



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“Estudio de la relación del tamaño y forma de partícula como
parámetro de solubilidad en plata coloidal, colágeno hidrolizado,
glicoles y dimetilsulfóxido de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM
996 en agua”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTAN:

**JUAN LUIS HERNÁNDEZ SANTOS
CAROLINA MARLENE VELÁZQUEZ LOA**

ASESORES:

**DRA. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ
Q.F.B. VÍCTOR HUGO VÁZQUEZ VALADEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Estudio de la relación del tamaño y forma de partícula como parámetro de solubilidad en plata coloidal, colágeno hidrolizado, glicoles y dimetilsulfóxido de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996 en agua

Que presenta el pasante: Juan Luis Hernández Santos

Con número de cuenta: 411021861 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de Octubre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ana Leticia Fernández Osorio	
VOCAL	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
SECRETARIO	Q. Juan José Mendoza Flores	
1er. SUPLENTE	Dr. José Luis Arias Téllez	
2do. SUPLENTE	Dr. Alejandro Solano Peralta	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/javg/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Estudio de la relación del tamaño y forma de partícula como parámetro de solubilidad en plata coloidal, colágeno hidrolizado, glicoles y dimetilsulfóxido de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996 en agua

Que presenta la pasante: Carolina Marlene Velázquez Loa

Con número de cuenta: 303311913 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de Octubre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ana Leticia Fernández Osorio	
VOCAL	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
SECRETARIO	Q. Juan José Mendoza Flores	
1er. SUPLENTE	Dr. José Luis Arias Téllez	
2do. SUPLENTE	Dr. Alejandro Solano Peralta	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/javg/cga*

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, gracias a los proyectos **PAPIIT IT200817, PAPIIT No. 202015, Cátedra PIAP1607: Diseño de moléculas bioactivas.**

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

Este trabajo de tesis no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional del Dr. Marco Antonio Leyva Ramírez, responsable del laboratorio de rayos X del Departamento de Química del CINVESTAV. Gracias, Doctor, por recibimos en su laboratorio siempre con los brazos abiertos y por el tiempo que dedicó a nuestro proyecto.

Gracias al Dr. Alejandro Solano Peralta por sus consejos y aportaciones, Q.F.B. Alejandra Sánchez Barrera del laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES Cuautitlán, Aurora Vásquez Badillo y Alicia Hernández Monroy, auxiliares del Departamento de Química del CINVESTAV y Q.F.B José Armando Espinosa Pinto de Soluciones Tecnológicas Especializadas, SINERFIL. Gracias a ustedes por el tiempo y la confianza que depositaron en nuestro proyecto.

AGRADECIMIENTOS DE JUAN LUIS

Estoy eternamente agradecido con mi Dios por la familia en la que crecí, y por haber puesto en mi vida a esas personas que debí de haber conocido, buenas y malas porque de cada una de ellas aprendí, ame, odie y perdone.

A mis padres Juan y Mercedes, porque de ellos conocí el amor incondicional, el sacrificio por el otro, la constancia, la dedicación y la sencillez. **Gracias por darme valores y las fuerzas para no abandonar las cosas que valen la pena.**

A mis hermanitas Lulis, Paty, Angie y Ady: estoy muy apenado, agradecido y adeudado toda mi vida con ustedes por todo lo que me han enseñado, los apoyos que me han brindado a través del tiempo, por todos sus buenos consejos, las ayudas económicas... ¿Qué más puedo decir? **Gracias por todo manitas.**

Iván e Itzel: por demostrarme que hay que superarse no importando la edad.

Carolina Loa: te agradezco porque en todo momento fuiste un apoyo total en los momentos más difíciles, por el amor y la paciencia que me tienes y porque tengo el honor de presentar esta investigación junto a ti. **Te amo Carito, eres una bendición en mi vida.**

Sra. Marcela Loa: le agradezco por brindarme su amistad, su apoyo y abrirme las puertas de su casa, la confianza que ha depositado en mí y sobre todo por considerarme como un miembro más de su familia.

David Gutiérrez y Oscar Juárez: por sacarme de muchos apuros y ser en muchas veces una mano donde me he respaldado. Les agradezco de corazón.

Maestra Brígida Camacho: por ser una excelente profesora, siempre tuvo tiempo de enseñarme, le doy las gracias por su pasión y su forma de transmitir el conocimiento eso me inspiró a seguir y no abandonar la carrera.

Doctora Anita por la infinita paciencia que tuvo para dirigir este trabajo y ser una guía en todo momento.

Irma Jessica Trejo: por ser una profesora justa y dejarme ser su aprendiz. Desde primer semestre me enseñó que en la FES hay que trabajar excesivamente, que un título no se regala, se obtiene con mucha entrega y voluntad cuando los profesores son tan exigentes como usted.

A los profesores: María Velázquez, José Franco, Gabriel Nabte, José Téllez, Guillermo Penieres, Graciela Martínez, Brígida Camacho, Ruth Reséndiz, Alejandro Solano, Guillermina Rivera, Marina Morales, J. M. Torres, J. J. Mendoza, Irma Trejo, Elena Urrutia, Carmen Campo, Angélica Villegas. Por ser lo mejor de la FES y nunca tentarse el corazón al

momento de calificar. Fui de los afortunados en tomar clases con ustedes, y por ustedes odie y ame la Química. **Muchas gracias.**

Al Doctor Pablo Arturo: a mi mentor, amigo y consejero, te agradezco por todos esos momentos en los que apoyaste, guiaste, corregiste. Si aprendí en el laboratorio fue gracias a ti y a tu paciencia.

A mis amigos del LQM: Ely, Maritza, Tlotzin, Pablo, Majo, Chucho, David, Rafael, Luz, Pablo II, Resendiz, Hugo y a la China: porque sin ustedes el laboratorio hubiera sido muy aburrido, sin tensión, sin peleas, sin risas, sin tonterías.

AGRADECIMIENTOS DE CAROLINA

Gracias, mamá. Eres ejemplo de constancia y trabajo. Eres la definición de coraje. Eres disciplina y eres mi consuelo. Eres mi más grande miedo. Eres todo lo que aspiro a ser. Eres mi roca y mi guía. Eres amor. Esto es tuyo y de nadie más. Esto que estás leyendo es mi corazón hablándote. Este trabajo que sostienes con tus manos cansadas, soy yo, y es lo mejor que te puedo dar. Luché con todas mis fuerzas para estar hoy aquí, por ti. Muchas noches te soñé hoy aquí, feliz. No me rendí porque eso no lo aprendí de ti y quiero que te sientas tan orgullosa de mí, como siempre lo he estado de ti. Gracias por todo lo que me has dado. Gracias por lo que soy. Gracias mamita y que Dios te cuide siempre.

Gracias, Dra. Ana María Velázquez Sánchez por toda la paciencia, tiempo y dedicación a este proyecto y a mi persona. Mujer de ciencia, aguerrida, apasionada y modelo a seguir. Con la calidez de una madre y el cariño de una amiga. Si me lo permite, así la considero, una madre, una amiga. Me llenaba de orgullo decir, “mi asesora es la Dra. Anita”. La admiro mucho. Pocas personas ejercen su profesión con el amor y la entereza con que usted lo hace. Usted tiene el don de reconfortar con la palabra precisa aun en los momentos más difíciles. Gracias por su amabilidad y tiempo cada que la visitaba en su cubículo. La quiero mucho, Dra. Anita, y que Dios la bendiga.

Gracias al LQM: Dr. E. Ángeles, agradezco mucho la confianza que depositó en mí y que me permitiera ser parte de su laboratorio y su equipo de trabajo. Siempre trabajé con el propósito de dar lo mejor de mí para estar a la altura de lo que usted y el LQM representan. Gracias por su paciencia, sus conocimientos y una disculpa por mis errores. A mis compañeros, Maritza Romero, Alejandro Serda, Elizabeth Rul, Daniel Reséndiz y Antonio Juárez por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros y por las aportaciones a este proyecto. Por todas las risas y recuerdos que serán eternos. Gracias, Majo y Alejandro por su cariño, sus palabras de ánimo y por el interés que mostraron por nuestro trabajo. Dr. Pablo Martínez, mi admiración hacia ti es del tamaño del cariño que te tengo. Gracias, Tlotzin Martínez, por tu amistad, tu cariño y por los buenos momentos. Siempre recordaré con cariño el haber compartido el laboratorio contigo y tu amistad es de lo mejor que me llevo del LQM. Gracias a todos por las comidas, las salidas, por las reuniones, las tazas, por el café de la tarde... Gracias por hacer más ligero este viaje.

A mis amigas y compañeras de carrera, Cecilia y Pilar. Gracias por su amistad sincera y sus palabras de aliento en los momentos más difíciles. Gracias infinitas, Pily, tú sabes por qué. Sé que también esto se hará realidad para ustedes también. Gracias, Mara, y que a pesar del tiempo y de todo lo vivido, no olvidaré jamás nuestros primeros días juntas de universidad. Gracias Irene Garza y Carlos Aboytes por su amistad y apoyo en los momentos más analíticos.

Gracias a mis profesores de la carrera: Profesor Juan José Mendoza, Dr. José Franco Pérez, Profesora Ruth Martínez, Profesor Juan Manuel Torres, Profesora Angélica Villegas, Profesora María del Carmen Campo Garrido, Dra. Adriana Morales, Maestra Graciela Martínez, Dra. Gloria Cruz, Profesora Juana Cabrera, Dr. Guillermo Penieres, Profesora Karina Franco, Dra. Guillermina

Martínez y Maestro Gabriel Nava. Ustedes impactaron en mi vida de forma increíble y cambiaron mi forma de percibir el mundo. Hay parte de ustedes en este trabajo por los conocimientos que me transmitieron y en mí corazón por todo lo que me enseñaron.

Gracias a mis tíos, Verónica, Jaime, Yolanda, José, Guadalupe, Juana y Pablo por estar siempre pendiente de mí y de mis avances. Gracias, tía Martha, por todo lo que me diste y los consejos que me dejaste. Me duele que no estés hoy aquí, pero sé que de cierta forma, estás. A mis primos, Emanuel, Jenyfer, Armando, Dulce, y Ángel, los quiero mucho y quiero lo mejor para ustedes.

Gracias a Amalia Castro por darme las herramientas que me permitieron regresar a la vida, culminar esto y cambiar el rumbo de mi destino. La quiero mucho y que Dios la bendiga siempre y le permita seguir ayudando a mucha gente como me ayudó a mí.

Gracias a la Familia Hernández Santos, por todo su apoyo y por abrirme las puertas de su hogar y recibirme siempre con los brazos abiertos. Sr. Juan y Sra. Mercedes, Lulú, Angie, Paty y Ady, siempre les estaré agradecida por todo lo que me han brindado y por su cariño.

Juan, estoy muy agradecida de que llegaras a mi vida y convencida de que encontrarnos tuvo un propósito. Gracias por tu tiempo, por tu paciencia, por tu apoyo, por estar ahí en los días malos y compartir los días buenos, y sobre todo, gracias por tu amor. **Te amo.**

“De lo que sea que nuestras almas estén hechas, la suya y la mía son lo mismo”

-Emily Brontë

“Aunque mucho se ha ido, mucho queda,
y aunque ya no tengamos esa fuerza
que en los días pasados sacudió
cielos y tierra, esto que somos, somos:
un mismo ardor de heroicos corazones
menguado por el tiempo y el destino
pero determinado a combatir,
a buscar y encontrar, y no rendirse”.

Alfred Lord Tennyson, *Ulises*

Índice

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS PARTICULARES	5
ANTECEDENTES	8
<i>RHIPICEPHALUS MICROPLUS</i>	8
DESCRIPCIÓN DEL PARASITO	9
CICLO BIOLÓGICO DE <i>RHIPICEPHALUS MICROPLUS</i>	11
RESISTENCIA DE <i>RHIPICEPHALUS MICROPLUS</i>	12
CARBAMATOS	14
<i>Métodos de preparación de carbamatos</i>	14
<i>N-Hidro-C-alcoxilación</i>	14
<i>Carbonilación reductiva de nitrobenzono</i>	15
<i>Acilación de aminas por halogenuros de acilo</i>	15
<i>Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen</i>	16
<i>Fosgenación</i>	16
<i>Síntesis de carbamatos utilizando zinc como catalizador</i>	17
<i>Reducción de nitrilos catalizada por boruro de níquel</i>	17
<i>Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio</i>	18
SOLUBILIDAD	19
<i>Proceso de solubilidad</i>	21
<i>Factores que afectan la solubilidad</i>	22
<i>Superficie de contacto</i>	22
<i>Temperatura</i>	22
<i>Presión</i>	23
<i>Polaridad</i>	23
<i>Polimorfismo</i>	23
<i>Redes cristalinas con memoria</i>	25
SOLUBILIDAD DE LOS FÁRMACOS	26
<i>Métodos para modificar la solubilidad</i>	26
<i>Cosolventes</i>	26
<i>Tamaño de partícula</i>	27
<i>Polimorfismo</i>	28
FENÓMENO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	29
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)	31
MICROSCOPIA ÓPTICA (MO).....	33
<i>Parte mecánica</i>	33
<i>Parte óptica</i>	33
<i>Sistema de iluminación</i>	34
ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE.....	35
<i>Ley de Lambert-Beer-Bouger</i>	38

<i>Grupos cromóforos y auxocromos</i>	39
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB)	40
METODOLOGÍA	44
SÍNTESIS DE (4-BROMOFENIL)CARBAMATO DE ETILO (LQM 919) Y (4-CLOROFENIL)CARBAMATO DE ETILO (LQM 996)	44
RECRISTALIZACIÓN DE LOS ETILCARBAMATOS EN LA MEZCLA ETANOL-AGUA	45
TAMIZADO ANALÍTICO DE LOS ETILCARBAMATOSRECRISTALIZADOS	46
CURVAS DE CALIBRACIÓN	46
<i>Curva de calibración para LQM 996con DMSO:</i>	46
<i>Curva de calibración para LQM 919 con DMSO:</i>	47
<i>Curva de calibración para LQM 996 con TEG:</i>	47
<i>Curva de calibración para LQM 919 con TEG:</i>	48
<i>Curva de calibración para LQM 996 con Grenetina</i>	49
<i>Curva de calibración para LQM 919 con Grenetina</i>	50
MUESTRAS PROBLEMA PARA LQM 996	51
<i>Solución de DMSO al 4%</i>	51
<i>Solución de DMSO al 6%</i>	51
<i>Solución de DMSO al 8%</i>	52
<i>Solución de Grenetina al 0.1 %</i>	52
<i>Solución de TEG al 4%</i>	53
<i>Solución de TEG al 6 %</i>	54
<i>Solución de TEG al 8%</i>	55
MUESTRAS PROBLEMA PARA LQM 919	55
<i>Solución de DMSO al 4%</i>	55
<i>Solución de DMSO al 6 %</i>	56
<i>Solución de DMSO al 8%</i>	57
<i>Solución de Grenetina al 0.3 %</i>	57
<i>Solución de TEG al 4%</i>	58
<i>Solución de TEG al 6 %</i>	58
<i>Solución de TEG al 8%</i>	59
DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA DE FUSIÓN	60
DIFRACCIÓN DE RAYOS X	61
CARACTERIZACIÓN MEDIANTE MICROSCOPIO ÓPTICO (MO)	61
RESULTADOS	64
CARACTERIZACIÓN MEDIANTE MO	64
CARACTERIZACIÓN DE MEB.....	65
CARACTERIZACIÓN MEDIANTE DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	70
PORCENTAJE DE CRISTALINIDAD	71
MEDICIÓN DE CRISTALES	73
CURVAS DE CALIBRACIÓN	74
CURVA DE CALIBRACIÓN LQM 919 EN EL SISTEMA DMSO (50 %) –AGUA.....	74
DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES PROBLEMA	77
CURVA DE CALIBRACIÓN LQM 919 EN EL SISTEMA DMSO (20 %) –GRENETINA (0.3 %).....	79
DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES PROBLEMA	81
CURVA DE CALIBRACIÓN DE LQM 919 EN EL SISTEMA TEG (50 %) –AGUA	82
DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES PROBLEMA	84

CURVA DE CALIBRACIÓN DE LQM 996 EN EL SISTEMA DMSO (50%)–AGUA.....	86
DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES PROBLEMA	88
CURVA DE CALIBRACIÓN DE LQM 996 EN EL SISTEMA DMSO (20 %)-GRENETINA (0.1 %)	89
DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES PROBLEMA	91
CURVA DE CALIBRACIÓN DE LQM 996 EN EL SISTEMA TEG (50%)–AGUA	92
DETERMINACIÓN DE LAS SOLUCIONES PROBLEMA	94
SOLUBILIDAD EN EL SISTEMA PLATA COLOIDAL IONIZADA GRENETINA–DMSO (4, 6 Y 8 %)	95
<i>Soluciones problema de LQM 919</i>	95
<i>Soluciones problema de LQM 996</i>	95
SOLUBILIDAD EN EL SISTEMA PLATA COLOIDAL IONIZADA–GRENETINA–TEG (4, 6 Y 8 %).....	96
<i>Soluciones problema de LQM 919</i>	96
<i>Soluciones problema de LQM 996</i>	97
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)	97
ANÁLISIS DE RESULTADOS	101
SÍNTESIS	101
OBSERVACIÓN POR MICROSCOPIO ÓPTICO	102
DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA MEDIANTE RAYOS X DE POLVOS	102
PORCENTAJE DE CRISTALINIDAD	104
DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL	105
USO DE COSOLVENTES	108
USO DE GRENETINA	110
DSC	113
MEB	117
CONCLUSIONES.....	120
PROSPECTIVAS.....	123
REFERENCIAS	125
ANEXOS	131
DIFRACCIÓN DE RAYOS X	131
PRUEBAS CUALITATIVAS DE SOLUBILIDAD DEL LQM 919.	135
PRUEBAS CUALITATIVAS DE SOLUBILIDAD DEL LQM 996.	136
PRUEBAS CUALITATIVAS DE SOLUBILIDAD DEL ÉTILCARBAMATO LQM 919.....	137
PRUEBAS CUALITATIVAS DE SOLUBILIDAD DE ETILCARBAMATO LQM 996.	138
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	139



1. INTRODUCCIÓN



La infestación por *Rhipicephalus microplus* es causa de pérdidas económicas significativas a la producción de ganado bovino, debido a que provoca enfermedades en el animal: anemia, inapetencia, disminución en la producción de carne, baja producción de leche, al mismo tiempo de producir daños en la piel. Además, limita la movilidad del ganado debido a la transmisión de enfermedades como a babesiosis y anaplasmosis. Por esta causa, se incrementan costos de producción por empleo de productos químicos y mano de obra para el control de garrapatas (SAGARPA). La resistencia de las garrapatas a los ixodicidas (antiparasitarios con actividad contra las garrapatas) es uno de los principales problemas que afectan a los productores bovinos en el subtrópico y trópico, donde las garrapatas, especialmente *Rhipicephalus microplus* y los agentes que transmiten, tienen un efecto costo-beneficio en la producción. La resistencia se define como la capacidad adquirida por individuos de una población parásita que les permite sobrevivir a dosis de químicos que generalmente son letales para una población normal. El uso frecuente de ixodicidas ha provocado la selección de poblaciones resistentes (Díaz, 2006).

Ante este panorama, por parte del Laboratorio de Química Medicinal de la FESC (Ángeles, 2000), en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán - UNAM se han diseñado y sintetizado una serie de nuevos carbamatos (serie LQM 900s).

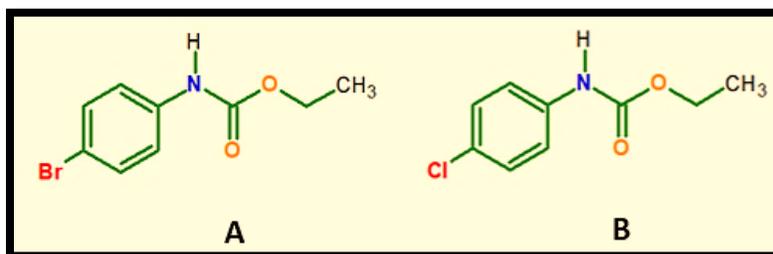


Figura 1. A. (4-bromofenil)carbamato de etilo (LQM 919). B. (4-clorofenil) carbamato de etilo (LQM 996).

Los compuestos LQM 919 y LQM 996 utilizados en estos trabajos son derivados del ácido carbámico sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES Cuautitlán, que poseen actividad ixodicida sobre la garrapata *Rhipicephalus microplus* y son utilizados como medio de control químico de la garrapata *Rhipicephalus microplus* en el ganado bovino, pero, a



diferencia de los carbamatos comerciales más representativos, no atacan el sistema nervioso central del parásito, sino que logran afectar negativamente el sistema reproductor de *R. microplus* al disminuir la oviposición, evitar por completo la viabilidad de los huevos y dañar el ciclo de reproducción de las hembras (Cruz Aguilar, 2016).

Pruebas *in vitro* de estos etilcarbamatos con cepas susceptibles y resistentes de *Rhipicephalus microplus*, demostraron que LQM 919 y LQM 996, privan la oviposición en más del 60 % e inhiben la eclosión de los huevos producidos por las garrapatas en un 100 %; asimismo los huevos ovipositados por las garrapatas tratadas se observaron oscuros, secos y no fueron viables (Prado, 2013). Aunado a lo anterior, se observó que los etilcarbamatos produjeron alteraciones morfológicas en los órganos reproductores, debidas a la acción de los etilcarbamatos sobre la vitelogénesis y vitalidad de las células del ovario (Prado, 2014). Igualmente, se ha determinado la toxicidad oral aguda de LQM 919 y LQM 996 en ratas Wistar, la dosis letal 50 (LD₅₀) oral fue de 300-2000 mg/Kg y la dérmica de >5000 mg/Kg para ambos carbamatos, aunque se presentaron algunos signos de toxicidad por vía oral, en la exposición dérmica no se observaron signos de toxicidad en ninguna de las dosis empleadas. Estos carbamatos son de baja toxicidad oral y dérmica (Prado, 2014).

No obstante las propiedades y resultados obtenidos para ambos etilcarbamatos, la formulación para los mismos no ha sido posible debido a la baja solubilidad de estos en agua. La solubilidad en agua de los fármacos es uno de los retos más desafiantes para la industria farmacéutica. En la búsqueda y desarrollo de nuevas entidades farmacéuticas se han producido moléculas de valor farmacéutico con elevada complejidad y alto peso molecular, lo que representa una posible justificación al creciente número de fármacos con baja solubilidad en agua. Constantemente, se diseñan estrategias para mejorar la solubilidad de éstos ya que una baja solubilidad se traduce en una reducción o variabilidad en la biodisponibilidad, lo cual afecta la eficacia del fármaco, de tal manera que se necesitan regímenes de dosificación más elevados para lograr la actividad deseada.

El presente trabajo tiene como objetivo contribuir a los aspectos de solubilidad de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996, mediante la forma y tamaño de partícula, y se plantea que, con la disminución del tamaño de los cristales de los etilcarbamatos al inducir una recristalización en la mezcla etanol-agua, se obtendrán diferentes formas y dispersiones del



tamaño de partícula, las cuales presentarán una mayor solubilidad. Ambos etilcarbamatos. Mediante el uso de espectrofotometría UV-Vis se diseñó una metodología que permitió determinar la cantidad de etilcarbamato disuelto en sistemas de cosolventes, mediante el uso de curvas de calibración. Los resultados obtenidos de esta metodología permitieron visualizar la relación que guardan el tamaño y forma de la partícula de LQM 919 y LQM 996 con la solubilidad de estos, así como el sistema de cosolvente que produjo una mayor concentración de los fármacos en solución. Mediante la caracterización de los carbamatos a través de técnicas de difracción de rayos X y microscopía óptica, se determinó el tamaño de partícula con mejor solubilidad, así mismo, mediante calorimetría diferencial de barrido se obtuvo la constante teórica de solubilidad para ambos carbamatos y se comparó con los resultados experimentales logrados.



4 . O B J E T I V O S



Objetivo general

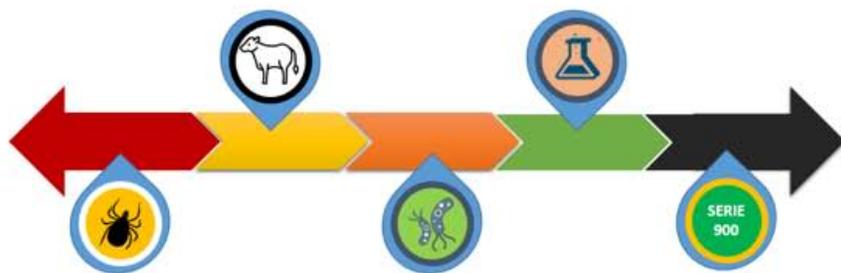
Llevar a cabo una metodología, utilizando como variables tamaño de partícula, forma de la partícula, proporción de los disolventes y uso de cosolventes en cada uno de los sistemas, para proponer condiciones experimentales que permitan obtener una mayor solubilidad de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996.

Objetivos particulares

- Sintetizar los etilcarbamatos mediante una reacción de adición nucleofílica de las aminas p-cloroanilina y p-bromoanilina al cloroformiato de etilo.
- Purificar los etilcarbamatos obtenidos por medio de una recristalización utilizando una mezcla de etanol – agua para determinar cómo influye el tipo de cristal que se obtiene en la solubilidad.
- Separar los cristales obtenidos mediante tamizado analítico y seleccionarlos de acuerdo con su tamaño.
- Caracterizar los cristales tamizados mediante difracción de rayos X de polvos y monocristal para determinar la dispersión de tamaños de partículas de cada uno de los Etilcarbamatos, así como sus respectivos parámetros de red.
- Determinar la concentración de los etilcarbamatos separados de acuerdo con su tamaño por espectrofotometría UV-Vis, para establecer cómo influyen en la solubilidad en cada uno de los sistemas.
- Realizar pruebas de solubilidad para las muestras clasificadas por tamaño de los Etilcarbamatos en sistemas de grenetina - plata coloidal ionizada – DMSO y, grenetina -plata coloidal–TEG, para determinar cualitativamente la influencia del sistema con los tres componentes presentes.



- Establecer la distribución de tamaño de las partículas y los sistemas que presenten mayor solubilidad mediante la determinación de soluciones problema de cada etilcarbamato, para establecer la relación del tamaño de partícula con la solubilidad.
- Caracterizar las muestras de ambos etilcarbamatos mediante microscopia electrónica de barrido para determinar la forma de los cristales y determinar la influencia que guarda la forma con la solubilidad.
- Caracterizar termodinámicamente a los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996 mediante calorimetría diferencial de barrido para determinar la solubilidad teórica de cada uno y compararla con la solubilidad experimental obtenida de las determinaciones.



5 . A N T E C E D E N T E S



Rhipicephalus microplus

La exportación de ganado bovino a los Estados Unidos es una actividad económicamente muy importante para la ganadería mexicana, puesto que genera divisas por el orden de 700 millones de dólares anualmente. Por ello es importante reforzar las medidas sanitarias que permitan mantener abierta esta oportunidad de venta. Uno de los riesgos potenciales de disipar esta oportunidad, es la presencia de animales con lesiones de tuberculosis encontrados en inspección por motivo de infestaciones de garrapata (Sáenz, 2012).



Figura 2. Bovino infestado con *Rhipicephalus microplus*.

La garrapata conocida como *Rhipicephalus microplus* es uno de los principales parásitos que causan pérdidas económicas en la ganadería bovina, y las enfermedades que transmite son uno de los grandes problemas de salud y veterinaria en el mundo. *Rhipicephalus microplus* es un acaro ectoparásito hematófago (se alimenta de sangre) que causa daños directos en los bovinos (Reyes, 2013). El impacto negativo de la garrapata a la ganadería se debe a efectos directos teniendo como resultado el daño a las pieles y ubres por acción de laceraciones, pérdida de sangre, debilidad del ganado, inyección de toxinas en la saliva de la garrapata, mortalidad causada por las enfermedades que transmiten como babesiosis y la anaplasmosis, pérdida de la ganancia de peso y disminución de parámetro productivo como la producción de leche (Alonso, 2006)



Figura 3. Garrapata *Rhipicephalus microplus*.



Descripción del parásito

La garrapata presenta cuatro estados biológicos de desarrollo durante su ciclo biológico: huevo, larva, ninfa y adulto (Polanco, 2016)

1. Huevos. Son muy pequeños, en promedio miden 0.554 mm de largo por 0.409 mm de ancho y con un peso de 51.76 mg. Son esféricos, de color café rojizo y se depositan en el suelo en aglomeraciones de 300 a 2500 huevos que la hembra agrupa con una secreción glandular protectora. Se ha escrito que tiene un promedio de incubación de 15 días en verano y un máximo de 51 días en invierno (Rosario, 2006).
2. Larvas. Son ovaes de color café rojizo y únicamente poseen tres pares de patas: tiene un tamaño promedio de 0.9 mm. La etapa larval dura en promedio de 7 a 12 días. Pueden localizarse en aglomeraciones entre la tierra, en pastos o hierbas de lugares de pastoreo.
3. Ninfas. Comprende desde la muda de la larva, exhiben las mismas características que una larva, sin embargo, es más grande y presenta un par adicional de patas, teniendo ocho patas por el resto de su ciclo biológico. Esta etapa dura en promedio de 5 a 17 días (Quiroz, 1984).



Figura 4. Estados biológicos de *Rhipicephalus microplus*. (A) oviposición, (B) etapa de larva y etapa de ninfa donde muestra un par extra de patas, (C) a la izquierda garrapata macho y a la derecha hembra.

4. Adultos. Presentan dimorfismo sexual que es evidente solo en la etapa adulta, la hembra mide de 10 a 12 mm y el macho entre 3 y 4 mm. La superficie dorsal de sus cuerpos es lisa y tiene margen posterior con festones. Los peritremas están detrás de la coxa del cuarto par de patas y el orificio genital está entre las coxas del segundo par de



patas. Son de color verde olivo a gris azulado, tiene forma oval, con cutícula dura, brillante y arrugada.

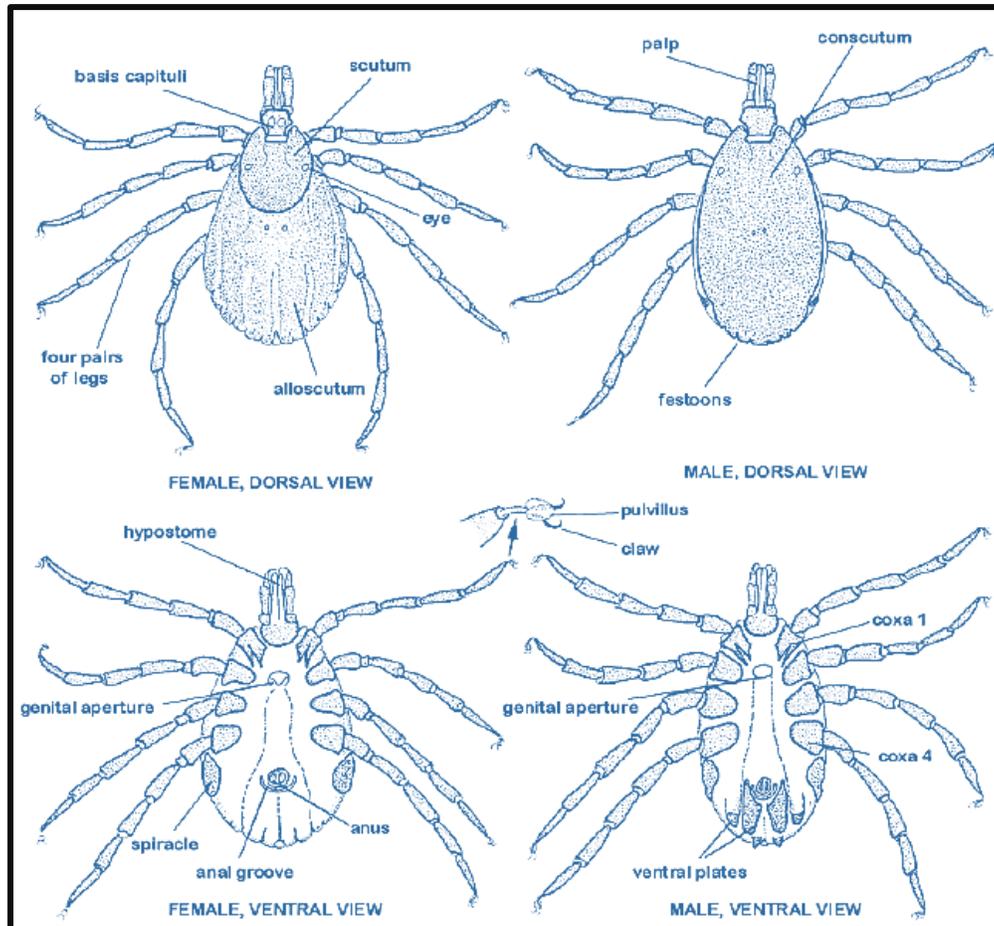


Figura 5. El dimorfismo sexual es un carácter que exhiben ciertas especies, en las que, tanto machos como hembras pueden presentar alguna diferencia anatómica o morfológica en su tamaño, forma, color, muy a pesar de sus aparatos reproductores. De lado izquierdo se presenta a la garrapata hembra y a la derecha al macho (Barker, 2014).

El método más importante para el control de la garrapata es la aplicación de ixodicidas. El control químico se ha vuelto nulo en algunas regiones debido a la aparición de garrapatas resistentes a los agentes químicos. Esta resistencia es el principal problema, debido a que la disponibilidad de nuevos antiparasitarios es cada vez más escasa. Ya que el uso frecuente de ixodicidas ha provocado la selección de poblaciones de garrapatas más resistentes a estos agentes (Alonso, 2006).



Ciclo biológico de *Rhipicephalus microplus*

La garrapata completa su ciclo de vida utilizando un solo hospedero, generalmente un bovino, aunque puede infestar ocasionalmente a los equinos, ovinos y caprinos; para lograr su desarrollo la garrapata presenta tres fases: la no parasitaria, la fase de encuentro y la fase parasitaria. La primera comprende desde que la hembra se desprende de su hospedero hasta la aparición de las larvas en la vegetación; está caracterizada por varios periodos de desarrollo: preoviposición, oviposición, incubación, eclosión y sobrevivencia larval. El periodo de preoviposición comprende desde la caída de las hembras repletas al suelo hasta la puesta de los primeros huevos hasta los últimos (2 a 4 días), el periodo de oviposición comprende desde la puesta de los primeros huevos hasta los últimos (11 a 70 días), el periodo de incubación comprende desde que se inicia la oviposición hasta la emergencia de las larvas (21 a 146 días) y el periodo de sobrevivencia larval es el tiempo desde que inicia la emergencia de las larvas hasta la muerte de la última larva (43 a 240 días). En todos estos periodos, la temperatura tiene una relación inversa a la duración de éstos, es decir, que a medida que la temperatura aumenta, la duración de dichos periodos disminuye (Garza, 2007).

La fase de encuentro se ha definido como el proceso de transferencia de las larvas desde la vegetación hasta el hospedero. Este encuentro comprende dos fases: a) fase pasiva, que corresponde al primer estímulo posterior a la emergencia de las larvas, requiere de un periodo durante el cual, dichas larvas adquieren la viabilidad necesaria para resistir los efectos del ambiente, esta fase puede durar de 4 a 6 días; b) fase de búsqueda, cuando las larvas están en el hospedero y puede suceder, que se fijen para continuar con su ciclo de vida o que sean rechazadas (Garza, 2007).

El proceso que completa el ciclo de desarrollo de la garrapata lo constituye la fase parásita, la cual tiene una duración de 21 días en promedio en las especies de un solo hospedero como es el caso de la *Rhipicephalus microplus*. Las larvas dan inicio a esta fase alimentándose de la sangre del hospedero, realizando también los procesos de muda o cambio de estadio. La aparición de ninfas y adultos se presenta a partir del 5° al 14° día y del 13° al 25° día, respectivamente, a partir de la fijación de las larvas al hospedero. La fase parasitaria concluye con el desprendimiento de las garrapatas hembra que caen al suelo para ovipositar (Garza, 2007).

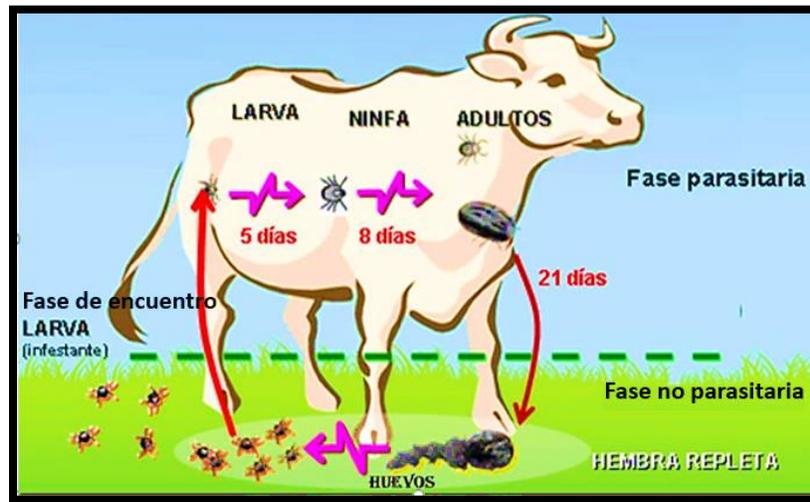


Figura 6. Ciclo biológico de la garrapata *Rhipicephalus microplus*. El ciclo biológico de *Rhipicephalus microplus* comprende tres fases para completar su desarrollo: la fase no parásita, la fase de encuentro y la fase parásita.

Resistencia de *Rhipicephalus microplus*

Diversas especies de insectos han logrado sobrevivir de manera natural a condiciones adversas, mediante un proceso de adaptación escalonada. Cuando un insecticida se utiliza frecuentemente, ocasiona una fuerte presión de selección que elimina los individuos más susceptibles a los agentes químicos, y el insecticida se convierte en el agente de selección más importante (Alonso, 2006).

Durante los últimos años se han realizado una gran cantidad de estudios enfocados a conocer los procesos bioquímicos y genéticos que desarrollan las garrapatas e insectos para contrarrestar la intoxicación característica producida por la acción insecticida. De acuerdo con el tipo de respuesta al plaguicida la resistencia ha sido agrupada en cuatro categorías:

- Resistencia del comportamiento: cuando el insecto modifica su conducta para evitar el contacto con el insecticida.
- Resistencia de la penetración: es una modificación del exoesqueleto del insecto para inhibir o retardar la penetración del químico y que en general tiene que ver con la concentración del pesticida a través de esta estructura.



- Resistencia metabólica: es la neutralización del insecticida por procesos enzimáticos que radica en la modificación de las vías metabólicas del insecto, es una de las más importantes de resistencia metabólica porque involucran oxidasas multifuncionales.
- Insensibilidad de sitio de acción: Cuando esta es la causa de resistencia los niveles de resistencia aumentan en un orden de mil veces, comparados por la neutralización del insecticida que aumenta 50 veces (Bisset, 2002).



Carbamatos

Los carbamatos orgánicos también conocidos como ureatos son compuestos derivados del ácido carbámico se caracterizan por tener simultáneamente la apariencia de un grupo éster y un grupo amida; se identifican por una estructura general $R_2N-CO-OR$ y con forma desarrollada que a continuación se muestra:

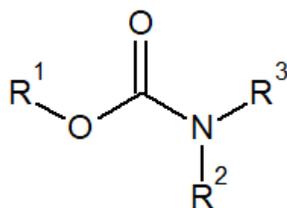


Figura 7. Estructura general de los carbamatos.

Los carbamatos son importantes como compuestos biológicamente activos, por ejemplo tienen actividades como insecticidas y medicamentos (Ghosh, 2015), y se usan con frecuencia en síntesis orgánica para la protección de aminas. Los grupos protectores para este fin son el Moc (metoxicarbonilo), el Boc (tert-butoxicarbonilo), el Cbz (benciloxicarbonilo), el Aloe (aliloxicarbonilo), el Teoc (2-trimetilsililetoxicarbonilo) y el Troc (2,2,2-tricloroetoxicarbonilo).

Métodos de preparación de carbamatos

N-Hidro-C-alcoxilación

Los carbamatos se preparan a través del tratamiento de isocianatos con alcoholes, este tipo de reacciones dan buenos resultados y brinda buenos rendimientos (March, 2007, p 1273).

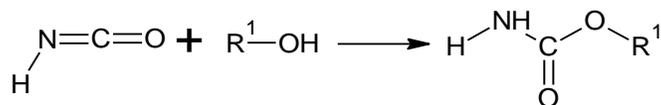


Figura 8. Síntesis de carbamatos mediante N-Hidro-C-alcoxilación (March, 2007).



Carbonilación reductiva de nitrobeneno

La carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos a los carbamatos correspondientes: es exotérmica y se emplean catalizadores como: Pd, Ru y Rh (Watanabe, 1984).

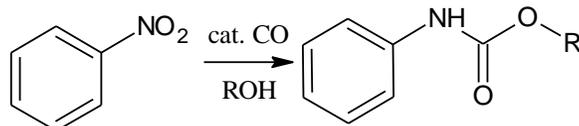


Figura 9. Síntesis de carbamatos mediante carbonilación reductiva de nitrobeneno.

