



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

Orientación: Farmacia Industrial

Laboratorio de Investigación Farmacéutica

**Efecto del tipo de catalizador y la concentración de Ibuprofeno en su liberación a partir de matrices sol-gel**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

SOLANO DÍAZ NADIA KARINA

Director: MASS. CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS

México D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Contenido

1.0 RESUMEN .....	6
2.0. MARCO TEÓRICO .....	7
2.1. SOL-GEL .....	7
2.2. APLICACIONES DE LA TECNOLOGÍA SOL-GEL .....	8
Hoy en día, se pueden encontrar diferentes aplicaciones a las matrices de sol-gel en la óptica, eléctrica, mecánica, además de la biotecnología; en combinaciones de diferentes soles, como $\text{SiO}_2$ , $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ , $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ y $\text{P}_2\text{O}_5$ para la formación de materiales porosos, conocidos como cerámicos, que tienen la finalidad de crear implantes de tejido óseo y favorecer a la recuperación del tejido <sup>6,7</sup> .....	8
2.3. SÍNTESIS SOL-GEL .....	9
2.4. MÉTODO DE OBTENCIÓN POR ALCÓXIDOS .....	10
2.5. FACTORES QUE REPERCUTEN EN EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE MATRICES SOL-GEL .....	11
2.5.1. TIPO DE PRECURSOR UTILIZADO EN DICHO PROCESO .....	11
2.5.2. TEMPERATURA .....	12
2.5.3. CANTIDAD DE $\text{H}_2\text{O}$ ADICIONADA AL PROCESO. ....	12
2.5.4. SECADO .....	14
2.5.5. NATURALEZA Y CONCENTRACIÓN DE CATALIZADOR .....	14
2.5.5.1. Catalizadores .....	14
2.6. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL PROCESO SOL-GEL .....	15
2.6.1. VENTAJAS .....	15
2.6.2. DESVENTAJAS .....	15
2.7. PROCESO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE MATRICES POLIMÉRICAS .....	16
2.8. GENERALIDADES DE LA DISOLUCIÓN .....	17
2.8.1. DISOLUCIÓN .....	17
2.8.2. PERFIL DE DISOLUCIÓN .....	18
2.8.3. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN .....	19
2.8.4. POROSIDAD .....	20
2.8.4.1. Tipos de poros .....	20

2.8.5. EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN .....	21
2.9. IBUPROFENO (PRINCIPIO ACTIVO).....	22
2.9.1 Propiedades fisicoquímicas .....	22
2.10. TÉCNICAS DE ANÁLISIS TÉRMICO.....	23
2.10.1. Calorimetría diferencial de barrido.....	23
3.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
4.0. HIPÓTESIS .....	25
5.0. OBJETIVO.....	25
5.1. Objetivos particulares.....	25
6.0. POBLACIÓN OBJETIVO.....	25
6.1. Población de estudio.....	25
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y DE ELIMINACIÓN.....	26
6.3. DIAGRAMA DE FLUJO.....	27
6.4. MATERIAL Y MÉTODO .....	28
6.4.1. Equipo y material .....	28
6.5. METODOLOGÍA .....	29
6.5.1. FABRICACIÓN DE LAS MATRICES SOL-GEL DE IBUPROFENO.....	30
6.5.2. DESARROLLO DEL CONTROL DE CALIDAD.....	31
6.5.2.1. Tamaño de partícula.....	31
6.5.2.2. Porcentaje de humedad .....	31
6.5.2.3. Determinación de la encapsulación del fármaco por medio de calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	32
6.5.2.4 Valoración de las matrices por medio de la técnica HPLC.....	32
6.5.2.4.6. Preparación de las muestras.....	33
6.5.3 DISOLUCIÓN.....	34
6.5.3.1 Preparación del medio de disolución para el desarrollo de los perfiles de disolución.....	34
7.0. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	36
7.1. Apariencia.....	37
7.2. Tamaño de partícula.....	37
7.3. PORCENTAJE DE HUMEDAD.....	40
7.4. Determinación de la encapsulación de fármaco a través de la técnica calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	41

7.5.Valoración por HPLC.....	42
7.6.Disolución .....	43
8.0.CONCLUSIONES.....	48
9.0. REFERENCIAS .....	49
ANEXO I TERMOGRAMAS DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.....	55

## AGRADECIMIENTO

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT119211 “Matrices de componentes híbridos preparadas por el método sol-gel, para desarrollar dispositivos de liberación controlada de principios activos”, por lo que se agradece el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al dador de vida por permitirme llegar a este momento a pesar de los obstáculos presentados a lo largo de este trayecto.

A mis padres con los cuales estaré eternamente agradecida; gracias por el apoyo, por la educación por confiar en mí por todo ese infinito amor brindado; los amo con todo mi corazón esto es para ustedes.

A mis hermanos Diana, Karla y Miguel por esos consejos brindados, por esas noches de charla por esas risas, abrazos; simple y sencillamente son los mejores hermanos que dios pudo haberme dado.

A mitía favorita Queta, mi prima Arely y mi pequeño Yair por impulsarme día a día por brindarme protección y confianza por quererme tanto como yo los quiero a ustedes.

A la máxima casa de estudios; por darme esta maravillosa oportunidad de formar parte de ella y ser “ORGULLOSAMENTE UNAM”.

Al LIF por abrirme las puertas; por darme la oportunidad de conocer a grandes personas y de compartir esos momentos que quedaran en mi memoria hasta el final.

A la MASS. Cynthia Espinosa, al Dr. Vicente Hernández y a la Dra. Elizabeth Sánchez, por haberme dado la oportunidad de formar parte de su gran equipo de trabajo; por compartir su experiencia; por afinar mis conocimientos y lo más importante por brindarme su amistad.

A mis compañeros tesistas Rodrigo, Dulce, Verónica e Isabel; gracias por ese apoyo brindado; por esos momentos de risa; por esas tardes de trabajo; por esas horas compartidas. Quiero agradecer especialmente a Isa ya que sin su apoyo esto no hubiese culminado; el tiempo me hizo aprender mucho de ti eres una gran mujer y sobre todo una amiga maravillosa; gracias por darle esa chispa de diversión a esas horas de trabajo, por la confianza, por el cariño, por no dejarme caer, por estar ahí conmigo en todo momento.

