

33
Lij



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

**ESTUDIO POR ANALISIS TERMICO
DE LA FORMA DE PREPARACION DE LA
MEZCLA PARA UNA FORMULACION DE
CAPSULAS**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

PRESENTA:

MARIA SUSANA LOPEZ SANTIAGO

ASESORES:

DR. FAUSTINO MIJANGOS SANTIAGO

Q.F.B. ROSA MARIA CRUZ HERNANDEZ

ABRIL DE 1996



**TESIS CON
FALLA DE ORIGIN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGIN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

LOPEZ SANTIAGO MARIA SUSANA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: ESTUDIO POR ANALISIS TERMICO DE LA FORMA DE PREPARACION DE LA MEZCLA PARA UNA FORMULACION DE CAPSULAS.

y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. GERMAN RAMIREZ MEDINA
VOCAL	DR. FAUSTIND MIJANGOS SANTIAGO
SECRETARIO	Q.F.B. ROSA MA. CRUZ HERNANDEZ
SUPLENTE	Q.F.B. GEORGINA ROSALES RIVERA
SUPLENTE	Q.F.B. JOSE ANGEL ROJAS ZAMORANO

German Ramirez Medina
Faustino Mijangos Santiago
Rosa Ma Cruz Hernandez
Georgina Rosales Rivera
Jose Angel Rojas Zamorano

ATENTAMENTE.
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 México, D.F. a, 5 de DICIEMBRE de 1995

P. P. Cervantes
 Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
 JEFE DE LA CARRERA

DEDICATORIAS

A ti papá y a ti mamá:

**Roberto y Pola
les dedico esta tesis con toda mi admiración
porque con su amor, sus consejos y su ejemplo
me han hecho crecer día a día.**

A ustedes Hermanos:

**Robertín, Bhoss y Vero,
agradeciendo a Dios la mayor bendición
que me ha dado al formar parte de ésta familia.**

**A ti tía Tere:
con mucho cariño
por tus palabras de aliento y tu buen corazón.**

**A ti tío Chavo:
por que eres una persona
maravillosa a quien quiero y respeto mucho.**

A ti Ricardo:

*porque me has enseñando que
la vida debe ser siempre felicidad*

A Rocío, Martha Laura, Alfredo y Elizabeth
por su sincera amistad.

A Rosa María Cruz
porque más que un asesor eres mi amiga.

A todos mis familiares y amigos.

A mis compañeros de la Especialización en Farmacia Industrial 5ª y 6ª generación.

AGRADECIMIENTOS

**A la Q.F.B. Rosa María Cruz Hernández y al Dr. Faustino Mijangos Santiago
por su tiempo, por sus conocimientos y por su calidad humana.**

**Al Q.F.B. Oscar Nolasco y al Q.F.B. Agustín Padilla,
de Manufacturera Bruluart, por la donación de los materiales y por su apoyo
incondicional**

**Al Centro de Desarrollo e Investigación Tecnológica,
Celanese Mexicana S.A. de C.V.,
lugar donde se llevó a cabo la parte experimental del trabajo,
y en donde se demuestra que es posible establecer un vínculo Industria-Universidad.**

**A la Coordinación de las Especializaciones en Farmacia Industrial,
FES Zaragoza, UNAM, de donde siempre he recibido lo mejor.**

**A todos los Profesores que han contribuido en mi formación profesional,
especialmente a:**

**Q.F.B. Guillermina Rojas Fernández
Q.F.B. Patricia Parra Cervantes
Q.F.B. Cesar Escamilla Flores
Biol. Armando Cervantes Sandoval
Biol. Patricia Rivera
Psicol. Enrique Morales Bazán
Dra. Raquel López Arellano
D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas
Q.F.B. Guillermo Carrasco Acevedo**

INDICE

ABREVIATURAS.....	ii
INDICE DE FIGURAS	iii
INDICE DE TABLAS.....	iv
INTRODUCCION.....	v
1. MEZCLADO DE SOLIDOS FARMACEUTICOS	1
1.1. MEZCLAS FÍSICAS	2
1.2. DISPERSIONES SÓLIDAS	5
2. CINETICA Y ESTABILIDAD EN SISTEMAS SOLIDOS FARMACEUTICOS.....	8
2.1. ESTABILIDAD EN FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	8
2.2. MODELOS CINÉTICOS APLICADOS A REACCIONES EN ESTADO SÓLIDO ...	10
3. ANALISIS TERMICO	15
3.1. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	15
3.2. FUNDAMENTO TERMODINÁMICO	16
3.3. REPRESENTACIÓN DE LOS EVENTOS TÉRMICOS POR C.D.B.....	17
3.4. EQUIPO.....	22
3.5. FACTORES INVOLUCRADOS EN EL ANÁLISIS CALORIMÉTRICO.....	25
4. PARTE EXPERIMENTAL	29
4.1. MATERIAL Y EQUIPO	29
4.2. PROCEDIMIENTO	29
5. RESULTADOS Y ANALISIS.....	32
6. CONCLUSIONES.....	45
7. BIBLIOGRAFIA.....	46
APENDICE A	50
APENDICE B	53

ABREVIATURAS

A.T.D.	Análisis Térmico Diferencial
A.T.G.	Análisis Termogravimétrico
C.D.B.	Calorimetría Diferencial de Barrido
D.S.C.	Differential Scanning Calorimetry
D.S.	Dispersión (es) Sólida (s)
M.F.	Mezcla (s) Física (s)
Ti	Temperatura de inicio
P.A.	Principio Activo
PVP	Polivinilpirrolidona
μ l	Microlitros
\pm	Más menos
$^{\circ}$ C	Grados Celsius
K	Grados Kelvin
R	Constante de los gases (1.987 cal/molK)
Δ H	Cambio de entalpía (J/g)
dQ/dt	Flujo de calor
Ro	Resistencia térmica
min	Minutos
mw	Miliwatts
μ w	Microwatts
mg	Miligramos
mL	Mililitros

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mezcla binaria. (a) perfecta y (b) aleatoria.....	2
Figura 2. Mecanismos de mezclado: a) Difusivo, b) Convectivo y c) Deslizamiento.....	3
Figura 3. Mezcladores para materiales sólidos.....	4
Figura 4. Gráfico de la ecuación de Arrhenius: $\log k$ vs $1/T$	10
Figura 5. Modelo de la esfera o cilindro durante descomposición.....	12
Figura 6. Gráfico de flujo de calor contra temperatura, representación de endotermas y exotermas.....	17
Figura 7. Transiciones típicas observadas por DSC para un polímero.....	19
Figura 8. Temperatura de transición termodinámica obtenida a partir de diferentes tasas de calentamiento.....	20
Figura 9. Temperatura de inicio de la Transición Termodinámica.....	20
Figura 10. Medida correcta del área del pico de un termograma obtenido por DSC.....	22
Figura 11. Diagrama de un calorímetro por flux de calor.....	23
Figura 12. Diagrama de un calorímetro por compensación de potencia.....	24
Figura 13. Variación de la temperatura de inicio debido a variaciones en la tasa de calentamiento.....	26
Figura 14. Influencia del peso y tasa de calentamiento de dos polimorfos de Temazepam.....	27
Figura 15. Procedimiento experimental.....	30
Figura 16. Termograma del principio activo obtenido por CDB.....	33
Figura 17. Termograma del principio activo obtenido por ATG.....	33
Figura 18. Termograma para polivinilpirrolidona obtenido por CDB.....	34
Figura 19. Termogramas para las Mezcla Físicas del sistema P.A.-PVP obtenidos por DSC: (a)15:85, (b)25:75, (c)35:65 y (d)50:50.....	35
Figura 20. Termogramas para las Dispersiones Sólidas del sistema P.A.-PVP obtenidos por DSC: (a)15:85, (b)25:75, (c)35:65 y (d)50:50.....	35
Figura 21. Gráfico de Temperatura de inicio para el primer evento térmico (PVP) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.....	36
Figura 22. Gráfico de Energía de Transición del primer evento térmico (PVP) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.....	37
Figura 23. Gráfico de Temperatura de inicio para el segundo evento térmico (P.A.) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.....	38
Figura 24. Gráfico de Energía de Transición para el segundo evento térmico (P.A.) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.....	39

Figura 25. Gráfico de Energía de Activación para el segundo evento térmico (P.A.) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.....42

Figura 26. Fracción descompuesta de Principio Activo en Dispersión Sólida a la concentración35%43

Figura 27. Fracción descompuesta de Principio Activo en Mezcla Física a la concentración35%43

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mezcladores de sólidos farmacéuticos3

Tabla 2. Procesos evaluados por CDB.....18

Tabla 3. Composición de las mezclas evaluadas del sistema P.A.-PVP.....30

Tabla 4. Temperatura de inicio y calores de transición de las Mezclas Físicas P.A.-PVP estudiadas38

Tabla 5. Temperaturas de inicio y calores de transición de las Dispersiones Sólidas P.A.-PVP estudiadas.....38

Tabla 6. Pseudoordenes de reacción para cada sistema de mezclas.....40

INTRODUCCIÓN

El efecto del proceso de manufactura en la estabilidad final de un medicamento es una parte del desarrollo farmacéutico que se ha estudiado muy poco.

Esta información es importante porque durante la fabricación el componente activo debe mantener las características físicas, químicas y terapéuticas adecuadas antes de continuar con el desarrollo del producto.

Los efectos de proceso se pueden encontrar en cada una de las operaciones unitarias que se llevan a cabo para obtener la forma farmacéutica final, una de éstas es el mezclado.

El procedimiento más frecuentemente utilizado en la industria farmacéutica es por mezclas físicas (M.F.).

Por otra lado las dispersiones sólidas (D.S.) son métodos de mezclado en donde uno o más ingredientes activos son dispuestos en otro material sólido inerte llamado acarreador o matriz. Estos métodos pueden ser preparados por fusión, por caprecipitación o por solvente fusión.

Tanto en M.F. como en D.S. el objetivo final es obtener un producto con cada uno de los componentes homogéneamente distribuido, y por tanto la efectividad del mezclado se evalúa en términos de uniformidad, pero durante el proceso mismo la acción y la forma de llevarlo a cabo puede afectar de alguna manera las propiedades de los materiales involucrados, por ejemplo su estabilidad física y química, y como consecuencia sus características de biodisponibilidad e inocuidad.

Por lo anterior, el presente trabajo tiene por objetivo determinar si existe diferencia entre las mezclas preparadas por dos métodos distintos aquellos en los que el mezclado se hace a través de medios mecánicos conocidos como mezclas físicas y por métodos especiales referidos como dispersiones sólidas.

Para lograr tal objetivo se realizó un estudio de la velocidad de descomposición la cual se evaluó mediante Energías de Activación, para una formulación de cápsulas. Se hizo la caracterización térmica de los componentes por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido, y se asoció el comportamiento térmico con la composición de las mezclas usando un programa diseñado por la compañía Mettler.

Por lo mencionado anteriormente, en este trabajo se presentan en el capítulo 1 los fundamentos sobre mezclado de sólidos farmacéuticos explicando la diferencia entre mezclas físicas y dispersiones sólidas, así como las ventajas y desventajas de cada una.

En el capítulo 2 se mencionan los factores que tienen mayor influencia en la estabilidad de sistemas sólidos farmacéuticos, los parámetros que permiten evaluar el comportamiento cinético de descomposición con base en el modelo de descomposición del estado sólido que se plantea en este trabajo.

Los principios del análisis térmico, enfocados a calorimetría diferencial de barrido son expuestos en el capítulo 3.

El procedimiento utilizado para el desarrollo del estudio, así como los materiales, las mezclas de ellos y el equipo empleado, se presentan en el capítulo 4.

En el capítulo 5 se describen los resultados y la discusión que de ellos se hace. Finalmente, las conclusiones y la bibliografía se presentan en el capítulo 6 y 7, respectivamente.

1. MEZCLADO DE SÓLIDOS FARMACÉUTICOS

Mezclado es el término usual para definir la unión de diferentes materiales por la incorporación de uno en otro, hasta obtener un producto distribuido uniformemente.

El propósito de mezclar es eliminar al máximo las variaciones de lote a lote, las cuales podrían traer como consecuencia diferencias en las propiedades físicas, químicas y terapéuticas del principio activo.

El mezclado es una de las operaciones unitarias de proceso más antiguas y en la actualidad probablemente sea una de las más difundidas, la mayoría de las industrias químicas, incluyen en una o varias etapas del proceso, la mezcla de sustancias con algún fin determinado, [1].

De la eficacia con que se realiza el mezclado depende en gran parte que el proceso se lleve a cabo en forma correcta o no.

Con el fin de analizar este proceso físico, es conveniente utilizar el concepto de mezcla ideal.

Una mezcla sólida ideal es aquella en la que, en cualquiera de sus partes, existe la misma proporción de cada material con respecto a su composición total, lo cual queda solo en teoría ya que en la práctica se ha demostrado que la distribución alcanzada es un resultado aleatorio, el cual puede ser encontrado dentro de ciertos límites una vez establecido el tipo de materiales, tamaño y forma de las partículas, velocidad y tiempo de mezclado, equipo y método de mezclado empleado, esto se conoce como mezcla real, como se muestra en la Figura 1, [2].

En la industria farmacéutica se utiliza el mezclado de polvos como una etapa indispensable en la preparación de formas farmacéuticas, tales como tabletas, granulados, cápsulas y grageas [3].

Esta operación unitaria se puede llevar a cabo por alguno de los dos siguientes métodos: Mezclas Físicas y Dispersiones Sólidas, de los cuales se presenta a continuación una descripción general.

