

14



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD CAPTOPRIL-EXCIPIENTE  
POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

29/2/88

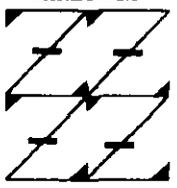
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

JOSE ANTONIO GRANADOS HERNANDEZ

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO HUMANO EJE  
DE NUESTRA REFLEXIÓN

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE: DR. FAUSTINO MIJANGOS SANTIAGO.**

**VOCAL: QFB. ROSA MARIA CRUZ HERNÁNDEZ.**

**SECRETARIO: QFB. MA. DE LOS ANGELES VIDAL MILLAN.**

**1er. SUPLENTE: QFB. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ.**

**2do SUPLENTE: M. en C. RAMÓN SOTO VÁZQUEZ.**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ LA TESIS.**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA.**

**LABORATORIO DE ESPECIALIZACIONES EN DESARROLLO FARMACÉUTICO  
Y PROCESOS FARMACÉUTICOS.**

**ASESOR DE TESIS: ROSA MARIA CRUZ HERNÁNDEZ.**

**SUSTENTANTE: JOSÉ ANTONIO GRANADOS HERNÁNDEZ.**

**A mis padres.**

**José Antonio Granados Villafuerte**

**Y**

**María del Refugio Hernández Zacarías.**

Deseo manifestar mi eterno agradecimiento a dos grandes personas de gran sentido de lucha continua y superación, que se dieron la tarea de educarme, y apoyarme incondicional para fortalecer mi mente y espíritu. Les brindo esta tesis como significado de sus esfuerzos y dedicación con mi persona durante todo este tiempo.

---

**A mi esposa e hija.**

**Gisela Reyes Alejo**

**Karla Gisela Granados Reyes**

Espero que el apoyo y desvelos de mi Esposa sean recompensados al participar de mi alegría y satisfacción de haber concluido esta Tesis, a mi hija Karla Gisela que en un futuro entienda que la mejor forma de lograr las metas es con el esfuerzo y dedicación que uno les dedique. Con toda mi gratitud y amor para ellas infinitas gracias.

---

## **A mis hermanos.**

JUAN ANTONIO GRANADOS HDZ.

IRENE GRANADOS HDZ.

JESUS GRANADOS HDZ.

GUADALUPE GRANADOS HDZ.

ROSA MARIA GRANADOS HDZ.

De ante mano les doy las gracias por el apoyo y entusiasmo que me brindaron, y los momentos increíbles que pasamos en compañía de nuestros padres.

Quiero expresarles que ustedes son los mejores de todo el mundo, saben que cuentan en todo momento con mi apoyo incondicional como ustedes me lo han dado en especial a ti Jesús que me apoyaste en momentos muy difíciles. Solo tengo unas palabras para corresponder a todo lo que me dieron y con todo mi cariño les doy gracias por siempre.

---

## **A mis amigos.**

Muchos amigos de la FES Zaragoza me auxiliaron cuando realice cada una de las partes experimentales que conforman esta tesis, tanto que no es posible realizar una lista completa. A quienes contribuyeron en este trabajo con sus interesantes comentarios y sugerencias, con la donación de los materiales, con el préstamo de equipo, por asesorías en la búsqueda de información, muchas gracias y entre todos ellos no puedo dejar de mencionar a: Martha, Yesenia, Alejandro, Gisela, Ismael, Sergio, Guadalupe, Oscar, Aldo, Laura, Diana, Juan Francisco, Violeta, Maricela, Eduardo y Arturo quienes aportaron grandes momentos en mi vida de Universitario y Profesional. De manera muy especial a Rosa María Cruz quien leyó el texto desde el principio hasta el fin, y me brindo valiosos comentarios.

---

## TABLA DE CONTENIDO

Abreviaturas y Definiciones.	1
Figuras y Tablas.	2
Introducción.	3
Problemática	4
1. Compatibilidad.	5
1.1 Relación Compatibilidad - Estabilidad.	6
1.2 Interacciones Farmaco-Excipiente.	7
2. Análisis Térmico.	8
2.1 CDB como Técnica de Análisis.	9
2.2 Instrumento CDB	12
2.2.1 Operación General	12
2.2.2 Calibración.	12
2.2.3 Partes del Calorímetro.	13
2.3 Fundamento de operación.	14
2.3.1 Flux de Calor.	15
2.3.2 Compensación de Potencia.	16
2.4 Factores que Afectan el análisis por CDB.	17
2.4.1 Tasa de Calentamiento.	18
2.4.2 Atmósfera Utilizada.	18
2.4.3 Tamaño de Partícula.	19
2.4.4 Concentración en el Sistema.	19
2.4.5 Cantidad de Muestra.	20
2.5 Compatibilidad por CDB.	21
3. Objetivo.	23
4. Hipótesis.	23
5. Recursos para el Estudio.	
5.1 Material.	24
5.2 Materia Prima.	24
5.3 Equipos e Instrumentos Utilizados.	25

6. Metodología.		
6.1 Diseño Experimental Utilizado para el Estudio.	26	
6.2 Preparación de Materia Prima y Mezclas.		
6.2.1 Materias Primas.	27	
6.2.2 Mezclas Farmaco-Excipientes.	27	
6.3 Metodología Realizada para el Análisis por CDB.	28	
6.4 Evaluación de Termogramas con el Software Startt Mettler.	28	
7. Resultados y Análisis de Resultados	29	
8. Conclusiones	50	
9. Sugerencias.	51	
ANEXO I	Propiedades del Fármaco Captopril.	52
ANEXO II	Materia prima: Resultados del Análisis Térmico.	53
ANEXO III	Estándares utilizados en DSC para la calibración.	58
ANEXO IV	Factor de Conductividad Térmica (K)	59
Bibliografía.		60

---

## Abreviaturas y Definiciones

CCF: Cromatografía de Capa Fina.

CDB: Calorimetría diferencial de barrido

CLAR: Cromatografía de líquidos de alta resolución.

ATD: Análisis térmico diferencial.

ICTAC: Comisión Internacional para el análisis térmico y calorimetría

IUPAC: Unión internacional para la química pura y aplicada.

ATG: Análisis termogravimétrico.

TMA: Análisis térmico mecánico.

MP: Materia Prima.

ST: Sin Molienda.

CT: Con Molienda.

RTD: Detector de Temperatura por Resistencia.

Onset: Principio de la transición.

Endset: Final de la transición.

**TERMOGRAMA:** Gráfico obtenido con un calorímetro en el cual se mide una propiedad física o química, de un material en función de la energía, temperatura o tiempo

**EXOTERMA:** Desplazamiento en la línea base que se presenta en forma de picos en un termograma y que involucra un fenómeno de desprendimiento de calor por parte de la muestra.

**ENDOTERMA:** Desplazamiento en la línea base que se presenta en forma de picos en un termograma que involucra un fenómeno de absorción de calor por parte de la muestra.

Figuras y Tablas

	Pag.
Tabla 1. Causas frecuentes de incompatibilidades	7
Tabla 2. Métodos comunes de análisis térmico.	9
Tabla 3. Eventos que pueden ser evaluados y evento térmico generado.	10
Fig. 1. Termograma característico obtenido por CDB.	11
Fig. 2. Calorímetro Mettler Toledo DSC 821	13
Fig. 3. Portamuestras disponibles.	14
Tabla 4. Termopares frecuentemente utilizados y composición.	15
Fig. 4. Esquema del sistema de Flux de Calor.	16
Fig. 5. Esquema del sistema de Compensación de Potencia	17
Tabla 5. Factores que influyen en las determinaciones por CDB.	17
Fig. 6. Efecto de la tasa de calentamiento en eventos térmicos	18
Fig. 7. Cambio en los termogramas debido a la molienda.	19
Tabla 6. Condiciones de operación y tipo de respuesta.	20
Tabla 7. Factores que modifican la resolución y sensibilidad.	21
Fig. 8. Diagrama simplificado para determinar compatibilidades	22
Tabla 8.0 Modelo utilizado para obtener las mezclas	26
Fig. 9. Termograma esperado de una mezcla con los 7 componentes.	29
Fig. 10. Termograma mezcla 14, efecto de la proximidad de otro componente	30
Fig. 11.0 Termogramas nivel alto mezclas con molienda.	31
Fig. 12.0 Termogramas nivel alto sin molienda .	32
Fig. 13.0 Termogramas nivel bajo con molienda.	33
Fig. 14.0 Termogramas nivel bajo sin molienda.	34
Fig. 15.0 Termogramas nivel medio con molienda.	35
Fig. 16.0 Termogramas nivel medio sin molienda.	35
Tabla 9.0 Cantidades reales utilizadas para formar las 18 mezclas.	36
Tabla 10.0 Resultados normalizados de la evaluación del principio activo.	37
Fig. 17.0 Efecto del tratamiento en una de las mezclas.	38
Fig. 18.0 Termogramas del principio activo, sin y con tratamiento.	39
Tabla 11.0 Análisis de Varianza para Mezclas Sin Molienda.	40
Tabla 12.0 Análisis de Varianza para Mezclas Con Molienda	41
Tabla 13.0 Resultados de $\Delta H$ obtenidos con la ecuación de cada ANDEVA.	43
Fig. 19.0 Efecto de los componentes en las mezclas sin molienda al cambiar de nivel.	44
Fig. 20.0 Efecto de los componentes en las mezclas con molienda al cambiar de nivel.	45
Tabla 14.0 Resultados finales para las 18 mezclas sin tratamiento.	46
Tabla 15.0 Resultados finales para las 18 mezclas con tratamiento.	47
Tabla 16.0 Coeficientes de variación y determinación de ambos tratamientos.	48
Fig. 21. Gráfica de número de mezcla vs residuales, para las mezclas sin Molienda.	49

## Introducción

Una interacción, en términos farmacéuticos, se define como los cambios físicos, químicos, fisicoquímico, entre dos o más componentes de una preparación farmacéutica, esta interacción puede ser favorable o desfavorable. Se considera favorable o compatible cuando se mejoran las propiedades de los componentes o al menos cuando no cambian, desfavorable o incompatible si las interacciones cambian una o más propiedades de los componentes ocasionando una disminución o una total inactividad química o terapéutica.

El proceso clásico para determinar interacciones resulta tedioso y consume gran cantidad de tiempo, limitándose a detectar interacciones de tipo químico, una técnica alternativa en este estudio es el análisis térmico, que cuenta con gran cantidad de técnicas y dentro de éstas la calorimetría diferencial de barrido (CDB) que en este trabajo se utilizará para determinar la compatibilidad de un principio activo (antihipertensivo) en mezclas completas, para formular tabletas por compresión directa.

Tomando en cuenta que las mezclas binarias no reflejan adecuadamente el comportamiento de la formulación final, en ésta investigación se sigue una propuesta que considera el estudio de todos los componentes de la mezcla, para ello se analizarán el principio activo y los excipientes individualmente continuando con las mezclas de principio activo - excipientes, y determinar cuantitativamente la compatibilidad de las mezclas mediante un análisis de las energías de transición. Es importante familiarizarse y conocer acertadamente los antecedentes y fundamentos para una mejor comprensión del estudio, por ello se abordan los conceptos y causas de las interacciones, se plantea una breve descripción de las técnicas más usadas del análisis térmico, aplicaciones, variables que pueden afectar y que son necesarias controlar, así como el fundamento de los sistemas de detección empleados en los instrumentos de CDB.

## Problemática

Los estudios de interacciones entre fármacos y excipientes se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de una manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La incorrecta selección de los componentes y/o concentraciones, modifica las características físicas, químicas, fisicoquímicas así como terapéuticas del principio activo. Actualmente, hasta donde se sabe, la formulación con la que se fabrica captopril Tabletas es por vía húmeda requiriendo diversas operaciones unitarias, entre ellas la molienda, por lo cual se pretende desarrollar una preformulación para su posterior fabricación por compresión directa. El procedimiento normal para la determinación de interacciones es una técnica que requiere mucho tiempo proporcionando datos cualitativos y resultados cuantitativos que solo involucran al principio activo, agregando que requieren, técnicas analíticas como CCF, CLAR Espectrofotometría etc. y en la mayoría de los casos solventes que en algún punto de su uso o tratamiento de recuperación contaminan el ambiente y requieren estándares frecuentemente costosos. Resultados contrarios se obtienen al momento de realizar un diseño de experimentos determinando los componentes y concentraciones de las mezclas multicomponentes., posteriormente con el apoyo de la técnica de CDB que podría no requerir de técnicas adicionales se logra obtener los factores *temperatura del inicio de fusión (Ti)* y *la entalpia de fusión ( $\Delta H_f$ )*. Con la unión del diseño de experimentos y los factores de respuesta se espera determinar las interacciones de forma cuantitativa de las mezclas fármaco-excipiente, estableciendo la preformulación más adecuada para la formulación por compresión directa y el impacto que sufre la preformulación en un proceso de molienda.

## 1. Compatibilidad.

La formulación exitosa, estable y efectiva de una forma de dosificación sólida, depende de la cuidadosa selección de la materia prima o excipientes que serán utilizados, con el fin de facilitar la administración y promover una relación de composición y biodisponibilidad, así como proteger de la degradación al principio activo, por ello, en el transcurso del desarrollo de la investigación farmacéutica se han dado diversas definiciones de incompatibilidad, como las siguientes, pero todas con un punto esencial,

- a) Incompatibilidad: interacción entre dos o más componentes que producen cambios químicos, físicos, microbiológicos o terapéuticos. (1)
- b) Incompatibilidad: es el resultado de las reacciones presentes del tipo Oxido - Reducción, Ácido - Base, Hidrólisis o combinación de estos. (2)
- c) Incompatibilidad: se refiere a los cambios en solubilidad, adsorción del fármaco dentro de un excipiente, formación de eutécticos, etc. (7)

Por lo anterior se puede concluir que el termino Compatibilidad, es aplicado cuando no existen Interacciones de ninguna índole entre dos o más principios activos en la forma de dosificación o entre el principio activo y los excipientes, existiendo un efecto favorable o desfavorable al sistema, es decir a la formulación.

Estas interacciones pueden ocurrir entre los siguientes componentes, en condiciones ambientales específicas.

- a) Principio activo - Principio activo.
- b) Principio Activo - Excipiente.
- c) Excipiente - Excipiente.
- d) Forma farmacéutica - Material de empaque.
- e) Principio activo - Impurezas de la formulación.

(4, 5)

### 1.1 Relación Compatibilidad - Estabilidad.

Del punto anterior se desprende que en la compatibilidad no existen alteraciones intencionadas que afecten la acción del principio activo o que pongan en duda una dosificación exacta, así como cambios organolépticos que den motivo de rechazo, por razones de calidad. (7)

Si no aparece una alteración que signifique degradación o un cambio en su composición, pasado un tiempo de almacenamiento se tiene un producto estable, lo cual tiene otro sentido, la estabilidad es un término el cual se debe manejar con cuidado para evitar confusión, existiendo una definición concreta y aceptada, ésta se define como: Propiedad de un medicamento contenido en un envase para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas dentro de especificaciones.<sup>(8)</sup> En la definición se dan términos que no tienen ninguna relación con una preformulación, ya que durante la fase de preformulación, se investigan estabilidades físicas y químicas, las cuales se clasifican en:

- a) Estudios de compatibilidad: esto se entiende como estabilidad del principio activo en presencia de excipiente-s. (7, 33)
- b) Estabilidad en estado sólido del fármaco: es decir cuando se tiene en estudio únicamente al principio activo como materia prima. (7, 33)
- c) Estabilidad en solución: cuando el principio activo es puesto en solución y expuesto ante sustancias que alteren su composición. (33).

