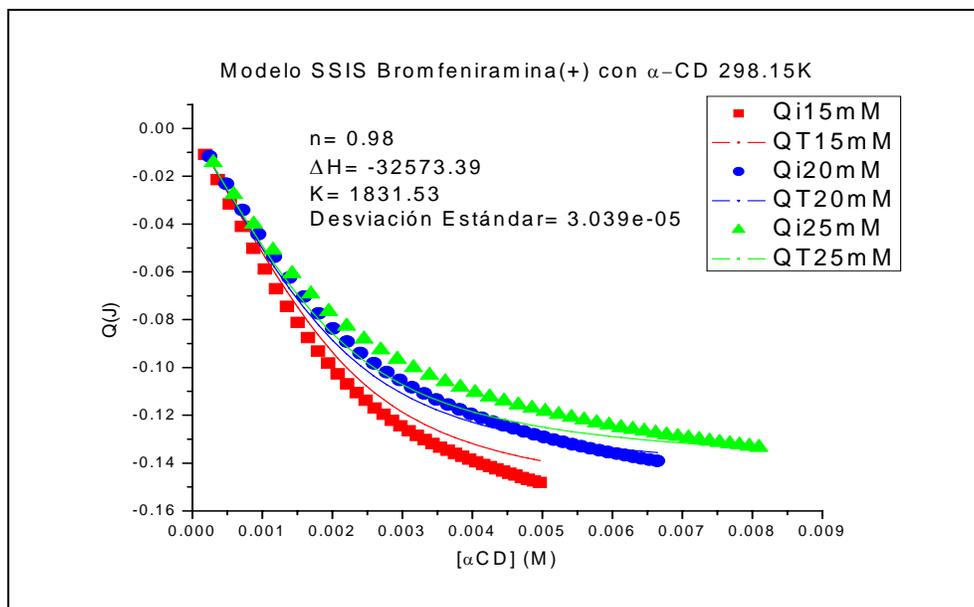


Fig. 5.7 Ajuste modelo SSIS del sistema Bromfeniramina (+) con α CD a 298.15K

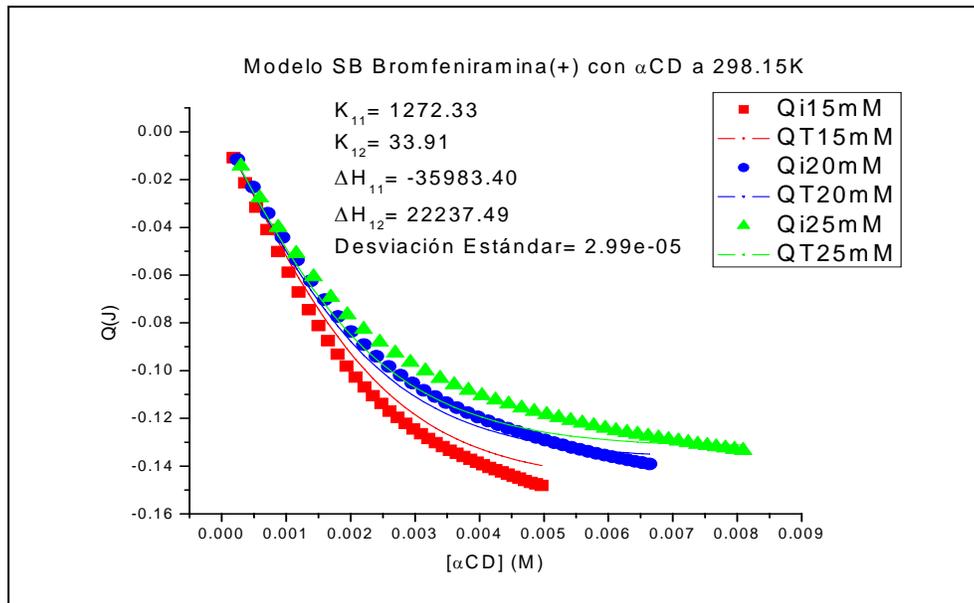


Fig. 5.8 Ajuste modelo SB del sistema Bromfeniramina (+)- α CD a 298.15K

5.2 Bromfeniramina (\pm) con α -CD a 298.15K

Para el sistema Bromfeniramina (\pm) con α -CD a 298.15K la Fig. 5.9 representa la energía asociada a la formación del complejo.

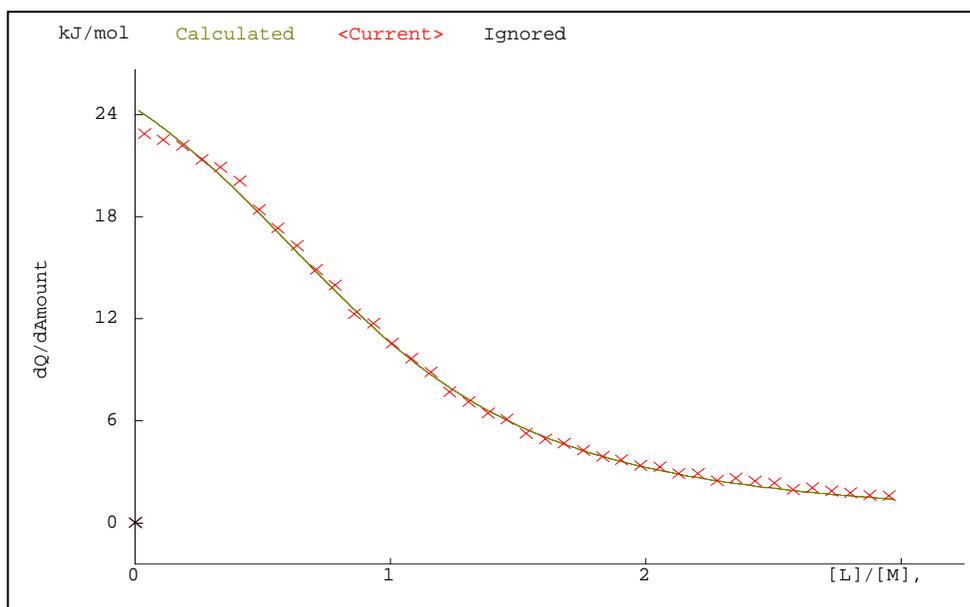


Fig. 5.9 Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.50mM con α -CD 14.67mM

La formación del complejo Bromfeniramina (\pm)- α CD es un proceso exotérmico, es decir ΔH_f° es negativo. Los tres modelos (TAM, SSIS y SB) fueron ajustados a esta serie de datos experimentales. Las tablas 5.2a, 5.2b, 5.2c y 5.2d muestran los parámetros termodinámicos obtenidos con cada uno de ellos. El experimento se realizó a tres diferentes concentraciones iniciales de ciclodextrina.

Tabla 5.2a Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1

$[\alpha\text{-CD}]/$ (mM)	$[\text{Brom}(\pm)]/$ (mM)	$\Delta H_{1:1}^\circ/$ (kJ mol $^{-1}$)	$K_{1:1} * 10^3/$ (M $^{-1}$)	$\Delta G_{1:1}^\circ/$ (kJ mol $^{-1}$)	$T\Delta S_{1:1}^\circ/$ (kJ mol $^{-1}$)
14.67	2.50	-30.83 \pm 0.32	1.51 \pm 0.06	-18.15 \pm 0.10	-12.68 \pm 0.22
19.75	2.31	-29.48 \pm 0.34	1.31 \pm 0.05	-17.80 \pm 0.10	-11.67 \pm 0.24
24.90	2.13	-33.04 \pm 0.58	0.99 \pm 0.05	-17.09 \pm 0.13	-15.94 \pm 0.44

El ajuste del modelo TAM 1:1 efectuado individualmente para cada uno de los experimentos a diferentes concentraciones arroja un valor de $K_{1:1}$ diferente en cada caso, lo mismo ocurre con ΔH° que es afectada apreciablemente por la concentración de ciclodextrina, lo cual induce a pensar en la posibilidad de que existan otras estequiometrías. Para probar esta hipótesis se hizo el ajuste del modelo SSIS tomando los 3 experimentos simultáneamente y se obtuvo una $n = 0.67$ que indica la posible presencia de la estequiometría CD-F₂ (tabla 5.2b).

Tabla 5.2b Parámetros termodinámicos Modelo SSIS

n	$\Delta H^\circ /$ (kJ mol⁻¹)	$K_{eq} /$ (M⁻¹)	$\Delta G^\circ /$ (kJ mol⁻¹)	$T\Delta S^\circ /$ (kJ mol⁻¹)
0.67	-52.18	591	-15.82	-36.36

Los modelos TAM y SB (1:1 y 2:1) divergieron, por lo cual fueron descartados. Se ajustaron los modelos TAM y SB (1:1 y 1:2), cuyos resultados se muestran en la tabla 5.2c y 5.2d respectivamente.

La Fig. 5.10 muestra los parámetros termodinámicos obtenidos del modelo TAM (1:1 y 1:2) con dependencia de la concentración de CD. Se observa que la formación del complejo 1:1 está dirigida por la entalpía, la del complejo 1:2 contribuye tanto la entalpía como la entropía.

