



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**DESARROLLO DE DOCUMENTACIÓN, PARA EL
ANÁLISIS POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE
BARRIDO EN EL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN
FARMACÉUTICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

PRESENTA

FRIDA LIBERTAD OLIVÁN VELÁSQUEZ

DIRECTORA DE TESIS

Dra. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

ASESORES DE TESIS

QFB. HUMBERTO DANIEL RODRÍGUEZ GASPAR
Dr. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD



CDMX, 2024.



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.

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto *PAPIIT IT200323 Efectividad antihiperglucemiante de las matrices monolíticas de silicio que contienen glibenclamida preparadas por el método sol-gel*, por lo que se agradece el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico.

Dedicatoria.

Esta tesis se divide en siete partes, mis padres, mi hermano, mis abuelos, mis amigos de la preparatoria, mis amigos de la facultad, mis profesores y a mí por llegar al final.

Agradecimientos.

Muchas veces se piensa que la parte más difícil de escribir una tesis es redactar el marco teórico, pero, a mi parecer lo más complejo son los agradecimientos pues el realizar una tesis es un camino que se remonta al inicio de la vida académica lo que involucra no sólo a una o dos personas; si no a varias. Es por ello, que en primer lugar agradezco a mi mamá Griselda por ser mi soporte y mi motivación, por todas esas noches en vela que le hice pasar y por venir al rescate ante la adversidad; a mi papá Agustín, quién me tuvo fe y me apoyó para estudiar la carrera que yo deseaba a pesar de que no era el plantel que había elegido, a mi hermano Juan Pablo, quien desde que llego al mundo ha sido mi inspiración para ser mejor persona, a mis compañeros de desvelos, Adagio y Allegro así como a Elvia e Irene que me vieron crecer y siempre me animaron a cumplir mis sueños. Asimismo, les debo mucho a mis abuelos paternos Irma y Gustavo que me apapacharon siempre que lo necesitaba, su amor incondicional es un regalo valioso para mí. Sin embargo, quienes sin duda tiene el mérito de este trabajo son mis abuelos maternos “China” y “Tito”, pues sin sus cuidados, comprensión, paciencia, enseñanzas y sobre todo amor, no sería la persona que me he convertido y mucho menos hubiera logrado terminar una carrera universitaria; no existen palabras suficientes para agradecerles, pero espero desde donde estén se sientan orgullosos; pues esté igualmente es su logro.

Y cómo decía, parte de ser estudiante está lleno de idas y venidas, por lo que estoy eternamente agradecida con la vida que las personas que conocí hace 9 años en la Escuela Nacional Preparatoria plantel 9 “Pedro de Alba” y a quienes también me atrevo llamar “familia”, sigan conmigo. Asdrúbal, Rabin, Fabián, Lenin, Ariel, Ángel, Kinam muchas gracias por estar en las buenas, las malas, las peores, las mejores y nunca dejar que me rindiera. Los llevo en mi corazón, siempre.

De igual manera, agradezco a mis compañeros de la “Facultad de Estudios Superiores Zaragoza”, a quienes puedo nombrar amigos por la infinidad de emociones que compartimos en estos cinco años. Ismael, Adanary, Cecilia, Gabriela, Gerardo, Azul, Eduardo, Abraham, David, Carlos, Magaly, por mencionar algunos de tantos nombres; no tengo palabras. Aprovecho para agradecer a mi compañero de vida de estos cinco años, Andres, el amor con amor se paga.

Del mismo modo, doy gracias a mi lugar seguro, a quienes integran el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, pues durante este proceso crearon un lugar entrañable, fueron mi luz en la oscuridad y me acompañaron en cada una de mis excentricidades. Carol, Edna, Brenda, Cristina, Miguel, Brian y Miguelito; lo mejor de ser tesista sin duda alguna fue compartir este proceso con ustedes, aprendí demasiado de cada uno y quiero mantenerlos en mi vida.

De la misma forma, Marcel y Arturo, mi equipo, mis cómplices, mi “trío de oro”; gracias por su amistad, resiliencia, paciencia y confianza, aunque existieron muchos tropiezos, volvería a decir “sí” al CoMeCE de QFB sólo por conocerlos y compartir tantos momentos únicos.

No obstante, este espacio, no está completo sin los profesores Elizabeth Sánchez, Vicente Hernández, Cynthia Espinosa, Daniel Rodríguez, Amaranta Robles, Ignacio Vázquez y Rocío Ramírez; les agradezco por sus enseñanzas más allá de las percibidas en un salón de clases y que me hayan brindado esta enorme oportunidad, pues ha sido de las etapas más emocionantes de mi vida.

Por último, pero no menos importante, a Dios quien sin duda sabe el por qué hace las cosas y me llevo por este camino de subidas y bajadas; que me permitió cursar una carrera en la Universidad Nacional Autónoma de México, coincidir con las bellas personas que he mencionado y no dejó que me rindiera.

De corazón, muchas gracias.

“Quién busque el infinito, que cierre los ojos”.

- “La insoportable levedad del ser.” Milan Kundera. -

Índice.

1. Introducción	7
2. Marco teórico	8
2.1. Sistema de gestión de calidad.....	8
2.2. Documentación.....	9
2.2.1. Procedimiento Normalizado de Operación.....	11
2.2.2. Instructivo de trabajo.....	12
2.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB o DSC).....	12
2.3.1. Fundamento.....	12
2.3.2. Calibración.....	14
2.3.3. Efecto del tamaño de la muestra y la velocidad de calentamiento... 14	
3. Planteamiento del problema	16
4. Objetivos	17
5. Material	18
6. Metodología	20
7. Resultados y discusión	22
7.1. Efecto de la masa.....	23
7.2. Efecto de la velocidad.....	26
7.3. Identificación de eventos térmicos en diferentes analitos.....	30
7.3.1. Paracetamol.....	31
7.3.2. Naproxeno sódico.....	33
7.3.3. Diclofenaco (sódico y dietilamonio).....	35
7.3.4. Trimetoprima.....	38
7.3.5. Sulfametoxazol.....	40
7.3.6. Ácido Ascórbico.....	42
7.3.7. Monolitos Sol-Gel.....	44
7.4. Documentación.....	47
7.4.1. Bitácora de registro.....	48
7.4.2. Procedimiento Normalizado de Operación.....	51
7.4.3. Instructivo.....	53

7.4.4. Protocolo de trabajo.....	54
7.4.5. Capacitación.....	55
8. Conclusión.....	58
9. Referencias.....	59
10. Anexos.....	66
10.1. PNO.....	66
10.2. Instructivo.....	85
10.3. Protocolo de trabajo.....	101
10.4. Formato de resultados.....	116
10.5. Formato de capacitación.....	117
10.6. Instrumento de evaluación.....	118

1. Introducción.

La *NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos* establece que para los métodos analíticos y de prueba debe existir evidencia documentada que describa los métodos, equipos e instrumentos utilizados para el análisis o evaluación de los insumos y productos en las diferentes etapas de fabricación relacionada al cumplimiento de BPF y que, a su vez, abarque la limpieza, sanitización, operación y mantenimiento de las áreas, los sistemas críticos, equipos e instrumentos empleados. Asimismo, dicta que debe existir documentación escrita que verifique de la efectividad de la capacitación del personal, en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad. Todo esto, puede estar en forma de políticas, PNO, protocolos, instructivos de trabajo, reportes, acuerdos entre otros.^[1]

La Calorimetría Diferencial de Barrido (o DSC por sus siglas en inglés) una de las técnicas mayormente empleadas en la industria farmacéutica debido a la versatilidad de sus aplicaciones (cuantificación de principio activo, caracterización de fármacos, método indicativo de estabilidad, entre otros).^[2]

Al ser una técnica conocida y utilizada en diversos laboratorios es necesario que se lleve de la manera más adecuada, adaptándose a la normatividad vigente; de modo que se debe contar con la evidencia documentada pertinente, por lo que el objetivo de este proyecto fue el de gestionar dicha documentación en el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, siendo esta un instructivo del manejo del equipo y un procedimiento normalizado de operación con las medidas pertinentes para ejecutar la metodología analítica.

2. Marco teórico.

2.1. Sistema de gestión de calidad.

Se define a la calidad al grado en que un conjunto de propiedades inherentes de un producto, sistema o proceso cumple con los requisitos o especificaciones que han sido establecidas para garantizar la aptitud de uso. [3,4] Dentro de la industria farmacéutica es de vital importancia que los productos fabricados cumplan las características establecidas durante toda la cadena de producción, ya que con esto es posible garantizar que van a cumplir con el objetivo por el que fueron diseñados.[1]

Para ello, es esencial tener evidencia documentada, así como la trazabilidad de esta; por lo que se debe implementar un sistema de gestión de calidad.

Se entiende como sistema de gestión al conjunto de elementos interrelacionados que interactúan para establecer la estructura, los roles y las responsabilidades, la planificación, la operación, las prácticas, las reglas, las creencias, la política, los objetivos y los procesos para lograr el funcionamiento óptimo de una organización.[4] El alcance de un sistema de gestión puede ser la organización total o funciones específicas e identificadas de la organización,[4] por lo tanto; al hablar de un sistema de gestión de calidad es hacer alusión a la manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.[1]

De manera general, los requisitos que debe cumplir un sistema de gestión de calidad son:

- Demostrar su capacidad para proporcionar regularmente productos y servicios que satisfagan los requisitos del cliente y los legales y reglamentarios aplicables.[5]
- Aumentar la satisfacción del cliente a través de la aplicación eficaz del sistema, incluidos los procesos para la mejora del sistema y el aseguramiento de la conformidad con los requisitos del cliente y los legales y reglamentarios aplicables.[5]

Por ende, es responsabilidad de la alta dirección el implementar y mantener el Sistema de Gestión de Calidad, determinando y proporcionando recursos apropiados (humanos, financieros, instalaciones y equipos adecuados) para mejorar continuamente su efectividad.[1]

Al transferir este concepto a la industria farmacéutica, el Sistema de Gestión de Calidad entonces, representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados.[1] Por lo que es

necesario el emplear las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Documentación (BPD), Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAD), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y los principios de la Gestión de Riesgos; así como el uso de las herramientas apropiadas favoreciendo de este modo la innovación y la mejora continua y la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.^[1] De modo que, además de los requisitos anteriores, el Sistema de Gestión de Calidad en la industria farmacéutica debe asegurar que:

- Los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF.^[1]
- Las operaciones de producción y control de calidad se describen claramente y adoptan las BPF y BPL.^[1]
- Se toman las medidas oportunas para que la fabricación, suministro, utilización de materias primas, materiales de acondicionamiento, y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y que se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada.^[1]
- Se establece y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto mediante medidas de monitoreo.^[1]
- Se facilita la mejora continua.^[1]
- Existen medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planeados, así como su aprobación previa a la implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias, en su caso, por lo que, tras la implementación de cualquier cambio planeado, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad.^[1]
- Se adoptan medidas que garantizan, que los medicamentos se almacenan y se distribuyen de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de vigencia.^[1]
- Existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad que evalúa regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Gestión de Calidad.^[1]

2.2. Documentación.

El Sistema de Gestión de Calidad en la industria farmacéutica debe estar soportado por una política de calidad y por un sistema de documentación que ha sido diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad con

los atributos de calidad apropiados,^[1] siendo necesario entonces que la organización:

- Determine la información documentada que considere necesaria para la eficacia del sistema de gestión de la calidad.^[5]
- Mantenga información documentada para apoyar la operación de sus procesos.^[5]
- Conserve la información documentada para tener la confianza de que los procesos se realizan según lo planificado.^[5]

Se define entonces a un documento como toda información y el medio en el que está contenida,^[3] no obstante, la *NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos* establece que estos deben cumplir con ciertas características, las cuales son:

- Estar escritos en idioma español. Cuando los documentos estén en dos idiomas o más, siempre deben incluir la versión en español.^[1]
- Pueden existir en forma híbrida, por ejemplo, parte en formato electrónico y otros en papel.^[1]
- Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser fáciles de comprobar. El estilo y lenguaje de los documentos debe concordar con su intención de uso.^[1]
- Deben ser aprobados, firmados y fechados.^[1]
- Deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.^[1]

Cabe mencionar, que el tipo y alcance de la información documentada necesaria para el sistema de gestión de la calidad se basa en un análisis de procesos y puede diferir de una organización a otra, ya que se debe considerar:

- El tamaño de la organización y su tipo de actividades, procesos, productos y servicios.^[6]
- La complejidad de los procesos y sus interacciones.^[6]
- La madurez del sistema de gestión de la calidad.^[6]
- Los riesgos y oportunidades.^[6]
- Los requisitos legales y reglamentarios.^[6]
- Los requisitos del cliente y otras partes interesadas.^[6]
- La necesidad de evidencia de los resultados obtenidos.^[6]
- La necesidad de apoyar la accesibilidad y la recuperabilidad de forma remota.^[6]

De modo que, tanto la extensión como la jerarquía documental dependerán de las necesidades de la empresa. Dentro de la documentación más común que llega a abordarse en un Sistema de Gestión de Calidad, se encuentra:^[6]

- Política de calidad.
- Objetivos de calidad.
- Manual de calidad.
- Procedimientos.
- Instructivos de trabajo.
- Formatos y registros.

2.2.1. Procedimiento Normalizado de Operación.

La norma ISO 9000:2015, define a un procedimiento como la forma especificada de llevar a cabo una actividad o un proceso.^[3] Debido a que en la industria farmacéutica es necesario proporcionar la información para realizar un trabajo correctamente de modo que se facilite la coherencia en la calidad e integridad de un producto o resultado final, surge lo que se conoce como procedimiento normalizado de operación (abreviado como PNO), el cual es un documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.^[1]

Los artículos 110 y 111 del Reglamento de Insumos para la salud, describen las partes mínimas que debe contener un procedimiento normalizado de operación; siendo estas:^[7]

- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidad.
- Desarrollo del proceso.
- Referencias bibliográficas.
- Firma de las personas que los elaboren, revisen.
- Firma de autorización del responsable sanitario.
- Número secuencial que refleje las actualizaciones que se realicen.
- Fecha de emisión o de actualización y la de aplicación.

Es indispensable, que los procedimientos normalizados de operación se redacten en un formato conciso, paso a paso y fácil de leer. La información presentada debe ser inequívoca y no demasiado complicada. Se deben redactar en forma impersonal, empleando el modo verbal imperativo. El documento no debe ser prolijo, redundante ni demasiado extenso, se recomienda que sea simple y breve. La información debe transmitirse de forma clara y explícita para eliminar cualquier duda sobre lo que se requiere. Además, es recomendable utilizar un diagrama de flujo para ilustrar el proceso que se describe, así como la guía de estilo utilizada por

la organización, por ejemplo, tamaño de fuente, márgenes, interlineados, colores, entre otros.^[8]

2.2.2. Instructivo de trabajo.

Un instructivo de trabajo, es una descripción detallada, secuencial y específica de una tarea ^[1] dentro de una función. Estos proporcionan detalles sobre cómo realizar las tareas y, por lo general, son específicos de la función y el trabajo ya que las indicaciones se encuentran en el orden o secuencia de las operaciones, reflejando con precisión los requisitos y actividades relevantes.^[6]

En cuanto a su estructura, el formato y el nivel de detalle utilizados se deben adaptar a las necesidades de las personas que realizan las actividades, así como de sus habilidades, calificaciones, la capacitación realizada, la complejidad del trabajo, los riesgos, oportunidades y, sobre todo, de la actividad a documentar.^[6]

2.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB o DSC).

La Calorimetría Diferencial de Barrido o Differential Scanning Calorimetry (abreviada CDB o DSC por sus siglas en inglés) es una técnica analítica basada en la medición de la diferencia en los aportes de energía a una sustancia y a un material de referencia en función de la temperatura al someterlos a un programa de temperatura controlada.^[9]

Es el método de análisis térmico más utilizado en el campo farmacéutico para la caracterización de principios activos y/o excipientes, puesto que se basa en la detección de una señal lineal de calentamiento o enfriamiento en una muestra y la posterior medición de la temperatura y la energía asociadas con una variedad de eventos térmicos, los cuales incluyen fusión, cristalización, transiciones vítreas y reacciones de descomposición.^[2]

2.3.1. Fundamento.

Todo cambio químico y físico involucra el desprendimiento y/o absorción de energía, al primer evento se le conoce como exotérmico, mientras que al segundo endotérmico. El principio básico que sustenta la CDB es que al dotar a una muestra de energía calorífica en un intervalo de temperatura ^[2] esta puede sufrir una transformación física o química, de modo que fluirá más o menos calor hacia ella dependiendo del tipo de evento térmico del que se trate (endotérmico o exotérmico) comparado con una referencia, siendo posible medir en términos de energía y temperatura los eventos térmicos que tienen lugar en el rango de temperatura en cierto tiempo del estudio.^[9]

Dicha respuesta se obtiene como una señal característica que es graficada, a la cual se le conoce como termograma. Sin embargo, en caso de que la muestra no llegue a sufrir ningún cambio con respecto a la referencia, se mantendrá una isoterma.^[10] Las transiciones típicas se pueden apreciar en el termograma de la figura 1.

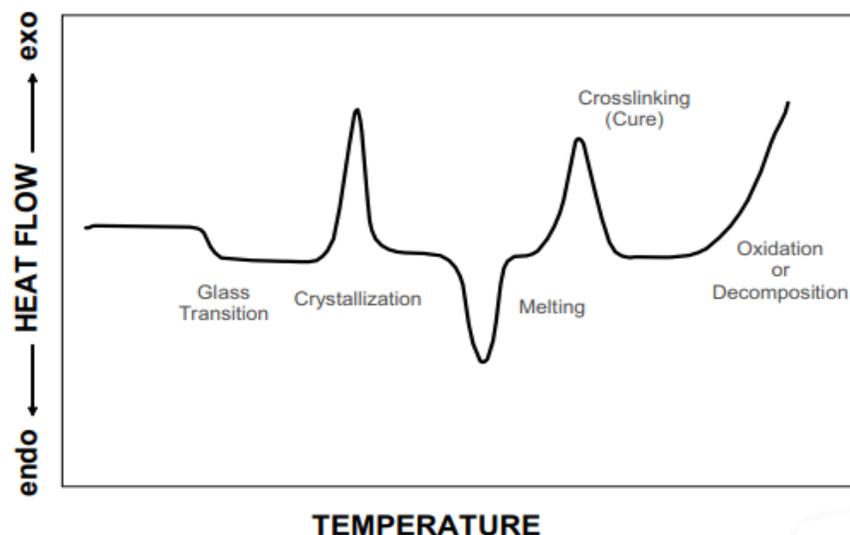


Figura 1. Transiciones típicas en un termograma por CDB. Obtenido de: Thomas L. An introduction to the techniques of differential scanning calorimetry (DSC) and modulated DSC.^[10]

La metodología *grosso modo* consiste en colocar la muestra (cantidades de aproximadamente 2 a 7 mg) en un crisol de metal (de aluminio por lo general) junto con un recipiente de referencia en un horno y calentar o enfriar a una velocidad controlada, en la región de 5 a 10° C/min. Cuando la muestra sufre un evento térmico, se evalúa la temperatura y la energía asociadas con ese evento.^[2]

Dentro de los factores que afectan la calorimetría diferencial de barrido, se encuentran los inherentes del instrumento y los relacionados a la muestra, que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Factores que afectan la calorimetría diferencial de barrido.^[2,11]

Instrumental.	Muestra.
<ul style="list-style-type: none">• Tasa de calentamiento.• Rango de calentamiento.• Composición del crisol.• Atmosfera.• Tipo de sellado.• Posición de la referencia.	<ul style="list-style-type: none">• Cantidad de la muestra (5-10 mg).• Tamaño de partícula.• Polimorfismo.• Estado físico.

2.3.2. Calibración.

Diversos sistemas de garantía de calidad en industria farmacéutica emplean la CDB, por ejemplo, en la inspección de materias primas, como medida complementaria en la fabricación y para el control de los productos terminados. Para crear confianza en la calidad de los valores medidos y evitar mediciones repetidas, se deben emplear procedimientos de calibración metrológicamente sólidos y sustancias de calibración trazables, sobre cuya base finalmente se puedan asignar valores de incertidumbre confiables a los resultados de las mediciones.^[12] Por lo tanto, los datos cuantitativos de DSC solo se pueden obtener si el instrumento se ha calibrado adecuadamente con respecto a la temperatura como a la entalpía.^[13]

De manera general, el procedimiento para calibrar es seleccionar la sustancia de referencia que cubra el rango de temperatura de interés y pesar entre 2 mg y 7 mg de la sustancia de referencia en crisoles de aluminio; posteriormente someter a dos mediciones a velocidades de calentamiento de 5 y 10 °C/min. Una vez obtenida la respuesta, para cada pico se deben determinar la temperatura de inicio del pico (Onset o T₀) para la calibración de temperatura y el área del pico para la calibración de calor.^[14]

Las sustancias de calibración deben ser un material referencia certificados (los valores de temperatura de transición o entalpía de transición o capacidad calorífica específica se han determinado para un lote particular de material) o al menos materiales de alta pureza para los cuales existen valores bibliográficos.^[13] El material más utilizado es el Indio (In), cuyos valores térmicos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Propiedades térmicas del Indio.^[13,14]

Muestra.	Punto de fusión. (°C)	Entalpía ΔH (J/g)	Masa. (mg)	Velocidad. (°C/min)	Temperatura inicial. (°C)	Temperatura final. (°C)
In.	156.6	28.62	5	10	120	170

2.3.3. Efecto del tamaño de la muestra y la velocidad de calentamiento.

Al momento de diseñar métodos analíticos mediante esta técnica es importante mantener bajo control el tamaño de la muestra y la velocidad de calentamiento; ya que se ve comprometida la sensibilidad, la resolución y el tiempo del método.^[15]

Cuando un material se funde, su temperatura se mantiene constante, por lo que a medida que aumenta la masa de la muestra, también aumenta el tiempo necesario para que esa muestra se funda, pues una vez que el material ha alcanzado su punto

de fusión existe un aumento en el gradiente térmico a través de la muestra; lo que conduce a una disminución de la pendiente en el borde anterior de los datos del flujo de calor obtenidos durante la fusión. Esto se puede observar como una discontinuidad en la señal de temperatura durante la transición de fusión, por lo que se aconseja utilizar entre 2 mg a 7 mg. ^[2]

Para el caso de la velocidad de calentamiento a medida que esta aumenta, también lo hace el ancho de la transición de fusión y, por lo tanto, disminuye la resolución. Además, la altura del pico y el límite de detección aumentan. Finalmente, se reduce el tiempo experimental. Es recomendable entonces una velocidad de calentamiento 10°C/min, no obstante, en las ciencias farmacéuticas, donde las muestras suelen tener temperaturas de transición que están separadas por sólo unos pocos grados (por ejemplo, polimorfos), la resolución suele prevalecer sobre el aumento del tiempo experimental y la disminución de la sensibilidad, por lo que se deben emplear velocidades de calentamiento más lentas, como puede ser 5°C/min.^[2]

En la tabla 3, se encuentra la relación entre el tamaño de la muestra, la velocidad de calentamiento, la sensibilidad, la resolución y el tiempo del método.

Tabla 3. Relación de variables.^[2]

Variable		Sensibilidad	Resolución	Tiempo
Tamaño de la muestra.	Aumenta	Aumenta	Disminuye	Aumenta
	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Disminuye
Velocidad de calentamiento	Aumenta	Aumenta	Disminuye	Disminuye
	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Aumenta

3. Planteamiento del problema.

Para el caso del *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, la Calorimetría Diferencial de Barrido, es una de las principales actividades, ya que coadyuva en el desarrollo de metodologías analíticas, funge como método indicativo de estabilidad así como método de compatibilidad de excipientes, cuantifica fármacos y forma parte de una serie de técnicas analíticas empleadas en la caracterización de fármacos; por lo que es importante saber ¿Si la implementación de documentación relacionada a la calorimetría diferencial de barrido podría significar una mejora en la ejecución del análisis? De igual modo, ¿Si la documentación desarrollada puede fungir como coadyuvante en la capacitación de la técnica analítica? y, por último, ¿Si la documentación diseñada es funcional sin importar el analito y/o el estudio a analizar?

4. Objetivos.

4.1. Objetivo general.

- Desarrollar la documentación pertinente (procedimiento normalizado de operación e instructivo) para la aplicación de la técnica DSC/CDB en el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*.

4.2. Objetivos particulares.

- Diseñar la evidencia documentada pertinente para el empleo del calorímetro diferencial de barrido.
- Determinar la utilidad de los documentos diseñados para el uso y cuidado del calorímetro diferencial de barrido.

5. Material.

5.1. Instrumentos y equipos.

- I. Balanza microanalítica. Modelo: MT5, marca Mettler Toledo número de inventario: 10T1468879.
- II. Intracooler. Modelo: AD07R-20-A11B, marca PolyScience.
- III. Calorímetro Diferencial de Barrido, por flujo de calor. Modelo 8000, marca Perkin Elmer, número de inventario: 02576144.
- IV. Equipo de cómputo OptiPlex X3. Con procesador Intel® Core (TM) i5-8500 CPU @ 3.00GHz, memoria RAM de 32.0 GB, Microsoft Windows 10, 64 bits.

5.2. Material.

- I. Crisoles de aluminio para muestras no volátiles Perkin Elmer, número de parte 02190041. Lote: 140122 y 210446.
- II. Tapas de aluminio para crisoles para muestras no volátiles Perkin Elmer, número de parte 02190041. Lote: 604222 y 210234.
- III. Espátula de acero inoxidable para balanza micro analítica.
- IV. Pinzas PEARL de acero inoxidable marca Perkin Elmer.
- V. Pinzas planas de acero inoxidable marca Perkin Elmer.
- VI. Vial de vidrio de 500 µL.
- VII. Pyris Software Thermal Analysis, versión 13.4.0.0036 Perkin Elmer.
- VIII. Procesador de texto WordPad o aplicación para abrir archivos tipo PDF.
- IX. Anticongelante.
- X. Tanque de gas de nitrógeno comprimido grado industrial de 850 mL, marca Praxair con manómetro. Lote: 88101.123233.027.012.

5.3. Reactivos.

5.3.1. Sustancias de referencia.

- I. SRef Indio pureza 99.99%, Cat No. 277959, 10 g. Marca Aldrich. Lote: 21425CB.
- II. SRef Naproxeno sódico pureza 100%, Clave interna: SR-76, 11.294 g. Marca Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Lote: S/N.
- III. SRef Diclofenaco sódico pureza 100%, Clave interna: SR-85, 0.7007 g. Marca Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Lote: S/N.
- IV. SRef Trimetoprima S.R.S. pureza (Base húmeda): 99.42%. Lote: S/N.
- V. SRef Sulfametoxazol S.R.S. pureza (Base húmeda): 99.98%. Lote: S/N.
- VI. SRef Ácido ascórbico pureza 99.8%, Clave interna: SR-5, 13.8337 g. Marca Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Lote: S/N.
- VII. SRef Tadalafil pureza 99.9%, Cat No. 1642879, 200 mg. Marca USP. Lote: F0L003.
- VIII. SRef Telmisartán pureza (Base húmeda): 100.14%, Cat No. 59, 1 g. Marca AMAROX. Lote: TSN0180320.

- IX. SRef Sulfametoxazol pureza 99.8%, Cat No. 1601, 200 mg. Marca USP. Lote: R14350.
- X. Impureza A de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1297-047A2.
- XI. Impureza B de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1290-067A8.
- XII. Impureza C de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1297-051A2.
- XIII. Impureza E de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1297-060A3.

5.3.2. Materias primas.

- I. Ácido benzoico Materia Prima. Cat No. 0076-01, 500 g. Marca J.T. Baker Inc. Lote: E19337.
- II. β -Ciclodextrina Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- III. Espironolactona Materia Prima, Cat No. BQ01-OT00-00. Marca Zhejiang Xinhua Pharmaceutical Co Ltd. Lote: OT00N100620.
- IV. Glibenclamida Materia Prima. Bolsa Negra, anaquel 1.
- V. Sulfametoxazol Materia Prima. Tubo plástico, anaquel 2.
- VI. Telmisartán Materia Prima. Frasco de vidrio ámbar, anaquel 2.
- VII. Coamorfo glibenclamida y ácido benzoico. Lote 2.
- VIII. Paracetamol Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- IX. Naproxeno sódico Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- X. Diclofenaco dietilamonio Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- XI. Trimetoprima Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- XII. Sulfametoxazol Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- XIII. Ácido ascórbico Materia Prima. Planta piloto Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- XIV. Monolitos Sol-Gel.

