



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES INSTITUTO DE
INVESTIGACIONES EN MATERIALES

“ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE BEZAFIBRATO Y CARACTERÍSTICAS DE
RELEVANCIA ENTRE LA MARCA INNOVADORA Y GENÉRICOS
COMERCIALES EN EL MERCADO MEXICANO”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA:
I.Q.A. BÁRBARA ARACELI RAMÍREZ ALMAGUER

TUTOR
DR. LAURO BUCIO GALINDO
INSTITUTO DE FÍSICA

COMITÉ TUTOR
DRA. MARÍA CRISTINA PIÑA BARBA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES
DR. RODRIGO RAFAEL VELÁZQUEZ.
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

MÉXICO, D. F.

ENERO 2014



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.

Dedicatoria

A mamá, por todo lo que soy

A Hugo por ser mi mejor amigo y
compañero de vida

A papá por su apoyo incondicional

A mis tíos: Jorge y René por su
cariño y adopción temporal

Agradecimientos

Al Doctor Lauro Bucio por su total apoyo, disposición y asesoría en la realización de este trabajo.

A la doctora Ma. Cristina Piña Barba, y Dr. Rodrigo Rafael Velázquez Castillo por sus valiosas aportaciones.

A la M.C. Ivette Gómez, por su asesoría y proporcionar los excipientes utilizados en los experimentos.

A la Dra. Sandra García Medina por la asesoría en el área de fármacos y las pruebas de perfiles de disolución.

Al doctor Ocotlán Flores, por compartir conmigo sus conocimientos y entusiasmo en las pruebas de espectroscopia infrarroja.

A la Ing. Eréndira Martínez por su colaboración en las pruebas de calorimetría

A la M.C Nora Pérez, por su asesoría durante la escritura de la tesis.

Al departamento de Cristalofísica y materiales sintéticos y naturales: Lety, Gaby, Ángel y al Dr. Eligio por su apoyo.

A mis amigos: Valeria, América, Nelly, Yoshamin, Sandy por su compañía.

A Bernardo por correr conmigo.

A mis amigos de siempre: Alex, Ivancito, Ernesto y Carmona.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, al Instituto de Física, al Laboratorio Físico-Química y materiales sintéticos y al Instituto de Investigaciones en Materiales por haberme permitido realizar mis estudios de posgrado.

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al proyecto IT104011 DGAPA por el apoyo económico otorgado.

	Pág.
1 Introducción	
1.1 Resumen	15
1.2 Abstract	16
1.3 Justificación	17
1.4 Planteamiento del problema	17
1.5 Estado del arte	17
1.6 Hipótesis	18
1.7 Objetivo General	18
1.8 Objetivos Particulares	18
1.9 Desglose del contenido	19
Bibliografía Capítulo 1	20
2 Antecedentes	
2.1 Problemas Cardiovasculares en México	21
2.2 Medicamentos Innovadores y Genéricos	22
2.3 Antecedentes de los Medicamentos Genéricos en México	23
2.4 Medicamentos Genéricos	23
2.4.1.1.1 <i>Bioequivalencia.</i>	24
2.4.1.1.2 <i>Biodisponibilidad.</i>	24
2.5 Medicamentos Genéricos en la Actualidad	25
2.5.1.1.1 <i>Ingrediente Activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient)</i>	25
2.5.1.1.2 <i>Excipientes</i>	26
2.6 Bezafibrato	30
2.7 Propiedades Físicas y Químicas	31
2.8 Estructura Molecular	31
2.9 Estructura Cristalina	33
2.10 Polimorfismo	39
2.10.1 <i>Polimorfismo en Fármacos</i>	39
2.10.2 <i>Polimorfismo en Bezafibrato</i>	39
2.10.3 <i>Diferenciación de polimorfos</i>	40
2.11 Farmacocinética	40
2.12 Farmacodinamia	42
Bibliografía Capítulo 2:	44
3.1 Tabla de Muestras	
3.1.1 <i>Muestras de Bezafibrato</i>	46
3.1.2 <i>Muestras de Excipientes</i>	47
3.1.3 <i>Bezafibrato de alta pureza</i>	47

3.2	Difracción de Rayos X (DRX)	48
3.3	Análisis de Elementos Químicos por Emisión de Rayos X Inducida por Partículas (PIXE)	50
3.4	Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	52
3.5	Análisis Térmico	54
3.5.1	<i>Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)</i>	54
3.5.2	<i>Análisis Térmico Gravimétrico (TGA)</i>	55
3.6	Espectroscopía Infrarroja (FTIR)	57
3.7	Espectroscopia Raman	59
3.8	Prueba de Disolución y Perfil de disolución	60
3.8.1	<i>Perfiles de Disolución</i>	60
3.8.2	<i>Prueba de Disolución para Bezafibrato</i>	62
	Bibliografía Capítulo 3	64

4 Resultados

4.1	Bezafibrato puro	65
4.1.1	<i>Tamaño y Forma de los Cristales</i>	65
4.1.2	<i>Caracterización de la Estructura Cristalina</i>	67
4.1.3	<i>Bandas Características del Espectro Infrarrojo (FTIR)</i>	69
4.1.4	<i>Bandas Características del Espectro Raman</i>	71
4.1.5	<i>Entalpía de Fusión y Comportamiento Térmico.</i>	72
4.1.6	<i>Entalpía de Fusión de Mezclas y comportamiento Térmico</i>	72
4.2	Muestras Farmacéuticas de Bezafibrato	79
4.2.1	Morfología Cristalina y Análisis Químico	79
4.2.2.	Espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS)	88
4.2.3.	Composición Elemental por Emisión de Rayos X Inducida por partículas (PIXE)	89
4.2.4.	Identificación de Fases por Difracción de Rayos X	93
4.2.5.	Identificación y Caracterización por Espectroscopia Infrarroja (FTIR).	
4.2.6.	Identificación y Caracterización por Espectroscopia Raman (Tabletas)	101
4.2.7.	Identificación y Caracterización por las Propiedades Térmicas	116
4.2.8.	Resultados de las Pruebas de Disolución	121
4.3.	Excipientes	
4.3.1	Identificación por Difracción de Rayos X	126
4.3.2	Identificación y Caracterización por las Propiedades Térmicas	126
4.3.3	Bandas Características de los Espectros Infrarrojos	134
4.3.4	Bandas Características de los Espectros Raman	156
4.3.5	Bibliografía Capítulo 4	171

5	Conclusiones	
5.1	Sobre el objetivo general	173
5.2	Sobre los objetivos particulares	173
5.3	Sobre la metodología de experimentación aplicada y los resultados en la investigación	173
5.4	Líneas de Investigación	174
6	Apéndices	
6.1	Apéndice I Lipoproteínas Plasmáticas	175
6.2	Apéndice 2 Ensayos de Identidad	177

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 2.1.1. Estadísticas de enfermedades crónicas y degenerativas	21
Figura 2.8.1. Estructura molecular Bezafibrato.	32
Figura 2.8.2. Grupos funcionales principales.	32
Figura 2.8.3. Dímero de Bezafibrato.	32
Figura 2.8.4. Dímeros de Bezafibrato unidos.	33
Figura 2.9.1. Colocación de ejes helicoidales.	35
Figura 2.9.2. Operaciones de simetría en celda unidad.	35
Figura 2.9.3. Operación de simetría (2).	36
Figura 2.9.4 Operación de simetría (3).	36
Figura 2.9.5 Operación de simetría (4).	36
Figura 2.10.2.1. Polimorfo α -Bezafibrato.	40
Figura 2.10.2.2. Polimorfo β -Bezafibrato.	40
Figura 2.10.3.1 Difractogramas polimorfo α -Bezafibrato, polimorfo β -Bezafibrato y Bezafibrato Aldrich.	41
Figura 2.10.3.2. Picos endotérmicos de polimorfos a) α -Bezafibrato, b) β -Bezafibrato	41
Figura 2.10.3.3. FTIR a) Aldrich, b) α -Bezafibrato, c) β -Bezafibrato.	42
Figura 3.2.1. Difractómetro D8-Discover.	48
Figura 3.3.1. Interacción de iones.	50
Figura 3.3.2. Acelerador Tandem Peletrón.	51
Figura 3.4.1. Microscopio Electrónico de Barrido.	53
Figura 3.4.2. Microscopio Electrónico de barrido.	53
Figura 3.5.1.1.1. Calorímetro SDT Q600.	56
Figura 3.6.1. Equipo Nicolet Nexus 670 FT-IR.	58
Figura 3.7.1. Precision Raman Microscopy.	59
Figura 3.8.2.1. Equipo disolutor DS-800.	61
Figura 3.8.3.2. Regresión lineal para curva de calibración.	62
Figura 4.1.1.1. Cristales de Bezafibrato Puro Aldrich X400.	65
Figura 4.1.1.2. Cristales de Bezafibrato a).X2,000 b).X1,000 c).X100.	66
Figura 4.1.2.1 Difractograma del principio activo y refinamiento Rietveld.	67
Figura 4.1.2.3. Puente de hidrógeno en dímero de Bezafibrato	68
Figura 4.1.2.4. Puente de Hidrógeno para unión de dos dímeros de Bezafibrato	68
Figura 4.1.3.1. Bezafibrato Puro Espectro de FTIR rango 4000-400 cm^{-1} .	69
Figura 4.1.3.2. Bezafibrato Puro Espectro FTIR rango 4000-2000 cm^{-1} .	69
Figura 4.1.3.3. Bezafibrato Puro Espectro FTIR rango 2000-400 cm^{-1} .	69
Figura 4.1.3.4. Estructura Bezafibrato y grupos funcionales (en colores).	70
Figura 4.1.4.1. Espectro Raman a)Raman experimental rango 3500-100 cm^{-1} reportado base de datos fármacos, b)Espectro Raman experimental obtenido del Bezafibrato Puro.	71
Figura 4.1.5.1. Calorimetría diferencial de barrido del principio activo Bezafibrato Puro.	72
Figura 4.1.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 90%.	74

Figura 4.1.5.3. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 80%.	75
Figura 4.1.5.4. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 70%.	75
Figura 4.1.5.5. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 60%.	76
Figura 4.1.5.6. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 50%.	76
Figura 4.1.5.7. Regresión lineal a partir de datos de Concentración y calor de fusión en mezclas Bezafibrato-Excipiente.	79
Figura 4.2.1.1. Morfología de Muestra 1 a)x100 . b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	80
Figura 4.2.1.2. Morfología de Muestra 2 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	81
Figura 4.2.1.3. Morfología de Muestra 3 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	82
Figura 4.2.1.4. Morfología de Muestra 4 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	82
Figura 4.2.1.5. Morfología de Muestra 5 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	83
Figura 4.2.1.6. Morfología de Muestra 6 a)x100 b) y c) elementos particulares encontrados d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	84
Figura 4.2.1.7. Morfología de Muestra 7 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	85
Figura 4.2.1.8. Morfología de Muestra 8 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados . d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	86
Figura 4.2.1.9. Morfología de Muestra 9 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.	
Figura 4.2.3.1. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 1 (Azul).	89
Figura 4.2.3.2. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 2 (Azul).	90
Figura 4.2.4.3. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 3 (Azul).	90
Figura 4.2.4.4. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 4 (Azul).	90
Figura 4.2.4.5. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 5 (Azul).	91
Figura 4.2.4.6. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 6 (Azul).	91
Figura 4.2.4.7. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 7 (Azul).	91
Figura 4.2.4.8. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 8 (Azul).	92
Figura 4.2.4.9. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 9 (Azul).	92

Figura 4.2.4.10. Figura comparativa de los Difractograma de Bezafibrato ortorrómbico, monoclinico y las nueve presentaciones de Bezafibrato (Muestras).	93
Figura 4.2.5.1. FTIR Muestra 1, identificación de bandas principales.	94
Figura 4.2.5.2. FTIR Muestra 2, identificación de bandas principales.	94
Figura 4.3.5.3. FTIR Muestra 3, identificación de bandas principales.	95
Figura 4.2.5.4. FTIR Muestra 4, identificación de bandas principales.	95
Figura 4.2.5.5. FTIR Muestra 5, identificación de bandas principales.	96
Figura 4.2.5.6. FTIR Muestra 6, identificación de bandas principales.	96
Figura 4.2.5.7. FTIR Muestra 7, identificación de bandas principales.	97
Figura 4.2.5.8. FTIR Muestra 8, identificación de bandas principales.	97
Figura 4.2.5.9. FTIR Muestra 9, identificación de bandas principales.	98
Figura 4.2.5.10. Espectroscopia Infrarroja de nueve muestras de Bezafibrato.	100
Figura 4.2.5.11. Estructura Bezafibrato y grupos funcionales principales en colores.	100
Figura 4.2.6.1. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra1(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	101
Figura 4.2.6.2. Espectro RAMAN, a) Muestra 2 b) Muestra 2(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	103
Figura 4.2.6.3. Espectro RAMAN, a) Muestra 3 b) Muestra 3(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	104
Figura 4.2.6.4. Espectro RAMAN, a) Muestra 4 b) Muestra 4(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	105
Figura 4.2.6.5. Espectro RAMAN, a) Muestra 5 b) Muestra 5(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	107
Figura 4.2.6.6. Espectro RAMAN, a) Muestra 6 b) Muestra 6(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	108
Figura 4.2.6.7. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra7(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	110
Figura 4.2.6.8. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra8 (rojo) y Bezafibrato Puro (azul)	111
Figura 4.2.6.9. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra9(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).	112
Figura 4.2.6.10. Espectros RAMAN, de muestras de Bezafibrato.	114
Figura 4.2.7.1. Muestra 1 DSC y TGA.	116
Figura 4.2.7.2. Muestra 2 DSC y TGA.	116
Figura 4.2.7.3. Muestra 3 DSC y TGA.	116
Figura 4.2.7.4. Muestra 4 DSC y TGA.	116
Figura 4.2.7.5. Muestra 5 DSC y TGA.	116
Figura 4.2.7.6. Muestra 6 DSC y TGA.	116
Figura 4.2.7.7. Muestra 7 DSC y TGA.	117
Figura 4.2.7.8. Muestra 8 DSC y TGA.	117
Figura 4.2.7.9. Muestra 9 DSC y TGA.	117
Figura 4.2.7.10. Tabla comparativa de Ca118lorimetría Diferencial de Barrido de muestras de Bezafibrato.	119

Figura 4.2.7.11. Comparación Termogravimétrica para nueve muestras de Bezafibrato.	119
Figura 4.2.8.1. a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 1 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 1.	121
Figura 4.2.8.2. a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 2 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 2.	122
Figura 4.2.8.4.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 4 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 4.	122
Figura 4.2.8.5. a) Curva de calibración de principio activo principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 5 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 5.	123
Figura 4.2.8.6. a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 6 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 6.	123
Figura 4.2.8.7. a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 7 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 7.	124
Figura 4.2.8.8. a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 8 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 8.	124
Figura 4.2.8.9. a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 9 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 9.	124
Figura 4.3.1.1. Difractograma de Excipiente 1.	126
Figura 4.3.1.2. Difractograma de Excipiente 2.	126
Figura 4.3.1.3. Difractograma de Excipiente 3.	127
Figura 4.3.1.4. Difractograma de Excipiente 4.	127
Figura 4.3.1.5. Difractograma de Excipiente 5.	128
Figura 4.3.1.6. Difractograma de Excipiente 6.	128
Figura 4.3.1.7. Difractograma de Excipiente 7.	129
Figura 4.3.1.8. Difractograma de Excipiente 8.	129
Figura 4.3.1.9. Difractograma de Excipiente 9.	130
Figura 4.3.1.10. Difractograma de Excipiente 10.	130
Figura 4.3.1.12. Difractograma de Excipiente 12.	131
Figura 4.3.1.13. Difractograma de Excipiente 13.	131
Figura 4.3.1.14. Difractograma de Excipiente 14.	131
Figura 4.3.1.15. Difractograma de Excipiente 15.	131
Figura 4.3.2.1. DSC, TGA de Excipiente 1.	133
Figura 4.3.2.2. DSC, TGA de Excipiente 2.	133
Figura 4.3.2.4. DSC, TGA de Excipiente 4.	134
Figura 4.3.2.5. DSC, TGA de Excipiente 5.	134
Figura 4.3.2.6. DSC, TGA de Excipiente 6.	135
Figura 4.3.2.7. DSC, TGA de Excipiente 7.	135

Figura 4.3.2.8. DSC, TGA de Excipiente 8.	136
Figura 4.3.2.9. DSC, TGA de Excipiente 9.	136
Figura 4.3.2.10. DSC, TGA de Excipiente 10.	137
Figura 4.3.2.11. DSC, TGA de Excipiente 12.	137
Figura 4.3.2.12. DSC, TGA de Excipiente 13.	138
Figura 4.3.2.13. DSC, TGA de Excipiente 14.	138
Figura 4.3.2.14. DSC, TGA de Excipiente 15.	139
Figura 4.3.3.1. FTIR de Excipiente 1, almidón de maíz a) Reportado (9) b) Experimental.	141
Figura 4.3.3.2. FTIR Excipiente 2 Celulosa Microcristalina a) Reportado (10) b) Experimental.	142
Figura 4.3.3.3. FTIR Excipiente 3 Celulosa Monocristalina a) Reportado (10) b) Experimental.	143
Figura 4.3.3.4. FTIR Excipiente 4 Glicolato Sódico de almidón a)reportado (11)	144
Figura 4.3.3.5. FTIR Excipiente 5 Dióxido de silicio coloidal a)reportado (12) b)experimental.	145
Figura 4.3.3.6. FTIR Excipiente 6 Esterato de Magnesio a)reportado (13) b)experimental.	146
Figura 4.3.3.7. FTIR Excipiente 7 Lactosa a)reportado (14) b) experimental.	147
Figura 4.3.3.8. FTIR Excipiente 8 Caolín a) reportado (15) b) experimental.	148
Figura 4.3.3.9. FTIR Excipiente 9 talco a) reportado (15) b) experimental.	149
Figura 4.3.3.10. FTIR Excipiente 10 Dióxido de titanio a)reportado (15) b)experimental.	150
Figura 4.3.3.11. FTIR Excipiente 12 Citrato Sódico a) reportado (16) b) experimental.	151
Figura 4.3.3.12. FTIR Excipiente 13 Povidona a) reportado (17) b) experimental.	152
Figura 4.3.3.13. FTIR Excipiente 14 Polietilen Glicolato a)reportado (18) b)experimental.	153
Figura 4.3.3.14. FTIR Excipiente 15 Polietilen Glicolato a)reportado (18) b)experimental.	154
Figura 4.3.4.1. Espectro Raman de Almidón de Maíz: a) Experimental b) Reportado (21).	155
Figura 4.3.4.2. Espectro Raman Celulosa Microcristalina a) Experimental, b) Reportado (22).	156
Figura 4.3.4.3. Espectro Raman Celulosa cristalina a) Experimental, b) Reportado (22).	157
Figura 4.3.4.4. Espectro Raman Glycolato Sódico de almidón a) Experimental, b)Reportado (21).	158
Figura 4.3.4.5. Espectro Raman Dioxido de Silicio Coloidal a) Experimental, b) Reportado en (23).	159
Figura 4.3.4.6. Espectro Raman Esterato de Magnesio a)Experimental, b) reportado (21).	160
Figura 4.3.4.7. Espectro Raman Lactosa a) Experimental b) (22).	161
Figura 4.3.4.8. Espectro Raman Caolin a) Experimental b) Reportado (23).	162
Figura 4.3.4.9. Espectro Raman de Talco a) Experimental b)Reportado (21).	163

Figura 4.3.4.10. Espectro Raman de Dioxido de Titanio a) Experimental b) Reportado (22).	164
Figura 4.3.4.11. Espectro Raman de Polisorbato a) Experimental, b) Reportado en base de datos Sigma Aldrich (24).	165
Figura 4.3.4.12. Espectro Citrato Sódico a) Experimental b) Reportado (21).	166
Figura 4.3.4.13. Espectro Raman de Povidona a) Experimental b) Reportad (21).	167
Figura 4.3.4.14. Espectro Raman Polietilen Glicolato a) Experimental b) Reportado (25)	168
Figura 4.3.4.15. Espectro Raman Polietilen Glicolato a) Experimental b) Reportado (25).	169

Índice de Tablas

Tabla 2.1.1. Perfil lipídico.	21
Tabla 2.5.1. Características, propiedades y función de excipientes utilizados para la formulación del Bezafibrato.	28
Tabla 2.7.1. Propiedades físicas y químicas del Bezafibrato.	31
Tabla 2.9.1. Datos cristalográficos Bezafibrato.	33
Tabla 2.9.2. Estructura del Bezafibrato.	34
Tabla 2.9.3. Archivo CIF	36
Tabla 2.10.2.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Bezafibrato.	40
Tabla 3.1.1.1. Muestras de Bezafibratos comerciales.	46
Tabla 3.1.2.1. Tabla de Excipientes.	47
Tabla 3.5.1.1.1. Características del equipo SDT Q600.	56
Tabla 3.8.3.1. Volúmenes para prueba de calibración.	62
Tabla 4.1.2.1: Datos cristalográficos obtenidos.	67
Tabla 4.1.2.2. Enlaces Bezafibrato.	68
Tabla 4.5.3.1. Tabla comparativa entre bandas reportadas (2), obtenidas experimentalmente e identificación de bandas para Bezafibrato Puro.	70
Tabla 4.1.4.1. Comparación entre espectro Raman reportado para Bezafibrato Puro y el obtenido por medio de espectroscopia Raman al principio Activo.	71
Tabla 4.1.5.1. Tabla de preparación de muestras de principio activo con excipientes.	73
Tabla 4.1.5.2. Calor de Fusión y picos endotérmicos del Bezafibrato puro en muestras.	73
Tabla 4.1.5.3. Máximos, mínimos y promedio de valores de calor de fusión en mezclas Bezafibrato-Excipiente.	76
Tabla 4.1.5.4 Tabla de resultados de concentraciones, temperaturas y Calor de Fusión de mezclas Bezafibrato-Excipiente.	77
Tabla 4.1.5.5. Porcentaje de Bezafibrato contenido en las muestras.	77
Tabla 4.1.5.6. Comparación de resultados de concentración de Bezafibrato contenido en muestras por disolución y calorimetría.	78
Tabla 4.2.2.1. Tabla Resumen EDS.	88
Tabla 4.2.3.1. Tabla Resumen Composición Elemental por PIXE.	89
Tabla 4.2.5.1. Tabla Resumen bandas características polimorfo α -Bezafibrato, β -Bezafibrato, Bezafibrato (Aldrich) y muestras.	99
Tabla 4.2.5.2. Identificación de bandas y grupos funcionales.	102
Tabla 4.2.6.1. Comparación bandas Bezafibrato Aldrich y Muestra 1.	103
Tabla 4.2.6.2. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 2.	103
Tabla 4.2.6.3. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 3.	105
Tabla 4.2.6.4. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 4.	106
Tabla 4.2.6.5. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 5.	107
Tabla 4.2.6.6. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 6.	109

Tabla 4.2.6.7. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 7.	110
Tabla 4.2.6.8. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 8.	112
Tabla 4.2.6.9. Comparación bandas Bezafibrato Aldrich y Muestra 9.	113
Tabla 4.2.6.10. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestras.	115
Tabla 4.2.7.1. Tabla comparativa con temperaturas de pico característico de calor de fusión para Bezafibrato Puro Aldrich y muestras farmacéuticas.	117
Tabla 4.2.8.1. Porcentaje de Bezafibrato disuelto a los 30 min.	120
Tabla 4.2.8.2. Concentración de Bezafibrato en muestras comerciales.	120
Tabla 4.2.8.3. Factor de Similitud F2 (genéricos).	120
Tabla 4.3.1. Tabla de Excipientes.	125
Tabla 4.3.2.1. Picos endotérmicos y exotérmicos de excipientes.	140
Tabla 4.3.3.1. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 1.	141
Tabla 4.3.3.2. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 2.	142
Tabla 4.3.3.3. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 3.	143
Tabla 4.3.3.4. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 4.	144
Tabla 4.3.3.5. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 5.	145
Tabla 4.3.3.6. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 6.	146
Tabla 4.3.3.7. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 7.	147
Tabla 4.3.3.8. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 8.	148
Tabla 4.3.3.9. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 9.	149
Tabla 4.3.3.10. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 10.	150
Tabla 4.3.3.11. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 12.	151
Tabla 4.3.3.12. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 13.	152
Tabla 4.3.3.13. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 14.	153
Tabla 4.3.3.14. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 15.	154
Tabla 4.3.4.1. Bandas características	155
Tabla 4.3.4.2. Bandas características de Excipiente 2.	156
Tabla 4.3.4.3. Bandas características de Excipiente 3.	157
Tabla 4.3.4.4. Bandas características de Excipiente 4.	158
Tabla 4.3.4.5. Bandas características de Excipiente 3.	159
Tabla 4.3.4.6. Bandas características de Excipiente 6.	160
Tabla 4.3.4.7. Bandas características de Excipiente 7.	161
Tabla 4.3.4.8. Bandas características de Excipiente 8.	162
Tabla 4.3.1.9. Bandas características de Excipiente 9.	163
Tabla 4.3.4.10. Bandas características de Excipiente 10.	164
Tabla 4.3.1.11. Bandas características de Excipiente11.	165
Tabla 4.3.4.12. Bandas características de Excipiente 12.	166
Tabla 4.3.4.13. Bandas características de Excipiente 13.	167
Tabla 4.3.4.14. Bandas características de Excipiente 14.	168
Tabla 4.3.4.15. Bandas características de Excipiente 15.	169

Capítulo 1. Introducción

1.1 Resumen

Los fármacos son capaces de existir en múltiples formas cristalinas, éste fenómeno es conocido como polimorfismo. Los polimorfos presentan diferencias en las propiedades físico-químicas del compuesto. Éstas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad, biodisponibilidad, y bioequivalencia de los fármacos (1). Éstas razones han convertido al polimorfismo en un tema de investigación cada vez más importante, tanto en el mundo académico como en la industria farmacéutica.

El Bezafibrato es un derivado del ácido fíbrico, es un fármaco liporregulador, y se emplea para disminuir el colesterol total y los triglicéridos en el tratamiento de hiperlipidemias.

Distintas presentaciones de Bezafibrato comercial de 200 mg están actualmente disponibles en el mercado mexicano y existe un debate acerca de su bioequivalencia.

La norma mexicana NOM 117 SSA1 2013 establece que un medicamento genérico, puede ser considerado como bioequivalente una vez que cumple con las pruebas conocidas como “Pruebas de Identidad”. Estas pruebas incluyen: Espectroscopia Infrarroja (FTIR), Cromatografía en capa fina (TFC), Dosificación, Disolución y Valoración.

Un reciente estudio (1), presenta la aplicación de técnicas analíticas tales como Espectroscopia Infrarroja (FTIR), Difracción de Rayos X (DRX), Difracción de Monocristales (SCXRD), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Análisis Termogravimétrico (TGA) y Microscopia de Luz Polarizada (PLM) para determinar la existencia de polimorfismo en el Bezafibrato, en el cual se han reportado los polimorfos α y β ; y establece propiedades tales como: punto de fusión, morfología, solubilidad, en ambos polimorfos; características que pueden tener un impacto en las propiedades farmacéuticas y en la bioequivalencia.

En la presente investigación, se analizaron nueve presentaciones comerciales de 200 mg de Bezafibrato, -una innovadora y ocho consideradas como genéricas- y en todas ellas se identificó el polimorfo α -Bezafibrato con simetría ortorrómbica, por medio de técnicas de Calorimetría Diferencial de Barrido, Difracción de Rayos X, y Espectroscopia Infrarroja. La concentración del Ingrediente Activo Farmacéutico (API) fue determinada por medio de la medición del punto de fusión característico del Bezafibrato utilizando la Calorimetría Diferencial de Barrido, que concordó satisfactoriamente con los resultados aplicando la prueba de disolución. En la mayoría de los casos, se encontró una cantidad menor del principio activo que el establecido. Adicionalmente, se encontraron diferentes formulaciones debido a los distintos excipientes utilizados. Por medio de la Difracción de Rayos X, se obtuvieron datos cristalográficos relevantes para Bezafibrato policristalino puro.

1.2 Abstract

Pharmaceutical solids are able to exist in several crystalline forms, this phenomenon is known as polymorphism. Polymorphs present differences in their physicochemical properties, for instance, melting point, density, morphology, solubility and color. This in turn may have an impact on the stability (physical and chemical), bioavailability and bioequivalence (1). Polymorphism is then an increasingly important research topic in academic community and in the pharmaceutical industry.

Bezafibrate is a fibrate drug derivate from fibric acid, and has an effect as a liporegulator used for the treatment of hyperlipidaemia.

Various presentations of commercial 200 mg Bezafibrate are currently available on the Mexican market, and there is a debate concerning bioequivalence.

Mexican Standard NOM 117 SSA1 2013 indicates that some generic- Bezafibrate can be considered as bioequivalent to the innovator drug, once it fulfills the so-called: "Identity tests". These tests include: Infrared Spectroscopy (FTIR), Thin Film Chromatography (TFC), Dose uniformity, Dissolution and Valoration.

In a recent study [1], the application of analytical techniques such as Infrared Spectroscopy (IR), Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Single Crystal X-Ray diffraction (SCXRD), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetric Analysis (TGA) and Polarized Light Microscope (PLM) were used to determine the existence of polymorphism in Bezafibrate, in which the polymorphs α and β have been reported; and established properties such as melting point, morphology, and solubility as characteristics for both polymorphs that may have an impact on their pharmaceutical properties and bioequivalence.

In this research, nine commercial presentations of 200mg for Bezafibrate, -one innovator and eight considered as generic drugs- were analyzed, and the presence of α -Bezafibrate polymorph with orthorhombic symmetry was identified in all the samples, by using PXRD, and confirmed by DSC. The concentration of Active Pharmaceutical Ingredient (API) was determined by DSC measuring the melting enthalpies for Bezafibrate in agreement with the results obtained by the dissolution essays. In most of the cases a lower amount of API than specified was established. Different formulations were found, due to the different excipients used. Through DRX, relevant crystallographic data were obtained for polycrystalline API Bezafibrate Aldrich brand.

1.3 Justificación

Los fármacos son capaces de existir en múltiples formas (estructuras) cristalinas, éste fenómeno es conocido como polimorfismo. Los polimorfos presentan diferencias en sus propiedades físico-químicas. Estas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad, biodisponibilidad y la bioequivalencia de los fármacos (2), debido a que el paso de fármacos a través de las barreras biológicas está condicionado por sus propiedades fisicoquímicas.

En la presente investigación se planteó como objetivo, el análisis estructural comparativo entre el medicamento de patente que contiene al principio activo "Bezafibrato" con las marcas genéricas encontradas en el mercado mexicano.

1.4 Planteamiento del problema

La idea de ésta tesis surgió de observar el incremento en opciones de medicamentos en los últimos años en el mercado mexicano. Es común que al entrar a una farmacia, se ofrezcan distintas opciones de medicamentos, haciendo evidente que la diferencia en los precios impacta de una manera considerable la elección.

-¿Cómo saber si los medicamentos contienen la misma sustancia activa, y a qué se debe la diferencia en los precios?

Por otro lado, las técnicas de caracterización ofrecen una herramienta poderosa para determinar la composición de los materiales y conocer de manera detallada su estructura.

Conectando esta información, se decidió estudiar un medicamento que tuviera un impacto en la sociedad mexicana desde el punto de vista de los materiales, para conocer su estructura, propiedades físicas y químicas, para de ésta manera hacer una comparación entre los medicamentos disponibles en el mercado (el innovador y los genéricos). Los medicamentos seleccionados fueron los que contienen el ingrediente activo Bezafibrato; fármaco utilizado en el tratamiento de niveles altos de colesterol, un problema que actualmente afecta a gran parte de la población mexicana.

1.5 Estado del arte

En los últimos años, las investigaciones de polimorfismo en fármacos están tomando importancia, Norman Chieng (1) ha analizado técnicas de caracterización para distinguir la presencia de polimorfos y ha presentado una lista de los fármacos que los presentan, entre ellos el Bezafibrato.

Específicamente, para el Bezafibrato, se han caracterizado los polimorfos α y β del Bezafibrato por técnicas de Calorimetría e Infrarrojo (2).

Por otro lado, Obadid Ali (3) realizó estudios en vivo en pacientes para evaluar la biodisponibilidad de marcas genéricas de Bezafibrato.

Giron (4) ha estudiado el polimorfismo en fármacos mediante técnicas termoanalíticas, incluyendo el impacto del polimorfismo en las solubilidades de los fármacos.

En materia de excipientes, existen artículos que reportan los espectros infrarrojo o Raman como parte de la caracterización de los mismos (5, 6).

En cuanto a los datos difractométricos para Bezafibrato disponibles actualmente en la base de datos del ICDD (The International Centre for Diffraction Data), la ficha con las reflexiones de Bragg no tiene la asignación de índices, ni sistema cristalino y grupo espacial. Por lo tanto, este aspecto se incluyó como una tarea fundamental a realizar para la caracterización del Bezafibrato.

1.6 Hipótesis

Con base en los estudios anteriores, se propone que es posible determinar la existencia de polimorfismo en los medicamentos que contienen al principio activo Bezafibrato actualmente disponibles en el mercado mexicano. Lo anterior significa que se pueden establecer las diferencias en las formulaciones de las distintas tabletas, por medio de las técnicas de caracterización que se proponen para este estudio.

La concentración del principio activo Bezafibrato en las muestras, puede ser determinada utilizando técnicas calorimétricas y compararse con los datos obtenidos de la prueba de disolución, que es una técnica compleja de aplicar, pero ampliamente establecida como confiable.

Adicionalmente, se considera la prueba de disolución como una herramienta útil para determinar el factor de similitud (que determina si un medicamento puede ser considerado como genérico o no); la concentración del principio activo, y el criterio farmacopeico de disolución.

1.7 Objetivo General

El presente estudio, tiene como objetivo, el análisis comparativo entre el medicamento de patente que contiene el principio activo "Bezafibrato", con las marcas genéricas encontradas en el mercado mexicano.

1.8 Objetivos Particulares

Una vez elegido el medicamento, se plantearon como objetivos, la comparación general del medicamento innovador y los genéricos en los siguientes aspectos:

- 1.- Determinar si se presenta polimorfismo en el principio activo de las tabletas.

2.- Asignar índices y caracterizar completamente los datos cristalográficos para polvo policristalino del principio activo Bezafibrato. Dichos datos se enviarán para su inclusión en la base de datos del International Centre for Diffraction Data, ICDD.

3.-Determinar las diferencias morfológicas y estructurales en las diferentes tabletas, utilizando distintos métodos de caracterización (DRX, FTIR, Raman, PIXE, DSC, TGA, SEM, EDS y pruebas de disolución).

4.-Establecer un método alternativo novedoso para la determinación cuantitativa de principio activo en Bezafibrato utilizando técnicas calorimétricas. El método se evaluará comparando sus resultados con aquellos obtenidos mediante la prueba ampliamente establecida por medio de los perfiles de disolución.

5.- Caracterizar 15 excipientes comúnmente utilizados en la formulación del Bezafibrato.

1.9 Desglose del contenido

En el siguiente capítulo se aborda el impacto de los problemas cardiovasculares en México y el papel del Bezafibrato en su tratamiento; a su vez, un poco de historia de los medicamentos genéricos en México; y algunas definiciones importantes. Se menciona la formulación de los medicamentos, la función de los componentes, así como los excipientes más comúnmente utilizados en la formulación del Bezafibrato. A su vez, las propiedades físicas y químicas del Bezafibrato, representaciones gráficas, descripción de la estructura y farmacocinética. También se incluye el tema de polimorfismo, polimorfismo en fármacos y en Bezafibrato.

En el tercer capítulo se incluye la metodología experimental, las tablas de muestras de Bezafibrato y excipientes analizados, así como los principios de las técnicas que se utilizaron para preparar y caracterizar las muestras y parámetros de operación.

El cuarto capítulo incluye los resultados y la discusión de la siguiente manera:

Principio Activo.- Se presentan imágenes obtenidas en el SEM, caracterización de la estructura cristalina, datos cristalográficos obtenidos, las bandas características la espectroscopia Infrarroja y Raman, el comportamiento térmico del principio activo solo y en mezclas con excipientes.

Tabletas de Bezafibrato.- Se comienza con una comparación en la morfología general de las 9 tabletas, así como la identificación del principio activo Bezafibrato en las muestras, una comparación en los análisis EDS, PIXE, DRX, FTIR, RAMAN y el resultado de las pruebas de disolución.

Excipientes.- Se presenta la identificación de los excipientes por Difracción de Rayos X DRX, FTIR y Raman, así como sus propiedades térmicas y morfología.

En el quinto capítulo, finalmente se condensan todas las observaciones y conclusiones de la presente investigación.

Al final se incluyen anexos de: Lipoproteínas plasmáticas, Ensayos de Identidad.

Bibliografía Capítulo 1:

1. Norman Chieng, Thomas Rades, Jaakko Aaltonen. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55 (2011) 618–644. 2010.
2. Goldstein, A., L. Aronow y S. M. Kalman, *Farmacología*, 2ª ed., Limusa, México, 1978.
3. A Andreas Lemmerer, Nikoletta B. Ba'thori, Catharine Esterhuysen, Susan A. Bourne, and Mino R. Caira. Concomitant Polymorphs of the Antihyperlipoproteinemic Bezafibrate. *GROWTH & DESIGN* .VOL. 9, NO. 6 2646–2655. 2009.
4. Obaid Ali, M.A.S. Khan, Roohi Obaid and Syed Waseemuddin Ahmed. Bioavailability study of Tablet Bezafibrate 200 mg (Lipocor) *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol.15, No.1, , pp.35-42 January, 2002.
5. D. Giron. Investigations of Polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combiden thermoanalytical techniques” *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 64. pp 37–60. 2001
6. Lorena Gómez Osuna. Aplicación de la Espectroscopia Raman al Estudio Analítico de Fármacos.
7. Marleen de Veij, Peter Vandenabeele, Thomas De Beer, Jean Paul Remon, Luc Moens. Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipient. *Journal of Raman Spectroscopy*. Volume 40, Issue 3, pp 297–307, Marzo 2009

2. Antecedentes

2.1. Problemas Cardiovasculares en México

De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud OPS, uno de los mayores padecimientos en la población Mexicana son las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), siendo las más importantes la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

El porcentaje de la mortalidad explicado por los desenlaces relacionados con las ECNT ha mostrado un crecimiento continuo. En sólo cuatro años (de 2000 a 2004), la proporción de la mortalidad general explicada por la diabetes y las enfermedades cardiovasculares se elevó de 24.9 a 28.7% en los hombres y de 33.7 a 37.8% en las mujeres. Como consecuencia, desde 2000 la cardiopatía isquémica y la diabetes son las dos causas de muerte más frecuentes en México (1).

La Figura 2.1.1, presenta el incremento en el porcentaje de dichos padecimientos en los últimos años:

Cambios en la prevalencia de las Enfermedades Crónicas y Degenerativas					
	Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1994 (%)	Cambio porcentual 1994-2000 (%)	Encuesta Nacional de Salud 2000 (%)	Cambio Porcentual 2000-2006 (%)	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (%)
Colesterol-HDL < 40 mg/dl	61	4.2	63.6	Aún no informado	Aún no informado
Triglicéridos > 150 mg/dl	42.3	13	47.8	Aún no informado	Aún no informado

Figura 2.1.1. Estadísticas de enfermedades crónicas y degenerativas.

Las *dislipidemias* o *dislipemias* son alteraciones del colesterol y los triglicéridos de la sangre. El colesterol y los triglicéridos son grasas o lípidos normales de nuestro organismo, pero cuando se alteran los valores en sangre, ya sea en más o en menos constituyen un riesgo para la salud (2).

El aumento del colesterol es considerado uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En la tabla 2.1.1 se muestran los valores del perfil lipídico para la población general (en mg/dl), según el ATP III.

Tabla 2.1.1. Perfil lipídico.

Triglicéridos	
< 150	Normales
150 – 199	Elevados en el límite
200 – 499	Elevados
≥ 500	Muy elevados

Colesterol total	
< 200	Deseable
200 – 239	Alto en el límite
≥ 240	Alto

El origen puede ser genético, afectando a varios miembros de una misma familia, secundario a una enfermedad o a unos hábitos alimentarios y de vida poco saludables.

En México, la prevención y el control de las enfermedades crónicas y degenerativas, es una prioridad para el sector salud; las personas diagnosticadas de *hipertrigliceridemia* (nivel de triglicéridos altos) deben someterse a un seguimiento y educación por parte del personal sanitario.

La normalización de las concentraciones de colesterol, triglicéridos, colesterol-HDL son parte indispensable del tratamiento; como resultado, un elevado porcentaje de los casos requiere de tratamiento con múltiples fármacos.

Los fármacos de primera elección frente a este problema son los *fibratos*, y la segunda elección son las *estatinas*. Se estima que el uso de los primeros genera un descenso de entre el 20 y el 50 por ciento de los triglicéridos, y que el empleo de estatinas provoca un descenso de entre el 10 y el 35% (3).

2.2. Medicamentos Innovadores y Genéricos

Producto innovador.- Son medicamentos que demuestran su eficacia y seguridad, a través de la investigación clínica.

Producto genérico.- Son medicamentos que no requieren repetir los estudios realizados por el innovador y demuestran su eficacia y seguridad, a través de las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General (3).

Se considera que de 10,000 moléculas que se ensayan, sólo 20 pasarían a la fase de ensayos clínicos sobre animales, 10 a la fase de ensayos clínicos con personas y sólo una podría ser finalmente registrada. Este proceso de investigación podría tener una duración de 10 a 12 años (4).

Debido a la larga duración del proceso de investigación, el medicamento debe superar cuatro fases:

1) Fase química: Obtención en el estado químicamente puro, de principios activos presentes en materiales existentes en la naturaleza, o actualmente utilizando la biotecnología.

2) Fase biológica: El programa de investigación biológica es muy amplio, aunque puede variar de un organismo a otro, se realizan y reportan como mínimo:

- Estudios farmacológicos completos sobre animales.
- Estudios toxicológicos.
- Estudios de descendencia de animales sometidos a la influencia del producto.

3) Fase clínica: La nueva sustancia se prueba en humanos. Después de un examen preliminar, el nuevo producto se aplica a un número cada vez mayor de enfermos en observación continua. El tiempo para reunir estos resultados clínicos es de 2 a 3 años.

4) Fase galénica: Para poder ser administrada al hombre, la nueva sustancia ha de ser presentada bajo una forma farmacéutica de composición adecuada (4).

La evolución que ha tenido el costo promedio del desarrollo de un proyecto farmacéutico en Estados Unidos, se incrementó de 54 millones de dólares en 1966 a 231 millones de dólares en 1990; mientras que el costo de un nuevo medicamento, a mediados de 1985, ascendía a 150 millones de dólares, y en 1998 variaba entre 213 y 265 millones de dólares (5).

De acuerdo con García Hernández (6), la industria farmacéutica importa 90% de las materias primas químicas que utiliza a precios 2, 3 y hasta 16 veces mayores que los vigentes en el mercado internacional.

2.3. Antecedentes de los Medicamentos Genéricos en México

En 1954 se creó la Dirección de Control de Medicamentos que es la encargada de confirmar y certificar los medicamentos.

En 1975 fue elaborada Comisión Mixta coordinadora de las actividades en Salud Pública, Asistencia y Seguridad Social, la cual supervisa que se cuente con análogos en las diversas dependencias del Sector Salud. Se implanta un mismo sistema de clasificación y codificación.

En 1977 se integró la Comisión del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público que elaboró una lista de medicamentos para formular un Cuadro Básico de Medicamentos tipo. La lista incluía 444 medicamentos genéricos y 636 presentaciones farmacéuticas.

En 1980 se realizaron campañas de información a los médicos para difundir la relación entre marcas comerciales y las claves correspondientes del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público.

En 1984 la Ley de Salud estableció que habrá un Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, que garantizará la disponibilidad de medicamentos y otros insumos esenciales para la salud de la población en general, dándole prioridad al uso de medicamentos genéricos.

En 1999 se llevó a cabo la última actualización al Cuadro Básico de Medicamentos publicado en el Diario Oficial (4).

2.4. Medicamentos Genéricos

En 1998 se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, que incluye 74 Genéricos Intercambiables (GI), producidos por 30 laboratorios farmacéuticos y organizados en 23 grupos terapéuticos.

2.4.1. Pruebas de Intercambiabilidad

La norma mexicana NOM-177-SSA-2013 determina las pruebas y los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados para realizar dichas pruebas.

Las pruebas que se aplican a los medicamentos genéricos son: La prueba de biodisponibilidad comparativa para establecer bioequivalencia, y el perfil de disolución como criterio farmacopéico.

- a) Perfil de disolución: la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica (Apéndice 2).

- b) Biodisponibilidad: La biodisponibilidad o la cantidad de fármaco en una forma farmacéutica de uso oral o tópico que está disponible para ser absorbida, depende de varios factores. Entre los factores inherentes que se sabe que influyen en la absorción, se encuentran el método de fabricación, el tamaño de partícula y la forma cristalina o polimorfa del fármaco, así como la proporción de algunos aditivos utilizados en la formulación (7).

2.4.1.1 *Bioequivalencia.*

Se define la *bioequivalencia* como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado al cual el ingrediente activo o molécula activa (API), en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, llega a estar disponible en el sitio de acción cuando es administrado a la misma dosis y bajo condiciones similares (sitio diseñado apropiadamente). Si dos o más productos son bioequivalentes entre sí, deberían ser terapéuticamente equivalentes y pueden ser intercambiados por los profesionales del sector Salud (8).

2.4.1.2 *Biodisponibilidad.*

El concepto de biodisponibilidad ha sido desarrollado en las últimas tres décadas y ha cobrado importancia a fin de asegurar la calidad del producto. Este concepto está basado en el supuesto de que la concentración de ciertos parámetros obtenidos de manera serial en la sangre u orina durante la administración del fármaco, pueden estar correlacionados con la eficacia clínica. La biodisponibilidad es definida como el grado en el cual la droga es absorbida en el cuerpo (8).

Para que un medicamento genérico pueda considerarse equivalente debe cumplir con los ensayos de identidad que marca la farmacopea para cada una de las sustancias activas. En el caso del Bezafibrato, se incluyen las siguientes pruebas. Las primeras 4 se explican en el Apéndice 2.

- Valoración.
- Cromatografía en Capa Fina.

- Uniformidad de dosis.
- Cromatografía.
- Disolución.

2.5 Medicamentos Genéricos en la Actualidad

De acuerdo al estudio de la consultoría especializada en el sector farmacéutico IMS Health; en México, seis de cada diez medicamentos que se consumen, son genéricos, lo que representa que este tipo de medicinas ocupe el 63% del mercado total del país, cuyo valor es de 160 mil millones de pesos.

El estudio coloca al sector gobierno como el principal mercado para el medicamento genérico, ya que el 78% de las unidades adquiridas por los servicios de salud pública son de este segmento (8).

2.5.1 Comprimidos o Tabletas

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos (9). Se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo.

Ventajas:

- *Posología* exacta (dosificación de fármacos) inequívoca, versátil, razonablemente exacta.
- Es fácil enmascarar su color o sabor, atenuar o anular su color, utilizando técnicas de recubrimiento, micro encapsulación o compresión en multicapa.
- Fácil administración, facilidad para transformarse en disolución.
- Debido al bajo contenido acuoso, existe la posibilidad de separarlos entre sí.
- Constituye la forma de menos incompatibilidades.
- Estabilidad superior a la de las formas líquidas (fechas de vencimiento lejanas).

Limitaciones:

- No se puede suministrar a lactantes y pacientes en estado de coma.
- Manufactura compleja.
- Alta probabilidad de error humano, implica un mayor número de controles para reducirlos al mínimo.

Los comprimidos de biodisponibilidad programada, liberan gradualmente los fármacos que contienen. Se pueden clasificar como sigue de acuerdo a su liberación:

- Gradual.
- Programada.
- De depósito.
- Acción prolongada y retardada.
- Sostenida.

2.5.2 Formulación de Comprimidos

- Ingrediente Activo (API, *Active Pharmaceutical Ingredient*).
- Diluyente.
- Aglutinante.
- Lubricante.

Puede llevar:

- Colorantes.
- Saborizantes.
- Edulcorantes.

2.5.2.1 *Ingrediente Activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient)*

Es aquella sustancia que realiza la actividad farmacológica. Cualquier sustancia que es representada para usarse en un fármaco, cuando es utilizado en la manufactura, procesamiento o almacenamiento del fármaco, se vuelve el ingrediente activo o en la dosis final del fármaco.

Tales sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad, o para afectar a la estructura y función del cuerpo de los seres humanos u otros animales (10).

2.5.2.2 *Excipientes*

Son aquellos componentes que, incluidos en las formas galénicas, se añaden a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad (11).

Los excipientes se utilizan con los siguientes propósitos: como diluyentes, aglutinantes, desintegradores o lubricantes. A continuación se lista la función que tiene cada uno y algunas de las sustancias más comunes que se utilizan para cada una de las funciones.

Diluyentes

Se agregan cuando la cantidad de ingrediente activo es pequeña o se dificulta su compresión. Los diluyentes más comunes son:

- Almidón y sus derivados.
- Sacarosa en polvo.
- Lactosa (hexatoles, manitol, sorbitol, inositol).
- Celulosa y relacionados.
- Compuestos de calcio (carbonato, sulfato, fosfato).
- Especiales (ácido bórico, cloruro de sodio, caolín, silicatos varios).
- Misceláneos (urea, leche desgrasada, etc.).

Aglutinantes

Dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión. Pueden agregarse secos, pero son más efectivos cuando se agregan en disolución.

Aglutinantes más comunes:

- Acacia.
- Gelatina.
- Azúcar.
- Metil celulosa.
- Carboximetilcelulosa.
- Pasta de almidón hidrolizado.
- Alginato de sodio.
- Dextrina.
- Alcohol polivinílico.
- Carbopol.
- Polietilenglicol 4000, 6000.
- Silicatos coloidales.
- Bentonita.
- Caolín.

En la preparación de comprimidos por compresión directa, el aglutinante más efectivo es la celulosa microcristalina.

Desintegradores

Auxilian la fragmentación de los comprimidos después de su administración.

Desintegradores más comunes:

- Almidón.
- Celulosa modificada químicamente.
- Ácido algínico.
- Celulosa microcristalina.
- Povidona.
- Silicatos coloidales.

La concentración, el método de adición, grado de compactación del desintegrante, juegan una función importante en la eficacia del comprimido.

Lubricantes

Reducen la fricción y el ciclo de expulsión durante la compresión. Auxilian previniendo la adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones.

Lubricantes más comunes:

- Estearatos metálicos.
- Ácido esteárico.
- Aceites vegetales hidrogenados.
- Talco.

La mayoría son hidrofóbicos, tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución.

En la siguiente tabla se presentan algunos datos relevantes de excipientes selectos y reportados en la formulación de tabletas que presentan el principio activo Bezafibrato:

Tabla 2.5.1. Características, propiedades y función de excipientes utilizados para la formulación del Bezafibrato.

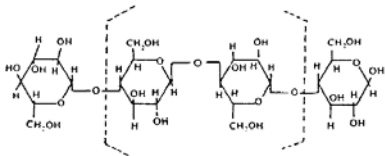
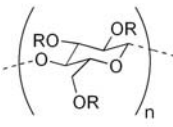
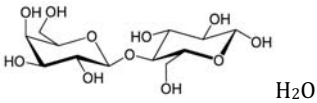
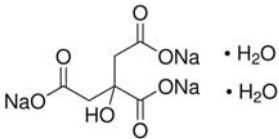
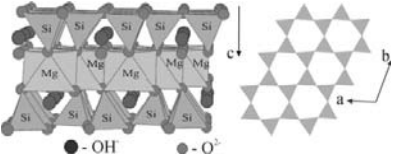
Nombre del Excipiente	Fórmula Condensada	Fórmula Estructural	Propiedades y función
Celulosa micro-cristalina	$(C_6H_{10}O_5)_n$		Densidad: 1.512-1.668 g/cm ³ Punto de fusión: 260-270°C Adsorbente, agente de suspensión, diluyente de tableta y cápsula, diluyente desintegrador
Hidroximetil celulosa	$C_{34}H_{66}O_{24}$	 R = H o CH ₂ OH	Agente de revestimiento, agente de suspensión, aglutinante de tableta, agente espesor, agente que incrementa la viscosidad
Lactosa mono-hidratada	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$		Densidad: 1.552 g/cm ³ Punto de fusión: 201°C (α-lactosa monohidratada) 223°C (anhidro α-lactosa) 252.2°C (anhidro β-lactosa) Diluyente para inhaladores de polvo, secadores de polvo, diluyente de tableta y cápsula.
Citrato de sodio di-hidratado	$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$		Agente alcalinizador, agente, emulsificador, (agente buffer) agente amortiguador de pH, agente de remoción. Ajustador de pH
Talco	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$		Diluyente de tableta y cápsula, lubricante de tableta y cápsula, deslizante, agente anti-aglomerante

Tabla 2.5.1. (cont.)

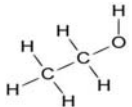
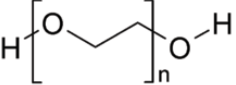
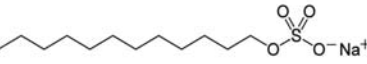
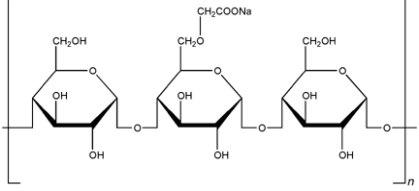
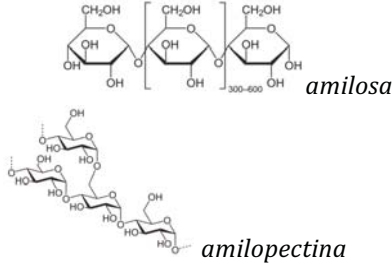
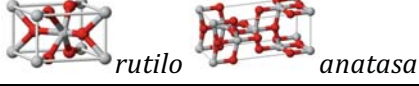
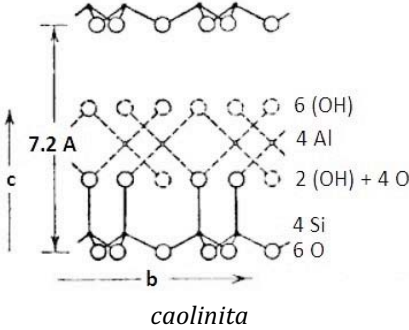
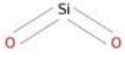
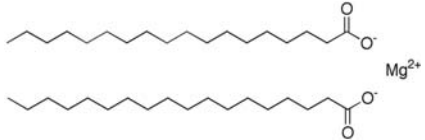
Nombre del Excipiente	Fórmula Condensada	Fórmula Estructural	Propiedades y función
Etanol	C_2H_6O		Conservador antimicrobial, desinfectante, solvente
Polietilén-glicol	$HO-(CH_2-CH_2-O)_nH$		Lubricante de tabletas y cápsulas. Ungüento o bálsamo. Plastificante Solvente. Supositorios
Lauril sulfato de sodio	$C_{12}H_{25}NaO_4S$		Surfactante aniónico Detergente. Agente Emulsificador. Lubricante de Cápsulas y tabletas Agente Humidificador
Glicolato sódico de almidón	$-H\{(C_6H_{10}O_5)(CH_3COONa)_x\}_n-OH$		Desintegrador de cápsulas y tabletas
Almidón	$(C_6H_{10}O_5)_n$		Deslizante, diluyente, desintegrador de tableta y cápsula, aglutinante de tableta.
Dióxido de titanio	TiO_2		Agente de revestimiento, pigmento, opacificante
Caolín (principalmente caolinita)	$Al_2Si_2O_5(OH)_4$		Agente adsorbente
Dióxido de silicio coloidal	SiO_2		Adsorbente, agente anti-aglomerante, estabilizador de emulsión, deslizante, agente de suspensión, desintegrante.

Tabla 2.5.1. (cont.)

Nombre del Excipiente	Fórmula Condensada	Fórmula Estructural	Propiedades y función
Estearato de Magnesio	$Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$		Lubricante de cápsulas y tabletas

2.6 Bezafibrato

El Bezafibrato obtiene su efecto mediante la estimulación de enzimas (lipoprotein-lipasas), que intervienen en el catabolismo de los triglicéridos, actuando en forma especial sobre los triglicéridos de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), constituidas de triglicéridos endógenos y exógenos, formados principalmente en el hígado; el Bezafibrato tiene acción también sobre las LDL (lipoproteínas de baja densidad), que contienen gran cantidad de colesterol y resultan de la separación de las VLDL y de triglicéridos.

El Bezafibrato tiene además acción sobre el metabolismo del colesterol. Existen estudios que avalan el hecho de que al iniciar el tratamiento con Bezafibrato hay una elevación de colesterol y de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) formadas en el hígado y constituidas en 28% de fosfolípidos y en 18% de colesterol.

Es importante señalar que la elevación de las HDL ha sido comprobado como un mecanismo cardioprotector, ya que, no sólo se le ha detectado a niveles bajos en sangre de pacientes infartados, sino que además existe el hecho comprobado de que las HDL transportan el colesterol de los tejidos periféricos al hígado, a donde se metaboliza y excreta. De esta manera se impide un aumento en la concentración de colesterol en los tejidos, evitando con esto la formación de xantomas. Mediante este mecanismo de transporte y eliminación de colesterol, impide su acumulación en arterias, evitando así en alguna medida la formación de ateromas, esta es la forma mediante la cual se explica su acción antiaterógena del Bezafibrato, a través de la elevación que produce su acción de las High Density Level (HDL), el cuál aparece después de la destrucción de las Very Low Density Level (VLDL) y las Low Density Level (LDL).

Mediante estudios multicéntricos, se ha comprobado que el Bezafibrato, logra una reducción de triglicéridos, Very Low Density Level (VLDL), Very Low Density Level (LDL) y del colesterol, en forma más potente que el clofibrato y el pravacol.

Es importante hacer notar que se ha comprobado una relación entre la administración de Bezafibrato y la disminución de la glucemia. Se ha visto que después de 30 minutos de la administración de 600 mg de Bezafibrato existe una disminución en la glucosa sanguínea, pero un aumento en los niveles de insulina, esto fue comprobado cuando se les administraba a los pacientes en ayuno. De esta manera se puede concluir que existe una mejor utilización de la glucosa con el uso del Bezafibrato (Apéndice 1).

2.7 Propiedades Físicas y Químicas

El Bezafibrato es un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en etanol y acetona, y fácilmente soluble en dimetil formamida. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos (12). Sus principales propiedades físicas y químicas se resumen en la tabla 2.7.1.

Tabla 2.7.1. Propiedades físicas y químicas del Bezafibrato.

Bezafibrato	
Nombre (IUPAC)	Ácido 2-[4-[2-[(4-clorobenzoil) amino] etil] fenoxy] -2-metilpropanoico
Fórmula	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄
Peso molecular (g/mol)	361.819
Densidad (g/cm ³)	1.339
Punto de fusión (°C)	186
Color	blanco
Solubilidad (g/l)	1.55e-03
pKa (Acido fuerte)	3.83
pKa (Base fuerte)	-0.84

2.8 Estructura Molecular

La figura 2.8.1. presenta la molécula de Bezafibrato y en la figura 2.8.2. se muestran sus grupos funcionales principales: el grupo amida (verde) y carboxilo (azul).

Códigos de identificación estructural

Smiles O=C(c1ccc(Cl)cc1)NCCc2ccc(OC(C(=O)O)(C)C)cc2
InChI InChI=1S/C19H20ClNO4/c1-19(2,18(23)24)25-16-9-3-13(4-10-16)11-12-21-17(22)14-5-7-15(20)8-6-14/h3-10H,11-12H2,1-2H3,(H,21,22)(H,23,24)

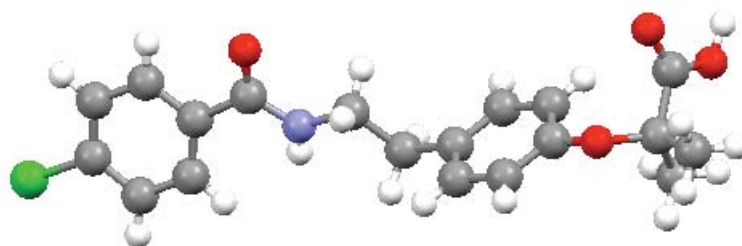


Figura 2.8.1. Estructura molecular Bezafibrato.

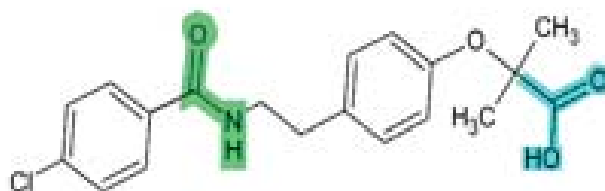


Figura 2.8.2. Grupos funcionales principales en la molécula de Bezafibrato: el grupo amida (verde) y carboxilo (azul).

Dos moléculas de Bezafibrato se unen entre sí a través de puentes de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo carboxilo, y el oxígeno del grupo amida; como muestra la Figura 2.8.3.

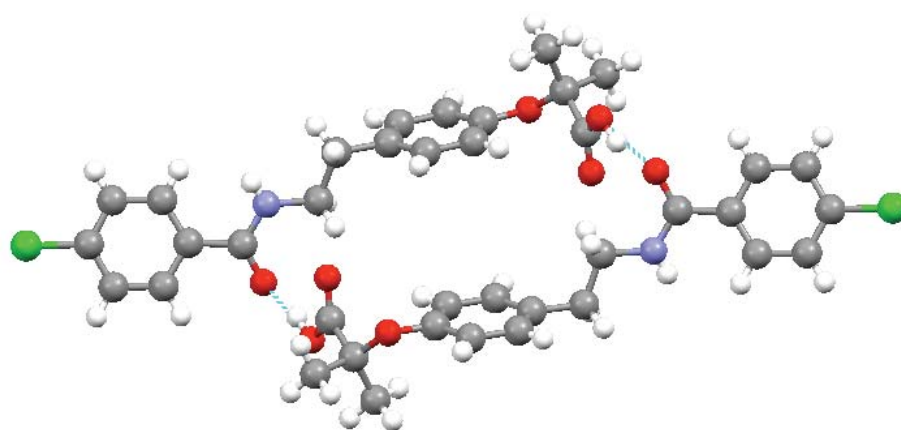


Figura 2.8.3. Dímero de Bezafibrato.

A su vez, el dímero está conectado a dímeros adyacentes a través de puentes de hidrógeno formados por el hidrógeno del grupo amida, al oxígeno del grupo carboxilo. De esta manera, se obtiene un arreglo de moléculas que van a formar un cristal de Bezafibrato (13). (Figura 2.8.4)

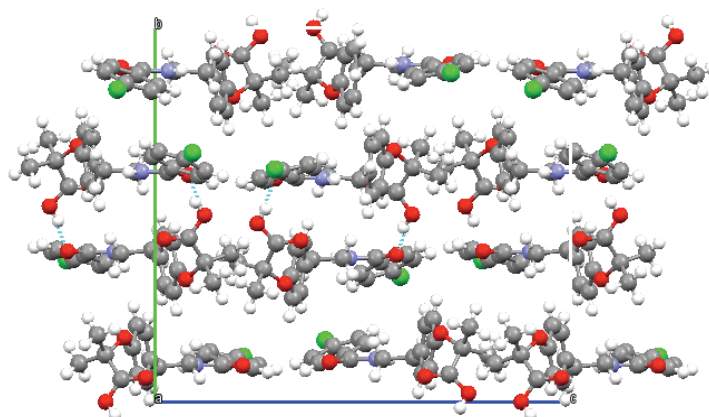


Figura 2.8.4. Dímeros de Bezafibrato unidos.

2.9 Estructura Cristalina

Las moléculas de Bezafibrato pueden formar arreglos tridimensionales adoptando más de un tipo de arreglo cristalino (polimorfismo)(14).

La tabla 2.9.1 presenta los datos cristalográficos reportados para el polimorfo α de Bezafibrato en la base de datos del Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>).

Tabla 2.9.1. Datos cristalográficos para α -Bezafibrato (13).

Bezafibrato	
Código CSD:	VAMBOA01
Número en el CCDC:	743363
Sistema cristalino:	Ortorrómico
Grupo Espacial :	P2 ₁ ,2 ₁ ,2 ₁ (No. 19)
$a = 10.3118(4) \text{ \AA}$ $b = 17.6601(14) \text{ \AA}$ $c = 19.7133(16) \text{ \AA}$	Volumen = 3589.938 \AA^3 Z = 8
Temperatura de colección de datos:	173 K
Densidad calculada:	1.339 g/cm ³
Tarjeta ICDD*:	00-045-1756

*Las reflexiones de Bragg no aparecen indexadas, ni se reportan parámetros de red.