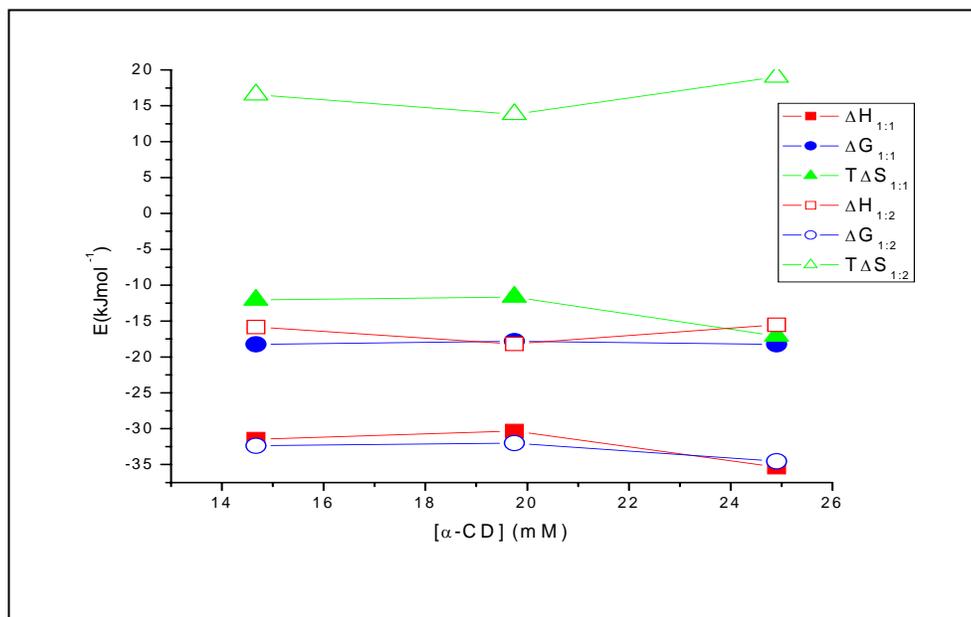


Fig. 5.10. Variación de ΔH° , ΔG° y $T\Delta S^\circ$ del sistema Bromfeniramina (\pm) con α CD a 298.15K

Tabla 5.2c Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1 y 1: 2

$[\alpha\text{-CD}]/$ (mM)	$[\text{Brom}(\pm)]/$ (mM)	$\Delta H^\circ_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3/$ (M ⁻¹)	$\Delta G^\circ_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
14.67	2.50	-31.48±0.19	2.01±0.05	-18.26±0.12	-12.06±0.18
19.75	2.31	-30.33±0.31	1.58±0.08	-17.80±0.10	-11.67±0.24
24.90	2.13	-35.35±0.58	1.58±0.05	-18.25±0.09	-17.10±0.25

$[\alpha\text{-CD}] /$ (mM)	$[\text{Brom}(\pm)]/$ (mM)	$\Delta H^\circ_{1:2}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:2} * 10^5/$ (M ⁻²)	$\Delta G^\circ_{1:2}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:2}/$ (kJ mol ⁻¹)
14.67	2.50	-15.84±0.52	4.70±0.74	-32.37±0.39	16.53±0.12
19.75	2.31	-18.19±0.81	4.05±1.03	-32.01±0.64	13.82±0.08
24.90	2.13	-15.52±0.33	11.34±1.39	-34.56±0.30	19.03±0.02

En la formación del complejo 1:2 ΔH° y $T\Delta S^\circ$ varían al cambiar la concentración inicial de la CD, la cual podría interpretarse diciendo que la formación del complejo 1:2 no sigue la ruta propuesta por el modelo TAM.



El modelo SB fue ajustado simultáneamente a los resultados de los 3 experimentos, arrojando los resultados que se presentan en la tabla 5.2d.

Tabla 5.2d Parámetros termodinámicos Modelo SB

Modelo	$\Delta H^\circ_{1:1}/$ (kJ mol⁻¹)	$K_{1:1}/$ (M⁻¹)	$\Delta G^\circ_{1:1}/$ (kJ mol⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:1}/$ (kJ mol⁻¹)
CD-F	-26.049	1392	-17.94	-8.10

Modelo	$\Delta H^\circ_{1:2}/$ (kJ mol⁻¹)	$K_{1:2}/$ (M⁻²)	$\Delta G^\circ_{1:2}/$ (kJ mol⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{1:2}/$ (kJ mol⁻¹)
CD-F ₂	-11.232	85	-11.012	-0.219

Las figuras 5.11, 5.12, 5.13, 5.14 y 5.15 presentan los resultados experimentales y los valores teóricos usando los parámetros termodinámicos obtenidos de los ajustes con símbolos y líneas continuas respectivamente.

Nuevamente los resultados obtenidos mediante los modelos TAM, SSIS y SB concuerdan en que los complejos formados tienen la estequiometría 1:1 y 1:2.

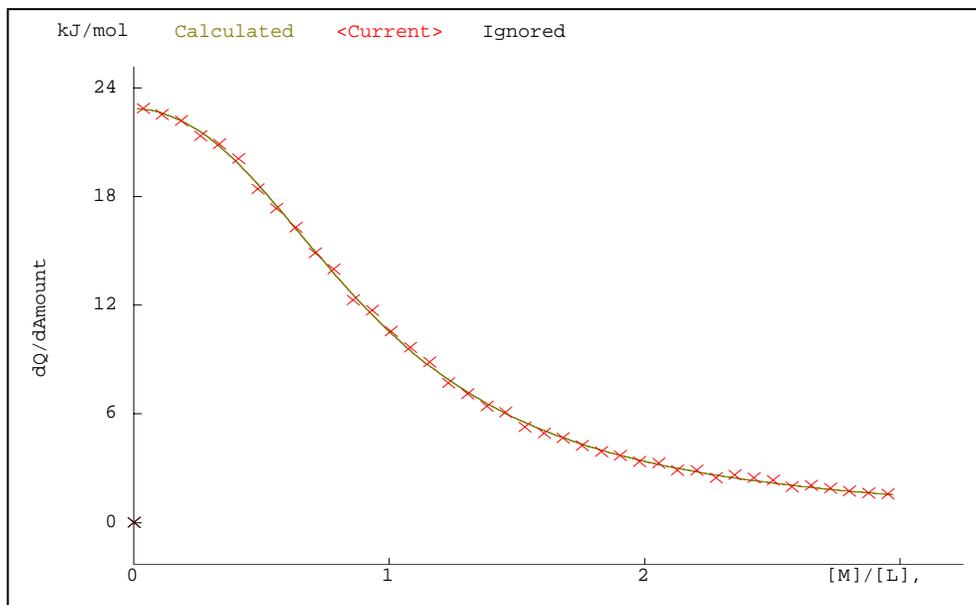


Fig. 5.11. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.50mM con α -CD 14.67mM

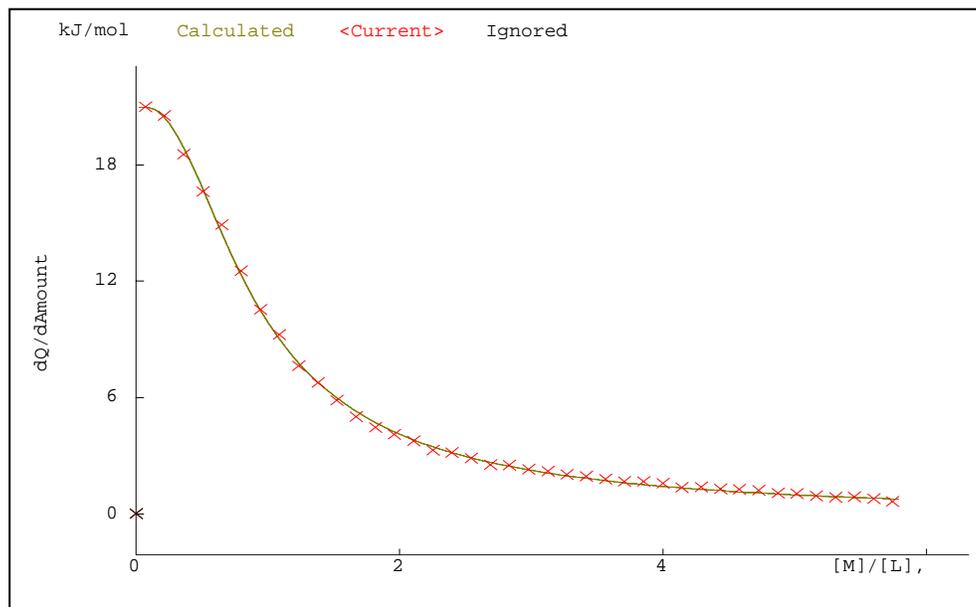


Fig. 5.12. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.31mM con α -CD 19.75mM

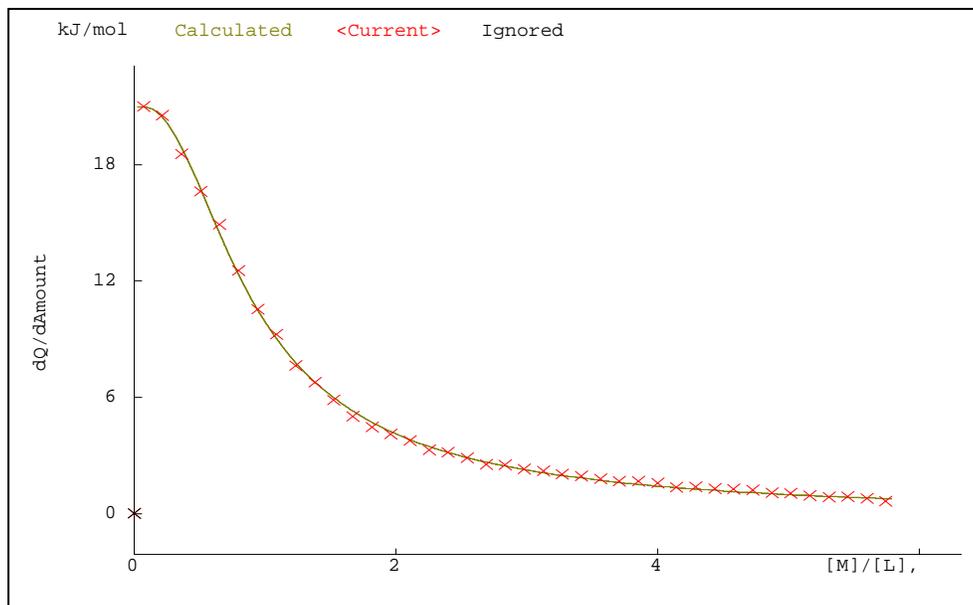


Fig. 5.13. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.13mM con α -CD 24.90mM