6. Metodología.

6.1. Diagrama de flujo

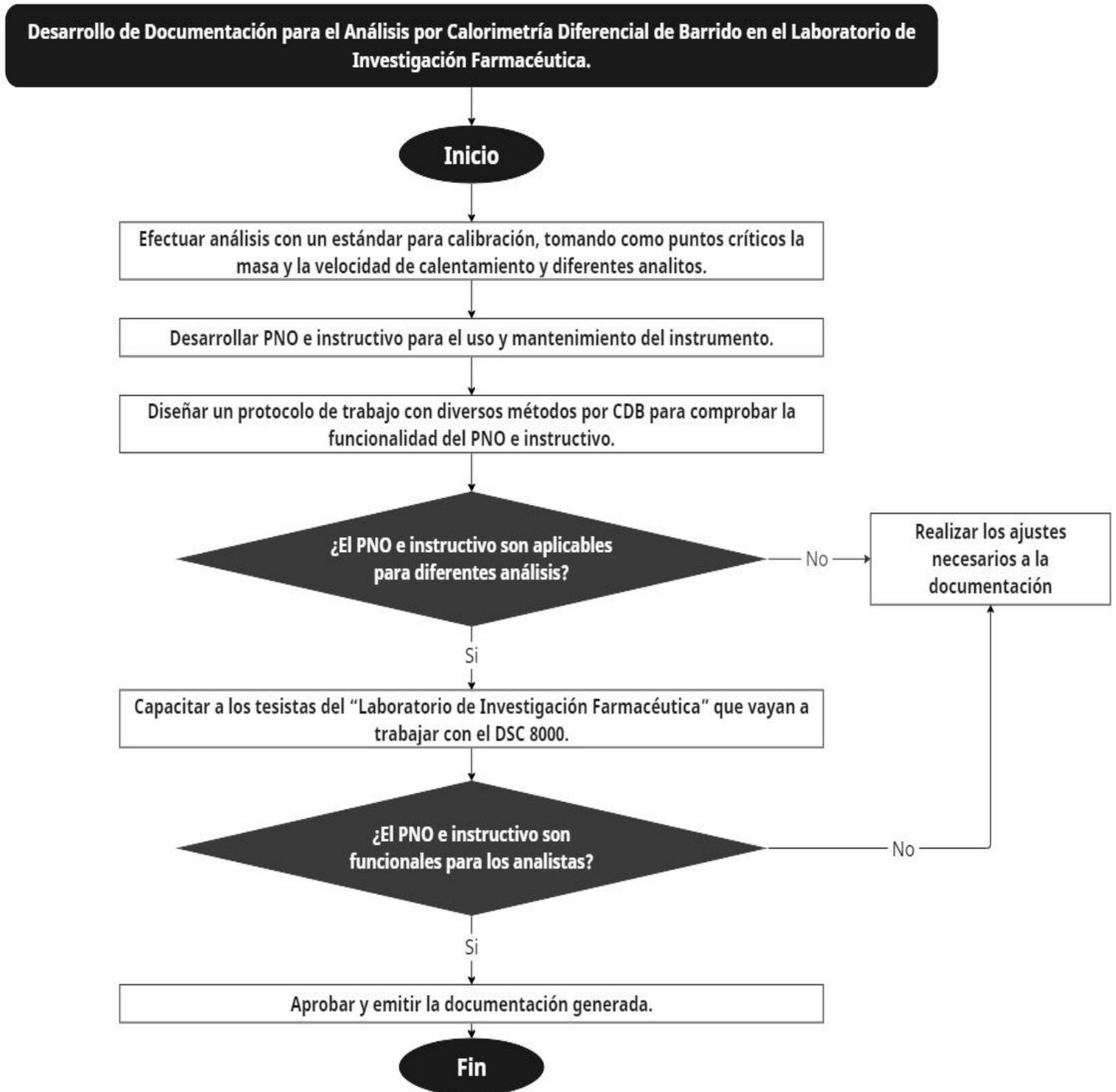


Figura 2. Diagrama de flujo.

6.2. Procedimiento.

- I. Efectuar análisis con un estándar para calibración (Indio), con el objetivo de familiarizarse con la técnica analítica, las limitaciones de esta, así como identificar los fenómenos térmicos típicos; tomando como puntos críticos la masa y la velocidad de calentamiento y diferentes analitos.
- II. Desarrollar PNO e instructivo para el uso y mantenimiento del instrumento, tomando en cuenta las observaciones recabadas de los análisis de variación, así como en la caracterización de los analitos.
- III. Diseñar un protocolo de trabajo con diversos métodos por CDB para comprobar la funcionalidad del PNO e instructivo.
- IV. Una vez terminado el PNO e instructivo, capacitar a los tesisistas del *Laboratorio de Investigación Farmacéutica* que vayan a trabajar con el DSC 8000.
- V. Comparar los resultados obtenidos en el protocolo, así como en el examen de capacitación; de modo que se puedan gestionar los ajustes necesarios a la documentación generada.

7. Resultados y discusión.

Este proyecto tuvo como finalidad el desarrollar la documentación pertinente (procedimiento normalizado de operación e instructivo) para la aplicación de la técnica analítica DSC/CDB en el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, por lo que se determinó su funcionalidad mediante diversos análisis que permitieran comprender la técnica, las limitaciones de esta e identificar los fenómenos térmicos típicos; aplicando la normatividad vigente, la cual establece que para los métodos analíticos y de prueba debe existir evidencia documentada que puede estar en forma de políticas, PNO, protocolos, instructivos de trabajo, reportes, acuerdos, entre otros.^[1]

Si bien el Indio (In) es el material de calibración más utilizado debido a que posee un alto grado de pureza y existe evidencia bibliográfica de la determinación experimental de sus valores de temperatura de transición y entalpía^[13,14] cumpliendo así con ser una sustancia de calibración trazable; la cual se define por la ISO 11357-1:2016 como todo aquel material cuyas propiedades térmicas son suficientemente homogéneas y están bien establecidas^[16] al cual se le pueden asignar valores de incertidumbre confiables^[12] (cuyo valor oscila alrededor del $0.4\% 2\sigma$)^[14], posee la ventaja de no presentar interacción con el material de los crisoles empleados en este proyecto, permitiendo así observar el comportamiento de la resolución y la sensibilidad del instrumento al realizar variaciones en factores críticos como lo son la masa y la velocidad de calentamiento.^[2]

7.1. Efecto de la masa.

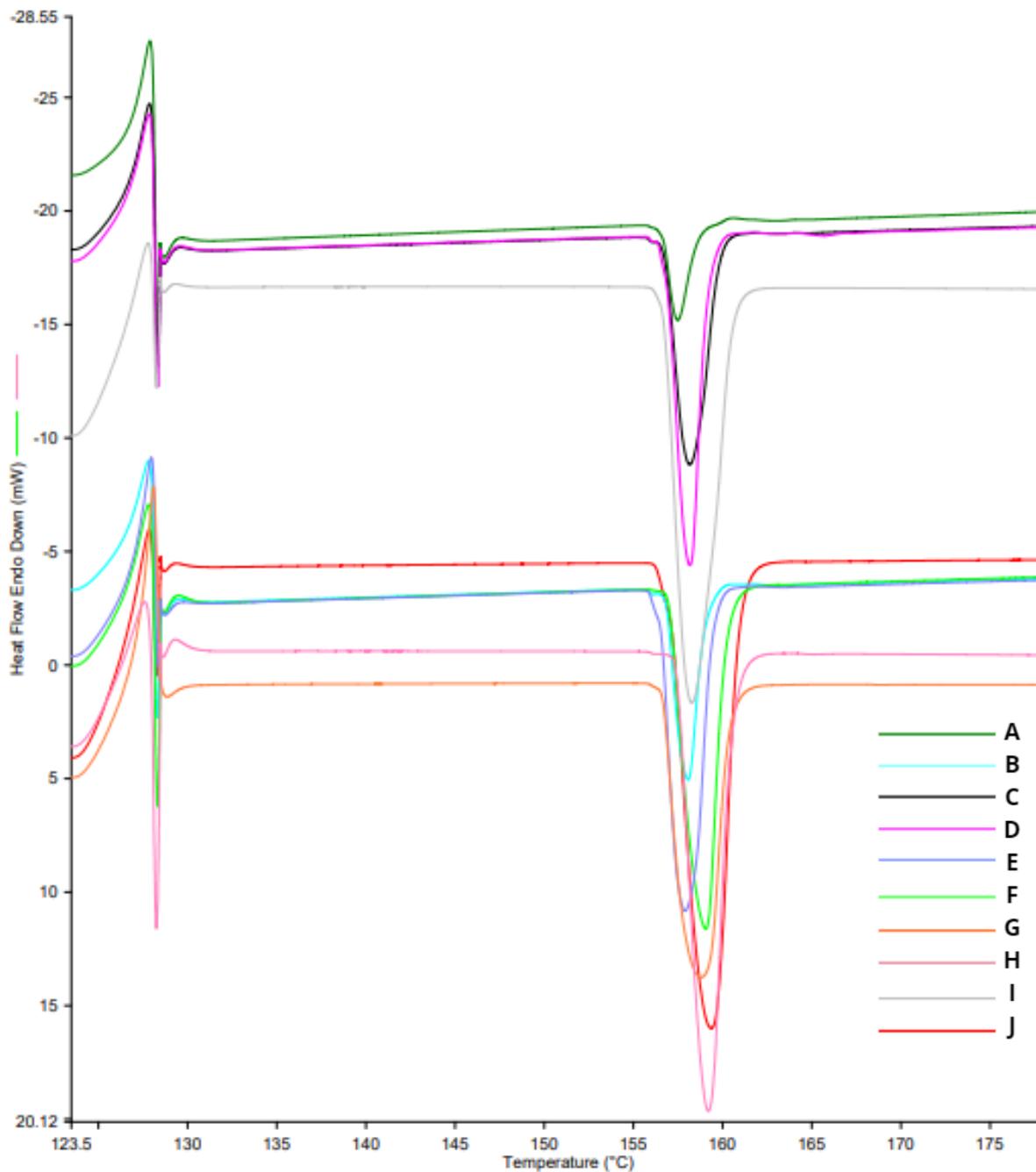


Figura 3. Comparación de termogramas con variación de masa de Indio STD a 10°C/min. (A) 1 mg, (B) 2 mg, (C) 3 mg, (D) 4 mg, (E) 5 mg, (F) 6 mg, (G) 7 mg, (H) 8 mg, (I) 9 mg y (J) 10 mg.

Tabla 4. Datos térmicos promedio de variaciones de masa de Indio STD a 10°C/min.

Velocidad (°C/min)	Peso teórico (mg)	Peso real (mg)	Tipo de energía	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
10	1	1.29	Endotérmica	156.7267	157.5667	4.3266	5.6988	30.6195
10	2	2.55	Endotérmica	156.6700	157.8067	8.2700	12.0792	64.9016
10	3	3.45	Endotérmica	156.5933	157.8467	10.6820	19.2501	103.4309
10	4	4.69	Endotérmica	156.8100	158.2133	12.0889	24.3413	130.7858
10	5	5.46	Endotérmica	156.7200	158.0133	11.7230	23.0275	123.7276
10	6	6.46	Endotérmica	156.9567	158.7867	16.6970	33.4913	179.9489
10	7	7.42	Endotérmica	156.7533	158.7833	14.6365	37.9474	203.8914
10	8	8.53	Endotérmica	157.1333	159.0867	17.6243	44.6973	240.1587
10	9	9.33	Endotérmica	156.7800	158.3833	13.8549	34.9397	187.7312
10	10	10.76	Endotérmica	157.1233	159.4800	20.9999	57.8783	310.9798

En la figura 4 se presentan las señales obtenidas de Indio STD al aumentar la masa de 1 mg hasta 10 mg; dichas señales de naturaleza endotérmica, coinciden con el punto de fusión del Indio reportado en la literatura ($156.6^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)^[14,17] al emplear el método que abarca un rango de temperatura de 120°C a 170°C con una tasa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Por otro lado, es posible observar que conforme la masa de la muestra aumenta, las señales térmicas también lo hacen volviéndose más anchas y profundas, favoreciendo así la detección de la señal característica del analito por el instrumento. Esto, debido a que existen más moléculas a las cuales se les debe brindar energía cinética para realizar la transición del estado sólido al líquido. No obstante, a pesar de que el aumento de masa beneficia la detección del analito, existe un aumento en el gradiente térmico a través de la muestra^[2], el cual tarda en distribuirse, afectando así al tiempo en que el analito genera su señal característica, así como a la separación de eventos térmicos presentes (resolución)^[18]. Asimismo, al existir una mayor cantidad de muestra, esta puede no estar totalmente distribuida en el crisol, por lo que es posible que la cantidad de calor administrado no sea homogénea en el analito.

Por otro lado, con el fin de evaluar el impacto de la masa en los análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido en la tabla 4 se muestra el promedio de los datos térmicos obtenidos tras realizar 3 repeticiones del estudio. Se confirma lo expuesto en la figura 3 al observar que se requiere mayor energía de activación para cambiar de un estado a otro, ya que se ve un incremento tanto en el inicio (“Onset”) como en el término de la fusión (“Peak”) así como una tendencia creciente en los parámetros “Peak Height” (diferencia del pico y de la línea base)^[19] “Delta H” (Entalpía de fusión) y “Área” conforme se aumenta el tamaño de la muestra. Esto,

debido a que el calor generado por instrumento no sólo se transmite en el entorno de la muestra, si no que, también lo hace al crisol, al área entre la muestra y el crisol para finalmente propagarse a través del analito. [20] Por lo que dicha propagación no es instantánea, necesita un tiempo para abarcar toda la muestra y esta pueda alcanzar su punto de equilibrio térmico. Cuanto más pequeña es la muestra, más fácil es que pueda llegar al equilibrio en menos tiempo, sin olvidar considerar las características del analito. A este fenómeno se le conoce como retraso o inercia térmica (capacidad de un material de almacenar calor y retrasar su transmisión) [21] como consecuencia del proceso de difusividad térmica (capacidad de un material para conducir energía térmica en relación con su capacidad para almacenar energía térmica) [22] de la muestra, por lo que, a menor tamaño de muestra, no existe tanto impedimento de la inercia térmica y por lo tanto la muestra es capaz de conducir energía térmica en menor tiempo disminuyendo así los parámetros térmicos típicos (Onset, Peak, Peak Height, Delta H y Área).

Por otro lado, si bien la relación entre la masa y los parámetros térmicos es directamente proporcional; en el caso de algunos pesos, se observa una ligera desviación de esto, pues en el caso de los 7 mg y 9 mg se reportan datos menores a los esperados; sin embargo, esto refuerza lo planteado ya que dicha anomalía es debido a la pérdida de muestra debido a un mal sellado de crisol o distribución de la muestra en el mismo; por lo que la técnica analítica también es capaz de detectar la pérdida del analito.

Tomando en cuenta que en los análisis a realizar es necesario que exista buena sensibilidad, resolución y se presente menor efecto de inercia térmica; con este estudio, se debe tomar como rango de trabajo de 2-7 mg \pm 0.2 mg, pues, se observa en la tabla 4 y en la figura 3 que son las señales más parecidas entre sí, ya que exhiben un "Onset" y un "Peak" muy similares, así como valores de "Delta H" que son cercanos al reportado en la literatura del Indio (28 J/g). [19] Siendo estrictos, inclusive se podría reducir a 3-7 mg \pm 0.2 mg, pero, debido a que algunos sólidos pueden presentar un valor de densidad pequeño; si se muestrearan 3 mg de estos, se sobrepasaría la capacidad del crisol y por ende, no podrían ser analizados en el instrumento, pues además de que su disposición retardaría el punto de equilibrio térmico, se impregnaría en los hornos del instrumento, alterando así la transmisión de calor uniforme, lo que le restaría confiabilidad al análisis.

7.2. Efecto de la velocidad.

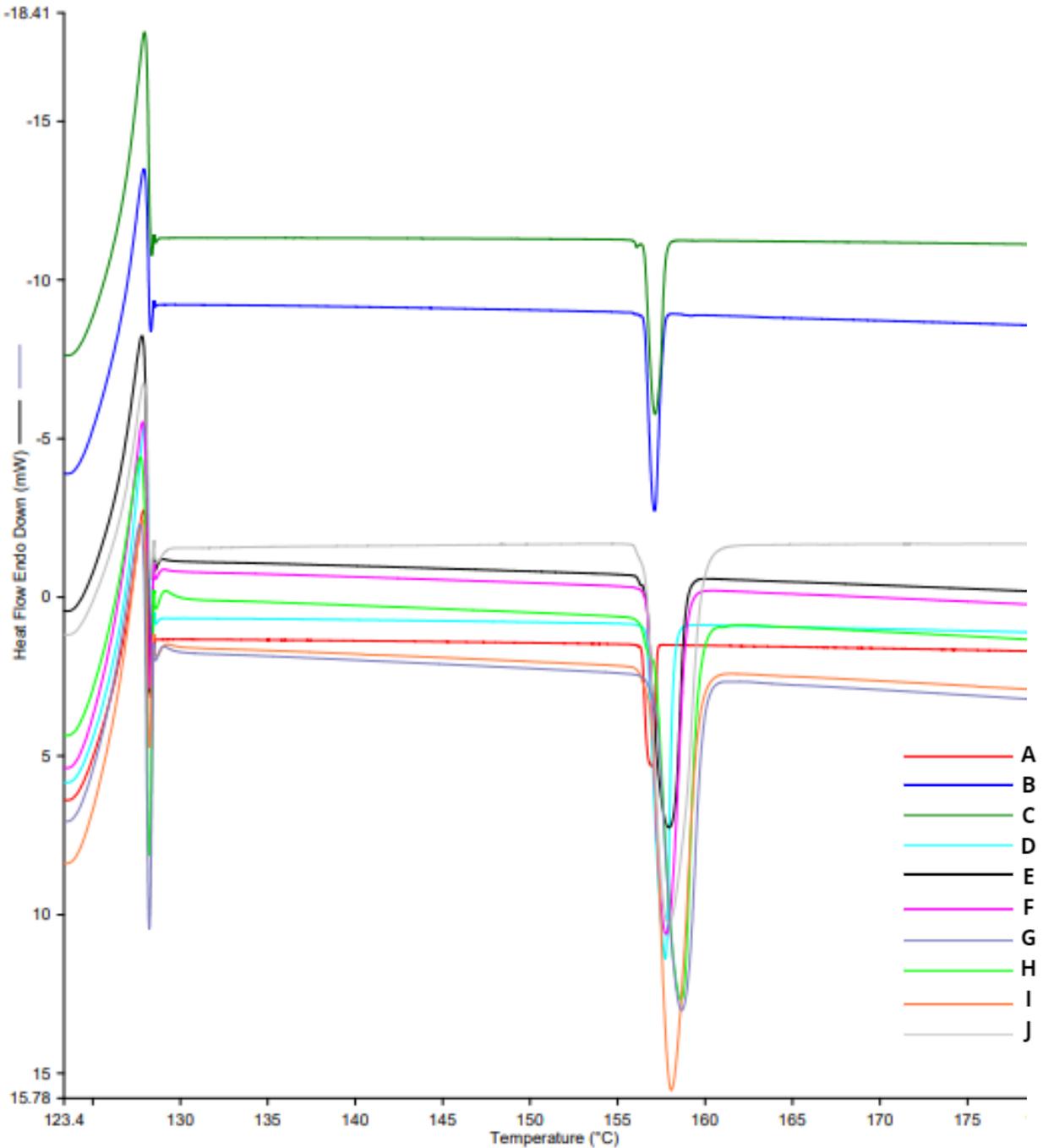


Figura 4. Comparación de termogramas de 5 mg de Indio STD con variación de velocidad. (A) 1°C/min, (B) 2°C/min, (C) 3°C/min, (D) 4°C/min, (E) 5°C/min, (F) 6°C/min, (G) 7°C/min, (H) 8°C/min, (I) 9°C/min y (J) 10°C/min.

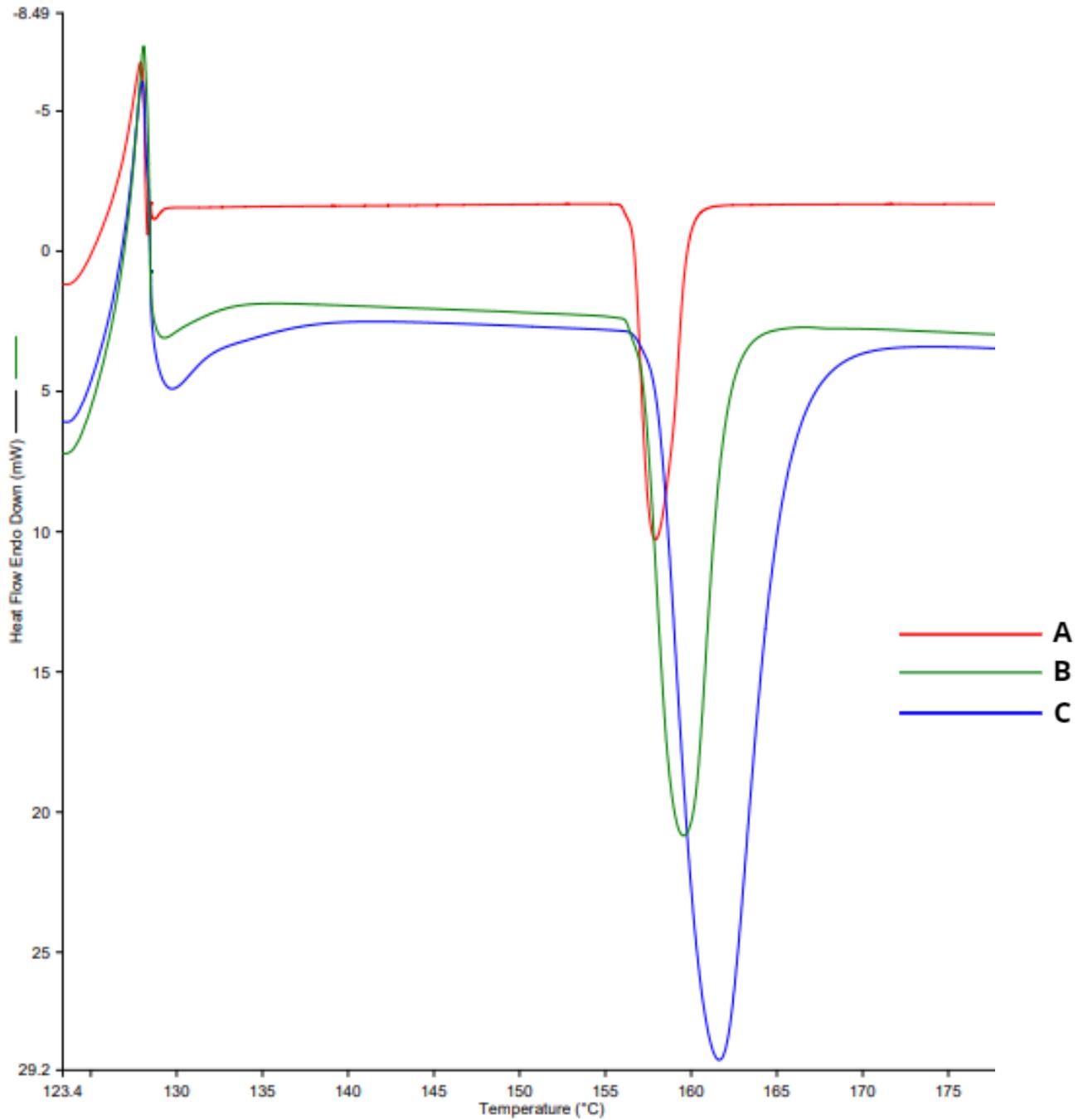


Figura 5. Comparación de termogramas de 5 mg de Indio STD con variación de velocidad. (A) 10°C/min, (B) 25°C/min y (C) 50°C/min.

Tabla 5. Datos térmicos promedio de variaciones de velocidad de 5 mg de Indio STD.

Velocidad (°C/min)	Peso teórico (mg)	Peso real (mg)	Tipo de energía	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
1	5	5.10	Endotérmica	156.4133	156.8733	4.1352	26.5133	142.4558
2	5	5.18	Endotérmica	156.5967	157.2333	6.6399	23.8329	128.0541
3	5	5.19	Endotérmica	156.6433	157.6467	9.5593	23.9230	128.5383
4	5	5.39	Endotérmica	156.6167	157.5967	8.9851	27.4063	147.2541
5	5	5.18	Endotérmica	156.7200	157.8300	8.1891	24.9932	134.2884
6	5	5.20	Endotérmica	156.8267	158.0500	9.4685	26.5367	142.5814
7	5	5.37	Endotérmica	156.9567	158.2500	10.0450	26.4382	142.0526
8	5	5.46	Endotérmica	157.1367	158.7300	12.7449	32.6984	175.6883
9	5	5.51	Endotérmica	156.9100	158.2933	12.3571	26.7227	143.5811
10	5	5.13	Endotérmica	156.7067	158.0100	14.7432	26.7269	143.6035
25	5	5.09	Endotérmica	157.46333	159.9700	18.7181	27.0914	145.5622
50	5	5.11	Endotérmica	158.21333	162.2033	23.7828	26.9814	144.9712

En la figura 4 se presentan las señales obtenidas de Indio STD al mantener una masa constante de 5 mg; dichas señales de naturaleza endotérmica, coinciden con el punto de fusión del Indio reportado en la literatura ($156.6^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) [14,17] al emplear el método que abarca un rango de temperatura de 120°C a 170°C aumentando la tasa de calentamiento de $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, $25^{\circ}\text{C}/\text{min}$ y $50^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Conforme la velocidad de calentamiento aumenta, las señales térmicas también lo hacen, presentando un ligero cambio en la profundidad, así como un mayor ensanchamiento el cual se ve como un desplazamiento del termograma solo en el eje "X". Si bien favorece la detección de la señal característica del analito por el instrumento; afecta considerablemente la resolución, debido que al mantener una masa constante a mayor velocidad de calentamiento, la temperatura de transición tiende a aumentar en comparación con los valores de la literatura, por el retraso térmico o efecto de inercia térmica, por lo que cuanto mayor es la velocidad de calentamiento, más lenta es la respuesta del instrumento y de la muestra.^[20] Dicho retraso térmico, al igual que en el efecto de variación de masa, se da debido a que la cantidad de energía proporcionada no se distribuye de manera homogénea en la muestra, pues al suministrarse en un periodo corto de tiempo (1 minuto) no alcanza a transmitirse en su totalidad, por lo que los eventos térmicos típicos en este caso del Indio no se completan; disminuyendo así la resolución de la señal endotérmica y la señal de transición sólido-sólido de primer orden (cambios discontinuos de volumen, entalpía y entropía debido a cambios en el empaquetamiento cristalino

teniendo una ruptura de la simetría en la estructura)^[23] siendo este último fenómeno observable en la figura 5, en donde se emplearon tasas de calentamiento más altas.

En la tabla 5, con el fin de evaluar el impacto de la velocidad de calentamiento en los análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido se muestra el promedio de los datos térmicos obtenidos tras realizar 3 repeticiones del estudio al someter la muestra a diferentes tasas de calentamiento. Se observa que, al mantener constante la muestra (tipo y cantidad) al variar la velocidad de calentamiento, sólo existe un aumento notorio en los parámetros “Onset” y “Peak”. Dicho comportamiento ocurre gracias a que el Indio posee una alta conductividad térmica, por lo que existe un rápido flujo de calor hacia la muestra siendo el aumento de la resistencia térmica debido al Indio fundido insignificante,^[24] de modo que la resistencia térmica de la muestra tiene un mayor impacto en la respuesta del sistema térmico. Dicho de otro modo, la resistencia térmica externa a la muestra tiene una contribución mínima en la respuesta del sistema térmico.^[20] Sin embargo, al aumentar la tasa de calentamiento, el calor latente de la muestra se agrega al proceso de fusión, el cual a pesar de ser insignificante en el aumento de la resistencia térmica al ocurrir a una temperatura constante, termodinámicamente aumenta el tiempo que tarda el calor en difundirse en la muestra de forma homogénea (difusividad térmica y conductividad).^[20] Por lo que a velocidades de calentamiento muy bajas, hay tiempo suficiente para que la pequeña cantidad de calor requerida fluya hacia la muestra para eliminar la pequeña diferencia de temperatura entre la temperatura programada y la temperatura de la muestra; mientras que a velocidades de calentamiento más altas, la temperatura de la muestra es mayor y se necesita un mayor flujo de calor para eliminarla^[24] lo que representa una desviación de las condiciones del equilibrio termodinámico.

Por otro lado, es posible ver un incremento del parámetro “Peak Height” conforme aumenta la tasa de calentamiento. Dicho fenómeno, está descrito como función de la capacidad calorífica, la resistencia térmica y la velocidad de calentamiento o enfriamiento^[25] debido a la relación directa que tiene con la sensibilidad, ya que, al aumentar la altura de la señal, a su vez lo hace el límite de detección (la capacidad de diferenciar una transición por encima del ruido instrumental).^[2]

Tomando en cuenta que en los análisis a realizar es necesario que exista buena sensibilidad, resolución, exista el menor efecto de inercia térmica y se optimicen tiempos de análisis; se considera adecuado como rango de trabajo de 5°C/min a 10°C/min, descartando totalmente las velocidades de 25°C/min y 50°C/min pues, se observa en la tabla 5 y en las figuras 4 y 5 que son las señales más parecidas entre sí, ya que exhiben un “Onset” y un “Peak” muy similares, así como valores de “Delta H” que son cercanos al reportado en la literatura del Indio (28 J/g).^[19]

7.3. Identificación de eventos térmicos en diferentes analitos.

Una vez establecido el impacto del tamaño de muestra y la velocidad de calentamiento, fue necesario determinar la influencia del tipo de muestra en la técnica analítica, por lo que, para identificar las diferentes transiciones térmicas descritas por la literatura (mostradas en la figura 1) se caracterizaron diferentes materias primas y matrices farmacéuticas.

Para ello, se debe tomar en cuenta la primera ley de la termodinámica y el principio de conservación de la masa que establecen “La energía/materia no se crea ni se destruye, sólo se transforma” puesto que, en un programa de temperatura controlado la energía que se le aplica a la muestra puede ser absorbida y sumarse a la energía potencial o en su defecto puede ser liberada y añadirse a la energía cinética; generando así un cambio en el analito de interés. Aunado a esto, una vez que la muestra experimenta una transición de fase, se observa una diferencia de temperatura por lo que, durante eventos endotérmicos, el registrador del instrumento se moverá hacia arriba, lo que indica que se requiere entrada de energía y, en un evento exotérmico, una desviación hacia abajo indica que se requiere menos energía del DSC para mantener la temperatura.^[26]

No obstante, las transformaciones se encuentran limitadas por las propiedades físicas y químicas de la muestra, ya que pueden darse cambios de estado por la excitación que sufren las moléculas; así como la generación de productos de descomposición debido a la ruptura de enlaces de la estructura del analito. Sin embargo, al caracterizar fármacos, la mayoría de las alteraciones que llegan presentarse son cambios de estado o transiciones del estado sólido, entre los cuales se incluyen fusiones, cristalizaciones, desolvataciones/deshidrataciones, transiciones vítreas y calcinaciones,^[27] mientras que los cambios químicos suelen presentarse con mayor frecuencia en las mezclas de compuestos, ya que se ve la interacción entre los componentes.

