

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**MICROENCAPSULACION DE ANTIHISTAMINICOS CON
CICLODEXTRINAS.
CARACTERIZACION TERMODINAMICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A

ALVAREZ LOPEZ ENRIQUE

MEXICO, D.F.



2005

**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

m. 346011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF. SUSANA ALICIA FLORES ALMAZÁN

VOCAL: PROF. ISAURA LUISA CARRERA GARCÍA

SECRETARIA: PROF. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS

1er SUPLENTE: PROF. INÉS FUENTES NORIEGA

2do SUPLENTE: PROF. NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio de Termofísica
Departamento de Físicoquímica
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Enrique Álvarez López

FECHA: 28- Septiembre del 05

FIRMA: [Firma manuscrita]

ASESOR

Silvia del S. Pérez Casas

DRA. SILVIA DEL SOCORRO PÉREZ CASAS

SUSTENTANTE

[Firma manuscrita]

ENRIQUE ALVÁREZ LÓPEZ

Este trabajo fue realizado con el apoyo de
CONACYT (proyectos 32253-E y 41328) y
de la Dirección General de Personal
Académico de la UNAM (IN113302)

Agradezco y dedico este trabajo.....

A la energía eterna del universo, a la vida misma.....

A Dios

A los ángeles que me enseñaron a caminar, a correr
y finalmente a volar para conseguir este sueño.....

A mis padres

A aquellos que llevan mi sangre y
por los cuales daría mi vida.....

A mis hermanos

A quines han sido mis mentores y
formadores en el camino del conocimiento.....

A mis profesores, especialmente a mi asesora de tesis: Silvia Pérez

A quines han dejado una huella profunda en mi vida y
en mi corazón y que me han enseñado a ser un
verdadero hombre.....

A mis amados amigos

ÍNDICE

Introducción	3
Objetivo	6
Hipótesis	6
Capítulo 1: Generalidades	7
A. Antihistamínicos: Antagonistas de los Receptores H ₁	8
B. Ciclodextrinas (CD)	12
C. Complejos Formados por las Ciclodextrinas.	19
Capítulo 2: Termodinámica de Interacción CD-Fármaco	22
▪ Cálculo para determinar los valores de entalpía y de la constante de equilibrio utilizando el modelo TAM (Thermal Activity Monitor)	24
▪ Cálculo de los valores de la entalpía y la constante de equilibrio utilizando las ecuaciones del modelo SSIS (Single Set of Identical Sites)	26
▪ Cálculo para determinar los valores de la entropía (TΔS°) y la energía libre de Gibbs (ΔG°)	27
Capítulo 3: Metodología Experimental	29
▪ Material, quipo y reactivos utilizados	30
▪ Descripción del calorímetro TAM	31
▪ Arreglo experimental	33

▪ Condiciones experimentales	34
Capítulo 4: Resultados	36
▪ Obtención de resultados a partir del TAM	37
▪ Obtención de resultados a partir del modelo SSIS	41
▪ Recopilación de resultados	42
Capítulo 5: Análisis de Resultados	51
▪ Consideraciones previas al análisis	52
▪ Análisis de la complejación de la Feniramina con diferentes CD's	53
▪ Análisis de la complejación de la Bromfeniramina con diferentes CD's	55
▪ Análisis de la complejación de la Clorfeniramina con diferentes CD's	61
▪ Análisis de la complejación de la Carbinoxamina con diferentes CD's	68
▪ Análisis de la complejación de la Doxilamina con diferentes CD's	71
Capítulo 6: Conclusiones	77
Recomendaciones para trabajo a futuro	80
Referencias Bibliográficas	81

INTRODUCCIÓN:

Actualmente el uso de formas farmacéuticas de liberación controlada, está ganando terreno en el mercado, debido a que tienen la característica de prolongar la duración de la liberación del principio activo y por lo tanto se prolonga el efecto terapéutico en los sitios de acción farmacológica, por lo que el paciente requiere de menos administraciones por día del medicamento para obtener los mismos efectos farmacológicos que se obtendrían en la dosificación múltiple.

Existen varios mecanismos de liberación retardada, cada uno de éstos utiliza diferentes tipos de acarreadores, por ejemplo, los alginatos, los liposomas, las ciclodextrinas (CD's), etc., éstas últimas son de especial interés en el presente estudio. Es importante mencionar que gracias a las propiedades físicas, químicas y biológicas de las CD's, éstas pueden fungir como agentes transportadores de algunos compuestos químicos poco polares.

Algunas ventajas del uso de medicamentos de liberación retardada, son las siguientes:

- Permiten dosificar fármacos de poca polaridad, especialmente en formas farmacéuticas líquidas.
- Disminuyen las probabilidades de que el fármaco sufra modificaciones químicas antes de llegar a los sitios de acción.
- Protegen al fármaco contra la acción metabólica de la flora gastrointestinal normal, en el caso de que el medicamento se administre por vía oral.
- Ayudan a mejorar la solubilidad del fármaco.
- Se mejora la absorción del fármaco en el intestino cuando la administración es oral.

En este estudio se pretende determinar cuál de las ciclodextrinas utilizadas en la experimentación resulta el mejor encapsulador molecular para fármacos antihistamínicos en solución acuosa.

Los criterios de decisión empleados, son meramente termodinámicos, para ello se determinan experimentalmente la energía involucrada en la formación del complejo ciclodextrina-fármaco (CD-F), y la constante de equilibrio.

En el capítulo I, se presenta una revisión bibliográfica acerca de las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de las moléculas en estudio: antihistamínicos. El objetivo principal es el de proporcionar una visión concreta de la naturaleza de las CD's, poniendo atención especial en aquellas que se utilizan en este trabajo. Se proporcionan las características estructurales, fisicoquímicas y biológicas de las mismas, y se explica el proceso de formación de complejos de inclusión formados entre ciclodextrinas y moléculas hidrofóbicas.

En el capítulo II (Termodinámica de Interacción CD-Fármaco), se explica el fundamento termodinámico, se hace referencia a las condiciones de experimentación y se explican los modelos matemáticos que se utilizan para determinar los parámetros termodinámicos experimentales.

En el capítulo III (Metodología Experimental) se enlistan el material, equipos y reactivos utilizados. Se describen las partes más importantes del calorímetro usado y se establecen todas las condiciones de experimentación.

En el capítulo IV (Resultados) se plantea una recopilación ordenada y sistematizada de los resultados obtenidos en cada uno de los experimentos realizados. La información recopilada en tabuladores, permite su comparación inmediata entre los distintos modelos matemáticos y el análisis de los mismos.

En el Capítulo V (Análisis de Resultados), se presenta un análisis exhaustivo de los parámetros termodinámicos obtenidos que permite comparar los complejos de inclusión estudiados y lleva de manera natural a las conclusiones de este trabajo.

En el Capítulo VI (Conclusiones), se ordenan de manera sistemática todas y cada una de las conclusiones obtenidas durante y después de la experimentación. Se decide cuál de las CD's empleadas desarrolla mejor el papel de encapsulado molecular para los antihistamínicos en estudio. Las conclusiones, servirán como antecedentes para desarrollar nuevas formulaciones que permitan obtener el efecto terapéutico deseado en sistemas de liberación de dosis única.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es calcular los parámetros termodinámicos involucrados en la formación del complejo Ciclodextrina-antihistamínico, para determinar cuáles CD's son las más viables como encapsuladores moleculares en los diferentes antihistamínicos

Hipótesis

- Asumimos que en las reacciones de complejación, la estequiometría de reacción es 1:1
- Dado que la formación de un complejo involucra la liberación o absorción de energía, podemos caracterizar la encapsulación de un antihistamínico por una CD, mediante la determinación de parámetros termodinámicos para decidir cuál de las CD's representa la mejor opción que mejore la absorción y estabilidad de dicho fármaco.

CAPÍTULO 1
GENERALIDADES

Capítulo 1: Generalidades**A) Antihistamínicos: Antagonistas de los Receptores H₁****Generalidades de la Histamina**

La histamina es una molécula hidrofílica compuesta por un anillo imidazol y un grupo amino unidos por dos grupos metileno (Fig. 1.1), es una amina biógena derivada de la histidina mediante una descarboxilasa (la histidina descarboxilasa), [6].

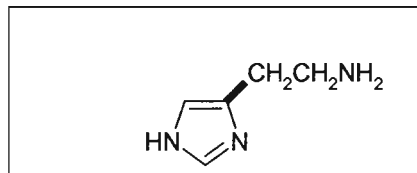


Figura 1.1: Estructura química de la histamina

Los mastocitos contienen prácticamente el total de la histamina almacenada en los tejidos normales con la excepción de las glándulas gástricas y del sistema nervioso central [8]. Los basófilos son la fuente principal de la histamina de la sangre. Esta amina se une a diversos tipos celulares que expresan diferentes clases de receptores histamina (H1, H2, H3). La unión de este mediador a su receptor en la superficie de la célula diana desencadena una cascada de señalización intracelular que da lugar a diferentes modificaciones, según el tipo celular [5].

Algunos de los Efectos de la Histamina en el Cuerpo Humano son:

- Síntesis de prostaciclina (PGI₂) y óxido nítrico por parte de las células endoteliales lo que produce *vasodilatación*.
- Contracción del músculo liso intestinal y bronquial, *aumento de la peristalsis y broncoespasmo*.
- Estimulo de las células parietales gástricas, *aumento de la secreción de ácido gástrico*.

Antihistamínicos: Agentes Antagonistas de los Receptores H₁

A continuación se resumen los efectos terapéuticos de diversos antagonistas de los receptores H₁ con base a su estructura química (Tabla 1.1) y (Fig. 1.2), [6]

Tabla 1.1: Clasificación química y efectos de los antagonistas de los receptores H₁

Familia Química	Efecto
Etanolaminas	Los compuestos de este grupo poseen notable actividad antimuscarínica y una tendencia intensa a inducir sedación.
Etilendiaminas	Sus efectos en sistema nervioso central (SNC) son relativamente débiles, pero en proporción importante de pacientes aparece somnolencia.
Alquilaminas	Incluyen antagonistas más potentes. No tienen tanta tendencia a producir somnolencia, y son los más idóneos para utilizar en horas del día. A esta familia pertenecen los antihistamínicos estudiados
Piperazinas	Originan una incidencia comparativamente más baja de somnolencia.
Fenotiazinas	Poseen notable actividad anticolinérgica.
Piperidinas	Gran selectividad por receptores H ₁ y no tienen acciones anticolinérgicas significativas

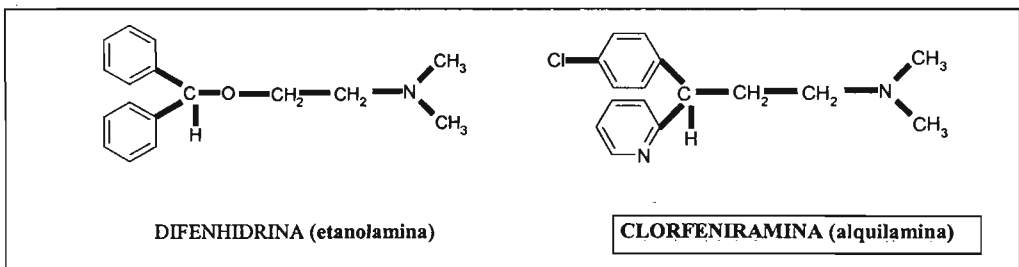
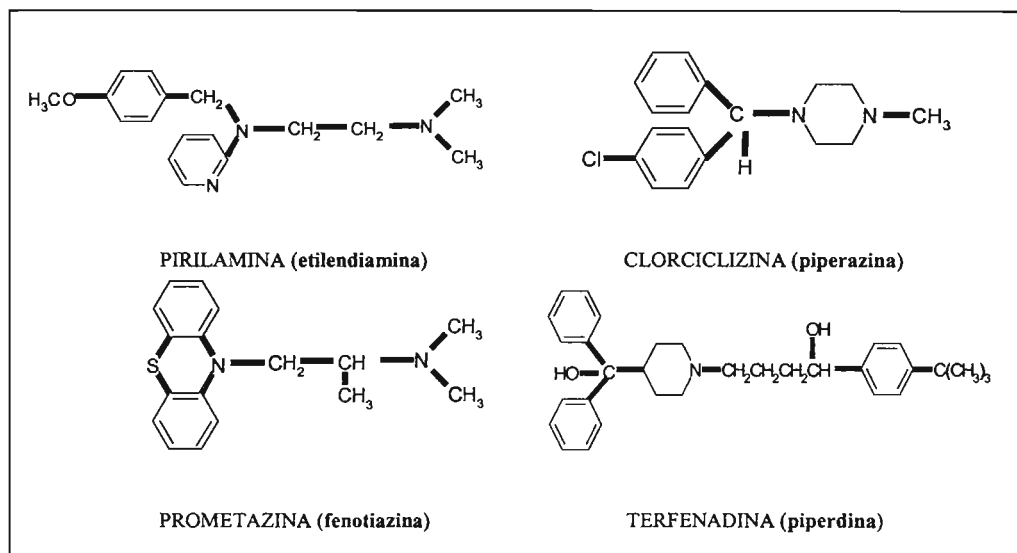


Figura 1.2: Diferentes estructuras químicas de los antagonista de receptores H₁. Moléculas representativas da cada familia.



Continuación de la Figura 1.2 Diferentes estructuras químicas de los antagonistas de receptores H₁.

Todos los antagonistas de los receptores H₁ de que se dispone son inhibidores competitivos y reversibles de la interacción de la histamina con los receptores H₁. A semejanza de la histamina, muchos de los antagonistas de los receptores H₁ contienen una fracción etilamina sustituida. A diferencia de la histamina que posee un grupo amino primario y un solo anillo aromático, casi todos los antagonistas de los receptores H₁ tienen un grupo amino terciario unido por una cadena de dos o tres átomos de carbono a dos sustituyentes aromáticos. En este grupo se encuentran los antihistamínicos estudiados en este trabajo, y sus estructuras se muestran en la figura 1.3.

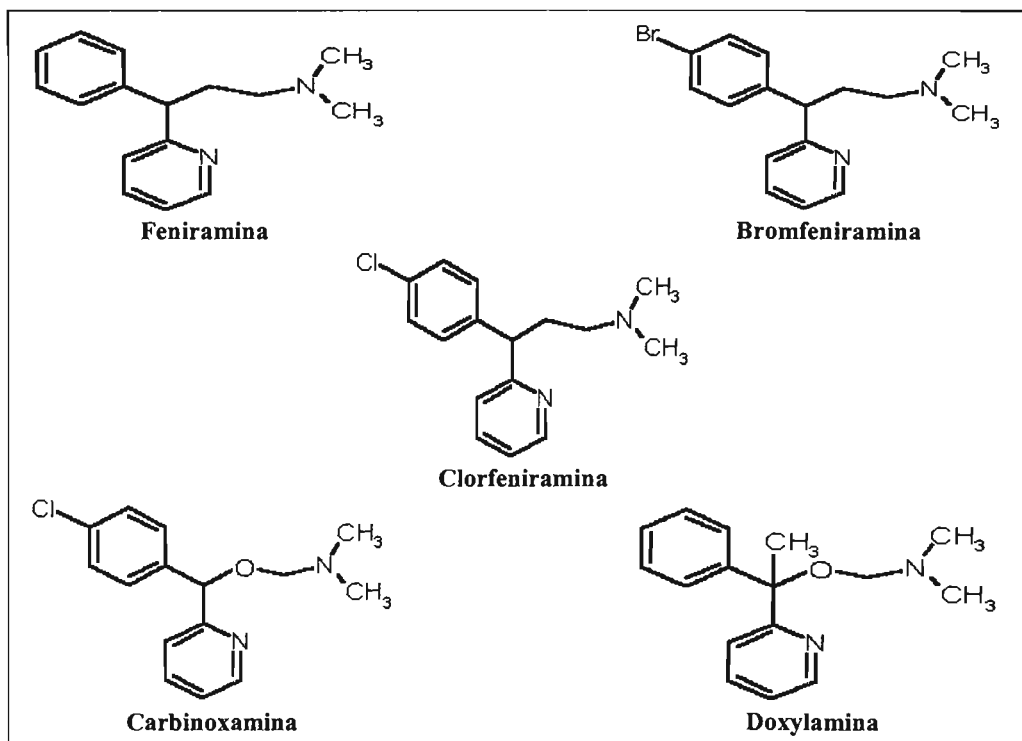


Figura 1.3: Estructura de los antihistamínicos antagonistas de los receptores H₁ pertenecientes al grupo de las alquilaminas estudiadas en este trabajo. Obsérvese que la estructura básica, se conserva.

Propiedades Farmacológicas de los Antagonistas de los Receptores H₁

- **Músculo Liso:** Inhiben los efectos vasoconstrictores de la histamina y, en cierta medida, los efectos vasodilatadores más rápidos mediados por dichos receptores en las células endoteliales.
- **Eritema y Prurito:** Suprimen estas manifestaciones causadas por la histamina.

- Glándulas Exócrinas: Inhiben poco la secreción gástrica, suprimen la excreción de las glándulas salivales, lagrimales, etc.
- Reacciones de Hipersensibilidad Inmediata: Disminuye la broncoconstricción, y la liberación de moco en el tracto respiratorio superior e inferior.
- Efecto Anestésico Local: Algunos de estos antihistamínicos son más potentes que la procaína[6].

B) Ciclodextrinas

Ciclodextrinas Nativas

Las ciclodextrinas (CD's) son una familia de macromoléculas cíclicas compuestas por n unidades de D(+)-glucopiranosas unidos entre sí por enlaces de tipo éster (R-C-O-C-R') α -1,4 glucosídicos (Fig.1.4). Tienen la forma de un cono truncado, y el número de unidades de D(+)-glucopiranosas que las componen pueden variar, sin embargo, se destacan como objeto de estudio aquéllas conformadas por 6, 7 y 8 unidades, llamadas α -, β - y γ -CD respectivamente (Fig. 1.5), [2].

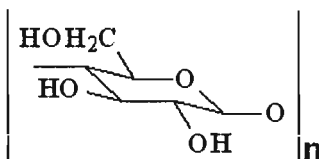


Figura 1.4: Unidad de D(+)-Glucopiranosas (estructura básica de las ciclodextrinas) n= 6,7,8

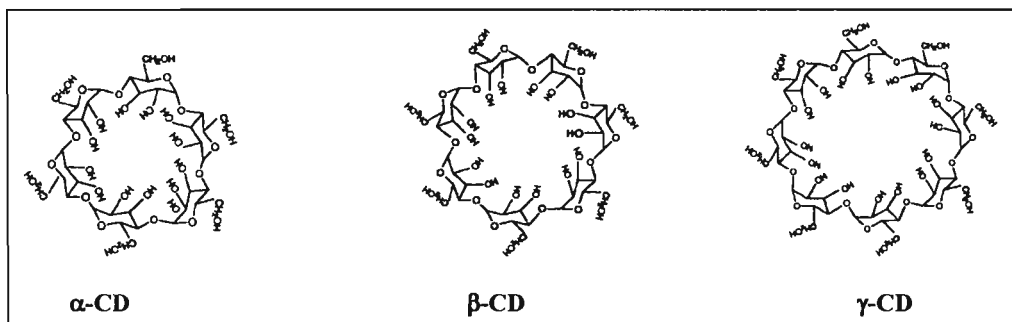


Figura 1.5: Vista superior de la estructura básica de las ciclodextrinas.

Las CD's naturales provienen de la degradación enzimática del almidón. Dicha degradación requiere de la acción catalítica de la ciclodextrin glucosiltransferasa (CGTasa). La CGTasa es una enzima producida por varios microorganismos, siendo el *Bacillus macerans* la fuente natural más primitiva. Esta degradación del almidón, da como resultado dextrinas cíclicas y lineales, [4].

Las CD's cíclicas, de especial interés en este trabajo poseen grupos hidroxilo en las bases mayor y menor, lo que les confiere solubilidad en el agua. Los grupos OH enlazados a los átomos C2 y C3 se encuentran en la base mayor del cono, mientras que los grupos de OH unidos a C6 se encuentran en la base menor del mismo. Por otro lado, en el interior de la cavidad los hidrógenos unidos a los átomos de carbono C3 y C5, además de los oxígenos unidos por enlaces tipo éster, le confieren la característica hidrofóbica (Fig. 1.6)

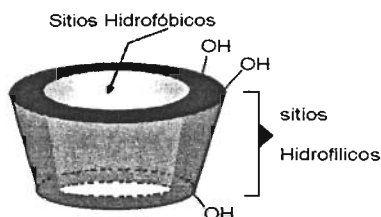


Figura 1.6: Esquema estructural de una ciclodextrina, señalando los sitios hidrofílicos e hidrofóbicos, así como la estructura espacial de cono truncado.

Las propiedades físicas de las CD's se ven modificadas al incrementar el número de unidades de D(+)-glucopiranososa; para ejemplificar esto, en la tabla 1.2 se enlistan algunas propiedades físicas, [4].