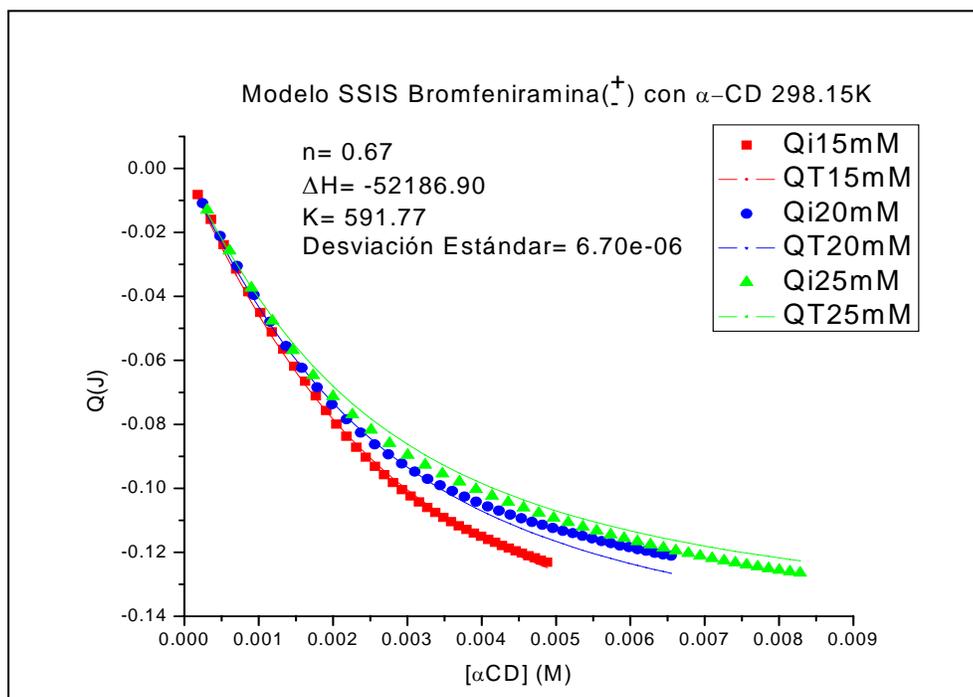


Fig. 5.14 Ajuste modelo SSIS del sistema Bromfeniramina (\pm) con α CD a 298.15K

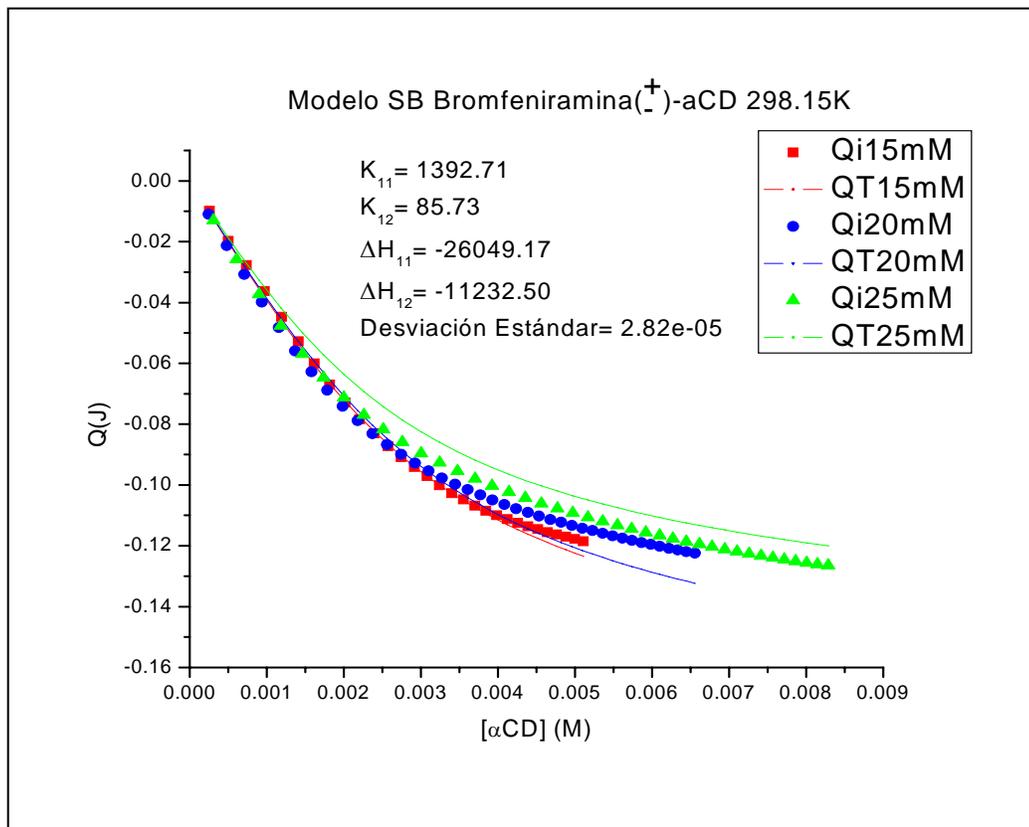


Fig. 5.15 Ajuste modelo SB del sistema Bromfeniramina (±) con α CD a 298.15K

Los parámetros obtenidos mediante el ajuste a los resultados experimentales para la mezcla racémica Bromfeniramina (±) a diferentes concentraciones de α -CD varían más con la concentración que los obtenidos para el enantiómero Bromfeniramina (+), lo cual es un indicio de que el proceso de formación del complejo CD-F es adecuadamente descrito por el modelo TAM. La comparación de los resultados Bromfeniramina (+) y Bromfeniramina (±) indica claramente que se presenta el fenómeno de discriminación quiral que es detectado por calorimetría. En la Fig. 5.16 se puede distinguir claramente la diferencia en los parámetros termodinámicos ΔH° , ΔG° y $T\Delta S^\circ$ que existe en la complejación de Bromfeniramina (+) y de Bromfeniramina (±) con α -CD. La presencia del enantiómero negativo de la Bromfeniramina provoca una diferencia en las energías que forman al complejo ciclodextrina-fármaco.

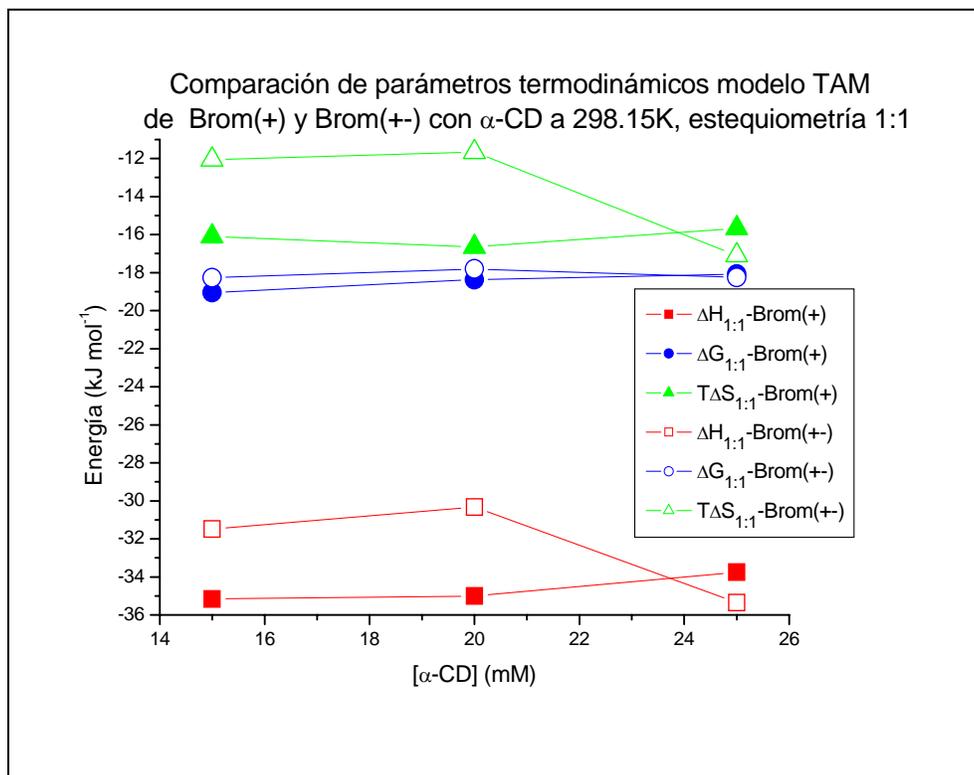


Fig. 5.16 Valores termodinámicos en la complejación de Bromfeniramina (+) y Bromfeniramina (±) con α -CD con la estequiometría 1:1 a 298.15K

5.3 Bromfeniramina (+) con HP- α -CD a 298.15K

Para el sistema Brom (+) con HP- α -CD la Fig. 5.17 representa la energía asociada a la formación del complejo.