Acilación de aminas por halogenuros de acilo

Esta reacción sucede cuando los cloroformatos (ROCOCl) son tratados con aminas primarias y en algunas ocasiones con aminas secundarias no impedidas (March, 2007, p 1428).

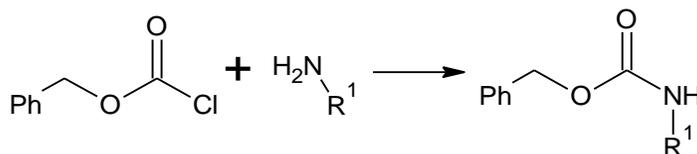


Figura 10. Síntesis de carbamatos mediante acilación de aminas por halogenuros de acilo (March, 2007).

La N-fenilnilina es una amina impedida por lo que se recomienda utilizar bases fuertes como el NaH para poder generar el amiduro correspondiente y favorecer el ataque nucleofílico (March, 2007).

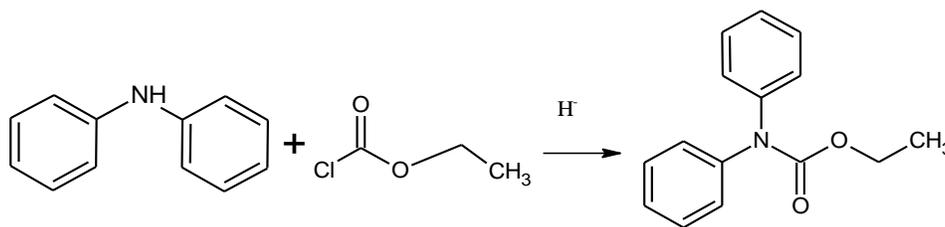


Figura 11. Síntesis de carbamatos mediante acilación de N-fenilnilina por halogenuros de acilo.



Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen

Los ácidos hidroxámicos pueden originar mediante una transposición de Lossen los isocianatos. Estos, al estar en presencia de un alcohol originan el carbamato correspondiente (Hamon, 2009).

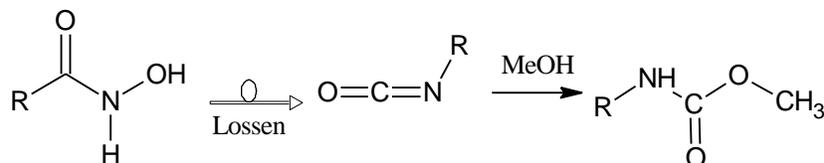


Figura 12. Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen.

Fosgenación

El fosgeno ofrece la posibilidad de unir dos unidades nucleofílicas en el mismo átomo de carbono y a partir de la entidad formada, se pueden sintetizar carbonatos, ureas y carbamatos. Sin embargo, el fosgeno es muy tóxico, por lo que su uso es limitado. Actualmente se han sintetizado otros compuestos derivados del fosgeno, como el 1,1,1-triclorometilformato (difosgeno), bis(1,1,1-triclorometil)carbonato (trifosgeno).

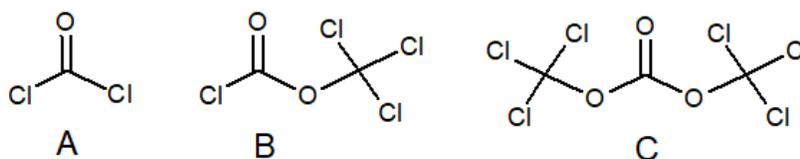


Figura 13. A. Fosgeno, B. Difosgeno y C. Trifosgeno.

Los formiatos obtenidos a través de las reacciones entre el fosgeno con alcoholes o fenoles pueden reaccionar con las aminas dando lugar a los carbamatos (Pasquato, 2000).

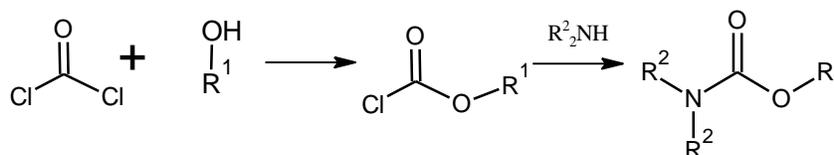


Figura 14. Síntesis de carbamatos mediante fosgenación.

Síntesis de carbamatos utilizando zinc como catalizador

La reacción entre una amina y el cloroformiato en presencia de zinc es rápida y con altos rendimientos que van desde 90 al 98 %; por lo tanto, es muy utilizada para sintetizar aril y alquilcarbamatos, así como carbamatos heterocíclicos (Yadav, 1998).

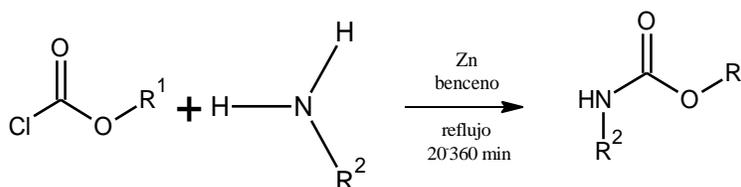


Figura 15. Síntesis de carbamatos usando zinc como catalizador.

Reducción de nitrilos catalizada por boruro de níquel

El alcance de la reducción de nitrilos mediada por boruro de níquel se usa aún más para permitir la preparación de aminas protegidas con Boc mediante un proceso catalítico suave. El uso catalítico de cloruro de níquel (II) en combinación con el borohidruro sódico en exceso es benigno para el medio ambiente. Aunque se debe mencionar que el rendimiento es moderado la pureza del producto es buena (Caddick, 2003).

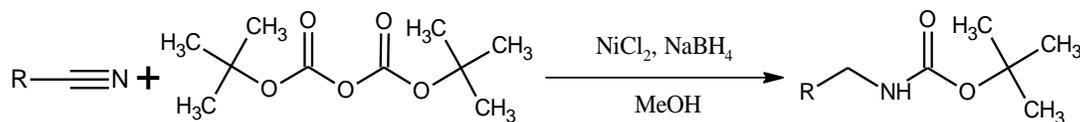


Figura 16. Síntesis de carbamatos mediante reducción de nitrilos catalizada por boruro de níquel.



Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio

Se sintetizan carbamatos primarios utilizando como sustrato alcoholes y diferentes catalizadores ácidos, como el ácido tricloroacético, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un soporte de sílice. Con este método se pueden obtener rendimientos de moderados a buenos en un intervalo del 60 a 95 % (Chaturvedi, 2011).

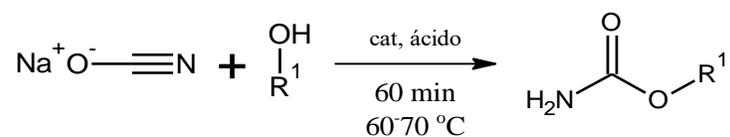


Figura 17. Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio.



Solubilidad

Entre los conceptos más comunes que se le da a la solubilidad, el más aceptado es: “La cantidad máxima de soluto que puede disolverse en una cantidad determinada de disolvente”. La USP (Farmacopea de los EE. UU. Por su acrónimo en inglés) define a la solubilidad como “La capacidad de una sustancia de disolverse en otra; concentración de una solución saturada”. En general, se tiene una solución cuando las interacciones disolventes–soluto son suficientemente mayores que las fuerzas disolventes–disolvente y soluto–soluto, esto hace que la dispersión del soluto en el disolvente contribuya a un aumento en la entropía. En todos los casos, con pocas excepciones, la solubilidad de un sólido en un líquido aumenta con la temperatura (Bennington, 2000).

Dentro de las definiciones de solubilidad, la USP establece un criterio de solubilidad en términos de cuantificación e independiente del disolvente para describir la solubilidad de un soluto. Dichos criterios se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Solubilidad expresada según la USP (Farmacopea de los EE. UU.).

Término descriptivo de solubilidad (USP)	Símbolo	Partes de disolvente/ una parte de soluto	mg de soluto/ 100 mL de disolvente	g de soluto/ 100 mL de disolvente
Muy	vs	<1	Más de 100000	100
Completamente	fs	1-10	100000-10000	100-10
Soluble	s	10-30	10000-3333	10-3.3
Poco	ss	30-100	3333-1000	3.3-1.0
Levemente	sls	100-1000	1000-100	1.0-0.1
Muy levemente	vsl	1000-10000	100-10	0.1-0.01
Insoluble	in	>10000		

En los fármacos la solubilidad en agua juega un papel crucial, ya que de ésta depende la biodisponibilidad del principio activo, es decir, la fracción o porcentaje de un fármaco que llega inalterado al flujo sanguíneo. La baja solubilidad de un fármaco en agua es un factor de riesgo en la absorción debido a que los fármacos deben estar en solución para poder ser absorbidos, por lo tanto, estar biodisponibles (Núñez González, 2017).



Entre los factores que afectan la solubilidad de los fármacos se encuentra: la presencia de estructuras polimórficas, modificaciones en el pH del medio de disolución, formación de sales y ésteres y el tamaño, así como la forma de partícula del fármaco, entre otros.

Dentro de dichos factores, el tamaño de partícula ha cobrado relevancia dentro del estudio de técnicas farmacéuticas que pretenden mejorar la solubilidad de los fármacos. La reducción de tamaño de las partículas de los fármacos es un método tradicional usado en la industria farmacéutica con el fin de optimizar la solubilidad de los fármacos. Se sabe que, en una misma cantidad de fármaco, un menor tamaño de partícula dará lugar a un aumento de la superficie de contacto entre el fármaco no disuelto y el medio de disolución y, por tanto, a una mayor velocidad de disolución. Por ello, en el caso de los fármacos muy poco solubles en agua, como por ejemplo griseofulvina, es habitual utilizar polvo micronizado con el fin de conseguir incrementar su velocidad de disolución (Rabasco Álvarez, 2002).

En su sentido más amplio, *conminución* es el proceso mecánico de reducir el tamaño de partículas o aglomeraciones. En consecuencia, abarca una amplia variedad de operaciones que comprende cortado, picado, aplastamiento, molienda, abrasión, micronización y trituración, lo cual depende sobre todo del tipo de equipo empleado (Gennaro, 2003).

Un método químico utilizado para disminuir el tamaño de partícula de los fármacos es la recristalización inducida usando disolventes o mezclas de disolventes bajo condiciones específicas dando como resultado la obtención de cristales de menor tamaño. Por lo general, no sólo se busca disminuir el tamaño de las partículas del sólido, sino obtener un producto que esté contenido dentro de una gama estrecha de tamaños lo que, en ocasiones, obliga a evaluar la distribución de tamaño de partícula del polvo obtenido por diferentes métodos, como: tamizado analítico, microscopía óptica y electrónica, dispersión y difracción de luz

La efectividad terapéutica de un fármaco depende de la biodisponibilidad, la cual está en función de la solubilidad de la molécula. La solubilidad es uno de los parámetros más importantes para lograr la concentración de fármaco óptima en el sistema circulatorio y entonces se obtenga la respuesta farmacológica adecuada (Jinal, 2012)



En otras palabras, la solubilidad también se define como la capacidad de una sustancia para formar una solución con otra sustancia. La sustancia que se va a disolver se llama soluto y el fluido o sólido en el que se disuelve el soluto se denomina disolvente, que juntos forman una solución (Jinal, 2012).

Proceso de solubilidad

El proceso de solubilidad implica el debilitamiento, separación y formación de nuevos enlaces intermoleculares entre soluto y disolvente en cada etapa se requiere energía. Según la ley de Hess, se suman las energías de cada paso del ciclo para determinar la energía del proceso general. Por lo tanto, la entalpía de la solución es igual a la sumatoria de todos los procesos:

$$\Delta H_{sol} = \Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3$$

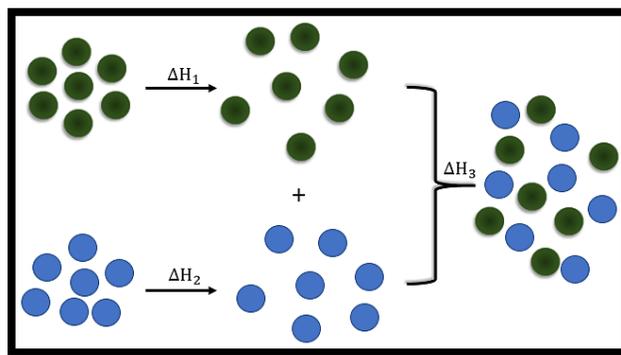


Figura 18. Proceso de solubilidad.

ΔH_1 : En esta etapa se requiere o absorbe energía para el debilitamiento de fuerzas intermoleculares y separación de moléculas del soluto.

ΔH_2 : El debilitamiento de enlaces intermoleculares y separación de moléculas del solvente.

ΔH_3 : Formación de la solución, hay interacciones entre el disolvente y el soluto se generan nuevas fuerzas intermoleculares.



Factores que afectan la solubilidad

La solubilidad depende de la forma física de la estructura cristalina del soluto sólido, de la naturaleza química y composición del disolvente, así como también de la temperatura y la presión del sistema.



Figura 19. Factores que afectan la solubilidad de un soluto.

Superficie de contacto

El tamaño de partícula del sólido influye en la solubilidad a medida que una partícula se hace más pequeña aumenta la superficie de contacto del disolvente con el soluto. (Jinal, 2012). Al aumentar la superficie de contacto del soluto, con el solvente, las interacciones soluto solvente aumentan y el sólido se disuelve con mayor rapidez. El aumento de la superficie de contacto se favorece por pulverización de este.

Temperatura

Si el proceso de solubilidad absorbe energía, entonces esta aumentará a medida que aumenta la temperatura. Si el proceso de solución libera energía, la solubilidad disminuirá al aumentar la temperatura. En general, un aumento de la temperatura en la solución aumenta la solubilidad de un soluto sólido (Jinal, 2012). Al aumentar la temperatura se favorece el movimiento de las moléculas en solución y con ello su rápida difusión. Además, una temperatura elevada hace que la energía de las partículas del sólido sea alta y pueda abandonar con facilidad la superficie, disolviéndose.



Presión

Para soluciones donde el soluto es un sólido o líquido el cambio de presión prácticamente no tiene efecto sobre la solubilidad (Jinal, 2012).

Polaridad

Generalmente moléculas no polares se disolverán en disolventes o disoluciones no polares y moléculas polares en disolventes o disoluciones polares. Las moléculas del soluto polar tienen un extremo positivo y otro negativo, si la molécula del disolvente también es polar, los extremos positivos del soluto atraerán los extremos negativos del disolvente, este es un tipo de fuerza intermolecular conocida como interacción dipolo-dipolo (Jinal, 2012).

Polimorfismo

Los materiales en el estado sólido se clasifican en cristalinos, amorfos y semicristalinos (Martin, 2006).

1. Cristales: Los átomos adoptan arreglos ordenados y repetitivos; forman estructuras tridimensionales periódicas. Figura 20 (a).
2. Amorfos: En ellos no existe ordenamiento periódico. La estructura amorfa carece de ordenamiento de largo alcance. Figura 20 (b).
3. Semicristal: Presentan una parte amorfa y otra parte cristalina.

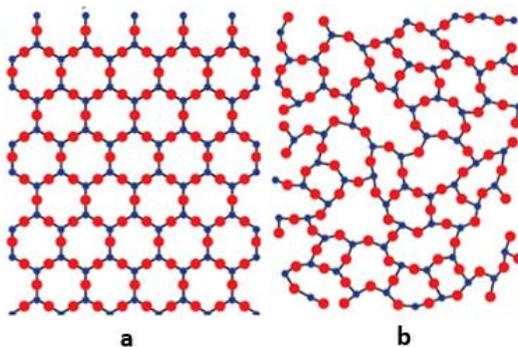


Figura 20. Sólido a) cristalino y b) amorfo.



El término polimorfismo deriva del griego “poli” (muchas) y “morphoes” (formas) y en química establece la capacidad de un mismo compuesto para presentar más de una forma cristalina. En otras palabras, las moléculas en su estado sólido pueden organizarse ordenadamente en diversas formas.

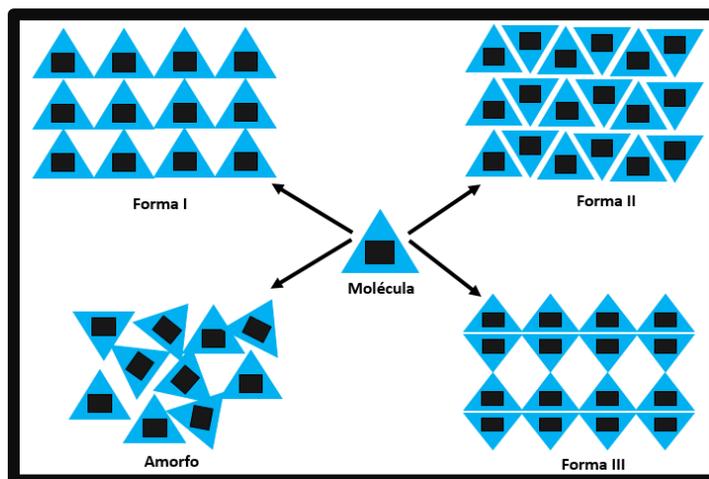


Figura 21. El número de polimorfos en el que un compuesto es capaz de cristalizar es variable. A mayor flexibilidad molecular, mayor número de posibilidades de empaquetamiento (Martín, 2006).

Para caracterizar físicamente a cada una de las formas se emplean técnicas experimentales de estado sólido. Entre las técnicas más utilizadas se encuentran: microscopía óptica, microscopía de plato caliente, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, espectroscopia infrarroja y Raman, difracción de rayos X de monocristal o de polvos y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido.

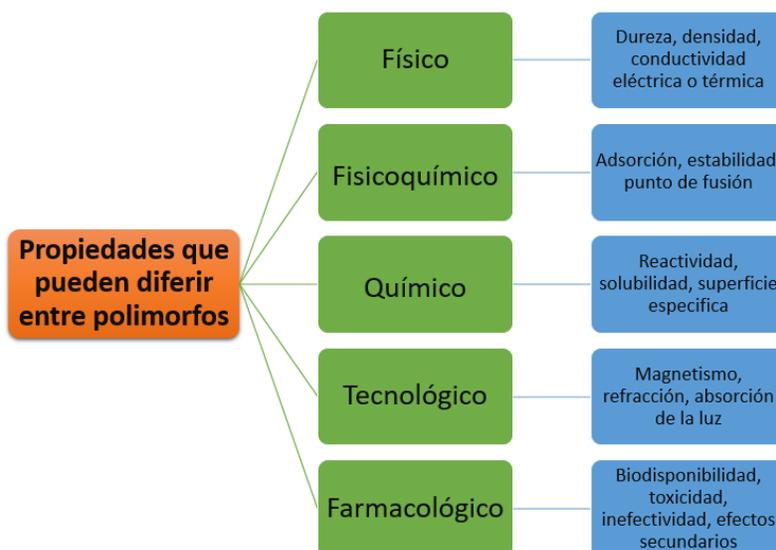


Figura 22. Algunas propiedades que pueden diferir entre los polimorfos de un mismo compuesto.

Se debe señalar que tan solo de forma ocasional, diferentes polimorfos de un fármaco presentarán idénticos comportamientos cuando pasan a solución.

En algunos casos, un polimorfo puede transformarse en otro que sea más estable termodinámicamente en un rango de temperatura y presión específica. Esto puede ocurrir con simples cambios ambientales de presión y temperatura durante la producción, distribución o almacenaje.

Redes cristalinas con memoria

Como su nombre lo indica, estos materiales pueden “memorizar” una forma inicial y recuperarla después de haber sufrido una deformación. Dicha facultad se debe a los cambios que experimenta la estructura cristalina de un material cuando se somete a cambios de temperatura o a esfuerzos mecánicos. En una red cristalina, los átomos o moléculas se disponen según una celda unitaria que se repite un gran número de veces en todas las direcciones del espacio. Pero dicha organización puede sufrir transformaciones. Aunque no son perceptibles a simple vista, esas transformaciones van acompañadas de un cambio brusco en las propiedades físicas del material (Otsuka, 2002).



Solubilidad de los fármacos

Métodos para modificar la solubilidad

La solubilidad de los fármacos puede modificarse recurriendo a métodos físicos o químicos. Los más usados son: la formación de sales, formación de complejos, uso de surfactantes, formación de cocristales, formación de nanopartículas, uso de dextrinas o ciclodextrinas, entre otras. Dentro de los métodos que son de interés para esta investigación se encuentran el uso de cosolventes, el tamaño de partícula y la presencia de polimorfos.

Cosolventes

Los cosolventes son solventes orgánicos miscibles en agua, añadidas en pequeñas cantidades (a menudo su uso es menor al 5 % porcentaje v/v) y se utilizan con regularidad para aumentar la solubilidad (Caviedes, 2015) de sólidos pobremente solubles en agua. Son especies menos polares que el agua y por lo tanto mejoran la solubilidad acuosa de un sólido no polar, haciendo disminuir la polaridad del agua. Los cosolventes interrumpen las interacción de los puentes de hidrogeno que hay entre las moléculas de agua y con ello hay una disminución de la polaridad, generando un medio con propiedades fisicoquímicas más equivalentes al del sólido no polar. El aumento de la solubilidad también se debe a que los cosolventes pueden penetrar en la red cristalina de los sólidos e interferir en las fuerzas intermoleculares que los conforman (p.e. fuerzas de Van der Waals). Entre las desventajas del uso de cosolventes se encuentra la toxicidad de estos, así como la precipitación por dilución en agua dentro del organismo.

Un cosolvente puede ayudar a mejorar la solubilidad en agua de compuestos no polares como lo son los carbamatos. En la Figura 23, se muestra a la izquierda una solución sin el uso de cosolventes; las moléculas y/o partículas no son dispersas (Jiménez, 2011). La baja dispersión de las moléculas complica la solubilidad, sin embargo, cuando se hace uso de un cosolvente, las moléculas pueden dispersarse con mayor facilidad en la solución (Figura 23, lado derecho) aumentando la solubilidad.

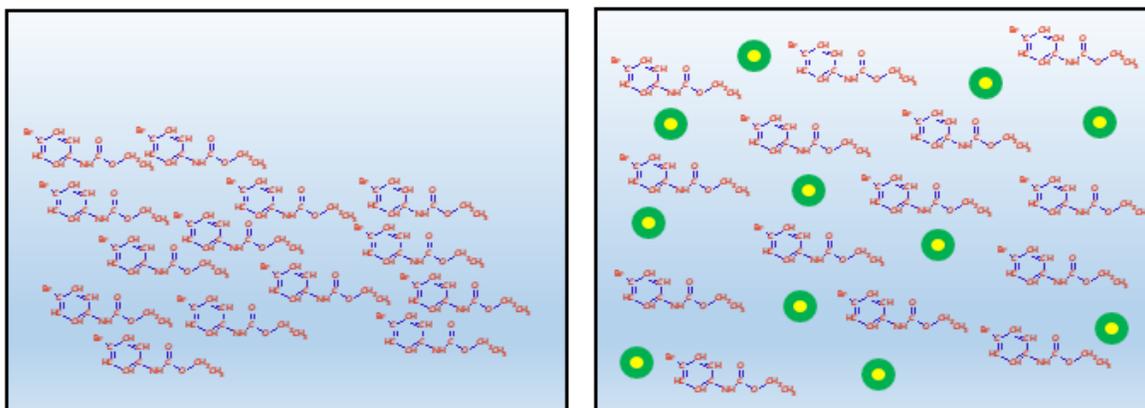


Figura 23. Los cosolventes son disolventes orgánicos miscibles en agua que se utilizan para aumentar la solubilidad en medios acuosos.

Tamaño de partícula

La velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del medicamento expuesta al medio; esto se rige cuando el tamaño de partícula es de más de unas 10 micras (Wagner, 1983).

Para los fármacos cuya solubilidad es baja en agua, la velocidad de disolución de las partículas puede ser un factor primario que limite la absorción. En estos casos, la velocidad y la extensión de la absorción de la droga pueden mejorarse con partículas de diámetro pequeño. Las partículas chicas se disuelven más rápido que las grandes debido al aumento en la superficie por unidad de peso de la droga. Como muchos polvos farmacéuticos están polidispersos más que monodispersos, la distribución del tamaño de partícula puede desempeñar un papel importante en la estabilidad física de las suspensiones. Para una mejor estabilidad se desea una distribución relativamente estrecha del tamaño de partícula, esto provee una velocidad más uniforme (Gennaro, 2003).

La USP categoriza cualquier polvo según su tamaño como se muestra en la tabla 2.



Tabla 2. Clasificación de polvos según su tamaño de la USP (United States Pharmacopeia).

Categoría	Tamaño de partícula (μm)
Muy grueso	< 1000
Grueso	355 – 1000
Moderadamente fino	180 – 355
Fino	125 – 180
Muy fino	90 - 125

Polimorfismo

Los ingredientes activos farmacéuticos (API, de sus siglas en inglés) que presentan polimorfismo pueden mostrar diferentes propiedades fisicoquímicas, entre ellas las termodinámicas como los puntos de fusión, sublimación o descomposición, energía interna, entalpía, entropía, solubilidad, entre otras; además de las propiedades cinéticas como: la estabilidad, las reacciones del estado sólido o la disolución (Florez, 2009).



Fenómeno de difracción de Rayos X

La difracción de rayos X es fundamental para trabajos de investigación; pues con ella se obtiene información que reconoce características importantes de la estructura cristalina del material, como puede ser, determinar el estado amorfo o cristalino, identificación de polimorfos que componen la muestra, identificación de planos, determinación de parámetros de red, parámetros estructurales como: distancia de enlace y ángulos de enlace, y tamaño promedio de cristal. Con esta técnica es posible identificar la pureza de la fase (Betancourth, 2010). Como ya se ha mencionado anteriormente los sólidos cristalinos se encuentran ordenados y forman arreglos regulares, estos arreglos se caracterizan por unidad mínima tridimensional llamada celda unitaria. Con esta unidad mínima se puede generar todo el cristal. La distribución de los átomos en esta celda unitaria genera simetrías que caracterizan a la fase cristalina.

Cuando un haz de rayos X pasa a través de un material cristalino su distribución espacial cambia. Esto es porque tanto el material como el haz tienen distancias características de dimensiones similares. Al atravesar el haz al material, parte de este no interactúa con los átomos, otra parte es absorbida por los átomos y el resto es difractado elásticamente. Los rayos X difractados son los que tienen la información sobre el arreglo de los átomos en el sistema que se estudia, pues la distribución de las partículas difractadas es discreta y está relacionada con el orden espacial de los átomos que la originaron. Además, la difracción de rayos X cumple con ley de Bragg descrita a continuación:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (1)$$

Los materiales cristalinos pueden ser monocristales o policristalinos. Los monocristales constan de un solo cristal con uno de sus ejes, o dirección cristalográfica más importante, normal a un haz monocromático de rayos X y se rodea por una película cilíndrica cuyo eje coincide con el eje de rotación del cristal. Al rotar el cristal, por un instante el plano estará en el ángulo de Bragg adecuado para reflejar el haz monocromático incidente. Esta técnica se conoce como difracción de monocristal.



En el segundo caso, cuando el material es policristalino, sus cristales se encuentran orientados al azar respecto al haz incidente. Por lo cual, su patrón de difracción no es un conjunto de puntos discretos, sino que por cada uno de los puntos del monocristal se genera un círculo, cuyo radio corresponde a la distancia entre el centro del patrón y la posición del punto de difracción. Este caso se conoce como difracción de rayos X por método de polvos.

La ley de Bragg nos dice: para que se pueda llevar a cabo la difracción de rayos X, debe de haber una interferencia constructiva entre una “onda 1” y una “onda 2” paralelas. Para ello los rayos incidentes forman un ángulo que tiene que ser el mismo ángulo que las ondas remitidas. Además, la ley de Bragg afirma que: para que esta interferencia sea constructiva, la sumatoria de la diferencia del recorrido de ambas ondas tiene que ser un número múltiplo de la longitud de onda (λ) (Betancourth, 2010).

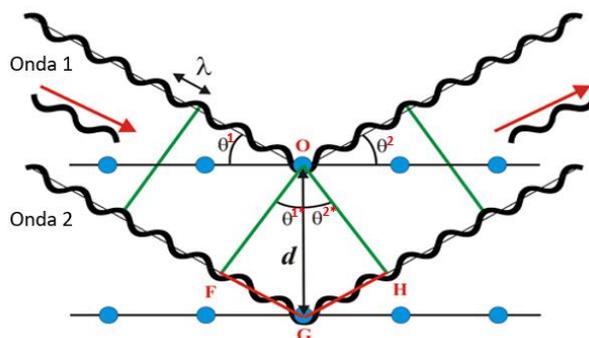


Figura 24. Fenómeno de difracción de rayos X.

La “onda 1” incide sobre un átomo del primer plano y en consecuencia va a ser dispersada, como podemos observar en la Figura 24, la onda incide en un ángulo el cual debe ser el mismo ángulo en que se dispersa. Lo mismo debe de acontecer con la “onda 2”. Sin embargo, la trayectoria para la “onda 2” es mayor. Consideremos de nuevo la figura 23 las ondas serán paralelas hasta los puntos O-F y O-H, la diferencia radica en que la “onda 2” a recorrido la distancia entre F-G y la distancia entre G-H de más.



Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido, conocida comúnmente como DSC, por sus siglas en inglés (Differential Scanning Calorimetry), es un método de análisis térmico muy preciso que se aplica para caracterizar moléculas, las cuales son susceptibles de experimentar transiciones conformacionales y/o cambios de fase al modificar la temperatura.

Esta técnica permite medir la capacidad calorífica aparente de una muestra como función continua de la temperatura, es decir, 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 (Suriñach, *et al.*, 1992).

La función del calorímetro es registrar el cambio de entalpía que ocurre en una muestra y un material de referencia inerte cuando ambos se calientan. El instrumento mide la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia. Los datos se presentan en un termograma, el cual es la representación de la diferencia de temperatura en función del tiempo. A partir de la medición es posible conocer parámetros termodinámicos asociados a la transición inducida por la temperatura: cambios de entalpía (ΔH), de entropía (ΔS), de energía de Gibbs (ΔG) y de la capacidad calorífica (ΔC_p).

El fundamento de la técnica consiste en el registro de variaciones de flujo de calor o de temperatura, entre la muestra y la referencia. La muestra y la referencia se colocan en cápsulas diferentes en un entorno casi adiabático y se calientan mediante resistencias independientes sometidas al mismo programa de temperatura. Gracias a esto, es posible emplear el principio de “balance nulo” de temperatura, es decir, cuando en la muestra ocurra una variación térmica (un cambio físico o químico que da lugar a una liberación o absorción de calor), se adiciona energía térmica ya sea a la muestra o a la capsula de referencia con el objeto de mantener ambas a la misma temperatura.

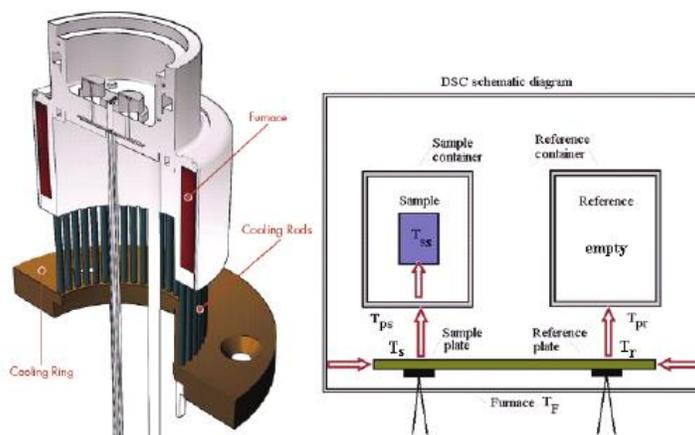


Figura 25. Esquema de las partes más representativas de un calorímetro diferencial de barrido.

Debido a que la energía térmica es exactamente igual en magnitud a la energía absorbida o liberada en la transición, el balance de energía proporciona una medición calorimétrica directa de la energía de la transición. Así, las señales se obtienen en forma de entradas diferenciales de calor en función de la temperatura (dH/dt).

Para llevar a cabo la determinación de la entalpía de la sustancia de estudio, se realiza la medición del área conocida como endo/exo térmica, la cual puede complicarse debido a que la línea base del termograma no es horizontal y el pico generalmente no es asimétrico.

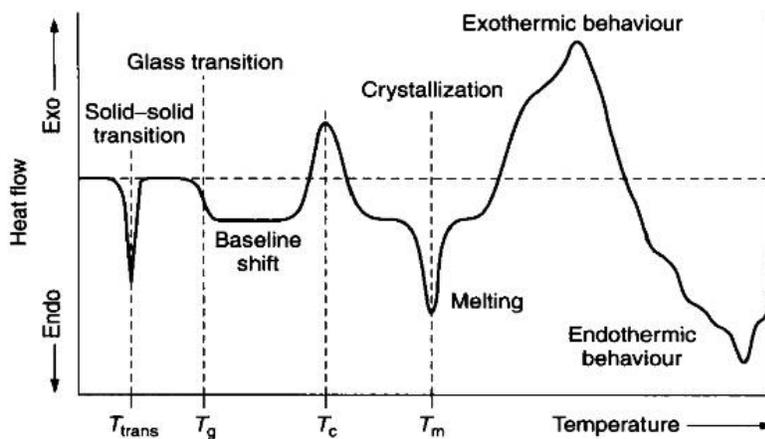


Figura 26. Termograma típico de calorimetría diferencial de barrido.



Microscopia Óptica (MO)

El microscopio constituye un instrumento de vital importancia para las ciencias de la salud (Sánchez, 2015). El MO es un instrumento que tiene más de una lente de objetivo. Se emplea para examinar objetos transparentes, u objetos muy finos. Es usado para poder ampliar o extender las imágenes de objetos no visibles a simple vista. El MO está formado por tres partes muy importantes:

Parte mecánica

El sistema mecánico se encarga de dar estabilidad y fuerza a este aparato, así como facilitar su manejo. Su función más importante consiste en sostener el sistema óptico y variar la distancia entre las lentes y lo que deseamos observar. (De Juan Herrero,1990).

Parte óptica

En microscopía óptica la parte más importante, la de mayor relevancia, es la parte óptica ya que es la encargada de reproducir y aumentar las imágenes mediante los elementos que colaboran en la ampliación de la imagen, es decir: objetivos y oculares que son las lentes del microscopio (De Juan Herrero,1990).

El objetivo recoge los rayos de luz que atraviesan la muestra y produce una imagen aumentada de la misma. Los microscopios suelen tener varios objetivos, de distintos aumentos, fijados a una pieza giratoria llamada revólver.

El ocular amplifica la imagen producida por el objetivo y la enfoca sobre el ojo humano. El condensador concentra los rayos de luz sobre la muestra obteniéndose así una mayor iluminación; suele llevar un diafragma para regular la cantidad de luz.



Sistema de iluminación

Este tipo de sistema tiene la finalidad de dirigir la luz, natural o artificial, de modo que ilumine la muestra para observarla al microscopio óptico. Está formada por cuatro partes principales, la fuente de luz, espejos, filtros y diafragma

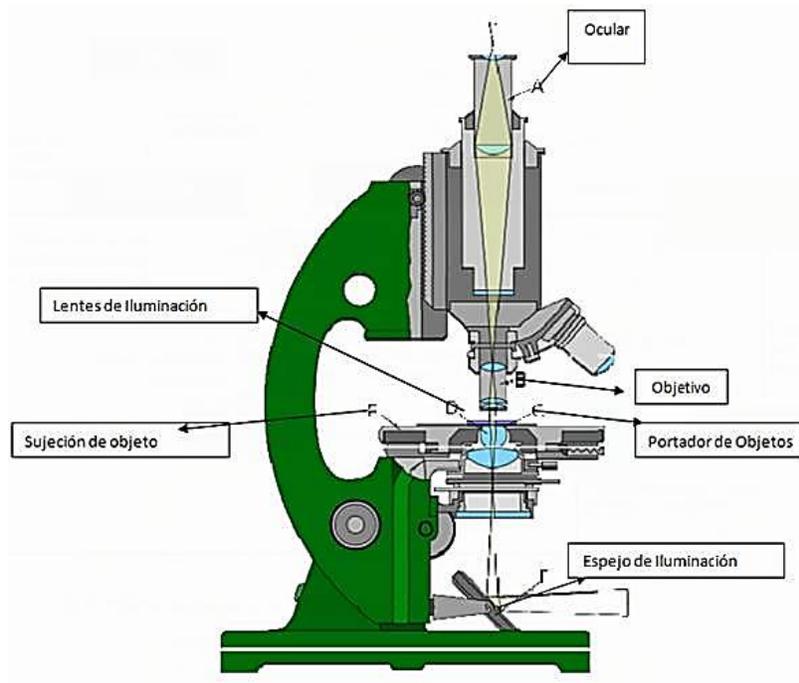


Figura 27. Partes de un microscopio óptico.



Espectrofotometría UV-Visible

La espectrofotometría es una técnica que mide la interacción de las moléculas con la radiación electromagnética. La luz que se encuentra en la región visible y la región violeta de los espectros electromagnéticos presenta una energía de 150-400 KJmol⁻¹. La energía de la luz es usada para promover electrones de un estado de excitación a otro. Un espectro es obtenido cuando la absorción de la luz es medida en función de una frecuencia o longitud (Arenas Sosa & López Sánchez, 2004).

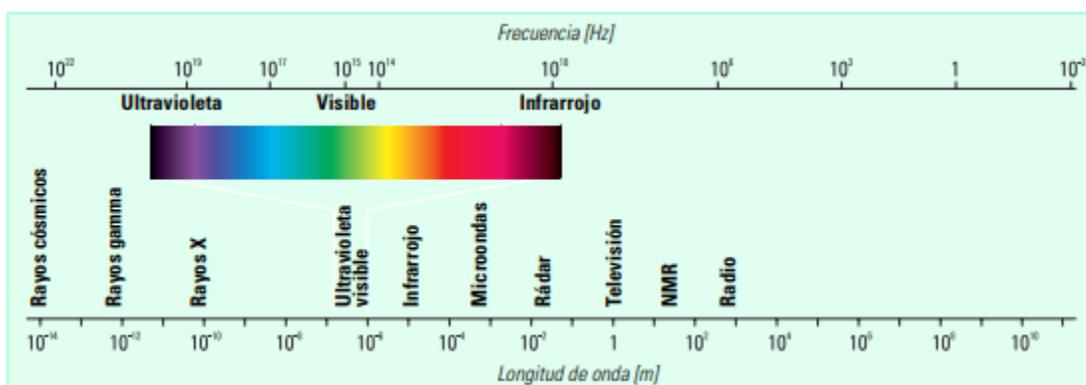


Figura 28. Espectro electromagnético.

La energía asociada con la radiación electromagnética se define por la siguiente ecuación (ecuación de Planck) :

$$E = h\nu \tag{6}$$

Donde E es la energía en Joules, *h* es la constante de Planck (6.62x10⁻³⁴J·s) y *ν* es la frecuencia en 1/segundo. La radiación electromagnética puede considerarse una combinación de campos eléctricos y magnéticos alternos que viajan por el espacio con un movimiento de onda. Como la radiación actúa como una onda, puede clasificarse según la longitud de esta o la frecuencia, relacionadas por:

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \tag{7}$$



Donde ν es la frecuencia en s^{-1} , c es la velocidad de la luz en el vacío ($3 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$) y λ es la longitud de onda en metros. En espectroscopía UV-Vis, la longitud de onda normalmente se expresa en nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$).

Cuando la radiación interacciona con la materia, pueden ocurrir varios procesos como la reflexión, dispersión, absorbanza, fluorescencia/ fosforescencia (absorción y emisión) y una o inducir una reacción fotoquímica (absorbanza y ruptura de enlaces).

Como la luz es una forma de energía, la absorción de la luz por la materia causa que aumente el contenido de energía de las moléculas (o átomos). La energía potencial total de una molécula generalmente se expresa como la suma de sus energías electrónica, vibracional y rotacional:

$$E_{total} = E_{electrónica} + E_{vibracional} + E_{rotacional}$$

La cantidad de energía que una molécula posee en cada forma no es continua, sino una serie de niveles o estados discretos. Las diferencias de energía entre los diferentes estados siguen el orden:

$$E_{electrónica} > E_{vibracional} > E_{rotacional}$$

En algunas moléculas y átomos, los fotones de luz UV y visible tienen suficiente energía para causar transiciones entre los diferentes niveles. La longitud de onda de la luz absorbida es aquella que tiene la energía requerida para mover un electrón desde un nivel de energía inferior a uno superior.

Los estados discretos de absorción en las regiones del Ultravioleta y Visible que presentan los compuestos orgánicos se asocian con transiciones electrónicas en la capa de valencia. Los electrones involucrados en dichas transiciones, corresponden a aquellos más débilmente atraídos por el conjunto de núcleos atómicos que componen a la molécula y cuyos estados pueden ser descritos mediante orbitales moleculares que se expresan como combinaciones lineales de orbitales atómicos de la capa de valencia.

La espectrofotometría de absorción usualmente se emplea con moléculas disueltas en disolventes que no absorben en esa región del espectro electromagnético. La absorbanza de un soluto depende de la concentración y por consiguiente la espectrofotometría de absorción es ideal para hacer mediciones cuantitativas.



