



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

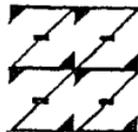
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

ESTUDIO POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL
DE BARRIDO DE MEZCLAS
ANTI-HISTAMINICO-EXCIPIENTES
PARA COMPRESION DIRECTA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ROSA MARIA CRUZ HERNANDEZ

UNAM
ZARAGOZA



LO DEMOSTRO
EN MI INVESTIGACION

DIRECTORES DE TESIS:
DR. FAUSTINO MIJANGOS SANTIAGO
DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

MEXICO, D. F.

OCTUBRE DE 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

TABLA DE CONTENIDO

Nomenclatura	ii
Lista de Figuras	iii
Lista de Tablas	v
INTRODUCCION	vi
CAPITULOS	
1 PRINCIPIOS DEL ANALISIS TERMICO	1
1.1 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	2
1.2 Consideraciones termodinámicas para Calorimetría Diferencial de Barrido	7
1.3 Procedimientos para interpretación de datos obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido	10
1.4 Análisis Termogravimétrico (TGA)	15
1.5 Aparatos utilizados en el análisis térmico.....	17
1.5.1 Aparatos para Calorimetría Diferencial de Barrido	3
1.5.2 Balanza Termogravimétrica	7
2 PROCESOS ESTUDIADOS POR ANALISIS TERMICO	25
2.1 Estudios de compatibilidad por Calorimetría Diferencial de Barrido.....	30
3 MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS	32
3.1 Materias Primas	32
3.2 Selección de la composición de mezclas.....	33
3.2.1 Plan de experiencias.....	34
3.2.2 Estrategia experimental ..	37
3.2.3 Preparación de muestras	40
3.3 Equipos utilizados.....	
3.4 Procedimiento experimental para análisis por DSC	42
3.5 Procedimiento experimental para análisis por TGA	44
4 RESULTADOS Y DISCUSION	45
5 CONCLUSIONES.....	66
6 BIBLIOGRAFIA.....	67
APENDICES	
A ESPECIFICACIONES TECNICAS DE LAS MATERIAS PRIMAS.....	72
B ANTECEDENTES SOBRE PREFORMULACION.....	78
C DISEÑO EXPERIMENTAL TIPO PLACKETT-BURMAN.....	82

NOMENCLATURA

DSC	Differential Scanning Calorimetry. Calorimetría Diferencial de Barrido.
TGA	Termogravimetric Analysis. Análisis Termogravimétrico.
TLC	Thin Layer Chromatography. Cromatografía en Capa Fina.
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography. Cromatografía de Líquidos de Alta Presión.
TMA	Thermomechanical Analysis. Análisis Termomecánico.
DMA	Dynamic Mechanical Analysis. Análisis Térmico Dinámico Mecánico.
USP XXII	United States Pharmacopeia. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica.
DTA	Differential Thermal Analysis. Análisis Térmico Diferencial.
ICTA	International Conference on Thermal Analysis. Conferencia Internacional de Análisis Térmico.
NBS	National Bureau of Standards. Oficina Nacional de Estandarización.
ASTM	American Society for Testing of Materials. Sociedad Americana para la Prueba de Materiales.
LVDT	Linear Voltage Displacement Transducer. Detector Lineal de Voltaje-Desplazamiento.
EGD	Evolved Gas Detection or Analysis. Detección o análisis por emisión de gas.
FDA	Food and Drug Administration. Administración para drogas y alimentos.

LISTA DE FIGURAS

No. DE FIGURA	CAPITULO 1	PAGINA
1	Transiciones típicas observadas por DSC.....	3
2	Efecto de la tasa de calentamiento sobre las curvas de fusión del indio puro	5
3	Esquema para identificar la compatibilidad química entre excipientes, utilizando DSC y TLC	10
4	Entalpía de fusión de una mezcla de dos componentes	12
5	Termogramas obtenidos para entalpía de fusión de dos componentes en una mezcla.....	13
6	Influencia del paso y tasa de calentamiento en las curvas de TG para maleato de sodio.....	15
7	Diagrama esquemático de un portamuestras por compensación de potencia. Sistema típico de Perkin-Elmer.....	19
8	Termopar tipo disco descrito por Baxter (1969) típico de DuPont	20
9	Diagrama esquemático de una termobalanza moderna.....	22
10	Arreglo de los hornos en la termobalanza (A) Balanza abajo típico de TGS-2 Perkin-Elmer (B) Balanza arriba (C) Paralelo a la balanza	24
CAPITULO 4		
11	Efecto de la tasa de calentamiento para el principio activo	45
12	Efecto del tamaño de muestra para el principio activo	46
13	Termogramas obtenidos por DSC y TGA del principio activo	47
14	Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Lactosa	48
15	Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Estearato de Magnesio	49
16	Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Celulosa Microcristalina.....	50
17	Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Croscarmelosa sódica	51

CAPITULO 4

No. DE FIGURA		PAGINA
18	Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Dióxido de silicio coloidal	51
19	Termogramas obtenidos por DSC y TGA de color amarillo #6.....	52
20	Termograma esperado para las mezclas obtenido a partir del comportamiento de las materias primas	54
21	Termogramas obtenidos por DSC para las mezclas a nivel bajo de principio activo	55
22	Termogramas obtenidos por DSC para las mezclas a nivel alto de principio activo	56

APENDICE A

23	Termograma reportado para el principio activo obtenido por DSC.....	74
24	Termogramas de lactosa amorfa obtenidos por DSC.....	75
25	Termogramas de diferentes tipos de lactosa obtenidos por DSC	76
26	Termogramas para esterato de magnesio (A y B) y palmitato de magnesio (C y D)	77

LISTA DE TABLAS

No. DE TABLA		PAGINA
CAPITULO 1		
1	Técnicas para análisis térmico usadas con más frecuencias	2
2	Variantes en la medición por Calorimetría Diferencial de Barrido	3
CAPITULO 2		
3	Determinaciones farmacéuticas generadas por análisis térmico	25
CAPITULO 3		
4	Niveles porcentuales trabajados	38
5	Matriz de tratamientos	40
CAPITULO 4		
6	Datos obtenidos por DSC para materias primas molidas y sín moler	53
7	Datos obtenidos por DSC para las mezclas estudiadas	57
8	Análisis de varianza para la energía de transición del estearato de magnesio para la endoterma uno.....	60
9	Análisis de varianza para la temperatura de inicio de la endoterma uno.....	61
10	Análisis de varianza para la energía de transición del principio activo para la endoterma dos.....	62
11	Análisis de varianza para la temperatura de inicio de la endoterma dos	63
12	Análisis de varianza para la energía de transición de lactosa para la endoterma tres.....	64
13	Análisis de varianza para la temperatura de inicio de la endoterma tres	65

INTRODUCCION.

El desarrollo y fabricación de los medicamentos involucra el compromiso de la Industria Farmacéutica y autoridades sanitarias de proporcionar al paciente un producto de calidad que cubra las condiciones de efectividad, pureza, potencia, inocuidad y presentación. Por otra parte, debe garantizarse que al consumir un producto este mantendrá su integridad en diferentes condiciones ambientales y proporcionará al paciente el efecto farmacológico esperado.

Por lo anterior deben realizarse estudios de estabilidad desde el momento que se propone una fórmula. Para lograrlo existe una etapa del desarrollo farmacéutico, llamada preformulación, que incluye la investigación sobre la interacción química entre el fármaco y el excipiente, y tiene la finalidad de determinar cuales de estos últimos podrán usarse en la formulación final.

En el proceso de selección preliminar, no hace falta saber con detalle cuanto se ha degradado el componente activo, ya que lo que se busca, son excipientes que no modifiquen su estabilidad [8].

Los procedimientos clásicos, generalmente, emplean mezclas binarias (principio activo-excipientes) en proporción 1:1, para maximizar la probabilidad de interacción de los componentes en corto tiempo [9,10]. Estas muestras son almacenadas bajo condiciones aceleradas de temperatura, luz y humedad para evaluar su estabilidad y son analizadas periódicamente, para lo cual se requiere de un método de detección que diferencie eficazmente los productos de la degradación del fármaco original. Este proceso consume al menos tres meses.

Entre las técnicas utilizadas para determinar el estado de degradación de los componentes de la mezcla se utilizan entre otras la Cromatografía en Capa Fina (TLC), Cromatografía de Líquidos (HPLC), y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) [9].

Esta última técnica también ofrece la posibilidad de un análisis cuantitativo, si se establece una correlación entre su comportamiento térmico y la composición de la mezcla. Esta información puede ser interpretada y convertida en términos de compatibilidad entre todos los componentes de la mezcla y el componente que se analiza.

Además, con esta técnica se puede inferir acerca de las interacciones de los componentes en la mezcla, por observación de cambios como: desaparición, aparición, corrimiento de picos y calor absorbido o desprendido asociado a estas transiciones y a la línea base.

Por ser la temperatura el factor que influencia la degradación en los métodos de envejecimiento acelerado, la calorimetría constituye una excelente alternativa para estudios de este tipo, ya que en principio detecta los cambios que sufre la muestra al ser calentada. Así también, ofrece las ventajas de ahorro de tiempo y uso de muestras pequeñas, lo que se refleja en la disminución de inversión en este tipo de análisis en contraste con los estudios de estabilidad convencionales que involucran el uso de más recursos y tiempo.

En la actualidad, los análisis por DSC encontrados en la literatura utilizan en su gran mayoría sistemas binarios (principio activo- excipiente), de los cuales se infiere información sobre la compatibilidad en mezclas, pero no se considera la mezcla entre excipientes, lo cual es importante pues en una formulación puede determinarse que no existe incompatibilidad entre los excipientes y el fármaco, pero pueden manifestarse problemas de incompatibilidad por algunos efectos entre los mismos excipientes.

Además, en el proceso industrial, los materiales de una formulación son mezclas constituidas por más de dos componentes, por lo cual la propuesta experimental de esta investigación es considerar a todos los candidatos de la formulación para realizar las mezclas completas e inferir sobre el efecto de su composición en las transiciones térmicas de los componentes.

Por estas razones, el objetivo de esta investigación es determinar la utilidad de la Calorimetría Diferencial de Barrido, en la caracterización de sólidos de uso farmacéutico para compresión directa.

En este análisis se pretende asociar las transiciones térmicas, entre otras la fusión e inicio de esta, con la composición de las mezclas y tratar de establecer criterios para la determinación de compatibilidad desde el punto de vista de la preformulación del medicamento.

Por lo anterior, en el Capítulo 1 se hace una revisión bibliográfica que permitirá conocer los principios del análisis térmico, así como las características de los aparatos utilizados y las propiedades que se miden.

Para hacer énfasis en la importancia y utilidad de esta técnica en el área farmacéutica, en el Capítulo 2 bajo el título de "Procesos estudiados por análisis térmico", se presenta una revisión general de sus aplicaciones que incluye entalpías de fusión, ebullición y temperaturas de transición tales como deshidratación y descomposición, así como polimorfismo entre otras, además se incluyen estudios de preformulación, compatibilidad e interacción realizados para el desarrollo de medicamentos.

El sistema que se analizó incluye excipientes utilizados en la fabricación de tabletas por compresión directa (Celulosa Microcristalina, lactosa, Croscarmelosa Sodica, Dioxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio, Amarillo #6 y un antihistamínico).

El procedimiento utilizado para proponer la composición, preparación y caracterización por DSC y TGA de las materias primas y sus mezclas se detalla en el capítulo 3.

Los resultados y una discusión de estos se presentan en el Capítulo 4. Las conclusiones en el capítulo 5 y la bibliografía en el 6.

En los anexos podrán consultarse detalles sobre, especificaciones técnicas de las materias primas utilizadas (Apéndice A), antecedentes sobre preformulación (Apéndice B) y Diseño experimental utilizado (Apéndice C).

1. PRINCIPIOS DEL ANALISIS TERMICO.

El análisis térmico incluye todos los métodos en los cuales se mide una propiedad física como función de la temperatura, mientras la sustancia estudiada es calentada o enfriada con un programa de temperatura controlado [1].

Existen diferentes campos de aplicación para esta técnica en análisis farmacéutico de tipo cuantitativo y cualitativo como es el análisis de materias primas, intermediarios, fármacos, y en control de proceso para la producción de medicamentos.

Considerando el número de propiedades físicas de una sustancia que pueden ser medidas, la cantidad de técnicas es amplia, tales como propiedades mecánicas en Análisis Dinámico Mecánico (DMA), calor específico, esfuerzo mecánico y deformación en Análisis Termomecánico (TMA), pérdida de peso en Análisis Termogravimétrico (TGA) y calor específico en la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), estas dos últimas con un uso más difundido en rutinas de control farmacéutico [1,3,4].

Por lo anterior, es de interés dar más detalles sobre la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) ya que fue esta la técnica utilizada en esta investigación.

1.1 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).

Cuando un material es calentado o enfriado, puede haber cambios en su microestructura o composición. Estos procesos están ligados a un cambio de energía interna del proceso [1].

La elaboración de los métodos para la determinación experimental de los calores de las reacciones químicas, de los calores de transformaciones de fase, de los calores de disolución y de las capacidades caloríficas, así como la medición de éstas constituyen el centro de atención de la Calorimetría Diferencial de Barrido y el Análisis Termogravimétrico [5], la primera es usada para medir el flujo de calor hacia o desde la muestra, asociado a un cambio de temperatura controlado [1]. Los principios y antecedentes básicos de esta técnica se describen en los siguientes párrafos.

DESARROLLO HISTORICO.

Como un hecho relevante a esta técnica, puede mencionarse el primer método desarrollado por Henry Louis Le Chatelier (1887) quien trabajaba en las áreas de mineralogía y pirometría, él ideó un procedimiento ingenioso para registrar las curvas de calor en las cuales sólo la temperatura de la muestra fuera medida, de esta manera propuso el uso de curvas de cambios de tasa de calentamiento (dT/dt) en función del tiempo para identificar los minerales [2,4].

Posteriormente, el método de temperatura diferencial, en el cual la temperatura de una muestra es comparada con la de un material de referencia inerte, fue concebida por un metalúrgico inglés, Roberts-Austen (1889) [4].

Esta técnica elimina el efecto de los portamuestras, así como el de variables externas que pudieran influir en la temperatura de la muestra. El segundo termopar fué colocado en un cuerpo neutral, el cual estaba lo suficientemente retirado de la muestra para no ser influenciado por ella. La diferencia en temperatura entre la muestra y la referencia se observó directamente con un galvanómetro, y la correspondiente a la muestra se registró con otro [4].

INFORMACION TIPICA OBTENIDA POR DSC.

Estos instrumentos proporcionan la misma información, la cual es el flujo de calor como una función de la temperatura (o tiempo). Las transiciones típicas observadas en polímeros y que pueden ser evaluadas por DSC se ejemplifican en la Figura 1. La temperatura de inicio extrapolada es el punto de fusión o ebullición.

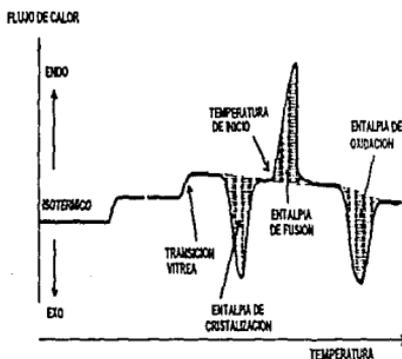


FIGURA 1. Transiciones típicas observadas por DSC [1].

La temperatura de inicio corresponde a la temperatura inicial de transición, y es el punto justo cuando la transición abandona la línea base.

Para transiciones de primer orden como fusión, cristalización, sublimación y ebullición, la integración de la curva proporciona la entalpía involucrada en la transición (Figura 1). También, se pueden detectar transiciones de segundo orden, como la transición vítrea en polímeros [1].

Los procesos de fusión, ebullición, sublimación y desolvatación son endotérmicos ya que consumen energía, en tanto la cristalización y oxidación son exotérmicas pues la liberan.

La desolvatación y las transiciones sólido-sólido son generalmente endotérmicas, mientras que la descomposición puede ser endotérmica o exotérmica [1].

CONDICIONES QUE AFECTAN EL ANALISIS POR DSC.

Existen diferentes factores que pueden afectar el análisis calorimétrico como son: temperatura, calibración del equipo, tasa de calentamiento, características de la muestra, material de referencia y la atmósfera con la que se realice el análisis.

TEMPERATURA. Debe prestarse especial atención a la temperatura, pues la registrada en la abscisa es generalmente la programada, no la real de la muestra. Esta última depende de la resistencia térmica en el calentador de la muestra y de la tasa de calentamiento. Esta es la explicación fenomenológica aceptada para el llamado "retraso térmico" del sistema. Para la determinación de la exactitud en la temperatura, se usan estándares en el rango considerado.

Los instrumentos modernos permiten trabajar con temperaturas que van desde -20°C a 1500°C . En control farmacéutico se usan rangos que generalmente se encuentran entre -20°C y 350°C [1].

CALIBRACION Y MATERIAL DE REFERENCIA. A fin de calibrar el flujo de calor en el aparato se utiliza el Indio con una pureza del 99.9999%, cuyas variables estimadas para evaluar la calibración son la entalpía de fusión (área bajo la curva) que corresponde a 28.5 J/g y la temperatura de inicio de la transición igual a 165.6°C , este material es el más comúnmente usado en determinaciones desde temperatura ambiente hasta 300°C . En la práctica dichas variables en la actualidad pueden determinarse por medio de un método computarizado.

Para la entalpía de fusión la USP XXII considera que puede ser determinada con una desviación estándar de 0.2°C y que la calibración por medio de estándares permite una precisión de 1°C para el punto de fusión, comparable con otros procedimientos [1].

TASA DE CALENTAMIENTO. La calibración del equipo debe realizarse a la tasa de calentamiento con que se trabajarán las muestras, pues las curvas de indio obtenidas en un DSC son fuertemente dependientes de la tasa de calentamiento utilizada, por lo que debe elegirse aquella en la que se observe la mayor información posible y, además, se debe establecer un compromiso entre lo anterior y el tiempo requerido para el análisis.

Además, la elección de una tasa de calentamiento adecuada es muy importante para determinar la temperatura de transición correcta, de esta forma las tasas de calentamiento altas (20 o más) muestran picos amplios por lo que pueden perderse pequeños detalles en el análisis, mientras que a tasas de calentamiento pequeñas (5 o menos) el tiempo empleado en el análisis puede no ser redituable. Lo que significa que la sensibilidad de la prueba está en función de la tasa de calentamiento empleada.

En la Figura 2, se da un ejemplo de las curvas de Indio obtenidas por DSC, con diferentes tasas de calentamiento.

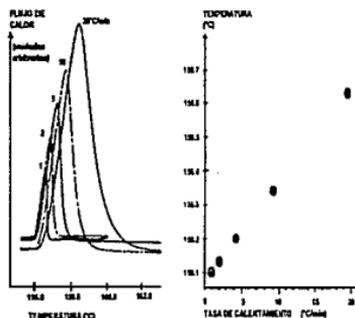


FIGURA 2. Efecto de la tasa de calentamiento sobre las curvas de fusión del indio puro [1].

