



---

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Termodinámica de la formación de complejos de  
inclusión de naproxeno con ciclodextrinas en  
disolución acuosa

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE:  
LICENCIADA EN QUÍMICA**

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

**KENNY JANICE CÁRDENAS LIRA**

**ASESORA:**

Dra. Norma Rodríguez Laguna

**COASESOR:**

Dr. Rodolfo Gómez Balderas

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



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 TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
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 y examen profesional.**

**Termodinámica de la formación de complejos de inclusión de naproxeno con ciclodextrinas en disolución acuosa.**

Que presenta la pasante: **Kenny Janice Cárdenas Lira**  
Con número de cuenta: **311073403** para obtener el título de: **Licenciada 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 10 de marzo de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u>	<u></u>
<b>VOCAL</b>	<u>Dra. María del Rosario Moya Hernández</u>	<u>_____</u>
<b>SECRETARIO</b>	<u>Dra. Norma Rodríguez Laguna</u>	<u>_____</u>
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Benjamín Velasco Bejarano</u>	<u>_____</u>
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Ricardo Baltazar Ayala</u>	<u>_____</u>

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO**  
Jefa del Departamento de Titulación  
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 y examen profesional.

**Termodinámica de la formación de complejos de inclusión de naproxeno con ciclodextrinas en disolución acuosa.**

Que presenta la pasante: **Kenny Janice Cárdenas Lira**  
Con número de cuenta: **311073403** para obtener el título de: **Licenciada 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 10 de marzo de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u>	_____
<b>VOCAL</b>	<u>Dra. María del Rosario Moya Hernández</u>	<u></u>
<b>SECRETARIO</b>	<u>Dra. Norma Rodríguez Laguna</u>	_____
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Benjamín Velasco Bejarano</u>	_____
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Ricardo Baltazar Ayala</u>	_____

NOTA: los sindicales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/jag



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

UNICAL  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
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 y examen profesional.

Termodinámica de la formación de complejos de inclusión de naproxeno con ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: **Kenny Janice Cárdenas Lira**  
Con número de cuenta: **311073403** para obtener el título de: Licenciada 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 10 de marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	_____
VOCAL	Dra. María del Rosario Moya Hernández	_____
SECRETARIO	Dra. Norma Rodríguez Laguna	
1er. SUPLENTE	Dr. Benjamín Velasco Bejarano	_____
2do. SUPLENTE	Dr. Ricardo Baltazar Ayala	_____

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/jvg





VIRREYDAD NACIONAL  
AVANZADA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

ATN: **DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO**  
Jefa del Departamento de Titulación  
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 y examen profesional.

**Termodinámica de la formación de complejos de inclusión de naproxeno con ciclodextrinas en disolución acuosa.**

Que presenta la pasante: **Kenny Janice Cárdenas Lira**  
Con número de cuenta: **311073403** para obtener el título de: **Licenciada 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 10 de marzo de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u>	_____
<b>VOCAL</b>	<u>Dra. María del Rosario Moya Hernández</u>	_____
<b>SECRETARIO</b>	<u>Dra. Norma Rodríguez Laguna</u>	_____
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Benjamín Velasco Bejarano</u>	
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Ricardo Baltazar Ayala</u>	_____

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
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 y examen profesional.

Termodinámica de la formación de complejos de inclusión de naproxeno con ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: Kenny Janice Cárdenas Lira  
Con número de cuenta: 311073403 para obtener el título de: Licenciada 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 10 de marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u>	_____
VOCAL	<u>Dra. María del Rosario Moya Hernández</u>	_____
SECRETARIO	<u>Dra. Norma Rodríguez Laguna</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>Dr. Benjamín Velasco Bejarano</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>Dr. Ricardo Baltazar Ayala</u>	<u>Ricardo B.A.</u>

NOTA: los sindicales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/avg





## **AGRADECIMIENTOS**

Le doy gracias a Dios primero que nada por el don de la vida y por la familia que me dio. Por todas las experiencias tanto buenas como malas que me ha permitido vivir y que han significado un crecimiento personal. Agradezco su compañía durante cada uno de mis días vividos, sobre todo en aquellos en los que ya no puedo más.

Agradezco infinitamente a mis padres, Cristina Lira González y José Antonio Cárdenas Rivas por todos los esfuerzos que han hecho para que alcance todas y cada una de mis metas, por todos esos desvelos y sacrificios que me han permitido llegar hasta donde estoy. Gracias por la confianza, la paciencia, el apoyo, la motivación, los consejos y todo el amor incondicional que me brindan. Ustedes son uno de los pilares más importantes en mi vida, son mi motivación para ser cada día una mejor persona, deseosa de superarse y que quiere dejar un buen legado en este mundo.

Gracias a mis hermanas, Diana Nicole y María Fernanda, ustedes son otro de los pilares importantes en mi vida. Gracias por todos esos buenos momentos que he compartido, por todas las aventuras que hemos pasado juntas, espero que sean aun muchas más. No olviden que también ustedes son el motor que me anima a seguir adelante y alcanzar mis sueños. Me dejan la tarea difícil de mostrar el sendero, tomen todo lo bueno que vean en mí y sigan sus caminos.

También quisiera agradecer a aquellas personas de mi familia, abuelos, tías y tíos que de alguna u otra forma contribuyeron a que concluyera satisfactoriamente la licenciatura.

Agradezco a todos mis amigos y compañeros: Esmeralda, Anallely, Luis Montoya, Luis Alberto, Edgar, Damaris, Lore, Frank, y a muchos otros más por brindarme su amistad y cariño, así como sus consejos, y compartir conmigo su tiempo y conocimientos. Con cada uno de ustedes atesoro un buen recuerdo, una buena experiencia, una aventura e incluso dificultades vividas durante la universidad.

Muchas gracias a mis asesores, Rodolfo Gómez Balderas por hacerme ver lo bello de la química cuántica, por brindarme la confianza y la oportunidad de trabajar en

este proyecto, y a Norma Rodríguez Laguna, por compartir un conmigo sus conocimientos, tiempo y disposición para que este trabajo fuera posible. Ambos son unas excelentes personas que siempre se mostraron accesibles y con la mejor disposición para trabajar. Nunca dudaron en transmitir sus conocimientos, procurando siempre el crecimiento académico y científico. Los admiro mucho y sepan que son para mí una gran inspiración.

Finalmente quisiera agradecer a la UNAM por brindarme durante todo este tiempo el apoyo y las herramientas necesarias para formarme como profesionista, por permitirme crecer como persona y brindarme la oportunidad de servir a través de la química.

Esta tesis se realizó gracias al apoyo de los proyectos PAPIIT IN218118, “Complejos de Cu(II) y Zn(II) con fármacos antiinflamatorios”; PIAPI1846, “Complejos de inclusión de ciclodextrinas con moléculas orgánicas de interés biológico”; PIAPI2035, “Equilibrio multicomponente de complejos ion metálico/fármacos en disolución, con aplicación potencial en diabetes mellitus 2”; y PAPIIT IA208221, “Equilibrio multicomponente de complejos ternarios con aplicación potencial en diabetes mellitus 2”.

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio de Fisicoquímica Analítica (laboratorio 10) de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria (UIM) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

Los resultados de este trabajo de tesis se presentaron en modalidad cartel científico en los siguientes eventos académicos:

- 54° Congreso Mexicano de Química, 38° Congreso Nacional de Educación Química, del 30 de septiembre al 3 de octubre de 2018, Complejo Cultural Universitario, BUAP, Pueb., Puebla, México. “Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -CD, y 2-HP- $\beta$ -CD”.
- XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia. “Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -, 2-hidroxiopropil- $\beta$ - y 2-hidroxiopropil- $\gamma$ - ciclodextrina”.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	14
<b>1.1. Antiinflamatorios no esteroideos</b> .....	14
1.1.1. <i>Mecanismo de acción de los AINEs</i> .....	16
1.1.2. <i>Efectos secundarios inducidos por AINEs</i> .....	18
<b>1.2. Naproxeno</b> .....	18
1.2.1. <i>Propiedades estructurales y fisicoquímicas</i> .....	20
1.2.2. <i>Síntesis de naproxeno</i> .....	21
<b>1.3. Ciclodextrinas</b> .....	23
1.3.1. <i>Antecedentes</i> .....	23
1.3.2. <i>Generalidades estructurales y propiedades</i> .....	25
1.3.3. <i>Ciclodextrinas nativas</i> .....	26
1.3.4. <i>Ciclodextrinas derivadas</i> .....	27
1.3.5. <i>Aplicaciones</i> .....	29
<b>1.4. Complejos de inclusión</b> .....	29
1.4.1. <i>Aplicaciones de los complejos de inclusión</i> .....	30
<b>1.5. Termodinámica del equilibrio químico</b> .....	31
1.5.1. <i>Termodinámica</i> .....	31
1.5.2. <i>Segunda ley de la termodinámica</i> .....	32
1.5.3. <i>Función de Gibbs</i> .....	33
<b>1.6. Calorimetría</b> .....	33
1.6.1. <i>Calorimetría por titulación isotérmica</i> .....	33
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	37
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	39
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	40
<b>4.1. Objetivo General</b> .....	40
<b>4.2. Objetivos particulares</b> .....	40
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	41
<b>5.1. Equipos y reactivos</b> .....	41
<b>5.2. Predicción del volumen molecular</b> .....	41
<b>5.3. Calorimetría de titulación isotérmica</b> .....	41



<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	43
<b>6.1. Predicción del volumen molecular</b> .....	43
<b>6.2. Potenciogramas e isothermas de enlace</b> .....	44
<b>6.3. Determinación de los parámetros de inclusión de 25 a 35 °C</b> .....	52
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	54
<b>8. PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	55
<b>9. REFERENCIAS</b> .....	56
<b>10. ANEXOS</b> .....	61
<b>10.1. Congresos</b> .....	62

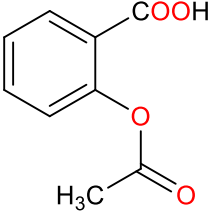
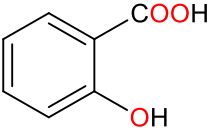
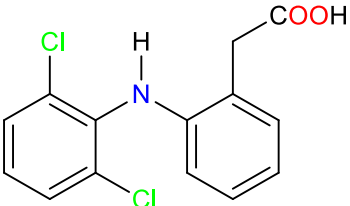
# 1. INTRODUCCIÓN

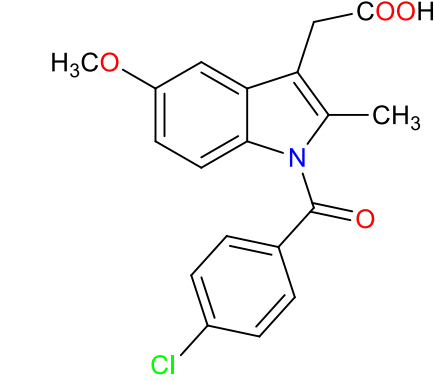
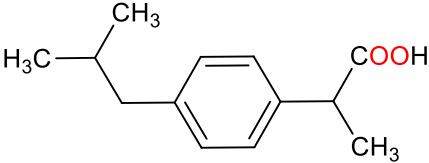
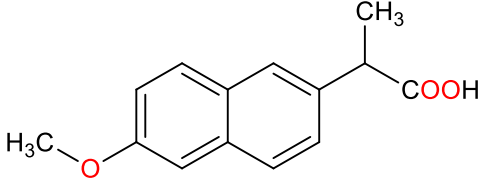
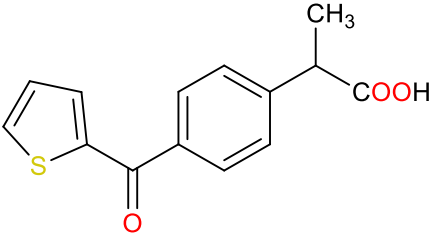
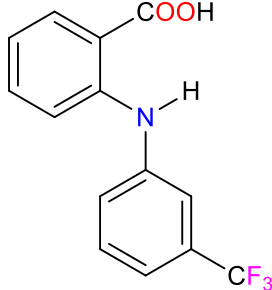
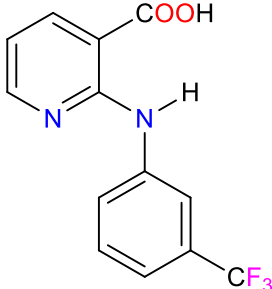
## 1.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos utilizados para tratar la inflamación, el dolor y la fiebre [1] por lo que tienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas e inhibidoras de plaquetas [2]. Se prescriben como primera opción en el tratamiento de trastornos reumáticos y otras enfermedades inflamatorias degenerativas de las articulaciones [3]. Su uso a menudo se asocia con muchos efectos secundarios indeseables, como irritación y sangrado gastrointestinal, disfunción plaquetaria, daño renal y broncoespasmo [4].

Las dos clases más grandes de AINEs son los ácidos arilalcanoicos, con fórmula general  $ArCRHCOOH$  (Ar = arilo o heteroarilo; R = H, alquilo), los cuales incluyen indoles, ácidos propiónicos, fenamatos y ácidos benzoicos, tales como salicilatos (Tabla 1) [5].

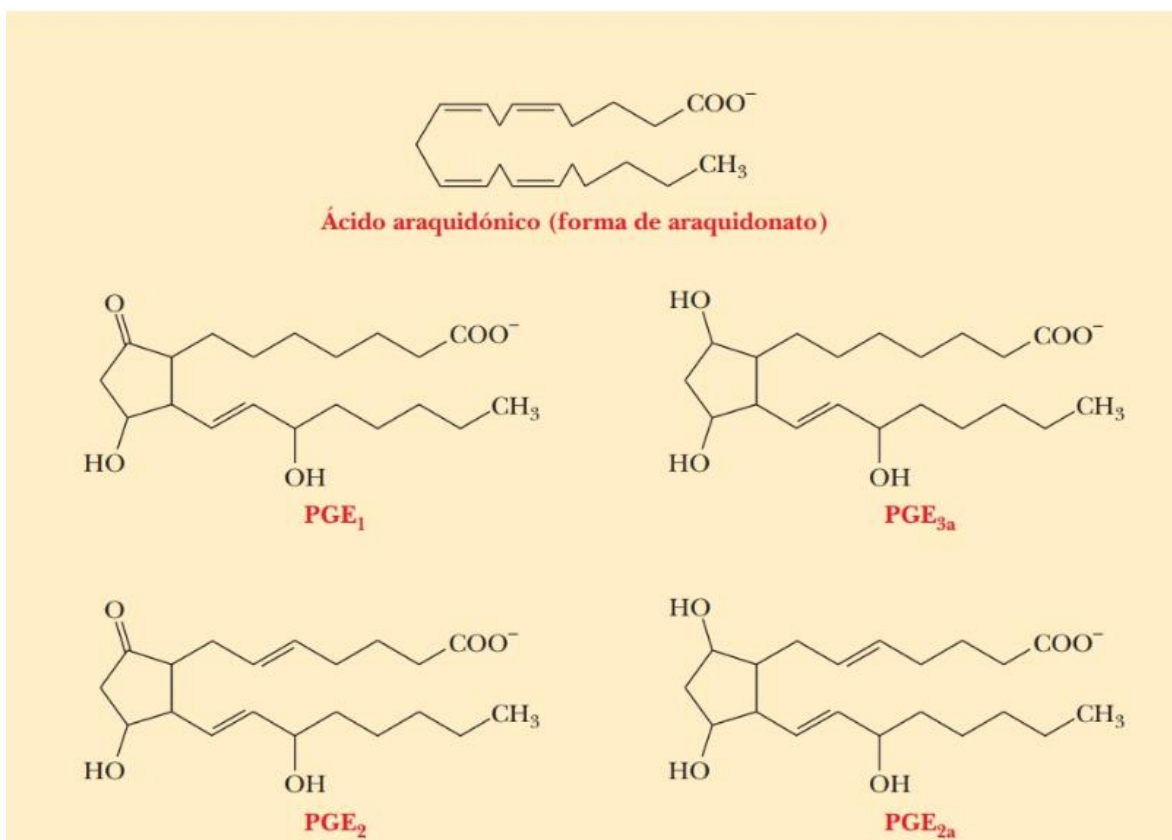
**Tabla 1.** Estructuras químicas comunes de los AINEs de ácidos carboxílicos.