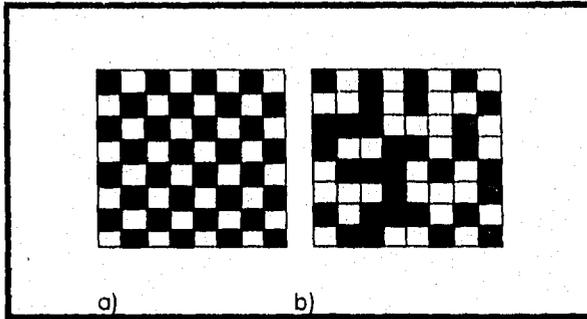


Fig. 1. Mezcla binaria a) ideal y b) aleatorizada, [2, Figuras 1 y 2]

1.1. Mezclas Físicas

El procedimiento más frecuentemente utilizado es aquel en el que para obtener una distribución uniforme de dos o más sustancias, se emplean máquinas mezcladoras, y al producto se le llama mezcla física.

Este tipo de mezcla se puede producir por tres mecanismos distintos de mezclado ilustrados en la Figura 2.

Mezclada convectivo, en donde el material se lleva de una posición a otra en porciones apreciables, en este caso se dice que las porciones son observables, [4].

Mezclado difusivo, en la cual el material es redistribuido como partículas individuales a nivel microscópico, a través de superficies renovadas continuamente, la masa en movimiento es separada en distintas porciones, [4].

Mezclado por deslizamiento, a lo largo de planos de esfuerzo cortante grupos de partículas son transferidos de una zona a otra, [4].

Estos mecanismos se producen en forma simultánea, y en un determinado equipo puede predominar uno sobre otro, ver Tabla 1.

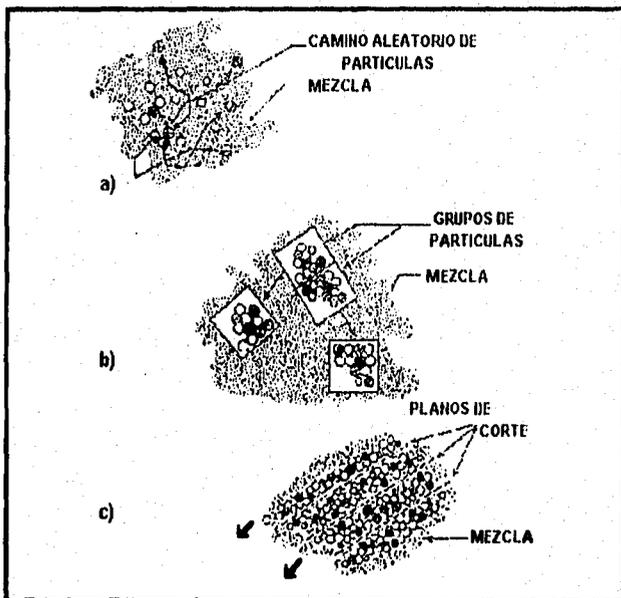


Fig. 2. Mecanismos de mezclado. a) Difusivo. b) Convectivo y c) Deslizamiento [4. Figura 2].

MEZCLADOR	MECANISMO DE MEZCLADO	MATERIALES
De cintas	Deslizamiento	Polvos y pastas ligeras
De volteo (Forma-V, tambor, doble cono, doble cono inclinado)	Convectivo	Polvos secos cohesivos
De tornillo vertical	Convectivo y difusivo	Polvos secos
De techo fluidizado	Difusivo	Polvos secos y granulados
Equipos de molienda	Deslizamiento	Polvos secos

Tabla 1. Mezcladores usados en la preparación de formas farmacéuticas sólidas, [1-4].

Entre los equipos más usados para sistemas sólidos se encuentran los mezcladores de cintas, mezcladores de volteo como el de tambor, el de doble cono o el de corazas gemelas, mezcladores de tornillo vertical, mezcladores de lecho fluidizado y equipos de molienda, mostrados en la Figura 3, [1-4].

En todos los equipos la idea principal es que, cuando dos o más grupos de partículas sólidas diferentes contenidas en un mismo recipiente, son movidas al azar, se producirá la mezcla de ellas, de tal manera que, al cabo de un cierto tiempo, cada grupo de partículas se habrá distribuido uniformemente entre las otras. [3].

La selección del tipo de mezclador a usar se basa en el mecanismo de mezclado que mejor se adecue a las propiedades físicas de las partículas a mezclar (tamaño y forma, densidad, aspecto superficial), así como de la uniformidad que produzcan en la muestra, [1].

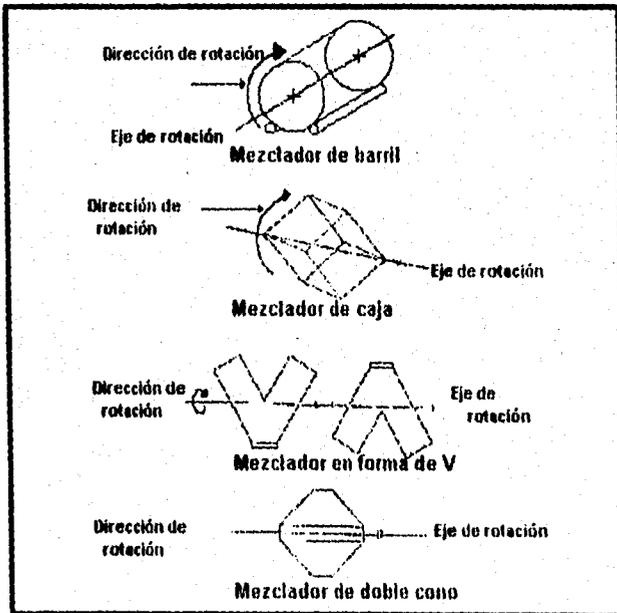


Fig. 3. Mezcladores para materiales sólidos. [4, Figura 20].

1.2. Dispersiones sólidas

En el medio farmacéutico no es común hablar de dispersiones sólidas como un procedimiento de mezclado cotidiano, seguramente porque (aunque son utilizadas en el desarrollo de una formulación y en la fabricación misma de un producto, involucra cambios físicos del principio activo para obtener una mejor disolución y biodisponibilidad), de alguna manera se usan medios mecánicos para homogeneizar la mezcla. Sin embargo, es importante definir las apropiadamente como métodos de mezclado.

El concepto de dispersiones sólidas data de 1961 cuando Sekiguchi y Obi encontraron que la administración de la mezcla fundida de un fármaco poco soluble en agua y un acarreador soluble en agua producían una mejor absorción del fármaco en conejos [6].

En las dispersiones sólidas uno o más ingredientes activos son dispuestos en otro material sólido inerte, nombrado acarreador o matriz.

Los métodos de mezclado para la preparación de dispersiones sólidas son los siguientes[5]:

- ☒ Fusión
- ☒ Coprecipitación
- ☒ Solvente-Fusión

A continuación se hace una breve descripción de cada uno de éstos métodos.

Método de Fusión

El método de fusión fue propuesto por primera vez por Sekiguchi y Obi para preparar formas de dosificación a través de dispersiones sólidas de liberación rápida, [5,6].

Consiste en calentar la "mezcla física" del fármaco y un acarreador hasta fusión, arriba de su punto eutéctico, posteriormente la mezcla fundida es enfriada rápidamente con agitación, hasta que solidifica, finalmente la masa sólida es molida, pulverizada y tamizada [5].

Las principales ventajas del método de fusión son que atrapa al fármaco en estado molecular debido a su sobresaturación en la matriz del solvente al realizar un enfriamiento rápido, es fácil y económico de preparar [6, 13].

La principal desventaja es que muchos principios activos pueden descomponerse o evaporarse durante el proceso de fusión a altas temperaturas. El problema de evaporación se puede evitar si la mezcla física se calienta en un contenedor sellado. La fusión bajo vacío o una cubierta de un gas inerte tal como nitrógeno puede ser empleado para prevenir la oxidación del fármaco a acarreador, [5].

Método de coprecipitación

Algunos problemas como incompatibilidad y descomposición por el método de fusión originaron el desarrollo del método de coprecipitación, el cual es efectuado usando la "mezcla física" de dos componentes sólidos en un disolvente común, seguido por la evaporación del disolvente o por la precipitación al agregar otro disolvente en el cual estos materiales no son solubles, [5-9].

Este método ha sido usado por largo tiempo en la preparación de disoluciones sólidas. En 1966, Mayersohn y Gibaldi demostraron que la tasa de disolución de griseofulvina se puede mejorar cuando se dispersa en P.V.P. por el método de solvente, [5,11].

Además por éste método se han preparado dispersiones de β -caroteno-polivinilpirrolidona, griseofulvino-polivinilpirrolidona, sulfatiazol-P.V.P., reserpina-P.V.P. y reserpina-ácido deoxicólico, [6].

Los acarreadores poliméricos como PEG y PVP que son solubles en solventes orgánicos se pueden usar en el método de coprecipitación [6].

La principal ventaja del método de coprecipitación es que la descomposición térmica de fármacos y acarreadores se puede prevenir por las bajas temperaturas a las que se evapora el solvente, [5].

Algunas limitaciones de éste método son su alto costo de preparación, la dificultad para eliminar por completo el solvente líquido, el posible efecto adverso de la cantidad de solvente en la estabilidad química del fármaco, la selección de un solvente volátil común y no tóxico, y la dificultad para reproducir las formas del cristal, [5].

Método de solvente-fusión

Finalmente, en el método de solvente-fusión el fármaco es disuelto en un solvente adecuado y a ésta solución se le agrega el acarreador fundido, se evapora el solvente y se deja enfriar [5,6]. Es importante mencionar que el solvente seleccionado o el fármaco disuelto deben ser miscibles con el acarreador fundido.

Las dispersiones sólidas se han usado para aumentar la tasa de disolución de fármacos poco solubles en donde el acarreador elegido ha sido muy soluble en agua. Alternativamente las dispersiones sólidas pueden usar acarreadores con baja solubilidad para retardar la velocidad de disolución [6].

Los acarreadores o medios dispersantes comúnmente utilizados son polímeros, los cuales presentan algunas ventajas: son solubles en agua, no son tóxicos y se pueden usar como excipientes por sus características lubricantes con la mayoría de los principios activos en formas farmacéuticas sólidas, tales como tabletas y cápsulas [5].

Como la tasa de disolución de un componente desde una superficie es afectado por los otros componentes en una mezcla multicomponente, la selección del acarreador tiene efecto sobre las características de disolución de los fármacos dispersados, [6].

De un acarreador soluble en agua resulta una rápida liberación del fármaco de la matriz y un acarreador poco soluble a insoluble causa una liberación lenta del fármaco de la matriz, [6].

Algunos ejemplos de materiales usados como acarreadores con características lubricantes son estearato de polioxiétileno, polietilenglicol (P.E.G.), el cual es conocido como "el acarreador universal" y polivinilpirrolidona (P.V.P.), entre otros [6-10].

2. CINÉTICA Y ESTABILIDAD DE SISTEMAS SÓLIDOS FARMACÉUTICOS

Un estudio que no se realiza comunmente, ni en la parte de desarrollo del producto ni durante la fabricación, es la evaluación del efecto de una operación unitaria de un proceso farmacéutico en la estabilidad del mismo.

Esta es importante, ya que mediante un estudio de cinética de descomposición es posible obtener información concierne a la estabilidad de un producto antes de terminar su fabricación, con la cual se pueden evitar problemas posteriores.

Con el propósito de puntualizar lo anterior, en este capítulo se presentan algunos aspectos teóricos sobre la estabilidad de sistemas sólidos farmacéuticos, así como su cinética de descomposición.

2.1. Estabilidad en formas farmacéuticas sólidas

En formas farmacéuticas sólidas existe una mezcla de partículas de todos los componentes por lo que la estabilidad se da en términos del ambiente que las rodea.

La estabilidad, en general para todas las formas farmacéuticas sólidas esta influenciada, en muchos casos, por las condiciones ambientales tales como luz, humedad, temperatura y oxígeno, así como por la presencia de otras especies químicas [14].

La luz es una de los factores más importantes a considerar debido a que en muchos casos se producen reacciones fotoquímicas, las cuales siguen un mecanismo de radicales libres. Un aspecto interesante de éste tipo de reacción es que la penetración de la luz en una matriz sólida como la son una tableta o una cápsula es limitada, ocurre solamente en la superficie ($<0.3\text{mm}$), [15-17].

Otro factor que puede afectar enormente es la humedad, principalmente la atmosférica por la cual es importante conservar los recipientes herméticamente sellados. La humedad en un material sólido puede provocar solvólisis, la cual es probablemente la reacción más importante para el estado sólido. La solvólisis involucra una descomposición por reacción con un solvente, puede ser hidrólisis o catalisis, [15,16].

La oxidación involucra la interacción de un compuesto química con oxígeno, la cual ocurre frecuentemente en un solvente. La mayoría de los fármacos existen en forma reducida, de esta manera la presencia de un 20% de oxígeno en la atmósfera crea obviamente potenciales problemas de estabilidad para estas moléculas, favoreciendo la oxidación, [15,16].

El efecto de la temperatura en el estado sólido provoca una reacción conocida como pirólisis, debido a que térmicamente es inducida la ruptura de enlaces en ausencia de solvente, este tipo de reacción no es muy importante en mecanismos de reacción de degradación del estado sólido, excepto cuando son expuestos a procesos que involucran altas temperaturas, [15,16].

Debido a que la temperatura es el factor que más afecta la estabilidad de un material los métodos empleados en farmacia enfatizan su estudio a las efectos que esta variable provoca.

Los métodos cinéticos isotérmicos para determinar la estabilidad de un medicamento aplican los principios de cinética y química teniendo como premisa que la velocidad de reacción aumenta con la temperatura, [14].

Por lo que a una temperatura determinada existe un valor para la constante de velocidad de reacción.