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA. La sensibilidad del análisis térmico está en función del tamaño de muestra ya que la conductividad térmica depende de la masa utilizada.

Existen publicaciones que recomiendan tamaños "ideales " que van de 5 a 10 mg [3], lo cual depende también del grado de sensibilidad del aparato. Por lo anterior es prudente realizar una inspección para emplear el tamaño de muestra óptimo, el cual proporcionará la mayor información posible, en tiempos razonables.

Por otra parte, la encapsulación adecuada de la muestra dentro de los portamuestras, debe garantizar un buen contacto entre ellos, lo que favorecerá un muestreo uniforme del detector hacia la muestra.

ATMOSFERA. La atmósfera de trabajo es un gas que fluye y se distribuye en las celdas, puede ser inerte como el nitrógeno y suele utilizarse cuando los materiales son susceptibles a una degradación oxidativa.

En atmósferas inertes es posible utilizar rangos de temperatura de -180°C a 725°C (600°C como máximo en atmósferas oxidativas).

1.2 CONSIDERACIONES TERMODINAMICAS PARA DSC.

En cualquier área de estudio, es conveniente conocer la conexión entre el trabajo práctico y las teorías fenomenológicas que lo sustentan. Por esto en los siguientes párrafos se presenta una revisión de aquellos aspectos termodinámicos que fundamentan la investigación calorimétrica.

La primera ley de la termodinámica establece que la energía se conserva en todos los sistemas. Por otra parte, la energía interna del sistema en equilibrio es una función de estado. Los cambios de energía interna (U) pueden escribirse como

$$dU = \delta Q - \delta W$$

donde

$$Q = \text{calor}$$

$$W = \text{trabajo mecánico}$$

si no se realiza ningún otro tipo de trabajo (eléctrico, electromagnético, cambio de energía potencial, etc.) sobre el sistema más que el trabajo mecánico, éste se define como

$$\delta W = PdV$$

donde

$$V = \text{volumen}$$

$$P = \text{presión}$$

Se puede establecer una relación entre la primera ley y el contenido de energía interna, lo que nos lleva a pensar en la entalpía y su aplicación en procesos que transcurren a presión constante.

La entalpía de un sistema (H) se define como:

$$dH = dU + d(PV)$$

por lo que en un proceso a presión constante se tiene que

$$dH = dU + PdV$$

si no hay cambio en el volumen del sistema se tiene que

$$d'W = PdV = 0$$

con lo que la entalpía está dada por

$$dH = d'Q_p$$

donde

$$Q_p = \text{calor transferido entre el sistema y los alrededores a presión constante.}$$

con cambios finitos de temperatura esta ecuación se transforma en

$$\Delta H = Q_p$$

esta ecuación establece que el cambio de entalpía del sistema es igual al calor absorbido o desprendido por el sistema.

Generalmente, en los aparatos de Calorimetría Diferencial de Barrido, se estudian procesos de enfriamiento o calentamiento a presión constante, por lo que el flujo de calor medido es una indicación de la variación de entalpía del sistema como, se describe en los siguientes párrafos.

En el caso de la fusión, el calor transferido desde el entorno es el calor de fusión (Q_{fus}), como la transformación se realiza a presión constante con cambios de volumen pequeños de tal manera que el calor intercambiado entre el sistema y los alrededores sea mucho más grande que el trabajo mecánico se tiene

$$Q_p = \Delta H_{fus}$$

Al relacionar el calor transferido desde el entorno con el aumento de temperatura del sistema, se puede establecer la magnitud de la capacidad calorífica del material en estudio como:

$$C_p = dQ_p/dT \\ = (dH/dT)_p$$

En el caso de la Calorimetría Diferencial de Barrido se mide el flujo de calor (\dot{Q}) como una función de la temperatura, con tasas constantes de calentamiento y enfriamiento, donde

el flujo de calor se define como

$$\dot{Q} = \frac{dQ}{dt}$$

donde

$$\dot{Q} = \text{Flujo de energía por unidad de tiempo}$$

$$t = \text{tiempo}$$

Usando la regla de la cadena, se puede reescribir como

$$\dot{Q} = (dQ/dT) (dT/dt)$$

donde

$$dQ/dT = \text{Variación de calor por unidad de Temperatura}$$

$$dT/dt = \text{Variación de Temperatura por unidad de tiempo}$$

este último término se llama tasa de calentamiento ó enfriamiento (\dot{T}).

A presión constante esta ecuación se transforma en

$$\dot{Q} = (dH/dT)_p (dT/dt)$$

donde

$$(dH/dT)_p = \text{Variación de entalpía por unidad de temperatura a presión constante}$$

usando la definición de calor específico y la definición para tasa de calentamiento esta ecuación se transforma en

$$\dot{Q} = C_p \dot{T}$$

que muestra que con la Calorimetría Diferencial de Barrido, se puede determinar el calor específico del sistema a presión constante, que al integrar el flujo de calor como función de la temperatura se puede calcular la dependencia de la entalpía con la temperatura.

Las consideraciones anteriores pueden tomarse en cuenta para la evaluación cuantitativa de la información obtenida por DSC, sin embargo, actualmente los procedimientos son mas de carácter cualitativo. Las consideraciones para una evaluación que integra los aspectos cualitativo y cuantitativo se describen en la siguiente sección.

1.3 PROCEDIMIENTOS PARA INTERPRETACION DE DATOS OBTENIDOS POR DSC.

El análisis térmico es una herramienta potencialmente útil para predecir e investigar las interacciones fisicoquímicas en el estudio de sólidos farmacéuticos, por lo cual es conveniente establecer algunas consideraciones que permitan sistematizar criterios para evaluar la información obtenida por Calorimetría Diferencial de Barrido.

En principio, debe recordarse que en la industria farmacéutica es de interés particular el análisis de las materias primas solas y sus mezclas, como es el caso de los estudios entre fármaco y excipientes para determinar su compatibilidad, en el caso anterior en primer lugar deben determinarse las características térmicas de cada uno de los excipientes y el fármaco por separado, mezclar y establecer si existe o no interacción.

Un esquema que describe lo anterior y además propone alternativas para los datos obtenidos por DSC para mezclas y sus componentes individuales se muestra en la Figura 3.

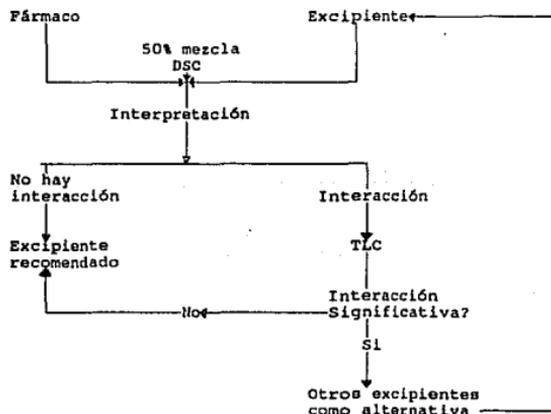


FIGURA 3. Esquema para identificar la compatibilidad química entre excipientes utilizando DSC y TLC [9,34].

De la Figura 3 cabría preguntarse que consideraciones deben hacerse para establecer si hay o no interacción. Los criterios a sistematizar para evaluar una mezcla deben partir de algo tan sencillo como la superposición de las características individuales de cada componente, para determinar si hay o no semejanza, para esto se puede considerar el recurso termodinámico de entalpía y explicar por este medio su comportamiento.

El mezclado de dos componentes puros A y B puede representarse como



Si se tienen estos materiales A y B puros a la temperatura de la mezcla con entalpías H°_A y H°_B , entonces la entalpía inicial total antes de mezclar esta dada por

$$H_{\text{inicial}} = H^{\circ}_A + H^{\circ}_B$$

al mezclarse estos componentes la entalpía de la mezcla puede escribirse como

$$H_{\text{mezcla}} = H_{A_m} + H_{B_m}$$

$$= H_{\text{inicial}} + \Delta H_{\text{mezclado}}$$

donde:

$$H_{A_m} \text{ y } H_{B_m}$$

representan las entalpías de los materiales A y B en la mezcla, respectivamente.

El cambio de entalpía debido al mezclado está dado por

$$\Delta H_{\text{mezclado}} = H_{\text{mezcla}} - H_{\text{inicial}}$$

Si no hay interacción entre los materiales A y B, no hay absorción o liberación de energía en el mezclado por lo que el ΔH de mezclado debe ser cero. La entalpía de la mezcla dependerá entonces solamente de la entalpía de los componentes puros.

Si esta última condición se cumple, se puede concluir que entre los componentes de la mezcla no hay interacción, y que estos son químicamente inértés a las condiciones de mezclado. Una representación gráfica de esto puede observarse en la Figura 4 en donde aparece, primero la gráfica de entalpía de la mezcla contra temperatura y posteriormente la de los componentes solos.

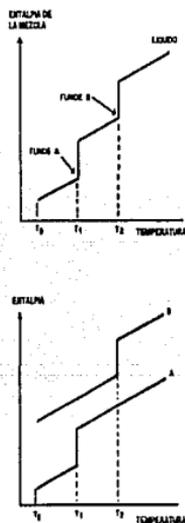


FIGURA 4. Entalpía de fusión de una mezcla de dos componentes.

En la Figura 5, se muestran los termogramas obtenidos por calorimetría bajo estas mismas condiciones y donde se grafica el flujo de calor contra temperatura.

El termograma de la mezcla podrá entonces ser comparado con el correspondiente a cada uno de los componentes.

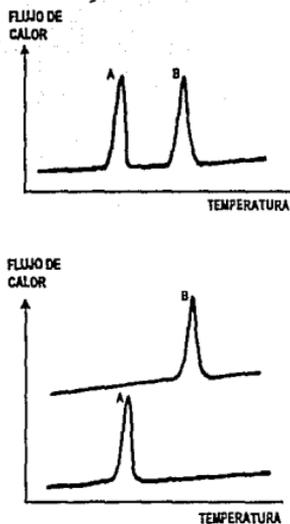


FIGURA 5. Termogramas obtenidos para entalpía de fusión de dos componentes.

La evaluación de los resultados obtenidos para la mezcla puede establecerse de forma cuantitativa a través de la temperatura de inicio y la entalpía de transición para cada componente.

Sin embargo, debe recordarse que estos eventos térmicos están asociados a la inercia térmica y al calor específico del portamuestras que es lo que en calorimetría se designa como línea base y constituye el punto de referencia para establecer cambios endotérmicos o exotérmicos.

Es recomendable por lo anterior que la línea base tenga una pendiente de cero y una variación comparablemente despreciable respecto a la señal de interés, de tal manera que permita determinar que los cambios son debidos al material de estudio, y que la energía total transferida a la muestra pueda ser observada como un pico asociado como una endoterma-exoterma, o bien por variaciones en la línea base.

Así pues, si se producen cambios en la línea base, pueden haber ocurrido interacciones de tipo químico o físico o eliminación de material.

Actualmente, es generalizado establecer la evaluación de los termogramas por corrimiento, tamaño, forma, desaparición o aparición de otros eventos térmicos. Estos cambios pueden explicarse por la formación de mezclas de composición eutéctica o soluciones sólidas o por reacción química de algunos de los componentes. En este caso se dice que los componentes de las mezclas son incompatibles y no pueden usarse mezclados. Sin embargo, pueden presentarse dificultades para interpretar las incompatibilidades aparentes que se presentan cuando se disuelve uno de los componentes en otro que funde antes, que presenta descomposición, sublimación o evaporación.

En estos casos el análisis termogravimétrico puede ser usado para apoyar la interpretación del comportamiento observado por DSC, ya que una pérdida de masa generalmente está asociada a una evaporación o descomposición, en tanto un peso constante este asociado a una fusión.

Además, cualquier proceso que pueda alterar la cristalinidad o la forma cristalina del material en la mezcla puede conducir a interpretaciones erróneas que pueden indicar inestabilidad

Generalmente, se clasifica como "no interacción" cuando las características térmicas de cada uno de los componentes permanecen en la mezcla y no aparecen picos extras [40 a 54].

1.4 ANALISIS TERMOGRAVIMETRICO (TGA).

En termogravimetría el cambio en la masa de la muestra es medida como una función de la temperatura y/o el tiempo [1], en este caso se realiza un calentamiento a tasa constante o la muestra se mantiene a una temperatura constante, se observará el cambio en la masa de la muestra.

Ya que la técnica principal con la que se trabajó fue la calorimetría y el análisis termogravimétrico sirvió de apoyo, a continuación se mencionan algunas condiciones que influyen en el análisis por TGA, para más detalles consultar Timmins y Turi [3,4].

TEMPERATURA. Para el área farmacéutica las temperaturas que se trabajan van hasta 350°C y un tamaño de muestra de 5-20 mg [4]. El método más común de operación es calentar la muestra en el horno a una tasa de calentamiento de 5 a 10 °C min⁻¹ [4].

TASA DE CALENTAMIENTO. La desviación más alta será observada a la más alta tasa de calentamiento. Se acepta una desviación menor de 2 microgramos a 20°C/min como control de rutina, lo que significa que la temperatura de las diferentes transiciones dependen de la tasa de calentamiento (Figura 6).

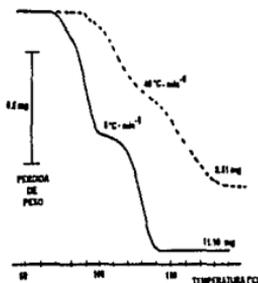


FIGURA 6. Influencia del peso y tasa de calentamiento en las curvas de TGA para maleato de sodio dihidratado [1].

CALIBRACION. La calibración del peso para el equipo termogravimétrico es hecho con oxalato de calcio dihidratado (12.3% de agua) o tartrato de sodio dihidratado (15.6% de agua). Los estándares recomendados por ICTA y distribuidos por NBS son estándares que exhiben pérdida de ferromagnetismo en su punto Curie con Niquel (354°C), Permanorm 3 (266°C) y Numetal (386°C). Las temperaturas dadas por ICTA están entre 5-10°C, lo cual es adecuado para control de calidad en el área farmacéutica [1].

Para verificar la estabilidad del sistema, se hace una línea base a una sensibilidad tan alta como se quiera trabajar, con la tasa de calentamiento que se utilizará en el rango de temperatura de prueba [1].

UTILIDAD Y APLICACIONES DE LA TECNICA. El análisis

Termogravimétrico se usa con frecuencia para apoyar la información que se obtiene por Calorimetría Diferencial de Barrido, por ejemplo, la fusión presenta por DSC una endoterma la cual no estará asociada a un cambio de peso en la muestra, a diferencia de una pérdida asociada a una endoterma de descomposición.

Esta técnica proporciona además información sobre evaporación del material analizado, por lo que es utilizada para determinar tasas de vaporización y descomposición térmica de sustancias orgánicas, inorgánicas y poliméricas, entre otras.

1.5 APARATOS UTILIZADOS EN EL ANALISIS TERMICO.

Actualmente se dispone de una gran variedad de aparatos para llevar a cabo el análisis térmico. En la Tabla 1 se da una descripción de las técnicas usadas con más frecuencia [4].

TECNICA	PARAMETRO MEDIDO	INSTRUMENTO EMPLEADO	TRANSDUCTOR O DETECTOR
Termogravimetría (TG)	Peso	Termobalanza	Registro de la balanza
Termogravimetría (derivada) (DTG)	Cambio de peso por unidad de tiempo	Termobalanza	Registro de la balanza
Análisis Térmico Diferencial (DTA)	Diferencia de Temperatura entre la muestra y la referencia	Aparato de DTA	Termopar ó Resistencia térmica
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	Flujo de calor o potencia (energía por unidad de tiempo)	DSC	Resistencia de Pt (compensación de potencia) Termopares (flux de energía)
Análisis Termomecánico (TMA) *a*	Deformación, volumen o longitud	Dilatómetro	LVDT
Análisis Mecánico Dinámico (DMA) *b*	Módulo/amortiguamiento	Diferentes instrumentos	Varios
Detección por emisión de gas o análisis (EGD, EGA)	Conductividad térmica *c*	Aparatos de EGD o EGA	Celdas de TC u otros **
Termooptometría *d*	Emisión o transmisión de luz	Diferentes instrumentos *d*	Fotodetector
Termoelectrometría	Corriente o resistencia	Aparato de conductividad eléctrica	Diferentes tipos
Termoacústica	Sonido, velocidad del sonido	Diferentes instrumentos	Cristal Piezoeléctrico

TABLA 1. Técnicas para análisis térmico usadas con más frecuencia [4].

- *a* TMA determina la deformación de una sustancia a carga constante. Dilatometría esta relacionada con el cambio en dimensiones de la sustancia. Ambos usan LVDT (transformador diferencial lineal de voltaje) como el transductor.
- *b* El método se aplica a una carga oscilatoria y mide el módulo y/o amortiguamiento de la sustancia como una función de la temperatura. El análisis de Torsión de hilos (TBA), es un caso particular en el cual la muestra es soportada sobre un hilo trenzado.
- *c* Para mediciones por EGD, la técnica de EGA puede emplear varias técnicas analíticas como CG, MS, etc.
- *d* Incluye termooptometría, termoespectrometría, termorelectometría y termoluminiscencia.

Para el caso de la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se proporcionará información para los sistemas por flux de energía¹ y por compensación de potencia. Siendo de este último tipo con el que se realizó este trabajo.

Otro aparato que se describirá con más detalle es la balanza termogravimétrica, ya que se utilizó para obtener información de apoyo en la determinación del tipo de transición térmica que presentaron las materias primas utilizada. Información completa de las otras técnicas podrá consultarse en las publicaciones hechas por Ford y Turi [3,4]

1.5.1 APARATOS PARA CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

Comercialmente se encuentran disponibles dos tipos de equipo cuya diferencia radica en el método utilizado para medir las transiciones térmicas (1) el DSC por flux de energía, tipificado por el sistema Du Pont y Mettler, y (2) el DSC por compensación de potencia representado por el sistema de Perkin Elmer. Las características de estos dos sistemas de resumen en la Tabla siguiente.

TECNICA	PARAMETRO MEDIDO (PRINCIPIO)	INSTRUMENTO EMPLEADO	DETECTOR
Calorimetría Diferencial de Barrido	Flujo de calor (J/seg) [Compensación de potencia]	CALORIMETRO	Resistencia de Platino
Calorimetría Diferencial de Barrido	Diferencia de temperatura (°C) [Flux de energía]	DTA	Termopares

TABLA 2. Variantes en la medición por Calorimetría Diferencial de Barrido.

¹ flux, es energía por unidad de área por unidad de tiempo [cal/(cm²seg)].

(I) SISTEMA POR COMPENSACION DE POTENCIA.

Para el caso del sistema denominado "compensación de potencia", cada portamuestras se coloca en un horno independiente, si la muestra sufre algún cambio donde se consume o libere calor, el controlador compensará esto de tal manera que la diferencia de temperatura entre los dos portamuestras sea cero [1], registrando así una diferencia de calor por unidad de tiempo (potencia) requerida en este proceso. Esto es, cuando se presenta algún cambio endotérmico o exotérmico, el instrumento compensa el flujo de energía para hacer que las temperaturas de ambos hornos sean iguales [1,3,4].