A mi segunda familia Denise, Belén, Adry, Marce, Javo, Mariana y Gil; nada de esto hubiera sido mejor sin ustedes; gracias por las sonrisas, por esos días en el árbol de la noche triste, por las horas compartidas en aulas, por esos momentos de llanto, por esas aventuras, por esa felicidad, por esos viajes, por esos recuerdos que quedaran inmortalizados en mi mente; sin duda alguna la mejor etapa de mi vida gracias a ustedes; los amo.

A Tania Itzel por esos momentos de felicidad, por hacerme creer en lo imposible, por haberme dado la fuerza interior para dar el último paso; también por lo que no sucedió; recuerda que voy a quererte siempre.

A Linda Paty y Cinthia; por ayudarme a culminar esta etapa; por compartir la misma historia al final del trayecto; por hacer esos sábados de clase divertidos, por estar ahí y escuchar y de vez en cuando brindar un apapacho, por esa confianza depositada en mí; las quiero mucho.

A la banda Pajum y a las chicas moléculeras; por vivir esos partidos intensos de fútbol.

A mis compañeros Industriales por cada uno de esos momentos compartidos, por hacerme disfrutar ese último año de una excelente manera.

**Al Ing. Meneses; por brindarme el apoyo para terminar este escrito; a Mary, Ale y Abril por recibirme de la mejor manera, también por el apoyo para dar fin a esto; por compartir su experiencia conmigo, por dar más de lo esperado.**

**A Yanin, Juan Carlos, Dave, Guadalais, Eva, Ary, Yaz y Lucy, gracias por escuchar; por tratar de comprender y sobre todo por brindarme su amistad pese a la distancia.**

**A todos aquellos que se han cruzado en mi camino y que de alguna manera dejaron rastro en mí ya sea de manera física o emocional.**

**MUCHAS GRACIAS.**

## **1.0 RESUMEN**

La tecnología sol-gel consta de una matriz polimérica formada a través de una reacción de hidrólisis catalizada ya sea por un medio ácido o básico bajo condiciones controladas. Es importante mencionar que su aplicación se ha dado desde los años 70 en el área industrial; hoy en día se ha modificado su método de obtención generando la posibilidad de encapsular principios activos o biomoléculas gracias a su estructura, que consta de una red polimérica en la cual es retenido el principio activo.

En cuanto a la encapsulación de fármacos es un tema que en la actualidad se investiga; por lo cual se realizó el estudio del impacto de los diferentes tipos de catalizador en cuanto a la liberación del fármaco mediante perfiles de disolución para poder determinar la ruta de síntesis que genere una mejor liberación del fármaco.

Para ello se propusieron dos concentraciones de catalizador (0.1M y 1.0M) así como dos catalizadores (NaOH Y HCl) y se realizó la fabricación de las matrices sol-gel. Una vez fabricados los lotes se desarrolló un control de calidad para cada lote y una vez aprobado el control de calidad se

llevó a cabo el desarrollo de los perfiles de disolución así como la aplicación de diferentes modelos cinéticos a estos para determinar su comportamiento.

## **2.0. MARCO TEÓRICO.**

### **2.1. SOL-GEL**

En los últimos 20 años los investigadores se han enfocado al estudio del proceso sol-gel hasta transformarlo en una ruta suave de síntesis de materiales a base de óxidos metálicos. En México este proceso es relativamente nuevo, debido a la existencia de pocas aplicaciones y su relación con la industria es mínima, esto puede ser resultado de la tecnología con la que cuenta el país<sup>1, 2, 3</sup>.

En las investigaciones recientes en torno a este tema, se ha observado un nuevo mercado para la posible producción de medicamentos que ayuden a combatir enfermedades que se han ido presentando con el transcurso de los años y que estos garanticen la salud de los consumidores.

El proceso sol-gel, de manera general, consiste en la formación de una matriz polimérica, la cual puede estar constituida por un alcóxido o sales minerales de acuerdo al proceso de obtención; su formación ramificada o lineal posee la capacidad de retener dentro de su estructura al principio activo, confiriéndole un sistema de protección para que este pueda ser liberado en el sitio deseado, además de proteger al principio activo de posibles degradaciones. Las matrices tienen un punto de fusión mayor a los 800°C, son sólidos homogéneos y dentro de su estructura se encuentran poros en los cuales se va a encapsular el principio activo<sup>4, 5</sup>.

## 2.2. APLICACIONES DE LA TECNOLOGÍA SOL-GEL

Hoy en día, se pueden encontrar diferentes aplicaciones a las matrices de sol-gel en la óptica, eléctrica, mecánica, además de la biotecnología; en combinaciones de diferentes soles, como  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ ,  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  y  $\text{P}_2\text{O}_5$  para la formación de materiales porosos, conocidos como cerámicos, que tienen la finalidad de crear implantes de tejido óseo y favorecer a la recuperación del tejido<sup>6, 7</sup>.

En lo que concierne a la industria farmacéutica, se han llevado a cabo estudios en cuanto a la encapsulación de diversos fármacos y biomoléculas, dicha encapsulación se ha desarrollado en matrices de sol-gel para poder transportarlos hasta el sitio de acción deseado, evitando la degradación básica o ácida de dicho fármaco, creando así una posible alternativa para nuevas formulaciones. La liberación del fármaco o biomolécula depende de las posibles interacciones con la matriz, y las modificaciones de dichas interacciones pueden beneficiar al perfil de disolución<sup>7, 8, 9</sup>.

En el cuadro No. 1 se mencionan algunas de las áreas en las que se aplica este tipo de material cerámico:

CUADRO No. 1 **ÁREAS DE APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA SOL-GEL**

ÁREA	APLICACIÓN
<b>BIOTECNOLOGÍA</b>	Un ejemplo es la obtención de una matriz a través de la reacción de hidrólisis y polimerización de compuestos metal-orgánicos y $\text{H}_2\text{O}$ ; estos son sometidos a la aplicación de ultrasonidos de alta potencia generando así un sonogel. Este posee alta densidad, textura fina y homogénea, el cual es tolerado por el organismo, ya que origina un tejido fibroso que es implantado en el sistema óseo <sup>7, 8, 9</sup> .
<b>MECÁNICA</b>	En la industria mecánica se puede hacer una combinación con esmaltes para conferirle una mejor rigidez y proteger de ralladuras, también en la combinación con la formación de plásticos, en la fabricación de cristales mediante la combinación con polvos cerámicos dando como resultado cristales resistentes a la erosión <sup>10, 11</sup> .
<b>ELÉCTRICA</b>	En dicha área podemos encontrarnos con ciertas limitantes en cuanto al costeo durante el