Con los valores de las constantes de velocidad, se aplica la ecuación de Arrhenius, la cual relaciona la velocidad de reacción con la temperatura mediante la siguiente expresión, [14,16]:

$$\log k = \log A - E_a/2.303RT$$

donde k es la constante de velocidad, A el factor de frecuencia, E_a la energía de activación, R la constante de los gases (1.987 cal/K mol) y T es la temperatura absoluta en grados kelvin, K.

Para ello se grafica el log de las constantes de velocidad obtenidas contra el inverso de las temperaturas absolutas, obteniéndose el gráfico de la Figura 4:

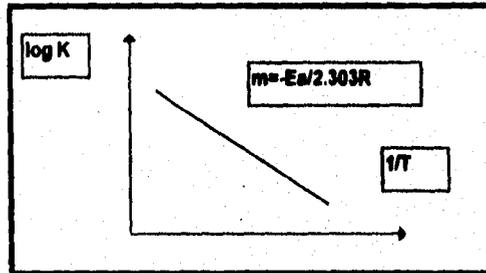


Fig. 4. Gráfico obtenido aplicando la ecuación de Arrhenius, [14].

De este gráfico, se puede calcular la energía de activación, parámetro cinético importante, pues con este se determina la facilidad con que procede la reacción química.

La metodología para pruebas de estabilidad acelerada normalmente involucra variaciones químicas de muestras después de almacenaje a altas temperaturas.

Los métodos de análisis térmico, tales como CDB son usados para obtener datos cinéticos más rápidamente, midiendo la producción o el consumo de calor causado por descomposición o reacción química, [18-20].

2.2. Modelo Cinético aplicado a Reacciones en Estado Sólido

Por lo general el estudio de un fenómeno se realiza con un modelo del mismo. Para tal fin, no es necesario tener en cuenta todos los detalles de un sistema, por lo tanto, un modelo no sólo es la representación de un sistema o fenómeno, sino también una simplificación del mismo, [21].

Los modelos cinéticos aplicados a reacciones en estado sólido son expresados de la siguiente forma:

$$d\alpha/dt = k(T)f(\alpha) \quad \text{Ec.1}$$

donde α es la fracción degradada y K es la constante de tasa de reacción [14].

Los datos de t y α se determinan experimentalmente a partir de datos obtenidos por diferentes técnicas como espectrofotometría ultravioleta, infrarroja, cromatografía líquida de alta resolución y/o calorimetría diferencial de barrido, en las cuales la función $f(\alpha)$ está correlacionada con las propiedades medidas, con el fin de obtener el modelo cinético que describa mejor el comportamiento observado. [22].

En este trabajo se presenta un modelo cinético de descomposición para el estado sólido.

Dicho modelo supone la formación de núcleos en centros discretos los cuales crecen lateralmente a través de su superficie. [23,24].

El crecimiento de los núcleos está dado por el cambio de volumen respecto al tiempo:

$$dV/dt \quad \text{Ec. 2}$$

De esta manera, cuando se tiene un sistema en donde se mide flujo de calor, éste se puede expresar por:

$$^{\circ}Q = (dV/dt) \Delta H_f \rho \quad \text{Ec. 3}$$

en donde $^{\circ}Q$ es el flujo de calor, debido a un cambio físico o químico del material, dV/dt es el cambio de volumen por unidad de tiempo, ΔH es el calor absorbido o liberado por unidad de masa, ρ es la densidad de material, o bien por:

$$^{\circ}Q = A D \quad \text{Ec. 4}$$

en donde A es el área que ocupa el núcleo en crecimiento y D es una constante que representa a la energía de superficie.

En ambas ecuaciones se pueden sustituir A y V de acuerdo al modelo geométrico particular bajo consideración.

Así, se tiene que para un núcleo cilíndrico o esférico, como el ilustrado en la Figura 5.

$$A = 2\pi r h \quad \text{Ec. 5}$$

$$V = \pi r^2 h \quad \text{Ec. 6}$$

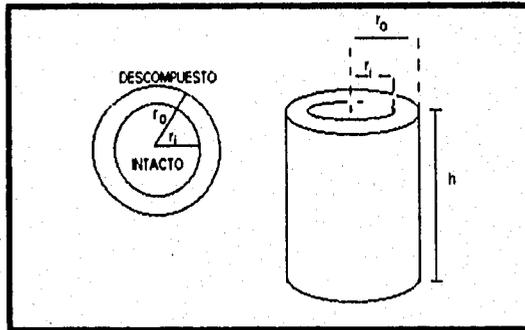


Fig. 5. Modelo del cilindro o esfera durante descomposición. [23].

Si se aplica la regla de la cadena a dV/dt respecto al radio, se obtiene:

$$dV/dt = (dV/dr) (dr/dt) \quad \text{Ec. 7}$$

Al sustituir la Ecuación 7 en la ecuación 3, y al igualar las Ecuaciones 3 y 4 se tiene que:

$$(dV/dr) (dr/dt) \Delta H_f \rho = A D \quad \text{Ec. 8}$$

despejando dr/dt :

$$dr/dt = (A D / \Delta H_f \rho) (dV/dr)^{-1} \quad \text{Ec. 9}$$

en donde se tiene que:

$$d(\pi^2 h)/dr = 2\pi h \quad \text{Ec. 10}$$

al sustituir en la ecuación 9, las ecuaciones 5 y 10 se obtiene:

$$dr/dt = (2\pi h D / \Delta H_f \rho) (2\pi h)^{-1} \quad \text{Ec. 11}$$

$$dr/dt = (D / \Delta H_f \rho) \quad \text{Ec. 12}$$

integrando la ecuación 12:

$$\int dr = (D / \Delta H_f \rho) \int dt \quad \text{Ec. 13}$$

$$r = (D / \Delta H_f \rho) t \quad \text{Ec. 14}$$

Si se sustituye para el volumen se obtiene:

$$dV/dt = \Gamma \Gamma_1 [(D/\Delta H \rho) t]^2 \quad \text{Ec. 15}$$

que usada en la ecuación 3 produce:

$$Q^0 = \Gamma \Gamma_1 (D/\Delta H)^2 2t \Delta H \rho \quad \text{Ec. 16}$$

$$Q^0 = 2 \Gamma \Gamma_1 (D^2 / \Delta H \rho) t \quad \text{Ec. 17}$$

que es el resultado para un solo núcleo.

Si se tienen N_0 núcleos al tiempo inicial, se tiene que:

$$Q^0 = (2 \Gamma \Gamma_1 D^2 / \Delta H \rho) N_0 t \quad \text{Ec. 18}$$

que es el caso para nucleación instantánea.

Cuando se tienen muchos núcleos, conforme estos crecen habrá restricciones en el área ocupada, por lo que se debe determinar como afectan dichas restricciones, [23].

Partiendo de lo anterior y de la ecuación diferencial para calcular parámetros cinéticos, [23,24]:

$$d\alpha/dt = k(T)f(\alpha) \quad \text{Ec. 19}$$

en donde $k(T)$ es la constante de velocidad que depende de la temperatura y $f(\alpha)$ es una función que representa al modelo para el mecanismo de la reacción, la aproximación analítica más general para la ecuación diferencial es:

$$d\alpha/dt = k(T) (1-\alpha)^n \alpha^m [\ln(1-\alpha)]^p \quad \text{Ec. 20}$$

en la que los valores de n , m y p son independientes de la temperatura y se escogen de modo que representen al modelo de trayectoria de la reacción, [25].

Se ha sugerido que para procesos controlados por la geometría del cristal la ecuación anterior se reduce a la forma:

$$d\alpha/dt = k(T)(1-\alpha)^m \quad (\text{siendo } n=p=0) \quad \text{Ec. 21}$$

Para aquellos procesos que son controlados por un proceso de difusión, la ecuación adecuada es:

$$d\alpha/dt = k(T) (1\alpha)^n \quad (\text{siendo } m = p = 0) \quad \text{Ec. 22}$$

$$d\alpha/dt = k(T) (1\alpha) \quad (\text{siendo } n = 1, m = p = 0) \quad \text{Ec. 23}$$

Y para la nucleación del cristal la ecuación es descrita como:

$$d\alpha/dt = k(T) [\ln(1\alpha)]^p \quad \text{Ec. 24}$$

Es importante mencionar que todos los efectos mencionados son independientes, pues ocurren de manera separada, [25].

Debido a que las reacciones sólido-sólido son procesos activados puede calcularse una energía de activación a partir del carácter exponencial de $k(T)$.

Si se sustituye dicha ecuación en la expresión $k(T) = C \exp(-E_a/RT)$ en la que E_a es la energía de activación de la reacción interfacial y C es una constante, se llega a la ecuación, [25]:

$$\log (d\alpha/dt) + n \log (1\alpha) = (E_a/2.303RT) \log C \quad \text{Ec. 25}$$

La velocidad específica de degradación en estado sólido puede ser controlada por numerosos factores, [17], que incluyen:

Sistemas microscópicos

- difusividades
- defectos superficiales cristalográficos
 - formas polimórficas
 - mecanismos de reacción

Sistemas macroscópicos:

- distribución del tamaño de partícula
 - forma de la partícula
- para aglomerados: tamaño de poro y distribución del tamaño de poro.

3. ANÁLISIS TÉRMICO

Cuando un material sufre un cambio físico, por ejemplo, una fusión o una transición cristalina de una a otra forma, o cuando reacciona químicamente, tiene lugar una absorción o un desprendimiento de calor. Los métodos para caracterizar estos cambios son conocidos como análisis térmico [25].

Este análisis se vale de algún instrumento que pueda medir, entre otras propiedades, la temperatura de la muestra, su pérdida de peso, cambios dimensionales y propiedades viscoelásticas [26].

Entre las aplicaciones se incluyen el control de calidad de diferentes productos, cinética y estabilidad de materiales, reacción química, cambios en las propiedades reológicas y determinación de propiedades dinámico-mecánicas [26].

Los tipos más comunes de análisis térmico son la calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis térmico diferencial (ATD), análisis termogravimétrico (ATG) y análisis termomecánico [26,27]. En los siguientes párrafos solo se habla del primero de ellos, ya que es la técnica empleada en éste trabajo.

3.1. Calorimetría Diferencial de Barrido

La calorimetría diferencial de barrido mide el flujo de calor que requiere una muestra dada, con respecto a una referencia térmicamente inerte, cuando ambas son forzadas a un cambio lineal de la temperatura como una función del tiempo [25-27].

Como la muestra y la referencia son calentadas desde el inicio bajo el mismo programa de temperatura, puede suceder que [27]:

1. La muestra no sufra ningún cambio a lo largo del intervalo de calentamiento, por lo que la temperatura de la referencia será igual a la temperatura de la muestra.
2. La muestra sufra una transición (cambio en su estructura y/o composición), en donde la muestra usa la energía suministrada, y generalmente se requieren intervalos de temperatura mientras ocurre el cambio. Se presenta una diferencia entre la temperatura de la muestra y la de la referencia.

3.2. Fundamento termodinámico

Los métodos colorimétricos son utilizados para la determinación de mediciones de las propiedades termodinámicas fundamentales de las sustancias y los cambios cuantitativos que puedan ocurrir en ellas debido a la presencia de reacción entre sustancias o cambios espontáneos en ellas [28,29].

El desprendimiento o absorción de calor para un cambio físico o químico a presión y volumen constante es igual a lo entalpía del proceso, ΔH^0 . Un valor positivo de ΔH^0 indica que en el cambio se absorbe calor [28].

De esto manera, para las mezclas estudiadas presentados en este trabajo se tiene que la mezcla de los componentes puros se represento como:



y el cambio de entalpía de la mezcla ésto dado por

$$\Delta H \text{ mezcla} = H \text{ final} - H \text{ inicial}$$

en donde

$$H \text{ inicial} = H^0_A + H^0_B \text{ y } H \text{ final} = H_{A \text{ mezcla}} + H_{B \text{ mezcla}}$$

Para un proceso que involucre un cambio solamente físico:



donde A_1 es el material antes de cambio físico y A_2 es el material después de cambio físico y el cambio de entalpía ésto dado por

$$\Delta H \text{ transición} = H \text{ final} - H \text{ inicial}$$

en donde

$$H \text{ inicial} = H^0_{A \text{ estado } 1} \text{ y } H \text{ final} = H_{A \text{ estado } 2}$$

De esto manera, cuando se tiene una mezcla de dos o más componentes sin interacciones que afecten su estabilidad se espera que ocurran cambios iguales a los que se obtienen para los materiales puros [28].

Por lo anterior el termograma obtenido para una mezcla dependerá del comportamiento que presenten los materiales involucrados individualmente o en el caso del presente estudio del efecto que cause la forma de preparación de tal mezcla en la estabilidad de sus componentes.

Esto nos proporciona información acerca de la estabilidad de la mezcla, ya que una inestabilidad se puede dar en términos de cambios físicos o químicos.

3.3. Representación de los eventos térmicos por CDB

La gráfica de flujo de calor contra temperatura se denomina termograma, este permite evaluar diversos tipos de comportamiento [30].

Es importante mencionar que se denomina endoterma a todo aquel cambio físico o químico en donde exista una absorción de calor para que ocurra y se denomina exoterma a todo aquel cambio en el que se libera calor como consecuencia del mismo.

Existe un acuerdo internacional, que es la recomendación de la International Conference on Thermal Analysis (ICTA), referente a la representación de flujo de calor vs temperatura o tiempo, en donde se recomienda que la representación para procesos endotérmicos sean hacia el lado positivo y los procesos exotérmicos sean hacia el lado negativo, tal como se muestran en la Figura 6.