Nombre común	Nombre químico	Estructura química
Aspirina	Ácido 2-acetiloxibenzoico	
Ácido salicílico	Ácido 2-hidroxibenzoico	
Diclofenaco	Ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino] fenil acético	

Indometacina	Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético	
Ibuprofeno	Ácido $\alpha$ -metil-4-(isopropilmetil) bencenoacético	
Naproxeno	Ácido 6-metoxi- $\alpha$ -metilnaftaleno-2-acético	
Suprofeno	Ácido $\alpha$ -metil-4-(2-tienilcarbonil) fenilacético	
Ácido flufenámico	Ácido N-(3-trifluoro- <i>m</i> -tolil) antranílico	
Ácido Niflúmico	Ácido 2-([(3-trifluorometil)fenil] amino)-3-piridina-carboxílico	

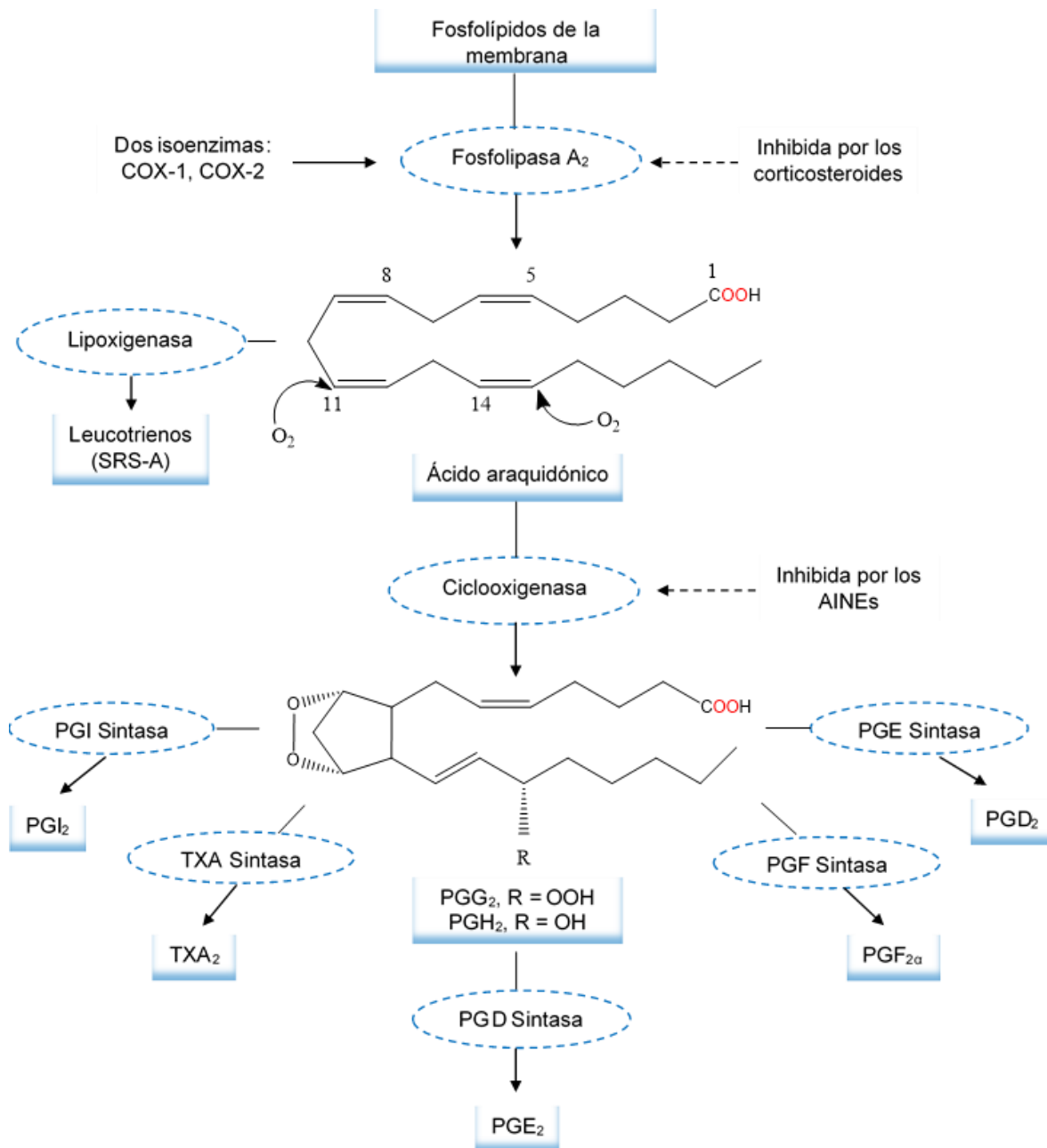
### 1.1.1. Mecanismo de acción de los AINEs

El mecanismo de acción de los AINEs está principalmente asociado a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) también conocida como prostaglandina endoperóxido sintasa o PGH sintasa, la cual es la responsable de la biosíntesis de prostaglandinas (PG). Las prostaglandinas son moléculas que contienen un anillo de cinco miembros, difiriendo entre sí en el número y posiciones de sus dobles enlaces, así como de los grupos funcionales oxigenados que poseen (Figura 1). Entre las funciones de las prostaglandinas están el control de la presión arterial, la estimulación de contracciones de la musculatura lisa y la inducción de la inflamación [6], de ahí la importancia de la inhibición de la síntesis de PG.



**Figura 1.** Ácido araquidónico y diversas prostaglandinas [6].

La síntesis de PG inicia cuando la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de la membrana celular. El ácido araquidónico sigue diversas rutas metabólicas catalizadas por enzimas para sintetizar prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos (TXA2) y leucotrienos (Esquema 1).



**Esquema 1.** Conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas [4].



Este grupo de moléculas son conocidas como eicosanoides; poseen una amplia gama de actividades biológicas, como la modulación de la contracción del músculo liso, la agregación plaquetaria, la secreción de ácido gástrico y el equilibrio hidrosalino; además, actúan como mediadores en el dolor y en las respuestas inflamatorias [7].

La enzima COX participa en este proceso mediante sus dos isoformas: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La mayoría de los AINEs actúan inhibiendo tanto a la COX-1 como a la COX-2, sin embargo, estudios realizados demuestran que la acción antiinflamatoria de los AINEs está principalmente relacionada con su inhibición a COX-2. Probablemente sus efectos adversos se deben a la inhibición de COX-1 debido a que es una enzima constitutiva involucrada en las funciones fisiológicas como son el mantenimiento de la protección gástrica, flujo renal y otros como la agregación plaquetaria, migración de neutrófilos y en el endotelio vascular. Por el contrario, la COX-2, es una isoenzima inducida por los mediadores de la inflamación en condiciones patológicas [8]. Esto ha ocasionado que se opte por crear fármacos especializados en la inhibición de la COX-2.

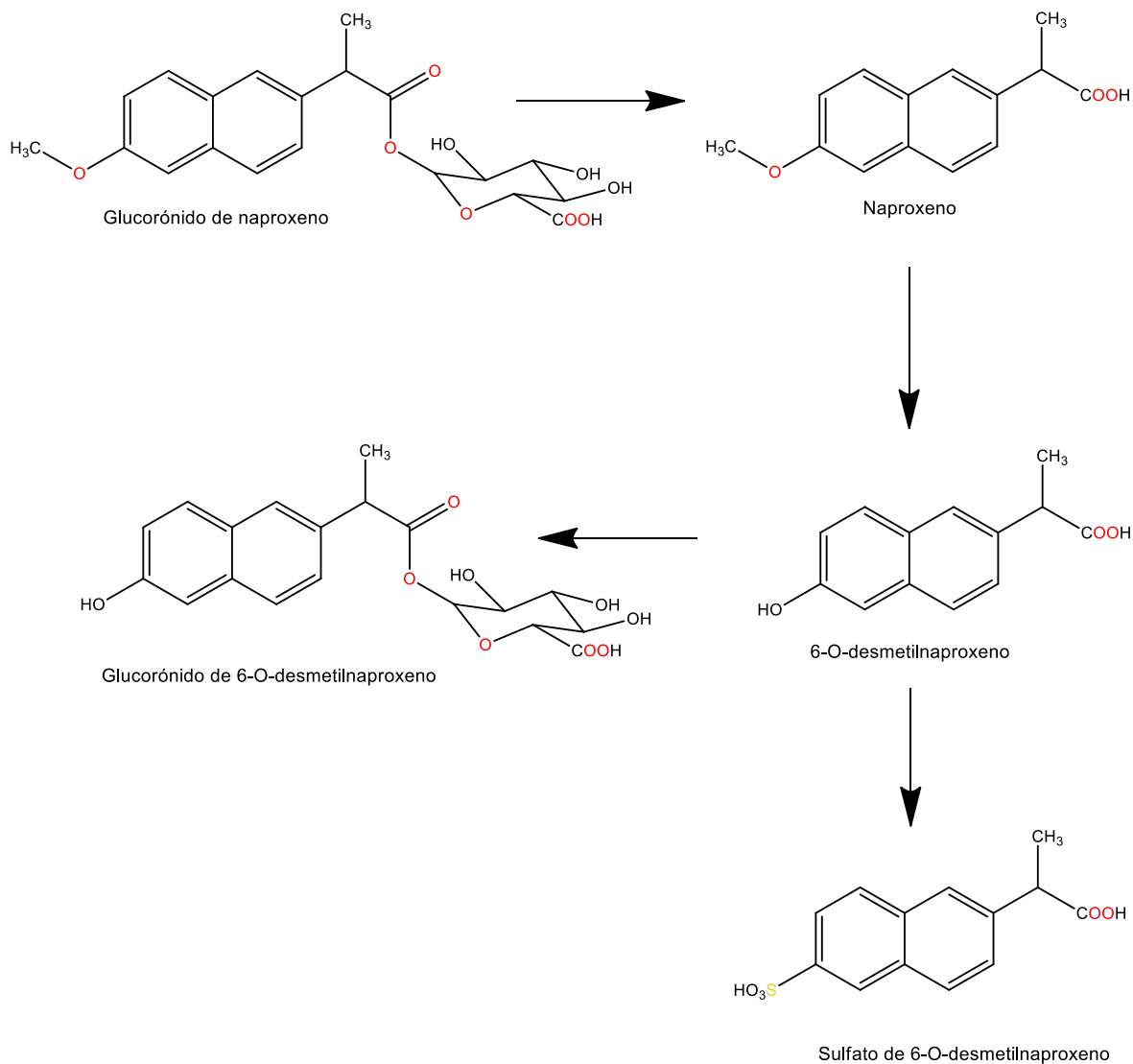
### *1.1.2. Efectos secundarios inducidos por AINEs*

Los efectos secundarios producidos por los aines dependen en gran medida de la dosis administrada y la duración del tratamiento. Uno de los daños más frecuentes es el gastrointestinal. También se ha observado un aumento de los niveles de la tensión arterial, irritabilidad, cefaleas, mareos, somnolencia broncoespasmo, rinitis, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngea, hipotensión y disminución de la agregación plaquetaria.

## **1.2. Naproxeno**

Uno de los antiinflamatorios no esteroideos más antiguo y conocido es el Ácido 6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético comúnmente identificado como naproxeno (HNap) (Figura 2), introducido al mercado en forma de prescripción como

Naprosyn® por Syntex en 1976 [9], [10]. No fue hasta el año de 1994 que recibió la aprobación como medicamento de venta libre como Aleve® [2], [10]. Otras marcas comunes en el mercado son: Anaprox®, Anaprox DS®, EC-Naprosyn®, Flanax®, Naprelan®, Aleve PM® (contiene difenhidramina, naproxeno), Treximet® (contiene naproxeno, sumatriptán) y Vimovo® (contiene esomeprazol, naproxeno) [11].

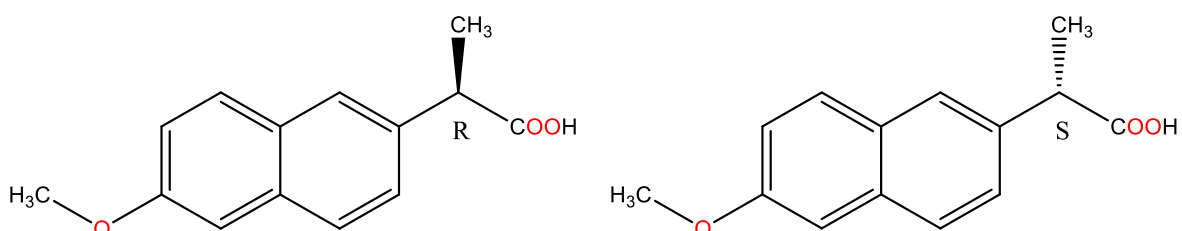


**Esquema 2.** Las transformaciones del naproxeno que ocurren en el organismo [13].

Presenta actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, se prescribe para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y la gota aguda [12]. Las ventajas del naproxeno son su rápida absorción y su larga duración de acción, que resultan de su larga vida media biológica (aproximadamente 13 h), y su capacidad para unirse fuertemente a las proteínas plasmáticas. Otra ventaja es también su difusión. En el cuerpo, el naproxeno se metaboliza en dos productos clave: O-desmetilnaproxeno y glucurónido de naproxeno (Esquema 2) [13].

### 1.2.1. Propiedades estructurales y fisicoquímicas

Su estructura química posee un átomo de carbono  $\alpha$  asimétrico y, por lo tanto, se presenta como S-naproxeno o R-naproxeno (Figura 2). Los estudios clínicos han demostrado que la actividad fisiológica del S-naproxeno es 28 veces mayor que la de R-naproxeno [14], por lo que se provee como enantiómero aislado [15]. Sin embargo, la muy baja solubilidad del naproxeno en agua causa efectos indeseables en la mucosa gástrica, cuando se administra por vía oral [16].



**Figura 2.** Estereoisómeros de naproxeno.

La tabla 2 compila algunas de las propiedades físicas del naproxeno tales como el  $pK_a$  que evidencia que es un ácido débil y aparece en su forma aniónica a pH mayor a 4.15, es una molécula compuesta por 14 átomos de carbono, 14 de hidrogeno y 3 de oxígeno cuya masa molecular es de 230-26 g/mol. Es un polvo cristalino cuya solubilidad es prácticamente 16 mg/L en agua a 25 °C, etc [17].

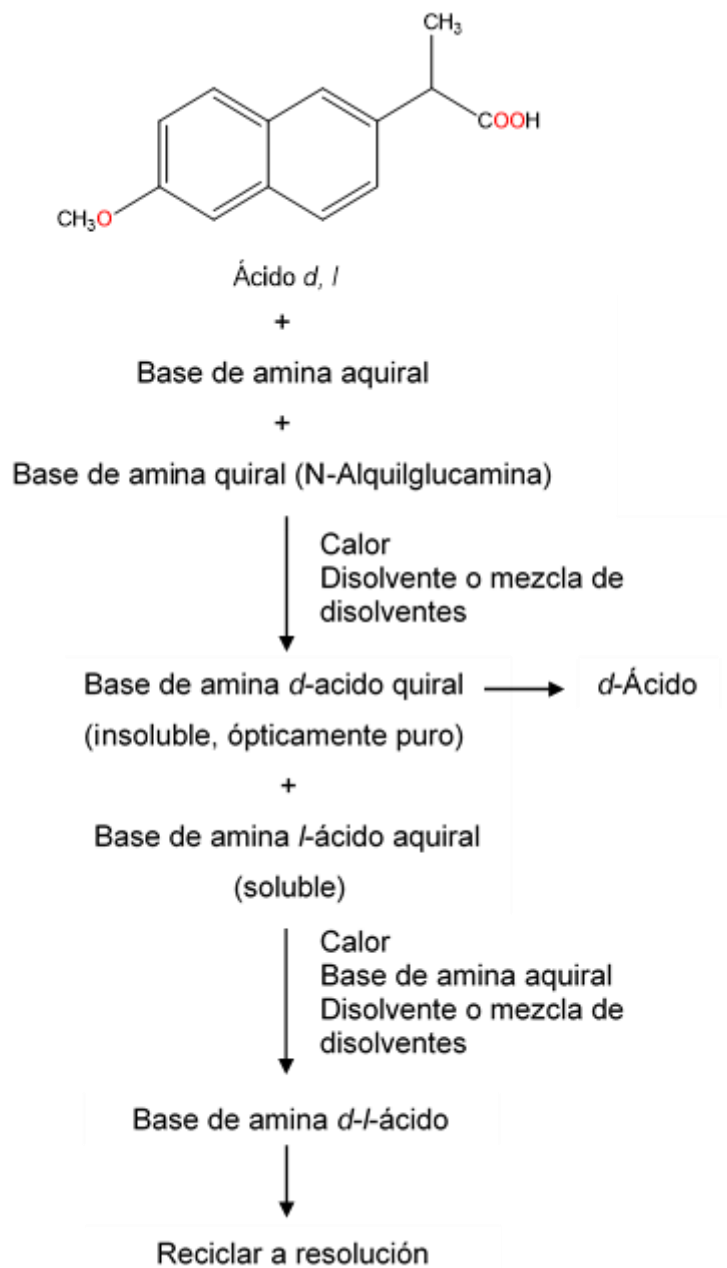
**Tabla 2.** Propiedades fisicoquímicas de naproxeno [17].

Nombre químico	Ácido 6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-Naftalenacético
Fórmula molecular	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
Masa molar	230.26 g/mol
Apariencia	Polvo cristalino de color blanco a blanquecino
Intervalo de fusión	152-155 °C
pK <sub>a</sub>	4.15
Coeficiente de partición	logP <sub>(octanol/agua)</sub> =3.18
Actividad óptica	+66 grados a 25° C/D (en cloroformo)
Solubilidad	En agua 15.9 mg/L a 25 °C. Soluble en 25 partes de etanol (96 %), 20 partes de metanol, 15 partes de cloroformo, 40 partes de éter.

