

UNIVERSIDAD NACIONAL
Campus Omar Dengo
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
ESCUELA DE QUÍMICA

CARACTERIZACIÓN TÉRMICA DE UN INGREDIENTE ACTIVO FARMACÉUTICO

Trabajo sometido a consideración del Tribunal Examinador de la Escuela de Química, como requisito parcial para optar por el grado de Licenciatura en Química Industrial

ADRIANA VÍQUEZ MURILLO

Tutor

PhD. Guillermo A. Jiménez Villalta

Asesores

Dr. Aldo Villanueva Ponce

Lic. Javier Barboza Zumbado

Heredia

Mayo, 2021

Este trabajo de graduación fue _____ por el Tribunal Examinador de la Escuela de Química de la Universidad Nacional, como requisito parcial para optar al grado de Licenciatura en Química Industrial.

Miembros del Tribunal Examinador del Trabajo Final de Graduación:

	<u>NOMBRE</u>	<u>FIRMA</u>
Director de la Escuela	_____	_____
Tutor	_____	_____
Asesor	_____	_____
Asesor	_____	_____
Lector	_____	_____
Proponente	_____	_____
Decano FCEN o representante	_____	_____

RESUMEN

El dexketoprofeno trometamol es un principio activo farmacéutico que funciona como analgésico perteneciente al grupo de medicamentos denominados antiinflamatorios no esteroideos, el producto original es comercializado por laboratorios Menarini bajo el nombre de Enantyum®. Un laboratorio farmacéutico costarricense requiere desarrollar un medicamento genérico similar al Enantyum® para consumo de forma oral (tableta recubierta y granulado para solución oral). Para ello, se realizó un estudio termo-analítico para definir la compatibilidad entre el principio activo y los excipientes tales como almidón, celulosa, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, metilhidroxixelulosa y citrato de sodio.

Las pruebas de compatibilidad de las mezclas binarias, en proporción (1:1) de los excipientes y el principio activo, se realizó mediante calorimetría diferencial de barrido donde se obtuvo un único evento exotérmico entre 105 °C y 107 °C característico del dexketoprofeno trometamol; sin embargo, el ensanchamiento del pico de fusión en la mezcla binaria con polivinilpirrolidona es un indicativo de que no se debe usar ese excipiente en la formulación.

Mediante termogravimetría, se obtuvieron los valores de energía de activación (E_a) para las mezclas binarias. Los bajos resultados de E_a obtenido en las mezclas binarias con estereato de magnesio (0,70 kJ/mol), dióxido de titanio (0,69 kJ/mol) y polivinilpirrolidona (0,30 kJ/mol), sugieren que existe interacción entre el principio activo y esos excipientes. Por tanto, no se recomienda el uso de dichos excipientes en la formulación.

Posteriormente, se manufacturaron dos formas farmacéuticas genéricas (tableta recubierta y granulado para solución oral) y se realizó un análisis termo-analítico en atmósfera inerte para comparar los valores de energía de activación con el producto original. El resultado obtenido para la E_a fue de magnitudes similares para las presentaciones genéricas y originales tanto para tabletas ($0,91 \pm 0,02$ kJ/mol contra $0,90 \pm 0,02$ kJ/mol de Enantyum®) como para el granulado para solución oral ($0,91 \pm 0,02$ kJ/mol contra $0,87 \pm 0,02$ kJ/mol de Enantyum®). Se concluye que, los excipientes utilizados en los productos genéricos son aptos para las formulaciones, ya que los valores son semejantes entre las muestras genéricas y las muestras de producto original.

Además, se realizó la estimación de vida útil de las formulaciones para una descomposición del 10 % del principio activo en atmósfera oxidante para las muestras genéricas y originales de tabletas ($t_{0,9, 273,15 k} = 0,012$ años contra $t_{0,9, 273,15 k} = 0,012$ años de Enantyum®) y de granulado para solución oral ($t_{0,9, 273,15 k} = 0,013$ años contra $t_{0,9, 273,15 k} = 0,013$ años de Enantyum®), concluyendo así que las formulaciones genéricas son similares a las del producto original.

Contenido

Resumen.....	II
Índice de tablas	VI
Lista de abreviaciones	VII
Capítulo I: Introducción.....	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Justificación	2
Capítulo II: Marco teórico.....	3
2.1. Estudios de pre formulación.....	3
2.2. Descripción de los excipientes	5
2.3. Estudios de incompatibilidad	9
2.4. Cinética de la velocidad de reacción	10
2.5. Predicción de vida útil con método no isotérmico	13
2.6. Calorimetría de barrido diferencial	14
2.7. Objetivos	16
2.7.1. Objetivo general.....	16
2.7.2. Objetivos específicos	16
Capítulo III: Metodología	17
3.1. Materiales	17
3.2. Metodologías de análisis	17
Capítulo IV: Resultados y discusión	20
4.1. Identificación del API	20
4.1.1. Análisis IR	20
4.1.2. Análisis DSC	21
4.2. Análisis térmico de muestras binarias	21
4.2.1. Análisis de DSC.....	21
4.2.2. Análisis de TGA	23
4.3. Análisis de producto genérico (lote genérico y lote de producto original)	28
4.3.1. Análisis en atmósfera inerte.....	28
4.3.2. Análisis en atmósfera oxidante (determinación de la vida útil de las formulaciones).....	35
Capítulo V: Conclusiones	42

Índice de figuras

Figura 1. Estructura química del dexketoprofeno trometamol.....	4
Figura 2. Estructura química de un ácido arilalcanoicos.....	5
Figura 3. Estructura química de la celulosa.	6
Figura 4. Estructura química del almidón	7
Figura 5. Fórmula estructural del estearato de magnesio.....	8
Figura 6. Fórmula estructural citrato de sodio	8
Figura 7. Estructura química de polivinilpirrolidona	8
Figura 8. Fórmula estructural de la metilhidroxixelulosa.....	9
Figura 9. Porcentaje del uso del análisis térmico DSC en diversas aplicaciones.....	14
Figura 10. Diagrama de flujo de las técnicas utilizadas para el análisis de compatibilidad con excipientes del dexketoprofeno trometamo.....	18
Figura 11. Espectro IR del estándar de referencia (a) y espectro IR de la muestra de dexketoprofeno trometamol (b).....	20
Figura 12. Curva DSC dexketoprofeno trometamol, con rampa de temperatura de 10 °C/min atmósfera inerte	21
Figura 13. Curva de DSC para la mezcla binaria de almidón dexketoprofeno trometamol a una velocidad de calentamiento $\beta = 10$ k/min.....	21
Figura 14. Superposición de las curvas de DSC de la mezcla binaria con: (1) almidón; (2) celulosa; (3) dióxido de silicio coloidal; (4) dióxido de titanio; (5) polivinilpirrolidona; (6) metilhidroxixelulosa; (7) citrato de sodio y (8) estereato de magnesio.....	22
Figura 15. TGA/DTG de la mezcla binaria almidón y dexketoprofeno trometamol a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min.....	24
Figura 16. A) TGA/ b) DTG de mezcla binaria almidón y dexketoprofeno trometamol a diferentes velocidades de calentamiento.....	25
Figura 17. Representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(10^3/t_m)$ para la mezcla binaria de almidón y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte.....	26
Figura 18. A) TGA y b) DTG de producto tabletas Enantyum® a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera inerte.....	29
Figura 19. A) TGA y b) DTG de tableta genérica a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera inerte.....	29
Figura 20. A) representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el producto tableta de Enantyum® en atmósfera inerte, b) representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el compuesto de tableta genérica en atmósfera inerte.	31
Figura 21. A) TGA y b) DTG de producto Enantyum® granulado a diferentes velocidades de calentamiento.....	32
Figura 22. A) TGA, b) DTG de granulado genérico a diferentes velocidades de calentamiento.	33
Figura 23. A) Representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el producto de Enantyum® granulado en atmósfera inerte y b) representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el compuesto de granulado genérico en atmósfera inerte.	34
Figura 24. A) TGA y b) DTG de producto tabletas Enantyum® a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera oxidante	36

Figura 25. A) TGA y b) DTG de tableta genérica a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera oxidante.36

Figura 26. A) representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el producto tableta de Enantyum® en atmósfera oxidante, b) representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el compuesto de tableta genérica en atmósfera oxidante..37

Figura 27. A) TGA y b) DTG de producto Enantyum® granulado a diferentes velocidades de calentamiento.....38

Figura 28. A) TGA, b) DTG de granulado genérico a diferentes velocidades de calentamiento.39

Figura 29. A) Representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el producto de Enantyum® granulado en atmósfera inerte y B) Representación de $\ln(\beta/t_m^2)$ en función de $(1000/t_m)$ para el compuesto de granulado genérico en atmósfera oxidante.....40

Índice de tablas

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del dexketoprofeno trometamol.....	4
Tabla 2. Lista de incompatibilidades comunes en estado sólido.....	10
Tabla 3. Número de CAS, nombre, fabricante y tipo de excipientes utilizados en análisis de DSC. .	17
Tabla 4. Masas de principio activo y excipiente para la preparación de las mezclas binarias en la preparación de tabletas recubiertas y granulado para disolución oral.	19
Tabla 5. Condiciones experimentales del análisis realizado mediante TGA.	19
Tabla 6. Frecuencia del espectro IR del dexketoprofeno trometamol con sus correspondientes asignaciones estructurales.	20
Tabla 7. Resultados DSC del estudio de las mezclas binarias dexketoprofeno trometamol: excipiente (1:1).....	23
Tabla 8. Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para la mezcla binaria de almidón y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte.....	25
Tabla 9. Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para las mezclas binarias de excipiente y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte.....	27
Tabla 10. Energías de activación (E_a) obtenidas en el análisis de TGA de cada una de las mezclas 1:1 de dexketoprofeno trometamol y excipiente en atmósfera inerte.	28
Tabla 11. Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® y de tableta genérica en atmósfera inerte.	30
Tabla 12. Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® granulado y de granulado genérico en atmósfera inerte.....	33
Tabla 13. Cálculo de energía de activación para muestras de granulado para solución oral en atmósfera inerte (nitrógeno).	35
Tabla 14. Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® tableta y tableta genérica en atmósfera oxidante.....	37
Tabla 15. Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® y de granulado genérico en atmósfera oxidante.....	39
Tabla 16. Cálculo de energía de activación muestras de fármacos en atmósfera oxidante (aire).	40
Tabla 17. Resumen de valores utilizados para el cálculo de la vida útil.	41

Lista de abreviaciones

<u>AINE</u>	Antiinflamatorio no esteroideo.
<u>API</u>	Principio activo farmacéutico, siglas en inglés de Active Pharmaceutical Ingredient.
<u>CAS</u>	Servicio de resúmenes químicos, siglas en inglés de Chemical Abstracts Service.
<u>DSC</u>	Calorimetría diferencial de barrido, siglas en inglés de Differential Scanning Calorimetry.
<u>DTG</u>	Curvas termo gravimétricas derivadas, siglas en inglés de Derivative Thermogravimetric Curves.
<u>Ea</u>	Energía de activación.
<u>FDA</u>	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, siglas en inglés de Food and Drug Administration.
<u>IR</u>	Espectroscopia infrarroja, siglas en inglés de Infrared Spectroscopy.
<u>IUPAC</u>	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, siglas en inglés de International Union of Pure and Applied Chemistry.
<u>TGA</u>	Análisis termo gravimétrico, siglas en inglés de Thermo Gravimetric Analysis.
<u>USP</u>	Farmacopea de Estados Unidos, siglas en inglés de United States Pharmacopeia.

Capítulo I: Introducción

1.1. Antecedentes

Según la FDA, un medicamento genérico y un medicamento original deben ser idénticos en cuanto a: dosis, seguridad, potencia, calidad, rendimiento y uso previsto. La FDA requiere que los medicamentos genéricos y originales tengan los mismos ingredientes activos; sin embargo, los genéricos pueden tener excipientes (sustancia que se mezcla con los medicamentos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su uso) que no se encuentran en los productos originales. Los excipientes pueden causar efectos secundarios en algunos pacientes; además, algunos consumidores pueden encontrar que los medicamentos genéricos no son tan efectivos como los originales. Adicional a lo anterior, en la experiencia de los consumidores de ambos medicamentos, el costo es diferente. Por lo general, los medicamentos genéricos cuestan mucho menos que los medicamentos de marca (los genéricos pueden ser hasta 40 % más económicos). Esto se debe a que, por lo general, los medicamentos de marca tienen un precio mayor debido a los altos costos de mercadeo que requieren para distinguirse en el mercado; además, la tecnología con la cual se fabrica el producto y la calidad de los excipientes y principios activos utilizados, elevan el costo (Lupus foundation of America, 2020).

Según PMFarma (2013), desarrollar una formulación segura para manufacturar un medicamento requiere tiempo y dinero, por tanto, cuando un laboratorio lanza un nuevo fármaco, la ley protege esa fórmula mediante una patente para que la compañía recupere la inversión. La patente dura alrededor de 20 años, después de ese periodo de tiempo, cualquier laboratorio puede fabricar el medicamento genérico. La expiración de la patente del Enantyum®, desde el 2014, ha posibilitado a las empresas que manufacturan medicamentos comercializar el principio activo, el dexketoprofeno trometamol (PMFarma, 2013). Para las compañías es económicamente relevante el lanzamiento comercial de un producto; sin embargo, solo una pequeña proporción de los nuevos proyectos de investigación concluyen en nuevos medicamentos, con un grado de eficacia y fiabilidad suficiente como para ser aceptada su comercialización.

Las diferentes etapas de los ensayos a los cuales se somete un nuevo fármaco están diseñadas para descartar el máximo número de proyectos de poca viabilidad en las primeras fases, esto con el fin de ahorrar recursos. Alrededor de la mitad de estos ensayos fallan por la inestabilidad de la sustancia. Otros motivos para el rechazo son: la insuficiente eficacia (23 %), la aparición de efectos secundarios

indeseables (10 %) y la toxicidad (9 %). Al final, 8 de cada 10 medicamentos sometidos a fases de ensayos clínicos son rechazados (Ballance, 1992). Así, el desarrollo de los estudios y pruebas en los laboratorios tiene como objetivo garantizar la efectividad y la seguridad de los nuevos fármacos comercializados.

El primer paso en el desarrollo de una forma farmacéutica para un producto genérico es la pre formulación, destinada a conocer la compatibilidad de un principio activo con diferentes excipientes (Moura, 2010). Se requiere que el comportamiento sea igual al producto original, pues, las interacciones físicas y químicas entre el principio activo y los excipientes pueden afectar la naturaleza química, la estabilidad y la biodisponibilidad del principio activo y, en consecuencia, su eficacia terapéutica y la seguridad del paciente (Neto, 2009).

1.2. Justificación

Según Vigario, A. (2019), el medicamento Enantyum® fue el segundo más vendido durante el año 2018 en España, con 13,6 millones de cajas dispensadas en las farmacias. El fármaco, creado en el laboratorio Menarini, en Barcelona, se comercializa en sus formas farmacéuticas: oral (tabletas, granulado para solución y solución bebible), inyectable y tópica (gel) (Grupo Menarini, 2015), cuesta aproximadamente 4 euros con receta y perdió su patente en el año 2014 (Vigario, A. 2019). Al ser uno de los medicamentos más vendidos, las empresas que han logrado manufacturar los medicamentos genéricos con principio activo dexketoprofeno trometamol después del año 2014, comenzaron a generar ganancias millonarias.

Un laboratorio farmacéutico costarricense busca desarrollar dos formas farmacéuticas orales con dexketoprofeno trometamol para su manufactura, distribución y venta. Por esta razón, se llevó a cabo un análisis de pre formulación, pues, según Wei Qin (2006), permite caracterizar y seleccionar los excipientes compatibles con el principio activo mediante análisis térmico, para posteriormente. Por consiguiente, se manufactura un lote genérico con los excipientes seleccionados en el análisis de pre formulación y se somete a pruebas termo-analíticas como DSC y TGA. Finalmente, el lote genérico se compara con su producto original para determinar si tienen el mismo comportamiento térmico (Brown, 2008).

Capítulo II: Marco teórico

2.1. Estudios de pre formulación

Según Martínez (1998), un diseño experimental para el estudio de pre formulación consiste en realizar mezclas binarias del principio activo con el excipiente, en relación (1:1) en peso y analizarlas mediante técnicas de caracterización térmicas. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) permite obtener información sobre posibles interacciones entre los componentes de la mezcla binaria, así como, el análisis termo gravimétrico (TGA), se utiliza para determinar la energía de activación de la fórmula farmacéutica (Barboza, 2009).

2.2. Descripción del principio activo

El principio activo analizado es el dexketoprofeno trometamol. Es el enantiómero activo (S)-(+ del ketoprofeno, usado en el tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa (Srikant, 2015). Asimismo, se indica que el enantiómero R-(-) del ketoprofeno no tiene actividad farmacológica y el ketoprofeno racémico solo genera el 50 % de efecto en comparación con el dexketoprofeno trometamol. Al usar una forma enantiomérica pura, se reduce la dosis de principio activo necesaria para obtener un efecto terapéutico óptimo, en donde se mejora la tolerancia, se disminuye la incidencia y la intensidad de los efectos secundarios como: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, vértigo, dolor de cabeza, somnolencia e insomnio (Messina, 2005). Este principio activo pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos que no pertenecen a la clase de los narcóticos y actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas e inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (Dawson, 2005). Tales medicamentos están indicados en el alivio del dolor de intensidad leve a moderada de distinta etiología, tales como: procesos odontológicos, menstruación, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, esguinces y dolores asociados con procesos inflamatorios (Page, 1998).