Descripción de la Estructura para el polimorfo α .

El α -Bezafibrato cristaliza en el sistema ortorrómico, y su simetría es descrita por el grupo espacial P2₁2₁2₁. Este grupo espacial se puede representar en términos del grupo de traslaciones **T** así:

$$P2_12_12_1 = \underbrace{\{1|t_{000}\}}_{\text{operación identidad}} \mathbf{T} + \underbrace{\{2|t_{\frac{1}{2}0\frac{1}{2}}\}}_{\substack{\text{eje tornillo} \\ \text{paralelo al} \\ \text{eje } c}} \mathbf{T} + \underbrace{\{2|t_{0\frac{1}{2}\frac{1}{2}}\}}_{\substack{\text{eje tornillo} \\ \text{paralelo al} \\ \text{eje } b}} \mathbf{T} + \underbrace{\{2|t_{\frac{1}{2}\frac{1}{2}0}\}}_{\substack{\text{eje tornillo} \\ \text{paralelo al} \\ \text{eje } a}} \mathbf{T}$$

Donde

$$\mathbf{T} = \{ \{1|t_{000}\}, \{1|t_{100}\}, \{1|t_{010}\}, \{1|t_{001}\}, \dots, \{1|t_{mnp}\}, \dots \} \quad m, n, p = \text{enteros}$$

Los tres ejes tornillo 2₁ combinan una rotación de 180° y un desplazamiento, como se indica en la lista de operaciones de simetría correspondientes a cuatro posiciones equivalentes en la celda unidad: $\frac{1}{4}$

(1) 1

(2) 2 (0, 0, $\frac{1}{2}$) $\frac{1}{4}, 0, z$ eje tornillo 2₁ paralelo al eje **c**, con intersección en $x = \frac{1}{4}$

(3) 2 (0, $\frac{1}{2}$, 0) $0, y, \frac{1}{4}$ eje tornillo 2₁ paralelo al eje **b**, con intersección en $z = \frac{1}{4}$

(4) 2 ($\frac{1}{2}$, 0, 0) $x, \frac{1}{4}, 0$ eje tornillo 2₁ paralelo al eje **a**, con intersección en $y = \frac{1}{4}$

Los ejes helicoidales están colocados en las siguientes posiciones, como muestra la Figura 2.9.1.

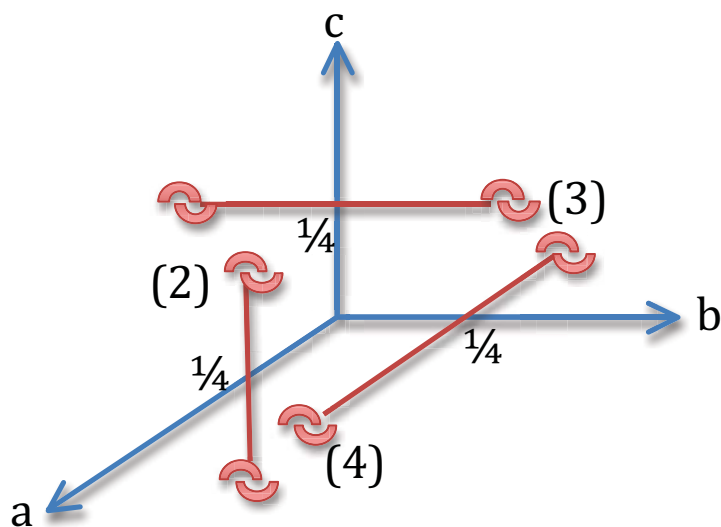


Figura 2.9.1. Colocación de ejes helicoidales.

Las posiciones equivalentes generadas por las cuatro operaciones de simetría son:

- (1) x, y, z
- (2) $-x + 1/2, -y, z + 1/2$
- (3) $-x, y + 1/2, -z + 1/2$
- (4) $x + 1/2, -y + 1/2, -z$

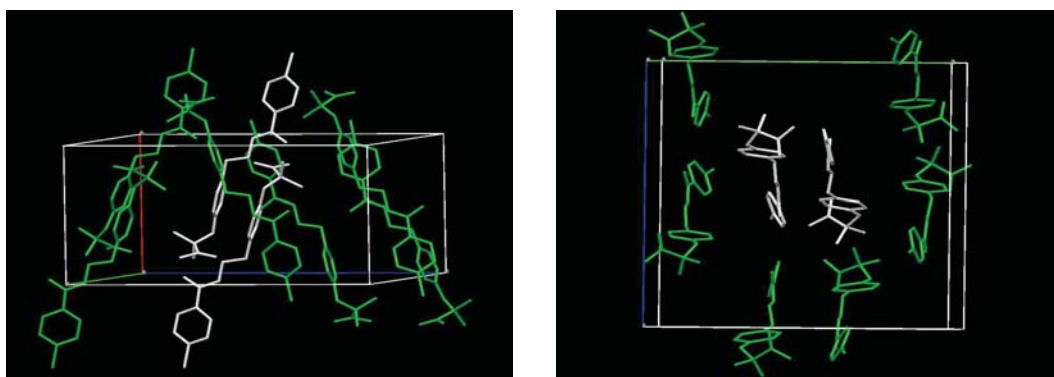


Figura 2.9.2. Operaciones de simetría en celda unidad.

La figura 2.9.2. muestra las moléculas de Bezafibrato generadas (color verde) a partir de las dos moléculas de la unidad asimétrica (color blanco). Dentro de la celda unidad resultan 8 moléculas de Bezafibrato.

El efecto de las operaciones de simetría (los tres ejes helicoidales) en el empaquetamiento de las moléculas, se presenta en las figuras 2.9.3, 2.9.4 y 2.9.5.

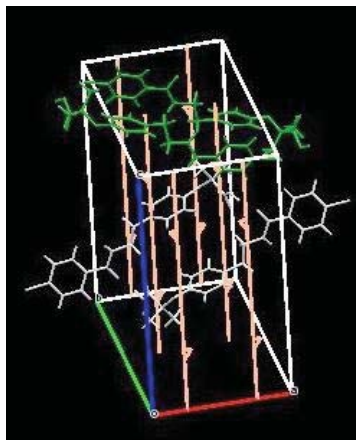


Figura 2.9.3. Operación de simetría (2): Eje tornillo 2_1 paralelo al eje c (en azul).

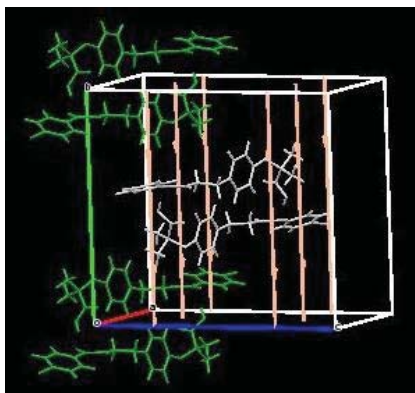


Figura 2.9.4 Operación de simetría (3): Eje tornillo 2_1 paralelo al eje b (en verde).

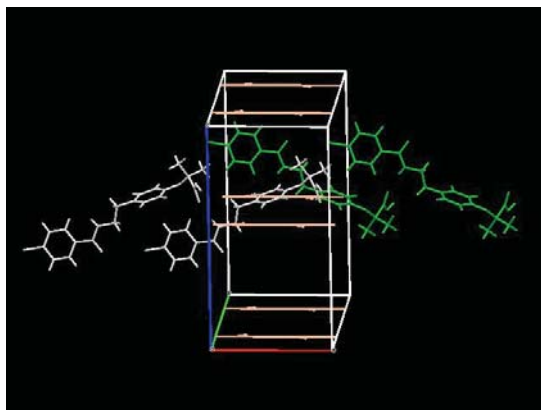


Figura 2.9.5 Operación de simetría (4): Eje tornillo 2_1 paralelo al eje a (en rojo).

pertenece al grupo puntual $D_2, 222$, la tabla 3.3 muestra las operaciones de simetría. A continuación se presenta el archivo CIF del bezafibrato, reportado en la literatura (13)

correspondiente al código CSD VAMBOA01 del banco de datos del del Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>).

Tabla 3.4: Archivo CIF

átomo		x	y	z	Uiso
1	C	-0.4595(16)	0.6205(4)	0.3051(3)	0.046(6)
C2	C	-0.4142(16)	0.6335(6)	0.3692(3)	0.046(6)
H1	H	-0.4722(16)	0.6462(8)	0.4045(4)	0.068(20)
C3	C	-0.2823(16)	0.6279(4)	0.3813(3)	0.046(6)
H2	H	-0.2501(16)	0.6368(6)	0.4253(3)	0.068(20)
C4	C	-0.1966(16)	0.6093(3)	0.3300(3)	0.046(6)
C5	C	-0.2455(17)	0.5984(7)	0.2656(3)	0.046(6)
H3	H	-0.1879(17)	0.5877(10)	0.2297(3)	0.068(20)
C6	C	-0.3773(17)	0.6030(6)	0.2532(3)	0.046(6)
H4	H	-0.4104(17)	0.5942(8)	0.2094(3)	0.068(20)
C7	C	-0.0527(16)	0.6039(4)	0.3396(3)	0.046(6)
C8	C	0.1303(16)	0.6054(3)	0.4173(3)	0.046(6)
H5	H	0.1626(16)	0.6555(4)	0.4041(4)	0.068(20)
H6	H	0.1782(16)	0.5673(5)	0.3910(4)	0.068(20)
C9	C	0.1537(16)	0.5929(3)	0.4918(3)	0.046(6)
H7	H	0.1356(16)	0.5399(4)	0.5029(5)	0.068(20)
H8	H	0.0931(16)	0.6245(6)	0.5179(3)	0.068(20)
C10	C	0.2919(16)	0.6116(3)	0.5119(3)	0.046(6)
C11	C	0.3281(16)	0.6840(3)	0.5251(5)	0.046(6)
H9	H	0.2666(17)	0.7229(4)	0.5194(7)	0.068(20)
C12	C	0.4519(17)	0.7017(3)	0.5464(6)	0.046(6)
H10	H	0.4743(18)	0.7523(4)	0.5556(8)	0.068(20)
C13	C	0.5423(16)	0.6456(3)	0.5542(4)	0.046(6)
C14	C	0.5106(16)	0.5730(3)	0.5395(4)	0.046(6)
H11	H	0.5733(16)	0.5343(4)	0.5436(5)	0.068(20)
C15	C	0.3848(16)	0.5564(3)	0.5183(4)	0.046(6)
H12	H	0.3627(17)	0.5060(3)	0.5081(7)	0.068(20)
C16	C	0.7416(16)	0.6247(5)	0.6190(4)	0.046(6)
C17	C	0.6681(16)	0.5978(8)	0.6800(4)	0.046(6)
H13	H	0.6335(16)	0.641(1)	0.7045(4)	0.068(20)
H14	H	0.7265(16)	0.5695(9)	0.7093(4)	0.068(20)
H15	H	0.5966(16)	0.5655(8)	0.6656(4)	0.068(20)
C18	C	0.8517(16)	0.6767(5)	0.6396(5)	0.046(6)
H16	H	0.8975(16)	0.6940(6)	0.5993(6)	0.068(20)
H17	H	0.9120(16)	0.6496(6)	0.6688(5)	0.068(20)
H18	H	0.8163(17)	0.7198(6)	0.6638(7)	0.068(20)

C19	C	0.8042(16)	0.5620(5)	0.5783(5)	0.046(6)
N1	N	-0.0079(16)	0.5999(2)	0.4025(3)	0.031(11)
H19	H	-0.0587(16)	0.5950(3)	0.4310(3)	0.068(20)
O1	O	0.0206(16)	0.6039(9)	0.2901(3)	0.058(6)
O2	O	0.6637(16)	0.6706(4)	0.5749(5)	0.058(6)
O3	O	0.8212(16)	0.5007(5)	0.6136(7)	0.058(6)
H20	H	0.8711(17)	0.4677(6)	0.5908(9)	0.068(20)
O4	O	0.8384(16)	0.5685(8)	0.5204(5)	0.058(6)
Cl1	Cl	-0.6254(17)	0.6230(5)	0.2896(4)	0.054(7)
C20	C	1.4462(12)	0.3500(4)	0.5724(3)	0.027(5)
C21	C	1.3991(12)	0.3303(5)	0.5102(3)	0.027(5)
H21	H	1.4546(12)	0.3082(7)	0.4776(4)	0.068(20)
C22	C	1.2693(12)	0.3430(4)	0.4953(3)	0.027(5)
H22	H	1.2363(12)	0.3295(5)	0.4524(3)	0.068(20)
C23	C	1.1880(12)	0.3751(3)	0.5423(3)	0.027(5)
C24	C	1.2381(13)	0.3952(5)	0.6046(4)	0.027(5)
H23	H	1.1831(13)	0.4174(8)	0.6372(4)	0.068(20)
C25	C	1.3673(13)	0.3831(5)	0.6197(4)	0.027(5)
H24	H	1.4012(13)	0.3975(7)	0.6622(4)	0.068(20)
C26	C	1.0460(12)	0.3859(4)	0.5310(3)	0.027(5)
C27	C	0.8628(12)	0.3848(2)	0.4529(3)	0.027(5)
H25	H	0.8232(13)	0.4313(3)	0.4705(4)	0.068(20)
H26	H	0.8206(12)	0.3416(4)	0.4753(3)	0.068(20)
C28	C	0.8409(12)	0.3800(4)	0.3780(3)	0.027(5)
H27	H	0.8940(12)	0.3388(5)	0.3593(3)	0.068(20)
H28	H	0.8693(13)	0.4273(5)	0.3568(4)	0.068(20)
C29	C	0.7000(12)	0.3662(3)	0.3612(3)	0.027(5)
C30	C	0.6567(12)	0.2948(3)	0.3501(4)	0.027(5)
H29	H	0.7159(12)	0.2543(4)	0.3537(6)	0.068(20)
C31	C	0.5284(12)	0.2800(3)	0.3336(5)	0.027(5)
H30	H	0.5008(13)	0.2300(4)	0.3257(8)	0.068(20)
C32	C	0.4418(12)	0.3379(4)	0.3288(4)	0.027(5)
C33	C	0.4813(12)	0.4097(4)	0.3408(3)	0.027(5)
H31	H	0.4214(13)	0.4499(4)	0.3378(5)	0.068(20)
C34	C	0.6107(12)	0.4238(3)	0.3575(4)	0.027(5)
H32	H	0.6375(13)	0.4736(3)	0.3664(6)	0.068(20)
C35	C	0.2440(12)	0.3561(5)	0.2624(4)	0.027(5)
C36	C	0.1359(12)	0.3011(6)	0.2453(6)	0.027(5)
H33	H	0.1737(13)	0.2532(6)	0.2316(7)	0.068(20)
H34	H	0.0837(12)	0.3213(6)	0.2084(5)	0.068(20)
H35	H	0.0810(12)	0.2935(7)	0.2848(6)	0.068(20)

C37	C	0.3269(12)	0.3724(8)	0.2010(3)	0.027(5)
H36	H	0.3918(12)	0.4104(8)	0.2123(3)	0.068(20)
H37	H	0.2719(12)	0.3909(9)	0.1645(3)	0.068(20)
H38	H	0.3706(12)	0.3263(9)	0.1866(4)	0.068(20)
C38	C	0.1812(12)	0.4257(6)	0.2923(4)	0.027(5)
N2	N	1.0014(12)	0.3844(2)	0.4683(3)	0.031(11)
H39	H	1.0495(12)	0.3852(3)	0.4372(3)	0.068(20)
O5	O	0.9721(13)	0.3947(7)	0.5801(3)	0.058(6)
O6	O	0.3146(12)	0.3176(5)	0.3145(5)	0.058(6)
O7	O	0.1550(13)	0.4327(8)	0.3506(4)	0.058(6)
O8	O	0.1531(13)	0.4763(6)	0.2462(6)	0.058(6)
H40	H	0.1123(14)	0.5157(6)	0.2661(7)	0.068(20)
Cl2	Cl	1.6081(12)	0.3341(5)	0.5912(4)	0.082(10)

2.10 Polimorfismo

Aunque esta definición está sujeta a debate (14), se adoptará la definición de polimorfismo como el fenómeno por el cual un compuesto con una misma fórmula química, presenta diferentes arreglos cristalinos (14). Por ejemplo la fórmula química SiO₂ para un mineral, puede presentarse como distintos arreglos cristalinos: cuarzo, cristobalita, tridimita, etc.

2.10.1 Polimorfismo en Fármacos

Los fármacos son capaces de existir en múltiples arreglos cristalinos (polimorfos). Los polimorfos presentan diferencias en las propiedades físico-químicas del compuesto. Estas diferencias pueden tener un impacto en la estabilidad física y química, biodisponibilidad y procesabilidad durante el proceso de manufactura o en el producto final, y la bioequivalencia de los fármacos. En casos extremos, los polimorfos no deseados pueden ser incluso tóxicos. No es extraño observar cambios en el estado sólido debido a las condiciones extremas utilizadas en los procesos de manufactura, como condiciones de estrés mecánico o exposición a los solventes (15).

Estas razones han convertido al polimorfismo en un tema de investigación cada vez más importante, tanto en el mundo académico y en la industria farmacéutica (15). Un estudio reciente, estima que entre un 80 y 90% de los compuestos orgánicos, son capaces de existir en formas polimórficas (15).

2.10.2 Polimorfismo en Bezafibrato

El Bezafibrato presenta dos polimorfos, los cuales han sido completamente caracterizados por las siguientes técnicas: microscopía óptica, espectroscopias infrarroja y Raman, calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría, y difracción

de rayos X a temperaturas variables. Las diferencias entre polimorfos, se muestran en la tabla 2.10.2.1.

Tabla 2.10.2.1. Datos cristalográficos de polimorfos de Bezafibrato (13)

Datos cristalográficos para polimorfos de Bezafibrato, C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄		
	Forma α	Forma β
Código CSD:	VAMBOA01	VAMBOA02
Número en el CCDC:	743363	743364
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)	P2 ₁ /c (14)
a (Å)	10.3118	10.7849
b (Å)	17.66	15.7886
c (Å)	19.713	11.4932
β (°)	90	115.875
V (Å ³)	3589.9	1760.9
Z	8	4
ρ (g/cm ³)	1.339	1.365
T (K)	173	173

Los dos polimorfos presentan diferencias en su conformación, lo que resulta en interacciones de puentes de hidrógeno diferentes, y subsecuentemente diferencias en el empaquetamiento de moléculas para formar cristales en el estado sólido.

En el polimorfo α (Figura 2.10.2.1.) el hidrógeno del ácido carboxílico presenta una configuración “sin”, mientras que en polimorfo β (Figura 2.10.2.2.), el hidrógeno del ácido carboxílico presenta una configuración “anti”.

Polimorfo α

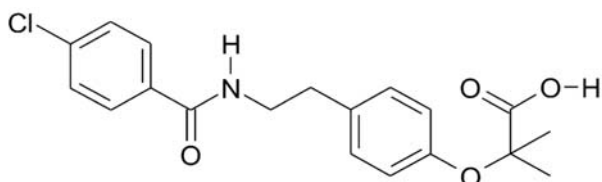


Figura 2.10.2.1. Polimorfo α-Bezafibrato.

Polimorfo β

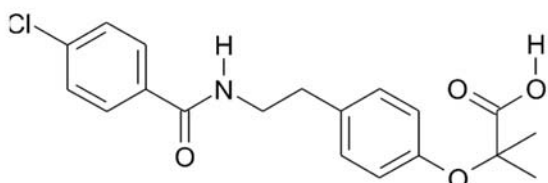


Figura 2.10.2.2. Polimorfo β-Bezafibrato.

Las dos formas están relacionadas enantiotrópicamente con la forma α convirtiéndose

en la forma β a la temperatura 160.7°C. La forma β es más estable a la temperaturas ambiente y a temperaturas debajo de la temperatura de transición de 160.7°C.

2.10.3 Diferenciación de polimorfos

Difracción de Rayos X

La Figura 2.10.3.2 muestra los picos característicos del α -Bezafibrato, β -Bezafibrato y el Bezafibrato marca Aldrich.

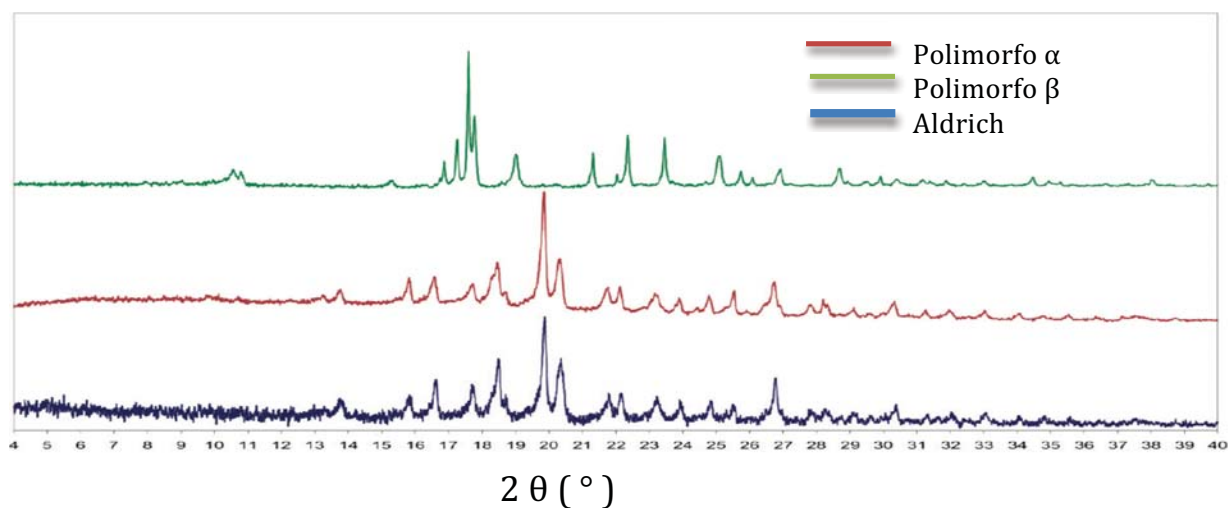


Figura 2.10.3.1 Difractogramas polimorfo α -Bezafibrato, polimorfo β -Bezafibrato y Bezafibrato Aldrich.

Calorimetría Diferencial de Barrido

El polimorfo α muestra un pico endotérmico a la temperatura de 184.8 °C con un calor de fusión de 53.9 kJ/mol; el polimorfo β muestra una pico endotérmico a la temperatura de 160.7 °C con un calor de fusión de 4.3kJ/mol (2), como muestra la Figura 2.10.3.2.

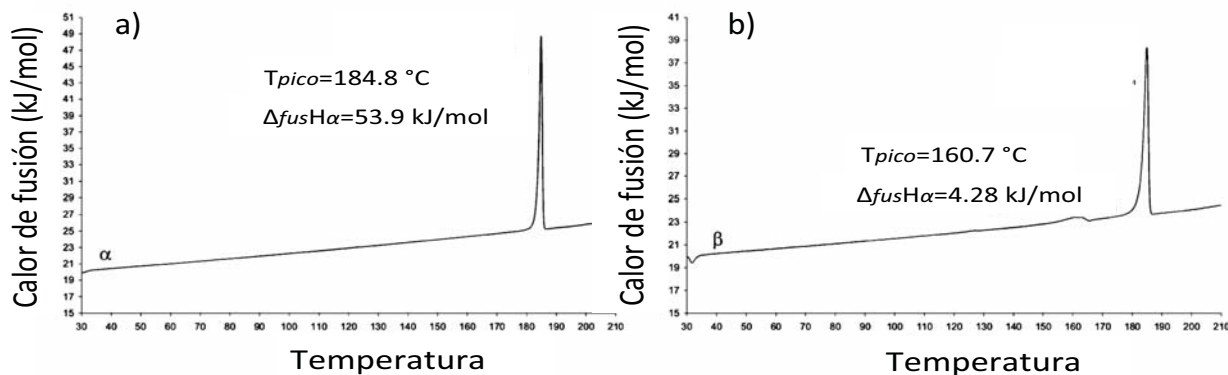


Figura 2.10.3.2. Picos endotérmicos de polimorfos a) α -Bezafibrato, b) β -Bezafibrato

Espectroscopia Infrarroja

La figura 2.10.3.2. presenta las bandas principales de los polimorfos del Bezafibrato. El polimorfo α presenta bandas en 529, 568, 760, 967, 1013, 1324, 1718 y 3357 cm^{-1} ; mientras que el polimorfo β presenta bandas en 606, 618, 821, 847, 1328, 1740 y 3387 cm^{-1} .

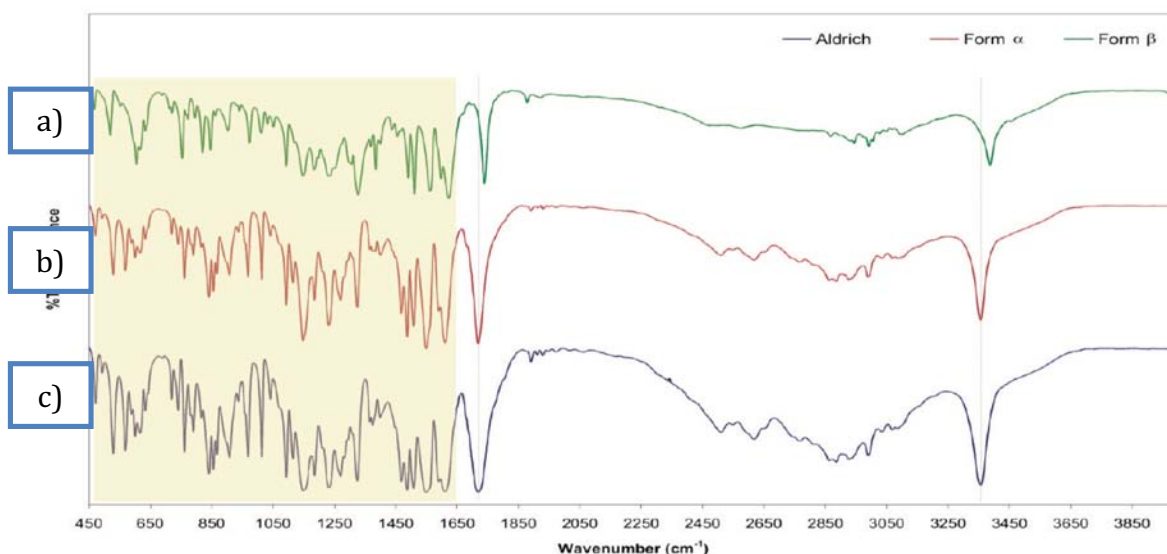


Figura 2.10.3.3. FTIR a) Aldrich, b) α -Bezafibrato, c) β -Bezafibrato.

2.11 Farmacocinética

La farmacocinética es el estudio del tiempo de residencia de un fármaco dentro del cuerpo. Incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

Describe el grado y la velocidad a la cual una sustancia o molécula terapéutica es liberada desde una forma farmacéutica hasta la circulación sanguínea general (16).

El Bezafibrato se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, la unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. Una concentración máxima (C_{max}) del plasma de cerca de 8 mg/l se alcanza después de 1-2 horas (T_{max}) de la administración de una sola dosis de 200 mg en voluntarios sanos (17).

La semivida de eliminación plasmática es de unas 2 horas. La mayoría de las dosis se excreta por la orina, alrededor de la mitad en forma de fármaco inalterado y la restante como metabolitos incluido el conjugado glucorónido una pequeña porción de la dosis aparece en las heces. El Bezafibrato se absorbe de manera rápida y total en el tracto gastrointestinal de 1 a 2 horas después de una sola dosis.

2.12 Farmacodinamia

El Bezafibrato obtiene su efecto mediante la estimulación de enzimas (lipoprotein-lipasas), que intervienen en el catabolismo de los triglicéridos, actuando en forma especial sobre los triglicéridos de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), constituidas de triglicéridos endógenos y exógenos, formados principalmente en el hígado; el Bezafibrato tiene acción también sobre las LDL (lipoproteínas de baja densidad), que contienen gran cantidad de colesterol y resultan de la separación de las VLDL y de triglicéridos.

El Bezafibrato tiene además acción sobre el metabolismo del colesterol. Existen estudios que avalan el hecho de que al iniciar el tratamiento con Bezafibrato hay una elevación de colesterol y de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) formadas en el hígado y constituidas en 28% de fosfolípidos y en 18% de colesterol.

Es importante señalar que la elevación de las HDL ha sido comprobado como un mecanismo cardioprotector, ya que, no sólo se le ha detectado a niveles bajos en sangre de pacientes infartados, sino que además existe el hecho comprobado de que las HDL transportan el colesterol de los tejidos periféricos al hígado, a donde se metaboliza y excreta, de esta manera se impide un aumento en la concentración de colesterol en los tejidos, evitando con esto la formación de xantomias; mediante este mecanismo de transporte y eliminación de colesterol, impide su acumulación en arterias, evitando así en alguna medida la formación de ateromas, esta es la forma mediante la cual se explica su acción antiaterogénica del Bezafibrato, a través de la elevación que produce su acción de las High Density Level (HDL), el cuál aparece después de la destrucción de las Very Low Density (VLDL) y las Low Density Level (LDL).

Mediante estudios multicéntricos, se ha comprobado que el Bezafibrato, logra una reducción de triglicéridos VLDL, LDL y del colesterol, en forma más potente que el clofibrato y el pravacol.

Es importante hacer notar que se ha comprobado una relación entre la administración de Bezafibrato y la disminución de la glucemia. Se ha visto que después de 30 minutos de la administración de 600 mg de Bezafibrato existe una disminución en la glucosa sanguínea, pero un aumento en los niveles de insulina, esto fue comprobado cuando se les administraba a los pacientes en ayuno. De esta manera se puede concluir que existe una mejor utilización de la glucosa con el uso del Bezafibrato.

Bibliografía Capítulo 2:

1. Cordova-Villalobos, José Ángel et al. *Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral*. Salud pública Méx [online]. 2008, vol.50, n.5 [citado 2013-10-18], pp. 419-427
2. Santiago Rivera. *Semiología de las dislipidemias*, Hospital de Clínicas José de San Martín.
3. Zambrabo Ricadeneira Rita Maria. *“Dislipidemias en adultos de 18 a 55 años atendidos en el área de laboratorio Clínico del hospital del I.E.S.S. De Chone y su incidencia con la Hipertensión Arterial Mayo - Octubre del 2011”* Universidad Técnica de Manabí. Ecuador. 2011
4. David Alfredo Dominguez Perez, Maria Natalia Pérez Rul, José Gilberto Reséndiz Romero *Los medicamentos genéricos intercambiables: su origen e impacto en México durante el periodo de 1998-2005*
5. Frías M. Dolores. *“Marketing farmacéutico”*, ESIC editorial, España. 2000.
6. Dr. Mario García Hernández. *Departamento de bioquímica del Centro de Investigaciones y de estudios avanzados del IPN* Miembro fundador de la Sociedad Mexicana de Bioquímica A. C. en 1957, actualmente retirado.
7. COFEPRIS *“Genéricos Intercambiables”*, en *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*, México disponible en <http://www.cofepris.gob.mx>. 2010.
8. 320.1 CFR Bioavailability and Bioequivalence requirements. Food and drug administration. Department of health and human services. Volume 5. April 2013
9. México: 78% de medicinas consumidas son genéricas. Artículo El Universal. Notimex. 14 Junio 2013.
10. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 9ª Edición. México. 2009.
11. Ma. Ángel Holgada. *Excipientes en formulaciones magistrales*. Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla Sevilla, 22 de Febrero de 2008
12. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 9ª Edición. México. 2009.
13. Andreas Lemmerer, Nikoletta B. Bathori, Catharine Esterhuysen, Susan A. Bourne, and Mino R. Caira. *Concomitant Polymorphs of the Antihyperlipoproteinemic Bezafibrate*. GROWTH & DESIGN .VOL. 9, NO. 6 2646–2655. 2009.
14. Joel Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*. Oxford University Press, Dic 13, 2007
15. Norman Chieng, Thomas Rades, Jaakko Aaltonen. *An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 55 (2011) 618–644. 2010.

16. Dra Inés Fuentes Noriega. *Biodisponibilidad y como control de calidad para asegurar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos*. Facultad de Química UNAM
17. Monk JP, Todd PA. *Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia*. *Drugs*. Jun;33(6):539-76. 1987

3. Parte Experimental

Las muestras que se estudiaron son las siguientes:

3.1 Tabla de Muestras

3.1.1. Muestras de Bezafibrato

Las muestras de Bezafibrato (con dosis de 200 mg) se adquirió en diversas farmacias en México en presentaciones comerciales de 30 tabletas en todos los casos. (Tabla 3.1.1.1.)

Tabla 3.1.1.1. Muestras de Bezafibratos comerciales.

Muestra	Marca	Laboratorio	LOTE	Caducid ad	Precio total	Precio por tableta
1	BEZALIP	ROCHE	X10196	abr-14	426.50	14.22
			X10195	abr-14		
2	ZAF- 200	ALPHA SM	8120611	jun-13	179.74	5.99
			5681111	nov-13		
3	SAPRAME	PROBIOMED	655120101	ene-14	278.00	9.27
4	BRUFIZA	BRULUANT	111588	nov-16	84.00	2.80
			204210	abr-17		
5	FIBROXOL	SOLARA	SF11002	jun-13	116.00	3.87
			SG12001	jul-14		
6	NIVEZVAG	NOVAG	450102	feb-14	90.00	3.00
			450351	dic-13		
7	LES BEST	LABORATORIOS BEST	1112230	dic-13	224.00	7.47
			1207143	jul-14		
8	BEZAFIBRATO	PHARMALIFE	120502	abr-14	423.19	14.11
9	BIFAREN	BIOMEPE	SG1103	jul-13	84.00	2.80
			SD1201	abr-14		

En adelante, las muestras se identificarán de acuerdo con el número de muestra que aparece en la primera columna de la tabla anterior.

3.1.2. Muestras de Excipientes

Las muestras de 15 excipientes fueron proporcionadas gracias la colaboración del departamento de Química de la UNAM. Los excipientes se identificarán de aquí en adelante de la siguiente manera: (Tabla 3.1.2.1.)

Tabla 3.1.2.1. Tabla de Excipientes.

Etiqueta	Excipiente
Excipiente 1	Almidón de Maíz
Excipiente 2	Celulosa Microcristalina 1
Excipiente 3	Celulosa Microcristalina 2
Excipiente 4	Glicolato Sódico de Almidón
Excipiente 5	Dióxido de Silicio Coloidal
Excipiente 6	Esterato de Magnesio
Excipiente 7	Lactosa
Excipiente 8	Caolín
Excipiente 9	Talco
Excipiente 10	Dioxido de Titanio
Excipiente 11	Polisorbato 80
Excipiente 12	Citrato Sódico
Excipiente 13	Povidona
Excipiente 14	Polietilen Glicolato
Excipiente 15	Polietilen Glicolato

3.1.3 Bezafibrato de alta pureza

Se adquirió el ingrediente activo Bezafibrato de la marca Sigma-Aldrich (pureza $\geq 98\%$), en forma de polvo color blanco (Lote BCBF5296V).

3.2 Difracción de Rayos X (DRX)

Cuando el haz de rayos X incide sobre un cristal, es decir, sobre una agrupación de átomos periódicamente ordenados en el espacio, entre las ondas dispersadas por cada uno de ellos se producen fenómenos de interferencia que, en determinadas direcciones, y debido precisamente a la ordenación periódica de los átomos, ocurre que las ondas dispersadas están en fase y se refuerzan mutuamente según el fenómeno conocido como difracción.

Todos los electrones de los átomos de un cristal dispersan los rayos X incidentes en todas direcciones. Como los átomos están ordenados periódicamente en tres dimensiones, la interferencia constructiva en ciertas direcciones, da origen a un patrón de difracción. Los cristales más pequeños no contienen un gran número de átomos, y por ello las ondas dispersadas que interfirieren constructivamente se va debilitando a

medida que los cristales son más pequeños. En cristales grandes se tiene el hecho de que los átomos de los cristales están ordenados en forma regular y repetitiva y la interferencia de las ondas de rayos X dispersadas es fuerte. La condición para la difracción de un haz de rayos X en un cristal viene determinada por la expresión de Bragg, en la que se relaciona la longitud de onda del haz de rayos X, el ángulo de difracción 2θ y la distancia entre cada serie de planos atómicos de la red cristalina d , según $n\lambda = 2d \sin\theta$, donde n representa el orden de difracción (1).

El poder de dispersión de un átomo con respecto a los rayos X depende de su número de electrones (el número atómico Z), por lo tanto, la posición de los haces difractados por un cristal sólo depende del tamaño y de la forma de la celda unidad del cristal y de la longitud de onda del haz de rayos X incidente; mientras que las intensidades de los haces difractados dependen del tipo de átomos en el cristal y de la posición de los mismos en la celda unidad (2,3).

Con base a lo anterior, no existen dos sustancias que tengan exactamente el mismo patrón de difracción, si se toma en cuenta tanto la dirección como la intensidad de todos los rayos difractados.

Los experimentos de difracción de rayos X, se realizaron con el siguiente equipo:

Difractómetro de Rayos X para polvos

Marca Bruker, modelo D8-Discover, el cual puede operar usando un tubo de molibdeno (Mo) o cobre (Cu). Además, tiene configuraciones de medición en reflexión y transmisión con haz monocromático de molibdeno. En ambas configuraciones la muestra puede estar a temperaturas entre la ambiente y los 1000 grados Celsius. (Figura 3.2.1)



Figura 3.2.1. Difractómetro D8-Discover.

Condiciones de operación:

Radiación: Cu

$\Delta 2\theta$: 0.029 °

Rotación: 45 rpm

Voltaje: 40 kV

Corriente: 35 mA

La preparación de muestras fue la siguiente:

El principio activo fue colocado en el porta-muestras sin tratamiento, directamente desde su envase. Para la segunda corrida, se utilizó el difractor Rigaku Ultima IV, donde el polvo fue molido durante 5 minutos en un mortero de ágata, esto con el fin de eliminar las orientaciones preferenciales de los cristalitas en el polvo policristalino.

Todas las siguientes muestras se analizaron en el difractor D8-Discover.

Para las tabletas de fármacos de bezafibrato, se realizó el siguiente procedimiento:

Se tomó una tableta de cada uno de los lotes de las muestras de bezafibrato, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos; después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos a 3000 rpm. Finalizado el tratamiento, se tomó polvo suficiente para colocarlo en el porta-muestras del difractor de Rayos X.

La misma preparación fue realizada para las muestras de excipientes, omitiendo el tratamiento con el amalgamador.

Método Rietveld

El método Rietveld es una técnica de refinamiento de estructuras cristalinas, diseñado originalmente para analizar patrones de difracción de neutrones, con el tiempo se ha utilizado en patrones de difracción de rayos-X con muy buenos resultados.

Este método consiste en ajustar un modelo teórico a un patrón experimental de difracción de Rayos-X utilizando el método de mínimos cuadrados, hasta obtener el mejor ajuste entre ambos. El patrón de difracción calculado se basa en un modelo que incluye aspectos estructurales (grupo espacial, átomos en la unidad asimétrica, factores térmicos, etc), microestructurales (concentración, tamaño de cristal, microdeformaciones), e instrumentales (anchura a la altura media del pico de difracción causada por el instrumento, anchura de las rejillas (slits) utilizadas en la medición, tamaño de la muestra irradiada, penetración del haz de rayos-X en la muestra, etc.). La función que se minimiza por mínimos cuadrados se denomina residuo, la cual está definida como S_y y se calcula con la siguiente fórmula:

$$S_y = \sum_i W_i (y_{i(obs)} - y_{i(calc)})^2$$

En esta función, $y_i(\text{obs})$ y $y_i(\text{calc})$ son las intensidades experimentales y calculadas en el punto i del patrón de difracción, respectivamente, W_i es el peso respectivo dado a estas intensidades mientras que la sumatoria es sobre todos los puntos del patrón de difracción.

El valor de S_y es una función compleja que incluye todos los parámetros que dan lugar al patrón de difracción. El refinamiento consiste en encontrar los valores óptimos de todos estos parámetros de manera que S_y adopte el valor mínimo posible. La función expresada en la ecuación 1 no es lineal. (3)

3.3 Análisis de Elementos Químicos por Emisión de Rayos X Inducida por Partículas (PIXE)

La Emisión de Rayos X Inducida por Partículas (PIXE), es una técnica esencialmente no destructiva con la cual se puede conocer la composición elemental de la superficie del material irradiado. PIXE proporciona información multielemental, cuantitativa, de manera rápida, precisa y con una gran sensibilidad (mg/g).

El análisis mediante PIXE se puede realizar tanto al vacío como a la atmósfera. Debido a sus características y versatilidad, se le ha utilizado en diversas áreas como biología, medicina, ciencias ambientales, geología, metalurgia, ciencia de materiales, arqueometría, etc.

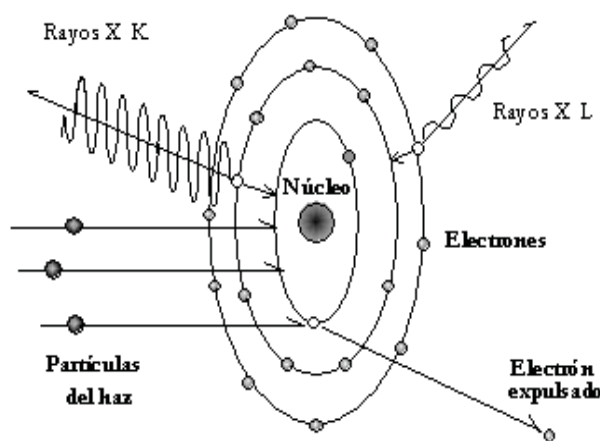


Figura 3.3.1. Interacción de iones.

Cuando un haz de partículas cargadas incide sobre un blanco, uno de los procesos que pueden llevarse a cabo es la expulsión de los electrones atómicos de las capas internas debido a su interacción con los iones del haz (Figura 4.2).

Para que los átomos excitados regresen a su estado base ocurren transiciones electrónicas para cubrir las vacantes de las capas inferiores, es decir, los electrones de capas superiores decaen a niveles de energía menores. El exceso de energía de los átomos puede ser liberado mediante la emisión de rayos X, electrones Auger o ambos. La

energía de los rayos X o del electrón Auger emitido es igual a la diferencia entre los niveles de energía de la transición y esta energía es característica de cada elemento. La técnica PIXE se basa en la detección de los rayos X emitidos. (4)

Las capas electrónicas, denominadas K , L , M , N ... están determinadas por el número cuántico principal n . A partir de la capa L , cada capa está dividida en subcapas determinadas por los valores del momento angular orbital l y del momento angular total j . El número de subcapas en cada capa es $2n-1$. El número cuántico magnético m , toma los valores enteros comprendidos entre $-l$ y l , es decir, $-l \leq m \leq l$. Por último, el número cuántico de spin, s , toma los valores $\pm\frac{1}{2}$. Por el principio de exclusión de Pauli, no puede haber dos electrones en un mismo átomo descritos por los mismos números cuánticos. Debido a esto la configuración electrónica es única para cada elemento y los Rayos X emitidos permiten identificarlo.

Se utilizó el siguiente equipo:

Acelerador Peletron



Figura 3.3.2. Acelerador Tandem Peletrón.

Acelerador: Tandem Peletrón de 3 MV (Figura 3.3.2.)

Modelo: 9SDH-2 de la NEC (*National Electrostatics Corporation*).

Emisión de Rayos X inducidos por partículas:

Los iones negativos, producidos en la fuente, son acelerados hasta energías del orden de los 50keV antes de ser inyectados en el acelerador. Este haz de iones se acelera nuevamente cuando es atraído hacia la terminal positiva de alto voltaje. Dentro del tanque acelerador los iones atraviesan un gas (nitrógeno), conocido como “stripper”, donde pierden electrones y adquieren carga positiva las cuales son nuevamente aceleradas. Este haz positivo sufre una nueva etapa de aceleración hasta que abandona el tanque con iones del doble de la energía inicial. A la salida del tanque el haz de iones es enfocado hacia la línea de experimentación mediante el cuadrupolo magnético y el imán selector. Todo el sistema, desde la generación, aceleración y distintas etapas de enfoque, hasta la utilización del haz en una línea específica, se encuentra a un vacío del

orden de 10^{-6} - 10^{-8} Torr. Para ello se emplean bombas mecánicas y turbomoleculares (6).

Preparación de la muestra:

En el acelerador Peletron, las muestras se prepararon de la siguiente manera: Se tomó una tableta de cada una de las muestras de Bezafibrato, la tableta fue marcada por la mitad, la parte inferior de la tableta, se “raspó” con ayuda de una espátula, con el fin de retirar el recubrimiento.

Esto se hizo con el fin de determinar la diferencia entre los elementos del centro de la tableta y los que corresponden a los excipientes que cumplen con la función de recubrir la tableta.

Se tomaron dos muestras por cada tableta, una en el recubrimiento de la misma y otra más cercana al centro de la misma.

3.4 Microscopia Electrónica de Barrido

El microscopio electrónico de barrido (SEM) es el mejor método adaptado al estudio de la morfología de las superficies. A diferencia de un microscopio óptico que utiliza fotones del espectro visible, la imagen entregada por el SEM se genera por la interacción de un haz de electrones que "barre" un área determinada sobre la superficie de la muestra.

Otra característica importante de microscopía electrónica de barrido (SEM) es que podemos observar muestras en tres dimensiones

Construcción de SEM

La parte principal de un microscopio electrónico de barrido es la denominada columna de electrones la cual lleva alojados en su interior los siguientes elementos:

- Un cañón de electrones con un filamento que actúa como emisor o fuente de iluminación, por analogía con un sistema óptico.
- Un sistema de lentes electromagnéticas encargado de focalizar y reducir a un diámetro muy pequeño el haz de electrones producido por el filamento.
- Un sistema de barrido que hace recorrer el haz de electrones ya focalizado por la superficie de la muestra.
- Uno o varios sistemas de detección que permiten captar el resultado de la interacción del haz de electrones con la muestra y transformarlo en una señal eléctrica.

Una salida conectada a una o varias bombas que producen el vacío necesario para que el conjunto funcione adecuadamente. Además, el microscopio posee diversos sistemas que permiten observar las señales eléctricas procedentes de los detectores, en forma de imágenes en un monitor de TV, fotografía, espectro de elementos, etc.

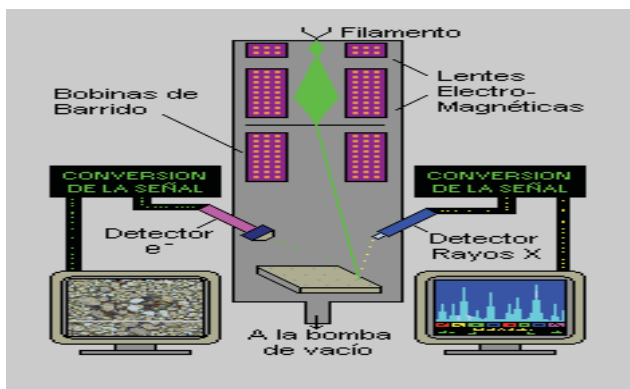


Figura 3.4.1. Microscopio Electrónico de Barrido.

Por último, en el gráfico se han dibujado dos detectores. (Figura 3.4.1.) el de electrones secundarios, que son los electrones arrancados a la propia muestra por la acción del haz incidente. Con esta señal obtenemos en un monitor una imagen de la muestra, muy parecida a la visión del ojo humano debido a la gran profundidad de foco de esta señal. El otro detector, de rayos X, captura este tipo de señal, con la que obtenemos un espectro de elementos, es decir un análisis químico elemental de la muestra.

La técnica esencialmente consiste en hacer incidir en la muestra un haz de electrones. Este bombardeo de electrones provoca la aparición de diferentes señales que, captadas con detectores adecuados, nos proporcionan información acerca de la naturaleza de la muestra

La señal de electrones secundarios proporciona una imagen de la morfología superficial de la muestra. La señal de retrodispersados una imagen cualitativa de zonas con distinto número atómico medio, y la señal de rayos X espectros e imágenes acerca de la composición de elementos químicos en la muestra. (7)

Las fotografías obtenidas por SEM se realizaron en el siguiente equipo:
Microscopio Electrónico de Barrido :Microscopio JEOL 5600 LV (Figura 3.4.2.)



Figura 3.4.2. Microscopio Electrónico de barrido.

La preparación de las muestras fue la siguiente: El principio activo fue colocado en el crisol de muestra, directamente de su envase.

Para las tabletas de Bezafibrato se realizó el siguiente procedimiento:

Se obtuvo una tableta de cada uno de los lotes de las muestras de Bezafibrato, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos, después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos 3000 rpm, de 120 volts, 60 Hz y 3000 rpm.

Una vez que el polvo está mezclado de manera homogénea, se coloca la muestra sobre una cinta de carbón con doble pegamento sobre un porta muestras de aluminio el polvo fue “espolvoreado” con ayuda de una jeringa, con la que se “inyectaba” una suave capa sobre la cinta de carbón, evitando los grumos.

3.5 Análisis Térmico

Un análisis térmico comprende el estudio de la evolución de las propiedades de una muestra o compuesto cuando es sometida a un calentamiento a altas temperaturas.

Los efectos del calor sobre los materiales pueden ser varios y producir cambios en muchas de sus propiedades. En el análisis térmico, los cambios de peso configuran la base de la termogravimetría (TG), mientras que la medida de los cambios de energía constituye la base de la calorimetría diferencial de barrido (DSC). Así por ejemplo, la termogravimetría indica cuándo una muestra pierde o gana peso y cuánto, mientras que el DSC indica si una reacción o cambio físico es endotérmico o exotérmico, y a menudo es capaz de medir la variación de calor (8).

3.5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido se ha revelado como una técnica importante en el campo de la Ciencia de Materiales debido a su elevado grado de sensibilidad y a la rapidez de análisis (9).

Es una técnica experimental dinámica que nos permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia, cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado, o cuando es calentada o enfriada a velocidad constante, en un determinado intervalo de temperaturas. Como regla general, puede decirse que todas las transformaciones o reacciones donde se produce un cambio de energía, pueden medirse por DSC.

La calorimetría diferencial de barrido, es un método que permite la medición directa y precisa de distintos parámetros termodinámicos, como la entalpía, la temperatura máxima y la capacidad calorífica, etc.

Existen dos tipos de calorímetros de barrido diferencial, el de compensación de potencia y el de flujo de energía, todos los experimentos realizados en éste trabajo pertenecen al segundo tipo.

En el caso de la calorimetría de barrido diferencial mediante flujo de calor, sólo existe una sola celda de calentamiento, en la cual se introducen ambos crisoles.

Si se detecta cualquier diferencia, los calefactores individuales se corregirán de tal manera que la temperatura se mantendrá igual en ambas cápsulas. Es decir, cuando tiene lugar un proceso exotérmico o endotérmico, el instrumento compensa la energía necesaria para mantener la misma temperatura en ambas cápsulas.

El instrumento tiene instalado un programa de computo, que convierte la diferencia de voltaje obtenida a partir del termopar, que anteriormente había sido amplificada, en energía por unidad de tiempo, en este caso miliwatts (mW), que es graficada contra la temperatura hasta la cual se realizó el análisis. Esta técnica fue la empleada en el presente trabajo teniendo el instrumento una sensibilidad de 10 μ W.

Existen dos tipos de curvas termoanalíticas, exotérmicas y endotérmicas, ambos procesos se representan como picos en el termograma con una temperatura máxima de la transición que están caracterizando (10).

3.5.2. *Análisis Térmico Gravimétrico (TGA)*

El análisis térmico gravimétrico es el estudio de los cambios de peso de una muestra en función de la temperatura o el tiempo, en presencia de una variedad de atmósferas controladas. La técnica es útil en situaciones donde se dan transformaciones que conllevan cambios de peso, por ejemplo la absorción o liberación de gases en la muestra. La muestra se sitúa en un crisol de platino que se encuentra en el horno y está suspendida de una balanza de alta precisión, el horno posee una resistencia de baja masa térmica que puede ser enfriada o calentada rápidamente. Un termopar se encuentra cercano a la charola sin entrar en contacto con ella para llevar el registro de la temperatura dentro del horno. La balanza está compensada electrónicamente de modo que la celda no se mueva cuando la muestra gane o pierda peso. (10)

La muestra se somete a una velocidad de calentamiento en un intervalo de temperatura que puede ir desde temperatura ambiente hasta 1000 °C. En el analizador se emplea un flujo de gas, el cual mantiene a la muestra en una atmósfera inerte, reductora u oxidante según sea el caso, que arrastra los productos volátiles de las distintas reacciones que presente la muestra debido al tratamiento térmico. El flujo del gas es casi laminar, por lo que no afecta las mediciones al provocar movimiento de la charola. El flujo de gas, bajo y constante también sirve para evitar que los productos reaccionen o se impregnen en las paredes del ATG.

Los análisis térmicos fueron realizados con el siguiente equipo:

SDT Q600, realiza de manera simultanea TGA y DCS, TA. Instruments (Figura 3.5.1.1.1.)

Rango de temperatura- de temperatura ambiente a 1500 °C Cantidad de muestra para medición de 2 a 20 mg. Se puede correr hasta 1 mg Copas o crisoles dispuestos Alumina de 90 μ l y 40 μ l Platino de 110 μ l.



Figura 3.5.1.1.1. Calorímetro SDT Q600.

Las características del equipo SDT Q600 se presentan en la Tabla 3.5.1.1.1.

Tabla 3.5.1.1.1. Características del equipo SDT Q600.

Capacidad de la muestra	200 mg (350mg incluida la muestra)
Sensibilidad de la balanza	0.1 μ g
Tipo de horno	Bifilar-Wound
Intervalo de temperatura	Temperatura ambiente (T.A) a 1500 °C
Velocidad de calentamiento T.A a 1000 °C	0.1 a 100 °C/min
Velocidad de calentamiento T.A a 1500 °C	0.1 a 25 °C/min
Enfriamiento del horno	Aire a presión (1500 a 50 °C en <30 min, 1000 °C en 20 min.)
Termopares	Platino/Platino-Rodio (Tipo R)
Sensibilidad del DTA	0.001 °C
Exactitud/precisión Calorimétrica	\pm 2% (basada en los estándares metálicos)
Crisoles para muestra	Platino: 40 μ l, 110 μ l Alumina: 40 μ l, 90 μ l

Y la preparación de las muestras fue la siguiente:

El principio activo fue colocado en el crisol de muestra, directamente de su envase.

Para las tabletas de Bezafibrato se realizó el siguiente procedimiento:

Se obtuvo una tableta de cada uno de los lotes de las muestras de Bezafibrato, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos, después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos 3000 rpm, de 120 volts, 60 hz.

Una vez que el polvo está mezclado de manera homogénea, se coloca la muestra en el crisol.

3.6 Espectroscopía Infrarroja (FTIR)

La radiación infrarroja, es una radiación electromagnética situada entre la región visible (más allá de la parte roja) y la región de microondas, formada por un campo eléctrico y un campo magnético oscilantes con la misma frecuencia y perpendiculares a la dirección de propagación de la radiación. Se caracteriza por una frecuencia de oscilación y una longitud de onda, relacionadas a través de la fórmula:

$$c = \lambda\nu$$

donde c es la velocidad de la luz en el medio (en m/seg), ν es la frecuencia (en Hz) y λ es la longitud de onda (en m). El llamado número de onda se define como $k = 2\pi/\lambda$ y se expresa en cm^{-1} .

El número de onda de una línea del espectro es directamente proporcional a la variación de energía existente de los niveles energéticos de los diferentes estados en que pueden existir los átomos o moléculas; por esto en espectroscopía suele considerarse cm^{-1} como una unidad de energía.

La región del infrarrojo se divide en tres regiones conocidas como próximo o cercano, medio o fundamental y el lejano que abarca a los números de onda desde los 10 cm^{-1} hasta $13,333 \text{ cm}^{-1}$. El infrarrojo medio comprende entre $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ y en esta región aparecen las bandas de absorción debidas a las vibraciones fundamentales de las moléculas (estiramiento, flexión y balanceo) por lo que es la más importante y más empleada en espectroscopía Infrarroja (11).

El rango espectral de mayor uso para el análisis químico es la región de infrarrojo medio (MIR) . Se cubre el rango de frecuencia de 4000 a 500 cm^{-1} . Esta región puede subdividirse en la región de frecuencia de grupo, $4000\text{-}1300 \text{ cm}^{-1}$ y la región de la huella digital, $1300\text{-}500 \text{ cm}^{-1}$.

En la región de frecuencia de grupo , las principales bandas de absorción pueden ser asignados a modos de vibración correspondientes a los grupos de funciones individuales internacionales : NH- OH ($4000\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$) región de estiramiento; CH ($3000\text{-}2800 \text{ cm}^{-1}$); región de ventana ($2800\text{-}1800 \text{ cm}^{-1}$) y región carbonilo ($1800\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$).

Tanto la presencia y la ausencia de estas bandas de frecuencia del grupo característicos son útiles para la caracterización de la estructura molecular.

Las bandas de absorción en la región de la huella digital de la especificación son el resultados de un solo enlace , así como del esqueleto vibraciones de los sistemas poli-atómicos, las absorciones múltiples en esta región hacen que sea difícil asignar bandas individuales pero el patrón combinado general es muy característica , reproducible y útil para la identificación del material cuando se hace coincidir con espectros de referencia (11).

La Espectroscopía Infrarroja, se basa en las reglas de selección cuánticas y en el hecho de que la oscilación o vibración que presentan los átomos que conforman una molécula, tiene una frecuencia de la misma magnitud que la de la radiación infrarroja por lo que se

da una absorción de la energía de la radiación por parte de las moléculas. El espectro infrarrojo es el registro del porcentaje de la radiación absorbida por una sustancia en función del número de onda de la radiación infrarroja incidente. El espectro de absorción, se obtiene por la irradiación con luz infrarroja de sucesivas frecuencias y por la medida simultánea de la intensidad de la radiación transmitida. Un espectrógrafo consta de tres partes fundamentales. La fuente emisora de radiación infrarroja continua, el sistema dispersivo que se encarga de separar la radiación según su longitud de onda y proporciona haces a frecuencias conocidas, y un detector que mide la intensidad de cada uno de estos haces de radiación infrarroja para ser posteriormente transformados en una señal eléctrica que nos da finalmente el espectro (10).

Los análisis térmicos fueron realizados con el siguiente equipo: Nicolet Nexus 670 FT-IR. (Figura3.6.1) .



Figura 3.6.1. Equipo Nicolet Nexus 670 FT-IR.

Preparación de muestras:

Principio Activo: Se preparan “pastillas” del principio Activo al 1% con KBr, con el objetivo de que todos los espectros obtenidos estén a la misma concentración. El principio activo se muele en un mortero de ágata durante 5 minutos, se pesan .001 del principio activo en la balanza analítica y se completa hasta pesar 0.090 gramos.

Tabletas de Bezafibrato: En las muestras que se contaban con dos lotes se tomó una tableta de cada lote y se molieron de manera homogénea en un mortero de ágata durante 5 minutos.

De esta muestra homogénea se pesaron 0.001 gr y se agregó KBr hasta llegar a 0.090 gramos.

Excipientes: Los excipientes se molieron durante 5 minutos en un mortero de ágata, se pesó 0.001 gr y se llevaron hasta 0.090 con KBr.

Para todos los casos, la mezcla se volvía a moler en el mortero de ágata durante otros 5

minutos para garantizar que la mezcla fuera homogénea, se empastillaron la prensa hidráulica dejando el polvo durante 1:30 a una presión de 300psi.

3.7 Espectroscopia Raman

El análisis mediante espectroscopia Raman se basa en hacer incidir un haz de luz monocromática de frecuencia ν_0 sobre una muestra cuyas características moleculares se desean determinar. Al incidir sobre la muestra, la luz se dispersa y la mayor parte de la luz dispersada presenta la misma frecuencia que la luz incidente. La luz que mantiene la misma frecuencia ν_0 que la luz incidente se conoce como dispersión Rayleigh y no aporta ninguna información sobre la composición molecular de la muestra analizada. Una pequeña porción de la luz es dispersada inelásticamente experimentando ligeros cambios de frecuencia que son característicos de la muestra analizada e independientes de la frecuencia de la luz incidente y es la que se conoce como dispersión Raman. Las nuevas frecuencias $+\nu_r$ y $-\nu_r$ son las frecuencias Raman, características de la naturaleza química y el estado físico de la muestra e independientes de la radiación incidente (12).

Las variaciones de frecuencia observadas en el fenómeno de dispersión Raman, son equivalentes a variaciones de energía. Los iones y átomos enlazados químicamente para formar moléculas y redes cristalinas, están sometidos a constantes movimientos vibracionales y rotacionales; estas oscilaciones se realizan a frecuencias bien determinadas en función de la masa de las partículas que intervienen y del comportamiento dinámico de los enlaces existentes. A cada uno de los movimientos vibracionales y rotacionales de la molécula le corresponderá un valor determinado de la energía molecular (13).

Se trata de una técnica de análisis que se realiza directamente sobre el material a analizar sin necesitar éste ningún tipo de preparación especial y que no conlleva ninguna alteración sobre la que se realiza el análisis, es decir es no-destructiva.

Las mediciones de Raman, se realizaron con el siguiente equipo:

Precision Raman Microscopy, Thermo Scientific DXR Raman Microscope. (Figura 3.7.1.)

Bajo las siguientes condiciones:

Longitud de onda 50 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}

Resolución espacial 1 micron



Figura 3.7.1. Precision Raman Microscopy.

Las muestras fueron preparadas, de la siguiente manera:

El principio activo fue colocado en el crisol de muestra, directamente de su envase.

Para las tabletas de Bezafibrato, se obtuvo una tableta de cada uno de los lotes de las muestras de Bezafibrato, se colocaron en un mortero de ágata y se molieron durante 5 minutos, después fueron mezclados con ayuda de un amalgamador eléctrico, grupo Lorma, modelo AM21, Lote 120908, durante 3 minutos 3000 rpm, de 120 volts, 60 hz y 3000 rpm. Una vez que el polvo esta mezclado de manera homogénea, se colocó la muestra en el crisol.

3.8 Prueba de Disolución y Perfil de disolución

La prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro (disolución intrínseca), como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

La prueba de Perfil de disolución es la determinación experimental de la velocidad o cantidad con la que el principio activo se disuelve en todo un intervalo de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica (14).

Uno de los requisitos de la prueba de intercambiabilidad es el Perfil de disolución, ya que un gran número de estudios reportados en la literatura, han demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre los medicamentos de referencia y el de prueba se diseña y se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en la relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable (15).

3.8.1. Perfiles de Disolución

La farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, establece los procedimientos para la prueba y los perfiles de disolución. Como parte de las Pruebas de Intercambiabilidad del Bezafibrato, se establecen las condiciones específicas para llevarla a cabo (16).

Alguna de las condiciones que se establecen para las pruebas de disolución son las siguientes:

- Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución.
- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Al menos se tienen 3 o 4 tiempos de muestreo. La norma establece 5 tiempos para lograr la mejor caracterización de la curva.
- Los perfiles de disolución se realizan exactamente en las mismas condiciones operacionales.

- El coeficiente de variación del por ciento disuelto no es mayor que el 20% para el primer tiempo de muestreo y no es mayor que el 10% para los tiempos subsecuentes.
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meta.

3.8.2. Prueba de Disolución para Bezafibrato



Figura 3.8.3.1. Equipo disolutor DS-800.

Las mediciones del perfil de disolución se realizó con el siguiente equipo: Equipo disolutor DS-800 (Figura 3.8.3.1)

Disolución

Preparación de la muestra: En la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, encontramos el siguiente procedimiento específico para Bezafibrato.

El grado de disolución que se espera obtener del Bezafibrato es: $Q=70\%$

El medio de disolución para la prueba es el: SR (Solución de Referencia) de fluido intestinal simulado, sin enzima.

La primera prueba nos permite conocer la solubilidad intrínseca del principio activo, en este caso se preparan distintas soluciones con el principio activo a distintas concentraciones (Tabla 3.8.3.1) con el propósito de conocer los rangos en los que se puede observar el Bezafibrato dentro del Espectro Ultravioleta a una longitud de onda especificada para el Bezafibrato en la farmacopea (229 nm), y con estos datos se construye una curva de calibración, y a partir de una regresión lineal (Figura 3.8.2.1) se obtiene una ecuación de la recta que predice la absorbancia en función de la concentración del principio activo.

Solución preparada para curva de calibración:

Las muestras se preparan a partir de una solución con 125 mg de principio activo Bezafibrato, disueltos en 100 ml de solución de referencia, de esta solución se toman 5mL y se aforan hasta 50mL, de esta solución se toman las siguientes alícuotas y se aforan a los volúmenes indicados en la tabla 3.8.3.1.

Tabla 3.8.3.1. Volúmenes para prueba de calibración.