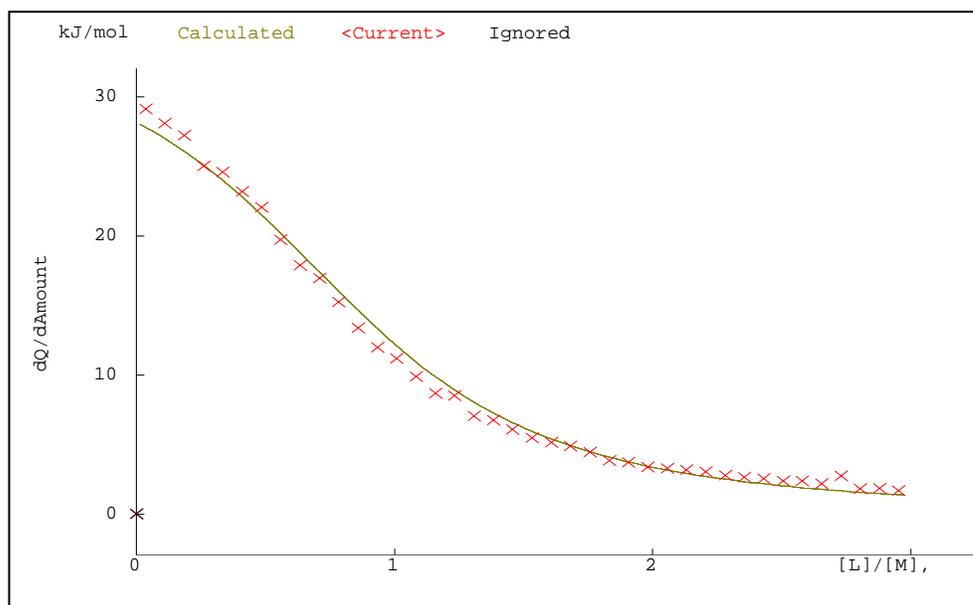


Fig. 5.17 Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.50mM con HP- α -CD 15.29mM

El ΔH_f° de formación del complejo Bromfeniramina (+) con HP- α CD es negativo, por lo que también se trata de un proceso exotérmico. En las tablas 5.3a, 5.3b, 5.3c y 5.3d muestra los parámetros termodinámicos obtenidos con cada uno de los modelos.

Tabla 5.3a Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1

[HP- α -CD]/ (mM)	[Brom(+)]/ (mM)	$\Delta H_{1:1}^\circ$ / (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} \cdot 10^3$ / (M ⁻¹)	$\Delta G_{1:1}^\circ$ / (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S_{1:1}^\circ$ / (kJ mol ⁻¹)
15.29	2.50	-36.91±1.26	0.52±45	-18.15±0.10	-12.68±0.22
20.02	2.30	-33.42±0.56	0.66±30	-17.80±0.10	-11.67±0.24
24.86	2.20	-33.59±0.56	0.79±38	-17.10±0.13	-15.94±0.44

El ajuste del modelo TAM 1:1 hecho individualmente para cada uno de los experimentos a diferentes concentraciones arroja un valor de $K_{1:1}$ diferente en cada caso, lo mismo ocurre con ΔH° que es afectada apreciablemente por la concentración de HP- α -CD, lo cual induce a pensar en la posibilidad de que existan otras estequiometrías. Se hizo el ajuste del modelo SSIS obteniéndose una $n= 1.42$ que indica la posible presencia de la estequiometría CD₂-F (tabla 5.3b).

Tabla 5.3b Parámetros termodinámicos Modelo SSIS

n	$\Delta H^\circ /$ (kJ mol⁻¹)	$K_{eq} * 10^3 /$ (M⁻¹)	$\Delta G^\circ /$ (kJ mol⁻¹)	$T\Delta S^\circ /$ (kJ mol⁻¹)
1.42	-19.71	1.61	-18.31	-1.39

Los modelos TAM y SB (1:1 y 1:2) divergieron, por lo cual fueron descartados, esto significa que el complejo CD-F₂ no se forma. Se ajustaron los modelos TAM y SB (1:1 y 2:1), cuyos resultados se muestran en la tabla 5.3c y 5.3d respectivamente.

Con el modelo TAM y SB se obtiene un $\Delta H^\circ_{1:1}$ negativo y muy semejantes, lo cual es de esperarse porque se refieren a la misma reacción, pero el $\Delta H^\circ_{2:1}$ (correspondiente a la formación del complejo CD₂-F) obtenido es totalmente diferente para cada modelo, esto es comprensible debido a que la segunda etapa de la reacción es definida de manera diferente en cada uno de ellos (Cap.3, pág. 22 y 26).

Tabla 5.3c Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1 y 2:1

[HP- α -CD]/ (mM)	[Brom(+)]/ (mM)	$\Delta H^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3/$ (M ⁻¹)	$\Delta G^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
15.29	2.50	-21.56±0.46	2.84±0.29	-19.71±0.25	-1.84±0.20
20.02	2.30	-22.54±0.55	2.20±0.22	-19.08±0.25	-3.46±0.30
24.86	2.20	-22.91±0.52	2.80±0.30	-19.68±0.26	-3.23±0.25

[HP- α -CD]/ (mM)	[Brom(+)]/ (mM)	$\Delta H^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{2:1} * 10^5/$ (M ⁻²)	$\Delta G^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
15.29	2.50	-32.15±1.11	9.24±1.95	-34.05±0.53	1.89±0.57
20.02	2.30	-35.72±1.39	3.17±0.70	-31.40±0.55	-4.32±0.83
24.86	2.20	-43.84±3.22	2.32±0.70	-30.63±0.77	-13.21±2.45

El modelo SB fue ajustado simultáneamente a los resultados de los 3 experimentos, arrojando los resultados que se presentan en la tabla 5.3d.

Tabla 5.3d Parámetros termodinámicos Modelo SB

Modelo 1:1	$\Delta H^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3/$ (M ⁻¹)	$\Delta G^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
CD-F	-30.07	2.91	-19.77	10.30

Modelo 2:1	$\Delta H^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{2:1}/$ (M ⁻²)	$\Delta G^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
CD ₂ -F	24.31	981	-17.08	41.39

La Fig. 5.18 muestra los parámetros termodinámicos obtenidos del modelo TAM (1:1 y 2:1). Se observa que la formación del complejo 1:1 como la del 2:1 están dirigidas por la entalpía.

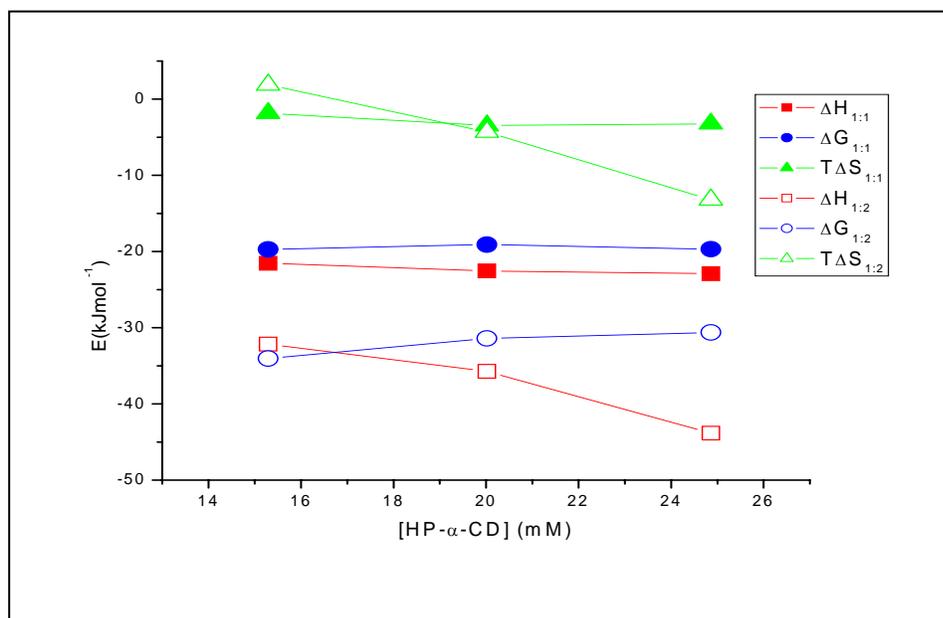
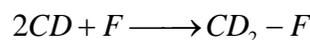


Fig. 5.18. Variación de ΔH° , ΔG° y $T\Delta S^\circ$ del sistema Bromfeniramina (+)- HP- α CD a 298.15K

Es de notar que para la formación del complejo 2:1, ΔH° y $T\Delta S^\circ$ varían al cambiar la concentración inicial de la CD, la cual podría interpretarse diciendo que la formación del complejo 2:1 no sigue la ruta propuesta por el modelo TAM.



Las figuras 5.19, 5.20, 5.21, 5.22 y 5.23 presentan los resultados experimentales y los valores teóricos usando los parámetros termodinámicos obtenidos de los ajustes, con símbolos y líneas continuas respectivamente.

Nuevamente los resultados obtenidos mediante los modelos TAM, SSIS y SB concuerdan en que los complejos formados tienen la estequiometría 1:1 y 2:1.

