



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**ESTUDIOS DE INTERACCIÓN FÁRMACO-EXCIPIENTE DE
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS FORMULADOS
EN MATRICES SOL-GEL POR CALORIMETRÍA
DIFERENCIAL DE BARRIDO**

TESIS EXPERIMENTAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

RALPHY DARSY RAMÍREZ RAMÍREZ

DIRECTOR:

DR. VICENTE J. HERNÁNDEZ ABAD

ASESOR:

M. EN C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ



2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTO

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT119211 “Matrices de componentes híbridos preparadas por el método Sol-Gel, para desarrollar dispositivos de liberación controlada de principios activos”, por lo que se agradece el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. TECNOLOGÍA SOL-GEL.....	7
2.1.1. ETAPAS DEL PROCESO SOL-GEL.....	8
2.1.2. VENTAJAS DEL MÉTODO SOL-GEL.....	10
2.2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEORIDEOS	11
2.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN	11
2.2.2. CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS AINES	13
2.2.3. EFECTOS ADVERSOS	14
2.2.4. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.....	14
2.3. INTERACCIÓN FÁRMACO-EXCIPIENTE.....	16
2.3.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	16
2.3.2. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO	17
2.3.3. COMPATIBILIDAD FÁRMACO EXCIPIENTE	17
2.4. ANÁLISIS TÉRMICO	19
2.4.1. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	19
2.4.2. EQUIPO	21
2.4.3. CDB DE COMPENSACIÓN DE POTENCIA. DSC 7 PERKIN-ELMER	22
2.4.4. FACTORES QUE AFECTAN LOS TERMOGRAMAS	24
2.4.5. APLICACIONES COMUNES DE CDB	24
2.4.6. CALIBRACIÓN.....	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. OBJETIVOS	27
5. HIPÓTESIS	28
6. MATERIAL	29
6.1. INSUMOS NECESARIOS PARA REALIZACIÓN DEL PROYECTO	29
7. METODOLOGÍA	30
7.1. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS	31
7.2. FORMULACIONES DE MATRIZ SOL-GEL ANALIZADAS POR CDB.....	32
7.1. CALIBRACIÓN DEL CALORÍMETRO DIFERENCIAL DE BARRIDO DSC 7 PERKIN ELMER.....	33

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	34
8.1. INTERACCIÓN DE ACETAMINOFEN CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN....	35
8.2. INTERACCIÓN DE INDOMETACINA CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN. ...	40
8.3. INTERACCIÓN DE KETOROLACO CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.	45
8.4. INTERACCIÓN DE IBUPROFENO CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.....	50
8.5. INTERACCIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.....	55
8.6. ANÁLISIS DE FORMULACIONES DE MATRICES SOL-GEL.....	60
9. CONCLUSIÓN.....	65
10. REFERENCIAS.....	66

1. INTRODUCCIÓN

Diseñar tecnologías de liberación prolongada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica, ya que estas formas de liberación presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran: la disminución de los efectos secundarios, el tiempo de actividad prolongado y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación debido al pH, entre otras.¹

Para pacientes que requieren de ciertos medicamentos como terapia a su patología es una alternativa novedosa diseñar un mecanismo de liberación prolongada donde el principio activo se inmovilice en una matriz preparada por el método Sol-Gel, sin alteración de las propiedades químicas del fármaco. Esta matriz es químicamente inerte, hidrofílica y de fácil síntesis, además de que posee alta resistencia mecánica, estabilidad térmica en amplios rangos de temperatura y puede absorber de modo insignificante disolventes orgánicos en comparación con otros polímeros orgánicos, siendo esta una alternativa para el uso de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) aumentando su tiempo de liberación y disminuyendo algunos de sus efectos adversos.²

La calorimetría diferencial de barrido (CDB), como una técnica del análisis térmico, se usa para medir el flujo de calor resultado de cambios físicos o químicos en función de la temperatura. En esta técnica se pueden obtener temperaturas y entalpías de transición o de reacción, por lo tanto las interacciones entre los componentes de alguna formulación pueden comprobarse a través de cambios en el flujo de calor durante el calentamiento de una muestra en un rango de temperatura, además de que las medidas cuantitativas de estos procesos tiene diversas aplicaciones en estudios de preformulación incluyendo pureza, estabilidad y compatibilidad fármaco-excipiente.³

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue la investigación de las posibles interacciones de la incorporación de estos fármacos, en un material obtenido vía Sol-Gel, por la técnica de CDB, siendo esta una alternativa más para el desarrollo de dichas formas farmacéuticas. Los resultados indicaron que el aspecto más importante a considerar es la elección del catalizador y la concentración en la que se va a utilizar, pues no solo afecta la estabilidad del principio activo sino también a las características físicas y químicas de la matriz Sol-Gel.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. TECNOLOGÍA SOL-GEL

El método Sol-Gel se conoce ya desde hace más de 30 años, sin embargo, en México este proceso es relativamente nuevo. Debido a esto existen pocas aplicaciones tecnológicas y es casi nula la vinculación con la industria. Lo anterior puede deberse a que existen aspectos en donde se requiere entender mejor el proceso, además de que es necesario incorporarlo en nuevas aplicaciones en donde los materiales sintetizados a través de este método presenten ventajas con respecto a la tecnología utilizada actualmente, parte de ello es desarrollar nuevos materiales funcionales y lograr un mejor entendimiento de sus propiedades mecánicas en un amplio rango de precursores y nuevos métodos de procesamiento. Recientemente existe una línea de desarrollo encaminada hacia la preparación de nanomateriales con aplicaciones médicas, biomédicas y de alta ingeniería. Estos materiales pueden encapsular sustancias o fármacos que pueden ser liberadas a través del torrente sanguíneo o un órgano específico.⁴

La tecnología sol-gel se ha utilizado para encapsular una amplia gama de moléculas, de colorantes o aceites a biomoléculas más complejas, tales como enzimas e incluso entidades biológicas tales como bacterias y células enteras. La encapsulación se realiza por simple adición de las moléculas (o entidades biológicas) durante la formación de la estructura de óxido a la temperatura ambiente que conduce a la producción de un gel compuesto con el ingrediente activo que se distribuye homogéneamente en todo el gel resultante (xerogel). Además, las características físicas (incluyendo la densidad, tamaño de poro, y nanoestructura) de los óxidos producidos por sol-gel puede ser adaptada mediante el control de la cinética de reacción Sol-Gel, y en particular, las velocidades relativas de hidrólisis y condensación.⁵

Las características ofrecidas por el proceso Sol-Gel permiten la introducción de moléculas orgánicas en una red inorgánica. Los componentes inorgánicos y orgánicos se pueden mezclar a escala nanométrica, implícitamente, en cualquier relación que conduzca a los así llamados nanocompuestos híbridos inorgánico-orgánico. La íntima dispersión del fármaco en el soporte es una peculiar característica de estos sistemas, en los que siempre se requiere inercia del soporte preseleccionado y ausencia de interacción fármaco-soporte. Por ello, en la fase de preformulación, además de caracterizar los componentes de la formulación, se precisa determinar la ausencia de interacción de los productos implicados (fármaco y soporte) como referente de la estabilidad.⁶

2.1.1. ETAPAS DEL PROCESO SOL-GEL

El proceso Sol-Gel comprende una serie de etapas, cada una de las cuales será determinante en las características finales del sólido obtenido (figura 1), dichas etapas son:

Hidrólisis y policondensación: En esta etapa los reactivos se hidrolizan y condensan para formar el gel. La hidrólisis ocurre cuando el alcóxido y el agua se mezclan utilizando como solvente un alcohol, obteniéndose como producto secundario el alcohol correspondiente al grupo alquil del alcóxido. Se obtendrán diferentes tipos de intermediarios que finalmente se transforman en geles con una considerable cantidad de agua en su estructura. Las reacciones ocurren casi simultáneamente y generalmente no se completan.⁷

Gelación: En esta etapa las partículas del sol crecen y chocan, está ocurriendo la condensación, y se forman macropartículas. El sol se convierte en gel cuando es capaz de soportar un esfuerzo elástico, a este punto se le conoce como punto de gelación. El sol cambia de ser un fluido viscoso a un gel elástico.⁷

Añejamiento: Cuando un gel todavía mantiene líquido en sus poros, su estructura y propiedades continúan cambiando después del punto de gelación. A este proceso se le llama añejamiento.⁷

Secado y calcinación Los fenómenos que ocurren durante el secado y calcinación son: evaporación del solvente, evaporación de agua, desaparición de residuos orgánicos, deshidroxilación y cambios estructurales y microestructurales. Durante el secado se presenta una contracción considerable de la red hasta formar un gel de mayor resistencia, que se transformará en un sólido poroso. Un gel se define como seco, cuando toda el agua físicamente adsorbida es eliminada completamente. El proceso de secado, en general, se lleva a cabo a temperaturas de 100-180°C, posteriormente si es necesario, el tratamiento térmico a temperaturas arriba de 200 °C hace que el gel se haga más denso hasta llegar a formar un vidrio, el cual ha perdido las impurezas y residuos orgánicos que pudiera contener después del secado. La calcinación dará al óxido una estructura bien determinada y una adecuada resistencia mecánica.⁷

Este proceso consiste básicamente en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos obtenidos a través de dos reacciones químicas simultáneas que son la hidrólisis y condensación, éstas se inician a partir de una solución homogénea de alcóxido, solvente, agua y un catalizador, este último puede o no, ser usado, y lo anterior depende básicamente del tipo de material y su aplicación final.⁴

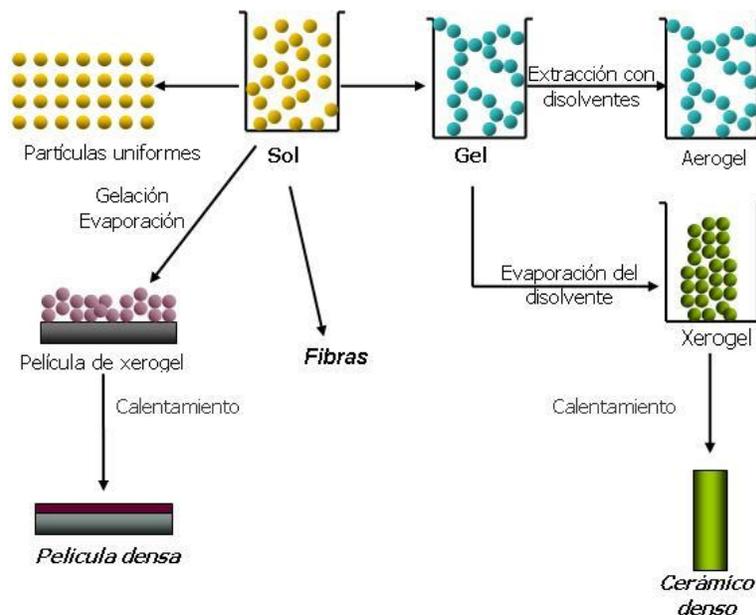


Figura 1. Proceso de elaboración de una matriz Sol-Gel⁸

El desarrollo de los materiales híbridos orgánico-inorgánico está basado fundamentalmente en la incorporación de especies oligoméricas y poliméricas con grupos funcionales apropiados en una red inorgánica constituida fundamentalmente de enlaces Si-O-Si. Dado que la dispersión de sílice a nivel molecular es imposible, es necesaria la utilización de precursores (tetraalcoxisilanos) que generen *"in situ"* la red inorgánica mediante reacciones de hidrólisis y policondensación dentro de polímeros orgánicos solubles. Las materias primas que se utilizan de forma fundamental para la obtención de materiales híbridos son los alcóxidos de silicio, en los que alguno de los radicales está substituidos por uno no hidrolizable. El alcóxido más utilizado es el TEOS (tetraetil ortosilicato) y el PDMS (polidimetilsiloxano) ya que poseen una velocidad de hidrólisis que puede ser controlada, a la vez que permiten su copolimerización con otros alcóxidos alquil substituidos de silicio. La hidrólisis del precursor molecular, su reacción con el agua, usualmente se realiza en presencia de un catalizador ácido o básico el cual permite un control de la velocidad y extensión de la reacción de hidrólisis, siendo los más utilizados: HCl, HNO₃, CH₃COOH, NaOH, NH₄OH.⁷

El procedimiento de Sol-Gel se basa en la hidrólisis de un alcóxido metálico y en la polimerización subsecuente de los hidróxidos metálicos como sigue:

- Hidrólisis: $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow (\text{HO})\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- Condensación: $(\text{HO})\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3 + 3\text{H}_2\text{O} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightarrow \text{Si}(\text{OH})_4 + 4\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- Gelación: $\text{Si}(\text{OH})_4 + \text{Si}(\text{OH})_4 \rightarrow (\text{HO})_3\text{Si}-\text{O}-\text{Si}(\text{OH})_3 + \text{H}_2\text{O}$

Cuando la reacción de polimerización va más allá, se forman cadenas, anillos, y redes tridimensionales adicionales, y se forma un gel que comprende agua, el alcohol del grupo alcoxi y el propio gel. El Sol también puede contener otros aditivos tales como ácidos o bases usados para la catálisis de la reacción. Si ahora se extraen el alcohol y el agua del gel mediante lavado y evaporación, se obtiene un xerogel.

2.1.2. VENTAJAS DEL MÉTODO SOL-GEL

Algunas de las ventajas potenciales que presenta este método con respecto a las técnicas tradicionales de síntesis son las siguientes:

- a. Mayor homogeneidad y pureza de los materiales obtenidos.
- b. Mejor control microestructural de las partículas metálicas.
- c. Mejor estabilidad térmica de los metales soportados.
- d. Distribución de tamaño de poro adecuado.
- e. Facilidad en la adición de elementos en los materiales.
- f. La obtención de estructuras inorgánicas pueden ser generadas en la solución.

2.2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEORIDEOS

Debido a sus propiedades farmacológicas, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos se ubican entre los medicamentos más utilizados en el mundo, con un mercado anual de más de 20 mil millones de dólares. Aproximadamente 30 millones de habitantes del mundo los usan diario para controlar el dolor agudo o crónico, y la mitad de ellos es mayor de 50 años. Cada año se otorgan 70 millones de prescripciones de AINES en Estados Unidos, 20 millones en Inglaterra y 10 millones en Canadá. No obstante su amplio y difundido uso, estos medicamentos no son inocuos dado que con frecuencia ocasionan efectos adversos tales como daño al sistema digestivo, cardiovascular y riñón. El riesgo de efectos adversos se incrementa innecesariamente con el uso indiscriminado por parte de los médicos y los pacientes. Los estudios sobre la prescripción inadecuada de los AINES han revelado que 13 a 44 % de los médicos toma una decisión incorrecta al prescribirlos. Así mismo, se ha demostrado que 42 % de los médicos no conoce sus posibles efectos adversos y que 27.6 % de éstos son prevenibles.⁹

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muchos compuestos que en general no tienen relación química entre ellos (aunque la mayoría son ácidos orgánicos) pero comparten algunas actividades terapéuticas y efectos secundarios.⁹ Administrados en dosis únicas o como terapia a corto plazo proveen adecuada analgesia en la reducción al dolor leve a moderado. El efecto antiinflamatorio se refleja de varios días hasta dos semanas, sin embargo, la combinación de ambos efectos hacen de estos fármacos particularmente útiles en el alivio sintomático del dolor y/o inflamación de desórdenes musculoesqueléticos y de articulaciones.¹¹

2.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Toda la actividad de los AINES gira alrededor de la inhibición que ejercen sobre la enzima ciclooxigenasa (COX) que es la encargada de la síntesis de las prostaglandinas, las cuales a su vez se encargan de diversas actividades fisiológicas, incluyendo la protección de la mucosa gástrica.¹²

El resultando es la inhibición de la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ciclo del ácido araquidónico (figura 2). La disminución en la síntesis de las prostaglandinas y su importancia en la producción del dolor, inflamación y fiebre y su actividad en diferentes tejidos es la responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos (y adversos) de los AINES.¹²

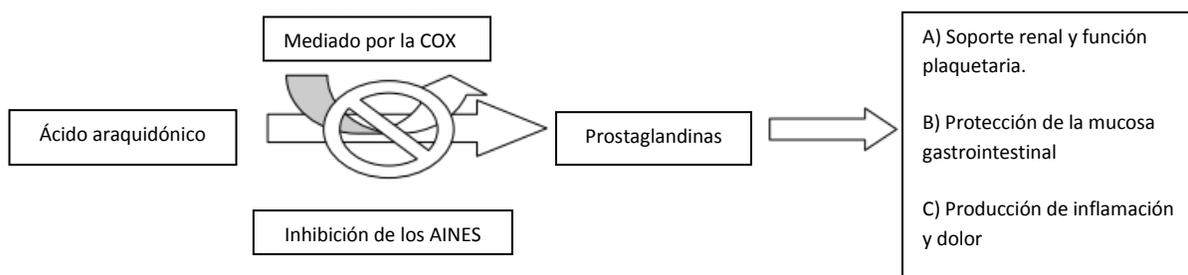


Figura 2. Mecanismo de acción de los AINES¹²

- *Efecto analgésico*

Bloquea la generación del impulso del dolor, vía periférica, ocasionada por la reducción de prostaglandinas y posiblemente la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a través de estimulación química o mecánica.¹²

- *Efecto antiinflamatorio*

Se cree que puedan actuar periféricamente en el tejido inflamado, probablemente reduciendo la actividad de las prostaglandinas en estos sitios y la síntesis y/o acciones de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria como sería la migración leucocitaria, inhibición de la liberación o acción de las enzimas lisosomales y acciones en otros procesos celulares e inmunológicos en tejido conectivo y mesenquimatoso.¹²

- *Efecto antipirético*

Es probable que actúe en el centro regulador de la temperatura a nivel hipotalámico para producir vasodilatación periférica, resultando un incremento del flujo sanguíneo a través de la piel, enrojecimiento y pérdida de calor. La acción central probablemente envuelve la reducción de la actividad de las prostaglandinas en el hipotálamo.¹²

2.2.2. CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS AINES¹²

Derivados del ácido salicílico:

- Ácido acetilsalicílico
- Salicilato de sodio
- Trisalicilato de magnesio y colina
- Salsalato
- Diflunisal
- Olsalazina

Derivados del p-aminofenol

- **Acetaminofen**

Indol y ácidos indenacéticos

- **Indometacina**
- Sulindaco
- Etodolaco

Ácidos heteroarilacéticos

- **Diclofenaco**
- **Ketorolaco**

Ácidos arilpropiónicos

- **Ibuprofeno**
- Naproxeno
- Ketoprofeno
- Fenoprofeno
- Oxaprozina

Ácidos antranílicos

- Ácido mefenámico
- Ácido meclofenámico

2.2.3. EFECTOS ADVERSOS

Como grupo, los AINES se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales (las más frecuentes leves, pero algunas muy graves). Son frecuentes (15-25 %) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras objetivables por endoscopia (el 40% en pacientes que consumen AINE durante 3 meses). En tratamientos crónicos, la frecuencia con que aparece una úlcera gástrica o duodenal se estiman en el 15 y el 5 %, respectivamente.¹³

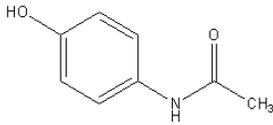
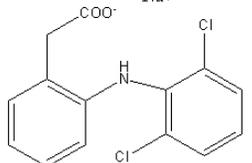
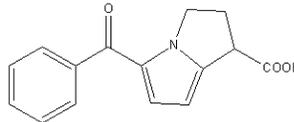
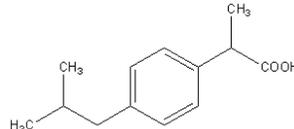
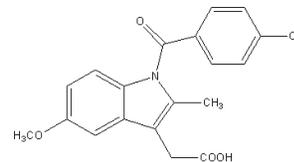
Los AINES lesionan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes:¹³

- a) Un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado
- b) Un efecto sistémico, que es menos específico que la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINE con la mucosa.