Es por ello, que se eligieron 7 analitos a caracterizar, los cuales, además de ser de los más empleados en la industria farmacéutica, presentan diferentes eventos térmicos; además de que algunos de ellos tienden a poseer formas polimórficas y pseudopolimórficas y debido a sus características pueden requerir un tratamiento previo para ser analizados por Calorimetría Diferencial de Barrido.

7.3.1. Paracetamol.

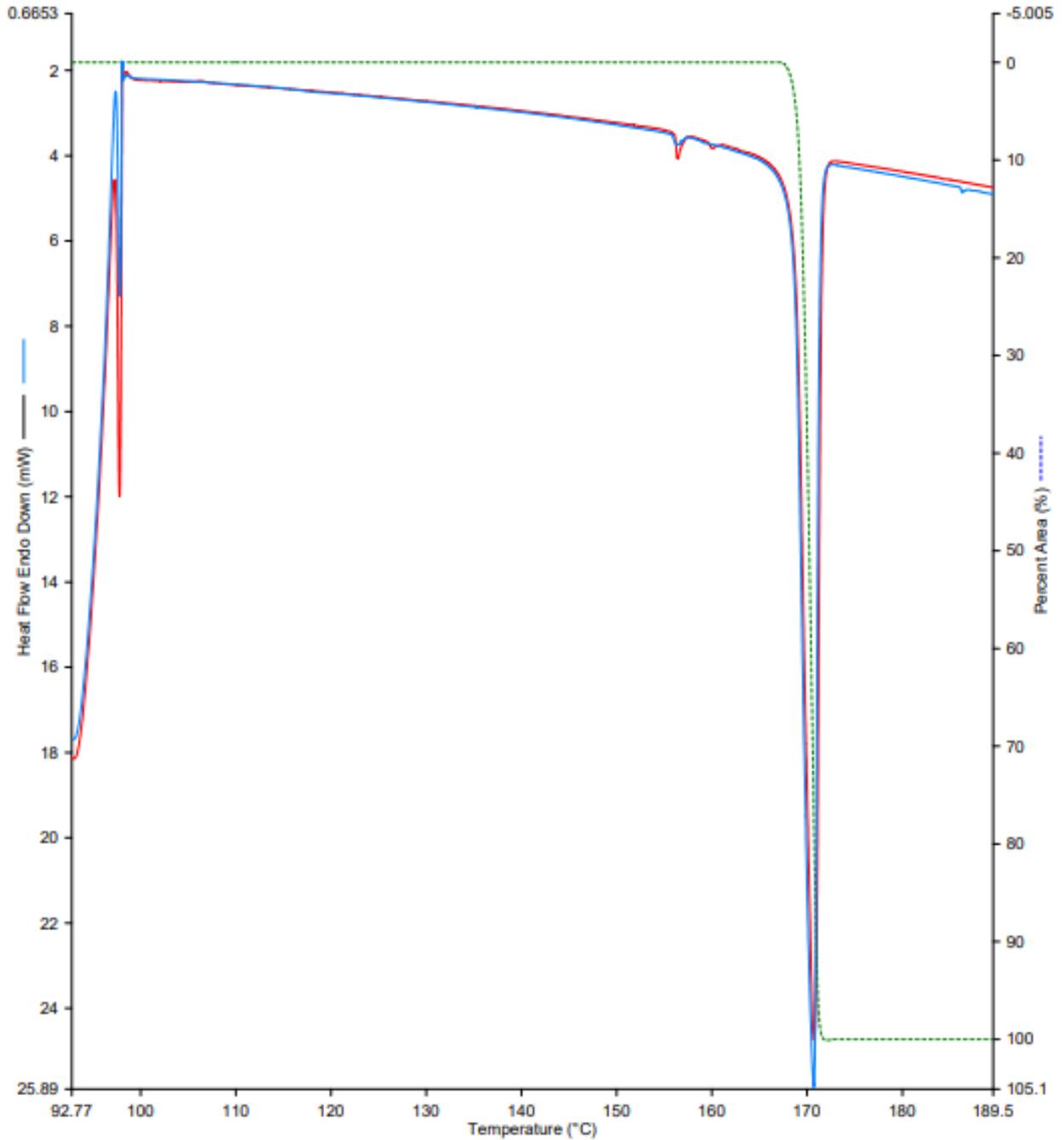


Figura 6. Termograma comparación de Paracetamol materia prima 1 (azul) y Paracetamol materia prima 2 (rojo).

Tabla 6. Datos térmicos Paracetamol (3 mg, 90°C-180°C a 5°C/min).

Muestra	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
Materia Prima 1.	168.76	170.75	20.5827	141.6881	425.6644
Materia Prima 2.	168.65	170.71	21.6189	144.9083	434.7249

Como se observa en la figura 6, ambas materias primas muestran la señal característica cuyo valor de "Onset", ubicado en la tabla 6, coincide con la reportada por Sacchetti en 2001 ($168.6^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$);^[28] a pesar de haber planteado métodos distintos, ya que en el estudio consultado se realizó la corrida analítica de -60°C hasta 200°C a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ^[28], mientras que el método planteado abarcó de 90°C a 180°C a $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Aunado a esto, la masa empleada también fue diferente, pues Sacchetti utilizó de 8 a 10 mg ^[28] de muestra a diferencia del presente estudio en donde se emplearon alrededor de 3 mg por materia prima. Esto, al contrastarlo con lo expuesto en los apartados 7.1 y 7.2, si bien pareciera no influir demasiado en la respuesta característica del paracetamol, si lo hace en la aparición de otras señales (resolución y sensibilidad) pues en la figura 6 en ambas muestras se aprecian señales previas y posteriores, las que pueden corresponder a sustancias relacionadas, productos de degradación, impurezas e incluso pudiera tratarse de algún polimorfo; pues Sacchetti menciona que la forma II polimórfica del paracetamol suele apreciarse alrededor de $154.6^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$.

Por otro lado, al comparar ambas señales entre sí, es posible observar que la señal correspondiente a la primera repetición posee mayor profundidad y estrechez que la segunda, pudiéndose deber a la distribución de la muestra en el crisol, lo cual se sustenta con la transición de primer orden del estado sólido, pues se requiere mayor energía para que esta se logre en la segunda muestra comparado con la primera. Asimismo, ambas señales se ubican debajo de la línea base; siendo esto indicativo de que poseen cierto grado de humedad, la cual conforme aumenta la temperatura se pierde.

Al analizar los datos térmicos presentados en la tabla 6, es posible ver que posee un Delta H distinto al reportado por Sadeghi et al. El cual es de $198.9 \pm 3.3 \text{ J/g}$.^[29] Sin embargo, dentro del mismo estudio, se observa un valor cercano al encontrado experimentalmente en este análisis, el cual corresponde a una muestra secada mediante aspersión ($169.9 \pm 4.1 \text{ J/g}$)^[29] por lo que se podría decir que las muestras de paracetamol han sufrido un proceso similar que ha hecho que no se encuentre totalmente disponible el estado sólido del mismo. Por lo tanto, con el método propuesto se caracterizó y optimizó la resolución y sensibilidad de la muestra.

7.3.2. Naproxeno sódico.

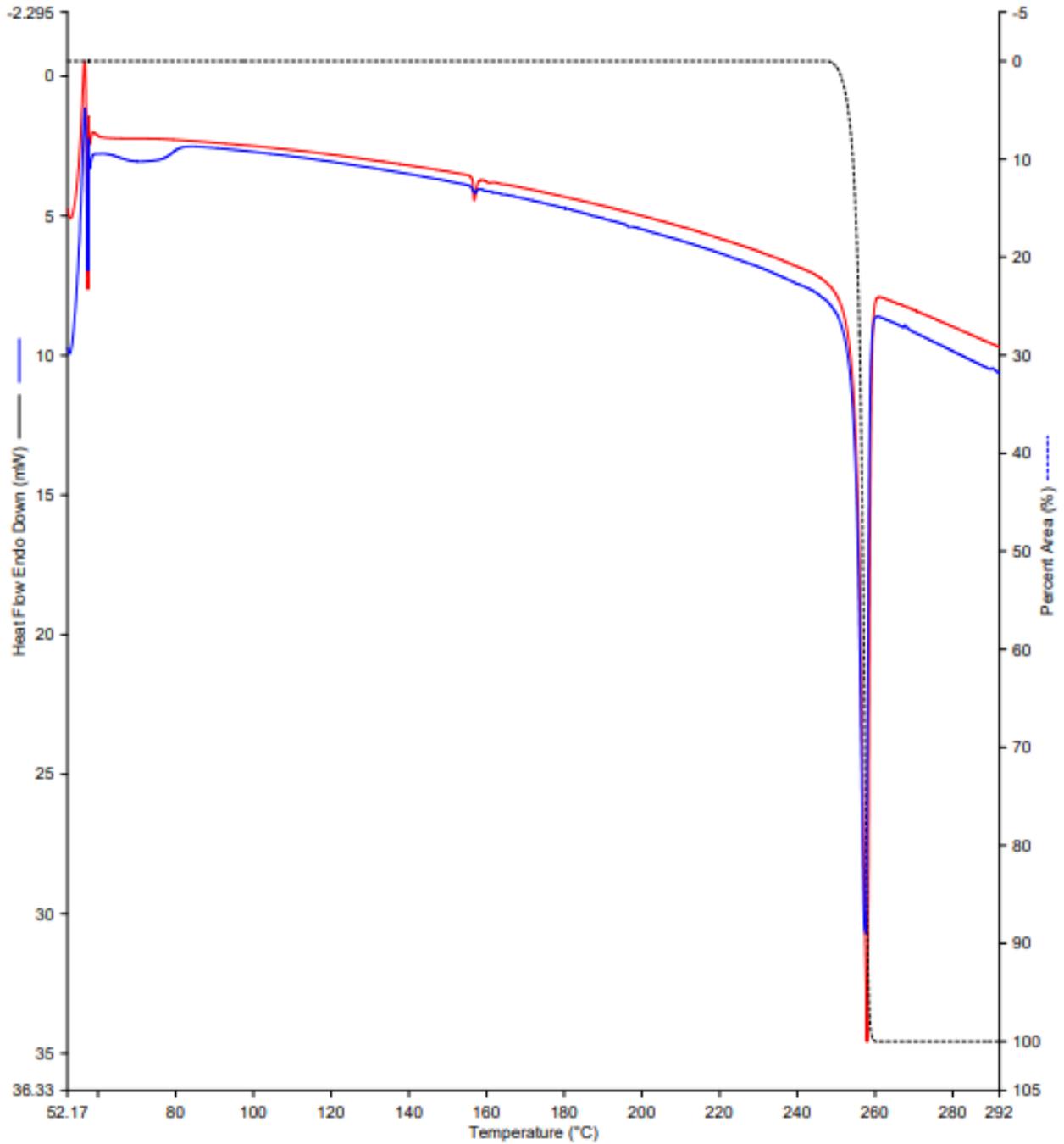


Figura 7. Termograma comparación de Naproxeno sódico estándar (rojo) y Naproxeno sódico materia prima (azul).

Tabla 7. Datos térmicos Naproxeno sódico (3 mg, 50 °C-280°C a 10°C/min).

Muestra	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
Estándar.	255.27	257.95	26.7678	137.4735	412.4205
Materia Prima.	254.98	257.61	22.2262	121.9771	365.9313

En la figura 7 es posible apreciar, la señal característica cuyo valor de “Onset”, ubicado en la tabla 7, coincide con la reportada por Bhise et al, en 2007 (256.50°C ± 5°C);^[30] a pesar de haber planteado métodos distintos, ya que en el estudio consultado se realizó la corrida analítica de 40°C hasta 300°C a 10°C/min ^[28], mientras que el método planteado abarcó de 50°C a 280°C a 10°C/min. Aunado a esto, la masa empleada también fue diferente, pues Bhise utilizó de 5 a 6 mg ^[28] de muestra a diferencia del presente estudio en donde se emplearon alrededor de 3 mg por materia prima. Esto, al contrastarlo con lo expuesto en los apartados 7.1 y 7.2, si bien pareciera no influir demasiado en la respuesta característica del Naproxeno sódico, si lo hace en la aparición de otras señales (resolución y sensibilidad) pues en la figura 7 en ambas muestras se aprecia una señal previa, la cual corresponde a la estructura del naproxeno sin desprotonar según lo reportado por Sovizi en 2010 que es alrededor de 158.1°C ± 0.1°C. ^[31] Asimismo, en el caso de la materia prima, se visualiza una señal posterior a la transición sólido de primer orden, la cual pertenece a una transición vítrea, la cual es común encontrar en co-amorfos de la forma amorfa de la sal en conjunto a la forma ácida o básica libre. ^[32]

Por otro lado, en el caso de la materia prima, son observables dos señales exotérmicas pequeñas, las cuales podrían indicar la generación de sustancias relacionadas debido a que no están presentes con respecto a la sustancia de referencia. Además, al comparar ambas señales entre sí, es posible observar que la señal correspondiente al estándar posee mayor profundidad y estrechez que la segunda, pudiéndose deber a la distribución de la muestra en el crisol, también se puede asociar este fenómeno a la pureza de la muestra; la cual es mayor en el estándar. Asimismo, ambas señales se ubican debajo de la línea base; siendo esto indicativo de que poseen cierto grado de humedad, la cual conforme aumenta la temperatura se pierde.

Al analizar los datos térmicos presentados en la tabla 7, es posible ver tanto el estándar como la materia prima poseen un Delta H similar al reportado por Bhise et al. El cual es de 133.23 J/g. ^[29] No obstante, el valor de entalpía de la materia prima es menor, siendo este otro indicativo de que es un co-amorfo, ya que cuando la entalpía decrece también lo hace el estado cristalino del sólido. ^[33]

7.3.3. Diclofenaco (sódico y dietilamonio).

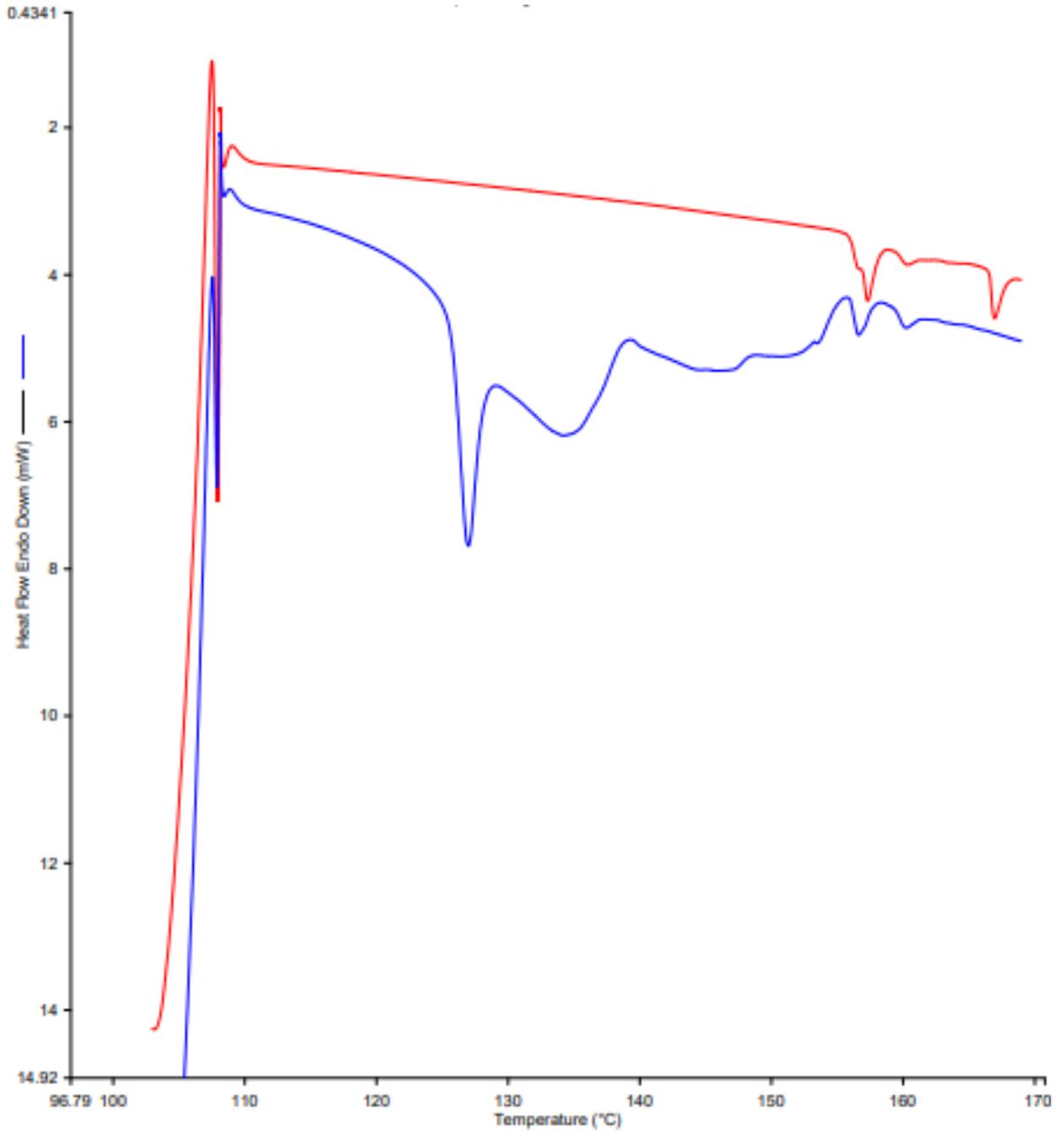


Figura 8. Termograma comparación de Diclofenaco sódico estándar (rojo) y Diclofenaco dietilamonio materia prima (azul).

Tabla 8. Datos térmicos Diclofenaco (3 mg, 100°C-180°C a 10°C/min).

Muestra	Onset (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
Diclofenaco sódico estándar.	157.31	0.7579	0.827	2.480
	166.94	0.6300	1.014	3.042
Diclofenaco dietilamonio materia prima.	126.98	3.6306	43.496	130.487
	156.65	0.2979	0.657	1.970

En la figura 8 se muestran dos señales de dos analitos distintos cuya “base” es la misma; por un lado, se tiene al diclofenaco sódico cómo estándar y por el otro al diclofenaco dietilamonio cómo materia prima. Al partir ambas sales del mismo fármaco, es posible que tuvieran señales similares durante el método propuesto; sin embargo, esto no sucedió del todo, ya que, las sales que se adicionan no sólo llegan a afectar la solubilidad del principio activo, así como su actividad terapéutica [34,35]; también modifican los puntos de ebullición y de fusión pues gracias al impedimento estérico por parte del aducto añadido es que se modifican los enlaces de las moléculas y con ello la cantidad de energía necesaria para hacer transiciones de estado. Asimismo, cabe resaltar que el almacenamiento de ambas muestras también es distinto, lo que hace que adquieran mayor o menor humedad y/o se generen productos de degradación.

Por ende, la señal característica del diclofenaco dietilamonio, coincide con la presentada por O'Connor y Corrigan en 2001 [36] y por Al-Mawla, et al. [37] en 2023. Asimismo, el valor de “Onset”, ubicado en la tabla 8, coincide con el reportado por O'Connor (125°C a 132°C);[36] a pesar de haber planteado métodos distintos, ya que en el estudio consultado se realizó la corrida analítica de 40°C hasta 220°C [28], mientras que el método planteado abarcó de 100°C a 180°C a 10°C/min, como lo planteo Fini A, et al. En 2007 [35], no obstante, en este caso la señal reportada difiere, pero no así el valor de “Onset” que también se ubica en un rango de 125 a 132°C [36]. Asimismo, la masa empleada también fue diferente, pues tanto O'Connor como Fini utilizaron de 5 a 10 mg [35,36] de muestra a diferencia del presente estudio en donde se emplearon alrededor de 3 mg de materia prima. Por lo que, al contrastar todos estos parámetros, la respuesta característica del diclofenaco dietilamonio se ve afectada al mostrar otras señales (resolución y sensibilidad) así como una ligera partición del evento endotérmico ya que se aprecian en la figura 8 señales previas y posteriores; las cuales pueden corresponder a sustancias relacionadas, productos de degradación, impurezas e incluso pudiera tratarse de algún polimorfo o pseudopolimorfo; siendo esto sustentado por O'Connor [36] que menciona que existe una conversión de la forma monohidratada a la anhidra debido al calentamiento, lo que deriva en que el punto de fusión sea de 122°C ± 5°C, en

lugar de 140°C a 160°C aproximadamente ^[38] que es el valor reportada para la base de la sal. Además, esto se observa en que posterior a la señal endotérmica hay transiciones vítreas, las cuales son eventos térmicos típicos que indican el reacomodo del sólido amorfo el enfriamiento de un estado líquido a un estado vítreo desordenado y sin equilibrio.^[39]

Mientras que, en el caso del diclofenaco sódico, en este caso no se observa la señal característica ya que esta se presenta entre 272°C a 289°C, según lo reportado por Tudja P, et al. En 2001 ^[38] por lo que el método empleado no le es posible caracterizar en su totalidad a este analito. No obstante, al no ser este el objetivo del presente estudio no llega a tener relevancia.

Por otro lado, al comparar ambas señales entre sí en la figura 8, coinciden en su la transición de primer orden del estado sólido ya que ambas se sobreponen. Asimismo, ambas señales presentan un ligero descenso conforme se aumenta la temperatura; siendo esto indicativo de que poseen cierto grado de humedad, la cual se va perdiendo, lo que justificaría el hecho de que conforme aumenta la temperatura los termogramas no se vuelven a sobreponer, pues la curva del diclofenaco dietilamonio se ubica considerablemente por debajo de la curva del diclofenaco sódico, por lo que se infiere que al ser una forma monohidratada posee mayor humedad y por ende libera mayor energía al ir perdiendo parte de la humedad que posee, e incluso esto se ve reflejado en los valores de Delta H y Area ya que al ser menores que los del diclofenaco sódico, muestran un cambio en el estado cristalino.^[33] Lo interesante de esto, es que ambos coinciden en una de las endotermas presentadas, alrededor de los 156.5°C-157.5°C, tal como se indica en la tabla 8. Dicha señal se puede asociar al punto de fusión de la base de la sal señalado anteriormente ^[38] sin embargo, en el caso de la curva del diclofenaco sódico se encuentra partido, lo que podría indicar cierta contaminación de la muestra y a la vez, una velocidad de calentamiento inadecuada, pues afecta la resolución de la muestra al no lograr separar los eventos térmicos que ocurren de manera cercana.^[2] Aunado a esto, al comparar los valores

Mientras que, posterior a dicha señal, en ambos termogramas se aprecia nuevamente una señal endotérmica, en el caso del diclofenaco dietilamonio, la curva permanece sin mayor alteración; mientras que la del diclofenaco sódico aparece una tercera señal endotérmica; lo que fundamenta la presencia de sustancias relacionadas, impurezas, contaminación de la muestra o productos de degradación. Por lo tanto, es necesario optimizar este método, tanto en el rango de temperatura propuesta como en la tasa de calentamiento, así como añadir alguna otra repetición para corroborar que no se está viendo la muestra afectada por algún otro factor inherente al equipo o al propio analito, que se muestran en la tabla 1.

7.3.4. Trimetoprima.

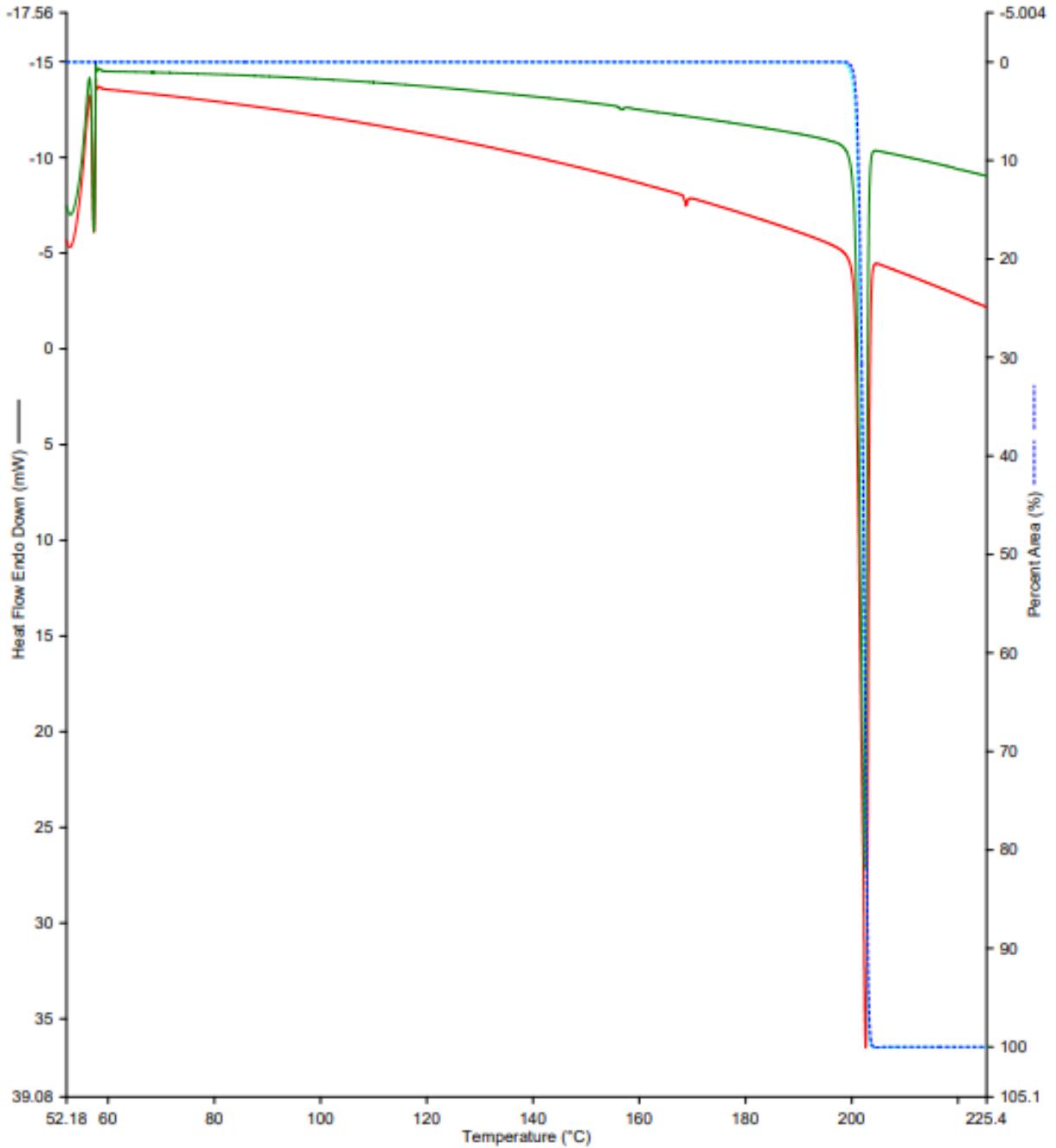


Figura 9. Termograma comparación de Trimetoprima estándar (verde) y Trimetoprima materia prima (rojo).

Tabla 9. Datos térmicos Trimetoprima (4 mg, 50°C-215°C a 5°C/min).

Muestra	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
Estándar.	200.76	202.49	37.6110	164.9667	659.8667
Materia Prima.	201.32	202.61	41.1328	193.6229	774.4914

En la figura 9 se aprecia la señal característica cuyo valor de "Onset", ubicado en la tabla 9, coincide con la reportada por Granero C, et al. En 2010 y posteriormente Djellouli F, et al. en 2017 ($201.77^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$);^[40,41] a pesar de haber planteado métodos distintos, ya que en los análisis consultados se realizó la corrida analítica de 25°C hasta 400°C a 10°C/min^[40] y de 25°C a 200°C a 5°C/min^[41] respectivamente; mientras que el método planteado abarcó de 50°C a 215°C a 5°C/min. Aunado a esto, la masa empleada también fue diferente, pues tanto Granero como Djellouli emplearon de 5 mg^[40,41] de muestra a diferencia del presente estudio en donde se utilizaron alrededor de 4 mg. Esto, al contrastarlo con lo expuesto en los apartados 7.1 y 7.2, no sólo influye en la resolución, también en la sensibilidad ya que con el método propuesto se obtuvieron endotermas estrechas y profundas tanto del estándar como de la materia prima apreciables en la figura 9. Asimismo, en ambas curvas se observa la aparición de otra señal endotérmica previa al punto de fusión, pudiendo ser una sustancia relacionada, producto de degradación, impureza o de alguna forma polimórfica o pseudopolimórfica; pues Maddileti D, et al. menciona que la forma II se encuentra aproximadamente a los $162.5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ^[42] y posteriormente se da la transición de la forma II a la forma I de trimetoprima; lo cual de igual manera justifica Djellouli, ya que menciona que las señales endotérmicas pequeñas ubicadas entre 125°C y 150 °C, probablemente se deben a la presencia de partes amorfas en la sustancia farmacéutica cristalina.^[41] Por otro lado, al comparar ambas señales entre sí, es posible observar que la señal correspondiente al estándar posee mayor profundidad, pero similar estrechez que la segunda, pudiéndose deber a la presencia de humedad en la materia prima, pues si bien, ambas señales se ubican debajo de la línea base; siendo esto indicativo de que poseen cierto grado de humedad la cual conforme aumenta la temperatura se pierde, estas no se sobreponen del todo.

Al analizar los datos térmicos presentados en la tabla 9, es posible ver que posee un Delta H distinto al reportado por Djellouli F, et al. El cual es de 106.7J/g.^[41] Sin embargo, en dicho estudio se obtuvo ese valor debido a que la muestra sufrió un proceso de enfriamiento generando una recristalización a diferencia de este análisis, pudiendo generar incluso una forma amorfa. Por lo que con el método propuesto se preservó el estado sólido, además de caracterizar y optimizar la resolución y sensibilidad de la muestra.