En los años 1960's se introdujo el primer aparato de este tipo. La construcción básica del DSC cuenta con dos portamuestras uno para la muestra y otro para la referencia, ambos poseen calentadores separados, Figura 7.

La muestra y la referencia son mantenidas a la misma temperatura, a través de un sistema operado por termómetros de resistencia de platino y dos resistencias de platino que proporcionan calor a cada portamuestras, se registra la diferencia de energía suministrada a los portamuestras [2]. Para el flujo de calor se reporta una exactitud y precisión de $\pm 1\%$ y 0.1% respectivamente y para la temperatura de 0.1°C para ambas.

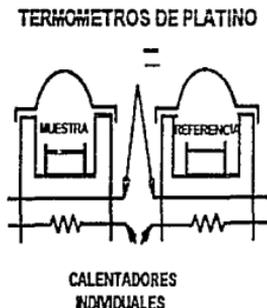


FIGURA 7. Diagrama esquemático de un portamuestras por compensación de potencia. Sistema Típico de Perkin Elmer [4].

Puede usarse una atmósfera de gas inerte. Además, ofrece la ventaja de realizar el análisis de los datos a través de un sistema computarizado.

Se debe poner atención a la temperatura, debido a que en algunos casos la temperatura graficada en la abscisa es la temperatura programada, no la temperatura de la muestra. La temperatura real depende de la resistencia térmica en el calentador de la muestra y la tasa de calentamiento. Siendo esta la razón para el así llamado "retraso térmico" del sistema.

(2) SISTEMA POR FLUX DE ENERGIA.

En este sistema ambos portamuestras se introducen en el mismo horno en un arreglo simétrico. Si la muestra sufre algún cambio que consuma o libere calor, el controlador registrará una diferencia de temperatura entre los dos portamuestras [1]. Mediante una calibración esta diferencia de temperatura es convertida en flujo de calor [2,4].

La Figura 8 muestra el diagrama de un aparato típico.

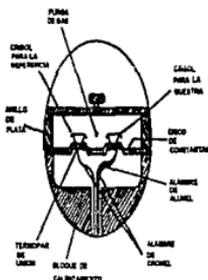


FIGURA 8. Termopar tipo disco descrito por Baxter (1969). Típico de Du Pont.

La celda usa un disco fijo como el medio principal de transferencia de calor hacia la referencia y a la muestra y como un elemento de medición de la temperatura a través de uniones termoelectricas.

La muestra y la referencia se depositan en charolas, las cuales son colocadas en plataformas en relieve sobre el disco de constantan.

El calor es transferido del disco a la muestra y a la referencia principalmente via la charola de las muestras y por conveccion.

El flujo de calor diferencial de la muestra y referencia es registrado por los termopares de cromel-constantan formados por la union del disco de constantan, los alambres y un diafragma que cubre la salida de cada plataforma [2,4].

Los alambres de cromel y alumel estan conectados en la parte de abajo del disco de cromel. El termopar resultante cromel-alumel es usado para seguir la temperatura de la muestra directamente.

La cavidad de la celda tiene un volumen de 2 ml y puede utilizarse con varias atmosferas inertes no corrosivas asi como atmosferas para oxidacion o reduccion. Se encuentran disponibles charolas (hermeticas, abiertas o selladas), que permiten volúmenes de muestra desde 0.1 ml, que pueda representar 100 mg de muestra dependiendo de la densidad del material a estudiar.

La sensibilidad de la constante calorimetrica es mantenida por el uso de las constantes de las celdas a través de la calibracion [4].

En atmosferas inertes es posible utilizar rangos de temperatura de -180 a 725°C (600°C como máximo en atmosferas oxidativas) [4].

La entalpia puede determinarse con una precision de $\pm 1\%$, y una precision en la temperatura de $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

1.5.2 BALANZA TERMOGRAVIMETRICA.

La termobalanza es un instrumento que permite registrar de manera continua el peso de la muestra como función de la temperatura. La muestra puede ser calentada o enfriada a una tasa elegida previamente o mantenida isotérmicamente a una temperatura fija [4].

La instrumentación es típicamente una balanza con algún tipo de registrador del peso, un horno, un controlador o programa que controla la temperatura del horno y un registrador. Una balanza moderna se muestra en la Figura 9.

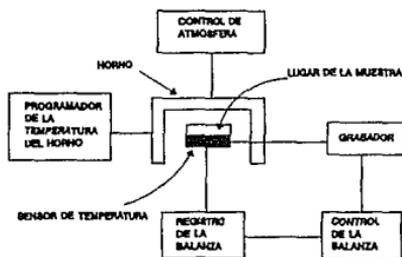


FIGURA 9. Diagrama esquemático de una termobalanza moderna [4].

El componente más importante de la termobalanza es el registrador del peso, como para cualquier balanza analítica es necesario que cubra los requisitos de exactitud, precisión, sensibilidad, capacidad, resistencia a la corrosión e insensibilidad a cambios de temperatura en el medio ambiente.

Los registradores de peso pueden ser divididos en tres tipos basados en su modo de operación:

- instrumentos tipo deflexión,
- instrumentos tipo punto nulo, y
- los basados en cambios en la frecuencia de resonancia.

En los últimos se utiliza una microbalanza con cristal de cuarzo y son sensitivos en el orden de nanogramos, los cambios en la masa son registrados por un cambio en un oscilador de frecuencia.

El instrumento más común utiliza el principio de balanza-nula. El movimiento del brazo de la balanza desde la posición nula es medido y es restaurado por una fuerza aplicada al brazo de la balanza. Se registra el cambio para restaurar la fuerza, el cual es proporcional al cambio de masa en la muestra [2].

Los instrumentos del tipo deflexión comprenden la conversión de la deflexión del astil de la balanza alrededor del punto de apoyo.

Los portamuestras con los que puede trabajarse son de diferentes diámetros y formas, y contruídos con diferentes tipos de materiales para tamaños de muestra que van de 1 a 20 mg dependiendo de la densidad de la muestra.

SISTEMA TERMOGRAVIMETRICO PERKIN-ELMER MODELO TGS-2.

Ya que fue este el sistema con el que se trabajo se tratarán con más detenimiento algunos detalles, para más información el lector puede remitirse a Turi [4]. Este modelo consta de una unidad analizadora TGS (termobalanza, el controlador electrónico y el horno), programa para el horno y un registrador, la temperatura puede ser calibrada automáticamente. En este aparato se puede registrar la primera derivada del cambio de masa de la muestra.

La balanza utilizada para termogravimetría debe ser un buen instrumento analítico con la exactitud requerida, precisión y sensibilidad, buena estabilidad mecánica (o electrónica), una respuesta rápida al cambio de peso y resistencia a la vibración.

Además, debe ser fuerte, sin embargo simple en su construcción para minimizar costos y mantenimiento. Para el modelo Perkin Elmer, el horno tiene una masa térmica baja que permite un calentamiento rápido, con tasas de 0.1 a 200 °C/min.

El horno está colocado abajo de la balanza [Figura 10 (A)], y es una de las estructuras preferidas comercialmente, esta constituido con un cilindro de alúmina de 12.7 mm de diámetro por 19 mm de largo, con una resistencia interna de platino. Se encuentra coaxialmente alineado con la muestra en un tubo de vidrio que cuelga hacia abajo.

Las bajas pérdidas térmicas del horno permiten tasas altas de enfriamiento, por lo que puede enfriarse de 1000 a 100°C aproximadamente en 10 minutos. Este equipo es capaz de registrar cambios de peso tan pequeños como 0.1 microgramo con una exactitud de 0.1%. La balanza está térmicamente aislada del horno para minimizar interferencia, Figura 10.

Todos los tipos de muestras, polvos, líquidos, películas y fibras pueden ser analizadas con una atmósfera estática o dinámica proporcionada por diferentes gases.

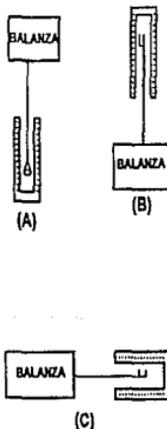


FIGURA 10. Arreglo de los hornos en la termobalanza. (A) balanza abajo típico de TGS-2 Perkin Elmer; (B) balanza arriba y (C) paralelo a la balanza [4].

2. PROCESOS ESTUDIADOS POR ANALISIS TERMICO.

En el presente Capítulo se hace una descripción breve de las aplicaciones reportadas en la literatura que utilizan técnicas termoanalíticas

Si bien, una de las áreas en las que se ha encontrado mayor aplicación es en polímeros y metalurgia, es conveniente mencionar que la información con aplicación farmacéutica que puede obtenerse es muy versátil, además de que las transiciones evaluadas en algunos casos pueden obtenerse con más de una técnica termoanalítica, como se muestra en la Tabla 3.

REACCION	DSC	DTA	HSM	TGA	TMA	DMA
Punto de fusión	+	+	+	-	+	+
Desolvatación - de enlace - absorbido	+	+	+	+	-	-
Transición vítrea	+	+	-	-	+	+
Calores de transición	+	+	-	-	-	-
Determinación de pureza	+	+	+	-	-	-
Compatibilidad	+	+	+	+7	+7	+*
Cinética de descomposición	+	+	-	+	-	-
Transiciones poliméricas	+	+	+	-	-	-

Claves: + aplicable, - inaplicable, +7 aplicación potencial, * sólo polímeros.

TABLA 3. Determinaciones farmacéuticas generadas por Análisis Térmico.

Cuando se calienta un material su calor específico cambia, dicho cambio es medido por el aparato ya sea en etapas isotérmicas o con cambios continuos de la temperatura. Aunque, el método más común de medición es cuando la temperatura es una función lineal del tiempo.

Las mediciones deben ser adecuadas para compensar las transferencias de calor entre la muestra y su entorno. Si el sistema se mantiene a presión constante, puede medirse la entalpía del sistema usando la capacidad calorífica (C_p) y determinar la energía producida o absorbida, asociada a algún cambio en la muestra. Esto se puede hacer midiendo el flujo de calor (potencia de calentamiento) desde o hacia la muestra.

Conociendo el flujo de calor, se puede calcular la entalpía del sistema y determinar los cambios de entalpía de procesos donde hay absorción o liberación de calor en cambios de fase o reacción química. Algunos de estos casos se tratan en los párrafos siguientes.

CAMBIOS DE FASE. El análisis por DSC y TGA son técnicas que se recomiendan para ser usadas en rutina para determinaciones del punto de fusión y pérdida de masa por secado, como el caso de la determinación de interacción de bromazepam con PVP en presencia de humedad [31], por la formación de complejos.

Puede ser además, un método para determinar de manera continua y selectiva el vapor de agua asociado a los procesos de descomposición térmica [87], en control de calidad para caracterizar el comportamiento de las materias primas [86], así como la determinación de vapor de agua en lactosa [74].

Por otra parte, la entalpía de fusión se ha utilizado entre otros casos para determinar la presencia de ibuprofeno en tabletas, considerando que el área bajo la curva es proporcional al contenido de fármaco [80], caracterización de heroína [92], distribución de paracetamol en witepsol w-35 [79], así como paracetamol en supositorios [81].

En control de calidad las entalpías de fusión se han usado para, determinar impurezas en talco por termogravimetría y DSC, [88], en la oxidación de lípidos [83], efectos de plastificantes sobre la temperatura de transición vítrea [1], para identificar polímeros como PVP, propilenglicol y la correlación entre la temperatura de reblandecimiento por efecto de plastificantes en Eudragit.

Han sido estudiados además, procesos de cristalización, de descomposición y en determinaciones de fusión, parámetros considerados en la evaluación de polímeros que controlan la liberación de fármacos, como es el caso de polietilenglicol 2000, 4000 y 6000

usados en dispersiones sólidas para evaluar su efecto en las características de disolución, [21].

Los parámetros descritos son usados también para caracterizar polímeros empleados en la fabricación de materiales de empaque, utilizados en la industria farmacéutica, como polietileno, propileno, poliestireno y polietilentereftalato [1].

En calorimetría las mediciones deben ser precisas, para compensar la transferencia de calor entre la muestra y su entorno, ya que si el sistema se mantiene a presión constante, puede medirse la entalpía del sistema a través de la capacidad calorífica (C_p) para determinar la transferencia de energía producida por una diferencia de temperatura.

POLIMORFISMO. Esta situación puede identificarse al determinar la existencia de varias fases cristalinas con diferente hábito, las cuales tendrán diferente temperatura y entalpía de fusión.

Un ejemplo es el caso de la benzofenona estudiado por Nakai et al. [29], quien apoyo su estudio con el uso de difracción de rayos X. La determinación de polimorfismo es importante pues cada polimorfo posee diferentes propiedades como densidad y solubilidad, que pueden modificar las características de biodisponibilidad de las diferentes formas farmacéuticas.

Además, se han realizado estudios relacionados con calores de solución de formas cristalinas y amorfas para maleato de analapril por Vadas [30] y Keith [45], así como la influencia del contenido de agua en la formación de polimorfos de cefalexina [33] y del estado amorfo de etilcelulosa [22], ácido benzoico, [24] y carbopol-difenidramina [32].

Otro ejemplo es el estudio del comportamiento polimórfico de microgranos lipídicos preparados por "spray-dried" y congelación, caracterizados por DSC y microscopía electrónica [99]. En materiales grasos como son las bases para supositorios [1], se ha encontrado una relación directa entre el grado de cristalización y su estabilidad relacionada con la formación de polimorfos [47], para sistemas semi-sólidos, cremas, supositorios y óvulos, el análisis térmico ha incluido DSC y TG para determinar la microestructura y polimorfismo de estos semisólidos [1,3].

También, se han realizado estudios relacionados con calores de solución de formas cristalinas y amorfas para, maleato de analapril [30] y cuantificación e identificación de mezclas binarias de tres formas cristalinas de sulfametoxazol [45], así como la influencia del contenido de agua en el hábito cristalino de cefalexina, Kaneniwa y Atsuka [45], recrystalización de 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridina [84] y estudio de la estructura de geles [77].

DISPERSIONES SOLIDAS. Otro caso de aplicación lo constituyen el estudio de dispersiones sólidas por DSC apoyado generalmente con microscopia electrónica, como en la determinación del efecto del peso molecular de polímeros para formar las dispersiones con temazepam [21,96].

Un caso particular fue estudiado por Niazi [69], para determinar el efecto de polietilenglicol 4000 en la formación de dispersiones con sulfatiazol con el propósito de controlar la disolución, estudio de temazepam y PEG 1000 y 1500, se encontró que al aumentar el peso molecular del polímero aumentaba la disolución [96].

En los ejemplos citados se utilizó DSC, pero pueden realizarse estos estudios también con DTA, como en el caso de la indometacina, paracetamol, fenatezina y fenilbutazona con polietilenglicol 6000 en dispersión sólida, después de su preparación por enfriamiento rápido [73]. En las dispersiones puede estudiarse también la energía de superficie [74].

PUREZA. Para el caso en que los materiales no son puros, puede considerarse el efecto de solutos en el sistema que sufre un cambio de estado, por esto se puede determinar la concentración de soluto, ejemplos de esto son el aumento de la temperatura de ebullición, el aumento de la temperatura de sublimación, la reducción de la presión osmótica y la disminución de la temperatura de fusión, llamadas propiedades coligativas.

Un caso particular de lo anterior es la determinación de pureza, cuyo análisis esta basado en la consideración de que una impureza reducirá el punto de fusión del material puro, cuya fusión esta caracterizada por un punto de fusión (T_0) y una entalpia de fusión ΔH para el solvente puro. Las transiciones de fusión de sustancias puras, de materiales 100% cristalinos deben ser estrechos pero impurezas o defectos en la estructura del cristal ampliarán el rango de fusión y reducirán la temperatura de fusión [3].

Las ventajas de la determinación de pureza por este método son que no se requiere de estándares y en la ausencia de un método cromatográfico sensible, el análisis térmico es rápido y puede detectar hasta 0.02% mol de impurezas [9].

Aunque este método presenta limitaciones, pues no se puede usar en todos los casos, ya que eso depende de si la impureza es soluble en el material que se está analizando y que debe formar una mezcla eutéctica en la fase líquida analizada y no debe haber interacción química o descomposición.

El comité de ASTM para análisis térmico [98] y autores independientes, Timmins et al. [3] y Dorren et al. [94], han publicado documentos que describen condiciones operacionales de trabajo tanto de manejo de los materiales, como condiciones del equipo, así como consideraciones teóricas en las que se apoya esta técnica. Dicho comité ha hecho estudios para optimizar la precisión y exactitud en la determinación de pureza por el método calorimétrico, y los resultados de estos estudios pueden encontrarse en la publicación del simposium de 1983 organizado por ASTM [98].

Un ejemplo de validación del método de pureza por DSC fue realizado por Giron [1], en donde se muestra la influencia de varios parámetros como peso, tasa de calentamiento y tipo de portamuestras, habiéndose obtenido una desviación estándar de 0.03%.

La pureza se ha determinado, también, en el caso de enantiómeros, por medio de diagramas de fases, la cuantificación fue posible usando la ecuación de Schröder Van Laar para conglomerados (racematos) [1]. Otra aplicación del método de determinación de pureza es en control de calidad, en la comparación de intermediarios orgánicos y diferentes lotes de bases de supositorios [1,79].

Se han realizado pruebas para demostrar que el método es aplicable a un gran número de sustancias descritas en la USP [1].

Cada uno de los cambios mencionados anteriormente se asocia al hecho de que la materia existe como sólido, líquido o gas y suponiendo que no descomponen a altas temperaturas muchas de las sustancias pueden existir en cualquiera de las tres fases bajo condiciones adecuadas de temperatura y presión.

Ya que las transiciones de una fase a otra van acompañadas de absorción o liberación de calor, la energía se mide de forma cuantitativa por medio de las entalpías correspondientes a cada cambio, lo que hace posible la construcción de diagramas de fases, útiles en la caracterización de dispersiones sólidas y en el estudio de compatibilidad.

Además, de los casos mencionados anteriormente, existen materiales que presentan interacción de tipo químico, dichas reacciones químicas pueden ser inducidas por un aumento en la temperatura, un caso particular son los estudios de interacción fármaco excipiente, que se tratarán en la siguiente sección.

2.1 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD POR ANALISIS TERMICO.

El Handbook de farmacia [100] define la incompatibilidad de un medicamento como "una interacción entre dos o más componentes, que producen cambios en las propiedades químicas, físicas, microbiológicas o terapéuticas del preparado".

La incompatibilidad microbiológica se asocia, generalmente, con la reducción de la efectividad de los conservadores como un resultado de su interacción con el fármaco o los excipientes.

Se dice que hay incompatibilidad química cuando se presentan reacciones de oxidoreducción, ácido-base, hidrólisis o combinaciones de éstas.

Se habla de incompatibilidades físicas cuando ocurren cambios en la solubilidad, solubilización del fármaco en algún excipiente o formación de mezclas de composición eutéctica.

El estudio de interacciones de tipo fisicoquímico puede realizarse a través de DSC que proporciona información sobre absorción o emisión de calor, cambios de estado, formación de mezclas de composición eutéctica o reducción del punto de fusión por la presencia de

impurezas las cuales pueden cuantificarse. Esto constituye un método estandar para la determinación de pureza.