Cuando una onda encuentra a una molécula, puede cambiar la dirección de propagación (dispersión) de esa onda, o puede ser absorbida. En este último caso, una molécula absorbe un fotón y su energía interna aumenta para entrar a un estado inestable, por lo que rápidamente vuelve a liberar esa energía sobrante y vuelve al estado inicial que es más estable. El estado inicial se denomina estado fundamental (M) y el estado más energético se llama estado excitado (M*). La absorción de radiación produce el paso del estado fundamental al excitado (excitación) y en el proceso contrario (llamado relajación) hay una liberación de energía. Esta energía liberada en la relajación puede ser en forma de calor o en forma de radiación electromagnética otra vez. Este último proceso de desprendimiento de radiación se llama de emisión. Estos procesos se pueden representar como una reacción química y en un diagrama de energía (Arenas Sosa & López Sánchez, 2004).

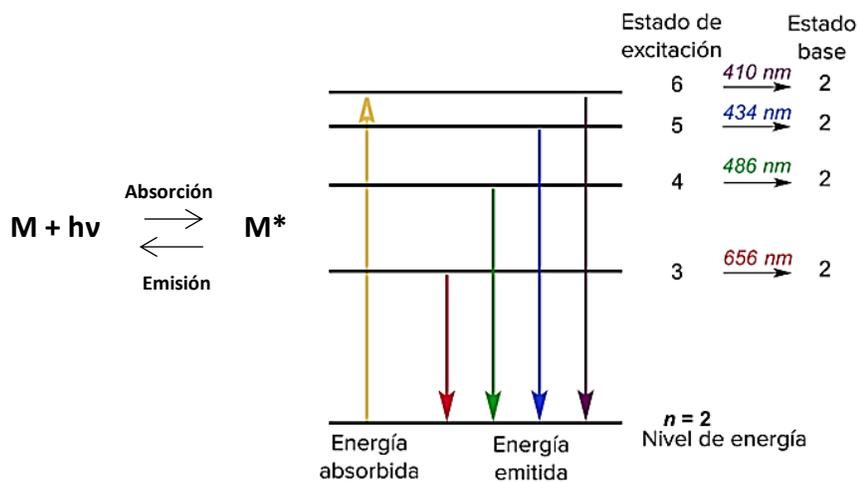


Figura 29. Proceso de absorción y emisión de energía del hidrógeno. Las líneas espectrales en la región visible corresponden a electrones que caen de los niveles de energía $n=3$ a $n=6$ al nivel de energía $n=2$ (líneas de Balmer).

Para realizar una identificación generalmente se hace incidir sobre la sustancia estudiada radiaciones electromagnéticas de diferente energía. Normalmente se estudia un rango de radiaciones y se va aumentando (o disminuyendo) la longitud de onda de las radiaciones incidentes desde un extremo del rango hasta el extremo opuesto. Así se obtiene un espectro de absorción de la sustancia, que se puede representar gráficamente y este espectro es como una



huella digital de esa molécula en donde se encuentran registrados los enlaces y sus transiciones correspondientes (Arenas Sosa & López Sánchez, 2004).

A la gráfica de absorción contra la longitud de onda se le denomina espectro de absorción. La absorción de energía correspondiente a una longitud de onda λ resulta de la diferencia de energía entre niveles, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\lambda = \frac{hc}{E_2 - E_1} \quad (8)$$

Donde E_1 es el nivel de energía de la molécula antes de la absorción y E_2 es el nivel de energía alcanzado durante la absorción. El cambio entre niveles de energía corresponde a la transición que representa la energía requerida para mover un electrón de un orbital a otro.

Ley de Lambert-Beer-Bouger

La cantidad de radiación electromagnética absorbida por un analito se puede relacionar cuantitativamente con la concentración de dichas sustancias en solución. La transmitancia (T) se define como la fracción de radiación incidente transmitida por la disolución. Si la potencia radiante que incide sobre la disolución es P_0 y P la potencia radiante que sale entonces:

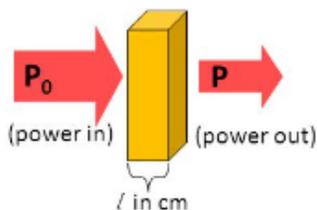


Figura 30. Proceso de absorción y emisión de energía.

$$T = \frac{P}{P_0} \quad (9)$$

Se observa en la Figura 30 que la potencia de la energía transmitida disminuye geoméricamente (exponencialmente) con la concentración c y con la distancia d recorrida a través de la solución. La relación que guarda la concentración de un analito en disolución y su absorbancia está dada por la ley de Lambert-Beer-Bouger



$$-\log T = a * b * c = A \quad (10)$$

Cuando se usan unidades molares se llama absorptividad molar (ϵ) o coeficiente de extinción molar y se expresa en L/mol*cm. La probabilidad de absorción en una longitud de onda está caracterizada por el coeficiente de absorción molar a esa longitud de onda. Si la luz de intensidad I_0 pasa a través de una sustancia de espesor d (en cm) y de concentración molar c , la intensidad de la luz transmitida obedece a la ley de Lambert- Beer-Bouguer:

$$I = I_0 10^{-\epsilon dc} \quad \text{o} \quad \log\left(\frac{I}{I_0}\right) = -\epsilon dc \quad (11)$$

Grupos cromóforos y auxocromos

Una molécula o parte de una molécula que llega al estado excitado por absorción se llama cromóforo. Los grupos que dan origen a la absorción en el UV y el Visible se conocen como grupos cromóforos. Un cromóforo es un grupo responsable de la absorción de la luz por una molécula; la mayoría de los cromóforos tienen uno o más enlaces múltiples. El grupo carbonilo de la cetona es un cromóforo; así como el anillo bencénico del tolueno. Un auxocromo es un grupo que no posee propiedades de absorción notables por sí mismo, pero que aumenta la absorción ocasionada por un cromóforo situado en otra parte de la molécula. Todos los auxocromos contienen átomos con pares de electrones libres y actúan entrando en interacción electrónica con un cromóforo próximo. Los grupos hidroxilo y amino se desenvuelven como auxocromos. Un desplazamiento batocrómico es un desplazamiento del máximo de la banda hacia mayores longitudes de onda, debido a una variación del medio o de la estructura molecular. El desplazamiento batocrómico se conoce también como un “desplazamiento al rojo” porque λ_{\max} se desplaza hacia la parte infrarroja del espectro electromagnético.



Microscopía electrónica de barrido (MEB)

Un microscopio electrónico utiliza un haz de electrones como fuente de iluminación, ya que los electrones poseen una longitud de onda 100,000 veces más pequeña que los fotones de la luz visible. Estos microscopios obtienen una resolución más definida que los microscopios convencionales (ópticos) y pueden hacer más claras las estructuras de los objetos más pequeños de la materia. Un microscopio electrónico ha logrado mostrar aumentos cerca de $\times 10,000$ mientras que un microscopio óptico está restringido por la difracción cerca de 200 nm de resolución y aumentos útiles por debajo de 2000. Los microscopios electrónicos tienen sistemas ópticos de lentes de electrones que son análogos a las lentes de vidrio de un microscopio óptico (Arreguín, 2009)

En el microscopio electrónico de barrido, los átomos del filamento de tungsteno son excitados por una corriente de alto voltaje, los electrones se desplazan para formar una corriente continua que se usa como haz de luz. El haz de electrones es atraído por un ánodo y condensado por medio de unas lentes, enseguida el haz se enfoca sobre la muestra por medio del objetivo. El haz de electrones es barrido a través de la muestra, para realizar esto junto al lente objetivo se localizan unas bobinas electromagnéticas las cuales se alimentan de voltaje formado por el generador de barrido, el campo magnético obtenido desvía la dirección de los electrones que van de atrás para adelante en la superficie de la muestra.

Cuando los electrones impactan con la muestra, el haz pierde energía por una variedad de mecanismos. Esta pérdida de energía se puede transformar en otros tipos de energía como calor, emisión de electrones secundarios de baja energía y electrones retrodispersados de alta energía, emisión de luz o emisión de rayos x. Estos electrones secundarios y radiaciones se colectan por el detector que transforma en voltaje y lo amplifica. Este voltaje amplificado es modulado por un TRC (tubo de rayos catódicos) cambiando la intensidad del punto de luz en la superficie dando así información sobre las propiedades de la superficie de la muestra y composición.



Una de las características del MEB es que en principio cualquier radiación proveniente de la muestra puede ser utilizada para proveer modulación en el TRC y por lo tanto puede proveer contraste o brillo a la imagen.

De todas las formas de radiación resultantes de la interacción del haz incidente y la muestra hay dos realmente muy importantes en el MEB: los electrones secundarios y los electrones retrodispersados. Los electrones secundarios son electrones de baja energía que resultan de la emisión por parte de los átomos constituyentes de la muestra (los átomos de la superficie) debido a la colisión con el haz incidente. Los electrones retrodispersados son los electrones del haz incidente que han colisionado con los átomos de la muestra y han sido reflejados (Melgarejo, 2010).

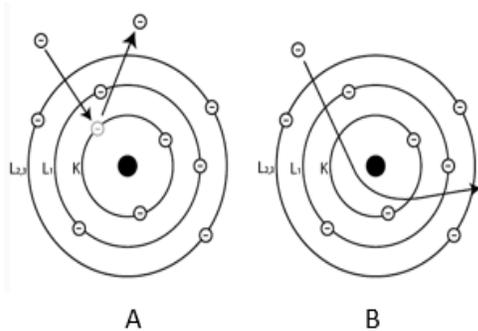


Figura 31. El electrón cargado negativamente se verá atraído por el núcleo positivo, pero si el ángulo es el correcto en lugar de ser capturado por la "atracción gravitatoria" del núcleo, circulará alrededor del núcleo y saldrá de la muestra sin disminuir la velocidad. Estos electrones se llaman electrones retrodispersados porque vuelven a salir de la muestra (B).

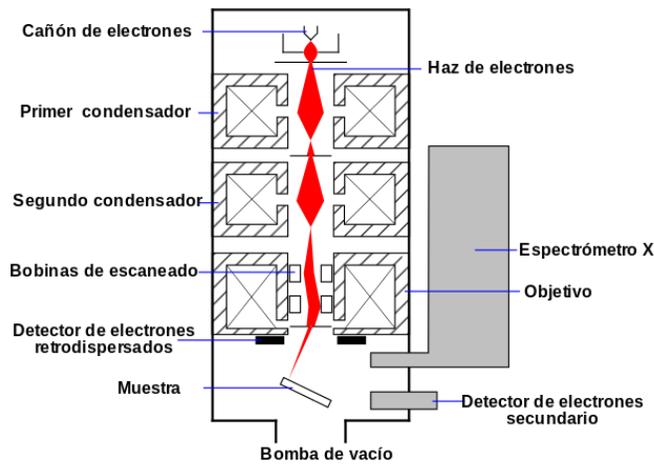


Figura 32. Esquema de las partes más representativas de un microscopio electrónico de barrido.



Las muestras que se estudian en el MEB pueden utilizar dos técnicas para mejorar la conductividad: el recubrimiento por pulverización y la evaporación térmica de oro. Estas técnicas se emplean para la obtención de imágenes de electrones secundarios, ya que el oro es uno de los materiales que origina mayor emisión, conduciendo a mejores resultados.

Durante la experimentación, las muestras pueden experimentar una acumulación de carga que puede desviar el haz de electrones, o en caso de ser muestras no conductoras de corriente eléctrica es recomendable recubrir las muestras con una capa de algún material conductor como el oro antes de su examinación. Este recubrimiento evitará la carga en las muestras y proporcionará alta calidad. (Ledea, 2010). El recubrimiento debe asumir un espesor conveniente, de tal forma que permita la circulación de la corriente eléctrica que se deposita en la muestra y a la vez no desfigure las características superficiales de interés. Es importante que la aplicación de esta película sea en condiciones de baja presión. Debido a la baja presión las moléculas del oro se mueven desde la fuente de evaporación hasta la superficie de la muestra sin encontrar resistencia del aire u otras partículas gaseosas.



6 . M E T O D O L O G Í A



Síntesis de (4-bromofenil)carbamato de etilo (LQM 919) y (4-clorofenil)carbamato de etilo (LQM 996)

La síntesis de los etilcarbamatos se realizó utilizando: 4-cloroanilina Aldrich (98 %) lote BCBP0676V, 4-bromoanilina Aldrich (97 %) lote 10029LE, cloroformiato de etilo Aldrich (97 %) lote SHBH7859, carbonato de sodio anhidro Meyer (99.5 %) lote M0816401. Todos los reactivos se usaron sin tratamiento especial. Se utilizó como disolvente acetona grado técnico y se destiló previo a su uso.

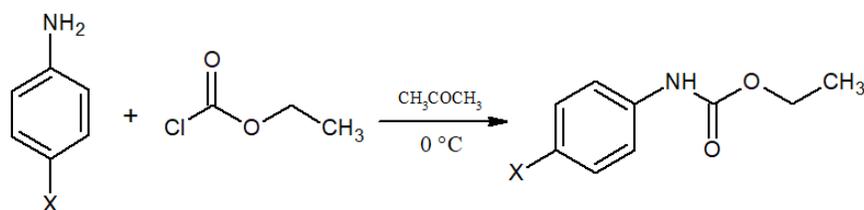


Figura 33. Reacción general de la síntesis de LQM 919 y LQM 996.

- En un matraz Erlenmeyer se colocó 1 equivalente (eq) de la 4-bromoanilina (para la síntesis de LQM 919) o 4-cloroanilina (para la síntesis del LQM 996) y se adicionaron 0.7 eq de Na₂CO₃ (matraz “A”).
- En el matraz “A” se adicionó 2 equivalentes de acetona (volumen necesario para cubrir tanto la anilina como el Na₂CO₃) y una barra magnética. Se colocó en un baño de hielo, al baño de hielo se agrega acetona y cloruro de sodio para ayudar al descenso de la temperatura (entre 0 °C y -10°C).
- En otro matraz Erlenmeyer etiquetado como “B” se colocó 1.2 eq de cloroformiato de etilo y se diluyó con acetona fría. El matraz se colocó en baño de hielo.
- El matraz “A” se colocó en agitación constante.
- Cuando la anilina se disolvió por completo se adicionó el contenido del matraz “B” al matraz “A”, con ayuda de una pipeta Pasteur. La adición se llevó a cabo muy lentamente.



- f) La reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina hasta su finalización (dos horas aproximadamente).
- g) Una vez finalizada la reacción, a la mezcla de reacción se le adicionó carbón activado y se filtró con celita. El filtrado obtenido se concentró en el rotavapor y los cristales resultantes se disolvieron con acetato de etilo y se recrystalizaron adicionando hexano hasta que precipitaron.

Recrystalización de los etilcarbamatos en la mezcla etanol-agua

El disolvente usado para la recrystalización fue etanol grado técnico marca Meyer, el cual fue destilado previo a su uso. El agua usada fue agua desionizada que no requirió tratamiento previo a su uso.

El siguiente procedimiento descrito se realizó para cada etilcarbamato.

- a) En un matraz Erlenmeyer de 500 mL se colocaron 40 g de etilcarbamato y se disolvieron en 200 mL de etanol grado técnico.
- b) El matraz se calentó hasta el punto de ebullición del etanol en agitación vigorosa.
- c) Cuando el etanol alcanzó el punto de ebullición, se adicionaron 200 mL de agua (a temperatura ambiente) y se dejó en agitación con ayuda de un agitador magnético.
- d) Se mantuvo en agitación vigorosa hasta que la solución alcanzó la temperatura ambiente y precipitó todo el etilcarbamato.
- e) Los cristales obtenidos se filtraron y secaron durante una hora a vacío, esto para retirar la mayor cantidad de agua posible.
- f) Transcurrido este tiempo los cristales se transfirieron a un vial, y se colocaron en un desecador (alrededor de tres o cuatro días).



Tamizado analítico de los etilcarbamatosrecristalizados

El siguiente procedimiento se realizó para ambos etilcarbamatos. Esta parte experimental se llevó a cabo en las instalaciones de la sección de Farmacia, en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

- a) Se pesaron 50 g de LQM 919 o LQM 996 recristalizado en vaso de precipitados
- b) Utilizando mallas de los números: 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20 y 16 ensambladas en este orden, se colocaron los 50g de etilcarbamato en la malla de corte 16 y se colocó una tapa.
- c) Posteriormente, el juego de mallas se acopló a un agitador ERWEKA AR 400.
- d) Se agitó vigorosamente el ensamblado del tamizado por un lapso de 30 a 35 minutos para cada uno de los carbamatos en estudio.

Curvas de Calibración

La solubilidad de los carbamatos se determina mediante curvas de calibración monitoreadas espectrofotométricamente, con la siguiente metodología. Las curvas de calibración se llevaron a cabo con dimetilsulfóxido (99.9 % pureza) marca Meyer, trietilenglicol (99 % pureza) marca Sigma-Aldrich, grenetina marca Meyer grado técnico y agua desionizada.

Curva de calibración para LQM 996con DMSO:

- a) Se midieron 125 mL de DMSO (dimetilsulfóxido) con una probeta y se llevaron al aforo con agua para preparar 250 mL de una solución acuosa al 50 % de DMSO (Solución blanco).
- b) Se pesaron 10 mg de LQM 996 y se disolvieron en la mínima cantidad de la solución de DMSO (50%). Una vez disuelto, se llevó al aforo con la misma solución en un matraz volumétrico de 10 mL.
- c) Posteriormente, se tomaron 5 mL de la solución anterior y se transfieren a un matraz aforado de 25 mL. Se llevó a la marca de aforo con solución blanco de DMSO(50%) (Solución stock 200 ppm).



d) Se prepararon 7 sistemas a partir de la solución stock en las siguientes proporciones.

Tabla 3. Relación de volúmenes de solución stock y solución de DMSO al 50% que fueron necesarios para la elaboración de la curva de calibración para el etilcarbamato LQM 996.

Sistema	BCO	1	2	3	4	5	6	7
V _{stock} (mL)	0	0.5	1	1.5	2	3	3.5	4
V _{aforo} (mL)	5	5	5	5	5	5	5	5

Curva de calibración para LQM 919 con DMSO:

- a) Se midieron 125 mL de DMSO (dimetilsulfóxido) con una probeta y se llevaron al aforo con agua para preparar 250 mL de una solución acuosa al 50 % de DMSO (Solución blanco).
- b) Se pesaron 10 mg de LQM 919 y se disolvieron en la mínima cantidad del sistema blanco DMSO 50 %. Una vez disuelto, este se afora a 50 mL. (Solución stock 200 ppm)
- c) Posteriormente se realizaron las siguientes diluciones indicadas en la Tabla 4 con ayuda de pipetas volumétricas, aforando a 10 mL con la solución del DMSO al 50 %.

Tabla 4. Relación de volúmenes de solución stock y solución de DMSO al 50% que fueron necesarios para la elaboración de la curva de calibración para el etilcarbamato LQM 919.

Sistema	BCO	1	2	3	4	5	6
V _{stock} (mL)	0	2	3	4	5	6	7
V _{aforo} (mL)	10	10	10	10	10	10	10

Curva de calibración para LQM 996 con TEG:

- a) Se midieron 125 mL de TEG (trietilenglicol) con una probeta y se llevaron al aforo con agua para preparar 250 mL de una solución acuosa al 50 % de TEG (Solución blanco).



- b) Se pesaron 10 mg de LQM 996 y se disolvieron en la mínima cantidad de la solución de TEG (50%). Una vez disuelto, se llevó al aforo con la misma solución en un matraz volumétrico de 10 mL.
- c) Posteriormente, se tomaron 5 mL de la solución anterior y se transfieren a un matraz aforado de 25 mL. Se llevó a la marca de aforo con solución blanco de TEG (50%) (Solución stock 200 ppm).
- d) Se prepararon 7 sistemas a partir de la solución stock en las siguientes proporciones.

Tabla 5. Relación de volúmenes de solución stock y solución de TEG al 50% que fueron necesarios para la elaboración de la curva de calibración para el etilcarbamato LQM 996.

Sistema	BCO	1	2	3	4	5	6	7
V _{stock} (mL)	0	0.5	1	1.5	2	3	3.5	4
V _{aforo} (mL)	5	5	5	5	5	5	5	5

Curva de calibración para LQM 919 con TEG:

- a) Se midieron 125 mL de TEG (trietilenglicol) con una probeta y se llevaron al aforo con agua para preparar 250 mL de una solución acuosa al 50 % de TEG (Solución blanco).
- b) Se pesaron 10 mg de LQM 919 y se disolvieron en el sistema de TEG 50 %. Una vez disueltos, se aforan a 50 mL con agua (solución stock 200 ppm).
- c) Posteriormente se realizaron las siguientes diluciones mostradas en la Tabla 6 con ayuda de pipetas volumétricas, aforando a 10 mL con la solución del TEG al 50 %.

Tabla 6. Relación de volúmenes de solución stock y solución de TEG al 50% que fueron necesarios para la elaboración de la curva de calibración para el etilcarbamato LQM 919.

Sistema	BCO	1	2	3	4	5	6
V _{stock} (mL)	0	2	3	4	5	6	7
V _{aforo} (mL)	10	10	10	10	10	10	10



Curva de calibración para LQM 996 con Grenetina

- a) Se prepararon 250 mL de una solución blanco al 15% de DMSO y 0.1% de grenetina pesando 0.25 g de grenetina y disolviéndolos en la mínima cantidad de agua caliente.
- b) Se midieron 37.5 mL de DMSO con una probeta y se adicionaron a la solución de Grenetina.
- c) La solución anterior se llevó al aforo con agua en un matraz de 250 mL.(Solución Blanco)
- d) Se pesaron 10 mg de LQM 996 y se disolvieron en la mínima cantidad de la solución blanco.
- e) Una vez disuelto el carbamato, se llevó al aforo con la solución blanco en un matraz de 50 mL.(Solución stock 200 ppm)
- f) Se prepararon los siete sistemas de la curva de calibración, tomando las alícuotas con pipetas volumétricas y llevándolas al aforo de 10 mL con la solución blanco. Las alícuotas se tomaron según la Tabla 7.

Tabla 7. Cantidades de volúmenes de solución stock y la solución de DMSO al 15 % y 0.1 % de grenetina que fueron necesarios para la elaboración de la curva de calibración para LQM 996.

Sistema	BCO	1	2	3	4	5	6
V _{stock} (mL)	0	2	3	4	5	6	7
V _{aforo} (mL)	10	10	10	10	10	10	10

- g) Antes de cada lectura, se sonicaron los sistemas por 10 minutos.



Curva de calibración para LQM 919 con Grenetina

- a) Se prepararon 250 mL de una solución blanco al 20% de DMSO y 0.3% de grenetina pesando 0.75 g de grenetina y disolviéndolos en la mínima cantidad en agua caliente.
- b) Se midieron 50 mL de DMSO con una probeta y se adicionaron a la solución de grenetina.
- c) La solución anterior se llevó al aforo con agua en un matraz de 250 mL (solución blanco).
- d) Se pesaron 10 mg de LQM 919 y se disolvieron en la mínima cantidad de la solución blanco.
- e) Una vez disuelto el etilcarbamato, se llevó al aforo con la solución blanco en un matraz de 50 mL (solución stock 200 ppm).
- f) Se prepararon los siete sistemas de la curva de calibración, tomando las alícuotas con pipetas volumétricas y llevándolas al aforo de 10 mL con la solución blanco. Las alícuotas se tomaron según la Tabla 8.

Tabla 8. Cantidades de volúmenes de solución stock y la solución de DMSO al 20% y 0.3 % de grenetina que fueron necesarios para la elaboración de la curva de calibración para LQM 919.

Sistema	BCO	1	2	3	4	5	6
V_{stock} (mL)	0	2	3	4	5	6	7
V_{aforo} (mL)	10	10	10	10	10	10	10

- g) Antes de cada lectura, se sonicó cada una de las soluciones por 10 minutos.



Muestras problema para LQM 996

Solución de DMSO al 4%

- Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 4 % con agua destilada.
- En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 996 considerando los siguientes cortes de mallas: 20, 30 y 50, LQM 996 inducido en alcohol etílico y LQM 996 impuro.

Tabla 9. Pesos de las muestras para la cuantificación de solubilidad de LQM 996 al 4 % de DMSO.

Muestra	No. 20	No. 30	No. 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.0	6.1	6.0	6.4	6.6

- Posteriormente a cada matraz se le adicionó 10 mL del sistema DMSO al 4 % con una pipeta volumétrica.
- Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- Transcurrido el tiempo las muestras se filtraron con papel Whatman.
- Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de DMSO al 4 %.

Solución de DMSO al 6%

- Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 6 % en agua.
- En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades del LQM 996 según se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 996 al 8 % de DMSO.

Muestra	No 20	No 30	No 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.3	6.6	6.2	6.6	6.3



- c) Posteriormente, a cada matraz se le adicionó 10 mL de la solución DMSO al 6 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido el tiempo las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de DMSO al 6 %.

Solución de DMSO al 8%

- a) Se prepararon 100 mL una solución de DMSO al 8 % en agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 996 según se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 996 al 6 % de DMSO.

Muestra	No 20	No 30	No 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.0	6.1	6.0	6.4	6.6

- c) Posteriormente, a cada matraz se les adicionó 10 mL de la solución DMSO al 6 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido el tiempo las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Para cada solución muestra se realizó una dilución de 2 mL de muestra aforados a 5 mL con la solución de DMSO al 8 %
- g) Se realizaron las correspondientes lecturas en equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de DMSO al 8%.

Solución de Grenetina al 0.1 %

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de grenetina al 0.1 % en agua.



- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 996 según se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 996 al 6 % de DMSO.

Muestra	No 20	No 30	No 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.1	6.2	6.3	6.1	6.2

- c) Posteriormente, a estos matraces se les adicionó 10 mL de la solución de grenetina al 0.1 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido ese tiempo las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de grenetina al 0.1 %.

Solución de TEG al 4%

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 4 % en agua. En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 996 según se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 996 al 4 % de TEG.

Muestra	No 20	No 30	No 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.1	6.5	6.3	6.2	6.0

- b) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL del sistema TEG al 4 % con una pipeta volumétrica.
- c) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- d) Transcurrido el tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.



- e) Se realizó una dilución al sistema que contiene a los cristales impuros, puesto que este sobrepasa los límites de la curva de calibración. Una alícuota de 3 mL de la muestra se aforaron a 5 mL con la solución de TEG al 4 %
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de TEG al 4 %.

Solución de TEG al 6 %

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 6 % en agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 996 según se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 996 al 6 % de TEG.

Muestra	No 20	No 30	No 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.3	6.3	6.3	6.2	6.3

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL del sistema TEG al 6 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido el tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizó una dilución al sistema que contenía los cristales del corte malla No 20, No 30, No 50 y LQM 996 impuro, puesto estos sobrepasaron los límites de la curva de calibración. Se tomó una alícuota de 2 mL de la muestra y se aforaron a 5 mL con la solución de TEG al 6 %
- g) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de TEG al 6 %.



Solución de TEG al 8%

- a) Se prepararon 100 mL una solución de DMSO al 8 % en agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 996 según se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Pesos de las muestras para realizar la cuantificación de LQM 996 al 8 % de TEG.

Muestra	No 20	No 30	No 50	Inducido	Impuro
Peso (mg)	6.7	6.4	6.7	6.4	6.7

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL del sistema TEG al 8 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido el tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Para todas las soluciones se realizó una dilución de 2 mL de muestra aforados a 5 mL con la solución de TEG al 8 %.
- g) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de TEG al 8 %.

Muestras problema para LQM 919

Solución de DMSO al 4%

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 4 % con agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 919 considerando los siguientes cortes de mallas: 16, 20 y 40, LQM 919 inducido en alcohol etílico y LQM 919 impuro.



Tabla 16. Pesos de las muestras para la cuantificación de solubilidad de LQM 919 al 4 % de DMSO.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.1	7.1	7.6	7.7	7.4

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución de DMSO al 4 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido el tiempo se filtraron las muestras con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de DMSO al 4 %.

Solución de DMSO al 6 %

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 6 % con agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 919 según se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 919 al 6 % de DMSO.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.4	7.0	7.7	7.2	7.5

- c) Posteriormente a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución DMSO al 6 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido ese tiempo las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de DMSO al 6 %.



Solución de DMSO al 8%

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de DMSO al 8 % con agua destilada
- b) En matraces Erlenmeyer se pesaron las siguientes cantidades de LQM 919 como se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 919 al 8 % de DMSO.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.6	7.5	7.6	7.3	7.4

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución de DMSO 8 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido el tiempo las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizó una dilución al sistema que contiene a los cristales del corte de malla No 40, puesto que este sobrepasaba los límites de la curva de calibración. Se tomó una alícuota de 2 mL de la muestra y se llevaron a 5 mL en un matraz volumétrico con la solución de DMSO al 8 %
- g) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de DMSO al 8 %.

Solución de Grenetina al 0.3 %

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de grenetina al 0.3 % con agua.
- b) En matraces Erlenmeyer se pesaron las siguientes cantidades del LQM 919.

Tabla 19. Pesos de las muestras para la cuantificación de LQM 919 en grenetina al 0.3 %.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.0	7.3	7.8	7.5	7.6



- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución de Grenetina al 0.3 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido ese tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de grenetina al 0.3 %.

Solución de TEG al 4%

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de TEG al 4 % en agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 919 según se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Pesos de las muestras para realizar la cuantificación de LQM 919 en TEG al 4 %.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.3	7.4	7.3	7.3	7.6

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución de TEG al 4 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido ese tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución de TEG al 4 %.

Solución de TEG al 6 %

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de TEG al 4 % en agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 919 según se muestra en la Tabla 21.



Tabla 21. Pesos de las muestras para realizar la cuantificación de LQM 919 en TEG al 6 %.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.6	7.0	7.6	7.8	7.1

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución de DMSO al 6 % con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido ese tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución TEG al 6 %.

Solución de TEG al 8%

- a) Se prepararon 100 mL de una solución de TEG al 4 % en agua.
- b) En matraces Erlenmeyer de 25 mL se pesaron las siguientes cantidades de LQM 919 según se muestra en la Tabla 22.

Tabla 22. Pesos de las muestras para realizar la cuantificación de LQM 919 en TEG al 8 %.

Muestra	No 16	No 20	No 40	Inducido	Impuro
Peso (mg)	7.1	7.3	7.1	7.3	7.7

- c) Posteriormente, a cada uno de los matraces se les adicionó 10 mL de la solución de TEG al 8% con una pipeta volumétrica.
- d) Los matraces se sonicaron por 480 segundos.
- e) Transcurrido ese tiempo, las muestras se filtraron con papel Whatman.
- f) Se realizaron las correspondientes lecturas en un equipo Beckman Coulter DU 800; como blanco se utilizó la solución TEG al 8%.



Determinación de la temperatura de fusión

La determinación de la temperatura de fusión se efectuó en un calorímetro diferencial de barrido DSC7 de Perkin-Elmer. Los portamuestras usados en este estudio fueron capsulas de aluminio para sustancias volátiles modelo 02 19-0062 también de Perkin-Elmer. Las muestras preparadas para cada experimento se pesaron en una balanza Mettler-Toledo XP26 con una sensibilidad de un microgramo. La determinación se llevó a cabo en el departamento de Química del CINVESTAV Zacatenco del Instituto Politécnico Nacional.

El dispositivo calorimétrico fue previamente calibrado en temperatura y energía utilizando una muestra de alta pureza del metal indio ($\Delta H_{fus}=28.5 \text{ J/g}$, $T_{fus} = 156.6 \text{ }^\circ\text{C}$). Al término de dos experimentos se encontró un resultado de temperatura de fusión de $156.587 \text{ }^\circ\text{C}$ y un calor de fusión de 28.497 J/g para el estándar.

- Determinación de la muestra de LQM 919: Se realizó un experimento preliminar para ubicar la señal calorimétrica colocando 3.145 mg de muestra dentro de la cápsula de aluminio, la cual fue calentada desde $15 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta $210 \text{ }^\circ\text{C}$, a una velocidad de $10.0 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. El calentamiento se efectuó bajo un flujo de nitrógeno puro de $25.0 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ para evitar la descomposición de la sustancia. Posteriormente, se estableció una velocidad de calentamiento baja que permitió una determinación exacta del parámetro de fusión de la muestra.
- El análisis se realizó por triplicado en un intervalo de temperatura de $50 \text{ }^\circ\text{C}$ a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ a una velocidad de barrido de $2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. Todos los experimentos se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno para evitar la descomposición de la muestra.
- Determinación de la muestra de LQM 996: El procedimiento fue el mismo que el mencionado en el apartado anterior. El análisis por triplicado fue en el intervalo de temperatura de $60 \text{ }^\circ\text{C}$ a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ a una velocidad de $2 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.



Difracción de Rayos X

La difracción, se efectuó en el laboratorio de rayos X del Departamento de Química del CINVESTAV Zacatenco del Instituto Politécnico Nacional, a cargo de Marco Antonio Leyva-Rodríguez. El difractómetro de geometría Bragg-Breano de la marca Bruker D8 Eco. El detector usado es unidimensional, llamado ojo de lince. Los difractogramas fueron analizados con el software EVA, Bruker 2018, versión 4.3.0 para obtener de manera aproximada el porcentaje de cristalinidad-amorfo.

También se obtuvo con este software, el tamaño de dominio coherente (tamaño de cristal) utilizando el ancho promedio (FWHM). Con la información preliminar obtenida, se analiza el patrón de difracción con el software TOPAS Bruker, versión 4.2 para obtener los resultados finales.

- Medición de las muestras: Se tomaron aproximadamente 40 mg de la muestra de cada uno de los etilcarbamatos y se molieron en un mortero de ágata hasta obtener una consistencia de talco (polvo fino). El polvo se colocó en un portamuestras de silicio procurando no inducir una orientación preferencial para que éste quedara compacto en el portamuestras.

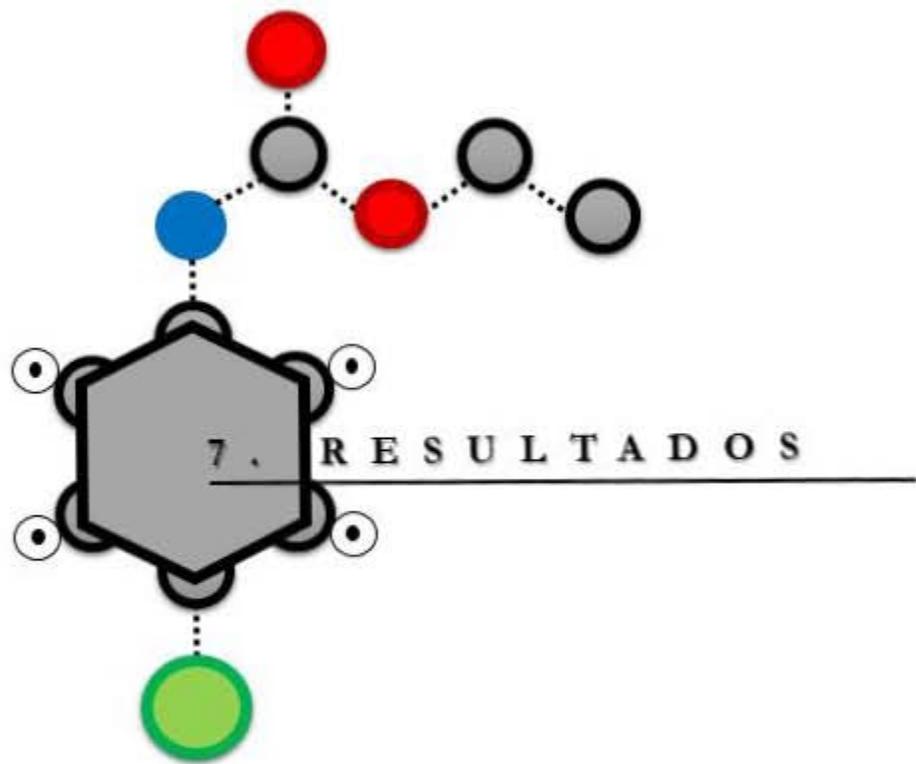
Caracterización mediante microscopio óptico (MO)

La caracterización de los cristales mediante microscopía óptica se llevó a cabo en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por la QFB. Alejandra Sánchez.

- Las muestras utilizadas fueron: LQM 919 corte de malla 50, LQM 919 corte de malla 40, LQM 996 inducido con etanol y LQM 996 corte de malla 50.
- Se colocó el objetivo de menor aumento para lograr una observación panorámica de las muestras y localizar las áreas de interés para su análisis posterior. Las muestras se colocaron sobre la platina, con el cubreobjetos y se sujetan con las pinzas.
- La muestra se enfocó mirando a través del ocular y lentamente se mueve la muestra con el tornillo macrométrico para la observación del área interesada.



- La observación se sigue con un aumento mayor a 40x y 80x, se realizaron ajustes con el tornillo macrométrico para tener mayor nitidez de las áreas de interés. Se realizaron las observaciones y posteriormente se tomaron las fotografías de las muestras.



Caracterización mediante MO

A continuación, se muestran las imágenes obtenidas con el microscopio óptico de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996 posterior al tamizado analítico. Las muestras observadas por MO son las mismas muestras que fueron analizadas a través de microscopía electrónica de barrido (MEB). Dicha selección de las muestras se debe al hecho de que fueron las que presentan mayor porcentaje de solubilidad.

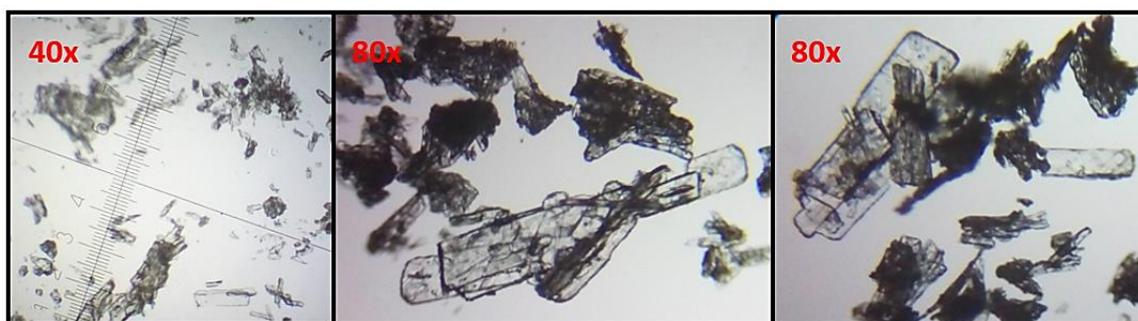


Figura 34. Observación de la muestra “LQM 919 corte de malla 50” bajo el microscopio óptico con los aumentos 40x y 80x.

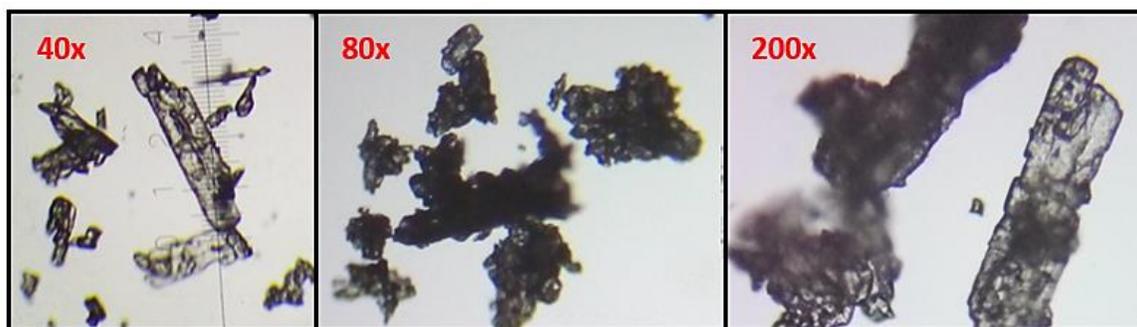


Figura 35. Observación de la muestra “LQM 919 corte de malla 40” bajo el microscopio óptico con los aumentos 40x, 80x y 200x.

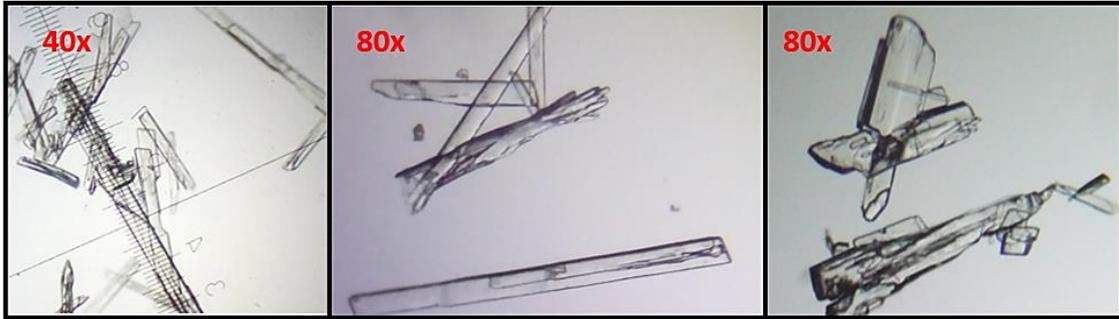


Figura 36. Observación de la muestra “LQM 996 inducidos en etanol” bajo el microscopio óptico con los aumentos 40x y 80x.



Figura 37. Observación de la muestra “LQM 996 corte de malla 50” bajo el microscopio óptico con los aumentos 40x y 80x.