7.3.5. Sulfametoxazol.

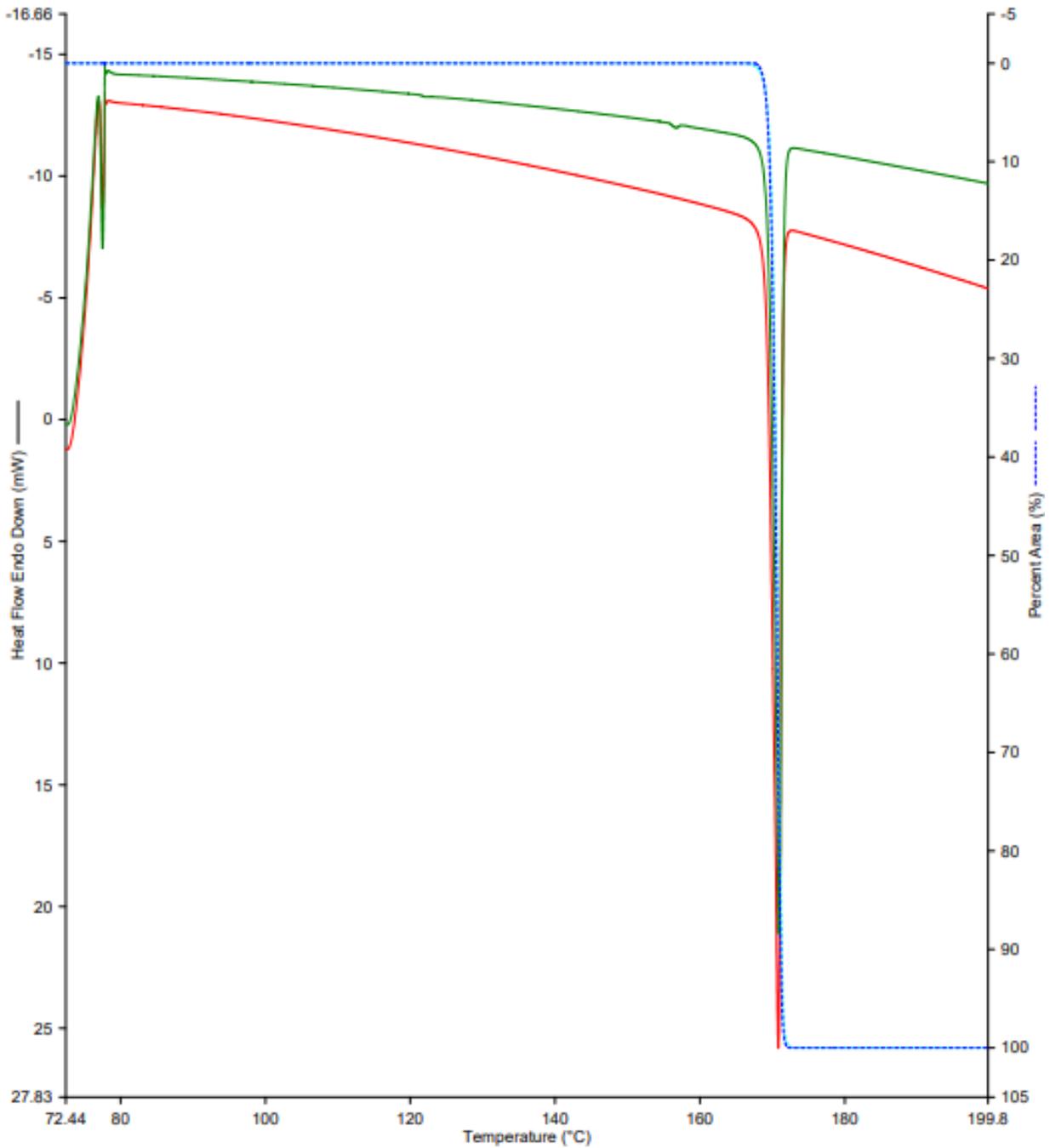


Figura 10. Termograma comparación de Sulfametoxazol estándar (rojo) y Sulfametoxazol materia prima (verde).

Tabla 10. Datos térmicos Sulfametoxazol (4 mg, 70°C-190°C a 5°C/min).

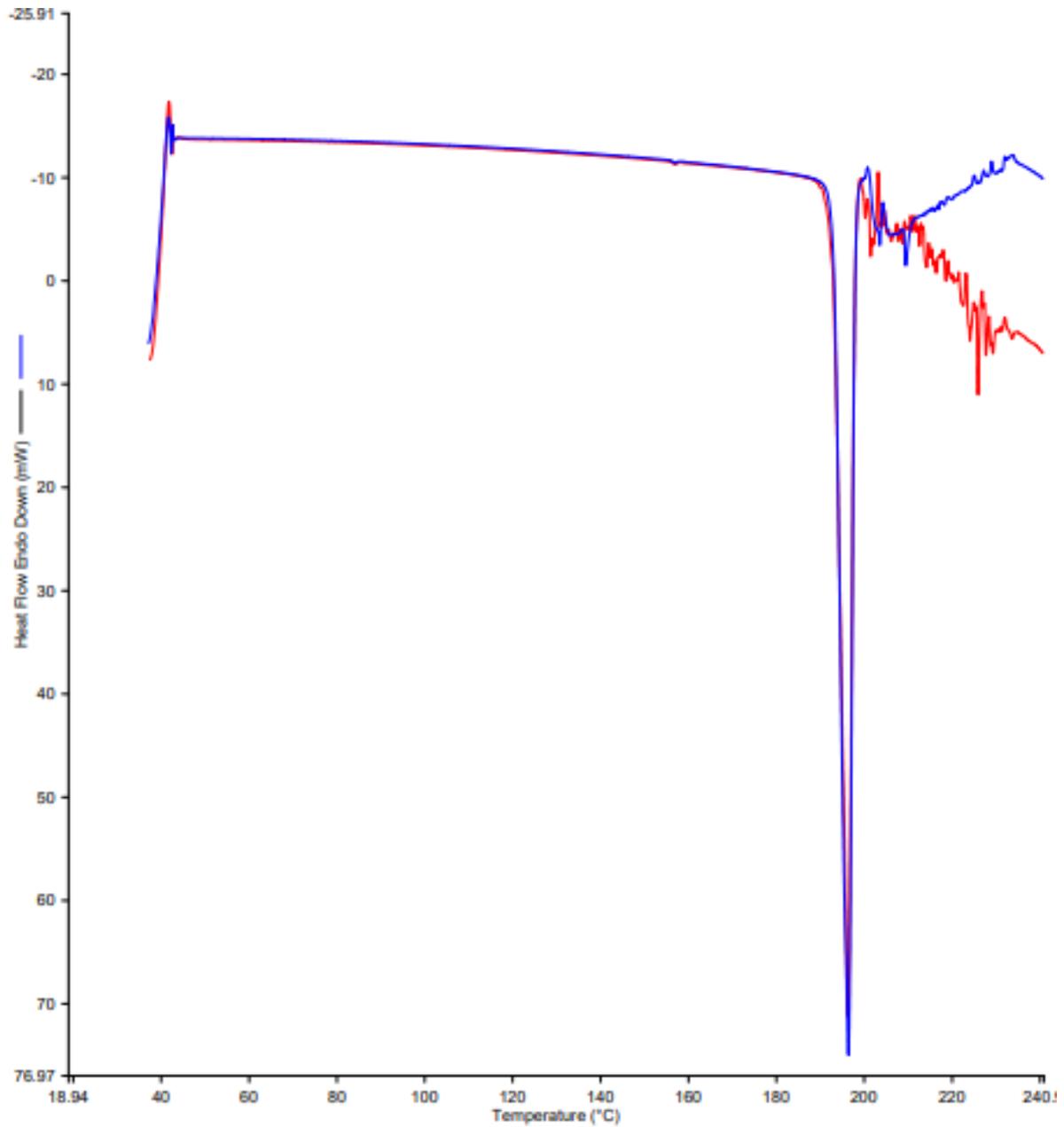
Muestra	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
Estándar	169.57	170.82	33.6630	128.7169	514.8678
Materia Prima.	169.60	170.94	32.3600	120.7591	483.0365

Como se muestra en la figura 10, la señal característica cuyo valor de "Onset", ubicado en la tabla 10, coincide con la reportada por Hartauer en 1992 (169°C \pm 5°C);^[43] a pesar de haber planteado métodos distintos, ya que en el estudio consultado se realizó la corrida analítica de 30°C hasta 120°C a 1.25°C/min ^[43], mientras que el método planteado abarcó de 70°C a 190°C a 5°C/min. Esto, al contrastarlo con lo expuesto en los apartados 7.1 y 7.2, si bien pareciera no influir demasiado en la respuesta característica del sulfametoxazol, si lo hace en la aparición de otras señales (resolución y sensibilidad) pues en la figura 10 en el caso del estándar, no se observa la señal previa al punto de fusión, mientras que en la materia prima si, lo que puede indicar la presencia de alguna sustancia relacionada, producto de degradación, impureza e incluso pudiera tratarse de algún polimorfo; pues Luner P, et al. mencionan que la forma III polimórfica del sulfametoxazol, a la cual se le conoce como hemihidratada, suele aparecer de manera exotérmica y pequeña alrededor de 140°C a 150°C.^[44]

Por otro lado, al comparar ambas señales entre sí, es posible observar que la señal correspondiente al estándar posee mayor profundidad y menor estrechez que la materia prima, pudiéndose deber a la presencia de humedad, pues si bien, ambas señales se ubican debajo de la línea base; siendo esto indicativo de que poseen cierto grado de humedad la cual conforme aumenta la temperatura se pierde, estas no se sobrepone del todo. No obstante, pesar de que se superpone la transición de primer orden del estado sólido de ambas muestras, al continuar con el calentamiento la materia prima libera mayor energía, lo que podría deberse a que existe un mayor flujo de calor hacia la muestra debido a la distribución de esta en el crisol, a comparación con el estándar.

Al analizar los datos térmicos presentados en la tabla 10, es posible ver que posee un Delta H distinto al reportado por Erizal S et al. El cual es de 143.5 J/g.^[45] Sin embargo, en dicho estudio se obtuvo ese valor debido a que la muestra analizada sufrió un proceso de molienda, lo que homogeniza el tamaño de partícula y por ende existe mayor la transmisión de calor es uniforme, aumentando así la entalpía al cambiar de fase.^[2] Por lo tanto, con el método propuesto se caracterizó la muestra, sin embargo, se recomienda emplear técnicas complementarias para confirmar la presencia de la forma polimórfica del sulfametoxazol.

7.3.6. Ácido Ascórbico.



9/19/2023 3:50:33 PM

Figura 11. Termograma comparación de Ácido ascórbico estándar (azul) y Ácido ascórbico materia prima (rojo).

Tabla 11. Datos térmicos Ácido Ascórbico (5.5 mg, 35°C-230°C a 10°C/min).

Muestra	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	Delta H (J/g)	Area (mJ)
Estándar.	193.06	196.38	85.2204	263.0260	1446.6431
Materia Prima.	193.51	196.28	80.1207	246.4989	1355.7437

Se logra advertir en la figura 11 que la señal característica del ácido ascórbico, así como el valor de “Onset” en la tabla 11, coincide con la reportada por Domingues Dos Santos J, et al. en 2019 (193.30°C ± 0.01°C);^[46] a pesar de haber planteado métodos distintos, ya que en el estudio consultado se realizó la corrida analítica de -70°C hasta 250°C a 5°C/min ^[46], mientras que el método planteado abarcó de 35°C a 230°C a 10°C/min, empleando masas relativamente similares, pues por Domingues Dos Santos J, et al. emplearon 5 mg aproximadamente ^[46] de muestra a diferencia del presente estudio en donde se emplearon alrededor de 5.5 mg. Esto, al contrastarlo con lo expuesto en los apartados 7.1 y 7.2, si bien pareciera no influir demasiado en la respuesta característica del ácido ascórbico, si lo hace en cuanto a la descomposición del ácido ascórbico ya que en la mayoría de los termogramas presentados en la literatura ^[46,47,48] no se visualiza totalmente la descomposición como en el análisis realizado, siendo este un indicativo de que el aumento de la masa, así como la disminución del rango de estudio favorece la sensibilidad de la muestra. Por otro lado, al comparar ambas señales entre sí, es posible observar que ambas se sobrepone, siendo este indicativo de que la materia prima posee una pureza similar a la del estándar y no presenta sustancias relacionadas o productos de degradación diferentes. Asimismo, ambas señales muestran una “pendiente” constante; siendo esto indicativo de que si bien poseen cierto grado de humedad, la cual conforme aumenta la temperatura esta no se pierde, siendo prácticamente insignificante. A pesar de ello, donde muestran una bifurcación es en la descomposición, la cual se muestra más evidente en la materia prima, debido a la propia estabilidad térmica del ácido ascórbico, la cual se ve comprometida durante el proceso térmico pues abajas tasas de calentamiento, prevalece la descomposición del ácido ascórbico ^[49] además, para el caso del estándar es posible ver que existe una calcinación posterior a que inicia la descomposición, lo que hace ver entonces que el estándar a pesar de presentar mayor pureza también tiende a ser más estable que la materia prima.

Mientras que al analizar los datos térmicos presentados en la tabla 11, es posible ver que tanto el estándar como la materia prima poseen valores relativamente similares de Delta H tanto entre sí como al reportado por Domingues Dos Santos J, et al. El cual es de 253.05 ± 3.75 J/g. ^[46]. Por lo tanto, con el método propuesto se caracterizó y optimizó la resolución y sensibilidad de la muestra.

7.3.7. Monolitos Sol-Gel.

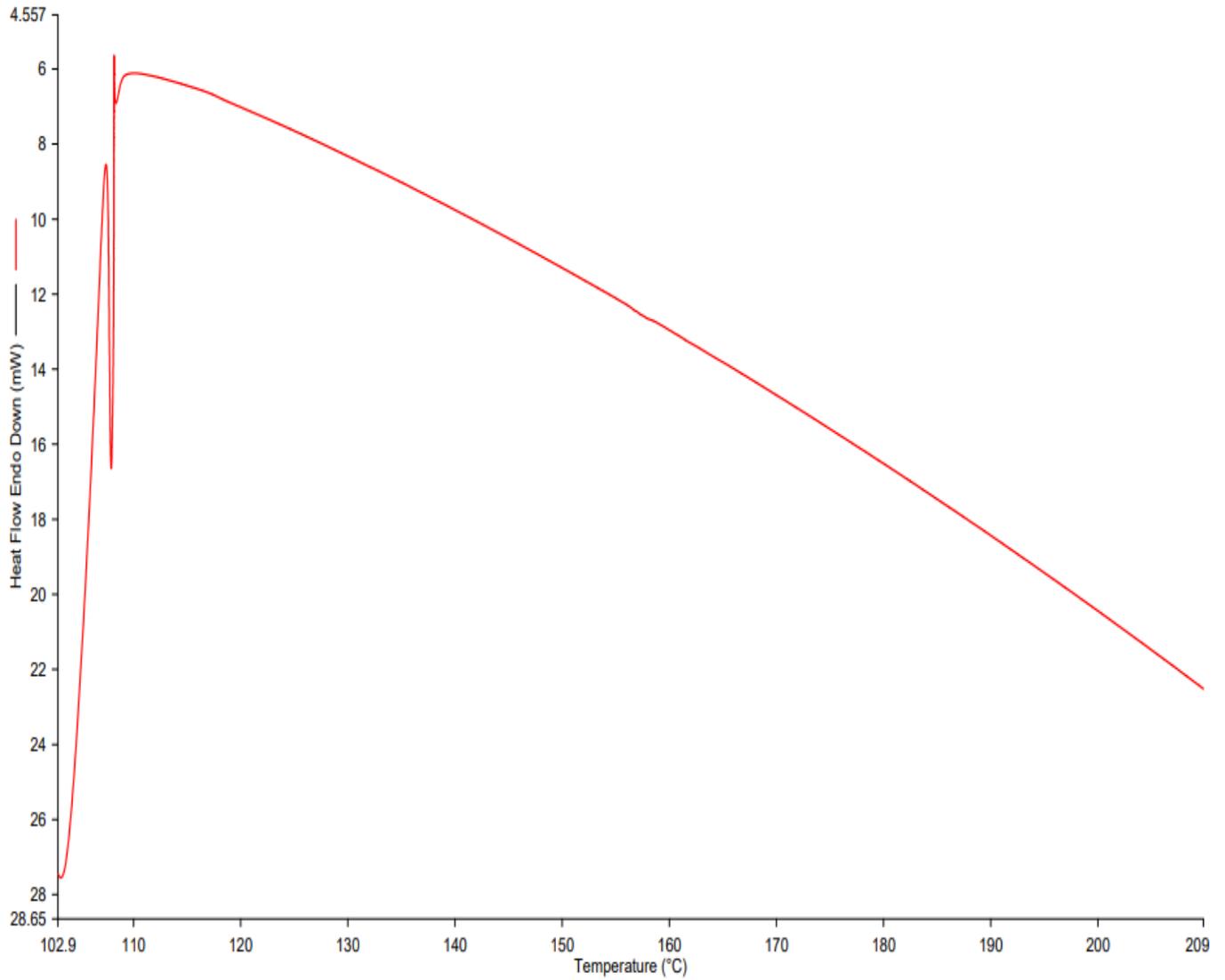


Figura 12. Termograma de monolito Sol.Gel blanco.

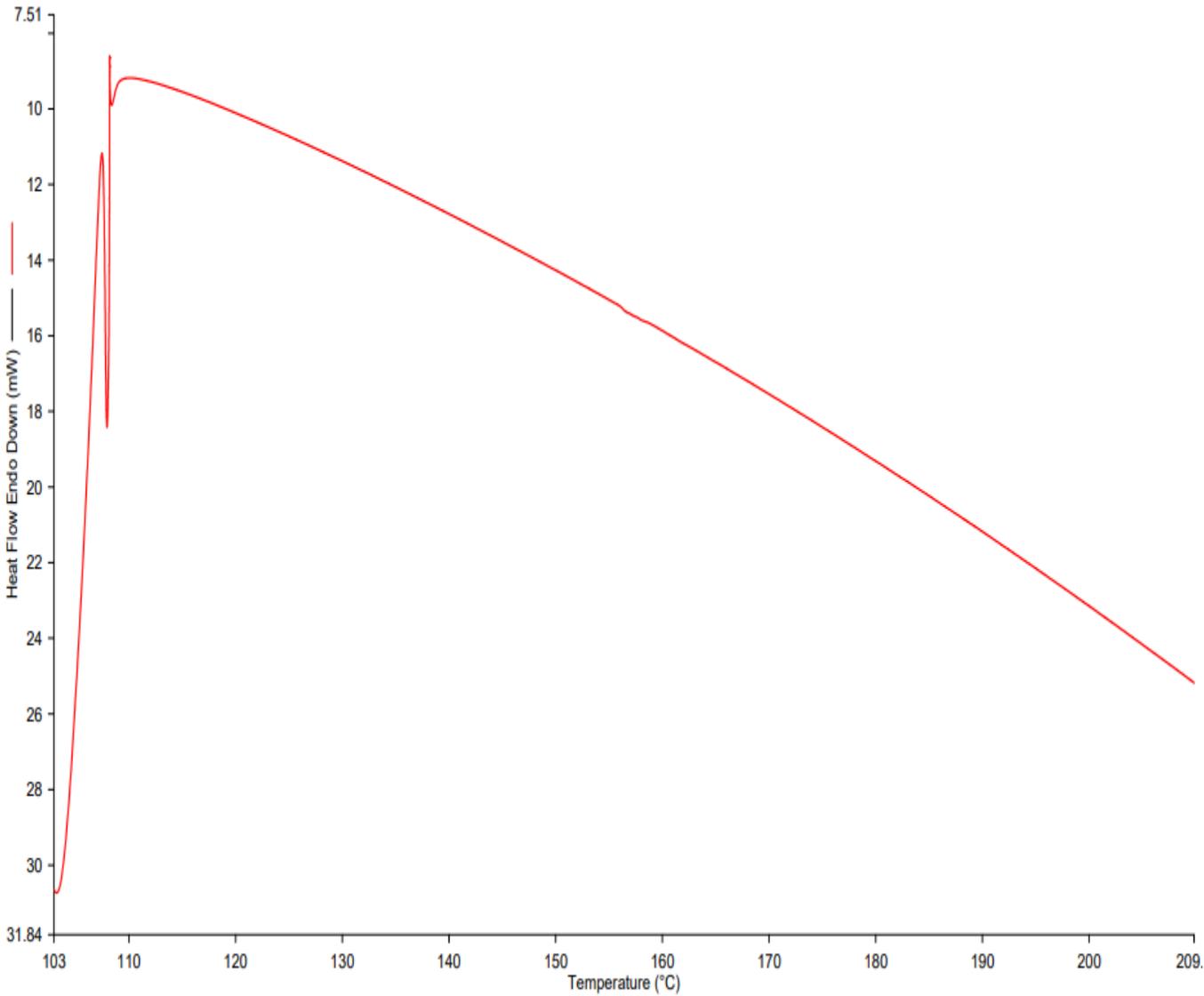


Figura 13. Termograma de monolito Sol.Gel con 50 mg de glibenclamida.

Debido a que el mayor complejo de inclusión empleado en el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica* son las matrices monolíticas de silicio obtenidas por sol-gel, es que se decidieron analizar por esta técnica. Por ello, en la figura 12 se observa la señal característica la cual corresponde a una isoterma de transición, es decir, se observa la pérdida de humedad residual posterior al secado, pero se mantiene constante; pues a mayor tiempo de secado se da la eliminación de agua y alcohol condensados en los poros del gel por lo que, al no haber agua, no se dará el proceso de polimerización por deshidratación que tiene lugar cuando se aumenta la temperatura durante la medición; de modo que la señal endotérmica esperada disminuye hasta ser insignificante.^[50]

Dicho termograma coincide con los reportados por Feigao X, et al. Y Cipriotti S, et al. En 2016 y 2018 respectivamente ^[51,52] a pesar de haber empleado métodos distintos, pues Feigao X, et al. Realizó el análisis desde los 25°C hasta los 800°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/min ^[51]; mientras que Cipriotti S, et al. Empleo un rango de temperatura de 25°C a 700°C de igual manera con una tasa de calentamiento de 10°C/min ^[52]. Sin embargo, estas condiciones no son posibles de reproducir en el laboratorio debido a que los crisoles que se tienen son de aluminio, cuyo punto de fusión es de 660.32°C ^[10] por lo que el emplear temperaturas más altas provocaría la adherencia del crisol en el horno y por lo tanto se vería imposibilitado el realizar cualquier otro análisis. Por ende, el método planteado abarcó de 100°C a 200°C a 10°C/min, pues la humedad residual sería observable a partir de los 140°C hasta los 150°C aproximadamente ^[52] además de que conforme aumenta la temperatura se observa la pérdida de masa derivado de la volatilización de los solventes empleados. Aunado a esto, la masa empleada también fue diferente, pues mientras los autores ya citados emplearon de 5 a 10 mg ^[51,52] de muestra a diferencia del presente estudio en donde se emplearon alrededor de 3 mg. De modo, que al obtener la isoterma de transición es posible empezar a comparar si existen cambios importantes al encapsular algún fármaco de interés.

La glibenclamida, es un hipoglucemiante utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes tipo II, de modo que, en una población con altos índices de dicha enfermedad, se vuelve de vital importancia desarrollar nuevas formulaciones con este fármaco, pues la mayoría de las presentaciones además de que el principio activo se encuentra en cantidades pequeñas, son de administración oral, por lo que se debe mejorar tanto la tecnología de fabricación, así como de protección del fármaco, tomando en cuenta que beneficie la biodisponibilidad de este y por ende exista una ventaja farmacoterapéutica para el paciente. Por ello, en la figura 13, se observa la inclusión de glibenclamida al monolito de sol-gel. Se decidió encapsular 50 mg de principio activo para comprobar la encapsulación del

fármaco, de modo que se volviera una muestra representativa. Por lo que, al comparar ambas señales, es posible observar se mantiene la línea base sin cambios, siendo este el indicativo de que el fármaco logró encapsularse correctamente. También, se observa que ambas curvas descienden conforme aumenta la temperatura, lo que significa que existe pérdida de materia, pues la humedad que posee de la matriz monolítica se pierde. Cabe mencionar que el método empleado para analizar la matriz con fármaco fue el mismo que el utilizado para la matriz sin fármaco (100°C a 200°C a 10°C/min) ya que, además de eliminar interacción alguna de la matriz y el fármaco; también consideró el determinar el punto de fusión de la glibenclamida (entre 172°C y 176°C) ^[53] pues en caso de que el encapsulamiento no funcionara sería notorio por la aparición de la señal característica del fármaco. Por ende, el método propuesto es capaz de caracterizar matrices monolíticas de sol-gel que contengan glibenclamida; en caso de querer determinar algún otro fármaco en dicha matriz, sería necesario adaptarse a las propiedades térmicas del mismo.

7.4. Documentación.

Una vez identificados los eventos térmicos típicos en fármacos de interés, así como las condiciones limitantes tanto de la muestra como del instrumento fue necesario elaborar la documentación que le permitiera al usuario no sólo cumplir con la normatividad vigente; si no que a la vez permita ejecutar los análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido de manera efectiva, eficaz y eficiente, tomando en consideración las Buenas Prácticas (Good X Practices o GXP por sus siglas en inglés) ya sea de laboratorio, fabricación, documentación, almacenamiento y distribución, siendo el soporte de la Gestión de la Calidad en un sistema de documentación.^[54] Para ello, es importante definir las buenas prácticas de documentación como un grupo de lineamientos que indican las bases mínimas para el desarrollo de un sistema documental adecuado.^[55]

Por lo que, además de diseñar e implementar el procedimiento normalizado de operación y el instructivo respectivo, fue necesario capacitar al personal y verificar que, sin importar el análisis a realizar, la documentación ofrecía el apoyo necesario para el analista; de modo que su retroalimentación también funcionará para mejorar el procedimiento normalizado de operación e instructivo, cumpliendo así con la condición de que estos deben ser documentos dinámicos y con ello su aprobación e implementación en el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, siendo esta etapa la más complicada, pues no sólo implica la satisfacción del usuario actual, también la del futuro usuario; así como la disminución de costos tanto espacio-tiempo y por ende, económicos, siendo estos puntos clave en la mejora continua.

7.4.1. Bitácora de registro.

Si bien, la ISO 9000:2015 establece que existe una jerarquía para implementar los documentos dentro de un sistema de gestión de calidad ^[3,6], la cual consta de:

- I. Política de calidad.
- II. Objetivos de calidad.
- III. Manual de calidad.
- IV. Procedimientos. (Procedimientos normalizados de operación y procedimientos o protocolos de trabajo o analíticos de prueba)
- V. Instructivos de trabajo.
- VI. Formatos y registros. (Listas de verificación, bitácoras, registros de resultados, hojas de trabajo, entre otros)

Al momento de diseñar los procedimientos e instructivos; se suelen adaptar a la par los formatos y registros a emplear, pues estos son el primer documento que usará el usuario una vez que haya concluido su capacitación.

Se entiende por registro a todo documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de actividades o instrucciones ^[1] de modo que permite conservar los análisis y evaluaciones que se han llevado a cabo; por ende, debe cumplir con ciertas características las cuales son:^[1]

1. Los registros escritos a mano deben realizarse de forma clara, legible e indeleble.
2. Debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de la entrada de datos.
3. El registro de actividades debe realizarse al momento de la actividad respetando el orden cronológico.
4. Cualquier corrección al registro de una actividad o a un documento debe ser firmado y fechado y permitir la lectura de la información original. Cuando se requiera una explicación del motivo de la corrección debe documentarse; estos registros deben contener la fecha e identificar quién realizó la actividad.
5. Debe existir un mecanismo que permita identificar las firmas y rúbricas del personal que ejecuta la operación.

En el caso de cualquier equipo o instrumento, para su correcto uso, mantenimiento y cuidados es necesario implementar como registro, una bitácora en la cual como mínimo se incluya la fecha, la hora, el usuario (firma autógrafa y rúbrica) así como las observaciones pertinentes de este; ya que a partir de estos datos se le puede dar trazabilidad al trabajo en el laboratorio.

Para el caso del Calorímetro Diferencial de Barrido modelo “DSC 8000” de flujo de calor que se encuentra en el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, cuando se empezó a utilizar no contaba con una bitácora que llevara el registro de uso, siendo implementada (Figura 14) con un formato provisional el día 28 de junio de 2023. No obstante, se observó que dicho formato si bien cubría la necesidad de saber quién y cuando se utilizó, no lo hacía en cuanto a si el tipo de proyecto si era interno (servicio social o tesis) o externo (académico o servicio de consultoría), el tipo de muestra que se introducía así como el rango de trabajo de temperatura, ya que algunos analitos tienden a la descomposición o calcinación lo que genera que los hornos se ensucien y por ende ya no puedan transmitir el calor de manera uniforme^[20,21,22] introduciendo cierto error en las señales obtenidas; tampoco contemplaba si alguno de los accesorios del instrumento fallaba o se estaba agotando (cómo el caso del gas a emplear en la atmósfera, la temperatura del intracooler o los crisoles).