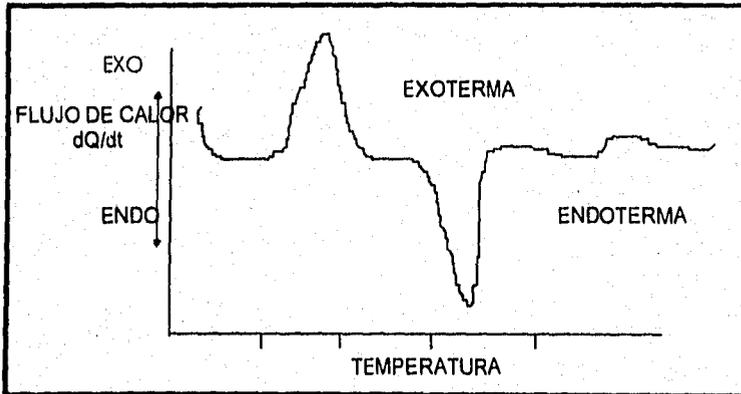


Fig. 6. Gráfico de flujo de calor vs temperatura, representación de endotermas y exotermas.

La caracterización calorimétrica de diferentes materiales involucra propiedades tales como punto de fusión, punto de ebullición, temperaturas de transición de procesos como deshidratación (desolvatación), cristalización, oxidación, descomposición y sus respectivos calores de transición, que se asocian a endotermas, exotermas o cambios en la línea base, como se muestra en la Tabla 4 [27].

Debido a que la mayoría de las aplicaciones del análisis térmico históricamente han sido en el área de los polímeros y por que son materiales en los que puede estudiarse más de una transición, a continuación se presenta un termograma que ilustra las diferentes transiciones que pueden ser encontradas durante el calentamiento de un material de este tipo por CDB, ver Figura 7 [27,30-32].

Una transición vítrea se observa como un desplazamiento de la línea base, y es la temperatura a la cual un polímero deja de ser un material frágil similar al vidrio para transformarse en una sustancia de alta viscosidad y elasticidad [26].

Las endotermas generalmente representan cambios físicos más que químicos. Las endotermas muy cerradas son típicas de cambios de tipo cristalino y fusión. Las endotermas anchas cubren fenómenos que van desde una deshidratación a comportamientos de fase dependientes de la temperatura y fusión de polímeros [26].

<i>Proceso</i>	<i>Endotérmico</i>	<i>Exotérmico</i>
Transición vítrea	Se observa como un punto de inflexión	Se observa como un punto de inflexión
Punto de fusión	√	
Punto de ebullición	√	
Sublimación	√	
Desolvatación	√	
Cristalización		√
Transiciones sólido-sólido	√	
Descomposición	√	√
Oxidación		√

√=Este símbolo indica si el proceso es endotérmico o exotérmico.

Tabla 4. Procesos evaluados por CDB [27,31]

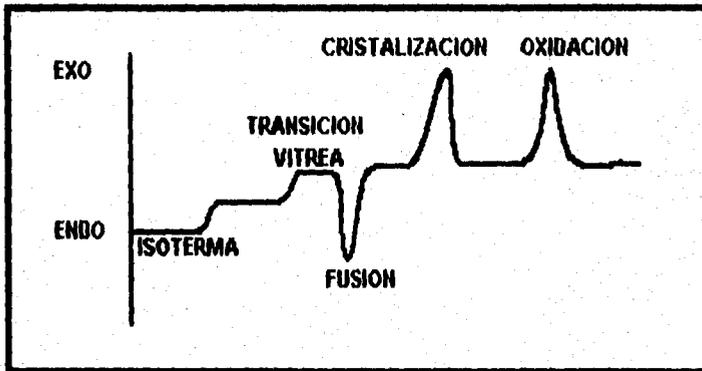


Fig. 7. Transiciones típicas observadas por CDB para un polímero [27].

El comportamiento exotérmico sin descomposición está asociada a una disminución de entalpía de una fase y de un sistema químico. Las exotermas angostas generalmente indican una cristalización, aumento de orden de un sistema metaestable, bien sea un compuesto orgánico, inorgánico, un polímero amorfo subenfriado, un líquido o la liberación de la energía almacenada como resultado de esfuerzos mecánicos. Las exotermas anchas denotan reacciones químicas o polimerización [27].

Las exotermas con descomposición pueden ser anchas a angostas, dependiendo de su cinética [26].

Los tipos de comportamiento expuestas en las párrafos anteriores están asociadas a un material puro.

Parámetros medidos a partir de una curva térmica

La *temperatura* a la cual se produce una transición termodinámica es una de las mediciones más importantes de un termograma obtenida por CDB. Debido a que la temperatura del vértice del pico del termograma no es estrictamente la temperatura de transición a causa de la resistencia térmica (R_0) entre la muestra y el parlamuestras. Por tal razón es necesaria hacer una corrección de la temperatura de transición obtenida y la real [25].

La verdadera temperatura de transición termodinámica es obtenida generalmente por extrapolación de las temperaturas de inicio de varias tasas de calentamiento a tasa de calentamiento cero, como se observa en la Figura 8 [27,36].

Este método tiene las desventajas de consumir mucho tiempo y los coeficientes de transferencia de calor no pueden ser reproducibles en diferentes experimentos.

Existe otro método más sencillo ilustrado en la Figura 9, en donde se ha demostrado que en casi todos los casos el intercepto de la tangente, hacia el lado izquierdo del pico, con la abscisa de la curva flux de calor vs Temperatura representa valores muy cercanos a los valores reales [26,30,32-33].

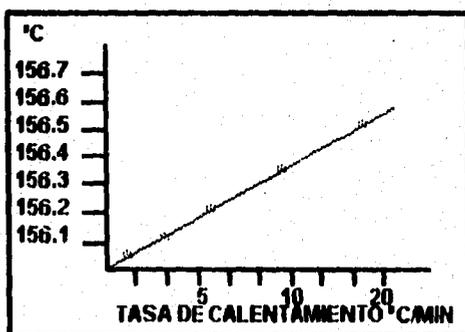


Fig. 8. Temperatura de transición termodinámica obtenida a partir de diferentes tasas de calentamiento [27,33].

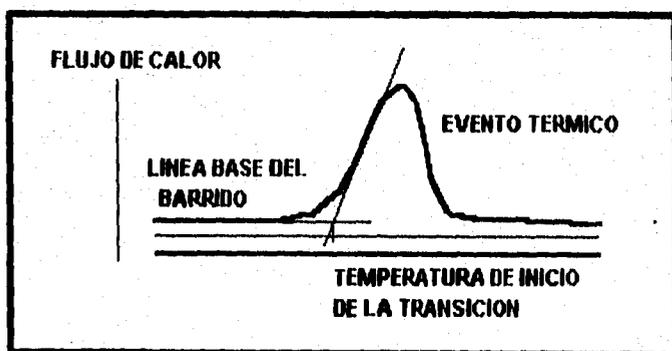


Figura 9. Temperatura de inicio de la Transición Termodinámica. [25].

En este último, se debe cumplir que la capacidad calorífica de la muestra debe ser 5 o más veces mayor que la capacidad calorífica del portamuestras [34,35].

Este método presenta dos ventajas, comparado con el primer método, consume menos tiempo porque solamente se requiere de una medición a una tasa de calentamiento la suficientemente alta, 20°C/min, y es mucho más adecuado que el método anterior porque no depende de las coeficientes de transferencia de calor, capacidad calorífica o tasa de calentamiento [34,35].

Como se ha mencionado la R_0 es la causa principal de que la temperatura de transición no sea la real, y ésta a su vez se ve afectada por un portamuestras sucia, distorsión de las bases de los portamuestras, tipo de encapsulación y en general de la geometría del portamuestras.

Por lo anterior, para determinar una temperatura más exacta se pueden considerar las siguientes recomendaciones [30]: Uso de estándares en el portamuestras de referencia, empleo de N_2 , en lugar de helio como atmósfera inerte, cantidad de muestra constante y pequeña para que la conductividad térmica sea constante, geometría de la muestra constante, en estudios de materiales orgánicos usar estándares orgánicos para la calibración, debido a la alta conductividad térmica de metales como el indio.

El *área del pico* en la curva de la muestra puede ser obtenido por numerosas métodos, entre ellos se encuentran recortar y pesar el pico del termograma impresa, uso de un planímetro, calcular el área midiendo la amplitud del pico a la mitad de éste utilizando algunas fórmulas matemáticas, uso de un integrador o cálculo por computadora, este último es el que la mayoría de las instrumentos comerciales emplean [32].

Las variaciones en el calor de transición se ven principalmente afectadas por desplazamientos de la línea base, es por ellos que se deben controlar los factores mencionados en el apartado anterior.

Para determinar el ΔH de transición es importante, que no importando el método seguido para ello, elegir las temperaturas entre las cuales se presenta dicha transición [30], ver Figura 10.

El calor generada o absorbido a causa de un cambio en el material bajo estudio o debido a una reacción química es calculado usando la siguiente expresión [30]:

$$Q^o = \Delta H \cdot m = K \cdot A$$

en donde ΔH es el calor de transición o reacción, m es la masa de la muestra, K es el coeficiente de calibración y A es el área bajo la curva del pico.

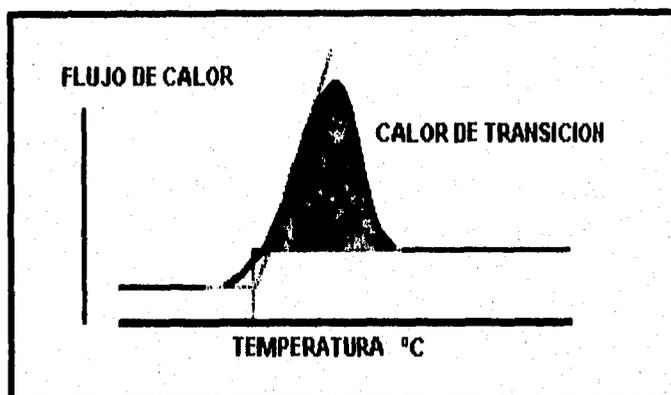


Fig. 10 Medida correcta del área del pico de un termograma obtenido por CDB [30].

De ellas, la constante de calibración, K , está relacionada con la geometría y con la conductividad térmica del portamuestras y se determina por la calibración del sistema, con los estándares apropiados para ello, como el indio [26,30].

La calorimetría diferencial de barrido permite medir no sólo el cambio de entalpía sino también la velocidad de reacción. Esto puede facilitar, en principio, información sobre los *parámetros cinéticos* y los mecanismos del proceso.

Además con la CDB se brindan diferentes alternativas para medir la tasa de reacción, se puede emplear bien un programa isotérmico o un programa de barrido de temperatura [26].

En el capítulo dos se detallan la estabilidad y el comportamiento cinético de descomposición en estado sólido, así como el modelo que se empleó en este estudio.

3.4. Equipo

Se usan dos tipos de calorímetros en el estudio de las propiedades térmicas de los materiales: uno utiliza flux de calor y el otro usa compensación de potencia [26, 34-36]. En el presente trabajo se describe con mayor detalle el sistema por flux de calor tipificado por equipos de la marca Mettler, debido a que es el equipo usado en este estudio.

Sistemas por flux de calor

El punto esencial para la clasificación de este tipo de calorímetros es la diferencia de temperatura $T_m - T_r$, donde T_m es la temperatura de la superficie del exterior de la charola de la muestra y T_r es la temperatura del exterior de la charola de la referencia, ver Figura 11 [34]. Mediante una calibración esta diferencia es convertida en flujo de calor [27].

DuPont, Seiko, Netzsch y Mettler son compañías que emplean este tipo de sistema [36].

El calor liberada o absorbido por la muestra ocasiona un cambio de temperatura con respecto a la referencia.

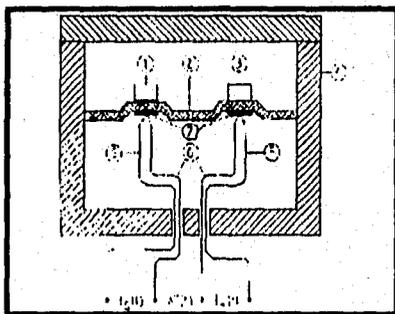


Fig. 11. Diagrama esquemático de un calorímetro por flux de calor [36].

En los calorímetros por flux de calor, el intercambio de calor se realiza predominantemente por convección, pero también se pueden presentar otros mecanismos tales como radiación y conducción, y sus comportamientos dependen de la diferencia de temperatura entre la muestra y sus alrededores [34].

Para el equipo de la marca DuPont las charolas que contienen a la muestra y a la referencia son colocadas en plataformas sobre un disco de constanteán, el cual a su vez se encuentra dentro de una celda [34]. En este caso el disco de constanteán es el principal medio de transferencia de calor, por convección, hacia la muestra y hacia la referencia a través de las charolas, siendo el primero por convección.

Además, la existencia de uniones termoelectricas, ayudan a que este disco sea usado como un elemento de medición de la temperatura.

La diferencia de flujo de calor es registrada por termopares de cromel-constantan, y la temperatura de la muestra es registrada directamente via termopares de cromel-alumel, conectados en la parte de abajo del disco de cromel.

La celda tiene un volumen de 300 cm³ y puede ser utilizada tanto con atmósferas inertes no corrosivas, como con atmósferas oxidantes o reductoras [36]. Las charolas disponibles, herméticas, abiertas o selladas pueden contener volúmenes de muestra hasta de 0.1ml o de 100mg, dependiendo de la densidad del material [27,34].

El DSC-30 de Mettler opera en un rango de -170 a 600 °C abarcando fácilmente la región de interés para la mayoría de las sustancias farmacéuticas. La reproducibilidad de la temperatura es de ± 0.2 °C con una precisión de ± 0.1 °C. La reproducibilidad calorimétrica es de $\pm 0.5\%$ con una exactitud de $\pm 2\%$.

Sistemas por compensación de potencia

La empresa Perkin-Elmer diseñó y patentó el primer calorímetro diferencial de barrido que utiliza el sistema de compensación de potencia, el DSC-1, el cual fué introducido en la década de los 60's [34].

