



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**CARACTERIZACIÓN TERMODINÁMICA DE LA  
FORMACIÓN DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN  
(FÁRMACO ANTIDIABÉTICO-CICLODEXTRINA)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U Í M I C A

P R E S E N T A:

ELIZABETH URÍA CANSECO



MÉXICO, D.F.

2010



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:* *PROFESOR: DRA. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS*

*VOCAL:* *PROFESOR: JOSEFINA ESPERANZA VIADES TREJO*

*SECRETARIO:* *PROFESOR: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS*

*1ER. SUPLENTE:* *PROFESOR: EMMA GONZÁLEZ CHIMEO*

*2° SUPLENTE:* *PROFESOR: ROSA MARÍA VILLEGAS ORTEGA*

*SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:*

*Departamento de Fisicoquímica, Laboratorio de Termofísica 102, Primer piso,  
edificio B, Facultad de Química, UNAM.*

---

---

**Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas**

Asesor del tema

---

**M. en C. Ma. Guadalupe Lemus Barajas**

Supervisor técnico

---

**Elizabeth Uría Canseco**

Sustentante

## *Agradecimientos*

El presente trabajo fue realizado gracias al apoyo de:

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT),  
proyecto J49811Q.

La Dirección General de Apoyo Académico de la UNAM,  
proyecto PAPIIT IN105107

La Facultad de Química, UNAM (proyecto PAIP 3290-09)

## *Agradecimientos*

Este trabajo fue realizado gracias a la colaboración del Dr. Gabriel Navarrete Vázquez, que nos proporcionó algunos de los fármacos con propiedades antidiabéticas que sintetizó con su equipo de trabajo de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, financiado por los proyectos:

CONACyT Ciencia básica 2006, proyecto No 55591

CONACyT Ciencia básica 2008, proyecto No 100608

## *Agradecimientos*

*A mi hija: Por ser un ángel que llegó a mi vida inesperadamente para llenarme de fuerzas, ilusiones y metas por alcanzar... por ser lo más hermoso que he hecho.*

*A José Luis: Por el apoyo, el cariño y por proporcionarme los medios para alcanzar mi sueño. Desde que te conocí supe que eras el amor de mi vida...*

*A mi mamá: por su apoyo, comprensión y cariño. Sin tu ayuda hubiera sido más difícil alcanzar mi objetivo.*

*A mi papá: porque siempre ha estado orgulloso de mí.*

*A mis hermanos: Por su apoyo y cariño.*

*A la Dra. Silvia: Porque pocas veces conocemos a seres humanos tan excepcionales... y a mí me tocó ese privilegio. Sigo pensando que me saqué la lotería cuando llegué a este laboratorio.*

*A Lupita Lemus por haber sido el vínculo entre la Doctora Silvia y nosotros, por su amistad y apoyo.*

*A Julio: Por el buen equipo de trabajo que formamos, por las risas y sobre todo por la amistad.*

*Al Dr. Efrén Hernández por su tiempo y colaboración con el proyecto.*

*A mis amigos: que aunque son pocos, verdaderos. Por los buenos momentos.*

*A mis maestros por compartir conmigo no solo sus conocimientos, su experiencia y su talento, sino por ser una inspiración y un ejemplo para algún día llegar a ser como algunos de ellos.*

*A la Facultad de Química: porque aquí aprendí el verdadero significado del esfuerzo, la disciplina y el éxito.*

*A la UNAM... ¡Por mi raza hablará el espíritu!... ¡Goya!...*

*Dedicado a mi familia*

*Porque es lo más valioso e importante que tengo.  
Gracias porque nunca dudaron que lo lograría...*



# CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
▪	Visión General.....	2
▪	Objetivos.....	3
▪	Hipótesis.....	3
II.	CICLODEXTRINAS.....	4
▪	Introducción.....	5
▪	Historia.....	5
▪	Ciclodextrinas nativas.....	7
▪	Ciclodextrinas modificadas.....	8
▪	Complejos de inclusión.....	10
▪	Usos.....	11
▪	Toxicología.....	12
▪	Factores limitantes en el uso de ciclodextrinas .....	13
III.	DIABETES MELLITUS.....	14
▪	Introducción.....	15
▪	Fármacos antidiabéticos.....	15
▪	Propiedades de los fármacos.....	17
IV.	FUNDAMENTO TERMODINÁMICO.....	18
▪	Calorimetría.....	19
▪	Calorimetría de titulación isotérmica .....	19
▪	Descripción del equipo .....	20
V.	MODELO MATEMÁTICO .....	23



VI.	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	27
▪	Materiales y equipo.....	28
▪	Reactivos.....	28
▪	Propiedades de las ciclodextrinas.....	29
▪	Metodología.....	29
▪	Condiciones experimentales.....	31
VII.	RESULTADOS.....	35
▪	Pruebas de solubilidad.....	36
▪	Complejos de inclusión (fármaco antidiabético-ciclodextrina).....	37
VIII.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	59
▪	Contribuciones termodinámicas .....	60
▪	Entalpía ( $\Delta H^\circ$ ).....	61
▪	Entropía ( $T\Delta S^\circ$ ).....	66
▪	Energía Libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ).....	68
▪	Contribuciones a la espontaneidad de la reacción.....	73
IX.	CONCLUSIONES.....	77
▪	Recomendaciones para trabajos posteriores.....	79
X.	REFERENCIAS.....	80

---

# *I. INTRODUCCIÓN*

---



## Visión General

---

En la actualidad existen técnicas modernas de síntesis de fármacos que pueden emplearse para el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas, que están presentes en muchas poblaciones y que representan un grave problema de salud mundial, entre ellas artritis reumatoide, diabetes e hipertensión arterial.

Uno de los principales retos de la industria farmacéutica es la baja solubilidad de los principios activos. Es por eso que se han realizado diversos estudios para encontrar la manera de suministrar la cantidad adecuada del fármaco en el individuo, mediante el uso de acarreadores moleculares, que pueden minimizan algunas otras propiedades indeseables del fármaco tales como el olor y el sabor , además de protegerlo de reacciones secundarias dentro del organismo.

Las ciclodextrinas han desarrollado un papel muy importante en los sistemas de liberación controlada de fármacos por su habilidad de formar complejos de inclusión, de esta forma es posible transportar el principio activo, de manera eficiente y precisa, al sitio de acción farmacológica.

En esta investigación se estudia la posibilidad de encapsular con ciclodextrinas (CD), una nueva serie de fármacos (F) con propiedades antidiabéticas que son prácticamente insolubles en agua. Se emplea la técnica de microcalorimetría de titulación isotérmica a 298.15 K, para obtener el valor de la constante de formación del complejo fármaco-ciclodextrina y el  $\Delta H^\circ$  de la reacción y calcular con estos resultados el cambio de la energía libre de Gibbs y de entropía del proceso.



---

## Objetivos

---

General:

- ✚ Encapsular con ciclodextrinas una nueva serie de fármacos con propiedades antidiabéticas.

Particulares:

- ✚ Encontrar el disolvente o mezcla de disolventes adecuados para la formación de complejos de inclusión (fármacos antidiabéticos novedosos-ciclodextrinas).
- ✚ Realizar un estudio termodinámico de la formación de los estos complejos, mediante el uso de un microcalorímetro de titulación isotérmica.
- ✚ Comparar la reacción de complejación entre una ciclodextrina nativa y su respectiva modificada para determinar la más viable en la encapsulación de los diferentes fármacos antidiabéticos estudiados.

---

## Hipótesis

---

- 1) Los fármacos antidiabéticos pueden ser encapsulados en solución con diversas ciclodextrinas para mejorar su solubilidad y de esta forma ser acarreados con mayor eficiencia hacia el blanco.
- 2) Es posible caracterizar la formación del complejo (F-CD) mediante un estudio calorimétrico y determinar cuál ciclodextrina es la más viable en la formulación farmacéutica.
- 3) Es posible conocer la estequiometría del complejo formado.

---

## *II. CICLODEXTRINAS*

---



---

## Introducción

---

Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos naturales compuestos por unidades de D (+) glucopiranosas, unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$ -(1,4).

Tienen una estructura en forma de cono truncado en cuya cavidad hidrofóbica se pueden hospedar moléculas de naturaleza muy distinta desde simples alcanos lineales hasta principios activos de usos farmacéuticos, formando complejos de inclusión. Gran parte del interés en el estudio de las ciclodextrinas, deriva de esta propiedad.

El propósito primario de los sistemas de liberación de fármacos es llevar la cantidad necesaria del principio activo al sitio específico, en el periodo de tiempo necesario, para que sea eficiente y preciso. Las ciclodextrinas son candidatos potenciales para este fin, por su habilidad de modificar las propiedades físicas y químicas de las moléculas que se hospedan dentro de su cavidad.

## Historia

---

J. Szejtli<sup>1</sup> realizó una investigación minuciosa acerca de la historia de las ciclodextrinas, con todo lo publicado hasta entonces. En su escrito menciona los nombres de las personas que estudiaron este tipo de compuestos y las aportaciones de su trabajo. A continuación se describirán algunos aspectos relevantes de la recopilación realizada por este autor, desde el descubrimiento de las ciclodextrinas hasta sus aplicaciones industriales.

La primera referencia de este tipo de sustancias fue publicada por Villiers en 1981, como producto de la degradación parcial del almidón por *Bacillus aminobacter*, él aisló cerca de 3g de producto sólido cristalino al cual llamó "celulosina".



Doce años después, Schardinger reportó que cerca del 25-30% de almidón puede ser convertido a dextrinas cristalinas, diferenció entre  $\alpha$  y  $\beta$  ciclodextrina por medio de la formación de un complejo con yodo. El complejo cristalino  $\alpha$ -CD-yodo es azul cuando está húmedo y verde-grisáceo si está seco; mientras que  $\beta$ -CD-yodo es café-rojizo seco o húmedo. Debido a estos estudios se establecieron los fundamentos de la química de las ciclodextrinas. Aunque sus investigaciones carecieron de veracidad por el uso de métodos inadecuados y especulaciones erróneas, el mérito de Schardinger y su grupo consistió en el descubrimiento de que las ciclodextrinas cristalinas y sus acetatos tienen una alta tendencia a formar complejos con compuestos orgánicos.

En 1936 Freudenberg y colaboradores propusieron la estructura cíclica construida por unidades de maltosa, unidas por enlaces glucosídicos  $\alpha$ -(1,4). Entre 1948 y 1950 fue descubierta  $\gamma$ -CD y su estructura quedó elucidada.

A principio de los años 50's, French descubrió que existen ciclodextrinas más grandes, mientras que Cramer estudió su capacidad de formar complejos. Freudenberg, Cramer, y Plieninger obtuvieron una patente en 1953, que abarca prácticamente los aspectos más importantes de la aplicación de las CDs en las formulaciones farmacéuticas. Ellos demostraron la protección de sustancias fácilmente oxidables contra la acción del aire, aumento de la solubilidad de fármacos, reducción de la pérdida de sustancias muy volátiles, entre otros beneficios, gracias a la complejación con CDs.

A mediados de los años setentas, cada una de las tres formas nativas de las ciclodextrinas fue estructural y químicamente caracterizada. En 1981 Josef Pitha estudió el efecto de solubilidad de lípidos y vitaminas, modificando las ciclodextrinas con grupos alquílicos. Desde entonces se han modificado con diferentes grupos funcionales, los cuales han mejorado sus propiedades para formar una gran variedad de complejos con múltiples aplicaciones.



## Ciclodextrinas nativas

Son resultado de la degradación del almidón debido a la acción de la enzima ciclodextrin-glucosil-transferasas, que producen los algunos microorganismos como *Bacillus macerans* y *Klebsiella oxitoca*.

Las más comunes están formadas por 6, 7 u 8 unidades de glucopiranososa, unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$ -1,4, en la literatura se conocen como  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) y  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD) respectivamente.

Tabla 1. Propiedades de las ciclodextrinas nativas más comunes.

Propiedad	$\alpha$ -ciclodextrina	$\beta$ -ciclodextrina	$\gamma$ -ciclodextrina
Unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar ( $\text{gmol}^{-1}$ )	973	1135	1297
Solubilidad en agua (g/100 ml) 25°C	14.2	1.85	23.2
Altura del anillo ( $\text{A}^\circ$ )	$7.9 \pm 0.1$	$7.9 \pm 0.1$	$7.9 \pm 0.1$
Diámetro de la cavidad ( $\text{A}^\circ$ )	4.7-5.3	6.0-6.5	7.4-8.3
Diámetro de la periferia del anillo ( $\text{A}^\circ$ )	$14.6 \pm 0.4$	$15.4 \pm 0.4$	$17.5 \pm 0.4$
Volumen aproximado de la cavidad ( $\text{A}^3$ )	174	262	427

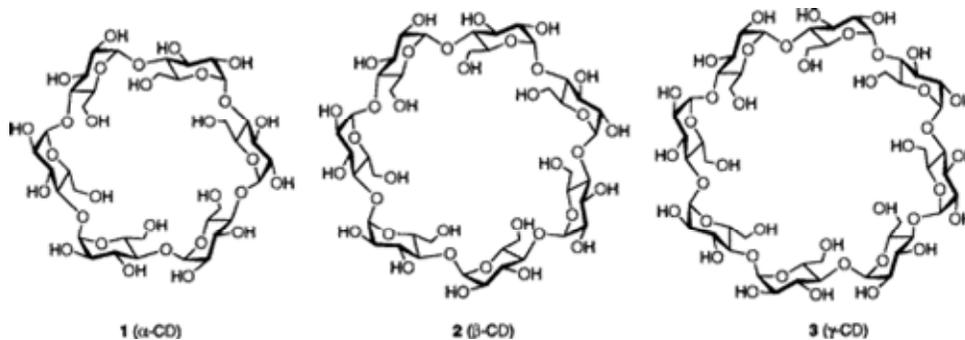


Figura 1. Ciclodextrinas nativas



Sundararajan y Rao demostraron que no es posible que existan ciclodextrinas con menos de 6 unidades, debido al impedimento estérico. Se han identificado homólogos superiores a 8 unidades, sin embargo su producción es mínima, son difíciles de purificar y no forman complejos de inclusión fácilmente, por lo que su estudio y aplicación son limitados.<sup>2,6</sup>

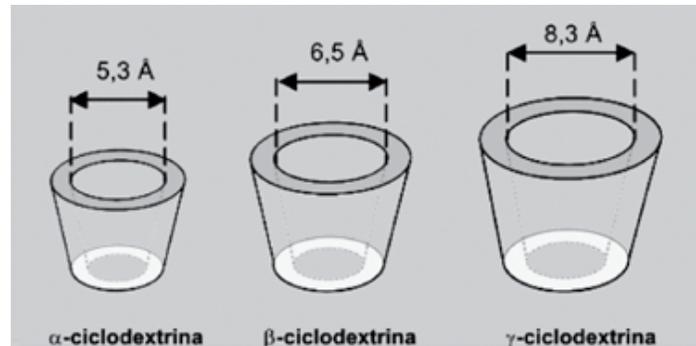


Figura 2. Diámetro de la cavidad de las ciclodextrinas nativas (Å°)

## Ciclodextrinas modificadas

Naturalmente, las ciclodextrinas son por sí mismas interesantes, pero gran parte de su utilidad se deriva de su modificación. La razón de las modificaciones es el cambio de las propiedades físicas de la molécula, por ejemplo, el aumento de su solubilidad en agua, que mejora su aplicabilidad en diferentes áreas como la tecnología del suministro de fármacos y en la industria alimentaria.

Las hidroxipropil-ciclodextrinas (HP) se obtienen de la reacción de las ciclodextrinas nativas en solución alcalina con el óxido de propileno. El grupo 2-hidroxipropilo se añade en forma covalente a la molécula al sustituir un grupo hidroxilo de la ciclodextrina. Esta reacción no es selectiva, por lo tanto se obtiene una mezcla con sustituyentes hidroxipropilo en diferentes posiciones.

La sustitución molecular (MS, por sus siglas en inglés) es el término utilizado para asignar el promedio del número de sustituyentes por molécula de glucopiranososa.



En teoría, se pueden tener  $3n$  sustituyentes, donde  $n$  es el número de unidades de glucopiranososa que compone una molécula de ciclodextrina, por lo tanto para la  $\beta$ -ciclodextrina el grado máximo de sustitución es 21 y la MS sería 3.

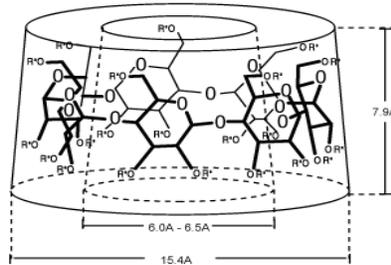


Figura 3. Dimensiones de  $\beta$ -CD y sitios de sustitución. R: -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>.

Controlar el grado de sustitución es importante para equilibrar la solubilidad en agua y capacidad complejante; aumentar el grado de sustituyentes mejora la solubilidad pero perjudica la formación del complejo debido al impedimento estérico de la molécula.<sup>3</sup>

Tabla 2. Propiedades de la HP- $\beta$ -CD.

Propiedad	HP- $\beta$ -ciclodextrina
Unidades de glucopiranososa	7
Masa molar (g mol <sup>-1</sup> )	1460
Solubilidad en agua (g/100 ml) 25°C	233.33
Altura del anillo (Å°)	7.9 ± 0.1
Diámetro de la cavidad (Å°)	6.0-6.5
Diámetro de la periferia del anillo (Å°)	15.4 ± 0.4
Volumen aproximado de la cavidad (Å° <sup>3</sup> )	262

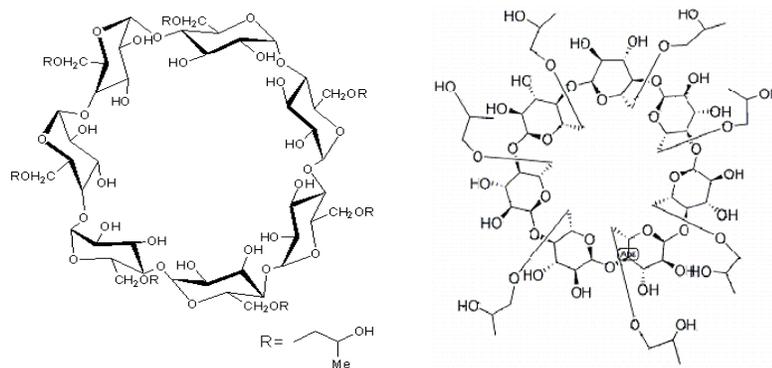


Figura 4. Estructura de HP- $\beta$ -CD



## Complejos de inclusión

Las ciclodextrinas tienen una estructura en forma de cono truncado, debido a la presencia de grupos hidroxilo. Los primarios, que se encuentran en los átomos de carbono C6 de las unidades de glucopiranosas, tienen libre rotación y reducen el diámetro efectivo de la cavidad al orientarse hacia el interior de ésta. Los hidroxilos secundarios, C2 y C3, forman cadenas relativamente rígidas y no pueden rotar, estos sustituyentes se orientan hacia afuera, por lo tanto el anillo creado es de mayor tamaño.

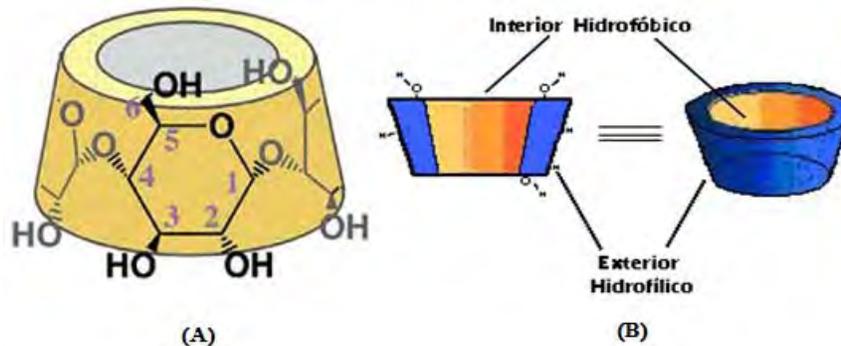


Figura 5. Estructura de las ciclodextrinas (A). Disposición de los grupos hidroxilo. (B) Cavidad hidrofóbica.

Las ciclodextrinas son moléculas anfipáticas, tienen grupos hidroxilo hidrofílicos que se encuentran hacia el exterior de la molécula, lo que hace que sean solubles en agua, y grupos hidrofóbicos en el interior, dando origen a la cavidad donde pueden hospedarse moléculas poco polares.

La formación de un complejo de inclusión involucra el atrapamiento de una molécula huésped en la cavidad de una molécula anfitrión, sin tener lugar a la formación de enlaces covalentes, a este proceso se le llama “encapsulación molecular” y se ilustra en la figura 6.

Cuando las CDs están en disolución contienen moléculas de agua dentro de su cavidad, éstas pueden ser desplazadas fácilmente por un grupo menos polar.

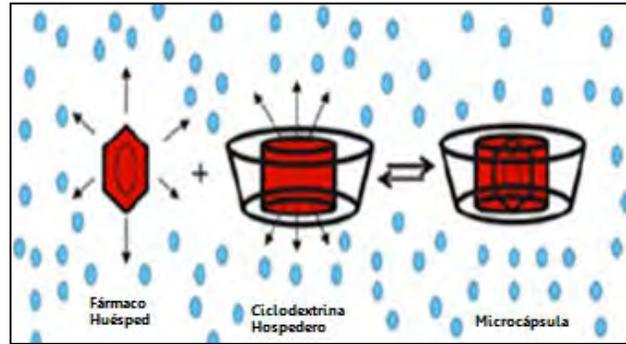


Figura 6. Esquema de la microencapsulación.

## Usos

Las ciclodextrinas tienen un amplio intervalo de aplicaciones en diferentes áreas de liberación de fármacos y en la industria farmacéutica por su habilidad para formar complejos de inclusión y otras características versátiles<sup>4</sup>.

Algunos de los beneficios que resultan de la complejación con ciclodextrinas son: mejorar la solubilidad de la molécula huésped, estabilización contra los efectos de luz, calor y oxidación, reducción de volatilidad, enmascaramiento de efectos organolépticos no deseados, tales como el olor o sabor desagradables de algunos compuestos, entre otros<sup>5</sup>.

Entre las principales ventajas de las ciclodextrinas como portadores de fármacos se pueden mencionar:

- Estructura química bien definida, lo cual facilita su modificación para mejorar sus propiedades.
- Diferentes tamaños de cavidad que permiten abarcar una gran variedad de compuestos.
- Son solubles en agua.
- Presentan baja toxicidad y prácticamente no tienen actividad farmacológica.
- Protegen al medicamento de la biodegradación natural.



- Disminuyen la posibilidad de que el fármaco sufra reacciones secundarias antes de llegar a su objetivo.
- Liberación controlada del fármaco.

## Toxicología

---

Las ciclodextrinas naturales no pueden ser hidrolizadas por la saliva humana ni las amilasas pancreáticas<sup>6</sup>, sin embargo  $\alpha$ -CD y  $\beta$ -CD pueden ser fermentadas por la microflora intestinal.

La administración oral de  $\alpha$ -CD es, en general, bien tolerado y no se le asocia con efectos adversos significativos. Solo pequeñas fracciones de esta ciclodextrina son absorbidas intactas desde el tracto gastrointestinal y es principalmente excretada sin cambio en la orina.

$\beta$ -CD puede ser encontrada en numerosas formas de dosificación orales así como en tópicos y medicamentos bucales y rectales. Es esencialmente no tóxica cuando se administra por vía oral.

La HP- $\beta$ -CD es considerada no tóxica en dosis de bajas a moderadas por vía oral e intravenosa. Es mucho más benigna toxicológicamente que  $\beta$ -CD natural. Se encuentra comercializada en algunas formulaciones de fármacos con dosis orales por encima de los 8g al día y en dosis intravenosas por encima de los 16g. Se ha mostrado la buena tolerancia del cuerpo humano por esta ciclodextrina<sup>5</sup>.

Las ciclodextrinas no pueden atravesar la membrana celular debido a su tamaño, estructura y masa molar, solo el fármaco libre puede hacerlo<sup>4</sup>.



---

## Factores limitantes en el uso de ciclodextrinas

---

Algunas desventajas del uso de las CDs como acarreadores de fármacos son:

- Costo elevado.
- Incompatibilidad con otros componentes de la formulación.
- Reacciones en competencia entre el fármaco y otros constituyentes del vehículo excipiente que puedan penetrar la cavidad.
- Interacciones de las ciclodextrinas con lípidos naturales dentro del cuerpo humano así como la formación del complejo colesterol- $\beta$ -CD<sup>1</sup>.
- La estequiometría del complejo formado limita la cantidad de fármaco suministrado.

---

### *III. DIABETES MELLITUS*

---



## Introducción

---

La diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) es una enfermedad que se caracteriza por la hiperglucemia crónica, con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas. Pertenece a una serie de desórdenes metabólicos los cuales se presentan simultánea o secuencialmente en un individuo. Es una enfermedad común y puede resultar de la resistencia a la insulina, inadecuada secreción de la misma, sobreproducción hepática o intolerancia a la glucosa.<sup>7</sup>

Los glucocorticoides (GCs) son potentes antagonistas funcionales de la acción de la insulina y promueven la gluconeogénesis en el individuo, potencialmente aumentan la concentración de glucosa en sangre.

En los tejidos el nivel de acceso de los GCs activos es regulado por la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1). Algunas investigaciones han implicado la actividad de los GCs y de la 11 $\beta$ -HSD1 en el mantenimiento de la diabetes mellitus tipo 2 y otros aspectos del síndrome metabólico.

