



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**“ESTUDIO DE INTERACCIONES FÁRMACO-  
EXCIPIENTE EN EL ESTADO SÓLIDO MEDIANTE  
EL USO DE ANÁLISIS TÉRMICO”.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**EDUARDO MIRANDA MARTÍNEZ**

**ASESORES: M. en C. Enrique Amador González.  
D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

## **DEDICATORIAS.**

### **A mis Padres. Cecilia Martínez y Romeo J. Miranda**

Un agradecimiento muy especial a mis padres por toda la labor que imprimieron al darnos una educación, muchas gracias por el apoyo, la confianza y por ser únicos, los quiero mucho y espero seguir contando con ustedes en todo momento, vamos hacia adelante juntos.

### **A mis hermanas y familia**

Adriana y Jessica Miranda, por aguantarme en mis ratos malos, muchas gracias por consentirme y saben que cuentan conmigo para todo lo que se propongan. A Israel Rocha por ser parte importante en la familia. A toda la familia Coronel Miranda por estar con la familia de forma incondicional, a todos muchas gracias.

### **A mis sobrinos**

André Medina, Ximena y Rogelio Rocha por ser parte fundamental de la alegría en la Familia.

### **A Jazmín Bermúdez Gaucín**

Por estar siempre ahí cuando más lo he necesitado, gracias por el apoyo, la confianza y por aguantarme, que ha sido lo más difícil, muchas gracias y sabes que cuentas conmigo sin dudarlo.

### **Nancy A. Ramirez Lobo (Q.E.P.D.)**

Creo que nunca pude decirte lo bastante que te quería, pero donde quiera que estés yo creo que sabes que fuiste parte importante en mi vida y siempre te voy a recordar de una forma muy especial chaparrita.

### **A los Amigos y Amigas**

Olga Irigoyen, Rafa Urban, Gris Gaytan, Ana Claudia Álvarez, Ale Cordero, Gerardo Parra, Mara Elizalde, Tere Benitez, Silvia Onofre, Enrique Tapia, Ivonne Mora, Mayra, Ruth, Norma, Mary y a los demás amigos 26 y 24, y los que me faltaron pero que no dejan de ser importantes, a todos muchas gracias por ser un apoyo durante todo este tiempo y a todos los quiero un buen amigos.

---

---

### **A los amigos de Casa**

A Bogar Marín, mi vecino y supercuate de toda la vida, a Cristian, Uriel, Enrique, Mario, Alejandro, Julio, César, Armando y demás, por ser una gran distracción en esos ratos de ocio, a todos muchas gracias por su amistad y aún falta mucho más.

### **A mis Asesores**

M. en C. Enrique Amador, por todo el apoyo y el tiempo dedicado para que este trabajo saliera adelante, muchas gracias, estoy en deuda y espero seguir contando contigo.

D.E.S.S Rodolfo Cruz, el cual me ha inspirado a ser un buen profesionista, le agradezco las enseñanzas y el tiempo dedicado durante mi vida de estudiante.

### **A la FES Cuautitlán**

Es en verdad un orgullo ser universitario y más perteneciendo a una institución que me ha dado una educación de calidad, le agradezco a la universidad y a los que laboran en ella por todas las satisfacciones que me ha dado en mi vida profesional.

Le doy muchas gracias a **DIOS** por la vida otorgada, por la salud de toda mi familia, por esos pequeños ratos de alegría y por mantenernos unidos en los buenos y malos momentos.

*Muchas Gracias*  
*Eduardo Miranda*

---

## I N D I C E:

Índice General	I
Abreviatura de Términos	V
Prólogo	VIII
Introducción	X
Objetivos	XI
1. Marco Teórico	1
Aspectos generales en el estudio de interacciones fármaco-excipiente mediante el uso de análisis térmico.	
2. Generalidades.	3
2.1 Aspectos Históricos de los Excipientes.	4
2.2 Fuentes de los excipientes.	6
2.2.1 Residuos de Excipientes.	7
2.2.2 Efecto del pH por residuos.	9
2.3 Generalidades en Interacciones Fármaco – Excipiente.	10
2.4 Efectos no deseados por interacciones Fármaco- Excipiente.	12
2.4.1 Interacción física.	14
2.4.2 Interacción Química.	15
2.4.3 Dispersiones sólidas.	17
2.4.4 Factores Fisiológicos.	18
2.5 Interacciones benéficas Fármaco-Excipiente.	19
2.6 Factores que afectan la compatibilidad de excipientes.	22
3. Fundamentos de Calorimetría.	24
3.1 Calor específico: Hechos Históricos.	25
3.2 Concepto de calor.	27
3.2.1 Fundamentos Físicos.	27
3.2.2 Primera Ley de la Termodinámica.	30
3.2.3 Medida del Calor.	32
4. Instrumentación TGA.	33
4.1 Análisis Termogravimétrico	33
4.2 La muestra	34

---

4.3 Calibración del Instrumento.	35
4.3 Partes constituyes de la Instrumentación TGA.	38
5. Instrumentación <i>DTA</i> y <i>DSC</i>	40
5.1 Análisis Térmico Diferencial <i>DTA</i> y Calorimetría Diferencial De Barrido <i>DSC</i> .	40
5.2 Análisis Térmico Diferencial <i>DTA</i> .	40
5.1.1 Principio.	41
5.3 Calorimetría Diferencial de Barrido <i>DSC</i> .	44
5.3.1 Sistema de Flux de Calor <i>DSC</i> .	45
5.2.1.1 Principio.	46
5.3.2 Sistema de Compensación de Potencia <i>DSC</i> .	48
5.3.3 Contenedores.	53
5.4 Instrumentación <i>DSC</i> .	56
5.5 Calibración de Calorímetros Diferenciales de Barrido.	60
6. Consideraciones Básicas en el Análisis por <i>DSC</i> .	65
6.1 Reacción endotérmica.	66
6.2 Reacción Exotérmica.	67
6.3 Fusión y Cristalización	69
6.4 Evaluación de Pureza.	71
6.5 Mediciones de la Capacidad Calorífica.	79
6.6 Transiciones de Segundo Orden.	81
6.7 Cambios de Entalpía.	82
7. <i>DSC</i> Modulado ( <i>MDSC</i> ).	85
8. Principio y Aplicaciones en Microcalorimetría.	87
8.1 Microcalorimetría Isotérmica. Principio.	88
8.2 Calorimetría Diferencial de Barrido “ <i>High-sensitivity</i> ” <i>HSDSC</i>	89
8.3 Aplicaciones de compatibilidad por <i>HSDSC</i>	91

---

9. El estado sólido y polimorfismo en el estudio de interacciones Fármaco- excipiente.	97
9.1 Definiciones de Polimorfismo.	98
9.2 Tipos de Polimorfos	99
9.3 Caracterización de fármacos polimórficos.	101
9.4 Diagrama de Fases.	107
9.4.1 Diagrama de fases para sistema de un componente	108
9.4.2 Diagrama P-T para compuestos con cristales enantiotrópicos.	109
9.4.3 Diagrama P-T para compuestos con cristales monotrópicos.	110
9.5 Sólidos Cristalinos y amorfos.	111
9.5.1 Sólidos amorfos.	112
9.5.1.1 Características de los Amorfos.	114
9.5.1.2 Transición vítrea.	117
9.5.1.3 El estado amorfo y transiciones vítreas	118
9.5.1.4 Las mediciones de <i>T<sub>g</sub></i> usando DSC.	120
9.5.1.5 Relajación Estructural.	128
9.5.1.6 Fragilidad.	130
9.6 Solvatos e Hidratos.	132
9.6.1 <i>Aspectos estructurales.</i>	134
9.6.2 Aplicación de interacciones en transformaciones de fase polimórficas de hidratos y solvatos usando análisis térmico.	135
9.7 Propiedades de Polimorfos.	147
9.7.1 Solubilidad y Disolución	147
9.7.2 Estabilidad y Proceso.	149
9.7.3 Aplicación de interacciones en transformaciones de fase polimórficas durante proceso usando análisis térmico.	152
10. Aplicaciones en el estudio de interacciones Fármaco-Excipiente mediante el uso de análisis térmico.	161
10.1 Estudio de compatibilidad entre Nefazodona y Fosinopril con lactosa y estearato de magnesio.	163
10.1.1 Estudio de las Interacciones Fármaco-Excipiente.	167

---

10.2	Evaluación de la Compatibilidad del azidotimidina (antiretroviral) con excipientes de administración oral	170
10.2.1	Análisis térmico de <i>AZT</i> y de los productos de degradación.	171
10.2.2	Estudio de compatibilidad con excipientes	172
10.3	Descomposición térmica de algunos antibióticos	178
10.4	Compatibilidad de Picotamida con excipientes farmacéuticos.	185
10.4.1	Estudio de Compatibilidad.	186
10.5	Estudio de compatibilidad entre Ibuproxam y excipientes en formulaciones farmacéuticas sólidas.	192
10.6	Estudio de compatibilidad de Glipizida con excipientes de liberación prolongada.	197
10.6.1	Estudio de Compatibilidad	198
	Análisis.	208
	Bibliografía	210



---

## **PRÓLOGO.**

Durante la vida de estudiante profesional, uno se encuentra cursando diferentes asignaturas en las que se requiere consultar una gran cantidad de información, tal que, esta información tiene que ser entendida y en algunas ocasiones memorizada, sin tener un conocimiento concreto de la utilidad que puede tener en nuestras vidas como profesionales. Una de las cosas que hace aún más complicada la visión del estudiante, es que se pierde la conexión entre lo aprendido con lo práctico, el conocimiento al parecer queda en parte estático y simplemente lo olvidamos sin encontrar en muchos de los casos una aplicación.

Al inicio de este proyecto los conocimientos que propiamente tenía hacia el tema del análisis térmico eran en realidad nulos, de hecho aún no podría considerarme experto en ello, pero el simple hecho de conocer algo diferente a lo que comúnmente se aprende en la vida laboral se convertía en algo con lo que se podría avanzar profesionalmente. En alguna ocasión tuve la oportunidad de asistir a un curso de cromatografía, que aunque siendo este un tema totalmente diferente, se abordó ligeramente el tema de *“calorimetría diferencial de barrido”* como parte del conocimiento en la instrumentación actual aplicada al área farmacéutica, posterior a este hecho, tuve la oportunidad de platicar con el que sería mi asesor de proyecto el M. en C. Enrique Amador y me hizo mención de algunos temas para el desarrollo de tesis, dentro de los cuales se encontraba el estudio de interacciones fármaco-excipientes usando técnicas de análisis térmico, tema del cual tuve interés de conocer un poco más, como parte aplicativa en la industria farmacéutica, aunado al hecho de que en mi pensar sería un tema de fácil comprensión y lo que me llevaría a terminar en poco tiempo, pero creo la realidad no fue como lo planeaba.

Conforme pasaba el tiempo e iba desarrollando el tema me di cuenta del potencial que se tenía en el estudio de formulaciones para medicamentos genéricos, en aquel momento yo observaba que al desarrollar una formulación y esta se sometía a los estudios de estabilidad correspondientes de acuerdo a normatividad, muchas de las formulaciones presentaban problemas debidas a algún tipo de interacción y por ello no se cumplía con los parámetros de calidad que inicialmente se habían planteado, las consecuencias debidas a este problema abarcaban el tiempo gastado en el desarrollo de la formulación, el tiempo del desarrollo del método analítico de cuantificación y la

---

validación del mismo, así como el tiempo gastado en analizar durante los estudios de estabilidad. Estos hechos abrían una posibilidad amplia en el uso del calorímetro para estudiar sistemas farmacéuticos, el problema, el cual radica tiempo atrás, es que el tema no está muy difundido en la industria farmacéutica y el costo de introducción en sus aplicaciones no es precisamente un riesgo que las industrias suelen tomar, pero que puede ser justificable al disminuir los costos derivados de otras áreas involucradas directamente en el desarrollo de un medicamento como ya se había mencionado con anterioridad.

Finalmente, hay muchos aspectos involucrados en la investigación que pueden hacer que la tarea de obtener un producto de calidad sea más sencilla, este es un propósito que se pretende obtener con los estudiantes de las ciencias farmacéuticas y que esto les sea de utilidad en un futuro cercano. El trabajo abarca conceptos, principios y aplicaciones de forma tal que se pretende ampliar el panorama hacia otras técnicas de análisis, sin aún así perder de vista las que se tienen en la actualidad.

*Eduardo Miranda,  
Junio de 2007.*

---

## INTRODUCCION.

Durante el inicio de un proyecto, todo propósito va encaminado a obtener éxito en lo que se pretende alcanzar, dentro del área farmacéutica hay una gran cantidad de variables que pueden afectar y/o retrasar las metas establecidas, cada vez, se es necesario conocer y ahondar más en temas no muy comunes en el ámbito laboral, para ello, una forma practica es la de investigar, reunir y comprender información del tema, así de esta forma avanzar con más certeza hacia la experimentación, todo investigador debe conocer cual es el problema y a lo que puede enfrentarse durante su análisis. El tema del análisis térmico es muy poco conocido en la industria farmacéutica y las aplicaciones dentro de esta área son aún pocas en esencia, comparadas con otras técnicas tales como HPLC, Espectrofotometría o IR, por mencionar solo algunas, por ello, una de las direcciones del presente estudio es mostrar el potencial que tiene el análisis térmico en el área farmacéutica.

El análisis térmico abarca una gran cantidad de técnicas analíticas que pueden ser aplicadas a diferentes áreas de la industria química, sin embargo, no todas proveen basta información requerida para su análisis dentro del ámbito farmacéutico. Se pretende mostrar a los farmacéuticos cuales son las técnicas hasta ahora más comúnmente empleadas y de utilidad para el análisis durante el desarrollo de medicamentos, de tal forma que se entienda de forma completa, es decir, que se comprendan los principios y avances que rigen dicha instrumentación, las aplicaciones y el análisis de los datos obtenidos.

Una vez que se ha comprendido cuales son las bases de las técnicas de análisis térmico, podemos determinar la aplicación que concierne a la parte farmacéutica, que en nuestro caso es el estudio de interacciones fármaco-excipiente en su forma sólida, destacar la importancia en la caracterización de los excipientes en una formulación y de esta manera evitar en lo posible daños que puedan desencadenarse, ya sean estos en implicaciones de formulación y calidad, así como posibles daños a la salud del paciente. Sabemos que los excipientes pueden iniciar, propagar o participar en interacciones químicas o físicas, pero que también existen algunos otros factores que influyen sobre dichas interacciones, tales como implicaciones de proceso, la presencia de impurezas, los factores conformacionales, entre otros, que son en especial temas que se abarcan para ampliar aún más la comprensión de las causas que originan las interacciones fármaco-excipiente.

---

## **OBJETIVO GENERAL:**

Realizar una investigación bibliográfica de las interacciones fármaco-excipientes en estado sólido, mencionando los aspectos importantes que promuevan dichas interacciones, implicaciones y consecuencias, teniendo como base el análisis térmico, con el fin de conocer las técnicas calorimétricas más comúnmente empleadas para dichos estudios, sus aplicaciones y como alternativa en el desarrollo farmacéutico.

## **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- ❖ Recopilar y organizar información generalizada de las interacciones fármaco-excipientes, causas y consecuencias desencadenadas y las consideraciones a plantear en el desarrollo de una forma farmacéutica sólida.
- ❖ Revisar y depurar información del análisis térmico, incluyendo fundamentos, principios e instrumentación de las técnicas más empleadas en el estudio de interacciones para su comprensión e interpretación de datos.
- ❖ Destacar la importancia del polimorfismo como parte de la caracterización del estado sólido y sus implicaciones durante el proceso en la promoción de interacciones.
- ❖ Investigar e incluir aplicaciones en el estudio de las interacciones fármaco-excipientes en estado sólido, considerando el análisis de datos registrados en cada una de ellas.

---

## 1. MARCO TEÓRICO

### **Aspectos generales en el estudio de interacciones fármaco-excipiente mediante el uso de análisis térmico.**

Con el paso de los años, se han fabricado muchas formulaciones genéricas de medicamentos que tienen una alta demanda en el mercado, tales medicamentos se han comercializado en países que carecen de una protección legal hacia la patente o en la gran mayoría, cuando la patente ha expirado. Una de las metas como productor de dichos medicamentos es la disminución de los costos durante la manufactura o proceso, por ello en muchos de los casos se opta por utilizar materias primas de un precio bajo o en el peor de los casos que estas sean de baja calidad, esto tiene una implicación directa hacia el consumidor al no obtener un producto de calidad que asegure su efectividad y que sin embargo si aumenta en gran medida la posibilidad de tener efectos indeseados. En algunas ocasiones se ha observado algún tipo de interacción entre el fármaco y los excipientes en estas nuevas formulaciones y que han generado grandes pérdidas al retirarlos del mercado, debido al riesgo potencial que presentan hacia el consumidor. *(Patrick Crowley Pharmaceutical Technology Europe 2001).*

Si bien los estudios de preformulación van encaminados a detectar posibles interacciones entre el fármaco y los excipientes para el desarrollo exitoso de un medicamento, el análisis térmico es una técnica que investiga la compatibilidad fisicoquímica entre estos, sin embargo, aunque los métodos de análisis térmico no reemplacen la determinación cuantitativa de concentraciones de fármaco en pruebas de estabilidad a largo plazo, estas técnicas proveen datos adecuados para clasificar en aceptable o inaceptable el o los excipientes usados, esto a través de la aparición, cambio o desaparición de picos endotérmicos o exotérmicos, así como en las variaciones en los valores de entalpía.

Las técnicas de análisis Térmico, en la cuales una propiedad física es monitoreada como una función de la temperatura o tiempo mientras que el analito es calentado o enfriado bajo condiciones controladas, son técnicas fundamentales para la caracterización de fármacos y sus productos, no solo por que los procesos o las condiciones de almacenamiento pueden ser simuladas, sino porque se tiene acceso a datos termodinámicos. Debido a la información proporcionada, los métodos de análisis térmico son complementarios a otras técnicas analíticas, tales como espectrofotometría, cromatografía, fusión, pérdida por secado, ensayo para identificación, pureza y cuantificación. Actualmente existen aplicaciones en preformulación, procesos y control de medicamentos. La introducción de la automatización considerablemente incrementa las ventajas de estos métodos y en conjunto se potencializa con la combinación de otros métodos y el avance en otros tales como el Análisis Microcalorimétrico.

---

Las aplicaciones más comunes de calorimetría en las ciencias farmacéuticas se encuentran en las áreas de *DSC*<sup>1</sup> (Calorimetría Diferencial de Barrido) y Microcalorimetría. La instrumentación de *DSC* y Microcalorimetría son extremadamente sensibles y como tal una poderosa herramienta para las ciencias farmacéuticas. Además la naturaleza física de la muestra no es un problema ya que esta puede estar como sólido, líquido, gas o alguna combinación de estos, esto permite una investigación directa en gran cantidad de sistemas.

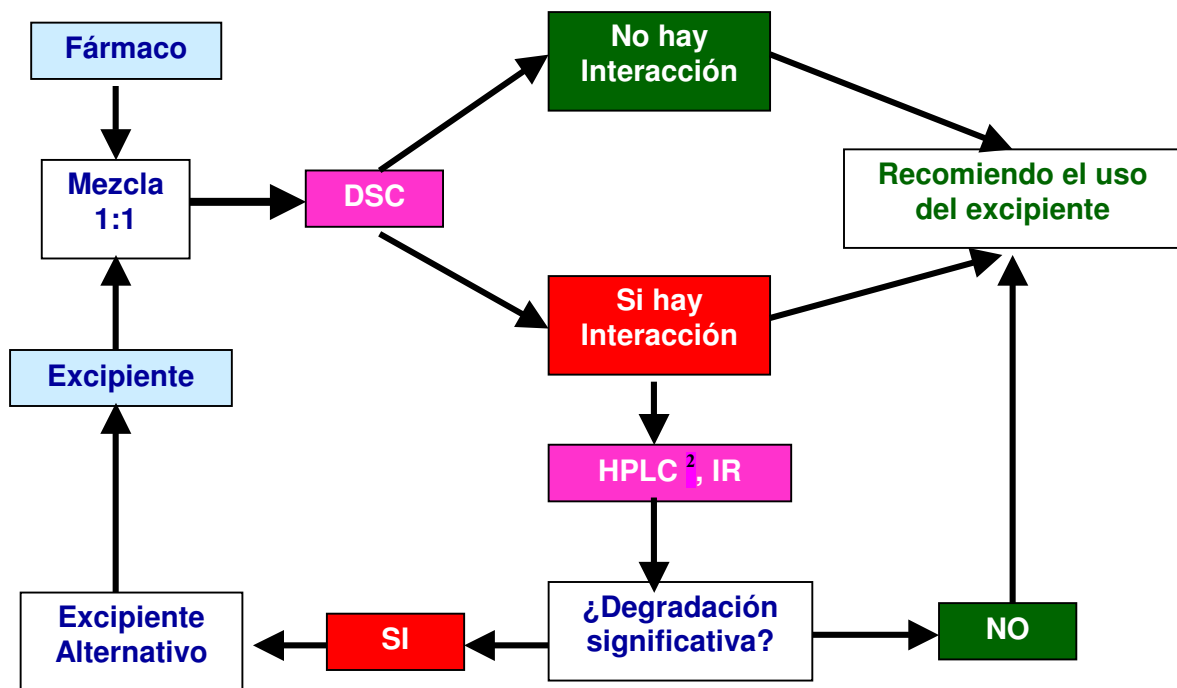
El análisis térmico como una medida de las propiedades fisicoquímicas de los materiales, en función de su temperatura proporciona información tal como: las características del cristal, polimorfismo, temperatura de fusión, sublimación, transiciones del cristal, deshidratación, interacciones sólido – sólido y pureza.

Considerando el número de parámetros físicos de una sustancia que pueden ser medidos, el número de técnicas derivado es muy amplio. Para aplicaciones farmacéuticas los métodos generalmente usados son Calorimetría Diferencial de Barrido (*DSC*), Termogravimetría (*TG* o *TGA*) y recientemente se ha puesto mayor énfasis al Análisis Microcalorimétrico.

El análisis térmico es el mejor método para el estudio de las transiciones vítreas de sustancias amorfas y el cambio en la temperatura con la introducción de excipientes o la presencia de humedad, así mismo, es de importancia en procesos en los cuáles se usan polímeros amorfos.

De igual manera en el estudio de las interacciones se tiene el apoyo de técnicas analíticas que pueden elucidar la formación de nuevas sustancias, estas técnicas pueden ser: Espectroscopia *IR*, Difracción de Rayos X, Cromatografía, por mencionar los más conocidos que proveen datos importantes en la investigación de formulaciones farmacéuticas, en la **Figura 1** se muestran algunas consideraciones importantes en el estudio de las interacciones fármaco-excipiente.

1. Por sus sigla en inglés: Differential Scanner of Calorimetric.



**Figura 1.** Diagrama general de decisiones durante el estudio de interacciones fármaco-excipiente.

De forma general se enumeran 3 consideraciones importantes en el análisis de las interacciones entre fármaco- excipiente.

- 1- Formulaciones farmacéuticas como sistemas multi-componentes, incluyendo varios fármacos y excipientes con su específico comportamiento.
- 2- Los complejos de carácter físico- químico de las interacciones.
- 3- Numerosos métodos de Análisis (físico - químico, biológico, etc.) su uso, elección, combinación e interpretación de datos.

*(G.N. Kalinkova. 1999. International Journal of Pharmaceutics 187. Pp. 1-15.)*

## 2. GENERALIDADES.

El término excipiente proviene de la palabra en latín “*Excipiens*”, que es el presente participio de la palabra “*excipiere*”, la cual significa recibir, reunir o acarrear, se refiere a una de las propiedades de un excipiente, la cual es asegurar que un medicamento tenga el peso, consistencia y el volumen necesario para la correcta administración del principio activo o fármaco al paciente.

---

2. Por sus siglas en inglés: High pressure liquid chromatographic.

Los excipientes son sustancias “*inertes*” usadas como diluentes o vehículos para un fármaco. En el área farmacéutica, esta definición es ambigua ya que no engloba o agrupa varios grupos de sustancias, tales como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. (*Herbert, Lieberman Tablets. Vol.1.(NY).*)

Por el otro lado un fármaco o principio activo, “*Es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúne condiciones para su empleo como ingrediente de un medicamento*”.

(*FEUM. Tomo 1. México 2004. SS. Pp. 191 – 193*)

## **2.1 Aspectos Históricos de los Excipientes.**

En 1957, los excipientes se definieron como:

“*La sustancia usada como medio para obtener un medicamento*”, quiere decir, que cumple con las simples funciones de soporte inerte del o los fármacos presentes en un medicamento.

Nuevamente en 1974 se describieron como “*Cualquier sustancia mas o menos inerte adicionada a una formula para conferirle una consistencia y adecuada presentación al fármaco: un vehiculo*”.

(*Giorgio Pifferi, Il Farmaco 58 (2003). Pp. 541-550*)

A la función de simple vehiculo, la ciencia galénica le agregó el término de adyuvante en el transporte y liberación del principio activo en la formulación. Basados en esta perspectiva la “*United States National Formulary*” de 1994 mencionó que un excipiente “*Es cualquier componente diferente al principio activo adicionado de manera intencional como formulación de un medicamento o todo aquello presente en la formulación excepto el principio activo o fármaco*”.

La interpretación del adverbio “*intencionalmente*” hace pensar en los múltiples papeles que juega un excipiente en la formulación capaz de ser administrada por vía enteral, parenteral y tópica.

Se debe tener en cuenta que entre los papeles que juega un excipiente se encuentran también en garantizar la estabilidad, precisión y exactitud de dosis en la formulación, mejorar propiedades organolépticas en el caso de la administración oral y sobre todo proveer seguridad al paciente.



---

Finalmente de acuerdo a la definición dada por la “*International Pharmaceutical Excipients Council*” (IPEC), los excipientes son sustancias diferentes al principio activo ó fármaco en un medicamento o forma de dosificación dada, los cuales han sido evaluados por su seguridad de manera apropiada y que se incluyen en sistemas de liberación del fármaco para funciones específicas. *Wayne. The International Pharmaceutical Excipients Council . New Jersey, 1995*

Lo anterior significa que los excipientes ayudan en el proceso de los sistemas de liberación del fármaco, además de protegerlo, ser un soporte, dar estabilidad, biodisponibilidad y los requerimientos del paciente, establece una forma de dosificación y lo más importante asegura su efectividad y seguridad durante su almacenamiento o uso.

La elección de un excipiente para una formulación particular abarca varios parámetros críticos de su origen y su condición regulatoria, esto incluye:

1. Ser fisiológicamente inertes.
2. Ser aceptados por las agencias regulatorias.
3. Ser física y químicamente estables. (Estabilidad en su forma pura y en la formulación).
4. Estar libres de cualquier microorganismo considerado como patógeno u algún otro organismo objetable.
5. No deben de interferir con la Biodisponibilidad<sup>3</sup> del fármaco.
6. Tener consistencia lote a lote.
7. Compatibilidad con el principio activo y su empaque.
8. Deben estar comercialmente disponibles en forma y pureza equivalentes a estándares farmacéuticos.
9. Proveer seguridad y datos toxicológicos.
10. Para medicamentos que se encuentran clasificados como alimentos, tales como vitaminas o complementos dietéticos, los excipientes deben ser aprobados como aditivos para comida.
11. El costo debe ser relativamente barato.

Para asegurar que los excipientes no interfieren con el fármaco, los formuladores deben evaluar con cuidado y minuciosidad las combinaciones de este con cada uno de los excipientes contemplados para la formulación y se deben tomar en cuenta los aspectos regulatorios implicados en ella.

3. La biodisponibilidad se define como una medida de la cantidad y velocidad de un fármaco de alcanzar la circulación sistémica sin sufrir cambios seguidos después de la administración de una forma de dosificación adecuada.

---

## 2.2 Fuentes de los Excipientes.

Los excipientes provienen de diversas fuentes que pueden ser de origen animal como: la lactosa, gelatina (usada para capsulas; micro-encapsulación; aumenta la viscosidad; agente de recubrimiento; formador de película; agente suspensor), y el ácido esteárico (base para cremas y ungüentos; agente solubilizante y emulsificante) ; de plantas se cuenta con: los almidones, azúcares, celulosas y alginatos (El alginato de sodio se usa como estabilizante del 1–3%; agente suspensor del 1–5%; desintegrante del 2.5–10%; aglutinante del 1-3%; modificador de la viscosidad del 5–10%); de origen mineral tenemos: acetato de calcio (estabilizante y preservativo) y el silicio; por medio de síntesis se obtiene a los: *PEGs (Polietilenglicoles)*, polisorbatos (emulsificante del 1–15%; agente humectante del 0.1–3%) y la povidona (agente suspensor en concentración menor al 5%; aglutinante en tabletas; diluyente; agente de recubrimiento del 0.5–5%), entre otros. Los excipientes pueden ser en composición orgánica e inorgánica, sintéticos, semi – sintéticos o derivados de recursos naturales o animales. Muchos de ellos poseen grupos funcionales que pueden interactuar con otras sustancias. Puede ser posible que estos atributos se aprovechen para estabilizar sustancias inestables, pero más usualmente las interacciones ocasionan pérdida de calidad.

*Sanjay G, Kaustubh R. et. al. Pharmaceutical Technology 2001.*

El origen y uso de los excipientes con frecuencia no garantizan la calidad requerida para la industria farmacéutica, la cual necesita un análisis minucioso como control analítico de las sustancias utilizadas. Para las distintas funciones requeridas, se dispone de nuevas clases de excipientes derivados de algunos previamente utilizados y de nuevas sustancias, ya sean solos o en combinación, adaptados a la manufactura de las formas farmacéuticas usando tecnología moderna. Desde este punto de vista los excipientes no deben considerarse solo como un soporte inerte para los principios activos, sino como componentes funcionales esenciales de una formulación farmacéutica o medicamento. Tomándose en cuenta también que la proporción en la que se encuentra en una formulación puede ser alta, conlleva a una posible acción debida a su masa.

Así como los fármacos o principios activos, los excipientes tienen su propia actividad termodinámica, que es generalmente baja y pueden contribuir a reacciones de degradación o interacciones entre el fármaco y el excipiente.

---

Hoy en día se tiene que más de 1000 sustancias son usadas en la industria farmacéutica y tienen diferentes requerimientos, tales como, diluentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, edulcorantes, etc., y otros mencionados con anterioridad. Siendo compuestos químicamente heterogéneos que van de simples moléculas como el agua a mezclas complejas de sustancias naturales, semi-sintéticas o sintéticas, pueden ser clasificados desde un punto de vista regulatorio en tres categorías:

- 1) En la primera categoría (Excipientes aprobados) encontramos a los compuestos utilizados en la industria alimenticia (Generalmente reconocidos como seguros “GRAS”) o que han sido utilizados en las formulaciones farmacéuticas por largo tiempo.
- 2) En la segunda categoría, (principalmente nuevos excipientes) cubre compuestos obtenidos por modificaciones estructurales de los excipientes previamente aprobados o utilizados dentro de la industria cosmética y de alimentos.
- 3) La tercera categoría cubre compuestos nuevos, que no se han sido utilizados con anterioridad en una amplia extensión debido al interés en formulaciones de liberación modificada y los requerimientos para una alta productividad con nuevas herramientas tecnológicas, con un mayor avance, como nuevas tecnologías de compresión y tableteado.

*(Giorgio Pifferi, Il Farmaco 58 (2003). Pp. 541-550)*

### **2.2.1 Residuos de Excipientes.**

Los excipientes utilizados durante el proceso de manufactura de un medicamento tienen diferente origen y dependiendo de este en el proceso de manufactura de los excipientes se involucran sustancias, reactivos y solventes y esto deriva a que existan residuos remanentes aún después de “*la purificación*” de estos. Niveles bajos de residuos pueden traer consigo un gran impacto principalmente en formulaciones donde la proporción fármaco- excipiente es alta o donde los residuos tienen bajo peso molecular o actúan como catalíticos.

Residuos de peróxido en povidona (*diluyente*) y crospovidona (*desintegrante*) mostraron ser responsables de aumentar la formación del producto de degradación N-óxido del receptor modulador *oestrogen* (raloxifeno).

La celulosa microcristalina (usada como desintegrante del 5–15%; diluyente del 20–90%; adsorbente del 20–90%; anti-adherente del 5–20%) puede contener niveles bajos de residuos orgánicos no-sacáridos. Esto proviene de *lignina*, una mezcla enlazada de biopolímero hecho primeramente de los tres alcoholes alílicos/fenol en el tratamiento de la madera. Es posible que

los productos de degradación de estos fenoles o combinaciones de radicales libres puedan estar presentes en la celulosa microcristalina y conferir un alto grado de posibilidad para la interacción química con el fármaco.

*Sanjay G, Kaustubh R. et. al. Pharmaceutical Technology 2001.*

La **Tabla 1** muestra algunos excipientes farmacéuticos utilizados ampliamente, la lista quizá refleja la ausencia de tal información en muchas monografías registradas en farmacopeas, debida principalmente a la renuencia de los proveedores de proporcionar por obvias razones la manufactura del o los excipientes y los tipos de residuos en sus productos.

**Tabla 1.** Impurezas comúnmente encontradas en excipientes farmacéuticos.

<i>Excipiente</i>	<i>Residuo</i>
Povidona, crospovidona, polisorbatos	Peróxidos
Estearato de Magnesio, aceites compuestos, lípidos.	Antioxidantes
Lactosa	Aldehídos, azúcares reducidos
Alcohol bencílico	Benzaldehido
Polietilenglicol	Aldehídos, peróxidos, ácidos orgánicos
Celulosa Microcristalina	Lignina, hemicelulosa, agua.
Almidón	Formaldehído
Talco	Metales pesados
Fosfato de calcio dibásico dihidratado.	Residuos alcalinos
Lubricantes de estearato.	Residuos alcalinos
Hidroxiopropilmetil/ etil / celulosas	Glioxal

(Jens T. Carstensen. "Drug Stability: Principles and Practices". Pp. 122- 302.)

La lactosa es uno de los excipientes más utilizados en tabletas, la purificación durante su separación puede involucrar el tratamiento con dióxido de azufre, pero no se ha reportado ninguna complicación causada por los residuos de este poderoso oxidante, no se cuenta con los límites estipulados para este residuo en las monografías. Quizá la volatilidad del dióxido de sulfuro resulta de efectividad durante la separación y el secado. La lactosa es un disacárido de glucosa y galactosa.

Estos azúcares reductores han sido encontrados en lactosa "*secada por aspersion*", como también productos de degradación de la *hexosa 5 – hidroximetilfurfural*, probablemente por el calor generado durante el proceso de *secado por aspersion*. El *5–hidroximetilfurfural* como

---

---

aldehído puede participar en reacciones de adición con grupos amino primarios, que resulta en la formación de una base de *Schiff* y el desarrollo de color.

### **2.2.2 Efecto del pH por residuos.**

La presencia de residuos que modifican el pH puede acelerar la degradación hidrolítica o tener muchos efectos indeseados e impredecibles. Muchos fármacos son sales, ácidos orgánicos o bases, algunos de los residuos que modifican el pH pueden dejar bases libres o la formación de ácidos durante largos tiempos de almacenamiento. Tales productos pueden ser volátiles y perderse por sublimación desde la forma farmacéutica. Esta “desaparición” sin formación de productos de degradación puede ser “misteriosa” y requiere mucho tiempo y esfuerzo para elucidar.

En el sentido estricto, el pH no es un término el cuál sea utilizado en un sistema sólido. Esto tiene mayor importancia en las mediciones acuosas, pero para el caso del *acetato de Tocoferol* y *Pantotenato* de calcio es importante, ya que el *Tocoferol* es sensible a pH's altos y el *Pantotenato* a pH's bajos.

El *Pantotenato* de calcio es frecuentemente premezclado con óxido de magnesio y granulado por separado de los excipientes restantes. De esta forma se favorece a la formación de un microambiente alcalino, lo cual asegura la estabilidad de la vitamina.

En el caso del *acetato de Tocoferol*, la hidrólisis se acelera por la presencia de iones hidroxilo. La reacción se ve asociada en un paso previo de disolución en presencia de pequeñas cantidades de agua. El *Tocoferol* generado es mucho menos estable y por consiguiente se favorece la degradación hidrolítica mediante la presencia de agua en la formulación.

Si es necesario el control del pH en “*microambientes*”, el ácido cítrico, tartárico, y fumárico son los ácidos de mayor elección, sin embargo todos son corrosivos y su uso farmacéutico está lejos de ser lo ideal. En el caso de los álcalis, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio y óxidos de magnesio y calcio son de uso común y no son tan corrosivos como los ácidos anteriormente mencionados, pero son abrasivos y también no son las sustancias ideales para su uso en tabletas o cápsulas.

(Jens T. Carstensen. “Drug Stability: Principles and Practices”. Pp. 122- 302.)

---

### **2.3 Generalidades en Interacciones Fármaco - Excipiente**

Los excipientes ocupan una gran parte del volumen y masa en formulaciones enterales o parenterales y con frecuencia contienen grupos funcionales reactivos que pueden provocar transformaciones físicas y químicas. Las interacciones ocurren con mayor frecuencia entre excipiente y principio activo que entre excipiente-excipiente y pueden ser de dos tipos. La interacción de tipo físico puede modificar, por ejemplo, la velocidad de disolución de la formulación sólida. Por otro lado, algunas sustancias pueden adsorber fármacos sobre su superficie, esto incrementa el área superficial y consecuentemente la humectabilidad y velocidad de disolución. El efecto opuesto se observa cuando las fuerzas de atracción son fuertes, en tal caso el fármaco se libera con dificultad y se ve comprometida su asimilación, un ejemplo de ello, es en los lubricantes lipofílicos (estearato de magnesio), cuando se dispersa sobre las partículas del principio activo, puede disminuir la disolución y además la biodisponibilidad.

Por otro parte, el tipo de interacción química puede provocar la degradación del fármaco y/o la formación de las llamados impurezas de degradación.

La reacción que con mayor frecuencia se presenta es la hidrólisis, ya que el agua es el solvente de elección en las formulaciones líquidas. En las formas farmacéuticas sólidas que contienen componentes higroscópicos, la presencia de humedad debe ser controlada y reducida.

La presencia de oxígeno, activado por trazas de catalizadores (iones de metales pesados, luz, calor, etc.) puede conllevar a reacciones de oxidación y la formación de radicales libres, por ejemplo, la peroxidación lipídica. Otras reacciones menos frecuentes son la fotólisis, isomerización y polimerización, que solo ocurren con ciertos tipos de excipientes, disminuyendo la valoración del principio activo y generando impurezas peligrosas, por ejemplo, la presencia de formas poliméricas en activos beta-lactámicos como la Ampicilina la cual se cree es responsable de reacciones alérgicas de gran peligrosidad para el paciente. Los activos ionizables pueden reaccionar con excipientes solubles ionizados dando la formación de productos insolubles debido a las interacciones de carga, en este caso tenemos al alginato de sodio y el catión de Neomicina el cual precipita en soluciones acuosas.

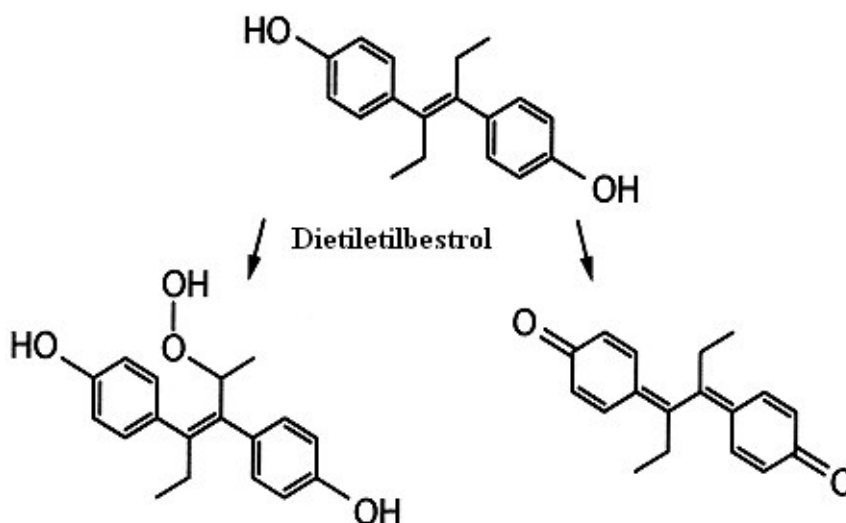
*(Giorgio Pifferi, Il Farmaco 58 (2003). Pp. 541-550)*

Otro tipo de interacción puede ocurrir entre los grupos carbonilo de excipientes como la *PVP (Polivinilpirrolidona)*, y fármacos que contienen grupos donadores de hidrógeno como la Famotidina y el Atenolol causando problemas de incompatibilidad.

---

El dióxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ) en condiciones anhidras se comporta como un ácido de *Lewis* <sup>4</sup>, dando reacciones tales como hidrólisis, epimerización <sup>5</sup>, trans-esterificación, etc., un ejemplo es la hidrólisis del nitrógeno “*imino*” del Nitrocepaam con la consecuente desactivación del fármaco. (G. Indrayanto, *Int. Pharm.* 20 (1994) Pp. 911).

A continuación (**Figura 2**) se muestra el dietilestilbestrol catalizado por dióxido de silicio y los posibles productos de degradación.



**Figura 2.** Oxidación catalizada del dietilestilbestrol por el Dióxido de Silicio a los productos de degradación correspondientes (Peróxido y la Quinona Conjugada)

(Patrick Crowley, Luigi Martín. *Pharmaceutical Technology Europe* 2001).

La auto-oxidación en presencia de aire de linoleato a peróxidos con subsecuente descomposición a aldehídos es más rápida con la presencia de sílice coloidal.

Interacciones entre estearato de cloranfenicol y dióxido de silicio coloidal durante la molienda deja transformaciones polimórficas de cloranfenicol, demostrando que los efectos indeseados de excipientes no están restringidos a transformaciones químicas.

4. Ácido de *Lewis*: Es una sustancia que puede aceptar un par de electrones.

5. EPIMEROS: Son diastereoisómeros que difieren en cuanto a la configuración de un solo átomo de carbono que es quiral.

DIASTEROISOMEROS: Dos moléculas son diastereoisómeros cuando siendo estereoisómeros no son imágenes especulares entre sí, debido a que tienen más de un carbono quiral. Una clase de estereoisómeros son los isómeros geométricos (llamados *cis-trans*), los cuales difieren entre sí, porque los grupos están del mismo lado o en lados opuestos en un lugar de rigidez de la molécula ( $\text{C}=\text{C}$ ).

---

A continuación se presentan algunas características a cumplir en una formulación farmacéutica.

1. El fármaco deberá ser estable en la presencia de excipientes en la formulación.
2. El fármaco deberá estar “*protegido*” con los excipientes en la formulación.
3. Se deberá tener características aceptables de disolución del fármaco en la formulación.
4. Los procesos deberán permitir una aceptable uniformidad de contenido.
5. Las características físicas del medicamento deberán ser aceptables.

*Richard I. Senderoff. et. al. International Journal of Pharmaceutics, 83 (1992).*

Muchos de estos aspectos son revisados en los estudios de preformulación y compatibilidad fármaco – excipiente. La estabilidad química es con frecuencia el primer paso en la evaluación de la compatibilidad fármaco – excipiente. Sin embargo las interacciones físicas afectan el desarrollo de la formulación y de la metodología analítica. Aunque las interacciones resultan en la adsorción del fármaco en los excipientes de la formulación, estas son principalmente de tipo débil, tales como, fuerzas de *Van der Waals* o enlaces de hidrógeno, pero que tienen una influencia sobre las características de disolución y biodisponibilidad.

Además, los excipientes pueden originar contaminación microbiana y causar efectos indeseados tales como irritación en la piel o mucosas, reacciones de sensibilización o efectos sobre la apariencia del medicamento o sus propiedades organolépticas.

#### **2.4 Efectos no deseados por interacciones Fármaco- Excipiente.**

Una gran cantidad de excipientes se producen en plantas industriales que no precisan un adecuado cuidado a sus procesos. Estas industrias operan con un ciclo de producción continuo, lo que complica la trazabilidad de la materia prima de la cual se requiere calidad a nivel farmacéutico. Muchos otros son aislados de diversas fuentes, como plantas, minerales o producidos por síntesis, en cada caso es necesario verificar el cumplimiento con guías aprobadas de manufactura y sistemas de calidad como *ISO 9002*.

Algunos efectos indeseados se observaron en algunos excipientes en 1930, con el caso de un elixir de sulfanilamida. Un gran número de muertes ocurrieron en Nigeria y la India en 1990, en Bangladesh en 1992 y en Haití en 1996 debido a solventes contaminados como la glicerina que contenía etilenglicol.



---

Particular atención debe ponerse en los niveles de impurezas, que deben mantenerse en niveles bajos o cuando son funcionalmente necesarios y en ningún caso alguno del tipo tóxico, como la hemicelulosa en la celulosa microcristalina.

(Impurities: “*Guideline for Residual Solvents, ICH Harmonized Tripartite Guideline*”. July 1997.)

La definición, clasificación, fuentes y verificación de los niveles tolerables de impurezas son un campo de estudio que proporciona entre otras cosas, los niveles admisibles de solventes residuales de acuerdo a su toxicidad y peligrosidad.

La fase de distribución de las sustancias y del producto terminado, de no ser controlada, puede ser una fuente de mala calidad, sin poner en manifiesto la toxicidad de los excipientes. Se ha mencionado con anterioridad la contaminación de la glicerina, la cual causó la muerte de 80 niños debido a que provocó una falla renal aguda. Desde la manufactura, la distribución y finalmente al paciente, se presenta un largo camino, durante el cual las características de algunos excipientes pueden verse comprometidas debido a inadecuadas condiciones almacenamiento y transporte, contaminaciones cruzadas, errores en etiquetados y en la trazabilidad de los lotes.

(*IPEC Europe, Good Distribution Practice. Pharmaceutical Technology. Europe, (2000) Pp. 21-24.*)

Finalmente, algunos problemas se originan por el inadecuado uso de los medicamentos, por ejemplo, la administración parenteral en lugar de oral de un medicamento que contiene albúmina de huevo. Cuando un Medicamento Genérico es reformulado, las propiedades de los nuevos excipientes deben ser evaluadas cuidadosamente, especialmente en el caso de formulaciones de liberación modificada. Además, el recurrir al uso de mezclas de inyectables que contienen aminoácidos, lípidos, vitaminas, oligoelementos (Nutrición paraenteral) hasta fármacos citotóxicos<sup>6</sup> debe permitirse solo después de la verificación cuidadosa de las compatibilidades químicas y físicas de los principios activos y sus respectivas soluciones.

6. Fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y destruyendo las células que se multiplican más rápidamente.

(*NIOSH Workshop on Reducing Occupational Exposures to Hazardous Drugs, October 4th, 2004*)

---

### 2.4.1 Interacción física.

Algunos excipientes son capaces de adsorber principios activos a su superficie y esto se ha utilizado para aumentar el área superficial de los activos y optimizar la disolución. Sin embargo si las fuerzas de atracción son altas, la desorción del activo de la superficie del excipiente se ve retardada y por ello la absorción se ve comprometida. Puede ocurrir la adsorción de excipientes finamente divididos sobre los principios activos y si dichos excipientes son hidrofóbicos se ve afectada la disolución y la biodisponibilidad.

La adsorción puede también iniciar la ruptura química de las moléculas del activo. Se demostró que el dióxido de silicio coloidal cataliza la degradación del *Nitrocepan* en tabletas debido a interacciones de adsorción que alteran la densidad electrónica en las cercanías del grupo lábil “azo” que facilita el ataque de moléculas hidrolíticas.

*Richard I. Senderoff. et. al. International Journal of Pharmaceutics, 83 (1992).*

Aunque es prudente ser cuidadoso de los grupos funcionales asociados a los fármacos y excipientes y las posibilidades de interacciones que pueden llevarse a cabo, no muchas veces pueden predecirse dichas reacciones de forma teórica y estas no ocurren a nivel práctico particularmente en reacciones en estado sólido. Muchos fármacos heterocíclicos contienen grupos amino y de acuerdo con lo mencionado anteriormente, la lactosa no debe utilizarse dentro de formulaciones como excipiente y sin embargo es ampliamente y exitosamente utilizada en formas farmacéuticas tales como tabletas y cápsulas.

La estereoquímica, el ambiente local, los grados de cristalinidad o los índices en proporción fármaco-excipiente dan como consecuencia algunas interacciones potenciales que pueden ser más un problema en concepto que lo que realmente representa en la realidad.

Excipientes solubles e ionizables pueden generar iones que interaccionan con fármacos ionizables obteniendo la formación de productos insolubles fármaco – excipiente. Agentes suspensores tales como *alginato de sodio* o *carboximetilcelulosa sódica* disueltos en agua provee de aniones cargados negativamente. Preformulaciones en sistemas acuosos con fármacos tales como *Neomicina* y *Polimixina*, la parte activa de la molécula la cual está cargada positivamente y tiene alto peso molecular termina precipitándose.

---

La Bentonita (cargada negativamente) y Attapulgita (positiva) son ejemplos de sustancias de origen mineral que tienen cargas eléctricas que ocasionan una interacción con fármacos de carga opuesta. Tales interacciones son comúnmente rápidas y aparentemente “fáciles” de llevar a cabo en sistemas líquidos.

La Polivinilpirrolidona (*PVP o povidona*) puede interactuar con compuestos que contienen grupos funcionales donadores de Hidrógeno. Incompatibilidades con *Lanzoprazol, famotidina y atenolol*, todos indican que su grupo carbonilo es susceptible a reacciones de degradación.

Interacciones directas fármaco – excipiente tienden a ser más comunes cuando las sustancias interactuantes son solubles en agua o en sistemas líquidos. Las interacciones en solución son más frecuentes y fáciles que en el estado sólido donde hay menor oportunidad de colisión entre grupos funcionales y otras reacciones son posibles.

Es por esto que los estudios de compatibilidad en soluciones dan muchos “falsos positivos”. Sin embargo, la humedad adsorbida promueve en gran medida la flexibilidad y consecuente facilidad de interacciones en sistemas en estado sólido.

#### **2.4.2 Interacción Química.**

Muchos tipos de interacciones químicas Fármaco- Excipiente se han reportado y para ilustrar las consecuencias potenciales de una inesperada interacción consideremos lo que ocurre con la toxicidad de la Fenitoina, que se observó en la época de los 60's en Australia en pacientes epilépticos que utilizaban preparaciones de Fenitoina Sódica. Los pacientes presentaron una variedad de síntomas asociadas con la toxicidad de la Fenitoina, incluyendo visión borrosa, vomito, ataxia, disturbios psiquiátricos y altos niveles de Fenitoina en plasma.

Se encontró que el efecto tóxico ocurría cuando pacientes que fueron tratados con Fenitoina se les cambiaba la formulación por otra que contenía sulfato de calcio como excipiente en la mayor proporción a una que contenía lactosa. El uso de la formulación con lactosa resultó en niveles más altos de Fenitoina en Sangre que los observados con la formulación de sulfato de calcio. Se pensó que el sulfato de calcio podría interactuar para formar una forma insoluble de Fenitoina que podría no ser absorbida por las membranas de las paredes del intestino, pero no fue demostrado para este caso. Una explicación alternativa de este efecto fue la liberación incompleta de Fenitoina Sódica de las cápsulas en la presencia de sulfato de calcio dihidrato.

---

Se ha encontrado que el polímero *Quitosan*<sup>7</sup> inhibe la liberación de *NSAID*<sup>8</sup> Diclofenaco sódico, desde la matriz de tabletas a bajos pHs, posiblemente debido a la formación de un complejo iónico entre el diclofenaco sódico y el grupo amino ionizado del polímero catiónico.

En un estudio in vitro se encontró que el Clordiazepoxido, el cuál puede existir en forma catiónica, formó un par iónico con el surfactante aniónico lauril sulfato de sodio que resulto en el disminución de la permeabilidad de la membrana. Finalmente cuando el Ibuprofeno y el Ketoprofeno fueron formulados con la base orgánica *N-metilglucamina*, se observó un incremento en la disolución con ambos de estos *NSAIDs*. El Ibuprofeno aparentemente formó un complejo con la *N-metilglucamina*, pero se propone también la formación de sales solubles en agua como principal explicación para este efecto.

Las degradaciones oxidativas ocupan el segundo lugar como modo de descomposición en los fármacos, los mecanismos de oxidación son complejos y envuelven la remoción de átomos electropositivos, radicales o electrones, o al contrario la adición de electronegativos. Las reacciones de oxidación pueden ser catalizadas por oxígeno, iones metálicos y luz, dejando libre la formación de radicales (*inducción*). Los radicales libres reaccionan con oxígeno para formar radicales “*peroxi*” los cuales nuevamente interactúan con el compuesto oxidable para generar radicales libres adicionales y seguir con otras reacciones (*propagación*). Aldehídos, alcoholes, fenoles, alcaloides, grasas insaturadas y aceites todos son susceptibles a oxidación.

Se ha estudiado el papel que juega el agua en la desaminación de un hexapéptido (Val-Tyr-Pro-Asn-Gly-Ala), en *PVA*, *PVP* o glicerol en formulaciones de liofilizados. Los principales productos de degradación fueron la *ciclo imida-hexapéptido* (Asu), la *iso-Asp hexapéptido* (iso-Asp), y la *Asp-hexapéptido* (Asp). Estos productos de degradación se observaron también como productos de degradación en solución. El mecanismo en solución involucra ciclización intramolecular para formar la *imida* cíclica. La *ciclo imida hexapéptido* es además hidrolizada para formar la *iso-Asp* y *Asp-hexapeptido*. Se encontró que algunos factores, incluyendo el contenido de agua y la movilidad del polímero afectan la reactividad química.

(M.C. Lai, M.J. Hegeman, R.L. Schowen, R.L. Borchardt, E.M. Topp. *J. Pharm. Sci.* 88 (2000). Pp. 1073- 1080.)

7. De acuerdo a la BP se le encuentra como Quitosan Clorhidrato; PhEur = Clorhidrato de Quitosan o también conocida como Quitina. La quitina es un tipo de polisacárido de gran importancia estructural en los invertebrados. Se puede encontrar en los exoesqueletos de crustáceos e insectos. Las unidades básicas son N-acetil-D-glucosaminas unidas por enlaces  $\beta[1\rightarrow4]$  glucosídicos. [www.docencia.carbohidratos.com](http://www.docencia.carbohidratos.com).
8. Por sus siglas en inglés: non-steroidal anti-inflammatory drug [NSAID]

---

Reacciones de oxido–reducción, alteración del anillo y polimerización pueden ser catalizadas o aceleradas por exposición a la luz solar o luz artificial. La energía de absorción es mayor a bajas longitudes de onda y como muchos fármacos absorben en luz U.V., la degradación por radiación a bajas longitudes de onda es común. Exposiciones a la luz casi invariablemente deja una decoloración en transformaciones químicas ligeras.

Reacciones intermoleculares pueden generar dímeros y especies con alto peso molecular. Soluciones concentradas de ampicilina y amino – penicilina, progresivamente forman dímeros, trímeros y en las últimas reacciones productos de degradación poliméricos.

La degradación puede reflejar vulnerabilidad a los ambientes de stress tales como: calor, humedad, luz o interacciones fármaco – fármaco. La degradación puede ser promovida por excipientes que poseen grupos funcionales que interactúan con algunas estructuras o fármacos o pueden contener residuos que catalizan o participan en los procesos de degradación. De igual manera los excipientes son susceptibles a cambiar y esto genera otras posibilidades de generación de especies que participen en la interacción con el fármaco.

### **2.4.3 Dispersiones sólidas**

Las dispersiones sólidas consisten de 2 componentes en el estado sólido referidos como sistemas binarios. Los dos componentes son un acarreador soluble y un fármaco hidrofóbico dispersado en la sustancia acarreadora. Muchos métodos se han utilizado para formular dispersiones sólidas y el método particular de manufactura podría influenciar en el efecto del fármaco in vivo.

*PEG (Polietilenglicol)* de diferente peso molecular se utiliza para formular dispersiones sólidas con diferentes tipos de fármacos, incluyendo el *piroxicam*, *norfloxacin*, *nifedipina*, *oxodipina*, *griseofulvina* e *ibuprofeno*. En todos los casos se observó un incremento en la disolución del fármaco comparado con el fármaco solo y la mezcla hecha con *PEG*. Este último efecto mostró que la interacción del fármaco con *PEG* para formar dispersiones sólidas es al menos particularmente responsable del incremento de la disolución. En los estudios que evaluaron las dispersiones sólidas in vivo, se observó incremento en la biodisponibilidad.

*(Patrick Crowley Pharmaceutical Technology Europe 2001).*

---

Se ha propuesto de hecho que los *PEG* son des-agregantes en mezclas con activos, reduciendo las cargas electrostáticas entre las partículas del fármaco, por ello facilitando la disolución. Cuando se formula la dispersión sólida, se forman cristales del fármaco en combinación con *PEG*. Esto corresponde a la disminución del tamaño de partícula y como resultado un incremento del área superficial, o podría ser una disminución en las fuerzas de interacción entre las moléculas del fármaco, ambas posibilidades causarían un aumento en la disolución.

Otro acarreador muy comúnmente usado es la polivinil-pirrolidona (*PVP*) y la *HPMC*. El uso comercial de dispersiones sólidas está limitado por dificultades en la manufactura y estabilidad.

Solo se han discutido dispersiones en sistemas binarios, pero sistemas ternarios pueden ser formulados de igual manera. Esto incluye un segundo excipiente, tal como un surfactante, para incrementar aún más la disolución.

La adición de surfactantes puede con frecuencia incrementar la disolución de una manera marcada de fármacos hidrofóbicos al entrar en contacto con el medio de disolución. Los agentes de Superficie Activa que han sido incluidos en dispersiones sólidas para este propósito son: Tween 20, Fosfatidilcolina, Polisorbato 80 y Lauril Sulfato de Sodio. En estudios encontrados se reporta el incremento de la disolución y se incluyen de reportes de estudios *in vivo* donde se incrementa la biodisponibilidad. El surfactante muy probablemente disminuye la tensión interfacial entre el medio de disolución y las partículas del fármaco, así, facilitando la humectación del fármaco y el incremento de la disolución.

*Kimberley Jackson, David Young, Sonia Pant. 2000. PSTT Vol 3.*

#### **2.4.4 Factores Fisiológicos.**

Las interacciones fármaco excipiente tienen el potencial de afectar muchos procesos fisiológicos y factores tales como: el pH del microambiente, enlaces proteicos, tiempo de tránsito *GI*, estabilidad en el tracto *GI*, efectos sobre flora intestinal entre otros.

Si hay degradación o descomposición del fármaco, este puede resultar en menor absorción y una baja biodisponibilidad.

---

La *Clorpromazina* es un fármaco antipsicótico, que tiene transformaciones metabólicas en el intestino. La estabilidad de clorpromazina mejora cuando se administra con un complejo de  $\beta$ -Ciclodextrinas y da como resultado en un incremento de la biodisponibilidad.

En un estudio evaluando formulaciones de anti-inflamatorios no esteroides (*NSAID*), como es la aspirina se observó el efecto de *gluconolactona* como diluyente en compresión directa y se comparó con el diluyente de *lactosa anhidra*. Hubo menos hidrólisis de aspirina cuando se formuló con gluconolactona. Estudios preliminares “*in vivo*” con la formulación aspirina- gluconolactona no mostraron ningún efecto significativo sobre la biodisponibilidad de aspirina.

Fármacos que son ácidos débiles están no-ionizados en el estómago (pH 1 a 3.5 en el estómago y pH 7 a 8 en el intestino delgado) y pueden absorberse fácilmente. Una sustancia que incrementa el pH gástrico se espera que disminuya la absorción de ácidos débiles en el estómago. *Kimberley Jackson, David Young, Sonia Pant. 2000. PSTT Vol 3.*

El antibiótico *Acistrato de Eritromicina* es un derivado de *eritromicina* que es susceptible a convertirse en *anhidroeritromicina* en los contenidos ácidos del estómago. Formulando con *Acistrato de eritromicina* en cápsulas de gelatina dura con bicarbonato de sodio como excipiente da como resultado el aumento de pH del estómago, lo cuál permite incrementar la biodisponibilidad de *eritromicina*.

## **2.5 Interacciones benéficas Fármaco-Excipiente.**

*G.N. Kalinkova.. International Journal of Pharmaceutics 187. (1999)*

En años recientes se han investigado las interacciones entre fármaco y los excipientes utilizados en una formulación, no solo por la mayoría de las implicaciones “*negativas*” que a veces se presentan, si no para la optimización de las formulaciones farmacéuticas, que en su mayoría se tratan de formulaciones con fármacos poco solubles. En la **Tabla 2** se muestran algunas interacciones encontradas en las formulaciones farmacéuticas.

Se ha observado la interacción entre el estearato de cloranfenicol y el excipiente dióxido de silicio coloidal en los procesos de molienda, la presencia de dióxido de silicio coloidal en el proceso provoca que el cristal del fármaco polimórfico *A* pase al polimorfo *B* (biológicamente activo) disminuyendo su cristalinidad. Las proporciones de pro-fármaco y el dióxido de silicio coloidal, así como el proceso de molienda influyen el efecto del dióxido de silicio coloidal. El

---

aumento de la hidrólisis enzimática “*in vitro*” se explica por la alteración de la cristalinidad (su disminución) y la interacción del fármaco con los grupos silanoles de la sílice.

El fármaco antibiótico norfloxacin se emplea exitosamente en el tratamiento de infecciones de vías urinarias, se han tenido complejos de inclusión de norfloxacin con ciclodextrinas (*CDs*) y polivinilpirrolidona *PVP* en dispersiones sólidas, lo cual ha incrementado significativamente la solubilidad en agua y el proceso de disolución en comparación con el fármaco solo.

Los efectos de las diferentes ciclodextrinas ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) e hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (*HP- $\beta$ -CD*) en N-trifluoroacetildoxorubicin-14 valerato (*AD-32*), muestra mayor actividad antitumoral (en experimentos *in vitro*, así como en animales) comparado con los del doxorubicin (*AD-32* es un derivado de doxorubicina). *AD-32* es casi insoluble en agua y muestra un diferente modo de acción citotóxica.

La tolbutamida se usa como hipoglucemiante administrado de forma oral, el fármaco es prácticamente insoluble en agua. La tolbutamida como complejo de inclusión con  $\beta$ -*CD* muestra una rápida tasa de disolución “*in vitro*”

La indometacina es un fármaco analgésico anti-inflamatorio no esteroide el cual provoca serios efectos, como ulceración gastrointestinal y hemorragia. Los efectos de complejación del fármaco con *glicerofosfato de calcio* provocan el aumento de la solubilidad en agua y la biodisponibilidad (aumento significativo en los niveles en plasma de ratas), disminuyendo la actividad ulcerogénica gástrica y mejor actividad anti-inflamatoria.

La interacción de indometacina con *Quitosan* de bajo peso molecular muestra una mayor absorción (estudio en perros), debido a la rápida disolución de indometacina en el fluido gastrointestinal, en comparación con el fármaco solo.

*Tirkkonen, S., Urtti, A., Paronen, P. International Journal of Pharmaceutics. 124, (1995)*

El clorhidrato de propanolol (*Bloqueador  $\beta$ -adrenérgico*) (*Inderal®*, *Obsidan®*, *Propanolol*) interactúa con un copolímero ácido metacrílico (*Eudragit L*), así como con pectina. Algunos fármacos contienen grupos amino:imino que pueden formar complejos insolubles en agua con *Eudragit L*, en el tracto gastrointestinal, los fármacos son liberados desde el complejo lentamente por proceso de intercambio iónico (lentamente se libera el propanolol).



**Tabla 2.** Estudio de interacciones en formulaciones farmacéuticas.

FÁRMACO/EXCIPIENTE	ESTEQUIOMETRÍA PORCENTAJE MOLAR	ACTIVIDAD TERAPÉUTICA	FORMULACIÓN FARMACÉUTICA	RESULTADO DE INTERACCIONES.
Ácido acetilsalicílico (ASA)/ celulosa microcristalina (CMC)	Diferentes proporciones- 5, 10, 15, 25 %	Analgésico antipirético	Matriz-tabletas	La tasa de liberación de ASA es dependiente de las proporciones del excipiente 0-25% MCC
Amoxicilina trihidrato/etilcelulosa	9:1 y 1:1	Antibiótico	Polvo granulado para jarabe	Incrementa la actividad del fármaco y la liberación prolongada.
Estearato de Cloranfenicol/ dióxido de silicio coloidal	-----	Antibiótico	Polvo	<i>In Vitro</i> mayor hidrólisis enzimática.
Clorhidrato de Clorpromazina/ $\beta$ -CD	Complejo 1:1	Agente antipsicótico.	-----	Mejora la biodisponibilidad; incrementa la intensidad de la acción del fármaco; estabilidad fotoquímica.
Fostedil/Celulosa microcristalina o almidón de maíz.	1:3, 1:1, 3:1	Antagonista Ca <sup>++</sup> vasodilatador coronario, acción hipotensiva	Tabletas	Excipientes presentan transformación polimórfica acelerando los efectos.
Indometacina/etilcelulosa	-----	Antiinflamatorio	Microcápsulas; supositorios	Se incrementa la liberación
Clorhidrato de Propranolol/ Eudragit L	68% en complejo 1:1	Agente beta-bloqueador.	Tabletas	Mecanismo potencial para liberación prolongada del fármaco.

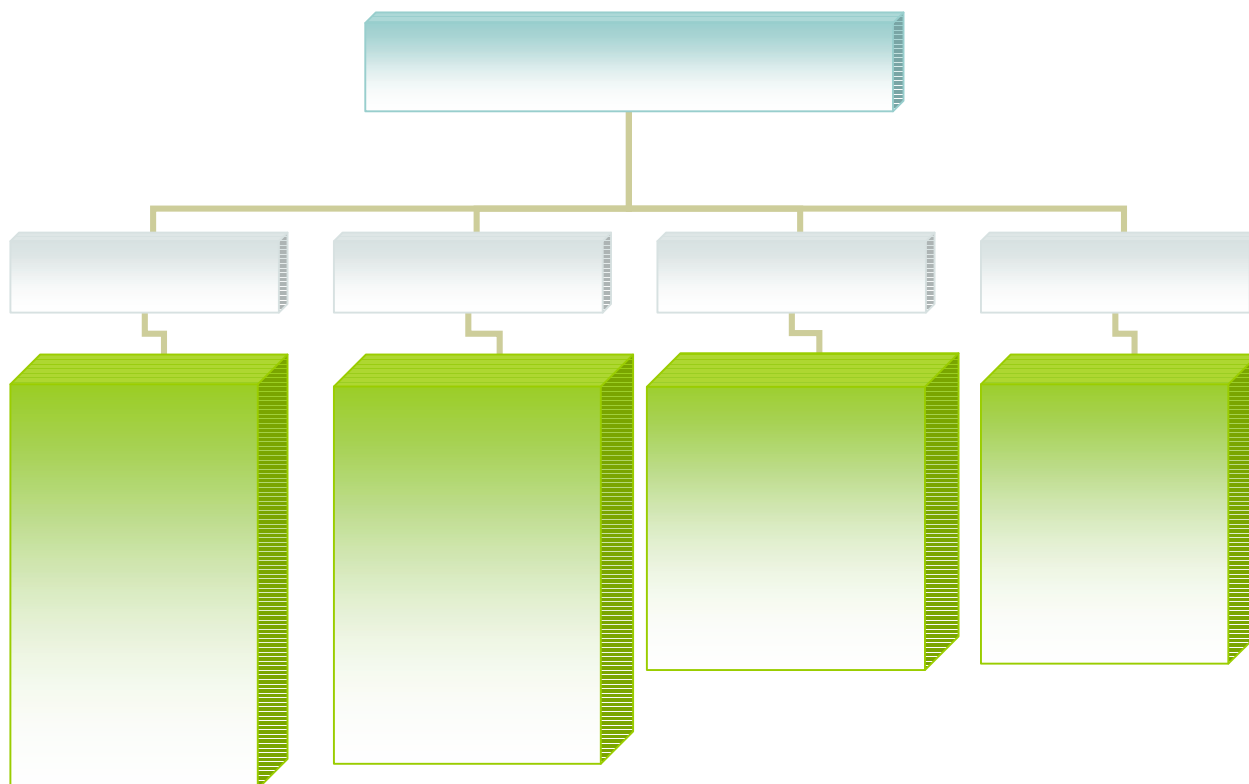
(G.N. Kalinkova.. *International Journal of Pharmaceutics* 187. (1999) Pp. 1-15.)

---

## 2.6 Factores que afectan la compatibilidad de excipientes.

Algunos estudios han demostrado interacciones entre el fármaco y algunos excipientes y en menor grado interacciones entre los mismos excipientes. No se desea que haya interacciones en las formulaciones farmacéuticas ya que conllevan en la mayoría de los casos a degradación del fármaco y de los excipientes.

Existen diferentes factores que afectan la compatibilidad de los componentes en las formulaciones farmacéuticas, de los cuales se presentan en el siguiente diagrama algunos de ellos (**Figura 3**):



**Figura 3.** Factores físicos, químicos y tecnológicos que afectan la compatibilidad en formulaciones sólidas.

*(Eric A. Schmitt, et. al. (2001).Thermochimica Acta 380.)*

---

En el desarrollo de un proyecto, la caracterización adecuada del fármaco y los excipientes son un pre-requisito para minimizar los riesgos indeseables durante las fases clínicas, un cambio en la formulación puede requerir de estudios de bioequivalencia, ya que pueden ocurrir interacciones Fármaco –Excipiente y estas tener el potencial de afectar muchos procesos y factores fisiológicos, tales como el pH del micro-ambiente, enlace a proteínas, tiempo de tránsito GI (Gastrointestinal) y efectos sobre la flora intestinal. El daño potencial de estas interacciones es el de alterar la biodisponibilidad del fármaco. Si la degradación o descomposición de un fármaco ocurre, puede resultar en menor absorción y una baja biodisponibilidad. Debido a lo anterior es importante evitar problemas durante el "escalamiento" que provocaría un proceso no-robusto.

En estudios recientes se almacenan mezclas fármaco-excipiente bajo condiciones de estabilidad acelerada como mezclas binarias, mini-formulaciones o mezclas diseñadas estadísticamente y son analizadas usando técnicas como *TLC*<sup>9</sup>, *HPLC* o *Espectrofotometría*, sin embargo esto involucra estudios con un costo elevado, tiempos de análisis prolongados y una labor intensiva, que es deseable eliminar por el número de formulaciones evaluadas, por ello se requiere de técnicas que puedan evaluar una gran cantidad de muestras en tiempos relativamente cortos, tales como técnicas de análisis Térmico como *DTA* (Análisis térmico diferencial) y *DSC* (Calorimetría diferencial de barrido) que han sido usados para detectar incompatibilidades por más de 30 años. Las ventajas de *DSC* o *DTA* incluyen el uso de cantidades mínimas de los componentes en estudio, mediciones rápidas y relativa simplicidad experimental. (Stephen R. Byrn, (2001). *Advanced Drug Delivery Reviews* 48.)