A continuación, en la Tabla 1 se resumen las propiedades fisicoquímicas del dexketoprofeno trometamol descritas en la USP, (2013).

Tabla 1. *Propiedades fisicoquímicas del dexketoprofeno trometamol.*

Nombre IUPAC	Ácido (2S)-2-[3-(benzoil) fenil]propanoico con 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol
Número CAS	156604-79-4
Apariencia	Polvo blanco
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ * C ₄ H ₁₁ NO ₃
Peso molecular	375,42 g/mol
Punto de fusión	104,8 °C a 105,1 °C
pKa	3,88
Log pKa	3,29
Solubilidad	Muy soluble en metanol y dimetilsulfóxido; fácilmente soluble en etanol, poco soluble en alcohol isopropílico y prácticamente insoluble en cloroformo, éter etílico y hexano

Fuente: USP, 2013.

En la Figura 1, se observa la estructura molecular del dexketoprofeno trometamol. Al lado izquierdo se muestra el dexketoprofeno, el cual es la parte activa lipofílica; la estructura de la derecha es el trometamol, la molécula inactiva con naturaleza hidrofílica.

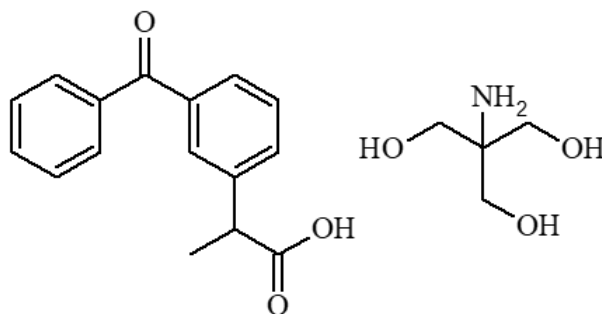


Figura 1. Estructura química del dexketoprofeno trometamol. Fuente: elaboración propia, 2020.

Goodman (2008), indica que el dexketoprofeno trometamol se clasifica según su estructura molecular en el grupo de ácidos arilalcanoico, el cual, es el grupo más grande de antiinflamatorios no esteroideos

y son caracterizados por presentar una fórmula estructural como se muestra en la Figura 2 (donde R= H, CH₃ o alquilo y el Ar = arilo).

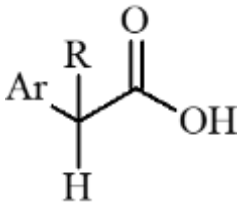


Figura 2. Estructura química de un ácido arilalcanoicos. Fuente: elaboración propia, 2020.

Según Lara (2018), la molécula posee un centro ácido que puede ser representado por un ácido carboxílico que genera fácilmente una amida hidrolizable metabólicamente con el trometamol. Por esa razón, el principio activo permanece menos tiempo en el tracto intestinal y en la sangre; minimizando así los efectos secundarios, y permite que su tiempo de acción sea más corto. Además, el centro de acidez está generalmente localizado en un átomo de carbono adyacente al anillo aromático, la sustitución con un metilo en el carbono que separa al centro aromático del ácido carboxílico aumenta la actividad antiinflamatoria pues crea un centro de quiralidad; de esta manera, solo los enantiómeros (S)- (+) son activos y el agregado de otra zona no coplanar con el anillo aromático aumenta la actividad lipofílica, (Lara, 2018).

El dexketoprofeno trometamol reduce la liberación de las sustancias inflamatorias y previene la activación de los receptores y transmisores del dolor para ser posteriormente metabolizado por el hígado (Torres, 1997).

Los estudios fármaco cinéticos realizados con el dexketoprofeno trometamol tras su administración oral a animales de experimentación, presentan una alta velocidad de absorción y la droga se elimina principalmente en la orina. Por otra parte, en humanos se obtiene un perfil fármaco cinético de absorción rápida con una concentración máxima en el cuerpo a los 30 minutos (Messina, 2005).

2.3. Descripción de los excipientes

Un excipiente es un material natural o sintético, considerado inerte, ya que no tienen un rol activo en la prevención o el tratamiento de la enfermedad (Kumar, 2013). La mayoría de los productos farmacéuticos para los seres humanos contienen un 90 % en peso de excipientes, los cuales actúan como agentes de absorción, colorantes, diluyentes, saborizantes, preservantes, sustancias de liberación y agentes de recubrimiento (Haywood, 2011).

Para la fabricación de fármacos para consumo oral, en general, los principios activos sólidos no presentan las características necesarias para que se puedan comprimir, ya que, el atrapamiento del aire entre sus partículas impide la cohesión y esto provoca la inestabilidad física del comprimido y la oxidación del principio activo. Por ese motivo, se deben elegir excipientes adecuados para obtener una forma farmacéutica óptima. (Hernández, 2011).

En la página de internet oficial de Enantyum® se muestra la lista de excipientes que contiene cada formulación oral, para tableta recubierta se utiliza: almidón, celulosa, carboximetil almidón sódico, palmitoestearato de glicerol, hipromelosa, dióxido de titanio, propilenglicol y macrogol 6000; para el granulado para solución oral se emplea; glicirricinato amónico, neohesperidina dihidrochalcona, amarillo de quinoleína (E-104), aroma de limón y sacarosa a la sílice.

Los excipientes se pueden clasificar según su función en: diluyentes, desintegrantes, deslizantes, absorbentes, aglutinante y para recubrimiento.

Los diluyentes se añaden a la formulación para aumentar el volumen de la mezcla en polvo y permiten que la tableta tenga un tamaño práctico para su compresión (Wadke, 1989). Uno de los materiales utilizados como diluyente es la celulosa (Figura 3; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), la cual es un polvo fino o granuloso y blanco; prácticamente insoluble en: agua, acetona, etanol, tolueno, ácidos diluidos y en disolución de 50 g/L de hidróxido de sodio (Rowe, 2009).

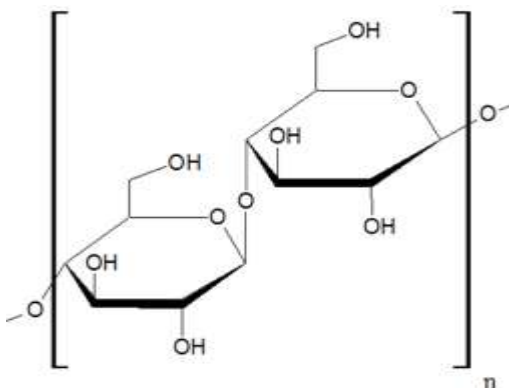


Figura 3. Estructura química de la celulosa. Fuente: elaboración propia, 2020.

La celulosa no se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo cual se considera un producto atóxico y no irritante. Ésta se utiliza para producir tabletas con buena dureza y requiere de una baja fuerza aplicada para su correcta compresión (Wade, 1994). Otros diluyentes comúnmente utilizados son: almidón, sacarosa, lactosa, sales de calcio, silicatos, ácido cítrico o el ácido bórico (Hernández, 2014).

Los desintegrantes son sustancias que promueven la disgregación de una tableta en un medio acuoso, ya que, al entrar en contacto con los fluidos biológicos de la vía de administración, el material se reduce a gránulos y luego a partículas (Hernández, 2011). Ese proceso de desintegración aumenta la velocidad de disolución; por lo tanto, tiene una importancia directa sobre la biodisponibilidad y en el tiempo de liberación del principio activo (Jato, 1997).

Algunos excipientes desintegrantes son: almidón, celulosa, polivinilpirrolidona, alginato y el dióxido de silicio coloidal (SiO_2), este último; es un polvo blanco inodoro, insoluble en agua y con una alta capacidad de absorción (Quiminet, 2010).

Los deslizantes son sustancias que facilitan el fluido del polvo, evitan la adherencia de las partículas y reducen la fricción entre las partículas durante la compresión (Wadke, 1989). Entre ellos está el almidón (Figura 4), el cual es un hidrato de carbono obtenido de las semillas de cereales como el trigo, arroz, maíz y la papa; es un polvo blanco o casi blanco, muy fino, prácticamente insoluble en agua fría y en etanol al 96 % (Llopis, 2009).

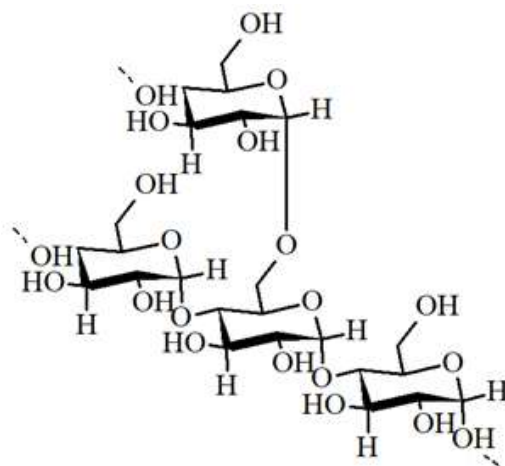


Figura 4. Estructura química del almidón. Fuente: elaboración propia, 2020.

El estearato de magnesio (Figura 5), también es comúnmente utilizado como deslizante; es un polvo ligero muy fino, blanco, graso al tacto, prácticamente insoluble en agua y en etanol anhidro (Llopis, 2009). Es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro; por lo tanto, se debe evitar la mezcla con materiales antioxidantes (Gennaro, 1998).

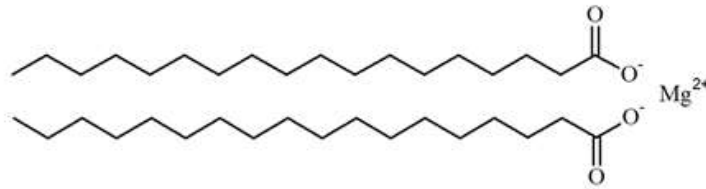


Figura 5. Fórmula estructural del estearato de magnesio. Fuente: elaboración propia, 2020.

Otros antiadherentes usados son: talco, benzoato de sodio, ácido bórico, estearato de calcio, zinc o aluminio (Hernández, 2014).

Los excipientes que absorben la humedad se conocen como absorbentes y permiten un mejor proceso de secado, dosificación y compresión. El dióxido de titanio (TiO₂) es un polvo blanco o casi blanco, insoluble en agua, que se utiliza como absorbente. Otro absorbente muy usado es el citrato de sodio (Figura 6), el cual es un polvo cristalino blanco ligeramente deliquescente en presencia de aire húmedo, fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en etanol al 96 % (Rowe, 2009).

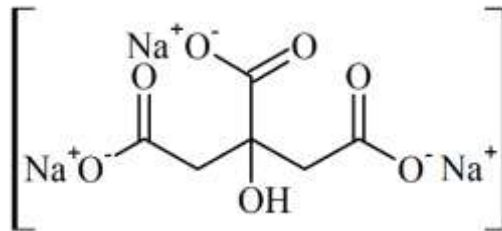


Figura 6. Fórmula estructural citrato de sodio. Fuente: elaboración propia, 2020.

Los excipientes aglutinantes se comportan como macromoléculas hidro dispersables que forman geles fluidos y aglomeran las partículas para formar una masa más grande. Son moléculas hidrófilas que dan lugar a disoluciones viscosas, por ejemplo: azúcares, polisacáridos, proteínas, o polímeros sintéticos como: la polivinilpirrolidona (Figura 7), la cual es un polímero lineal de la 1-vinil-2-pirrolidinona (Hernández, 2011).

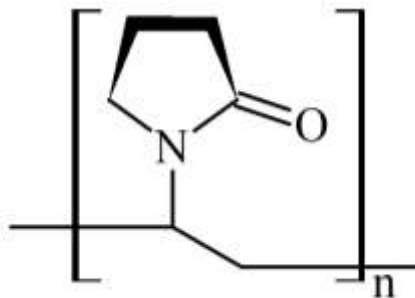


Figura 7. Estructura química de polivinilpirrolidona. Fuente: elaboración propia, 2020.

Según Hernández (2014), los excipientes para recubrimiento se utilizan para crear una cubierta sobre una tableta con la finalidad de: a) aumentar la estabilidad del principio activo (aislándolo de factores medioambientales); b) proporcionar productos con mejor apariencia, c) modificar las características organolépticas desagradables y d) mejorar las cualidades de liberación del principio activo, para aumentar así la biodisponibilidad y evitar la inactivación del principio activo en el medio gástrico. Una materia prima utilizada como recubrimiento es la metilhidroxixelulosa (Figura 8), la cual es un polvo fibroso o granular de color blanco o crema, inodora y sin sabor.

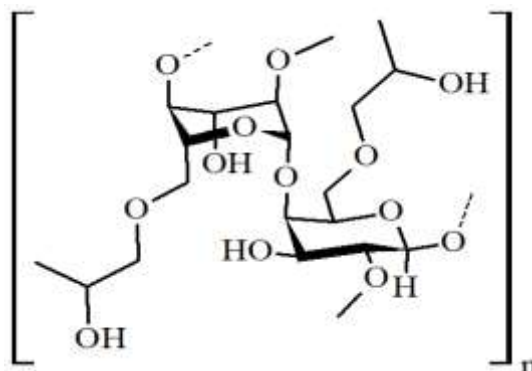


Figura 8. Fórmula estructural de la metilhidroxixelulosa. Fuente: elaboración propia, 2020.

2.4. Manufactura de lote genérico para forma farmacéutica oral

Las formas farmacéuticas son preparaciones medicamentosas que tienen como objetivo fundamental proteger el principio activo y facilitar su administración. Según Hernández (2011), la preparación de tabletas comprende una serie de operaciones básicas: pulverización, tamizado, secado y mezclado, compactación y recubrimiento.

Los gránulos para la disolución oral son preparaciones que contienen partículas sólidas secas que pueden contener uno o más principios activos.

2.5. Estudios de incompatibilidad

La naturaleza química del excipiente puede producir interacciones con el principio activo lo que ocasiona inestabilidad del medicamento. Por ejemplo, los compuestos fácilmente hidrolizables son más estables en excipientes neutros que en ácidos o alcalinos, ya que son susceptibles a reacciones de hidrólisis. La Tabla 2 muestra un resumen de incompatibilidades comunes que se presentan en excipientes en estado sólido (Gallardo, 2003).

Tabla 2. Lista de incompatibilidades comunes en estado sólido.

Grupo funcional en el principio activo	Incompatible con	Tipo de reacción
amina primaria	mono y disacáridos (como lactosa)	reacción de Maillard
éster	componentes básicos (como hidróxido de magnesio)	hidrólisis de éster
lactona	componentes básicos (como hidróxido de magnesio)	apertura de anillo (hidrólisis)
carboxil	bases	formación de sales
alcohol	oxígeno	oxidación a aldehídos y acetonas
sulfidrilo	oxígeno	dimerización
fenol	metales, poliplastodona	complejos
gelatina	surfactantes catiónicos	desnaturalización

Fuente: Gallardo, 2003.

Según García (2013), mediante el método de análisis DSC se logran identificar posibles incompatibilidades en una mezcla binaria de excipiente con principio activo ya que, se pueden observar cambios el pico de fusión del principio activo, además, si el valor calculado de la entalpía baja más de un 18 % del valor esperado.

Pinto (2010), indica que otro método analítico utilizado en el estudio de compatibilidad es el TGA, porque permite relacionar los cambios en las propiedades físicas (utilizando atmósfera inerte) o químicas (utilizando atmósfera oxidante) con la pérdida o ganancia de peso de una muestra, lo cual permite calcular la energía de activación en función de la temperatura.

2.6. Cinética de la velocidad de reacción

Según Hatakeyama (1999), los parámetros cinéticos de una muestra se pueden conocer mediante el estudio de la velocidad de reacción. Se puede efectuar de forma isotérmica (la muestra es llevada a una temperatura predeterminada que no varía con el tiempo) o no isotérmica (la temperatura del sistema varía con el tiempo, generalmente, a una velocidad constante de calentamiento). La literatura indica que es preferible trabajar con un método no isotérmico, pues los experimentos dinámicos son más rápidos y los resultados más fáciles de interpretar porque se pueden observar varias

etapas de reacción en un solo experimento, se puede determinar la cinética de la velocidad de reacción para una mezcla heterogénea a partir de la ecuación 1:

$$\frac{d[X]}{dt} = -kf([X]) \quad \text{ecuación 1}$$

Donde, $[X]$ es la concentración de reactivo y k (s^{-1}) el coeficiente de velocidad.

El coeficiente de velocidad viene dado por la ecuación de Arrhenius según la ecuación 2:

$$k = A \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \quad \text{ecuación 2}$$

Donde, A (s^{-1}) es el factor pre exponencial, E_a (kJ/mol) es la energía de activación; T (K) es la temperatura de la muestra y R es la constante de los gases ($8,314$ kJ/mol).

