



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Estudio fisicoquímico de la microencapsulación de
Quercetina mediante Calorimetría y Tensiometría**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ANA ROSA GARCÍA RODRÍGUEZ

MÉXICO, D.F.

AÑO 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.

JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** Profesor: Silvia del Socorro Pérez Casas
- VOCAL:** Profesor: Yuri Hueda Tanabe
- SECRETARIO:** Profesor: Ma Guadalupe Lemus Barajas
- 1er. SUPLENTE:** Profesor: Maria Eugenia Ivette Gómez Sánchez
- 2° SUPLENTE:** Profesor: Gerardo Omar Hernández Segura

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE BIOFISICOQUÍMICA, EDIFICIO F -301

DEPARTAMENTO DE FISICOQUÍMICA

FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA

Silvia del Socorro Pérez Casas

SUPERVISOR TÉCNICO

Xelhua Elihut Marcos Benítez

SUSTENTANTE

Ana Rosa García Rodríguez

ÍNDICE GENERAL

Introducción	1
Objetivos	2
Hipótesis	2
1. MARCO TEÓRICO	
1.1 Quercetina	3
1.2 Ciclodextrinas	5
1.2.1 Formación de complejos de inclusión	9
1.3 Hidroxietilcelulosa	11
1.4 Tensión Superficial Dinámica	12
1.4.1 Isoterma de adsorción de Gibbs	15
1.4.2 Ecuación de estado de la superficie de Volmer	17
1.4.3 Modelo de difusión controlante: Ecuación de Ward y Tordai	18
1.4.3.1 Soluciones asintóticas a la ecuación Ward-Tordai	21
1.4.3.2 Propiedades cinéticas	21
2. TERMODINÁMICA DE LA INTERACCIÓN CD-FÁRMACO	
2.1 Cálculo para determinar los valores de entalpía y constante de equilibrio	23
2.2 Cálculos para determinar los valores de energía libre de Gibbs y entropía	25
3. METODOLOGÍA	26
3.1 Calorimetría de Titulación Isotérmica (ITC)	27
3.1.1 Formación de complejos de inclusión	29
3.2 Determinación de la tensión superficial mediante el método de gota pendiente	31
3.2.1 Microencapsulación con HEC	34

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	
4.1 Complejos de inclusión	36
4.1.1 Estudio de la formación de los complejos Quercetina- β CD y Quercetina-2-HP- β CD en Etanol-Agua al 50 % v/v a 298.15 K	36
4.1.2 Estudio de la formación de los complejos Quercetina- β CD y Quercetina-2-HP- β CD en DMSO-Agua al 50 % v/v a 298.15 K	36
4.2 Tensiometría	
4.2.1 Caracterización del polímero	48
4.2.1.1 Cálculo de la Concentración de Agregación Crítica (CAC)	50
4.2.2 Microencapsulación de Quercetina	52
4.2.2.1 Determinación de la concentración de HEC al equilibrio en cada sobrenadante	55
4.2.2.2 Coeficiente de Difusión	55
5. CONCLUSIONES	60
Recomendaciones para trabajo futuro	61
Abreviaturas y símbolos	62
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

Introducción

La quercetina ha demostrado que es uno de los flavonoides con una importante actividad antioxidante y un alto potencial terapéutico en el tratamiento de fragilidad capilar, cáncer, desórdenes cardiovasculares y complicaciones diabéticas entre otros. Es escasamente soluble en agua, por lo que tiene una absorción limitada en la administración oral. La microencapsulación es una alternativa por medio de la cual podríamos mejorar la solubilidad y absorción.

En este trabajo se realizaron microencapsulaciones de quercetina por medio de la formación de complejos de inclusión utilizando β -ciclodextrina (β CD), 2-hidroxipropil β -ciclodextrina (2-HP- β CD) y un polímero, Hidroxietilcelulosa (HEC), en medio acuoso. Las microencapsulaciones se estudiaron por Calorimetría de Titulación Isotérmica y Tensiometría.

En el capítulo 1 de este trabajo se encuentran los fundamentos teóricos para el estudio de estas microencapsulaciones, así como la descripción de la quercetina, las ciclodextrinas y la HEC.

Los materiales, reactivos y la descripción de las técnicas utilizadas tanto en la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas como en la microencapsulación con HEC se encuentran en el capítulo 2. El estudio de la formación de complejos de inclusión se realizó por medio de calorimetría de titulación isotérmica y el estudio de la microencapsulación con HEC se realizó por Tensiometría utilizando el método de gota pendiente.

En el capítulo 3 se muestran los resultados obtenidos por Calorimetría en la formación de complejos de inclusión y por Tensiometría en la microencapsulación con HEC, así como la interpretación que se dio de los mismos.

El trabajo termina con las conclusiones a las que se llegaron por medio de los resultados obtenidos y los objetivos planteados.

Objetivos

- Estudiar la microencapsulación de Quercetina con ciclodextrinas por calorimetría de titulación isotérmica.
- Calcular los parámetros termodinámicos para el sistema Quercetina-ciclodextrina.
- Estudiar la interacción de Quercetina en Hidroxietilcelulosa por tensión superficial dinámica utilizando el método de la gota pendiente.
- Determinar por medio de la tensión superficial dinámica si existe interacción entre la Quercetina y la Hidroxietilcelulosa.

Hipótesis

- Las ciclodextrinas y los polímeros derivados de la celulosa pueden ser utilizados para microencapsular.
- La eficiencia de la microencapsulación de un fármaco puede ser estudiada mediante técnicas fisicoquímicas, entre ellas la Tensiometría y la Calorimetría de Titulación Isotérmica. Estas metodologías nos permitirán diseñar una forma adecuada de microencapsulación.

MARCO TEÓRICO

1.1 QUERCETINA

Los bioflavonoides son un grupo de compuestos polifenólicos, de los constituyentes biológicos más comunes en plantas y se encuentran en muchas frutas, vegetales, granos, nueces, flores y hojas. Han llamado la atención debido a sus prometedoras actividades biológicas incluyendo propiedades antiinflamatorias, antialérgicas, antivirales, anticancerígenas y antioxidantes¹.

Los flavonoides se caracterizan por tener una estructura derivada de un benzofenilo que consiste de dos anillos de benceno, unidos por un pirano heterocíclico o un anillo de pirona. Los flavonoides aparecen por doquier en la dieta humana con glucósidos, con una amplia distribución en porciones comestibles de plantas, incluyendo bayas, cítricos y otras frutas, hortalizas, raíces, tubérculos, hierbas y especias, leguminosas y granos de cereal, así como en el cacao.

Uno de los bioflavonoides que tienen un alto potencial terapéutico en el tratamiento de fragilidad capilar, cáncer, desórdenes cardiovasculares y complicaciones diabéticas es la quercetina.

La quercetina se encuentra de forma natural en las plantas, alimentos y bebidas. Pertenece a un subgrupo de fitoquímicos polifenólicos intensamente coloreados, que son los que contribuyen al color de la planta, dando tonalidades de colores que van de rojo a azul en flores, frutas y hojas. Tiene propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias, y cardioprotectoras.

¹ M.C. Bergonzi, A.R. Bilia, L. Di Bari, G. Mazzia and F. F. Vincieria. *Studies on the interactions between some flavonols and cyclodextrins.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 5744–5748.

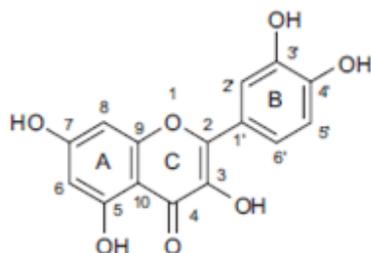


Figura 1.1 Estructura química de la quercetina

La quercetina es escasamente soluble en agua, por lo que tiene una absorción limitada en la administración oral. La toxicidad potencial así como un beneficio farmacológico dependen de su biodisponibilidad seguida a la administración oral; la absorción, distribución, metabolismo y excreción han sido ampliamente estudiados tanto en animales como en humanos. Los derivados de la quercetina formados durante su metabolismo son liberados a la circulación por la vena porta. Recientemente se demostró que puede absorberse sistemáticamente del tracto gastrointestinal vía linfática. En un estudio de distintos flavonoides se observó que la quercetina podía inhibir la 11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), la cual regula la concentración de cortisol (potente antagonista de la insulina) por lo que posee actividad antidiabética y es uno de los compuestos más activos. El mecanismo de acción por el cual se tiene este efecto es por una supuesta interacción con el sitio activo de 11 β -HSD1².

Propiedad antioxidante

Entre las propiedades de mayor interés está la de ser un antioxidante. Existe un consenso de que la actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres (RL), además algunos autores se han referido a la inhibición de

² M. Torres-Piedra, et. al., *A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats: Quercetin as a potencial antidiabetic agent acting via 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition*. European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 2606-2612.

oxidasas evitando la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO), así como de hidroperóxidos orgánicos. Por otra parte se ha podido conocer que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos como la fosfolipasa A₂, al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes (catalasa y superóxido dismutasa).

Las ERO reaccionan con las biomoléculas conduciendo al daño celular y tisular. Casi todos los resultados coinciden en que los flavonoides con sustituyentes dihidroxílicos en posiciones 3' y 4' en el anillo B se muestran más activos como antioxidantes y que este efecto es potenciado por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH libre en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4; como sucede con la quercetina (Figura 1.1).

Los flavonoides secuestran O₂⁻ y OH. Morazzoni y Malandrino pusieron de manifiesto que la rutina, seguida de la quercetina, se comportó como el secuestrador más fuerte de O₂⁻, generado enzimáticamente a través del sistema xantina/xantina oxidasa.

La quercetina y la catequina eliminaron la citotoxicidad del H₂O₂ en células V79 de hámsteres chinos³.

1.2 CICLODEXTRINAS

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos compuestos de unidades de glucopiranosas unidos por enlaces α-(1,4), se obtienen durante la degradación enzimática del almidón

Las ciclodextrinas naturales son oligosacáridos cíclicos formados por 6 (α), 7 (β) u 8 (γ) unidades de α-D-[1,4] glucosa, que dan lugar a una estructura molecular de cono truncado, rígida y con una cavidad interior de volumen específico. Los grupos hidroxilo primarios están localizados en el lado más estrecho del toroide, mientras

³ Pérez Trueba, Gilberto. *Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes*, Rev. Cubana Invest Biomed (2003) 22(1): 48-57

que los grupos hidroxilo secundarios se ubican en el lado más ancho del mismo (Figura 1.2).

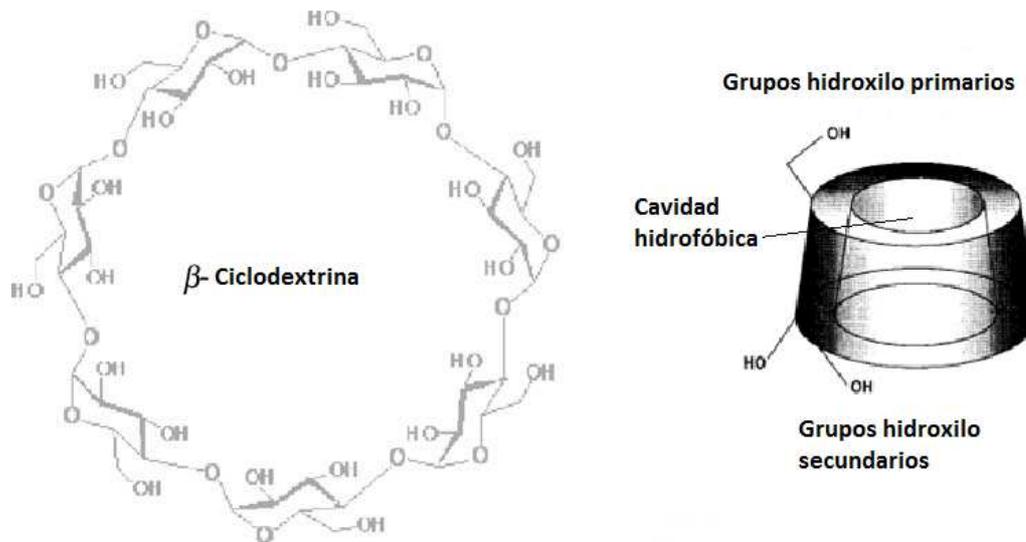


Figura 1.2. Estructura química de la β -Ciclodextrina.

Las CDs tienen un papel muy importante en la formulación de fármacos poco solubles, por medio de la formación de complejos de inclusión o dispersiones sólidas.

Su aplicación farmacéutica más frecuente es para mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad del fármaco, sin embargo, tienen una relativamente baja solubilidad en agua y solventes orgánicos, por lo que su uso en formulaciones está limitado. Por lo tanto se sintetizan derivados de CD para modificar sus propiedades fisicoquímicas y su capacidad de inclusión para tener nuevos acarreadores.

Los derivados de ciclodextrina generalmente se producen por aminaciones, esterificaciones o eterificaciones de los grupos hidroxilo primarios o secundarios de las ciclodextrinas. Dependiendo del sustituyente, la solubilidad de los derivados

de la ciclodextrina es usualmente diferente. Todos los derivados tienen un cambio en el volumen de la cavidad hidrofóbica y también puede mejorarse la solubilidad, estabilidad contra la luz y el oxígeno y además ayuda a controlar la actividad química de las células huésped.

Las principales ventajas de las CDs son:

1. Tienen una estructura química bien definida, así como muchos sitios potenciales para una modificación química o conjugación.
2. Disponibilidad de CDs con cavidades de diferente tamaño.
3. Toxicidad y actividad farmacológica baja
4. Cierta solubilidad en agua
5. Protección a los fármacos de la degradación por la inclusión/conjugación

Los complejos de inclusión con CD ayudan a los fármacos a tener una mejor estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, y biodisponibilidad; esto se lleva a cabo con fármacos poco solubles como la quercetina. Las CDs hidrofílicas pueden modificar la velocidad de liberación del fármaco y por tanto aumentar la absorción a través de las barreras biológicas. Las cavidades de las CDs son relativamente hidrofóbicas, comparadas con el agua, la parte externa es hidrofílica. Generalmente las moléculas o residuos hidrofóbicos tienen una alta afinidad por la cavidad de las CDs en solución acuosa, esto establece que la capacidad de la CD para mejorar la estabilidad y solubilidad de fármacos es debido a la formación de complejos de inclusión.

Para formulaciones destinadas a la administración oral se usan CDs hidrofílicas, ya que transportan los fármacos en medio acuoso hacia la superficie de absorción en el tracto gastrointestinal.

La β -Ciclodextrina (β CD) es la CD natural más común, sus grupos hidroxilos son los sitios para empezar su modificación estructural, los grupos introducidos modifican las propiedades fisicoquímicas y la capacidad de inclusión de la molécula. Tiene derivados hidrofílicos, hidrofóbicos e iónicos.

La agregación de CDs y la interacción con las moléculas de agua circundantes, puede ser el responsable de la diferencia de solubilidad entre las CDs, para resolver estos problemas de solubilidad se ha utilizado la metilación o hidroxialquilación de los grupos hidroxilo en β CD. Las CDs hidroxialquiladas son mezclas amorfas de compuestos químicamente relacionados con diferentes grados de sustitución; este carácter multicomponente previene cualquier cristalización y por eso tienen una alta solubilidad (mayor 50% m/v) en agua y etanol⁴.

Tabla 1.1. Propiedades de ciclodextrinas⁵

Propiedad	α -Ciclodextrina	β -Ciclodextrina	γ -Ciclodextrina
Número de unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar (g/mol)	972	1135	1297
Solubilidad en agua a 25°C (%m/v)	14.5	1.85	23.2
Diámetro exterior (Å)	14.6	15.4	17.5
Diámetro de cavidad (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Altura del toro (Å)	7.9	7.9	7.9
Volumen de la cavidad (Å ³)	174	262	427

⁴ K. Uekama., F. Hirayama., T. Irie., *Cyclodextrins Drug Carrier Systems.*, Chem. Rev. 98 (1998) 2045-2076.

⁵ E.M. Martin Del Valle. *Cyclodextrins and their uses: a review.* Process Biochemistry 39 (2004) 1033-1046.

1.2.1 Formación de complejos de inclusión

La característica más notable de las ciclodextrinas es su habilidad para formar complejos de inclusión sólidos, con un muy amplio rango de compuestos sólidos, líquidos y gaseosos por complejación molecular.

En estos complejos una molécula huésped es introducida a la cavidad de la molécula hospedera (CD), la formación de este complejo es un acoplamiento dimensional de la cavidad de la molécula hospedera con la molécula huésped. La cavidad hidrofóbica de las ciclodextrinas proporciona un microambiente dentro del cual pueden entrar moléculas o partes de ellas, de tamaño apropiado formando complejos de inclusión. Los enlaces no covalentes se forman o rompen durante la formación del complejo.

Las moléculas de agua son desplazadas por moléculas más hidrofóbicas presentes en la solución que logran o realizan una asociación apolar-apolar y disminuye la tensión del anillo, resultando en una energía de estado más baja (Figura 1.3).