En la revisión bibliográfica realizada se encontraron únicamente propuestas para unificar la terminología del análisis térmico [41,64], recomendaciones para el diseño de protocolos en preformulación que hagan uso de la estadística para minimizar el trabajo al utilizar diseño de experimentos [46,68].

En ninguno de los casos se hacen consideraciones de caracter operacional que justifiquen la tasa de calentamiento, tamaño de muestra, rango de temperatura y tipo de portamuestras utilizado.

Además, se plantean serias dudas acerca de las pruebas de compatibilidad evaluadas por cualquier técnica, ya que no poseen un valor predictivo rigurosamente establecido [54]. pues dichas evaluaciones son de tipo cualitativo donde se considera tamaño, forma, aparición o desaparición de eventos térmicos, para decidir si hay o no interacción, al hacer uso de mezclas binarias [54-60].

En algunos casos, las modificaciones registradas han intentado ser explicadas a través de la construcción de diagramas de fases, sin embargo, tampoco en este caso se realizan correcciones en las mezclas para determinar la cantidad de energía por unidad de masa del componente que se estudia.

Considerando lo descrito, se observa que en ninguno de los casos se hacen consideraciones cuantitativas, no se realizan mediciones, por lo tanto no es posible que establezcan verazmente los cambios que se estan presentando.

Por lo anterior el propósito de este trabajo es proponer mezclas en rangos extremos, realizar un análisis cuantitativo y determinar si aún en cantidades muy pequeñas hay cambios en las propiedades térmicas y si existe una correlación con la composición de la mezcla.

3. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS.

La formulación de sólidos orales y de tabletas, en particular, ha experimentado cambios rápidos sobre todo en las últimas décadas con el surgimiento de la compresión directa, sistemas automatizados para el control del proceso y la disponibilidad de nuevas materias primas que favorecen su fabricación. Más recientemente, los nuevos conceptos y las regulaciones federales relacionadas con la biodisponibilidad, bioequivalencia y validación, han tenido efecto sobre la formulación, diseño y manufactura.

La correcta selección y balance de los excipientes, debe permitir obtener tabletas con características adecuadas para su manejo y uso, por ejemplo resistencia a la pulverización y una disolución que cubra los criterios preestablecidos, y que favorezca una producción segura y efectiva, que dé un producto rentable. Se suma a estos factores la necesidad de desarrollar formulaciones y procedimientos que puedan ser validados en el futuro. El primer paso es considerar cuidadosamente los datos de preformulación, los cuales engloban los estudios de compatibilidad entre los materiales con los que se formulará.

A continuación se describen los procedimientos que incluyen desde los criterios que se consideraron para la composición de las mezclas hasta su caracterización térmica, se incluye además la relación de las materias primas.

3.1 MATERIAS PRIMAS.

El tipo de excipientes utilizados puede variar dependiendo de los estudios de preformulación, requerimientos médicos, tipo de mercado, razones económicas, proceso de producción y calidad del producto terminado. En general deben satisfacerse los requerimientos necesarios para cubrir las necesidades de biodisponibilidad, integridad, así como las propiedades físicas y mecánicas que cumplan los requerimientos del proceso de producción y control de calidad del producto terminado.

Se consideró a todos los materiales proporcionados por la parte industrial, para la elaboración de las mezclas completas, las cuales incluyeron un antihistamínico (principio activo), celulosa microcristalina (diluyente y desintegrante), lactosa "spray-dried" (diluyente, aglutinante y lubricante), croscarmelosa sódica (desintegrante), dióxido de silicio coloidal (deslizante), estearato de magnesio (lubricante y antiadherente) y finalmente el color amarillo #6, este último se incluyó como medio de identificación del producto. Para estos materiales no se determinó su funcionalidad en la mezcla, aunque en la literatura se reportan los desempeños indicados anteriormente [100].

En el Apéndice A se dan especificaciones de las materias primas.

Los materiales utilizados para la preparación de las mezclas incluyó un mortero con pistilo, y para la preparación de las muestras para ser analizadas por DSC un encapsulador así como portamuestras de aluminio para sólidos (Perkin Elmer).

3.2 SELECCION DE LA COMPOSICION DE LAS MEZCLAS.

Los estudios convencionales, que involucran el análisis del comportamiento de los materiales con que se formularán las formas farmacéuticas, generalmente contemplan la mezcla de dos componentes y sucede así también para Calorimetría Diferencial de Barrido.

Así, a partir de mezclas binarias se decide que materiales son los adecuados para formular la forma farmacéutica final. Pero en el proceso industrial la realidad es que todos los materiales se encuentran mezclados, y que su comportamiento como un todo es realmente lo que determina las características del producto.

No obstante que en la etapa de preformulación no hace falta saber con exactitud cuánto se ha degradado del fármaco, es necesario disponer de un procedimiento que permita decidir si los componentes de la mezcla han sufrido cambios. Esto dará la posibilidad de seleccionar excipientes que no influyan sobre la estabilidad del componente activo [8].

Por lo citado anteriormente el propósito de esta investigación es considerar a todos los componentes de la mezcla para determinar el efecto global de la composición sobre cada uno de ellos y determinar si existe alguna correlación entre la composición y los cambios que puedan presentarse en las transiciones térmicas de los componentes.

3.2.1 PLAN DE EXPERIENCIAS.

Un plan experimental es un conjunto de experiencias, organizadas de acuerdo a una metodología bien determinada, para estudiar el efecto de uno o varios factores sobre una o varias respuestas seleccionadas. La estructura de un plan experimental esta en función de los objetivos y restricciones fijadas en cada caso de estudio.

EXPERIMENTACION FACTORIAL. Ya que se consideró más eficiente estimar efecto de varias variables simultáneamente, se uso un diseño experimental del tipo factorial que permite hacer variar en conjunto y de una manera ordenada todas las variables estudiadas, obteniendo el máximo de información con el mínimo de ensayos.

Los planes factoriales mejoran la precisión, aumentan la información, o para una misma información, disminuyen el número de ensayos, sobre todo permiten estimar las interacciones entre variables y las dependencias no lineales, si ellas existen.

La herramienta estadística con que se trabajó fue un Diseño factorial fraccionado de la forma 2^7 , que involucra siete factores (excipientes y principio activo), a dos niveles.

La composición de las mezclas se eligió a través de un diseño del tipo Plackett-Burman, que es una forma de diseño factorial fraccionado, a dos niveles. Este diseño involucra el menor número de corridas con las cuales pueden estudiarse los siete factores del diseño factorial completo [10]. Para más detalles consultar el Apéndice C.

Un factor representa la variable estudiada, un tratamiento el conjunto de condiciones durante un ensayo (combinación de los niveles de los diferentes factores para una experiencia dada), la respuesta es el resultado de un ensayo.

El diseño experimental incluye la variación de los factores y la variación posible de las respuestas observadas, proponiéndose una dependencia entre ellas una expresión polinomial. Es frecuente que esta no pueda ser obtenida a través de un modelo fundamentado sobre leyes físicas, por lo que se recurre a modelos empíricos para estudiar la respuesta seleccionada.

Si el número de factores es muy grande, los polinomios simples no pueden traducir la complejidad de la respuesta. Generalmente, los modelos empíricos utilizados son modelos polinomiales de grado comunmente inferior o igual a dos en todas las variables, aunque los más sencillos sean los de tipo lineal.

El estudio estadístico de los planes de experiencias esta basado en el análisis de la varianza. Los modelos son determinados generalmente por la técnica de regresión múltiple. A continuación se dan algunas nociones que ayudan a la comprensión del estudio estadístico para el cálculo de los coeficientes que aparecen en las tablas de resultados.

El coeficiente de correlación múltiple, r^2 , puede variar entre 0 y 1, traduce la capacidad del poder predictivo inherente al modelo para explicar la realidad experimental. Un valor cercano a cero de r^2 puede tener como origen ya sea un error experimental elevado o un modelo incorrecto. Se determina por la ecuación siguiente:

$$\text{Ecuación} \quad r^2 = \frac{SC_{\text{modelo}}}{SC_{\text{corr total}}}$$

donde r^2 = coeficiente de correlación (columna 4 en las tablas de resultados)

SC modelo = suma de cuadrados del modelo (columna 2 en las tabla de resultados)

SC corr total = suma de cuadrados del total (columna 2 en las tablas de resultados)

El intervalo de confianza y la prueba de hipótesis acerca de dos varianzas muestrales, cuyo uso puede ayudar a evaluar y predecir una respuesta en un espacio experimental determinado, para esto se cuenta con la prueba de Fisher, caracterizado por

Ecuación

$$F_{cal} = \frac{MC_{tra}}{MC_{error}}$$

donde

F_{cal} = Prueba de Fischer
(columna 5 en la tabla de resultados)
MC = Media de cuadrados de tratamientos
MC = Media de cuadrados del error

El interés global que ofrece un modelo postulado es predecir una respuesta dentro de los niveles bajo y alto de los factores estudiados la precisión en la estimación puede ser evaluada por una prueba de Fisher (F). Diferentes autores abordan estos aspectos básicos [20], que podrán consultarse para una mayor información.

3.2.2 **ESTRATEGIA EXPERIMENTAL.**

La planificación del trabajo experimental permitió que la información generada de la experimentación se sistematizara de tal forma que su análisis fuera más sencillo, en comparación a aquellos casos en que el análisis estadístico se contempla a posteriori.

FACTORES DE ESTUDIO.

Por ser el objetivo de esta investigación, determinar la utilidad de la Calorimetría Diferencial de Barrido en la caracterización de sólidos de uso farmacéutico, el caso específico para lograr lo anterior fué el estudio de mezclas completas de materiales sólidos, utilizados para fabricar tabletas por compresión directa, utilizando esta técnica.

Se analizó el efecto de siete factores

F1 = Principio activo (antihistamínico)

F2 = Celulosa microcristalina

F3 = Lactosa "spray-dried"

F4 = Croscarmelosa sódica

F5 = Dióxido de sílica coloidal

F6 = Estearato de magnesio

F7 = Color amarillo #6

El estudio de la influencia de dichos factores y sus interacciones sobre las respuestas, ver apartado variables de respuesta en la página siguiente, se asoció a un análisis de regresión múltiple y una prueba de F, para generar un modelo que describa la relación entre estas variables.

NIVELES DE ESTUDIO.

Todos los factores se trabajaron a dos niveles porcentuales, (Tabla 4), los cuales se fijaron a partir de una fórmula base propuesta por la parte industrial.

FACTORES	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
	+	-
F1 (antihistamínico)	20%	5%
F2 Celulosa microcristalina	60%	5%
F3 Lactosa "spray-dried"	50%	20%
F4 Croscarmelosa sódica	5%	0.5%
F5 Dióxido de silicio coloidal	0.5%	0.1%
F6 Estearato de magnesio	3%	0.2%
F7 Color amarillo #6	0.1%	0.05%

TABLA 4. Niveles porcentuales trabajados.

VARIABLES DE RESPUESTA.

Dado que las respuestas experimentales estuvieron generadas por las transiciones térmicas asociadas a los factores en estudio, las variables de respuesta consideradas son

Temperatura de inicio de la transición, T_i .

Entalpía de transición (energía por unidad de masa), ΔH .

MODELOS PROPUESTOS.

Los modelos propuestos con los factores y las variables de respuesta están dados por:

PARA LA VARIABLE ENTALPIA DE TRANSICION (ENERGIA POR UNIDAD DE MASA)

$$\Delta H = C_0 + C_1 C_{\text{principio activo}} + C_2 C_{\text{caulosa microcristalina}} + \\ C_3 C_{\text{lectosa}} + C_4 C_{\text{carbohidratos sódica}} + C_5 C_{\text{dióxido de silicio coloidal}} + \\ C_6 C_{\text{entorno de reacción}} + C_7 C_{\text{color amarillo \# 6}}$$

donde las constantes C con subíndices 0 a 7 representan las constantes obtenidas por regresión múltiple.

PARA LA VARIABLE TEMPERATURA DE INICIO

$$T_i = D_0 + D_1 C_{\text{principio activo}} + D_2 C_{\text{caulosa microcristalina}} + \\ D_3 C_{\text{lectosa}} + D_4 C_{\text{carbohidratos sódica}} + D_5 C_{\text{dióxido de silicio coloidal}} + \\ D_6 C_{\text{entorno de reacción}} + D_7 C_{\text{color amarillo \# 6}}$$

donde las constantes D con subíndices 0 a 7 representan las constantes obtenidas por regresión múltiple.

DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental que se adoptó fue un factorial fraccionado, que comprende 16 experiencias descritas en la Tabla 5, cinco de ellos con réplica que se eligieron arbitrariamente y un punto medio para determinar curvatura, éste último se estableció al obtener la media entre la concentración porcentual del nivel alto y el nivel bajo.

Se utilizó el programa para diseño de experimentos "Design Ease" para elegir, ordenar la matriz de tratamientos, realizar el análisis de varianza y realizar el ajuste del modelo elegido por regresión múltiple. Con este programa las experiencias son totalmente aleatorias, de tal forma que cuando las variables a estudiar o sus niveles son numerosos, los planes factoriales completos pueden ser modificados por técnicas como el fraccionamiento, para alcanzar un número mínimo de experiencias y la mayor información posible. Ya que el objetivo de este trabajo no es el diseño experimental, no se profundizará en este procedimiento, pero el lector puede consultar a Box y Montgomery [19 y 20].

Debe recordarse que las técnicas estadísticas son más efectivas cuando se combinan con el conocimiento apropiado del tema a que se aplican y que son una herramienta importante, no un sustituto a la solución del problema.

FACTORES CONTROLADOS

CORRIDA NUMERO	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
1	+	+	+	+	-	+	-
2	+	+	+	-	+	-	+
3	+	+	-	+	-	+	+
4	+	-	+	-	+	+	-
5	-	+	-	+	+	-	+
6	+	-	+	+	-	-	+
7	-	+	+	-	-	+	-
8	+	+	-	-	+	-	-
9	+	-	-	+	-	-	-
10	-	-	+	-	-	-	+
11	-	+	-	-	-	+	+
12	+	-	-	-	+	+	+
13	-	-	-	+	+	+	+
14	-	-	+	+	+	+	-
15	-	+	+	+	+	-	+
16	-	-	-	-	-	-	-

TABLA 5. Matriz de tratamientos.

3.2.3 PREPARACION DE LAS MUESTRAS.

La preparación de la muestra abarca el tratamiento previo a la encapsulación hasta la encapsulación misma, lo cual se describe en los siguientes párrafos.

MATERIAS PRIMAS. La preparación de cada una de las materias primas por separado se realizó con el fin de conocer su comportamiento térmico individual, y se propusieron dos procedimientos de tratamiento de la muestra con el fin de determinar el efecto de la molienda sobre ellos, ya que esta operación se efectuó para llevar a cabo el mezclado.

- A. En una charola para no volátiles se posaron muestras de 2.5 a 3.5 mg, de cada uno de los materiales tal como se recibieron.
- B. Por otra parte, en un mortero se prepararon muestras de cada uno de los materiales y se sometieron a molienda, la cual se sistematizó al trabajar con 4 g, que se trituraron en forma circular 25 veces, otras 20 de la parte más amplia al centro del mortero y finalmente 25 veces en forma circular, para reducir el error experimental. Posteriormente, se pesaron muestras de 2.5 a 3.5 mg y se encapsularon en charolas para muestras no volátiles.

MEZCLAS. La composición de las mezclas se hizo de acuerdo al diseño experimental propuesto. Las mezclas físicas se realizaron en un mortero por lotes de 10g cada uno.

Para sistematizar el mezclado por molienda, se realizó un mezclado "geométrico", que comprende el orden de incorporación de los materiales y el número de trituraciones aplicadas a cada uno durante el mezclado, para lograrlo se consideró el siguiente orden de incorporación de los materiales.

Principio activo y color, los cuales se trituraron en forma circular 10 veces, otras 10 de la parte más amplia al centro del mortero y finalmente 5 veces en forma circular, el mismo procedimiento se siguió después de incorporar cada uno de los siguientes materiales, avicel celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa, dióxido de silicio coloidal y finalmente el estearato de magnesio el cual se trituro con la mezcla en forma circular 5 veces.

Una vez preparadas las mezclas, se pesaron muestras de 2.5 a 3.5 mg en charolas de aluminio para no volátiles, que se utilizaron para la caracterización de las muestras.

3.2 EQUIPOS UTILIZADOS.

El equipo utilizado para el presente trabajo se lista a continuación.

Balanza microanalítica
Perkin Elmer
Modelo AD-4-Autobalance
Rango 1 g \pm 0.001 mg
Exactitud 0.001 mg
Precisión 0.001 mg

Balanza analítica
marca Mettler
Modelo MT4
Rango 100 g
Exactitud 0.1 mg
Precisión 0.1 mg

Calorímetro Diferencial de Barrido DSC
Perkin Elmer
Modelo DSC 4
Exactitud 0.01 mW, 0.1°C
Precisión 0.01 mW,
0.1°C

Calorímetro Diferencial de Barrido DSC
Perkin Elmer
Modelo DSC 7
Exactitud 0.01 mW, 0.1°C
Precisión 0.01 mW,
0.1°C

Encapsulador para muestras no volátiles
Perkin Elmer

Programa para diseño de experimentos "Design Ease"
versión 2.01, año 1991
Stat-Ease Incorporated.
Licencia No.2E0365 para Celanese Mexicana S.A.

Balanza Termogravimétrica
Perkin Elmer
Modelo AT
Exactitud 0.1 mg
Precisión 0.01 mg

3.3 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA ANALISIS POR DSC.

Antes de empezar cualquier medición se realizó la optimización de la línea base y la calibración del flujo de calor y de la temperatura. Se trabajó con una atmósfera de Nitrógeno en el DSC con un flujo de 20-30 ml/min.

En todos los casos la tasa de calentamiento utilizada fué de 10°C/min, la cual se encontró adecuada, después de realizar un estudio a diferentes tasas con el principio activo, como se describe en el capítulo 4, de forma similar se determinó un tamaño de muestra adecuado entre 2.5 y 3.5.

Los datos reportados en la literatura, así como los reportados por el proveedor indicaban que en algunos casos los materiales fundían, o bien no se reportaba esta información (Apéndice A).

MATERIA PRIMA. Para conocer la historia térmica de los materiales:

- A. Se realizó un primer calentamiento isotérmico de la muestra, desde 30°C hasta 300°C.
- B. Se enfrió la muestra a 200°C/min.
- C. Se observó el rango de temperaturas en las que apareció alguna transición térmica.
- D. Considerando C, se realizó un segundo calentamiento, hasta la temperatura donde se observó el final del cambio térmico.
- E. En aquellos casos en los que se encontró que la transición térmica se presentaba en el primero y en el segundo calentamiento se concluyó que se trataba de una fusión.

MEZCLAS. Las dieciséis mezclas propuestas en el diseño experimental así como la repetición de cinco de ellas y el punto medio se analizaron a una tasa de calentamiento isotérmico de 30°C a 300°C.

3.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA ANALISIS POR TGA.

Esta técnica se utilizó para corroborar las transiciones observadas en las materias primas por la Calorimetría Diferencial de Barrido y para determinar la descomposición o pérdida de peso de la muestra respecto a la temperatura.