Este tipo de sistema tiene un controlador de temperatura, de tal manera que cuando cualquier diferencia de temperatura es detectada, el calentamiento individual es corregido hasta obtener la misma temperatura en ambos portamuestras. Entonces, si ocurren procesos endotérmicos o exotérmicos, el instrumento proporciona la compensación de potencia [27].

En la Figura 13 se muestra un esquema de un CDB por compensación de potencia.

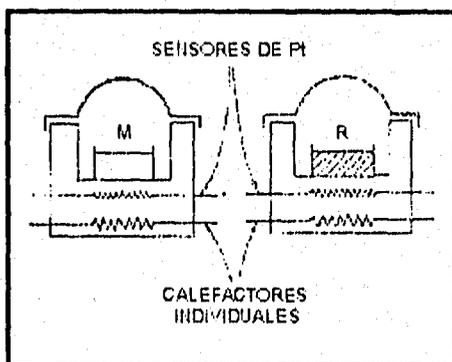


Fig. 12. Representación esquemática de un CDB por compensación de potencia [25].

3.5. Factores involucrados en el análisis calorimétrico

Las condiciones experimentales afectan al análisis térmico. Comúnmente se manejan dos tipos de factores que causan desviaciones en las mediciones calorimétricas: factores instrumentales y factores que dependen de las características de la muestra [34].

Las desviaciones causadas por los factores instrumentales incluyen la atmósfera del horno, el tamaño y forma de éste y del portamuestras, el material del portamuestras y su resistencia a la corrosión, el tamaño del alambre y del empalme del termopar, la posición de los termopares en las cámaras de la muestra y la referencia, la tasa de calentamiento y la velocidad de respuesta del equipo de registro [34].

Otro conjunto de factores importantes que pueden causar variaciones son dependientes de las características de la muestra e incluyen el espesor de la capa formada por la muestra, tamaño de partícula, cantidad de muestra, densidad de empaque, conductividad térmica del material, capacidad calorífica, capacidad de escape de los efluentes gaseosos y de la atmósfera circundante [34].

A continuación se desarrollan algunos de estos factores los cuales pueden afectar de manera significativa las condiciones experimentales.

Tasa de calentamiento

La elección de una correcta tasa de calentamiento es de suma importancia en la determinación correcta de la temperatura de transición.

En general un aumento en la tasa de calentamiento de 2 a 20°C/min. aumenta el valor de la temperatura inicial, T_i , de la diferencia de temperatura ΔT y de la temperatura de la referencia, T_r [34], esta se puede observar en la Figura 13.

Algunos autores han reportado que una tasa de calentamiento rápida produce picos muy estrechos en los cuales los detalles pequeños se pierden, mientras que a tasas de calentamiento lentas la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia es pequeña provocando que no se presenten algunas transiciones durante el barrido [27,34,35].

El área del pico de la transición se ve afectado por cambios en la tasa de calentamiento debida a la transferencia de calor [34]. Al disminuir la tasa disminuye también el área del pico.

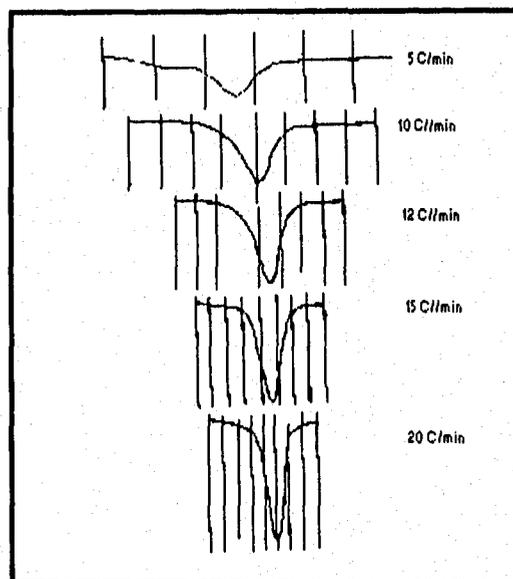


Fig. 13. Variación de la temperatura de inicio debido a variaciones en la Tasa de calentamiento [34].

Es por la misma razón que a altas tasas de calentamiento la resolución de picos adyacentes se reduce [27] como se muestra en la Figura 14.

En varios estudios realizados a mezclas de sustancias farmacéuticas se ha determinado como óptima la tasa de calentamiento de 10 °C/min.

Atmosfera del horno

La atmósfera presente en el sistema calorimétrico juega un papel importante en el control de la temperatura, forma y tamaño de cualquier transición [34,35]. Esto se debe a que en ciertos casos puede ocurrir una reacción química que involucre liberación o absorción de algún componente gaseoso, lo que provoca cambios en la presión del sistema [34].

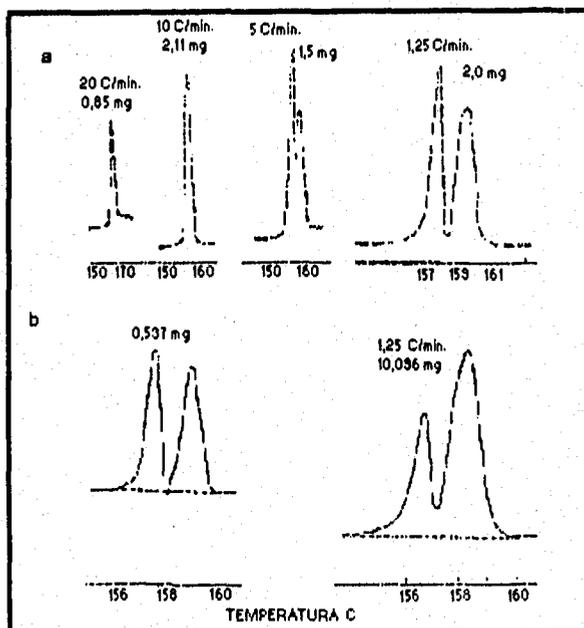


Fig. 14. Influencia del peso y tasa de calentamiento de 2 polimorfos de Temazepam [27].

Por ejemplo, en situaciones en las que el material bajo estudio es expuesto a degradación oxidativa el pico puede hacer su aparición a una temperatura mayor en una atmósfera inerte de nitrógeno. En cambio si la degradación se lleva a cabo en una atmósfera de aire u oxígeno, la degradación se puede dar en estado sólido y las impurezas producidas disminuyen la temperatura del pico y aumentan la amplitud de éste.

Portamuestras

Debido a que la curva térmica obtenida por CDB depende de la transferencia de calor, dicha transferencia debe ser rápida y el calor que la muestra conserve debe ser mínimo, para lograr este objetivo es necesario contar con el material adecuado el cual debe tener una alta conductividad térmica [34].

Actualmente, los más utilizados son portamuestras de metales, como aluminio, platino y en ocasiones de oro, ellos aumentan el rendimiento del área de los picos, los picos son más afilados, hay mayor resolución de picos adyacentes, además de que son fáciles de fabricar y presentan mayor durabilidad.

Características de la muestra

Así como los factores anteriormente descritos, las características de la muestra también afectan la forma y el área del pico, y consecuentemente las mediciones que de ellas se hagan también se verán afectadas.

En los siguientes párrafos se mencionan algunas consideraciones que diversos autores recomiendan de manera general, lo cual deberá ser probado experimentalmente.

En primer término se debe tener presente que el área bajo la curva del pico es proporcional al calor de reacción o de transición y que la conductividad térmica depende de la masa de la muestra. diversos autores han recomendado usar masas entre 2 y 10mg [37,38], un tamaño de muestra grande es útil para detectar niveles de transición bajos, para muestras no homogéneas. un inconveniente serio es que ofrece picos anchos, baja resolución y exactitud en la temperatura y se requieren tasas de calentamiento bajas.

El tamaño de partícula también afecta las características del pico a causa de la conductividad térmica [34]. Así, tamaños de partícula grande dan picos amplios y tamaños de partícula pequeños proporcionan picos angostos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Material y Equipo

Los materiales que se enlistan a continuación se estudiarán para una formulación:

1. Principio activo (antiinflamatorio)
2. Polivinilpirrolidona (lubricante)

El equipo empleada para la realización de éste estudio fue el siguiente:

- * Balanza microanalítica, Mettler MT-5, rango 5g \pm 0.001 mg.
- * Analizador Térmico Diferencial, Mettler DSC-30, rango 100mW \pm 20 μ W.
- * Analizador Termogravimétrico, Mettler TG-50, rango de temperatura de 30 °C a 1 000 °C \pm 1 °C, con balanza MT-5 rango 5g \pm 0.001 mg.
- * Encapsulador para sólidos y volátiles Mettler.
- * Portamuestras de aluminio para 40 μ l.

4.2 Procedimiento (Figura 16)

1. Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido y Termogravimetría de cada una de las materias primas.
2. Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido y Termogravimetría de las mezclas físicas.
3. Caracterización por Calorimetría diferencial de Barrido y Termogravimetría de las dispersiones sólidas.

La composición y preparación de las dispersiones sólidas y las mezclas físicas fueron seleccionadas y preparadas por el laboratorio que proporcionó los materiales:

Principio activo-Polivinilpirrolidona	15:85
Principio activo-Polivinilpirrolidona	25:75
Principio activo-Polivinilpirrolidona	35:65
Principio activo-Polivinilpirrolidona	50:50

Tabla 3. Composición de las mezclas evaluadas del sistema P.A.-P.V.P.

No. de lote de materias primas: PA-023-014, MP-056-49.

Tamaño de lote de laboratorio en ambos tipos de mezclas, para cada proporción: 1 Kg.

Muestreo: para cada mezcla igual, tomada de la parte central.

4. Análisis de resultados.

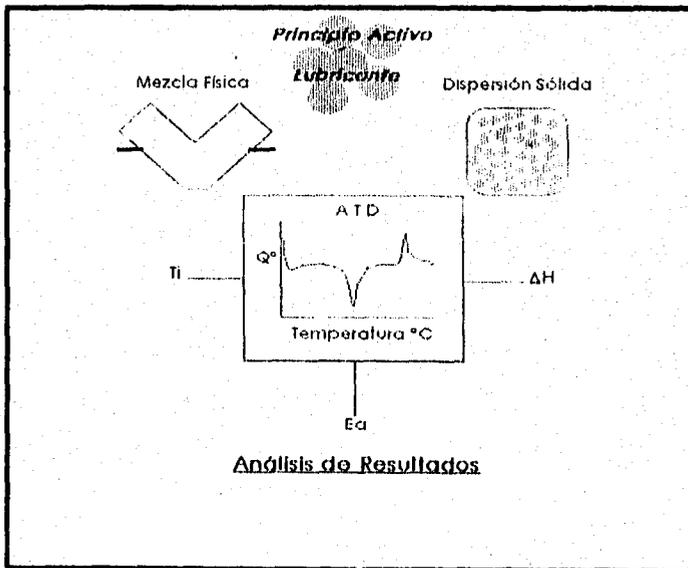


Fig. 15. Procedimiento experimental.

Procedimiento general para Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y para Análisis Termogravimétrico (TGA):

1. Pesar aproximadamente 2.5 mg. de la muestra, en un porta muestras de aluminio previamente pesado. Sellar el porta muestras.
2. Colocar el porta muestras en el compartimiento especial para ella dentro del ATD o de la balanza TGA, según sea el caso.
3. Iniciar el análisis, a una temperatura programada de 30 °C a 450 °C, con una tasa de calentamiento de 10 °C/min, para DSC y TGA, y flujo de Nitrógeno de 50 ml/min, para DSC y 200 ml/min, para TGA.
4. Realizar el análisis de los termogramas obtenidos para determinar la cinética de las mezclas propuestas.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Los resultados del estudio presentados en éste capítulo se obtuvieron por Calorimetría Diferencial de Barrido bajo las siguientes condiciones: tasa de calentamiento de 10°C, programa de temperatura de 30°C hasta 450°C, flujo de Nitrógeno de 20 ml/min. y portamuestras de aluminio de 40 µl.

En las siguientes secciones se presentan los resultados, se interpreta el comportamiento térmico de los materiales bajo estudio y se evalúa la estabilidad de las mezclas mediante energías de activación.

5.1. Comportamiento térmico

Se realizó la caracterización térmica de los materiales bajo estudio, de forma individual y de las mezclas preparadas a partir de ellos, Dispersiones Sólidas y Mezclas Físicas, mediante un solo calentamiento en el DSC.

En las Figuras 16 a la 20 se presentan los termogramas obtenidos y en los siguientes párrafos se realiza la interpretación de los mismos. Y en las Figuras 21 a la 26 se presentan los gráficos que relacionan el comportamiento térmico con la concentración de las mezclas.

Caracterización del principio activo

En la Figura 16 se ilustra el termograma obtenido por CDB para el principio activo, en donde se pueden ver dos transiciones endotérmicas.

La primera transición presenta una temperatura de inicio de 199.00 °C, mostrándose definida, afilada y angosta, con un calor de transición de 136.4 J/g.

Es importante mencionar que en la literatura consultada [39,40] la forma cúbica de este compuesto funde en un intervalo de 199-201 °C, ver Apéndice A, pero no reportan las condiciones experimentales bajo las que se obtuvo tal valor.

Para corroborar la Información anterior se realizó un análisis termogravimétrico, el cual aparece en la Figura 17, en donde se puede apreciar que a la temperatura en que por CDB ocurre la transición, por ATG hay pérdida de peso del material, lo cual significa que no es fusión o que ésta viene acompañada por descomposición.

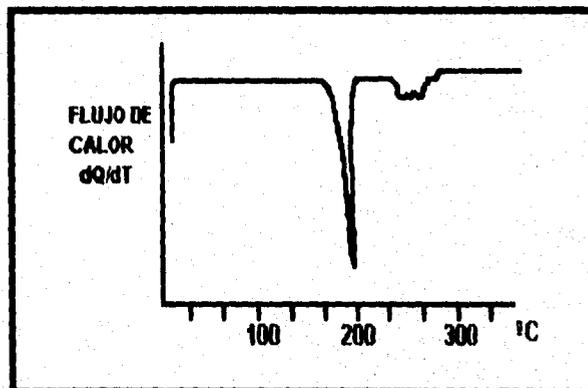


Fig. 16 Termograma del principio activo obtenido por CDB.