La dependencia de la temperatura para A se puede expresar reemplazando A con $A' = A_n T_n$; además, la forma de $f([X])$ depende de la presunta naturaleza del proceso de reacción.

Por tanto, la expresión para la velocidad de reacción de un sistema heterogéneo tiene la siguiente forma general en la ecuación 3:

$$\frac{dx(t)}{dt} = k(T)f\{x(t)\}h(\alpha, T) \quad \text{ecuación 3}$$

La función $h(\alpha, T)$, normalmente, se considera igual a la unidad.

Para el estado sólido se presenta como: $f[x(t)] = (1 - \alpha)^n$; en donde n es el orden de reacción y se supone que permanece constante durante el tiempo que tarda la reacción, por tanto, la ecuación 3 se suele escribir como la ecuación 4:

$$\frac{dx(t)}{dt} = A \exp\left(\frac{-E}{RT}\right)(1-\alpha)^n \quad \text{ecuación 4}$$

En condiciones dinámicas, se supone que la temperatura de la muestra es una función del tiempo solamente e igual a la temperatura del horno [$dt = \Psi(T) dT$]; de esta manera, se sustituye en la ecuación 4 y se obtiene la ecuación 5:

$$\frac{dx}{(1-x)^n} = \Psi(T)A \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) dT \quad \text{ecuación 5}$$

La integración se realiza fácilmente si se usa un programa de temperatura hiperbólica de la forma $1/T = r-st$, donde r y s son constantes para un programa de calentamiento lineal con velocidad de calentamiento constante, β . Así, la ecuación 5 se convierte en la ecuación 6:

$$\frac{dx}{(1-x)^n} = \frac{A}{\beta} \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) dT \quad \text{ecuación 6}$$

El lado derecho de la ecuación 6 no se puede integrar, de modo que los valores de A , E y n pueden calcularse con una sola curva o a partir de una serie de curvas registradas a diferentes velocidades de calentamiento (Hatakeyama, 1999).

2.6.1. Método de Kissinger

El método de Kissinger permite estimar la energía de activación de una muestra expuesta a procesos físicos o químicos a partir de datos obtenidos en pruebas no isotérmicas realizadas a velocidades de calentamiento constantes en TGA (Dhaundiya, 2018). El método es válido solo si se cumplen las siguientes cinco condiciones:

1. Si la expresión de la velocidad de la reacción c en función de la temperatura T y la conversión x son independientes; es decir, puede escribirse como un producto de dos factores: una constante cinética k , que es una función solo de la temperatura y una función f de la conversión, pero no de la temperatura (ver ecuación 1).
2. La constante cinética es una función exponencial del recíproco de la temperatura (ecuación 2).
3. Las pruebas se realizan a una velocidad de calentamiento constante $\beta = dT/dt > 0$; en donde el método no se puede aplicar a procesos que ocurren durante el enfriamiento (Vyazovkin, 2002).
4. La velocidad de reacción a una velocidad de calentamiento constante en función de la temperatura tiene un máximo relativo en el intervalo en estudio; es decir, hay una temperatura máxima T_m , para la cual $dc/dT = 0$ y $d^2c/dT^2 < 0$. Por ende, está abierto a cuestionar cómo tratar los sistemas que, para algunos valores de velocidad de calentamiento, muestran múltiples picos y para otros, picos individuales.
5. La tasa o variación de la función cinética $f(x)$ en el pico es una constante negativa $q = (df/dx)_p < 0$.

El método de Kissinger propone que la velocidad de reacción se calcula según la ecuación 4 y tiene como supuestos que el máximo en la curva de la primera derivada del análisis termo gravimétrico (DTG) se produce a la misma temperatura que la velocidad de reacción máxima y que la reacción se da a una velocidad que varía con la temperatura, entonces, la posición del pico DTG depende

directamente de la velocidad de calentamiento. Asimismo, que la velocidad de reacción máxima se produce cuando $d/dt\alpha/dt = 0$ (Dhaundiyl, 2018). Desde la ecuación 4 se deduce la ecuación 7:

$$\frac{E\beta}{RT_m^2} = An(1-\alpha)_m^{n-1} \exp\left(\frac{-E}{RT_m}\right) \quad \text{ecuación 7}$$

En donde, T_m (K) corresponde al punto máximo de pérdida de masa y representa la temperatura a la cual tiene lugar el pico de deflexión del análisis térmico. Al sustituir una solución aproximada a la ecuación 4 en la ecuación 7 se obtiene la ecuación 8:

$$\frac{d(\ln\beta/T_m^2)}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = \frac{E}{R} \quad \text{ecuación 8}$$

El método Kissinger se basa en el pico de deflexión de la temperatura T_m , en función de la velocidad de calentamiento β ($K*s^{-1}$). El método supone que, para una serie de mediciones realizadas a diferentes velocidades de calentamiento (β) se debe graficar $\ln(\beta/T_m^2)$, en función de $1000/T_m$ de acuerdo con la ecuación 8 (Dhaundiyl, 2018). De esa forma, con la ecuación 9 se estima E_a y A :

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_m^2}\right) = \ln\left(\frac{AR}{E_a}\right) - \frac{E_a}{RT_m} \quad \text{ecuación 9}$$

Donde, la pendiente es igual a $-E_a/R$ y el factor pre exponencial A se obtiene del intercepto.

El valor teórico de E_a del dexketoprofeno trometamol (material prima) calculado con el método de Kissinger es de 169,74 kJ/mol (Feng *et al*, 2017), similar a la de otros productos farmacéuticos antiinflamatorios de uso común, por ejemplo: ibuprofeno (168 kJ/mol) (Ghauch, 2012), carbamazepina (168 kJ/mol) (Deng, 2013) y naproxeno (155 kJ/mol) (Ghauch, 2015).

2.7. Predicción de vida útil con método no isotérmico

Según Vyazovkin (2011), las predicciones de vida útil son la aplicación práctica más importante del análisis cinético, dichas predicciones tratan de cuantificar la cinética del proceso fuera del rango de temperatura en el que esta se midió experimentalmente, esto permite estimar la vida útil de un producto farmacéutico. Para esto, es necesario vincular la propiedad de interés (concentración del principio activo) con una propiedad medida por análisis térmico (es la pérdida de masa). La descomposición de la propiedad de interés se puede expresar en términos de la extensión de la conversión α , de modo que $\alpha = 0$ y representa la propiedad inicial no descompuesta y $\alpha = 1$ la propiedad descompuesta; de este modo, se debe definir un límite de descomposición, en donde, a un plazo determinado, el material se

convierte en inutilizable (Vyazovkin, 2011). Según la USP (2013), el límite de caducidad de la concentración de dexketoprofeno trometamol en su forma farmacéutica para consumo oral es del 10 % y el límite de caducidad es equivalente a $\alpha = 0,10$.

La predicción de vida útil se lleva a cabo a partir del método ASTM E1641, el cual se presenta en la ecuación 10:

$$t_a = \frac{-\ln(1-\alpha)}{A \exp\left(\frac{-E}{RT_m}\right)} \quad \text{ecuación 10}$$

Donde, el valor de E_a es determinado por el método de Kissinger; α es el grado de conversión; A el factor pre exponencial y T_m es la temperatura.

2.8. Calorimetría de barrido diferencial

Según Martínez (2009), el fundamento de la calorimetría diferencial de barrido consiste en medir el flujo de calor absorbido o emitido por una sustancia cuando es sometida a un aumento gradual de la temperatura. Con esta técnica se pueden detectar procesos endotérmicos (se debe suministrar energía para que el material funda) como la fusión, la sublimación, la vaporización y también, procedimientos exotérmicos como la cristalización o la descomposición.

Según la Figura 9, el uso de los equipos de la técnica de calorimetría diferencial de barrido para el análisis de fármacos representa el 9 % del total de las aplicaciones de este método.

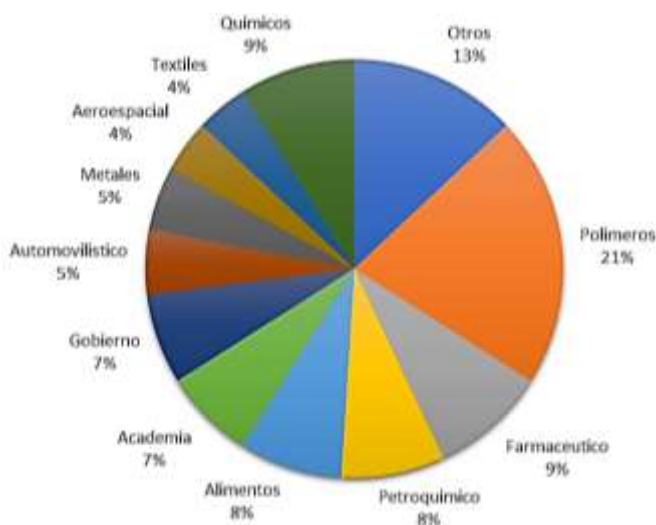


Figura 9. Porcentaje del uso del análisis térmico DSC en diversas aplicaciones. Fuente: Zapata, 2010.

En esta técnica, se calientan linealmente dos hornos; en uno se coloca la muestra y en el otro se coloca una cápsula de aluminio vacía, el equipo registra el flujo de calor en función del tiempo entre ambos hornos; posteriormente, se grafican los datos registrados de flujo de calor (mW) y temperatura (°C) para obtener un termograma (Martínez, 2009).

La cantidad de calor necesaria para producir un incremento en la temperatura se llama capacidad calorífica (C_p); el cálculo de la capacidad calorífica, se obtiene mediante la ecuación 11:

$$\frac{\frac{q}{t}}{\Delta T} = \frac{q}{\Delta T} = C_p = \text{Capacidad Calorífica} \quad \text{ecuación 11}$$

La capacidad calorífica corresponde al calor suministrado (flujo de calor) dividido por el incremento de temperatura (velocidad de temperatura).

El flujo de calor se obtiene dividiendo el calor suministrado por el incremento de temperatura, según la ecuación 12.

$$\frac{\text{calor (temperatura)}}{\text{tiempo}} = \frac{q}{t} = \text{flujo de calor} \quad \text{ecuación 12}$$

La velocidad de calentamiento es el incremento de temperatura T, por unidad de tiempo, t.

$$\frac{\text{Aumento de la temperatura}}{\text{tiempo}} = \frac{\Delta T}{t} \quad \text{ecuación 13}$$

Al medir el área bajo la curva se obtiene el calor latente de fusión ($\Delta H_{\text{fusión}}$) (Grassino, 1998), tal y como se presenta en la ecuación 14:

$$\text{Área} = \frac{\text{calor*temperatura}}{\text{tiempo*masa}} = \frac{\text{Joules*Kelvin}}{\text{segundos*gramos}} = \frac{\text{JK}}{\text{sg}} \quad \text{ecuación 14}$$

Asimismo, al dividir el área por la velocidad de calentamiento (K/s) se obtiene el valor de calor latente de fusión en (J/g) (Grassino, 1998), como se muestra en la ecuación 15.

$$\frac{\text{Área}}{\text{Velocidad de calentamiento}} = \frac{\frac{\text{JK}}{\text{sg}}}{\frac{\text{K}}{\text{s}}} = \frac{\text{J}}{\text{g}} \quad \text{ecuación 15}$$

2.9. Objetivos

2.9.1. Objetivo general

Evaluar la compatibilidad de un ingrediente activo, el dexketoprofeno trometamol, con varios excipientes farmacéuticos mediante TGA y DSC.

2.9.2. Objetivos específicos

Identificar el principio activo farmacéutico, desketoprofeno trometamol, mediante espectroscopia infrarroja contra un estándar de referencia.

Definir la compatibilidad de los excipientes utilizados en la preparación de las tabletas y el granulado mediante DSC.

Evaluar el comportamiento térmico de las muestras genéricas (tabletas y granulado) con el producto original (Enantyum®), mediante TGA en atmósfera inerte.

Identificar la compatibilidad de los excipientes utilizados en la preparación de las tabletas y el granulado para solución oral mediante TGA en atmósfera inerte y oxidante (cálculo de vida útil).

Capítulo III: Metodología

3.1. Materiales

Para el análisis de IR se comparó el principio activo puro del proveedor de materias primas Zhejiang You Bang Chem Pharm Corporation Limited (para la manufactura del lote genérico) versus el dexketoprofeno trometamol de referencia del suplidor Clearynth, Lote: CS-DE-230, con fecha de vencimiento el 15 de octubre de 2019.

Los excipientes utilizados en las mezclas binarias se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. *Número de CAS, nombre, fabricante y tipo de excipientes utilizados en análisis de DSC.*

Número CAS	Nombre	Fabricante	Tipo de excipiente
9005-25-8 1	almidón	Colorcon	deslizante, aglutinante
9004-34-6	celulosa	JRS pharma	diluyente, desintegrante
7631-86-9	dióxido de silicio coloidal	Cabot	desintegrante, deslizante
13463-67-7	dióxido de titanio	Precheza	absorbente
557-04-0	estearato de magnesio	JRS Pharma	deslizante
9003-39-8	polivinilpirrolidona	Ashland	aglutinante
9004-65-3	metilhidroxixelulosa	Biogrund	agente de recubrimiento
6132-04-3	citrato de sodio	Brenntag	absorbente, diluyente

Fuente: elaboración propia, 2020.

Para el análisis de TGA de las formas farmacéuticas se comparó el lote genérico manufacturado en el laboratorio farmacéutico costarricense versus el producto original (Enantyum®) tabletas y granulado fabricado por Laboratorios Menarini, Barcelona.

3.2. Metodologías de análisis

Para Ahmed (2011), existen muchas áreas de aplicación de las técnicas termo-analíticas en la industria farmacéutica. Por ejemplo, en identificación, caracterización, análisis de control de calidad y estudios de estabilidad, ya que permiten estudiar la degradación relacionada con un compuesto específico.

En la Figura 10 se muestra un diagrama de flujo de las técnicas utilizadas para el análisis de compatibilidad del dexketoprofeno trometamol con excipientes, donde se realizaron tres pruebas generales:

1. Identificación del API: Se evidencia que el principio activo farmacéutico si es dexketoprofeno trometamol.
2. Análisis térmico de muestras binarias: Se identifican cuáles excipientes son compatibles para ser usados en las formulaciones farmacéuticas.
3. Análisis de producto genérico: Una vez seleccionados los excipientes, se manufactura un lote genérico de cada forma farmacéutica y se le realiza un análisis térmico para estudiar su comportamiento, y así, compararlo contra el producto original.

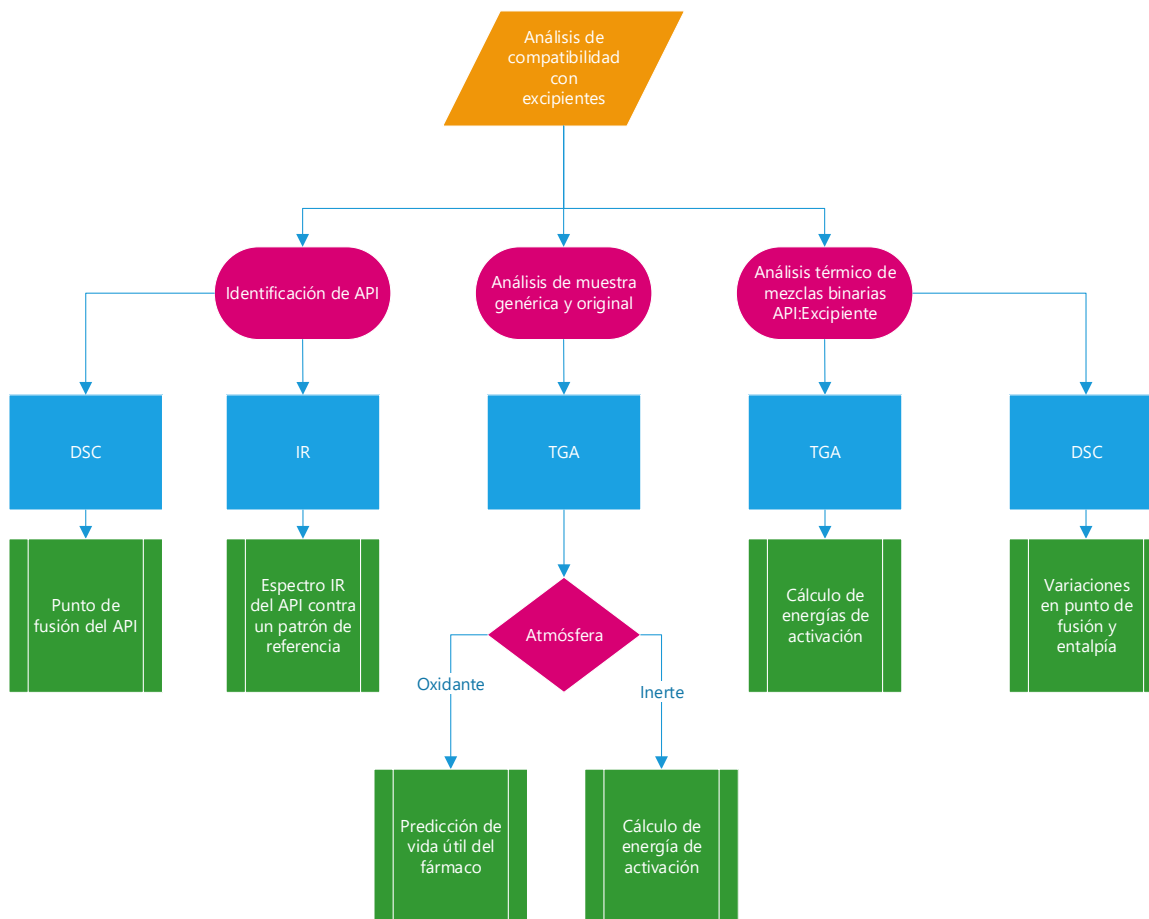


Figura 10. Diagrama de flujo de las técnicas utilizadas para el análisis de compatibilidad del dexketoprofeno trometamol con excipientes. Fuente: elaboración propia, 2020.