ÁREA	APLICACIÓN
	proceso de fabricación para así poder obtener sensores de mayor durabilidad, además de poseer más aplicaciones en comparación con otros dispositivos electrónicos. Entre estos tenemos las películas ferro-eléctricas, las cuales son procesadas a bajas temperaturas, además de ser un proceso fácil y reproducible; las películas electroquímicas se aplican a recubrimientos antiestáticos en plásticos <sup>11</sup> .
<b>ÓPTICA</b>	Protectores UV, recubrimientos ópticos en plásticos debido a su alta pureza y homogeneidad además del bajo costo en el proceso de fabricación comparado con la industria eléctrica <sup>10,11</sup> .
<b>TÉRMICA</b>	Para la aplicación en el área térmica se utiliza una matriz a base de un aerogel y manejando otro tipo de precursor para así obtener aislantes térmicos monolíticos, por ejemplo: gomas barnizadas, aglutinantes, pinturas térmicamente resistentes <sup>11</sup> .

## 2.3. SÍNTESIS SOL-GEL

La obtención del sistema sol-gel se puede llevar a cabo por diferentes métodos:

- 1) A través de alcóxido
- 2) Hidrólisis y poli-condensación de precursores alcóxido o sales minerales, seguida por secado supercrítico de geles.
- 3) Hidrólisis y poli-condensación de precursores alcóxido o sales minerales, seguida del envejecimiento y secado a condiciones ambientales<sup>4,5</sup>.

Dentro del desarrollo de esta nueva tecnología se pueden encontrar diferentes tipos de matrices sol-gel, de acuerdo con el procedimiento de fabricación de dichas moléculas. Por un lado se encuentran los hidrogeles, los cuales se obtienen apartir de la desestabilización de las moléculas en la formación del sol, mientras que los alcogeles son creados apartir de la polimerización de metales orgánicos. Durante el proceso de secado se puede obtener un xerogel si este es secado a temperatura ambiente, y un aerogel si este es secado a condiciones super críticas. También otra

especie es el sonogel, el cual es obtenido a partir de una mezcla de alcohol con alcóxido-H<sub>2</sub>O, sometiéndolo a ultrasonido vigoroso<sup>1,4, 8</sup>.

## 2.4. MÉTODO DE OBTENCIÓN POR ALCÓXIDOS

El proceso sol-gel fue desarrollado para una amplia gama de óxidos de metales, los cuales incluían Fe, Cu, Bi, Sb, Ni, y geles mixtos de sílice con Fe, Co, Ni, Sn, W, u óxidos de Al. Consiste en la formación de redes compuestas por elementos orgánicos obtenidas a través de reacciones químicas: hidrólisis y condensación. Estas tienen un comienzo en una solución homogénea de alcóxido, un disolvente y H<sub>2</sub>O, además de un catalizador, el cual puede o no ser empleado. Para mejor desarrollo de este se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la formación de sol, la cual es una solución coloidal de partículas sólidas en un líquido y la segunda la obtención del gel, el cual es un sistema polimérico que se forma por una poli-condensación química (Figuras No. 1 y 2)<sup>2,4</sup>.

En la primera etapa se lleva a cabo una hidrólisis al alcóxido que puede ser catalizada por medio de un ácido o una base para obtener el grupo silanol (SiOH); este grupo funcional lleva a cabo un proceso de polimerización por condensación formando estructuras tridimensionales llamadas siloxanos (Si-O-Si)<sup>2,4</sup>.

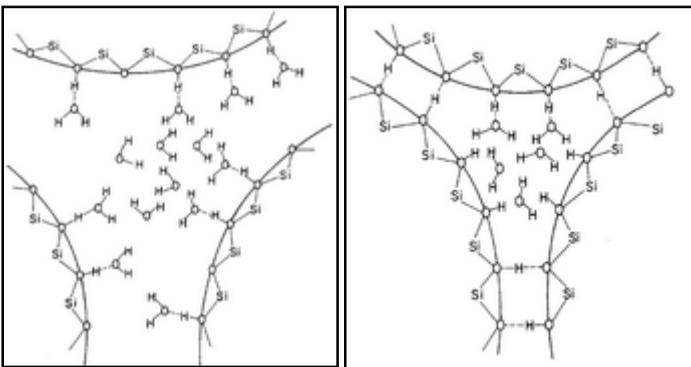


Figura No. 1 Representación Esquemática de un Sol<sup>9</sup>.

Figura No. 2 Representación Esquemática de un Gel<sup>9</sup>.

De manera general, los alcóxidos son formados por un metal que se encuentra unido al oxígeno; cuando dicha reacción se ha generado en un tiempo determinado se obtienen estructuras que

conforman al gel. Dichas estructuras son obtenidas mediante el entrecruzamiento en los enlaces M-O-M<sup>11</sup>.

Con respecto a la formación del gel se pueden obtener diferentes estructuras geométricas como las laminares( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), globulares ( $\text{TiO}_2$ ), y lineales ( $\text{V}_2\text{O}_5$ ). Es importante mencionar que los óxidos metálicos pueden ser obtenidos por el método de gelificación, excepto los pertenecientes a la familia VIIA<sup>12</sup>.

Después de la etapa de gelación ocurre otra etapa importante, que es la de postgelación, en donde se lleva a cabo de manera general la eliminación de residuos orgánicos, así como la evaporación de diferentes disolventes además del  $\text{H}_2\text{O}$ ; para finalizar se lleva a cabo el envejecimiento que implica la polimerización, la maduración y la transformación de la base<sup>11,12</sup>.

## **2.5.FACTORES QUE REPERCUTEN EN EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE MATRICES SOL-GEL**

Dentro de diversos factores que se pueden considerar durante el proceso de producción de matrices sol-gel, se mencionan a continuación los fundamentales a tomar en cuenta para obtener la matriz deseada.

### **2.5.1.TIPO DE PRECURSOR UTILIZADO EN DICHO PROCESO**

Dentro del proceso podemos encontrar como uno de los precursores principales al alcóxido, ya que es rápidamente hidrolizado para formar un hidróxido o un óxido, además de que este reacciona fuertemente con el agua y dependiendo de esta puede llevarse a cabo la reacción de manera completa o parcial<sup>3,4</sup>.