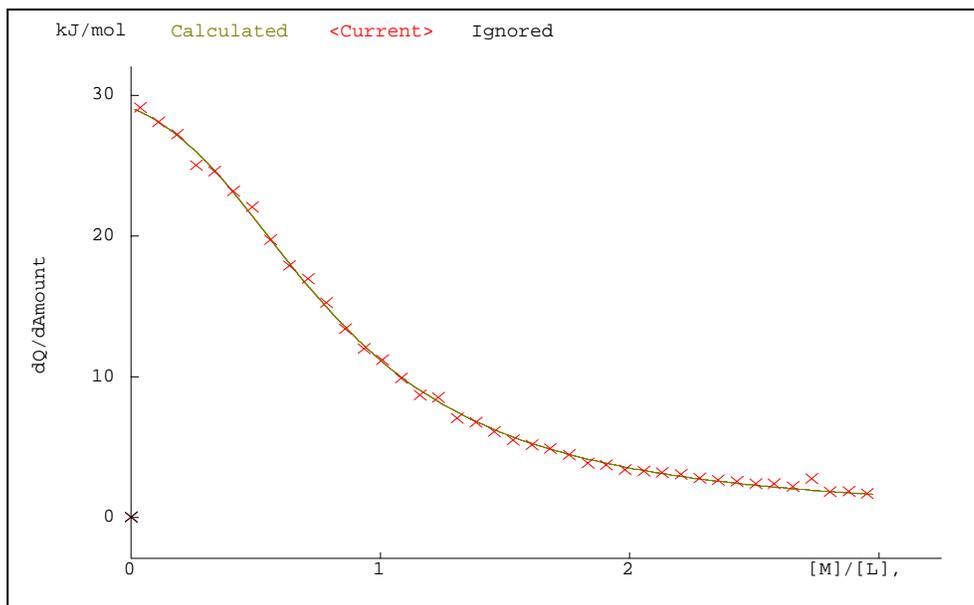


Fig. 5.19 Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.50mM con HP- α -CD 15.29mM

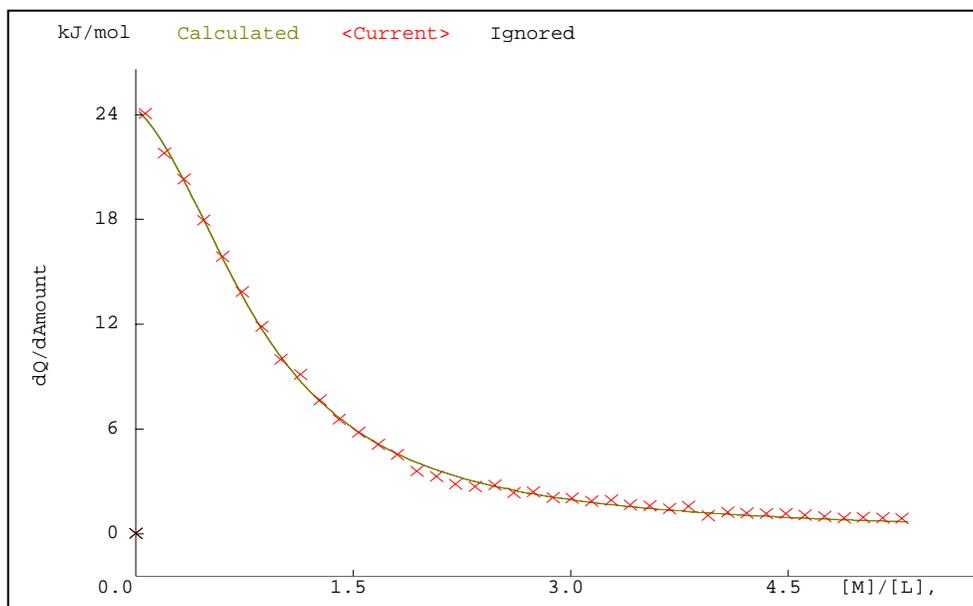


Fig. 5.20 Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.30mM con HP- α -CD 20.02mM

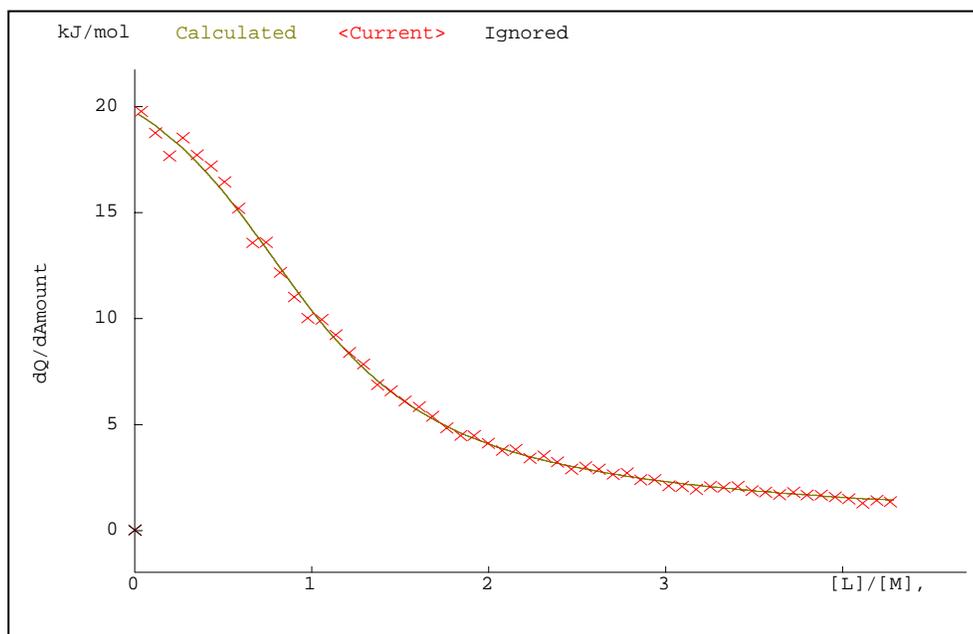


Fig. 5.21 Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (+) 2.20mM con HP- α -CD 24.86mM

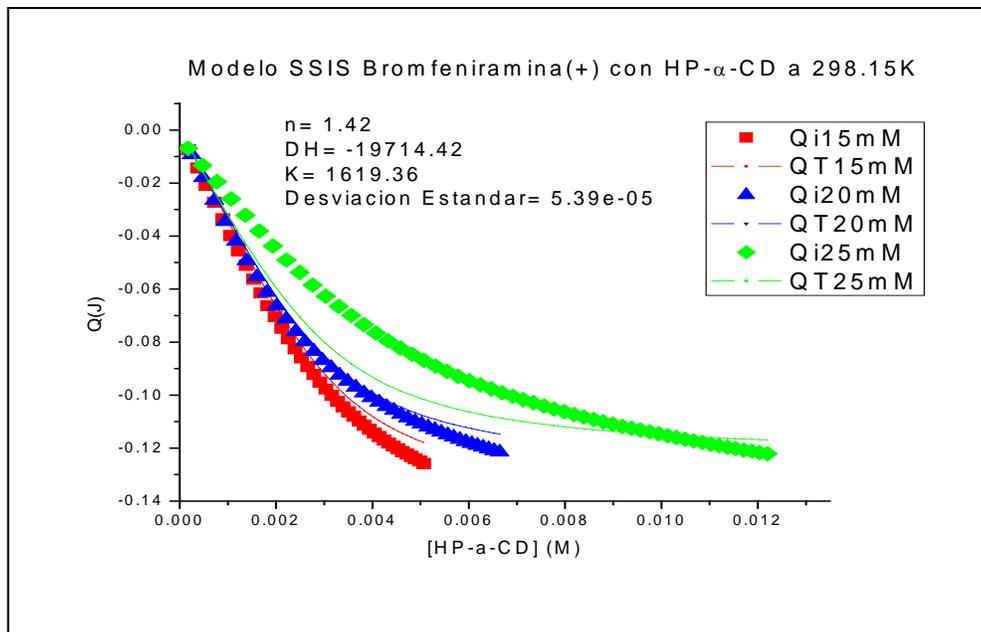


Fig. 5.22 Ajuste modelo SSIS del sistema Bromfeniramina (+) con HP- α -CD a 298.15K

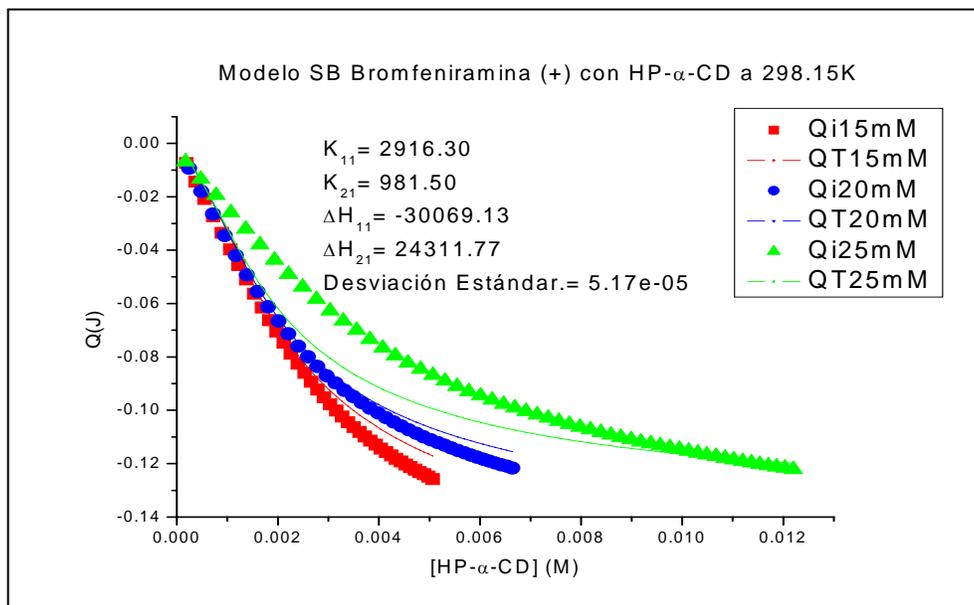


Fig. 5.23 Ajuste modelo SB del sistema Bromfeniramina (+) con HP- α -CD a 298.15K

5.4 Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD a 298.15K

Para el sistema Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD la Fig. 5.24 representa la energía asociada a la formación del complejo.