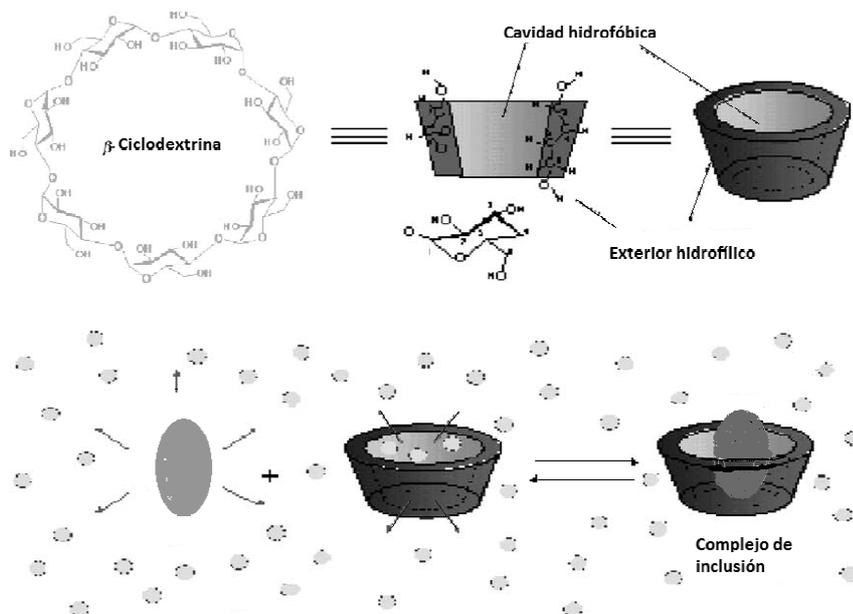


Figura 1.3 Formación de complejos de inclusión

Los complejos de inclusión pueden ser formados tanto en solución como en estado cristalino y el agua es el solvente que generalmente se utiliza. La inclusión en CDs tiene efecto en las propiedades fisicoquímicas de moléculas huésped. Estas propiedades son: aumento de la solubilidad de moléculas muy poco solubles; estabilización de moléculas lábiles contra los efectos de degradación como oxidación, luz visible o UV y calor; control de la volatilidad y sublimación, aislamiento físico de compuestos incompatibles, separaciones cromatográficas, modificación del sabor por enmascaramiento de sabores y olores desagradables; y control de liberación de fármacos.

La habilidad de una CD para formar un complejo de inclusión con una molécula está en función de 2 factores. El primero es estérico y depende del tamaño de la ciclodextrina y de la molécula huésped. El segundo factor son las interacciones termodinámicas entre los diferentes componentes del sistema (ciclodextrina, molécula huésped, solvente). Para formar un complejo, se debe tener una fuerza energética neta favorable que atraiga a la molécula huésped hacia el interior de la ciclodextrina.

Además hay 4 interacciones energéticas favorables que ayudan a cambiar el equilibrio para formar el complejo de inclusión:

1. El desplazamiento de moléculas de agua de la cavidad apolar de la ciclodextrina.
2. El incremento en el número de enlaces de hidrógeno formados por el agua desplazada del interior de la cavidad.
3. Una reducción de las interacciones repulsivas entre la molécula hidrofóbica y el medio acuoso.
4. Un aumento en las interacciones hidrofóbicas cuando el huésped se inserta en la cavidad apolar de la ciclodextrina.

Por lo tanto las CDs son muy utilizadas en la industria alimenticia, farmacéutica, cosmética, protección ambiental, bioconversión, de embalaje y la textil⁶.

1.3 HIDROXIETILCELULOSA

La hidroxietilcelulosa (HEC) es un hidroxietil éter de la celulosa, no es iónico, es soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos. La estructura de la molécula de celulosa se compone de unidades de anhidroglucosa y cada unidad de anhidroglucosa contiene tres hidroxilos susceptibles a reaccionar. Al tratar a la celulosa con hidróxido de sodio y al reaccionar con óxido de etileno, se introducen grupos hidroxietil para obtener el hidroxietil éter. El producto de reacción se purifica y se trata para obtener un polvo blanco. Sus aplicaciones incluyen espesante, formador de película y estabilizante.

El número de grupos hidroxilos sustituidos se conoce como *grado de sustitución* o DS. Los grupos hidroxietil reaccionan con los hidroxilos y luego el óxido de etileno continúa reaccionando y se añaden más grupos hidroxietil formando cadenas laterales. Al número de moles promedio de óxido de etileno que se añaden a cada unidad de celulosa se le llama *número de sustitución molar* (MS). La solubilidad de la hidroxietilcelulosa en agua aumenta al incrementarse el grado de sustitución.

En la figura 1.4 se observa la estructura de la hidroxietilcelulosa con un MS de 2.5 (5 grupos de óxido de etileno por 2 unidades de celulosa) y un DS de 1.5 (3 hidroxilos sustituidos por 2 unidades de celulosa).

⁶ E.M. Martin Del Valle. *Cyclodextrins and their uses: a review*. Process Biochemistry 39 (2004) 1033-1046.

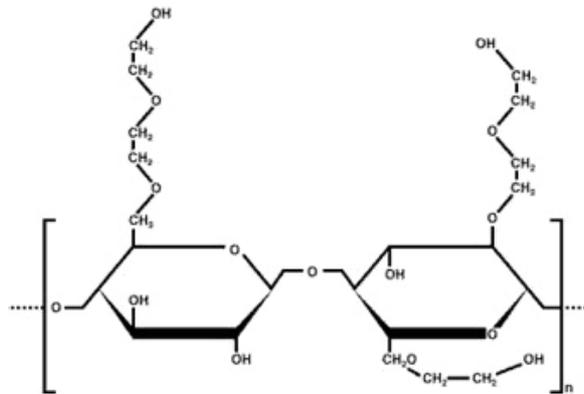


Figura 1.4 Estructura de la hidroxietilcelulosa

1.4 TENSIÓN SUPERFICIAL DINÁMICA

La tensión superficial se define como la fuerza por unidad de longitud que se ejerce tangencialmente sobre la superficie de separación entre dos fases. Esta fuerza tiende a hacer que el líquido asuma el estado de energía mínima.

La tensión superficial de equilibrio de una solución de un tensoactivo no se alcanza instantáneamente; cuando una nueva interfase es formada, las moléculas primero deben difundirse del interior a la interfase, y después adsorberse mientras logran orientarse correctamente.

Las tensiones de superficie dinámicas pueden ser medidas por una variedad de técnicas como son la presión máxima de burbuja, volumen de gota, etc. La velocidad de adsorción del tensoactivo o el cambio en la concentración del exceso de superficie con el tiempo puede ser determinada de la tensión superficial dinámica que es una propiedad importante que rige muchos procesos industriales y biológicos

La interfase recién formada de una solución surfactante tiene una tensión superficial, σ , muy cercana a la del solvente, σ_0 . Después de un periodo de tiempo,

σ disminuye al valor de equilibrio, σ_{eq} , y este periodo de tiempo puede ir de milisegundos a días, dependiendo del tipo de tensoactivo y su concentración⁷.

Para una solución de tensoactivo al equilibrio, la concentración interfacial de tensoactivo está dada por Γ_{eq} . Sin embargo, la adsorción es un fenómeno dinámico, y en el equilibrio el flujo de adsorción del monómero en la superficie, j_{ads} , es igual al flujo de desorción, j_{des} . Si una superficie es estirada, la concentración de exceso de superficie, Γ , inmediatamente después de la perturbación será menor que la Γ_{eq} . Por lo tanto, al restablecerse el equilibrio el flujo de adsorción será mayor que el flujo de desorción y para obtener el equilibrio, habrá un transporte del monómero del interior a la interfase.

Si la superficie se contrae, entonces $\Gamma > \Gamma_{eq}$ y por lo tanto $j_{des} > j_{ad}$ para restablecer el equilibrio, y habrá un transporte de adsorción del monómero de la superficie al interior.

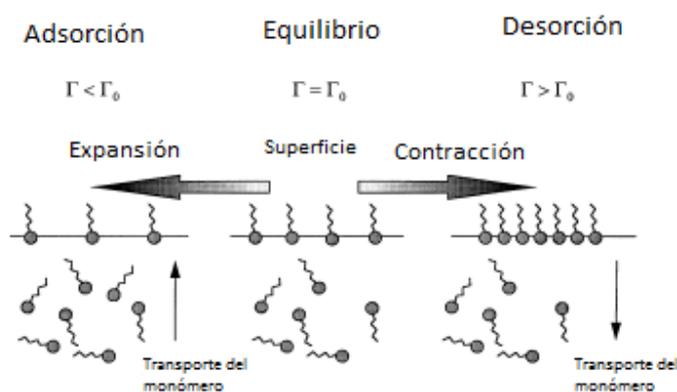


Figura 1.5 Expansión y contracción de la superficie controlada por el flujo del monómero a la interfase.

En términos generales hay dos modelos principales para el transporte y adsorción de monómeros. La subsuperficie es tomada como un plano imaginario de unos pocos diámetros moleculares por debajo de la superficie.

⁷ Eastoe J., Dalton J.S. *Dynamic surface tension and adsorption mechanisms of surfactants at the air-water interface*, Advances in Colloid and Interface Science 85 (2000), 103-144.

Los modelos son⁸:

Difusión controlada. Asume que la difusión del monómero es del interior a la superficie, y una vez en la subsuperficie es directamente adsorbido a la interfase. En este modelo el proceso de difusión del interior a la subsuperficie es lo que controla la velocidad y el tiempo de adsorción de la subsuperficie a la interfase es muy rápido.

Cinética-difusión. La difusión del monómero es del interior a la subsuperficie, pero el proceso que controla la velocidad es la transferencia del monómero a la interfase. Una vez que el monómero ha difundido hacia la subsuperficie, puede haber una barrera de adsorción previniendo la adsorción del monómero. Esta barrera puede deberse al aumento de la presión superficial o atribuirse a que hay menos 'sitios vacantes' disponibles para la adsorción, también puede haber restricciones estéricas en la molécula en la proximidad de la interfase y puede ser necesario que tenga la orientación correcta para adsorberse. Esto puede causar que la molécula vuelva al interior y no se adsorba, aumentando el tiempo necesario para alcanzar la tensión superficial de equilibrio.

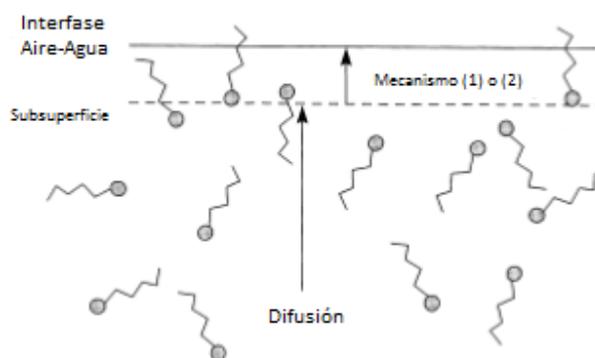


Figura 1.6. Transporte del monómero a la interfase.

⁸ Eastoe J., Dalton J.S. *Dynamic surface tension and adsorption mechanisms of surfactants at the air-water interface*, Advances in Colloid and Interface Science 85 (2000), 103-144.

1.4.1 Isotherma de adsorción de Gibbs^{9 10}.

La actividad de una disolución se escribe en función de la concentración de la sustancia y del coeficiente de actividad:

$$a_i = \gamma_i x_i$$

Donde γ es el coeficiente de actividad y x es la fracción mol. En soluciones diluidas:

$$a = x$$

La ecuación de adsorción de Gibbs es una expresión termodinámica que relaciona la concentración de superficie de una especie con la tensión superficial y la actividad del bulto. Debido a que se considera que la sustitución de una molécula de disolvente por otra de la misma especie no produce cambios en la tensión superficial, sólo se considera la actividad superficial del soluto.

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \frac{d\sigma}{d \ln x} \quad (1.1)$$

Donde Γ es la concentración de superficie, R es la constante de los gases ideales, T es la temperatura, σ es la tensión superficial, x es la fracción mol.

Esta ecuación expresada en términos de presión superficial:

$$\pi = \sigma^0 - \sigma \quad (1.2)$$

Donde σ^0 es la tensión superficial del disolvente puro

$$d\pi = -d\sigma \quad (1.3)$$

$$\Gamma = \frac{1}{RT} \frac{d\pi}{d \ln x} \quad (1.4)$$

⁹ Novelo Torres, A. Miriam y Gracia Fadrique Jesús. *Concentración micelar crítica mediante la ecuación de adsorción de Gibbs*. (2005), Revista de Educación Química. 16,1, 63-67

¹⁰ Sandoval Ibarra F. D., *Tensión Superficial Dinámica de Complejos de Inclusión α -Ciclodextrina + Tensoactivo no Iónico en Medio Acuoso*, Tesis de Maestría, Facultad de Química UNAM, 2011.

La representación Presión superficial (π) vs $\ln(x)$ presenta el comportamiento siguiente (figura 1.9):

$$\left(\frac{d\pi}{d\ln x}\right)_{x \rightarrow x_{CAC}} = \Gamma_{m\acute{a}x}RT \quad (1.5)$$

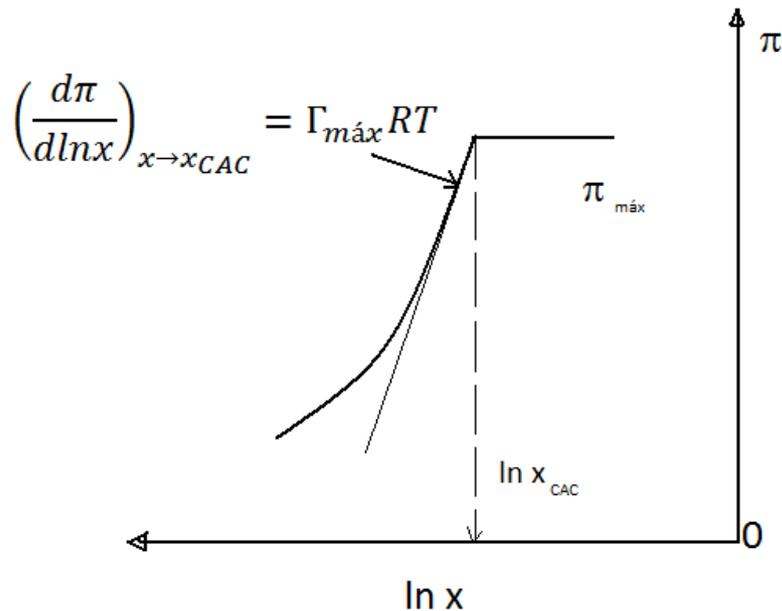


Figura 1.9 Presión superficial π -vs- $\ln x$

La primera región representa un comportamiento creciente, en esta zona diluida las propiedades superficiales del sistema son muy sensibles a los cambios en la concentración del tensoactivo, un ligero cambio en la concentración puede modificar en varias unidades la presión superficial, en la zona cercana a la saturación (región asintótica en donde $\pi \rightarrow \pi_{m\acute{a}x}$), la pendiente de la recta tangente a la curva alcanza el valor máximo $\Gamma_{m\acute{a}x}RT$.

La región asintótica inicia cuando se alcanza la concentración de agregación crítica (CAC), es decir, en el punto donde la relación de cambio de presión con concentración disminuye drásticamente debido a que el tensoactivo ha saturado la superficie.

Integrando la ecuación (1.5), se obtiene:

$$\pi = (\pi_{m\acute{a}x} - \Gamma_{m\acute{a}x}RT \ln x_{CAC}) + \Gamma_{m\acute{a}x}RT \ln x \quad (1.6)$$

Cuya pendiente corresponde a $\Gamma_{m\acute{a}x}RT \ln x$ y la ordenada al origen es $\pi_{m\acute{a}x} - \Gamma_{m\acute{a}x}RT \ln x_{CAC}$. Esta ecuación corresponde como se puede ver en la figura 1.9 a la expresión lineal del comportamiento observado para la concentración del tensoactivo en las cercanías de la zona de saturación. Así los datos son procesados mediante regresión lineal para obtener el valor de la pendiente y la ordenada al origen que contiene el término x_{CAC} ; $\pi_{m\acute{a}x}$ es el promedio de los valores máximos de presión superficial.

1.4.2 Ecuación de estado de la superficie de Volmer¹¹

La ecuación de estado de Volmer es:

$$\pi(A - A_0) = RT \quad (1.7)$$

A es el área molecular y A_0 es el factor de corrección para la superficie, cuyo sentido físico es el área molecular en condiciones de saturación.

La concentración molar en la superficie $\Gamma = 1/A$ a partir de la isoterma de Gibbs se puede expresar como:

$$d\pi = \Gamma d\mu \quad (1.8)$$

La combinación de las ecuaciones (1.7) y (1.8) mediante el término Γ , integrando, introduciendo el concepto de presión reducida de superficie $\pi^* = \pi/\pi_{CAC}$ e igualando expresiones se llega a la siguiente expresión:

$$\ln\left(\frac{\pi^*}{x}\right) = \frac{\pi_{CAC}}{\Gamma_{m\acute{a}x}RT} (1 - \pi^*) + \ln\gamma \quad (1.9)$$

¹¹ Martínez Vitela, M. A., *Interacciones entre proteínas y polisacáridos y su comportamiento superficial en medio acuoso*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química UNAM, 2010.

En el caso de los sistemas acuosos de polímeros, el seno del líquido está infinitamente diluido, mientras que la superficie presenta un régimen de concentración que alcanza a la saturación. Se introduce entonces el término de coeficiente de actividad a dilución infinita:

$$\ln\left(\frac{\pi^*}{x}\right) = \frac{\pi_{CAC}}{\Gamma_{m\acute{a}x}RT}(1 - \pi^*) + \ln\gamma^\infty \quad (1.10)$$

La ecuación representa una línea recta con pendiente $\frac{\pi_{CAC}}{\Gamma_{m\acute{a}x}RT}$ y ordenada al origen $\ln\gamma^\infty$. Al alcanzar la región de saturación en la superficie, la ecuación conduce a una expresión que relaciona a la concentración de agregación crítica con el coeficiente de actividad a dilución infinita:

$$-\ln x_{CAC} = \ln\gamma^\infty \quad (1.11)$$

La ecuación (1.11) se utiliza para que la ecuación de estado de la superficie de volmer (1.10) se pueda escribir en función de la concentración de agregación crítica del tensoactivo¹²:

$$\ln\left(\frac{\pi^*}{x}\right) = \frac{\pi_{CAC}}{\Gamma_{m\acute{a}x}RT}(1 - \pi^*) - \ln(x_{CAC}) \quad (1.12)$$

A partir de los valores de la ordenada al origen y la pendiente de la recta se calculan x_{CAC} y ΔG ya que:

$$\Delta G = RT \ln x_{CAC} \quad (1.13)$$

1.4.3 Modelo de difusión controlante: Ecuación de Ward y Tordai¹³

Los primeros modelos se realizaron según los principios de la teoría de difusión simple, la cual establece que desde el momento de la formación de una nueva superficie, el tensoactivo en la disolución se difunde desde su ubicación inicial en

¹² Martínez Vitela, M. A., *Interacciones entre proteínas y polisacáridos y su comportamiento superficial en medio acuoso*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química UNAM, 2010.

¹³ Sandoval Ibarra F. D., *Tensión Superficial Dinámica de Complejos de Inclusión α -Ciclodextrina + Tensoactivo no Iónico en Medio Acuoso*, Tesis de Maestría, Facultad de Química UNAM, 2011.

1. MARCO TEÓRICO

el seno del líquido hacia el sustrato, donde las moléculas de este material son adsorbidas de forma permanente en la superficie, de modo que son inhabilitadas para regresar al seno del líquido. Este enfoque ideal se presenta únicamente a tiempos cortos, por ello la ecuación de Ward-Tordai se basa en la teoría de difusión general que considera la ocurrencia de dos fenómenos en el proceso de envejecimiento de la superficie controlado por difusión: Primero, la difusión de moléculas del seno de la disolución hacia el sustrato y segundo, la contra-difusión de las moléculas adsorbidas hacia el seno del líquido conforme la interfase se enriquece en este material. Este último representa una contribución sobresaliente respecto a los modelos de difusión simple.

Se plantea la existencia de 3 regiones en el sistema: el seno del líquido, es decir, el líquido alejado de fronteras; la interfase o superficie y el sustrato o capa adyacente a la superficie (Figura 1.10). Al inicio del proceso el tensoactivo se encuentra en el seno de la disolución y comienza a desplazarse hacia el sustrato para ser adsorbido directamente en la superficie recién formada que en esta condición dispone del máximo número de espacios vacíos. En esta primera etapa todas las moléculas que llegan al sustrato tienen la misma probabilidad de encontrar un espacio disponible para la adsorción. Con base en esto es posible establecer las siguientes condiciones límite: (i) al inicio del proceso no hay moléculas de tensoactivo en la interfase y en cualquier punto del seno de la disolución se tiene la misma concentración $C=C_{\infty}$; y (ii) la coordenada espacial z es la distancia medida desde la superficie del líquido hacia el seno de la disolución, siendo $z=0$ la superficie.

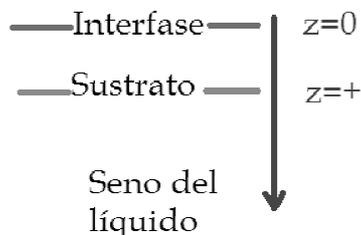


Figura 1.10 Regiones principales en el sistema: interfase, sustrato y seno del líquido

La relación que describe la concentración superficial como función del tiempo, a tiempos cortos e ignorando el efecto contradifusivo es:

$$\Gamma(t) = C_{\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\Pi}} \quad (1.16)$$

Donde C_{∞} es la concentración de la solución, D es el coeficiente de difusión, t es el tiempo y $\Pi = 3.1416$.

A tiempos cortos la superficie se encuentra prácticamente libre de tensoactivo, esto sugiere que el sistema se comporta idealmente, por lo que es posible expresar la concentración de superficie $\Gamma(t)$ mediante la ecuación superficial de estado ideal bidimensional en términos de la presión superficial dinámica $\pi(t)$ ¹⁴:

$$\pi(t) = RT C_{\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\Pi}} \quad (1.17)$$

Donde R es la constante de los gases ideales y T es la temperatura en Kelvin.

Conforme transcurre el tiempo la superficie se ve enriquecida con material adsorbido, disminuye el número de espacios y por lo tanto la probabilidad de que las moléculas de tensoactivo que llegan al sustrato sean adsorbidas. Esto da lugar a la contra-difusión de tensoactivo. Por esto Ward y Tordai propusieron la ecuación que considera la difusión y la contra-difusión:

$$\Gamma(t) = 2C_{\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\Pi}} - 2 \sqrt{\frac{D}{\Pi}} \int_0^{\sqrt{t}} C(t) d(\sqrt{t} - \mu) \quad (1.18)$$

Donde C_{∞} es la concentración de la solución, $C(t)$ es la concentración del sustrato que es función del tiempo y μ representa todos los tiempos inferiores a t . El segundo término de la ecuación es el que representa la contra-difusión.

¹⁴ Sandoval Ibarra F. D., *Tensión Superficial Dinámica de Complejos de Inclusión α -Ciclodextrina + Tensoactivo no Iónico en Medio Acuoso*, Tesis de Maestría, Facultad de Química UNAM, 2011.

1.4.3.1 Soluciones asintóticas a la ecuación Ward-Tordai¹⁵

Las soluciones asintóticas se enfocan en la región a tiempos cortos $t \rightarrow 0$, y en la región a tiempos largos $t \rightarrow \infty$ cuando el sistema casi ha alcanzado las condiciones de equilibrio. La aproximación a tiempos cortos únicamente toma en cuenta la difusión de molécula del seno de la disolución hacia la interfase ya que al inicio del proceso de adsorción no existe material en la interfase que impida el depósito de las moléculas que llegan al sustrato, entonces despreciando el término integral de la ecuación de Ward-Tordai (1.18), se obtiene:

$$\Gamma(t) = 2C_{\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad (1.19)$$

1.4.3.2 Propiedades cinéticas

El coeficiente de difusión D es un indicador sobre el fenómeno dominante en el proceso de envejecimiento de la superficie, que puede ser controlado por el transporte de las moléculas desde el seno de la solución hacia la región inmediata a la superficie o controlado por el proceso de adsorción en la superficie, aunque ambos procesos se presentan en el sistema. La expresión de Ward-Tordai a tiempos cortos, ecuación (1.19), describe sistemas donde solo se presenta difusión.

$$\pi(t) = 2RTC_{\infty} \sqrt{\frac{D}{\pi}} \sqrt{t} \quad (1.20)$$

Esta expresión se puede representar gráficamente como una recta con ordenada al origen igual a cero, donde la pendiente contiene al coeficiente de difusión, D ¹⁶(Figura 1.11).

¹⁵ Sandoval Ibarra F. D., *Tensión Superficial Dinámica de Complejos de Inclusión α -Ciclodextrina + Tensoactivo no Iónico en Medio Acuoso*, Tesis de Maestría, Facultad de Química UNAM, 2011.

¹⁶ Ibidem.

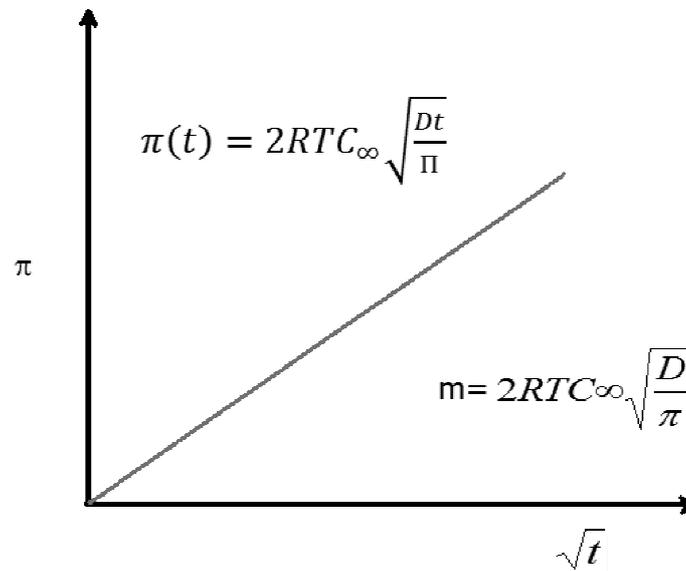


Figura 1.11 Presión superficial π -vs- \sqrt{t}

TERMODINÁMICA DE LA INTERACCIÓN CD-FÁRMACO¹

Los parámetros termodinámicos que se consideran en este trabajo son la entalpía (ΔH), entropía (ΔS) y energía libre de Gibbs (ΔG). Los valores de estos parámetros fueron calculados a partir de los resultados obtenidos mediante el modelo 1:1 utilizado por el calorímetro (TAM).

La formación del complejo CD-Q a partir de una microtitulación, considerando que la estequiometría es 1:1 corresponde a la siguiente ecuación:



Donde:

$[CD]$ = concentración de CD

$[Q]$ = concentración de Quercetina

$[CD - F]$ = concentración del complejo CD-Q

El cálculo de la constante de equilibrio está dado por la siguiente expresión:

$$K_{eq} = \frac{[CD-Q]}{[CD][F]} \quad (2.2)$$

2.1 Cálculo para determinar los valores de entalpía y constante de equilibrio

Dado que la entalpía es una función de estado, en una titulación, el calor total (ΔH_{tot}) es igual a la suma del calor de dilución de la CD (ΔH_{dil-CD}) más el calor de dilución del fármaco (ΔH_{dil-F}) más el calor de formación del complejo CD-F (ΔH_{CD-F}).

$$(\Delta H_{tot}) = (\Delta H_{dil-CD}) + (\Delta H_{dil-F}) + (\Delta H_{CD-F}) \quad (2.3)$$

¹ Álvarez López Enrique, *Microencapsulación de antihistamínicos con ciclodextrinas. Caracterización termodinámica*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química UNAM, 2005.

por lo cual para determinar la entalpía de formación del complejo CD-F (ΔH_{CD-F}) es necesario restar el ΔH_{dil-CD} , (lo cual se hace simultáneamente en el experimento) y el ΔH_{dil-F} , lo cual se hace por separado.

Al realizar una adición de la solución de CD, el balance de energía queda definido con la siguiente ecuación:

$$Q_p = \Delta H_1 = \frac{[CD-F]}{[CD]_0} \Delta H_{tot} \quad (2.4)$$

Donde:

$$[CD - F] = K_{eq}[CD][F] \quad \text{como despeje de la ecuación (2.2)} \quad (2.5)$$

$$[CD]_0 = [CD] + K_{eq}[CD][F] \quad (2.6)$$

El balance de materia para la ciclodextrina, donde $[CD]_0$ es la concentración inicial de la CD, lleva a una ecuación de dos incógnitas, ecuación que se ajusta a los valores experimentales con la estequiometría 1:1:

$$\frac{1}{\Delta H_1} = \frac{1}{\Delta H_{tot}} + \frac{1}{\Delta H_{tot}[F]K_{eq}} \quad (2.7)$$

Después de una inyección, la concentración de fármaco libre es:

$$[F] = [F]_0 - [CD - F] \quad (2.8)$$

Donde $[F]_0$ es la concentración del fármaco antes de la adición de la solución de CD. Despejando el valor de $[CD - F]$ en la ecuación (2.4) para después sustituirse en la ecuación (2.8), la ecuación queda:

$$[F] = [F]_0 - \frac{\Delta H_1}{\Delta H_{tot}} [CD]_0 \quad (2.9)$$

Las ecuaciones (2.7) y (2.9) son las ecuaciones del modelo del equipo utilizado (TAM) que se ajustan a los resultados obtenidos del potenciograma. Estos datos

se ingresan en el software del equipo para determinar los valores de ΔH y la K_{eq} y con éstos calcular otros parámetros termodinámicos.

2.2 Cálculos para determinar los valores de energía libre de Gibbs y entropía

Con los valores obtenidos de ΔH y K_{eq} , el cálculo de ΔG y ΔS se realiza con las siguientes ecuaciones:

$$\Delta G = -RT \ln K_{eq} \quad (2.10)$$

Donde R es la constante de los gases y T es la temperatura. Debido a que el valor de K_{eq} tiene un error (\pm), el valor de ΔG es un promedio:

$$\Delta G = \frac{[RT \ln(K_{eq} + error)] + [RT \ln(K_{eq} - error)]}{2} \quad (2.11)$$

En un fenómeno espontáneo a temperatura y presión constantes, ΔG debe ser negativo.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.12)$$

En esta ecuación es posible distinguir dos contribuciones al valor de ΔG : una entálpica (ΔH) y una entrópica ($T\Delta S$). Para calcular el valor de la entropía se utiliza la siguiente ecuación:

$$T\Delta S = \frac{[(\Delta H + error) - \Delta G] + [(\Delta H - error) - \Delta G]}{2} \quad (2.13)$$

METODOLOGÍA

Material

Matraces erlenmeyer de 50 mL

Agitadores magnéticos

Espátula cromo níquel

Jeringa de plástico de 1 mL

Jeringas de vidrio de 25 y 50 mL

Jeringas de Plástico de 3 y 5 mL

Jeringas de vidrio con cánula para titulación 2500 µL

Piseta con agua destilada y desionizada

Piseta con acetona

Aguja con diámetro de 0.95 mm

Centrífuga

Tanque de nitrógeno

Balanza analítica

Parrilla de agitación magnética

Sonicador

Desionizador de agua

Destilador de agua

Calorímetro de titulación isotérmica *Thermal Activity Monitor* (TAM) Thermometric, Sweden.

Tensiómetro de gota pendiente (DataPhysics OCA 20 instruments, Germany)

Reactivos

Agua desionizada y desgasificada

Alcohol etílico absoluto (J. T. BAKER pureza 99.5%)

Quercetina anhidra (SIGMA-ALDRICH)

β -Ciclodextrina hidratada (β CD) (ALDRICH) con 11.99% de H₂O determinado por el método de Karl-Fisher

2-Hidroxipropil- β -Ciclodextrina M.S. 0.8 (2-HP- β CD) (SIGMA-ALDRICH)

Dimetilsulfóxido (DMSO)(SIGMA pureza 99.5%)

Hidroxietilcelulosa *HEC* (Natrosol) masa molar promedio (335 000 g/mol) determinado por el método de viscosidad capilar en el laboratorio del Dr. Jesús Gracia Fadrique por la M. en C. Xelhua Marcos Benítez

3.1 Calorimetría de Titulación Isotérmica (ITC)

La calorimetría es el estudio de la transferencia de calor durante procesos físicos y químicos, un calorímetro de titulación isotérmica es un dispositivo que mide dicha transferencia de calor. La formación de complejos de inclusión se realizó por calorimetría de titulación isotérmica que es una técnica analítica utilizada para medir directamente el calor asociado que se desprende o absorbe en las reacciones químicas o en los cambios físicos. El efecto térmico neto de las interacciones puede ser suficiente para determinar la entalpía de formación y la constante de equilibrio de los complejos formados. Esta técnica mide el calor liberado o absorbido a presión constante de tal forma que se obtiene el valor de la entalpía de reacción.

El calorímetro utilizado fue un 2277 Thermal Activity Monitor (TAM). Es un equipo altamente sensible, en el que se pueden monitorear reacciones endotérmicas y/o exotérmicas y puede cuantificar diferencias de temperatura de 10^{-6} °C. Tiene un baño de agua de 25 L que actúa como termostato, manteniendo la temperatura constante que oscila en un rango de $\pm 2.0 \times 10^{-4}$ °C, en este baño de agua se encuentran sumergidos 4 cilindros de medición, por lo que se pueden monitorear y cuantificar hasta 4 reacciones de forma simultánea.

En cada cilindro de medición, existen 2 cavidades en las que se insertan las celdas de referencia y muestra. Ambas cavidades están rodeadas en la parte inferior por elementos Peltier. El elemento Peltier es un sistema conformado por

3. METODOLOGÍA

termopilas extremadamente sensibles, capaces de medir gradientes de temperatura inferiores a una millonésima de grado Celsius. Este detector altamente sensible, convierte el flujo de calor liberado en señales de voltaje, las cuales son captadas por un amplificador y después enviadas al monitor. La información es guardada en el equipo.

En la figura 3.1 se muestra el TAM y sus principales componentes.

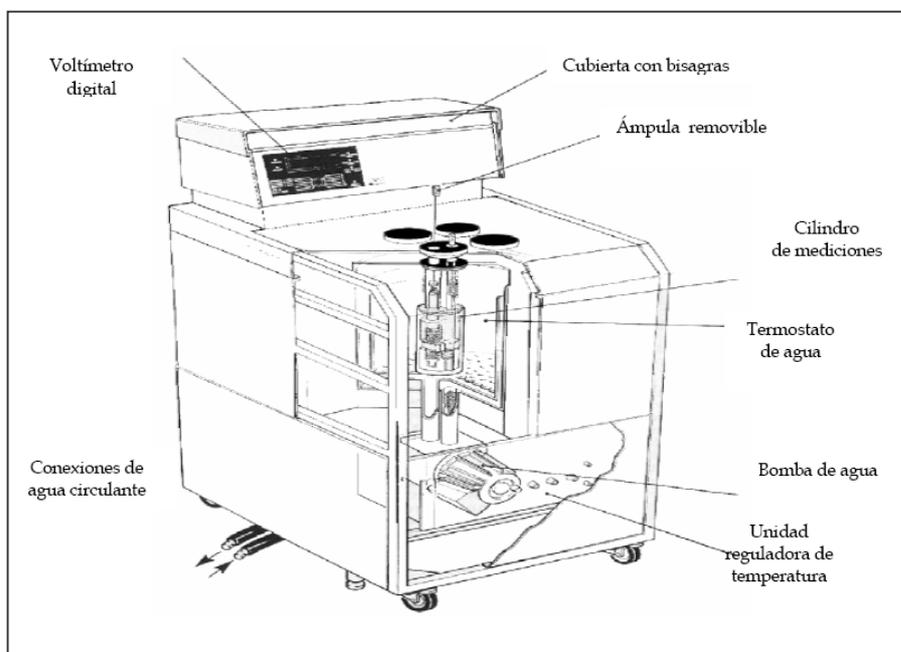


Figura 3.1. Representación esquemática del Calorímetro de titulación isotérmica (TAM).

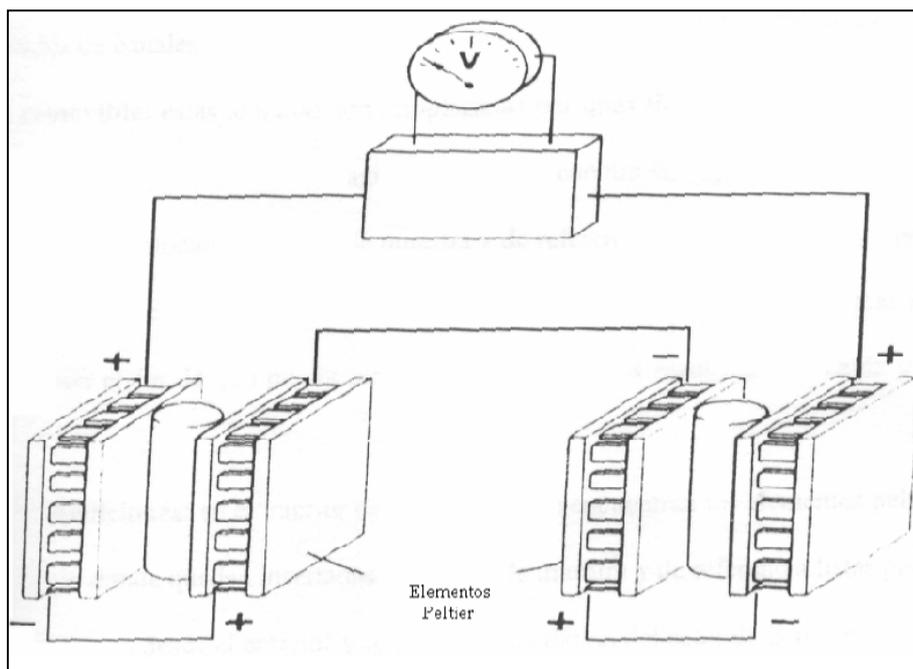


Figura 3.2. Elementos Peltier convierten la energía calorífica en una señal de voltaje.

3.1.1 Formación de complejos de inclusión

Para realizar los experimentos se emplearon 2 jeringas idénticas con una cánula especial, éstas contenían la solución de ciclodextrina. En la celda de muestra se colocó la solución acuosa de fármaco y en la celda de referencia se colocó el disolvente.

La solución de ciclodextrina se agregó simultáneamente con las jeringas, manteniendo una agitación constante. De esta manera, el calor de dilución de la ciclodextrina se resta al calor total del proceso.

Los resultados de la microtitulación isotérmica se almacenan en la computadora en forma de potenciogramas (gráficas de potencia vs tiempo), los cuales se analizan mediante el software *Digitam 4.1* para determinar las áreas bajo la curva de cada adición realizada, que corresponden a la cantidad de calor liberada o absorbida en cada inyección.

3. METODOLOGÍA

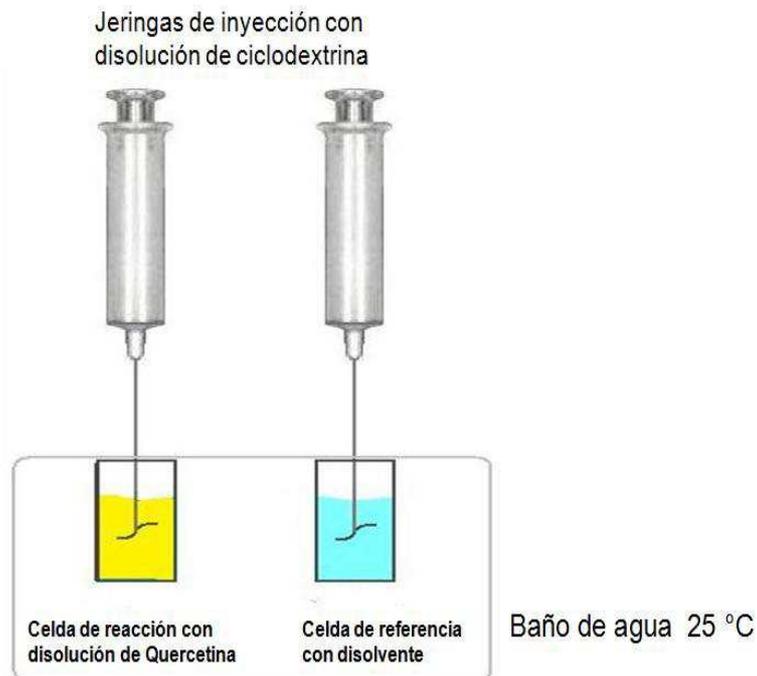


Figura 3.3. Diseño experimental para la calorimetría de titulación isotérmica (ITC)

La figura 3.4 presenta un potenciograma típico obtenido en un experimento. Las áreas obtenidas se ingresan en otra herramienta del mismo software junto con las condiciones experimentales para determinar la entalpía de reacción y la constante de equilibrio mediante el ajuste del modelo de Eftink y Biltonen¹ (Figura 3.5)

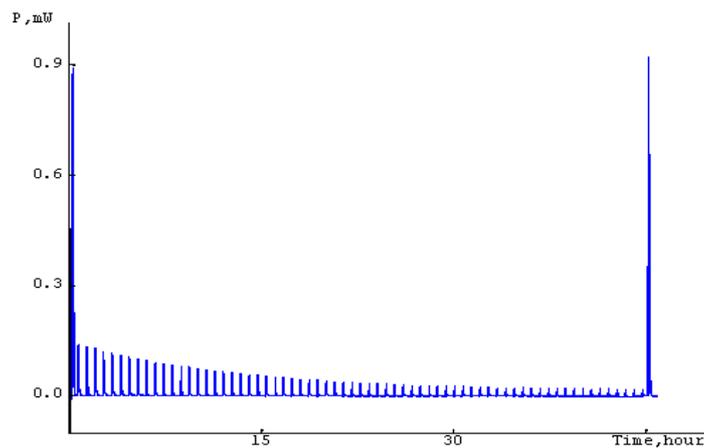


Figura 3.4. Potenciograma

¹ Eftink, M, Biltonen, R. *Biological Microcalorimetry*, Ed. Beezer, A.E. Academic press NY (1980).

```

Model
M + L = ML ;  $\beta_1$  ,  $\Delta H_1$ 
Thermodynamic Parameters
 $\beta_1$           18.01766  1/M
 $\Delta H_1$      27.39530  kJ/mol
Estimated Errors
 $\beta_1$           2.092368E+00  1/M
 $\Delta H_1$      2.817589E+03  J/mol
Covariance
            $\beta_1$        $\Delta H_1$ 
 $\beta_1$     2.41222E+10  -3.24275E+13
 $\Delta H_1$  -3.24275E+13  4.37418E+16
Statistics
Degrees of freedom    37
Chi-square            6.715216E-09
Reduced chi-square    1.814923E-10
Std error of point    1.347191E-05
Series
Series No 1
Number of data points 39
Conc of M in vessel   2.356 mmol/l
Conc of L in syringe 19.007 mmol/l
Volume in vessel      1.704 ml

```

Figura 3.5. Ejemplo de los datos obtenidos por medio del software

3.2 Determinación de la tensión superficial mediante el método de gota pendiente

Se han descrito muchos métodos para la medición y cálculo de la tensión superficial de los líquidos como, por ejemplo, el método del peso de la gota, el ascenso capilar, el método del anillo de du Nouy, la placa de Wilhelmy y el de la gota pendiente, entre otros. El método de gota pendiente es uno de los más utilizados por su versatilidad.

Cuando se deja colgar una gota, eventualmente se produce una geometría debida al equilibrio entre la fuerza de gravedad que tiende a estirar la gota y la fuerza de tensión que tiende a encogerla.

Este método es relativamente simple, ya que exige medir dos longitudes, lo cual se hace fácilmente con un telemicroscopio o sobre una macrofotografía (Figura 3.6).

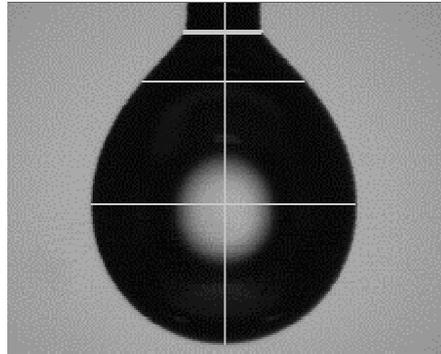


Figura 3.6 Imagen de una gota obtenida en el tensiómetro de gota pendiente

El equipo requiere una celda termostataada (para controlar la temperatura) y un dispositivo de telemedición de longitud montado sobre un banco óptico.

Es uno de los métodos más utilizados para la medición de tensión superficial, por su fácil operación. Si se cuenta con un excelente equipo óptico es posible obtener una buena precisión.

Se toma la imagen de una gota, ésta se amplifica y se mide el diámetro máximo y el diámetro menor a la distancia de la base de la gota.

El cálculo de la tensión superficial mediante el método de la gota pendiente está descrito por la ecuación de Laplace-Young, es una ecuación diferencial ordinaria de segundo orden no lineal. Este método fue sugerido por Worthington y Ferguson, está basado en la medición del contorno de la gota colgante. Se optimizó integrando la ecuación de equilibrio mecánico para dos fluidos homogéneos separados por una interfaz obteniendo una forma de gota teórica. Esta gota teórica es comparada con la forma de gota experimental.

Para una gota simétrica la ecuación de Laplace–Young puede ser escrita como:

$$\left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}\right) = -\frac{\Delta\rho g}{\sigma}y + \frac{2}{\sigma R_0} \quad (3.1)$$

Donde:

σ es la tensión superficial, R_1 y R_2 son los radios principales de curvatura, $\Delta\rho$ es la diferencia de densidades entre la fase líquida y la gaseosa, g la aceleración gravitacional y R_0 es el radio de curvatura en $y = 0$ (figura 2.6). R_0 , D_E y D_S son: los radios principales de curvatura en $y = 0$, el diámetro ecuatorial y el diámetro de cuello, respectivamente (Figura 3.7).

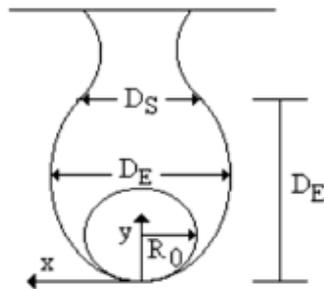


Figura 3.7 Variables geométricas de una gota colgante.

En la actualidad existen varios tipos de análisis de gotas con simetría axial o ADSA, siendo una técnica muy eficaz para la medición de propiedades en la interfaz de la gota².

² J. FARIÑAS, et. al. *Determinación de la tensión superficial mediante digitalización de imágenes de la gota colgante*, Información Tecnológica (1998), Vol. 9 N° 1, pp. 167-173.

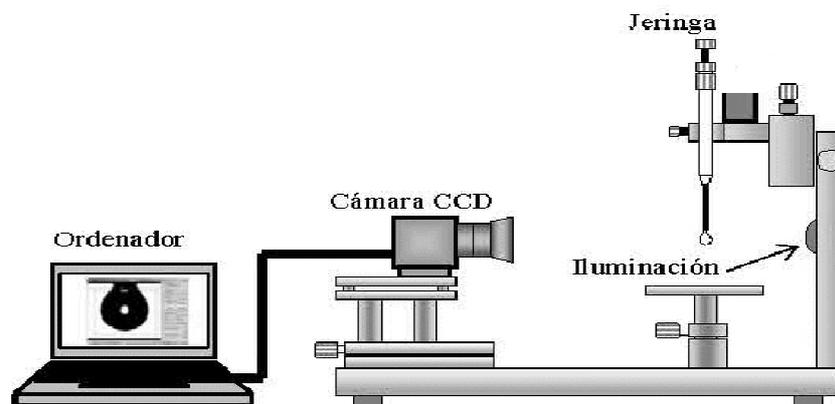


Figura 3.8 Representación del sistema de medición

3.2.1 Microencapsulación con HEC

Se determinó la tensión superficial de diferentes soluciones acuosas de HEC variando su concentración a temperatura constante.

Para preparar las soluciones, se pesó cierta cantidad de HEC y se agregó suficiente agua desionizada para obtener la concentración deseada. Las soluciones fueron agitadas durante un día y posteriormente se determinó la tensión superficial de cada una.

Posteriormente se dispersó HEC durante 3 horas y enseguida se agregó quercetina manteniendo la agitación hasta obtener una solución homogénea. Después se centrifugó cada solución durante el tiempo necesario para observar claramente la separación del sobrenadante formado por agua y HEC.

El material de vidrio que se utilizó para la preparación de las soluciones se lavó con cloroformo para retirar cualquier sustancia orgánica que pudiera afectar la tensión superficial, posteriormente se enjuagó con etanol y finalmente con agua desionizada.

La jeringa y la aguja se lavaron con agua corriente, posteriormente con 50 mL de etanol y finalmente para eliminar el etanol se utilizaron 50 mL de agua

3. METODOLOGÍA

desionizada. Tanto la aguja como la jeringa se secaron con nitrógeno. La jeringa se llenó con la solución muestra y se eliminó el aire para que no afectara las mediciones.

En el tensiómetro, se colocó la jeringa y se sujetó de manera que quedara firme, enseguida se formó una gota y se verificó que no tuviera burbujas, se tiraron 3 o 4 gotas y luego se dejó una gota suspendida durante 30 minutos para alcanzar el equilibrio térmico dentro de la celda a 18.8 °C. Pasados los 30 min se procedió a desechar otras 3 gotas y nuevamente se formó otra gota a la cual se le realizaron las mediciones de tensión superficial que se reportan en este trabajo.

El programa almacena las imágenes y posteriormente se realiza el cálculo de la tensión superficial mediante el ajuste de la ecuación de Young-Laplace (3.1).

RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 Complejos de inclusión

Se realizaron pruebas de solubilidad cualitativas a la Quercetina en distintas mezclas para elegir el disolvente que se utilizaría.

- Etanol-Agua
- Dimetilsulfóxido –Agua
- Propanol- Agua

Primeramente se eligió trabajar con etanol, ya que era uno de los disolventes en los cuales se disolvía una mayor cantidad de Quercetina. La ciclodextrina elegida fue la β - Ciclodextrina.

4.1.1 Estudio de la formación de los complejos Quercetina- β CD y Quercetina-2-HP- β CD en Etanol-Agua al 50 % v/v a 298.15 K

Los primeros experimentos realizados ayudaron a establecer en qué condiciones se podía trabajar (concentración de quercetina, β CD, disolvente, método, etc.). Los resultados de los potenciogramas muestran un comportamiento indicativo de la formación del complejo Quercetina- β CD en el experimento 1 como se observa en las figuras 4.1 y 4.2.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

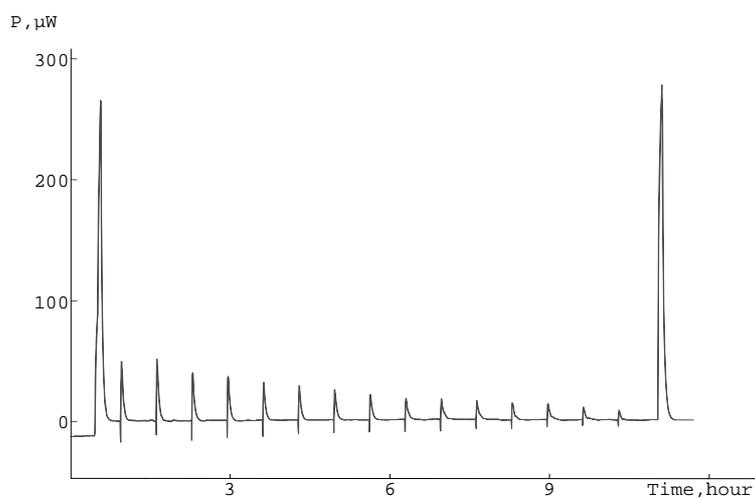


Figura 4.1. Potenciograma correspondiente al complejo Quercetina-βCD en etanol-agua 50 % v/v a 298.15 K

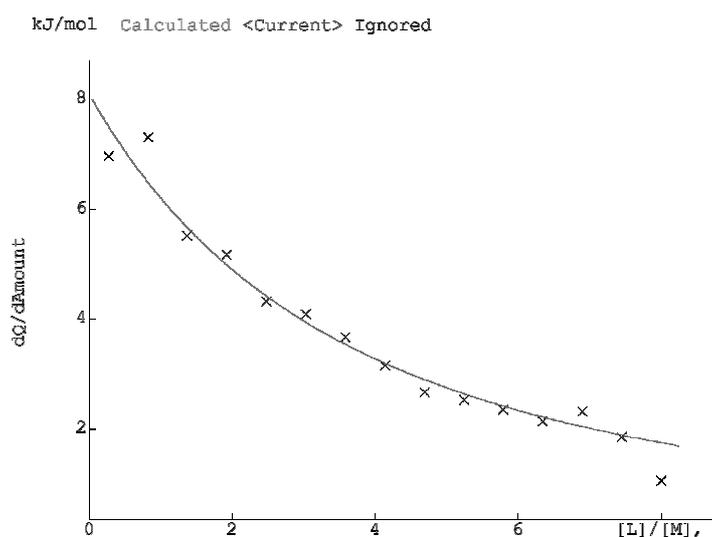


Figura 4.2. Entalpograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina-βCD en etanol-agua 50 % v/v a 298.15 K

Posteriormente se probó también la 2-HP-β-CD como anfitrión (experimento 2 y 3), esta ciclodextrina presenta una mayor solubilidad en agua. Se repitió el experimento cambiando las condiciones experimentales (ver Tabla 4.1), como el número de inyecciones y el volumen inyectado. Las figuras 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6 muestran los resultados obtenidos:

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

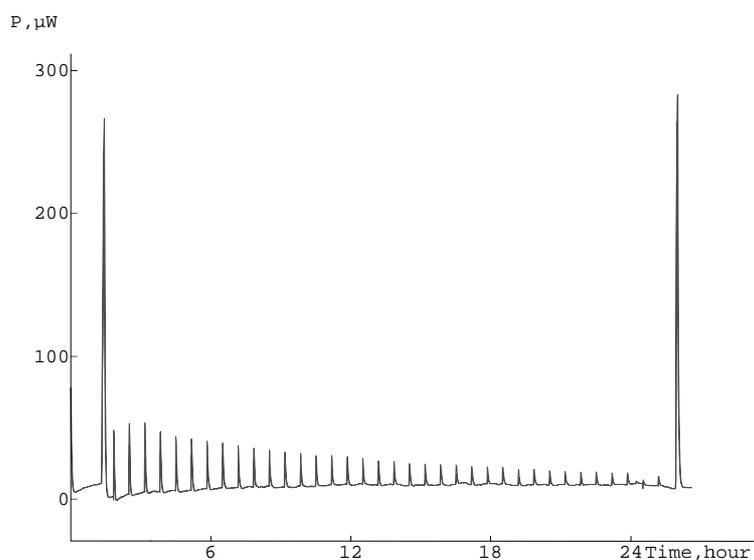


Figura 4.3. Potenciograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina-2-HP-βCD en etanol-agua 50 % v/v a 298.15 K (experimento 2)

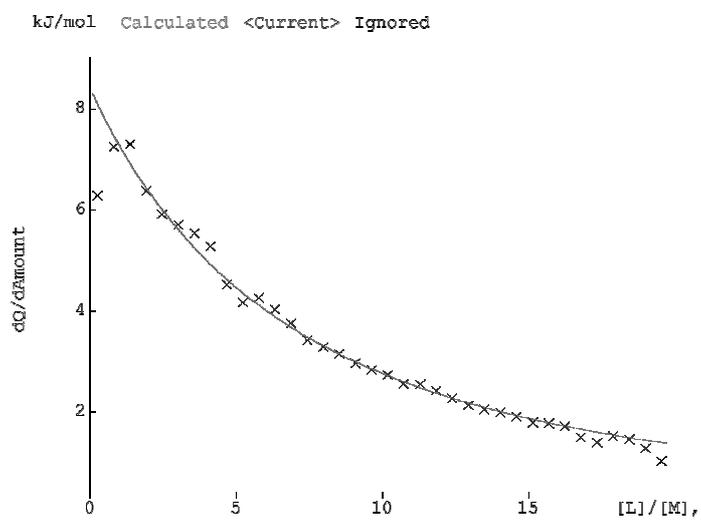


Figura 4.4 Entalpograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina-2-HP-βCD en etanol-agua 50 % v/v a 298.15 K

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

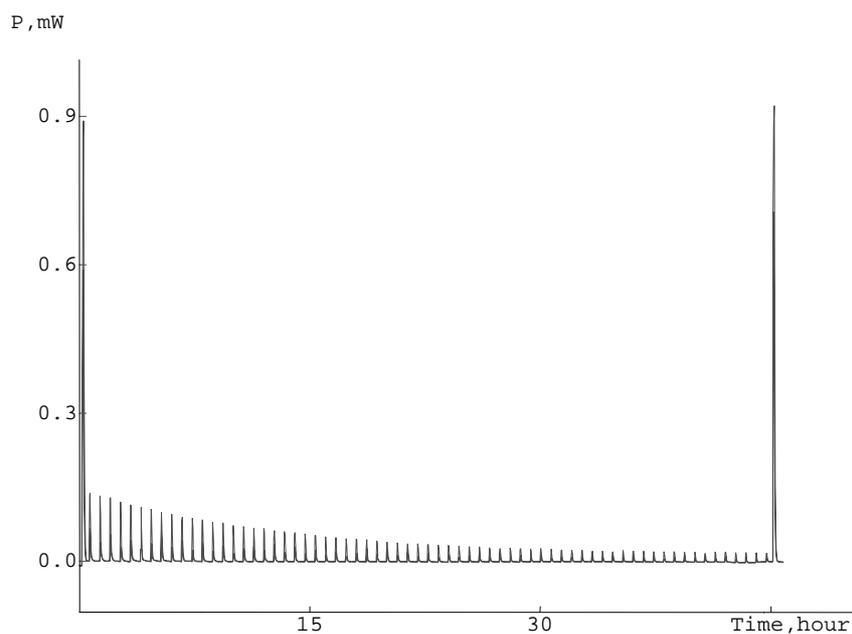


Figura 4.5 Potenciograma correspondiente al complejo Quercetina-2-HP- β CD en etanol-agua 50 % v/v a 298.15 K (experimento 3)

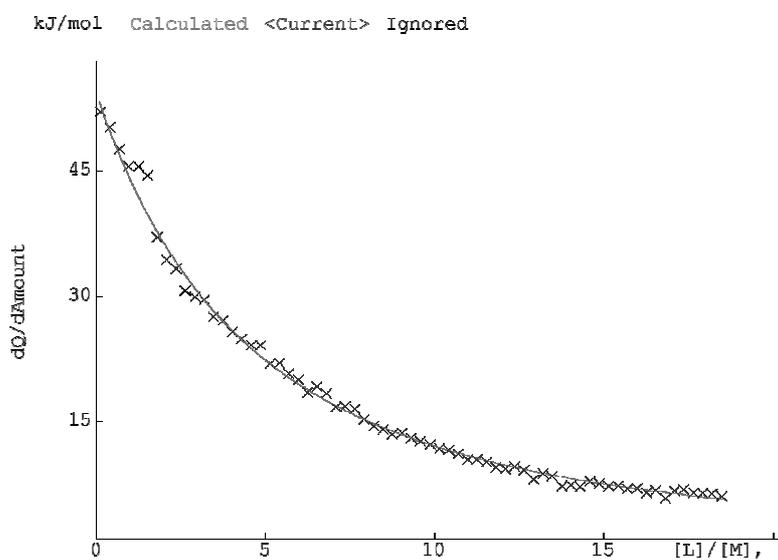


Figura 4.6 Entalpograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina-2-HP- β CD en etanol-agua 50 % v/v a 298.15 K

A pesar de la buena calidad del experimento no hay reproducibilidad de los parámetros termodinámicos obtenidos como lo muestra la tabla 4.1, lo cual

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

atribuimos a la alta volatilidad del etanol ($P=59.03 \text{ mmHg}^1$), por lo que se decidió cambiar el disolvente; se escogió al DMSO ($P= 0.6 \text{ mmHg}^2$) que es menos volátil.

Tabla 4.1. Parámetros termodinámicos obtenidos para la formación de los complejos Quercetina- β CD y Quercetina-2-HP- β CD en la mezcla Etanol-Agua al 50 % v/v a 298.15 K

Experimento	Cosolvente	Condiciones experimentales	Parámetros termodinámicos
1	Etanol-Agua 50% v/v	[β CD]= $11.115 \text{ mmol L}^{-1}$ [Quercetina] = $1.1589 \text{ mmol L}^{-1}$ No. de inyecciones= 15 Vol. inyección = $100 \mu\text{L}$ Sensibilidad = $300 \mu\text{W}$ Temperatura = 298.15 K *Sin considerar la dilución de la Quercetina	$\Delta H = - 250.9 \pm 50.0 \text{ kJ mol}^{-1*}$ $K_{\text{eq}} = 27 \pm 6 \text{ M}^{-1}$
2		[2-HP- β CD M.S. 0.8]= $19.618 \text{ mmol L}^{-1}$ [Quercetina] = $1.101 \text{ mmol L}^{-1}$ No. de inyecciones= 36 Vol. inyección = $50 \mu\text{L}$ Sensibilidad = $300 \mu\text{W}$ Temperatura = 298.15 K *Sin considerar la dilución de la Quercetina	$\Delta H = - 423.5 \pm 31.3 \text{ kJ mol}^{-1*}$ $K_{\text{eq}} = 18 \pm 2 \text{ M}^{-1}$
3		[2-HP- β CD M.S. 0.8]= $14.960 \text{ mmol L}^{-1}$ [Quercetina] = $0.9952 \text{ mmol L}^{-1}$ No. de inyecciones= 67 Vol. inyección = $30 \mu\text{L}$ Sensibilidad = $1000 \mu\text{W}$ Temperatura = 298.15 K *Sin considerar la dilución de la Quercetina	$\Delta H = - 1080.5 \pm 20.7 \text{ kJ mol}^{-1*}$ $K_{\text{eq}} = 53 \pm 1 \text{ M}^{-1}$

¹ Riddick, J.A. et. Al., *Organic Solvents Physical properties and methods of purification*, 4th Ed. John Wiley & Sons (1986).

² Ibidem.

4.1.2 Estudio de la formación de los complejos Quercetina- β CD y Quercetina-2-HP- β CD en DMSO-Agua al 50 % v/v a 298.15 K

Los primeros experimentos fueron realizados para determinar las condiciones de trabajo. La figura 4.7 muestra el resultado obtenido para la calorimetría de titulación isotérmica del sistema Quercetina- β CD en DMSO-Agua al 50% v/v a 298.15 K. Cualitativamente se observa que el potenciograma indica la formación del complejo deseado.

La figura 4.8 muestra el potenciograma correspondiente a la dilución de la Quercetina en DMSO-Agua 50% v/v a 298.15 K.

La figura 4.9 presenta el ΔH_{CD-F} en función de la concentración de β CD agregada en 65 inyecciones, a la cual ya se le ha restado el ΔH_{dil-F} (experimento 4). A este conjunto de datos se ajusta el modelo para la formación del complejo 1:1 (Quercetina: β CD) utilizando el software DIGITAM 4.1, el cual arroja los resultados que se muestran en la tabla 4.2. Como se observa, el proceso de formación del complejo es espontáneo y exotérmico, desprendiéndose una gran cantidad de energía ($808.4 \text{ kJ mol}^{-1}$) e implicando una gran disminución de entropía, es decir, el proceso está dirigido por la entalpía y acompañado por una gran disminución de entropía debidos tal vez a la formación de puentes de hidrógeno entre los componentes. García-Río et. al., reportan la posible formación de complejo entre DMSO y β CD³, por lo cual se decidió realizar el experimento de titulación calorimétrica de β CD en DMSO-Agua 50 % v/v a 298.15 K, y no se encontró evidencia de la formación de dicho complejo. El potenciograma y entalpograma de este experimento se muestran en las figuras 4.10 y 4.11.

³ L. García-Río, et. al., *Evidence for complexes of different stoichiometries between organic solvents and cyclodextrins*, Organic & Biomolecular Chemistry (2006), Vol. 4 pp. 1038-1048.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

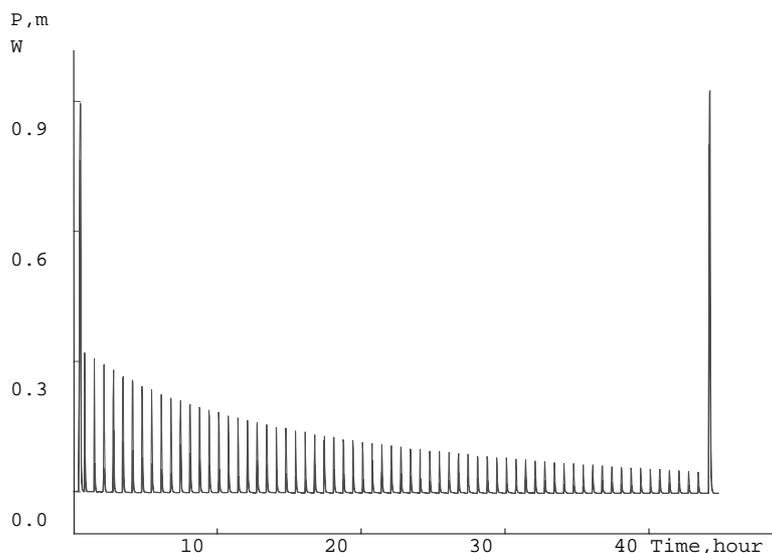


Figura 4.7 Potenciograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina- β CD en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K (experimento 4)

En este potenciograma se puede ver que las señales correspondientes a las titulaciones fueron muy grandes respecto a las obtenidas utilizando etanol, por lo que se realizó el experimento correspondiente a la dilución de la Quercetina, obteniendo lo siguiente:

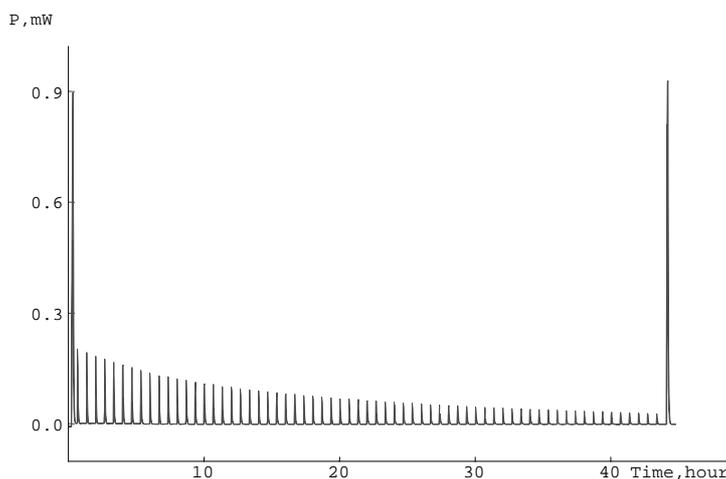


Figura 4.8 Potenciograma correspondiente a la dilución de Quercetina en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

El entalpograma obtenido para la formación del complejo Quercetina- β CD fue:

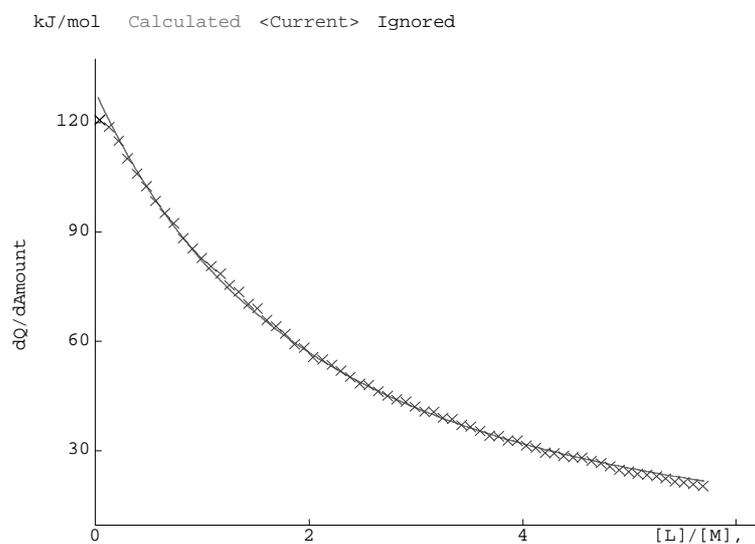


Figura 4.9 Entalpograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina- β CD en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K

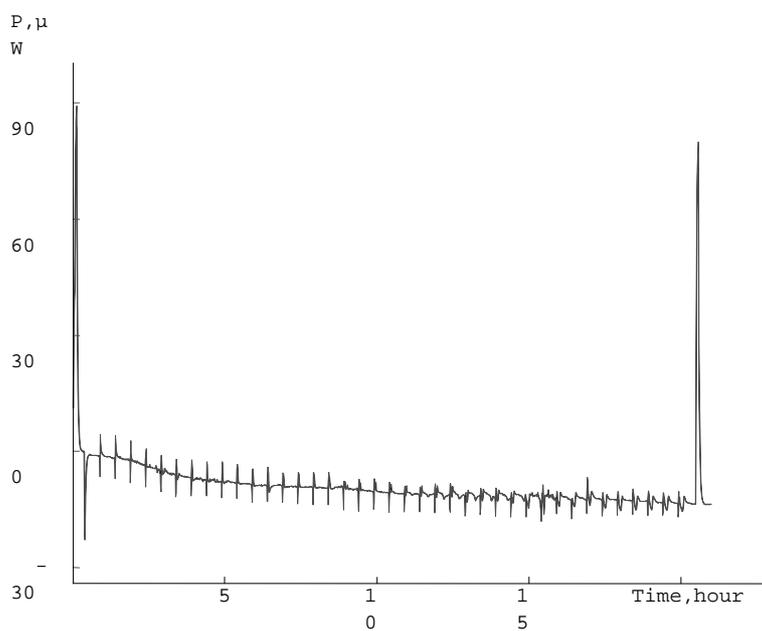


Figura 4.10 Potenciograma correspondiente al complejo DMSO- β CD en agua a 298.15 K

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

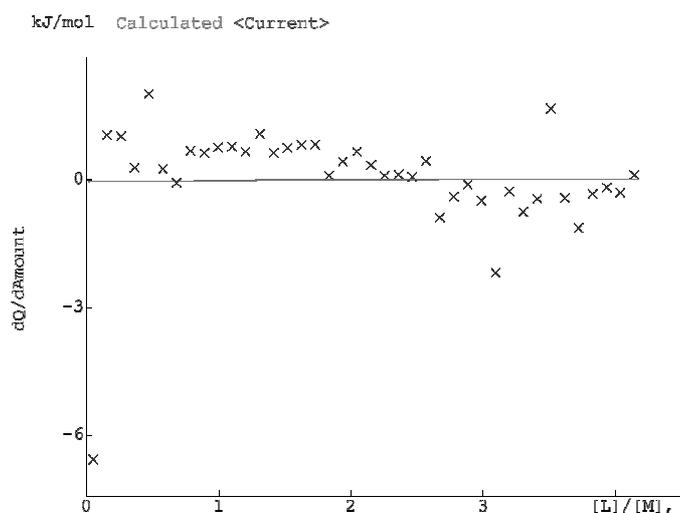


Figura 4.11 Entalpograma correspondiente al experimento DMSO- β CD en agua a 298.15 K

Posteriormente se estudió la formación del complejo Quercetina- 2-HP- β CD en la mezcla DMSO/agua al 50 % v/v a 298.15 K (experimentos 5 y 6). Los potenciogramas y entalpogramas correspondientes a los 2 experimentos se muestran en las figuras 4.12, 4.13, 4.14 y 4.15.

La determinación de la entalpía de formación del complejo resultó exitosa y reproducible como se muestra en la tabla 4.2. En el caso de la constante de equilibrio la diferencia obtenida cae dentro del error experimental, por lo cual sería conveniente realizar más experimentos para reducir la incertidumbre del valor obtenido. Por estos resultados ya no se trabajó con otro cosolvente.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

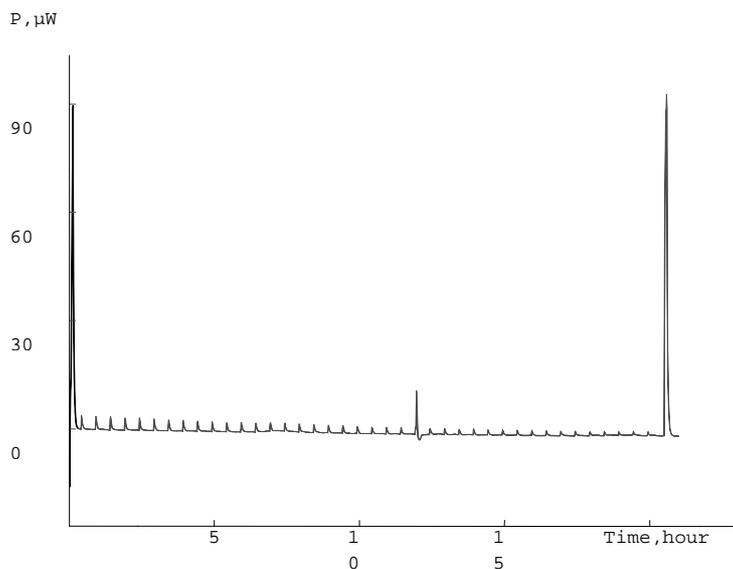


Figura 4.12 Potenciograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina-2-HP- β CD en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K (experimento 5)

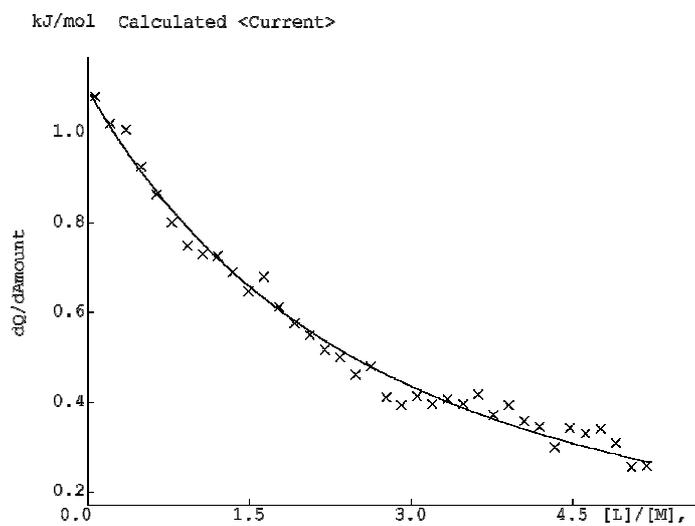


Figura 4.13 Entalpograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina-2-HP- β CD en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

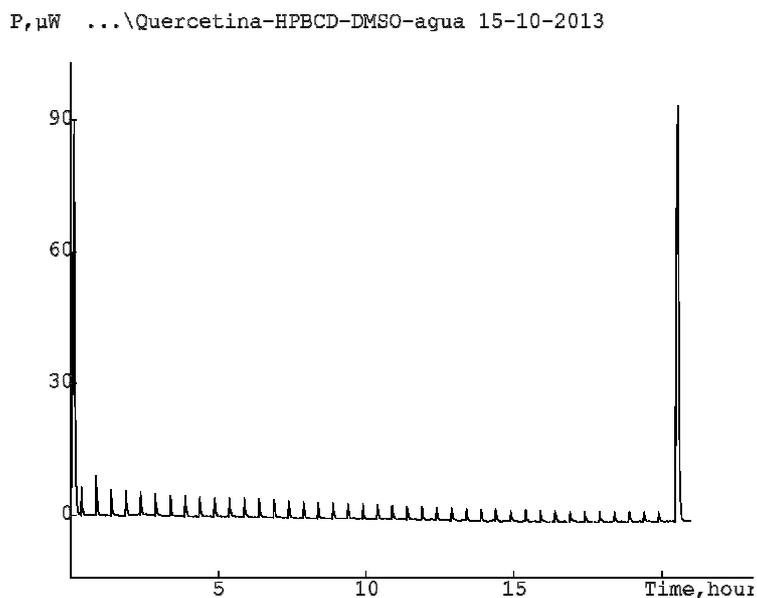


Figura 4.14 Potenciograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina- 2-HP- β CD en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K (experimento 6)

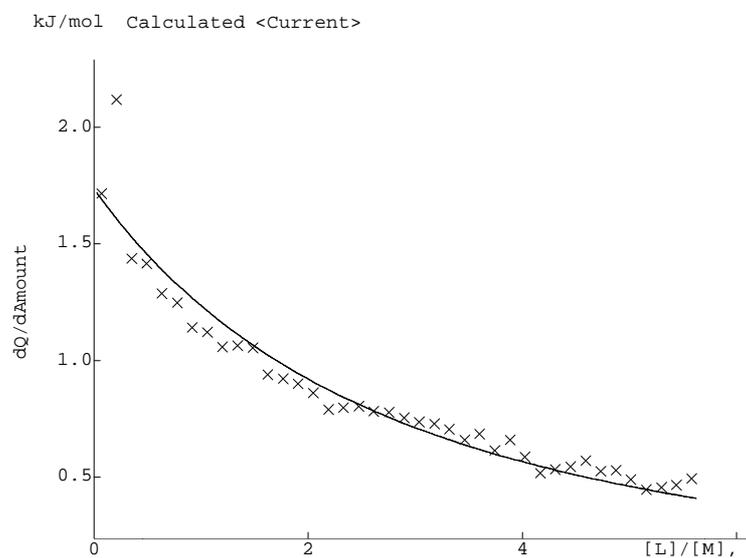


Figura 4.15 Entalpograma correspondiente a la formación del complejo Quercetina- 2-HP- β CD en DMSO-agua al 50 % v/v a 298.15 K

Tabla 4.2 Parámetros termodinámicos obtenidos para la formación de los complejos Quercetina- β CD y Quercetina-2-HP- β CD en la mezcla DMSO-Agua al 50 % v/v a 298.15 K

Experimento	Disolvente	Condiciones experimentales	Parámetros termodinámicos
4	DMSO-Agua 50% v/v	[β CD]= 13.701 mmol L ⁻¹ [Quercetina] = 2.916 mmol L ⁻¹ No. de inyecciones= 65 Vol. inyección = 30 μ L Sensibilidad = 1000 μ W Temperatura = 298.15 K Considerando la dilución de la Quercetina	$\Delta H_{CD-F} = - 808.4 \pm 37.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ $K_{eq} = 27 \pm 2 \text{ M}^{-1}$ $\Delta G = -8.2 \pm 0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ $T\Delta S = -799.8 \pm 37.7 \text{ kJ mol}^{-1}$
5		[2-HP- β CD]= 19.088 mmol L ⁻¹ [Quercetina] = 2.358 mmol L ⁻¹ No. de inyecciones= 40 Vol. inyección = 30 μ L Sensibilidad = 100 μ W Temperatura = 298.15 K Considerando la dilución de la Quercetina	$\Delta H_{CD-F} = - 11.7 \pm 1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ $K_{eq} = 127 \pm 22 \text{ M}^{-1}$ $\Delta G = -12.0 \pm 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ $T\Delta S = 0.3 \pm 1.3 \text{ kJ mol}^{-1}$
6		[2-HP- β CD]= 19.007 mmol L ⁻¹ [Quercetina] = 2.356 mmol L ⁻¹ No. de inyecciones= 40 Vol. inyección = 30 μ L Sensibilidad = 100 μ W Temperatura = 298.15 K Considerando la dilución de la Quercetina	$\Delta H_{CD-F} = - 12.7 \pm 0.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ $K_{eq} = 40 \pm 3 \text{ M}^{-1}$ $\Delta G = -9.1 \pm 0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ $T\Delta S = -3.7 \pm 3.1 \text{ kJ mol}^{-1}$

4.2 Tensiometría

4.2.1 Caracterización del polímero

Con la finalidad de explorar otra alternativa para la microencapsulación de la quercetina, se estudió el sistema quercetina+(HEC+ agua) mediante la técnica de tensiometría de gota pendiente.

Se determinó la tensión superficial de soluciones de polímero (HEC) a 291.95K utilizando un tensiómetro DataPhysics OCA 20 instruments, Germany (Figura 4.16). La tabla 4.3 muestra las diferentes concentraciones a las cuales se hicieron estas determinaciones y los resultados obtenidos. En todos los casos la duración del experimento fue de 3 horas durante las cuales el equipo adquirió datos mediante un software cada minuto. La figura 4.17 muestra el comportamiento de este sistema, a bajas concentraciones de HEC se observa una caída drástica de la tensión superficial y eventualmente se obtiene un valor constante que corresponde a la tensión superficial del sistema en equilibrio. Este comportamiento nos indica que el polímero tiene actividad superficial.



Figura 4.16. Tensiómetro DataPhysics OCA 20 instruments, Germany.

Tabla 4.3. Valores de tensión superficial obtenidos para cada concentración de HEC a 291.95K

Concentracion (g/mL)	Concentración [M]	Tensión superficial σ (mN/m)	Fracción mol de HEC x	$\ln x$	Presión superficial π (mN/m)
0	0	72	0	-	0
0.00001	2.99×10^{-8}	66.26	5.37×10^{-10}	-21.34	5.74
0.000015	4.48×10^{-8}	64.61	8.06×10^{-10}	-20.94	7.39
0.00003	8.96×10^{-8}	63.73	1.61×10^{-9}	-20.25	8.27
0.000075	2.24×10^{-7}	63.63	4.03×10^{-9}	-19.33	8.37
0.00015	4.48×10^{-7}	61.86	8.06×10^{-9}	-18.64	10.14
0.00125	3.73×10^{-6}	60.81	6.71×10^{-8}	-16.52	11.20
0.0025	7.46×10^{-6}	60.48	1.34×10^{-7}	-15.82	11.52
0.005	1.49×10^{-5}	59.71	2.69×10^{-7}	-15.13	12.29
0.01	2.99×10^{-5}	59.26	5.37×10^{-7}	-14.44	12.74
0.015	4.48×10^{-5}	59.02	8.06×10^{-7}	-14.03	12.98
0.025	7.46×10^{-5}	59.00	1.34×10^{-6}	-13.52	13.00

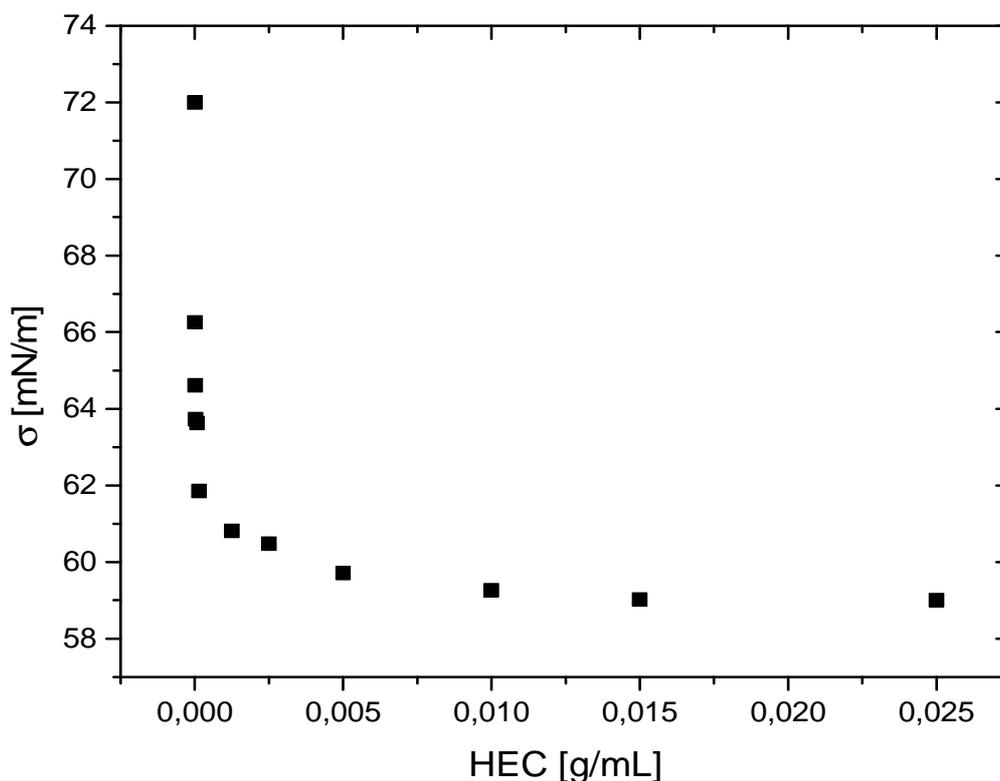


Figura 4.17 Isoterma de HEC a 291.95 K

4.2.1.1 Cálculo de la Concentración de Agregación Crítica (CAC)

Para determinar la concentración de agregación crítica (CAC) se utilizaron diferentes modelos. La figura 4.18 muestra la presión superficial (π) en función del logaritmo natural de la concentración expresada en fracción mol ($\ln x$). De acuerdo al modelo de Gibbs, ecuación (1.6), analizado en el capítulo 1, el punto de inflexión corresponde a $(\pi, \ln x_{CAC})$ de donde se obtiene que $CAC = 3.2 \times 10^{-5}$ mol/L = 0.011 g/mL. Utilizando el modelo de Volmer (figura 4.19) analizado en el capítulo 1, ecuación (1.12), la ordenada al origen corresponde a $-\ln x_{CAC}$, de donde se obtiene:

$$CAC = 3.4 \times 10^{-5} \text{ M} = 0.011 \text{ g/mL.}$$

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

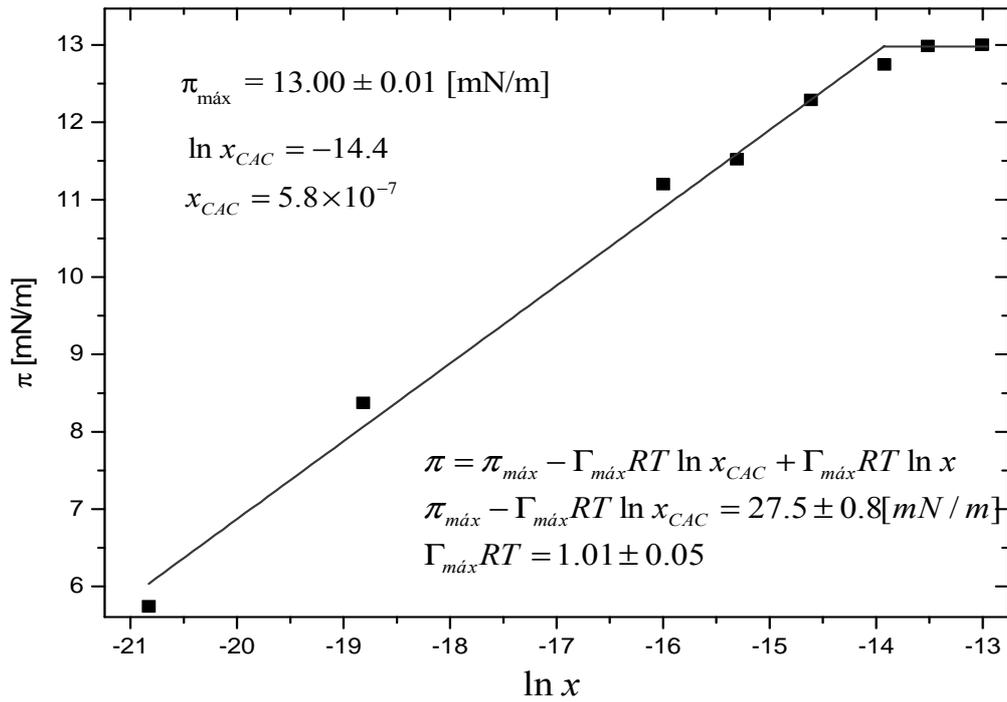


Figura 4.18 Representación π vs $\ln x$, HEC a 291.95 K

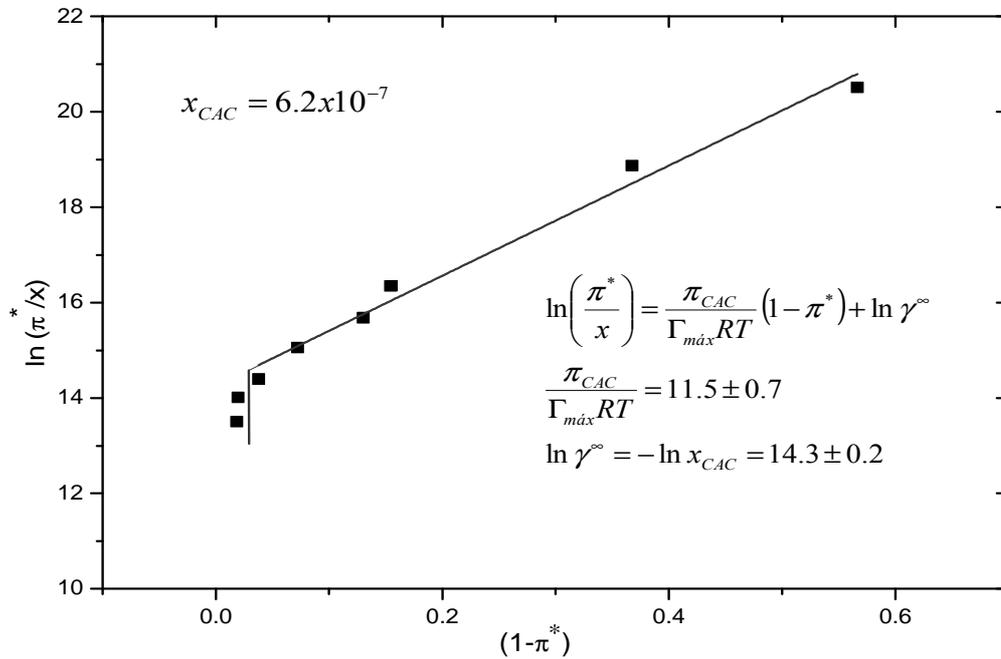


Figura 4.19 Representación de Volmer, HEC a 291.95 K

En la tabla 4.4 se encuentran los diferentes parámetros fisicoquímicos obtenidos a partir de los modelos de Volmer y Gibbs, correspondientes a la HEC utilizada, determinados a 291.95 K

Tabla 4.4. Parámetros fisicoquímicos correspondientes a HEC a 291.95 K

Parámetro	Modelo	
$\pi_{\text{máx}}$ (mN/m)		13.00 ± 0.01
$\ln\gamma^{\infty}$	Volmer	14.3 ± 0.2
$\Gamma_{\text{máx}}$ (mol/m ²)	Gibbs	4.2 x 10 ⁻⁷
A (Å ² /molécula)	Gibbs	399.01
ΔG (kJ/mol)	Volmer	-34.94
CAC (g/mL)	Gibbs Volmer	0.011
CAC [mol/L]	Gibbs	3.2x10 ⁻⁵
	Volmer	3.4x10 ⁻⁵

4.2.2 Microencapsulación de quercetina

Suponemos que la quercetina interacciona con la HEC porque a simple vista se observa que la HEC logra dispersar la quercetina. Posteriormente se llevó a cabo la centrifugación de esta solución y de esta manera la quercetina envuelta con HEC se fue al fondo y en el sobrenadante quedó sólo la HEC libre. Para asegurar que la tensión superficial del sobrenadante sólo se debía a la presencia de HEC, se determinó la tensión superficial dinámica de una solución saturada de quercetina en agua y se observó que no tiene actividad superficial (Figura 4.19).

Se prepararon 3 soluciones manteniendo la concentración de HEC constante y variando la concentración de quercetina, se centrifugaron y posteriormente se determinó la tensión superficial del sobrenadante para observar si había algún cambio en la tensión superficial al agregar la quercetina, de esta manera se demostraría que efectivamente existe la interacción quercetina-HEC, es decir, la cantidad de HEC libre debería variar y esto se notaría al cambiar la tensión

superficial. En la figura 4.20 se puede observar el cambio de tensión superficial cuando se agrega la quercetina. A mayor concentración de quercetina, disminuye la tensión superficial del sobrenadante, lo cual confirma la hipótesis de que la HEC está microencapsulando a la quercetina. La tabla 4.5 muestra los valores de tensión superficial al equilibrio en el sobrenadante de cada solución preparada.

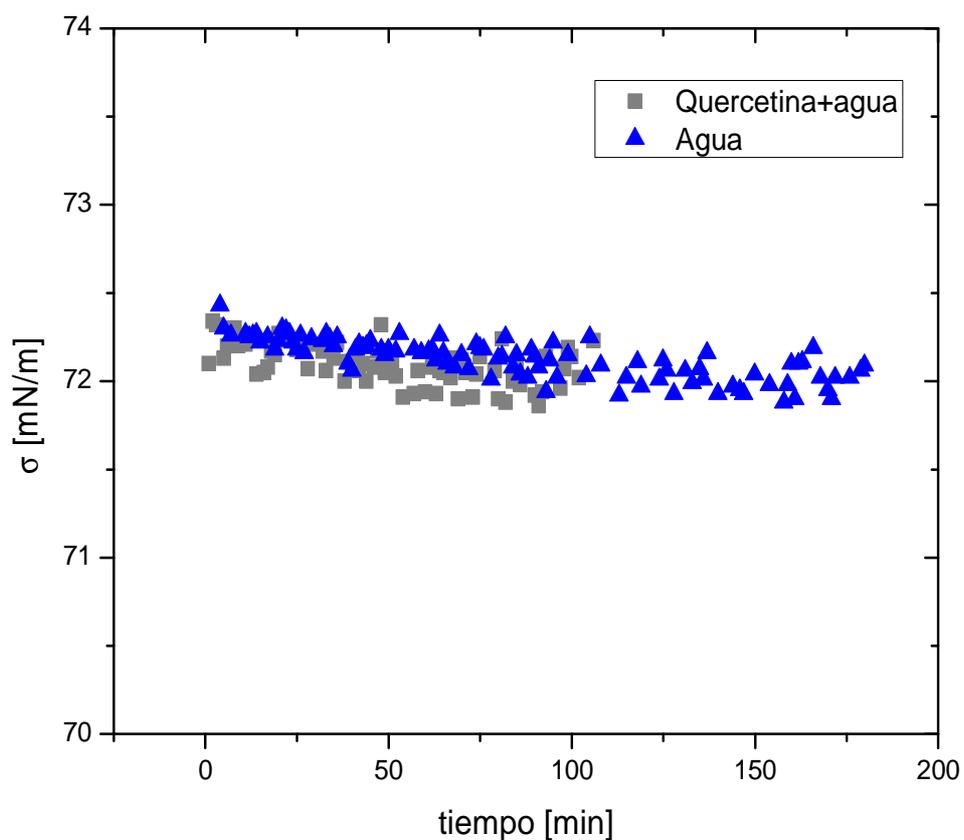


Figura 4.19 Tensión superficial dinámica del agua y de una solución acuosa de quercetina a 291.95 K

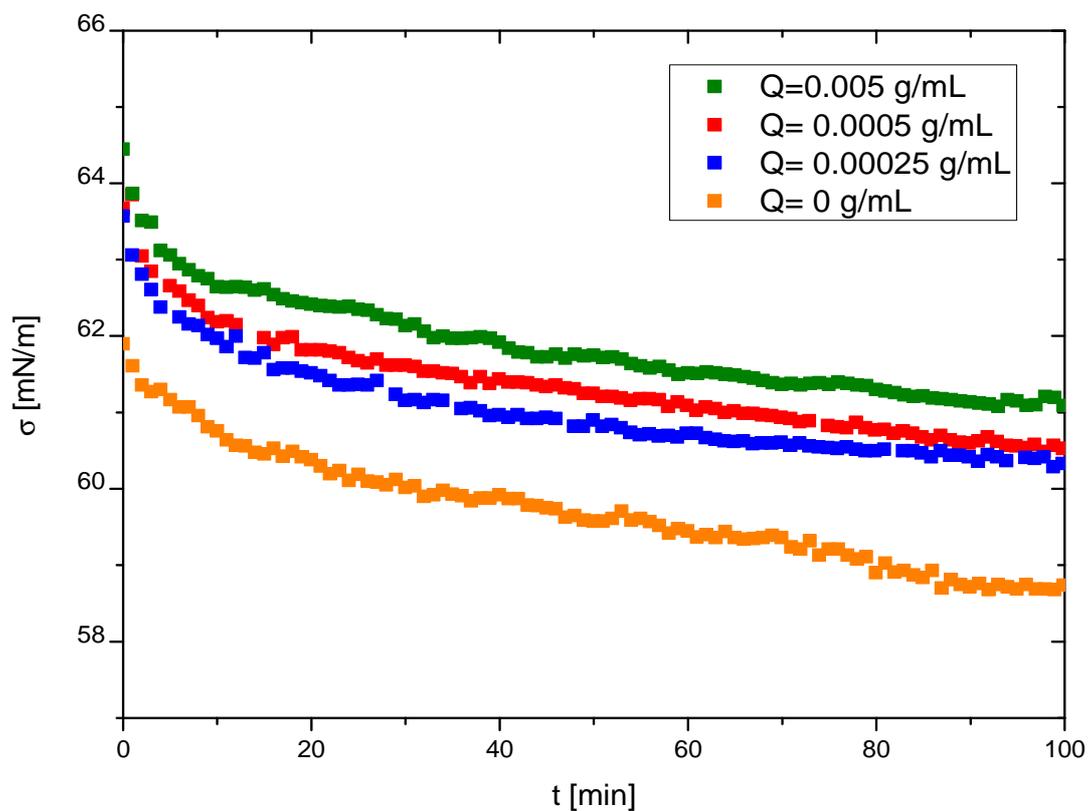


Figura 4.20 Tensión superficial dinámica de soluciones acuosas a concentración de 0.01 g/mL de HEC y diferentes concentraciones de quercetina (Q) a 291.95 K

Tabla 4.5. Valores de tensión superficial tomados en cuenta para obtener la tensión superficial al equilibrio del sobrenadante a 291.95K

	[Q]=0 g/mL (mN/m)	[Q]=0.005 g/mL (mN/m)	[Q]=0.0005 g/mL (mN/m)	[Q]=0.00025g/mL (mN/m)
σ_{eq}	59.13	61.43	60.82	60.54
π	12.87	10.57	11.18	11.46

4.2.2.1 Determinación de la concentración de HEC al equilibrio en cada sobrenadante

Por medio del modelo de Gibbs (Ec. 1.6), se puede calcular la concentración de HEC presente en el sobrenadante correspondiente a cada una de las tres soluciones preparadas. Los resultados se presentan en la tabla 4.6 y nos indican que a mayor concentración de quercetina en la solución preparada, hay una menor concentración de HEC en el sobrenadante.

Tabla 4.6. Concentraciones de HEC en sobrenadante a 291.95 K calculadas a partir de la interpolación en la Figura 4.18 que muestra el ajuste de la isoterma de Gibbs a los datos experimentales

[Quercetina] en la solución preparada (g/mL)	[HEC] en el sobrenadante (g/mL)
0	0.0100
0.00025	0.0024
0.0005	0.0017
0.005	0.0010

4.2.2.2 Coeficiente de Difusión

El coeficiente de difusión se calculó utilizando la pendiente obtenida en el ajuste lineal de la presión superficial dinámica por medio de la siguiente fórmula proveniente del modelo de Ward y Tordai:

$$D = \left(\frac{m}{2RTC_0} \right)^2 \pi$$

Donde m es la pendiente de la recta, R , la constante de los gases ideales, T , temperatura en Kelvin, C_0 , la concentración de la HEC en el sobrenadante y $\pi=3.1416$. Los datos utilizados en los ajustes para las diferentes soluciones preparadas (Figuras 4.21, 4.22, 4.23 y 4.24) son aquéllos que presentaron un comportamiento lineal y una pendiente diferente de cero, descartando los puntos de equilibrio ya que el valor de la presión superficial en esos puntos es constante.

En la tabla 4.7 se muestran los coeficientes de difusión obtenidos de los sobrenadantes de cada solución preparada, a menor concentración de HEC el coeficiente de difusión es mayor (Figura 4.25) debido a que la cantidad de moléculas de HEC se encuentran más libres para alcanzar la superficie y de esta manera abatir la tensión superficial.

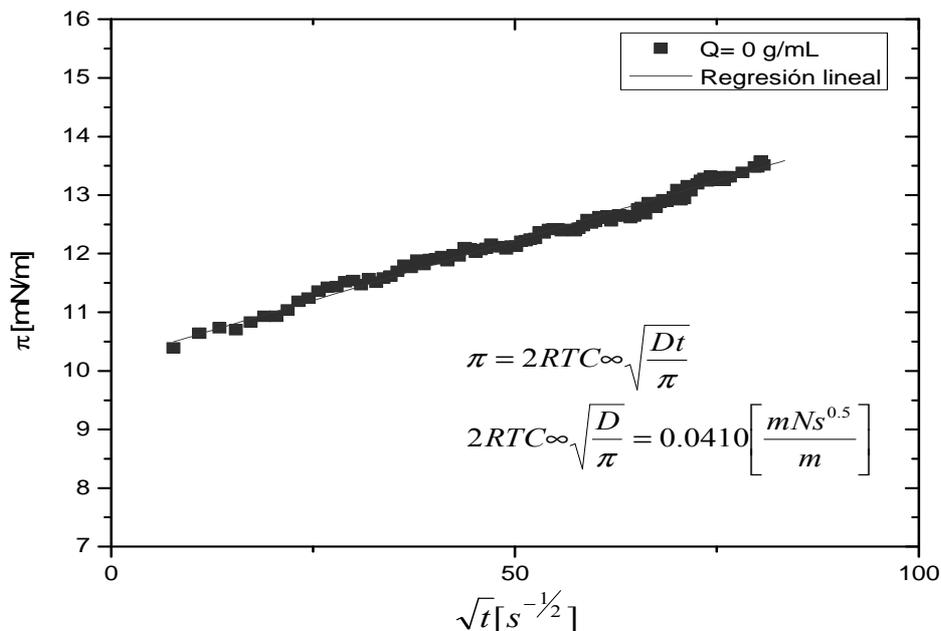


Figura 4.21 Presión superficial dinámica [Q]=0 g/mL

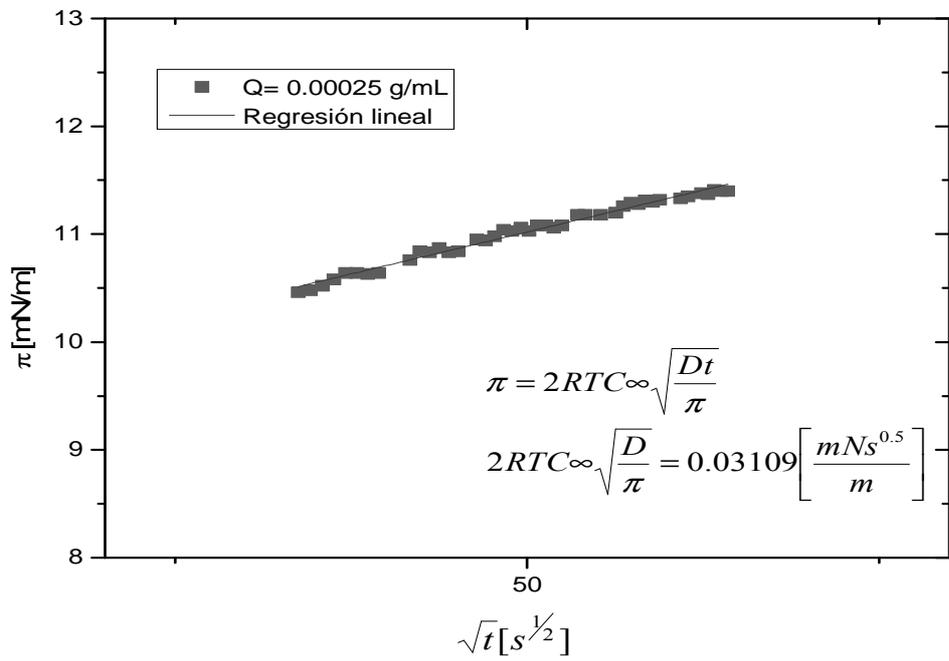


Figura 4.22 Presión superficial dinámica [Q]=0.00025 g/mL

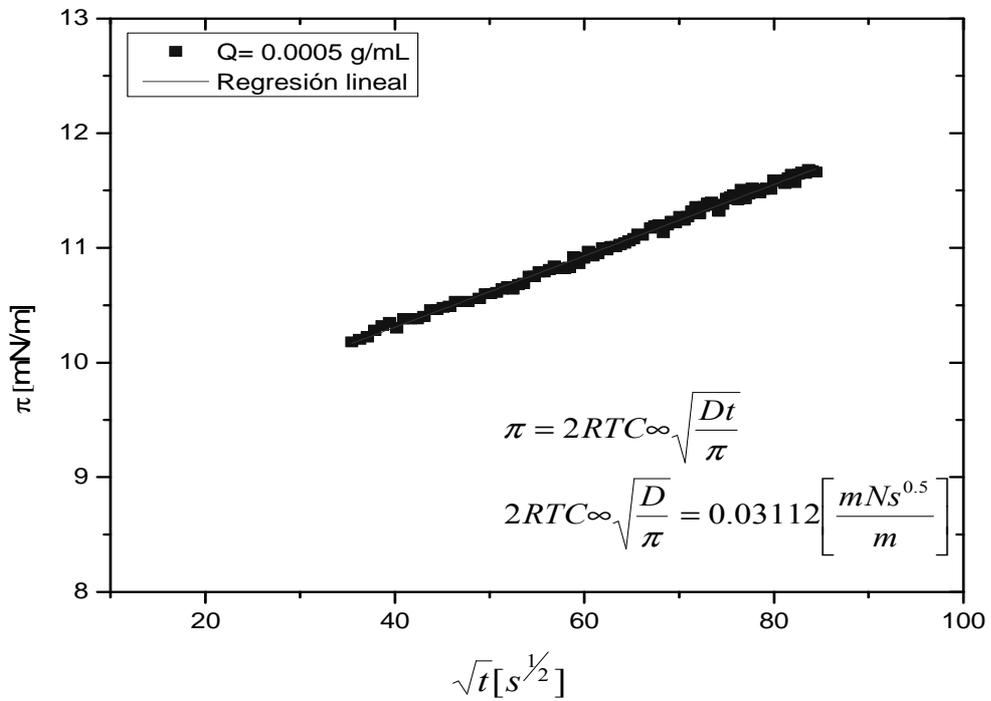


Figura 4.23 Presión superficial dinámica [Q]=0.0005 g/mL

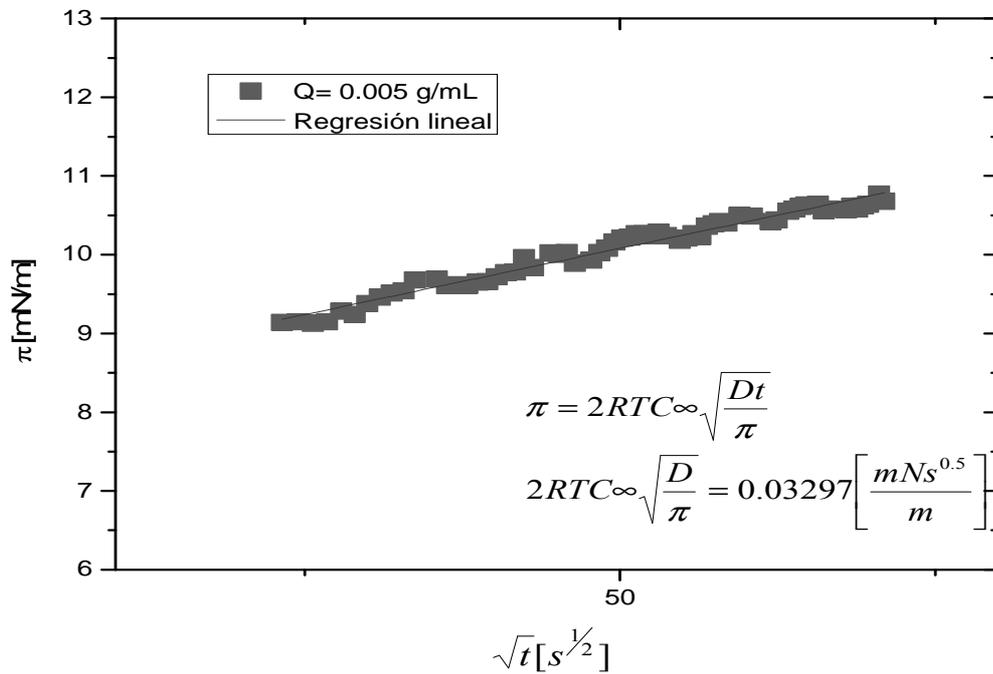


Figura 4.24 Presión superficial dinámica [Q]=0.005 g/mL

Tabla 4.7. Coeficientes de difusión (D) calculados con el modelo de Ward y Tordai

Quercetina (g/mL)	[HEC] (g/mL)	D (cm ² /s)
0	0,0140	1.145 x 10 ⁻¹⁴
0,00025	0,0015	6.458 x 10 ⁻¹³
0,0005	0,0010	1.562 x 10 ⁻¹²
0,005	0,0004	1.027 x 10 ⁻¹¹

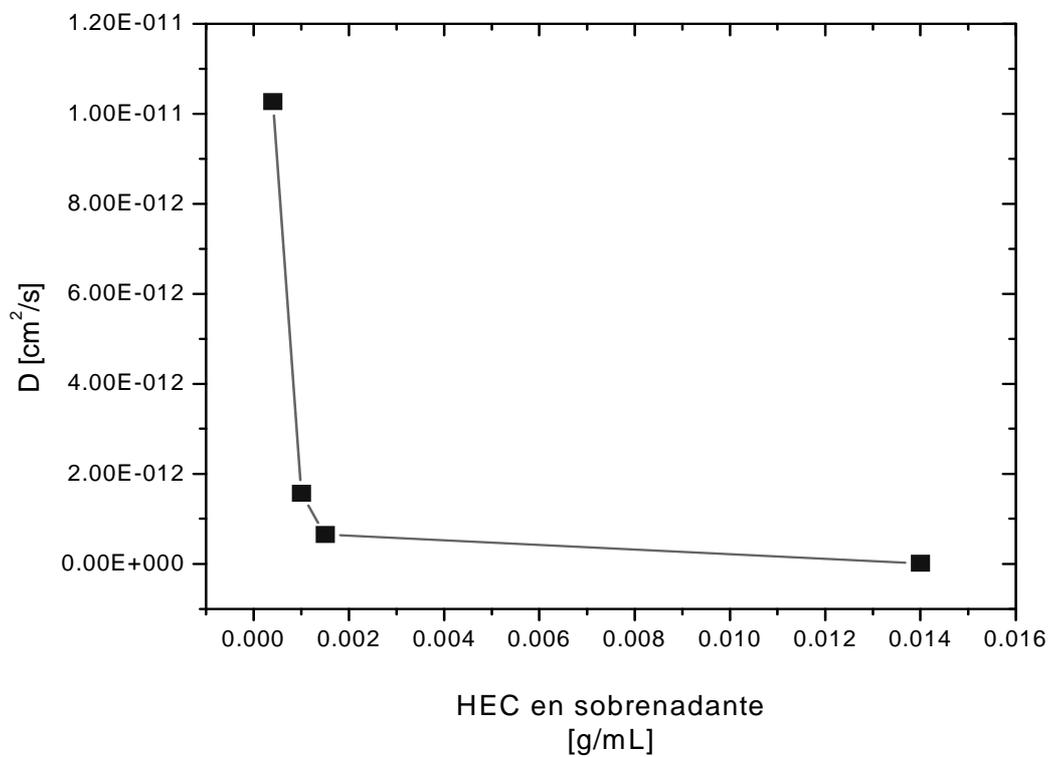


Figura 4.25 Representación D (coeficiente de difusión) vs [HEC] en sobrenadante

Conclusiones

Se logró microencapsular a la Quercetina con β CD y 2-HP- β CD en agua utilizando DMSO como cosolvente.

Se determinaron los parámetros termodinámicos para la formación de los complejos Quercetina en β CD y 2-HP- β CD en DMSO-Agua al 50% v/v.

La microencapsulación de la Quercetina en 2-HP- β CD es un proceso más favorable que con β CD de acuerdo a los parámetros termodinámicos obtenidos.

La Quercetina no presenta actividad superficial ya que no afecta la tensión superficial del agua.

La Hidroxietilcelulosa tiene actividad superficial disminuyendo la tensión superficial del agua. Al agregar Quercetina a una solución de HEC aumenta la tensión superficial, indicando la interacción Quercetina-HEC.

Existe diferencia detectable en la tensión superficial dinámica en los sistemas Quercetina-HEC en medio acuoso y HEC-Agua, lo que nos permite estudiar si hay interacción entre la que Quercetina-HEC.

Se calcularon los coeficientes de difusión a tiempos cortos mostrando que al aumentar la concentración de Quercetina (aumenta la interacción Quercetina-HEC) provocando que el coeficiente de difusión sea mayor, lo que indica que se incrementa el proceso de difusión.

Recomendaciones para trabajo futuro

- Obtener los complejos sólidos formados con ciclodextrinas y HEC.
- Realizar la caracterización de los complejos formados mediante IR, rayos X, RMN o DSC.
- Evaluar la viabilidad de la microencapsulación en cuanto a costos, eficiencia y eficacia de las técnicas utilizadas.
- Verificar la eficiencia de las técnicas empleadas para la microencapsulación de fármacos poco solubles.
- Obtener una forma farmacéutica para administrarse vía oral.
- Realizar pruebas farmacológicas y de biodisponibilidad.

Abreviaturas y símbolos

β CD	β -Ciclodextrina
2-HP- β CD	2-Hidroxiopropil- β -Ciclodextrina
HEC	Hidroxietilcelulosa
DMSO	Dimetilsulfóxido
Q	Quercetina
11 β -HSD1	11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1
RL	Radicales libres
ERO	Especies reactivas del oxígeno
CDs	Ciclodextrinas
DS	Grado de sustitución molar
MS	Número de sustitución molar
ΔH	Entalpía
ΔG	Energía libre de Gibbs
ΔS	Entropía
K_{eq}	Constante de equilibrio
R	Constante de los gases ideales
T	Temperatura
a	Actividad
σ	Tensión superficial
σ^0	Tensión superficial del disolvente puro
π	Presión superficial
π^*	Presión reducida de superficie
π_{CAC}	Presión de saturación en la superficie
$\pi_{m\acute{a}x}$	Presión superficial máxima

Π	3.1416
γ^∞	Coefficiente de actividad a dilución infinita
x	Fracción molar
C_∞	Concentración de la solución
A	Área superficial por molécula
$\Gamma_{\text{máx}}$	Concentración superficial máxima
x_{CAC}	Concentración de agregación crítica
D	Coefficiente de difusión

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- E.M. Martin Del Valle. *Cyclodextrins and their uses: a review*. Process Biochemistry 39 (2004) 1033-1046.
- Eastoe J., Dalton J.S. *Dynamic surface tension and adsorption mechanisms of surfactants at the air-water interface*, Advances in Colloid and Interface Science 85 (2000), 103-144.
- Eftink, M, Biltonen, R. *Biological Microcalorimetry*, Ed. Beezer, A.E. Academic press NY (1980).
- J. FARIÑAS, et. al. *Determinación de la tensión superficial mediante digitalización de imágenes de la gota colgante*, Información Tecnológica (1998), Vol. 9 N° 1, pp. 167-173.
- K. Uekama., F. Hirayama., T. Irie., *Cyclodextrins Drug Carrier Systems.*, Chem. Rev. 98 (1998) 2045-2076.
- L. García-Río, et. al., *Evidence for complexes of different stoichiometries between organic solvents and cyclodextrins*, Organic & Biomolecular Chemistry (2006), Vol. 4 pp. 1038-1048.
- M. Torres-Piedra, et. al., *A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats: Quercetin as a potencial antidiabetic agent acting via 11b-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition*. European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 2606-2612.
- M.C. Bergonzi, A.R. Bilia, L. Di Bari, G. Mazzia and F. F. Vincieria. *Studies on the interactions between some flavonols and cyclodextrins.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 5744–5748.
- Martínez Vitela, M. A., *Interacciones entre proteínas y polisacáridos y su comportamiento superficial en medio acuoso*, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química UNAM, 2010.
- Novelo Torres, A. Miriam y Gracia Fadrique Jesús. *Concentración micelar crítica mediante la ecuación de adsorción de Gibbs*. (2005), Revista de Educación Química. 16,1, 63-67

-
- Pérez Trueba, Gilberto. *Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes*, Rev. Cubana Invest Biomed (2003) 22(1): 48-57
 - Riddick, J.A. et. Al., *Organic Solvents Physical properties and methods of purification*, 4th Ed. John Wiley & Sons (1986).
 - Sandoval Ibarra F. D., *Tensión Superficial Dinámica de Complejos de Inclusión α -Ciclodextrina + Tensoactivo no Iónico en Medio Acuoso*, Tesis de Maestría, Facultad de Química UNAM, 2011.