La calibración del equipo se realizó de forma automática. El procedimiento con el que se trabajó fué:

- A. Se colocó en el portamuestras entre 7 y 13 mg de muestra.
- B. El rango de temperaturas con el que se trabajó fué de 30 a 300°C. La tasa de calentamiento fué de 10°C/minuto.
- C. La evaluación se realizó a través de un programa que considera la pérdida de peso de la muestra como función de la temperatura, y que coincide con las transiciones térmicas observadas por DSC.

4. RESULTADOS Y DISCUSION.

En este capítulo se proporciona la información obtenida por DSC y TG que se muestra en las Figuras 11 a 22 y en las Tablas 6 a 8. Las Figuras 11 y 12 corresponden a un estudio previo que se realizó para determinar las condiciones operacionales óptimas para tasa de calentamiento y tamaño de muestra, con las que se realizó este estudio.

ESTUDIO PREVIO PARA TASA DE CALENTAMIENTO. En estas Figuras se puede observar que a tasas de calentamiento altas las curvas se hacen amplias y no bien definidas, en tanto a tasas de calentamiento bajas las curvas se hacen muy pequeñas, lo que puede ocasionar que la señal obtenida no tenga una resolución adecuada. De las tasas de calentamiento que proporcionaron mejores resultados son las de 5 y 10 °C/min, pues con estas se obtuvieron termogramas con curvas bien definidas, con buena resolución y separación de las señales. Considerando el tiempo requerido para la obtención de cada termograma, se seleccionó una tasa de calentamiento de 10 °C/min, que es una condición de trabajo generalmente recomendada

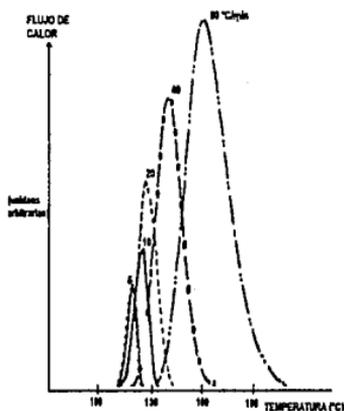


FIGURA 11. Efecto de la tasa de calentamiento para el principio activo.

ESTUDIO PREVIO PARA EL TAMAÑO DE MUESTRA. Para el caso de tamaño de muestra se observa que con muestras de alrededor de 5 mg las curvas son muy anchas y no bien definidas, en cambio con muestras de alrededor de 1 mg las curvas son muy estrechas y altas. Esta última situación puede causar que no se registre la señal al sobrepasar el límite máximo de detección del aparato en cuanto a flujo de calor, esto también puede reducir la exactitud en las temperatura de inicio de la transición analizada. Por estas razones se seleccionó como adecuado un tamaño de muestra de alrededor de 3 mg.

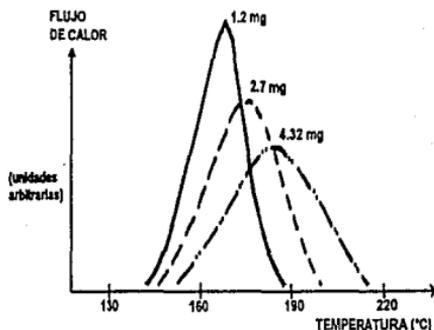


FIGURA 12. Efecto del tamaño de muestra para el principio activo.

En las Figuras 13 a 19 se muestran los termogramas obtenidos para las materias primas. Para DSC se muestran el primero y el segundo calentamiento para muestras molidas y sin moler. En la parte superior de cada Figura se presentan los resultados de termogravimetría, dicha técnica se utilizó solamente en la caracterización de las materias primas como se recibieron.

En todas las Figuras del análisis por DSC la línea continua representa el primer calentamiento y la línea discontinua el segundo calentamiento. Como se mencionó anteriormente, para realizar la evaluación cuantitativa de los resultados obtenidos las variables de respuesta que se consideraron fueron la temperatura de inicio y el ΔH de las transiciones observadas.

TERMOGRAMAS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO. Los análisis se realizaron a la materia prima como se recibió y molida (Figura 16), en el primero y segundo calentamiento se registró una endoterma, que no es significativamente diferente para las dos condiciones de prueba, pues la temperatura de inicio y ΔH de transición son estadísticamente iguales, ver Tabla 5. Estos resultados indican que no existe efecto por la molienda en el comportamiento térmico de este material, lo que significa que se puede incorporar en las mezclas por molienda sin que éste se modifique.

Como se observó un comportamiento similar en el primero y segundo calentamiento puede decirse que se trata de una fusión, pues el material no registra pérdidas de peso por evaporación o descomposición, lo cual se corrobora por termogravimetría, esto coincide con lo reportado en la literatura (Apéndice A).

Para este mismo material se registró una exoterma en el segundo calentamiento, para las muestras molidas y sin moler y cuyos datos cuantitativos aparecen en las Tablas 5 y 6. Se puede observar que la temperatura de inicio en el material sin moler es mayor que en el material molido y que el ΔH de transición es menor en el material sin moler. Esta transición es probablemente un rearrreglo interno del material cristalino, del cual se reduce su concentración por efecto de la molienda. Sólo se realizó el primer calentamiento por termogravimetría, cuyos resultados corroboran que se trata de un rearrreglo interno, pues no se observó pérdida de peso.

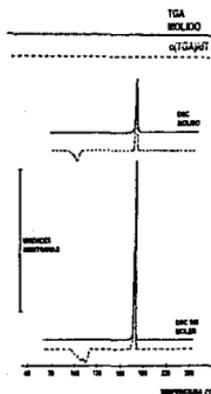


FIGURA 13. Termogramas obtenidos por DSC y TG del principio activo.

TERMOGRAMAS PARA LA LACTOSA. Se observa en la Figura 14 una diferencia en la temperatura de inicio de las dos endotermas registradas, aunque las energías asociadas a cada una no son significativamente diferentes para los materiales molidos y sin moler (Tabla 5). Esto sugiere que existe un rearrreglo interno del material que presenta estas transiciones, aunque no se modifica su concentración.

En el segundo calentamiento de estos materiales no se registra ninguna transición térmica, lo cual sugiere que no se trata de procesos de fusión. Al observar la información obtenida por termogravimetría se observa que la transición térmica que aparece a baja temperatura se debe a descomposición, pues en ese rango de temperatura se observa pérdida de peso, en tanto que no se observa ninguna pérdida en el rango de temperatura de la segunda transición. Con esta información se puede decir que la segunda transición térmica corresponde a un rearrreglo interno que no es fusión.

Considerando Calorimetría Diferencial de Barrido y Termogravimetría se observa descomposición masiva de la lactosa arriba de 240 °C.

De estos resultados se concluye que no se presenta un efecto importante debido a la molienda, lo cual provoca que no se observen transiciones extras a las que presenta la lactosa sin moler. Esto garantiza que la lactosa se pueda incorporar en una mezcla por molienda.

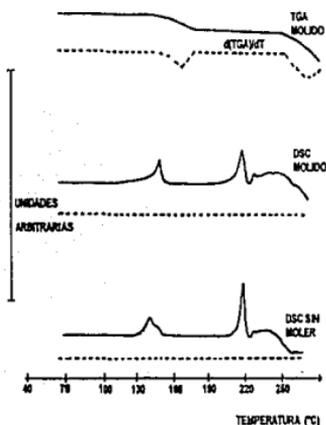


FIGURA 14. Termogramas obtenidos por DSC y TGA de lactosa "spray dried".

TERMOGRAMAS PARA EL ESTEARATO DE MAGNESIO. En este caso como se muestra en la Figura 15 y como puede verificarse en la Tabla 6, para el material molido y como se recibió no se observa diferencia en la temperatura de inicio de las dos endotermas registradas, ni en la energía asociada a la endoterma uno, aunque en el caso de la energía asociada a la segunda endoterma si se observa diferencia, lo que podría atribuirse a un rearrreglo interno del material.

En el segundo calentamiento no se registra ninguna transición térmica, lo cual sugiere que no se trata de procesos de fusión. Al observar la información obtenida por termogravimetría, se concluye que las transiciones térmicas que aparecen se deben a descomposición, pues en ese rango de temperatura se observa una pérdida de peso. Con la información anterior se puede decir que las transiciones térmicas no corresponden ni a un rearrreglo interno ni a fusión sino a descomposición.

De la información obtenida por Calorimetría Diferencial de Barrido y Termogravimetría se concluye que no se presenta un efecto importante debido a la molienda, lo cual provoca que no se observen transiciones extras a las que presenta el estearato de magnesio *sín* moler. Lo anterior garantiza que la lactosa se puede incorporar en una mezcla por molienda.

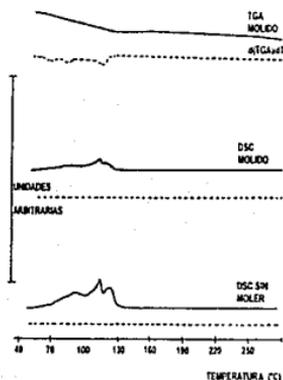


FIGURA 15. Termogramas obtenidos por DSC y TGA del estearato de magnesio.

TERMOGRAMAS DE MATERIALES QUE NO PRESENTARON ENDOTERMAS O EXOTERMAS. Para los casos de celulosa microcristalina (Figura 16), Croscarmelosa de sodio (Figura 17), Dióxido de sílica coloidal (Figura 18), y color amarillo # 6 (Figura 19), sólo se observa una modificación en la pendiente de la línea base en el primer calentamiento, el cual puede atribuirse a la presencia de agua, este comportamiento no se observó en el segundo calentamiento.

Lo descrito anteriormente se presentó tanto para el material molido como para el sin moler. El análisis termogravimétrico corroboró lo observado por DSC, donde se observa pérdida de peso en un rango de temperatura de 40 °C a 120 °C, asociado a la pérdida de agua.

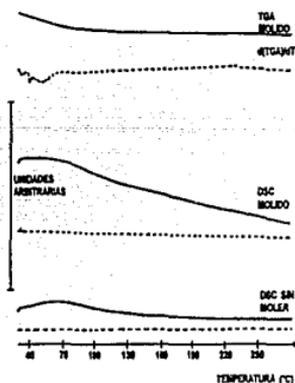


FIGURA 16. Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Celulosa Microcristalina.

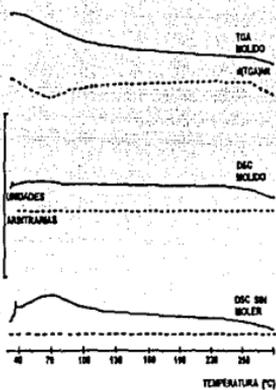


FIGURA 17. Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Croscarmelosa de Sodio.

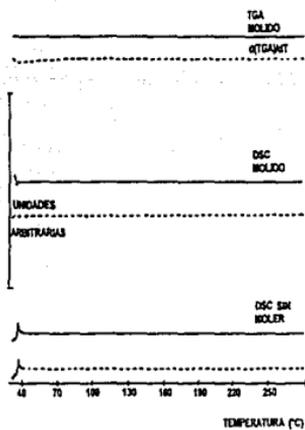


FIGURA 18. Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Dióxido de Silicio Coloidal.

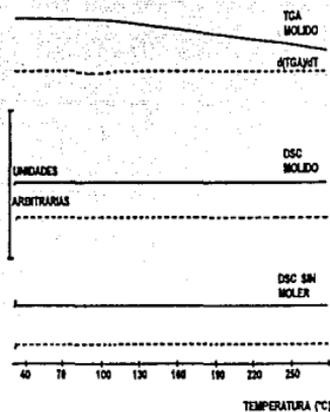


FIGURA 19. Termogramas obtenidos por DSC y TGA de Color Amarillo #6.

En la Tabla 5 que aparece en la siguiente página se encuentran registrados los datos cuantitativos de las transiciones térmicas que presentaron cada una de las materias primas molidas y sin moler.

TRANSICION		PRIMER CALENTAMIENTO				SEGUNDO CALENTAMIENTO			
		TEMPERATURA DE INICIO °C		ENTALPIA DE TRANSICION ΔH		TEMPERATURA DE INICIO °C		ENTALPIA DE TRANSICION ΔH	
MATERIA PRIMA	**	MOLIDO	SIN MOLER	MOLIDO	SIN MOLER	MOLIDO	SIN MOLER	MOLIDO	SIN MOLER
ANTIIS-TAMINICO	1	*	*	*	*	94.4	114.6 >	-15.6	-19.8 <
	2	176.0	175.6 =	24.9	25.9 =	176.7	175.2 =	24.5	25.9 =
CELULOSA MICROCRISTALI NA	*	*	*	*	*	*	*	*	*
LACTOSA	1	140.4	132.3 <	26.2	21.5 =	*	*	*	*
	2	210.8	214.8 >	29.3	32.3 =	*	*	*	*
CROSCARMELO SA DE SODIO	*	*	*	*	*	*	*	*	*
DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL	*	*	*	*	*	*	*	*	*
ESTEARA-TO DE MAGNESIO	1	74.4	73.4 =	2.09	4.0 >	*	*	*	*
	2	105.3	106.4 =	18.8	16.0 =	*	*	*	*
COLOR AMARILLO #6	*	*	*	*	*	*	*	*	*

- * No se detectó ninguna transición.
- ** La primera transición corresponde a la que aparece a más baja y la segunda a la más alta temperatura.
- > Relación que guarda dicho material respecto al mismo pero molido.
- < Relación que guarda dicho material respecto al mismo pero molido.
- = No existe diferencia.

TABLA 6. Datos obtenidos por DSC para materias primas molidas y sin moler.

TERMOGRAMA ESPERADO DE LAS MEZCLAS. La respuesta esperada considerando la suma de los termogramas correspondientes a las materias primas solas, Figura 20, muestra las endotermas, que son las respuestas de lactosa, estearato de magnesio y el principio activo solamente, ya que los otros materiales no mostraron ningún evento térmico. Es necesario mencionar que las transiciones térmicas que aparecen entre 70 y 160°C son muy anchas, por lo que se ven como una sola. Por esta razón se espera en general observar sólo tres endotermas, aunque en la Figura 20 se acentúa el inicio y el final de dos de estas transiciones, la tercera transición de este grupo no se puede apreciar con detalle.

Por lo expuesto anteriormente, los termogramas de las mezclas estudiadas deben presentar al menos tres eventos térmicos.

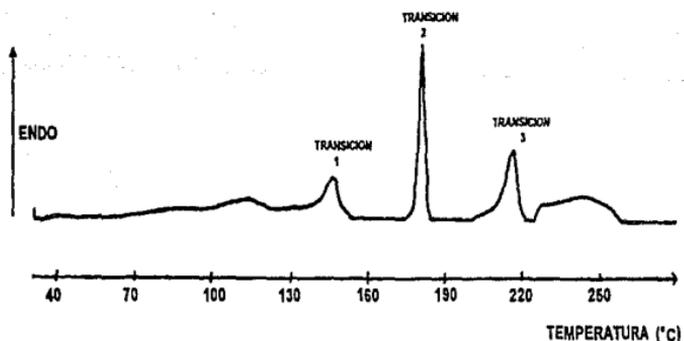


FIGURA 20. Termograma esperado para las mezclas, obtenido a partir del comportamiento de las materias primas.

TERMOGRAMAS DE LAS MEZCLAS. Los termogramas obtenidos por DSC de las mezclas analizadas, se presentan por grupos de ocho, distribuidos en dos Figuras, la primera corresponde al nivel bajo de principio activo en la mezcla, Figura 21, y la segunda corresponde al nivel alto, Figura 22. En estas dos Figuras se observan tres transiciones endotérmicas, de las que se hablará en los siguientes párrafos.

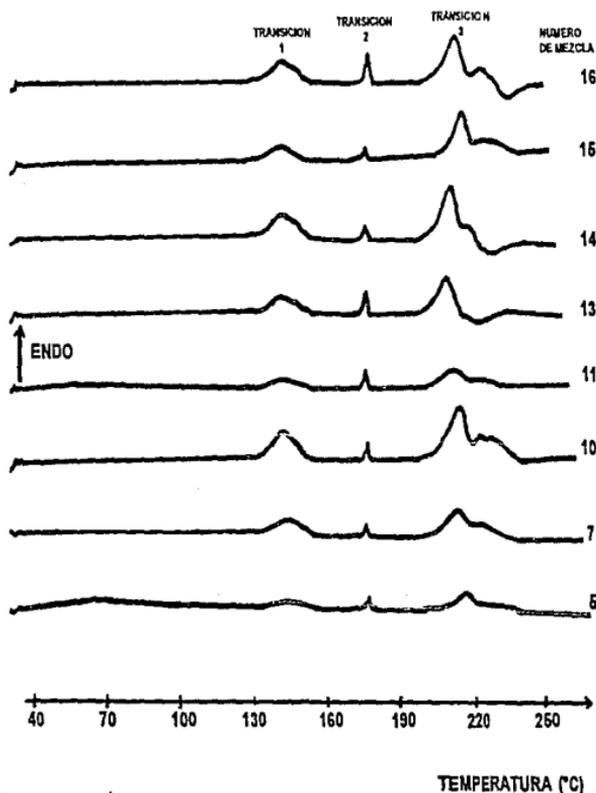


FIGURA 21. Termogramas obtenidos por DSC para las mezclas a nivel bajo de principio activo.

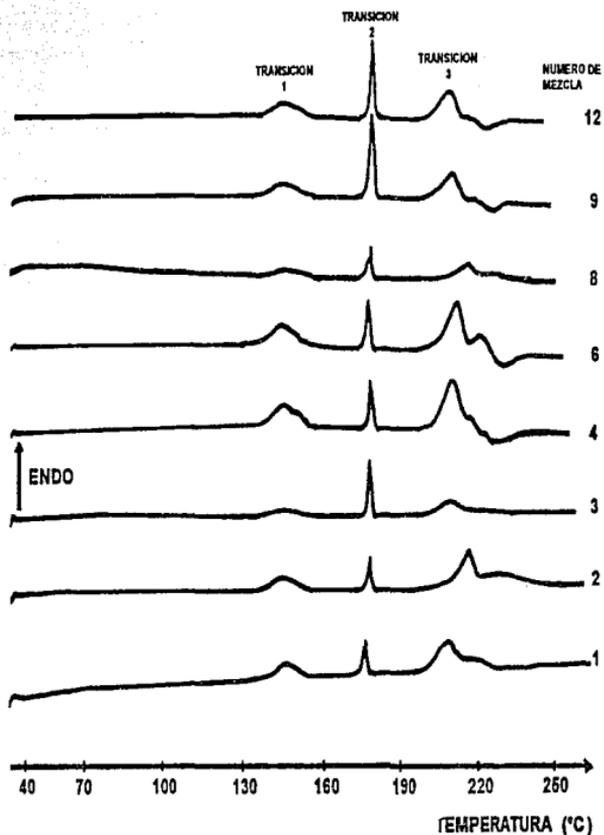


FIGURA 22. Termogramas obtenidos por DSC para las mezclas a nivel alto de principio activo.