## Fármacos antidiabéticos

---

Numerosos ejemplos de inhibidores no esteroideos de la 11 $\beta$ -HSD1 han sido descubiertos, estos incluyen compuestos basados en tiazoles (I) y sulfonamidas (II), pertenecientes a la clase de inhibidores arilsulfonamido(benzo)tiazoles en los cuales el Dr. Navarrete y su equipo de colaboradores se basaron para diseñar los compuestos farmacéuticos con los cuales se realizaron los experimentos en este trabajo.<sup>8</sup>

Se sintetizó una nueva serie de fármacos con propiedades antidiabéticas, los cuales siguen en estudio para determinar si son una opción viable en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

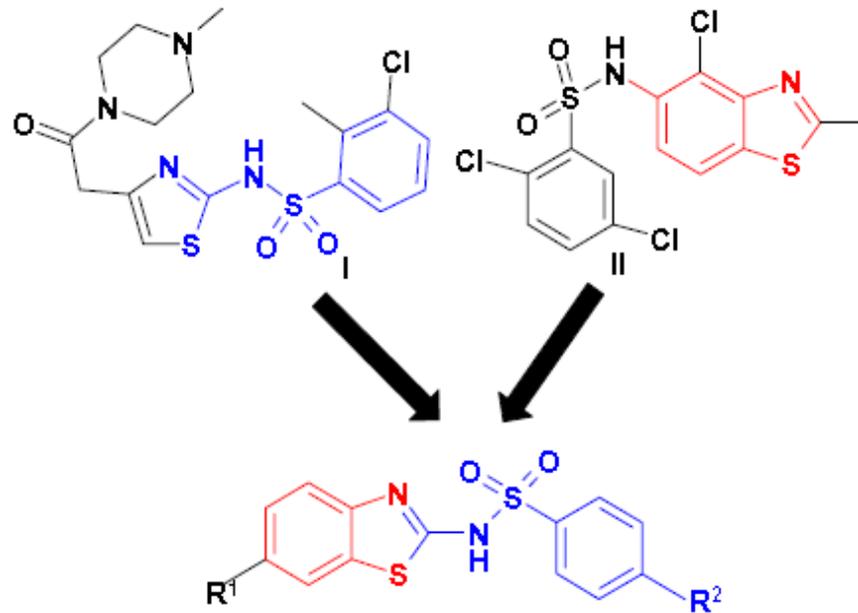


Figura 7. Diseño de la serie de fármacos N-(6-sustituido-1,3-benzotiazol-2-yl) bencensulfonamida.

Los compuestos fueron sintetizados utilizando 2-amino-6-(sustituyente) benzotiazoles, por una reacción de acoplamiento con cloruro de arilsulfonilo, en presencia de una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina. El esquema general de reacción se muestra en la figura 8.

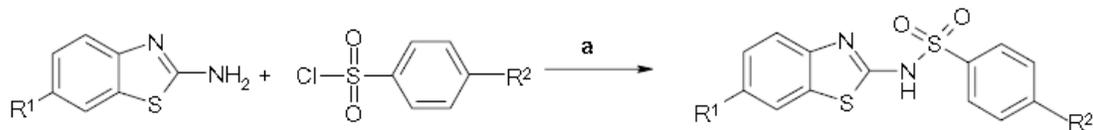


Figura 8. Esquema general de síntesis de fármacos.

Algunas investigaciones<sup>9</sup> han sugerido el uso de ciclodextrinas para desarrollar alimentos con bajo índice glicémico (GI). Este tipo de productos podrán emplearse para el tratamiento y prevención de enfermedades como diabetes mellitus, obesidad y otros síndromes metabólicos, debido a que son lenta pero completamente digeridas por el organismo.



## Propiedades de los fármacos

La serie disponible de 12 fármacos con propiedades antidiabéticas para formar complejos de inclusión se presenta en la tabla 3. Cabe mencionar que no todos fueron estudiados debido a que algunos no pudieron disolverse en una mezcla de dimetilsulfóxido (DMSO) y agua preparada para realizar los experimentos. Los fármacos que se utilizaron son C-13, C-14, C-15, C-19, C-20 y C-21. La explicación más detallada se encuentra en la sección de metodología experimental.

Tabla 3. Propiedades físicas y estructura de los fármacos utilizados.

Clave	Estructura	Masa molar (g mol <sup>-1</sup> )	Punto de fusión (°C)	Fórmula molecular
C-13		334	270.0-271.0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
C-14		348	228.4-230.3	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
C-15		365	220.3-222.2	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
C-16		379	247.9-248.9	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
C-17		391	262.3-263.6	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
C-18		368	151.2-153.8	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
C-19		335	241.5-248.9	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
C-20		349	178.1-179.6	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
C-21		365	187.1-189.3	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
C-22		380	203.1-205.4	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
C-23		392	230.2-233.1	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
C-24		369	218.9-2237	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

Se conservó la nomenclatura utilizada por el Dr. Navarrete y no el nombre IUPAC correspondiente a cada compuesto debido a que es una terminología más simple y coincide con la publicación del autor<sup>7</sup> de la serie de fármacos con propiedades antidiabéticas que se estudiaron.

---

## *IV. FUNDAMENTO TERMODINÁMICO*

---



## Calorimetría

---

Se basa en la medida del flujo del calor. El desarrollo sistemático de la calorimetría científica se inició a causa del apogeo de la máquina de vapor que, para mejorar su rendimiento, exigía el conocimiento térmico de los materiales empleados.<sup>10</sup> En años recientes esta técnica ha contado con la ayuda de la electrónica y la informática que le han permitido perfeccionar los métodos ya existentes y desarrollar otros nuevos más precisos.

Los aparatos que se usan para medir las cantidades de calor se denominan calorímetros, de los cuales se conocen una gran diversidad pero suelen agruparse en calorímetros adiabáticos y calorímetros isotérmicos.

El calorímetro adiabático consta esencialmente de un recinto de paredes adiabáticas, en cuyo interior se coloca el vaso calorimétrico en el cual se efectúan las mediciones. Como no existe un material cuya capacidad calorífica sea cero, se han desarrollado sistemas que tratan de anular o minimizar las pérdidas caloríficas. Actualmente se ha diseñado la pantalla adiabática, que rodea completamente al vaso y mantiene constante su temperatura en todo momento, anulando cualquier intercambio calorífico. Esta regulación se consigue haciendo pasar una corriente eléctrica a través de una resistencia cuya intensidad está controlada electrónicamente por la respuesta de un termopar que compara constantemente la temperatura del vaso y de la pantalla. Un calorímetro isoterma es aquel que mantiene constante la temperatura de la muestra a lo largo del proceso de medida o que le hace intercambiar calor con otro sistema a temperatura constante.

## Calorimetría de Titulación Isotérmica

---

Esta técnica analítica ha sido ampliamente utilizada en diversas áreas de investigación científica. Es una herramienta útil para el estudio de moléculas con indudable interés biológico como son proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.



El funcionamiento del calorímetro está basado en el principio del flujo del calor, el cual se mide directamente, a presión constante, y por lo tanto es posible determinar el cambio de entalpía. La técnica proporciona la estequiometría, la constante de equilibrio (K) y el  $\Delta H^\circ$  de la reacción (utilizando modelos matemáticos). Conociendo estos parámetros se pueden calcular el cambio en la energía libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) y en la entropía ( $\Delta S^\circ$ ) a temperatura constante. Como consecuencia es posible, en muchos casos, obtener una caracterización completa de una interacción molecular.

## Descripción del Equipo

El microcalorímetro denominado Monitor de Actividad Térmica (TAM, por sus siglas en inglés) es un sistema diseñado para monitorear una variedad de reacciones químicas y biológicas; puede medir procesos tanto exotérmicos como endotérmicos. Es un equipo altamente sensible, detecta diferencias de temperatura de  $10^{-4}$  °C.

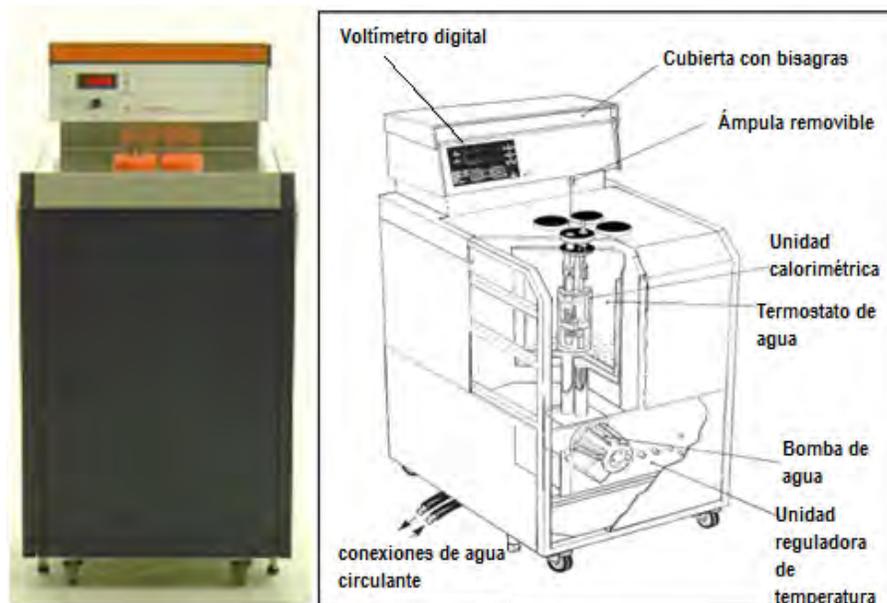


Figura 9. Fotografía y representación esquemática del TAM.

Tiene un baño de agua de 25 L que actúa como termostato, manteniendo la temperatura constante en un intervalo de  $\pm 2 \times 10^{-4}$  °C. Dentro del baño están colocadas cuatro unidades calorimétricas independientes.



El estudio de las reacciones se puede realizar en un intervalo de temperatura que va de 5 a 80°C.<sup>11</sup>

Este calorímetro utiliza la configuración diferencial, en la cual una de las celdas actúa como celda de reacción y la otra como referencia. Los efectos térmicos que se producen en cada una de las celdas se detectan por termopilas, ambos sensores se conectan en oposición, así los efectos comunes que se produzcan con la misma velocidad y amplitud se cancelan<sup>12</sup>.

En estos microcalorímetros, las termopilas del semiconductor son elementos Peltier, que generan una fuerza electromotriz proporcional a la diferencia de las temperaturas de sus superficies opuestas. Los elementos Peltier son dispositivos bimetálicos contruidos de materiales semiconductores, capaces de responder a gradientes de temperatura menores a un millonésimo de grado Celsius, están compuestos de un número grande de semiconductores ensamblados en serie y en forma de sándwich. El resultado final, es una señal eléctrica proporcional al flujo de calor o potencia térmica neta.

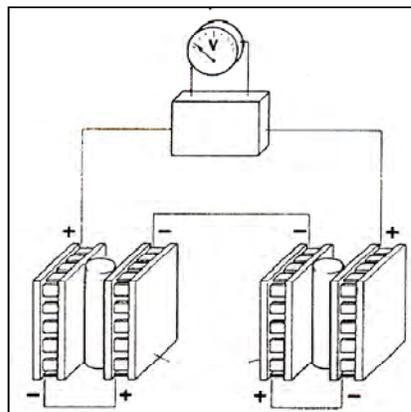


Figura 10. Termopilas Peltier

La inyección de las disoluciones en las celdas se realiza a través de dos jeringas con cánulas muy delgadas. El volumen, velocidad y número de titulaciones, es controlado por una computadora, en donde también se monitorea el progreso de la reacción.



Los experimentos se realizan con agitación constante que puede variar entre 80 a 100 revoluciones por minuto.

El TAM maneja siete sensibilidades que son 3, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000  $\mu\text{W}$ , con las cuales se puede abarcar un gran número de reacciones.

Los resultados son almacenados en forma de potenciograma (potencia contra tiempo). En un experimento, cada pico corresponde a una titulación y el área bajo la curva al calor involucrado en el proceso.

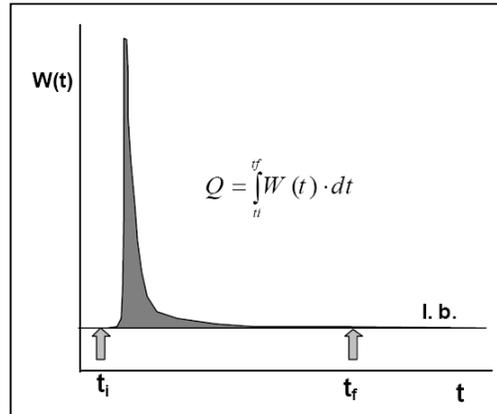


Figura 11. Esquema de la respuesta calorimétrica del TAM.

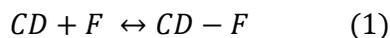
---

## *V. MODELO MATEMÁTICO*

---



La reacción de formación del complejo de inclusión CD-F, considerando una estequiometría 1:1 es:



La constante de equilibrio está dada por la siguiente ecuación:

$$K = \frac{[CD - F]}{[CD][F]} \quad (2)$$

Donde:

[CD] es la concentración de la ciclodextrina libre.

[F] es la concentración del fármaco libre.

[CD-F] es la concentración del complejo formado.

En una titulación microcalorimétrica, el calor total ( $\Delta H^\circ_{total}$ ) está asociado al calor de dilución de la ciclodextrina ( $\Delta H^\circ_{dil*CD}$ ), más el calor de dilución del fármaco ( $\Delta H^\circ_{dil*F}$ ), más el calor de formación del complejo ( $\Delta H^\circ_{CD-F}$ ).

$$\Delta H^\circ_{Total} = \Delta H^\circ_{dil*CD} + \Delta H^\circ_{dil*F} + \Delta H^\circ_{CD-F} \quad (3)$$

Para obtener  $\Delta H^\circ_{CD-F}$  debe restarse del calor total, el calor de dilución de la ciclodextrina y el fármaco.

$$\Delta H^\circ_{CD-F} = \Delta H^\circ_{Total} - \Delta H^\circ_{dil*CD} - \Delta H^\circ_{dil*F} \quad (4)$$

Cuando se adiciona una alícuota de la solución de ciclodextrina a la celda que contiene el compuesto que se desea encapsular, el balance de energía queda definido por:

$$Q_p = \Delta H^\circ_1 = \frac{[CD - F]}{[CD]_0} \Delta H^\circ_{total} \quad (5)$$

En donde  $\Delta H^\circ_1$  representa el calor asociado a dicha adición. A partir de la ecuación (2) se obtiene:

$$[CD - F] = K[F][CD] \quad (6)$$



La concentración total de la ciclodextrina, en cualquier tiempo es:

$$[CD]_0 = [CD] + [CD - F] \quad (7)$$

Sustituyendo (6) en (7):

$$[CD]_0 = [CD] + K[CD][F] \quad (8)$$

Donde  $[CD]_0$  es la concentración inicial ó total de la ciclodextrina.

Sustituyendo (6) y (8) en (5) y obteniendo el inverso de  $\Delta H_1$ , el balance de energía puede ser descrito por la ecuación de una línea recta que se ajusta perfectamente a los valores experimentales:

$$\frac{1}{\Delta H_1^\circ} = \frac{1}{\Delta H_{total}^\circ} + \frac{1}{\Delta H_{total}^\circ [F] K} \quad (9)$$

Después de una titulación, la concentración del fármaco libre es:

$$[F] = [F]_0 - [CD - F] \quad (10)$$

Donde  $[F]_0$  es la concentración inicial del fármaco.

De la ecuación (5) se despeja  $[CD-F]$ :

$$[CD - F] = \frac{\Delta H_1^\circ}{\Delta H_{total}^\circ} [CD]_0 \quad (11)$$

Se sustituye (11) en (10), quedando de la siguiente manera:

$$[F] = [F]_0 - \frac{\Delta H_1^\circ}{\Delta H_{total}^\circ} [CD]_0 \quad (12)$$

Las ecuaciones (9) y (12), son las que utiliza el modelo matemático del TAM<sup>13</sup>, que se ajustan a los resultados experimentales obtenidos.

Los datos de  $[CD]_0$ ,  $[F]_0$  y  $\Delta H_1^\circ$ , se suministran en el programa del equipo para determinar los valores de  $\Delta H_{total}^\circ$  y K. Con cada titulación se obtiene un valor de  $\Delta H_1^\circ$  y al final se realiza un análisis estadístico de los resultados, que también es proporcionado por el programa del TAM.



Para poder obtener los siguientes parámetros termodinámicos se utilizan las ecuaciones 13 y 15:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K \quad (13)$$

Donde

R= constante universal de los gases

T= temperatura

Conociendo la energía libre de Gibbs y el  $\Delta H^{\circ}_{CD-F}$  podemos calcular  $T\Delta S^{\circ}$  despejando de la siguiente ecuación:

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T\Delta S^{\circ} \quad (14)$$

$$T\Delta S^{\circ} = \Delta H^{\circ} - \Delta G^{\circ} \quad (15)$$

En los experimentos realizados, el  $\Delta H^{\circ}_{dil*CD}$  se resta automáticamente del  $\Delta H^{\circ}_{total}$  debido a que el equipo utiliza el principio de “celdas gemelas”, en la cual una de ellas se utiliza como celda de reacción y la otra de referencia, este funcionamiento se explico en la descripción del TAM.

Para determinar  $\Delta H^{\circ}_{dil*F}$ , es necesario realizar un experimento por separado con las mismas condiciones calorimétricas y el mismo montaje experimental (véase condiciones experimentales).

Cuando se tiene el calor de dilución del fármaco, en el modelo matemático se debe considerar que  $\Delta H^{\circ}_1 = \Delta H^{\circ}_1 - \Delta H^{\circ}_{dil1}$ , en donde  $\Delta H^{\circ}_{dil1}$  corresponde al calor de la titulación 1 en el experimento de dilución.

---

## *VI. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL*

---



## Materiales y Equipo

---

- Monitor de Actividad Termica (TAM) Termometric, Suecia Modelo 2277
- Desionizador de agua Nanopure Infinity Modelo D8961
- Destilador de agua Barnstead Mega-Pure® system MP-1
- Sonicador Cole- Parmer Modelo 8853
- Balanza analítica METTLER Modelo PM400
- Balanza analítica OHAUS Modelo AP250D
- Parrilla de agitación magnética Thermolyne Type 1000 Stir Plate
- Matraz esmerilado de 25 ml
- Agitadores magnéticos
- Jeringas de vidrio de 2.5 y 10 ml
- Espátula cromo-níquel
- Piseta

## Reactivos

---

Se utilizaron reactivos Sigma-Aldrich de la más alta pureza disponible (mayor al 98%).

- Agua desionizada, destilada y desgasificada
- Etanol
- Metanol
- Propanol
- HCl concentrado
- NaOH
- OGP (octil-glucosil-piranosido)
- Dimetilsulfóxido (DMSO)
- $\beta$ -ciclodextrina
- 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina MS. 0.6
- Fármacos antidiabéticos
- Acetona
- Nitrógeno gas (INFRA)



## Propiedades de las ciclodextrinas

Tabla 4. Propiedades físicas de las ciclodextrinas utilizadas.

Ciclodextrina	Masa molar (g mol <sup>-1</sup> )	Contenido de agua (% peso)	Sustitución Molecular	CAS
β-CD	1135.01	11.99	----	[68168-23-0]
HP-β-CD	1380	5.54	0.6	[94035-02-5]

El agua contenida en la cavidad de las ciclodextrinas que se utilizaron en este trabajo, fue determinada por el método de Karl Fisher en el laboratorio de Control Analítico de la Facultad de Química, UNAM.

## Metodología

La primera parte de este estudio consistió en la verificación del correcto funcionamiento del microcalorímetro y el dominio de la técnica, para lo cual fue necesario repetir algunos de los experimentos realizados por Vega-Rodríguez<sup>14</sup> en el mismo equipo, hasta lograr reproducir sus resultados.

En la siguiente etapa se realizaron pruebas de solubilidad de los fármacos antidiabéticos disponibles, para encontrar el disolvente o mezcla de disolventes adecuados para la realización de los experimentos. Se pretendía disolver la cantidad de fármaco necesaria para tener concentraciones de al menos 2.5 mM y de esta manera tener una respuesta calorimétrica cuantificable.

Debido a que el total de cada uno de los fármacos era aproximadamente 100mg se realizó solamente una prueba de solubilidad con algunos de los 12 compuestos disponibles y se supuso que el resultado sería el mismo con cualquier otro, por la similitud estructural que guardan entre ellos. Es decir, la prueba consistió en un fármaco diferente con un disolvente diferente, para no agotar la cantidad de fármaco disponible.



En la tabla 5 se muestran los disolventes y los fármacos utilizados en las pruebas de solubilidad, el orden se eligió por la polaridad del compuesto y la del disolvente que se pretendía utilizar.

**Tabla 5. Disolventes y fármacos empleados en las pruebas de solubilidad.**

Fármaco	Disolvente
C-19	Agua
	Disolución de HP- $\beta$ -CD
C-22	Disolución de HP- $\beta$ -CD
C-15	Disolución de OGP
	Cambio de pH
C-21	Disolución de OGP
C-21	Cambio de pH
C-18	Metanol
C-24	Etanol
C-20	Propanol
C-17	DMSO

El detalle de la prueba y sus resultados se muestran en la sección de Resultados, en el apartado Pruebas de solubilidad.

Finalmente, con los resultados preliminares de solubilidad, se decidió utilizar una mezcla DMSO-H<sub>2</sub>O en un porcentaje p/p del 80% DMSO, sin embargo no todos los compuestos pudieron disolverse en esta mezcla, pues aunque son muy similares entre sí, cuando se cambia un sustituyente, cambia la polaridad de la molécula y por lo tanto necesitarán una proporción de disolventes diferente, en algunos casos esto implica disolverlos en DMSO prácticamente puro.

De la serie de compuestos disponible se seleccionaron aquéllos que fueran solubles en la proporción DMSO-H<sub>2</sub>O elegida, con la finalidad de reducir las variables en la formación de complejos y que los resultados fueran comparables entre sí, dichos compuestos fueron C-13, C-14, C-15, C-19, C-20, C-21.



Se preparó una disolución estándar de DMSO- H<sub>2</sub>O, a partir de la cual se hicieron las disoluciones de fármacos seleccionados y ciclodextrina correspondientes para cada experimento. En este caso se decidió utilizar  $\beta$ -CD e HP- $\beta$ -CD.

La concentración de la ciclodextrina fue al menos siete veces mayor a la del fármaco de manera que la constante de equilibrio se desplazara hacia la formación del complejo.

Se hicieron pruebas calorimétricas hasta encontrar las condiciones adecuadas para la complejación de cada fármaco antidiabético seleccionado.

### Condiciones experimentales

Se prepararon disoluciones de ciclodextrina y fármaco con la solución estándar de DMSO-agua.

Como se muestra en la figura 12, las jeringas de titulación se llenan de la disolución de CD, que es inyectada simultáneamente a las dos celdas (reacción y referencia), con agitación constante. Se realizaron 30 o 50 titulaciones y el volumen de adición fue de 50 o 30  $\mu$ L, para tener un total de 1500  $\mu$ L de ciclodextrina gastados. La celda de muestra contenía aproximadamente 2 mL de disolución del fármaco por complejar y la de referencia la misma cantidad de DMSO-agua. La capacidad máxima de las celdas es de 3.6 mL aproximadamente.

Con el montaje experimental descrito, el calor de dilución de la ciclodextrina se resta automáticamente al calor total de la reacción. Para determinar el calor de dilución del fármaco se requiere hacer un segundo experimento, el sistema es el siguiente: en la celda de muestra se coloca la misma disolución del fármaco empleada para formar el complejo, la celda de referencia y las jeringas deben contener la disolución estándar de DMSO-agua (figura 13).

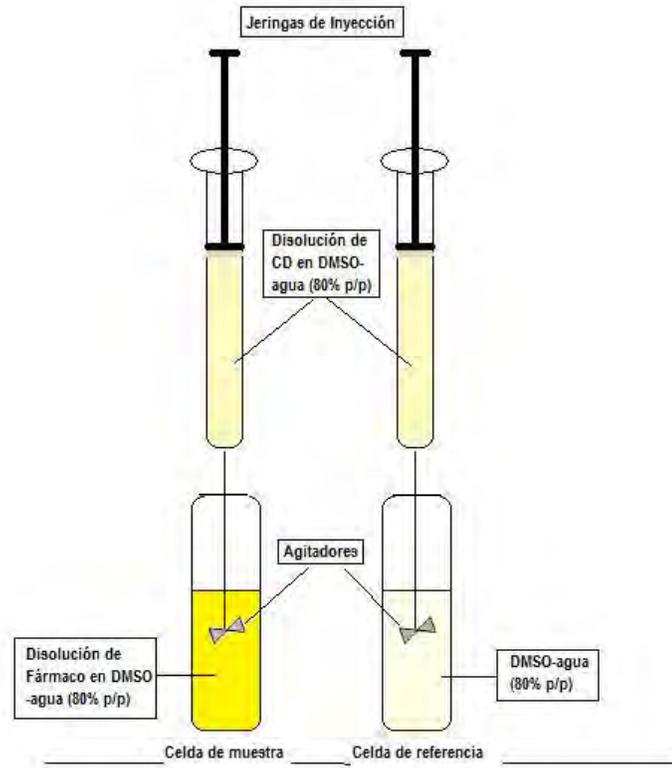


Figura 12. Diseño experimental. En la celda de referencia se mide el  $\Delta H^{\circ}_{dil-CD}$ , el cual se resta automáticamente de la celda de muestra, donde se tiene el  $\Delta H^{\circ}_{total}$ .

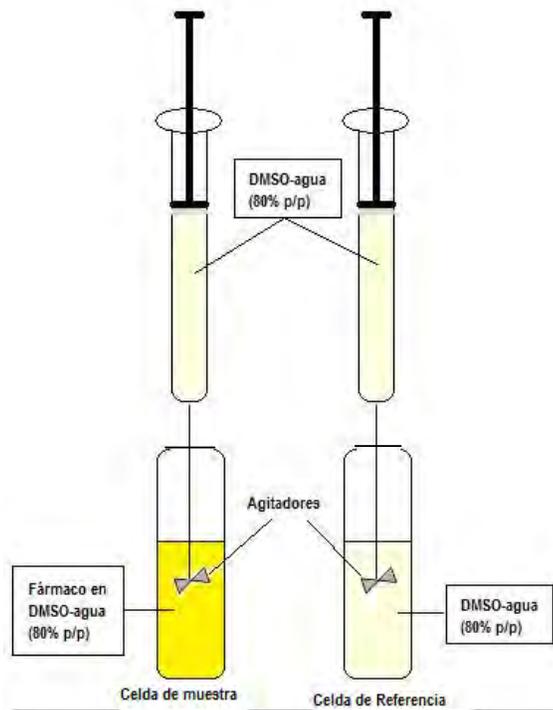


Figura 13. Arreglo experimental para obtener el calor de dilución del fármaco.



El número de titulaciones y el volumen de adición deben ser iguales en ambos experimentos, por lo tanto los potenciogramas correspondientes a la formación del complejo y dilución del fármaco deberán tener el mismo número de señales.

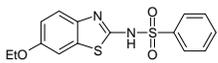
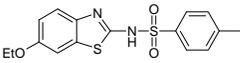
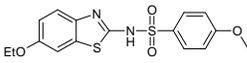
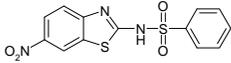
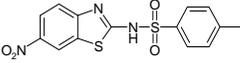
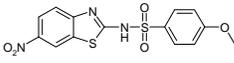
Al área bajo la curva correspondiente a la primera titulación de formación del complejo, debe restarse el calor asociado a la primera titulación de dilución del fármaco y así sucesivamente con cada uno de los picos, los valores obtenidos se suministran en el programa del equipo. De esta manera se obtiene el valor del  $\Delta H^\circ$  de formación del complejo fármaco-ciclodextrina y la constante de equilibrio.

Todos los experimentos se realizaron a 298.15 K y presión constante. Las condiciones experimentales para la formación de cada uno de los complejos se detalla en las tablas 6 y 7.

**Tabla 6. Condiciones experimentales para la formación de complejos de inclusión con  $\beta$ -ciclodextrina.**

Compuesto	Estructura	Concentración del fármaco ( $\text{mmol kg}^{-1}$ )	Concentración de $\beta$ -CD ( $\text{mmol kg}^{-1}$ )	% en peso de $\text{H}_2\text{O}$ en DMSO	Sensibilidad del equipo ( $\mu\text{W}$ )
C-13		4.5013	28.8107	19.9602	100
C-14		3.6569	28.0269	19.9602	100
C-15		2.9142	21.9334	19.9602	100
C-19		3.3856	28.9504	19.9607	100
C-20		3.0199	31.2735	19.9607	100
C-21		2.8844	26.4584	19.9607	100

Tabla 7. Condiciones experimentales para la formación de complejos de inclusión con HP- $\beta$ -ciclodextrina.

Compuesto	Estructura	Concentración del fármaco (mmol kg <sup>-1</sup> )	Concentración de HP- $\beta$ -CD (mmol kg <sup>-1</sup> )	% en peso de H <sub>2</sub> O en DMSO	Sensibilidad del equipo ( $\mu$ W)
C-13		4.1966	29.0166	19.9607	100
C-14		3.3954	24.9112	19.9602	100
C-15		2.9142	27.7072	19.9602	100
C-19		2.8374	30.4202	19.9673	100
C-20		2.4405	28.5355	19.9673	100
C-21		2.8844	28.9534	19.9607	100

---

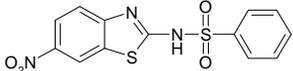
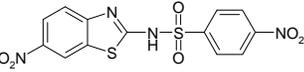
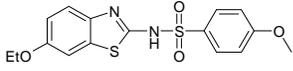
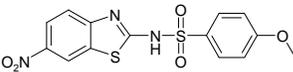
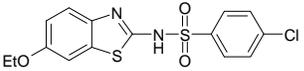
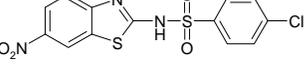
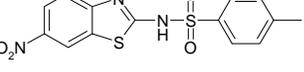
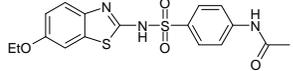
## *VII. RESULTADOS*

---



## Pruebas de solubilidad

Tabla 8. Resultados de las pruebas de solubilidad realizadas a diferentes fármacos, previas a la formación de complejos.

Fármaco	Estructura	Cantidad de fármaco (g)	Disolvente	Resultado
C-19		0.0102	Agua (12.3246 g)	No se disuelve
		0.00914	Disolución de HP-β-CD	No se disuelve
C-22		0.00911	Disolución de HP-β-CD	No se disuelve
C-15		0.00977	Disolución de OGP	No se disuelve
			Cambio de pH	Se disuelve a pH=1
C-21		0.00950	Disolución de OGP	No se disuelve pH≈12
C-21			Cambio de pH	No se disuelve
C-18		0.00882	Metanol (8.8173g)	No se disuelve
C-24		0.0097	Etanol (15.4955 g)	No se disuelve
C-20		0.00827	Propanol (11.1423 g)	No se disuelve
C-17		0.0096	DMSO (10.2942 g)	Disuelto

A la disolución del compuesto C-17 en DMSO se le agregó agua para precipitar el fármaco. De esta manera se determinó la proporción agua-DMSO aproximado para realizar los experimentos. Inicio de precipitación: 23.8% de agua.



## Complejos de Inclusión (fármaco antidiabético-ciclodextrina)

Los resultados que se presentan a continuación corresponden a la formación de complejos utilizando  $\beta$ -CD.

En los potenciogramas, la primera y la última señal corresponden a la calibración del equipo y siempre simulan una reacción exotérmica, es decir el equipo libera calor. En un experimento, cada uno de los picos intermedios corresponden a una titulación, si las señales tienen la misma dirección que la calibración, significa que  $\Delta H^\circ < 0$ .

Las figuras 14, 17, 20, 23, 26 y 29, son los potenciogramas correspondientes a la reacción de formación del complejo C-13, C-14, C-15, C-19, C-20, C-21 con  $\beta$ -CD respectivamente. Por la dirección de los picos podemos decir que se trata de reacciones endotérmicas, excepto con el fármaco C-13.

Se puede observar que hay una disminución del tamaño de los picos conforme aumenta el número de titulaciones, en consecuencia el área de la bajo la curva es casi nula al final del experimento, este resultado es evidencia de la formación del complejo; es decir, hay menor calor involucrado en cada adición debido a que se agota la cantidad de fármaco libre para encapsular dentro de la ciclodextrina conforme se alcanza el equilibrio.

En las figuras 15, 18, 21, 24, 27 y 30 se presentan los potenciogramas de dilución de los fármacos C-13, C-14, C-15, C-19, C-20, C-21 con  $\beta$ -CD respectivamente. La ausencia de picos indica que no hay contribución al  $\Delta H^\circ_{\text{total}}$  por la dilución del fármaco, y que el calor medido se debe simplemente a la formación del complejo, sin embargo el  $\Delta H^\circ_{\text{dil}^*F}$  resultó ser diferente de cero en la mitad de los casos.

Para obtener el  $\Delta H^\circ_{\text{CD-F}}$ , primero se obtuvo el calor de la titulación del fármaco con la ciclodextrina, el cual se obtiene calculando el área bajo la curva de cada una de las titulaciones realizadas y a este valor se le resta el calor de dilución del fármaco.



Después se realiza el ajuste del modelo matemático a los datos experimentales en un entalpograma, suministrando los valores obtenidos en el software Digitam 4.1 de Thermometric junto con las condiciones experimentales. Las ecuaciones que utiliza el programa se revisaron en la sección Modelo Matemático.

El equipo nos proporciona el valor de la constante de equilibrio ( $K$ ) y el  $\Delta H^\circ$  de reacción, con sus respectivas desviaciones estándar, con estos valores se calcula la energía libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) y el cambio de entropía a temperatura constante ( $T\Delta S^\circ$ ), a estos resultados se les agrega el cálculo de la propagación de incertidumbre.

Con una de las herramientas del programa con el que el TAM opera, se probaron las diferentes estequiometrías posibles para la formación de los complejos, 1:2 y 2:1 de fármaco y ciclodextrina respectivamente, el mejor ajuste para la mayoría de los casos fue 1:1. Con el fármaco C-14 y  $\beta$ -CD, hay indicios de la formación del complejo F-CD<sub>2</sub> pues se obtienen los resultados que se presentan a continuación:

Complejo	$K$ ( $M^{-1}$ )	Error ( $M^{-1}$ )	$\Delta H^\circ$ ( $kJ\ mol^{-1}$ )	Error ( $kJ\ mol^{-1}$ )
F-CD	831.78	$4.18 \times 10^2$	4.47	0.64
F-CD <sub>2</sub>	$76.56 \times 10^3$	$2.89 \times 10^4$	14.50	1.08

En las figuras 16, 19, 22, 25, 28 y 31 se presenta el entalpograma de los complejos formados con la ciclodextrina nativa: C-13- $\beta$ -CD, C-14- $\beta$ -CD, C-15- $\beta$ -CD, C-19- $\beta$ -CD, C-20- $\beta$ -CD, C-21- $\beta$ -CD respectivamente. La línea continua representa el valor teórico y las cruces el resultado experimental, los valores que se alejan de la tendencia, son ignorados en el cálculo matemático. Se puede observar que el modelo se ajusta adecuadamente a la formación del complejo F-CD, con un error razonable, menor al 10% en todos los casos. Es posible afirmar que los resultados obtenidos son confiables.



P,  $\mu$ W ... \C-13 con b-CD DMSO-H2O can 2 28-11-09

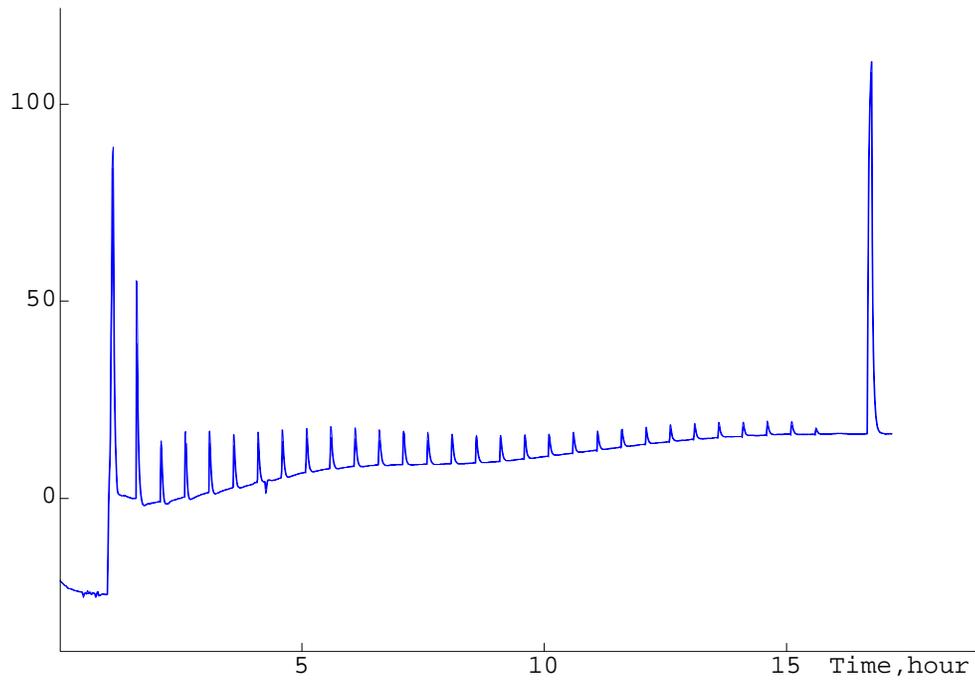


Figura 14. Potenciograma de la titulación de C-13 con  $\beta$ -CD.

P, mW ... \Diluciones\C-13 con b-CD can2 DMSO-H2O 30-11-09

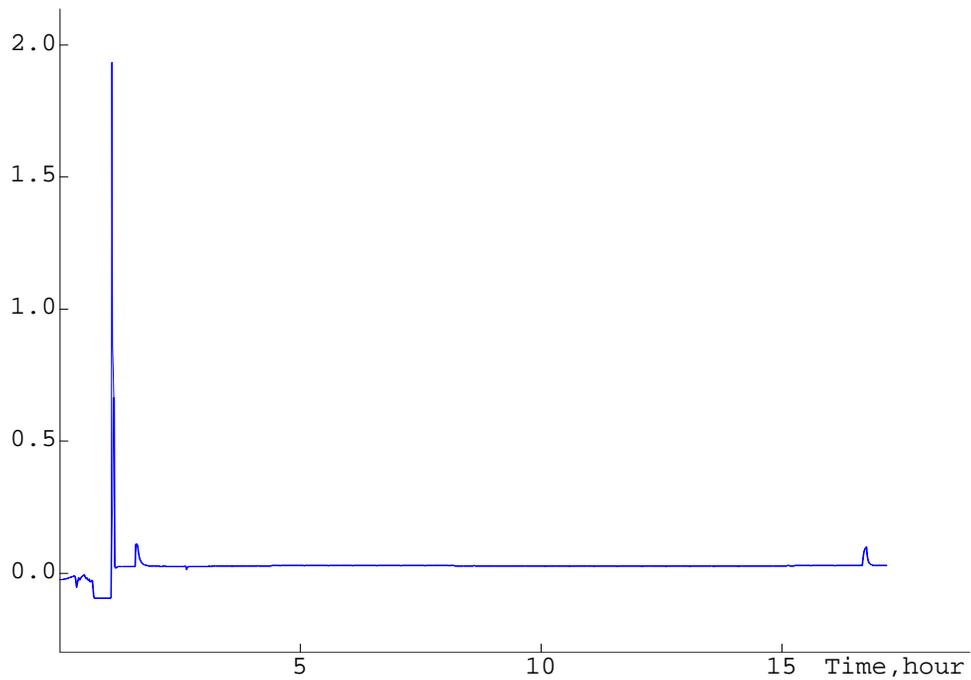


Figura 15. Potenciograma del calor de dilución de C-13 con  $\beta$ -CD.



kJ/mol   Calculated <Current> Ignored

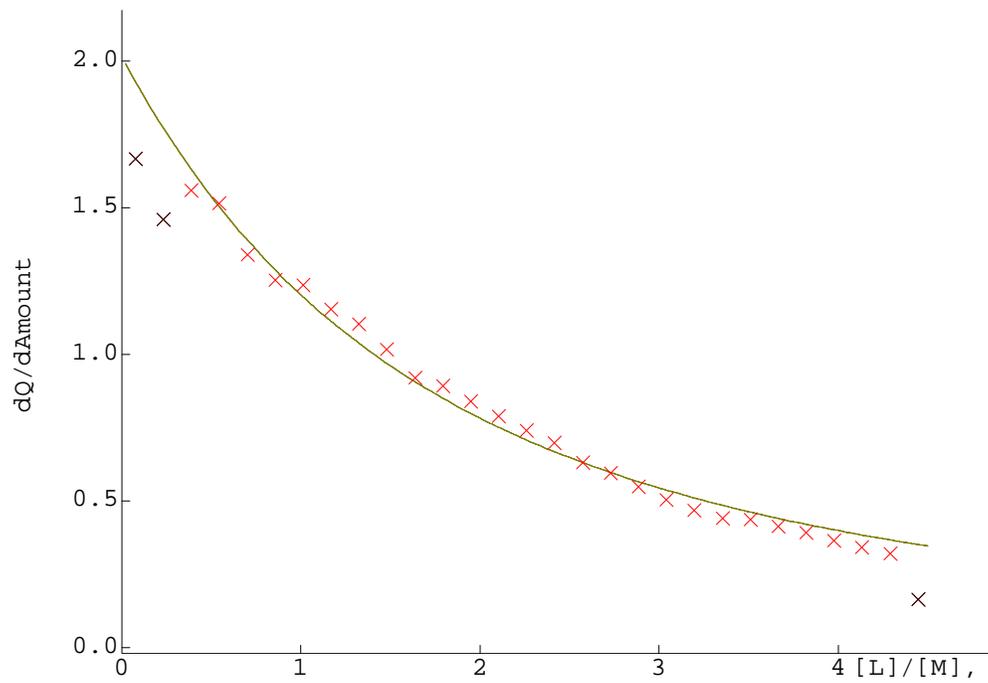


Figura 16. Entalpograma correspondiente al complejo C-13-β-CD.

P, μW   F:\Elizabeth Tesis\C-14 con β-CD DMSO-H2O can 4-12-09

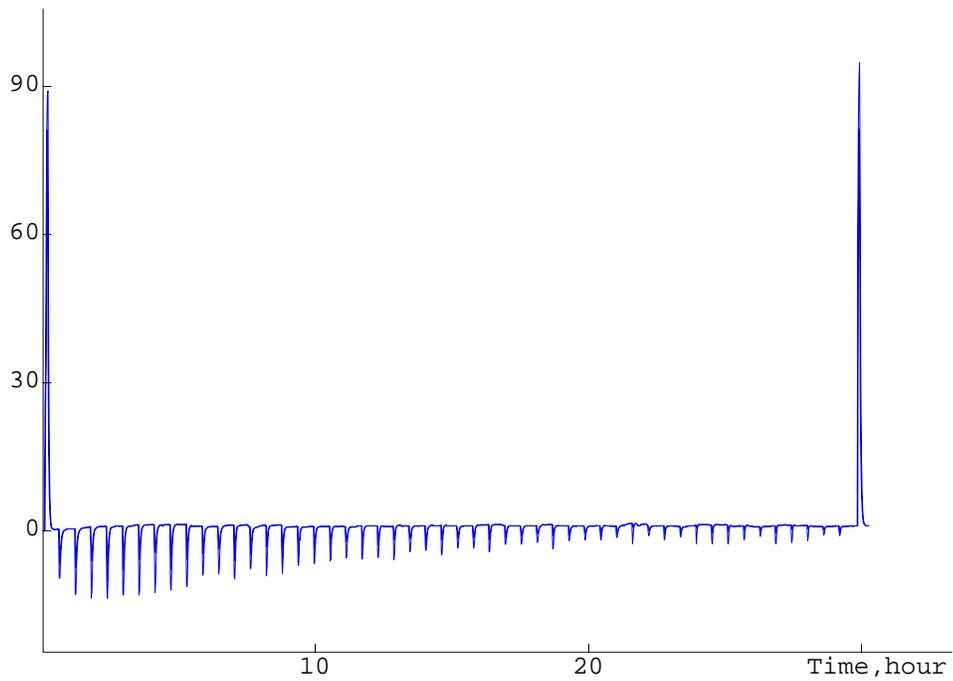


Figura 17. Potenciograma de la titulación de C-14 con β-CD.



P,  $\mu\text{W}$  ... \Diluciones\C-14 con b-CD can2 DMSO-H2O 8-12-09

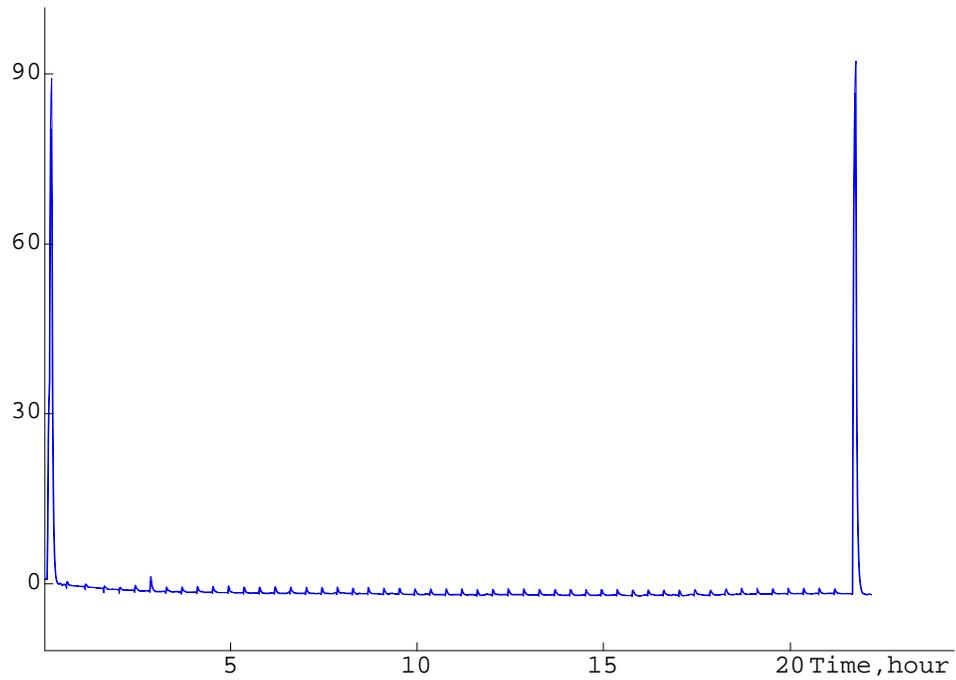


Figura 18. Potenciograma del calor de dilución de C-14 con  $\beta$ -CD.

$\text{kJ/mol}$  Calculated <Current> Ignored

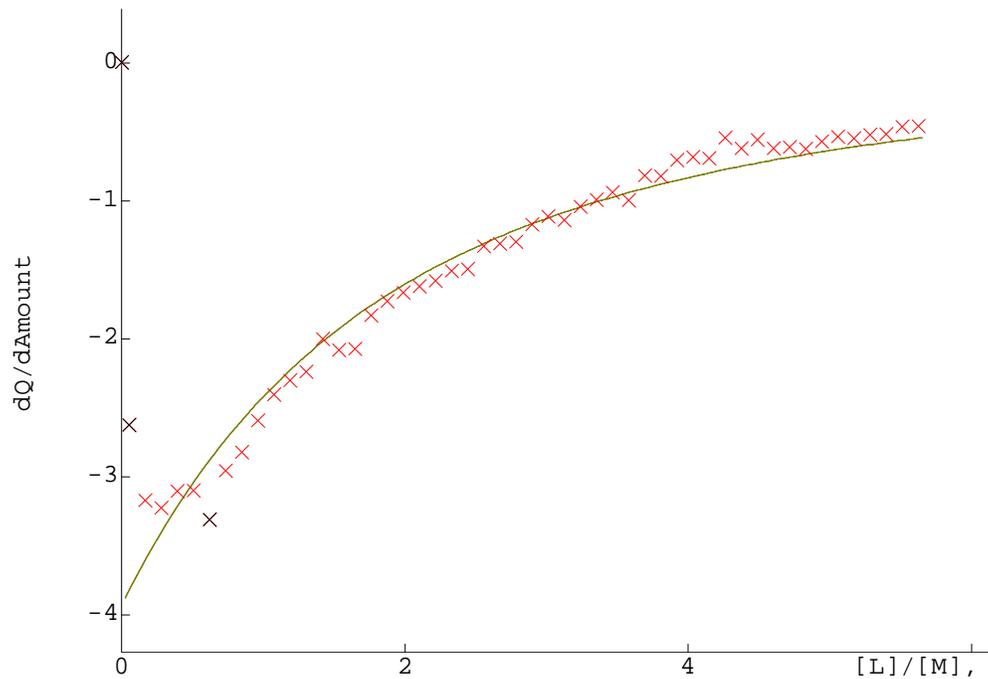


Figura 19. Entalpograma correspondiente al complejo C-14- $\beta$ -CD.



P,  $\mu$ W ... \C-15 con b-CD DMSO-H2O can 2 10-12-09

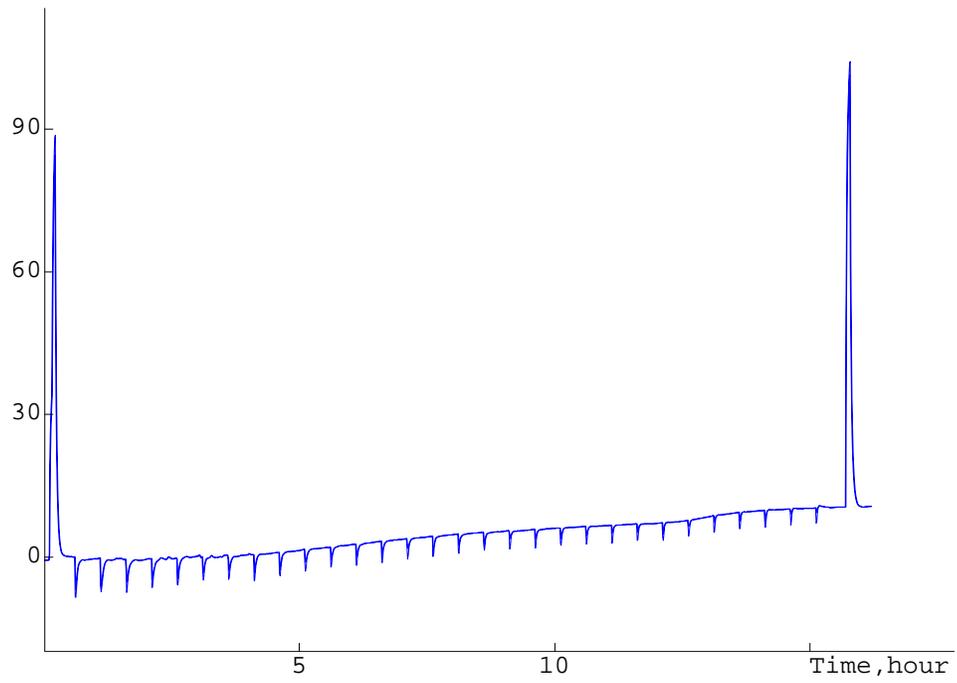


Figura 20. Potenciograma de la titulación de C-15 con  $\beta$ -CD.

P,  $\mu$ W ... \Diluciones\C-15 con b-CD can2 DMSO-H2O 12-12-09

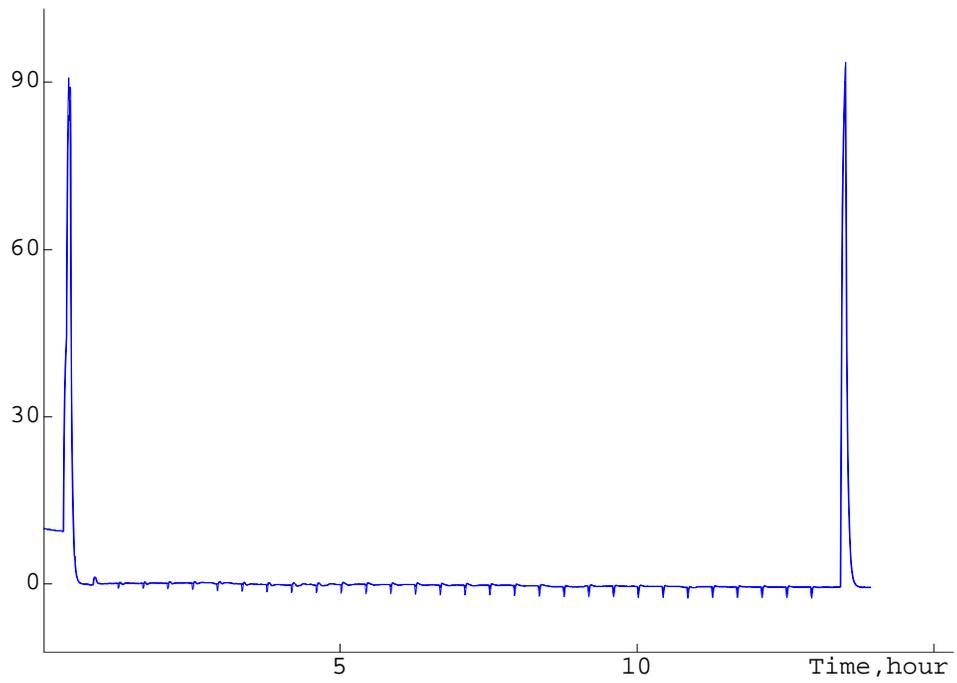


Figura 21. Potenciograma del calor de dilución de C-15 con  $\beta$ -CD.



kJ/mol   Calculated <Current> Ignored

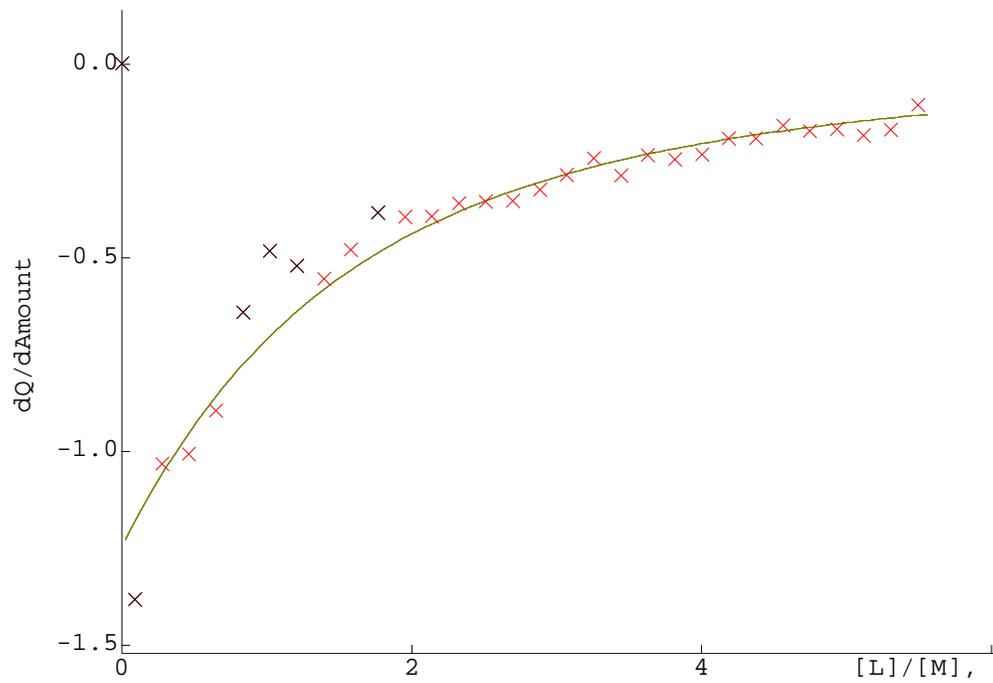


Figura 22. Entalpograma correspondiente al complejo C-15-β-CD.

P, μW   ... \C-19 con β-CD DMSO-H2O can 2 15-02-10

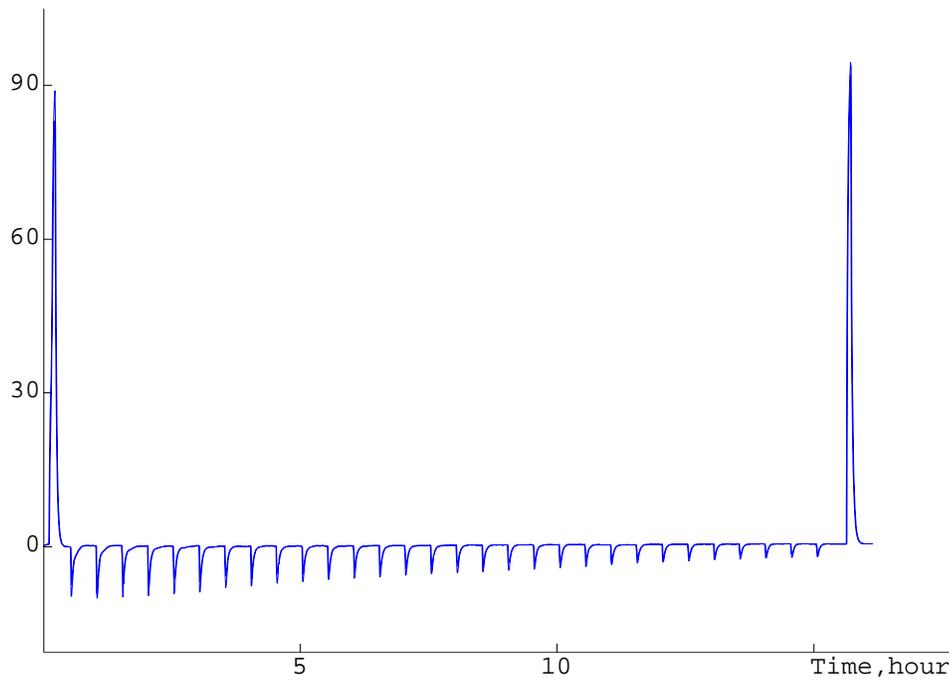


Figura 23. Potenciograma de la titulación de C-19 con β-CD.



P,  $\mu\text{W}$  ... \Diluciones\C-19 con b-CD can2 DMSO-H2O 17-02-10

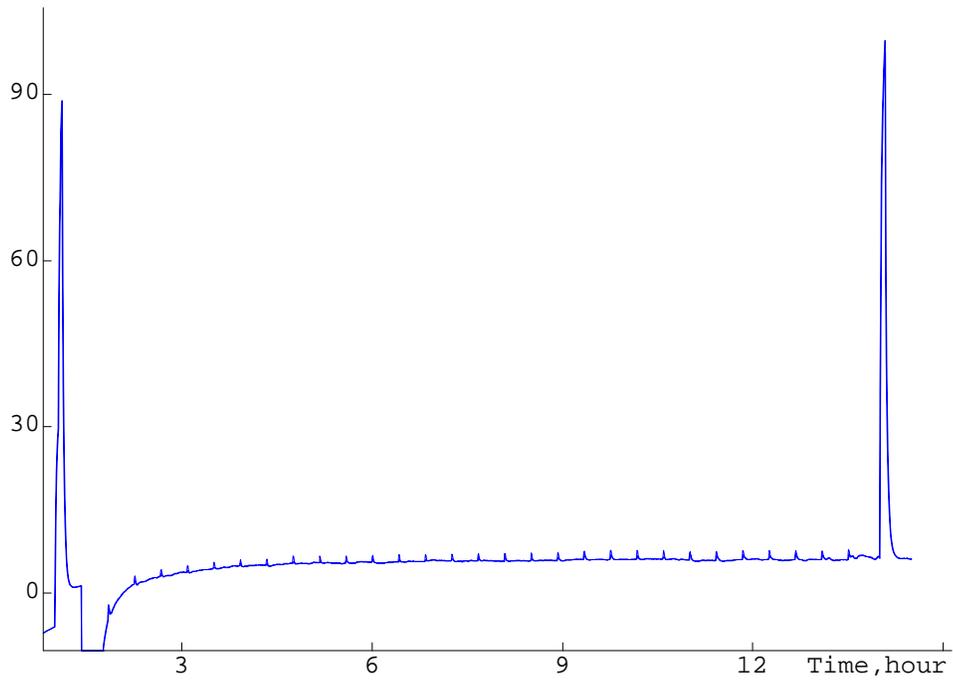


Figura 24. Potenciograma del calor de dilución de C-19 con  $\beta$ -CD.

$\text{kJ/mol}$  Calculated <Current> Ignored

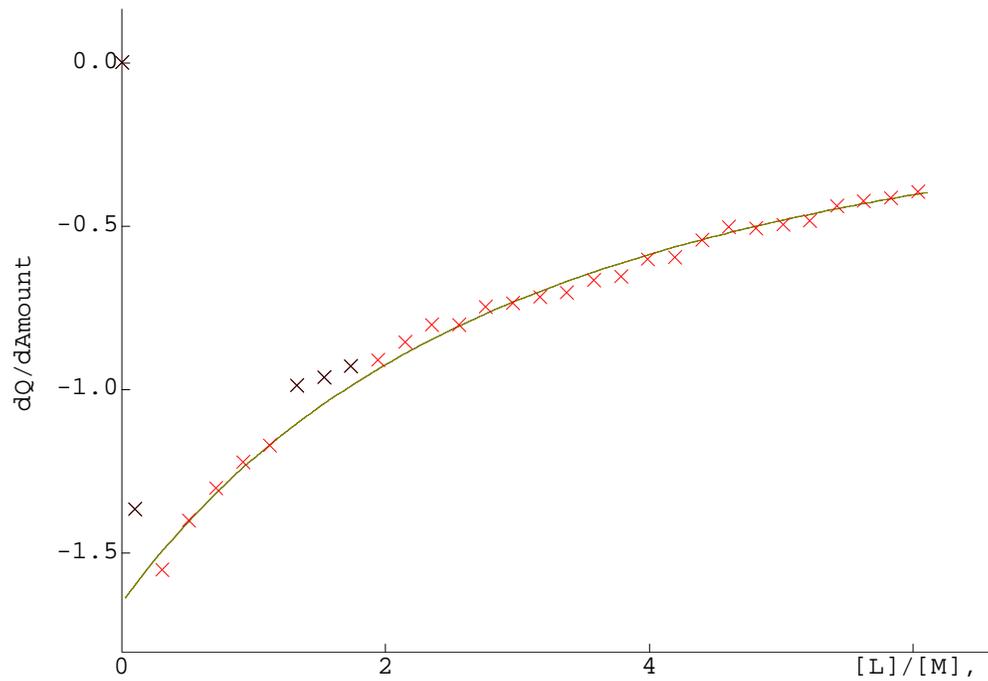


Figura 25. Entalpograma correspondiente al complejo C-19- $\beta$ -CD.



P,  $\mu$ W ... \C-20 con b-CD DMSO-H2O can 2 18-02-10

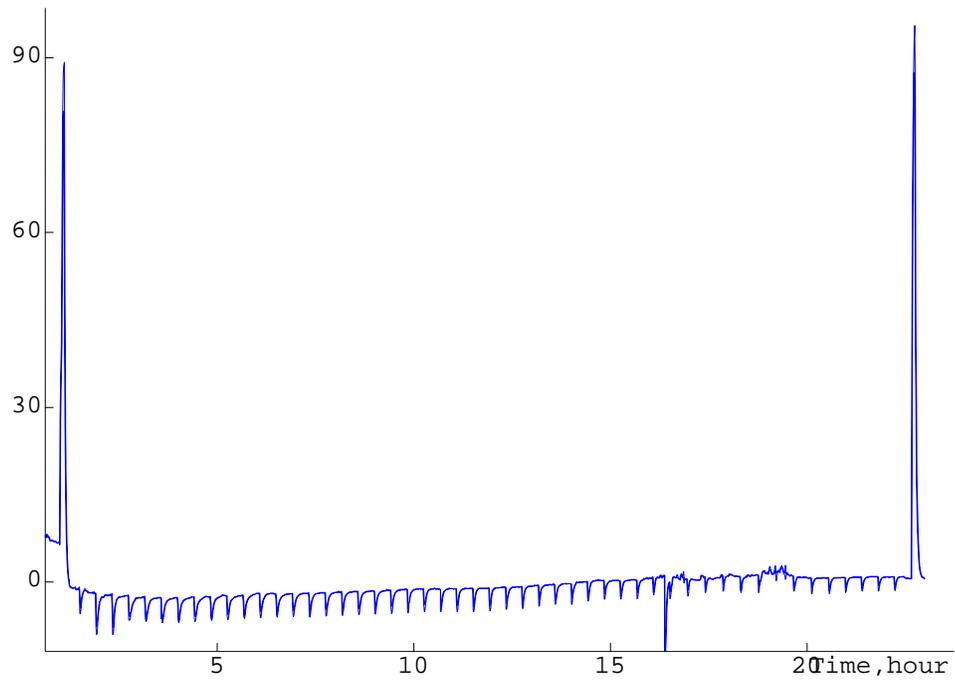


Figura 26. Potenciograma de la titulación de C-20 con  $\beta$ -CD.

P,  $\mu$ W ... \Diluciones\C-20 con b-CD can2 DMSO-H2O 19-02-10

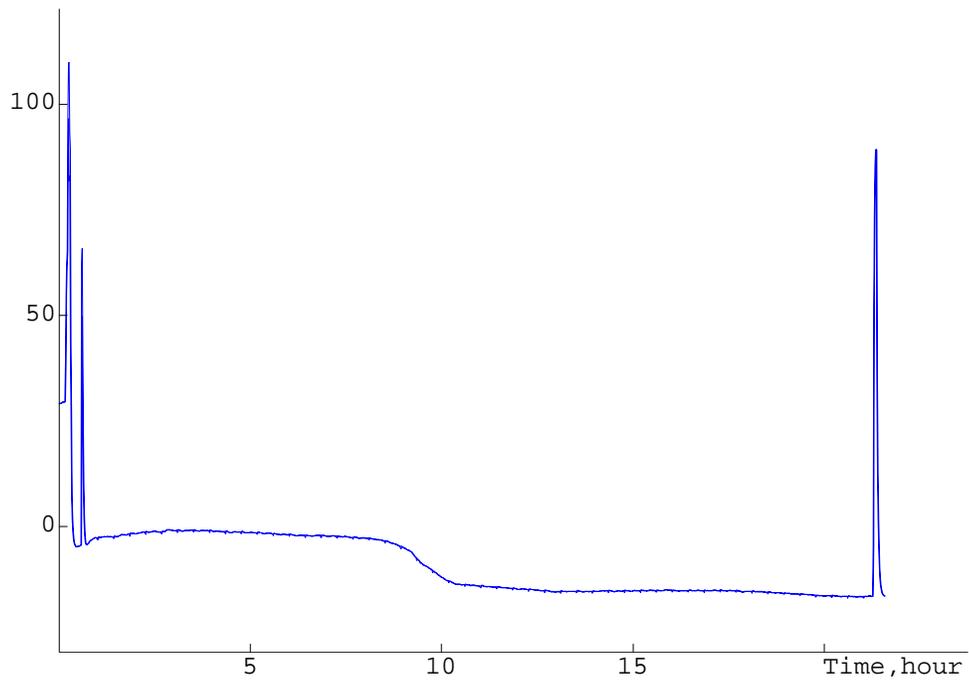


Figura 27. Potenciograma del calor de dilución de C-19 con  $\beta$ -CD.



kJ/mol    Calculated <Current> Ignored

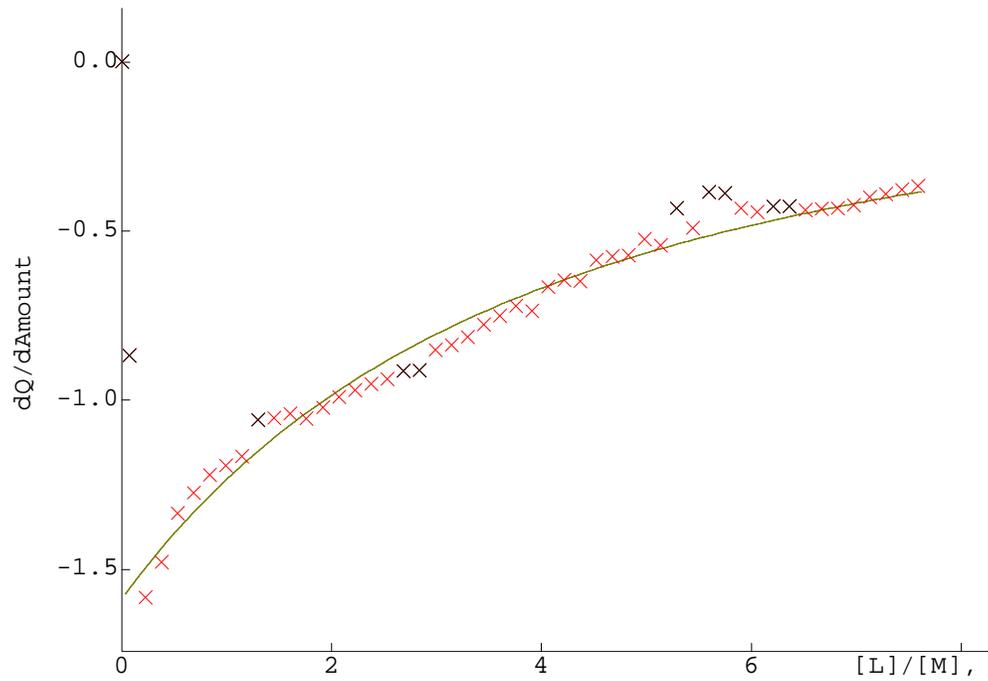


Figura 28. Entalpograma correspondiente al complejo C-20- $\beta$ -CD.

P,  $\mu$ W    ...\C-21 con b-CD DMSO-H2O can 2 4-02-10

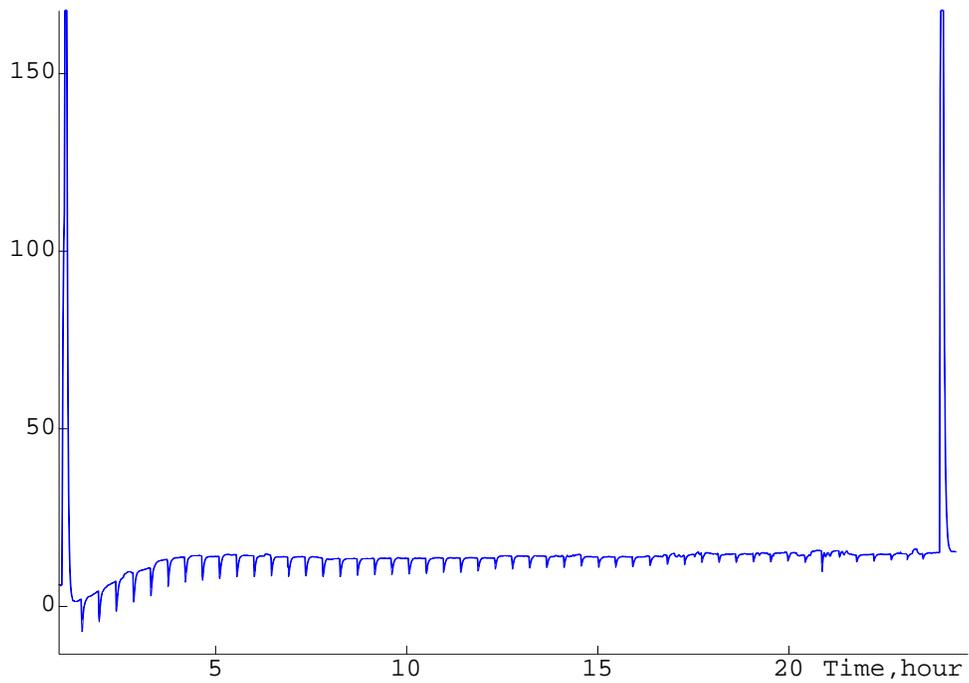


Figura 29. Potenciograma de la titulación de C-21 con  $\beta$ -CD.



P,  $\mu\text{W}$  ... \Diluciones\C-21 con b-CD can2 DMSO-H2O 6-02-10

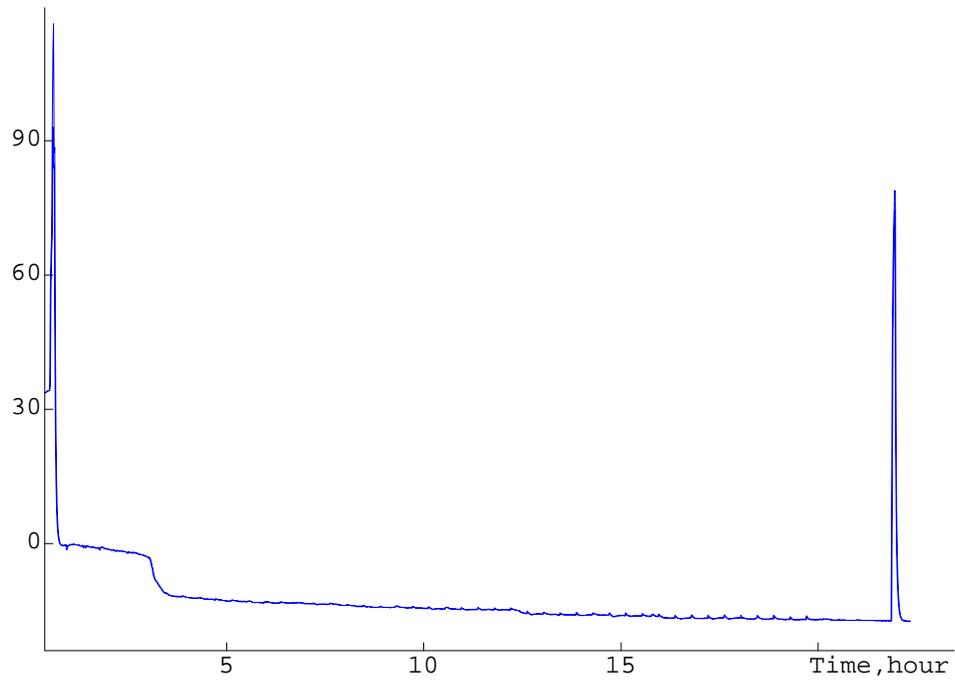


Figura 30. Potenciograma del calor de dilución de C-21 con  $\beta$ -CD.

$\text{kJ/mol}$  Calculated <Current> Ignored

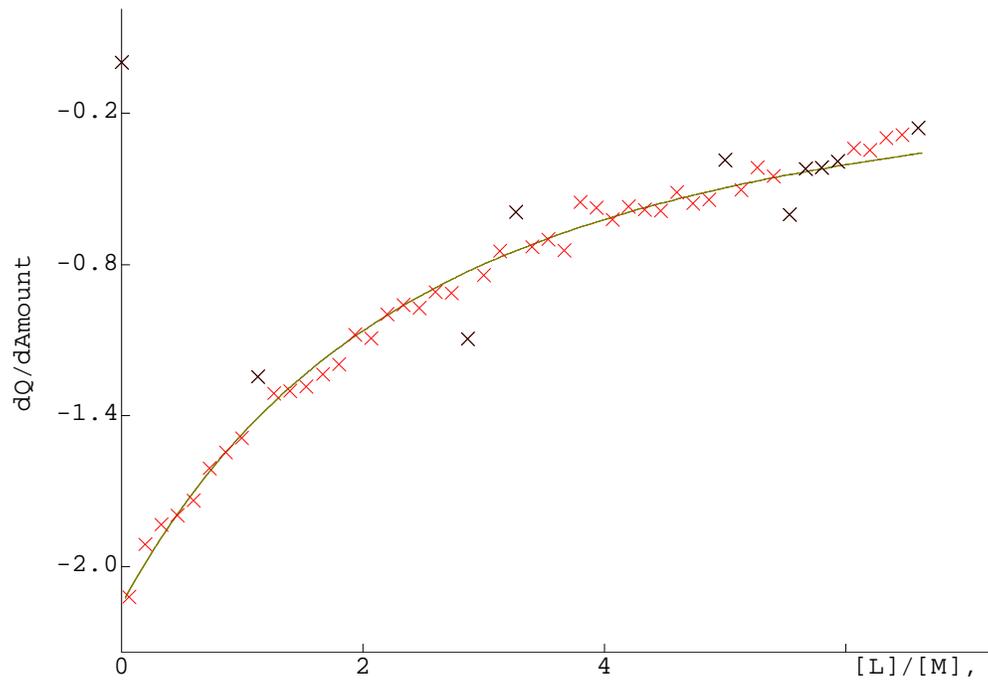


Figura 31. Entalpograma correspondiente al complejo C-21- $\beta$ -CD.



En la tabla 9 se muestran los parámetros termodinámicos obtenidos en la formación de complejos 1:1 fármaco- $\beta$ -ciclodextrina.

Tabla 9. Parámetros termodinámicos de la formación de complejos de inclusión 1:1 fármaco- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	K ( $\text{kg mol}^{-1}$ )	$\Delta H^\circ$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	$\Delta G^\circ$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	$T\Delta S^\circ$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )
C-13		$53.26 \pm 4.19$	$-10.43 \pm 0.52$	$-9.85 \pm 0.19$	$-0.58 \pm 0.32$
C-14		$65.83 \pm 4.94$	$20.31 \pm 0.96$	$-10.38 \pm 0.19$	$30.69 \pm 0.77$
C-15		$130.05 \pm 9.75$	$4.55 \pm 0.19$	$-12.07 \pm 0.19$	$16.62 \pm 0.00$
C-19		$19.15 \pm 1.37$	$27.2 \pm 1.59$	$-7.32 \pm 0.18$	$34.52 \pm 1.41$
C-20		$15.01 \pm 1.45$	$36.67 \pm 3.03$	$-6.71 \pm 0.24$	$43.38 \pm 2.79$
C-21		$49.56 \pm 2.57$	$17.25 \pm 0.65$	$-9.68 \pm 0.13$	$26.93 \pm 0.52$

A continuación se presentan los resultados de la formación de complejos con HP- $\beta$ -CD. En las figuras 32, 35, 38, 41, 44, y 47 se muestra los potenciogramas correspondientes a la titulación de los fármacos C-13, C-14, C-15, C-19, C-20 y C-21 con la ciclodextrina modificada, respectivamente. Podemos observar que todas las señales tienen la dirección opuesta a la calibración (primer y último pico), lo cual indica que se trata de reacciones endotérmicas en todos los casos. Al igual que sucedió con los complejos formados con  $\beta$ -CD, el tamaño de los picos disminuye conforme se alcanza el equilibrio, nuevamente tenemos evidencia de la formación del complejo.

Posteriormente, en las figuras 33, 36, 39, 42, 45 y 48 se presentan los calores de dilución de cada uno de los fármacos con HP- $\beta$ -CD. En estas imágenes es evidente que la dilución de los fármacos sí contribuye al  $\Delta H^\circ_{\text{total}}$  para todos los complejos formados.

Los entalpogramas correspondientes a la formación de los complejos C-13-HP- $\beta$ -CD, C-14-HP- $\beta$ -CD, C-15-HP- $\beta$ -CD, C-19-HP- $\beta$ -CD, C-20-HP- $\beta$ -CD, C-21-HP- $\beta$ -CD están en las figuras 34, 37, 40, 43, 46 y 49 respectivamente. Nuevamente el ajuste del modelo 1:1 a los datos experimentales es muy bueno, con un error menor al 10% en todos los casos.



P,  $\mu\text{W}$  F:\Elizabeth Tesis\C-13 con HP-b-CD DMSO-H2O 12-02-10

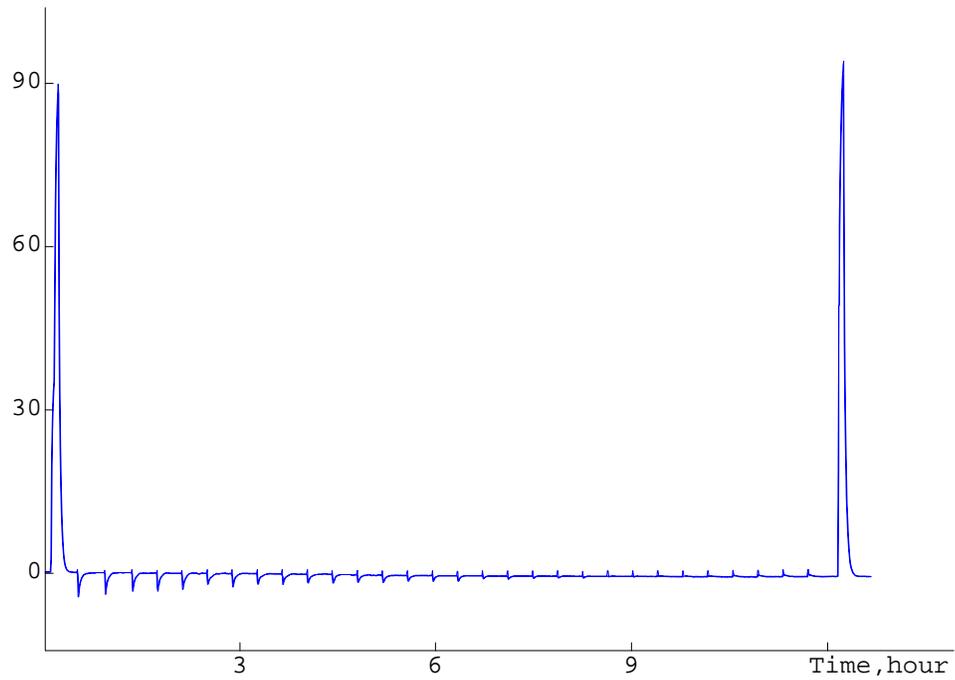


Figura 32. Potenciograma de la titulación de C-13 con HP- $\beta$ -CD.

P,  $\mu\text{W}$  ...\Diluciones\C-13 con HP-b-CD can1 DMSO-H2O 12-02-10

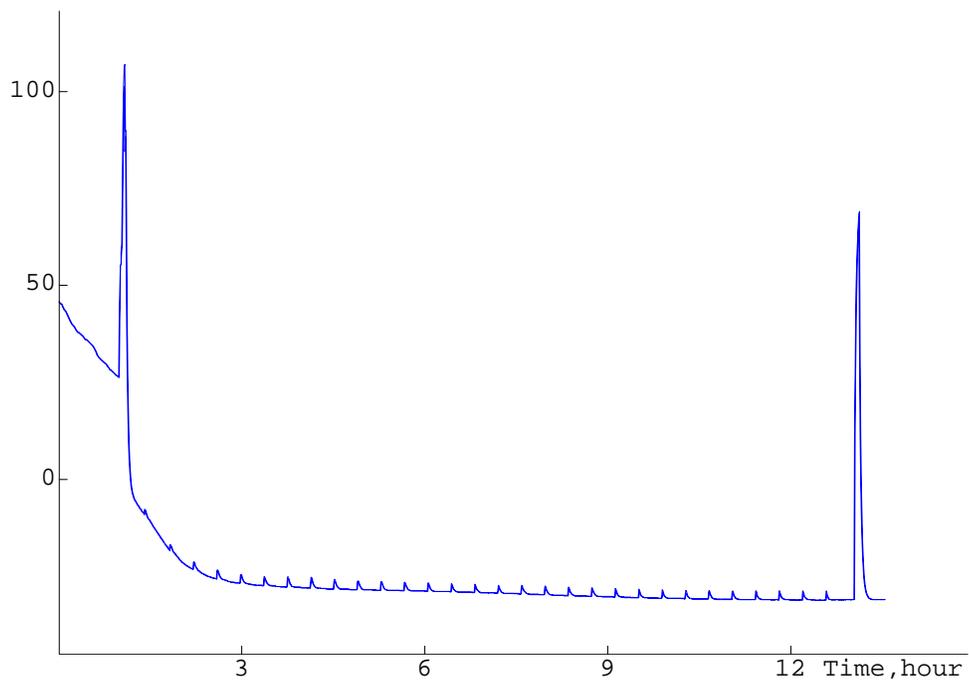


Figura 33. Potenciograma del calor de dilución de C-13 con HP- $\beta$ -CD.



J/mol Calculated <Current> Ignored

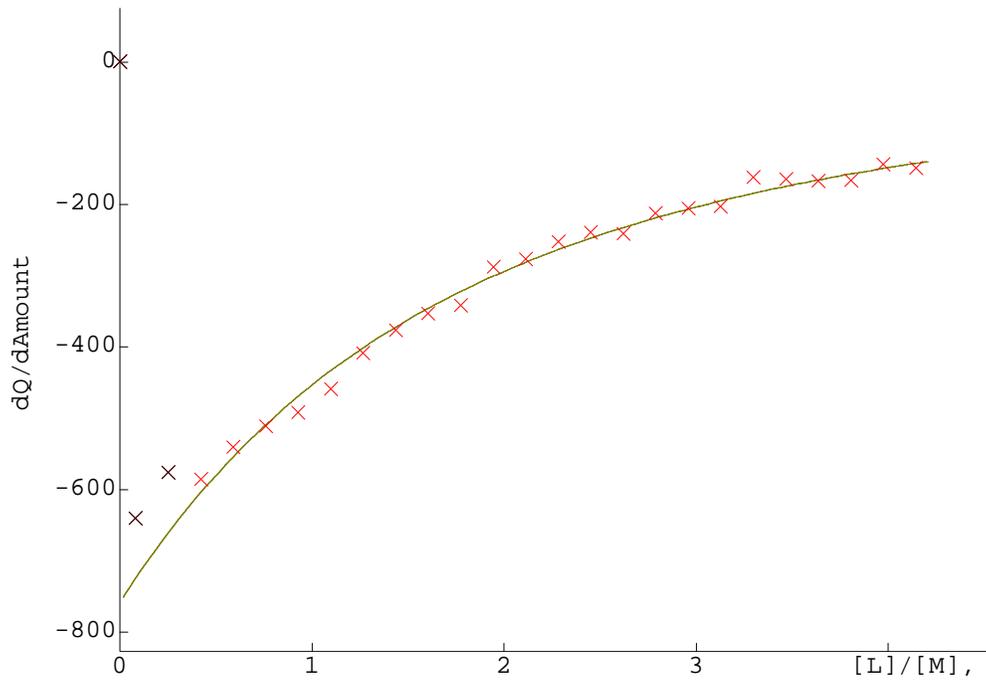


Figura 34. Entalpograma correspondiente al complejo C-13-HP-β-CD.

P, μW ... \C-14 con HP-b-CD DMSO-H2O can1 11-01-10

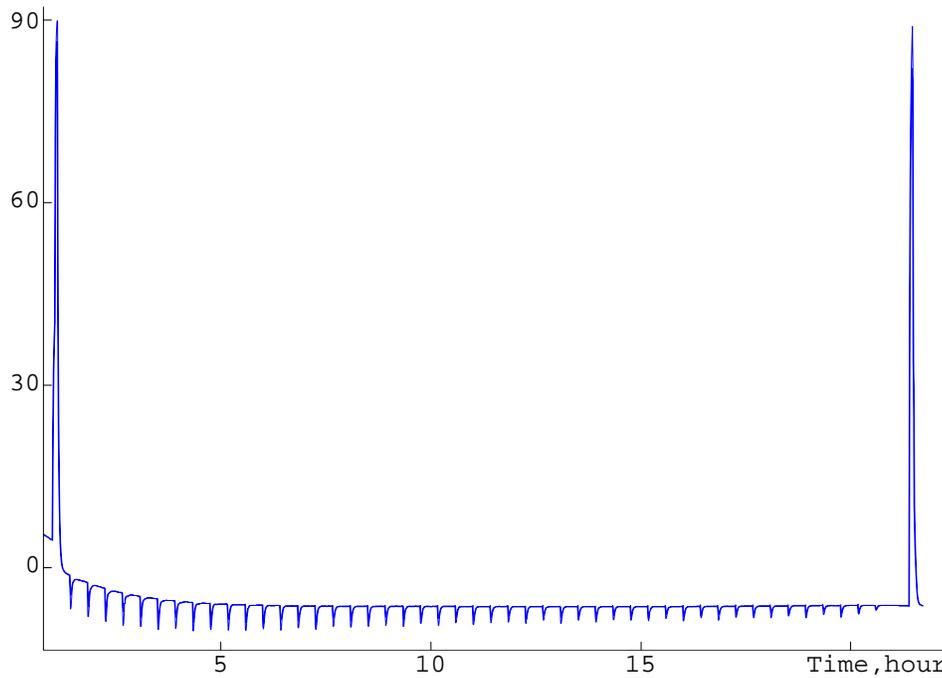


Figura 35. Entalpograma de la titulación de C-14 con HP-β-CD.



P,  $\mu\text{W}$  ... \Diluciones\C-14 con HP-b-CD can1 DMSO-H2O 12-01-10

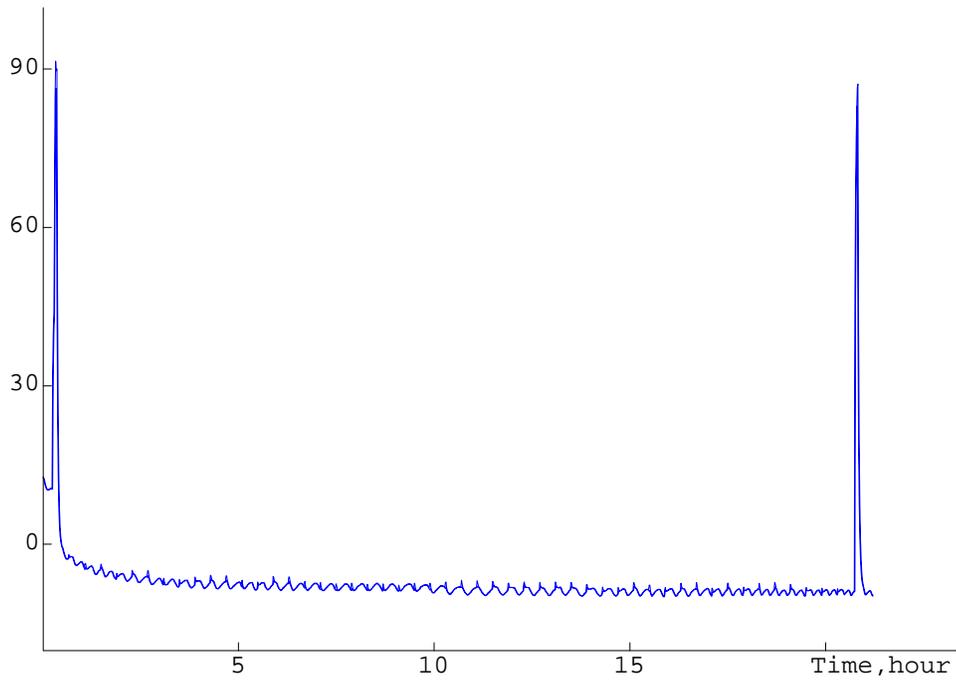


Figura 36. Entalpograma del calor de dilución de C-14 con HP- $\beta$ -CD.

$\text{kJ/mol}$  Calculated <Current> Ignored

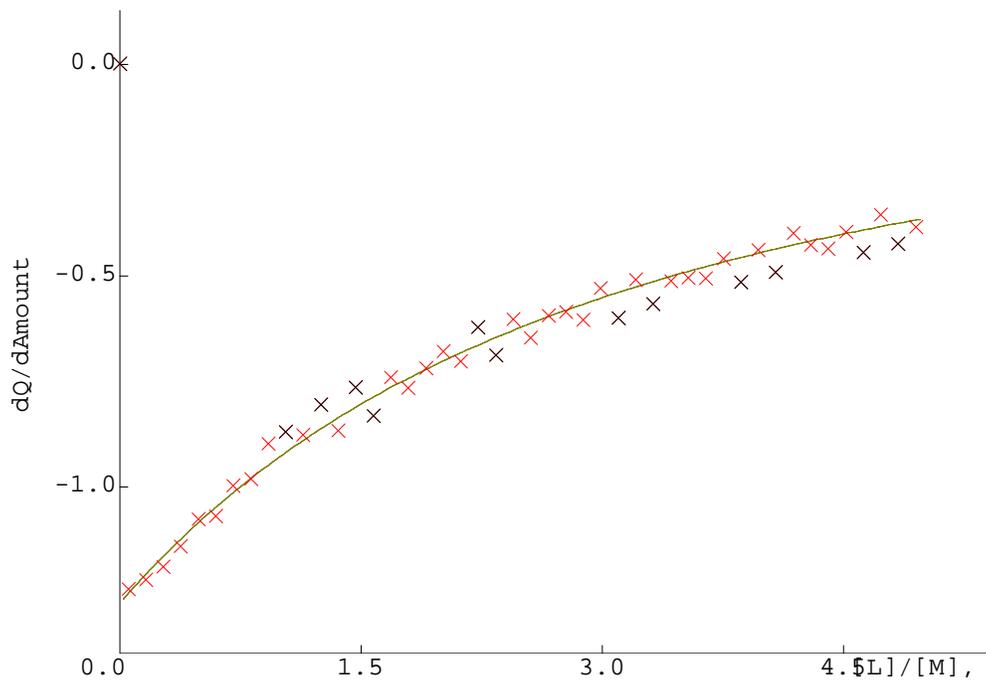


Figura 37. Entalpograma correspondiente al complejo C-14-HP- $\beta$ -CD.



P,  $\mu$ W F:\Elizabeth Tesis\C-15 con HP-b-CD DMSO-H2O 10-12-09

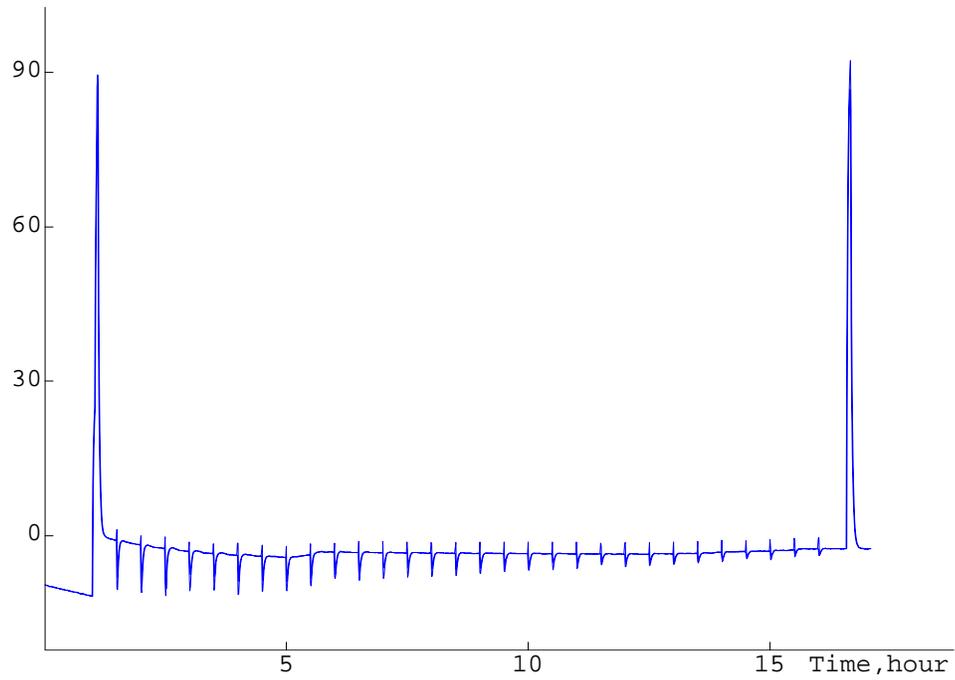


Figura 38. Potenciograma de la titulación de C-15 con HP- $\beta$ -CD.

P,  $\mu$ W ... \Diluciones\C-15 con HP-b-CD can1 DMSO-H2O 12-12-09

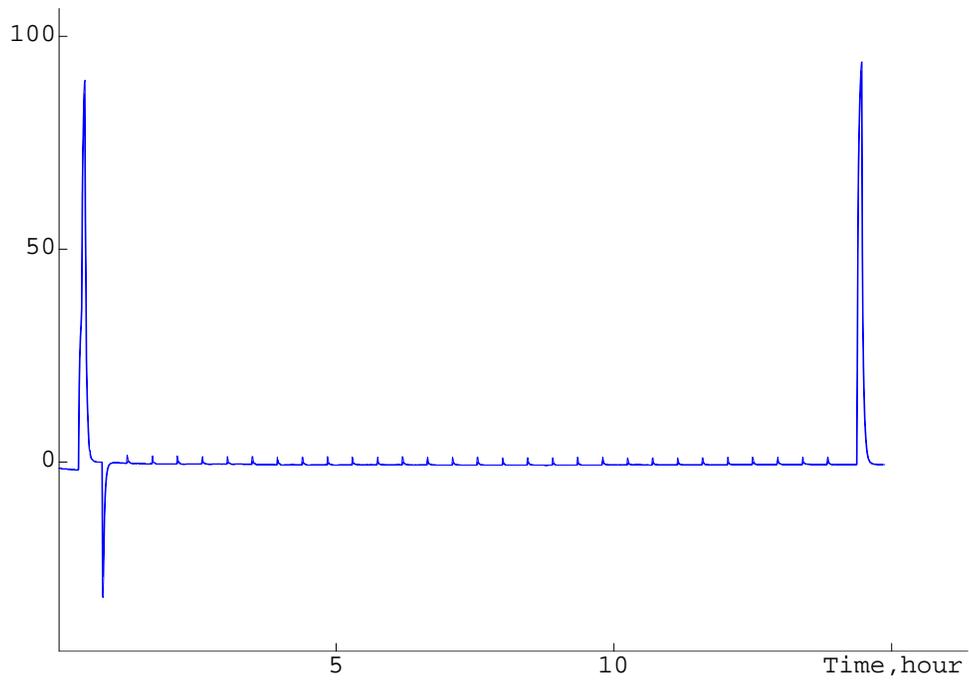


Figura 39. Potenciograma del calor de dilución de C-15 con HP- $\beta$ -CD.



kJ/mol Calculated &lt;Current&gt; Ignored

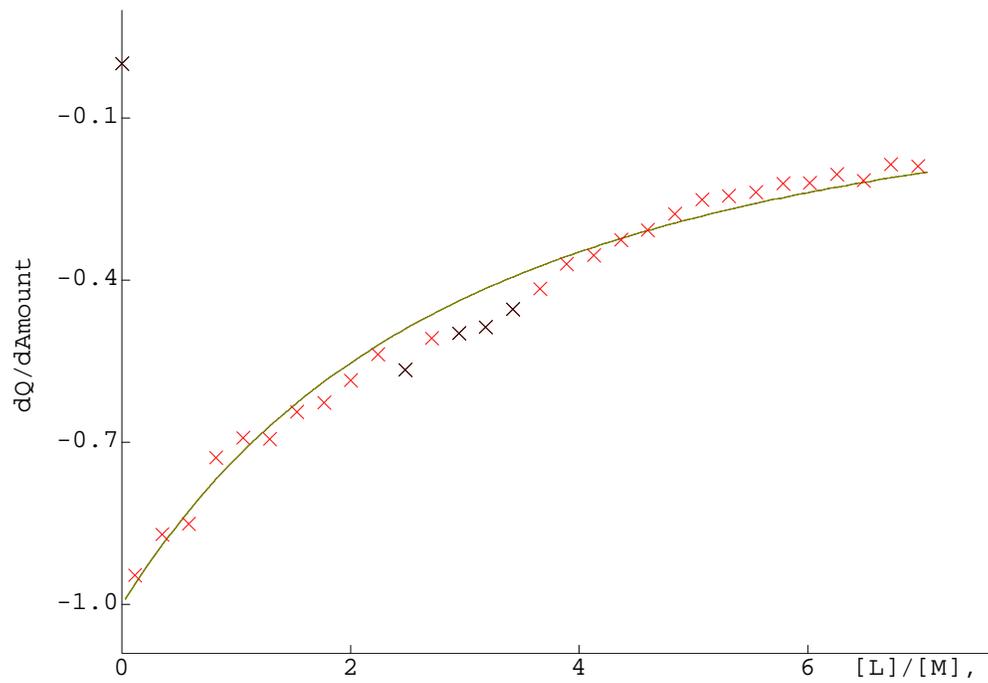


Figura 40. Entalpograma correspondiente al complejo C-15-HP-β-CD.

P, μW F:\Elizabeth Tesis\C-19 con HP-b-CD DMSO-H2O 4-01-10

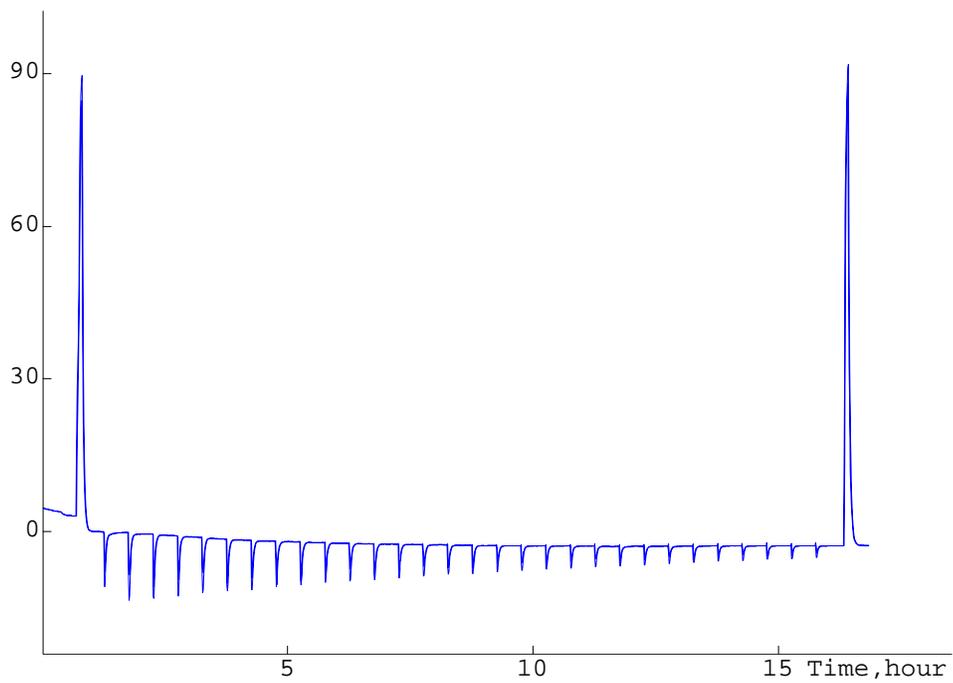


Figura 41. Potenciograma de la titulación de C-19 con HP-β-CD.



P,  $\mu\text{W}$  ... \Diluciones\C-19 con HP-b-CD can1 DMSO-H2O 5-01-10

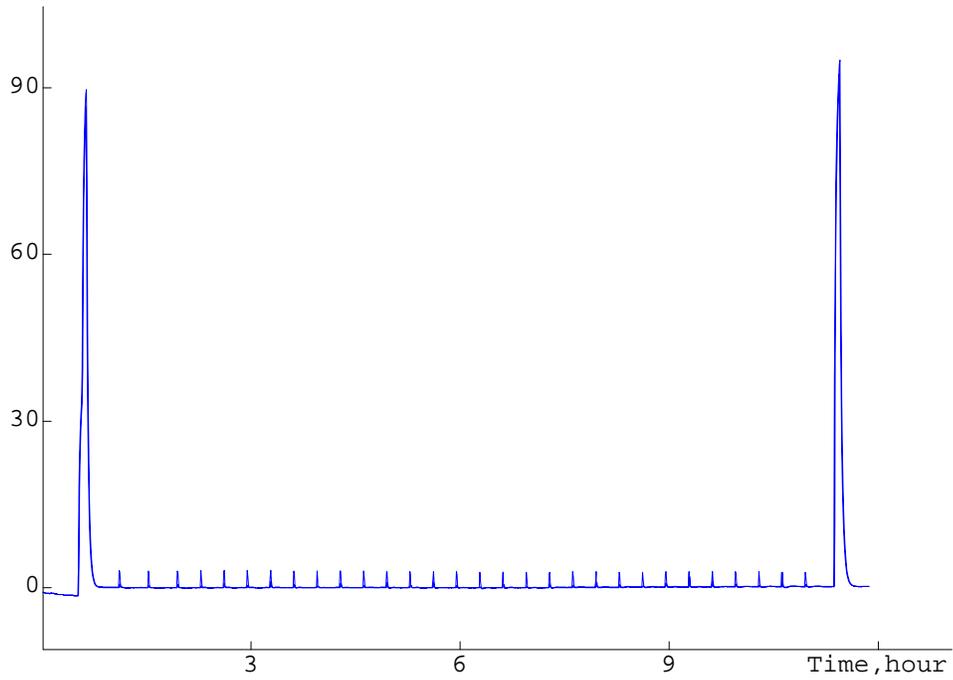


Figura 42. Potenciograma del calor de dilución de C-19 con HP- $\beta$ -CD.

$\text{kJ/mol}$  Calculated <Current> Ignored

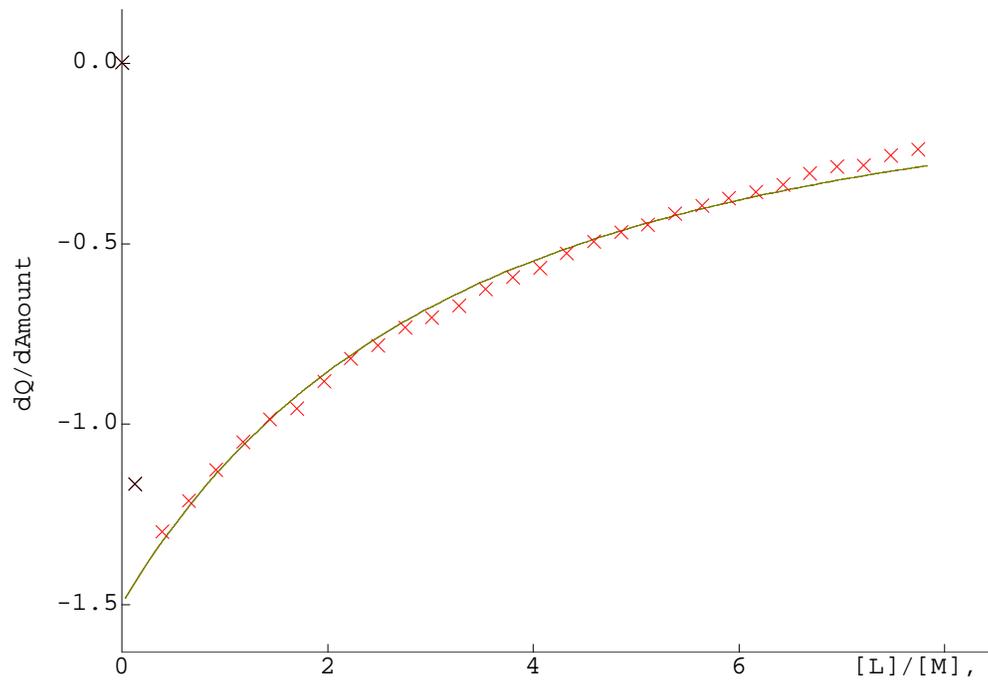


Figura 43. Entalpograma correspondiente al complejo C-19-HP- $\beta$ -CD.



P,  $\mu$ W F:\Elizabeth Tesis\C-20 con HP-b-CD DMSO-H2O 7-01-10

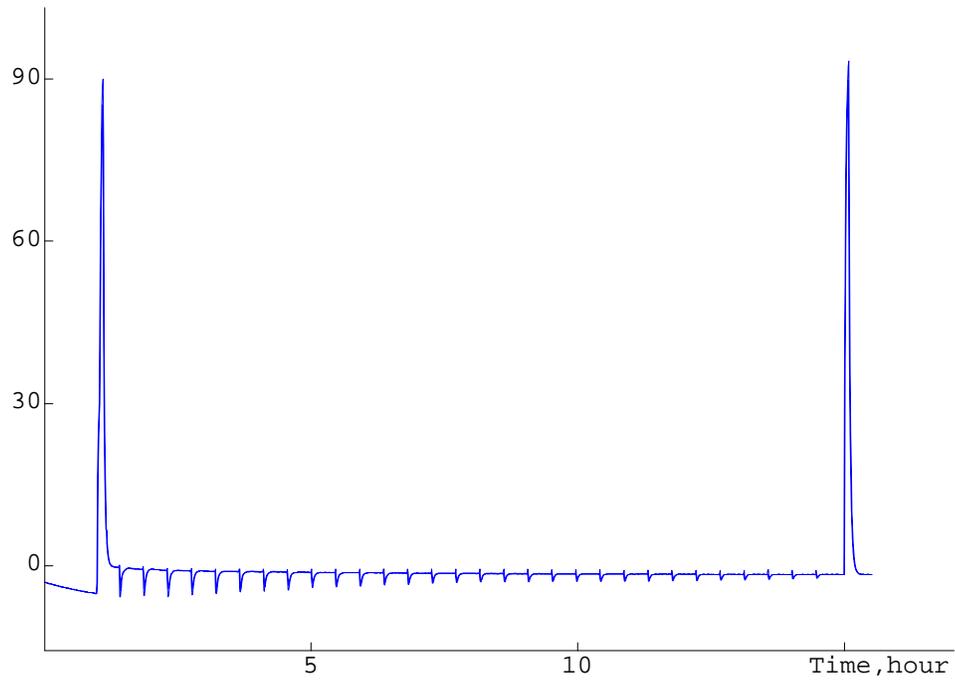


Figura 44. Potenciograma de la titulación de C-20 con HP- $\beta$ -CD.

P,  $\mu$ W ...\Diluciones\C-20 con HP-b-CD can1 DMSO-H2O 8-01-10

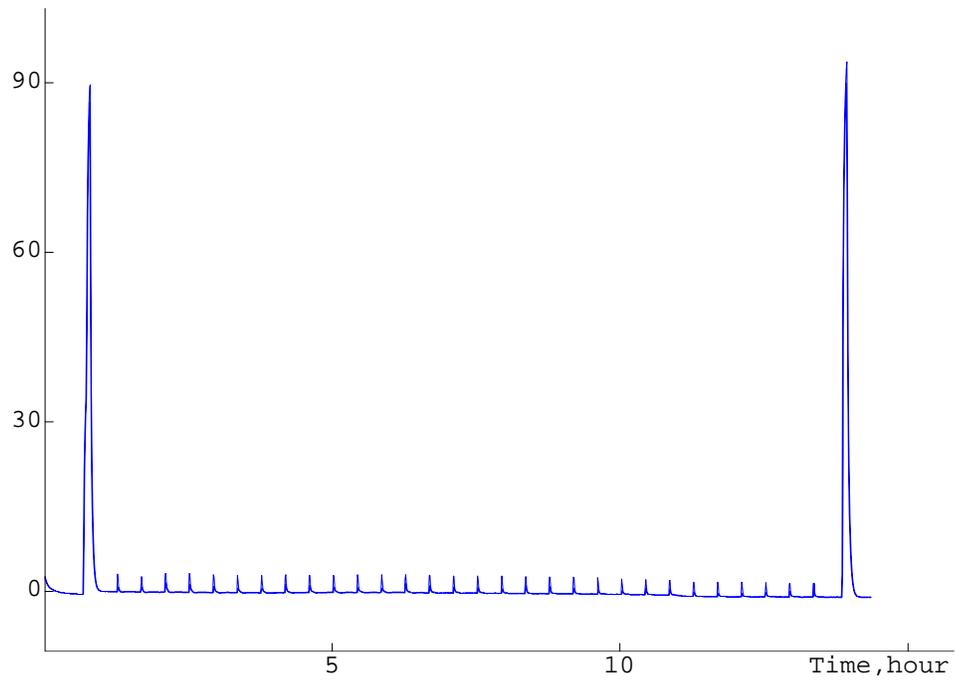


Figura 45. Potenciograma del calor de dilución de C-20 con HP- $\beta$ -CD.



J/mol Calculated <Current> Ignored

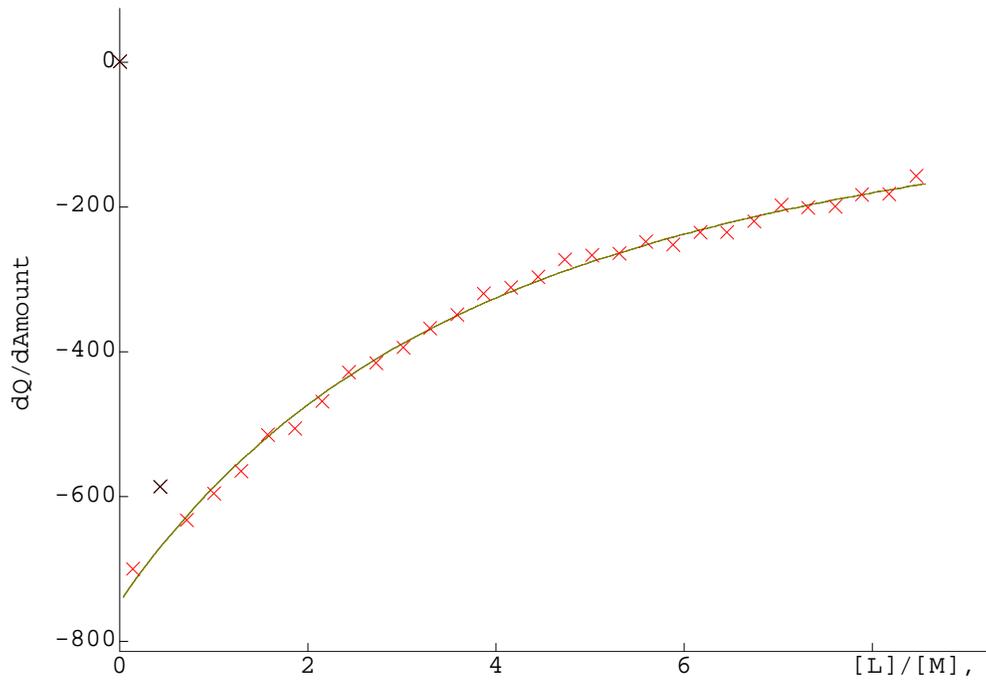


Figura 46. Entalpograma correspondiente al complejo C-20-HP-β-CD.

P, μW F:\Elizabeth Tesis\C-21 con HP-b-CD DMSO-H2O 4-02-10

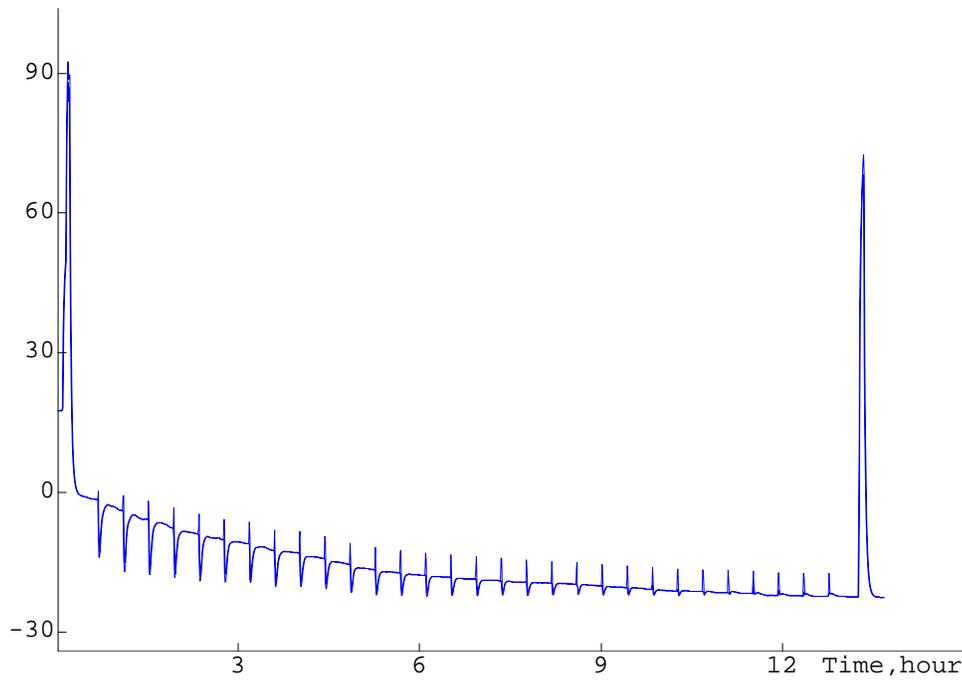


Figura 47. Potenciograma de la titulación de C-21 con HP-β-CD.



P,  $\mu\text{W}$  ... \Diluciones\C-21 con HP-b-CD can1 DMSO-H2O 5-02-10

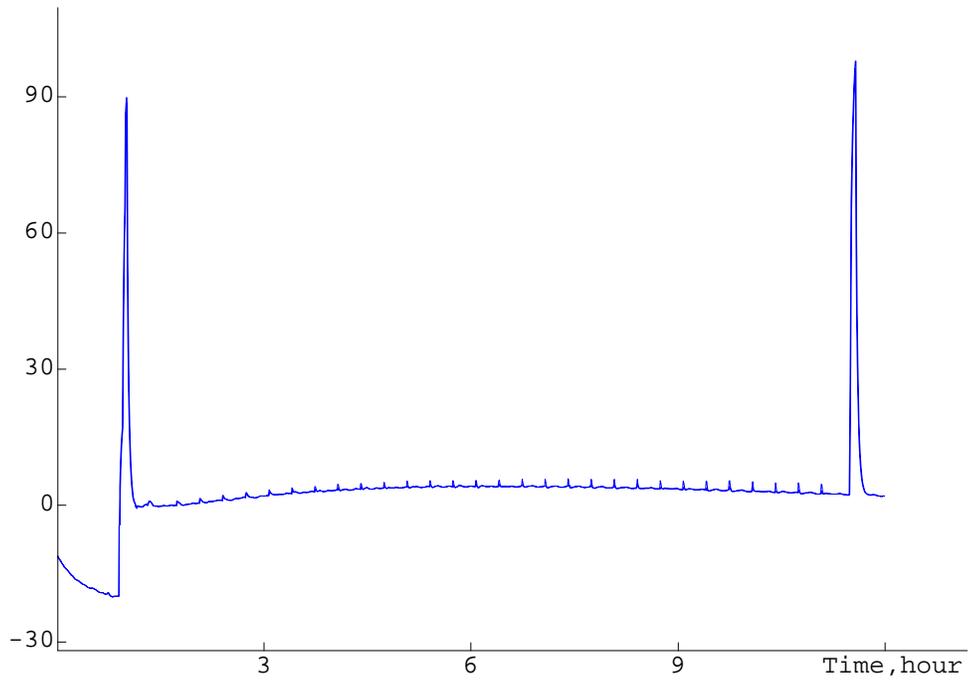


Figura 48. Potenciograma del calor de dilución de C-21 con HP- $\beta$ -CD.

$\text{kJ/mol}$  Calculated <Current> Ignored

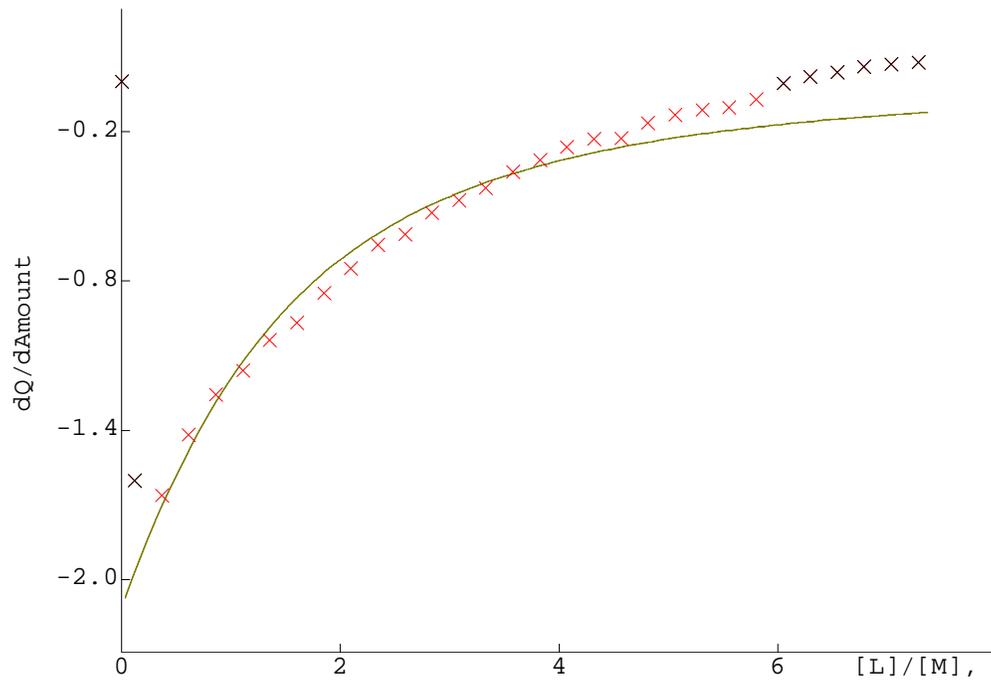


Figura 49. Entalpograma correspondiente al complejo C-21-HP- $\beta$ -CD.



A continuación se presentan los parámetros termodinámicos obtenidos en la formación de complejos 1:1 con HP- $\beta$ -CD.

Tabla 10. Parámetros termodinámicos de la formación de complejos de inclusión fármaco-HP- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	K (kg mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	T $\Delta S^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
C-13		62±4.20	3.69±0.15	-10.23±0.17	13.92±0.18
C-14		13.35±1.29	29.43±2.53	-6.42±0.24	35.85±2.29
C-15		29.45±2.68	12.68±0.92	-8.38±0.23	21.06±0.69
C-19		30.61±1.78	18.79±0.82	-8.48±0.14	27.27±0.67
C-20		20.46±1.11	15.72±0.70	-7.48±0.13	23.20±0.56
C-21		174.25±16.67	6.33±0.29	-12.79±0.24	10.13±0.05

---

## *VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS*

---



## Contribuciones Termodinámicas

Las contribuciones termodinámicas más importantes para la formación de complejos proceden de:

- 1) Efecto hidrofóbico,<sup>15</sup> se conoce así a la suma de dos contribuciones: la penetración de la parte hidrofóbica de la molécula huésped dentro de la cavidad de la ciclodextrina y la deshidratación del huésped orgánico. Aunque algunas veces la primera suele separarse como interacciones puras de Van Der Walls.
- 2) Los puentes de hidrógeno que resulten de interacción de los grupos funcionales de la molécula huésped con los -OH de la ciclodextrina.
- 3) Contribución a la estabilización de la ciclodextrina por la molécula huésped.
- 4) La liberación de las moléculas de agua, originalmente incluidas en la ciclodextrina, al bulto.
- 5) Los cambios conformacionales o la disminución de la tensión de la ciclodextrina al formar el complejo.
- 6) El impedimento estérico.

Para fines de estudio es posible dividir a la molécula del fármaco en dos grupos funcionales predominantes, por un lado la bencensulfonamida (a); por el otro lado el grupo benzotiazol (b) (fig. 50).

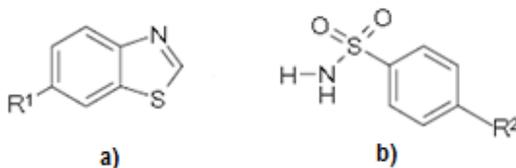


Figura 50. a) Benzotiazol. R<sup>1</sup>: -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. b) Bencensulfonamida. R<sup>2</sup>: -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>.



Con los resultados obtenidos, trataremos de identificar cuál es la contribución termodinámica más importante en la formación del complejo F-CD, analizando las características estructurales de la molécula huésped.

Es importante señalar que existen investigaciones en las cuales se menciona que no se forman complejos de inclusión con DMSO y CDs<sup>16</sup>, por lo tanto en este estudio consideramos que solamente se observa la encapsulación del fármaco antidiabético.

## Entalpía ( $\Delta H^\circ$ )

Tabla 11. Entalpía de la formación de complejos de inclusión fármaco- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	$\Delta H^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	Fármaco	Estructura	$\Delta H^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
C-13		- 10.43±0.52	C-19		27.20±1.59
C-14		20.31±0.96	C-20		36.67±3.03
C-15		4.55±0.19	C-21		17.25±0.65

De acuerdo a los valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos (tabla 11), se puede afirmar que parte de la bencensulfonamida penetra en la cavidad de la ciclodextrina, debido a que al cambiar un sustituyente de la posición 4 respecto al grupo sulfonamido, se observó que el valor de  $\Delta H^\circ$  varía en cada caso. Continuando esta hipótesis, es de esperarse que al cambiar el grupo funcional etóxido por nitro del benzotiazol (la otra parte de la molécula del fármaco), el valor de  $\Delta H^\circ$  sea prácticamente el mismo, sin embargo esto no ocurre.

En la figura 51 se presentan los resultados obtenidos con la  $\beta$ -ciclodextrina y ambos tipos de fármacos, nitrados y etoxilados. Los fármacos etoxilados son menos polares que los nitrados y probablemente tengan menos moléculas de agua en su esfera de solvatación. Cuando el complejo se forma dichas moléculas de agua pasan al seno de la disolución más fácilmente y forman puentes de hidrógeno dando como resultado una disminución en el  $\Delta H^\circ$ .

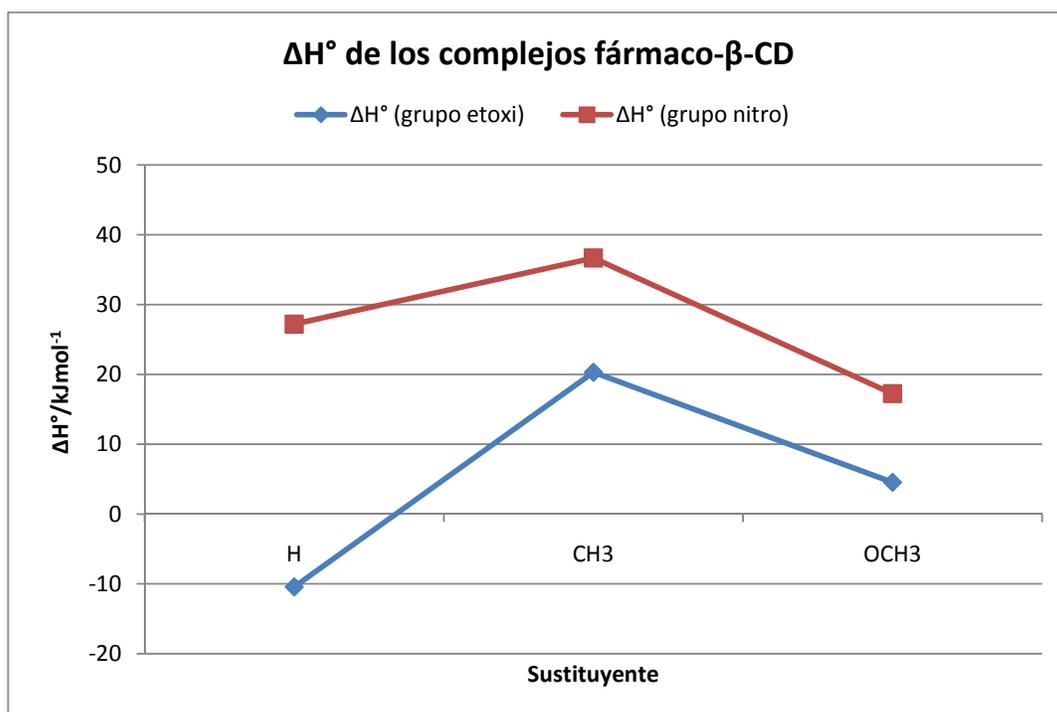
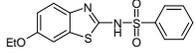
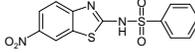
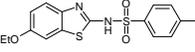
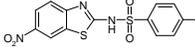
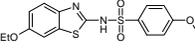
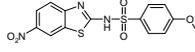


Figura 51. Comparación entre los valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos en la formación de complejos fármaco- $\beta$ -CD.

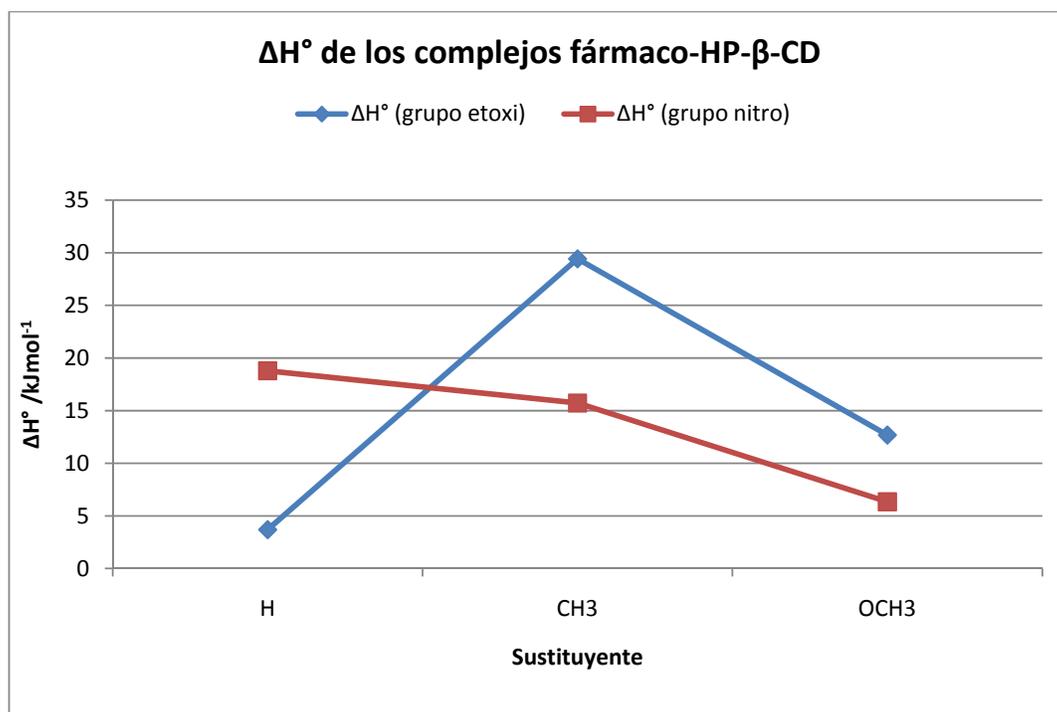
Se puede observar que los valores del cambio de entalpía son diferentes, lo cual es evidencia de que sí hay interacción de los grupos funcionales presentes en el heterociclo benzotiazólico con la ciclodextrina, posiblemente ambos pueden penetrar la CD, pero sólo se forma el complejo 1:1, pues como anteriormente se expuso, los datos experimentales arrojan este resultado.

Se ha encontrado que algunos derivados del benzotiazol, pueden formar complejos de inclusión con  $\beta$ -CD<sup>17</sup> con la misma estequiometría reportada en este estudio. Algunas otras investigaciones sugieren que para moléculas con estructura similar, donde en lugar del grupo sulfonamido aparece una cadena hidrocarbonada, es posible formar el complejo F-CD<sub>2</sub><sup>18</sup>, sin embargo en los fármacos aquí estudiados es probable que la rigidez de la molécula aunada a la presencia del grupo polar sulfonamido no permita el acomodo de las dos ciclodextrinas.

Tabla 12. Entalpía de la formación de complejos de inclusión fármaco-HP- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	$\Delta H^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	Fármaco	Estructura	$\Delta H^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
C-13		3.69±0.15	C-19		18.79±0.82
C-14		29.43±2.53	C-20		15.72±0.70
C-15		12.68±0.92	C-21		6.34±0.29

De igual manera, con la ciclodextrina modificada los valores de  $\Delta H^\circ$  cambian cuando se sustituye cualquier grupo funcional, ya sea en la bencensulfonamida o en el benzotiazol (figura 52).

Figura 52. Comparación entre los valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos en la formación de complejos fármaco-HP- $\beta$ -CD.

Con la HP- $\beta$ -CD la reacción de complejación es más endotérmica si se encapsulan los compuestos etoxilados con sustituyentes CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>. Puede suponerse que la energía de la reacción está asociada a la ruptura de puentes de hidrógeno cuando el complejo se forma.



Si se analizan los valores de entalpía de los complejos formados entre fármacos etoxilados y las dos ciclodextrinas (figura 53), podemos ver que al cambiar el sustituyente  $-H$  por un  $-CH_3$ , la reacción se vuelve más endotérmica, este efecto también ocurre con el grupo  $-OCH_3$ , pero en menor proporción. Se puede suponer que la deshidratación del fármaco para formar el complejo tiene la mayor contribución a la entalpía, dando como resultado un aumento en el  $\Delta H^\circ$ . Si una fracción del fármaco no forma parte del complejo, es de esperarse que la molécula no pierda toda su esfera de solvatación y la contribución a la entalpía sea menor, como es el caso del grupo metóxido.

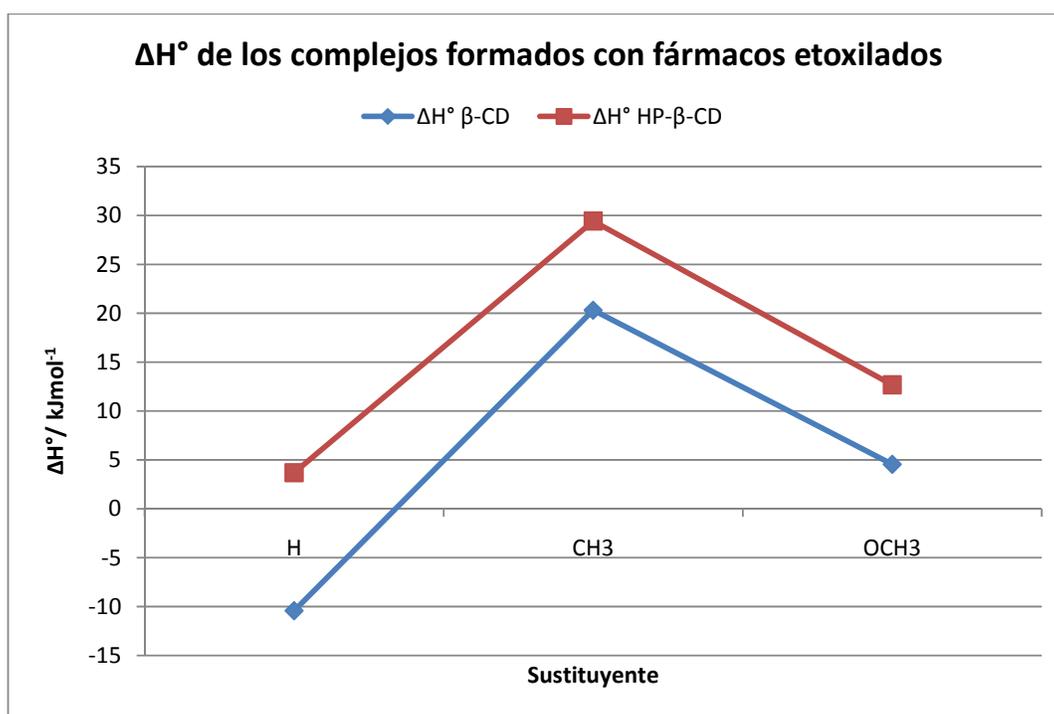


Figura 53. Valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos en la formación de complejos fármaco etoxilado-CDs.

Con los compuestos nitrados se observa que el cambio de entalpía siempre es positivo y si el sustituyente es más polar (como es el caso del  $-\text{OCH}_3$ ), su valor decrece. Los resultados indican que este proceso se presenta con mayor facilidad con la  $\text{HP-}\beta\text{-CD}$  probablemente porque se pueden formar puentes de hidrógeno con diversos grupos de la molécula huésped y el sustituyente hidroxipropilo (figura 54).

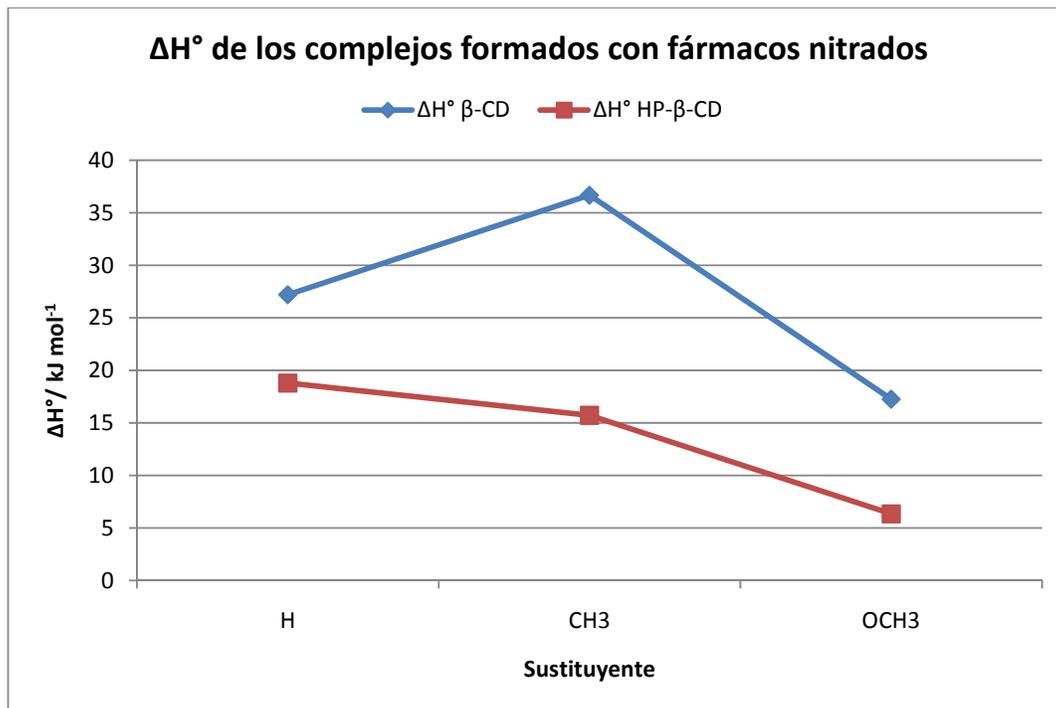


Figura 54. Valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos en la formación de complejos fármaco nitrado-CDs.

Cabe resaltar que las reacciones de formación de complejos de inclusión fármaco antidiabético-ciclodextrina absorben energía de los alrededores, es decir, son endotérmicas, excepto por el complejo C-13- $\beta$ -CD, cuyo valor de  $\Delta H^\circ$  es negativo. Con estos resultados es de esperarse que se forme más fácilmente el complejo C-13- $\beta$ -CD, debido a que la reacción es exotérmica, lo cual contribuye a que la energía libre de Gibbs tenga un valor negativo. Sin embargo esta suposición es meramente intuitiva, pues es necesario analizar la contribución de la entropía, para determinar si se trata de reacciones favorecidas termodinámicamente. En los siguientes apartados abordaremos a fondo este tema, en especial en la sección titulada Contribuciones a la espontaneidad de la reacción.



## Entropía (TΔS)

Naturalmente, la cavidad de la ciclodextrina está ocupada por moléculas de agua, el desplazamiento de éstas hacia el bulto, por una molécula huésped, produce un aumento en la entropía del sistema<sup>15</sup>.

Si analizamos los valores obtenidos para el cambio de entropía (tablas 13 y 14), es posible observar el efecto de la liberación de las moléculas de agua contenidas en la cavidad de la ciclodextrina hacia el bulto.

Tabla 13. Cambio de entropía de los complejos formados con fármacos etoxilados.

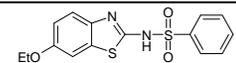
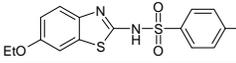
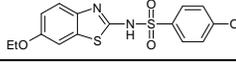
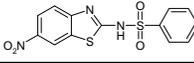
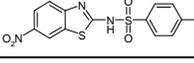
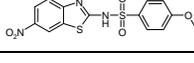
Fármaco	Estructura	TΔS° (kJ mol <sup>-1</sup> )	
		β-CD	HP-β-CD
C-13		-0.58 ± 0.32	13.92±0.18
C-14		30.69 ± 0.77	35.85±2.29
C-15		16.62 ± 0.00	21.06±0.69

Tabla 14. Cambio de entropía de los complejos formados con fármacos nitrados.

Fármaco	Estructura	TΔS° (kJ mol <sup>-1</sup> )	
		β-CD	HP-β-CD
C-19		34.52 ± 1.41	27.27±0.67
C-20		43.38 ± 2.79	23.20±0.56
C-21		26.93 ± 0.52	10.13±0.05

Es claro que los sustituyentes metilo y metoxi producen un aumento en la entropía de la reacción por la cantidad de moléculas de agua que desplazan, en comparación con el hidrógeno, sin embargo el efecto es más marcado con el -CH<sub>3</sub>, posiblemente porque hay interacciones entre las moléculas de agua con el grupo -OCH<sub>3</sub> que evitan la deshidratación total de la cavidad (figura 55).

Otra posible explicación para los resultados observados, es el choque entre los sustituyentes de la molécula que entra a la ciclodextrina y el H<sub>2</sub>O que trata de salir, entre más voluminoso sea el huésped más difícil será desplazar las moléculas de agua



hacia el bulto y algunas quedarán encapsuladas. Esta hipótesis puede confirmarse con la formación de complejos con fármacos nitrados e HP- $\beta$ -CD. En la figura 56 se observa que al aumentar el tamaño del sustituyente que entra en la cavidad, la entropía disminuye.

Otro factor que puede producir este efecto, es el mejor acomodamiento del huésped dentro de la cavidad, provocando cambios conformacionales a la ciclodextrina que le confieren mayor estabilidad. Como resultado hay un aumento en el orden de las moléculas y una disminución de la entropía.

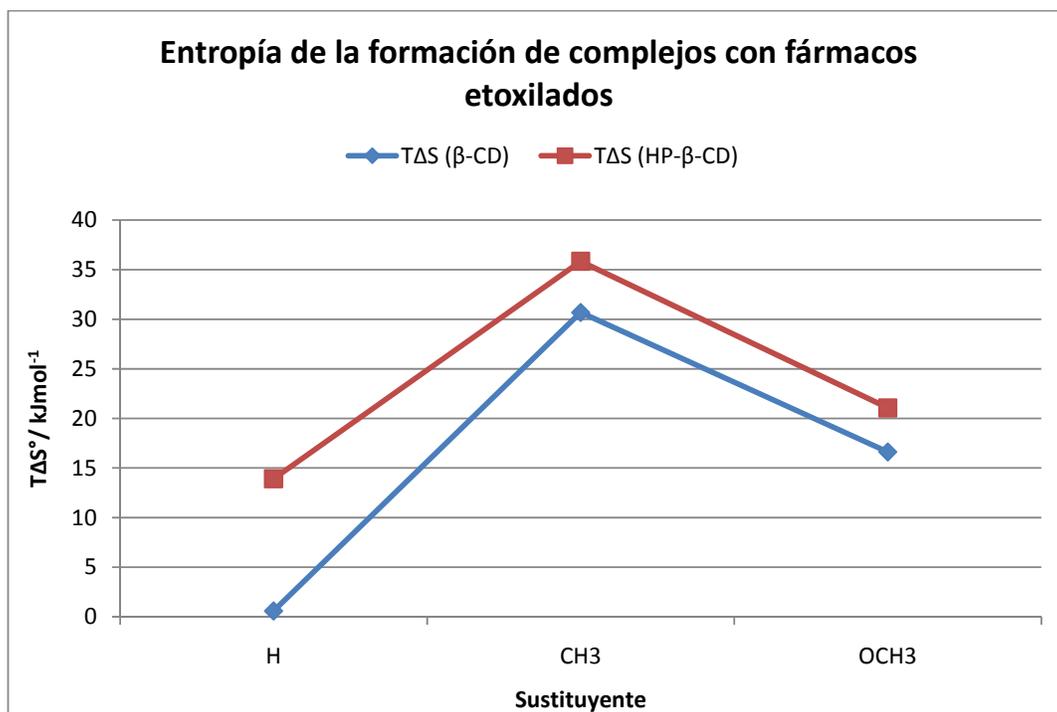


Figura 55. Cambio de entropía de los complejos formados entre fármacos etoxilados y CDs.

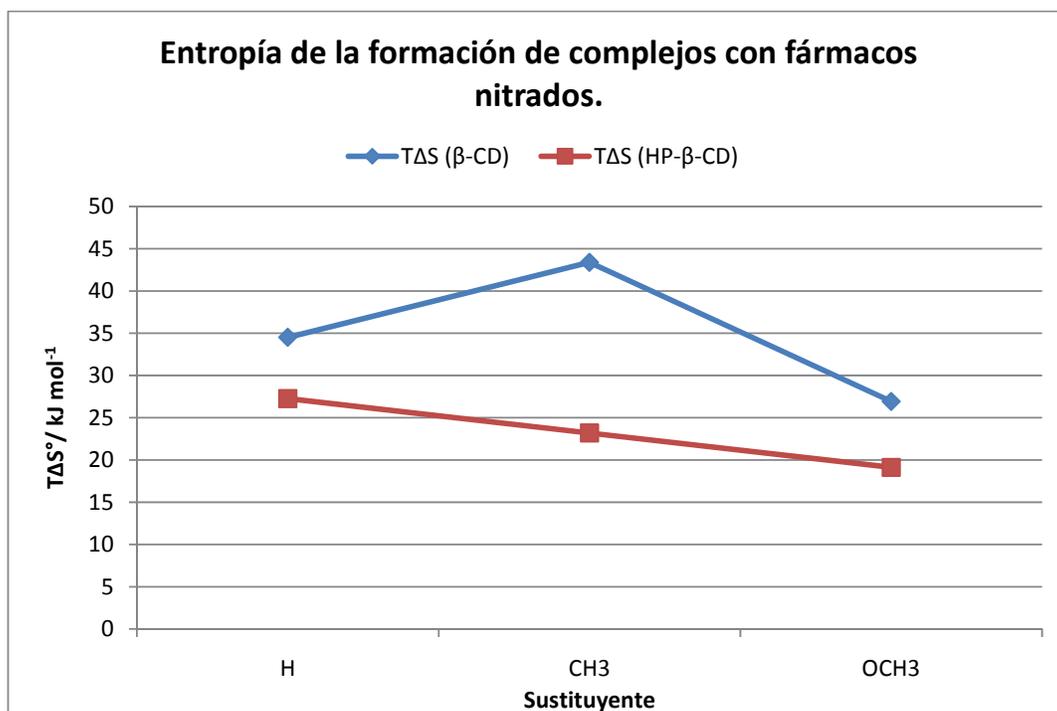


Figura 56. Cambio de entropía de los complejos formados con fármacos nitrados.

## Energía libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ )

Tabla 15. Energía libre de Gibbs de la formación de complejos de inclusión fármaco-β-CD

Fármaco	Estructura	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	Fármaco	Estructura	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
C-13		-9.85±0.19	C-19		-7.32±0.18
C-14		-10.38±0.19	C-20		-6.71±0.24
C-15		-12.07±0.19	C-21		-9.68±0.13

En estos complejos, podemos notar que la reacción se vuelve más espontánea al aumentar la polaridad del sustituyente, como es el caso de grupo metóxido, lo cual puede deberse a un acomodo más eficiente de la molécula huésped dentro de la ciclodextrina y a las interacciones entre los grupos funcionales de la ciclodextrina y el fármaco (tabla 15).

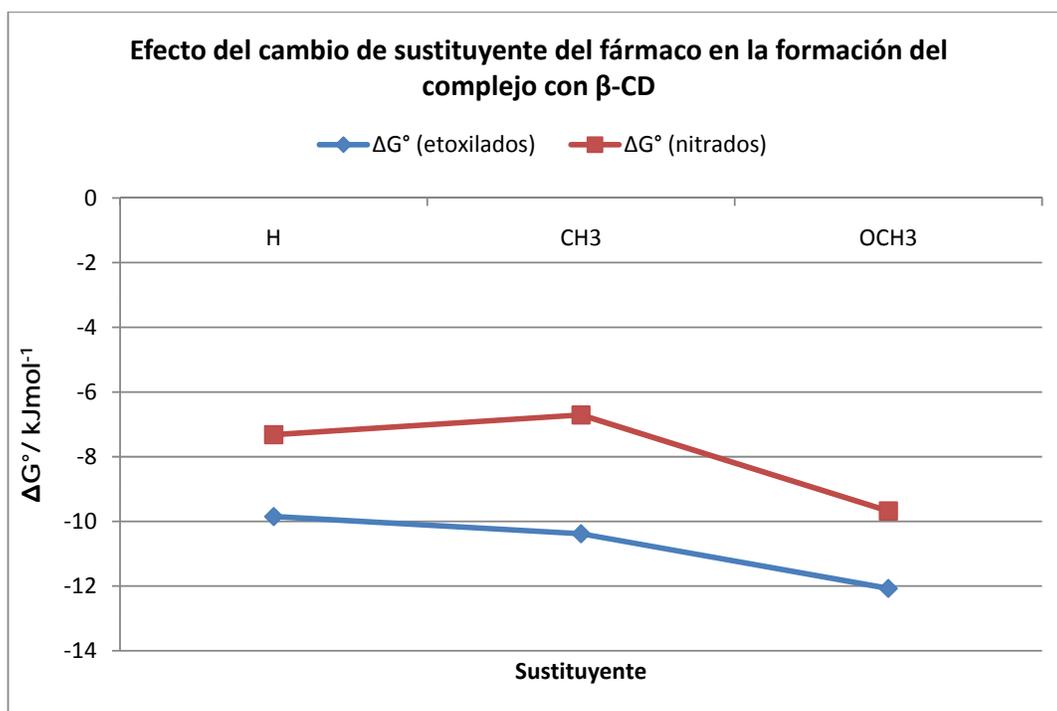


Figura 57. Efecto del cambio de sustituyente en la complejación con  $\beta$ -CD.

Los compuestos C-13 y C-19, con un hidrógeno como sustituyente entran en la ciclodextrina acomodando el grupo fenilo dentro de la cavidad, las interacciones que hay son de tipo Van Der Waals entre moléculas hidrofóbicas, dando como resultado una reacción favorecida termodinámicamente, cuya energía libre de Gibbs tiene un valor negativo.

Cuando el complejo formado involucra al fármaco C-14 o C-20, aumenta el número de interacciones hidrofóbicas dentro de la ciclodextrina, por la presencia del sustituyente metilo, produciendo una ligera variación del  $\Delta G^\circ$  en los complejos (fig. 57).

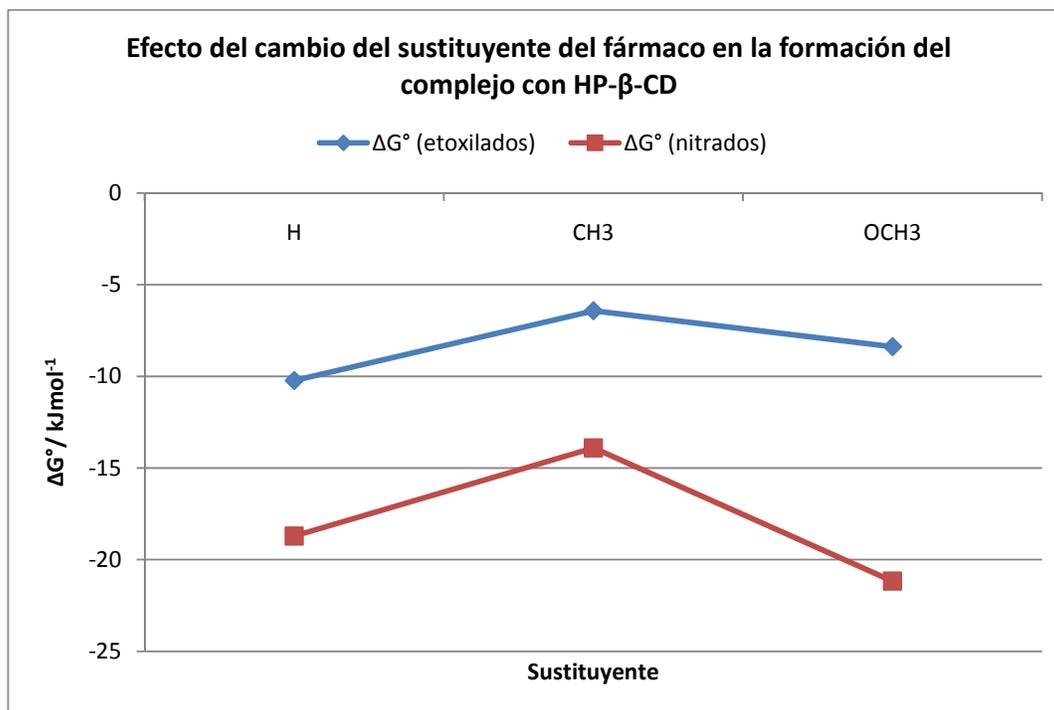
Con los compuestos C-15 y C-21, el grupo  $-\text{OCH}_3$  puede quedar fuera de la ciclodextrina y adicionalmente a los fenómenos descritos, se presenta la interacción de este grupo con los grupos  $-\text{OH}$  del exterior de la cavidad, formando puentes de hidrógeno y disminuyendo el  $\Delta G^\circ$  de la reacción (figura 57).

Los valores para la energía libre de Gibbs son más negativos con los compuestos etoxilados y  $\beta$ -CD.

Tabla 16. Energía libre de Gibbs de la formación de complejos de inclusión fármaco-HP- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	Fármaco	Estructura	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )
C-13		-9.85±0.19	C-19		-7.32±0.18
C-14		-10.38±0.19	C-20		-6.71±0.24
C-15		-12.07±0.19	C-21		-9.68±0.13

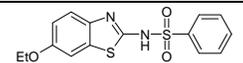
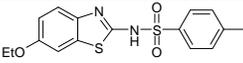
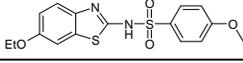
Cuando se analizan los resultados con HP- $\beta$ -CD (figura 58), se puede observar que el valor de  $\Delta G^\circ$  es más negativo en todos los casos en que el sustituyente del benzotiazol cambia de etóxido a nitro, es decir, la formación del complejo se ve favorecida, esto puede ser debido a que las interacciones entre los grupos  $-\text{NO}_2$  del fármaco y los grupos  $-\text{OH}$  de la ciclodextrina son más fuertes.