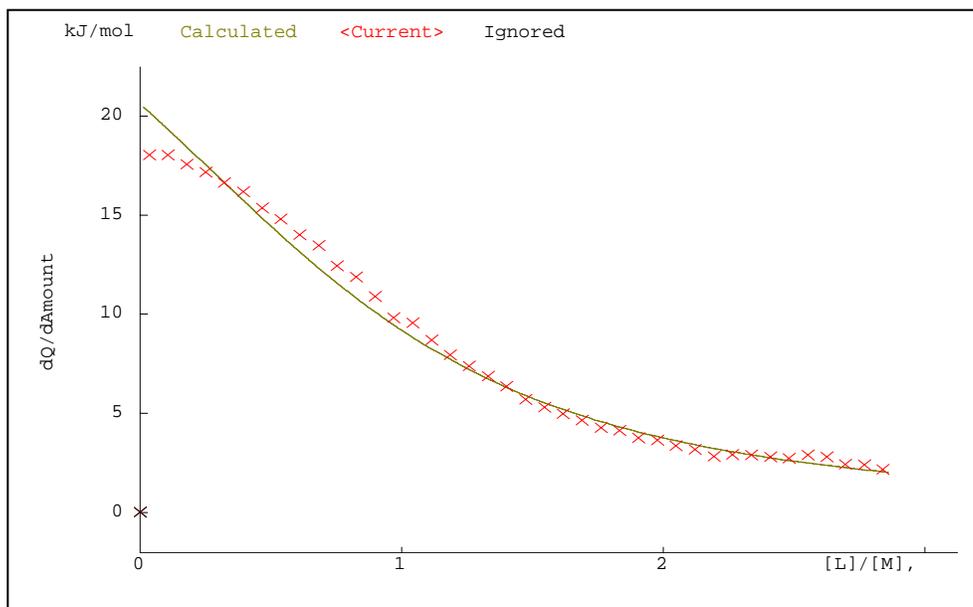


Fig. 5.24. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.52mM con HP- α -CD 14.52mM

El ΔH_f° del complejo Bromfeniramina (\pm) con HP- α CD es negativo. En las tablas 5.4a, 5.4b, 5.4c y 5.4d muestra los parámetros termodinámicos obtenidos con cada uno de los modelos. De igual forma, los experimentos se realizaron a tres diferentes concentraciones de ciclodextrina.

Tabla 5.4a Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1

[HP- α -CD]/ (mM)	[Brom(\pm)]/ (mM)	$\Delta H_{1:1}^\circ$ / (kJ mol $^{-1}$)	$K_{1:1} \cdot 10^3$ / (M $^{-1}$)	$\Delta G_{1:1}^\circ$ / (kJ mol $^{-1}$)	$T\Delta S_{1:1}^\circ$ / (kJ mol $^{-1}$)
14.52	2.52	-31.46 \pm 1.02	0.75 \pm 0.07	-16.41 \pm 0.20	-15.04 \pm 0.78
19.9	2.34	-43.17 \pm 0.68	0.47 \pm 0.01	-15.18 \pm 0.09	-27.90 \pm 0.58
25.37	2.15	-38.60 \pm 0.49	0.62 \pm 0.02	-15.95 \pm 0.08	-22.65 \pm 0.41

El ajuste del modelo TAM 1:1 para cada uno de los experimentos a diferentes concentraciones arroja un valor de $K_{1:1}$ diferente en cada caso, lo mismo ocurre con el ΔH° que es afectada apreciablemente por la concentración de HP- α -CD, lo cual induce a pensar en la posibilidad de que existan otras estequiometrías. Para probar esta hipótesis se hizo el ajuste del modelo SSIS obteniéndose una $n = 1.86$ que indica la posible presencia de la estequiometría CD₂-F (tabla 5.4b).

Tabla 5.4b Parámetros termodinámicos Modelo SSIS

n	$\Delta H^\circ /$ (kJ mol⁻¹)	$K_{eq} * 10^3 /$ (M⁻¹)	$\Delta G^\circ /$ (kJ mol⁻¹)	$T\Delta S^\circ /$ (kJ mol⁻¹)
1.86	-21.12	0.31	-14.28	-6.84

Los modelos TAM y SB (1:1 y 1:2) divergieron, por lo cual fueron descartados. Se ajustaron los modelos TAM y SB (1:1 y 2:1), cuyos resultados se muestran en la tabla 5.4c y 5.4d respectivamente.

Con el modelo TAM se obtiene un $\Delta H^\circ_{1:1}$ negativo y parecido, lo cual es de esperarse porque se refieren a la misma reacción, pero el $\Delta H^\circ_{2:1}$ (correspondiente a la formación del complejo CD₂-F) obtenido es totalmente diferente para cada modelo, esto es comprensible debido a que la segunda etapa de la reacción es definida de manera diferente en cada uno de ellos (Cap.3, pág. 22 y 26).

La Fig. 5.25 muestra los parámetros termodinámicos obtenidos del modelo TAM (1:1 y 2:1). Se observa que la formación del complejo 1:1 como la del 2:1 están dirigidas por la entalpía.

Tabla 5.4c Parámetros Termodinámicos modelo TAM 1:1 y 2:1

[HP- α -CD]/ (mM)	[Brom(\pm)]/ (mM)	$\Delta H^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3/$ (M ⁻¹)	$\Delta G^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
14.56	2.52	-20.41 \pm 0.21	3.47 \pm 0.20	-20.21 \pm 0.14	-0.20 \pm 0.06
19.99	2.34	-25.74 \pm 0.36	1.91 \pm 0.10	-18.74 \pm 0.13	-7.00 \pm 0.22
25.37	2.15	-28.61 \pm 1.50	1.32 \pm 0.21	-17.82 \pm 0.40	-10.78 \pm 1.09

[HP- α -CD]/ (mM)	Brom(\pm)]/ (mM)	$\Delta H^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{2:1} * 10^5/$ (M ⁻²)	$\Delta G^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
14.56	2.52	-43.81 \pm 4.15	2.84 \pm 0.72	-31.13 \pm 0.64	-12.68 \pm 0.23
19.99	2.34	-69.74 \pm 6.49	0.94 \pm 0.19	-28.39 \pm 0.50	-41.35 \pm 5.99
25.37	2.15	-58.53 \pm 11.67	0.51 \pm 0.34	-26.89 \pm 1.99	-31.64 \pm 9.68

Tabla 5.4d Parámetros termodinámicos Modelo SB

Modelo 1:1	$\Delta H^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{1:1} * 10^3/$ (M ⁻¹)	$\Delta G^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{1:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
CD-F	-46.457	0.49	-15.38	-31.07

Modelo 2:1	$\Delta H^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$K_{2:1} * 10^3/$ (M ⁻²)	$\Delta G^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{2:1}/$ (kJ mol ⁻¹)
CD ₂ -F	50.67	0.80	-16.57	67.24

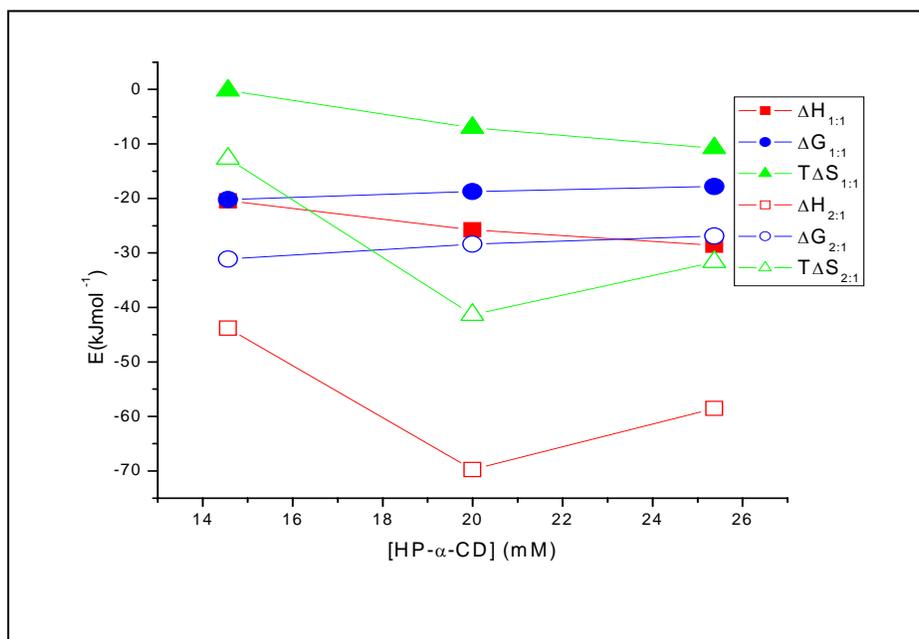


Fig. 5.25. Variación de ΔH° , ΔG° y $T\Delta S^\circ$ del sistema Bromfeniramina (\pm) con HP- α CD a 298.15K

Es de notar que para la formación del complejo 2:1, ΔH° y $T\Delta S^\circ$ varían al cambiar la concentración inicial de la CD, la cual podría interpretarse diciendo que la formación del complejo 2:1 no sigue la ruta propuesta por el modelo TAM.



Las figuras 5.26, 5.27, 5.28, 5.29 y 5.30 presentan los resultados experimentales y los valores teóricos usando los parámetros termodinámicos obtenidos de los ajustes con símbolos y líneas continuas respectivamente.

Nuevamente los resultados obtenidos mediante los modelos TAM, SSIS y SB concuerdan que los complejos formados tienen la estequiometría 1:1 y 2:1.