2.2.4. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Antes de proceder a desarrollar cualquier formulación, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo de la formulación (cuadro 1).¹⁴

Cuadro 1. Propiedades fisicoquímicas de los AINES

Fármaco	Estructura química ¹⁵	Propiedades químicas ¹⁵
Acetaminofen	$C_8H_9NO_2$ 	PM= 151.16 p.f.: 169°C-170.5°C Ligeramente soluble en agua, soluble en metanol, etanol, acetona, insoluble en benceno. pKa 9.7
Diclofenaco sódico	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ 	PM= 318.14 p.f.: 283°C-285°C Soluble a 25°C (mg/ml): agua desionizada (pH 5.2)>9, metanol>24, acetona 6, HCl (pH 1.1)<1; buffer fosfatos (pH 7.2) 6 pKa 4
Ketorolaco	$C_{15}H_{13}NO_3$ 	PM= 255.27 g/mol p.f.: 160°C-161°C pKa 3.49±0.02
Ibuprofeno	$C_{13}H_{18}O_2$ 	PM= 206.28 g/mol p.f.: 75°C-77°C Relativamente insoluble en agua. Fácilmente soluble en solventes orgánicos pKa 4.5
Indometacina	$C_{19}H_{16}ClNO_4$ 	PM=357.79 g/mol p.f.: 155 °C ; 162°C Soluble en etanol, éter, acetona, prácticamente insoluble en agua. pKa 4.5

2.3. INTERACCIÓN FÁRMACO-EXCIPIENTE

Antes de proceder a desarrollar cualquier forma farmacéutica, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo de la formulación.¹⁶

Los excipientes se seleccionan por su función determinada, además se deben estudiar las posibles interacciones o incompatibilidades entre excipientes, a fin de evitar la aparición o el aumento de productos de degradación en el medicamento. Por otro lado, los excipientes deben de estar justificados, no debiendo añadirse más excipientes de los necesarios ni en cantidad mayor.¹⁶

Esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación, la cual se describe como los procesos por medio de los cuales se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los posibles problemas que tal vez se presenten durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y para obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada.¹⁴

Esta consta de 3 procesos:^{14,16}

- Caracterización del principio activo
- Estabilidad en estado sólido y en solución
- Compatibilidad fármaco-excipiente

2.3.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La caracterización del principio activo contempla todas aquellas pruebas que se deben realizar para generar datos que confirmen la estructura y pureza.¹⁴

El principio activo debe estar muy bien definido químicamente desde los inicios del desarrollo de un medicamento. La composición exacta, tanto si es una sustancia activa o una combinación, la estructura química y la pureza deben estar definidas. Se debe pensar que cualquier pequeña modificación en la composición de un principio activo o de sus propiedades físico-químicas (cristalización, tamaño de partícula, etc.) podría dar lugar a diferencias importantes en la actividad farmacológica, seguridad y eficacia.¹⁴

Sugerencias de pruebas fisicoquímicas realizadas durante la caracterización de un principio activo¹⁷

- Análisis elemental
- Metodología inicial para su determinación por HPLC
- Resonancia Magnética Nuclear
- Espectroscopia de masas
- Espectroscopia Infrarrojo/UV-visible
- pK_a
- Solubilidad
- Estabilidad en solución y en estado sólido
- Polimorfismo
- Higroscopicidad

2.3.2. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Siempre que sea posible, los productos farmacéuticos comerciales deben tener un periodo de caducidad de 2 años. La potencia no debe bajar del 90% en las condiciones de conservación recomendadas, y el producto debe presentar todavía el mismo aspecto y actuar igual que el día de su fabricación.¹⁶

Un fármaco se degrada por:^{14,16}

- Hidrólisis
- Oxidación
- Solvólisis
- Fotólisis

El éxito de la formulación de un preparado farmacéutico estable y eficaz depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se le añadieran para facilitar la administración y proteger el fármaco de la degradación.¹⁶

2.3.3. COMPATIBILIDAD FÁRMACO EXCIPIENTE

La compatibilidad entre un fármaco y un excipiente se estudia mezclando fármacos y excipientes y observando si ocurre alguna interacción que resulta en un cambio físico y/o químico.

Los factores que afectan la compatibilidad pueden ser:

Propiedades del fármaco

- Contenido de humedad
- Estructura química
- Impurezas
- Forma física
- Tamaño de partícula y área superficial
- Morfología

Propiedades del excipiente

- Contenido de humedad
- Estructura química
- Impurezas
- Forma física
- Tamaño de partícula y área superficial
- Morfología

Propiedades de la formulación

- Proporción fármaco-excipiente
- Método de fabricación de la formulación

Factores ambientales

- Temperatura
- Humedad relativa
- Empaque
- Luz

Se puede recurrir al análisis térmico para investigar y predecir las interacciones fisicoquímicas entre los componentes de un preparado y, por consiguiente, se puede utilizar este método para escoger excipientes apropiados y compatibles químicamente.^{16 16}

Para determinar las compatibilidades fármaco-excipiente y excipiente-excipiente existe un método muy versátil que es el análisis térmico diferencial (ATD) o calorimetría diferencial de barrido (CDB). Además, para esta técnica sólo se precisan muestras de 2-10 mg.¹⁶

El ATD mide la diferencia de temperatura entre la muestra y una referencia en función de la temperatura o el tiempo cuando se calienta a una velocidad constante. La CDB es parecida al ATD, con la diferencia de que el instrumento mide la cantidad de energía que se necesita para mantener la muestra a la misma temperatura que la referencia; es decir, mide la entalpia de transición.¹⁶

2.4. ANÁLISIS TÉRMICO

Las técnicas termoanalíticas han sido y siguen siendo en la actualidad ampliamente utilizadas en la caracterización de materiales. El análisis térmico abarca todos los métodos de medida basados en el cambio, con la temperatura, de una propiedad física o mecánica del material. Las condiciones de fabricación de un producto, así como su historia y tratamientos térmicos, son decisivas en las propiedades finales del material, por lo que las técnicas termoanalíticas son imprescindibles en cualquier proceso de control sobre la fabricación de un producto.¹⁹

El análisis térmico es un grupo de técnicas en las que se mide una propiedad física de una sustancia y/o sus productos de reacción en función de la temperatura mientras la sustancia se somete a un programa de temperatura controlado.¹⁹

Los tipos más comunes de análisis térmico son la Termogravimetría (TG), el Análisis Térmico Diferencial (ATD) y la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).¹⁹

2.4.1. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica experimental dinámica que permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia, cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado, o cuando es calentada o enfriada a velocidad constante, en un determinado intervalo de temperaturas. La calorimetría diferencial de barrido se ha revelado como una técnica importante en el campo de la Ciencia de Materiales debido a su elevado grado de sensibilidad y a su rápida velocidad de análisis. Por otra parte, es bien sabido que el conocimiento de la estabilidad térmica de un material, así como la completa caracterización de sus transiciones, es de primordial interés en los materiales con potenciales aplicaciones industriales.¹⁹

En la CDB la muestra y la referencia se calientan independientemente, por lo que se puede medir directamente la diferencia en flujo de calor para mantener una temperatura igual en ambas. Así, los datos se obtienen en forma de entradas diferenciales de calor (dH/dT) en función de la temperatura. Con estos datos se pueden obtener temperaturas y entalpías de transición o de reacción, por lo tanto las interacciones con los constituyentes de la formulación pueden comprobarse a través de cambios en el flujo de calor durante el calentamiento de una muestra en un rango de temperatura.²⁰

En la técnica experimental se dispone de dos cápsulas, una de ellas contiene la muestra a analizar y la otra está generalmente vacía y es la llamada cápsula de referencia. Se usan calefactores individuales para cada cápsula y un sistema de control comprueba si se producen diferencias de temperatura entre la muestra y la referencia. Si se detecta cualquier diferencia, los calefactores

individuales se corregirán de tal manera que la temperatura se mantendrá igual en ambas cápsulas. Es decir, cuando tiene lugar un proceso exotérmico o endotérmico, el instrumento compensa la energía necesaria para mantener la misma temperatura en ambas cápsulas.²⁰

Como regla general, puede decirse que todas las transformaciones o reacciones donde se produce un cambio de energía, pueden medirse por CDB.²⁰

Cuando no se producen cambios físicos o químicos en la muestra, no varía la temperatura ni se consume energía para mantener una isoterma. Sin embargo, cuando se producen cambios de fase, el calor latente suprime cualquier cambio de temperatura y la energía isotérmica requerida se registra como una señal eléctrica generada por unos termopares. Las transiciones cristalinas, la fusión, la evaporación y la sublimación son cambios de estado muy obvios que pueden cuantificarse.¹⁶

Cada termograma debe estar acompañado por una descripción completa de las condiciones en las que fue elaborado, incluyendo marca y modelo del instrumento, registro de la última calibración, tamaño e identificación de las muestras (incluyendo historia térmica previa); recipiente, identidad, velocidad de flujo de calor y presión de la atmosfera gaseosa, instrucciones de la velocidad de cambio de la temperatura y un registro de la sensibilidad del instrumento, indicando además la posiciones de los endotermas y exotermas¹⁸. En la figura 5 se muestra un termograma.

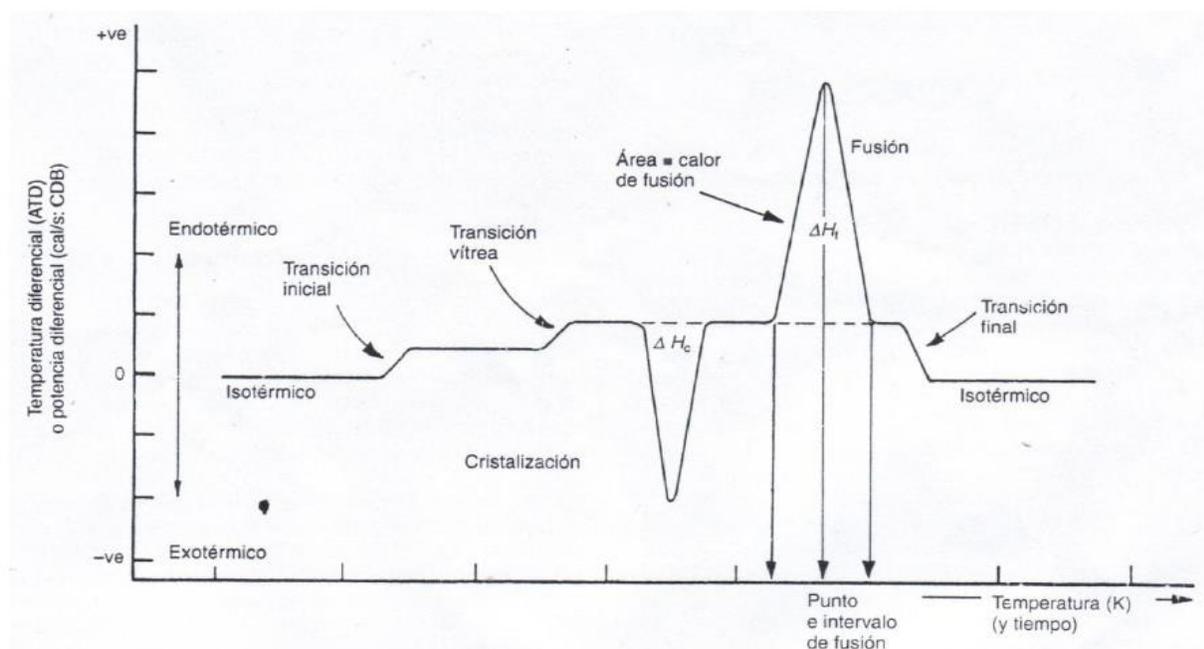


Figura 3. Termograma esquemático de un Calorímetro Diferencial de Barrido¹⁶

Indicativos de interacción e incompatibilidad

- Desaparición de picos (endoterma de fusión del fármaco).
- Aparición de nuevos picos (endotérmico/exotérmico).
- Ensanchamiento de la endoterma de fusión.
- Movimiento (desplazamiento) de la endoterma de fusión.
- Cambio en el valor de ΔH_f .

2.4.2. EQUIPO

Existen dos tipos de métodos para obtener datos en CDB:²⁰

- CDB de potencia compensada
- CDB de flujo de calor

En el primero, la muestra y el material de referencia se calientan mediante calentadores separados aunque sus temperaturas se mantienen iguales mientras las temperaturas se aumentan (o disminuyen) linealmente. En el segundo, se mide la diferencia de cantidad de calor de la muestra y de la referencia cuando la temperatura de la muestra se aumenta (o disminuye) linealmente.²⁰

En la figura 4 se muestra un esquema de un aparato de CDB. Ambas cápsulas que contienen la muestra y la referencia, están equipadas con un sensor para la medida de su temperatura, y una resistencia de calentamiento independiente para cada una de ellas. Estas resistencias mantienen ambas células a una temperatura programada T_p . Las temperaturas instantáneas de cada cápsula (T_M y T_R) se miden y comparan continuamente con el valor programado T_p . El sistema trabaja de modo que la energía suministrada en cada momento por cada resistencia de calentamiento, es función de la diferencia entre las temperaturas de cada cápsula y la temperatura programada, es decir:²⁰

$$E_M = W_M(T_M - T_p)$$

$$E_R = W_R(T_R - T_p)$$

Donde E_M y E_R son las energías eléctricas suministradas por las resistencias, y W_M y W_R son constantes del sistema, que dependen de las características de cada material, como la masa y su capacidad calorífica. La diferencia de energía, $DE = E_M - E_R$, requerida para mantener las dos cápsulas a la temperatura programada, es la cantidad que se representa en función de la temperatura (T_P , T_M ó T_R) o en función del tiempo a temperatura constante. A estas dos representaciones se las denomina termogramas.²⁰

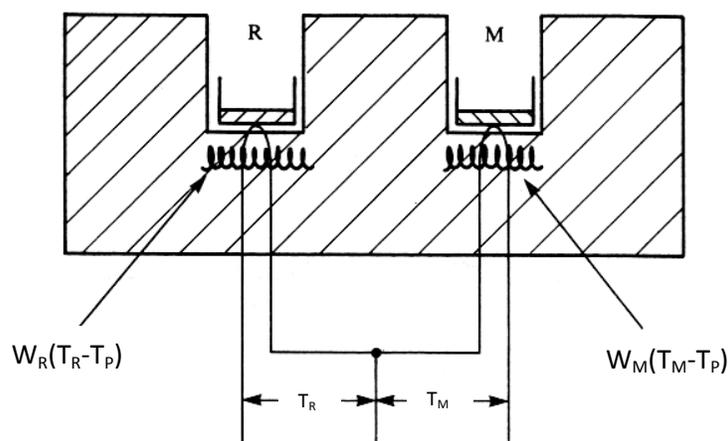


Figura 4. Esquema de un equipo de CDB.²⁰

2.4.3. CDB DE COMPENSACIÓN DE POTENCIA. DSC 7 PERKIN-ELMER

El DSC 7 Perkin Elmer fue el aparato utilizado y este pertenece al segundo grupo de CDB de potencia compensada.²⁰