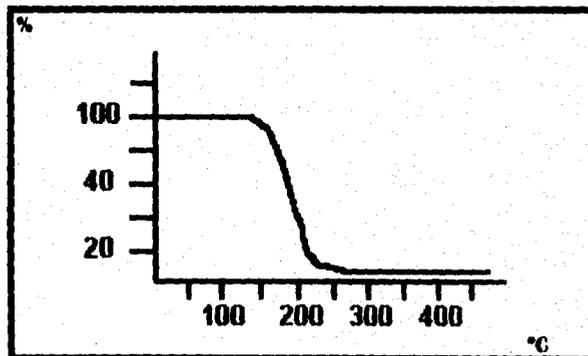


Fig. 17. Termograma del principio activo obtenido por ATG.

La segunda transición del termograma, mostrado den la Figura 16, presenta una temperatura de inicio de 225.9 °C y un calor de transición de 124.9 J/g, dicha transición se observó poco definida lo cual puede deberse a descomposición del material o a impurezas presentes en la muestra.

Caracterización de polivinilpirrolidona

La Figura 18 muestra el termograma obtenido para PVP, en donde se observa una endoterma ancha con temperatura de inicio de 46.8 °C y temperatura final de aproximadamente 125 °C, asociada a un cambio físico (seguramente evaporación de agua) en el material, la energía que se requiere para ello es de 290 J/g, lo que indica que este material es estable a las condiciones de trabajo.

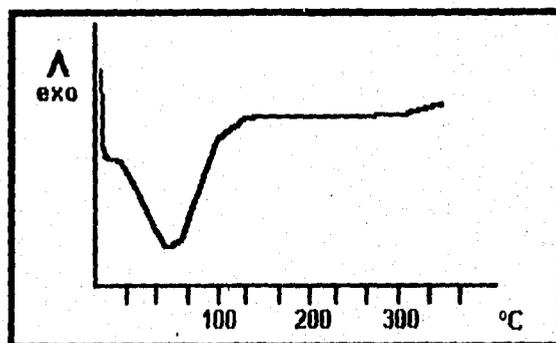


Fig. 18. Termograma para Polivinilpirrolidona obtenido por CDB.

Según la bibliografía consultada la PVP tiene un punto de reblandecimiento de 150 °C [42], bajo condiciones no reportadas, siendo posible que dicha temperatura haya sido registrada al finalizar el cambio observado.

Comportamiento térmico de las mezclas

En las Figuras 19 y 20 se muestran los termogramas obtenidos para las mezclas físicas y las dispersiones sólidas, respectivamente.

El primer evento térmico que aparece en los termogramas de la Figura 19 se asocia a la PVP, en ellos se observan variaciones en la temperatura de inicio menores al ± 3 °C (ver Tabla 4) con respecto a la temperatura de inicio medida para la materia prima que fue de 46.8 °C. La mayor variación fue cuando la PVP se encontró en un 65% de concentración en la mezcla en donde se midió una temperatura de inicio de 44.9 °C.

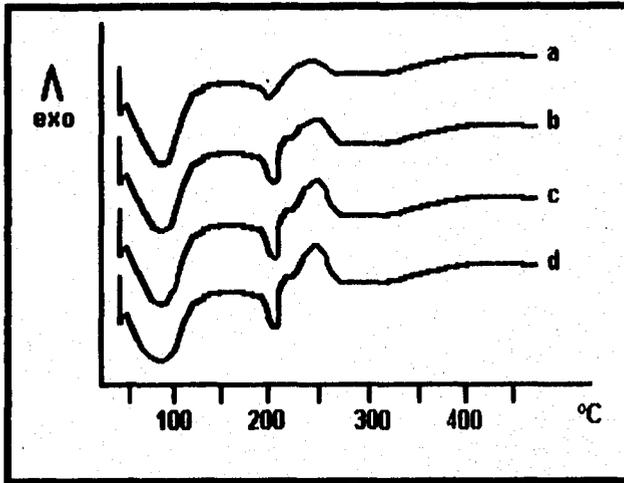


Fig. 19. Termogramas para las Mezclas Físicas del sistema P.A.-PVP obtenidos por DSC: a) 15:85, b) 25:75, c) 35:65 y d) 50:50.

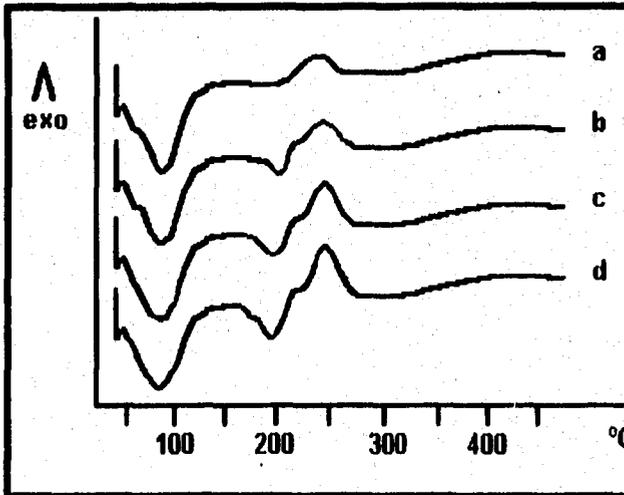


Fig. 20. Termogramas para las Dispersiones Sólidas del sistema P.A.-PVP obtenidos por DSC: a) 15:85, b) 25:75, c) 35:65 y d) 50:50.

Variaciones menores a $\pm 2^\circ\text{C}$ se encontraron para la temperatura de inicio de la PVP en el caso de las mezclas preparadas por el método de dispersiones sólidas, como se puede ver en los termogramas de la Figura 20.

En la Figura 21 se presenta un gráfico de temperatura de inicio contra concentración para la PVP, tanto en las M.F. como en las D.S., en donde se observa mejor la mínima variación comentada en los párrafos anteriores.

En las Tablas 4 y 5 se presentan las energías de transición obtenidas para la PVP en MF y en las DS, respectivamente. En ellas se puede notar que tales energías fueron mayores para las MF respecto a las DS.

Los resultados demuestran que la PVP es más estable en las MF con bajas concentraciones de principio activo (15 y 25%), en donde la PVP presenta energías de transición mayores (337.2 y 292.3 J/g) a la obtenida para la materia prima (290.1 J/g), mientras que las DS correspondientes (272.0 y 233.3 J/g) le confieren menor estabilidad.

La estabilidad más baja se observó a una concentración de 50% de PVP en el caso de las DS (177.0 J/g) y a una concentración de 65% de PVP para las MF (154.8 J/g).

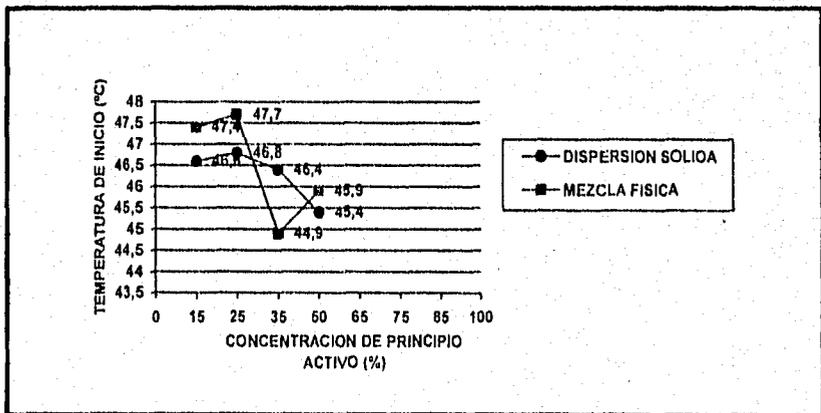


Figura 21. Gráfico de Temperatura de inicio para el primer evento térmico (PVP) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.

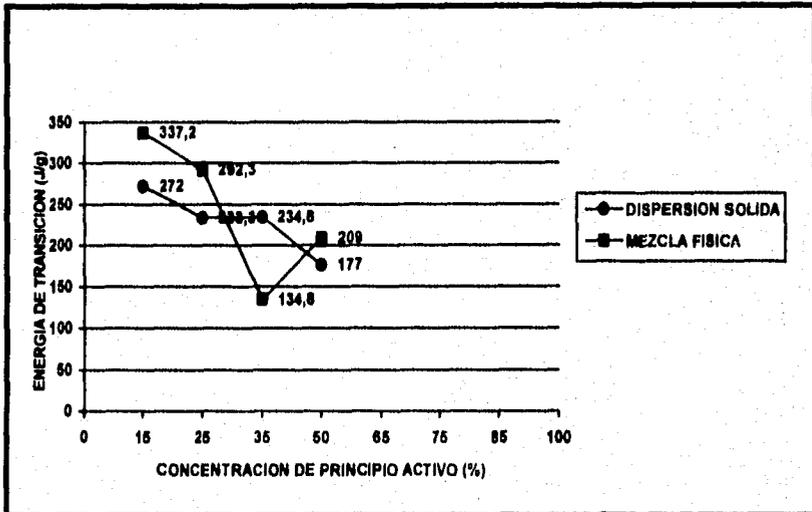


Fig. 22. Gráfico de Energía de transición del primer evento térmico (PVP) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.

En la Figura 22 se muestra un gráfico de energía de transición contra concentración de P.A. en donde se puede apreciar el comportamiento descrito.

El segundo evento térmico en aparecer en los termogramas de las Figuras 19 y 20 se atribuyen al principio activo, debido a que este muestra un flujo de calor endotérmico como se observa en la caracterización individual.

Lo más sobresaliente de estos termogramas es que las temperaturas de inicio de la transición se observaron muy por debajo de la obtenida para el P.A. solo (ver Tablas 4 y 5, Transición 2), lo cual indica que la estabilidad del P.A. se ve afectada por la presencia de PVP.

La Figura 23 ilustra la variación en la temperatura de inicio de la segunda transición para ambos tipos de mezclas a todas las concentraciones. En esta figura se muestra para el caso de las DS que conforme aumenta la concentración de P.A. la temperatura de inicio disminuye y por lo tanto la estabilidad de la mezcla también disminuye. Sin embargo, la estabilidad de las M.F. es menor debido a que las temperaturas de inicio que estas mostraron fueron menores, lo cual indica que una menor temperatura es requerida para que el P.A. sufra un cambio cuando es mezclado por el método de las M.F. con respecto a la temperatura que se requiere en el caso de las D.S., exceptuando la mezcla al 50%.

Concentración de Principio Activo Mezclas Físicas	Transición 1		Transición 2	
	T _{inicio} (°C)	ΔH (J/g)	T _{inicio} (°C)	ΔH (J/g)
15%	47.4	-337.2	150.1	-22.8
25%	47.7	-292.3	156.8	-35.8
35%	44.9	-154.8	151.7	-60.3
50%	45.9	-209.0	170.9	-50.7

Tabla 4. Temperaturas de inicio y calores de transición de las Mezclas Físicas P.A.-PVP estudiadas.

Concentración de Principio Activo en Dispersiones Sólidas	Transición 1		Transición 2	
	T _{inicio} (°C)	ΔH (J/g)	T _{inicio} (°C)	ΔH (J/g)
15%	46.6	-272.0		
25%	46.8	-233.3	174.6	-13.1
35%	46.4	-234.8	164.8	-27.3
50%	45.4	-177.0	160.6	-45.2

Tabla 5. Temperaturas de inicio y calores de transición de las Dispersiones Sólidas P.A.-PVP estudiadas.

Cabe señalar que a una concentración del 50% de P.A. en las MF la estabilidad de la mezcla se ve favorecida, contrariamente a las DS en donde la concentración que mejor favorece la estabilidad es al 25% de P.A.

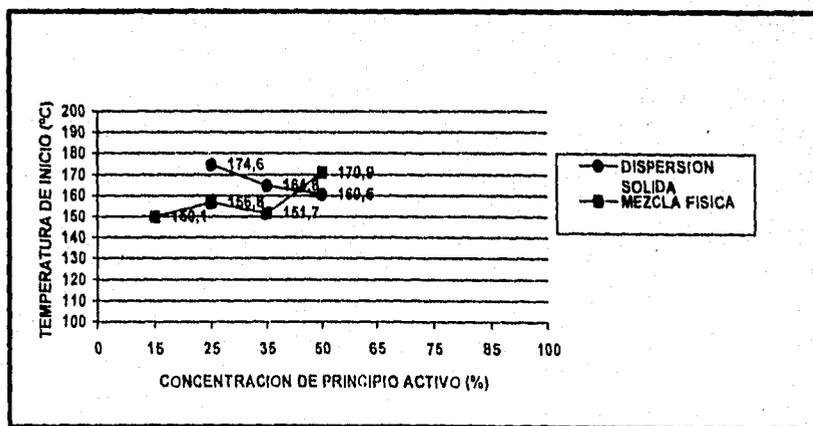


Fig. 23. Gráfica de Temperatura de inicio para el segundo evento térmico (P.A.) contra concentración de P.A. en M.F. Y D.S.

La energía de transición es la cantidad de calor necesario para que ocurra algún cambio físico o químico por unidad de peso en un material.

Partiendo de lo anterior, en la Figura 24 se muestran las energías de transición calculadas para el P.A. tanto en M.F. como en D.S. En esta figura se observa que las energías de transición para el P.A. en ambos tipos de mezclas aumenta conforme aumenta la concentración de principio activo, siendo mayores para las M.F., con lo cual se supone que el principio activo en las D.S. requiere una menor cantidad de calor para sufrir una transición.