La identificación del principio activo se realizó mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y utilizando el accesorio de reflectancia total atenuada horizontal (HATR), en un equipo Perkin Elmer, modelo Spectrum BX FT-IR, con una resolución de $4,0\text{ cm}^{-1}$ y un detector de infrarrojo medio de tantalato de litio. Además, se utilizó el programa computacional Spectrum para el análisis de los datos y un visor de muestreo de selenuro de zinc. Asimismo, se registraron espectros de absorción infrarroja desde 4000 cm^{-1} hasta 650 cm^{-1} , en modo de haz simple. Cada uno de ellos fue el resultado de 10 determinaciones.

Para la caracterización térmica de las mezclas binarias se prepararon mezclas en proporción 1:1 de principio activo-excipiente con 0,5000 ($\pm 0,0001$ g) gramos de cada uno de los componentes. En la Tabla 4, se muestra la masa de cada excipiente y de principio activo en cada una de las mezclas preparadas, las cuales se analizaron en un equipo TGA 4000, marca Perkin Elmer; las condiciones experimentales se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4. Masas de principio activo y excipiente para la preparación de las mezclas binarias en la preparación de tabletas recubiertas y granulado para disolución oral.

Excipiente	Masa dexketoprofeno trometamol ($\pm 0,0001$ g)	Masa de excipiente ($\pm 0,0001$ g)
almidón	0,5015	0,5008
celulosa	0,5036	0,5193
dióxido de silicio coloidal	0,5035	0,5000
dióxido de titanio	0,5050	0,5242
estearato de magnesio	0,5053	0,5020
polivinilpirrolidona	0,5050	0,5284
metilhidroxixelulosa	0,5000	0,5011
citratato de sodio	0,5051	0,5100

Fuente: elaboración propia, 2020.

Tabla 5. Condiciones experimentales del análisis realizado mediante TGA.

Masa de las muestras	(0,0050 \pm 0,0001) g
Flujo de gas de purga	30 ml/min
Atmósfera	nitrógeno (atmósfera inerte), aire (atmósfera oxidante)
Velocidades de calentamiento	80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min

Fuente: elaboración propia, 2020.

El análisis de DSC se llevó a cabo en un equipo DSC-8000 Perkin Elmer, equipado con gas nitrógeno (N₂) comprimido de alta pureza de alta pureza > 99,998% como gas de purga, con un flujo de 30 ml/min y una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, los termogramas realizaron con el software Pyris suite; la masa aproximada utilizada para las muestras fue de 0,0050 g ($\pm 0,0001$ g) y se emplearon crisoles desechables de aluminio de 40 μ L. La temperatura osciló entre 45 °C y 220 °C.

Capítulo IV: Resultados y discusión

4.1. Identificación del API.

4.1.1. Análisis IR

El espectro IR obtenido para el dexketoprofeno trometamol y el estándar de referencia obtenido se muestran en la Figura 11. Además, en la Tabla 6 se describen las señales obtenidas.

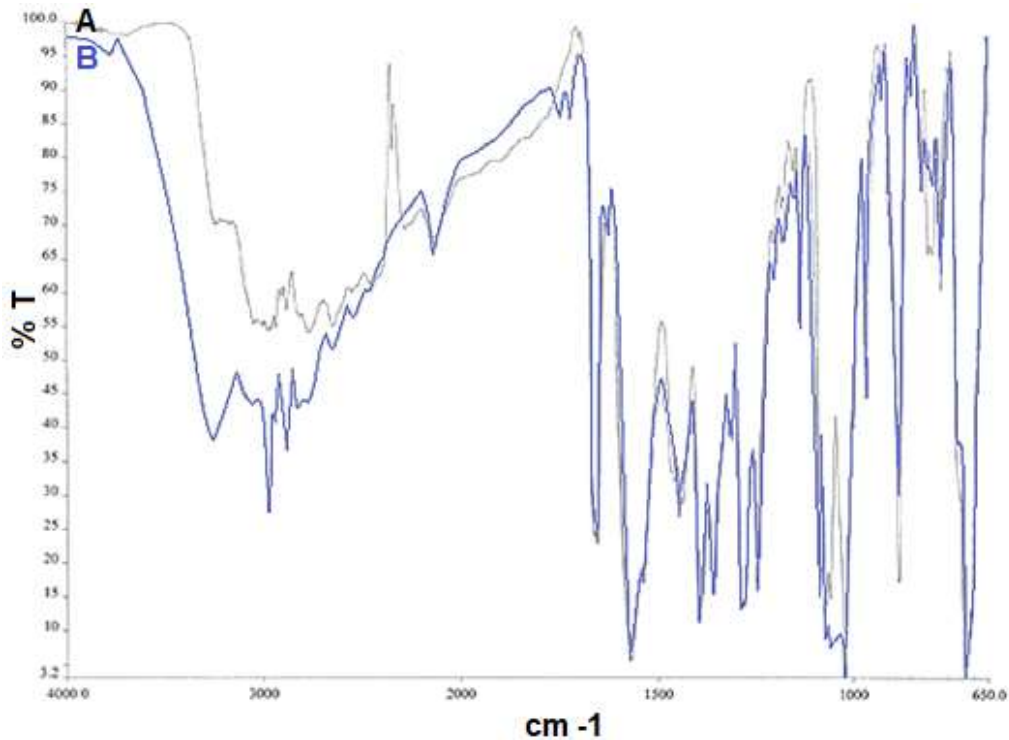


Figura 11. Espectro IR del estándar de referencia (A) y espectro IR de la muestra de dexketoprofeno trometamol (B). Fuente: elaboración propia, 2020.

Tabla 6. Frecuencia del espectro IR del dexketoprofeno trometamol con sus correspondientes asignaciones estructurales.

Frecuencia (cm⁻¹)	3100	3331	3000 a 2500	1600 a 1700	1600 a 1475	1000 a 1300
Asignación	C-H	N-H	O-H	C=O	C-C	C-O

Al comparar los espectros de la materia prima de dexketoprofeno trometamol y el estándar de referencia mediante el software Pyris suite, se obtuvo una similitud de un 90,3 %, por lo tanto, se concluye que la materia prima sí corresponde a dexketoprofeno trometamol.

4.1.2. Análisis DSC

El análisis de DSC del dexketoprofeno trometamol se muestra en la Figura 12 y presenta un pico endotérmico en el rango de 90 °C a 135 °C correspondiente al evento de fusión del dexketoprofeno trometamol $T_{\text{pico}} = 105,14 \text{ °C}$ y $\Delta H_{\text{fusión}} = 122,42 \text{ J/g}$.

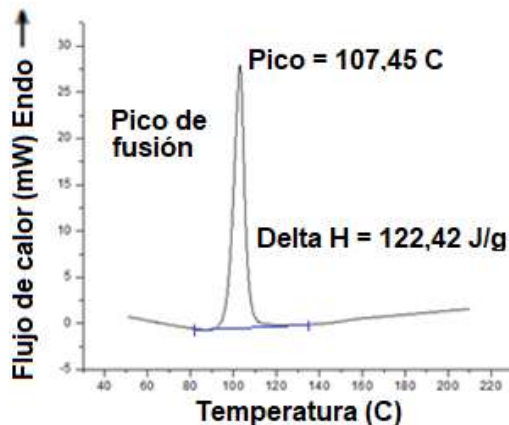


Figura 12. Curva DSC dexketoprofeno trometamol, con rampa de temperatura de 10 °C/min atmósfera inerte. Fuente: elaboración propia, 2020.

4.2. Análisis térmico de muestras binarias API: excipiente

4.2.1. Análisis de DSC

La Figura 13 muestra la curva de DSC para la mezcla binaria (1:1) almidón y dexketoprofeno trometamol, donde se obtuvo un pico endotérmico a 107,45 °C con $\Delta H = (62,19 \pm 0,01 \text{ J/g})$. Como se observa en el termograma, se mantuvo el pico correspondiente a la fusión del dexketoprofeno trometamol; sin embargo, el valor de la entalpía es menor que el del API ($\Delta H_{\text{fusión}} = 122,42 \text{ J/g}$); en cuanto a esto, Félix (2009), indica que el cambio en el valor de entalpía corresponde al proceso de fusión seguido de la descomposición térmica de la muestra binaria.

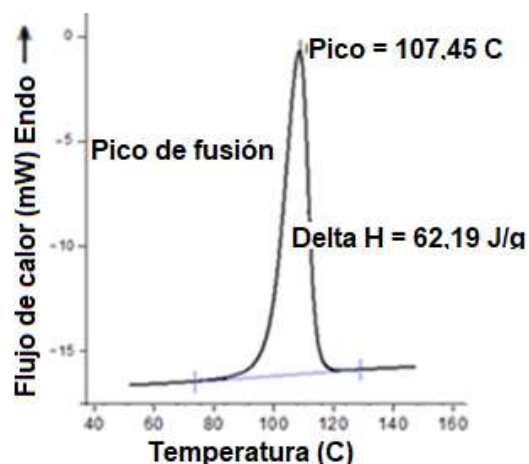


Figura 13. Curva de DSC para la mezcla binaria de almidón dexketoprofeno trometamol a una velocidad de calentamiento $\beta = 10 \text{ K/min}$. Fuente: elaboración propia, 2020.

A continuación, en la Figura 14, se muestran los termogramas de cada mezcla binaria por DSC, a una velocidad de calentamiento $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, donde se observa que cada mezcla presenta un evento térmico que corresponde al pico endotérmico entre ($105 \text{ }^\circ\text{C}$ y $107 \text{ }^\circ\text{C}$) característico del principio activo en estudio.

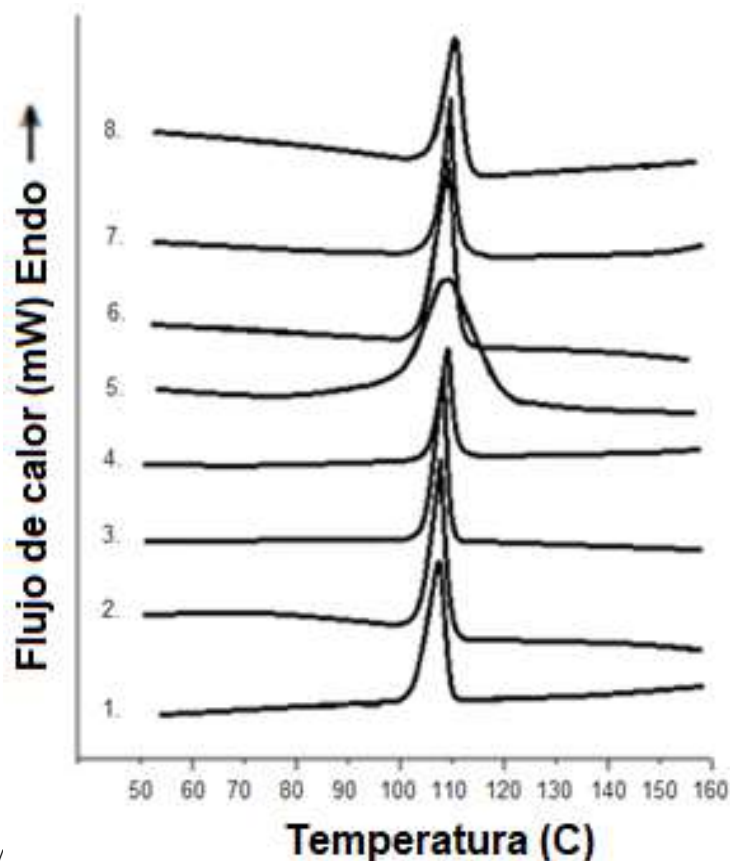


Figura 14. Superposición de las curvas de DSC de la mezcla binaria con: (1) almidón; (2) celulosa; (3) dióxido de silicio coloidal; (4) dióxido de titanio; (5) polivinilpirrolidona; (6) metilhidroxicelulosa; (7) citrato de sodio y (8) estereato de magnesio. Fuente: elaboración propia.

Según Martínez (2011), Galán (2017) y Martínez (2013), la comparación de los termogramas de mezclas binarias de excipiente y API permite definir la presencia de transiciones físicas o químicas mediante la presencia de picos secundarios, el desplazamiento del pico de fusión o la desaparición de la transición física de fusión del principio activo. Además, Shamsipur (2013), indica que a mayor valor de la entalpía (ΔH), mayor estabilidad térmica para la muestra. En la Tabla 7, se muestran la temperatura de fusión y el ΔH (ordenado de mayor a menor) obtenidos en el análisis de DSC.

Tabla 7. Resultados DSC del estudio de las mezclas binarias dexketoprofeno trometamol: excipiente (1:1)

Excipiente utilizado en la mezcla	T _{fusión} (± 0,01 °C)	ΔH _{fusión} (± 0,01 J/g)
metilhidroxixelulosa	107,07	79,57
almidón	107,02	69,19
estearato de magnesio	105,16	68,11
dióxido de titanio	107,56	62,45
celulosa	106,09	53,63
citrato de sodio	107,22	52,34
polivinilpirrolidona	106,04	11,09
dióxido de silicio coloidal	106,35	2,13

Fuente: elaboración propia, 2020.

Las mezclas (1:1) presentan un único evento exotérmico entre (105 y 107) °C característico del principio activo en estudio; además, no se observó aparición de ninguna otra transición química, sin embargo, el ensanchamiento del pico de polivinilpirrolidona es un indicativo de que ese excipiente es incompatible con el API. La literatura indica que la polimerización de la polivinilpirrolidona se lleva a cabo con radicales libres de N-vinilpirrolidona, usando H₂O₂ como iniciador. Por tanto, el excipiente puede contener trazas de peróxidos sin reaccionar que oxidan el dexketoprofeno trometamol (Hernández, 2014), por lo que no se recomienda el uso de ese excipiente en la formulación.

4.2.2. Análisis de TGA de las muestras binarias

El análisis de cada mezcla binaria de principio activo con excipiente se realizó en atmósfera inerte, en la Figura 15 se muestran las curvas TGA/DTG para la mezcla binaria de dexketoprofeno trometamol y almidón, en el rango de temperatura de (25 a 900) °C y a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min. La curva TGA/DTG indica que la muestra es térmicamente estable hasta los 200 °C, ya que, a partir de los 200 °C y hasta los 500 °C se muestra una pérdida sucesiva de masa. La curva DTG indica que la T_m = 317 °C.

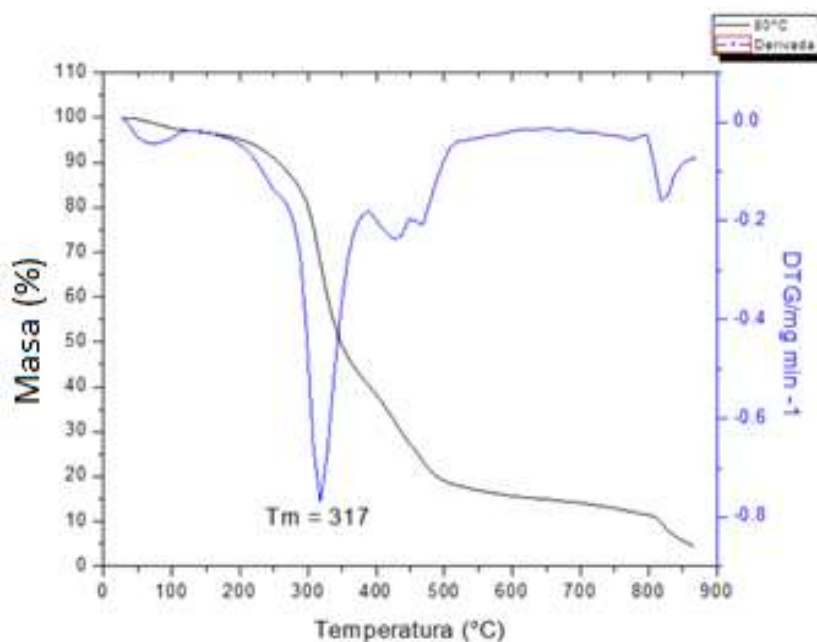


Figura 15. TGA/DTG de la mezcla binaria almidón y dexketoprofeno trometamol a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min. Fuente: elaboración propia, 2020.