Tabla 1.2: Algunas propiedades físicas de las ciclodextrinas

Propiedad	α	β	γ
Unidades de Glucopiranososa	6	7	8
Peso Molecular g/mol	972	1135	1297
Solubilidad g/ 100 mL	14.5	1.85	23.2
Profundidad Å	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Vol. Cavidad Å ³	174	262	427

Ciclodextrinas Sustituidas

Las CD's nativas, por sí solas, tienen una solubilidad muy baja, por lo es necesario modificar la estructura primaria sin alterar sus propiedades anfífilas. Esto se logra al adicionar diversos grupos a la estructura primaria de las CD's nativas (Fig. 1.7), [4].

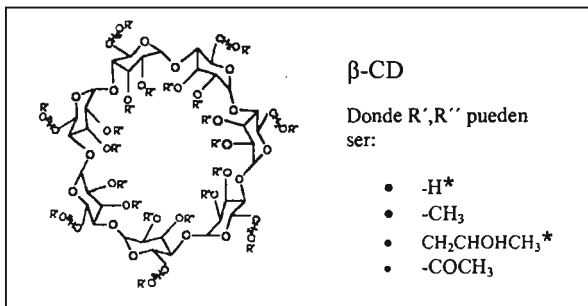


Figura 1.7: Vista de las zonas de la CD que son potencialmente susceptibles a una sustitución.

* En este trabajo de utilizaron CD's nativas y las HPCD's

La transformación de la β-CD a la 2-hidroxipropil-β-CD (HPβCD) aumenta la solubilidad, las propiedades hemolíticas disminuyen considerablemente, por lo que su uso en formas farmacéuticas parenterales se ve aumentado. Ésta sustitución alifática en la estructura nativa de las CD's conduce a la formación de un tipo de CD's sustituidas con el mismo número de unidades de glucopiranososa pero con diferentes grados de sustitución molecular. Esta modificación estructural, no sólo es exclusiva de la β-CD, sino que también existen HPCD's derivadas de la α-CD y γ-CD respectivamente.

Es importante mencionar que estructuralmente las CD's modificadas y nativas, sólo difieren en cuanto a que las primeras tienen un sustituyente, que en este caso es el hidroxipropilo, mientras que las últimas carecen de éste.

Grados de Sustitución Molecular

Cada monómero de D(+)-glucopiranososa, tiene tres grupos hidroxilo que pueden ser sustituidos. La α-, β- y γ-CD tienen 18, 21 y 24 grupos hidroxilo sustituibles respectivamente. Debido a que

puede variar el número de hidroxilos sustituidos, es necesario definir el parámetro MS (por sus siglas en inglés: Molecular Substitution), que indica el número de OH's sustituidos en un anillo de glucopiranososa. Este valor es un promedio, por lo tanto, el parámetro MS se calcula dividiendo el número total de sustituyentes en una molécula de CD entre el número de unidades de glucopiranososa, ver tabla 1.3, [4].

Tabla 1.3: Ejemplo del cálculo de la MS de las CD's utilizadas. El numerador indica el número de hidroxilos sustituidos, el denominador indica en número de anillos de D(+)-glucopiranososa que intervienen.

Ciclodextrina	Mínimo valor de MS	Máximo valor de MS	Utilizadas en este estudio		
HP α -CD	1/6 = 0.16	18/6 = 3	3.6/6 = 0.6		
HP β CD	1/7 = 0.14	21/7 = 3	4.2/7 = 0.6	5.6/7 = 0.8	7.0/7.0 = 1.0
HP γ -CD	1/8 = 0.12	24/8 = 3	4.8/8 = 0.6		

Características Físicoquímicas de las CD's

Solubilidad

El uso de CD's naturales como acarreadores de fármacos está restringido por su baja solubilidad, especialmente la de la β -CD. Por ejemplo, en la β -CD el grupo C2-OH de una unidad de glucopiranososa forma puentes de hidrógeno con el grupo C3-OH de la glucopiranososa adyacente, lo que proporciona una rigidez a la estructura y disminuye la solubilidad en agua, [1,4]. Debido a que la γ -CD no forma este tipo de enlaces débiles, la rigidez es menor, proporcionándole una mayor solubilidad en agua en comparación con la α -CD y β -CD.

Generalmente la solubilidad de las CD's disminuye en presencia de solventes orgánicos, por ejemplo, en metanol la α -CD y la β -CD son insolubles, mientras que la γ -CD tiene una solubilidad menor a 0.1 g/ 100 mL. En cloroformo, ninguna de las tres ciclodextrinas es soluble, pero cuando se tiene una mezcla de solventes miscibles aunque uno de ellos no sea orgánico, la solubilidad se ve incrementada con respecto al solvente orgánico, tal es el caso de la mezcla

metanol/agua 50/50, en la que la solubilidad de la α -CD mejora a valores de 0.3 g/mL, la β -CD a 1.3 g/mL y la γ -C alcanza valores de 208 g/ 100 mL respectivamente ver Tabla 1.4, [4]

Tabla 1.4: Solubilidad de las Ciclodextrinas respecto a algunos solventes utilizados a 25 °C (g/100mL)

Solvente Orgánico	α -CD	β -CD	γ -CD
Agua	14.5	1.8	23.2
Metanol 100 %	Insoluble	Insoluble	Menor a 0.1
Metanol/Agua 50/50	0.3	1.3	208
Cloroformo	Insoluble	Insoluble	Insoluble

Estabilidad

La estabilidad de las CD's se debe en gran parte a los enlaces glucosídicos, a la estructura cíclica de las mismas y finalmente a las propiedades anfífilas de cada ciclodextrina. Aunque pueden ser blancos de una hidrólisis ácida, son más resistentes en comparación con los azúcares lineales. Debido al número de unidades de D(+)-glucopiranosas, cada CD tiene una cavidad diferente, al aumentar las unidades de D(+)-glucopiranosas el tamaño de la cavidad aumenta, por lo que los enlaces glucosídicos son expuestos a una hidrólisis ya sea por la parte externa o por la cavidad, [4]. Una vez que la CD hospeda a una molécula, la estabilidad estructural aumenta, debido a que la cavidad de la CD es ocupada, restringiendo así la interacción de agentes hidrolíticos.

Por otro lado las ciclodextrinas nativas sufren un tipo de hidrólisis enzimática, por la acción de la α -amilasa, la cual rompe enlaces en la posición alfa, pero no pueden ser hidrolizadas por la acción enzimática de glucoamilasa. Generalmente la introducción de un radical sobre la estructura nativa de las CD's disminuye en gran medida la acción catalítica de las enzimas. Debido a que la especificidad se conserva, la enzima no puede actuar sobre cualquier CD, y menos cuando ha sido modificada estructuralmente. Hay que mencionar que son bastante resistentes a la acción de la β -amilasa, puesto que no contienen grupos finales susceptibles al

ataque de esta enzima, [4]. La α - y β -ciclodextrinas, son resistentes al metabolismo humano, mientras que la γ -CD, debido a su gran cavidad, es hidrolizada por la α -amilasa que se encuentra en la saliva, [4].

Características Biológicas de las CD's

Mejora en Procesos de Absorción de Fármacos en Humanos

Las CD's son consumidas por animales y humanos, ya sea en productos farmacéuticos o como aditivos en alimentos. En ambos casos existen las CD's en su forma libre o formando complejos de inclusión. La dosis de la CD en formas farmacéuticas es relativamente baja, y la concentración del jugo gástrico produce una rápida disociación del complejo, [4].

Los fármacos poco solubles en agua, pueden incrementar su solubilidad al formar complejos con las CD's, [1]. Sólo la fracción libre del fármaco que está en equilibrio con el complejo en la solución (en los jugos gástricos), es capaz de penetrar la barrera lipofílica de la mucosa epitelial o de las células estratificadas, donde eventualmente entran a circulación sistémica. En general, una absorción máxima se obtiene cuando se utiliza justo la CD necesaria para acomplejar toda la solución del fármaco. Muchas formulaciones contienen excipientes que pueden competir por la CD, esta competencia del compuesto exógeno por la cavidad de la CD puede ocurrir en el sitio de absorción, lo que ocasiona un desplazamiento del fármaco que se encuentra embebido en la cavidad de la CD por otro compuesto, el cual de manera indirecta acelera el proceso de absorción del fármaco en los intestinos (Fig. 1.8), [1].

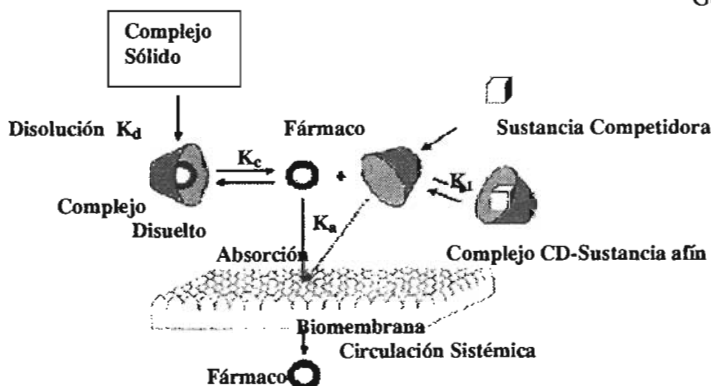


Figura 1.8 Representación esquemática de la absorción sistémica del fármaco a partir del complejo con la CD a través de la membrana biológica en presencia del agente de competencia. K_d es la constante de disolución, K_c la constante de estabilidad del complejo CD-F, K_1 es la constante de estabilidad del complejo CD-Sustancia afín., K_a es la constante de absorción del fármaco. El proceso está favorecido si K_1 es mayor a K_c . [1]

Toxicología de las CD's

Toxicología Oral

Debido a su naturaleza química (azúcares) las CD's no presentan valores de toxicidad reportados, pues una alta ingesta de las mismas, no produce mortalidad en mamíferos. Los valores de la dosis letal 50 (LD_{50}), los cuales están registrados en la tabla 1.5, [4].

Tabla 1.5: Valores de LD_{50} de CD's aplicados en modelos animales con β - y γ -CD

Ciclodextrina	Ratón	Ratas
Beta-CD	12.5 g/kg	18.8 g/kg
Gamma-CD	16 g/kg	8 g/kg

Estudios realizados en ratas y ratones, revelan que el uso de CD's administradas en el alimento, no producen efectos adversos en el peso corporal, hematológicos, urinarios ni ningún tipo de patología en otros órganos cuando ésta es consumida oralmente,[4].

Toxicología Parenteral

Se ha determinado experimentalmente que la administración intravenosa de α - y β -CD, tiene valores de LD_{50} de 100 y 788 mg/kg de peso respectivamente. Los daños observados fueron de tipo renal; una nefritis caracterizada por alteraciones en el túbulo proximal y desintegración

celular. La α -CD es la más apropiada para usarse como agente transportador en soluciones inyectables, debido a que tanto ella como muchos de sus complejos de inclusión son fácilmente solubles, además de que puede sufrir una fácil desintegración enzimática,[4].

Efectos Hemolíticos

Tabla 1.6: Efectos hemolíticos de las CD's (0.4 ml de suspensión de eritrocitos humanos + 4 ml de solución de CD en 10 mmol/buffer de fosfato isotónico pH 7.4, 37° , 30 min)

Ciclodextrina	Concentración de CD en mg/mL	
	No hay hemólisis	50 % hemólisis
α -CD	5.8	11.70
β -CD	1.8	7.80
γ -CD	11.0	32.00
HP- β CD MS 3.2	9.0	75.00

C) Complejos formados por CD's

Las CD's pueden ser consideradas como microcápsulas de un tamaño y volumen conocidos (Fig 1.9). Dada su cavidad hidrofóbica (apolar), tienen la capacidad de albergar moléculas poco polares cuyo tamaño sea compatible con su cavidad (Fig. 1.10). Cuando esta cavidad es ocupada por una molécula de otra sustancia, es llamado complejo de inclusión (CI), [4].

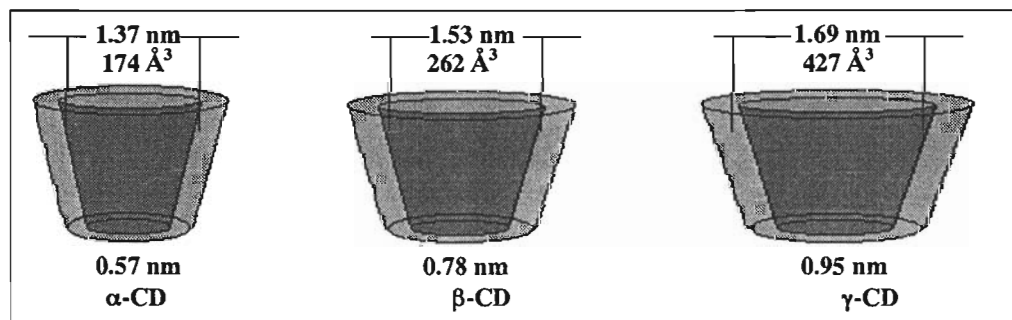


Figura 1.9: Cavidades y diámetros de las CD's nativas

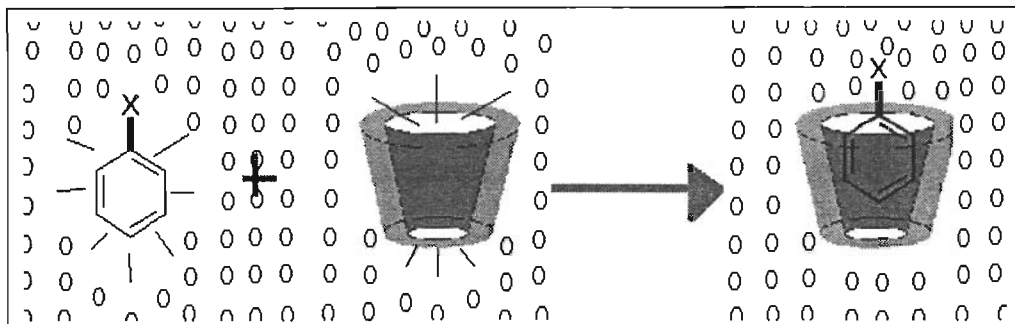


Figura 1.10: Representación esquemática del proceso de formación de un complejo de inclusión entre un anillo y una CD. Los círculos en la figura representan moléculas de agua

La geometría es un factor decisivo en el tipo de moléculas huésped que pueden penetrar en la cavidad de las CD's, por ejemplo, el antraceno es una molécula bastante voluminosa para la α -CD pero que se incluye perfectamente en la γ -CD. Esto explica un proceso de complejación 1:1 de CD:huésped [4]. Cuando el huésped es demasiado largo para encontrar alojamiento en un CD, se puede llevar a cabo otro proceso de complejación con otra CD para cubrir totalmente al huésped, entonces, la estequiometría de complejación de 2:1; tal es el caso de la vitamina D₃ y la β -CD [4].

La formación del complejo de inclusión (CI), es posible gracias a la intervención de cierto tipo de fuerzas débiles, estas mismas fuerzas son las que dan estabilidad a dicho complejo. En la formación de complejos no existen interacciones de tipo covalente entre el anfitrión y el huésped, solamente interacciones débiles, la siguiente lista enumera los diferentes tipos de fuerzas involucradas en este proceso: [4]

1. Fuerzas de Van der Waals
2. Uniones tipo puentes de hidrógeno
3. Interacciones dipolo-dipolo

Energía y Mecanismo de Interacción Entre el Huésped y el Anfitrión

La inclusión de un huésped en la cavidad de la CD, es esencialmente un proceso de sustitución de moléculas de agua por una molécula menos polar[4], por lo que el proceso está favorecido energéticamente. Tanto la entalpía como la entropía juegan un papel importante en cuanto a la dirección del proceso. La contribución de los efectos involucrados en la complejación, depende particularmente del huésped y la CD; tales efectos son los siguientes:

- La interacción no favorable entre la cavidad hidrofóbica de la CD y las moléculas que se encuentran en su interior.
- Las interacciones no favorables energéticamente de la molécula apolar y las moléculas de agua.
- La distensión del anillo en el proceso de complejación
- Interacciones de Van der Waals
- En el caso de algunos huéspedes, la formación de puentes de hidrógeno anfitrión-huésped.

Efectos Logrados en el Fármaco Cuando Éste es Complejado:

La siguiente lista enumera algunos de los efectos logrados en la molécula huésped (fármaco) a partir de la formación de complejos CD-Huésped[1.4]

1. Aumento en la solubilidad
2. Aceleración o retardo de la absorción
3. Aumento en la estabilidad en solución o fase sólida
4. Formación selectiva de complejos de ciertos componentes de la mezcla
5. Protección en contra del metabolismo microbiano

CAPÍTULO 2
TERMODINÁMICA
DE INTERACCIÓN CD-FÁRMACO

Fundamento Termodinámico.

Los valores de las energías, como la entalpía (ΔH°), entropía (ΔS°) y la energía libre de Gibbs (ΔG°); serán los parámetros a considerar para determinar cuál de las CD's empleadas actúa como mejor encapsulador de antihistamínicos. Los valores de dichas energías serán calculados a partir de los resultados obtenidos mediante el modelo 1:1 utilizado por el calorímetro TAM (Thermal Activity Monitor) y el modelo Single Set of Identical Sites (SSIS) tomado de Microcal Omega. Antes de abordar el fundamento termodinámico, es necesario establecer algunas condiciones preliminares de experimentación:

- 1- Temperatura de experimentación: 298,15 K (25° C)
- 2- Titulación a presión constante
- 3- El arreglo experimental utilizado

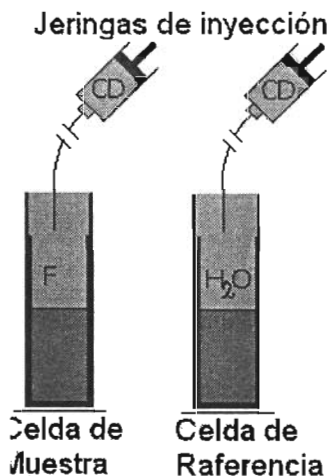


Figura 2.1 Arreglo experimental utilizado en las titulaciones. CD es la solución de CD que se inyecta., F es la alícuota de la solución del fármaco a titular y H₂O es la alícuota de agua utilizada en la celda de referencia

Modelo TAM

La formación del complejo CD-F a partir de una microtitulación en un sistema de CD y F, considerando que la estequiometría es 1:1, está establecido por la siguiente ecuación [3, 4,7].



Donde:

[CD] = es la concentración de la CD

[F] = es la concentración del fármaco en estudio

[CD-F] = es la concentración del Complejo CD-F

Ei cálculo de la constante de equilibrio para este modelo está dado por la siguiente expresión:

$$K_{eq} = \frac{[\text{CD-F}]}{[\text{CD}][\text{F}]} \quad \text{Ec 2.2}$$

Cálculo Para Determinar los Valores de Entalpía y de la Constante de Equilibrio

En una titulación, el calor total (ΔH_{tot}) es igual a la suma del calor de dilución de la CD (ΔH_{dil-CD}), más el calor de dilución del fármaco (ΔH_{dil-F}), más el calor de formación del complejo CD-F (ΔH_{CD-F}) [3, 4, 7, 10]

$$\Delta H_{tot} = \Delta H_{dil-CD} + \Delta H_{dil-F} + \Delta H_{CD-F} \quad \text{Ec.2.3}$$

De tal manera que para obtener ΔH_{CD-F} debe restarse del calor total, el calor de dilución de la CD y el del fármaco:

$$\Delta H_{CD-F} = \Delta H_{tot} - \Delta H_{dil-CD} - \Delta H_{dil-F} \quad \text{Ec. 2.4}$$

El arreglo experimental utilizado, mostrado en la figura 2.1 permite restar simultáneamente el calor de dilución de la CD. En algunos casos, el calor de disolución del fármaco es cero y en otros éste tuvo que ser determinada por separado y posteriormente restado.

Una vez que se ha adicionado una alícuota de la solución de CD, el balance de energía queda definido por la siguiente ecuación:

$$Q_P = \Delta H_1 = \frac{[CD - F]}{[CD]_o} \Delta H_{tot} \quad \text{Ec.2.5}$$

Donde:

$$[CD-F] = K_{eq}[CD][F] \quad \text{como despeje de la Ec 2.2} \quad \text{Ec.2.6}$$

$$[CD]_o = [CD] + K_{eq}[CD][F] \quad \text{Ec.2.7}$$

El balance de materia para la CD, donde $[CD]_o$ es la concentración inicial de la CD

Haciendo un poco de álgebra elemental, se llega a una ecuación de dos incógnitas, ecuación que se ajustan perfectamente a los valores experimentales con la estequiometría 1:1[3,7]:

$$\frac{1}{\Delta H_1} = \frac{1}{\Delta H_{tot}} + \frac{1}{\Delta H_{tot}[F]K_{eq}} \quad \text{Ec.2.8}$$

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

$$[F] = [F]_o - [CD-F] \quad \text{Ec.2.9}$$

Donde $[F]_o$ es la concentración del fármaco antes de la adición de la solución de CD. Luego entonces se despeja el valor de $[CD-F]$ de la ecuación 2.5 para luego sustituirse en la ecuación 2.9, realizando el álgebra adecuada la nueva ecuación queda de la siguiente manera[4]:

$$[F] = [F]_o - \frac{\Delta H_1}{\Delta H_{tot}} [CD]_o \quad \text{Ec.2.10}$$

La ecuaciones 2.8 y 2.10, son las ecuaciones del modelo del TAM que se ajustan a los resultados obtenidos del potenciograma. Estos datos se suministran en el software del equipo para determinar los valores de ΔH_{tot} y la K_{eq} , y dar paso al cálculo de los siguientes parámetros termodinámicos.