En estos estudios generalmente se utilizan técnicas de análisis cuantitativo como Reflectancia Difusa, CLAR, Espectrofotometría, CCF y Análisis Térmico. (24, 25)

Por lo tanto no es posible una separación clara entre compatibilidad y estabilidad, sin embargo en términos prácticos y en el campo de estudio, la diferencia entre ambos conceptos, es que el término compatibilidad se aplica durante los estudios de preformulación cuando los componentes en estudio no se han sometido a ninguna operación unitaria y se encuentran en algún material de empaque primario, y estabilidad cuando ya se tiene definida la forma farmacéutica o un medicamento, lo anterior es importante para determinar

que tipo de datos podemos obtener de cada una de estas fases del desarrollo farmacéutico ya que por lo general la compatibilidad es cualitativa y la estabilidad es cuantitativa, aunque esta idea tiende a cambiar.

## 1.2 Interacciones Fármaco - Excipiente.

Las interacciones que se presentan entre un fármaco y los excipientes de la preformulación o en una forma de dosificación son generalmente de tipo químicas debido a que producen la disminución de la concentración del principio activo, aún cuando se presentan dos o mas principios activos., estas son reconocidas durante el desarrollo de la formulación, o en la forma de dosificación, identificándose comúnmente mediante la metodología clásica, que consiste en determinar la compatibilidad química que se logra exponiendo mezclas del fármaco y excipiente a concentraciones muy altas de ambos, a condiciones extremas de temperatura, humedad y luz, donde después de cierto tiempo las muestras son evaluadas visualmente y analizadas por técnicas como CLAR, CCF, espectrofotometría, etc. por lo tanto consumen tiempo y son incapaces de predecir una incompatibilidad en una primer instancia identificando únicamente las de carácter químico. (2,4) En la tabla 1.0 se encuentran reportadas las causas mas frecuentes de las incompatibilidades, generalizadas por los cambios que sufre el principio activo.

<b>Adsorción.</b>
<b>Cambio de estado cristalino.</b>
<b>Ionización.</b>
<b>Reacciones de hidrólisis.</b>
<b>Reacciones de óxido - reducción.</b>
<b>Fotólisis.</b>

Tabla 1.0 Causas frecuentes de incompatibilidades. (5, 6, 7)

Anteriormente se entendía que existía incompatibilidad si los cambios se debían a los componentes que se encontraban en la formulación y se presentaba licuefacción, alteración del sabor u olor, coloración, desprendimiento de gas etc., en la actualidad se reúnen estos fenómenos con el término de incompatibilidades

manifiestas, las cuales se verifican por ensayos organolépticos, junto a ellas se utiliza el concepto de Czetsch-Lindetwald "incompatibilidad latente" para las interacciones no reconocibles visualmente, y son comprobables únicamente por ensayos de liberación o actividad química. Todas las incompatibilidades pueden ser dependientes de la concentración, ya que a bajas concentraciones pueden o no influir en la aparición de incompatibilidades, ocurriendo lo contrario en concentraciones mayores.<sup>(5)</sup>

## 2. Análisis Térmico.

El análisis térmico esta formado por un grupo de mas de 18 técnicas, en los cuales se miden propiedades físicas y químicas de un material en función de la temperatura o del tiempo.

Un instrumento de análisis térmico puede utilizarse para determinaciones cualitativas y cuantitativas.<sup>(14)</sup> Esta técnica es definida por The International Confederation for Thermal Analysis Calorimetry ( ICTAC ) como " Un grupo de técnicas en donde una propiedad física y química de una substancia o mezclas de sustancias es medida como una función de la temperatura donde la substancia es sujeta a un programa controlado de temperaturas". El estudio puede ser bajo calentamiento o enfriamiento (dinámico) o a temperatura constante (Isotérmico) o una combinación de estas en casos especiales. Esta definición implica que ante una técnica térmica deben estar contemplados tres criterios que deben ser cumplidos.<sup>(2,26)</sup>

- a) Una propiedad física debe ser medida.
- b) Las mediciones deben ser expresadas como una función de la temperatura.
- c) Las mediciones deben ser hechas bajo un programa controlado de temperaturas.

Al utilizar alguna de estas técnicas, la información obtenida puede ser o no suficiente y puede ser complementada con alguna otra técnica o método analítico ya que por si solas podrían no ser capaces de proporcionar toda la información de un material, o en estudios donde la información sea muy limitada, tal es el caso de la forma en que se complementan la técnica DTA y CDB. En la tabla 2.0. se mencionan solo los métodos más utilizados mostrando sus termogramas característicos.

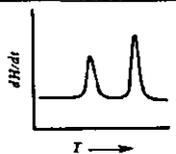
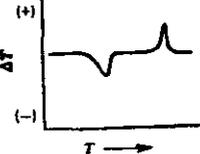
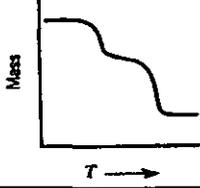
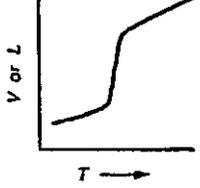
TECNICA	MIDE	APLICACIÓN	TERMOGRAMA
Calorimetría Diferencial de barrido (CDB).	Calor y Temperatura de transición y reacción.	Cinética de reacciones, análisis de pureza, Transición vítrea, Polimerización, estudio de polimorfos.	
Análisis térmico diferencial DTA.	Temperatura de reacción y transición	Diagramas de fases, estabilidad térmica Transición vítrea, determinación de pureza, estudio de polimorfos.	
Análisis termogravimétrico TGA.	Cambios en el peso.	Estabilidad térmica, análisis de composición Cinética de descomposición.	
Análisis térmico mecánico TMA.	Cambios de dimensiones y viscosidad.	Puntos de fusión y compatibilidad de polímeros, Transición vítrea	

Tabla 2.0 Métodos comunes de análisis térmico. (14, 16)

## 2.1 Calorimetría Diferencial de Barrido como Técnica de Análisis

La calorimetría surge en 1821 donde Seebuck usó termopares de paladio-platino y Pouillet en el año de 1836 de hierro-platino, que resultaron no muy exactos. Posteriormente Le Chatelier en el año de 1887 desarrollo termopares sumergidos en la muestra, para estudiar el comportamiento térmico de materiales cerámicos y minerales, registrando la curva de calentamiento. Robert Austen en 1899 sugirió el uso de dos

termopares, uno en la muestra y otro como referencia, registrando la diferencia entre ambos, obteniendo la curva de calentamiento, surge así el primer método diferencial más sensible de la época. (10, 11, 12, 13)

Históricamente la mineralogía figura en el desarrollo y uso de la técnica, más recientemente en la industria de los polímeros y muchos otros sectores de la industria e investigación, así como en los estudios farmacéuticos donde ha tenido grandes aplicaciones, desafortunadamente en México hasta estos días ha tenido poca aplicabilidad y aceptación. La tabla 3.0 muestra algunos de los materiales que pueden ser evaluados por esta técnica. Ya que es una técnica muy versátil, con ella se puede determinar entre otros parámetros, la interacción Fármaco - Excipiente.

EVENTOS ANALIZADOS	EVENTO TERMICO		DE ORIGEN	DE ORIGEN
	ENDO	EXO	QUIMICO	FISICO
Transición Cristalina	*			*
Fusión	*			*
Vaporización	*			*
Sublimación	*			*
Transición Vitrea	Cambios de la Línea Base			
Cristalización		*		*
Desolvatación	*		*	
Descomposición	*		*	
Degradación Oxidativa		*	*	
Reducción	*		*	
Combustión		*	*	
Reacciones en Estado Sólido	*	*	*	

Tabla 3.0 Eventos que pueden ser evaluados y evento térmico generado. (13,16)

La técnica de CDB se define como: El registro de la energía necesaria para establecer una diferencia de CERO, entre la sustancia de muestra y el material de referencia, registrando contra el tiempo y/o temperatura de los dos especímenes, sujetos por un régimen de temperatura idéntica en un contenedor calentado o enfriado a velocidad controlada. Esta definición en otras palabras, mide los cambios de energía en una sustancia., el término diferencial es con relación a la utilización de una sustancia de referencia donde ambos son calentados., la curva obtenida fig. 1. es conocida como termograma que representa el aumento de calor aplicado por unidad de tiempo como ordenada, contra la temperatura (T) o tiempo (t) como abscisa. La definición de esta técnica es ratificada por IUPAC. (16)

La utilidad de esta técnica para determinar interacciones es debido a los cambios que se muestran en los materiales es decir, cuando un material pasa por un cambio de estado físico, como una fusión, una transición cristalina o cuando reaccionan químicamente tiene lugar una absorción (endoterma) o un desprendimiento de calor (exotérma), entendiéndose que el área bajo la curva obtenida es directamente proporcional al cambio de energía. (10, 14)

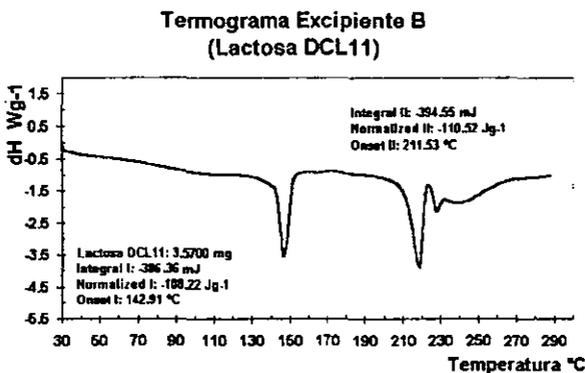


Fig. 1. Termograma característico obtenido por CDB.

## 2.2 Instrumento CDB.

Ya que el instrumento utilizado será el Calorímetro Diferencial de Barrido se describirán algunos puntos importantes.

### 2.2.1 Operación general.

El CDB se basa en el principio de "Balance Nulo o Cero" de temperatura, el sistema está dividido en dos detectores distintos, uno de estos detectores controla la temperatura media, de forma que la temperatura de la muestra y la de referencia aumenta a una velocidad predeterminada. El segundo detector asegura al sistema en caso de producirse una diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia. La calibración del equipo es indispensable para obtener la constante de calibración en unidades de trabajo (mcal). unidades de área<sup>-1</sup> y para determinar con exactitud la escala de temperaturas. (10,15).

### 2.2.2 Calibración.

La calibración es un término que debe ser definido y entendido, para poder realizarla y saber el porque se debe realizar.

Calibración se define de la siguiente manera: Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento de medición o un sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada o un material de referencia, y los valores correspondientes de una cantidad obtenida por un patrón de referencia. (28, 32)

Es de entenderse que la calibración tiene gran importancia, debido a que es la forma de asegurar que el equipo proporciona la cantidad de energía que es requerida para la transición de la sustancia y establecer la correcta relación del equipo con el sistema controlador (Hardware-Software). Para relacionar los datos termoanalíticos de las propiedades físicas y químicas en los procesos convencionales el ICTAC ha desarrollado estándares para condiciones isotérmicas y dinámicas. El objetivo de éstos es proveer bases comunes independientes, para obtener datos que permitan una comparación de todos los equipos termoanalíticos independientemente del diseño y suministro de los medios. Las propiedades que debe cumplir un estándar para la calibración de Temperatura y Energía son:(4)

- a) Fácilmente purificable.

- b) Químicamente estable en estado sólido y líquido.
- c) No tóxico, no higroscópico e inerte en el portamuestra que lo contenga.
- d) Poseer una única transición.
- e) En la transición debe ser clara la temperatura y la entalpia de la transición.
- f) Baja presión de vapor.

Los estándares mas utilizados son metales de ultra alta pureza (99,9999 %), como el In, Zn. Contando también con estándares orgánicos. En el anexo III se muestran los estándares disponibles y sus rangos de aplicación, en nuestro estudio, utilizaremos el Indio, ya que el evento térmico del principio activo ocurre en las proximidades de éste.

### 2.2.3 Partes de Un Calorimetro.

El instrumento se compone principalmente de un sistema que proporcione calor, un sistema programador, un amplificador, un registrador y un sistema enfriador. La forma, composición y dimensiones varía de acuerdo al fabricante y al modelo (Fig. 2), como el DSC Modelo 821 de Mettler Toledo. El principal componente es el horno el cual proporciona el calor necesario., se compone de: Detector y Calefactor. El Detector puede ser un termopar, resistencias o termopila. El Sistema Calefactor puede ser resistencias, radiación infrarroja u oscilaciones a alta frecuencia y el material utilizado puede ser platino, Nicromo, Tungsteno y otros mas.

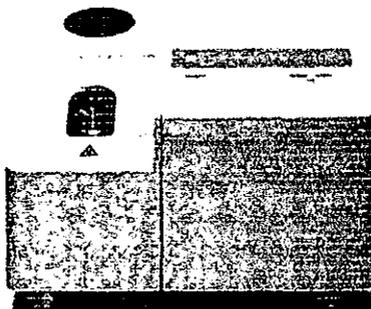


Fig. 2. Calorimetro Mettler Toledo Modelo DCS821.(28)

Un punto importante es el portamuestra, el cual depende de la cantidad de muestra y la naturaleza de la misma así como del rango de temperaturas de trabajo Fig. 3, los materiales pueden ser aluminio, borosilicato, grafito, acero inoxidable, níquel, platino, plata, oro, y otros más para aplicaciones específicas. La figura muestra algunos de los utilizados para el estudio, variando en diseño y capacidad de acuerdo a los fabricantes de los equipos.

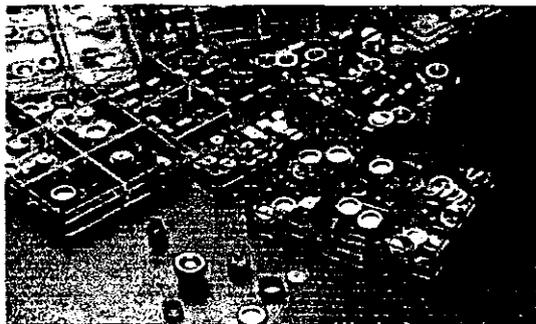


Fig. 3. Portamuestras disponibles (26)

La rapidez con que se detectan interacciones, cambios físicos, etc. permite que se repitan y evalúen varias mezclas en tiempos reducidos., es común que en caso de sospecha de interacción, ésta sea confirmada por CCF y CLAR, ciertamente las mezclas binarias no reflejan adecuadamente la formulación final, en estos últimos años se han realizado estudios en mezclas multicomponentes, para evitar un error por las concentraciones.(15, 29, 30, 34) La desventaja del método es que éste no puede ser usado para determinar componentes activos en los que no difiera su temperatura de fusión o entalpia de fusión del estado de descomposición y de la fusión, o que constituyan menos del 10 % del contenido total de la formulación o mezcla. (2, 16)

### 2.3 Fundamento de Operación.

El principio básico de operación para la detección de los eventos térmicos depende de la máxima temperatura detectable, de la reactividad química de la muestra y la combinación de la sensibilidad del amplificador y el sistema de almacenamiento de la información generada, es decir, la velocidad con que se

detecta un cambio y se almacena esa respuesta. Dos tipos de sistemas son utilizados, el de Flux de calor y el de Compensación de potencia o energía, estos son usados por las diferentes compañías fabricantes de instrumentos térmicos, mismos que utilizan algunos de los materiales de la tabla 4.0 para fabricar los termopares que detectan los cambios en el sistema.