Ribes (2018), indica que en general, cualquier pérdida de masa a una temperatura inferior a 150 °C se debe a la pérdida sustancias volátiles y que la disminución de masa entre 150 °C y 250 °C se debe a la pérdida de productos de descomposición; a más de 250 °C, se inicia la descomposición térmica de la cadena principal y, finalmente, a 500 °C se presenta la carbonización de compuestos hidro carburados que quedan como residuos.

De la misma forma, se realiza el análisis termo gravimétrico a la muestra binaria de almidón y dexketoprofeno trometamol variando la velocidad de calentamiento a 90 °C/min y posteriormente a 100 °C/min.

La Figura 16 muestra la influencia de la velocidad de calentamiento en las curvas termo-analíticas de la mezcla binaria de API con almidón. En la Figura 16a se observan las curvas de TGA en el rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a tres diferentes velocidades de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min, en atmósfera inerte de nitrógeno, además, en la Figura 16b, se observa el gráfico de DTG.

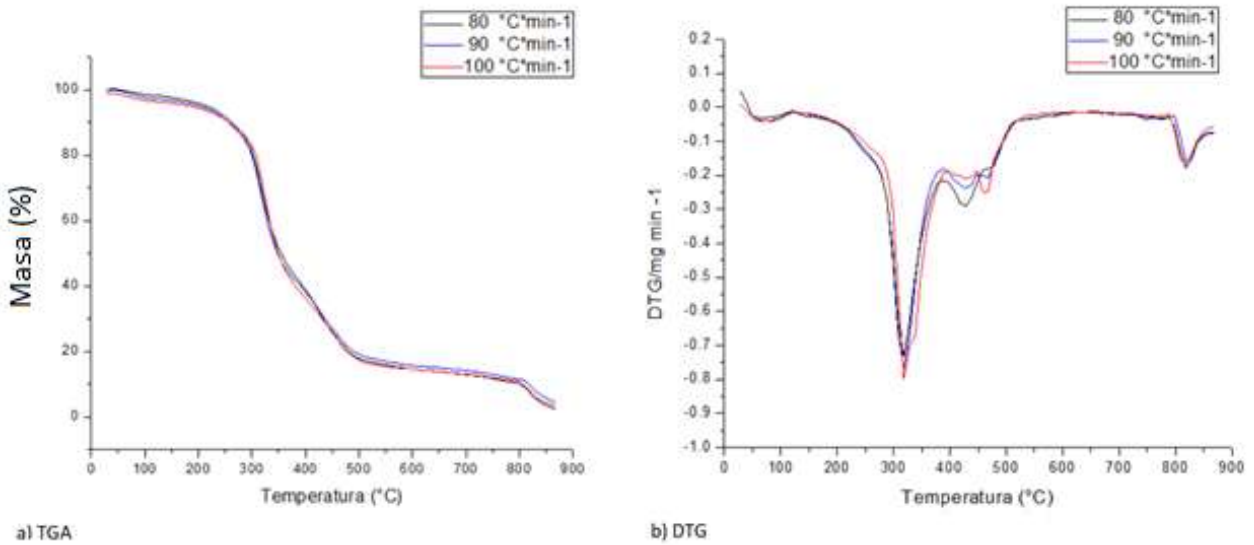


Figura 16. a) TGA, b) DTG de mezcla binaria almidón y dexketoprofeno trometamol a diferentes velocidades de calentamiento. Fuente: elaboración propia, 2020.

En la Tabla 8 se indican los valores de T_m obtenidos con la curva DTG para cada uno de los diferentes rangos de temperatura, ese valor de T_m se convirtió de ($^{\circ}\text{C}$) a (K), se calculó $\ln(\beta / T_m^2)$ (β puede estar en la unidad $^{\circ}\text{C}/\text{min}$) y $1000/T_m$.

Tabla 8. *Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para la mezcla binaria de almidón y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte.*

β ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	T_m ($\pm 0,05$ $^{\circ}\text{C}$)	T_m ($\pm 0,05$ K)	T_m^2 (K^2)	β/T_m^2 ($1/\text{K}^2 \cdot \text{min}$)	$\ln(\beta/T_m^2)$ ($1/\text{K}^2 \cdot \text{min}$)	$1000/T_m$ ($1/\text{K}$)
80	317,10	590,25	348395,06	0,0002	-8,38	1,69
90	318,24	591,39	349742,13	0,0003	-8,27	1,69
100	319,20	592,35	350878,52	0,0003	-8,16	1,69

Fuente: elaboración propia, 2020.

En la figura 17 se muestra la gráfica de los datos $\ln(\beta/T_m^2)$ y $1000/T_m$ (K^{-1}) de la Tabla 8, se obtiene una recta con coeficiente de correlación $R^2 = 0,999$.

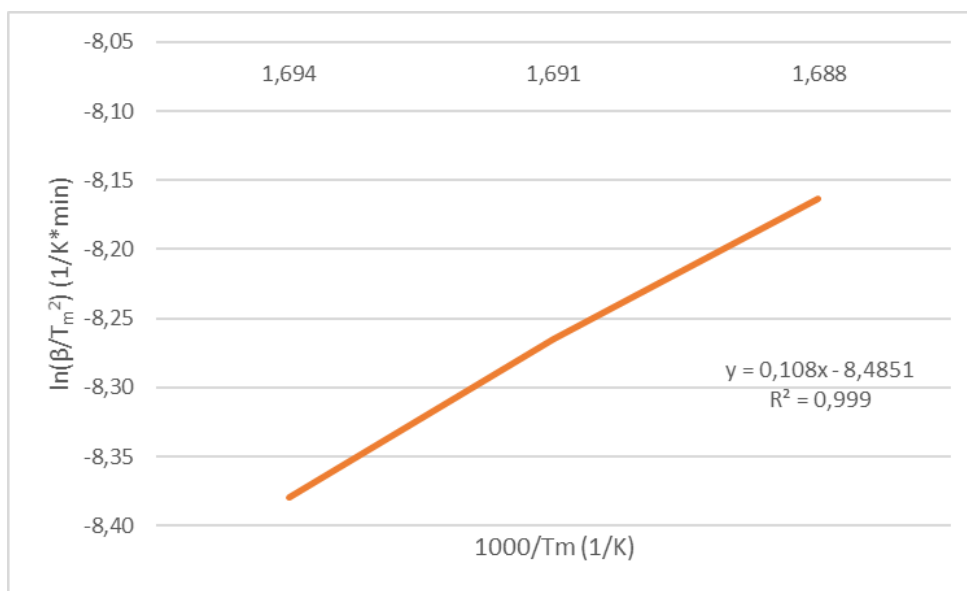


Figura 17. Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para la mezcla binaria de almidón y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte. Fuente: elaboración propia, 2020.

La regresión lineal de la representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para la mezcla binaria de almidón y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte es $y = 0,108x - 8,4851$, lo cual se puede reescribir según la ecuación 9:

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_m^2}\right) = 0,108 \left(\frac{10^3}{T_m}\right) - 8,4851$$

Según la ecuación 9, la pendiente de la recta es igual a $-E_a/R$, al sustituir, se obtiene el valor de la energía de activación.

$$m = \frac{-E_a}{R}$$

$$-E_a = m \left(\frac{1000}{T_m (K^{-1})}\right) * R \left(\frac{J}{K * mol}\right)$$

$$-E_a = 0,108 k * 8,314 \frac{J}{K * mol}$$

$$E_a = 0,90 \pm 0,2 \text{ kJ/mol}$$

En la Tabla 9, se muestra un resumen de los datos utilizados para el cálculo de la cinética no isotérmica y el resultado de E_a para cada una de las mezclas binarias en atmósfera inerte.

Tabla 9. *Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para las mezclas binarias de excipiente y dexketoprofeno trometamol en atmósfera inerte.*

Excipiente	β (°C/min)	T_m ($\pm 0,05$ °C)	T_m ($\pm 0,05$ K)	T_m^2 (K ²)	β/T_m^2 (1/K*min)	1000/ T_m (1/K)	$\ln(\beta/T_m^2)$ (1/K*min)
celulosa	80	357,14	630,29	397265,48	0,00020	1,587	-8,51
	90	358,65	631,80	399171,24	0,00023	1,583	-8,40
	100	360,49	633,64	401499,65	0,00025	1,578	-8,30
dióxido de silicio coloidal	80	357,87	631,02	398186,24	0,00020	1,585	-8,51
	90	358,06	631,21	398426,06	0,00030	1,584	-8,40
	100	359,10	632,25	399740,06	0,00030	1,582	-8,29
dióxido de titanio	80	408,27	681,42	464333,22	0,00020	1,468	-8,67
	90	418,54	691,69	478435,06	0,00023	1,446	-8,58
	100	428,26	701,41	491975,99	0,00025	1,426	-8,50
estereato de magnesio	80	407,99	681,14	463951,70	0,00015	1,468	-8,67
	90	418,54	691,69	478435,06	0,00016	1,446	-8,58
	100	427,2	700,35	490490,12	0,00017	1,428	-8,50
polivinilpirrolidona	80	347,66	620,81	385405,06	0,00017	1,611	-8,48
	90	357,37	630,52	397555,47	0,00019	1,586	-8,39
	100	396,76	669,91	448779,41	0,00020	1,493	-8,41
metilhidroxixelulosa	80	377,15	650,30	422890,09	0,00017	1,538	-8,57
	90	388,94	662,09	438363,17	0,00019	1,510	-8,49
	100	398,87	672,02	451610,88	0,00020	1,488	-8,42
citrato de sodio	80	468,47	741,62	550000,22	0,00019	1,348	-8,84
	90	478,76	751,91	565368,65	0,00021	1,330	-8,75
	100	487,66	760,81	578831,86	0,00022	1,314	-8,66

Fuente: elaboración propia, 2020.

A continuación, en la Tabla 10, se presentan los valores de E_a para cada mezcla binaria utilizada en el estudio, ordenado de mayor a menor.

Tabla 10. Energías de activación (E_a) obtenidas en el análisis de TGA de cada una de las mezclas 1:1 de dexketoprofeno trometamol y excipiente en atmósfera inerte.

Excipiente presente en la mezcla binaria	E_a ($\pm 0,02$ kJ/mol)
dióxido de silicio coloidal	0,91
almidón	0,90
celulosa	0,88
citrato de sodio	0,72
estereato de magnesio	0,70
dióxido de titanio	0,69
metilhidroxixelulosa	0,65
polivinilpirrolidona	0,30

Fuente: elaboración propia, 2020.

Según Martínez (2011) y Félix (2009), la estabilidad térmica de una mezcla binaria en un análisis termo gravimétrico aumenta directamente con la energía de activación, por tanto, se recomienda utilizar aquellos excipientes con energías de activación mayores. Además, González (2016), indica que la reactividad de una sustancia o mezcla es directamente proporcional a la energía de activación, así, a mayor valor de E_a , mayor estabilidad térmica, por lo tanto, no se recomienda el uso de los excipientes estereato de magnesio, dióxido de titanio y polivinilpirrolidona en la formulación, ya que su energía de activación es muy baja.

Posteriormente, se procedió a fabricar un lote genérico de tabletas recubiertas y de granulado para solución oral utilizando los excipientes recomendados.

4.3. Análisis de muestra genérica y original

4.3.1. Análisis en atmósfera inerte

Las curvas TGA (Figura 18a) y DTG (Figura 18b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra de Enantyum® es térmicamente estable hasta los 200 °C. La descomposición térmica de las tabletas ocurre en cinco pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (200 a 355) °C ($\Delta m = 5$ %), (355 a 400) °C ($\Delta m = 65$ %), (400 a 700) °C ($\Delta m = 75$ %), (700 a 800) °C ($\Delta m = 90$ %) y (800 a 900) °C ($\Delta m = 100$ %). La curva DTG indica que $T_{m80} = 386$ °C, $T_{m90} = 387$ °C y $T_{m100} = 388$ °C, tal y como se presenta a continuación:

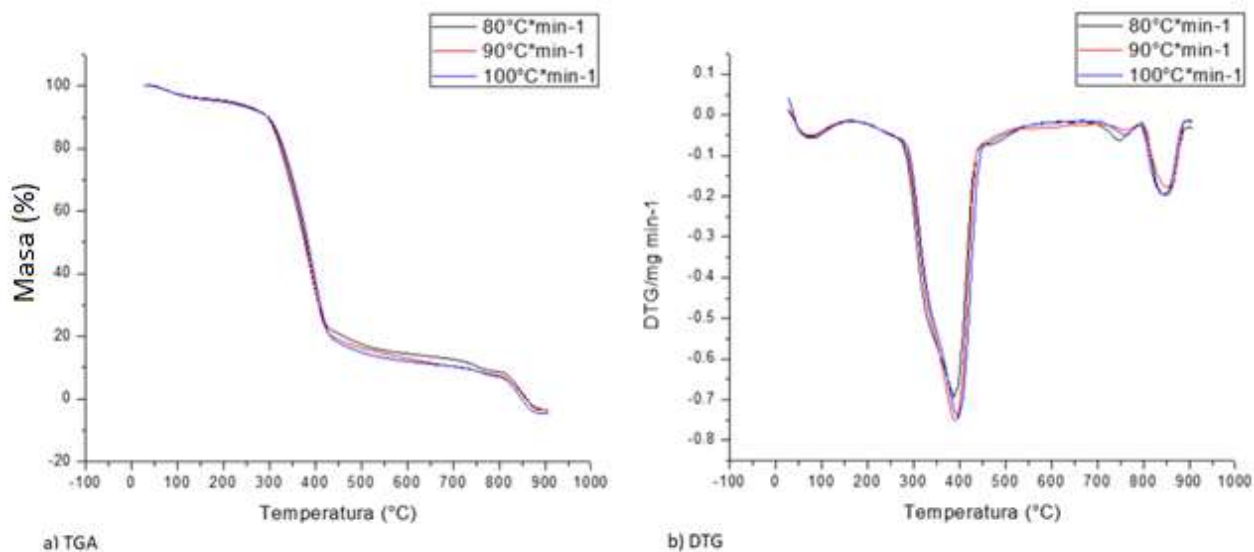


Figura 18. a) TGA y b) DTG de producto Enantyum® tabletas a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera inerte. Fuente: elaboración propia, 2020.

Para la tableta genérica, las curvas TGA (Figura 19a) y DTG (Figura 19b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra es térmicamente estable hasta los 200 °C. Además, la descomposición térmica de la muestra ocurre en tres pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (190 a 400) °C ($\Delta m = 3\%$), (400 a 447) °C ($\Delta m = 65\%$), (447 a 482) °C ($\Delta m = 86\%$), (447 a 700) °C ($\Delta m = 90\%$) y (700 a 900) °C ($\Delta m = 100\%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 397\text{ °C}$, $T_{m90} = 398\text{ °C}$ y $T_{m100} = 399\text{ °C}$. Esto se ilustra en la siguiente figura:

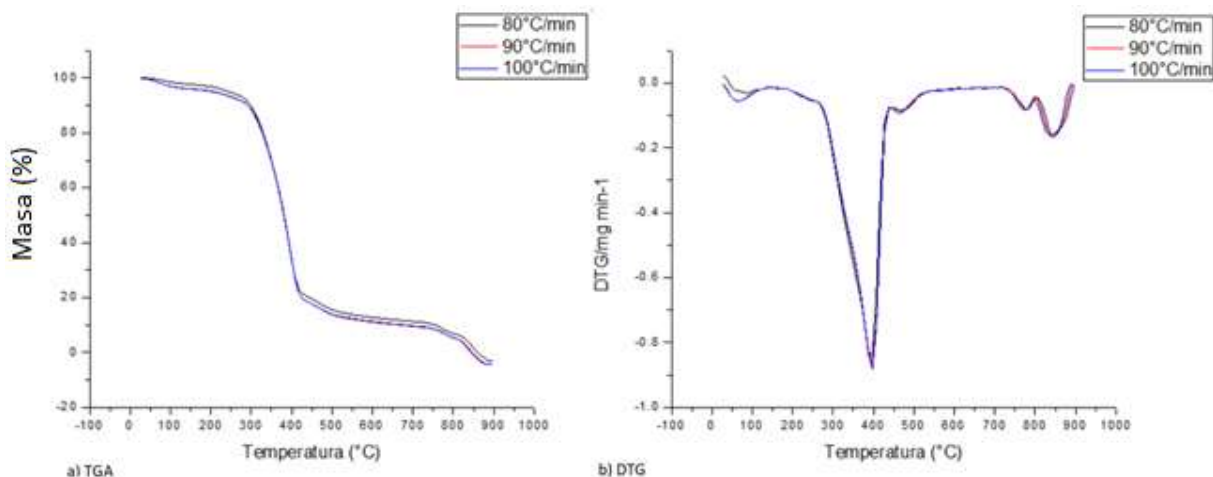


Figura 19. a) TGA y b) DTG de tableta genérica a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera inerte. Fuente: elaboración propia, 2020.

En la Tabla 11 se indican los parámetros cinéticos evaluados con los valores de T_m obtenidos con la curva DTG para cada uno de los diferentes rangos de temperatura 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min de la muestra de producto Enantyum® y de tableta genérica.