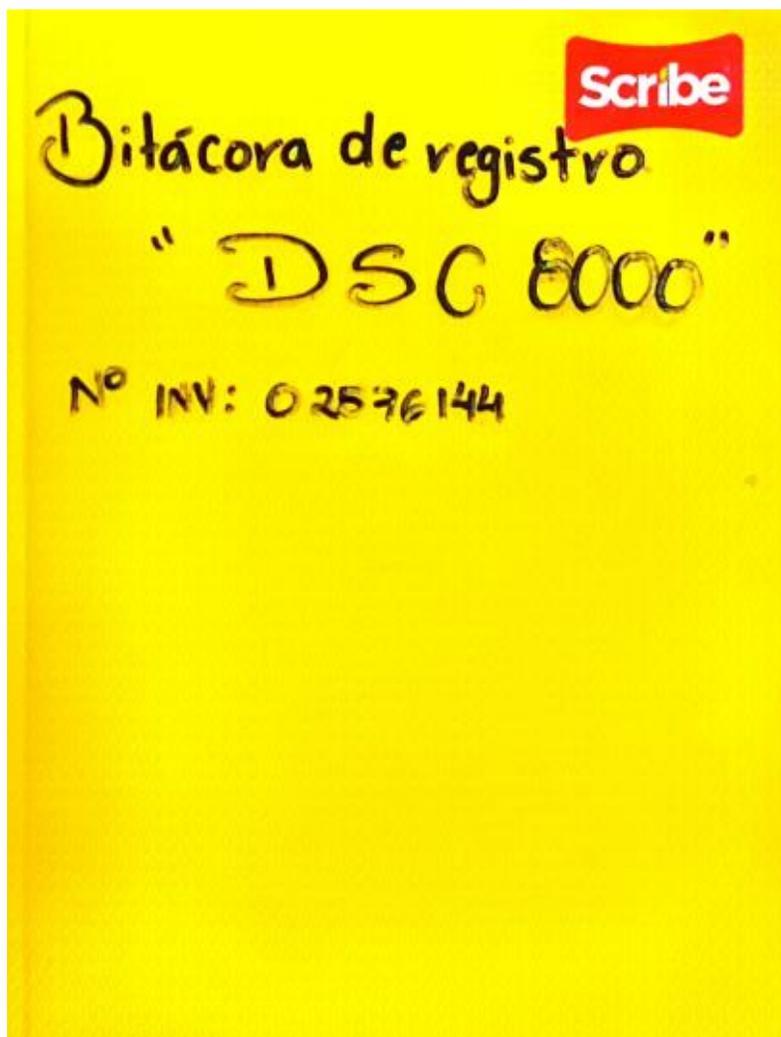


Figura 14. Bitácora de registro “DSC 8000”.

Desarrollo de documentación, para el análisis por calorimetría diferencial de barrido en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica.

Por lo que tomando en cuenta estas observaciones, se modificó la estructura de la bitácora de registro, siendo aprobada el 14 de agosto de 2023. De modo que la bitácora cuenta con 9 columnas (figura 15); de fácil llenado para el usuario y que además de brindar información al supervisor correspondiente sobre el estado del instrumento, también coadyuva al analista a llevar la trazabilidad tanto de sus días de trabajo, como de las muestras que analizó, de modo que complementa los datos vertidos en la bitácora del analista así como los resultados que se resguardan en el equipo de cómputo tanto en formato PDF como en la extensión del programa del instrumento (.ds8d).

FECHA	HORA (Inicio-Termino)	USUARIO	TIPO DE PROYECTO
30/Oct/23	17:30 - 17:42	C. Lugardo	Tesis
31/Oct/23	10:37 - 10:55	N. Alpizar	Tesis
31/Oct/23	11:05 - 12:15	N. Alpizar	Tesis
31/Oct/23	13:00 - 15:05	N. Alpizar	Tesis
31/Oct/23	16:00 - 17:00	N. Alpizar	Tesis
03/Nov/23	10:00 - 10:30	C. Lugardo	Tesis
03/Nov/23	11:00 - 13:03	C. Lugardo	Tesis
03/Nov/23	13:10 - 15:10	C. Lugardo	Tesis
03/Nov/23	15:15 - 17:37	C. Lugardo	Tesis
06/Nov/23	11:40 - 12:10	C. Lugardo	Tesis
06/Nov/23	12:13 - 2:08	C. Lugardo	Tesis
06/Nov/23	14:08 - 17:14:58	C. Lugardo	Tesis
06/Nov/23	15:10 -	C. Lugardo	Tesis
07/Nov/23	11:06 - 13:20	F. Olvera	Tesis
07/Nov/23	14:26 - 15:40	F. Olvera	Tesis
07/Nov/23	15:40 - 16:30	F. Olvera	Tesis
08/Nov/2023	09:30 - 10:30	N. Alpizar	Tesis
08/Nov/2023	11:00 - 12:30	N. Alpizar	Tesis
08/Nov/2023	13:00 - 15:30	N. Alpizar	Tesis
08/Nov/2023	16:00 - 17:00	N. Alpizar	Tesis

ANALITO	NÚMERO	TEMPERATURA DE T RABAJU	OBSERVACIONES	FIRMAS
Lactosa - Poudre	3	100-200	Tapas y herm. Sucio	[Signature]
Indio (STD)	1	120°C-170°C	Intracciones no bajo 30°C. Tapas y herm. Sucio	[Signature]
Dexametasona (STD)	3	50°C-300°C	Intracciones no bajo 30°C. Tapas y herm. Sucio	[Signature]
Dexametasona (HP)	3	50°C-300°C	Intracciones no bajo 30°C. Tapas y herm. Sucio	[Signature]
Dexametasona (STD) - HP	3	50°C-300°C	Intracciones no bajo 30°C. Tapas y herm. Sucio	[Signature]
Indio STD	1	120-170°C	Sucio	[Signature]
Dexametasona - Almidon	3	100-250	Sucio	[Signature]
Polifenol - Caramelo	3	100-250	Sucio	[Signature]
Almidon de maiz - Polifenol	3	100-250	Sucio	[Signature]
Indio STD	1	120-170°C	Sucio	[Signature]
Estereato - Almidon	3	100-250°C	Sucio	[Signature]
Estereato - Polifenol	1	100-200°C	Sucio	[Signature]
Polifenol - Caramelo		100-200°C	Sucio	[Signature]
Indio (STD)	3	120°C-170°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]
Almidon (STD)	3	30°C-700°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]
Almidon (STD) - HP	2	30°C-200°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]
Indio (STD)	1	120°C-170°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]
Dexametasona (STD)	3	50°C-300°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]
Dexametasona (STD)	3	50°C-300°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]
Dexametasona (STD)	2	50°C-300°C	Intracciones no bajo 30°C. Sucio	[Signature]

Figura 15. Formato bitácora de registro “DSC 8000”.

Si bien, pareciera que es demasiada información, cumple con la definición de registro pues, deja establecidas las actividades realizadas de manera cronológica, es un antecedente para generar acciones preventivas o acciones correctivas al emplear esta técnica analítica, y funge como un contacto directo entre usuario- sistema documental.

7.4.2. Procedimiento Normalizado de Operación.

Cómo ya se mencionó, para este proyecto, fue fundamental tomar en cuenta la naturaleza de la actividad a estandarizar, pues su aplicación repetitiva debe prevenir los problemas recurrentes a partir de establecer un grado óptimo de orden ^[56] ya que se parte de la pregunta ¿Si la implementación de documentación relacionada a la calorimetría diferencial de barrido podría significar una mejora en la ejecución del análisis? Asimismo, se consideró que el generar documentos no es el fin, sino el medio por el cual se van a cumplir las actividades pertinentes para llevar a cabo las buenas prácticas de fabricación. Teniendo en cuenta que, si bien, la base de la Gestión de Calidad es el sistema documental ^[54] no debe de perderse de vista que también son los lineamientos establecidos por la empresa o institución a seguir para garantizar la calidad de un producto en cualquiera de las etapas de fabricación ^[1] por lo que al elaborar un procedimiento normalizado de operación (PNO), se consideró que cualquier desviación en el procedimiento sería una no conformidad y por ende no cumpliría con el fin para el cual fue diseñado.

Por lo tanto, el documento en cuestión se denomina *LIF-PNO-01-01 Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000 (Ver anexo 10.1)*. Se emitió el 16 de enero de 2024, consta de 19 páginas y tiene una vigencia de 1 año. Se compone de los apartados mínimos que establecen los artículos 110 y 111 del Reglamento de Insumos para la salud; siendo estos una tabla de contenido, objetivo, alcance, responsabilidades, definiciones y abreviaturas, desarrollo del proceso (presentado en diagrama de flujo y en modo infinitivo), referencias y control de cambios, firma de las personas que los elaboren, revisen y autoricen, así como la fecha de emisión o de actualización y la de aplicación. ^[7]

En el documento *LIF-PNO-01-01*, se especifica la forma de llevar a cabo el uso y mantenimiento del calorímetro diferencial de barrido “DSC 8000”, a partir de establecer de forma sistemática cómo ejecutar el análisis, garantizando de este modo que todos los usuarios que empleen dicha técnica analítica la realicen de manera consistente, evitando con ello la presencia de errores, minimizando los residuos y evitando el retrabajo^[56] cumpliendo así con la definición de “Procedimiento Normalizado de Operación” establecida en la normatividad vigente ya que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.^[1]

Para construir el procedimiento normalizado de operación se realizaron las etapas de elaboración, revisión, autorización y emisión. Durante la elaboración y la revisión el objetivo principal fue limitar las principales actividades que iba a realizar el analista, con el propósito de que fuera adaptable a cualquier tipo de análisis sin dejar de lado que sea claro y conciso para evitar que eso sea una fuente de error,

de modo que se garantice la reproducibilidad y repetibilidad del procedimiento normalizado de operación. Las actividades planteadas fueron las siguientes:

- I. Acondicionamiento de área
- II. Calibración del instrumento
- III. Preparación de la muestra
- IV. Análisis de la muestra
- V. Obtención de los cálculos
- VI. Retiro de la muestra
- VII. Interpretación
- VIII. Limpieza del instrumento

Dichas actividades, contemplaron cumplir con las BPL, BPF y BPD ^[56,57]; así como los cuidados necesarios para prolongar la vida útil del instrumento. De modo que, sin importar el análisis, no se omiten o añaden pasos por parte del analista lo que lo convierte en un procedimiento intuitivo y fácil de memorizar, evitando con esto, la aparición de desviaciones al momento de emplear métodos que involucren a esta técnica analítica.

Otro rasgo que considera el documento es la integridad de datos (ALCOA) ^[58] ya que el instrumento posee un sistema computarizado, el cual tiene la capacidad de generar archivos con extensión propia, que a su vez es posible resguardar como PDF. Por lo que, siguiendo la trazabilidad de datos, dentro del procedimiento se contempló el generar una carpeta en el equipo de cómputo con el nombre del analista para así resguardar los resultados obtenidos como PDF; siendo esto una herramienta que además de garantiza que los datos obtenidos son atribuibles, legibles, originales y precisos ^[58], sirven de consulta para otros analistas, lo que coincide con los últimos dos puntos de ALCOA +, que son duradero (almacenamiento a largo plazo de datos, los cuales pueden leerse y comprenderse posterior a su creación) ^[58] y disponible (capacidad de los datos de ser accesibles a todas las partes interesadas y en cualquier momento de su ciclo de vida) ^[58].

Por otro lado, se incluyó en el procedimiento normalizado de operación, como medida de BPD; que dicha carpeta es posible copiarla a una memoria USB autorizada por el asesor. Esto con la finalidad de que los datos obtenidos sean accesibles para el usuario y asegurar que no se infecte el sistema computarizado, pues de ser el caso se podría perder la información recabada por los analistas o en el peor caso, afectar el software de trabajo.

Con respecto a la estructura general, el formato que se aplicó se diseñó basándose en la ISO 9000 y 9001,^[3,5] por lo que se tomó en cuenta las dependencias a las que pertenece el *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*, el título que identifica al documento (elegido durante la etapa de revisión a partir de la pregunta ¿Si la

documentación desarrollada puede fungir como coadyuvante en la capacitación de la técnica analítica?), un código para su fácil identificación, la versión, fecha de emisión y revisión así como la cantidad de páginas. Debido a que el procedimiento normalizado de operación se tiene que autorizar para su emisión con la firma autógrafa y la rúbrica de los responsables (elaboró, revisó y aprobó), se decidió que solo se colocará en la primera hoja, ya que además de agilizar el proceso de autorización, le brinda mayor estética al documento.

Durante la etapa de revisión del documento *LIF-PNO-01-01* no sólo se verificó su idoneidad, integridad y cumplimiento de los requisitos legales, éticos y regulatorios aplicables ^[59] sino que fuese dinámico para el usuario, ya que es quien debe seguirlo de acuerdo con lo establecido en el sistema de gestión de calidad que rige al *Laboratorio de Investigación Farmacéutica*. Por lo que, para su redacción y observaciones se tomó en cuenta a los usuarios a los que va dirigida la documentación, siendo todo analista involucrado con la técnica Calorimetría Diferencial de Barrido y que por en ende ha tenido que manejar el instrumento; de modo que además de considerar que la metodología planteada debía ser fácil de seguir, clara, inequívoca y estar escrita en un lenguaje sencillo.^[59] se rescató parte de la experiencia del usuario.

7.4.3. Instructivo.

Un instructivo de trabajo, es una descripción detallada, secuencial y específica de una tarea ^[1] dentro de una función, proporcionando detalles sobre cómo realizar las tareas de manera específica de la función y el trabajo ya que las indicaciones se encuentran en el orden o secuencia de las operaciones, reflejando con precisión los requisitos y actividades relevantes. ^[6] Por lo que, al documento se le ha dado el nombre y la codificación *LIF-INS-01-01 Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000 (Ver anexo 10.2)*. Se emitió el 08 de enero de 2024, consta de 18 páginas y tiene una vigencia de 1 año.

Está conformado por 26 pasos, los cuales abordan desde el encendido del instrumento hasta que se termina el análisis y se tiene que apagar. Aunque pareciera largo; en realidad son los pasos mínimos para poder utilizar tanto el software, como el equipo de cómputo, así como el instrumento. Por lo tanto, su importancia radica en que complementa el documento *LIF-PNO-01-01*, ya que profundiza en el manejo del “DSC 8000”, de modo que involucra las medidas necesarias a tomar para cuidar del equipo; por lo que, si bien pareciera un documento que en cuanto a su estructura, el formato y el nivel de detalle utilizados se deben adaptar a las necesidades, habilidades, calificaciones, la complejidad del trabajo, los riesgos, oportunidades y, sobre todo, de la actividad a documentar ^[6] en realidad se centra en resaltar las BPF y BPL que pudieran pasar desapercibidas en

su “documento hermano”, pues a diferencia de este solo se centra en responder a la pregunta de investigación ¿Si la documentación desarrollada puede fungir como coadyuvante en la capacitación de la técnica analítica? Por lo que al igual que el documento *LIF-PNO-01-01* debe revisarse y actualizarse según sea necesario a lo largo de su ciclo de vida y cualquier cambio realizado debe volver a aprobarse y modificarse también en el Procedimiento Normalizado de Operación, a pesar de que el cambio no impacta directamente en las actividades propuestas, si puede ampliar o recortar la extensión de estas en el documento *LIF-PNO-01-01*. Por ello, es que el control de cambios funge como un estado de revisión y su distribución deberá estar siempre documentada y controlada. ^[59]

7.4.4. Protocolo de trabajo.

La *NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos* define como protocolo, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.^[1] En el caso de este proyecto, para verificar el funcionamiento de los documentos *LIF-PNO-01-01* y *LIF-INS-01-01* se elaboró un protocolo de trabajo que abarcará la mayor cantidad de análisis de rutina que se pueden llevar a cabo mediante Calorimetría Diferencial de Barrido; de modo que se tuviera el punto de vista de usuario más que de diseñador.

Dicho documento, se le asignó la codificación *LIF-PRO-01-01 Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido*, consta de 15 páginas y se emitió el 15 de septiembre de 2023; teniendo vigencia de 1 año y consta de 6 análisis. No obstante, al momento de ejecutarlo se encontraron ciertas desviaciones con respecto a los documentos *LIF-PNO-01-01* y *LIF-INS-01-01*; pues en algunas partes contenía información errónea con respecto a la muestra, por lo que se tuvieron que modificar los métodos propuestos y el formato para verter los resultados de los análisis, pues no se adaptaba al usuario, era confuso y por ende no agilizaba el registro de estos aumentando así la carga de trabajo del analista. Del mismo modo, se redujeron la cantidad de repeticiones debido a que, en la bitácora de registro aparecía que se habían empleado una gran cantidad de crisoles y debían de optimizarse los recursos. Ante esta necesidad, se optó por emitir una segunda versión el 31 de enero de 2024; la cual cambia su codificación a *LIF-PRO-01-02*, consta de 15 páginas, mantiene su vigencia de 1 año y contiene 6 análisis, así como un control de cambios. (*Ver anexo 10.3*)

De dicho protocolo, se obtuvieron 51 resultados debidamente registrados en el formato con el código *LIF-F-02 Formato para resultados de análisis térmico en DSC 8000* (*Ver anexo 10.4*), los cuales fueron resguardados de manera electrónica en la carpeta *LIF-CAR-01 Resultados de análisis térmico por CDB*. En dicho formato

se contempla el quién y cuándo se realizó además del qué así mismo tiene un espacio dedicado al evento térmico principal de modo que se reporten los datos térmicos de mayor relevancia y posteriormente cuenta con un espacio para añadir señales adicionales al llenarse de manera electrónica tiene la ventaja de añadir o quitar espacios de ser necesario pues se sabe que no todos los termogramas tendrán la misma cantidad de señales detectadas asimismo cuenta con un espacio para colocar la curva generada por el instrumento y para anotar las observaciones pertinentes en cuanto al análisis si es necesario optimizarlo si se obtuvo lo que se buscaba o en su defecto describir qué es lo que se encontró

Entre los análisis realizados se encuentra la calibración del instrumento, la determinación de polimorfos, identificación de impurezas, inclusión molecular en β -ciclodextrina y determinación de transición vítrea en co-amorfos. Dichos análisis, si bien pudieran parecer reiterativos con los ejecutados previo a la generación de la documentación; en realidad son diferentes pues consideran eventos térmicos distintos y a la vez funcionan como puntos de referencia en cuanto a optimización de los métodos y consideran las limitantes descritas en los apartados 7.1, 7.2 y 7.3, que a su vez están incluidas en los documentos *LIF-PNO-01-01* y *LIF-INS-01-01*, por lo que el seguimiento de dicho protocolo no se considera una desviación a la documentación y por ende a la normatividad; demostrando así que sin importar el tipo de análisis a realizar se puede seguir sin problemas los documentos generados.

7.4.5. Capacitación.

Cómo se observa en la figura 15, existe un total de 3 analistas que ocupan el instrumento, siendo uno de ellos el desarrollador de la documentación y los otros dos, los usuarios a quienes va dirigida la documentación. Por lo que, a la vez que se ejecutaba el protocolo de trabajo, para corroborar el seguimiento del documentos *LIF-PNO-01-01* y *LIF-INS-01-01* así que existiera una secuencia lógica dentro del mismo, se llevó a cabo la capacitación pertinente al personal, es decir como establece la *NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos* se realizaron actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal ^[1] de modo que cuando realizarán sus respectivos análisis lo hicieran según lo establecido en los documentos respectivos. Para ello, una vez que se les dio las indicaciones pertinentes del uso, manejo y mantenimiento del instrumento "DSC 8000" para determinar las habilidades adquiridas, se generó un instrumento de evaluación (*Ver anexo 10.6*) el cual constó de 10 preguntas, siendo seis de los reactivos de opción múltiple y cuatro de respuesta abierta; ya que indicaba el describir como se realizan actividades de manejo del instrumento,

del software, así como actividades relacionadas al cuidado del instrumento siendo la limpieza, la preparación de la muestra estos parámetros a considerar.

Una vez aplicado el instrumento de evaluación se obtuvieron los siguientes resultados, mostrados en la tabla 12. Cabe mencionar que, para evitar sesgos en la calificación obtenida, se decidió no añadir un espacio para anotar el nombre o algún otro dato sensible que permitiera identificar al usuario.

Tabla 12. Datos estadísticos de las calificaciones de la capacitación.

Analista	Calificación
1	9.5
2	7
Promedio	8.25
SX	1.7678
%CV	21.4275

Como se puede examinar, la calificación más alta es de 9.5; mientras que la más baja es de 7. Ambas son notas aprobatorias y se puede decir que los conocimientos adquiridos por la capacitación de manera general son satisfactorios ya que dan un promedio de 8.25. Sin embargo, dicho resultado carece de precisión y exactitud, pues al exhibir un porcentaje de coeficiente de variación del 21.4275% indica que los datos están dispersos entre sí y se alejan del valor deseado; el cual se esperaría fuera entre 9.5 y 10.

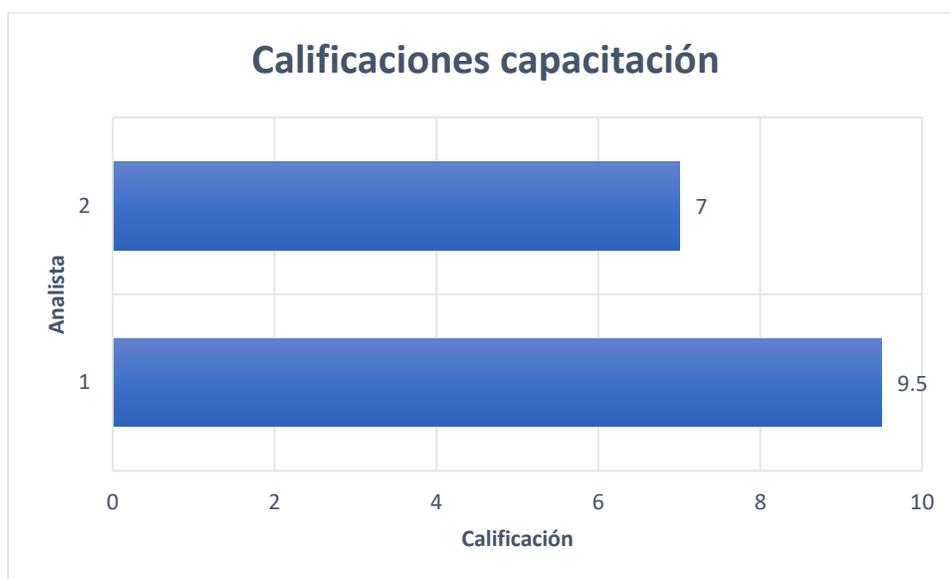


Figura 16. Gráfico de calificaciones obtenidas en la capacitación.

Complementando lo anterior de manera visual, es posible ver que existe un mayor dominio del tema por parte del analista 1; siendo este un indicativo de que la documentación no ha sido del todo comprendida por el analista 2; pues si bien logró pasar con una calificación por arriba de 6, aún hay indicaciones que pueden no resultarle del todo claras o concisas por lo que se recomienda realizar nuevamente una capacitación a este analista con énfasis en las dudas o dificultades que presente; coadyuvando así en la mejora de sus habilidades para el cuidado, manejo y mantenimiento del instrumento; además de cumplir lo estipulado por la *NOM-059-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*, la cual indica que se debe evaluar la efectividad de la capacitación periódicamente, a través de pruebas de competencia que demuestren la habilidad o pericia del personal en las tareas asignadas.^[1]

Por otro lado, tomando en cuenta lo establecido en la normatividad vigente, para dejar evidencia documentada de la capacitación, calificación y verificación de la efectividad de la capacitación del personal en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad ^[1], fue necesario registrarla en un formato (*Ver anexo 10.5*) el cual se le asignó el código *LIF-F-01*, consta de una página y se emitió el 21 de agosto de 2023. Su vigencia si bien es de “1 año” en realidad, depende de si necesita algún ajuste en cuanto a la forma, pues el fondo incluso puede funcionar para otras capacitaciones, a diferencia del instrumento evaluador que fue diseñado para los documentos *LIF-PNO-01-01* y *LIF-INS-01-01* por lo que la vigencia de este dependerá de si se llega a realizar modificación del fondo de alguno de los documentos, teniendo que adaptarse a los cambios realizados debido a las necesidades del usuario.

8. Conclusión.

Se logró el objetivo planteado, pues la documentación generada, coadyuvo a comprender el funcionamiento del instrumento; así como el fundamento de la técnica analítica. Asimismo, es necesario recordar que, si bien los documentos generados son de utilidad para el cumplimiento de las buenas prácticas, deben ser dinámicos, por lo que de ser necesario un cambio en la documentación siempre debe ser en beneficio del usuario.

9. Referencias.

1. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2016 Feb 05. [Consultado: 13 Sep 2023]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/20
2. Craig D. Thermal analysis of pharmaceuticals. 1era ed. USA: CRC Press. Taylor & Francis Group; 2007.
3. Organización Internacional de Normalización. Norma internacional ISO 9000:2015. Sistemas de gestión de calidad. Fundamentos y vocabulario [Internet]. Suiza: Organización Internacional de Normalización, 2015 [Consultado. 13 Sep 2023]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/es/#iso:std:iso:9000:ed-4:v1:es>
4. ICH Expert Working Group. ICH Q10 (A): Pharmaceutical Quality System [Internet] Bélgica: International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; 2008 [Consultado: 13 Sep 2023] Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
5. Organización Internacional de Normalización. Norma internacional ISO 9001:2015. Sistemas de gestión de calidad. Requisitos. 5ta ed. Suiza: Organización Internacional de Normalización, 2015.
6. International Organization for Standardization. International Estándar ISO 10013:2021. Quality management systems. Guidance for documented information. 1era ed. Suiza: International Organization for Standardization, 2021.
7. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Reglamento de Insumos para la Salud (RIS). Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2021. [Consultado: 30 Sep 2023]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>
8. Environmental Protection Agency. Guidance for preparing standard operating procedures (SOPs) [Internet] USA: Office of Environmental Information; 2007. [Consultado: 30 Sep 2023]. Disponible en: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-06/documents/g6-final.pdf>
9. Kodre K, Attarde S, Yendhe P, Patil R, Barge V. Differential scanning calorimetry: A review. RRJPA |. [Internet] 2014 [Consultado: 25 Ago 2023]; 3(3): 11-22. Disponible en: <https://www.rroij.com/open-access/differential-scanning-calorimetry-a-review-11-22.pdf>
10. Thomas L. An introduction to the techniques of differential scanning calorimetry (DSC) and modulated DSC. En: Artiaga R. Thermal analysis. Fundamentals and applications to material characterization. [Internet] España: Universidad de Coruña; 2005 [Consultado: 30 Ago 2023] Disponible

- en: <https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/11493/CC-80%20art%202.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Haines P. Principles of thermal analysis. 2da ed. Reino Unido: Royal Society Chemistry; 2002.
 12. Höhne G, Hemminger W, Flammersheim H. Differential scanning calorimetry. An introduction for practitioners. [Internet] Alemania: Springer-Verlag; 1996. [Consultado: 01 Oct 2023] Disponible en: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-03302-9_4?pdf=chapter%20toc
 13. Schick C, et al. Differential scanning calorimetry and differential thermal analysis. En: Kaufmann E. Characterization of materials. [Internet] USA: John Wiley & Sons Inc; 2012. [Consultado: 01 Oct 2023] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/278307056_Differential_Scanning_Calorimetry_and_Differential_Thermal_Analysis.
 14. Sarge S, et al. Metrologically based procedures for the temperature, heat and heat flow rate calibration of DSC. J. Thermal Anal. [Internet] 1997 [Consultado: 01 Oct 2023]; 49(2): 1125–1134. Disponible en: <https://akjournals.com/view/journals/10973/49/2/article-p1125.xml>
 15. Saeed R, et al. Uncertainty of thermal characterization of phase change material by differential scanning calorimetry analysis. IJERT. [Internet] 2016 [Consultado: 01 Oct 2023]; 5(1): 405-412. Disponible en: [researchgate.net/publication/291973182_Uncertainty_of_Thermal_Characterization_of_Phase_Change_Material_by_Differential_Scanning_Calorimetry_Analysis](https://www.researchgate.net/publication/291973182_Uncertainty_of_Thermal_Characterization_of_Phase_Change_Material_by_Differential_Scanning_Calorimetry_Analysis)
 16. Organización Internacional de Normalización. Norma internacional ISO 11357-1:2023 Plásticos. Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Parte 1: Principios generales. [Internet]. Suiza: Organización Internacional de Normalización, 2023 [Consultado. 01 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11357:-1:ed-4:v1:en>
 17. Su W, Gao L, Wang L, et al. Calibration of differential scanning calorimeter (DSC) for thermal properties analysis of phase change material. J Therm Anal Calorim [Internet] 2021 [Consultado: 01 Feb 2024]; 143: 2995-3002. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-020-09470-9>
 18. Gaisford S. Evaluation of Analytical Instrumentation. Part XXV: Differential Scanning Calorimetry. Anal. Methods [Internet] 2015 [Consultado: 01 Feb 2024]; 7: 1240-1248. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/ay/c4ay90087a>
 19. Gallagher P. Handbook of thermal analysis and calorimetry. Volumen I: Principles and practice. 1era ed. Países Bajos: Elsevier science B.V: 1998
 20. Braga C, Rezende M, Costa M. Methodology for DSC calibration in high heating rates. J. Aerosp. Technol. Manag. [Internet] 2011 [Consultado: 01