Caracterización de MEB



Figura 38. Micrografía de la muestra LQM 919 No 50 a 45x. El valor de la barra es 1000 μm .



Figura 39. Micrografía de la muestra LQM 919 No 50 a 100x. El valor de la barra es 1000 μm .



Figura 40. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 50 a 150x. El valor de la barra es 1000 μm .

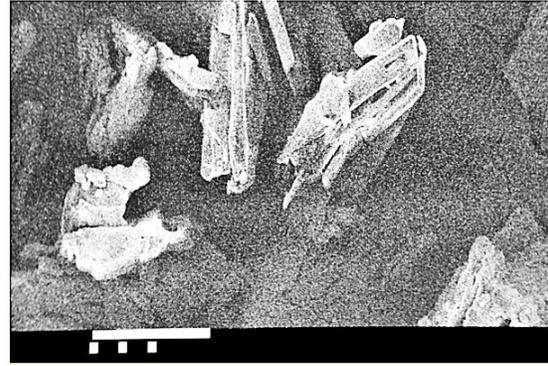


Figura 41. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 50 a 200x. El valor de la barra es 1000 μm .



Figura 42. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 50 a 450x. El valor de la barra es 1000 μm .

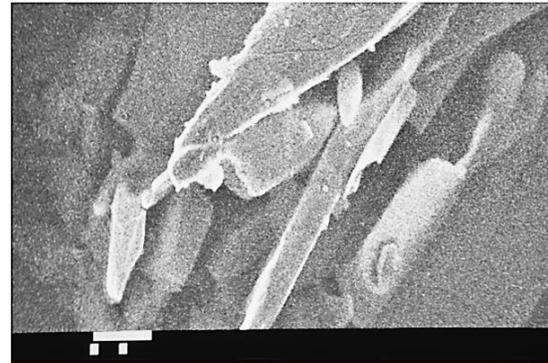


Figura 43. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 50 a 1000x. El valor de la barra es 1000 μm .

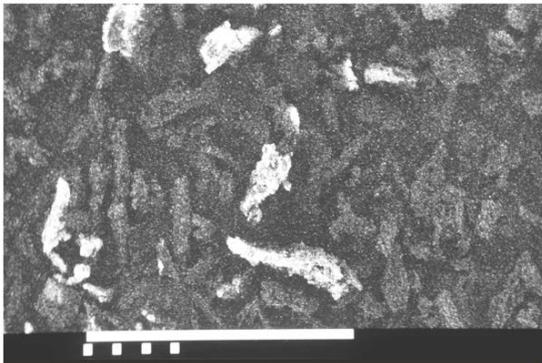


Figura 44. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 40 a 45x. El valor de la barra es 1000 μm .

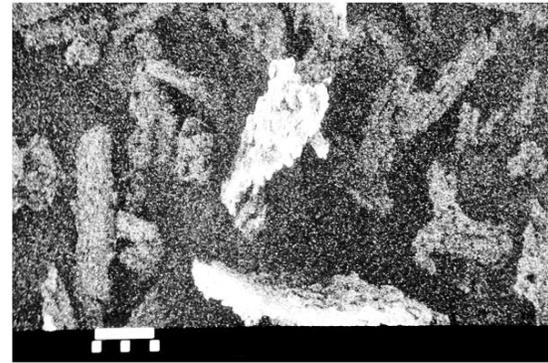


Figura 45. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 40 a 100x. El valor de la barra es 1000 μm .

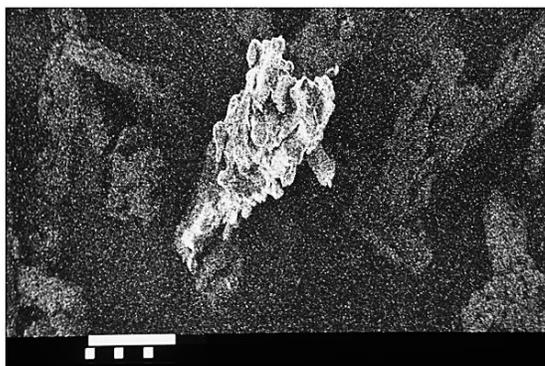


Figura 46. Micrografía de la muestra LQM 919 No. 40 a 150x. El valor de la barra es 1000 μm .

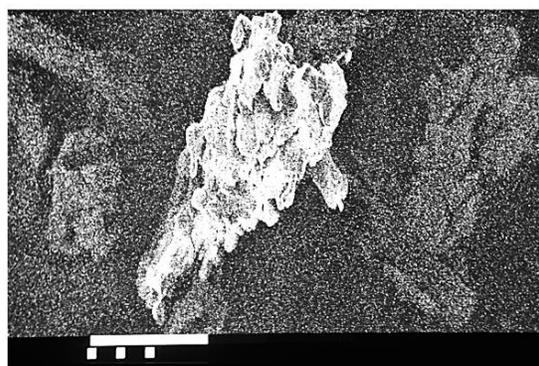


Figura 47. Micrografía de la muestra LQM 919 No 40 a 200x. El valor de la barra es 1000 μm .

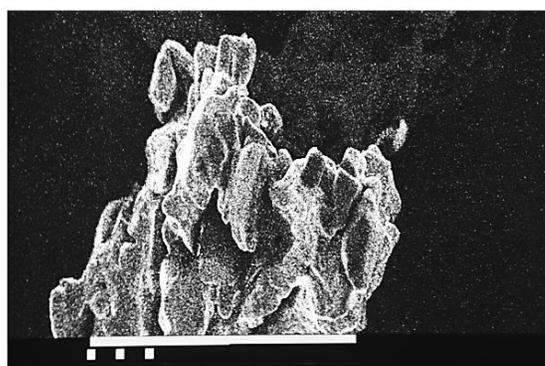


Figura 48. Micrografía de la muestra LQM 919 No 40 a 450x. El valor de la barra es 1000 μm .

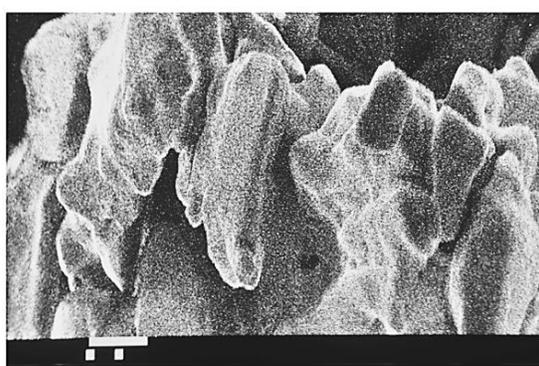


Figura 49. Micrografía de la muestra LQM 919 No 40 a 1000x. El valor de la barra es 1000 μm .

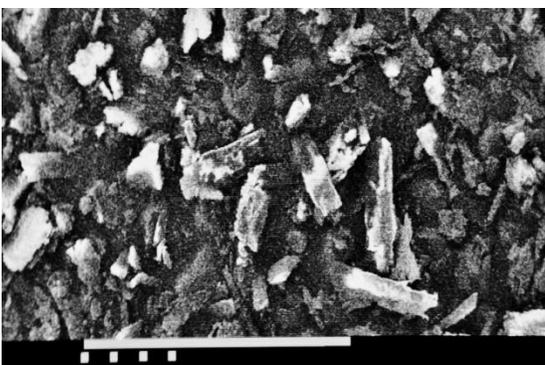


Figura 50. Micrografía de la muestra LQM 996 No. 50 a 45x. El valor de la barra es 1000 μm .

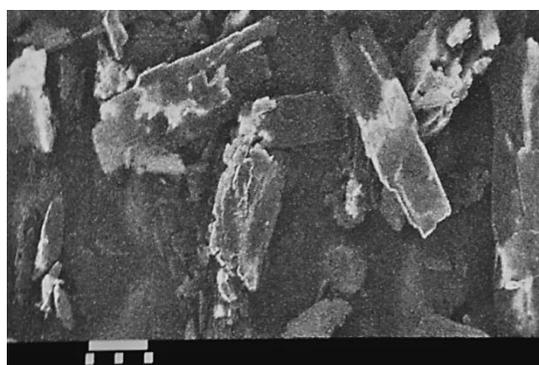


Figura 51. Micrografía de la muestra LQM 996 No. 50 a 100x. El valor de la barra es 1000 μm .

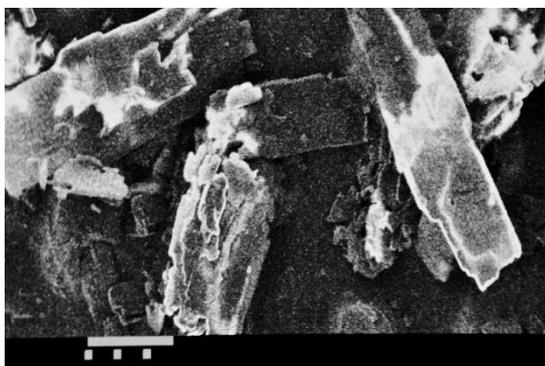


Figura 52. Micrografía de la muestra LQM 996 No. 50 a 150x. El valor de la barra es 1000 μm .

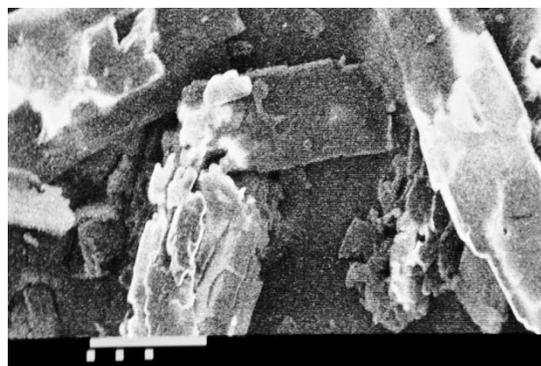


Figura 53. Micrografía de la muestra LQM 996 No. 50 a 200x. El valor de la barra es 1000 μm .



Figura 54. Micrografía de la muestra LQM 996 No. 50 a 450x. El valor de la barra es 1000 μm .



Figura 55. Micrografía de la muestra LQM 996 No. 50 a 1000x. El valor de la barra es 1000 μm .

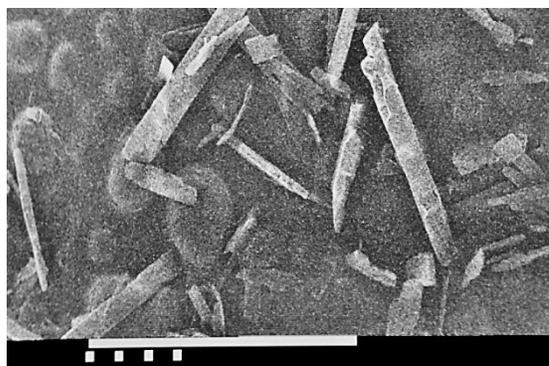


Figura 56. Micrografía de la muestra LQM 996 Inducido a 45x. El valor de la barra es 1000 μm .

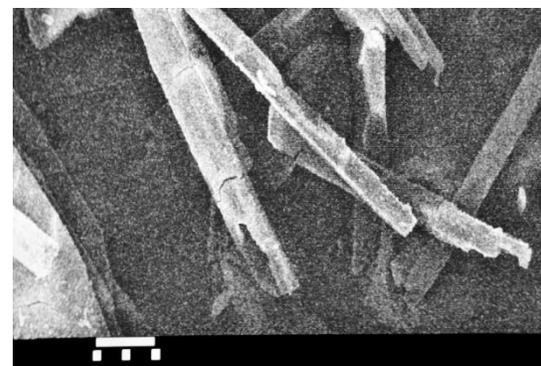


Figura 57. Micrografía de la muestra LQM 996 Inducido a 100x. El valor de la barra es 1000 μm .

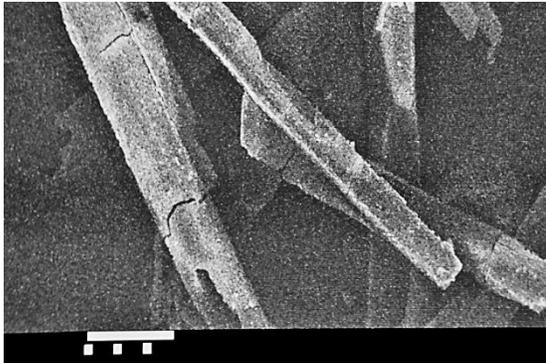


Figura 58. Micrografía de la muestra LQM 996 Inducido a 150x. El valor de la barra es 1000 μm .

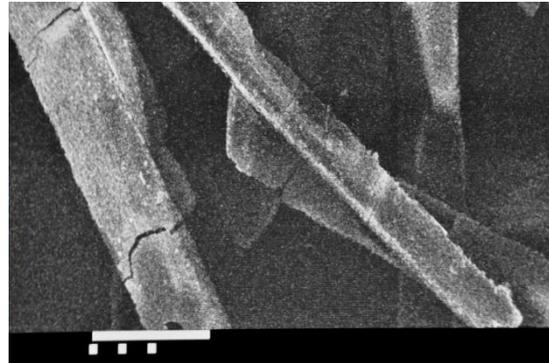


Figura 59. Micrografía de la muestra LQM 996 Inducido a 200x. El valor de la barra es 1000 μm .

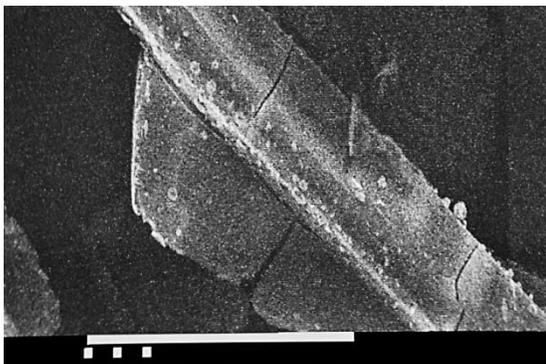


Figura 60. Micrografía de la muestra LQM 996 Inducido a 450x. El valor de la barra es 1000 μm .

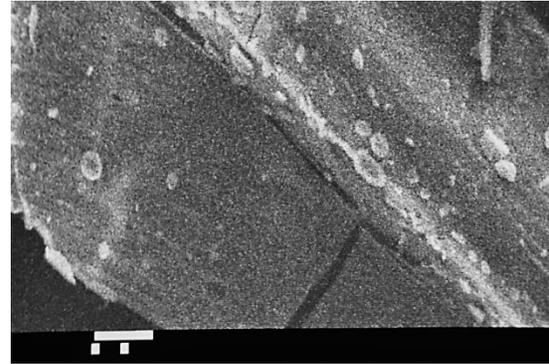


Figura 61. Micrografía de la muestra LQM 996 Inducido a 1000x. El valor de la barra es 1000 μm .



Caracterización mediante difracción de rayos X

A continuación se muestran los resultados de la difracción de rayos X de polvos para cada uno de los etilcarbamatos. Las muestras son los cristales obtenidos del tamizado analítico de los cortes de malla 16, 20, 40 y 50 de cada etilcarbamato. El tamaño de cristal está definido como el tamaño de dominio coherente donde se lleva a cabo la difracción de rayos X, es decir, el volumen de material en donde es posible aplicar la operación de simetría de traslación en el sólido cristalino. La determinación del tamaño de cristal está basada en la ecuación de Scherrer, la cual se muestra a continuación:

$$\beta = \frac{k \times \lambda}{FWHM(S) \times \cos \theta} \quad (12)$$

Donde β es el tamaño promedio del cristal, k es el factor de forma del cristal y su valor es de 1.0, λ es la longitud de onda de la radiación usada (λ_{Cu}), θ es la posición del pico de difracción y FWHM (S) es el ancho a la altura medida del pico de difracción de la muestra. Los difractogramas se pueden ver en el Anexo A1. En la Tablas 23 y 24 se muestra los rangos del dominio coherente para cada muestra de ambos etilcarbamatos.

Tabla 23. Tamaños de partícula para las muestras de etilcarbamato LQM 919 obtenidas mediante difracción de rayos X de polvos.

Muestra	Tamaño mínimo (μm)	Tamaño máximo (μm)
Malla No 16	937.6	1421.9
Malla No 20	1185.2	1943.6
Malla No 40	1001.5	1626.1
Malla No 50	961.5	1605.8

Tabla 24. Tamaños de partícula para las muestras de etilcarbamato LQM 996 obtenidas mediante difracción de rayos X de polvos.

Muestra	Tamaño mínimo (μm)	Tamaño máximo (μm)
Malla No 16	477.2	803.7
Malla No 20	822.7	1519.3
Malla No 30	952.8	1304.9
Malla No 50	960.0	1386.3



Tabla 25. Parámetros cristalinicos para las muestras de etilcarbamato obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal.

Etilcarbamato	Sistema Cristalino	a	b	c	Volumen
LQM 919	Monoclínico	10.028	9.318	11.998	1025.8 Å
LQM 996	Triclínico	4.9226	8.401	12.619	496.7 Å

Tabla 26. Especificaciones del difractómetro de rayos X.

Velocidad de rotación	20 rpm
Temperatura	20° C
Intervalo angular 2θ	8°- 4°
Tamaño de paso	0.02°
Tiempo de conteo	1 segundo
Total de pasos	1600
Difracción de monocristal (λ)	Mo=λ=0.7107 Å kα ₁
Difracción de polvos (λ)	Co=λ=1.5416 Å kα ₁ + kα ₂

Porcentaje de cristalinidad

Para determinar el porcentaje de cristalinidad de cada una de las muestras de etilcarbamato (corte de malla de cada uno) se realizó el análisis midiendo el área bajo la curva de todo el patrón de difracción, sustrayendo el fondo, el cual representa al aire, el ruido que induce la muestra y el difractómetro.

Posteriormente se establece una línea base en el patrón de difracción, a partir de la cual, se determina que el área debajo de ésta representa la parte amorfa. El área superior a la línea base



representa la parte cristalina de la muestra. Para conocer el porcentaje de cristalinidad se aplica la siguiente relación:

$$\% \text{ Cristalinidad} = \frac{\text{Área de máximos} - \text{Área de fondos}}{\text{Área de máximos}} \times 100$$

Por lo tanto, el % Amorfo, será

$$\% \text{ Amorfo} = 100 - \% \text{ Cristalinidad}$$

Tabla 27. Porcentajes de cristalinidad de las diferentes muestras de LQM 919 con distintos cortes de malla.

Muestra	Cristalinidad (%)	Amorficidad (%)
Corte de malla No.16	98.74	1.26
Corte de malla No.20	98.41	1.59
Corte de malla No.40	96.95	3.05
Corte de malla No.50	98.55	1.45

Tabla 28. Porcentajes de cristalinidad de las diferentes muestras de LQM 996 con distintos cortes de malla.

Muestra	Cristalinidad (%)	Amorficidad (%)
Corte de malla No.16	99.80	0.20
Corte de malla No.20	96.87	3.13
Corte de malla No.30	96.45	3.55
Corte de malla No.50	93.49	6.51



Medición de cristales

Para obtener los tamaños de los cristales de forma más específica, se midieron a través del programa ImageJ sobre las micrografías obtenidas del MEB con menor aumento (45x) en las cuales, se puede apreciar una población de cristales más amplia de la muestra, para el caso de los cuatro etilcarbamatos (LQM 919 y 996) que presentaron mejor solubilidad. En la Figura 62 se observa dicho proceso de medición.

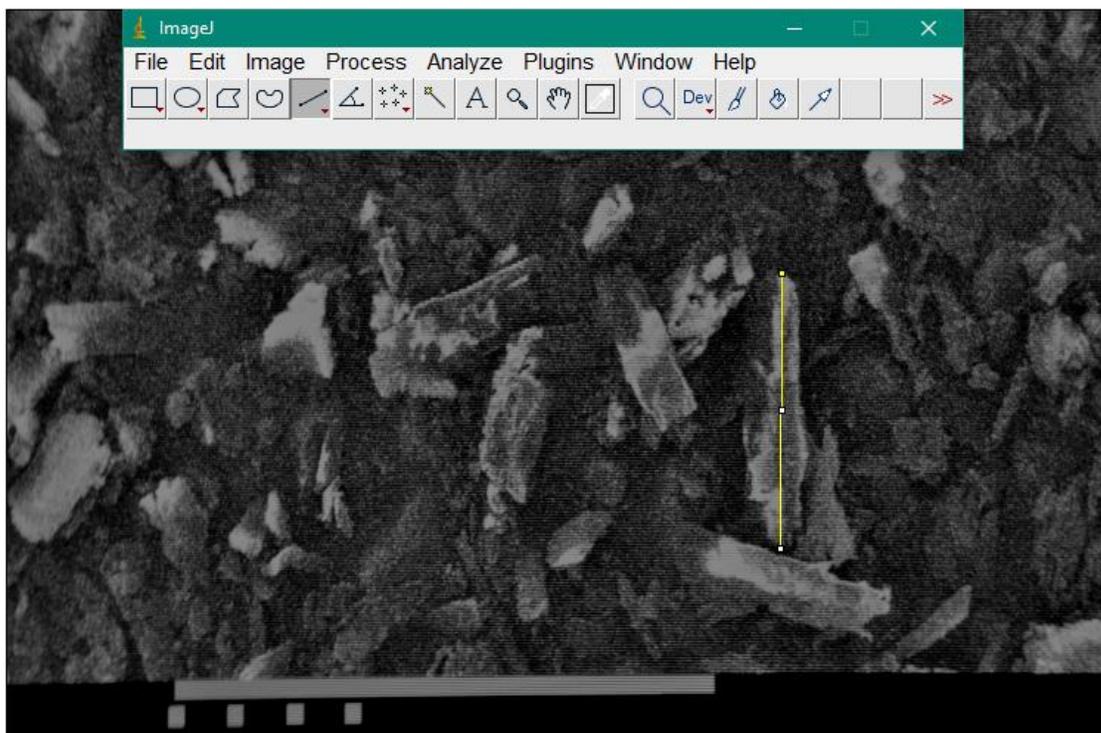


Figura 62. Proceso de medición del tamaño de cristal mediante el programa ImageJ sobre las micrografías de MEB.

Para obtener un promedio del tamaño de cristal se midieron un mínimo de 13 cristales de las micrografías para posteriormente obtener el promedio. Los valores se obtuvieron en μm y se muestran en la Tabla 29.



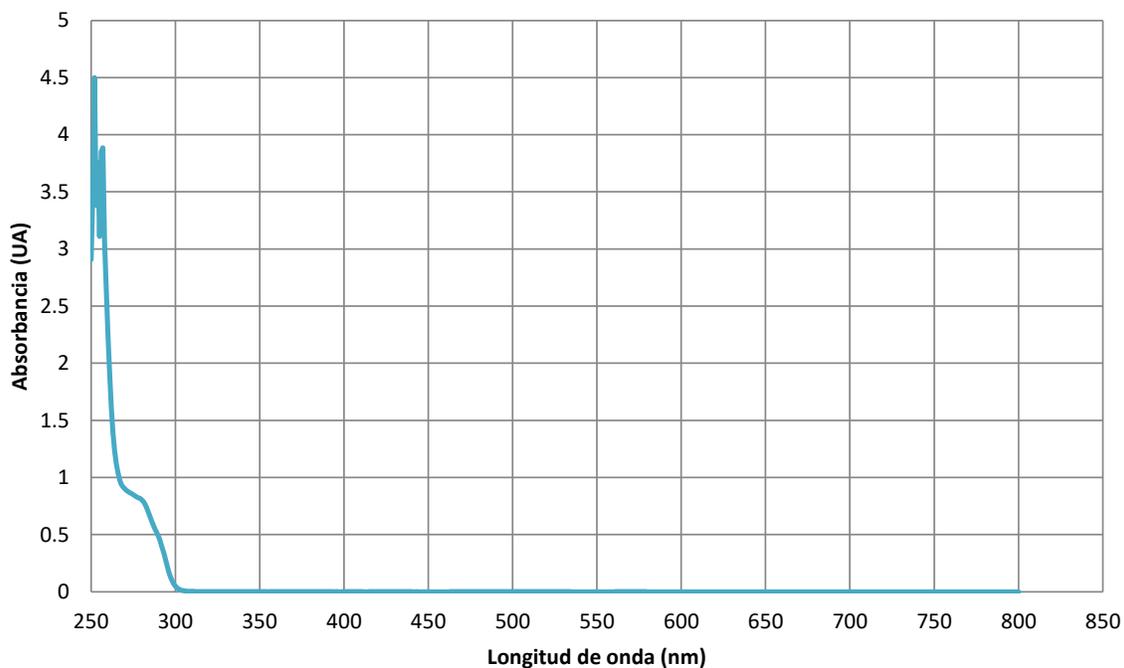
Tabla 29. Tamaño de cristal para el LQM 919 Y 996 obtenidos mediante el programa ImageJ.

	LQM 919		LQM 996	
	LQM 919 No. 40 (μm)	LQM 919 No. 50 (μm)	LQM 996 No. 50 (μm)	LQM 996 Inducido (μm)
	55.702	12.882	500.007	517.447
	85.305	13.343	443.46	940.657
	88.567	50.277	302.62	490.517
	106.012	112.741	371.806	551.577
	114.949	127.509	316.9	294.395
	139.823	127.869	239.377	705.753
	140.231	171.955	331.922	248.34
	165.063	175.202	272.35	555.712
	180.335	178.118	144.227	332.234
	238.285	240.759	185.202	192.609
	248.068	282.172	218.56	165.292
	260.888	308.654	153.045	196.199
	318.818	361.415	288.056	288.018
	524.734	475.473	-	-
	-	487.803	-	-
Promedio	190.484	208.411	289.81	421.442

Curvas de calibración

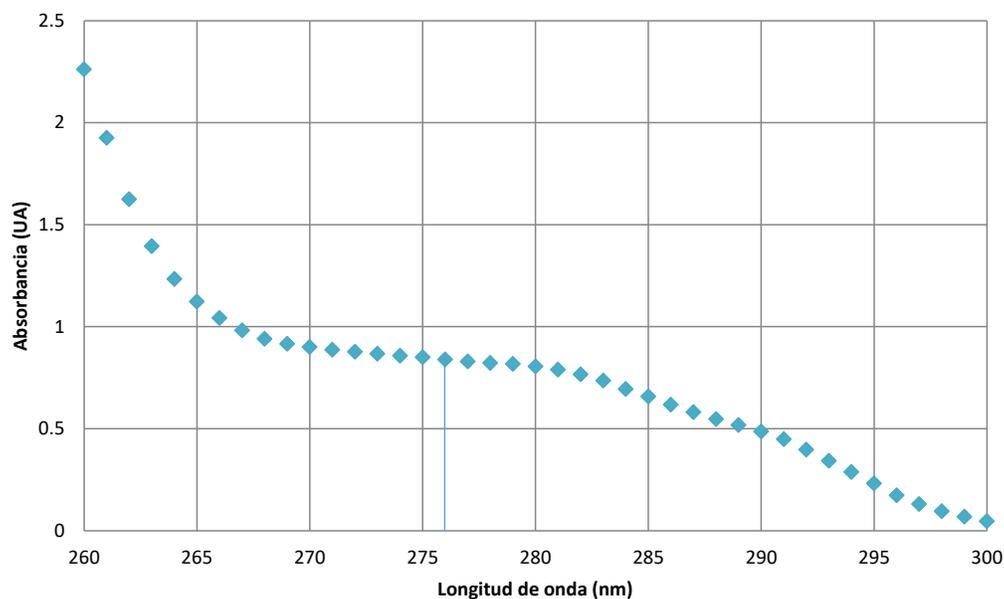
Curva de calibración LQM 919 en el sistema DMSO (50 %) –Agua

Para realizar la curva de calibración de etilcarbamato LQM 919 en el sistema dimetilsulfóxido (DMSO)-agua (50:50) se realizó, inicialmente, el espectro de absorción de etilcarbamato en dicho sistema, obteniéndose la Gráfica 1.



Gráfica 1. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 919 en el sistema DMSO-agua (50:50) del sistema más concentrado de la curva de calibración (140 ppm).

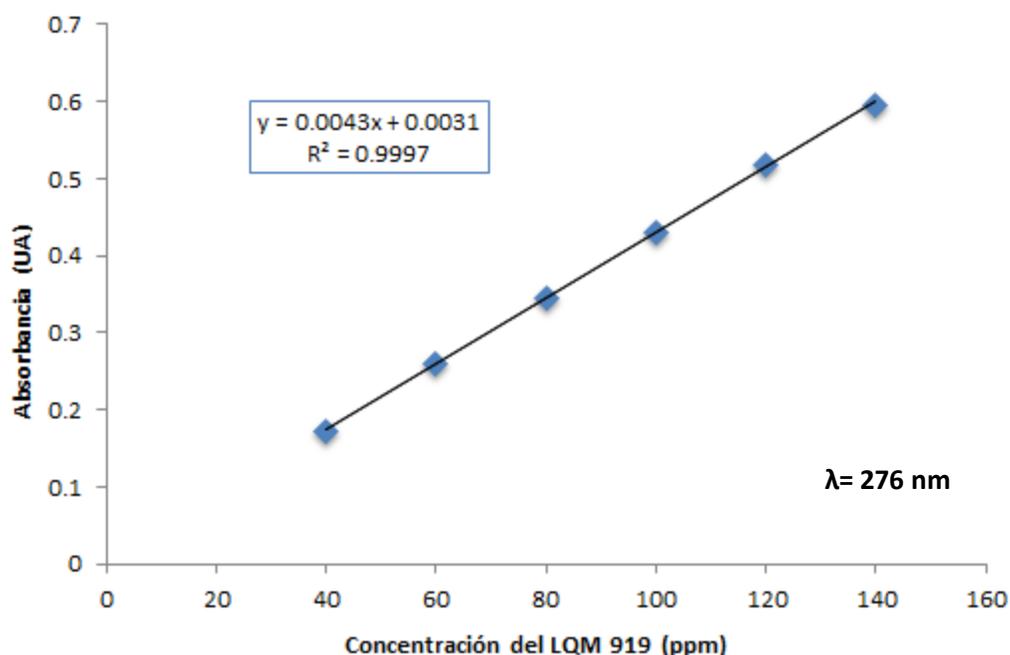
Para conocer la longitud de onda máxima ($\lambda_{\text{máx}}$), es necesario ampliar la zona ubicada entre los 260 nm y 300 nm, en la cual se observa que hay absorbancia de la especie. Después de los 300 nm no se observan más bandas de absorción por lo que se pueden descartar de la gráfica. En la Gráfica 2 se muestra la ampliación del espectro de absorción de LQM 919 en este sistema.



Gráfica 2. Ampliación del espectro de absorción de etilcarbamato LQM 919 en el sistema DMSO-agua (50:50).

Una vez realizada la Gráfica 2, se observa que 276 nm puede considerarse como la $\lambda_{\text{máx}}$ ya que es un punto intermedio suficientemente alejado de ambas pendientes de la curva y en el cual, la absorbancia se mantiene en 0.8, siendo la más alta del espectro en este rango.

Teniendo el valor de $\lambda_{\text{máx}}$, se procedió a realizar la curva de calibración. La Gráfica 3 muestra la curva de calibración obtenida para LQM 919 en este sistema a 276 nm.



Gráfica 3. Curva de calibración de LQM 919 en el sistema DMSO-agua (50:50) leída a 276 nm.

En la Gráfica 3 se observa que el coeficiente de correlación es cercano a la unidad y superior a 0.999, lo que indica un ajuste lineal aceptable y, por lo tanto, que las determinaciones de concentración de los sistemas problema tendrán un alto grado de confianza.

Determinación de las soluciones problema

Las muestras usadas para las soluciones problema de LQM 919 en el sistema DMSO (4, 6 y 8 %)-Agua fueron: corte de malla 16, corte de malla 20, corte de malla 40, LQM 919 recristalizado en etanol inducido y LQM 919 impuro. Se usaron las partículas de los cortes de malla mencionados ya que la mayor proporción del etilcarbamato se concentró en estos tres tamices. Las absorciones y concentraciones de las muestras se enlistan en las Tablas 30, 31 y 32.



Tabla 30. Soluciones problema en DMSO (4 %)-agua de etilcarbamato LQM 919.

Muestra	Absorbancia ($\lambda=276$ nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje disuelto (%)
Corte de malla No. 16	0.378	88.1199	12.4
Corte de malla No. 20	0.327	76.0660	10.7
Corte de malla No. 40	0.295	68.5147	8.6
OH inducido	0.229	52.9900	6.8
Impuro	0.171	39.3882	5.3

Tabla 31. Soluciones problema en DMSO (6 %)-agua de etilcarbamato LQM 919.

Muestra	Absorbancia ($\lambda=276$ nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje disuelto (%)
Corte de malla No. 16	0.250	58.0085	7.8
Corte de malla No. 20	0.404	94.0766	13.4
Corte de malla No. 40	0.402	93.7248	12.1
OH inducido	0.412	95.9996	13.3
Impuro	0.250	58.0085	7.7

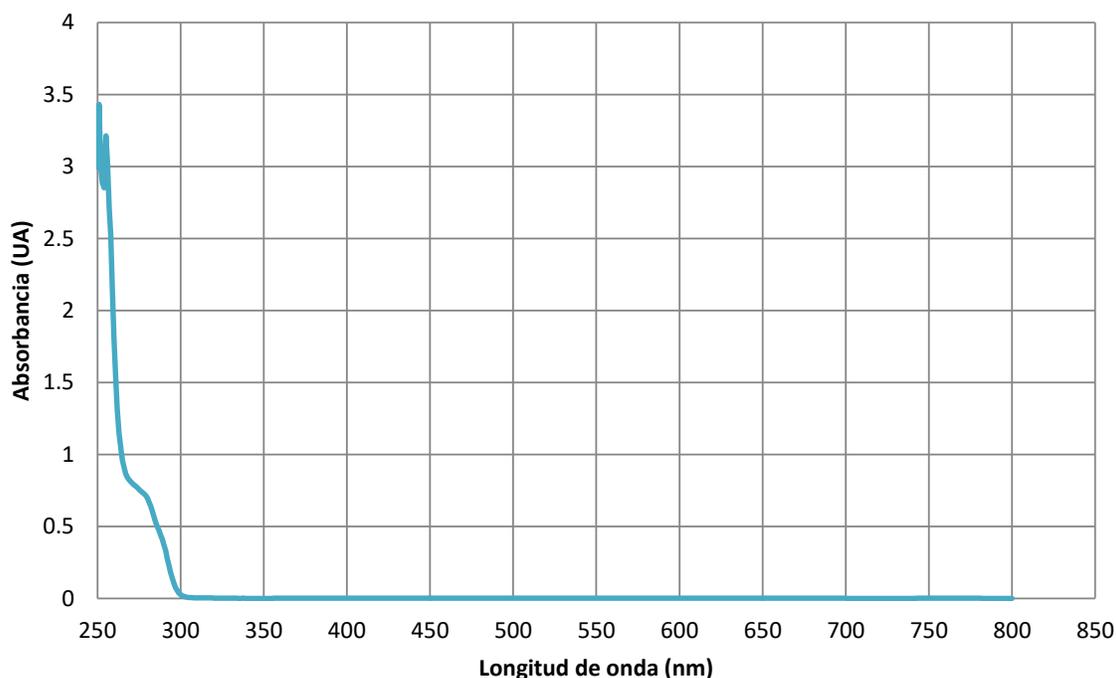
Tabla 32. Soluciones problema en DMSO (8 %)-agua de etilcarbamato LQM 919.

Muestra	Absorbancia ($\lambda=276$ nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje disuelto (%)
Corte de malla No. 16	0.533	124.3990752	16.3
Corte de malla No. 20	0.499	116.402199	15.5
Corte de malla No. 40	0.927	216.7031953	28.5
OH inducido	0.492	114.7371602	15.7
Impuro	0.392	91.28591021	12.3



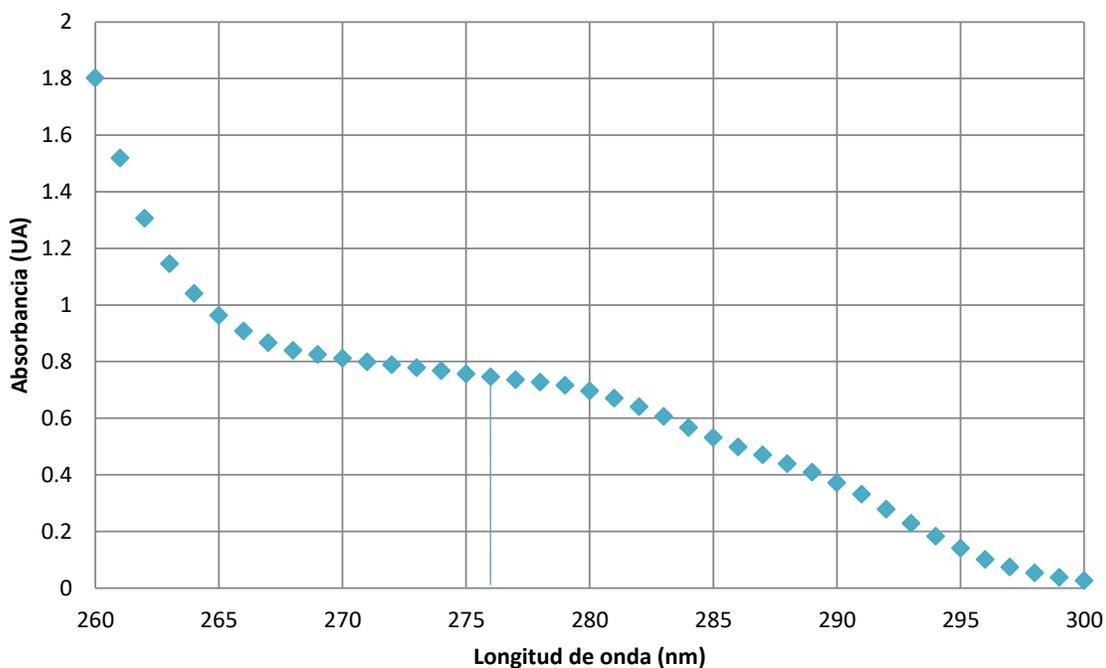
Curva de calibración LQM 919 en el sistema DMSO (20 %) – Grenetina (0.3 %)

Para la curva de calibración de etilcarbamato LQM 919 en el sistema DMSO (20 %)-grenetina (0.3 %) se realizó, inicialmente, el espectro de absorción de etilcarbamato en dicho sistema, obteniéndose la Gráfica 4.



Gráfica 4. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 919 en el sistema DMSO (20 %) -agua (0.3 %) del sistema más concentrado de la curva de calibración (140 ppm).

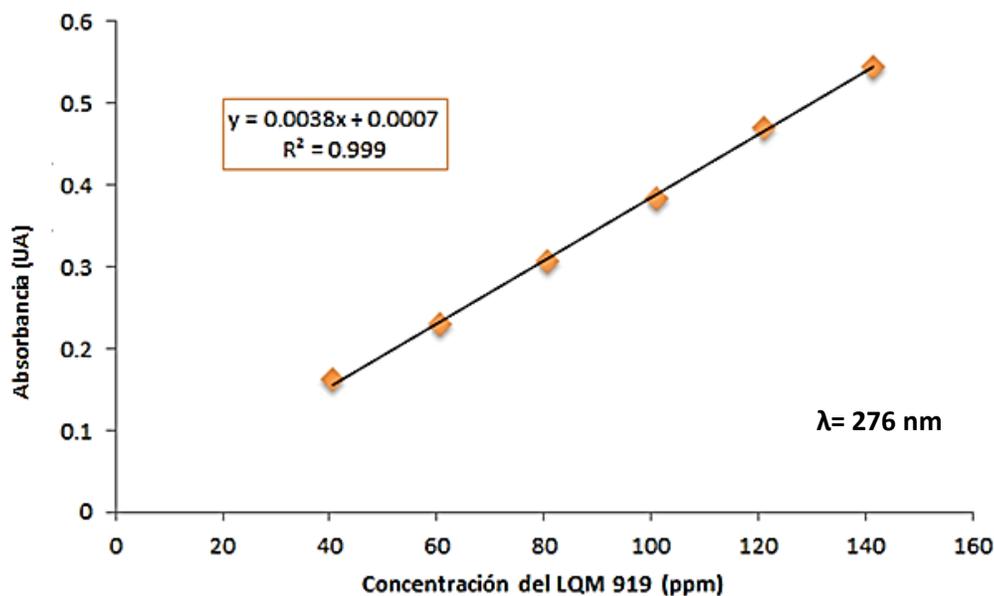
Para conocer la longitud de onda máxima ($\lambda_{\text{máx}}$), es necesario ampliar la zona ubicada entre los 260 nm y 300 nm, en la cual se observa que hay absorbancia de la especie. Después de los 300 nm no se observan más bandas de absorción por lo que se pueden descartar de la gráfica. En la Gráfica 5 se muestra la ampliación del espectro de absorción de LQM 919 en este sistema.



Gráfica 5. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 919 en el sistema DMSO (20 %) -gretina (0.3 %).

Una vez realizada la Gráfica 5, se observa que 276 nm puede considerarse como la $\lambda_{\text{máx}}$ ya que es un punto intermedio suficientemente alejado de ambas pendientes de la curva y en el cual, la absorbancia se mantiene en 0.8, siendo la más alta del espectro en este rango.

Teniendo el valor de $\lambda_{\text{máx}}$, se procedió a realizar la curva de calibración. La Gráfica 3 muestra la curva de calibración obtenida para LQM 919 en este sistema a 276 nm.