Una de las propiedades fundamentales de los alcóxidos es su asociación molecular, que los convierte en moléculas altamente reactivas, es decir, de acuerdo al tipo de catalizador es más

susceptible a llevar a cabo un ataque nucleofílico o electrofílico para la transformación del sol a gel<sup>3,4</sup>.

Otra característica importante es que son frecuentemente volátiles y fáciles de purificar, además de poseer alta porosidad y buen control para la modificación química del precursor. El alcóxido más utilizado es el TEOS (tetraetilortosilicato), ya que posee una velocidad de hidrólisis que puede ser controlada y a la vez permite su co-polimerización con otros alquilalcoxidos substituidos de silicio<sup>3,4</sup>.

Cuando se modifica el tipo de precursor o algún monómero resultado de la combinación de uno o más alcóxidos, la velocidad de reacción es diferente, ya que cada uno de estos precursores tiene una cinética de reacción distinta, por lo tanto, la hidrólisis dependerá de ello, así como el tiempo en la formación del gel. Cuando se utiliza una mezcla de precursores se debe tomar en cuenta que estos deben de tener un comportamiento cinético similar para que puedan interactuar de la misma manera; los alcóxidos de aluminio, titanio o circonio progresan con mayor rapidez a diferencia del alcóxido de silicio<sup>12</sup>. El precursor TEOS posee como ventaja un alto grado de pureza sobre los otros, y es poco sensible a la humedad del aire a diferencia de  $B(OMe)_3$ , que es hidrolizado al aire libre<sup>11</sup>.

### **2.5.2. TEMPERATURA**

La velocidad de reacción aumenta 10 veces cuando la temperatura varía de 20 a 45 °C<sup>2,4</sup>.

### **2.5.3. CANTIDAD DE H<sub>2</sub>O ADICIONADA AL PROCESO.**

La cantidad de H<sub>2</sub>O que es adicionada a dicho proceso es importante, ya que si es grande, la hidrólisis tiende a completarse y la polimerización se dará de manera desordenada, produciéndose polímeros ramificados que dan como resultado la disminución del área superficial. Por otro lado, para cantidades pequeñas de H<sub>2</sub>O habrá varios grupos -OR del alcóxido que no son reemplazados por grupos OH, provocando que se forme un polímero lineal de mayor área superficial<sup>4,20</sup>.



## 2.5.4.SECADO

Cuando se utiliza el secado de manera convencional, es decir a temperatura ambiente, se genera una presión capilar entre la interfase liquido-vapor generando un xerogel; de manera más práctica, cuando se somete el gel a secado a temperatura ambiente se libera el disolvente y H<sub>2</sub>O a la atmosfera y la estructura del gel se colapsa dando origen a la matriz polimérica lineal o ramificada dependiendo del tipo de catalizador usado en el proceso de producción<sup>4, 20</sup>.

Por otro lado, cuando se somete la matriz a condiciones supercríticas (presión y temperatura por encima de su punto crítico), se genera un aerogel<sup>1, 4</sup>.

## 2.5.5.NATURALEZA Y CONCENTRACIÓN DE CATALIZADOR.

### 2.5.5.1.Catalizadores

Una catálisis es una alteración de la velocidad de una reacción química, la cual es producida por una sustancia adicionada durante el proceso de reacción.

El catalizador forma un intermediario con alguno de los reactantes y a su vez interactúa con otros subproductos para favorecer la formación del producto deseado; una de las ventajas de los catalizadores es que se pueden extraer del medio una vez terminada la reacción, además de disminuir el consumo de energía en dicha reacción; cabe mencionar que el catalizador no altera la constante de equilibrio de dicha reacción<sup>3, 14</sup>.

La síntesis de los soles se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas o básicas; la naturaleza de los polímeros obtenidos es diferente para geles catalizados mediante catálisis ácida o básica, ya que el mecanismo que se manifiesta es diferente.

En el caso de catálisis básica la velocidad de hidrólisis es más lenta que la velocidad de condensación, ya que se lleva a cabo un ataque nucleofílico y las especies poliméricas mayores tienden a reaccionar con las menores originando estructuras de mayor tamaño y entrecruzadas densamente. Por otra parte, en el caso de catálisis ácida la reacción de hidrólisis es mucho más rápida que la de condensación y la reacción ocurre por ataque electrofílico. Bajo condiciones ácidas se forman especies ligeramente entrecruzadas, de forma que el sol está formado por polímeros con estructuras de cadenas cortas y aisladas<sup>1, 3, 14</sup>.

## 2.6. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL PROCESO SOL-GEL

A continuación se presentan algunas de las ventajas de dicho proceso, así como sus desventajas más relevantes.

### 2.6.1. VENTAJAS

- Los precursores utilizados pueden purificarse fácilmente.
- La velocidad de reacción puede ser controlada desde la primera etapa del proceso
- La estructura del gel obtenido se puede controlar por la adición de un catalizador ácido o básico al proceso de hidrólisis.
- Se presenta mayor homogeneidad y pureza de los materiales obtenidos
- La distribución de tamaño de poros es adecuada.
- Se presenta mayor estabilidad térmica de los metales soportados<sup>1, 2</sup>.

### 2.6.2. DESVENTAJAS

- Costo elevado de la materia prima
- Residuos nocivos de las soluciones orgánicas utilizadas en el proceso.
- Mayor tiempo utilizado en el proceso
- Residuos hidroxilos<sup>1, 2</sup>.

## 2.7 PROCESO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE MATRICES POLIMÉRICAS

En el año 2000 Brazel y Peppas desarrollaron un modelo que describe el proceso de liberación del fármaco a partir de una matriz polimérica. Esta liberación se puede llevar a cabo de dos formas: activación y degradación o erosión. La primera consiste en la utilización de una membrana semipermeable, la cual lleva un proceso de activación por medio de presión hidrodinámica, presión de vapor o incluso una fuerza iónica que libera el fármaco hacia el exterior por medio de un orificio que contiene la matriz polimérica en la forma farmacéutica<sup>6,8</sup>.

Por otra parte se tiene la liberación del fármaco por erosión, cuando la matriz está conformada en una red polimérica hidrosoluble en una forma farmacéutica sólida, la cual se va erosionando generando el rompimiento de enlaces poliméricos y activando la liberación del fármaco. Esta liberación implica tres procesos secuenciales dependientes del tiempo: difusión en la matriz, formación del gel y por último la degradación<sup>8</sup>.