Tabla 11. *Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum ® y de tableta genérica en atmósfera inerte.*

Producto	B (°C/min)	T_m (± 0,05 °C)	T_m (± 0,05 K)	T_m^2 (K ²)	β/T_m^2 (1/K*min)	1000/ T_m (1/K)	$\ln(\beta/T_m^2)$ (1/K*min)
Enantyum® Tableta	80	386,00	659,15	434478,72	0,00018	1,517	-8,60
	90	387,00	660,15	435798,02	0,00021	1,515	-8,49
	100	388,00	661,15	437119,32	0,00023	1,513	-8,38
Tableta genérica	80	397,50	670,65	449771,42	0,00018	1,491	-8,63
	90	398,40	671,55	450979,40	0,00020	1,489	-8,52
	100	399,30	672,45	452189,00	0,00022	1,487	-8,42

Fuente: elaboración propia, 2020.

Al graficar los datos $\ln(\beta/T_m^2)$ y $1000/T$ (K⁻¹) de la Tabla 11 para el análisis térmico no isotérmico del Enantyum® se obtiene una recta (Figura 20a) de la representación de Kissinger con coeficiente de correlación $R^2 = 0,9989$. Asimismo, la Figura 20; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**b, correspondiente al gráfico de la muestra de tableta genérica, con una correlación $R^2 = 0,9989$.

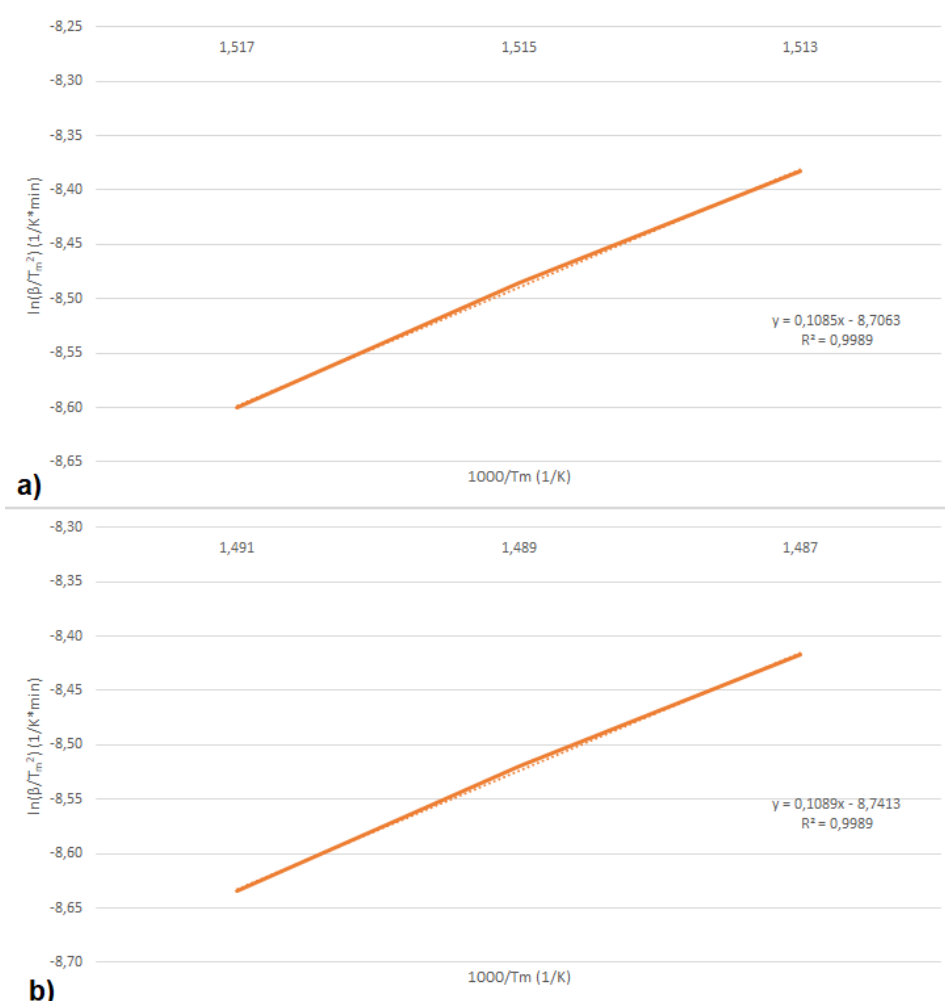


Figura 20. a) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el producto tableta de Enantyum® en atmósfera inerte, b) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el compuesto de tableta genérica en atmósfera inerte. Fuente: elaboración propia.

La regresión lineal para el análisis en atmósfera inerte da como resultado $E_a = (0,90 \pm 0,02)$ kJ/mol para Enantyum® tableta y $E_a = (0,91 \pm 0,02)$ kJ/mol para la tableta genérica.

Para la muestra de granulado de Enantyum®, las curvas TGA (Figura 21a) y DTG (Figura 21b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra es térmicamente estable hasta los 200 °C, la descomposición térmica ocurre en tres pasos, con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (200 a 300) °C ($\Delta m = 60\%$) y (300 a 788) °C ($\Delta m = 89\%$) y (788 a 875) °C ($\Delta m = 100\%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 257$ °C, $T_{m90} = 258$ °C y $T_{m100} = 259$ °C. A continuación, se ilustra la información anterior:

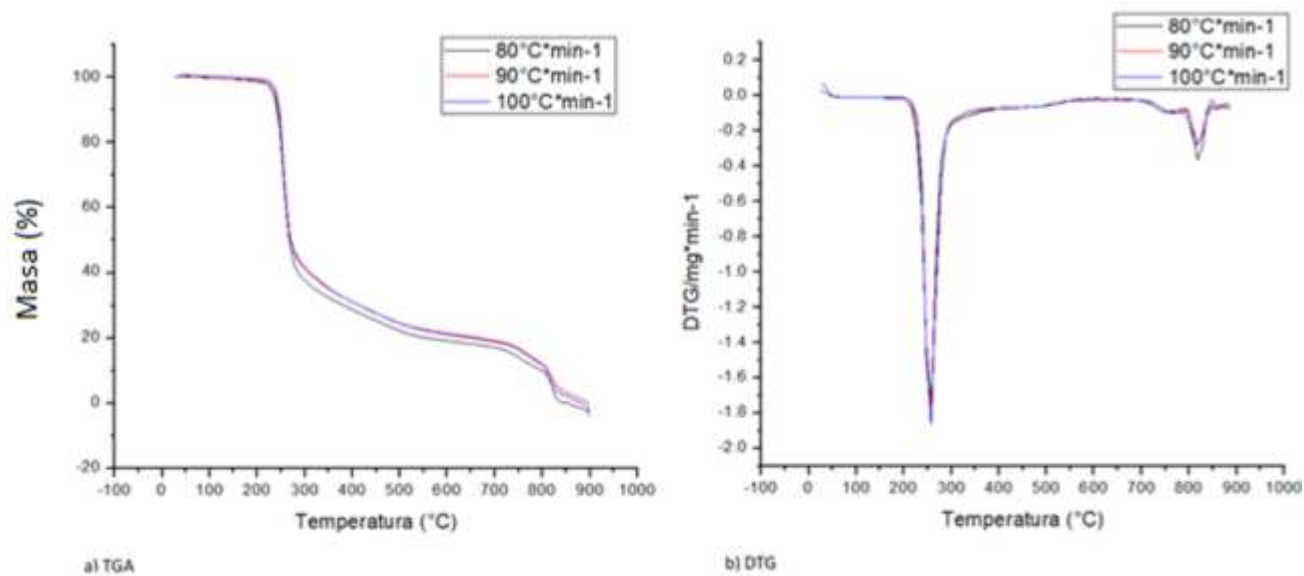


Figura 21. a) TGA y b) DTG de producto Enantyum® granulado a diferentes velocidades de calentamiento. Fuente: elaboración propia, 2020.

Para muestra de granulado genérico, las curvas TGA (Figura 22a) y DTG (Figura 22b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra es térmicamente estable hasta los 200 °C. Además, la descomposición térmica del dexketoprofeno trometamol ocurre en tres pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (200 a 310) °C ($\Delta m = 63\%$), (310 a 788) °C ($\Delta m = 90\%$) y (788 a 900) °C ($\Delta m = 100\%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 257\text{ °C}$, $T_{m90} = 258\text{ °C}$ y $T_{m100} = 259\text{ °C}$, tal y como aparece a continuación:

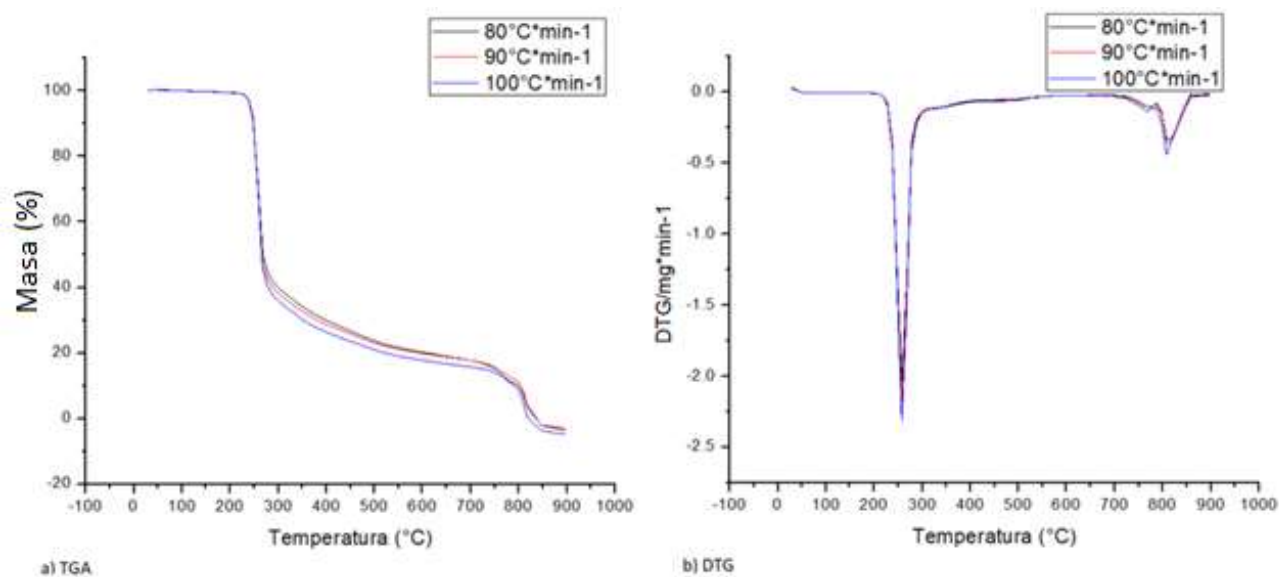


Figura 22. a) TGA, b) DTG de granulado genérico a diferentes velocidades de calentamiento. Fuente: elaboración propia, 2020.

En la Tabla 12, se indican los parámetros cinéticos evaluados con los valores de T_m obtenidos con la curva DTG para cada uno de los diferentes rangos de temperatura 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min de la muestra del producto Enantyum® granulado y la muestra genérica.

Tabla 12. *Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® granulado y de granulado genérico en atmósfera inerte.*

Producto	B (°C/min)	T_m ($\pm 0,05$ °C)	T_m ($\pm 0,05$ K)	T_m^2 (K ²)	β/T_m^2 (1/K*min)	1000/ T_m (1/K)	$\ln(\beta/T_m^2)$ (1/K*min)
Enantyum® granulado	80	257,00	530,15	281059,02	0,00029	1,886	-8,16
	90	258,00	531,15	282120,32	0,00032	1,883	-8,05
	100	259,00	532,15	283183,62	0,00035	1,879	-7,95
Granulado genérico	80	257,50	530,65	281589,42	0,00030	1,884	-8,17
	90	258,60	531,75	282758,06	0,00030	1,881	-8,05
	100	259,50	532,65	283716,02	0,00040	1,877	-7,95

Fuente: elaboración propia, 2020.

Al graficar los datos $\ln(\beta/T_m^2)$ y $1000/T$ (K⁻¹) de la Tabla 12 para el análisis térmico no isotérmico del Enantyum® granulado se obtiene una recta (Figura 23a), la cual resulta de la representación de Kissinger con coeficiente de correlación $R^2 = 0,9989$. Asimismo, el gráfico correspondiente a la muestra de granulado genérico se observa en la (Figura 23b), con una correlación $R^2 = 0,999$.

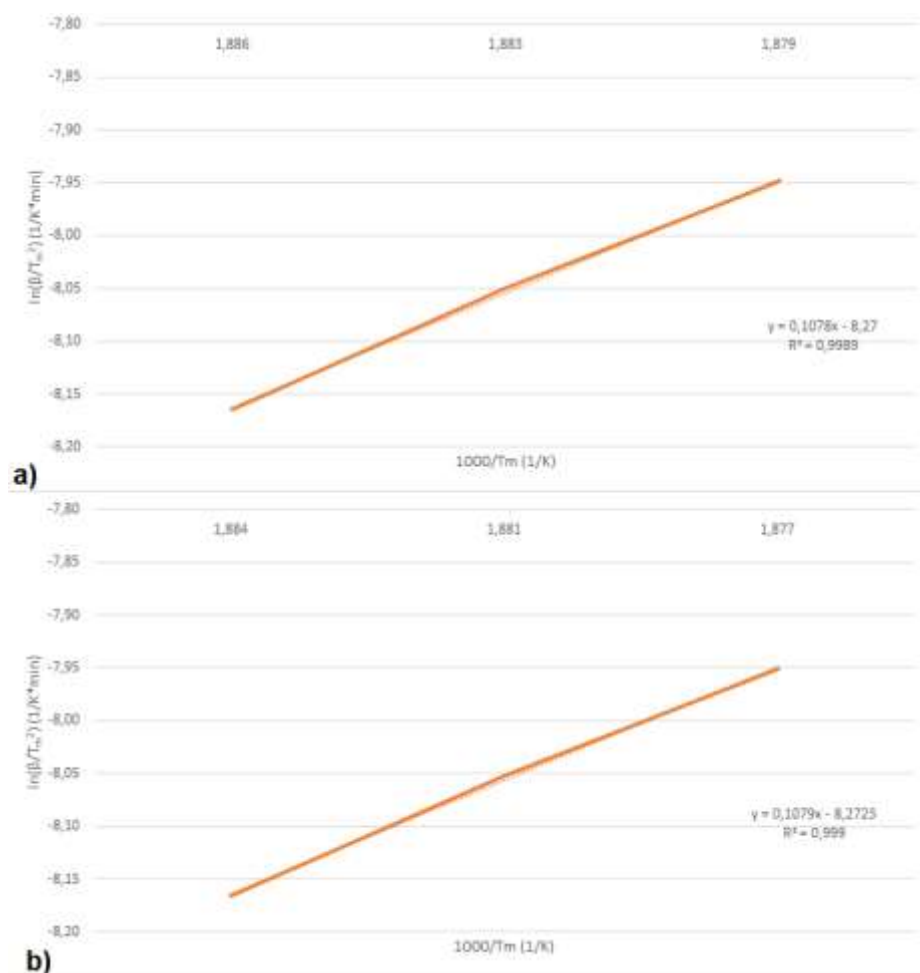


Figura 23. a) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el producto de Enantyum® granulado en atmósfera inerte y b) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el compuesto de granulado genérico en atmósfera inerte. Fuente: elaboración propia.

A partir de la ecuación 9, se calcula la energía de activación de ambas muestras de granulado para solución oral en atmósfera inerte; para el Enantyum® da como resultado $E_a = (0,87 \pm 0,02)$ kJ/mol y $E_a = (0,91 \pm 0,02)$ kJ/mol para la muestra genérica.

En la Tabla 13, se muestra el resumen de resultados de análisis TGA de las muestras de tabletas recubiertas y granulado para solución oral para el Enantyum® y la muestra genérica.

Tabla 13. *Cálculo de energía de activación para muestras de granulado para solución oral en atmósfera inerte (nitrógeno).*

Producto	E_a (± 0,02 kJ/mol)
Enantyum® tableta	0,90
Tableta genérica	0,91
Enantyum® Granulado	0,87
Granulado genérico	0,91

Fuente: elaboración propia, 2020.

Los valores de E_a en atmósfera inerte para Enantyum® tableta y la tableta genérica son similares, al igual que los valores de energía de activación entre Enantyum® granulado y granulado para una disolución oral.

4.3.2. Análisis en atmósfera oxidante (determinación de la vida útil de las formulaciones).

Las muestras de tabletas y granulado para disolución oral del lote genérico y del Enantyum® se analizaron en TGA en una atmósfera oxidante para determinar la vida útil de las formulaciones; se utilizó un valor de descomposición del 10 %, según la metodología Villanueva. A, y Ávila. R, (2015).

Las curvas TGA (Figura 24a) y DTG (Figura 24b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra de tabletas Enantyum® es térmicamente estable hasta los 252 °C. Además, la descomposición térmica de las tabletas ocurre en cuatro pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (25 a 252) °C ($\Delta m = 10 \%$), (252 a 400) °C ($\Delta m = 92 \%$), (400 a 600) °C ($\Delta m = 97 \%$), (600 a 900) °C ($\Delta m = 100 \%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 337 \text{ °C}$, $T_{m90} = 339 \text{ °C}$ y $T_{m100} = 342 \text{ °C}$.