- Feb 2024]; 3(2): 179-192. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jatm/a/pvGR3pmwYjFtmDmy3zYDCdw/?format=pdf&lang=en#:~:text=A%20proper%20temperature%20calibration%20for,the%20temperature%20range%20of%20interest.>
21. Sala J, Picallo A. Exergy analysis of heat transfer in buildings. En: Sala J, Picallo A. Exergy analysis and thermoeconomics of buildings. [Internet] UK: Butterworth-Heinemann; 2020. [Consultado: 01 Feb 2024] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128176115000047>
22. Zhang Z. Effect of temperature on rock fracture. En: Zhang Z. Rock fracture and blasting. [Internet] UK: Butterworth-Heinemann; 2016. [Consultado: 01 Feb 2024] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128026885000051>
23. Cheng S. Thermodynamics and Kinetics of Phase Transitions. En: Cheng S. Phase transitions in polymers [Internet] USA: Elsevier; 2008. [Consultado: 01 Feb 2024] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444519115000025>
24. Wang G, Harrison I. Polymer melting: heating rate effects on DSC melting peaks. *Thermochim. Acta.* [Internet] 1994 [Consultado: 01 Feb 2024]; 231: 203–213. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0040603194800235>
25. Saito Y, Saito K, Ataké T. Theoretical analysis of peak height in classical DTA, power-compensated DSC and heat-flux DSC. *Thermochim. Acta.* [Internet] 1986 [Consultado: 01 Feb 2024]; 107: 277-282. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0040603186850535>
26. Chiu M, Prenner E. Differential scanning calorimetry: An invaluable tool for a detailed thermodynamic characterization of macromolecules and their interactions. *J Pharm Bioallied Sci.* [Internet] 2011 [Consultado: 01 Mar 2023]; 3(1): 39-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053520/>
27. Ford J, Mann T. Fast-Scan DSC and its role in pharmaceutical physical form characterisation and selection. *Adv. Drug Deliv. Rev.* [Internet] 2012 [Consultado: 01 Mar 2023]; 64(5): 422-430. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X1100295X>
28. Sacchetti M. Thermodynamic Analysis of DSC Data for Acetaminophen Polymorphs. *J. Therm. Anal. Cal.* [Internet] 2001 [Consultado: 07 Mar 2024]; 63: 345–350. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010180123331>

29. Sadeghi F, et al. Improvement of physico-mechanical properties of partially amorphous acetaminophen developed from hydroalcoholic solution using spray drying technique. *Iran J Basic Med Sci.* [Internet] 2013 [Consultado: 07 Mar 2024] 16(10): 1100-1108. Disponible en: https://ijbms.mums.ac.ir/article_1873_19d415a3152db87253f8a8b65867a268.pdf
30. Bhise K, et al. Effect of drying methods on swelling, erosion and drug release from chitosan–naproxen sodium complexes. *AAPS PharmSciTech.* [Internet] 2008 [Consultado: 07 Mar 2024] 9(1): 01-12. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5406894_Effect_of_Drying_Methods_on_Swelling_Erosion_and_Drug_Release_from_Chitosan-Naproxen_Sodium_Complexes
31. Sovizi M. Thermal behavior of drugs Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib. *J Therm Anal Calorim.* [Internet] 2010 [Consultado: 07 Mar 2024]; 102: 285-289. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-009-0668-1>
32. Ueda H, et al. Formulation of co-amorphous systems from naproxen and naproxen sodium and in situ monitoring of physicochemical state changes during dissolution testing by Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.* [Internet] 2020 [Consultado: 07 Mar 2024] 587: 01-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517320306463>
33. Kulkarni P, Dixit M, Jain A. Spherical agglomeration of naproxen by solvent change method. *S. J. Pharm. Sci* [Internet] 2011 [Consultado: 10 Mar 2024] 4(1): 01-08. Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/SJPS/article/view/8860>
34. Khalil E, Najjar S, Sallam A. Aqueous solubility of diclofenac diethylamine in the presence of pharmaceutical additives: A comparative study with diclofenac sodium. *Drug Dev. Ind. Pharm.* [Internet] 2000 [Consultado: 13 Mar 2024] 26(4): 375-381. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/DDC-100101243>
35. Fini A, et al. Thermal analysis of some diclofenac salts with alkyl and alkylhydroxy amines. *Thermochim. Acta.* [Internet] 2007 [Consultado: 13 Mar 2024] 464(1-2): 65-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004060310700319X>
36. O'Connor K, Corrigan O. Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidine, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac. *Int. J. Pharm.* [Internet] 2001 [Consultado: 13 Mar 2024] 222(2): 281-293. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517301007177?casa_token=O3BdkOgq8p0AAAAA:TSld_3A0EsP42-

OxxiWiJAWo1DQD8ANCSDRm87eBoAMxSQE8DqAcfmKiHTuMr27bYH71
UebQiWPO#BIB11

37. Al-Mawla L, et al. Development, characterization, and *Ex Vivo* permeation assessment of diclofenac diethylamine deep eutectic systems across human skin. *J. Pharm. Innov.* [Internet] 2023 [Consultado: 13 Mar 2024] 18: 2196–2209. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12247-023-09784-9>
38. Giordano F, et al. Thermal degradation and melting point determination of diclofenac. *J. Therm. Anal. Calorim.* [Internet] 2003 [Consultado: 13 Mar 2024] 73: 509-518. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1025421911670>
39. Angell C, Sivarajan S. Glass Transition. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. [Internet] 2017 [Consultado: 01 Feb 2024] 01-11 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128035818031556>
40. Garnero C, et al. Studies on trimethoprim: hydroxypropyl- β -cyclodextrin: aggregate and complex formation. *Carbohydr. Res.* [Internet] 2010 [Consultado: 14 Mar 2024] 345(17): 2550-2556. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000862151000368X?via%3Dihub>
41. Djellouli F, Dahmani A, Hassani A. Characterization of the polymorph changes in Trimethoprim. *J Therm Anal Calorim.* [Internet] 2017 [Consultado: 14 Mar 2024]; 130: 1585–1591. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-017-6124-8>
42. Maddileti D, Swapna B, Nangia A. Tetramorphs of the antibiotic drug trimethoprim: characterization and stability. *Cryst. Growth Des.* [Internet] 2015 [Consultado: 14 Mar 2024] 15(4): 1745-1756. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cg501772t>
43. Hartauer K, Miller E, Guillory J. Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy for the quantitative analysis of mixtures of polymorphs. *Int. J. Pharm.* [Internet] 1992 [Consultado: 14 Mar 2024]; 85: 163-174. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/037851739290145R#bBIB8>.
44. Luner P. Quantifying crystalline form composition in binary powder mixtures using near-infrared reflectance spectroscopy. *Pharm Dev Tech.* [Internet] 2000 [Consultado: 14 Mar 2024]; 5(2): 231-246. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/pdt-100100538>
45. Erizal S, et al. Effect of milling on solid state transformation of sulfamethoxazole. *Int. J. Pharmacol.* [Internet] 2008 [Consultado: 14 Mar 2024] 4(2): 140.144. Disponible en: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2008.140.144>

46. Domingues Dos Santos J, et al. Characterization of ascorbic acid microencapsulated by the spray chilling technique using palm oil and fully hydrogenated palm oil. *LWT*. [Internet] 2019 [Consultado: 14 Mar 2024] 101: 306-314. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643818309940>
47. Bratu I, et al. Spectroscopic investigation of the interaction between β -cyclodextrin and ascorbic acid. *J. Phys.: Conf. Ser.* [Internet] 2009 [Consultado: 14 Mar 2024]; 182: 01-04. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/182/1/012004>.
48. Garnero C, Longhi M. Study of ascorbic acid interaction with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and triethanolamine, separately and in combination. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. [Internet] 2007 [Consultado: 14 Mar 2024]; 45(4): 536-545. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708507004360>
49. Corvis Y, et al. The role of stearic acid in ascorbic acid protection from degradation: a heterogeneous system for homogeneous thermodynamic data. *New Journal of Chemistry* [Internet] 2013 [Consultado: 14 Mar 2024] 37(3): 761-768. Disponible en: <https://hal.science/hal-00798549/document>
50. Rubio F, Rubio J, Oteo J. A DSC study of the drying process of TEOS derived wet silica gels. *Thermochim. Acta*. [Internet] 1997 [Consultado: 14 Feb 2024]; 307(1): 51-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040603197003092>
51. Feigao X, Heng L, Dan L. Synthesis of PDMS-SiO₂ hybrids using different templates. *J. Porous Mater.* [Internet] 2016 [Consultado: 14 Mar 2024] 23: 1133-1141. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10934-016-0171-6>
52. Cipriotti S, et al. Thermal behavior and structural study of SiO₂/Poly(ϵ -caprolactone) hybrids synthesized via Sol-Gel method. *Materials* [Internet] 2018 [Consultado: 14 Mar 2024] 11(2): 275-285. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1996-1944/11/2/275>
53. Girgirs P. Glibenclamide. *Analytical Profiles of Drug Substances* [Internet] 1981. [Consultado: 15 Mar 2024]; 10: 337-355. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099542808606449>.
54. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2013 Jun 25. [Consultado: 15 Mar 2024]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5303768&fecha=25/06/2013#gsc.tab=0
55. Comisión Interinstitucional De Buenas Prácticas De Fabricación. Sistemas de documentación aplicables a la industria farmacéutica. Guía de buenas

- prácticas de fabricación. Monografía técnica no. 25. 1era ed. México: CIPAM; 2006.
56. Hollman S, et al. Ten simple rules on how to write a standard operating procedure. PLoS Comput Biol. [Internet] 2020 [Consultado: 15 Mar 2024]; 16(9): 01-10. Disponible en: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1008095>
57. Anand A. Quality Assurance Implementation in Research Labs. 1era ed. Singapore: Springer Singapore; 2021.
58. Kavasidis I, et al. Deep transformers for computing and predicting ALCOA+ data integrity compliance in the pharmaceutical industry. Appl. Sci. [Internet] 2023 [Consultado: 15 Mar 2024]; 13(13): 02-12. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/13/7616>
59. Manghani K. Quality assurance. Importance of systems and standard operating procedures. Perspectives in Clinical Research. [Internet] 2011 [Consultado: 15 Mar 2024]; 2(1): 34-37. Disponible en: https://journals.lww.com/picp/fulltext/2011/02010/Quality_assurance__Importance_of_systems_and.7.aspx

10. Anexos.

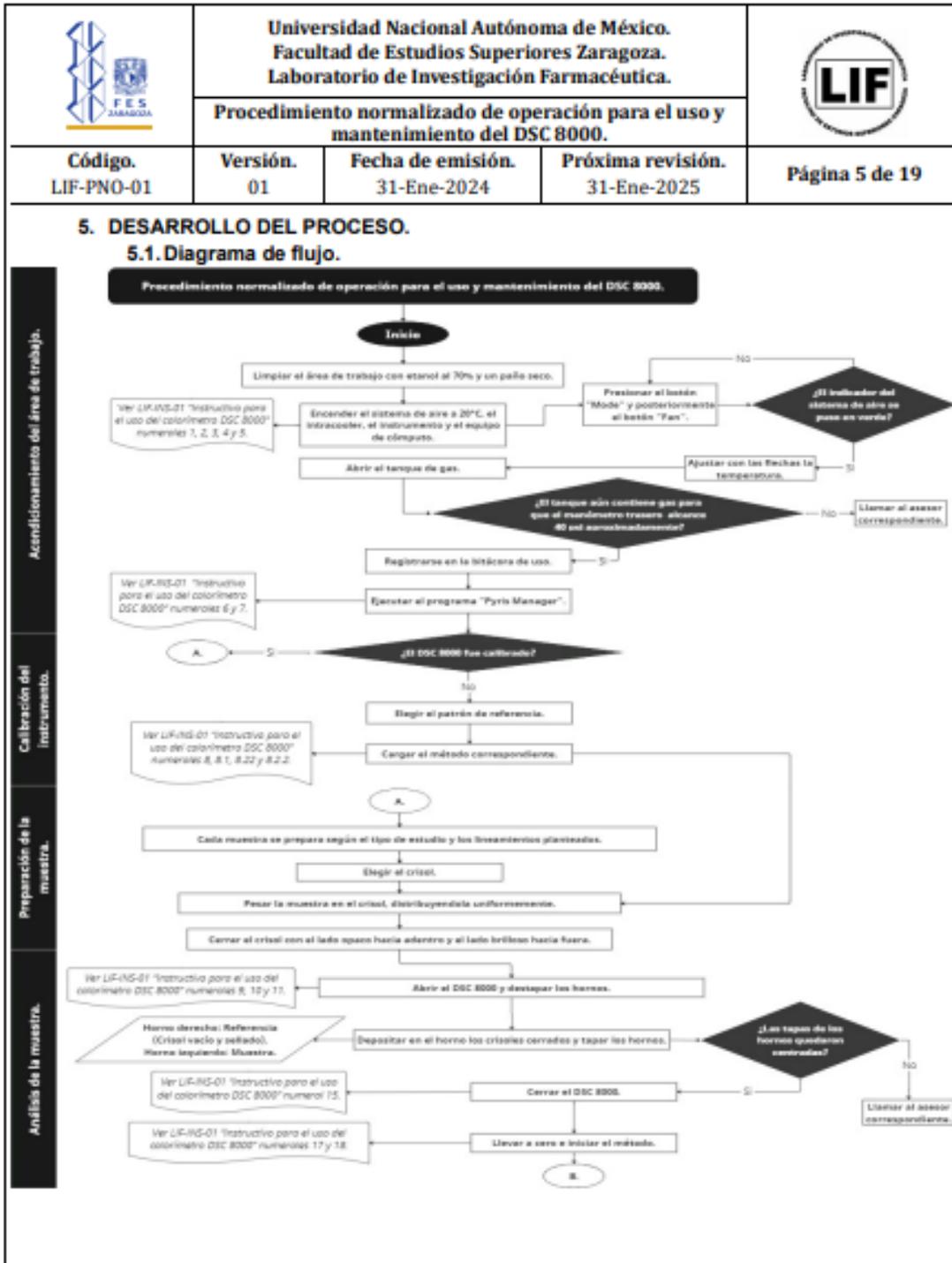
10.1. Anexo 1. Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.

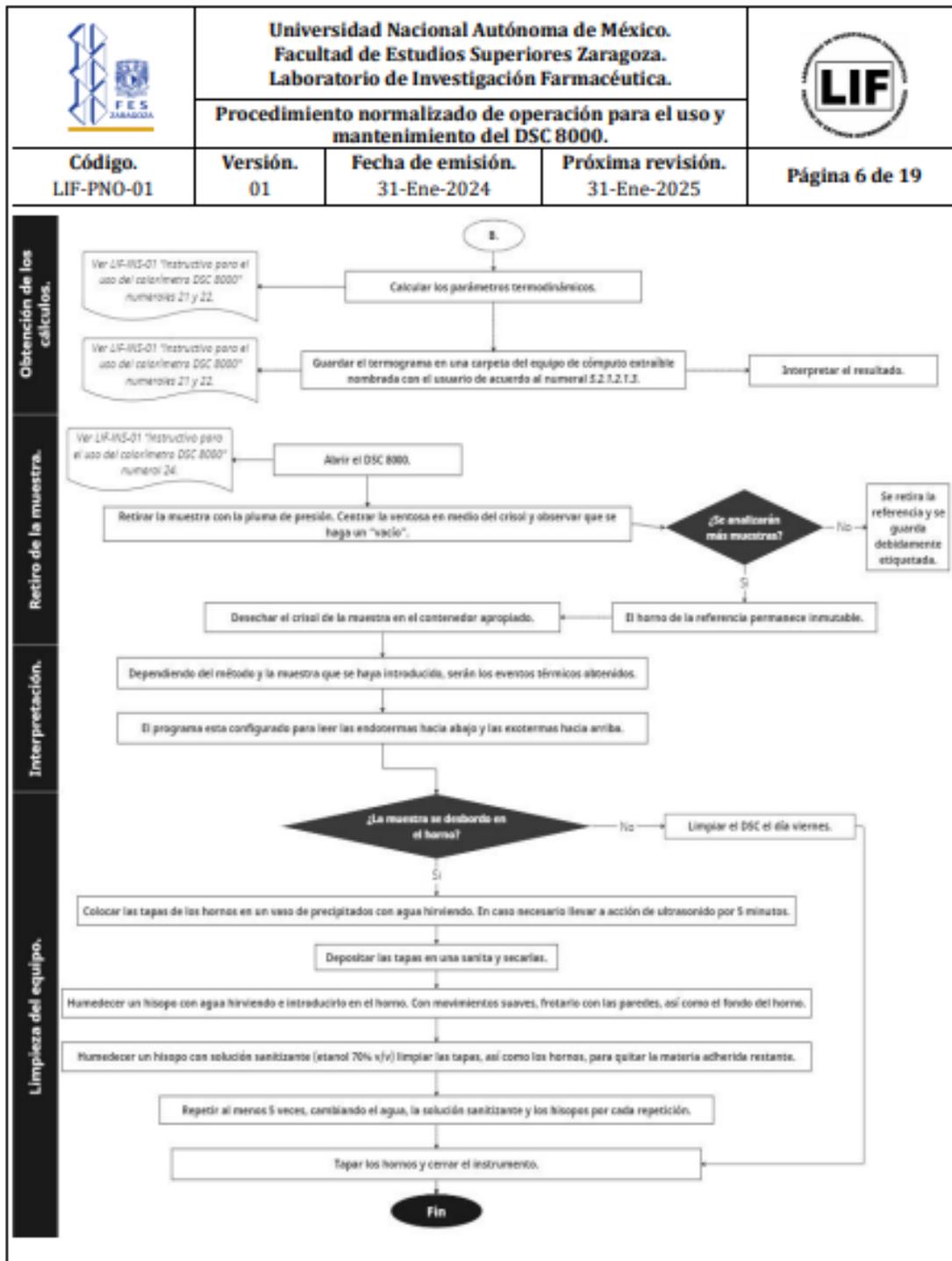
	<p>Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.</p>			
<p>Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.</p>				
<p>Código. LIF-PNO-01</p>	<p>Versión. 01</p>	<p>Fecha de emisión. 31-Ene-2024</p>	<p>Próxima revisión. 31-Ene-2025</p>	<p>Página 1 de 19</p>
<p>CONTENIDO.</p> <p>1. OBJETIVO.....2</p> <p>2. ALCANCE.2</p> <p>3. RESPONSABILIDADES.2</p> <p>4. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS.3</p> <p>5. DESARROLLO DEL PROCESO.....5</p> <p>6. REFERENCIAS.17</p> <p>7. CONTROL DE CAMBIOS.19</p>				
<p>Elaboró.  F. Oliván</p>	<p>Revisó. H. Rodríguez</p>	<p>Autorizó. E. Sánchez</p>		

	<p align="center">Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.</p>			
<p align="center">Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.</p>				
<p>Código. LIF-PNO-01</p>	<p>Versión. 01</p>	<p>Fecha de emisión. 31-Ene-2024</p>	<p>Próxima revisión. 31-Ene-2025</p>	<p align="right">Página 2 de 19</p>
<p>1. OBJETIVO. Establecer el procedimiento para el uso y mantenimiento del DSC 8000 en el laboratorio de investigación farmacéutica (LIF) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.</p> <p>2. ALCANCE. Este procedimiento va dirigido a todo el personal que realice análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica (LIF) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.</p> <p>3. RESPONSABILIDADES.</p> <p>3.1. Es responsabilidad del director del laboratorio.</p> <p>3.1.1. Verificar el cumplimiento de lo establecido en este procedimiento normalizado de operación.</p> <p>3.1.2. Aplicar la normatividad vigente a lo realizado en el laboratorio conforme a lo realizado en este procedimiento.</p> <p>3.2. Es responsabilidad de los asesores.</p> <p>3.2.1. Revisar, autorizar y firmar el presente procedimiento normalizado de operación.</p> <p>3.2.2. Supervisar la correcta aplicación de este procedimiento normalizado de operación.</p> <p>3.2.3. Revisar y autorizar los resultados emitidos por el personal correspondiente.</p> <p>3.3. Es responsabilidad de los analistas.</p> <p>3.3.1. Identificar y notificar a los responsables de área las necesidades de actualización de este procedimiento normalizado de operación.</p> <p>3.3.2. Llevar a cabo el análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) según lo establecido en este procedimiento normalizado de operación.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 3 de 19
<p>4. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS.</p> <p>4.1. Definiciones.</p> <p>4.1.1. Análisis térmico. Conjunto de técnicas en las que se mide una propiedad física de una sustancia y/o sus productos de reacción en función de la temperatura.</p> <p>4.1.2. Analito. Sustancia química por determinar en una muestra.</p> <p>4.1.3. Calorimetría diferencial de barrido. Técnica analítica que mide la tasa de flujo de calor hacia o desde un espécimen de muestra mientras se somete a un programa de temperatura controlada en una atmósfera controlada.</p> <p>4.1.4. Calor de fusión. Cantidad de calor por unidad de masa necesaria para cambiar una sustancia de sólido a líquido en su punto de fusión. Se representa mediante la fórmula</p> $H_f = Q/m$ <p>Donde: H_f = calor de fusión, Q = calor añadido, m = masa del material.</p> <p>4.1.5. Capacidad Calorífica. Cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura de una unidad de masa de un material un grado. Se representa mediante la fórmula</p> $C_p = Q/m \Delta T$ <p>Donde: C_p = calor específico, Q = calor agregado, m = masa de material, ΔT = cambio de temperatura.</p> <p>4.1.6. Estándar. Sustancia utilizada en pruebas químicas y físicas, en donde sus propiedades se comparan con las propiedades de las muestras que se examinan. Posee un grado de pureza adecuado y es empleada en un ensayo, identificación o prueba de pureza.</p> <p>4.1.7. Evento endotérmico. Evento térmico de un material donde la energía es absorbida por este.</p> <p>4.1.8. Evento exotérmico. Evento térmico de un material donde la energía es expulsada por este.</p> <p>4.1.9. Materia prima. Sustancia de cualquier origen natural o sintético que se use para la elaboración de fármacos.</p> <p>4.1.10. Morfología. Son las propiedades cristalinas y no cristalinas los materiales.</p> <p>4.1.11. Muestra. Cantidad de materia representativa del lote por examinar.</p> <p>4.1.12. Punto de fusión. Es la temperatura a la que se funde un material. Se mide como la temperatura máxima de un evento endotérmico. Para</p>				

	<p>Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.</p>			
<p>Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.</p>				
<p>Código. LIF-PNO-01</p>	<p>Versión. 01</p>	<p>Fecha de emisión. 31-Ene-2024</p>	<p>Próxima revisión. 31-Ene-2025</p>	<p>Página 4 de 19</p>
<p>metales y compuestos orgánicos puros, es la temperatura de inicio extrapolada (T_0) del evento endotérmico.</p> <p>4.1.13. Temperatura. Propiedad que determina si dos o más sustancias están en equilibrio térmico. Promedio de la energía interna de un cuerpo.</p> <p>4.1.14. Temperatura de cristalización. es un evento exotérmico donde un líquido cambia a un sólido. Esto se representa como un pico. El inicio extrapolado y la temperatura máxima caracterizan este evento.</p> <p>4.1.15. Termograma. Representación gráfica de los cambios térmicos que sufre una estructura química.</p> <p>4.1.16. Transición vítrea. Es un cambio en la capacidad calorífica que se representa mediante un cambio en la línea de base. Se considera el punto de reblandecimiento del material o la fusión de las regiones amorfas de un material semi cristalino.</p> <p>4.2. Abreviaturas.</p> <p>4.2.1. CDB/DSC. Calorimetría Diferencial de Barrido o por sus siglas en inglés Differential Scanning Calorimetry.</p> <p>4.2.2. Tg. Transición vítrea.</p> <p>4.2.3. Cp. Capacidad calorífica.</p> <p>4.2.4. kJ. Kilojoule.</p> <p>4.2.5. ΔH. Entalpía.</p> <p>4.2.6. ΔH_f. Entalpía de fusión.</p> <p>4.2.7. Hf. Calor de fusión.</p> <p>4.2.8. Tm. Punto de fusión.</p> <p>4.2.9. T₀. Temperatura de inicio extrapolada (Onset)</p> <p>4.2.10. Tc. Temperatura de cristalización.</p> <p>4.2.11. mg. Miligramos.</p> <p>4.2.12. mL. Mililitros.</p> <p>4.2.13. °C. Grados Celsius o grados centígrados.</p> <p>4.2.14. %. Porcentaje.</p>				





	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 7 de 19
<p>5.2. Procedimiento.</p> <p>5.2.1. Acondicionamiento del área de trabajo.</p> <p>5.2.1.1. Limpiar el área de trabajo con etanol al 70% y un paño seco.</p> <p>5.2.1.2. Establecer la temperatura del sistema de aire entre 20°C y 22°C.</p> <p>5.2.1.2.1. Para ello, es necesario presionar el botón "Mode", de modo que se mostrará una pantalla con números.</p> <p>5.2.1.2.2. Una vez que aparezca lo anterior, con las flechas ajustar la temperatura hasta llegar a la temperatura deseada.</p> <p>5.2.1.2.3. Posteriormente, presionar el botón "Fan" para que guarde la temperatura y encienda el sistema de extracción. Debe aparecer una luz verde, señal de que ha comenzado el sistema a funcionar.</p> <p>5.2.1.3. Encender el instrumento DSC 8000, el intracooler, el equipo de cómputo y abrir el tanque de gas tal como se indica en el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"</i> numerales 1, 2, 3, 4 y 5; 30 minutos antes del análisis.</p> <div data-bbox="631 1058 1062 1339" data-label="Image"></div> <p><i>Figura 1. DSC 8000 encendido.</i></p> <p>5.2.1.4. Una vez abierto el tanque de gas, observar que el manómetro posterior (Ver figura 2 y 3) se encuentre en 40 psi aproximadamente. En caso de no ser así, llamar al asesor correspondiente.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.																																							
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.																																							
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 8 de 19																																				
 <p><i>Figuras 2 y 3. Manómetro posterior del DSC 8000.</i></p>																																								
<p>5.2.1.5. Registrarse en la "Bitácora de registro del DSC 8000" esto para llevar un control de uso del equipo.</p> <p>5.2.1.5.1. La bitácora consta de las siguientes columnas:</p> <p><i>Cuadro 1. Disposición de la bitácora de registro del DSC 8000.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fecha.</th> <th>Hora.</th> <th>Usuario.</th> <th>Tipo de proyecto.</th> <th>Analito.</th> <th>Muestras. (Número)</th> <th>Temperatura de trabajo. (Rango)</th> <th>Observaciones.</th> <th>Firma.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <p>5.2.1.5.1.1. Fecha. Es cuando se utilizó el equipo. Se compone de los siguientes elementos:</p> <p>5.2.1.5.1.1.1. Día. A dos cifras, numeración arábica. En el caso de los primeros nueve números, serán precedidos por un cero (01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08 y 09).</p> <p>5.2.1.5.1.1.2. Mes. Las tres primeras letras del mes. La primera letra en mayúscula y las subsecuentes en minúscula. Ejemplo: Ago.</p> <p>5.2.1.5.1.1.3. Año. A cuatro cifras, numeración arábica. Ejemplo: 2023.</p> <p>5.2.1.5.1.1.4. Cada rubro, debe ser separado por una diagonal.</p> <p>5.2.1.5.1.1.5. Ejemplo de la fecha: 07/Ago/2023.</p> <p>5.2.1.5.1.2. Hora. Es momento del día en que se utilizó el equipo. Se escriben las horas y los minutos, tomando en cuenta lo siguiente:</p>					Fecha.	Hora.	Usuario.	Tipo de proyecto.	Analito.	Muestras. (Número)	Temperatura de trabajo. (Rango)	Observaciones.	Firma.																											
Fecha.	Hora.	Usuario.	Tipo de proyecto.	Analito.	Muestras. (Número)	Temperatura de trabajo. (Rango)	Observaciones.	Firma.																																

	<p align="center">Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.</p>			
<p align="center">Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.</p>				
<p>Código. LIF-PNO-01</p>	<p>Versión. 01</p>	<p>Fecha de emisión. 31-Ene-2024</p>	<p>Próxima revisión. 31-Ene-2025</p>	<p>Página 9 de 19</p>
<p>5.2.1.5.1.2.1. En el caso de los primeros nueve números, serán precedidos por un cero (01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08 y 09).</p> <p>5.2.1.5.1.2.2. Se utiliza el formato de 24 horas.</p> <p>5.2.1.5.1.2.3. Ejemplo de la hora: <i>14:21, 08:10, 16:07</i>, etcétera.</p> <p>5.2.1.5.1.3. Usuario. Se refiere a quién utiliza el equipo y por lo tanto es el responsable del mismo. Este apartado consta de lo siguiente:</p> <p>5.2.1.5.1.3.1. Primera inicial del primer nombre.</p> <p>5.2.1.5.1.3.2. Primer apellido.</p> <p>5.2.1.5.1.3.3. Ejemplo: Griselda Velásquez López. <i>G. Velásquez.</i></p> <p>5.2.1.5.1.3.4. En caso de que existan personas cuya inicial, así como el primer apellido; sean iguales se deben seguir los siguientes pasos:</p> <p>5.2.1.5.1.3.4.1. Si cuentan con un segundo nombre, entonces se colocan las iniciales de ambos nombres y el primer apellido.</p> <p>5.2.1.5.1.3.4.2. Ejemplo: Juan Pablo Oliván Velásquez. <i>JP. Oliván.</i></p> <p>5.2.1.5.1.3.5. De no ser el caso, se colocará la inicial del primer nombre, la inicial del primer apellido y el segundo apellido completo.</p> <p>5.2.1.5.1.3.5.1. Ejemplo: Juan Oliván Velásquez. <i>JO Velásquez.</i></p> <p>5.2.1.5.1.4. Tipo de proyecto. Indica el tipo de investigación que se está realizando, si es de docencia, servicio social, tesis, proyecto externo. De modo que en esta columna se colocan los ítems anteriores.</p> <p>5.2.1.5.1.5. Analito. Ver numeral 4.1.3. Se coloca el nombre del principio activo y entre paréntesis lo siguiente:</p> <p>5.2.1.5.1.5.1. Si es estándar: <i>STD.</i></p> <p>5.2.1.5.1.5.2. Si es materia prima: <i>MP.</i></p> <p>5.2.1.5.1.5.3. Si es alguna forma farmacéutica, se coloca el nombre del principio activo iniciando por mayúscula y el nombre de esta precedida por una coma, ya sea tableta, jarabe, cápsula, polvo, entre otros.</p>				

	<p align="center">Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.</p>			
<p align="center">Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.</p>				
<p>Código. LIF-PNO-01</p>	<p>Versión. 01</p>	<p>Fecha de emisión. 31-Ene-2024</p>	<p>Próxima revisión. 31-Ene-2025</p>	<p align="right">Página 10 de 19</p>
<p align="center">5.2.1.5.1.5.3.1. Ejemplo: Trimebutina, tabletas.</p> <p>5.2.1.5.1.5.4. En caso de que sea una muestra alimenticia o de cosmético, se coloca el nombre de esta.</p> <p>5.2.1.5.1.5.4.1. Ejemplo: Relleno de galletas, sombras, polvo traslúcido, rubor, chocolate, entre otros.</p> <p>5.2.1.5.1.6. Muestras (Número). Ver numeral 4.1.11. Indica el número de muestras que se corren en el equipo del mismo tipo.</p> <p>5.2.1.5.1.6.1. A dos cifras, numeración arábica. En el caso de los primeros nueve números, serán precedidos por un cero (01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08 y 09).</p> <p>5.2.1.5.1.7. Temperatura de trabajo (Rango). Se escribe la temperatura de inicio y la temperatura final del método diseñado para la muestra.</p> <p>5.2.1.5.1.7.1. Numeración arábica. A lado de cada temperatura se coloca el símbolo de grados Celsius.</p> <p>5.2.1.5.1.7.2. Cada temperatura se separa por un guion alto.</p> <p>5.2.1.5.1.7.3. Ejemplo: 50°C-120°C.</p> <p>5.2.1.5.1.8. Firma. En este apartado se coloca la rúbrica del usuario.</p> <p>5.2.1.6. Una vez encendido el equipo de cómputo, puede insertar una unidad de memoria extraíble con espacio suficiente y libre de virus para resguardar una copia de los análisis realizados en formato PDF previamente autorizada por el asesor.</p> <p>5.2.1.7. Ejecutar el programa "Pyris Manager" (Figura 4) tal como se indica en el instructivo LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000" numerales 6 y 7.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 11 de 19
				

Figura 4. Programa "Pyris Manager" en la pantalla de escritorio.