En la Figura No.3 se ejemplifica el tipo de liberación del fármaco a través de ambos procesos anteriormente mencionados; difusión y erosión.

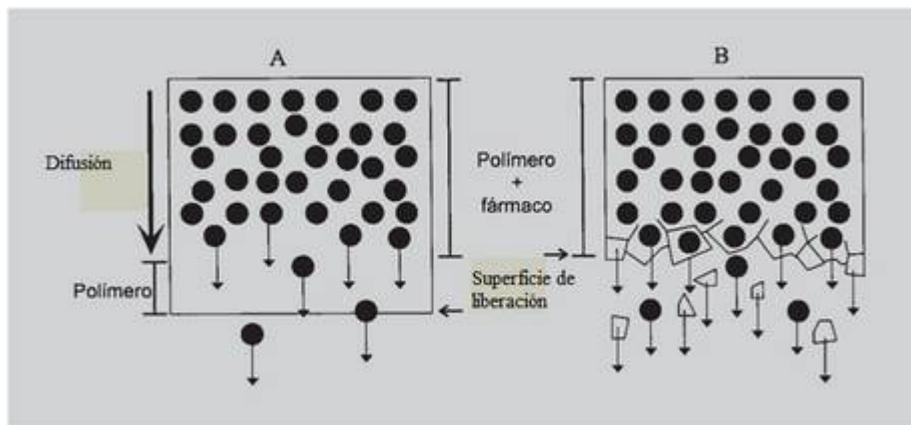


Figura No.3 Proceso de difusión (A) y erosión (B) de una matriz polimérica<sup>6</sup>.

## 2.8.GENERALIDADES DE LA DISOLUCIÓN.

### 2.8.1.DISOLUCIÓN

Desde el punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido se refiere a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción de un disolvente que lo rodea. Así, las partículas se distribuyen en la fase mediante un proceso llamado difusión en este proceso el fármaco rompe su energía de red y se distribuye uniformemente<sup>5, 13, 14</sup>.

Las pruebas de disolución son de gran importancia para poder observar el comportamiento fisicoquímico de los fármacos y medicamentos con respecto al medio en el que van a ser disueltos, tomando en cuenta lo siguiente:

- 1.- Es un parámetro de control de calidad para observar la reproducibilidad de cada lote
- 2.- Puede predecir la biodisponibilidad de ciertos fármacos en el organismo.
- 3.- La velocidad de la disolución influye en la absorción del fármaco, más no en la biodisponibilidad de este.

Cuando el sólido es depositado en el medio biológico este debe de alcanzar un equilibrio sólido-líquido para así ser absorbido hacia la circulación sistémica.

## 2.8.2.PERFIL DE DISOLUCIÓN

Para construir un perfil de disolución se requiere de un aparato en condiciones adecuadas, un medio de disolución adecuado para la muestra a trabajar y un método que sea reproducible, además de que el procedimiento debe ser apropiado para poder observar los cambios que pudieran presentarse durante el desarrollo de este como, por ejemplo: el hecho de observar variabilidad ocasionada por cambios en el pH, temperatura, además de porcentaje de humedad<sup>13,</sup>

<sup>14</sup>.

Cabe mencionar que la presencia de un alto índice de variabilidad puede dificultar la interpretación de los resultados, por ello es importante mencionar algunos factores que pueden presenciarse y dar como resultado dicha variabilidad.

- Interacciones o interferencias con el excipiente
- Endurecimiento o ablandamiento de la forma farmacéutica
- Envejecimiento de la cubierta
- Falta de uniformidad de contenido.

## 2.8.3.FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

En el cuadro 2 se mencionan de manera general algunos de los factores que repercuten en el proceso de disolución.

Cuadro 2. **FACTORES QUE REPERCUTEN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN**

CLASIFICACIÓN	FACTORES	FORMA EN LA QUE REPERCUTEN
<b>Relacionados a las Propiedades del fármaco</b>	Solubilidad, polimorfismo, hidratación, tamaño de partícula, estado cristalino, solvatación, formación de complejos, porosidad pKa.	La solubilidad repercute principalmente en la velocidad de disolución, de acuerdo con la teoría de Noyes y Whitney <sup>5, 16</sup> .
<b>Relacionados al proceso de Fabricación</b>	Tamaño de partícula, humedad, tipo de fabricación, densidad del polvo.	Sabemos que a mayor área de contacto mayor velocidad de disolución y que algunos sólidos conforme pasa el tiempo tienden a perder o ganar humedad del ambiente y de igual forma alterar la velocidad de disolución <sup>5, 16</sup> .
<b>Relacionados a la formulación</b>	En cuanto a una formulación para una F.F solida se utilizan aditivos para la preparación de estos, dentro de los cuales están los humectantes, desintegrantes, lubricantes, etc.	Los factores anteriormente mencionados benefician la producción de estos así como en algunos casos la desintegración del comprimido para favorecer la velocidad de disolución.
<b>Relacionados a la prueba de Disolución</b>	Intensidad en la agitación, velocidad de disolución, diseño del agitador, tipo de aparato, medio de disolución, temperatura.	Existe una relación entre el tipo de agitador así como la intensidad de agitación ya que de estos va a depender el flujo laminar además la turbulencia en el sistema además de las propiedades del sólido dependerá la velocidad de disolución. En cuanto a la temperatura su control debe de ser cuidadoso ya que la solubilidad depende de esta, por ello debe mantenerse dentro de un rango $\pm 0.5$ °C a una temperatura de 37°C.
<b>Relacionados al medio de disolución</b>	pH del medio, tensión superficial, viscosidad del medio.	De acuerdo con la literatura, las sustancias surfactantes, además de los agentes humectantes, reducen el ángulo de contacto dando como resultado una mayor penetración del medio de disolución a la matriz, lo cual beneficia la rápida liberación del fármaco. Por otra parte la viscosidad del medio disminuye la velocidad de disolución <sup>5, 17</sup> .

## 2.8.4. POROSIDAD

Es importante saber que la permeabilidad depende de la porosidad; el flujo del medio será eficiente de acuerdo al tipo de poro que se tenga. Si no se encuentran interconectados no habrá permeabilidad por lo tanto la disolución no será efectiva. Por ello es necesario tomar en cuenta la porosidad como una de las principales características que pueden alterar el fenómeno de disolución<sup>19</sup>.