Nombre del material	Código ASTM E-20	Composición Aproximada
Cromel	EP y KP	90 % Ni, 10 % Cr
Cobre	TP	100% Cu
<sup>90</sup> Pt <sup>10</sup> Rh	SP	90% Pt, 10% Rh
<sup>87</sup> Pt <sup>13</sup> Rh	RP	87% Pt, 13% Rh
Alumel	KN	95% Ni, 2% Al, 2% Mn, 1% Si
Constantano	JN	55% Cu, 45% Ni
Pt100	—	100% Pt

Tabla 4. Termopares frecuentemente utilizados y composiciones aproximadas. (27)

### 2.3.1 Flux de Calor.

La celda utilizada consta de un disco de Constantano, que mide en primer lugar la transferencia de calor a la muestra y a la referencia donde ambos son colocados, unidos por un termopar, sobre una plataforma continua que se eleva en forma de disco, el calor es transferido de ésta plataforma hacia la muestra y la referencia, la diferencial de calor entre éstas es monitoreada por una superficie formada por termocoples de Cromel - Constantano, formada por la unión del disco de Constantano y la película de cromel, que cubre la parte inferior de la plataforma donde se ubican la muestra y la referencia. La temperatura de la referencia y de la muestra es monitoreada directamente por termopares de Alumel - Cromel, conectados a la parte inferior de la película de Cromel. Para mantener la sensibilidad calorimétrica y la linearización en todo el intervalo, se utiliza un sistema electrónico y un software, que debe ser capaz de registrar y almacenar rápidamente la información generada. (13, 14, 15, 20).

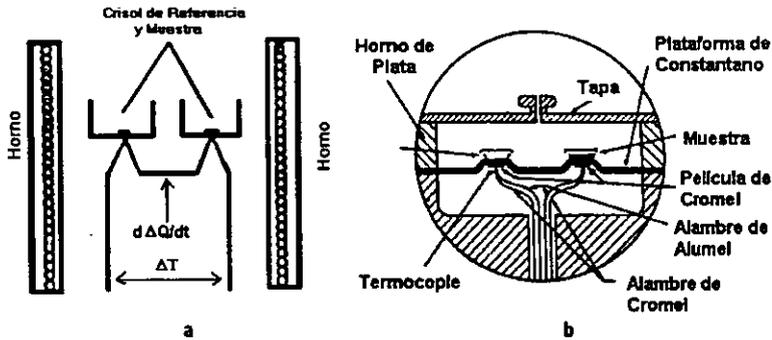
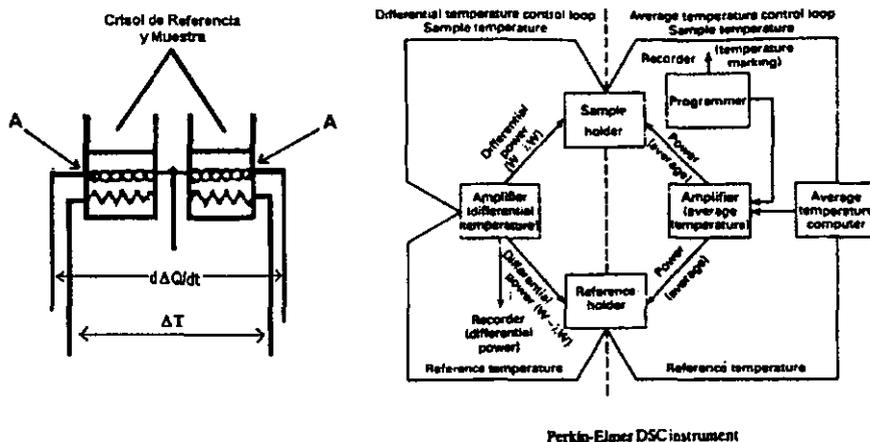


Fig. 4. Sistema de Flux de Calor. a) Esquema simplificado del sistema de Flux de Calor, b) Componentes del sistema de Flux de Calor (DuPont 910 DSC) (14, 15)

### 2.3.2 Compensación de Potencia.

La compañía PerkinElmer diseño y patentó el primer sistema de Compensación de Potencia, en este sistema se mantiene a una misma temperatura tanto a la muestra como a la referencia, mediante suministro de calor, y esto a su vez como una función del tiempo o temperatura. El sistema contiene dos controles (loops o serpentín), para el control de la diferencia de temperatura. Previamente se programa el suministro de entrada de la señal eléctrica que es proporcional a la temperatura deseada para la muestra y la referencia. Cuando la temperatura promedio alcanza la señal programada, es comparada con la señal recibida de la resistencia de platino (RTD's), permanentemente inmersos en el contenedor para la muestra. En el segundo control de la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia, es medida por la resistencia de platino que es alimentada por el amplificador que suministra energía para corregir ésta diferencia. La diferencia en la salida de energía para el calentador es monitoreada y una señal proporcional de esta diferencia es transmitida para la generación de una curva de  $\Delta T$  o T contra el tiempo. El área bajo la curva es entonces directamente proporcional a la energía térmica absorbida o liberada en la transición. (10, 13, 14, 15, 20)

Fig. 5. Sistema de Compensación de Potencia. (14, 15)



## 2.4 Factores que Afectan el Análisis por CDB.

Los factores que afectan a las determinaciones por CDB pueden ser clasificados en dos grupos, los relacionados con el calorímetro y los relacionados con la muestra, en el siguiente cuadro se toman en cuenta solo algunos de ellos:

Condiciones del Equipo	Características de la Muestra
Tasa de calentamiento	Tamaño de muestra.
Atmósfera del horno	Tamaño de partícula
Tipo de portamuestra	Concentración en el sistema
Estado físico del horno.	Actividad química.

Tabla 5.0 Factores que influyen en las determinaciones por CDB. (2, 12, 13, 15)

### 2.4.1 Tasa de Calentamiento

A tasas de calentamiento altas, la diferencia entre el Onset y Endset es mayor y lo alto de los picos aumenta, así como la posición de la línea base, entre más lento sea el calentamiento, se obtiene un mayor equilibrio térmico entre la muestra o mezcla y los componentes del horno y por lo tanto las posiciones del Endset y del pico son más exactas. Esto se resume en que a mayor rapidez de calentamiento la resolución del termograma se pierde. Para algunas muestras con energías de activación y transición bajas, la tasa de calentamiento utilizada suele ser lenta ( $< 2\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ ), y para otras una tasa de calentamiento suele ser rápida ( $> 2\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ ) (13). La figura 6, muestra el calentamiento de una muestra de resina epoxica (Diglicidil eter de bisfenol A), a diferentes tasas de calentamiento para su caracterización, se observa que a mayor tasa, la resolución del exotema aumenta, sufriendo cambios en la línea base, se hace más ancho y pronunciado.

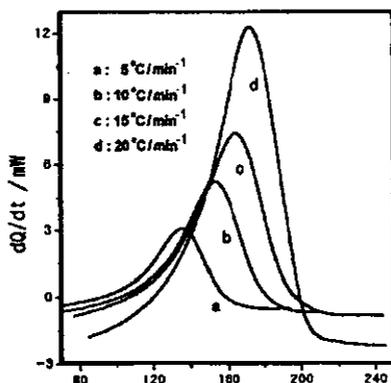


Fig. 6. Cambios en los eventos térmicos debido a la tasa de Calentamiento, en una muestra de resina epoxica. (42)

### 2.4.2 Atmósfera Utilizada.

La atmósfera del calorímetro puede ser cambiada de acuerdo a las necesidades del análisis, si se necesita una atmósfera reactiva se utiliza el oxígeno o el aire, si es necesario un ambiente inerte se utiliza el Nitrógeno. Los gases más utilizados son el Nitrógeno, Oxígeno, Helio, Argón. Con la opción de tener una atmósfera estática o dinámica la cual es la mas utilizada. Aun cuando se utilizan gases inertes es importante tomar en cuenta la conductividad térmica (Factor K, ver anexo IV) del mismo, por ejemplo, cuando se utiliza

helio, en la entalpia de transición se presenta una disminución cercana al 40% en comparación de cuando se utiliza nitrógeno. (2, 13, 15, 16)

### 2.4.3 Tamaño de Partícula.

En el caso del tamaño de partícula y la cantidad de muestra, son factores que afectan la obtención de los termogramas, uno de los factores involucrados en las variaciones es el tamaño y la distribución de la partícula en la muestra, si la partícula de la muestra es grande, disminuye la superficie de contacto presentándose problemas de exactitud en los calores de transición debido a la transferencia de calor, pero si la partícula es pequeña, el área de contacto aumenta y la exactitud en las lecturas también. (2, 15, 16)

En la figura 7, se muestra la variación que se presenta, en Nitrato de plata molido, ligeramente molido y sin moler, mostrándose la aparición de endotermas, que pudieran corresponder a impurezas o a que la muestra no es homogénea.

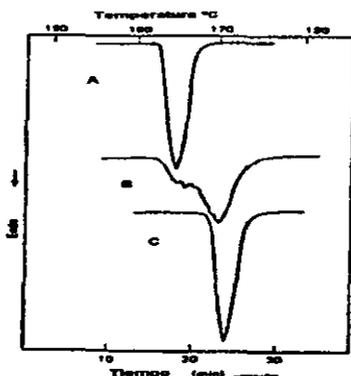


Fig. 7 Cambios en los endotermas debido a la molienda en nitrato de plata.

A) Sin moler, B) Ligeramente molido y C) Finamente molido. (13)

### 2.4.4 Concentración en el Sistema

Si las muestras son diluidas en exceso, las propiedades físicas de toda la muestra pueden ser parecidas o casi las mismas, en este caso el diluyente reducirá el calentamiento de la sustancia de interés, presentándose una reducción del área bajo la curva, o en caso contrario, el evento térmico del diluyente cubre el de la sustancia de interés causando confusión, éste caso puede presentarse cuando las temperaturas de

transición son muy semejantes, así mismo la conductividad térmica de los materiales debe ser considerada.<sup>2</sup>

16)

#### 2.4.5 Cantidad de muestra

El uso de muestras grandes de 45 a 100 mg, es común para sustancias con energías de transición bajas, y muestras no homogéneas obteniendo entonces una disminución en la sensibilidad para  $\Delta T$  y en la resolución de los picos, requiriendo así bajas tasas de calentamiento, con el fin de dar tiempo a que el sistema se estabilice. Cantidades pequeñas (de 0.5 a 10 mg), son utilizadas para sustancias con energía de transición alta, además de poder utilizar altas velocidades de calentamiento, siendo quizá las más adecuadas para obtener buena resolución en los picos. En caso de que no sea posible utilizar cantidades dentro de este intervalo, se recomienda que durante el estudio se fije la cantidad que mejor de respuesta a los eventos térmicos, después de una serie de ensayos. (2, 13, 15, 16)

En las siguientes tablas 6. y 7. se muestran las relaciones cantidad de muestra, tasas de calentamiento, atmósfera, así como parámetros de operación para determinado factor de respuesta, considerando siempre la relación que guardan entre ellas.

Cantidad de Muestra. (mg)		Tasas de Calentamiento.	
Grande	Pequeña	Alta	Baja
Para detectar muestra con bajos niveles de transición. Muestras no homogéneas, obteniendo baja resolución.	Para detectar muestras con altos niveles de transición. Buena resolución en los picos.	Incrementa la sensibilidad	Disminuye la resolución.

Tabla 6. Condiciones de operación y variables en la respuesta. (16)

Parámetro	Para Obtener Máxima Resolución	Para Obtener Máxima Sensibilidad
Tamaño de partícula	Pequeña	Grande
Tasa de calentamiento	Baja	Alta
Portamuestra	Bloque	Portamuestra aislado
Área o Volumen de Muestra	Grande	Pequeña
Atmósfera	Factor K alto (He, H <sub>2</sub> )	Vacío, Factor K bajo.

Tabla 7. Factores de modifican la resolución y sensibilidad. (16)

## 2.5 Compatibilidades por CDB.

La manera más rápida y simple para la detección de incompatibilidades por CDB es analizando muestras puras del fármaco, excipientes y mezcla fármaco - excipiente después, mediante una simple sobreposición de estas curvas llamadas termogramas que se obtienen graficando Tiempo o Temperatura contra Energía se detectan incompatibilidades, considerando si la posición del pico aumenta o desciende 10°C o cuando la temperatura de transición aumenta o disminuye cerca del 10 %. (13). Una interacción por CDB se muestra como cambios en punto de fusión, en el área bajo la curva o por la aparición de una transición no esperada de acuerdo a los materiales caracterizados previamente. En general nuevos eventos térmicos ocurren muy poco en mezclas con 2 componentes y cuando nuevos picos surgen y son muy grandes y pronunciados ya sean endotérmicos o exotérmicos, promueven el desplazamiento o cambios en la línea base. (4). Pero suele ser necesario tomar en cuenta otro factor, éste es el cambio en la energía de transición  $\Delta H_x$  (5, 15, 16). La cantidad de energía requerida para lograr la transición puede ser medida cuantitativamente, y estos cambios pueden ser interpretados como un resultado de la incompatibilidad en la mezcla principio activo - excipientes, esto es que a cantidades pequeñas de impurezas se presentan variaciones en las  $\Delta H$  y en las temperaturas de inicio y fin de la fusión o transición que puede ser calculada por la siguiente expresión.

$$\Delta H_x = A/m$$

A= Área del endoterma

m= Masa de la muestra.

$\Delta H_x$  se expresa en cal/g, J/g, mJ/mg. (16).

Uno de los autores que desarrollaron investigaciones para determinar compatibilidades mediante  $\Delta H_x$  es El-Shattawy que realizo estudios en fármacos como la ampicilina, eritromicina, ac. Nalidixico, todos ellos en mezclas con excipientes. (15) Ya sea que no exista diferencia entre los termogramas del fármaco puro y la del fármaco - excipiente, o cambios en las energías de transición, el análisis térmico es solo una herramienta más para el estudio de compatibilidades. En esencia la técnica consiste en mezclar muestras de fármaco y excipientes usualmente en partes iguales o en proporciones mayores del fármaco o dependiendo de la dosis o concentración final. Ciertamente tal elección arbitraria de componentes binarios y concentraciones puede no ser adecuado para reflejar la formulación final. Estudios realizados en mezclas multicomponentes se realiza cada vez más, obteniendo las compatibilidades binarias y entre tres componentes., algunos de los investigadores son Botha SA & Asociados y El Sathaweey quienes realizaron estudios por CDB de preformulaciones con polifarmacos obteniendo las incompatibilidades entre los fármacos y fármacos - excipientes.(20, 34, 41) Por ejemplo el estearato de magnesio que generalmente se encuentra del 0.5 al 1 %, donde muchas de las incompatibilidades detectadas por CDB son invariables e irrelevantes, ya que no se manifiestan en los estudios de estabilidad de la formulación.(2, 4, 35)

La metodología para determinar compatibilidades puede variar de acuerdo a las necesidades de la investigación, pero se puede generalizar de la forma representada en la figura 8.0 En el caso donde la incompatibilidad sea muy pequeña puede ser comprobada por CLAR o CCF.

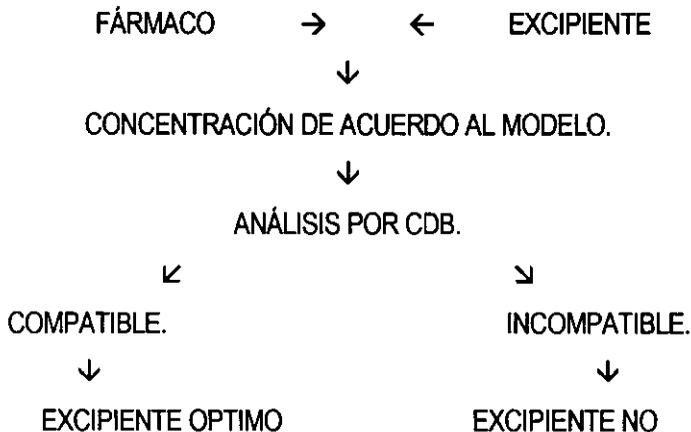


Fig. 8.0 Diagrama simplificado para determinar compatibilidades. (4)

### 3. Objetivo.

Determinar la compatibilidad de las mezclas captopril-excipientes, utilizando la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido, para formular tabletas por compresión directa.

### 4. Hipótesis.

Al establecer cuantitativamente la compatibilidad de las mezclas de captopril -excipientes utilizando la técnica de calorimetría diferencial de barrido, se podrá obtener una formulación, para la fabricación de tabletas por compresión directa, mediante la evaluación de la temperatura de fusión y la energía absorbida en la transición.

## 5. Recursos para el Estudio.

### 5.1.1 Material.

Etiquetas.  
Frascos de vidrio transparente.  
Espátula.  
Bolsas de plástico negras.  
Papel para impresora.  
Diskettes de 3.5 \*  
Portamuestras con guía no volátiles para 40  $\mu$ l  
Tanque de gas Nitrógeno.

### 5.1.2 Materia Prima.

Principio activo:  
Captopril Polvo cristalino.  
Excipientes :  
Diluyente I  
Antioxidante  
Super desintegrante  
Lubricante  
Diluyente II  
Antiadherente

## 5.2 Equipos e Instrumentos Utilizados.

Calorímetro Diferencial de Barrido Marca METTLER TOLEDO

Modelo CDB821°. Rango de operación: -150 a 700 °C

Exactitud:  $\pm 0.2$  °C

Microbalanza Marca METTLER

Modelo MT5. Rango de operación: 0 a 5.1 g

Exactitud:  $\pm 0.001$  mg

Balanza Semianalítica Marca METTLER

Modelo PM400. Rango de operación: 0 a 410 g

Exactitud:  $\pm 0.001$  g

Balanza Analítica Marca OHAUS.

Modelo GA110. Rango de operación: 0 a 110 g

Exactitud:  $\pm 0.0001$  g

Prensa para sellado de portamuestras

Marca METTLER

Software : STAR® de METTLER

Software para Diseño de Experimentos "Design Ease"

Versión 2.01 1991 por Stat-Ease Incorporated.

Licencia No.2E0365 para Celanese Mexicana S.A.

## 6. Metodología

### 6.1 Diseño Experimental Utilizado para el Estudio

La tabla 8 muestra materia prima para cada mezcla, aclarando que se encuentran clasificados para cada nivel de respuesta como nivel alto (+) y nivel bajo (-). El modelo utilizado para obtener las mezclas fue Factorial fraccionado saturado de Plackett & Burman, se obtuvieron 16 corridas elementales de un total de 128, y dos con valor central obteniendo un total de 18 mezclas, los signos solo representan a cual le corresponde un porcentaje alto o bajo y cada una de ellas es para un total de 100 %.

Name:		PRINCIPIO ACTIVO	DILUENTE I	ANTIOXIDANTE	SUPER DESINTEGRANTE	LUBRICANTE	DILUENTE II	ANTIADHERENTE
Units:		%	%	%	%	%	%	%
Dsn	Run	Var. A	Var. B	Var. C	Var. D	Var. E	Var. F	Var. G
1	5	1	1	1	-1	1	-1	-1
1	9	1	1	1	-1	1	-1	-1
2	8	-1	1	1	1	-1	1	-1
2	10	-1	1	1	1	-1	1	-1
3	2	-1	-1	1	1	1	-1	1
3	11	-1	-1	1	1	1	-1	1
4	4	1	-1	-1	1	1	1	-1
4	12	1	-1	-1	1	1	1	-1
5	3	-1	1	-1	-1	1	1	1
5	13	-1	1	-1	-1	1	1	1
6	6	1	-1	1	-1	-1	1	1
6	14	1	-1	1	-1	-1	1	1
7	1	1	1	-1	1	-1	-1	1
7	15	1	1	-1	1	-1	-1	1
8	7	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	16	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	17	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8	18	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

Tabla 8 Modelo utilizado para obtener 16 corridas elementales y 2 con valor central.

## 6.2 Preparación de Materias Primas y Mezclas.

### 6.2.1 Materias Primas.

Debido a que la materia prima es el patrón de inicio del estudio, se realizó el análisis térmico correspondiente por separado, analizando dos variantes de la materia prima, con y sin molienda., ésta operación se le realizó al principio activo ya que es el único que será evaluado en los termogramas.

I. Sin molienda: se pesaron de 3 a 5 mg de cada una de las materias primas, dentro de los portamuestras con guía, posteriormente fueron sellados en la prensa y se realizó un orificio en la parte superior, con el objeto de eliminar el riesgos de explosión, en el caso de aumentar la presión en el interior del portamuestra.

II. Con molienda: se pesaron 5 g de principio activo, sometiéndolo a proceso de molienda de la siguiente manera: En un mortero se colocaron los 5 g realizando una molienda sistemática. Enseguida, se pesaron dentro de los portamuestras de 3 a 5 mg de principio activo, sellándolas y realizando un orificio en la parte superior.

### 6.2.2 Mezclas Farmaco-Excipientes

Las mezclas realizadas para el estudio fueron de acuerdo al diseño experimental propuesto, el cual indica la concentración de cada una de las 18 mezclas, para un total de 15 g cada una.

Las mezclas se realizaron de la siguiente manera: el orden de incorporar cada una de las materias primas y porcentajes determinados es como sigue: Diluyente I, Diluyente II, Principio Activo, Aglutinante, Antiadherente, Deslizante y Lubricante.

Realizando las mezclas en bolsas de plástico de ½ Kg con movimientos oscilatorios aproximadamente por 5 min. Las mezclas se realizaron por separado y de forma sistemática.

### 6.3 Metodología Realizada para el Análisis por CDB

#### a) Calibración

La calibración del equipo se realizó utilizando portamuestras de aluminio con guía para una capacidad de 40  $\mu$ l, utilizando como estándar el Indio de alta pureza (Apéndice C), en una atmósfera de Nitrógeno gas a 80  $\text{cm}^3/\text{min}$ , a una tasa de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

#### b) Materias primas.

Las materias primas fueron estudiadas utilizando entre 3 y 5 mg de cada una. El intervalo de temperaturas fue de 30 hasta 290  $^{\circ}\text{C}$  con una tasa de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , en una atmósfera de Nitrógeno gas, para observar únicamente los eventos térmicos debidos a fusiones.

#### c) Mezclas

Se analizaron 36 mezclas, 18 Con Molienda y 18 Sin Molienda, bajo las mismas condiciones que las materias primas. la molienda se realiza de la misma forma que al principio activo., la cantidad utilizada para la determinación de las mezclas fue de 3 a 5 mg.

### 6.4 Evaluación de Termogramas con el Software Star Mettler

Al obtener los termogramas, se determinaran los cambios presentados en las mezclas respecto al principio activo así como los cambios en las temperaturas de fusión y energías de transición  $\Delta H_x$ .

Los termogramas serán evaluados mediante el software STAR<sup>®</sup> de METTLER 5.01 obteniendo como factores de respuesta, la energía requerida para la transición, mediante el cálculo del área bajo la curva, y la temperatura de inicio de la fusión, ambas del endoterma del principio activo. Los datos generados tanto de los termogramas como la de los resultados del análisis, fueron exportados al software Excel V 7.0 y capturados en el software "Design Ease<sub>MR</sub>" para mantener la información accesible y realizar el análisis estadístico.

## 7. Resultados y Análisis de Resultados

Los resultados se presentan en el siguiente orden.

- Termograma Esperado. Este se obtuvo al realizar una mezcla teórica con los siete componentes, de la preformulación después de que se realizó el estudio térmico de las materias primas y se identificarán los eventos térmicos.
- Termogramas por nivel de estudio (Nivel Alto, Bajo e Intermedio) Con y Sin Molienda.
- Una tabla con las temperaturas de Inicio de la fusión (Onset) y las entalpías de cada Mezcla, Con y Sin Molienda.
- Resultados del diseño de experimentos utilizado.

En el Anexo II se muestran los termogramas de los excipientes, del principio activo con y sin tratamiento, así como los resultados de la calibración.

En la Figura 9. muestra el termograma esperado, en una escala aproximada, para una cantidad de muestra de entre 3.0 y 4.0 mg construido con los termogramas normalizados de las materias primas, es decir, ya que las unidades de los termogramas son  $\text{mJ}$  la manera de obtener una relación Energía - Masa es dividiendo la energía entre la cantidad de muestra analizada obteniendo  $\text{mJg}^{-1}$ .

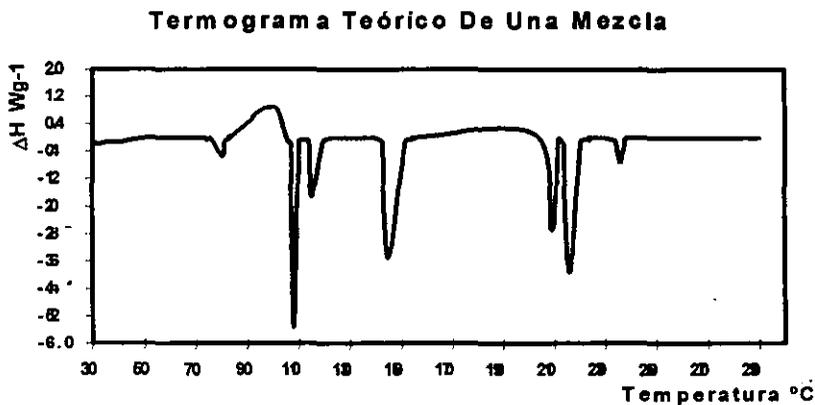


Fig. 9. Termograma esperado de una mezcla con los siete componentes.

Tomando como base la fig. 9.0 se esperaba que los eventos térmicos de las mezclas se presentaran de acuerdo a dicha figura, pero algunos de los endotermas fueron absorbidos por encontrarse en la proximidad o dentro del intervalo de temperaturas de transición de otro componente, como el metabisulfito sódico y el segundo endoterma correspondiente de la lactosa. Otros por su baja concentración en la mezcla, son muy pequeños para observarse a escala normal, como el estearato de magnesio y que además se encuentra muy próximo al primer endoterma de la lactosa, incluso en algunos termogramas no fue posible observarlo ni aún aumentando la escala al momento de la evaluación del termograma.

En la fig. 10. (Termograma Mezcla 14) se observan los cambios mencionados anteriormente, este comportamiento fluctúa en todas las mezclas Sin Molienda y Con Molienda, fig. 11 a la 16, pero el principio activo siempre se mantiene inalterado por este comportamiento debido a otro componente.

### Mezcla 14

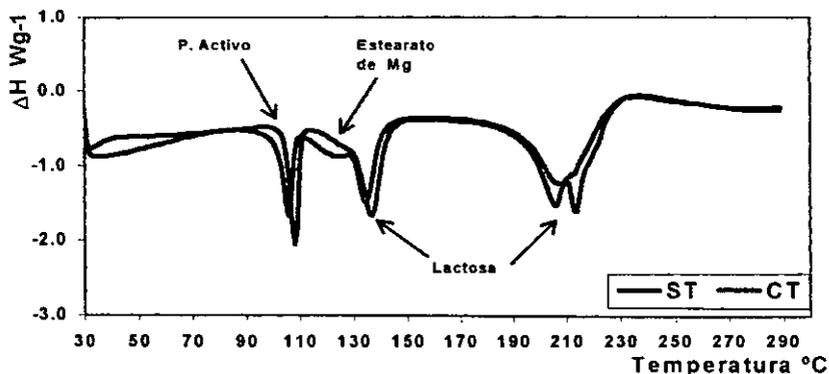


Fig. 10. Termograma Mezcla 14, se observa el cambio en los endotermas debido a la proximidad de otro componente.

Ya que se analizaron dos niveles de concentraciones, se presentan 36 termogramas, incluyendo en cada mezcla cual es Con y Sin Molienda, y las cantidades de muestra utilizada de ambos niveles. Se muestran por nivel de estudio de acuerdo al modelo: Nivel Alto, Nivel Bajo e Intermedio.

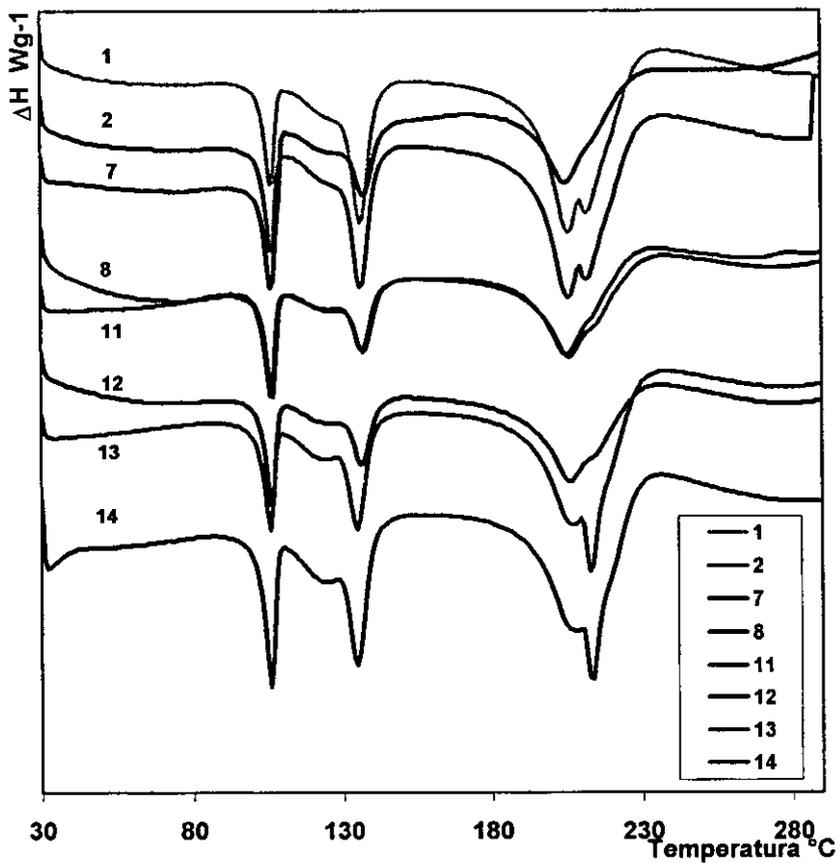
**TERMOGRAMAS NIVEL ALTO  
MEZCLAS CON MOLIENDA**

Fig. 11. Cantidad de muestra analizada. Termograma 1 (3.58 mg), 2 (3.90 mg)  
7 (3.56 mg), 8 (3.62 mg), 11 (3.51 mg)  
12 (3.53 mg), 13 (3.56 mg) y 14 (3.55 mg)

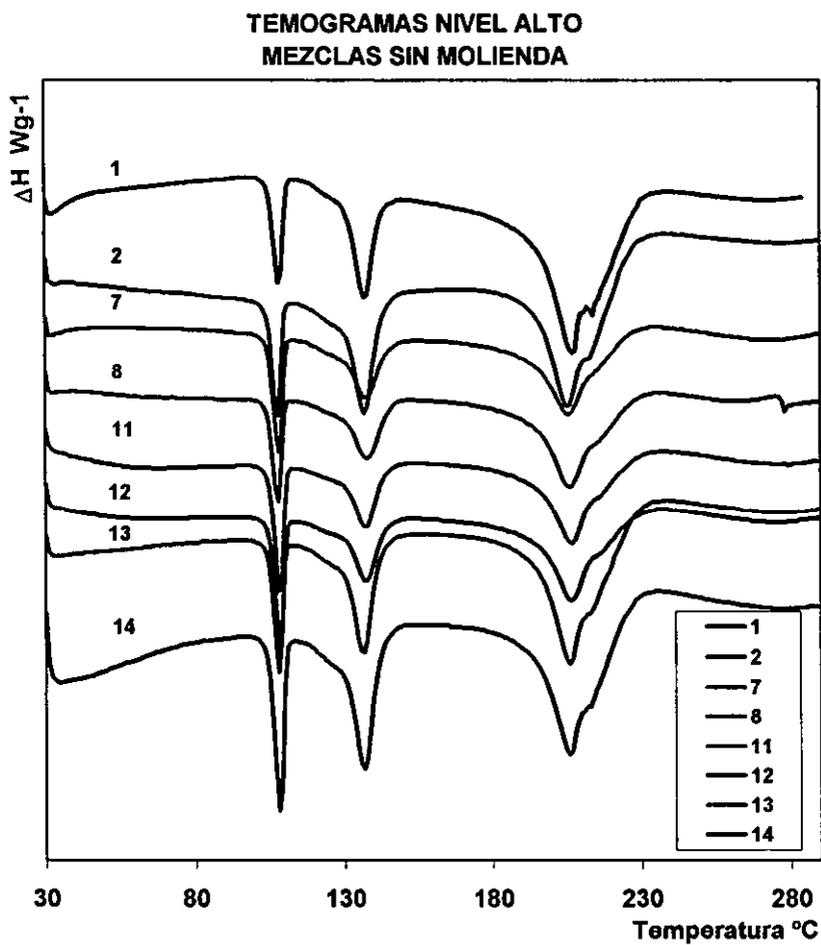


Fig. 12. Cantidad de muestra analizada. 1 (3.52 mg), 2 (3.62 mg)  
7 (3.51 mg), 8 (3.62 mg), 11 (3.68 mg)  
12 (3.55 mg), 13 (3.58 mg) y 14 (3.66 mg)

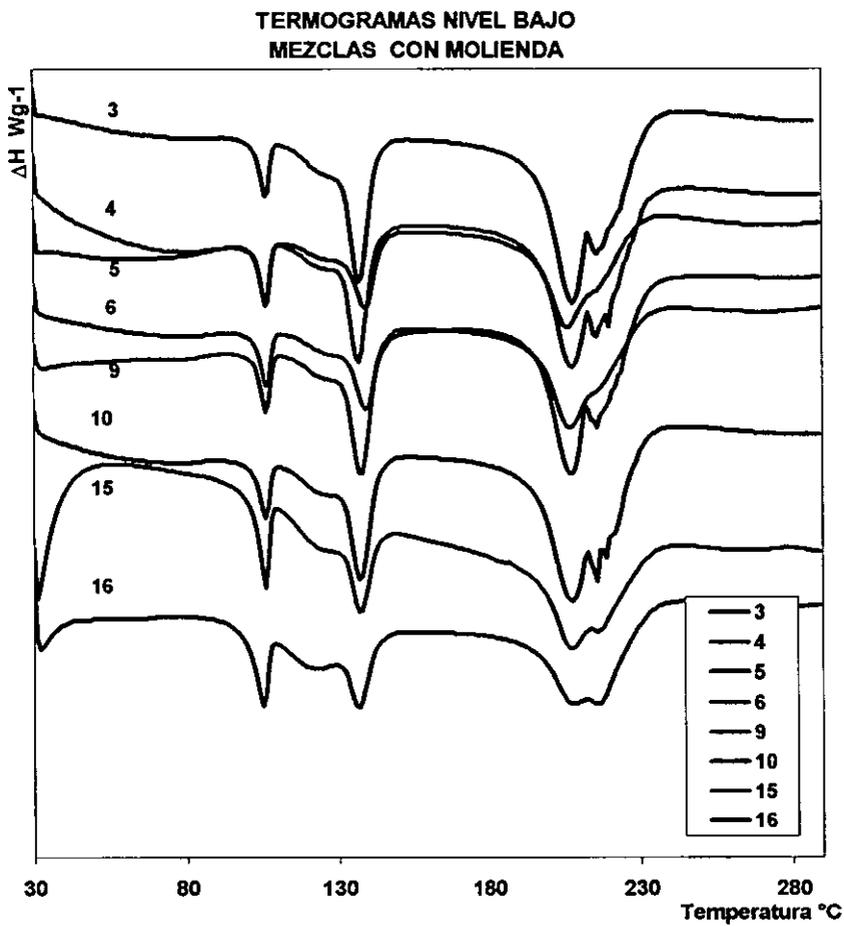


Fig. 13. Cantidad de muestra analizada. 3 (3.72 mg), 4 (3.59 mg)  
5 (3.56 mg), 6 (3.53 mg), 9 (3.73 mg)  
10, (3.54 mg), 15 (3.68 mg) y 16 (3.62 mg)

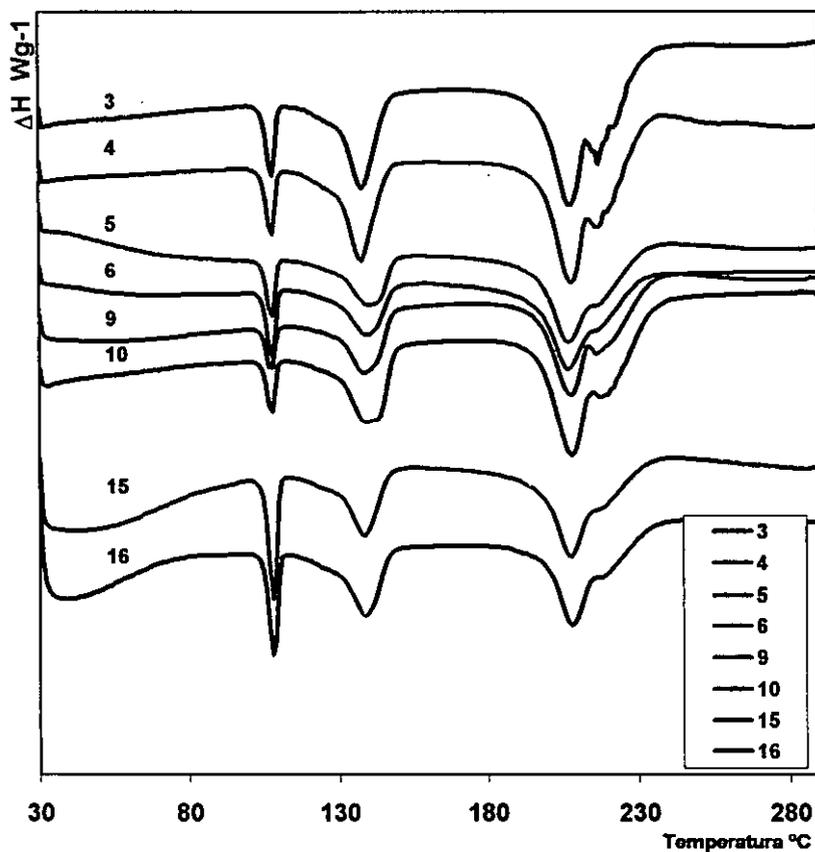
**TERMOGRAMAS NIVEL BAJO  
MEZCLAS SIN MOLIENDA**

Fig. 14. Cantidad de muestra analizada. 3 (3.74 mg), 4 (3.57 mg)  
5 (3.58 mg), 6 (3.56 mg), 9 (3.89 mg)  
10 (3.53 mg), 15 (3.59 mg) y 16 (3.62 mg)

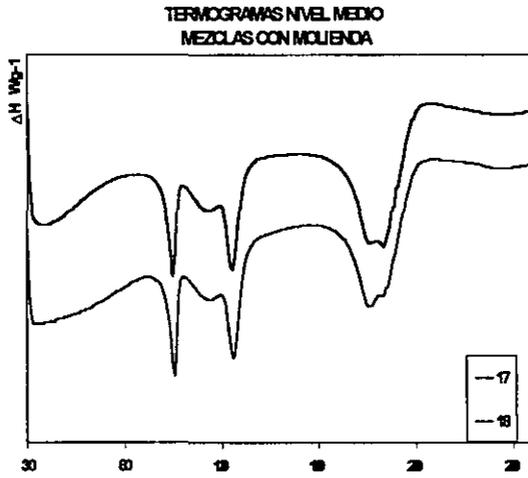


Fig. 15. Cantidad de muestra analizada 17 (3.67 mg)

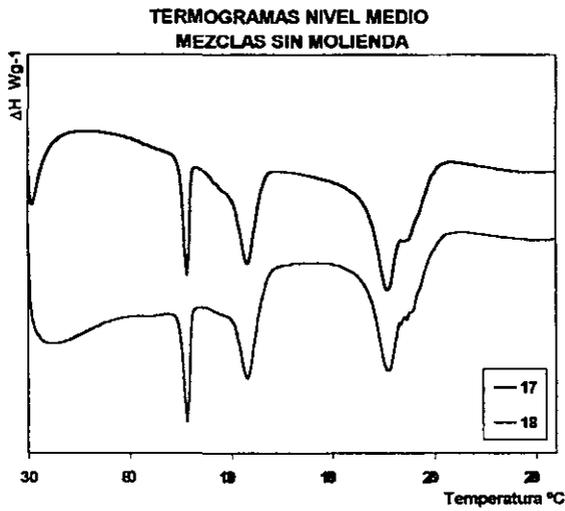


Fig. 16. Cantidad de muestra analizada 17 (3.59 mg)  
y 18 (3.44 mg)

La tabla 9. Contiene la cantidad real utilizada de cada componente para las 18 mezclas, clasificados en nivel alto, bajo e intermedio. En la tabla 10 se muestra el resultado del análisis térmico de las 18 mezclas con y sin tratamiento que en total son 36 determinaciones, éstos resultados son después de calcular la energía asociada al área bajo la curva y haber normalizado los endotermas tomando en cuenta la cantidad de muestra y ajustar a una sola escala.

### Cantidad en g de cada componente utilizado por mezcla.

NIVEL	Mezcla No.	Captopril	Lactosa DCI	Metab-sulfito	Primogel	Avicel PH102	Estearato Mg	Talco	TOTAL	Corrida
ALTO	1	3.6570	8.1790	0.0170	0.2960	2.5900	0.1200	0.1000	14.9590	3
	2	3.6570	8.1770	0.0107	0.2956	2.5775	0.1906	0.1006	15.0090	9
	7	3.6569	5.1690	0.0045	0.5955	5.2831	0.1906	0.1005	15.0001	5
	8	3.6571	5.1701	0.0046	0.5956	5.2829	0.1907	0.1007	15.0017	12
	11	3.6569	5.1692	0.0105	0.2956	5.5770	0.1008	0.1907	15.0007	7
	12	3.6570	5.1690	0.0104	0.2956	5.5771	0.1005	0.1906	15.0002	14
	13	3.6571	8.1689	0.0045	0.5955	2.2831	0.1005	0.1906	15.0002	4
	14	3.6569	8.1691	0.0047	0.5956	2.2831	0.1006	0.1005	14.9105	15
BAJO	3	2.1569	8.1689	0.0108	0.5957	3.8671	0.1006	0.1004	15.0004	8
	4	2.1571	8.1691	0.0106	0.5955	3.8670	0.1006	0.1005	15.0004	10
	5	2.1572	5.1691	0.0108	0.5954	6.6865	0.1906	0.1908	15.0004	1
	6	2.1580	5.1692	0.0106	0.5955	6.6869	0.1906	0.1906	15.0014	11
	9	2.1569	8.1691	0.0046	0.2957	3.9930	0.1905	0.1906	15.0004	2
	10	2.1571	8.1692	0.0047	0.2954	3.9932	0.1905	0.1905	15.0006	13
	15	2.1569	5.1689	0.0046	0.5957	7.1730	0.1005	0.1006	15.3002	6
	16	2.1570	5.1691	0.0047	0.2957	7.1733	0.1006	0.1005	15.0009	16
MEDIO	17	2.9072	6.6689	0.0073	0.4451	4.6801	0.1456	0.1455	14.9997	17
	18	2.9072	6.6693	0.0077	0.4454	4.6802	0.1456	0.1456	15.0010	18
	<b>Total</b>	<b>52.3274</b>	<b>120.0621</b>	<b>0.1433</b>	<b>8.3201</b>	<b>84.2541</b>	<b>2.5500</b>	<b>2.5298</b>		

Tabla 9 Cantidades en g utilizada para formar las 18 mezclas.

## Resultados normalizados de la evaluación del endoterma del principio activo.

Nivel	Mezcla		Cantidad de Muestra mg	Ti. °C	Energía Transmitida mJ.	$\Delta H_r$ Jg-1
ALTO	1	S. M.	3.52	105.04	75.4336	-21.43
		C. M.	3.58	102.56	70.6334	-19.73
	2	S. M.	3.62	104.48	79.6762	22.01
		C. M.	3.90	102.59	73.5930	18.87
	7	S. M.	3.51	104.74	80.9055	23.05
		C. M.	3.56	101.49	135.0664	37.94
	8	S. M.	3.62	104.60	69.5764	19.22
		C. M.	3.62	102.16	72.5086	20.03
11	S. M.	3.68	105.13	89.9024	24.43	
	C. M.	3.51	102.78	73.2888	20.88	
12	S. M.	3.55	105.09	86.9395	24.49	
	C. M.	3.53	102.49	71.9767	20.39	
13	S. M.	3.58	104.91	83.7720	23.40	
	C. M.	3.56	101.94	67.2484	18.89	
14	S. M.	3.66	104.71	126.2334	34.49	
	C. M.	3.55	101.92	100.6425	28.35	
BAJO	3	S. M.	3.74	104.88	49.8916	13.34
		C. M.	3.72	102.64	37.2744	10.02
	4	S. M.	3.57	104.69	44.9820	12.60
		C. M.	3.59	102.53	40.2080	11.20
	5	S. M.	3.58	104.69	40.7404	11.38
		C. M.	3.56	102.52	39.5872	11.12
	6	S. M.	3.56	104.79	45.0340	12.65
		C. M.	3.53	102.56	35.9001	10.17
9	S. M.	3.89	104.74	31.0422	7.98	
	C. M.	3.73	102.44	40.5078	10.86	
10	S. M.	3.53	104.88	33.2526	9.42	
	C. M.	3.54	101.84	36.5328	10.32	
15	S. M.	3.59	105.15	81.8520	22.80	
	C. M.	3.68	101.99	58.8432	15.99	
16	S. M.	3.62	105.18	70.5538	19.49	
	C. M.	3.62	100.05	53.7570	14.85	
17	S. M.	3.59	105.42	81.6725	22.75	
	C. M.	3.67	100.14	78.7215	21.45	
MEDIO	18	S. M.	3.44	104.81	82.4912	23.98
		C. M.	3.55	101.23	76.5380	21.56

Tabla 10. Resultados normalizados. Las primeras 8 mezclas corresponden al nivel alto, las siguientes 8 al nivel bajo, la temperatura que se reporta es la detectada al inicio de la fusión (Onset).

Comenzando por el análisis más rápido y simple para detectar incompatibilidades resulta poco confiable, debido a los siete componentes, aun cuando se presentan deformaciones y cambios en los endotermas del principio activo y de la lactosa, agregando que no se observan todos los eventos térmicos esperados de acuerdo al termograma esperado (Fig. 9.0) observándose solo tres de ellos, el Captopril, la

Lactosa y no en todos los casos el Estearato de magnesio., así mismo, el efecto del tratamiento modifica la resolución de los endotermas, lo que concuerda con estudios previos (15, 16, 29) atribuyendo en gran medida los cambios anteriores al efecto de la molienda y no fueron considerados como efecto de presencia de interacciones, la figura 17. muestra claramente el efecto del tratamiento.

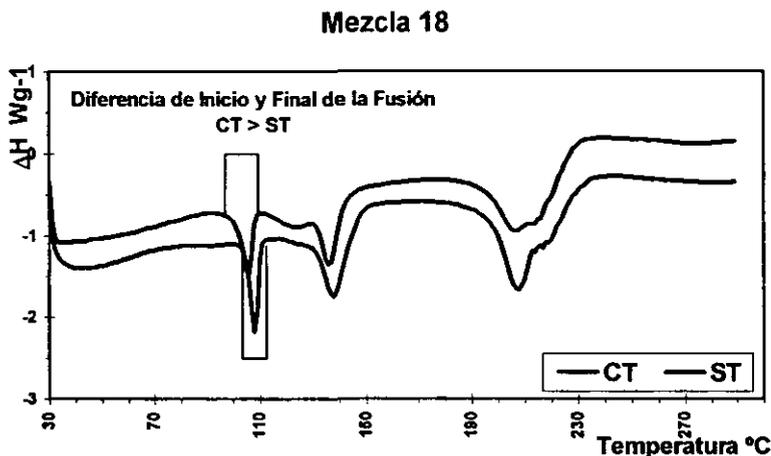
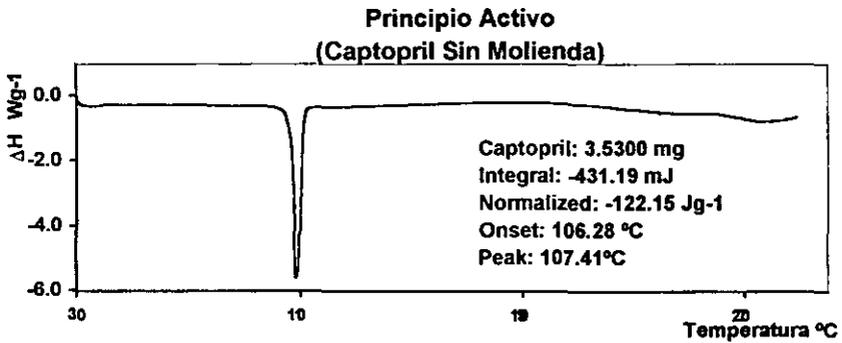
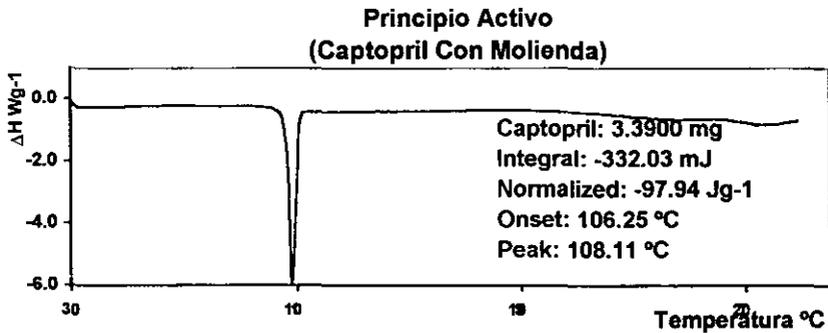


Fig. 17. Efecto del tratamiento en la mezcla, nótese la diferencia en las temperaturas inicio y fin de la fusión, así como la forma de los endotermas en ambos termogramas CT y ST.

En la figura anterior el termograma (ST) que corresponde a la muestra sin molienda, se observa que la temperatura de inicio de la fusión es mas cercana al del termograma del principio activo como materia prima presentando un endoterma angosto, pronunciado y la entalpia de fusión es mayor en comparación de los que fueron con tratamiento. En el termograma (CT) que corresponde a la misma mezcla pero con molienda, se tiene una disminución en la temperatura de inicio de la fusión, en la entalpia de fusión, un incremento en la diferencia del inicio y fin de la temperatura de fusión, es decir el endoterma es mas ancho y menos pronunciado lo que indica que el efecto de la molienda altera significativamente la temperatura y la entalpia de fusión del principio activo, contrariamente lo que podría esperarse al observar en la fig. 18. (Principio Activo Con y Sin molienda) donde la temperatura de fusión no tiene gran variación, pero sí la energía asociada al área bajo la curva y finalmente en la entalpia.



(a)



(b)

Fig.18. Termograma del Principio Activo, a) Sin Molienda, se observa un endoterma angosto, pronunciado y simétrico, b) Con Molienda, ligero cambio en comparación con (a), en la temperatura de inicio de la fusión y en  $\Delta H_f$ .

Este efecto tiene gran variación en las 18 mezclas, como lo demuestran los resultados de la evaluación del endoterma del captopril (Tabla 9.) lo que indica que la molienda realmente modifica la resolución de los termogramas. Por lo anterior se decide evaluar el  $\Delta H_f$  de las mezclas ST y CT ambos con el diseño de experimentos, para determinar con cuales mezclas se obtendría la ecuación que describiera mejor el diseño y posteriormente determinar las mezclas con mayor compatibilidad, considerando el efecto que pueda tener la molienda. Se analizaron las dH en el modelo factorial fraccionado saturado de Plackett & Burmann, dando los siguientes resultados.

### Análisis de Varianza Para las Mezclas Sin Molienda.

Código	Nombre	Unidad	Nivel Bajo	Nivel Alto	Coefficiente	Efecto Standard	Suma de Cuadrados
A	Principio Activo	%	-1	+1	4.5042	9.0084	0.9197
B	Diluyente I	%	-1	+1	3.4044	6.8160	0.5265
C	Conservador	%	-1	+1	-53.0359	-32.6652	12.0930
D	Desintegrante	%	-1	+1	3.4896	7.0554	0.5642
E	Lubricante	%	-1	+1	-7.0198	-14.0609	2.2407
F	Diluyente II	%	-1	+1	3.4943	7.0032	0.5558
G	Deslizante	%	-1	+1	2.6436	5.3770	0.3277

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrados Medios	Valor F	Valor F de Tablas
Modelo	608.2900	7	86.8986	4.859	0.1119
Residual	178.8529	10	17.8853		
Relación total	787.1429	17			

Tabla 11. Análisis de Varianza Para las Mezclas Sin Tratamiento.

La prueba de hipótesis planteadas son las siguientes, realizando la inferencia correspondiente.

Ho: No existe efecto entre los componentes de la formulación.

Ha: Si existe efecto entre los componentes de la formulación.

Regla de Decisión: Se rechaza Ho si  $F_o > F_{\alpha, a-1, N-a}$

$\alpha = 0.05$

a = Grados de libertad del modelo.

N = Grados de libertad de las residuales.

Si  $F_o > F_{\alpha, a-1, N-a}$  se rechaza la hipótesis nula.

Si  $F_o < F_{\alpha, a-1, N-a}$  se acepta la hipótesis nula.

$F_o = 4.859$        $F_{\alpha, a-1, N-a} = 0.1119$

$4.859 > 0.1119$

Por lo tanto Ho se rechaza lo que indica que sí existe efecto entre los componentes de la formulación

## Análisis de Varianza Para las Mezclas Con Molienda

Código	Nombre	Unidad	Nivel Bajo	Nivel Alto	Coefficiente	Efecto Standard	Suma de Cuadrados
A	Principio Activo	%	-1	+1	-15.0405	-30.0810	10.2553
B	Diluyente I	%	-1	+1	-16.3150	-32.6649	12.0928
C	Conservador	%	-1	+1	-125.2259	-77.1275	67.4189
D	Desintegrante	%	-1	+1	-15.2417	-30.8157	10.7624
E	Lubricante	%	-1	+1	-16.0038	-32.0560	11.6462
F	Diluyente II	%	-1	+1	-16.1784	-32.4247	11.9156
G	Deslizante	%	-1	+1	-20.1598	-41.0047	19.0559

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrados Medios	Valor F	Valor F de Tablas
Modelo	663.3519	7	94.7646	4.102	0.1119
Residual	231.0021	10	23.1002		
Relación total	894.3540	17			

Tabla 12. Análisis de Varianza Para las Mezclas Con Tratamiento.

La prueba de hipótesis planteadas son las siguientes, realizando la inferencia correspondiente.

Ho: No existe efecto entre los componentes de la formulación.

Ha: Si existe efecto entre los componentes de la formulación.

Regla de Decisión: Se rechaza Ho si  $F_o > F_{\alpha, a-1, N-a}$

$\alpha = 0.05$

a = Grados de libertad del modelo.

N = Grados de libertad de las residuales.

Si  $F_o > F_{\alpha, a-1, N-a}$  se rechaza la hipótesis nula.

Si  $F_o < F_{\alpha, a-1, N-a}$  se acepta la hipótesis nula.

$F_o = 4.102$      $F_{\alpha, a-1, N-a} = 0.1119$

$4.102 > 0.1119$

Por lo tanto Ho se rechaza lo que indica que sí existe efecto entre los componentes de la formulación

**Se concluye que en ambos tratamientos sí existe efecto de los componentes en la mezcla.**

Por lo tanto se seleccionan los Coeficientes de cada componente del análisis de varianza de las mezclas Sin Molienda y Con Molienda (Tabla 11 y 12) para formar las ecuaciones correspondientes, respetando la simbología declarada en el diseño de experimentos de la tabla 8 de la página 29, la ecuación para ambos tratamientos queda de la siguiente manera:

Ecuación polinomial lineal en términos algebraicos:

$$Y = m_1A + m_2B - m_3C + m_4D - m_5E + m_6F + m_7G - e$$

Donde  $m_1$  hasta  $m_7$  son el valor correspondiente a cada uno de los valores de los efectos de las variables A, B, C, D, E, F, Y G, estas a su vez son declaradas en % y sumando todos ellos obtener un total de 100 % y el error u ordenada al origen como  $e$ .

Ecuación I: mezclas sin molienda.

$$Y = (4.50420 * A) + (3.40438 * B) - (53.03592 * C) + (3.48964 * D) - (7.01981 * E) + (3.49426 * F) + (2.64360 * G) - 331.8091$$

Ecuación II: mezclas con molienda.

$$Y = -(15.0405 * A) - (16.3150 * B) - (125.2259 * C) - (15.2417 * D) - (16.0038 * E) - (16.1784 * F) - (20.1598 * G) - 1626.3516$$

Y es el valor de la entalpia normalizada, para una concentración específica de los componentes y que se declaran como porcentaje para obtener un 100 % de una mezcla específica.

Los resultados de las ecuaciones de ambos tratamientos muestran el efecto de cada uno de los componentes y que al graficar el Efecto (Coeficiente) Vs Entalpia Normalizada se logra observar la tendencia y la relación existente en el efecto final que presentará la mezcla debido a cada componente, al realizar un cambio de concentraciones, es decir, al cambiar de Nivel Bajo al Nivel Alto o alguna otra que esté dentro de dicho intervalo. La fig. 19. muestra que componente aporta mayor efecto, el incremento en la pendiente puede ser relacionado con el nivel de interacción en la formulación, siendo de esta manera que una pendiente de cero (0), o una línea paralela al eje de la X, indica efecto bajo o nulo en la mezcla.

De la fig. 19 y 20 se observa el Metabisulfito Sódico es el que más efecto aporta en ambos tratamientos debido a que presenta una diferencia poco significativa en la tendencia, lo que indica que la molienda no modifica considerablemente la interacción, a continuación sigue el Estearato de Magnesio que presenta una tendencia negativa en ambos tratamientos, el resto de los componentes presentan un cambio en la tendencia con ligeras diferencias en valor numérico entre si, como se muestra en la tabla 13. Lo anterior indica que los componentes A, B, D, F y G tienen el mismo nivel o grado de interacción en las mezclas sin molienda y con molienda. Lo anterior puede ser interpretado como un cambio debido al efecto de la molienda y no a un cambio por efecto de las concentraciones, los componentes E y G como se dijo anteriormente no sufren modificación en el sentido de la pendiente por el efecto de la molienda. La tabla 13 muestra los valores de entalpia para ambos tratamientos, éstos se obtuvieron con la ecuación generada por el modelo, para cada tratamiento, la diferencia que es igual al valor de la pendiente, se obtuvo restando el  $\Delta H$  Nivel Alto -  $\Delta H$  Nivel Bajo.

<b>Mezclas Sin Molienda</b>							
Componente	A	B	C	D	E	F	G
Nivel. Bajo	-336.3	-335.2	-278.8	-335.3	-324.8	-335.3	-334.5
Nivel. Alto	-327.3	-328.4	-384.8	-328.3	-338.8	-328.3	-329.2
Diferencia	-9	-6.8	106	-7	14	-7	-5.3
<b>Mezclas Con Molienda</b>							
Componente	A	B	C	D	E	F	G
Nivel. Bajo	1641	1643	1752	1642	1642	1643	1647
Nivel. Alto	1611	1610	1501	1611	1610	1610	1606
Diferencia	30	33	251	31	32	33	41

Tabla 13 Resultados de  $\Delta H$  Normalizados mediante la ecuación correspondiente para cada tratamiento.

### Efecto de los Componentes al Cambiar de Nivel de Concentración en Mezclas Sin Molienda

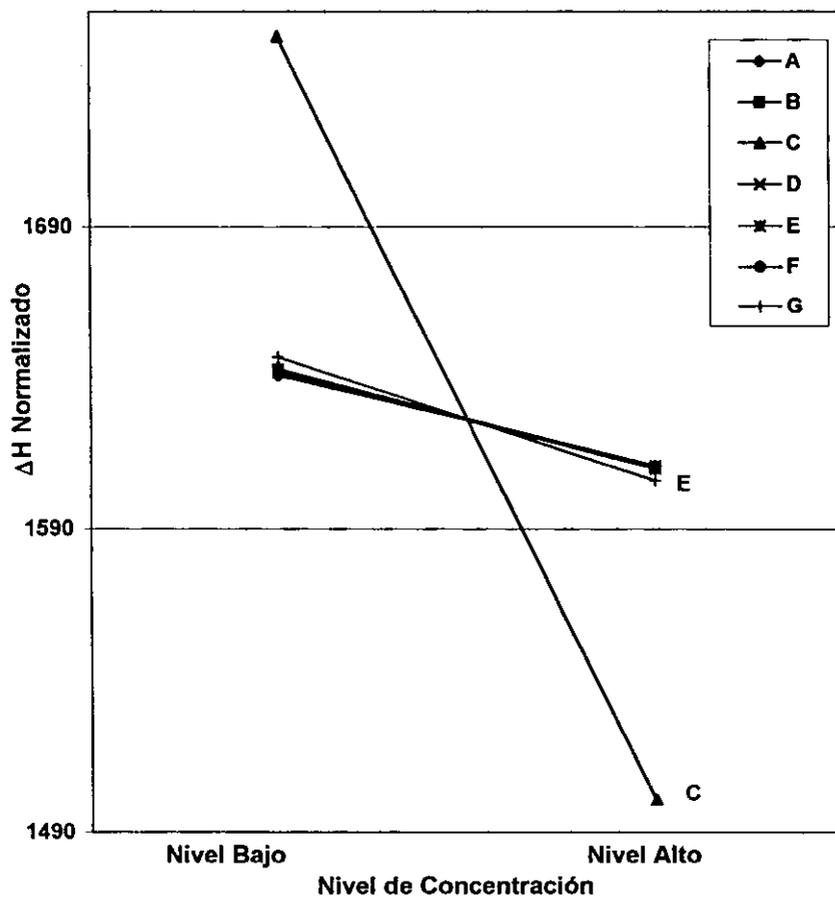


Fig. 19. Efecto de los componentes al cambiar de nivel de concentración, en las mezclas Sin Moler. El valor de la pendiente puede ser interpretado como el grado de interacción.

### Efecto de los Componentes al Cambiar de Nivel de Concentración en Mezclas Con Molienda

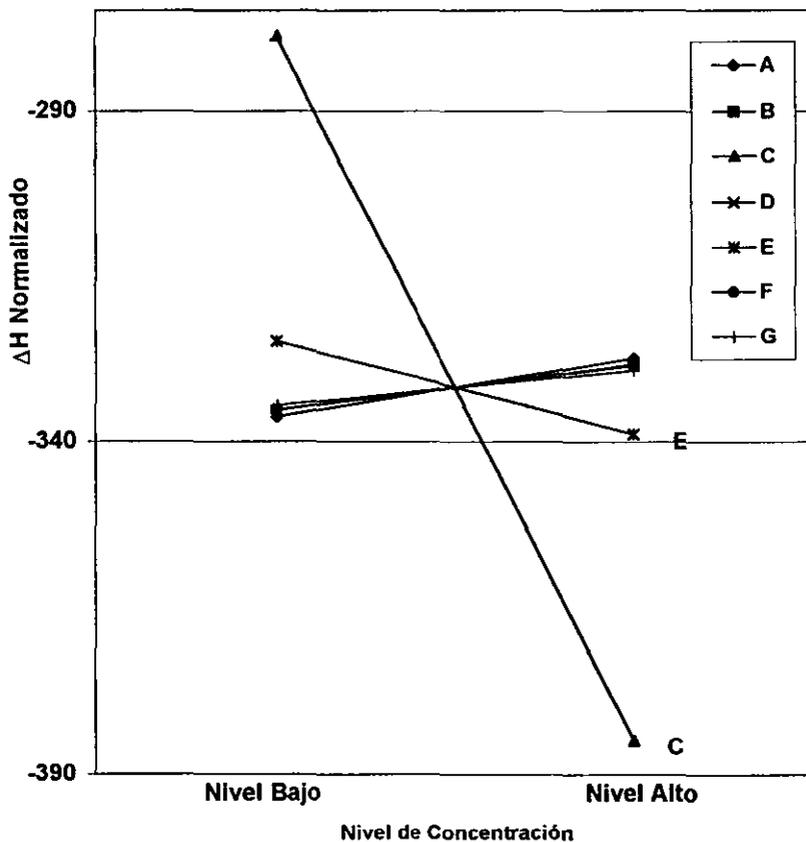


Fig. 20. Efecto de los componentes al cambiar de nivel de concentración, en las mezclas Con Molienda. El componente C y E (Metabisulfito Na y Estearato de Mg) mantienen la tendencia después del tratamiento.

Con ambas ecuaciones se obtuvieron los valores esperados de entalpía para cada tratamiento y cada mezcla, siguiendo los porcentajes utilizados de cada componente (Tabla 9). como consecuencia se obtuvo la tabla 14 y 15 donde se encuentran los resultados experimentales y esperados para la entalpía y las residuales., los estadígrafos de prueba para cada mezcla, fueron tomados directamente del diseño de experimentos.

Mezcla	Valor Experimental $\Delta H_x$	Valor Esperado $\Delta H_x$	Residual	Valor t
1	19.7300	20.203	-0.473	-1.052
2	18.8700	19.4564	-0.5864	-0.282
3	10.0200	10.7109	-0.6909	-0.181
4	11.2000	10.8469	0.3531	0.092
5	11.1200	11.1463	-0.0263	-0.007
6	10.1700	11.1916	-1.0216	-0.269
7	37.9400	29.5331	8.4069	3.356
8	20.0300	29.2815	-9.2515	-4.135
9	10.8600	11.0495	-0.1895	-0.05
10	10.3200	10.9671	-0.6471	-0.171
11	20.8800	20.7365	0.1435	0.037
12	20.3900	20.8676	-0.4776	-0.124
13	18.8900	24.2955	-5.4055	-1.613
14	28.3500	24.1231	4.2269	1.184
15	15.9900	16.0879	-0.0979	-0.026
16	14.8500	15.9499	-1.0999	-0.288
17	21.4500	18.2985	3.1515	0.656
18	21.5600	17.8746	3.6854	0.775

Tabla 14. Resultados finales, del diseño de experimentos para mezclas sin molienda.

Mezcla	Valor Experimental $\Delta H_x$	Valor Esperado $\Delta H_x$	Residual	Valor t
1	21.4300	20.9912	0.4388	1.116
2	22.0100	19.5790	2.4310	1.471
3	13.3400	15.5439	-2.2039	-0.669
4	12.6000	15.6188	-3.0188	-0.931
5	11.3800	10.5225	0.8575	0.259
6	12.6500	10.6259	2.0241	0.615
7	23.0500	23.4993	-0.4493	-0.136
8	19.2200	23.4902	-4.2702	-1.407
9	7.9800	11.0754	-3.0954	-0.979
10	9.4220	11.0477	-1.6257	-0.493
11	24.4300	27.0441	-2.6141	-0.803
12	24.4900	27.0949	-2.6049	-0.793
13	23.4900	27.5107	-4.0207	-1.311
14	34.4900	27.4359	7.0541	2.911
15	22.8900	19.6869	3.2031	1.008
16	19.4900	19.6632	-0.1732	-0.051
17	22.7500	19.3901	3.3599	0.804
18	23.9800	19.2723	4.7077	1.169

Tabla 15. Resultados finales, del diseño de experimentos para mezclas con molienda.

Como lo muestran las Figuras. 19 y 20 el cambio en la pendiente demuestra que las mezclas sin molienda tienen menor estabilidad termodinámica, esto por los cambios en las entalpías ya que en términos de energía, las mezclas molidas requieren menor cantidad de energía para que ocurra un cambio en ellas, este cambio puede ser alguno o algunos de los mencionados en la tabla 1 de la página 10, en comparación a las mezclas sin molienda que requieren mayor cantidad de energía. Por el análisis anterior, se concluye que la molienda perjudica la formulación aún cuando se presenten mezclas con baja interacción o gran compatibilidad dentro de las mezclas molidas, se decide que éstas no son confiables para determinar las mezclas con mejor compatibilidad por lo que se decide tomar como parámetro adicional, los valores de la tabla 16 (coeficientes de variación y determinación) para seleccionar el tratamiento que influya los menos posible en la compatibilidad y por lo tanto la ecuación que mejor describa la formulación analizada. De los análisis de varianza anteriores, páginas 40 y 41, se determina que las mezclas sin molienda, presentan un coeficiente de variación menor y un coeficiente de determinación mayor respecto a las mezclas con molienda, decidiendo así que las mezclas sin molienda presentan menor interacción y son más confiables para determinar las mezclas más compatibles., para ello se plantea lo siguiente.

Estadígrafo	Respuesta	
	S. Molienda	C. Molienda
$R^2$	0.7728	0.7417
Coefficiente de Variación.	21.81 %	26.82 %

Tabla 16 Coeficientes de variación y determinación de ambos tratamientos.

Se decide utilizar el supuesto de la prueba de hipótesis, el cual es que de una serie de datos, su distribución tiene una media o valor central de cero, es decir que las mezclas que se alejen del valor central, son las que presentan incompatibilidad en mayor o menor grado y las residuales son las que indicarán esta característica. Con éste supuesto se procedió a graficar el número de mezcla contra la residual correspondiente a dicha mezcla, (la Residual o Diferencia es calculada restando la entalpia esperada a la entalpia experimental, tablas 14 y 15) obteniendo la fig. 21 donde el valor central es de cero indicado por la línea paralela al eje de la Abscisa y la residual en el eje de la Ordenada.

Analizando la fig. 21 se observan mezclas muy alejadas del valor central (Cero) con valores muy extremos, como son la mezcla 8 y la mezcla 14, algunas no tan alejadas como las 11, 12 y 15., ello no quiere decir que el modelo o el análisis no sea el adecuado, si no mas bien, que estos son las menos compatibles de esta serie de mezclas. Siguiendo el supuesto, se llega a las mezclas 5, 1, 7 y 16 estas se encuentran muy cercanas a cero, siendo entonces las que presentan mínima interacción en comparación con el resto de las mezclas y las que pueden ser utilizadas para la preformulación.

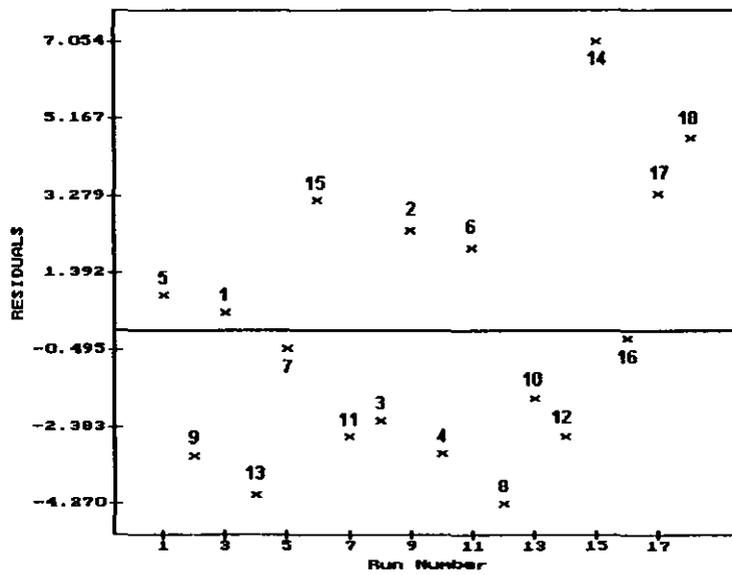


Fig. 21 Gráfica de Número de mezcla vs Residuales, se muestra cuan alejados se encuentran del valor central que es de cero.

Lo anterior indica que el grado en el que los componentes aportan efecto es poco significativo para dichas mezclas 5,1,7 y 16, en comparación a las demás mezclas, y que las mas alejadas son las que mayor incompatibilidad presentan. Con la ecuación I que es la que describe las mezclas sin molienda puede utilizarse para predecir el comportamiento, y realizar una optimización de las concentraciones de cada componente, siempre y cuando se realice dentro del intervalo de concentraciones estudiado, esto con la finalidad de encontrar aquella o aquellas donde la residual sea aún mas pequeña o cercana a cero, respecto a los valores obtenidos con ésta investigación.

## 8. CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que se llega son las siguientes:

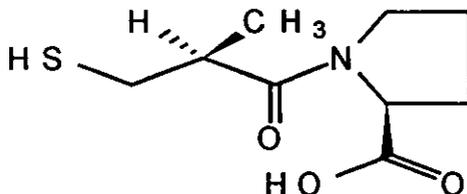
- I.- La molienda modifica el comportamiento térmico.
- II.- La interacción entre los componentes en la preformulación aumenta con la molienda.
- III.- Las mezclas con molienda son menos compatibles respecto a las mezclas sin molienda.
- IV.- Las mezclas sin molienda que presentan menor interacción son: 1, 5, 7 y 16.
- V.- La ecuación demuestra que la preformulación planteada, presenta compatibilidad en el rango de concentraciones analizado y puede ser utilizada para optimizar la preformulación.

## 9. SUGERENCIAS

- a) Se observo un desplazamiento de la línea base en los termogramas, posiblemente por cambios en el flujo de nitrógeno, se recomienda asegurarlo mediante un rotámetro para gases, para observar el flujo.
- b) Durante el análisis de las mezclas, se observo un oscurecimiento en las paredes del horno, debido a carbon adherido a las mismas, para eliminarlo, puede realizarse un calentamiento isotermico a 400 °C sin flujo de nitrógeno.
- c) Por las características del equipo utilizado se aseguraba una calibración por mas de un mes en uso continuo, en este estudio, se calibró cada dos días, es importante calibrarlo diariamente, ya que el flujo de nitrógeno es interrumpido diariamente.
- d) Ya que las materias primas fueron donadas, las cantidades fueron limitadas, si es posible, realizar dos o mas determinaciones por mezcla y tratamiento, para así descartar errores sistemáticos que aunque en este estudio se controlaron, no se descarta la posibilidad de que pueden obtenerse mucho mejores resultados con un mayor número de muestras analizadas por Calorimetria Diferencial de Barrido.

## ANEXO I

### Propiedades del Fármaco Captopril



<b>Nombre Químico</b>	(S)-1-[3-mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina	<b>Nombre Genérico</b>	Captopril.
		<b>Temperatura de fusión</b>	105.2 a 106.0 °C
<b>Fórmula Condensada</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	<b>Peso Molecular</b>	217.29 g/mol
<b>Apariencia</b>	Polvo cristalino blanco o grisáceo con ligero aroma a mercaptano.	<b>Propiedades Cristalinas</b>	Presenta dos polimorfos y funde a 107.5 °C
<b>Solubilidad</b>	Agua, etanol, isopropanol, cloroformo.	<b>Constante de Disociación.</b>	4.32, 3.7 y 9.8 a 25 °C
<b>Almacenamiento y estabilidad.</b>	En condiciones normales no presenta degradación significativa hasta por 6 meses	<b>Productos de Degradación.</b>	Enalaprilato y Ciclización de la dicetopiperazina.
<b>Actividad Terapéutica</b>	Antihipertensivo, inhibidor de ECAI	<b>DL<sub>50</sub></b>	mayores a 450 mg/día.
<b>Nombres Comerciales.</b>	Acepril, Capoten, Ecazide, Capozide.	<b>Presentaciones.</b>	Tabletas, Cápsulas, Solución inyectable.

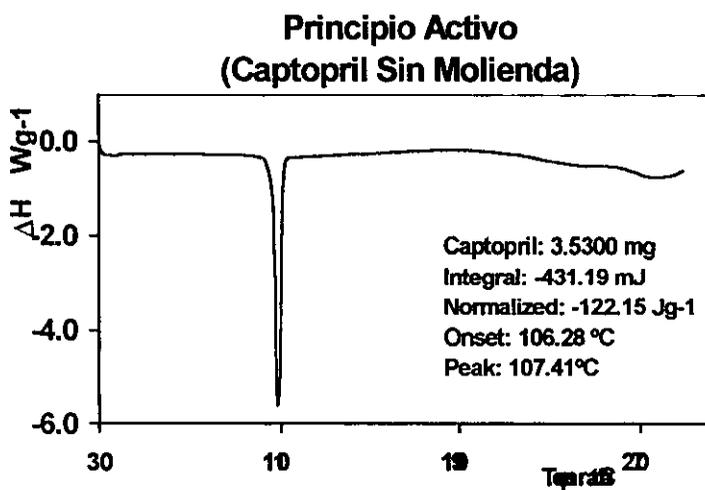
(17,18, 23)

---

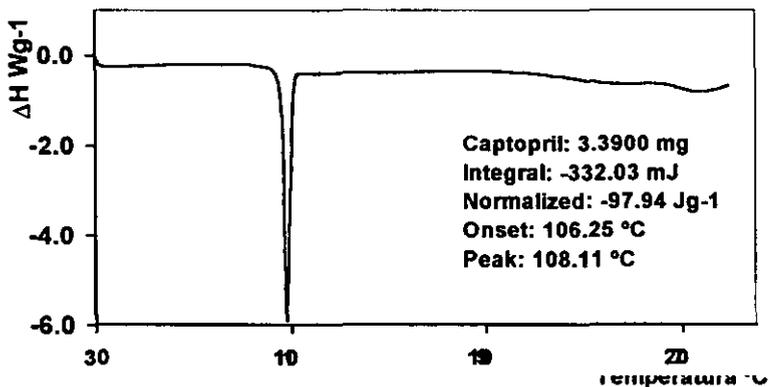
## ANEXO II

### Materia Prima. Resultados del Análisis Térmico

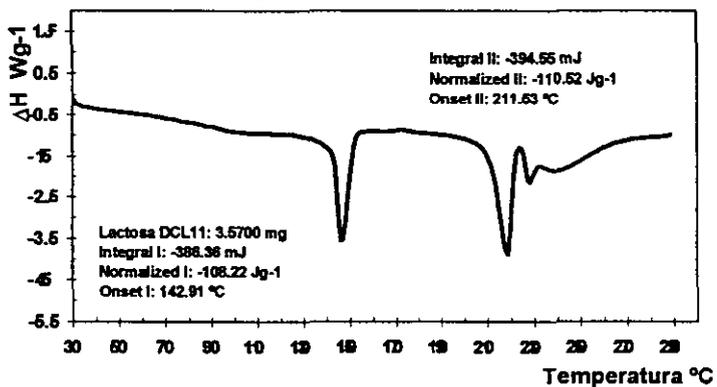
Los termogramas de la materia prima se muestran con los valores de los parámetros evaluados con el software Star<sup>®</sup> de Mettler, Cantidad de Muestra, Energía Asociada al área bajo la curva, Valor normalizado  $\Delta H$ , Onset y Endset. El evento térmico evaluado en cada uno es únicamente la fusión. También se incluye el termograma de la calibración.



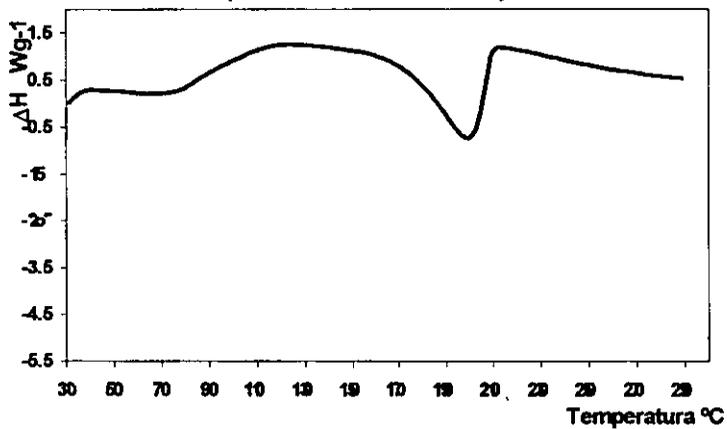
### Principio Activo (Captopril Con Molienda)



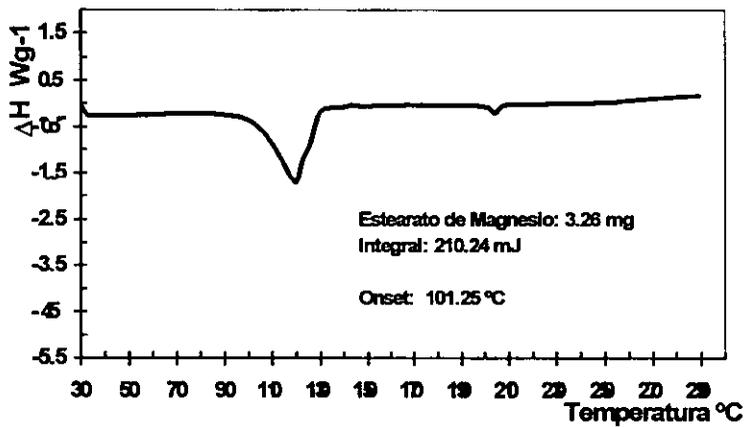
### Termograma Excipiente B (Lactosa DCL11)



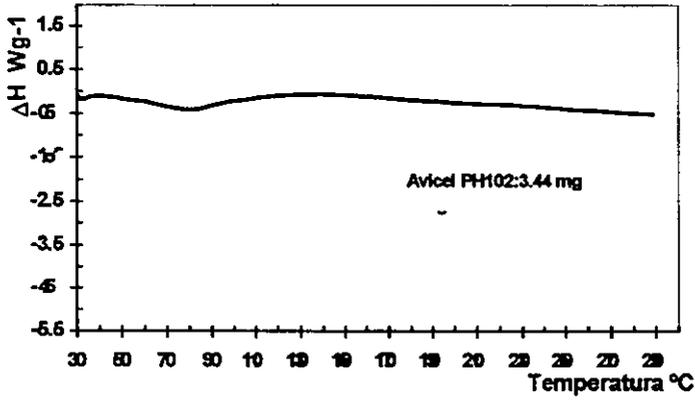
**Termograma Excipiente C  
(Metabisulfito Sódico)**



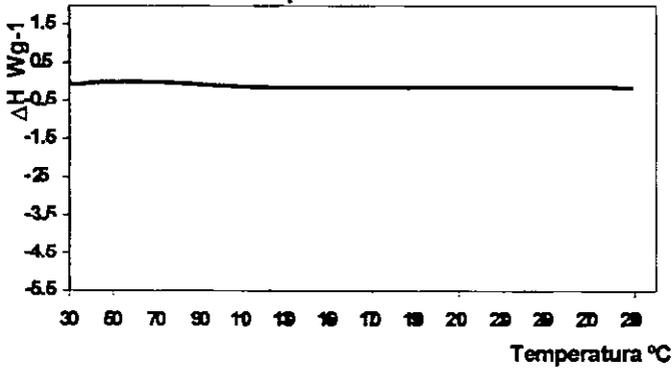
**Termograma Excipiente E**



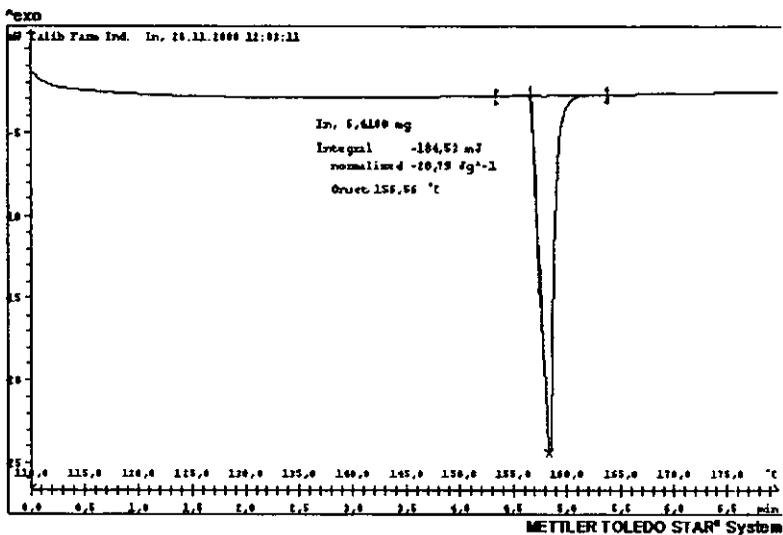
**Termograma Excipiente F  
(Avicel PH102)**



**Termograma Excipiente G (Talco)**  
No se realizo evaluación debido a su



## Termograma de la Calibración



De la calibración del calorímetro se obtuvieron los siguientes resultados, al evaluar el endoterma de una muestra de Indio de 99.9999% de pureza.

PARÁMETRO	TEÓRICO	EXPERIMENTAL
Valor Normalizado.	28.62 Jg <sup>-1</sup>	28.79 Jg <sup>-1</sup>
Temperatura de Transición.	156.6 °C	156.56 °C

Comparación de los valores obtenidos en la calibración respecto a los teóricos

## ANEXO III

### Estándares utilizados en CDB para la calibración.

Substancia.	Temperatura de transición. °C	Entalpía de fusión. J/g	Tipo de transición.
Ciclopentano	-150.7400	69.60	Sólido - Sólido
Galio	29.7646	79.88	Sólido - Sólido
Indio	156.6000	28.62	Sólido - Líquido
Estaño	231.9280	60.40	Sólido - Líquido
Bismuto	271.4000	53.83	Sólido - Líquido
Sulfato de	578.2800	228.10	Sólido - Sólido
Litio	1083.0000		Sólido - Líquido
Cobre	327.4600		Sólido - Líquido
Plomo	961.7800		Sólido - Líquido
Plata	1064.1800		Sólido - Líquido

Sustancias utilizadas como estándares de calibración en DSC. (2, 13, 16)

---

## ANEXO IV

### Factor de Conductividad Térmica (K)

La conductividad térmica de una sustancia es el grado en que se conduce el calor por unidad de área de la sustancia, cuando se tiene un gradiente de temperaturas en la dirección del flujo de calor ( $T_2 > T_1$ )

$$K = q / A (dT/dX)$$

Donde

K= conductividad térmica del material.

q= la velocidad de transferencia del calor. en (J/seg).

A= el área o sección de transferencia de calor perpendicular a la dirección del flujo de calor en (cm).

dT/dX= Cambio de temperatura infinitesimal en la dirección del flujo de calor en (K).

Sus unidades son:  $W m^{-1} K^{-1}$  o  $J K^{-1} cm^{-1} seg^{-1}$

Un valor negativo indica que el flujo de calor es en dirección opuesta a la escala de temperaturas. (el calor fluye hacia el depósito de menor temperatura).

La conductividad térmica K es una función del estado termodinámico del sistema y, por tanto, depende de T y P para una sustancia pura.

Para sólidos y líquidos, K puede disminuir o aumentar al aumentar T.

Para gases K aumenta al aumentar T.

Material	Factor K
Cu	$4 J K^{-1} cm^{-1} s^{-1}$
Fe	$0.8 J K^{-1} cm^{-1} s^{-1}$
Madera de pino	$0.001 J K^{-1} cm^{-1} s^{-1}$
Nitrógeno (gas)	$0.00026 J K^{-1} cm^{-1} s^{-1}$

(35)

## Bibliografía

1. **Pharmaceutical Handbook 19th , USA 1980 :pp 28**
2. **Charsley E. L. & Warrington S.B. Thermal Analysis Techniques and Applications .Editorial The Royal Society of Chemistry. E.U.A. 1992**
3. **Fung Ho-Leung-Modern Pharmaceutics. Chemical Kinetics and Drug Stability Ellis Horwood Great Britain 1995 pp 185-250**
4. **James I. W. Pharmaceutical Preformulation the Physicochemical Propierties of Drug Substances. Editorial Ellis Horwood Great Britain 1993 pp 215 - 219**
5. **Tesis "Estudio por DSC del efecto del; lubricante sobre el comportamiento térmico en una formulación de tabletas. de Furosemida " por Eduardo Reyes Garcia. FES ZARAGOZA 1995 pp 10 12- 23**
6. **Dr. Helman J. FÁrmacotecnia Teoría y Practica, Cia. Editorial Continental S.A. México 1981 Tomo VIII Pp. 2418 - 2422**
7. **Dr. Breimer. Towards Better Safety of Drugs and Pharmaceutical Products, Editorial Biomedical Press. Seivier / North - Holland 1980. pp 265 - 267 271 - 277**
8. **Norma Oficial Mexicana. NOM - 073 -SSA1 - 1993, Estabilidad de Medicamentos pp 60**
9. **I. Raca C. Drug Formulation, Ed. John Wiley and Sons. NewYork 1989. pp -1 - 17 , 212 - 230**
10. **McNaughton J. L. & Mortimer C.T. Calorimetría Diferencial de Barrido Vol. 10., Conneticut 1975 pp 1 - 10**
11. **Sbarbaty N. E. Estabilidad de Medicamentos, Editorial el Ateneo. Argentina 1975 pp 38-39**
12. **Hemminger W. Calorimetry Fundamentals and Practice, Editorial Vergal Chemie. Alemania 1984 pp 102 - 114, 289**
13. **Cuaderno de Apoyo del Curso " Aplicación de la Calorimetría Diferencial de Barrido en la Industria Farmacéutica" impartido por la QFB Ma. de los Ángeles Vidal Millán. Del 3 al 7 de Agosto de 1998. en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Campus II.**
14. **Hobart H. W. Métodos Instrumentales de Análisis, Editorial. Grupo Editorial Iberoamérica. México 1991 pp 747 -752**
15. **Ford J. Pharmaceutical Thermal analysis Techniques and Applications, Editorial Ellis Horwood Limited. Great Britania 1989 pp. 238 - 246**

16. Wesley Wm. W. *Thermal Analysis* 3a edición University of Houston Texas, Editorial John Wiley & Sons. EUA 1986 pp 259-261, 278.
17. Klaus F. *Analytical Profiles of Drug Substances*, Academic Press Inc. Vol. XVI Estados Unidos de Norteamérica 1987 pp 207 - 238
18. *Vademecum Farmacéutico* 4a edición Rezza editores. USA 1995. pp 1135, 1327, 1971 - 1975
19. Ralph F. S. *Compressed Tablets by Direct Compression. Part I, II* University of Maryland Baltimore. *PharmaNews*, 1991; 5 : 23 -35 y 26 - 35
20. Cotton M.L. & Son's. *Drug-Excipient interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy*, *International Journal of Pharmaceutics*, 1987, 40 : 129-142
21. *Pharmaceutical Excipients FMC*. USA 1996
22. James C. B. & Zak T. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. USA 1986
23. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*. Cuadragésima cuarta edición. México 1998 pp. 506-518
24. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary USP 24 NF 19*, Enero 1 2000 MGA (891) *Thermal Analysis*
25. *Remington Nueva edición*. 1998
26. *NOM-Z-055-SCFI-1993. Vocabulario y terminos generales de metrología*
27. Carleton Frederick J. *Validation of Pharmaceutical Processes Sterile Products*, Second Edition. Marcel Dekker Inc. Newyork 1999. pp 106 - 110
28. *Catálogos de Equipos y Consumibles Mettler Toledo*.
29. Indrayanto G. *Compatibility study between famotidine and some excipients using differential scanning calorimetry*. *Drug development and industrial pharmacy*, 20(5): 1994 pp. 911-920
30. Botha S. A. *DSC screening for drug-excipient and excipient-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu*. *Drug development and industrial pharmacy*, 13(2): 1987 pp 345-354
31. Levin Ira N. *Fisicoquímica* McGraw-Hill. México 1990. pp:309-311
32. *Norma Mexicana NMX-CC-071/1:1995 IMNC Requisitos de aseguramiento de la calidad para equipo de medición*. Pp 6, 7
33. Cartensen J.T. *Segunda edición*, 1995 pp. 378-384

34. Botha SA, Lotter & Du Preez. DSC screening for drug-excipients and excipients-excipients in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. III. Drug development and industrial pharmacy, 13(7): 1987 pp. 1197-1215
35. Phadke D.S. & Collier J.L. Effect of degassing temperature on the specific surface area and other physical properties of magnesium stearate. 20(5): 1994 pp. 853-858
36. Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between atenolol and excipients using differential scanning calorimetry. Drug development and industrial pharmacy, (12)16: 1990 pp. 1945-1954
37. Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug development and industrial pharmacy, 16(4): 1990 pp. 673-683
38. Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, temezepam and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug development and industrial pharmacy, 16(2): 1990 pp. 331-345
39. Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between oxprenolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug development and industrial pharmacy, 15(11): 1989 pp. 1843-1853
40. Botha SA, Lotter AP. Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry. Drug development and industrial pharmacy, 15(3): 1989 pp. 415-426
41. El-Shattawy HH. Erythromycin direct compression excipients preformulation stability screening using differential scanning calorimetry. Drug development and industrial pharmacy, 8(6): 1982 pp. 937-947
42. Lu M. G. Shim M. J. & Kim S. W. Dynamic DSC characterization of epoxy resin by means of the Avrami Equation. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 58: 1991 pp. 701-709