Figura 58. Efecto del cambio de sustituyente en la formación de complejos con HP- $\beta$ -CD.



Los valores de  $\Delta G^\circ$  son menores con HP- $\beta$ -CD, comparados con los complejos formados con la ciclodextrina nativa, cuando se trata de los compuestos etoxilados (tabla 17). Esto puede ser provocado por el impedimento estérico de la ciclodextrina modificada, que da como resultado una menor capacidad de complejación.

Tabla 17. Energía libre de Gibbs de los complejos formados entre fármacos etoxilados con  $\beta$ -CD e HP- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	
		$\beta$ -CD	HP- $\beta$ -CD
C-13		-9.85±0.19	-10.23±0.17
C-14		-10.38±0.19	-6.42±0.24
C-15		-12.07±0.19	-8.38±0.23

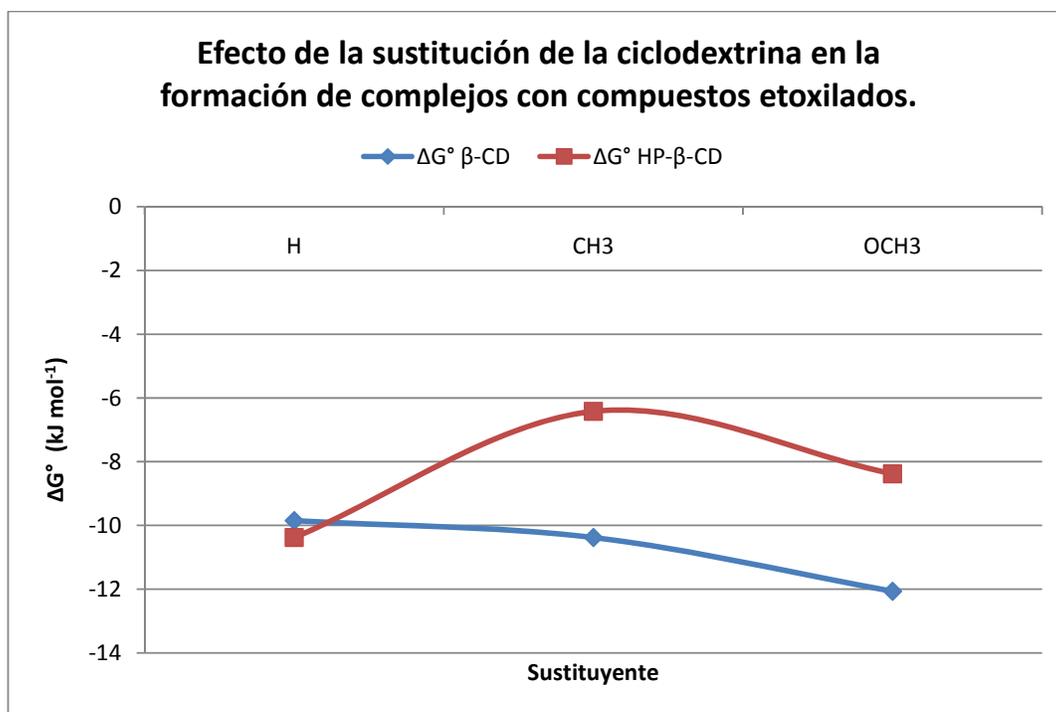


Figura 59. Efecto de la modificación de la ciclodextrina con los compuestos etoxilados.



Comparado el hidrógeno con el metilo y metóxido que son sustituyentes más voluminosos, el -H puede entrar más fácilmente en la cavidad y no se observa un cambio desfavorable en el valor de la energía libre de Gibbs sin importar que la ciclodextrina haya sido sustituida (figura 59).

Si analizamos los resultados obtenidos para el  $\Delta G^\circ$  de los complejos formados entre compuestos nitrados y las dos ciclodextrinas (tabla 18), podemos ver que el valor es prácticamente el mismo con el sustituyente hidrógeno y metilo aunque la ciclodextrina sea modificada.

Tabla 18. Energía libre de Gibbs de los complejos formados entre fármacos nitrados con  $\beta$ -CD e HP- $\beta$ -CD.

Fármaco	Estructura	$\Delta G^\circ$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	
		$\beta$ -CD	HP- $\beta$ -CD
C-19		-7.32±0.18	-8.48±0.14
C-20		-6.71±0.24	-7.48±0.13
C-21		-9.68±0.13	-12.79±0.24

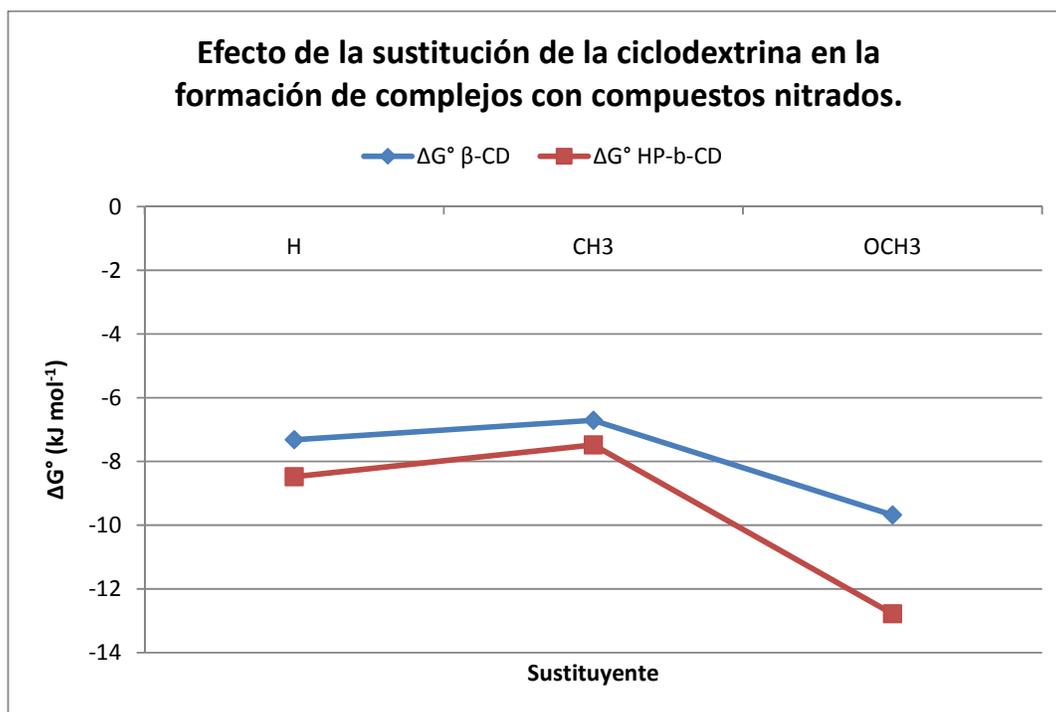


Figura 60. Energía libre de Gibbs de los complejos formados con fármacos nitrados y CDs.



Con la HP- $\beta$ -CD, si se cambia el sustituyente -H por el metilo, el  $\Delta G^\circ$  disminuye, lo cual puede deberse al mayor impedimento estérico que hay entre el compuesto y la ciclodextrina. La reacción se favorece si se cambia el metilo por el grupo metoxi, debido a la formación de puentes de hidrógeno (figura 60). Este efecto se observa con los dos tipos de fármacos, nitrados y etoxilados.

Para los fármacos etoxilados es más favorable la microencapsulación con  $\beta$ -CD, para los fármacos nitrados las dos ciclodextrinas son viables pues no hay un cambio significativo en la espontaneidad de la reacción.

### Contribuciones a la espontaneidad de la reacción

La energía libre de Gibbs tiene dos contribuciones, una entálpica y la otra entrópica, en una reacción espontánea, a presión y temperaturas constantes,  $\Delta G^\circ$  debe tener un valor negativo. Este proceso se ve favorecido por una reacción exotérmica ( $\Delta H^\circ < 0$ ) y  $T\Delta S^\circ$  positivo.

En la formación de complejos de inclusión fármaco-antidiabético ciclodextrina, se observó que todas las reacciones son espontáneas a presión constante y 298.15 K. La mayoría de las microencapsulaciones son endotérmicas, es decir la contribución entálpica es positiva, excepto en la encapsulación de C-14 con  $\beta$ -CD. Esto significa que los procesos están guiados por el cambio de entropía, que tiene un valor positivo y da como resultado un  $\Delta G^\circ < 0$ .

A continuación se presentan gráficas de los parámetros termodinámicos obtenidos con cada uno de los complejos formados (figuras 61-64), en donde se puede observar que el valor de la contribución entrópica es mayor a la entálpica en la mayoría de las reacciones. Para el complejo C-14- $\beta$ -CD, el valor de la entropía es prácticamente cero y la reacción es guiada por el cambio de entalpía, por tratarse de una reacción exotérmica.

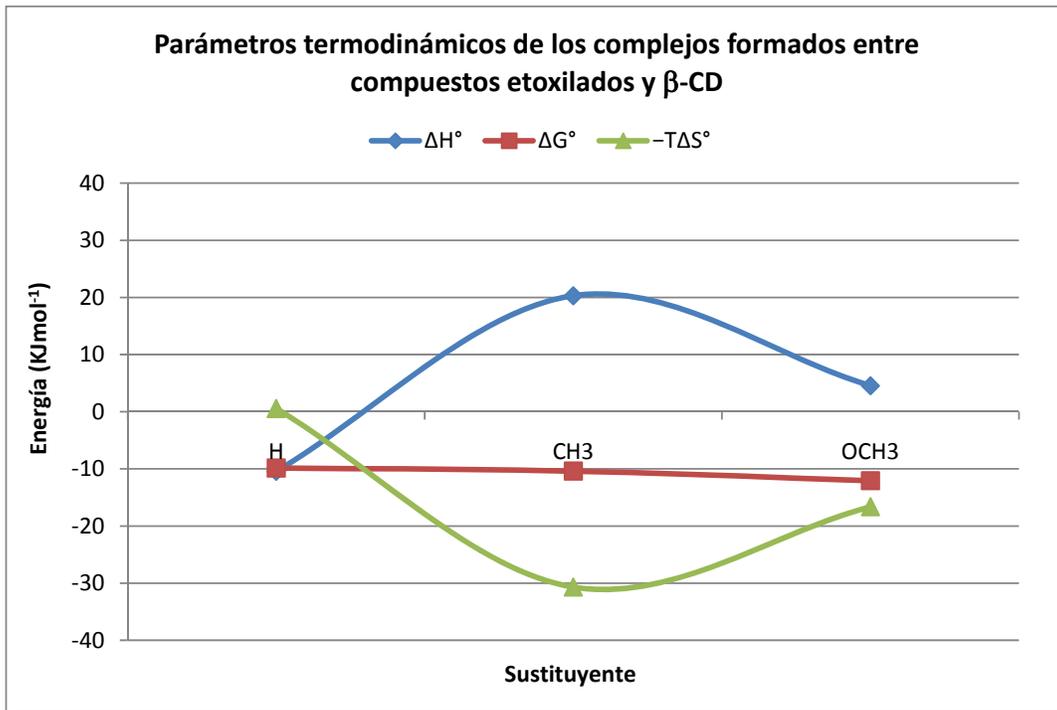


Figura 61. Parámetros termodinámicos en la complejación de  $\beta$ -CD con fármaco etoxilados.

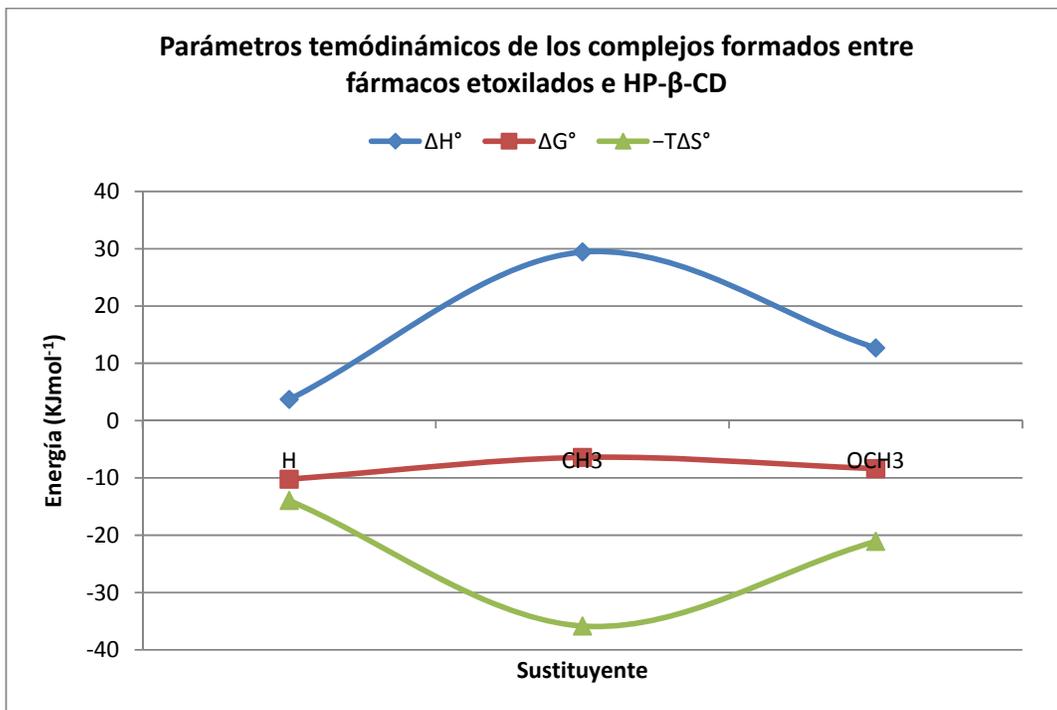


Figura 62. Parámetros termodinámicos en la complejación de HP- $\beta$ -CD con fármacos etoxilados.

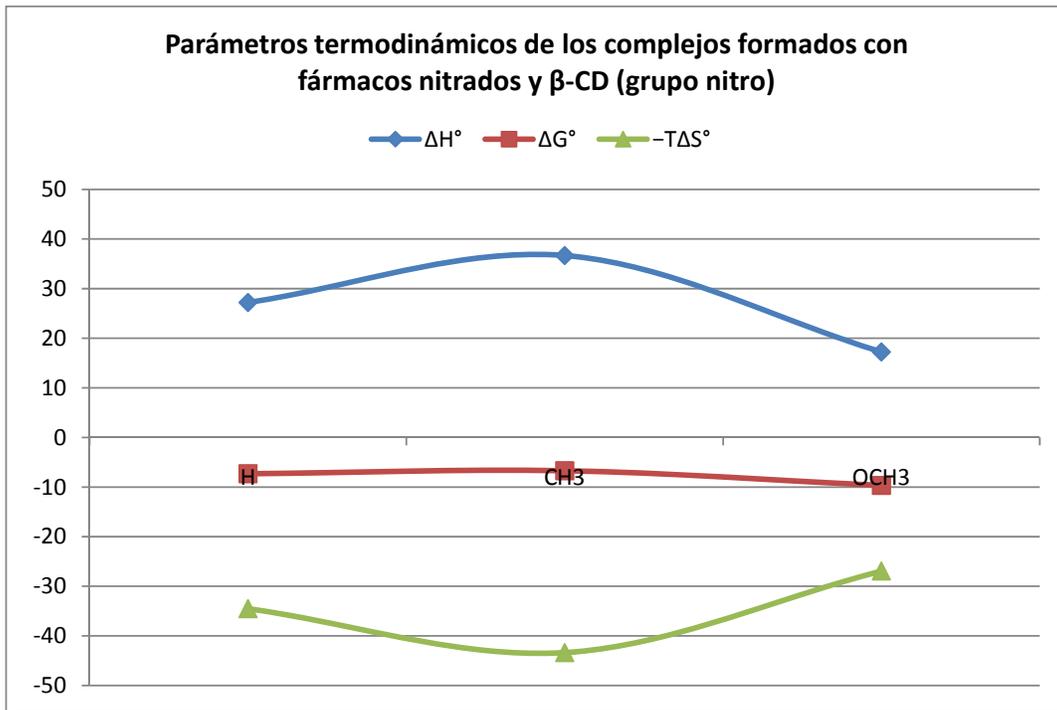


Figura 63. Parámetros termodinámicos de la complejación de  $\beta$ -CD y fármacos nitrados.

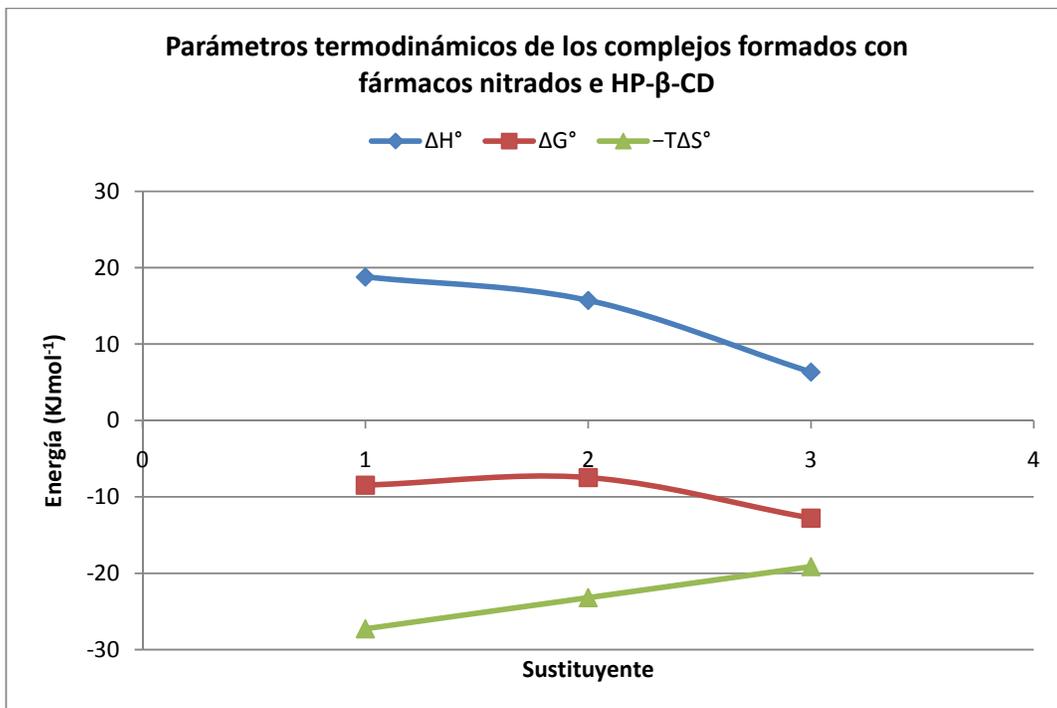


Figura 64. Parámetros termodinámicos de la complejación entre HP- $\beta$ -CD y fármacos nitrados.



Los posibles complejos formados, se ilustran en la figura 65.

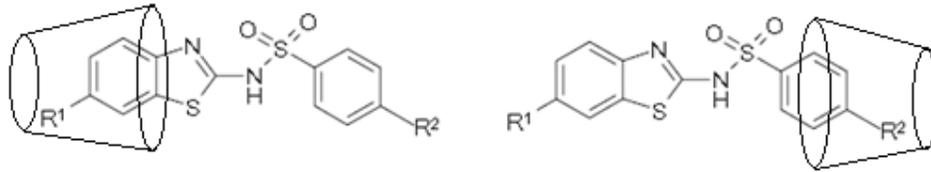


Figura 65. Estructura probable de los complejos de inclusión 1:1 formados.

---

## *IX. CONCLUSIONES*

---



- ✚ Fue posible encapsular una nueva serie de fármacos con propiedades antidiabéticas, presentada en este trabajo, con  $\beta$ -CD e HP- $\beta$ -CD.

En todos los sistemas aquí estudiados:

- ✚ La estequiometría de los complejos formados es 1:1.
- ✚ La reacción de formación de los complejos F- $\beta$ -CD, es en su mayoría endotérmica, excepto cuando se trata del fármaco C-13.
- ✚ La reacción de formación del complejo F-HP- $\beta$ -CD, es endotérmica en todos los casos.
- ✚ La reacción de complejación es espontánea a presión constante y 298.15 K.
- ✚ La contribución entrópica es la más importante en la formación de los complejos F-CD.
- ✚ Para los complejos que están etoxilados en el anillo benzotiazólico, la ciclodextrina nativa es la más viable para encapsular. Cuando dicho sustituyente se cambia por nitro, conviene utilizar la HP- $\beta$ -CD.
- ✚ La molécula del fármaco antidiabético puede interactuar a través de los dos grupos funcionales predominantes: benzotiazol y bencensulfonamida.



---

## Recomendaciones para trabajos posteriores

---

- Estudiar la formación de complejos de inclusión dividiendo la molécula del fármaco en benzotiazol y bencensulfonamida, con sus respectivos sustituyentes, en experimentos individuales para determinar la parte de la molécula que forma cada complejo predominantemente.
- Estudiar el efecto del cambio de la temperatura en la formación de complejos de inclusión F-CD.
- Evaluar la actividad del fármaco antidiabético cuando es suministrado en forma de complejo, *in vitro* e *in vivo*.
- Estudiar el efecto del cambio de pH en la formación de complejos.

---

## *X. REFERENCIAS*

---



- <sup>1</sup> J. Szejtli., Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry., Chem. Rev. 98 (1988), 1743-1753.
- <sup>2</sup> K. Frôming., J. Szejtli., *Ciclodextrins in Pharmacy.*, Editorial Kluwer Academic Publishers, University of Lancaster, UK, 1994.
- <sup>3</sup> K. Uekama., F. Hirayama., T. Irie., *Cyclodextrins Drugs Carrier Systems.*, Chem. Rev. 98 (1998) 2045-2076.
- <sup>4</sup> A. Rasheed., A. KUMAR., *Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review.*, Sci. Pharm., 76 (2008) 567–598.
- <sup>5</sup> A. Hedges., *Industrial Applications of Cyclodextrins.*, Chem. Rev. 98 ( 1998) 2035-2044.
- <sup>6</sup> M. Brewster., T. Loftsson., *Cyclodextrins as Pharmaceutical Solubilizers.* Adv. Drug Deliv. Rev. 59 (2007) 645–666.
- <sup>7</sup> G. Navarrete-Vazquez., P. Paoli., I. León-Rivera., R. Villalobos-Molina., J. Medina-Franco., R. Ortiz-Andrade., S. Estrada-Soto., G. Camici., D. Diaz-Coutiño., I. Gallardo-Ortiz., K. Martinez-Mayorgae., H. Moreno-Díaz., *Synthesis, in vitro and computational studies of proteintyrosine phosphatase 1B inhibition of a small library of 2-arylsulfonylaminobenzothiazoles with antihyperglycemic activity.*, Comunicación Personal.
- <sup>8</sup> H. Moreno-Díaz., R. Villalobos-Molina., R. Ortiz-Andrade., D. Díaz-Coutiño., J. Medina-Franco., S. Webster., M. Binnie., S. Estrada-Soto., M. Ibarra-Barajas., I. León-Rivera., G. Navarrete-Vázquez., *Antidiabetic activity of N-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)benzenesulfonamides.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 18 (2008) 2871–2877.
- <sup>9</sup> M. Asp., S. Hertzler., J. Chow., B. Wolf., *Gamma-Cyclodextrin Lowers Postprandial Glycemia and Insulinemia without Carbohydrate Malabsorption in Healthy Adults.*, Journal of the American College of Nutrition, 25, 1 (2006) 49-55.
- <sup>10</sup> M. Zamora.; *Termino I. Un estudio de los sistemas termodinámicos.* Universidad de Sevilla. 1999.
- <sup>11</sup> *Manual de uso e instalación del calorímetro Thermal Activity Monitor (TAM de Thermometric, Suecia).*
- <sup>12</sup> K. Marsh. *Solution Calorimetry.* IUPAC Commission on Thermodynamics Vol. IV. Blackwell Scientific Publications. UK (1994).
- <sup>13</sup> M. Eftink & Biltone., *Thermodynamics of interactions in biological systems, in biological microcalorimeter.*, Editorial A.E. Beeper.
- <sup>14</sup> A. Vega-Rodríguez., A. Piñeiro., S. Pérez-Casas., *Thermodynamics of the Interaction between hydroxypropyl-β-cyclodextrin and alkanols in aqueous solutions.*, Termochimica Acta. 405 (2003) 109-11.
- <sup>15</sup> M. Rekharsky., Y. Inoue., *Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins.*, Chem. Rev.98 ( 1998) 1875-1917.
- <sup>16</sup> T. Shikata., R. Takahashi., T. Onji., Y. Satokawa., A. Harada., *Solvation and Dynamic Behavior of Cyclodextrins in Dimethyl Sulfoxide Solution.*, Journal of Physical Chemistry B. 110, 37 (2006) 18112-18114.
- <sup>17</sup> R. Rajamohan., S. Kothai Nayaki., M. Swaminathan., *Inclusion complexation and photoprotopic behaviour of 3-amino-5-nitrobenzothiazole with β-cyclodextrin.*, Spectrochimica Acta Part A 69 (2008) 371-377.
- <sup>18</sup> P. Purkayastha., D. Das., S. Jaffer., *Differential encapsulation of trans-2-[4-(dimethylamino)styril] benzothiazole in cyclodextrin host: application towards nanotubular suprastructure formation.*, Journal of Molecular Estructure 892 (2008) 461-465.
- <sup>19</sup> J. Rodríguez., D. Rico., L. Domenianni., D. Laria., *Confinement of Polar Solvents within Cyclodextrins.*, J. Phys. Chem. B. 112, 25 (2008) 7522-7529.