9. Por sus siglas en inglés: *Thin Layer Chromatographic*

---

### 3. FUNDAMENTOS DE CALORIMETRÍA.

Según las teorías que iniciaron el estudio de la calorimetría, el calor era una especie de fluido muy sutil que se producía en las combustiones y pasaba de unos cuerpos a otros, pudiendo almacenarse en ellos en mayor o menor cantidad. Posteriormente, se observó que, cuando se ejercía un trabajo mecánico sobre un cuerpo (al frotarlo o golpearlo, por ejemplo), aparecía calor; hecho que contradecía el principio de conservación de la energía, ya que desaparecía una energía en forma de trabajo mecánico, además de que se observaba la aparición de calor sin que hubiese ocurrido combustión alguna. Benjamin Thompson puso en evidencia este hecho cuando dirigía unos trabajos de barrenado de cañones observando que el agua de refrigeración de los taladros se calentaba durante el proceso. Para explicarlo, postuló la teoría de que el calor era una forma de energía. Thompson no consiguió demostrar que hubiese conservación de energía en el proceso de transformación de trabajo en calor, debido a la imprecisión en los aparatos de medidas que usó. Posteriormente, Prescott Joule logró demostrarlo experimentalmente, llegando a determinar la cantidad de calor que se obtiene por cada unidad de trabajo que se consume, que es de 0,239 calorías por cada *Joule* (J) de trabajo que se transforma íntegramente en calor.

La Calorimetría es la rama de la termodinámica que mide la cantidad de energía generada en procesos de intercambio de calor. El calorímetro es el instrumento que mide dicha energía. El tipo de calorímetro de uso más simple consiste en un envase cerrado y perfectamente aislado con agua, un dispositivo para agitar y un termómetro. Se coloca una fuente de calor en el calorímetro, se agita el agua hasta lograr el equilibrio, y el aumento de temperatura se comprueba con el termómetro. Si se conoce la capacidad calorífica del calorímetro (que también puede medirse utilizando una fuente corriente de calor), la cantidad de energía liberada puede calcularse fácilmente. Cuando la fuente de calor es un objeto caliente de temperatura conocida, el calor específico y el calor latente pueden ir midiéndose según se va enfriando el objeto.

La temperatura es la sensación física que nos produce un cuerpo cuando entramos en contacto con él. Observamos cambios en los cuerpos cuando cambian su temperatura, por ejemplo, la dilatación que experimenta un cuerpo cuando incrementa su temperatura. Esta propiedad se usa para medir la temperatura de un sistema. Pensemos en los termómetros que consisten en un pequeño depósito de mercurio que asciende por un capilar a medida que se incrementa la temperatura. El primer termómetro surgió aprovechando este aumento de volumen que solo puede ocurrir si se suministra calor.

*(Cruz, H. Rosa M; Mijangos, F.S. Tópicos de Investigación y posgrado (1994). Vol. III, No. 4.)*

---

### **3.1 Calor específico: Hechos Históricos.**

El físico y químico inglés Joseph Black (1728-1799) fue quien adelantó el concepto de calor específico. En el transcurso de sus investigaciones se dio cuenta de que diferentes cuerpos, de masas iguales, requerían de diferentes cantidades de calor para elevarlos a la misma temperatura. Así es como alrededor de 1760 inventó el concepto de calor específico. A pesar de que su trabajo no fue publicado sino hasta después de su muerte, en 1803, en sus clases de química en Edimburgo, durante el último tercio del siglo XVIII, enseñó la utilidad de su descubrimiento. Un buen número de científicos británicos recibieron parte de su educación en Edimburgo y fue de esta manera que pudo propagar sus ideas al respecto.

[www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro](http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro).

Hacia fines del siglo XVIII, el científico francés Antoine Lavoisier (1743-1794) hizo los primeros intentos de medir el calor específico de algunos gases. Empleó métodos calorimétricos que proporcionaron resultados muy inciertos. Joseph Gay-Lussac (1778-1850) diseñó un interesante método para comparar calores específicos entre gases, cuyos resultados, sin embargo, malinterpretó. Concluyó erróneamente de sus experimentos que volúmenes iguales de gases tenían el mismo calor específico. Fue Gay-Lussac quien posteriormente, usando otro método, concluyó que volúmenes iguales de hidrógeno, bióxido de carbono, aire, oxígeno y nitrógeno tenían el mismo valor de sus calores específicos. Sin embargo, no pudo dar el valor numérico. Estos resultados son correctos, excepto para el bióxido de carbono.

Casi simultáneamente con los hechos anteriores, F. Delaroche y J. E. Bérard hicieron determinaciones directas de los calores específicos del aire, oxígeno, hidrógeno, monóxido de carbono, óxido nitroso y etileno a la temperatura de 100°C, usando un calorímetro mucho más refinado que los entonces conocidos y proveyeron los primeros resultados confiables. Efectivamente, encontraron que volúmenes iguales de los entonces llamados gases permanentes (aire, oxígeno y monóxido de carbono) tenían los mismos calores específicos. Lo que no pudieron establecer era cómo variaba el calor específico al cambiar la temperatura del gas.

[www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro](http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro).

En el año de 1819 P. L. Dulong y A. T. Petit publicaron el trabajo titulado *Los átomos de todos los cuerpos simples tienen exactamente la misma capacidad para el calor*. En este trabajo presentaron extensivos resultados experimentales hechos en sustancias monoatómicas, haciendo ver que si se define adecuadamente el calor específico, todas ellas tienen el mismo valor. En efecto se utilizó un gramo de sustancia y se vio cuánto calor había que transferirle para

---

aumentarle su temperatura en  $1^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, hablando en lenguaje moderno, si se utiliza un gramo de dos sustancias distintas, cada una de ellas tiene un número distinto de átomos. Por tanto, la comparación entre los valores de sus calores específicos no se está haciendo en igualdad de condiciones. Fueron Dulong y Petit quienes se dieron cuenta de esto y obtuvieron, a partir de sus resultados experimentales, que si en lugar de un gramo se toman muestras de cuerpos distintos que tengan el *mismo* número de átomos, entonces los calores específicos de todos ellos son iguales. A este resultado se le ha conocido como la *ley de Dulong-Petit*. Es claro que dos muestras de sustancias distintas que contienen el mismo número de átomos tienen masas distintas, ya que los átomos de cada muestra tienen masas distintas. Así, por ejemplo 32 g de oxígeno tienen el mismo número de partículas que 2 g de hidrógeno. En el lenguaje de la química actual diríamos que se escogen muestras que tengan el mismo número de moles. Por tanto, el calor específico que mencionan Dulong y Petit es el referido al mismo número de moles y no a la misma masa.

[www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro](http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro).

En consecuencia, se puede expresar la ley de Dulong y Petit como sigue: "*Los calores específicos molares de todas las sustancias son iguales.*" Esto es equivalente a decir que el calor por partícula que es necesario dar a un cuerpo para incrementar su temperatura en  $1^{\circ}\text{C}$  es el mismo para todas las sustancias.

Posteriormente, en los años de 1840 y 1841, V. Regnault realizó una serie extensiva de mediciones más precisas de los calores específicos molares de muchas sustancias confirmando la ley de Dulong-Petit. Nadie pareció dudar de que esta ley fuera correcta para un buen número de sustancias.

Sin embargo, en esas épocas se sabía ya que existen sustancias, como el bióxido de carbono, para las cuales la ley de Dulong-Petit no predice el valor correcto del calor específico. Curiosamente a estas discrepancias no se les prestó mayor atención durante mucho tiempo. Todos los resultados arriba mencionados fueron encontrados teniendo las sustancias temperaturas iguales a la ambiente o superiores, pues en esas épocas éstas eran las únicas temperaturas que se podían alcanzar en un laboratorio. Era relativamente fácil aumentar la temperatura de un cuerpo, pero lo que era difícil era bajarla mucho, ya que no existían entonces medios para ello.

---

## 3.2 Concepto de calor

El calor no es una nueva forma de energía, es el nombre dado a una transferencia de energía de tipo especial en el que intervienen gran número de partículas. Se denomina calor a la energía intercambiada entre un sistema y el medio que le rodea debido a los choques entre las moléculas del sistema y el exterior al mismo y siempre que no pueda expresarse macroscópicamente como producto de fuerza por desplazamiento.

Se debe distinguir también entre los conceptos de calor y energía interna de una sustancia. El flujo de calor es una transferencia de energía que se lleva a cabo como consecuencia de las diferencias de temperatura. La energía interna es la energía que tiene una sustancia debido a su temperatura, que es esencialmente a escala microscópica la energía cinética de sus moléculas.

El calor se considera positivo cuando fluye hacia el sistema, cuando incrementa su energía interna. El calor se considera negativo cuando fluye desde el sistema, por lo que disminuye su energía interna. (*Castellan, G. USA. Cap. 7-8.*)

### 3.2.1 Fundamentos Físicos.

Cuando varios cuerpos a diferentes temperaturas se encuentran en un recinto adiabático (aislados térmicamente) se producen intercambios caloríficos entre ellos alcanzándose la temperatura de equilibrio al cabo de cierto tiempo. Cuando se ha alcanzado este equilibrio se debe cumplir que la suma de las cantidades de calor intercambiadas es cero.

Para entender mejor lo anterior se considera que:

Cuando dos cuerpos  $A$  y  $B$  que tienen diferentes temperaturas se ponen en contacto térmico, después de un cierto tiempo, alcanzan la condición de equilibrio en la que ambos cuerpos están a la misma temperatura.

Suponiendo que la temperatura del cuerpo  $A$  es mayor que la del cuerpo  $B$ ,  $T_A > T_B$ .

Se observará que la temperatura de  $B$  se eleva hasta que se hace casi igual a la de  $A$ . En el proceso inverso, si el objeto  $B$  tiene una temperatura  $T_B > T_A$ , el cuerpo  $A$  eleva un poco su temperatura hasta que ambas se igualan.

Cuando un sistema de masa grande se pone en contacto con un sistema de masa pequeña que está a diferente temperatura, la temperatura de equilibrio resultante está próxima a la del sistema grande.

---

---

Se dice que una cantidad de calor  $\Delta Q$  se transfiere desde el sistema de mayor temperatura al sistema de menor temperatura.

La cantidad de calor transferida es proporcional al cambio de temperatura  $\Delta T$

- La constante de proporcionalidad se denomina capacidad calorífica  $C_p$  del sistema.

$$\Delta Q = C_p \cdot \Delta T \quad \text{Ec. 1}$$

Si los cuerpos  $A$  y  $B$  son los dos componentes de un sistema aislado, el cuerpo que está a mayor temperatura transfiere calor al cuerpo que está a menor temperatura hasta que ambas se igualan

Si  $T_A > T_B$

- El cuerpo  $A$  cede calor:  $\Delta Q_A = C_{pA} \cdot (T - T_A)$ , entonces  $\Delta Q_A < 0$
- El cuerpo  $B$  recibe calor:  $\Delta Q_B = C_{pB} \cdot (T - T_B)$ , entonces  $\Delta Q_B > 0$

Como:

$$\Delta Q_A + \Delta Q_B = 0 \quad \text{Ec. 2}$$

La temperatura de equilibrio, se obtiene mediante la media ponderada

$$T = \frac{C_{pA} T_A + C_{pB} T_B}{C_{pA} + C_{pB}} \quad \text{Ec. 3}$$

La capacidad calorífica de la unidad de masa se denomina calor específico “ $c$ ”.

$$C_p = m c \quad \text{Ec. 4}$$

Visto en términos de **calor específico**, “ $c$ ”, se obtiene que:

$$c = C_p / m \quad \text{Ec. 5}$$

En donde “ $c$ ” es el **calor específico**,  $C_p$  la **capacidad calorífica** y  $m$  la **masa**. Se emplean la unidad **julio por kilogramo kelvin**, cuya notación es  $J / (kg \cdot K)$ .



---

La fórmula para la transferencia de calor entre los cuerpos se expresa en términos de la masa “ $m$ ” del calor específico “ $c$ ” y del cambio de temperatura.

$$\Delta Q = m \cdot c \cdot (T_f - T_i) \quad \text{Ec. 6}$$

donde  $T_f$  es la temperatura final y  $T_i$  es la temperatura inicial.

De acuerdo a lo anterior, el calor específico “ $c$ ” es la cantidad de calor que hay que suministrar a un gramo de una sustancia para que eleve en un grado centígrado su temperatura.

El calor específico del agua es  $c = 1 \text{ cal/ (g } ^\circ\text{C)}$  o  $4186 \text{ J/(Kg. } ^\circ\text{K)}$ . Hay que suministrar una caloría para que un gramo de agua eleve su temperatura en un grado centígrado.

Como referencia se puede calcular el calor requerido para calentar 1.0 g de agua tomando como temperatura inicial  $20^\circ\text{C}$  y temperatura final  $37^\circ\text{C}$  (Temperatura corporal), se tiene así que:

$$(1 \text{ cal/ g}^\circ\text{C}) (1.0 \text{ g}) (37-20)^\circ\text{C} = 17 \text{ calorías.}$$

Considérese el caso de que se haya ingerido un litro de agua, entonces nuestro organismo debe proporcionar 17 000 calorías.

La unidad de calor específico que más se usa es  $\text{cal/ (g}^\circ\text{C)}$  sin embargo, debemos de ir acostumbrándonos a usar el Sistema Internacional de Unidades de Medida, y expresar el calor específico en  $\text{J/ (Kg. } ^\circ\text{K)}$ . El factor de conversión es 4186.

De todo lo dicho hasta el momento se puede pensar que el calor es energía liberada o absorbida por un cuerpo a través de su superficie (termodinámicamente sistema y paredes), pues el calor no puede ser almacenado de manera permanente.

Por otra parte, cuando la energía es suministrada a un sistema sobre las paredes, este se denomina trabajo.

*(Castellan, G. USA. Cap. 7-8.)*

*(Cruz, H. Rosa M; Mijangos, F.S. Tópicos de Investigación y posgrado (1994). Vol. III, No. 4.)*

Esta situación nos conduce a definir un término que comprende todos los tipos de energía que posee un sistema el cual es llamado energía interna y que relaciona al calor con ellos.

---

### 3.2.2 Primera ley de la termodinámica.

La primera ley no es otra cosa que el principio de conservación de la energía aplicado a un sistema de muchísimas partículas. A cada estado del sistema le corresponde una energía interna  $U$ . Cuando el sistema pasa del estado  $A$  al estado  $B$ , su energía interna cambia en:

$$\Delta U = U_B - U_A \quad \text{Ec. 7}$$

Supongamos que el sistema está en el estado  $A$  y realiza un trabajo  $W$ , expandiéndose. Dicho trabajo mecánico da lugar a un cambio (disminución) de la energía interna de sistema:

$$\Delta U = -W \quad \text{Ec. 8}$$

También podemos cambiar el estado del sistema poniéndolo en contacto térmico con otro sistema a diferente temperatura. Si fluye una cantidad de calor  $Q$  del segundo al primero, aumenta su energía interna de éste último en

$$\Delta U = Q \quad \text{Ec. 9}$$

Si el sistema experimenta una transformación cíclica, el cambio en la energía interna es cero, ya que se parte del estado  $A$  y se regresa al mismo estado,  $\Delta U = 0$ . Sin embargo, durante el ciclo el sistema ha efectuado un trabajo, que ha de ser proporcionado por los alrededores en forma de transferencia de calor, para preservar el principio de conservación de la energía,

$$W = Q \quad \text{Ec. 10}$$

- Si la transformación no es cíclica  $\Delta U \neq 0$
- Si no se realiza trabajo mecánico  $\Delta U = Q$
- Si el sistema está aislado térmicamente  $\Delta U = -W$
- Si el sistema realiza trabajo,  $U$  disminuye
- Si se realiza trabajo sobre el sistema,  $U$  aumenta
- Si el sistema absorbe calor al ponerlo en contacto térmico con un foco a temperatura superior,  $U$  aumenta.
- Si el sistema cede calor al ponerlo en contacto térmico con un foco a una temperatura inferior,  $U$  disminuye.

---

Todos estos casos, se pueden resumir en una única ecuación que describe la conservación de la energía del sistema.

$$\Delta U = Q - W \quad \text{Ec. 11}$$

De la relación entre calor, energía y trabajo, se define otra variable que es la entalpía ( $H$ ). La Entalpía es la cantidad de energía de un sistema termodinámico que éste puede intercambiar con su entorno. Por ejemplo, **en una reacción química a presión constante, el cambio de entalpía del sistema es el calor absorbido o desprendido en la reacción.** En un cambio de fase, por ejemplo de líquido a gas, el cambio de entalpía del sistema es el calor latente, en este caso el de vaporización. En un simple cambio de temperatura, el cambio de entalpía por cada grado de variación corresponde a la capacidad calorífica del sistema a presión constante. El término de entalpía fue acuñado por el físico alemán Rudolf J.E. Clausius en 1850. Matemáticamente, la entalpía  $H$  es igual a  $U + pV$ , donde  $U$  es la energía interna,  $p$  es la presión y  $V$  es el volumen, que es la energía interna más los cambios debidos a variaciones en volumen y presión.

$$H = U + pV \quad \text{Ec. 12}$$

Partiendo de la premisa donde  $\Delta U = Q$  de acuerdo la primera ley de la termodinámica, para un proceso a volumen y presión constante, el cambio de entalpía esta dado como:

$$\Delta H = Q \quad \text{Ec. 13}$$

Considerando la definición de calor específico en este caso la entalpía se calcula como el producto del calor específico por la masa por la diferencia entre la temperatura final y la temperatura inicial del sistema. (Tippens. E. P. (1988). Cap. 21. Pp. 412-431.)

$$\Delta H = m \cdot c \cdot (T_f - T_i) \quad \text{Ec. 14}$$

Cuando un sistema pasa desde unas condiciones iniciales hasta otras finales, se mide el cambio de entalpía ( $\Delta H$ ).

$$\Delta H = H_f - H_i \quad \text{Ec. 15}$$

Así que la entalpía no es más que el calor que se absorbe o desprende en una reacción. Dependiendo del signo de la entalpía clasificamos las reacciones en:

$\Delta H$  positiva: Reacción endotérmica (el sistema absorbe calor).

$\Delta H$  negativa: Reacción exotérmica (el sistema pierde calor)

---

### 3.2.3 Medida del Calor

De acuerdo con el principio de conservación de la energía, suponiendo que no existen pérdidas, cuando dos cuerpos a diferentes temperaturas se ponen en contacto, el calor tomado por uno de ellos ha de ser igual en cantidad al calor cedido por el otro. Para todo proceso de transferencia calorífica que se realice entre dos cuerpos puede escribirse entonces la ecuación:

$$Q_1 = - Q_2 \quad \text{Ec. 16}$$

En donde el signo – (negativo) indica que en un cuerpo el calor se cede, mientras que en el otro se toma. Recurriendo a la ecuación calorimétrica, la igualdad anterior puede escribirse en la forma:

$$m_1 \cdot c_{e1} \cdot (T_e - T_1) = - m_2 \cdot c_{e2} \cdot (T_e - T_2) \quad \text{Ec. 17}$$

Donde el subíndice *1* hace referencia al cuerpo frío y el subíndice *2* al caliente. La temperatura  $T_e$  en el equilibrio será superior a  $T_1$  e inferior a  $T_2$ . La anterior ecuación indica que si se conocen los valores del calor específico, midiendo temperaturas y masas, es posible determinar cantidades de calor.

Cuando un cuerpo a diferente temperatura que la del agua se sumerge en ella y se cierra el calorímetro, se produce una cesión de calor entre ambos hasta que se alcanza el equilibrio térmico. El termómetro permite leer las temperaturas inicial y final del agua y con un ligero movimiento del agitador se consigue una temperatura uniforme. Conociendo el calor específico y la masa del agua utilizada, mediante la ecuación calorimétrica se puede determinar la cantidad de calor cedida o absorbida por el agua.

En este tipo de medidas han de tomarse las debidas precauciones para que el intercambio de calor en el calorímetro se realice en condiciones de suficiente aislamiento térmico. Si las pérdidas son considerables no será posible aplicar la ecuación de conservación  $Q_1 = - Q_2$  y si se requiere la utilización de los resultados, estos estarán afectados de un importante error.

La ecuación calorimétrica puede aplicarse únicamente a aquellos casos en los cuales el calentamiento o el enfriamiento del cuerpo problema no llevan consigo cambios de estado físico (de sólido a líquido o viceversa, por ejemplo). A partir de ella y con la ayuda del calorímetro es posible determinar también el calor específico del cuerpo si se conocen las temperaturas  $T_1$ ,  $T_2$  y  $T_e$ , las masas  $m_1$  y  $m_2$  y el calor específico del agua.

[www.fisicanet.com.ar/fisica/f2ap02/apf2\\_16a\\_Termodinamica](http://www.fisicanet.com.ar/fisica/f2ap02/apf2_16a_Termodinamica).

---

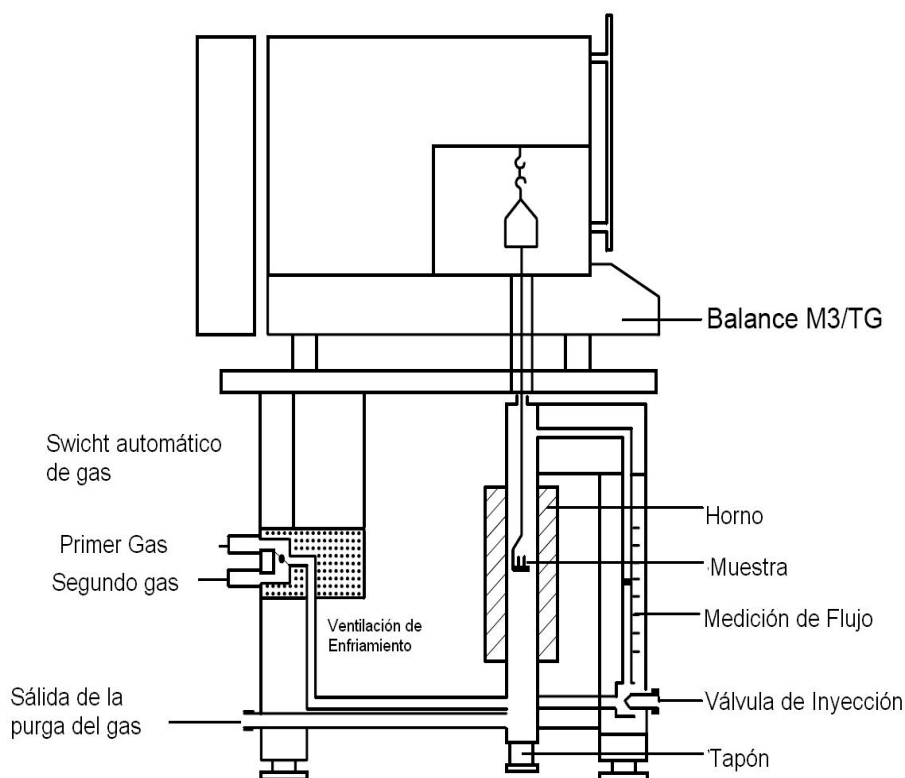
## 4. INSTRUMENTACIÓN TGA.

### 4.1 Análisis Termogravimétrico.

En termogravimetría (*TG* o *TGA*) el cambio en masa de la muestra se determina como función del tiempo o temperatura. El instrumento es una termobalanza que permite el registro continuo de masa de una muestra en función del tiempo. El contenedor de la muestra y el de la referencia se encuentran ubicados a cada lado de una microbalanza. El contenedor de la muestra está en un horno, sin tener contacto directo con la muestra, la temperatura está controlada por un programador de temperatura.

La parte de la balanza se mantiene a temperatura constante. El instrumento es capaz de registrar la pérdida de masa o ganancia de la muestra como función de la temperatura y tiempo [ $m = f(T)$ ]. Muchos instrumentos registran también la curva *DTG*, la cual es la de cambio de masa  $dm / dt = f(T)$ .

El instrumento usado en termogravimetría es una termobalanza (controlador de la balanza, contenedor de muestra o portamuestra, horno, controlador del horno) como se observa en la **Figura 4** con un procesador de datos. En cuestión de verificar la estabilidad del sistema se cuenta con una línea base a la mayor sensibilidad para todas las tasas de calentamiento en los rangos de temperatura de análisis. La mayor desviación se observará a las mayores tasas de calentamiento. La termobalanza puede tener una construcción horizontal o vertical. La sensibilidad de algunas termobalanzas alcanza hasta 0.1  $\mu\text{g}$ .



**Figura 4.** Partes constituyentes de un TGA de construcción horizontal  
*(Department of Materials Science and Engineering, CTH. (DSC))*

El instrumento *TGA* es más comúnmente usado para estudios de degradación térmica de polímeros, pero por otro lado las reacciones químicas resultan en cambios de masa que puede ser monitoreadas también como un proceso físico tales como absorción, adsorción o desorción.

#### 4.2 La muestra.

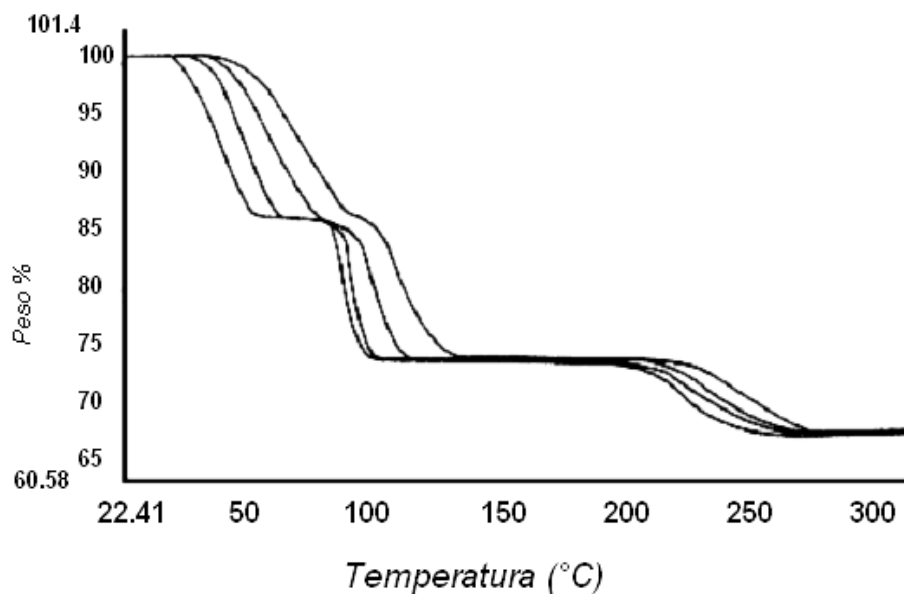
Es importante tomar en consideración que para obtener resultados confiables durante el análisis calorimétrico, se debe tener cuidado en el tratamiento de o las muestras a analizar, una vez que la muestra esta lista para su análisis se pueden considerar los siguientes puntos:

- La muestra puede ser pesada directamente en el contenedor o portamuestras (El mismo caso aplica para el análisis *DSC* y los contenedores pueden variar de acuerdo a las propiedades de la muestra y las condiciones de análisis).

- 
- La muestra debe ser pesada utilizando una microbalanza, las cuales generalmente se encuentran adaptadas a la instrumentación.
  - Dependiendo del análisis y la instrumentación a utilizar, el peso de la muestra puede variar, aunque muy comúnmente se utiliza de 5-10 mg.
  - Para algunos casos particulares como en *DSC* y/o microcalorimetría, la muestra debe permanecer en contenedores sellados que mantienen condiciones específicas de análisis, y por ello se debe hacerse uso de una prensa capaz de sellar el contenedor o portamuestra con su respectiva tapa.

#### **4.3 Calibración de la Instrumentación.**

La exactitud de la masa medida no es generalmente un problema del *TG*, para ello se usan masas certificadas que pueden ser utilizadas para otras balanzas. En una calibración regular se evalúa la fluctuación de la temperatura, electrostática, sensibilidad de los sensores y el retraso térmico (*thermal lags*). Para *TG* automáticos, los contenedores deben estar perfectamente cerrados antes de la medición; por otro lado las curvas *TG* de desolvatación pueden ser diferentes que el de los contenedores abiertos. El uso de un gas protector y su flujo, así como la masa de la muestra y la tasa de calentamiento juegan un papel importante en la comparación de la temperatura de los eventos térmicos. La influencia en la tasa de calentamiento se ejemplifica en la **Figura 5**, con  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . El límite de detección puede ser calculado determinando la máxima desviación de la línea base en el rango de temperatura de interés.



**Figura 5.** TG de Sulfato Pentahidratado de cobre II. Influencia de la tasa de calentamiento.

Curvas TG desde el máximo: 20 K/ min.; 10 K/ min.; 5 K/ min.; 2.5 K/ min.

(Swarbrick, J. B. (2002). "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology").

La **Tabla 3** muestra un ejemplo de la calibración desarrollada con hidratos, la cual cubre el comienzo de la temperatura de deshidratación de 50 a 120°C y el fin de la deshidratación de aproximadamente 150°C hasta 270°C con diferentes tasas de calentamiento.

**Tabla 3.** Ejemplo de calibración de pérdida de masa con 3 estándares con su respectivo hidrato.

Sustancia	Cantidad teórica de agua	RESULTADO		
		5 K /min.	10 K /min	20 K /min
Tartrato de sodio Dihidratado	15.7%	15.73%	15.60%	15.73%
Oxalato de Calcio Monohidratado	12.3%	12.55%	12.51%	12.48%
Sulfato de Cobre Pentahidratado	36.1%	36.08%	36.03%	36.04%

(Swarbrick, J. B. (2002). "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 2766-2791.)



---

Debido a que no hay contacto entre el contenedor y el horno, el retraso térmico es más alto que en *DSC*. Los estándares recomendados por *ICTA* (Confederación Internacional para el Análisis Térmico por sus siglas en inglés), son estándares ferromagnéticos que exhiben pérdida de ferromagnetismo y su punto de temperatura curie (unidad de radioactividad) con un campo magnético: Nickel (354°C), Permanorm 3 (266°C), Numetal (386°C), Permanorm 5 (459°C), Trafoperm (754°C). El Método no permite la medición de la temperatura con alta precisión.

[Ford, J.L.; Timmins, P. *Series in Pharmaceutical technology*, NY (1989)]

McGhie A.R y Chiu (1983) propusieron una técnica de calibración en la cual una pequeña cantidad de platino inerte esta suspendido a un material fundible compuesto de un estándar de calibración que libera el peso del platino a la temperatura de fusión.

El instrumento Mettler *TGA 850* esta construido de forma tal que, la curva de fusión del estándar puede ser medida y usada como calibración como se muestra en la **Tabla 4**.

**Tabla 4:** Ejemplo de calibración de temperatura de *TGA 850* con estándares de fusión.

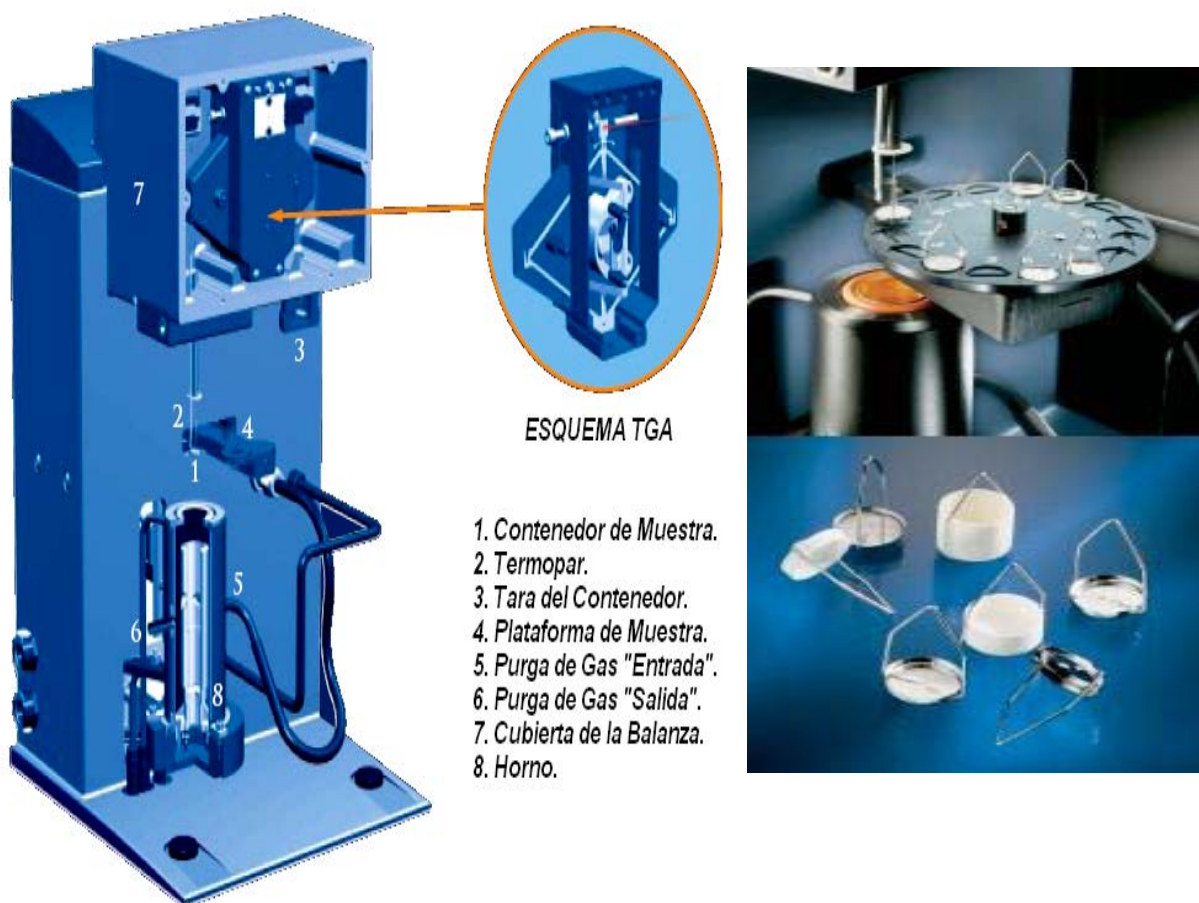
Sustancia	Teórico	RESULTADO		
		5 K/min	10 K/min	20 K/min.
Nitrotolueno	51.5°C	51.49°C	51.64°C	53.78°C
Indio	156.6°C	157.62°C	157.38°C	157.74°C
Estaño	231.9°C	233.44°C	233.42°C	233.68°C

(Swarbrick, J. B. (2002). "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 2766-2791.)

#### 4.4 Partes constituyentes de la Instrumentación TGA.

En la **Figura 6** y **7** se esquematizan las partes constituyentes de dos instrumentos TGA de diferente construcción y diseño.

**Figura 6.** Esquema del Instrumento TGA y sus partes (TA Instruments Modelo **Q500 / Q50 TGA.**)



([www.tainst.com](http://www.tainst.com))

#### **Automuestreador (Parte superior derecha).**

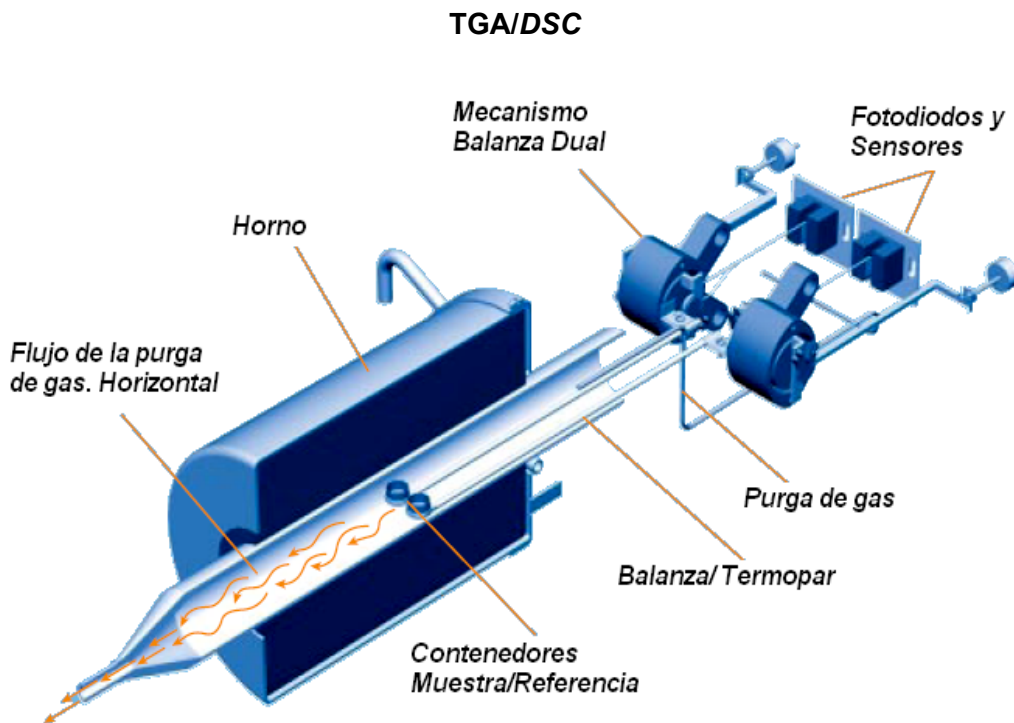
Se muestra un auto-muestreador programable, con carrusel de muestras que permite análisis automatizado de hasta 16 muestras. Las condiciones de la prueba son controlados por un programa (software), incluyendo la "tara" y el llenado del contenedor, el peso de la muestra, movimiento del horno y enfriamiento.

#### **Contenedores de Muestra. (Parte inferior derecha).**

Se encuentran disponibles de Platino (50 y 100  $\mu\text{L}$ ), Aluminio (100  $\mu\text{L}$ ), alumina (100, 250, y 500  $\mu\text{L}$ ). El Platino es recomendado en muchos casos debido a que es inerte y fácil de limpiar.

**Figura 7.** Esquema del Instrumento TGA/DSC (Modelo Q600 de TA Instruments.)

Mecanismo horizontal balanza-dual que provee de mediciones TGA y DSC. La balanza de la muestra monitorea la masa de la muestra mientras que la balanza de la referencia se usa para corregir las mediciones TGA. El sistema detecta muy pequeños cambios en masa ( $0.1\mu\text{g}$ ). Su diseño de doble-soporte tiene menor deriva comparado con el diseño de soporte-simple, mejorando exactitud y precisión, que permite mediciones TGA de 2 muestras simultáneamente.



([www.tainst.com](http://www.tainst.com))

Termopares de Platino/Platino-Rodio dentro de un soporte de cerámica que permite mediciones directas de la muestra, la referencia y la Diferencial de Temperatura desde Temperatura ambiente hasta  $1500^{\circ}\text{C}$ .

---

## 5. INSTRUMENTACIÓN *DTA* y *DSC*.

### 5.1 Análisis Térmico Diferencial (*DTA*) Y Calorimetría Diferencial de Barrido (*DSC*).

Cuando un material es calentado o enfriado, hay un cambio en su estructura o composición. Estas transformaciones están relacionadas con un intercambio de calor. La Calorimetría Diferencial de Barrido (*DSC*) se usa para medir el flujo de calor desde y hacia la muestra, tanto como para determinar la temperatura del fenómeno térmico mediante un cambio controlado de temperatura. El primer método desarrollado por *Le Chatelier* en 1887 fue el Análisis Térmico Diferencial (*DTA*), donde solo se media la temperatura inducida en la muestra.

Ambas técnicas están relacionadas con la medición de los cambios de energía en las sustancias. Estos son los métodos de análisis térmico más utilizados que involucran cambios físicos o químicos en un cambio de energía.

*(Cruz, H. Rosa M; Mijangos, F.S. Tópicos de Investigación y posgrado (1994). Vol. III, No. 4.)*

### 5.2 Análisis Térmico Diferencial (*DTA*)

Es una técnica que provee información sobre las reacciones químicas, transformaciones de fase y cambios estructurales que ocurren en una muestra durante un ciclo de calentamiento o enfriamiento.

El análisis *DTA* mide la diferencia en energía liberada o absorbida y los cambios en capacidad calorífica de las sustancias como función de la temperatura.

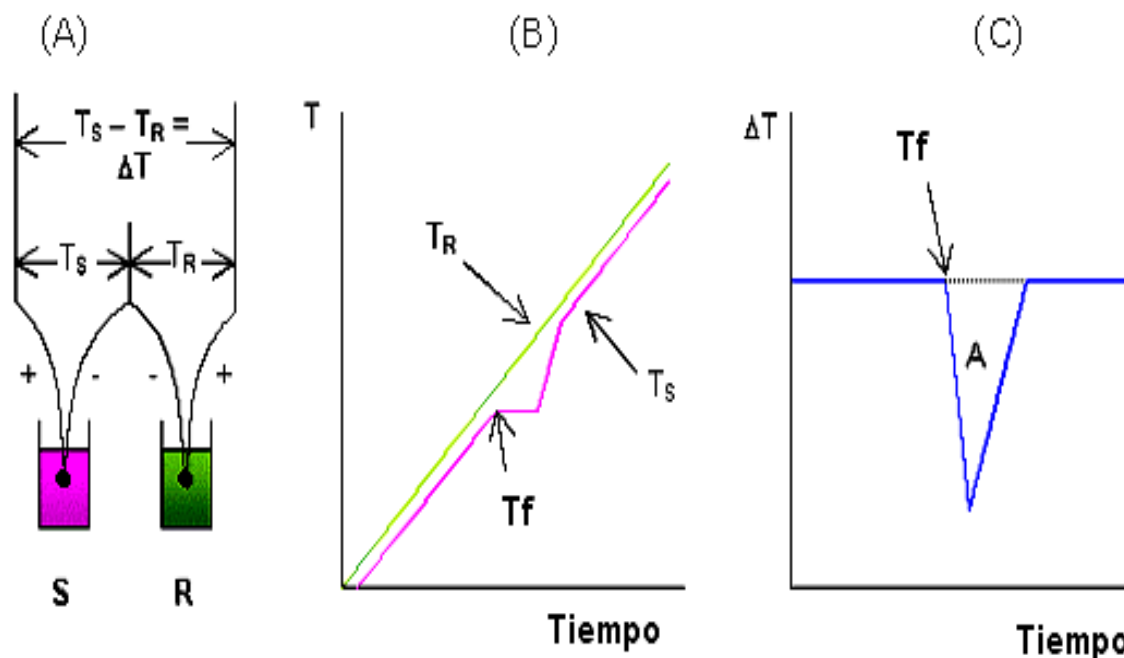
El análisis *DTA* es con frecuencia considerado inferior a las técnicas relacionadas a *DSC*, ya que este solo provee de datos cualitativos, sin embargo, la información obtenida es de gran utilidad para los científicos farmacéuticos.

Todas las sustancias tienen un comportamiento especial que en cierta medida es predecible cuando estos son expuestos a determinadas temperaturas, así que el resultado de la curva *DTA* es un indicativo de las fases y de las sustancias presentes en la muestra. El análisis *DTA* es utilizado para indicar la magnitud relativa de las reacciones y transiciones de fase, además de determinar las temperaturas y la magnitud de eventos críticos que pueden ocurrir durante el proceso de secado, en reacciones de oxidación, descomposición, en fusión, solidificación y temperatura de transición vítrea, entre otros.

*(Cruz, H. Rosa M; Mijangos, F.S. Tópicos de Investigación y posgrado (1994). Vol. III, No. 4.)*

### 5.2.1 Principio

El Análisis Térmico Diferencial (*DTA*) es una de las técnicas más ampliamente utilizadas y para tener un mayor y mejor entendimiento del análisis *DTA* se presenta a continuación el principio básico de operación mediante los siguientes esquemas (**Figura 8**).



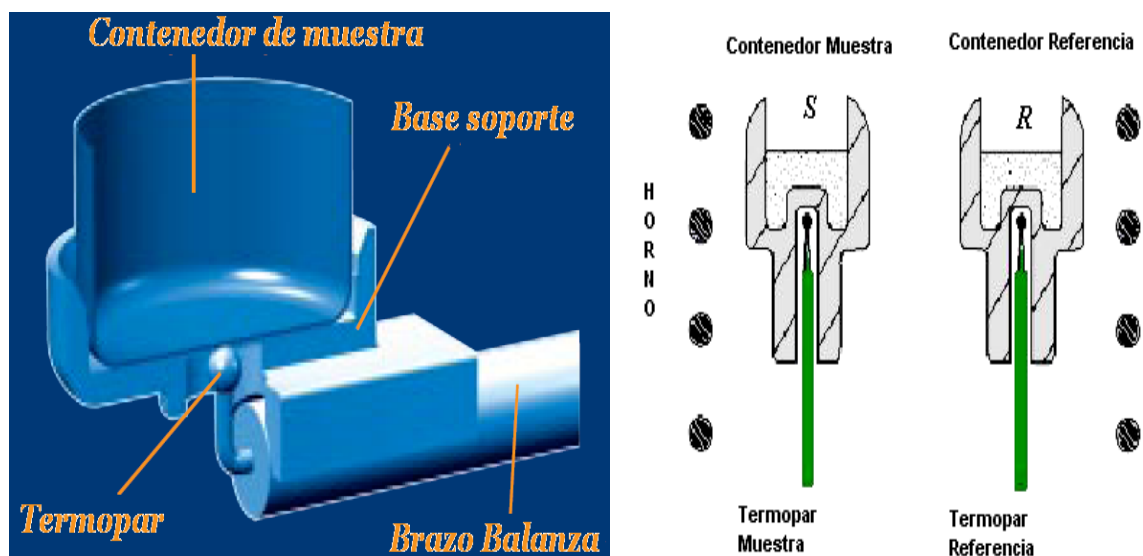
**Figura 8.** Principio básico en el análisis térmico diferencial.

- (A) Hornos donde se colocan la muestra y el material de referencia.
- (B) Cambio mostrado al incrementarse la temperatura en la muestra respecto al material de referencia.
- (C) Curva DTA (Diferencial de  $T^\circ$  en función del tiempo).

(Sarge, S.M.; Gmelin, E. *Termochimica*. 347 (2000))

Donde *S* ("Sample", Muestra) y *R* ("Reference" Referencia), son contenedores donde se deposita la muestra y un material de referencia inerte. En estos se encuentran termopares <sup>10</sup> (**Figura 9**) que miden las temperaturas respectivas a cada contenedor.

10. Un **termopar** es un dispositivo utilizado para medir temperaturas basado en la fuerza electromotriz que se genera al calentar la soldadura de dos metales distintos. Se usa para medir altas temperaturas. Entre los materiales más comunes para este propósito se encuentran el cobre, el hierro, el níquel y otros no tan conocidos como el constantán. Aunque tiene un rango de medición de hasta 2.000°C, la lectura de medición no es lineal, lo que produce dificultades en la interpretación para conocer la lectura de la temperatura. (<http://es.wikipedia.org/>) ([www.uam.es.docencia.termopar](http://www.uam.es/docencia.termopar)).



**Figura 9.** Representación esquemática de la ubicación de los termopares en los contenedores donde se encuentra la muestra y la sustancia de referencia.

([www.ortonceramic.com](http://www.ortonceramic.com))

Conectando los termopares en oposición, se mide la diferencia de temperatura ( $\Delta T$ ).

Si  $S$  (Muestra) y  $R$  (Referencia) son calentados a la par colocándolos en el mismo horno, sus temperaturas aumentaran como en la **Figura 8 (B)**.  $T_R$  aumentara linealmente debido a que el material de referencia se elige para que no presente ningún tipo de transición física o química.  $T_S$  de igual manera aumentará linealmente en la ausencia de cualquier transición, pero si se presentara fusión de la muestra, esta temperatura se “retrasara” respecto a  $T_R$  ya que se absorbe la energía necesaria para la fusión. Cuando la fusión se completa se reanuda nuevamente la regulación del calor (calentamiento).

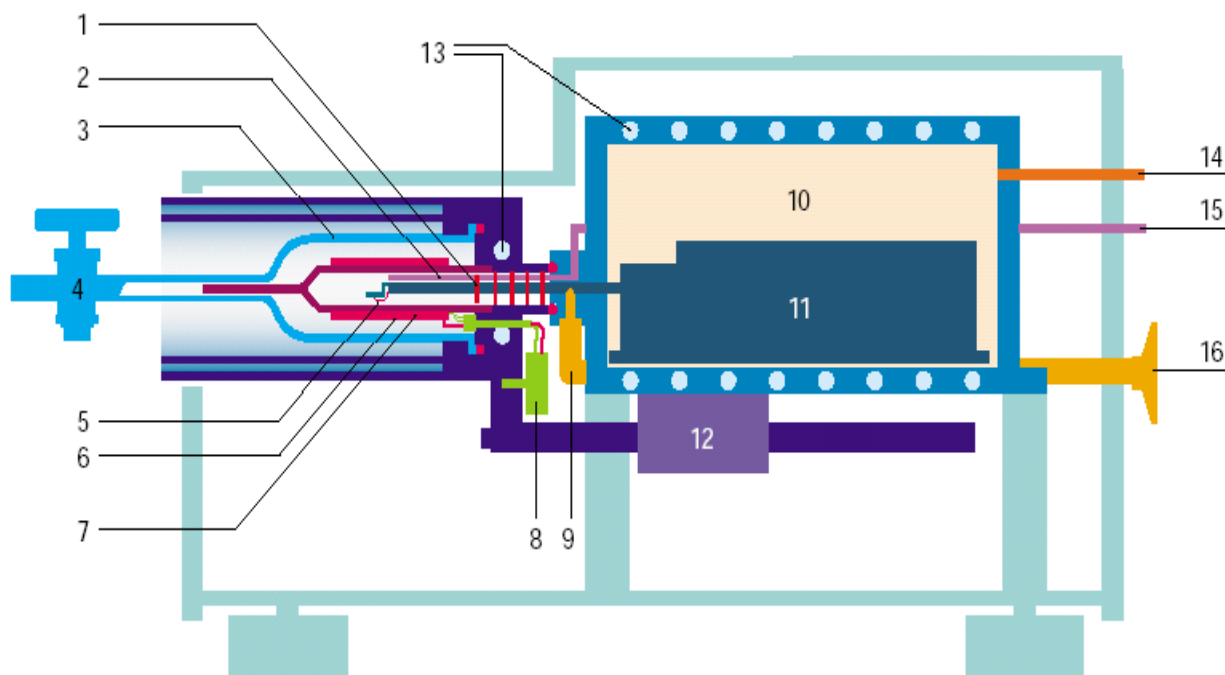
La **Figura 8 (C)** muestra la curva *DTA* – un gráfico de  $\Delta T$  contra tiempo o dicho de otra manera la temperatura de fusión de la muestra. La curva muestra un pico endotérmico (absorción de calor). Por lo contrario sin un evento exotérmico (producción de calor) ha ocurrido la curva muestra un pico en el sentido opuesto. El área  $A$  bajo la curva es proporcional al calor de la reacción.

$$\Delta H = K A = K \int \Delta T dt \quad \text{Ec. 18}$$

La constante  $K$  comprende muchos factores, incluyendo las propiedades térmicas de la muestra y varía con la temperatura. La obtención de datos cuantitativos usando el arreglo clásico es

laborioso. En la actualidad los termopares son raros y los que existen son colocados debajo del contenedor lo cual reduce la influencia de las propiedades de la muestra sobre el área del pico *DTA*, con tales diseños es más fácil determinar la variación de  $K$  con la temperatura y se obtienen datos cuantitativos de mayor confiabilidad. Este recurso permitió así el desarrollo del “*Flux de calor*” *DSC*.

**Figura 10.** Partes Constituyentes de un Instrumento *TG-DTA* (Mettler Toledo SDTA 851). ([www.mt.com/ta](http://www.mt.com/ta))



- |   |   |
|---|---|
| 1. Deflectores                          | 11. Ultra micro balanza de guía paralela                |
| 2. Capilar del gas reactivo             | 12. Motor del horno para abrir la cámara de la muestra. |
| 3. Cubierta de sílice fundida           | 13. Enfriamiento  |
| 4. Llave de salida de gas               | 14. Protector de entrada del gas.                       |
| 5. Sensor de temperatura de la muestra  | 15. Entrada del gas                                     |
| 6. Horno                                | 16. Conexión de vacío y entrada de purga del gas.       |
| 7. Sensor de temperatura del horno      |   |
| 8. Conexiones eléctricas.               |   |
| 9. Vacío y purga de la tubería del gas  |   |
| 10. Cámara del termostato de la balanza |   |

---

### 5.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

En la actualidad se encuentran disponibles comercialmente dos tipos de equipos de análisis por DSC, cuya diferencia radica en el principio de su diseño, uno de ellos es conocido como “Flux de calor” y el otro como “Compensación de potencia”.

DSC “Flux de calor” involucra la medición de las diferencias de temperatura entre la muestra y la referencia y el cálculo posterior del “flujo de calor” equivalente obtenido por:

$$\Delta Q = (T_s - T_r) / R_T \quad \text{Ec. 19}$$

donde  $Q$  es el calor,  $R_T$  es la resistencia térmica de la celda y  $T_s - T_r$  son las temperaturas de la muestra y la referencia, por lo tanto a una velocidad de “barrido” dado, se obtiene el flujo de calor (potencia,  $P$ ) y es mostrado contra la temperatura.

DSC “Compensación de potencia” involucra la aplicación y medición de una entrada de potencia compensatoria ( $P$ ) a uno u otro contenedor para mantener ambas en el mismo programa de temperatura,

$$P = I^2 R \quad \text{Ec. 20}$$

donde  $I$  es la corriente suministrada al calentador de la resistencia  $R$  para mantener iguales las temperaturas. Como Potencia es energía por unidad de tiempo y la muestra es calentada o enfriada a una velocidad predeterminada, en efecto el instrumento esta midiendo la diferencia de energía requerida para elevar la temperatura de la muestra o referencia en una cantidad determinada.,

$$P = dQ / dt = C dT / dt + f(t, T) \quad \text{Ec. 21}$$

donde  $f(t, T)$  es una función de la temperatura y tiempo, y refleja eventos cinéticamente controlados tales como fusión y cristalización.

Para tener un mayor conocimiento de los Sistemas DSC antes mencionados, veremos a continuación los diseños por separado de cada uno de ellos.

(Simon G; Graham B. *Termochimia Acta* 380 (2001).



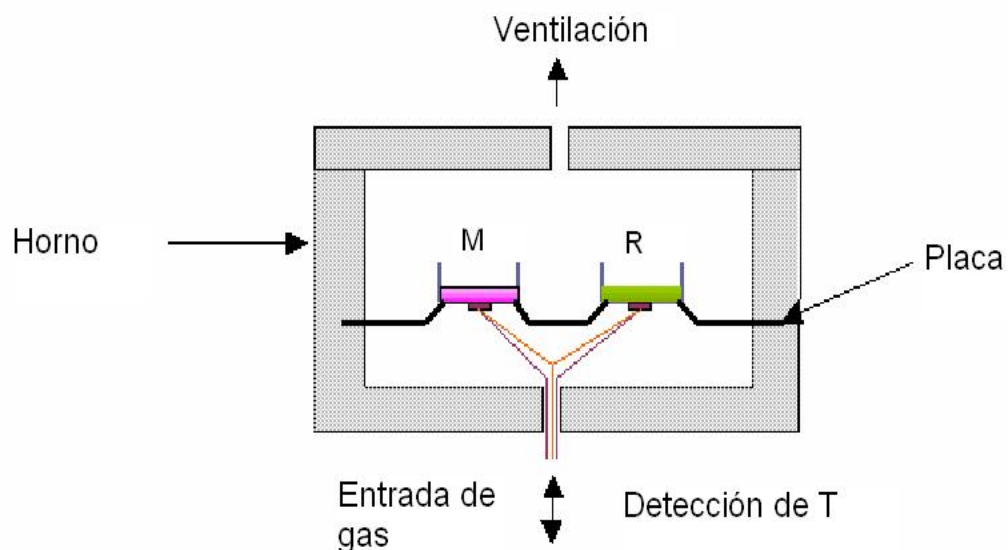
---

### 5.3.1 Sistema de Flux de Calor DSC.

El arreglo experimental del sistema por “*Flux de calor*”, consiste en dos portamuestras (uno para la muestra y otro para la referencia) dentro de un horno con un dispositivo de medición de temperatura para cada uno.

El calor que reciben los portamuestras es suministrado por el horno. Si a una temperatura dada la muestra consume más calor que el portamuestra de referencia, la temperatura del primero será más baja que la del segundo. Esta diferencia de temperatura es una medida del calor consumido por la muestra. Para este caso es de interés determinar esta diferencia a varias temperaturas del horno. Una representación gráfica de estas dos variables se le denomina termograma. [Ford, J.L.; Timmins, P. *Series in Pharmaceutical technology*, NY (1989)]

Muchos de los instrumentos DSC están diseñados al tipo “*Flux de calor*”, un esquema del cual se muestra a continuación **Figura 11**.



**Figura 11.** Representación de Flux de calor DSC

(Sarge, S.M.; Gmelin, E. *Termochimica*. 347 (2000), Pp. 1 – 20.)

En el método denominado “*Flux de calor*” DSC, el instrumento mide la diferencia de temperatura (*DTA*). Esta diferencia de temperatura es transformada en un flujo de calor,  $dQ/dt$ . Por lo tanto hay un factor térmico que varía con la temperatura en una muestra determinada.

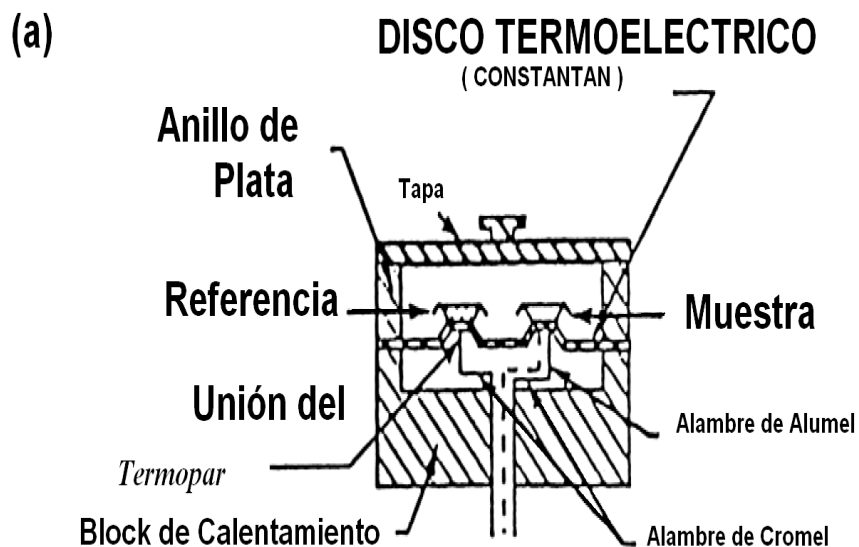
---

### 5.3.1.1 Principio.

Un disco de constantan provee la señal primaria de transferencia de calor a las posiciones de la muestra y la referencia, mientras que las uniones termo-eléctricas se encuentran midiendo la temperatura. El calor es transferido a través del disco y a través del contenedor de la muestra a lo contenido en la muestra y a la referencia.

Se monitorea la diferencial del flujo de calor por el área de los termopares cromel-constantan formadas por la unión de los discos de constantan con la base de cromel (Base soporte de los contenedores). Se monitorea directamente la temperatura de la muestra vía termopares de cromel-alumel desde conexiones de alambres de cromel y alumel conectados debajo de la base de cromel (**Figura 12 y 13**).

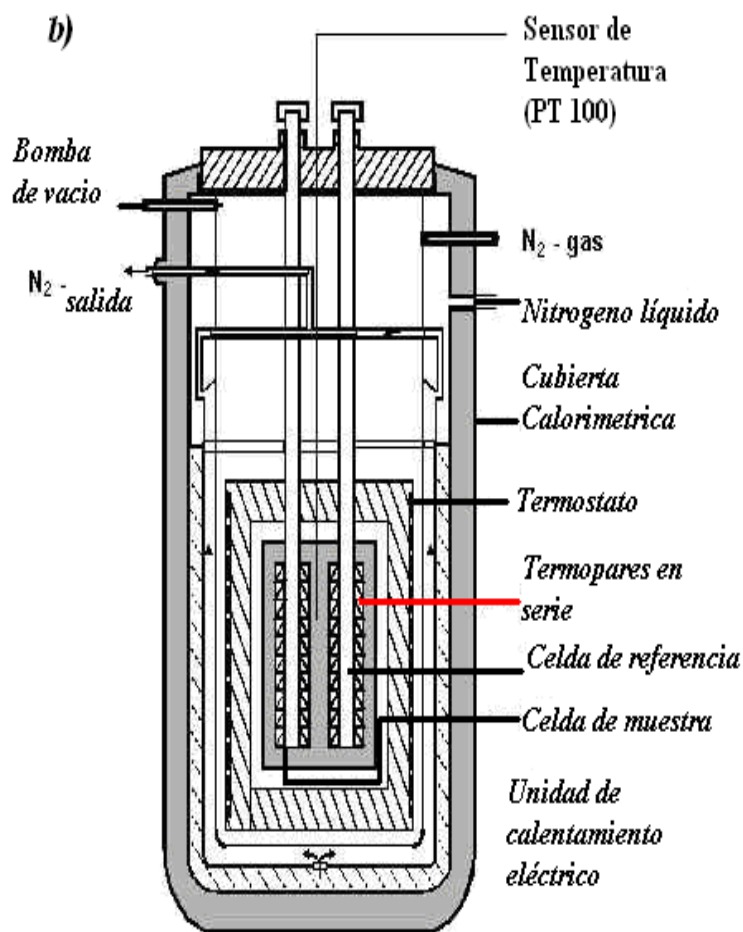
La calibración en la linearización de la celda se utiliza para mantener la sensibilidad calorimétrica.



**Figura 12.** Funcionamiento básico del calorímetro DSC “Flux de calor”

a) Coples acoplados Boersma

(C.C.Riccardi, *J.Appl.Polym.Sci.* 29. (1984) Pp. 2481)



**Figura 13.** Representación esquemática calorímetro “Flux” de calor.

b) El diseño Tian – Calvet.

([www.ltp-oldenburg.de/tian\\_calvet\\_calorimeter.htm](http://www.ltp-oldenburg.de/tian_calvet_calorimeter.htm))

La celda tiene un volumen de 2 mL y puede utilizarse con varias atmósferas inertes y no corrosivas así como también con atmósferas oxidantes y reductoras. Los contenedores para las muestras (herméticos, abiertos o sellados) permiten volúmenes de muestras de 0.1mL o por arriba de 100mg dependiendo de la densidad de la muestra.

---

### 5.3.2 Sistema de Compensación de Potencia DSC

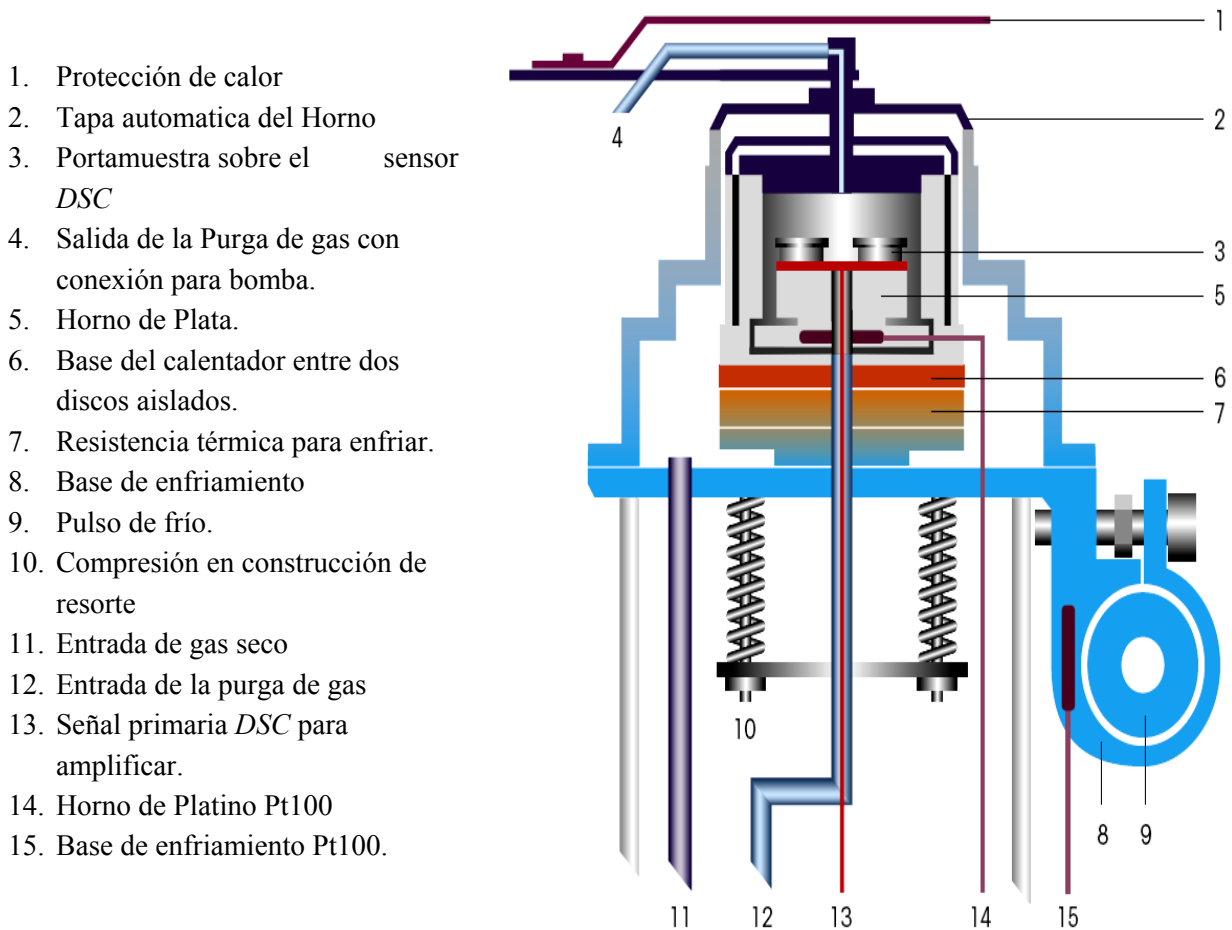
La Ingeniería Perkin Elmer diseño y patentó el primer calorímetro *DSC* de *Compensación de Potencia*, el denominado *DSC-1*, que se introdujo en la década de los 60s, posteriormente se introdujeron nuevos diseños denominados *DSC-1B*, *DSC2* Y *DSC-4*, hasta el nuevo diseño *DSC-7* que incorpora avances recientes en microcomputadoras y tecnologías micro-eléctricas incluyendo computadoras del tipo PE 3700 (Perkin-Elmer)



**Figura 14.** Portamuestras y Detector para un sistema por compensación de potencia.

([www.mt.com/ta](http://www.mt.com/ta))

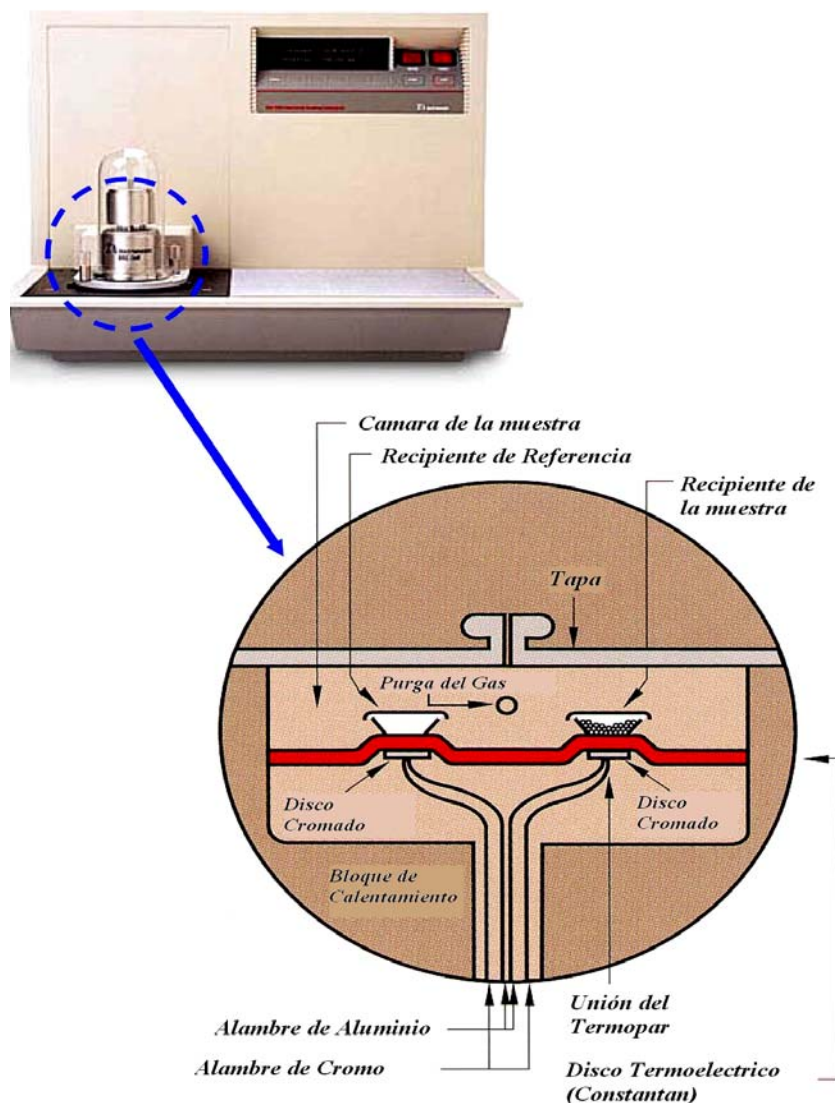
El arreglo experimental para el sistema por *Compensación de Potencia*, consiste en dos portamuestras separados (**Figura 14 y 15**), cada uno con un horno independiente. En este caso se mide la energía por unidad de tiempo requerida por cada portamuestra para estar a la misma temperatura, y se reporta la diferencia como función de la temperatura. A la representación gráfica de la diferencia entre la potencia contra la temperatura se le denomina *termograma* y a este equipo se le llama *Calorímetro Diferencial de Barrido DSC*.



**Figura 15.** Representación gráfica de los componentes del funcionamiento DSC por “Compensación de Potencia”

([www.mt.com/ta](http://www.mt.com/ta))

Para el instrumento denominado “Compensación de Potencia” DSC (Figura 16), se obtienen resultados equivalentes a los diseños mejorados “Flux de calor”. Las características más comunes en el diseño son: tamaño relativamente pequeño, la muestra se encuentra dispersa sobre la superficie del contenedor con el propósito de tener buen contacto entre la muestra, contenedor y plato “Heat – Flux”, calentamiento simétrico de la celda, por otra parte, los contenedores donde se deposita la muestra y el material de referencia, se ven mejorados con la construcción de hornos con un metal de alta conductividad térmica (ejemplo: plata), además de tener un flujo de gas a través de la celda, para evitar la volatilidad de la muestra, esto provee la atmósfera requerida y ayuda en la transferencia de calor.



**Figura 16.** Esquema representativo del funcionamiento básico de operación de DSC.

([www.Anasys.co.uk/library/dsc2.htm](http://www.Anasys.co.uk/library/dsc2.htm).)

---

En los diseños *DSC*, tanto para Flux de calor y Compensación de potencia, el control del horno, la adquisición de la señal, el almacenamiento y análisis de datos son programados y analizados por una computadora. La señal primaria desde la celda se encuentra en el orden de  $mV$  para la temperatura y de  $\mu V$  para el  $\Delta T$ .

Un ruido bajo y amplificadores de alta ganancia son preferidos antes de la adquisición de datos. De igual manera la obtención de resultados reproducibles sobre una variación conocida en sensibilidad al flujo de calor con temperatura y un software con corrección de datos en una sensibilidad constante efectiva sobre el rango de trabajo, el cual es típicamente de  $-140^{\circ} C$  a  $700^{\circ} C$  con un sistema de enfriamiento de nitrógeno líquido

En el primer caso (*DTA*) la temperatura es la propiedad medida como primera instancia, en el segundo caso (*DSC*) la energía es la propiedad medida.

La diferencia de los principios de medición no es muy significativa con la instrumentación moderna en aplicaciones comunes. Debido a la calibración e integración que pueden llevarse a cabo por el usuario, se obtiene de los instrumentos cualidades similares en el reporte de resultados.