La porosidad es el conjunto de espacios vacíos en un material sólido; también se puede interpretar como la relación entre el volumen total ocupado por los poros y el volumen total del sólido<sup>19</sup>.

### 2.8.4.1. Tipos de poros

Se sabe que toda la materia en estado sólido contiene espacios o canales los cuales en este caso; pueden beneficiar o repercutir en el fenómeno de liberación. En base al tipo de comunicación entre los poros de la materia, la porosidad puede denominarse:

- Total o absoluta: La cual se refiere a la fracción del volumen que no está ocupado por la matriz.
- Interconectada o efectiva: La cual se define como el volumen total espacios que pueden contener fluidos y se encuentran comunicados entre sí.
- No interconectada o no efectiva: Aquella que representa la fracción del volumen total que está conformada por los poros que se encuentran aislados<sup>19</sup>.

## 2.8.5. EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

De acuerdo con la norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, para llevar a cabo un perfil de disolución el equipo debe de cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el MGA 029 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>17</sup>, además de realizar la calibración del equipo de acuerdo con la monografía consultada en dicho compendio.

Es importante saber que la prueba se desarrolla con 12 unidades tanto del medicamento de prueba como el de referencia bajo las mismas condiciones de operación, y que deben de seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo sin contar el tiempo cero los cuales permitan caracterizar correctamente la curva ascendente y la fase de meseta. Solo dos puntos deben de encontrarse en la meseta y los sobrantes en la fase ascendente y en el punto de inflexión.

Cuando el 85 por ciento del fármaco se disuelve en un tiempo menor a los quince minutos, no es necesario caracterizar la curva, pero si es importante que los tiempos de muestreo se encuentren espaciados a lo largo del perfil de disolución los muestreos deben de realizarse de una manera reproducible que no afecte los resultados de la prueba de preferencia es necesario utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto<sup>20</sup>.

También es importante mencionar que se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo además de graficar los porcentajes promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

## 2.9. IBUPROFENO (PRINCIPIO ACTIVO)

El ibuprofeno (Figura No. 4) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico, cuyo principal mecanismo antipirético, analgésico y antiinflamatorio radica en el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2). El ibuprofeno se une de forma reversible a la COX-1, a diferencia de la aspirina que se une de forma irreversible. La COX-1 y la COX-2 tienen el mismo peso molecular y son muy similares en su estructura. Sin embargo, el sitio activo de la COX-1 es más pequeño que el de la COX-2<sup>21, 22, 23, 24</sup>.

### 2.9.1 Propiedades fisicoquímicas

Masa molecular: 206.3 g/mol

Nombres: Ibuprofén; Ibuprofène;

Ibuprofeno; Ibuprofenum;

Acido 2-(4-Isobutilfenil)propiónico.

Fórmula condensada: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.

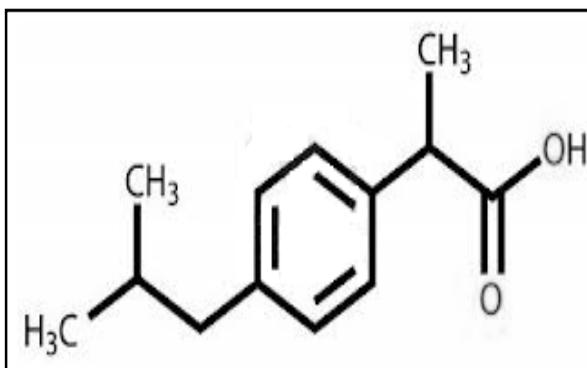


Figura No. 4. Estructura molecular del principio activo Ibuprofeno<sup>20</sup>.

De acuerdo con la USP 34<sup>18</sup>, es un polvo blanco cristalino insoluble en H<sub>2</sub>O; soluble en alcohol, acetona, cloroformo, alcohol metílico y ligeramente soluble en acetato de etilo. Posee un punto de fusión de acuerdo al compendio europeo en el intervalo de 75- 78°C<sup>18</sup>.

## 2.10. TÉCNICAS DE ANALISIS TÉRMICO

Los métodos de análisis térmicos son aquellos en los cuales se determina una propiedad física o química en función de un cambio de temperatura; entre estas se encuentran la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), el análisis térmico diferencial (DTA), análisis mecánico térmico (TMA), análisis térmico gravimétrico (TGA). Uno de los objetivos de los instrumentos térmicos diferenciales es registrar la diferencia en el cambio de entalpia que ocurre entre una muestra y el material de referencia cuando ambos reciben un calentamiento<sup>34, 35</sup>.

### 2.10.1. Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica de análisis térmico en la cual se mide la cantidad de Energía absorbida (endotérmica) o exotérmica (liberada) por algún material.

En el análisis térmico diferencial se utiliza una fuente de calor donde se mide la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia arrojando un grafio de temperatura en función del tiempo de calentamiento. Es importante mencionad que en el CDB las muestras son independientes por lo que los datos que se obtienen son nada menos que diferencias de calor en función de la T obteniendo así entalpías de transición o reacción<sup>34, 35</sup>.

La calorimetría diferencial de barrido puede ser utilizada también para:

- Temperaturas de transición vítrea.
- Puntos de fusión
- Cristalinidad
- Calores de fusión
- Pureza de las sustancias

### 3.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las tecnologías de matrices sol-gel han cobrado gran relevancia en diferentes áreas, y el área farmacéutica no ha sido la excepción. Se ha buscado recientemente incorporarlas como nuevas opciones para modificar la liberación de los fármacos.

La producción de éstas, básicamente se lleva a cabo a partir de una solución homogénea de alcóxidos, solvente,  $H_2O$  y un catalizador, y mediante reacciones de hidrólisis y condensaciones, se pueden obtener nuevos materiales, diseños únicos y morfologías moleculares de poro (tamaños de partícula hasta de orden nanométrico).

Durante el proceso se pueden modificar las características que repercuten en el producto obtenido, por lo que se considera necesario conocer el uso de diferentes catalizadores para evaluar el efecto de estos en la liberación de los fármacos contenidos.

En el presente trabajo se evaluaron dos factores, la concentración de catalizador y el tipo de catalizador, tanto para establecer las condiciones ideales de dicho proceso como para saber su efecto en los porcentajes de liberación de fármaco en el desarrollo del perfil de disolución.

## **4.0. HIPÓTESIS**

El perfil de disolución de ibuprofeno a partir de matrices sol-gel se verá afectado por el tipo de catalizador utilizado para fabricarlas, así como la concentración de este.

## **5.0.OBJETIVO.**

Conocer el efecto del tipo de catalizador y la concentración de este en el perfil de disolución de Ibuprofeno contenido en matrices sol-gel.

### **5.1.Objetivos particulares.**

Comparar el efecto de los diferentes tipos de catalizador en el perfil de disolución.

Comparar el efecto de las diferentes concentraciones de catalizador en el perfil de disolución.

## **6.0. POBLACIÓN OBJETIVO**

Matrices de sol-gel con Ibuprofeno como principio activo producidas en el laboratorio de Investigación Farmacéutica.

### **6.1.Población de estudio**

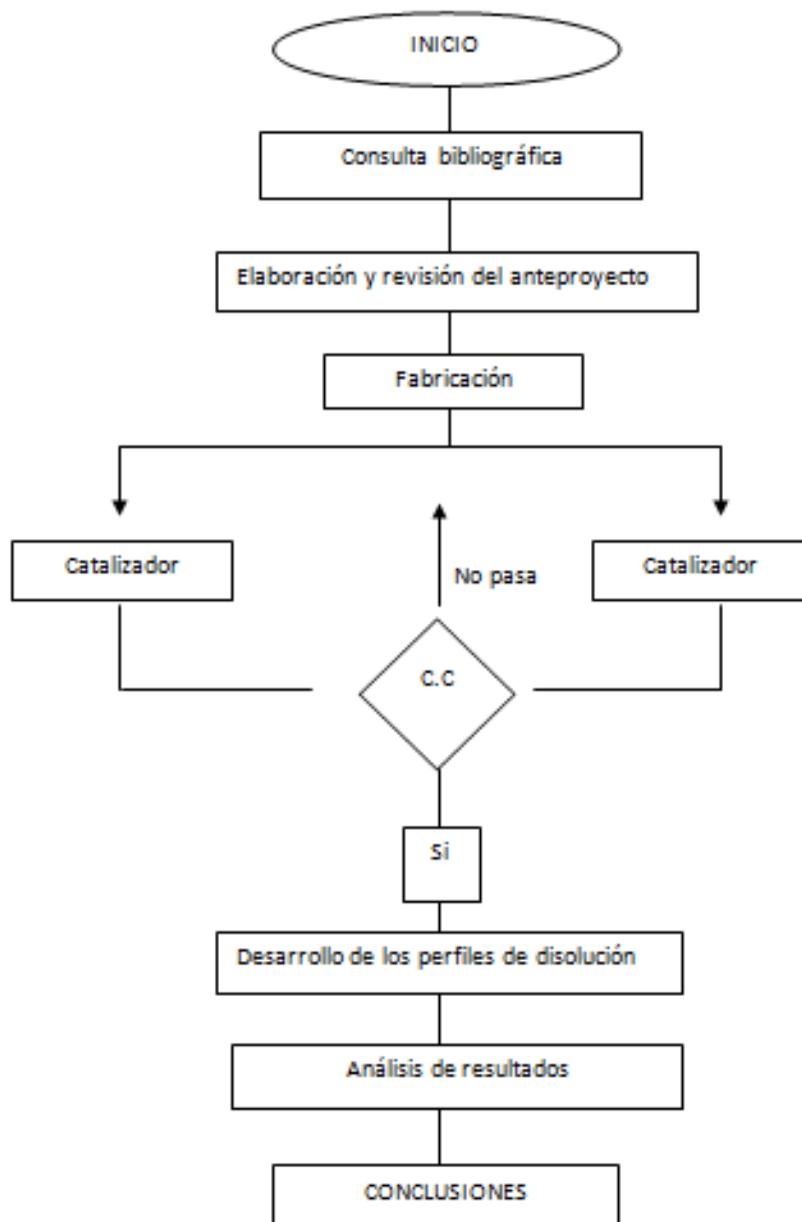
Matrices de Sol-gel las cuales contengan Ibuprofeno como principio activo, producidas con ácido clorhídrico como catalizador 1.0 M y 0.1M, secado a temperatura ambiente.

Matrices de Sol-gel las cuales contengan Ibuprofeno como principio activo, producidas con Hidróxido de sodio como catalizador 1.0 M y 0.1 M, secado a Temperatura ambiente.

## 6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y DE ELIMINACIÓN.

- Inclusión: Matriz sol-gel de Ibuprofeno fabricado en el laboratorio de investigación farmacéutica utilizando concentraciones de 0.1 y 1.0 M de catalizador.
- Exclusión: Matriz sol-gel de Ibuprofeno fabricado con la misma concentración de catalizador pero diferente tipo de catalizador.
- Eliminación: Matriz sol-gel la cual se haya fabricado con un catalizador lote diferente al indicado.

### 6.3.DIAGRAMA DE FLUJO.



## 6.4.MATERIAL Y MÉTODO

### 6.4.1.Equipo y material

En los cuadros 3 y4 se muestran tanto los equipos como las materias primas con los cuales se desarrolló la fabricación de las matrices sol-gel.

EQUIPO	MARCA	MODELO	CLAVE
Espectrofotómetro	Varian	Cary50B10	IF-660
Reóstato	Staco- Energy Products Dayton OH USA.	Type3pn1010	1222306
Baño de agua con ultrasonido	VWR <sub>TH</sub>	750	2133784
Milli-Q	Milli-pore	QGARD00	2180846
HPLC	Varian	ProStar410	2190250
Disolutor	Vankel	Vk7500	w-1120 a0453
Balanza analítica	Explorer Pro	EP214C	IF-01
Micro balanza	Mettler	Mettler MTS	IF-056

Cuadro No. 3 equipo utilizado en el desarrollo experimental.

REACTIVO	MARCA	LOTE	PUREZA
Tetraetil	<b>Aldrich</b>	<b>MKBX09</b>	<b>98%</b>
Ortosilicato	<b>Chemistry</b>		
Agua desionizada	<b>Theissier</b>		
Alcohol etílico	<b>JT Baker</b>	<b>13118</b>	<b>99.99%</b>
absoluto anhidro			
Acido clorhídrico	<b>Merck</b>	<b>209353R</b>	<b>Min37%</b>
fumante			
Ibuprofeno	<b>Retecma</b>	<b>T04-021</b>	

Cuadro No. 4; materias primas utilizadas en la fabricación de matrices sol-gel.