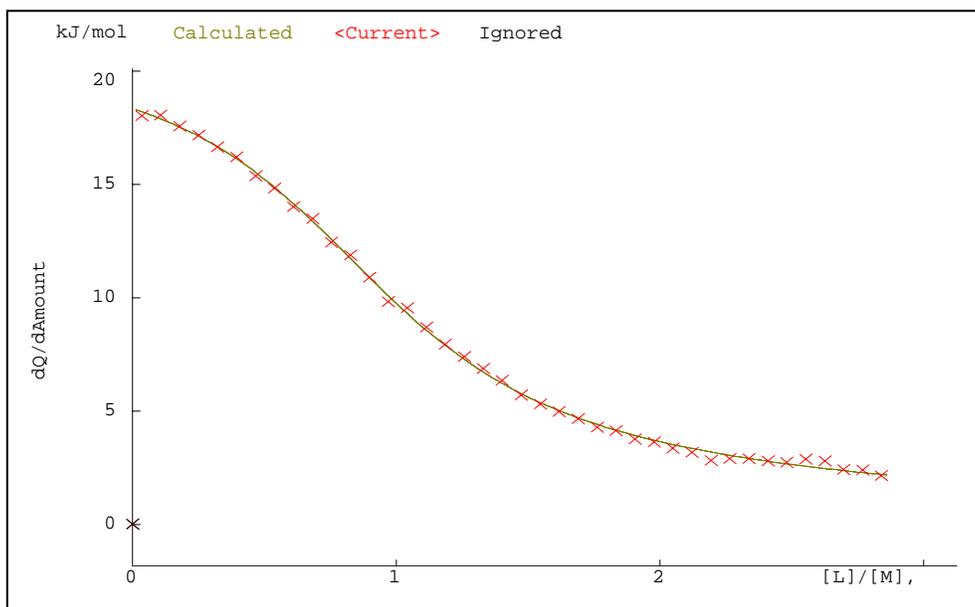


Fig. 5.26. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.52mM con HP- α -CD 14.52mM

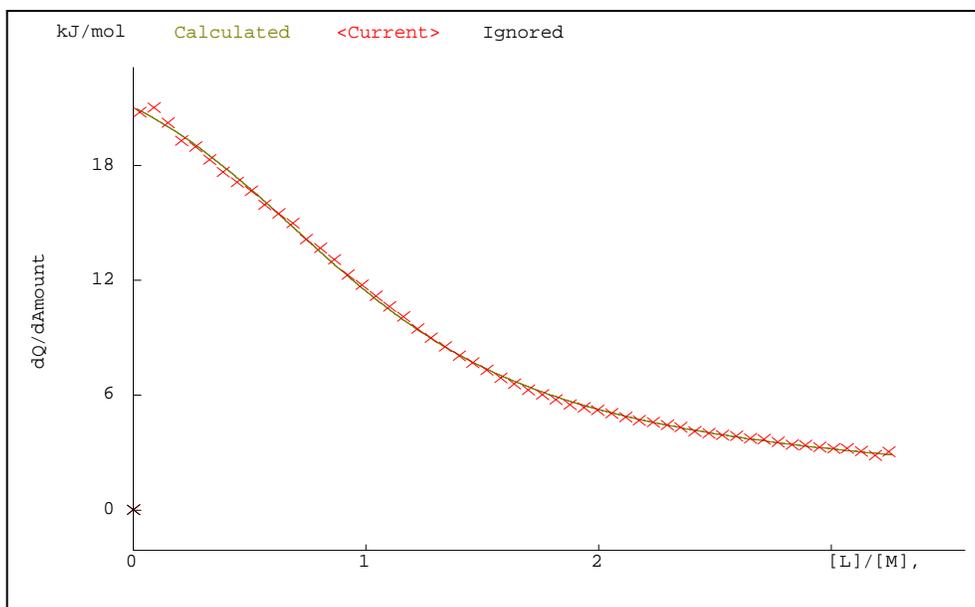


Fig. 5.27. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.34mM con HP- α -CD 19.9mM

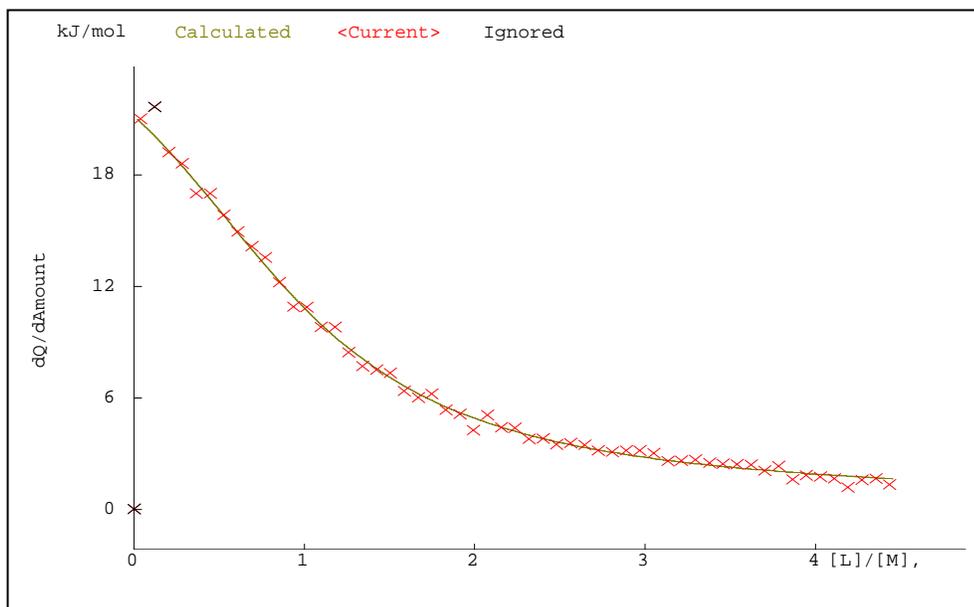


Fig. 5.28. Entalpograma de la titulación de Bromfeniramina (\pm) 2.15mM con HP- α -CD 25.37mM

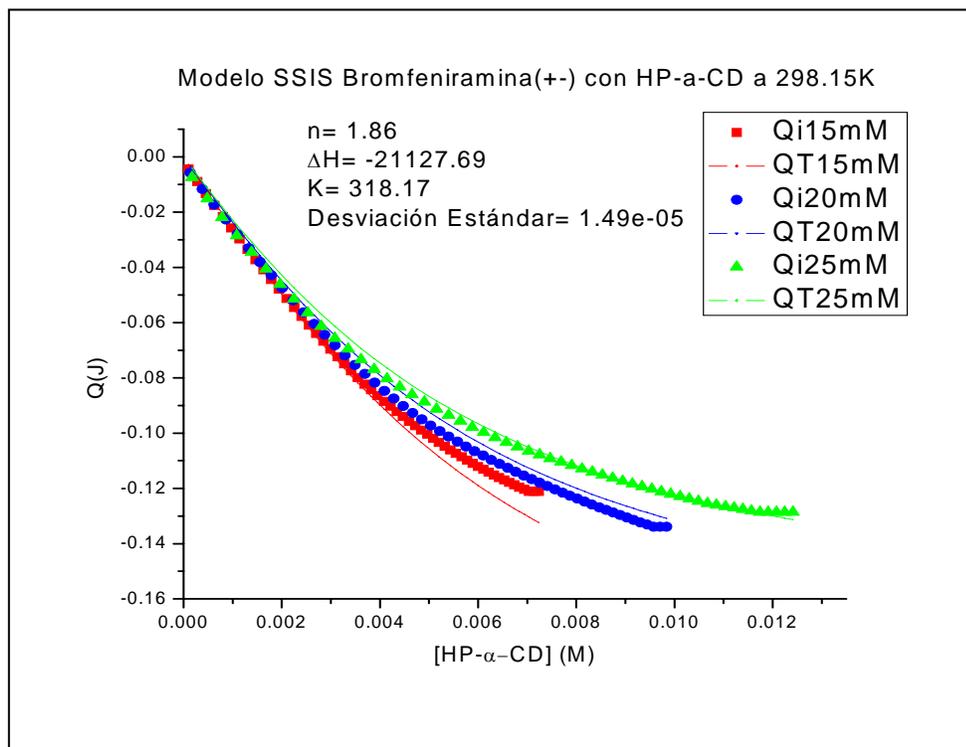


Fig. 5.29 Ajuste modelo SSIS del sistema Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD a 298.15K

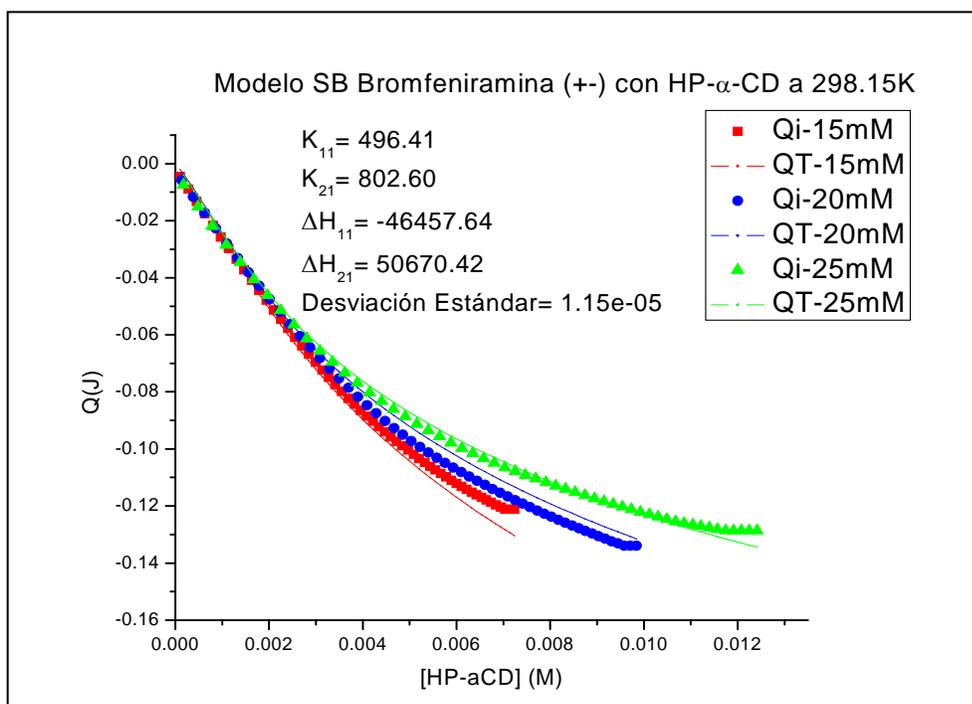


Fig. 5.30. Ajuste modelo SB del sistema Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD a 298.15K

Los parámetros obtenidos mediante el ajuste a los resultados experimentales para la mezcla racémica Bromfeniramina (\pm) a diferentes concentraciones de HP- α -CD varían más con la concentración que los obtenidos para el enantiómero Bromfeniramina (+), lo cual es un indicio de que el proceso de formación del complejo CD-F es adecuadamente descrito por el modelo TAM. La comparación de los resultados Brom (+) y Brom (\pm) indica claramente que se presenta el fenómeno de discriminación quiral que es detectado por calorimetría. En la Fig. 5.31 se puede distinguir claramente la diferencia de los parámetros termodinámicos ΔH° , ΔG° y $T\Delta S^\circ$ que existe en la complejación de Bromfeniramina (+) y de Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD. La presencia del enantiómero negativo de la Bromfeniramina provoca una diferencia en las energías que forman al complejo ciclodextrina-fármaco.