µg/ mL	µL (alícuotas)	Aforo (mL)
1	.20	25
2	.40	25
4	.80	25
6	1.2	25
8	1.6	25
10	2	25
12	2.4	25

A partir de los datos de absorbancia de las distintas muestras, se construye la curva de calibración (Figura 3.8.3.2.)

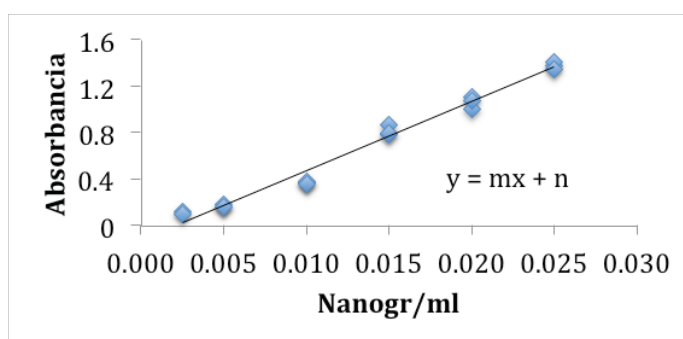


Figura 3.8.3.2. Regresión lineal para curva de calibración.

De la regresión lineal obtenemos los valores de “m” y “n”, que se utilizan en los cálculos de disolución, concentración y prueba de similitud.

Una vez que se hace esta prueba, se realiza la prueba de Perfil de Disolución para 6 tabletas de Bezafibrato, en este caso se utilizaron 3 tabletas de cada lote en las marcas donde contábamos con dos lotes y las 6 en el caso de las marcas con uno solo.

Las condiciones para la prueba son las siguientes:

Colocar cada tableta en el aparato a utilizar 500 mL del medio de disolución, accionar a 100 rpm durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución. Pasar una alícuota del filtrado y diluir con el medio de disolución para tener una concentración similar a la de la preparación de referencia y mezclar. Determinar la absorbancia de las soluciones de referencia y de la muestra, a la longitud de onda de 229 nm, emplear celdas de 1 cm y la SR de fluido intestinal simulado, sin enzima como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de Bezafibrato disuelto por la siguiente fórmula. (16).

Para cada uno de los vasos (6 vasos) y 5 tiempos (10, 15, 20, 30, 45 min) se toma una muestra de 5ml, de la cual se muestra una alícuota de .020µL que se afora a 25ml.

La muestra se lee en el Espectrómetro UV, calculando la absorbancia de principio activo Bezafibrato en la muestra (abs), con estos valores se realizan los siguientes cálculos:

- a) $X_i = (\text{abs} + n) / m$
- b) $E_i = X_i (25 / 0.020) * 5$
- c) $D_i = X_i (25 / 0.020) \times 500$
- d) $D_i / (\text{Cantidad de fármaco reportado}) * 100$

De esta manera se obtiene la concentración de principio activo en la disolución para un tiempo determinado para cada uno de los vasos.

Los valores en los mismos tiempos se promedian para los 6 vasos y con estos valores se calcula el porcentaje de disolución, la concentración y el factor de similitud (f_2)

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

n = número de tiempos de muestreo

R_t = % disuelto promedio de la referencia a cada tiempo de muestreo t

T_t = % disuelto promedio del producto de prueba a cada tiempo de muestreo t

Solución de Referencia (SR) de fluido intestinal simulado.

Disolver 6.8 gr de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua, mezclar y agregar 190 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2N y 400 mL de agua. Agregar 10 gr de pancreatina, mezclar y ajustar la solución resultante con solución de hidróxido de sodio 0.2 N a un pH de 7.5 ± 0.1 .

Llevar a 1000 mL con agua. (16), para el caso del Bezafibrato se indicaba preparar la referencia de fluido intestinal simulado, sin enzima.

Para cada una de las marcas de Bezafibrato, se realizó primero la prueba de Disolución con el principio activo, y después la prueba de perfil de disolución, esto para asegurar que la solución buffer utilizada como medio, no afectara la solubilidad de las tabletas.

Bibliografía

Capítulo 3

1. Luz Adriana Nicasio Collazo. *Métodos de difracción de Rayos X*. Instituto de física de la Universidad de Guanajuato
2. Joaquín Bermúdez-Polonio. *Métodos de difracción de rayos X principios y aplicaciones*. Ediciones Pirámide. España. 1981
3. Emilio Matesanz Sáez. *Aplicaciones de la difracción de rayos x por el método de polvo*. Universidad Complutense de Madrid. (Versión: 2011-10-24)
4. Ma. Luisa Ramón García. *Introducción al Método Rietveld*. Centro de Investigación en Energía Universidad Nacional Autónoma de México. Septiembre de 2007
5. Javier Miranda. *Emisión de Rayos X Inducida por Partículas: Física Básica y Aplicada*. Departamento de Física Experimental
6. Instituto de Física Universidad Nacional Autónoma de México. *Acelerador de partículas Tandem Peletron*. Laboratorios peletron. <http://www.fisica.unam.mx/laboratorios/peletron/>
7. ITESM. *Microscopio Electrónico de Barrido (SEM)*. http://www.mty.itesm.mx/dia/deptos/im/m00-862/Lecturas/SEM_ICP.pdf
8. Victoria Carolina Coello Ortiz, Cecilia Cristina Garcés Barcia. *Análisis de Propiedades Térmicas durante Gelatinización en tres variedades de arroz INIAP aplicando el Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC)*. Guayaquil, Ecuador. Año 2012
9. Suriñach, M. D. Baro, S. Bordas, N. Clavaguera, M.T. Clavathera-. *La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la Ciencia de Materiales*. Universidad Autónoma de Barcelona. BOL. SOC. ESP. CERAM. VIDR. 31. Pp 11-17 (1992)
10. Luis Fernando Lozano Aguirre Beltrán. *Estudio Calorimétrico de Colágena Tipo I presente en hueso y su aplicación como técnica de análisis de restos óseos de interés arqueológico y paleontológico*. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. 2002.
11. Michele R. Derrick Dusan Stulik James M. Landry. *Infrared Spectroscopy in Conservation Science*. TheGettyConservationInstitute Los Angeles. USA. 1999
12. Lorena Gómez Osuna. *Aplicación de la Espectroscopia Raman al Estudio Analítico de Fármacos*.
13. Marleen de Veij, Peter Vandenabeele· Thomas De Beer, Jean Paul Remon, Luc Moens. *Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipient*. *Journal of Raman Spectroscopy*. Volume 40, Issue 3, pp 297–307, Marzo 2009
14. Adriana Martínez Martínez. *Intercambiabilidad*. COFEPIS Gobierno Federal. México
15. M. C. Rosa del C. Milán Segovia. *Estudio y prueba de disolución*.
16. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 9ª Edición. México. 2009.

4. Resultados

4.1 Bezafibrato puro

4.1.1 *Tamaño y Forma de los Cristales*

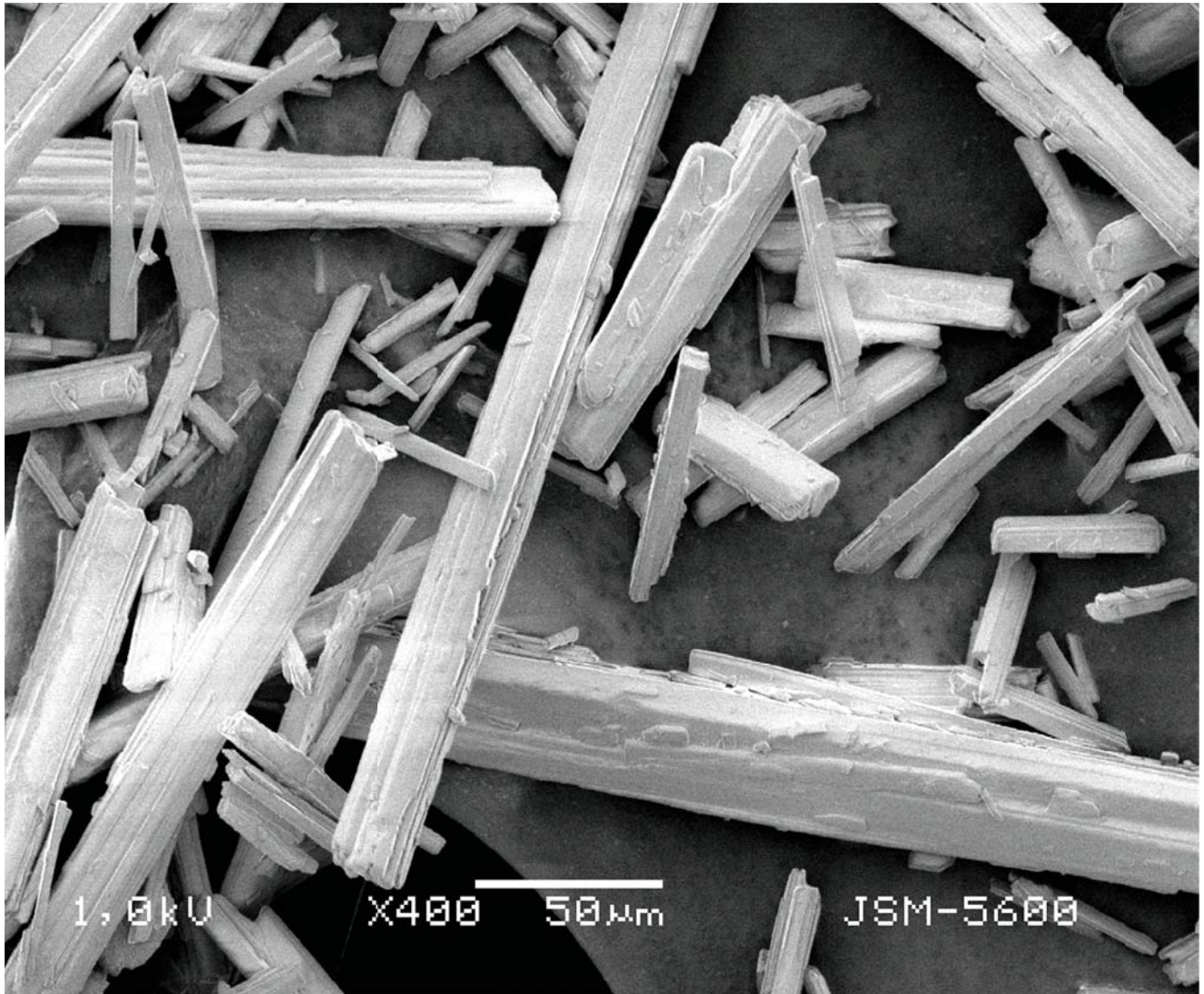


Figura 4.1.1.1. Cristales de Bezafibrato Puro Aldrich X400.

En la figura 4.1.1.1 se observa una imagen de Bezafibrato puro (Aldrich) tomada por el microscopio electrónico de barrido. Se observan cristales de forma ortorrómbica con caras prismáticas pinacoidales, de color blanco, estructura alargada. La forma de los cristales se conserva a pesar del tamaño. El tamaño de las fibras oscila entre $25\mu\text{m} \times 2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$ aproximadamente.

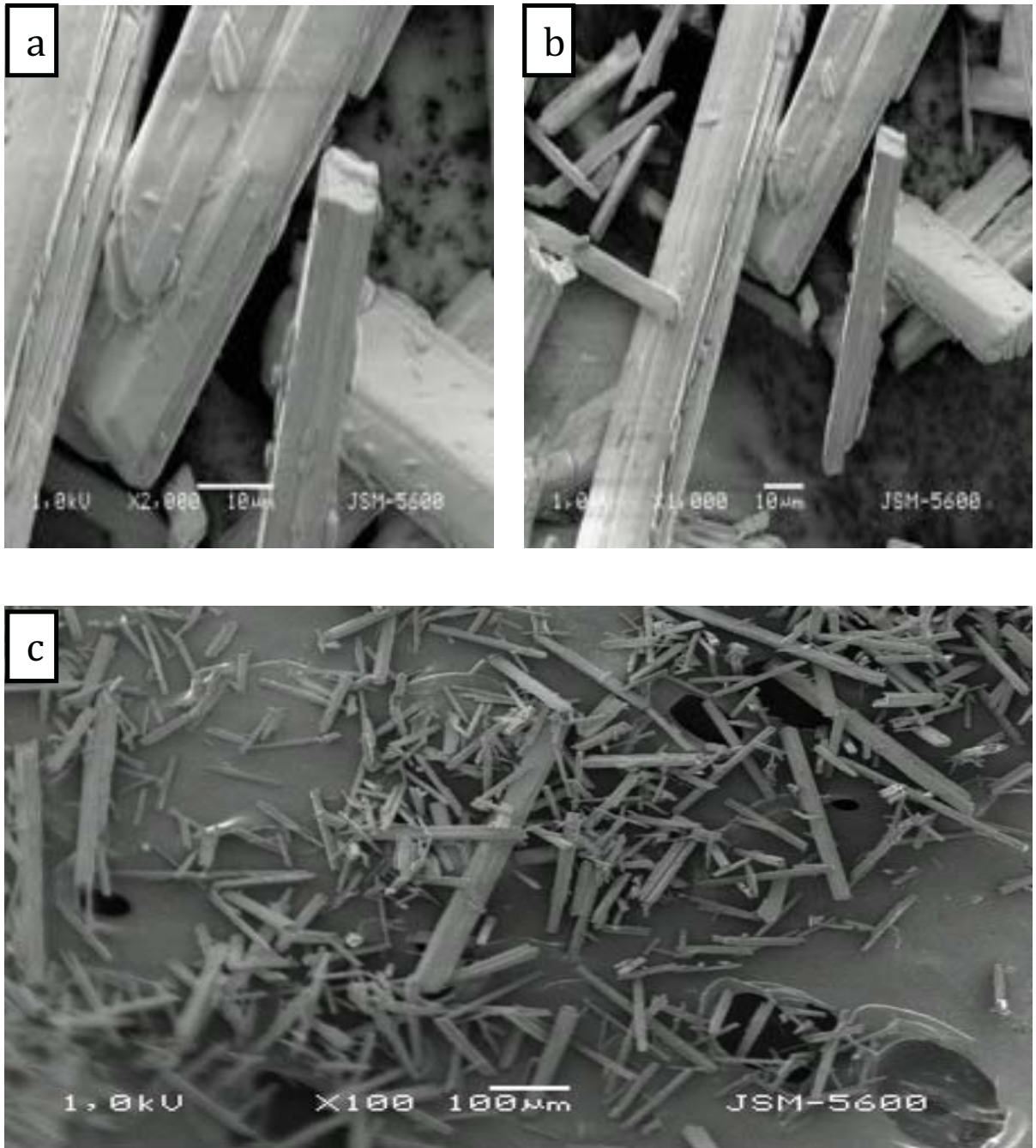


Figura 4.1.1.2. Cristales de Bezafibrato a).X2,000 b).X1,000 c).X100.

En la figura 4.1.1.2 se aprecia un mosaico con distintas imágenes del principio activo Bezafibrato, con diferentes aumentos, se puede observar como a pesar de los distintos tamaños, se conserva la misma forma ortorrómbica con caras prismáticas pinacoidales.

4.1.2 Caracterización de la Estructura Cristalina

A partir del refinamiento Rietveld de Bezafibrato puro, se obtuvo el siguiente patrón de difracción y datos cristalográficos, la figura 4.1.2.1 muestra el difractograma del principio activo y su refinamiento.

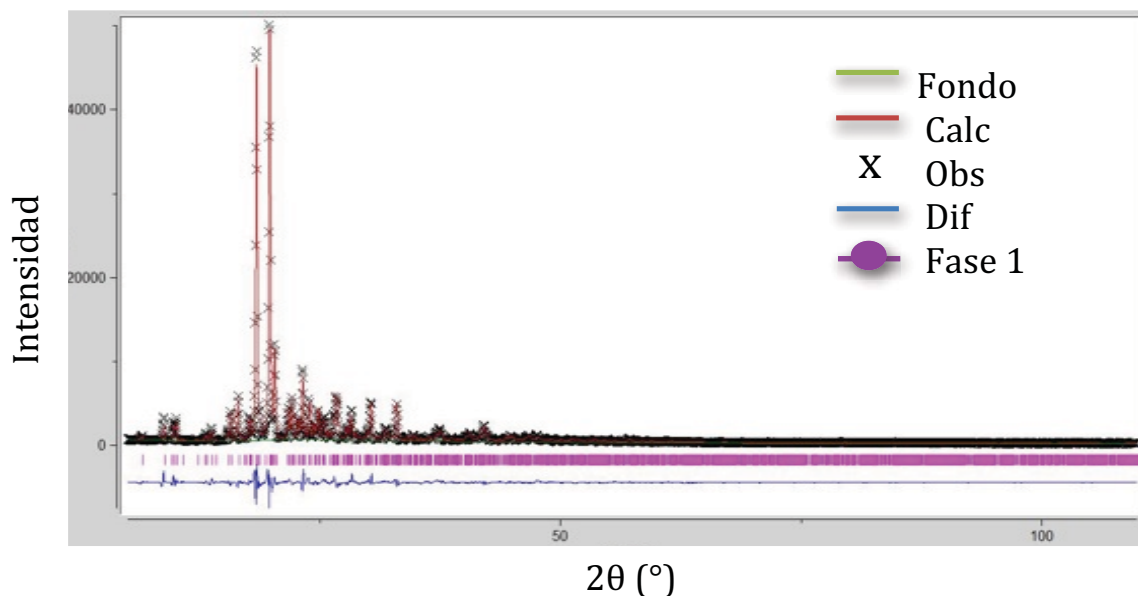


Figura 4.1.2.1 Difractograma del principio activo y refinamiento Rietveld.

Los datos cristalográficos obtenidos a partir del Refinamiento Rietveld se muestran a continuación en la tabla 4.1.2.1.

Tabla 4.1.2.1: Datos cristalográficos obtenidos.

Grupo Espacial $P2_1,2_1,2_1$	$Z = 8$
$a = 10.3332(18) \text{ \AA}$	Volumen = $3971.9(9) \text{ \AA}^3$
$b = 17.8607(13) \text{ \AA}$	Densidad Calculada = 1.31 gr/cm^3
$c = 19.8954 (15) \text{ \AA}$	Densidad Experimental = 1.32 gr/cm^3
Orientación Preferencial	$(0\ 1\ 4)$, $(0\ 4\ 0)$, $(0\ 3\ 4)$

A partir de la Figura 4.1.2.1 y de la Tabla 4.1.2.1 se puede determinar que el principio activo puro Bezafibrato corresponde al Grupo Espacial $P2_1,2_1,2_1$, los parámetros de red (a,b,c), el volumen y la densidad calculada, corresponden a los datos cristalográficos reportados (2) para el polimorfo α -Bezafibrato.

La naturaleza del puente de hidrógeno.

El puente de hidrógeno para el Bezafibrato es de 2.4839 C-O- - -H (El puente de hidrógeno une a los dímeros de Bezafibrato (Figura 4.1.2.3.).

A su vez, el dímero está conectado a dímeros adyacentes a través de puentes de hidrógeno formados por el hidrógeno del grupo amida al oxígeno del grupo carboxilo. De esta manera, se obtiene un arreglo de moléculas que van a formar un cristal de Bezafibrato (2) (Figura 4.1.2.4.).

El puente de hidrógeno más corto reportado es de 2.40 Å es la distancia Oxígeno-Oxígeno, éste es solamente .06Å más grande que la distancia esperada para dos medios enlaces, 2.34 Å (1).

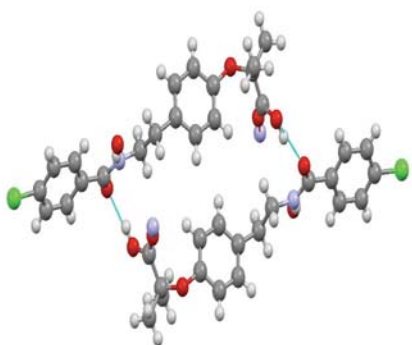


Figura 4.1.2.3. Puente de hidrógeno en dímero de Bezafibrato.

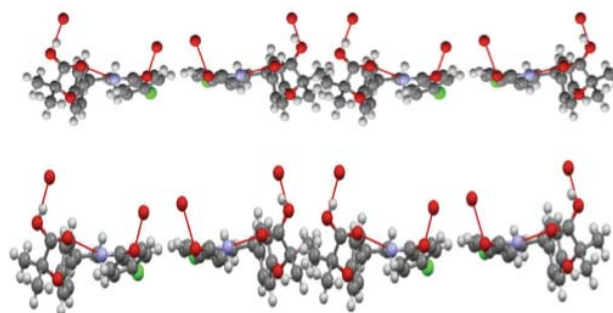


Figura 4.1.2.4. Puente de Hidrógeno para unión de dos dímeros de Bezafibrato.

La Tabla 4.1.2.2 muestra los valores reportados para las distancias entre los enlaces de los dímeros, así como los valores obtenidos a partir de la simulación obtenida del refinamiento de los Rayos X:

Tabla 4.1.2.2. Enlaces Bezafibrato.

Figura	Tipo de Enlace	Artículo(2)	Dímero (Bezafibrato) Simulación
5.1.2.3	O- - - O	2.568	2.541
5.1.2.4	N-H- - -O	2.896	2.887

Una distancia estimada para la distancia oxígeno-oxígeno en un puente de hidrógeno es de 2.76 Å. La distancia de los enlaces para los enlaces oxígeno-hidrógeno-nitrógeno es de 3.034 Å (1).

Se observa que las distancias obtenidas de la simulación con datos obtenidos del refinamiento Rietveld son consistentes con las reportadas.

En un cristal de $25\mu\text{m} \times 2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$, el 99.97% de los puentes de hidrógeno están localizados en el cuerpo del cristal y el 0.03% en la superficie. De acuerdo a esto, las interacciones con los excipientes se pueden considerar casi nulas.

4.1.3 Bandas Características del Espectro Infrarrojo (FTIR).

El siguiente espectro infrarrojo se obtuvo experimentalmente, la Figura 4.5.3.1. muestra el rango completo de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ del Bezafibrato Puro, la Figura 4.5.3.2. muestra el rango de $4000\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ y la 4.5.3.2 del rango $2000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Las bandas características se compararon contra las del artículo (1).

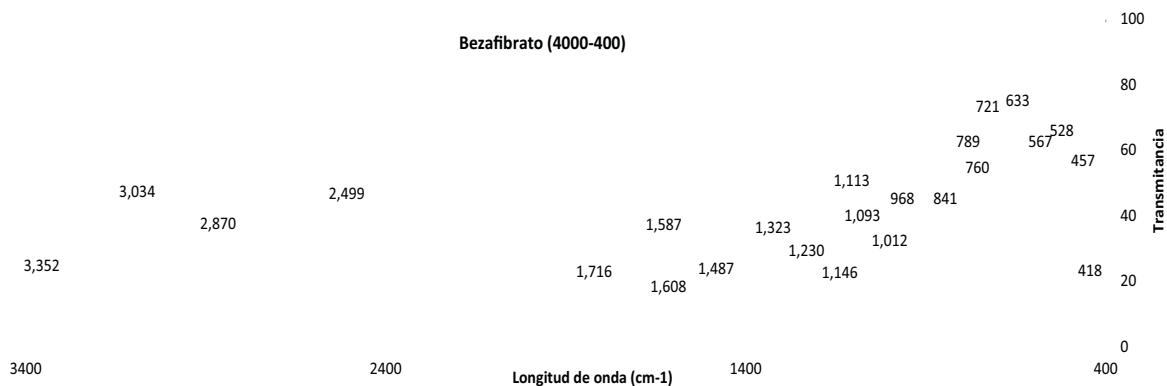


Figura 4.1.3.1. Bezafibrato Puro Espectro de FTIR rango $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

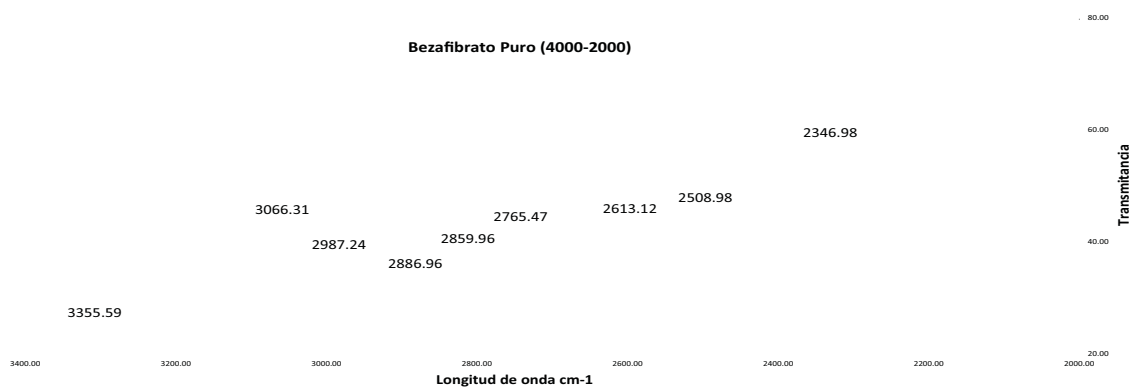


Figura 4.1.3.2. Bezafibrato Puro Espectro FTIR rango $4000\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$.

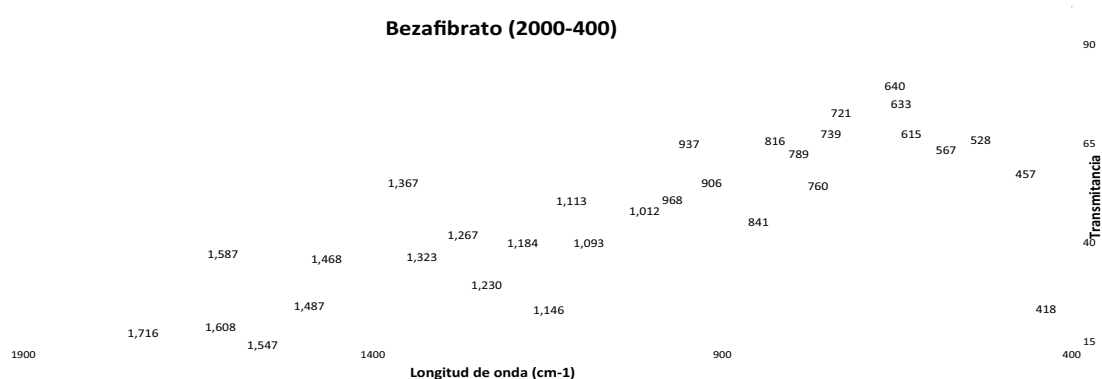


Figura 4.1.3.3. Bezafibrato Puro Espectro FTIR rango $2000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

Las bandas características del reportadas para el polimorfo α -Bezafibrato (2) son: 529, 568, 760, 967, 1013, 1324, 1718 y 3357 cm^{-1} mientras que el polimorfo β presenta sus bandas principales en las siguientes longitudes de onda: 606, 618, 821, 847, 1328, 1740 y 3387 cm^{-1}

La tabla 4.5.3.1 muestra las bandas encontradas experimentalmente en el Bezafibrato (Aldrich) y las compara contra las longitudes reportadas (2), además de indentificar el grupo funcional al que pertenecen, de acuerdo a su longitud de onda.

Tabla 4.5.3.1. Tabla comparativa entre bandas reportadas (2), obtenidas experimentalmente e identificación de bandas para Bezafibrato Puro.

Bezafibrato α	Bezafibrato Aldrich	Longitud de onda cm^{-1}	Identificación de Bandas
3357	3361	3300-3440	Amida secundaria
1718	1722	1710	Acido Carboxílico Saturado
1323	1324	1050-1300	Esteres
1013	1012	1000-1100	R-X Haluros
967	966	650-900	Amidas secundarias
760	760	785	Haluros de Alquilo C-Cl
568	567	540	Haluros de Alquilo C-Cl

Las bandas características del α -Bezafibrato reportadas se identificaron en la muestra de Bezafibrato Puro (Aldrich), se observa que las bandas principales corresponden a los grupos funcionales encontrados en la molécula de Bezafibrato (Figura 4.1.3.3).

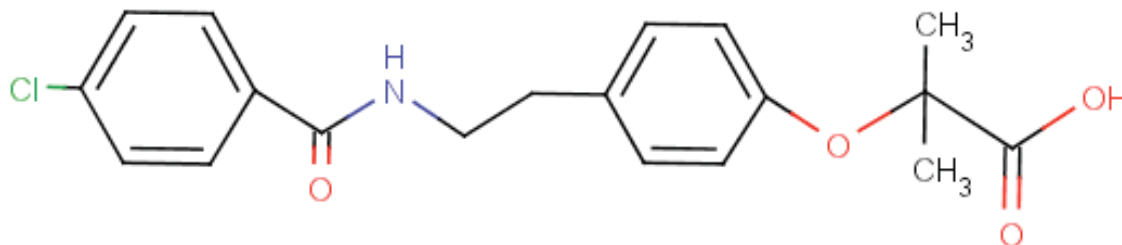


Figura 4.1.3.4. Estructura Bezafibrato y grupos funcionales (en colores).

De acuerdo al análisis anterior, el Bezafibrato puro corresponde al polimorfo α -Bezafibrato.

4.1.4. Bandas Características del Espectro Raman

La figura 4.1.4.1 presenta el a) espectro Raman reportado, b) espectro Raman obtenido experimentalmente para el Bezafibrato Puro (Aldrich) en el rango de 3500-100 cm^{-1} . Las bandas principales encontradas, son resumidas en la tabla 4.1.4.1.

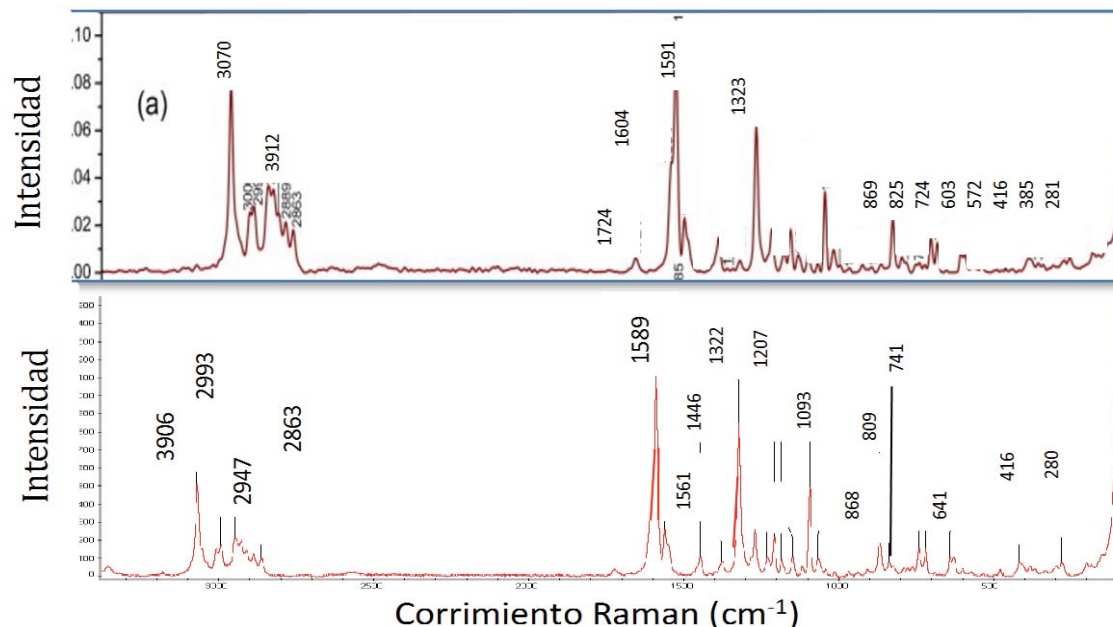


Figura 4.1.4.1. Espectro Raman a) Raman experimental rango 3500-100 cm^{-1} reportado base de datos fármacos, b) Espectro Raman experimental obtenido del Bezafibrato Puro.

Tabla 4.1.4.1. Comparación entre espectro Raman reportado para Bezafibrato Puro y el obtenido por medio de espectroscopia Raman al principio Activo.

α -Bezafibrato Reportado	α -Bezafibrato Puro	α -Bezafibrato Reportado	α -Bezafibrato Puro
3070	3069.81	1230	1230.5
3006		1209	1207.5
2995	2993.7	1184	1184.43
2929	2947.47	1149	1148.42
2912		1118	
2889	2863	1095	1093.4
2863		1066	1065.1
1724		1045	
1604		1014	
1591	1589.9	970	
1562	1561.4	841	
1510		808	
1448	1446.3	869	868.03
1419		839	839.3
1402			741.44
1377	1376.2		641.22
1323	1322.4		416.49
1271	1270.5		280.34

El corrimiento Raman experimental del Bezafibrato puro, coincide con el del α -Bezafibrato (Figura 4.1.4.1) las bandas principales del polimorfo α , se identifican en la corrida experimental (Tabla 4.1.4.1) por lo que se concluye que el polimorfo α -Bezafibrato está presente en el principio activo puro.

4.1.5. Entalpía de Fusión de Mezclas y comportamiento Térmico.

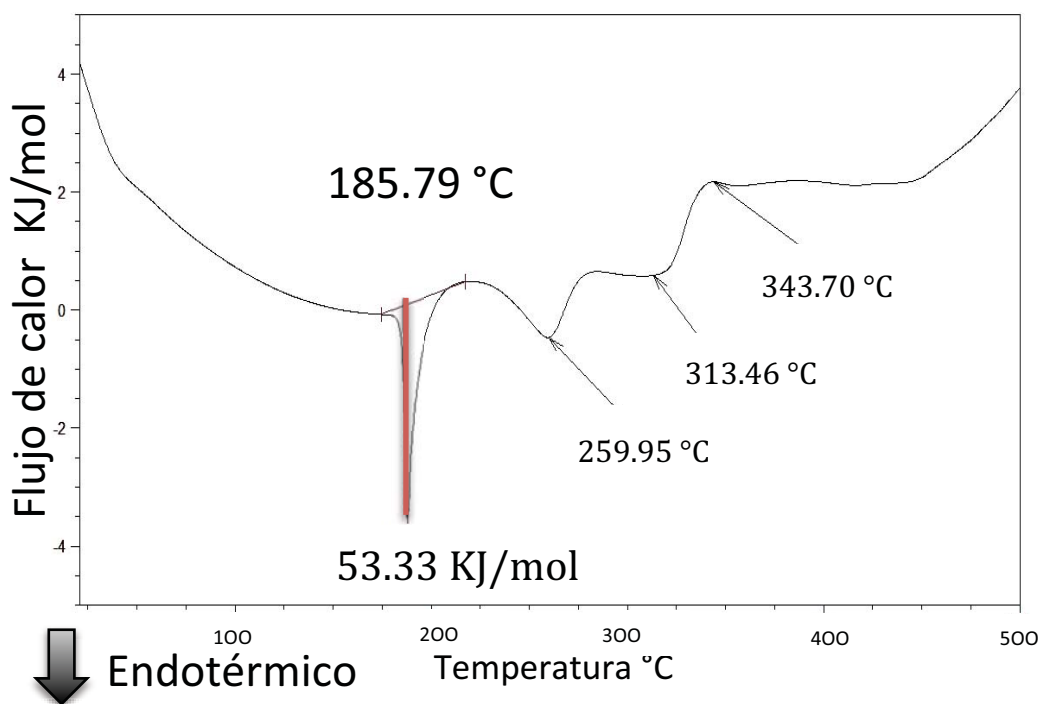


Figura 4.1.5.1. Calorimetría diferencial de barrido del principio activo Bezafibrato Puro.

De acuerdo a lo reportado en el artículo (2); el polimorfo α muestra un pico endotérmico a la temperatura de 184.8 °C con un calor de fusión de 53.9 kJ/mol o 148.9 J/gr (2).

En el Bezafibrato puro, encontramos una entalpía experimental de 53.187 kJ/mol o 147 J/gr, y un pico endotérmico a 187.88 °C como se observa en la Figura 4.1.5.1, el Bezafibrato Puro coincide con el polimorfo α -Bezafibrato,

Entalpía de Fusión de Mezclas de Bezafibrato Puro con Excipientes

En el proceso de manufactura de un fármaco, la mezcla del ingrediente activo con un excipiente, se considera como el primer paso en la fabricación del producto final; La formulación de comprimidos incluye: el principio activo y un número de componentes inertes conocidos como excipientes, añadida para impartir características de procesamiento y las propiedades de la formulación, como agentes de relleno, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, etc.

La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) como una alternativa complementaria o como método para verificar la pureza de un compuesto como parte del proceso de certificación estándar de referencia farmacéutica se utiliza comúnmente (4).

La Calorimetría Diferencial de Barrido se ha usado para diversas aplicaciones en la industria farmacéutica. Estas aplicaciones incluyen, el estudio de polimorfismo del Ingrediente Activo API, la evaluación de la estabilidad (5), la cuantificación de la forma

farmacéutica de cristal (6) y para la determinación de la pureza en compuestos orgánicos cristalinos.

Al observar las corridas de Calorimetría Diferencial de Barrido en las muestras de Bezafibrato, se encontró que aunque el pico característico de todas las tabletas estaba alrededor de los 184.8 °C; el calor de fusión variaba obteniendo valores que fluctuaban entre los 27.47 (KJ/mol) a 5.37 (KJ/mol). Mientas que el calor de fusión reportado (2) es de 53.9 kJ (5) y de 53.33 kJ/mol medido de manera experimental en el Bezafibrato puro.

Para determinar si la variación en el Calor de Fusión obtenido esta directamente relacionado con la cantidad de principio activo en la tableta, se realizó el siguiente experimento:

Se prepararon distintas muestras con diferentes concentraciones de principio activo y el excipiente almidón de maíz como indica la tabla 4.1.5.1. Se realizó una Calorimetría Diferencial de Barrido para cada muestra (Figuras 4.1.5.1-4.1.5.5) bajo las mismas condiciones y se registraron los valores para la temperatura y calor de fusión (Tabla 4.1.5.2).

Tabla 4.1.5.1. Tabla de preparación de muestras de principio activo con excipientes.

Concentración de preparación	Muestra 1 (100%)	Muestra 2 (90%)	Muestra 3 (80%)	Muestra 4 (70%)	Muestra 5 (60%)	Muestra 6 (50%)
API						
Bezafibrato (mg)	3	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5
Excipiente (mg)	0	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5

Tabla 4.1.5.2. Calor de Fusión y picos endotérmicos del Bezafibrato puro en muestras.

Marca	Calor Fusión (kJ/mol)	Temperatura Fusión Bezafibrato (°C)
Muestra 1	27.47	184.8
Muestra 2	8.43	182.7
Muestra 3	5.37	183.2
Muestra 4	18.71	184.3
Muestra 5	14.18	185.4
Muestra 6	10.89	182.9
Muestra 7	21.74	184.0
Muestra 8	7.66	183.8
Muestra 9	18.47	183.6

Las siguientes figuras muestran las mediciones del pico característico del α -Bezafibrato a concentraciones de 90%(Figura 4.1.5.1), 80%(Figura 4.1.5.2), 70%(Figura 4.1.5.3), 60%(Figura 4.1.5.4), 50%(Figura 4.1.5.5).

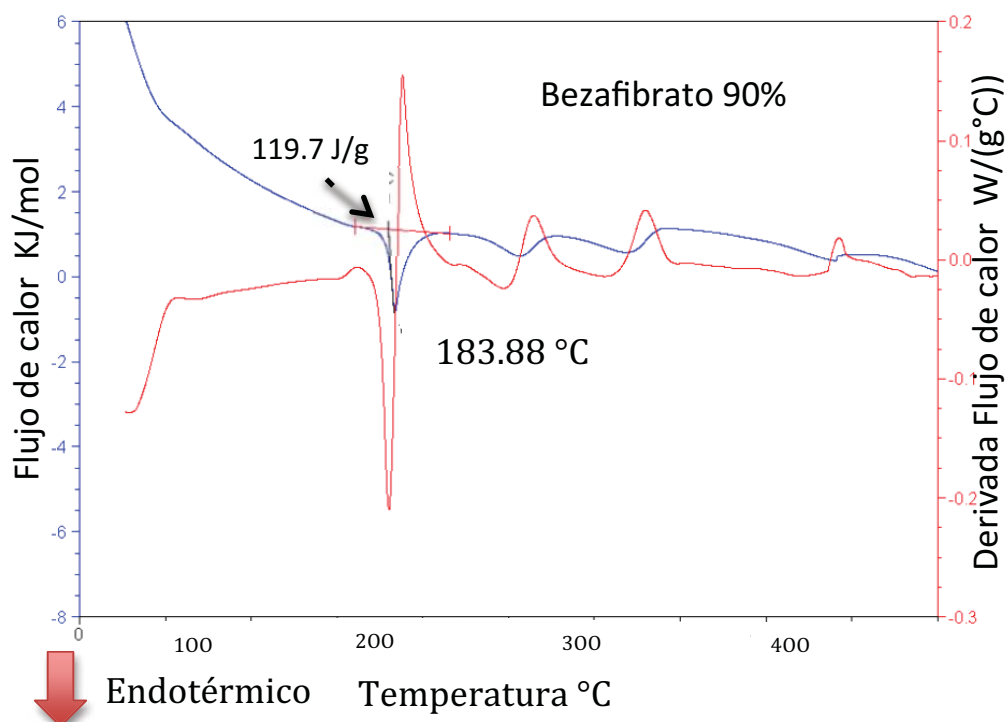


Figura 4.1.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 90%.

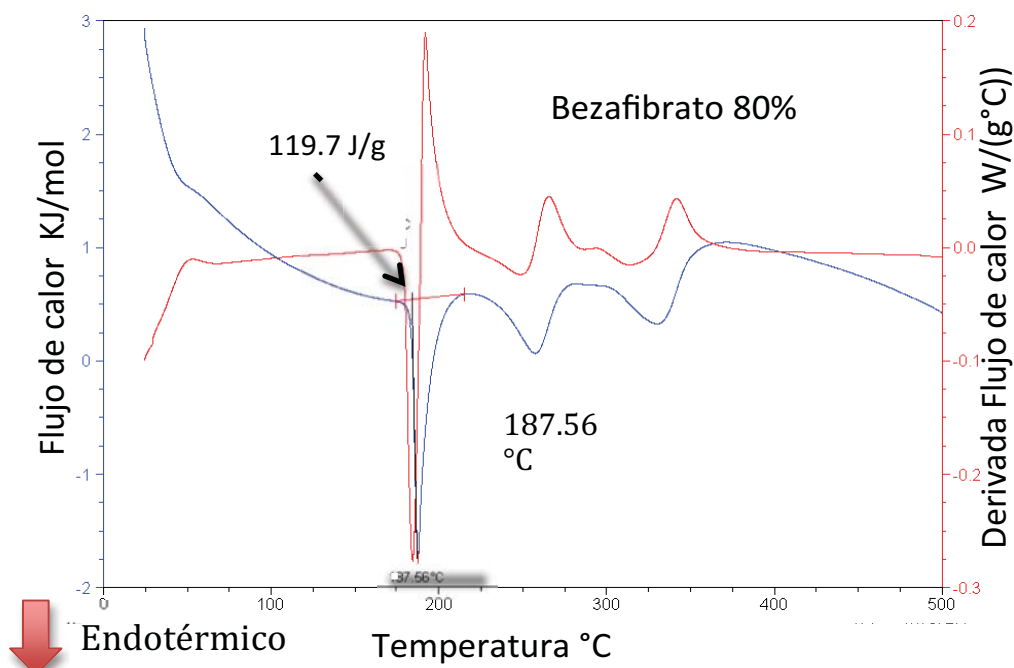


Figura 4.1.5.3. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 80%.

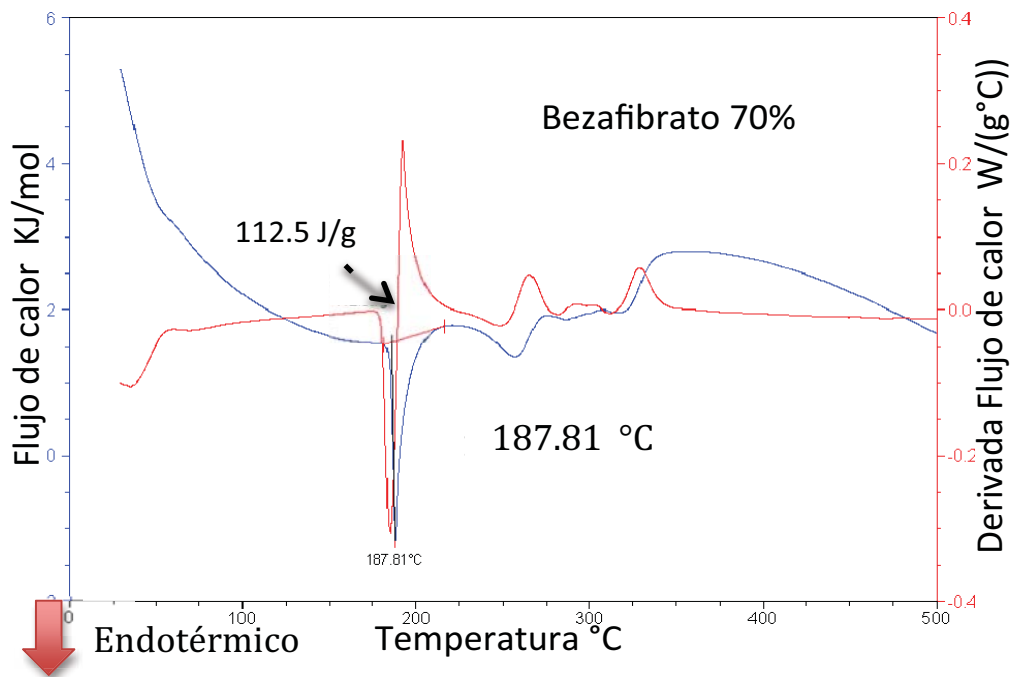


Figura 4.1.5.4. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 70%.

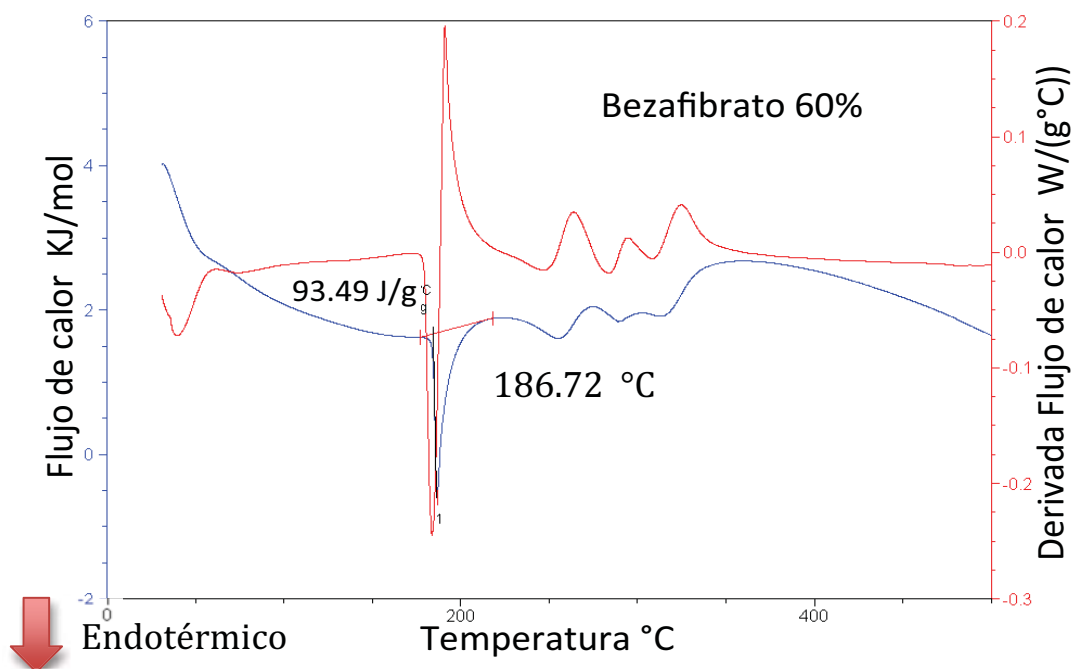


Figura 4.1.5.5. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 60%.

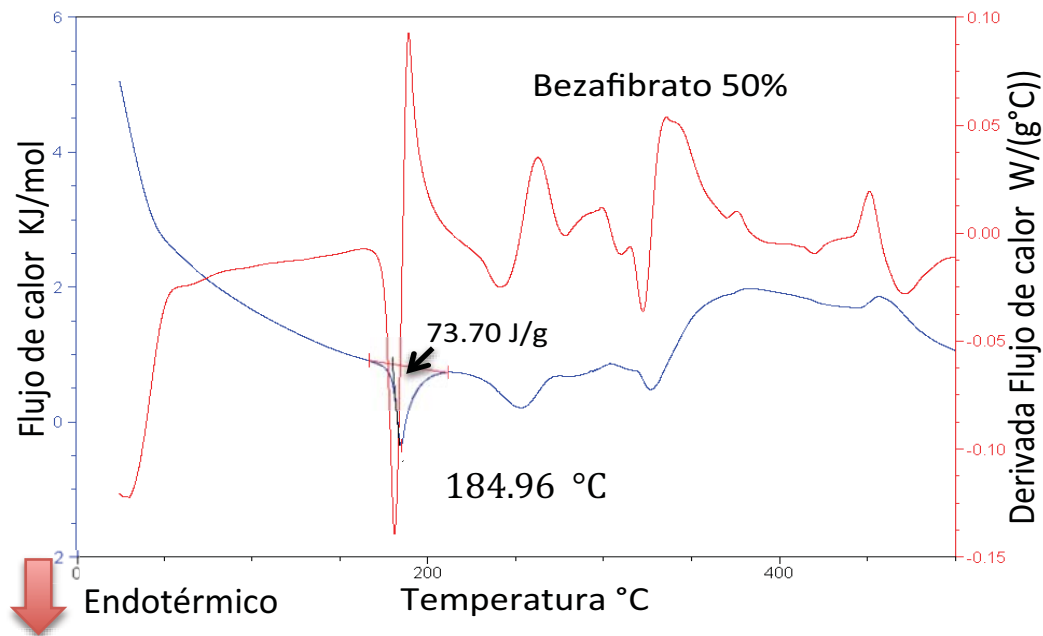


Figura 4.1.5.6. Calorimetría Diferencial de Barrido para mezcla Bezafibrato 50%.

La tabla 4.1.5.3. muestra los máximos, mínimos y promedio de los valores de Calor de Fusión en las distintas mezclas Bezafibrato-Excipiente, para asegurar que la medida no fuera subjetiva, se utilizó el criterio de la segunda derivada para delimitar las áreas bajo la curva correctamente.

Tabla 4.1.5.3. Máximos, mínimos y promedio de valores de calor de fusión en mezclas Bezafibrato-Excipiente.

	100%	90%	80%	70%	60%	50%
Δ_{max}	149.07	121.9	120.8	116.8	94.89	79.55
Δ_{min}	142.9	113.8	114.3	110.3	86.89	68.21
$\Delta_{experimental}$	147.4	119.7	116.3	112.5	93.49	73.7

Con los datos obtenidos se realizó una regresión lineal, obteniendo la ecuación de la recta y un valor de $R^2=0.93$ (Figur 4.1.5.6.) lo que indica que hay una relación entre los datos.

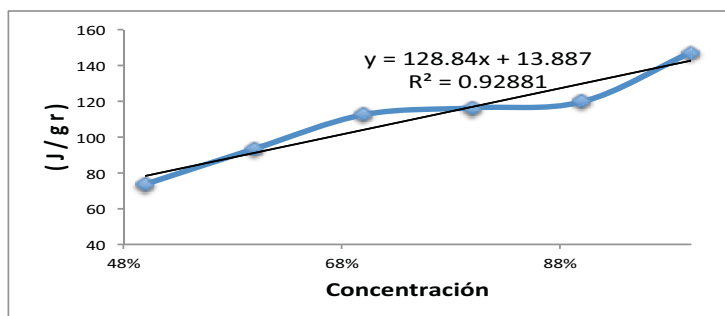


Figura 4.1.5.7. Regresión lineal a partir de datos de Concentración y calor de fusión en mezclas Bezafibrato-Excipiente.

A partir de la ecuación obtenida se calculó la concentración teórica para cada mezcla, los resultados se muestran en la tabla 4.1.5.4.

Tabla 4.1.5.4 Tabla de resultados de concentraciones, temperaturas y Calor de Fusión de mezclas Bezafibrato-Excipiente.

Concentración de preparación	Muestra 1 (100%)	Muestra 2 (90%)	Muestra 3 (80%)	Muestra 4 (70%)	Muestra 5 (60%)	Muestra 6 (50%)
Temperatura	185.8	183.9	187.6	187.8	186.7	185
(kJ/mol)	53.33	50.47	42.08	40.7	33.83	26.67
Concentración determinada	99%	94%	78%	76%	63%	49%

Se observa que los valores de concentración calculados, son cercanos a los valores experimentales preparados, el error que existe en los valores, se puede deber a las interacciones que corresponden a los puentes de hidrógeno entre el principio activo y los excipientes.

Una vez que se comprobó la relación entre la concentración de principio activo y el Calor de Fusión, se calculó el porcentaje de principio activo en cada una de las tabletas de Bezafibrato encontradas en el mercado mexicano. El resultado se colocó en forma de porcentaje, tomando como base los 200 mg que se indica en la muestra farmacéutica. Los resultados se muestran en la Tabla 4.1.5.5.

Tabla 4.1.5.5. Porcentaje de Bezafibrato contenido en las muestras.

Muestra	% Bezafibrato
Muestra 1	79.3%
Muestra 2	30.7%
Muestra 3	25.0%
Muestra 4	54.8%
Muestra 5	60.2%
Muestra 6	42.6%
Muestra 7	60.3%
Muestra 8	36.1%
Muestra 9	65.1%

La concentración de principio activo Bezafibrato en las distintas marcas en el mercado, es menor a la especificada por los laboratorios. Los valores fluctúan entre el 79.3% al 25%. El medicamento de patente es el que contiene la cantidad más alta de principio activo.

Otra manera de calcular la concentración de principio activo en las tabletas, es a partir de los valores obtenidos en la prueba de disolución.

La prueba de disolución se realizó en las distintas muestras y los resultados se presentan en la tabla 4.1.5.6 donde dichos valores se comparan contra los obtenidos a partir de las pruebas de calorimetría.

Tabla 4.1.5.6. Comparación de resultados de concentración de Bezafibrato contenido en muestras por disolución y calorimetría.

Comparación	DISOLUCION	CALORIMETRIA
Muestra 1	73.9%	79.3%
Muestra 2	36.0%	30.7%
Muestra 4	45.6%	54.8%
Muestra 5	45.8%	60.2%
Muestra 6	42.6%	42.6%
Muestra 7	51.9%	60.3%
Muestra 8	40.6%	36.1%
Muestra 9	61.2%	65.0%

Se observa que los valores de concentración obtenidos en las pruebas de calorimetría son similares en la mayoría de los casos a los obtenidos a partir de las pruebas de disolución. La diferencia entre una técnica y otra va desde un 0.03% en el caso de la muestra 6 hasta un 15% en la muestra 5, este error se puede deber a la diferencia entre técnicas y a la interacción entre los excipientes y el principio activo en la prueba de calorimetría.

4.2 Muestras Farmacéuticas de Bezafibrato

4.2.1 Morfología Cristalina y Análisis Químico

Morfología general y elementos encontrados:

Se tomaron fotografías de las muestras, a diferentes escalas. La primer fotografía a una escala de .x100 con el propósito de observar las diferencias en la morfología, debido a los distintos excipientes utilizados. Al conocer la forma del Principio Activo “Bezafibrato” se identificó y localizó a éste en las distintas tomas de las Tabletas.

A continuación, se muestran las fotos de la a) morfología general de las Tabletas, b) excipientes particulares de la tableta, c) identificación del principio activo en las muestras.

Muestra 1

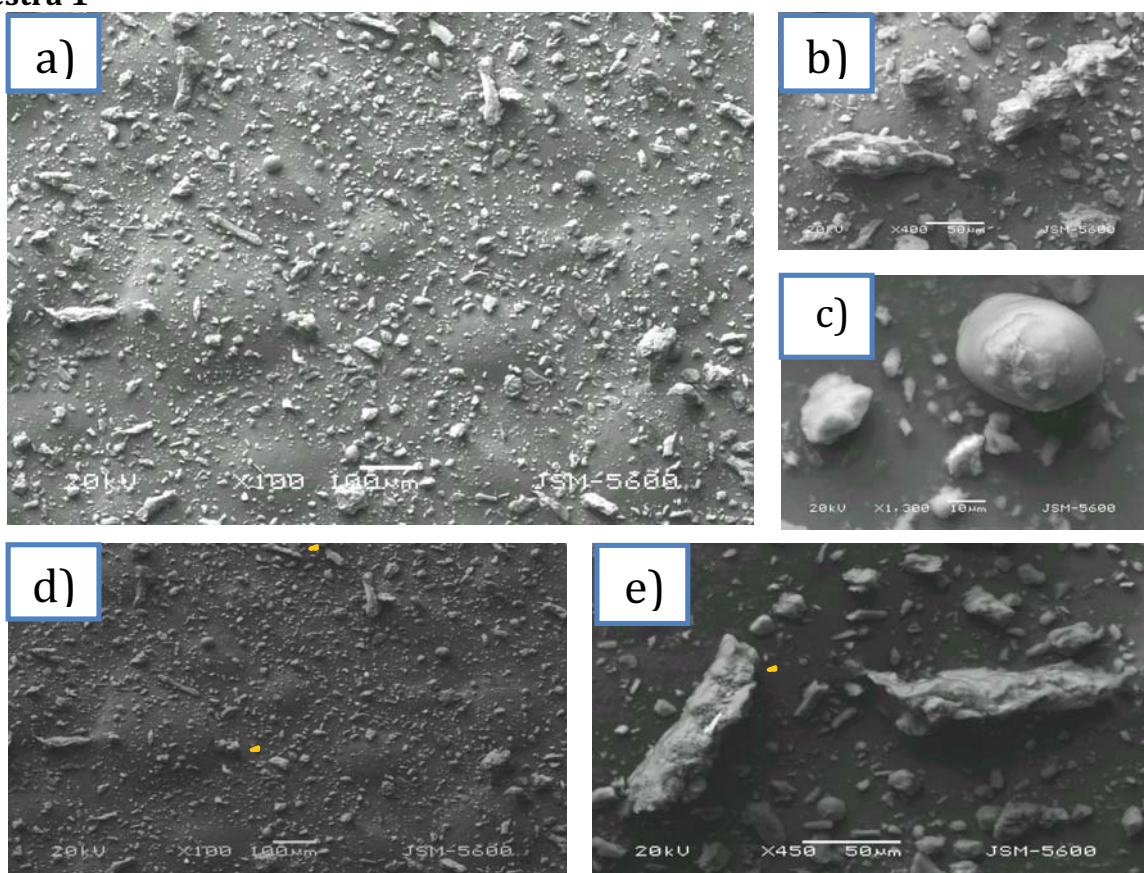


Figura 4.2.1.1. Morfología de Muestra 1 a)x100 . b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.1. presenta la morfología de la muestra 1, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 25 a 50 µm aproximadamente.

Muestra 2

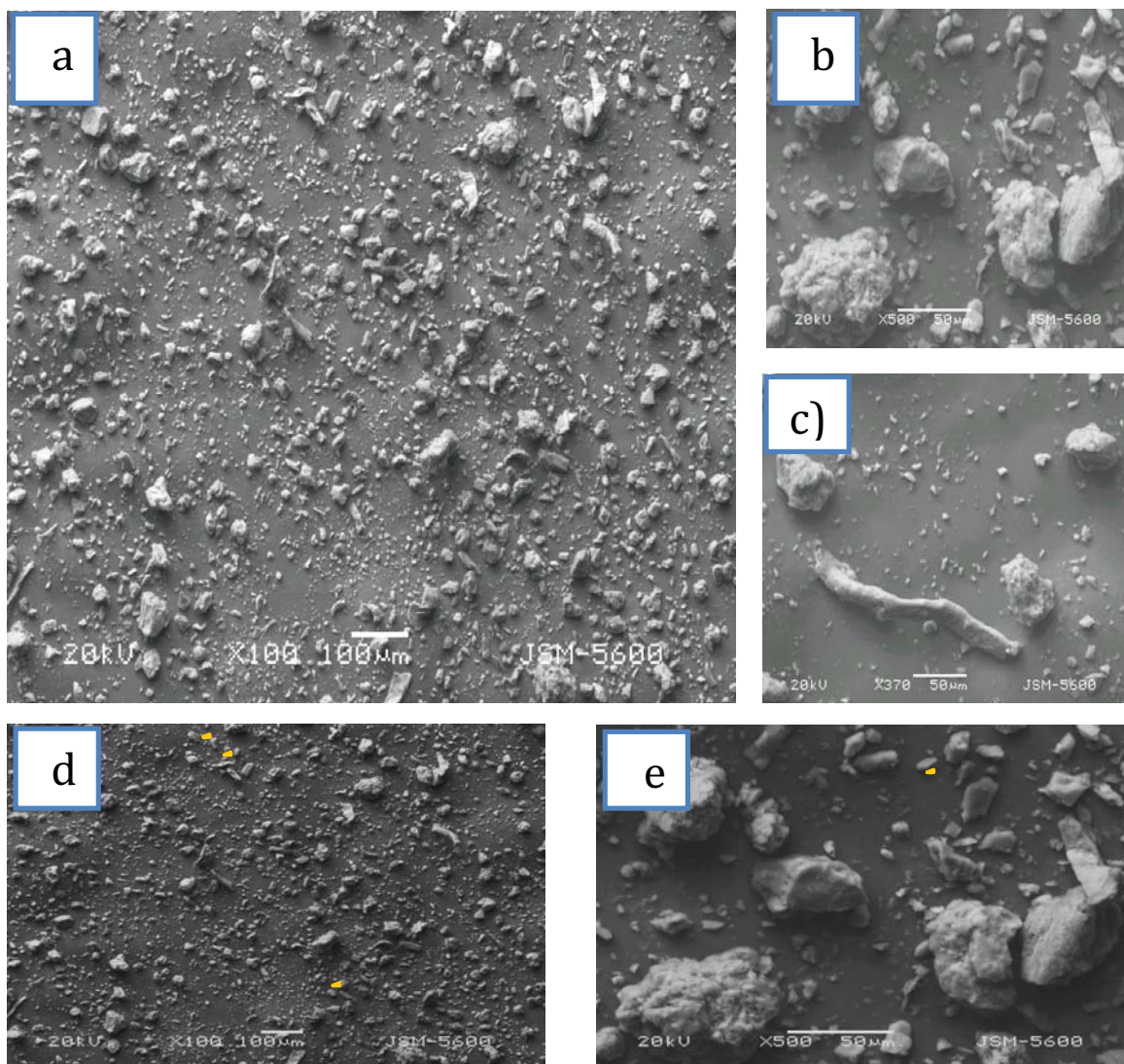


Figura 4.2.1.2. Morfología de Muestra 2 a) x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.2. presenta la morfología de la muestra 2, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 15 a 50 μm aproximadamente.