Cada instrumento puede llevar la misma información, que es, el flujo de calor como una función de la temperatura (o tiempo). La forma del pico, la resolución y la sensibilidad depende del principio de medición y la especificación del instrumento.

Para transiciones de primer orden tales como fusión, cristalización, sublimación, ebullición, etc., la integración de la curva da la energía implicada en la transición. Para transiciones de segundo orden, la señal esta dada por el cambio en el calor específico, por ejemplo, transiciones vítreas.

La exactitud absoluta en las mediciones de las capacidades caloríficas y los cambios de entalpías se encuentran más limitados por la falta de estándares apropiados y las dificultades en fijar una línea base, además de las limitaciones propias del instrumento.

*Sarge, S.M.; Gmelin, E. Termochimica. 347 (2000).*

---

La diferencia entre el programador y la temperatura real de la muestra es llamado “*Retraso térmico*”( *Thermal lag*). Este depende de la resistencia térmica del instrumento y la tasa de calentamiento. En instrumentos modernos dedicados a la exactitud analítica para mediciones farmacéuticas, los sensores están en contacto directo con el fondo contenedor y el tamaño de la muestra se encuentra regularmente en miligramos o en cantidades menores. Por otra parte esta corrección no es muy adecuada, por esto este factor tiene que ser tomado bajo consideración. Generalmente se usa el *Indio* puro para la corrección de los retrasos térmicos

*Sarge, S.M.; Gmelin, E. Termochimica. 347 (2000).*



---

### 5.3.3 Contenedores

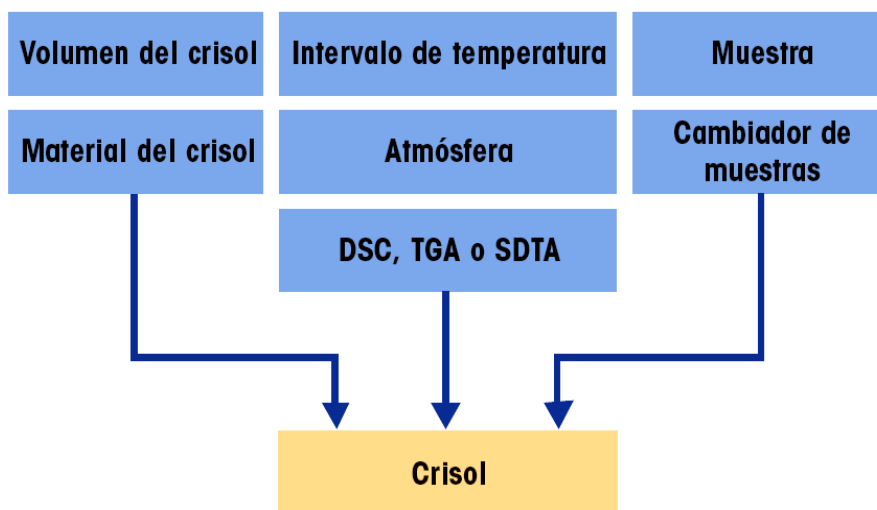
Una gran variedad de contenedores (*crisoles*) para la muestra pueden ser usados con diferentes propósitos, por ejemplo para sustancias que reaccionan con aluminio o para altas temperaturas los crisoles pueden estar hechos de acero inoxidable, oro, alúmina, grafito, sílice o platino. Los contenedores herméticamente sellados son capaces de mantener presiones atmosféricas bajas usadas comúnmente para líquidos o cuando es necesario retener sustancias volátiles, para altas presiones los sellos mejoran usando empaques comúnmente conocidos como “O- ring” o de tornillo de rosca “Screw – threaded”. Los factores a considerar en la elección de los contenedores o portamuestras se presentan en la **Figura 17**

*www.mt.com (Crisoles para análisis térmico)*

Los crisoles se utilizan como recipientes de muestras durante las mediciones termoanalíticas. El crisol incide directamente en la calidad de los resultados. Las características principales del sistema en una celda de medida *DSC* varían en función del crisol utilizado, por ello conviene tener en cuenta los siguientes aspectos, en especial en mediciones *DSC* y *SDTA*:

- Proteger la celda de medida del contacto directo con la muestra – Sin contaminación de la sonda de medida *DSC* o del portamuestras *SDTA*.
- En la celda de medida *DSC*, la forma y la capacidad calorífica del crisol tienen influencia en las especificaciones del sistema de medida como, por ejemplo, en la sensibilidad calorimétrica y la constante de tiempo. Una constante de tiempo pequeña genera picos altos y estrechos y consecuentemente una buena resolución (separación) de los efectos asociados.
- La elevada conductividad térmica del material del crisol y la base plana del crisol permiten una transmisión de calor óptima con gradientes térmicos entre el portamuestra y la muestra lo más pequeños posibles.
- El material del crisol debe ser inerte, es decir, no debe reaccionar con la muestra en el intervalo de temperatura aplicado.
- El material del crisol no debe registrar transformaciones de carácter físico en el intervalo de temperatura aplicado. En especial el punto de fusión debe mantenerse lo bastante alto.

*(Mettler Toledo, “Crisoles para análisis Térmico, Pp. 1-8.)*



**Figura 17.** Factores Importantes en la elección de los contenedores para el análisis Térmico  
 [www.mt.com (Crisoles para análisis térmico)]

Crisol de Aluminio estándar 40  $\mu\text{L}$ .



Para mediciones *DSC*, posee una base plana y resistente y su altura es pequeña (por lo que se reducen los gradientes térmicos).

Cierre hermético para eliminar la evaporación endotérmica y la evaporación o sublimación de sustancias orgánicas volátiles en *DSC*. Presión máxima 0.2 MPa

Crisol de Aluminio grande 160  $\mu\text{L}$ .



Se utiliza en mediciones *DSC* con muestras de flujos térmicos muy pequeños. Debido a su altura deben tenerse en cuenta los gradientes térmicos de la muestra, puesto que los picos se amplían un poco. Por este motivo las velocidades de calentamiento no pueden superar los 10K/min.

---

Crisol de Cobre 40  $\mu$ L.



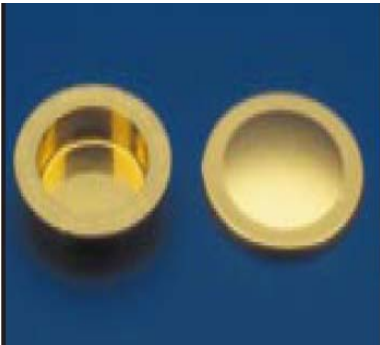
El crisol de cobre se fabrica sin tapa y se utiliza casi exclusivamente para determinar el tiempo de Inducción a la oxidación (OIT) en presencia de cobre con efecto catalizador. En la mayoría de los casos, el periodo de inducción medido de esta forma se compara con el del crisol de aluminio inerte.

Crisol de platino 30, 70 y 150  $\mu$ L.



Son aptos para temperaturas superiores a los 640°C, en TGA o DSC. En general, Las curvas SDTA y DSC medidas con crisoles de platino son mejores que las de crisoles de óxido de aluminio, de peor conducción calorífica. Son reutilizables.

Crisol de Oro 40  $\mu$ L.



Tiene propiedades químicas muy resistentes, Junto con algunos de aluminio su cierre es hermético mediante soldadura en frío. Presión máxima 0.3 MPa

Crisol de Alta presión de acero dorado 40  $\mu$ L.



Presenta gradientes térmicos bajos y emite las mejores señales DSC comparado con los crisoles más grandes resistentes a la presión. Gracias a la rosca se cierran de forma fácil y segura. Se pueden reutilizar unas 20 veces con una nueva junta de cobre dorada.

---

## 5.4 Instrumentación DSC.

A continuación se presentan algunos modelos actuales de los Calorímetros Diferenciales de Barrido y sus características (Tabla 5) ([www.mt.com/ta](http://www.mt.com/ta))

### DSC Modelo 822 Marca Mettler Toledo

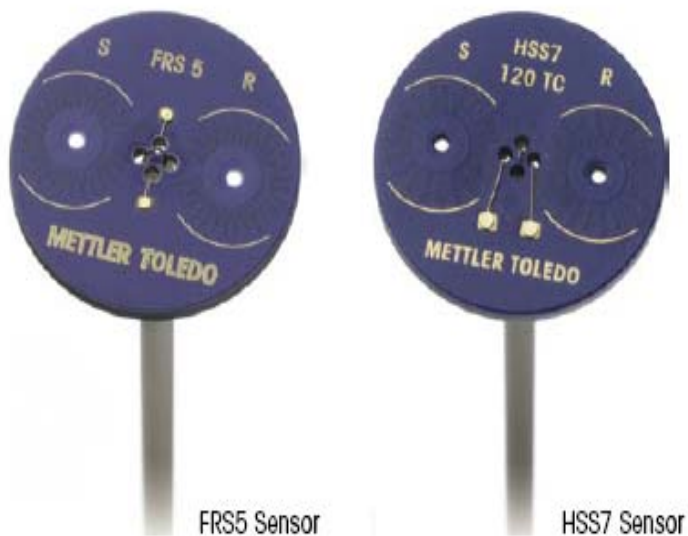


#### Características y ventajas

- Sensor con plato de cerámica que garantiza mayor robustez y un diseño flexible.
- Mediciones con 56 (FRS5) o 120 (HSS7) termopares para alta resolución y sensibilidad.
- Resolución digital de 16 millones de puntos.
- Posición para 34 muestras con automuestreador.
- Amplio rango dinámico para investigación en mediciones de rango de seguridad.
- Varias opciones de enfriamiento y de elegir entre dos hornos de acuerdo a sus necesidades.
- Arreglo de termopar circular para estabilidad sobre línea base sin manipulación de datos matemáticos.

#### Especificaciones

Rango de Temperatura	RT ... 500 °C o 700 °C
Rango de Temp. (liquid nitrogen cooling)	-150 °C ... 500 °C o 700 °C
Rango de Temp. (Intra cooler)	-65 °C ... 450 °C o 700 °C
Rango de Temp. (Criost cooling)	-50 °C ... 450 °C o 700 °C



#### *Adelantos en mediciones DSC*

El sensor MultiSTAR® FRS5 es un revolucionario arreglo de forma de estrella de 56 termopares, que proveen de excelente sensibilidad, resolución y estabilidad sobre línea base. El sensor se utiliza como un sensor universal DSC de un rango amplio.

El sensor MultiSTAR® HSS7 se caracteriza por tecnología multi-capas en termopares permitiendo el arreglo de 120 termopares continuos en muchas capas. Resulta así en un gran sensibilidad, un nivel de ruido en el rango de sub-microwatt, pero al mismo tiempo una buena resolución. El HSS7 se recomienda para mediciones con efectos muy débiles en el rango de  $\mu\text{W}$ .

---

## Analizador termogravimétrico simultaneo DTA/DSC

STA 409, STA 429 NETZSCH ([www.chemindustry.com](http://www.chemindustry.com))

### Características:



- Rango de Temperatura -120°C a 1650°C
- Sistema acoplado de FTIR.
- Mediciones cuantitativas del calor específico.
- Alta Precisión.

El STA 449 C está diseñado para aplicaciones en rangos de temperatura altos y bajos, permitiendo mediciones entre -120°C a 1650°C. Puede estar equipado con diferentes hornos que facilitan ampliar el rango de temperatura. Cuenta con un sistema de acoplado inteligente para QMS y FTIR que hace que el STA 449 C sea un instrumento universal para los requerimientos deseados. Las características del instrumento son una extrema estabilidad y reproducibilidad de las líneas bases para TG y DSC. El alto grado de sensibilidad del sensor para DSC está garantizado por encima de temperaturas de 1500°C. La compensación electromagnética, una microbalanza con alta exactitud y resolución en el rango de  $\mu\text{g}$ , así como su excelente estabilidad. La alta precisión y excelente reproducibilidad hacen que el instrumento sea una herramienta fundamental en la investigación, desarrollo y el aseguramiento de calidad.

## DSC 204 F1

Marca Phoenix



### CARACTERISTICAS.

Una conveniente selección de corrección sobre la línea base.

Con una alta reproducibilidad ideal para las determinaciones de calor específico.

Puede estar equipado con un automuestreador el cual puede tener hasta 64 contenedores de muestras.

Para muestras inestables, un dispositivo es capaz de abrir los contenedores sellados donde se encuentran las muestras muy poco antes de iniciar la medición.

Con el reciente desarrollo de un compresor de enfriamiento, los rangos de temperatura van de -90 a 600°C.

El uso de un sistema de enfriamiento con Nitrógeno líquido (LN2) aumenta aún más el rango de temperatura de -180 a 700°C.

Un sistema electrónico del control de flujo garantiza un preciso flujo de gas de las varias purgas y de los gases protectores.

---

## DSC 50 SHIMADZU

DSC 50 SHIMADZU ([www.shimadzu.com](http://www.shimadzu.com))



Alta sensibilidad y resolución a través del uso de un detector "pinwheel". Dado que el área de pico permanece constante independientemente de la temperatura, todas las regiones pueden ser cubiertas con una calibración usando Indio. El DSC-50Q permite además refrigeración rápida.

- El DSC-50V permite observación simultánea con la medición.
- Rango de temperaturas: ambiente a 725°C /-150 a 725°C

Temperatura	De Ambiente a 725°C
Rango de medición de flujo de calor	0.01mW a 100mW
Tasa de calentamiento	0.1 a 99.9°C/min., 0.1 a 99.9°C/hora
Tiempo de mantenimiento	0 a 999 min., 0 a 999 horas
Archivos de programa	hasta 100 archivos de programa de temperaturas
Muestras	Sólidas o líquidas a temperatura ambiente
Atmósfera	Aire o gas inerte
Dimensiones	173ANCHO x 550PROF. x 550ALT. mm

**Tabla 5.** Cuadro comparativo de las características en los diferentes modelos de *DSC*.

INSTRUMENTO	RANGO DE TEMPERATURA	RANGO DE FLUJO DE CALOR	TASA DE CALENTAMIENTO	TIPO DE MUESTRAS	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
<i>DSC</i> Modelo 822 Marca: Mettler Toledo.	Con "cryostat cooling": De -50°C a 450°C o 700°C Con "Intra Cooler": De -85 °C a 450 °C o 700°C Con enfriamiento de nitrógeno líquido. De -150°C a 500 °C o 700 °C.	<b>FRS5</b> De 0.04 $\mu$ W en resolución a un rango de $\pm$ 350 mW, de acuerdo a la temperatura. <b>HSS7</b> De 0.01 $\mu$ W en resolución a un rango de $\pm$ 160 mW de acuerdo a la temperatura.	0.01 a 300 K/min.	Varias aplicaciones para polímeros, productos farmacéuticos, químicos y alimentos.	Termopares para alta resolución y sensibilidad. 56 (FRS5) o 120 (HSS7))
Analizador termogravimétrico simultáneo DTA/DSC Marca: NETZSCH STA 409, STA 429	De -120°C a 1650°C.	No disponible	No disponible	Muestras sólido/líquido de grasas y otros alimentos. Sustancias poliméricas.	Mediciones cuantitativas del calor específico. Sistema acoplado de FTIR. Microbalanza con alta exactitud.
<i>DSC</i> 204 F1 Phoenix Marca: NETZSCH	Con "Compressed air cooling" De 25 a 700 °C Con "intra cooler" mejorado De -85 a 600 °C Con enfriamiento de nitrógeno líquido. De -180 a 700 °C	Con $\mu$ -Sensor se tiene a partir de 0.5 $\mu$ W	0.001 a 100 K/min.	Gomas, lacas, fármacos, cosméticos y productos alimenticios.	Para muestras inestables cuenta con contenedores de Aluminio que pueden sellarse herméticamente antes de comenzar la medición. Automuestreador que tiene hasta 64 contenedores de muestras.
<i>DSC</i> 50 Marca: Shimadzu	De ambiente a 725°C De -150 a 725°C	De 0.01mW a 100mW	De 0.1 a 99.9°C/min. De 0.1 a 99.9°C/hora	Muestras de naturaleza diversa de forma sólida o líquida.	Cuenta con hasta 100 archivos de programa de temperaturas

[www.chemindustry.com](http://www.chemindustry.com); [www.shimadzu.com](http://www.shimadzu.com); [www.mt.com](http://www.mt.com).

---

### **5.5 Calibración de Calorímetros Diferenciales de Barrido.**

Para asegurar la integridad de los datos reunidos de cualquier instrumento analítico, se requiere de calibraciones periódicas, que dependen de la frecuencia de uso del instrumento y la naturaleza de las muestras analizadas.

Tanto *DSC* como *DTA*, por ser instrumentos de medición, necesitan un programa de calibración que va desde su escala de temperatura hasta la respuesta obtenida durante el análisis calorimétrico.

En los años más recientes se han hecho grandes esfuerzos para calificar los diferentes instrumentos, no solo en comparación de resultados, si no también en la determinación de los parámetros críticos tales como las tasas de calentamiento y enfriamiento, tamaño de partícula, peso, resolución, atmósfera, y tipo de contenedores (contenedores -ondulados, sellados, abiertos, etc.)

Los instrumentos se encuentran automatizados y con la adquisición de datos, la calibración del instrumento debe ser hecha frecuentemente de acuerdo con su propósito, que es en toda circunstancia la obtención de resultados precisos. En el caso en que muchas muestras son programadas por día (de 10 a 20 muestras) se requerirá de una calibración diaria. Si son pocas las muestras (Menores a 5) puede requerirse un programa de calibración semanal. Esta incluye las mediciones de temperatura y entalpías. Muchos estándares certificados son metales de alta pureza. El Indio es el metal de referencia preferido, pero este cubre solo una temperatura y es recomendado para productos farmacéuticos que incluye muchas sustancias orgánicas para los cuales el punto de fusión o la entalpía de fusión se han determinada con exactitud.

El desarrollo de estándares de temperatura para el análisis térmico fue revisado por Charsley E. L. (1980), quien describió las bases racionales de estandarización y que fue adoptada por la Confederación Internacional para el Análisis Térmico o sus siglas en Ingles *ICTA*. El objetivo de estos estándares es de tener una base común e independiente de la adquisición de datos que permita su comparación en sus propiedades físicas o químicas, obtenidos por procedimientos isotérmicos convencionales e independientes del diseño del instrumento.

*M. L. Richardson, E. L. Charsley. M. Elsevier Science B.V. (1998)*



Las características que debe tener una sustancia de referencia para calibración es que debe ser de fácil purificación, químicamente estable en las fases sólidas y líquidas, no tóxico, no higroscópico, poseer solo una fase de transición a la temperatura de interés, tener transiciones con entalpías y temperaturas determinadas de forma exacta, ser inertes respecto a los contenedores o portamuestras usados durante el análisis y tener presiones de vapor bajas.

Sarge, *et al.* (2000) propuso muchas sustancias orgánicas y metales. La determinación de calor del cuarzo fue recomendada de igual manera. Sabbah R. *et al.* (1999), publicó recientemente una amplia revisión de datos de sustancias orgánicas. Para productos farmacéuticos, lo más adecuado es tener materiales certificadas que cubran un amplio rango correspondiente a los eventos térmicos de interés.

Sarge, S.M.; Gmelin, E. *Termochimica*. 347 (2000); Sabbah, R. *et al. Thermochim.* 331 (1999).

En la **Tabla 6** se muestran ejemplos de la calibración de la temperatura y la respuesta del calorímetro modelo PE- DSC- 7 usando diferentes materiales para su calibración, es recomendado comparar los puntos de fusión y la entalpía de fusión de estándares orgánicos, adicionales al Indio, a diferentes tasas de calentamiento cubriendo el rango de medición. Para determinaciones más exactas, es recomendado usar estándares con un punto de fusión en el rango considerado de temperatura en una serie de mediciones.

**Tabla 6.** Ejemplos de calibración del instrumento Perkin Elmer DSC-7 con estándares de fusión a 10 K/min. en atmósfera de nitrógeno.

SUSTANCIA CERTIFICADA	T INICIO °C CERTIFICADO	INSTRUMENTO 1 T INICIO (°C)	$\Delta T$ (°C)	INSTRUMENTO 2 CON INTRACOOLER T INICIO (°C)	$\Delta T$ (°C)
4-Nitrotolueno	51.5	50.4	1.1	51.2	0.3
Bifenil	69.3	68.2	1.1	68.6	0.7
Naftaleno	80.2	79.4	0.8	80.1	0.1
Benzilo	94.7	94.21	0.6	94.5	0.2
Acetanilida	114.0	113.9	0.1	113.6	0.4
Acido Benzoico	122.1	122.0	0.1	121.8	0.4
Indio	156.6	156.8	0.2	156.5	0.1
Antraquinona	284.5	285.2	0.7	284.8	0.7
Plomo	327.5	328.6	1.1	----	----
Zinc	418.9	420.3	1.4	----	----

(D. M. Price; *Journal of Thermal Analysis*, 45 (1995) Pp. 1285-1296)

---

---

Los calorímetros son regularmente calibrados por temperatura y entalpía usando las temperaturas de fusión de metales de alta pureza. Valores recomendados para las temperaturas de fusión ( $T_f$ ) y calores de fusión ( $H_f$ ) se muestran en la **Tabla 7**.

Muchas de estas sustancias reaccionan con crisoles de aluminio estándar. Esto se puede corregir sometiendo el crisol vacío (tapado) cerca de 400°C para obtener una capa protectora de óxido de aluminio. Los crisoles de aluminio no deben ser usados para calibrar con aluminio ya que se fundiría el material, para ello se deben seleccionar crisoles con mayor punto de fusión. .

**Tabla 7.** Materiales comúnmente empleados en la calibración del instrumento DSC con sus respectivas temperaturas de fusión

<b>Material</b>	<b><math>T_f</math> (°C)</b>	<b><math>H_f</math> (J/G)</b>
Mercurio	-38.8344	11.469
Galio	29.7646	79.88
Indio	156.5985	28.62
Estaño	231.298	7.170
Bismuto	271.40	53.83
Plomo	327.462	23.00
Zinc	419.527	108.6
Aluminio	660.323	398.1

(S. M. Sarge, E. Gmelin, et. al. Thermochemica Acta, 247 (1994) Pp.129-168)

(M. L. Richardson, E. L. Charsley; M. Elsevier Science B.V. (1998))

Se han utilizado otras sustancias (**Tabla 8**) las cuales se tienen bien definidas las temperaturas de transición lo cuál hace que sean sustancias ampliamente utilizadas (particularmente a bajas temperaturas) en el análisis DSC.

**Tabla 8.** Sustancias empleadas en la calibración de instrumentos *DSC*

<b>Material</b>	<b><i>TF</i> (°C)</b>
Tolueno	-95.01
Ciclohexano (sólido - sólido)	-56.8
Octano	-56.8
Decano	-29.6
Dodecano	-9.6
Agua	0.00
Ciclohexano (sólido - líquido)	6.7
Difenil Eter	26.87
4-Nitrotolueno	51.61
Bifenil	68.93
Naftaleno	80.23
Acetanilida	114.34
Ácido Benzoico	122.34
2-Cloroantraquinona	209.83
Cafeína	236.1
Carbazol	284.52

(S. M. Sarge, E. Gmelin, et. al. *Thermochimica Acta*, 247 (1994) Pp.129-168)

(M. L. Richardson, E. L. Charsley; *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Principles and Practice*, M. Elsevier Science B.V. (1998))

Algunas sustancias orgánicas que se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente pueden ser volátiles y esto dificulta su manejo. Las transiciones sólido – sólido de sulfato de amonio (-48.8°C) y Fosfato monobásico de amonio (-121.4°C) son particularmente utilizados para la calibración a temperaturas bajas.

El Zafiro sintético y el óxido de aluminio son usados ampliamente tanto para calibración, como para la determinación de la capacidad calorífica  $C_p$ . Los valores de las capacidades caloríficas  $C_p$  en  $J K^{-1}g^{-1}$  a una temperatura dada  $T$  (en  $K$ ) para zafiro sintético se pueden determinar con exactitud utilizando el siguiente polinomio:

$$C_p(T) = A + B * T + C * T^2 + D * T^3 + E * T^4 + F * T^5 + G * T^6 + H * T^7 \quad \text{Ec. 22}$$

Los valores de A hasta H se obtienen a dos rangos de temperatura mostrados en la **Tabla 9**.

**Tabla 9.** Valores de  $C_p$  de zafiro sintético en rangos diferentes de Temperatura

	(T = 70 a 300 K)	(T = 290 a 2250 K)
A	$3.63245 \times 10^{-2}$	$-5.81126 \times 10^{-1}$
B	$-1.11472 \times 10^{-3}$	$8.25981 \times 10^{-3}$
C	$-5.38683 \times 10^{-6}$	$-1.76767 \times 10^{-5}$
D	$5.96137 \times 10^{-7}$	$2.17663 \times 10^{-8}$
E	$-4.92923 \times 10^{-9}$	$-1.60541 \times 10^{-11}$
F	$1.83001 \times 10^{-11}$	$7.01732 \times 10^{-15}$
G	$-3.36754 \times 10^{-14}$	$-1.67621 \times 10^{-18}$
H	$2.50251 \times 10^{-17}$	$1.68486 \times 10^{-22}$

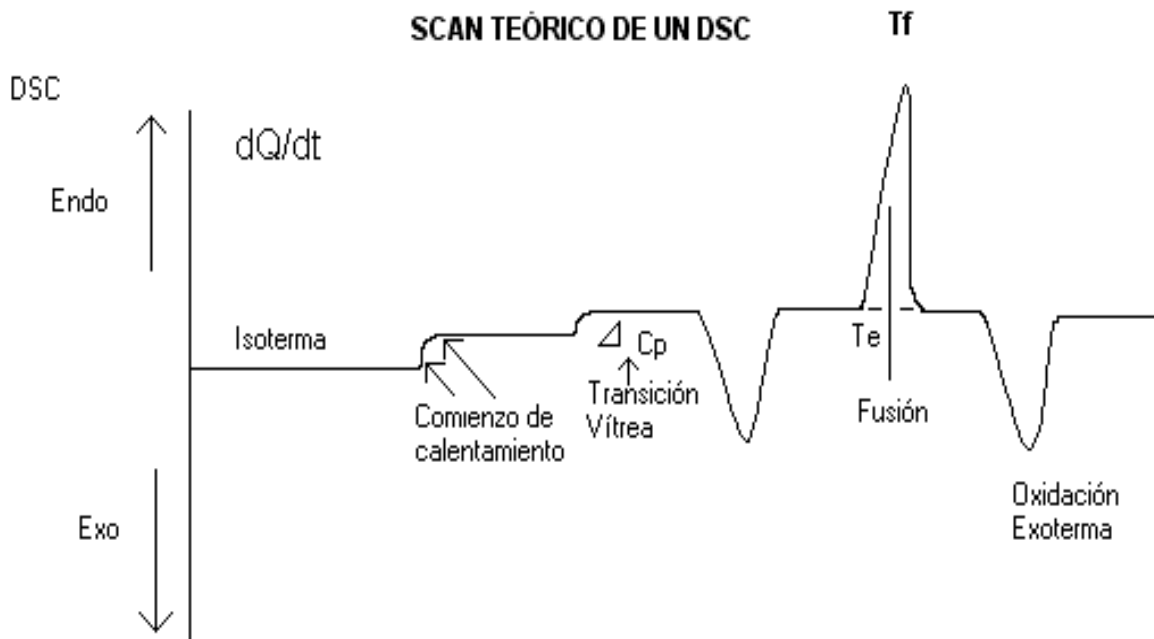
(S. M. Sarge, E. Gmelin., et. al. Thermochemica Acta, 247 (1994) Pp.129-168)

(M. L. Richardson, E. L. Charsley; Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Principles and Practice, M. Elsevier Science B.V. (1998))

---

## 6. CONSIDERACIONES BÁSICAS EN EL ANÁLISIS POR DSC

La siguiente representación gráfica denominada “*Termograma*” (**Figura. 18**), muestra algunas transiciones frecuentes observadas en el análisis calorimétrico. La fusión y la cristalización son transiciones de primer orden. El comienzo de la temperatura extrapolada ( $T_e$ ) es la fusión o punto de ebullición. La temperatura de fusión del pico ( $T_f$ ) así como los parámetros de medición son dependientes del instrumento. La transición vítrea esta determinada como punto de inflexión.



**Figura. 18.** Esquema teórico de un *DSC* que muestra algunos eventos encontrados en el análisis por *DSC*.

(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 289-301, 2766- 2789).

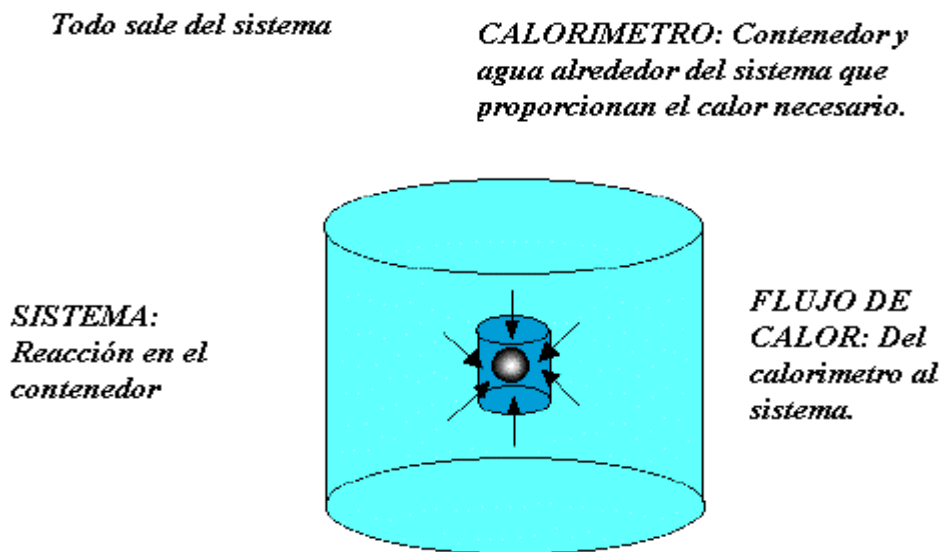
Algunos diseños representan el flujo de calor de diferentes maneras: Las “*endotermias*” del lado positivo para “Compensación de Potencia *DSC*” y en el lado negativo para “*Flux de calor DSC*”. La fusión, ebullición y sublimación son de tipo endotérmico lo que significa que necesitan energía. La cristalización es del tipo exotérmico lo que significa que libera energía. Desolvataciones sin fusión son generalmente del tipo endotérmico. Transiciones en fase sólido-sólido y descomposiciones pueden ser de ambos tipos endotérmicos o exotérmicos.

---

## 6.1 Reacción endotérmica.

Una reacción endotérmica (**Figura 19**), es una reacción química que absorbe una cierta cantidad de energía hasta completarse. Se observa una reacción endotérmica, cuando la temperatura del material permanece constante mientras se absorbe la energía. Los termopares que contienen el material siguen a la misma temperatura, aunque la temperatura “de salida” del contenedor sigue aumentando. Mientras tanto, en el contenedor de referencia no ocurren reacciones o transiciones, así que la temperatura del material de referencia sigue aumentando. Las diferencias de señal entre la muestra y la referencia los termopares la convierten en negativa y el resultado es la curva *DTA*. La reacción endotérmica crea un “valle” en la curva *DTA*, la forma y amplitud del “valle” es un indicativo de la magnitud, rango de temperatura y rapidez de la reacción. ([www.ortonceramic.com](http://www.ortonceramic.com))

### *REACCION ENDOTÉRMICA*



**Figura 19.** Representación de la reacción endotérmica.

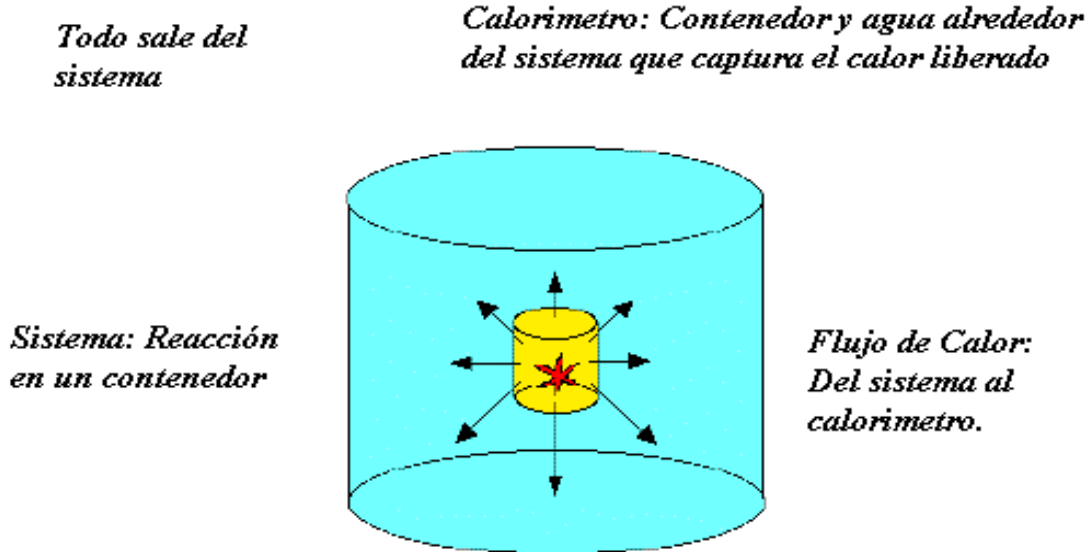
([www.ortonceramic.com](http://www.ortonceramic.com))

---

## 6.2 Reacción Exotérmica.

Una reacción exotérmica (**Figura 20**), es una reacción química que libera una cierta cantidad de energía. Se observa una reacción exotérmica cuando la temperatura del material aumenta rápidamente por encima de la temperatura de salida y los termopares dentro del material aumentan rápidamente por encima de la temperatura de salida del contenedor. Mientras tanto, en el contenedor de referencia no ocurren reacciones o transiciones, así que la temperatura del material de referencia sigue aumentando, pero no tan rápido como el de la muestra. Las diferencias de señal entre la muestra y la referencia los termopares la convierten en positiva y el resultado es la curva *DTA*. La reacción endotérmica proporciona un "pico" en la curva *DTA*, la forma y amplitud del pico es un indicativo de la magnitud, rango de temperatura y rapidez de la reacción. [www.ortonceramic.com](http://www.ortonceramic.com)

### ***REACCIÓN EXOTÉRMICA***



**Figura 20.** Representación de la reacción endotérmica.

([www.ortonceramic.com](http://www.ortonceramic.com))

---

En la **Tabla 10**, se muestran algunos ejemplos de los principales eventos que pueden ser detectados usando métodos calorimétricos.

**Tabla 10.** Eventos y ejemplos de los eventos comunes por el análisis *DSC*.

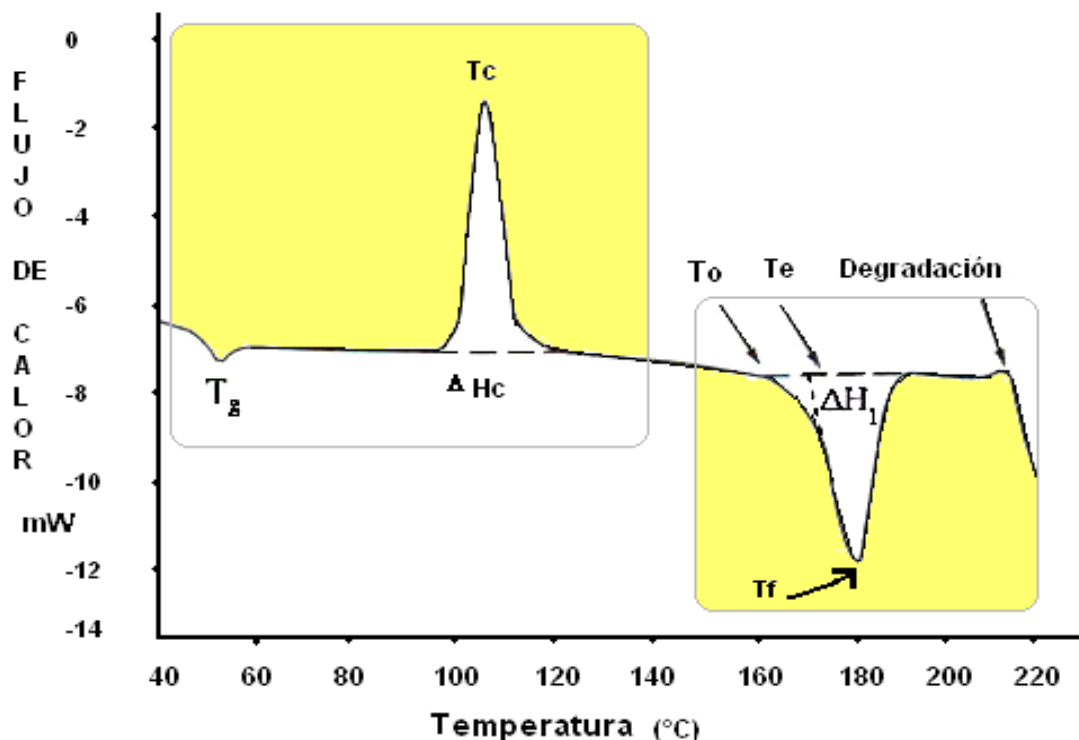
<b>Tipo de Evento</b>	<b>Ejemplo</b>
<b><i>Endotérmico</i></b>	
Fusión	Fusión de fármacos; evaluaciones de pureza
Vaporización	Evaporación de líquidos o excipientes semisólidos.
Desorción	Secado de formulaciones de granulado húmedo.
Desolvatación	Remoción de agua de hidratos cristalinos
<b><i>Exotérmico</i></b>	
Cristalización	Vapor del solvente induciendo cristalización de excipientes amorfos.
Precipitación	Formación de formas salinas del fármaco.
Adsorción	Sorción del vapor del solvente por el fármaco
<b><i>Otros</i></b>	
Transiciones Vítreas	Variación de la temperatura de la transición vítrea con el contenido de agua.
Descomposición	Descomposición térmica del fármaco
Complejación	Formación de complejos entre el fármaco y ciclodextrinas.

(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 289-301, 2766- 2789).



### 6.3 Fusión y Cristalización.

La fusión es un proceso endotérmico de primer orden en el cual los compuestos requieren una cantidad definida de calor (calor molar de fusión). A través del *DSC*, la fusión se puede observar como un pico endotérmico (**Figura 21**). El ancho del pico define la pureza del compuesto cristalino una vez completada la fusión, iniciando con los cristales más pequeños de menor pureza y “perfección” y seguida por la fusión de los cristales de mayor tamaño y pureza. La temperatura de fusión es la temperatura a la cuál las 3 – dimensiones ordenadas en el estado cristalino cambian al estado líquido desordenado. Esto esta definido en el comienzo de la temperatura de fusión extrapolada,  $T_e$ , obtenido en la intersección de la línea base extrapolada previo a la transición con la principal orilla extrapolada, o como el pico de la temperatura de fusión,  $T_f$ . Otra temperatura que describe el proceso de fusión es el comienzo de la misma,  $T_c$ , y el fin extrapolado de la transición.



**Figura 21.** *DSC* que muestra la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), Temperatura de recristalización endotérmica ( $T_c$ ) y entalpía ( $\Delta H_c$ ), inicio de la fusión ( $T_o$ ), inicio de la fusión extrapolada ( $T_e$ ), Temperatura de fusión del pico ( $T_f$ ), entalpía de fusión ( $\Delta H_f$ ) y el inicio de la degradación a una tasa de 10K/min.

(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 289-301, 2766- 2789).

---

La Entalpía de fusión  $\Delta H_f$  se obtiene del área de la transición endotérmica. Para ello es necesario hacer una adecuada selección de línea base, ya que esta afecta el área de transición endotérmica. La línea base generalmente se obtiene conectando el punto al cual ocurre una desviación de la línea (*inflexión*) al inicio del evento térmico y posterior a que la fusión se ha completado (*Línea punteada en el termograma*).

Para algunas sustancias que sufren un cambio significativo en su capacidad calorífica debido a la fusión, se usan otras aproximaciones de línea base (tal como una línea base sigmoideal).

La Cristalización puede ocurrir enfriando después de la fusión y/o calentando cerca de la temperatura de transición vítrea de sustancias amorfas. La temperatura a la cual esto ocurre es la temperatura de cristalización,  $T_c$ . Con el *DSC*, la cristalización se observa como una transición exotérmica con una entalpía de cristalización,  $\Delta H_c$  (**Figura 20**)

La energía liberada cuando las moléculas, átomos o iones organizados dentro del estado sólido 3D está relacionada con la energía atrapada del cristal. Algunos compuestos pueden cristalizar en diferentes arreglos moleculares llamados polimorfos.

---

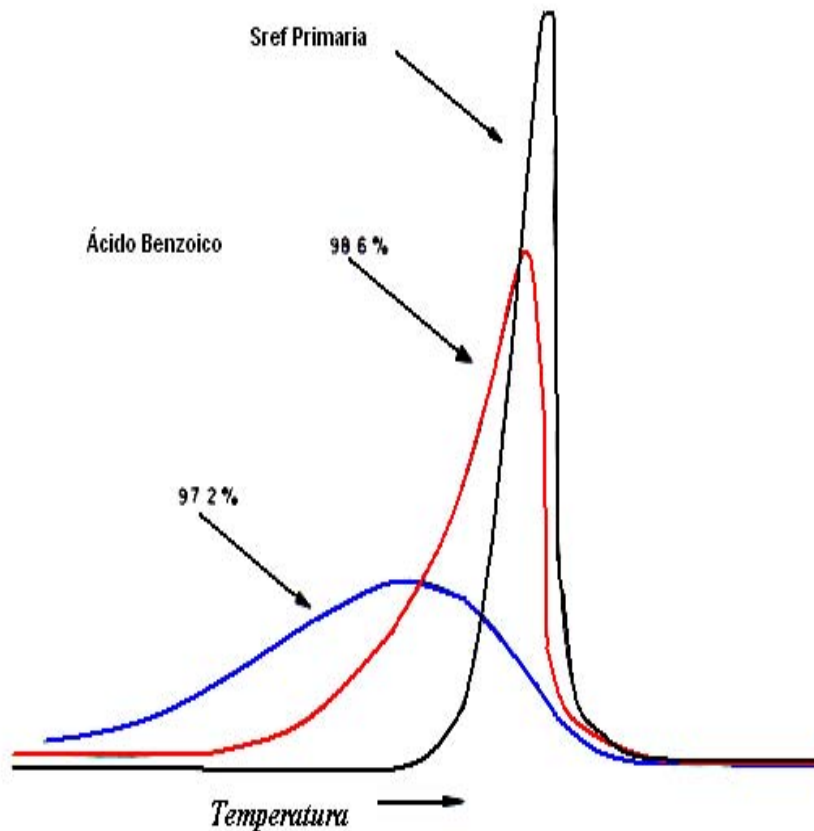
## 6.4 Evaluación de Pureza.

Una de las pruebas más importantes para productos farmacéuticos y compuestos orgánicos es la evaluación de la pureza por *DSC*. La determinación de la pureza absoluta es una técnica aceptada desde el desarrollo de los instrumentos comerciales a inicios de los años 60. Para la exactitud en el análisis de Pureza, el tiempo de respuesta y el componente en la medición de la temperatura son una parte crítica.

La determinación de pureza *DSC* se basa en el hecho de que la presencia de pequeñas cantidades de una impureza en una sustancia disminuye el punto de fusión y amplía su rango de fusión, tal como se observa en la **Figura 22**.

*(William, J. Sichina. American Laboratory. (2001). Pp. 1-25)*

La base de cualquier método de pureza por calorimetría es la relación entre la fusión, la disminución del punto de congelación y el nivel de impurezas. La fusión de un compuesto se caracteriza por la absorción del calor latente de fusión,  $\Delta H_f$ , a una temperatura específica  $T_o$ . En teoría una transición de fusión para un compuesto absolutamente puro y cristalino, se debe presentar dentro de un rango muy estrecho. La ampliación del rango de fusión debido a impurezas, proporciona un criterio de impurezas bien definido. El efecto se visualiza fácilmente al examinar los termogramas de las muestras que difieren en sólo unas décimas de porcentaje en contenido de impurezas.



**Figura 22.** Termograma que ilustra el efecto de las impurezas en la forma del pico por fusión en Calorimetría Diferencial.

(FEUM. Tomo 1. 8ª Edición. México 2004. SS. Pp. 191 – 193.)

Los parámetros de fusión (rango de fusión  $\Delta H_f$  y cálculo de pureza eutéctica <sup>11)</sup> se obtienen fácilmente del termograma de una simple determinación de fusión, usando una pequeña cantidad de muestra y el método no requiere de mediciones de temperaturas múltiples y precisas.

Las unidades del termograma se pueden convertir directamente a calor de transferencia, milicalorías por segundo.

11. Un “**eutéctico**” o “**mezcla eutéctica**” es una mezcla de dos o más elementos los cuales tienen un punto de fusión menor que cualquiera de sus constituyentes. La apropiada composición de los componentes para obtener una mezcla eutéctica se identifica por el punto eutéctico en un diagrama de fases. El término proviene del griego 'eutektos', que significa que “funde fácilmente”. ([en.wikipedia.org/wiki/Eutectic](http://en.wikipedia.org/wiki/Eutectic))

---

La pureza de compuestos cristalinos se puede calcular usando la ecuación de Van't Hoff de la entalpía y temperatura fusión obtenidos por *DSC*.

$$T_{S(i)} = T_f - RT_f^2 X / (\Delta H_f F^{\dagger}) \quad \text{Ec. 23}$$

Donde:

$T_{S(i)}$  es la temperatura de la muestra al equilibrio corregido de los efectos térmicos de retraso en (K),  $T_f$  es la temperatura de fusión del compuesto puro (K),  $R$  es la constante de los gases (8.314 J/mol/K),  $X$  es la fracción molar de la impureza,  $\Delta H_f$  es la entalpía de fusión del compuesto puro (J/mol), y  $F^{\dagger}$  es la fracción de la muestra que es fundida a  $T_{S(i)}$ . La fracción fundida es equivalente a la sección del área fundida ( $A^{\dagger}$ ) como se muestra en la **Figura 23**. La depresión de la fusión, ( $T_f - T_{S(i)}$ ) es equivalente a la pendiente,  $(RT_f^2/\Delta H_f)X$ , de la línea recta obtenida cuando  $T_{S(i)}$  es trazado como función de  $1/F^{\dagger}$ . La temperatura de fusión teórica es obtenida por la extrapolación de  $1/F^{\dagger}=0$ . Algunas veces no se obtiene una línea recta debido al retraso térmico, sensibilidad, falta de detección del punto eutéctico, y la formación de sólidos en la solución.

*FEUM. Tomo 1. 8ª Edición. México 2004. SS; European Pharmacopoeia. EDQM. 5a Ed. Vol 1. 01/2005.*

Adicionalmente, una cantidad significativa de material se pudo haber fundido antes de la medición del flujo de calor y esta se observa por *DSC*. Como resultado, una constante de corrección  $K_{corr}$  se adiciona a la medición de áreas (cada fracción) para corregir la curvatura del trazo  $T_{S(i)}$  como función de  $1/F^{\dagger}$ . La depresión de la fusión ( $T_f - T_{S(i)}$ ) se obtiene cuando  $F=1$ .

$$1/F_i = (AT + K_{corr}) / (A_i + K_{corr}) \quad \text{Ec. 24}$$

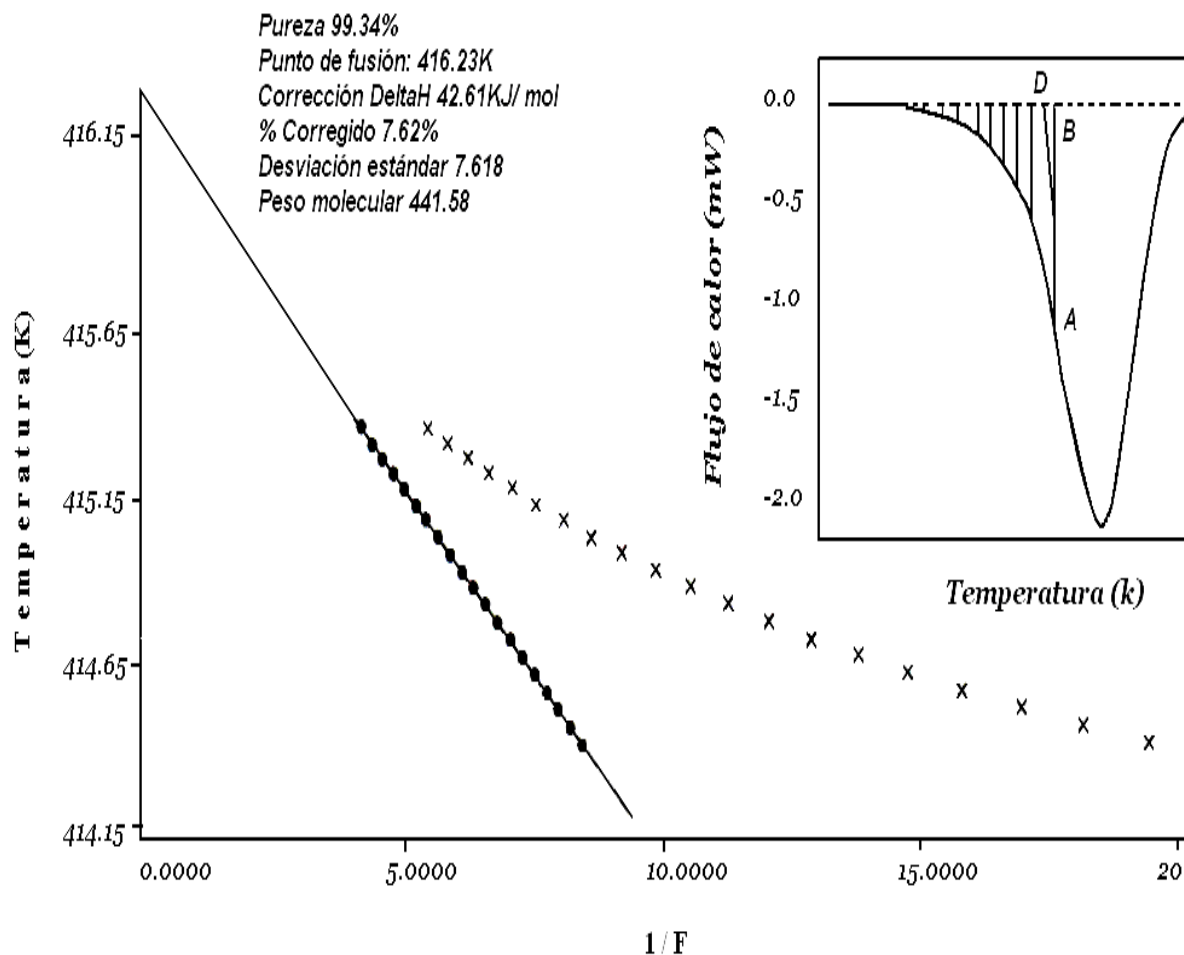
Es necesario que la curva de fusión sea obtenida con un *DSC* calibrado usando pequeñas muestras (1-3 mg) y baja velocidad en la tasa de calentamiento (<5 K/min., preferentemente 2 K/ min.). La pureza de un compuesto debería determinarse a varias velocidades de barrido para asegurar que el compuesto no sufrió alguna transición sólido – sólido, tales como conversiones polimórficas o degradación.

*(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 289-301, 2766- 2789).*

Las tres ventajas de obtener la pureza por DSC son:

- 1) Las mediciones se llevan a cabo de forma rápida.
- 2) El tipo de impureza no tiene que ser conocida.
- 3) Se requiere una mínima cantidad de muestra.

De igual manera, en los casos de sales, exceso de base o ácido, estas se determinan como impurezas.



**Figura 23.** DSC de un fármaco, dividido en segmentos,  $A^i$ , para cálculos de pureza del compuesto por entalpía o área total,  $AT$  (se muestra solo un pequeño segmento). El gráfico Van't Hoff de la temperatura de cada segmento como función de  $1/F = 1/(A^i/AT)$  y con la corrección (línea recta) para la determinación de pureza del fármaco.

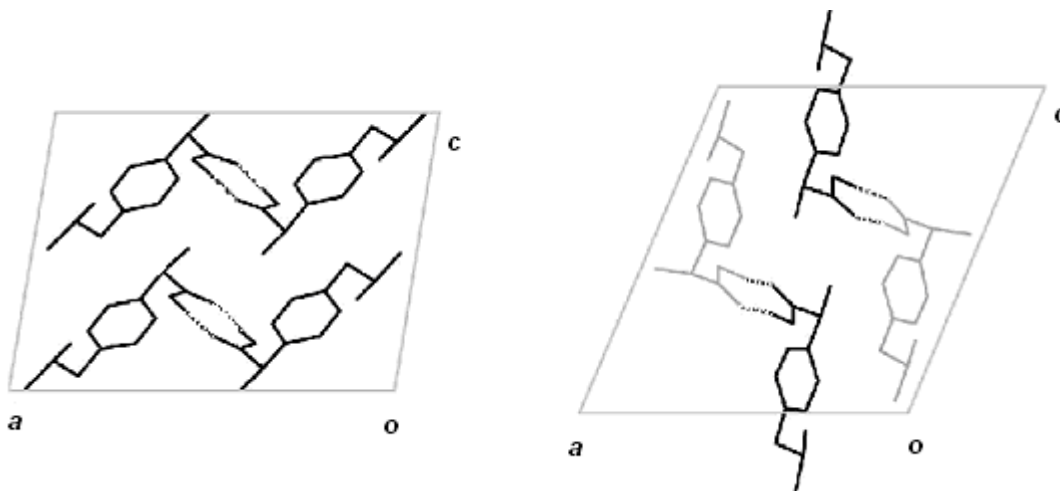
(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Pp. 289-301, 2766- 2789).

---

El Ibuprofeno es un fármaco anti-inflamatorio no esteroide y su efectividad esta acompañada por una alta incidencia de reacciones adversas, especialmente problemas gastrointestinales y continuando con su sabor amargo e irritante. Para reducir estos efectos, muchas formulaciones enmascaran estas propiedades con recubrimiento “de película”.

(S. Schmid, C.C. Müller-Goymann, P.C. Schmidt. *International Journal of Pharmaceutics* 197 (2000). Pp. 35–39)

Se debe tomar en cuenta la elección del Polímero adecuado para el recubrimiento de Ibuprofeno, de igual forma como se toman a consideración las interacciones fármaco-excipiente. Se sabe que el ibuprofeno racémico<sup>12</sup> (**Figura 24**) forma mezclas eutécticas con una gran cantidad de excipientes incluyendo el *politilenglicol*, *estearatos*, *PVP*, *alcohol cetoestearílico* etc.



**Figura 24.** Unidades de celda de Ibuprofeno (Los enlaces de hidrógeno se muestran como líneas punteadas: (Izquierda) Ibuprofeno racémico; (derecha) S (+)-ibuprofeno. S (+)-ibuprofeno tiene dos moléculas independientes en la celda unitaria; A las moléculas se observan en negro y B las moléculas se observan en gris.

(Stephen R. Byrn, Wei Xu, Ann W. Newman. 2001. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48. Pp 115-136).

12' Una mezcla racémica es aquella en la cual productos de una reacción química, con actividad óptica debido a isomerismo son encontrados en proporciones aproximadamente equivalentes. Es decir L y D estereoisómeros están presentes en un 50%. No todos los estereoisómeros presentan la propiedad de desviar la luz polarizada, aunque la mayoría de estos lo hace. Luis Pasteur fue el primero en descubrir esta propiedad en 1847, siendo la primer mezcla racémica la del ácido racémico. ([http://es.wikipedia.org/wiki/Mezcla\\_rac%C3%A9mica](http://es.wikipedia.org/wiki/Mezcla_rac%C3%A9mica))

---

Se ha llevado a cabo la evaluación del fármaco anteriormente citado con Aquacoat *ECD*, un pseudolatex que contienen etilcelulosa como polímero formador de película y alcohol cetílico con lauril sulfato de sodio como agentes estabilizantes.

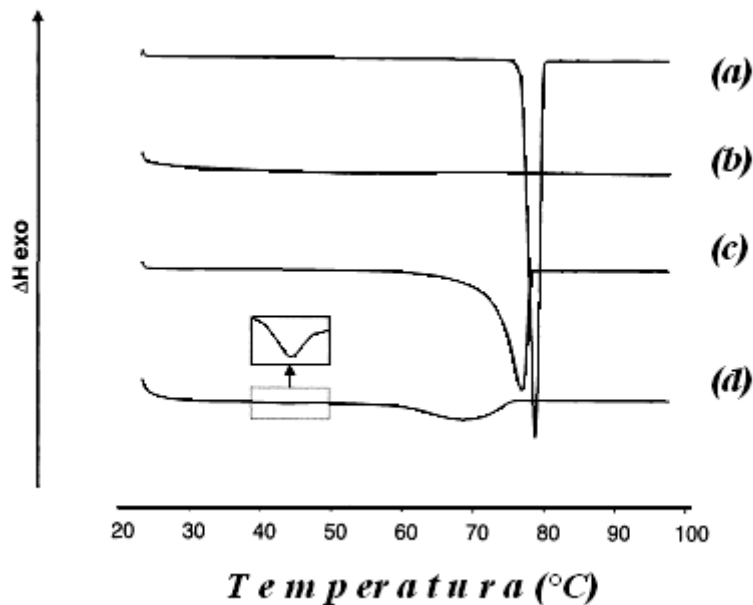
Durante el proceso, una tendencia a adherirse se observa a la temperatura de 40°C, para lo cual se ha analizado el comportamiento térmico de ibuprofeno con el componente Aquacoat para evaluar el efecto de adherencia.

Las mediciones *DSC* se llevaron a cabo utilizando un instrumento Mettler TA 8000 System comprising, un sistema TAS 811 y un *DSC* 820 de medición de celda (Mettler Toledo, Gießen, Germany). Los análisis (6-8 mg por corrida) se realizaron en contenedores de aluminio estándar de 40 mL. La secuencia de calentamiento se llevo a cabo en un rango de temperatura de 25 a 90°C y a una tasa de calentamiento de 2°C/min. purgando continuamente con 20 mL de Nitrogeno por minuto

Durante el proceso de recubrimiento, solo la superficie de los cristales de Ibuprofeno interactúan con Aquacoat, el núcleo no contribuye a esta reacción. El diámetro de la partícula de Ibuprofeno es de 53 µm, la superficie grande del polvo es responsable de la interacción entre el Ibuprofeno y los componentes del Aquacoat *ECD*. En *DSC*, el ibuprofeno muestra un único pico endotérmico a 75.3°C.

En la adición de la dispersión de Aquacoat *ECD* se observa una disminución del punto de fusión combinado con un ensanchamiento de la línea base (**Figura 25**).El ensanchamiento de la curva (*d*) muestra un pico endotérmico que indica la formación de una mezcla eutéctica.





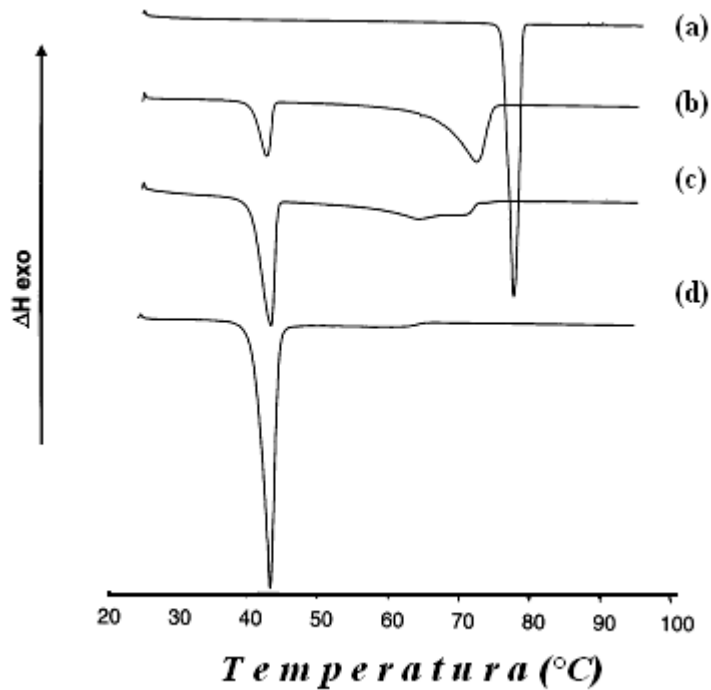
**Figura 25.** Curvas *DSC* de **(a)** ibuprofeno, **(b)** dispersión de Aquacoat, **(c)** Aquacoat-Ibuprofeno (1:6), y **(d)** Aquacoat-ibuprofeno (1:2). La adición de Aquacoat disminuye el punto de fusión y ensancha la línea base. El largo de la curva **(d)** revela un pico endotérmico demostrando la formación de una mezcla eutéctica.

(S. Schmid, C.C. Müller-Goymann, P.C. Schmidt. *International Journal of Pharmaceutics* 197 (2000). Pp. 35–39)

La tendencia a adherirse durante el proceso de recubrimiento cerca de 40°C se puede atribuir al comportamiento termodinámico observado en la curva (d). Esta fusión causara problemas, por la temperatura de transición vítrea final cuando se han alcanzado los 40°C.

Aquacoat es un pseudolatex acuoso con 30% de contenido de sólidos. De acuerdo a las especificaciones del producto, contiene 27% de etilcelulosa, 1.6% de lauril sulfato de sodio y 2.5% de alcohol cetílico. Para determinar el compuesto responsable de la tendencia a adherirse o pegarse, se analizaron mezclas binarias con cada uno de los componentes del Aquacoat antes mencionados. Solo el alcohol cetílico disminuyo el punto de fusión significativamente a 40.5°C, confirmando la interacción.

En la **Figura 26** se representan las Curvas *DSC* de las mezclas ibuprofeno-alcohol cetílico de composición 50-100% mol de ibuprofeno. El primer pico de cada composición corresponde al eutéctico, mientras que el segundo representa el principal componente ibuprofeno.



**Figura 26.** Termogramas *DSC* de mezclas de ibuprofeno-alcohol cetílico: (a) ibuprofeno, (b) 90% mol de ibuprofeno; (c) 75% mol de ibuprofeno y (d) 50% mol de ibuprofeno, indicando la existencia de una mezcla eutéctica.

(S. Schmid, C.C. Müller-Goymann, P.C. Schmidt. *International Journal of Pharmaceutics* 197 (2000). Pp. 35–39)

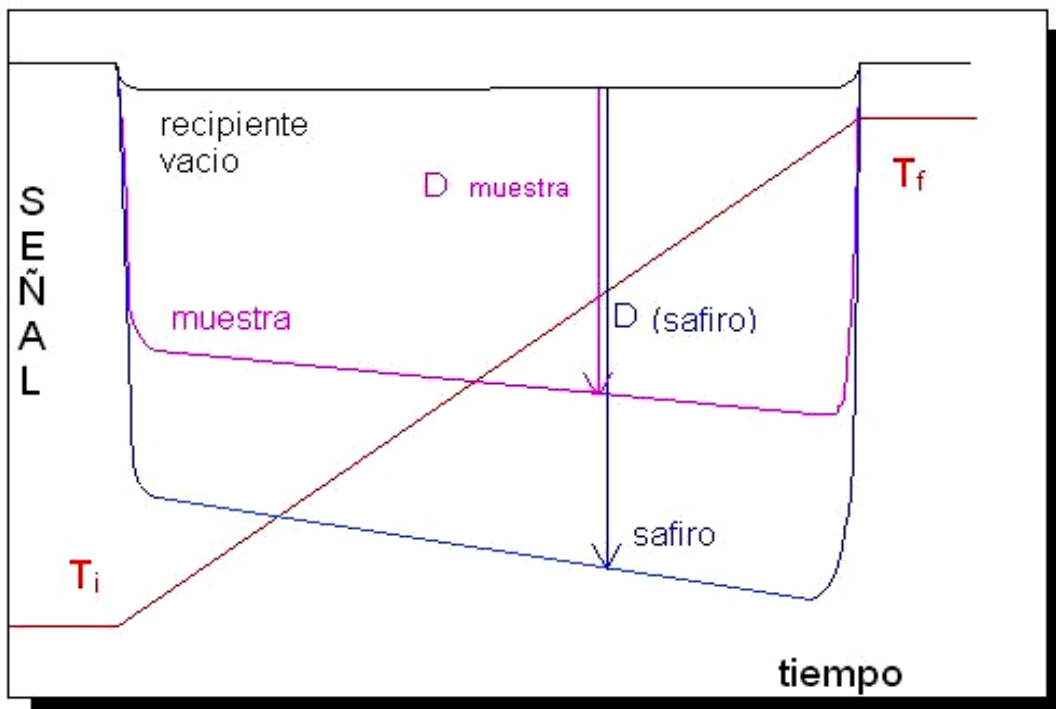
Se mostró que el alcohol cetílico, componente del Aquacoat *ECD* es responsable de la disminución del punto de fusión de ibuprofeno y de la tendencia a adherirse o pegarse durante el proceso de recubrimiento de película de los cristales de ibuprofeno. Alcohol cetílico e ibuprofeno cristalinos presentaron un pico eutéctico a 40.5°C. Como resultado los excipientes utilizados en dispersiones poliméricas pueden presentar interacciones inesperadas.

## 6.5 Mediciones de la Capacidad Calorífica.

Uno de los usos más importantes de *DSC* se encuentra en la determinación de la capacidad calorífica. Se describió el método detalladamente por Gray A. en 1968 y muchos de los métodos modernos se han basado en su técnica.

(Gray, A.P; in Porter, R.F. & Johnson. (1968). Plenum Press. N.Y.)

En la ausencia de cualquier transformación física o química, la señal de la línea base como se muestra en la **Figura 28 (B)** está relacionada al factor de capacidad calorífica de la muestra. El *DSC* permite determinar este parámetro con buena exactitud en un rango bastante amplio de temperatura. El uso convencional es el de comparar la señal obtenida de la muestra dada respecto a un recipiente o contenedor vacío, con la señal obtenida de un material estándar o de referencia que usualmente es zafiro a las mismas condiciones. La técnica debe ser supervisada cuidadosamente para obtener resultados exactos, pero las capacidades caloríficas pueden ser medidas rutinariamente con aproximaciones de 1%. El principio de la medición se muestra a continuación **Figura 27**:



**Figura 27.** Esquema teórico en la determinación de la capacidad calorífica por *DSC*.

(M. L. Richardson, E. L. Charsley; Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Principles and Practice, M. Elsevier Science B.V. (1998))

---

El instrumento es programado para calentar desde el inicio al final en las etapas de Isoterma, en  $T_i$  y  $T_f$ , primero con los contenedores vacíos. El Instrumento perfecto no mostraría ninguna inflexión en la línea base, pero este nunca es el caso, y una pequeña señal se observa, la cual se puede utilizar para corregir las deflexiones obtenidas por la muestra y el estándar (zafiro), cuando se corre exactamente a las mismas condiciones.

*(Gray, A.P; in Porter, R.F. & Johnson. (1968). Plenum Press. N.Y.)*

Las deflexiones obtenidas son directamente dependientes de la razón de calentamiento; linealidad y reproducibilidad de la temperatura programada y son, por otra parte, esenciales para un trabajo preciso.

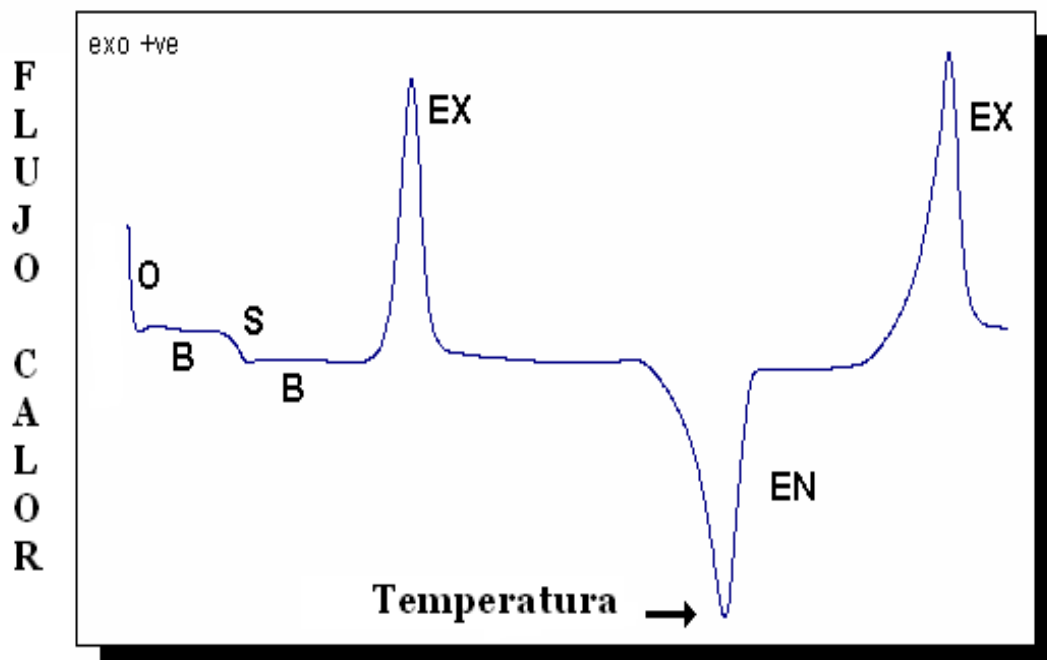
La razón de las deflexiones mostrada como las flechas en color de la **Figura 27**, es equivalente a las razones de las capacidades de calor de la muestra y el zafiro.

$$\frac{D(\text{muestra})}{D(\text{zafiro})} = \frac{C_p(\text{muestra}) \times \text{masa de la muestra}}{C_p(\text{zafiro}) \times \text{masa de zafiro}} \quad \text{Ec. 25}$$

---

## 6.6 Transiciones de Segundo Orden

La aplicación universal de *DTA* y *DSC* tiene en el campo de la ciencia un fuerte énfasis de resolver problemas en la tecnología de los materiales e Ingeniería, también como en investigaciones científicas puras.



**Figura 28.** Algunas características generales que pueden ser encontradas en un *DSC*. Al inicio del calentamiento, se encuentra usualmente una compensación (**O**), la cual se debe a un desequilibrio en las capacidades térmicas del contenedor de la muestra y su contenido, y el contenedor de la referencia y su contenido.

(M. L. Richardson, E. L. Charsley; Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Principles and Practice, M. Elsevier Science B.V. (1998))

Las curvas *DSC/DTA* pueden mostrar una etapa, como *S* en la curva de la, **Figura 28**, reflejando un cambio en el factor de capacidad que no necesariamente acompaña a un cambio discreto de entalpía. El ejemplo más común, en área de mayor aplicación de *DSC*, es la Transición vítrea (*T<sub>g</sub>*) observada en polímeros amorfos. Esta importante región, en la cual el material cambia de un estado cristalino rígido a uno “elástico” o un estado líquido muy viscoso, puede analizarse para dar información más amplia acerca del material.

La Temperatura *T<sub>g</sub>* se puede usar para identificar polímeros, ya que este varía en una cantidad considerable de sustancias usadas. La cantidad eficaz o suficiente de un plastificante se puede determinar por la reducción de la *T<sub>g</sub>* o como se ve afectada la forma de la transición. El estudio de las transiciones en polímeros enlazados da información de su compatibilidad.

---

La  $T_g$  también varía con la longitud de la cadena de ciertos grupos de polímeros. Características generales también ocurren en las regiones de las transiciones vítreas, frecuentemente picos endotérmicos sobrepuestos están relacionados a las condiciones de almacenamiento del material en el estado cristalino y puede algunas veces esconder la transición lo que conlleva a dificultar la medición precisa de la temperatura. Los *MDSC* (*DSC Modulado*) ofrecen beneficios considerables a este respecto siendo capaces de separar estos dos efectos.