Modelo Single Set of Identical Sites (SSIS)

Este modelo ayuda a calcular el calor total involucrado en una reacción, en función de la fracción de los sitios ocupados por el ligando (fármaco). También propone la constante de equilibrio y la estequiometría del complejo formado. El cálculo de estos parámetros involucra el uso de las siguientes ecuaciones [13]

Donde:

K = Constante de equilibrio

n = Número de sitios en los que el fármaco se une a la CD.

V_o = Volumen activo de la celda

M_t y $[M]$ = Fracción mol y concentración de la CD en celda

X_t y $[X]$ = Fracción mol y concentración del Fármaco en celda

Θ = Fracción de los sitios ocupados por el fármaco.

$$K = \frac{\Theta}{(1-\Theta)[X]} \quad \text{Ec.2.11}$$

$$X_t = [X] + n\Theta M_t \quad \text{Ec.2.12}$$

Combinando las ecuaciones 2.11 y 2.12, se obtiene la siguiente ecuación de segundo grado:

$$\Theta^2 - \Theta \left[1 + \frac{X_t}{nM_t} + \frac{1}{nKM_t} \right] + \frac{X_t}{nM_t} = 0 \quad \text{Ec.2.13}$$

El calor total asociado a la titulación de una solución de volumen V_0 en función de la fracción de saturación Θ es:

$$Q = n\Theta Mt \Delta H^\circ V_0 \tag{Ec.2.14}$$

Donde ΔH° es el calor molar de formación del complejo. Resolviendo la ecuación cuadrática para Θ y después sustituyendo en la ecuación 2.14 se obtiene:

$$Q = \frac{nMt \Delta H^\circ V_0}{2} \left[1 + \frac{X_t}{nMt} + \frac{1}{nK Mt} - \sqrt{\left[\left(1 + \frac{X_t}{nMt} + \frac{1}{nK Mt} \right)^2 - \frac{4X_t}{nMt} \right]} \right] \tag{Ec. 2.15}$$

Esta ecuación es la que se utiliza para determinar los valores de ΔH° , n y K . En el análisis de resultados este modelo se aplicará de dos formas. La primera de ella es fijando el valor de n , y la segunda es dejar libre el valor de n , para aclarar si es posible que existan otras estequiometrías diferentes a la 1:1

Cálculos Para Determinar los Valores de la Energía Libre de Gibbs y de la Entropía

Una vez obtenidos los valores para el ΔH°_{tot} y de la K_{eq} , el cálculo de ΔG° y ΔS° , es cuestión de sustituir y despejar ecuaciones.

Para calcular el valor de ΔG° se hace uso de la siguiente ecuación [10]:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} \tag{Ec.2.16}$$

Donde R es la constante de los gases, T es la temperatura. Como el valor de K_{eq} tiene un \pm error, entonces el valor ΔG° es un promedio, calculado de la siguiente manera:

$$\Delta G^\circ = \frac{[-RTL\ln(k + error)] + [-RTL\ln(k - error)]}{2} \quad \text{Ec.2.17}$$

Un cambio natural a temperatura y presión constantes, ΔG° debe ser siempre negativo, [10]:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad \text{Ec.2.18}$$

En esta ecuación es posible distinguir dos contribuciones al valor de ΔG° : una entálpica (ΔH°) y la otra entrópica ($T\Delta S^\circ$). Para la ecuación 2.18, es claro que para hacer ΔG° negativo, es mejor que ΔH° sea negativo (transformación exotérmica) y que ΔS° sea positivo.

Para calcular el valor de la entropía, se hará uso de la ecuación 2.19:

$$T\Delta S^\circ = \frac{[(\Delta H^\circ + error) - \Delta G^\circ] + [(\Delta H^\circ - error) - \Delta G^\circ]}{2} \quad \text{Ec.2.19}$$

De esta manera, es como se calculan y determinan los parámetros termodinámicos estudiados en este trabajo.

CAPÍTULO 3
METODOLOGÍA
EXPERIMENTAL

En este capítulo, se proporciona la lista del material y reactivos, se describe el equipo utilizado y una explicación del procedimiento experimental.

Material Y Equipo Utilizado:

- Matraces Erlen-Meyer de 50 mL
- Agitadores magnéticos
- Espátula cromo/nikel
- Jeringas de plástico de 5 mL
- Piseta con agua destilada
- Piseta con acetona
- Tanque de Nitrógeno
- Balanza analítica METTLER Mod. AT250 con una precisión de 1×10^{-4} g
- Balanza analítica METTLER Mod. PM400 con una precisión de 1×10^{-3} g
- Parrilla de agitación magnética Thermolyne Type 1000 Stir Plate
- Sonicador Cole-Parmer Modelo 8853
- Desionizador de agua Nanopure Infinity Mod. D8961
- Destilador de Agua Barnstead Mega-Pure® system MP-1
- Thermal Activity Monitor (TAM de Thermometric , Suecia) Mod. 2277

Reactivos Utilizados

- Agua destilada y desionizada
- Maleato de Feniramina (FEN)
- Maleato de Clorfeniramina mezcla racémica (CLOR)
- Maleato de Clorfeniramina enantiómero positivo (CLOR(+))
- Maleato de Bromfeniramina mezcla racémica (BROM)

- Maleato de Bromfeniramina enantiómero positivo (BROM(+))
- Maleato de Carbinoxamina (CAB)
- Succinato de Doxilamina (DOX)
- Alfa Ciclodextrina (α -CD)
- Beta Ciclodextrina (β -CD)
- Gamma Ciclodextrina (γ -CD)
- Hidroxipropil Alfa Ciclodextrina MS = 0.6 (HP α -CD MS 0.6)
- Hidroxipropil Beta Ciclodextrina MS = 0.6 (HP β -CD MS 0.6)
- Hidroxipropil Beta Ciclodextrina MS = 0.8 (HP β -CD MS 0.8)
- Hidroxipropil Beta Ciclodextrina MS = 1.0 (HP β -CD MS 1.0)
- Hidroxipropil Gamma Ciclodextrina MS = 0.6 (HP γ -CD MS 0.6)

Nota: Los fármacos utilizados son de la marca Sigma, y las CD's son reactivos Aldrich de la máxima pureza disponible (al menos del 98 % en masa).

Descripción del Equipo TAM

Es un equipo altamente sensible, en el que se pueden monitorear reacciones exotérmicas y/o endotérmicas, que puede cuantificar diferencia de temperatura de 10^{-6} °C. Tiene un baño de agua de 25 L que actúa como un termostato de agua, manteniendo la temperatura constante que oscila en un rango de $\pm 2.0 * 10^{-4}$ °C. En este baño de agua, se encuentran sumergidos 4 cilindros de medición, por lo que se pueden monitorear y cuantificar simultáneamente hasta cuatro reacciones separadas.

(Fig. 3.1)

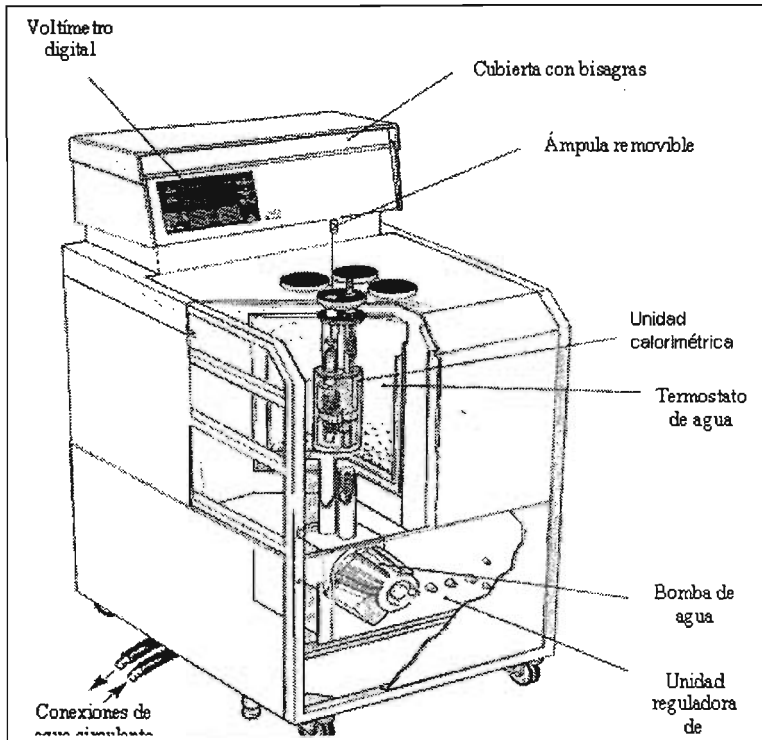


Figura 3.1: Representación esquemática del TAM. Se señalan las partes más importantes del mismo

En cada cilindro de medición, existen dos cavidades en las que se insertan las celdas de referencia y muestra. Ambas cavidades están rodeadas en la parte inferior por elementos Peltier. El elemento Peltier (figuras 3.2 y 3.3) es un sistema conformado de termopilas extremadamente sensibles, capaces de medir gradientes de temperatura inferiores a una millonésima de grado Celsius. Este detector altamente sensible, convierte el flujo de calor liberado en señales de voltaje, las cuales son captadas por un amplificador y después al detector. De ahí se guarda la información y se presenta en el voltímetro digital.

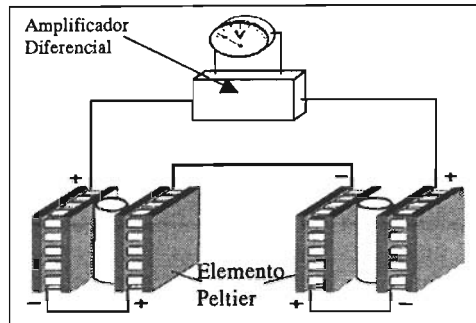
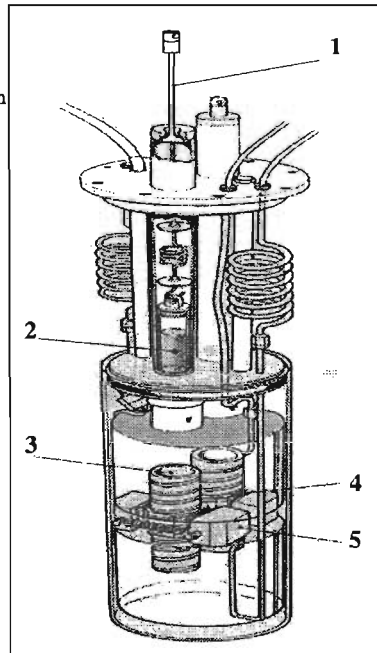


Figura 3.2: Elemento Peltier, transforma el calor a energía eléctrica con ayuda de termopilas colocadas en serie.

Figura 3.3: Estructura interna de un cilindro de medición

1. Ámpula Removible
2. Muestra
3. Taza de Medición
4. Elementos Peltier
5. Termopila



Arreglo Experimental

El arreglo experimental utilizado es el siguiente:

Las jeringas de inyección contienen la solución de CD con la que se titula a la solución del fármaco; en la celda de referencia se deposita agua desionizada y desgasificada; en la celda muestra se

deposita una alícuota de la solución del fármaco, cuyo volumen tiene que ser semejante al de la celda de referencia, ver figura 3.3

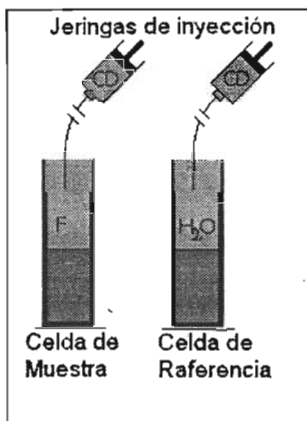


Figura 3.3: Esquema del arreglo seguido en el proceso de titulación. CD es la solución de CD a inyectar F es la alícuota de la solución del fármaco a titular y H₂O es la alícuota de agua utilizada en la celda de referencia

Los resultados de la microtitulación isotérmica obtenidos en el TAM, se almacenan en el software del equipo en forma de potenciograma (potencia vs. tiempo). De allí se procede a determinar de forma manual las áreas correspondientes bajo cada curva, cada una de las cuales proviene de una adición. Posteriormente los resultados se suministran en una de las herramientas del mismo software junto con las condiciones experimentales, para determinar el H° y la constante de equilibrio (K) involucradas en el proceso de complejación CD-F.

Condiciones Experimentales

- [CD] = 15.0000 mM \pm 5.0 %
- [F] = 2.4444 mM \pm 2.0 %
- Sensibilidad = 30 μ W ó 100 μ W
- Volumen de agua = 1.7100 mL \pm 0.1 %
- Volumen de la solución del fármaco = 1.7100 mL \pm 0.1%
- Volumen de cada adición: 20 μ L ó 10 μ L

Nota: Todas las soluciones de CD y de antihistamínicos, fueron preparadas con agua desionizada y desgasificada

Bajo este arreglo y estas condiciones experimentales, se procede a realizar toda una corrida con la misma solución del fármaco. Las concentraciones de las soluciones de CD's fueron preparadas siempre en el rango de $15.0000 \text{ mM} \pm 5.0 \%$. Esto con la finalidad de mantener las condiciones de experimentación originales en todas las corridas.

Una vez obtenidos los potenciogramas, como resultado de las titulaciones, se calcula el calor y la constante de formación asociados a la formación del complejo CD-F con los tres modelos matemáticos: TAM, SSIS con el valor de n ajustado a uno y SSIS dejando libre el valor de n y se elaboró una hoja de cálculo Excel. Posteriormente se calculan los parámetros termodinámicos restantes: ΔG° y $T\Delta S^\circ$.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

Resultados

En este capítulo se recopilan los resultados obtenidos a partir de las titulaciones de los fármacos seleccionados con las CD's propuestas para el análisis. La información recopilada se presenta en tablas, las cuales incluyen las condiciones experimentales de cada titulación, así como los valores termodinámicos calculados por tres modelos matemáticos: Modelo del TAM, modelos SSIS con el valor de n ajustado a uno y SSIS dejando libre el valor de n .

Obtención de Resultados a Partir del TAM

El resultado de cada titulación es registrado en un potenciograma (una gráfica de potencia Vs tiempo), sólo se incluye uno de ellos para ejemplificar la forma en la que se presenta el resultado primario después de cada titulación (Fig. 1.4).

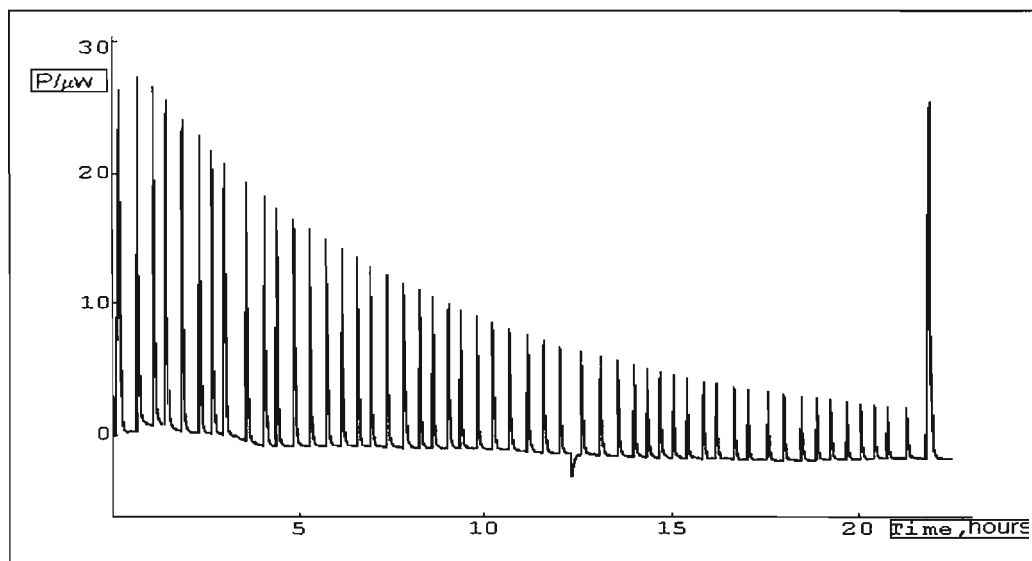


Figura 4.1. Potenciograma de la titulación de la mezcla racémica de la Clorfeniramina con hidroxipropil alfa Ciclodextrina (Clor-HP α CD), utilizado para ejemplificar los resultados directos que se obtiene después de cada experimento

Este es un potenciograma común, la primera y última señales, representan las calibraciones de tipo exotérmicas que realiza el calorímetro antes y después de cada experimento. Cada una de las

señales, a partir de la segunda y hasta la penúltima, está asociada con el proceso de complejación Fármaco-CD.

Para calcular las áreas bajo la curva, se utilizó una de las herramientas del software del equipo. Basta con sólo marcar un punto al inicio de la señal de una adición específica y el final de la misma para que el software calcule automáticamente el área señalada. Una vez que las áreas de cada señal mostradas en el potenciograma han sido determinadas, estos datos se suministran, junto con las condiciones de experimentación en otra de las herramientas del software con la finalidad obtener los valores de ΔH° y la K de equilibrio. Las ecuaciones que utiliza el software para calcular estos valores son las ecuaciones 2.8 y 2.10.