Muestra 3

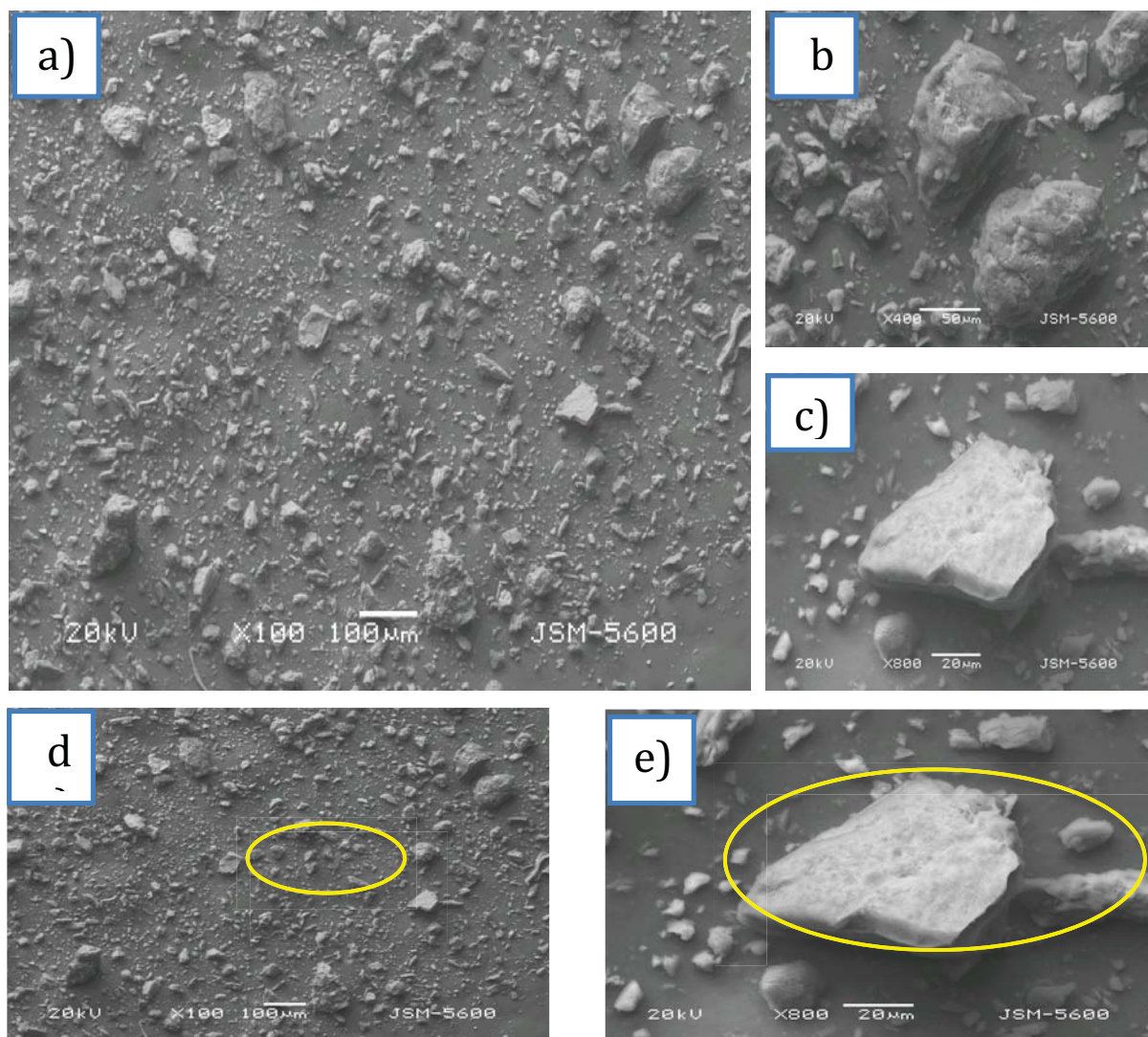


Figura 4.2.1.3. Morfología de Muestra 3 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.3. presenta la morfología de la muestra 3, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 25 a 80 μm aproximadamente.

Muestra 4

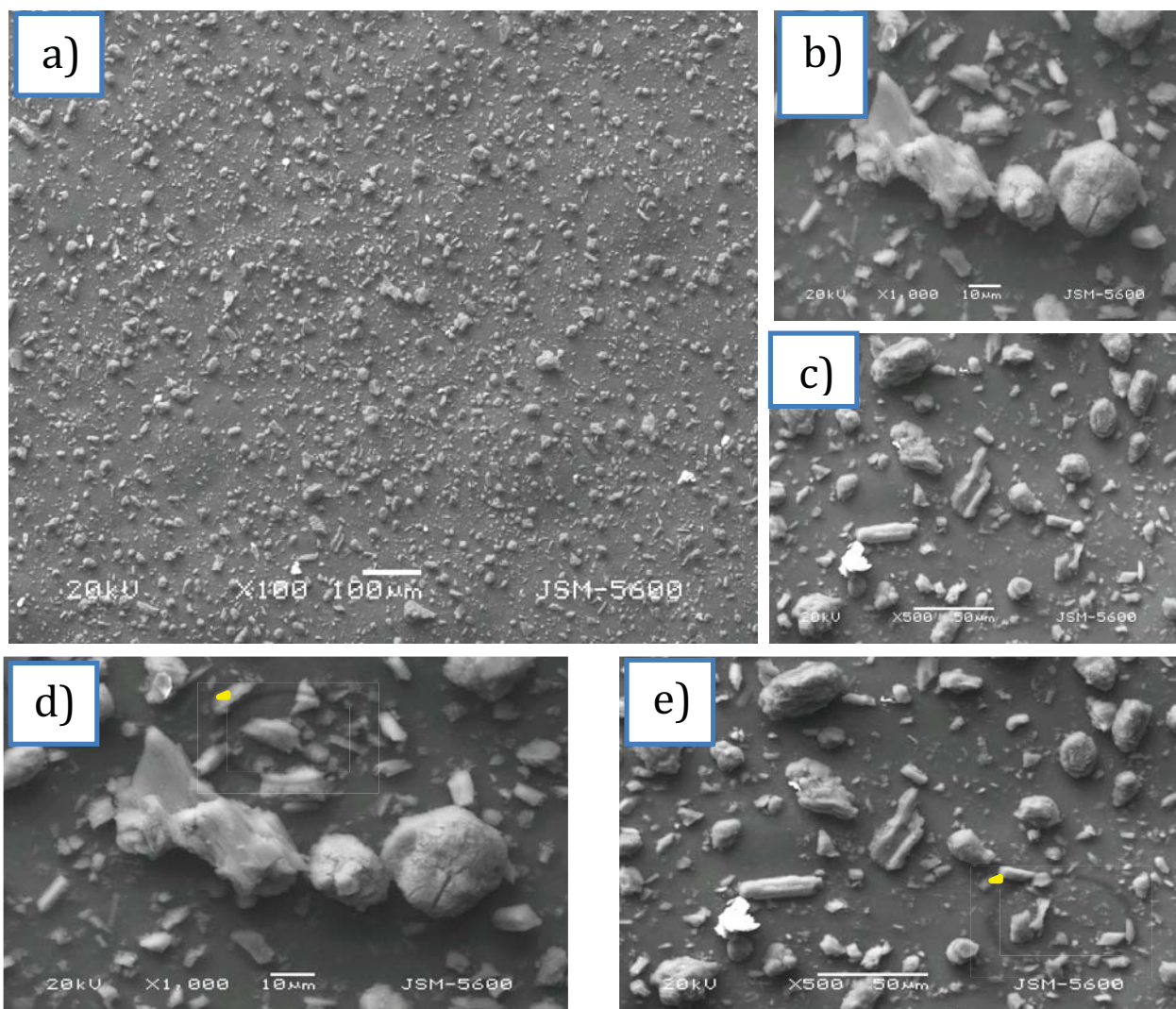


Figura 4.2.1.4. Morfología de Muestra 4 a) x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.4. presenta la morfología de la muestra 4, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 15 a 30 μm aproximadamente.

Muestra 5

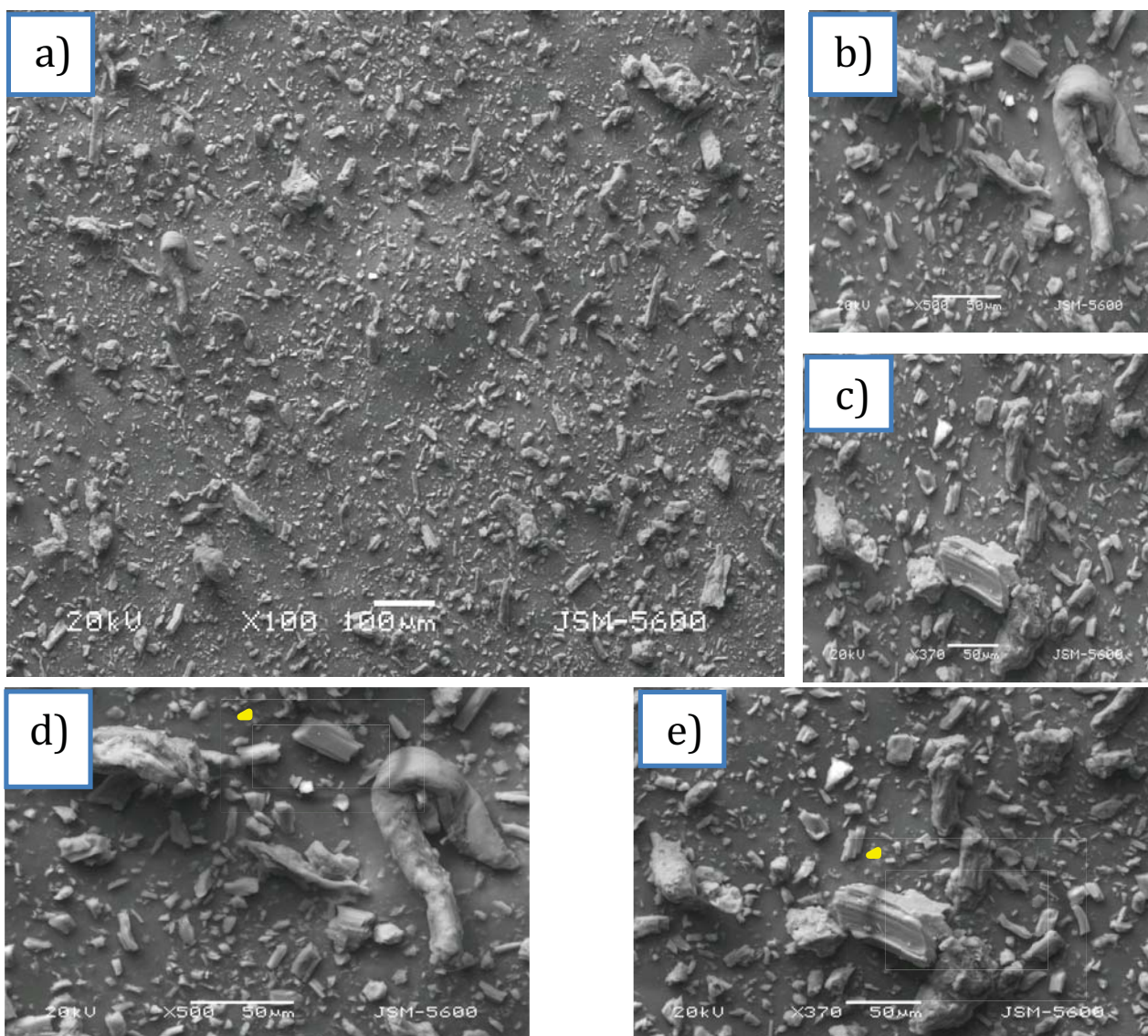


Figura 4.2.1.5. Morfología de Muestra 5 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.5. presenta la morfología de la muestra 5, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 25 a 75 μm aproximadamente.

Muestra 6

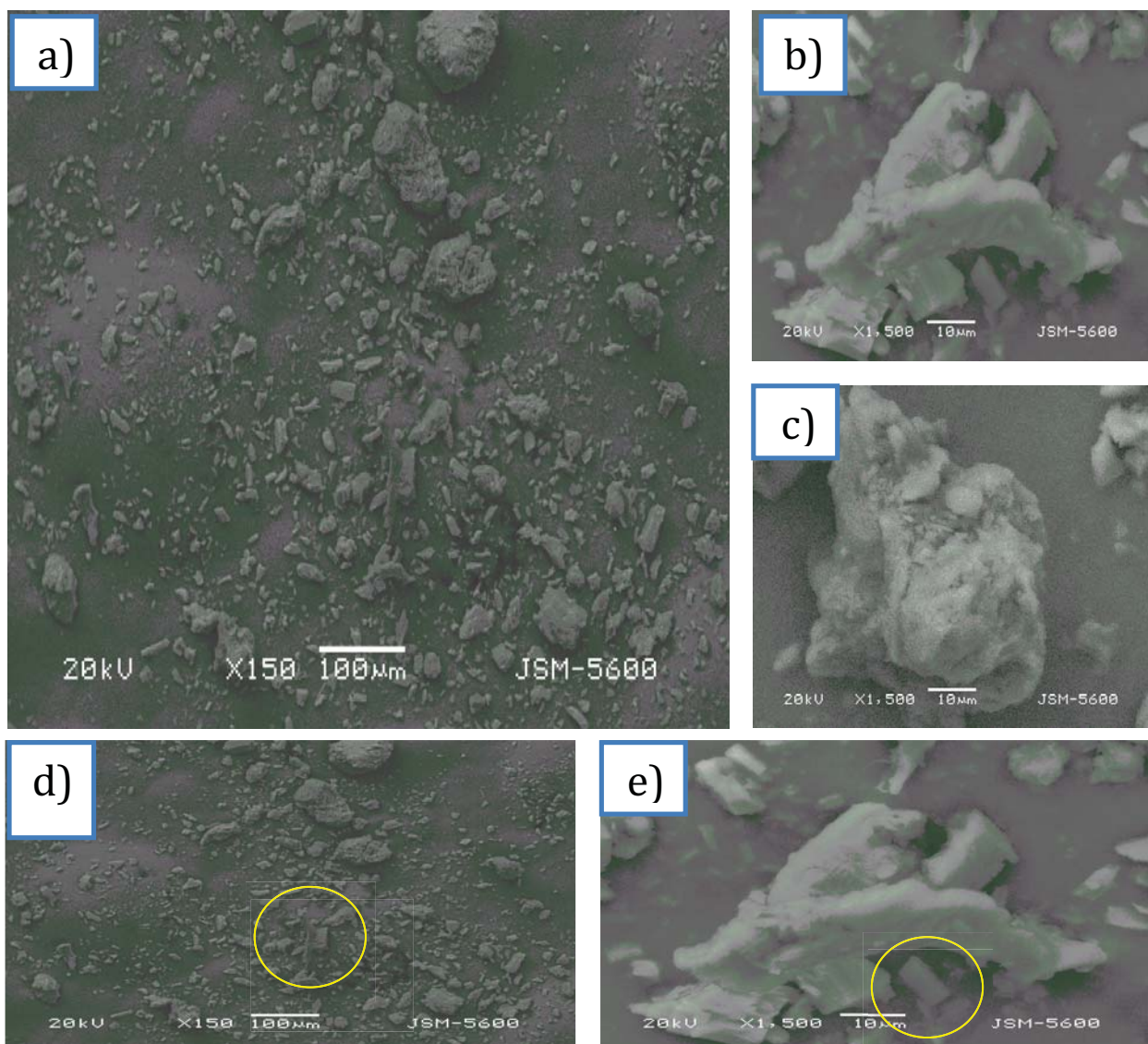


Figura 4.2.1.6. Morfología de Muestra 6 a) x100 b) y c) elementos particulares encontrados d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.6. presenta la morfología de la muestra 6, En el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 10 a 35 μm aproximadamente.

Muestra 7

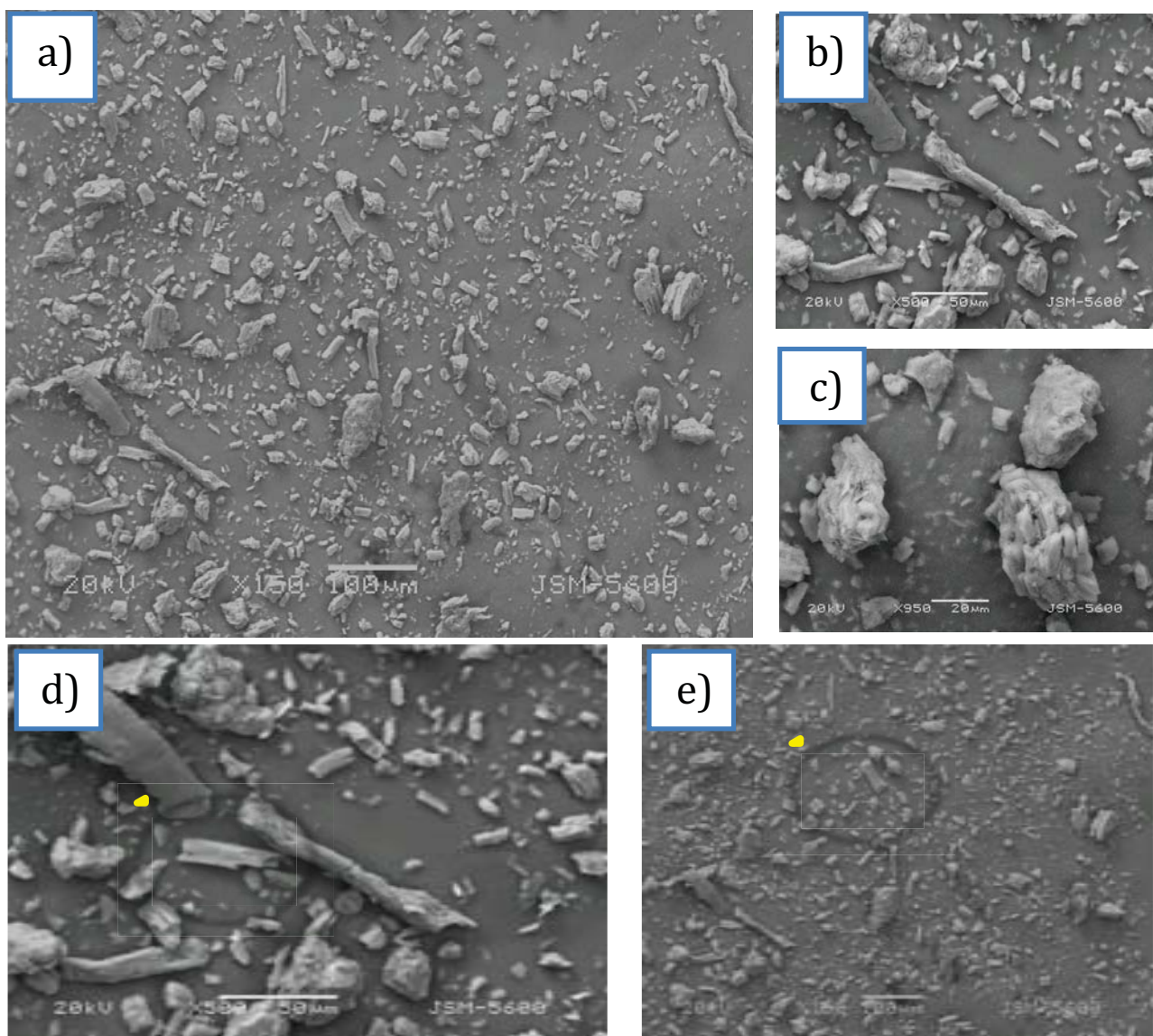


Figura 4.2.1.7. Morfología de Muestra 7 a) x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.7. presenta la morfología de la muestra 7, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 25 a 50 μm aproximadamente.

Muestra 8

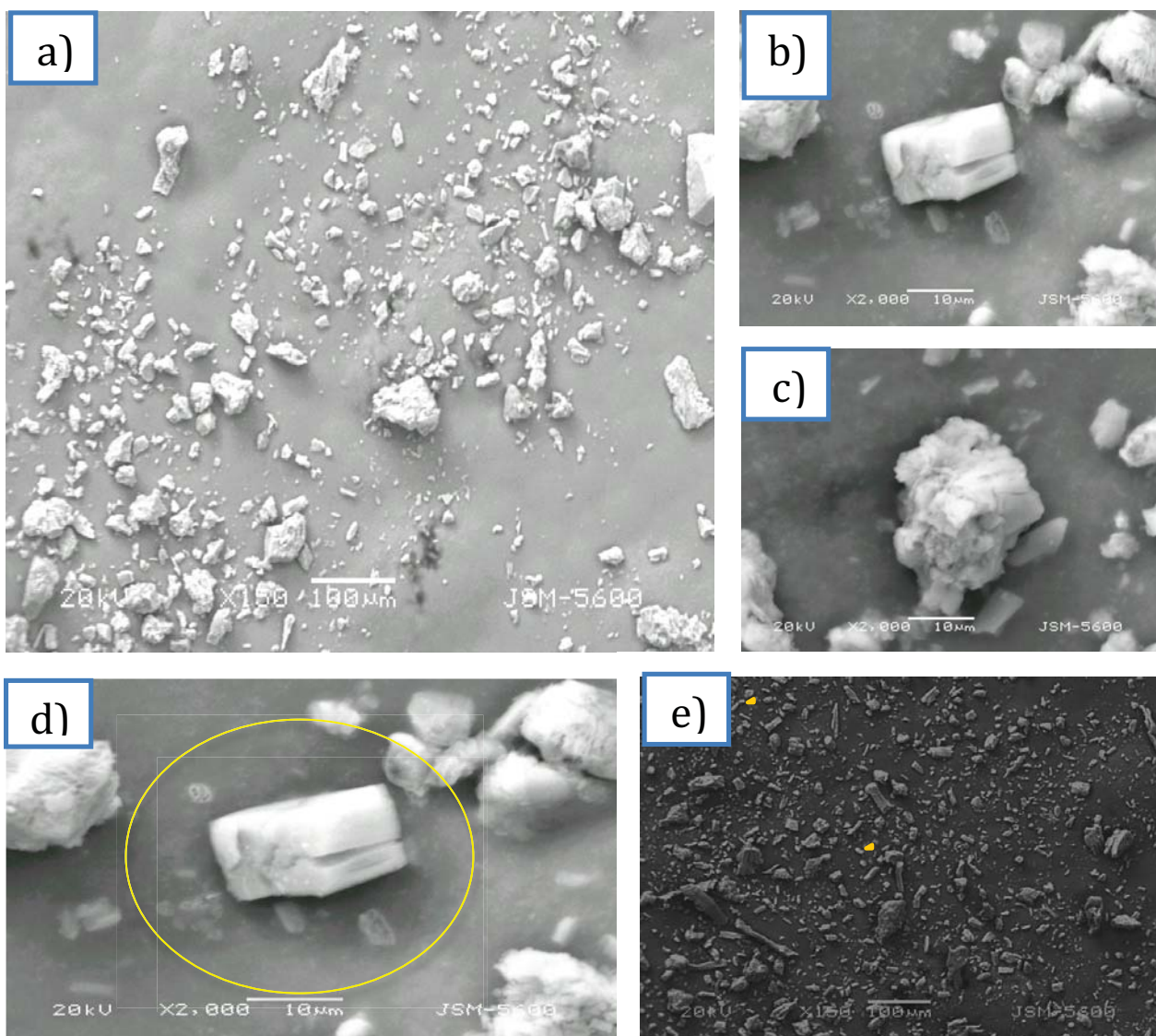


Figura 4.2.1.8. Morfología de Muestra 8 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.8. presenta la morfología de la muestra 8, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 25 a 50 μm aproximadamente.

Muestra 9

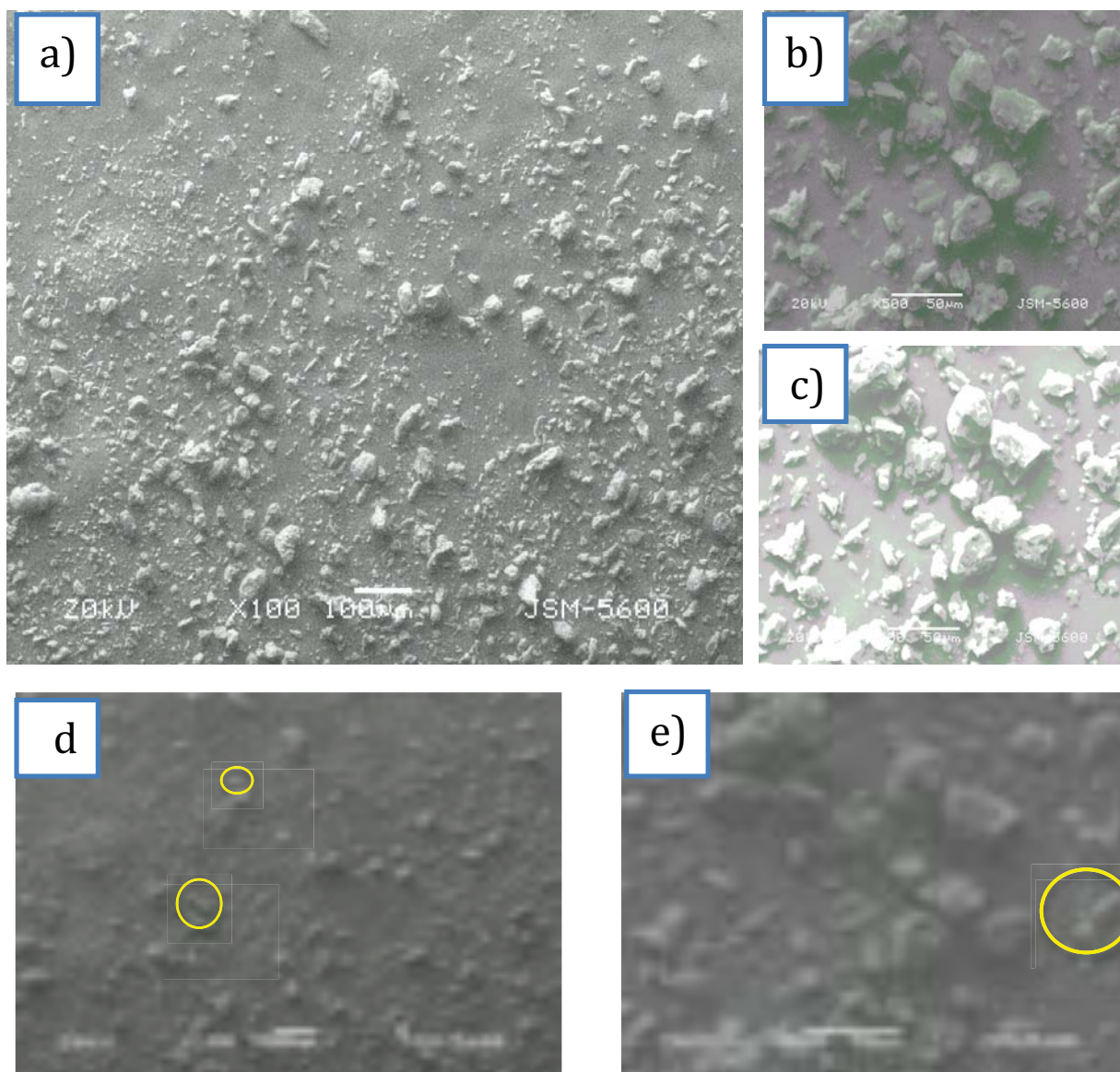


Figura 4.2.1.9. Morfología de Muestra 9 a)x100. b) y c) elementos particulares encontrados. d) y e) fragmentos de principio activo Bezafibrato.

La figura 4.2.1.9. presenta la morfología de la muestra 9, en el cuadro a) encontramos la morfología general de la tableta, donde se distinguen diversos elementos que corresponden al principio activo y excipientes en b) y c). En los recuadros d) y e) se identifican fragmentos del principio activo Bezafibrato, en este caso los fragmentos se observan de tamaño alrededor de 25 a 50 μm aproximadamente.

En todas las muestras encontramos trozos de principio activo dentro de la morfología de la tabletas, la mayoría está en fragmentos debido posiblemente al proceso de manufactura. En las fotografías se identificaron los trozos de Bezafibrato, se observa que las muestras presentan distintos elementos debido a que los excipientes varían según la formulación, los trozos de Bezafibrato observados varían de tamaño, debido también a los condiciones distintas de proceso.

4.2.2. Espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS)

El análisis EDS puede proporcionar un análisis cualitativo rápido, el análisis realizado en las muestras comerciales de Bezafibrato identificó los elementos mostrados en la tabla 4.2.2.1. (La x indica que el elemento está presente)

Tabla 4.2.2.1. Tabla Resumen EDS.

ELEMENTOS	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9
O	x	x	x	x	x	x	x	x	x
C	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Si	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cl	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cu	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Zn	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Na	x				x	x	x	x	x
Al	x	x	x	x	x			x	x
Mg		x	x	x			x	x	x
K					x				

En los análisis de EDS cualitativo para todas las tabletas se identifican los elementos que pertenecen al Bezafibrato: O, C, Cl, o a algunos excipientes; se identificaron también: Si, Cu, Zn, Mg, K y Al, (Tabla 4.2.2.1) elementos que pueden corresponder a los excipientes utilizados.

El análisis EDS confirma la presencia de Bezafibrato, aunque no puede determinar el arreglo estructural que tiene.

4.3.3. Composición Elemental por Emisión de Rayos X Inducida por partículas (PIXE)

Esta técnica no destructiva da a conocer la composición elemental de la superficie del material irradiado, se realizó sobre el centro de las muestras de Bezafibrato y se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 4.2.3.1.:

Tabla 4.2.3.1. Tabla Resumen Composición Elemental por PIXE.

Elementos	Carbono	Hidrógeno	Cloro	Nitrógeno	Oxígeno
B1	X	X	X	X	X
B2	X	X	X	X	X
B3	X	X	X	X	X
B4	X	X	X	X	X
B5	X	X	X	X	X
B6	X	X	X	X	X
B7	X	X	X	X	X
B8	X	X	X	X	X
B9	X	X	X	X	X

En todas las muestras, encontramos los elementos: C, H, O, N, Cl (Tabla 4.2.3.1.) dichos elementos están presente en el principio activo y también en la mayoría de los excipientes.

4.2.4 Identificación de Fases por Difracción de Rayos X

En las siguientes figuras 4.3.4.1 a la 4.3.4.9 se presentan los difractogramas del polimorfo α -Bezafibrato (Rojo) sobrepuesto a las muestras encontradas en el mercado (Azul), con el objetivo de determinar si el polimorfo α -Bezafibrato está presente en las tabletas. La figura 4.3.4.10. muestra la comparación de todos los difractogramas de las muestras. A cada una de las muestras contra los patrones de difracción de los polimorfos α -Bezafibrato y β -Bezafibrato.

Muestra 1

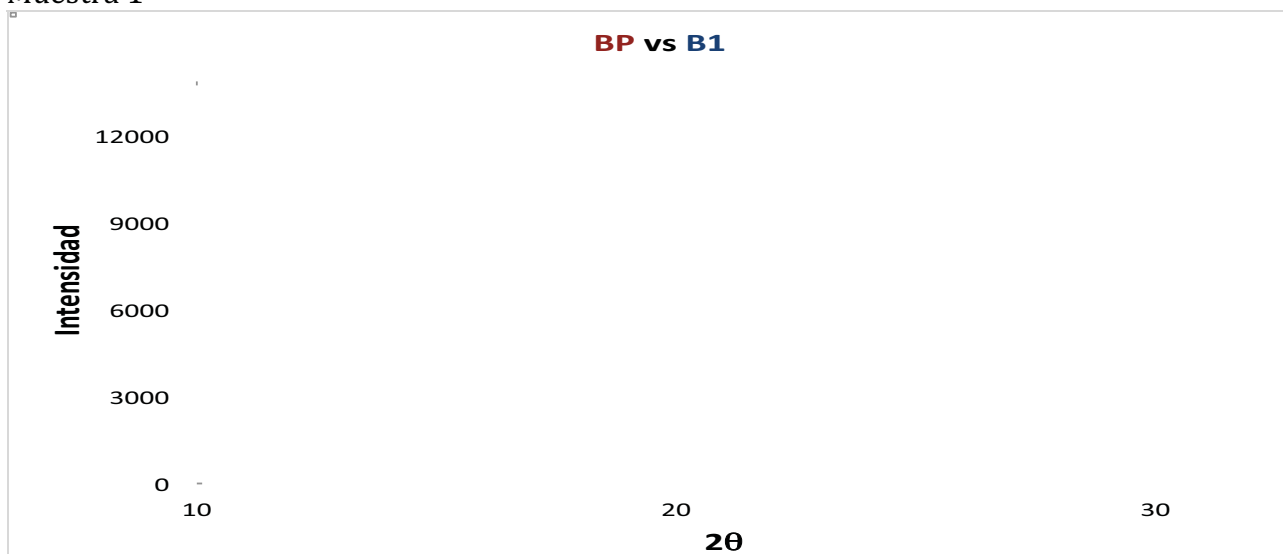


Figura 4.2.4.1.: Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 1 (Azul).

Muestra 2

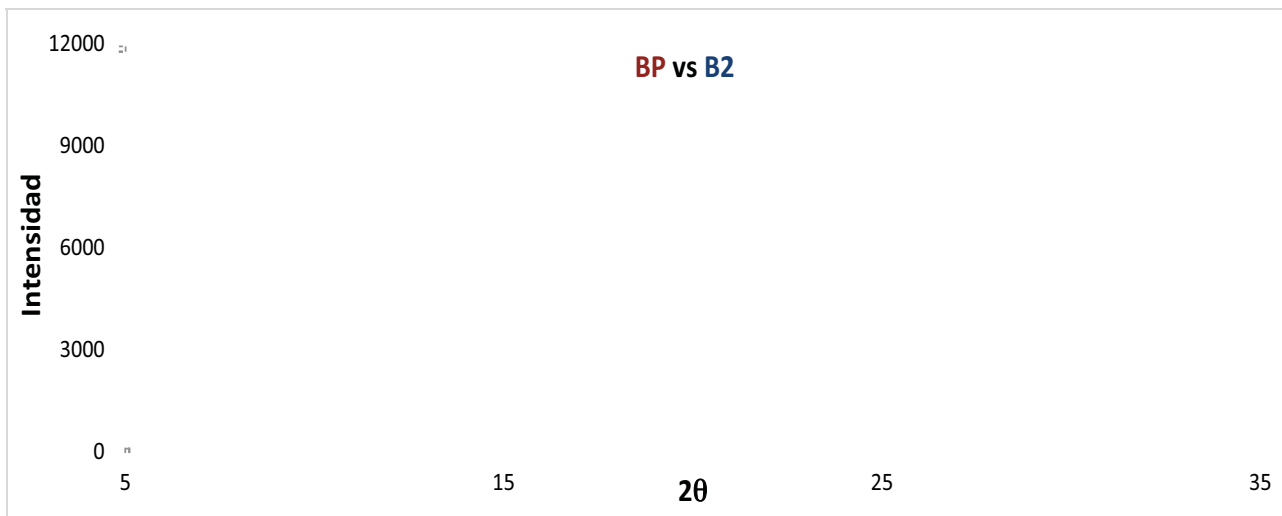


Figura 4.2.4.2. Diffractogramas Beza fibrato Puro (Rojo) y Muestra 2 (Azul).
Muestra 3

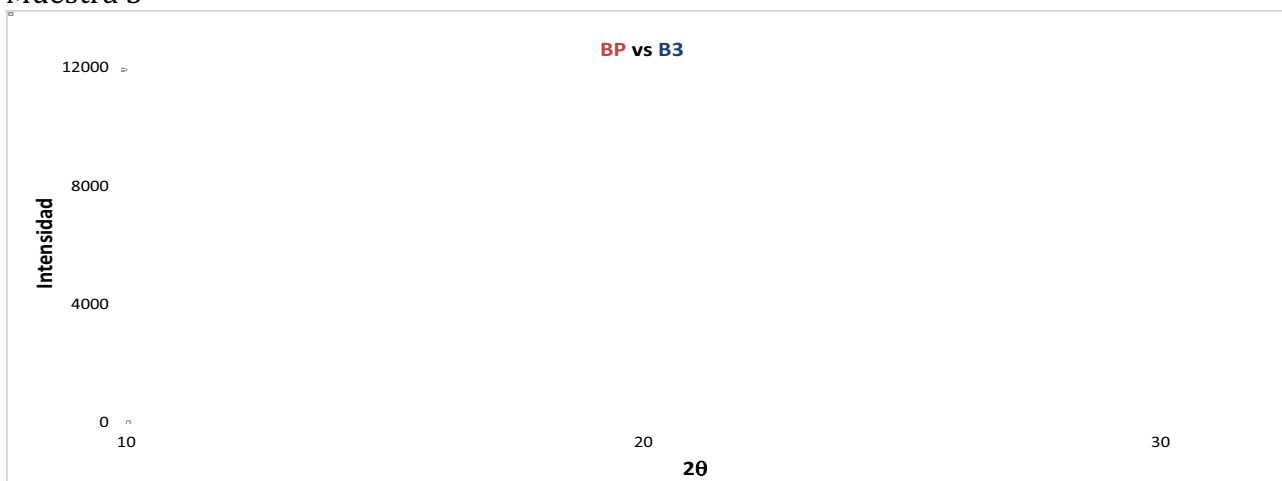


Figura 4.2.4.3. Diffractogramas Beza fibrato Puro (Rojo) y Muestra 3 (Azul).

Muestra 4

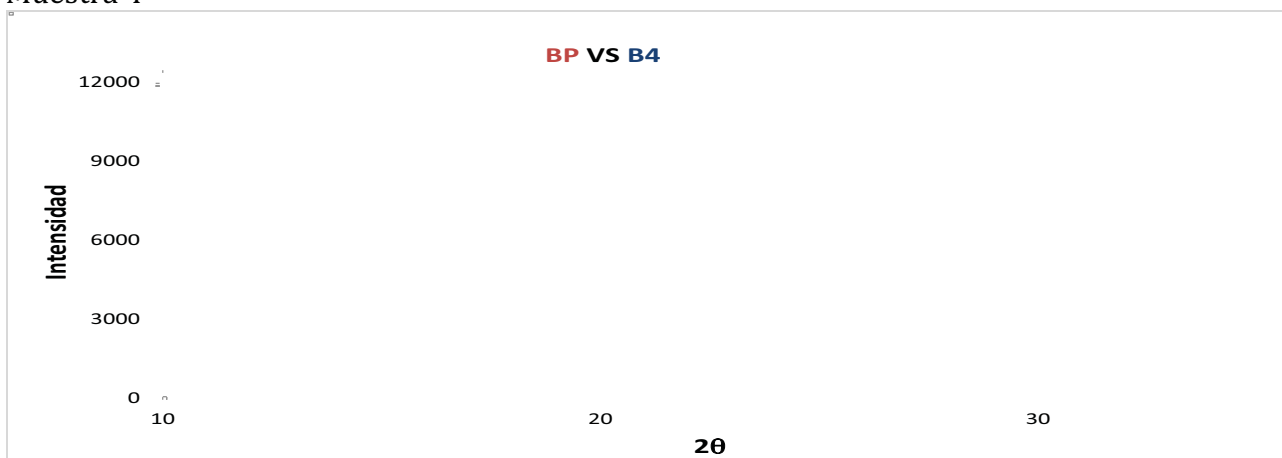


Figura 4.2.4.4. Diffractogramas Beza fibrato Puro (Rojo) y Muestra 4 (Azul).
Muestra 5

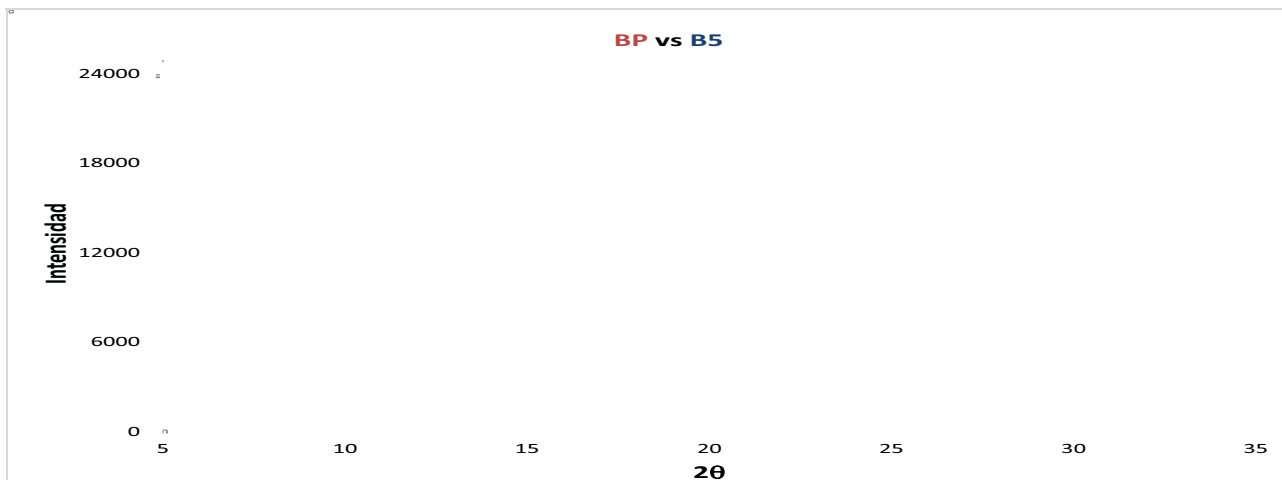


Figura 4.2.4.5. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 5 (Azul).
Muestra 6

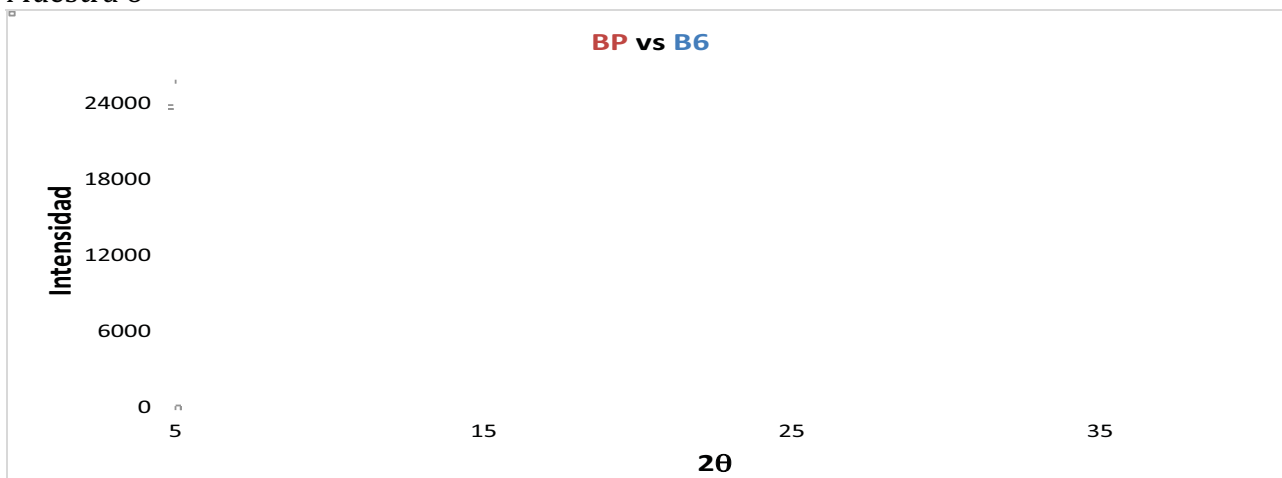


Figura 4.2.4.6. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 6 (Azul).
Muestra 7

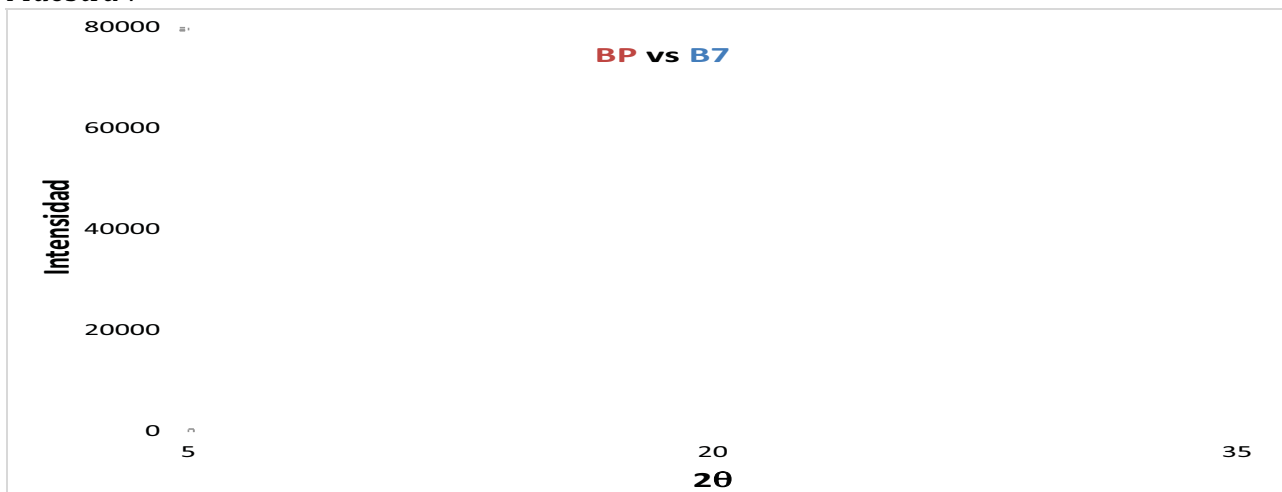


Figura 4.2.4.7. Difractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 7 (Azul).
Muestra 8

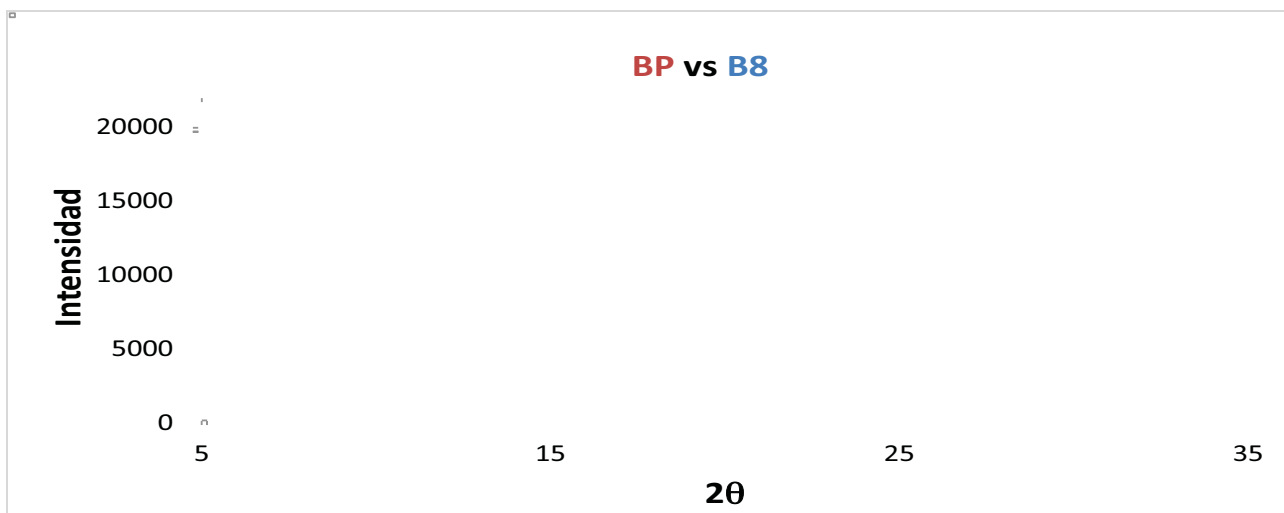


Figura 4.2.4.8. Diffractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 8 (Azul).

Muestra 9

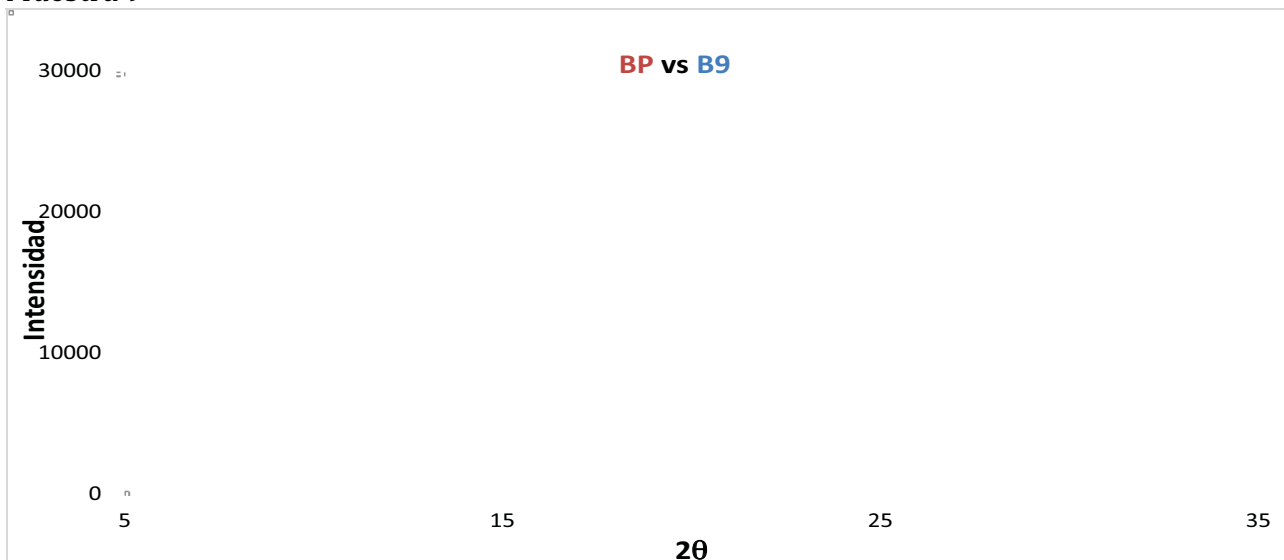


Figura 4.2.4.9. Diffractogramas Bezafibrato Puro (Rojo) y Muestra 9 (Azul).

En todos los patrones de difracción de las muestras encontramos el polimorfo α -Bezafibrato, que corresponde al Bezafibrato ortorrómbico (Figura 4.3.4.1 al 4.3.4.9.). Todos los patrones de las muestras comerciales presentan los picos característicos del polimorfo α -Bezafibrato, lo que confirma la presencia de principio activo en las muestra, los picos que no corresponden al principio activo indican la presencia de otros componentes en la mezcla, éstos corresponden a los excipientes y varían de un Diffractograma a otro debido a las distintas formulaciones de cada laboratorio.

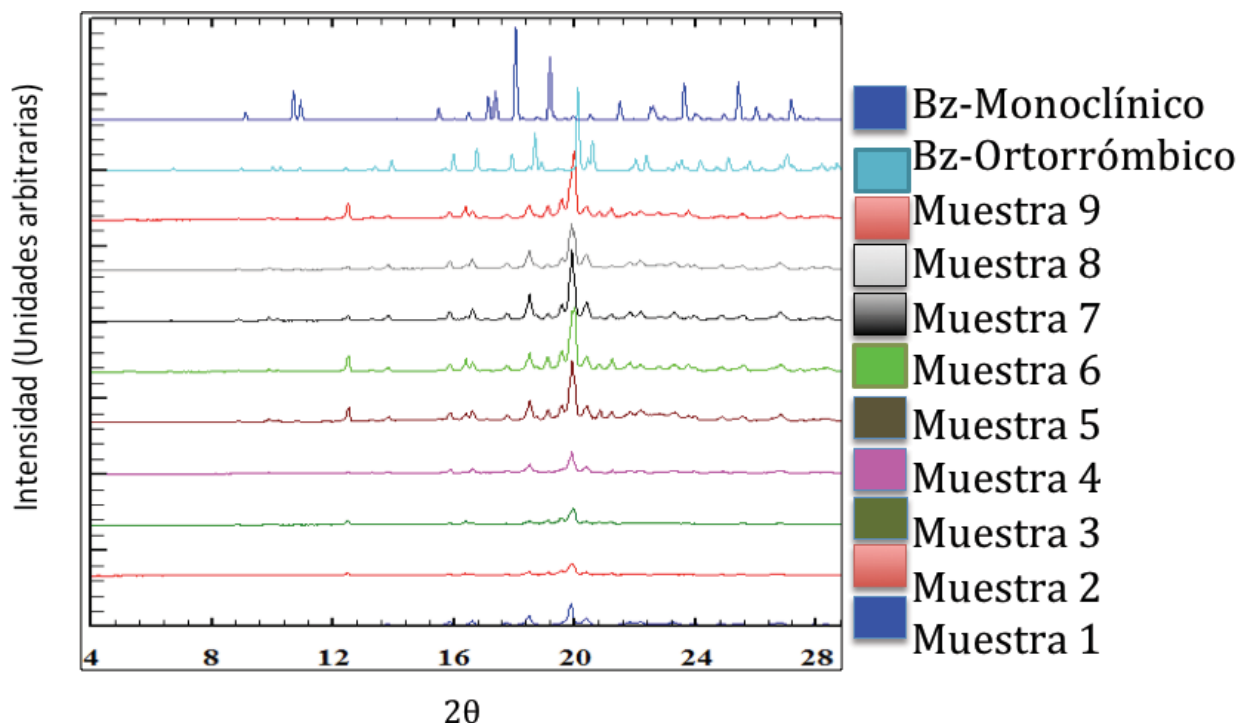


Figura 4.2.4.10. Figura comparativa de los Difractograma de Bezafibrato ortorrómbico, monoclinico y las nueve presentaciones de Bezafibrato (Muestras).

La figura 4.2.4.10 presenta los Espectros de Difracción característicos para el polimorfo α -Bezafibrato identificado como (Bz-Ortorrómbico) y β -Bezafibrato identificado como (Bz-Monoclínico), se observa que en todas las muestras contienen los picos característicos del polimorfo α -Bezafibrato, los picos distintos a los del principio activo se deben a la presencia de excipientes, y son distintos entre sí debido a la formulación de cada tableta.

4.2.5 Identificación y Caracterización por Espectroscopia Infrarroja (FTIR).

A continuación se presentan los Espectros Infrarrojos correspondientes a cada una de las nueve muestras de Bezafibrato comercial, se identifican las bandas características, numeradas del 1 al 8, (Figuras 4.2.5.1- 4.2.5.9) para resumirse en la Tabla 4.2.5.1, comparándolos contra las bandas características de los polimorfos α -Bezafibrato y β -Bezabrato .

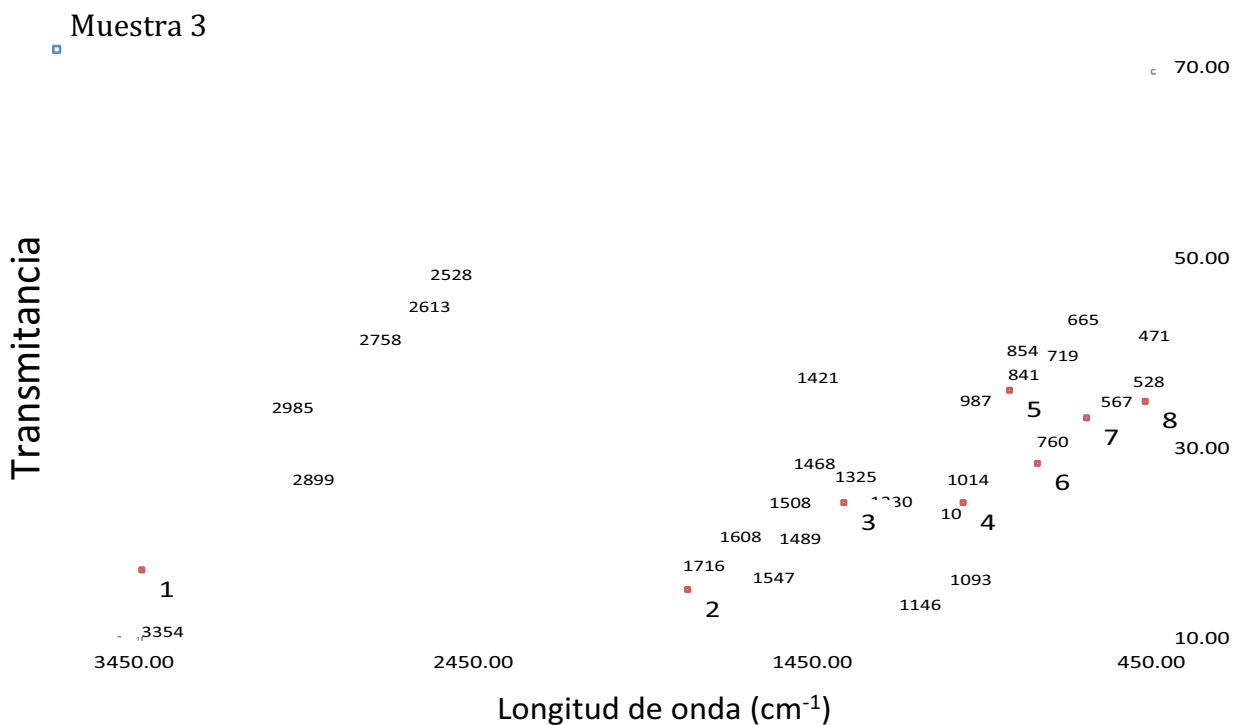


Figura 4.2.5.3. FTIR Muestra 3, identificación de bandas principales.

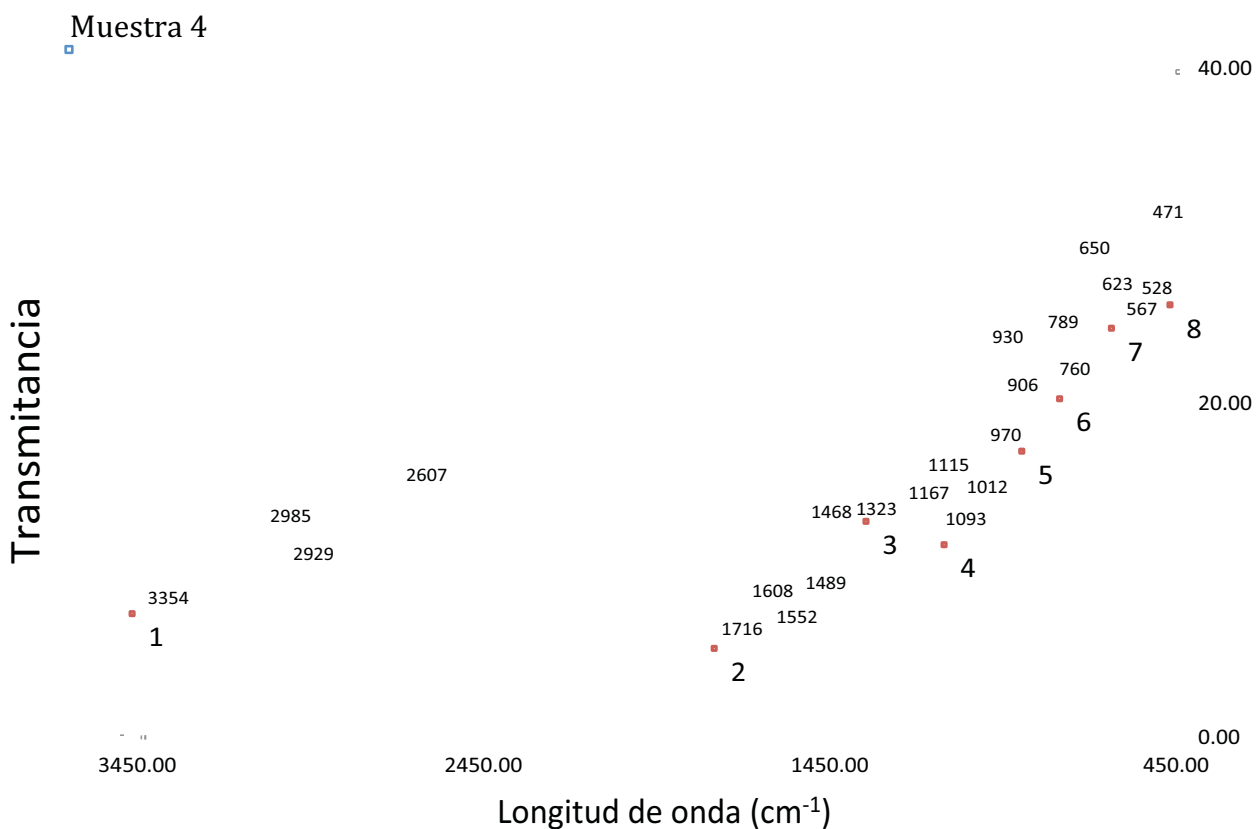
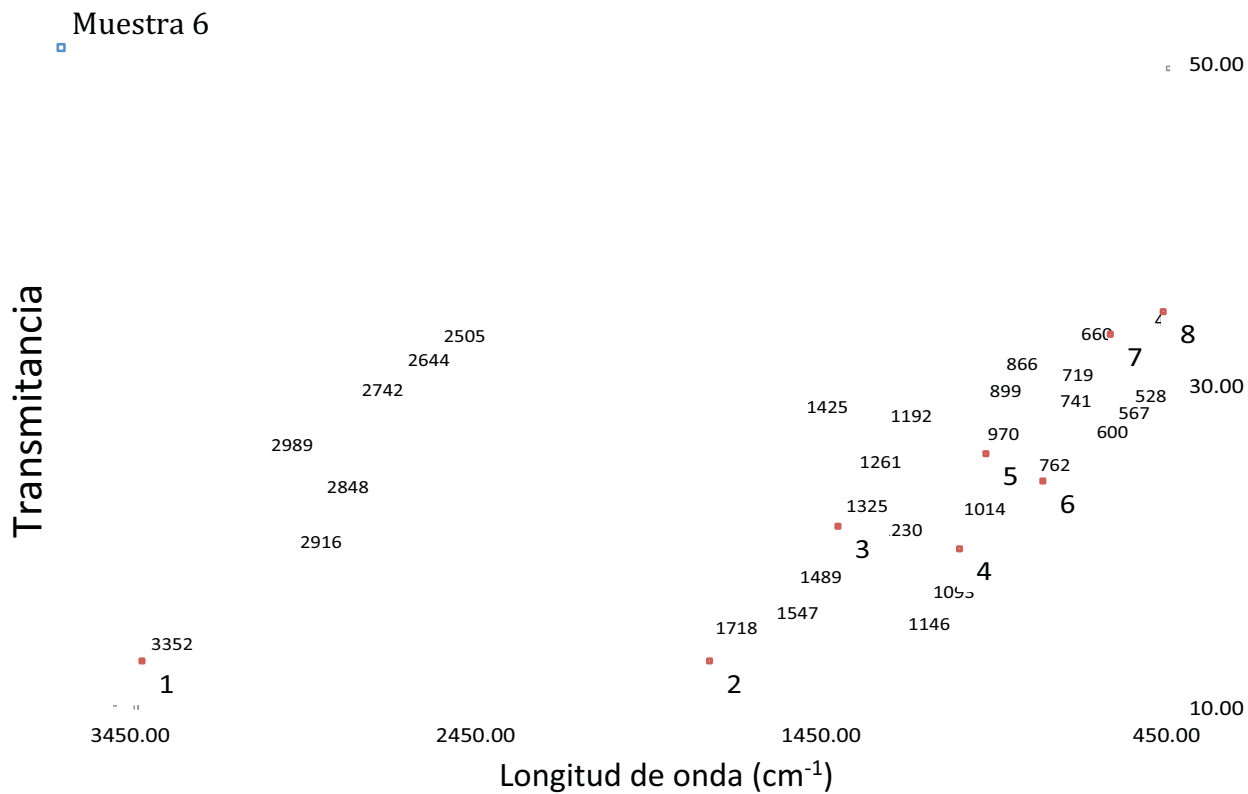
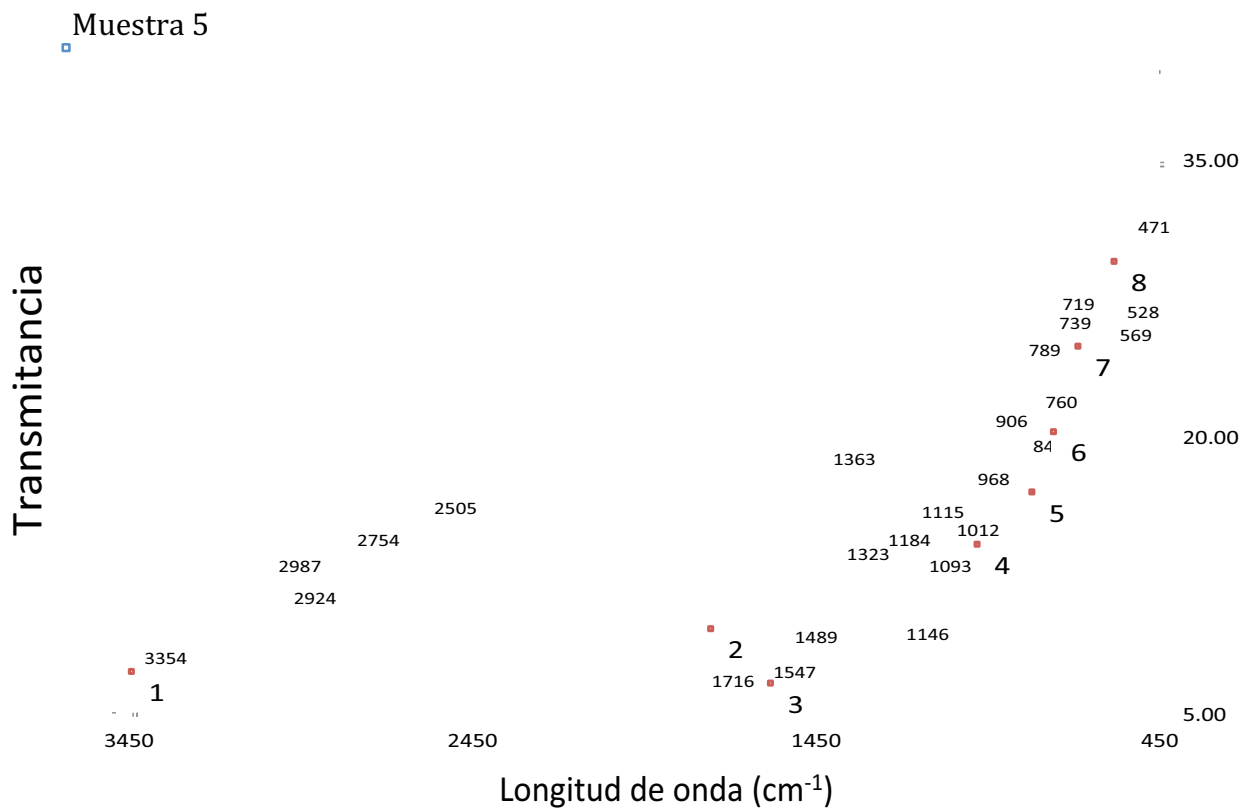


Figura 4.2.5.4. FTIR Muestra 4, identificación de bandas principales.