Gráfica 6. Curva de calibración de LQM 919 en el sistema DMSO (20 %) -gretina (0.3 %) leída a 276 nm.

En la Gráfica 6 se observa que el coeficiente de correlación es cercano a la unidad y superior a 0.999, lo que indica un ajuste lineal aceptable y, por lo tanto, que las determinaciones de concentración de los sistemas problema tendrán un alto grado de confianza.

Determinación de las soluciones problema

Las muestras usadas para las soluciones problema de LQM 919 en el sistema grenetina (0.3 %) fueron las mismas usadas para los problemas anteriores de LQM 919. Se usaron las partículas de los cortes de malla mencionados ya que la mayor proporción del etilcarbamato se concentró en estos tres tamices. El porcentaje se refiere a la cantidad de etilcarbamato solubilizada con respecto a la cantidad medida.

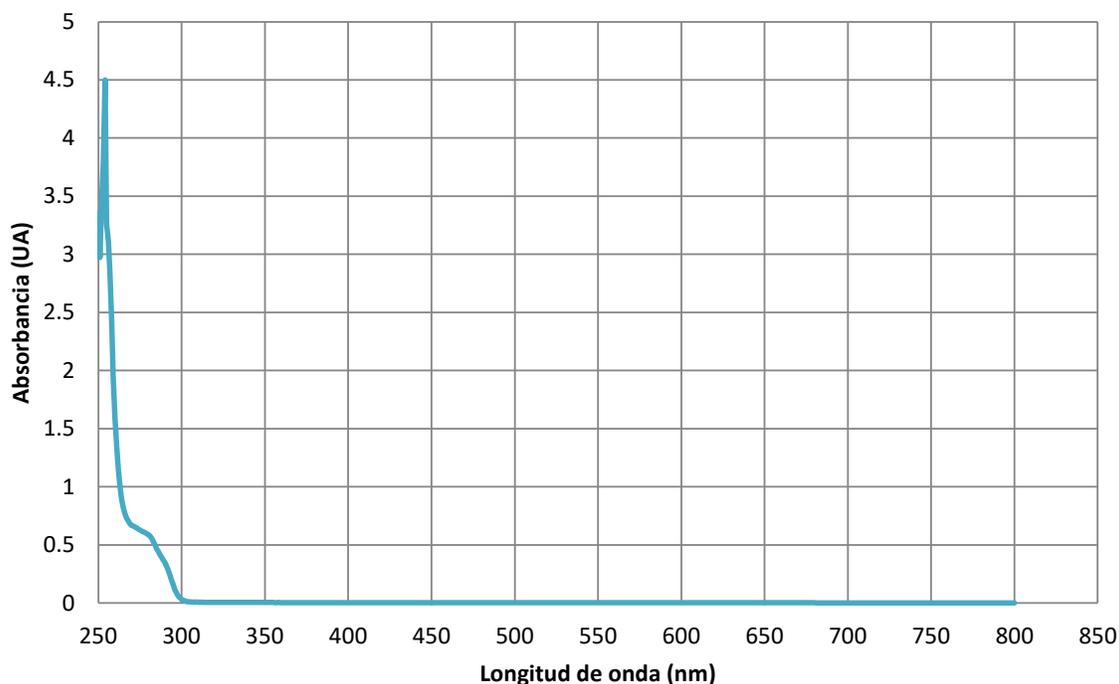


Tabla 33. Soluciones problema en el sistema grenetina (0.3 %) de LQM 919.

Muestra	Absorbancia (276 nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 16	0.354	93.1578	13.3
Corte de malla No. 20	0.394	103.6315	14.1
Corte de malla No. 40	0.328	86.2631	11.0
OH inducido	0.409	107.6315	14.3
Impuro	0.351	92.3684	12.1

Curva de calibración de LQM 919 en el sistema TEG (50 %)-Agua

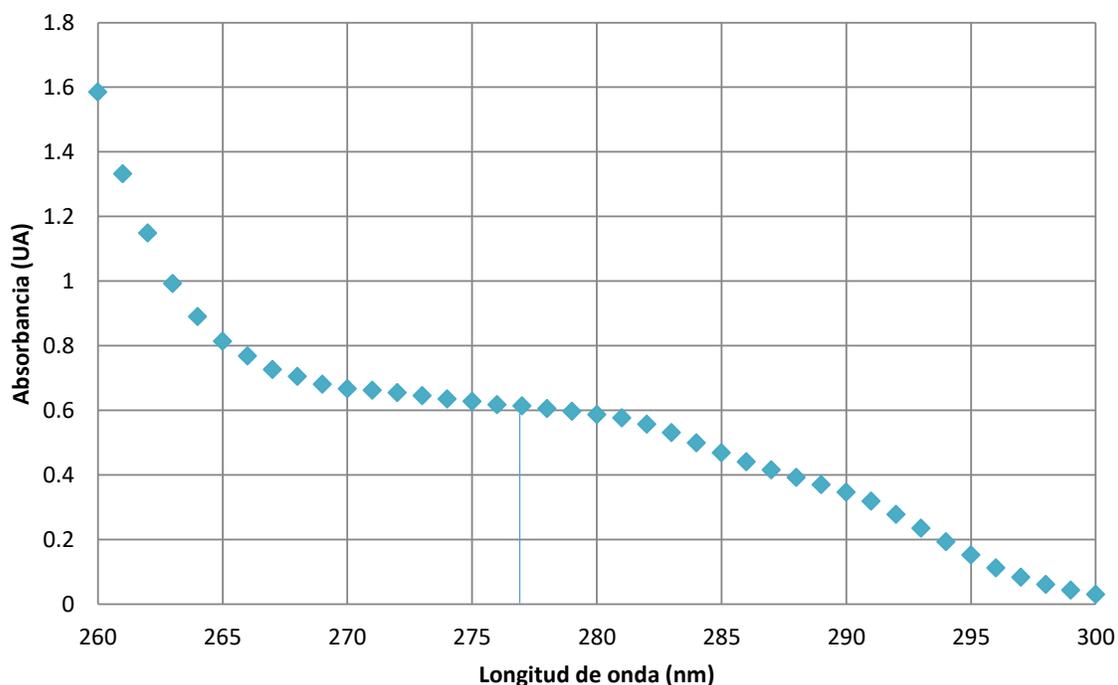
Para la curva de calibración de etilcarbamato LQM 919 en el sistema TEG-Agua (50:50) se realizó, inicialmente, el espectro de absorción de etilcarbamato en dicho sistema, obteniéndose la Gráfica 7.



Gráfica 7. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 919 en el sistema TEG-agua (50:50) del sistema más concentrado de la curva de calibración (140 ppm).



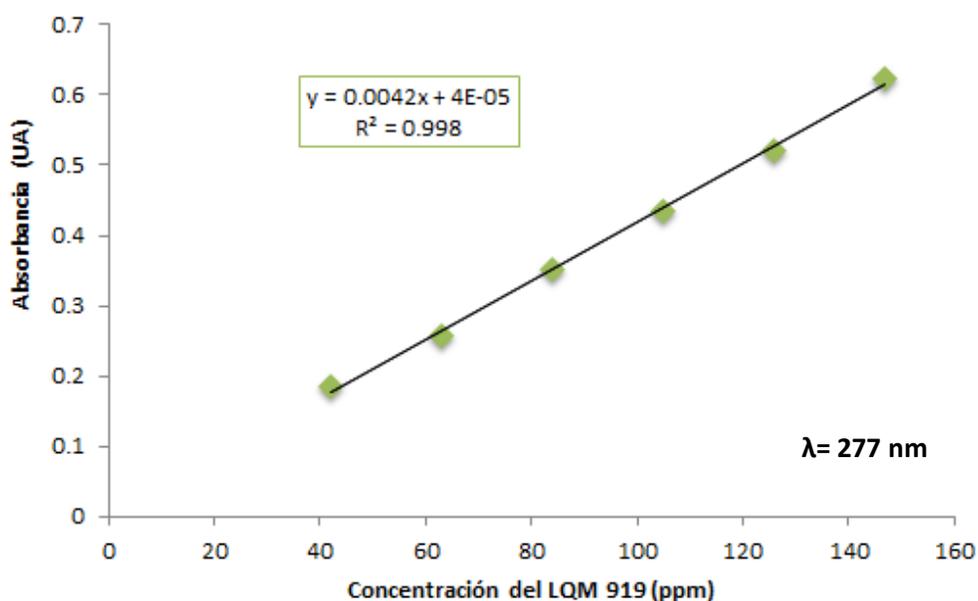
Para conocer la longitud de onda máxima ($\lambda_{\text{máx}}$), es necesario ampliar la zona ubicada entre los 260 nm y 300 nm, en la cual se observa que hay absorbanza de la especie. Después de los 300 nm no se observan más bandas de absorción por lo que se pueden descartar de la gráfica. En la Gráfica 8 se muestra la ampliación del espectro de absorción de LQM 919 en este sistema.



Gráfica 8. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 919 en el sistema TEG-agua (50:50).

Una vez realizada la Gráfica 8, se observa que 277 nm puede considerarse como la $\lambda_{\text{máx}}$ ya que es un punto intermedio suficientemente alejado de ambas pendientes de la curva y en el cual, la absorbancia se mantiene en 0.8, siendo la más alta del espectro en este rango.

Teniendo el valor de $\lambda_{\text{máx}}$, se procedió a realizar la curva de calibración. La Gráfica 9 muestra la curva de calibración obtenida para LQM 919 en este sistema a 276 nm.



Gráfica 9. Curva de calibración de etilcarbamato LQM 919 en el sistema TEG-agua (50:50) leída a 277 nm.

En la Gráfica 9 se observa que el coeficiente de correlación es cercano a la unidad y superior a 0.999, lo que indica un ajuste lineal aceptable y, por lo tanto, que las determinaciones de concentración de los sistemas problema tendrán un alto grado de confianza.

Determinación de las soluciones problema

Los resultados de absorbancia y concentración obtenidos de las soluciones problema para el sistema TEG-Agua al 4 % se enlistan en las Tablas 34, 35 y 36. El porcentaje obtenido se refiere al porcentaje de la muestra total pesada que se disolvió en este sistema.

Tabla 34. Soluciones problema en TEG (4 %)-agua de etilcarbamato LQM 919.

Muestra	Absorbancia (277 nm)	Concentración ppm	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 16	0.370	88.1095	12.0
Corte de malla No. 20	0.277	66.1333	8.9
Corte de malla No. 40	0.397	94.5857	12.9
OH inducido	0.363	86.4428	11.3
Impuro	0.209	49.8476	6.8



Tabla 35. Soluciones problema en TEG (6 %)–agua de etilcarbamato LQM 919.

Muestra	Absorbancia (277 nm)	Concentración ppm	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 16	0.176	41.8952	5.5
Corte de malla No. 20	0.368	87.7761	12.5
Corte de malla No. 40	0.219	52.1333	6.8
OH inducido	0.379	90.2523	12.7
Impuro	0.333	79.3476	10.1

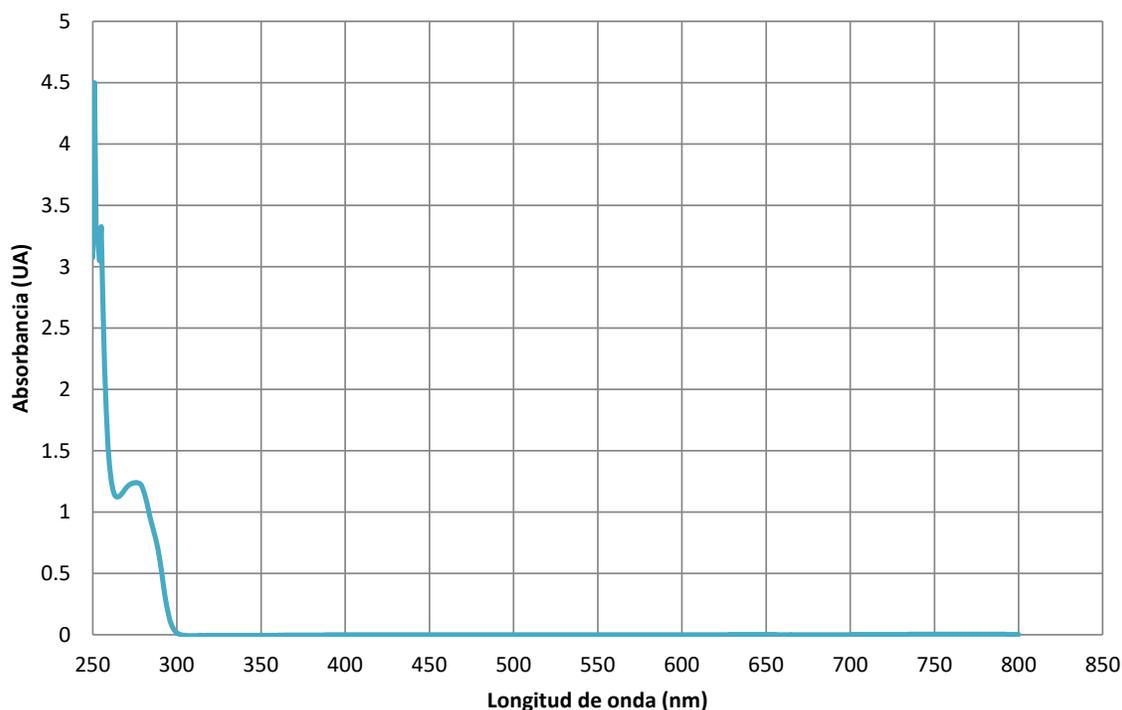
Tabla 36. Soluciones problema en TEG (8 %) –agua de etilcarbamato LQM 919.

Muestra	Absorbancia (277 nm)	Concentración ppm	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 16	0.598	142.4190	20.0
Corte de malla No. 20	0.453	107.8714	14.7
Corte de malla No. 40	0.499	119.0142	16.7
OH inducido	0.262	62.4666	8.1
Impuro	0.100	23.9904	3.2



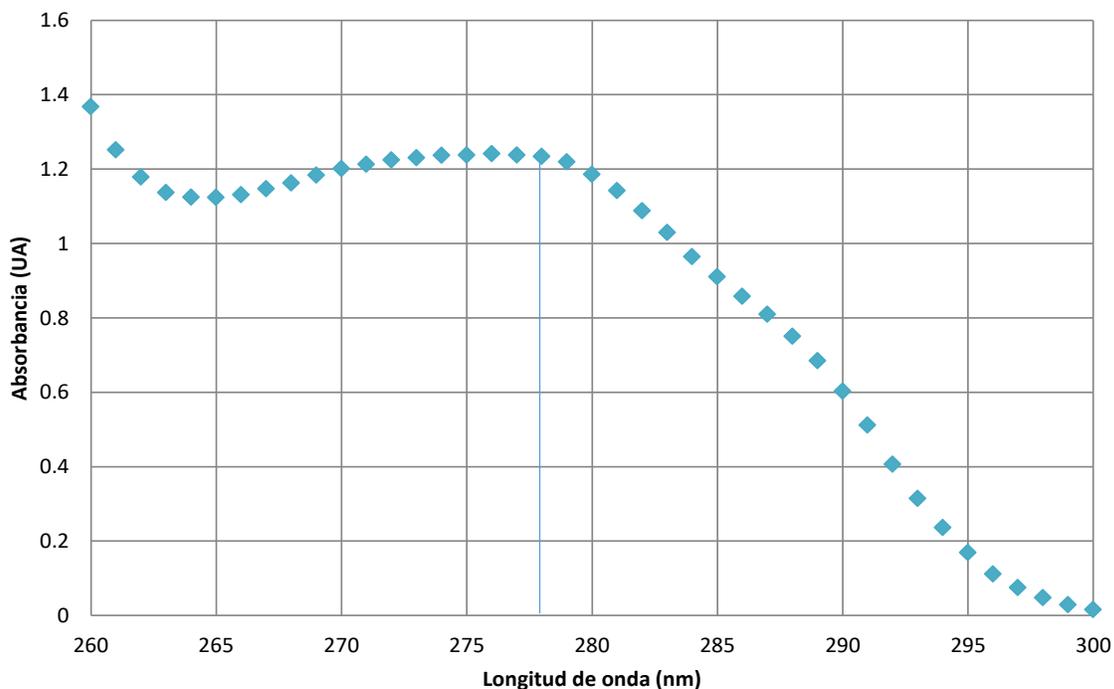
Curva de calibración de LQM 996 en el sistema DMSO (50 %)-Agua

Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 recristalizado y sin tamizar en el sistema dimetilsulfóxido (50 %)-Agua. Para determinar la longitud de onda máxima del etilcarbamato, se hizo el barrido con el sistema más concentrado de la curva de calibración mostrado en la Gráfica 10.



Gráfica 10. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 en el sistema DMSO (50 %)-agua del sistema más concentrado de la curva de calibración (140 ppm).

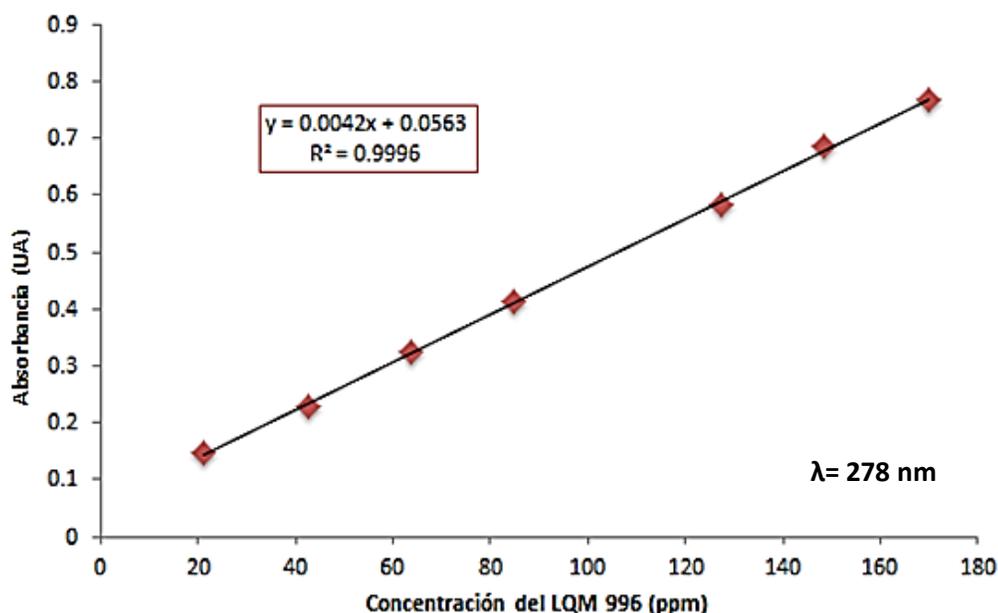
Para determinar la $\lambda_{\text{máx}}$ de etilcarbamato en este sistema, se hace una amplificación de la zona entre 260 y 300 nm donde se observa una banda de absorción. Se omiten los puntos obtenidos después de 300 nm ya que no se observan bandas de absorción en esta zona.



Gráfica 11. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 en el sistema DMSO (50 %)-agua.

Con la amplificación de la banda de absorción se determinó que el máximo de absorción se ubica en 278 nm ya que en este punto se obtiene la absorbancia máxima de etilcarbamato el cual presenta un comportamiento de campana de Gauss más definido que el de LQM 919 según se observa en la Gráfica 11.

Una vez obtenida la $\lambda_{\text{máx}}$ de 278 nm, se realizó la curva de calibración obteniendo la Gráfica 12. El coeficiente de correlación es cercano a la unidad por lo que las determinaciones obtenidas serán confiables para las soluciones problema.



Gráfica 12. Curva de calibración de etilcarbamato LQM 996 en el sistema DMSO (50 %) -agua leída a 278 nm.

Determinación de las soluciones problema

Las muestras usadas para las soluciones problema de LQM 996 en el sistema DMSO (4, 6 y 8%)-agua fueron: corte de malla 20, corte de malla 30, corte de malla 50, LQM 996 recristalizado en etanol inducido y LQM 996 impuro. El porcentaje se refiere a la cantidad de etilcarbamato solubilizada con respecto a la cantidad medida. Los resultados de absorción, concentración y porcentajes se enlistan en las Tablas 37, 38 y 39.

Tabla 37. Soluciones problema en DMSO (4 %)-agua de etilcarbamato LQM 996.

Muestra	Absorbancia (278 nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.239	43.7142	7.2
Corte de malla No. 30	0.526	111.8571	18.3
Corte de malla No. 50	0.276	52.4285	8.7
OH inducido	0.575	123.6428	19.3
Impuro	0.805	178.3095	27.0



Tabla 38. Soluciones problema en DMSO (6 %)-agua de etilcarbamato LQM 996.

Muestra	Absorbancia (278 nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.167	66.3690	10.5
Corte de malla No. 30	0.308	150.0595	22.7
Corte de malla No. 50	0.144	50.4402	8.1
OH inducido	0.256	119.0475	18.0
Impuro	0.225	100.4165	15.9

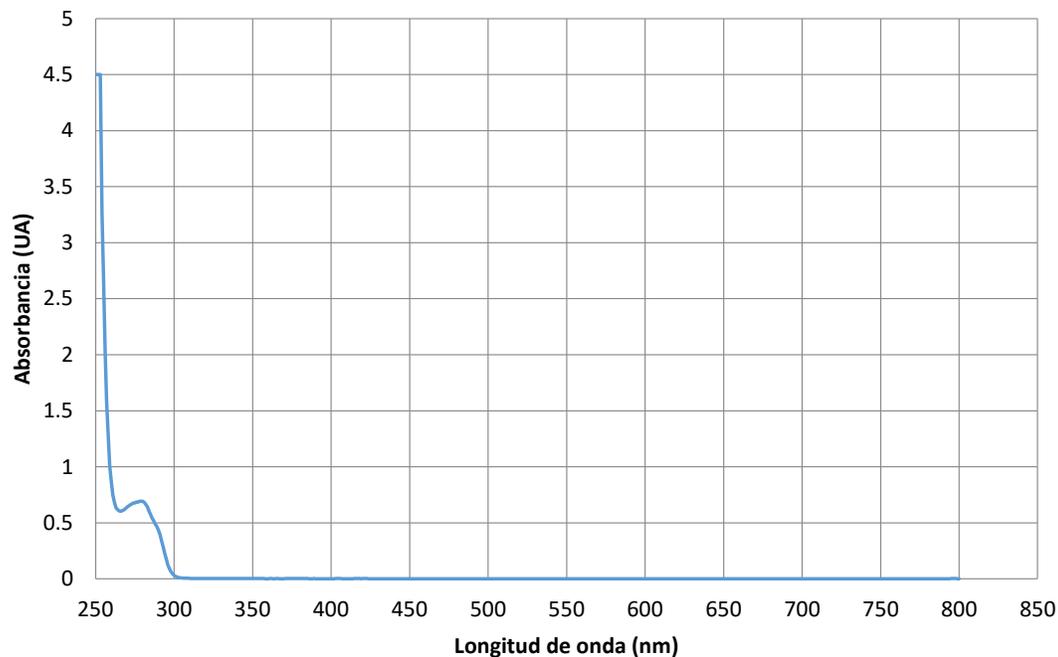
Tabla 39. Soluciones problema en DMSO (8 %)-agua de etilcarbamato LQM 996.

Muestra	Absorbancia (278 nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.225	100.5355	15.7
Corte de malla No. 30	0.272	128.4522	20.3
Corte de malla No. 50	0.440	228.6307	36.8
OH inducido	0.175	71.1307	10.6
Impuro	0.348	173.6307	28.0

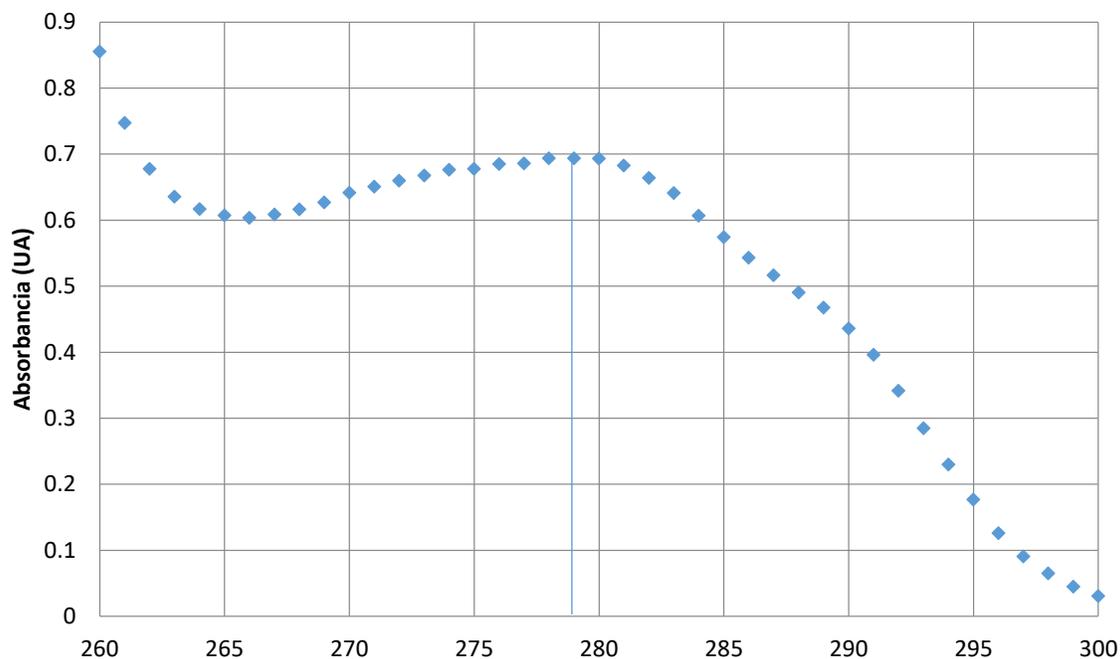
Curva de calibración de LQM 996 en el sistema DMSO (20 %)-Grenetina (0.1 %)

Para realizar la curva de calibración de LQM 996 en el sistema DMSO-Grenetina, inicialmente se realizó el espectro de absorción con la solución más concentrada de la curva de calibración obteniendo la Gráfica 13.

Una vez obtenido el espectro de absorción, se siguió el mismo procedimiento de amplificación en la zona entre 260 a 300 nm, descartando los puntos después de los 300 nm ya que no observan bandas de absorción en esta zona. La Gráfica 14 se obtuvo del acercamiento de la banda de absorción.



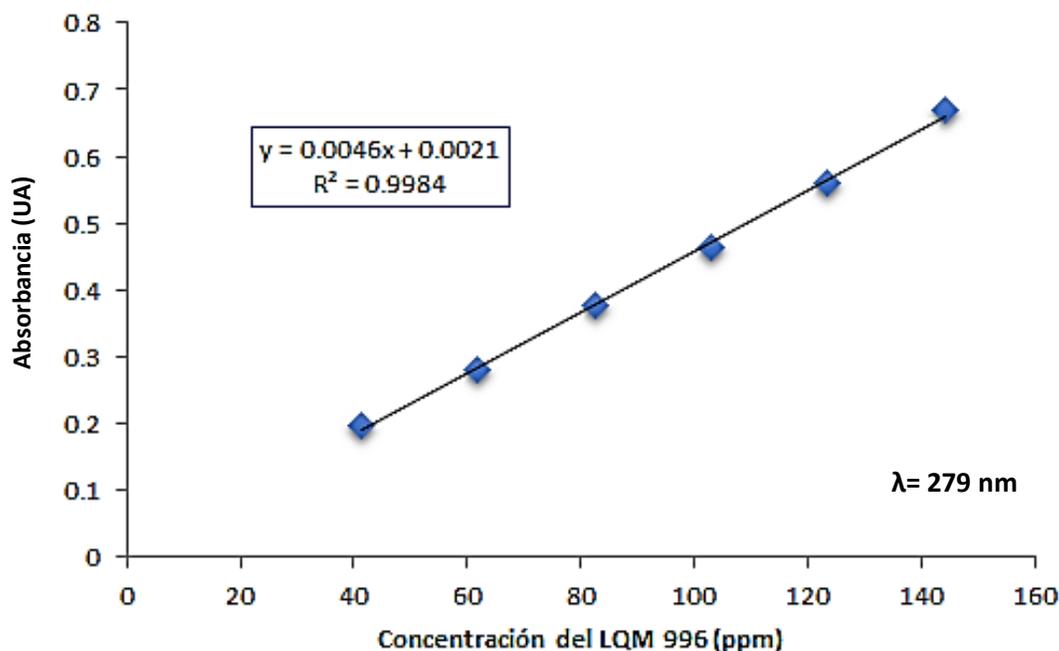
Gráfica 13. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 en el sistema DMSO (20 %)-grenetina (0.1 %) del sistema más concentrado de la curva de calibración (140 ppm).



Gráfica 14. Amplificación del espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 en el sistema DMSO (20 %)-grenetina (0.1 %).



Se observa que el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ obtenido de la Gráfica 14 es de 279 nm en donde la campana de Gauss alcanza el valor máximo de absorbancia. A partir del valor de $\lambda_{\text{máx}}$, se realizó la curva de calibración de LQM 996 en este sistema, la cual se presenta en la Gráfica 15.



Gráfica 15. Curva de calibración de etilcarbamato LQM 996 en el sistema DMSO (50 %)-gretina (0.1 %) leída a 279 nm.

Determinación de las soluciones problema

Las muestras usadas para las soluciones problema de LQM 996 en el sistema grenetina (0.1%) fueron: corte de malla 20, corte de malla 30, corte de malla 50, LQM 996 recristalizado en etanol inducido y LQM 996 impuro. Se usaron las partículas de los cortes de malla mencionados ya que la mayor proporción del etilcarbamato se concentró en estos tres tamices. El porcentaje se refiere a la cantidad de etilcarbamato solubilizada con respecto a la cantidad medida. Los resultados se enlistan en la Tabla 40.

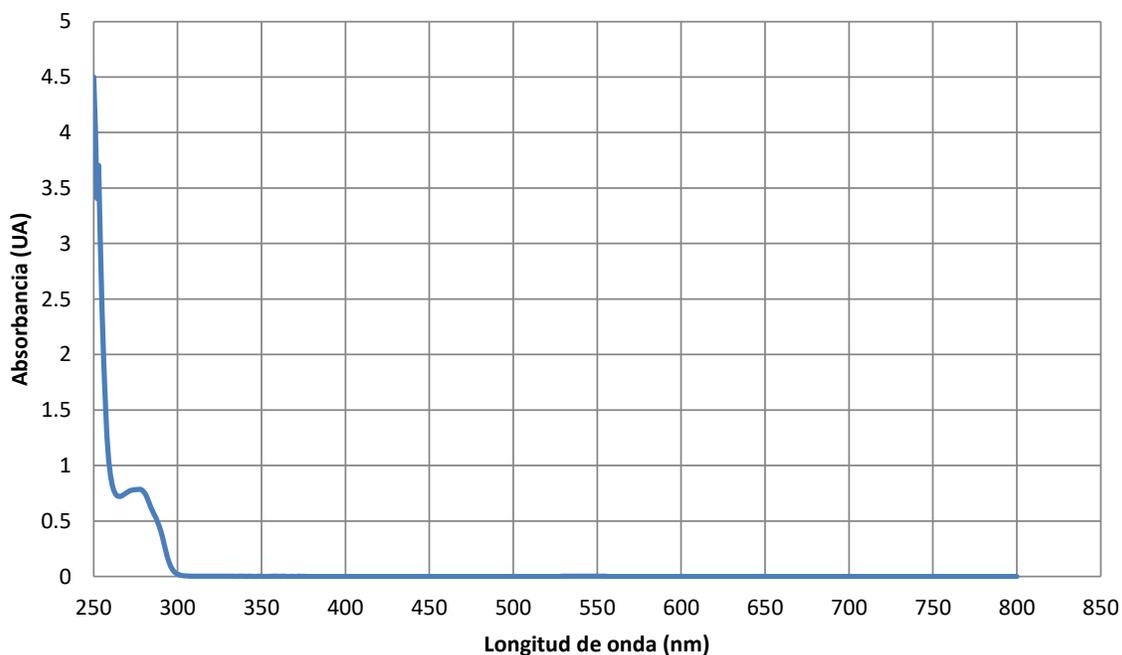


Tabla 40. Soluciones problema en el sistema grenetina (0.1%) de etilcarbamato LQM 996.

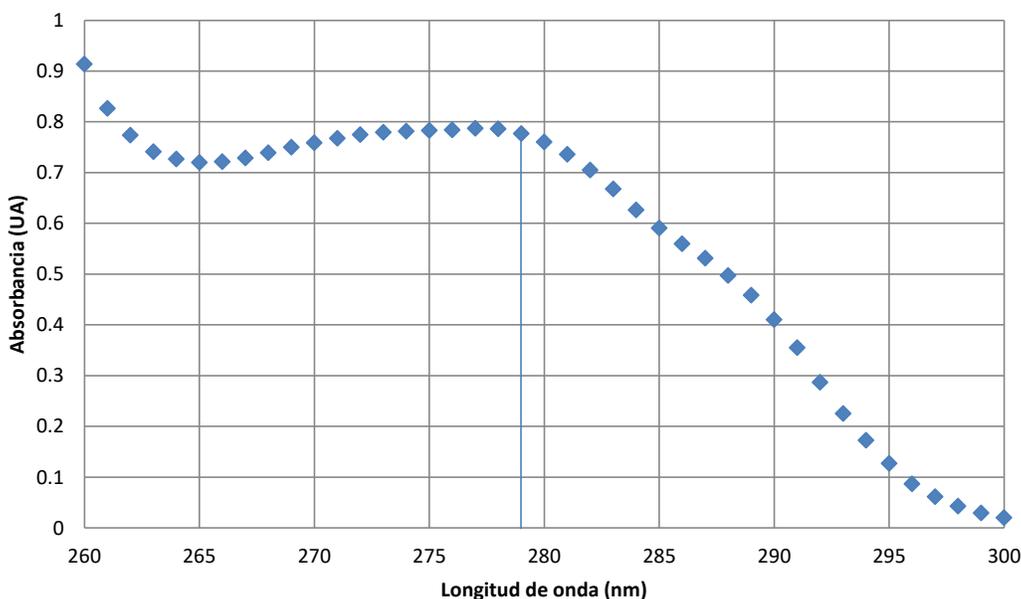
Muestra	Absorbancia (279 nm)	Concentración (ppm)	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.345	74.6304	12.2
Corte de malla No. 30	0.694	150.4130	24.2
Corte de malla No. 50	0.538	116.6956	18.5
OH inducido	0.164	35.2826	5.7
Impuro	0.747	162.1304	26.1

Curva de calibración de LQM 996 en el sistema TEG (50%)–Agua

Para realizar la curva de calibración, se siguió el mismo procedimiento para conocer la longitud de onda máxima. Se llevó a cabo el espectro de absorción y posteriormente, la ampliación de la región entre 260 y 300 nm de este.

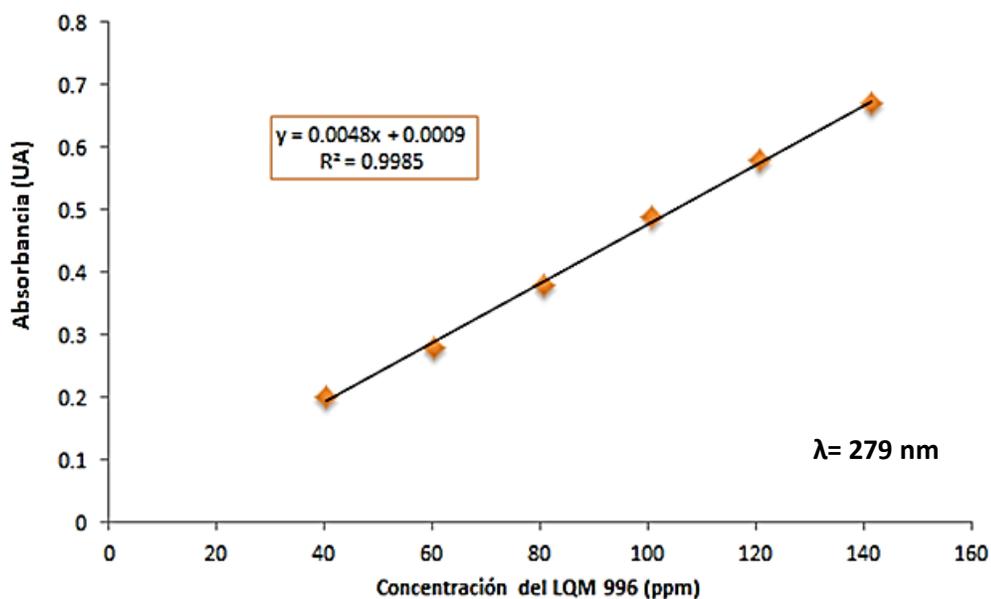


Gráfica 16. Espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 en el sistema TEG (50%)–agua del sistema más concentrado de la curva de calibración (140 ppm).



Gráfica 17. Amplificación del espectro de absorción de etilcarbamato LQM 996 en el sistema TEG (50%)–agua.

Al obtener la $\lambda_{\text{máx}}$ en 279 nm, se realizó la curva de calibración leída a esta longitud de onda y se obtuvo la Gráfica 18.



Gráfica 18. Curva de calibración de etilcarbamato LQM 996 en el sistema TEG (50%)–agua leída a 279 nm.



Determinación de las soluciones problema

Tabla 41. Soluciones problema en TEG (4 %)-agua de etilcarbamato LQM 996.

Muestra	Absorbancia (279 nm)	Concentración ppm	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.533	111.0208	18.2
Corte de malla No. 30	0.326	67.8958	10.4
Corte de malla No. 50	0.268	55.6458	8.8
OH inducido	0.219	45.5000	7.5
Impuro	0.647	134.7916	34.5

Tabla 42. Soluciones problema en TEG (6 %)-agua de etilcarbamato LQM 996.

Muestra	Absorbancia (279 nm)	Concentración ppm	Concentración* ppm	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.281	58.5000	146.2600	23.2
Corte de malla No. 30	0.331	68.9375	172.3437	27.3
Corte de malla No. 50	0.308	64.1458	160.3645	25.4
OH inducido	0.379	78.7916	**	12.7
Impuro	0.393	81.8750	204.6875	32.4

*Columna correspondiente a las concentraciones finales en las que el factor de dilución ya fue considerado.

** Muestra de LQM 996 que no requirió de dilución. La concentración obtenida en la primera columna es la concentración final.

Tabla 43. Soluciones problema en TEG (8 %)-agua del etilcarbamato LQM 996.

Muestra	Absorbancia (279 nm)	Concentración Ppm	Concentración* ppm	Porcentaje (%)
Corte de malla No. 20	0.351	72.9791	182.4477	27.2310
Corte de malla No. 30	0.249	51.8333	129.5832	20.2473
Corte de malla No. 50	0.294	61.1250	152.8125	22..8278
OH inducido	0.237	49.3541	123.3852	18.4157
Impuro	0.390	81.1041	202.7602	31.6812

*Columna correspondiente a las concentraciones finales en las que el factor de dilución ya fue considerado.



Solubilidad en el sistema plata coloidal ionizada grenetina–DMSO (4, 6 y 8 %)

Soluciones problema de LQM 919

Los mejores resultados de las pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 919 en el sistema plata coloidal ionizada (25 mg)–grenetina (0.3 %)-DMSO (4, 6 y 8 %) se muestran en la Figura 63.

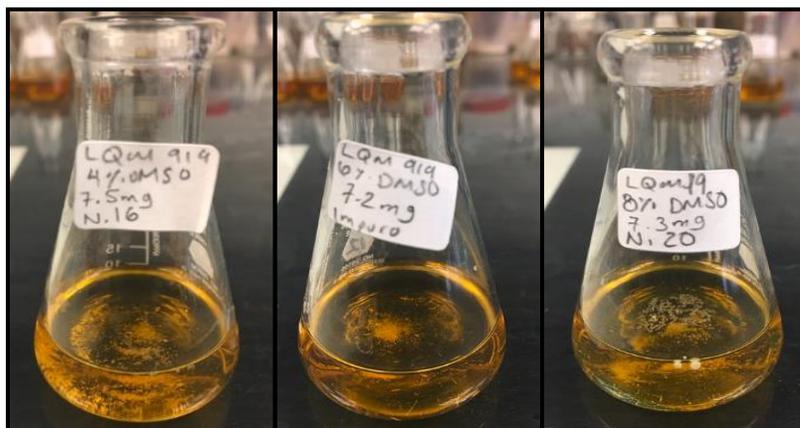


Figura 63. Pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 919.

Para la solución al 6 % de DMSO se observa que las soluciones presentan una menor cantidad de sólido sin disolver y no hay conglomerados apreciables. Las soluciones se mantienen translúcidas para este sistema y se mantuvieron así por un lapso de una semana. Después de ese tiempo, no se observó precipitación de cristales de etilcarbamato. Los resultados completos de las pruebas se encuentran en el Anexo.

Soluciones problema de LQM 996

Los mejores resultados de las pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 996 en el sistema plata coloidal ionizada (25 mg)–grenetina (0.1 %)-DMSO (4, 6 y 8 %) son los siguientes.

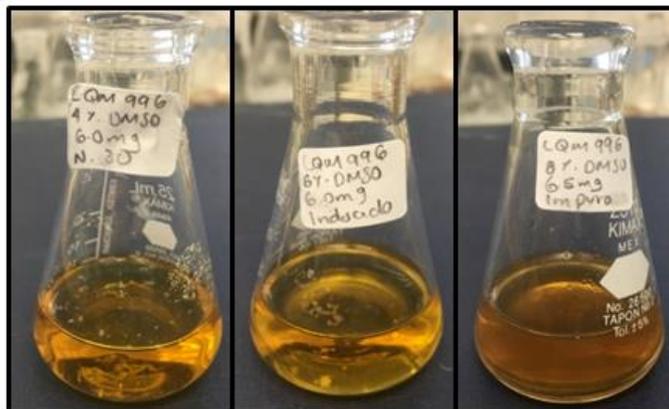


Figura 64. Pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 996.

La solución al 6 % de DMSO es la que presentó menor cantidad aparente de sólido sin disolver. La solución se mantuvo clara y translúcida por una semana y no se observó precipitación de etilcarbamato. Las otras pruebas no se mantuvieron translúcidas y se tornaron oscuras. Los resultados completos de las pruebas con gnetina se encuentran en el Anexo.

Solubilidad en el sistema plata coloidal ionizada–gnetina–TEG (4, 6 y 8 %)

Soluciones problema de LQM 919

Los mejores resultados de las pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 919 en el sistema plata coloidal ionizada (25 mg) – gnetina (0.3 %)–TEG (4, 6 y 8 %) se muestran en la Figura 65.

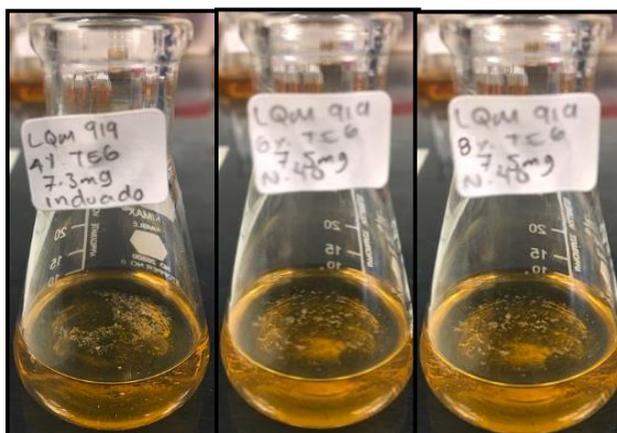


Figura 65. Pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 919.



La solución al 4 % de TEG es la que muestra una menor cantidad de sólido sin disolver y fue la que logró mantenerse por más tiempo sin enturbiarse ni oscurecerse. Los resultados completos de las pruebas para este sistema se encuentran en el Anexo.

Soluciones problema de LQM 996

Los mejores resultados de las pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 996 en el sistema plata coloidal ionizada (25 mg) – grenetina (0.1 %) – trietilenglicol (4, 6 y 8 %) se encuentran en la Figura 66.



Figura 66. Pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 996.

La solución al 8 % de TEG es la que muestra una menor cantidad de etilcarbamato LQM 996 sin disolver y fue la que logró mantenerse por más tiempo sin enturbiarse ni oscurecerse. Los demás resultados de las pruebas para este sistema se encuentran en el Anexo.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se obtuvieron tres resultados de ΔH_{fus} para ambas muestras de etilcarbamato recristalizado en etanol, así como tres T_{fus} . Con estos resultados se obtuvo la constante de solubilidad ideal utilizando la siguiente ecuación obtenida a partir de la ecuación de Gibbs-Helmholtz (Castellan, 1973):



$$\ln x_2 = - \frac{\Delta H_{fus}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0} \right) \quad (13)$$

Donde x_2 es la fracción mol de soluto en una solución saturada, R es la constante de los gases, 1.9872 cal mol⁻¹ K⁻¹, ΔH_{fus} es el calor de fusión, cal mol⁻¹, T_0 es la temperatura de fusión, K, y T es temperatura inicial en K. En la Tabla 44 se enlistan los resultados obtenidos mediante la ecuación anterior para el LQM 919. En la tabla 45 se enlistan los mismos para el etilcarbamato LQM 996.

Tabla 44. Resultados de la calorimetría diferencia de barrido para el etilcarbamato LQM 919.

Repetición	ΔH_{fus} (cal mol ⁻¹)	T (K)	T ₀ (K)	ln x ₂	x ₂
1	4519.1164	293.15	357.416	-1.2684	0.2811
2	4349.6798	293.15	357.083		
3	3500.0081	293.15	356.991		
Promedio	4122.9347	293.15	357.163		
Desviación estándar	546.0818752	0	0.223598599		
%CV	13.24497976	0	0.062604018		

Tabla 45. Resultados de la calorimetría diferencia de barrido para el etilcarbamato LQM 996.

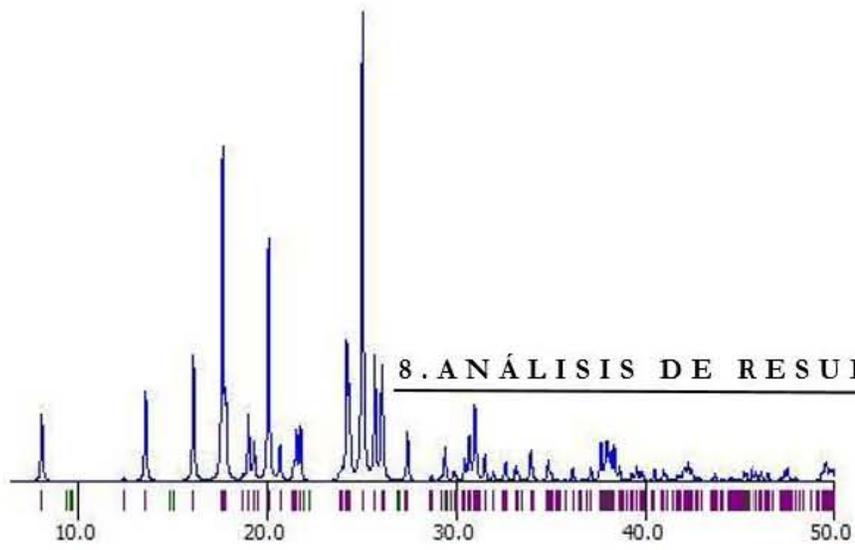
Repetición	ΔH_{fus} (cal mol ⁻¹)	T (K)	T ₂ (K)	ln x ₂	x ₂
1	4345.9505	293.15	341.183	-1.047375	0.35085
2	4311.6110	293.15	341.058		
3	4353.2953	293.15	341.191		
Promedio	4336.9507	293.15	341.144		
Desviación estándar	22.2513229	0	0.07458552		
%CV	0.51306359	0	0.02186335		

Los resultados del análisis estadístico obtenidos para la determinación de LQM 919, muestran como criterio de aceptación del método calorimétrico al coeficiente de variación (% CV), el cual, para la temperatura de fusión, es menor al 3 % por lo que se considera que este método



es aceptable para el etilcarbamato LQM 919. No obstante, el % CV es superior al 3 % para la determinación del ΔH_{fus} , lo que indica una dispersión superior a la media.

Para el caso de LQM 996, el criterio de aceptación (% CV) para la temperatura de fusión y para el ΔH_{fus} es menor a 3 % por lo que este método es aceptable para el etilcarbamato LQM 996 (García, 2002).





Síntesis

En el mecanismo de reacción se observa a la amina aromática realizando un ataque nucleofílico sobre el carbono sp^2 del cloroformiato de etilo, esta adición genera una deslocalización de un par de electrones formando un intermediario tetraédrico (formando un Zwitterión), adquiriendo el oxígeno una carga formal de -1. Este par electrónico del oxígeno por efecto de resonancia desplaza al átomo de cloro (buen grupo saliente). El ion cloruro generado puede sustraer un protón del nitrógeno y así mismo se produce el etilcarbamato correspondiente.

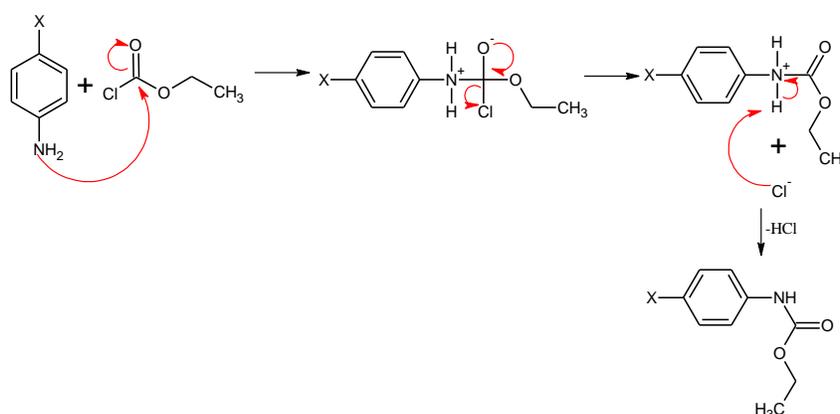


Figura 67. Mecanismo de reacción para la síntesis de los etilcarbamatos LQM 919 y LQM 996.

La adición de Na_2CO_3 es para el control de acidez del medio pues como se observa en el mecanismo de reacción se produce ácido clorhídrico. La observación de efervescencia nos indicaría la formación del ácido carbónico (H_2CO_3), el cual debido a su inestabilidad se produce CO_2 y agua. Los productos obtenidos presentan las siguientes características:

Tabla 46. Características físicas de los productos obtenidos.

Etilcarbamato	Apariencia	Color	Rendimiento reportado	Rendimiento obtenido
LQM 919	Agujas	Blanco	95%	95.4%
LQM 996	Agujas	Rojizo	98%	96.8%



Para el etilcarbamato LQM 919 obtuvimos un producto similar al esperado y con similar porcentaje de rendimiento al reportado.

Observación por Microscopio Óptico

En las observaciones realizadas por MO para ambos etilcarbamatos se pudieron valorar las diferencias morfológicas entre los cristales de ambos compuestos, datos que se enlistan en las Figuras 34, 35, 36 y 37. La observación de la longitud aproximada de los cristales de LQM 919 oscila entre 1 a 4 mm (esta observación se pudo efectuar con la escala lineal del microscopio óptico en un aumento 40x) ambas muestras (LQM 919 número de malla 40 y LQM 919 número de malla 50) presentan una anchura más notable y aparentemente es un polvo, sin embargo, haciendo aumentos de 80x y 200x (para la muestra LQM 919 número de malla 50) obtenemos imágenes de microcristales. Mientras para los cristales de LQM 996 poseen longitudes aproximadas que varían de 6 a 8 mm en ambas muestras (LQM 996 inducidos en etanol y LQM 996 número de malla 50) además, de presentar menos anchura y poseer un aspecto de placas alargadas. La presencia de conglomerados disminuye en las muestras del LQM 996 en donde dichas placas presentan mejor definición a diferencia del LQM 919 en donde la presencia de conglomerados es más notorio.

Determinación de tamaño de partícula mediante Rayos X de polvos

Para el LQM 919 los difractogramas obtenidos se dividen en dos tipos. Dos de las muestras presentan dispersiones con respecto al tamaño de partícula que pueden clasificarse en un mismo grupo debido a que las intensidades que presentan son similares. Las otras dos muestras, por su parte no presentan dicho comportamiento ya que las dispersiones no son próximas.

Estos resultados tienen concordancia con los mostrados en las Tablas 23 y 24 en donde se muestran los valores de los rangos del dominio para cada uno. Las muestras que se agrupan en un mismo dominio coherente son corte de malla 40 y 50 y las que difieren en el rango de sus dominios son corte de malla 16 y 20, para el LQM 919.

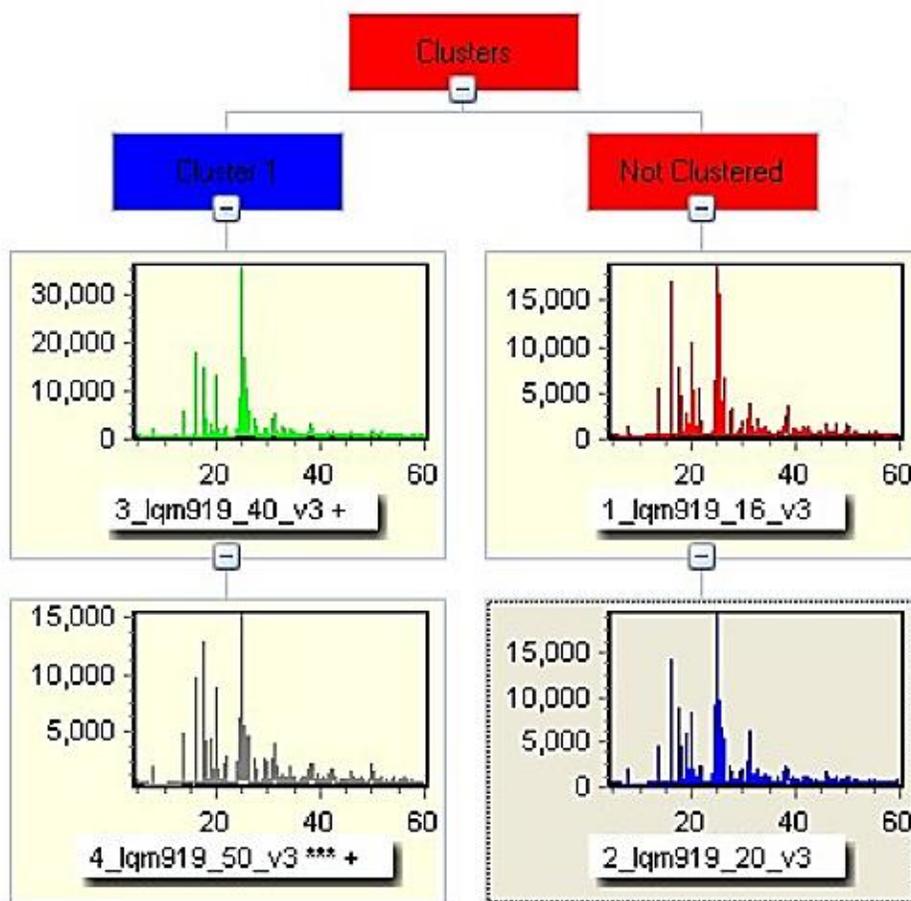


Figura 68. Agrupación de los difractogramas obtenidos de las muestras de LQM 919 para los diferentes cortes de malla que presentan similar dispersión de tamaño de partícula.

Bajo el mismo análisis, los difractogramas obtenidos para el LQM 996 se agrupan en dos tipos. Los dominios de la muestra de LQM 996, se relacionan con las intensidades de los difractogramas, siendo que, se agrupan tres de las cuatro muestras en un rango dominio coherente (corte de malla 50, 20 y 30) y únicamente, el corte de malla 16 queda fuera de la agrupación de dominios, es decir, tres de la muestras tienen prácticamente el mismo tamaño y solo una de ellas difiere en el tamaño de cristal, tal como se muestra en la Figura 69.

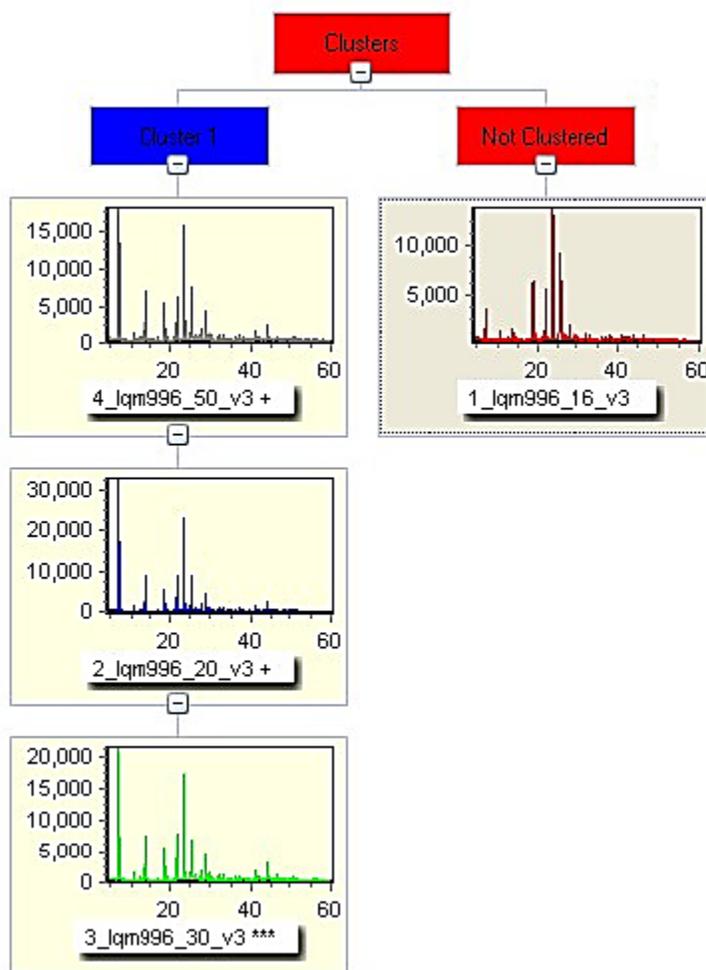


Figura 69. Agrupación de los difractogramas obtenidos de las muestras de LQM 996 para los diferentes cortes de malla que presentan similar dispersión de tamaño de partícula.

Porcentaje de cristalinidad

Considerando los resultados obtenidos de % de cristalinidad, se determinó que las muestras de ambos etilcarbamatos son cristalinas en un porcentaje superior al 93%. Para ambos etilcarbamatos, hay muestras (corte de malla) en las que el porcentaje de presencia de amorfos es ligeramente mayor. Para el LQM 919, los cortes de malla con mayor porcentaje de presencia de amorfos son No. 40 (3.05 %) y para el LQM 996 el No. 50 (6.51%), No. 30 (3.55%).



La solubilidad es directamente proporcional a la presencia de amorfos, es decir, a mayor porcentaje de amorfos, mayor será la solubilidad de un soluto. Lo anterior se fundamenta en el hecho de que un empaquetamiento cristalino presenta mayor estabilidad debido a que el arreglo de los átomos tiene mayor alcance que un amorfo, el cual carece de orden y periodicidad, por ende, el alcance es menor disminuyendo las fuerzas soluto–soluto y aumentando las fuerzas soluto–disolvente provocando una mayor solubilidad.

Difracción de Rayos X de monocristal

Con los parámetros de red obtenidos de la difracción de rayos X de monocristal, para cada etilcarbamato, se construyeron las estructuras de cada uno en el programa **Mercury® 3.10.1**, para visualizar el empaquetamiento de la celda unitaria y medir la distancia entre cada molécula y las distancias entre los átomos de cada etilcarbamato. Las distancias obtenidas para el etilcarbamato LQM 919 se muestran en la Figura 70.

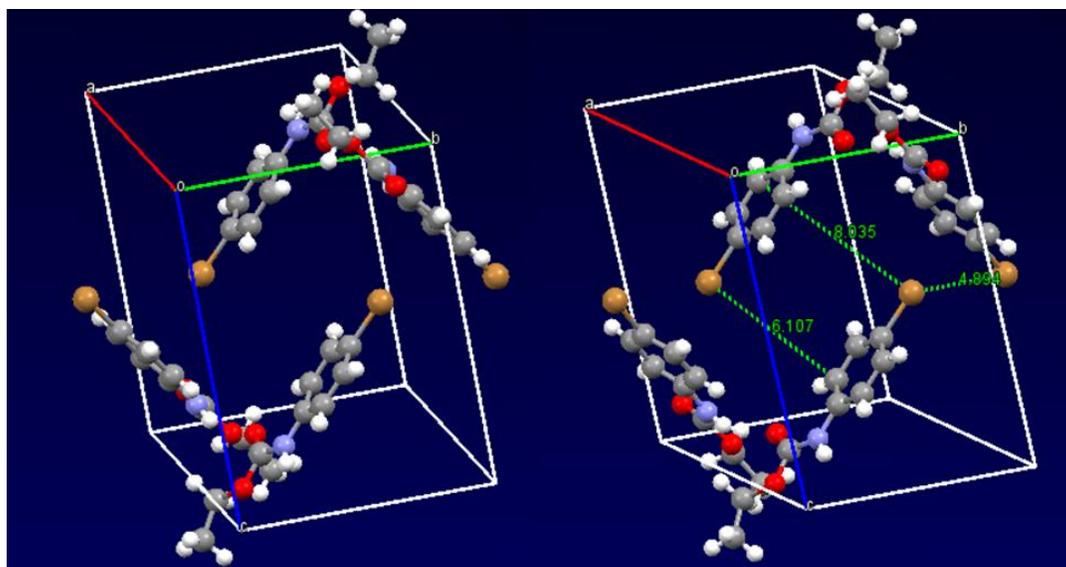


Figura 70. Celda unitaria y distancias intermoleculares (Å) de LQM 919 obtenida a través del software Mercury® 3.10.1.

La disposición de las moléculas en la celda unitaria permiten comprender la capacidad de solvatación de los disolventes sobre los carbamatos. Se observa que el empaquetamiento de



LQM 919 es muy eficiente, es decir, la cercanía de los átomos es tal que el espacio entre ellos es mínimo y los canales por los cuales fluye el disolvente, son estrechos. Se sabe que una molécula de agua tiene aproximadamente 3 Å de diámetro pero que al fluir, las moléculas de agua se organizan en regiones de casi 10 Å de diámetro en las que aproximadamente 12 moléculas de agua se mueven de manera coordinada gracias a la formación de puentes de hidrógeno (De los Santos & Franzese, 2013). Como se observa en la Figura 70 la distancia entre el bromo y un átomo de carbono del anillo entre moléculas adyacentes, es 8.035 Å y la distancia entre bromos de moléculas adyacentes es 4.894 Å, lo que contribuye a la baja solubilidad de etilcarbamato en agua, al no tener espacio suficiente para penetrar el cúmulo de agua en la molécula e impedir que se coordine mediante puentes de hidrógeno con el etilcarbamato; es decir, disminuye la superficie de contacto del soluto con el disolvente.

La disposición de las moléculas de LQM 996 es tal que forman placas paralelas. Se observa mediante esta herramienta (Mercury ver. 3.10.1) que el espacio entre planos no es ocupado por el volumen de los átomos que conforman el carbamato. Esta red cristalina provee una oportunidad de encontrar áreas donde un disolvente puede penetrar con mayor facilidad. Sin embargo las distancias entre estos planos son de 6.361 Å dificultando a los cúmulos de agua penetren a estos espacios, con ello se puede dar explicación a la poca solubilidad de este carbamato en agua. Las placas paralelas permiten una mayor área de contacto entre el soluto y el agua.

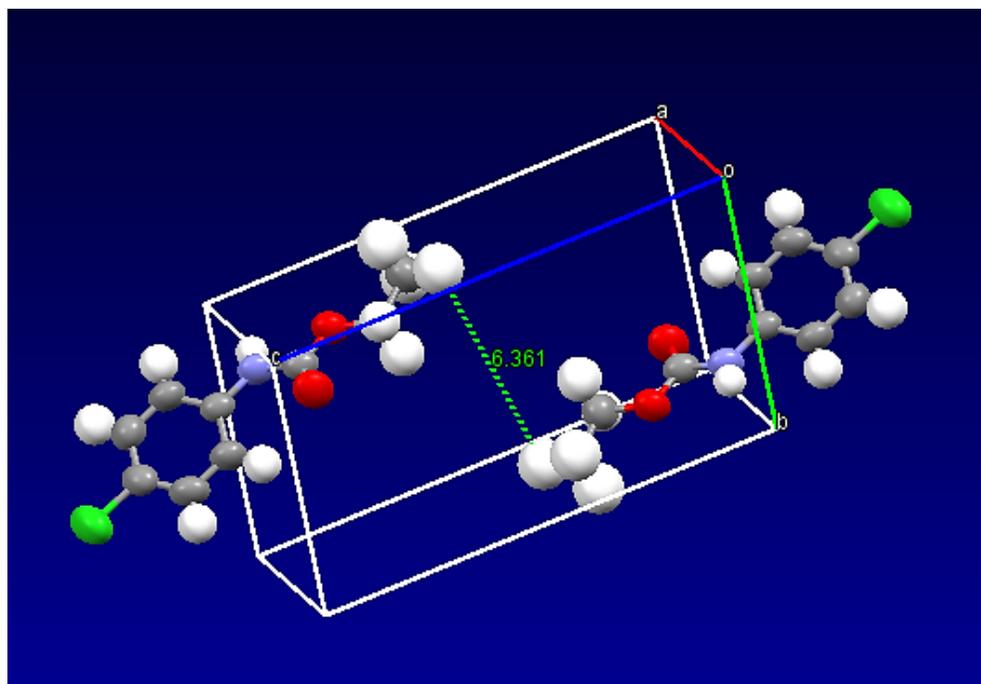


Figura 71. Celda unitaria y distancias intermoleculares (Å) de LQM 996 obtenida a través del software Mercury® 3.10.1.

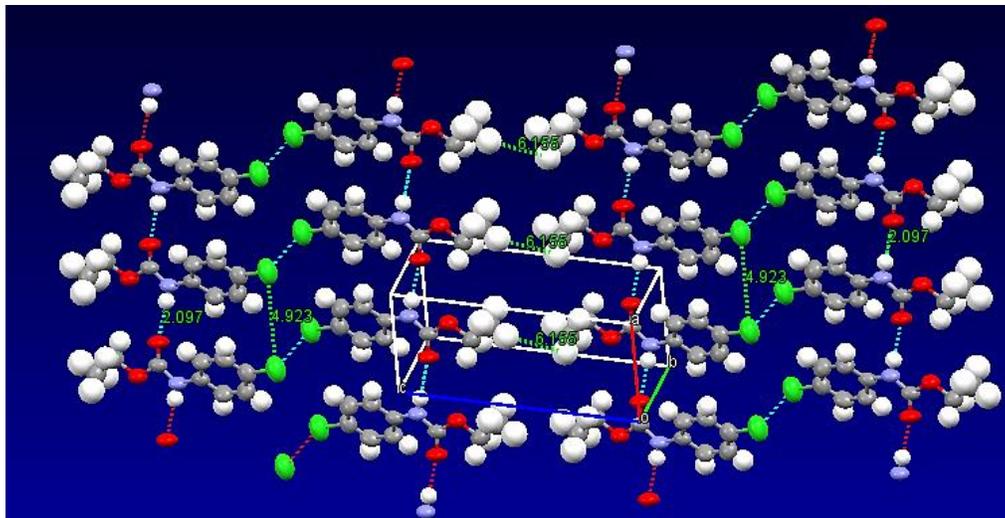


Figura 72. Celda unitaria y distancias intermoleculares (Å) de LQM 996 obtenida a través del software Mercury® 3.10.1.

Las placas paralelas permiten una mayor área de contacto entre LQM 996 y el agua. No así en LQM 919 en la que las moléculas forman placas perpendiculares entre si formando ángulos de



86.82°, como se observa en la Figura 73. Este ángulo disminuye el área de contacto del agua con el carbamato.

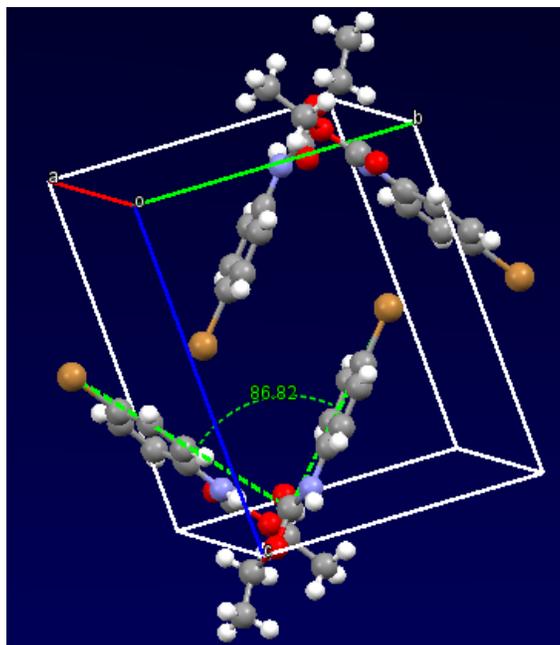


Figura 73. Ángulos entre moléculas de LQM 919.

Uso de Cosolventes

Los cosolventes son sustancias que pueden modificar la polaridad del agua, disminuyéndola, el empleo de dimetilsulfóxido y trietilenglicol favorecen la solubilidad de los etilcarbamatos, con ellos, las moléculas que no se dispersan en agua, al interactuar con cualquiera de los cosolventes las partículas son dispersadas en la solución aumentando así la solubilidad. Sin embargo, hay factores que se deben tomar en cuenta para favorecer la solubilidad, en principio y más importante es considerar las constantes dieléctricas (ϵ). Estas constantes indican que tan polar es un compuesto, entre mayor sea el valor de esta constante la polaridad aumenta. El DMSO presenta $\epsilon= 46.7$ y para el TEG $\epsilon= 26.69$, mientras que el agua $\epsilon=80.1$. Si consideramos que las estructuras de los etilcarbamatos LQM 919 y LMQ 996 tienen carácter no polar, entonces, entre menor polaridad presente el cosolvente, mayor posibilidad hay de disolver a los etilcarbamatos.



Tomando en cuenta lo anterior, el mejor cosolvente para emplearse en este trabajo sería el TEG. Sin embargo, los resultados obtenidos por espectrofotometría Uv-Vis demuestran lo contrario. Las Tablas 47 y 48 muestran los porcentajes de solubilidad con ambos cosolventes.

Tabla 47. Muestra los porcentajes de solubilidad del LQM 919, los valores marcados con amarillo son los porcentajes con mayor solubilidad en ese sistema acuoso.

LQM 919						
	DMSO			TEG		
Muestra	4%	6%	8%	4%	6%	8%
#16	12.4112	7.8389	16.3682	12.0697	5.5125	20.0590
#20	10.7135	13.4395	15.5202	8.9369	12.5394	14.7769
#40	8.6203	12.1720	28.5135	12.9569	6.8596	16.7625
Inducido	6.8818	13.3332	15.7174	11.3745	12.7115	8.1125
Impuro	5.3227	7.7344	12.3359	6.8284	10.1727	3.2863

Tabla 48. Muestra los porcentajes de solubilidad del LQM 996, los valores marcados con amarillo son los porcentajes con mayor solubilidad en ese sistema acuoso.

LQM 996						
	DMSO			TEG		
Muestra	4%	6%	8%	4%	6%	8%
#20	7.2857	10.5347	15.7086	18.2001	23.2142	27.2310
#30	18.3372	22.7362	20.3892	10.4455	27.3561	20.2473
#50	8.7380	8.1355	36.8759	8.8326	25.4546	22..8278
Inducido	19.3191	18.0375	10.6165	7.5833	12.7083	18.4157
Impuro	27.0165	15.9391	28.0049	34.5619	32.4900	31.6812

Con estos resultados queda demostrado que el DMSO es mejor cosolvente para disolver dichos compuestos, a pesar del valor de la constante dieléctrica, por lo tanto, debemos considerar las características de las moléculas de DMSO y TEG

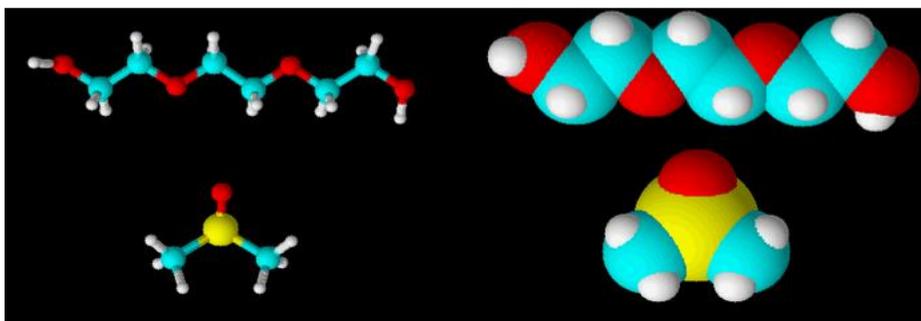


Figura 74. Estructuras de los cosolventes TEG (a) y DMSO (b), estas imágenes fueron realizadas por el software ChemSketch/Tool 3D Viewer.

El átomo de azufre en la molécula de DMSO es voluminoso, pero comparando ambas moléculas, la de TEG, es aún más grande y larga, motivo por el cual habría una interferencia en la interacción entre soluto-disolvente, lo que disminuiría la capacidad de penetrar la red cristalina y debilitar las fuerzas intermoleculares soluto-soluto, dejando al DMSO, que es una molécula de menor tamaño y longitud, con más oportunidad de penetrar entre las moléculas y debilitar las fuerzas intermoleculares.

La disposición de las moléculas de LQM 919, forman canales hidrofóbicos ya que no permiten la formación de puentes de hidrógeno con el agua. El DMSO, por su parte, es un disolvente aprotico y es menos polar que el agua, a pesar de tener la posibilidad de formar puentes de hidrógeno, no los requiere para poder fluir entre las cavidades formadas en la cara interna del sólido y solvatar a la molécula en el proceso de difusión a través de los canales hidrofóbicos del etilcarbamato. Para el caso de TEG, por su tamaño y naturaleza le será difícil desplazarse por los canales formados entre las moléculas.

Por tanto para LQM 996 y su disposición de las moléculas es más favorable, para encontrar canales más accesibles por donde el cosolvente penetre, de igual forma TEG dado a su tamaño le es más difícil desplazarse por estos espacios.

Uso de grenetina

El análisis en grenetina para ambos etilcarbamatos son modelos propuestos para explicar el comportamiento de la solubilidad en sistemas acuosos de grenetina en bajas concentraciones,



ya que los mecanismos y el comportamiento sobre la estructura de los geles de grenetina no se han comprendido completamente (D' Agostino, 2007).

Cuando una solución tiene una concentración baja, como las empleadas al 0.1 % y 0.3 %, en teoría las estructuras α de los residuos proteicos que constituyen la grenetina a temperaturas altas, se encuentran desdobladas y dispersas en toda la solución acuosa. Al enfriarse producen una nucleación entre los residuos de las moléculas de la grenetina formando una estructura similar a una red, al tratarse de una solución de baja concentración no se forma un semisólido por tanto se mantiene en el estado líquido, como fue empleada para esta investigación.

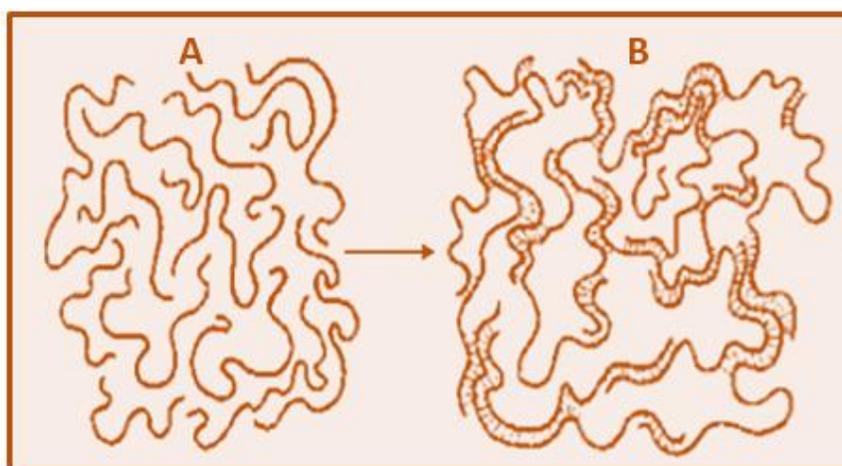


Figura 75. La imagen A corresponde a los residuos proteicos de la grenetina a temperaturas altas y la estructura B, a la nucleación se lleva a cabo por el descenso de la temperatura, proceso de gelificación. (Baguley, 2018).

Ya que las pruebas se realizaron a temperatura ambiente la grenetina se encontraba gelificada. La grenetina al encontrarse en forma de red y suponiendo que estas redes poseen cierta flexibilidad, los etilcarbamatos pueden “hinchar” (D'Agostino, 2007) dicha red quedando atrapadas las partículas más pequeñas dentro de los espacios y, por lo tanto, la solubilidad de los etilcarbamatos se lleva a cabo sin la necesidad de usar cosolventes.

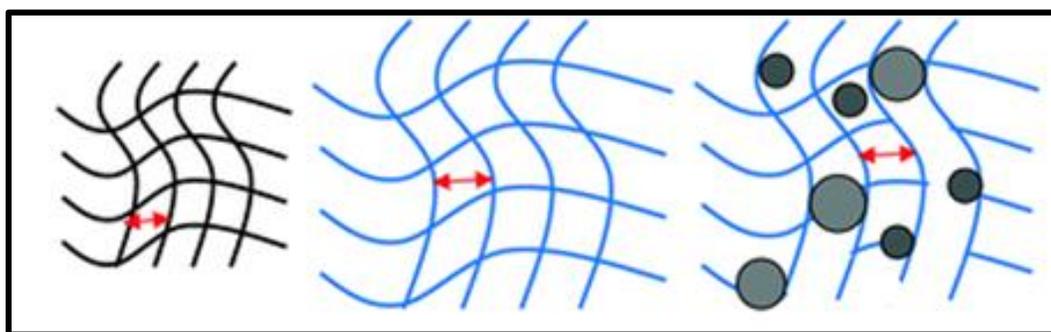


Figura 76. Representación ideal de las redes formadas por la grenetina. Imagen obtenida del artículo: “Swelling-induced structural changes and microparticle uptake of gelatin gels probed by NMR and CLSM” (D’Agostino, 2007).

Tabla 49. Muestra los porcentajes de solubilidad del LQM 919, los valores marcados con amarillo son los porcentajes con mayor solubilidad en ese sistema acuoso.

LQM 919							
	DMSO			TEG			Grenetina
Muestra	4%	6%	8%	4%	6%	8%	0.3%
No. 16	12.4112	7.8389	16.3682	12.0697	5.5125	20.0590	13.3082
No. 20	10.7135	13.4395	15.5202	8.9369	12.5394	14.7769	14.1960
No. 40	8.6203	12.1720	28.5135	12.9569	6.8596	16.7625	11.0593
Inducido	6.8818	13.3332	15.7174	11.3745	12.7115	8.1125	14.3508
Impuro	5.3227	7.7344	12.3359	6.8284	10.1727	3.2863	12.1537

Tabla 50. Muestra los porcentajes de solubilidad del LQM 996, los valores marcados con amarillo son los porcentajes con mayor solubilidad en ese sistema acuoso.

LQM 996							
	DMSO			TEG			Grenetina
Muestra	4%	6%	8%	4%	6%	8%	0.1 %
No. 20	7.2857	10.5347	15.7086	18.2001	23.2142	27.2310	12.2344
No. 30	18.3372	22.7362	20.3892	10.4455	27.3561	20.2473	24.2601
No. 50	8.7380	8.1355	36.8759	8.8326	25.4546	22.8278	18.5231
Inducido	19.3191	18.0375	10.6165	7.5833	12.7083	18.4157	5.7840
Impuro	27.0165	15.9391	28.0049	34.5619	32.4900	31.6812	26.1500



El uso de la grenetina da resultados análogos que cuando se emplea DMSO y TEG al 6%, da un mejor resultado si hacemos una comparación de proporciones pues el uso de grenetina fue 20 veces menor para el LQM 919 y 60 veces menor para el LQM 996. En consecuencia, para estos procesos de solubilidad el empleo de grenetina podría ser una excelente opción hacia la menor disposición de reactivos y disminución de los costos. Una de las inquietudes presentes en esos sistemas de grenetina, es el estudio de posibilidad de la liberación de los fármacos que posee estas proteínas, pues no se sabe con certeza acerca de esta propiedad de la grenetina.

DSC

En el termograma obtenido para la muestra recristalizada de LQM 996, no se observa la presencia de más de una especie, ya que únicamente aparece una banda con un punto de fusión cercano al obtenido en las pruebas de caracterización de la muestra ($68^{\circ} - 70^{\circ} \text{C}$), por lo tanto, se descarta la presencia polimorfos o cambios de fase del cristal. Con este resultado, se asegura que la entalpía y la temperatura de fusión obtenidas corresponden a LQM 996.

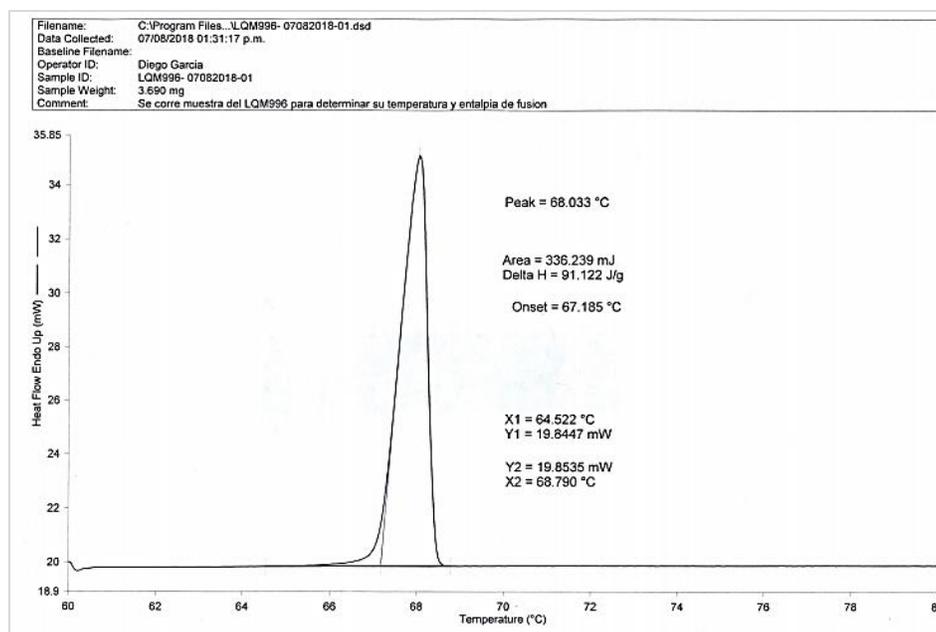


Figura 77. Termograma obtenido de la muestra de LQM 996 recristalizado y sin tamizar.