A continuación se anexa un ejemplo del formato de resultados que arroja el software del calorímetro una vez que se han administrados los datos mencionados (fig 4.2)

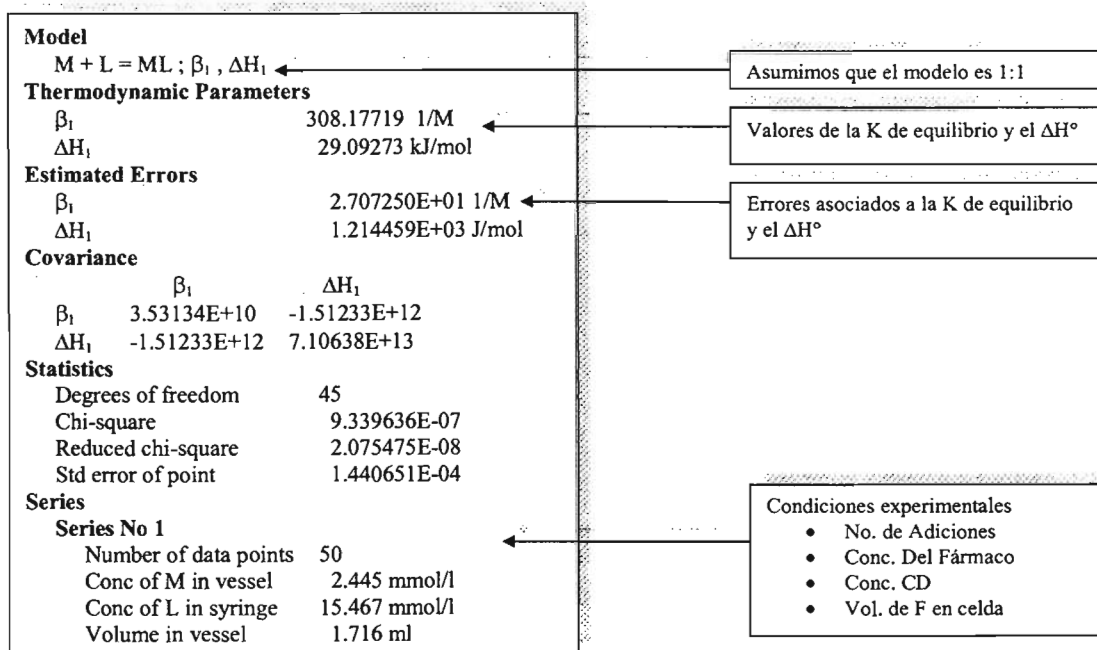


Figura 4.2: Formato en que los resultados son obtenidos en el software del TAM

No	Volumen µl	Qexp mJ	Qcalc mJ	Residual mJ
1	20.00	4.3340	4.0935	0.2405
2	20.00	3.7804	3.8962	-0.1158
3	20.00	3.6999	3.7080	-0.0081
4	20.00	3.4572	3.5287	-0.0715
5	20.00	3.0750>> IGNORED VALUE <<		
6	20.00	3.0543	3.1964	-0.1421
7	20.00	2.9957	3.0429	-0.0472
8	20.00	2.9108	2.8975	0.0133
9	20.00	2.7304	2.7599	-0.0295
10	20.00	2.5852	2.6297	-0.0445
11	20.00	2.5463	2.5066	0.0397
12	20.00	2.4152	2.3903	0.0249
13	20.00	2.3439	2.2805	0.0634
14	20.00	2.2221	2.1768	0.0453
15	20.00	2.0556	2.0788	-0.0232
16	20.00	1.9990	1.9863	0.0127
17	20.00	1.9362	1.8989	0.0373
18	20.00	2.2375>> IGNORED VALUE <<		
19	20.00	1.7617	1.7383	0.0234
20	20.00	1.6612	1.6646	-0.0034
21	20.00	1.5709	1.5949	-0.0240
22	20.00	1.5664	1.5291	0.0373
23	20.00	1.5131	1.4667	0.0464
24	20.00	1.4097	1.4077	0.0020
25	20.00	1.3792	1.3519	0.0273
26	20.00	1.3485	1.2989	0.0496
27	20.00	1.2898	1.2488	0.0410
28	20.00	1.2073	1.2012	0.0061
29	20.00	1.1620	1.1561	0.0059
30	20.00	1.1088	1.1133	-0.0045
31	20.00	1.0823	1.0726	0.0097
32	20.00	1.0207	1.0339	-0.0132
33	20.00	1.0130	0.9972	0.0158
34	20.00	0.9874	0.9622	0.0252
35	20.00	0.8210>> IGNORED VALUE <<		
36	20.00	0.8661	0.8972	-0.0311
37	20.00	0.8154	0.8670	-0.0516
38	20.00	0.8064	0.8383	-0.0319
39	20.00	0.7513	0.8108	-0.0595
40	20.00	0.7398	0.7846	-0.0448
41	20.00	0.7102	0.7596	-0.0494
42	20.00	0.7252	0.7357	-0.0105
43	20.00	0.7525	0.7128	0.0397
44	20.00	0.7091	0.6910	0.0181
45	20.00	0.6359	0.6700	-0.0341
46	20.00	0.6319	0.6500	-0.0181
47	20.00	0.6028	0.6308	-0.0280
48	20.00	0.5645	0.6125	-0.0480
49	20.00	0.6553	0.5948	0.0605

Volumen de adición en µL

Columna de calor experimental en cada adición

Columna de calor calculado por el software en cada adición

Columna del calor residual. Qexp-Qcal

Valor ignorado: El valor está fuera de la tendencia de los demás valores

Formato en que los resultados son obtenidos en el software del TAM

Para realizar el entalpograma, el software divide automáticamente, los calores liberados en cada una de las adiciones entre el número de moles de CD inyectados, luego entonces, los valores obtenidos están dados en unidades de energía en $\text{kJ mol}^{-1}_{\text{CD inyectada}}$. Estos valores se representan en el eje Y, los valores para el eje X, se obtienen a partir de dividir la concentración del fármaco en celda en la iésima adición, entre la concentración de la CD en celda en la misma adición, por lo que, estos valores son adimensionales. En la figura 4.3 se presenta un ejemplo de un entalpograma.

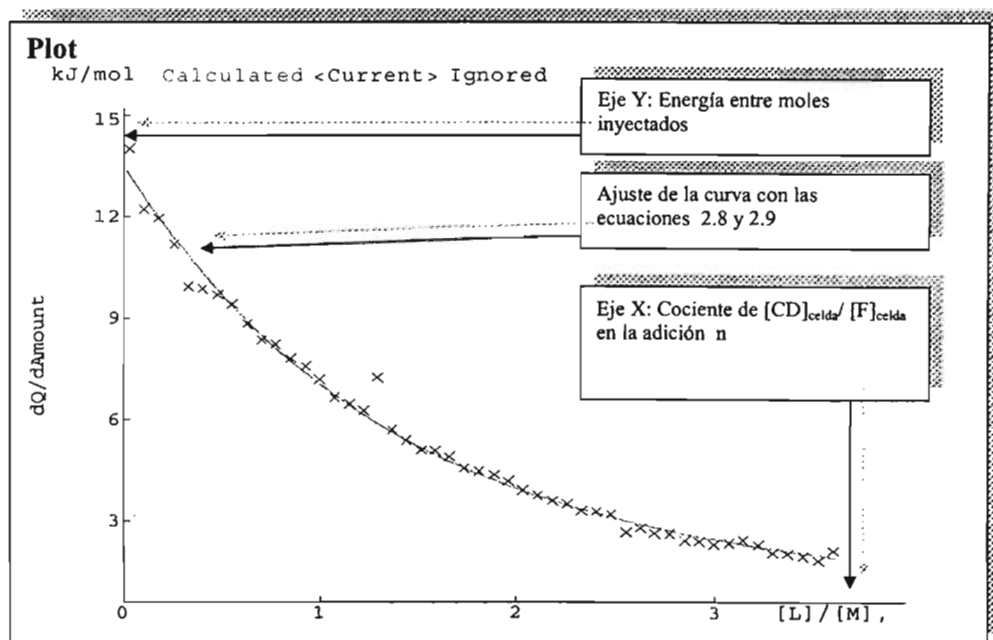


Figura 4.3. Entalpograma. Se obtiene junto con los datos de la Fig 4.2.

Las calibraciones inicial y final del potenciograma, simulan un proceso exotérmico, es decir, que liberan energía en forma de calor a los alrededores $\Delta H^{\circ} \leq 0$ [7,10]. Dado que las señales del potenciograma correspondientes a cada adición tienen la misma dirección que las señales de las calibraciones exotérmicas, se concluye entonces, que el valor del ΔH° calculado a partir del potenciograma tiene un valor negativo, es decir, que la reacción de complejación libera energía.

Obtención de Resultados a Partir del Modelo SSIS

Con este modelo se calculará el ΔH° en dos formas, la primera es tomando el valor de n constante e igual a uno; y la segunda es dejando el valor de n libre, para ver si es posible la complejación del F y CD en una estequiometría diferente de 1:1

Para hacer uso de este programa, es necesario primero, realizar una hoja de cálculo en Excel a partir de los calores calculados del potenciograma, ordenando los datos como se muestra en la Figura 4.3

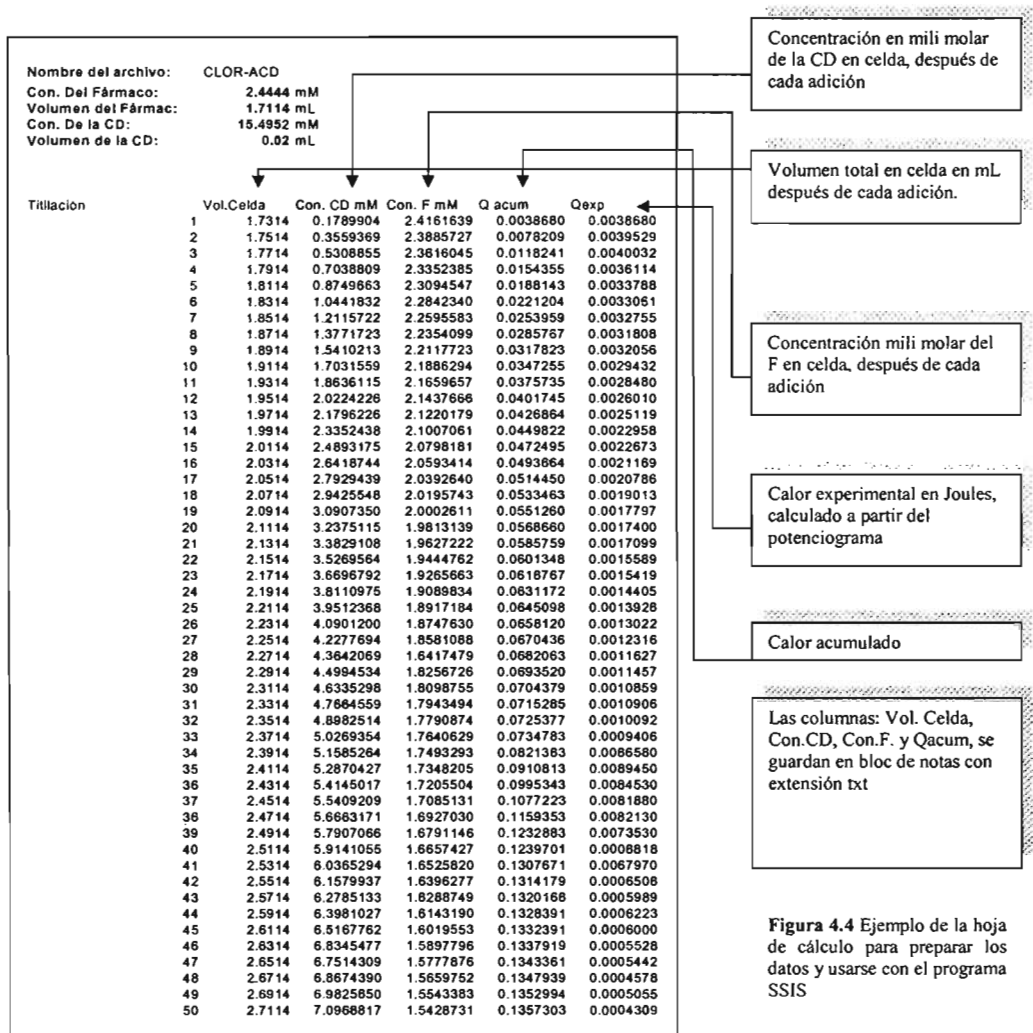


Figura 4.4 Ejemplo de la hoja de cálculo para preparar los datos y usarse con el programa SSIS

Cuando se corre el programa SSIS con las dos condiciones, se obtienen dos valores de ΔH° y dos de la constante de equilibrio. Dichos resultados se anexan en las tablas siguientes junto con los valores calculados de ΔG° y $T\Delta S^\circ$.

Recopilación de Resultados

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión de la Feniramina con las CD's Propuestas

Tabla 4.1: Condiciones y resultados del experimento de Feniramina-CD's

FEN-αCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.47	DS
[CD]=15.5294mM	ΔH° kJ/mol	-22.76 \pm 0.71	-14.88	7.03E-08	-8.88	2.36E-09
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	88 \pm 4	145	-----	204	-----
Vol.celda = 1.7130 ml	ΔG° kJ/mol	-11.09 \pm 0.11	-12.34	-----	-13.18	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-11.67 \pm 0.82	-2.54	-----	4.30	-----
FEN-βCD						
Condiciones experimentales	ΔH° kJ/mol	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.03	DS
[CD]=15.5008 mM	ΔH° kJ/mol	-12.63 \pm 0.24	-11.89	1.12E-08	-10.80	1.08E-08
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	419 \pm 18	463	-----	483	-----
Vol.celda = 1.7140 ml	ΔG° kJ/mol	-14.96 \pm 0.11	-15.21	-----	-15.32	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	2.33 \pm 0.35	3.32	-----	4.52	-----
FEN-γCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = X	DS
[CD]=15.5486mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7126 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
FEN-HPαCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5564mM	ΔH° kJ/mol	-39.86 \pm 2.36	-15.76	9.66e-09	No se ajusta el modelo a los datos experimentales. El ΔH° diverge.	
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	34 \pm 2	104	-----		
Vol.celda = 1.7133 ml	ΔG° kJ/mol	-8.74 \pm 0.18	-11.51	-----		
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-31.12 \pm 2.54	-4.25	-----		
FEN-HPβCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=14.7735 mM	ΔH° kJ/mol	-13.50 \pm 0.95	-6.96	1.65e-09	No se ajusta el modelo a los datos experimentales. El ΔH° diverge.	
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	58 \pm 5	132	-----		
Vol.celda = 1.7118 ml	ΔG° kJ/mol	-10.05 \pm 0.23	-12.10	-----		
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-3.45 \pm 1.18	-5.14	-----		

Continuación de la tabla 4.1

FEN-HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.98	DS
[CD]=15.4452 mM	ΔH° kJ/mol	-10.66 ± 0.92	-6.35	1.30e-08	-2.27	3.29e-09
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	73 ± 9	148	-----	409	-----
Vol.celda = 1.7115 ml	ΔG° kJ/mol	-10.61 ± 0.29	-12.39	-----	-14.91	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-0.05 ± 1.21	6.04	-----	12.64	-----
FEN-HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.15	DS
[CD]=15.4747 mM	ΔH° kJ/mol	-0.96 ± .14	-0.91	6.23e-10	-0.76	6.20e-10
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	218 ± 57	217	-----	250	-----
Vol.celda = 1.7129 ml	ΔG° kJ/mol	-13.26 ± 0.66	-13.34	-----	-13.69	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	12.30 ± 0.80	12.42	-----	12.93	-----
FEN-HPγCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=14.2584 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7191 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión de la mezcla Racémica de la Bromfeniramina con las CD's Propuestas

Tabla 4.2: Condiciones experimentales y resultados de la Bromfeniramina-CD's.

BROM-αCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.37	DS
[CD]=15.3327mM	ΔH° kJ/mol	-34.35 ± 0.57	-34.98	3.28e-06	-21.98	6.38e-07
[F]= 2.4441 mM	K 1/M	1017 ± 54	703	-----	1772	-----
Vol.celda = 1.7122 ml	ΔG° kJ/mol	-17.16 ± 0.13	-16.25	-----	-18.54	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-18.38 ± 0.70	-18.73	-----	-3.44	-----
BROM-βCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.94	DS
[CD]=14.5008 mM	ΔH° kJ/mol	-29.96 ± 1.36	-27.73	2.32e-07	-28.81	2.27e-7
[F]= 2.4446 mM	K 1/M	460 ± 50	464	-----	433	-----
Vol.celda = 1.7138 ml	ΔG° kJ/mol	-15.18 ± 0.27	-15.22	-----	-15.05	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-14.78 ± 1.63	-12.51	-----	-13.76	-----
BROM-γCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5486 mM	ΔH° kJ/mol	-5.90 ± 1.01	-5.93	9.09e-07	No se ajusta el modelo a los datos experimentales. El ΔH° diverge.	
[F]= 2.4441 mM	K 1/M	1520 ± 970	1753	-----		
Vol.celda = 1.7131 ml	ΔG° kJ/mol	-17.5 ± 1.87	-18.52	-----		
Sensibilidad = 100 μW	TΔS° kJ/mol	11.61 ± 2.88	12.59	-----		

Continuación de la tabla 4.2

BROM -HPαCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.11	DS
[CD]=15.5564 mM	ΔH° kJ/mol	-47.20 \pm 0.93	-41.74	2.47e-07	-36.40	1.83e-07
[F]= 2.4441 mM	K 1/M	402 \pm 18	435	-----	521	-----
Vol.celda = 1.7147 ml	ΔG° kJ/mol	-14.86 \pm 0.11	-15.06	-----	-15.51	-----
Sensibilidad = 100 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-32.34 \pm 1.04	-26.68	-----	-20.89	-----
BROM -HPβCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.24	DS
[CD]=14.7735 mM	ΔH° kJ/mol	-21.90 \pm 2.06	-14.24	1.14e-08	-74.56	6.28e-09
[F]= 2.4441 mM	K 1/M	119 \pm 17	209	-----	152	-----
Vol.celda = 1.7139 ml	ΔG° kJ/mol	-11.82 \pm 0.35	-13.24	-----	-11.97	-----
Sensibilidad = 100 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-10.08 \pm 2.44	-1.00	-----	-62.59	-----
BROM -HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.005	DS
[CD]=15.4452 mM	ΔH° kJ/mol	No se ajusta el modelo a los datos experimentales. Del ΔH° diverge.	-34.98	1.40e-08	-21.98	1.14e-08
[F]= 2.4441 mM	K 1/M		703.39	-----	1772	-----
Vol.celda = 1.7117 ml	ΔG° kJ/mol		-16.25	-----	-18.54	-----
Sensibilidad = 100 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol		-18.73	-----	-3.44	-----
BROM -HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.15	DS
[CD]=125.4747 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4441 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7125 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 100 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
BROM -HPγCD MS = 0.6						
Condiciones Experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=14.2584 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4441 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7115 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 100 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión del enantiómero Positivo de la Brofeniramina con las CD's Propuestas

Tabla 4.3: Condiciones experimentales y resultados de la Bromfeniramina (+)-CD's

BROM(+)-αCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.06	DS
[CD]=15.3327mM	ΔH° kJ/mol	-34.33 \pm 0.79	-33.70	3.67e-07	-31.10	1.82e-07
[F]= 2.4446 mM	K 1/M	1274 \pm 105	1565	-----	1828	-----
Vol.celda = 1.7147 ml	ΔG° kJ/mol	-17.71 \pm 0.20	-18.23	-----	-18.62	-----
Sensibilidad = 100 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-16.62 \pm 1.00	-15.46	-----	-12.48	-----

Continuación de la tabla 4.3

BROM(+)-βCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.13	DS
[CD]=14.5008 mM	ΔH° kJ/mol	-21.90 ± 0.40	-21.20	1.64e-07	-18.06	1.57e-08
[F]= 2.4446 mM	K l/M	1052 ± 62	1028	-----	1339	-----
Vol.celda = 1.7135 ml	ΔG° kJ/mol	-17.24 ± 0.15	-17.19	-----	-17.85	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-4.65 ± 0.54	-4.01	-----	-0.22	-----
BROM(+)-γCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5486 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4446 mM	K l/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7144 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 100 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
BROM(+)-HPαCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.37	DS
[CD]=15.5564 mM	ΔH° kJ/mol	-42.31 ± 0.99	-38.54	1.43e-06	-25.18	4.82e-07
[F]= 2.4446 mM	K l/M	421 ± 23	478	-----	827	-----
Vol.celda = 1.7125 ml	ΔG° kJ/mol	-14.97 ± 0.14	-15.29	-----	-16.65	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-27.33 ± 1.13	-23.25	-----	-8.52	-----
BROM(+)-HPβCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.07	DS
[CD]=14.7735 mM	ΔH° kJ/mol	-7.54 ± 0.32	-33.70	3.48e-08	-31.10	3.31e-08
[F]= 2.4446 mM	K l/M	619 ± 70	1565	-----	1828	-----
Vol.celda = 1.7153 ml	ΔG° kJ/mol	-15.92 ± 0.28	-18.23	-----	-18.62	-----
Sensibilidad = 100 μW	TΔS° kJ/mol	8.32 ± 0.60	-15.46	-----	-1248	-----
BROM(+)-HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.9	DS
[CD]=15.4452 mM	ΔH° kJ/mol	-19.60 ± 1.16	-11.97	2.57e-08	-4.73	2.33e-09
[F]= 2.4446 mM	K l/M	77 ± 9.00	149	-----	342	-----
Vol.celda = 1.7120 ml	ΔG° kJ/mol	-10.75 ± 0.33	-12.40	-----	-14.46	-----
Sensibilidad = 100 μW	TΔS° kJ/mol	-8.85 ± 1.9	0.44	-----	9.73	-----
BROM(+)-HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.4747 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4446 mM	K l/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7155 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
BROM(+)-HPγCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=14.2584 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4446 mM	K l/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7152 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 100 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión de la Mezcla Racémica de la Clorfeniramina con las CD's Propuestas

Tabla 4.4: Condiciones experimentales y resultados de la Clorfeniramina-CD's

CLOR-αCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.3327mM	ΔH° kJ/mol	-35.06 \pm 0.69	No se ajusta el modelo a los datos experimentales. El ΔH° diverge		No se ajusta el modelo a los datos experimentales. El ΔH° diverge	
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	290 \pm 12				
Vol.celda = 1.7147 ml	ΔG° kJ/mol	-14.06 \pm 0.10				
Sensibilidad = 100 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-21.00 \pm 0.79				
CLOR-βCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.83	DS
[CD]=15.4445 mM	ΔH° kJ/mol	-17.35 \pm 0.13	-16.02	3.75e-08	-20.24	6.21e-09
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	536 \pm 11	610	-----	494	-----
Vol.celda = 1.7167 ml	ΔG° kJ/mol	-15.58 \pm 0.05	-15.90	-----	-15.37	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-2.07 \pm 0.18	-0.12	-----	-4.87	-----
CLOR-γCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5023 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7154 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
CLOR-HPαCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.99	DS
[CD]=15.4666mM	ΔH° kJ/mol	-36.93 \pm 0.62	-30.45	3.34e-08	-30.48	3.44e-08
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	238 \pm 8	305	-----	304	-----
Vol.celda = 1.7105 ml	ΔG° kJ/mol	-13.56 \pm 0.08	-14.18	-----	-14.17	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-23.37 \pm 0.70	-16.27	-----	-16.31	-----
CLOR-HPβCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.43	DS
[CD]=15.499 mM	ΔH° kJ/mol	-14.74 \pm 0.60	-9.89	5.45e-09	-5.96	2.96e-09
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	99 \pm 6	166	-----	230	-----
Vol.celda = 1.7153 ml	ΔG° kJ/mol	-11.39 \pm 0.15	-12.67	-----	-13.48	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-3.35 \pm 0.75	2.78	-----	7.52	-----
CLOR-HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.94	DS
[CD]=15.5948 mM	ΔH° kJ/mol	-9.93 \pm 0.55	-6.72	2.43e-09	-7.19	2.49e-09
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	86 \pm 7	137	-----	133	-----
Vol.celda = 1.7161 ml	ΔG° kJ/mol	-11.04 \pm 0.20	-12.20	-----	-12.12	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	1.11 \pm 0.75	5.48	-----	4.93	-----
CLOR-HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.4064 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7141 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Continuación de la tabla 4.4