En los calorímetros diferenciales de compensación de potencia la muestra y la referencia se mantienen a la misma temperatura ($\Delta T = T_s - T_r = 0$, donde T_s es la temperatura de la muestra y T_r la de la referencia) durante todo el programa. El ajuste continuo y automático de la temperatura se realiza mediante pequeños elementos calefactores (hornos), cada uno de los cuales contiene una resistencia calefactora de platino, que aporta energía térmica y un sensor de temperatura también de platino. Tanto los calefactores como los sensores están envueltos en un bloque a temperatura constante y situados bajo los crisoles de la muestra y la referencia (Figura 5).²¹

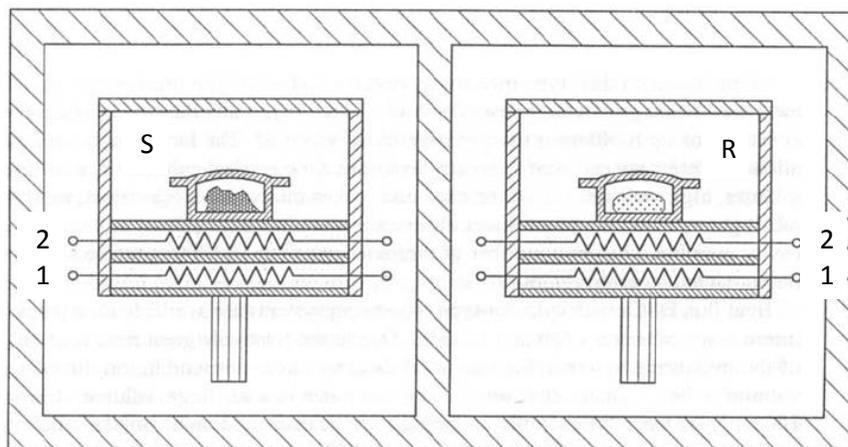


Figura 5. Dibujo esquemático de un Calorímetro Diferencial de Barrido de compensación de potencia, donde la letra S señala el compartimento para la muestra y la letra R el de la referencia. Los números 1 y 2 indican las resistencias de platino que miden la temperatura y suministran la potencia calefactora, respectivamente.²¹

Durante el calentamiento, los dos calefactores proporcionan la misma potencia, produciendo así el cambio de temperatura correspondiente a la rampa inicial programada. En caso de producirse una diferencia de las temperaturas medidas en el horno de la muestra y de la referencia, ésta se compensa casi inmediatamente mediante un circuito de control que intenta igualar el flujo de calor incrementando o disminuyendo la potencia calefactora. Dicha potencia es proporcional a la diferencia de temperatura remanente y se registra en función de la temperatura de referencia o el tiempo, visualizándose como una desviación de la línea de base. Finalmente la integral en el tiempo sobre la potencia de compensación ($\int W dt$) está relacionado con el calor de la reacción o transformación. Estas desviaciones de la línea de base, tanto en la dirección exotérmica como endotérmica, dependen de la mayor o menor energía que se ha tenido que suministrar a la muestra respecto a la referencia.²¹

El rango de temperaturas de uso del calorímetro, sin utilizar el sistema de refrigeración exterior, es de 25 °C a 730 °C, alcanzando un límite inferior de -50 °C, aproximadamente, cuando se utiliza éste. Las rampas de temperatura seleccionables están comprendidas entre los 0.1 y los 200 °C/min en intervalos de 0.1 °C/min, tanto para el calentamiento como para el enfriamiento. El ritmo de variación de la temperatura en los enfriamientos también afecta a las temperaturas mínimas a las cuales el aparato puede llegar a controlar, siendo éstas alrededor de los 50 °C (-40 °C con el sistema de refrigeración) para rampas de 10 °C/min o 170 °C para 100 °C/min. El microprocesador con el que opera el calorímetro permite una precisión en el control de la temperatura de ± 0.1 °C. Un flujo continuo de nitrógeno gaseoso (entre 25 y 30 ml/min) se inyecta a las celdas donde se aloja la muestra con la finalidad de disminuir la humedad del ambiente en la atmósfera de trabajo y atenuar los efectos de la condensación.²¹

2.4.4. FACTORES QUE AFECTAN LOS TERMOGRAMAS²²

De tipo instrumental

- Velocidad de calentamiento (enfriamiento)
- Tipo de crisol
- Tipo de horno (tamaño, forma, material)
- Tipo de atmosfera
- Tipo de sensor de temperatura
- Tipo de registro del termograma

De la muestra

- Tamaño de la muestra
- Tamaño de partícula
- Empaquetamiento
- Tratamiento previo

2.4.5. APLICACIONES COMUNES DE CDB²²

- Determinación de pureza
- Reactividad o estabilidad
- Calor específico y propiedades en las que varía el calor específico como la temperatura de transición vítrea o la transición de Curie
- Transiciones de fase
- Polimorfismos
- Determinación de % de cristalinidad
- Cinéticas de reacción
- Tiempo e inducción a la oxidación
- Descomposición
- Estudios de interacción fármaco-excipiente

La mayoría de sistemas de CDB utilizan crisoles de muestreo de aluminio que permiten el análisis de 10-40 μL de muestra. Para obtener un pico definido y con alta resolución se recomienda que la superficie de contacto entre el recipiente y la muestra sea la máxima, lo cual se logra si la muestra se prepara en forma de discos delgados, laminas o polvo fino; en materiales biológicos, la muestra frecuentemente se dispersa en agua.²¹

La determinación de la entalpía del proceso bajo estudio requiere la medición del área endotérmica o exotérmica, lo cual puede ser difícil debido a que la línea base no es horizontal y el pico generalmente no es simétrico.²¹

2.4.6. CALIBRACIÓN

A la hora de realizar experimentos cuantitativos es necesario hacer una calibración en el rango de temperaturas de trabajo cada vez que se produzca un cambio que pueda alterar la respuesta del calorímetro. Esto incluye situaciones como variaciones en el gas de purgado o el flujo del mismo, cambios en las rampas de temperatura o situaciones singulares, como el cambio de la celda del aparato. La calibración del instrumento se lleva a cabo con un metal de alta pureza, con su entalpía y su punto de fusión conocidos, generalmente se utiliza Indio (ΔH fusión = 28.55 J/g; p.f.= 155°C). El cruce de la tangente de la máxima pendiente con la línea de base indica la temperatura de fusión registrada en el experimento y ésta se compara con la esperada, así como también se compara el calor de fusión calculado a partir del termograma con el valor teórico. Estos valores se introducen en el software, el cual hará los ajustes pertinentes cada vez que realicemos una medida con el calorímetro.²¹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El método Sol-Gel se conoce desde hace más de 30 años; sin embargo, en México este proceso es relativamente nuevo. Debido a esto existen pocas aplicaciones tecnológicas y es casi nula la vinculación con la industria. Lo anterior puede deberse a que existen aspectos en donde se requiere entender mejor el proceso, además de que se requiere incorporarlo en nuevas aplicaciones en donde los materiales sintetizados a través de este método presenten ventajas con respecto a la tecnología utilizada actualmente. Recientemente existe una línea de desarrollo encaminada hacia la preparación de nanomateriales con aplicaciones médicas, biomédicas y de alta ingeniería. Estos materiales pueden encapsular sustancias o fármacos que pueden ser liberadas a través del torrente sanguíneo o a un órgano específico.

Para su aplicación en la industria farmacéutica una propiedad importante es la dispersión del fármaco en un soporte, siendo una peculiar característica de estos sistemas, en los que siempre se requiere inercia del soporte preseleccionado y ausencia de interacción fármaco/soporte. Por ello, en la fase de preformulación, se debe determinar la ausencia de interacción de los productos implicados (fármaco y soporte) como referente de la estabilidad del medicamento.

Los AINES, al ser de los fármacos más utilizados en el mundo por sus múltiples efectos terapéuticos, resulta muy importante diseñar un medicamento que proporcione un mecanismo de liberación modificada y una mayor estabilidad al fármaco para llegar a diferentes sitios dentro del tracto gastrointestinal. Una opción es que el fármaco se inmovilice en una matriz preparada por el método Sol-Gel, donde no exista alteración de las propiedades químicas del fármaco, para lo que hay que encontrar los fármacos que son candidatos para este proceso de formulación y las condiciones de fabricación del proceso, por lo que es importante conocer ¿Cómo afectan los componentes propios de la fabricación de las matrices a la estabilidad de los principios activos?, además de conocer ¿En qué condiciones del proceso de fabricación los principios activos muestran mayor estabilidad?, para ello se debe elegir una técnica confiable que pueda responder a estas preguntas bajo un sustento teórico y experimental, para lo cual se eligió la Calorimetría Diferencial de Barrido como aquella que permitió predecir las interacciones fisicoquímicas de los componentes de dicha formulación y por consiguiente así mejorar el proceso de fabricación además de poder elegir excipientes apropiados y compatibles químicamente en un menor tiempo.

4. OBJETIVOS

- Evaluar la compatibilidad fármaco-excipiente mediante Calorimetría Diferencial de Barrido de los componentes de la fabricación de las matrices Sol-Gel con cinco antiinflamatorios no esteroideos seleccionados.
- Evaluar la compatibilidad fármaco-soporte de las matrices Sol-Gel producidas con cinco antiinflamatorios no esteroideos mediante Calorimetría Diferencial de Barrido.

5. HIPÓTESIS

Con el análisis térmico utilizando la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido es posible determinar si existe una interacción de cada uno de los antiinflamatorios no esteroideos probados con alguno de los componentes de la fabricación de las matrices Sol-Gel y con matrices fabricadas (Sol y Gel).

6. MATERIAL

6.1. INSUMOS NECESARIOS PARA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

Materiales:

- Cisoles de aluminio para muestras no volátiles, Perkin Elmer, Kit: 0219-0041, lote: 602704
- Tapas de aluminio de cisoles para muestras no volátiles, Perkin Elmer, Kit: 0219-0041, lote: 602638
- Cisoles de aluminio para muestras volátiles, Perkin Elmer, Kit: 0219-0062
- Tapas de aluminio de cisoles para muestras volátiles, Perkin Elmer, Kit: 0219-0062,
- Mortero con pistilo.
- Pipetas volumétricas
- Espátula
- Vasos de precipitados
- Prensa selladora, Perkin Elmer
- Micropipeta 10-100µL Socorex, lote:12011981

Fármacos:

- Acetaminofen en microcápsulas, Helm de México, lote: 0907/001/MEPAP/PI
- Diclofenaco sódico, Helm de México lote: 1910136
- Ketorolaco, Helm de México lote:KL0290801
- Indometacina, Rectema S.A. de C.V. Lote: T04-021
- Ibuprofeno DC 90%, Helm de México lote: 1003/2002-3

Los fármacos se seleccionaron con la finalidad de tener una molécula representante de los diferentes grupos químicos dentro del estudio.

Reactivos:

- Indio, polvo 99.99%, Aldrich
- Nitrógeno industrial comprimido, Praxair, lote: SD2152011030902T
- Alcohol etílico desnaturalizado 99.60%, J.T. Baker lote: 9010-02
- Ácido clorhídrico fumante 37%, Merck lote: 209353 R
- Tetraetil ortosilicato (TEOS) 98%, Sigma-Aldrich lote: 14906PO
- Agua desionizada; obtenida del equipo de filtración Milli-Q

Equipos e instrumentos:

- Balanza microanalítica, Mettler Toledo modelo: MT5
- Balanza analítica, OHAUS modelo: GT2100
- Potenciómetro, Cole Parmer mod 05996-60
- Equipo de filtración de agua Milli-Q, marca: Millipore, lote: F7MN80586
- Calorímetro, Perkin Elmer DSC7 Differential Scanning Calorimeter
- PC Dell OptiPlex 760, Intel(R) Core(TM)2 Duo CPU E7400, 1.93GB, Microsoft Windows XP, Professional, Version 2002, Service Pack 3.
- Pyris Software Thermal Analysis, Version 9.1.0.0203, Perkin Elmer

7. METODOLOGÍA

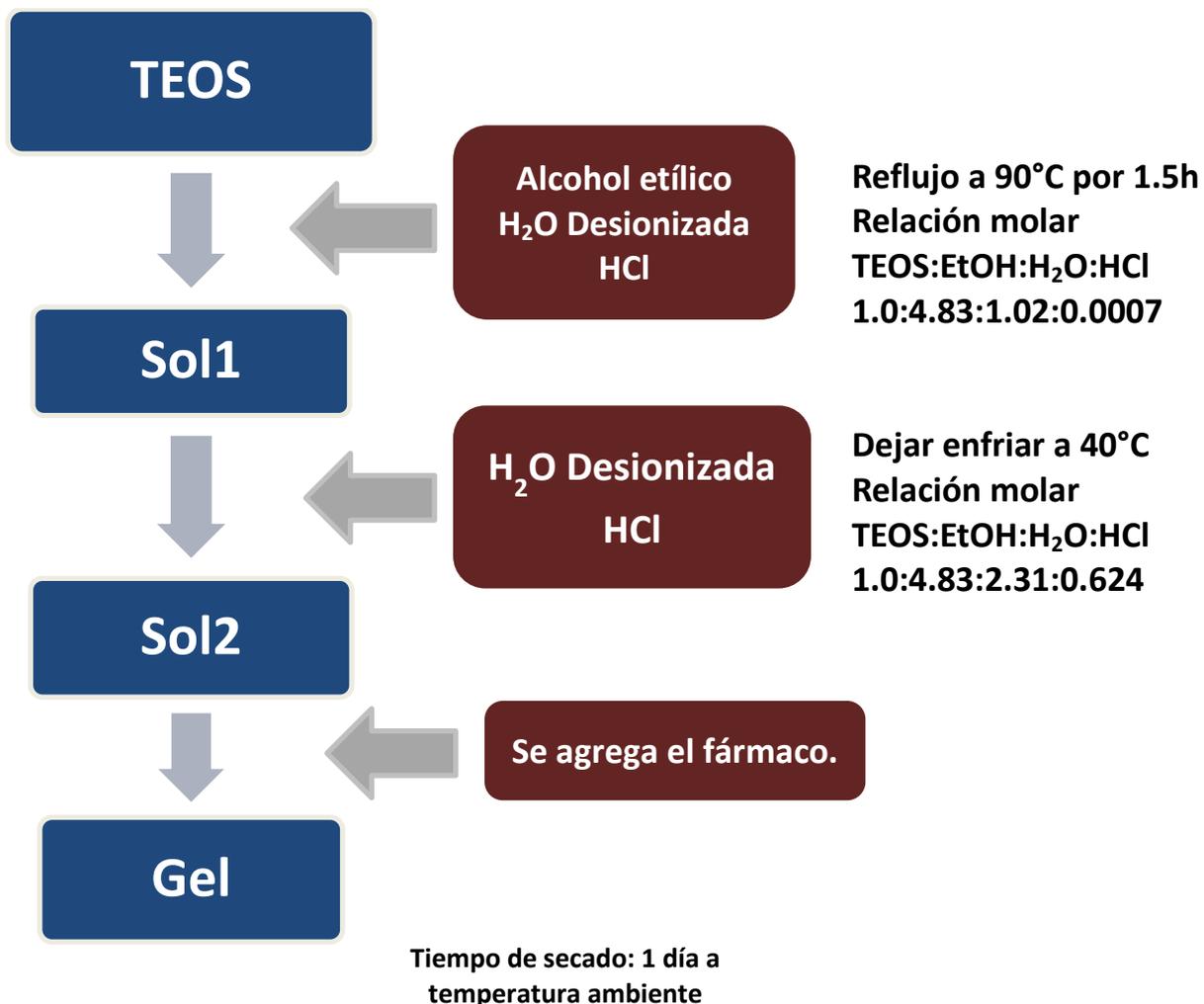


Figura 6. Proceso de fabricación de matrices Sol-Gel

7.1. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS:

- Se pesaron muestras, entre 3 y 10 mg de cada fármaco, en una microbalanza dentro de un crisol de aluminio, se colocaron las muestras dentro del calorímetro con una corriente de Nitrógeno (10 mL/min), las muestras fueron sometidas a un programa de temperatura que consistió en: calentamiento de las muestras desde 30 °C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 mL/min hasta 30 °C por encima del punto de fusión del fármaco analizado.
- De los componentes líquidos, alcohol etílico desnaturalizado 99.60%, Tetraetil ortosilicato (TEOS) 98%, Agua desionizada, solución de ácido clorhídrico 1M y 0.1M, solución de NaOH 1N y 0.1N y Sol2 se midieron volúmenes de 10µL con una micropipeta y se vertieron dentro de crisoles de aluminio para muestras volátiles, los cuales fueron sellados con una prensa y colocados dentro del calorímetro con una corriente de Nitrógeno (10 mL/min). Las muestras fueron sometidas a un programa de temperatura que consistió en: calentamiento de las muestras desde 30 °C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 mL/min hasta 320°C (en este intervalo de temperatura se incluye los valores de punto de fusión de los 5 fármacos analizados).
- Se llevó a cabo el análisis térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido de los cinco principios activos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en las mezclas binarias fármaco-excipientes con los reactivos para la obtención de matrices Sol-Gel, en el caso de Alcohol etílico desnaturalizado 99.60%, Tetraetil ortosilicato (TEOS) 98%, Agua desionizada, solución de ácido clorhídrico 1M y 0.1M, solución de NaOH 1N y 0.1N y Sol2 se pesaron muestras de fármaco de entre 3 y 10 mg en una microbalanza dentro de crisoles de aluminio y las muestras se humectaron con 10 µL de los componentes mencionados anteriormente, se llevó a cabo el análisis con un programa de calentamiento desde 30 °C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 mL/min hasta 30 °C por encima del punto de fusión del fármaco analizado.
- Para la mezcla fármaco-soporte se pesaron en una balanza analítica 0.2 g de cada fármaco y se mezclaron con 0.2 g de matriz Sol-Gel con un mínimo de 24 horas de secado a temperatura ambiente, se mezclaron ambos componentes dentro de un crisol de vidrio y se mezcló con una microespátula de aluminio con suaves movimientos circulares de adentro hacia afuera (2 a 3 veces), se llevó a cabo el análisis con un programa de calentamiento desde 30 °C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 mL/min hasta 30 °C por encima del punto de fusión del fármaco analizado.