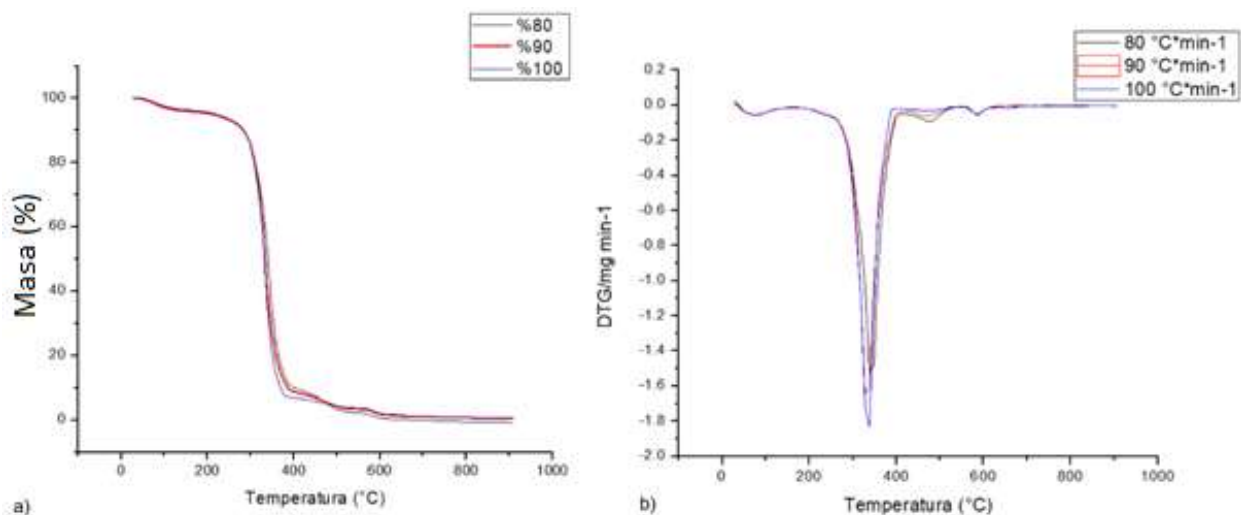


Figura 24. a) TGA y b) DTG de producto Enantyum® tabletas a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera oxidante. Fuente: elaboración propia, 2020.

Para la tableta genérica, las curvas TGA (Figura 25a) y DTG (Figura 25b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indica que la muestra es térmicamente estable hasta los 190 °C. En cuanto a esto, la descomposición térmica de la muestra ocurre en tres pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (25 a 190) °C ($\Delta m = 4\%$), (190 a 423) °C ($\Delta m = 84\%$) y (423 a 650) °C ($\Delta m = 100\%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 358\text{ °C}$, $T_{m90} = 368\text{ °C}$ y $T_{m100} = 377\text{ °C}$.

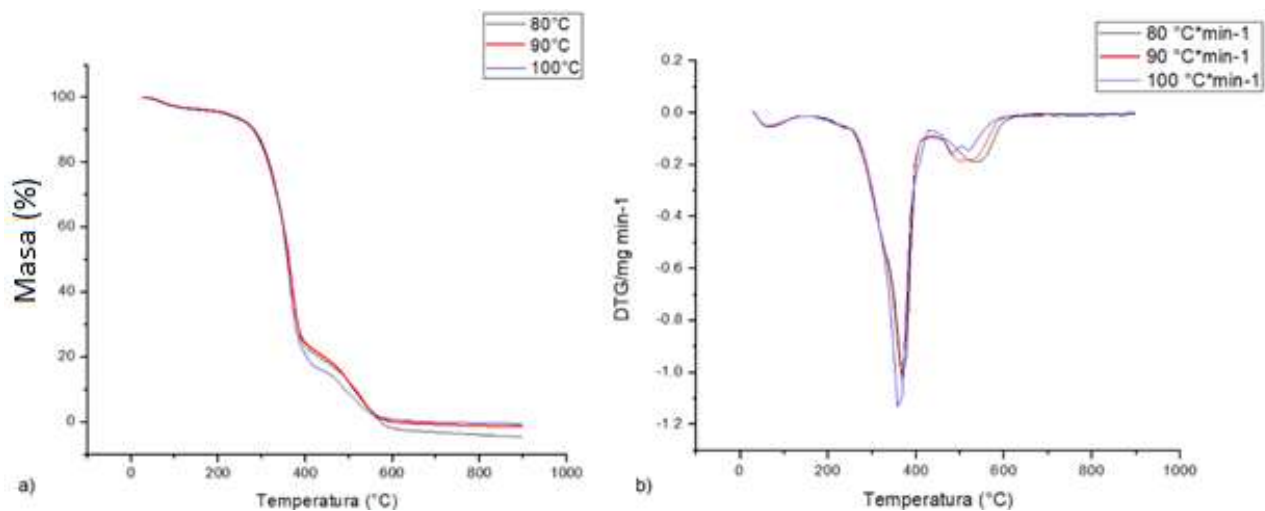


Figura 25. a) TGA y b) DTG de tableta genérica a diferentes velocidades de calentamiento en atmósfera oxidante. Fuente: elaboración propia, 2020.

En la Tabla 14, se indican los parámetros cinéticos evaluados con los valores de T_m obtenidos con la curva DTG para cada uno de los diferentes rangos de temperatura: 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min para la muestra de producto Enantyum® y de tableta genérica.

Tabla 14. *Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® tableta y tableta genérica en atmósfera oxidante.*

Producto	B (°C/min)	T _m (± 0,05 °C)	T _m (± 0,05 K)	T _m ² (K ²)	β/T _m ² (1/K*min)	1000/T _m (1/K)	ln (β/T _m ²) (1/K*min)
Enantyum® tableta	80	337,00	610,15	372283,02	0,00021	1,639	-8,45
	90	339,00	612,15	374727,62	0,00024	1,634	-8,33
	100	342,00	615,15	378409,52	0,00026	1,626	-8,24
Tableta genérica	80	358,00	631,15	398350,32	0,00020	1,584	-8,51
	90	368,00	641,15	411073,32	0,00022	1,560	-8,43
	100	377,00	650,15	422695,02	0,00024	1,538	-8,35

Fuente: elaboración propia, 2020.

Al graficar los datos $\ln(\beta/T_m^2)$ y $1000/T$ (K⁻¹) de la Tabla 14 para el análisis térmico no isotérmico del Enantyum® tableta, se obtiene una recta (Figura 26a) de la representación de Kissinger con coeficiente de correlación $R^2 = 0,9981$ y la Figura 26b, correspondiente al gráfico de la muestra de tableta genérica, con una correlación $R^2 = 0,9990$.

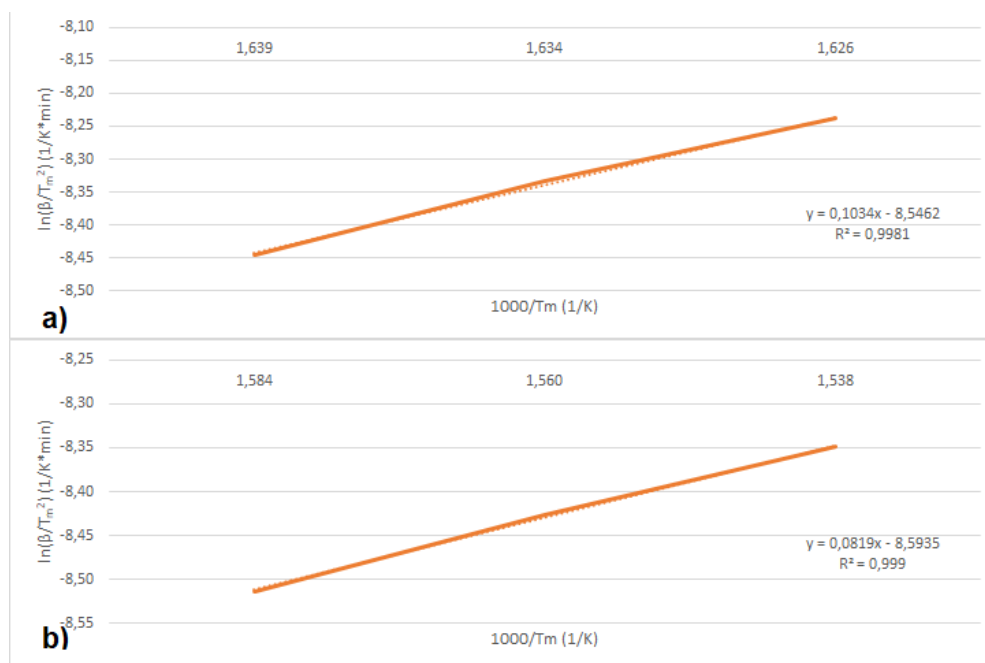


Figura 26. a) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el producto tableta de Enantyum® en atmósfera oxidante, b) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el compuesto de tableta genérica en atmósfera oxidante. Fuente: elaboración propia.

La regresión lineal en atmósfera oxidante da como resultado $E_a = (0,86 \pm 0,02)$ kJ/mol para Enantyum® tableta y $E_a = (0,68 \pm 0,02)$ kJ/mol para la tableta genérica.

De la misma forma, se hace el cálculo para las muestras de granulado para solución oral; las curvas TGA (Figura 27a) y DTG (Figura 27b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra es térmicamente estable hasta los 180 °C. Además, para el Enantyum® se muestra que la descomposición térmica del dexketoprofeno trometamol ocurre en cuatro pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (25 a 180) °C ($\Delta m = 5\%$), (180 a 423) °C ($\Delta m = 96\%$), (423 a 547) °C ($\Delta m = 98\%$) y (547 a 688) °C ($\Delta m = 100\%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 386$ °C, $T_{m90} = 387$ °C y $T_{m100} = 388$ °C, tal como se presenta a continuación:

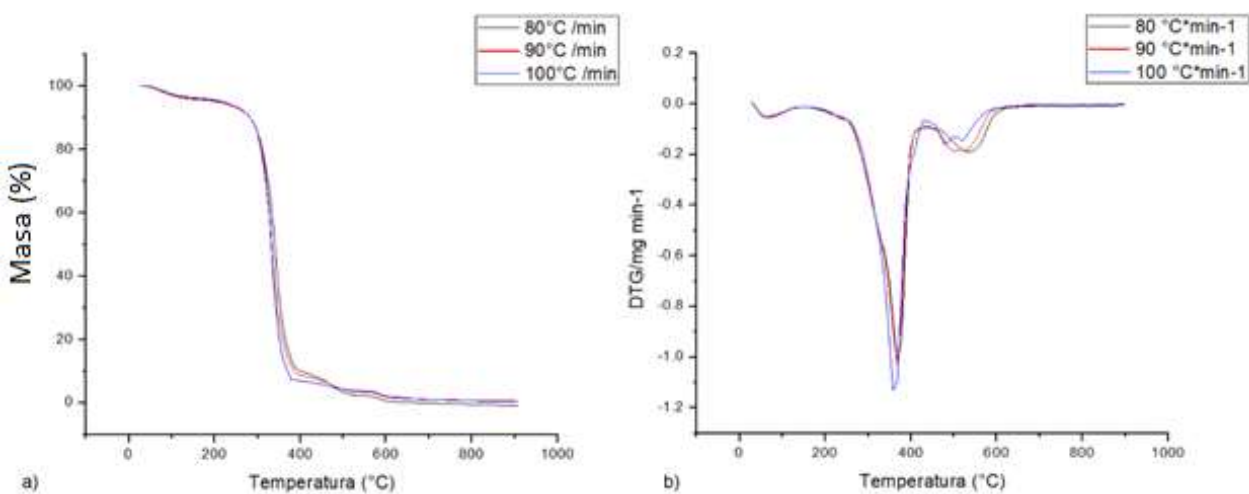


Figura 27. a) TGA y b) DTG de producto Enantyum® granulado a diferentes velocidades de calentamiento. Fuente: elaboración propia, 2020.

Para la muestra de granulado genérico, las curvas TGA (Figura 28a) y DTG (Figura 28b) obtenidas en un rango de temperatura de 25 °C a 900 °C a una velocidad de calentamiento de 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min indican que la muestra es térmicamente estable hasta los 194 °C. La descomposición térmica del dexketoprofeno trometamol ocurre en tres pasos con los siguientes rangos de temperatura y porcentajes de pérdida de masa: (25 a 300) °C ($\Delta m = 60\%$), (300 a 799) °C ($\Delta m = 87\%$), y (799 a 900) °C ($\Delta m = 100\%$). La curva DTG indica que $T_{m80} = 237$ °C, $T_{m90} = 242$ °C y $T_{m100} = 247$ °C. Esta información se ilustra a continuación:

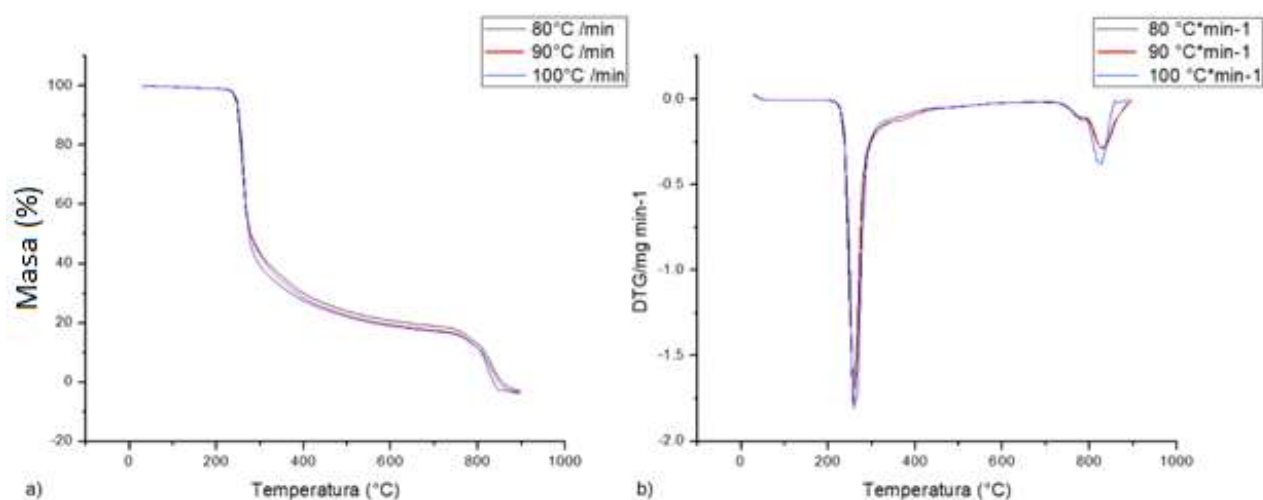


Figura 28. a) TGA, b) DTG de granulado genérico a diferentes velocidades de calentamiento. Fuente: elaboración propia, 2020.

En la Tabla 15, se indican los parámetros cinéticos evaluados con los valores de T_m obtenidos con la curva DTG para cada uno de los diferentes rangos de temperatura 80 °C/min, 90 °C/min y 100 °C/min para la muestra de producto Enantyum® granulado para disolución oral y de granulado genérico.

Tabla 15. *Parámetros cinéticos evaluados con el modelo libre de Kissinger para el Enantyum® y de granulado genérico en atmósfera oxidante.*

Producto	β (°C/min)	T_m ($\pm 0,05$ °C)	T_m ($\pm 0,05$ K)	T_m^2 (K ²)	β/T_m^2 (1/K*min)	1000/ T_m (1/K)	$\ln(\beta/T_m^2)$ (1/K*min)
Enantyum® granulado	80	386,00	530,15	281059,02	0,00029	1,886	-8,16
	90	387,00	531,15	282120,32	0,00032	1,883	-8,05
	100	388,00	532,15	283183,62	0,00035	1,879	-7,95
Granulado genérico	80	237,00	530,65	281589,42	0,00030	1,884	-8,17
	90	242,00	531,75	282758,06	0,00030	1,881	-8,05
	100	247,00	532,65	283716,02	0,00040	1,877	-7,95

Fuente: elaboración propia, 2020.

Al graficar los datos $\ln(\beta/T_m^2)$ y $1000/T$ (K⁻¹) de la Tabla 15 para el análisis térmico no isotérmico del Enantyum® granulado se obtiene una recta (Figura 29a) de la representación de Kissinger con coeficiente de correlación $R^2 = 0,9992$. El gráfico correspondiente a la muestra de granulado genérico se observa en la (Figura 29b), con una correlación $R^2 = 0,9973$.