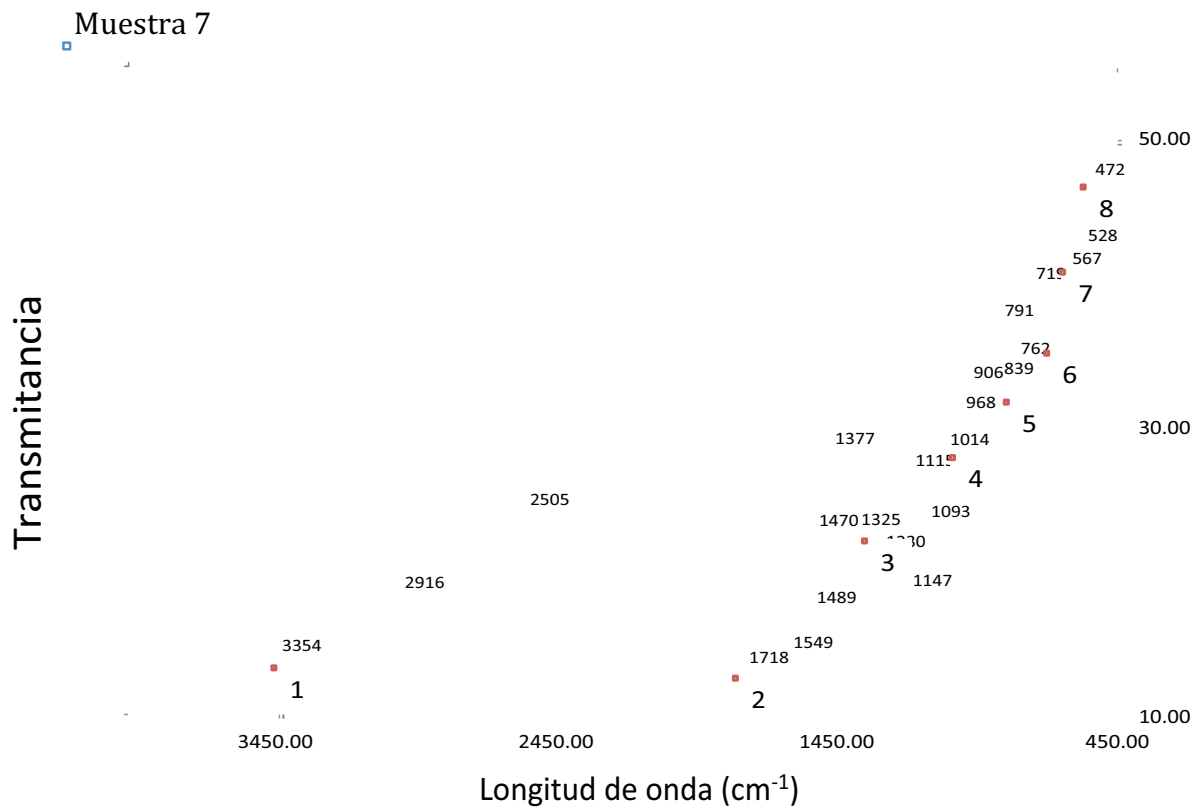


Figura 4.2.5.7. FTIR Muestra 7, identificación de bandas principales.

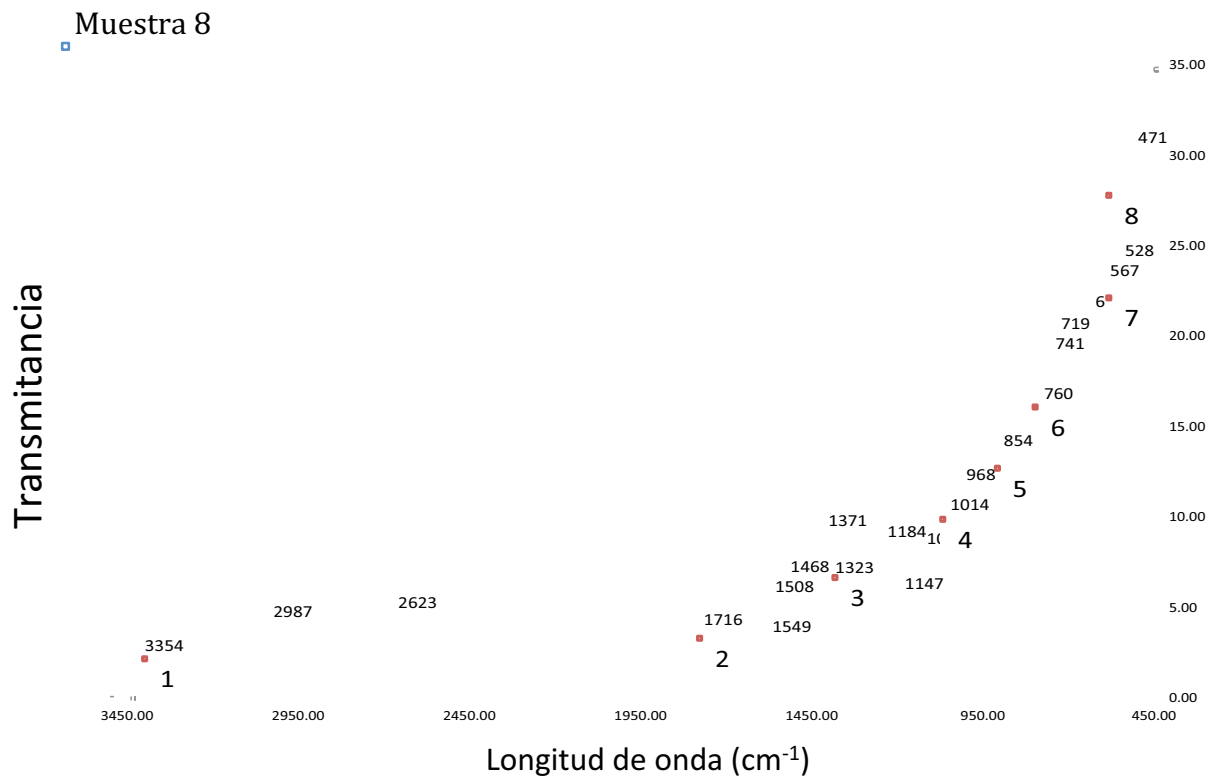


Figura 4.2.5.8. FTIR Muestra 8, identificación de bandas principales.

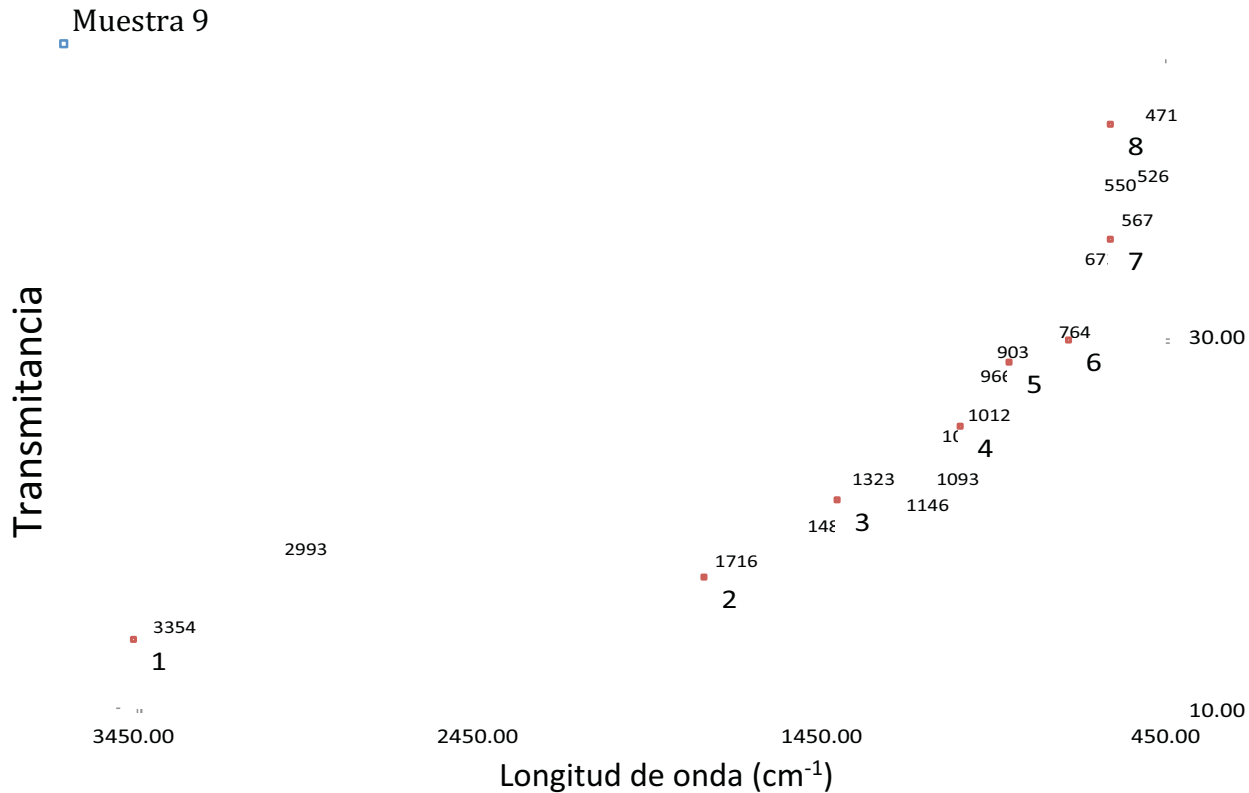


Figura 4.2.5.9. FTIR Muestra 9, identificación de bandas principales.

En todas las figuras anteriores (Figuras 4.2.5.1-4.2.5.9.) se identificaron las bandas principales reportadas para el polimorfo α -Bezafibrato.

Se observa que cada una de las tabletas además de contener las bandas características del principio activo presenta bandas distintas.

El resumen de las bandas principales para cada muestra se presenta en la Tabla 4.3.5.1.

Tabla 4.2.5.1. Tabla Resumen bandas características polimorfo α -Bezafibrato, β -Bezafibrato, Bezafibrato (Aldrich) y Muestras.

Bezafibrato β	Bezafibrato α	Bezafibrato Aldrich	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9
3387				3518	3520			3520			3520
	3357	3361	3356	3356	3354	3354	3354	3352	3354	3354	3354
		2985	2987		2985	2985	2987	2989	2993	2987	2993
			3064	2985							
		2929	2916	2918	2924	2929	2924	2916	2916	2987	2920
						2916			2916		
			2883	2848	2899		2889	2899	2848		
								2848			
				2756	2758		2754	2742			
		2623	2609	2613	2625	2607	2621	2644	2613	2623	2619
					2613						
				2594	2524						
		2509	2499	2497	2505	2492	2505	2505	2505	2522	2497
			1888								
1740	1718	1722	1716	1716	1716	1716	1716	1718	1718	1716	1716
				1649							
		1612	1610	1608	1608	1608	1608	1608	1610	1608	1610
		1587	1589	1589	1589	1589	1589	1591	1589	1589	1587
		1547	1551	1547	1547	1552	1547	1547	1549	1549	1545
		1510	1508	1508	1508	1508	1508	1508	1508	1508	1506
		1489	1489	1487	1489	1489	1489	1489	1489	1487	1489
		1468	1468	1458	1468	1468	1468		1479	1468	1468
				1425	1421			1425			
			1365	1363		1363	1363	1362	1377	1371	
1328	1324	1323	1325	1325	1325	1323	1323	1325	1325	1323	1323
		1269	1269	1257	1259	1269	1267	1261	1269	1267	1271
		1230	1234	1230	1230	1230	1230	1230	1230	1236	1228
					1201			1192			
		1184	1186	1184	1184	1167	1184	1184	1184	1184	
		1146	1149	1146	1146	1146	1146	1146	1147	1147	1146
		1113	1115	1113	1115	1115	1115	1115	1115	1113	1113
				1097				1070			
		1092	1093	1093	1093	1093	1093	1093	1093	1093	1093
					1070				1082		1072
			1036		1034	1036		1032			
	1013	1012	1014	1016	1014	1012	1012	1014	1014	1014	1012
				1012				1036			
					987			985			
	967	966	968	968	968	970	968	970	968	968	966
						930					
		906	908	897	899	906	906	899	906	906	903
		866	858	866	866	852	866	866	866	858	860
847		854	854	839	854	852	852	856	852	854	839
		839	841	841	841	839	841	841	843	843	839
						841			839		
821			816								
		789	789	787	779	789	789	768	791	789	781
	760	760	760	760	760	760	760	762	762	760	764
		741	741	739	739	739	739	741	741	741	763
		717	719	721	719	719	719	719	719	719	717
		663	660	669	665	663	663	660	669	663	673
		633	634	644		650	631	631	623	636	636
618		619	615	619	615	623	613	619	613	615	617
606			602	600	602	602	602	600	602	602	
	568	567	569	567	567	567	569	567	567	567	567
					532			532			550
	529	528	530	528	528	528	528	528	528	528	526
		478	490	490	490	490	490	480	488	478	474
		472	471	469	471	471	471	467	472	471	471

La tabla 4.2.5.1 presenta las bandas características para el polimorfo β -Bezafibrato en la primera columna, en la segunda las bandas correspondientes al polimorfo α -Bezafibrato, la tercera columna presenta las bandas encontradas experimentalmente en el principio activo (Aldrich) y las siguientes las bandas encontradas experimentalmente de cada una de las tabletas. Se observa que las bandas características para el polimorfo α -Bezafibrato están presentes en el principio activo, y en todas las tabletas.

Se observa que cada formulación presenta picos distintos, estos son debidos a la presencia de los diferentes excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

La figura 4.2.5.10 presenta la comparación de los espectros infrarrojos para todas las muestras de Bezafibrato.

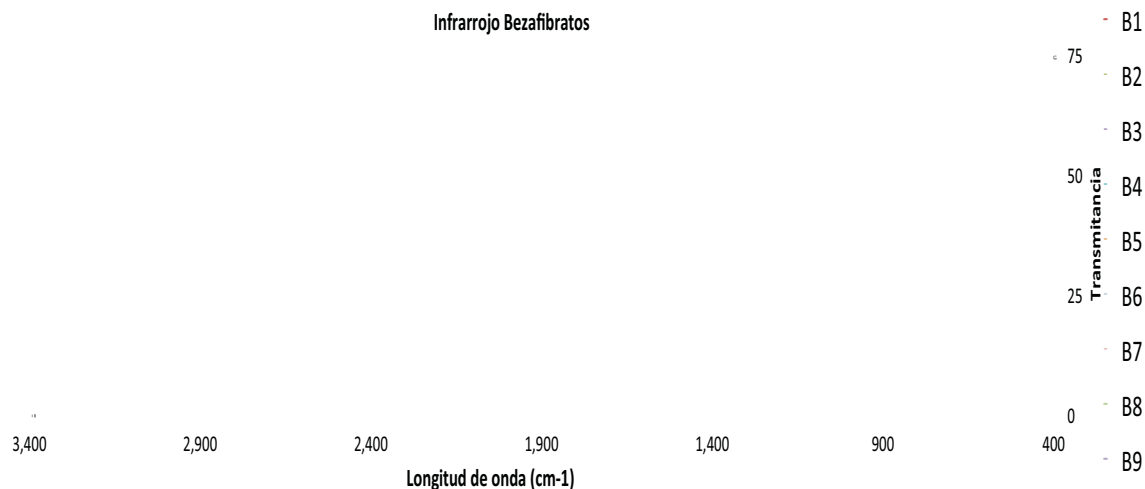


Figura 4.2.5.10. Espectroscopia Infrarroja de nueve muestras de Bezafibrato.

Los espectros son similares, lo que es consistente con la presencia del mismo principio activo en las muestras.

Los picos principales del Bezafibrato se enlistan en la tabla 4.3.5.2. donde se identifican los grupos funcionales a los que corresponden.

Tabla 4.2.5.2. Identificación de bandas y grupos funcionales.

Identificación de Bandas	Bezafibrato Aldrich	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
1	3361	3300-3440	Amida Secundaria
2	1722	1710	Acido Carboxílico Saturado
3	1323	1050-1300	Ésteres
4	1012	1000-1100	R-X Haluros
5	966	650-900	N-H ₂ Secundarios
6	760	785	Haluros de Alquilo C-Cl
7	567	540	Haluros de Alquilo C-Cl
8	528	529	

Los grupos funcionales identificados en la tabla 4.3.5.2 corresponden a los grupos funcionales contenidos en el Bezafibrato (Figura 4.2.5.11.)

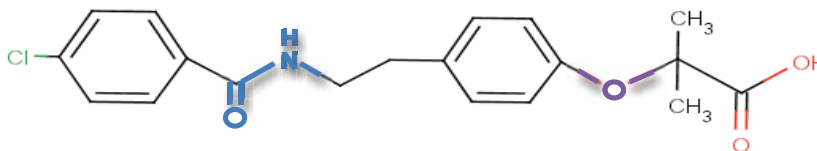


Figura 4.2.5.11. Estructura Bezafibrato y grupos funcionales principales en colores.

Todas las tabletas de Bezafibrato comercial presentan las bandas correspondientes al polimorfo α -Bezafibrato, las bandas principales fueron identificadas y en la tabla 4.3.5.2 se presentan por los grupos funcionales a los que corresponden.

Las muestras presentan espectros similares, pero con bandas características que corresponden a los excipientes utilizados en cada formulación.

Cuando se comparan todos los espectros en la misma gráfica, se observan las bandas principales, pero las intensidades varían de uno a otro, cómo todas las pastillas fueron preparadas a la misma concentración 1%, la diferencia en las intensidades indica una diferencia en la concentración del principio activo. (Figura 3.3.5.10).

4.2.6. Identificación y Caracterización por Espectroscopia Raman (Tabletas)

A continuación se presentan los espectros Raman de las muestras obtenidas en el mercado. Las figuras (Figura 4.2.6.1.-4.2.6.9.) que están compuestas por a) Corrimiento Raman experimental de la muestra y bandas principales identificadas y b) Espectros de Muestras (Color Rojo) sobrepuestos al Espectro de Bezafibrato Puro (Color azul).

En las Tablas (4.2.6.1.-4.2.6.9.) se presentan las bandas principales del espectro de principio activo Bezafibro (Aldrich), y las bandas principales de las muestras comerciales.

Muestra 1

La figura 4.2.6.1 muestra a) Espectro Raman Experimental de la muestra 1 con la identificación de sus bandas principales y b) Espectro experimental de la muestra 1 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

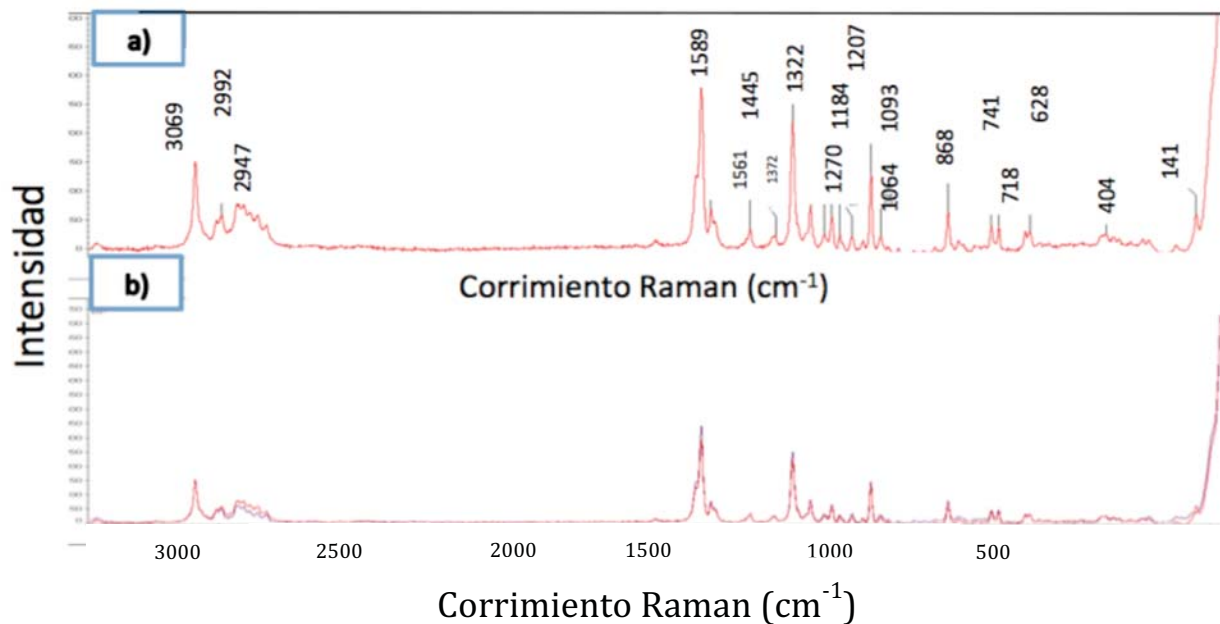


Figura 4.2.6.1. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra1(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 1 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.2.6.1. b) ; anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 1 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.2.6.1 contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 1.

Tabla 4.2.6.1. Comparación bandas Bezafibrato Aldrich y Muestra 1.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra1	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra1
3069.81	3069.79	1148.42	1149.14
2993.7	2991.84	1093.4	
2947.47	2946.85	1065.1	
2863		868.03	867.69
1589.9	1589.31	839.3	
1561.4	1561.09	741.44	741.27
1446.3	1445.66		718.93
1376.2	1372.31	641.22	
1322.4	1322.11		627.91
1270.5	1270	416.49	
1230.5	1230.36		404.44
1207.5	1207.47	280.34	
1184.43	1184.21		141.43

La muestra 1 presenta la mayoría las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.1), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 2

La figura 4.3.6.2 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 2 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 2 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

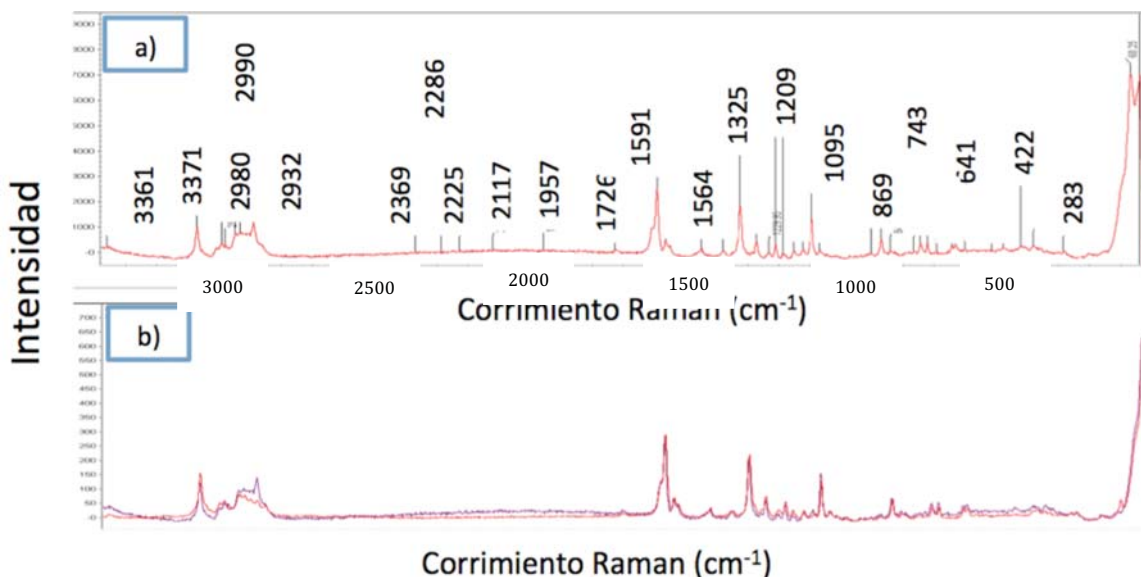


Figura 4.3.6.2. Espectro RAMAN, a) Muestra 2 b) Muestra 2(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 2 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.2. b); anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 2 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.2 contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 2.

Tabla 4.3.6.2. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 2.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra2	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra2
	3361.2	1207.5	1209.81
3069.81	3071.39	1184.43	1187.65
2993.7	2990.9	1148.42	1149.44
2947.47			1120.88
	2980.69	1093.4	1095.47
	2948.46	1065.1	1069.44
	2932.28	868.03	869.98
2863	2889.37	839.3	841.04
	2369.64		764.38
	2225.43	741.44	743.64
	2117.97		721.28
	1957.99		691.29
	1726.34	641.22	641.12
1589.9	1591.67		631.29

1561.4	1564.38		599.99
1446.3	1447.48		513.8
1376.2	1377.65		479.93
1322.4	1324.95	416.49	421.94
1270.5	1272.61		380.42
1230.5	1229.81	280.34	283.78

La muestra 2 presenta la mayoría las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.2), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 3

La figura 4.3.6.3 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 3 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 3 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

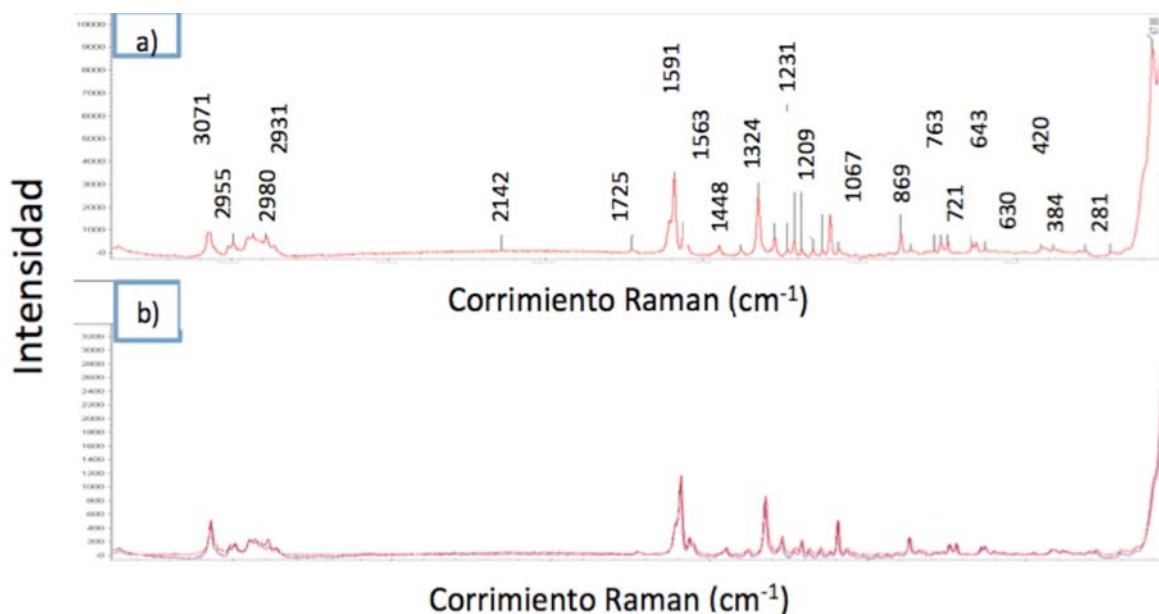


Figura 4.3.6.3. Espectro RAMAN, a) Muestra 3 b) Muestra 3(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 3 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.3. b) ; anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 3 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.3. contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 3.

Tabla 4.3.6.3. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 3.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra3	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra3
3069.81	3071.51	1148.42	1150.04
2993.7	2995.07		1119.92
2947.47	2931.73	1093.4	1095.2
	2890.47	1065.1	1067.07
2863		868.03	869.9
	2141.11	839.3	839.71
	1725.05		764.8
1589.9	1591.3	741.44	743.45
1561.4	1563.6		721.52
1446.3	1448.21	641.22	643.45
1376.2	1378.12		630.17
1322.4	1324.64		601.53
1270.5	1271.92	416.49	419.84
1230.5	1231.64		384.27
1207.5	1209.69	280.34	281.62
1184.43	1186.94		204.16

La muestra 3 presenta la mayoría las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.3), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 4

La figura 4.3.6.4 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 4 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 4 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

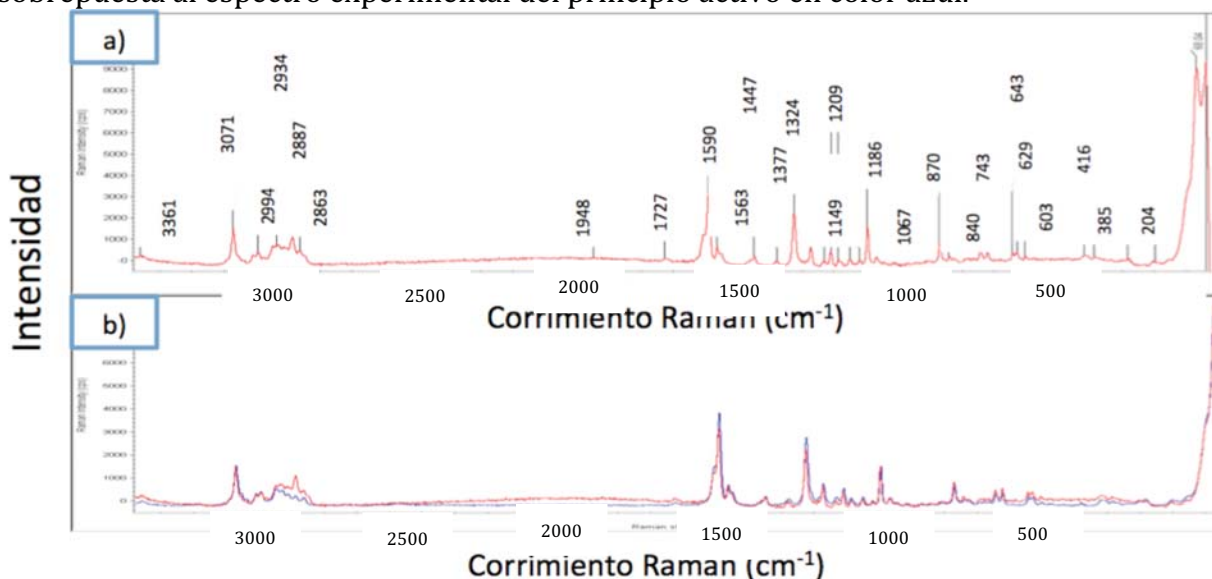


Figura 4.3.6.4. Espectro RAMAN, a) Muestra 4 b) Muestra 4(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 4 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.4. b)); anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 4 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.4 contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 4.

Tabla 4.3.6.4. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 4.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra 4	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra 4
	3361.03	1184.43	
3069.81	3071.24	1148.42	1149.19
2993.7	2994.71		1119.84
2947.47	2934.69	1093.4	1095.2
	2886.97	1065.1	1067
2863	2863.08	868.03	869.87
	1948.72	839.3	840.13
	1727.66	741.44	743.26
1589.9	1590.99		720.89
1561.4	1563.68	641.22	643.05
1446.3	1447.72		629.19
1376.2	1377.33		602.72
1322.4	1324.99	416.49	416.64
1270.5	1272.08		385.49
1230.5		280.34	284
1207.5	1209.94		197.47

La muestra 4 presenta la mayoría las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.4), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 5

La figura 4.3.6.5 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 5 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 5 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

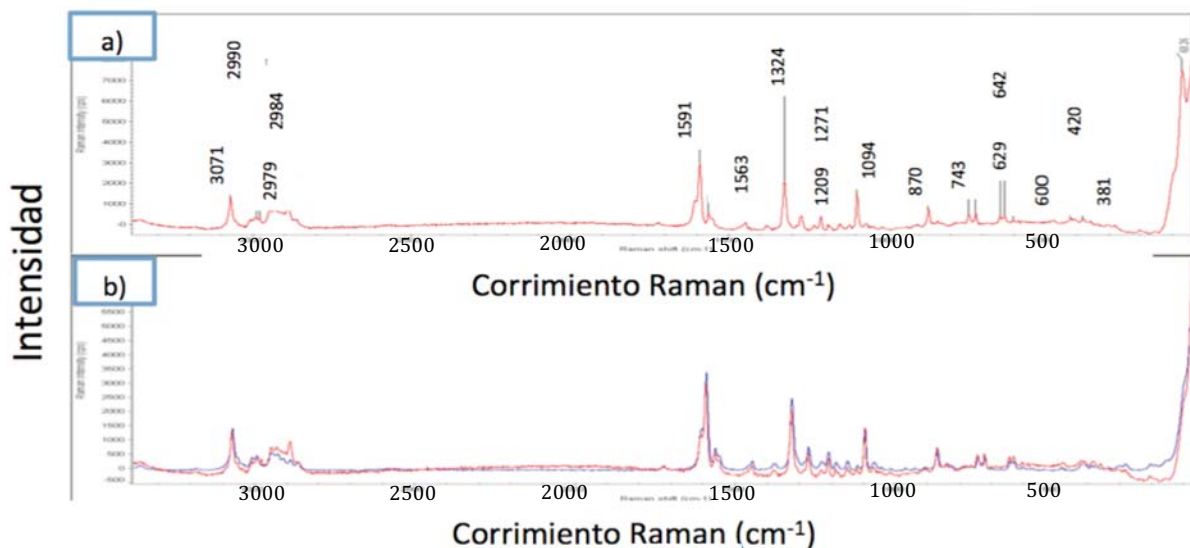


Figura 4.3.6.5. Espectro RAMAN, a) Muestra 5 b) Muestra 5(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 5 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.5. b) ; anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 5 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.5. contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 5.

Tabla 4.3.6.5. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 5.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra5	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra5
3069.81	3071.07	1184.43	
2993.7	2990.92	1148.42	1094.75
	2979.13	1093.4	
2947.47	2948.23	1065.1	
	2888.5	868.03	869.83
2863		839.3	
1589.9	1590.82	741.44	742.75
1561.4	1563.23		720.97
1446.3		641.22	642.69
1376.2			628.87
1322.4	1324.35		600.93
1270.5	1271.92	416.49	420.36
1230.5			381.41
1207.5	1209.44	280.34	

La muestra 5 presenta la mayoría de las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.5) que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 6:

La figura 4.3.6.6 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 6 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 6 en color rojo sobrepuesto al espectro experimental del principio activo en color azul.

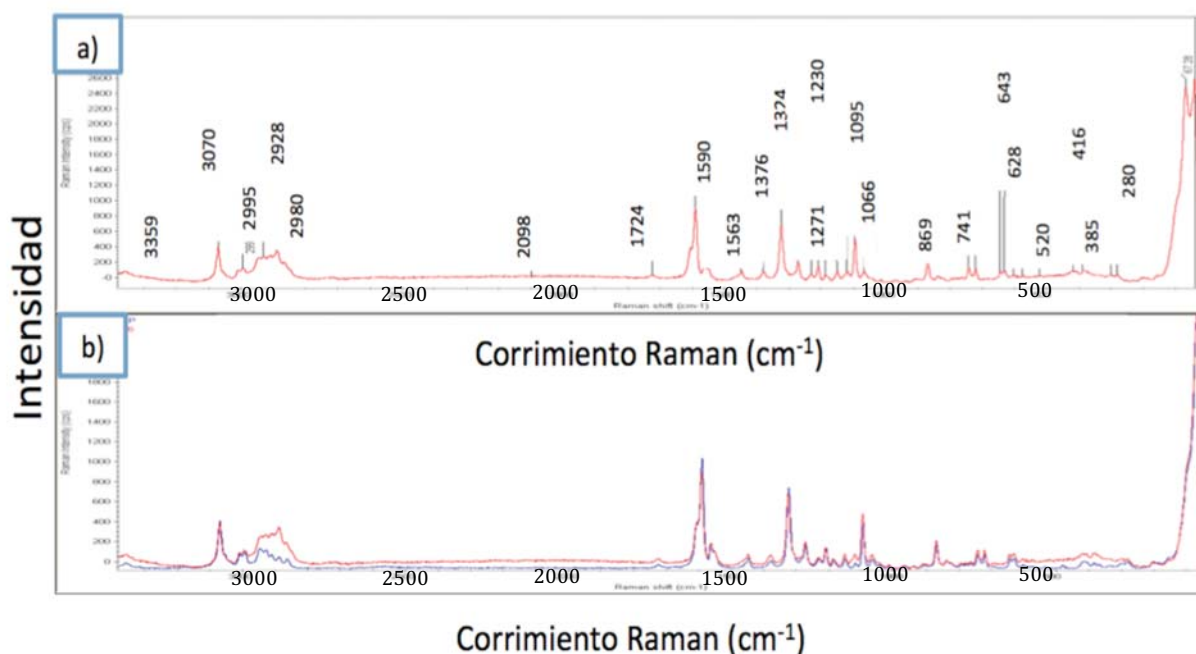


Figura 4.3.6.6. Espectro RAMAN, a) Muestra 6 b) Muestra 6(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 6 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.6. b); anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 6 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.6. contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 6.

Tabla 4.3.6.6. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 6.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra6	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra6
	3359.59	1148.42	1150.17
3069.81	3070.78		1119.16
2993.7	29995.32	1093.4	1095.1
2947.47		1065.1	1066.17
	2928.61	868.03	869.37
	2890.32	839.3	
2863		741.44	741.84
	2098.08		720.92
	1724.08.	641.22	643.32
1589.9	1590.77		628.06
1561.4	1563.23		600.47
1446.3	1447.91		574.28
1376.2	1376.35		520.37
1322.4	1324.08	416.49	420.1359459
1270.5	1271.5		385.48
1230.5	1230.51		297.53
1207.5	1209.22		
1184.43	1186.87	280.34	280.76

La muestra 6 presenta la mayoría de las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.6), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 7

La figura 4.3.6.7 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 7 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 7 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

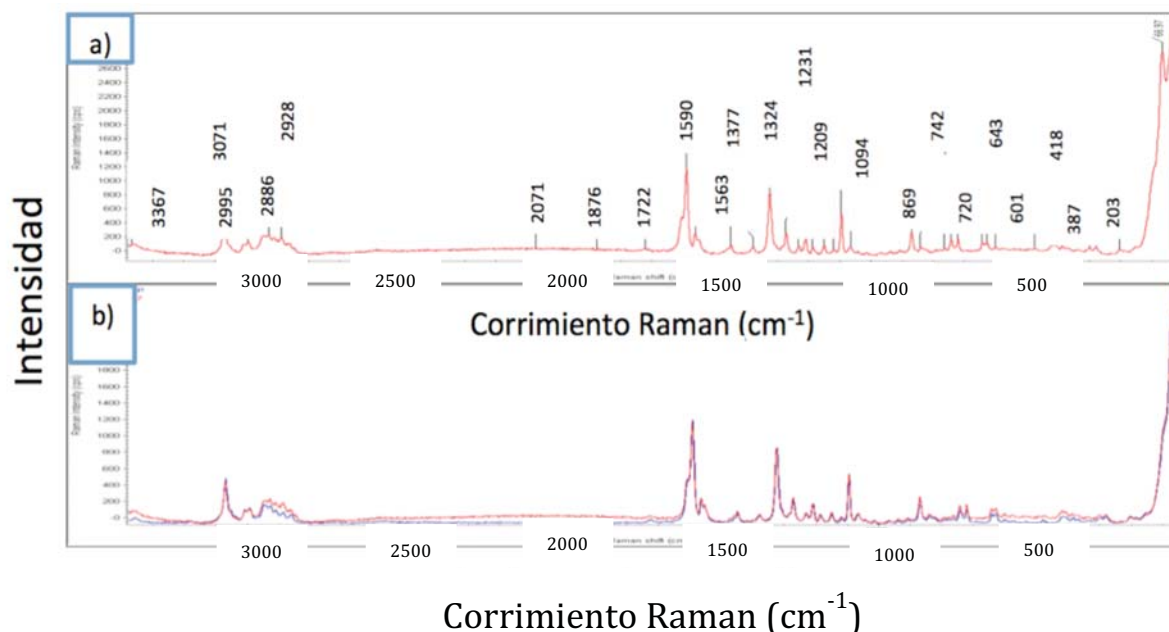


Figura 4.3.6.7. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra7(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 7 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.7. b) ; anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 7 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.7 contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 7.

Tabla 4.3.6.7. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 7.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra7	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra7
	3366.9	1148.42	1149.26
3069.81	3070.84		1119.15
2993.7	2995.15	1093.4	1094.68
2947.47		1065.1	1064.75
	2928.81	839.3	840.4
	2886.93	868.03	869.43
2863			763.6
	2071.87	741.44	742.75
	1876.12		720.75
	1722.76	641.22	643.21
1589.9	1590.68		628.37
1561.4	1562.97		601.82
1446.3	1447.89		476.46
1376.2	1377.27	416.49	420.4740541
1322.4	1323.99		386.96
1270.5	1271.44		297.81
1230.5	1230.85	280.34	279.13
1207.5			203.28
1184.43	1186.19		66.97

La muestra 7 presenta la mayoría de las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.7), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 8

La figura 4.3.6.8 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 8 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 8 en color rojo sobrepuesto al espectro experimental del principio activo en color azul.

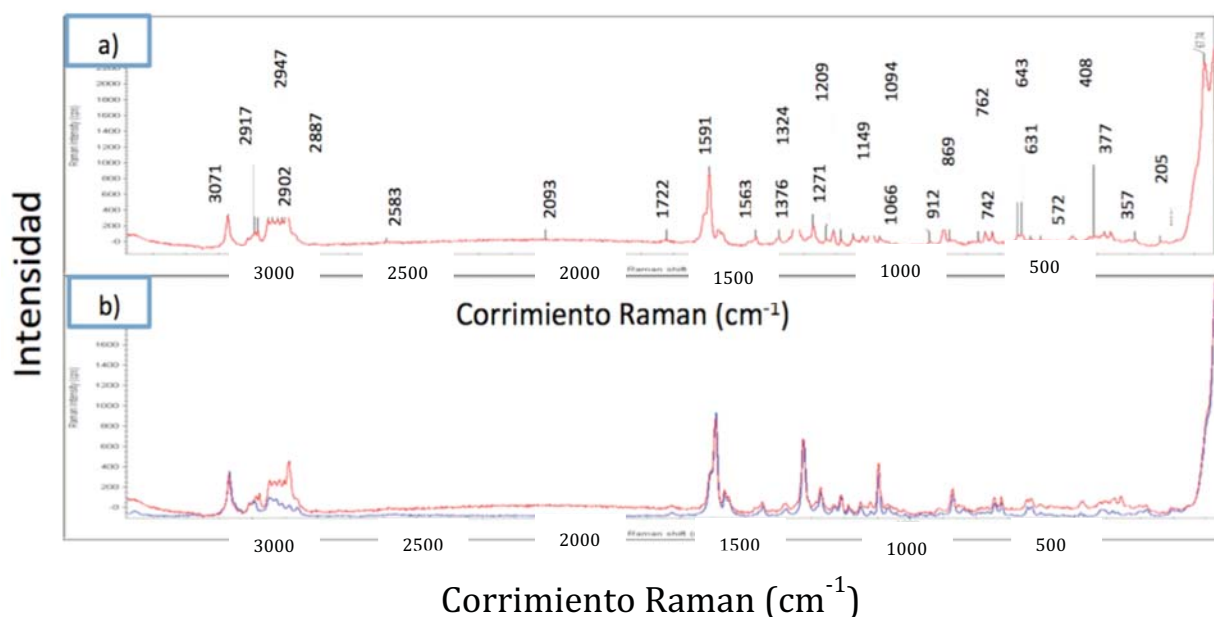


Figura 4.3.6.8. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra8 (rojo) y Bezafibrato Puro (azul)

En la muestra 8 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.8. b) ; anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 8 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.8 contiene las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 8.

Tabla 4.3.6.8. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestra 8.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra8	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra8
3069.81	3071.07		1119.58
2993.7	2988.41	1093.4	1094.88
	2979.87	1065.1	1065.39
2947.47	2947.24		911.76
	2917.39	868.03	869.89
	2902.75		851.55
2863	2887.97	839.3	
	2583.95		761.74
	2093.64	741.44	742.01
	1722.1		721.1
1589.9	1590.99	641.22	643.31
1561.4	1563.41		603.75
1446.3	1447.74		572.75
1376.2	1376.64		474.93
1322.4	1324.51	416.49	420.8121622
1270.5	1271.65		376.17
1230.5			357.07
1207.5	1209.39	280.34	284.01
1184.43	1187.07		205.07
1148.42	1148.93		

La muestra 8 presenta la mayoría de las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.8), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

Muestra 9

La figura 4.3.6.9 muestra: a) Espectro Raman Experimental de la muestra 8 con las bandas principales identificadas; b) Espectro experimental de la muestra 8 en color rojo sobrepuesta al espectro experimental del principio activo en color azul.

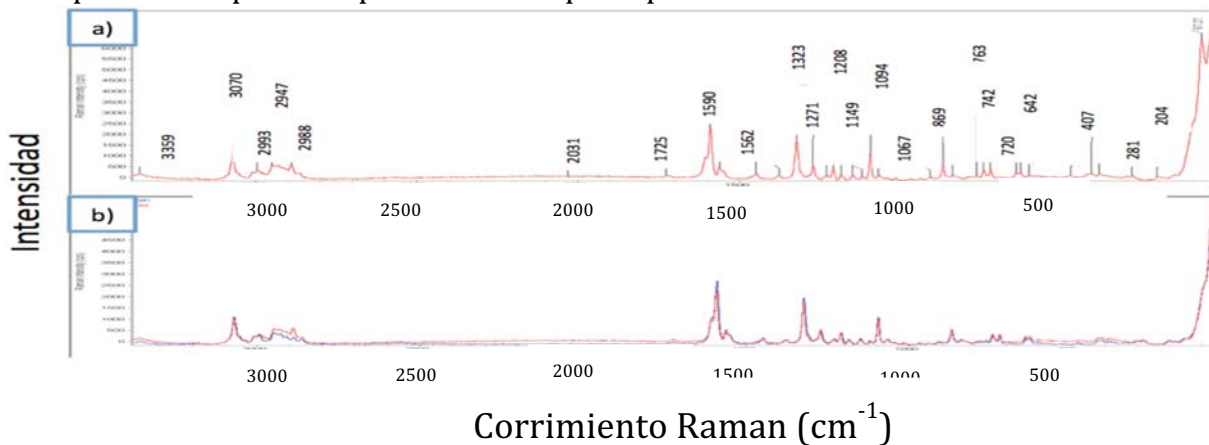


Figura 4.3.6.9. Espectro RAMAN, a) Muestra 1 b) Muestra9(rojo) y Bezafibrato Puro (azul).

En la muestra 9 se identifican las bandas que corresponden al principio activo Bezafibrato Puro (Figura 4.3.6.9. b); anteriormente se determinó que el principio activo contiene el polimorfo α -Bezafibrato, por lo tanto, la muestra 9 presenta el polimorfo α -Bezafibrato.

La tabla 4.3.6.9 contiene todas las bandas principales del Bezafibrato Puro (Aldrich) y las identificadas en la muestra 9.

Tabla 4.3.6.9. Comparación bandas Bezafibrato Aldrich y Muestra 9.

Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra9	Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra9
	3359.02		1120.04
3069.81	3070.72	1093.4	1094.38
2993.7	2993.54	1065.1	1067.9
2947.47	2947.84		907.96
2863	2888.2	868.03	869.38
	2031.41	839.3	839.64
	1725.1		763.31
1589.9	1590.48	741.44	742.55
1561.4	1562.74		720.6
1446.3	1446.94	641.22	642.62
1376.2	1377.62		628.3
1322.4	1323.89		601.37
1270.5	1271.39		470.15
1230.5		416.49	421.1502703
1207.5	1208.82		384.11
1184.43	1185.91	280.34	281.79
1148.42	1149.79		204.2
			67.27

La muestra 9 presenta todas las bandas correspondientes al Bezafibrato Puro (Tabla 4.3.6.9), que a su vez ya fue identificado como el polimorfo α -Bezafibrato, las bandas que no pertenecen al Bezafibrato puro corresponden a los excipientes utilizados en la formulación de la tableta.

La figura 4.3.6.10 muestra un comparativo de los Espectros Raman para todas las muestras comerciales de Bezafibrato.

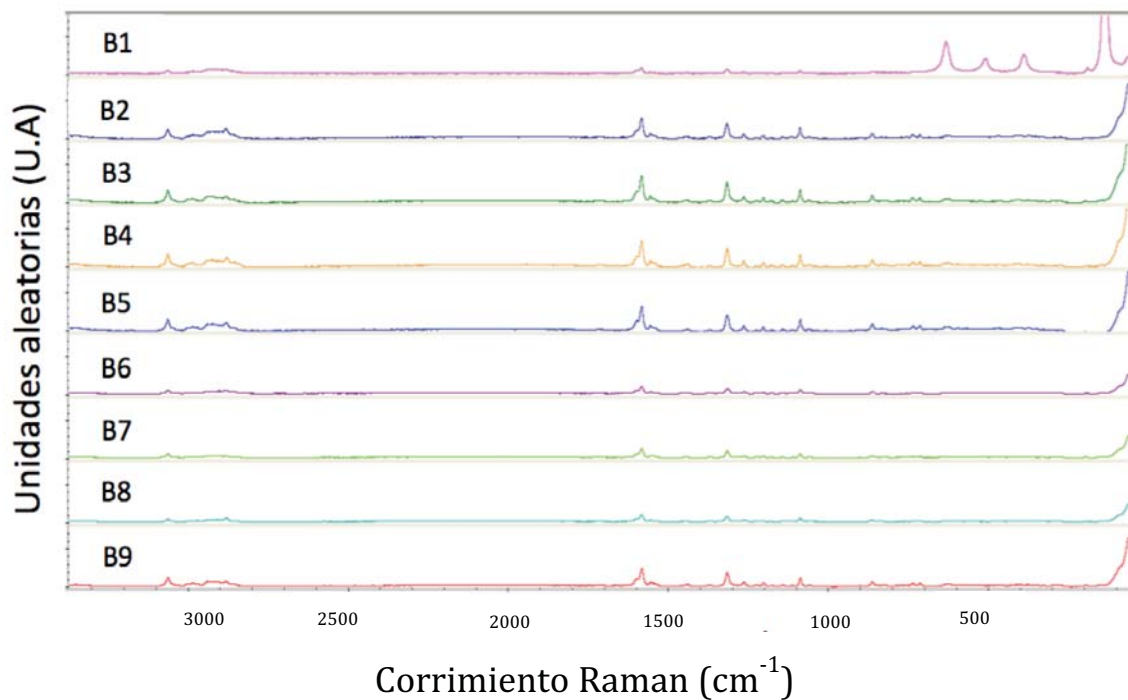


Figura 4.3.6.10. Espectros RAMAN, de muestras de Bezafibrato.

Los espectros Raman muestran los picos característicos del principio activo Bezafibrato, lo que indica que todas las tabletas contienen el principio activo, a su vez ya identificado como el polimorfo α -Bezafibrato,

La tabla (4.3.6.10) presenta el resumen de las bandas principales encontradas en todas las muestras y se comparan contra la primera columna que tiene las bandas encontradas en el principio activo.

Tabla 4.3.6.10. Comparación bandas Bezafibrato (Aldrich) y Muestras.

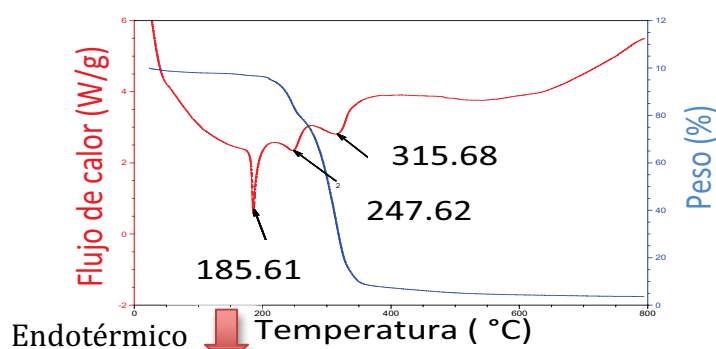
Bezafibrato Puro Aldrich	Muestra1	Muestra2	Muestra3	Muestra 4	Muestra5	Muestra6	Muestra7	Muestra8	Muestra9
		3361.2		3361.03		3359.59	3366.9		3359.02
3069.81	3069.79	3071.39	3071.51	3071.24	3071.07	3070.78	3070.84	3071.07	3070.72
2993.7	2991.84	2990.9	2995.07	2994.71	2990.92	29995.32	2995.15	2988.41	2993.54
					2979.13			2979.87	
2947.47	2946.85		2931.73	2934.69	2948.23			2947.24	2947.84
						2928.61	2928.81		
		2980.69	2890.47	2886.97	2888.5	2890.32	2886.93		
		2948.46						2917.39	
		2932.28						2902.75	
2863		2889.37		2863.08				2887.97	2888.2
		2369.64						2583.95	
		2225.43							
		2117.97	2141.11			2098.08	2071.87	2093.64	2031.41
		1957.99		1948.72			1876.12		
		1726.34	1725.05	1727.66		1724.08	1722.76	1722.1	1725.1
1589.9	1589.31	1591.67	1591.3	1590.99	1590.82	1590.77	1590.68	1590.99	1590.48
1561.4	1561.09	1564.38	1563.6	1563.68	1563.23	1563.23	1562.97	1563.41	1562.74
1446.3	1445.66	1447.48	1448.21	1447.72		1447.91	1447.89	1447.74	1446.94
1376.2	1372.31	1377.65	1378.12	1377.33		1376.35	1377.27	1376.64	1377.62
1322.4	1322.11	1324.95	1324.64	1324.99	1324.35	1324.08	1323.99	1324.51	1323.89
1270.5	1270	1272.61	1271.92	1272.08	1271.92	1271.5	1271.44	1271.65	1271.39
1230.5	1230.36	1229.81	1231.64			1230.51	1230.85		
1207.5	1207.47	1209.81	1209.69	1209.94	1209.44	1209.22		1209.39	1208.82
1184.43	1184.21	1187.65	1186.94			1186.87	1186.19	1187.07	1185.91
1148.42	1149.14	1149.44	1150.04	1149.19	1094.75	1150.17	1149.26	1148.93	1149.79
		1120.88	1119.92	1119.84		1119.16	1119.15	1119.58	1120.04
1093.4		1095.47	1095.2	1095.2		1095.1	1094.68	1094.88	1094.38
1065.1		1069.44	1067.07	1067		1066.17	1064.75	1065.39	1067.9
								911.76	907.96
868.03	867.69	869.98	869.9	869.87	869.83	869.37	869.43	869.89	869.38
								851.55	
839.3		841.04	839.71	840.13			840.4		839.64
		764.38	764.8				763.6	761.74	763.31
741.44	741.27	743.64	743.45	743.26	742.75	741.84	742.75	742.01	742.55
	718.93	721.28	721.52	720.89	720.97	720.92	720.75	721.1	720.6
		691.29							
641.22		641.12	643.45	643.05	642.69	643.32	643.21	643.31	642.62
	627.91	631.29	630.17	629.19	628.87	628.06	628.37		628.3
		599.99	601.53	602.72	600.93	600.47	601.82	603.75	601.37

De acuerdo a la Espectroscopia Raman, todas las muestras de Bezafibrato, contienen el polimorfo α -Bezafibrato.

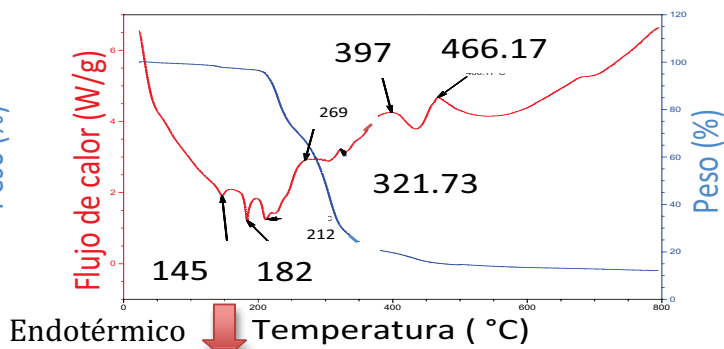
Se puede observar también como las bandas que no corresponden al Bezafibrato coinciden para algunas muestras, lo que indicaría que se utiliza en el mismo excipiente.

4.3.4. Identificación y Caracterización por las Propiedades Térmicas.

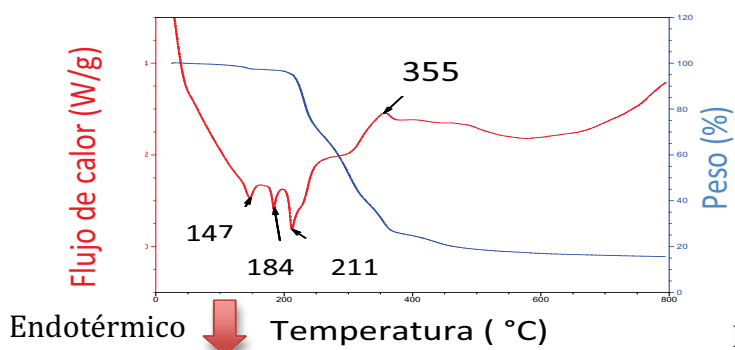
Se realizaron pruebas Termogravimétricas y de Calorimetría Diferencial de Barrido para las nueve muestras de Bezafibrato, identificando los picos exotérmicos y endotérmicos para cada muestra (Figuras 4.3.7.1-4.3.7.9), en la tabla 4.3.7.1 se presentan los picos principales y se identifica el pico que corresponde al polimorfo α -Bezafibrato.



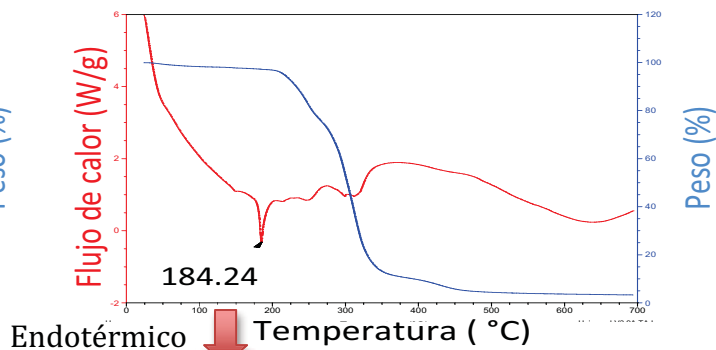
Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.1. Muestra 1 DSC y TGA.



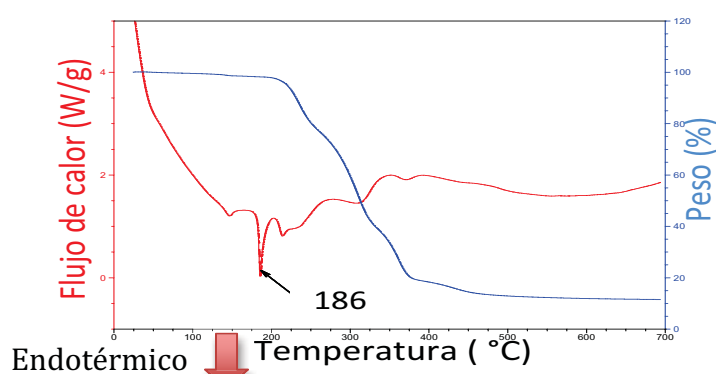
Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.2. Muestra 2 DSC y TGA.



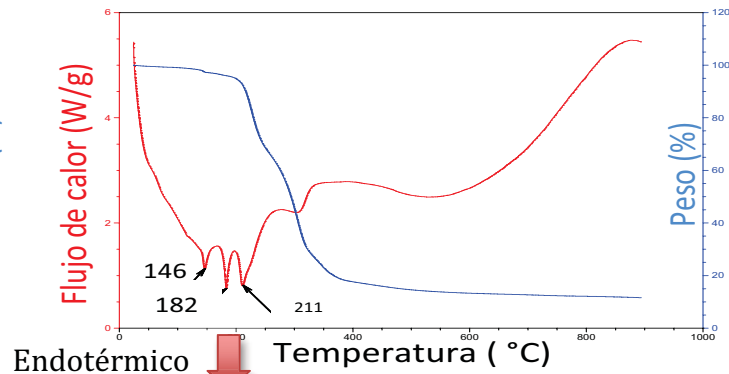
Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.3. Muestra 3 DSC y TGA.



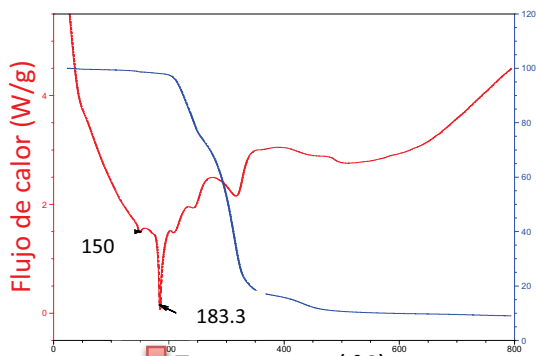
Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.4. Muestra 4 DSC y TGA.



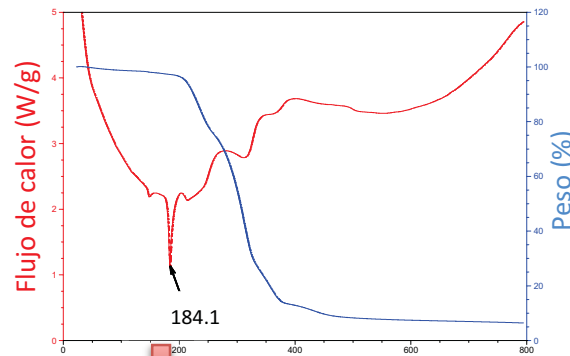
Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.5. Muestra 5 DSC y TGA.



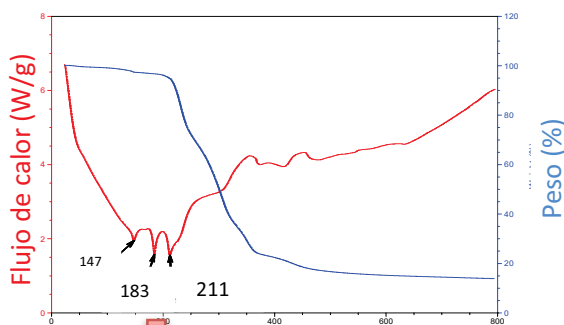
Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.6. Muestra 6 DSC y TGA.



Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.7.: Muestra 7 DSC y TGA.



Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.8.: Muestra 8 DSC y TGA.



Endotérmico ↓ Temperatura (°C)
Figura 4.3.7.9.: Muestra 9 DSC y TGA.

Las nueve muestras presentan el pico característico del α -Bezafibrato, alrededor de los 184.8 °C, esto nos indica la presencia del polimorfo α -Bezafibrato, en la tabla 4.3.7.1 se compara la temperatura del pico de fusión característico del Bezafibrato en la muestrade principio activo puro marca (Aldrich) y se compara contra los picos característicos del Bezafibrato en cada una de las muestras.

Tabla 4.3.7.1.: Tabla comparativa con temperaturas de pico característico de calor de fusión para Bezafibrato Puro Aldrich y muestras farmacéuticas.

Bezafibrato	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9
		145.77	146.43		146.79	142.25	147.77	147.77	146.43
187.88	184.83	182.68	183.19	184.26	185.4	182.89	183.95	183.76	183.58
		210.41	211.74	211.51	213.85	210.47	208.41		211.07
		226.4		248.25	235.42		243.7		
	247.73			298.4					
		304.37			308.31				
	317.03						315.7	311.7	
		332.36							
		435.65							371.68
									416.33

Todas las muestras comerciales presentan el polimorfo α -Bezafibrato, los picos característicos de cada muestra son debidos a los distintos excipientes utilizados en cada una de las formulaciones.

La figura 4.3.7.10 presenta la Calorimetría Diferencial de Barrido de todas las muestras de Bezafibrato .