5.2.2. Calibración del instrumento.

5.2.2.1. Para comprobar que el DSC 8000 son correctas; se debe calibrar el instrumento por día de análisis, tomando en cuenta lo siguiente:

5.2.2.1.1. Preparar el patrón de referencia de acuerdo con lo establecido en este documento en el numeral 5.2.3.

5.2.2.1.2. Cargar el método correspondiente, dependiendo del patrón de referencia a emplear, de acuerdo con el instructivo *LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"* numerales 8, 8.1, 8.22 y 8.2.2.

5.2.2.1.3. Ejecutar el análisis siguiendo el numeral 5.2.4 de este documento.

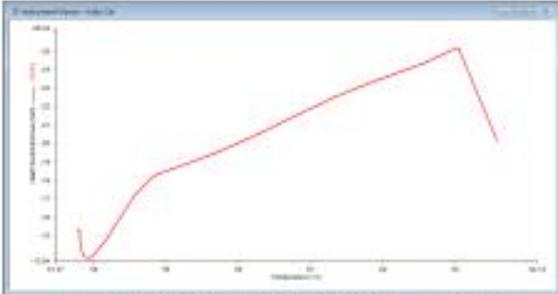
5.2.3. Preparación de la muestra.

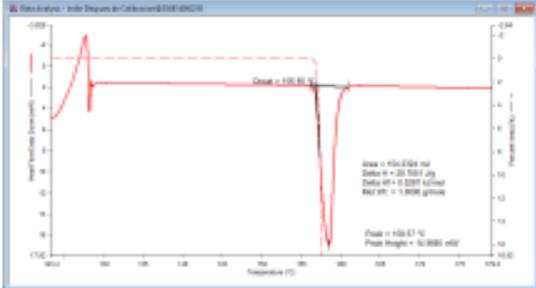
5.2.3.1. Cada muestra es preparada al tipo de estudio y los lineamientos establecidos en el proyecto por el analista y el asesor.

5.2.3.2. Dependiendo de la muestra, elegir el crisol adecuado.

5.2.3.3. Pesar la muestra en el crisol elegido. Se recomienda pesar de 3 a 7 mg de muestra en el crisol, esto dependiendo del punto de fusión si es mayor o menor a 100°C. A mayor punto de fusión se requiere menor masa y a menor punto de fusión mayor masa. Procurar que la muestra quede distribuida en el crisol para evitar fugas al cerrar el crisol (Figura 5).

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 12 de 19
				
<p><i>Figura 5. Distribución de la muestra en el crisol..</i></p>				
<p>5.2.3.4. Una vez pesada la muestra, tapar el crisol de manera manual u ocupando la prensa. Para ello ubicar el lado más brillante de la tapa, el cual debe ir hacia afuera; mientras que la parte opaca hacia dentro.</p>				
<p>5.2.4. Análisis de la muestra.</p>				
<p>5.2.4.1. Abrir el DSC 8000 según el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"</i> numeral 9.</p>				
<p>5.2.4.2. Una vez abierto el DSC 8000, destapar los hornos siguiendo lo dictado por el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"</i> numerales 10 y 11.</p>				
<p>5.2.4.3. Depositar con las pinzas los crisoles en los hornos, de modo que en el horno derecho quede la referencia (la cual es un crisol vacío y sellado) y en el horno izquierdo la muestra.</p>				
<p>5.2.4.4. Colocar las tapas de los hornos con la pluma de presión. Verificar que las tapas queden centradas y completamente selladas. Para ello, se debe centrar la ventosa en medio del crisol y observar que se haga un "vacío" (Ver Figuras 6 y 7). Una vez cerrados los hornos, es importante colocar la pluma de presión nuevamente en el soporte.</p>				
<p>5.2.4.4.1. En caso de que se atore la tapa del horno al momento de colocarla, notificar al asesor correspondiente.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 13 de 19
				
<p><i>Figuras 6 y 7. Sellado correcto de los homos.</i></p>				
<p>5.2.4.5. Cerrar el DSC 8000 de acuerdo con el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"</i> numeral 15.</p>				
<p>5.2.4.6. Llevar a cero el equipo, e iniciar el método tal como se indica en el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"</i> numerales 17 y 18.</p>				
<p>5.2.4.7. Observar la formación de la curva en la pantalla. (Ver Figura 8)</p>				
				
<p><i>Figura 8. Formación de curva en la pantalla.</i></p>				
<p>5.2.5. Obtención de los cálculos.</p>				
<p>5.2.5.1. Una vez terminado el análisis, tal cual se indica en el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000"</i> numerales 21 y 22. Calcular los parámetros termodinámicos que el usuario requiera.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 14 de 19
<p>5.2.5.2. Ya obtenidos los resultados, ordenar la información del termograma para una mejor apreciación como se observa en la figura 9.</p>  <p><i>Figura 9. Cálculos obtenidos en el gráfico.</i></p> <p>5.2.5.3. Guardar el termograma obtenido como se muestra en el instructivo LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000" numeral 23 en una carpeta dentro del equipo de cómputo nombrada como el usuario tal como se indica en el numeral 5.2.1.2.1.3 de este documento. Esta misma carpeta puede estar en la unidad de memoria extraíble del usuario con previa aprobación del asesor.</p> <p>5.2.6. Retiro de la muestra.</p> <p>5.2.6.1. Abrir nuevamente el instrumento y retirar la muestra según el instructivo LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000" numeral 24.</p> <p>5.2.6.1.1. Si se analizarán diversas muestras, el horno de la derecha permanecerá inmutable durante todo el experimento.</p> <p>5.2.6.1.2. En este caso, se debe retirar la muestra con la pluma de presión para evitar rayar los homos.</p> <p>5.2.6.2. Desechar el crisol que contenía la muestra en el contenedor rotulado como "Residuos DSC 8000".</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 15 de 19
<p>5.2.7. Interpretación de resultados.</p> <p>5.2.7.1. Dependiendo del método y la muestra que se haya introducido, serán los eventos térmicos obtenidos.</p> <p>5.2.7.2. El programa está configurado para leer las endotermias hacia abajo; mientras que las de los eventos exotérmicos van hacia arriba.</p> <p>5.2.8. Limpieza del instrumento.</p> <p>5.2.8.1. La limpieza del instrumento se realiza:</p> <p>A. En caso de que la muestra se desborde en el horno.</p> <p>B. Una vez a la semana, ya que se hayan finalizado todas las corridas.</p> <p>5.2.8.2. Destapar el DSC 8000 así como los hornos como se indica en el instructivo <i>LIF-INS-01 "Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000" numerales 9, 10 y 11.</i></p> <p>5.2.8.3. Calentar agua desionizada a ebullición.</p> <p>5.2.8.4. Una vez que caliente el agua, humectar un hisopo e introducirlo en el horno y con movimientos suaves, frotar las paredes, así como el fondo del horno; procurando limpiar la superficie lo más posible.</p> <p>5.2.8.5. Posteriormente, en un vaso de precipitados con agua caliente colocar las tapas de los hornos durante un minuto. En caso necesario utilizar un baño de ultrasonido.</p> <p>5.2.8.6. Colocar las tapas en una sanita y secarlas.</p> <p>5.2.8.7. Con otro hisopo, con solución sanitizante (etanol 70% v/v) limpiar las tapas, así como los hornos, para quitar la materia adherida restante.</p> <p>5.2.8.8. Repetir al menos 5 veces, cambiando en cada una la solución sanitizante, el agua y el hisopo respectivamente.</p>				

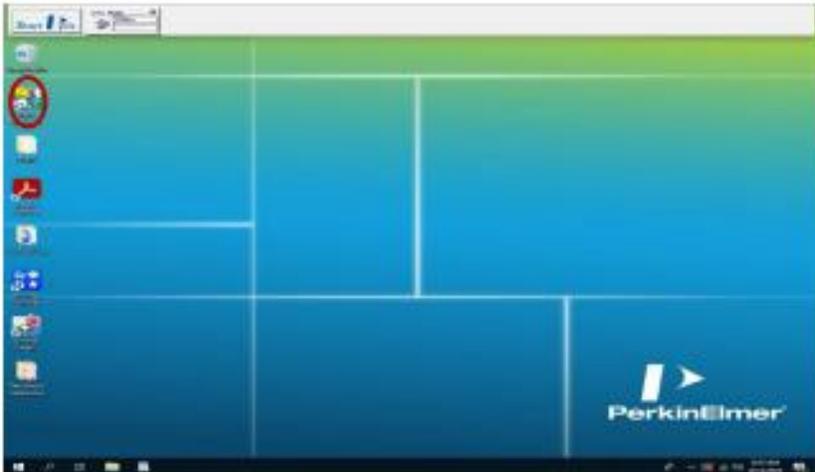
	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 16 de 19
<p>5.2.9. Una vez terminados los análisis y/o la limpieza, cerrar los hornos, así como el instrumento según lo indicado en los numerales 5.2.4.4 y 5.2.4.5 de este documento.</p>				

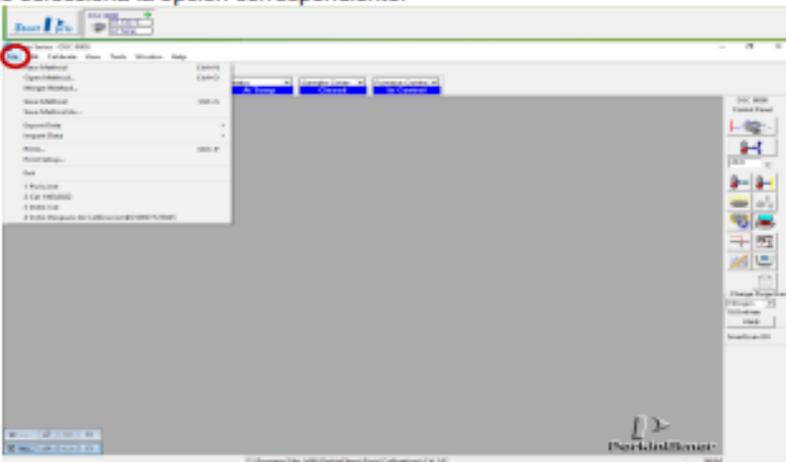
	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 17 de 19
<p>6. REFERENCIAS.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ICH Expert Working Group. ICH Q6 (A): Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. [Internet] 2000 [Consultado: 20 Jun 2023] Bélgica: International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf 2. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series, No. 885. Thirty-fifth report. Annex 3. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. [Internet] 1999 [Consultado: 20 Jun 2023] Ginebra: World Health Organization. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/quality-control/trs943-annex3-establishmentmaintenance-distribution-chemical-reference-substances.pdf?sfvrsn=71064286_0 3. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2016 Feb 05. [Consultado 20 Jun 2023]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/20 4. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2016 Feb 07. [Consultado 20 Jun 2023]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0 5. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2013 Sep 20. [Consultado 20 Jun 2023]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0 6. Aulton M. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2da ed. España: Elsevier; 2004. 				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.			
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 18 de 19
<p>7. Schulken R, Boy R, Cox R. Differential Thermal Analysis of Linear Polyesters. Journal of Polymer Science. Part C: Polymer Symposia. [Internet] 1964 [Consultado: 06 Ago 2023]; 6(1): 17-25. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/polc.5070060104#</p> <p>8. PerkinElmer Inc. Differential Scanning Calorimetry (DSC) A Beginner's guide. [Internet] USA: 2014 [Consultado: 20 Jun 2023] Disponible en: https://resources.perkinelmer.com/corporate/cmsresources/images/44-74542qde_dscbeginnersguide.pdf</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.									
	Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000.									
Código. LIF-PNO-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 19 de 19						
7. CONTROL DE CAMBIOS.										
<table border="1"><thead><tr><th>Fecha de revisión.</th><th>Cambio (Numeral y descripción).</th><th>Realizado por.</th></tr></thead><tbody><tr><td>N/A</td><td>NUEVO</td><td>F. Oliván</td></tr></tbody></table>					Fecha de revisión.	Cambio (Numeral y descripción).	Realizado por.	N/A	NUEVO	F. Oliván
Fecha de revisión.	Cambio (Numeral y descripción).	Realizado por.								
N/A	NUEVO	F. Oliván								

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 2 de 16
<ol style="list-style-type: none">1. Comprobar que el DSC 8000 y el intracooler estén conectados al regulador y este a su vez a la corriente eléctrica. El regulador se ubica debajo de la mesa, cerca del tanque de gas.2. Encender el regulador, el DSC 8000 y el intracooler, 30 minutos antes del análisis de modo que este último alcance los 10°C.<ol style="list-style-type: none">2.1. Para encender el intracooler, es necesario presionar el primer botón señalado por la flecha en la figura 1, hasta que la pantalla se torne azul. <div style="display: flex; justify-content: space-around;"><div data-bbox="446 777 776 1024"></div><div data-bbox="841 777 1188 1024"></div></div> <ol style="list-style-type: none">3. Prender el equipo de cómputo.4. Esperar que los botones del panel de control del DSC 8000 se encuentren en verde, señal de que está listo para utilizarse (Figura 3). De manera inmediata, uno de los botones cambiará de color a rojo, lo cual indica que no se ha introducido muestra (Figura 4). <div style="display: flex; justify-content: space-around;"><div data-bbox="500 1281 803 1480"></div><div data-bbox="876 1281 1161 1480"></div></div>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 3 de 16
<p>5. Abrir la llave del tanque de gas y observar la válvula derecha (mostrada en la figura 5) del manómetro para verificar que exista cantidad suficiente de gas. Se recomienda no mover las perillas del manómetro.</p>  <p><i>Figura 5. Regulador del tanque de gas.</i></p> <p>6. Abrir el programa "Pyris Manager" ubicado en la pantalla de escritorio de la computadora, mostrado en la figura 6. Debe aparecer un panel de control, señal de que el programa está abierto.</p>  <p><i>Figura 6. Pantalla de inicio del programa "Pyris Manager".</i></p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 4 de 16
<p>7. Presionar el botón derecho (señalado en la figura 7) para ejecutar el programa "Pyris Manager" y poder iniciar con el análisis de la muestra.</p>  <p><i>Figura 7. Ejecución del programa "Pyris Manager" para el análisis de la muestra.</i></p> <p>8. Configurar el software para la muestra.</p> <p>8.1. Una vez ejecutado el programa, aparecerán dos ventanas, siendo una de ellas el editor del método ("Method Editor") y el estado del instrumento ("Instrument Viewer"). En la primera ventana aparece el último método abierto, de modo que ambas se deben minimizar.</p> <p>8.2. Ya que se han minimizado, designar el método de análisis, mediante click izquierdo al menú "File" (Figura 8) ubicado en la parte superior izquierda de la barra de herramientas. Dependiendo de si es un nuevo método o uno ya existente, se selecciona la opción correspondiente.</p>  <p><i>Figura 8. Menú "File" del programa "Pyris Manager".</i></p> <p>8.2.1. Para introducir un nuevo método, seleccionar la opción "New Method"; de modo que aparecerá la ventana "Method Editor" (editor del método) como se aprecia en la figura 9.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 5 de 16
<p>8.2.1.1. Una vez abierta, en la casilla "Sample ID" colocar el nombre del método.</p> <p>8.2.1.2. En la casilla "Weight", colocar la pesada teórica de la muestra.</p> <div data-bbox="636 571 990 877" data-label="Image"></div> <p>Figura 9. Ventana "Method Editor".</p> <p>8.2.1.3. Posteriormente, cambiar a la pestaña "Program", indicada en la figura 10.</p> <div data-bbox="636 991 990 1297" data-label="Image"></div> <p>Figura 10. Ventana "Method Editor" en la pestaña "Program".</p> <p>8.2.1.4. Con el cursor, seleccionar el renglón "Hold for 1.0 min at X°C".</p> <p>8.2.1.4.1. En la casilla de "Inicial Temp", colocar la temperatura de inicio de la muestra.</p> <p>8.2.1.5. Posteriormente, dar clic izquierdo en el botón "Add step", se desplegará un menú del cual se debe seleccionar la opción de "Temperature Scan", o se pueden agregar más pasos si se tienen cambios de temperatura o rampas de temperatura.</p> <p>8.2.1.6. Con el cursor, seleccionar el renglón "Heat from X°C to X°C at °C/min".</p>				

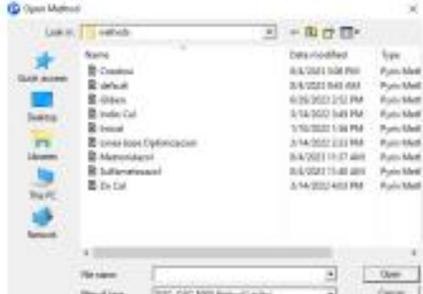
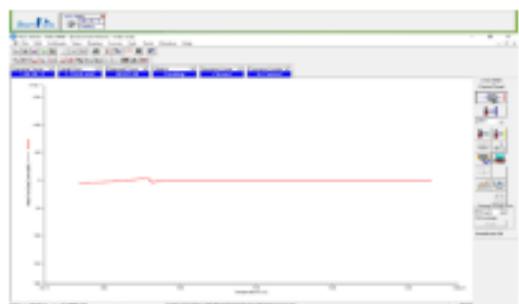
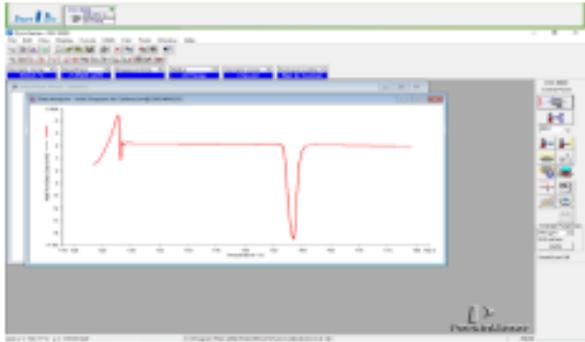
	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 6 de 16
<p>8.2.1.7. En la parte inferior izquierda, ubicar las casillas:</p> <p>8.2.1.7.1. "To" para seleccionar la temperatura límite, es decir la temperatura final del método.</p> <p>8.2.1.7.2. "Rate" para editar la velocidad; es decir los grados centígrados por minuto a los que se calentará la muestra.</p> <p>8.2.1.8. Una vez introducido el método, seleccionar en el menú "File" la opción de "Save Method As" y con ello guardar el método. Este será denominado con el nombre del analito. En caso de que sea un método diferente para una misma muestra; añadir un número arábigo, asignado en función de la fecha de creación.</p> <p>8.2.1.9. Ya guardado, minimizar la ventana en la esquina superior derecha del menú.</p> <p>8.2.2. En caso de ser un método existente, seleccionar la opción "Open Method" y se abrirá una ventana que muestra los métodos guardados (Figura 11). Seleccionar el que sea de interés. Aparecerá nuevamente la ventana de "Method Editor", en caso de que se desee cambiar la velocidad; se sigue el numeral 8.2.1.6. de este documento. Si no, se minimiza la ventana tal como se indica en el numeral 8.2.1.9.</p> 				

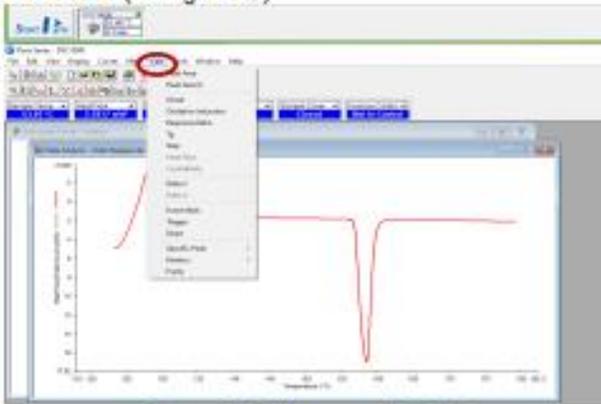
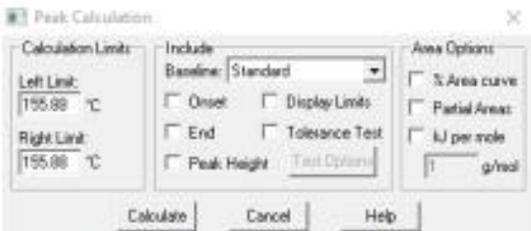
Figura 11. Métodos guardados en el programa "Pyris Manager".

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 7 de 16
<p>9. Abrir el DSC 8000, presionando el botón en el panel de control "Open/Close" (Señalado en la figura 12).</p>				
				
<i>Figura 12. Panel de control DSC 8000.</i>		<i>Figura 13. DSC 8000 abierto.</i>		
<p>10. Una vez abierto el DSC 8000, con la pluma de presión ubicada a un costado del equipo (figura 14), descubrir los hornos.</p>				
<p>10.1. La pluma en un costado tiene un agujero que debe presionarse, de modo que pueda realizar la acción de succionar. (Ver figura 15)</p>				
<p>10.2. La pluma debe quedar centrada en la tapa del horno para un mejor agarre (Ver figura 16).</p>				
				
<i>Figura 14. A. Pluma de presión en el instrumento, B. Agarre de la pluma de presión y C. Forma de destape del horno.</i>				
<p>11. Colocar las tapas de los hornos en las hendiduras del DSC 8000 que se encuentran delante de los hornos. (Ver figura 17).</p>				
				
<i>Figura 17. Depósito de las tapas del horno en las hendiduras del instrumento.</i>				

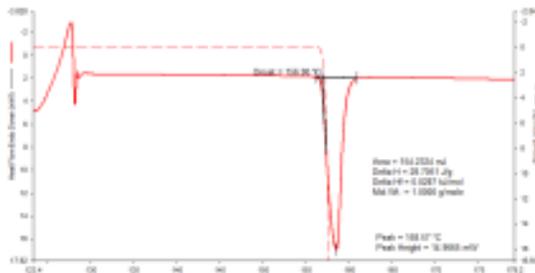
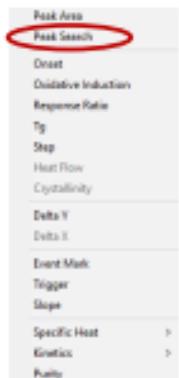
	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 8 de 16
<p>12. Depositar con las pinzas, los crisoles en los hornos respectivos (Referencia: derecho; Muestra: izquierdo).</p> <p>13. Tomar las tapas de los hornos de las hendiduras nuevamente con la pluma de presión y cerrar los hornos. Verificar que las tapas queden centradas y completamente selladas. (Ver figuras 18, 19 y 20).</p>				
				
<p><i>Figuras 18, 19, 20. Sellado correcto de los hornos.</i></p>				
<p>14. Colocar la pluma de presión nuevamente en el soporte tal como se indica en la figura 14.</p> <p>15. Cerrar el instrumento presionando nuevamente el botón "Open/Close" del panel de control del DSC 8000 (señalado en la figura 13).</p> <p>16. Cuando este analizando, puede monitorear las condiciones en las que se encuentra el equipo y/o muestra en la barra de herramientas del programa (ver figura 21).</p>				
				
<p><i>Figura 21. Condiciones del equipo y/o muestra.</i></p>				
<p>16.1. "Sample temp": Indica la temperatura de la muestra.</p> <p>16.2. "Heat Flow": Indica el flujo de calor que recibe la muestra.</p> <p>16.3. "Elapsed time": El tiempo en que se mantiene a la muestra en cierta temperatura.</p> <p>16.4. "Status": Muestra si se está calentando, enfriando, limpiando o se mantiene en cierta temperatura el horno.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 9 de 16
<p>16.5. "Sample Cover": Indica si el horno está abierto o cerrado.</p> <p>16.6. "Furnace Control": Indica si detecta alguna corriente de aire y/o calor en el horno.</p> <p>17. Ubicar el panel lateral derecho y llevar a cero el instrumento, presionando el botón "Set Heat Flow to Zero" .</p> <p>17.1. En caso de que la temperatura de la muestra sea mayor a la del método; colocar en la casilla debajo del botón "Go to Temperature" una temperatura menor a la de inicio del método. Posteriormente presionar el botón "Go to Temperature" (Ver figura 22). Esperar a que la casilla "Sample temp" llegue a la temperatura seleccionada.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Figura 22. Botón "Go to Temperature" y casilla para introducir temperatura.</p> <p>18. En el panel lateral derecho, iniciar el método presionando el botón "Start/Stop", , ubicado en la parte superior.</p> <p>19. Observar la formación de la curva en la pantalla. (Ver figura 23)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Figura 23. Formación de curva en la pantalla.</p>				

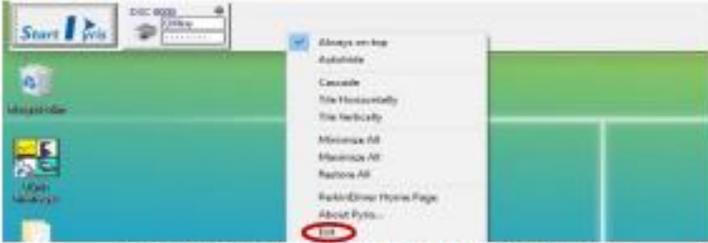
	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 10 de 16
<p>20. Una vez terminado el análisis, se desplegará una ventana mostrando el termograma obtenido. (Ver figura 24)</p>  <p><i>Figura 24. Termograma obtenido.</i></p> <p>21. Para realizar los cálculos, es necesario reescalar mediante la barra de herramientas secundaria (Figura 25).</p>  <p><i>Figura 25. Barra de herramientas secundaria.</i></p> <p>21.1. Ubicar el botón "Full Scale Axis" . Esto reajustará la escala tanto del eje Y como del eje X.</p> <p>21.2. En caso de solo querer reescalar eje X, seleccionar el botón "X-Axis scale" , mientras que para el eje Y, es el botón "Y-Axis Scale" .</p>				