Las temperaturas de inicio y el ΔH para las transiciones de las mezclas se presentan en la Tabla 7, dichos datos se compararán con los obtenidos para las materias primas molidas.

CORRIDA	REPETICION DE LA CORRIDA	TRANSICION 1		TRANSICION 2		TRANSICION 3	
		TEMPERATURA DE INICIO (T) °C	Energía de transición ΔH cal/gr de Estearato de Magnesio	TEMPERATURA DE INICIO (T) °C	Energía de transición ΔH cal/g de Antihietamínico	TEMPERATURA DE INICIO (T) °C	Energía de transición ΔH cal/g de Estearato de Magnesio
1	1	137.1	342.0	173.6	25.8	201.8	1069.4
2	2	133.0	6884.8	174.1	22.7	209.4	19492.9
3	2	133.2	5580.1	174.8	22.6	210.1	1845.0
4	3	133.2	127.6	175.3	28.6	201.7	338.0
5	3	134.4	131.8	175.3	26.0	201.8	358.7
6	4	133.1	388.2	174.2	23.3	201.4	961.6
7	5	134.6	2056.3	173.6	21.7	208.8	5972.4
8	5	135.3	1844.00	173.7	17.8	209.1	5591.0
9	6	133.0	5886.2	174.5	22.4	204.3	18036.6
10	7	134.8	365.6	173.7	20.1	204.4	1066.4
11	8	134.3	1948.0	175.2	24.9	210.3	6460.6
12	9	133.2	2388.1	175.6	25.2	201.8	5737.7
13	10	133.6	5882.3	174.1	22.5	205.4	15923.2
14	11	133.6	133.6	174.7	23.1	203.8	365.85
15	12	133.3	142.2	175.2	25.2	201.1	329.0
16	12	133.1	138.9	175.4	25.4	200.9	318.8
17	13	133.2	150.4	173.8	21.6	200.4	359.8
18	13	133.2	139.6	173.9	21.2	200.7	396.7
19	14	133.6	372.7	173.1	20.7	202.1	961.1
20	14	133.5	359.0	173.7	20.5	202.5	849.3
21	15	133.6	5482.8	174.2	21.7	211.0	15902.2
22	16	133.0	2470.1	174.1	23.4	203.0	7899.0
23	1/2	134.5	447.8	174.2	20.2	202.2	1260.1
24	1/2	135.1	462.8	174.3	21.4	202.5	1363.4

TABLA 7. Datos obtenidos por DSC para las mezclas estudiadas.

En las mezclas estudiadas, la endoterma dos se asignó como principio activo después de hacer un análisis comparativo de los termogramas para la materia prima correspondiente y las mezclas. La endoterma tres, se atribuye a la lactosa, cuya temperatura de inicio, Tabla 7, corresponde a la registrada en la endoterma dos de la lactosa, Tabla 6.

La endoterma uno de las mezclas estudiadas se registró en un rango de temperatura de inicio de 133 °C a 137 °C, Tabla 7, dicho evento térmico abarca la sobreposición de la endoterma dos del estearato de magnesio y de la endoterma uno de la lactosa, como puede observarse en la Figura 23 (construída), razón por la cual no se puede establecer sin lugar a dudas como en los casos anteriores a cual de estos materiales se debe la primera endoterma en las mezclas estudiadas.

Lo anterior indica que hay sobreposición de transiciones que no necesariamente pueden deberse a interacción química y que además no se observa que "desaparezcan" o "aparezcan" eventos térmicos extras. La endoterma tres puede asignarse sin lugar a dudas a la segunda transición de la lactosa.

Se describe a continuación un procedimiento para realizar la asignación de la primera endoterma y determinar cual es el efecto de cada uno de los componentes en el comportamiento total de la mezcla.

El comportamiento de la endoterma uno puede atribuirse al estearato de magnesio, a la lactosa o a estos dos. Por esta razón para el análisis de resultados para este estudio se consideró este evento térmico como si se debiera a cada uno de ellos por separado o a su mezcla, para determinar a partir del análisis de regresión del modelo propuesto que situación describe mejor los resultados obtenidos.

Para la energía de transición se realizó la siguiente consideración

$$\Delta H \text{ de la transición} = (\Delta H \text{ exp.}) (\text{Masa total} / \text{Masa del componente}) \\ (\Delta H \text{ índice de tablas} / \Delta H \text{ índice experimental})$$

donde la masa del componente es la masa del estearato de magnesio o la de la lactosa o bien la masa de ambos.

Para la transición uno, se hicieron tres análisis que corresponden primero a la asignación de esta a la lactosa, segundo asignándola al estearato de magnesio (Tabla 8) y tercero asignándola a la mezcla de estearato y de la lactosa.

El análisis estadístico que se presenta en las siguientes páginas se procesó en el programa Design Ease, versión 2.01, año 1991, licencia No. 2E0365 para Celanese Mexicana.

Por lo anterior para cada endoterma se encontraron dos análisis de varianza, que corresponden a cada una de las variables dependientes estudiadas (Temperatura de inicio y energía de transición).

El modelo que se propone al final de este estudio se basó en los datos obtenidos de los coeficientes de correlación r^2 obtenidas para cada endoterma. De la misma forma al final de cada análisis de varianza aparece una ecuación (modelo), que describe a que componentes puede atribuirse el comportamiento de la endoterma en estudio.

HIPOTESIS CONSIDERADAS PARA EL ANALISIS

- Ho: El modelo no describe adecuadamente la dependencia de la variable dependiente con las variables independientes
- Ha: El modelo describe adecuadamente las variables dependientes.

Para el análisis de los resultados se consideró la distribución de los residuos y se calculó el valor asociado a la distribución F de Fisher del modelo para aceptar o desaprobar la hipótesis Ho. Dicha hipótesis será rechazada si se cumple que $F_{calculada} > F_{teórica}$, además de que para el modelo el valor de F debe ser grande y la probabilidad $>F$ debe ser muy pequeña.

En los siguientes párrafos se realiza el análisis de los resultados para las tres endotermas observadas en los termogramas de las mezclas, se realiza el análisis para la energía de transición y para la temperatura de inicio de cada transición.

ENDOTERMA UNO.

ENERGIA DE TRANSICION. Para la endoterma uno del análisis de varianza Tabla 8 y 9 se puede concluir que la energía específica para esta transición depende de la masa del estearato de magnesio.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	VALOR DE F	PROB > F
MODELO	1.070E+08	11	9.723E+06	1100	0.0001
CURVATURA	4.982E+06	1	4.982E+06		
RESIDUOS	9.725E+04	11	8.841E+03		
FALTA DE AJUSTE	2.802E+04	4	7.005E+03		
ERROR PURO	6.923E+04	7	9.890E+03		
CORR TOTAL	1.120E+08	23			
ERROR CUAD					
PROMEDIO	94.03		R-CUADRADA		
DESVIACION MEDIA	1796.92		0.9991		

TABLA 8. Análisis de varianza para la energía por unidad de masa del estearato de magnesio para la endoterma uno.

Para el modelo, $F_{0.99, 10, 21}$ entonces $F_{teor.} = 3.31$

Como $F_{calc.} = 1100 > 3.31$ se rechaza H_0 , lo cual indica que el modelo si explica los resultados.

El modelo en términos de variables no codificadas asociado a la endoterma uno para el ΔH esta dado por

$$\begin{aligned} \Delta H = & \\ & -15.199 \\ & - 15.368 * \text{ACTIVO} \\ & - 4.835 * \text{CELULOSA MICROCRISTALINA} \\ & + 60.735 * \text{LACTOSA} \\ & - 11.620 * \text{CROSCARMELOSA SODICA} \\ & - 448.033 * \text{DIOXIDO DE SILICIO CALOIDAL} \\ & - 1310.512 * \text{EST. MAG.} \\ & + 31975.689 * \text{COLOR} \end{aligned}$$

este modelo presenta un coeficiente de correlación cuadrático de 0.9991, lo que indica que el comportamiento del ΔH para la transición uno de la mezcla es una función de la concentración de cada uno de los componentes.

TEMPERATURA DE INICIO. El modelo asociado a la endoterma uno para la temperatura de inicio esta dado en la Tabla 9.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	VALOR DE F	PROB > F
MODELO	5414.67	11	492.24	0.6404	0.7641
CURVATURA	40.26	1	40.26		
RESIDUOS	8455.03	11	768.64		
FALTA DE AJUSTE	1238.33	4	309.58		
ERROR PURO	7216.70	7	1030.96		
CORR TOTAL	13909.96	23			
ERROR CUAD PROMEDIO	27.7243		R-CUADRADA		
DESVIACION MEDIA	128.8429		0.3904		

TABLA 9. Análisis de varianza para la temperatura de inicio de la endoterma uno.

Para el modelo, $F_{0.05, 10, 21}$ entonces $F_{10\%} = 3.31$

Como $F_{calc.} = 0.6404 < 3.31$ se acepta H_0 , lo cual indica que el modelo no explica los resultados.

El modelo en términos de variables no codificadas asociado a la endoterma uno para la temperatura de inicio esta dado por

$$\begin{aligned}
 T_i &= 124.97309 \\
 &+ 0.95847 * \text{ACTIVO} \\
 &+ 0.38050 * \text{CELULOSA MICROCRISTALINA} \\
 &- 0.88998 * \text{LACTOSA} \\
 &- 1.58219 * \text{CROSCARMELOSA SODICA} \\
 &- 19.30975 * \text{DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL} \\
 &- 7.29503 * \text{EST. MAG.} \\
 &+ 525.53254 * \text{COLOR}
 \end{aligned}$$

este modelo presenta un coeficiente de correlación cuadrático de 0.3904, lo que indica que el comportamiento de la temperatura de inicio para la transición uno de la mezcla no es una función lineal de la concentración de cada uno de los componentes.

ENDOTERMA DOS.

ENERGIA DE TRANSICION. Como se mencionó antes, la endoterma dos se puede asignar sin lugar a dudas al principio activo.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	VALOR DE F	PROB > F
MODELO	109.2623	11	9.9329	6.852	0.007
CURVATURA	9.4826	1	9.4826		
RESIDUOS	15.9461	11	1.4496		
FALTA DE AJUSTE	4.4298	4	1.1074		
ERROR PURO	11.5163	7	1.6452		
CORR TOTAL	134.6910	23			
ERROR CUAD PROMEDIO	1.20401		R-CUADRADA		
DESVIACION MEDIA	22.85541		0.8726		

TABLA 10. Análisis de varianza para la energía por unidad de masa del principio activo para la endoterma dos.

Para el modelo, $F_{0.99, 10, 21}$ entonces $F_{teor.} = 3.31$

Como $F_{calc.} = 6.852 > 3.31$ se rechaza H_0 , lo cual indica que el modelo si explica los resultados.

El modelo en términos de variables no codificadas asociado a la endoterma dos para el ΔH esta dado por

$$\begin{aligned} \Delta H = & 20.374327 \\ & + 0.355665 \cdot \text{ACTIVO} \\ & - 0.028112 \cdot \text{CELULOSA MICROCRISTALINA} \\ & + 0.006319 \cdot \text{LACTOSA} \\ & - 0.045429 \cdot \text{CROSCARMELOSA SODICA} \\ & - 3.286697 \cdot \text{DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL} \\ & - 0.387283 \cdot \text{EST. MAG.} \\ & + 33.820805 \cdot \text{COLOR} \end{aligned}$$

este modelo presenta un coeficiente de correlación cuadrático de 0.8726, lo que indica que el comportamiento del ΔH si es una función como la utilizada, respecto a la concentración de cada uno de los componentes de la mezcla.

TEMPERATURA DE INICIO. El modelo asociado a la endoterma dos para la temperatura de inicio esta dado en la Tabla 11.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	VALOR DE F	PROB > F
MODELO	106.08	11	9.64	8.62E-03	1.0000
CURVATURA	11234.68	1	11234.68		
RESIDUOS	12306.47	11	1118.77		
FALTA DE AJUSTE	0.33	4	0.08		
ERROR PURO	12306.15	7	1758.02		
CORR TOTAL	23647.24	23			
ERROR CUAD PROMEDIO	33.4480		R-CUADRADA		
DESVIACION MEDIA	167.7937		0.0085		

TABLA 11. Análisis de varianza para la temperatura de inicio de la endoterma dos.

Para el modelo, $F_{0.05, 10, 21}$ entonces $F_{teor.} = 3.31$

Como $F_{calc.} = 8.62E-3 > 3.31$ no se rechaza H_0 , lo cual indica que el modelo no explica los resultados.

El modelo en términos de variables no codificadas asociado a la endoterma dos para la temperatura de inicio esta dado por

$$\begin{aligned}
 T_i &= 172.772552 \\
 &+ 0.178337 \cdot \text{ACTIVO} \\
 &+ 0.005372 \cdot \text{CELULOSA MICROCRISTALINA} \\
 &+ 0.004596 \cdot \text{LACTOSA} \\
 &- 0.045218 \cdot \text{CROSCARMELOSA SODICA} \\
 &- 0.455134 \cdot \text{DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL} \\
 &+ 0.005634 \cdot \text{EST. MAG.} \\
 &+ 10.718651 \cdot \text{COLOR}
 \end{aligned}$$

Este modelo presenta un coeficiente de correlación cuadrático de 0.0085, lo que indica que no existe una correlación con la concentración como la utilizada, lo más probable es que la temperatura de inicio sea independiente de la concentración y que para todas las mezclas sea 172.8°C.

ENDOTERMA TRES.

ENERGIA DE TRANSICION. La endoterma tres puede asignarse sin lugar a dudas a la lactosa.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	VALOR DE F	PROB > F
MODELO	1702.268	1	154.752	8.021	0.0009
CURVATURA	7.56	1	7.56		
RESIDUOS	212.224	11	19.293		
FALTA DE AJUSTE	154.43		38.607		
ERROR PURO	57.794	4	8.256		
CORR TOTAL	1922.052	7	R-CUADRADA		
ERROR CUAD			0.8891		
PROMEDIO	4.39239	23			
DESVIACION MEDIA	61.1921				

TABLA 12. Análisis de varianza para la energía por unidad de masa por unidad de masa de lactosa para la endoterma tres.

Para el modelo, $F_{0.05, 10, 21}$ entonces $F_{10cr.} = 3.31$

Como $F_{calc.} = 4.251 > 3.31$ se rechaza H_0 , lo cual indica que el modelo si explica los resultados.

El modelo en términos de variables no codificadas asociado a la endoterma dos para el ΔH esta dado por

$$\begin{aligned} \Delta H = & 88.208896 \\ & - 1.760986 * \text{ACTIVO} \\ & - 0.138551 * \text{CELULOSA MICROCRISTALINA} \\ & - 0.175228 * \text{LACTOSA} \\ & - 0.954207 * \text{CROSCARMELOSA SODICA} \\ & - 7.808292 * \text{DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL} \\ & - 2.283403 * \text{EST. MAG.} \\ & - 96.471111 * \text{COLOR} \end{aligned}$$

Este modelo presenta un coeficiente de correlación cuadrático de 0.8891, lo que indica que el ΔH si es una función como la utilizada, respecto a la concentración de cada uno de los componentes de la mezcla.

TEMPERATURA DE INICIO.

El modelo asociado para la temperatura de inicio de la endoterma tres esta dado en la Tabla 13.

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	VALOR DE F	PROB > F
MODELO	273.3486	1	24.8499	74.31	0.0001
CURVATURA	7.6851	1	7.6851		
RESIDUOS	3.6785	11	0.3344		
FALTA DE AJUSTE	3.2028	4	0.8007		
ERROR PURO	0.4757	7	0.0680		
CORR TOTAL	284.7122		R-CUADRADA		
ERROR CUAD PROMEDIO	0.57828	23	0.9867		
DESVIACION MEDIA	204.18417				

TABLA 13. Análisis de varianza para la temperatura de inicio de la endoterma tres.

Para el modelo, $F_{0.05, 1, 21}$ entonces $F_{teor.} = 3.31$

Como $F_{calc.} = 74.31 > 3.31$ se rechaza H_0 , lo cual indica que el modelo si explica los resultados.

Este modelo presenta un coeficiente de correlación cuadrático de 0.9867, lo que indica que el comportamiento de la temperatura de inicio si depende de la concentración de cada componente de la manera utilizada para este modelo.

El modelo en términos de variables no codificadas asociado a la endoterma dos para la temperatura de inicio esta dado por

$$\begin{aligned}
 T_i = & 200.388892 \\
 + & 0.099307 * \text{ACTIVO} \\
 + & 0.080970 * \text{CELULOSA MICROCRISTALINA} \\
 + & 0.074544 * \text{LACTOSA} \\
 - & 0.167857 * \text{CROSCARMELOSA SODICA} \\
 + & 5.797321 * \text{DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL} \\
 - & 1.453274 * \text{EST. MAG.} \\
 + & 8.959524 * \text{COLOR}
 \end{aligned}$$

5. CONCLUSIONES

1. Se encontró una correlación analítica de la energía específica de transición (ΔH) asociado a cada una de las endotermas analizadas y se puede describir por la relación

$$\Delta H_i = C_0 + C_1 C_{\text{principio activo}} + C_2 C_{\text{solución microretardante}} + C_3 C_{\text{lactosa 'spray dried'}} + \\ C_4 C_{\text{croscarmellose de sodio}} + C_5 C_{\text{dióxido de silicio coloidal}} + C_6 C_{\text{estearato de magnesio}} + \\ C_7 C_{\text{color amarillo FS}}$$

La cual indica que la energía asociada a cada una de las transiciones es una función lineal de la concentración de cada uno de los componentes de la mezcla.