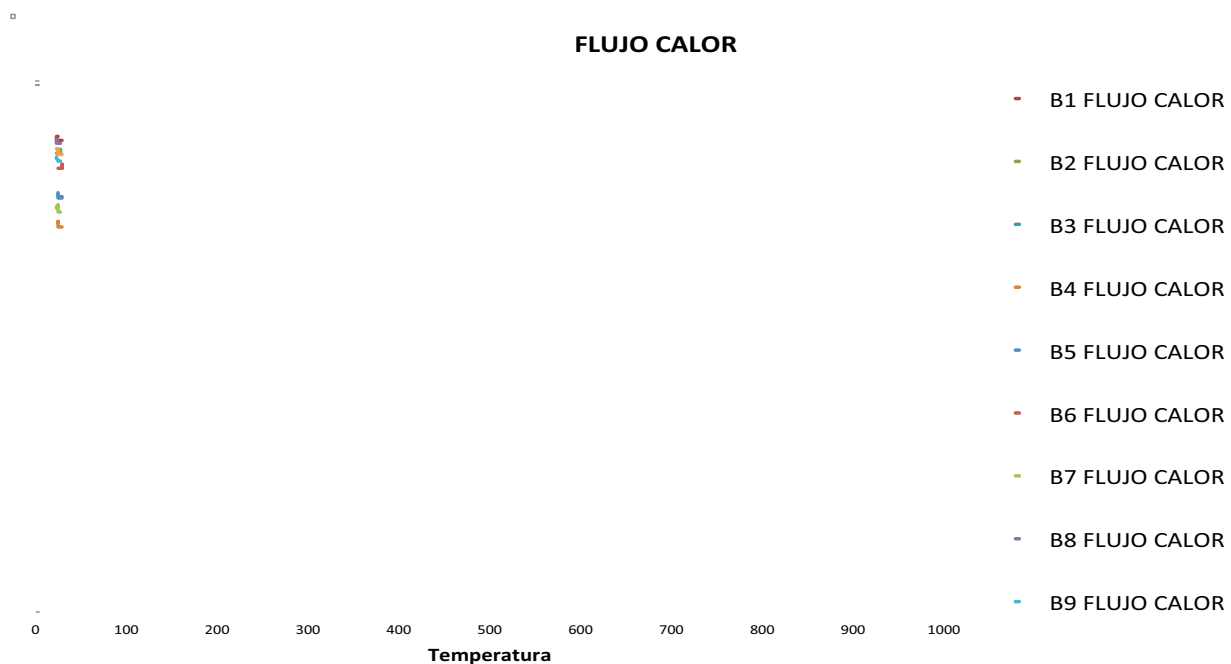


Figura 4.3.7.10.: Tabla comparativa de Calorimetría Diferencial de Barrido de muestras de Bezafibrato..

El pico alrededor de los 186 grados corresponde al polimorfo α -Bezafibrato, se observa también la intensidad de los picos varía de una muestra a otra, aunque se utilizó la misma cantidad de muestra y se corrieron bajo las mismas condiciones, esta diferencia en el calor de fusión se puede explicar por la diferencia de concentración de principio activo en la muestra.

La figura 4.3.7.11 presenta los resultados de la prueba de termogravimetría para las muestras comerciales de Bezafibrato.

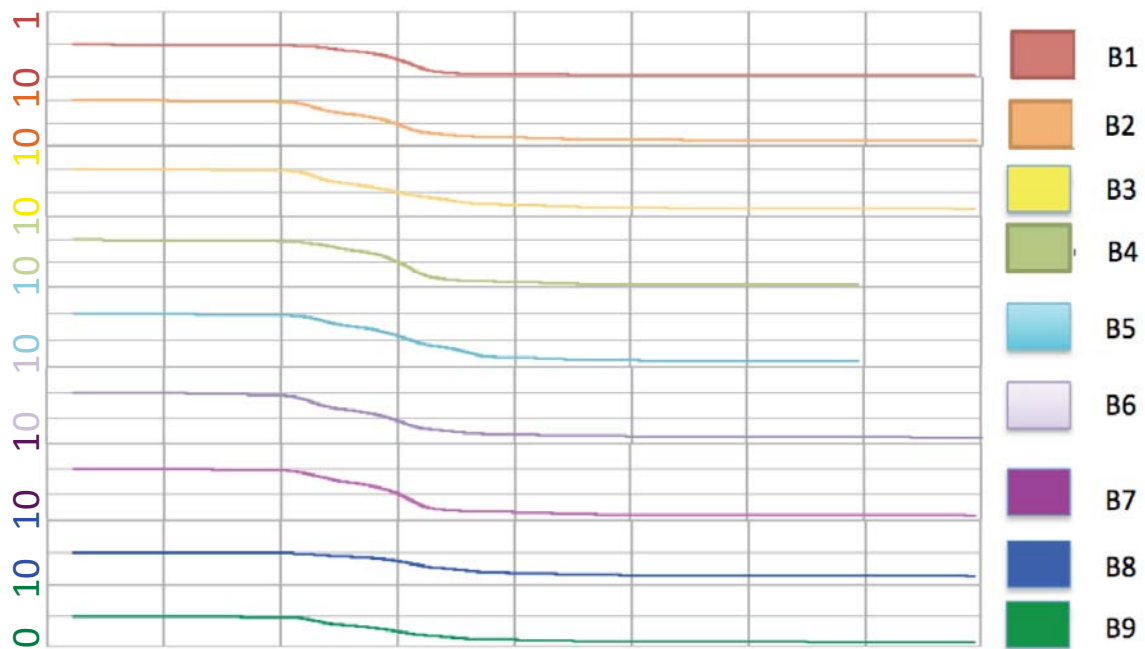


Figura 4.3.7.11.: Comparación Termogravimétrica para nueve muestras de Bezafibrato.

Las muestras presentan una pérdida de peso similar y en los mismos rangos, ninguna de las termogravimetrías llega a cero, esto indicaría que existen componentes inorgánicos, el cambio de fusión del Bezafibrato alrededor de los 186 °C presenta un cambio en la energía, pero no en el peso de la muestra.

Se observa también que aunque el pico de calor de fusión se presenta a temperaturas similares, presenta valores de energía distintos.

4.3.5. Resultados de las Pruebas de Disolución

A partir de la prueba de disolución para las nueve muestras se obtuvieron los siguientes resultados:

La tabla 4.3.8.1. presenta los resultados del porcentaje de disolución a los 30 minutos, como factor farmacopeico se considera que el 70% de la tableta debe estar disuelta en los primeros 30 minutos.

La tabla 4.3.8.2.: presenta la concentración de Bezafibrato disuelto al final de la prueba, tomando en cuenta todas las muestras obtenidas en los 5 tiempos para las 6 muestras, estas concentraciones se calculan utilizando el equipo de Espectroscopia Ultravioleta, y los cálculos van sumando este porcentaje, para poder llegar a la concentración total de la tableta en el tiempo que dura la prueba.

La tabla 4.3.8.3. presenta los resultados de la prueba de Factor de similitud para los medicamentos genéricos, para que un medicamento sea considerado como similar debe tener un valor entre (50 y 100).

Tabla 4.3.8.1. Porcentaje de Bezafibrato disuelto a los 30 min.

Muestra	% Disuelto
Muestra 1	96%
Muestra 2	74%
Muestra 3	64%
Muestra 4	95%
Muestra 5	94%
Muestra 6	95%
Muestra 7	96%
Muestra 8	96%
Muestra 9	94%

Tabla 4.3.8.2.: Concentración de Bezafibrato en muestras comerciales.

Comparación	Concentración de Bezafibrato en Tableta
Muestra 1	73.9%
Muestra 2	33.41%
Muestra 3	50.1%
Muestra 4	49.4%
Muestra 5	47.7%
Muestra 6	40.9%
Muestra 7	51.9%
Muestra 8	39.5%
Muestra 9	61.1%

Tabla 4.3.8.3.: Factor de Similitud F2 (genéricos) .

Tableta	F2
Muestra 2	23
Muestra 3	29
Muestra 4	33
Muestra 5	31
Muestra 6	28
Muestra 7	27
Muestra 8	26
Muestra 9	28

La farmacopea (8) indica que a los 30 minutos de la prueba, el 70% de la tableta de Bezafibrato debe de estar completamente disuelto. Si llega a ese porcentaje, el perfil de disolución de la tableta se considera como satisfactoria. En este caso, las muestras se disuelven a más del 70% en los primeros 30 minutos, excepto la muestra número 3, que alcanza el 64% (Tabla 4.3.8.1).

Al calcular la concentración del Bezafibrato en la solución desde el primer al último tiempo, observamos que indican una cantidad menor a los 200 mg indicados, que corresponderían al 100%. (Tabla 4.3.8.2.), esta baja concentración del principio activo concuerda con los resultados de la Tabla 4.3.8.3. que muestra el factor de similitud F2, los valores no entran en el rango de (50-100), por lo que de acuerdo a la prueba realizada, ninguna de las muestras puede ser considerada como similar con respecto al medicamento innovador.

De las figuras (4.3.8.1-4.3.9.) muestran los resultados de las pruebas de disolución para las nueve muestras. La figura a) muestra los resultados de las pruebas de calibración de principio activo puro Bezafibrato, b) Resultados de prueba de disolución c) Resultados de concentración para 5 tiempos.

Muestra 1

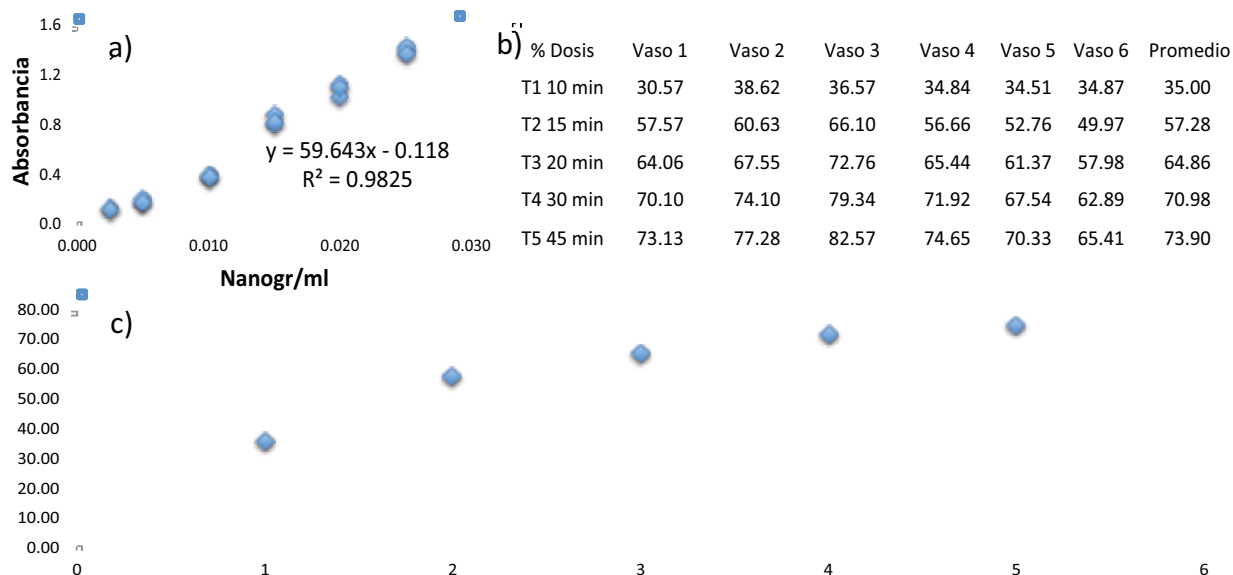


Figura 4.3.8.1.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 1 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 1.

Muestra 2

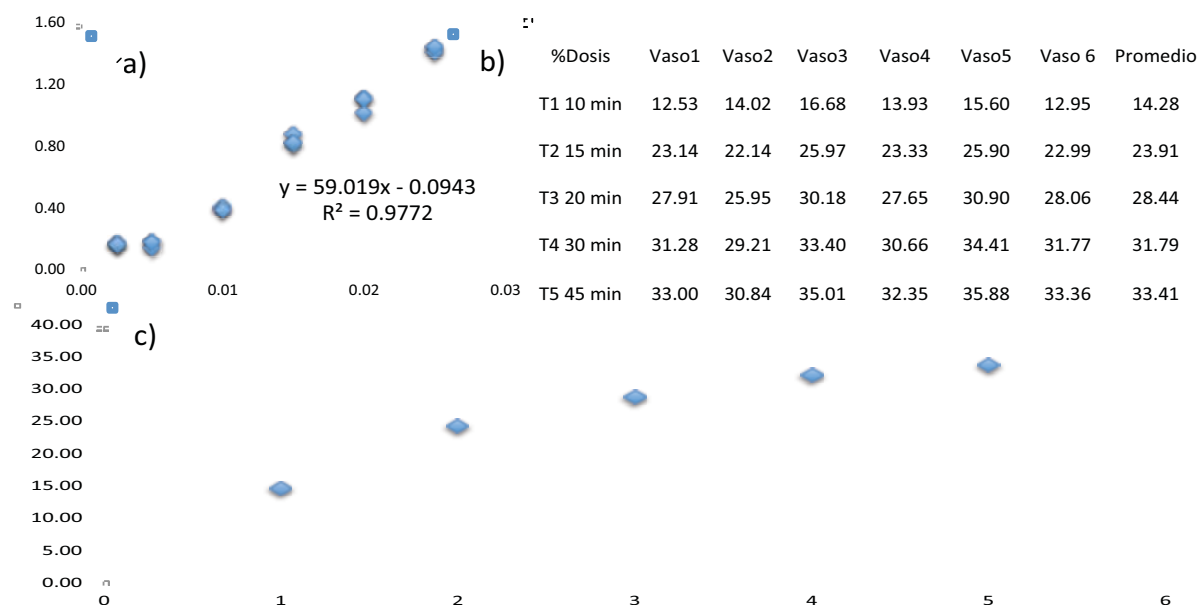


Figura 4.3.8.2.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 2 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 2.

Muestra 4

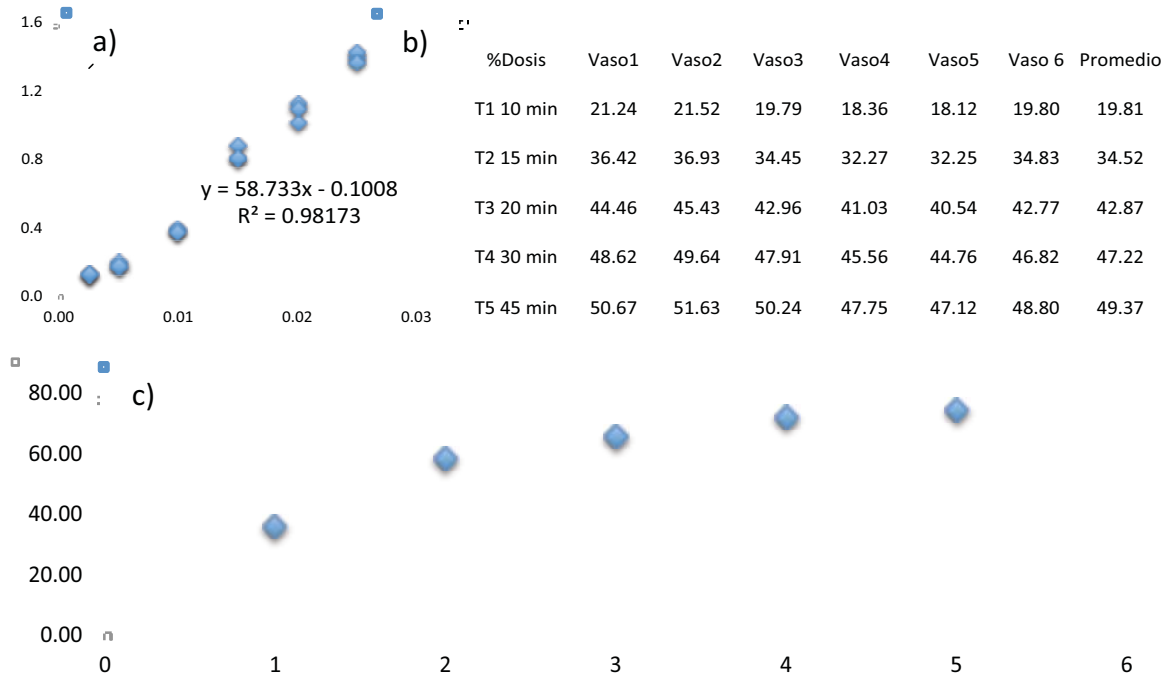


Figura 4.3.8.4.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 4 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 4.

Muestra 5

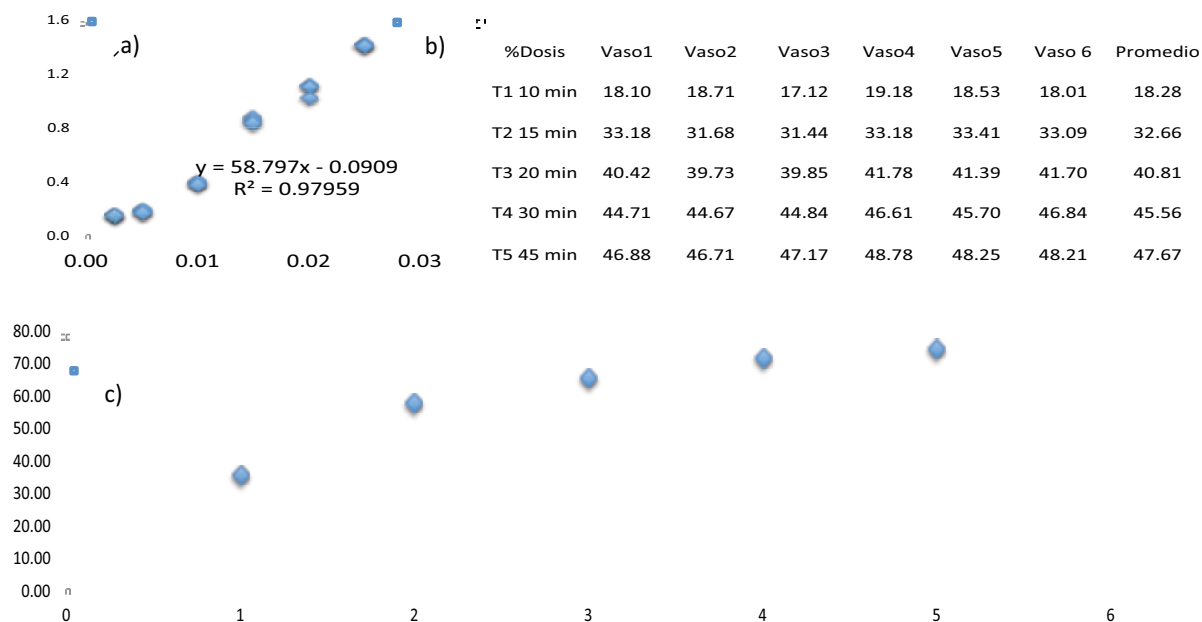


Figura 4.3.8.5.: a) Curva de calibración de principio activo principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 5 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 5.

Muestra 6

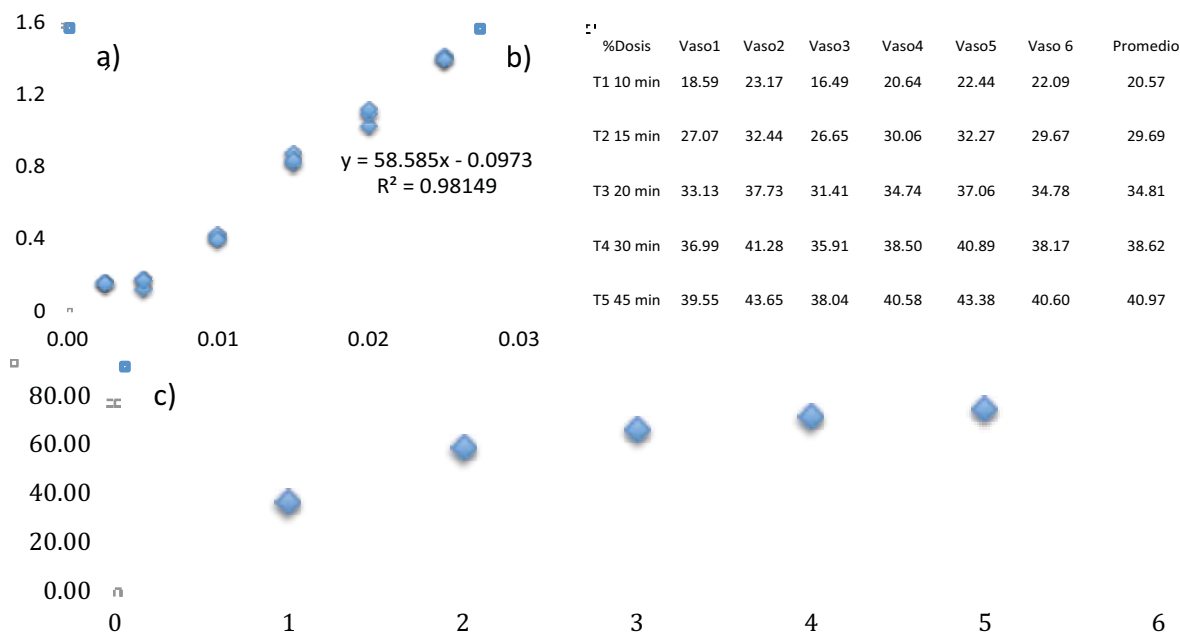


Figura 4.3.8.6.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 6 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 6.

Muestra 7

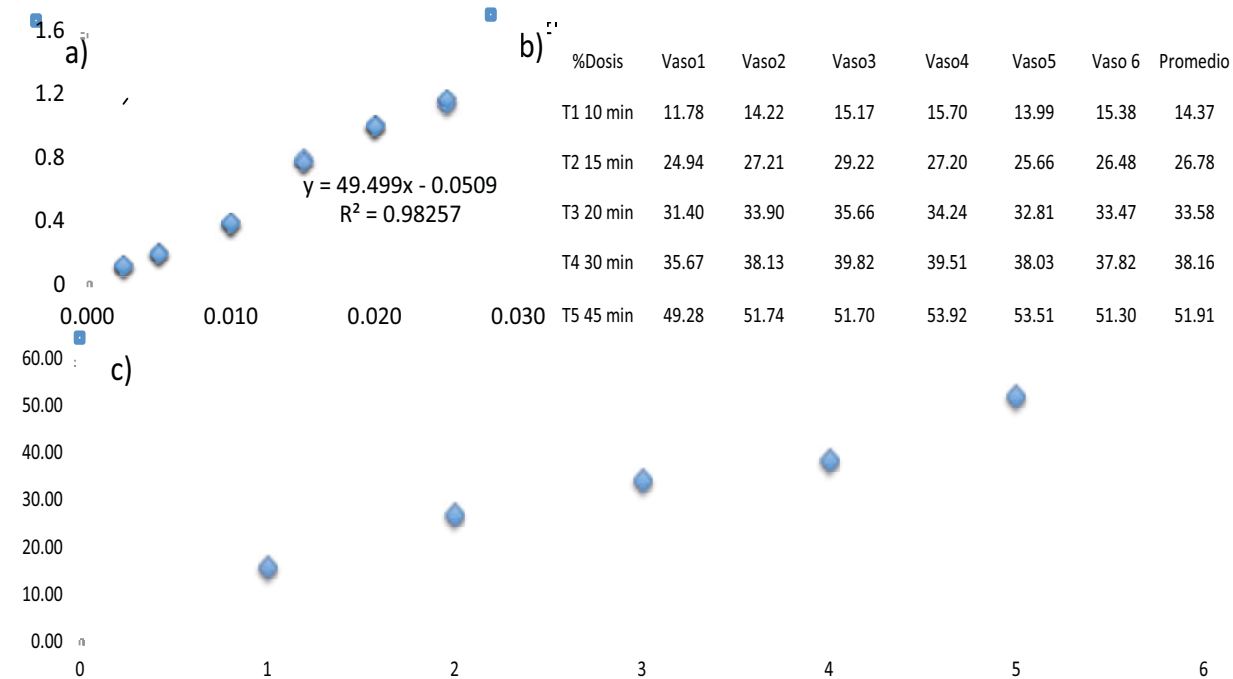


Figura 4.3.8.7.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 7 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 7.

Muestra 8

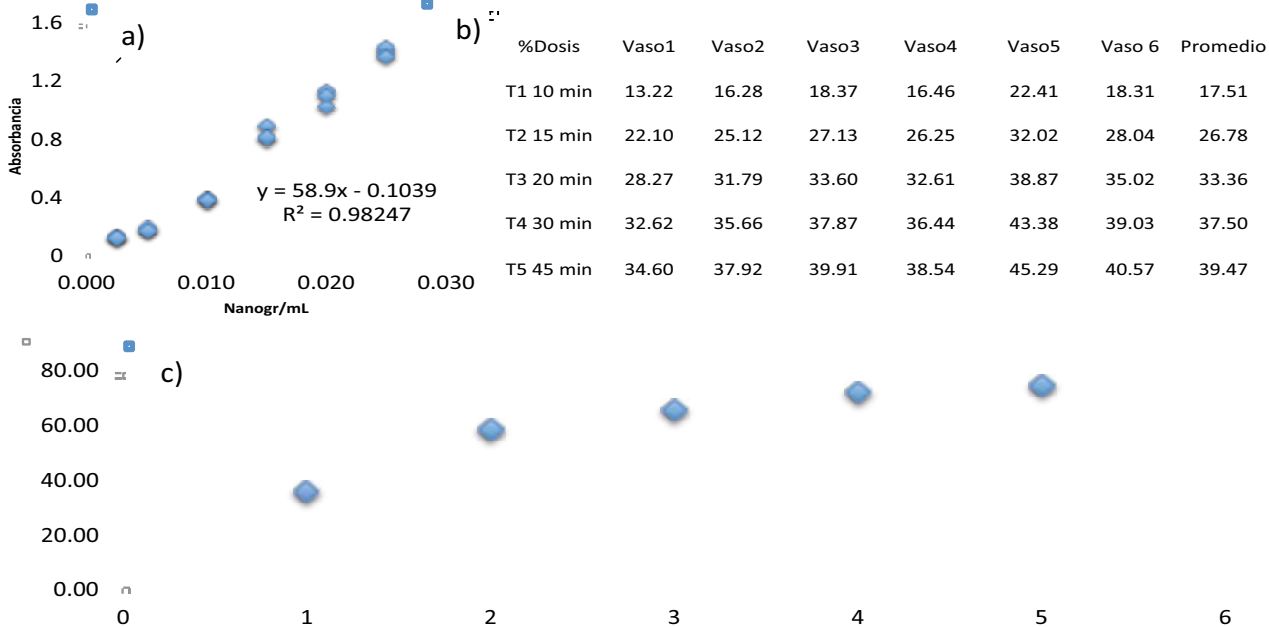


Figura 4.3.8.8.: a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 8 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 8.

Muestra 9

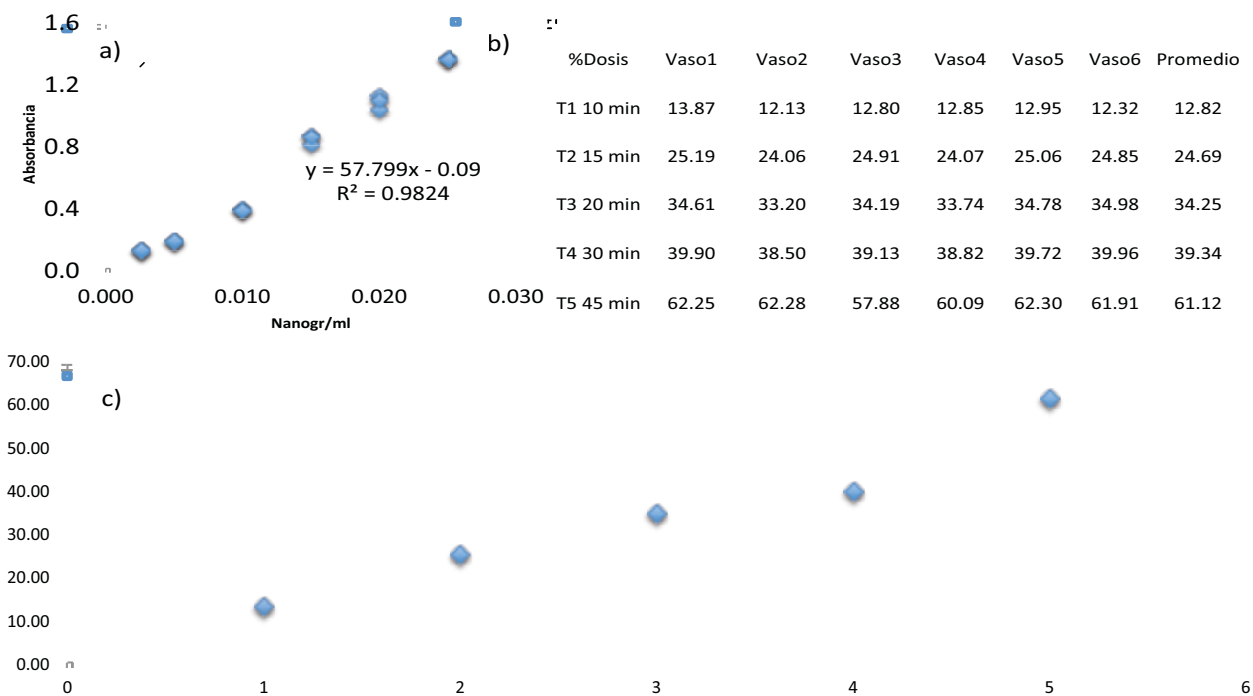


Figura 4.3.8.9 .:a) Curva de calibración de principio activo, b) resultados de prueba de disolución muestra 9 c) gráfica de perfil de disolución de muestra 9.

4.3 Excipientes

Para entender el impacto de los excipientes en la formulación de las tabletas, se caracterizaron 15 excipientes que fueron donados por la Facultad de Química, todos reportados como excipientes utilizados para distintas formulaciones de Bezafibrato (Tabla 4.3.1.).

Tabla 4.3.1. Tabla de Excipientes.

Etiqueta	Excipiente
Excipiente 1	Almidón de Maíz
Excipiente 2	Celulosa Microcristalina 1
Excipiente 3	Celulosa Microcristalina 2
Excipiente 4	Glicolato Sódico de Almidón
Excipiente 5	Dióxido de Silicio Coloidal
Excipiente 6	Esterato de Magnesio
Excipiente 7	Lactosa
Excipiente 8	Caolín
Excipiente 9	Talco
Excipiente 10	Dioxido de Titanio
Excipiente 11	Polisorbato 80
Excipiente 12	Citrato Sódico
Excipiente 13	Povidona
Excipiente 14	Polietilen Glicolato
Excipiente 15	Polietilen Glicolato

Los excipientes 2 y 3, contienen Celulosa Microcristalina, sin embargo pertenecen a distintas compañías farmacéuticas, al igual que los excipientes 14 y 15, será especialmente determinar si la diferencia en los fabricantes tiene impacto en las características físicas y químicas aunque se trate de la misma sustancia.

Otro factor importante, es que muchos de los excipientes se pueden encontrar hidratados o con tamaños de partícula distinto, aunque todos pasan por el proceso de fabricación (molienda, mezclado y empastillado), sería importante determinar si las condiciones iniciales tienen efecto en el producto final.

4.3.1. Identificación por Difracción de Rayos X.

A continuación se presentan los patrones de Difracción de Rayos X de los distintos excipientes, (Figura 4.3.1-4.3.16), así como la identificación del patrón utilizando la base de datos del Instituto de Física del difractor D8-Discovery.

Excipiente 1

Almidón de Maíz (alpha-amylose, lactosa dihidratada).

La figura 4.3.1.1. presenta el Difractograma del excipiente 1.

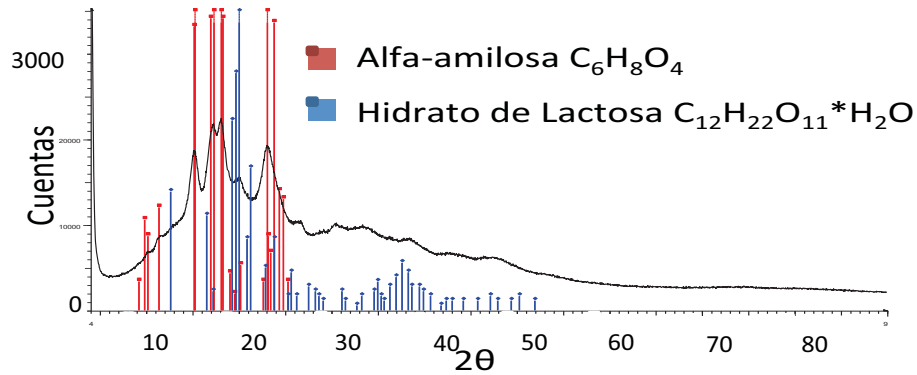


Figura 4.3.1.1. Difractograma de Excipiente 1.

El Difractograma (Figura 4.3.1.1) indica la presencia de alfa-amilasa, que se utiliza para degradar el almidón en azúcares solubles, y también el hidrato de lactosa utilizado por su alta solubilidad y sabor atractivo para ser usado en comprimidos. El Difractograma indicaría la presencia de dos compuestos en el excipiente 1.

Excipiente 2

Celulosa Microcristalina 1 (Native Cellulose).

La figura 4.3.1.2 muestra el Difractograma correspondiente al excipiente 2.

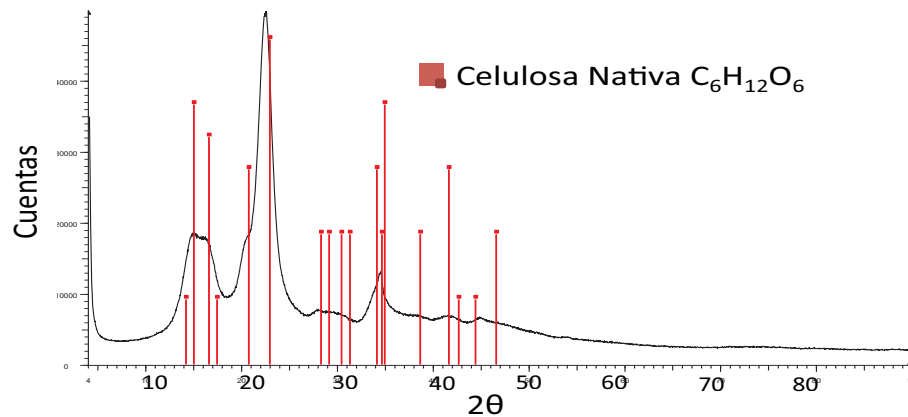


Figura 4.3.1.2. Difractograma de Excipiente 2.

Los picos principales de la Celulosa Nativa 1 son encontrados en la Figura 4.3.1.2.

Excipiente 3
Celulosa Microcristalina 1 (Native Cellulose).

La figura 4.3.1.3. muestra el Difractograma correspondiente al excipiente 3:

Celulosa Microcristalina 2 (Native cellulose)

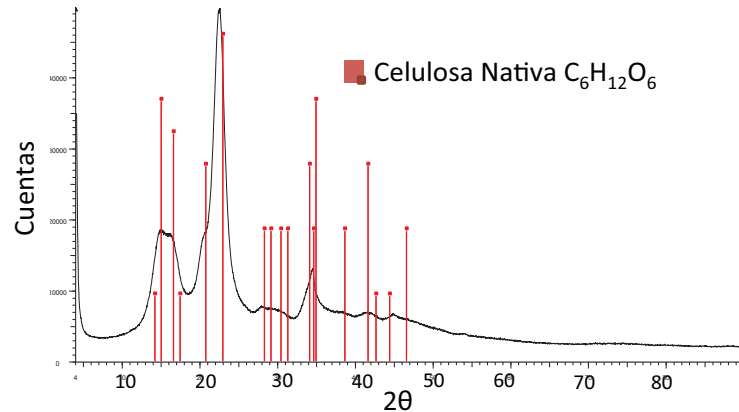


Figura 4.3.1.3. Difractograma de Excipiente 3.

En la figura 4.3.1.3 que corresponde al Difractograma del excipiente 2, se identifican los picos principales de la Celulosa Microcristalina.

Excipiente 4
Glicolato Sódico de Almidón

La figura 4.3.1.4 presenta el Difractograma correspondiente al excipiente 4.

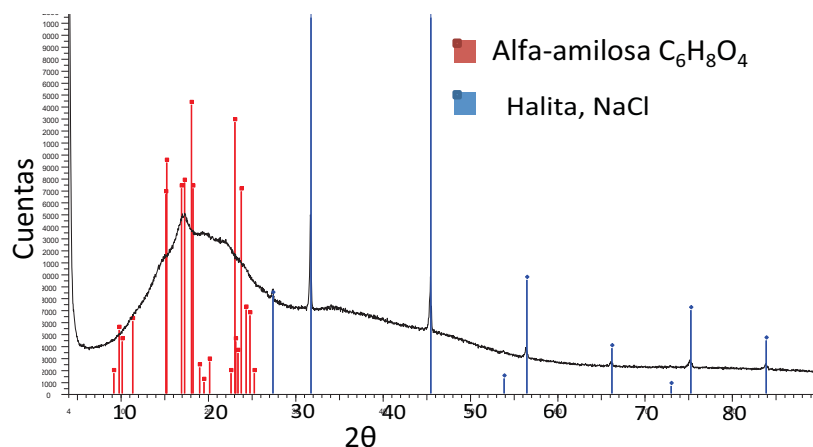


Figura 4.3.1.4. Difractograma de Excipiente 4.

Se identifican dos compuestos en la figura 4.3.1.4, de acuerdo a la base de datos, el Glicolato Sódico de almidón presenta Alfa-Amilasa y Halite.

Excipiente 5

Dióxido de Silicio Coloidal

La figura 4.3.1.5 presenta el Difractograma del Excipiente 5.

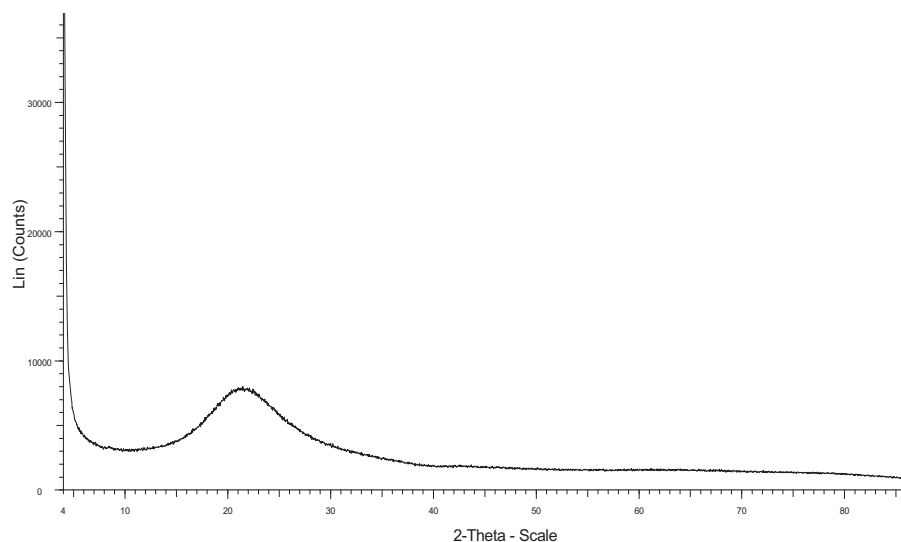


Figura 4.3.1.5. Difractograma de Excipiente 5.

La muestra de excipiente 5 presenta un material amorfo (Figura 4.3.1.5). De acuerdo a lo anterior, no se puede identificar al excipiente 5 por ésta técnica.

Excipiente 6

Esterato de Magnesio

La figura 4.3.1.6 presenta el Difractograma del excipiente 6.

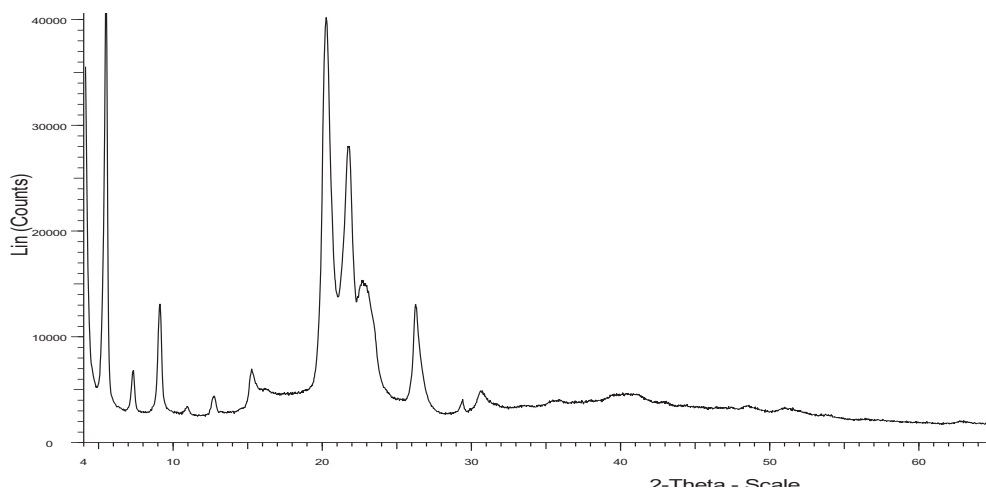


Figura 4.3.1.6. Difractograma de Excipiente 6.

En el Difractograma que corresponde al excipiente 6 (Figura 4.3.1.6.), los picos encontrados no fueron identificados, lo que significa que no corresponden con ningún compuesto congruente contenido en la base de datos.

Excipiente 7

Lactosa

La figura 4.3.1.6 presenta el Difractograma del excipiente 7.

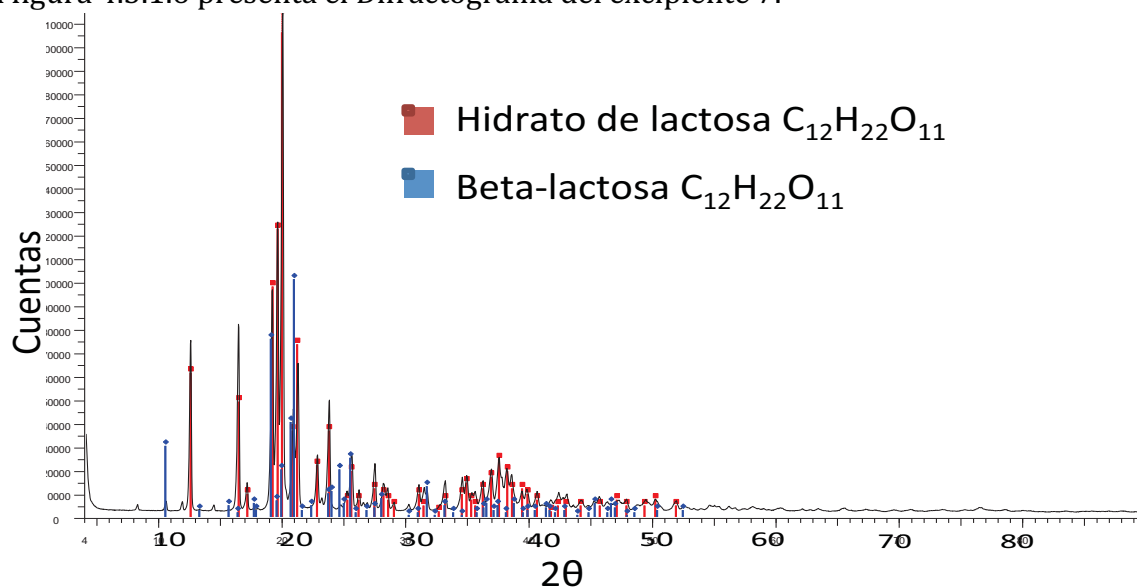


Figura 4.3.1.7. Difractograma de Excipiente 7.

En la Figura 4.3.1.7 que corresponde al excipiente 7, se identifica Hidrato de lactosa y Beta-lactosa.

Excipiente 8

Caolín (Kaolin)

La figura 4.3.1.6 presenta el Difractograma del excipiente 8.

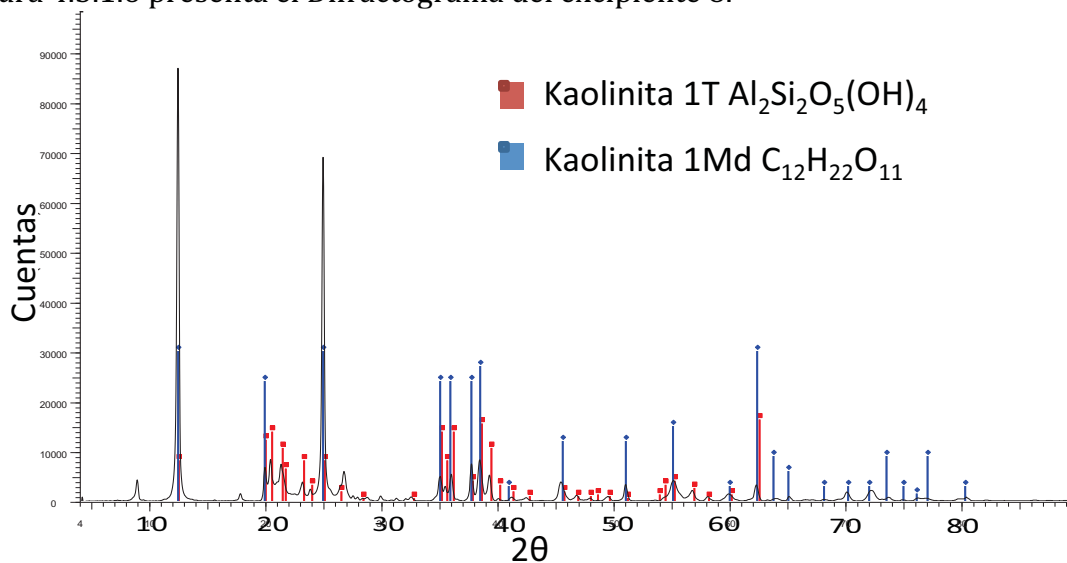


Figura 4.3.1.8. Difractograma de Excipiente 8.

De acuerdo a la Figura 4.3.1.8 los picos encontrados en el excipiente 8 corresponden a Kaolinita.

Excipiente 9

Talco

La figura 4.3.1.9 presenta el Difractograma del excipiente 9.

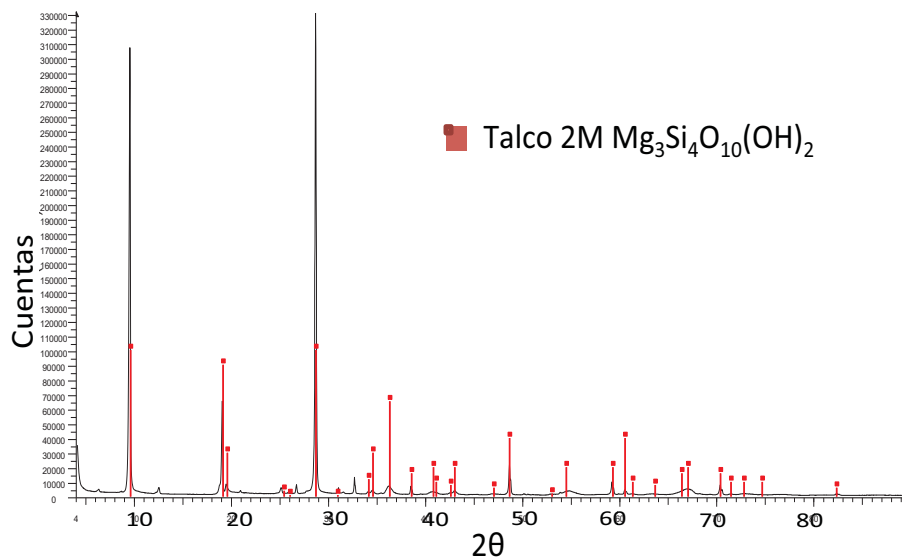


Figura 4.3.1.9. Difractograma de Excipiente 9.

El Difractograma del excipiente 9 (Figura 4.3.1.9) presenta los picos principales y los identifica como correspondientes al talco.

Excipiente 10

Dióxido de Titanio

La figura 4.3.1.10 presenta el difractograma del excipiente 10.

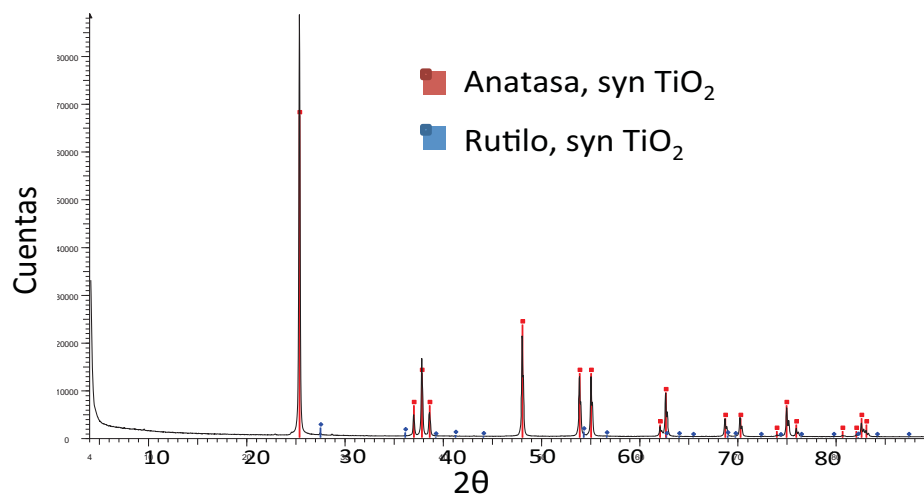


Figura 4.3.1.10. Difractograma de Excipiente 10.

En la figura 4.3.1.10 identificamos los picos principales del excipiente 10, y éstos corresponden a dos fases del Dióxido de Titanio (Anatasa y Rutilo).

Excipiente 12

Citrato Sódico

La figura 4.3.1.11 presenta el Difractograma para el excipiente 12.

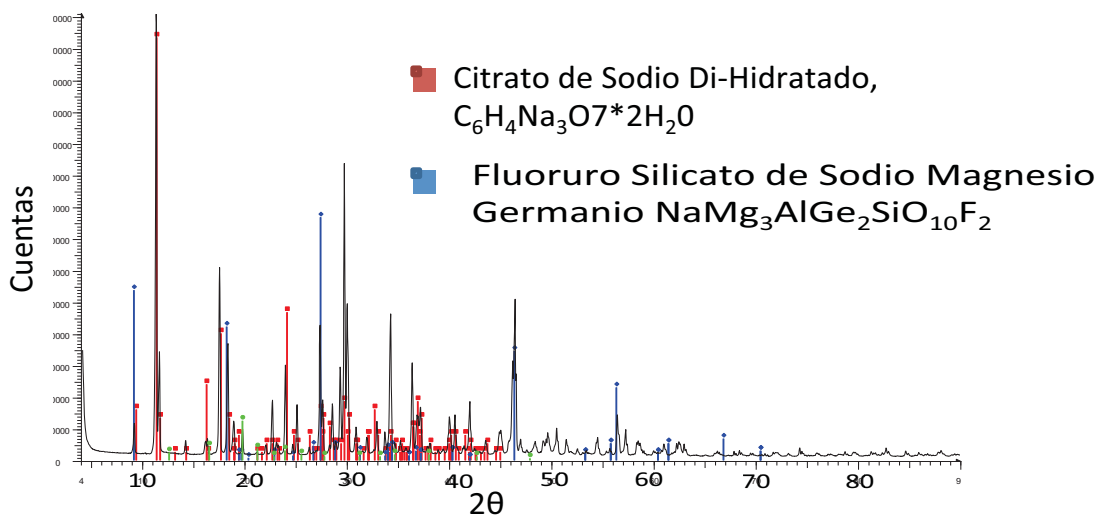


Figura 4.3.1.12. Difractograma de Excipiente 12.

En la figura 4.3.1.12 que corresponde al Difractograma del excipiente 12, se identifican no solo al citrato de sodio, si no también a un Fluoro-Silicato de Sodio, Magnesio y Fluor.

Excipiente 13

Povidona (Povidone)

La figura 4.3.1.11 presenta el Difractograma para el excipiente 13.

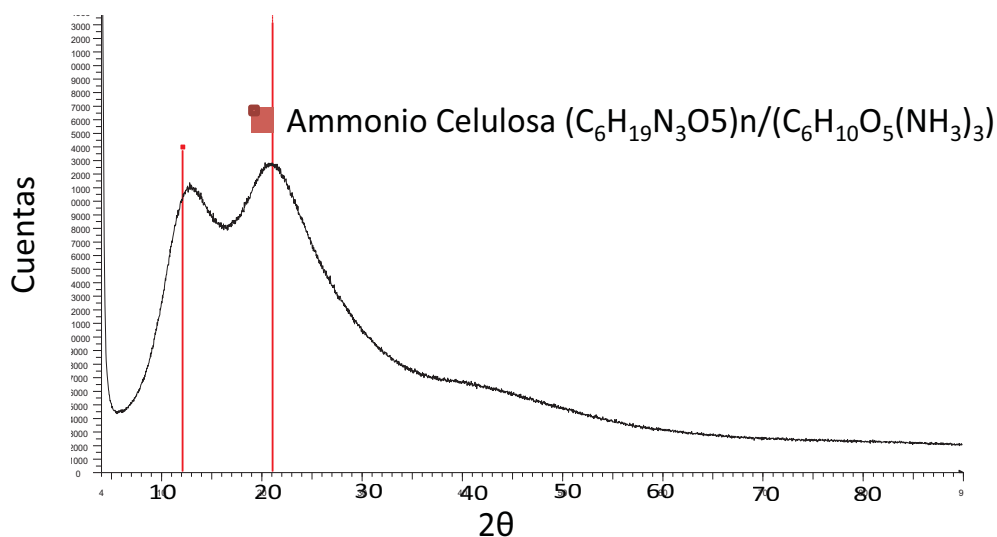


Figura 4.3.1.13. Difractograma de Excipiente 13.

El excipiente 13 muestra una estructura amorfa, el programa identifica dos picos principales que corresponden a amonio celulosa, de acuerdo a lo anterior no se puede hacer una identificación por esta técnica.

Las siguientes figuras (4.3.1.14 y 4.3.1.15), corresponden a los excipientes 14 y 15.

Estos excipientes son identificados como el mismo compuesto Polietilen Glicolato, sin embargo, los difractogramas presentan diferencias notables.

Excipiente 14

Polietilen Glicolato (Beta glicerol trilaurate-beta trilauren).

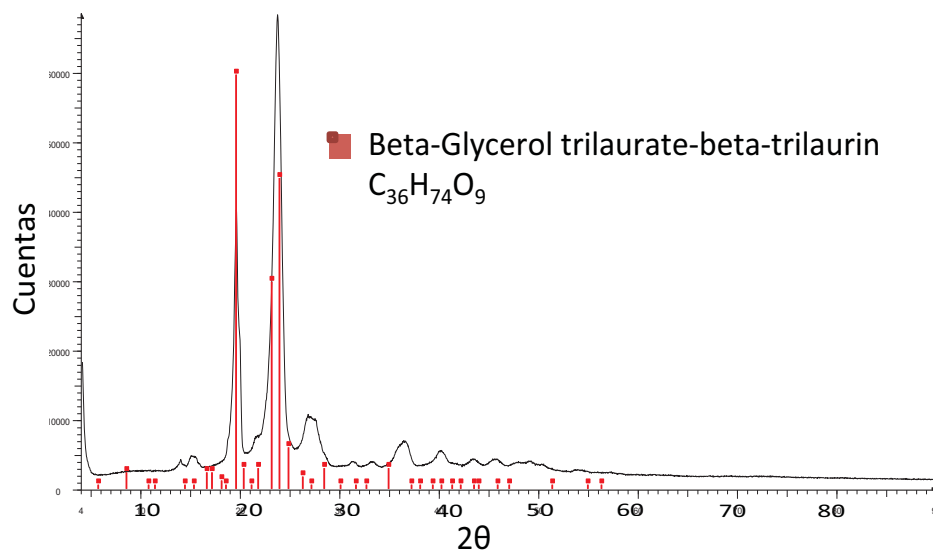


Figura 4.3.1.14. Diffractograma de Excipiente 14.

Excipiente 15

Polietilen Glicolato (Polyethylene glycol).

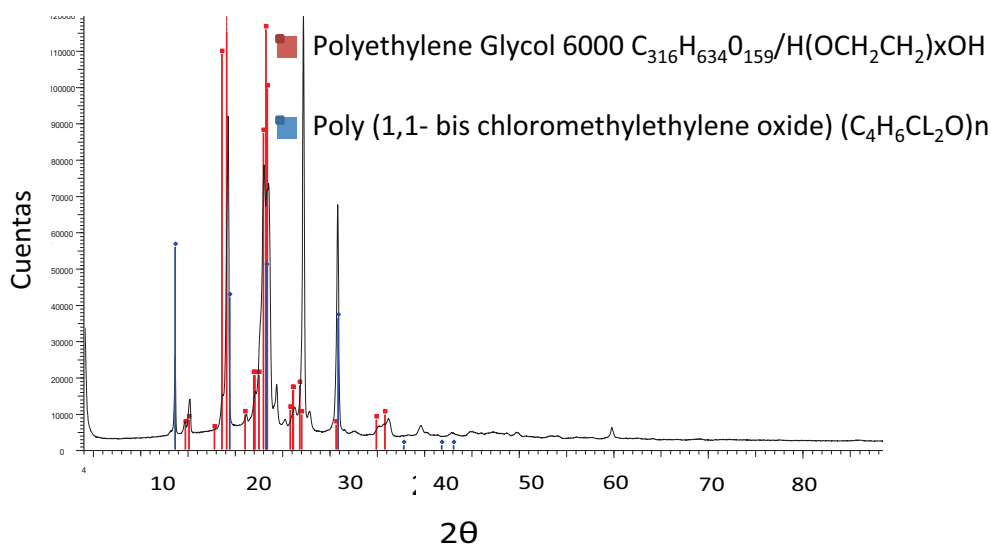


Figura 4.3.1.15. Diffractograma de Excipiente 15.

Se observan diferencias notables e incluso identificación distinta para los excipientes 14 y 15, que corresponderían a la misma sustancia, será importante determinar si éstas diferencias estructurales tienen impacto en las propiedades.

4.3.2. Identificación y Caracterización por las Propiedades Térmicas.

A continuación se presentan los resultados de las pruebas calorimétricas para los excipientes (Figuras 4.3.2.1-4.3.2.15), donde Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo), Termogravimetría (Color Azul), también los picos endotérmicos y exotérmicos son identificados.

Excipiente 1

La figura 4.3.2.1 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 1.

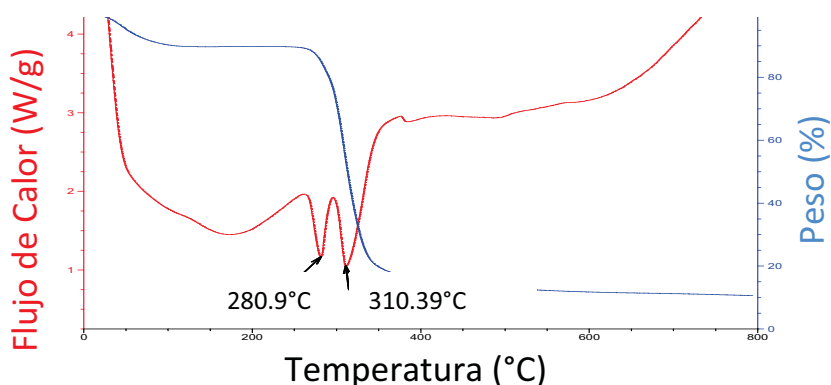


Figura 4.3.2.1. DSC, TGA de Excipiente 1.

La figura 4.3.2.1 presenta dos picos endotérmicos en 280.9 °C Y 310.4 °C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 2

La figura 4.3.2.2 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 2.

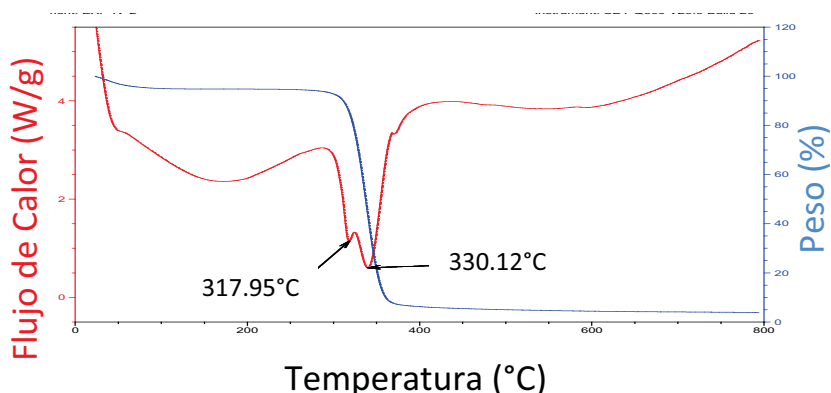


Figura 4.3.2.2. DSC, TGA de Excipiente 2.

La figura 4.3.2.2 presenta dos picos endotérmicos en 317.9 °C Y 330.4 °C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 3

La figura 4.3.2.3 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 3.

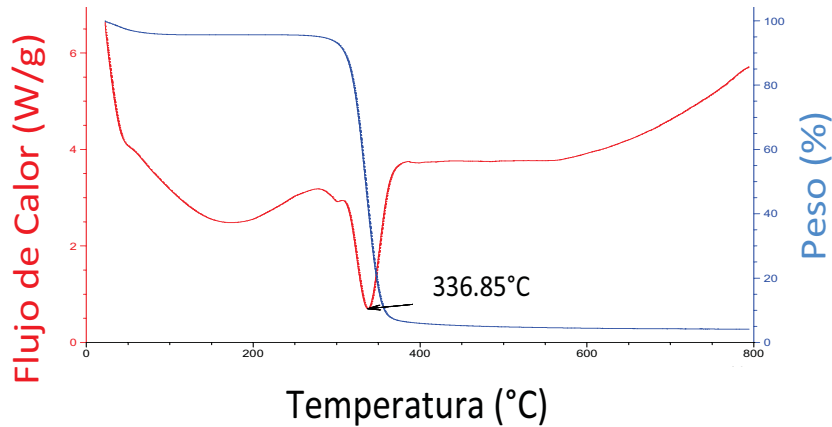


Figura 4.3.2.3. DSC, TGA de Excipiente 3.

La figura 4.3.2.3 presenta dos picos endotérmicos en 280.9 °C Y 310.4 °C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 4

La figura 4.3.2.1 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 4.

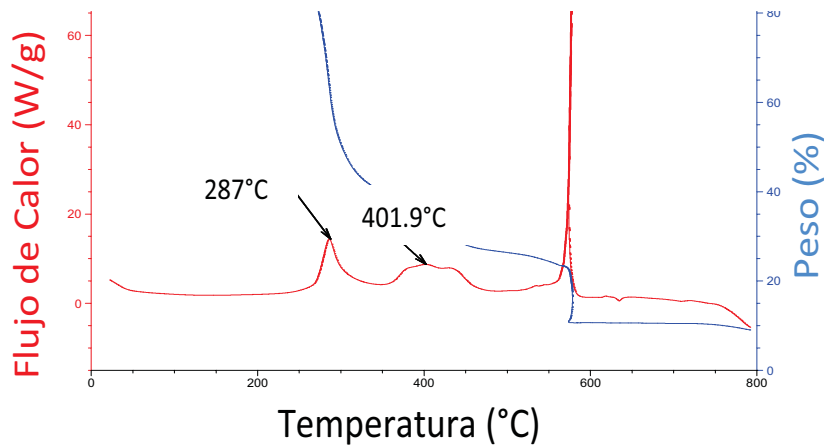


Figura 4.3.2.4. DSC, TGA de Excipiente 4.

La figura 4.3.2.4 presenta dos picos exotérmicos en 287 °C Y 401.9 °C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 5

La figura 4.3.2.5 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 5.

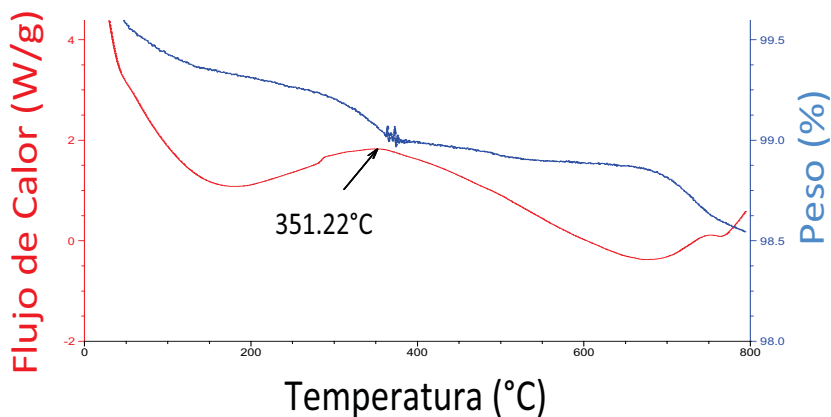


Figura 4.3.2.5. DSC, TGA de Excipiente 5.

La figura 4.3.2.5 presenta un pico exotérmico en 351 °C , se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 6

La figura 4.3.2.6 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 6.