CLOR-HP γ CD MS = 0.6						
Condiciones Experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=14.2584 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7124 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión del Enantiómero Positivo de la Clorfeniramina con las CD's Propuestas

Tabla 4.5: Condiciones experimentales y resultados de la Clorfeniramina (+)-CD's

CLOR(+)- α CD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.81	DS
[CD]=15.4952mM	ΔH° kJ/mol	-32.62 \pm 0.99	-27.95	1.50e-07	-35.98	1.10e-07
[F]= 2.4445 mM	K 1/M	337 \pm 22	411	-----	342	-----
Vol.celda = 1.7166 ml	ΔG° kJ/mol	-14.42 \pm 0.16	-14.92	-----	-14.16	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-18.20 \pm 1.15	-13.03	-----	-21.52	-----
CLOR(+)- β CD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.98	DS
[CD]=15.4445 mM	ΔH° kJ/mol	-18.42 \pm 0.19	-17.42	1.50e-08	-17.85	1.27e-08
[F]= 2.4445 mM	K 1/M	734 \pm 21	718	-----	699	-----
Vol.celda = 1.7158 ml	ΔG° kJ/mol	-16.36 \pm 0.07	-16.30	-----	-16.24	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-2.06 \pm 0.26	-1.12	-----	-1.61	-----
CLOR(+)- γ CD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5053 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4445 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7149 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
CLOR(+)-HP α CD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.42	DS
[CD]=15.4666mM	ΔH° kJ/mol	-28.96 \pm 1.18	-24.71	3.50e-07	-15.28	6.18e-08
[F]= 2.4445 mM	K 1/M	311 \pm 27	380	-----	666	-----
Vol.celda = 1.7156 ml	ΔG° kJ/mol	-14.22 \pm 0.21	-14.72	-----	-16.12	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-14.74 \pm 1.39	-9.99	-----	0.84	-----
CLOR(+)-HP β CD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.39	DS
[CD]=15.4987 mM	ΔH° kJ/mol	-17.99 \pm 0.95	-10.84	5.32e-09	-7.03	3.19e-9
[F]= 2.4445 mM	K 1/M	83 \pm 6.00	159	-----	211	-----
Vol.celda = 1.7179 ml	ΔG° kJ/mol	-10.96 \pm 0.18	-12.56	-----	-13.27	-----
Sensibilidad = 30 μ W	$T\Delta S^\circ$ kJ/mol	-7.03 \pm 1.13	1.72	-----	6.24	-----

Continuación de la tabla 4.5

CLOR(+)-HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.45	DS
[CD]=15.5203 mM	ΔH° kJ/mol	-7.88 ± 0.44	-6.00	4.26e-09	-3.61	7.77e-10
[F]= 2.4444 mM	K I/M	155 ± 14	226	-----	349	-----
Vol.celda = 1.7205 ml	ΔG° kJ/mol	-12.49 ± 0.22	-13.44	-----	-14.51	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	4.61 ± 0.66	7.44	-----	10.90	-----
CLOR(+)-HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5064 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4446 mM	K I/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7141 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
CLOR(+)-HPγCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=14.2584 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4446 mM	K I/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7127 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión de Carbinoxamina con las CD's Propuestas

Tabla 4.6: Condiciones experimentales y resultados de la Carbinoxamina-CD's

CAB-αCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.18	DS
[CD]=15.5400 mM	ΔH° kJ/mol	-29.05 ± 0.76	-25.70	1.22e-07	-21.13	2.68e-8
[F]= 2.2446 mM	K I/M	353 ± 19	425	-----	493	-----
Vol.celda = 1.7193 ml	ΔG° kJ/mol	-14.54 ± 0.14	-15.00	-----	-15.37	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-14.51 ± 0.90	-10.70	-----	-5.76	-----
CAB-βCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.15	DS
[CD]=15.56 mM	ΔH° kJ/mol	-12.35 ± 0.25	-11.95	1.61e-07	-6.80	1.01e-07
[F]= 2.2446 mM	K I/M	1220	1239	-----	7395	-----
Vol.celda = 1.7176 ml	ΔG° kJ/mol	-17.61 ± 0.17	-17.65	-----	-22.08	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	5.26 ± 0.41	5.70	-----	15.28	-----
CAB-γCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=16.05 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.2446 mM	K I/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7185 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Continuación de la tabla 4.6

CAB-HPαCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.13	DS
[CD]=15.5456 mM	ΔH° kJ/mol	-32.55 \pm 0.57	-25.18	8.64e-09	-22.55	2.06e-09
[F]= 2.2446 mM	K 1/M	213 \pm 7	308	-----	318	-----
Vol.celda = 1.7163 ml	ΔG° kJ/mol	-13.29 \pm 0.08	-14.20	-----	-14.28	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-19.26 \pm 0.65	-10.98	-----	-8.27	-----
CAB -HPβCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.44	DS
[CD]=15.5455 mM	ΔH° kJ/mol	-8.14 \pm 0.31	-6.75	1.02e-08	-4.24	4.30e-09
[F]= 2.2446 mM	K 1/M	230 \pm 16	297	-----	448	-----
Vol.celda = 1.7179 ml	ΔG° kJ/mol	-13.47 \pm 0.17	-14.11	-----	-15.13	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	5.33 \pm 0.48	7.36	-----	10.89	-----
CAB -HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.71	DS
[CD]=15.55 mM	ΔH° kJ/mol	-6.40 \pm 0.38	-46.50	5.38e-09	-57.04	6.34e-10
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	130 \pm 12	198	-----	440	-----
Vol.celda = 1.7121 ml	ΔG° kJ/mol	-12.05 \pm 0.23	-13.11	-----	-15.09	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	5.65 \pm 0.61	-33.39	-----	-41.92	-----
CAB -HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5525 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4444 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7146 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
CAB -HPγCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5103 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 \pm 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4446 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7192 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla de Resultados Correspondientes a la Formación de Complejo de Inclusión de la Doxilamina con las CD's Propuestas

Tabla 4.7: Condiciones experimentales y resultados de la Doxilamina-CD's

DOX-αCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.98	DS
[CD]=15.5689 mM	ΔH° kJ/mol	-21.93 \pm 1.62	-12.17	9.59e-09	-12.55	9.59e-09
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	55 \pm 5.00	107	-----	105	-----
Vol.celda = 1.7145 ml	ΔG° kJ/mol	-9.93 \pm 0.24	-11.58	-----	-11.54	-----
Sensibilidad = 30 μ W	TAS $^\circ$ kJ/mol	-12.00 \pm 1.86	-0.59	-----	-1.01	-----

Continuación de la tabla 4.7

DOX -βCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.95	DS
[CD]=14.5598 mM	ΔH° kJ/mol	-15.45 ± 0.18	-14.19	1.14e-08	-15.20	8.09e-06
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	625 ± 19	687	-----	638	-----
Vol.celda = 1.7109 ml	ΔG° kJ/mol	-15.95 ± 0.08	-16.19	-----	-16.01	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	0.50 ± 0.26	2.00	-----	0.81	-----
DOX -γCD						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.5507 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7111 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
DOX-HPαCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 0.61	DS
[CD]=15.2280 mM	ΔH° kJ/mol	-8.19 ± 0.34	-5.60	2.95e-09	-10.13	2.57e-08
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	108 ± 7.00	179	-----	142	-----
Vol.celda = 1.7152 ml	ΔG° kJ/mol	-11.60 ± 0.16	-12.86	-----	-12.28	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	3.41 ± 0.50	7.26	-----	2.15	-----
DOX -HPβCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.44	DS
[CD]=14.7735 mM	ΔH° kJ/mol	-15.57 ± 0.80	-9.17	1.20e-08	No se ajusta el modelo a los datos experimentales. El ΔH° diverge.	-----
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	96 ± 8.00	176	-----		
Vol.celda = 1.7142 ml	ΔG° kJ/mol	-11.31 ± 0.21	-12.82	-----		
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-4.26 ± 1.01	3.65	-----		
DOX -HPβCD MS = 0.8						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = 1.71	DS
[CD]=15.5621 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7130 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
DOX -HPβCD MS = 1.0						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.4747 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7178 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
DOX -HPγCD MS = 0.6						
Condiciones experimentales	Parámetro Termodinámico	TAM n = 1	SSIS n = 1	DS	SSIS n = x	DS
[CD]=15.2584 mM	ΔH° kJ/mol	00.00 ± 0.00	-----	-----	-----	-----
[F]= 2.4447 mM	K 1/M	-----	-----	-----	-----	-----
Vol.celda = 1.7126 ml	ΔG° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----
Sensibilidad = 30 μW	TΔS° kJ/mol	-----	-----	-----	-----	-----

Una vez recopilados los resultados, se procederá a analizarlos en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 5
ANÁLISIS DE
RESULTADOS

Capítulo 5: Análisis de Resultados

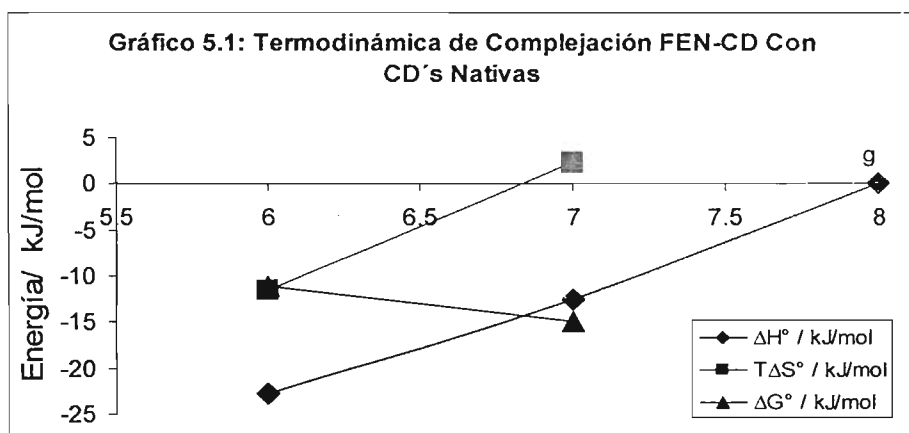
Consideraciones previas al análisis:

1. El signo en el valor del ΔH° , sólo indica la dirección del flujo de calor, es decir, que si es negativo, la reacción libera energía hacia los alrededores, es exotérmica.[10]
2. La disminución en la energía libre de Gibbs ($\Delta G^\circ \leq 0$) en una transformación a temperatura y presión constantes (condiciones de experimentación), implica que la transformación ocurre en forma espontánea o natural.
3. La Entropía del universo aumenta [10]. Si el valor de $T\Delta S^\circ$ es positivo, una transformación en un sistema aislado (volumen y energía interna constantes) ocurrirá de forma espontánea o natural
4. El valor de la energía libre de Gibbs contiene dos contribuciones, una entálpica y otra entrópica: $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$. Para lograr que el valor de $\Delta G^\circ < 0$, debe cumplirse que el $\Delta H^\circ - T\Delta S^\circ < 0$, es decir, que $\Delta H^\circ < T\Delta S^\circ$.
5. El valor de n en el modelo SSIS representa el número de moléculas de CD involucradas en la formación del complejo de inclusión.
6. En los gráficos de análisis, la letra g ubicada en el eje x, representa el número de unidades de glucopiranososa.
7. En los gráficos en que se utilice MS en el eje x, éste representa la sustitución molecular de las ciclodextrinas hidroxipropil sustituidas.
8. En adelante, las letras HP, harán referencia al grupo hidroxipropilo.

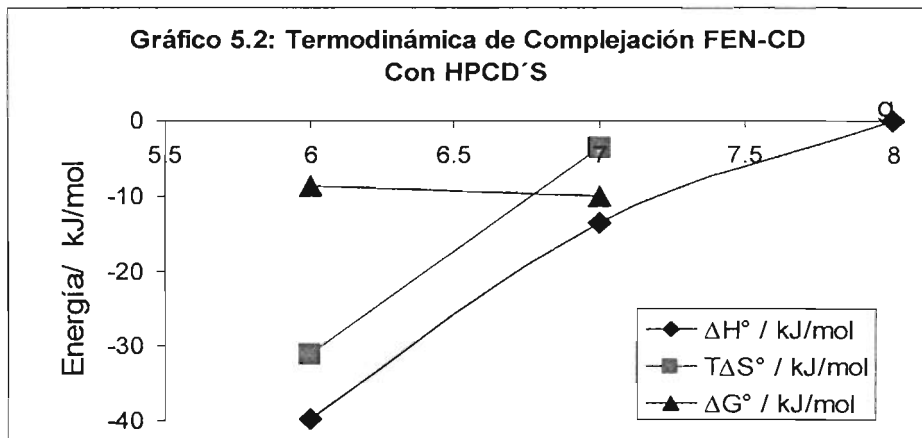
Dado que los antihistamínicos utilizados en este trabajo son derivados de la Feniramina, se procede a hacer el análisis de la misma.

Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo de la Feniramina (FEN) con Diferentes CDs

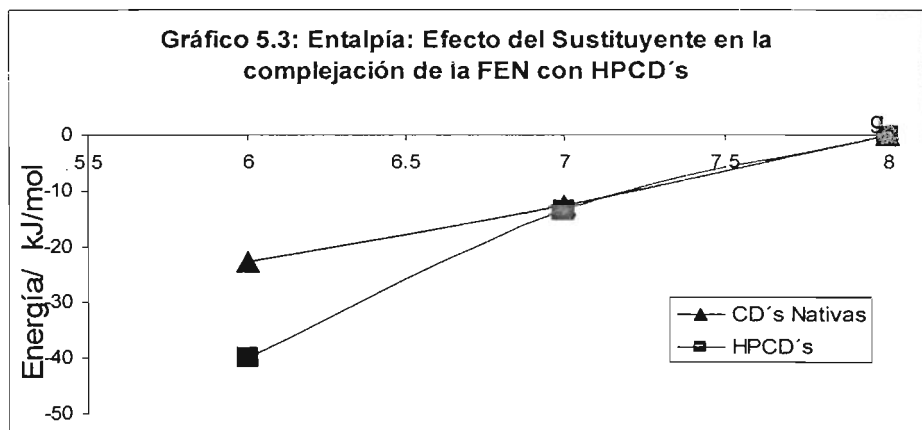
En el gráfico 5.1, se observa que la complejación de la FEN con las CD's nativas parece estar más favorecida termodinámicamente en la medida que el número de unidades de glucopiranososa aumenta. Esto puede entenderse a partir de que al aumentar el diámetro de la CD, la FEN encuentra menos problemas para albergarse en la cavidad de la misma. En las gráficas se puede observar que no hay valores de los parámetros termodinámicos asociados a la complejación con la γ -CD, dado que el valor del ΔH° es cero, no se pudo determinar la constante de equilibrio. De ninguna manera se afirma que no exista complejo, porque estructuralmente es viable la complejación, es simplemente que de existir, sería un proceso guiado por la entropía y no por la entalpía, que es lo que se puede medir en el calorímetro.



En el gráfico 5.2: Termodinámicamente está más favorecida la formación del complejo con la HP- β CD MS = 0.6, quizá se deba a que esta CD tiene las dimensiones adecuadas para albergar a la FEN en su interior, además de que el HP puede interactuar con alguna parte de la estructura de la FEN que no esté dentro de la cavidad de la CD. A pesar de que termodinámicamente la complejación es viable, ésta se ve disminuida al adicionar un sustituyente HP en la estructura de la β -CD tal como se muestra en el gráfico 5.2.

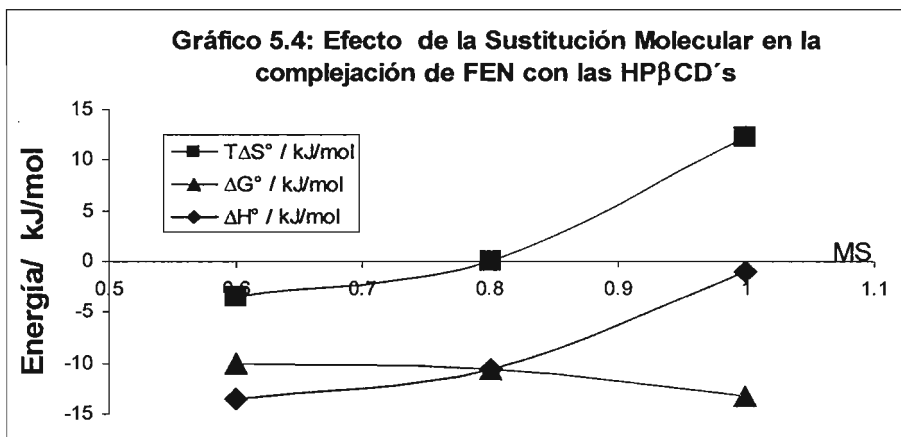


En el gráfico 5.3, la presencia del grupo HP en la α -CD tiene un efecto muy importante en la contribución del ΔH° , probablemente los electrones libres del nitrógeno de la amina terciaria en la estructura de la FEN, interactúen con el grupo HP de la CD.



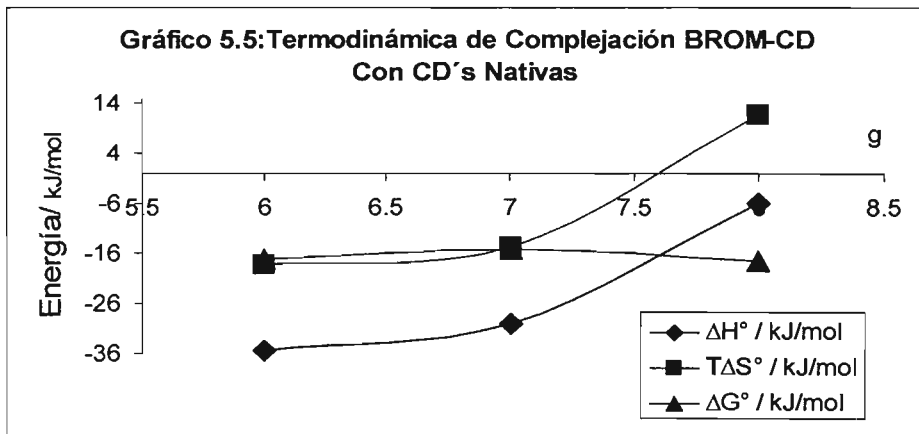
En el gráfico 5.4, se observa a simple vista que a medida que aumenta la MS, la formación del complejo se ve más favorecida termodinámicamente. Obsérvese en el gráfico que la disminución del valor del ΔH° y el aumento en el valor de $T\Delta S^\circ$ siguen una tendencia paralela y el valor del ΔG° se vuelve más negativo como consecuencia de esta tendencia. Dicho efecto lleva por

nombre Compensación entálpico-entrópica, en la cual los valores de ΔH° y $T\Delta S^\circ$ se compensan entre sí para asegurar que el valor de ΔG° se vuelva más negativo.