Una técnica estandarizada es importante para mediciones de  $T_g$  en la medida de que los valores medidos dependan de la historia térmica del material. Los  $T_g$  cambian con la velocidad de enfriamiento desde la fusión y es un valor que no se encuentra fijo (*Ver sección 9.5.1.3*). Para propósitos de comparación, es común registrar el evento desde el calentamiento, fusión de la muestra, enfriamiento a la misma velocidad del estándar conocido.

*(Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H. International Journal of Pharmaceutics 179 (1999))*

### **6.7 Cambios de Entalpía.**

Las curvas *DSC/DTA* pueden mostrar picos endotérmicos (*EN*) o exotérmicos (*EX*) mostrados en la curva de la **Figura 28**. Los cambios de entalpía asociados con los eventos ocurridos están dados por el área bajo la curva de los picos. En general, la capacidad calorífica cambiara sobre la región y pueden presentarse problemas en la asignación correcta de la línea base. En muchos casos el cambio es pequeño y se han desarrollado técnicas para mediciones reproducibles en sistemas específicos.

Los picos pueden caracterizarse por:

1. Posición (inicio del pico, fin del pico, la temperatura registrada del pico y extrapolación al inicio).
2. Tamaño (relacionado a la cantidad de la muestra y la energía de la reacción).
3. Forma (la cual puede relacionarse a la cinética de los procesos).

---

Algunos procesos dan picos con entalpías listados en la **Tabla 11**.

**Tabla 11.** Tipo de reacción encontrada comúnmente en algunos eventos calorimétricos

Proceso	Exotérmico	Endotérmico
Transición sólido- sólido	*	*
Cristalización	*	
Fusión		*
Vaporización		*
Sublimación		*
Adsorción	*	
Desorción		*
Descomposición	*	*
Reacción sólido - sólido	*	*
Reacción sólido - líquido	*	*
Reacción sólido - gas	*	*
Polimerización	*	
Reacciones catalíticas	*	

*(M. L. Richardson, E. L. Charsley, M. Elsevier Science B.V. (1998))*

- Probablemente el uso más común de las curvas *DSC* esta en la comparación de sustancias que van desde muestras simples hasta muestras complejas para fines de identificación o en control de calidad, usando para ello la medición en la posición del pico, tamaño o su apropiada forma.
- La temperatura a la cual se encuentra el pico puede llevar a una identificación de un componente particular y el tamaño (usualmente el área, aunque el peso se usa en algunas ocasiones) puede dar una medida de la cantidad del componente.
- Estudiando las curvas *DTA/DSC* de mezclas pueden permitir la construcción de diagramas de fases.
- Análisis de la forma del pico de fusión de la sustancia altamente pura (>98%) puede, con ciertas restricciones, llevar a la determinación de su pureza. Esto es utilizado rutinariamente con medicamentos y algunas entidades químicas en general.

- 
- Las reacciones sólido – sólido pueden ser examinadas en cuanto a la descomposición de los compuestos. El adecuado manejo al utilizar pequeñas muestras en *DSC* es claramente un beneficio. Las reacciones típicamente rápidas de las sustancias puede llevarse de una manera controlada y estudiarlos en detalle.
  - Sustancias potencialmente peligrosas o mezclas pueden ser estudiadas de manera segura por *DSC* usando solo pequeñas cantidades de la muestra. Con frecuencia, esto es en primera instancia suficiente para obtener una indicación de la probabilidad de una reacción exotérmica y además de la magnitud y temperatura a la cual ocurre.
  - La relativa estabilidad oxidativa de algunas sustancias es un área importante de aplicación y puede ser usada para determinar la efectividad de algún antioxidante o determinar la cantidad presente en aceites, grasas y polímeros. El método de elección consiste en aumentar la temperatura de la muestra a un nivel predeterminado en una atmósfera inerte, además cambiando el tipo de atmósfera a aire u oxígeno. El tiempo del comienzo de la reacción exotérmica es medido. El experimento se puede llevar a cabo bajo presiones de (arriba de 100 bar) para evitar la volatilización de algunas sustancias.

*(M. L. Richardson, E. L. Charsley, M. Elsevier Science B.V. (1998))*



---

---

## 7. DSC MODULADO (MDSC).

Esta nueva técnica introducida en 1993 ha tenido un desarrollo importante en los últimos años. Las principales ventajas son la separación de eventos “*traslapados*” en los barridos *DSC*. En la **Tabla 12** se muestran algunas ventajas y desventajas en el uso de *MDSC*.

**Tabla 12.** Ventajas y desventajas de *DSC* Modulado.

<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
Capacidad de diferenciar transiciones sobrepuestas.	Efectos de “retrasos térmicos” más complejos.
Incremento de resolución sin pérdida de sensibilidad.	Tasa de calentamiento lineal no muy precisa.
Mediciones de la capacidad calorífica y flujo de calor en un experimento sencillo.	Muchos parámetros experimentales.
Mediciones de cristalinidad inicial.	No recomendado para transiciones de fusión.
Capacidad para distinguir entre transiciones reversibles e irreversibles.	Algunas veces de difícil interpretación.

(Swarbrick, J. B. (2002). “*Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*”).

Los *DSC* convencionales miden el flujo total de calor en una muestra, a su vez, este flujo total se encuentra compuesto de una capacidad calorífica y un componente cinético, es decir:

*Flujo total de calor = componente en capacidad calorífica + componente cinético.*

$$dQ / dt = C_p dT / dt + f(T,t)$$

donde  $dQ / dt$  es el flujo de calor,  $C_p$  = capacidad calorífica,  $dT/dt$  = tasa de temperatura,  $f(T, t)$  = flujo de calor del componente cinético como una función de la temperatura y tiempo. Se han usado variaciones *DSC* para obtener información adicional de los experimentos en estudio.

*MDSC* esta basado en los convencionales diseños de horno de *DSC* “Flux de calor”. Los programas de temperatura difieren en que una modulación sinusoidal esta cubierta sobre la tasa lineal convencional de calentamiento o enfriamiento para producir continuamente un cambio no lineal en la temperatura de la muestra y puede ser registrado como una “*corrida*” de dos experimentos simultáneos. El primer experimento consiste del calentamiento de la muestra a una tasa lineal constante para obtener el flujo de calor total tal como en *DSC*. Durante el segundo experimento, el componente de capacidad calorífica del flujo de calor se obtiene

---

variando continuamente la temperatura sinusoidal con un cambio de temperatura neto cero durante el curso de la modulación. Los parámetros experimentales pueden ser optimizados modificando tres variables- el promedio de la tasa de calentamiento, el periodo de modulación y la temperatura de amplitud de modulación. La transformación de *Fourier* de la señal modulada del flujo de calor se usa para calcular un valor promedio del flujo de calor, el cual es similar al flujo de calor obtenido convencionalmente por *DSC*. Se determina la capacidad de calor por la razón de la amplitud del flujo de calor a la amplitud de la tasa de calentamiento modulada. El flujo de calor de la capacidad calorífica se obtiene multiplicando la capacidad calorífica por el promedio de la tasa de calentamiento.

Giron, D. "Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals- Part 2-". *PSTT Vol. 1 No. 6*.

Swarbrick, J. B. (2002). "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology".

Los componentes cinéticos del flujo de calor se obtienen por la diferencia entre el flujo de calor total y el componente de la capacidad calorífica.

$$dQ/dT = Cp ( dT/dt + At w* cos wt ) + f ' (t,T) + Ak (sen wt)$$

Donde:  $(dT/dt + At w* cos wt)$  = tasa de calentamiento medida

$f ' (t,T)$  = respuesta cinética sin temperatura de modulación,  $Ak$  = amplitud de la respuesta cinética a la temperatura de modulación.

La curva total *DSC*, la curva reversible da transiciones reversibles y la curva no- reversible da transiciones irreversibles (e.g. transiciones vítreas), *MDSC* ha tenido una gran expansión, su aplicación es reconocida para precisar la determinación de la temperatura de transiciones vítreas y para el estudio de la energía de relajación, y depende de un número importante de parámetros para estudiar, la determinación de transiciones vítreas de películas de Hidroxipropilmetilcelulosa, para el estudio de lactosa amorfa y algunos fármacos cristalinos.

---

## 8. PRINCIPIO Y APLICACIONES EN MICROCALORIMETRÍA.

La Calorimetría, como ya se ha mencionado con anterioridad, es la medición del calor (*potencia*,  $Q$ , en  $W$ ) con el tiempo ( $t$ ) o la temperatura ( $T$ ). Así la Microcalorimetría es la medición del calor en una escala de micro-Watts (el prefijo *micro* no está referido al tamaño de la muestra).

La Microcalorimetría es útil para monitorear cambios térmicos asociados con eventos físicos o químicos que no requieren calentamiento o enfriamiento de inicio. Tales eventos incluyen disolución, precipitación, reacción y cristalización. En un experimento microcalorimétrico típico, estos eventos son desencadenados de una manera controlada mezclando dos fases separadas pre-equilibradas (ejemplo, vapor de agua y fármaco amorfo, solvente y fármaco cristalino o proteínas y soluciones de carbohidratos). Las técnicas microcalorimétricas son algunas veces referidas a los procesos que son monitoreados (ejemplo, inmersión calorimétrica, solución calorimétrica, titulación calorimétrica, etc.). Los calorímetros diferenciales de barrido pueden ser operados en modo isotérmico; de igual manera para mayor exactitud y confiabilidad de las mediciones en modo isotérmico, se cuentan con los microcalorímetros que son especialmente diseñados para estos requerimientos.

*(Simon G; Graham B. Termochimia Acta 380 (2001).*

La Microcalorimetría Isotérmica, mide la potencia como función del tiempo. La calorimetría de barrido mide la potencia como función de la temperatura.

La muestra a analizar puede ser sólida, líquida, gas o cualquier combinación de estas, permitiendo así la investigación directa de una gran variedad de sistemas. El uso de Microcalorimetría ofrece así un amplio potencial, pero a la vez una necesidad de balancear el diseño experimental con el cuidado en la interpretación de datos debido a que el flujo de calor está asociado a todas las reacciones que ocurren simultáneamente en la muestra y que por ende, se habla de inespecificidad, que puede presentarse en muchos casos en reacciones complejas.

La Calorimetría es capaz de estudiar sistemas farmacéuticos, ya que la técnica es muy sensible a cambios inducidos, de primera instancia, por procesos o formulación.

---

## 8.1 Microcalorimetría Isotérmica. Principio.

En Microcalorimetría Isotérmica, cualquier calor que se produce o se absorbe por una muestra es de forma ideal, intercambiado en su totalidad con un medio disipador de calor (*heat-sink*), manteniendo la muestra a temperatura constante. Usualmente en el contenedor de referencia se encuentra un material inerte o de similar capacidad calorífica y en cantidades de igual proporción a la muestra, así el flujo de calor de o desde la muestra se compara con el flujo de calor (normalmente cero) del lado de la referencia (modo diferencial). La Microcalorimetría Isotérmica, es capaz de mantener una línea base de  $\pm 0.1 \mu\text{W}$ , con una temperatura estable de  $\pm 0.0001^\circ\text{C}$ .

Un instrumento clásico de tipo isotérmico es el Monitor de actividad térmica (TAM) "*Thermal activity monitor*" de *Thermometric* (Jarfalla, Sweden) y consiste de un baño de agua con termostato rodeado de un conducto calorimétrico. Un conducto consta de la muestra y la referencia y se obtienen los datos como una respuesta diferencial entre la muestra y la referencia. Consecuentemente el ruido resultante de las fluctuaciones de temperatura se disminuye cuando se obtienen los datos de la referencia.

El instrumento debe ser calibrado periódicamente mediante un método de sustitución eléctrica, aunque recientemente se ha discutido pruebas con reacciones químicas tal como la hidrólisis de *Triacetina* catalizada por *Imidazol*, que ofrece condiciones reales de operación de un calorímetro.

*Simon G; Graham B. Termochimia Acta 380 (2001)*

---

## 8.2 Calorimetría Diferencial de Barrido “*High-sensitivity*” HSDSC

En Calorimetría Diferencial de Barrido (*DSC*), se mide la potencia suministrada a la muestra para elevar la temperatura a una tasa constante y se compara con la suministrada a un material de referencia inerte siguiendo el mismo programa de temperatura. Los instrumentos *DSC* pueden operar a tasas de temperatura de 200°C/min. o mayores (aunque entre 5 y 20°C/min. es lo usual), esto ha permitido el desarrollo de instrumentos con una sensibilidad en práctica de  $\pm 1\text{mW}$ .

La necesidad de estudiar moléculas biológicas en su estado “*natural*” permitió en los últimos 20 años, el desarrollo de instrumentos con una mayor sensibilidad calorimétrica (referidos como *High-sensitivity DSC*, aunque los términos pueden variar entre proveedores), de  $\pm 0.5\mu\text{W}$ , principalmente porque mantiene una mayor cantidad de muestra (0.5-1mL) y operan a tasas de calentamiento relativamente lentas (0-2°C/min.).

El incremento en tamaño de muestra y sensibilidad sobre los instrumentos clásicos *DSC*, *HSDSC* ofrece una gran cantidad de aplicaciones farmacéuticas que incluyen la desnaturalización de proteínas, cambio de fase en bicapas lipídicas, transiciones de fase en soluciones poliméricas diluidas, cambios en la estructura de cremas y emulsiones y pruebas de compatibilidad de excipientes. En la **Tabla 13** se presentan algunas características de la instrumentación de algunos diseños *HSDSC*.

*Simon G; Graham B. Termochimia Acta 380 (2001).*

**Tabla 13.** Comparación de las características de desempeño de instrumentos comerciales *HSDSC*. (Simon G; Graham B. *Termochimia Acta* 380 (2001).

<b>INSTRUMENTO</b>	<b>MICRO DSC III</b>	<b>MICRO DSC VII</b>	<b>CSC 6100 NANO-II DSC</b>	<b>CSC 4100</b>	<b>B-900</b>	<b>VP-DSC</b>
<b>Proveedor</b>	Setaram	Setaram	Calorimetry Sciences Corporation	Calorimetry Sciences Corporation	Sceres	Microcal Inc.
<b>Tipo</b>	Heat-Flux	Heat-Flux	Compensación de Potencia.	Heat-Flux	Compensación de Potencia.	Compensación de Potencia.
<b>Horno Modo de Barrido</b>	Modo Isotérmico Calentamiento-Enfriamiento.	Modo Isotérmico Calentamiento-Enfriamiento.	Calentamiento-Enfriamiento	Modo Isotérmico Calentamiento-Enfriamiento	Modo Isotérmico Calentamiento-Enfriamiento	Calentamiento-Enfriamiento (Titulación calorimétrica isotérmica (ITC)) Disponible de -10 a 130°C.
<b>Rango de temperatura</b>	-20 a 120°C	-45 a 120°C	-10 a 130°C. (160°C opcional)	-40 a 110°C (-40 a 200°C opcional)	-190 a 850°C	-10 a 130°C.
<b>Tasa de Barrido</b>	0.001 a 1.2°C/min.	0.001 a 1.2°C/min.	0 a 2°C/min.	0 a 2°C/min.	0.01 a 15°C/min.	Máximo 1.5°C/min. de calentamiento o 1°C/min. para enfriamiento.
<b>Limite de Detección (µW)</b>	± 0.2 a 2	± 1 a 5	± 0.75	± 1	± 0.1	± 0.35
<b>Construcción del soporte de la muestra.</b>	Hastelloy C	Hastelloy C276	Oro de 24-K	Hastelloy C (Opcional Tantalio o Titanio)	Acero, Teflon, Platino, vidrio Hastelloy u otro.	Tantalio
<b>Volumen</b>	1	1	0.33	1	1.5	0.5
<b>Tipo</b>	Continuo o flujo a través de celda	Continuo o flujo a través de celda	Celda fija	Celda continua (sujeto a 3 celdas)	Continuo o flujo a través de celda	Celda fija
<b>Aplicaciones</b>	Biológicas y Farmacéuticas, desnaturalización de proteínas.	Soluciones Farmacéuticas, transiciones del cristal, crecimiento bacteriano.	Comportamiento de biopolímeros en solución, estructuras membranales de lípidos	Metabolismo celular, estabilidad de sustancias,	Transiciones de fase y reacciones químicas, calores específicos	Desnaturalización de proteínas, transiciones de gel, transiciones de bi-capas lipídicas.

---

### 8.3 Aplicaciones de compatibilidad por *HSDSC*

La compatibilidad de excipientes es importante dentro de las formulaciones sólidas que incluyen diluentes, desintegrantes, lubricantes, etc. Es importante que el fármaco no interactúe con ninguno de los excipientes y que provoque la reducción de su eficacia.

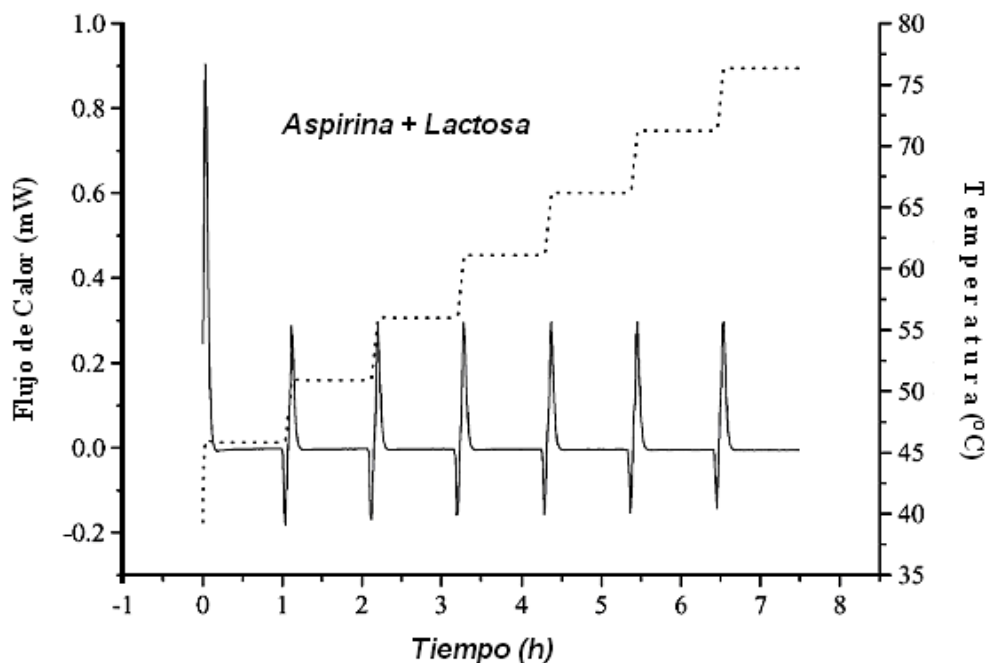
Se ha estudiado una metodología microcalorimétrica para pruebas en mezclas binarias, se evalúa el comportamiento del fármaco solo y el excipiente solo, posteriormente se compara con la mezcla binaria fármaco-excipiente. Cualquier respuesta de flujo de calor en la mezcla binaria indica una posible interacción.

Se emplea el uso de “*high sensitivity*” *DSC (HSDSC)*, en modo isotérmico por pasos, como alternativa de los estudios en las incompatibilidades de excipientes en sólidos. El uso tradicional de *HSDSC* es en soluciones acuosas y suspensiones, principalmente en degradación de proteínas o reacciones de agregación. Una ventaja importante de *HSDSC* es que la temperatura se puede cambiar con facilidad, permitiendo la posibilidad de desarrollar corridas isotérmicas por pasos con una mayor sensibilidad que en *DSC*.

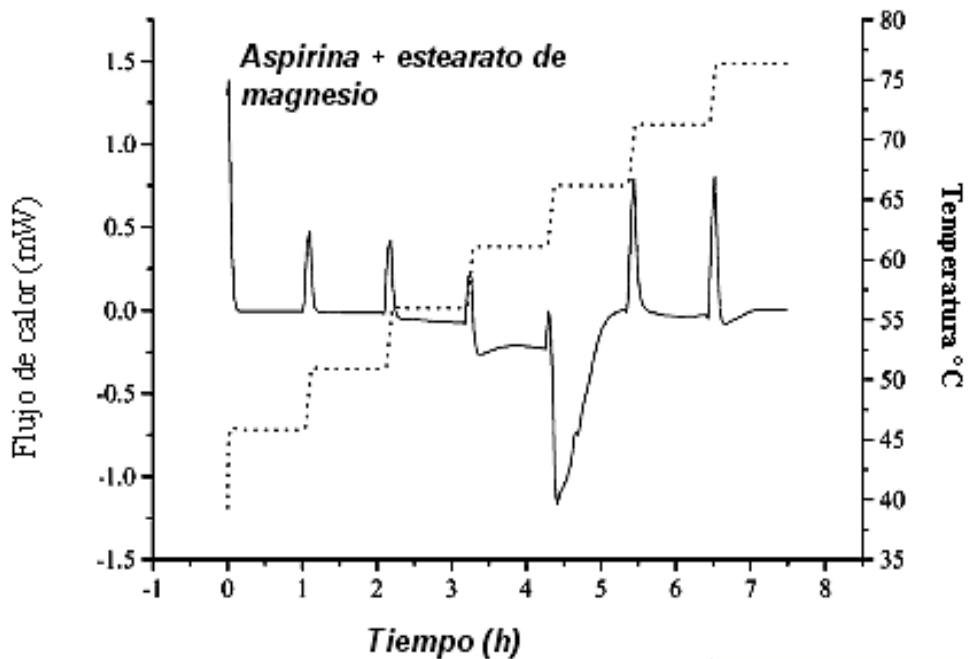
*Simon G. y Graham B. (2001)* llevaron a cabo un estudio usando *HSDC*, se evaluó la compatibilidad en mezclas binarias de aspirina/lactosa y aspirina/estearato de magnesio. La **Figura 29** muestra el termograma para la mezcla 1:1 aspirina: lactosa, la temperatura aumenta por pasos de 5°C, es decir se mantiene la temperatura inicial durante 1 hora y transcurrido el tiempo se aumenta 5°C, manteniéndose nuevamente en la temperatura alcanzada durante 1 hora y así sucesivamente lo cual se observa como escalones en las líneas punteadas del termograma. Se debe resaltar que los datos que el instrumento opera están primordialmente en el modo isotérmico. El barrido de la temperatura se usó para elevar la temperatura de la muestra entre fases isotérmicas. Las respuestas endotérmicas y exotérmicas que se observan se elevan retrasando la temperatura de la muestra en los cambios del sistema entre el modo isotérmico y el modo de barrido. No hay desviación de la línea base durante cada paso isotérmico cuando se ha llegado al equilibrio y se concluye que los dos componentes no interactúan. *Simon G.; Graham B. Termochimia Acta 380 (2001).*

La **Figura 30** muestra el termograma para una mezcla de aspirina con estearato de magnesio (1:1). En este caso las señales endotérmicas que se observan durante el modo isotérmico por arriba de 55°C indican que se ha llevado a cabo una interacción.

*(Simon G.; Graham B. Termochimia Acta 380 (2001). Pp. 185-198.)*



**Figura 29.** HSDSC de una mezcla binaria de aspirina y lactosa aumentando la temperatura en pasos de 5°C. (Simon G.; Graham B. *Termochimia Acta* 380 (2001). Pp. 185-198.)



**Figura 30.** HSDSC de una mezcla binaria de aspirina y estearato de magnesio aumentando la temperatura en pasos de 5°C. (Simon G.; Graham B. *Termochimia Acta* 380 (2001). Pp. 185-198.)



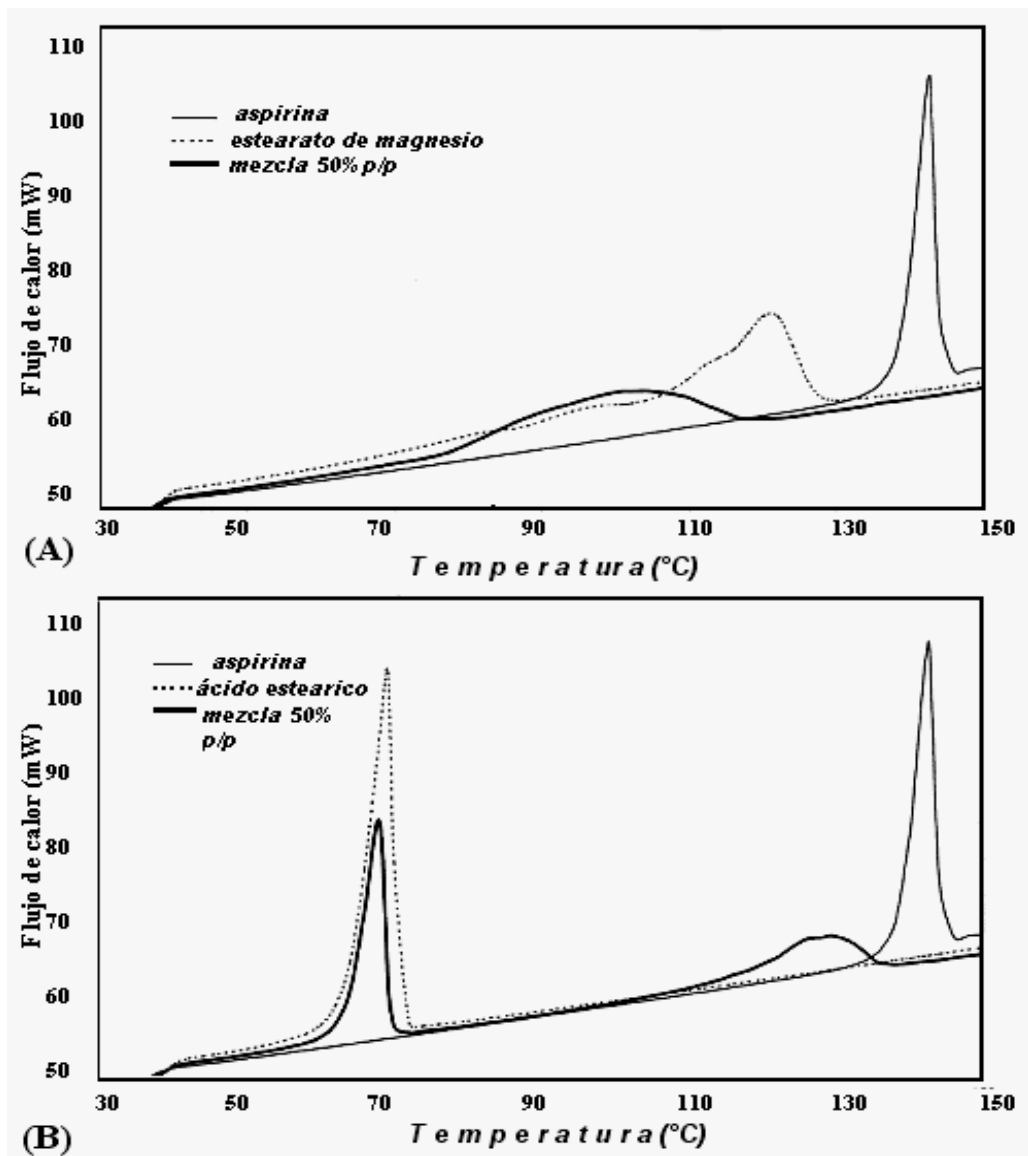
---

La incompatibilidad entre estearato de magnesio y aspirina da como resultado la generación de un número potencial de productos inmunogénicos que incluyen, ácido salicílico, ácido salicilsalicílico y ácido acetilsalicílico con otros productos de descomposición obtenidos a altas temperaturas. Inicialmente se pensó que la incompatibilidad se debía a la presencia de impurezas de óxido de magnesio en el lubricante formando un ambiente alcalino y catalizando hasta la degradación. Por otro lado se sugiere que el principal mecanismo es la reducción del punto de fusión de la aspirina por generación de una capa líquida por las partículas del estearato de magnesio acelerando la degradación, el cual está correlacionado con estudios de “hot stage microscopy” (HSM), que muestran una capa líquida alrededor de las partículas de aspirina durante el calentamiento en la presencia de estearato de magnesio.

*Sylvia Wissing (2000)* y colaboradores prepararon mezclas que contenían 50% *p/p* de estearato de magnesio y 50% *p/p* de ácido esteárico con aspirina mezclando por rotación durante 5 minutos. Los estudios convencionales *DSC* se llevaron a cabo utilizando un *DSC 7 Perkin-Elmer*, con muestras de aproximadamente 5 mg medidas dentro de un contenedor de aluminio herméticamente sellado, utilizando una tasa de barrido de 10°C/minuto. En los estudios *HSDSC* se empleó el instrumento *Settaram Micro DSC 111* cargando aproximadamente 160 mg de muestra. El estudio por pasos se llevó a cabo en rampas desde los 25 a 45°C a 10°C/min., manteniendo en intervalos de 5°C por 1 hora hasta 70°C.

[*Sylvia Wissing, Duncan Q.M. Craig, Susan A. Barker, William D. Moore. International Journal of Pharmaceutics 199 (2000). Pp. 141–150*]

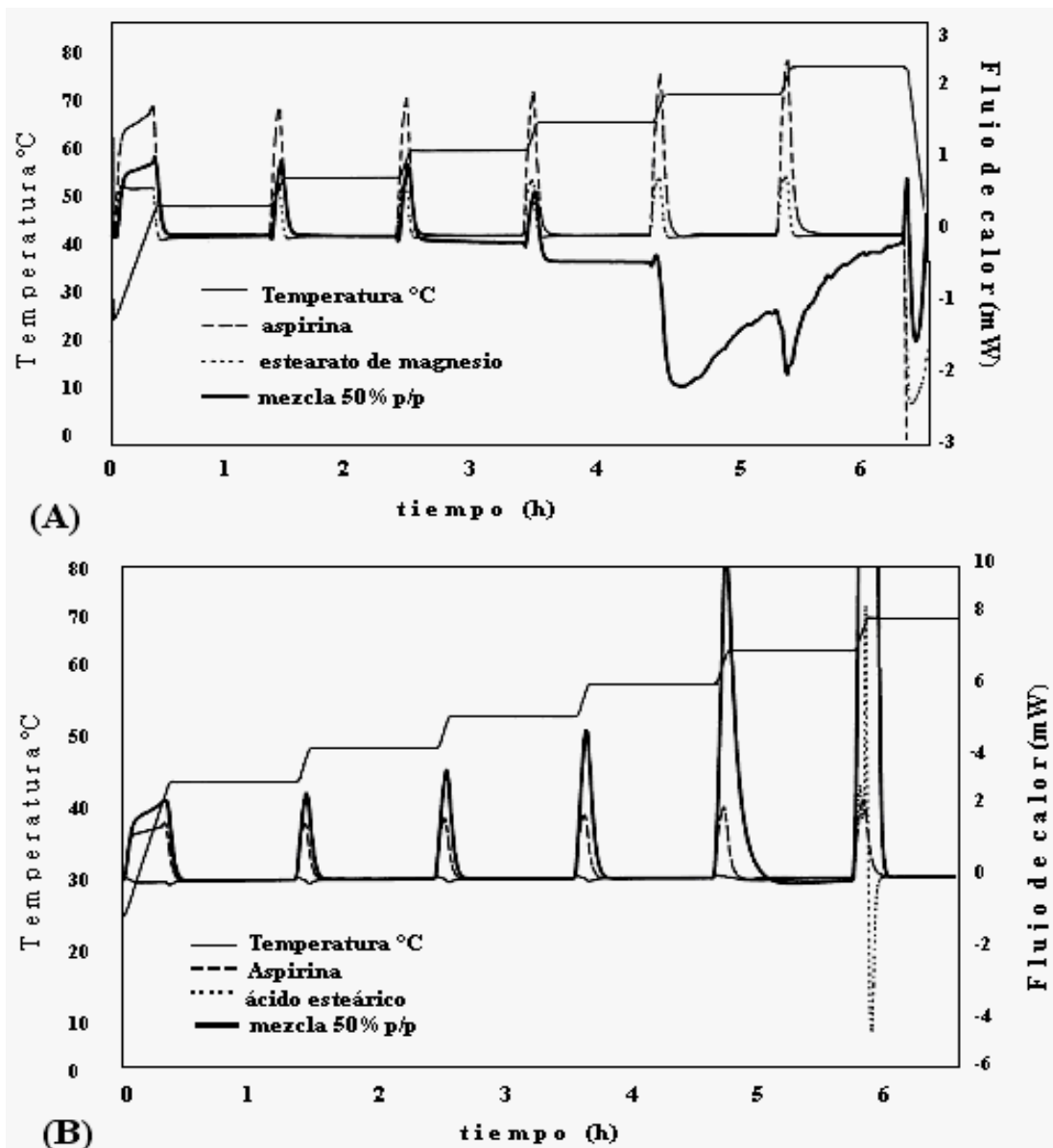
La **Figura 31 (A)** y **(B)** muestran los gráficos *DSC* para los excipientes y el fármaco de forma individual y las correspondientes mezclas 50% *p/p*, como se mencionó con anterioridad, el comportamiento de fusión de la mezcla de estearato de magnesio/aspirina se ve alterado, la adición de 50% *p/p* de estearato de magnesio da como resultado una disminución en el máximo del pico de fusión. En la **Figura 31 (B)** se observa que el ácido esteárico causó también cambios en el comportamiento de fusión, con disminución en el punto de fusión de la aspirina en la adición 50% *p/p* de ácido esteárico.



**Figura 31.** Curvas DSC de aspirina sola y mezclas 50% p/p con (A) estearato de magnesio y (B) ácido esteárico

[Sylvia Wissing, et al. *International Journal of Pharmaceutics* 199 (2000), Pp. 141–150]

Los efectos de la elevación de la temperatura por pasos usando *HSDSC* para aspirina y estearato de magnesio de forma individual y su mezcla se presentan en la **Figura 32 (A)**. El programa de temperatura se observa con la línea continua (*escalones*) con incrementos de 45 a 70°C por pasos de 1h. Los picos en las curvas del flujo de calor representan el re-equilibrio entre el aumento de la temperatura y el tiempo constante del instrumento, mientras que las líneas continuas de los incrementos representan las curvas del flujo de calor; un valor de cero en el flujo de calor indica que no hay diferencias en el comportamiento del flujo de energía entre la muestra y la referencia.



**Figura 32.** Corrida HSDSC modo isotérmico por pasos usando incrementos de 5°C y por tiempos de 1h para aspirina con (A) estearato de magnesio y (B) acido estearico de forma individual y en mezclas 50% p/p.

[Sylvia Wissing, et al. *International Journal of Pharmaceutics* 199 (2000). Pp. 141–150]

El análisis de las curvas de los componentes individuales indica que no hay desviación en el flujo de calor de la línea base, que sugieren que no hay cambio de las muestras en el rango de temperatura utilizado.

---

Las curva de la mezcla binaria para aspirina/estearato de magnesio muestran una acentuada desviación endotérmica de la línea base, que indican que se llevado acabo un evento térmico a una temperatura por arriba de los 65°C.

La **Figura 32 (B)** muestra los datos correspondientes al ácido esteárico en el cual no se observa evidencia alguna de la desviación de línea base como la observada en el estearato de magnesio, aunque a 65°C se observa un pequeño flujo de calor endotérmico que corresponde a la fusión del ácido esteárico.

Los datos correspondientes a la **Figura 32 (A)**, indican una reacción de temperatura y dependiente del tiempo entre el estearato de magnesio y la aspirina.

La aspirina y el estearato de magnesio son sistemas en los cuales se sabe presentan incompatibilidad asociada con cambios en el comportamiento térmico. El uso de *HSDSC* es una herramienta adecuada para detectar las incompatibilidades fármaco-excipiente al realizarse en modo isotérmico por pasos. El método es una técnica de investigación para detectar candidatos probables que puedan presentar incompatibilidad, particularmente para reacciones las cuales no involucran cambios de calor grandes a bajas temperaturas y tiene mayores ventajas sobre el uso convencional *DSC* y microcalorimetría isotérmica.

---

## 9. EL ESTADO SÓLIDO Y POLIMORFISMO EN EL ESTUDIO DE INTERACCIONES FÁRMACO-EXCIPIENTE.

Los formuladores de un medicamento tienen la responsabilidad de obtener un producto el que sea física y químicamente estable y biodisponible. Muchos fármacos tienen polimorfos estructurales y se prefiere desarrollar una formulación con la forma termodinámicamente más estable del fármaco para asegurar la reproducibilidad en biodisponibilidad del producto durante su tiempo de vida media en las condiciones normales de almacenamiento.

En el caso de un fármaco nuevo, es importante que los datos de los polimorfos sean generados antes del inicio de los estudios clínicos y de estabilidad. Algunas compañías han experimentado pérdidas en el mercado porque se han observado cambios impredecibles en formas polimórficas, lo cuál resulta en pruebas de calidad problemáticas en liberación y estabilidad del producto final. Un ejemplo conocido de esto es el de la Marca *Norvir R de Ritonavir* cápsulas, su venta comercial comenzó en Enero de 1996, durante 1998 el fármaco comenzó a precipitarse en las cápsulas de gelatina blanda y llevo a problemas en las pruebas de disolución de las capsulas. El polimorfo Forma I, el cual se utilizó inicialmente en las cápsulas, se convirtió a la Forma II que es menos soluble. Este cambio en la forma polimórfica durante la estabilidad causó perdidas monetarias y daños en su comercialización.

*(Snider, D. A; Addicks, W; Owens, W. "Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004). Pp. 391– 395)*  
*(S.R. Chemburkar, et. al. J. Org. Process Res. Dev. 4 (2000) Pp. 413– 417.)*

Hay algunas situaciones en las que el desarrollo de una forma cristalina metaestable o amorfa son justificadas al lograrse un beneficio médico, tales situaciones incluyen, una mayor tasa de disolución y la mayor concentración para lograr una absorción rápida y eficiente u obtener un sistema aceptable de fármacos de baja solubilidad. Otra situación es en la cual el fármaco permanece amorfo a pesar de los esfuerzos de transformarlo a la forma cristalina. Si no existe un beneficio médico, hay menor justificación para aceptar los riesgos del desarrollo intencional de la forma cristalina metaestable o amorfa. El que haya o no haya un beneficio médico, el riesgo asociado con el desarrollo de una forma metaestable debe ser justificado por el trabajo en el laboratorio el cual asegura que: (a) el posible cambio de forma no tendrá efecto sustancial sobre la calidad del producto y/o la biodisponibilidad, (b) no ocurrirá un cambio bajo las condiciones reales de almacenamiento y/o (c) la metodología analítica y los procedimientos de muestreo sean en lugares en los cuales se asegure que cualquier problema será detectado antes de la administración del medicamento y tal no comprometa la calidad o la biodisponibilidad en el paciente.

*(Singha, Dharmendra; Curatolo, William. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004).Pp. 335– 347)*

---

## 9.1 Definiciones de Polimorfismo.

Algunas definiciones de Polimorfos son las siguientes:

1. Un polimorfo incluye todas las formas sólidas de la misma molécula y tienen la misma fase vapor, líquido o solución. Además polimorfos “verdaderos”, desolvatos, cristales, sustancias amorfas, solvatos y mezclas, son considerados también como polimorfos.

*(Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998.)*

2. Los polimorfos se caracterizan por la capacidad del fármaco de existir como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes arreglos y/o conformaciones de las moléculas en la estructura cristalina.

*(Grant, D. J., NY 1999. Pp. 1-34.)*

3. De acuerdo a la *International Conference on Harmonization (ICH)* Guía Q6A (2), que incluye solvatos y formas amorfas:

Los sólidos amorfos consisten de arreglos desordenados de moléculas que no poseen una estructura cristalina definida. Los solvatos son sólidos cristalinos que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente incorporado en la estructura cristalina, si el solvente incorporado es agua, los solvatos son comúnmente conocidos como hidratos. El polimorfismo se refiere a las diferentes formas cristalinas de un fármaco.

*(Q6A International Conference on Harmonization; Federal Register 65 (251) (2000). Pp.83041– 83063.)*

Las definiciones anteriores reflejan una necesidad de caracterizar todas las formas sólidas de un fármaco que pueda ser elaborado en procesos farmacéuticos tales como: cristalización, molienda, secado por congelación (*Freeze drying*), secado por aspersion (*Spray drying*), granulación húmeda, dispersión sólida y en algunos casos condiciones de almacenamiento “acelerado”.

---

## 9.2 Tipos de Polimorfos.

El fundamento de esta propiedad surge de la estructura reticular, con distintos tipos de redes posibles para una misma serie de relaciones en los radios atómicos de los elementos constituyentes. Estas diversas estructuras conllevan a un comportamiento diverso, es decir, serán distintos en su punto de fusión, solubilidad, densidad, dureza, propiedades ópticas y eléctricas, presiones de vapor entre otras y como consecuencia directa de esa diversidad, mostrarán en sus aplicaciones farmacéuticas consecuencias farmacológicas diferentes. Los polimorfos tienen la misma composición química pero tienen distintas propiedades, es decir, pueden tener muy diferentes temperaturas de fusión, densidades, solubilidades, estabilidad química y física, rangos de disolución y biodisponibilidad.

*(Background Information for the October 2002 ACPS. Abbreviated New Drug Applications”).*

Se verán así afectadas propiedades importantes como la absorción de los medicamentos por el organismo que se encuentra ligada a la velocidad de disolución lo mismo que los niveles en sangre y la velocidad de eliminación urinaria, incluyendo la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas.

Los compuestos que presentan polimorfismo pueden existir en muchas formas cristalinas o amorfas. Tales polimorfos, desde el punto de vista de sus transformaciones pueden clasificarse en dos categorías:

1. Si el cristal de una especie, por cambio de temperatura o de presión pasa al de otra especie y esa transformación se invierte al restablecer las condiciones iniciales, se dice que la transformación es “*enantiotrópica o reversible*”

Cristal I ↔ Cristal II.

Los polimorfos enantriópicos tienen una temperatura de conversión termodinámica donde una forma es la más estable cerca de esta temperatura, mientras que la otra es más estable debajo de esta. Utilizando la forma menos estable en pruebas de disolución, recristalización, y/o en ciertas condiciones de almacenamiento, podrían causar que el polimorfo enantriópico se transformara posteriormente.

2. Si al pasar un cierto valor de temperatura o antes también, pero a calentamiento prolongado, la especie I se transforma en la II y todos los intentos de revertir el proceso fallan, a cualquier temperatura y presión, se dice que la transformación es monotrópica.

---

La especie I se dice metaestable y la especie II, estable. Tal vez el ejemplo más conocido de una transformación de este tipo sea:

Diamante → grafito o

Cristal I → Cristal II

Se puede hacer uso del Análisis Calorimétrico para determinar cual polimorfo es la forma más estable. *DSC* puede proveer con exactitud las temperaturas de fusión y entalpías de fusión.

Basado en lo anterior, la siguiente meta es determinar la estabilidad termodinámica de los pares polimórficos. El análisis de las diferencias de la energía libre de *Gibbs*,  $\Delta G$ , vs temperatura absoluta *T*, proporciona la información más completa sobre las relaciones de estabilidad de los polimorfos, obteniendo así el polimorfo más estable a la menor energía libre de *Gibbs*. Se puede obtener el  $\Delta G$  usando algunas técnicas de análisis térmico que se discutirán mas adelante.

*Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001)*

*Snider, D. A; Addicks, W; Owens, W. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004).*



---

---

### 9.3 Caracterización de fármacos polimórficos.

La identificación de los polimorfos empieza estableciendo la composición química (Ejemplo: espectroscopia y análisis elemental) de diferentes formas sólidas. Diferentes métodos físicos se usan para confirmar las diferencias en las estructuras del estado – sólido.

Las estructuras de los polimorfos son determinadas adecuadamente por *Difracción de Rayos X*. Además de de la información *Cristalográfica* (unidad de celda, empaque molecular, longitud de enlace y ángulos, etc.) así como características estructurales, configuración absoluta y relativa, enlaces de hidrógeno, desorden del cristal y polimorfos conformacionales.

Adicional a la Cristalografía, la espectroscopia en estado sólido también proporciona un rango amplio de información estructural relacionada a la formación y propiedades físicas del polimorfo.

La Microscopía (Luz y de electrones) distingue los polimorfos a través propiedades de ópticas del cristal y morfológicas, en las técnicas térmicas se distingue a los polimorfos por medio de propiedades termodinámicas y provee las relaciones de estabilidad entre polimorfos. En la **Tabla 14** se muestran las diferentes características encontradas en diferentes técnicas de análisis para polimorfos, incluyendo el análisis térmico

*(Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998.)*

#### **Análisis Térmico.**

Comúnmente el uso de técnicas de análisis térmico para la caracterización de polimorfos incluye:

- 1 DSC
- 2 Análisis Termogravimétrico (TGA).
- 3 Calorimetría en Solución.
- 4 Calorimetría Isotérmica [ej. Monitoreo de la actividad térmica (MAT)].

Los polimorfos pueden ser distinguidos por *DSC* y *TGA* de acuerdo a los tipos de transiciones de fase que ocurren durante el calentamiento, tales como fusión, desolvatación, transición sólido – sólido, cristalización y transición vítrea. *DSC* y *TGA* aislados o juntos son el primer paso en la comprensión e investigación de los polimorfos y la determinación de las relaciones de estabilidad; esto es porque el resultado puede ser obtenido rápidamente con pequeñas cantidades del material. Muchos desarrollos recientes aprovechan el potencial del análisis térmico en la caracterización de polimorfos.

- 
1. *DSC* Modulado permite la separación de eventos reversibles (ejemplo: Transición vítrea) y no reversibles (ejemplo: Fusión de muchos compuestos orgánicos).
  2. *TGA-IR*<sup>13</sup> permite la identificación de los solventes en un cristal solvatado.
  3. *TG / DTA* permite obtener información simultánea en cambio de masa y flujo de calor.

(Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. *PSTT* Vol. 1, No. 3 June 1998.)

Aparte de proveer la estequiometría de los solvatos, *TGA* es usado para medir la cinética de desolvatación y las velocidades de sublimación, lo cuál proporciona información acerca de las presiones de vapor y el calor de sublimación. Las técnicas térmicas son un recurso primario de datos para determinar la estabilidad relativa de polimorfos; estas son usadas en conjunto con la medición de conversiones polimórficas, solubilidad o razones de disolución intrínseca para tener un mejor entendimiento de las relaciones de estabilidad entre polimorfos.

Quizá la propiedad física más importante de un polimorfo es la estabilidad termodinámica relativa. Esta propiedad por ejemplo es un factor que intervienen en la selección de la forma cristalina a desarrollar. La estabilidad relativa de los polimorfos se mide por las diferencias de la energía libre  $\Delta G$ , lo cual esta dada por:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S. \quad \text{Ec. 26}$$

El término de Entalpía ( $\Delta H$ ) resulta de la diferencia en la energía estructural entre los polimorfos y el término de entropía ( $T\Delta S$ ) de las diferencias en vibraciones y desorden estructural.

En la práctica para determinar las relaciones de estabilidad de los polimorfos es con los siguientes pasos.

- 1 *Paso 1.* Distinguir cualitativamente entre monotrópico (El orden de estabilidad del polimorfo es la misma a cualquier temperatura) y enantiotrópico (El orden de estabilidad cambia con la temperatura).
  - 2 *Paso 2.* Determinar la temperatura de transición enantiotrópica.
  - 3 *Paso 3.* Obtener la curva cuantitativa  $\Delta G$  vs *Temperatura*.
13. La espectroscopía infrarroja es una técnica empleada principalmente en la elucidación de estructuras moleculares. Esta técnica se basa en las distintas absorciones de radiación infrarroja que presentan los distintos grupos funcionales que puede presentar una molécula: con el espectro de infrarrojo se puede saber fácilmente el tipo de compuesto (alcohol, amina, ácido, etc.), y con un análisis detallado de éste y su comparación con otros espectros catalogados, se puede en muchos casos elucidar completamente la estructura de la molécula. <http://es.wikipedia.org/>

---

*Paso 1.* El papel que juega el calor de transición ( $H_t$ ) y el calor de fusión ( $H_f$ ) es el de proveer una confiabilidad relativa de la existencia del polimorfo como monotrópico o enantiotrópico. Este hecho se basa que a temperaturas elevadas de transición (De formas de baja temperatura a formas de alta temperatura) puede ser endotérmico ( $\Delta H > 0$ ) a la temperatura de transición al equilibrio,  $T_t$ . Además, si el  $\Delta H$  y la dirección de la conversión polimórfica son conocidos a una temperatura  $T$ , es posible inferir si  $T_t$  se sitúa por debajo o encima de  $T$ . Específicamente  $H_t$ .

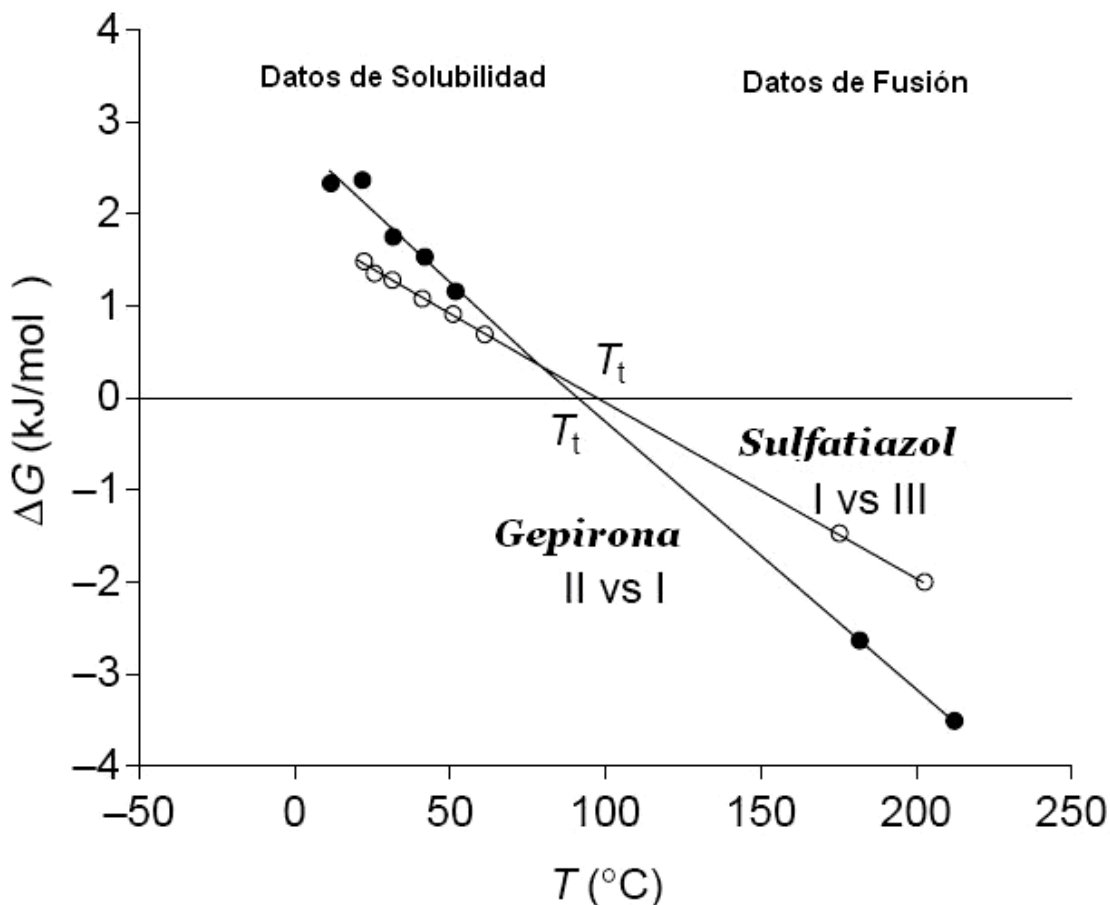
*Paso 2.* La temperatura de transición polimórfica  $T_t$  se puede determinar de muchas maneras.  $T_t$  puede ser sustentada por mediciones de las conversiones polimórficas a diferentes temperaturas. Se ha determinado el rango de valores de la  $T_t$  para un tipo de celulosa, bajando el punto de fusión eutéctico con diferentes compuestos de referencia. A temperaturas variadas, se usan los datos de solubilidad para estimar la  $T_t$  (Temperatura de solubilidad equivalente) por extrapolación. Similarmente, los datos de fusión se han usado para estimar  $T_t$  con resultados consistentes con los métodos de solubilidad.

*Paso 3.* La curva  $\Delta G$  vs  $T$  contiene la información más completa y cuantitativa sobre las relaciones de estabilidad de polimorfos. Muchas técnicas operan a diferentes temperaturas y pueden ser usadas para la determinación de  $\Delta G$ . Los datos de solubilidad o los de disolución intrínseca proveen  $\Delta G$  cercanos a temperatura ambiente (0-50°C). La ventaja de esta técnica es la posibilidad de hacer mediciones a las temperaturas y con los solventes que se desee, por otro lado, se incrementa la confiabilidad de los resultados. Sin embargo problemas potenciales incluyen conversiones mediadas por la solución, formación de solvato y además se requiere de grandes cantidades de muestra. (Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. *PSTT* Vol. 1, No. 3 June 1998.)

Los datos de fusión se han utilizado para obtener el valor de  $\Delta G$  y la pendiente de la temperatura cerca de los puntos de fusión. Las ventajas de este método son la rapidez en la obtención de resultados, además de que se requiere de poca muestra y se obtienen bastantes datos de fusión, por otro lado los problemas potenciales incluyen degradación térmica y la necesidad de extrapolar datos a temperaturas altas. Estos obstáculos son superados, en parte, por la técnica de fusión eutéctica. Se ha adaptado el método *HSM* a *DSC*, esto hizo posible obtener el valor de  $\Delta G$  (no la señal) a temperaturas debajo de los puntos de fusión. La combinación de los datos de fusión y de fusión eutéctica pueden proveer la curva  $\Delta G$  vs  $T$  sobre un rango aproximado de 100°C. Finalmente, los datos de  $\Delta G$  son también utilizados en este contexto porque  $\Delta H$  es la pendiente del gráfico  $\Delta G/T-1/T$ .

La integración de los diferentes datos provee la curva  $\Delta G$  vs  $T$  en un rango amplio de temperatura y también permite que la consistencia entre las técnicas se verifique.

La **Figura 33**, muestra que los datos de fusión y solubilidad para Sulfatiazol y Gepirona bien correlacionados uno con otro, proporciona la curva  $\Delta G$  vs  $T$  en un rango de aproximadamente 200°C.



**Figura 33.** La relación de estabilidad (curva  $\Delta G$  vs  $T$ ) de los polimorfos de sulfatiazol y gepirona. Los datos de solubilidad y fusión están combinados para obtener la curva  $\Delta G$  vs  $T$  en un rango amplio de temperatura. Ambos sistemas son enantiotrópicos, con las temperaturas de transición  $T_t$  obtenidas a  $\Delta G = 0$ . Ambas curvas  $\Delta G$  vs  $T$  son lineales en un amplio rango de temperatura, lo cual indica que  $\Delta H$  y  $\Delta S$  son casi constantes. Para sulfatiazol, la combinación en los datos de solubilidad y de fusión se obtiene  $\Delta H = 7.1$  kJ/mol (la pendiente de  $\Delta G/T - 1/T$  en el gráfico), lo cual concuerda con el cálculo de la energía “latente” de la estructura cristalina (7.0 kJ/mol.). El gráfico muestra los valores con diferente integración. (Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998.)

**Tabla 14. Información Obtenida de Diferentes Técnicas para Polimorfos**

(Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. *Pstt Vol. 1, No. 3.*)

TIPOS DE POLIMORFOS	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS-X SIMPLE	DIFRACCIÓN DE POLVOS DE RAYOS X	ESPECTROSCOPIA IR/RAMAN	ESPECTROSCOPIA NMR EN ESTADO SÓLIDO	MÉTODOS TÉRMICOS	MICROSCOPIA
<b>Polimorfos</b>	La misma composición química. Unidad de celda única parámetros de conformación molecular y empaque.	Difracción única de picos. Usado para la determinación de fase de pureza y % de cristalinidad.	Características espectrales. Sensibilidad a enlaces de "H".	Cambios químicos únicos. Usados para determinar de fase de pureza y movilidad molecular.	Punto de fusión único, capacidad calorífica, calores de fusión/transición, solubilidad. Útil para determinar la estabilidad relativa.	Características de índices de refracción, birrefringencia, dispersión de color y hábito del cristal
<b>Solvatos</b>	Los mismos y verdaderos polimorfos.	Los mismos y verdaderos polimorfos.	Bandas únicas de solvente. Cambios en las bandas del fármaco, sensible a "H"	Resonancia de solvente único. Cambios en la resonancia del fármaco. Se puede determinar la movilidad del solvente.	Transiciones de temperatura-baja, debidas a desolvatación (Pérdida TGA)	Los mismos y verdaderos polimorfos. Desolvatación observable por <i>Hot Stage Microscopy</i> .
<b>Desolvatos Isomórficos</b>	NA	Patrón de Difracción cambio muy ligeramente de solvatos similares.	Las bandas del solvente desaparecen. Cambian las bandas del fármaco.	Desaparece la resonancia del solvente. Cambia la resonancia del fármaco.	Temperatura-baja, ausencia de desolvatación. Eventos debido a cristalización o relación estructural.	Dominio de microcristales birrefringentes con rupturas y fisuras.

**TABLA 14. Cont.... Información Obtenida de Diferentes Técnicas para Polimorfos**

(Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. PSTT Vol. 1, No. 3.)

TIPOS DE POLIMORFOS	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS-X SIMPLE	DIFRACCIÓN DE POLVOS DE RAYOS X	ESPECTROSCOPIA IR/RAMAN	ESPECTROSCOPIA NMR EN ESTADO SÓLIDO	MÉTODOS TÉRMICOS	MICROSCOPIA
<b>Sólidos amorfos</b>	NA	Sin picos de difracción.	Espectro ampliado	Espectro ampliado	Se observa transición vítrea. Con frecuencia seguida de cristalización y fusión. "Fragilidad" relacionada con el ancho de $T_g$ .	Sin birrefringencia, forma irregular de la partícula
<b>Mezclas polimórficas</b>	NA	Compuestos patrón de componentes cristalinos.	Componentes espectrales de todos los compuestos.	Nuclei-specific. Componentes espectrales de todos los compuestos.	Comportamiento térmico indicativo de diagrama de fases (ej. pf. Depresión, fusión eutéctica, disolución).	Compuestos de distintos cristales y partículas amorfas.

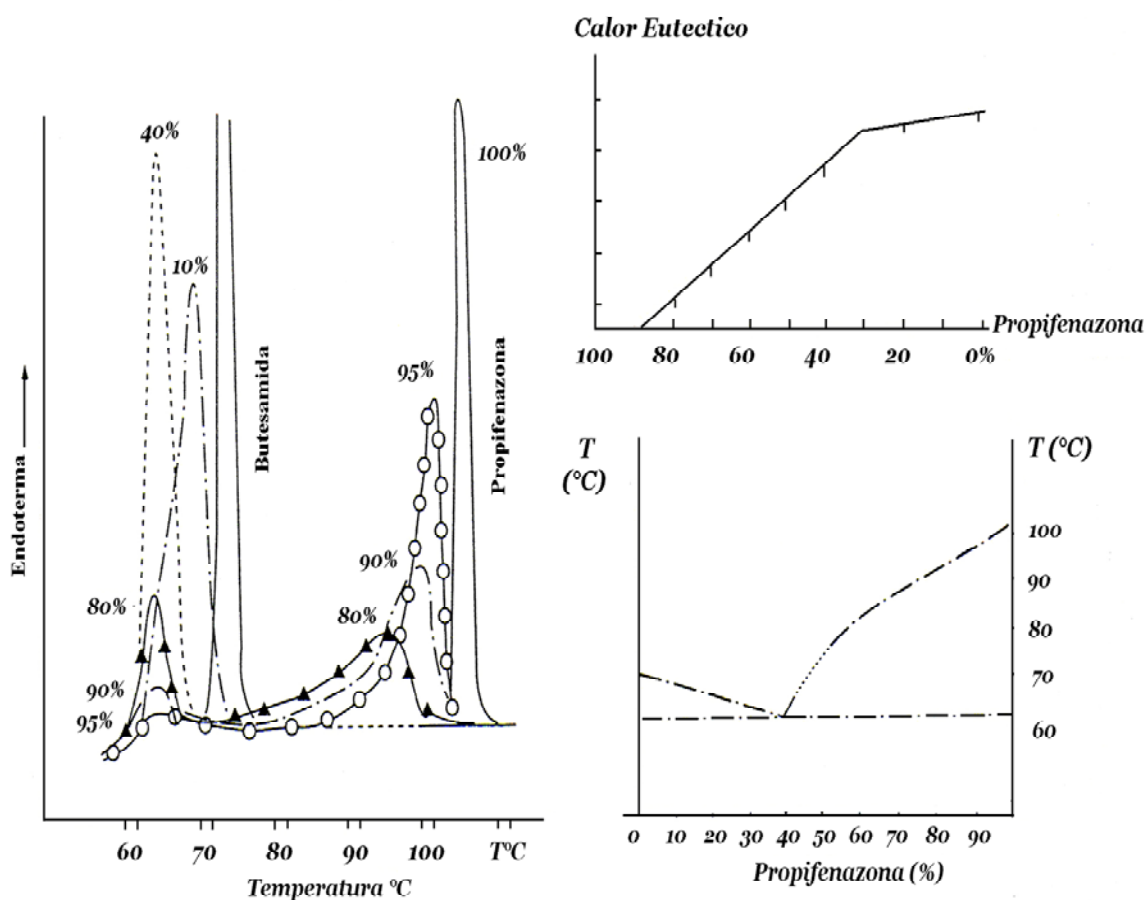
NA. No. Aplica.

## 9.4 Diagrama de Fases.

Los diagramas de fase termodinámicos son la base para entender las curvas *DSC* de formulación: eutécticos, soluciones sólidas, eutécticos con soluciones sólidas parciales y formación de compuestos con congruente e incongruente fusión.

La **Figura 34** ejemplifica la construcción de un diagrama de fases de Propifenazona y Butesamida usando las curvas *DSC*

*DSC* se ha propuesto para los estudios de compatibilidad comparando las curvas *DSC* de componentes y sus mezclas. Desafortunadamente pueden existir algunas malas interpretaciones. Las curvas *DSC* solo pueden reflejar el comportamiento físico. La formación de un eutéctico no es una incompatibilidad, además, el agua generalmente no está presente en las muestras a las temperaturas de los picos de fusión.



**Figura 34.** Ejemplo de la construcción de un diagrama de fases por *DSC* de Propifenazona y Butesamida

(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. Pp. 289-301, 2766- 2789.)

---

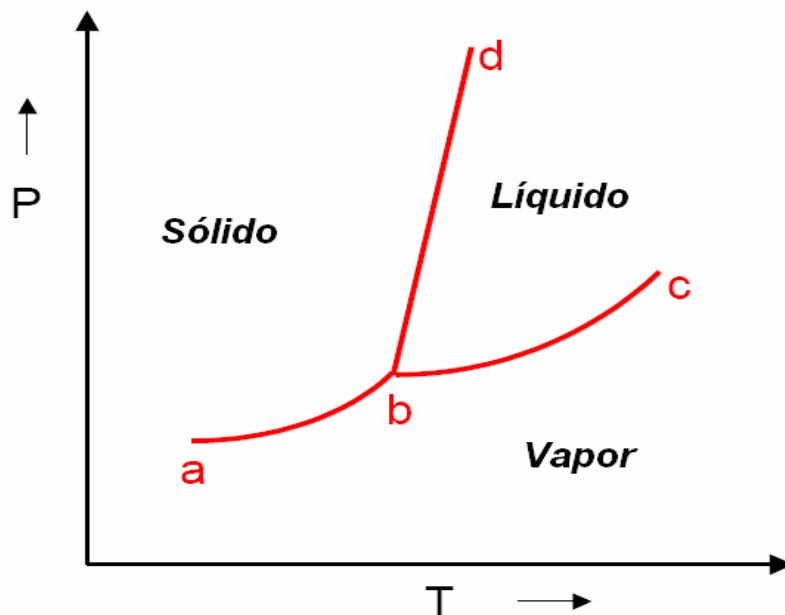
### 9.4.1 Diagrama de fases para sistema de un componente

En el diagrama de la **Figura 35**, las líneas  $ab$ ,  $bd$  y  $bc$  corresponden a valores  $(P,T)$  en las que coexisten dos fases:

- En  $ab$  coexisten en equilibrio sólido y gas. La curva  $ab$  es la **curva de presión de vapor del sólido**
- En  $bd$  coexisten en equilibrio sólido y líquido.
- En  $bc$  coexisten en equilibrio líquido y gas.

El punto  $b$  marca los valores de  $P$  y  $T$  en los que coexisten tres fases, sólido, líquido y gas, y se denomina **Punto Triple**. Este punto, que indica la temperatura mínima a la que el líquido puede existir, es característico de cada sustancia

El punto  $c$  indica el valor máximo  $(P_C, T_C)$  en el que pueden coexistir en equilibrio dos fases, y se denomina **Punto Crítico**. Representa la temperatura máxima a la cual se puede licuar el gas simplemente aumentando la presión.



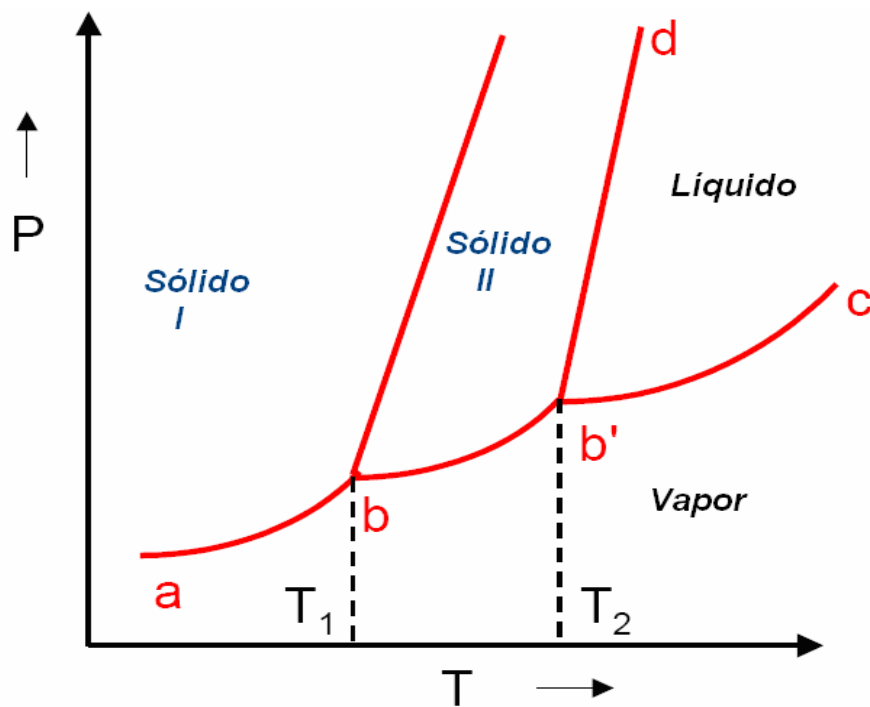
**Figura 35.** Diagrama de fases para un componente  
(Mullin, J. M. G.B. Woodward. *J. Apply. Cryst.* .)



### 9.4.2 Diagrama P-T para compuestos con cristales enantiotrópicos.

Para el diagrama de la Figura 36.

- $T_1$  es la temperatura de transición para las formas I y II.
- Por debajo de  $T_1$  el sólido I es estable y el sólido II es metaestable con respecto a I.
- Entre  $T_1$  y  $T_2$  el sólido II es estable y el sólido I es metaestable con respecto a II.



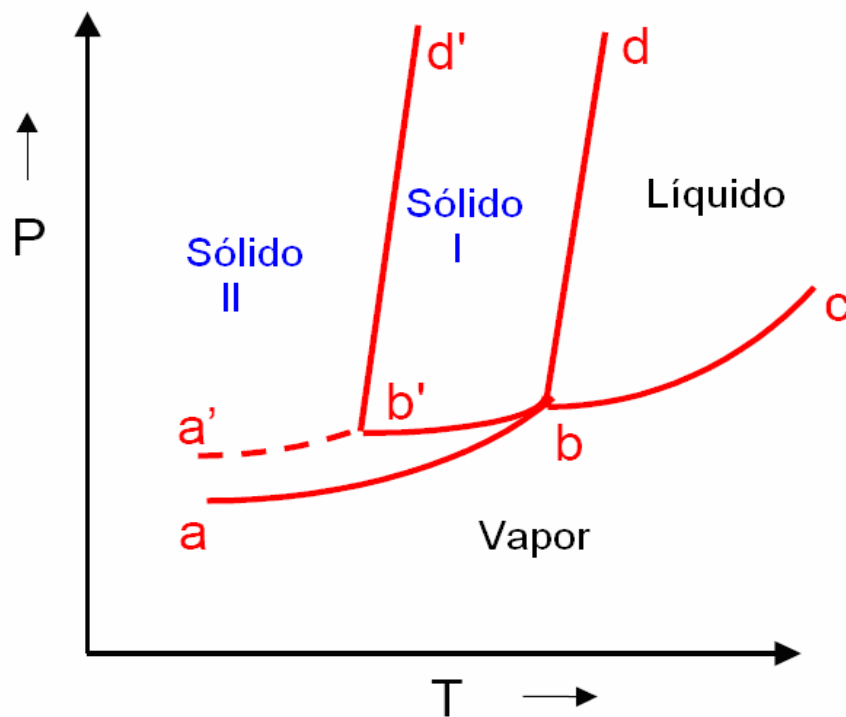
**Figura 36.** Diagrama de fases para cristales enantiotrópicos.  
(Mullin, J. M. G.B. Woodward. *J. Apply. Cryst.*)

---

### 9.4.3 Diagrama P-T para compuestos con cristales monotrópicos.

En este caso **Figura 37** el sólido II es metaestable a todas las temperaturas con respecto a I. Si se obtiene la forma estable durante el proceso de fabricación, se presentaran pocos problemas durante su utilización en procesos farmacéuticos.

Si se obtiene la forma metaestable existe el peligro de reversión a la forma estable bajo ciertas condiciones como por ejemplo, su formulación, almacenamiento o particularmente en la presencia de solventes.



**Figura 37.** Diagrama de fases para cristales enantioméricos.

(Mullin, J. M. G.B. Woodward. *J. Apply. Cryst.*)

---

## 9.5 Sólidos Cristalinos y amorfos.

Como ya se ha mencionado con anterioridad los procesos farmacéuticos tales como liofilización o secado por aspersion pueden permitir la formación de formas amorfas del fármaco, la cual tiende a ser menos estable y más higroscópica que la forma cristalina. Los procesos de “estrés” como son el secado, mezclado, la molienda, granulación húmeda, secado en horno y compactación, aceleran las transiciones de fase en los sólidos farmacéuticos. El grado de conversión polimórfica dependerá de la estabilidad relativa de las fases en cuestión y del tipo y grado de proceso aplicado. Teniendo estos factores en mente es deseable y usual seleccionar la forma polimórfica del fármaco más estable al inicio y controlar la forma del cristal durante la aplicación de los procesos farmacéuticos en el desarrollo. La presencia de una forma metaestable durante el proceso o al final de este, por lo general conlleva a variabilidad en la liberación del fármaco como un resultado de la fase de transformación.

*(N. Rodríguez-Hornedo, D. Lechuga-Ballesteros, H.J. Wu. Int. J. Pharm. 85 (1992). Pp.149–162.)*

La cristalización juega un papel crítico en el control de la forma cristalina y la distribución en tamaño y forma del fármaco. Se crea una fase cristalina como consecuencia del proceso de agregación molecular en solución que permite la formación de un *núcleo*, el cual alcanza cierto tamaño durante la *fase de nucleación* y así el crecimiento en cristales macroscópicos que se forman durante la *fase de crecimiento*. Los factores que afectan los mecanismos por los cuales se forman los cristales son: solubilidad, sobresaturación, velocidad a la cual la sobresaturación y de-sobresaturación ocurren, temperatura y la reactividad de la superficie a través de la nucleación.