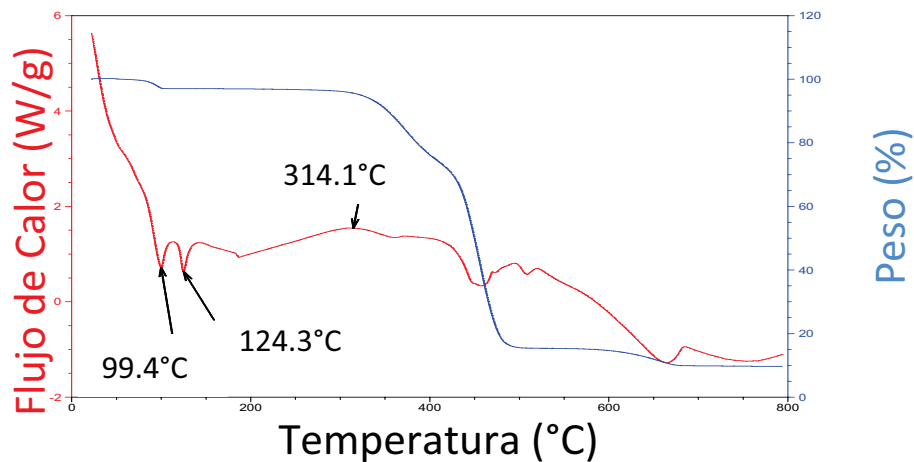


Figura 4.3.2.6. DSC, TGA de Excipiente de 6.

La figura 4.3.2.6 presenta un dos picos endotérmicos en 99.4 °C y 124.3 °C. Además de un pico exotérmico en 341 °C , se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 7

La figura 4.3.2.7 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 7.

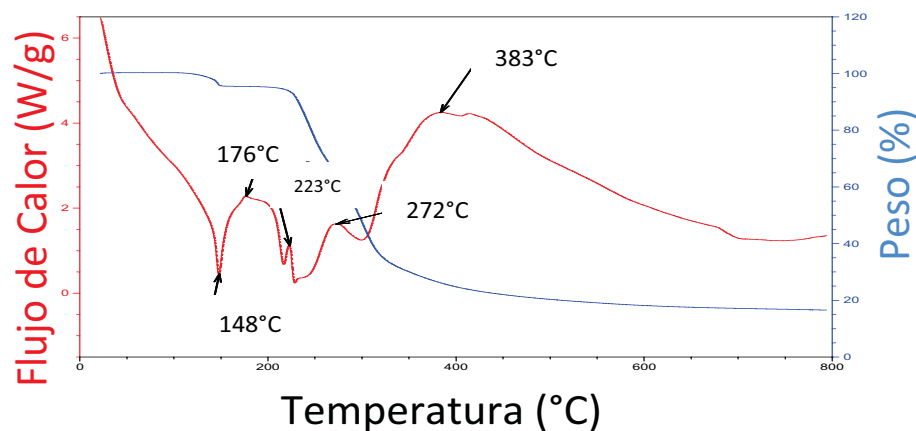


Figura 4.3.2.7. DSC, TGA de Excipiente 7.

La figura 4.3.2.7 presenta un pico endotérmico en 148 °C y picos exotérmicos en 176 °C , 223 °C, 272 °C y 383 °C, se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 8

La figura 4.3.2.8 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 8.

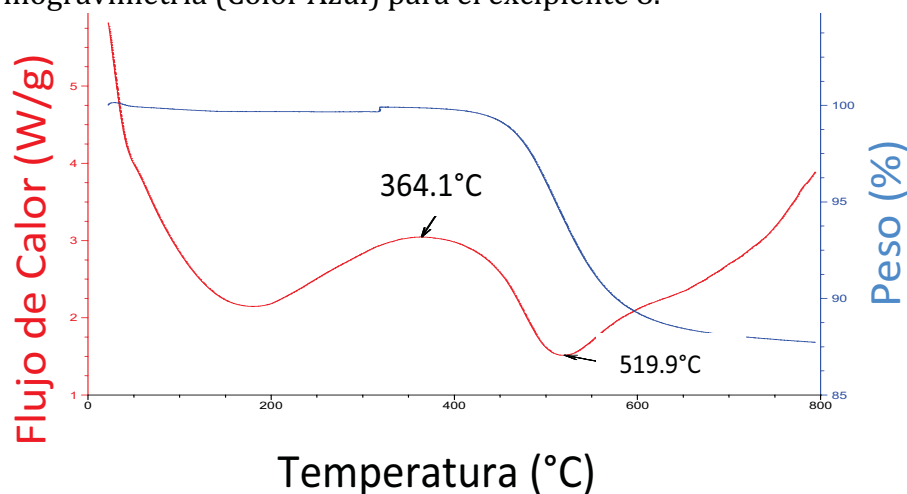


Figura 4.3.2.8. DSC, TGA de Excipiente 8.

La figura 4.3.2.8 presenta un pico endotérmico en 519 °C y un picos exotérmico en 364 °C , se observa que la termogravimetría no llega a cero, lo que indica la presencia de materiales inorgánicos.

Excipiente 9

La figura 4.3.2.9 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 9.

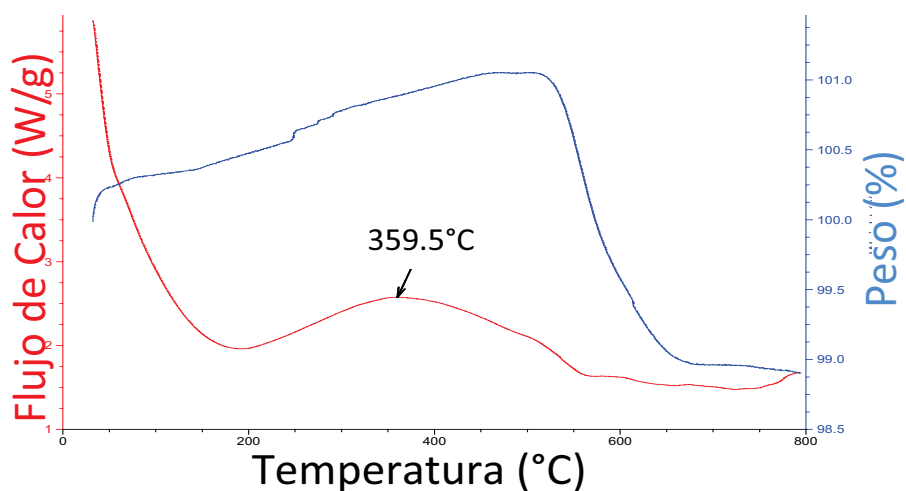


Figura 4.3.2.9. DSC, TGA de Excipiente 9

La figura 4.3.2.9 presenta un pico exotérmico en 359 °C , se observa que la termogravimetría no sufre grandes cambios, esto indicaría que la mayoría de los componentes del excipiente 9 son compuestos inorgánicos.

Excipiente 10

La figura 4.3.2.10 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 10.

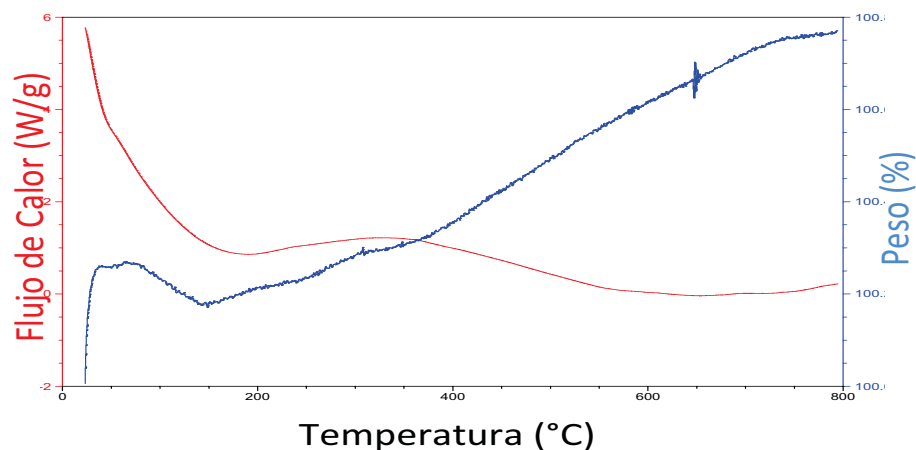


Figura 4.3.2.10. DSC, TGA de Excipiente 10

La figura 4.3.2.10 no presenta picos claros, alrededor de los 360 °C se puede observar una inflexión en el flujo de calor, por otro lado, el peso se mantiene casi constante, lo que indicaría la presencia de compuestos inorgánicos.

Excipiente 12

La figura 4.3.2.11 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 11.

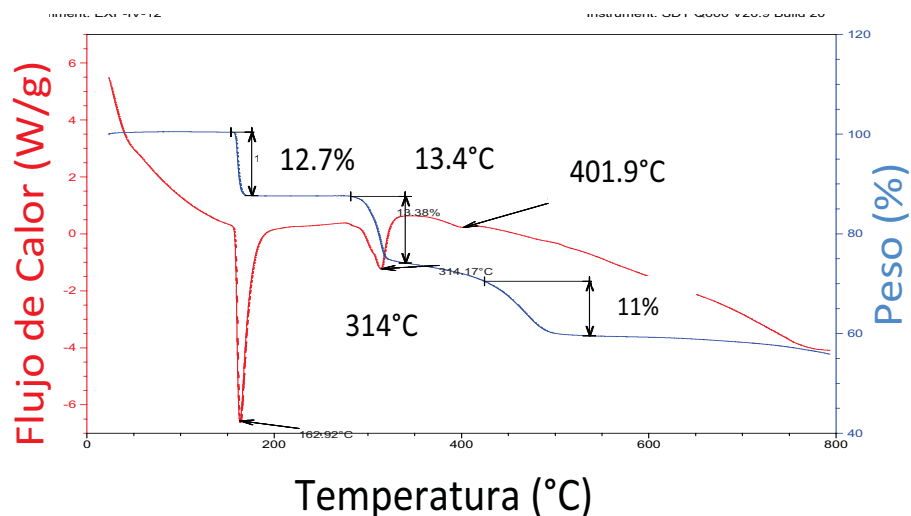


Figura 4.3.2.11. DSC, TGA de Excipiente 12

La figura 4.3.2.12 presenta dos picos endotérmicos uno en 170 °C, 314 °C y otro pequeño a 401.9 °C, observamos que las dos primeras pérdidas de peso coinciden con los cambios en el flujo de calor, observamos que hay poca pérdida de peso total, lo que indicaría la presencia de compuestos inorgánicos.

Excipiente 13

La figura 4.3.2.1.2 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 13.

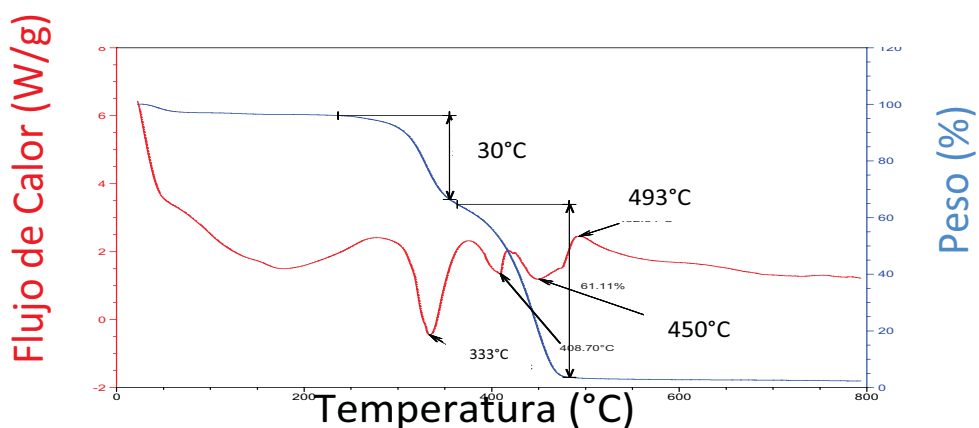


Figura 4.3.2.12. DSC, TGA de Excipiente 13.

La figura 4.3.2.13 presenta dos picos endotérmicos uno en 333 °C, 408 °C y 450 °C y un pico exotérmico a 493 °C , la termogravimetría llega casi a cero, lo que indicaría solo trazas de compuestos inorgánicos.

Excipiente 14

La figura 4.3.2.14 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 14.

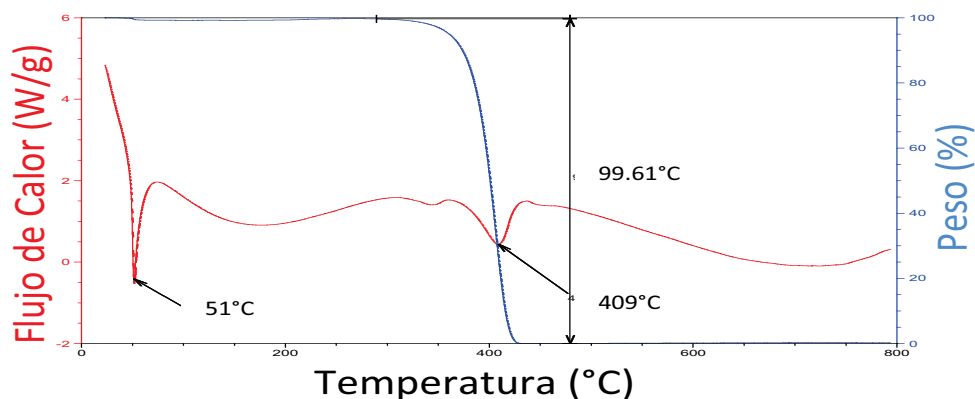


Figura 4.3.2.13. DSC, TGA de Excipiente 14.

La figura 4.3.2.14. presenta dos picos endotérmicos uno en 51 °C, 409°, la termogravimetría llega casi a cero, lo que indicaría solo trazas de compuestos inorgánicos.

Estos resultados serán comparados contra los del excipiente 15 que teóricamente presenta el mismo compuesto,

Excipiente 15

La figura 4.3.2.15 muestra los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido (Color Rojo) y Termogravimetría (Color Azul) para el excipiente 15.

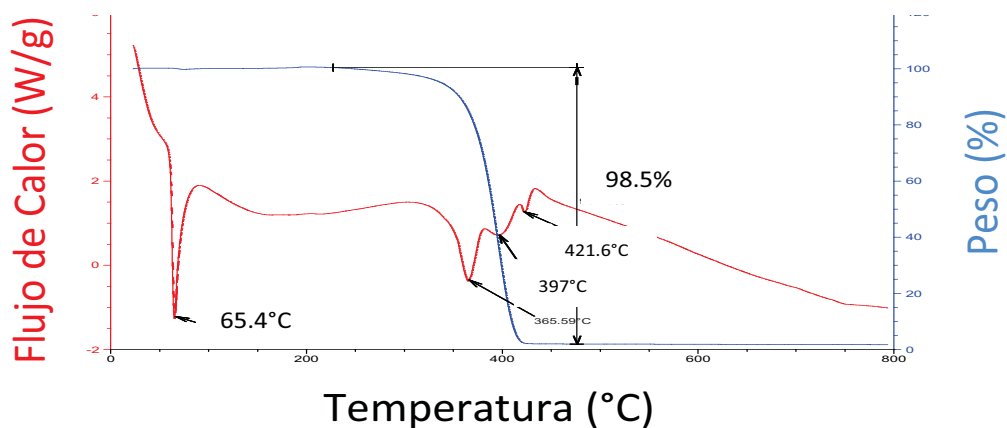


Figura 4.3.2.14. DSC, TGA de Excipiente 15

La figura 4.3.2.15 presenta dos picos endotérmicos uno en 65.1 °C, 366 °C, 397 °C y 421 °C, la termogravimetría llega casi a cero, lo que indicaría solo trazas de compuestos inorgánicos.

Los excipientes 14 y 15 presentan diferencias en sus picos endotérmicos, el excipiente 15 (Figura 4.3.2.15) presenta un mayor número de picos endotérmicos, el primer pico se presenta casi 14 °C después que el del excipiente 14 (Figura 4.3.2.15), lo que podría indicar impurezas o la presencia de otro compuesto además del excipiente.

La tabla 4.3.2.1 condensa todos los picos encontrados en los distintos excipientes, y los compara contra los picos obtenidos de las muestras que contienen Bezafibrato.

Tabla 4.3.2.1. Picos endotérmicos y exotérmicos de excipientes.

Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10	Excipiente 1	Excipiente 2	Excipiente 3	Excipiente 4	Excipiente 5	Excipiente 6	Excipiente 7	Excipiente 8	Excipiente 9	Excipiente 12	Excipiente 13	Excipiente 14	Excipiente 15
	145.77	146.43		146.79	142.25	147.77	147.77	146.43							99.4	147.8					51	65.37
	184.83	182.68	183.19	184.26	185.4	182.89	183.95	183.76	183.58	185.23					124.35							
		210.41	211.74	211.51	213.85	210.47	208.41		211.07							176.53			162.92			
		226.4		248.25	235.42		243.7		229.07	280.89						222.66						
247.73			298.4						290.17	310.39			286.94			271.82						
	304.37			308.31						317.95					314.17				314.17	330.07		
317.03						315.7	311.7							351.22								365.59
	332.36										339.12	336.85	401.89									
	435.65							371.68					578.09				364.08	359.54				
							416.33												401.89			
																382.98	519.86			408.7	408.7	396.6
																				450.29		421.55
																				492.64		

En las muestras 2, 3, 5, 6, 7, 8 y 9 se observa el pico principal del excipiente 7, que corresponde a la Lactosa.

La Lactosa es utilizada como aglutinante o binder, su función es mantener los ingredientes de una tableta unidos ya que tiene excelentes propiedades de compresibilidad.

De los otros excipientes es difícil concluir si están o no presentes en la formulación, sin embargo, los excipientes 14 y 15 han mostrado que a pesar de ser la misma sustancia, presentan picos distintos, mientras que los excipientes 2 y 3 comparten un pico y difieren en otro.

Se podría concluir que la variación en la pureza, fabricación o incluso marca en los mismos excipientes, tiene como resultado diferencias en sus propiedades.

4.3.3. Bandas Características de los Espectros Infrarrojos.

A continuación se presentan los espectros infrarrojos de los excipientes, se identifican las bandas principales y los grupos funcionales a los que ellas corresponden, también se presentan espectros infrarrojos obtenidos de bases de datos de fármacos y excipientes.

Excipiente 1: Almidón de Maíz

La figura 4.3.1.1 presenta el FTIR del Excipiente 1.

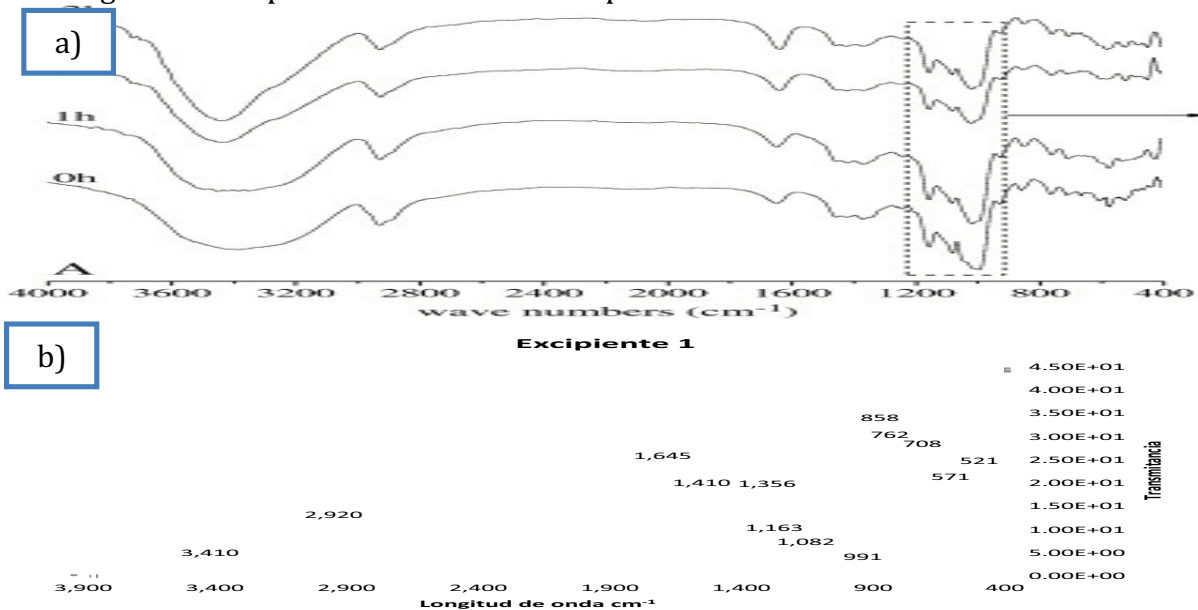


Figura 4.3.1.1. FTIR de Excipiente 1, almidón de maíz a) Reportado (9) b) Experimental.

De la figura 4.3.1.1 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 1 corresponde al espectro infrarrojo reportado (9) para el almidón de maíz.

La tabla 4.3.1.1 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.1. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 1.

Excipiente 1	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3402	3300-3500	N-H (en aminas y amidas)
2920	2935-2915	-CH ₂ -
1645		C=O (en amidas O=C-N)
1410	1380-1460	Grupo Metilo
1356	1350	Aromático
1082	1100	Esteres, alcoholes secundarios
991	900	Alqueno Monosustituido

Excipiente 2: Celulosa Microcristalina 1

La figura 4.3.1.2 presenta el FTIR del Excipiente 2.

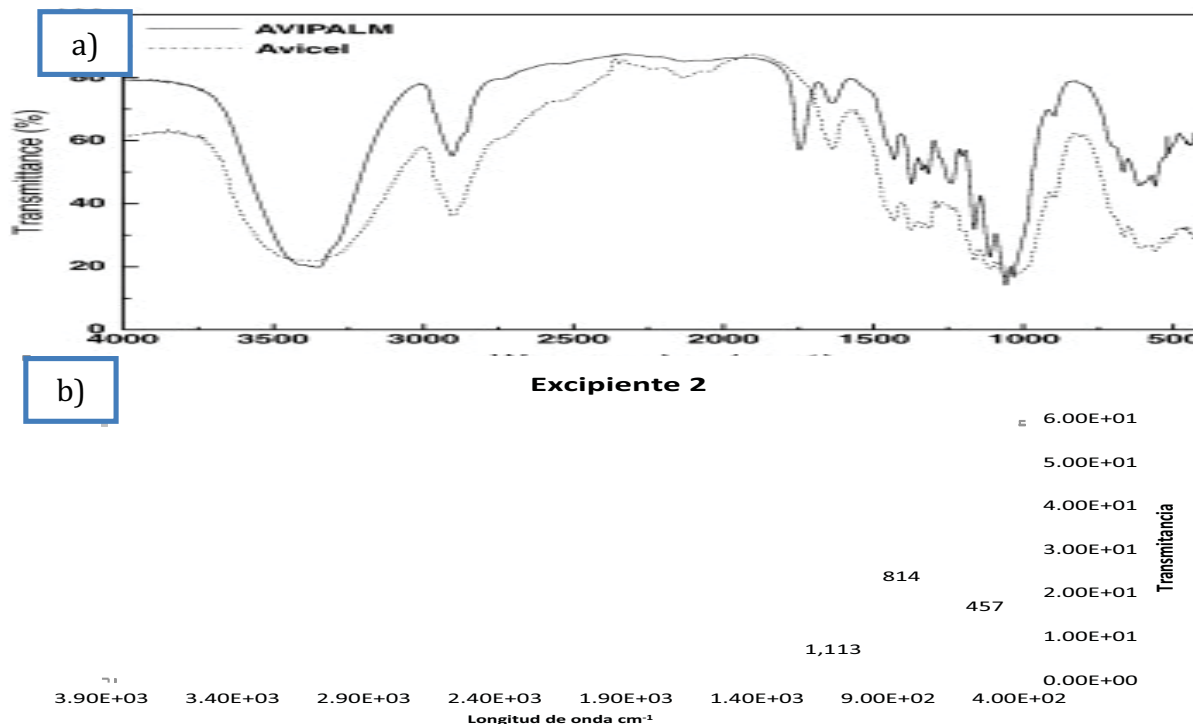


Figura 4.3.1.2. FTIR Excipiente 2 Celulosa Microcristalina a) Reportado (10) b) Experimental.

De la figura 4.3.1.2 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 2 corresponde al espectro infrarrojo reportado (10) para la Celulosa Microcristalina.

La tabla 4.3.1.2 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.2. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 2.

Excipiente 2	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
1113	1100	Alcohol secundario, ésteres
814		Alqueno trisustituido
457		

Excipiente 3: Celulosa Microcristalina 2

La figura 4.3.1.3 presenta el FTIR del Excipiente 3.

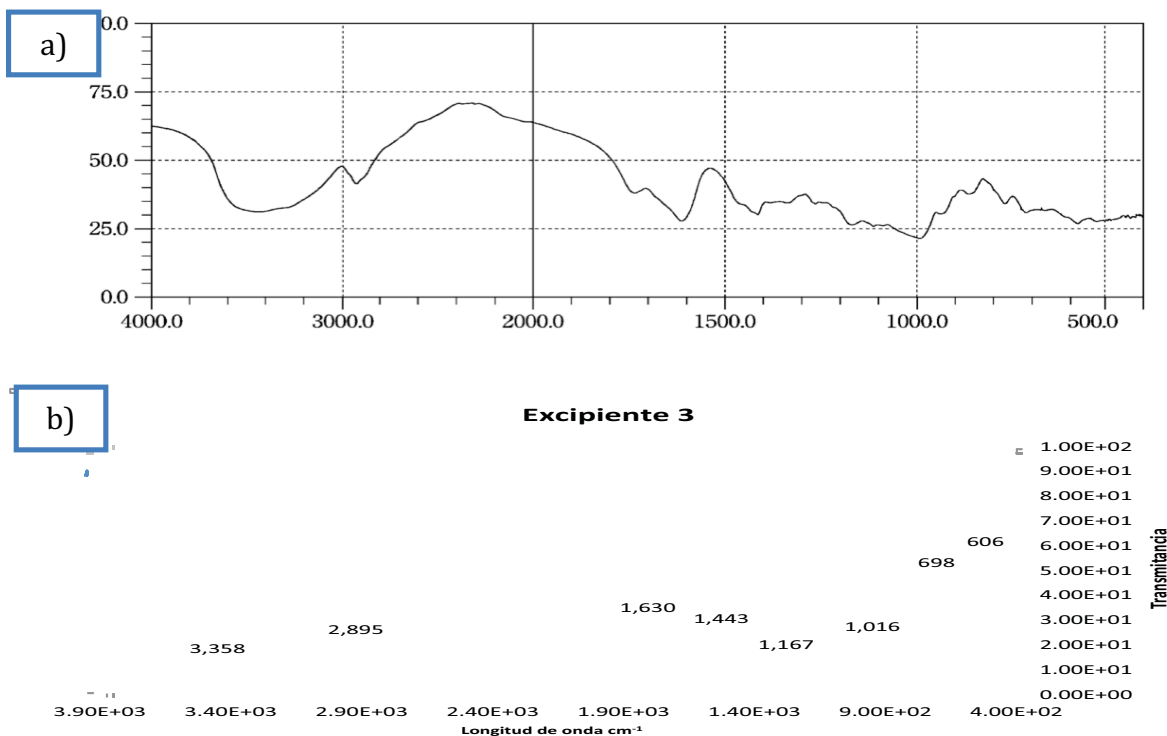


Figura 4.3.1.3. FTIR Excipiente 3 Celulosa Monocristalina a) Reportado (10) b) Experimental.

De la figura 4.3.1.3 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 3 corresponde al espectro infrarrojo reportado para celulosa microcristalina.

La tabla 4.3.1.3 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que corresponden.

Tabla 4.3.1.3. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 3.

Excipiente 3	Longitud de onda cm ⁻¹	Grupos Funcionales
3358	3300-3500	N-H (en aminas y amidas)
2895	2890	Metino
1630	1600	C=C acíclico
1443	1450	C=C Aromático
1167	1100-1300	Ésteres
1016	1100	Alcohol secundario
698	700	Benceno monosustituido
606		

Excipiente 4: Glicolato Sódico de Almidón
 La figura 4.3.1.4 presenta el FTIR del Excipiente 4.

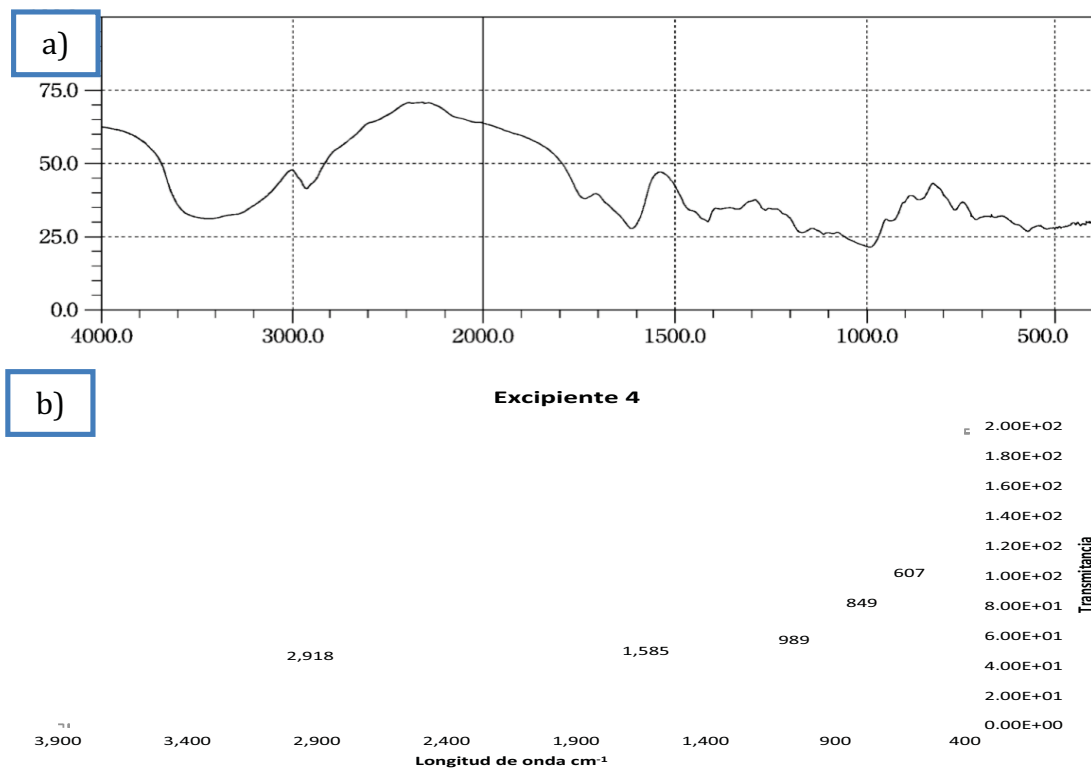


Figura 4.3.1.4. FTIR Excipiente 4 Glicolato Sódico de almidón a)reportado (11).

De la figura 4.3.1.4 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 4 corresponde al espectro infrarrojo reportado (11) para Glicolato Sódico de almidón.

La tabla 4.3.1.4 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que corresponden.

Tabla 4.3.1.4. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 4.

Excipiente 4	Longitud de onda cm ⁻¹	Grupos Funcionales
2918	2925	Metileno
1585	1580	C=C Aromático
989	990	Alqueno Monosustituido
849	800-860	Benceno para-disustituido
607		

Excipiente 5: Dióxido de Silicio Coloidal
 La figura 4.3.1.5 presenta el FTIR del Excipiente 5.

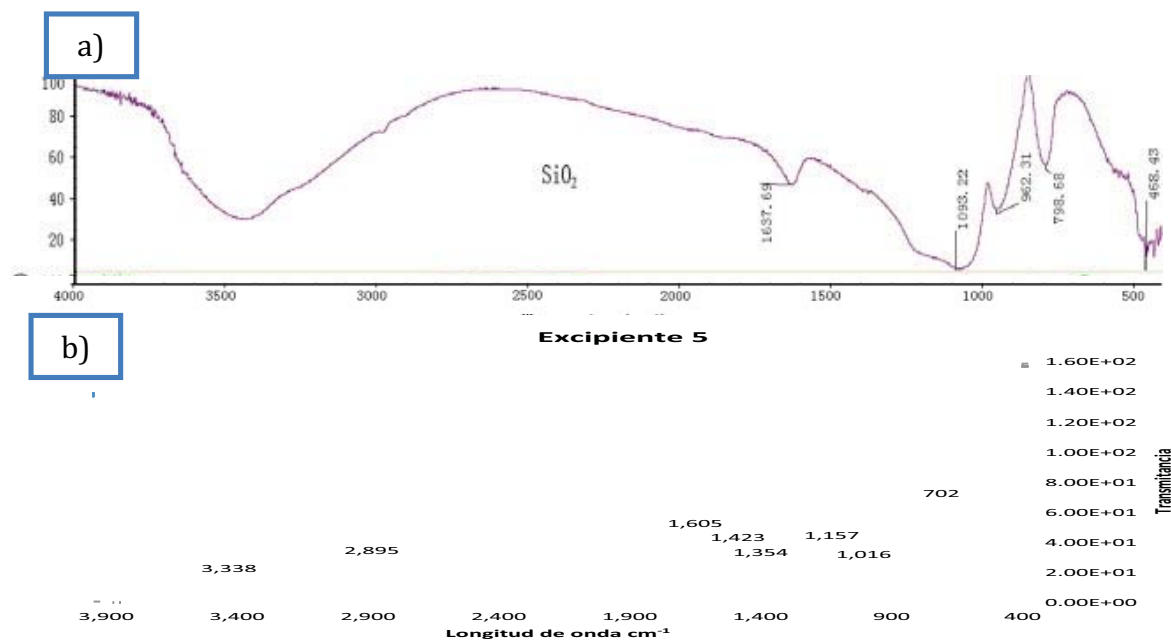


Figura 4.3.1.5. FTIR Excipiente 5 Dióxido de silicio coloidal a)reportado (12) b)experimental.

De la figura 4.3.1.5 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 5 corresponde al espectro infrarrojo reportado (12) para Dióxido de silicio coloidal.

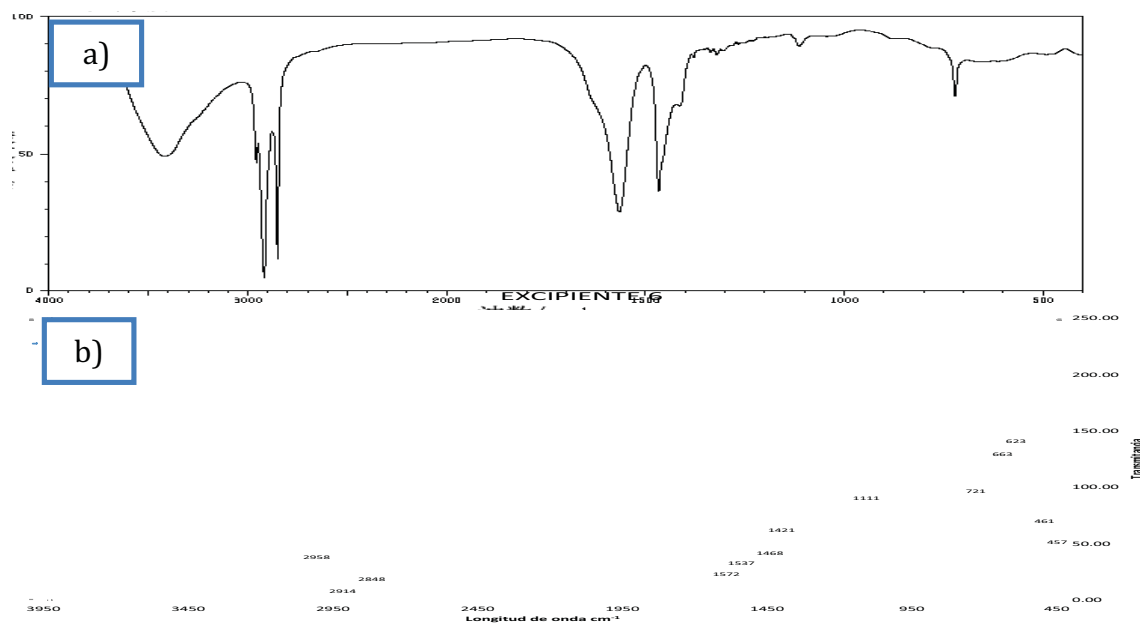
La tabla 4.3.1.5 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que corresponden.

Tabla 4.3.1.5. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 5.

Excipiente 5	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3338	3300	Alquino
2895	2800	Metino
1605	1600	C=C aromático
1423	1470	Metileno
1354	1350	N-O Aromático
1157	1150	C=O Alcohol terciario
1016	1050±10	Alcohol primario
702	700	Aromático benceno sustituido

Excipiente 6: Esterato de Magnesio.

La figura 4.3.1.6 presenta el FTIR del Excipiente 6.



4.3.1.6. FTIR Excipiente 6 Esterato de Magnesio a)reportado (13) b)experimental.

De la figura 4.3.1.6 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 6 corresponde al espectro infrarrojo reportado (13) para Esterato de Magnesio.

La tabla 4.3.1.6 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que corresponden.

Tabla 4.3.1.6. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 6.

Excipiente 6	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
2958	2960	C-H alquilo metilo
2914	2925	Metileno
2848	2850	Metileno
1572	1580	C=C aromático
1537	1550	Sales de carboxilato
1468	1470	Metileno
1421	1460	Alquilo-Metilo
1111	1100	Alcohol secundario

Excipiente 7: Lactosa.

La figura 4.3.1.7 presenta el FTIR del Excipiente 7.

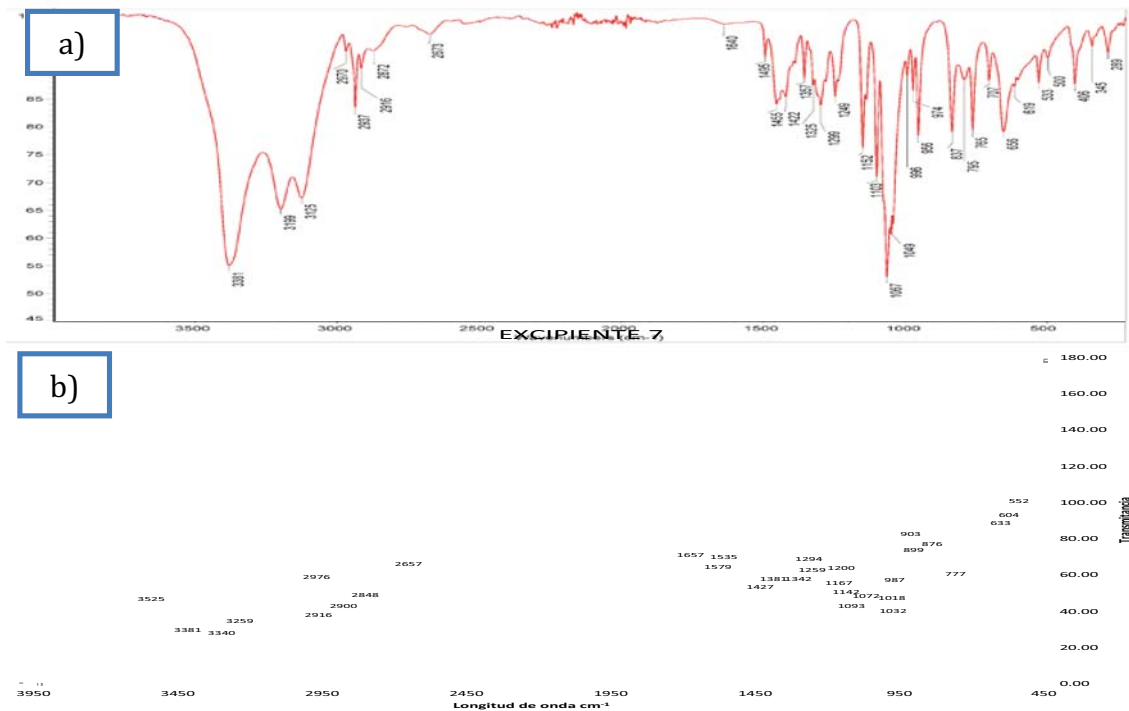


Figura 4.3.1.7. FTIR Excipiente 7 Lactosa a)reportado (14) b) experimental.

De la figura 4.3.1.7 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 6 corresponde al espectro infrarrojo reportado (14) para Lactosa.

La tabla 4.3.1.7 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que corresponden.

Tabla 4.3.1.7. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 7.

Excipiente 7	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3525	3500-3560	O-H Acidos Carboxílicos
3381	3200-3400	Alcoholes fenoles
3340	3200-3400	Alcoholes fenoles
3259	3200-3400	Alcoholes fenoles
2976	2875	C-CH ₂ Vinilo
2900	2879	Metileno
2848	2850	C=C Acíclico alqueno
1657	1655	C=C Acíclico alqueno
1579	1580	C=C Aromático
1535	1540	Compuesto Nitro

Excipiente 8: Caolín

La figura 4.3.1.8 presenta el FTIR del Excipiente 8.

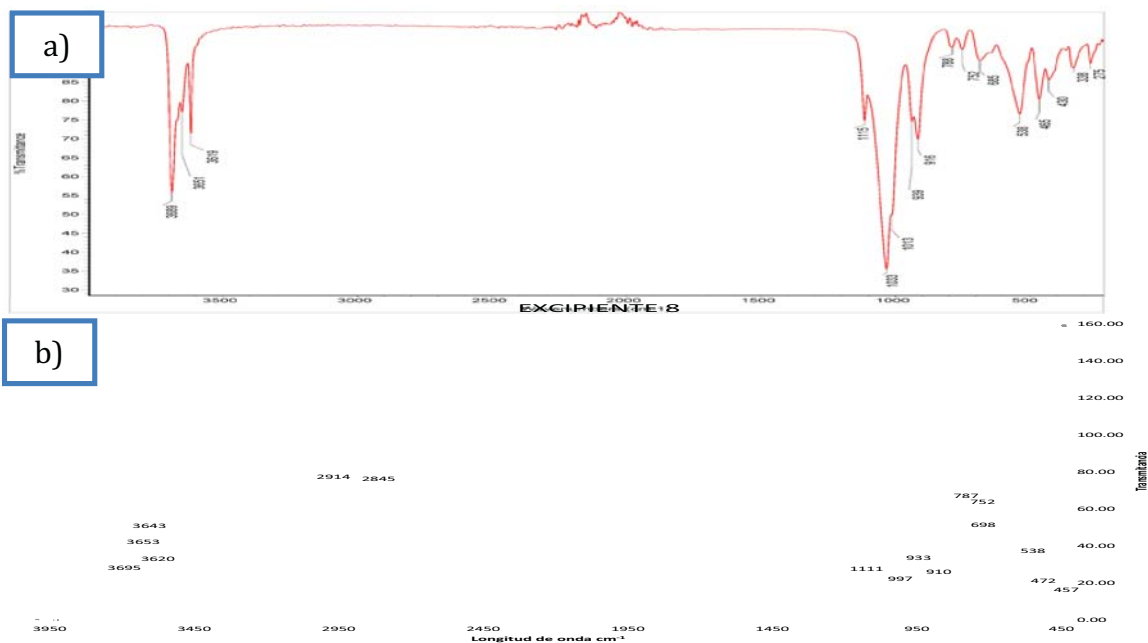


Figura 4.3.1.8. FTIR Excipiente 8 Caolín a) reportado (14) b) experimental.

De la figura 4.3.1.8 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 8 corresponde al espectro infrarrojo reportado (15) para Caolin.

La tabla 4.3.1.8 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.8. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 8.

Excipiente 8	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3695	3670	Alcoholes, fenoles
3653	3610-3670	Alcoholes, fenoles
3643	3610-3670	Alcoholes, fenoles
3620	3610-3670	Alcoholes, fenoles
2914	2925	Metileno
2845	2850	Metileno
1111	1100	Alcohol secundario

Excipiente 9: Talco

La figura 4.3.1.9 presenta el FTIR del Excipiente 9.

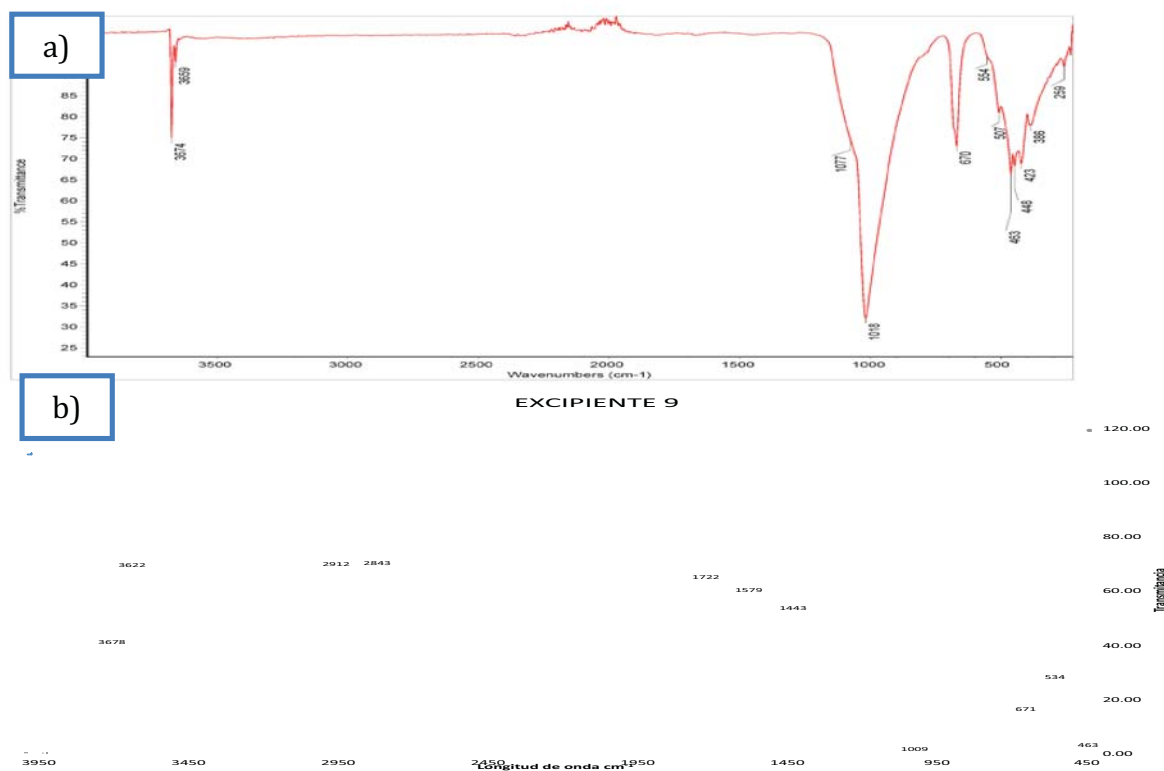


Figura 4.3.1.9. FTIR Excipiente 9 talco a) reportado (14) b) experimental.

De la figura 4.3.1.9. se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 8 corresponde al espectro infrarrojo reportado (15) para Talco.

La tabla 4.3.1.9 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.9. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 9.

Excipiente 9	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3678	3670	Alcohol
3622	3610-3670	Alcohol
2912	2925	Metileno
2843	2820	Aldehído
1722	1720	Cetona, aldehído
1579	1580	C=C Aromático
1443	1470	Metileno
1089	1100-1200	Fluoro alcanos

Excipiente 10: Dióxido de Titanio

La figura 4.3.1.10 presenta el FTIR del Excipiente 10.

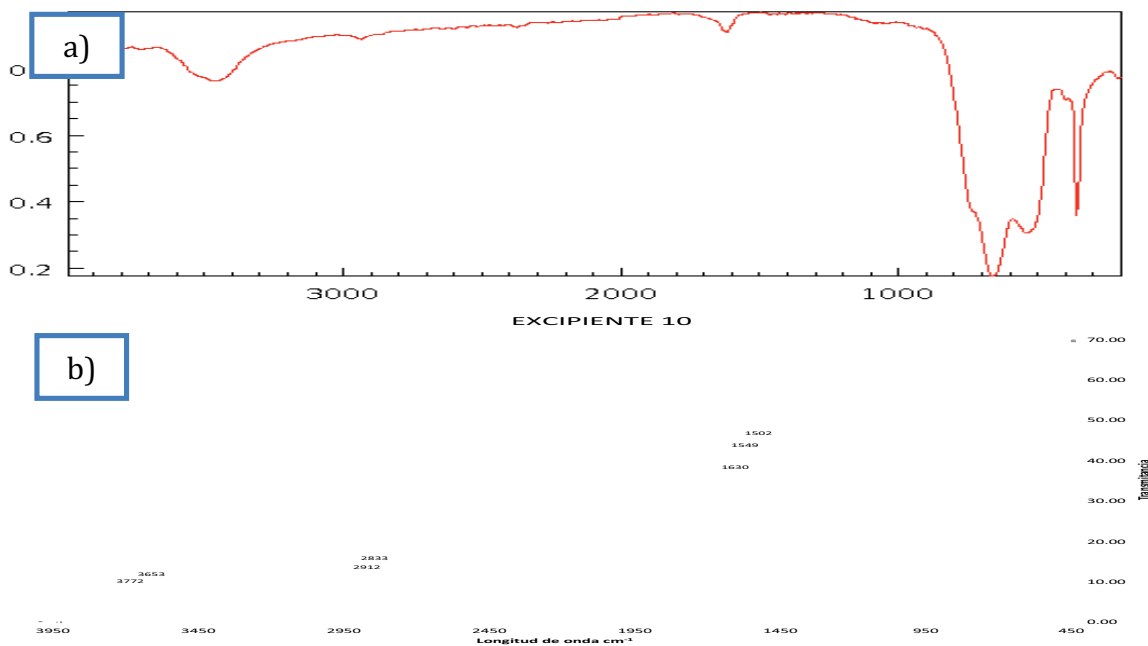


Figura 4.3.1.10. FTIR Excipiente 10 Dióxido de titanio a) reportado (15) b) experimental.

De la figura 4.3.1.10 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 8 corresponde al espectro infrarrojo reportado (15) para Dióxido de titanio.

La tabla 4.3.1.10 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.10. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 10.

Excipiente 10	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3722	3670	Alcoholes fenoles
3653	3610-3670	Alcoholes
2912	2925	Metileno

Excipiente 12: Citrato Sódico

La figura 4.3.1.11 presenta el FTIR del Excipiente 12.

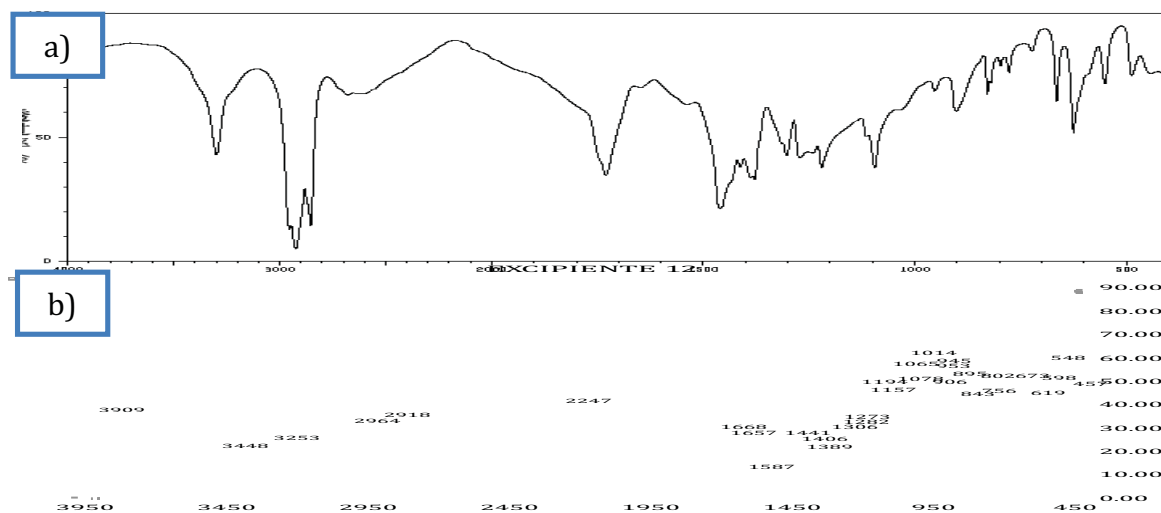


Figura 4.3.1.11. FTIR Excipiente 12 Citrato Sódico a) reportado (16) b) experimental.

De la figura 4.3.1.11 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 8 corresponde al espectro infrarrojo reportado (16) para Citrato Sódico.

La tabla 4.3.1.11 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.11. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 12.

Excipiente 12	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3909		
3448	3400	Alcoholes
3253	3300	CH Alquino
2964	2960	Alquilo
2918	2925	Metileno
2247	2260	Alquino
1688	1685	C=O Insaturado
1657	1655	Alqueno 1-1 Di sustituido
1587	1580	C=C Aromático
1441	1450	C=C Aromático
1389	1380	Metilo
1306	1300	Ac. Carboxílico
1282	1260	Éteres
1273	1260	Éteres
1194	1200	Alcoholes terciarios
1157	1150	Alcoholes terciarios

Excipiente 13: Povidona

La figura 4.3.1.12 presenta el FTIR del Excipiente 13.

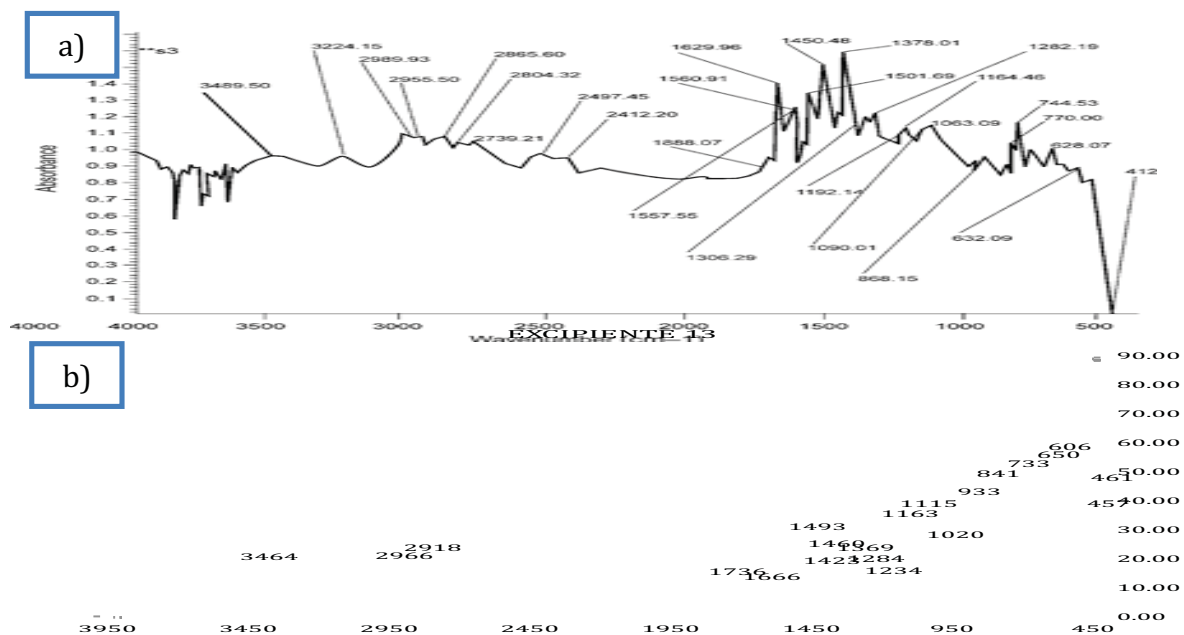


Figura 4.3.1.12. FTIR Excipiente 13 Povidona a) reportado (17) b) experimental.

De la figura 4.3.1.12 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 8 corresponde al espectro infrarrojo reportado (17) para Povidona.

La tabla 4.3.1.12 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.12. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 13.

Excipiente 13	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3464	3300-3500	N-H (en aminas y amidas)
2996	3000	Ácidos Carboxílicos
2918	2935-2915	Metileno
1736	1725	Cetona, aldehído
1666	1660	C=C Alqueno
1493	1500	C=C Aromático
1460	1450	C=C Aromático
1369	1350	N-O Aromático
1284	1250	Ácidos Carboxílicos
1234	1220	Aminas Alifáticas
1163	1150	Alcohol terciario
1020	1020	C-N Amina alifática
1115	1120	

Excipiente 14: Polietilen Glicolato

La figura 4.3.1.13 presenta el FTIR del Excipiente 14.

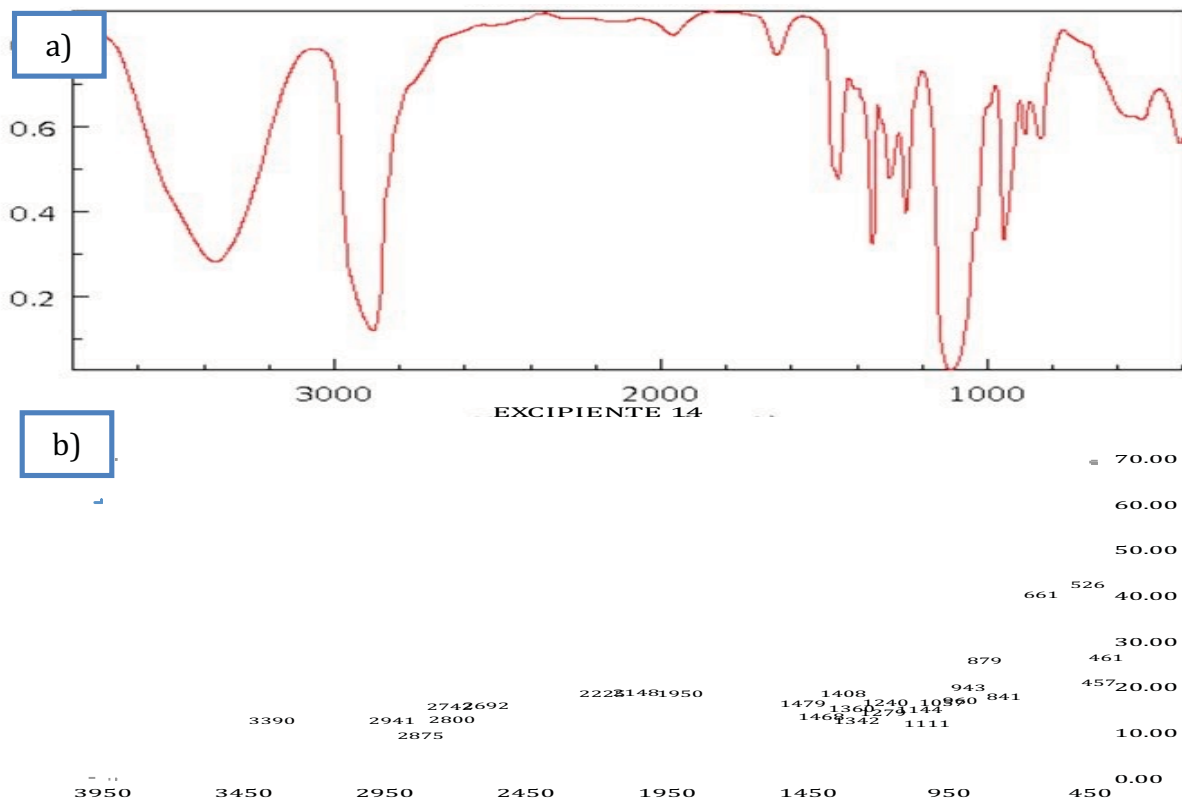


Figura 4.3.1.13. FTIR Excipiente 14 Polietilen Glicolato a)reportado (18) b)experimental.

De la figura 4.3.1.13. se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 14 corresponde al espectro infrarrojo reportado (18) para Polietilen Glicolato.

La tabla 4.3.1.13 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.13. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 14.

Excipiente 14	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
3390	3400	Alcoholes
2941	2935-2915	Metilo
2875	2870	Aldehído
2800	2820	Aldehído
1479	1470	Metilo
1468	1460	Metilo

Excipiente 15: Polietilen Glicolato

La figura 4.3.1.14 presenta el FTIR del Excipiente 15.

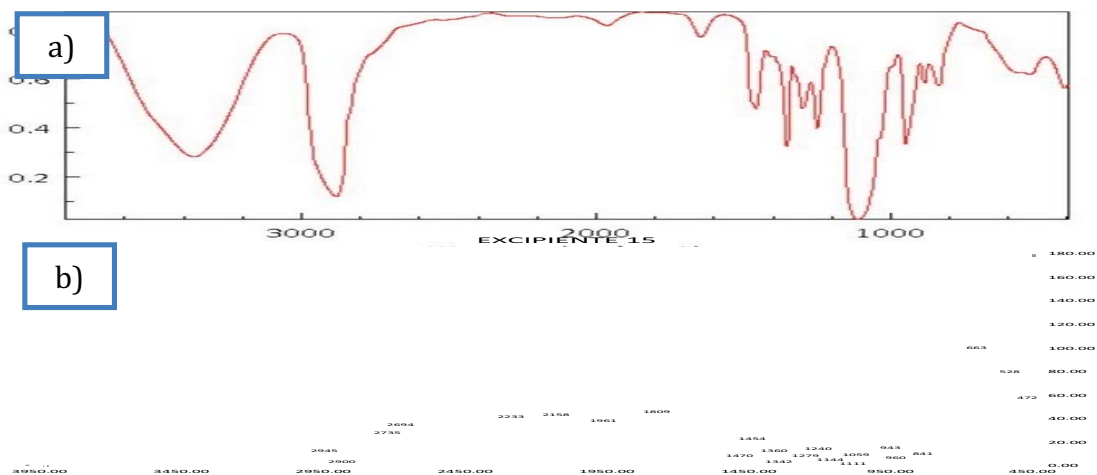


Figura 4.3.1.14. FTIR Excipiente 15 Polietilen Glicolato a)reportado (18) b)experimental.

De la figura 4.3.1.14 se observa que el espectro infrarrojo del excipiente 14 corresponde al espectro infrarrojo reportado (18) para Polietilen Glicolato.

La tabla 4.3.1.14 presenta las bandas principales obtenidas experimentalmente y los grupos funcionales a los que éstas corresponden.

Tabla 4.3.1.14. Bandas principales y grupos funcionales excipiente 15.

Excipiente 15	Longitud de onda cm^{-1}	Grupos Funcionales
2945	2960	Metilo
2900	2925	Metileno
2735	2720	Aldehído
2223	2210-2260	Nitrilo
2158	2140	Alquino
1961	1990	Iso Nitrilo
1809	1820	Derivado del Acido Carboxílico
1470	1470	Metileno

4.3.4. Bandas Características de los Espectros Raman.

Excipiente 1

La figura 4.3.4.1 presenta el Espectro Raman del excipiente 1.

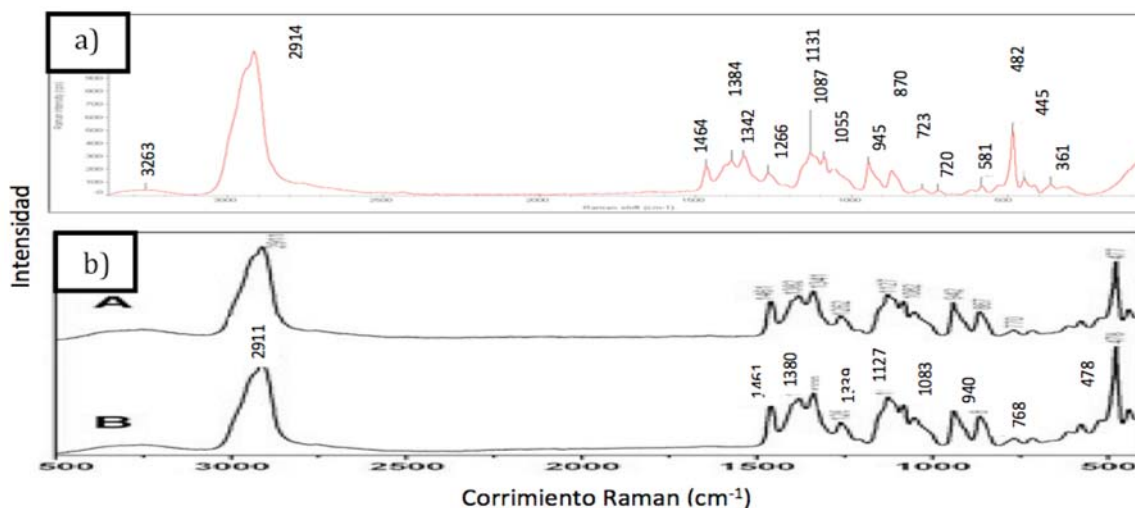


Figura 4.3.4.1. Espectro Raman de Almidón de Maíz: a) Experimental b) Reportado (21).

De la figura 4.3.4.1 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 1 corresponde al corrimiento Raman reportado (21) para el Almidón de Maíz.

La tabla 4.3.4.1 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.1. Bandas características de Excipiente 1.

Excipiente 1	Almidón de Maíz Reportado
3263.58	
2914.89	2911
1463.91	1461
1383.66	1392
1344.22	1341
1266.14	1262
1130.88	1127
1086.71	1082
1055.34	
944.98	942
870.1	867
772.71	770
720.54	
571.42	
481.91	477

Excipiente 2

La figura 4.3.4.2 presenta el Espectro Raman del excipiente 2.

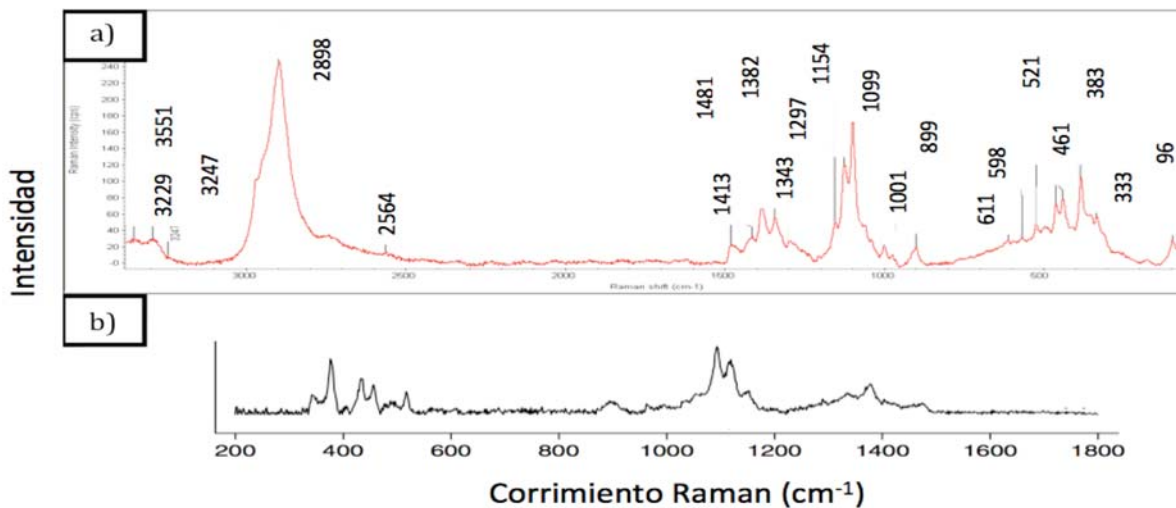


Figura 4.3.4.2. Espectro Raman Celulosa Microcristalina a) Experimental, b) Reportado (22).

De la figura 4.3.4.2 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 2 corresponde al corrimiento Raman reportado (22) para la Celulosa Microcristalina.

La tabla 4.3.4.2 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.2. Bandas características de Excipiente 2.

Excipiente 2	Celulosa Microcristalina	Excipiente 2	Celulosa Microcristalina
3351.21		1099.29	1093
3291.78		1001.66	
3247.68		899.52	894
2898.6		611.05	
2564.33		567.87	
1481.71	1473	521.54	517
1413.67		493.74	
1382.04	1378	461.33	457
1343.99	1335	438.83	435
1297.02		383.28	378
1154.49	1152	332.98	343
1126.37	1120	95.77	

Excipiente 3

La figura 4.3.4.3 presenta el Espectro Raman del excipiente 3.

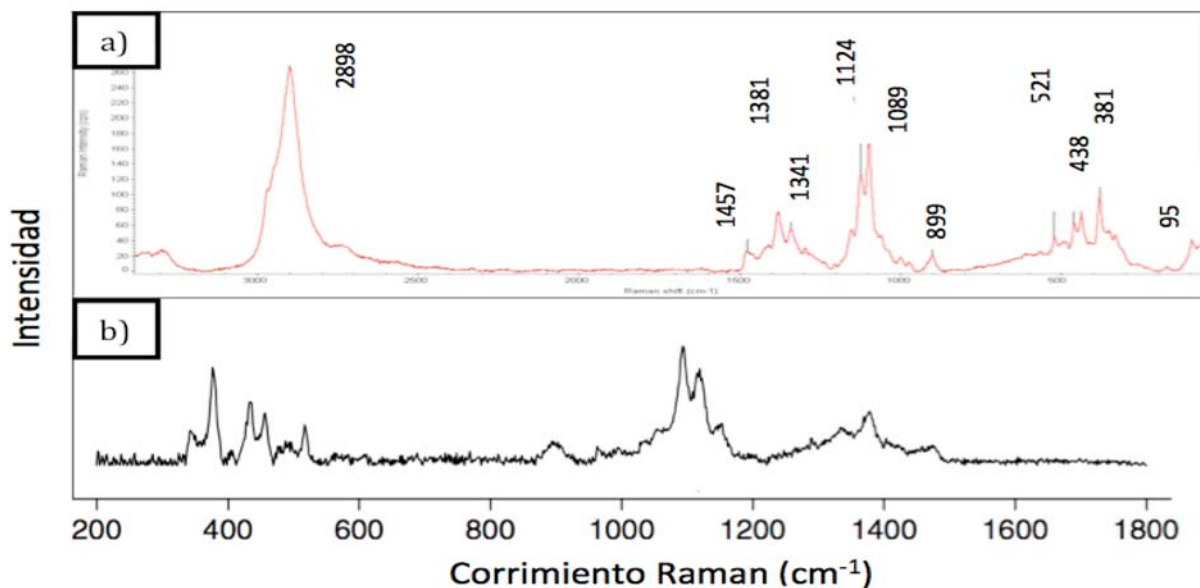


Figura 4.3.4.3. Espectro Raman Celulosa cristalina a) Experimental, b) Reportado (22).

De la figura 4.3.4.3 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 3 corresponde al corrimiento Raman reportado (22) para la Celulosa Microcristalina.

La tabla 4.3.4.3 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.3. Bandas características de Excipiente 3.

Excipiente 3	Celulosa Microcristalina
2898.53	
1457.82	1473
1381.63	1378
1340.76	1335
1123.36	1120
1098.39	1093
899.6	894
521.69	517
460.02	457
438.11	435
381.84	378
95.25	

Excipiente 4

La figura 4.3.4.4 presenta el Espectro Raman del excipiente 4.

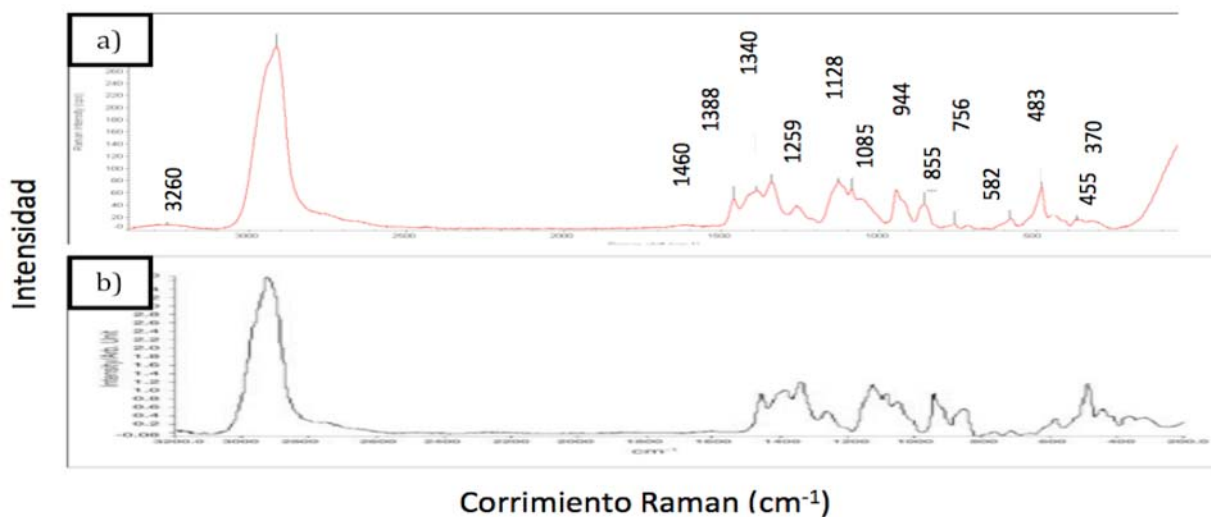


Figura 4.3.4.4. Espectro Raman Glycolato Sódico de almidón a) Experimental, b)Reportado (21).

De la figura 4.3.4.4 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 3 corresponde al corrimiento Raman reportado (21) para la Celulosa Microcristalina.

La tabla 4.3.4.4.presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.4. Bandas características de Excipiente 4.

Excipiente 4
3260.33
2900
1460.53
1388.25
1340.29
1259.38
1128.18
1085
944.27
854.92
759.66
528.43
483.03
445.28

Excipiente 5

La figura 4.3.4.5 presenta el Espectro Raman del excipiente 5.

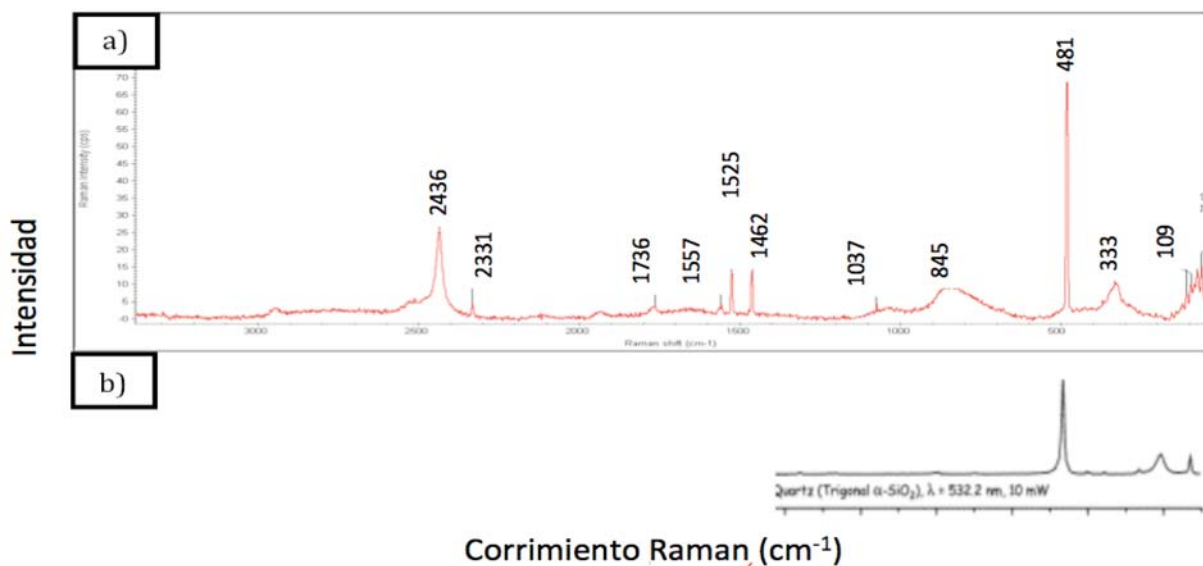


Figura 4.3.4.5. Espectro Raman Dioxido de Silicio Coloidal a) Experimental, b) Reportado en (23).

De la figura 4.3.4.5 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 5 corresponde al corrimiento Raman reportado (23) para Dióxido de Silicio Coloidal.

La tabla 4.3.4.5 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.5. Bandas características de Excipiente 5.

Excipiente 5
2436.01
2331.82
1763.4
1557.71
1525.36
1461.89
1073.72
844.69
481.59
332.98
109.17
95.35

Excipiente 6

La figura 4.3.4.6 presenta el Espectro Raman del excipiente 6.

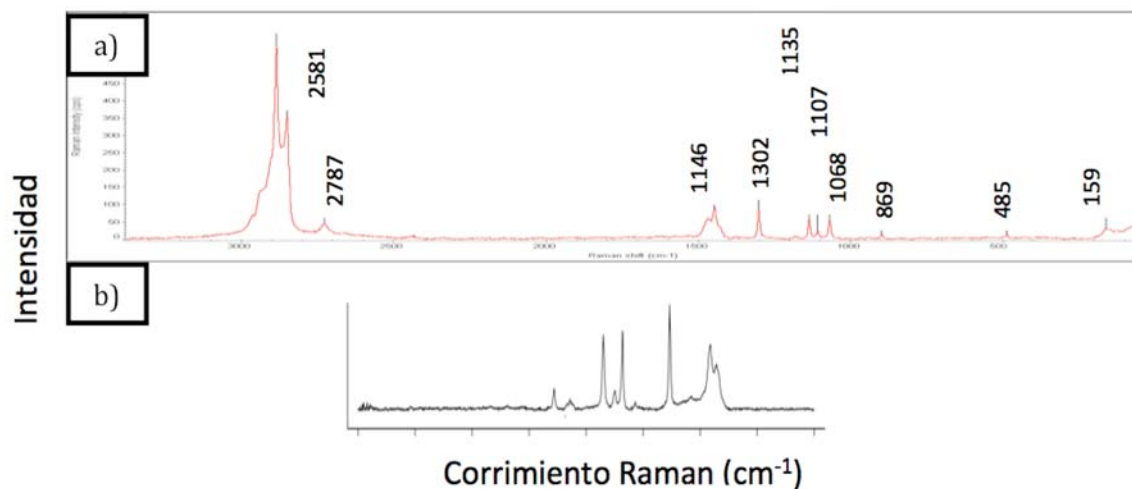


Figura 4.3.4.6. Espectro Raman Esterato de Magnesio a)Experimental, b) reportado (21).

De la figura 4.3.4.6 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 6 corresponde al corrimiento Raman reportado (21) para el Esterarato de Magnesio.

La tabla 4.3.4.6 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.6. Bandas características de Excipiente 6.

Excipiente 6	Talco Reportado
2900	
2850.98	
2787.47	
1446.49	1437
1301.38	1294
1135.74	1128
1107.85	1102
1068.26	1061
896.22	888
485.27	
158.75	

Excipiente 7

La figura 4.3.4.7 presenta el Espectro Raman del excipiente 7.

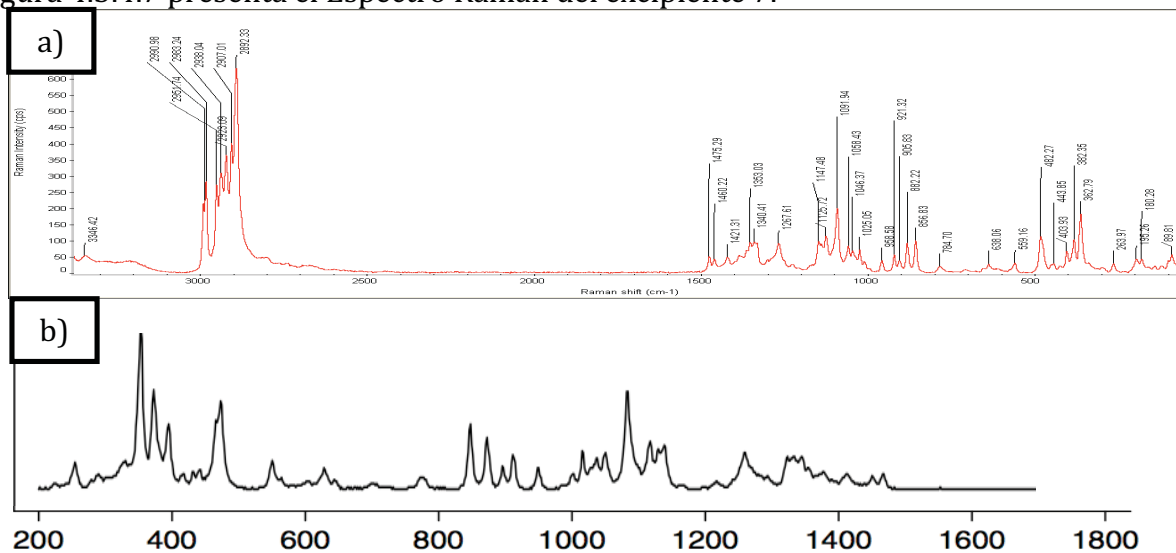


Figura 4.3.4.7. Espectro Raman Lactosa a) Experimental b) (22).

De la figura 4.3.4.7 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 5 corresponde al corrimiento Raman reportado (22) para Lactosa.

La tabla 4.3.4.7 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.7. Bandas características de Excipiente 7.

Excipiente 7	Lactosa	Excipiente 7	Lactosa	Excipiente 7	Lactosa
3346.42		1267.61		784.7	
2990.98		1147.48	1258	638.06	629
2983.24		1125.72	1139	559.16	551
2951.74		1147.48	1117	482.27	474
2938.04		1091.94	1083	443.85	
2923.09		1058.43	1049	403.93	
2907.01		1046.37	1037	382.35	395
2982.33		1025.05	1015	364.79	373
1475.29		958.58	950	265.97	256
1460.22		921.32		195.26	
1421.31		905.84	912	180.28	
1353.03	1344	822.22		89.81	
1340.41	1323	856.83	847		

Excipiente 8

La figura 4.3.4.8 presenta el Espectro Raman del excipiente 8.

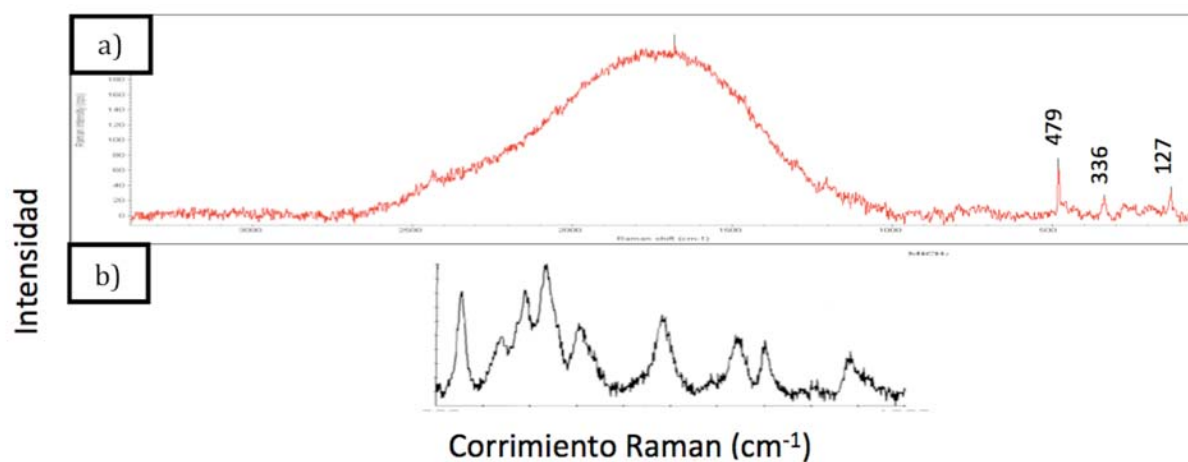


Figura 4.3.4.8. Espectro Raman Caolin a) Experimental b) Reportado (23).

De la figura 4.3.4.8 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 8 corresponde al corrimiento Raman reportado (23) para Caolín.

La tabla 4.3.4.8 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.8. Bandas características de Excipiente 8.

Excipiente 8	Kaolin reportado
479	473
336	336
127	

Excipiente 9

La figura 4.3.4.9 presenta el Espectro Raman del excipiente 9.

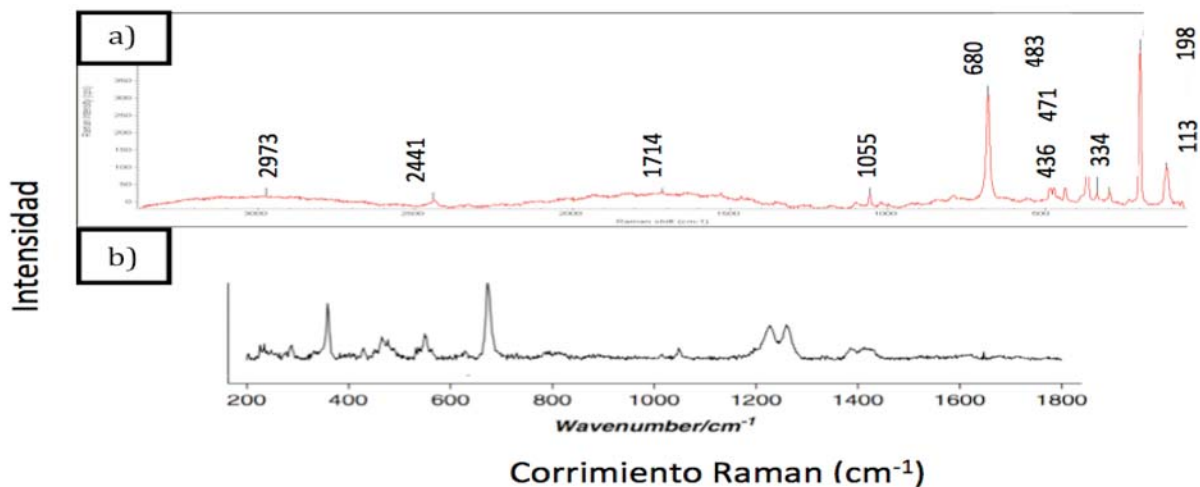


Figura 4.3.4.9. Espectro Raman de Talco a) Experimental b)Reportado (21).

De la figura 4.3.4.9. se observa que el corrimiento Raman del excipiente 5 corresponde al corrimiento Raman reportado (21) para Talco.

La tabla 4.3.4.9 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.1.9. Bandas características de Excipiente 9.

Excipiente 9	Raman Reportado Talco
2973.34	
2441.06	
1714.25	
1055.46	1050
680.64	675
481.16	
483.16	
471.89	466
436.41	
366.38	361
333.92	
294.38	
198.14	
113.7	

Excipiente 10

La figura 4.3.4.10 presenta el Espectro Raman del excipiente 10.

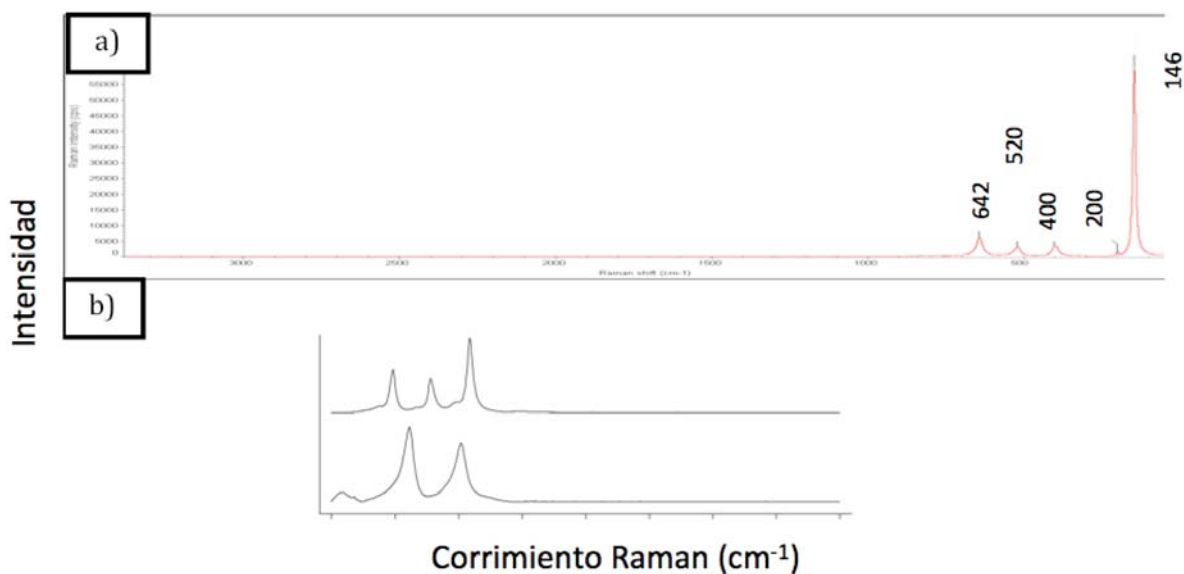


Figura 4.3.4.10. Espectro Raman de Dioxido de Titanio a)Experimental b) Reportado (22).

De la figura 4.3.4.10 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 10 corresponde al corrimiento Raman reportado (22) para Dióxido de Silicio Coloidal.

La tabla 4.3.4.10 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.10. Bandas características de Excipiente 10.

Excipiente 10	Raman TiO ₂
642.4	636
519.89	513
400.1	395
199.88	234
146.35	

Excipiente 11

La figura 4.3.4.11 presenta el Espectro Raman del excipiente 11.

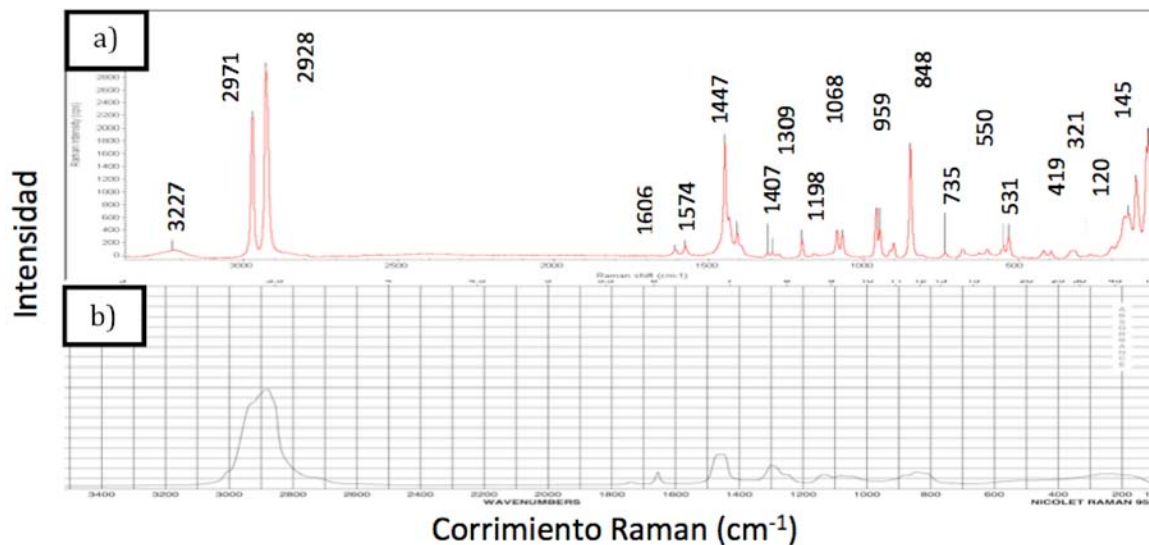


Figura 4.3.4.11. Espectro Raman de Polisorbato a) Experimental, b) Reportado en base de datos Sigma Aldrich (24).

De la figura 4.3.4.11 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 10 corresponde al corrimiento Raman reportado (24) para Polisorbato.

La tabla 4.3.4.11 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.1.11. Bandas características de Excipiente 11.

Excipiente 11	Polisorbato
3226.81	
2971.52	2997
2928.48	2959
1606.5	
1574.63	
1447.06	
1407.23	1399
1309.47	
1292.54	1225
1198.19	
1085.4	1096
1067.98	1052
958.95	961

Excipiente 11	Polisorbato
947.31	
902.5	905
848.47	829
735.18	
679.68	667
601.4	
550.45	
531.43	
419.4	427
394.94	397
321.28	
145.4	
120.54	

Excipiente 12

La figura 4.3.4.12 presenta el Espectro Raman del excipiente 12.

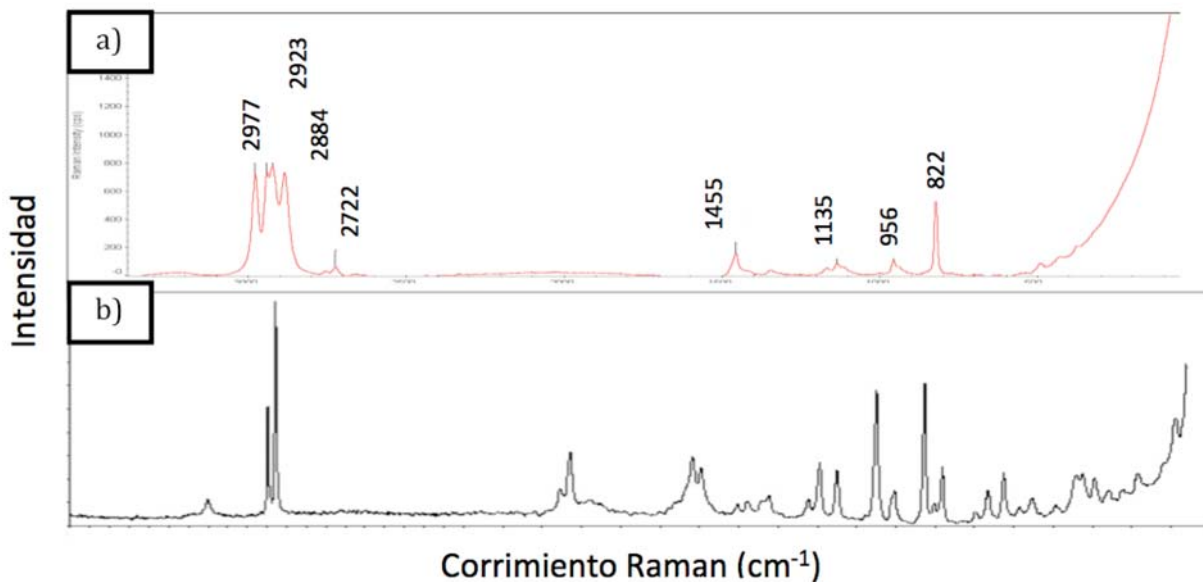


Figura 4.3.4.12. Espectro Citrato Sódico a) Experimental b) Reportado (21).

De la figura 4.3.4.12 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 12 corresponde al corrimiento Raman reportado (21) para Citrato Sódico.

La tabla 4.3.4.12 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.12. Bandas características de Excipiente 12.

Excipiente 12	Citrato Sódico
2977.74	2959
2923.7	
2900	
2884.76	
2722.7	
1455.53	1419
1135.07	1125
956.04	961
822.78	829

Excipiente 13

La figura 4.3.4.13 presenta el Espectro Raman del excipiente 13.

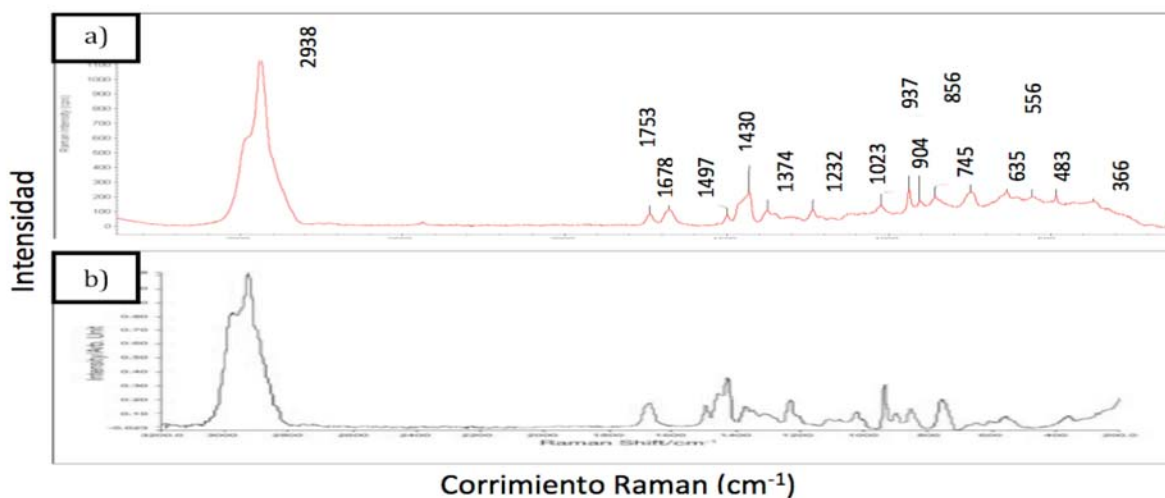


Figura 4.3.4.13. Espectro Raman de Povidona a) Experimental b) Reportad (21).

De la figura 4.3.4.13 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 10 corresponde al corrimiento Raman reportado (21) para Povidona.

La tabla 4.3.4.13 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.13. Bandas características de Excipiente 13.

Excipiente 13	Povidona
2938.14	2950
1735.33	
1678.41	1680
1497.14	
1430.24	
1374	
1232.64	1200
1023.09	1050
936.76	
904.2	
856.51	
746.91	780
635.1	
556.67	
483.37	
366.18	

Excipiente 14

La figura 4.3.4.14 presenta el Espectro Raman del excipiente 14.

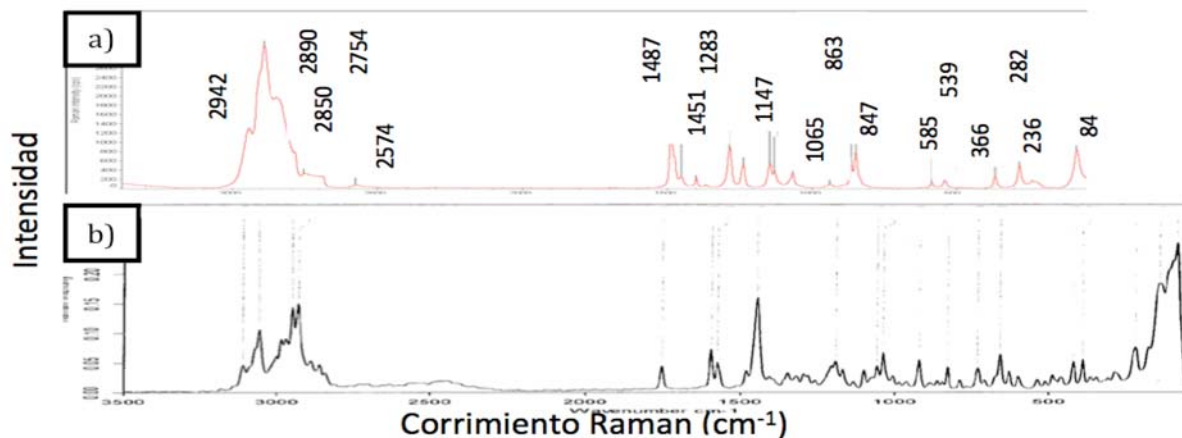


Figura 4.3.4.14. Espectro Raman Polietilen Glicolato a) Experimental b) Reportado (25).

De la figura 4.3.4.14 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 10 corresponde al corrimiento Raman reportado (25) para Polietilen Glicolato.

La tabla 4.3.4.14 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.14. Bandas características de Excipiente 14.

Excipiente 14	Polietilen Glicolato
2942.79	2949
2890.16	
2850.78	
2754.29	
2574.43	
1487.38	
1451.13	1446
1399.14	
1283.56	
1235.18	
1144.69	

Excipiente 14	Polietilen Glicolato
1129.35	1191
1065.96	1056
936.41	920
862.78	
847.12	827
585.11	
539.44	
366.05	
281.98	
236.18	221
83.78	87

Excipiente 15

La figura 4.3.4.15 presenta el Espectro Raman del excipiente 15.

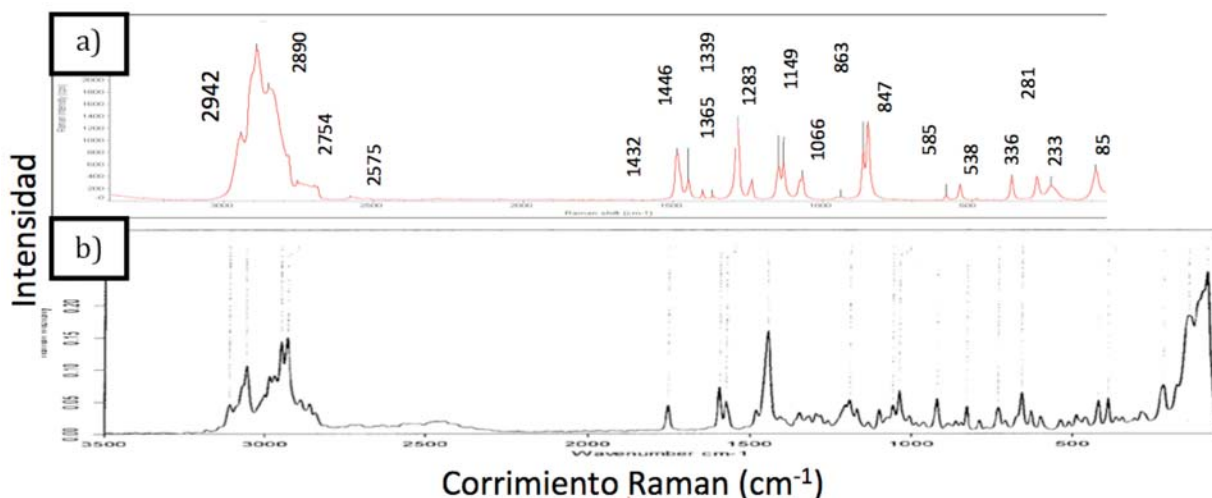


Figura 4.3.4.15. Espectro Raman Polietilen Glicolato a) Experimental b) Reportado (25).

De la figura 4.3.4.15 se observa que el corrimiento Raman del excipiente 15 corresponde al corrimiento Raman reportado (25) para Polietilen Glicolato.

La tabla 4.3.4.15 presenta la comparación entre las bandas obtenidas experimentalmente y las reportadas.

Tabla 4.3.4.15. Bandas características de Excipiente 15.

Excipiente 15	Polietilen Glicolato
2943.92	2949
2889.7	
2848.82	
2754.19	
2575.51	
1483.73	
1446.93	1446
1399.18	
1365.69	
1283.07	
1235	
1144.91	1191

Excipiente 15	Polietilen Glicolato
1129.01	1056
1066.18	1037
934.74	920
862.93	827
847.06	
585.43	
538.65	
366.01	
281.63	
233.45	221
85.14	87

Bibliografía Capítulo 4

1. Linus Pauling. *The Nature of the Hydrogen Bond*, Cornell University Press, 1960
2. A Andreas Lemmerer, Nikoletta B. Ba thori, Catharine Esterhuysen, Susan A. Bourne, and Mino R. Caira. *Concomitant Polymorphs of the Antihyperlipoproteinemic Bezafibrate*. GROWTH & DESIGN .VOL. 9, NO. 6 2646–2655. 2009.
3. Facultad de Química UNAM. *Espectroscopia Infrarroja Interpretación básica y tablas*. Tablas 20787.
4. Mathkar S, Kumar S, Bystol A, Olawoore K, Min D, Markovich R, Rustum A. *The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards*. J Pharm Biomed Anal. Apr 5;49(3):627-31. 2009
5. D. Giron, C. Goldbronn, J. Therm. Anal. 44 (1995) 217.
6. I.M. Vitez, J. Therm. Anal. Calorim. 78 (2004) 33.
7. A Andreas Lemmerer, Nikoletta B. Ba thori, Catharine Esterhuysen, Susan A. Bourne, and Mino R. Caira. *Concomitant Polymorphs of the Antihyperlipoproteinemic Bezafibrate*. GROWTH & DESIGN .VOL. 9, NO. 6 2646–2655. 2009.
8. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 9ª Edición. México. 2009.
9. Mingzhu Liu, Honghong Gong, Shaoyu Lü, Boli Nj, Bing Zhang. *Synthesis, characterization and functional properties of low substituted acetylated corn starch*. International Journal of Biological Macromolecules. Volume 50, Pages 1026-103. Mayo 2012.
10. Theo van de Ven and Louis Godbout. *Effect of Polymorphism on the Particle and Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose*. Cellulose – Medical Pharmaceutical and Electronic. ISBN 978-953-51-1191-7. August 29, 2013.
11. A. E. Galashev, O. R. Rakhmanova, A. A. Borisikhin. *IR absorption and Raman spectra of silicon dioxide nanoparticles in the presence of water: Computer experiment*. Volume 72, 771-779. December 2010.
12. Remya K, Beena P, Bijesh P, Sheeba A. *Formulation Development, Evaluation and Comparative Study of Effects of Super Disintegrants in Cefixime Oral Disintegrating Tablets*. J Young Pharm. 2010.
13. Shah, Sanjay; Madan, Sarika. *FTIR of Itopride HCl, Drug + Eudragit EPO, Drug-loaded microspheres E3 (drug-polymer ratio 1:2), Drug + Magnesium stearate, Eudragit EPO*. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 20 Issue 1. 2012.
14. Database of ATR-IR spectra of materials related to paints and coatings. University of Tartu (Estonia), Institute of Chemistry. (6.7.8.)
15. Datos de la Base de Datos de Referencia Estándar del NIST 69: *Libro del Web de Química del NIST*.
16. Research Chemicals. Fine & Specialty Chemicals Custom Synthesis, From Grams, Kgs to Tons

17. Pharmaceutical excipients, pharmaceutical press and american pharmacists association 2013.
18. Arthur M Sackle. *Scientific Examination of Art: Modern Techniques in Conservation and Analysis*. 2005.
19. Dean H. Brown. Robert Alexander Ph.D. Raman Technology Manager. *Analysis of Incoming Pharmaceutical Materials Using the RamanStation 400*. Perkinelmer. USA
20. Marleen de Veij, Peter Vandenabeele, Thomas De Beer, Jean Paul Remon and Luc Moens .*Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients*. Journal of Raman Spectroscopy. November 2008
21. Gregory D Smith, Robin J. H. Clark, *Raman microscopy in archaeological science*. University College. Journal of Archaeological Science. London, UK.
22. K.H. Michae Elian. *The Raman spectrum of kaolinite #9 at 21 °C*. Energy, Mines & Resources Canada, Canmet, Edmonton Coal Research Laboratory, Canada. Auguty 1986.
23. <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/rair/RAIR006615.PDF>
24. Ulrich Dr. Griesser, Ram K.R. Dr. Jetti. *Polymorphs of clopidogrel hydrobromide*. Ratiopharm GmbH. Jun 28, 2006

5. Conclusiones

5.1 Sobre el objetivo general

Se analizaron la marca de patente de Bezafibrato y se compararon contra ocho marcas genéticas, todas disponibles en el mercado mexicano. En todos los casos se identificó al principio activo α -Bezafibrato en la formulación. No se identificó el polimorfo β -Bezafibrato en ningún caso.

La estructura general de cada tableta, varía de acuerdo a la formulación del cada laboratorio.

Todas las muestras cumplen con el perfil de disolución esperado y requerido como una de las pruebas de intercambiabilidad para sacar un medicamento genérico al mercado.

De acuerdo a lo anterior, se puede concluir que todas las formulaciones cuentan con el principio activo farmacéutico Bezafibrato y cumplen con las pruebas de disolución.

Sin embargo, de acuerdo a las técnicas desarrolladas para medir la concentración de principio activo (técnicas calorimétricas y perfil de disolución) no todas las muestras contienen la misma cantidad de Bezafibrato.

5.2 Sobre los objetivos particulares

1.- Determinación de polimorfismo en el principio activo de las tabletas.

Por medio de las técnicas de Difracción de Rayos X, Espectroscopia Infrarroja y Calorimetría se identificó la presencia del α -Bezafibrato en todas las muestras.

Por lo tanto, no existe presencia de polimorfismo en las muestras.

2.- Indexación y obtención de datos cristalográficos del principio activo Bezafibrato, dichos datos están en proceso de incluirse en la base de datos del International Centre for Diffraction Data (ICDD).

Utilizando el Método Rietveld para el análisis de datos se caracterizó la estructura cristalina, obteniendo los datos cristalográficos del Bezafibrato puro.

Grupo Espacial $P2_1,2_1,2_1$	$Z = 8$
$a = 10.3332(18) \text{ \AA}$	Volumen = $3971.9(9) \text{ \AA}^3$
$b = 17.8607(13) \text{ \AA}$	Densidad Calculada = 1.31 gr/cm^3
$c = 19.8954(15) \text{ \AA}$	Densidad Experimental = 1.32 gr/cm^3
Orientación Preferencial	$(0\ 1\ 4)$, $(0\ 4\ 0)$, $(0\ 3\ 4)$

3.-Determinación de las diferencias morfológicas y estructurales en las distintas tabletas, utilizando distintos métodos de caracterización (DRX, FTIR, Raman, PIXE, DSC, TGA, SEM, EDS y pruebas de disolución)

Aunque en todas las muestras de fármacos, se encontró el principio activo, cada tableta cuenta con una formulación distinta, los excipientes utilizados son distintos, esto se puede observar en los Difractogramas, Análisis térmicos, Infrarrojos, Raman y Pixe, e imágenes obtenidas en el SEM.

4.-Determinación cuantitativa de principio activo utilizando técnicas calorimétricas y perfiles de disolución y mezclas para calibración.

Los valores de la entalpía varían, de acuerdo con las mezclas de ingrediente activo/excipiente se validó la relación entre la concentración de ingrediente activo y su correspondiente valor de entalpía de fusión de la mezcla.

Con el resultado anterior, se aplicó el mismo principio para todas las muestras de Bezafibrato, para determinar la concentración de principio activo en las tabletas.

Este resultado fue comparado y resultó consistente con los resultados obtenidos en las pruebas de perfil de disolución.

5.- Caracterización de 15 excipientes, comúnmente utilizados en la formulación del Bezafibrato.

Los 15 excipientes fueron caracterizados por DRX, Análisis Térmico, SEM, PIXE, FTIR, Raman, los resultados sirven para la identificación de estos excipientes en distintas formulaciones de fármacos y utilizarlos para investigaciones posteriores.

5.3 Sobre la metodología de experimentación aplicada y los resultados en la investigación.

A pesar de que no fue uno de los objetivos principales, se desarrolló una metodología para determinar la concentración del ingrediente activo en las muestras, utilizando técnicas calorimétricas, en especial la Calorimetría diferencial de barrido.

5.4 Líneas de Investigación.

Se ampliará el estudio a medicamentos en los que sí exista polimorfismo, y se estudiará el impacto que tienen en los medicamentos, tanto en propiedades físicas como en la farmacocinética del fármaco.

Se continuará desarrollando el método para medir la concentración de principio activo en distintos medicamentos para determinar si se presenta la misma relación.

Capítulo 6

6.1 Apéndice I

Lipoproteínas Plasmáticas

Debido a su carácter hidrofóbico, los lípidos son transportados en el plasma asociados a proteínas.

Las lipoproteínas son complejos moleculares de lípidos y proteínas específicas, denominadas apoproteínas. Los triglicéridos (TG) y los ésteres de colesterol se ubican en el centro hidrofóbico de las lipoproteínas mientras que los grupos polares de los fosfolípidos, colesterol y apoproteínas se ubican en la parte externa de la misma, en contacto con la fase acuosa. Estas partículas son dinámicas y están en un estado constante de síntesis, degradación y remoción del plasma. Las lipoproteínas permiten tanto el transporte de los lípidos como su liberación en los tejidos.

Las diferentes lipoproteínas presentan una composición relativa de lípidos y proteínas característica (Tablas 1 y 2), lo que les otorga una densidad diferencial. A medida que aumenta la proporción de lípidos en una lipoproteína su densidad disminuye y cuanto mayor es su proporción de proteínas su densidad aumenta.

Cuando se somete a las lipoproteínas a un proceso de ultra centrifugación, éstas se distribuyen de acuerdo a su densidad. Este método permite separar las lipoproteínas en cinco fracciones, dando lugar a la nomenclatura más utilizada para estas partículas:

- Quilomicrones (Qm), que son las lipoproteínas menos densas y de mayor tamaño.
 - Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
 - Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
 - Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
 - Lipoproteínas de alta densidad (HDL), que son las lipoproteína más densas y pequeñas.
-
- **Quilomicrones (Qm):** se sintetizan en el intestino y su función es la de transportar los TG y el colesterol de la dieta hacia el hígado. No aparecen en el plasma en luego de un ayuno de 12 a 14 horas en condiciones normales. Su persistencia en la circulación determina el aspecto turbio y/o lechoso del suero.
 - **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL):** son sintetizadas y secretadas por el hígado y tienen la función de transportar hacia la circulación los TG de síntesis endógena, permitiendo redistribuir los ácidos grasos a los tejidos que los requieran. El aumento de su concentración sérica determina el aspecto turbio del suero.
 - **Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL):** son el producto del catabolismo parcial de las VLDL, presentando mayor contenido de colesterol y menor de TG. En

estado postprandial aumenta progresivamente la concentración de IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingesta. Luego de un ayuno de 12 a 14 horas no se detecta IDL en el plasma.

- **Lipoproteínas de baja densidad (LDL):** son las lipoproteínas más pequeñas, muy ricas en colesterol esterificado, que surgen de la degradación final de la IDL en el plasma. Su función es la de distribuir colesterol a los tejidos que lo requieren para la reposición de sus componentes de las membranas celulares o para la síntesis de hormonas esteroides o de sales biliares.

- **Lipoproteínas de alta densidad (HDL):** las HDL pueden provenir de la síntesis hepática e intestinal. Las HDL recién sintetizadas o nacientes son discoidales y se las conoce como pre- β HDL. Luego, se convierten en HDL maduras, proceso en el cual interviene el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. La función de las HDL es vehicular el colesterol, desde los tejidos periféricos hacia el hígado, proceso conocido como *transporte reverso del colesterol*.

6.2 Apéndice 2

Ensayos de Identidad

Contienen no menos del 95% y no mas del 105% de la cantidad de Bezafibrato indicada en el marbete.

MGA 0351 Valoración

El espectro de la preparación de la muestra según se indica en la Valoración, corresponde con el re la preparación de referencia. Emplear celdas de 1cm y solución amoniacal como blanco de ajuste.

MGA 0241 Capa delgada

Soporte. Gel de sílice

Fase móvil. Xilol: metilacetona: ácido acético glacial

Preparación de referencia. Pesar una cantidad de Bezafibrato de pureza equivalente a 20 mg de Bezafibrato, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con metanol, mezcla. Esta solución contiene 2 mg/mL de Bezafibrato.

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad equivalente a 200 mg de Bezafibrato pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 30 mL de metanol, agitar mecánicamente durante 30 min, llevar al aforo con metanol, mezclar, centrifugar y usar el sobrenadante claro.

Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 10 uL de la preparación de referencia y 10 uL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma, en la fase móvil, dejándola correr hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar en una estufa a 120C durante 15 min y observar bajo lámpara de luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

Uniformidad de dosis MGA 0299

Para los fines de este método general de análisis, los términos “unidad” y “unidad de dosis” se consideran como sinónimos.

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de Uniformidad de contenido.

Los requisitos de este método general de análisis se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual.

El método de Variación de masa se basa en la medición la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido del principio

activo y suponiendo una distribución homogénea. La variación se expresa en términos de desviación estándar relativa.

Se aplica cuando la forma farmacéutica por analizar contenga 50 mg o más de un principio activo y si éste constituye el 50 por ciento o más de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras. Es aplicable a tabletas, tabletas recubiertas con película, cápsulas blandas que no contengan suspensiones, cápsulas duras, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única como polvos sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, liofilizados en envases de dosis única con o sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, soluciones para inhalación, soluciones orales y jarabes en envases de dosis única.

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa está dentro de los límites establecidos.

Se puede aplicar en todas las formas farmacéuticas y es necesario para las tabletas recubiertas (grageas), con excepción de las tabletas recubiertas con una película y que contengan 50 mg o más de un principio activo que constituya el 50% o más de la masa total de la tableta, sistemas transdérmicos, suspensiones en envases de dosis única o en cápsulas blandas, supositorios, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única con sustancias agregadas, a sean activas o inactivas o cuando el principio activo se encuentre en la forma farmacéutica en menores proporciones que las establecidas para Variación de masa.

Las inhalaciones (polvos o soluciones) en vasados en unidades de dosis previamente medida (cápsula y empaques de burbuja), inhaladores de dosis medida (con válvula de dosificación) e inhaladores de polvos secos que contengan polvos de inhalación en reservorios cumplen con los requisitos establecidos en Uniformidad de dosis de contenidos totales del MGA 0021 Aerosoles, Inhaladores con válvula de dosificación e inhaladores de polvos secos.

Disolución MGA 0291

Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto para tabletas masticables. De los tipos de aparato descrito en este método usar el especificado en la monografía individual.

Cuando el marbete indique que se trata de formas farmacéuticas entéricas, las pruebas de disolución o desintegración, no aplican, debiendo utilizar la prueba de liberación controlada (MGA 0521), a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual del producto.

Recomendaciones especiales. Utilizar el disolvente adecuado en la monografía del producto. Si el medio de disolución es una solución amortiguadora, ajustar a ± 0.05 unidades del pH especificado en la monografía correspondiente. Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución. Un método para degasificar es calentar el medio a 45°C, filtrar inmediatamente al vacío a través de un filtro con porosidad ≤ 0.45 μm o menor, agitando vigorosamente y continuando la agitación en el vacío durante 5 min.

Se pueden usar otras técnicas de degasificación. Ninguna parte del equipo, incluyendo el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con movimiento agitación o vibración ajena al que produce la rotación del agitador. Los materiales no deben reaccionar o interferir con la muestra.

Cromatografía MGA 0241

La cromatografía es una técnica subdesarrollada a principios del siglo XX, que permite la separación de sustancias que se encuentran en una mezcla. El nombre cromatografía (kromos: color, graphos: descripción) debe a que las primeras separaciones se llevaron a cabo con pigmentos de plantas, los cuales se observaban como bandas coloridas. En general la cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil (gas o líquido), y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido. De acuerdo a la naturaleza de las fases involucradas y a los mecanismos de separación, la cromatografía se divide en:

Cromatografía de gases:

Mecanismo de separación	de	Tipo de muestra
Gas - Líquido (partición)		Fase de vapor
		Líquida
Gas - Sólido (adsorción)		Fase de vapor
		Líquida

Cromatografía de líquidos:

Cromatografía plana	Cromatografía en columna
Cromatografía en capa delgada (Adsorción)	Cromatografía Líquido-Sólido (adsorción)
	Cromatografía Líquido-Sólido (partición)
Cromatografía en papel (Partición)	Cromatografía de intercambio iónico
	Cromatografía de exclusión

Cromatografía de gases:

En la cromatografía de gases, la fase móvil es un gas y la estacionaria es un sólido (Cromatografía Gas-Sólido) o un líquido (Cromatografía Gas-Líquido). En la primera, el proceso de separación se lleva a cabo por adsorción entre el gas que transporta al soluto y el soporte, que puede ser alúmina, sílica gel, carbón, etc. Y en la segunda, la partición se lleva a cabo entre una fase estacionaria líquida que cubre a un sólido inerte, como sílica, vidrio, etc. Y el gas que transporta al soluto. Cuando se introduce una sustancia en la corriente del gas, ésta se volatiliza por la elevada temperatura y de esta manera es transportada por el gas transportador a lo largo de la columna donde se distribuye entre las fases sólido o líquida. Este proceso de partición o reparto entre ambas fases está definido por el factor de capacidad (k'), determinado bien sea por la cantidad o por el tiempo de residencia de la sustancia en cuestión entre las fases respectivas:

$k' = \frac{\text{Cant. De la sustancia en la fase estacionaria}}{\text{Cant. de la sustancia en la fase gaseosa}}$

$K' = \frac{\text{Tiempo en la fase estacionaria}}{\text{Tiempo en la fase gaseosa}}$

Mientras mayor tiempo pase el soluto en la fase estacionaria, mayor será el valor de k' y, por lo tanto, mayor tiempo en la retención, por lo que el valor de k' dependerá del soluto, la cantidad y la composición de la fase líquida, la temperatura y la velocidad de flujo de gas.

Aparato

El aparato básico para la cromatografía de gases es relativamente simple. El gas transportador, generalmente está disponible en cilindros que tienen una válvula para regular la presión del gas (manómetro) el cual es conducido hacia un medidor, que permite el control adecuado de la velocidad de un flujo de gas (flujómetro) requerida para el análisis de una mezcla en particular.

Los gases más utilizados como transportadores son el helio, el nitrógeno y algunos otros gases inertes, dependiendo su elección de las características del detector con que cuenta el aparato. Ya que los solutos que van a ser sometidos a la cromatografía deben estar en fase de vapor. La puerta de inyección se calienta a una temperatura suficientemente alta para conseguir una vaporización rápida de la mezcla sin causar degradación térmica.

Las muestras se inyectan con una jeringa a través de un sello de hule o silicón que se encuentra en la puerta de inyección. Es preferible inyectar directamente la muestra en el empaque de la columna; sin embargo, en algunos casos, la muestra en forma de vapor se mezcla con el gas transportador antes de entrar a la columna, en donde los

diferentes componentes de la muestra vaporizada son separados debido a las interacciones con la fase estacionaria.

La columna generalmente es de vidrio o metal y está localizada en un horno que se mantienen a una temperatura seleccionada, la cual determina el tiempo de retención y en cierta manera la resolución y la eficiencia de la columna.

Un componente que programe la temperatura permite una elución eficiente de los compuestos sobre un amplio rango de presión de vapor. Cuando los componentes salen individualmente de la columna, pasan a través del detector, el cual sensa la presencia de cada uno de ellos.

La temperatura del detector debe controlarse para prevenir la condensación. El uso de un determinado detector, depende de cada sustancia y se especifica en la monografía individual.

Las señales del detector pasan a través de un amplificador o electrómetro que está conectado a un aparato automático que grafica la señal, esta gráfica resultante es el cromatograma, el cual se emplea para determinar la identidad y la concentración de cada uno de los componentes. El detector generalmente emita una señal proporcional a la concentración del soluto en el gas transportador cuando éste sale de la columna, de manera que el cromatograma para cada producto aparece como un pico en forma de campana a un determinado tiempo. Las curvas resultantes representan exactamente el proceso de distribución tal como ha ocurrido durante el tiempo de residencia de los solutos en la columna.

Cualquier problema o mal funcionamiento de cada uno de los componentes. El detector generalmente emite una señal proporcional a la concentración del soluto en el gas transportador cuando éste sale de la columna, de manera que el cromatograma para cada producto aparece como un pico en forma de campana a un determinado tiempo. Las curvas resultantes representan exactamente el proceso de distribución tal como ha ocurrido durante el tiempo de residencia de los solutos en la columna.

Cualquier problema o mal funcionamiento de cada uno de estos componentes del sistema cromatográfico puede disminuir la precisión y exactitud de la medida.

Los detectores más comúnmente utilizados en cromatografía de gases son los de conductividad térmica, ionización de flama, ionización de flama alcalina, captura de electrones y espectrómetro de masas.

Debido a la alta conductividad térmica del helio, se usa como transportador cuando se utiliza un detector de conductividad térmica.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, el uso de un detector de ionización de flama ya sea con helio o nitrógeno como gas transportador, es lo más recomendado, ya que dicho detector es sensible a todos los compuestos de carbono y tiene un rango amplio y dinámico de respuesta.

Dependiendo de las necesidades y características del análisis se selecciona el gas.

El detector de ionización de flama alcalina contiene una sal de un metal alcalino o un elemento de vidrio contenido rubidio u otro metal que proporciona una disminución de la respuesta del detector a átomos de carbón, pero aumenta la respuesta relativa a

átomos de carbón, pero aumenta la respuesta relativa a átomos de nitrógeno, azufre y fósforo varias veces, lo que lo convierte en un detector específico para análisis de pesticidas, compuestos organosfosforados y halogenados.

El detector de captura de electrones es también selectivo mostrando respuesta pequeña a los hidrocarburos y respuestas extremadamente altas a algunos compuestos como aquellos que contienen halógenos o cetonas.

Dependiendo del tipo de análisis, y si el método lo permite, se puede emplear el espectrómetro de masas como detector universal, ya que es altamente sensible y muy selectivo, ya que emplea como parámetro de identificación de la sustancia de interés no solo el tiempo de retención, sino también su relación masa/carga (m/z).

La velocidad de flujo del gas transportador especificado en las monografías es la velocidad de flujo del gas que está saliendo de la columna y es usualmente expresada en centímetros cúbicos por minuto a la presión atmosférica y a temperatura ambiente. La velocidad de flujo se mide comúnmente con la columna operando a su temperatura adecuada mediante un medidor de flujo conectado a la salida de ésta.

El gas rápidamente se enfría y se encuentra a temperatura ambiente en el medidor de flujo. Es necesario desconectar la columna del detector para llevar a cabo esta medida.

Para una velocidad de flujo determinada la velocidad de flujo lineal a través de la columna está relacionada al cuadrado del diámetro de la misma. De esta manera, una velocidad de flujo de 60 mL/min para una columna de 4 mm en equivalencia a una velocidad de flujo de 15 mL/min para una columna de 2 mm y dan tiempos de retención semejantes.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, se debe utilizar una velocidad de flujo entre 30 mL/min y 60 mL/min.

Columnas

Columnas capilares.- Estas columnas, las cuales están hechas usualmente con sílica fundida, tienen diámetros internos de .2 a .53 y de 5m a 60m de longitud. El líquido o fase estacionaria, la cual es algunas veces ligada químicamente a la superficie inerte, posee un grosor que va de .1 μm a 1 μm y en el caso de fases estacionarias no polares este grosor puede llegar hasta 5 μm . Este tipo de columnas están disponibles de manera comercial, y las principales ventajas que presentan sobre las columnas "empacadas" son la uniformidad del empaquetamiento, dando una mejor resolución aún en mezclas más complejas.

Columnas empacadas.- En el análisis farmacéutico generalmente se emplean columnas empacadas y la manera en que se ha llevado a cabo el empaque tienen influencia en el movimiento relativo de los solutos a través del sistema. Las columnas deben ser de vidrio a menos que se especifique algún otro material, se utilizan de

varias dimensiones pero normalmente son de .6 m a 1.8 m de longitud y 2 mm a 4 mm de diámetro interno.

Las columnas de capacidad muy baja que tienen alrededor del 5% (m/m) o menos de fase líquida en el soporte sólido, son las más adecuadas para el uso analítico. Las columnas de alta capacidad como aquellas que tienen un 20% de líquido pueden ser utilizadas para algunas sustancias de peso molecular muy bajo.

Los materiales utilizados como soporte se encuentran disponibles en varios tamaños de partícula, entre los cuales los más usados son los de malla de 80 a 100 y de 100 a 120, con columnas de 2 mm a 4 mm de diámetro. El material de soporte debe ser totalmente inerte, particularmente para fármacos polares que serán separados en columnas con fase líquida de baja capacidad y baja polaridad.

Para el análisis de fármacos, frecuentemente se utiliza tierra diatomea calcinada y lavada con ácido. Los soportes reactivos pueden ocasionar descomposición, desarreglo o picos coleados del soluto. La reactividad del soporte se reduce tratándolo con un agente salinizante antes de adicionar la fase líquida. Los soportes que reciben un lavado alcalino adicional deben utilizarse con cuidado ya que el álcali residual descompone algunas fases líquidas. En algunas ocasiones se especifica una resina poliaromática la cual no necesita ser cubierta con una fase líquida.

Las fases líquidas están compuestas por una gran variedad de sustancias tales como polietilenglicoles, ésteres, amidas de alto peso molecular, hidrocarburos y gomas de silicona (polisiloxanos sustituidos con metilos, fenilos, nitrilos, vinilos, fluoroalquilos o mezclas de esos grupos). En todos los casos, los lotes deben ser seleccionados cuidadosamente para la cromatografía de gases.

La siguiente figura representa un cromatograma típico de elución de dos sustancias donde t_1 y t_2 son los tiempos de retención de las sustancias 1 y 2; h y $h/2$ son la altura total y la mitad de la altura del pico desde el ápice hasta la línea base; $W_{h/2}$ es el ancho del pico a la mitad de la altura y W_1 y W_2 son los anchos de las bases de los picos 1 y 2, respectivamente.

El pico del aire es característico de los cromatogramas obtenidos con detector de conductividad térmica y puede aparecer antes o coincidir con el pico del disolvente; t_0 es el tiempo muerto y corresponde al tiempo de retención para una sustancia que no es retenida por la columna.

Separación cromatográfica de dos sustancias.

Procedimiento. Debido a la cromatografía de gases es principalmente un método de gases es principalmente un método de separación, no puede usarse para identificar compuestos sin comparar con una sustancia de referencia (S_{ref}). Para el análisis cualitativo, debe determinarse el tiempo de retención o el volumen que la sustancia de referencia (velocidad de flujo por tiempo de retención del pico) del pico de una sustancia conocida, inyectando al sistema una solución de dicha sustancia.

Cuando un pico aparece al mismo tiempo o con el tiempo volumen bajo las mismas condiciones experimentales, la probabilidad de una identificación correcta es muy alta.

Alternativamente, los componentes individuales pueden ser colectados en una trampa fría conforme van saliendo de la columna para llevar a cabo otro tipo de análisis por cualquier método instrumental o químico y poder identificarlos plenamente.

El tiempo de retención o el volumen para el aire es un factor importante ya que es utilizado para obtener los valores de retención absolutos y relativos para la caracterización de los diferentes compuestos.

Los fármacos pueden ser identificados de acuerdo con la retención relativa, determinada por la siguiente fórmula.