2. Asimismo, se puede concluir que para la temperatura de inicio no se encontró una función, respecto a la composición, que fuera adecuada para las tres endotermas analizadas.
3. Para la temperatura de inicio es necesario proponer otros modelos que describan mejor este tipo de dependencia.
4. Es posible utilizar la Calorimetría Diferencial de Barrido para una caracterización cuantitativa de las transiciones térmicas de mezclas estudiadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Giron, D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis", Acta Pharm. Jugosl., 40, 95-157 (1990).
2. Giron, D. et al., "Thermal analysis methods for pharmaceutical materials", J. Pharm. & Biom. Anal., 7(12), 1421-1433 (1989).
3. Ford J.L. y Timmins P., Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications, Ed. John Wiley & Sons, New York, (1989), Capítulos 1,2,3,4,6,9,10
4. Turi A. E., Thermal Characterization of polymeric materials, Ed. Academic Press, San Diego California (1981), pág. 92-132.
5. Guerasimov, V., et al., Curso de Química Física, 2a. ed., Ed. Mir Moscú URSS (1977), Capítulos 1,2,3.
6. Castellán G., Físicocquímica, 2a. ed., Ed. Addison-Wesley Iberoamericana USA (1983), Capítulo 7 y 8.
7. Martin, A., et al., Physical Pharmacy, 2a. ed., USA (1970) págs. 108-210.
8. Ravin L.J., "Preformulation" en Remington's Pharmaceutical Sciences por The Philadelphia College of Pharmacy and Science (Editores), Ed. Mack Publishing Company, Pensilvania USA (1985), Capítulo 76.
9. Wells J. I., Pharmaceutical Preformulation: the physicochemical Properties of drug substances, Ed. John Wiley Sons, New York USA, 215-219 (1988).
10. Cartansen, J.T., "Preformulation" en Modern Pharmaceutics por Banker S. y Rhodes Ch. T. (Editores), Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA (1990), Capítulo 7.
11. Jacobson H., et al., "Preformulation Testing" en Pharmaceutical Dosage Forms Tablets por Lieberman H.A. y Lachman L. (Editores), 2a. ed., vol. 1, Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA (1989), Capítulo 1.
12. Fiese F.E. y Hagon A.T., "Preformulation" en The theory and Practice of Industrial Pharmacy, por Lieberman H.A. y Lachman L. (Editores), 2a. ed., Ed. Lea & Febiger, Filadelfia USA (1986), páginas 171-185.
13. USP XXII, 1989, 1615
14. Al-Obaid M. A. y Mian S. M., "Analytical Profile of Astemizol" en Analytical Profiles of Drug substances por Pharmaceutical Chemistry Department, College of Pharmacy King Saud University (Editores), vol. 20, Ed. Academic Press USA (1991), páginas 173-207.
15. British Pharmacopoeia, 1988, 120.
16. Wauwe J. V., et al., "In vivo Pharmacology of Astemizole, a New Type of H₁-Antihistaminic Compound", Arch. Int. Pharmacodyn., 251, 39-51 (1981).
17. American Pharmaceutical Association, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Washington, D.C., and the Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres (1986), páginas 53-55, 81-89, 153-162, 173-175, 253-265.
18. Peck, G.E., et al., "Tablet formulation and Design" en Pharmaceutical Dosage Forms Tablets por Lieberman H.A. y Lachman L. (Editores), 2a. ed., vol. 1, Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA (1990), Capítulo 2.
19. Box G.E.P. y Draper N.R., Empirical model-building and response surfaces, Ed. John Wiley & Sons, Nueva York USA (1987) páginas 162-165.
20. Montgomery D.C., et al., Diseño y análisis de experimentos, Ed. Grupo Editorial Iberoamérica, México D.F. (1991), páginas 334-336.
21. Rahman, A., et al., "Interaction of Temazepam with Hydrophilic Macromolecules: VIII- Effect of polyethylene glycols Molecular Weight and polysorbate 80 on Temazepam Dissolution from Solid Dispersions", J. Pharm. Belg., 47 (2), 141-149 (1992).
22. Van Bommel, E., et al., "Effects of Additives on the Physico-chemical Properties of Sprayed Ethylcellulose Films", Acta Pharm. Technol., 35 (4), 232-237 (1989).

23. Giammona, G., et al., "Calorimetric investigation of the interaction between α,β -poly(N-hydroxyethyl)-DL-aspartamide and surfactants", Intern. J. of Pharm., 64, 239-242 (1990).
24. Castelli, F., et al., "Interaction of macromolecular pro-drugs with lipid model membrane: calorimetric study of 4-biphenylacetic acid linked to α,β -poly(N-hydroxyethyl)-DL-aspartamide interacting with phosphatidylcholine vesicles", Intern. J. Pharm., 59, 19-25 (1990).
25. Castelli, F., et al., "Calorimetric studies of the interaction of 4-biphenylacetic acid and its β -cyclodextrin inclusion compound with lipid model membrane", Intern. J. Pharm., 52, 115-121 (1989).
26. Cserháti, T., et al., "Physicochemical interaction of some benzodiazepine derivatives with amino acids and phospholipids", Intern. J. Pharm., 61, 189-197 (1990).
27. Arrowsmith, M., et al., "The interaction of cortisone esters with liposomes as studied by differential scanning calorimetry", Intern. J. of Pharm., 16, 305-318 (1983).
28. Nakai, Y., et al., "Study of the interaction of Clobazam with Cyclodextrins in Solution and in the Solid State", Chem. Pharm. Bull., 38 (3), 728-732 (1990).
29. Nakai, Y., et al., "Interaction of Medicinals and Porous Powder, I. Anomalous Thermal Behavior of Porous Glass Mixtures", Chem. Pharm. Bull., 32 (11), 4566-4571 (1984).
30. Cotton, M.L., et al., "Drug-excipient interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy", Intern. J. Pharm., 40, 129-142 (1987).
31. Fassih, A.R. and Persicaner P.H.R., "Solid state interaction of bromazepam with polyvinylpyrrolidone in the presence of moisture", Intern. J. of Pharm., 37, 167-170 (1987).
32. Graf, E., et al., "Interaction of Carbopol 934 with Diphenhydramine and Dexchlorpheniramine", Ac. Pharm. Tech., 29 (3), 209-215 (1983).
33. Kaneniwa, N. and Atsuka, M., "The Interaction between Water Cephalixin in the Crystalline and Noncrystalline States", Chem. Pharm. Bull., 32 (11), 4551-4559 (1984).
34. Mortada, L.M., et al., "Interactions of oxyphenbutazone with polyvinylpyrrolidone", Pharmazie, 45 (5) 350-353 (1990).
35. Keipert, S. and Hildebrandt, S., "Interactions between macromolecular adjuvants and drugs. Part 28", Pharmazie, 45 (2), 111-116 (1990).
36. Kararli, T., et al., "Solid-state interaction of magnesium oxide and ibuprofen to form a salt", Pharm. Res., 6 (9), 804-808 (1989).
37. Najib, N.M. and Suleiman M.S., "Characterization of a diflunisal polyethylene glycol solid dispersion system", Intern. J. Pharm., 51, 225-232 (1989).
38. Nishijo J., et al., "Interaction of Theophylline with Benzylamine in the Solid State", Chem. Pharm. Bull., 30 (6), 2219-2222 (1982).
39. Li Wan Po, A. and Mroso, P.V., "Drug-drug incompatibility in the solid state: kinetic interpretation, modelling and prediction", Intern. J. Pharm., 18, 287-298 (1984).
40. Smith, A., "Use of thermal Analysis in Predicting Drug-Excipient Interactions", Anal. Proc., December, 569-561 (1982).
41. Brancone, L.M. and Ferrari, H.J., "Applications of Differential Thermal Analysis in the Examination of Synthetic Organic Compounds", Microchem. J., 10, 370-392 (1966).
42. Botha, S.A., et al., "DSC screening for drug-drug and drug-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu I.", Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (6), 811-827 (1986).
43. Botha, S.A., et al., "DSC screening for drug-drug and drug-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu II.", Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (2), 345-354 (1987).
44. Botha, S.A., et al., "DSC screening for drug-drug and drug-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of symptoms of colds and flu III.", Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (3), 236-243 (1987).
45. Keith, J. and Erb D.M., "Using solution calorimetry to quantitative binary mixtures of three crystalline forms of sulfamethoxazole", Pharm. Manuf., 29-33 (1985).

46. Jacobs, A.L., "Determining optimum drug/excipient compatibility through preformulation testing", Fourth Wisconsin Update Conference on "Preformulation", sponsored by the University of Wisconsin-Extension, Madison, Wisconsin, November 5-7, (1984).
47. Liversidge, G. C., et al., "Influence of physicochemical interactions on the properties of suppositories I. Interactions between the constituents of fatty suppository bases", Int. J. Pharm., 7, 211-223 (1981).
48. Lee, K. Ch. and HERSHEY J.A., "Oxytetracycline tablet formulations: preformulations stability screening using differential thermal analysis", J. Pharm. Pharm., 29, 515-516 (1977).
49. Hardy, M. J., "Drug-excipient Compatibility Prediction by DSC", Anal. Proc., December, 556-557 (1982).
50. Graf, E., et al., "Applications of Differential Scanning Calorimetry to preformulation studies of Dexchlorpheniramine-maleate tablets: drug interactions", Acta Pharm. Tech., 30 (1), 25-29 (1985).
51. Chrzanowski, F.A., et al., "Preformulation excipient compatibility testing. Application of a differential scanning calorimetric method versus a wet granulation simulating, isothermal stress method", Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (6), 783-800 (1986).
52. Durig, T. and Fassih, A.R., "Preformulation study of moisture effect on the physical stability of pyridoxal hydrochloride", Int. J. Pharm., 77 (2-3), 315-319 (1991).
53. Monkhouse, D.C. and Maderich, A., "Whether compatibility testing?", Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (13), 2115-2130 (1989).
54. Botha, S.A. and Löter, A.P., "Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, temazepam and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug. Dev. Ind. Pharm., 16 (2), 331-345 (1990).
55. Botha, S.A. and Löter, A.P., "Compatibility study between oxprenolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (11), 1843-1853 (1989).
56. Botha, S.A. and Löter, A.P., "Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (4), 673-683 (1990).
57. Botha, S.A. and Löter, A.P., "Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (12), 1945-1954 (1990).
58. Botha, S.A. and Löter, A.P., "Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (3), 415-426 (1980).
59. Tonder, V., et al., "Compatibility study between doxylamine succinate with other drugs and excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (14), 2125-2133 (1990).
60. Ciranni, E., et al., "Compatibility study between clenbuterol and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (4), 603-620 (1986).
61. Radecki, A. and Wesolowski, M., "Thermal decomposition of alkali metal salicylates and pharmaceutical dosage forms containing them", Pharm. Acta Helv., 55 (2), 54-60 (1980).
62. Miroso, P.V., et al., "Solid-state stability of aspirin in the Presence of Excipients: kinetic interpretation, Modeling, and Prediction", J. Pharm. Scien., 71 (10), 1096-1101 (1982).
63. Flynn, J.H., et al., "Report on the workshop: current problems of kinetic data reliability evaluated by thermal analysis", Thermoch. Acta, 110, 101-112 (1987).
64. Hansen L.D., et al., "Kinetics of Drug Decomposition by Heat Conduction Calorimetry", Pharm. Res., 6 (1), 20-27 (1989).
65. Brown, M.E. and Galwey, A.K., "Arrhenius Parameters for solid-state reactions from isothermal rate-time curves", Anal. Chem., 61, 1136-1139 (1989).
66. Cartensen, J.T., et al., "Statistical Approaches to Stability Protocol Design", J. Pharm. Sci., 81 (3), 303-308 (1992).
67. Pikal, M.J., et al., "Calorimetry in determining drug stability: heat production as a measure of chemical instability", Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN 46285 USA.

68. Praveen, T. and Sylvan, G.F., "Phytosterol stabilized emulsions: correlation between rheologic and calorimetric studies", Drug Dev. Ind. Pharm., 17 (8), 1131-1141 (1991).
69. Niazi, S., "Effect of Polyethylene Glycol 4000 on Dissolution Properties of Sulfathiazole Polymorphs", J. Pharm. Sci., 65 (2), 302-304 (1976).
70. Ford, J.L. and Street, B., "The use of thermal analysis in the study of solid dispersions", Drug Dev. Ind. Pharm., 13 (9-11), 1741-1777 (1987).
71. Buckton, G., "The estimation and applications of surface energy data for powdered systems", Drug Dev. Ind. Pharm., 18 (11 & 12), 1149-1167 (1992).
72. Fubini, B., et al., "Microcalorimetric study of microemulsions as potential drug delivery systems. II. Evaluation of enthalpy in the presence of drugs", Int. J. Pharm., 50, 213-217 (1989).
73. Partyka, S., et al., "A new Microcalorimeter for study of solutions, adsorption and suspensions", Colloids and Surfaces, 37, 309-318 (1989).
74. Angberg, M., et al., "Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. III. Crystallographic changes due to water vapour uptake in anhydrous lactose powder", Int. J. Pharm., 73, 209-220 (1991).
75. Fubini, B., et al., "Microcalorimetric study of microemulsions as potential drug delivery systems. I. Evaluation of enthalpy in the absence of any drug", Int. J. Pharm., 42, 19-26 (1988).
76. Angberg, M., et al., "Evaluation of heat-conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies II Methods to evaluate the microcalorimetric response", Int. J. Pharm., 61, 67-77 (1990).
77. Provost, C., et al., "Transparent oil-water gels. Part II. A study of the gel structure in transparent oil-water gels by differential scanning calorimetry", Int. J. Pharm., 62, 217-228 (1990).
78. Kistafloglu, M.S., et al., "Physical Characterization and dissolution properties of ibuprofen: Eudragit coprecipitates", J. Pharm. Sci., 80 (8), 799-804 (1991).
79. Vrečer, F., et al., "The use of differential scanning (DSC) for assessment of paracetamol distribution in suppositories", Farm. Vestn., 40 (2), 107-102 (1989).
80. Lu, J., et al., "Determination of ibuprofen in tablets by differential scanning calorimetry", Pharm. Anal., 17 (4), 255-257 (1990).
81. Sallam, E., et al., "The use of differential scanning calorimetry (DSC) for direct determination of drug content in dosage forms Part 1. Paracetamol suppositories", Congr. Intr. Technol. Pharm. 5ht. Vol. 5 489-500 Francia.
82. Symposium on purity determination by thermal methods. American Society for Testing Materials, 1984. Library of Congress Catalog Card Number: 83-72815.
83. Raemy, A., et al., "Oxidation of lipids studied by isothermal heat flux calorimetry", Thermochim. Acta, 114, 159-164, (1987).
84. Chan, H.K., "Solid state properties of an oral iron chelator", J. Pharm. Sci., 80 (7), 677-685 (1991).
85. Hasegawa, E., et al., "UV y DSC analyses of suspensions of mixtures of phosphatidylcholine and a fatty acid having a diene group", Dep. Appl. Chem. Wasada Univ., 64 (5), 1676-1678 (1991).
86. Mitchell, J., et al., "DSC a new design for evaluating the thermal behavior of materials", Am. Lab., 23 (8), 33,35-38 (1992).
87. Kristof, J., et al., "Continuous and selective determination of water vaporevolved during thermal decomposition reactions", J. Therm. Anal., 37 (1), 11-120 (1991).
88. Alonso, M., et al., "Quality control of minerals and properties in industrial talcs by thermogravimetric analysis", Thermochim. Acta, 184 (1), 125-130 (1991).
89. Szogyi, M. et al., "DSC to study the possible ternary complex formation between chorexidine, phosphatidyl choline and some nonionic surfactants", J. Biochem. Biophys. Methods, 23 (1), 31-43 (1992).

90. Black, P. y Pidgeon D., "Purity Determination of standard analytical references materials by DSC", Report. CRREL-SR-90-16 From. Gov. Rep. Announe Index (U.S.) 90 (23) (1990).
91. Barary, M.H., "Utilization of differential thermal analysis in the determination of binary mixtures", J. Pharm. Belg., 45 (5), 319-321 (1990).
92. Bhattacharjee, S., et al., "Thermal characterization of heroin by differential scanning calorimetry (DSC)", Indian Drugs, 28 (1), 47-48 (1990).
93. Van, T., et al., "Compatibility study between doxylamine succinate with other drugs and excipients using differential scanning calorimetry", Drug. Dev. Ind. Pharm., 16 (14), 2125-2133 (1990).
94. Mortada, L.M., et al., "Interactions of oxyphenbutazone with polyninylpyrrolidone", Pharmazie, 45 (5), 350-353 (1990).
95. Kararli, T., et al., "Solid-state interaction of magnesium oxide and ibuprofen to form a salt", Pharm. Res., 6 (1), 804-808 (1989).
96. Dordunoo, S., et al., "Preformulation studies on solid dispersions containing triamterene or temazepam in polyethylen glycols or gelucirene 44/14 for liquid filling of hard gelatin capsules", Drug. Dev. Ind. Pharm., 17 (12), 1685-1713 (1991).
97. Gupchup, G., et al., "The use of thermal analysis and mass spectrometry to study the solid state behavior in pharmaceutical tablet mixtures", Thermochim. Acta. 196 (2), 267-278 (1992).
98. Ismail, F.A., et al., "Solid-state chemical stability of indomethacin in drug-adjuvant binary systems", J. Pharm. Sci., 5 (2), 180-183 (1991).
99. Eldem, T., et al., "Polymorphic behavior of sprayed lipid micropellets and its evaluation by Differential Scanning Calorimetry and Scanning Electron Microscopy", J. Pharm., 8 (2), 178-184 (1991).
100. Pharmaceutical handbook Nineteenth Edition, The Pharmaceutical Press, London Pág. 28 (1980).
101. FDA Stability Guidelines, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD 1987.

APENDICE A

ESPECIFICACIONES DE LAS MATERIAS PRIMAS

MATERIA PRIMA	DESCRIPCION	FUNCION EN LA FORMULA	SOLUBILIDAD	RANGO DE FUSION	ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO	INCOMPATIBILIDADES	PRECAUCIONES
PRINCIPIO ACTIVO	Polvo cristalino, color blanco a crema, inodoro	Antihistamínico	Soluble en etanol, cloroformo, insoluble en agua	174.9- 176.8°C	Las tabletas deben estar en un lugar fresco y seco a una temperatura de 15 a 30°C y protegidas de la luz.	No se han reportado	No se encontró reportado
CELULOSA MICROCRISTALINA	Polvo cristalino, inodoro e insípido	Diluyente, desintegrante, mejora el flujo de los polvos en la tolva	Insoluble en agua. Muy soluble en NaOH (1 en 20)	Temperatura de carbonización 280° a 270°C	Higroscópico, guardar en recipientes bien cerrados	Estable	No existen restricciones
LACTOSA SPRAY-DRIED	Polvo cristalino, blanco a amarillento, inodoro e insípido, se presenta en tres formas α y β -anhidra. La spray dried contiene 10% de amorfo	En tabletas se usa como diluyente, aglutinante y lubricante. La spray-dried mejora propiedades de flujo del material en la tolva	Soluble en amoníaco y ácido acético. Insoluble en cloroformo y alcohol absoluto	202°C α -monohidrato 223°C α -anhidra 252°C β -anhidra	Guardar en contenedores bien cerrados para prevenir la absorción de agua y olores. Proteger de humedad y temperatura.	Se presenta una reacción típica de condensación entre la lactosa y los grupos amino (anfetaminas y aminoácidos)	Las personas con deficiencia de lactasa intestinal son intolerantes a la lactosa, y puede provocar diarrea y distensión.
CROSCARMELOSA DE SODIO	Es un polvo cristalino blanco a blanco amarillento, inodoro e insípido	Desintegrante	Insoluble en agua	No se reporta	Guardar en recipientes bien cerrados.	No se reportan	No se encontraron reportados
DIOXIDO DE SILICA COLLOIDAL	Polvo amarillo, submicroscópico, ligero, blanco azulado, inodoro	Lubricante y deslizante	Insoluble en agua. Soluble en soluciones cáusticas o alcalis. Insoluble en solventes orgánicos.	No se encontró reportes al respecto	Higroscópico. Se debe almacenar en recipientes bien cerrados	Puede tener consecuencias clínicas solo para dietilstilbestrol	La inhalación prolongada del polvo puede causar fibrosis pulmonar.
ESTEARATO DE MAGNESIO	Precipitado fino. Baja densidad, polvo untuoso	Lubricante, antiadherente	Insoluble en agua, alcohol y éter. Soluble en alcohol caliente	88.5°C	Estable, no se polimeriza por el mismo. Almacenar en lugar fresco y seco	Sustancias ácidas o alcalinas. Debe usarse con precaución con fármacos incompatibles con álcalis	Polvos encerrados pueden ser explosivos
COLOR AMARILLO # 6	Polvo color amarillo naranja	colorante	Muy soluble en agua a 80°C, en propilenglicol a 25°C	No se encontró reportado	Muy estable a la luz	Compatible con ácido cítrico, soluciones de glucosa y ascorosa	No se encontraron reportados

ESTUDIOS TERMICOS

ANTIISTAMINICO. Este principio activo funde a 175.5 °C, y tiene una entalpia de 50.6 KJ/mol % en mol de pureza. El termograma que se muestra se obtuvo en un equipo DuPont (DSC), a una tasa de calentamiento de 10°C min⁻¹, para un rango de temperatura de 150 a 210°C.