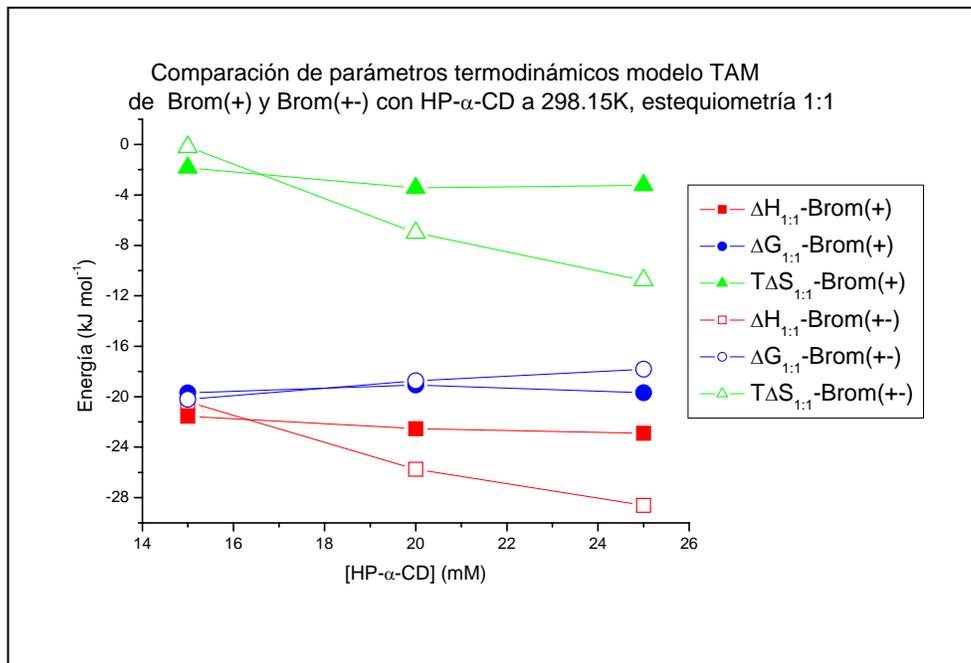


Fig. 5.31 Valores termodinámicos en la complejación de Bromfeniramina (+) y Bromfeniramina (\pm)

con HP- α -CD con la estequiometría 1:1 a 298.15K

Capítulo 6.

Conclusiones.

6.1 Conclusiones.

- En base a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, se logró determinar la estequiometría de los complejos de inclusión ciclodextrina-fármaco, caracterizándolos termodinámicamente al obtener el valor de ΔH° , ΔG° , $T\Delta S^\circ$ y K_{eq} .
- La CD más viable como una opción en la encapsulación molecular fue la α -CD, con ella se encapsuló preferentemente el enantiómero activo (Bromfeniramina (\pm)) en una relación 1:2 (CD- F_2), este resultado se corrobora con el valor de la entalpía (ΔH°) de formación y las constantes de equilibrio (K_{eq}) para las diferentes estequiometrías en disolución.
- La microcalorimetría de titulación isotérmica es una técnica que determina y diferencia la entalpía (ΔH°) de formación y la constante de equilibrio (K_{eq}) de las especies que se forman en disolución acuosa.

1) Para el sistema Bromfeniramina (+) con α -CD se encontró que la estequiometría que presenta en disolución es la 1:1 y 1:2; las reacciones que los modelos establecen para este sistema son:

TAM:

- $CD + F \rightarrow CD - F$
- $CD + 2F \rightarrow CD - F_2$

SB:

- $CD + F \rightarrow CD - F$
- $CD - F + F \rightarrow CD - F_2$

SSIS:

- $0.98CD + F \rightarrow CD_{0.98} - F$

2) Para el sistema Bromfeniramina (\pm) con α -CD se encontró que la estequiometría que presenta en disolución es la 1:1 y 1:2; las reacciones que los modelos establecen para este sistema son:

TAM:

- $CD + F \rightarrow CD - F$
- $CD + 2F \rightarrow CD - F_2$

SB:

- $CD + F \rightarrow CD - F$
- $CD - F + F \rightarrow CD - F_2$

SSIS:

- $0.67CD + F \rightarrow CD_{0.67} - F$

En los sistema Bromfeniramina (+) y Bromfeniramina (\pm) con α -CD se presenta el fenómeno de discriminación quiral, se compleja preferentemente el enantiómero positivo, el activo, por lo cual la microencapsulación de este fármaco con α -CD es efectiva.

El modelo que mejor reproduce los resultados experimentales es el modelo TAM debido.

3) Para el sistema Bromfeniramina (+) con HP- α -CD se encontró que la estequiometría que presenta en disolución es la 1:1 y 2:1; las reacciones que los modelos establecen para este sistema son:

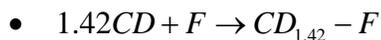
TAM:

- $CD + F \rightarrow CD - F$
- $2CD + F \rightarrow CD_2 - F$

SB:

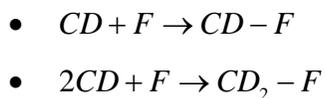
- $CD + F \rightarrow CD - F$
- $CD - F + F \rightarrow CD_2 - F$

SSIS:

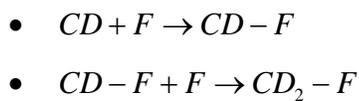


4) Para el sistema Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD se encontró que la estequiometría que presenta en disolución es la 1:1 y 1:2; las reacciones que los modelos establecen para este sistema son:

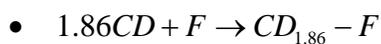
TAM:



SB:



SSIS:



En cuanto a los sistemas Bromfeniramina (+) y Bromfeniramina (\pm) con HP- α -CD, la microencapsulación no resulta efectiva puesto que el enantiómero activo no es favorecido. El modelo TAM es el que mejor reproduce los resultados experimentales.

6.2 Recomendaciones para trabajar a futuro.

- 1.- Realizar una nueva investigación con las mismas condiciones de experimentación en las que este trabajo fue elaborado, variando la temperatura, ciclodextrina(s) y/o fármaco(s).
- 2.- Evaluar la viabilidad en cuanto a costos, tiempo y aceptación del paciente, sobre los antihistamínicos microencapsulados en forma farmacéutica líquida.
- 3.- Hacer simulación molecular de los sistemas estudiados para analizar qué porción de la molécula se introduce a la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina.

Bibliografía.

- [1] Smith, Farmacología, Editorial Médica Panamericana, 1993, Argentina, Capítulo 65, pp. 1034-1046
- [2] Bertran, K.; Farmacología Básica y Clínica, Editorial El Manual Moderno, 1999, Capítulo 1, pp. 3-12
- [3] Velazco, San Román, Serrano, Farmacología Fundamental, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2003, España, Capítulo 14, pp. 141-151, Capítulo 18, pp. 233-239
- [4] Abbas, A. K.; Lichtman, A. H. Inmunología Celular y Molecular. Cuarta edición. España 2002
- [5] Szejtli, J.; Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry, *Chem. Rev.*, 1998, 98, 1743-1753
- [6] Pella-Muñoz, Del Castillo y Martín; Las Cilodextrinas: Características y Aplicaciones de la Formación de Complejos de inclusión, *Ars. Pharm.* 36, (2), 187-198, (1995)
- [7] Aidee Vega-Rodriguez, Angel Piñeiro, Silvia Pérez Casas. Thermodynamics of the interaction between Hidroxipropil- α -cyclodextrin and alkanols in aqueous solution. *Thermodynamic Acta* 405 (2003) 109-115
- [8] Loftsson T., Duchene D., Cyclodextrin and their pharmaceutical applications, *Int. Journal of Pharm*, 2007, 329, 1-11
- [9] Kaneto U., Fumitoshi H., Tetsumilrie. Cyclodextrin Drug Carrier System. *Chem. Rev.* 1998, 98, 2045-2076
- [10] Sun De-Zhi, Li Ling, Isothermal titration calorimetry and ^1H NMR studies on host-guest interaction of paeonol and two of its isomers with β -Cyclodextrins, *Int. Journal of Pharm.*, 2006, 316, 7-13
- [11] Singh M., Biotechnological applicaton of cyclodextrins, *Biotechnology Advances*, 2002, 20, 341-359
- [12] Eftink and Biltonen, in A. E. Beeper (Ed), Thermodynamics of interaction in Biological System, In Biological microcalorimetry.
- [13] Manual de uso e instalación del calorímetro Thermal Activity Monitor (TAM de Thermometric, Suecia)
- [14] Castellan, G.; Fisicoquímica, Segunda edición en español. Editorial Prentice-Hall. Impreso en México

[15] Velázquez A. Freire E. ITC in the post-genomic era...? Prideless, *Biophysical Chemistry*, 2005, 115, 115-124

[16] Manual Sigma –Aldrich 2004-2005