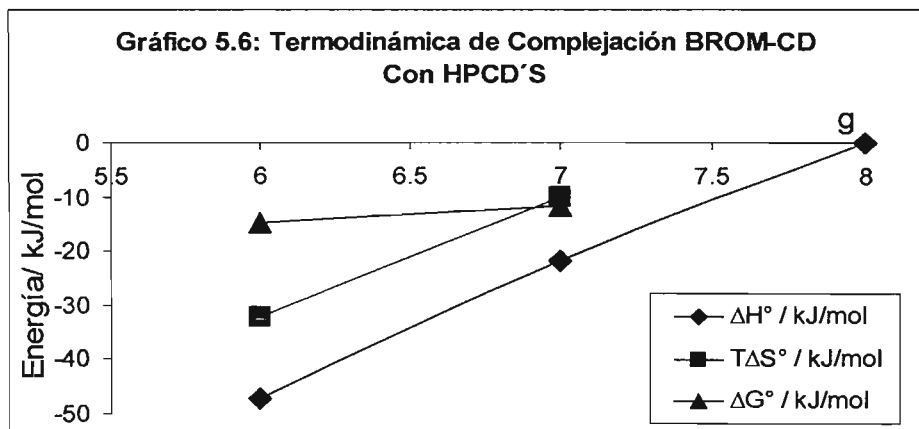


Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo de la Mezcla Racémica de la Bromfeniramina (BROM) con Diferentes CDs

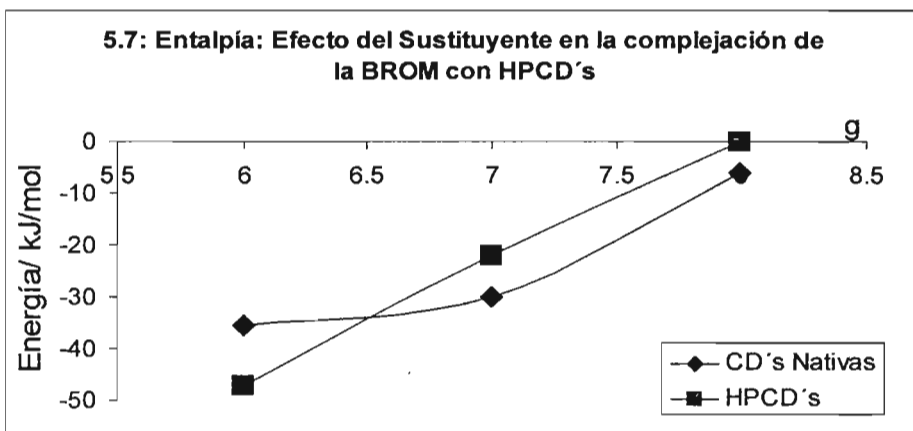
En el gráfico 5.5, se observan las distintas contribuciones entrópicas, entálpicas y valores de ΔG° como función de las unidades de glucopiranososa de la CD. Obsérvese que conforme aumenta el número de unidades de glucopiranososa, la formación del complejo termodinámicamente es más viable. Los parámetros termodinámicos indican que la γ -CD, es la más viable con respecto a las demás CD's para fungir como microencapsulador. Obsérvese en el gráfico que los valores de los parámetros termodinámicos siguen una compensación entálpico-entrópica. El aumento en el valor de la entropía al aumentar el número de unidades de glucopiranososa, se debe a que en el instante de la complejación, las moléculas de agua son expulsadas de la cavidad de las CD's, pero como la cavidad de la γ -CD es más grande, ésta expulsa más moléculas de agua hacia el bulto de la solución, por lo que el valor en el cambio de la entropía aumenta.



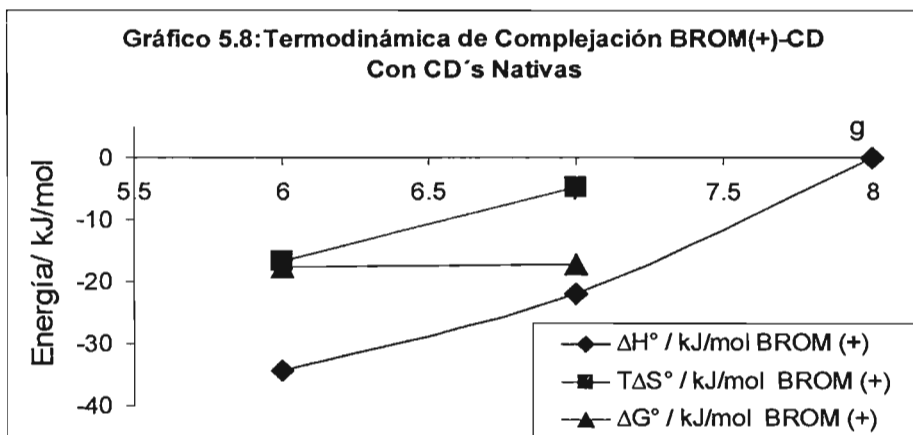
En el gráfico 5.6, se observa que termodinámicamente la formación del complejo está menos favorecida con la HP-βCD MS 0.6 que con la HP-αCD, el efecto del grupo HP se refleja principalmente en la CD de seis unidades de glucopiranosas; quizá se deba al hecho de que el HP interactúa con la parte BROM que no está inmersa en la cavidad de la CD; probablemente la interacción existente sea del tipo de las fuerzas débiles. En el caso contrario, este mismo sustituyente desfavorece la complejación con la HPβCD.



En el Gráfico 5.7 si se resta el valor del ΔH° de las CD's nativas menos el de las HPCD's, el resultado sería la contribución entálpica del grupo HP.



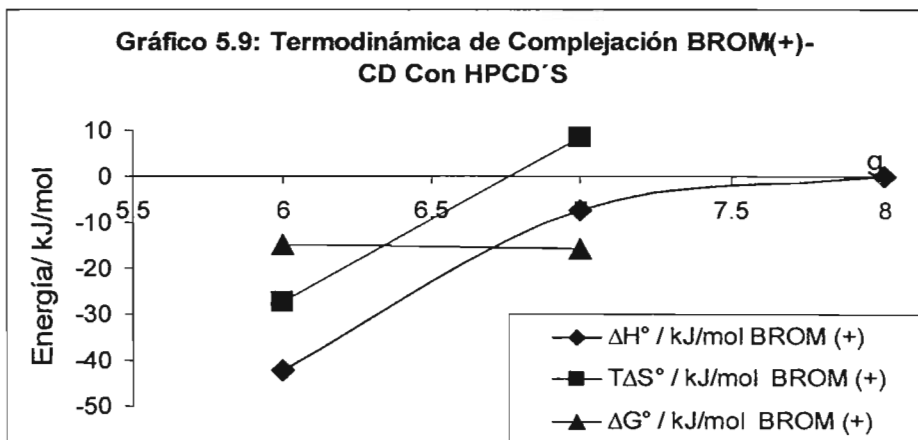
Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo del Enantiómero Positivo de la Bromfeniramina (BROM (+)) con Diferentes CDs



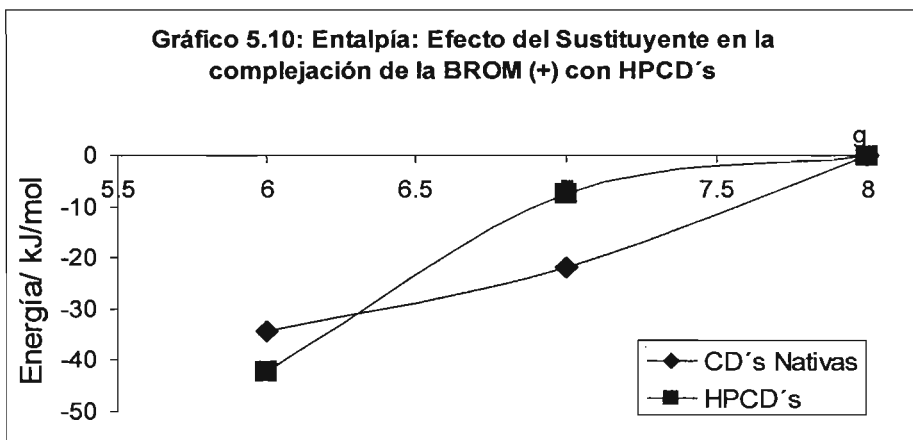
En el gráfico 5.8, se muestra que tanto la α -CD como la β -CD son buenos candidatos para actuar como microencapsuladores de la BROM (+). En el caso de la α -CD el valor de la energía

libre de Gibbs tiene una mayor contribución entrópica que entálpica. Al formarse el complejo con la β -CD, el ΔH° disminuye pero es compensado por un aumento en el valore del $T\Delta S^\circ$.

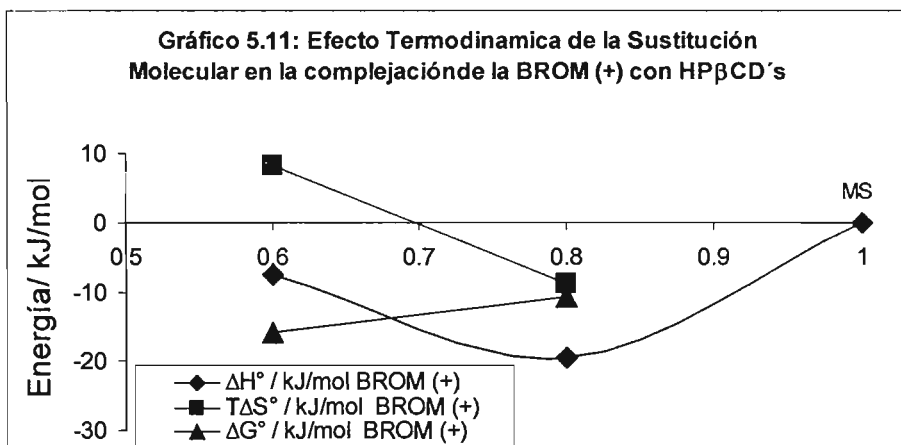
En el gráfico 5.9, de las CD's HP sustituidas la HP- β CD MS = 0.6 es la más apta para desarrollarse como microencapsulador. Puesto que los valores de ΔG° y $T\Delta S^\circ$ indican que el proceso es espontáneo. Obsérvese que el valor del $T\Delta S^\circ$ aumenta en la complejación de la HP- β CD como consecuencia de incrementar los grados de libertad de la molécula huésped.



En la gráfica 5.10, se observa la contribución entálpica del grupo HP, en el caso de la α -CD y la HP- α CD, esta contribución hace más exotérmico el proceso, por el contrario, en el caso de la β -CD y la HP- β CD esta contribución lo hace menos exotérmico. La diferencia entre los valores obtenidos con las CD's hidroxipropil sustituidas y las CD's nativas, es la contribución entálpica del sustituyente.



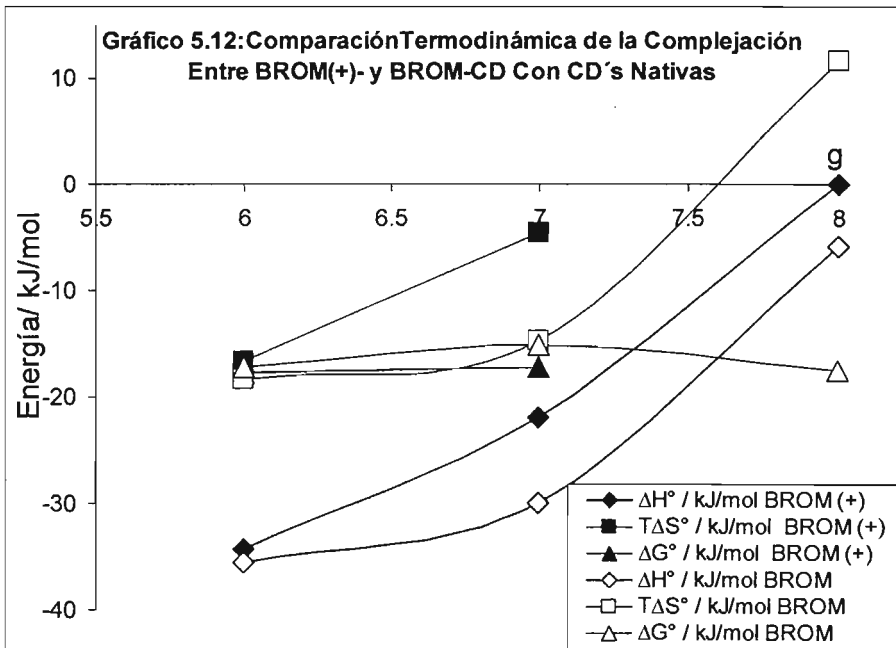
En el gráfico 5.11 se observa que un aumento en el valor de la MS en la HP-βCD, termodinámicamente favorece más la formación del complejo.



Análisis Termodinámico Entre la BROM y la BROM (+)

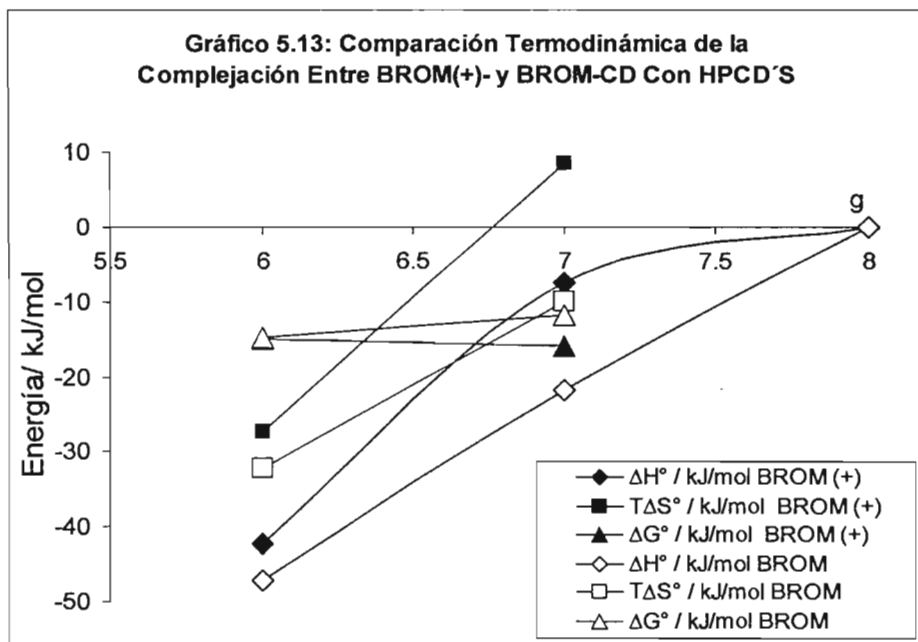
Obsérvese que en el gráfico 5.12 con la BROM (mezcla racémica) los parámetros calculados termodinámicamente favorecen más a la formación del complejo en comparación con el enantiómero positivo. Si se restan los valores de los parámetros termodinámicos obtenidos con la

BROM (+) a los de la BROM, el resultado es la contribución termodinámica que aporta el enantiómero negativo de la Bromfeniramina (BROM (-)) a la formación del complejo.



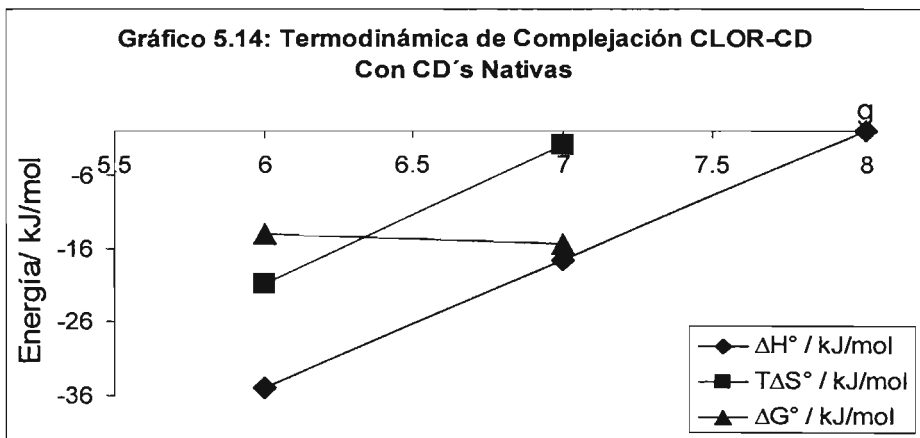
El gráfico 5.12 indica además, que existe un complejo formado con la γ -CD, que es termodinámicamente muy favorecido. Dado que se están comparando la BROM y la BROM (+), la formación de complejo con la γ -CD es debida al (BROM (-)). Se puede decir que existe la formación del complejo con la BROM (-).

En el gráfico 5.13, se observan las diferentes contribuciones termodinámicas que tiene la BROM (+) con respecto a la BROM. Para este caso, si se restara el valor de los parámetros termodinámicos del la BROM (+) a los de la BROM, el resultado obtenido sería las diferentes contribuciones asociadas a la formación del complejo de la CD con BROM (-).

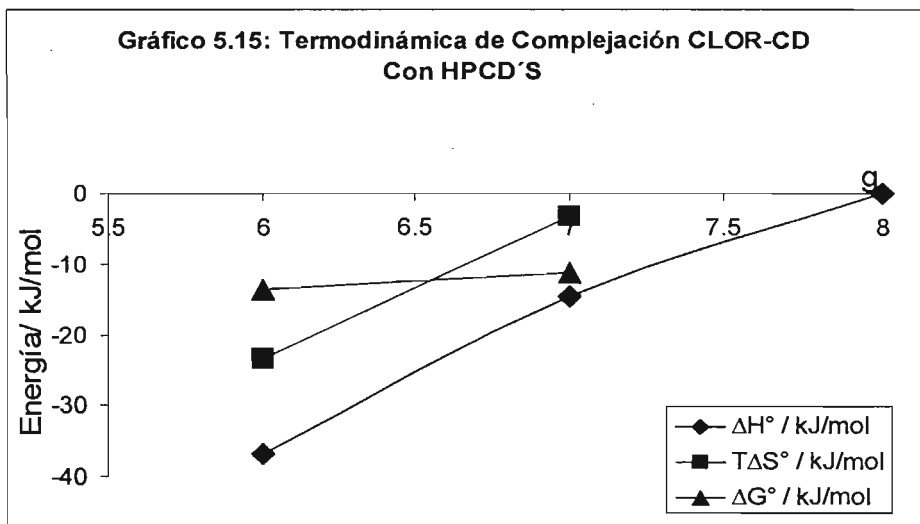


Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo de la Clorfeniramina (CLOR) con Diferentes CD's.

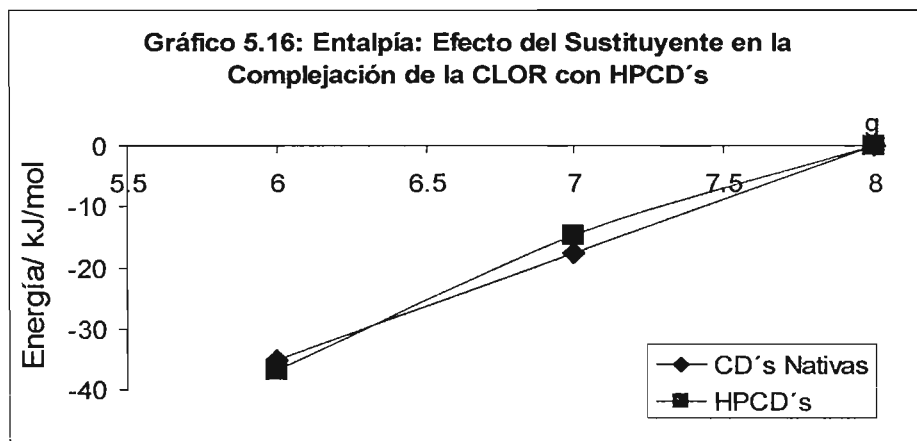
En el gráfico 5.14 se observa cómo cambian los parámetros termodinámicos asociados a la formación de complejo al cambiar el número de unidades de glucopiranososa de las CD's nativas. Obsérvese que cuando aumenta el diámetro de la CD, pareciera como si el fármaco estructuralmente se acomodara mejor en la cavidad de la CD. En la experimentación se obtuvieron señales que indicaron que el valor del ΔH° asociado a la formación del complejo con la γ -CD es cero. Este valor no garantiza que no exista el proceso de complejación del fármaco, es simplemente que calorimétricamente no se puede monitorear el proceso y en caso de que éste exista, estará guiado sólo por la entropía.



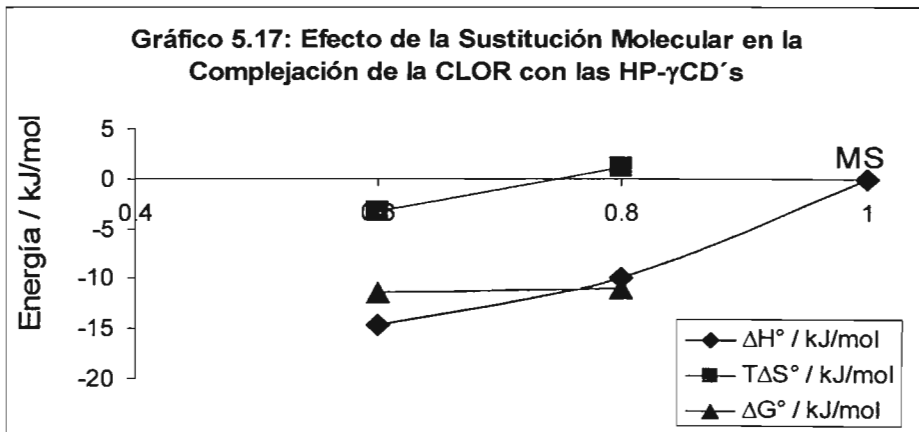
En el gráfico 5.15 se observa que el proceso de complejación está más favorecido con la α -CD en comparación con la β -CD. En la complejación con α -CD el valor de $T\Delta S^\circ$ no contribuye mucho al ΔG° , más bien la contribución entálpica es la que guía el valor de ΔG° a valores más negativos. Hay que reparar en el hecho de que no hay valores de ΔG° y $T\Delta S^\circ$ relacionados al proceso de complejación con la HP- γ CD MS = 0.6, puesto que en el calorímetro el valor del ΔH° fue cero y la K de equilibrio no pudo ser determinada.



En el gráfico 5.16, se puede observar que el efecto del sustituyente provoca una variación en el valor del ΔH° . Por un lado, con la HP- α CD el aumento en el valor del ΔH° se debe a la presencia del grupo HP, mientras que ese mismo sustituyente en la CD de 7 unidades de glucopiranosas, disminuye la contribución entálpica. El efecto que tiene el sustituyente en aumentar o disminuir el valor del ΔH° , es propio del sistema de reacción de complejación así como de la CD utilizada.

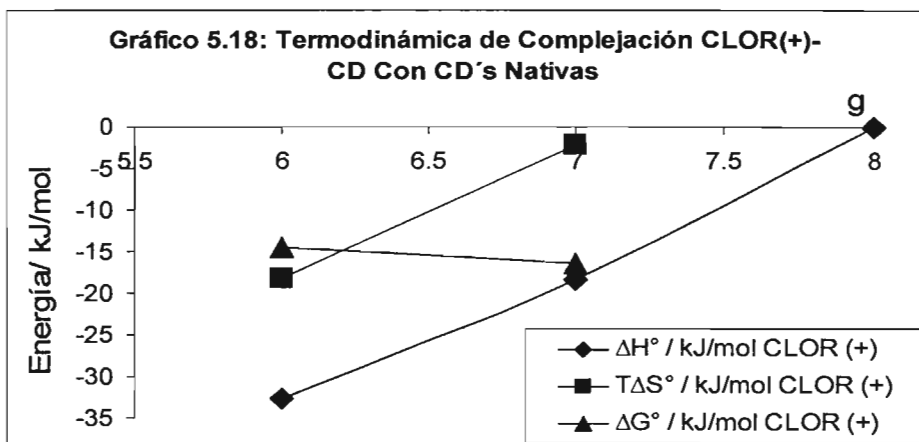


En el gráfico 5.17, a medida que aumenta el valor de la MS, la formación del complejo está menos guiada por la entalpía pero más favorecida por la entropía, este comportamiento se conoce como compensación entálpico-entrópica, el cual favorece a disminuir el valor del ΔG° y por lo tanto la formación del complejo respectivo. EL valor del ΔH° asociado a la complejación de la CLOR con la HP- β CD MS = 1.0, no pudo ser determinado con la microcalorimetría. Sin embargo, dada la tendencia de los dos puntos, quizá el valor del ΔH° sea muy cercano a cero, por lo que la formación del complejo, de ser posible su existencia, estaría guiada principalmente por la contribución entrópica.

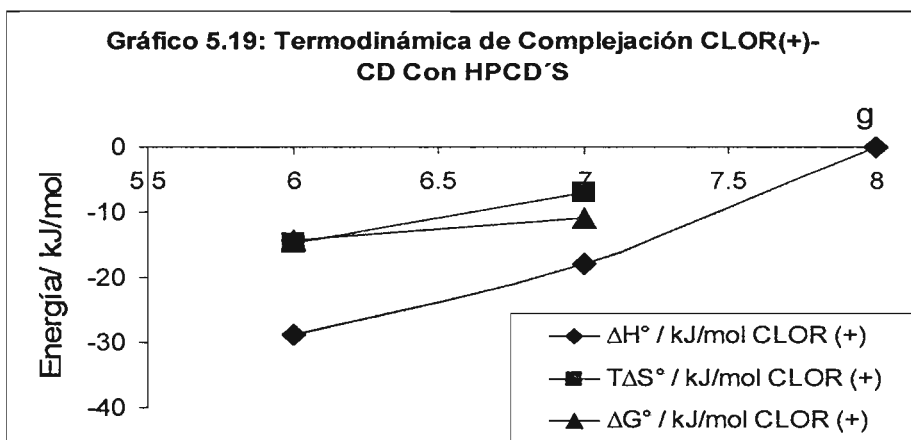


Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo del Enantiómero Positivo de la Clorfeniramina (CLOR (+)) con Diferentes CD's.

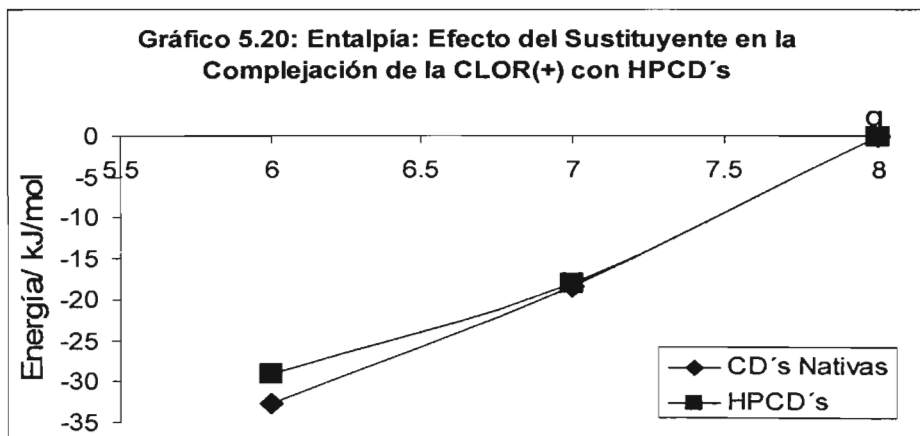
En el gráfico 5.18, se observa que la relación entre el ΔH° y el $T\Delta S^\circ$ es inversamente proporcional, a medida que disminuye el valor de ΔH° , el valor del $T\Delta S^\circ$ aumenta, por lo que al aumentar las unidades de glucopiranososa en la CD, la contribución entrópica se superpone a la contribución entálpica. Obsérvese que se hace presente el efecto de la compensación entálpico-entrópica.



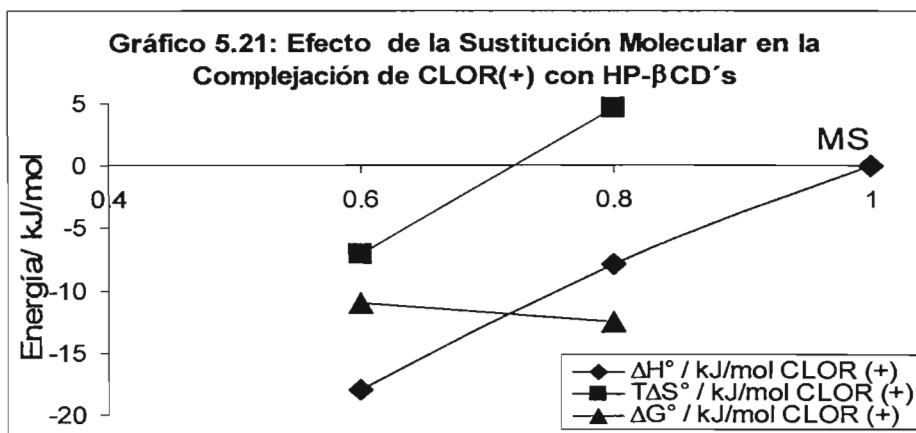
En el gráfico 5.19, se observa que la HPCD que puede fungir como mejor encapsulador es la HP- α CD MS = 0.6, puesto que tiene el valor de ΔG° más negativo comparado con la HP- β CD MS = 0.6. Hay que mencionar que la ausencia de valores de los parámetros termodinámicos ΔG° y $T\Delta S^\circ$ asociados a la complejación de este fármaco con la HP- γ CD MS = 0.6, no es indicativo de que no existe el complejo, sino que dado que $\Delta H^\circ = 0$, en el caso de existir, su formación estaría guiada por la entropía.



En el gráfico 5.20 en el caso de la complejación de la CLOR (+) con la HP- α CD MS = 0.6 el sustituyente hace que disminuya el valor del ΔH° . El efecto del grupo HP sobre el ΔH° puede determinarse como la diferencia entre el ΔH° asociado a la complejación de CLOR (+) con la α -CD y el ΔH° asociado a la complejación con HP- α CD MS = 0.6. Por otro lado, la contribución que ofrece el grupo HP en el ΔH° en la molécula de la HP- β CD es pequeño.

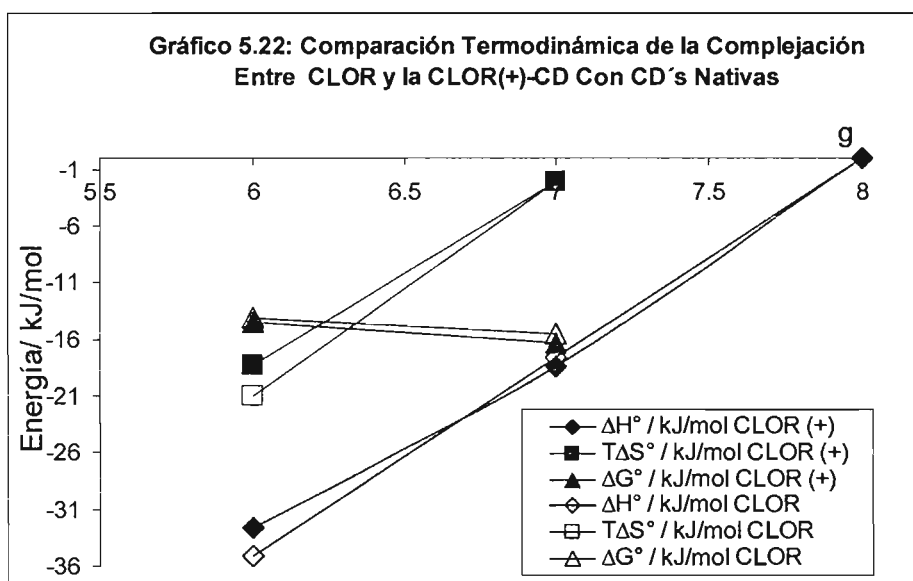


En el gráfico 5.21 al incrementar el valor de la MS, termodinámicamente se favorece más la formación del complejo, por lo que, de las HP-βCD's la más apta para fungir como acarreador es la HP-βCD MS = 0.8. El valor del ΔS° se incrementa al aumentar la MS, debido a que hay más interacciones entre los grupos HP y la molécula huésped. Nuevamente, la ausencia de valores para ΔG° y $T\Delta S^\circ$ para el complejo con HP-βCD MS = 1.0 no indican que éste no se forma, solamente que de existir, la entropía sería la contribución que lo haría posible.

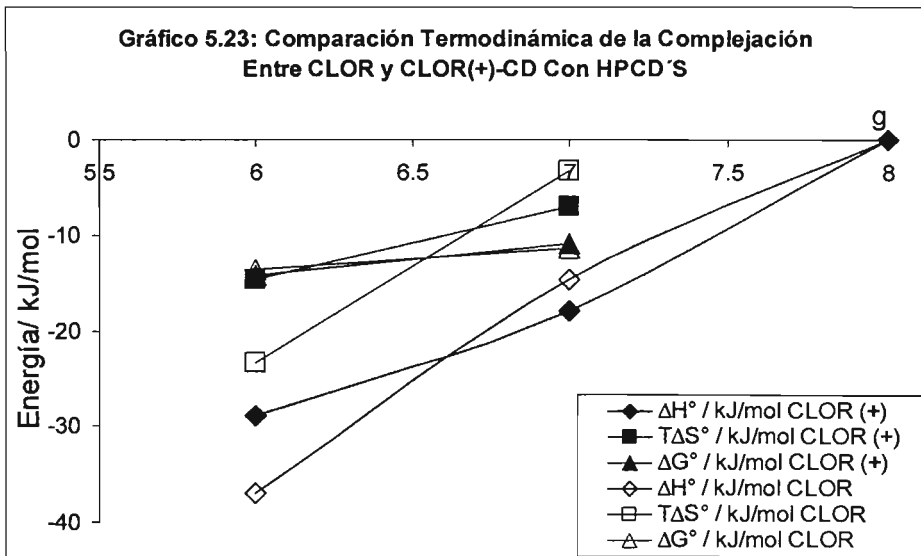


Análisis Termodinámico Entre la CLOR y la CLOR (+)

En la gráfica 5.22 se muestran las diferencias que existen en los parámetros termodinámicos asociados a la complejación de las CD's nativas con la CLOR y la CLOR (+). La diferencia en el valor de ΔH° en la complejación con la α -CD se debe a la contribución del enantiómero negativo de la Clorfeniramina CLOR (-). Esta diferencia es compensada por $T\Delta S^\circ$ dando como resultado que ΔG° se prácticamente el mismo para los complejos formados por CLOR y CLOR (+).

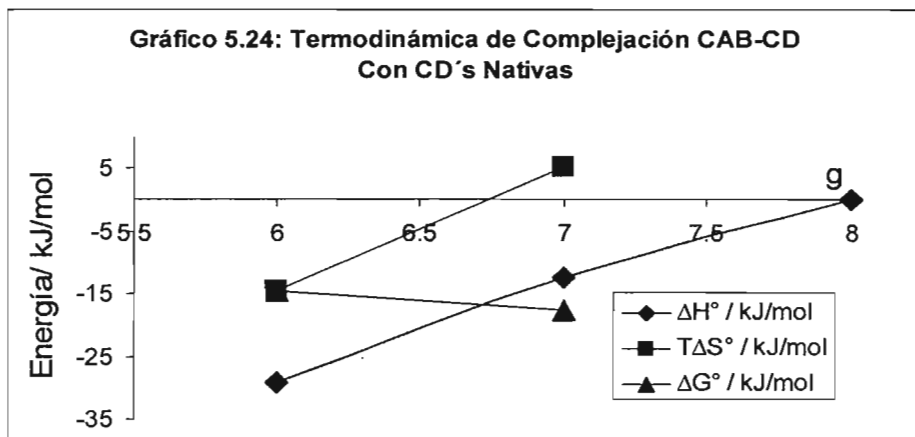


Obsérvese que en el gráfico 5.23, Las diferencias entre los valores de ΔH° y $T\Delta S^\circ$, para HP- α CD e HP- β CD, ambas con $MS = 0.6$, son debidos a la complejación del enantiómero negativo de la Clorfeniramina (CLOR (-)). Sin embargo, las diferencias en la energía libre de Gibbs son apenas perceptibles, lo que implica para fines prácticos que la presencia de CLOR (-) no modifica la complejación espontánea de CLOR (+) con la HPCD correspondiente. En este gráfico se observa que dado a que el cambio en el valor de ΔG° es pequeño los de ΔH° y $T\Delta S^\circ$ son grandes, éstos se invierten para lograr la compensación entálpico-entrópica.

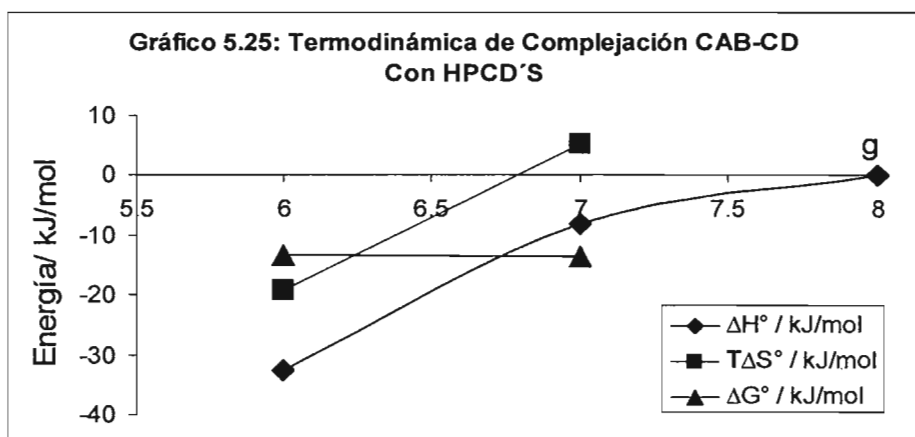


Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo de la Carbinoxamina (CAB) con Diferentes CD's.

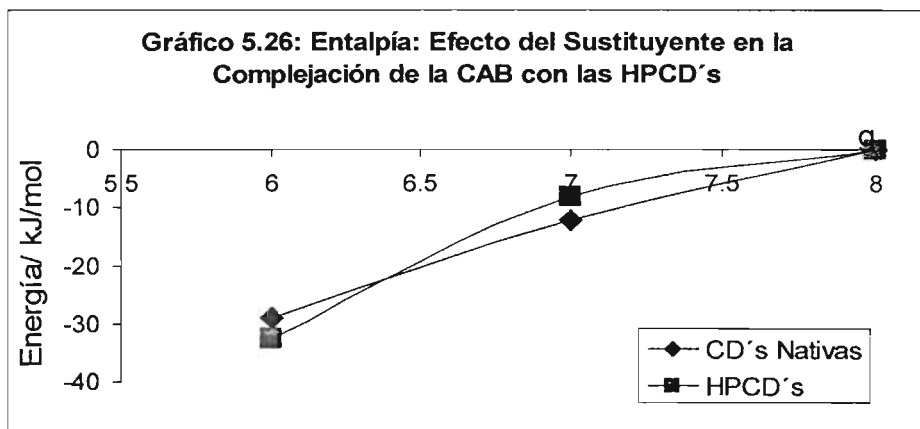
En el gráfico 5.24 obsérvese que termodinámicamente es más viable la complejación de la CAB con la β -CD que con la α -CD, pues el valor del ΔG° es más negativo. Nótese que el valor de $T\Delta S^\circ$ aumenta y ΔH° disminuye al aumentar el número de unidades de glucopiranosas. Tal parece que la relación entre la entalpía y la entropía es inversamente proporcional, a medida que aumenta uno disminuye el otro, esto es prueba de que la compensación entálpico-entrópica existe y que modifica el valor del ΔG° . La ausencia de los valores de los parámetros termodinámicos asociados a la complejación del fármaco con la γ -CD, no es indicativo de que el complejo no exista, si no que de existir, éste no está guiado por la entalpía.



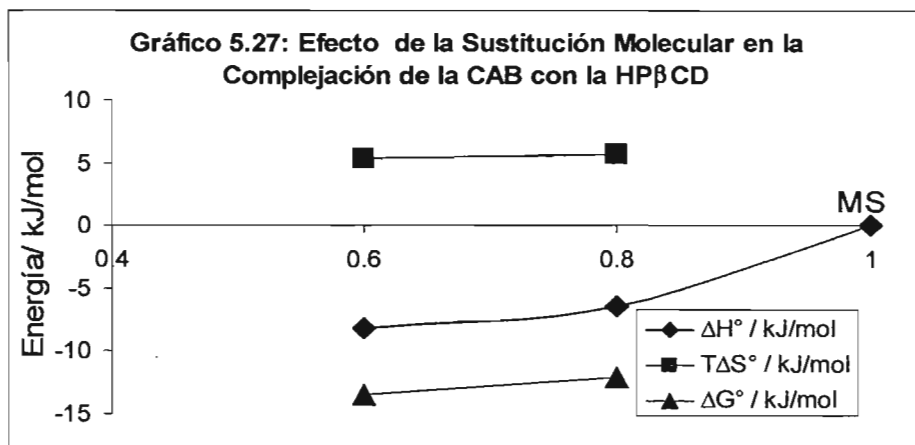
En el gráfico 5.25 la diferencia entre el valor de ΔG° para la HP- α CD y la HP- β CD es muy pequeño. Esta diferencia viene de la compensación entálpico-entrópica, un ajuste entre las contribuciones entrópica y entálpica que se logra a partir de tener una relación inversa entre los parámetros, es decir, que a medida que uno aumenta, el otro disminuye. Es observable que el proceso de complejación con la CD de seis moléculas de glucopiranososa, está guiado principalmente por la entalpía, sin embargo, con la CD de siete unidades de glucopiranososa este proceso disminuye su contribución entálpica y la contribución entrópica es la que lo guía.



Obsérvese que en el gráfico 5.26, el sustituyente modifica el valor del ΔH° asociado a la formación del complejo. El efecto del sustituyente HP en la HP- α CD disminuye el valor del ΔH° , sin embargo, este efecto no es igual en el caso de la HP- β CD, ya que con esta CD tiende a disminuir el valor del mismo. En consecuencia las señales registradas en el potenciograma tras la titulación correspondiente, son más pequeñas.