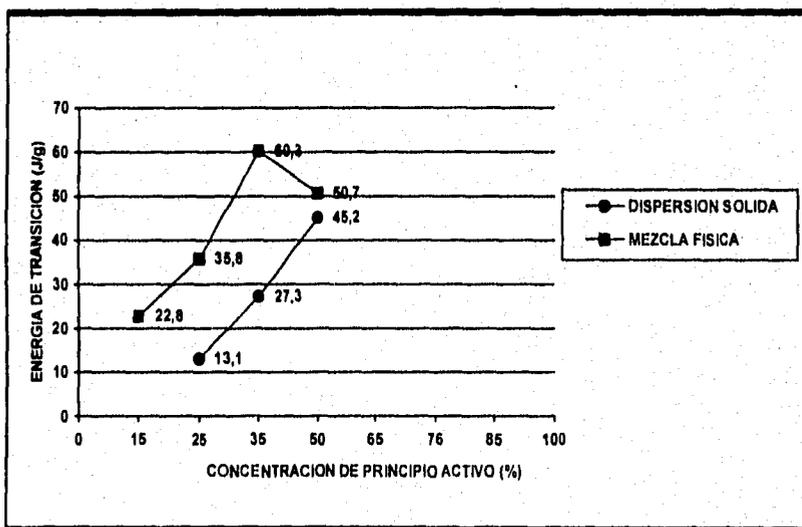


Fig. 24. Gráfico de Energía de transición para el segundo evento térmico (P.A.) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.

5.2. Análisis de las Mezclas y Dispersiones

Tanto en Mezclas Físicas como en Dispersiones Sólidas se determinó la energía de activación del Principio Activo.

La determinación se realizó en los termogramas obtenidos por CDB usando el programa denominado "cinética" incluido en el software del equipo (GraphWare TA72.5 PS).

Dicho programa basado en el modelo expuesto en la sección 2, proporciona a través del análisis de los eventos térmicos, información relacionada con el orden de reacción, energía de activación, y fracción descompuesta. (ver Apéndice B).

Los parámetros considerados anteriormente sirven para establecer si es posible mediante CDB determinar diferencias entre los dos tipos de preparación (Mezcla Física y Dispersión Sólida). De tal manera que en las siguientes secciones se hará referencia a la parte del programa que se usó para estudiar estas diferencias.

Orden de reacción

Los pseudoordenes de reacción obtenidos para la descomposición (Apéndice B) del principio activo en cada sistema de mezclas son mostrados en la Tabla 6.

Tipo de Mezclada	n
Dispersión sólida	
15%	*
25%	0.89
35%	0.73
50%	2.66
Mezcla física	
15%	1.21
25%	1.43
35%	0.56
50%	0.8

* No se observó ninguna transición.

Tabla 6. Pseudoordenes de reacción para cada sistema de mezclas

El compartamiento observada indicó un mejor ajuste a la trayectoria de la reacción descrita por el modelo n, el cual describe una descomposición controlada por difusión del material bajo estudio.

Los sistemas con el 35% de principio activo son menos estables, si se considera sólo el efecto de la composición. Sin embargo, el interés de este trabajo es enfocada al caso en que la fracción descompuesta es muy cercana a cero, lo que significa que la tasa de descomposición depende, a temperatura constante, sólo de la energía de activación.

Energía de Activación

El gráfico de energía de activación para el evento térmico asociada al Principio Activo, se ilustra en la Figura 25.

Analizando este gráfico se concluye que la estabilidad del principio activo es afectada por la forma de preparación de la mezcla.

Debido a que no fue evidente una transición en la Dispersiones Sólidas de principio activo al 15%, la correspondiente en Mezclas Físicas es comparada con el resto de los sistemas.

De esta manera, tenemos que el sistema al 15% de P.A. en Mezclas Físicas presenta una estabilidad similar a los sistemas al 25% de P.A. en D.S. y al sistema al 50% en M.F., en donde se puede considerar que no existe una diferencia significativa, ya que los valores de energía de activación difieren en un $\pm 5\%$.

El sistema que se observó con mayor estabilidad fue el correspondiente a Dispersiones Sólidas al 50% de principio Activo, con un valor de energía de activación de 286.37 KJ/mol, seguida por el sistema al 25% de P.A. preparado como Mezcla Física, estos sistemas comparados con los de Mezcla Física al 50% y Dispersión Sólida al 25% son más estables.

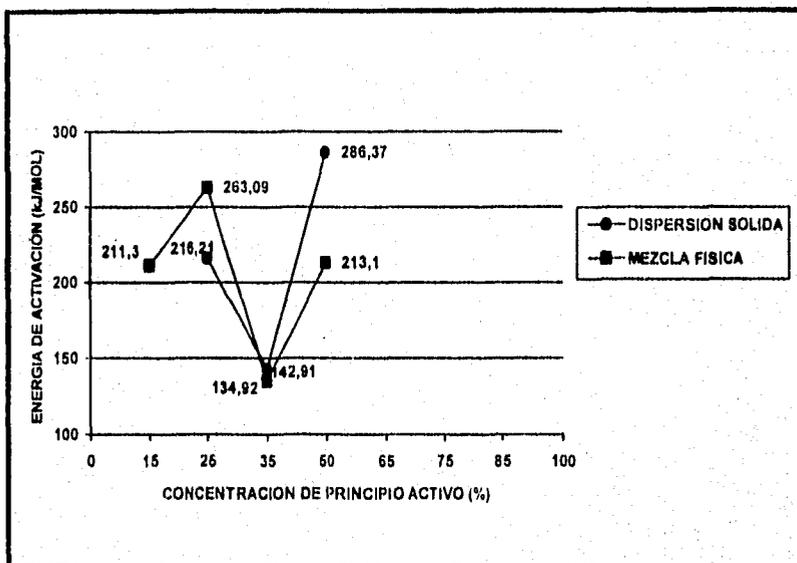


Fig. 25. Gráfico de Energía de activación para el segundo evento térmico (Principio Activo) contra concentración de P.A. en M.F. y D.S.

Por otro lado, a una concentración al 35% de P.A. se observa una estabilidad similar para el principio activo en ambos tipos de mezclas, menor a la de cualquiera de los otros sistemas, presentando una energía de activación de 134.92 KJ/mol en el caso de Mezclas Físicas y una energía de activación de 142.91 en Dispersiones Sólidas.

Fracción descompuesta

Se eligió el sistema 35:65 de principio activo:PVP para mostrar la fracción descompuesta de fármaco por ser el que presenta menor estabilidad tanto en las preparaciones físicas como en las dispersiones sólidas.

En las figuras 26 y 27 se observan las gráficas de fracción descompuesta a un año (en horas), a tres diferentes temperaturas.

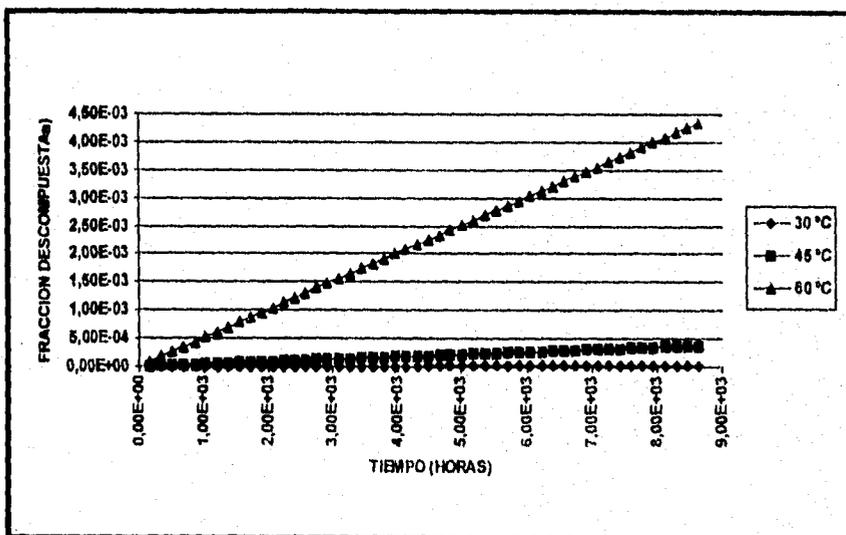


Fig. 26. Fracción descompuesta de principio activo en Dispersión Sólida a la concentración 35%

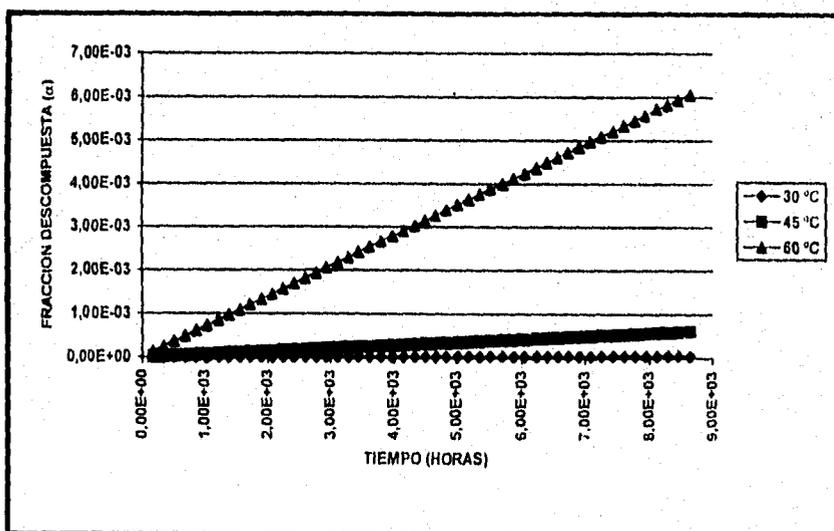


Fig. 27. Fracción descompuesta de principio activo en Mezcla Física a la concentración 35%

En ambas gráficas se observa el efecto de la temperatura en la fracción descompuesta de principio activo, y en ambos casos el porcentaje de descomposición para una temperatura de 60°C es menor al 0,6 % para un período de un año, observándose una descomposición menor para las dispersiones sólidas.

6. CONCLUSIONES

* El comportamiento de mejor ajuste a la trayectoria de la reacción, para el material bajo estudio, esta dada por el modelo n, el cual describe una descomposición controlada por difusión.

* Si se considera sólo el efecto de la composición los sistemas con el 35% de principio activo son los menos estables.

* Si se considera sólo el efecto de la composición el sistema con mayor estabilidad es el de Dispersión Sólida al 50%.

* Por lo anterior, la estabilidad del principio activo es afectada por la forma de preparación de la mezcla.

* Sin embargo, de acuerdo a la fracción descompuesta cualquier sistema de mezclas puede ser utilizado, recomendando el siguiente orden:

Dispersión Sólida al 50% de Principio Activo
Mezcla Física al 25% de Principio Activo
Dispersión Sólida al 25% de Principio Activo
Mezcla Física al 50% de Principio Activo
Mezcla Física al 15% de Principio Activo
Dispersión Sólida al 35% de Principio Activo
Mezcla Física al 35% de Principio Activo

* Las Dispersiones Sólidas pueden ser una opción en la preparación de mezclas, para los sistemas estudiados.

* En este trabajo se demuestra la utilidad de la Calorimetría Diferencial de Barrido para determinar estabilidad en sistemas farmacéuticos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Helman, J., Farmacotécnia: Teoría y Práctica, C.E.C.S.A., México, 1981, Págs. 1215-1224.
2. Hersey, J. J., "The development and applicability of powder mixing theory", Int. J. Pharm. Tech., 4, 6-12 (1979).
3. Lachman, L., Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Ed Lea & Febiger; Philadelphia, 1970.
4. Lantz, R.J. y Schwartz, J.B., Mixing, Ed.Ellis Horwood, U.S.A., 1987.
5. Chiou, W. L. and Riegelman, S., "Pharmaceutical applications of solid dispersions", J. Pharm. Sci., 60, 1281-1303, (1971).
6. Ford, J. L., "The solid dispersions", Pharm. Acta Helv., 61, 69-88, (1986).
7. Fernández, M., et al., "Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethyleneglycol 4000", Int. J. Pharm., 84, 197-202, (1992).
8. Bhattacharyya, M. et al., "Formulation and in vitro-in vivo characterization of solid dispersions of piroxicam", Drug Dev. Ind. Pharm., 19 (6), 739-747, (1993).
9. Miralles, M.J. et al, "Combinated Water-Soluble Carriers for Coprecipitates of Tolbutamide", J. Pharm. Sci., 71 (3), 302-304 (1982).
10. El Shattawy, H.H. et al, "Piroxicam-synthetic Polymers Interactions", Pharm. Ind., 56 (4), 396-399, 1994.
11. Flego, C., et al, "Dissolution rate of griseofulvin from solid dispersions with poly(vinylmethylether/ maleic anhidride)", Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (9), 1185-1202 (1988).
12. Ford, J. L. and Francomb, M. M., " Thermal analysis of sulphamethoxazoles-sugar physical mixes ", Drug Dev. Ind. Pharm., 11, 1111-1122, (1985).
13. Kim, K.H. et al, "Application of Differential Scanning Calorimetry to the Study of Solid Drug Dispersions", J. Pharm. Sci., 74 (3) 283-289, (1985).