El termograma de la muestra de LQM 919, muestra cuatro diferentes bandas a diferencia de la muestra de LQM 996. Las tres últimas bandas tienen temperatura de fusión dentro del rango del punto de fusión experimental de la caracterización (80°-84° C) por lo que descartamos la presencia de polimorfos o cambios de fase, sino que el cristal sufre un reacomodo en su estructura.

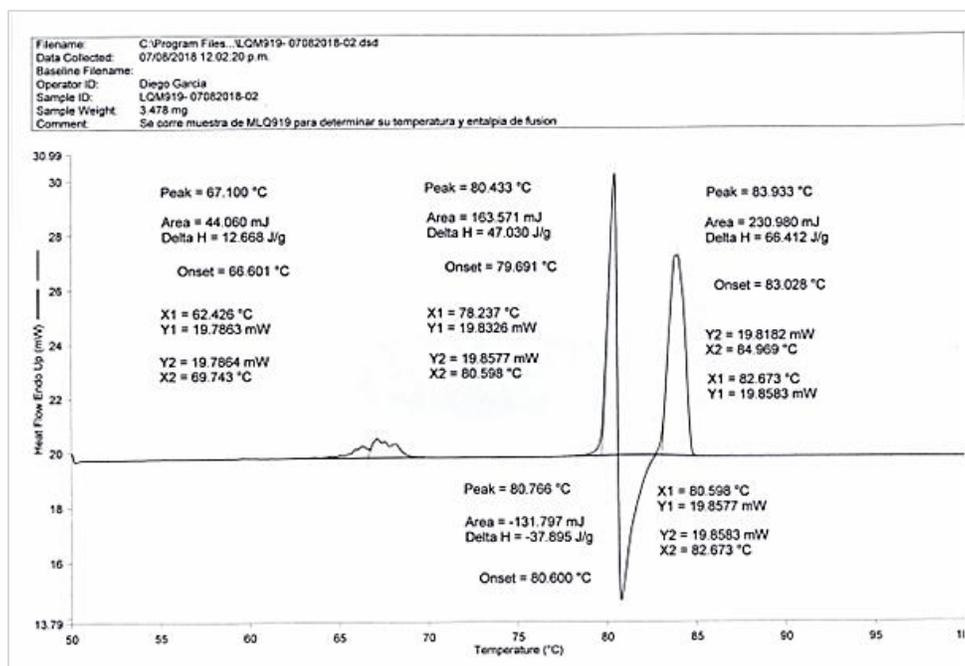


Figura 78. Termograma obtenido de la muestra de LQM 919 recristalizado y sin tamizar.

Con base en los resultados de solubilidad ideal obtenidos a partir de los termogramas y mediante la ecuación de Gibbs-Helmholtz, que para el caso del LQM 919 es de 0.2811 y para el LQM 996 de 0.3508 los cuales expresados en porcentaje de solubilidad ideal representan el 28.11% y el 35.08% respectivamente, obtenemos un parámetro teórico de solubilidad el cual es posible contrastar con los resultados obtenidos experimentalmente de cada uno de los sistemas. En las Figuras 79 y 80 se muestran los porcentajes más altos de solubilidad experimental y la solubilidad ideal teórica.

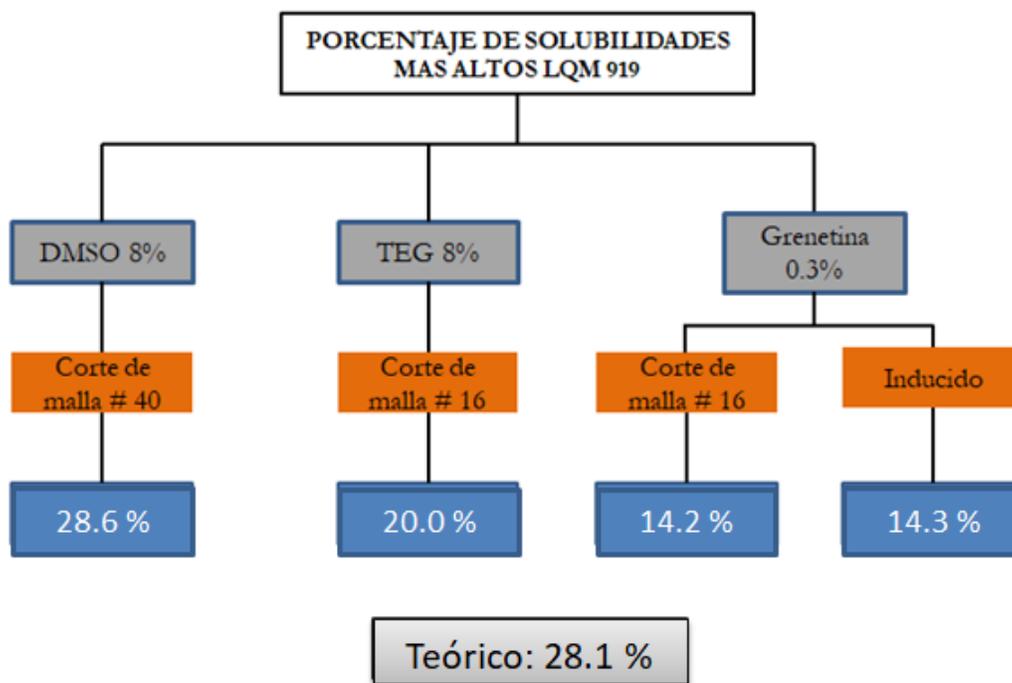


Figura 79. Porcentajes más altos obtenidos de la solubilidad experimental y solubilidad ideal teórica para el LQM 919.

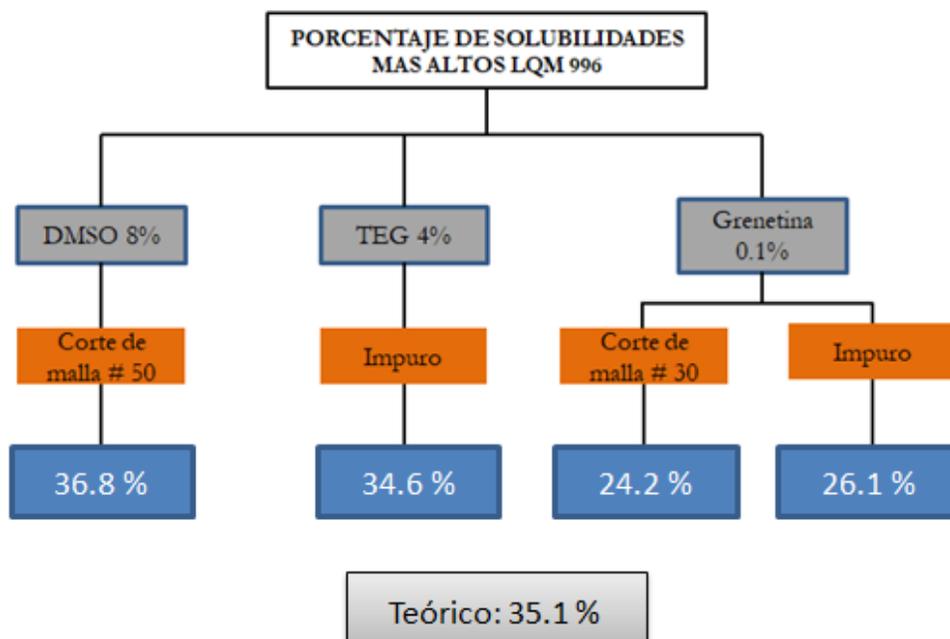


Figura 80. Porcentajes más altos obtenidos de la solubilidad experimental y solubilidad ideal teórica para el LQM 996.



Las solubilidades ideales obtenidas fueron calculadas a 20 °C, mientras que los resultados experimentales fueron obtenidos en el rango de temperatura de los 20 – 25 °C. No obstante, lo anterior, no hay una diferencia apreciable de la solubilidad y se observa que para el LQM 919, el cosolvente que produce una mejor solubilidad del etilcarbamato LQM 919 es el DMSO al 8% y el tamaño de partícula es el clasificado como Corte de malla 50, que presenta una dispersión de tamaños de partícula de 1001.5 a 1626.1 Å (100.15 a 162.6 nm). Esta combinación de cosolvente y tamaño de partícula (dispersión de tamaño de partícula) representan el porcentaje más cercano al teórico de 28.5135%.

De manera similar para el LQM 996 el mejor cosolvente fue DMSO al 8 % y la muestra con un corte de malla No 50, presentando dispersiones de tamaños de partícula 960-1386.4 Å (96-138.63 nm), las cuales producen un porcentaje de etilcarbamato disuelto de 36.8759 % que es mayor que la solubilidad teórica obtenida siendo 35.085 %.

Obtenidos los resultados anteriores podremos observar que los porcentajes de etilcarbamato disuelto, están sujetos a la cantidad de amorfos presentes en las muestras. En el caso de LQM 919 el porcentaje de amorfos en la muestra “LQM 919 No 40” es de 3.05%, para el LQM 996 el porcentaje mayor de amorfos es de 6.05 % localizados en la muestra “LQM 996 No 50”. Una característica observada en estas muestras es el tamaño de partícula, a pesar del corte de mallas utilizadas (No. 40 y No. 50) que corresponden a tamaños de partículas pequeños, se detectó por difracción de rayos X (basándonos en la Tablas 23 y 24) que para LQM 919 y LQM 996 se localizan las segundas partículas con mayor tamaño. Esta irregularidad podría deberse a la aglomeración de las partículas más pequeñas que impidan un tamizado correcto y por ello las partículas con menor tamaño queden en un corte de malla más grande y las partículas más grandes que no forman aglomerados queden en los cortes de malla más pequeños. Sin embargo, en ambos casos pudimos observar que el tamaño de las partículas no determina la solubilidad como se esperaba, sin embargo, la presencia de amorfos sí influye.



MEB

En las micrografías del compuesto LQM 919 para ambas muestras (LQM 919 No 40 y No 50) son notorias las características morfológicas de los cristales, a simple vista se observa que no hay homogeneidad entre los tamaños de los cristales, esto puede ayudar a entender los resultados de mínimos y máximos de tamaños de la Tabla 23, por otra parte también es apreciable que los cristales más pequeños forman conglomerados constituyendo partículas de mayor tamaño, pareciera ser que entre los cristales más pequeños las fuerzas intermoleculares son más fuertes, también podría dar una explicación del porqué de los tamaños de partículas tan inconstantes entre los tamizados mostrados en la Tabla 23. Además, estos conglomerados de pequeños cristales podrían ser un elemento importante que afecta la solubilidad del compuesto LQM 919 en agua.

Las Figuras 50 a 558 corresponden a las micrografías de MEB de la muestra de etilcarbamato LQM 996 de corte de “malla 50”. Principalmente se aprecian agujas aglomeradas, las cuales no tiene una definición específica y al incrementar en número de aumentos, se observa que los cristales se encuentran rotos. Así mismo, en las imágenes a 450x y 1000x, se aprecian grietas por toda la superficie del cristal.

Para el caso de las muestras de LQM 996 de etilcarbamato “inducido”, en las Figuras 56 a 61, no se observa como en el caso anterior aglomeración y se aprecian agujas bien definidas. Este ordenamiento más definido y sin aglomeración puede contribuir a que estas muestras presenten mejor solubilidad ya que permitiría que el disolvente penetre mejor entre los cristales sin aglomerar. En esta muestra, también se observa que los cristales se encuentran rotos y al incrementar los aumentos, se aprecian grietas por toda la superficie del cristal así como unas marcas circulares de un color más claro que el resto del cristal.

Con respecto al tamaño de cristal, las mediciones obtenidas del programa ImageJ, difieren considerablemente de las obtenidas mediante rayos X a través de la ecuación de Scherrer. Mientras que el tamaño del dominio coherente se encuentra en el rango de 960 a 1386.3 μm (Tabla 28), para la muestra de “corte de malla 50”, el valor promedio obtenido de las mediciones del programa ImageJ es de 289.81 μm . La diferencia en los resultados es atribuible



a que la dispersión de tamaños de cristal es tan amplia que, en ambas mediciones, no se pudieron obtener muestras representativas de toda la población de cristales, debido a que las cantidades de etilcarbamato usadas para ambos estudios difieren.

Para la muestra de LQM 996 “inducido” no se obtuvo el tamaño de dominio coherente por lo que no es posible hacer una comparación con las medidas obtenidas del programa ImageJ sobre las micrografías que arrojan un promedio de tamaño de cristal de $421.442 \mu\text{m}$.



9 . C O N C L U S I O N E S



- Mediante la técnica propuesta se obtuvieron los etilcarbamatos LQM 9191 y LQM 996 con un rendimiento superior al 95 % y a través de la técnica de recristalización propuesta se obtuvieron partículas visualmente más pequeñas y de color blanco.
- Se logró, mediante el tamizado analítico, separar los cristales obtenidos de la recristalización de acuerdo a su tamaño para cada etilcarbamato.
- Se determinó la concentración de cada una de las muestras separadas con el tamiz analítico mediante las curvas de calibración y se determinó que la muestra de mayor concentración fue la correspondiente al corte de malla 40 para el LQM 919 y corte de malla 50 para el LQM 996 cuyos porcentajes de morficidad son los más altos.
- Se obtuvieron las dispersiones de tamaños de cristal mediante la difracción de rayos X (polvos) para cada muestra separada del tamizado analítico para cada etilcarbamato
- Mediante difracción de rayos X (monocristal) se determinó y analizó la estructura cristalina para cada etilcarbamato obtenido en este trabajo.
- El uso de DMSO como cosolvente produce una mayor solubilidad, si se hace la comparación de los porcentajes de solubilidad contra el TEG.
- El uso de plata coloidal comercial en conjunto con los colsolventes da resultados estrictamente cualitativos, en donde se observa una solubilidad moderada, así como una mayor estabilidad a largo plazo para las soluciones en presencia de TEG, no así con DMSO. No se pudo determinar por espectrofotometría Uv-Vis por lo que no es posible obtener la concentración de etilcarbamato disuelto en estos sistemas.
- El uso de la grenetina da excelentes resultados en la solubilidad de los carbamatos a pesar de su baja concentración de 0.1 % para LQM 996 y 0.3 para LQM 919 %, y sin el uso de cosolventes.
- Para ambos etilcarbamatos, el mejor cosolvente es el DMSO en un sistema al 8% ya que los porcentajes de muestra disueltos bajo estas condiciones, provocan un porcentaje de solubilidad muy cercano a la solubilidad ideal obtenida a través del estudio de calorimetría.
- La forma de las partículas sí influye en la solubilidad de los carbamatos, siendo que las placas alargadas del LQM 996 presentan una mejor disposición para entrar en contacto



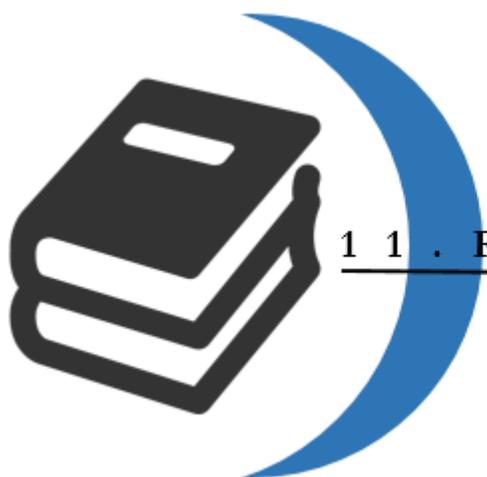
con el disolvente, no siendo así para el caso de LQM 919, en las cuales, hay mayor presencia de conglomerados, disminuyendo la superficie de contacto con los disolventes empleados.



10 . P R O S P E C T I V A S



- Determinar las posibles impurezas presentes en los etilcarbamatos obtenidos en la síntesis y después de la recristalización etanol-agua mediante HPLC, para obtener resultados más certeros, ya que la pureza no se contempló en este trabajo de investigación.
- Realizar el estudio de estabilidad por espectrofotometría Uv-Vis de los sistemas por día, semana o mes, para verificar si los etilcarbamatos se descomponen.
- Dedicarse un solo estudio para cada sistema de cosolventes (DMSO y/o glicoles) y para los sistemas de grenetina y plata coloidal con la finalidad de tener resultados más homogéneos y un estudio más exhaustivo.
- Determinar experimentalmente la constante dieléctrica de los carbamatos, para poder hacer selección de un mejor cosolvente.
- Realizar un estudio minucioso para el sistema de grenetina, ya que la solubilidad en este sistema da buenos resultados, y verificar si hay sinergia con algún cosolvente que puede ayudar aún más la solubilidad.
- Realizar pruebas de solubilidad variando el pH del sistema.
- Experimentar con otras técnicas de reducción de tamaño de partícula como la formación de nanopartículas de los etilcarbamatos y determinar cómo influyen en la solubilidad de estos.
- Realizar pruebas de solubilidad con azúcares para determinar el efecto del tamaño de estas en la solubilidad de los etilcarbamatos.
- Determinar la dispersión de tamaño de partícula, así como la caracterización con rayos X de los compuestos impuros.
- Realizar diferentes mezclas de solventes para la recristalización para poder observar la influencia de la forma de cristal en la solubilidad.



1 1 . R E F E R E N C I A S



1. Alonso Díaz, M. A., Rodríguez Vivas, R. I., Fragoso Sánchez, H., y Rosario Cruz, R. (2006). Resistencia de la garrapata *Rhipicephalus microplus* a los ixodicidas. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 38(2), 105-113.
2. Arenas Sosa, I., & López Sánchez, J. (2004). *Espectrofotometría de absorción*. [Ebook] (1st ed., pp. 7-20). Cuernavaca, Morelos (México): Instituto de Biotecnología. Fecha de consulta: 221 de junio de 2018. Recuperado de http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/espectrometria_de_absorcion.pdf
3. Arreguín Zavala, J. (2009). *Síntesis y caracterización del titanato de bismuto en solución sólida con Nd y La*. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
4. Bennington, J. (2000). *Diccionario enciclopédico del laboratorio clínico* (1st ed., pp. 1298-1299). Madrid (España): Editorial Médica Panamericana
5. Betancourth, D., Gómez, J., Mosquera, J., & Tirado Mejía, L. (2010). Análisis por difracción de rayos x de rocas provenientes de región esmeraldífera. *Scientia Et Technica*, 44, 257-260.
6. Bisset, J. (2002). Uso correcto de insecticidas: control de la resistencia. *Revista Cubana De Medicina Tropical*, 54(3), 202-219.
7. Caddick, S., Judd, D., Lewis, A., Reich, M., & Williams, M. (2003). A generic approach for the catalytic reduction of nitriles. *Tetrahedron*, 59(29), 5417–5423.
8. Castellan, G. (1973). *Physical Chemistry* (2nd ed., pp. 289-294). USA: Addison Wesley Publishing Company.
9. Caviedes Rubio, D., Sotomayor Pino, R., & Delgado, D. (2015). Solvatación preferencial de la naringina en mezclas cosolventes etanol + agua mediante el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buf. *Revista Colombiana De Ciencias Químico Farmacéuticas*, 44(2), 220-225.
10. Chaturvedi, D. (2011). Recent Developments on the Carbamation of Amines. *Current Organic Chemistry*, 15, 1593-1624.
11. Coreño Alonso, J., & Méndez Bautista, M. (2010). Relación estructura-propiedades de polímeros. *Educ. Quím.*, 21(4), 291-299.



12. Cruz Aguilar, D. (2016). *Síntesis y estudio teórico de bencilcarbamatos de etilo con potencial actividad ixodicida*. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
13. D'Agostino, C., Liuzzi, R., Gladden, L., & Guido, S. (2017). Swelling-induced structural changes and microparticle uptake of gelatin gels probed by NMR and CLSM. *Soft. Matter*, 13(116), 2952-2961.
14. Gennaro, A. (2003). *Remington farmacia* (20th ed., pp. 790-795). Argentina: Panamericana.
15. González, J., De los Santos, L., Feijoo, J., Osorio, A., & Bustamante, A. (2009). Difracción de electrones del compuesto $\text{CaLaBaCu}_3\text{O}_{7-x}$. *Rev. Soc. Quím. Del Perú*, 74(5), 422-430.
16. Hamon, F., Prie, G., Lecornue, F., & Papot, S. (2009). Cyanuric chloride: an efficient reagent for the Lossen rearrangement. *Tetrahedron Letters*, 50(49), 6800-6802.
17. Jiménez-Alvarez, F., Téllez Jurado, L., & Ortega Fernández, K. (2011). Uso de solventes orgánicos como dispersantes de molienda para obtener nanopartículas de puzolana natural. *Sociedad Mexicana De Ciencia Y Tecnología De Superficies Y Materiales*, 24(4), 107-110.
18. Jinal, N., Dharmendra, M., Nirav, A., & Moin, K. (2012). Techniques to improve the solubility of poorly soluble drugs. *International Journal Of Pharmacy & Life Sciences*. 3(2), 1459-1465.
19. Kaur, R., & Kumar, S. (2016). A review on solid dispersion and latest approaches used to improve solubility of poorly water-soluble drugs. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(10), 62-67.
20. Knölker, H., & Braxmeier, T. (1996). Synthesis of Carbamates by DMAP-Catalyzed Reaction of Amines with Di-tert-butylidicarbonate and Alcohols. *Tetrahedron Letters*, 37(33), 5861-5864.
21. Ledea Lozano, O., Castro Fernández, H., González Santos, R., Firina de Souza, M., Linhares Rossi, A., & de Olivera, M. (2010). Aplicación de la Microscopia Electrónica de Barrido en la Caracterización de la Poliapatita. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, 41, 1-6.



22. March, J., & Smith, M. B. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*(6^a ed.) Nueva Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
23. Martín Islán, Á., & Molina Montes, E. (2006). Polimorfismo Farmacéutico. *Revista De La Oficina De Farmacia*, 25(8), 94-100.
24. Melgarejo, J., Proenza, J., Galí, S., & Llovet, X. (2010). Técnicas de caracterización mineral y su aplicación en exploración y explotación minera. *Boletín De La Sociedad Geológica Mexicana*, 62(1), 1-23.
25. Mohan, R., Lorenz, H., & Myerson, A. (2002). Solubility Measurement Using Differential Scanning Calorimetry. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 41(19), 4854-4862.
26. Núñez González, A. (2017). *Estrategias para mejorar la solubilidad en el desarrollo de medicamentos con un enfoque de calidad por diseño*. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
27. Otsuka, K., & Kakeshita, T. (2002). Science and technology of shape-memory alloys. *Material Research Society Bullentin*, 27, 91-98.
28. Paneque Quevedo, C. (2015). El cristal, la red tridimensional natural de difracción. *Revista Cubana De Química*, 27(2), 147-162.
29. Park, K., Evans, J., & Myerson, A. (2003). Determination of Solubility of Polymorphs Using Differential Scanning Calorimetry. *Crystal Growth & Design*, 3(6), 991-995.
30. Pasquato, L., Moden, G., Cotarca, L., Delogu, P., & Antovani, S. (2000) Conversion of Bis(tricholometyl) carbamate to phosgene and reactivity of triphosgene, diphosgene, and phosgene whit metanol. *Journal of Organic Chemistry*, 65, 8224-8228.
31. Patel, J., Rathod, D., Patel, N., & Modasiya, M. (2012). Techniques to promote the solubility of poorly soluble drugs. *International Journal Of Pharmacy & Life Sciences*, 3(2), 1459-1469.
32. Polanco Echeverry, D., & Ríos Osorio, L. (2016). Aspectos biológicos y ecológicos de las garrapatas duras. *Corpoica Ciencia Y Tecnología Agropecuaria*, 17(1), 81-95.
33. Rabasco Álvarez, A. (2002). *Biofarmacia y Farmacocinética Básica*. [Ebook] (pp. 32-38). San Salvador: Acción Médica. Fecha de consulta: 30 de abril de 2018. Recuperado de <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/3354/Biofarm-Farmacoc.pdf>



34. Reyes Domínguez, I. J., Arieta Román, R. J., Fernández Figueroa, J. A., y Peniche Cardaña, A., (2013). Resistencia de *Rhipicephalus (Rhipicephalus) microplus* a ixodicidas en ranchos bovinos del municipio de San Juan Evangelista, Veracruz, México. *Revista Electrónica de Veterinaria*. 14(7), 1-6.
35. Rivera Espinosa, L., Pérez Guillé, G., Chávez Pacheco, J., Torres Espíndola, L., Juárez Olguín, H., & Alemón Medina, R. (2016). Farmacocinética comparada de metformina, en forma y en formulación extemporánea líquida para pediatría, en voluntarios adultos sanos. *Acta Pediátrica De México*, 37(4), 191-203.
36. Saenz Pardo, J., & Hernández Ortiz, R. (2012). *Rhipicephalus microplus*: estado actual de la resistencia a los acaricidas en la frontera México Estados Unidos y su impacto en la relación comercial. *Revista Mexicana De Ciencias Pecuarias*, 3(1), 1-8.
37. Sánchez Lera, R., & Oliva García, N. (2015). Historia del microscopio y su repercusión en la Microbiología. *Humanidades Médicas*, 15(2), 355-357.
38. Sandoval Aldana, A., Rodríguez Sandoval, E., & Fernández Quintero, A. (2005). Aplicación del análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la caracterización de las modificaciones del almidón. *DYNA*, 72(146). Fecha de consulta: 11 de febrero de 2018. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/dyna/v72n146/a04v72n146.pdf>
39. Suriñach, S., Baro, M., Bordas, S., Clavaguera, N., & Clavaguera-Mora, M. (1992). La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín De La Sociedad Española De Cerámica Y Vidrio*, 31(1). Fecha de consulta: 4 de octubre de 2017. Recuperado de <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/65456/1/098218.pdf>
40. Van Arnum, P. (2018). Afrontando los retos de la solubilidad. *Pharmaceutical Technology*, (10). Fecha de consulta: 25 de marzo de 2018. Recuperado de http://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/596.afrontando_los_retos_de_la_solubilidad
41. Wagner, J. (1983). *Farmacocinética clínica* (1st ed., p. 15). Barcelona: Reverté.
42. Wang, P., Ma, Y., Liu, S., Zhou, F., Yang, B., & Deng, Y. (2015). N-Substituted carbamate synthesis using urea as carbonyl source over $\text{TiO}_2\text{-Cr}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ catalyst. *Green Chemistry*, 17(7), 3964-3971.



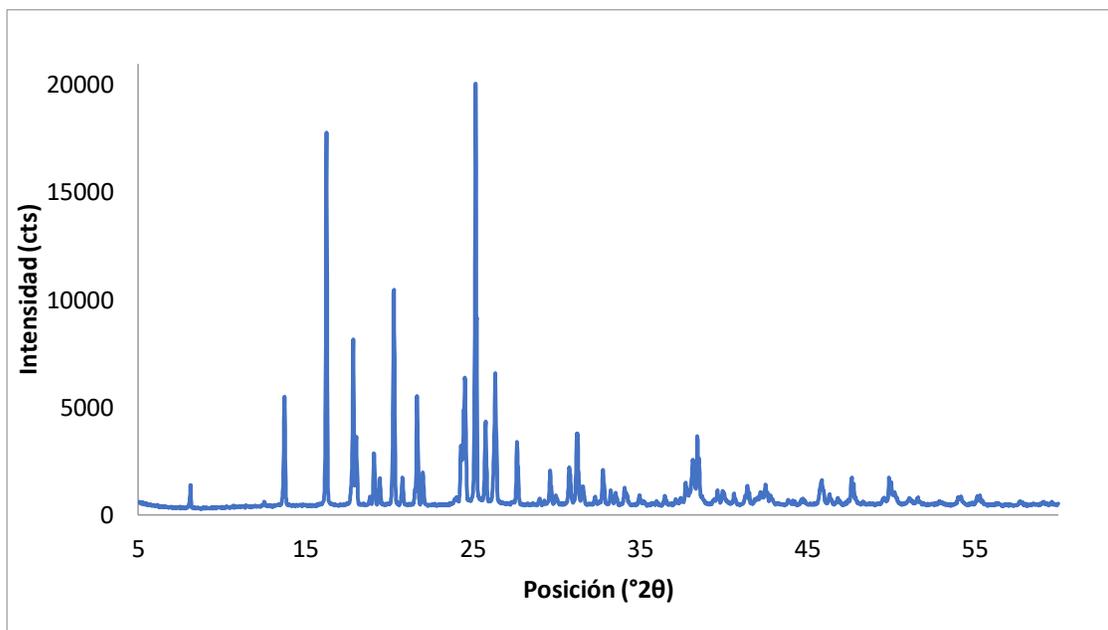
43. Watanabe, Y., Tsuji, Y. &Takauchi, R., (1984). The platinum complex-catalized reductive N-carboxylation of dinitroarenes to the biscarbamates. *The Chemical Society of Japan*. 49(23), 4451-4455.
44. Yadav, J., Reddy, G., Reddy, M., &Meshram, H. (1998). Zinc promoted simple and convenient synthesis of carbamates: An easy access for amino group protection. *Tetrahedron Letters*, 39(20), 3259-3262.



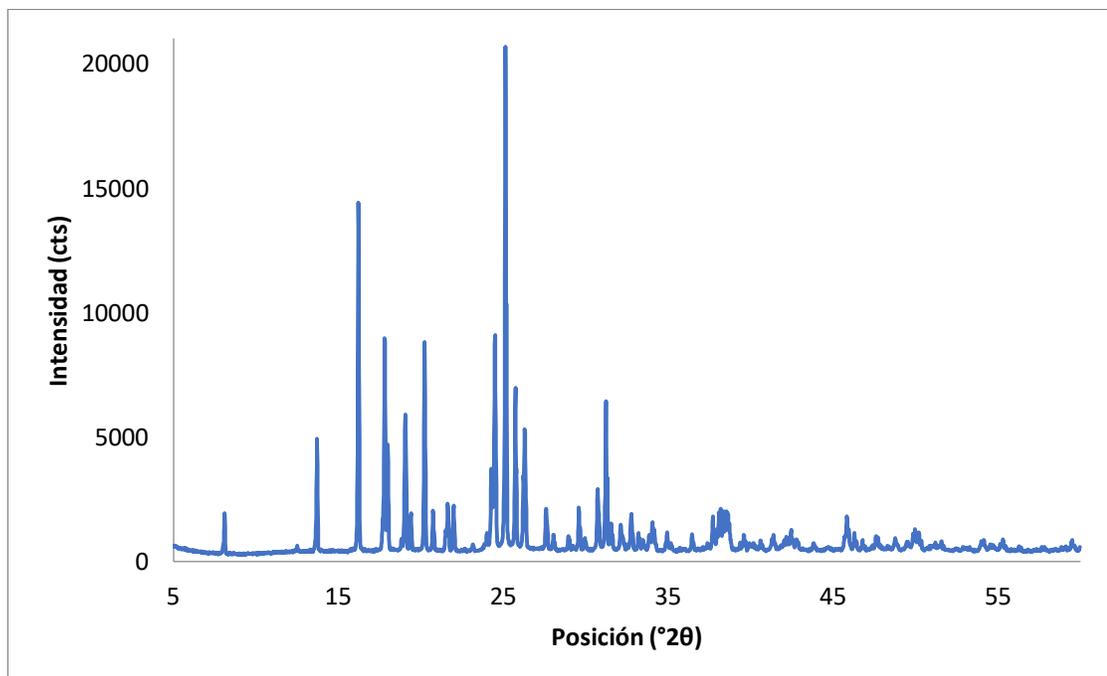
1 2 . A N E X O S



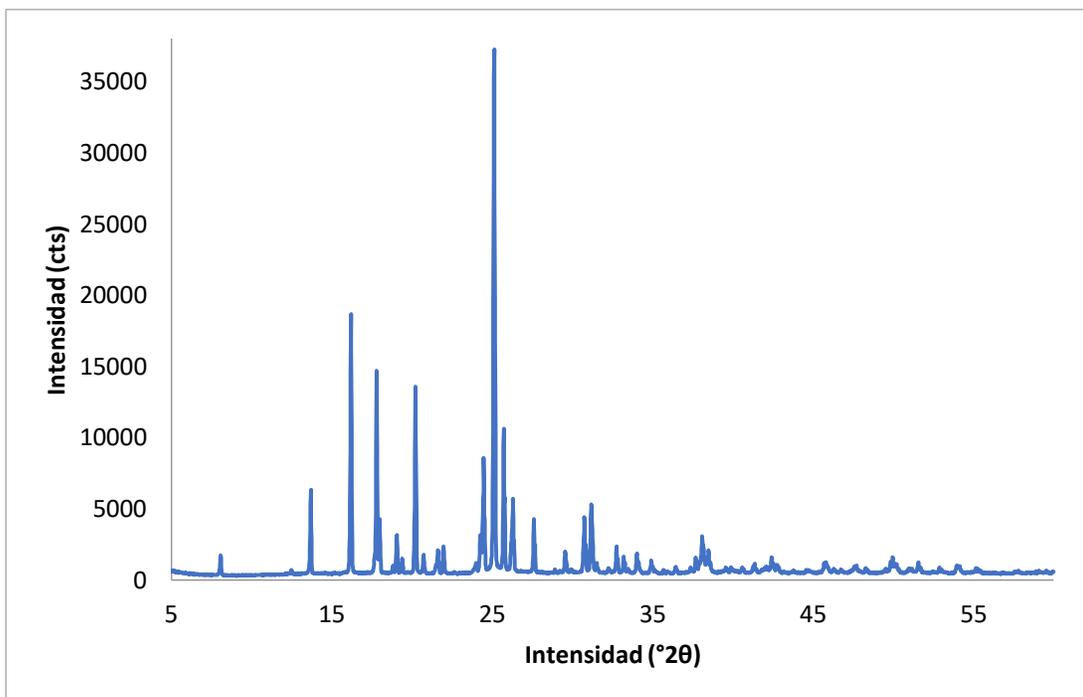
DIFRACCIÓN DE RAYOS X



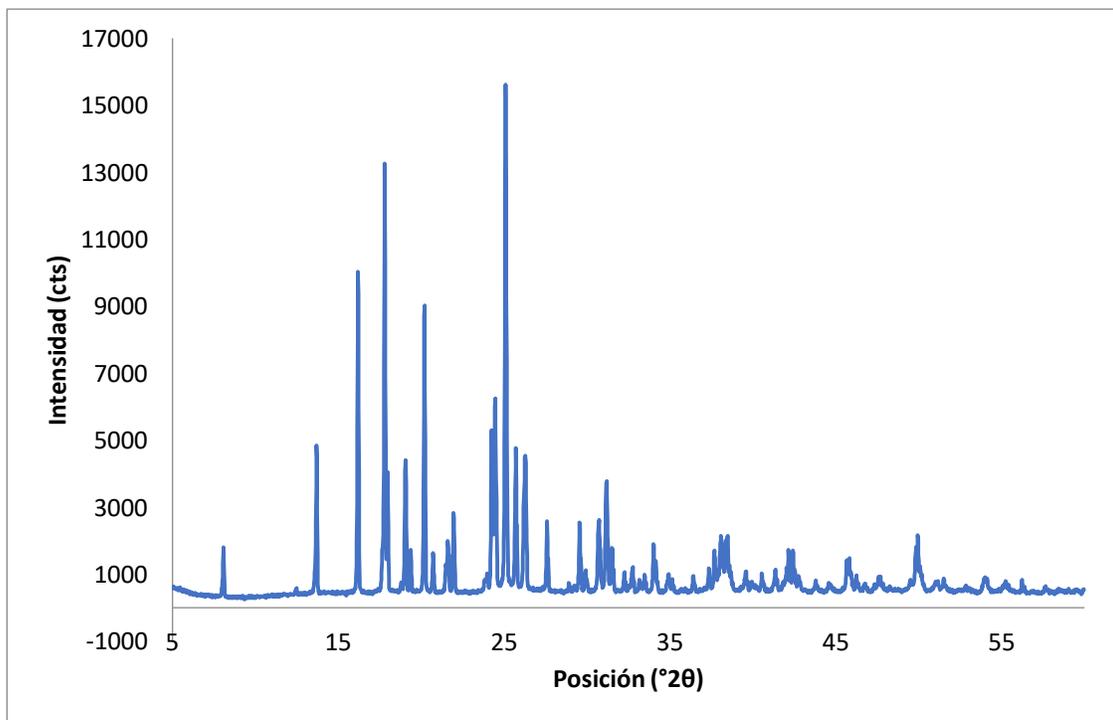
Gráfica A1. Difracción de rayos X para la muestra LQM 919 con corte de malla. No 16.



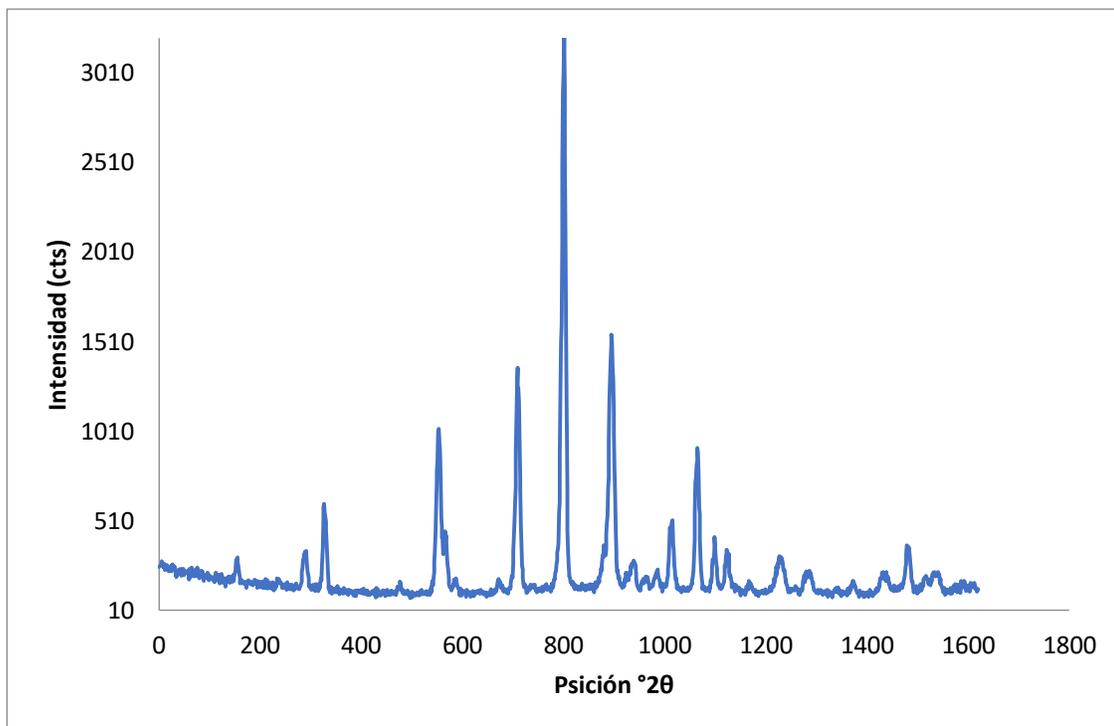
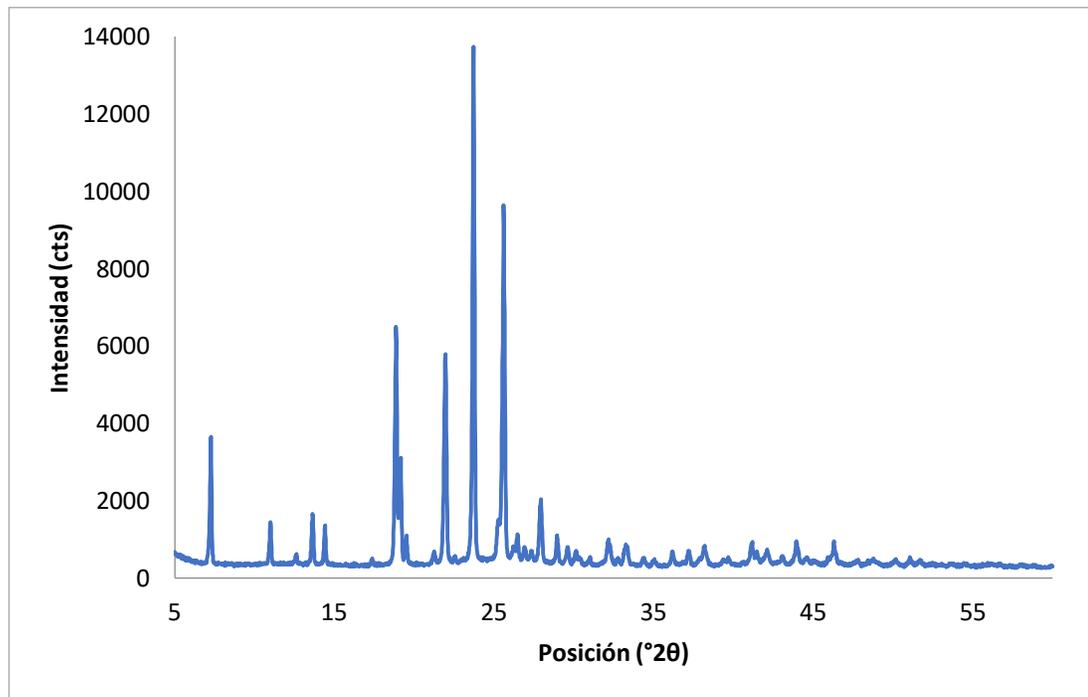
Gráfica A2. Difracción de rayos X para la muestra LQM 919 con corte de malla No. 20.

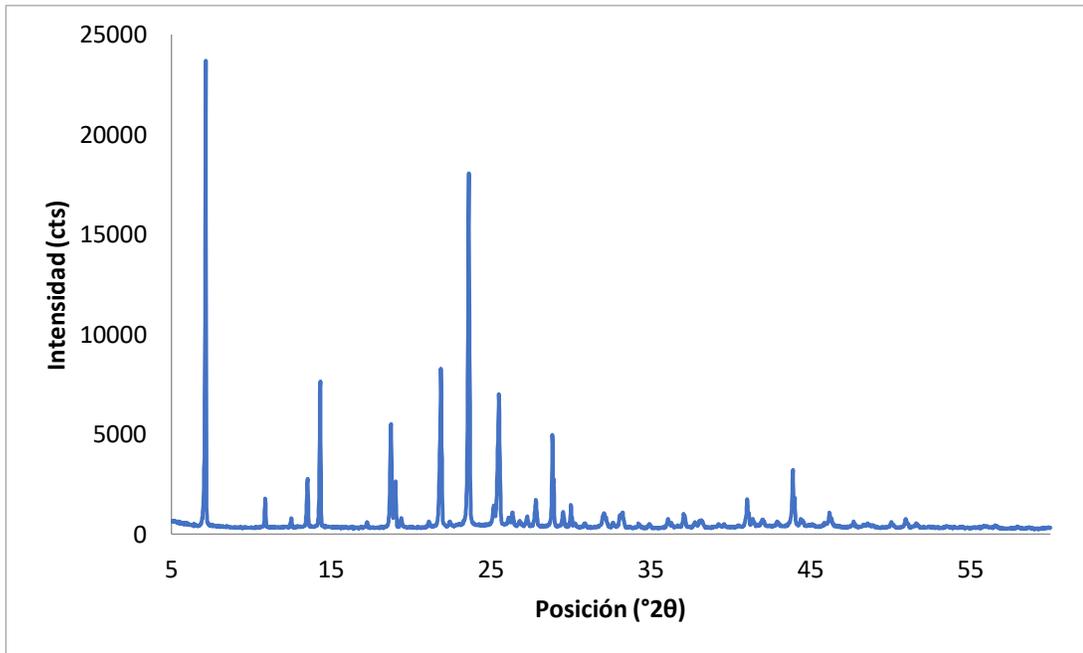


Gráfica A3. Difracción de rayos X para la muestra LQM 919 con corte de malla No. 40.

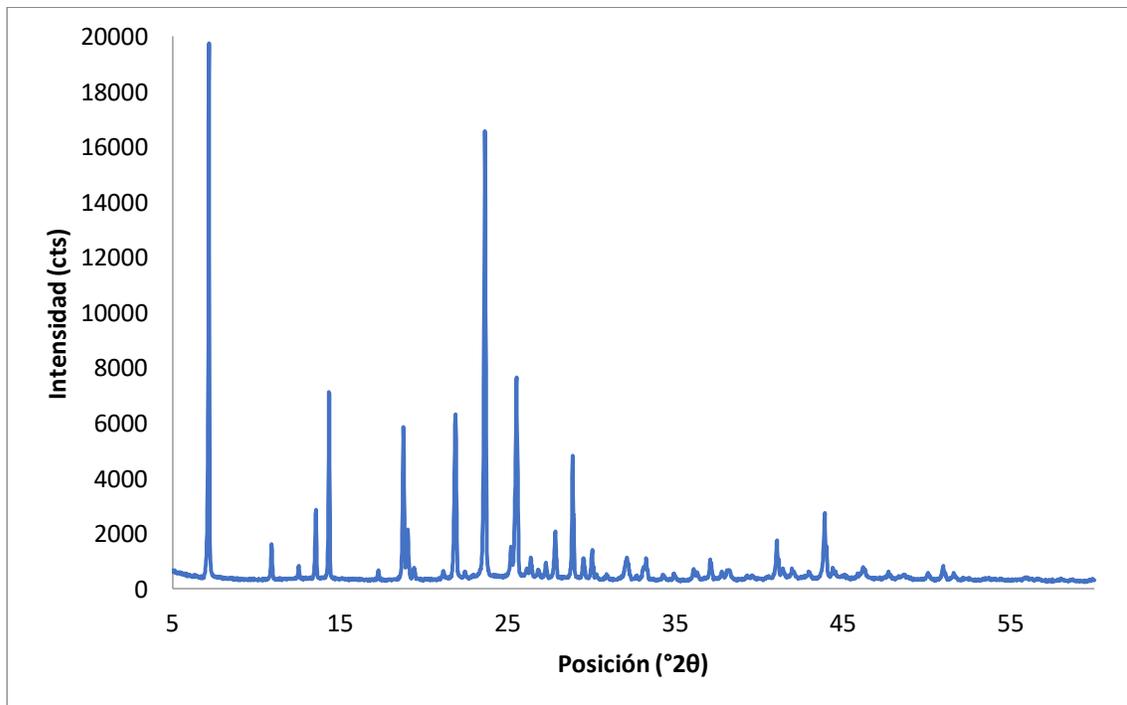


Gráfica A4. Difracción de rayos X para la muestra LQM 919 con corte de malla No. 50.





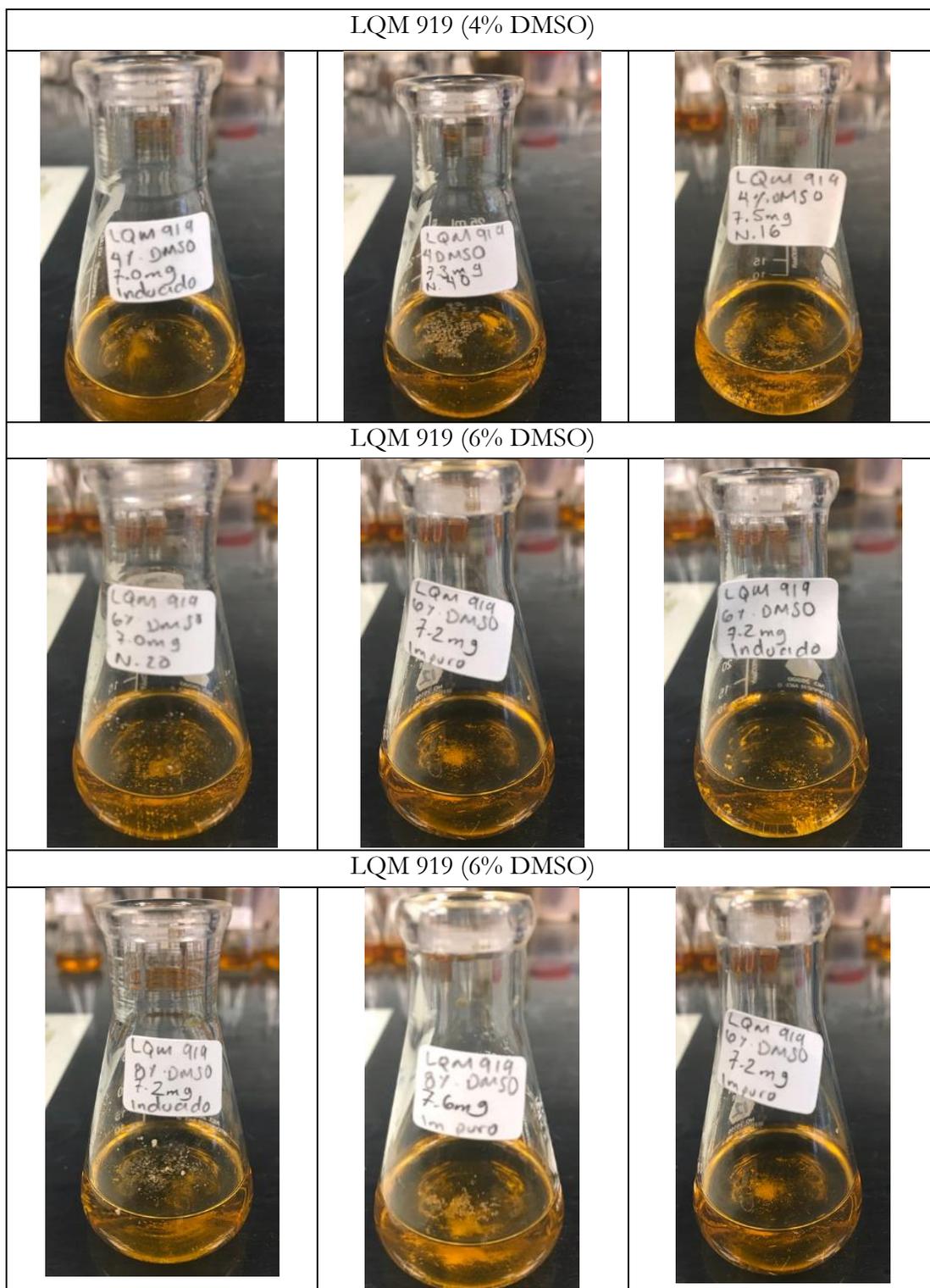
Gráfica A7. Difracción de rayos X para la muestra LQM 996 con corte de malla No. 30



Gráfica A8. Difracción de rayos X para la muestra LQM 996 con corte de malla No. 50

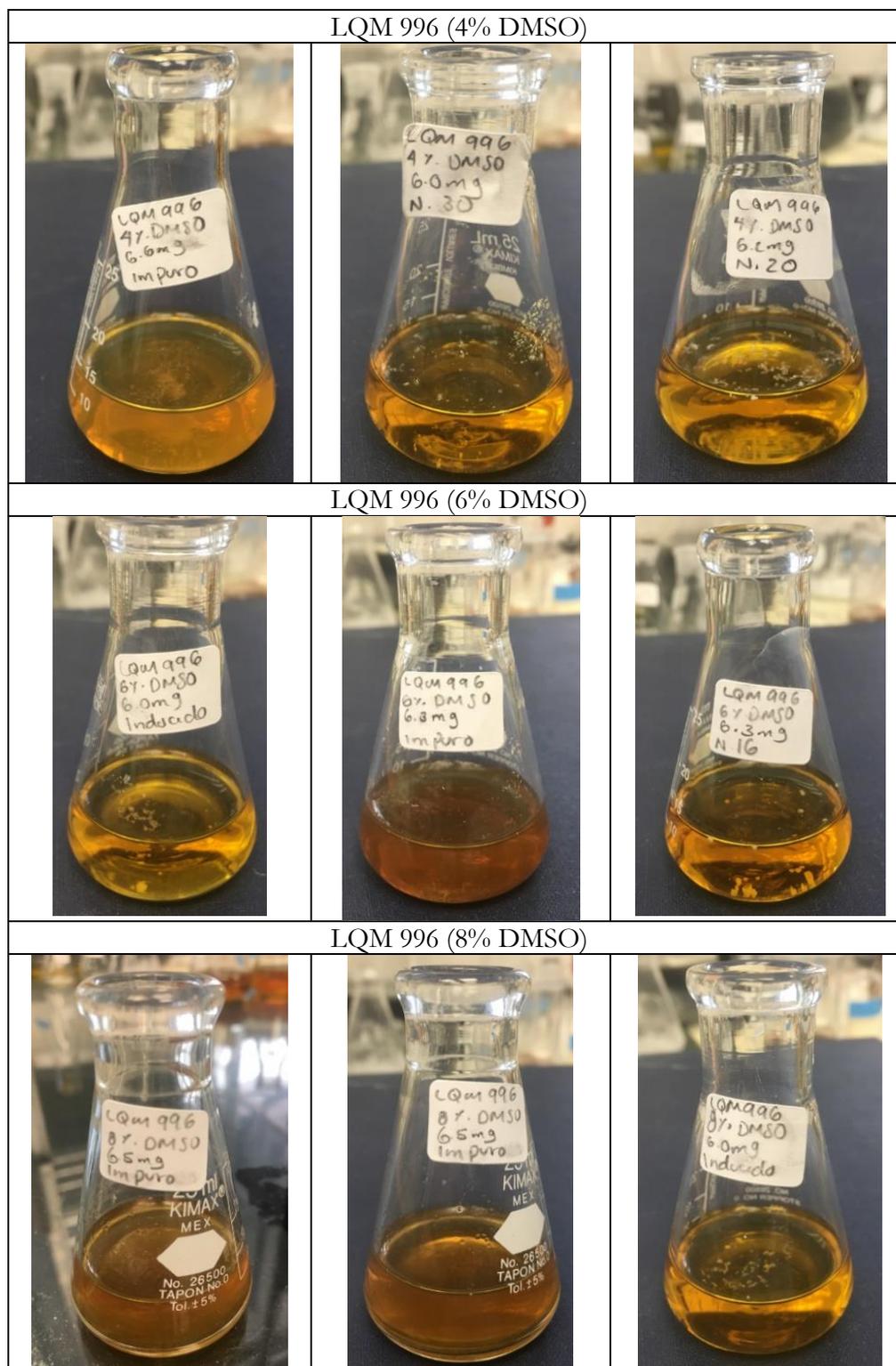


Pruebas cualitativas de solubilidad del LQM 919.

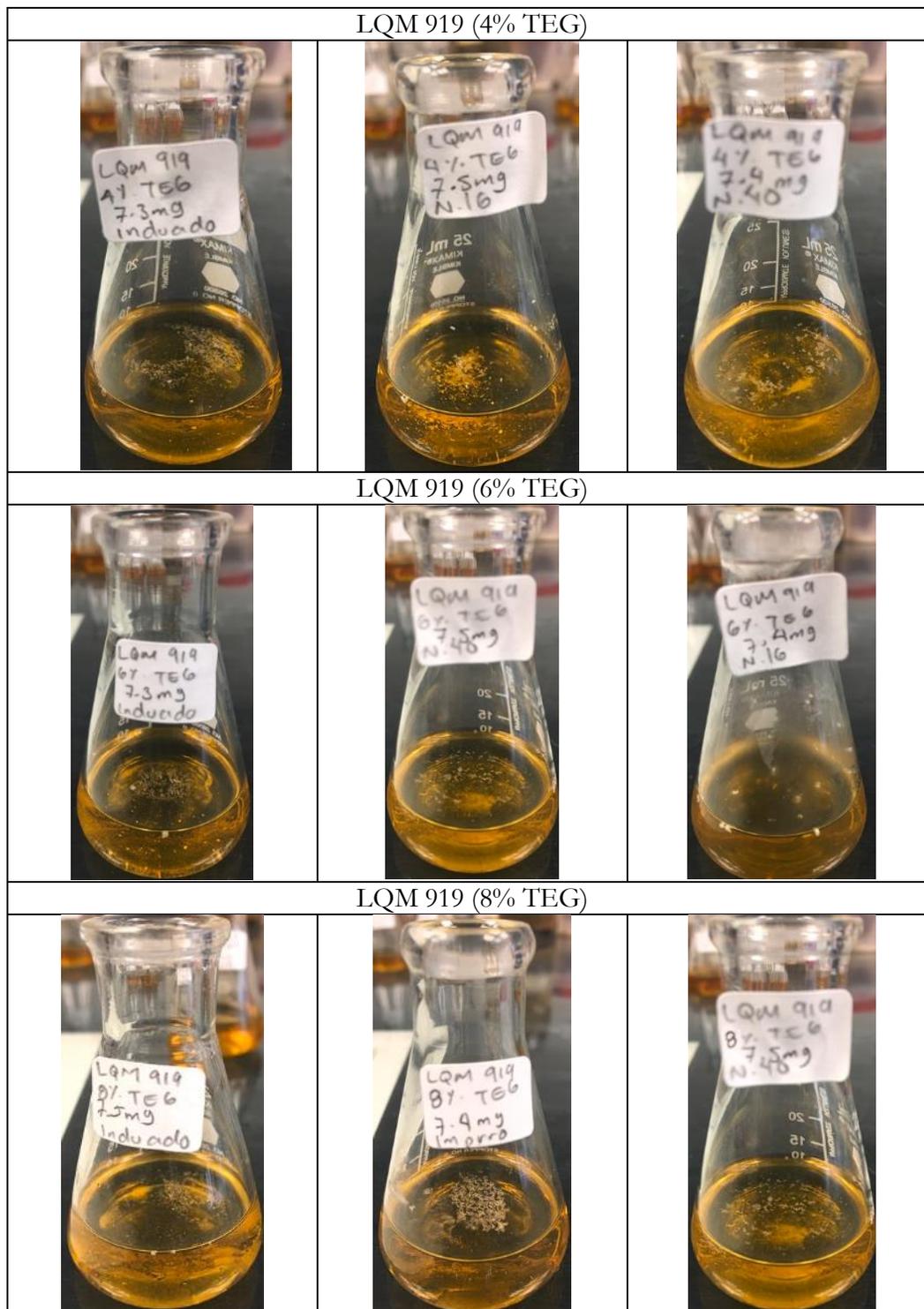




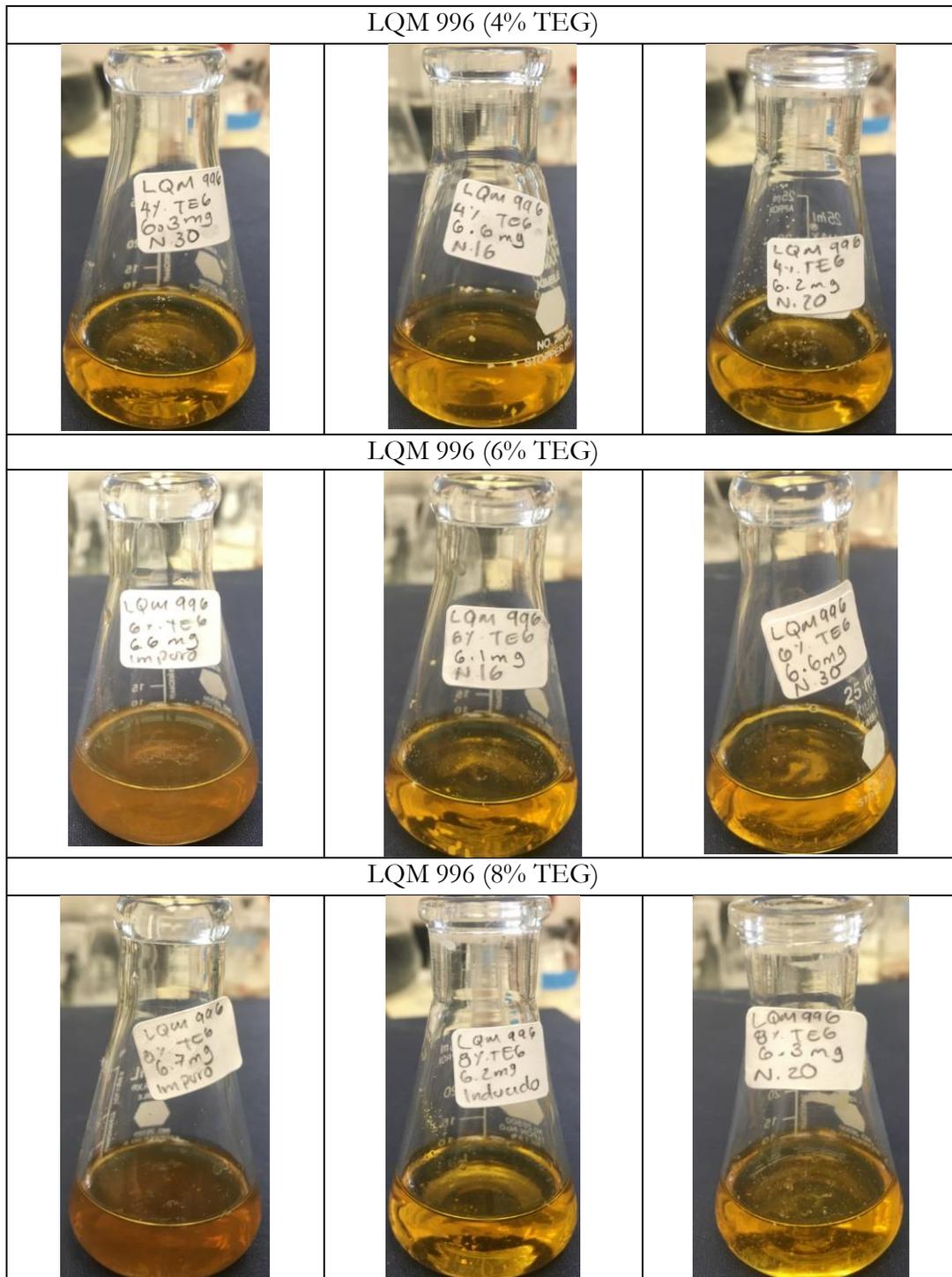
Pruebas cualitativas de solubilidad del LQM 996.



Pruebas cualitativas de solubilidad del Etilcarbamato LQM 919.



Pruebas cualitativas de solubilidad de etilcarbamato LQM 996.





CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

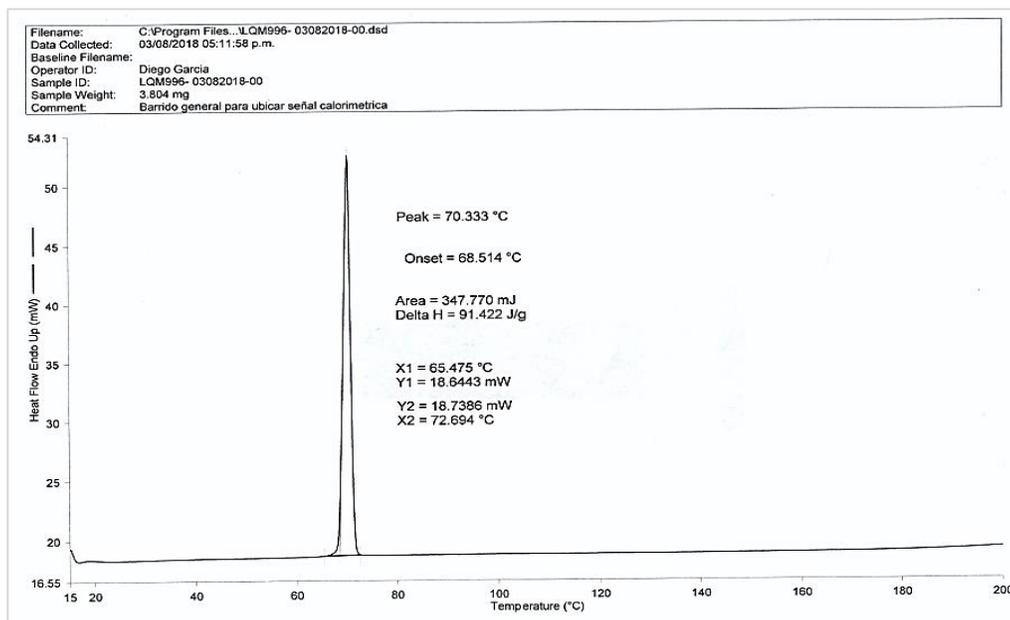


Figura A1. Termograma (DSC) del barrido general de LQM 996 recristalizado sin tamizar.

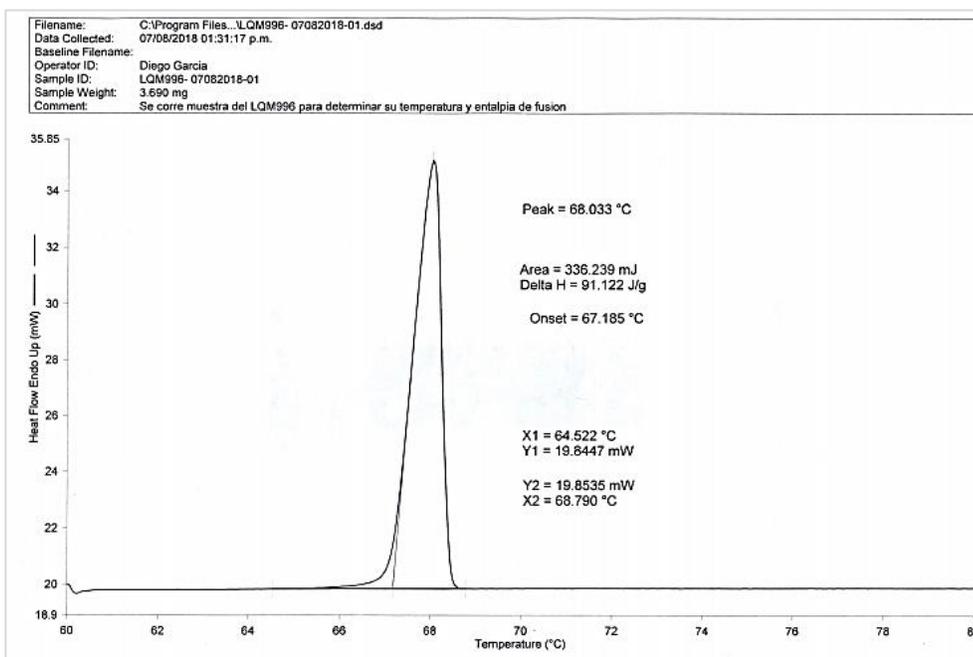


Figura A2. Termograma (DSC) de LQM 996 para determinar su entalpía y temperatura de fusión, primera repetición.

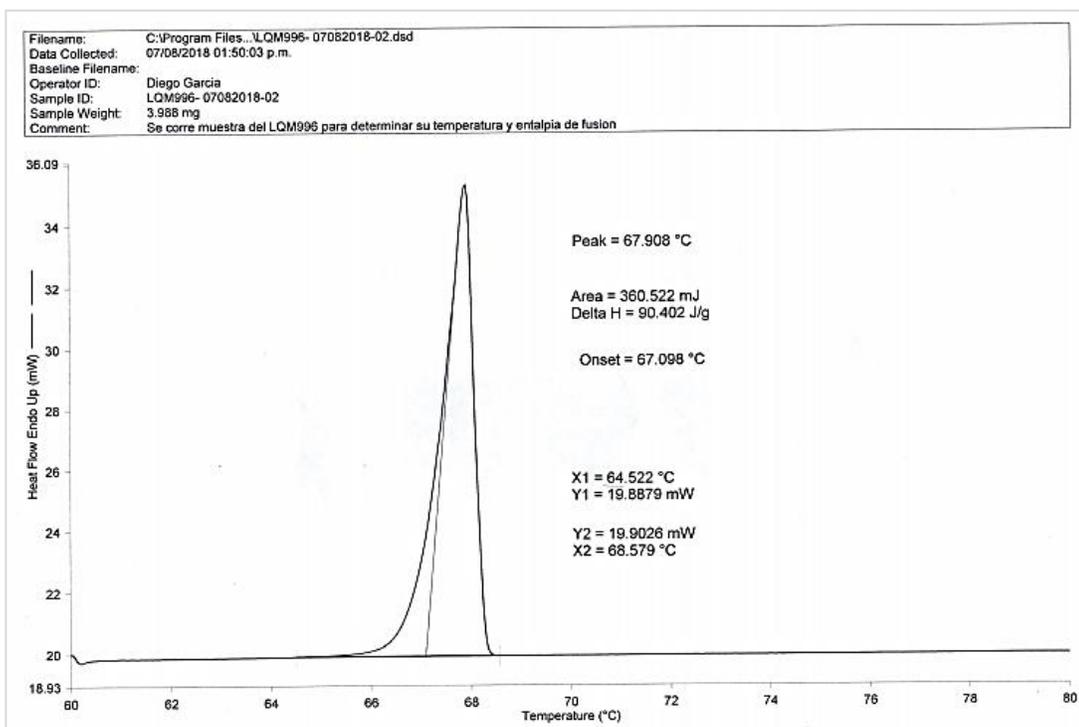


Figura A3. Termograma 3 (DSC) de LQM 996 para determinar su entalpía y temperatura de fusión, segunda repetición.

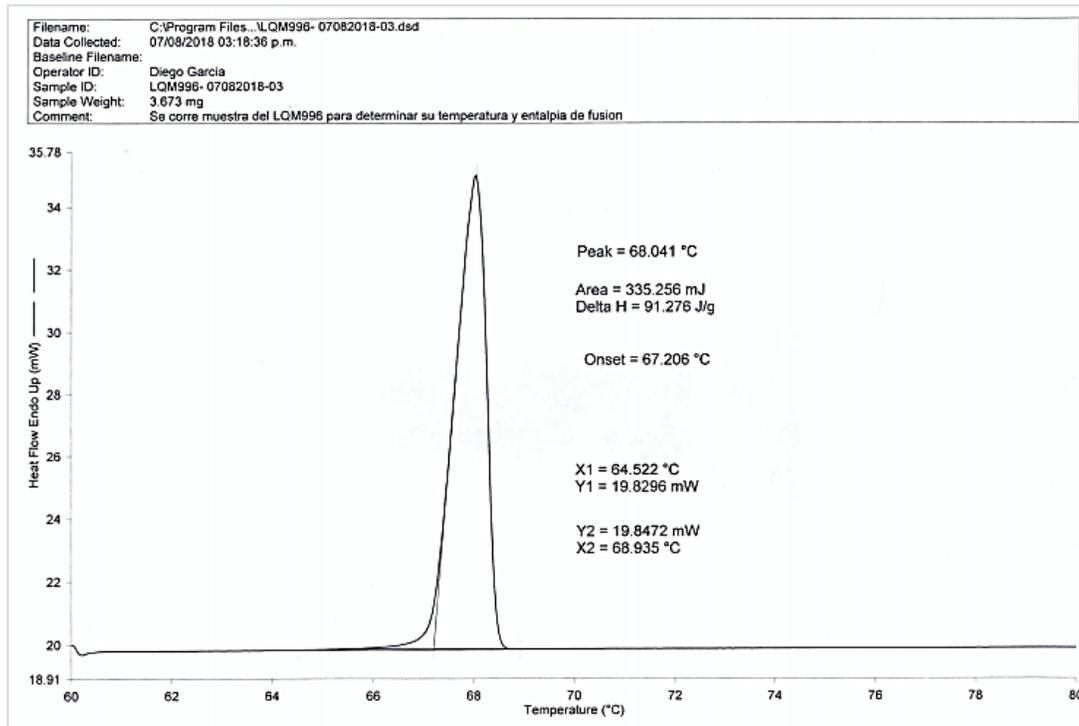


Figura A4. Termograma 4 (DSC) de LQM 996 para determinar su entalpía y temperatura de fusión, tercera repetición.

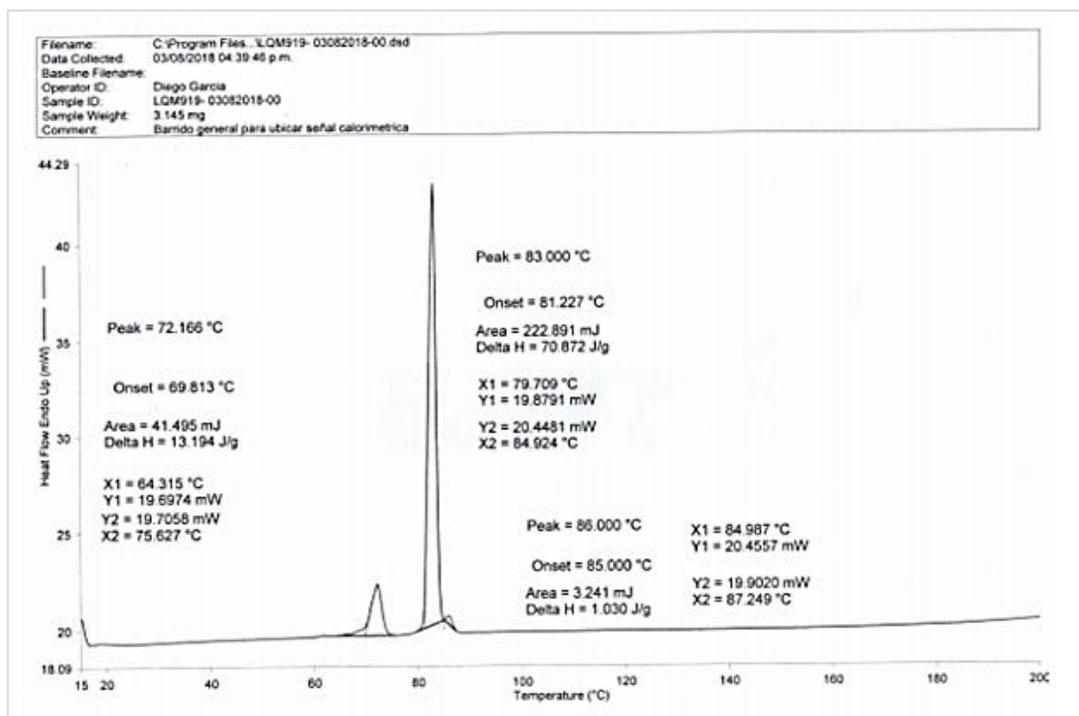


Figura A5. Termograma 1 (DSC). Termograma (DSC) del barrido general de LQM 919 recristalizado sin tamizar.

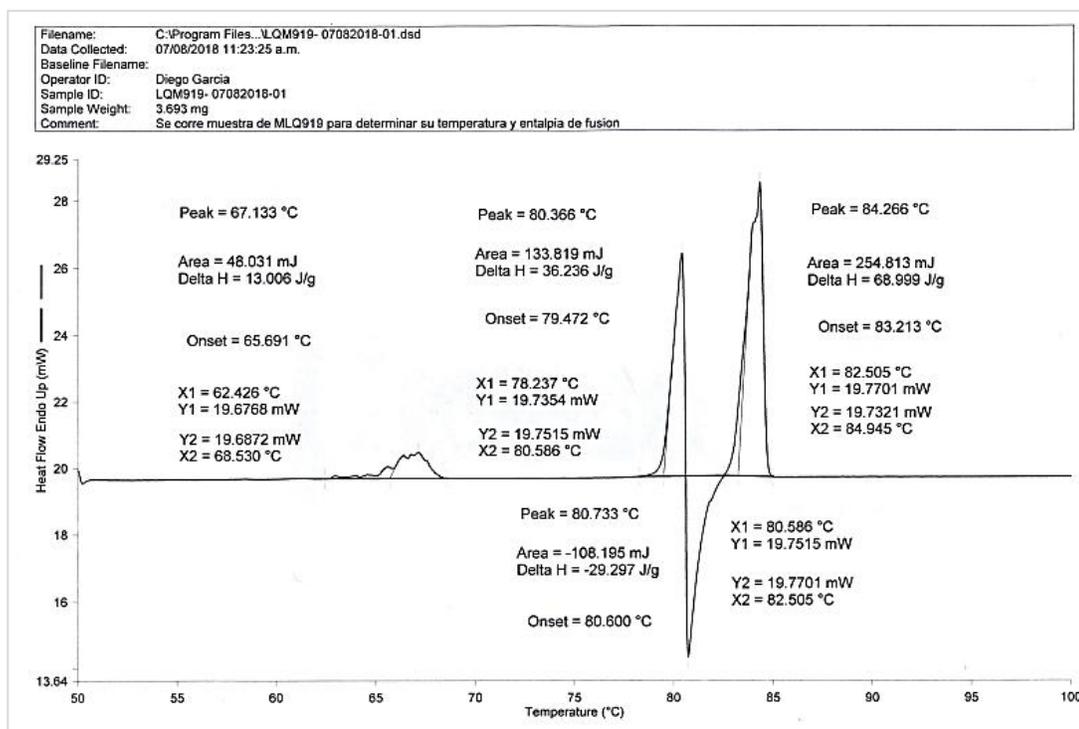


Figura A6. Termograma 2 (DSC) de LQM 919 para determinar su entalpía y temperatura de fusión, primera repetición.

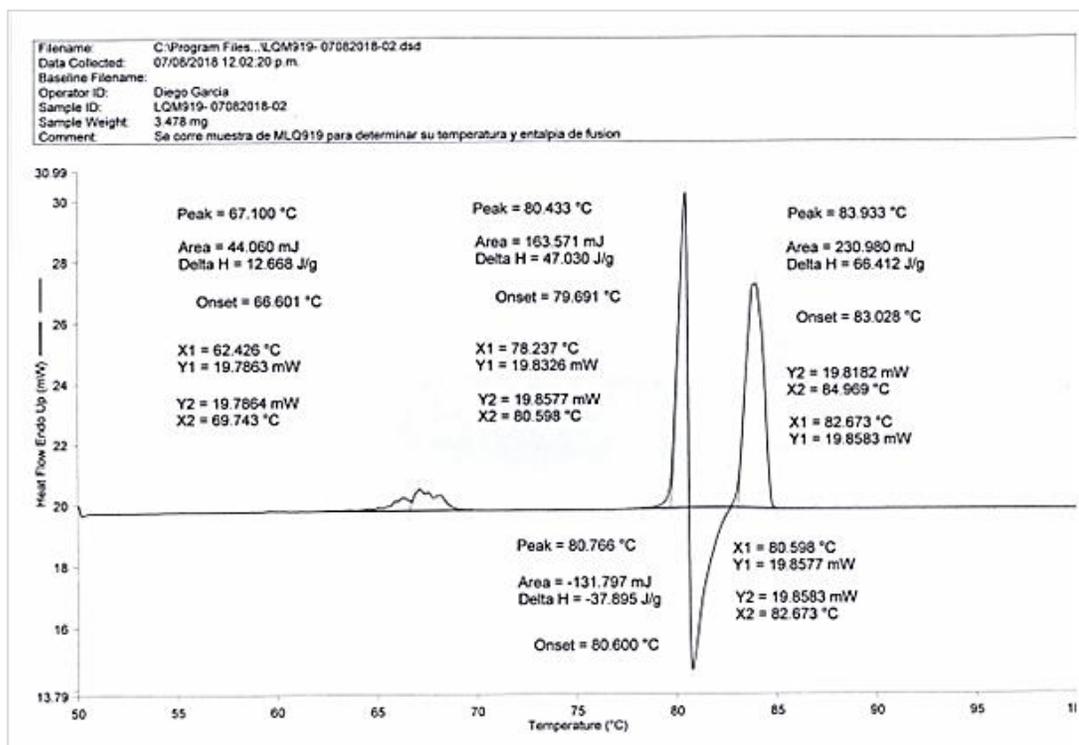


Figura A7. Termograma 3 (DSC) de LQM 919 para determinar su entalpía y temperatura de fusión, segunda repetición.

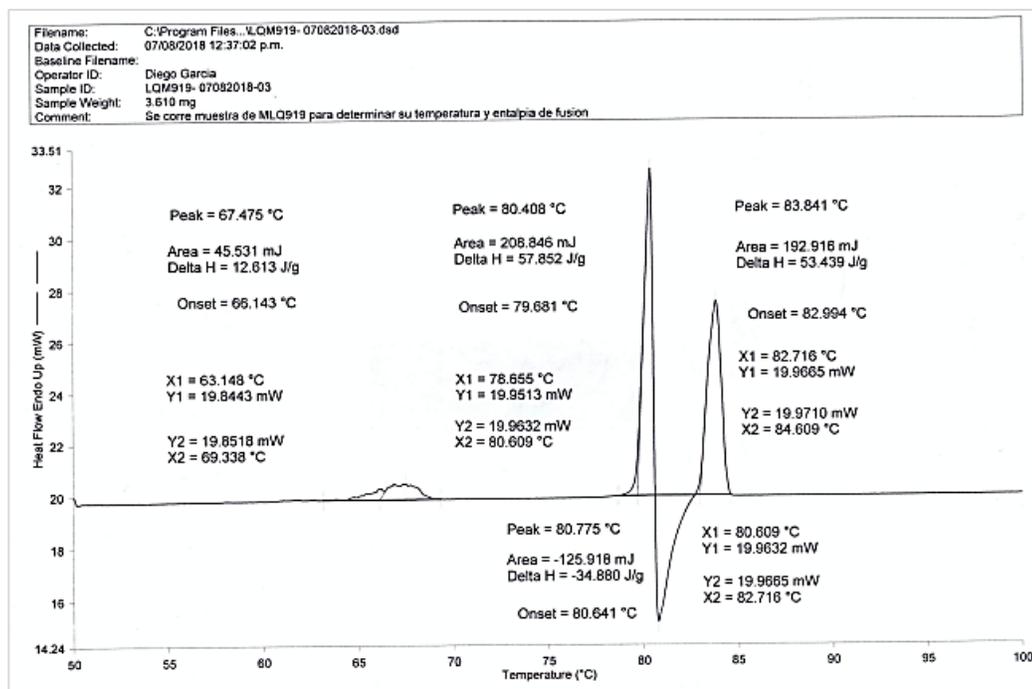


Figura A8. Termograma 4 (DSC) de LQM 996 para determinar su entalpía y temperatura de fusión, tercera repetición.