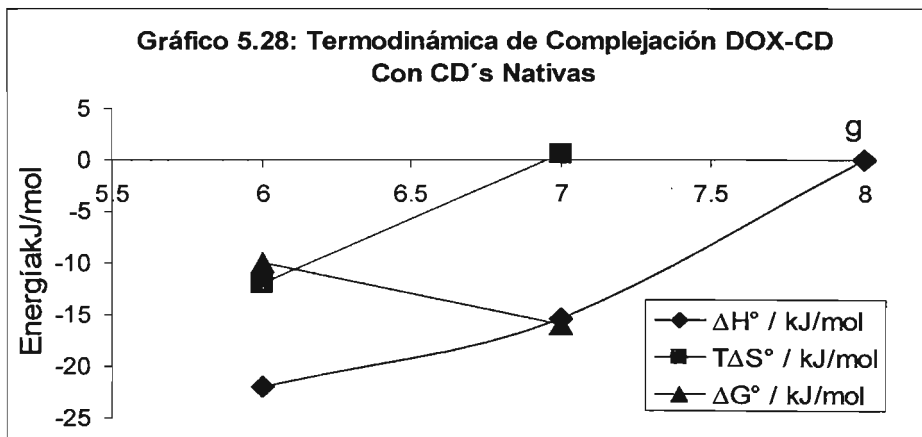
En el gráfico 5.27, obsérvese que entrópicamente la complejación es muy favorecida en el caso donde la MS tiene valores de 0.6 y 0.8. Una observación clara, es que a medida de que aumenta el valor de la MS, la contribución entálpica disminuye, pero la contribución entrópica aumenta. El valor del ΔG° se vuelve menos negativo, comparado con la complejación donde la MS = 0.6. No hay valores graficados asociados a la complejación con la HP- β CD MS = 1.0, puesto que en el potenciograma no se registraron señales tras esta titulación. Finalmente entre las HP- β CD's la que funge mejor como encapsulador es aquella con el valor de MS = 0.6



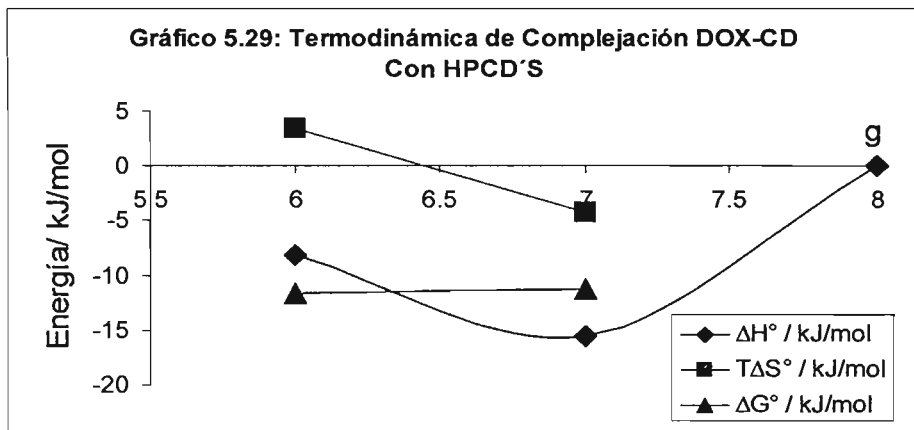
Análisis de los Resultados Asociados a la Formación del Complejo de la Doxilamina (DOX) con Diferentes CD's.

En el gráfico 5.28 la CD que funge como mejor microencapsulador es la β -CD, dado que termodinámicamente la complejación está más favorecida, pues el valor del ΔG° es más negativo y el valor del $T\Delta S^\circ$ es más positivo, comparados con la α -CD cuyos parámetros son menos favorables para la complejación, aunque hay que aclarar que si existe este complejo.

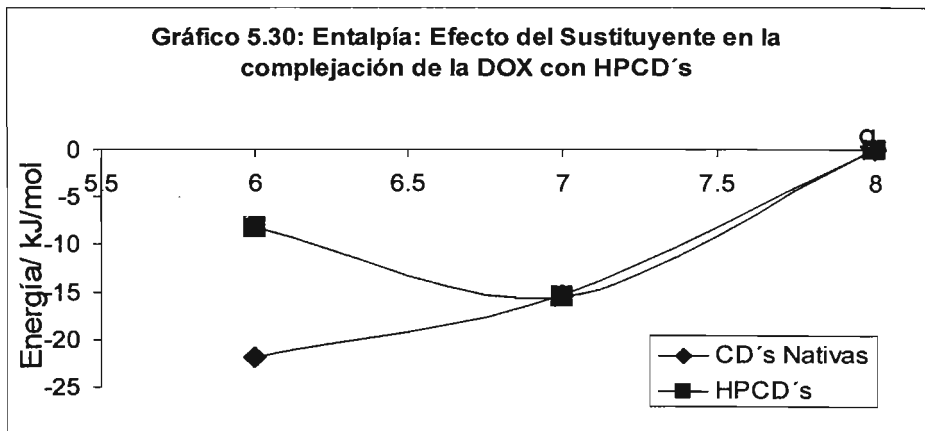
La ausencia de valores en los parámetros termodinámicos correspondientes a la formación del complejo de la DOX con la γ -CD, es consecuencia de que en la titulación de dicho arreglo experimental no hubo señales registradas en el potenciograma. Dado que no se pudo monitorear calorimétricamente la reacción, la ausencia de valores no sugiere de ninguna manera que no exista el proceso de formación del complejo DOX- γ CD, sino más bien, de existir el complejo éste no está guiado entálpicamente, estaría guiado por la entropía.



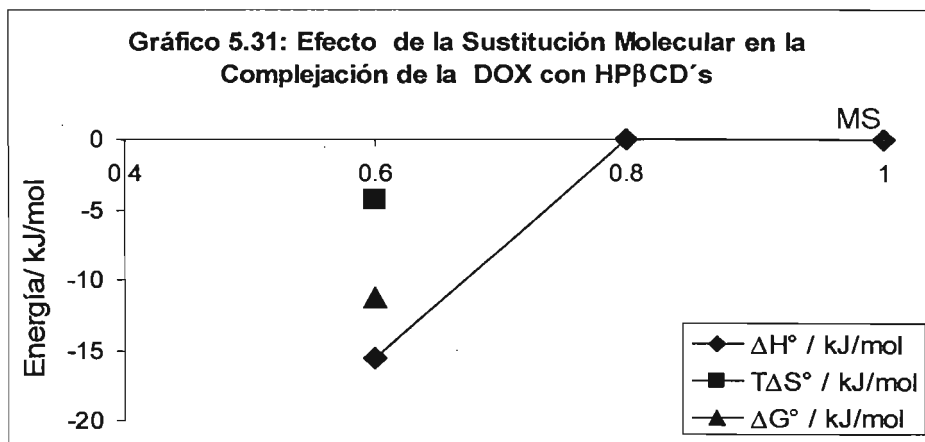
En el gráfico 5.29, la formación del complejo DOX-HP- α CD MS = 0.6, está favorecida tanto entálpica como entrópicamente, por lo que es la mejor opción para encapsular a la DOX. Sin embargo, con la HP- β CD MS = 0.6 a pesar de que entrópicamente no está favorecida la complejación, ésta tiene un valor de ΔG° muy parecido al de la HP- α CD por que el ΔH° aumenta su valor para compensar la disminución del $T\Delta S^\circ$. Tampoco hubo señales de formación del complejo asociadas a la CD con siete unidades de glucopiranososa, por lo que el hecho de que ésta esté sustituida favorece la formación del complejo. Quizá el complejo DOX-HP γ CD MS = 0.6 sí exista, y su formación esté guiada por la contribución entrópica. Probablemente la ausencia de señales se deba en gran parte, a que las interacciones en la cavidad de la CD, sean tan débiles o tengan un periodo de vida media muy pequeño, que no son lo suficientemente estables o fuertes como para provocar liberación de energía capaz de registrarse en el microcalorímetro.



En el gráfico 5.30 se observa que el grupo HP tiene una contribución muy importante en el ΔH° asociado a la complejación de la DOX con la CD de seis unidades de glucopiranososa, el cambio de la entalpía incrementa su valor, sin embargo, este efecto no es tan obvio en el caso de la HP- β CD, dado a que el valor del ΔH° obtenido en la complejación de la DOX con la β -CD y la HP- β CD MS = 0.6 permanece casi constante. Se esperaba que hubiera una contribución entálpica en la formación de complejación de la DOX con la HP- γ CD, cosa que no sucedió, por lo tanto, en el caso de la CD con siete unidades de glucopiranososa, no puede ser evaluado el efecto del sustituyente con la técnica de microcalorimetría. Una sugerencia para tratar de observar si existe la formación del complejo con la γ -CD y la HP- γ CD MS = 0.6 es repetir los experimentos variando la temperatura.



En el gráfico 5.31 no se puede comparar el efecto del MS involucrado en la formación de los complejos correspondientes con la DOX, pues no hay valores de los parámetros termodinámicos asociados a la complejación con la HP- β CD MS = 0.8 y MS = 1.0. La ausencia de estos valores, se debe a que no se pudo determinar el ΔH° ni la K de equilibrio experimentalmente.



En la tabla 5.1 se presentan los resultados obtenidos al ajustar las ecuaciones 2.12-2.15 del modelo SSIS con n libre y n ajustada a uno. En este modelo n representa el número de moléculas de CD que intervienen el proceso de complejación.

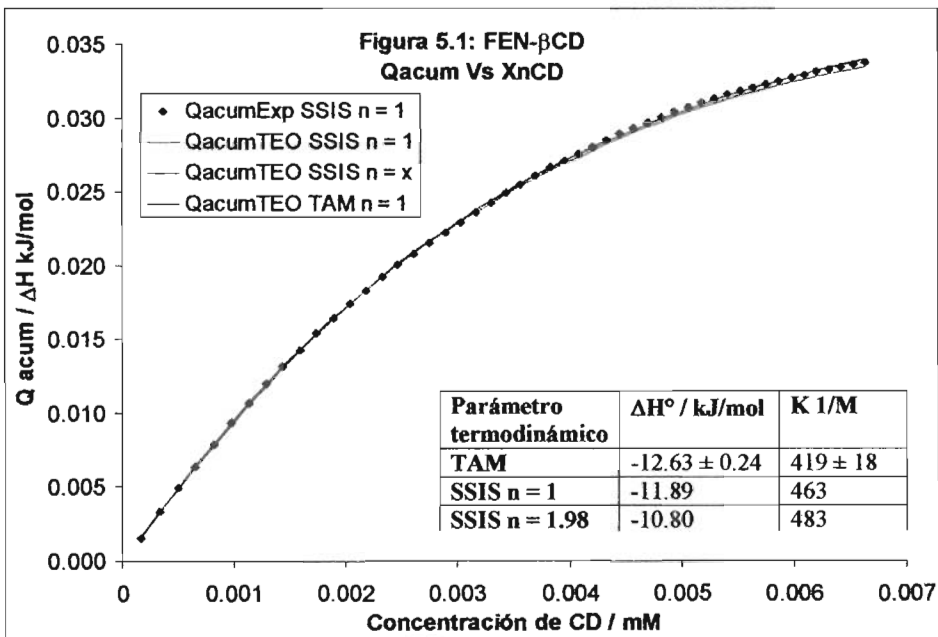
Tabla 5.1:

	α -CD	β -CD	γ -CD	HP- α CD	HP- β CD	0.8	1.0	HP- γ CD
FEN	1.47	1	⊖	1	1	1.98	1	⊖
BROM	1.37	1	1	1	0.24	1	⊖	⊖
BROM(+)	1	1	⊖	1.37	1	1	⊖	⊖
CLOR	X	0.83	⊖	1	1	1	⊖	⊖
CLOR(+)	1	1	⊖	1	1	1.45	⊖	⊖
CAB	1	1	⊖	1	1	1.71	⊖	⊖
DOX	1	1	⊖	1	1	⊖	⊖	⊖

X = El modelo no se ajustó a los datos.

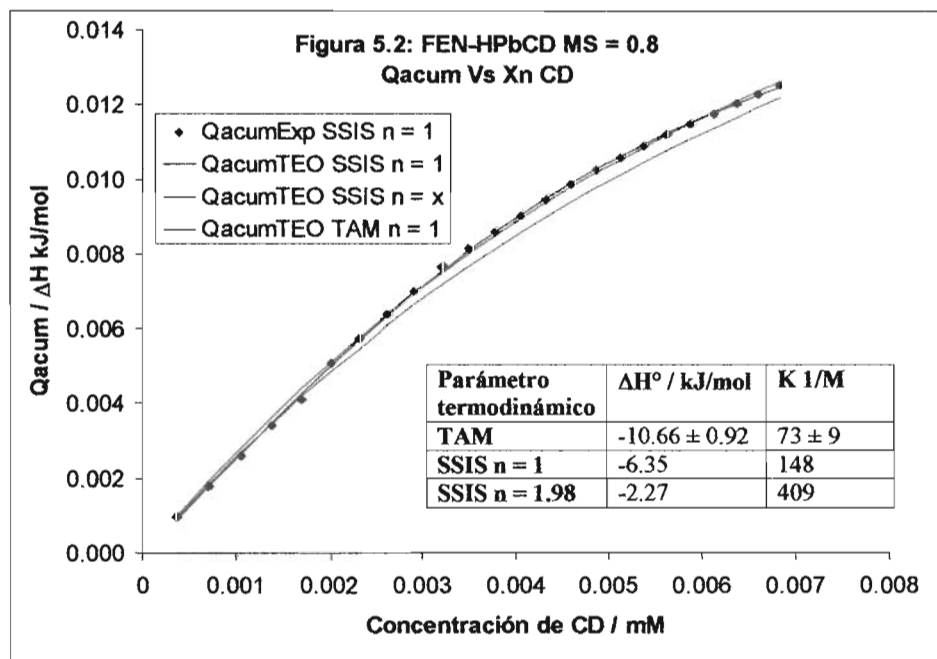
⊖ = No se reportaron señales de titulación en el TAM

En la tabla 5.1 se muestran los resultados del valor de n a partir de los modelos utilizados en el análisis, seleccionando siempre el resultado cuya desviación estándar sea la mejor entre los valores de n entre SSIS con n libre y n ajustada. Obsérvese que en la mayoría de los casos el valor de n es uno, tal como se había propuesto en la hipótesis de trabajo.



En la figura 5.1 se muestran los resultados experimentales para el sistema FEN-βCD, y los resultados obtenidos con los tres diferentes modelos probados. Se puede apreciar que en todos los casos los modelos se ajustan perfectamente reafirmando que el complejo formado es 1:1.

En contraste, la figura 5.2 muestra los resultados experimentales para el sistema FEN-HPβCD MS = 0.8. Como puede apreciarse, el resultado obtenido con en el modelo TAM (que considera a n = 1) resulta ser el peor ajuste. El mejor ajuste resulta con n libre igual a 1.98, en este caso el resultado indica que la formación del complejo CD₂-F es probable. En los casos donde el valor de n es de 1.47, 1.37 1.37, 1.45 y 1.41 la estequiometría es 1:1, aunque no se puede negar que existan otras estequiometrías como la 2:1. En los casos donde el valor de n < 1, el modelo SSIS sugiere que la estequiometría del complejo CD-F₂ es la 1:2 Para poder determinar los parámetros termodinámicos estadísticamente confiables es necesario contar con más datos, para lo cual se podría hacer una serie de experimentos con el mismo fármaco a diferentes concentraciones de CD y realizar un ajuste simultáneo múltiple.



CAPÍTULO 6
CONCLUSIONES

Capítulo 6: Conclusiones

- 1 De acuerdo a los resultados y análisis de los mismos, la siguiente tabla indica cuál de las CD's utilizadas resulta mejor microencapsulador para cada uno de los antihistamínicos estudiados.

Tabla 6.1: Sugerencia más adecuada para microencapsular al antihistamínico, con base en el valor de la energía libre de Gibbs.

Antihistamínico	CD Sugerida
Feniramina	β -CD
Bromfeniramina (+)	α -CD
Clorfeniramina (+)	β -CD
Carbinoxamina	β -CD
Doxilamina	β -CD

- 2 El aumento en las unidades de glucopiranososa (g) vuelve menos exotérmico el proceso de complejación
- 3 En la mayoría de los casos el grupo HP vuelve más exotérmico el proceso de complejación del fármaco con la HP- α CD, a excepción de la DOX y la CLOR (+).
- 4 El efecto que tiene la presencia del grupo HP en la complejación de la HP- β CD con los diferentes antihistamínicos es hacer menos exotérmico el proceso, a excepción de la complejación con la FEN y DOX, donde la presencia de éste no altera el valor del ΔH° .
- 5 Mediante calorimetría fue imposible detectar la formación de complejos fármaco- γ CD (a excepción de la BROM) y fármaco-HP- γ CD
- 6 La relación que existe entre el valor del ΔH° y el $T\Delta S^\circ$ en un proceso espontáneo a presión y temperatura constantes, consiste en que a medida que el valor del ΔH° se vuelve más negativo el $T\Delta S^\circ$ disminuye y viceversa; lo anterior se conoce como compensación entálpico-entrópica.
- 7 En la mayoría de los casos, la sustitución molecular (MS) vuelve al proceso de complejación de la HP- β CD menos exotérmico.

- 8 La diferencia que existe entre los valores de los parámetros termodinámicos en la complejación de la CLOR y CLOR (+) con diferentes CD's, se debe a la presencia del enantiómero negativo de la Clorfeniramina, lo que implica que la CD presenta reconocimiento quiral frente al huésped.
- 9 El enantiómero negativo de la Bromfeniramina provoca una diferencia entre los valores termodinámicos en la complejación de la BROM y BROM (+).
- 10 Dados los datos recopilados como resultados de las diferentes titulaciones, no es posible conocer los siguientes valores: $\Delta H^\circ_{1:2}$, $K_{1:2}$, $\Delta H^\circ_{2:1}$ y $K_{2:1}$, es decir, no se pueden determinar el ΔH° ni la K de equilibrio en las estequiometrías 1:2 ni 2:1.
- 11 La técnica calorimétrica tiene la limitante de que no puede determinar el valor de la K de equilibrio cuando un proceso no está guiado por la entalpía.
- 12 El calor asociado a un proceso de complejación, es característico del sistema.
- 13 En la mayoría de los casos la estequiometría calculada a partir de los datos experimentales, es la estequiometría propuesta para el proceso de complejación.

Recomendaciones Para Trabajo a Futuro

- 1- Realizar pruebas de biodisponibilidad y farmacológicas, que permitan evaluar las ventajas que tiene una administración no parenteral de los antihistamínicos microencapsulados por una CD, sobre aquéllos cuya forma farmacéutica no incluya CD.
- 2- Evaluar la viabilidad en cuanto a costos, tiempo y aceptación del paciente, sobre los antihistamínicos microencapsulados en forma farmacéutica líquida.
- 3- Realizar nuevamente los experimentos con las mismas condiciones de experimentación en las que este trabajo fue elaborado, variando la temperatura.
- 4- Determinar en el calorímetro si es posible la formación de los complejos F- γ CD y F-HP γ CD al variar la temperatura.
- 5- Hacer los experimentos con las mismas condiciones de experimentación que se presentan en este trabajo, utilizando diferentes concentraciones de CD, de tal manera que con los resultados, permitan hacer un ajusten simultáneos para obtener los valores del $\Delta H^\circ_{1:1}$, $K_{1:1}$, $\Delta H^\circ_{1:2}$, $K_{1:2}$, $\Delta H^\circ_{2:1}$ y $K_{2:1}$.

Referencias Bibliográficas

- [1] Kaneto Uekama., Fumitoshi Hirayama., Tetsumilrie. *Cyclodextrin Drug Carrier system. Chem.Rev.* 1998, 98,2045-2076.
- [2] Pella-Muñoz., Del Castillo B y Martín M.A. *Las Ciclodextrinas: Características y Aplicaciones de la Formación de Complejos de Inclusión.* *Ars Pharm.* 36 (2);187-98, (1995)
- [3] Aidee Vega-Rodríguez, Ángel Piñeiro, Silvia Pérez Casas. *Thermodynamics of the interaction between hidroxipropil- α -cyclodextrin and alkanols in aqueous aolution* *Thermochemica Acta* 405 (2003) 109-115
- [4] Fröming, Kerl-Heinz; Szejtli József. *Cyclodextrins in Pharmacy.* Editorial Kluwer Academic Publishers. University of Lancaster, UK
- [5] Abbas, A.K. Lichtman, A.H. *Inmunología Celular y Molecular.* Cuarta edición. España 2002
- [6] Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Novena Edición. Editorial McGraw-Hill Ineramericana. 1996
- [7] M.Eftink and Biltonen, in A.E. Beeper (Ed), *Thermodynamics of interactions in Biological Systems, In Biological Microcalorimetr.*
- [8] <http://www.higiene.edu.uy/> Instituto de Higiene. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Montevideo-Uruguay
- [9] http://www.cecif.org/articulos/aplicaciones_farmaceuticas_de_las_ciclodextrinas.asp Centro de la Ciencia y la Investigación
- [10] Gilbert W.Castellan. *Fisicoquímica.* Segunda edición en español. Editorial. Prentice-Hall. Impreso en México.
- [11] Manual Sigma- Aldrich 2004-2005
- [12] Manual de uso e instalación del calorímetro Thermal Activity Monitor (TAM de Thermometric, Suecia) Mod 2277
- [13] Calorimeter VP-ITC Tutorial Guide (MicroCal)