### 1.2.2. Síntesis de naproxeno

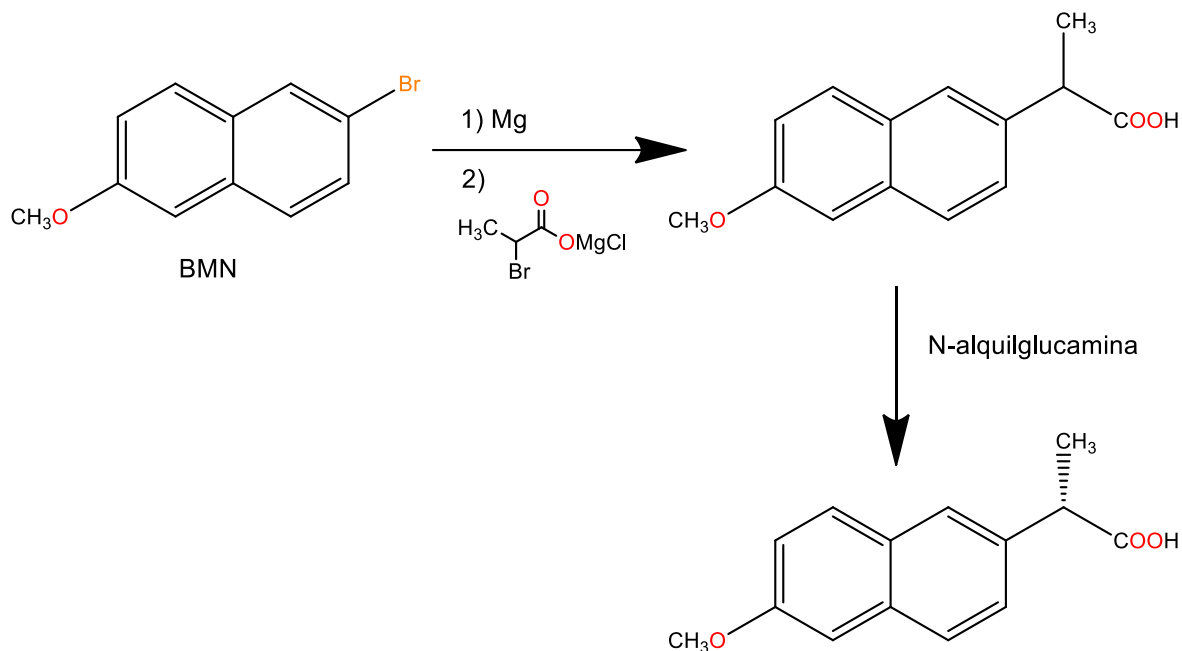
Desde que se introdujo al mercado en el año de 1976, la síntesis de naproxeno ha tenido varios cambios, con el fin de encontrar el método que les permitiera tener mayores rendimientos con menores costos y con la menor generación de productos secundarios.

El proceso para la síntesis de naproxeno utilizado por Syntex está basado en una resolución Pope Peach (Esquema 3). Se encontró como alternativa el uso de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (BMN) al ser un compuesto accesible y de bajo costo. Posteriormente ocurre una reacción de acoplamiento de Grignard que formará el ácido *d, l*, este ácido será mezclado con una base de amina aquiral y una base de amina quiral (N-alkilglucamina). Se producirán dos sales, una es la sal insoluble del ácido *d* y la base de amina quiral, la otra es la sal soluble del ácido *l* y la base de amina aquiral. La sal insoluble se filtra y se libera el ácido *d*. La base de amina aquiral cataliza la racemización del ácido *l* no deseado; la sal resultante de ácido *d, l* y la amina aquiral se recicla al ciclo de resolución. El rendimiento global del ácido *d, l* al (S)-naproxeno es del 95 % (Esquema 4) [9].



**Esquema 3.** Resolución Pope Peach.





**Esquema 4.** Síntesis de Naproxeno.

### 1.3. Ciclodextrinas

#### 1.3.1. Antecedentes

A finales del siglo XIX el farmacéutico y químico Antoine Villiers de origen francés marco el inicio de la historia de las ciclodextrinas (CDs) al aislarlas por primera vez en el año de 1981. Villiers se encontraba realizando experimentos de degradación y reducción de carbohidratos cuando observó la formación de cristales como producto de la degradación de almidón por acción del *Bacillus amylobacter* a los cuales denominó “cellulosine” [18].

Posteriormente en el año de 1903 el químico y bacteriólogo austriaco Franz Schardinger obtuvo productos similares a los descritos por Villiers, distinguiendo dos tipos de polisacáridos, a los que llamó dextrina A y dextrina B siendo esta última similar a la “cellulosine”. También logró aislar un nuevo microorganismo denominado *Bacillus macerans* que era capaz de formar las mismas dextrinas cristalinas obtenidas por Villiers, pero con rendimientos superiores. En sus siguientes investigaciones Schardinger describió los detalles acerca de la

preparación, separación y purificación de la dos “cellulosines”. Planteo la hipótesis que estas sustancias cristalinas eran polisacáridos cíclicos por lo que las nombro como  $\alpha$ - y  $\beta$ - ciclodextrinas. Además, descubrió que podían obtenerse a partir de diversas fuentes de almidón (patatas, arroz, trigo) y usando distintas bacterias. Actualmente se le reconoce como el primero que sentó las bases de su química, incluida su capacidad para formar complejos de inclusión.

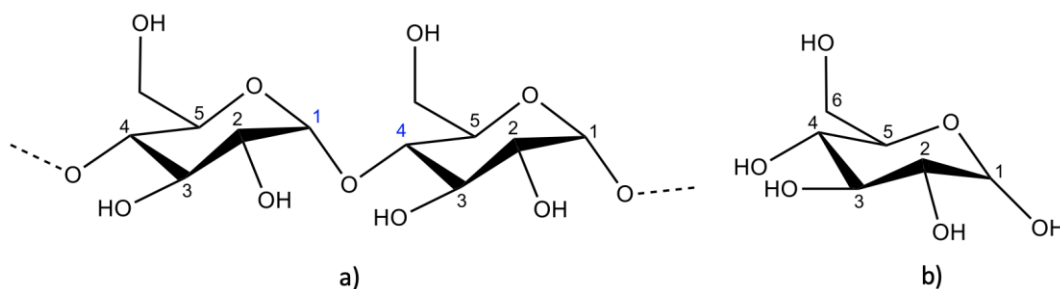
Debido a las grandes aportaciones que hizo es considerado el padre fundador de la química de las ciclodextrinas, siendo el mayor de sus descubrimientos el aislamiento de los microorganismos capaces de sintetizar la enzima que cataliza la degradación de almidón a ciclodextrinas. Esta enzima fue identificada años después como ciclodextrina glicosiltransferasa (Figura 3), la cual es capaz de metabolizar la amilosa, el componente lineal del almidón.



**Figura 3.** Ciclodextrina glicosiltransferasa, PDB: 1BPL [19].

### 1.3.2. Generalidades estructurales y propiedades

Las CDs son oligosacáridos cíclicos producidos por la degradación enzimática del almidón mediante la acción de la enzima glucosiltransferasa proveniente del *Bacillus macerans* [20]. Sus estructuras presentan una forma de tipo toroidal debido a la falta de rotación libre sobre los enlaces  $\alpha$ -(1,4) de varias unidades  $\alpha$ -D-glucopiranosas (Figura 4) [21]. El número de unidades de glucosa determina la dimensión y el tamaño de la cavidad.



**Figura 4.** a) Enlace  $\alpha$ -1,4 glucosídico, b) unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosas.

La forma toroidal característica de las CDs se debe a que los grupos hidroxilo primarios de los carbonos 6 se orientan hacia la parte de menor diámetro, mientras que los hidroxilos secundarios de los carbonos 2 y 3 se orientan hacia la parte de mayor diámetro (Esquema 5).

El acomodo de los grupos hidroxilo de las moléculas de las unidades  $\alpha$ -D-glucopiranosas provoca que se forme una cavidad con carácter hidrofóbico y un exterior con carácter hidrofílico. La cavidad está revestida por átomos de hidrógeno y puentes de oxígeno glicosídico. Los pares de electrones no enlazantes de los puentes de oxígeno glicosídico se dirigen hacia el interior de la cavidad, lo que produce una alta densidad de electrones y le confiere cierto carácter de base de Lewis. En las moléculas de ciclodextrina, también se forma intramolecularmente un anillo de enlaces de hidrógeno entre los grupos 2-hidroxilo y 3-hidroxilo de unidades de glucosa adyacentes (mostrados de color verde en el Esquema 5) [23]. En la parte interna de la ciclodextrina los enlaces C-H y el par de electrones libre del oxígeno forman puentes de hidrógeno, los cuales son responsables del comportamiento hidrofóbico en el interior de la ciclodextrina.



**Tabla 3.** Propiedades de las ciclodextrinas nativas [24], [25], [26].

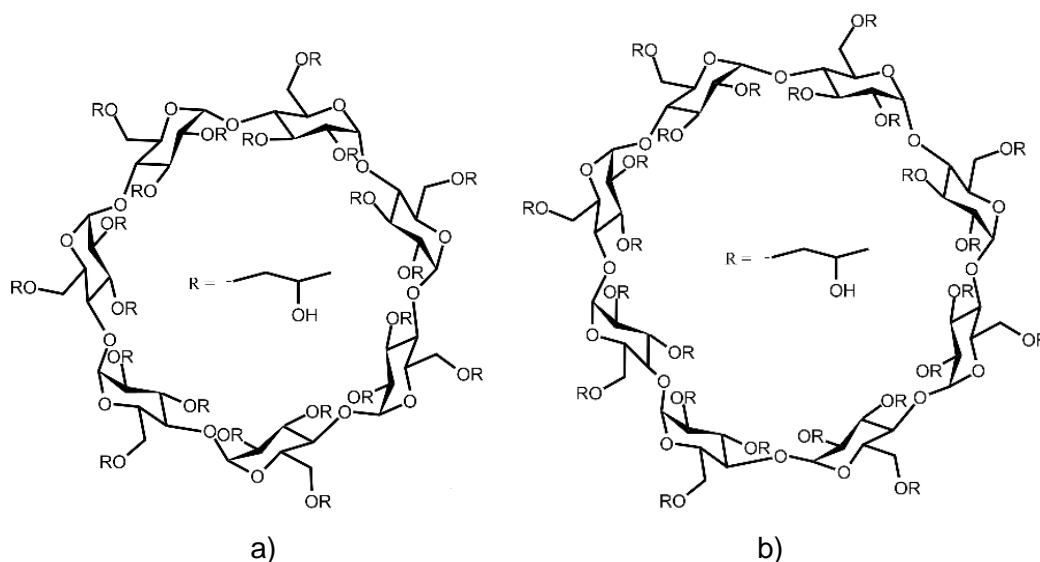
	$\alpha$ -ciclodextrina	$\beta$ -ciclodextrina	$\gamma$ -ciclodextrina
Unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar (g/mol)	973	1135	1297
Solubilidad en agua (g/100mL, 25°C)	14.2	1.85	23.2
Altura del anillo (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Diámetro de la cavidad del anillo (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.4-8.3
Diámetro de la periferia del anillo (Å)	14.6 ± 0.4	15.4 ± 0.4	17.5 ± 0.4
Volumen aproximado de la cavidad (Å <sup>3</sup> )	174	262	427
[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> a 25 °C	150 ± 0.5	162.5 ± 0.5	177.4 ± 0.05
Tensión superficial (MN / m)	71	71	71
Rango de temperatura de fusión (°C)	255 - 260	255 - 265	240 - 245
Moléculas de agua en cavidad	6-8	11-12	13-17
pK <sub>a</sub>	12.3	12.2	12.1

#### 1.3.4. Ciclodextrinas derivadas

Existen otro tipo de CDs que se derivan de las nativas, las modificaciones tienen lugar en los grupos hidroxilo por su naturaleza nucleofílica, la reacción inicial, que dirige la regioselectividad y el grado de modificación (mono, di, tri, per, etc.) de todas las reacciones posteriores, es un ataque electrofílico en estas posiciones [22]. Los grupos hidroxilo presentes en las posiciones 2, 3 y 6 compiten por el reactivo utilizado, lo que dificulta enormemente la modificación selectiva, lo que conduce a

una mezcla amorfa, esto ayuda principalmente a aumentar la solubilidad de la ciclodextrina. Debido a los diferentes productores, debe mencionarse el grado de sustitución [27]. De los tres tipos de grupos hidroxilo presentes en los bordes de CDs, los más básicos (y a menudo los más nucleofílicos) son los de la posición 6, los más ácidos son los de la posición 2 y los más inaccesibles son los de la posición 3.

Entre las CDs modificadas más comunes se encuentran la 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (2-HP- $\beta$ -CD) y la 2-hidroxiopropil- $\gamma$ -ciclodextrina (2-HP- $\gamma$ -CD) que incluyen grupos hidroxipropilo en algunas posiciones 2, 3 y 6 de los fragmentos glucopiranosos (Figura 6). Las ciclodextrinas 2-HP- $\beta$ -CD y 2-HP- $\gamma$ -CD utilizadas tienen un porcentaje molar de sustitución (a que se refiere sustitución molar) de 0.6.



**Figura 6.** Estructuras de las CDs derivadas estudiadas en esta investigación, a) 2-HP- $\beta$ -CD y b) 2-HP- $\gamma$ -CD.

### 1.3.5. Aplicaciones

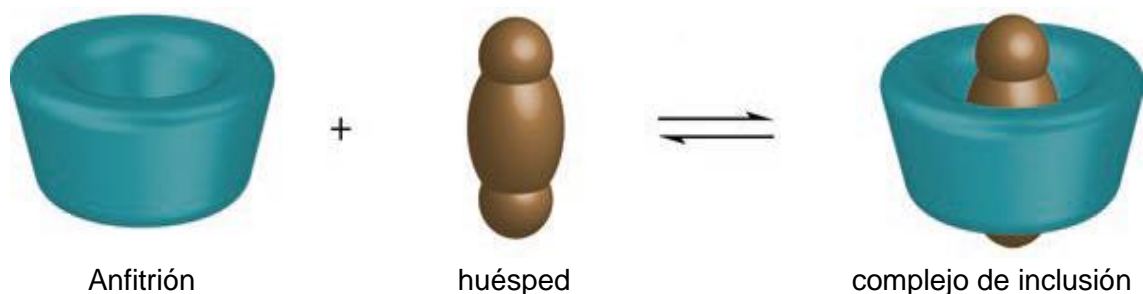
Las CD pueden formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas hidrófobas, durante el fenómeno de inclusión, las moléculas de agua se eliminan del interior de la cavidad la CD debido a su inestabilidad termodinámica. La formación del complejo de inclusión se logra mediante interacciones débiles como Van Der Waals, puentes de hidrógeno y efecto hidrofóbico, entre otros [18]. Por lo tanto, las moléculas huésped pueden quedar atrapadas total o parcialmente en las cavidades de las CDs y en varias proporciones molares. El proceso de complejación (Esquema 6) implica la inserción de la parte menos polar de la molécula huésped en la cavidad del anfitrión.

Esta capacidad de encapsulamiento las convierte en anfitriones moleculares tremendamente versátiles que pueden modificar y/o mejorar las propiedades físicas, químicas y/o características biológicas de la molécula huésped. Debido a esto, las ciclodextrinas han encontrado aplicaciones en prácticamente todos los sectores de la industria, especialmente en farmacia, alimentación, industria química, cromatografía, catálisis, biotecnología, agricultura, cosmética, higiene, medicina, textil, y medio ambiente [28].

## 1.4. Complejos de inclusión

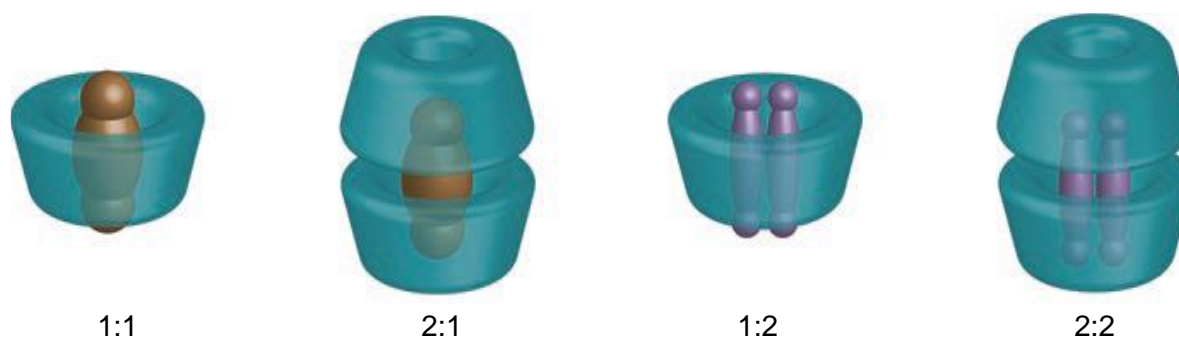
Las CDs se caracterizan por tener una cavidad central relativamente hidrofóbica y una superficie externa hidrofílica, esta característica les permite incorporar moléculas apolares o partes de moléculas dentro de su cavidad hidrofóbica dando como resultado un complejo de inclusión (Esquema 6) [29].

La formación de un complejo de inclusión es el resultado de un equilibrio de asociación/disociación entre el huésped libre, el anfitrión libre y el complejo. Esto se rige por el valor de una constante de formación  $K$ . Cuanto más alto es el valor de  $K$ , más estable es la inclusión; es decir, el equilibrio está desplazado a hacia la derecha. El valor de  $K$  depende, entre otros factores, del tamaño de la cavidad de la CD y del volumen de la molécula huésped (o parte de la molécula) [27].



**Esquema 6.** Formación del complejo de inclusión [30].

También depende de la proporción de la molécula huésped que se inserta en la cavidad de la CD. Como regla general, el complejo es fuerte cuando hay complementariedad de tamaño entre el huésped y la cavidad CD [31]. Las estequiometrías anfitrión:huésped más comúnmente observadas son 1:1, 2:1, 1:2 y 2:2 (Figura 7) [32].



**Figura 7.** Estequiometrías anfitrión:huésped [30].

#### 1.4.1. Aplicaciones de los complejos de inclusión

Los complejos de inclusión con CDs son de gran importancia debido a que tienen diversas aplicaciones, en especial en la industria alimentaria y farmacéutica. Se utilizan para evitar la descomposición de compuestos lipofílicos sensibles a la luz, el oxígeno y el calor, solubilizar compuestos poco solubles en agua, estabilizar fragancias, sabores, vitaminas y aceites esenciales, suprimir olores y sabores no deseados, y la liberación controlada del huésped [33].



## 1.5. Termodinámica del equilibrio químico

### 1.5.1. Termodinámica

La termodinámica es un término general, que significa el estudio y cuantificación de las transformaciones de energía. La parte del universo que se estudia se conoce como el sistema, el resto se denomina los alrededores, es aquí donde se realizan las mediciones experimentales. El sistema y los alrededores están separados por un límite; es la descripción del límite que caracteriza el sistema y el entorno. Si se puede transferir materia y/o energía a través de la frontera, el sistema se describe como abierto. Si la materia no se puede transferir a través de la frontera, pero la energía sí, el sistema está cerrado. Si no hay transferencia de materia ni de energía a través de la frontera, el sistema está aislado [34].

La energía, el trabajo y el calor son conceptos fundamentales de la termodinámica. La energía se define como la capacidad de un sistema para realizar un trabajo. Cuando existe una diferencia de temperatura entre el sistema y su entorno, se produce una transferencia de calor. Si un sistema pierde energía en forma de calor, se dice que ha ocurrido un proceso exotérmico, si el sistema gana energía en forma de calor, se dice que el proceso es endotérmico.

El contenido total de energía de un sistema se conoce como energía interna ( $U$ ). Es imposible cuantificar en términos absolutos la energía interna de un sistema, por lo que la termodinámica solo se ocupa de los cambios en la energía interna ( $\Delta U$ ). Por lo tanto, para un proceso dado:

$$\Delta U = U_f - U_i$$

donde  $U_f$  y  $U_i$  son las energías internas del sistema en sus estados final e inicial, respectivamente.

### 1.5.2. Segunda ley de la termodinámica

La segunda ley se ocupa de la dirección del cambio espontáneo. Es evidente en la vida cotidiana que algunos procesos ocurren espontáneamente y otros no. Si el cristal de una ventana es golpeado por un proyectil haciendo que este se quiebre no podrá volver a su estado original espontáneamente. Hay alguna propiedad de un sistema que caracteriza si el cambio ocurrirá espontáneamente o no; esto se denomina entropía ( $S$ ). La entropía se relaciona con el grado de desorden de un sistema. Cuanto más desorden está presente, mayor es la entropía.

De manera simplificada, la energía interna muestra qué cambios son permisibles (es decir, aquellos cambios donde se conserva la energía), mientras que la entropía muestra qué cambios son espontáneos. La segunda ley de la termodinámica se puede enunciar como "la entropía de un sistema aislado debe aumentar durante el proceso de cambio espontáneo". Matemáticamente,

$$\Delta S_{tot} > 0$$

donde  $\Delta S_{tot}$  es la entropía total de todas las partes de un sistema aislado. Para un sistema en contacto mecánico y térmico con su entorno, cualquier cambio de estado va acompañado de un cambio en la entropía del sistema ( $\Delta S_{sis}$ ) y de sus alrededores ( $\Delta S_{alr}$ ). Para un cambio irreversible, el cambio en la entropía total debe ser mayor que cero. En términos generales, el cambio de entropía en el sistema para un proceso se puede calcular a partir del intercambio de calor ( $Q$ ) con sus alrededores, según la ecuación:

$$\Delta S_{sis} \geq \frac{Q}{T}$$

donde la igualdad se cumple para un proceso reversible.

### 1.5.3. Función de Gibbs

La energía de Gibbs es la energía disponible para realizar un trabajo de manera que determina la espontaneidad de una reacción y se define como:

$$G = H - TS$$

El cambio de energía de Gibbs ( $\Delta G$ ) de un sistema para un proceso a temperatura constante es

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Si se evalúa la variación de energía de Gibbs a temperatura y presión constante es posible conocer si una reacción es espontánea. Las reacciones químicas son espontáneas en la dirección que conlleva una disminución en la energía de Gibbs ( $\Delta G < 0$ ), de forma que la reacción tiende espontáneamente a transformar los reactivos en productos. Si  $\Delta G > 0$  la reacción no es espontánea, lo que significa que es espontánea en la dirección opuesta. Finalmente, si  $\Delta G = 0$  se dice que el sistema está en equilibrio.

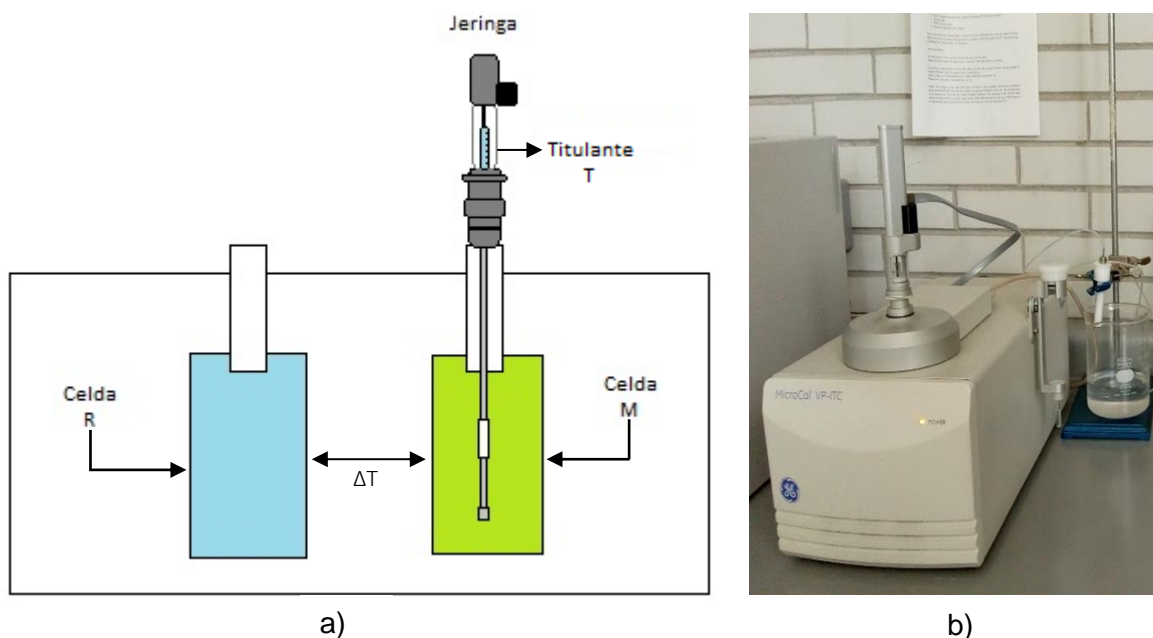
## 1.6. Calorimetría

### 1.6.1. Calorimetría por titulación isotérmica

La calorimetría de titulación isotérmica (ITC) es una técnica utilizada para determinar la unión entre dos moléculas [35]. El instrumento funciona según el principio básico de la termodinámica, donde el contacto entre dos moléculas da como resultado la generación o la absorción de calor, según el tipo de unión, es decir, exotérmica o endotérmica [36]. La técnica permite obtener una caracterización completa de una interacción molecular, en la cual es posible conocer la estequiometría, la constante de equilibrio ( $K$ ), la entalpía ( $\Delta H$ ), la energía libre ( $\Delta G$ ) y la entropía ( $\Delta S$ ) a temperatura y presión constante.

La Figura 8a muestra los elementos básicos de un calorímetro. Éste tiene dos celdas, una de referencia (R) y otra que contiene la muestra (M), y una jeringa que

contiene el titulante (T) el cual se adiciona a la celda muestra, donde ocurre la reacción. La aguja de la jeringa cuenta con un sistema de agitación accionada mediante un motor interno que permite el mezclado adecuado de los reactivos. El sistema de celdas se encuentra aislado adiabáticamente del entorno para asegurar que el calor registrado sea solamente el involucrado en el proceso a estudiar. La Figura 8b muestra el calorímetro MicroCal VP-ITC usado durante la experimentación de este trabajo.

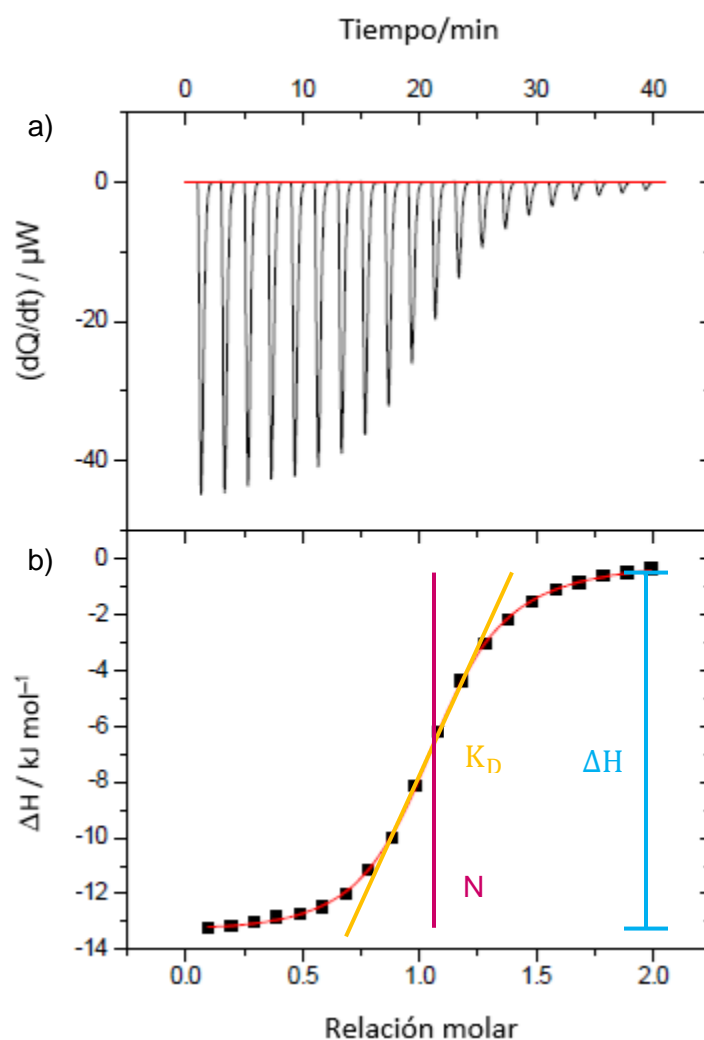


**Figura 8.** Calorímetro a) elementos básicos, b) MicroCal VP-ITC.

Al comenzar la titulación están en contacto el titulante y la muestra dentro de la celda M, liberando o absorbiendo calor. Así, la celda M se calienta o se enfría y el  $\Delta T$  original cambia. Entonces el equipo proporciona energía a la celda que esté a menor temperatura para recuperar el  $\Delta T$  original. Esto lo hace a través de unos dispositivos llamados termopares, midiendo así la potencia (corriente y voltaje) proporcionada a través de estos dispositivos. La cantidad de energía que hay que proporcionar para recobrar el  $\Delta T$  original es igual a la cantidad de energía que se liberó o absorbió debido a la interacción o unión entre el titulante y la muestra en cada inyección [37]. Esta energía es el área de cada pico como se puede observar en la Figura 9a, conforme avanza la titulación la cantidad de energía disminuye, ya

que la cantidad de muestra libre en la celda M, sin tener al titulante unido, es cada vez menor. Es decir, las áreas de los picos van decreciendo. En un experimento exitoso, en las últimas titulaciones esta energía es muy cercana a cero.

Con los datos de calor del sistema se genera una isoterma de enlace (Figura 9b), la cual representa el grado de saturación de la muestra con base a la relación molar del sustrato adicionado sobre la muestra, por lo tanto, el grado de saturación será definido en función del calor de la reacción.



**Figura 9.** Potenciograma y curva de enlace [38].

La diferencia del calor total de la titulación indicará el cambio de entalpía ( $\Delta H$ ), la pendiente de la curva en el punto de inflexión está asociada el valor de la constante de equilibrio ( $K$ ) y el valor de la relación molar en el punto de inflexión de la curva corresponderá a la estequiometría de la reacción ( $N$ ), siempre y cuando se forme un solo complejo en el sistema [38].

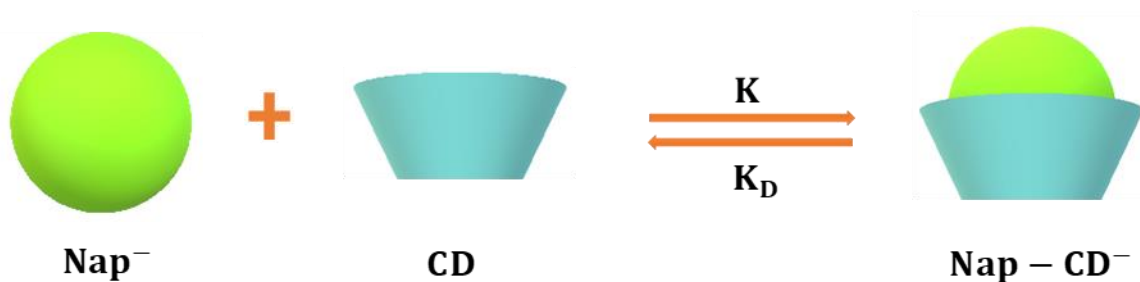
## 2. ANTECEDENTES

Naproxeno es un fármaco relativamente no polar; por lo tanto, es más soluble en solventes orgánicos puros y en mezclas de solventes orgánicos y agua [39]. Se ha encontrado que el límite de solubilidad del fármaco en agua es inferior a  $3 \times 10^{-5}$  M [16].

Se han realizado varios estudios experimentales relativos a la inclusión de fármacos en ciclodextrinas, donde se ha demostrado el aumento de la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco; al igual que la estequiometría de los complejos formados [2], [9–14]. La Ecuación 1 muestra el equilibrio químico entre  $\text{Nap}^-$  y CD; la constante de formación  $K$  del complejo de inclusión queda descrita por la Ecuación 2.



$$K = \frac{[\text{Nap} - \text{CD}^-]}{[\text{Nap}^-][\text{CD}]} \quad (2)$$



El conocimiento de la constante de disociación  $K_a$  es muy importante cuando se estudia la interacción de fármacos con CDs a pH fijo. La  $K_a$  de naproxeno se ha determinado en disoluciones acuosas a 25 °C mediante técnicas potenciométricas y conductimétricas, reportando un valor de 4.2 [16].

La interacción de naproxeno con 2-HP- $\beta$ -CD se ha estudiado para determinar las constantes de inclusión de los complejos formados a 25 °C mediante estudios de fluorescencia en estado estacionario, obteniendo valores de LogK de 3.15 y 3.81 a pH de 9 y 1, respectivamente [16]. Por otro lado, el fenómeno de inclusión Indometacina-ciclodextrina a pH de 7.0 y 25 °C se ha estudiado en nuestro grupo de trabajo mediante ITC, obteniendo resultados consistentes con las determinaciones por espectrofotometría UV-Vis [40].

Hoy en día, la técnica de calorimetría por titulación isotérmica es de gran utilidad ya que permite conocer la estequiometría, la constante de inclusión (K), la entalpía ( $\Delta H$ ), la energía libre ( $\Delta G$ ) y la entropía ( $\Delta S$ ) a temperatura y presión constante [41]; además es posible conocer la compensación de entalpía-entropía en el sistema y proporcionar información sobre la orientación de la molécula del fármaco dentro de la cavidad de la ciclodextrina [42].



### 3. JUSTIFICACIÓN

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) poseen estructuras químicas básicamente hidrofóbicas que provocan una baja solubilidad en agua. En este trabajo se estudiará la interacción del naproxeno con ciclodextrinas para determinar los parámetros termodinámicos de la inclusión. Las ciclodextrinas bajo estudio serán  $\beta$ -CD, 2-HP- $\beta$ -CD, y 2-HP- $\gamma$ -CD. Se evaluará la interacción Fármaco-CD a 25 y 37 °C en disolución acuosa a pH 7.0 mediante Calorimetría por Titulación Isotérmica (ITC). La determinación de los parámetros termodinámicos de la inclusión de cada sistema aportará información útil en el diseño de nuevos fármacos con agentes complejantes, que presenten mayor actividad biológica y menos efectos colaterales.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo General

- Estudiar la termodinámica de la formación de los complejos de inclusión de naproxeno con ciclodextrinas, en disolución acuosa mediante calorimetría por titulación isotérmica, para determinar los factores que favorecen la estabilidad de los complejos.

### 4.2. Objetivos particulares

- Determinar las estequiometrías de los complejos de inclusión naproxeno/ $\beta$ -ciclodextrina, naproxeno/2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y naproxeno/2-hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina.
- Determinar los parámetros termodinámicos  $K$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  y  $\Delta S$  de la formación de los complejos de inclusión, mediante calorimetría de titulación isotérmica a 25 y 37 °C en disolución acuosa a pH 7.0.
- Analizar la estabilidad relativa de los complejos de inclusión y los factores que favorecen su formación.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Equipos y reactivos

#### Equipos

Balanza Analítica Ohaus PA214, Pioneer ( $\pm 0.0002$  g); medidor combinado de pH/conductividad SevenMulti S47, Mettler Toledo ( $\pm 0.001$  unidades de pH); electrodo combinado de pH HACH, rango de medición de 0-14 ( $\pm 0.002$  unidades de pH); desionizador Purelab Classic; calorímetro MicroCal VP-ITC, G. E. Healthcare; desgasificador de muestras MicroCal ThermoVac G. E.

#### Reactivos

Naproxeno sódico 98.0-102.0 %,  $\beta$ -ciclodextrina  $\geq 97$  %, 2-Hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina y 2-Hidroxiopropil- $\gamma$ -ciclodextrina  $\geq 98$  % se adquirieron de Sigma-Aldrich; y fosfato de sodio dibásico anhidro  $\geq 99.7$  % se adquirió de Fermont. Agua desionizada,  $\rho=18.2$  M $\Omega$  cm. Todos los reactivos se utilizaron sin algún tratamiento previo.

### 5.2. Predicción del volumen molecular

Con el fin de conocer si la molécula de naproxeno tiene el tamaño adecuado para incluirse en el hueco de las ciclodextrinas, se calculó el volumen molecular mediante la aplicación en línea molispiration [43].

### 5.3. Calorimetría de titulación isotérmica

Se usó calorimetría por titulación isotérmica para determinar la constante de inclusión y otros parámetros termodinámicos tales como  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  y  $\Delta S$ , de los complejos formados entre naproxeno y las ciclodextrinas  $\beta$ -CD, 2-HP- $\beta$ -CD y 2-HP- $\gamma$ -CD a 25 y 37 °C. El resumen de sistemas estudiados se muestra a continuación.

No. Sistemas estudiados	Descripción	Temperatura
1	naproxeno y $\beta$ -CD	
2	naproxeno y 2-HP- $\beta$ -CD	25 °C
3	naproxeno y 2-HP- $\gamma$ -CD	
4	naproxeno y $\beta$ -CD	
5	naproxeno y 2-HP- $\beta$ -CD	37 °C
6	naproxeno y 2-HP- $\gamma$ -CD	

Como fuente de naproxeno se empleó la sal sódica que al pH de trabajo (pH = 7) es la especie básica de naproxeno ( $\text{Nap}^-$ ). Se empleó una disolución concentrada de naproxeno sódico  $10^{-2}$  M, y por dilución se obtuvo una disolución 0.563 mM; esta concentración final se utilizó en todos los experimentos. La concentración de las disoluciones de las CDs fue de 17.4 mM. Las disoluciones de  $\text{Nap}^-$  y de las CDs se aforaron utilizando buffer de fosfatos a pH = 7 de concentración 0.1 M. Cada sistema estudiado se realizó por triplicado a ambas temperaturas de trabajo.

La disolución de  $\text{Nap}^-$  se colocó en la celda de reacción del equipo de ITC cuyo volumen es 1.4303 mL. La disolución buffer de fosfatos se introdujo en la celda de referencia; y la disolución de cada CD se colocó en la jeringa de inyección. Las valoraciones se llevaron a cabo haciendo 35 adiciones de 8  $\mu\text{L}$  cada una, el valorante se inyectó en un tiempo de 16 s con un intervalo de 300 s entre cada inyección para garantizar que cada pico regresara a la línea base. La velocidad de agitación fue de 351 rpm.

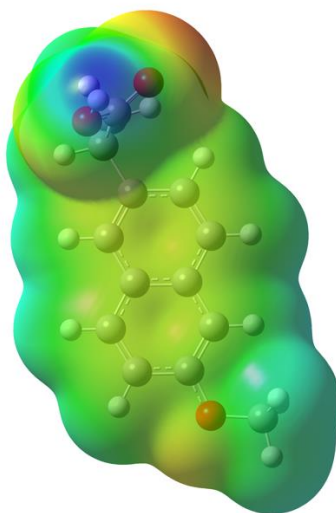
El calor de dilución se midió colocando el buffer de fosfatos en las celdas de referencia y de reacción, valorando con la CD correspondiente. Cada valoración del fármaco se corrigió restando este calor de dilución.

Los resultados experimentales se trataron en el programa PEAQ-ITC para obtener el ajuste de estos datos y sus parámetros termodinámicos.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Predicción del volumen molecular

Con el fin de conocer si la molécula de naproxeno tiene el tamaño adecuado para incluirse en el hueco de las ciclodextrinas, se calculó en volumen molecular mediante la aplicación en línea Molispiration, éste es  $213.97 \text{ \AA}^3$ , que comparativamente con los datos de la Tabla 3 indican que la molécula tiene el tamaño adecuado para entrar en el hueco de las tres ciclodextrinas bajo estudio, cuyos volúmenes de cavidad son 262, 262 y  $427 \text{ \AA}^3$  de  $\beta$ -CD, 2-HP- $\beta$ -CD y  $\gamma$ -CD, respectivamente. Como puede notarse en la Figura 10, la molécula es mayormente hidrofóbica, lo que la hace poco soluble en agua, pero capaz de entrar en la cavidad de las ciclodextrinas.

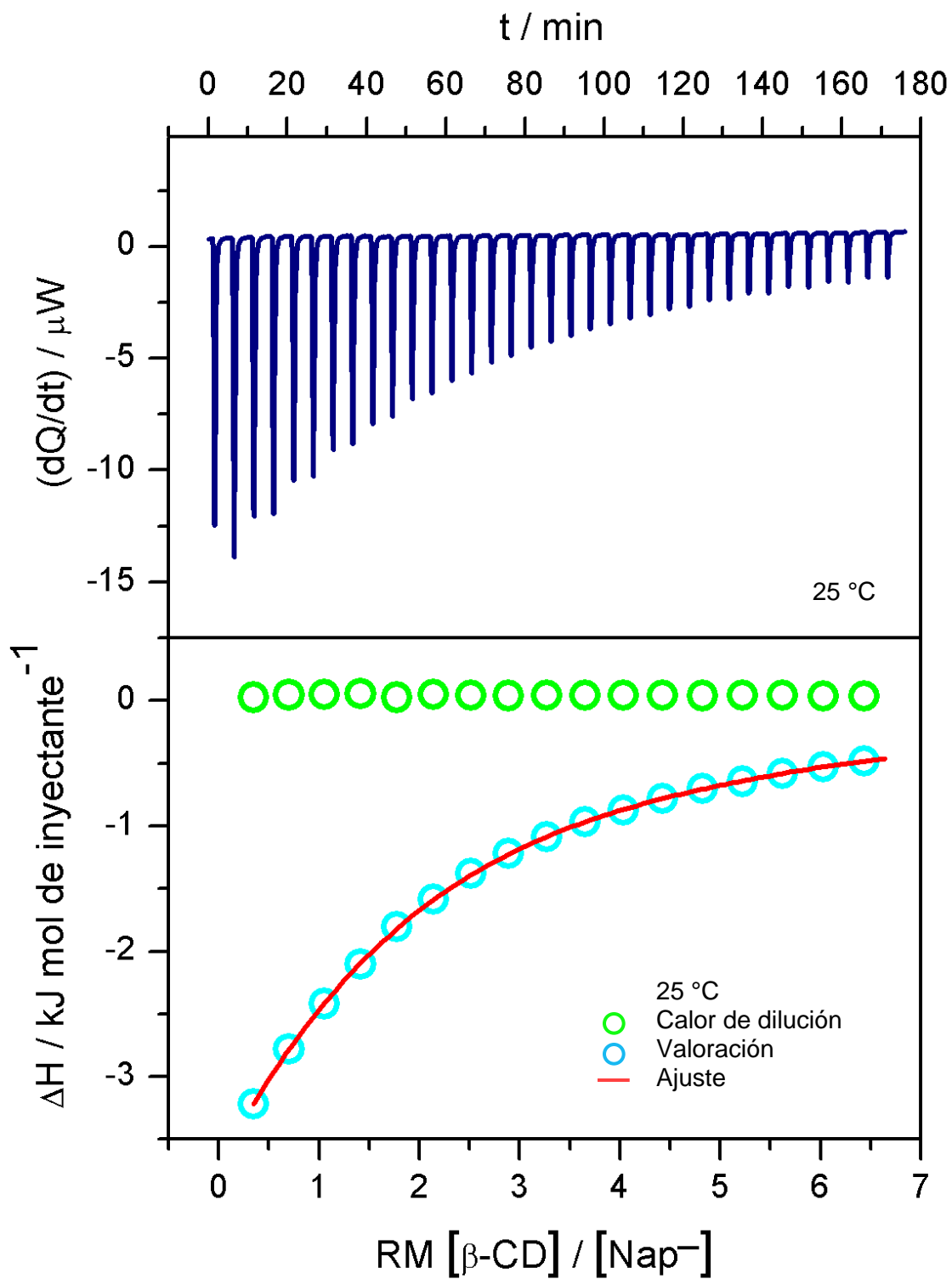


Volumen molecular:  $V = 213.97 \text{ \AA}^3$

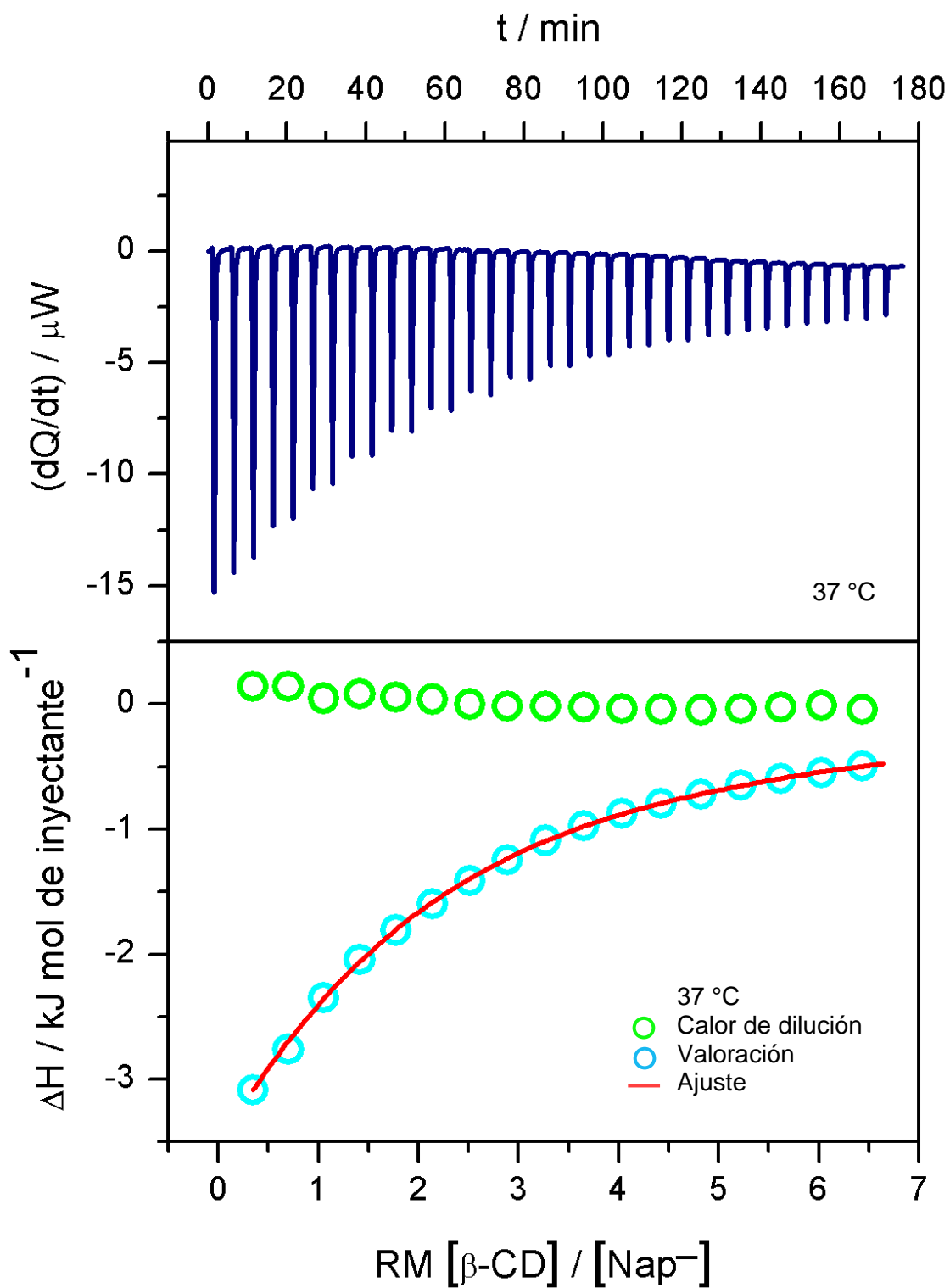
**Figura 10.** Superficie de potencial electrostático de la molécula de naproxeno. En verde aparece la región hidrofónica, naranja las zonas nucleofílicas y en azul las zonas electrofílicas.

## 6.2. Potenciogramas e isotermas de enlace

Las Figuras 11-15 muestra los potenciogramas (parte superior) y las curvas de enlace (parte inferior) de las interacciones de Nap<sup>-</sup> con β-CD, 2-HP-β-CD y 2-HP-γ-CD a 25 y 37 °C a pH 7.0. Todos los potenciogramas están corregidos por el calor de dilución; es decir, a los potenciogramas de las titulaciones entre Nap<sup>-</sup> y la CD correspondiente, se le ha restado el potenciograma obtenido del calor de dilución. El área de cada pico de un potenciograma se integró y se graficó con respecto a la relación molar (RM) entre la CD (valorante) y el fármaco (analito), obteniendo de esta manera las curvas de enlace (o isotermas de enlace). Cada isoterma resultante se ajustó a un modelo de estequiometría 1:1.

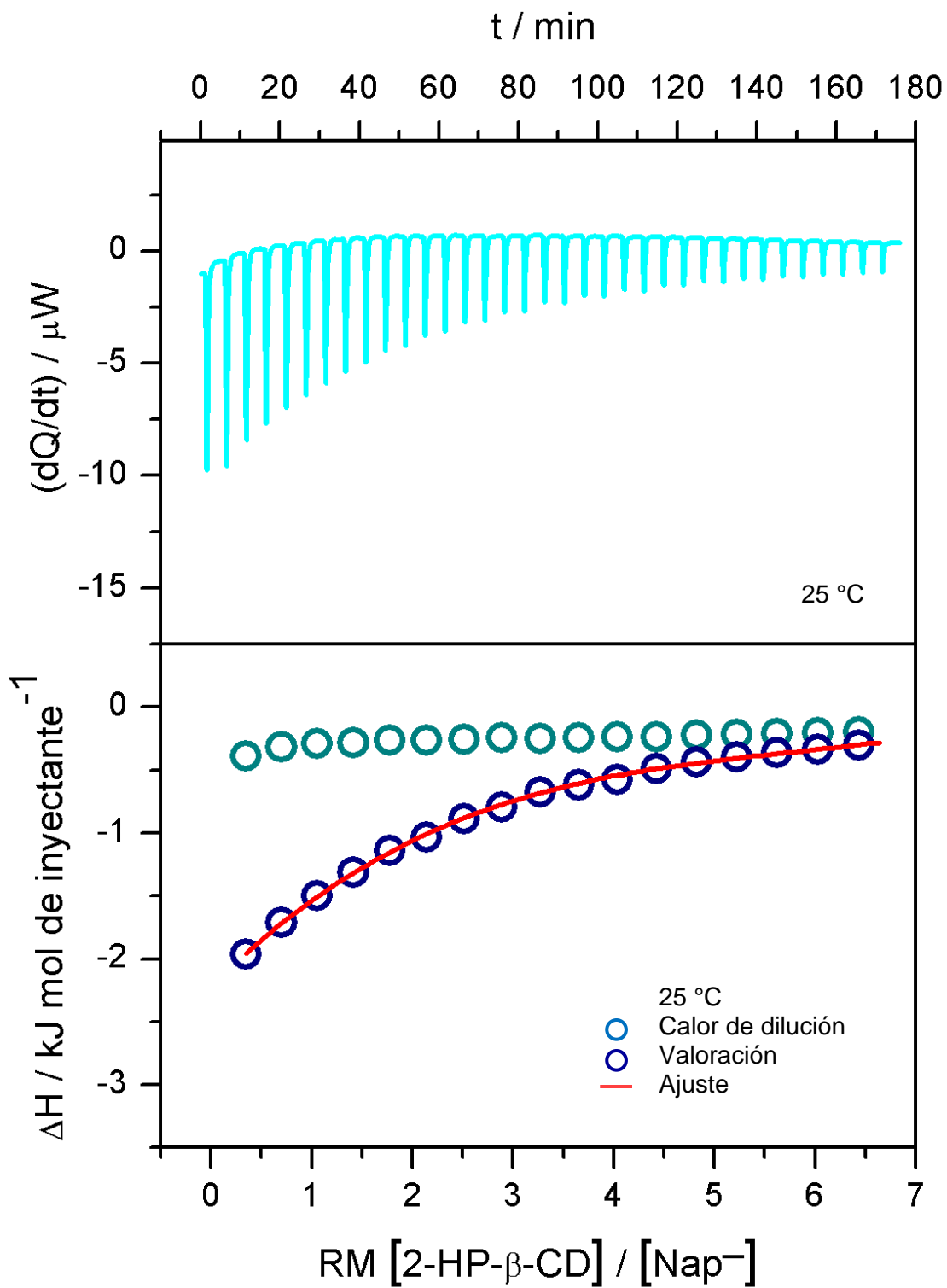


**Figura 11.** Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión  $\beta\text{-CD}$  con  $\text{Nap}^-$ , a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .

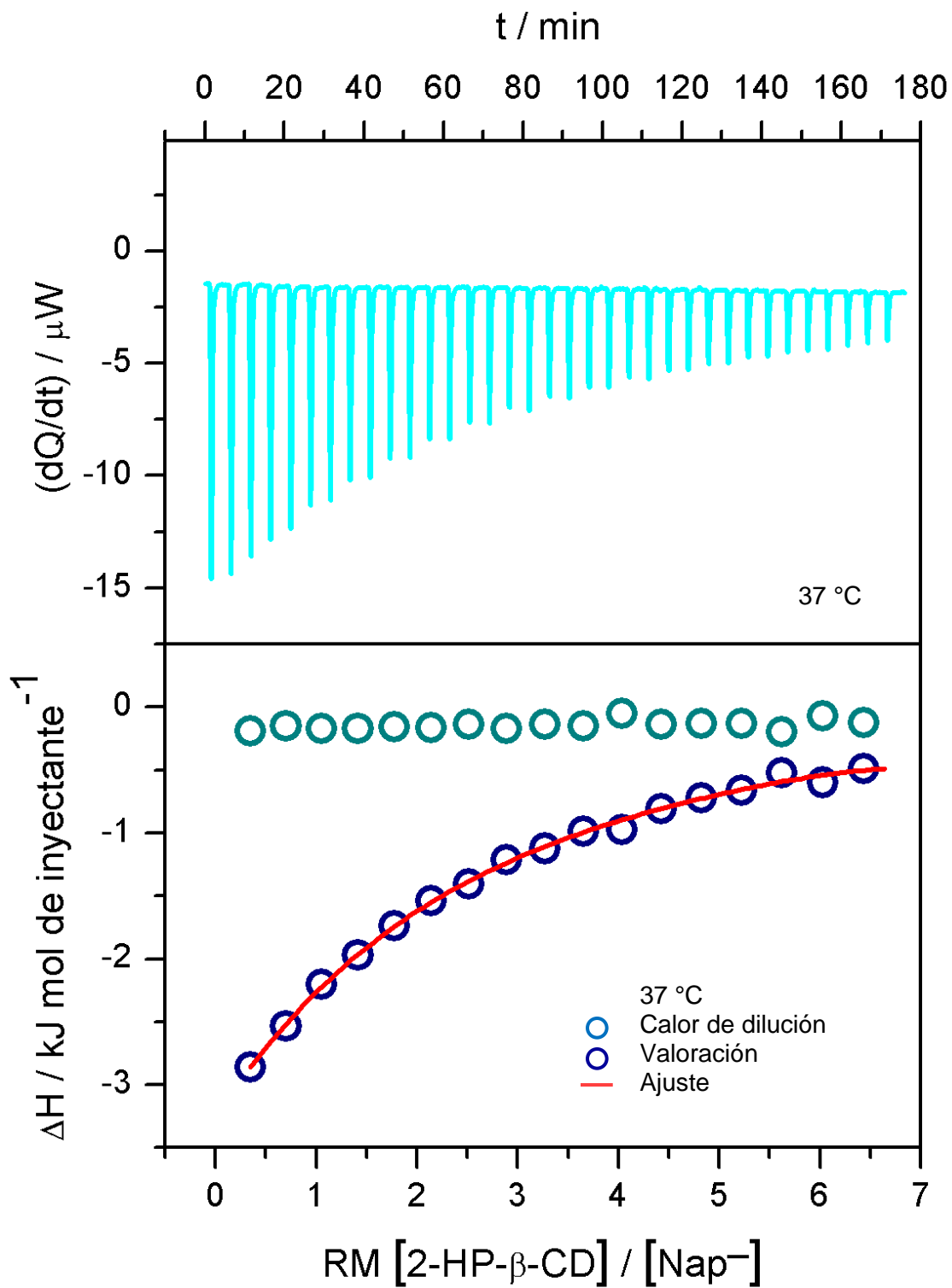


**Figura 12.** Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión  $\beta\text{-CD}$  con  $\text{Nap}^-$ , a  $37\text{ }^\circ\text{C}$ .

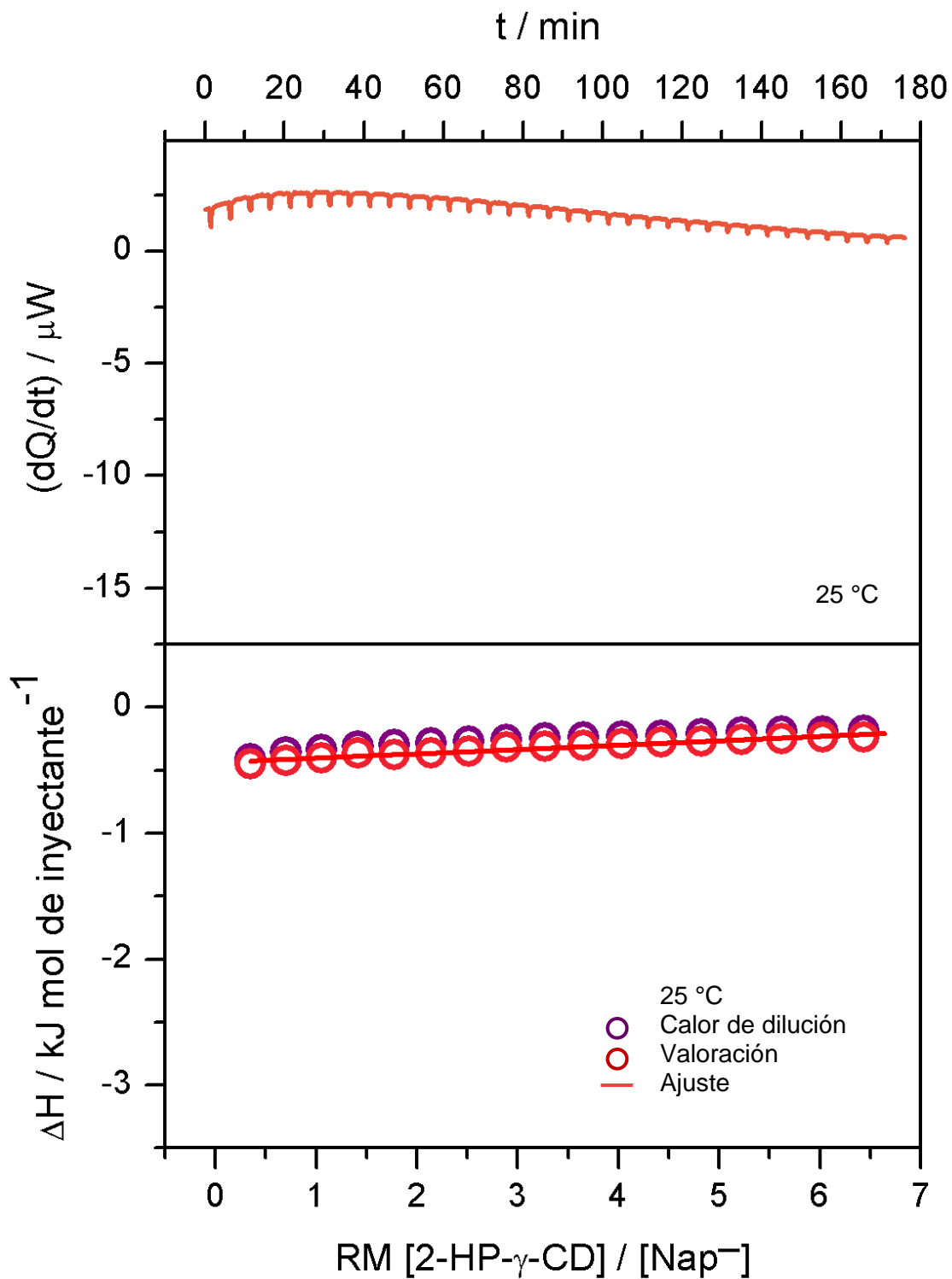




**Figura 13.** Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión 2-HP- $\beta$ -CD con  $Nap^-$ , a 25 °C.



**Figura 14.** Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión 2-HP- $\beta$ -CD con  $Nap^-$ , a 37 °C.

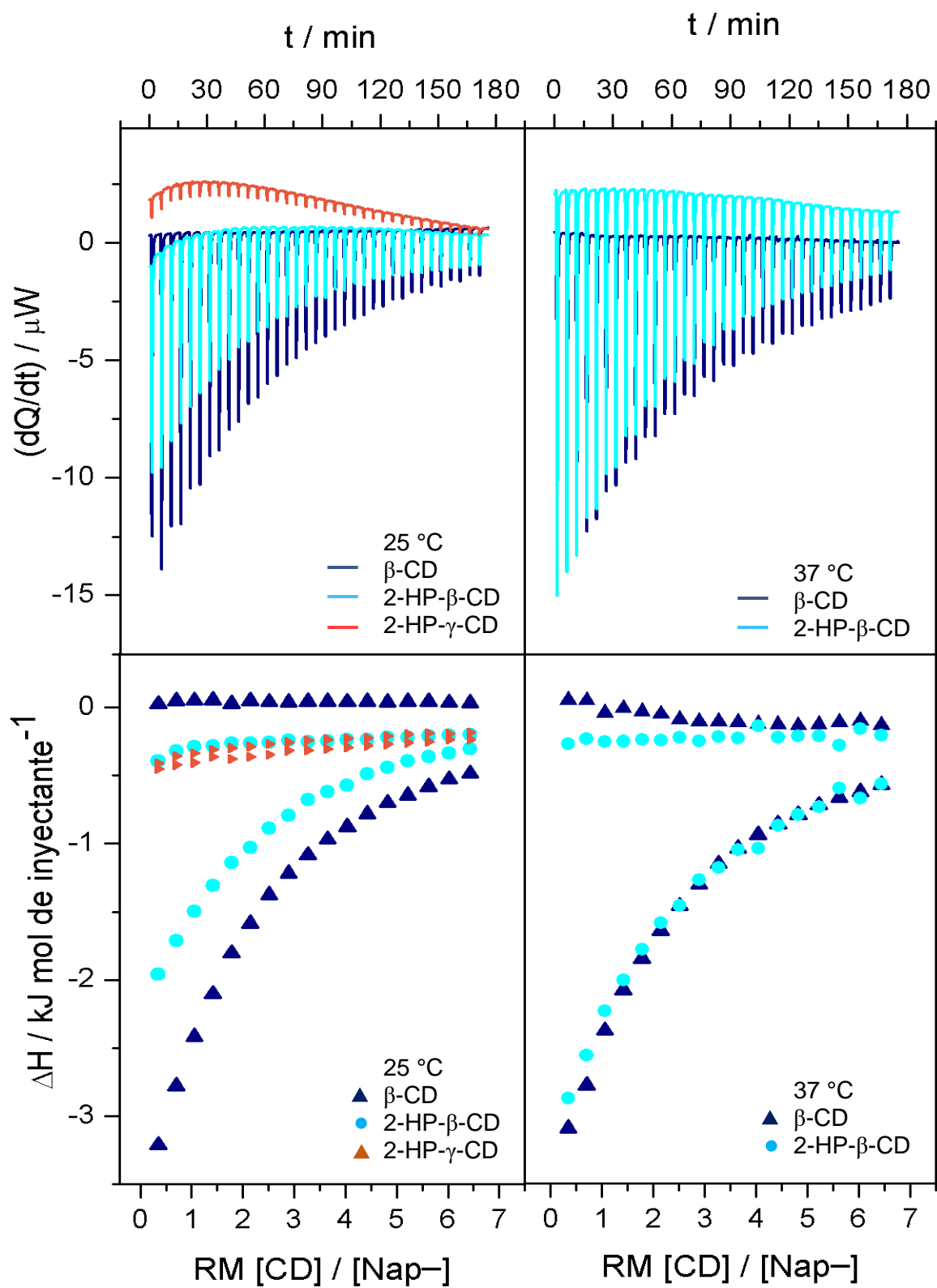


**Figura 15.** Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión 2-HP- $\gamma$ -CD con  $Nap^-$ , a 25 °C.

Los potenciogramas evidencian que la inclusión de  $\text{Nap}^-$  en  $\beta$ - y 2-HP- $\beta$ -CD a 25 y 37 °C es un proceso exotérmico por presentar picos por debajo de la línea base. Así mismo se puede apreciar que a 37 °C los picos son más pronunciados para ambas ciclodextrinas que a 25 °C, indicando que a esta temperatura el proceso es más exotérmico. Para la inclusión de  $\text{Nap}^-$  en 2-HP- $\gamma$ -CD solo se obtuvieron datos experimentales con significado físico a 25 °C, el potenciograma indica que también es un proceso exotérmico, aunque comparado con los dos complejos de inclusión anteriores, los picos son mucho más pequeños, por lo tanto, este proceso es menos exotérmico.

En la figura 16, las formas de las curvas de enlace manifiestan que la unión de  $\text{Nap}^-$  con  $\beta$ -CD y 2-HP- $\beta$ -CD a 25 y 37 °C es débil o poco cuantitativa, hasta alcanzar un momento en el que solo existe un efecto de dilución debido a la adición del titulante.

El potenciograma derivado de la titulación calorimétrica isotérmica de  $\text{Nap}^-$  con 2-HP- $\gamma$ -CD a 25 °C, indica que es un proceso poco exotérmico; sin embargo, su curva de enlace muestra una tendencia lineal, lo que indica que el complejo de inclusión es inestable.



**Figura 16.** Comparación de Potenciogramas (parte superior) e isothermas de enlace (parte inferior) de los complejos de inclusión de las CDs a 25 y 37 °C.

### 6.3. Determinación de los parámetros de inclusión de 25 a 35 °C

Los resultados obtenidos en las valoraciones calorimétricas para cada sistema estudiado se trataron con el programa MicroCal PEAQ-ITC [44], considerando un modelo de inclusión Nap<sup>-</sup>:CD de estequiometría 1:1; el ajuste de datos al modelo propuesto permitió la obtención de los parámetros termodinámicos:  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$ ,  $\Delta G$  y  $\text{Log}K_{1:1}$  (Tabla 4).

**Tabla 4.** Parámetros termodinámicos  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$ ,  $\Delta G$  en  $\text{kJ mol}^{-1}$ ,  $\text{Log}K_{1:1}$ , y  $K_D$  en M de la interacción entre naproxeno y ciclodextrinas.

CD	T/°C	$\Delta H$	$T\Delta S$	$\Delta G$	$\text{Log}K_{1:1}$	$K_D/10^{-4}$
$\beta$ -	25	$-14.10 \pm 0.03$	-1.76	15.90	$2.783 \pm 0.002$	16.5
	37	$-14.45 \pm 0.08$	-1.80	16.30	$2.739 \pm 0.005$	18.3
2-HP- $\beta$ -	25	$-9.36 \pm 0.07$	-6.48	15.80	$2.775 \pm 0.006$	16.8
	25 <sup>a</sup>				3.15 <sup>a</sup>	
	25 <sup>b</sup>	$-6.3 \pm 0.2^b$	-9.63 <sup>b</sup>	17.2 <sup>b</sup>	$3.01 \pm 0.05^b$	9.68 <sup>b</sup>
	37	$-15.25 \pm 0.14$	-0.58	15.85	$2.664 \pm 0.007$	21.7
	35 <sup>b</sup>	$-9.3 \pm 0.2^b$	-8.64 <sup>b</sup>	16.5 <sup>b</sup>	$2.79 \pm 0.03^b$	16.01 <sup>b</sup>
2-HP- $\gamma$ -	25	$-2.39 \pm 0.50$	-8.80	11.20	$1.959 \pm 0.114$	110.0

<sup>a</sup> Valores determinados por fluorescencia a pH = 9 [16].

<sup>b</sup> Valores determinados por ITC a pH = 10 [41].

En la Tabla 4 se observa que a las temperaturas de trabajo 25 y 37 °C, la inclusión de Nap<sup>-</sup> en  $\beta$ -CD, 2-HP- $\beta$ -CD y 2-HP- $\gamma$ -CD son procesos exotérmicos y espontáneos con  $\Delta H$  y  $\Delta G$  negativos. Sin embargo, a 37 °C el proceso de inclusión de Nap<sup>-</sup> en  $\beta$ -CD y 2-HP- $\beta$ -CD es más exotérmico y espontáneo que a 25 °C.

Por otro lado, los valores de  $T\Delta S$  indican que la inclusión de naproxeno en las CDs se acompaña del desplazamiento de moléculas de disolvente de la cavidad de las CDs [40].

A presión y temperatura constante los parámetros  $\Delta H$  y  $T\Delta S$  están asociados con  $\Delta G$  como se muestra en la Ecuación 3. Para que un proceso sea espontáneo uno de ellos deberá contribuir significativamente para obtener un  $\Delta G$  negativo, de forma

que si es  $\Delta H$  el que contribuye mayormente se dice que el proceso está impulsado por la entalpía, y si es  $T\Delta S$  el que determina la espontaneidad el proceso es favorecido por la entropía. Comparando los valores de  $\Delta H$  y  $\Delta S$  de la Tabla 4 se concluye que el cambio entálpico determina la inclusión del  $\text{Nap}^-$  en  $\beta\text{-CD}$  y  $2\text{-HP-}\beta\text{-CD}$ , no así para la  $2\text{-HP-}\gamma\text{-CD}$  donde el proceso está impulsado entrópicamente.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3)$$

Al comparar la constante de formación  $K$  de los complejos se encuentra que la inclusión a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  es más favorecida que a  $37\text{ }^\circ\text{C}$ . Analizando este mismo parámetro por las diferentes CDs, se establece que la formación del complejo de inclusión entre  $\text{Nap}^-$  y  $\beta\text{-CD}$  es la más favorecida debido a que presenta valores de  $\text{Log}K$  mayores, siendo los complejos entre  $\text{Nap}^-$  y  $2\text{-HP-}\gamma\text{-CD}$  los menos favorecidos, y con una constante de formación baja, a pesar de que la solubilidad de  $\beta\text{-CD}$  es menor en comparación con las otras CDs, lo que hace suponer que es el diámetro de la cavidad de la ciclodextrina ayuda a que se lleve a cabo la formación del complejo de inclusión.

El experimento realizado con  $2\text{-HP-}\gamma\text{-CD}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  muestra una constante de formación baja, y al estar determinada la espontaneidad por la entropía se confirma que el proceso de inclusión es poco favorecido. Para comprobar que el volumen de la CD respecto al volumen del fármaco es uno de los factores que determina si hay o no inclusión, mediante modelado molecular se obtuvo el volumen de la molécula de naproxeno ( $B3LYP/6\text{-}311\text{+G}^{**}$ ), llegando a la conclusión de que el volumen de la cavidad de la CD ( $427\text{ \AA}^3$ ) es aproximadamente 1.6 veces mayor que el volumen del naproxeno ( $267.75\text{ \AA}^3$ ) lo que ocasiona que el complejo de inclusión no logre estabilizarse.

## 7. CONCLUSIONES

La estabilidad termodinámica de los complejos de inclusión en solución acuosa, queda determinada por la inclusión del fármaco en la cavidad de la ciclodextrina, ya sea que toda la molécula se incluya o solo una parte de ella.

El proceso de inclusión para la formación de los complejos Nap<sup>-</sup>-β-CD y Nap<sup>-</sup>-2-HP-β-CD a 25 y 37 °C, es espontáneo y exotérmico con una relación estequiométrica 1:1. Para el complejo Nap<sup>-</sup>-2-HP-γ-CD, también se determinó que el proceso de inclusión a 25 °C es espontáneo y exotérmico con estequiometría 1:1; sin embargo a 37 °C la inclusión no se favorece termodinámicamente, probablemente porque el volumen de la cavidad de la CD es aproximadamente 1.6 veces mayor que el volumen del naproxeno, lo que ocasiona que el complejo de inclusión no logre estabilizarse. Para β-CD y 2-HP-β-CD la inclusión es impulsada por la entalpía mientras que para 2-HP-γ-CD es la entropía la que favorece la formación del complejo.

El comportamiento de la inclusión a las temperaturas estudiadas muestra la misma tendencia respecto a los parámetros termodinámicos, sin embargo, la formación del complejo naproxeno-ciclodextrina es más favorecida a 25 °C que a 37 °C y con las ciclodextrinas β-CD y 2-HP-β-CD que con 2-HP-γ-CD.



## 8. PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN

Realizar el estudio de los sistemas Nap<sup>-</sup>-CD analizados en este trabajo a otras temperaturas, para determinar el  $\Delta C_p$ .

Hacer uso de otras ciclodextrinas como:  $\alpha$ -,  $\gamma$ - CDs nativas y modificadas, que no están incluidas en este trabajo para comparar los procesos termodinámicos y determinar si la inclusión se favorece más que las ya estudiadas en esta tesis.

Estudiar la inclusión de otro tipo de fármacos, por ejemplo; glibenclamida, atenolol, carvedilol, esmolol, metoprolol, propranolol.

## 9. REFERENCIAS

- [1] Lanas, A. (2016). NSAIDs and Aspirin. In *The Nurse Practitioner* (Vol. 28, Issue 12). <https://doi.org/10.1097/00006205-200312000-00011>
- [2] Nsaids, N. (2016). Naproxen and piroxalen. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 27–32. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53717-1.01131-8>
- [3] Fiorucci, S., Meli, R., Bucci, M., & Cirino, G. (2001). Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? In *Biochemical Pharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(01\)00747-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(01)00747-X)
- [4] M. Beale, J. (2011). Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. In *Wilson and Gisvold*.
- [5] Sigel, A., Sigel, H., & Sigel, R. K. O. (2005). Metal ions in biological systems. In *Metal Ions in Biological Systems: Biogeochemistry, Availability, and Transport of Metals in the Environment*. <https://doi.org/10.1149/1.2133372>
- [6] Mary K. Campbell, S. O. F. (2016). Bioquímica Vol. 1 Mary K. Campbell, Shawn O. Farrell. In *Editorial: Cengage*.
- [7] Baynes, J. W., & Domiczak, M. H. (2013). Bioquímica Médica, Tercera edición. In *Bioquímica Médica* (Vol. 53).
- [8] Rivera-Ordóñez, A. (2006). AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 29, 36–40.
- [9] Harrington, P. J., & Lodewijk, E. (1997). Twenty years of naproxen technology. *Organic Process Research and Development*. <https://doi.org/10.1021/op960009e>
- [10] Duggan, K. C., Walters, M. J., Musee, J., Harp, J. M., Kiefer, J. R., Oates, J. A., & Marnett, L. J. (2010). Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.162982>
- [11] Reiswig, J. (2001). MEDLINE plus. *Health Care on the Internet*, 5(2). [https://doi.org/10.1300/j138v05n02\\_07](https://doi.org/10.1300/j138v05n02_07)
- [12] Davies, N. M., & Anderson, K. E. (1997). Clinical pharmacokinetics of naproxen. In *Clinical Pharmacokinetics*. <https://doi.org/10.2165/00003088->

199732040-00002

- [13] Wojcieszńska, D., & Guzik, U. (2020). Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation. In *Applied Microbiology and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>
- [14] Yilmaz, E., Sezgin, M., & Yilmaz, M. (2010). Enantioselective hydrolysis of racemic naproxen methyl ester with sol-gel encapsulated lipase in the presence of sporopollenin. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2009.10.003>
- [15] Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2012). *Farmacologia Básica e Clínica. Lange*. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5724.695>
- [16] Junquera, E., & Aicart, E. (1999). A fluorimetric, potentiometric and conductimetric study of the aqueous solutions of naproxen and its association with hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrin. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 176).
- [17] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
- [18] Ramawat, K. G., & Mérillon, J. M. (2015). Polysaccharides: Bioactivity and biotechnology. In *Polysaccharides: Bioactivity and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16298-0>
- [19] Liu, Z., Li, J., Sun, Y., Zhang, P., & Wang, Y. (2020). Structural Insights into the Catalytic Mechanism of a Plant Diterpene Glycosyltransferase SrUGT76G1. *Plant Communications*, 1(1). <https://doi.org/10.1016/j.xplc.2019.100004>
- [20] Restrepo, J., Vinasco, L. E., Jaramillo, L. P., & Colmenares, A. J. (2011). Encapsulamiento de los aceites esenciales de citral (*Cymbopogon citratus*) en  $\beta$ -ciclodextrinas usando CO<sub>2</sub> supercrítico. *INGENIERÍA Y COMPETITIVIDAD*. <https://doi.org/10.25100/iyc.v11i2.2458>
- [21] Loftsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications

- of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10), 1017–1025. <https://doi.org/10.1021/js950534b>
- [22] Tang, W., Sun, D., & Ng, S. C. (2013). Modified cyclodextrins for chiral separation. In *Modified Cyclodextrins for Chiral Separation*. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-37648-1>
- [23] Li, S., & Purdy, W. C. (1992). Cyclodextrins and Their Applications in Analytical Chemistry. *Chemical Reviews*, 92(6). <https://doi.org/10.1021/cr00014a009>
- [24] Dodziuk, H. (2006). Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications. In *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*. <https://doi.org/10.1002/3527608982>
- [25] Crini, Gregorio, Fourmentinn, S., & Lichtfouse, E. (2018). Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis. In *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis*.
- [26] Frömring, K.-H., & Szejtli, J. (1993). *Cyclodextrins in Pharmacy* (Vol. 30). [https://books.google.co.in/books/about/Cyclodextrins\\_in\\_Pharmacy.html?id=Gnp5JPNK0\\_kC&pgis=1](https://books.google.co.in/books/about/Cyclodextrins_in_Pharmacy.html?id=Gnp5JPNK0_kC&pgis=1)
- [27] Duchêne, D. (2011). Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes. In *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*. <https://doi.org/10.1002/9780470926819.ch1>
- [28] Crini, Grégorio. (2014). Review: A history of cyclodextrins. In *Chemical Reviews*. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- [29] Peraro, C. R., Anconi, A. C. S. A., & Anconi, C. P. A. (2018). Formation of B-Cyclodextrin inclusion compound with doxycycline: A theoretical approach. *Chemical Physics Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.12.024>
- [30] Lichtfouse, E., Schwarzbauer, J., & Robert, D. (2012). Environmental chemistry for a sustainable world. In *Environmental Chemistry for a Sustainable World*. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-2439-6>
- [31] Connors, K. A. (1997). The stability of cyclodextrin complexes in solution.

- Chemical Reviews*. <https://doi.org/10.1021/cr960371r>
- [32] CRINI, G., & MORCELLET, M. (2002). Synthesis and applications of adsorbents containing cyclodextrins. *Journal of Separation Science*, 25(13), 789–813.
- [33] Menezes, P. dos P., Serafini, M. R., de Carvalho, Y. M. B. G., Soares Santana, D. V., Lima, B. S., Quintans-Júnior, L. J., Marreto, R. N., de Aquino, T. M., Sabino, A. R., Scotti, L., Scotti, M. T., Grangeiro-Júnior, S., & de Souza Araújo, A. A. (2016). Kinetic and physical-chemical study of the inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin containing carvacrol. *Journal of Molecular Structure*, 1125, 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.062>
- [34] Gaisford, S., & O'Neill, M. A. A. (2006). Pharmaceutical isothermal calorimetry. *Pharmaceutical Isothermal Calorimetry*, 1–365. <https://doi.org/10.1201/9781420004779>
- [35] Valentino, H., & Sobrado, P. (2019). Performing anaerobic stopped-flow spectrophotometry inside of an anaerobic chamber. In *Methods in Enzymology*. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2019.03.006>
- [36] Srivastava, V. K., & Yadav, R. (2019). Isothermal titration calorimetry. In *Data Processing Handbook for Complex Biological Data Sources*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816548-5.00009-5>
- [37] Basín, M. C. (2015). Calor y proteínas Resumen. *Revista Digital Universitaria UNAM*.
- [38] MicroCal. (2004). ITC Data Analysis in Origin®. *Reading*.
- [39] Filippa, M. A., & Gasull, E. I. (2014). Experimental determination of Naproxen solubility in organic solvents and aqueous binary mixtures : Interactions and thermodynamic parameters relating to the solvation process. *Journal of Molecular Liquids*, 198, 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.06.031>
- [40] Hipólito-Nájera, A. R., del Rosario Moya-Hernández, M., Rojas-Hernández, A., & Gómez-Balderas, R. (2019). Interaction of indomethacin–cyclodextrins in water by UV–Vis and ITC. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 95(1–2), 55–62. <https://doi.org/10.1007/s10847-019-00915-9>
- [41] Uria-Canseco, E., Perez-Casas, S., & Navarrete-Vázquez, G. (2019).

- Thermodynamic characterization of the inclusion complexes formation between antidiabetic new drugs and cyclodextrins. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 129, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.09.013>
- [42] Illapakurthy, A. C., Wyandt, C. M., & Stodghill, S. P. (2005). Isothermal titration calorimetry method for determination of cyclodextrin complexation thermodynamics between artemisinin and naproxen under varying environmental conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59(2), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.08.006>
- [43] Molinspiration Cheminformatics. (2002). Calculation of Molecular Properties. <https://www.molinspiration.com/>
- [44] Malvern Instruments, L. (2014). *Microcal Peaq-Itc Analysis Software*. 11, 1–2.

## 10. ANEXOS

## 10.1. Congresos



### TERMODINÁMICA DE LA INCLUSIÓN DE IBUPROFENO Y NAPROXENO EN $\beta$ -CICLODEXTRINA Y 2-HIDROXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA

Rodolfo Gómez Balderas, Michel Alexía Juárez Islas, Kenny Janice Cárdenas Lira, Norma Rodríguez Laguna, Luis I. Reyes García, María del Rosario Moya Hernández

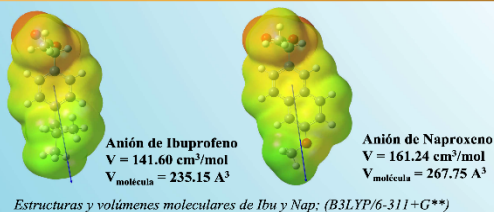
Laboratorio de Físicoquímica Analítica, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM Cuautitlán Izcalli, C.P. 54714. Estado de México, México. rodolfo.gomez@unam.mx



#### RESUMEN

Los fármacos antiinflamatorios poseen estructuras químicas básicamente hidrofóbicas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos naturales producidos del almidón, son moléculas macrocíclicas, químicamente muy importantes por su capacidad de formar complejos de inclusión mediante interacciones supramoleculares con fármacos [1, 2]. En este trabajo se determinan los parámetros termodinámicos  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  y  $\Delta S$ , a 25 °C, en solución acuosa a pH 7, para el proceso de inclusión de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos ibuprofeno ( $Ibu^-$ ) y naproxeno ( $Nap^-$ ), en su forma aniónica, en  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) y 2-Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (2-HP- $\beta$ -CD,  $MS=0.6$ ), mediante titulación calorimétrica isotérmica (ITC).

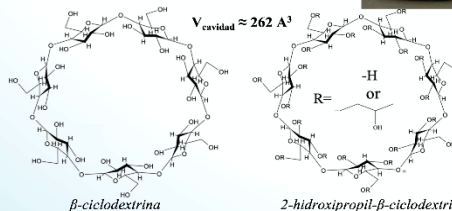
#### SUPERFICIES DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO



#### METODOLOGÍA

- $[Ibuprofeno] = 5.63 \times 10^{-4} \text{ M}$
- $[Naproxeno] = 5.63 \times 10^{-4} \text{ M}$
- $[\beta\text{-CD}] = 1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- $[2\text{-HP-}\beta\text{-CD}] = 1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$

- Temperatura: 25 °C
- 35 inyecciones de 8  $\mu\text{L}$  de  $\beta$ -CD o 2-HP- $\beta$ -CD
- Espaciado de 300 segundos entre cada inyección
- Buffer de fosfatos ( $\text{PO}_4^-$ ),  $\text{pH}=7$



Los resultados, obtenidos en la experimentación fueron tratados en el programa PEAQ-ITC de Malvern [3], considerando un modelo de inclusión 1:1. Figura 4:



resultando los valores de los parámetros termodinámicos  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  y  $-\text{TAS}$  a 25 °C, en solución acuosa a pH 7, mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros Termodinámicos

Sistema	$\text{Log}K = -\text{Log}K_D$	$\Delta H$ (kJ/mol)	$\Delta G$ (kJ/mol)	$-\text{TAS}$ (kJ/mol)
Ibu <sup>-</sup> / $\beta$ -CD	4.10	-11.10	-23.40	-12.30
Ibu <sup>-</sup> / 2-HP- $\beta$ -CD	3.63	-9.56	-20.66	-11.10
Ibu <sup>-</sup> / 2-HP- $\beta$ -CD	3.67 <sup>a</sup>			
Nap <sup>-</sup> / $\beta$ -CD	2.79	-13.80	-15.85	-2.05
Nap <sup>-</sup> / 2-HP- $\beta$ -CD	2.79	-9.57	-15.95	-6.38
Nap <sup>-</sup> / 2-HP- $\beta$ -CD	3.15 <sup>a</sup>			
Nap <sup>-</sup> / 2-HP- $\beta$ -CD	3.01 <sup>b</sup>	-6.27 <sup>b</sup>	-17.19 <sup>b</sup>	-9.65 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Valores determinados por fluorescencia a pH = 9 [4].

<sup>b</sup>Valores determinados por ITC a pH = 10 [5].

#### DISCUSIÓN

- Las curvas de enlace muestran que la inclusión de Ibu es más cuantitativa que la de Nap<sup>-</sup>.
- La adición de las Ciclodextrinas sobre ambos fármacos es exotérmica, la entalpía en todos los sistemas estudiados es negativa, y muy similar para ambos fármacos, Tabla 1.
- De acuerdo con la Tabla 1, el  $\Delta G$  en todos los sistemas, es negativo esto indica que la reacción es espontánea en el sentido de la formación del complejo de inclusión.
- El cambio entrópico es corresponsable, con el cambio entálpico, de la inclusión de Ibu<sup>-</sup> y Nap<sup>-</sup> en las CD's.
- La molécula de Naproxeno tiene mayor volumen que la molécula de Ibuprofeno y es ligeramente más polar (Figura 1), por ello sus constantes de inclusión son menores que para el Ibuprofeno.

#### REFERENCIAS

- Fourtaka, K., Chistoforides, E., Mentzafos, D., & Bethanis, K. (2018) J. Mol. Struct., 1161, 1-8.
- Ol'khovich, M.V., Sharapova, A.V., Perlovich, G. L., Skachilova, S. Y., & Zheltokhin, N. K. (2017). J Mol Liq, 237, 185-192.
- Microcal PEAQ-ITC Analysis software 0.9.0.1252, (2014) Malvern Instruments Ltd. United Kingdom. MAN0576-01-EN-00.2005.
- Junquera, E., Aicart, E., (1999) Int. J. Pharm. 176, 169-178.
- Ashek C, Illapakurthy, Christy M, Wyandt, Steven P, Stodghill, Eur. J. Pharm. Biopharm. 59, (2005) 325-332.

#### Agradecimientos

Proyecto PAPIIT IN218118, Complejos de Cu(II) y Zn(II) con fármacos antiinflamatorios.  
 Proyecto PIAP-1846, Complejos de inclusión de ciclodextrinas con moléculas orgánicas de interés biológico.



Descarga el póster

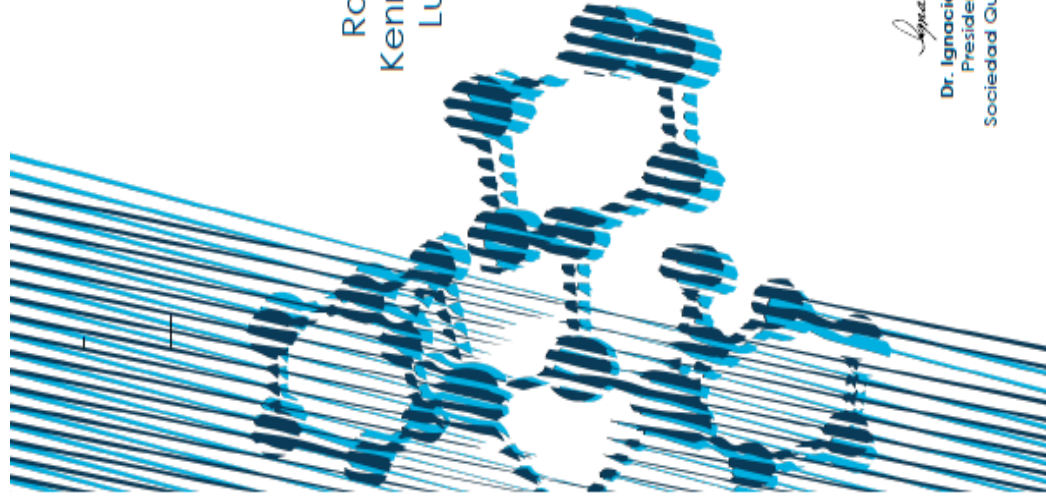
Figura 1. Termogramas e isotermas de enlace asociados a la inclusión del fármaco en las ciclodextrinas.



Formación del complejo de inclusión de una Fármaco + CD

**Imagen 1.** Cartel "Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -CD, y 2-HP- $\beta$ -CD", 54° Congreso Nacional de química. 38° Congreso Nacional de Educación Química y la Expoquímica 2019.





# Sociedad Química de México, A. C.

"La química nos une"

otorga la presente

## Constancia

a

Rodolfo Gómez Balderas, Michel Alexia Juárez Islas,  
Kenny Janice Cárdenas Lira, Norma Rodríguez Laguna,  
Luis Ignacio Reyes García, María del Rosario Moya  
Hernández.

por su participación presentando el  
**Trabajo Profesional en Modalidad Cartel** titulado

**"Termodinámica de la inclusión de Ibuprofeno y Naproxeno  
en beta-ciclodextrina y 2-HP-beta-ciclodextrina".**

54º Congreso Mexicano de Química  
38º Congreso Nacional de Educación Química  
Del 30 de septiembre al 3 de octubre  
Complejo Cultural Universitario, BUAP  
Pue., Puebla, México.

Dr. Ignacio González Martínez  
Presidente de congresos  
Sociedad Química de México, A.C.

Dr. Jorge Raúl Cerna Cortez  
Director, Facultad de Ciencias Químicas  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



**BUAP**



SOCIEDAD QUÍMICA  
DE MÉXICO, A.C.  
"La química nos une"

**Imagen 2.** Constancia otorgada por participar con el trabajo: "Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -CD, y 2-HP- $\beta$ -CD" en el 54º Congreso mexicano de química. 38º Congreso Nacional de Educación Química y la Expoquímica 2019.

Kenny Janice Cárdenas Lira, Michel Alexia Juárez Islas, Rodolfo Gómez Balderas, Norma Rodríguez Laguna, Adrián Ricardo Hipólito Nájera, María del Rosario Moya Hernández  
Laboratorio de Físicoquímica Analítica, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM Cuautitlán Izcalli, C.P. 54714. Estado de México, México. janice.kq311@gmail.com, michelcobach02@gmail.com

RESUMEN

Ciertos fármacos poseen estructuras químicas hidrofóbicas que favorecen su interacción con ciclodextrinas (CDs) formando complejos de inclusión [1], lo que se manifiesta como un aumento en su solubilidad [2]. En este trabajo se determinan los parámetros termodinámicos  $K$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  y  $\Delta S$ , para el proceso de inclusión de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) ibuprofeno (Ibu-) y naproxeno (Nap-), en  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD), 2-Hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (2-HP- $\beta$ -CD, MS=0.6) y 2-Hidroxiopropil- $\gamma$ -ciclodextrina (2-HP- $\gamma$ -CD, MS=0.6) a 25 y 37 °C en solución acuosa a pH 7, mediante titulación calorimétrica isotérmica (ITC). El estudio termodinámico de la interacción fármaco-CD tiene la finalidad de aportar información para preparar nuevos agentes acarreadores, estabilizantes, etc., con menos efectos secundarios para el organismo[3].

FÁRMACOS Y CICLODEXTRINAS

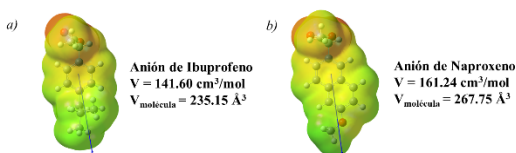


Figura 1. Estructuras y volúmenes moleculares de a) Ibu- y b) Nap-; (B3LYP/6-311+G\*\*)

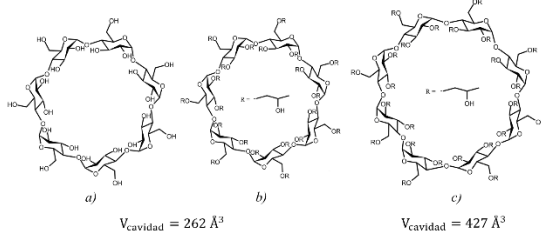


Figura 2. Estructuras químicas de a)  $\beta$ -CD, b) 2-HP- $\beta$ -CD y c) 2-HP- $\gamma$ -CD.

CONDICIONES EXPERIMENTALES

- $[Ibu^-] = 5.63 \times 10^{-4} \text{ M}$
- $[Nap^-] = 5.63 \times 10^{-4} \text{ M}$
- $[\beta\text{-CD}] = 1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- $[2\text{-HP-}\beta\text{-CD}] = 1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- $[2\text{-HP-}\gamma\text{-CD}] = 1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- Temperatura: 25 y 37 °C
- 35 inyecciones de 8  $\mu\text{L}$  de la CD correspondiente
- Espaciado de 300 s entre cada inyección
- Buffer de fosfatos ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) a pH 7.



REFERENCIAS

1. Brewster, M. E., & Lofsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Drug Solubility: How to Measure It, How to Improve It*, 7, 645.
2. Audur, M., Már, M., & Thorstein, L. (2002). Self Association and Cyclodextrin Solubilization of NSAIDs. *Journal of Inclusion Phenomena & Macroscopic Chemistry*, 14, 213.
3. Lofsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 1017.
4. Microcal PEAQ-ITC-Analysis software 0.9.0.1252, (2014) Malvern Instruments Ltd. United Kingdom. MAN0576-01-EN-00.2005.
5. Junquera, E., & Aicart, E. (1999). A fluorimetric, potentiometric and conductimetric study of the aqueous solutions of naproxen and its association with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 2, 169.
6. Ashok C. L., Christy M., W., & Steven P., S. (2005). Isothermal titration calorimetry method for determination of cyclodextrin complexation thermodynamics between artemisinin and naproxen under varying environmental conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2, 325.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto PAPIIT IN218118, Complejos de Cu(II) y Zn(II) con fármacos antiinflamatorios.  
Proyecto PIAP1-1846, Complejos de inclusión de ciclodextrinas con moléculas orgánicas de interés biológico.



Descarga el póster

RESULTADOS

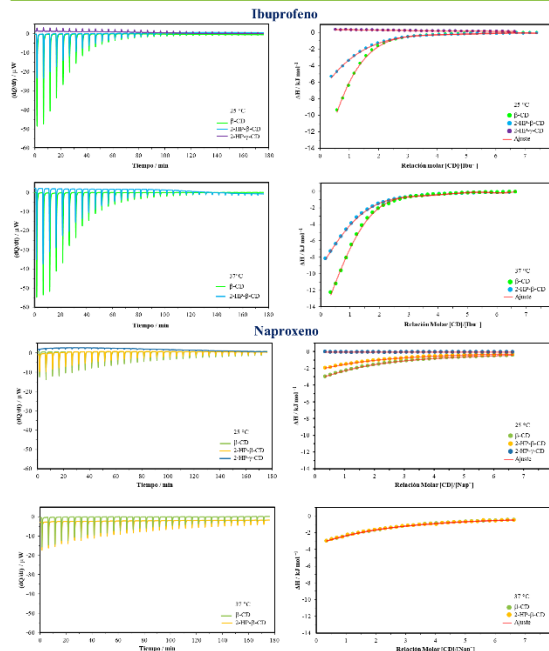


Figura 3. Potenciogramas (izquierda) e isotermas de enlace (derecha).

Los resultados, obtenidos en la experimentación fueron tratados en el programa PEAQ-ITC de Malvern [4], considerando un modelo de inclusión 1:1 (Ecuación 1).



Resultados promediados de los valores de cada parámetro termodinámico estudiado (Tabla 1)

Tabla 1. Parámetros termodinámicos:  $\log K_{1:1}$ ;  $\Delta H$ ,  $\Delta G$  y  $-\Delta S$  en  $\text{kJ mol}^{-1}$ ;  $K_D$  en M.

Fármaco	CD	T/°C	$\log K_{1:1}$	$\Delta H$	$\Delta G$	$-\Delta S$	$K_D/10^{-4}$
Ibu-	$\beta$ -CD	25	$4.011 \pm 0.019$	$-13.20 \pm 0.09$	-22.90	-9.62	1.0
		25 <sup>a</sup>	$3.67^b$				
		37	$3.830 \pm 0.086$	$-17.70 \pm 0.05$	-22.90	-5.09	1.6
	2-HP- $\beta$ -CD	25	$3.700 \pm 0.013$	$-8.79 \pm 0.04$	-21.10	12.30	2.0
		37	$2.674 \pm 0.007$	$-12.90 \pm 0.01$	-21.70	-8.82	2.2
		25	$2.265 \pm 0.087$	$-9.18 \pm 0.04$	-12.90	-22.06	60.0
Nap-	$\beta$ -CD	25	$2.783 \pm 0.002$	$-14.10 \pm 0.03$	-15.90	-1.76	16.5
		37	$2.710 \pm 0.005$	$-14.90 \pm 0.09$	-16.10	-1.20	19.5
		25	$2.775 \pm 0.006$	$-9.36 \pm 0.07$	-15.80	-6.48	16.8
	2-HP- $\beta$ -CD	25 <sup>a</sup>	$3.15^b$				
		25 <sup>b</sup>	$3.01 \pm 0.05^a$	$-6.3 \pm 0.2^b$	-17.2 <sup>b</sup>	-9.63 <sup>b</sup>	9.68 <sup>b</sup>
		37	$2.692 \pm 0.007$	$-15.30 \pm 0.13$	-16.00	-0.73	20.3
2-HP- $\gamma$ -CD	35 <sup>b</sup>	$2.79 \pm 0.03^a$	$-9.3 \pm 0.2^b$	-16.5 <sup>b</sup>	-8.64 <sup>b</sup>	16.01 <sup>b</sup>	
	25	$1.959 \pm 0.114$	$-2.39 \pm 0.50$	-11.20	-8.80	110.0	

<sup>a</sup>Valores determinados por fluorescencia a  $\text{pH} = 9$  [5].

<sup>b</sup>Valores determinados por ITC a  $\text{pH} = 10$  [6].

DISCUSIÓN

- De acuerdo con la Tabla 1 la inclusión de ambos fármacos sobre las CDs a 25 y 37 °C es exotérmica, el valor de  $\Delta H$  disminuye al aumentar la temperatura.
- El  $\Delta G$  en todos los sistemas es negativo, esto indica que la reacción es espontánea en el sentido de la formación del complejo de inclusión.
- El  $\Delta H$  y el  $\Delta S$  favorecen la inclusión de Ibu- y Nap- en las CDs. Sin embargo, para  $\beta$ -CD y 2-HP- $\beta$ -CD el proceso es favorecido por un cambio entálpico, mientras que para la 2-HP- $\gamma$ -CD el proceso es impulsado entrópicamente.
- Las curvas de enlace muestran que la inclusión de Ibu- es más cuantitativa que la de Nap-.
- La molécula de Nap- tiene mayor volumen que la molécula de Ibu- y es ligeramente más polar (Figura 1), por ello sus constantes de inclusión son menores que para Ibu-.
- El volumen de la cavidad de la 2-HP- $\gamma$ -CD (Figura 2c) es aproximadamente ~1.7 veces mayor que el volumen de los fármacos lo que ocasiona que el complejo de inclusión sea inestable.

**Imagen 3.** Cartel “Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -, 2-hidroxiopropil- $\beta$ - y 2-hidroxiopropil- $\gamma$ - ciclodextrina”, en el XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia 2020.



# El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

## y la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Otorgan el presente

### RECONOCIMIENTO

- a: Estudiante Kenny Janice Cárdenas Lira, Estudiante Michel Alexia Juárez Islas,  
Dr. Rodolfo Gómez Balderas, Dra. Norma Rodríguez Laguna,  
M. C. Adrián Ricardo Hipólito Nájera, Dra. María del Rosario Moya Hernández

Por su participación como PONENTES del trabajo titulado: "Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -, 2-hidroxiopropil- $\gamma$ - y 2-hidroxiopropil- $\gamma$ -ciclodextrina" en el "XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia".

*Pachuca, Hgo., a 26, 27 y 28 de febrero del 2020*

DAR Juan José Díaz Esquivel Presidente del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.	Dr. Roberto Díaz Torres Presidente de la Comisión de Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia del CNQFBM, A.C.	M. en C. Lucía Morales Galicia Vicepresidenta de la Comisión de Educación del CNQFBM, A.C.	M. C. Esp. Adrián Moya Escalera Director del Instituto de Ciencias de la Salud

**Imagen 4.** Reconocimiento por la participación en el XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia 2020, con el trabajo: "Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en  $\beta$ -, 2-hidroxiopropil- $\gamma$ - y 2-hidroxiopropil- $\gamma$ -ciclodextrina".





# El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

## y la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Otorgan la presente

### CONSTANCIA

a: **Estudiante Kenny Janice Cárdenas Lira**

Por su participación como ASISTENTE al:  
"XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y  
la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia"

Duración: 23 horas

Créditos: 6.9 CRC's

Pachuca, Hgo., a 26, 27 y 28 de febrero del 2020

Dr. Roberto Díaz Torres  
Presidente de la Comisión de Reunión  
Nacional de Estudiantes de Farmacia del  
CNOQFBI, A.C.

M. en C. Marjorie Lucía Morales  
Jefe de  
Vicepresidencia de la Comisión de  
Educación del CNOQFBI, A.C.

M. C. Esp. Adalberto Moya Escalera  
Director del Instituto de Ciencias  
de la Salud

\* CRC's = Créditos para el Retiro de la Certificación (0.3 por hora), avalado por la Subcomisión de Educación  
Continua del COMECEP.  
\* Registro de Idoneidad DGP-SEP: SEP/DGP/CP088/17.

Imagen 5. Constancia asistir al XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia 2020.