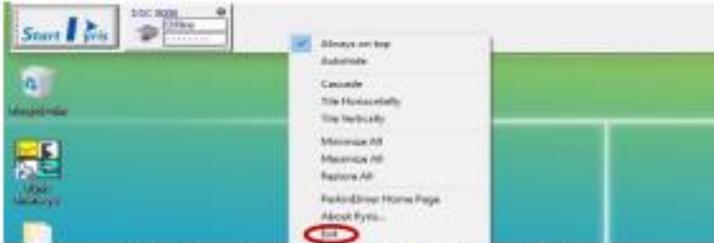
	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 11 de 16
<p>22. Ya ajustada la escala, seleccionar el botón "Calc" de la barra de herramientas, del cual se desplegará un menú. (Ver figura 26).</p>  <p><i>Figura 26. Botón y menú "Calc".</i></p> <p>22.1. Del menú anterior, dependiendo de lo que se quiere caracterizar, se seleccionará lo siguiente.</p> <p>22.1.1. Si se quiere caracterizar una curva en específico, elegir la opción "Peak área".</p> <p>22.1.1.1. Posteriormente, aparecerá una pantalla, (Ver figura 27) en la cual se elegirán las opciones necesarias.</p>  <p><i>Figura 27. Menú para realizar cálculos.</i></p> <p>22.1.1.1.1. "Onset". Indica el inicio de la curva seleccionada.</p> <p>22.1.1.1.2. "End". Es el final de la curva seleccionada.</p> <p>22.1.1.1.3. "Peak height". Es el punto máximo de la curva.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 12 de 16
<p>22.1.1.1.4. "Display Limits". Menciona la temperatura, así como la energía utilizada de los límites propuestos de la curva.</p> <p>22.1.1.1.5. "Tolerance Test". Mide el desplazamiento de la muestra con respecto a una referencia.</p> <p>22.1.1.1.6. "% Area curve". Señala la anchura de la curva, es decir cuanta energía se gastó y en que intervalo de temperatura se dio la reacción.</p> <p>22.1.1.1.7. "Partial Area". Es una prueba presuntiva para cuantificar la muestra.</p> <p>22.1.1.1.8. "kJ per mol". Es la cantidad de energía gastada por cada mol; así como la requerida por cada gramo de la muestra.</p> <p>22.1.1.2. Una vez elegidos los parámetros a calcular, se debe indicar el área para los cálculos. Esto se puede realizar de dos maneras.</p> <p>22.1.1.2.1. En el gráfico. (Ver figura 28)</p> <div data-bbox="555 972 1062 1220"></div> <p><i>Figura 28. Selección del área en el gráfico para obtener parámetros térmicos.</i></p> <p>Desplazar el cursor a través del gráfico, de modo que aparecerán dos barras rojas en cada lado del área seleccionada.</p> <p>22.1.1.2.2. En el menú "Peak Calculation". (Ver figura 27)</p> <p>Colocar los valores en las casillas "Left Limit" y "Right Limit", en la sección "Calculation Limits".</p> <p>22.1.1.3. Ya seleccionado el área y los parámetros por calcular, oprimir el botón "Calculate".</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 13 de 16
<p>22.1.1.4. Observar en pantalla que aparezcan los datos requeridos, como se puede apreciar en la figura 29.</p>  <p><i>Figura 29. Cálculos obtenidos en el gráfico.</i></p> <p>22.1.2. En caso de que se requiera conocer si existe alguna otra curva de interés, así como sus datos térmicos, en el menú "Calc" se escoge la opción "Peak Search", tal como se muestra en la figura 30.</p>  <p><i>Figura 30. Ubicación de la opción de "Peak Search" en el menú "Calc".</i></p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 14 de 16
<p>22.1.2.1. Elegida esa opción, se despliega un menú (Figura 31). El usuario seleccionará lo que necesite para su termograma.</p> <div data-bbox="609 562 1026 772"></div> <p><i>Figura 31. Menú "Peak Search".</i></p> <p>22.1.2.2. Una vez escogidos los datos térmicos, presionar "Ok".</p> <p>23. Ya obtenidos los resultados, resguardar la información.</p> <p>23.1. Si se desea guardar como un archivo del programa, en el menú "File" se elige la opción "Save Data As" (Figura 8); lo cual redirige a una ventana para nombrar el análisis realizado.</p> <p>23.2. Si se requiere guardar como archivo PDF, en el menú "File" se elige la opción "Print"; lo que remite a un menú de impresión. En dicho menú corroborar que la casilla "Name" contenga la leyenda "Microsoft print to PDF". Una vez hecho lo anterior, oprimir el botón "Ok", lo cual redirige a una ventana para nombrar el archivo del análisis realizado, así como la carpeta donde será guardado.</p> <p>24. Se retira la muestra, siguiendo los mismos pasos indicados en los <i>numerales 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15</i> de este documento.</p> <p>24.1. En este caso, se puede remover la muestra con la pluma de presión ya que es irrecuperable.</p> <p>24.2. Si se desea realizar otro análisis, no es necesario remover la referencia, sólo la muestra.</p> <p>24.3. Si ya no se realizará algún otro análisis, retirar la referencia al igual que la muestra. Asimismo, se cierra la ventana del programa.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 15 de 16
<p>25. Para cerrar el programa se da clic derecho en el panel de control y se selecciona "Exit" así como se muestra en la figura 32.</p> 				
<p>26. Ya cerrado el programa apagar el instrumento, el equipo de cómputo y ambos reguladores. En el caso del intracooler; se selecciona nuevamente el botón indicado en la figura 2 y se apaga el regulador. Asimismo, no debe olvidar cerrar el tanque de gas.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000.			
Código. LIF-INS-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 15 de 16
<p>25. Para cerrar el programa se da clic derecho en el panel de control y se selecciona "Exit" así como se muestra en la figura 32.</p>  <p><i>Figura 32. Cierre del programa "Pyris Manager".</i></p> <p>26. Ya cerrado el programa apagar el instrumento, el equipo de cómputo y ambos reguladores. En el caso del intracooler; se selecciona nuevamente el botón indicado en la figura 2 y se apaga el regulador. Asimismo, no debe olvidar cerrar el tanque de gas.</p>				

10.3. Anexo 3. Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 1 de 15
<p>Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.</p> <p>Analista: Frida Libertad Oliván Velásquez.</p> <p>Fecha: 31 de enero de 2024.</p>				
Elaboró. F. Oliván	Revisó. H. Rodríguez	Autorizó. E. Sánchez		

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 2 de 15
<p>Tabla de contenido.</p> <p>1. Objetivo.....3</p> <p>2. Desarrollo del proceso.....3</p> <p> 2.1. Insumos.....3</p> <p> 2.1.1.Materiales.....3</p> <p> 2.1.2.Equipos e Instrumentos.....3</p> <p> 2.1.3.Reactivos.....4</p> <p> 2.2. Procedimiento.....5</p> <p> 2.2.1.Calibración DSC 800.....5</p> <p> 2.2.2.Inclusión molecular de espironolactona en ciclodextrina.....6</p> <p> 2.2.3.Determinación de impurezas de tadalafil.....7</p> <p> 2.2.4.Determinación de polimorfos en telmisartán.....9</p> <p> 2.2.5.Determinación de polimorfos en sulfametoxazol.....10</p> <p> 2.2.6.Determinación de transición vítrea en coamorfo de glibenclamida y ácido benzoico.....11</p> <p> 2.2.7.Tratamiento de datos.....12</p> <p>3. Referencias.....13</p> <p>4. Anexo 1. Formato para resultados de análisis térmico en DSC 8000.....14</p> <p>5. Control de cambios.....15</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 3 de 15
<p>1. Objetivo.</p> <p>Caracterizar diferentes matrices farmacéuticas a partir de su análisis térmico por medio de calorimetría diferencial de barrido.</p> <p>2. Desarrollo del proceso.</p> <p>2.1. Insumos</p> <p>2.1.1. Materiales.</p> <ul style="list-style-type: none">• Crisoles de aluminio para muestras no volátiles Perkin Elmer, número de parte 02190041. Lote: 140122 y 210446.• Tapas de aluminio para crisoles para muestras no volátiles Perkin Elmer, número de parte 02190041. Lote: 604222 y 210234.• Espátula de acero inoxidable para balanza micro analítica.• Pinzas PEARL de acero inoxidable marca Perkin Elmer.• Pinzas planas de acero inoxidable marca Perkin Elmer.• Vial de vidrio de 500 µL.• Pyris Software Thermal Analysis, versión 13.4.0.0036 Perkin Elmer.• Procesador de texto WordPad o aplicación para abrir archivos tipo PDF.• Anticongelante.• Tanque de gas de nitrógeno comprimido grado industrial de 850 mL, marca Praxair con manómetro. Lote: 88101.123233.027.012. <p>2.1.2. Equipos e instrumentos.</p> <ul style="list-style-type: none">• Balanza microanalítica. Modelo: MT5, marca Mettler Toledo número de inventario: 10T1468879.• Intracooler. Modelo: AD07R-20-A11B, marca PolyScience.• Calorímetro Diferencial de Barrido, por flujo de calor. Modelo 8000, marca Perkin Elmer, número de inventario: 02576144.• Equipo de cómputo OptiPlex X3. Con procesador Intel® Core (TM) i5-8500 CPU @ 3.00GHz, memoria RAM de 32.0 GB, Microsoft Windows 10, 64 bits.				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 4 de 15
<p>2.1.3. Reactivos.</p> <p>2.1.3.1. Sustancias de referencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRef Indio pureza 99.99%, Cat No. 277959, 10 g. Marca Aldrich. Lote: 21425CB. • SRef Tadalafil pureza 99.9%, Cat No. 1642879, 200 mg. Marca USP. Lote: F0L003. • SRef Telmisartán pureza (Base húmeda): 100.14%, Cat No. 59, 1 g. Marca AMAROX. Lote: TSN0180320. • SRef Sulfametoxazol pureza 99.8%, Cat No. 1601, 200 mg. Marca USP. Lote: R14350. • Impureza A de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1297-047A2. • Impureza B de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1290-067A8. • Impureza C de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1297-051A2. • Impureza E de Tadalafil, 10 mg. Marca Pharmachem. Lote: 1297-060A3. <p>2.1.3.2. Materias primas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido benzoico Materia Prima. Cat No. 0076-01, 500 g. Marca J.T. Baker Inc. Lote: E19337. • β-Ciclodextrina Materia Prima. Planta piloto. • Espironolactona Materia Prima, Cat No. BQ01-OT00-00. Marca Zhejiang Xinhua Pharmaceutical Co Ltd. Lote: OT00N100620. • Glibenclamida Materia Prima. Bolsa Negra, anaquel 1. • Sulfametoxazol Materia Prima. Tubo plástico, anaquel 2. • Telmisartán Materia Prima. Frasco de vidrio ámbar, anaquel 2. • Coamorro glibenclamida y ácido benzoico. Lote 2. 				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.									
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.									
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 5 de 15						
<p>2.2. Procedimiento.</p> <p>2.2.1. Calibración DSC 800.</p> <p><u>Preparación del estándar.</u></p> <p>En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 5 mg de SRef Indio. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Una vez tapado el crisol, introducirlo en una bolsa de papel, previamente etiquetada con números arábigos.</p> <p><u>Análisis.</u></p> <p>Manejar el equipo y manipular la muestra, tal cómo se indica en el <i>Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"</i> versión vigente. Introducir la muestra al DSC 8000. Llevar a 120 °C durante un minuto y posteriormente calentar la muestra a 170 °C, con una tasa de calentamiento de 10°C/min y un flujo de nitrógeno de 10ml/min. Retirar la muestra y realizar 3 repeticiones.</p> <p><u>Interpretación.</u></p> <p>En las 3 repeticiones, se debe obtener una endoterma fina y profunda, que cumpla con los siguientes valores termodinámicos, característicos del Indio.</p> <table border="1" data-bbox="574 1304 1016 1430"> <thead> <tr> <th>Parámetro térmico.</th> <th>Respuesta.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Onset. (°C).</td> <td>156.6 ± 5°C.</td> </tr> <tr> <td>Peak (°C).</td> <td>156.6 ± 5°C.</td> </tr> </tbody> </table>					Parámetro térmico.	Respuesta.	Onset. (°C).	156.6 ± 5°C.	Peak (°C).	156.6 ± 5°C.
Parámetro térmico.	Respuesta.									
Onset. (°C).	156.6 ± 5°C.									
Peak (°C).	156.6 ± 5°C.									

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 6 de 15
<p>2.2.2. Inclusión molecular de espironolactona en ciclodextrina. <u>Preparación de la referencia.</u></p> <p>En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3 mg de Espironolactona Materia Prima. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. En otro crisol, repetir este procedimiento con 3 mg de β-Ciclodextrina Materia Prima. Una vez tapado cada uno de los crisoles, introducirlos por separado en una bolsa de papel, previamente etiquetadas con números arábigos.</p> <p><u>Preparación de la muestra.</u></p> <p>Realizar una mezcla mecánica de 6 mg de β-Ciclodextrina Materia Prima y 6 mg de Espironolactona Materia Prima en un vial de 500 μL con la espátula. Una vez hecho esto, en la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con precisión aproximadamente 3 mg de la mezcla mecánica. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Una vez tapados cada uno de los crisoles, introducirlos por separado en una bolsa de papel, previamente etiquetadas con números arábigos.</p> <p><u>Análisis.</u></p> <p>Manejar el equipo y manipular la muestra, tal cómo se indica en el <i>Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"</i> versión vigente. Introducir el crisol respectivo al DSC 8000 y llevar a 30°C durante un minuto. Posteriormente, calentar la muestra hasta 350°C con una tasa de calentamiento de 10°C/min y un flujo de nitrógeno de 10ml/min. Retirar la muestra y realizar 3 repeticiones.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 7 de 15

Interpretación.

En las 3 repeticiones con β -Ciclodextrina Materia Prima, se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, que son característicos de la β -Ciclodextrina.

Parámetro térmico.	Respuesta.
Onset. ($^{\circ}\text{C}$).	$290 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
Peak ($^{\circ}\text{C}$).	$290 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Asimismo, en las 3 repeticiones con Espironolactona Materia Prima se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, que son característicos de la Espironolactona.

Parámetro térmico.	Respuesta.
Onset. ($^{\circ}\text{C}$).	$207 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
Peak ($^{\circ}\text{C}$).	$207 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Para la muestra, se deben apreciar ambos picos característicos de la β -Ciclodextrina y la Espironolactona, sin que estos se ensanchen y/o se acorten.

2.2.3. Determinación de impurezas de tadalafil.

Preparación de la referencia.

En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3 mg de SRef Tadalafil. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Una vez tapado el crisol, introducirlo en una bolsa de papel, previamente etiquetada con números arábigos.

Preparación de la muestra.

En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3 mg de Tadalafil impureza A. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.																								
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.																								
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 8 de 15																					
<p>esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Con crisoles de aluminio diferentes, repetir este procedimiento con las impurezas de Tadalafil B, C y E. Una vez tapado cada uno de los crisoles, introducirlos por separado en una bolsa de papel, previamente etiquetadas con números arábigos.</p> <p><u>Análisis.</u></p> <p>Manejar el equipo y manipular la muestra, tal cómo se indica en el <i>Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"</i> versión vigente. Introducir el crisol respectivo al DSC 8000 y llevar a 100°C durante un minuto. Posteriormente, calentar la muestra hasta 350°C con una tasa de calentamiento de 10°C/min y un flujo de nitrógeno de 10ml/min. Retirar la muestra.</p> <p><u>Interpretación.</u></p> <p>En las 3 repeticiones con SRef Tadalafil, se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, que son característicos del Tadalafil.</p> <table border="1" data-bbox="566 1094 1008 1218"> <thead> <tr> <th>Parámetro térmico.</th> <th>Respuesta.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Onset. (°C).</td> <td>298 ± 5°C.</td> </tr> <tr> <td>Peak (°C).</td> <td>298 ± 5°C.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Asimismo, con las impurezas de Tadalafil se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, que son característicos de estas.</p> <table border="1" data-bbox="401 1367 1170 1575"> <thead> <tr> <th>Muestra/ Parámetro térmico.</th> <th>Onset. (°C).</th> <th>Peak (°C).</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Impureza A.</td> <td>270 ± 5°C.</td> <td>270 ± 5°C.</td> </tr> <tr> <td>Impureza B.</td> <td>277 ± 5°C.</td> <td>277 ± 5°C.</td> </tr> <tr> <td>Impureza C.</td> <td>269 ± 5°C.</td> <td>269 ± 5°C.</td> </tr> <tr> <td>Impureza E.</td> <td>183 ± 5°C.</td> <td>183 ± 5°C.</td> </tr> </tbody> </table>					Parámetro térmico.	Respuesta.	Onset. (°C).	298 ± 5°C.	Peak (°C).	298 ± 5°C.	Muestra/ Parámetro térmico.	Onset. (°C).	Peak (°C).	Impureza A.	270 ± 5°C.	270 ± 5°C.	Impureza B.	277 ± 5°C.	277 ± 5°C.	Impureza C.	269 ± 5°C.	269 ± 5°C.	Impureza E.	183 ± 5°C.	183 ± 5°C.
Parámetro térmico.	Respuesta.																								
Onset. (°C).	298 ± 5°C.																								
Peak (°C).	298 ± 5°C.																								
Muestra/ Parámetro térmico.	Onset. (°C).	Peak (°C).																							
Impureza A.	270 ± 5°C.	270 ± 5°C.																							
Impureza B.	277 ± 5°C.	277 ± 5°C.																							
Impureza C.	269 ± 5°C.	269 ± 5°C.																							
Impureza E.	183 ± 5°C.	183 ± 5°C.																							

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.									
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.									
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 9 de 15						
<p>Una vez obtenidas las señales individuales, se deben comparar las de las impurezas con la del estándar, verificando si alguna señal en el termograma del estándar corresponde a las señales de las impurezas.</p> <p>2.2.4. Determinación de polimorfos en telmisartán. <u>Preparación de la referencia.</u></p> <p>En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3.5 mg de SRef Telmisartán. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Una vez tapado el crisol, introducirlo en una bolsa de papel, previamente etiquetada con números arábigos.</p> <p><u>Preparación de la muestra.</u></p> <p>La muestra (Telmisartán Materia Prima) se prepara de la misma manera que el estándar.</p> <p><u>Análisis.</u></p> <p>Manejar el equipo y manipular la muestra, tal como se indica en el <i>Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"</i> versión vigente. Introducir el crisol respectivo al DSC 8000 y llevar a 95°C durante un minuto. Posteriormente, calentar la muestra hasta 280°C con una tasa de calentamiento de 5°C/min y un flujo de nitrógeno de 10ml/min. Retirar la muestra y realizar 3 repeticiones.</p> <p><u>Interpretación.</u></p> <p>En las tres repeticiones, se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, tanto para la muestra como para la referencia, que son característicos del Telmisartán.</p> <table border="1"><thead><tr><th>Parámetro térmico.</th><th>Respuesta.</th></tr></thead><tbody><tr><td>Onset. (°C).</td><td>262 ± 5°C.</td></tr><tr><td>Peak (°C).</td><td>262 ± 5°C.</td></tr></tbody></table>					Parámetro térmico.	Respuesta.	Onset. (°C).	262 ± 5°C.	Peak (°C).	262 ± 5°C.
Parámetro térmico.	Respuesta.									
Onset. (°C).	262 ± 5°C.									
Peak (°C).	262 ± 5°C.									

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.									
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.									
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 10 de 15						
<p>Asimismo, para comprobar la presencia de polimorfos, el termograma obtenido deberá presentar endotermas en el rango de $183^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.</p> <p>2.2.5. Determinación de polimorfos en sulfametoxazol.</p> <p><u>Preparación de la referencia.</u></p> <p>En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3.5 mg de SRef Sulfametoxazol. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Una vez tapado el crisol, introducirlo en una bolsa de papel, previamente etiquetada con números arábigos.</p> <p><u>Preparación de la muestra.</u></p> <p>La muestra (Sulfametoxazol Materia Prima) se prepara de la misma manera que el estándar.</p> <p><u>Análisis.</u></p> <p>Manejar el equipo y manipular la muestra, tal como se indica en el <i>Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"</i> versión vigente. Introducir el crisol respectivo al DSC 8000 y llevar a 50°C durante un minuto. Posteriormente, calentar la muestra hasta 190°C con una tasa de calentamiento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ y un flujo de nitrógeno de $10\text{ml}/\text{min}$. Retirar la muestra y realizar 3 repeticiones.</p> <p><u>Interpretación.</u></p> <p>En las tres repeticiones, se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, tanto para la muestra como para la referencia, que son característicos del Sulfametoxazol.</p> <table border="1"><thead><tr><th>Parámetro térmico.</th><th>Respuesta.</th></tr></thead><tbody><tr><td>Onset ($^{\circ}\text{C}$).</td><td>$166 \pm 5^{\circ}\text{C}$.</td></tr><tr><td>Peak ($^{\circ}\text{C}$).</td><td>$166 \pm 5^{\circ}\text{C}$.</td></tr></tbody></table>					Parámetro térmico.	Respuesta.	Onset ($^{\circ}\text{C}$).	$166 \pm 5^{\circ}\text{C}$.	Peak ($^{\circ}\text{C}$).	$166 \pm 5^{\circ}\text{C}$.
Parámetro térmico.	Respuesta.									
Onset ($^{\circ}\text{C}$).	$166 \pm 5^{\circ}\text{C}$.									
Peak ($^{\circ}\text{C}$).	$166 \pm 5^{\circ}\text{C}$.									

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 11 de 15
<p>Asimismo, para comprobar la presencia de polimorfos, el termograma obtenido deberá presentar endotermas en el rango de 50°C a 190°C.</p> <p>2.2.6. Determinación de transición vítrea en coamorfo de glibenclamida y ácido benzoico. <u>Preparación de la referencia.</u></p> <p>En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3.5 mg de Glibenclamida Materia Prima. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. En otro crisol, repetir este procedimiento con 3.5 mg de Ácido benzoico Materia Prima. Una vez tapado cada uno de los crisoles, introducirlos por separado en una bolsa de papel, previamente etiquetadas con números arábigos.</p> <p><u>Preparación de la muestra.</u></p> <p>En la balanza micro analítica, colocar con las pinzas (PEARL o planas) un crisol de aluminio. Posteriormente, con la espátula, depositar en el crisol con exactitud aproximadamente 3.5 mg del Coamorfo de Glibenclamida con Ácido Benzoico. Colocar la tapa al crisol con las pinzas, de modo que la cara brillante de esta quede hacia fuera y la parte opaca hacia el lado de la muestra. Una vez tapado el crisol, introducirlo en una bolsa de papel, previamente etiquetada con números arábigos.</p> <p><u>Análisis.</u></p> <p>Manejar el equipo y manipular la muestra, tal cómo se indica en el <i>Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"</i> versión vigente. Introducir el crisol respectivo al DSC 8000 y llevar a 35°C durante un minuto. Posteriormente, calentar la muestra hasta 200°C con una tasa de calentamiento de 10°C/min y un flujo de nitrógeno de 10ml/min. Retirar la muestra y realizar 3 repeticiones.</p>				

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 12 de 15

Interpretación.

En las 3 repeticiones con Glibenclamida Materia Prima, se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, que son característicos de la Glibenclamida.

Parámetro térmico.	Respuesta.
Onset. (°C).	172 ± 5°C.
Peak (°C).	172 ± 5°C.

Asimismo, en las 3 repeticiones con Ácido benzoico Materia Prima, se deben obtener los siguientes parámetros térmicos, que son característicos del Ácido benzoico.

Parámetro térmico.	Respuesta.
Onset. (°C).	121 ± 5°C.
Peak (°C).	121 ± 5°C.

En el caso del Coamorfo, en el termograma obtenido en cada una de las tres repeticiones; se debe apreciar una transición vítrea (T_g) alrededor de los 130°C, así como una señal a los 110°C, que indica la presencia de una interacción entre el Ácido benzoico y la Glibenclamida.

2.2.7. Tratamiento de datos.

Posteriormente, guardar el termograma correspondiente tal como se indica en el *Procedimiento Normalizado de Operación LIF-PNO-01 "Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000"* versión vigente y registrar los datos obtenidos en cada análisis en el formato del *Anexo 1. Formato para resultados de análisis térmico en DSC 8000*. Incorporar dicho formato en la bitácora del respectivo analista.

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.			
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 13 de 15
<p>3. Referencias.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2016 Feb 05. [Consultado 13 Sep 2023]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/20 2. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos. [Internet]. Estados Unidos Mexicanos: Secretaría de Gobernación, 2016 Feb 04. [Consultado 13 Sep 2023]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424377&fecha=04/02/2016#gsc.tab=0 3. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 11va ed. México: Secretaría de Salud; 2014. 4. United States Pharmacopeial Convention. USP 33. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 28. Formulario Nacional. USA: States Pharmacopeial Convention. 2011. 5. European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia. 9a ed. Francia: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2017. 6. Rajabi O, et al. Study of interaction of spironolactone with hydroxypropyl-β-cyclodextrin in aqueous solution and in solid state. Journal of Molecular Structure. [Internet] 2008. [Consultado 13 Sep 2023]; 878 (1-3): 78-83. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286007005157 7. Patyi G, et al. Thermal and spectroscopic analysis of inclusion complex of spironolactone prepared by evaporation and hot melt methods. J Therm Anal Calorim. [Internet] 2010 [Consultado 13 Sep 2023]; 102: 349-355. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-010-0936-0#citeas 8. Garnero C, Aiassa V, Longhi M. Sulfamethoxazole:hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex: preparation and characterization. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis [Internet] 2012. [Consultado: 09 Sep 2023]; 63: 74-79 Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/199087/CONICET_Digital_Nro.83a027fa-ec95-4188-bedc-42006f840431_B.pdf?sequence=2 9. Schneider H. Polymorphs of telmisartan [Internet]. Patente US 6,358,986 B1. 19 de marzo de 2002. [Consultado 11 Sep 2023]. 5pp. Disponible en: https://patentimages.storage.googleapis.com/9c/54/b5/72bc9944b71967/US6358986.pdf 				

		Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.						
Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.								
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 14 de 15				
4. Anexo 1. Formato para resultados de análisis térmico en DSC 8000.								
		Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.						
Formato de resultados para análisis térmico en DSC 8000.								
Código. LIF-F-02	Versión. 01	Inicio de Vigencia. 18-Sep-2023	Fecha de revisión. 18-Sep-2024					
No. Análisis.								
Analista.								
Fecha del análisis.								
Muestra.								
Señal característica.								
No. Muestra.	Peso (mg)	Tipo de energía.	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	ΔH (J/g)	ΔH_f (kJ/mol)	Area (mJ)
Otras señales.								
Tipo de energía.			Onset (°C)	Peak (°C)	ΔH (J/g)	Area (mJ)		
Termograma obtenido.								
Observaciones.								
Elaboró. F. Oliván			Revisó. H. Rodríguez			Autorizó. E. Sánchez		

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.								
	Protocolo para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.								
Código. LIF-PRO-01	Versión. 02	Fecha de emisión. 31-Ene-2024	Próxima revisión. 31-Ene-2025	Página 15 de 15					
5. Control de cambios.									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fecha de revisión.</th> <th>Cambio (Numeral y descripción).</th> <th>Realizado por.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15-Sep-2023</td> <td>Documento nuevo.</td> <td>F. Oliván</td> </tr> <tr> <td>31-Ene-2024</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Número de repeticiones de impurezas de Tadalafil, pasa de tres a una. • Punto de fusión de Telmisartán 262°C. • Método del Telmisartán de 95°C a 280°C en lugar de 95°C a 200°C. • Método de transición vítrea de 35°C a 200°C en lugar de 30°C a 200°C. • Formato de resultados. </td> <td>F. Oliván</td> </tr> </tbody> </table>	Fecha de revisión.	Cambio (Numeral y descripción).	Realizado por.	15-Sep-2023	Documento nuevo.	F. Oliván	31-Ene-2024	<ul style="list-style-type: none"> • Número de repeticiones de impurezas de Tadalafil, pasa de tres a una. • Punto de fusión de Telmisartán 262°C. • Método del Telmisartán de 95°C a 280°C en lugar de 95°C a 200°C. • Método de transición vítrea de 35°C a 200°C en lugar de 30°C a 200°C. • Formato de resultados. 	F. Oliván
Fecha de revisión.	Cambio (Numeral y descripción).	Realizado por.							
15-Sep-2023	Documento nuevo.	F. Oliván							
31-Ene-2024	<ul style="list-style-type: none"> • Número de repeticiones de impurezas de Tadalafil, pasa de tres a una. • Punto de fusión de Telmisartán 262°C. • Método del Telmisartán de 95°C a 280°C en lugar de 95°C a 200°C. • Método de transición vítrea de 35°C a 200°C en lugar de 30°C a 200°C. • Formato de resultados. 	F. Oliván							

10.4. Anexo 4. Formato para resultados de análisis térmico en DSC 8000.

	Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.							
	Formato de resultados para análisis térmico en DSC 8000.							
Código. LIF-F-02	Versión. 01	Inicio de Vigencia. 18-Sep-2023	Fecha de revisión. 18-Sep-2024					
No. Análisis.								
Analista.								
Fecha del análisis.								
Muestra.								
Señal característica.								
No. Muestra.	Peso (mg)	Tipo de energía.	Onset (°C)	Peak (°C)	Peak Height (mW)	ΔH (J/g)	ΔH_f (kJ/mol)	Area (mJ)
Otras señales.								
Tipo de energía.			Onset (°C)	Peak (°C)	ΔH (J/g)	Area (mJ)		
Termograma obtenido.								
(Empty space for the thermogram)								
Observaciones.								
(Empty space for observations)								
Elaboró. F. Oliván			Revisó. H. Rodríguez			Autorizó. E. Sánchez		

Anexo 5. Formato de capacitación.

		Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Laboratorio de Investigación Farmacéutica.			
		Formato de capacitación.			
Código. LIF-F-01	Versión. 01	Fecha de emisión. 21-Ago-2023	Próxima revisión. 21-Ago-2024	Página 1 de 1	
Capacitación. _____ Nombre del capacitador. _____					
No.	Nombre del personal.	Fecha.	Observaciones.	Firma del personal.	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
32					
33					
Elaboró. F. Oliván		Revisó. H. Rodríguez		Autorizó. E. Sánchez	

10.5. Anexo 6. Examen de capacitación LIF-PNO-01 “Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000” y LIF-INS-01 “Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000”.



Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
Laboratorio de Investigación Farmacéutica.

Examen de capacitación LIF-PNO-01 “Procedimiento normalizado de operación para el uso y mantenimiento del DSC 8000” y LIF-INS-01 “Instructivo para el uso del calorímetro DSC 8000”.



Lea las siguientes preguntas y conteste lo que se le pide.

1. ¿Cuáles son los rubros por llenar en la “Bitácora de registro del DSC 8000”?
 - a) Fecha, Hora, Usuario, Tipo de proyecto, Análito, Muestras, Temperatura de trabajo, Observaciones, Firma.
 - b) Fecha, Hora, Usuario, Análito, Temperatura de trabajo, Presión de gas, Observaciones, Firma.
 - c) Fecha, Hora de inicio, Hora de término, Usuario, Proyecto, Observaciones, Firma.
2. ¿Cada cuánto se efectúa la calibración del instrumento?
 - a) Una vez al mes.
 - b) Una vez por día de análisis.
 - c) Una vez a la semana.
3. ¿En qué casos se ejecuta la limpieza del instrumento?
 - a) Si se ha desbordado la muestra y los vienes.
 - b) Una vez al día, posterior a los análisis.
 - c) No se limpia.
4. ¿En qué horno se coloca la referencia y en cuál la muestra?
 - a) Izquierdo: Referencia; Derecho: Muestra.
 - b) Izquierdo: Muestra; Derecho: Referencia.
5. ¿En dónde se guardan los resultados obtenidos?
 - a) En una memoria USB en una carpeta con el nombre del analista.
 - b) En el equipo de cómputo en una carpeta con el nombre del analista.
6. ¿Cuál es la configuración de las endotermas del programa?
 - a) Endotermas: Arriba; Exotermas: Abajo.
 - b) Endotermas: Abajo; Exotermas: Arriba.
7. Describa el procedimiento para colocar y retirar las tapas de los hornos.
8. Describa cómo se realiza la limpieza del instrumento.
9. Describir cómo se obtienen los cálculos de las señales obtenidas.
10. Describa como se realiza la preparación de la muestra.
11. Comentarios y sugerencias.