14. Lachman, L., et al., "Kinetic Principles and Stability Testing" en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1970.
15. Connors, K.A., *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2a edición, Ed. John Wiley & Sons, USA, 1986.
16. Sbarbati, N., N., *Estabilidad de Medicamentos*, Ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1975.
17. De Villiers, M. M., et al., "Kinetic study of the solid-state photolytic degradation of two polymorphic forms of furosemide", *Int. J. Pharm.*, 88, 275-283 (1992).
18. Yu-Ting, Z., et al., "Reduced equations to estimate kinetic parameters from non-isothermal TG-DTG or DSC curves", *Thermochim. Acta*, 223, 101-108 (1993).
19. Pryce-Jones, R. H., et al., "Aminophylline suppository decomposition: an investigation using differential scanning calorimetry", *Int. J. Pharm.*, 86, 231-237 (1992).
20. Kerc, J., et al., "Thermal decomposition of pure piroxicam and its surface deposit on amorphous silicon dioxide: mechanism and kinetic data", *Thermochim. Acta*, 154, 305-314, (1989).
21. Morales, L.D.R., *Ecuaciones de Comportamiento de un Proceso de Fermentación de Acido Láctico* Grado U.S.P., Tesis de Licenciatura, Universidad Simón Bolívar, México, 1992.
22. Cruz, R.M.H., *Técnicas de análisis cuantitativo*, Comunicación personal, 1995.
23. Mijangos, F.S., *Cinética de Electrodeposición de Plata en Acero Inoxidable*, Tesis de Maestría, U.N.A.M., México, 1984.
24. Carstensen, J.T., "Stability of Solids and Solid Dosage Forms", *J. Pharm. Sci.*, 63 (1) 1-13, (1974).
25. Mc Naughton, J. L. y Morlimer, C. T., *Calorimetría Diferencial de Barrido*, Universidad de Keele, London, (1975).
26. Willard, H. H., et al., *Métodos Instrumentales de Análisis*, Ed. Continental, México, (1990), capítulo 20.

27. Giron, D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis", Acta Pharm. Jugosl., 40, 95-157 (1990).
28. Castellan, W. G., *Fisicoquímica*, Ed. Fondo Interamericano, México, 1982.
29. Marlin, A. *Physical Pharmacy*, 4a. edición, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, Londres, 1993.
30. PoeBnecker, W., "A theoretical investigation of the preconditions for obtaining the true thermodynamic transition temperature from only one DSC measurement", Thermochim. Acta, 219, 325-332 (1993).
31. Skoog, D. A., *Principles of Instrumental Analysis*, Ed. Saunders College Publishing, U.S.A., (1985), capítulo 24.
32. Flynn, J. H., "Analysis of DSC results by integration", Thermochim. Acta, 217, 129-149 (1993).
33. Elabee, M. and Prankend, R. J., "Solid-state properties of drugs. II. Peak shape analysis and deconvolution of overlapping endotherms in differential scanning calorimetry of chiral mixtures", Int. J. Pharm., 86, 211-219 (1989).
34. Wendlant, W. WM., *Thermal Analysis*, 3a. ed., Ed. John Wiley & Sons., Inc., U.S.A., 1986.
35. Ford, J.L., *Pharmaceutical Thermal Analysis*, Ed. John Wiley & Sons., Inc., Gran Bretaña, 1989.
36. Hemminger W. y Hôhne G., *Calorimetry Fundamentals and Practice*, De. Verlag chemie, republica Federal Alemana, 1984.
37. Babich, M. W., et al., "The thermal analysis of energy storage materials by differential scanning calorimetry", Thermochim. Acta, 210, 77-82 (1992).
38. Becket, G., et al., "A DSC compositional analysis of some binary organic mixture of pharmaceutical significance", J. of Therm. Anal., 40, 537-542 (1993).
39. Mladen M. et al, "Piroxicam" en *Analytical Profiles of Drug Substances* por Klaus Florey, De. Academic Press Inc., Orlando Florida, U.S.A., 1986, Págs. 509-531.

López Santiago María Susana

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA Bibliografía

40. Vrečer, F., Srele, S. and Smid-Korbar, J., "Investigation of piroxicam polymorphismo", Int. J. Pharm., 68, 35-41, (1991).
41. Kozjek, F., et al., "Physico-chemical properties and analytical characteristics of piroxicam", Acta Pharm. Jug., 32, 13-20, (1982).
42. "Povidone", Handbook of Pharmaceutical Excipients, Publicado por American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain, 1986.
43. Software de cinética. Manual Mettler DSC-30.

PROPIEDADES DE LOS MATERIALES

Piróxicam

El piróxicam es un fármaco anti-inflamatorio no-esteroide. Es un compuesto eficiente en el tratamiento de artritis reumatoide y otros desordenes inflamatorios. Es altamente potente.

Pfizer y Co. fueron los primeros en desarrollar el fármaco cerca de los años 50's, y en la década de los 70's fué introducido en medicina práctica.

Descripción:

4-hidróxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.
C₁₅H₁₃N₃O₄S. P.M. 331.36

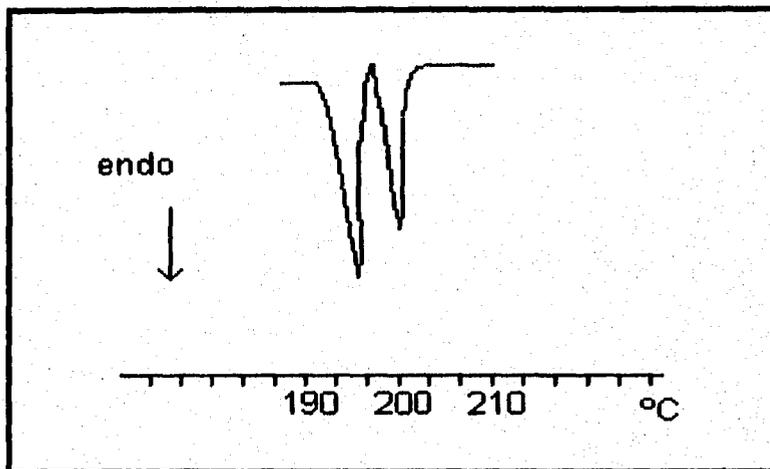
Polvo cristalino incoloro, inodoro con sabor amargo.

Propiedades del sólido:

Se ha reportado que el piróxicam existe en más de dos formas cristalinas, Tabla 7.

FORMA POLIMORFICA	PUNTO DE FUSION °C	ESTRUCTURA CRISTALINA
I	199-201	Forma cúbica
II	196-198	Forma de agujas
III	178.4	No reportada
IV	164.1	No reportada

Tabla 7. Polimorfismo del piróxicam.

Comportamiento térmico:**Estabilidad térmica (Tabla 8):**

Después de dos años de someter una muestra de piróxicam a dos temperaturas, 20°C y 40°C, Mihalić y Co. encontrarán que no hubo cambio de color, sabor, olor y forma de los cristales. Por cromatografía en papel y por HPLC no se observaron productos de degradación. Mediante el análisis cuantitativo de la muestra no se encontró cambio significativo.

Tiempo (meses)	Contenido de piróxicam en %	
	20 °C	40 °C
0	99.9	100.1
3	100.0	99.9
6	100.1	99.8
9	98.8	99.6
12	100.1	99.7
24	99.8	99.5

Polivinilpirrolidona

Descripción:

Polvo higroscópico, blanco o blanco cremoso, inodoro.

Excipiente farmacéutico empleado como acarreador de fármacos, agente dispersante, suspensor, también usado ampliamente como aglutinante, diluyente y agente de recubrimiento.

Propiedades Físicas:

Densidad: entre 1.17 y 1.18 g/mL

Higroscopicidad: absorbe humedad a H.R. bajas

Peso molecular: Polividona k-30 aproximadamente 40 000

Punto de reblandecimiento: 150 °C

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua hasta un 60%, libremente soluble en muchos solventes orgánicos: etanol, metanol, cloruro de metileno, cloroformo, entre otros.

Viscosidad: La viscosidad de una solución que contenga un 10% o menos de polividona es la misma del agua.

Almacenamiento y estabilidad:

Puede almacenarse en recipientes bien cerrados, en un lugar fresco y seco sin sufrir descomposición. Es estable en ciclos cortos de exposición al calor (110-130 °C)

SOFWARE DE CINÉTICA. METTLER DSC-30

Con la ayuda de este programa se puede obtener el comportamiento cinético de un material dado. A continuación se describe de una manera general como funciona dicha programa.

F5 Aeval, F1 Kinet

Las evaluaciones cinéticas se realizan principalmente a los picos obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido y por las curvas provenientes de un Análisis Termogravimétrico, debidas a cambios físicos o químicos de los materiales.

El orden de reacción combinado con la ecuación de Arrhenius proporcionan una aproximación de la constante de tasa de reacción como función de la temperatura:

$$d\alpha/dt = k_0 \exp(-E_a/RT) (1-\alpha)^n$$

$d\alpha/dt$ = Tasa de reacción en s⁻¹
 k_0 = Factor preexponencial
 E_a = Energía de Activación en J/mol
 R = Constante de los Gases = 8.31 J/mol K
 T = Temperatura de la muestra en K
 α = Fracción de reacción
 n = Orden de reacción

$d\alpha/dt$ y α en el rango de investigación se obtienen a partir de las curvas de DSC

$$d\alpha/dt = \text{Desviación de la línea base (mW)} / \text{área total del pico (mJ)}$$
$$\alpha = \text{área parcial (mJ)} / \text{área total del pico (mJ)}$$

El modelo completo comprende la ley de poder y el término de nucleación (Avrami) para cinética:

$$d\alpha/dt = k_0 \exp(-E_a/RT) (1-\alpha)^n \alpha^m (-\ln(1-\alpha))^p$$

m = Exponente de la Ley de Poder
 p = Exponente de nucleación

F3 BaseL

Presenta los termogramas obtenidos por C.B.D.
Similar para integración.

F2 Rango

Rango de conversión a ser investigado:

Esta función le da a usted la opción de definir un rango de conversión a ser investigado y otro que es evaluado de forma automática de 0,1 a 0,8 (=10 a 80 %). Por supuesto, esos límites necesitan estar dentro de los límites de base. La función no está disponible, si usted no ha determinado los límites básicos. F9 es una salida que dejara una segunda pareja de límites a través de la curva.

- Se puede elegir el rango de conversión que se quiere investigar, o
- El equipo da por "default" entre el 10% y 80%.

F1 Set

F3 Show

F5 NumIn

F4 Model

F1 n Modelo estándar de orden n, cuando $f(\alpha) = (1-\alpha)^n$

F2 m Incluye el término de Ley de Poder, cuando $f(\alpha) = \alpha^m$

F3 p Incluye el término de nucleación, cuando $f(\alpha) = (-\ln(1-\alpha))^p$

Nota: Los tres modelos pueden ser combinados. El modelo de Avrami completo comprende los 2 términos siguientes:

$$f(\alpha) = (1-\alpha)^{n-1} (-\ln(1-\alpha))^p$$

F4 Isoth

Suprime el cálculo de la energía de activación, cuando se ajusta. Este carácter puede también ser usado en medidas dinámicas donde la función temperatura a una velocidad constante será suprimida : EA = 0.

n, m o p puede ser ajustado para una evaluación manual usando Ctrl-F1 n, Ctrl-F2 m o Ctrl-F3 p respectivamente. El ajuste de los términos será marcado con an★ en el bloque resultante.

Tabla de Algunos Tipos de Modelos

Nombre	Función α	n	m	p
Orden n de Wilhelmy	$(1-\alpha)^n$	libre	-	-
Primer orden	$(1-\alpha)$	1	-	-
Segundo orden	$(1-\alpha)$	2	-	-
Reacciones interfaciales	$(1-\alpha)^{1/2}$ $(1-\alpha)^{1/3}$	0.5 0.333	-	-
Ley de Poder	α^m	-	libre	-
Difusión Unidimensional	α^{-1}	-	-1	-
Difusión Bidimensional	$(-\ln(1-\alpha))^{-1}$	-	-	-1
Avrami	$(1-\alpha)(-\ln(1-\alpha))^p$	1	-	libre

F5 Calc

Calcula los parámetros del modelo seleccionado usando un método cuadrático multidimensional.

Durante el cálculo un mensaje es emitido en la parte derecha de la ventana. Finalmente los dos resultados son desplegados en la misma ventana indicando el logaritmo natural del factor preexponencial y el orden de reacción.

Esta función está activa solo si se han definido los límites.

+F6 DispR

Cuando los resultados son desplegados en la ventana, usted tiene acceso a la función, y en la ventana ocurre un cambio de color a verde, conduciendo el cursor hacia arriba. Con ello usted puede colocar el resultado en cualquier parte de la pantalla. La posición del cursor define la localización del primer carácter. Esta función continúa activa en el nivel hasta que usted ejecuta otro cálculo. Esto le permite un cambio en la posición del texto por la gráfica, pero el texto previo no será borrado.

F9 Exec

Escribe el texto en la posición definida por el cursor.

Después el título del modelo aplicado es indicado:

F7 plot

Envía los resultados de la gráfica y escribe el texto en la última posición definida por el cursor.

Shift-F7 Plot

Construye la gráfica, curvas, ejes y líneas.

F1 ArrhP

Traza la gráfica de Arrhenius usando todos los puntos investigados

$$\text{Ordenada: } \ln k = \ln da/dt - n \ln(1 - \alpha) - m \ln \alpha - p \ln(-\ln(1 - \alpha))$$

Donde da/dt es la velocidad de reacción y α es el grado de la reacción y es determinado mediante la cinética de reacción. Para el modelo simple de orden n los dos últimos terminos son iguales a cero

Abcisa $1/RT$ en el rango de investigación cinética

Con la gráfica de Arrhenius deberá obtenerse una línea recta. Una desviación por ejemplo a la derecha indica que los parámetros cinéticos encontrados no son apropiados para describir la reacción en un rango de temperatura alto. Pero al usar un orden de reacción ajustado el fit puede frecuentemente ser mejorado en el rango de temperatura deseado.

F1 Escala automática

F2 Escala manual

F3 Escala "vieja" Las coordenadas de la gráfica de Arrhenius son usados, para realizar una fácil comparación de la gráfica.

F6 Traza la gráfica de Arrhenius con la escala seleccionada