*(Jaakko Aaltonen Division of Pharmaceutical Technology University of Helsinki.)*

---

### 9.5.1 Sólidos amorfos.

La mayoría de los fármacos y medicamentos en el estado sólido se preparan en un estado cristalino que se caracteriza por una estructura de empaque regular ordenada. En términos prácticos, las estructuras físicas de estos sistemas son estables termodinámicamente y son relativamente fáciles de estudiar usando técnicas como *Calorimetría Diferencial de Barrido* y *Difracción de Rayos X*. Sin embargo se ha encontrado que sustancias farmacéuticas se logran producir en una forma amorfa en la que no existe un orden estructural.

(Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H." *International Journal of Pharmaceutics* 179 (1999) Pp.179–207).

Debido a sus distintas propiedades, las formas amorfas son algunas veces consideradas de forma incorrecta como cristalinas. Las formas amorfas no tienen un arreglo ordenado de moléculas y por lo tanto no cuentan con unidades de celdas, estructura de cristal o un patrón definido de Rayos-X. Las formas cristalinas encontradas para algunos fármacos son polimorfos y pseudopolimorfos (solvatos).

Si una propiedad física de una sustancia cristalina se grafica en función de la temperatura, se observa una forma discontinua en el punto de fusión. Para sustancias amorfas, no hay punto de fusión y ocurre un cambio de pendiente y se le denomina temperatura de transición vítrea, *T<sub>g</sub>*. La transición vítrea se caracteriza por un cambio de capacidad de calor. Por debajo de esta temperatura, la fase amorfa tiene ciertas propiedades de un sólido cristalino (Ejemplo., deformación plástica) y se denomina "vítreo". Por encima de esta temperatura la sustancia conserva algunas propiedades de un líquido, ejemplo, movilidad molecular, y se le denomina "elástico", por encima de esta temperatura, el incremento en movilidad molecular facilita la cristalización espontánea dentro de la forma cristalina con un cambio exotérmico de entalpía después de la transición vítrea.

Mientras en ocasiones se prefiera la preparación de sistemas amorfos, existe un gran número de dificultades asociadas con su uso. Las sustancias amorfas son inestables termodinámicamente y pueden revertirse a la forma cristalina durante su almacenamiento (devitrificación); se pone énfasis en este punto ya que el comienzo del proceso de devitrificación puede ser muy lento e irrelevante en el tiempo de almacenamiento, aunque para entender la naturaleza y caracterización del comportamiento transitorio del cristal es esencial aumentar la predicción de estabilidad de las sustancias en estudio.

---

---

La temperatura de transición vítrea  $T_g$  se ve disminuida por agua u otros aditivos, facilitando la conversión al estado elástico y por lo tanto facilita la cristalización.

(Hancock, B.C.; Zografi, G. *J.Pharm. Sci.* 87. 1997, Pp. 1-12.)

Las propiedades mecánicas y los perfiles de sorción de vapor de sistemas amorfos son diferentes de las sustancias cristalinas, mientras que la reactividad química es mayor para fármacos amorfos. El comportamiento del sistema será diferente por debajo o por encima de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), al cual la sustancia cambia enfriando de un estado líquido o “elástico” a uno “quebradizo”), la tasa de cristalización es mucho mayor por encima de  $T_g$ , mientras que los productos con un proceso de secado por congelación son menos probables de colapsarse físicamente si son almacenados por debajo de  $T_g$ .

Aunque los sólidos amorfos son parte esencial de la investigación farmacéutica, se ha elevado el interés por dos razones primordiales, (1) un crecimiento generalizado en la atención de sólidos farmacéuticos, en especial polimorfos y solvatos e (2) interés en la ciencia de cristales y la transición cristalina. Los estudios de sólidos cristalinos y amorfos están tan entrelazados que es natural tratar a ambos como “*polimorfos*” uno del otro.

La importancia de los sólidos amorfos se debe a lo siguiente:

1. *Propiedades.* Los sólidos amorfos tienen una mayor solubilidad, mayor tasa de disolución y algunas veces mejores características de compresión que sus correspondientes cristales.
2. *Inestabilidad.* Los sólidos amorfos son generalmente menos estables física y químicamente que sus correspondientes cristales.
3. *Hechos comunes.* Se pueden producir sólidos amorfos en procesos farmacéuticos “cotidianos” y son la forma más común de ciertas sustancias, (Ejemplo: proteínas, péptidos, algunos azúcares y polímeros).

(Lian Yu. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001). Pp. 27-42.)

---

### 9.5.1.1 Características de los Amorfos.

Muchos polímeros y otros excipientes existen intrínsecamente como sólidos no-cristalinos o parcialmente no-cristalinos, ejemplo, *PVP*, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Liofilizados o mezclas de secado por aspersion de proteínas se preparan con varios crioprotectores o lio-protectores de una forma amorfa para estabilizar los productos biofarmacéuticos, mientras muchos fármacos hidrofóbicos se vuelven amorfos por co-precipitación o por fusión desde mezclas con excipientes poliméricos y aumentan así su velocidad de disolución acuosa y en consecuencia su biodisponibilidad. Con frecuencia, en la cristalización las sustancias no se encuentran del todo cristalinas, además, fármacos cristalinos pueden convertirse a parcialmente amorfos a través de procesos tales como la molienda, compactación, secado, granulación y en algunos casos en polímeros de recubrimiento de película.

*(Dr. Ann W. Newman, Dr. Stephen Byrn, Dr. George Zografi. SSCI Application Note Number 5 · 2000.)*

Como primer paso para entender las propiedades del estado amorfo es reconocer que las moléculas en este estado pueden exhibir un movimiento molecular significativo por encima y por debajo de la temperatura de transición, *T<sub>g</sub>*, sobre una escala determinada de tiempo y que es de gran interés farmacéutico. La temperatura de transición vítrea fija el rango de temperatura donde una sustancia amorfa se lleva desde un líquido super-enfriado, con relativa baja viscosidad para un sólido, al estado vítreo inestable con la mayor viscosidad. Tal movimiento en la forma de difusión traslacional y rotacional, esencial para cualquier proceso químico o físico, se puede describir en términos de temperatura, viscosidad y tamaño molecular. Esto ocurre en escala de tiempo que va desde segundos por encima del *T<sub>g</sub>* a meses y años como se reduce la temperatura por debajo del *T<sub>g</sub>*.

Otro punto importante del estado amorfo es que las mezclas de sólidos procesados de varias formas, pueden presentarse como una dispersión molecular con propiedades distintas de los componentes individuales. Las propiedades de las dispersiones moleculares son importantes para entender tales situaciones farmacéuticas como: estabilidad en liofilizados de proteínas y productos de secado por aspersion; la disolución de fármacos administrados oralmente de dispersiones poliméricas del fármaco; cristalización en parches transdérmicos; características mecánicas de plastificación de polímeros de sistemas de recubrimiento de película y procesos inducidos por interacciones fármaco-excipiente.

---

De acuerdo con las propiedades de los sólidos farmacéuticos amorfos, es inevitable descartar la presencia de agua residual. El agua puede existir en un estado amorfo con un  $T_g$  cercano a  $-138^\circ\text{C}$  o  $135\text{K}$ . Tal como si fuese a formar una dispersión molecular con un sólido amorfo, se esperaría que el valor de  $T_g$  de la mezcla disminuyera considerablemente respecto al sólido seco puro. Lo que provoca tales efectos críticamente importantes es su impacto potencial sobre el sólido que se ha transformado en parcialmente amorfo. En tales casos donde se expresa el contenido de agua en términos del peso total de la muestra, la mayor cantidad de agua se encontrara en la región amorfa; y el porcentaje real de agua en la región amorfa será notablemente mayor.

(Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. PSTT Vol. 1, No. 3.)

Las propiedades de sólidos amorfos regularmente se miden con respecto al fármaco cristalino y se expresan como “*propiedades en exceso*”. Se obtiene la entalpía en exceso de los calores de solución o cristalización. La energía libre en exceso, se obtiene de los datos de solubilidad o presión de vapor de forma similar como se usa para polimorfos “verdaderos”. La entropía en exceso se obtiene indirectamente del exceso de energía y energía libre ( $G = H - TS$ ) o estimado de la entropía de fusión y el exceso de capacidad de calor de líquidos súper-enfriados “supercooled “. El exceso de entropía, es esencial para la caracterización de sólidos amorfos. En el modelo *Adam-Gibbs*, esta propiedad esta relacionada con las características de tiempo de relajación (movilidad) en sólidos amorfos.

El parámetro de “*fragilidad*” de *Angell* es una medida de que tan rápido la entropía en exceso - “*parte vital*” de los sólidos amorfos - disminuye con la declinación de temperatura: líquidos “frágiles” (muchas moléculas orgánicas pequeñas) lo hacen rápidamente, mientras que líquidos “fuertes” (típicamente proteínas y péptidos) lo hacen lentamente. La temperatura a la cual la entropía en exceso desaparece es la temperatura de movilidad “cero”,  $T_0$ , La diferencia entre  $T_0$  y  $T_g$  (Temperatura de transición vítrea) esta directamente relacionada con la fragilidad y es significativa en la decisión de la temperatura adecuada de almacenamiento para medicamentos con fármacos amorfos y la adecuada selección de excipientes.

Un parámetro crítico que determina el desarrollo y estabilidad de cualquier sustancia amorfa es la forma en la cual su velocidad de movimiento molecular ( $\tau$ ), varia con el cambio de temperatura ( $T$ ) (es decir  $d\tau/dT$ ). A temperaturas a las cuales se encuentran aproximadamente de  $0-100\text{K}$  por encima de la temperatura de transición vítrea  $T_g$ , se le conoce como la *fragilidad* del material.

---

Se ha sugerido que  $d\tau/dT$  debajo del  $T_g$  (en el estado vítreo no-equilibrado) describe la forma más apropiada de sustancias amorfas ya que este es el estado normal para el almacenamiento y proceso de estos sistemas.

Un diagrama simple de  $\tau$  versus  $T$  se puede elaborar a temperaturas por debajo de  $T_g$  de los resultados de la entalpía de relajación para dichos experimentos.

La movilidad molecular en sólidos amorfos se ha evaluado de la medición de viscosidad, entalpía de relajación, modulo “*shear*” frecuencia-dependiente. Se ha puesto mayor atención a la caracterización de la movilidad del cristal por debajo de  $T_g$  por las observaciones hechas de que la movilidad sub-  $T_g$  no es cero, pero es suficiente para inducir cambios físicos y químicos aunado con la afinidad de los sólidos amorfos con el agua la cual es un potente plastificante y provoca aumento de la movilidad.



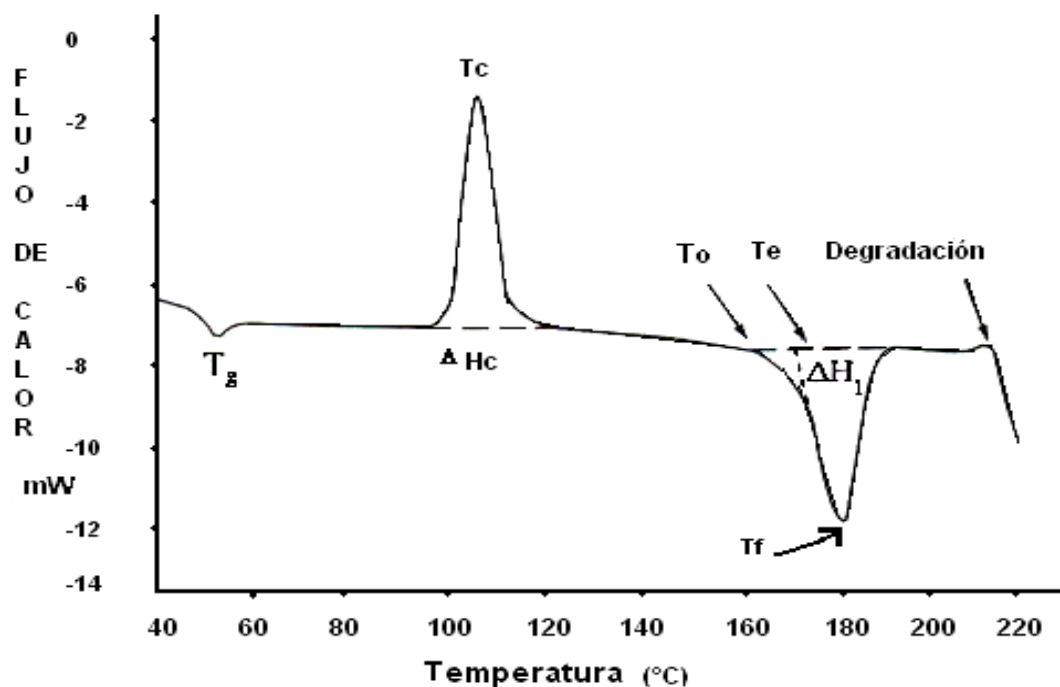
### 9.5.1.2 Transición vítrea.

Como se ha mencionado con anterioridad, los compuestos amorfos son definidos por su falta de orden molecular y periodicidad estructural. Su estado de alta energía es de gran interés para la industria farmacéutica tanto como pueda permitir rapidez en la disolución e incremento de la biodisponibilidad. Por otro lado los compuestos amorfos son termodinámicamente inestables, aunque dependiendo de su temperatura de transición vítrea,  $T_g$  en la **Figura 38**, estos pueden ser cinéticamente estables por largos periodos de tiempo. Los compuestos amorfos son caracterizados por una transición vítrea, la cual se observa por *DSC* como un incremento de cambio de capacidad de calor.

$$\Delta C_p = C_{p\text{liq}} - C_{p\text{cristal}}.$$

Ec. 27

donde  $C_{p\text{liq}}$  es la capacidad calorífica del líquido, y  $C_{p\text{cristal}}$  es la capacidad calorífica de la fase cristalina.

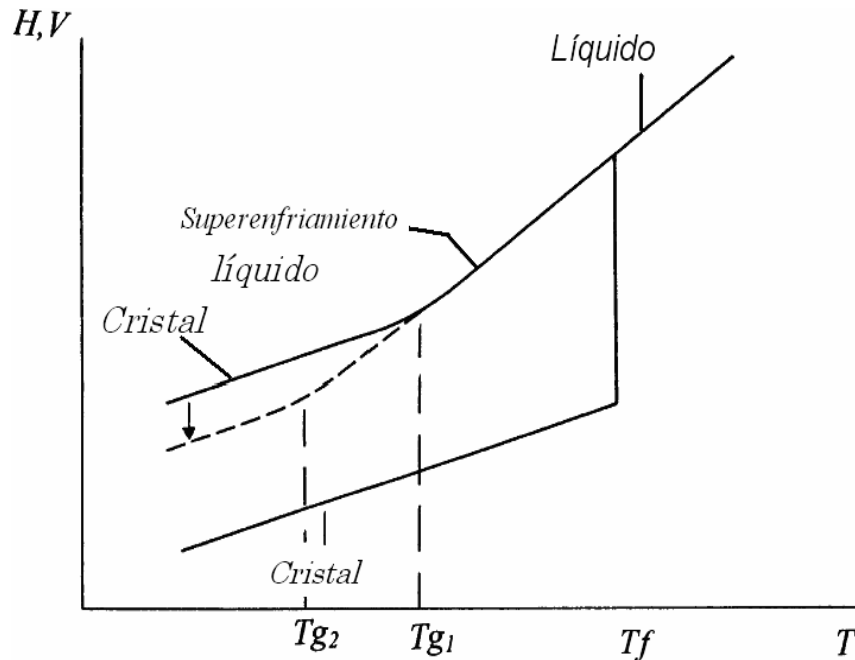


**Figura 38.** DSC que muestra la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), Temperatura de recrystalización endotérmica ( $T_c$ ) y entalpía ( $\Delta H_c$ ), inicio de la fusión ( $T_o$ ), inicio de la fusión extrapolada ( $T_e$ ), Temperatura de fusión del pico ( $T_f$ ), entalpía de fusión ( $\Delta H_f$ ) y el inicio de la degradación a 10K/min. (Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. Pp. 289-301, 2766- 2789.)

### 9.5.1.3 El estado amorfo y transiciones vítreas

La formación de sustancias amorfas por enfriamiento desde la fusión.

Las diferencias esenciales en la formación de sistemas amorfos y cristalinos se pueden ejemplificar a continuación:



**Figura 39.** Ilustración esquemática del cambio en volumen o entalpía con la temperatura para una sustancia que sufre cristalización o una transición vítrea. La cristalización de “primer orden” a  $T_f$  se muestra en conjunto con la discontinuidad en volumen: entalpía a  $T_g$ , las líneas punteadas cortas indican el comportamiento de un sistema enfriado a una velocidad más lenta que la que corresponde a la línea continua.

Las líneas punteadas largas muestran los valores para los sistemas de enfriamiento rápido ( $T_{g1}$ ) y enfriamiento lento ( $T_{g2}$ ).

(Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H. *International Journal of Pharmaceutics* 179 (1999) Pp.179–207)

Para sistemas cristalinos, disminuyendo la temperatura desde el estado líquido del punto de fusión  $T_f$ , lleva a una transición de la forma cristalina (sin súper-enfriamiento “*supercooling*”), la cual por debajo de  $T_f$  es el estado termodinámicamente estable con respecto a las formas no-cristalinas. El proceso de cristalización exotérmico conduce a una contracción repentina del sistema debido a una disminución en el volumen libre (definido como la diferencia entre el volumen total y el volumen total desplazado por las moléculas constituyentes). Consecuentemente, la entalpía ( $H$ ) y el volumen específico ( $V$ ) disminuyen a  $T_f$ . Los niveles bajos menos marcados se ven cuando disminuye la temperatura como resultado de la capacidad calorífica y los efectos de contracción térmica. Debe aclararse que en el caso del agua, la cristalización conduce a la expansión más que a la contracción. Para un material

---

*crystal-formador* el proceso de enfriamiento es muy rápido para la cristalización que se lleva a cabo, debido al uso de una velocidad rápida de enfriamiento o al proceso de cristalización que están desfavorecidos por la forma y tamaño molecular (como es el caso de la mayoría de las proteínas). Cuando se observa sin discontinuidad en entalpía o volumen enfriando el material por debajo del  $T_f$  el sistema forma un líquido “*supercooled*”. Como además el material se enfría, este alcanza un punto en el cual el material se vuelve “*congelado*” dentro del estado vítreo.

A esta temperatura, los enlaces entre las moléculas permanecen esencialmente lo mismo que el líquido, pero el movimiento rotacional y de traslación de estas moléculas disminuyen muy notablemente, con solo movimiento vibracional principalmente que se lleva a cabo por debajo de  $T_g$ . Se caracteriza la transición vítrea por un cambio en la capacidad calorífica  $C_p$ , la cual es la derivada de la entalpía con respecto a la temperatura  $[(\delta H/\delta T)_p]$ , por lo tanto la transición es dependiente de la movilidad molecular sin transferencia de calor para el proceso. La transición es dependiente de la velocidad, *con una velocidad de enfriamiento lenta da como resultado valores bajos para  $T_g$* , como se muestra en la **Figura 39**. En términos prácticos, se considera a la sustancia a estar en el estado líquido o vítreo (o “elástico” en el caso de algunos polímeros) encima o por debajo de  $T_g$  respectivamente. En el caso de muchos polímeros las propiedades mecánicas de los sistemas cambian de una sustancia o material flexible a uno frágil o “*quebradizo*”, ya que el sistema se enfrió durante la transición vítrea, estos cambios dieron como resultado la disminución en movimiento molecular.

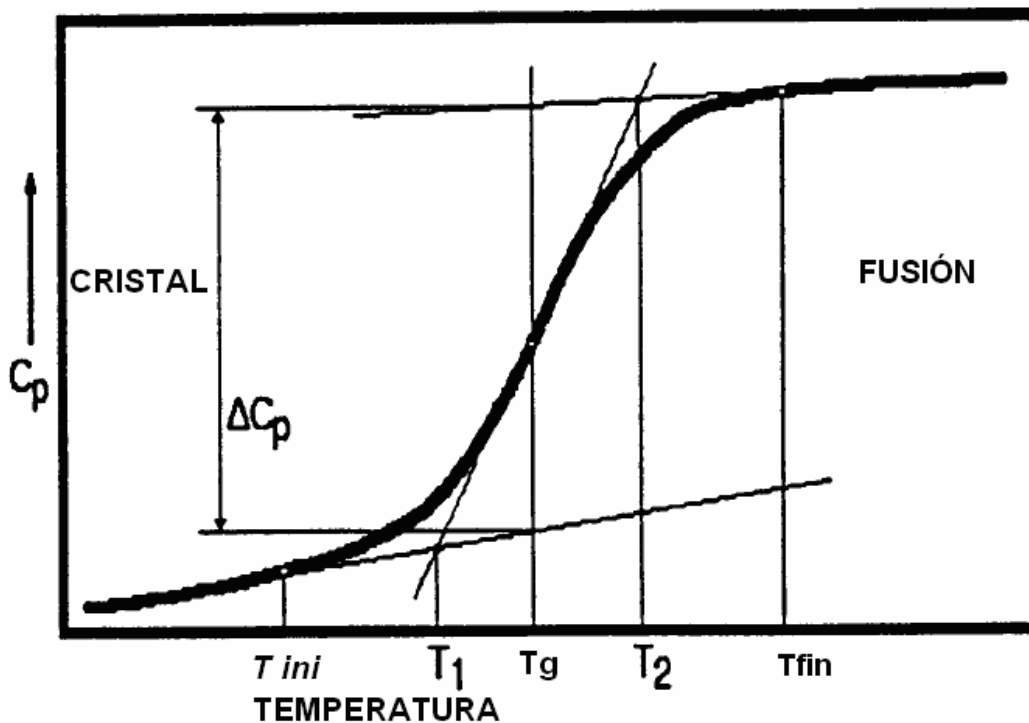
*(Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H. International Journal of Pharmaceutics 179 (1999) Pp.179–207)*

#### 9.5.1.4 Las mediciones de $T_g$ usando DSC.

DSC es la técnica más usada para la medición del comportamiento de la transición vítrea.

La **Figura 40** muestra un esbozo de una respuesta típica de transición vítrea expresada en términos del cambio en la Capacidad Calorífica  $C_p$ .  $T_g$  se denota de preferencia como la temperatura de vitrificación media en el enfriamiento, es decir, la temperatura a la cual la capacidad calorífica se encuentra entre el estado líquido y cristalino.

Se determina por la extrapolación del  $C_p$  (o potencia) en diagramas para el cristal y el estado "líquido-elástico", siendo  $T_g$  el punto medio entre las dos líneas. Además se puede usar el rango de transición vítrea y el comienzo para esa región. El comienzo de la transición esta dada por  $T_{ini}$ , mientras el comienzo extrapolado de la temperatura es  $T_1$ . De forma similar, el punto final extrapolado es  $T_2$  y el fin de la transición se observa como  $T_{fin}$ .



**Figura 40.** Representación esquemática del cambio en la capacidad de calor por la transición vítrea indicando los parámetros que pueden usarse para expresar el comportamiento transicional.

(Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H. *International Journal of Pharmaceutics* 179 (1999))

Es importante señalar que el valor de la transición vítrea depende de la velocidad de enfriamiento o calentamiento y como se ha mostrado en la figura **Figura 39** a rápidas velocidades de enfriamiento se obtienen valores altos para  $T_g$  con respecto al uso de velocidades lentas. Esta relación se describe en términos del comportamiento de relajación del sistema. El tiempo necesario para los procesos de relajación es mayor a bajas temperaturas,

---

así que, la relajación es más lenta. En consecuencia, a velocidades más lentas, la temperatura a la cual el proceso de relajación llega a ser comparable con el tiempo necesario del experimento será baja, por lo tanto, la medición de  $T_g$  será más baja.

(Moynihan, C.T., Easteal, A.J., Wilder, J. *J. Phys. Chem.* 78. Pp. 2673–2677.)

Este punto es una fuente de considerable confusión cuando se realizan las pruebas de control de calidad, como se obtiene una fusión diferente, la cual es dependiente de la velocidad de calentamiento y, la transición vítrea es una respuesta a la señal de calentamiento o enfriamiento, esta última varía dependiendo del método de medición.

La dificultad de la dependencia de la velocidad de barrido o escaneo solo puede superarse utilizando la temperatura “Ficticia”  $T_F$  la cual representa la temperatura a la cual la entalpía extrapolada por encima y debajo de la transición vítrea son iguales. Como se ha descrito, la transición vítrea es un evento cinético y altamente dependiente de la velocidad de enfriamiento o calentamiento del programa de temperatura.

La dependencia de la velocidad de calentamiento se presenta ya que DSC es una técnica dinámica, que lleva a posibles diferencias experimentales y en escalas de tiempo molecular, por ello, el análisis de la transición durante el calentamiento no permitirá obtener el “verdadero” valor  $T_g$ , pero una temperatura de transición dinámica solo depende de la velocidad de calentamiento fundamental. Para resolver este problema Richardson y Savill, (Figura 41) sugieren mediciones de la temperatura “Ficticia” la cual es independiente de la velocidad de calentamiento. Este método involucra elevar la temperatura desde un valor estable por debajo de la región de la transición vítrea,  $T_1$ , a un valor estable por encima  $T_g$ ,  $T_2$  y utilizando una adecuada calibración. Registrar el calor específico como función de la temperatura, es decir,

$$C_{pg} = a + bt, \quad C_{pl} = A + BT \quad \text{Ec. 28}$$

Donde  $C_{pg}$  y  $C_{pl}$  son las capacidades caloríficas de los estados “vítreo” y “líquido” y,  $a$ ,  $b$ ,  $A$ ,  $B$  son constantes determinadas por regresión lineal.

(Richardson, M.J., Savill, N.G., 1975. *Polymer* 16, Pp. 753–757.)

(Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H. *International Journal of Pharmaceutics* 179 (1999) Pp.179–207.)

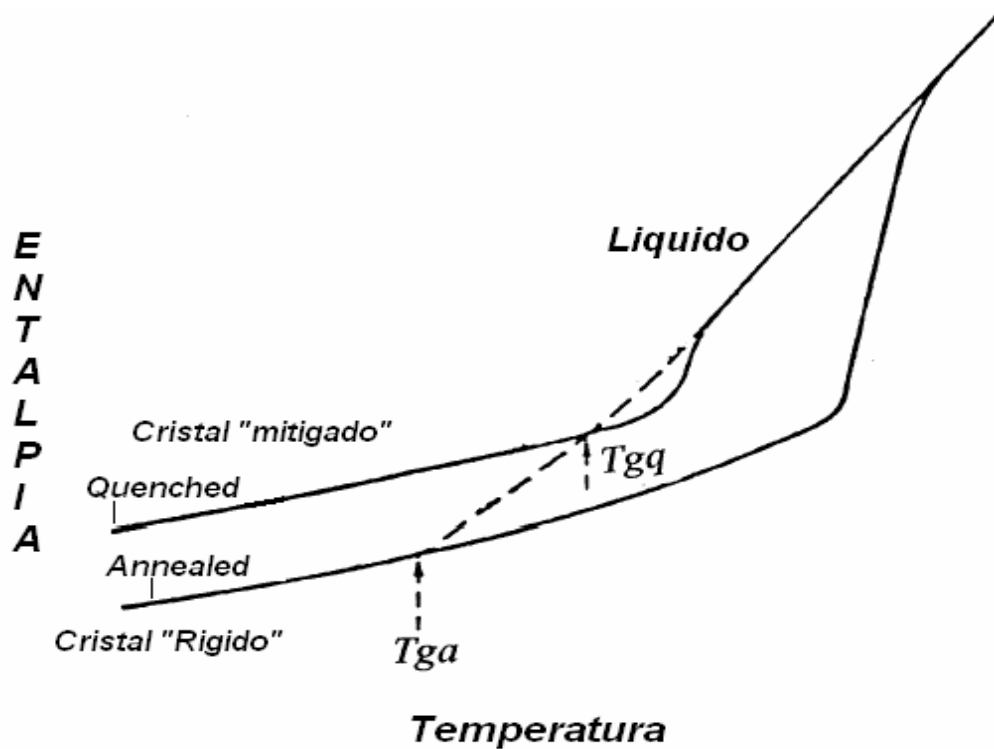
Con la integración de estas ecuaciones se obtiene:

$$H_g(T) = aT + 1/2 bT^2 + P,$$

Ec. 29

$$H_l(T) = AT + 1/2 BT^2 + Q$$

Donde  $P$  y  $Q$  son constantes. La temperatura "Ficticia" se define como la intersección de las curvas de entalpía extrapolada y se obtiene resolviendo la forma cuadrática para  $T$  cuando  $H_g(T) = H_l(T)$

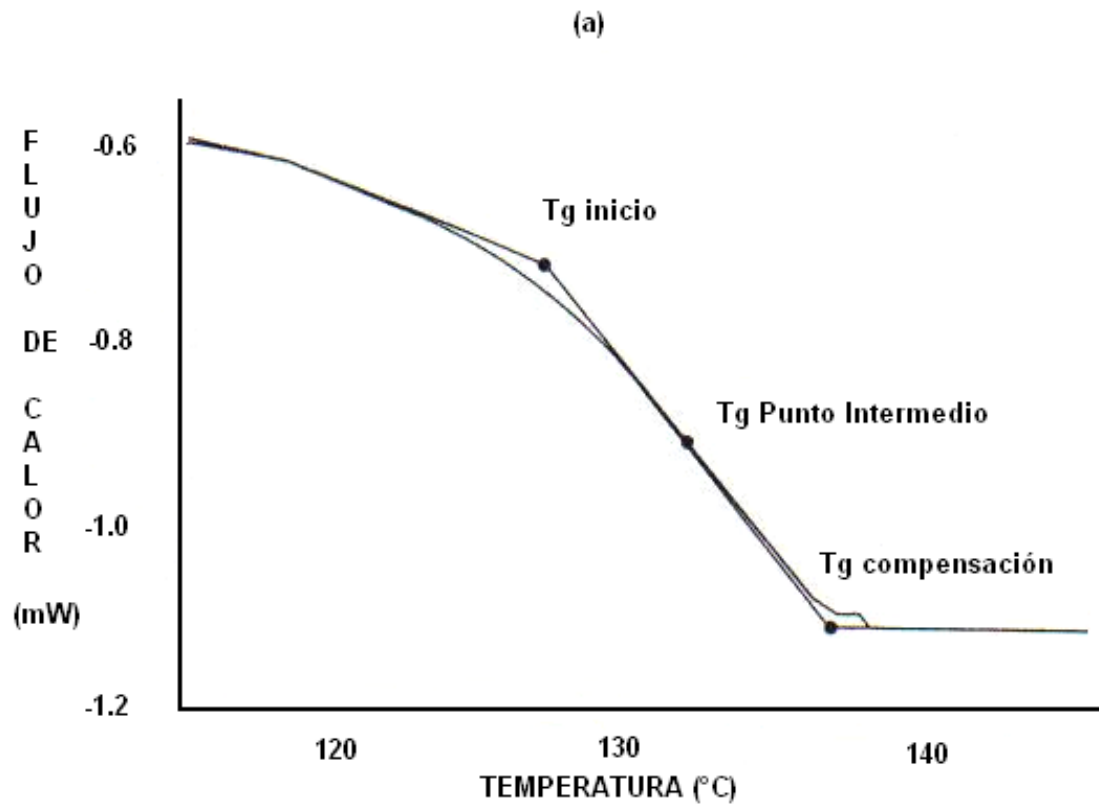


**Figura 41.** Representación de la temperatura "Ficticia" mostrando la extrapolación de la entalpía por debajo y por encima del  $T_g$  para un cristal "mitigado"<sup>14</sup>  $T_{gq}$  y uno rígido<sup>15</sup>  $T_{ga}$ . Las líneas representan trazos experimentales típicos, mientras que las líneas punteadas muestran como se define la  $T_g$  "ficticia". (Richardson, M.J., Savill, N.G., 1975. *Polymer* 16, Pp. 753–757.)

14. Del término técnico en inglés "quenched" que significa templar, mitigar, apagar.

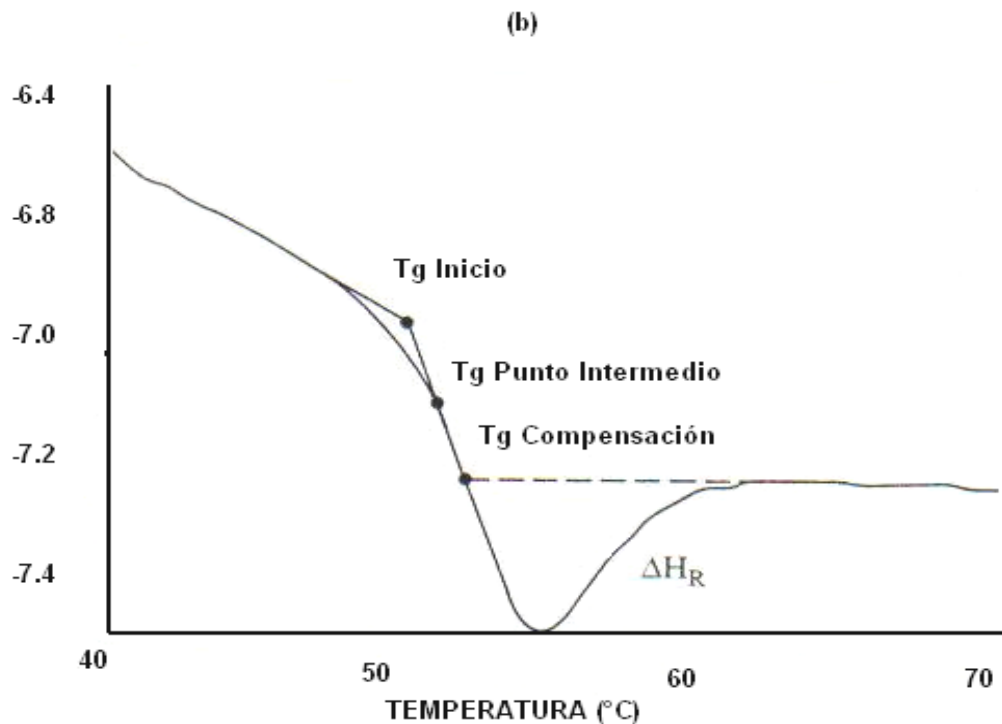
15. Del término técnico en inglés "annealed" que significa endurecer.

La temperatura de transición vítrea se mide tanto al inicio como en el punto medio como se muestra en la **Figura 42 y 43** para las mediciones de  $T_g$  expresadas como flujo de calor.



**Figura 42.** Esquema DSC de la temperatura de transición vítrea de una mezcla de MK -591 con 10% de PVP, que muestra el inicio, punto intermedio y la compensación de las temperaturas de transición.

*(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. Pp. 289-301, 2766- 2789.)*



**Figura 43.** Esquema DSC de la transición vítrea de sucrosa con la endoterma de relajación entálpica y entalpía ( $\Delta H_R$ )

(Swarbrick, J. Boylan, J.C. 2002. Pp. 289-301, 2766- 2789.)

La relajación estructural puede ocurrir debido a la movilidad finita restringida de las moléculas de la transición vítrea. Este volumen gradual o cambio de entalpía se observa en DSC como un pico endotérmico superpuesto sobre la transición vítrea, y este puede causar dificultades en la interpretación de la transición. DSC Modulado en algunas ocasiones puede usarse para separar el “exceso” de entalpía de la temperatura de transición vítrea.

Se puede usar la temperatura de transición vítrea de mezclas de multi-componentes amorfos para determinar la miscibilidad de los componentes. Si la mezcla es miscible y, usualmente se obtiene la temperatura de transición vítrea, se pueden usar varias ecuaciones para predecir la temperatura de transición vítrea de mezclas miscibles.



---

Por ejemplo la ecuación de *Gordon – Taylor*, o la ecuación de *Fox – Flory*.

$$Tg_{mix} = [w_1 Tg_1 + Kw_2 Tg_2] / (w_1 + Kw_2): \quad Ec. 30$$

$$K = \rho_1 Tg_1 / \rho_2 Tg_2 \quad Ec. 31$$

$$1/Tg_{mix} = 1/Tg_1 + 1/Tg_2. \quad Ec. 32$$

Donde:  $\rho_1$  y  $\rho_2$  son las densidades de los dos componentes.

Y  $Tg_1$  y  $Tg_2$  son sus respectivas temperaturas de transición de cristal.

El parámetro físico-químico básico que se puede utilizar para caracterizar fármacos amorfos es la temperatura de transición vítrea, de la cual se muestra una compilación de datos en la **Tabla 15** de  $Tg$  y punto de fusión  $Tf$ . Se debe considerar que las condiciones en las cuales se prepararon algunas muestras no fueron del todo condiciones idóneas, ya que en la práctica es difícil remover toda el agua asociada con tales muestras y el fenómeno de *plastificación* puede darse en algunos casos, no obstante, los datos pueden proveer información útil, en particular el significado de la proporción entre la transición vítrea y los parámetros de fusión  $Tg: Tf$ , estos tienden a ser de 0.5 para polímeros simétricos y 0.7 para asimétricos y se encuentra referido al concepto de cristales frágiles y fuertes.

Kerc y Srcic (1995) reportan valores de 0.6 a 0.8 para fármacos de bajo peso molecular, los cuales son ligeramente mayores que los encontrados para sistemas poliméricos. El conocimiento de esta proporción o cociente permite al desarrollador de una fórmula hacer una amplia estimación de donde es probable encontrar una transición vítrea de un fármaco con un punto de fusión conocido.

<b>Tabla 15.</b> Datos para fármacos de transición vítrea ( <i>T<sub>g</sub></i> ) y punto de fusión ( <i>T<sub>f</sub></i> ) (Kerc, J., Srcic, S., 1995. <i>Análisis Térmico de fármacos "vítreos"</i> .)			
Fármaco	<i>T<sub>g</sub>:K</i>	<i>T<sub>f</sub>:K</i>	<i>T<sub>g</sub>:T<sub>f</sub></i>
Glicerol	180	291	0.62
Aspirina	243	408	0.59
Dibucaina	246	336	0.73
Mefenesina	247	340	0.73
Antipirina	256	380	0.67
Ribosa	263	360	0.73
Sorbitol I	270	384	0.70
Metil-testosterona	270	421	0.64
Sorbitol II	271	367	0.74
Fenilbutazona	277	377	0.73
Quinina etilcarbonato	278	362	0.77
Progesterona	279	399	0.70
Pentobarbital	279	408	0.69
Atropina	281	379	0.74
Acido Etacrinico	282	398	0.71
Acido Cítrico	283	432	0.72
Xylosa	283	426	0.66
Tolbutamida	284	403	0.70
Hexobarbital	286	423	0.68
Amobarbital	286	432	0.66
Fructosa	286	373	0.77
Tolnalfato	287	384	0.75
Nimodipino	288	389	0.74
Acido Tartárico	289	430	0.67
Acido Flufenamico	290	406	0.71

<b>Tabla 15 cont...</b> Datos para fármacos de transición vítrea ( <i>T<sub>g</sub></i> ) y punto de fusión ( <i>T<sub>f</sub></i> ) (Kerc , J., Srcic , S., 1995. <i>Análisis Térmico de fármacos "vítreos".</i> )			
Fármaco	<b><i>T<sub>g</sub>:K</i></b>	<b><i>T<sub>f</sub>:K</i></b>	<b><i>T<sub>g</sub>:T<sub>f</sub></i></b>
Ergocalciferol	290	376	0.77
Proxifilina	295	403	0.73
Acetaminofeno	295	447	0.66
Colecalciferol	296	352	0.84
Paracetamol	297	347	0.86
Eserina	297	378	0.79
Nialamida	297	427	0.70
Clorotrianisen	298	393	0.76
Cloranfenicol I	301	349	0.86
Acetaminofeno	302	441	0.69
Glucosa	303	419	0.72
Nitrendipina	303	429	0.71
Sulfisoxazol	306	460	0.67
Cloranfenicol II	306	414	0.74
Estilbestrol	308	439	0.70
Estradiol-171 –cipionato	309	425	0.73
Dextrosa	310	432	0.72
Difilina	315	438	0.72
Fenobarbital	315	452	0.70
Maltosa	316	375	0.84
Noretinodrel	324	453	0.72
Quinidina	326	445	0.73
Sucrosa	329	453	0.73
Espironolactona	331	478	0.69
Salicina	333	466	0.71
Sulfatiazol	334	471	0.71
Acetato Clormadinona	334	483	0.69
I -Estradiol-3-benzoato	336	472	0.71
Amlodipina besilato	337	467	0.72
Sulfadimetoxina	339	465	0.73
Glibenclamida	344	447	0.77
Acido Dehidrocólico	348	502	0.69
Celobiosa	350	498	0.70
Trealosa	350	476	0.74
17 -Estradiol	354	445	0.80
Nicardipina HCl	358	440	0.81
Griseofulvina I	362	422	0.86
Brucina	365	451	0.81
Griseofulvina II	370	497	0.74
Acido Deoxicólico	377	447	0.84
Acido Ursodeoxicólico	378	477	0.79
Acido Cólico	393	473	0.83

---

---

### 9.5.1.5 Relajación Estructural.

Cuando una sustancia es aislada en un estado cristalino metaestable, puede comportarse como si fuera independiente de la forma cristalina estable, hasta que toma lugar una transición polimórfica de primer orden. Por otro lado un sólido amorfo puede comportarse como si “reconociera” la presencia del estado “vítreo” al equilibrio mas estable y continuamente se desarrollara en una manera predecible de su historia térmica y el grado de no-equilibrio. A este proceso se le conoce como relajación estructural, edad física o endurecimiento “*annealing*”<sup>16</sup>

Si la relajación estructural se lleva a cabo exponencialmente, se define una característica de tiempo, la cual es una medida de la movilidad en la sustancia “ $\tau$ ”. Los datos obtenidos de  $\tau$  versus T (temperatura) se usan para construir una gráfica de  $\ln \tau$  vs  $1/T$ , el valor obtenido de la pendiente representa la entalpía de activación de la relajación estructural

$$\Delta H^* = [ - R d \ln \tau / d (1/T) ]. \quad \text{Ec. 33}$$

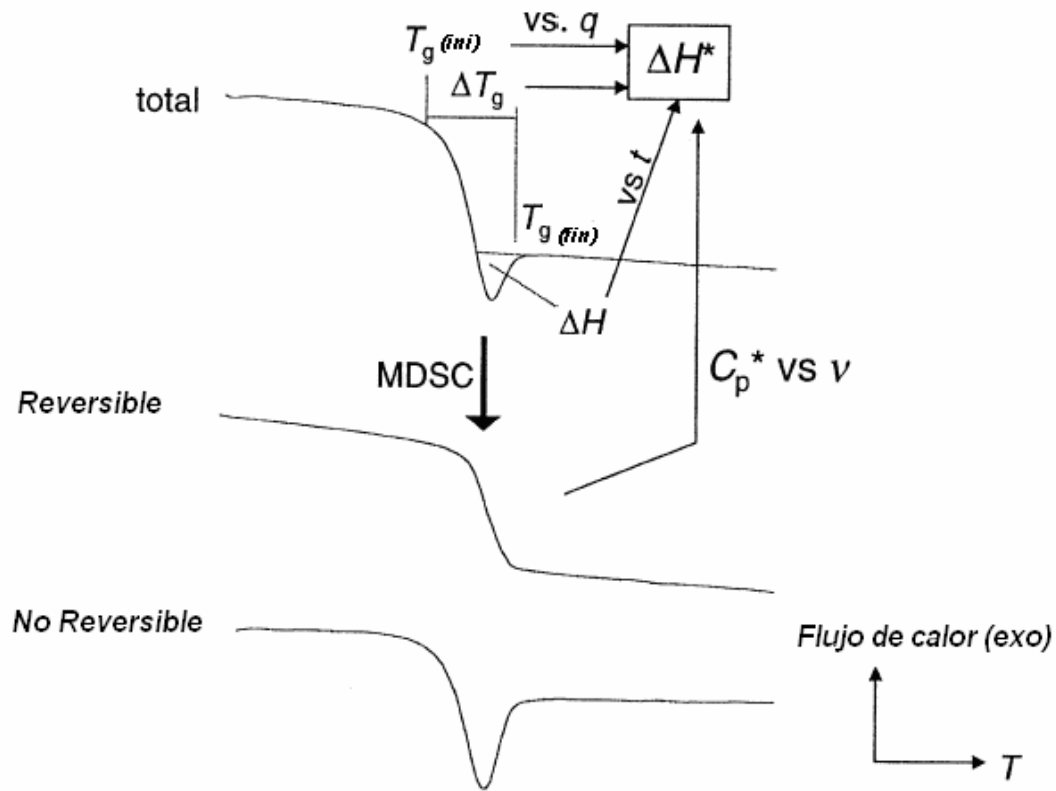
Cuando se mide la entalpía, DSC se usa para caracterizar la relajación estructural, que se denomina entalpía de relajación (**Figura 44**)

Los datos de  $T_g$  vs. Velocidad de barrido ( $q$ ) se usan para determinar  $\Delta H^*$ . El  $T_g$  utilizado para este análisis se obtiene de 2 formas:

- 1)  $T_g$  (inicio), medido a diferentes velocidades de calentamiento  $q(c)$  después de enfriar a la misma velocidad [ $q(c) = q(e)$ ] sin endurecimiento.
- 2) Limitando la temperatura “ficticia” obtenida (a cualquier velocidad de calentamiento estable) después enfriando a diferentes velocidades  $q(e)$  sin endurecimiento.

Una ventaja del método (2) es que no requiere calibración de temperatura absoluta a cada velocidad de barrido.

16. *Annealing*. Término técnico en inglés que significa “endurecer”.



**Figura 44.** Ilustración del uso de datos DSC para las mediciones de  $T_g$  y  $\Delta H^*$  (La energía de activación para la relajación entálpica).  $T_g (ini)$  y  $T_g (fin)$ , y  $\Delta T_g$  indicando el comienzo, fin y ancho de las transiciones del cristal. DSC modulado (*MDSC*) permite la separación del flujo total en componentes reversibles y no reversibles. Se puede evaluar  $\Delta H^*$  de (i) la dependencia de  $T_g (ini)$  sobre la velocidad de barrido ( $q$ ), (ii)  $\Delta T_g$ , (iii) la dependencia de la “relajación entálpica”  $\Delta H$  (área “excedida”) sobre el tiempo de *annealing*, y (iv) la dependencia de la compleja capacidad de calor  $C_p^*$  (obtenido por *MDSC*).  
 (Lian Yu. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001). Pp. 27–42.)

---

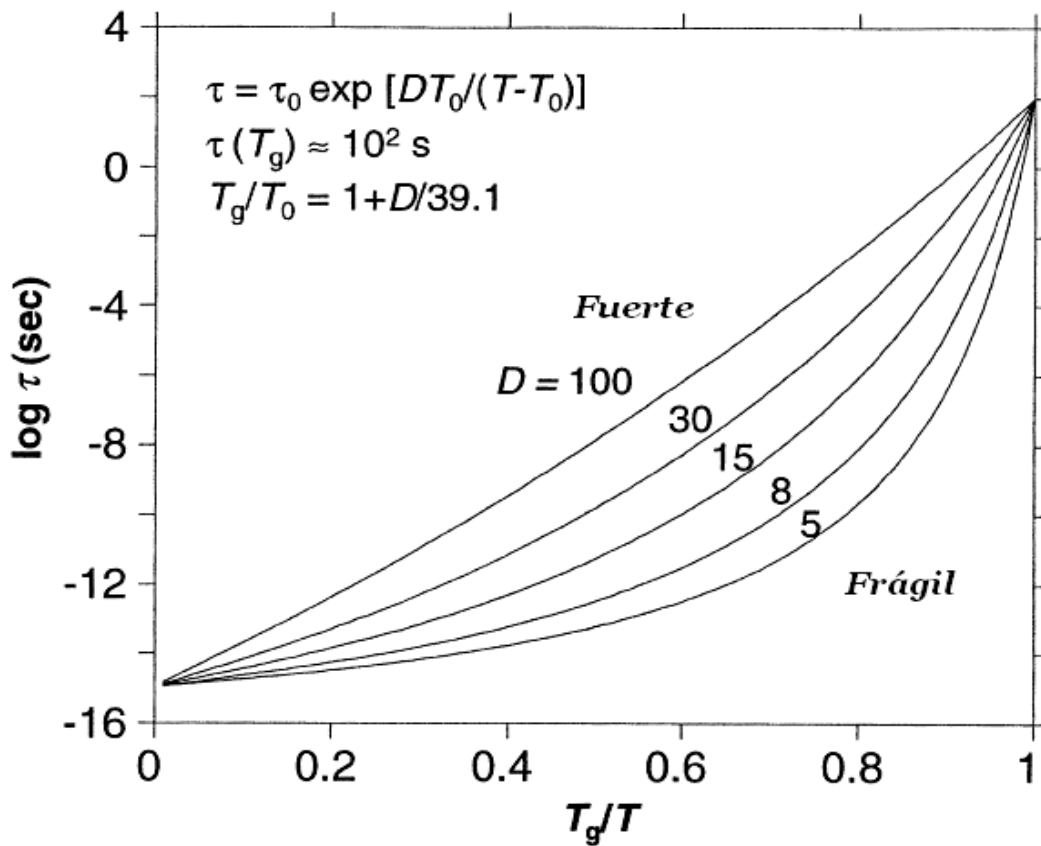
### 9.5.1.6 Fragilidad.

La idea de fragilidad se origina del gráfico de tiempo de relajación estructural en la forma de *Arrhenius* con la temperatura adaptada por  $T_g$ , es decir.,  $\log \tau$  vs.  $T_g/T$ . En este gráfico (El “gráfico *Angell*”) muchos tipos de sustancias interceptan a  $T_g/T = 1$  con  $\tau = 10^2$  s. Adicional, algunas sustancias, denominadas “*fuertes*” muestran comportamiento casi- *Arrhenius* ( $\log \tau$  lineal en  $T_g/T$  mientras que otros denominados “*frágiles*”, se desvían significativamente del comportamiento de *Arrhenius*. El comportamiento “*Fuerte-Frágil*” observado en la **Figura 45** esta dado por la siguiente ecuación

$$\tau = \tau_0 \exp [D T_0 / (T - T_0)] \quad \text{Ec. 34.}$$

En la ecuación anterior el “parámetro de fuerza”  $D$  describe la desviación del comportamiento de *Arrhenius*, caracterizado para sistemas “*fuertes*” una  $D > 25$  y para sistemas “*frágiles*”  $D < 10$ . El parámetro  $T_0$  se le conoce como temperatura de movilidad “*cero*” y se encuentra correlacionado con  $D$  en un aproximado de  $T_g/T_0 = 1 + D / 39.1$

(Lian Yu. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001). Pp. 27–42.)

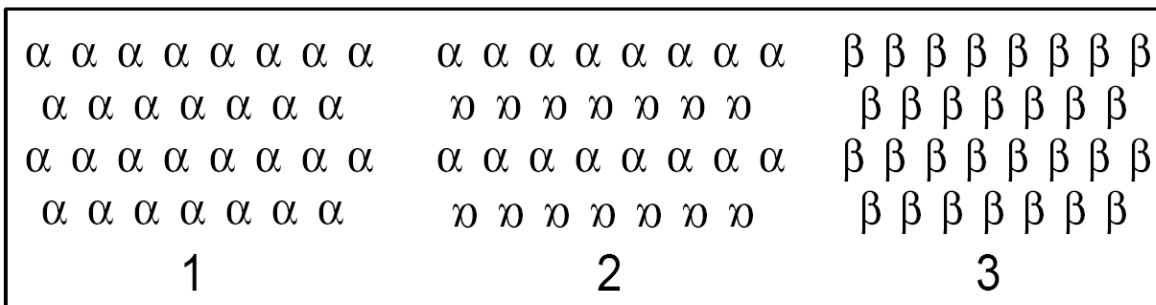


**Figura 45.** Comportamiento fuerte-frágil que caracteriza la dependencia de la temperatura del tiempo de relajación estructural de líquidos “*supercooled*”. Las curvas observadas provienen de la ecuación Ec. 34, usando diferentes valores de  $D$  para obtener una buena reproducción del “gráfico Angell”  $\log \tau$  vs.  $T_g/T$  de muchos líquidos. Líquidos “fuertes” (ejemplo.,  $\text{SiO}_2$ ) se caracterizan por altos valores  $D$  y comportamiento casi-Arrhenius y para líquidos “frágiles” (como en muchas pequeñas-moléculas orgánicas) bajos valores.  $D$  y comportamiento no-Arrhenius  
 (Lian Yu. *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001). Pp. 27–42.)

## 9.6 Solvatos e Hidratos.

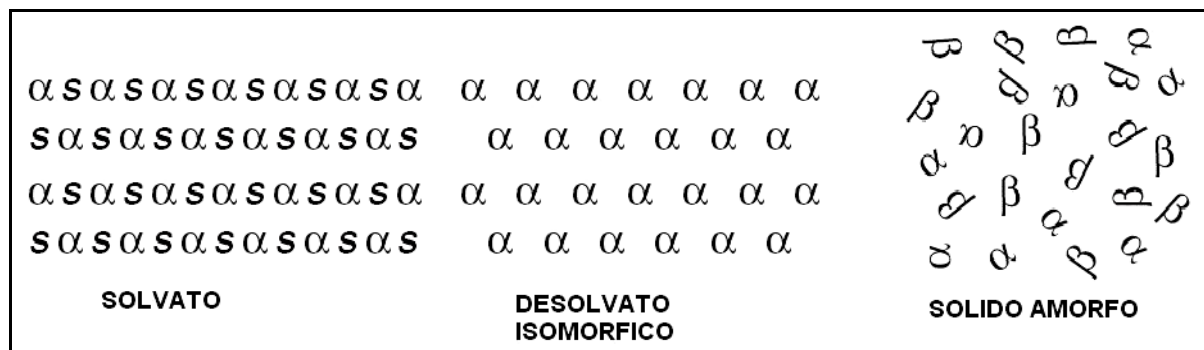
Cuando un sólido cristalino contiene una molécula (**s**) de solvente en su estructura cristalina se le llama solvato o pseudo-polimorfo. Si las moléculas del solvente en la estructura del cristal son moléculas de agua al solvato se le conoce como hidrato. El pseudo-polimorfismo causa diferencia en las propiedades fisicoquímicas al igual que un polimorfo (**Figura 46 y 47**).

### Polimorfos verdaderos



**Figura 46.** Los polimorfos verdaderos son cristales libres de solvente con diferente conformación o “empaques” molecular. Las formas 1 y 2 difieren en empaque y forma molecular y las formas 1 y 3 en conformación molecular (polimorfismo conformacional).

*Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001). Pp. 3–26.*



**Figura 47.** Un solvato es un co-cristal del fármaco junto con moléculas de solvente. La desolvatación de un solvato puede generar una estructura de baja densidad (Desolvato isomórfico) que mantiene la simetría del cristal como en el solvato inicial. Un sólido amorfo contiene de manera aleatorizada diferente empaque y conformación molecular

*Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001). Pp. 3–26.*



---

---

Se ha estimado que aproximadamente un tercio de los activos farmacéuticos son capaces de formar hidratos cristalinos, la molécula de agua, debido a que tiene un tamaño pequeño, puede fácilmente ocupar estructuras vacías y debido a su capacidad multidireccional de enlaces de hidrogeno, es ideal para unirse a la mayoría de las moléculas farmacéuticas dentro de estructuras cristalinas estables. La sola presencia de agua en un sistema no es razón suficiente para esperar la formación de un hidrato, porque algunos compuestos, aunque son solubles en agua, no forman hidratos. Es la actividad del agua en el medio que determina si se formara una estructura de hidrato. Los solvatos pueden formarse cuando se usa un solvente orgánico puro o una mezcla de solventes como solvente para la cristalización del compuesto.

*(Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain , David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001). Pp. 3–26.)*

Además del impacto en la calidad del medicamento, es importante caracterizar polimorfos por las siguientes razones:

1. Formas del cristal que pueden ser patentable.
2. Los tipos de formas del sólido que una molécula produce puede ser variable. Además de que algunas moléculas producen polimorfos “verdaderos” y otros solvatos; algunos cristalizan fácilmente, otros forman cristales y otros cristalizan de manera predictiva.
3. Aspectos regulatorios se han expandido para la caracterización de Nuevos Fármacos e incluye los tipos de polimorfos y sus niveles de pureza.
4. Los polimorfos proveen una oportunidad única para estudiar las relaciones en sólidos orgánicos.
5. Las formas sólidas pueden ser “Elaboradas” para optimizar ciertas propiedades físicas. *(Ejemplo: velocidades de disolución y biodisponibilidad).*

*Singha, Dharmendra; Curatolo, William. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004).*

---

### 9.6.1 Aspectos estructurales.

Los hidratos cristalinos, basados en su estructura se pueden clasificar en tres categorías o clases:

La primera de ellas (Clase I) son los hidratos de ubicación aislada, donde las moléculas de agua se encuentran separadas del contacto directo con otras moléculas de agua por intervención de las moléculas del fármaco (Ejemplo: dihidrato de Cefradine).

La segunda categoría (Clase II) son canales de hidratos, donde las moléculas de agua incluidas en la estructura están situadas al lado de otras moléculas de agua contiguas a las celdas unitarias a lo largo del eje de la estructura, formando canales a través del cristal (Ejemplo: trihidrato de Ampicilina).

Una sub-categoría comprende los “canales –*expandidos*” o hidratos “*no estequiométricos*”, los cuales pueden captar humedad adicional en los canales cuando están expuestos a alta humedad y para lo cual la estructura cristalina puede expandirse o contraerse como proceda la hidratación o deshidratación, efectuando cambios en las dimensiones de las celdas unitarias (Ejemplo: Cromolin sódico). La siguiente subcategoría comprende los hidratos “*planar*”, los cuales son canales de hidratos en los que el agua se localiza en un orden duo-dimensional o plano (Ejemplo: Ibuprofeno sódico).

La tercer categoría (Clase III) de hidratos cristalinos son los hidratos Ion-asociados, en los que los iones metálicos están coordinados con el agua (Ejemplo: Calteridol calcio).

*Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001).*

---

---

### 9.6.2 Aplicación de interacciones en transformaciones de fase polimórficas de hidratos y solvatos usando análisis térmico.

El agua puede asociarse con los sólidos de dos maneras, la primera es que puede interactuar solo sobre la superficie (adsorción) y la segunda es la de poder penetrar dentro de la estructura sólida (absorción). La adsorción es particularmente crítica y afecta las propiedades de los sólidos cuando el área superficial es muy grande. Valores altos de área superficial se han observado con sólidos que tienen pequeño tamaño de partícula o bien con sólidos que tienen un alto grado de porosidad intraparticular.

La absorción está caracterizada por una asociación de agua por gramo de sólido que es mucho mayor de lo que puede formar una capa monomolecular sobre la superficie disponible y una cantidad que es generalmente independiente del área superficial específica. Muchos sólidos cristalinos no absorberán agua dentro de su estructura debido al alto grado de orden en la estructura del cristal.

Se ha demostrado que el grado de absorción dentro de los sólidos que exhiben una parcialidad en estructura cristalina y una en estructura amorfa es con frecuencia inversamente proporcional al grado de cristalinidad. Con algunos sólidos cristalinos, sin embargo, pueden formar hidratos del cristal.

Los hidratos pueden exhibir una relación estequiométrica en términos de moléculas de agua enlazadas por molécula de sólido o no tener dicha relación estequiométrica. En términos de deshidratación los hidratos del cristal pueden:

1. Mantener su estructura original cristalina.
2. Perder su cristalinidad y convertirse en cristal amorfo.
3. Transformarse a un nuevo anhidro o una forma de cristal menos hidratada.

Hay un gran número de sustancias en las que el fármaco se presenta en forma de hidrato y sus moléculas de agua forman un papel esencial la formación de cristal. La cristalinidad de tales compuestos puede ser fácilmente degradada por fuerzas mecánicas y que resulta en una disminución de la estabilidad química del fármaco. Se han mencionado anteriormente algunos procesos de operación que afectan la estabilidad química del fármaco.

*Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001). Pp. 3–26.  
K.R. Morris. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Vol. 95, NY, 1999, Pp. 125–181.*

---

Los cambios de fase debidos a hidratación/deshidratación y solvatación/desolvatación de compuestos farmacéuticos durante el proceso y en el producto final pueden resultar en un sistema inestable que afecte la biodisponibilidad del medicamento administrado por vía oral en forma sólida.

Son posibles varios tipos de cambios de fase en el estado-sólido hidratado o en sistemas solvatados, en respuesta a cambios en condiciones ambientales, tal como humedad relativa, temperatura y presión. Por ejemplo algunos compuestos hidratados pueden transformarse a una fase amorfa sobre la deshidratación y algunos pueden transformarse desde el más bajo al mayor estado de hidratación produciendo formas con menor solubilidad. Alternativamente, una forma cinéticamente favorecida pero termodinámicamente inestable puede cambiar durante el proceso farmacéutico a una forma más estable y menos soluble. Las transiciones de fase de solvatos e hidratos pueden ocurrir en varias etapas del desarrollo del medicamento.

Las transformaciones de fase asociadas con la exposición al agua, tales como las pruebas de disolución, procesos de granulación húmeda, estudios de disolución y pruebas de estabilidad acelerada son probables que ocurran vía solución-mediada, este tipo de transformaciones dependen de la fase de solución que provee la movilidad necesaria para un *re-arreglo* de la forma más estable, la velocidad de las transformaciones solución-mediadas es proporcional a la solubilidad de las especies involucradas. Temperatura, presión y humedad relativa pueden incrementar la velocidad de las transformaciones de hidratos por inducción de la movilidad del sistema.

Otro punto importante es entender los mecanismos de deshidratación/hidratación y la cinética asociada. La nucleación es el fenómeno más significativo para determinar la cinética de transformación, que es, la velocidad de formación de una nueva fase. La cinética de deshidratación dependerá del tipo de sistema de hidrato al que pertenece el fármaco, su tamaño de partícula y morfología. Las aplicaciones prácticas para entender la cinética de deshidratación, son principalmente la determinación de las condiciones permisibles de exposiciones del fármaco durante el desarrollo y proceso, empaque apropiado, temperatura permisible, almacenamiento, etiquetado del producto final y la selección inicial de una forma para su utilización.

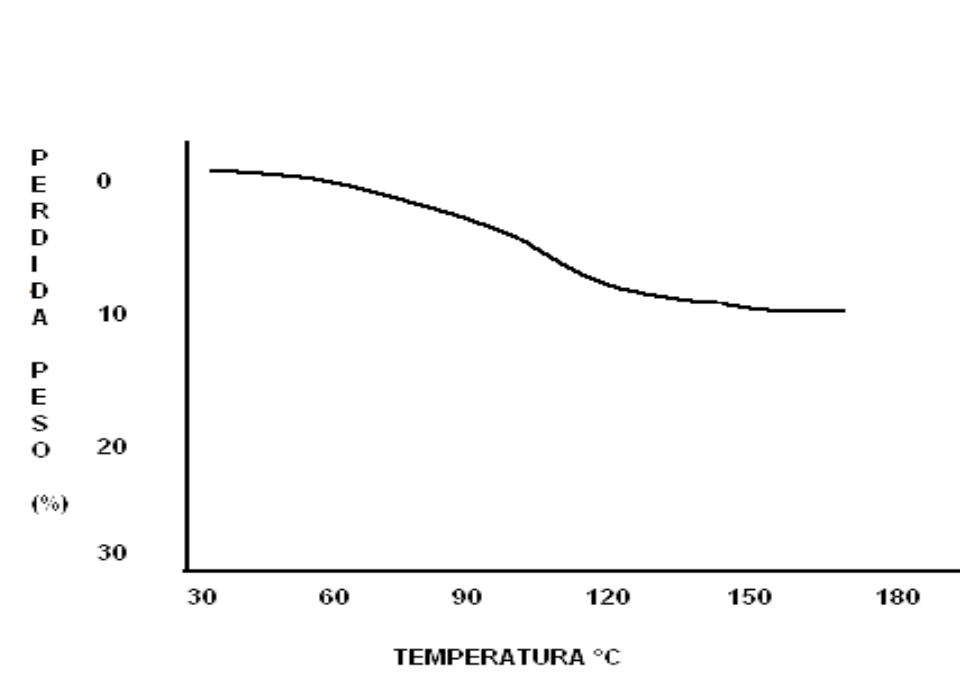
*Carstensen, J.T. Drug Dev. Ind. Pharm. 14.*

---

El proceso de molienda generalmente afecta la cristalinidad de un compuesto tal que las interacciones entre el agua y las moléculas del fármaco cristalino esta sujeto a tales fuerzas.

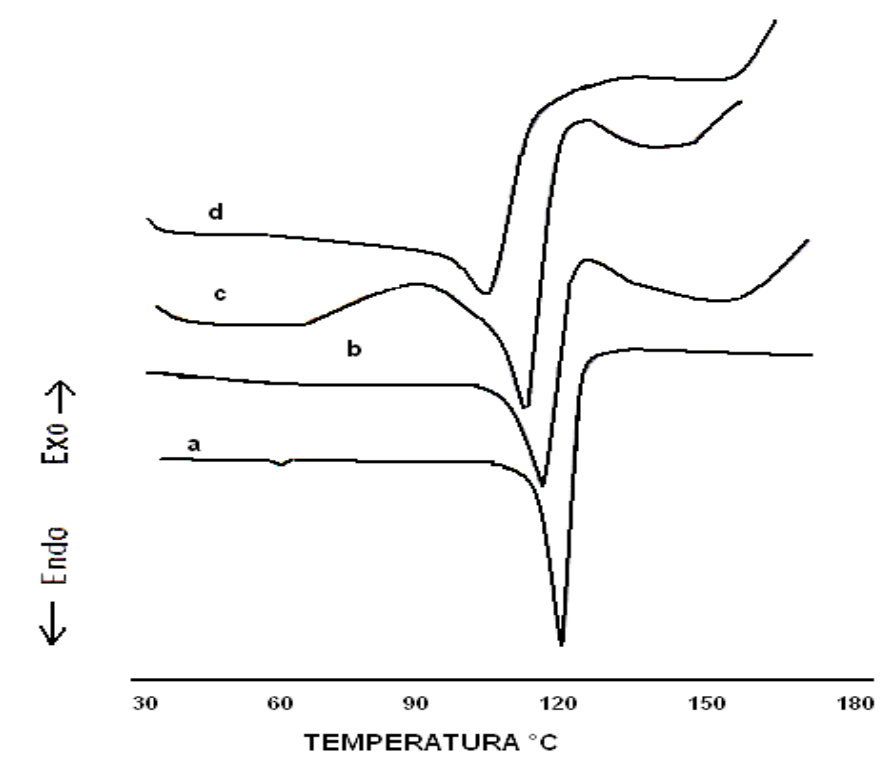
Mediante un estudio calorimétrico del efecto del proceso de molienda para el trihidrato de Cefixima se determinaron algunas propiedades fisicoquímicas de las moléculas de agua y su efecto sobre la cristalinidad del compuesto

La curva del análisis termogravimétrico (TGA) se muestra a continuación (**Figura 48**).



**Figura 48.** Termograma TGA del trihidrato de Cefixima intacto.  
(Satoshi K, et al. *International Journal of Pharmaceutics* 1989 Pp 125 – 134.)

La pérdida de peso que ocurre por encima de un rango de temperatura de 50 a 120°C es de aproximadamente 10.1%. Esta pérdida de peso esta muy cercano al valor estequiométrico de agua equivalente a 10.6% calculado para un Trihidrato de Cefixima.



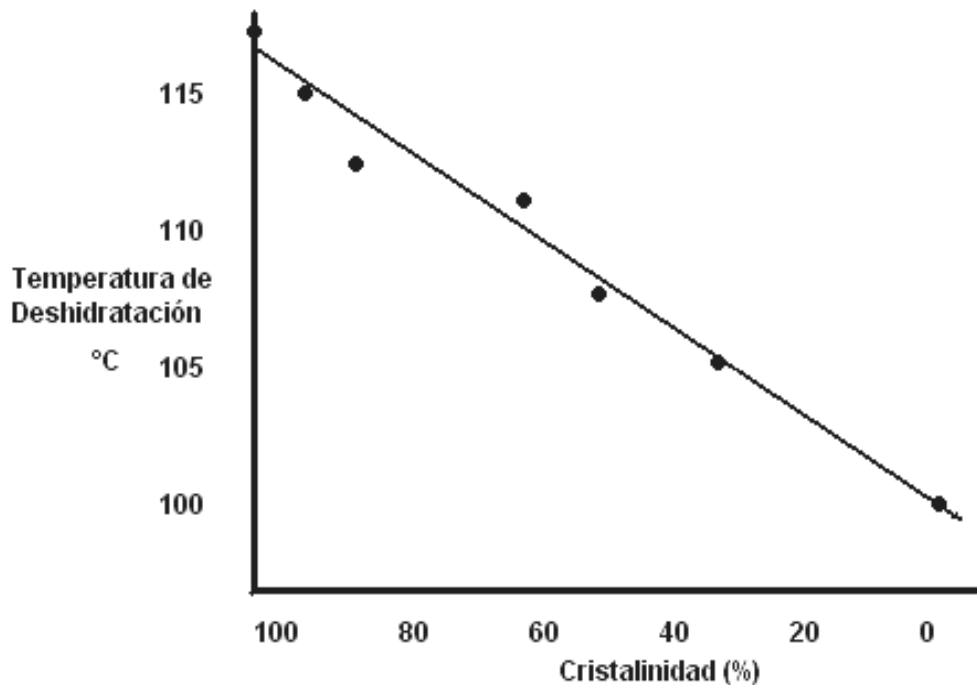
**Figura 49.** Efecto del proceso de molienda sobre las curvas *DSC* del trihidrato de Cefixima:

- a:** Fase intacta
- b:** 15 min. de molido;
- c:** 1h de molido;
- d:** 4 h de molido.

(Satoshi K, et al. *International Journal of Pharmaceutics* 1989 Pp 125 – 134.)

Se confirmó, por otro lado, que los picos endotérmicos que se observan cerca de 110°C en las curvas *DSC* de la **Figura 49** de las muestras sometidas a molienda son debido a la pérdida de agua de las moléculas en la estructura cristalina.

Las relaciones entre la temperatura de deshidratación y la cristalinidad del molido del trihidrato de Cefixima se muestran en la **Figura 50**.



**Figura 50.** Relación entre el grado de cristalinidad y el punto de deshidratación del trihidrato de Cefixima sometido al proceso de molienda

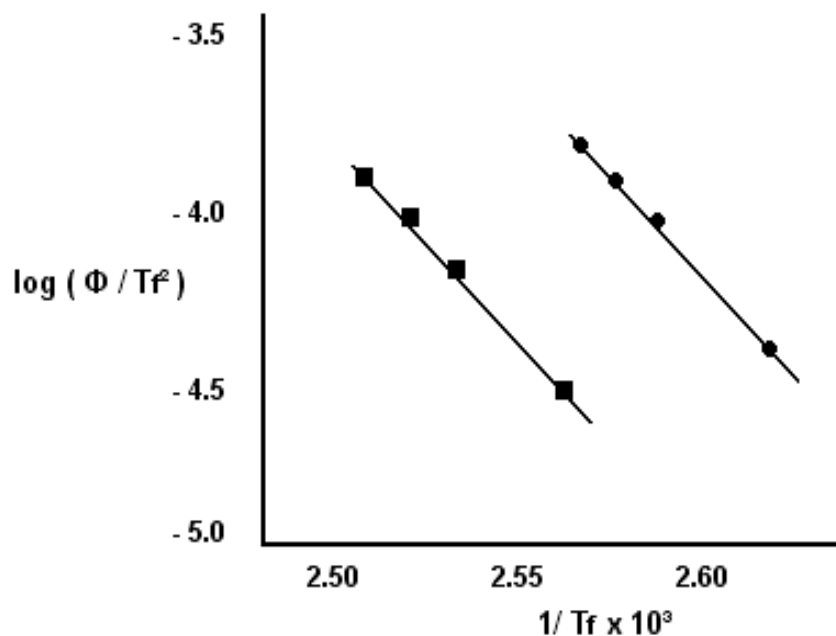
(Satoshi K, et al. *International Journal of Pharmaceutics* 1989 Pp 125 – 134.)

Es aparente que la temperatura de deshidratación de las muestras molidas disminuye linealmente con la disminución de la cristalinidad. Posteriormente, se examinó la energía de activación de deshidratación mediante un estudio de cinético térmico para aclarar el efecto de molienda sobre las propiedades físicas de las moléculas de agua en el cristal.

Para la cinética de deshidratación, se aplicó el método *Kissinger* con la ecuación siguiente:

$$\frac{d [\log (\Phi / T_f^2)]}{d[1 / T_f]} = - \frac{E}{R} \quad \text{Ec. 35}$$

Donde  $T_f$  es la temperatura máxima del pico endotérmico,  $\Phi$  es la tasa de calentamiento,  $R$  es la constante de los gases y  $E$  es la energía de activación. El esquema de *Kissinger* para el trihidrato de Cefixima y la muestra después de 4 horas de molienda se muestran en la **Figura 51**.



**Figura 51.** Gráfico Kissinger's de la deshidratación térmica del trihidrato de Cefixima.

■ Fase intacta

● 4h de molienda.

(Satoshi K, et al. *International Journal of Pharmaceutics* 1989 Pp 125 – 134.)

La energía de activación para la deshidratación del trihidrato de Cefixima intacto es de 72.1 *kcal/mol* y el de la muestra molida durante 4 horas es de 67.5 *kcal/mol*. Estas energías calculadas para la deshidratación muestran claramente que el proceso de molienda afecta las fuerzas de enlace entre las moléculas de agua y las moléculas de Cefixima.

La estabilidad química de Trihidrato de Cefixima disminuye fuertemente cuando se almacena bajo condiciones de humedad crítica que permite su deshidratación. Se reportó que el dihidrato y la forma anhidra obtenidos por el proceso de deshidratación son menos estables que la forma trihidratada. Las moléculas de agua de la estructura cristalina se considera tienen un papel importante en la estabilidad química de clorhidrato de Cefixima.



---

El naproxeno sódico es un anti-inflamatorio no esteroide (AINES) administrado oralmente en enfermedades inflamatorias y dolorosas. Generalmente se prefiere el ácido libre de naproxeno debido a su mayor solubilidad en agua. Siguiendo los procesos de granulación húmeda requeridos para el proceso de tableteo, se presenta una disminución en la disolución de las tabletas hidratadas obtenidas por granulación húmeda, en comparación con la forma anhidra y se atribuye al polimorfismo.

El análisis térmico se ha utilizado para caracterizar físicamente el naproxeno sódico anhidro (NSA) y el naproxeno sódico hidratado (NSH) y en el siguiente estudio se han evaluado los mecanismos de hidratación/deshidratación a diferentes humedades relativas para conocer su estabilidad física.

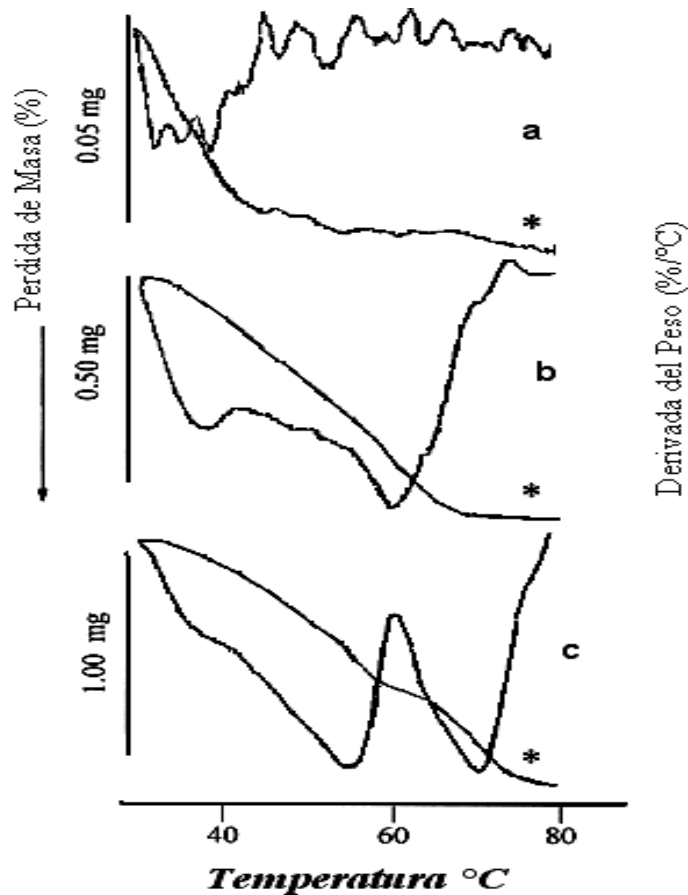
*(Piera Di Martino, et. al. European Journal of Pharmaceutical Sciences 14 (2001). Pp. 293–300)*

En la **Figura 52** se presenta el análisis *TGA* y el análisis derivativo en las diferentes formas de naproxeno. El análisis *TGA* se realizó utilizando un instrumento *TG Mettler TA* acoplado con una Microbalanza M3 (*Mettler Toledo, Switzerland*). Las muestras analizadas (3-4 mg) se calentaron de 23 a 270°C a 10°C/min., en atmósfera de nitrógeno utilizando contenedores de óxido de aluminio de 0.07 mL. Para el estudio de la ruptura de los enlaces de agua en los cristales se realizó, por un lado, en un contenedor abierto y por el otro en un contenedor cubierto con una tapa perforada.

Para el caso de la forma anhidra NSA, se observa una pérdida muy baja de agua entre 25 a 45°C, y para el caso de NSH se tiene una pérdida de masa considerable al inicio debido a agua enlazada. Tomando en cuenta el valor teórico del contenido de agua del dihidrato, el valor experimental mayor (corresponde a cerca de 2.5 mol de agua por mol de naproxeno sódico NS), es indudablemente por agua de sorción, la cual no se puede distinguir por *TGA* a temperaturas bajas a las cuales ocurre el fenómeno.

En el caso de NSH, la primer corrida *TGA* se realizó en un contenedor abierto, ya que es esta es la condición adecuada para la evaluación cuantitativa del proceso. Para este caso se observa un pico amplio por pérdida de masa incluyendo dos picos máximos de la curva derivativa calculada (Ejemplo para ensayo 1. Intervalo del pico: 23-88°C; primer pico máximo: 34°C, segundo pico máximo 68°C) **Figura 52**. Para poder distinguir los diferentes pasos de deshidratación se hizo uso de un contenedor perforado y en efecto se distinguieron dos picos, pero no se encontraron lo suficientemente separados para obtener un cálculo exacto de las moléculas de agua involucradas en los distintos pasos. De hecho la presencia de un tapa

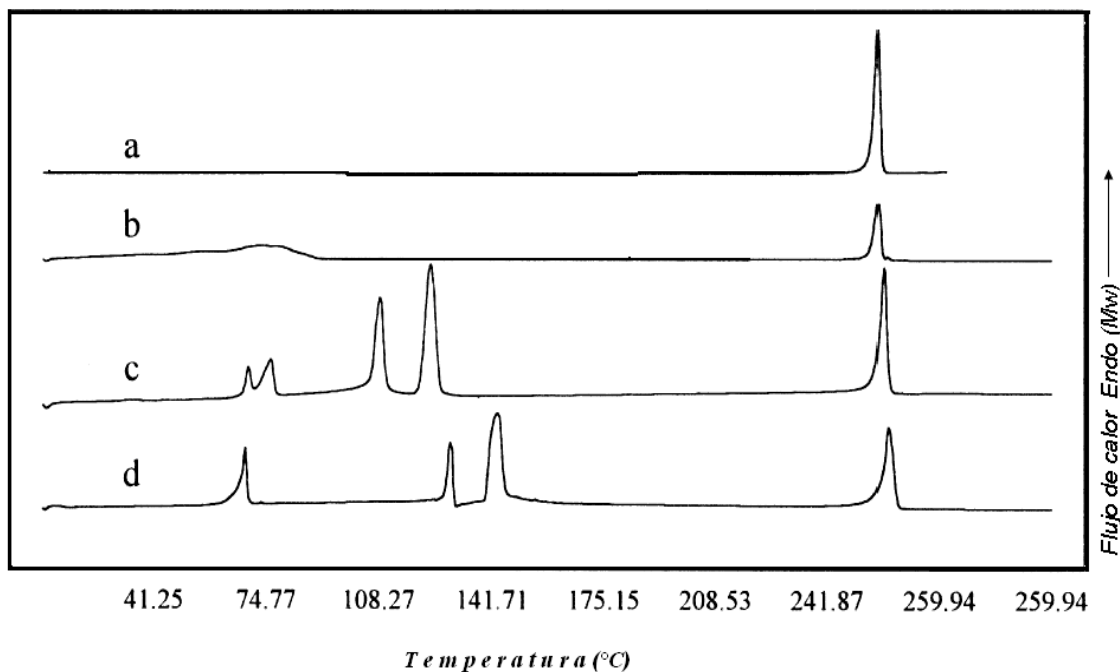
aunque se encuentre perforada no permite la salida del agua de forma adecuada y una pequeña parte remanente permanece en el contenedor.



**Figura 52.** Curvas del análisis termogravimétrico *TGA* y análisis derivativo *dTGA* (\*) de NSA y NSH. (a) Forma anhidra; (b) Forma dihidratada en contenedor abierto; (c) Forma dihidratada en contenedor perforado.

(Piera Di Martino, et. al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2001). Pp. 293–300)

El análisis DSC de las muestras se analizaron utilizando un instrumento *DSC* (Pyris 1, Perkin-Elmer) con un sistema circulatorio de enfriamiento con etanol en un refrigerador (*Cryostat F4-Q*, *Haake Q*.) Se usó una purga seca de nitrógeno en gas (20 mL/min.) en todas las corridas. La masa de las muestras utilizadas fue de cerca de 3-4 mg y utilizando contenedores de aluminio. De la misma forma que en el análisis *TGA*, los contenedores utilizados fueron abiertos o cerrados con una tapa de aluminio o cubiertos con una tapa de aluminio perforada. La tasa de calentamiento fue de 10°C/min. de 0 a 280°C.



**Figura 53.** Termogramas *DSC* de *NSH* y *NSA*. Experimentos realizados en diferentes contenedores *DSC*.

(**a**) Forma anhidra en contenedor abierto, cerrado y perforado; (**b**) Forma dihidratada en contenedor abierto; (**c**) Forma dihidratada en contenedor perforado; (**d**) Forma dihidratada en contenedor cerrado. (Se debe tomar en cuenta que la escala no es la misma para todos los termogramas).

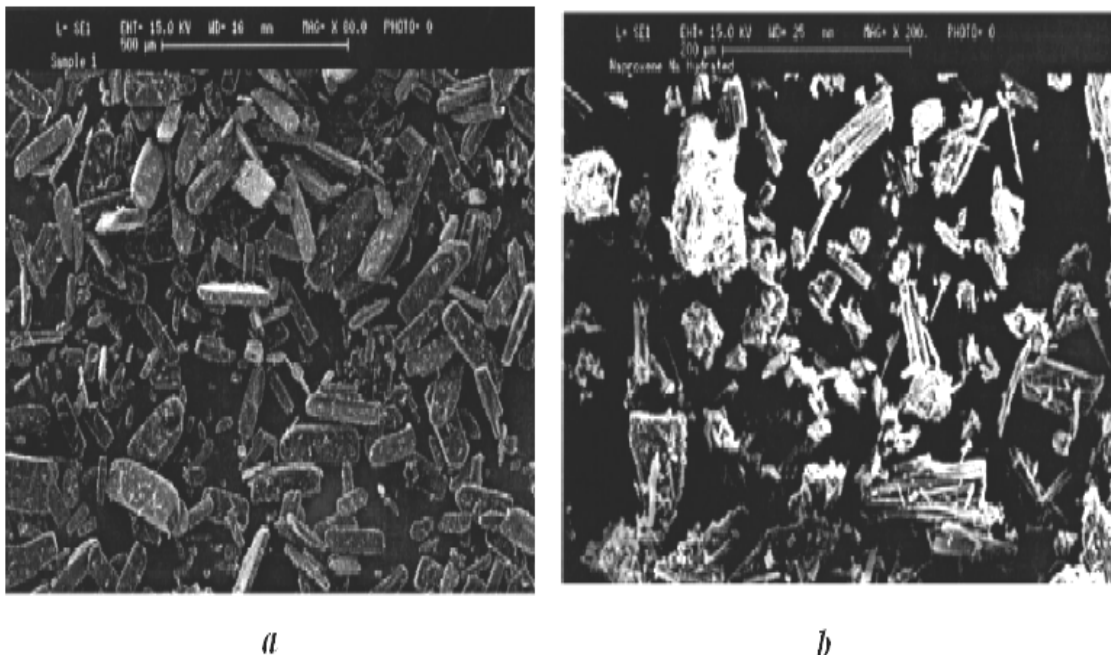
(Piera Di Martino, et. al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2001). Pp. 293–300)

En los termogramas *DSC* de la **Figura 53**, el *NSA* muestra el pico correspondiente a la fusión, siendo este el mismo a las diferentes condiciones experimentales (diferentes contenedores). Los termogramas *DSC* de *NSH* muestran la presencia de diferentes picos endotérmicos durante el experimento. En contenedor abierto, *NSH* muestra un pico endotérmico amplio entre 50 y 100°C que corresponde a la salida total del agua del cristal. En el contenedor perforado se observan picos afilados y en el contenedor cerrado se observan endotermas afiladas, el primer pico del contenedor cerrado al parecer corresponde a la primera endoterma del contenedor perforado y los otros dos a un desplazamiento de picos ubicado a 106.2° y 121.16 °C de los vistos en el contenedor perforado. Estos procesos endotérmicos corresponden a los procesos de deshidratación que involucran la salida de agua de la estructura. La presencia de muchos picos endotérmicos es debido a los procesos de deshidratación los cuales tienen un comportamiento multi-paso. Desafortunadamente la gran inestabilidad de las fases intermedias no permite seguir los cambios del sólido durante todos los pasos de deshidratación.

Piera Di Martino, et. al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2001).

---

Microfotografías *SEM* de *NSH* y *NSA*, *NSA* aparece como cristales de forma geométrica, mientras que *NSH* se observa como aglomeraciones de cristales en aguja (**Figura 54**).



**Figura 54.** Microfotografías *SEM* de *NSA* (a) y *NSH* (b).  
(Piera Di Martino, et. al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2001). Pp. 293–300)

En el estado sólido, un perfil de hidratación/deshidratación puede proceder siguiendo un paso único o un proceso multipasos. El equilibrio es una función de la temperatura y presión que depende de las características (o la intensidad) de la fuerza en los enlaces sólido-líquido, como consecuencia estos factores podrían modificar la tasa de este equilibrio y desplazarlo a una forma más estable de acuerdo a las condiciones experimentales.

El *NSH* y *NSA* se mantuvieron a diferentes humedades relativas hasta alcanzar el equilibrio. Las isotermas de hidratación se presentan en la **Figura 55**. Para el caso de *NSA* a 22% HR, la cantidad de agua sorbida es muy baja, al incrementar un valor de 43% HR, el agua de sorción se mantiene en la misma condición baja. A valores de humedad relativa de 55%, se hidrata el *NSA* y se muestran los valores de los picos analizados por DSC de desolvatación, temperatura y entalpía en la **Tabla 16**.

A mayores niveles de HR (64, 75 y 85%) se observa una similar sorción de agua. Los cálculos de entalpía muestran valores similares.

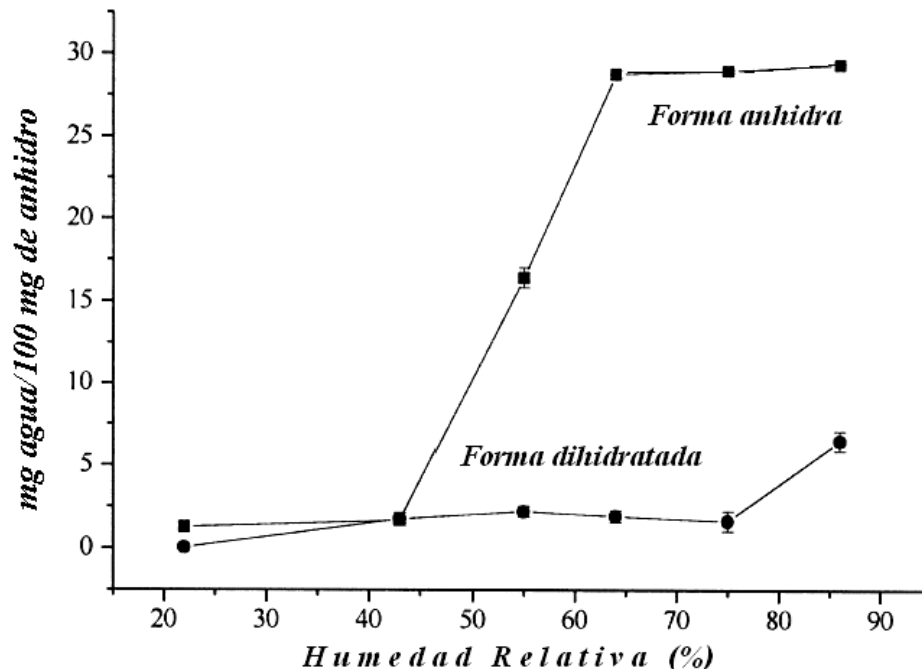
Para el caso de *NSH* se tienen que hasta que este alcanza una HR de 43%, este sorbe una muy pequeña cantidad de agua, sorbiendo mayores cantidades solo a niveles mayores de humedad (86%). Se concluye que el incremento en el contenido de agua corresponde a un incremento en agua sorbida, sin un incremento en agua enlazada.

De acuerdo la estructura es capaz de incorporar mas agua dentro de sitios presumiblemente no especificos, sin cambio en la estructura cristalina.

**Tabla 16.** Valores DSC (contenedor perforado) mantenidos a diferentes humedades hasta alcanzar el equilibrio.

HR (%)	1ª deshidratación Endotérmica		2ª deshidratación Endotérmica		3ª deshidratación Endotérmica		Endoterma de Fusión	
	$T_{inicio}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{inicio}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{inicio}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)	$T_{inicio}$ (°C)	$\Delta H$ (J/g)
22	-----	-----	-----	-----	-----	-----	255.73	120.12
43	-----	-----	-----	-----	-----	-----	256.63	118.07
55	67.11	41.08	104.51	63.28	115.27	161.04	255.49	100.03
64	67.32	4.28	104.55	143.24	119.21	155.08	257.00	100.89
	72.89	12.27						
75	66.18	3.94	104.01	143.15	118.84	152.03	257.03	98.07
	71.97	14.01						
86	67.55	5.27	103.02	143.80	120.71	154.08	257.62	93.24
	72.27	11.28						

(Piera Di Martino, et. al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2001). Pp. 293–300)



**Figura 55.** Isothermas de sorción de naproxeno sódico después de almacenar a  $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$  a diferentes humedades relativas y determinándose usando un procedimiento discontinuo pesando las muestras periódicamente hasta alcanzar el equilibrio.

(Piera Di Martino, et. al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2001). Pp. 293–300)

La relativamente fácil deshidratación/rehidratación vista por *DSC* indica una indefinida asociación de agua con la molécula de naproxeno. El hecho se explica ya que el agua que forma parte de la estructura cristalina es capaz de incorporar más agua en sitios no específicos sin cambios en la estructura del cristal. Las diferencias en la solubilidad y la disolución intrínseca, pueden tener una influencia significativa sobre la biodisponibilidad.

Durante una fase de preformulación es fundamental encontrar cualquier influencia posible de la forma física a la forma de dosificación final.

---

---

## 9.7 Propiedades de Polimorfos.

Cuando se conocen las propiedades del fármaco en estado sólido, estas se utilizan para tener influencia significativa sobre los parámetros de solubilidad. Los polimorfos de un fármaco pueden tener diferente solubilidad y disolución acuosa aparente, cuando la diferencia es grande se ve afectada la biodisponibilidad y se vuelve más difícil de formular un medicamento *bioequivalente* usando un polimorfo diferente.

*(Background Information for the October 2002 ACPS. Abbreviated New Drug Applications". Pp. 1-11.)*

### 9.7.1 Solubilidad y Disolución

La solubilidad a una temperatura y presión es la concentración de saturación del fármaco disuelto en equilibrio con el sólido. Tradicionalmente la solubilidad acuosa del fármaco se determina usando el método de solubilidad al equilibrio, que consiste en disolver una cantidad en exceso del fármaco en un medio acuoso determinado, el método de solubilidad al equilibrio puede no ser capaz de determinar la solubilidad de un polimorfo metaestable, ya que la forma metaestable puede cambiar a la forma estable durante el experimento.

Cuando la solubilidad de las formas metaestables de un fármaco no pueden ser determinadas por el método de equilibrio, el método de disolución intrínseca sirve para deducir las solubilidades relativas de las formas estables. El método de la disolución intrínseca asume que la velocidad de disolución es proporcional a la solubilidad – la constante de proporcionalidad es la razón del transporte constante, la cual es constante bajo las mismas condiciones hidrodinámicas en un proceso de disolución de transporte-controlado.

La solubilidad intrínseca de una sustancia depende de su fase sólida presente (solvato o anhidro), ya que la energía estructural de la forma física (amorfo, polimorfo o solvato) es responsable de las diferencias en solubilidad y disolución, se observa mayor diferencia entre sustancias amorfas y cristalinas. La diferencia en solubilidad entre diferentes polimorfos es típicamente menor de 10 veces, mientras que la diferencia entre sustancias amorfas y cristalinas puede ser hasta más de 100 veces (**Tabla 17 y 18**).

*(Huang, Lian-Feng, Wei-Qin, Tony. Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004). Pp 321– 334.)*

<b>Tabla 17.</b> Comparación de la solubilidad aparente de polimorfos		
SOLUTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	SOLUBILIDAD Relación Baja/Alta
Acemetacina	20	2.3
	70	4.7
Cicopentiazida	41	2.0
	57	3.6
Mebendazol	30	3.6
	70	7.4
Espironolactona	05	1.2
	10	1.9

(Huang, Lian-Feng, Wei-Qin, Tony. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004). Pp 321– 334.)

Mientras que la diferencia entre sustancias amorfas y cristalinas puede ser mayor de 100 veces.

<b>Tabla 18.</b> Comparación de la solubilidad aparente de sustancias amorfas (A) y cristalinas (C)		
SOLUTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	SOLUBILIDAD Relación (A/C)
Cafeína	238	5
Teofilina	272	50
Morfina	197	270
Hidroclotiazida	273	1.1
Sulfametoxidiazina	215	1.5
Benzimidazol derivados	aprox. 300	500 – 1000

(Huang, Lian-Feng, Wei-Qin, Tony. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004). Pp 321– 334.)

Basado en la teoría termodinámica de la solubilidad de solvatos, el papel que juega el comportamiento de solubilidad es que los solvatos sólidos son siempre menos solubles en el solvente que lo forma respecto al sólido original, por ello, los hidratos son menos solubles en agua que su correspondiente forma anhidra. Para solvatos formados de otros solventes se tiene que, si el solvente es miscible en agua los solvatos son mas solubles en agua que la correspondiente forma no-solvatada. Por ejemplo: El Hidrato de Cafeína es mucho menos soluble en agua que la Cafeína anhidra, pero el hidrato es mucho más soluble en etanol que la cafeína anhidra.

Muchos compuestos tienen grupos ionizables y pueden formar sales con sus contra-iones, cambiando la forma a sal varía la solubilidad y su disolución, que a su vez, afecta la biodisponibilidad y su toxicidad.



---

Se han empleado varias técnicas para aumentar la solubilidad de los compuestos, por ejemplo una sal exhibirá un bajo enlace de complejación constante con ciclodextrinas que una base libre. Sin embargo, ya que las solubilidades de las sales son comúnmente mayores, la sal puede aún tener mayor solubilidad en soluciones de ciclodextrinas que la base libre. Significativamente diferentes solubilidades se pueden esperar para sales en soluciones que contienen surfactantes o en solventes semi-polares no acuosos.

(S. Yalkowsky. *American Chemical Society, Washington, DC, 1999.*)

Las diferencias de los polimorfos y las transformaciones que resultan en las solubilidades aparentes y velocidades de disolución son detectadas generalmente con pruebas de disolución. Estas pruebas proveen una adecuada interpretación para identificar y controlar la calidad de los medicamentos tanto en biodisponibilidad y perspectivas de estabilidad (física). Cuando la solubilidad y la velocidad de disolución del polimorfo en cuestión son altas y controladas de acuerdo a la regulación de disolución y son mínimas respecto a la biodisponibilidad y estabilidad, el criterio del “*Sistema de Clasificación Biofarmacéutico*” (SCB) de alta solubilidad y rápida disolución debe tomarse en consideración en decisiones regulatorias.

### **9.7.2 Estabilidad y Proceso.**

Los polimorfos de un fármaco en estado sólido pueden tener diferentes propiedades físicas y químicas (reactividad) en estado sólido. La forma polimórfica más estable de un fármaco se usa porque tiene el riesgo más bajo de cambiar de una forma polimórfica a otra, mientras que, la forma metaestable puede ser usada para aumentar la biodisponibilidad. La energía libre de *Gibbs*, activa termodinámicamente suministra las mediciones definitivas de la estabilidad relativa polimórfica bajo condiciones definidas de temperatura y presión. La estabilidad polimórfica relativa puede determinarse con un examen interactivo de la solubilidad relativa aparente de soluciones sobresaturadas de pares polimórficos. Ya que la velocidad de conversión a la forma más estable es con frecuencia rápida cuando mediado por la solución, el polimorfo menos estable con el mayor grado aparente de solubilidad se disuelve, mientras que el polimorfo estable con la menor solubilidad aparente se cristaliza.

---

Las reacciones en estado sólido incluyen transformaciones de fase, procesos de deshidratación/desolvatación y reacciones químicas. Un polimorfo puede cambiar a otro durante la manufactura y almacenamiento, particularmente cuando se usa la forma metaestable. Ya que una forma amorfa es termodinámicamente menos estable que cualquier forma cristalina, puede ocurrir la cristalización del fármaco amorfo. Como consecuencia de la alta movilidad y la capacidad de interactuar con humedad, es más probable que los fármacos amorfos presenten reacciones en estado sólido.

Por otro lado las conversiones de fase de algunos fármacos son posibles cuando son expuestos a algunos procesos, las operaciones de molienda/micronización pueden resultar en la conversión de formas polimórficas del fármaco. En los casos de procesos de granulación húmeda, donde los solventes usuales son acuosos, se puede encontrar una variedad de interconversiones entre formas anhidras e hidratos o entre diferentes hidratos. El proceso de secado por aspersión (Spray-drying) se ha demostrado que produce fármacos amorfos. Sin embargo, las conversiones de fase no deben ser de cuidado si estas ocurren consistentemente.

*(Background Information for the October 2002 ACPS. Abbreviated New Drug Applications". Pp. 1-11.)*

La espironolactona es un fármaco poco soluble, del cual se han reportado tener diferentes solubilidades. Es importante que en el proceso de producción del fármaco se genere el mismo polimorfo. Existen seis polimorfos de espironolactona, dentro de los cuales dos formas son anhidras y cuatro solvatos conocidos. Se pueden eliminar a los solvatos de la consideración establecida en la prueba de Pérdida por Secado "*Loss on Drying*" USP. La especificación incluye como parte de la monografía USP como pérdida de peso 0.5% que excluye la posibilidad de niveles significativos de formas solvatadas de espironolactona .

Las dos formas anhidras se pueden diferenciar por DSC, teniendo que la Forma I presenta un pico a 205°C y la Forma II A 210°C. Agafonov, V. y colaboradores examinaron 10 lotes de espironolactona por DSC y los termogramas fueron constantes con la Forma II, arrojando los resultados mostrados en la **Tabla 19**.

<b>Tabla 19.</b> Medición DSC de espironolactona		
<i>Muestra</i>	<i>T (°C)</i>	<i>ΔH (J/g)</i>
1	208.7	48.5
2	208.7	52.5
3	208.7	52.7
4	208.3	49.8
5	208.7	51.3
6	209.0	51.5
7	208.6	52.2
8	209.3	50.4
9	208.7	51.9
10	208.7	52.2
Promedio (D.S.R.)	208.7 (0.1%)	51.3 (2.6%)

(Snider, D. A; Addicks, W; Owens, W. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004). Pp. 391– 395.)

Además de que la temperatura de los picos encontrados fue similar, los valores de calor de fusión ( $\Delta H$ ) fueron de igual manera consistentes, estos datos son importantes ya que el grado de cristalinidad de la espironolactona es proporcional al valor obtenido de  $\Delta H$ . Es claro para este caso, el proceso consistentemente conlleva a la producción de la forma II y los datos soportan la reproducibilidad y robustez del proceso respecto al polimorfo obtenido.

(Agafonov, V., B, N. Rodier, J. *Pharm. Sci.* 80 (1991). Pp. 81– 185.)

---

---

### 9.7.3 Aplicación de interacciones en transformaciones de fase polimórficas durante proceso usando análisis térmico.

La exposición a cambios en temperatura, presión, humedad relativa y disminución de tamaño de partícula se encuentran durante procesos tales como el secado, granulación, mezclado y compresión. El “estrés” aplicado los cristales durante el proceso farmacéutico puede causar defectos en su estructura cristalina y contribuir a su desorden afectando las propiedades físicas del producto final.

Muchas materias primas y/o formas farmacéuticas sólidas pueden estar en contacto con agua durante su fabricación y almacenamiento. Esto ocurre principalmente en:

- 1) Procesos de operación.- Cristalización, liofilización, granulación húmeda, secado por aspersion o molienda.
- 2) Debido a la exposición durante su manejo y almacenamiento en atmósferas que contienen vapor de agua o la exposición con otras sustancias o formas farmacéuticas que contienen agua que pueden provocar ambientes de alta humedad.

La interacción de los sólidos con el agua puede alterar las propiedades de las sustancias en estudio, tales propiedades incluyen la degradación química en “estado – sólido”, aumento en el tamaño del cristal y disolución, dispersabilidad y humectación, flujo del polvo, compactabilidad del polvo y en la resistencia del comprimido.

La molienda, la cual es el último paso del proceso para la producción final del fármaco por la disminución del tamaño de partícula, se acompaña con frecuencia por una disminución en cristalinidad debido a la formación de defectos cristalinos, comenzando con la superficie. Los defectos creados por la activación mecánica del sólido sobre la superficie pueden migrar, transformar y cambiar su número y naturaleza. Si los defectos en el cristal mecánicamente activado se corrigen y producen una estructura cristalina diferente a la inicial podemos decir que se ha llevado a cabo una transformación polimórfica.

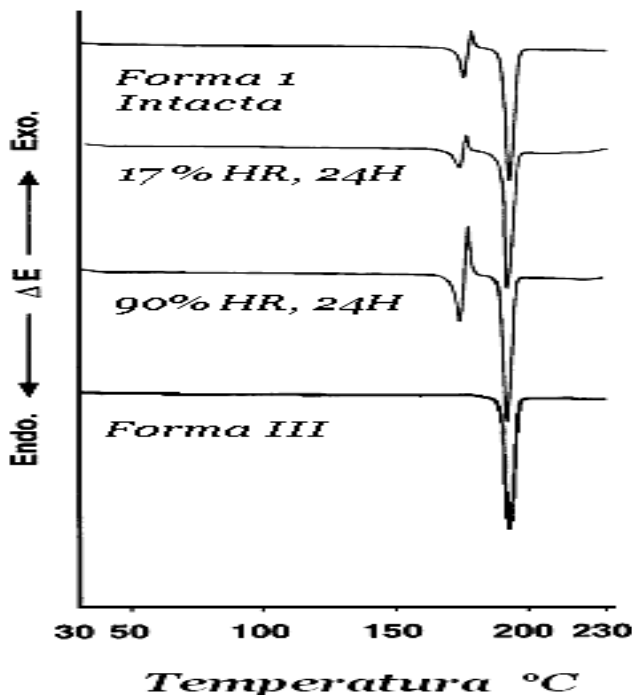
*(Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001). Pp. 3–26.)*  
*(H.G. Brittain, E.F. Fiese. NY 1999. Pp 331-361.)*

La molienda induce a cambios polimórficos que se han presentado en muchas moléculas pequeñas de fármacos tales como *fostedil*, *palmitato de cloranfenicol*, *indometacina* y *fenilbutazona*. Las transformaciones polimórficas del edulcorante dipéptido *hemidrato de aspartame* puede ocurrir durante el proceso de molienda.

La carbamazepina (*CBZ*) se usa como un potente anticonvulsivo que presenta formas polimórficas (monoclínico, triclínico y dihidrato). Makoto Otsuka, Tomoko Ofusa y Yoshihisa Matsuda (1999), han estudiado los cambios en las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas de *CBZ* durante la molienda mediante *DSC*. Las mediciones se realizaron utilizando un *DSC* tipo 3100 (*Mac Science Co., Tokyo*) y las condiciones de operación del sistema fueron utilizando un contenedor abierto con 5 mg de la muestra a una tasa de calentamiento de 20°C/min. con flujo de Nitrógeno de 30mL/min.

*Makoto Otsuka, et. al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 13 (1999)*

La **Figura 56** muestra el perfil de las curvas DSC del anhidrato de *CBZ* (forma I, monoclínica) durante la molienda en un sistema abierto a 17 y 90% de HR. Después de la molienda por 1 a 24 horas en ambos niveles de humedad aparece un pico endotérmico y uno exotérmico a 170°C debido a la fusión de *CBZ* (forma I, monoclínica) y el crecimiento del cristal a *CBZ* triclínica (forma III). El contenido de agua no se ve incrementado bajo ambas condiciones de humedad.



**Figura 56.** Cambios en las Curvas DSC del anhidrato de *CBZ* durante la molienda a varios niveles de humedad.

*(Makoto Otsuka, et. al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 13 (1999) Pp. 263–273).*

---

Las formas polimórficas de *CBZ* se transforman dentro de otra fase cristalina a través de un sólido amorfo y su transformación cristalina se ve afectada por la humedad ambiental, el contenido de cristal de *CBZ* durante la molienda esta dado por la condición ambiental.

La glisentida (*GLI*) ( $C_{22}H_{27}O_5N_3S$ ), *N*-[2-[4-[ [ (ciclopentilamino) carbonil] amino] sulfonil] fenil] etil] -2-metoxi-benzamida, es un fármaco hipoglucemiante perteneciente al grupo de las sulfonilureas utilizado en la terapia de la diabetes mellitus Tipo II no-insulinodependientes. Las sulfonilureas muestran poca solubilidad en agua y en sus propiedades de disolución, afectando así su biodisponibilidad, para ello P. Mura, M. Cirri y Bettinetti (2002), han sugerido el proceso de molienda del fármaco solo y en la presencia de excipientes.

*P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30 (2002)*

La reducción del tamaño de partícula hace disminuir la cristalinidad del fármaco hasta volverse amorfo o a la formación de transformaciones polimórficas metaestables, estos factores son en particular concernientes a *GLI*, los problemas asociados a la conversión están en los problemas de estabilidad física y/o química, ya que el estado de mayor energía del fármaco puede revertirse a la forma termodinámicamente más estable durante el proceso o en condiciones de almacenamiento.

El diseño experimental del análisis de *GLI* durante la molienda y en mezclas con *PVP* se presenta a continuación:

La *GLI* pura fue molida usando un molino de vibración de alta energía en tiempos de 15 minutos hasta 180 minutos y a dos frecuencias de vibración (15 y 30 Hz), la masa aproximada de la muestra utilizada fue de 1 g.

Los sistemas binarios con *PVP* (mezclas físicas) se prepararon mezclando rotatoriamente por 15 minutos las muestras a diferentes proporciones fármaco- polímero (p/p) (1:1, 1:3 y 3:1).

Muestras pre-molidas se prepararon moliendo las correspondientes mezclas físicas en el molino de vibración de alta energía a tiempos de 5 minutos hasta 30 minutos a una frecuencia de 15Hz

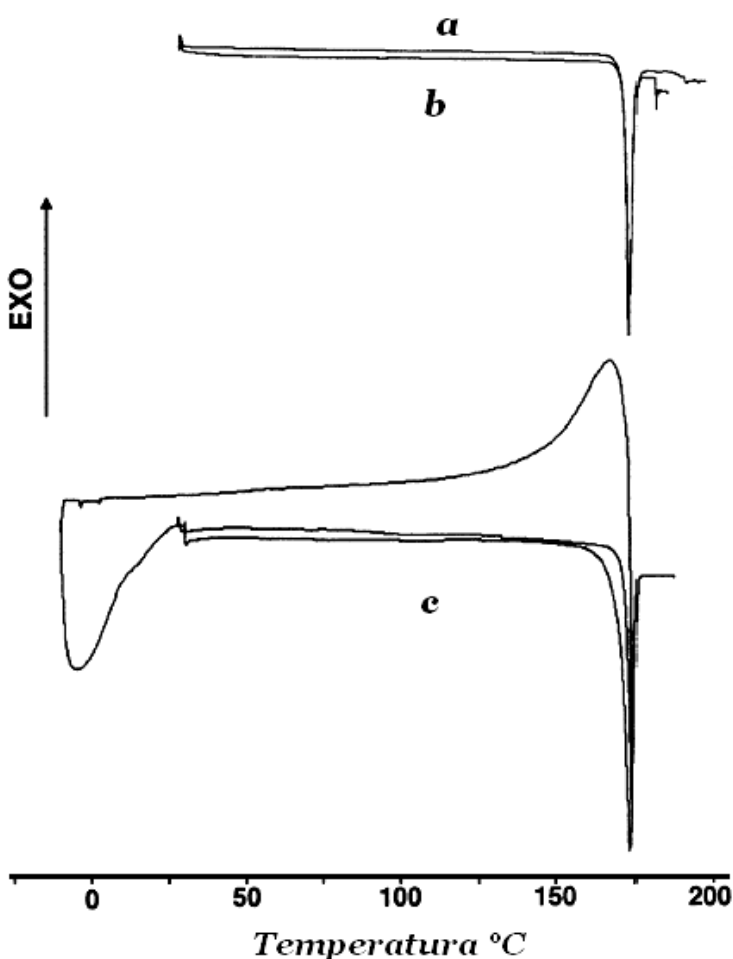
El análisis por DSC y MDSC se realizaron con un modelo Q 1000 DSC (Q™ series) (*TA Instruments*) provisto con un celda *Tzero* y un sistema de enfriamiento.

El peso de las muestras fue de 2 a 3mg utilizando una Microbalanza, llevando a cabo los barridos en contenedores de aluminio con purga de nitrógeno seco (50 mL/min.), a diferentes

tasas de calentamiento en un rango de temperatura de 30 a 190°C. Para MDSC se usó una amplitud de modulación de  $\pm 2^\circ\text{C}$  y 30 s de periodo de modulación con  $3^\circ\text{C}/\text{min}$ .

El análisis termogravimétrico y simultaneo *TGA-DSC(STA)* se llevó a cabo con un instrumento *Mettler TA400* equipado con una celda *TG50* con muestra de 7-10 mg en crisoles abiertos de aluminio en un rango de temperatura de 30-200 °C, a una tasa de calentamiento de 10 K/min., en aire estático. El registro simultaneo de pérdida en masa y flujo de calor se realizó en un instrumento *TGA/DSC "Polymer STA 625"*. El barrido o escaneo fue hecho con aproximadamente 5 mg de la muestra a 10 K/min., de 24 a 200°C con flujo de nitrógeno seco (45 mL/min.).

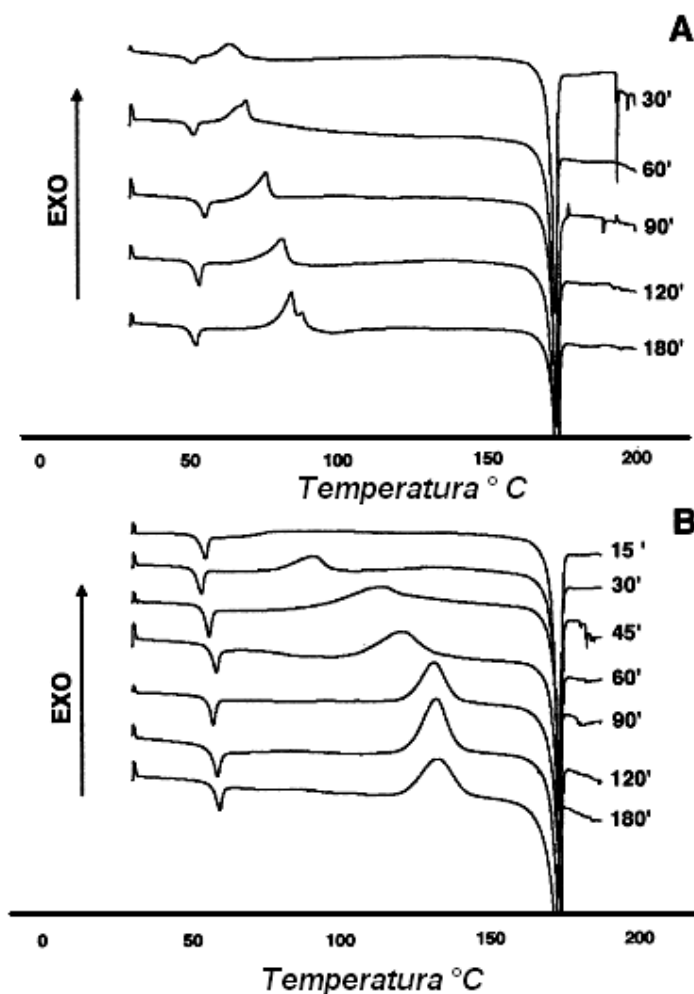
*P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30 (2002)*



**Figura 57.** Curvas *DSC* de *GLI*: (a) muestra intacta, (b) misma muestra después de 7 días de almacenamiento a 75% H.R.; (c) segunda corrida de la muestra intacta enfriada rápidamente después de la primer corrida.

*(P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30 (2002) Pp. 227–237)*

Las curvas DSC de las muestras de *GLI* intacta (**Figura 57**) muestran una endoterma ( $T_{inicial}=172.3\pm 1.5$  °C.  $T_{pico}=174.2\pm 0.5$  °C, entalpía de fusión=  $84.8\pm 2.6$  J/g) debido a la fusión de cristales anhidros del fármaco puro, correspondiente a la forma I del polimorfo estable. No se presenta pérdida de masa detectada por *TGA* y ninguna variación de las curvas DSC del fármaco se observaron después de 7 días de almacenamiento a temperatura ambiente con 75% HR. Los datos obtenidos después del calentamiento del fármaco a 175°C y enfriado rápidamente a 10°C, solo presentó en todos los casos el pico de fusión del polimorfo estable I.



**Figura 58.** Cambios de las curvas *DSC* de *GLI* durante la molienda en un Molino de Bola de alta energía a 15 Hz (**A**) y 30 Hz (**B**)

(P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 30 (2002) Pp. 227–237)



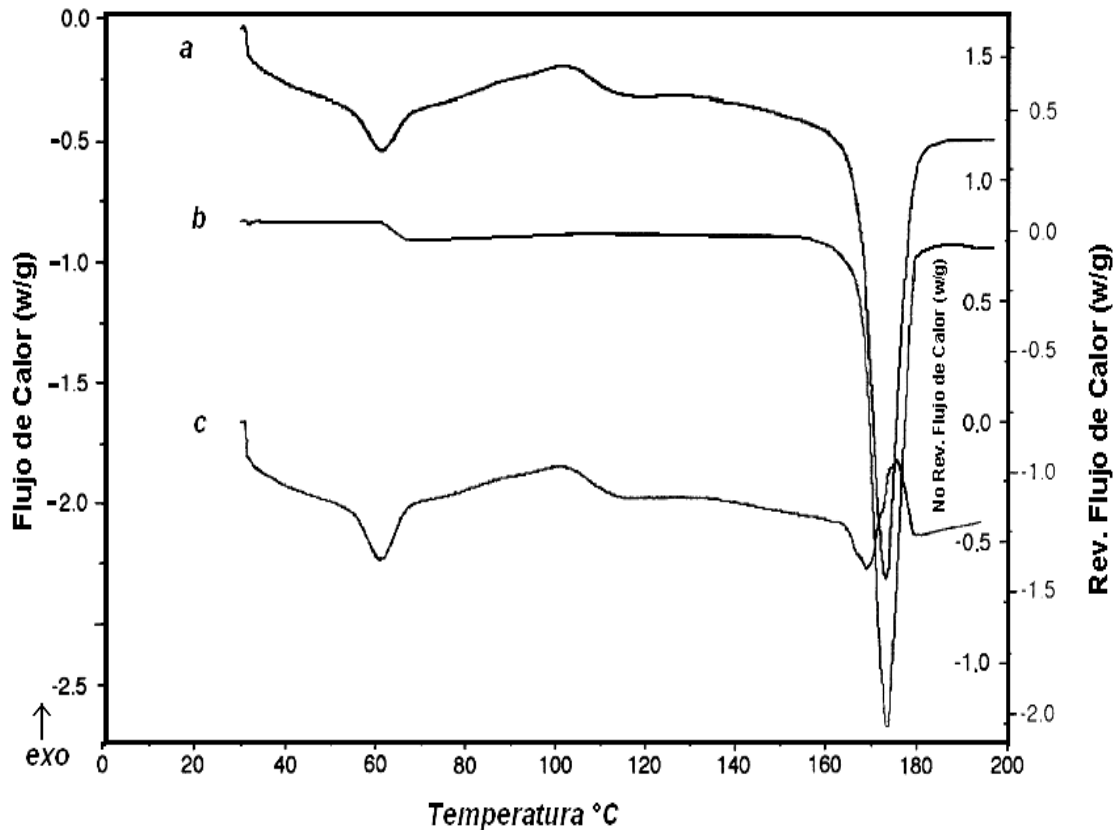
---

En la **Figura 58 (A)** se observa la aparición de un pico endotérmico pequeño cercano a 52°C después de que la muestra fue molida durante 30 minutos a 15Hz, continuando con un efecto exotérmico amplio cercano a 64°C y finalizando con el pico de fusión de la Forma I estable a 173.2°C. El primer pico endotérmico permaneció casi sin cambio durante el incremento del tiempo de molienda, mientras que se observa un cambio progresivo del efecto exotérmico a mayores temperaturas (arriba de 84°C después de 180 minutos de molienda) y consecuentemente un incremento en la variación entálpica (de 8.3 hasta 34.3 J/g). Se presentó el mismo efecto después de tiempos cortos (15 minutos) a la frecuencia de vibración más alta (30 Hz) y el efecto exotérmico fue de mayor intensidad y notablemente cambio a temperaturas mayores llegando a cerca de 130°C después de 120 minutos de molienda **Figura 58 (B)**.

Los resultados sugieren que la *GLI* molida puede estar en el estado vítreo y cambia a la fusión del polimorfo a 173°C durante el calentamiento no-isotérmico. El pico exotérmico amplio se asocia a la liberación de energía debida al proceso de recristalización de la *GLI* amorfa dando como resultado la formación del polimorfo estable Forma I, Se ha propuesto que los estados de mayor energía producidos por la molienda progresivamente convirtieron la estructura cristalina de *GLI* al estado amorfo, ya que cuando se incrementa el tiempo de molienda se observa el pico exotérmico debido a recristalización con mayor claridad, intensidad y diferente a mayores temperaturas.

Para el caso de la muestra molida a 30Hz no se presentaron mayores variaciones de la curva térmica del fármaco cuando se incremento el tiempo de molienda de 120 a 180 minutos, lo que indicaba que el fármaco se encontraba casi en su totalidad de forma amorfa después de 120 minutos de tratamiento mecánico. No obstante del tiempo y la frecuencia del proceso, la *GLI* vítreo recristaliza durante los barridos *DSC* en la forma cristalina original Forma I. El efecto endotérmico pequeño cerca de 60°C se atribuye a la transición vítreo debido al incremento en la capacidad calorífica de *GLI*

La **Figura 59** del MDSC representa la respuesta dada por la muestra vítrea de *GLI*. Se observa una transición vítrea a 62.6°C en la señal del flujo de calor reversible, con el inicio de la temperatura en 55.6°C y se determinó una relajación entálpica de 7.4 g<sup>-1</sup> por la observación de la relajación endotérmica de la señal no reversible. La curva DSC del molido amorfo de *GLI* aparece casi sin cambio después de 4 meses de almacenamiento a temperatura ambiente en un contenedor de vidrio cerrado, que indica la estabilidad del estado vítreo.

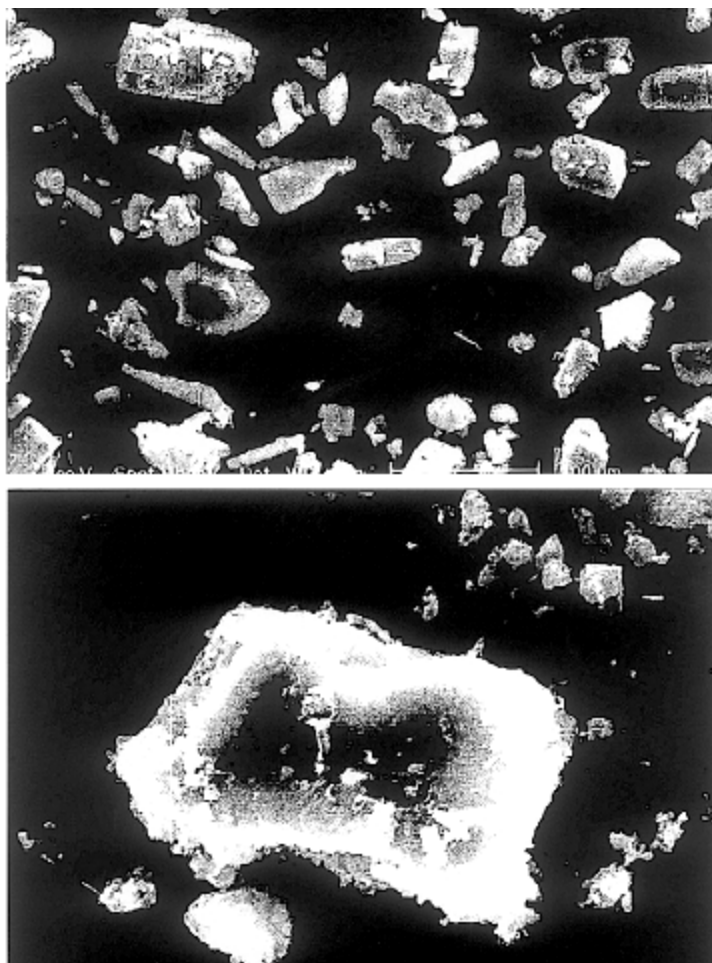


**Figura 59.** Curva MDSC de *GLI* molida (120 min. a 30Hz) con la separación de la respuesta total DSC (Curva **a**), Señal del flujo de calor reversible (Curva **b**), Señal del flujo de calor no reversible (Curva **c**)  
(P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 30 (2002) Pp. 227–237)

El análisis por Microscopía electrónica (*SEM*) de la muestra comercial de *GLI* presenta típicos cristales poliédricos de dimensiones variables en un rango de 60 a 100  $\mu\text{m}$ . El examen microscópico revela notables diferencias en la morfología de la *GLI* molida con respecto a la *GLI* comercial intacta.

---

El molido de *GLI* aparece como partículas de forma irregular caracterizada por una superficie rugosa y porosa, revelando así su naturaleza amorfa **Figura 60**.

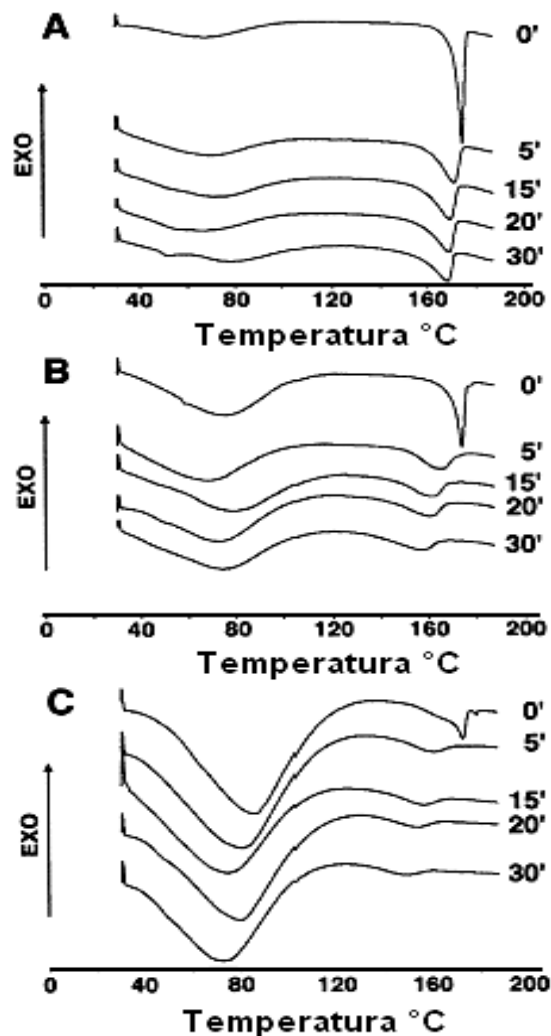


**Figura 60.** Microfotografías de *GLI*: muestra comercial intacta (arriba) y muestra molida (120 min. a 30 Hz) (abajo)

(P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 30 (2002) Pp. 227–237)

En la **Figura 61** se muestran las curvas *DSC* de las mezclas binarias de *GLI-PVP* a distintas proporciones (w/w) (3:1, 1:1, y 1:3) después de diferentes tiempos de molienda (0-30 min.), a una frecuencia de vibración de 15 Hz. El comportamiento térmico de *PVP* fue lo que se esperaba para sustancias higroscópicas y amorfas, con un efecto térmico prolongado en un rango de temperatura de 50 a 110°C debido a la deshidratación del polímero [contenido de agua de 9% (w/w)] determinado por *TGA*. La pérdida de peso en las diferentes combinaciones fármaco-polímero fue proporcional en todos los casos a la cantidad de *PVP* en la mezcla

Las curvas térmicas de las mezclas físicas fueron la simple sobreposición de los componentes individuales y solo se observa un ensanchamiento y reducción de la intensidad del pico en la mezcla fármaco-*PVP* a proporción (1:3), en este se observa un disminución en la forma del pico de fusión endotérmico acompañado por un ensanchamiento y cambio a bajas temperaturas en todas las muestras después de 5 minutos de molienda, dicho efecto no se ve notablemente influenciado por el tiempo del proceso, pero si depende del contenido de *PVP* en la mezcla. Se tiene casi la completa desaparición del pico de fusión del fármaco que indica su cambio a amorfo en la mezcla premolida 30 minutos a proporción 1:3 *GLI-PVP*.



**Figura 61.** Cambios de las curvas DSC de mezclas *GLI-PVP* a diferentes proporciones (w/w): **(A)** 3:1; **(B)** 1:1; **(C)** 1:3; durante pre-molienda (frecuencia 15Hz)  
(P. Mura, M. Cirri, G.P. Bettinetti. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 30 (2002) Pp. 227–237)

---

## 10. Aplicaciones en el estudio de interacciones Fármaco-Excipiente mediante el uso de análisis térmico.

El uso de técnicas de análisis térmico para medicamentos implica el conocimiento del comportamiento térmico de los excipientes. La lactosa existe en dos formas isoméricas  $\alpha$  y  $\beta$ , es posible obtener el  $\alpha$  - monohidrato y las formas cristalinas anhidras  $\alpha$  y  $\beta$ , así como una forma amorfa. La dureza obtenida de las tabletas utilizando lactosa amorfa obtenida por liofilización es 10 veces más que la obtenida utilizando la forma cristalina. Se ha observado que durante la molienda, el monohidrato pierde parte del agua de cristalización y por consecuencia su cristalinidad.

La lactosa es ampliamente utilizada como diluyente para cápsulas y tabletas debido a su precio bajo, alta pureza y excelentes características de compresión y estabilidad.

La lactosa puede participar en reacciones complejas con compuestos que contienen aminas primarias o secundarias. Esta reacción puede producir varios productos de degradación con bajos y altos pesos moleculares y entidades coloridas. Se ha reportado la reacción de Maillard<sup>17</sup> para los antidepresivos *Fluoxetina* (una amina secundaria) con formulaciones de lactosa.

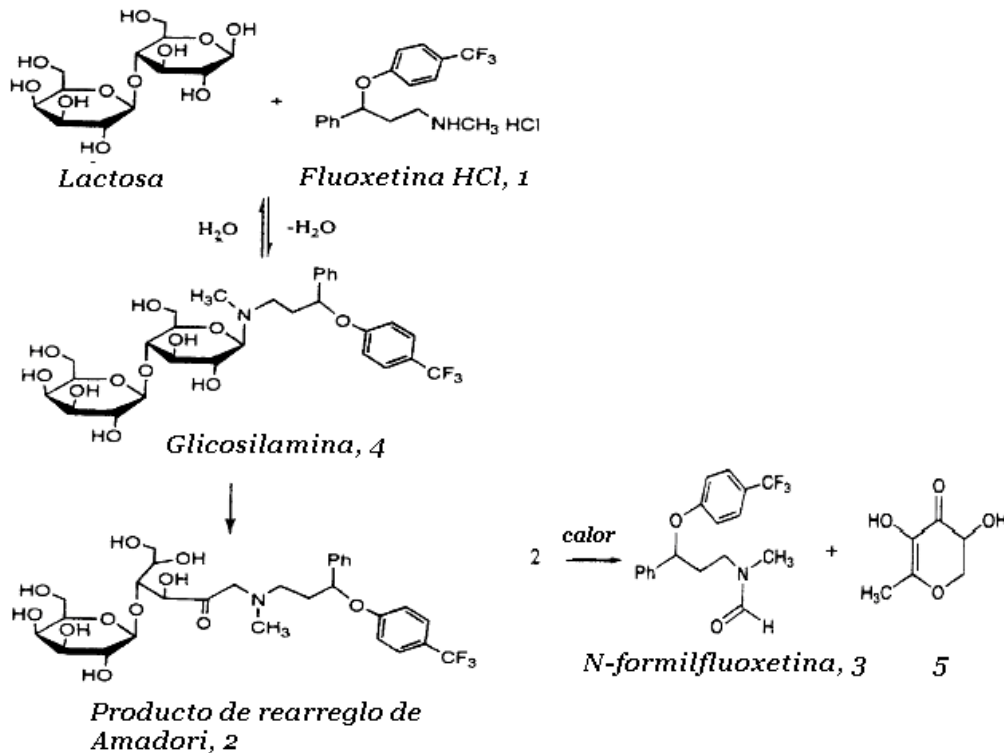
El gran interés de esta reacción es debido a la cantidad de posibles productos, que incluyen fragmentaciones de los carbohidratos y formación de compuestos aromáticos de los procesos de ciclización / deshidratación. Carbohidratos reductores tales como la glucosa, maltosa y lactosa son sustratos para la reacción incluyendo sus tautómeros<sup>18</sup> cíclicos en equilibrio con sus formas de aldehídos más reactivas; los carbohidratos no reductores tales como el manitol, sucrosa y trealosa no presentan la reacción de Maillard.

*David D Wirth, et al. Journal of Pharmaceutical Sciences, January 1998. Vol 87, No. 1.*

17 Se nombró reacción de Maillard debido a que Louis Maillard demostró que algunas aminas y carbohidratos reductores reaccionan para producir pigmentos de color café.

18. La Tautomería es un tipo de isomería en la que los compuestos se encuentran en equilibrio con sus isómeros, tal es el caso de los Aldehídos y Cetonas (Particularidad: hidrógenos alfa) y se denomina tautomería ceto-enólica.

Se identificó como principal producto de degradación en la reacción de Fluoxetina y lactosa a la *N-Formilfluoxetina* **Figura 62**.



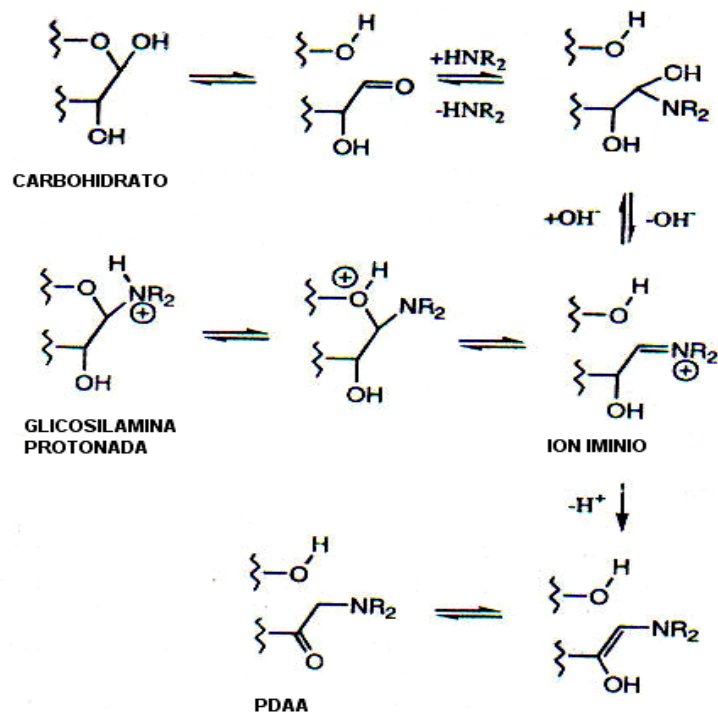
**Figura 62.** Reacción de Maillard entre Fluoxetina y Lactosa

(David D Wirth, et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, January 1998. Vol 87, No. 1. Pp 31-40)

El primer producto de la reacción de Maillard es una glycosilamina, seguido a esta se promueve con facilidad el arreglo de Amadori para producir 1- amino 1- deoxi – 2 cetona.

Se creyó en un principio que solo las aminas aromáticas primarias eran capaces de mostrar esta reacción, pero investigaciones subsecuentes mostraron que todas las aminas primarias y secundarias, aromáticas o alifáticas, son capaces de presentar dicha reacción, se incluyen aquí a los aminoácidos y proteínas.

En la **Figura 63** se presenta el mecanismo general de glicosilación y el Arreglo de Amadori para una amina secundaria.



**Figura 63.** Se forma el ión iminio como intermediario tanto en aminas primarias como secundarias (pero no en terciarias) y es el intermediario clave para la formación de la glicosilamina y la deprotonación del “enol” para pasar al Producto de Arreglo de Amadori (PDA)

(David D Wirth, et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, January 1998. Vol 87, No. 1. Pp 31-40)

El experimento más simple para observar la interacción fármaco-excipiente en estado sólido es mediante observación visual de una mezcla que previamente se ha calentado.

### 10.1 Estudio de compatibilidad entre Nefazodona y Fosinopril con lactosa y estearato de magnesio.

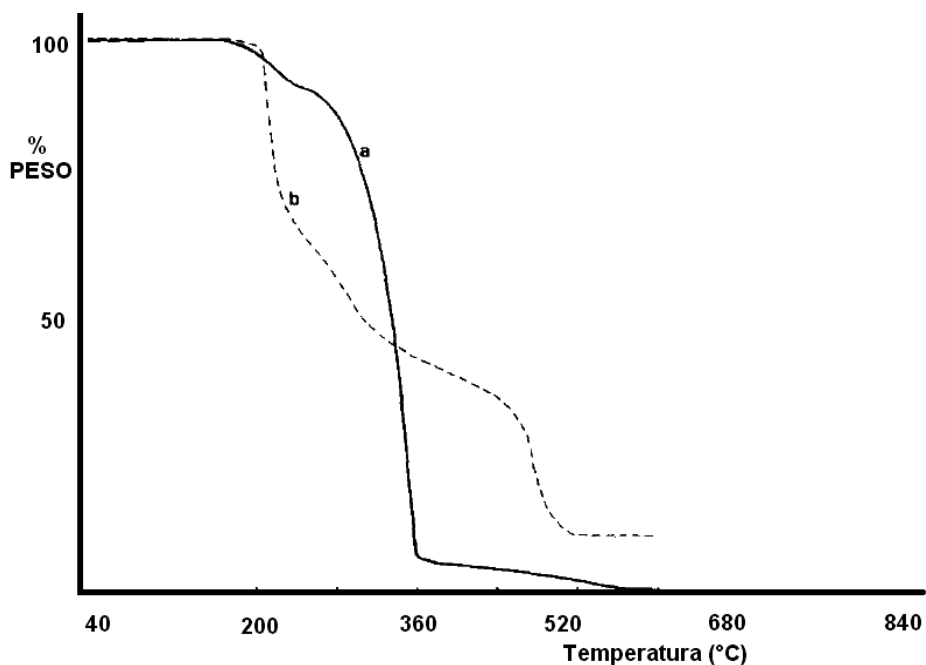
Fabrizio Balestrieri, et al. *Thermochimica Acta* 285 (1996).

Fabrizio Balestrieri y colaboradores (1996) han estudiado las posibles interacciones entre un nuevo fármaco sintético Nefazodona con actividad antidepresiva y Fosinopril el primer miembro de una nueva clase química de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, con los excipientes lactosa y estearato de magnesio, los cuales son muy comúnmente empleados en formulaciones para la administración oral.

Las mediciones DSC se llevaron a cabo con instrumentación *Perkin-Elmer TGS-2* y un calorímetro diferencial de barrido *DSC-4*. El análisis TG y DSC se llevó a cabo con aproximadamente 1 mg de muestra a una tasa de calentamiento de 10°C/ min., con flujo de nitrógeno (tasa de flujo 50 mL/ min.)

---

El *TG* de la **Figura 64** (en atmósfera dinámica de nitrógeno), muestra que la Nefazodona es estable hasta cerca de 175°C y se descompone en dos procesos, el primero de ellos el cual corresponde a una pérdida en masa del 7.5%, involucra la eliminación de una molécula de HCl. La segunda descomposición comienza cerca de 230°C y termina a 360°C con una máxima descomposición a 350°C; el último residuo se elimina por completo cerca de 600°C.



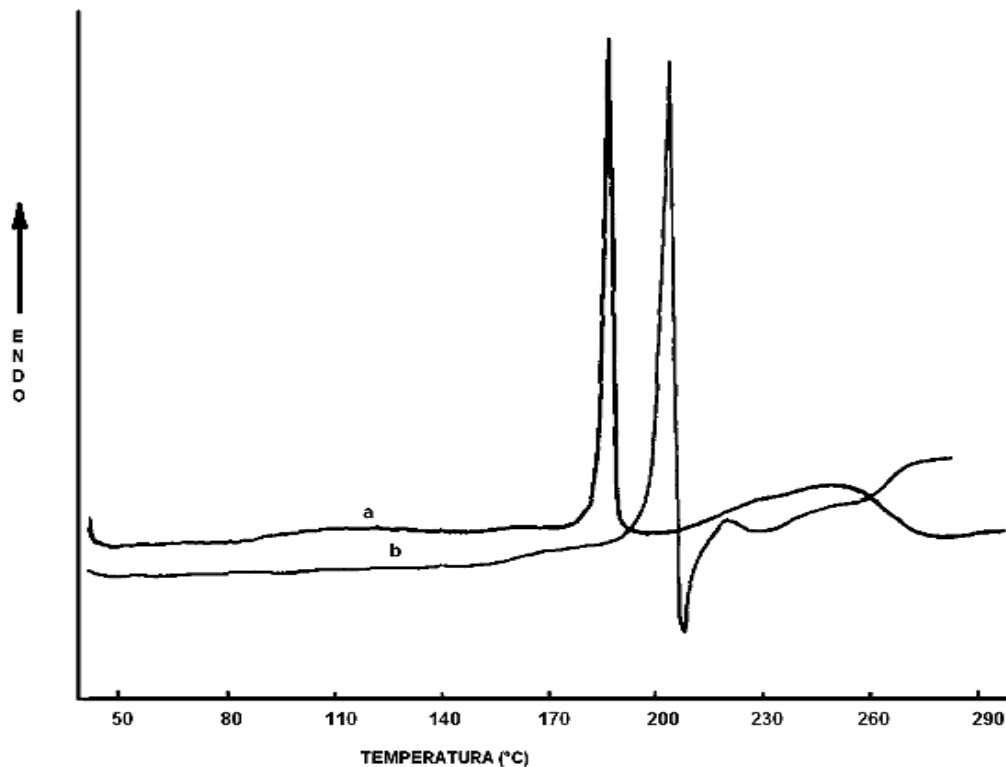
**Figura 64.** Curva *TG* en atmósfera de Nitrógeno de (a) Nefazodona; (b) Fosinopril. Tasa de calentamiento 10°C min<sup>-1</sup>.

(Fabrizio Balestrieri, et al. *Thermochimica Acta* 285 (1996). Pp. 337-345).

La descomposición térmica de Fosinopril ocurre en un proceso de 3 pasos en un rango de temperatura 200-550°C (**Figura 64**) y se obtiene un residuo final que consiste principalmente de (NaPO<sub>3</sub>) ~ (calculado 17.41%, encontrado 16.1%). La curva *DSC* **Figura 65** (b), muestra dos picos parcialmente sobrepuestos (190-201°C); el primero, endotérmico, corresponde a la fusión de Fosinopril, el siguiente, exotérmico está ligado con su primer paso de descomposición.

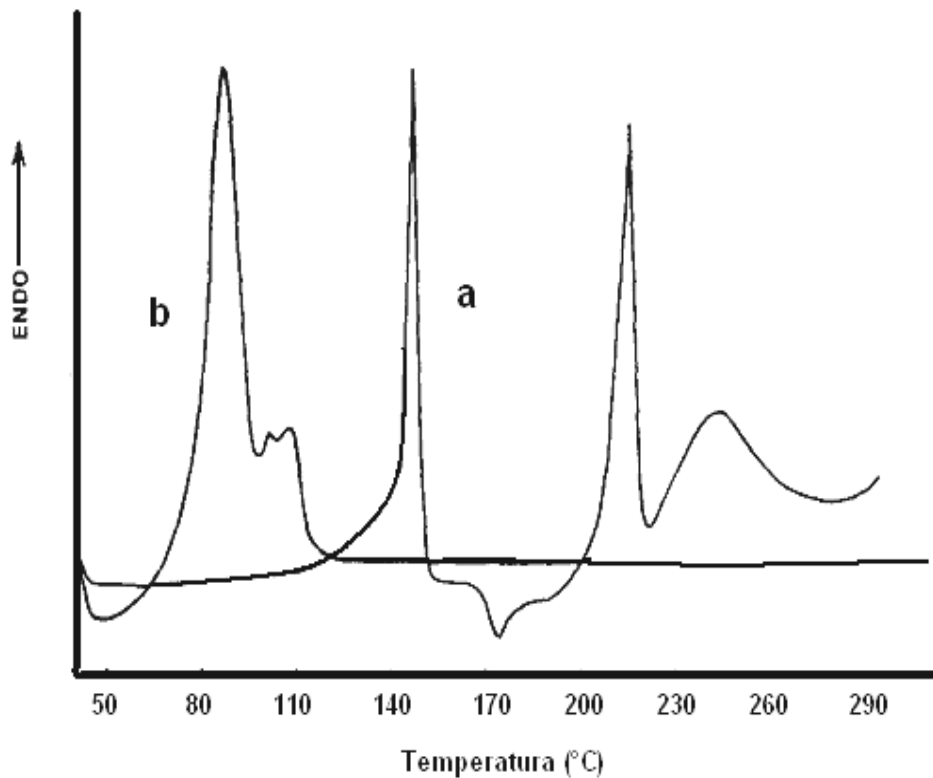
El *DSC* de la Nefazodona **Figura 65** (a), muestra un pico endotérmico de 175 a 192°C (temperatura máxima  $T_f = 188^\circ\text{C}$ ), cambio de entalpía  $\Delta H = 112\text{-}120\text{ J/g}$ ). El evento es irreversible e involucra la liberación de la molécula de HCl y la fusión del compuesto resultante. Al detener el incremento de temperatura a 190°C y de enfriar la muestra, el *DSC* muestra un nuevo pico endotérmico a  $T_f = 144^\circ\text{C}$  ( $\Delta H = 45\text{ J/g}$ ). El pico amplio que comienza en cerca de 230°C corresponde a la completa descomposición de Nefazodona.





**Figura 65.** Curvas *DSC* en atmósfera de nitrógeno **(a)** Nefazodona y **(b)** fosinopril; a Tasa de calentamiento de 10°C/ min.  
(Fabrizio Balestrieri, et al. *Thermochimica Acta* 285 (1996). Pp. 337-345).

El contenido de agua de lactosa monohidrato se observa cerca de 160°C, de acuerdo al termograma de la **Figura 66**. El Compuesto libre de agua es estable hasta cerca de 220°C, después se descompone: La curva *DSC* (**Figura 66**) muestra un primer pico endotérmico ( $T_f = 148^\circ\text{C}$ ) correspondiente a la reacción de deshidratación; un pequeño proceso exotérmico se encuentra en el rango de temperatura de 171-181°C, que probablemente se encuentra ligado a una transición térmica interna, ya que no esta asociada con variación de peso. Finalmente, se observa un nuevo pico endotérmico ( $T_f = 217^\circ\text{C}$ ) correspondiente a la fusión del compuesto y la subsiguiente descomposición térmica.



**Figura 66.** Curvas *DSC* en atmósfera de Nitrógeno de (a) Lactosa monohidrato; (b) estearato de magnesio. Tasa de calentamiento 10°C/min.  
(Fabrizio Balestrieri, et al. *Thermochimica Acta* 285 (1996). Pp. 337-345).

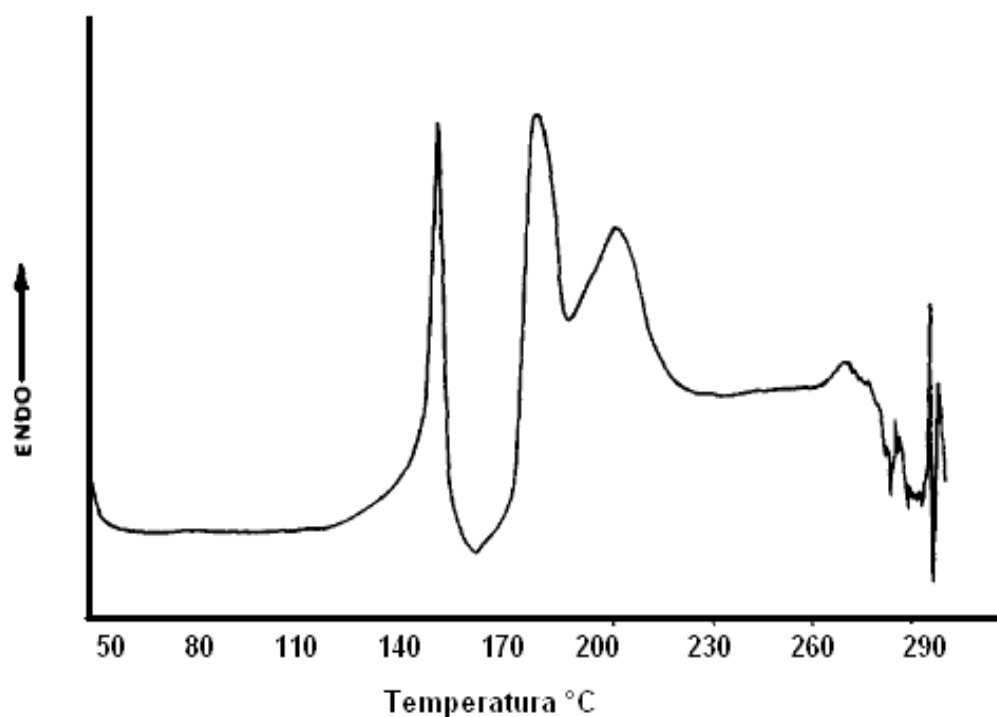
El *TG* de estearato de magnesio muestra una pérdida de peso del 3.5% que comienza a 50°C y finaliza cerca de 120°C y esta ligada con el proceso de deshidratación que se observa con el pico endotérmico en la curva *DSC*, en un rango de temperatura muy cercano (**Figura 66**). Siguiendo el calentamiento, una pérdida lenta de peso comienza cerca de 220°C y continúa hasta cerca de 360°C, la descomposición total esta en 520°C, ( $T_f = 418^\circ\text{C}$ ).

---

### 10.1.1 Estudio de las Interacciones Fármaco-Excipiente.

Las mezclas de nefazodona-estearato de magnesio no presentaron variación en los termogramas de los componentes e indican que no ocurre ninguna interacción.

En el gráfico de nefazodona-lactosa (**Figura 67**) adicional al pico endotérmico a 148°C ligado a la deshidratación de la lactosa, los otros 2 picos endotérmicos que corresponden a la liberación de HCl y fusión, ocurren en un rango de temperatura diferente comparado con los termogramas de cada componente ( $T_f=175^\circ\text{C}$  y  $201^\circ\text{C}$ ).

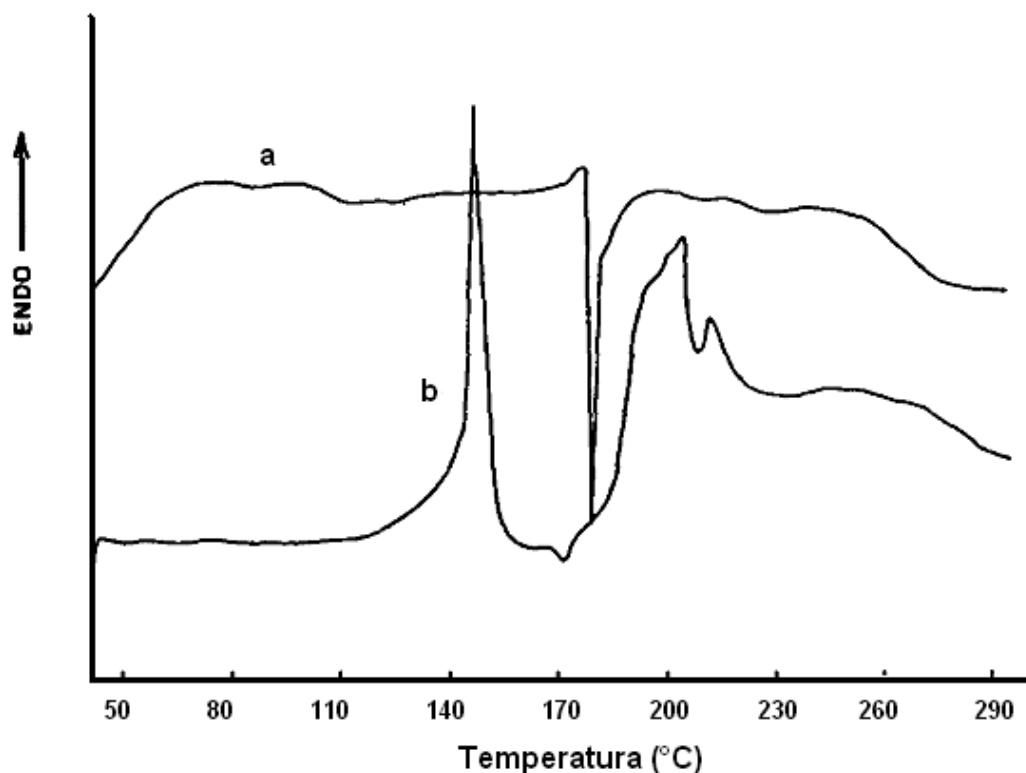


**Figura 67.** Curva DSC en atmósfera de nitrógeno de la mezcla nefazodona-lactosa monohidrato 1/1 (p/p) a una tasa de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

(Fabrizio Balestrieri, et al. *Thermochimica Acta* 285 (1996). Pp. 337-345).

---

La forma del pico de fusión endotérmico de Fosinopril cerca de 200°C desaparece en la mezcla 1:1 (w/w) con estearato de magnesio y aparece un pico exotérmico ( $T_f = 175^\circ\text{C}$ ) como se observa en la **Figura 68 (a)**. Con lactosa, el termograma exhibe solo un pico endotérmico con fluctuación ( $T_f = 193^\circ\text{C}$ ) en lugar de los eventos endotérmicos y exotérmicos correspondientes a la fusión y descomposición de los componentes **Figura 68 (b)**. Ninguna de las mezclas almacenadas a 25°C y 35°C durante 2 meses mostró diferencias significativas en los gráficos calorimétricos en comparación con lo descrito con anterioridad.



**Figura 68.** Curvas DSC en atmósfera de nitrógeno de: (a) fosinopril-estearato de magnesio; y (b) fosinopril-lactosa monohidrato; mezclas 1:1 (w/w); tasa de calentamiento de 10°C/ min.  
(Fabrizio Balestrieri, et al. *Thermochimica Acta* 285 (1996). Pp. 337-345).

---

Las modificaciones observadas en las propiedades térmicas de las mezclas analizadas son debidas a la interacción entre el fármaco y excipiente inducida solamente por el incremento de la temperatura y no se presentan en las mezclas almacenadas en las condiciones usuales de temperatura.

Es bastante probable que una transformación física o química de un componente pueda producir un ambiente diferente en el cual se vea modificado el comportamiento de las otras especies. Es posible de igual manera que las interacciones entre el fármaco y los excipientes sean tan lentas a temperatura ambiente que sean imperceptibles, pero al incrementar la temperatura, la cinética de la reacción se incrementa y las propiedades físico-químicas de los componentes tiendan al cambio.

---

## 10.2 Evaluación de la Compatibilidad del azidotimidina (antiretroviral) con excipientes de administración oral

*Adriano A.S. Araújo, et. al. International Journal of Pharmaceutics 260 (2003).*

El síndrome de Inmuno deficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad degenerativa del sistema inmune causado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), un virus perteneciente a la familia *Retroviridae*.

Zidovudin, 3'-azido-3'-deoxitimidina (azidotimidina; AZT) ha demostrado inhibir el VIH "in vitro" e inducir mejoras inmunológicas, virológicas y neurológicas en pacientes infectados con VIH, la infección del virus causa una severa disminución de células que expresan CD4 en las que se incluyen linfocitos T, monocitos y macrófagos lo que provocan una profunda inmunosupresión. El AZT es el primer compuesto aprobado por la Food and Drug Administración (FDA-USA) en monoterapia para la infección de VIH, el fármaco pertenece a la clase de nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa (TR).

La investigación para el tratamiento antiviral para VIH tiene como prioridad el descubrimiento y desarrollo de un nuevo compuesto antiretroviral, nuevas formas de dosificación y el estudio de terapias combinadas. El desarrollo de nuevas formas de dosificación se facilita por el uso de métodos térmicos para la caracterización de preparaciones farmacéuticas con la aplicación directa a control de calidad.

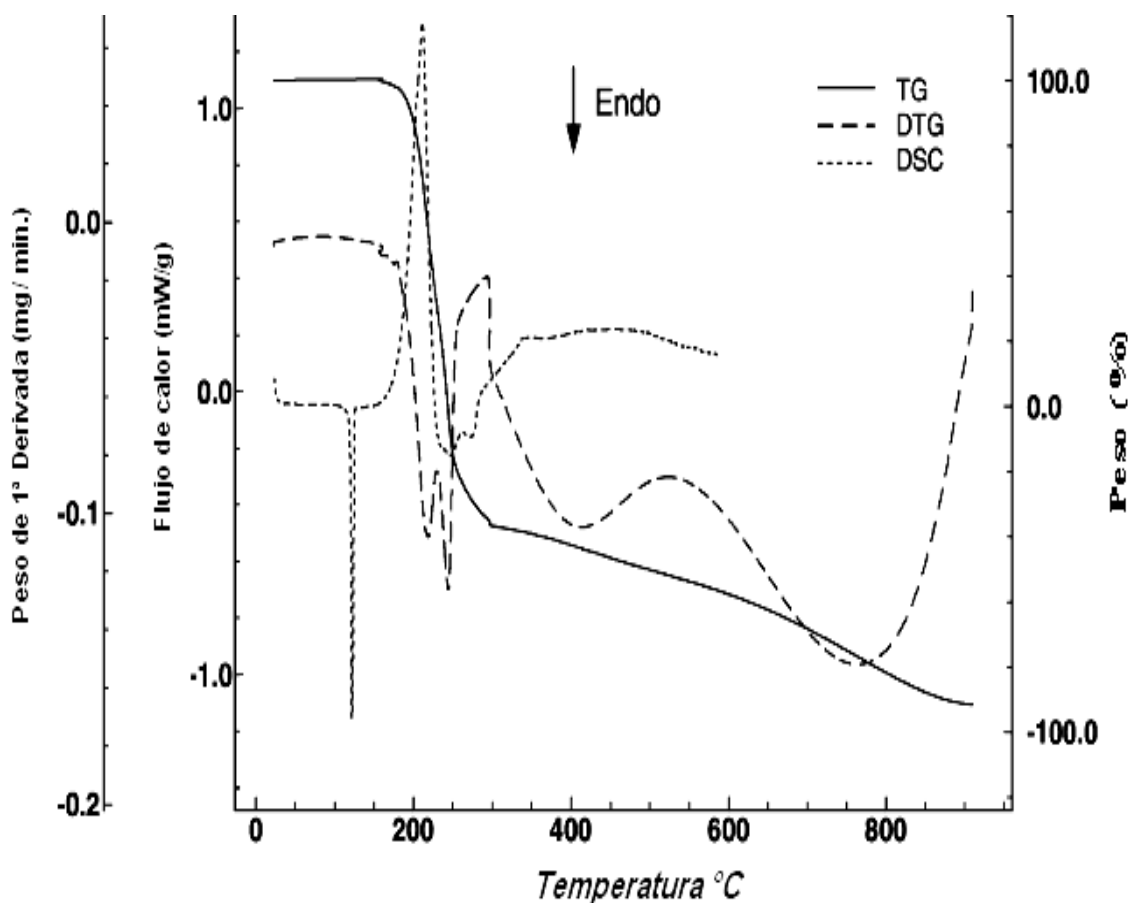
*(Barre-Sinoussi, F., Chermannj. (1983). Science 220. Pp. 868–871.)*

El análisis DSC se obtuvo de un DSC-50 de celda (*Shimadzu*) utilizando crisoles de aluminio con aproximadamente 2 mg de muestra en atmósfera dinámica de nitrógeno y a una tasa de calentamiento de 10°C/ min. , con un rango de temperatura de 25 a 600°C. La celda DSC se calibró con indio (*pf.* 156.6°C;  $\Delta H_{fus}$ : 28.54 J/g) y Zinc (*pf.* 419.6°C). Las curvas TG/DTG se obtuvieron con una termobalanza modelo TGA 50 (*Shimadzu*) en un rango de temperatura de 25-900°C, utilizando crisoles de platino con aproximadamente 3 mg de muestra en atmósfera dinámica de nitrógeno (50 mL/min.) y tasa de calentamiento de 10°C/ min.

DTG-50H con modulo simultaneo TG/DTA operando bajo atmósfera dinámica de helio (99.9999%) a 50 mL/min. y con tasa de calentamiento de 20°C/min., de 30 a 900°C, utilizando aproximadamente 2 mg de muestra.

### 10.2.1 Análisis térmico de AZT y de los productos de degradación.

La curva *DSC* de AZT (Figura 69), muestra un pico endotérmico que corresponde a la fusión en el rango de 120-124°C [comienzo de la fusión  $T_{ini}$  =122.6°C; cambio de entalpía ( $\Delta H = 123.6$  J/g)]. Posterior a la fusión los picos observados son debido a la descomposición térmica. El primero de ellos presenta un evento exotérmico en el rango de 180-250°C, con un valor de entalpía alto de 905 J/g, mientras el segundo presenta un evento endotérmico en el rango de 250-355°C ( $\Delta H = 165$  J/g). Las curvas *TG/DTG* indican que el proceso de descomposición térmica de AZT ocurre en tres etapas en los siguientes rangos de temperatura y con la pérdida de peso asociada: 153-249°C ( $\Delta m = 51.8\%$ ), 249-357°C ( $\Delta m = 20.3\%$ ), y de 360-650°C ( $\Delta m = 28.2\%$ ).



**Figura 69.** Curvas *DSC* y *TG/DTG* de AZT en atmósfera dinámica de nitrógeno y helio respectivamente, a una tasa de calentamiento de 10°C/ min.

(Adriano A.S. Araújo, et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003). Pp. 303–314).

---

El primer evento de pérdida de masa representa 51.8% de la masa molecular de la AZT. El producto sólido de la descomposición térmica en esta etapa tiene un peso molecular cercano a 129 g/mol. Comparando los valores experimentales con los calculados se sugiere la formación de *Timina* (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) seguido por ruptura del grupo azida y formación del anillo furanmetanol de AZT. Los datos analíticos por porcentajes de *C*, *H*, y *N* en AZT (calculados/encontrados) son: *C* (44.94/45.12), *H* (4.89/5.46), *N* (26.21/26.39).

### 10.2.2 Estudio de compatibilidad con excipientes

Como se observa en la **Figura 70**, la muestra de almidón mostró una transición endotérmica en la curva *DSC* entre 30 y 130°C correspondiente a su deshidratación (agua no enlazada), y se muestra de igual manera en la curva *TG* de la **Figura 71** donde se verificó la pérdida de humedad cercana a 9.3%. El almidón mostró una región de estabilidad térmica entre 140 y 260°C, y un evento endotérmico con un pico ancho a 311°C correspondiente a la descomposición térmica de la sustancia.

Las curvas *DSC* y *TG* en las **Figuras 70 y 71** de *HPMC* presentaron un perfil característico entre ellos de eliminación de agua de superficie entre 35 y 90°C, con estabilidad térmica entre 100 y 300°C, seguido de la descomposición térmica mostrado por la transición exotérmica en la temperatura cercana a 375°C. El perfil termogravimétrico de *HPMC* presenta pérdida de masa de 83.7% a 365°C.

La curva *DSC* (**Figura 70**) de estearato de magnesio muestra dos transiciones endotérmicas a 81°C y 110°C asignadas a la deshidratación (agua enlazada). El estearato de magnesio mostró estabilidad térmica en el rango de 130-300°C y un pico endotérmico relativamente ancho entre 300 y 465°C debido a la descomposición térmica. La curva *TG* de estearato de magnesio (**Figura 71**) muestra la deshidratación (agua enlazada) del excipiente a una temperatura cercana de 35°C ( $\Delta m = 4.3\%$ ), y se observa que el evento endotérmico indicado con anterioridad es debido a la descomposición térmica de la sustancia en un paso cercano a 305°C ( $\Delta m = 86.4\%$ ).

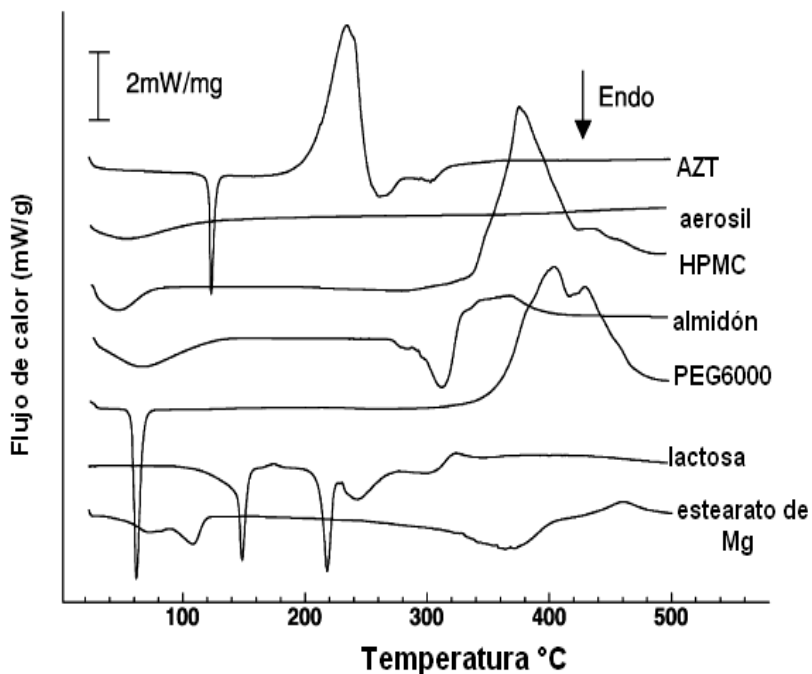


---

Las curvas *DSC* del comportamiento de lactosa se muestran en las **Figuras 70 y 71**, se observa un pico endotérmico correspondiente a la deshidratación (agua enlazada) a 148°C, y un evento exotérmico debido a la transición cristalina (temperatura del pico a 176°C), punto de fusión a 217.9°C y la posterior descomposición térmica. De la curva *TG/DTG* la pérdida de peso se lleva a cabo en cuatro pasos: deshidratación ( $\Delta m_1=5.4\%$  y *pico DTG* = 144°C) debido a agua de cristalización, descomposición térmica ( $\Delta m_2=19.3\%$  y *pico DTG* = 248°C;  $\Delta m_3=47.9\%$  y *pico DTG* = 306°C), y el inicio de la carbonización del excipiente a 320°C ( $\Delta m_4=32.7\%$ ) (**Figura 71**).

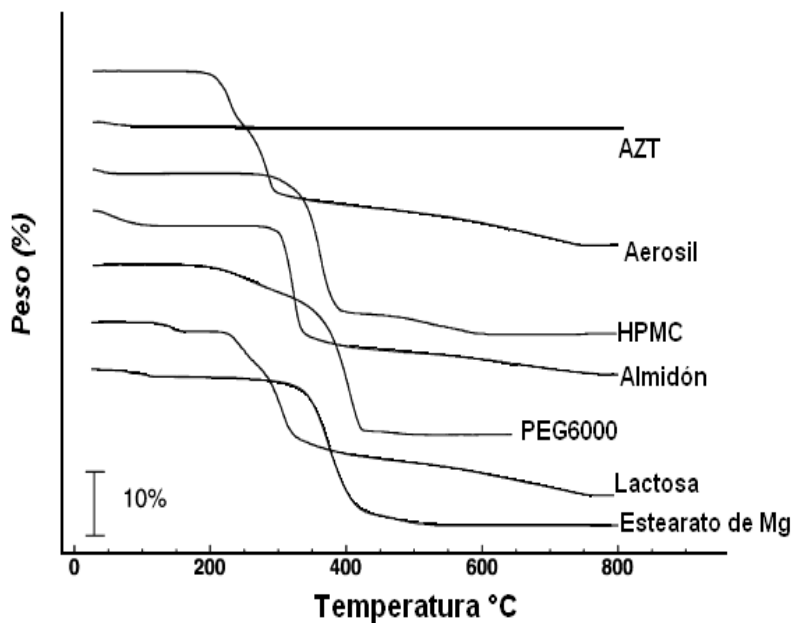
El comportamiento de *Aerosil* en las curvas *TG/DTG* (**Figuras 70 y 71**), muestran una pérdida de peso en un rango de temperatura de 25 – 100°C, que se asocia con la desorción de vapor de agua adsorbido físicamente (agua superficial) y posiblemente otros gases y sustancias de superficie. Los datos *DSC* concuerdan con los datos *TG/DTG*, indicando que esta sustancia es térmicamente estable por hasta 600°C.

La curva *DSC* de Polietilenglicol (PEG 6000) (**Figura 70**) exhibe un solo evento endotérmico de un pico delgado correspondiente a la fusión del polímero ( $T_{ini}=62^\circ\text{C}$  y  $\Delta H_{fus}= 206 \text{ J/g}$ ). Se observaron eventos exotérmicos a 403 y 429°C, relativos a la descomposición térmica. De la curva *TG* de *PEG* (**Figura 71**), se observan tres eventos de pérdida de peso para *PEG 6000* ( $\Delta m_1=16.3\%$  y *pico DTG* = 257°C;  $\Delta m_2=80.7\%$  y *pico DTG* = 40.4°C;  $\Delta m_3=2.2\%$  y *pico DTG* = 460°C).



**Figura 70.** Curvas *DSC* de *AZT* y algunos excipientes en atmósfera dinámica de Nitrógeno (50 mL/min.) y tasa de calentamiento de 10 °C min<sup>-1</sup>.

(Adriano A.S. Araújo, et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003). Pp. 303–314).



**Figura 71.** Curvas *TG* de *AZT* y algunos excipientes a en atmósfera dinámica de Nitrógeno (50 mL/min.) y tasa de calentamiento de 10 °C min<sup>-1</sup>.

(Adriano A.S. Araújo, et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003). Pp. 303–314).

---

Las curvas *DSC* y *TG* de la mezcla entre el fármaco y almidón en proporción (1:1) en las **Figuras 72 y 73**, corresponden a la señal dada de los componentes puros. Estos resultados muestran que no se presentó interacción física de los componentes en la mezcla.

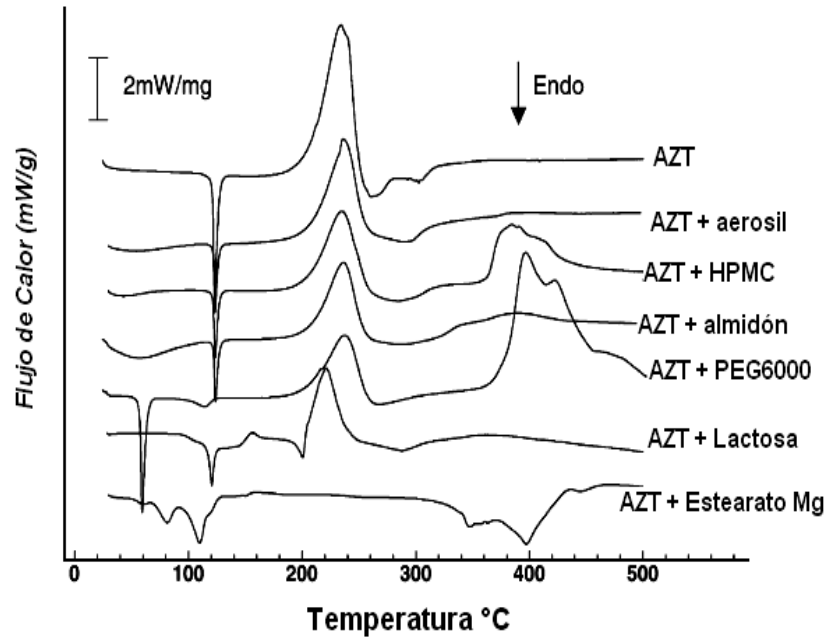
Las curvas *DSC* y *TG* de *AZT/lactosa*, mostradas en las **Figuras 72 y 73**, no presentan cambio alguno respecto a la *AZT*, por lo que no se tiene incompatibilidad entre los compuestos.

La suma de las curvas representativas de estearato de magnesio y *AZT* (**Figuras 72 y 73**) corresponden al perfil obtenido de la mezcla física de estos componentes indicando que no hay interacción entre ellos.

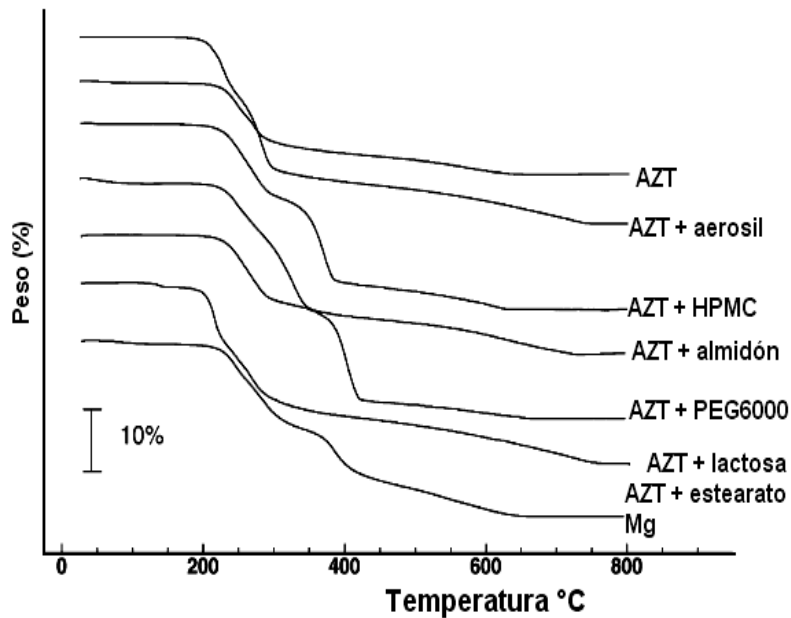
El comportamiento de la mezcla binaria de aerosil y *AZT* (**Figura 72 y 73**) muestran la endoterma y exotérma características del fármaco y la ausencia de incompatibilidad

Las curvas obtenidas de *DSC* y *TG* de la mezcla *AZT/HPMC* (**Figura 72 y 73**) no mostraron cambios característicos inducidos por el fármaco y el excipiente y que muestran no presentar incompatibilidad entre los compuestos.

En la curva *DSC* representativa de la mezcla de *AZT* y PEG 6000, la endoterma de fusión característica de *AZT* desapareció y se tiene un solo pico endotérmico que corresponde a la fusión del polímero (**Figuras 72**). La desaparición del pico de fusión del fármaco es indicativo de una interacción fuerte, pero no necesariamente correspondiente a incompatibilidad, de hecho se observa un comportamiento similar para otros fármacos tales como naproxeno, piroxicam, Ketoprofeno en mezclas con varios *PEG's*, y se atribuye principalmente a la disolución del fármaco en el polímero fundido.



**Figuras 72.** Curvas *DSC* de *AZT* con excipientes en proporción 1:1 obtenidas en atmósfera dinámica de nitrógeno ( $50 \text{ ml min}^{-1}$ ) y a una tasa de calentamiento de  $10 \text{ °Cmin}^{-1}$ .  
 (Adriano A.S. Araújo, et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003). Pp. 303–314).



**Figuras 73.** Curvas *TG* de *AZT* con excipientes en proporción 1:1 obtenidas en atmósfera dinámica de nitrógeno ( $50 \text{ ml min}^{-1}$ ) y a una tasa de calentamiento de  $10 \text{ °Cmin}^{-1}$ .  
 (Adriano A.S. Araújo, et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003). Pp. 303–314).

Los valores de la temperatura de fusión del pico, entalpía de fusión e intervalo de descomposición térmica y pérdida de peso (%) de *AZT* después de ser mezclados con los excipientes se muestran en la **Tabla 20**.

**Tabla 20.** Temperatura del pico y valores de entalpía de *AZT* y de mezclas binarias con excipientes.

	<b>T<sub>ini</sub> /Fusión (°C)</b>	<b>Entalpía Fusión (J/g)</b>	<b>T<sub>ini</sub> por TG (°C)</b>	<b>T<sub>ini</sub> DTG (°C)</b>	<b>Perdida de Masa (%)</b>
<b>Fármaco</b>					
Zidovudin ( <i>AZT</i> ) (a)	122.6	123.6	225	229/284	32/40/ <b>28</b>
<b>Fármaco/excipiente.</b>					
Almidón	121.8	42.4	225	249/328	29/40/ <b>25</b>
HPMC	121.3	50.2	228	271/370	39/45/ <b>14</b>
Estearato de Magnesio.	121.6	142.8 (b)	223	247/284/385	20/25/31/ <b>17</b>
Lactosa	120.5	153.2 (b)	124	216/270	36/33/ <b>28</b>
Aerosil	121.4	48.2	225	247/273	18/20/ <b>12</b>
PEG6000	98.6	26.2	233	257/403	37/52/ <b>9</b>

(Adriano A.S. Araújo, et. al. *International Journal of Pharmaceutics* 260 (2003). Pp. 303–314).

Los valores en negrita representan la pérdida de masa relativa del material debido a la eliminación de carbono.

(a) Estándar de referencia.

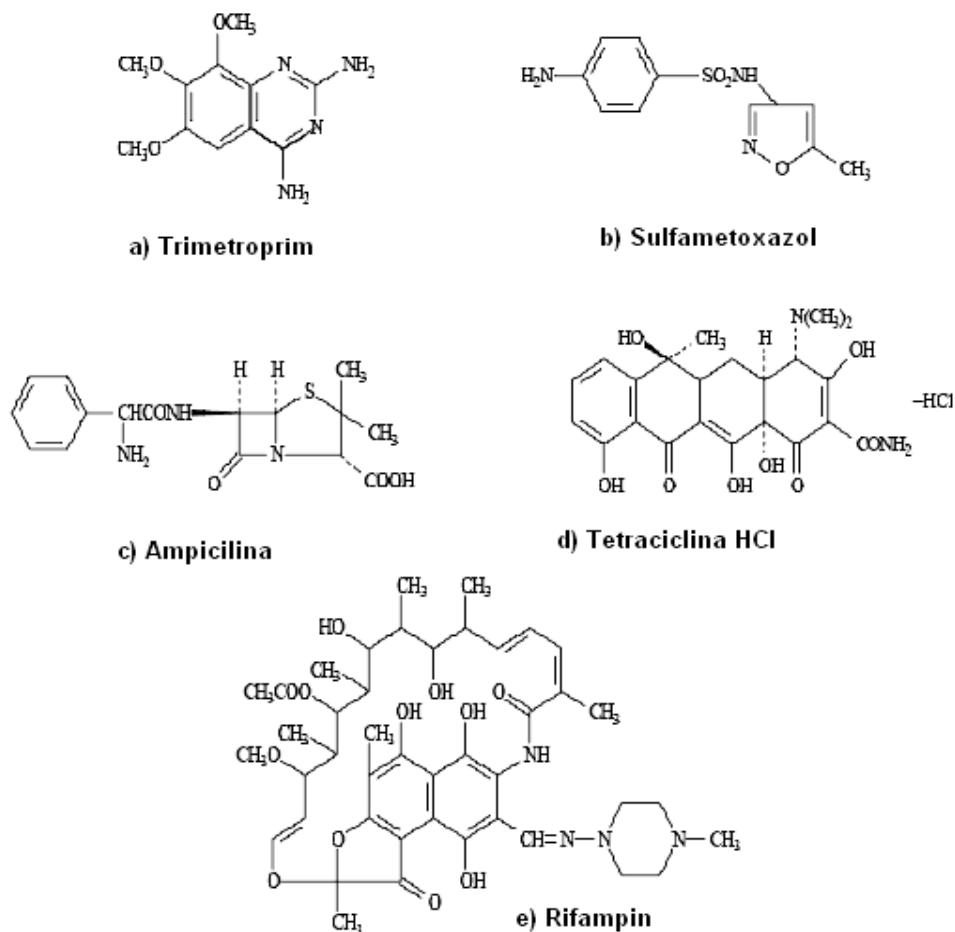
(b) Valor total ( Fusión de *AZT* + deshidratación excipiente)

Los resultados termo-analíticos muestran la ausencia de incompatibilidad en las mezclas de *AZT* y los excipientes (almidón, *HPMC*, estearato de magnesio, lactosa, aerosil y PEG 6000). Las mezclas en proporción 1:1 de los excipientes con *AZT* mostraron el pico característico del pico *AZT*, exceptuando el caso de PEG 6000. Los calores de fusión en todos los casos se encuentran cercanos con respecto al valor esperado y ninguna de las muestras tuvo curvas termo analíticas con eventos adicionales o nuevos picos.

### 10.3 Descomposición térmica de algunos antibióticos

Nedja Suely Fernandes, et. al. *J. Braz. Chem. Soc.* (1999) Vol. 10, No. 6

El análisis térmico para el estudio de fármacos y sus aplicaciones en el análisis farmacéutico de rutina se muestran con la aplicación de *TG* y *DSC* en el estudio de los fármacos trimetoprim, Sulfametoxazol, Ampicilina, Tetraciclina HCl, Rifampin y la mezcla de Sulfametoxazol-Trimetoprim (**Figura 74**).



**Figura 74. Fármacos en estudio:** (a) **Trimetoprim**, 5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methyl]-2,4-pyrimidinediamine; (b) **Sulfametoxazol**, 4-amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl) benzenesulfona-mide; (c) **Ampicilina**, 6-[(aminophenylacetyl) amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid; (d) **Tetraciclina HCl**, 4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6-11,12a-octahydro-3,6,10,12, 12a-pentahydroxy- 6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide hydrochloride and (e) **Rifampin**, 3-[[[(4-methyl-1-piperazinyl)imino]-methyl]rifamycin.

(Nedja Suely Fernandes, et. al. *J. Braz. Chem. Soc.* (1999) Vol. 10, No. 6, Pp. 459-462.)

---

El análisis *DTG* y *DSC* se obtuvo usando un sistema de análisis térmico *Mettler TA-4000* con flujo de aire de 150 mL/min., tasa de calentamiento de 10°C/ min., y utilizando aproximadamente 7 mg de muestra. Se usaron crisoles de aluminio con cubierta perforada para los estudios *DSC*.

Las curvas *TG* y *DTG* de los compuestos terapéuticos (**Figura 75**), muestran pérdida de masa en 2 o 3 pasos consecutivos e indican que la estabilidad térmica basada en los *TG* y *DTG* fueron de la siguiente forma trimetoprim > sulfametoxazol > tetraciclina HCl > ampicilina > rifampin.

Las curvas *TG* y *DTG* **Figura 75 (a)**, muestran que el trimetoprim es estable hasta 240°C, la descomposición térmica observada en *TG* y *DTG* ocurre en dos pasos consecutivos entre 240°C y 700°C, la primera pérdida en masa a 386°C es en un proceso rápido con una pérdida de masa del 42.92%. La segunda pérdida de masa comienza con un proceso lento seguido con un proceso rápido con pérdida de masa del 57.0%.

Las curvas *TG* y *DTG* **Figura 75 (b)**, de sulfametoxazol muestran una pérdida de masa en dos pasos entre 205 y 700°C. Una gran similitud se observa en las curvas *TG* y *DTG* de este compuesto con las de trimetoprim. La primera pérdida de masa a 346°C es de 38.0% seguida por la descomposición térmica final con pérdida de masa del 61.9%.

Las curvas *TG* y *DTG* **Figura 75 (c)**, de ampicilina muestran pérdida de masa en tres pasos consecutivos entre 190 y 670°C. El primer paso a 225°C involucra una pérdida en masa de 28.3% y el segundo paso (225-300°C) con pérdida en masa de 22.1%, y se atribuye a la descomposición del compuesto, con la formación de productos carbonosos. El último paso (300-670°C) se debe a la descomposición térmica final de los productos carbonosos (49.4%).

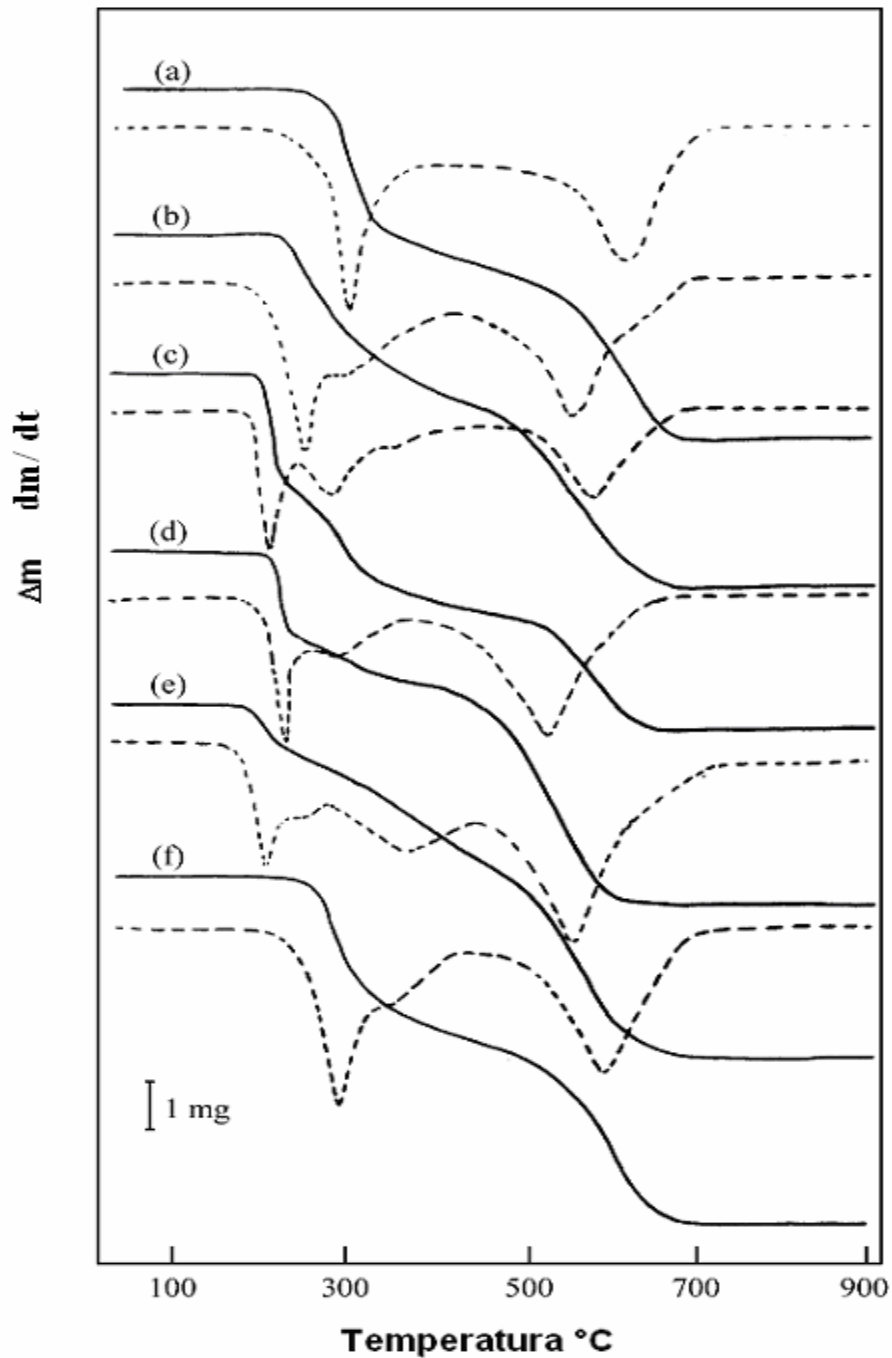
Para la tetraciclina HCl, las curvas *TG* y *DTG*, **Figura 75 (d)**, muestran una pérdida de masa en tres pasos consecutivos entre 200 y 650°C. El primero de ellos a 235°C, se observa un proceso rápido con una pérdida de masa de 20.3% y el segundo paso (235 -350°C) con una pérdida de masa de 15.6%, y se atribuye a la descomposición térmica del compuesto con la formación de productos carbonosos. El tercer paso (350-650°C) que comienza con un proceso lento seguido por un proceso rápido y corresponde a una pérdida en masa 64% se debe a la descomposición de los productos carbonosos.

---

Las curvas *TG* y *DTG* de Rifampin **Figura 75 (e)** muestran que el compuesto es térmicamente estable hasta 185°C; entre 185°C y 700°C, la curva *TG* sugiere una pérdida en masa de dos pasos mientras que la curva *DTG* muestra 4 pasos consecutivos. El primero de ellos entre 185°C y 700°C, corresponde a una pérdida en masa del 10.9% y se atribuye a la descomposición térmica parcial del compuesto. El segundo paso entre 225°C y 700°C muestra que la pérdida en masa comienza con un proceso lento, seguido por un proceso rápido con una pérdida total de 88.7% y se atribuye a la descomposición térmica final del compuesto.

Las curvas *TG* y *DTG* de la mezcla, Trimetroprim-Sulfametoxazol (16.7%-83.3%) **Figura 75 (f)**, muestran que la mezcla es térmicamente estable hasta 240°C, es decir, que exhibe la misma estabilidad térmica de trimetroprim, a pesar de la pequeña cantidad de este componente en la mezcla. La curva *TG* muestra también que la descomposición térmica ocurre en dos pasos consecutivos, entre 240 y 700°C, mientras la curva *DTG* sugiere tres pasos, como se observa para las curvas *TG* y *DTG* de sulfametoxazol. La pérdida en masa observada a 358°C para el primer paso y entre 358°C y 700°C para el segundo, corresponden a una pérdida de 38.7% y 60.7% respectivamente.





**Figura 75.** Curvas TG y DTG de las sustancias: (a) **Trimetroprim** (7.216mg); (b) **Sulfametoxazol** (7.943 mg); (c) **Ampicilina** (7.593 mg); (d) **Tetraciclina HCl** (7.706 mg); (e) **Rifampin** (7.935 mg) y (f) **Trimetroprim-Sulfametoxazol** (8.187 mg).

(Nedja Suely Fernandes, et. al. *J. Braz. Chem. Soc.* (1999) Vol. 10, No. 6, Pp. 459-462.)

---

Para Trimetoprim, **Figura 76 (a)**, la forma del pico endotérmico a 203°C se debe a la fusión del compuesto.

Para Sulfametoxazol la forma del pico endotérmico a 172°C se debe a la fusión de compuesto.

La curva *DSC* **Figura 76 (a)**, muestra picos endotérmicos y exotérmicos. El pico endotérmico a 203°C es debido a la fusión y el exotérmico a 310°C se atribuye a la oxidación de los productos formados, correspondientes a la primera pérdida en masa en la curva *TG*.

El pico exotérmico entre 550 y por arriba de 600°C se atribuye a la descomposición térmica final del compuesto.

En la curva *DSC* **Figura 76 (b)**, de sulfametoxazol, el primer pico endotérmico a 172°C se debe a la fusión, el pico exotérmico a 270°C y la exotérma entre 380 y 600°C se atribuyen a la oxidación de los productos formados durante la primer pérdida de masa observada en las curva *TG* y finalmente la descomposición térmica de los compuestos respectivamente.

En la curva *DSC*, **Figura 76 (c)**, de ampicilina, los picos endotérmico y exotérmico a 215°C y 220°C respectivamente se atribuyen a las reacciones de oxidación-reducción de los productos involucrados en la primer pérdida en masa observada en las curvas *TG*. La exoterma entre 250°C y 320°C junto con dos pequeños picos exotérmicos a 350°C y 380°C se atribuyen a la oxidación de de los productos desarrollados en la segunda pérdida de masa de las curvas *TG*. La exoterma entre 440°C y por encima de 600°C se atribuye a la descomposición térmica final del compuesto.

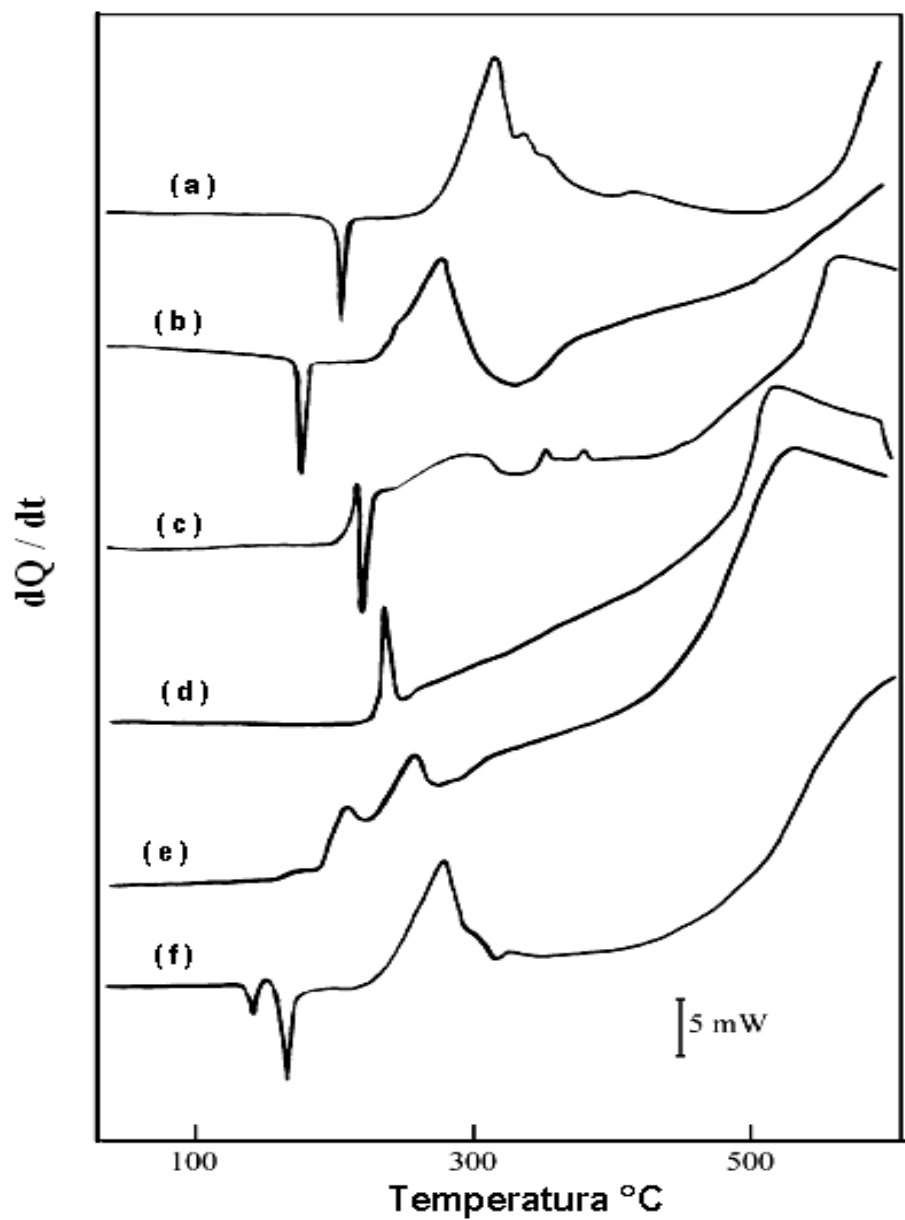
En las curvas **Figura 76 (d)**, *DSC* del clorhidrato de tetraciclina el pico exotérmico a 235°C se presenta la oxidación de los productos formados correspondientes a la primer pérdida en masa observada en las curvas *TG*. La exoterma entre 250°C y por arriba de 600°C se atribuye a la descomposición térmica y *pirrolisis* de los productos carbonosos correspondientes a la segunda y tercer pérdida en masa de la curva *TG*.

---

La curva *DSC*, **Figura 76 (e)**, de rifampin muestra solo picos exotérmicos. Los primeros dos picos a 210°C y 260°C se atribuyen a la descomposición térmica parcial del compuesto, correspondiente a la primera y segunda pérdida en masa observada en la curva *DTG*. La exoterma entre 280 y 600°C es debido a la descomposición térmica y *pirrólisis* de los productos carbonosos correspondientes a la tercera y cuarta pérdidas en masa de la curva *DTG*.

La curva *DSC* de la mezcla **Figura 76 (f)**, muestra picos endotérmicos a 140 ° C y 165 ° C debidos a fusión. La aparición de los dos picos de fusión a una temperatura por debajo de la obtenida para los componentes separados sugiere una reacción provocada por el calentamiento.

El pico exotérmico a 280°C se atribuye a la oxidación de los productos formados correspondiente a la primera pérdida de masa de la curva *TG*. La exotérma entre 320 y por arriba de 600°C es debido a la descomposición térmica final de los productos carbonosos del último paso de la curva *TG*.



**Figura 76.** Curvas DSC de las sustancias: (a) **Trimetroprim** (7.231mg); (b) **Sulfametoxazol** (7.600 mg); (c) **Ampicilina** (7.245 mg); (d) **Tetraciclina HCl** (7.481 mg); (e) **Rifampin** (7.551 mg) y (f) **Trimetroprim-Sulfametoxazol** (7.840 mg).

(Nedja Suely Fernandes, et. al. *J. Braz. Chem. Soc.* (1999) Vol. 10, No. 6, Pp. 459-462.)

---

#### 10.4 Compatibilidad de Picotamida con excipientes farmacéuticos.

El uso de *DSC* en los estudios de preformulación en tabletas se ha usado para conocer la compatibilidad de *Picotamida* [(4-methoxy-N,N0-bis(3-piridinilmetil)-1,3-benzenodicarboxamida), un agente fibrinolítico y antiagregante plaquetario administrado vía oral como monohidrato], en el estado anhidro con algunos excipientes comúnmente usados en las formas de dosificación sólidas, como almidón de maíz, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa (metocel), veegum (silicato de aluminio y magnesio), carboximetilcelulosa sodio, celulosa microcristalina (avicel), hidroxietilcelulosa (natrosol). Polivinilpirrolidona K30, polivinilpolipirrolidona, ácido tartárico y ácido ascórbico.

Las curvas *DSC* del fármaco y los excipientes individuales se compararon con mezclas del fármaco-excipiente en proporción (1:1) (peso/peso). Los efectos del mezclado el cual se acompañó por molienda seca o con aspersion de etanol (Granulación Húmeda) , así como el almacenamiento por 3 semanas a 60°C.

El análisis térmico se llevo acabo con un Instrumento Mettler TA4000 equipado con celda *DSC* 25. Peso de las muestras (Entre 5 -10 mg, usando una Microbalanza M3 Mettler) de los componentes individuales o combinaciones fármaco-excipiente (75 – 150 mcm tamaño partícula) escaneadas en crisoles de aluminio sellados y tapa perforada a una tasa de calentamiento de 10 K / min., en un rango de temperatura de 30 – 200°C en atmósfera de aire estático.

*P. Mura, .et. al. Thermochimica Acta 321 (1998). Pp. 59 – 65.*

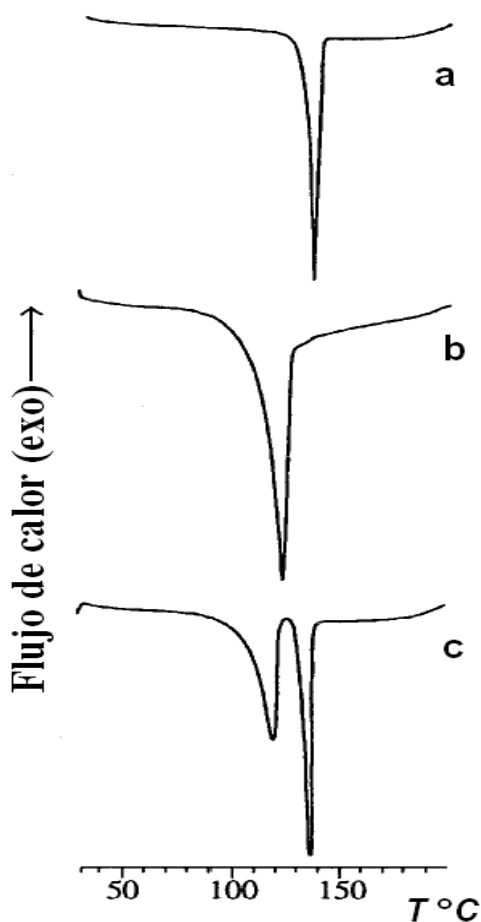
Condiciones de las muestras.

1. Se tamizo cada sustancia y se utilizó el polvo comprendido en un rango de 75 – 150 mcm de tamaño de partícula. Se prepararon mezclas (300 mg) en cantidades iguales de *PICO* (*Picotamida*) y de cada excipiente en un mortero de ágata.
2. Se obtuvieron mezclas pre-molidas usando 100 mg de mezcla y moliendo en mortero por 10 minutos. Las mezclas se prepararon rociando la mínima cantidad de metanol (1-2 ml) a 100 mg de la mezcla hasta obtener una pasta la cual fue sometida a un desecador ( $P_2O_5$  a temperatura ambiente y 200 mm de mercurio) hasta peso constante.
3. Se evaluó el efecto de almacenamiento de las mezclas fármaco-excipiente por un periodo de tres semanas a 60°C en horno.

#### 10.4.1 Estudio de Compatibilidad.

La extensa exposición en condiciones ambientales de humedad relativa (aprox. 50%) y temperatura (25°C) provocaron que la forma deshidratada del fármaco (*PICO*) (**Figura 77 (a)**) presente una transformación de fase en estado-sólido al monohidrato (*PICO.H<sub>2</sub>O*) con una disminución en la solubilidad acuosa a 25°C de 0.11 a 0.094 mg/ mL.

*PICO.H<sub>2</sub>O*, la modificación estable termodinámicamente a temperatura ambiente presenta una endoterma por *DSC* a  $123.0 \pm 2.4^\circ\text{C}$  con una entalpía de deshidratación asociada de  $156 \pm 13 \text{ J/g}$ ; el proceso puede revertirse a *PICO* calentando en horno a 80°C por 24 horas (**Figura 77 (b)**).



**Figura 77.** Curvas *DSC* de (a) Picotamida deshidratada (*PICO*), (b) Picotamida monohidrato (*PICO.H<sub>2</sub>O*) obtenida de transición de fase en estado sólido de *PICO* bajo condiciones de humedad relativa (aprox. 50%) y temperatura (25°C); y (c) mezcla *PICO/ PICO.H<sub>2</sub>O* (muestra de *PICO* parcialmente transformada).

(P. Mura, .et. al. *Thermochimica Acta* 321 (1998). Pp. 59 – 65)

Exceptuando ácido tartárico y ácido ascórbico, los excipientes restantes presentaron un pico endotérmico ligeramente amplio por DSC en la temperatura de 70°C- 140°C debido a pérdida de agua (Tabla 21).

**Tabla 21.** Parámetros térmicos de Picotamida deshidratada (PICO) y de los excipientes utilizados.

<i>Muestra</i>	<i>T<sub>pico</sub></i> (°C)	<i>T<sub>inicio</sub></i> (°C)	<i>ΔH<sub>fus</sub></i> (J/g)	<i>ΔH<sub>deshid.</sub></i> (J/g)
<i>PICO</i>	135.3	130.7	75.6	
Almidón de maíz	107.4	59.0	-----	246.5
Goma Arábica	102.2	54.7	-----	267.4
Metocel	99.7	61.8	-----	101.0
Veegum	130.7	60.8	-----	121.4
NaCMC	101.0	56.8	-----	293.4
Avicel	115.7	72.0	-----	267.4
Natrosol (hidroxietilcelulosa)	107.7	65.1	-----	137.8
PVP K30	105.6	66.8	-----	329.6
PVP XL	106.7	68.3	-----	303.2
Ácido Tartárico	171.9	169.9	215.4	-----
Ácido Ascórbico	192.0	190.4	210.3	-----

(P. Mura, .et. al. *Thermochemica Acta* 321 (1998). Pp. 59 – 65)

Los parámetros térmicos calculados de las curvas DSC de los componentes individuales y de las mezclas fármaco-excipiente que corresponden a: mezclas recién preparadas, mezclas almacenadas y mezclas pre-molidas y secadas (granulación húmeda) se presentan en las Tabla 21 y 22 respectivamente.

**Tabla 22.** Parámetros térmicos de Picotamida (*PICO*) en mezclas binarias con los excipientes utilizados.

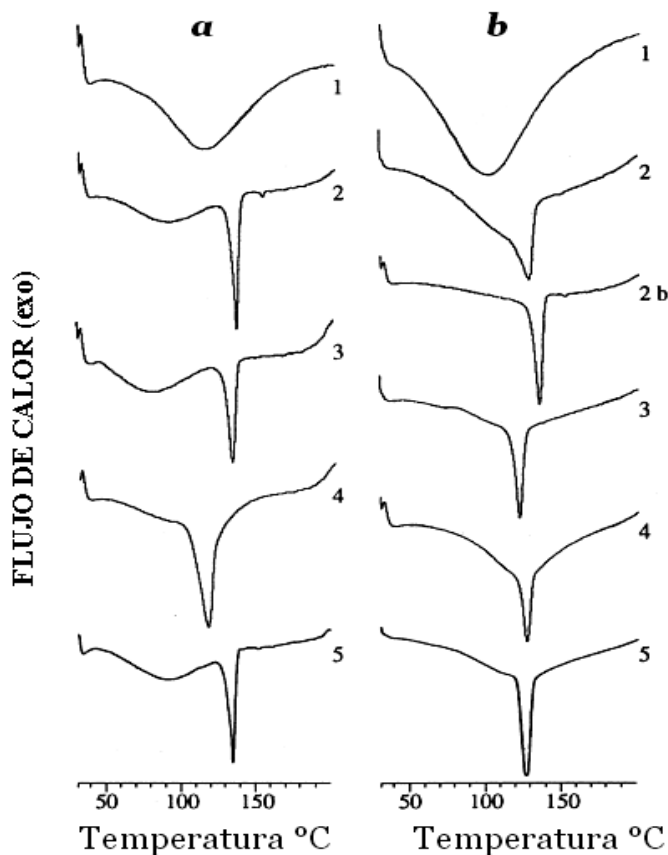
EXCIPIENTE	TEMPERATURA <i>PICO</i> (°C)				TEMPERATURA INICIO (°C)				ENTALPÍA (J/g)			
	<i>Mezcla física</i>		<i>Mezcla molida</i>	<i>Mezcla granulación húmeda</i>	<i>Mezcla física</i>		<i>Mezcla molida</i>	<i>Mezcla granulación húmeda</i>	<i>Mezcla física</i>		<i>Mezcla molida</i>	<i>Mezcla granulación húmeda</i>
	<i>Recién preparada</i>	<i>Almacenada</i>			<i>Recién preparada</i>	<i>Almacenada</i>			<i>Recién preparada</i>	<i>Almacenada</i>		
Almidón de maíz	132.2	135.5	133.0	119.6	124.7	126.5	126.6	94.4	79	82	64	94
Goma Arábica	123.8	122.0	124.0	123.7	114.4	113.7	114.2	113.9	104	99	90	96
Metocel	135.3	135.5	135.0	119.9	127.2	128.3	126.4	97.8	69	71	59	93
Veegum	121.8	121.9	120.9	122.1	105.8	107.7	105.2	108.3	82	91	52	57
NaCMC	128.5	125.6	121.7	125.8	118.1	118.0	113.5	115.8	68	76	83	67
Avicel	135.2	134.1	134.0	118.1	128.9	110.6	126.9	99.8	49	56	54	66
Natrosol	134.2	132.4	126.3	118.5	104.9	102.7	100.3	103.6	58	65	59	83
PVP K30	133.6	135.0			125.9	128.9			72	74	-----	-----
PVP XL	134.5	134.7	124.0	119.6	128.3	126.9	96.5	96.5	77	62	-----	70
Ácido Tartárico	117.4	-----	-----	-----	101.2	-----	-----	-----	58	-----	-----	-----
Ácido Ascórbico	130.0	-----	-----	-----	112.5	-----	-----	-----	70	-----	-----	-----

(P. Mura, .et. al. *Thermochimica Acta* 321 (1998). Pp. 59 – 65)



Se mantuvo el estado anhidro del fármaco mezclando y granulando en seco con avicel, **Figura 78; 3(a)**, almidón de maíz, metocel o natrosol, analizando la compatibilidad de *PICO* con los excipientes antes mencionados.

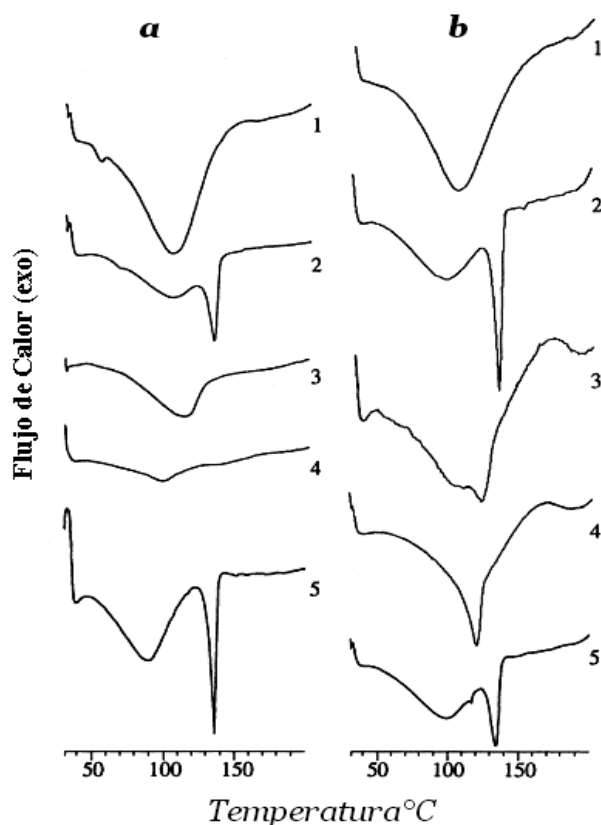
En condiciones de humedad se tuvo la transformación en el estado sólido de *PICO*. H<sub>2</sub>O. En los sistemas con *NaCMC*, veegum y goma arábica la hidratación del fármaco se mantuvo solo mezclando, se puede atribuir la hidratación a la movilidad de los enlaces de agua de los excipientes antes mencionados, que se refleja en el comienzo de la temperatura de pérdida de agua, la cual para *NaCMC*, por ejemplo, fue claramente menor que para avicel (**Tabla 21**). La fase de transformación de *PICO*. H<sub>2</sub>O a *PICO* es reversible debido a su fácil conversión calentando a 100°C por 10 minutos. **Figura 78; 3(b), curva 2b**.



**Figura 78.** Curvas *DSC* de mezclas 1:1 (peso) **(a)** Pícotamida deshidratada (*PICO*)/avicel y **(b)** Combinaciones *PICO*/ carboximetilcelulosa sodio (*NaCMC*). Clave: 1, excipiente; 2, mezcla; 2b, mezcla sometida a 100°C por 10 min. en horno; 3, mezcla pre-molida; 4, mezcla granulación húmeda; 5, mezcla almacenada. Curvas **(a)** Representativa para los sistemas de *PICO* con almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa (metocel) e hidroxietilcelulosa (natrosol); curvas **(b)** Representativas para los sistemas de *PICO* con veegum y goma arábica.

(P. Mura, .et. al. *Thermochemica Acta* 321 (1998). Pp. 59 – 65)

En las mezclas preparadas en el momento del análisis y las mezclas almacenadas con polivinilpirrolidona, *PICO* se mantuvo en el estado anhidro, mientras que en mezclas molidas se tienen distintas interacciones analizadas por *DSC* (**Figura 79**). En particular en la combinación con PVP-XL, aparece el pico de deshidratación de *PICO* H<sub>2</sub>O cercano a 124°C **Figura 79 4(b)**, indicando la forma hidratada del fármaco que muy probablemente ocurrió con el mecanismo sugerido para avicel. En la mezcla con PVP K30, se presenta una profunda modificación de eventos térmicos con pérdida del pico endotérmico de fusión **Figura 79 4(a)**. El patrón de difracción de rayos X de las mezclas molidas de *PICO*-PVP K30 a temperatura ambiente o a altas temperaturas (100, 110,120°C) por 10 minutos reveló la presencia de *PICO* cristalina y amorfa respectivamente, lo anterior demuestra la importancia que tiene la promoción del calentamiento sobre la amorfización de *PICO* dispersada con polímeros amorfos.



**Figura 79.** Curvas *DSC* 1:1 (peso) de (a) Picotamida deshidratada (*PICO*)/PVP K30 y (b) Combinaciones *PICO*/PVP-XL. Clave: 1, excipiente; 2, mezcla; 3, mezcla pre-molida; 4, mezcla granulación húmeda; 5, mezcla almacenada.

(P. Muraa, .et. al. *Thermochimica Acta* 321 (1998). Pp. 59 – 65)

---

Se considera que en la presencia de excipientes ácidos, la estabilidad del fármaco se ve seriamente afectada con un notable ensanchamiento de los efectos térmicos de los componentes individuales, seguido por una descomposición exotérmica y endotérmica, presente en esquemas *DSC* de mezclas recién preparadas. Las interacciones ácido-base son probablemente las responsables de la incompatibilidad de excipientes.

Se ha investigado la formación de sal con ácido tartárico ( $pK_a 2.99 \pm 4.34$ ) y se puede comparar análogamente con el ácido ascórbico ( $pK_a 4.2$ ), sin embargo parece ser que el calentamiento fue el principal conductor de los procesos de descomposición entre *PICO* y el excipiente de carácter ácido.

La transformación de mezclas en polvo de *PICO*-ácido ascórbico en masas elásticas no-pulverizables puede ser debido a la incompatibilidad física más que a la formación de sal.

## 10.5 Estudio de compatibilidad entre Ibuproxam y excipientes en formulaciones farmacéuticas sólidas.

*P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, J.Pharm. Biomed. Anal. 18 (1998).*

P. Mura y colaboradores (1998) han evaluado la compatibilidad de Ibuproxam, un fármaco anti-inflamatorio no esteroide [ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiohidroxámico.] con excipientes comúnmente usados en tableas (diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes). Las curvas *DSC* del fármaco puro y de cada uno de los excipientes se comparan con mezclas preparadas a una proporción 1:1 *p/p*, con esta proporción 1:1 se aumenta la posibilidad de observar algún tipo de interacción. Las muestras a analizar se tamizan y se seleccionó la fracción comprendida entre 75 a 150  $\mu\text{m}$ .

*P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, J.Pharm. Biomed. Anal. 18 (1998)*

Las muestras se pesan de forma individual y en cada combinación fármaco-excipiente en Microbalanza (Mettler M3 Microbalance) directamente en contenedores de Aluminio perforados (5-10 mg), en un rango de temperatura de barrido de 30 a 200°C bajo condiciones de aire estático, a una tasa de calentamiento de 10K/min., usando un instrumento Mettler TA4000 equipado con una celda DSC25.

Los parámetros calculados para las curvas *DSC* de los componentes individuales y de las mezclas binarias fármaco-excipiente se presentan en la **Tabla 23 y 24**.

<b>Tabla 23.</b> Parámetros térmicos de Ibuproxam y algunos excipientes usados en la formulación de tableas.				
<b>Muestra</b>	<b>T (°C)</b>	<b>T inicio (°C)</b>	<b><math>\Delta H_{fus}</math> (J/g)</b>	<b><math>\Delta H_{deshid.}</math> (J/g)</b>
Ibuproxam	130.1	126	125	—
Almidón de maíz	107.4	59	—	246
Avicel	115.7	72	—	147
NaCMC	101	56.8	—	293
Ácido esteárico	69.2	63.8	206	—
Ácido palmítico	63	62.1	187	—
Alcohol estearílico	63	56.2	191	—
PEG 4000	61	56.3	175	—
Estearato de Magnesio	96.6	85.5	203	—
Estearato de calcio	123.2	111.4	186	—

*(P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, J.Pharm. Biomed. Anal. 18 (1998).)*

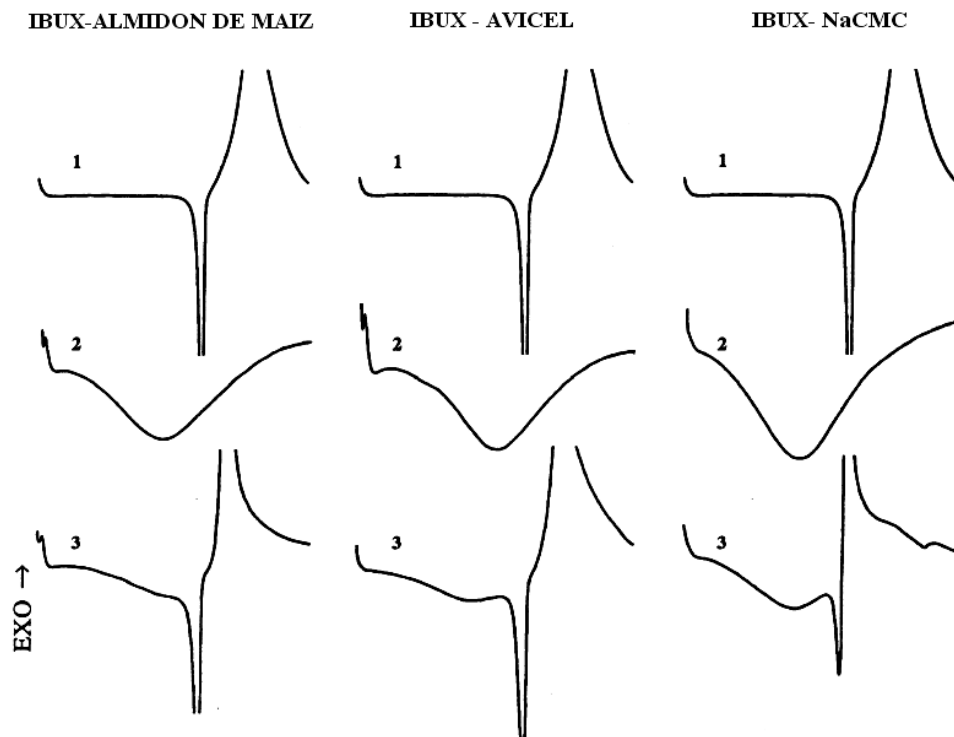
<b>Tabla 24.</b> Parámetros térmicos de Ibuproxam en mezclas binarias con excipientes.			
<b>Excipiente</b>	<b>T (°C) Mezclas binarias.</b>	<b>T inicio (°C)</b>	<b><math>\Delta H_{fus}</math> (J/g)</b>
Almidón de maíz	129.1	122.2	107
Avicel	130.9	125.0	110
NaCMC	125.9	117.4	47
Ácido esteárico	111.7	94.6	117
Ácido palmítico	109.8	92.0	100
Alcohol estearílico	113.4	94.7	71
PEG 4000	111.4	87.2	39
Estearato de Magnesio	113.0	ND	12
Estearato de calcio	103.1	77.2	ND

ND. No determinado con exactitud.

(P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, J.Pharm. Biomed. Anal. 18 (1998))

La curva *DSC* de ibuproxam **Figura 80 (1)**, muestra un pico endotérmico debido a su punto de fusión, seguido por un evento exotérmico que se atribuye al proceso de descomposición del fármaco. A la tasa de barrido de 10K/min., la temperatura del pico de fusión es de 130.1°C ( $\pm 0.3$ ), ( $T_{inicio}$  126°C  $\pm 0.4$ ), con un aparente calor de fusión de 125  $\pm 0.5$  J/g. El efecto exotérmico culminó a 165.8  $\pm 0.6$ °C, con un valor de entalpía relevante de 530  $\pm 10$  J/g. En la **Figura 80** el número 2 indica los termogramas de los excipientes y el número 3 de las mezclas físicas en proporción 1:1.

Los excipientes Avicel, almidon de maíz y NaCMC presentaron un evento endotérmico superficialmente amplio en el rango de temperatura de 80 a 130°C debido a su deshidratación. Los sistemas mezclados de Ibuproxam con los excipientes antes mencionados exhiben el perfil térmico característico del fármaco sugiriendo que no se presenta ningún problema de incompatibilidad, Algunos cambios se presentan en la forma del pico y la altura o una ligera reducción de la temperatura de fusión del fármaco que se atribuyen a la mezcla de los componentes. Los valores de entalpía de estas muestras de hidratos se consideran aproximados debido al parcial traslape del pico de fusión endotérmico del fármaco en el proceso de deshidratación del polímero.



**Figura 80.** Curvas *DSC* de Ibuproxam (IBUX) y sus respectivas mezclas con excipientes. (1) IBUX; (2) Excipiente y (3) mezclas fármaco-excipiente 1:1.

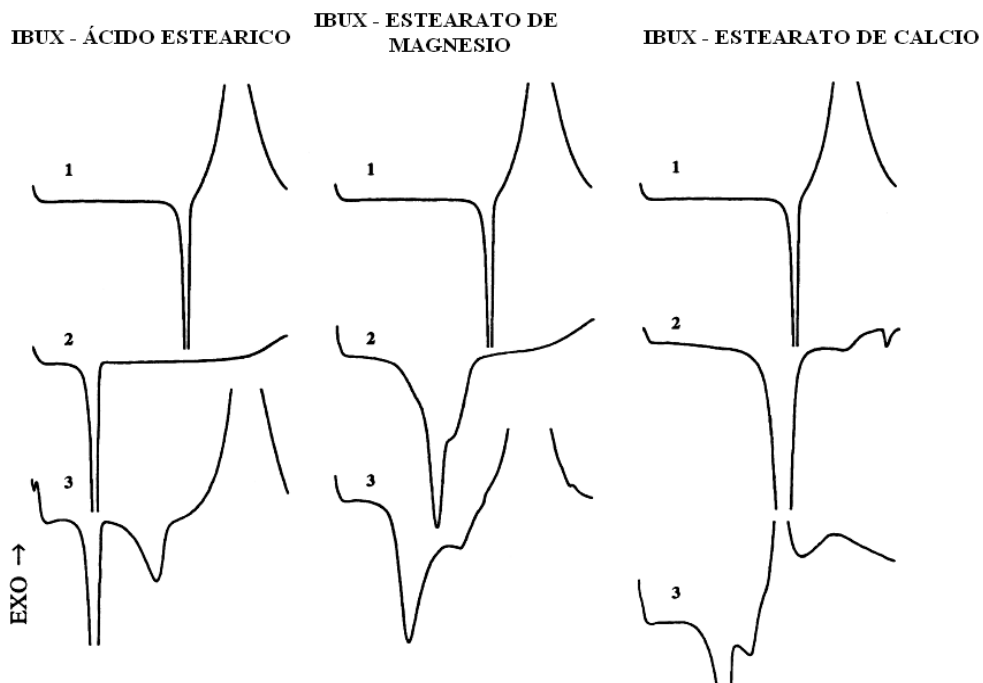
(P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, *J.Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1998))

Las curvas *DSC* de PEG 4000, ácido palmítico, alcohol estearílico, ácido esteárico, estearato de calcio **Figura 81 y 82** (número 2 y 3) presentan un único pico endotérmico debido a la fusión del excipiente, típico de sustancias cristalinas anhidras. Por otro lado la endoterma de fusión del estearato de magnesio presenta un pequeño hombro a temperaturas mayores que es muy probable se deba a la presencia de la impureza de sal de palmitato. Las curvas de las mezclas 1:1 con el fármaco muestran una muy probable interacción sólido-sólido. De hecho, aunque se evidencie el efecto endotérmico de la fusión del fármaco se nota una notable disminución de la temperatura del pico por más de 15°C, acompañado con una reducción del tamaño del pico y de la entalpía por unidad de masa de Ibuproxam.



**Figura 81.** Curvas *DSC* de Ibuproxam (IBUX) y sus respectivas mezclas con excipientes. (1) IBUX; (2) Excipiente y (3) mezclas fármaco-excipiente 1:1.

(P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, *J.Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1998))

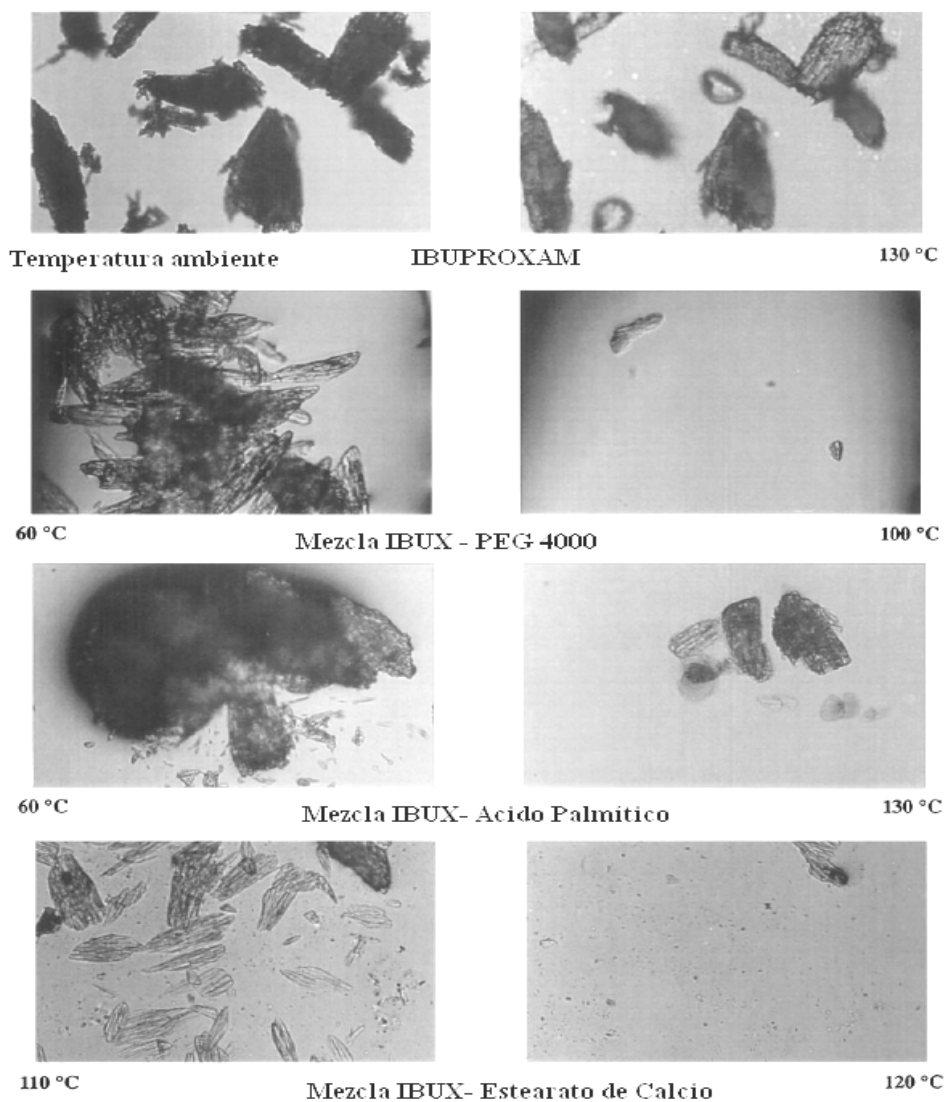


**Figura 82.** Curvas *DSC* de Ibuproxam (IBUX) y sus respectivas mezclas con excipientes. (1) IBUX; (2) Excipiente y (3) mezclas fármaco-excipiente 1:1.

(P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, *J.Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1998))

Para tener una mayor perspectiva de las posibles interacciones presentadas durante el análisis *DSC* se muestra el análisis por *HSM* (**Figura 83**). Los resultados *DSC* fueron primordialmente debidos a la parcial disolución del fármaco en el excipiente fundido. Las modificaciones del perfil térmico del fármaco fueron más o menos marcadas dependiendo de la temperatura de fusión del excipiente y la solubilidad del fármaco en el componente fundido.

El análisis *HSM* podría coincidir en explicar la reducción de los aparentes calores de fusión del fármaco con estas mezclas. La compatibilidad de Ibuproxam con estos lubricantes se esperaba con anterioridad y se debe considerar que los lubricantes están presentes en las formulaciones farmacéuticas a concentraciones de solo 0.5-2% p/p.



**Figura 83.** Fotomicrográficos de ibuproxam y sus mezclas en proporción 1:1 con PEG400, ácido palmítico y estearato de calcio durante el análisis HSM.

(P. Mura, M.T. Fauci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, *J.Pharm. Biomed. Anal.* 18 (1998))



---

Los resultados confirman que *DSC* muy útil para los estudios de preformulación y es una técnica rápida para la investigación de los excipientes adecuados para la formulación y de esta forma optimizar la formulación deseada.

Se debe tomar en cuenta la evaluación cuidadosa de las curvas *DSC* para evitar malas interpretaciones de los resultados, principalmente cuando se usan tasas de barrido rápidas, que pueden indicar incompatibilidad en donde no existan tales. Al menos las modificaciones de los perfiles térmicos de Ibuprofen y sus mezclas con varios lubricantes con el análisis *HSM* hizo posible excluir razonablemente la incompatibilidad farmacéutica, al menos a las concentraciones del lubricante usada en formas de dosificación sólida.

### **10.6 Estudio de compatibilidad de Glipizida con excipientes de liberación prolongada**

*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

La Glipizida es un fármaco hipoglucemiante y muy comúnmente utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo II. Es un fármaco débilmente ácido que tiene un  $pK_a$  de 5.9, químicamente pertenece a la categoría de las sulfonilureas.

*R.N. Brogden, et al. "Avery, Drugs" 18 (1979)*

*Rajan, Verma y Sanjay Garg (2005)* llevaron a cabo la evaluación de la compatibilidad de glipizida con algunos excipientes utilizando el análisis térmico. La **Tabla 25** resume las temperaturas de transición de los picos y los calores de fusión o entalpías de glipizida junto con las mezclas de los excipientes seleccionados.

Las mediciones del estudio se llevaron a cabo en un calorímetro (*DSC 821e*, Mettler Toledo, Switzerland). Las muestras del fármaco, excipientes y sus mezclas se pesaron directamente en el contenedor de aluminio *DSC* y estas fueron escaneadas en un intervalo de temperatura de 25 a 300°C, en atmósfera de nitrógeno seco a una tasa de calentamiento de 10°C/min.

<b>Tabla 25.</b> Temperatura del pico de Glipizida y valores de entalpía con varias mezclas fármaco-excipiente			
Muestra	Proporción Fármaco-excipiente	<i>T</i> pico (°C)	$\Delta H_f$ corr (J/g) <sup>a</sup>
Glipizida	–	216.35	114.49
Glipizida + acetato de celulosa	1:1	217.35	126.87
Glipizida + dióxido de silicio coloidal	4:1	214.22	84.79
Glipizida + lactosa	1:5	b	b
Glipizida + CMM	1:5	215.68	86.93
Glipizida + Estearato de Magnesio	1:1	b	b
Glipizida + Manitol	1:5	187.00	115.48
Glipizida+ HPMC	1:1	216.18	107.09
Glipizida + PVP	1:1	207.57	67.26
Glipizida + Meglumina	1:1	b	b
Glipizida + Buffer TRIS <sup>19</sup>	1:1	b	b
Glipizida+ talco	1:1	215.49	108.27
<b>a</b> $\Delta H_f$ corr = $\Delta H_f$ obs / % fármaco en la muestra × 100			
<b>b</b> Sin observación visible del pico del fármaco.			

Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..

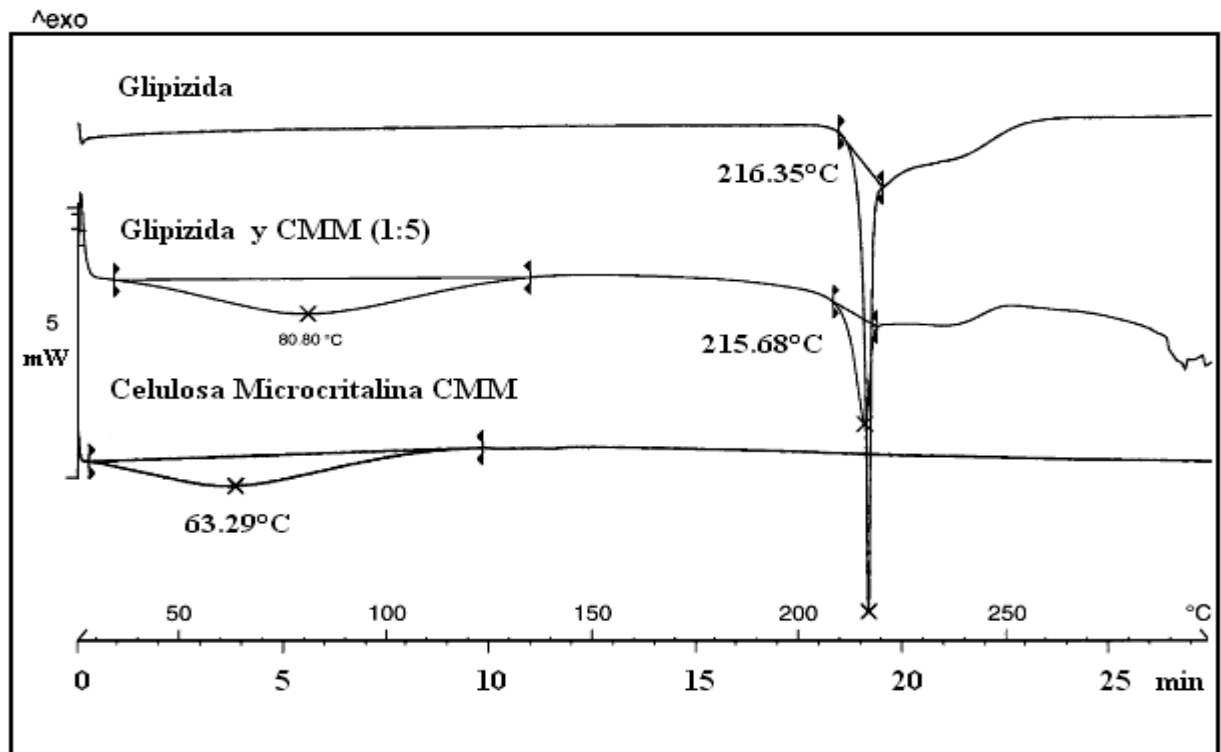
### 10.6.1 Estudio de compatibilidad fármaco-excipiente.

Las curvas *DSC* de glipizida muestran un pico endotérmico a 216.35°C. En la mayoría de los casos la endoterma de fusión del fármaco se observa sin alteraciones, se presentan solo pequeñas variaciones debidas a que la cantidad de las sustancias utilizadas afecta la forma del pico y su entalpía, especialmente en mezclas fármaco-excipiente.

*P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, S. Furlanetto, S. Pinzauti, Int J. Pharm. 119 (1995).*

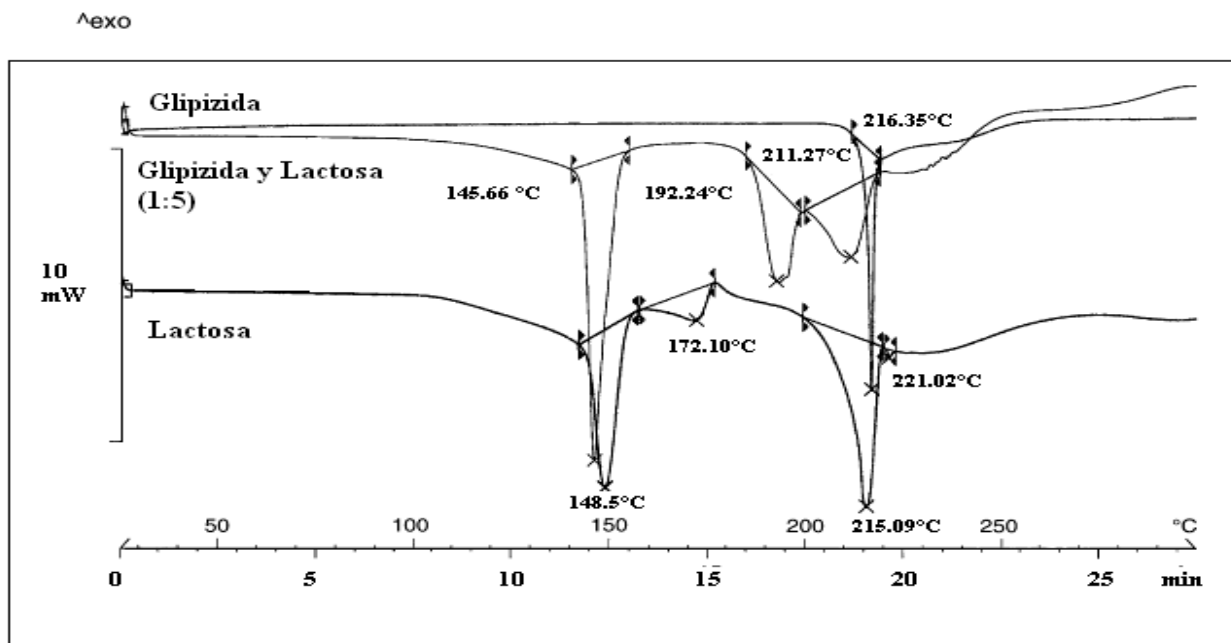
Las curvas *DSC* de celulosa microscristalina (CMM) muestran una endoterma amplia a 63.29°C (Iniciando en 28.98°C y finalizando a 104.76°C), la cual se puede atribuir a la pérdida de agua adsorbida. El termograma de la mezcla glipizida-CMM muestra un pico endotérmico del fármaco a 215.68°C, indicando la ausencia de alguna interacción (**Figura 84**) por lo que se concluye que la glipizida es compatible con CMM.

19. Compuesto comúnmente denominado TRIS (hidroximetil) amino-metano.



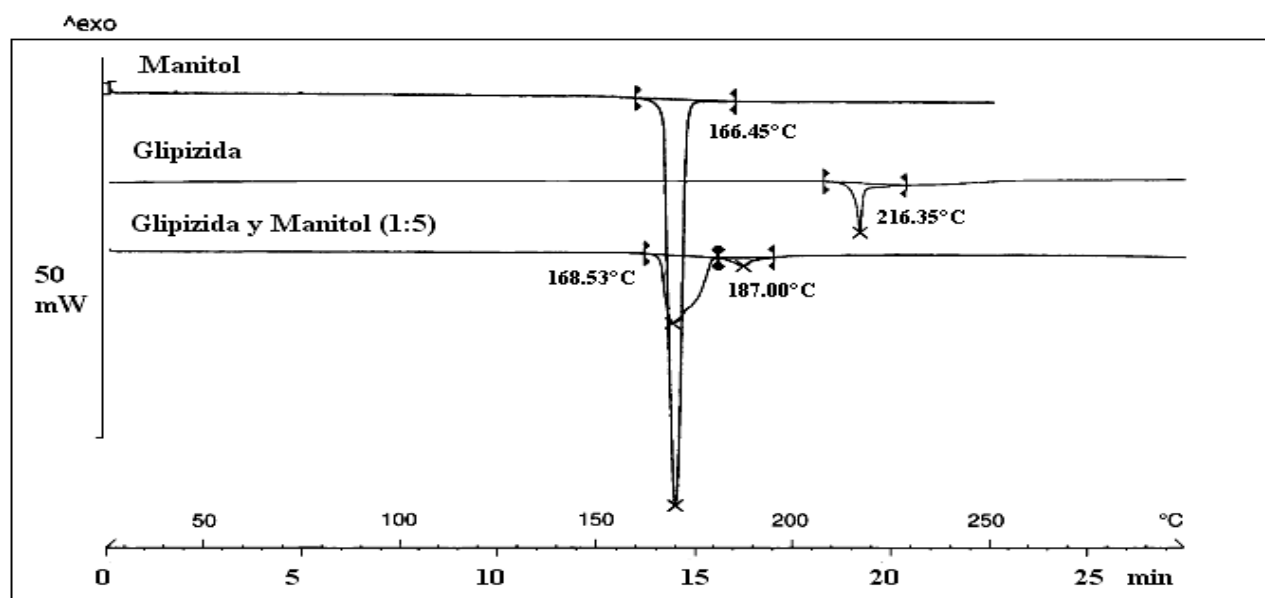
**Figura 84.** Termograma DSC de glipizida con CMM  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005).*

Las curvas DSC de lactosa muestran picos endotérmicos a 148.5°C (corresponde a la deshidratación de agua enlazada), 172.10°C (transición vítrea), y 215.09°C (punto de fusión) y un pequeño pico a 221.02°C. Los termogramas de glipizida en la presencia de lactosa se muestran en la **Figura 85**. El pico endotérmico de fusión de glipizida no se observa en la mezcla, lo que sugiere incompatibilidad. En las etapas iniciales, durante el desarrollo de la formulación, se llevaron a cabo pruebas usando lactosa como diluyente. Cuando se analizó la mezcla a comprimir (conteniendo glipizida, meglumina/Buffer TRIS y lactosa) por pérdida al secado, se observó la formación de un color amarillo indicando una incompatibilidad, esta coloración se pudo promover debido a la interacción del grupo amino de meglumina/Buffer TRIS y lactosa.



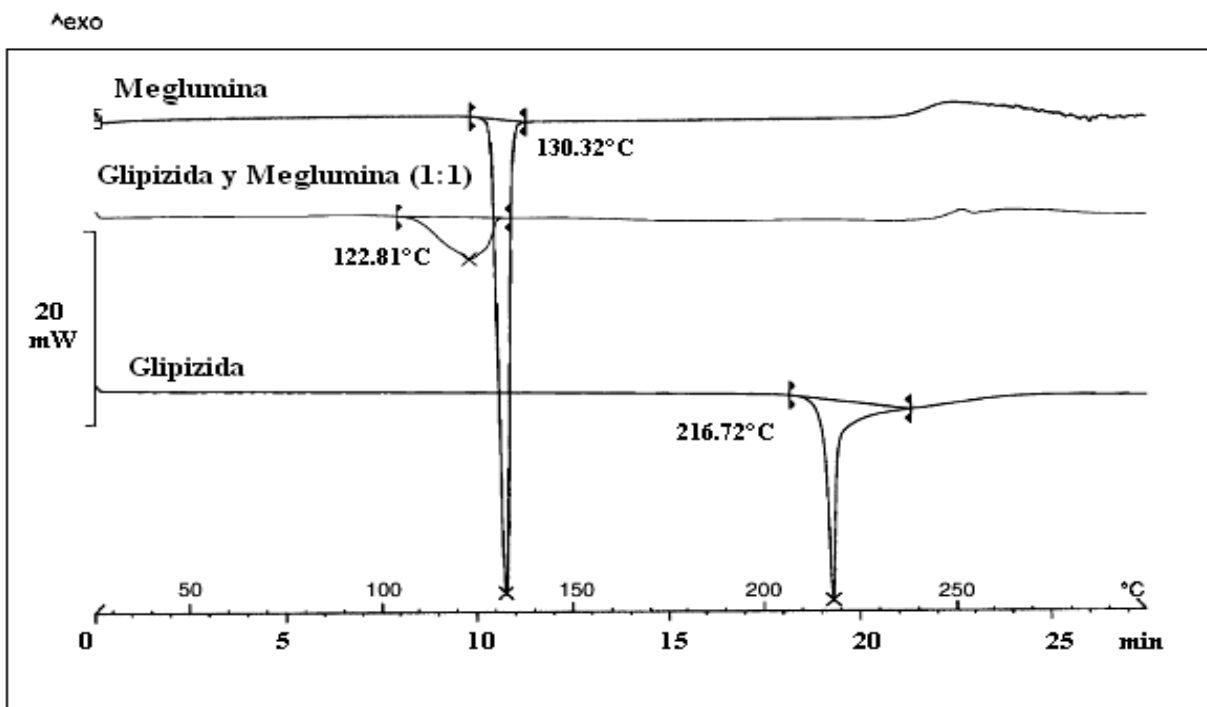
**Figura 85.** Termograma DSC de glipizida con Lactosa  
 Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..

En la curva DSC para manitol se observa una endoterma de fusión a 166.45°C. Para el caso de la mezcla glipizida-manitol se tiene un ensanchamiento de la endoterma de fusión (a 168.53°C) (Figura 86). El pico del fármaco aparece a 187°C con un pequeño cambio en el valor  $\Delta H_f$ , pero se concluye que no existe incompatibilidad entre glipizida y manitol ya que pruebas espectrales IR no mostraron diferencias en los patrones de las muestras analizadas.



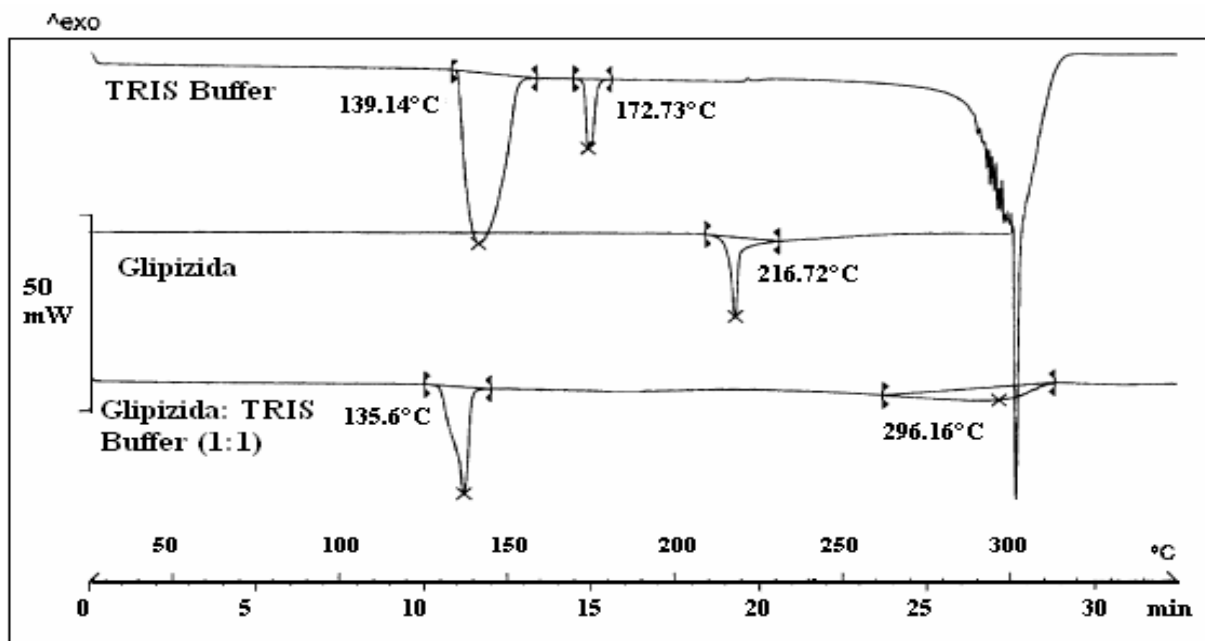
**Figura 86.** Termograma DSC de glipizida con Manitol.  
 Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..

Para meglumina (**Figura 87**) se observa un pico endotérmico a 130°C en el termograma *DSC*, el cual se ensancha y cambia a temperaturas menores (122.81°C) en la mezcla glipizida y meglumina. El pico del fármaco no se observa en la mezcla, lo cual indica incompatibilidad. Durante el desarrollo de la formulación se iniciaron pruebas con meglumina e indicaron un problema de pegado en las tabletas, lo que hizo que no se utilizara este como excipiente en la formulación.



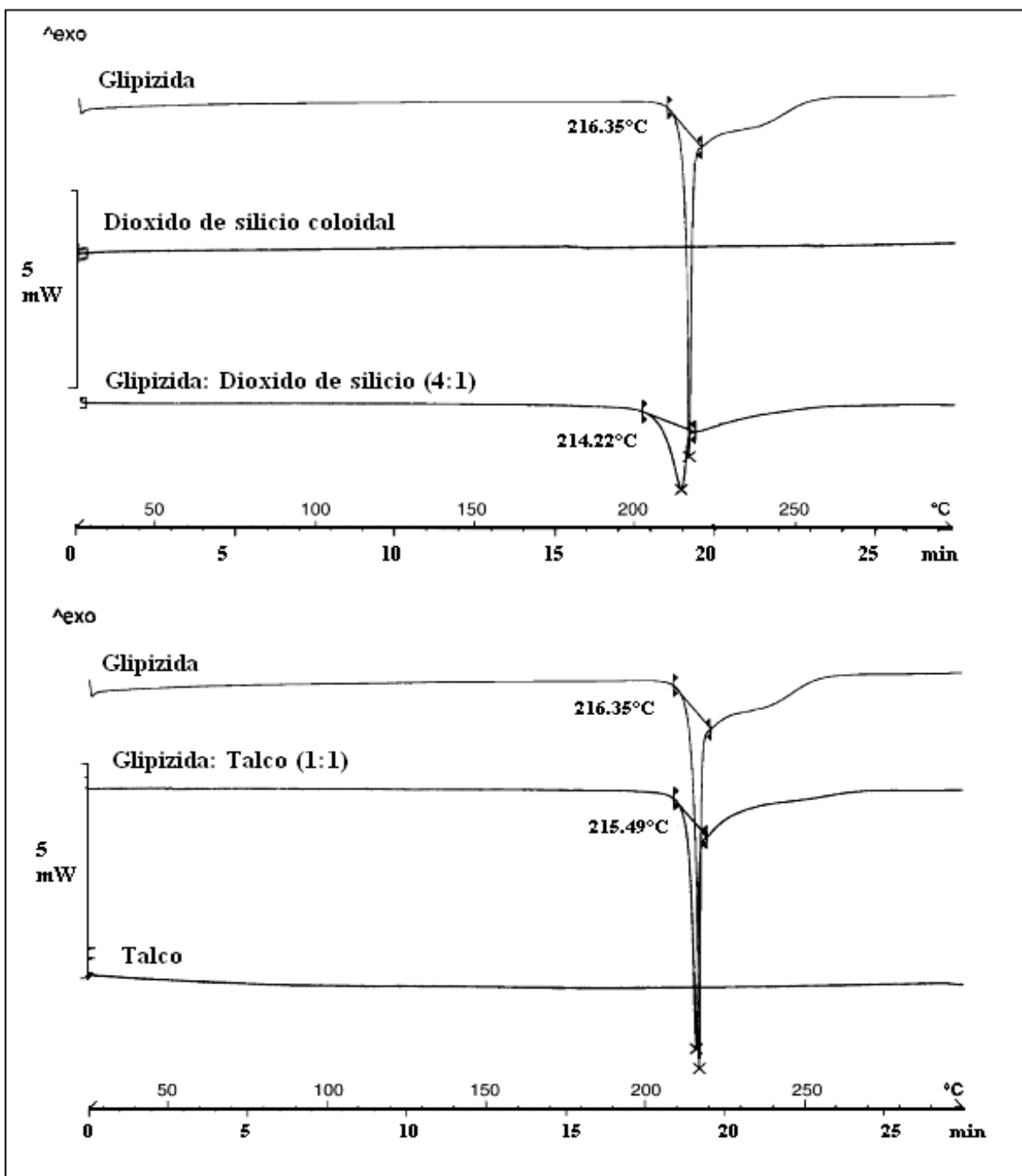
**Figura 87.** Termograma *DSC* de glipizida con Meglumina  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

Las curvas *DSC* para Buffer TRIS muestran dos picos endotérmicos uno a 139.14°C (probablemente debido a la evaporación de humedad adsorbida) y a 171.73°C (punto de fusión del Buffer TRIS), acompañado finalmente por un endoterma ondulada a 300°C, debida probablemente a la descomposición del Buffer TRIS (**Figura 88**). En el termograma de la mezcla de glipizida y Buffer TRIS el pico del Buffer cambio a temperaturas menores (135.60°C), así como el pico del fármaco desapareció y se observa un pico endotérmico amplio a 296.16°C, sin embargo se concluye que no existe incompatibilidad entre ambos apoyado por los espectros IR de la mezcla de glipizida-Buffer TRIS que mostraron bandas características de glipizida y no se observó la aparición de nuevas bandas en el espectro IR.



**Figura 88.** Termograma DSC de glipizida con TRIS Buffer.  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

Para el dióxido de silicio coloidal así como para el talco, no se observó ningún pico en el intervalo de 25 a 300°C (**Figura 89**). El pico endotérmico de glipizida no presentó cambios en las mezclas con ambos excipientes, obteniéndose las temperaturas del pico a 214.22°C y 215.49°C respectivamente.

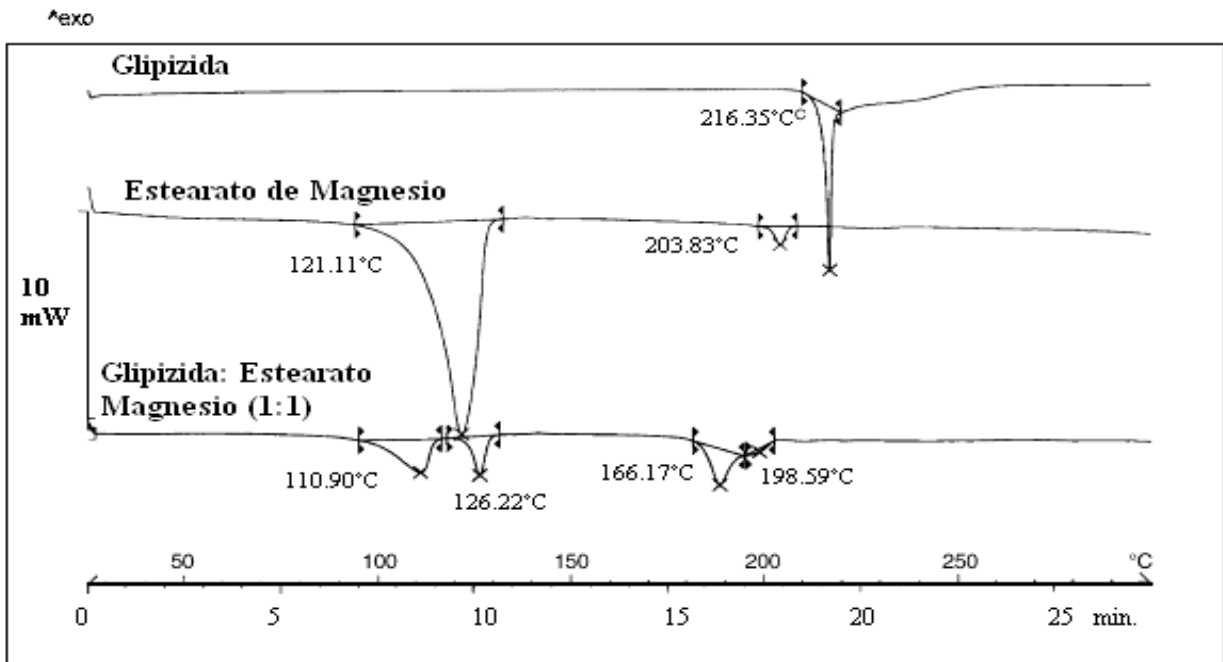


**Figura 89.** Termograma DSC de glipizida con Dioxido de silicio coloidal y Talco.  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)*

En las curvas *DSC* de estearato de magnesio se observa un pico endotérmico a 121.11°C (**Figura 90**). Un pico pequeño se presenta a 203.83°C que puede ser debido a la presencia de la impureza de palmitato.

*P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli, J.Pharm. Biomed. Anal. 18 (1998).*

Las curvas *DSC* de glipizida y estearato de magnesio muestran algunos picos endotérmicos que no se correlacionan directamente con estearato de magnesio o con la propia glipizida, se sugiere incompatibilidad de naturaleza física y tiende a descartarse por análisis espectral IR que indica no haber interacción química entre ambos.

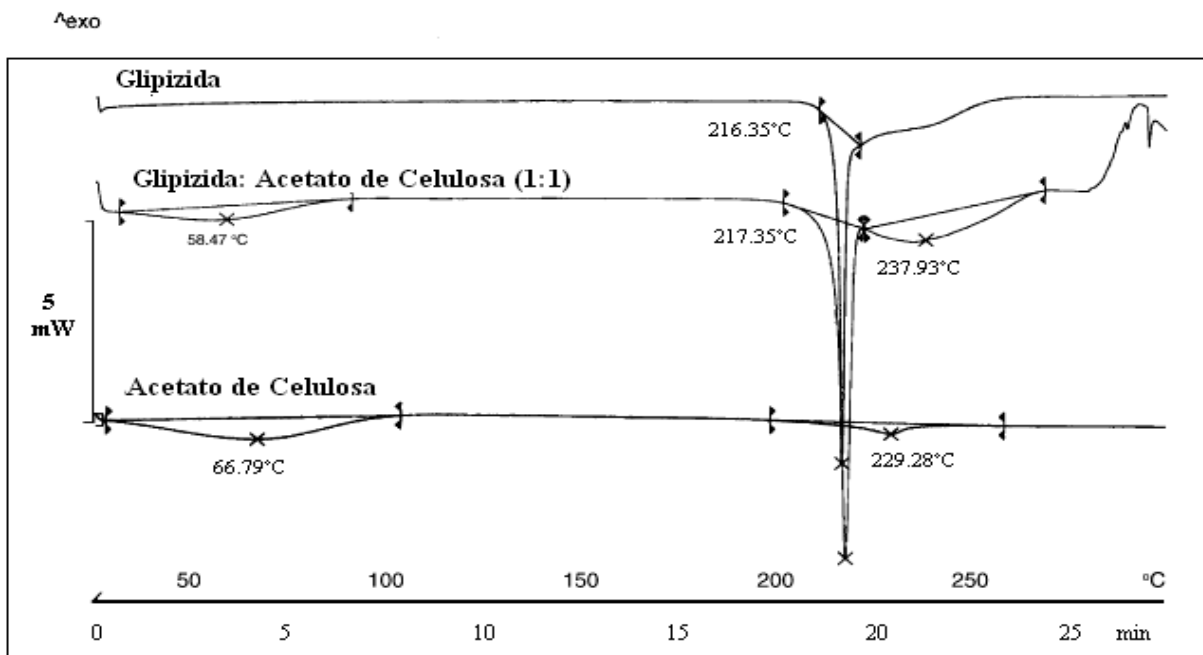


**Figura 90.** Termograma *DSC* de glipizida con Estearato de Magnesio.  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

Las curvas *DSC* de acetato de celulosa (**Figura 91**) muestran una endoterma amplia a 66.79°C, probablemente por la evaporación de humedad adsorbida, se observa otra endoterma a 229.28°C correspondiente al punto de fusión del acetato de celulosa.

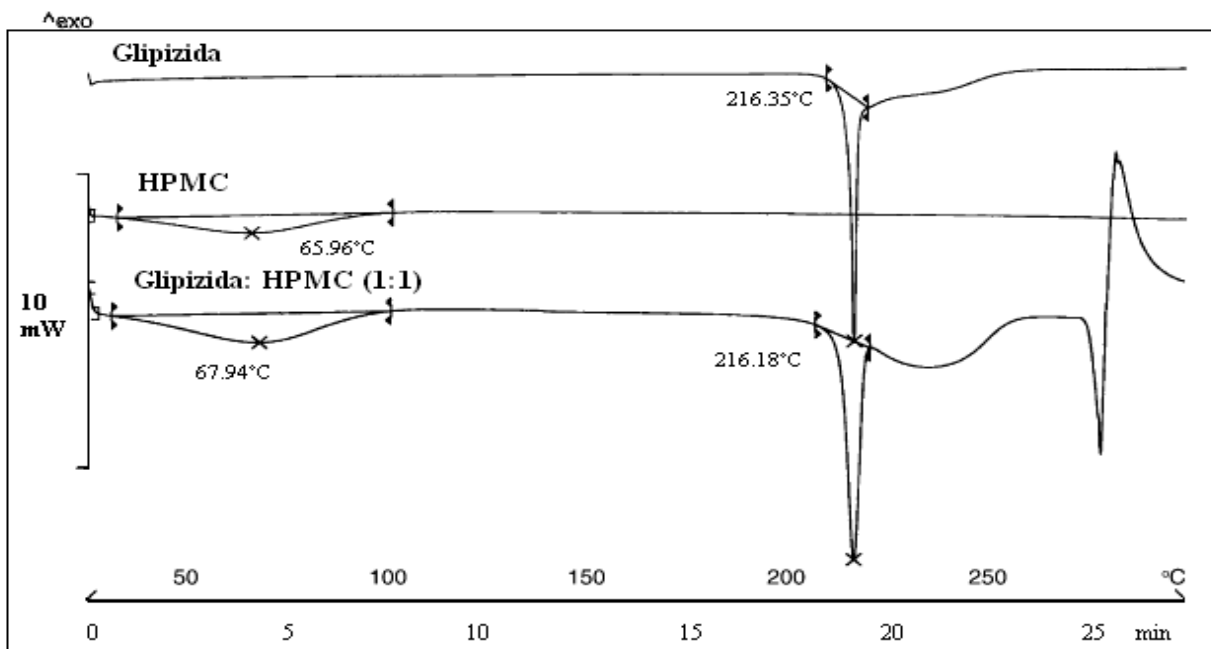
Los termogramas *DSC* de la mezcla muestran las características de ambos con una endoterma de fusión del fármaco a 217.35°C, con lo anterior se concluye que ambos son compatibles.





**Figura 91.** Termograma DSC de glipizida con Acetato de celulosa.  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

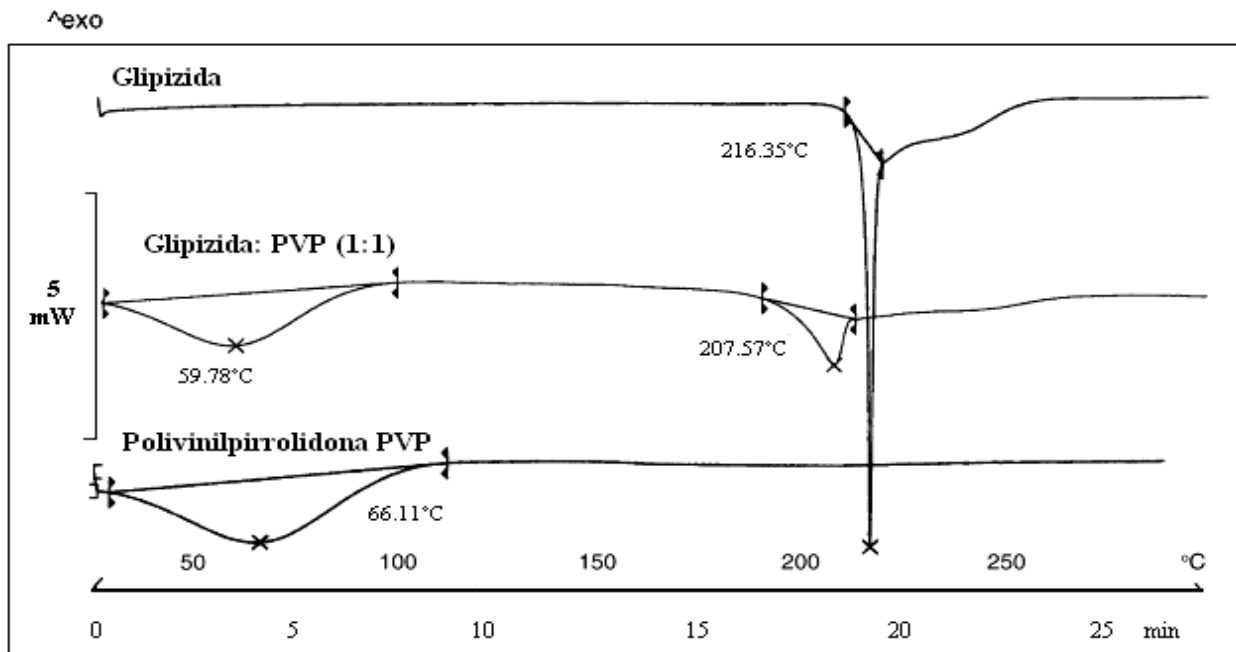
Los termogramas de HPMC presentan un pico endotérmico amplio a 65.96°C debido a la evaporación de humedad adsorbida (**Figura 92**). La endoterma de fusión del fármaco se presentó a 216.18°C en la mezcla glipizida-HPMC, lo cual descarta cualquier tipo de incompatibilidad.



**Figura 92.** Termograma DSC de glipizida con HPMC  
*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

En el caso de PVP se tiene una endoterma amplia a 66.11°C, debida a pérdida de humedad adsorbida (**Figura 93**). El termograma de glipizida y la mezcla PVP mostraron ensanchamiento y cambio en el pico del fármaco a temperaturas menores (207.57°C). Este tipo de fenómeno se presenta debido a la simple mezcla del fármaco y el excipiente, la cual disminuye la pureza de cada compuesto, por lo que es adecuado concluir que ambos son compatibles.

*P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, S. Furlanetto, S. Pinzauti, Int J. Pharm. 119 (1995).*



**Figura 93.** Termograma DSC de glipizida con PVP

*Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis" 38 (2005)..*

La glipizida es un fármaco prácticamente insoluble en agua, la meglumina y el Buffer TRIS son utilizados como agentes modificadores de la solubilidad, siendo estas sustancias alcalinas que incrementan el pH del microambiente del núcleo, así como incrementan la solubilidad de glipizida, siendo esta última un fármaco débilmente ácido, los resultados DSC de glipizida y la mezcla con meglumina indicaron incompatibilidad y estudios iniciales mostraron un cambio de color a amarillo en la mezcla después de ser sometida a condiciones de estrés por tres semanas, lo que corrobora su incompatibilidad.

Los resultados DSC de glipizida y la mezcla con estearato de magnesio no arrojan resultados definitivos acerca de la incompatibilidad de estos, para ello se es necesario utilizar alguna otra técnica de apoyo tal como HPLC para obtener resultados más concretos en sí, lo mismo sucede para el caso del Buffer TRIS, por lo que de manera general podría ser descartada una incompatibilidad química para el caso de estos dos excipientes.

---

Los resultados obtenidos confirman que *DSC* es un método rápido para evaluar la compatibilidad entre fármacos y excipientes, sin embargo, se debe tener cuidado en la interpretación de los resultados y no solo basar las conclusiones con los datos obtenidos por *DSC* para ello se debe tener de apoyo otras técnicas tales como *IR* o *HPLC* antes de obtener una conclusión definitiva.

---

## ANÁLISIS:

El análisis térmico es un tema que poco a poco va generando mayor información en la investigación de los materiales y sustancias, sus aplicaciones van abriendo aún más camino en las ciencias farmacéuticas, bioquímicas y de biotecnología, en los últimos años se ha puesto atención particular en el estudio de sistemas que van desde el análisis de sustancias como componentes únicos, hasta mezclas complejas que pueden dificultar la interpretación en los resultados obtenidos, por ello, una de las estrategias para los formuladores de un medicamento en el uso de las técnicas de análisis térmico, es la de estudiar mezclas como sistemas binarios, utilizando pequeñas cantidades de muestra y en tiempos relativamente cortos, que darán como resultado un análisis completo de cada uno de los componentes de la formulación y un medicamento con mayor probabilidad de éxito durante los estudios de preformulación.

Los puntos que se pueden destacar acerca de lo presentado en el contenido del trabajo son:

- ❖ La información del tema fue seleccionada y organizada con el fin de enfocar los aspectos básicos y de complejidad media, de una forma sistemática con el fin de ayudar a una mejor comprensión de las interacciones durante su estudio.
- ❖ Se presenta como una opción útil para el estudio del análisis térmico, de tal forma que la información se explica de forma fácil para los estudiantes de las ciencias farmacéuticas que no tengan aún mayor conocimiento del tema.
- ❖ Se pretende ampliar el conocimiento y la visión del farmacéutico hacia otras técnicas analíticas que puedan servir potencialmente como herramienta durante el desarrollo de una formulación y que estas tengan factibilidad de ser aplicadas durante el campo laboral.

En el presente trabajo se da a conocer la instrumentación en el análisis térmico, la cual es extremadamente sensible y como tal, presenta un valor alto en la obtención de resultados que pueden ayudar a resolver interrogantes del investigador durante su aplicación. Dentro del análisis térmico la naturaleza física de la muestra no es un problema ya que esta puede estar en diferentes estados de agregación como lo es en el estado sólido y permite

---

una investigación directa en gran cantidad de sistemas, evaluando propiedades fisicoquímicas de las sustancias.

Las técnicas de análisis térmico, como se ha mencionado, han avanzado de manera considerable, principalmente en estudios de preformulación de formas farmacéuticas sólidas, esto debido a que son métodos relativamente rápidos en la evaluación de interacciones de carácter fisicoquímico y ha hecho que se minimicen los problemas de incompatibilidad del o los fármacos con los excipientes durante su almacenamiento, en consecuencia se tiene la disminución en costos de dichos estudios, por lo que el análisis térmico se considera una opción viable y aplicable a la industria farmacéutica.

Como parte del estudio se ha dado énfasis al polimorfismo, tratando sus características y propiedades, sin embargo no se debe perder de vista que, el análisis térmico permite obtener solo parte de la información en la caracterización de un fármaco y siempre que sea necesario se tendrá que utilizar alguna otra técnica de apoyo, que permita conocer más a fondo el comportamiento en el análisis calorimétrico y de esta manera no llegar a malas interpretaciones, tales consideraciones deben estar presentes durante las aplicaciones en los sistemas farmacéuticos, que servirán como referencia en casos de estudio particulares y durante el planteamiento de condiciones de análisis distintas.

Uno de los enfoques presentados durante el análisis de las interacciones fármaco-excipiente, fue el destacar las consecuencias desencadenadas, de primera instancia en la formulación que puedan afectar la naturaleza química del fármaco así como su estabilidad y, en segundo lugar, pero de no menor importancia el efecto en la salud del paciente. Parte esencial del farmacéutico es la de asegurar que un medicamento sea efectivo, seguro y biodisponible, con el mínimo de efectos indeseados que pongan en riesgo la vida del paciente, por ello el trabajo sirve como guía y consulta en el estudio de las interacciones fármaco-excipiente.

---

## BIBLIOGRAFIA:

- ❖ Adriano A.S. Araújo, Sílvia Storpirtis, Lucildes P. Mercuri, Flávio M.S. Carvalho, Mery dos Santos Filho, Jivaldo R. Matos, “*Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms*”. International Journal of Pharmaceutics 260 (2003). Pp. 303–314.
- ❖ Agafonov, V., B. Legendre, N. Rodier, Wouessidjewe, J.M. Cense, “*Polymorphism of spirinolactone*”. J. Pharm. Sci. 80 (1991). Pp. 81– 185.
- ❖ Background Information for the October ACPS. “*Meeting Scientific considerations of Polymorphism in Pharmaceutical Solids: Abbreviated New Drug Applications*”. (2002). Pp. 1-11.
- ❖ Barre-Sinoussi, F., Chermann, C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rozinoux, C., Rezenbaum, W., Montagnier, L. “*Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*”. Science 220 (1983), Pp. 868–871.
- ❖ C.C.Riccardi, H.E.Adabbo, J.J.Williams. J. Appl. Polym. Sci. 29. (1984). Pp. 2481.
- ❖ Carstensen, J.T. “*Effect of moisture on the stability of solid dosage form*”. Drug Dev. Ind. Pharm. 14. (1988) Pp. 1927 – 1969.
- ❖ Castellan, G. “*Fisicoquímica*”. (1995) Editorial SITESA, USA. Capítulos 7-8.
- ❖ Cruz, H. Rosa M; Mijangos, F.S. “*La calorimetría diferencial de barrido. Algunos fundamentos y posibles alternativas de uso en el área farmacéutica.*” Tópicos de Investigación y Posgrado (1994). Vol. III, No. 4 Pp. 14 – 18.
- ❖ D. M. Price; “*Temperature Calibration of Differential Scanning Calorimeters*”, Journal of Thermal Analysis, 45 (1995) Pp. 1285-1296.
- ❖ David D Wirth, et al. “*Maillard Reaction of Lactose and Fluoxetine HCl, a secondary amine*”. Journal of Pharmaceutical Sciences, January (1998) Vol 87, No. 1. Pp 31-40.
- ❖ Department of Materials Science and Engineering, CTH. Course: “*Polymeric Materials Advanced Course*” Differential Scanning Calorimetry (DSC). (1999). Pp. 1-4.
- ❖ Dr. Ann W. Newman, Dr. Stephen Byrn, Dr. George Zografi. “*Characterization of the amorphous state, solid-state*”. (2000) SSCI Application Note Number 5 .
- ❖ Duncan Q.M. C.; Paul G. R.; Vicky L.; Michelle L. H. “*The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems*”. International Journal of Pharmaceutics 179 (1999) Pp.179–207.
- ❖ Eric A. Schmitt, Kendall Peck, Yang Sun, Jean- Marie Geoffroy. “*Rapid, practical and predictive excipient compatibility screening using isothermal microcalorimetry*”. Thermochemica Acta 380. (2001) Pp 185- 198.
- ❖ European Pharmacopoeia. EDQM. (2005) 5a Ed. Vol 1. Pp. 52-54.
- ❖ Fabrizio Balestrieri, Andrea D. Magri, Antonio L. Magri, Domenico Marini, Amalia Sacchini. “*Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-excipient compatibility*” Thermochemica Acta 285 (1996). Pp. 337-345.
- ❖ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2004). Tomo 1. 8ª Edición. Secretaria de Salud SS. Pp. 191 – 193.
- ❖ Ford, J.L.; Timmins, P. “*Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and applications*”. Series in Pharmaceutical technology, Ellys Horwood Books in Biological sciences; Rubinstein, M.H. Ed John Wiley & Sons. NY (1989).
- ❖ G. Indrayanto, M. Mugihardjo, R. Handanyi, “*Drugs Dev.*” Int. Pharm. 20 (1994) Pp. 911.
- ❖ G.N. Kalinkova.. “*Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations*”. International Journal of Pharmaceutics 187. (1999). Pp. 1-15.
- ❖ Giorgio Pifferi, Patrizia Restani. “*The safety of pharmaceutical excipients*” Il Farmaco 58 (2003). Pp. 541-550.
- ❖ Giron, D. “*Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals- Part 1-*”. (1998). PSTT Vol 1 No. 5. Pp. 191-199.
- ❖ Giron, D. “*Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals- Part 2-*”. (1998). PSTT Vol. 1 No. 6. Pp. 262- 268.

- 
- ❖ Grant, D. J. "Theory and origin of polymorphism". In H. G. Brittain Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Ed. Marcel Dekker, Inc., NY (1999). Pp. 1-34.
  - ❖ H.G. Brittain, E.F. Fiese. "Effects of pharmaceutical processing on drug polymorphs and solvates" Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95. Ed Marcel Dekker, NY (1999). Pp 331-361.
  - ❖ Hamed M. Abdou. "Disolution, Bioavailability and Bioequivalence". Mack Publishing Company. Easton Pennsylvania (1994). Pp. 297-300.
  - ❖ Hancock, B.C.; Zografi, G. "Characteristics and Significance of the Amorphous state in Pharmaceutical Systems". J.Pharm. Sci. 87. (1997), Pp. 1-12.
  - ❖ Herbert, Lieberman. Leon, Lachman, Joseph B. Schwartz. "Pharmaceutical Dosage Forms". Tablets. Vol1. Second Edition. Ed. Marcel Dekker. (NY) (1989). Pp. 151-155.
  - ❖ Huang, Lian-Feng, Wei-Qin, Tony. "Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates" Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004). Pp 321– 334.
  - ❖ Impurities: "Guideline for Residual Solvents, ICH Harmonized Tripartite Guideline". July (1997).
  - ❖ IPEC Europe, Good Distribution Practice. "A New Challenge to Improve Excipient Safety", Pharmaceutical Technology. Europe, October (2000). Pp. 21-24.
  - ❖ Jaakko Aaltonen "Polymorph screening of sulfathiazole". Division of Pharmaceutical Technology University of Helsinki. Master's thesis seminar (2002). Pp. 1-12.
  - ❖ Carstensen, Jens T. "Drug Stability: Principles and Practices". (1995). 2ª Edición. Editorial Marcel Dekker. Pp. 122- 302.
  - ❖ K.R. Morris. "Structural aspects of hydrates and solvates", Polymorphism in Pharmaceutical Solids. (1999) Ed. Marcel Dekker, Vol. 95, NY, Pp. 125–181.
  - ❖ Kerc, J., Src'. ic', S. "Thermal analysis of glassy pharmaceuticals". Thermochim. Acta 248. (1995). Pp. 81–95.
  - ❖ Kimberley Jackson, David Young, Sonia Pant. "Drug- excipient interactions and their affect on absorption". (2000) PSTT Vol. 3. Pp. 336-345.
  - ❖ Levine, I.N. "Fisicoquímica" (2004) Ed. MacGraw-Hill. 5ª edición, volumen 1.
  - ❖ Lian Yu. "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization". Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001). Pp. 27–42.
  - ❖ Lian Yu.; Susan M. Reutzel; Gregory A. Stephenson. "Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy" June (1998) PSTT Vol. 1, No. 3.
  - ❖ M. L. Richardson, E. L. Charsley; "Calibration and Standardisation in DSC", in Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. (1998) Vol. 1: Principles and Practice, M. E. Brown (editor), Elsevier Science B.V.
  - ❖ M.C. Lai, M.J. Hegeman, R.L. Schowen, R.L. Borchardt, E.M. Topp. "Chemical stability of peptides in polymers. 1. Effect of water on peptide deamidation in poly(vynil alcohol) and poly(vynil pyrrodilone) matrixes". J. Pharm. Sci. 88 (2000). Pp. 1073- 1080.
  - ❖ Makoto Otsuka, Tomoko Ofusa, Yoshihisa Matsuda. "Effect of environmental humidity on the transformation pathway of carbamazepine polymorphic modifications during grinding". Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 13 (1999). Pp. 263–273.
  - ❖ Martindale. "The Complete Drug Reference". Edición 32. Editorial PhP.
  - ❖ McGhie, A.R.;Chiu, J.; Fair, P.G. "Studies on ICTA Reference Materials Using Simultaneous TG – DTA." Thermochimica. 67 (1983) Pp. 241 – 250.
  - ❖ Mettler Toledo, GmbH Analytical. "Crisoles para análisis Térmico, Gama de Crisoles DSC y TGA/SDTA". (2006). Pp. 1-8.
  - ❖ Moynihan, C.T., Easteal, A.J., Wilder, J. "Dependence of the glass transition temperature on heating and cooling". J. Phys. Chem. 78. (1994). Pp. 2673–2677.
  - ❖ Mullin, J. M., G.B. Woodward. "Crystallization and Polymorphism". J. Apply. Cryst. (1995), 8,2.
  - ❖ N. Rodríguez-Hornedo, D. Lechuga-Ballesteros, H.J. Wu. "Phase transition and heterogeneous / epitaxial nucleation of hydrated and anhydrous theophylline crystals". Int. J. Pharm. 85 (1992). Pp.149–162.

- 
- ❖ Nedja Suely Fernandes, Marco Aurélio da Silva Carvalho Filho, Roni Antônio Mendes, and Massao Ionashiro. "Thermal Decomposition of Some Chemotherapeutic Substances". Instituto de Química, UNESP, C.P. 355, 14801-970 Araraquara - SP, Brazil. J. Braz. Chem. Soc. (1999) Vol. 10, No. 6, Pp. 459-462.
  - ❖ NIOSH Workshop on Reducing Occupational Exposures to Hazardous Drugs, October 4th, (2004).
  - ❖ P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, S. Furlanetto, S. Pinzauti. International Journal of Pharmaceutics. 119 (1995). Pp 71–79.
  - ❖ P. Mura, M. Cirri, M.T. Faucci, J.M. Gine`s-Dorado, G.P. Bettinetti. "Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30 (2002) Pp. 227–237.
  - ❖ P. Mura, M.T. Faucci, A. Manderioli, G. Bramanti, L. Ceccarelli. "Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 18 (1998). Pp.151–163.
  - ❖ P. Mura; G.P. Bettinetti; M.T. Faucci; Manderioli; P.L. Parrinic. "Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients". Thermochimica Acta 321 (1998). Pp. 59 – 65.
  - ❖ Patrick Crowley, Luigi Martín. "Drug Excipient Interactions" GlaxoSmithKline. (2001) Pharmaceutical Technology Europe.
  - ❖ Piera Di Martino, Christine Barthelemy, Giovanni F. Palmieri, Sante Martelli. "Physical characterization of naproxen sodium hydrate and anhydrate forms". European Journal of Pharmaceutical Sciences 14 (2001). Pp. 293–300.
  - ❖ Q6A International Conference on Harmonization; Guidance on Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, Federal Register 65 (251) (2000). Pp.83041– 83063.
  - ❖ R.N. Brogden, R.C. Heel, G.E. Pakes, T.M. Speight, G.S. "Avery, Drugs" 18 (1979) Pp. 329–353.
  - ❖ Rajan K. Verma, Sanjay Garg. "Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug–excipient compatibility testing". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 38 (2005). Pp. 633–644.
  - ❖ Richard I. Senderoff. et. al. "Characterization of adsorption behavior by solid dosage form excipients in formulation development". International Journal of Pharmaceutics, 83 (1992). Pp. 65- 72.
  - ❖ Richardson, M.J., Savill, N.G.,. "Derivation of accurate glass transition temperatures by differential scanning calorimetry". Polymer 16, (1995). Pp. 753–757.
  - ❖ S. M. Sarge, E. Gmelin, G. W. H. Höhne, H. K. Cammenga, W. Hemminger, W. Eysel; "The Caloric Calibration of Scanning Calorimeters", Thermochimica Acta, 247 (1994) Pp.129-168.
  - ❖ S. Schmid, C.C. Muller-Goymann, P.C. Schmidt. "Interactions during aqueous film coating of ibuprofen with Aquacoat ECD". International Journal of Pharmaceutics 197 (2000). Pp. 35–39.
  - ❖ S. Yalkowsky. "Solubility and Solubilization in Aqueous Media", American Chemical Society, Washington, DC, (1999).
  - ❖ S.R. Chemburkar, et. al. "Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development" J. Org. Process Res. Dev. 4 (2000) Pp. 413– 417.
  - ❖ Sabbah, R. et. al. "Reference Materials for Calorimetry and Differential Thermal Analysis". Thermochim. 331 (1999). Pp. 93 – 204.
  - ❖ Sanjay G, Kaustubh R. et. al. "Compendium of Pharmaceutical Excipients for Vaginal Formulations". Pharmaceutical Technology (2001). Pp. 14-24.
  - ❖ Sarge, S.M.; Gmelin, E. "Temperature, Heat and Heat Flow Rate Calibration of Differential Scanning Calorimeters" Thermochimica. 347 (2000), Pp. 1 – 20.
  - ❖ Satoshi K, et al. "Effect of grinding on the solid – state of cefixime trihydrate". International Journal of Pharmaceutics (1989). Pp 125 – 134.



- ❖ Sawada, K., "Mechanisms of crystal growth of ionic crystals in solution. Formation, transformation, and growth inhibition of calcium carbonates". In *Crystallization processes*. Ohtaki, H. (ed.), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, (1998). Pp. 39-68.
- ❖ Simon G.; Graham B. "Potential applications of microcalorimetry for the study of physical processes in pharmaceuticals" *Termochimica Acta* 380 (2001). Pp. 185-198.
- ❖ Singha, Dharmendra; Curatolo, William. "Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective". *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004) Pp. 335– 347.
- ❖ Snider, D. A; Addicks, W; Owens, W. "Polymorphism in generic drug product development". *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (2004). Pp. 391– 395.
- ❖ Stephen R. Byrn, Wei Xu, Ann W. Newman. "Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications". *Advanced Drug Delivery Reviews* 48. (2001). Pp 115-136.
- ❖ Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant. "Crystalline solids". *Advanced Drug Delivery Reviews* 48 (2001). Pp. 3–26.
- ❖ Swarbrick, J. Boylan, J.C. "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". (2002) Editorial Marcel Dekker 2ª Edición. Vol 1- 3. Pp. 289-301, 2766- 2789.
- ❖ Sylvia Wissing, Duncan Q.M. Craig, Susan A. Barker, William D. Moore. "An investigation into the use of stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug-exipient incompatibility". *International Journal of Pharmaceutics* 199 (2000). Pp. 141–150.
- ❖ The Shimadzu DSC-50 "Standard Cleaning and Calibration Procedure for DSC-50 and DSC-50Q". Release Date: (July 1994).
- ❖ The United States Pharmacopeia. Official from January (2005) "USP 28 NF 23". Pp. 2763-2765.
- ❖ Tippens. E. Paul. "Física. Conceptos y aplicaciones". (1988) 3ª Edición Capítulo 21. Pp. 412-431.
- ❖ Tirkkonen, S., Urtti, A., Paronen, P. "Buffer controlled release of indomethacin from ethylcellulose microcapsules". *International Journal of Pharmaceutics*. 124, (1995) Pp. 219–229.
- ❖ Wayne. "Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients" The International Pharmaceutical Excipients Council. New Jersey, (1995).
- ❖ William, J. Sichina. "Characterization of pharmaceuticals using thermal analysis". American Laboratory. January (2001). Pp. 1-25

### Direcciones Electrónicas.

[www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/ otros/calorimetro/calorimetro.](http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/otros/calorimetro/calorimetro)

(Universidad del país vasco UPV-EHU, 2007).

[www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/termo/Termo.html](http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica/estadistica/termo/Termo.html)

(Conceptos básicos de termodinámica. Ángel Franco García 1998-2006. Última actualización: 3 de Octubre de 2006©).

[www.omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/19/html/sec](http://www.omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/19/html/sec)

[www.uam.es.docencia.termopar](http://www.uam.es/docencia.termopar)

[www.fisicanet.com.ar](http://www.fisicanet.com.ar)

(Desarrollado por ItzRed.com.ar Copyright © 2007 Fisicanet ® Sección Termodinámica).

[www.anasys.co.uk](http://www.anasys.co.uk)

(anasys. Thermal methods consultancy, in association with the Loughborough Materials Characterisation Centre. 2007)

---

[www.docencia.carbohidratos.com](http://www.docencia.carbohidratos.com)

*(Carbohidratos.com; what you need, when you need it, 19 Junio 2007)*

[www.ortonceramic.com](http://www.ortonceramic.com)

*(Edward Orton Jr. Ceramic Foundation Last Modified: 03/13/07 Copyright © 2007)*

[www.chemindustry.com](http://www.chemindustry.com)

*(ChemIndustry.com, Inc. (c) 1999-2007)*

<http://www.varianinc.com/cgi-bin/nav?/>

*(Varian, Inc.; June 19, 2007)*

[www.perkinelmer.com](http://www.perkinelmer.com)

*(2007 PerkinElmer Inc. Copyright 1998 - All Rights Reserved.)*

[www.shimadzu.com](http://www.shimadzu.com)

*(SHIMADZU Copyrights 2007)*

[www.quimicaorgánica.com](http://www.quimicaorgánica.com)

<http://es.wikipedia.org/>

[en.wikipedia.org/wiki/Eutectic](http://en.wikipedia.org/wiki/Eutectic)

[http://es.wikipedia.org/wiki/Mezcla\\_rac%C3%A9mica](http://es.wikipedia.org/wiki/Mezcla_rac%C3%A9mica)

*(Wikipedia® La enciclopedia libre. Wikimedia Foundation, Inc. 2007)*

[www.e-thermal.com/sta449c.htm](http://www.e-thermal.com/sta449c.htm)

*(NETZSCH-Geraetebau GmbH Copyright © 2000-2006 Last update: 02/26/2006)*

[www.calorimetrysciences.com](http://www.calorimetrysciences.com)

*(Calorimetry sciences corporation CSC. 19997-2001).*

[www.ltp-oldenburg.de/tian\\_calvet\\_calorimeter](http://www.ltp-oldenburg.de/tian_calvet_calorimeter)

*(Institute at the Carl von Ossietzky University of Oldenburg. 2007-01-26)*

[www.tainst.com](http://www.tainst.com)

*(TA Instruments. TEL 1.302.427.4000 EMAIL [info@tainstruments.com](mailto:info@tainstruments.com) Copyright © 2006)*

<http://joule.qfa.uam.es/beta-2.0/temario.php>

*(FUNDAMENTOS DE TERMODINÁMICA. Universidad Autónoma de Madrid UAM. 2007)*