Se utilizó una escala de mW correspondiente al flujo de calor en función de la temperatura (°C), los termogramas fueron analizados con el software PE-Pyris.

7.2. FORMULACIONES DE MATRIZ SOL-GEL ANALIZADAS POR CDB:

- Se analizó una matriz Sol-Gel (preparada según la figura 6) con una concentración de 200 mg de acetaminofen en 25 mL de Sol2.
- Se analizó una matriz Sol-Gel (preparada según la figura 6) con una concentración de 25 mg de indometacina en 10mL de Sol2.
- Se analizó una matriz Sol-Gel (preparada según la figura 6) con una concentración de 50 mg de indometacina en 50 mL de Sol2, la concentración de las matrices fue de 500 mg de indometacina en 25mL de Sol2.
- Se analizó una muestra de Sol2, tomando un volumen de 10 μ L con una micropipeta y se vertió dentro de un crisol de aluminio, sellado con una prensa y colocado dentro del calorímetro, se llevó a cabo un programa calentamiento de la muestra desde 30 °C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 mL/min hasta 315 °C.
- La muestra de Gel se pesó en una microbalanza dentro de un crisol de aluminio, la muestra se colocó dentro del calorímetro y se llevó a cabo un programa calentamiento de la muestra desde 30 °C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 mL/min hasta 315 °C.

Se utilizó una escala de mW correspondiente al flujo de calor en función de la temperatura (°C), los termogramas fueron analizados con el software PE-Pyris.

7.1. CALIBRACIÓN DEL CALORÍMETRO DIFERENCIAL DE BARRIDO DSC 7 PERKIN ELMER:

El equipo se calibró utilizando polvo de Indio al 99.99% de pureza, los termogramas se muestran en la figura 7 y en la tabla 2 se describen las señales encontradas.

Tabla 1. Calibración de Calorímetro Diferencial de Barrido DSC 7 Perkin Elmer.								
Calibración	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
		Inicio	Fin	Pico				
Indio (curva A)	3.583	155.59	156.56	156.03	192.786	22.0781	Pico delgado endotérmico	Señal característica
Indio (Curva B)	3.854	155.29	156.20	154.94	200.142	24.9842	Pico delgado endotérmico	Señal característica

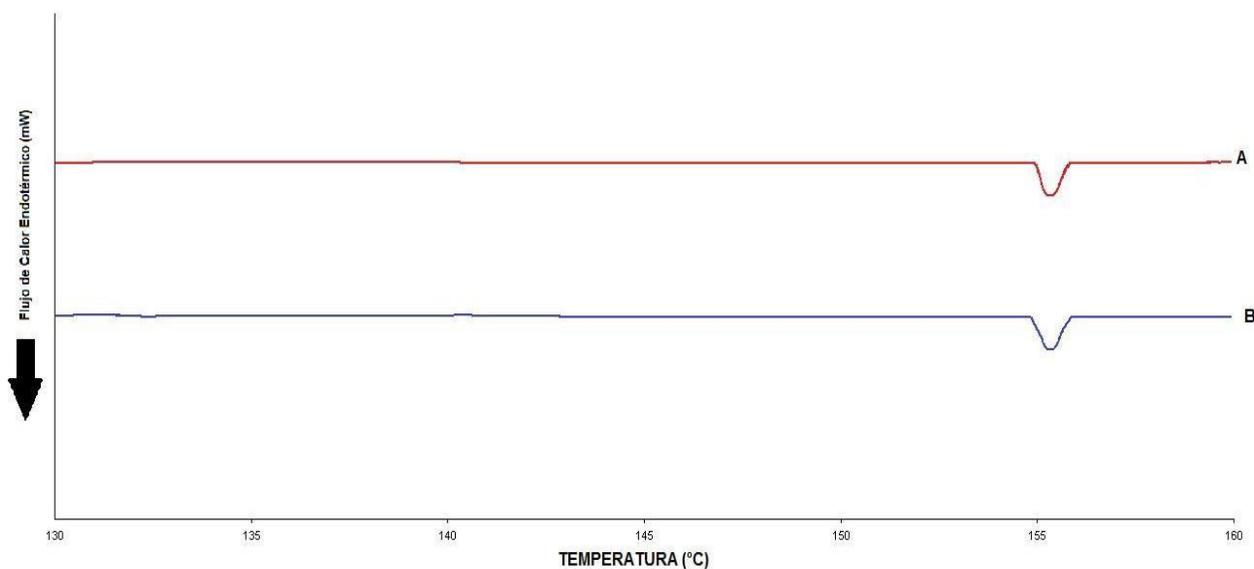


Figura 7. Termograma de la calibración del Calorímetro Diferencial de Barrido con polvo de Indio con 99.99 % de pureza, calibración 1 (curva A); calibración 2 (curva B).

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este proyecto tuvo como finalidad determinar la presencia de interacción de 5 antiinflamatorios no esteroideos característicos para una formulación de matrices inorgánicas por el método Sol-Gel, por lo que se evaluó mediante mezclas de principio activo con cada componente de la síntesis de las matrices, con Sol2 y Gel de matrices sintetizadas.

8.1. INTERACCIÓN DE ACETAMINOFEN CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.

En la tabla 2, se describen las diferentes señales encontradas en los termogramas. En las figuras 8(a) y 8(b) se muestran los termogramas obtenidos para las interacciones de acetaminofen con diferentes componentes de las matrices.

Tabla 2. Calorimetría Diferencial de Barrido. Acetaminofen + componentes de la formulación.

Curva	Fármaco o excipiente	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ*°C)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
			Inicio	Fin	Pico				
A	Acetaminofen	4.497	168.95	173.41	171.5	612.101	136.1131	Pico delgado endotérmico	Señal característica
B	Acetaminofen + Agua desionizada	3.912	168.34	174.48	170.17	354.831	88.6635	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			85	115	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
C	Acetaminofen + Alcohol etílico	5.593	168.04	173.09	171.67	653.22	116.8285	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			35	70	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de disolvente
D	Acetaminofen + Tetraetil ortosilicato	5.156	168.21	173.84	171.17	576.922	111.8933	Pico delgado endotérmico	Señal característica
E	Acetaminofen + HCl (1M)	3.207	153.49	165.57	159.83	168.708	52.6062	Pico delgado endotérmico	Interacción
			60	110	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
F	Acetaminofen + HCl (0.1M)	8.052	168.73	173.72	172	1060.118	131.6589	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			80	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
G	Acetaminofen + NaOH (1N)	5.895	60	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
H	Acetaminofen + NaOH (0.1N)	5.539	167.83	172.27	170	467.787	84.4533	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			80	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
I	Acetaminofen + Gel (1:1)	5.113	168.11	171.86	170.33	158.394	30.9787	Pico delgado endotérmico	Señal característica
J	Acetaminofen + Sol2 (catalizador HCl 1M)	6.688	167.50	178.42	173.5	729.425	109.0647	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			60	90	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
K	Acetaminofen + Sol2 (catalizador HCl 0.1M)	5.255	167.21	177.25	172.17	691.796	131.6453	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			70	90	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad

NA: El dato no aplica, por ausencia de señal o no se considera.

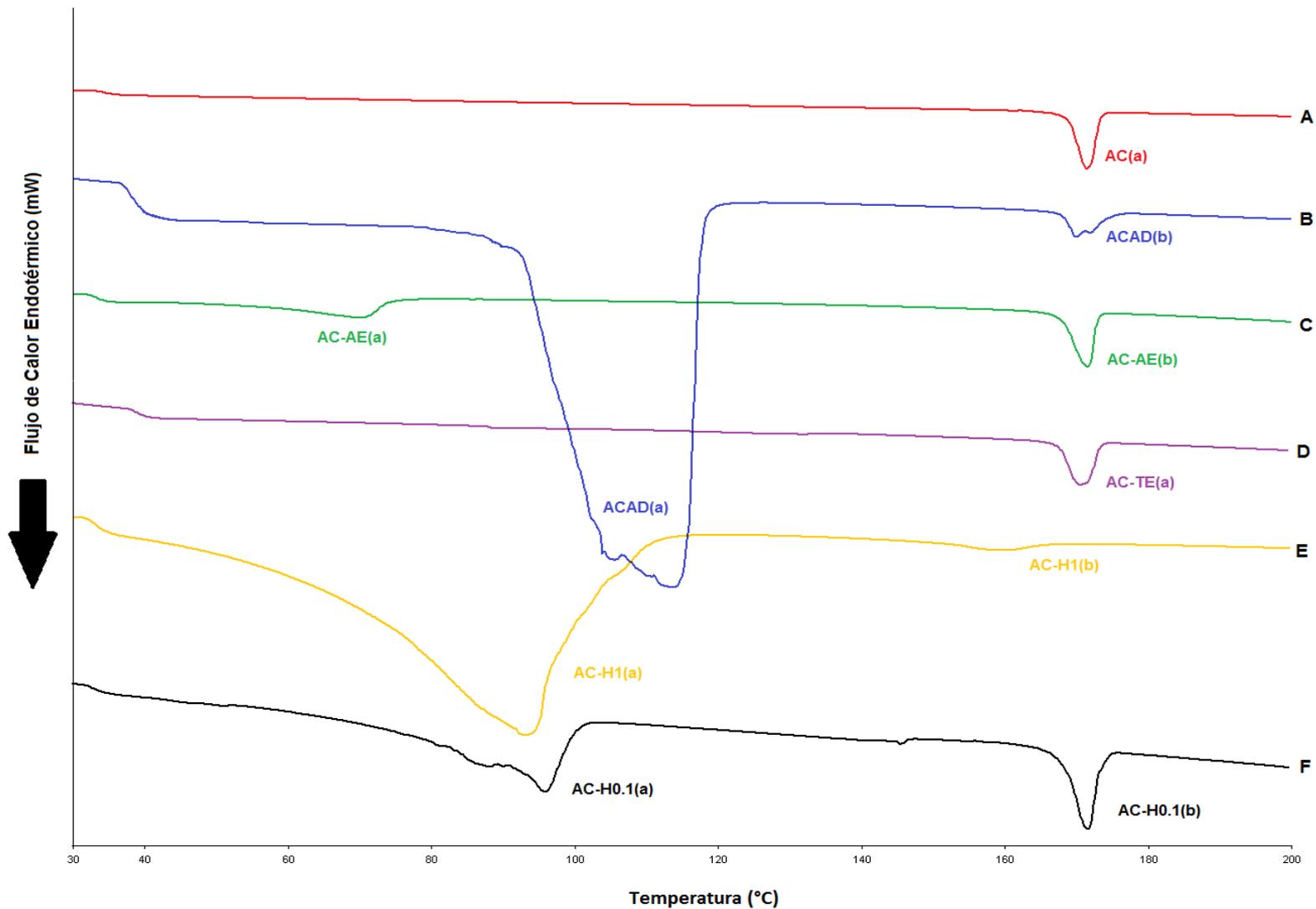


Figura 8(a). Termogramas sobrepuestos de acetaminofen (A); acetaminofen-agua desionizada (B); acetaminofen-alcohol etílico (C); acetaminofen-tetraetil ortosilicato (D); acetaminofen-HCl 1M (curva E); acetaminofen-HCl 0.1M (curva F). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 200 °C.

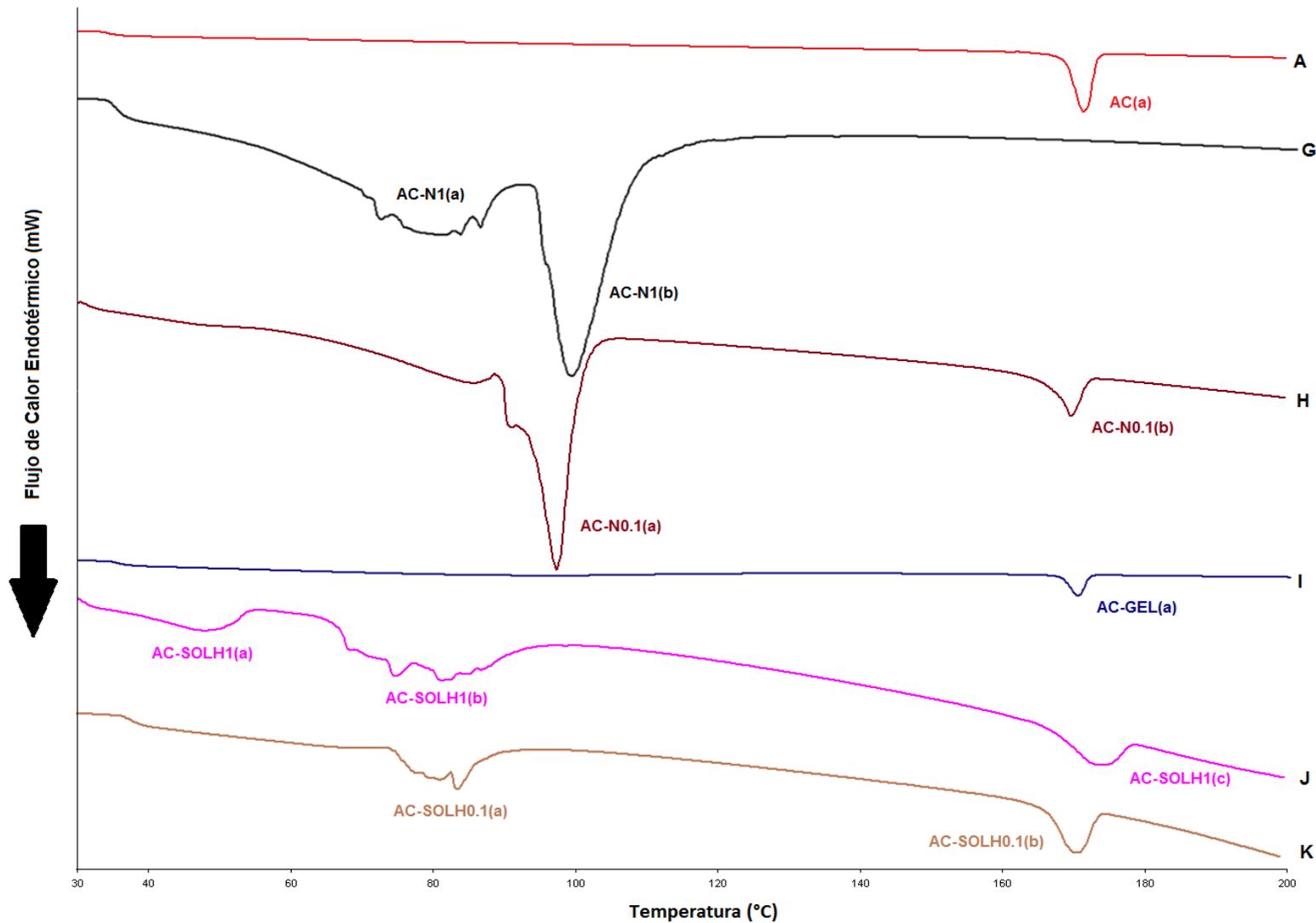


Figura 8(b). Termogramas sobrepuestos de acetaminofen (A); acetaminofen-NaOH 1N (curva G); acetaminofen-NaOH 0.1N (curva H); acetaminofen-Gel (I); acetaminofen-Sol2 catalizador HCl 1M (curva J); acetaminofen-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva K). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 200 °C.

En las figuras 8(a) y 8(b) se observa el pico de fusión **AC(a)** que corresponde al pico de fusión del acetaminofen con una temperatura de inicio de 168.95 °C y fin de 173.41 °C.

Se observó una interacción en la curva E, en donde el pico **AC-H1(b)** se desplazó 10°C a la izquierda con respecto al pico **AC(a)**, mientras que en la curva G no se observó el pico de fusión característico del acetaminofen, solo se observaron 2 picos endotérmicos, **AC-N1(a)** y **AC-N1(b)** debido a la pérdida de humedad de la mezcla básica. Para la formación del Gel el catalizador se debe seleccionar de tal manera que no presente interacción con el principio activo, dependiendo del tipo de catalizador (ácido o básico), de la fuerza ácida o básica del catalizador y de la concentración a la cual se emplea, pues se ha demostrado que el acetaminofen se degrada de manera directa con el aumento de pH.²⁵ Con los demás excipientes se observó un desplazamiento del pico de fusión menor a 1°C, por lo que el principio activo mostró tener estabilidad frente a los demás componentes.

En las mezclas de acetaminofen-agua desionizada (curva **B**) y acetaminofen-Alcohol etílico (curva **C**) se pudo observar el pico de fusión exotérmico del acetaminofen y los picos endotérmicos correspondientes a la pérdida de humedad **AC-AD(a)** y a la pérdida de solvente **AC-AE(a)**.

En la mezcla de Acetaminofen-Gel se observó el pico de fusión característico del acetaminofen **AC-GEL(a)**, por lo que el fármaco no presentó interacción con el óxido de silicio sintetizado, esto es de suma importancia pues la encapsulación no solo debe proporcionar transporte y protección, además debe ser inerte frente al compuesto encapsulado.

Para la mezcla de Acetaminofen-Sol2 utilizando HCl 1M (curva **J**) como catalizador se observó un pico de fusión **AC-SOLH1(c)** más ancho con un inicio a 167.5 °C y fin a los 178.42 °C, además de dos picos de fusión **AC-SOLH1(a)** debido a la pérdida de solvente y el pico endotérmico **AC-SOLH1(b)** correspondiente a la pérdida de humedad de la mezcla ácida. En la mezcla de Sol2 utilizando HCl 0.1M como catalizador el pico de fusión correspondiente al acetaminofen tuvo un inicio de 168.21 °C y fin a 175.25 °C **AC-SOLH0.1(b)** que fue similar a los valores obtenidos en el análisis del acetaminofen solo, lo que se ve reflejado en una menor deformación del pico de fusión y por lo tanto no existe una interacción.

Los picos de fusión del acetaminofén **AC**, la mezcla acetaminofen-Sol2 con catalizador HCl 0.1M **AC-SOLH0.1(b)** y el acetaminofen-Gel **AC-GEL(a)** son muy parecidos, con 3 °C como la mayor diferencia de desplazamiento en inicio, fin y máximo de pico de fusión, por lo que no existe interacción del acetaminofen con Sol2 (etapa de la síntesis en la que el fármaco se agrega a la formulación) ni con el Gel (soporte).

8.2. INTERACCIÓN DE INDOMETACINA CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.

En la tabla 3, se describen las diferentes señales encontradas en los termogramas. En las figuras 9(a) y 9(b) se muestran los termogramas obtenidos para demostrar las interacciones de indometacina con diferentes componentes de las matrices.

Tabla 3. Calorimetría Diferencial de Barrido. Indometacina + componentes de la formulación.

Curva	Fármaco o excipiente	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ*°C)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
			Inicio	Fin	Pico				
A	Indometacina	4.615	159.27	162.11	160.83	377.343	81.7644	Pico delgado endotérmico	Señal característica
B	Indometacina + Agua desionizada	5.188	162.82	165.56	164	371.183	71.5465	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			50	105	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
C	Indometacina + Alcohol etílico	5.552	158.87	163.34	161.5	427.614	77.0199	Pico delgado endotérmico	Señal característica
D	Indometacina + Tetraetil ortosilicato	4.59	158.08	162.6	161	344.383	75.029	Pico delgado endotérmico	Señal característica
E	Indometacina + HCl (1M)	4.083	165.18	170.33	168.53	290.584	56.0325	Pico delgado endotérmico	Interacción
			30	85	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
F	Indometacina + HCl (0.1M)	4.479	159.45	163.42	162.17	322.659	72.0383	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			50	90	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
G	Indometacina + NaOH (1N)	4.237	80	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
H	Indometacina + NaOH (0.1N)	3.177	153.1	160.5	158.33	74.203	23.3665	Pico delgado endotérmico	Interacción
			80	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
I	Indometacina + Gel (1:1)	6.919	158.64	162.76	161	252.026	36.4252	Pico delgado endotérmico	Señal característica
J	Indometacina + Sol2 (catalizador HCl 1M)	6.563	160.06	165.41	163.83	670.489	102.162	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			70	80	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
K	Indometacina + Sol2 (catalizador HCl 0.1M)	5.405	159.78	165.24	162.67	577.805	106.902	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			60	80	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad

NA: El dato no aplica por ausencia de señal o no se considera.

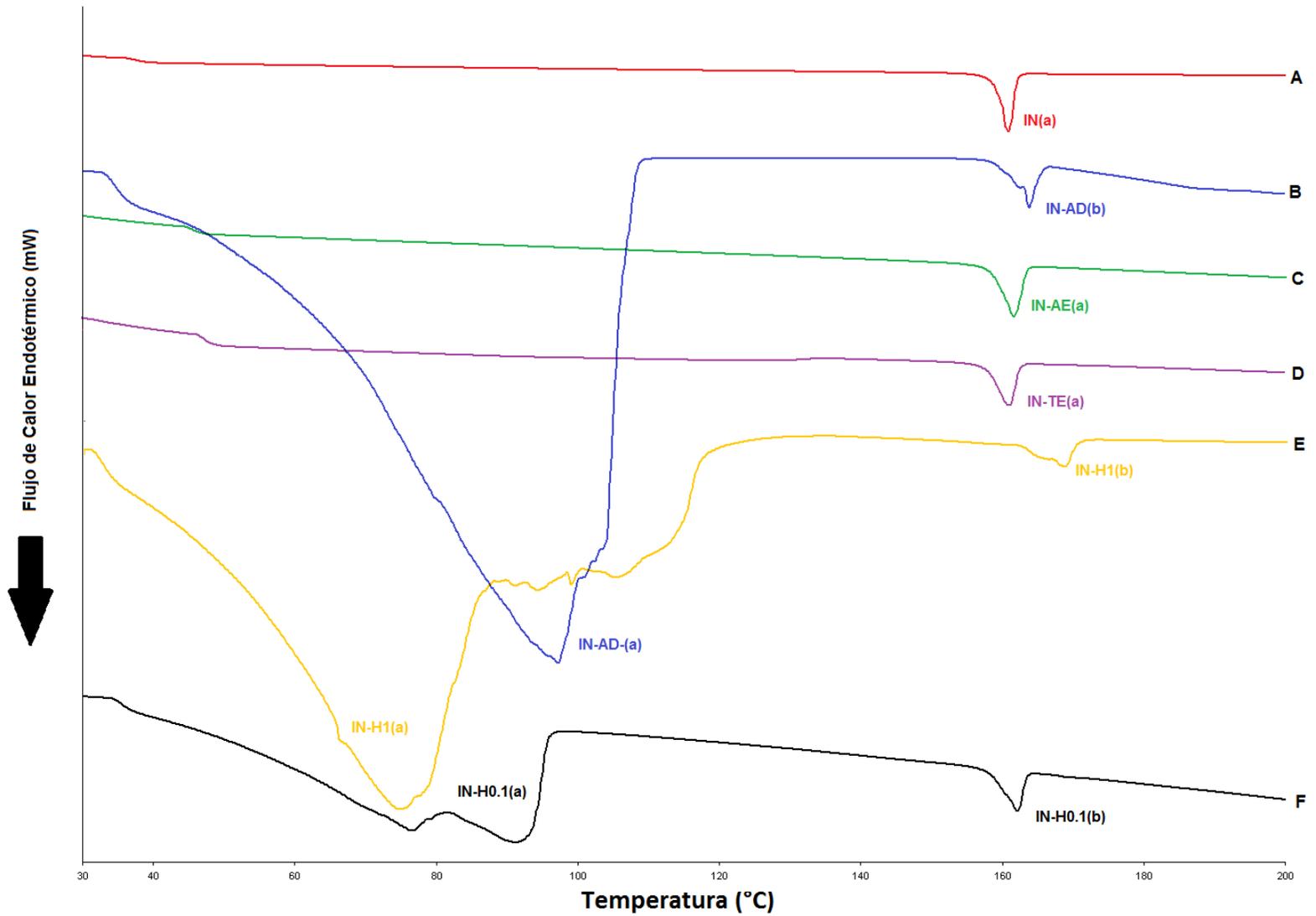


Figura 9(a). Termogramas sobrepuestos de indometacina (A); indometacina-agua desionizada (curva B); indometacina-alcohol etílico (curva C); indometacina-tetraetil ortosilicato(D); indometacina-Sol2 HCl 1M (curva E); indometacina-Sol2 HCl 0.1M (curva F). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 200 °C.

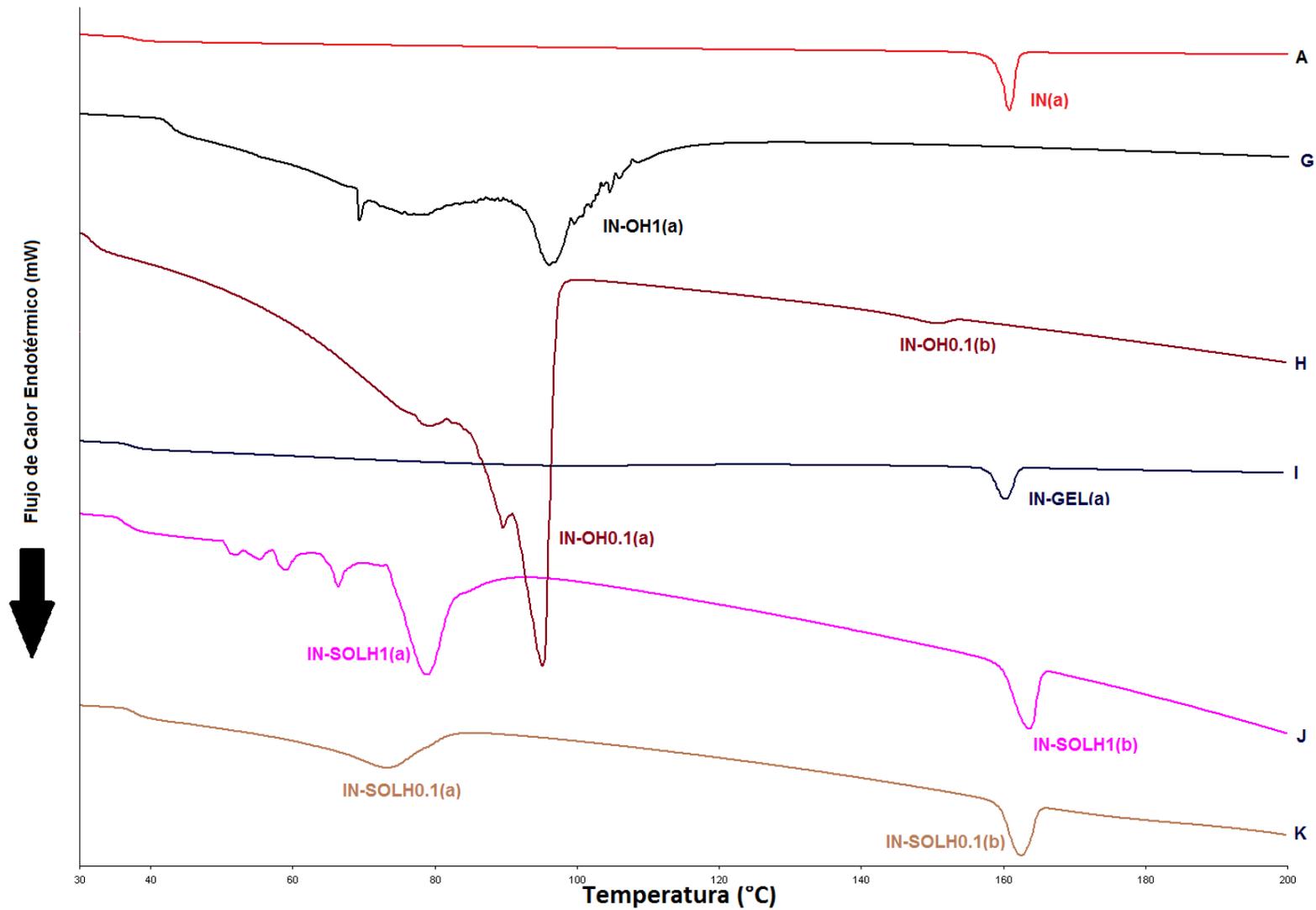


Figura 9(b). Termogramas sobrepuestos de indometacina (A); indometacina-NaOH 1N (curva G); indometacina-NaOH 0.1N (curva H); indometacina-Gel (I); indometacina-Sol2 catalizador HCl 1M (curva J); indometacina-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva K). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 200 °C.

En las figuras 9(a) y 9(b) se observa el pico de fusión **IN(a)** que corresponde al pico de fusión de la indometacina con una temperatura de inicio de 159.27 °C y fin de 162.11 °C.

En la curva calorimétrica E se observó interacción con el HCl 1M (**IN-H1(b)**) por la presencia de un pico de fusión desplazado 8°C a la derecha con respecto al del fármaco, en la curva **G** no se observó el pico de fusión de la indometacina, solo la presencia de pérdida humedad de la solución básica **IN-OH1(a)**, en la curva **H** con NaOH 0.1 se observó un pico endotérmico pequeño **IN-OH0.1(b)** con una temperatura de inicio de 153.1 °C y final de 160.5 °C poco definido y con un desplazamiento mayor a 5 °C, por lo que el medio básico tienen interacción con la indometacina. Con el Agua desionizada (curva **B**) se presentó el pico desplazado 3°C (**IN-AD(b)**), y el pico exotérmicos correspondientes a la pérdida de humedad **IN-AD(a)**, en las curvas **C** y **D** se observa los picos de fusión de la indometacina **IN-AE(a)** e **IN-TE(a)** respectivamente, por lo que no existe interacción con estos componentes.

Se analizó la mezcla binaria 1:1 de Indometacina-Gel (curva **I**) se observó el pico de fusión característico de la Indometacina **IN-GEL (a)**, por lo que el principio activo no presentó interacción con el óxido de silicio sintetizado.

En el análisis de las mezclas de Indometacina-Sol2 utilizando catalizador HCl 1M (curva **J**) e Indometacina-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva **K**) se observaron los picos de fusión **IN-SOLH1(b)** e **IN-SOLO.1(b)** respectivamente, correspondientes al pico de fusión de la indometacina. Dentro del proceso de fabricación (la mezcla del fármaco con Sol2) las concentraciones evaluadas de catalizador ácido no parecen tener interacción con el principio activo. Los picos endotérmicos **IN-SOLH0.1(a)** e **IN-SOLH1(a)** son debido a la pérdida de solvente y humedad del medio ácido respectivamente.

8.3. INTERACCIÓN DE KETOROLACO CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.

En la tabla 4, se describen las diferentes señales encontradas en los termogramas. En las figuras 10(a) y 10(b) se muestran los termogramas característicos obtenidos para demostrar las interacciones de ketorolaco con diferentes componentes de las matrices.

Tabla 4. Calorimetría Diferencial de Barrido. Ketorolaco + componentes de la formulación.

Curva	Fármaco o excipiente	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ*°C)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
			Inicio	Final	Pico				
A	Ketorolaco	5.293	159.6	163.17	160.5	347.586	65.6653	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			165.79	169.49	167.67	254.675	48.1155	Pico delgado endotérmico	Señal característica
B	Ketorolaco + Agua desionizada	3.418	80	110	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
C	Ketorolaco + Alcohol etílico	5.13	166.98	170.58	169.17	405.904	79.1237	Pico delgado endotérmico	Señal característica
D	Ketorolaco + Tetraetil ortosilicato	4.446	156.58	161.28	159.5	379.007	85.2468	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			163.95	166.85	165.5	50.073	11.2624	Pico delgado endotérmico	Señal característica
E	Ketorolaco + HCl (1M)	3.952	100	120	NA	NA	NA	Pico ancho Endotérmico	Pérdida de humedad
F	Ketorolaco + HCl (0.1M)	3.223	162.23	166.73	164.5	47.125	69.2624	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			168.23	172.79	171.83	92.644	28.7447	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			90	130	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
G	Ketorolaco + NaOH (1N)	6.011	70	115	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
H	Ketorolaco + NaOH (0.1N)	6.772	90	105	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
I	Ketorolaco + Gel (1:1)	5.435	154.8	161.07	158.67	62.497	11.4991	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			164.23	166.55	165.33	31.005	5.7046	Pico delgado endotérmico	Señal característica
J	Ketorolaco + Sol2 (catalizador HCl 1M)	6.485	75	95	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
K	Ketorolaco + Sol2 (catalizador HCl 0.1M)	5.379	159.29	163	161.33	18.452	3.4304	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			164.5	173.35	171	105.012	19.5226	Pico delgado endotérmico	Señal característica

NA: El dato no aplica por ausencia de señal o no se considera.

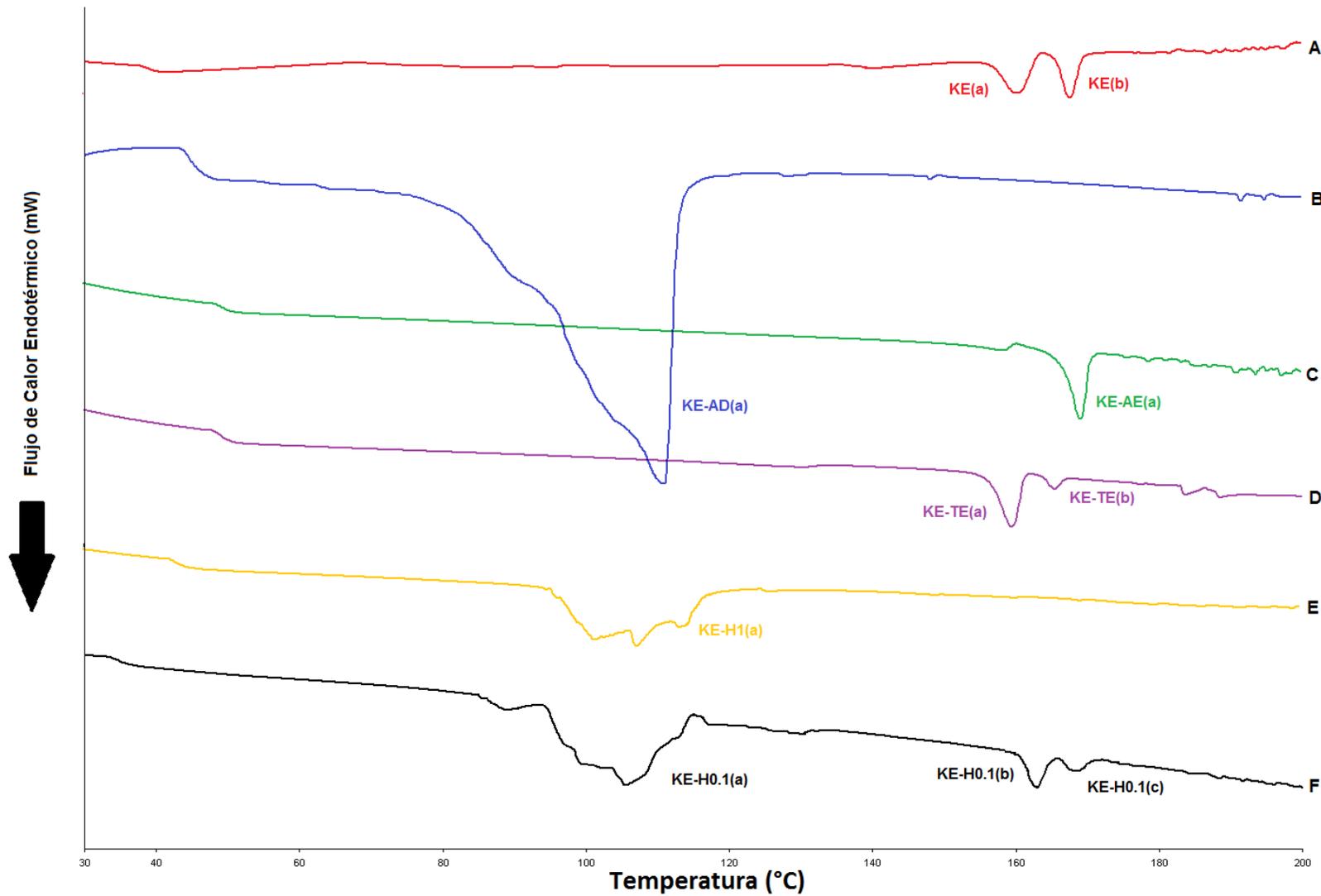


Figura 10(a). Termogramas sobrepuestos de ketorolaco (A); ketorolaco-agua desionizada (B); ketorolaco-alcohol etílico (C); ketorolaco-tetraetil ortosilicato (D); ketorolaco-HCl 1M (curva E); ketorolaco-HCl 0.1M (curva F). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 200 °C.

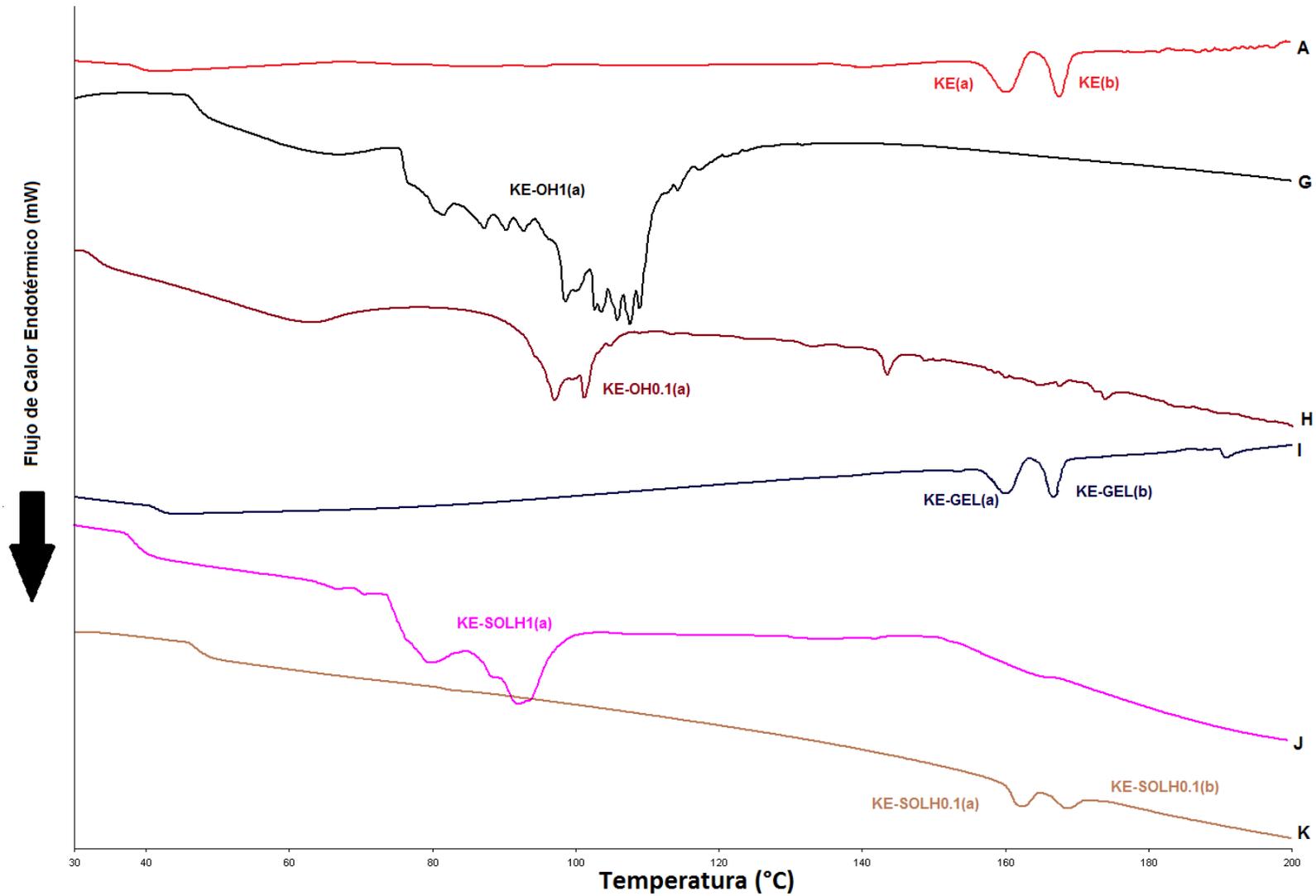


Figura 10(b). Termogramas sobrepuestos de ketorolaco (A); ketorolaco-NaOH 1N (curva G); ketorolaco-NaOH 0.1N (curva H); ketorolaco-Gel (I); ketorolaco-Sol2 catalizador HCl 1M (curva J); ketorolaco-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva K). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 200 °C.

En las figuras 10(a) y 10(b) se observa un pico de fusión que corresponde al ketorolaco con una temperatura de inicio de 159.6 °C y fin de 163.17 °C (**KE(a)**) y un segundo pico de fusión con una temperatura de inicio de 165.79 °C y fin de 169.49 °C (**KE(b)**) debido a una transición cristalina del fármaco.

En las muestras analizadas de ketorolaco con HCl 1M (curva **E**), NaOH 1N (curva **G**) E NaOH 0.1N (curva **H**) no se observó el pico de fusión característico del ketorolaco, y se notaron picos exotérmicos pertenecientes a la pérdida de humedad **KE-H1(a)**, **KE-OH1(a)** y **KE-OH0.1(a)** respectivamente. La temperatura del proceso y la presencia de un medio ácido o básico provocó que el ketorolaco tuviera interacción, pues se ha demostrado que el ketorolaco se degrada en medios ácidos como HCl 0.5M por que este se hidroliza.²⁹

En el análisis con alcohol etílico (curva **C**) se observa un pico definido (**KE-AE(a)**) correspondiente al segundo pico de fusión del ketorolaco **KE(b)**, mientras que la mezcla con tetraetil ortosilicato se pudo observar ambos picos de fusión (**KE-TE(a)** y **KE-TE(b)**) con un desplazamiento menor a 5°C con respecto al fármaco solo, por lo que el principio activo no mostró interacción con estos componentes.

Las mezcla de Ketorolaco-Sol2 catalizador HCl 1M (curva **I**) presentó interacción debido a las condiciones ácidas, en cambio la mezcla Ketorolaco-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva **K**) no presentó interacción debido a la presencia de los picos de fusión del ketorolaco **KE-SOLH0.1(a)** Y **KE-SOLH0.1(b)** con un desplazamiento menor a 4 °C. La proporción en la que se encuentran los precursores utilizados en la síntesis durante la formación del Sol2 se ven modificadas en cuanto a su concentración molar inicial debido a que la síntesis conlleva la pérdida de agua y solvente propias del proceso⁷,disminución del medio ácido y la formación de óxido de silicio, esto es favorable para principios activos como el ketorolaco que muestran una interacción aún en concentraciones bajas de ácido o base, pues al momento de su adición al Sol2 la cantidad de ácido con la que estén interactuando debe ser mucho menor a la establecida inicialmente. En este caso hay que considerar una concentración más baja de catalizador para garantizar la estabilidad del principio activo durante el proceso de encapsulación.

En el análisis de la mezcla binaria 1:1 de Ketorolaco-Gel (curva **K**) en donde se observaron ambos picos de fusión **KE-GEL(a)** Y **KE-GEL(b)** desplazados menos de 2 °C, por lo que el fármaco no presenta interacción con el Gel, pero sí pueden existir inconvenientes durante el proceso de encapsulación, ya que como se mencionó anteriormente, el ketorolaco se hidroliza en medios ácidos.

8.4. INTERACCIÓN DE IBUPROFENO CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN

En la tabla 5, se describen las diferentes señales encontradas en los termogramas. En las figuras 11(a) y 11 (b) se muestran los termogramas característicos obtenidos para demostrar las interacciones de ibuprofeno con diferentes componentes de las matrices.

Tabla 5. Calorimetría Diferencial de Barrido. Ibuprofeno + componentes de la formulación.

Curva	Fármaco o excipiente	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ*°C)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
			Inicio	Fin	Pico				
A	Ibuprofeno	4.775	72.41	78.27	75.67	380.686	79.7248	Pico delgado endotérmico	Señal característica
B	Ibuprofeno + Agua desionizada	4.002	70.43	75.29	73.17	340.025	84.9638	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			95	105	NA	NA	NA	Pico delgado endotérmico	Pérdida de humedad
C	Ibuprofeno + Alcohol etílico	5.984	73.92	80.85	77	57.306	9.5766	Pico delgado endotérmico	Señal característica
D	Ibuprofeno + Tetraetil ortosilicato	5.804	72.48	76.5	74.17	302.379	52.0985	Pico delgado endotérmico	Señal característica
E	Ibuprofeno + HCl (1M)	3.832	65.72	71.1	68	245.12	63.9667	Pico delgado endotérmico	Interacción
			75	95	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
F	Ibuprofeno + HCl (0.1M)	4.233	71.61	76.96	74.33	573.207	135.4139	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			93	105	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
G	Ibuprofeno + NaOH (1N)	5.807	59.05	66.28	62.83	105.24	18.1229	Pico delgado endotérmico	Interacción
			85	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
H	Ibuprofeno + NaOH (0.1N)	4.528	66.84	72.46	70.17	308.695	68.1747	Pico delgado endotérmico	Interacción
			95	105	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
I	Ibuprofeno + Gel (1:1)	8.07	72.2	76.97	75.33	298.81	37.0272	Pico delgado endotérmico	Señal característica
J	Ibuprofeno + Sol2 (catalizador HCL 1M)	6.955	85.50	89.88	87.23	245.12	63.9667	Pico delgado endotérmico	Interacción
K	Ibuprofeno + Sol2 (catalizador HCL 0.1M)	5.023	72.92	78.85	75	57.306	9.5766	Pico delgado endotérmico	Señal característica

NA: El dato no aplica por ausencia de señal o no se considera.

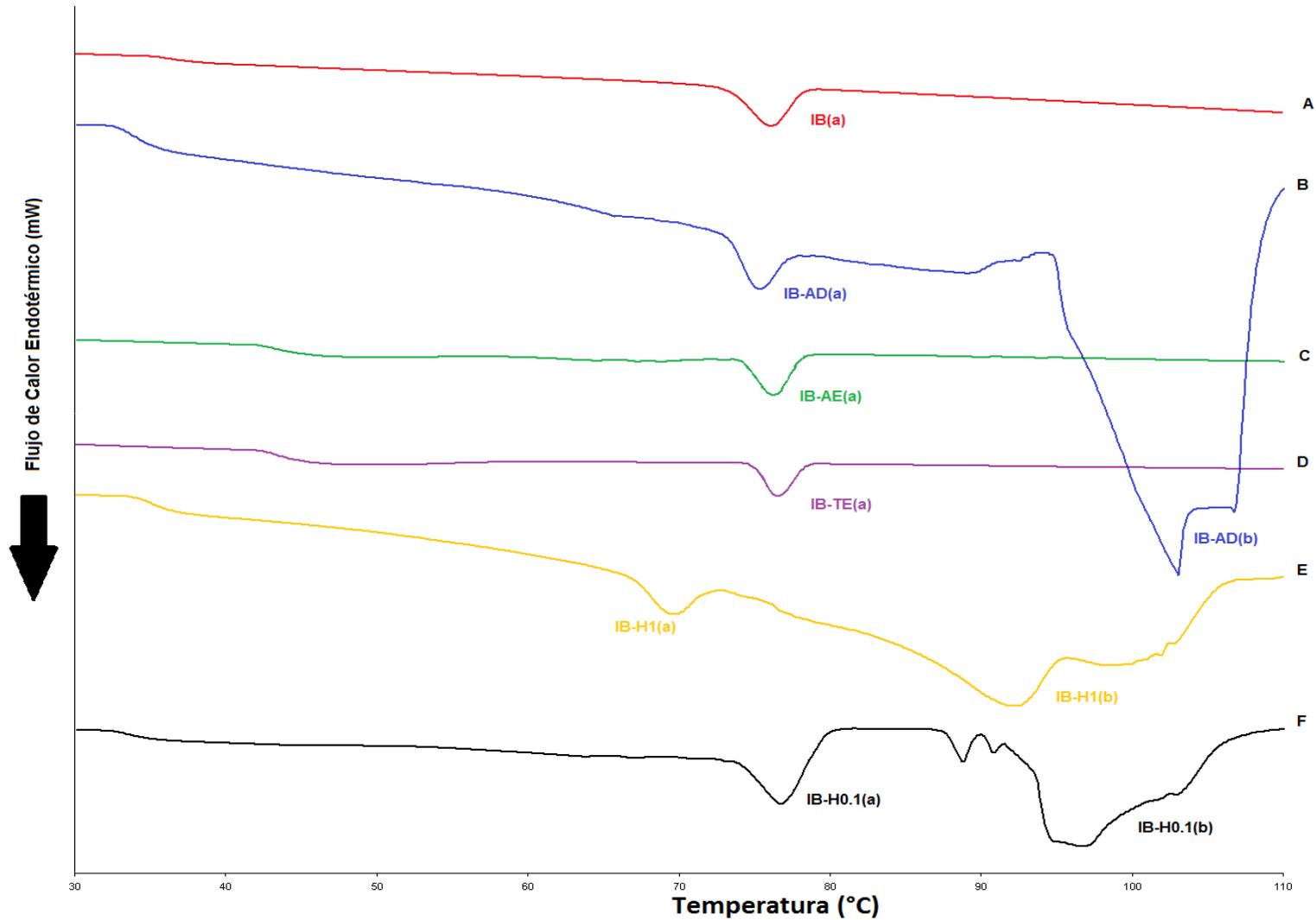


Figura 11(a). Termogramas superpuestos de ibuprofeno (A); ibuprofeno-agua desionizada (B); ibuprofeno-alcohol etílico (C); ibuprofeno-tetraetil ortosilicato (D); ibuprofeno-HCl 1M (curva E); ibuprofeno-HCl 0.1M (curva F). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 110 °C.

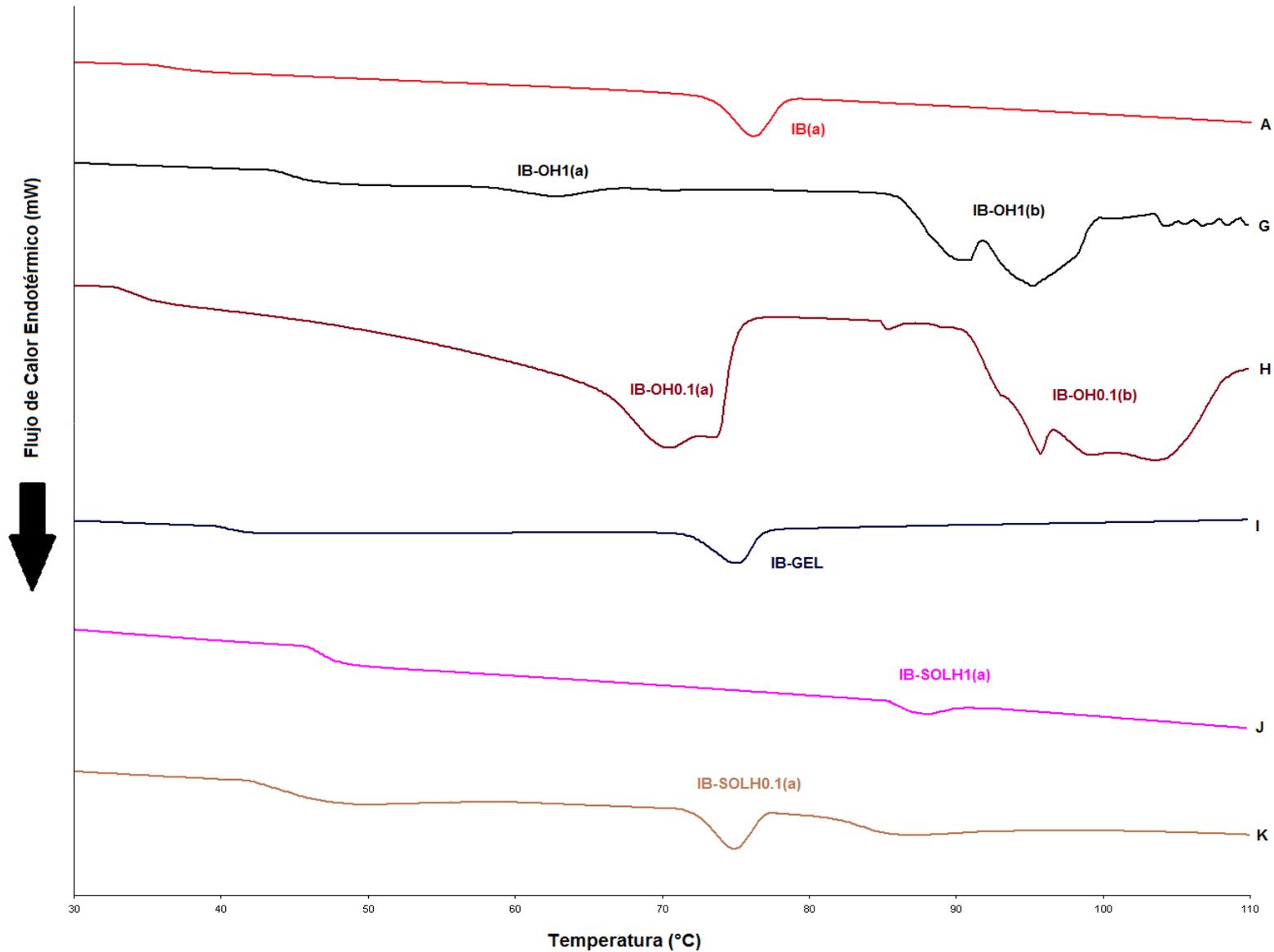


Figura 11(b). Termogramas sobrepuestos de ibuprofeno (A); ibuprofeno-NaOH 1N (curva G); ibuprofeno-NaOH 0.1N (curva H); ibuprofeno-Gel (I); ibuprofeno - Sol2 catalizador HCl 1M (curva J); ibuprofeno-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva K);. Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 110 °C.

En las figuras 11(a) y 11(b) se observa el pico de fusión **IB(a)** que corresponde al pico de fusión del ibuprofeno con una temperatura de inicio de 72.41 °C y fin de 78.27 °C

El ibuprofeno presentó interacción con HCl 1M (curva **E**) pues el pico endotérmico **IB-H1(a)** se encuentra desplazado más de 5 °C, el pico **IB-H1(b)** es resultado de la pérdida de humedad del medio ácido. También presentó interacción con el NaOH 1N (curva **G**) pues se observó un pico endotérmico pequeño y ancho (**IB-OH1(a)**) además de un desplazamiento de 10°C, con NaOH 0.1N (curva **H**) el desplazamiento del pico fue de 5°C pero se observa una elongación del mismo (**IB-OH0.1(a)**), por lo que existe una interacción en un medio básico de menor concentración. En las formulaciones existentes la degradación del ibuprofeno fue menor en pH básico que en pH ácido.³⁰

Se analizó la mezcla binaria 1:1 Ibuprofeno-Gel (curva **I**), en donde se observó el pico de fusión característico del Ibuprofeno, con un desplazamiento menos a 3 °C, por lo que no existe interacción con el óxido de silicio.

En la mezcla de Ibuprofeno-Sol2 catalizador HCl 1M (curva **J**) existe una interacción, pues el pico endotérmico que se observó (**IB-SOLH1(a)**) es poco definido y muy pequeño; en cambio la mezcla Ibuprofeno-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva **K**) no presentó interacción debido a la presencia del pico de fusión que correspondiente al ibuprofeno **IB-SOLH0.1(a)**. De manera similar a los casos anteriores, la concentración del medio catalizador sigue siendo el componente que presenta interacción con los fármacos.

En el caso del ibuprofeno los picos endotérmicos correspondientes a la pérdida de humedad se observan después del pico de fusión del ibuprofeno, las pérdidas de humedad se pueden observar en las mezclas ibuprofeno-agua desionizada (curva **B**; pico endotérmico **IB-AD(b)**), ibuprofeno-HCl 1M (Curva **E**; pico endotérmico **IB-H1(b)**), ibuprofeno-HCl 0.1 M (Curva **F**; pico endotérmico **IB-H0.1(b)**), ibuprofeno-NaOH 1N (curva **G**; pico endotérmico **IB-OH1(b)**) e ibuprofeno-NaOH 0.1N (curva **H**; pico endotérmico **IB-OH0.1(b)**).

8.5. INTERACCIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO CON LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.

En la tabla 6, se describen las diferentes señales encontradas en los termogramas. En las figuras 12(a) y 12(b) se muestran los termogramas característicos obtenidos para demostrar las interacciones de diclofenaco sódico con diferentes componentes de las matrices.

Tabla 6. Calorimetría Diferencial de Barrido. Diclofenaco Sódico + componentes de la formulación									
Curva	Fármaco o excipiente	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ*°C)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
			Inicio	Fin	Pico				
A	Diclofenaco sódico	4.056	283.68	289.91	288.17	319.103	78.6742	Pico delgado endotérmico	Señal característica
B	Diclofenaco sódico + Agua desionizada	3.233	289.30	291.43	290.5	101.1	29.5786	Pico delgado endotérmico	Interacción
			60	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
C	Diclofenaco sódico + Alcohol etílico	3.734	287.81	293.55	291	332.532	89.0551	Pico delgado endotérmico	Señal característica
D	Diclofenaco sódico + Tetraetil ortosilicato	3.787	283.55	291.53	287.58	324.415	88.6655	Pico delgado endotérmico	Señal característica
E	Diclofenaco sódico + HCl (1M)	3.025	60	110	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
F	Diclofenaco sódico + HCl (0.1M)	3.426	75	110	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
G	Diclofenaco sódico + NaOH (1N)	5.553	289.84	300.07	294.67	561.07	101.0391	Pico delgado endotérmico	Interacción
			50	80	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
H	Diclofenaco sódico + NaOH (0.1N)	3.426	286.02	291.76	289.17	155.579	50.1061	Pico delgado endotérmico	Señal característica
			50	100	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
I	Diclofenaco sódico + Gel (1:1)	6.042	286.55	290.04	288.67	137.494	21.7005	Pico delgado endotérmico	Señal característica
J	Diclofenaco sódico + Sol2 (catalizador HCl 1M)	6.492	277.13	283.73	280.83	348.939	53.7491	Pico delgado endotérmico	Interacción
			70	90	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
K	Diclofenaco sódico + Sol2 (catalizador HCl 0.1M)	3.841	275.79	282	279	83.841	21.8279	Pico delgado endotérmico	Interacción
			70	90	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad

NA: El dato no aplica por ausencia de señal o no se considera.

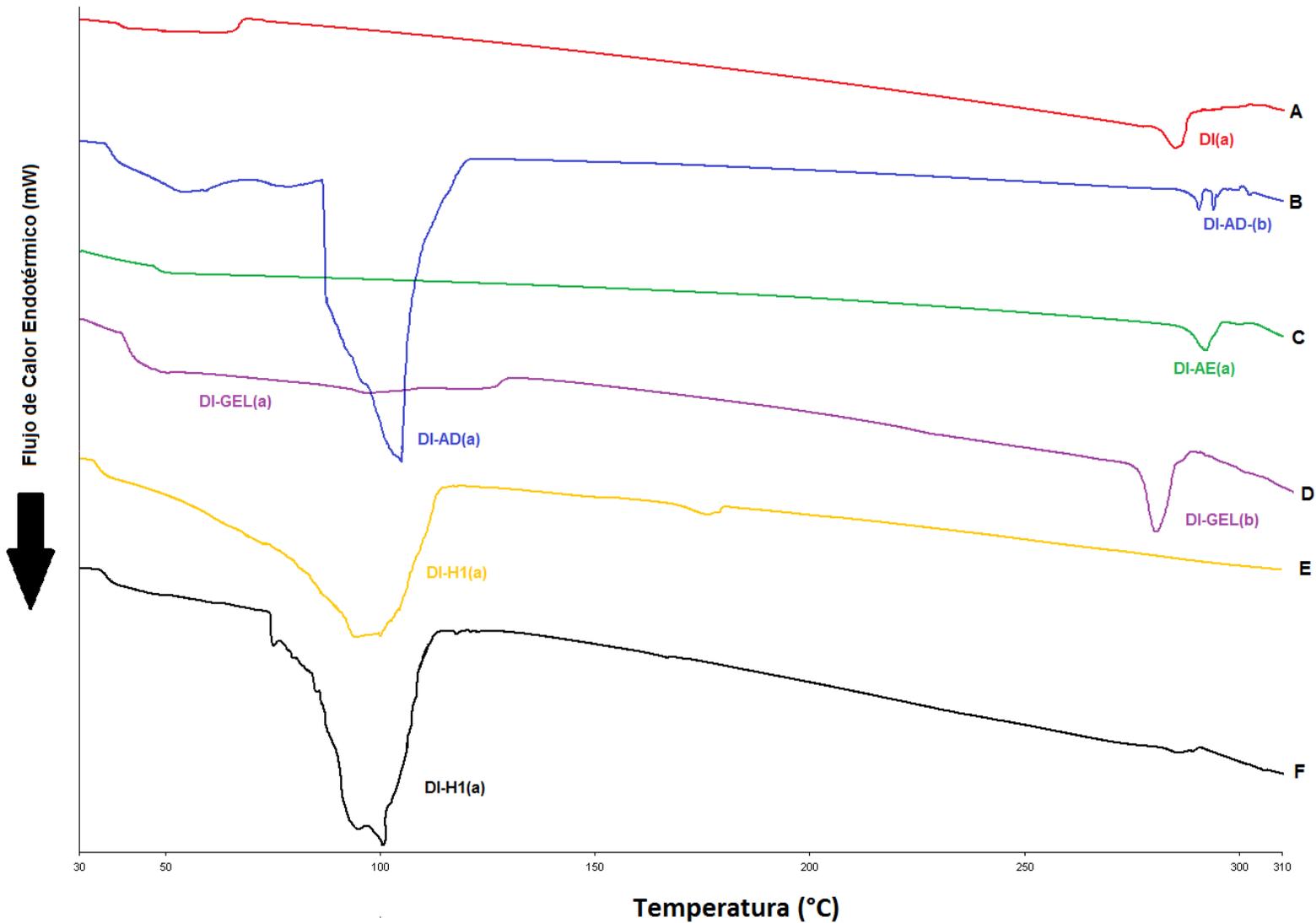


Figura 12(a). Termogramas superpuestos de Diclofenaco Sódico (A); Diclofenaco Sódico-agua desionizada (B); Diclofenaco Sódico-alcohol etílico (C); Diclofenaco Sódico-tetraetil ortosilicato (D); Diclofenaco Sódico-HCl 1M (curva E); Diclofenaco Sódico-HCl 0.1M (curva F). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 310 °C.

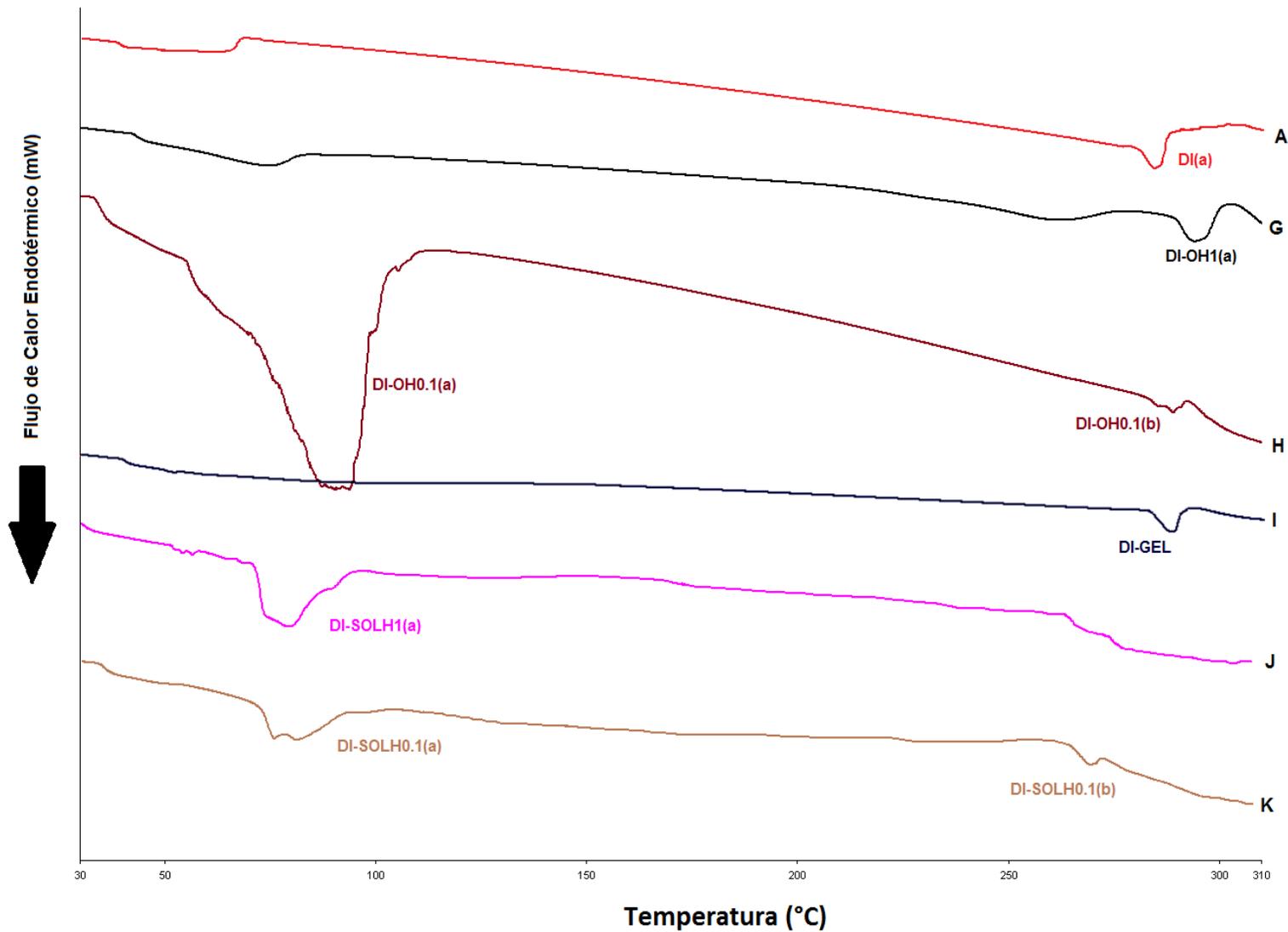


Figura 12(b). Termogramas sobrepuestos de Diclofenaco Sódico (A); Diclofenaco Sódico-NaOH 1N (curva G); Diclofenaco Sódico-NaOH 0.1N (curva H); Diclofenaco Sódico-Sol2 catalizador HCl 1M (curva J); Diclofenaco Sódico-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva K); Diclofenaco Sódico-Gel (I). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 310 °C.

En las figuras 12(a) y 12(b) se observa el pico de fusión **DI(a)** que corresponde al pico de fusión del diclofenaco sódico con una temperatura de inicio de 283.68 °C y fin de 289.91 °C

Se observó interacción en la mezcla del fármaco con HCl 1M (curva **E**) en donde no se observa el pico de fusión del diclofenaco y con NaOH 1N (curva **G**) en donde el pico se desplazó más de 6 °C (**DI-OH1(a)**). El diclofenaco es más estable en pH básico (pH = 8.5) que en medio ácido, aunque otros estudios establecen un pH de máxima estabilidad cercano a pH = 7.²⁷

El diclofenaco sódico fue el principio activo que presentó un pico de fusión menos definido en casi todas las mezclas, debido a la humedad y la interacción con los componentes de la formulación. El diclofenaco presentó interacción con el agua desionizada (curva **B: DI-AD(b)**), con el Sol2 catalizador HCl 1M (curva **J**) y Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva **K**). Las formas farmacéuticas de diclofenaco de sodio (inyectables) deben ser administradas inmediatamente después de su preparación pues el diclofenaco sódico es susceptible a oxidarse muy rápidamente en presencia de agua y disolventes orgánicos³³. No se observó interacción con el alcohol etílico (curva **C**), con el tetraetil ortosilicato (curva **D**) pues los desplazamientos en el pico de fusión son menores a 5°C.

En el análisis de la mezcla diclofenaco-Gel se observa el pico de fusión del diclofenaco (curva **I; DI-GEL(a)**) por lo que no existe interacción entre los mismos, pero dados los resultados anteriores, el proceso de fabricación a partir de la adición del fármaco al Sol2 tiene interacción con el diclofenaco por lo que debe considerarse alguna otra síntesis de óxido de silicio o algún otro fármaco, pues se degrada muy rápidamente en condiciones ambientales, siendo la más frecuente en agua y condiciones ácidas por lo que este se hidroliza y aún en las mezclas diclofenaco-Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva **K; Di-SOLH0.1(a)**) existe interacción.

8.6. ANÁLISIS DE FORMULACIONES DE MATRICES SOL-GEL

En la tabla 7, se describen las diferentes señales encontradas en los termogramas. En la figura 13 se muestran los termogramas obtenidos de matrices Sol-Gel formuladas con Acetaminofen, en la figura 14 se muestran los termogramas obtenidos de matrices Sol-Gel formuladas con Indometacina, en la figura 15 se muestran los termogramas obtenidos de muestras placebo de Sol2 y Gel.

Tabla 7. Calorimetría Diferencial de Barrido. Formulaciones Matrices Sol-Gel

Curva	Matriz Sol-Gel	Tamaño de muestra (mg)	Pico (°C)			Área de pico (mJ*°C)	ΔH (J/g)	Descripción	Origen
			Inicio	Fin	Pico				
A	Matriz Sol-Gel Acetaminofen 200 mg/20 mL	4.294	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
B	Matriz Sol-Gel Acetaminofen 200 mg/20 mL	32.984	40	150	NA	NA	NA	Pico ancho endotérmico	Pérdida de humedad
C	Matriz Sol-Gel Indometacina 50 mg/ 10 mL	30.599	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D	Matriz Sol-Gel Indometacina 25 mg/ 10 mL	28.435	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
E	Sol2	10 μ L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F	Gel	31.254	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA: El dato no aplica por ausencia de señal o no se considera.

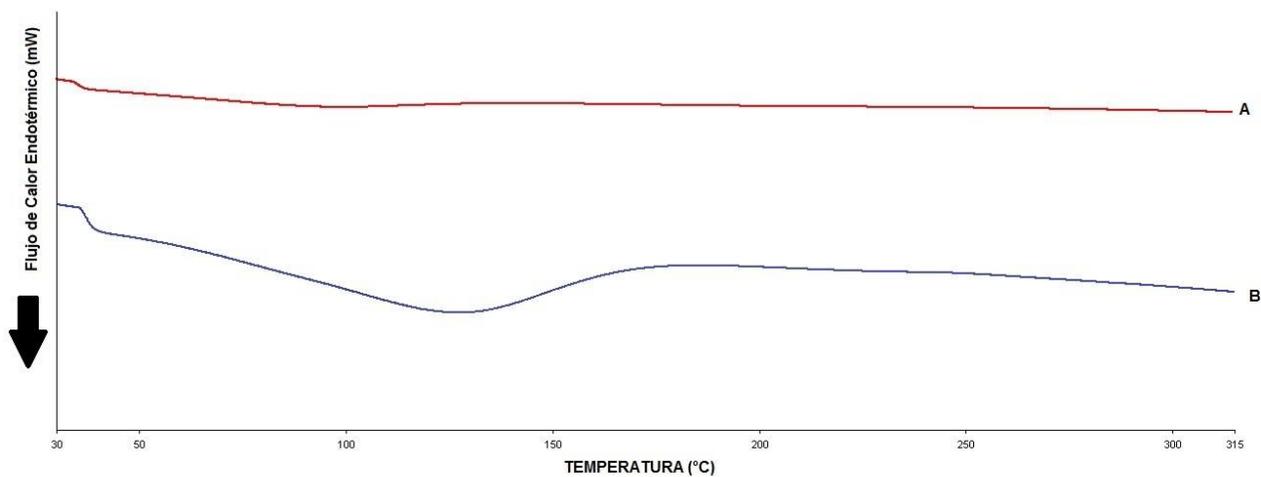


Figura 13. Termograma de Matriz Sol-Gel Acetaminofen 200 mg/20 mL Sol2-4.294 mg (curva A); Matriz Sol-Gel Acetaminofen 200 mg/20 mL Sol2-32.984 mg (curva B). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 315 °C.

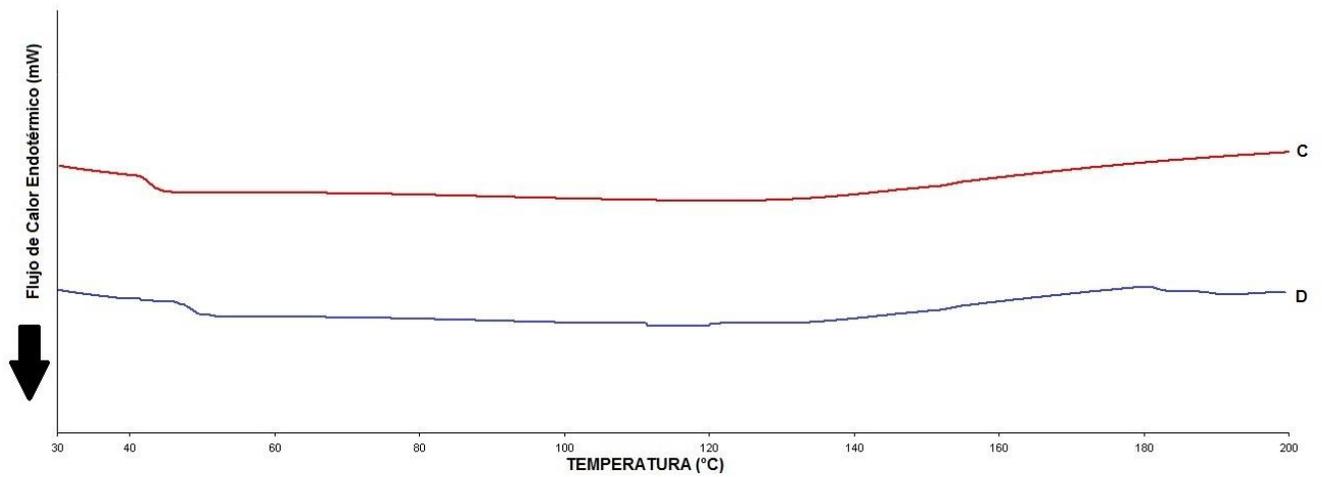


Figura 14. Termograma de Matriz Sol-Gel indometacina 50 mg/10 mL Sol2 (curva C); Matriz Sol-Gel indometacina 25 mg/10 mL Sol2 (curva D). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 315 °C.

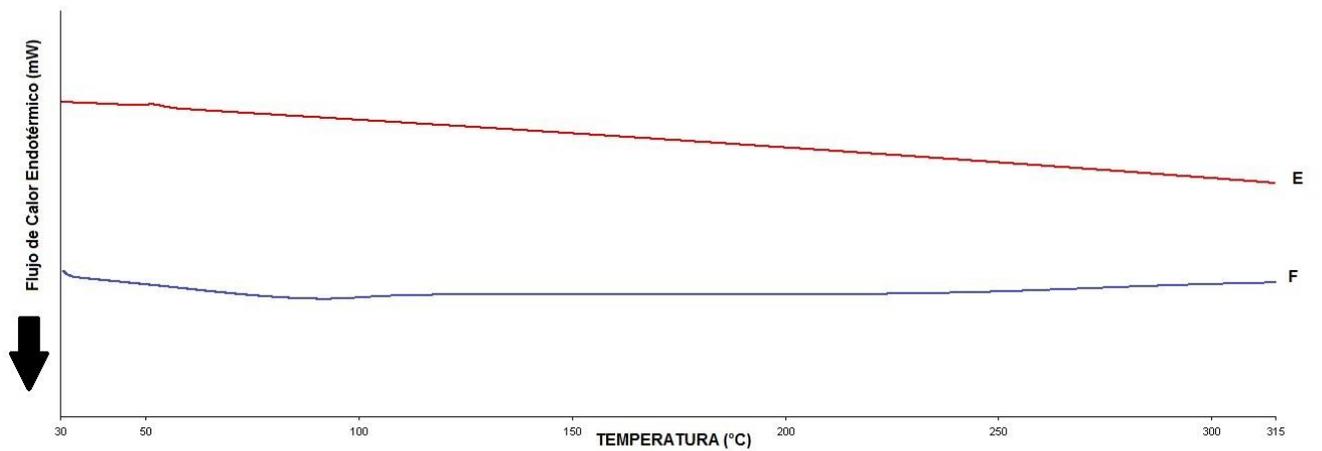


Figura 15. Termograma de Sol2 catalizador HCl 0.1M (curva E); Gel (curva F). Velocidad de calentamiento 10°C/min, flujo de Nitrógeno 10 mL/min en un intervalo de calentamiento de 30 °C – 315 °C.

En el proceso de formación del Gel, el óxido de silicio ya está sintetizado, en el proceso de gelificación sólo existe un acomodo de la estructura cristalina.²³ En el análisis térmico de las formulaciones no se observaron picos de fusión, lo que es posible que se deba a que los principios activos quedan encapsulados en la matriz y esta le confiere una protección (estabilidad térmica) debido al recubrimiento.

Se realizó el análisis de matrices Sol2 (curva **E**) y después de la formación del Gel (curva **F**) en el rango de temperatura de 30 °C a 315 °C, en los termogramas presentaron una línea base sin cambios significativos (sin la presencia de picos), por lo tanto a partir de la síntesis del Sol2 hasta la formación del Gel la matriz no presenta cambios fisicoquímicos debido a la temperatura (en el rango de 30 °C a 315 °C).

Esto permitió analizar la interacción del principio activo con la formulación, en donde se pudo monitorear las posibles interacciones por medio del análisis térmico del proceso de la encapsulación Sol-Gel.

En el análisis de la matriz Sol-Gel de Acetaminofen de 200 mg se utilizaron 2 muestras de la formulación, la primera con 4.294 mg de matriz (curva **A**) en la cual no se observó ningún pico de fusión, por lo que se realizó el barrido con otra muestra de 32.984 mg (curva **B**), en donde tampoco se observó ningún pico de fusión que pudiera pertenecer al acetaminofen o a alguno de sus productos de degradación. Lo anterior puede deberse a que el principio activo se encontraba totalmente encapsulado y la matriz le confiere una alta estabilidad térmica, al tratarse de una red polimérica de Si₂O.

En el análisis de matrices de indometacina de 50mg/10mL (curva **C**) no se observó ningún pico de fusión, solo señales atribuidas a la pérdida de solvente y humedad, al igual que en el caso de las formulaciones de acetaminofen el principio activo queda totalmente encapsulado dentro de la matriz y ésta es térmicamente muy estable.

Se realizó el análisis de Sol2 de indometacina a una concentración de 25mg/10mL de Sol2 (curva **D**), se tomó un volumen de 10µL, en el termograma solo se observó picos anchos endotérmicos atribuidos a la pérdida de solvente y humedad pero no se observaron señales, posiblemente debido a que el fármaco se encapsula de inmediato y el proceso de calentamiento acelera el secado y por lo tanto la formación de la red de Si₂O.

A continuación se muestra la tabla 8, donde se indican el resumen de las interacciones evaluadas de cada fármaco con los componentes de la fabricación de las matrices y con matriz Sol-Gel fabricadas.

Tabla 8. Interacción fármaco-excipiente de antiinflamatorios no esteroideos y componentes las matrices Sol-Gel. (-) no hay interacción. (+) si hay interacción.

	Agua Desionizada	Alcohol etílico	TEOS	HCl 1M	HCl 0.1M	NaOH 1N	NaOH 0.1N	Matriz placebo (Gel)	Sol2 catalizador HCl 1M	Sol2 catalizador HCl 0.1M
Acetaminofen	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Diclofenaco sódico	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+
Ketorolaco	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-
Indometacina	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
Ibuprofeno	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-

Tal y como se observa en la tabla 9, el catalizador mas recomendado para la síntesis de las Matrices Sol-Gel es el HCl 0.1M pues solo el diclofenaco sódico presento interacción con éste catalizador, considerando además de que el tiempo de gelificación utilizando ambas concentraciones de HCl fue de 1 día. 4 de los AINE's no presentaron interacción con el Gel ni con el Sol2 (catalizador HCl 0.1M), solo para el diclofenaco sódico se recomienda considerar otra ruta de encapsulación o descartarlo para esta formulación específica.

9. CONCLUSIÓN

Con el análisis térmico utilizando la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido se determinó si existe interacción de cada uno de los cinco antiinflamatorios no esteroideos seleccionados con los componentes de la fabricación de las matrices Sol-Gel y con las matrices elaboradas (Sol2 y Gel), en donde el diclofenaco sódico es el único de los cinco seleccionados que no es candidato para esta formulación.

El HCl 0.1 M es el mejor catalizador debido a que en las fabricaciones de matrices (Sol2 y Gel) no tiene interacción con Acetaminofen, Indometacina, Ketorolaco e Ibuprofeno.

10. REFERENCIAS

1. Böttcher. Sol-Gel carrier systems for drug delivery. *J. of Sol-Gel Technol.* 1998;(13)277-281.
2. Hernández A, Esquivel P. Incorporación de un fármaco antiinflamatorio no esterooidal en Si₂O sintetizado por sol-gel. En: Memorias en extenso: Congreso Regional QFB. Facultad de Ciencias Químicas; Universidad Autónoma de Nuevo León; 2007.
3. Nishinari K. Rheological and DSC study of Sol-Gel transition in aqueous dispersions of industrially important polymers and colloids. *Colloid & Polym Sci.* 1997;275(12)
4. Ramírez MT, Huirache R, Espinosa G, Hernández G. Estado del arte del proceso sol-gel en México. *Revista Espacio del Divulgador.* 2010;17(2):183-188.
5. Barbé C, Kong L, Finnie K, Calleja S, Hanna J, Drabarek E, et al. Sol-Gel matrices for controlled release: from macro to nano using emulsion polymerization., *Sci Sol-Gel Technol.* 2008.
6. Rodríguez I, Bueno T, Cerezo A. Estudio de compatibilidad y estabilidad térmica de clorhidrato de ranitidina y gelucires. En: VI Congreso de la SEFIG y 3^{er} Jornadas de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. España: Facultad de Farmacia, Universidad de Granada; 2008.
7. Reyes H. Síntesis, caracterización y aplicaciones potenciales en catálisis de materiales híbridos metálico-orgánico-inorgánico a partir del proceso sol-gel [Tesis]. México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2011.
8. Alvarado RJ. Procesamiento y caracterización de recubrimientos híbridos cerámico-polímero [internet]. México: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN; [consultado 26 de agosto de 2012]. Disponible en: <http://www.qro.cinvestav.mx/~ceramics/hibridos.htm>
9. Vladislavovna S, Torres L, Reyes H. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la terapia del dolor. Orientación para su uso en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(6):565-572.
10. Hardman J. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 1996.
11. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31 ed. London: the royal pharmaceutical society; 1996.
12. Hall V, Murillo N, Rocha M, Rodríguez E. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S) [Internet]. Costa Rica: Centro de Información de Medicamentos: 2001 [consultado 5 de agosto 2012]. Disponible en: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed18.pdf>
13. Flores J, Armijo J. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Feria M. Farmacología Humana. España: Elsevier; 2004. p. 355-385.
14. Remington G. Farmacia. 20 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003.
15. Merck. The Merck Index [CD ROM]. USA: Merck Corporation; 2002.
16. Aulton ME, Wells JA. Pharmaceutics: The science of dosage form design. 2a ed. New York: Churchill Livingstone;2004

17. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. 2a ed. New York: Informa healthcare; 2009.
18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. 9 ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos; 2008.
19. Suriñach S, Baro M, Clavaguera N, Clavaguera M. La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la ciencia de materiales. *Bol Soc Esp Ceram Vidr.* 1992;31(1):11-17
20. Sandoval A, Rodríguez E, Fernández A. Aplicación del análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la caracterización de las modificaciones del almidón. *Dyna.* 2005;72(146):45-53.
21. Albella J, Cintas A, Miranda T. Introducción a la Ciencia de Materiales, 1993.
22. Santamarta R. caracterización de aleaciones base Ni-Ti producidas por solidificación rápida (melt-spinning), Palma: Universitat de les illes balears, 2001.
23. Ahola M, Fagerholm H, Kangasniemi I, Kiesvaara J, Kortesuso P, Kurkela K, Saarinem N, Yli-Urpo A, inventores. Delsitech Oy, titular. Óxidos solubles para aplicaciones biológicas. Patente Europea 2,244,998. 1999 Abr 07.
24. Basavaraju M. Degradation Kinetics of Diclofenac in Water Fenton's Oxidation. *Journal of Sustainable Energy & Environment.* 2012;(3):173-176
25. Xagorarakis I, Hullman R, Song W, Li H, Voice T. Effect of pH on degradation of acetaminophen and production of 1,4-benzoquinone in water chlorination. *Journal of Water Supply.* 2008;381-390.
26. Gilpin RK, Xhow W. Studies of the thermal degradation of acetaminophen using a conventional HPLC approach and Electro spray Ionization-Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science.* 2004;42:15-20.
27. Chada R, Kashid N, Jain DVS. Kinetics of degradation of diclofenac sodium in aqueous solution determined by a calorimetric method. *Pharmazie.* 2003;58:631-635.
28. Salaris M, Nieddu M, Rubattu N, Testa C, Luongo E, Rimoli MG, et al. Acid and base degraded products of ketorolac. *Journal and Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2010;52:320-322.
29. Shi A, Walker SE, Law S. Stability of ketorolac tromethamine in IV Solutions and waste reduction. *Can J Hosp Pharm.* 2000;53:263-269.
30. Gabriele C, Posocco V, Parodi B, Cafaggi S, Alzati A, Bignardi G. Identification of degradation products of ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2012;30:499-509.
31. Curry SH, Brown EA, Kuck H, Cassins S. Preparation and stability of indomethacin solutions. *Can J Physiol Pharmacol.* 1982;60(7):988-992.
32. Hajratwala BR, Dawson JE. Kinetics of indomethacin degradation I: Presence of alkali. *J Pharm Sci.* 1977;66(1):27-29.
33. Almanza F. Estudio fisicoquímico de la solubilidad de diclofenaco sódico en mezclas etanol + agua [Tesis] Bogotá Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias; 2012.