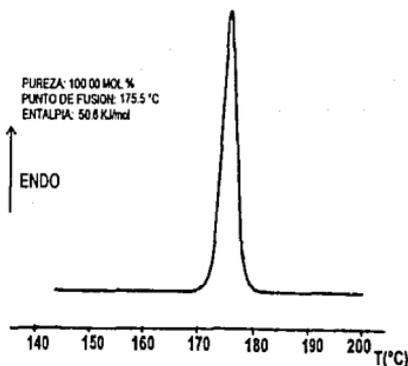


FIGURA 23. Termograma reportado para el antihistamínico por DSC.

CELULOSA MICROCRISTALINA Se reporta la presencia de una amplia endoterma en el rango de 75-120°C que corresponde a la pérdida de agua. El calentamiento de las celulosas a altas temperaturas produce pirólisis, la cual se manifiesta como (a) una pequeña endoterma a 220°C correspondiente a la pérdida de agua para producir una dehidrocelulosa; (b) una endoterma de despolimerización alrededor de 280°C y (c) una degradación exotérmica que da productos gaseosos (agua, dióxido y monóxido de carbono) y productos alquitranados [3, 17].

LACTOSA. La α -lactosa anhidra es inestable y absorbe una molécula de agua por molécula de lactosa para formar la α -lactosa monohidratada. La forma β existe como un anhidro estable a humedades relativamente bajas pero con alta higroscopicidad a humedades altas.

La α -lactosa monohidratada es particularmente sensitiva a la encapsulación. Utilizando portamuestras sellados se observó una endoterma cuya temperatura de inicio fue de 97°C, un pico máximo a 144°C y el retorno a la línea base se presentó a 167°C.

Una endoterma de fusión inició en 202°C, presentando un máximo a 223°C y un regreso a la línea base a 227°C. Los calores de deshidratación y fusión fueron 12.3 ± 0.7 kcal/mol y 35.9 ± 1.7 cal/g. La descomposición se presenta a altas temperaturas.

La aparición de la exoterma se debe a la solución que forma la lactosa con el agua y su posterior conversión la forma β .

El almacenamiento de la forma amorfa a 70% de HR, presenta una conversión gradual. Por DSC se sabe que se formo la lactosa anhidra.

El análisis termogravimétrico del cristal y α -lactosa monohidratada, indica que la pérdida de agua para el hidrato ocurre arriba de un intervalo de temperatura de 97 y 165°C, al mismo tiempo que el agua en el cristal se perdió en un rango diferente lo que indica que el agua no esta unida de la misma manera en los dos casos.

En el termograma que se presenta a continuación muestra que la lactosa amorfa presenta una exoterma a 160°C y una endoterma a 210°C como se muestra en la siguiente Figura.



FIGURA 24. Termogramas de lactosa amorfa obtenidos por DSC.

La lactosa amorfa preparada por molienda o secado en frío, antes del almacenamiento por DSC se observa una exoterma, la cual no concuerda con la pérdida en peso por TG.

Se encontró que la lactosa amorfa era estable por 30 días cuando se almacenaba sobre desecante a 30°C, pero al 60% de humedad relativa la exoterma de la muestra secada en frío casi desaparece mientras que la muestra molida sigue apareciendo.

Las endotermas de deshidratación se observan claramente para las muestras almacenadas, el pico para la muestra secada en frío fueron más amplias y aparecen a temperaturas más altas que para la muestra molida. Esto proporciona evidencia de que la secada en frío es más cristalina que la muestra molida y posee un área de superficie mayor.

De una dispersión spray-drying conteniendo cristales de α -lactosa monohidrato en una solución de lactosa resulta la formación de agregados que están presentes en la lactosa amorfa y que le dan buenas características de aglutinante. El producto comercial es DCL11 y se ha usado DSC para caracterizar el contenido de lactosa amorfa, basada en la capacidad de la parte amorfa de cristalizar bajo ciertas condiciones de humedad. El calor de cristalización depende de la cantidad de α y β -lactosa presente y la cantidad óptima de lactosa amorfa respecto a la formulación [3].

La Figura 24 se muestran los termogramas obtenidos para α -lactosa monohidrato, α -lactosa anhidra y β -lactosa anhidra.

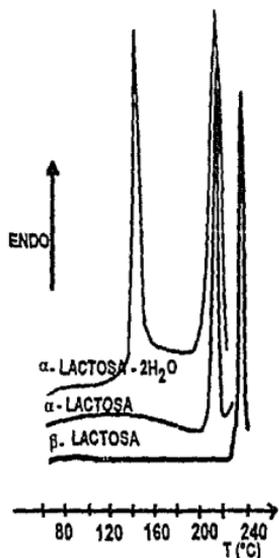


FIGURA 24.

Termogramas de diferentes tipos de lactosa obtenidos por DSC. ▶ 76

ESTEARATO DE MAGNESIO. El estearato de magnesio no es un compuesto químico simple, que con frecuencia se constituye de diferentes proporciones de ácidos grasos de cadena larga. Las muestras comerciales pueden contener arriba del 50 % de impurezas tales como ácidos grasos libres y sales de los ácidos grasos. La falta de homogeneidad constituye una limitante para estandarizar especificaciones.

La presencia de diferentes hábitos cristalinos en la muestra indican el uso de diferentes condiciones de secado durante su fabricación.

En la Figura 26 se muestra un termograma para estearato d magnesio preparado después de formar la sal de sodio como un intermediario para la adición de hidróxido de sodio y obtener cristales irregulares

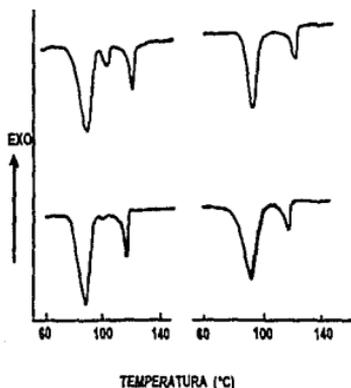


FIGURA 26. Termogramas para estearato de magnesio (A y B) y palmitato de magnesio (C y D).

Estudios realizados a través de análisis térmico entre el estearato de magnesio y algunos fármacos, han mostrado indicios de incompatibilidad, sin que esta sea evidente dentro de la formulación, lo cual se atribuye a la proporción manejada en el estudio que no corresponde a la proporción real que se maneja dentro de la fórmula.

ESTUDIOS TERMICOS NO REPORTADOS. No se encontraron reportados análisis de este tipo para Croscarmelosa de sodio, dióxido de sílica coloidal y color amarillo #6.

APENDICE B

ANTECEDENTES SOBRE PREFORMULACION

ANTECEDENTES SOBRE PREFORMULACION

Históricamente el trabajo de preformulación, evolucionó en los años 1950's y su interés estaba centrado en lograr formas farmacéuticas "elegantes" [10]. Actualmente, sus objetivos iniciales son identificar, y ayudar a evitar o controlar, situaciones donde la estabilidad y biodisponibilidad del principio activo puede estar comprometida, e identificar los posibles excipientes compatibles para la formulación [11,12].

Además, la preformulación permitirá maximizar la posibilidad de éxito en la formulación así como la optimización de la calidad del producto final, la etapa de preformulación.

El logro de una formulación exitosa, efectiva y estable depende en gran medida de la selección cuidadosa de los excipientes usados para facilitar la administración, favorecer la liberación, la biodisponibilidad del fármaco, protegerlo de la degradación y lograr que la forma farmacéutica tenga una estabilidad tal que le permita ser manejada en diferentes condiciones ambientales [9], y que proporcione al paciente el efecto farmacológico esperado.

Algunas consecuencias de un mal trabajo de preformulación incluye mala estabilidad del componente activo, mayores costos y prolongación del tiempo de desarrollo [8].

Para una sustancia que será desarrollada en una forma farmacéutica sólida, este objetivo puede lograrse investigando la estabilidad del fármaco en las siguientes tres etapas (1) estabilidad en el estado sólido del fármaco sólo (temperatura, luz y humedad), (2) estudios de compatibilidad (estabilidad en presencia de excipientes) y (3) estabilidad en la fase de solución (incluyendo la estabilidad en fluidos gástricos) [11].

En forma general la clasificación de los aspectos involucrados en la preformulación son considerados por diferentes autores que coinciden en los estudios de propiedades fisicoquímicas, estabilidad del fármaco en solución y en estado sólido y pruebas de compatibilidad fármaco excipiente (estabilidad en presencia de excipientes) [8, 9, 10, 11, 12].

Algunos autores sugieren que el aspecto más importante en preformulación son los estudios de interacción fármaco-excipiente [17].

Los requerimientos oficiales para FDA mencionan "...Para las sustancias farmacéuticas los requerimientos incluyen una descripción de sus características físicas, químicas y biológicas". En la revisión se consideró la estabilidad como una de estas características. Los requerimientos señalados por los subcomités de NDA "... es necesaria la información escrita de la estabilidad del fármaco y el producto farmacéutico. Un buen momento para empezar a recabar información acerca de la metodología apropiada y condiciones de almacenamiento para uso en la forma farmacéutica y sus estudios de estabilidad es cuando el fármaco no está formulado....condiciones extremas de almacenamiento como luz, calor y humedad son usados comúnmente para estos estudios iniciales... Si ocurre la degradación, debe determinarse la cinética de la reacción... Cuando el perfil de estabilidad del fármaco esté completo, la información deberá remitirse a los subcomités" [101].

Como puede observarse un estudio de preformulación abarca una gran variedad de aspectos, de los cuales las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente (estabilidad en el estado sólido) constituyen un aspecto importante en esta investigación.

Los procedimientos clásicos generalmente emplean mezclas binarias (principio activo-excipiente) cuyas muestras son colocadas en botellas selladas o botellas con tapón de goma, esta última se

ESTE FOLIO DEBE SER DEVUELTO AL SERVIDOR DE INFORMACIONES

sumerge en cera de carnauba fundida (para que quede herméticamente sellado) la cera endurecerá y formará una barrera a la humedad arriba de los 70 °C [10].

La proporción en la mezcla es generalmente 1:1, para maximizar la probabilidad de interacción de los componentes de la mezcla.

Sin embargo, pueden hacerse otras consideraciones, para determinar la composición de la mezcla, entre las que pueden mencionarse, la composición de una tableta típica que contiene aglutinantes, lubricantes y diluyentes y cuya proporción en estas pruebas esta sujeta al criterio del formulador, pero debería ser consistente con la proporción en que se encontrará en la tableta final y dependerá de la naturaleza de los excipientes del tamaño y dosis de la tableta [11].

Carstensen et al. [35] recomendaron proporciones de fármaco excipiente de 20:1 y 1:5 por peso para lubricantes y otros excipientes para acentuar la interacción.

Estas muestras son almacenadas bajo condiciones aceleradas ya que las reacciones en estado sólido, en su mayoría son lentas y es común utilizar condiciones extremas en la investigación de la estabilidad [11]. En general, la degradación de las formas sólidas es el resultado de solvolisis, oxidación, fotólisis y pirólisis. Por lo que los estudios de estabilidad deben ser diseñados para identificar los factores que causan las reacciones en el estado sólido como calor, luz, oxígeno y humedad [11].

Para determinar el perfil de estabilidad en estado sólido se pesan muestras que son expuestas directamente bajo una variedad de condiciones de temperatura, humedad e intensidad de la luz por 12 semanas, un esquema general de las condiciones de estudio contempla temperaturas de 5°C en el refrigerador, 22°C como temperatura ambiente, 37°C con humedad ambiente, 37°C con 75% H.R., vidrio claro, vidrio ámbar, vidrio verde-amarillo, no expuesto (control), 50°C-humedad ambiente, oxígeno, nitrógeno, 70°C-humedad ambiente y 90°C humedad ambiente [12].

Aunque otros autores proponen el uso de temperaturas de 30, 40, 50 y 60 °C y 5°C (control) en combinación con la humedad para evaluar si no hay cambios después de 30 días a 60 °C, entonces el pronóstico de estabilidad es excelente. Las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 5°C pueden seguir por 6 meses [11].

Muchos fármacos se degradan u oscurecen al estar expuestos a la luz. Usualmente el grado de degradación es pequeño y limitado al área de superficie expuesta [11]. La exposición del fármaco a 400 y 900 candelas pie (fc) de iluminación por periodos de 4 y 2 semanas respectivamente, es adecuado para proporcionar una idea de la fotosensibilidad [11].

En estos periodos las muestras deben ser examinadas frecuentemente para detectar cambios en la apariencia o pérdida de actividad, y serán comparados con muestras almacenadas bajo las mismas condiciones pero protegidas de la luz. El cambio en la apariencia puede ser registrada visualmente o cuantificada por instrumentos específicos diseñados para comparar colores o por espectroscopía de reflectancia difusa [11].

La sensibilidad de cada fármaco al oxígeno atmosférico debe ser evaluado para establecer las condiciones de empaque final o si debe incluirse un antioxidante [11]. La sensibilidad a la oxidación de un fármaco sólido puede ser investigada en una atmósfera de alta presión, usualmente se utiliza una atmósfera al 40 % de oxígeno [11].

Durante el transcurso de estas pruebas que es un proceso de selección preliminar, no hace falta saber con detalle cuanto se ha degradado el componente activo, ya que lo que se busca, son

excipientes que no influyan sobre la estabilidad de éste [8].

A lo largo de este estudio las muestras se analizan periódicamente, para lo cual se requiere de un método de detección que distinga eficazmente al producto de degradación del fármaco original.

Entre las técnicas utilizadas para determinar el estado de degradación de los componentes de la mezcla se encuentra la técnica de cromatografía en sus variantes de HPLC o TLC, y Calorimetría Diferencial de Barrido [11].

La cromatografía requiere muestras sometidas a almacenamiento previo de la mezcla fármaco excipiente para detectar alguna descomposición. Los controles empleados son muestras que no se someten a prueba [11].

Algún cambio en el cromatograma, tal como la aparición de una mancha nueva o cambios en el valor de Rf o tiempos de retención de los componentes, es indicativo de interacción. Si se encuentran interacciones significativas a altas temperaturas, para corroborar la evidencia debe trabajarse con mezclas a bajas temperaturas por períodos más largos. Si no se observa interacción de 50 a 60 °C, especialmente en la presencia de humedad o aire, no puede esperarse interacción a bajas temperaturas [11].

Entre las ventajas de HPLC y TLC en esta aplicación están las siguientes:

- La evidencia de la degradación es inequívoca.
- Las manchas o picos correspondientes a la degradación pueden ser aislados para una posible identificación.
- La técnica puede ser cuantitativa para obtener datos que permitan determinar la cinética de descomposición [11].

En cuanto a la Calorimetría Diferencial de Barrido, esta es una técnica termoanalítica que ofrece la posibilidad de un análisis cuantitativo, si se establece una correlación entre su comportamiento térmico y la composición de la mezcla. Esta información puede ser evaluada como compatibilidad entre todos los componentes de una mezcla y el componente que se analiza.

Además, en esta técnica se puede inferir acerca de las interacciones de los componentes en la mezcla, por observación de cambios como desaparición, aparición, corrimiento de picos y calor absorbido o desprendido asociado a estas transiciones y a la línea base.

Siendo la temperatura un factor importante que influencia la degradación en los métodos de envejecimiento acelerado, la calorimetría ofrece una excelente alternativa para estudios de ese tipo, ya que en principio detecta los cambios que sufre la muestra al ser calentada. Así también, ofrece las ventajas de ahorro de tiempo y uso de pequeñas cantidades de muestra, lo que se refleja en la disminución de inversión en este tipo de estudios.

La pérdida o ganancia calórica debida a los cambios químicos o físicos que ocurren en una muestra se registra en función de la temperatura al calentar la sustancia a una tasa constante. Las transiciones de fase producen cambios entálpicos endotérmicos y exotérmicos.

APENDICE C

DISEÑO EXPERIMENTAL TIPO PLACKETT- BURMAN

Para realizar un diseño factorial general, se selecciona un número fijo de "niveles", para cada una de las variables "factores", y luego se realizan experimentos con todas las combinaciones posibles.

Estos diseños son importantes por las siguientes razones:

- Requieren relativamente pocos experimentos elementales por cada factor y a pesar de que no permiten estudiar de forma exhaustiva una amplia región del espacio de los factores, pueden indicar tendencias y así determinar una dirección adecuada.
- Cuando se requiere de un estudio más completo se puede aumentar de modo apropiado y sencillo para formar diseños compuestos.

Una notación convencional para expresar los diseños factoriales fraccionados es 2^k , donde el "2" representa dos niveles de la variable y "k" las variables. El número de experimentos elementales que requiere un diseño factorial 2^k completo aumenta geométricamente al crecer "k".

Afortunadamente, resulta que cuando "k" es grande parte de la información deseada se puede obtener, casi siempre realizando sólo una fracción del diseño factorial completo.

Los diseños factoriales fraccionados a dos niveles atribuidos a Plackett y Burman, son de gran utilidad en los primeros momentos de la investigación, donde suele ser aconsejable estudiar en un primer intento un gran número de variables.

Una consideración básica para este diseño en particular es el concepto de redundancia, que para esta investigación puede explicarse como sigue.

Se tiene un diseño con siete variables (los excipientes y principio activo) a dos niveles (nivel porcentual alto y bajo en la formulación tentativa). Un factorial completo requiere $2^7 = 128$ experimentos elementales, que permiten calcular 128 estadísticos que estiman los siguientes efectos:

TIPO Y NUMERO DE INTERACCIONES ESPERADAS PARA UN MODELO COMPLETO 2^7

TIPO DE INTERACCION	2	3	4	5	6	7	MEDIA	EFECTOS PRINCIPALES
NUMERO DE INTERACCIONES	21	35	35	21	7	1	1	7

El hecho de que se puedan estimar todos estos efectos, no implica que todos sean significativos. Existe cierta jerarquización. La importancia de los efectos principales tiende a ser mayor que la de las interacciones de dos factores, que a su vez tiende a ser mayor que la de dos factores, que la de tres y así sucesivamente.

Considerando lo anterior en este tipo de diseños son utilizados para estudiar, $k = N-1$ variables en "N" ensayos, en donde N es múltiplo de 4, esto por que Plackett y Burman obtuvieron diseños ortogonales para cuando N es múltiplo de 4.

Ya que en los diseños factoriales 2^k frecuentemente hay redundancia en la estimación, muchas de las interacciones de orden superior pueden ser despreciables y algunos de los factores pueden carecer de efectos apreciables. La utilización de factoriales fraccionados puede entonces reducir al efecto experimental (18,19,20).