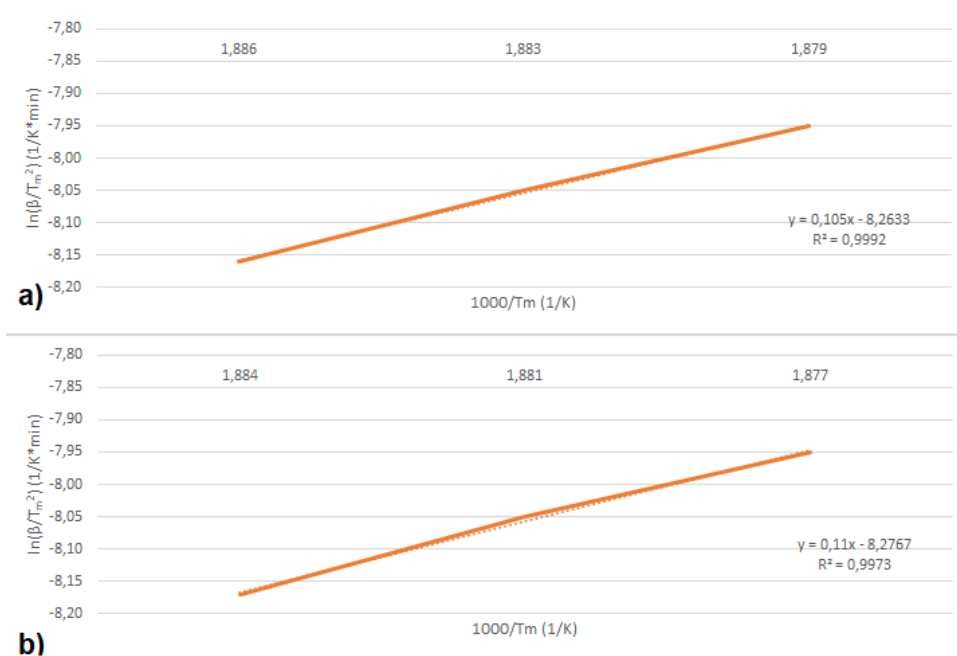


Figura 29. a) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el producto de Enantyum® granulado en atmósfera oxidante y b) Representación de $\ln(\beta/T_m^2)$ en función de $(1000/T_m)$ para el compuesto de granulado genérico en atmósfera oxidante. Fuente: elaboración propia.

La regresión lineal en atmósfera oxidante para el Enantyum® granulado da como resultado $E_a = (0,87 \pm 0,02)$ kJ/mol y $E_a = (0,91 \pm 0,02)$ kJ/mol para la muestra genérica.

Por tanto, la diferencia en las curvas TGA/DTG y en las energías de activación demuestran que el tipo de atmósfera influye en el proceso de descomposición y en la cinética del dexketoprofeno trometamol; en una atmósfera oxidante la energía de activación es más baja (Juhász, 2012).

Los resultados de energía de activación indican que la composición de la atmósfera (nitrógeno *versus* oxígeno) influyen en la estabilidad térmica del dexketoprofeno trometamol como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16. Cálculo de energía de activación para muestras de fármacos en atmósfera oxidante (aire).

Producto	$E_a (\pm 0,02 \text{ kJ/mol})$
Enantyum® tableta	0,86
Tableta genérica	0,68
Enantyum® Granulado	0,87
Granulado genérico	0,91

Fuente: elaboración propia, 2020.

El valor de β se calcula con el promedio de los tres rangos de calentamiento (90 °C/min), para una descomposición del 10 %, la vida útil $t_{0,9, 273,15 K}$ se determina para cada una de las muestras en atmósfera oxidante, utilizando el factor pre exponencial (A) mostrado como el intercepto en las gráficas mostradas en las figuras 26 y 29. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. *Resumen de valores utilizados para el cálculo de la vida útil.*

Producto	T_m (± 0,05 K)	E_a (± 0,02 kJ/mol)	A (min⁻¹)	t_{0,9 273,15 k} (años)
Enantyum [®] tableta	612,15	0,86	-8,55	0,012
Tableta genérica	641,15	0,68	-8,59	0,012
Enantyum [®] granulado	660,15	0,87	-8,71	0,012
Granulado genérico	515,15	0,91	-8,18	0,013

Fuente: elaboración propia, 2020.

Se obtiene la vida media para la tableta genérica (0,012 años, contra el Enantyum[®] 0,012 años), el granulado para solución oral genérico (0,012 años contra el Enantyum[®] es de 0,013).

Capítulo V: Conclusiones

Se confirmó que el principio activo farmacéutico utilizado en las formulaciones corresponde a dexketoprofeno trometamol, ya que al analizar su espectro IR contra un patrón de referencia, se obtuvo una semejanza de un 90,3 % lo cual es más que el 90 % que solicita la metodología según Villanueva. A, Ávila. R, (2015).

El análisis de DSC permitió la identificación del dexketoprofeno trometamol en la materia prima, ya que la muestra presentó un pico endotérmico de 90 °C a 120 °C correspondiente al evento de fusión del dexketoprofeno trometamol 105,14 °C y $\Delta H_{\text{fusión}} = 122,42 \text{ J/g}$.

En los estudios de compatibilidad química para las mezclas binarias mediante el análisis de DSC, se descartó el uso del excipiente polivinilpirrolidona por el ensanchamiento en el pico de fusión, por tanto, se reemplazó por almidón como agente aglutinante en la formulación de tableta recubierta.

Para los demás excipientes, se escogen según sea su tipo de excipiente (Tabla 3) y la estabilidad térmica dada por el valor de E_a obtenido en el análisis de TGA de mezclas binarias (Tabla 10). Al eliminar el polivinilpirrolidona, se escoge el uso del almidón como agente aglutinante; además, por estabilidad térmica (valor mayor de E_a), los ingredientes seleccionados para la formulación son:

- Desintegrante: dióxido de silicio coloidal 0,91 kJ/mol versus almidón 0,90 kJ/mol
- Diluyente: celulosa 0,88 kJ/mol versus citrato de sodio 0,72 kJ/mol
- Aglutinante: almidón 0,91 kJ/mol versus polivinilpirrolidona 0,30 kJ/mol
- Deslizante: dióxido de silicio coloidal 0,91 kJ/mol versus estereato de magnesio 0,70 kJ/mol
- Absorbente: citrato de sodio 0,72 kJ/mol versus dióxido de titanio 0,69 kJ/mol
- Agente de recubrimiento: metilhidroxiceululosa 0,65 kJ/mol.

Por los bajos valores en E_a , no se utiliza estereato de magnesio (0,70 kJ/mol), dióxido de titanio (0,69 kJ/mol) ni polivinilpirrolidona (0,30 kJ/mol) en la formulación de tabletas ni en la formulación de granulado para solución oral genérica.

Al comparar los valores de E_a del producto genérico con los valores de E_a del producto Enantyum® fabricado por Laboratorios Menarini en España tanto para tabletas ($0,91 \pm 0,02 \text{ kJ/mol}$ contra $0,90 \pm 0,02 \text{ kJ/mol}$ de Enantyum®) como para el granulado para solución oral ($0,91 \pm 0,02 \text{ kJ/mol}$ contra $0,87 \pm 0,02 \text{ kJ/mol}$ de Enantyum®), se concluye que los excipientes seleccionados son adecuados para la fabricación de medicamentos porque se obtuvieron valores semejantes.

Finalmente, se obtiene que la vida útil estimada en una atmósfera oxidante para una descomposición del 10 % en peso, resultó ser más alta para la muestra genérica que para el Enantyum® tableta; sin embargo, para el granulado de Enantyum® se registró un comportamiento contrario. Los valores de vida útil y energía de activación en atmósfera inerte para Enantyum® y la muestra genérica de tableta y granulado para solución oral son similares, por lo que se concluye que las formulaciones genéricas son semejantes a las de los productos originales.

Referencias bibliográficas

Ahmed. F, Gutc. P, Vijavaraghavan. R. (2011). N, N. dichlorobis [2, 4, 6-trichlorophenyl] urea and suspending agents used for the preparation of decontamination formulation against chemical warfare. *Agents of Therma Analysis of Calorimetry*. (107), pp 141-147.

ASTM E1641-18. (2018). Standard test method for decomposition kinetics by thermogravimetry using the Ozawa/Flynn/Wall Method. *ASTM International, West Conshohocken, PA*. Recuperado de www.astm.org

ASTM E698-18 (2018), Standard test method for kinetic parameters for thermally unstable materials using differential scanning calorimetry and the Flynn/Wall/Ozawa Method. *ASTM International, West Conshohocken, PA*. Recuperado de www.astm.org

Ballance. R, Pogany. J and Forster. H. (1992). *The world's pharmaceutical industries: An international perspective on innovation, competition and policy*. Cheltenham, UK. Edward Elgar.

Barboza. F, Vecchia. D, Tagliari. M, Silva. M, Stulzer. H. (2009). Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of acyclovir extended release formulations. *Journal of Pharmaceutical Chemistry*. (43), pp 363.

Brown. M, Gallagher. P. (2008). *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*. Hungary. Elsevier Science.

Dawson. J. (2005). *Lo esencial en farmacología*. España. Elsevier.

Deng. J, Shao. Y, Gao. N, Deng. Y Zhou. S, Hu. X. (2013). Thermally activated persulfate (TAP) oxidation of antiepileptic drug carbamazepine in water. *Chemical Engineering Journal*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.05.044>.

Dhaundiyal. A, Hanon. M. (2018). *Cálculo de los parámetros cinéticos de la descomposición térmica del agua residual de la especie coníferas: Cedrus Deodara*. Godollo. Acta tecnológica de agricultura.

Galán. II, Ibañez. T, Galan A. (2017). *Estudio de compatibilidad y estabilidad térmica de clorhidrato de ranitidina y gelucires*. *Tecnología Farmacéutica*. España. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Gallardo. C, Tobon. C, Yeny. A, López. C. (2003). Estudios de incompatibilidad química del alprazolam con excipientes usados en la preparación de comprimidos. *Vitae, Revista de la facultad de química Farmacéutica*. (1), pp 35-43.

García. G, (2013). *Análisis termo gravimétrico TGA*. México. Universidad Autónoma de Coahuila.

Gennaro. A. (1998). Problem solver and reference manual. (Sección 2), pp 5,6,7,14. (Sección 4), pp 4,5,8,11,12,14-16.

Ghauch. A, Tuqan. A, Kibbi. N. (2012). Ibuprofen removal by heated persulfate in aqueous solution: A kinetics study. *Chemical Engineering Journal*. Recuperado de [doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2012.05.051](http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2012.05.051).

Ghauch. A, Tuqan. A, Kibbi. N. (2015). Naproxen abatement by thermally activated persulfate in aqueous systems. *Chemical Engineering Journal*. Recuperado de doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2015.05.067>.

Gonález. A, Ríos. L. (2016). *Análisis termo gravimétrico y estudio cinético del pirólisis de residuos sólidos veterinarios*. Colombia. Revista Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia.

Goodman. G. (2008). *Las bases farmacológicas de la terapéutica. En analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota*. México. McGraw-Hill Interamericana.

Grassino. S & Strumia. M. (1998). Novel UV-autocurable methacrylo-urethane polymeric films derived from mdigallic acid: preparation and characterization. *Journal of Applied Polymers Science*. (10), pp 90.

Grupo Menarini Centroamérica y el Caribe (2015) Enantyum® 25mg. *Grupo Menarini*. Recuperado de <https://www.menarini-ca.com/productos-vademecum/102-enantyum-25.html>

Hatakeyama. T & Quinn, F. (1999). *Fundamentals and Applications to Polymer Science*. Estados Unidos. John Wiley & Sons Ltd, pp 78, 79.

Haywood. A, Glass. B. (2011). Pharmaceutical excipients where do we begin? *Australian Prescriber*. (34), pp 112-116.

Hernández. A, C. Chávez. (2014). *Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos. Farmacología general. Una guía de estudio*. México. McGraw Hill Interamericana.

Hernández. G, Moreno. A, Zaragoza. F, Porras. A. (2011). *Tratado de medicina farmacéutica*. México. Editorial Médica Panamericana.

Jato. V. (1997). Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. *Tecnología farmacéutica*. (2), pp 96.

Juhász. M, Kitahara. Y, Takahashi. S & Fujii. T. (2012). Study of the thermal stability properties of pyridoxine using thermogravimetric analysis. *Journal Analytical Letters*. (45). pp 1519-1525.

Kumar. D, Dureja. H. (2013). Pharmaceutical excipients: global regulatory issues. *Journal of Pharmacy*. (24), pp 215.

Lara. V. (2018). *Antiinflamatorios no esteroideos*. Universidad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

Llopis. M, Clavijo. B. (2009). *Formulario básico de medicamentos magistrales*. España. Distribuciones El Cid.

Lupus. (2015). ¿Cuál es la diferencia entre los medicamentos genéricos y los medicamentos de marca? Lupus Foundation of America. Recuperado de <https://www.lupus.org/es/resources/cual-es-la-diferencia-entre-los-medicamentos-genericos-y-los-medicamentos-de-marca>

- Martínez. L, García. M. (1998). Incompatibilidad química y estabilidad térmica del baclofeno por análisis térmico. *Revista Cubana de Farmacia*. (1), pp 32. Volumen 32, Número 1.
- Martínez. L, Montes. M. (2010). Compatibilidad química por calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría del auranofin tabletas 3 mg. *Revista Cubana de Farmacia*. (45), pp 1.
- Martínez. L, Salabarría. K, Pérez. M. (2013). Compatibilidad química del piracetam determinada por calorimetría diferencial de barrido. *Revista cubana de farmacia*. (47), pp 1.
- Martínez. N, Chiralt. A, Fito. P, (2009). *Termodinámica y cinética de sistemas alimento entorno*. España. Universidad Politécnica de Valencia.
- Martínez. L, Pérez. M. (2011). Compatibilidad química por calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría del auranofin tabletas 3 mg. *Revista cubana de farmacia*. Volumen (45), pp 1.
- Messina. O. (2005). Dexketoprofeno trometamol. Acción terapéutica. Analgésico antiinflamatorio no esteroide. *Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires*. (4), pp 4-8.
- Moura. E, Correia. L, Pinto. M, Procopio. J, De Sousa. M, Macedo.R. (2010). Thermal characterization of the solid state and raw material fluconazole by thermal analysis and pyrolysis coupled to GC/MS. *Journal of Thermal Analysis*. (100), pp 289-293.
- Neto. H, Novák. C, Matos. J. (2009). Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi solid pharmaceutical form. *Journal of Thermal Analysis*. (97), pp 367-374.
- Page. C, Curtis. M, Sutter. M, Walker. M, Hoffman. B. (1998). *Farmacología integrada*. España. Elsevier. Pp 144.
- Pinto. M, Moura. E, Desouza. F, Macedo. R. (2010). Thermal compatibility studies of nitroimidazoles and excipients. *Thermo Analytical Calormetry*. (102), pp 323.
- PMFarma, (2013). Sandoz lanza dexketoprofeno EFG tras la expiración de la patente. *PMFarma*. Recuperado de <http://www.pmfarma.es/noticias/17648-sandoz-lanza-dexketoprofeno-efg-tras-la-expiracion-de-la-patente.html>
- Ribes. A, Badía. J y Castell. O. (2018). Suitability of blends from virgin and reprocessed polylactide: performance and energy valorisation kinetics. *Journal of Renewable Materials*, (4), pp 370-382.
- Rowe. R, Sheskey. P, Quinn. M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. United Kingdom. Pharmaceutical Press. pp 129.
- Shamsipur. M, Pourmortazavi. S, Bigi. A, Heydari. R, Khatibi. M. (2013). Thermal stability and decomposition Kinect studies of acyclovir and zidovudine drug compounds. *Pharmaceutic Science Technology*. (14), pp 1.
- Srikant. P, Pravin. M, Krupal. S, Rudy. S, Mukund. G, Mahesh. S. (2015). Formulation development and compatibility study of dexketoprofen injection Used in the Management of Post/Operative Pain. *Journal of Pharmaceutical Science*. (53), pp 299-305.

Torres. L, Elorza. J. (1997). *Medicina del dolor*. España: Elsevier.

United States Pharmacopeial Convention (2013). *United States Pharmacopeia and National formulary (USP)*. United States. Medicare Model Guidelines.

Vigario, A. (2019). Nolotil, Enantyum y Adiro, los medicamentos más vendidos en las farmacias españolas. *El economista*. Recuperado de <https://www.economista.es/empresas-finanzas/noticias/9766407/03/19/Nolotil-Enantyum-y-Adiro-los-mas-vendidos-en-las-farmacias-espanolas.html>

Villanueva. A, Ávila. R, (2015). *Procedimiento para estudios de pre formulación*. San José. pp 1-15.

Vyazovkin. S, A. K. Burnham, J. M. Criado, L. A. Perez-Maqueda, C. Popescu, and N. Sbirrazzuoli. 011. ICTAC (2011) Kinetics committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data. *Thermochim.* (520), pp 1–19.

Vyazovkin. S. (2002). Is the Kissinger Equation applicable to the process that occurs in cooling? Rapid communication of macromolecules. (23), pp 771-775.

Wade. A, Weller. P. (1994) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Págs. 84, 141, 252, 280, 281.

Wadke. D, Serajuddin. A & Jacobson. H, (1989). “Preformulation Testing”. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. New York. Marcel Dekker.

Wei Qin. T, Geoff G. Z. Zhang, (2006). *Stability and excipient compatibility studies. Integrated drug product development process*. Utah. University of Utah.

Zapata. J, (2010). *Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y aplicaciones farmacéuticas*. Conferencia XI CNEQF Cartagena, Colombia.: Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica.