



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en
ciclodextrinas en disolución acuosa

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
DE:
LICENCIADA EN FARMACIA**

P R E S E N T A :

Michel Alexia Juárez Islas

ASESOR:

Dr. Rodolfo Gómez Balderas

Co-ASESORA:

Dra. Norma Rodríguez Laguna

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: **Michel Alexia Juárez Islas**
Con número de cuenta: **416030484** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|------------------------------------|--------------|
| PRESIDENTE | Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano | |
| VOCAL | DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez | |
| SECRETARIO | Dr. Rodolfo Gómez Balderas | |
| 1er. SUPLENTE | I.A. Miriam Álvarez Velasco | |
| 2do. SUPLENTE | M.C. Luis Reyes García | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

LMCF/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
TÍTULOS PROFESIONALES

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: **Michel Alexia Juárez Islas**
Con número de cuenta: **416030484** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|---|---------|
| PRESIDENTE | <u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u> | <u></u> |
| VOCAL | <u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u> | <u></u> |
| SECRETARIO | <u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u> | <u></u> |
| 1er. SUPLENTE | <u>I.A. Miriam Álvarez Velasco</u> | <u></u> |
| 2do. SUPLENTE | <u>M.C. Luis Reyes García</u> | <u></u> |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

LMCF/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
ESTUDIOS PROFESIONALES

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: **Michel Alexia Juárez Islas**

Con número de cuenta: **416030484** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|---|---------|
| PRESIDENTE | <u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u> | _____ |
| VOCAL | <u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u> | _____ |
| SECRETARIO | <u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u> | <u></u> |
| 1er. SUPLENTE | <u>I.A. Miriam Álvarez Velasco</u> | _____ |
| 2do. SUPLENTE | <u>M.C. Luis Reyes García</u> | _____ |

NOTA: Los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

LMCF/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
ESTUDIOS PROFESIONALES

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: **Michel Alexia Juárez Islas**

Con número de cuenta: **416030484** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|------------------------------------|---|
| PRESIDENTE | Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano | _____ |
| VOCAL | DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez | _____ |
| SECRETARIO | Dr. Rodolfo Gómez Balderas | _____ |
| 1er. SUPLENTE | I.A. Miriam Álvarez Velasco | _____  |
| 2do. SUPLENTE | M.C. Luis Reyes García | _____ |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

LMCF/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
TÍTULOS PROFESIONALES

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en ciclodextrinas en disolución acuosa.

Que presenta la pasante: **Michel Alexia Juárez Islas**
Con número de cuenta: **416030484** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|---|--------------|
| PRESIDENTE | <u>Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano</u> | |
| VOCAL | <u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u> | |
| SECRETARIO | <u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u> | |
| 1er. SUPLENTE | <u>I.A. Miriam Álvarez Velasco</u> | |
| 2do. SUPLENTE | <u>M.C. Luis Reyes García</u> | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a la vida, porque cada día me demuestra lo hermosa que es y lo justa que puede llegar a ser, gracias a mi familia por permitirme crecer académicamente, hacerme luchar por mis sueños y no conformarme con lo poco. Gracias por creer en mí en todo momento y darme fuerzas para salir a delante y ser cada día más independiente.

Esta tesis se realizó gracias al apoyo de los proyectos PAPIIT IN218118; Complejos de Cu(II) y Zn(II) con fármacos antiinflamatorios y el proyecto PI-API-1846; Complejos de inclusión de ciclodextrinas con moléculas orgánicas de interés biológico.

A la universidad

Gracias, por darme las herramientas adecuadas para llegar hasta este punto de mi vida académica, enseñarme que con un simple cuaderno, una pluma y muchas ganas de aprender se puede llegar muy lejos, siempre cuidando el no perder el piso, pues es importa saber de dónde eres, a donde vas.

A mi asesor y co-asesora

Rodolfo Gómez Balderas y Norma Rodríguez Laguna. Personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro. Pues sencillo no ha sido el proceso, pero gracias a la ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación que los ha regido, he logrado importantes objetivo como es el poner culminar el desarrollo de mi tesis.

A mi familia

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo en todo momento, lo complicado que ha sido lograr esta meta se ha notado menos. Les agradezco, y hago presente mi gran afecto hacia mis padres Lilibiana y Alejandro. A mí hermano mayor Dante por siempre estar para mí en todo momento, siendo no solo un hermano sino, un amigo, un maestro, un ejemplo de vida y

un gran ser humano. A mí hermanita pequeña Fanny por creer en mí y apoyarme cuando más lo necesite, gracias.

Al laboratorio 10 de la UIM

A la profesora Rosario Moya por darme la oportunidad de pertenecer al laboratorio de investigación.

A Ricardo, Didier y Jeovani por brindarme todo su apoyo, conocimientos, por resolver mis dudas, por la capacitación y sobre todo tenerme paciencia para explicarme las cosas.

Los resultados de este trabajo de tesis se presentaron en modalidad cartel científico en los siguientes eventos académicos:

54° Congreso Mexicano de Química, 38° Congreso Nacional de Educación Química, del 30 de septiembre al 3 de octubre de 2018, Complejo Cultural Universitario, BUAP, Pueb., Puebla, México. “Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en β -CD, y 2-HP- β -CD”.

XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia. “Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en β -, 2-hidroxipropil- β - y 2-hidroxipropil- γ - ciclodextrina”.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 12 |
| 1.1. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos | 12 |
| 1.2. Mecanismo de acción de los AINEs | 13 |
| 1.2.1. Reacciones adversas a los AINEs | 15 |
| 1.2.2. Acciones de los AINEs | 17 |
| 1.3. Ibuprofeno | 18 |
| 1.3.1. Propiedades físicas y químicas | 19 |
| 1.3.2. Propiedades Farmacodinámicas | 20 |
| 1.3.3. Farmacocinética del ibuprofeno | 21 |
| 1.3.4. Propiedades toxicológicas del ibuprofeno | 22 |
| 1.3.5. Interacciones medicamentosas | 23 |
| 1.3.6. Sistema de clasificación biofarmacéutica | 24 |
| 1.4. Ciclodextrinas | 27 |
| 1.4.1. Estructura química y propiedades fisicoquímicas | 28 |
| 1.4.2. Estructura cristalina | 30 |
| 1.4.3. Técnicas instrumentales para estudiar complejos de inclusión | 30 |
| 2. ANTECEDENTES | 36 |
| 2.1. Complejos de inclusión fármaco-ciclodextrinas | 36 |
| 2.1.1. Métodos de preparación de los complejos de inclusión | 38 |
| 2.1.2. Caracterización de los complejos de inclusión | 39 |
| 2.3. Factores que afecten la estabilidad de los complejos | 41 |
| 2.4. Calorimetría de titulación isotérmica | 43 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 46 |
| 4. OBJETIVOS | 47 |
| 4.1. OBJETIVO GENERAL | 47 |
| 4.2. OBJETIVOS PARTICULARES | 47 |
| 5. METODOLOGÍA | 48 |
| 5.1. Reactivos | 48 |
| 5.2. Equipo | 48 |
| 5.3. Calorimetría por titulación isotérmica | 48 |
| 5.3.1. Optimización de las condiciones experimentales | 48 |
| 6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS | 50 |

| | |
|---|----|
| 6.1. Potenciogramas e enlace e isothermas de enlace | 51 |
| 6.2. Comparación del comportamiento de inclusión a 25 y 37 °C | 56 |
| 6.3. Determinación de los parámetros de inclusión a 25 y 37 °C | 59 |
| 7. CONCLUSIONES | 62 |
| 8. PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN | 63 |
| 9. ANEXOS | 64 |
| 9.1. Cálculos de las concentraciones en la experimentación | 64 |
| 9.1.1. Preparación del Buffer de Fosfato a pH 7, 0.1M..... | 65 |
| 9.1.2. Preparación de las disoluciones de las CDs a 1.74×10^{-2} M cada una | 65 |
| 9.1.3. Preparación de la disolución de ibuprofeno sódico (sal de sodio), 5.63×10^{-4} M..... | 66 |
| 9.1.4. Exposiciones de carteles y entrega de constancias..... | 67 |
| 10. REFERENCIAS | 72 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fármacos antiinflamatorios no esteroidales

Los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) son fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con diferentes estructuras químicas, pero tienen una particularidad de poseer ciertas acciones farmacológicas en común, como son principalmente los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. La eficacia relativa de cada uno es diferente para cada acción; así pues un fármaco puede mostrar una mayor actividad antiinflamatoria y menos analgésica que otro y viceversa. De ahí que su utilización en una u otra indicación terapéutica dependerán de su grado de eficacia y de su toxicidad [1].

Tabla 1. Clasificación de los AINEs según su estructura química [2].

| Grupo terapéutico | Fármaco |
|------------------------------------|---|
| Salicilatos | Ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfasal, acetilato de lisina. |
| Pirazolonas | Fenilbutazona |
| Indolacéticos | Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina. |
| Arilacéticos | Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona. |
| Arilpropiónicos | Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno. |
| Oxicams y análogos | Piroxicam, tenoxicam, meloxicam. |
| Fenamatos | Ácido mefenámico, meclofenamato. |
| Inhibidores selectivos de la COX-2 | Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib. |

1.2. Mecanismo de acción de los AINEs

Los principales efectos terapéuticos, así como muchas de las reacciones adversas de los AINEs pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas (COXs). Las COXs son enzimas responsables de la transformación del ácido araquidónico (AA) que se encuentra en las membranas celulares en prostaglandinas (PG) y Tromboxanos (Tx), conocidos genéricamente como eicosanoides debido a que su precursor contiene 20 átomos de carbono. Algunos de estos eicosanoides participan, en diverso grado, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por parte de los AINEs lleva a la eliminación o atenuación de ellos.

El AA se encuentra formando por fosfolípidos de la membrana celular. Dando respuesta a una amplia variedad de estímulos físicos, químicos o mecánicos (daño tisular, hipoxia, procesos de respuesta inmune, etc.), el AA es liberado y posteriormente convertido vía COXs, lipooxigenasas, catálisis enzimática del citocromo P450 y la vía del isoprostato, en los diversos mediadores lipídicos conocidos como eicosanoides.

En la vía metabólica de las COXs, en ambas isoformas catalizan el primer paso, asociado a la biosíntesis de las PGs, Tx y otros eicosanoides. La producción de estos, depende de la disponibilidad de AA. Y la liberación de AA desde los fosfolípidos es mediada por fosfolipasas, fundamentalmente la fosfolipasa A2. Una vez liberado éste, las isoformas de COX catalizan dos reacciones secuenciales. La reacción inicial de la COX convierte el AA en Prostaglandina G2 (PGG2).

Posteriormente, una reacción vía peroxidasa (POX) que reduce la PGG2 a Prostaglandina H2 (PGH2), la cual a su vez es convertida por diferentes sintetasas e isomerasas celulares específicas en otros 5 eicosanoides primarios biológicamente activos que incluyen: PGD2, PGE2, PFF2 α , prostaciclina (PGI2) y Tromboxano A2 (TxA2). Estos productos actúan como segundos mensajeros por interacción con receptores de PGs acoplados a proteína G y otros receptores.

Las PGs son los productos finales del metabolismo de ácidos grasos producidos por la vía de las COXs, y desde hace mucho se sabe que estas se comportan como

importantes mediadores fisiológicos y patológicos, implicados en numerosas áreas de interés terapéutico tales como: inflamación, dolor, fiebre, cáncer, glaucoma, disfunción sexual masculina, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, etc [3,4].

Todos los AINEs inhiben las COXs de forma reversible a excepción de ácido acetilsalicílico (AAS) que lo hace de forma irreversible, obligando la síntesis de novo de las COXs. El posterior descubrimiento de la existencia de, al menos, dos isoformas de COXs (COX-1 y COX-2) con localización y funciones diferentes, llevó al desarrollo de un nuevo enfoque terapéutico, basado en el diseño de AINEs con selectividad sobre una u otra isoforma y, a su vez, a una nueva forma para su clasificación basada en la afinidad relativa por una u otra forma de COX [5].

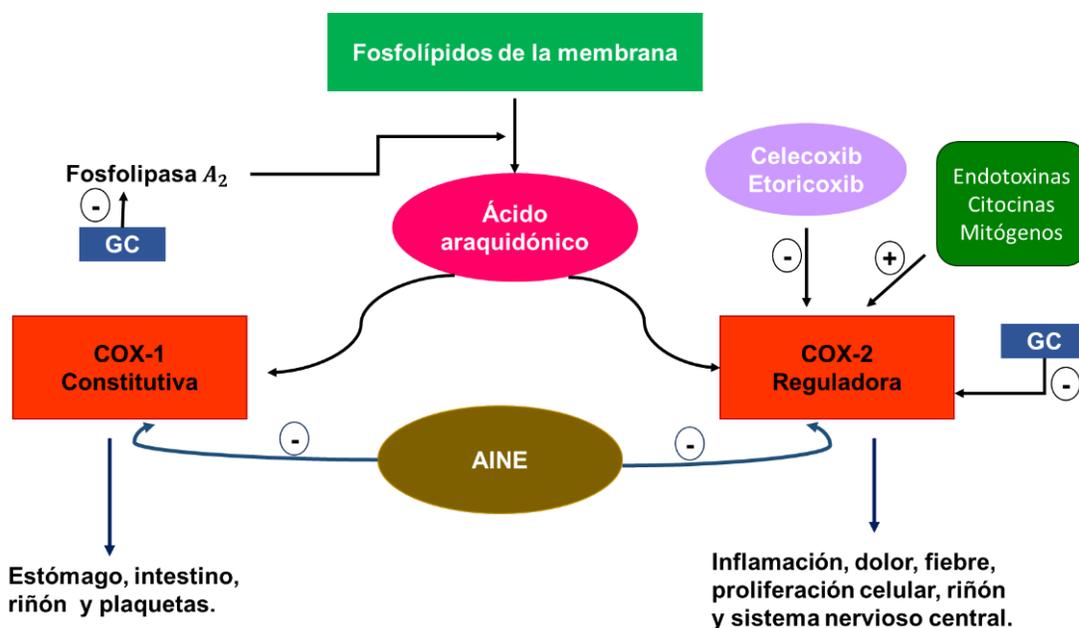


Figura 1. Mecanismo de acción general de los AINEs [5].

Tabla 2. Clasificación de los AINEs según su afinidad por la COX [5].

| Inhibidores | Fármacos |
|------------------------|---|
| Selectivos COX-1 | Dosis bajas de aspirina |
| No selectivos de COX-1 | Aspirina, indometacina, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno y diclofenaco. |
| Selectivos de COX-2 | Meloxicam, nabumetona y imensulina. |
| Específicos de COX-2 | Celecoxib y Lumiracoxib |

La inhibición de COX-1 no es solo eficaz contra el dolor, fiebre e inflamación, sino que también induce efectos secundarios no deseados, debido al bloqueo de las funciones fisiológicas en las que ésta participa. El descubrimiento de COX-2, asociado a la idea inicial de que esta solo se expresaba durante la inflamación, llevó al desarrollo de inhibidores selectivos de esta isoforma, los cuales tenían una eficacia similar y menores efectos adversos [5].

Sin embargo, hoy se sabe que COX-2, es también constitutiva en algunos tejidos, y que COX-1 puede estar sobre expresada en la inflamación, lo que implica la necesidad de inhibición de ambas isoformas a fin de lograr una real reducción del dolor. Por las mismas razones, la inhibición de 16 cualquiera de ellas podría inducir cierto grado de efectos secundarios no deseados [6].

1.2.1. Reacciones adversas a los AINEs

Dentro de las reacciones adversas de los AINEs, se destaca el elevado número de alteraciones gastrointestinales, derivado de la inhibición de COX-1. Las más graves son debidas a su capacidad de lesionar la mucosa tanto gástrica como duodenal, provocando la aparición de erosiones y úlceras. Otros efectos gastrointestinales menos graves y más frecuentes son: dolor gástrico, gastritis, pirosis, dispepsia, diarrea o estreñimiento.

Las lesiones de la mucosa gástrica o duodenal son en la mayoría de los casos asintomáticas pero pueden originar complicaciones graves como hemorragias o

perforaciones. Existen una serie de factores de riesgo que predisponen a estas complicaciones como son la edad (superior a 60 años), historial previo de úlcera péptica, hemorragia o perforación, utilización de AINEs a dosis elevadas, de acción prolongada o muy ulcerogénicos, tratamiento concurrente con corticoides o anticoagulantes y la existencia de alguna enfermedad de base grave como diabetes, hipertensión, u otra. Desde un punto de vista práctico, para evitar esta toxicidad debe tenerse en cuenta que existen diferencias a la hora de producir este efecto adverso entre los AINEs.

Los efectos secundarios renales más frecuentes de los AINEs son la aparición de edema y la retención de sodio. Ocurren generalmente poco después de iniciar el tratamiento y normalmente poseen escasa repercusión clínica. La toxicidad renal de los AINE ocurre generalmente en situaciones patológicas en las que su perfusión está comprometida y el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas, tales como los estados de hipotensión, cuando existe una hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático. En estas situaciones, se pueden producir diversas nefropatías de carácter agudo como por ejemplo el síndrome nefrótico y la necrosis tubular aguda.

Las reacciones adversas hematológicas de los AINE no son muy frecuentes, pero deben tenerse en cuenta por su gravedad, como es el caso de la anemia aplásica o la agranulocitosis. Otra de las reacciones adversas que pueden presentar los AINE son las reacciones de hipersensibilidad, las que se pueden manifestar de diversas maneras. Entre estas destacan la rinorrea, vasodilatación facial y asma bronquial, y pueden llegar a ser más grave desarrollando desde un angioedema hasta un shock anafiláctico [7].

1.2.2. Acciones de los AINEs

Acción analgésica: a nivel central inhiben las prostaglandinas espinales y cerebrales. A nivel periférico, los AINEs alivian el dolor mediante la supresión de la síntesis de prostaglandinas, bloqueando la sensibilización de las terminaciones nociceptivas.

Acción antipirética: la fiebre puede ser resultado de una infección, de daño tisular, inflamación u otro estado patológico. Un evento común de estas condiciones es la formación de citoquinas, y éstas van a provocar la síntesis de PGE₂ a nivel del hipotálamo, lo que va disparar el termostato hipotalámico provocando un aumento en la generación de calor y una disminución en la pérdida del mismo. Los AINEs suprimen la fiebre causada por agentes que aumentan la síntesis de citoquinas y posteriormente de PGE₂, inhibiendo éstas.

Acción antiinflamatoria: los AINEs inhiben la adhesión y la atracción de los neutrófilos promovidas por los mediadores químicos, disminuyendo así el daño tisular y la inflamación [7].

1.3. Ibuprofeno

El ibuprofeno (Ibu) es un fármaco antiinflamatorio no esteroidales (AINE) que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, cuyo nombre químico es ácido α -metil-4-(2- metilpropilbencenacético), fue desarrollado en 1964 en Inglaterra por los Laboratorios UpJohn y comercializado en 1969, pero no fue hasta 1966 que se le dio el nombre de ibuprofeno. A partir de 1983, se podía dispensar sin necesidad de prescripción médica, bajo el nombre registrado de Nurofén® siempre que no se sobrepasase la dosis diaria de 1200 mg.

En 1985, el Ibuprofeno pierde la protección de patente y aparecen en el mercado farmacéutico versiones genéricas. Para entonces se estima que más de 100 millones de personas en más de 120 países han usado el medicamento [8].

Se estima que en México lo consumen anualmente más de 5 millones de personas, de las cuales un 30-40 % son mayores de 65 años [9]. Actualmente se comercializa en las presentaciones comerciales descritas, como se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Presentaciones comerciales en México de ibuprofeno [10].

| Nombre Comercial | Forma farmacéutica | Dosis (mg) |
|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| Advil | Gragea | 200 |
| Advil | Suspensión | 2000 en 100 mL |
| Bestafen | Tabletas | 400 |
| Citalgan | Tabletas | 400, 600 y 800 |
| Days | Tabletas | 200 |
| Diprodol | Tabletas | 400 |
| Dolval | Tabletas | 200 |
| Febratic | Suspensión | 2000 en 100 mL |
| Ibuflam | Tabletas | 400 |

| | | |
|---------------|----------------------------------|----------------|
| Motrin | Gragea | 400, 600 y 800 |
| Motrin retard | Tableta de liberación prolongada | 800 |
| Motrin | Suspensión | 2000 en 100 mL |
| Proartinol | Tabletas | 400 |
| Quadrax | Tabletas | 400 |
| Tabaion 400 | Tabletas | 400 |

1.3.1. Propiedades físicas y químicas

El HIbu es un sólido incoloro, cristalino, estable, que presenta dos isómeros (Figura 2), debido a la presencia de un carbono quiral.

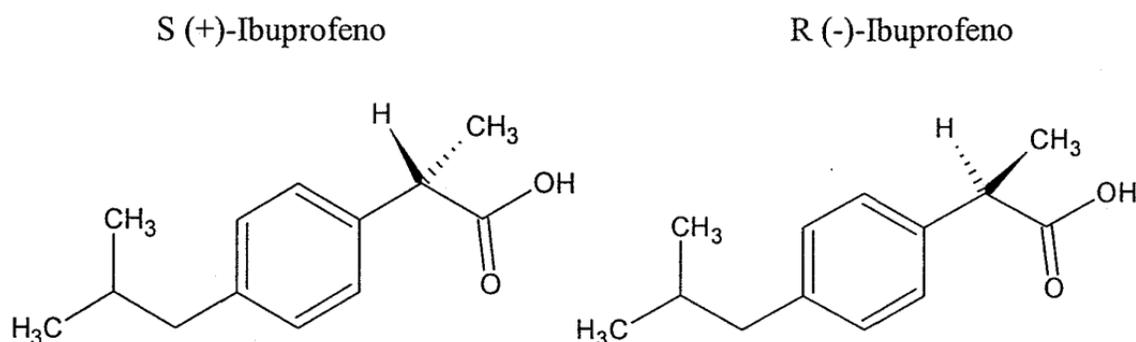


Figura 2. Estructura química de los isómeros del ibuprofeno [11].

La solubilidad de la mezcla racémica de HIbu es de 4.65 mg/100 mL, mientras que para el S(+)-Ibuprofeno fue de 9.61 mg/100 mL, y el R(-)-Ibuprofeno de 9.51 mg/100 mL.

Debido a las características ácidas que presenta el ibuprofeno, es soluble en soluciones alcalinas; por otra parte también es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos [12].

Pese a que las características de cada uno de los isómeros son distintas, las presentaciones comerciales normalmente contienen la mezcla racémica. Y debido a su baja solubilidad en agua, su constante de acidez ha sido determinada principalmente en

mezclas de disolventes orgánicos (acetonitrilo, dimetilformamida, etanol, metanol, 1,4-Dioxano y tetrahidrofurano) con agua [13]. El solvente orgánico comúnmente usado es el metanol porque se acepta que su efecto de solvatación es lo más parecido al del agua; el pK_a de 4.30 a 25 °C [14,15]. Con un peso molecular de 228.26 g/mol y un volumen de 141.60 cm³/mol (235.15 Å³).

1.3.2. Propiedades farmacodinámicas

El ibuprofeno tiene acción analgésica, produce una inhibición irreversible de las ciclooxigenasas y la subsiguiente inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Figura 3) la ciclooxigenasa es una enzima necesaria para que se lleve a cabo la formación de los precursores de las prostaglandinas y el tromboxano; si el ibuprofeno interfiere con la formación de prostaglandinas, es posible entonces evitar una serie de reacciones que pueden ser desencadenadas por estas moléculas y que son causantes del dolor, la inflamación y la fiebre. La acción del ibuprofeno sobre la ciclooxigenasa evita que se produzca una serie de reacciones que son las responsables del dolor, inflamación y fiebre [16].

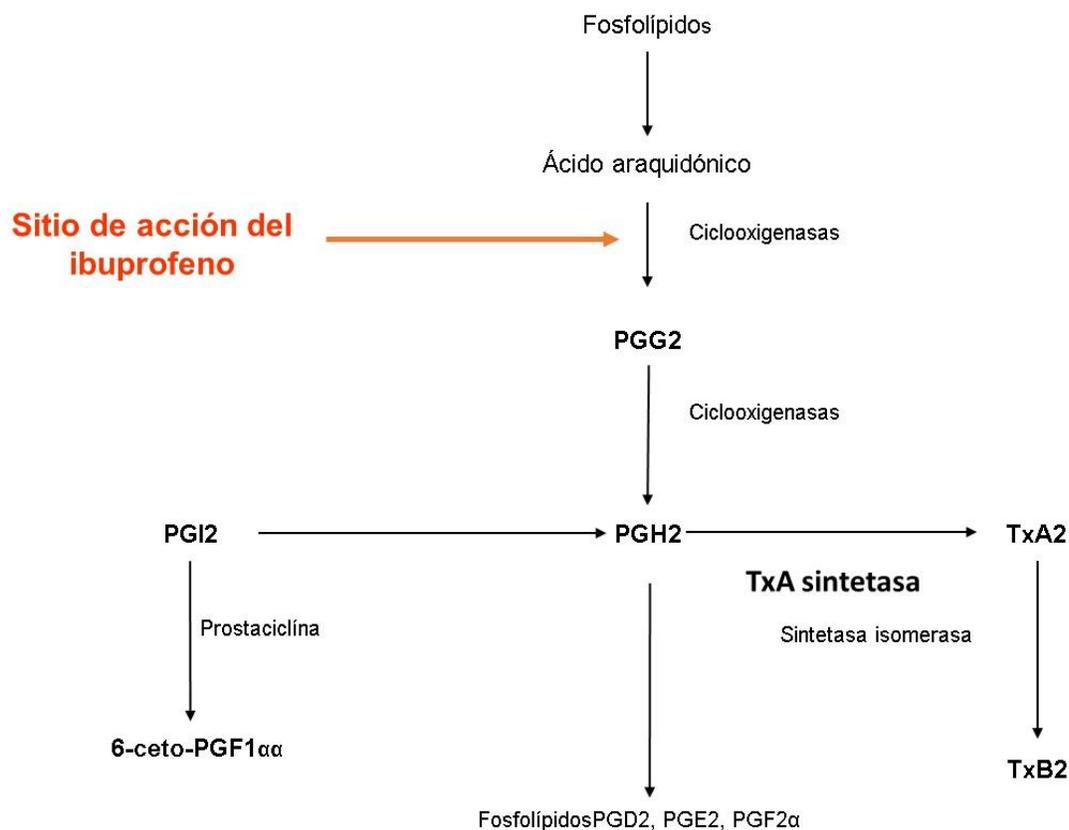


Figura 3. Formación de prostanoideos a partir del ácido araquidónico. Sitio de acción del ibuprofeno [16].

1.3.3. Farmacocinética del ibuprofeno

Absorción: Aproximadamente el 80% de una dosis oral se absorbe por el tracto gastrointestinal. La absorción en promedio es lenta y las concentraciones plasmáticas se reducen cuando el ibuprofeno en tabletas o suspensión se administra con alimentos; sin embargo el grado de absorción no se ve afectado.

Distribución: Estudios en animales indican que la distribución del Ibuprofeno varía de acuerdo a la especie, en humanos la distribución no ha sido publicada. Aproximadamente entre el 90-99% de la dosis está unida a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: El ibuprofeno se somete a biotransformación en el hígado, vía oxidación para formar 2 metabolitos inactivos:

- (+)-2[4'(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]Ácido propiónico (metabolito A).

- (+)-2-[4'-(2-carboxipropil)fenil]Ácido propiiónico (metabolito B).

Excreción: Se excreta principalmente por orina, con algo de excreción biliar. La vida media plasmática varía entre 2-4 horas. Alrededor del 50-60% de una dosis oral, está es excretada por orina como metabolitos A y B o sus conjugaos glucorínidos en 24 horas [17].

1.3.4. Propiedades toxicológicas del ibuprofeno

Los síntomas de intoxicación con ibuprofeno incluyen el vómito, diarrea, hematemesis, anorexia, depresión y azotemia, reflejo de dos síndromes de toxicidad: la ulceración gástrica y el daño renal agudo.

El ibuprofeno provoca la formación de úlceras, debido a que e su n fármaco ácido, así como por la inhibición de la síntesis de prostanglandinas. Cuando se administra con otros analgésicos, como el acetaminofeno, se ha presentado un aumento de la ulcerogenicidad [18].

A Sistema Nervioso Central (SNC) puede ocasionar vértigo, dolor de cabeza, nerviosismo, fatiga, modorra, ansiedad, confusión, depresión mental. Aunque no se ha establecido una relación causal también se han reportado parestesia, alucinaciones, anormalidades en el sueño y un pseudotumor cerebral. Otras manifestaciones asociadas al SNC son conjuntivitis transitoria e hipotensión.

Se ha reportado un decremento de sistema auditivo y ambliopía (vista nublada o decremento de la agudez visual y cambios en la visión del color). Generalmente la visión mejora gradualmente cuando el fármaco se ha dejado de administrar en pacientes con disturbios visuales.

Raramente se han presentado reacciones hepáticas severas como son la ictericia y hepatitis durante la terapia con ibuprofeno, ocasionando un aumento en los niveles séricos AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanin aminotransferasa) y fosfatasa sérica alcalina han ocurrido en pocos pacientes durante la terapia con ibuprofeno.

Efectos dermatológicos como es la urticaria, erupción macular eritematosa y eritema multiforme durante la medicación con el fármaco. También se ha reportado el síndrome de Stevens-Johnson, bochorno, picazón en el recto y acné.

Efectos hematológicos como son la neutropenia, anemia plástica, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia.

Problemas renales como es la insuficiencia renal aguda acompañado de necrosis tubular aguda. Poliuria, azotemia, cistitis, hematuria y un incremento en la eliminación de creatinina e incrementos en las concentraciones de ácido úrico sérico [19].

1.3.5. Interacciones medicamentosas

El uso conjunto de ibuprofeno con anticoagulantes y trombolíticos (derivados de la cumarina, heparina, estreptomicinada o urocinasa) pueden potenciar los efectos anticoagulantes. Pueden ocurrir problemas heirrágicos si se usa ibuprofeno con otros fármacos que inhiban la agregación plaquetaria, como son azlocilina, carbenicilina parenteral, dextrán, dipiridamol, mezlocilina, piperacilina, sulfinpirao, ácido valproico, cefamandol, moxalactama, plicamicina, aspirina, salicilatos u otros antiinflamatorios.

El uso simultáneo como salicilatos, antiinflamatorios, alcohol, corticotropina o esteroides, puede causar un aumento de efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo úlcera y hemorragia. La aspirina puede reducir la biodisponibilidad del ibuprofeno. El ibuprofeno puede desplazar a fármacos muy unidos a proteínas de sus sitios de unión. Los antiácidos pueden reducir la absorción del ibuprofeno, reduciendo la eficacia de diuréticos y de antihipertensores [20].

1.3.6. Sistema de clasificación biofarmacéutica.

Los efectos terapéuticos o tóxicos de un medicamento no dependen únicamente de las características fisicoquímicas y farmacológicas del principio activo sino también de la forma farmacéutica en que es administrado [21].

Para que el principio activo pueda llegar al sitio de acción, primero debe liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene y posteriormente llegar a la circulación sistémica. La eficiencia de este proceso contribuye a la biodisponibilidad del principio activo e involucra dos pasos: la disolución de la forma farmacéutica y la absorción o permeabilidad del principio activo. Ambos conceptos están definidos en el BCS (Biopharmaceutics Classification System, descrita por Amidon en 1995) y clasifica a los fármacos de acuerdo a su solubilidad y su permeabilidad intestinal en 4 grupos como se observan en la figura 4.

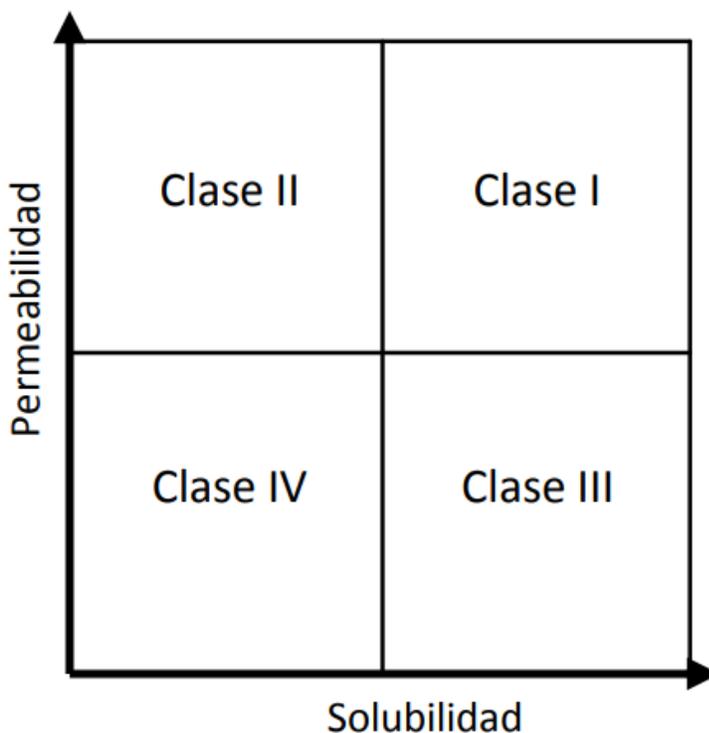


Figura 4. Clasificación biofarmacéutica [21].

Solubilidad

- La solubilidad está basada en la dosis más alta de un producto de rápida disolución.
- Un fármaco se considera de alta solubilidad, si la más alta dosis se disuelve en 250 mL o menos de un medio con pH entre 1 y 7.5.

Permeabilidad

Los fármacos deben alcanzar la circulación sistémica para poder ejercer su efecto terapéutico, cuando estos son administrados por vía oral deben atravesar la barrera gastrointestinal, es decir deben absorberse.

La barrera gastrointestinal, actúa como una membrana semipermeable, permitiendo el paso rápido de ciertas moléculas, mientras que retarda e impide el paso de otros. Es una estructura compleja integrada por lípidos, lipoproteínas y polisacáridos.

También la permeabilidad se basa directamente en la extensión de la fracción absorbida.

Un fármaco es de alta permeabilidad si en humanos se determina que el fármaco tiene una biodisponibilidad absoluta mayor del 90%.

Los fármacos se clasifican según sus características de solubilidad y permeabilidad [23]:

Clase I - Alta Solubilidad, Alta Permeabilidad

Los fármacos de esta clase tienen una buena permeabilidad a menos que sean inestables en el tracto gastrointestinal o si se someten a metabolismo de primer paso. Porque presentan una buena solubilidad, el factor limitante para su absorción es el tiempo de vaciado gástrico. Las formas de liberación inmediata sólidas que contienen fármacos con estas características son potenciales candidatos para bioexenciones de estudios de bioequivalencia.

Clase II - Baja Solubilidad, Alta Permeabilidad

A pesar de tener una buena permeabilidad, los fármacos clasificados en este grupo presentan problemas de solubilidad, entonces la disolución se convierte en un factor limitante en la absorción. El empleo de formulaciones desarrolladas correctamente o técnicas farmacéuticas, tales como la formación de complejos con ciclodextrinas o la

reducción del tamaño de partícula, entre otros, pueden facilitar la disolución y, en consecuencia aumentar la biodisponibilidad oral. Sin embargo, estudios in vitro de disolución deben reflejar las propiedades perfectamente de la disolución in vivo.

Clase III - Alta Solubilidad, Baja Permeabilidad

Este comprende fármacos con buena solubilidad y permeabilidad reducida; éste último se considera un factor limitante para la absorción. Es importante que las formas de dosificación que contienen este tipo de fármacos liberen rápidamente para maximizar el tiempo de contacto con el epitelio intestinal, sin embargo, la absorción puede verse afectada por la influencia de variables fisiológicas, tales como tiempo de residencia y el contenido luminal intestinal.

Clase IV - Baja Solubilidad, Baja Permeabilidad

Esta clasificación es la que los investigadores encuentran más complicada, ya que estos fármacos presentan biodisponibilidad oral reducida debido a su baja solubilidad y baja permeabilidad. Por lo que se requiere de una adecuada formulación para mejorar su disolución y a su vez mejorar la permeabilidad para su adecuada biodisponibilidad [22].

El Hibu se clasifica en la clase II. Estas sustancias presentan baja solubilidad en medio acuoso, pero que son fácilmente absorbidas por la mucosa gastrointestinal. La baja solubilidad está asociada con el perfil lipofílico de la molécula del fármaco, y esto hace que el paso a través de las barreras naturales sea favorable. El paso limitante de este tipo de fármacos es la solubilidad del principio activo [23].

1.4. Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos formados por unidades de glucopiranososa. Las tres ciclodextrinas nativas α -ciclodextrina (α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) y γ -ciclodextrina (γ -CD) difieren en el tamaño del anillo y contienen seis, siete u ocho unidades de glucopiranososa (ver tabla 4), respectivamente. Además, existen otros tipos de CDs derivadas de las nativas, entre las cuales se encuentran la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (2HP- β -CD) y la 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina (2-HP- γ -CD). Estos son polvos cristalinos finos, blancos, con un sabor dulce, y no son tóxicos ya que son absorbidos en el tracto gastrointestinal y metabolizadas por la microflora del colon [24].

Las CDs producen un aumento en la biodisponibilidad de los fármacos, incrementando su límite de solubilidad y su velocidad de disolución [25]. La forma de cono truncado de las CDs (Figura 5), se debe a la configuración 4C_1 (conformación de silla) de las unidades de glucopiranososa; con lo cual, los grupos hidroxilo secundarios quedan alineados a la abertura más ancha del cono, mientras que los hidroxilos primarios, hacia la abertura más estrecha, haciendo que la parte externa de las CDs sea hidrofílica. Dentro de la cavidad se alinean los hidrógenos y los oxígenos que participan en el enlace glucosídico, dando un ambiente lipofílico (Figura 5).

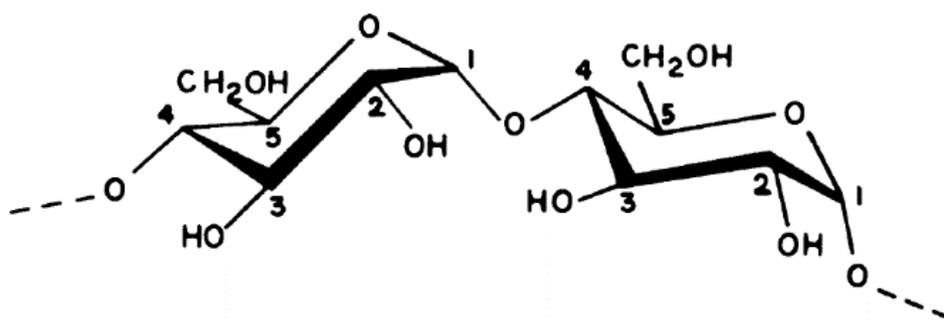


Figura 5. Conformación de las ciclodextrinas, los enlaces α 1 \rightarrow 4, distribuyen en el interior a una cavidad lipofílica, imagen recuperada de [25].

Tanto en solución como en estado sólido, dentro de la cavidad de las CDs, se encuentran moléculas de agua; las cuales, pueden ser fácilmente sustituidas por huéspedes apropiados en donde se presenten interacciones favorables entre la CD-

huésped, estas suelen ser no covalentes del tipo: interacciones hidrofóbicas, disminución de la tensión conformacional, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas o fuerzas de van der Waals. Se considera que la principal fuerza que hace que se lleve a cabo la formación del complejo es el reemplazo de las moléculas de agua (interacción poco favorable, alta entalpía) por una moléculas de menor polaridad (interacción apolar-apolar) [26].

1.4.1. Estructura química y propiedades fisicoquímicas

En la figura 6 se presentan las estructuras de las ciclodextrinas que se trabajaran en esta tesis. Mientras que la β -CD es una de las ciclodextrinas nativas, la 2-HP β y γ -CD son ciclodextrinas con sustituyentes hidroxipropilos en la posición 2 de la unidad glucopiranososa.

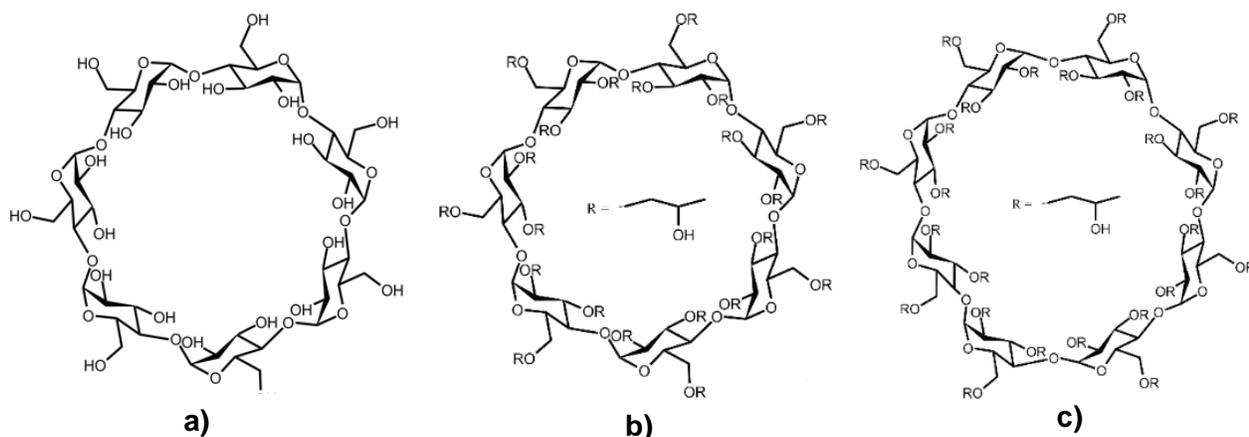


Figura 6. Estructuras químicas de: a) β -CD, b) 2-HP- β -CD y c) 2-HP- γ -CD.

Se muestra a continuación una tabla, de las propiedades fisicoquímicas de las ciclodextrinas utilizadas en esta tesis.

Tabla 4. Propiedades de las ciclodextrinas [27].

| Propiedad | β -CD | 2-HP- β -CD | γ -CD |
|---|-------------|-------------------|--------------|
| Número de unidades de glucopiranososa | 7 | 7 | 8 |
| Peso molecular (g mol ⁻¹) | 1135 | 1380 | 1297 |
| Solubilidad en agua a 25 °C (% p/v) | 1.85 | | 23.2 |
| Diámetro cavidad exterior hidrofílica (Å) | 15.3 | 15.3 | 17.5 |
| Altura (Å) | 7.8 | 7.8 | 7.8 |
| Diámetro de la cavidad interna lipofílica (Å) | 6.2 | 6.2 | 8.1 |
| Volumen de cavidad (Å ³) | 262 | 262 | 427 |
| Moléculas de agua en la cavidad | 11 | 11 | 17 |

Se observa que en la tabla 5 se encuentran reportados valores de solubilidad de las ciclodextrinas nativas en disolventes a temperatura ambiente.

Tabla 5. Solubilidad de las CDs en disolventes (% w/w) a 25 °C [28].

| Disolventes | α -CD | | β -CD | | γ -CD | |
|---------------|--------------|-------|-------------|-------|--------------|-------|
| | 50/50 | 0/100 | 50/50 | 0/100 | 50/50 | 0/100 |
| Agua/Solvente | 50/50 | 0/100 | 50/50 | 0/100 | 50/50 | 0/100 |
| Metanol | 1.2 | <0.1 | 0.3 | <0.1 | 2.8 | <0.1 |
| Etanol | 0.9 | <0.1 | 1.3 | <0.1 | 2.1 | <0.1 |
| Propanol | 0.8 | <0.1 | 1.1 | <0.1 | 0.7 | <0.1 |
| Isopropanol | 4.7 | <0.1 | 2.5 | <0.1 | 0.6 | <0.1 |
| Acetona | 1.9 | <0.1 | 0.3 | <0.1 | 0.5 | <0.1 |

1.4.2. Estructura cristalina

Una de las propiedades características de las CDs, es que cristalizan en agua y en soluciones acuosas de alcoholes [29]. La figura 7 ilustra las formas de los cristales de α , β , γ - CDs.

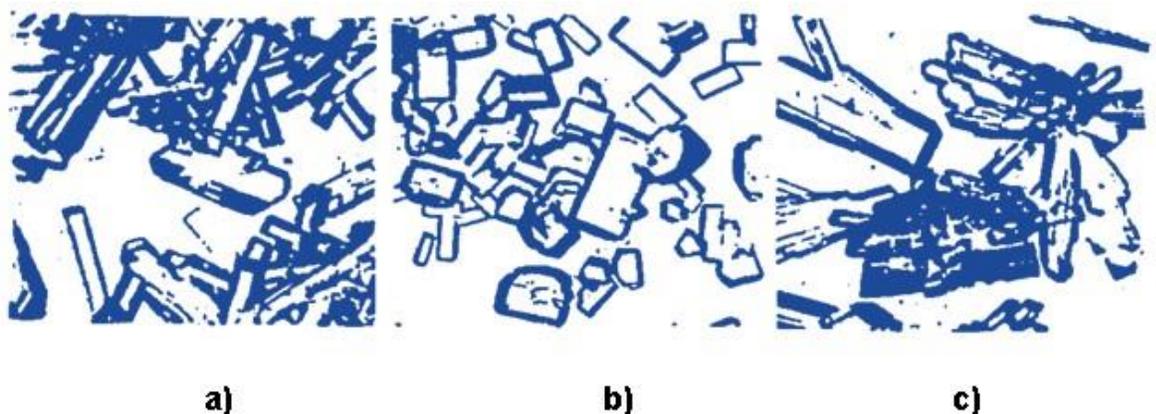


Figura 7. Estructura cristalina de a) β -CD, b) 2-HP- β -CD y c) 2-HP- γ -CD [29].

Las cavidades de las CDs cristalizadas en agua no están vacías, sino que son ocupadas por moléculas de agua [29]. Algunas de ellas están presentes con agua de coordinación y otras con agua estructural. Esta última juega solo un papel sub-alterno de las moléculas de agua, lo cual determina la estructura cristalina [30].

La estructura del agua incluida en los hidratos cristalinos de CDs ha sido investigada por Saenger y colaboradores. Usando técnicas de rayos X, mostrando que las moléculas de agua dentro de la cavidad están en un dinámico estado de desorden [31].

1.4.3. Técnicas instrumentales para estudiar complejos de inclusión

Técnica de difracción de rayos X, que permiten determinar la estructura en estado sólido, así como la agregación en disolución; la microscopia electrónica que permite visualizar los nuevos arreglos supramoleculares de los cuales se obtiene una valiosa información de tamaño y masa mediante la técnica de dispersión de luz; los métodos cromatográficos, además de la técnica de ITC y RMN, han sido utilizados en la determinación de la estequiometría y las constantes de equilibrio del proceso de complejación fármaco-ciclodextrina.

1.5. Termodinámica del equilibrio químico

1.5.1. Termodinámica

La termodinámica es un término general, que significa el estudio y cuantificación de las transformaciones de energía. La parte del universo que se estudia se conoce como el sistema, el resto se denomina los alrededores, es aquí donde se realizan las determinaciones experimentales. El sistema y los alrededores están separados por un límite; es la descripción del límite que caracteriza el sistema y el entorno. Si se puede transferir materia y/o energía a través de la frontera, el sistema se describe como abierto. Si la materia no se puede transferir a través de la frontera, pero la energía sí, el sistema está cerrado. Si no hay transferencia de materia ni de energía a través de la frontera, el sistema está aislado.

La energía, el trabajo, y el calor son los conceptos fundamentales de la termodinámica. La energía se define como la capacidad de un sistema para realizar un trabajo. Cuando existe una diferencia de temperatura entre el sistema y su entorno, se produce una transferencia de calor. Si un sistema pierde energía en forma de calor, se dice que ha ocurrido un proceso exotérmico, si el sistema gana energía en forma de calor, se dice que el proceso es endotérmico.

El contenido total de energía de un sistema se conoce como energía interna (U). Es imposible cuantificar en términos absolutos la energía interna de un sistema, por lo que la termodinámica solo se ocupa de los cambios en la energía interna (ΔU). Por lo tanto, para un proceso dado:

$$\Delta U = U_f - U_i$$

Ecn.1

donde U_f y U_i son las energías internas del sistema en sus estados final e inicial, respectivamente.

Hay otras dos propiedades de la energía interna que son importantes; la primera es que el calor y el trabajo son formas equivalentes de cambiar la energía interna de un sistema. La segunda es que la energía interna de un sistema aislado es constante. Juntas, estas propiedades forman la base de la primera ley de la termodinámica.

1.5.2. Primera ley de la termodinámica

Una forma de enunciar la primera ley es que "la energía interna de un sistema es constante a menos que se altere por transferencia de calor (q) o por efecto de trabajo (w)". Matemáticamente, esto se formula como:

$$\Delta U = q + w$$

Ecn.2

De manera convencional, tanto la pérdida de calor como el trabajo realizado por el sistema reciben signos negativos.

Es posible realizar un análisis más detallado de los cambios termodinámicos si se consideran cambios de estado infinitesimalmente pequeños.

$$dU = dQ + dw$$

Ecn.3

En la práctica, el trabajo puede tomar formas distintas de levantar un peso. Por ejemplo, el trabajo eléctrico necesario para conducir una corriente a través de un circuito, por lo que puede definirse como trabajo de expansión (w_{exp}) y trabajo adicional (w_a). La ecuación (4) se puede reformular como:

$$dU = dQ + dw_{exp} + dw_a$$

Ecn.4

Si un sistema se mantiene a un volumen constante, no se puede realizar ningún trabajo en el entorno ($w_{exp} = 0$). Si se supone que no se puede realizar ningún trabajo adicional ($w_a = 0$), entonces el calor agregado o eliminado de un sistema es igual al cambio en su energía interna:

$$dU = dQ_v$$

Ecn.5

Donde Q_v representa el cambio de energía en forma de calor para un sistema a volumen constante. Si un sistema es libre de cambiar de volumen contra una presión externa constante, entonces el cambio en la energía interna no es igual al calor suministrado o eliminado, porque el sistema debe convertir parte del calor para trabajar contra su entorno. En este caso, $dU = dQ_v$. Sin embargo, se puede demostrar que a presión constante, el calor suministrado o eliminado es igual al cambio de entalpía (ΔH) del sistema (la entalpía, como la energía interna, es una propiedad del estado y una propiedad extensiva):

$$\Delta H = dQ_p$$

Ecn.6

Donde q_p representa el cambio de calor para un sistema a presión constante. La entalpía y la energía interna están relacionadas a través de:

$$H = U + pV$$

Ecn.7

Donde p es la presión y V es el volumen del sistema. Tenga en cuenta que, como en casi todos los casos, a menos que el experimento se diseñe específicamente de otra manera, las mediciones se realizan a presión constante (atmosférica), los calorímetros miden el calor como un cambio en la entalpía, no como un cambio en la energía interna.

1.5.3. Segunda ley de la termodinámica

La segunda ley se ocupa de la dirección del cambio espontáneo. Es evidente en la vida cotidiana que algunos procesos ocurren espontáneamente y otros no.

Como cuando se quema un trozo de madera y no se puede regresar a su forma inicial. De manera similar, los objetos calientes y su entorno se igualan espontáneamente a la misma temperatura, pero un objeto no sube espontáneamente por encima o por debajo

de la temperatura de su entorno. Claramente, hay alguna propiedad de un sistema que caracteriza si el cambio ocurrirá espontáneamente o no; esto se denomina entropía (S). La entropía se relaciona con el grado de desorden de un sistema. Cuanto más desorden está presente, mayor es la entropía. De manera simplificada, la entalpía y la energía interna muestran qué cambios son permisibles (es decir, aquellos cambios donde se conserva la energía), mientras que la entropía muestra qué cambios son espontáneos. La segunda ley de la termodinámica se puede enunciar como "la entropía de un sistema aislado debe aumentar durante el proceso de cambio espontáneo". Matemáticamente,

$$\Delta S_{tot} > 0$$

Ecn.8

donde ΔS_{tot} es la entropía total de todas las partes de un sistema aislado. Para un sistema en contacto mecánico y térmico con su entorno, cualquier cambio de estado va acompañado de un cambio en la entropía del sistema (ΔS_{sis}) y de sus alrededores (ΔS_{alr}). Para un cambio irreversible, el cambio en la entropía total debe ser mayor que cero. En términos generales, el cambio de entropía en el sistema para un proceso se puede calcular a partir del intercambio de calor (Q) con sus alrededores, según la ecuación:

$$\Delta S_{sis} \geq \frac{Q}{T}$$

Ecn.9

Donde la igualdad se cumple para un proceso reversible.

1.5.4. Función de Gibbs

La energía libre de Gibbs es la energía potencialmente disponible para realizar un trabajo de manera que determina la espontaneidad de una reacción:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Ecn.10

El signo de ΔG se utiliza para determinar si una reacción es espontánea o no. Para una reacción, que se desarrolla a temperatura y presión constante:

- 1) Si ΔG es negativo ($\Delta G < 0$); la reacción es espontánea

$$\Delta G_{\text{Productos}} < \Delta G_{\text{Reactivos}} \rightarrow \Delta G \text{ es negativo}$$

Ecn.11a

- 2) Si ΔG es positivo ($\Delta G > 0$); la reacción no es espontánea en el sentido que está escrita. Es decir, que se producirá la reacción inversamente.

$$\Delta G_{\text{Reactivos}} < \Delta G_{\text{Productos}} \rightarrow \Delta G \text{ es positivo}$$

Ecn.11b

- 3) Si $\Delta G = 0$; el sistema reaccionante está en equilibrio, la reacción no tiende a producirse en ningún sentido.

2. ANTECEDENTES

2.1. Complejos de inclusión fármaco-ciclodextrinas

Los complejos de inclusión con CDs son de gran importancia debido a que tienen diversas aplicaciones, en especial en la industria alimentaria y farmacéutica. Se utilizan para evitar la descomposición de compuestos lipofílicos sensibles a la luz, el oxígeno y el calor, solubilizar compuestos poco solubles en agua, estabilizar fragancias, sabores, vitaminas y aceites esenciales, suprimir olores y sabores no deseados, y la liberación controlada del huésped [32].

El complejo de inclusión depende de varios factores como son: fisicoquímicos, estructura del huésped, el tipo de ciclodextrina, la temperatura y el pH. Como se explicó anteriormente, las moléculas huésped pueden incluirse completa o parcialmente dentro de la cavidad según las fuerzas involucradas, incluidas las interacciones electrostáticas, van der Waals e hidrófobas, la formación de puentes de hidrógeno, la exclusión de las moléculas de agua de alta energía unidas a la cavidad y la interacción de transferencia de carga [33].

La cavidad interior de las ciclodextrinas es hidrófoba, por lo que estos compuestos son capaces de albergar moléculas hidrófobas más pequeñas para formar complejos "anfitrión-huésped" (Figura 8), en los que la molécula huésped queda encapsulada. De esta forma, las ciclodextrinas pueden formar compuestos cristalinos a partir de moléculas orgánicas huésped en estado sólido, líquido e incluso gaseoso [34].

Los complejos de inclusión con CDs son de gran importancia debido a que tienen diversas aplicaciones, en especial en la industria alimentaria y farmacéutica. Se utilizan para evitar la descomposición de compuestos lipofílicos que sean sensibles a la luz, el oxígeno y el calor, para solubilizar compuestos poco solubles en agua, estabilizar fragancias, sabores, vitaminas y aceites esenciales, suprimir olores y sabores no deseados, y la liberación controlada del huésped.

La mayoría de los fármacos establecen un equilibrio químico con las CDs de estequiometría 1:1, en donde la Ecn.15 muestra el caso particular del ibuprofeno. Y la

figura 8 muestra una ilustración de la formación del complejo de inclusión del ibuprofeno (en rojo) en la cavidad hidrofóbica de las CDs (en verde).



$$K = \frac{[Ibu-CD^-]}{[Ibu^-][CD]} \quad \text{Ecn.13}$$

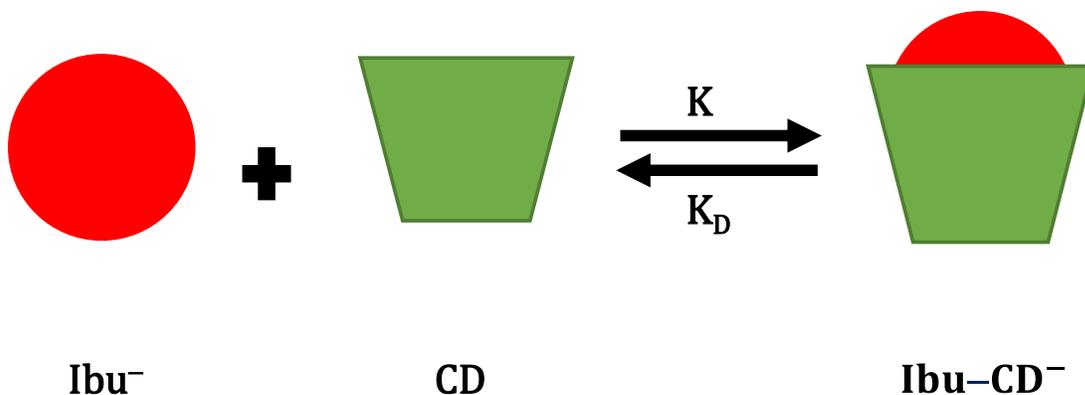


Figura 8. Formación del complejo de inclusión, donde K es la constante de formación y K_D es la constante de disociación del complejo de inclusión.

La ley de acción de masas establece que, a una temperatura y presión constante, el producto de las concentraciones molares de los productos de reacción elevadas a sus coeficientes estequiométricos, dividido por el producto de las concentraciones molares de los reaccionantes elevadas a sus coeficientes estequiométricos, es un valor constante, que se denomina como constante de equilibrio (K) [35].

El valor de la constante de equilibrio indica que la reacción es predominante, de forma que cuanto mayor sea su valor, mayor es la tendencia a que se formen los productos de la reacción y menor será la cantidad de los reactivos que permanezcan.

2.1.1. Métodos de preparación de los complejos de inclusión

- a) **Complejación por formación de pasta:** Se usa cantidades pequeñas de agua, por lo tanto, la complejación ocurre en un medio donde la ciclodextrina no está completamente disuelta. Reduciendo la cantidad de agua necesaria y el tamaño del reactor, lo que conduce un proceso de escalamiento más sencillo y menores costos [36].
- b) **Complejación por Co-precipitación:** ocurre en un medio donde la ciclodextrina se disuelve por completo, a dicha solución se le agrega solución o mezcla lipofílica, conforme la reacción avanza, se aplica enfriamiento, para así acelerar la solubilidad del complejo de ciclodextrina-huésped, causando la formación de precipitado el cual se puede recoger por decantación, centrifugación o filtración [37].
- c) **Complejación con fluidos supercríticos:** Se obtiene al utilizar fluidos como el CO₂, que es ecológicamente compatible, se eliminan fácilmente e inclusive pueden ser reusado [38].
- d) **Complejación por Liofilización:** Es una variante del método de co-precipitación ya que se debe preparar una solución de ciclodextrina para después agregar la solución ó mezcla lipofílica , una vez terminada la reacción se lleva a cabo la liofilización para eliminar la humedad y así obtener el complejo en estado sólido [39].
- e) **Neutralización:** Se disuelve la CD en agua, se aumenta el pH de la solución y se añade el huésped. Finalmente, se neutraliza agregando solución ácida hasta que precipite el complejo de inclusión.
- f) **Mezcla física:** Se coloca la ciclodextrina y el huésped en una mezcladora durante un cierto tiempo.
- g) **Amasado:** Se coloca la CD y el huésped en un mortero y se humedece con un poco de disolvente, amasa hasta la incorporación total y se deja evaporar el disolvente.

- h) **Molienda:** Se coloca la CD y el huésped en un mortero y se humedece con un poco de disolvente, se amasa hasta la incorporación total y se deja evaporar el disolvente.
- i) **Fusión del huésped:** Se funde para después agregar la ciclodextrina.

El método de obtención de un complejo de inclusión depende de cada tipo de huésped. En medio acuoso la cavidad de las CDs se encuentra ocupada por moléculas de agua, las cuales poseen una gran entalpía, que dan como resultado una interacción poco favorable (polar-no polar). Una alta entalpía de las moléculas de agua es la fuerza motriz para que sean sustituidas por una molécula de baja polaridad o no polar. Por lo regular, los complejos de inclusión presentan una relación molar 1:1.

2.1.2. Caracterización de los complejos de inclusión

Existen diversas estrategias para caracterizar a los CI. Estas técnicas se basan generalmente en un cambio en las propiedades físicas o químicas del fármaco como una consecuencia de la complejación. Los complejos se pueden caracterizar en estado sólido o en solución. La caracterización en estado sólido consiste en las siguientes técnicas:

- **Difracción de rayos X de polvos (DRXP):** Se basa en los cambios en los patrones de cristalinidad del complejo con respecto al fármaco o la CD.
- **Calorimetría diferencial de barrido (DSC):** En esta técnica se espera observar la desaparición de las endotermas de fusión del fármaco cuando se encuentra como CI.
- **Análisis termogravimétrico (TGA):** En esta técnica se observan cambios de estabilidad térmica del complejo con respecto al fármaco. El complejo incrementa la estabilidad del fármaco cuando se encuentra en la cavidad de la CD y por lo tanto, será estable a temperaturas más altas que cuando se encuentra en su forma libre.

- **Infrarrojo (IR):** En esta técnica se observan cambios en las bandas características del fármaco o la CD con respecto al complejo, tales como: desaparición de los picos y variaciones en su intensidad.
- **Microscopia electrónica de barrido (SEM):** Esta técnica se usa para observar cambios en la morfología de los complejos con respecto a la CD y el fármaco solos.

La caracterización en solución abarca las siguientes técnicas:

- **Resonancia magnética nuclear (RMN):** Se observa un cambio en el desplazamiento químico de los protones del interior de la cavidad de las CDs o bien de los protones correspondientes a la parte de la molécula de fármaco que se encuentra dentro de la CD.
- **Espectroscopia de UV-visible (UV):** Esta técnica muestra los cambios en la longitud de onda de máxima absorción del fármaco en el espectro del UV, y/o un incremento o disminución de su intensidad.
- **Fluorescencia.:** Al igual que en el UV, se pueden observar cambios en la intensidad de la fluorescencia del fármaco cuando se encuentra en la forma de complejo.
- **Cromatografía de líquidos (HPLC):** Se observan cambios en el tiempo de retención del fármaco en la forma de complejo con respecto al fármaco libre [40].

2.3. Factores que afecten la estabilidad de los complejos

Dada las relaciones termodinámicas entre K , ΔG , ΔH y ΔS , los factores que influyen en la estabilidad de un complejo en solución implican efectos entálpicos y entrópicos. El principal efecto entálpico es la energía de la formación del enlace coordinado entre el ión metálico y el ligante. También es importante la energía de "neutralización de la carga", especialmente para las combinaciones de iones positivos y ligantes negativos. También se debe considerar que hay un efecto entálpico de sentido contrario, como es la entalpía de desolvatación del ion metálico y del ligante al formarse el complejo, ya que la formación del mismo supone desplazamiento de moléculas del disolvente. Las repulsiones mutuas de los ligantes en disolución se debilitan al coordinarse con el ion central, por lo que el calor de formación es favorable (tabla 6).

Tabla 6. Factores que influyen en la estabilidad de los complejos en disolución.

| Efectos debido a la entalpía | Efectos debido a la entropía |
|--|--|
| Variación de la fuerza de enlace con el carácter duro-blando de los iones metálicos y átomos dadores del ligante | Número y tamaño de los anillos quelatos |
| Efecto del campo ligante | Entropía de solución de los iones metálicos y de los ligantes |
| Repulsión estérica y electroestática entre los ligantes en el complejo | Cambios de solvatación en la formación del complejo |
| Entalpía de solución de los ligantes | Variación en la entropía de los ligantes no coordinados |
| Efectos de la entalpía relacionados con la formación del ligante no coordinado y coordinado | Efectos que resultan de las diferencias en las entropías de configuración del ligante en el complejo |

Los efectos entrópicos son debidos a la combinación de especies aisladas (metal y ligantes) que implican cambios en el movimiento y libertad de las especies en solución. La libertad de movimiento del ion metálico es esencialmente libertad de traslación que

puede cambiar al formarse el complejo. El disolvente está “unido” al metal lo que hace que su entropía total sea baja. Los ligantes tienen considerable libertad de movimientos [esto dependerá de la naturaleza de la molécula], que disminuye al coordinarse al ion metálico. Generalmente el ligante tiene mucho menos libertad cuando está coordinado que cuando está libre: la entropía disminuye al perder libertad.

Otro factor a tomar en cuenta es el pH. En algunos casos este puede tener un efecto en la formación del complejo, debido a que a diferentes valores de pH se tendrán diferentes especies químicas del ligante, protonada y/o desprotonada y en algunos casos se tendrá una mezcla de ambas, afectando con esto el modo de coordinación del metal [41].

2.4. Calorimetría de titulación isotérmica

La técnica de titulación por calorimétrica isotérmica (isothermal titration calorimetry, ITC), se ha utilizado en estudios cuantitativos por su capacidad para estudiar interacciones biomoleculares de diversos compuestos, mediante la medición directa del calor que se libera o se absorbe por efecto del enlace biomolecular formado [42].

Al ser un método sensible, este determina de la estequiometría de reacción (N), la constante de equilibrio (K) (también llamada constante de estabilidad o asociación) y el cambio de entalpía (ΔH), que refleja el calor liberado o absorbido durante la interacción. Además, también proporciona datos de entropía (ΔS) y la energía de Gibbs (ΔG) [43].

Los componentes más importantes para este tipo de calorímetro son: una celda de referencia (R), una celda que contiene la muestra que se desea estudiar (M) y una jeringa que contiene el titulante que se adiciona a la celda muestra, donde ocurre la reacción. La aguja de la jeringa cuenta con una palea de agitación accionada mediante un motor interno que permite el mezclado adecuado de los reactivos. El sistema de las celdas se encuentra aislado adiabáticamente del entorno para asegurar que el calor registrado sea solamente el involucrado en el proceso a estudiar, como lo muestra la figura 9 [44].

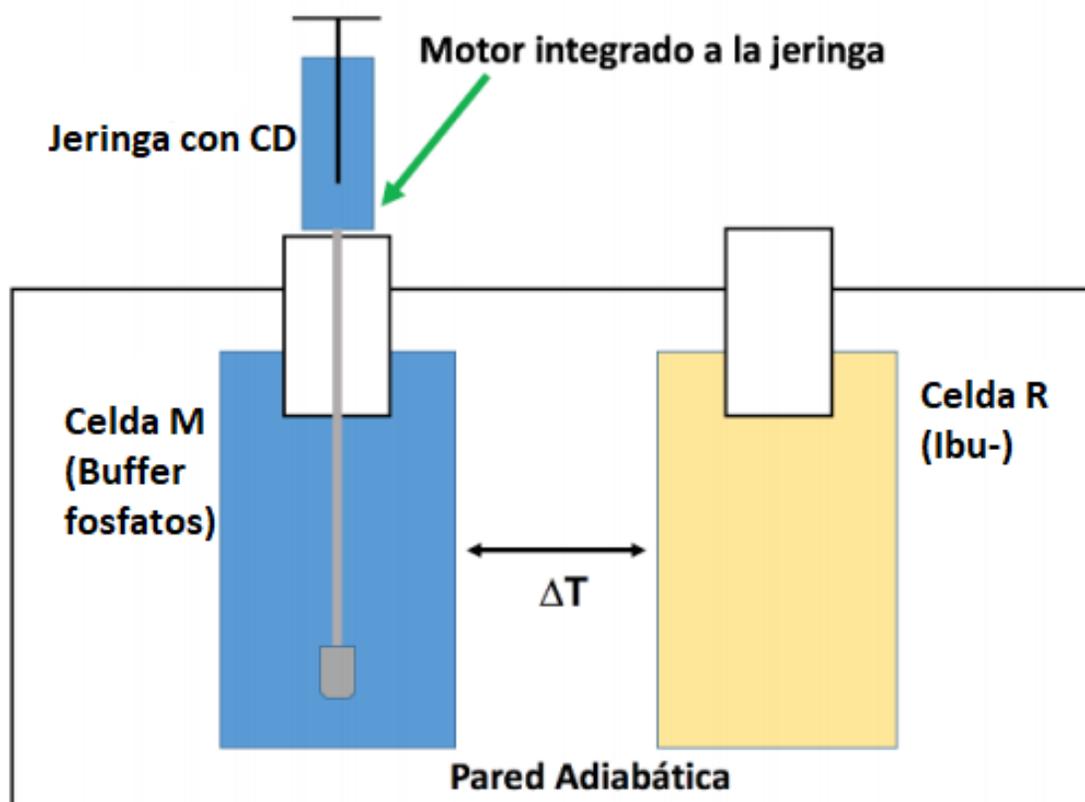


Figura 9. Componentes de un ITC, recuperado de [44].

La paleta de agitación adjunta se monta en la celda de muestra (M) y realiza inyecciones consecutivas de pequeños volúmenes (5–10 μL) de la solución de ligante.

Consta igualmente de un termoelectrico, que mide la diferencia de temperatura entre la celda de reacción y la celda de referencia, y al usar una red de retroalimentación de celda, se mantiene esta diferencia en cero agregando o restando calor a la celda de muestra. Durante la experimentación, el ligante (CDs) se inyecta con la jeringa a la solución receptora (Ibu-) una temperatura constante. Conforme se va agregando el ligante a la muestra, las dos moléculas interactúan y el calor es proporcional a la cantidad de sustrato agregado a la solución receptora.

A medida que la cantidad de analito se satura con el ligante, la señal de calor va disminuyendo gradualmente (Figura 10a). Con los datos de calor del sistema se genera una isoterma de enlace (Figura 10b), la cual representa el grado de saturación de la

muestra con base a la relación molar del sustrato adicionado sobre la muestra, por lo tanto, el grado de saturación será definido en función del calor de la reacción.

Como se observa en la figura 10b, la diferencia del calor total de la titulación indicará el cambio de entalpia (ΔH), la pendiente de la curva en el punto de inflexión está asociada el valor de la constante de equilibrio (K) y el valor de la relación molar en el punto de inflexión de la curva corresponderá a la estequiometría de la reacción (N), siempre y cuando se forme un solo complejo en él sistema [45].

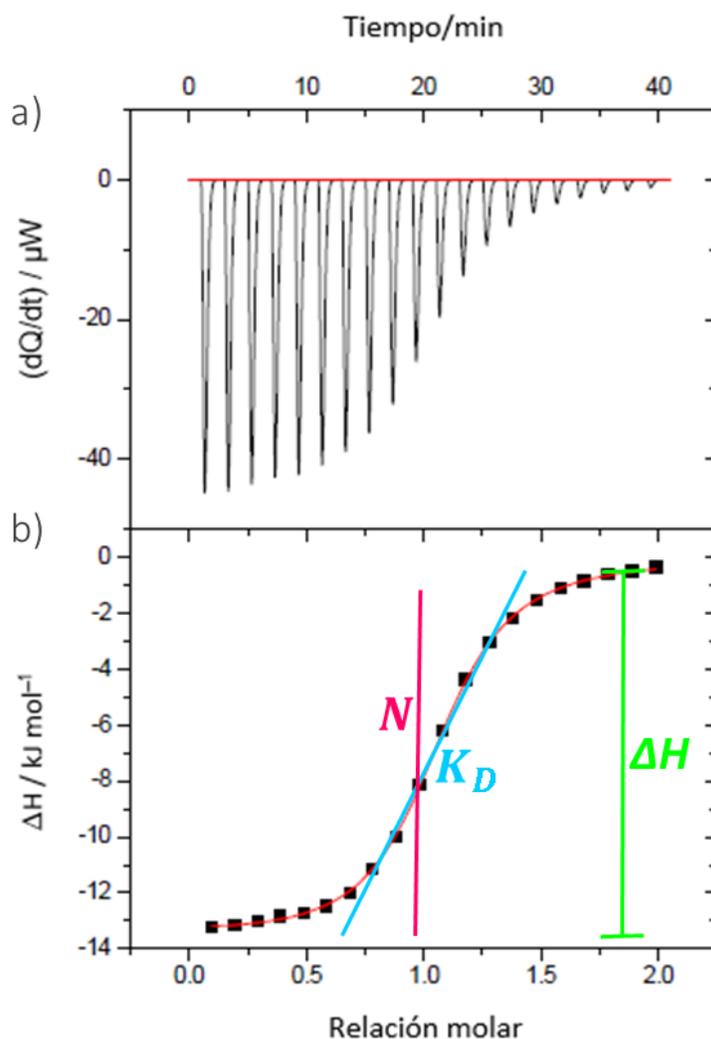


Figura 10. Potenciograma (a) e isoterma de enlace (b) obtenidos de una titulación ITC, recuperado de [45].

3. JUSTIFICACIÓN

En este trabajo se estudiará, de manera comparativa, la interacción del ibuprofeno con tres ciclodextrinas determinando los parámetros termodinámicos de la inclusión. Las ciclodextrinas bajo estudio serán β -CD, 2-HP- β -CD y 2-HP- γ -CD. La interacción se evaluará a 25 y 37 °C en disolución acuosa a pH 7.0 mediante ITC. La determinación de los parámetros termodinámicos de la inclusión de cada sistema fármaco-CD, aportará información indispensable para el diseño de nuevos fármacos con agentes acarreadores. Se sabe que estos agentes incrementan la biodisponibilidad de los AINEs al aumentar su solubilidad y su velocidad de disolución; mejorando su efecto terapéutico. Además la formación del complejo de inclusión elimina algunos de los efectos astringentes e irritantes de los fármacos.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Obtener los parámetros termodinámicos de la formación de complejos de inclusión de ibuprofeno con ciclodextrinas en disolución acuosa neutra; mediante la técnica de calorimetría por titulación isotérmica, para determinar los factores que favorecen la estabilidad de los complejos formados.

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la estequiometría de los complejos de inclusión formados entre Ibuprofeno y β -ciclodextrina, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y 2-hidroxiopropil- γ -ciclodextrina.
- Determinar los parámetros termodinámicos (K , ΔH , ΔG y ΔS) de la formación de los complejos de inclusión, mediante calorimetría por titulación isotérmica a 25 y 37 °C en disolución acuosa a pH =7.0.
- Analizar las constantes de inclusión y discutir los factores que favorecen la estabilidad de los complejos de inclusión.

5. METODOLOGÍA

5.1. Reactivos y equipos

Reactivos

Ibuprofeno sódico (98.0 %, PM = 228.26 g/mol), β -CD (97%, PM = 1134.98 g/mol), 2-HP- β -CD (98.0%, PM = 1380 g/mol), 2-HP- γ -CD (100%, PM = 1580 g/mol) de Sigma-Aldrich. Fosfato de sodio dibásico anhidro (98-102%, PM = 141.96 g/mol), hidróxido de sodio (40.00g/mol) de Fermont. Agua desionizada, HCl concentrado.

Equipo

Balanza analítica Ohaus PA214, Pionner™ (\pm 0.0002 g); potenciómetro (Ion pH/mV/ORP) SevenMulti S47, Mettler Toledo (\pm 0.001 unidades pH), calorímetro MicroCal VP-ITC (G. E. Healthcare) y desgasificador Microcal Therrmovac, Hamilton.

5.2. Predicción del volumen molecular

Con el fin de conocer si la molécula de ibuprofeno tiene el tamaño adecuado para incluirse en el hueco de las ciclodextrinas, se calculó en volumen molecular mediante la aplicación en línea [mollspiration](#) [46].

5.3. Calorimetría por titulación isotérmica

5.3.1. Condiciones experimentales óptimas

Todas las disoluciones en todos los experimentos se prepararon en buffer de fosfatos 0.1 M a pH 7 similar al pH biológico, la solución de ibuprofeno a 5.63×10^{-4} M (0.563 mM) y la CDs a una concentración de 1.74×10^{-2} M (17.4 mM). Tomando de referencia su límite de solubilidad, y a concentraciones macromoleculares para así tener una mayor afinidad de unión del sistema y obtener un mejor diseño en los experimentos. Se realizó a 25 y 37 °C.

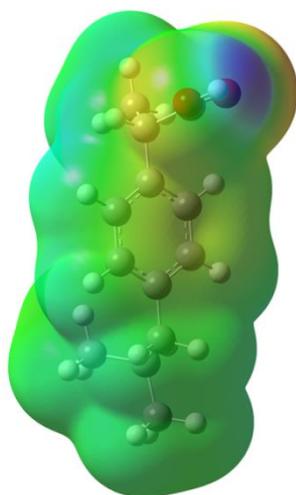
La disolución de ibuprofeno se colocó en la celda de reacción (R). La disolución buffer de fosfatos en la celda de referencia (M), y la disolución de la CD correspondiente se colocó en la jeringa de inyección, donde se realizaron 35 inyecciones de 8 μ L con un

espaciado de 300 segundos entre cada inyección. Se obtuvo el calor de dilución, colocando en la celda R solución de buffer de fosfatos y titulando con la CD correspondiente. En donde en cada valoración del fármaco se corrigió restando este calor de dilución y los resultados experimentales, en el programa PEAQ-ITC [17], para obtener los parámetros termodinámicos de cada sistema de inclusión. Los experimentos se realizaron por triplicado.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1. Predicción del volumen molecular

Con el fin de conocer si la molécula de ibuprofeno tiene el tamaño adecuado para incluirse en el hueco de las ciclodextrinas, se calculó en volumen molecular mediante la aplicación en línea [mollspiration](#), éste es 211.19 \AA^3 , que comparativamente con los datos de la Tabla 4 indican que la molécula tiene el tamaño adecuado para entrar en el hueco de las tres ciclodextrinas bajo estudio, cuyos volúmenes de cavidad son 262 , 262 y 427 \AA^3 de β -CD, 2-HP- β -CD y γ -CD, respectivamente. Como puede notarse, la molécula es mayormente hidrofóbica, lo que la hace poco soluble en agua pero capaz de entrar en la cavidad de las ciclodextrinas.

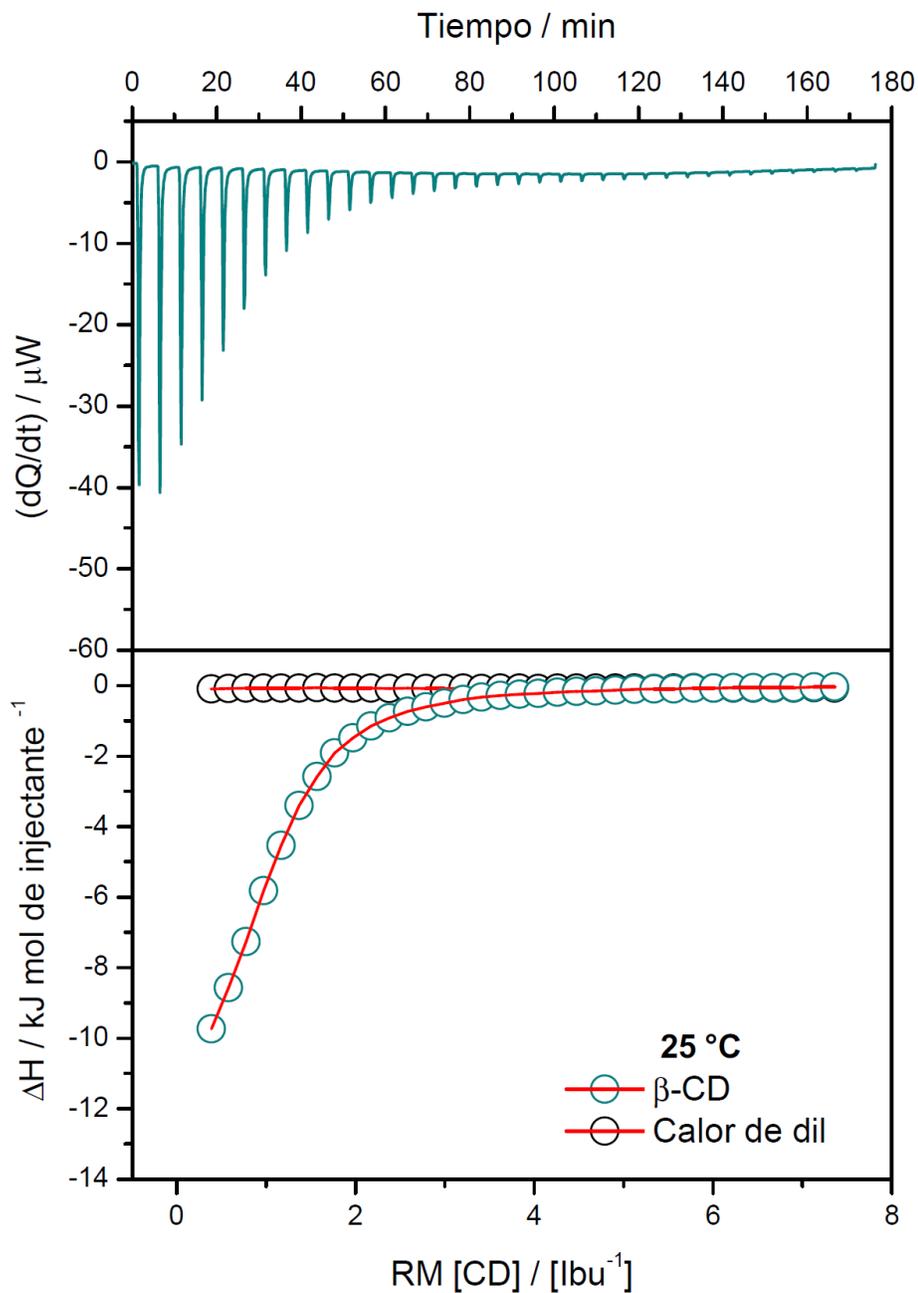


Volumen molecular: $V = 211.19 \text{ \AA}^3$

Figura 11. Superficie de potencial electrostático de la molécula de ibuprofeno. En verde aparece la región hidrofóbica, naranja las zonas nucleofílicas y en azul las zonas electrofílicas.

6.2. Potenciogramas e enlace e isothermas de enlace

Se muestran los potenciogramas e isothermas de enlace de cada complejo de inclusión



Ibu-CD y el calor de dilución(calor de dil) a 25 y 37 °C.

Figura 12a. Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión β -CD con $HIBu^{-}$, a 25 °C.

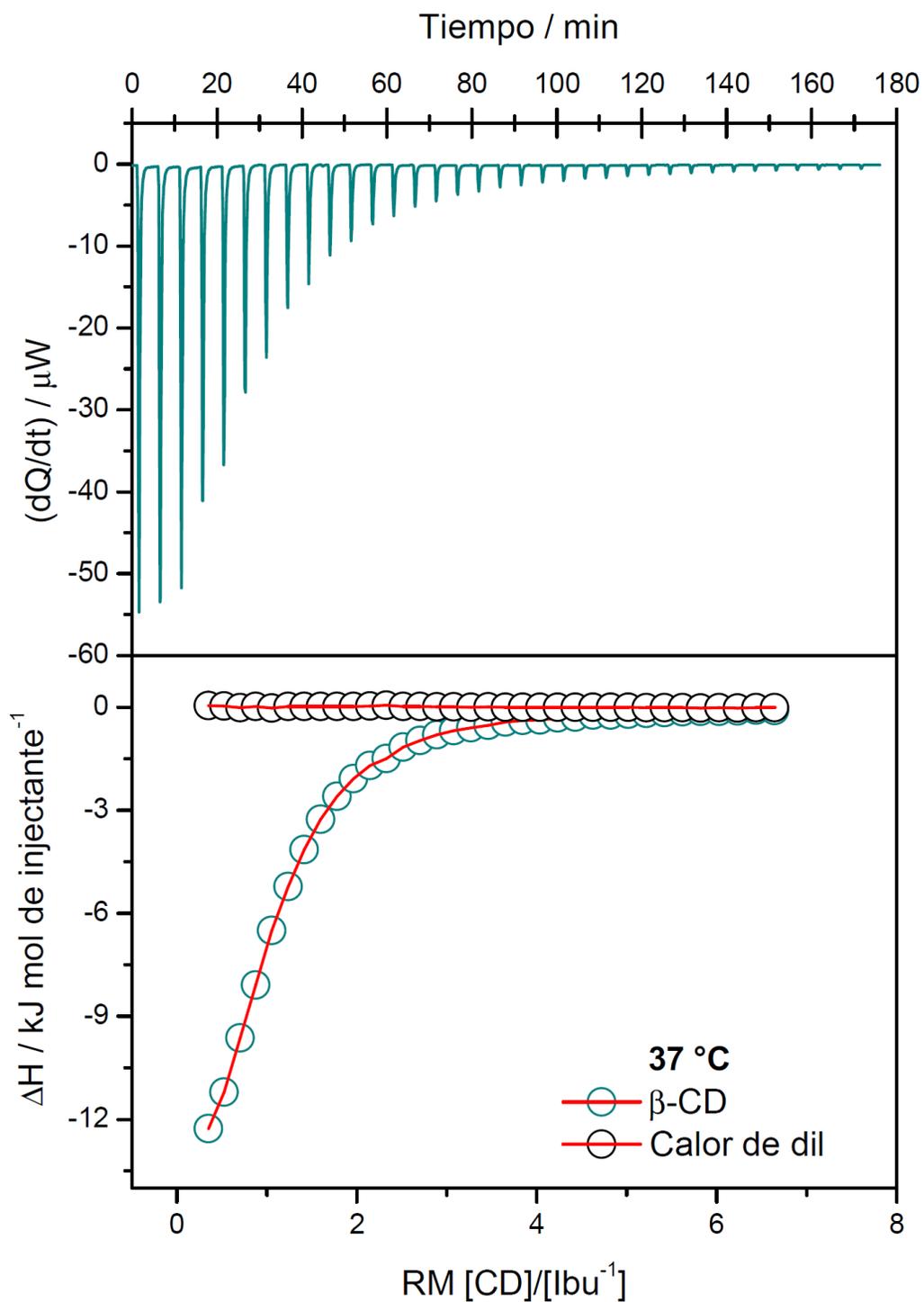


Figura 12b. Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión β -CD con $HIBu^{-}$, a 37 °C.

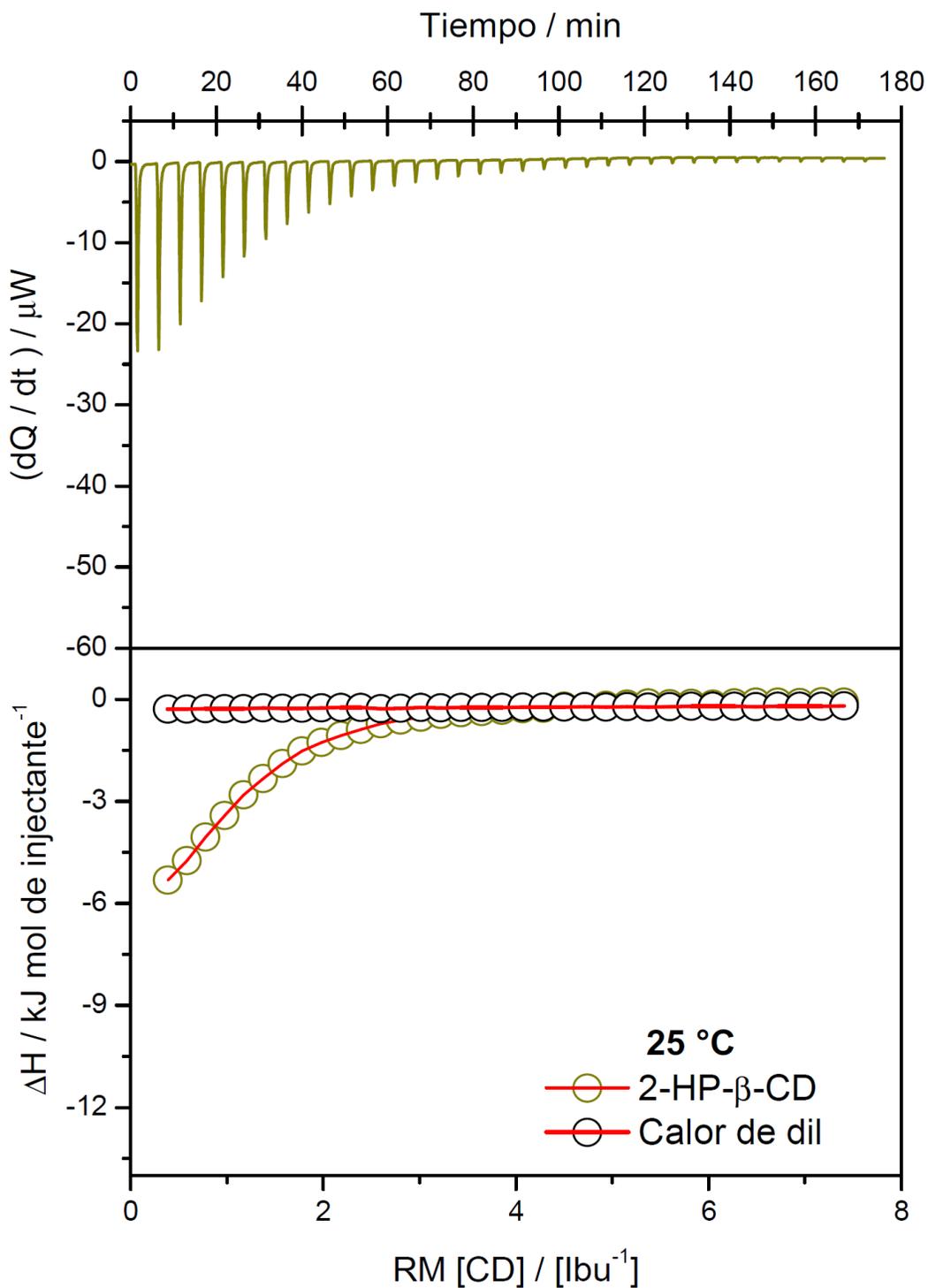


Figura 13a. Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión 2-HP- β -CD con HIBu⁻, a 25 °C.

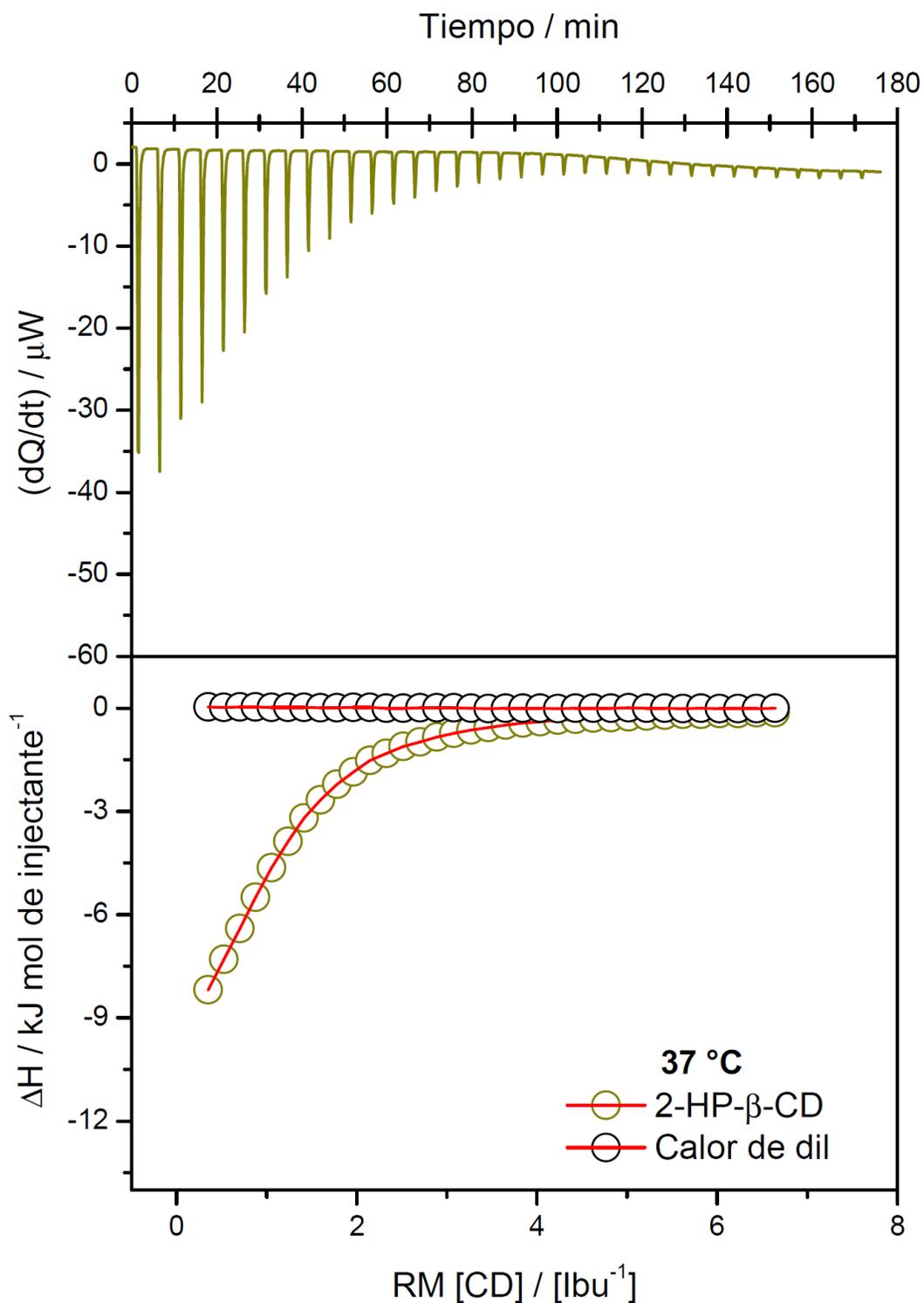


Figura 13b. Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión 2-HP- β -CD con HIBu⁻, a 37 °C.

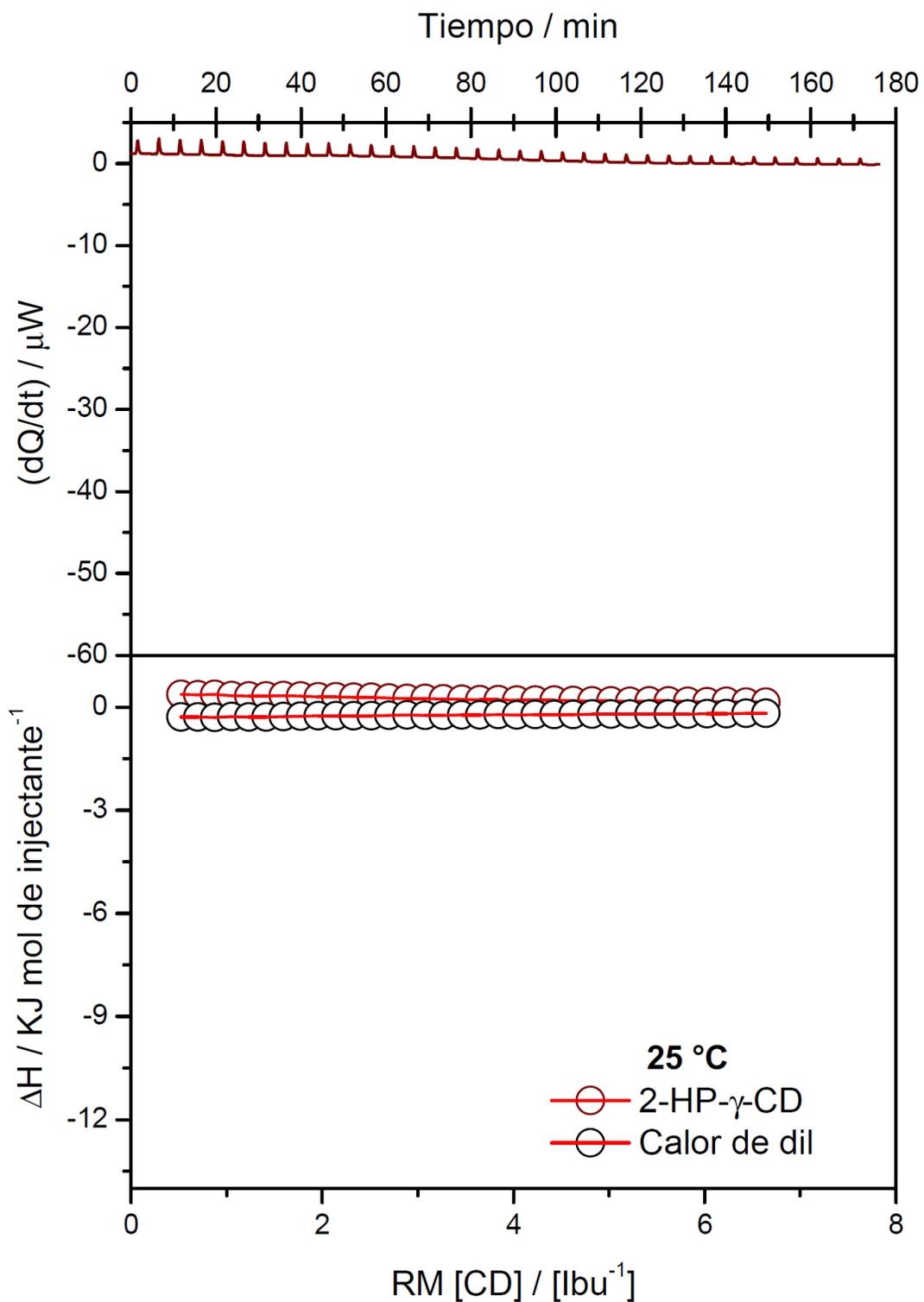


Figura 14a. Potenciograma (parte superior) e isoterma de enlace (parte inferior) del complejo de inclusión 2-HP- γ -CD con $HIBu^{-}$, a 25 °C.

6.3. Comparación del comportamiento de inclusión a 25 y 37 °C

En seguida se muestran la comparación de los potenciogramas e isothermas de enlace de cada complejo de inclusión Ibu-CD de manera simultánea a diferentes temperaturas para comparar el comportamiento en función de la temperatura.

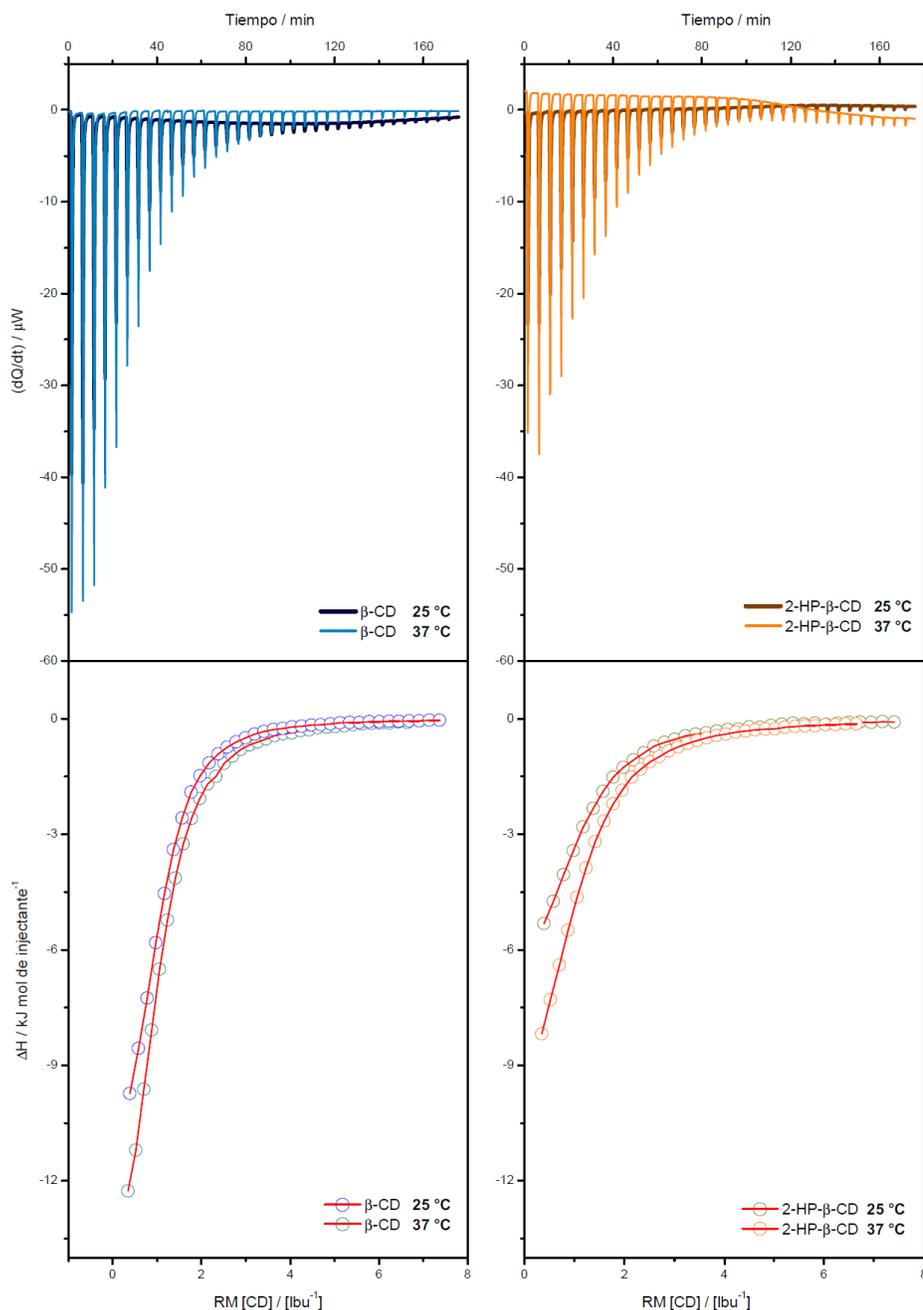


Figura 15a. Comparación de potenciogramas (parte superior) e isothermas de enlace (parte inferior) de los complejos de inclusión de β-CD con Ibu⁻ a 25 y 37 °C.

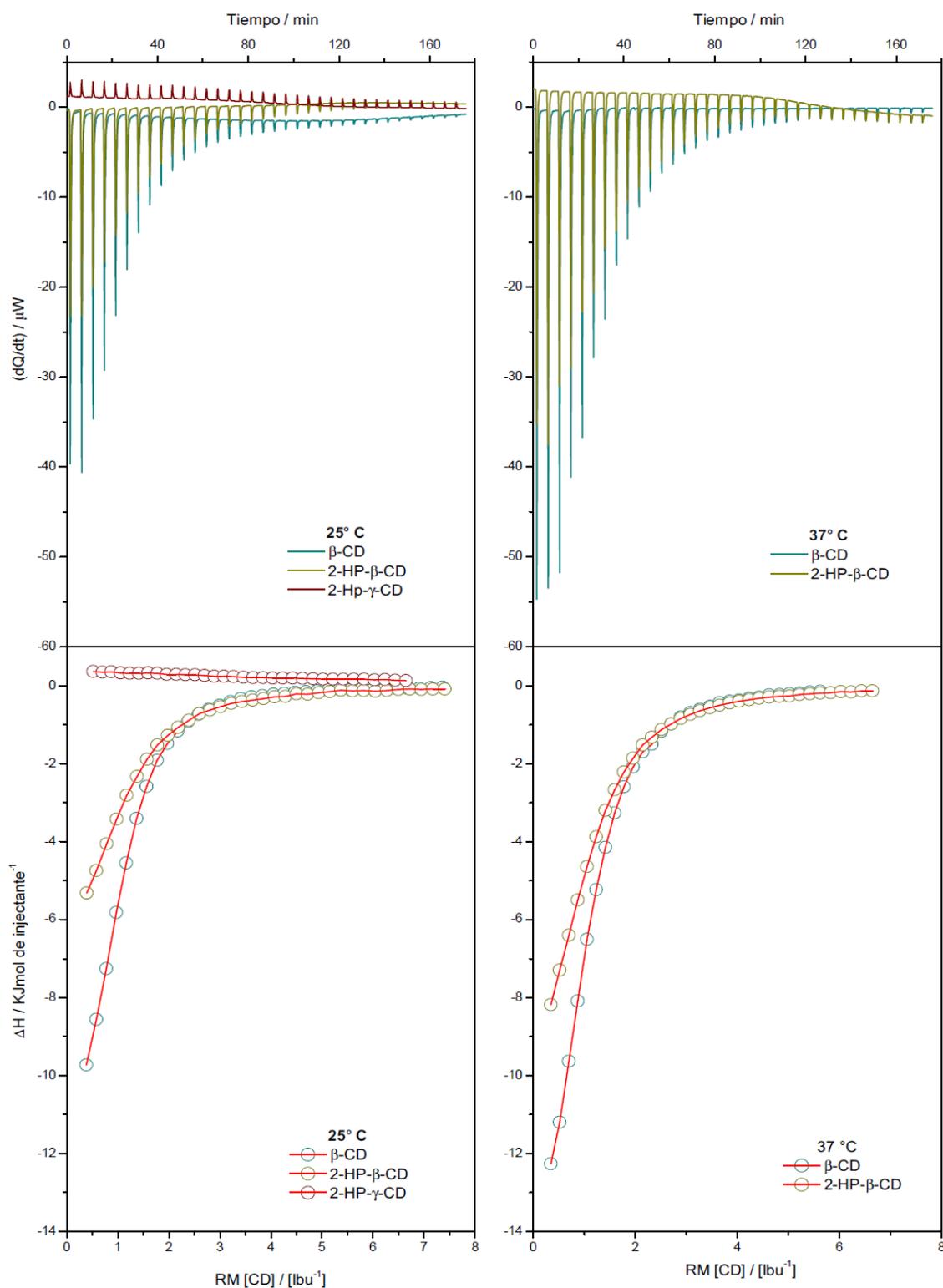


Figura 15b. Comparación de Potenciogramas (parte superior) e isothermas de (parte inferior) de los complejos de inclusión de las CDs a 25 y 37 °C.

Los Potenciogramas (15b) de la inclusión de ibuprofeno en β -CD y 2-HP- β -CD a 25 y 37 °C es un proceso exotérmico, ya que presentaron picos por debajo de la línea base, es decir, que la diferencia entre la celda de reacción estaba más caliente que la celda de referencia, disminuyendo así la temperatura de la celda de reacción para equilibrarla con la celda de referencia debido a la generación de calor en el equipo. Dando como resultado reacciones exotérmicas en las β -CDs a ambas temperaturas. Pero a 37 °C los picos son más alargados en las β -CDs haciendo el proceso a un más exotérmico que a 25 °C.

Las isothermas de enlace a 25 °C son menos cuantitativas, con sigmoides poco definidas, que a 37 °C favoreciendo las relaciones molares pequeñas con el efecto de dilución que a relaciones molares grandes y a una temperatura de 37 °C.

Mientras que en la Figura 15b muestran que la interacción entre Ibu⁻ y 2-HP- γ -CD es débil y poco espontánea, esto es debido a que solo se registró las Kcal.mol⁻¹ propias de la dilución y no la constante de inclusión Ibu-CD⁻.

Los datos de los potenciogramas e isothermas de enlace se ajustaron con el programa MicroCal-PEAQ-ITC.

6.4. Determinación de los parámetros de inclusión a 25 y 37 °C

El análisis de datos de ITC se realizó bajo un modelo que describe la interacción entre Ibu^- y CD en una relación estequiométrica 1:1 (Ecn. 11) a 25 y 37 °C en disolución acuosa. Los termogramas e isothermas de enlace obtenidos se trataron con el software MicroCal-PEAQ-ITC [15].

La Tabla 6, presenta los parámetros termodinámicos obtenidos para el ajuste de un modelo 1:1 de la CD con el ibuprofeno.

Tabla 6. Parámetros termodinámicos: ΔH , $T\Delta S$, ΔG (kJ mol^{-1}); $\log K_{1:1}$; y K_D (M).

| CD | T (°C) | ΔH | $T\Delta S$ | ΔG | $\log K_{1:1}$ | $K_D/10^{-4}$ |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------|------------|-------------------|---------------|
| β - | 25 | -13.20 ± 0.09 | 9.62 | -22.90 | 4.011 ± 0.019 | 1.0 |
| | 25 ^a | | | | 3.67 ^a | |
| | 37 | -17.70 ± 0.05 | 5.09 | -22.90 | 3.830 ± 0.086 | 1.6 |
| 2-HP- β - | 25 | -8.79 ± 0.04 | 12.30 | -21.10 | 3.700 ± 0.013 | 2.0 |
| | 37 | -12.90 ± 0.01 | 8.82 | -21.70 | 2.674 ± 0.007 | 2.2 |
| 2-HP- γ - | 25 | -9.18 ± 0.04 | 22.06 | -12.90 | 2.265 ± 0.087 | 60.0 |

^aExperimento a 16 mM

Se puede observar también en la tabla 6 que el proceso de la inclusión de ibuprofeno dentro de las β -CDs es espontáneo, ya que la energía libre de Gibbs (ΔG) registrada valores negativos, y es un sistema estable. Pero aun sí se liberara más calor y este generara un aumento en la entropía, la reacción seguiría siendo espontanea, es decir, que tendría el mismo valor de ΔG negativo sin importar la temperatura a la que se trabaje como se ve en la Tabla 6 donde los valores de ΔG son muy similares a ambas temperaturas.

El delta H (ΔH) de la β -CD a 37 °C, dio como resultado a un proceso de inclusión más exotérmico. Debido al aumento de la temperatura de la reacción, este libero más calor, obteniendo valores de ΔH más negativos, que a 25 °C.

Ya que al a ver moléculas de agua dentro de la cavidad de las β -CDs con una alta energía; que al entrar el ibuprofeno, estas moléculas salen liberando la energía en forma de calor, es decir, que la inclusión del ibuprofeno en las β -CDs son exotérmicas y la cantidad d calor que se libero fue de entre -12.90 a 17.70 kJ por cada mol aproximadamente. Haciendo que predominara entre el huésped y el anfitrión los enlaces de hidrogeno.

A presión y temperatura constantes los parámetros ΔH y $-T\Delta S$ trabajan en conjunto para calcular delta G ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$). Donde el proceso está impulsado el calor que absorbe o libera un sistema sometido a presión constante (entalpía), y la $-T\Delta S$ determinó la espontaneidad el proceso por la entropía; esto se debe a que cuando se formó el complejo de inclusión, la libertad de translación y rotación del ibuprofeno se disminuyó, dando como resultado sistemas más ordenados. Y comparando los valores de ΔH y $-T\Delta S$ de la Tabla 6 se justificó que el cambio entálpico de la inclusión del Ibu⁻ en las CDs β , y en la 2-HP- γ -CD tiene una $\Delta G \ll 0$ por lo tanto la $K_D \gg 1$ y la reacción esta favorecida entrópicamente.

La isoterma resultante se ajustó a un modelo de enlace (K_D). En donde la relación molar en el centro de la isoterma de enlace da una estequiometría de la reacción 1:1 en donde la señal pasa por el cero, y se vuelve negativa, correspondiente a las calorías propias de la dilución (Figura 15b), los cuales se restaron en la isoterma de enlace para analizar los datos, dando como resultado isotermas de enlace con un valor de cero en relación molar (RM).

Recordemos que las isotermas de enlace de las β -CDs (Figura 15a) muestran un ligero cambio de la entalpía del enlace del ligando al aumentar la temperatura. Mientras que la reacción Ibu⁻ + 2-HP- γ -CD no muestra una isoterma, esto es debido a que solo se registró las Kcal.mol⁻¹ propias de la dilución y no la constante de inclusión del ibuprofeno con la CD. Esto puede ser debido a que los volúmenes de las cavidades de las CDs (Tabla 4) y el volumen del ibuprofeno muestran que la molécula de ibuprofeno se ajusta a la cavidad en las CDs β a diferencia de la molécula CD γ , donde el volumen de la cavidad es aproximadamente ~ 1.7 veces mayor que el volumen del ibuprofeno,

ocasionando que el complejo de inclusión sea inestable, y no forme complejos de inclusión.

El área de cada pico se integró y se graficó con respecto a la relación molar (RM). Donde la isoterma de enlace resultante se ajustó a un modelo de enlace (K). En donde la RM en el centro de la isoterma de enlace da una estequiometría de la reacción 1:1 en las β -CDs. A diferencia con la γ -CD, en el cual llega un momento en que la señal pasa por el cero, y se vuelve negativa. En donde estas señales negativas corresponden a las calorías propias de la dilución, los cuales se restaron en la curva de disociación para poder hacer el análisis de los datos, dando como resultado en las isotermas de enlace un valor de cero en RM (Figura 15b), concluyendo que el complejo de inclusión es inestable a esta unión.

7. CONCLUSIONES

La estabilidad termodinámica de los complejos de inclusión, en solución acuosa, queda determinada por el ajuste del fármaco a la cavidad de la ciclodextrina.

Donde el proceso es espontáneo y exotérmico con una relación estequiométrica 1:1 en las CDs β .

El comportamiento de la inclusión a 25°C y 37°C muestran una tendencia muy similar con respecto a ΔG , sin embargo, la formación del complejo Ibu:CD a 25°C con β -CD, la reacción es favorecida por la entalpía de la reacción, mientras que la 2-HP- γ -CD es favorecida por la entropía de formación del complejo. Es decir, que los complejos de inclusión están determinados por el volumen del fármaco sobre volumen de la cavidad de la ciclodextrina.

Donde los resultados obtenidos para los complejos de inclusión con las CDs β presentaron constantes de inclusión 1:1 que pueden favorecer a los fármacos clase II, mejorando a un más velocidad de absorción, debido a que el fármaco se encuentra no ionizado en solución, este atravesara la membrana por difusión simple favoreciendo la absorción mucho más rápido que en formulaciones de comprimidos o capsulas.

La solubilidad del fármaco se encuentra disuelto antes de su administración a un pH adecuado, sin perder su naturaleza química, es decir, no ionizado. Aumentado así su solubilidad y su biodisponibilidad (velocidad y cantidad) que logra llegar a circulación general en un tiempo más corto que con formulaciones convencionales, en una menor dosis, y así eliminar los efectos adversos provocados por los AINES.

8. PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio de las ciclodextrinas a otras temperaturas, para determinar su efecto sobre la inclusión de ibuprofeno.

Utilizar otro tipo de ciclodextrinas como son α -, γ -CD nativas y sintetizadas, que no están incluidas en este trabajo, para compararlas y determinar si son mejor que las ya estudiadas en esta tesis.

Estudiar la inclusión de otro tipo de fármacos clase II, por ejemplo, glibenclamida, atenolol, carvedilol, esmolol, metoprolol, propranolol.

9. ANEXOS

9.1. Cálculos de las concentraciones en la experimentación

β -Ciclodextrina

$$25\text{mL} \frac{1\text{ L}}{1000\text{ mL}} \times \frac{1.74 \times 10^{-2}\text{ mol}}{1\text{ L}} \times \frac{1134.98\text{ g R.P.}}{1\text{ mol}} \times \frac{100\text{ g R.A.}}{97\text{ g R.P.}} = 0.5089\text{ g R.A.}$$

2-Hidroxiopropil- β -Ciclodextrina

$$25\text{mL} \frac{1\text{ L}}{1000\text{ mL}} \times \frac{1.74 \times 10^{-2}\text{ mol}}{1\text{ L}} \times \frac{1380\text{ g R.P.}}{1\text{ mol}} \times \frac{100\text{ g R.A.}}{98\text{ g R.P.}} = 0.6125\text{ g R.A.}$$

2-Hidroxiopropil- γ -Ciclodextrina

$$25\text{mL} \frac{1\text{ L}}{1000\text{ mL}} \times \frac{1.74 \times 10^{-2}\text{ mol}}{1\text{ L}} \times \frac{1580\text{ g R.P.}}{1\text{ mol}} \times \frac{100\text{ g R.A.}}{100\text{ g R.P.}} = 0.6873\text{ g R.A.}$$

Ibuprofeno sódico (sal de sodio)

$$10\text{mL} \frac{1\text{ L}}{1000\text{ mL}} \times \frac{1 \times 10^{-2}\text{ mol}}{1\text{ L}} \times \frac{228.26\text{ g R.P.}}{1\text{ mol}} \times \frac{100\text{ g R.A.}}{98\text{ g R.P.}} = 0.0232\text{ g R.A.}$$

- Dilución de ibuprofeno sódico (sal de sodio)

$$V1 = \frac{(5.62 \times 10^{-4}\text{ mol})(25\text{ mL})}{1 \times 10^{-2}\text{ M}} = 1.4075\text{ mL en } 10\text{ mL}$$

Buffer de fosfatos , pH 7.

$$100\text{mL} \frac{1\text{ L}}{1000\text{ mL}} \times \frac{0.1\text{ mol}}{1\text{ L}} \times \frac{141.96\text{ g R.P.}}{1\text{ mol}} \times \frac{100\text{ g R.A.}}{99.7\text{ g R.P.}} = 1.423\text{ g R.A.}$$

9.1.1. Preparación del Buffer de Fosfato a pH 7, 0.1M

1. Pesar en un vidrio de reloj de vidrio con ayuda de una balanza analítica la cantidad calculada de Fosfato de sodio (Dibásico anhidro).
2. Agregar lo pesado del punto "1" a un vaso precipitado de 50 ml y adicionar agua desionizada, llevar a agitación a un parrilla con una barra magnética .Hasta que se disuelva completamente el fosfato de sodio.
3. Tomar el pH con ayuda de un potenciómetro.
4. Ajustar el pH de la solución con HCl concentrado hasta obtener un pH 7.
5. Transvasar a un matraz de volumétrico de 100 mL. Hacer lavados al vaso en donde se disolvió el fosfato de sodio y adicionarlo al matraz volumétrico de 100 mL (3 veces). Llevar aforo de 100 ml con agua desionizada.

9.1.1. Preparación de las disoluciones de las CDs a 1.74×10^{-2} M cada una

- a. Pesar en un vidrio de reloj de vidrio con ayuda de una balanza analítica la cantidad calculada anteriormente de cada ciclodextrina.
- b. Agregar lo pesado del punto "1" a un vaso precipitado de 10 ml y adicionar
 - a. Buffer de pH 7.
- c. Agregar al vaso una barra magnética y llevar agitación hasta que se solubilice completamente la ciclodextrina.
- d. Transvasar a un matraz volumétrico de 25 mL y llevar aforo con Buffer de fosfato a pH 7.

9.1.2. Preparación de la disolución de ibuprofeno sódico (sal de sodio),
 5.63×10^{-4} M

1. Pesar en un vidrio de reloj de vidrio con ayuda de una balanza analítica la cantidad calculada anteriormente del fármaco
2. Agregar lo pesado del punto "1" a un vaso precipitado de 5 ml y adicionar Buffer de pH 7.
3. Adicionar una barra magnética y llevar agitación, hasta solubilizar completamente el ibuprofeno en el medio.
4. Se lleva a un matraz de volumétrico de 10 ml y se lleva aforo con buffer de fosfato pH 7.
5. Tomar 1.40 ml del matraz del punto 4 con ayuda de una micropipeta a un matraz volumétrico de 25 ml y llevar aforo con buffer de fosfatos pH 7.

9.1.3. Exposiciones de carteles y entrega de constancias

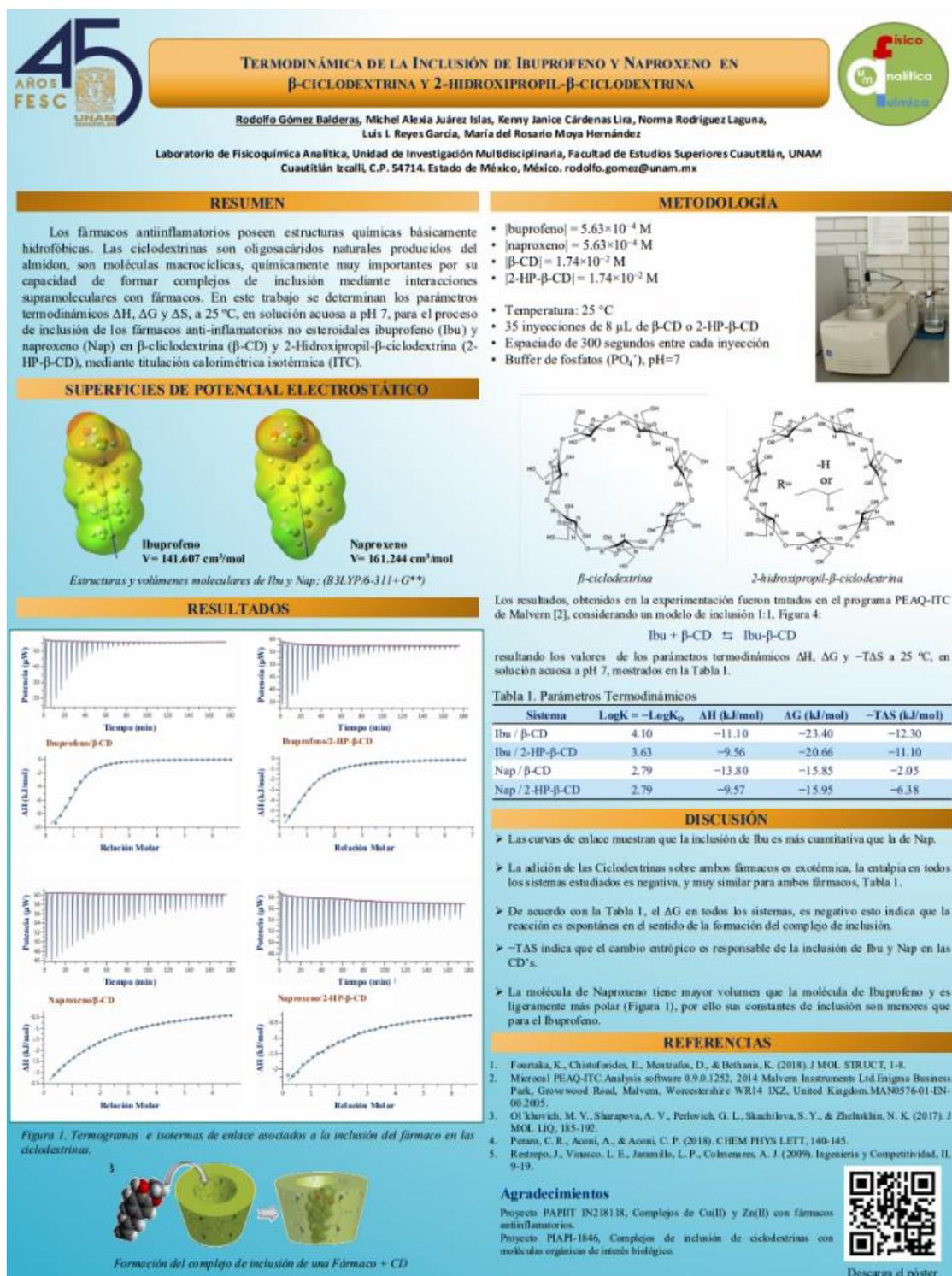


Figura 14a. Cartel para la Sociedad Química de México A, C.



Imagen 14b. Constancia otorgada por participar con el trabajo: "Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en β -CD, y 2-HP- γ -CD" en el 54 Congreso mexicano de química.



TERMODINÁMICA DE LA INCLUSIÓN DE IBUPROFENO Y NAPROXENO EN β -, 2-HIDROXIPROPIL- β -Y 2-HIDROXIPROPIL- γ - CICLODEXTRINA



Kenny Janice Cárdenas Lira, Michel Alexia Juárez Islas, Rodolfo Gómez Balderas, Norma Rodríguez Laguna, Adrián Ricardo Hipólito Nájera, María del Rosario Moya Hernández
 Laboratorio de Físicoquímica Analítica, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM Cuautitlán Izcalli, C.P. 54714. Estado de México, México. janice.kq311@gmail.com, michelcobach02@gmail.com

RESUMEN

Ciertos fármacos poseen estructuras químicas hidrofóbicas que favorecen su interacción con ciclodextrinas (CDs) formando complejos de inclusión [1], lo que se manifiesta con un aumento en su solubilidad [2]. En este trabajo se determinan los parámetros termodinámicos K , ΔH , ΔG y ΔS , para el proceso de inclusión de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) ibuprofeno (Ibu-) y naproxeno (Nap-), en β -ciclodextrina (β -CD), 2-Hidroxiopropil- β -ciclodextrina (2-HP- β -CD, MS=0.6) y 2-Hidroxiopropil- γ -ciclodextrina (2-HP- γ -CD, MS=0.6) a 25 y 37 °C en solución acuosa a pH 7, mediante titulación calorimétrica isotérmica (ITC). El estudio termodinámico de la interacción fármaco-CD tiene la finalidad de aportar información para preparar nuevos agentes acarreadores, estabilizantes, etc., con menos efectos secundarios para el organismo[3].

FÁRMACOS Y CICLODEXTRINAS

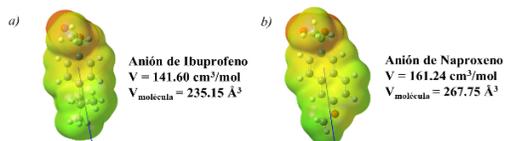


Figura 1. Estructuras y volúmenes moleculares de a) Ibu- y b) Nap-; (B3LYP/6-311+G**)

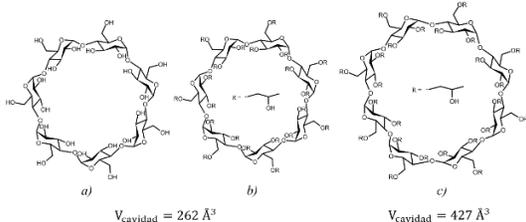


Figura 2. Estructuras químicas de a) β -CD, b) 2-HP- β -CD y c) 2-HP- γ -CD.

CONDICIONES EXPERIMENTALES

- [Ibu-] = $5.63 \times 10^{-4} \text{ M}$
- [Nap-] = $5.63 \times 10^{-4} \text{ M}$
- [β -CD] = $1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- [2-HP- β -CD] = $1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- [2-HP- γ -CD] = $1.74 \times 10^{-2} \text{ M}$
- Temperatura: 25 y 37 °C
- 35 inyecciones de 8 μL de la CD correspondiente
- Espaciado de 300 s entre cada inyección
- Buffer de fosfatos (PO_4) a pH 7.



REFERENCIAS

- Brewster, M. E., & Lofsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Drug Solubility: How to Measure It, How to Improve It*, 7, 645.
- Audur, M., Már, M., & Thorstein, L. (2002). Self Association and Cyclodextrin Solubilization of NSAIDs. *Journal of Inclusion Phenomena & Macroscopic Chemistry*, 14, 213.
- Lofsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. I. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 1017.
- Microcal PEAQ-ITC. Analysis software 0.9.0.1252, (2014) Malvern Instruments Ltd. United Kingdom. MAN0576-01-EN-00.2005.
- Junquera, E., & Aicart, E. (1999). A fluorimetric, potentiometric and conductimetric study of the aqueous solutions of naproxen and its association with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 2, 169.
- Ashok C., I., Christy M. W., & Steven P., S. (2005). Isothermal titration calorimetry method for determination of cyclodextrin complexation thermodynamics between artemisinin and naproxen under varying environmental conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2, 325.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto PAPIIT IN218118, Complejos de Cu(II) y Zn(II) con fármacos antiinflamatorios.
 Proyecto PIAP1-1846, Complejos de inclusión de ciclodextrinas con moléculas orgánicas de interés biológico.



Descarga el póster

RESULTADOS

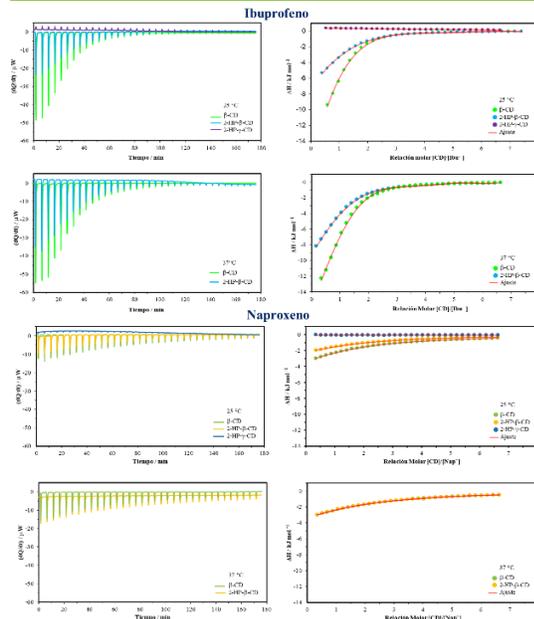


Figura 3. Potenciogramas (izquierda) e isotermas de enlace (derecha).

Los resultados, obtenidos en la experimentación fueron tratados en el programa PEAQ-ITC de Malvern [4], considerando un modelo de inclusión 1:1 (Ecuación 1).

$$\text{Fármaco}^- + \text{CD} \rightleftharpoons \text{Fármaco-CD}^- \quad (1)$$

Resultados promediados de los valores de cada parámetro termodinámico estudiado (Tabla 1)

Tabla 1. Parámetros termodinámicos: $\log K_{1:1}$; ΔH , ΔG y $-\Delta S$ en kJ mol^{-1} ; K_D en M.

| Fármaco | CD | T/°C | $\log K_{1:1}$ | ΔH | ΔG | $-\Delta S$ | $K_D/10^{-4}$ |
|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ibu- | β -CD | 25 | 4.011 ± 0.019 | -13.20 ± 0.09 | -22.90 | -9.62 | 1.0 |
| | | 37 | 3.67^a | | | | |
| | 2-HP- β -CD | 25 | 3.830 ± 0.086 | -17.70 ± 0.05 | -22.90 | -5.09 | 1.6 |
| | | 37 | 2.674 ± 0.007 | -8.79 ± 0.04 | -21.10 | -8.82 | 2.2 |
| | 2-HP- γ -CD | 25 | 2.265 ± 0.087 | -9.18 ± 0.04 | -12.90 | -22.06 | 60.0 |
| | | 37 | 2.783 ± 0.002 | -14.10 ± 0.03 | -15.90 | -1.76 | 16.5 |
| Nap- | β -CD | 25 | 2.710 ± 0.005 | -14.90 ± 0.09 | -16.10 | -1.20 | 19.5 |
| | | 37 | 2.775 ± 0.006 | -9.36 ± 0.07 | -15.80 | -6.48 | 16.8 |
| | 2-HP- β -CD | 25 | 3.15^b | | | | |
| | | 37 | 3.01 ± 0.05^b | -6.3 ± 0.2^b | -17.25 | -9.63 ^b | 9.68 ^b |
| | 2-HP- γ -CD | 25 | 2.692 ± 0.007 | -15.30 ± 0.13 | -16.00 | -0.73 | 20.3 |
| | | 37 | 2.79 ± 0.03^b | -9.3 ± 0.2^b | -16.5 ^b | -8.64 ^b | 16.01 ^b |
| 2-HP- γ -CD | 25 | 1.959 ± 0.114 | -2.39 ± 0.50 | -11.20 | -8.80 | 110.0 | |

^aValores determinados por fluorescencia a $\text{pH} = 9$ [5].
^bValores determinados por ITC a $\text{pH} = 10$ [6].

DISCUSIÓN

- De acuerdo con la Tabla 1 la inclusión de ambos fármacos sobre las CDs a 25 y 37 °C es exotérmica, el valor de ΔH disminuye al aumentar la temperatura.
- El ΔG en todos los sistemas es negativo, esto indica que la reacción es espontánea en el sentido de la formación del complejo de inclusión.
- El ΔH y el ΔS favorecen la inclusión de Ibu- y Nap- en las CDs. Sin embargo, para β -CD y 2-HP- β -CD el proceso es favorecido por un cambio entálpico, mientras que para la 2-HP- γ -CD el proceso es impulsado entrópicamente.
- Las curvas de enlace muestran que la inclusión de Ibu- es más cuantitativa que la de Nap-.
- La molécula de Nap- tiene mayor volumen que la molécula de Ibu- y es ligeramente más polar (Figura 1), por ello sus constantes de inclusión son menores que para Ibu-.
- El volumen de la cavidad de la 2-HP- γ -CD (Figura 2c) es aproximadamente ~ 1.7 veces mayor que el volumen de los fármacos lo que ocasiona que el complejo de inclusión sea inestable.

Imagen 15a. Cartel para Congreso Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológico México, A.C. en el XXVIII.



Figura 15b. Reconocimiento por la participación en el XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia, con el trabajo: "Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno y naproxeno en β -, 2-HP- β - y 2-HP- γ -ciclodextrina".



Imagen 15c. Constancia asistir al XXVIII Congreso de Educación Química Farmacéutica Biológica y la XXIV Reunión Nacional de Estudiantes de Farmacia.

10. REFERENCIAS

- [1] Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. (1996). Capítulo 27: Analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota. Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica., 9 edición, México, D. F.: Ed. McGraw-Hill Interamericana, 661, 695.
- [2] Mazario J, Gaitan G, Herrero JF. (2001). Cyclooxygenase-1 vs Cyclooxygenase-2 inhibitors in the induction of antinociception in rodent withdrawal reflexes. *Neuropharmacology*, 40: 937-946
- [3] Vane J. (2000). Aspirin and other anti-inflammatory drugs; 55: 3-9
- [4] Warner TD, Mitchell JA. (2004). Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*; 18: 790-804.
- [5] Botting R., *Thromb Res* (2003). COX-1 and COX-3 inhibitors, 110: 269-72.
- [6] Jeske AH. (2002). Selecting new drugs for pain control: evidence-based decisions or clinical impressions, 133: 1052-1056.
- [7] Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. (1996). Capítulo 27: Analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota. Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica., 9 edición, México, D. F.: Ed. McGraw-Hill Interamericana, 661-695.
- [8] Boudavary, M (Ed.). (1996), *The merck Index. An encyclopedia of chemicals, Drugs and Biologicals*, 776.
- [9] Garrote, A., & Bonet, R. (2003). El papel de los AINES en el tratamiento analgésico. *Offarm*, 56-62.
- [10] Rosenstein, E., (2001) *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, 47a Edición. Ediciones PLM, S.A. de C.v. México.
- [11] Leising, G., Resel, R., Stelzer, F., Tasch, F., Lanziner, A. and Hantich, G. (1996). Physical aspects of dexibuprofen and racemic ibuprofen. *J. G/in. Pharmaco*, 36.

- [12] Botting, J. (1999) Nonsteroidal antiinflammatory agents, *Drugs of today*, 33, No 35 (4-5): 225-235.
- [13] Winkler, M., Lawrence, J. R., & Neu, T. R. (2001). Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems. *Water Research*, 35(13), 3197-3205.
- [14] Avdeef, A., Box, K. J., Comer, J. E. A., Gilges, M., Hadley, M., Hibbert, C., & Tam, K. Y. (1999). PH-metric log P 11. pK_a determination of water-insoluble drugs in organic solvent–water mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20(4), 631-641.
- [15] Ruiz, R., Rosés, M., Ràfols, C. y Bosch, E. (2005). Validación crítica de un nuevo enfoque más simple para estimar el pK_a acuoso de medicamentos escasamente solubles en agua. *Analytica Chimica Acta*, 550 (1-2), 210-221.
- [16] Goodwin, J. (1984) Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am. J. Med.* 77(1A): 157-164.
- [17] David W. (1992). *American Hospital Formulary Service, Drug Information*, Hughes, Staff, U.S.A.
- [18] Poortinga, E., Hungerford, L., (1998) A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prevo Veto Med*, 115-124.
- [19] Barbara Mc Van. (2003). *Referencias Farmacéuticas*. RN, El Manual Moderno, S.A de C.V.
- [20] P. Sanz Pedrero. (1992). *Fisicoquímica para Farmacia y Biología*, Ediciones Científicas y Técnicas, S.A Barcelona.
- [21] Lindenberg, M., S. Kopp, and J.B. Dressman. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*,. 58(2), 265-278.
- [22] FDA. (1999), *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms containing*

certain active moieties/active ingredient based on a biopharmaceutics classification system, US Department of Health, C.f.D.E.a. Food and Drug Administration, and Research, Editors. US.

- [23] Michele G. Issa, H.G.F. (2011). Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System. *Dissolution Technologies*, 6-13.
- [24] Mura, P. (2014). Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.02.022>.
- [25] Horikoshi, Kki. (1979). Production and Industrial Application of ciclodextrina. *Process Biochemistry* 14(5). 26-30.
- [26] Seidi, F., Jin, Y., & Xiao, H. (2020). Polycyclodextrins: synthesis, functionalization, and applications. *Carbohydrate Polymers*, 242, 116277.
- [27] Popielarski, S. R., Mishra, S. & Davis, M. E. (2003). Structural effects of carbohydrate-containing polycations on gene delivery. 3. Cyclodextrin type and functionalization. *Bioconjug. Chem.* 672–678.
- [28] Nagomoto, Shinji. (1988). Cyclodextrins-Expanding the development of their functions and characteristic of picotamide by cyclodextrin complexation. *Acta Pharmaceutica Technology*.
- [29] Szejtli, Jozséf. (1991). Cyclodextrns in drug formulations: Part I. *Pharmaceutical Technology*. 15 (8), 24-36.
- [30] Nakal, Yamamoto, K Kajiyama. A. and Sasaki, I. (1986). Properties of crystal water of α -, β - and γ - cyclodextrin. *Chemical Pharmaceutical Bulletin.*, 34 (5), 2178-2182.
- [31] Saenger, W. Berzel, Hingerty, B. and Brown, G.M. (1962). Flip-Flop hydrogen bonding in a partially disorderd system. *Nature.*, 296 (5857). 581-583.

- [32] Lima, B. S., Quintans-Júnior, L. J., de Souza Araújo, A. A. (2016). Kinetic and physical-chemical study of the inclusion complex of β -cyclodextrin containing carvacrol. *Journal of Molecular Structure*, 1125, 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.062>
- [33] Xavier Júnior, F. H., Tavares, C. T., Rabello, M. M., Hernandez, M. Z., Bezerra, B. P., Ayala, A. P., Ximenes, R. M. (2018). Elucidation of the mechanism of complexation between onocalyxone A and cyclodextrins by isothermal titration calorimetry and molecular modeling. *Journal of Molecular Liquids*, 165-172.
- [34] Astray, G., Mejuto, J. C., Morales, J., Rial-Otero, R., & Simal-Gándara, J. (2010). Factors controlling flavors binding constants to cyclodextrins and their applications in foods. *Food Research International*, 1212-1218.
- [35] Harris, D. C. (2001). *Análisis Químico Cuantitativo* (Segunda ed.). Barcelona, España: Reverte S.A.
- [36] Belarra Piedrafita, M. Á. (2002). *Cálculos Rápidos para los Equilibrios Químicos en Disolución*. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza.
- [37] Mura, P. (2015). Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, 226–238. <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.01.058>
- [38] Marreto, R. N., Almeida, E. E., Alves, P. B., Nicolau, E. S., Nunes, R. S., Matas, C. R., & Arayo, A. A. (2008). Thermal analysis and gas chromatography coupled mass spectrometry analyses of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex containing *Lippia gracilis* essential oil. *Thermochimica Acta*, 53-58.
- [39] Restrepo, J., Vinasco, L. E., Jaramillo, L. P., & Colmenares, A. J. (2009). Encapsulamiento de los aceites esenciales de citral (*Cymbopogon citratus*) en β -ciclodextrinas usando dióxido de carbono supercrítico. *Ingeniería y Competitividad*, II, 9-19.
- [40] Rakmai, J., Cheirsilp, B., Mejuto, J. C., Torrado Agrasar, A., & Simal Gondasa, J. (2017). Physico-chemical characterization and evaluation of bio-efficacies of

black pepper essential oil encapsulated in hidroxypropyl-beta-cyclodextrin. Food Hydrocolloids, 157-164.

- [41] Gispert, J. R. (2000). Química de coordinación. Barcelona: Omega.
- [42] Hipólito-Nájera, A. R., Moya-Hernández, M. del R., Rojas-Hernández, A., & Gómez-Balderas, R. (2019). Interaction of indomethacin–cyclodextrins in water by UV–Vis and ITC. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 95, 55-62.
- [43] Bouchemal, K., & Mazzaferro, S. (June de 2012). How to conduct and Interpret ITC experiments accurately for cyclodextrin-guest interaction. Drug Discovery Today, 623-629.
- [44] Microcal PEAQ-ITC Analysis Software 0.9.0.1252, (2014). Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, United Kingdom.
- [45] Martínez Mendoza, D. L. (2015). Estudio de especiación química del compuesto LQM 314 con el catión Cu (II) en su sal de acetato. México: Tesis UNAM.
- [46] Molinspiration.com. 2021. Molinspiration Cheminformatics. [online] : <https://www.molinspiration.com/> .