## 6.5. METODOLOGÍA

- Se elaboraron diferentes lotes de matriz sol-gel de Ibuprofeno a diferentes concentraciones (1.0 M y 0.1 M) y tipo de catalizador (HCl y NaOH).
- Se llevó a cabo el control de calidad para cada uno de los lotes producidos.
- Se efectuó la valoración de las matrices por HPLC.
- Se llevó a cabo la calificación del equipo disolutor.
- Se construyó la curva patrón de Ibuprofeno de ambos catalizadores para desarrollar la interpolación de las absorbancias obtenidas en cada tiempo de muestreo. Además del montaje del disolutor y la preparación del medio de solución para el desarrollo del perfil de disolución.
- Se desarrolló la parte experimental de los perfiles de disolución.

### 6.5.1. FABRICACIÓN DE LAS MATRICES SOL-GEL DE IBUPROFENO.

Se fabricaron diferentes lotes de matriz sol-gel de Ibuprofeno a diferentes concentraciones (1.0 M Y 0.1 M) y tipo de catalizador (HCl y NaOH) de la manera siguiente:

Se adicionaron en un matraz bola de tres bocas 100ml de etanol y 100ml de Ortosilicato de tetraetilo (TEOS) seguido de 8ml de H<sub>2</sub>O desionizada, consecutivamente se adicionaron 0.32ml de catalizador HCl 1.0 M y 0.1 M para la fabricación de matrices con esta concentración de catalizador; (en el caso de catalizador básico se adicionó la misma cantidad para ambas concentraciones), con agitación continua. Se mantuvo un reflujo dentro de una temperatura entre 60 y 65 °C de manera constante por el periodo de 1.5h. Una vez terminado el reflujo, se adicionaron 8ml de H<sub>2</sub>O desionizada y 20ml de HCl 1.0M (en el caso de catalizador básico adicionar la misma cantidad mencionada anteriormente); se mantuvo una agitación hasta que la temperatura descendiera hasta 35 °C. Se fraccionó la solución stock en 2 partes proporcionales y por consiguiente se adicionó la cantidad deseada de principio activo (Ibuprofeno 100mg).

Para homogeneizar la solución stock con el principio activo esta se sometió a un baño de H<sub>2</sub>O con ultrasonido durante 30min.; por último se dejó secar el gel a temperatura ambiente y por último se trituró.

Para conocer las propiedades y características de los lotes fabricados, se llevó a cabo un control de calidad con el fin de sustentar que estos cumplieron con los requisitos necesarios para desarrollar los perfiles de disolución correspondientes.

## 6.5.2. DESARROLLO DEL CONTROL DE CALIDAD.

### 6.5.2.1. Tamaño de partícula.

Una vez fabricado el lote correspondiente de matriz de acuerdo a la metodología anteriormente mencionada se obtiene un tamaño inapropiado de acuerdo a las imágenes 1, 2, 3 y 4 para poder ser encapsulado; debido a ello se disminuyó su tamaño de partícula con ayuda de la tritución mecánica hasta obtener un polvo aparentemente de tamaño uniforme. Para determinar el tamaño de partícula que se encontraba en mayor proporción dentro de la matriz, esta se sometió al proceso de agitación en un equipo rotap; en él, se pueden colocar mallas de diferentes tamaños en numeración de orden descendente para la determinación de tamaño de partícula.

Se tomaron mallas de diferentes tamaños; se pesaron en una balanza semi-analítica y se tomaron las mallas para el proceso de tamizado en el rotap de acuerdo al orden mencionado; #20, #40, #60 y #80. Se pesaron 3g de matriz fabricada por triplicado, se colocaron en las mallas de manera uniforme y se prosiguió con la agitación a dichas mallas un tiempo de 2min para cada una de las repeticiones. Después nuevamente se pesó cada una de las mallas con el contenido en la balanza semi-analítica para obtener la cantidad contenida por diferencia de peso.

### 6.5.2.2. Porcentaje de humedad

Otro factor importante a considerar dentro del control de calidad es el porcentaje de humedad, ya que además del tamaño de partícula es necesario conocer la cantidad de H<sub>2</sub>O que contiene la muestra ya que este factor repercute tanto en el proceso de desintegración como en el proceso de liberación del fármaco<sup>5,28</sup>. Se sabe que la medición de la humedad es una técnica analítica la cual registra la pérdida de peso mediante una fuente de calor la cual se distribuye de manera homogénea.

Para conocer el % de humedad de la matriz se utilizó una termobalanza en la cual se creó un método seleccionando así la temperatura de 66 °C y un tiempo de 5min. Se colocó una muestra de aproximadamente 1g en la termobalanza y se registraron los datos obtenidos.

#### **6.5.2.3. Determinación de la encapsulación del fármaco por medio de calorimetría diferencial de barrido (DSC).**

Para poder determinar la presencia del fármaco Ibuprofeno dentro de la estructura polimérica se utilizó la técnica analítica de calorimetría diferencial de barrido (CDB), la cual proporciona información acerca de los procesos endotérmicos o exotérmicos que ocurren como función de la temperatura. Para el desarrollo de esta prueba se calibró el equipo utilizando Indio puro el cual posee un punto de fusión de 156.6 °C utilizando crisoles de aluminio; se corrieron diferentes muestras con una temperatura inicial de 25 °C programando en el software Pyris una corrida de 10°C /min hasta una temperatura de 200 °C; tomando en cuenta la presencia de diferentes señales. De los lotes fabricados se tomó una cantidad entre 3-5 mg de matriz pesándose en un crisol; el cual fue sellado para evitar la pérdida de materia y poder realizar la determinación. Se colocó en el calorímetro y con ayuda del software Pyris se seleccionó el método con el cual se monitoreó el proceso estableciendo las condiciones anteriormente mencionadas.

#### **6.5.2.4 Valoración de las matrices por medio de la técnica HPLC.**

Una vez que se determinó la presencia de fármaco dentro de la matriz mediante la técnica CDB, era necesario saber la cantidad de principio activo que se encontraba encapsulado dentro de la matriz polimérica, para poder relacionar este dato con la liberación del fármaco en el desarrollo de los perfiles de disolución. Para el desarrollo de esta prueba se requirió de la preparación de soluciones amortiguadoras para la extracción del fármaco y ser detectado y cuantificado por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) con detección UV.

**6.5.2.4.1. Solución amortiguadora 0.01 M pH 3:** Se pesaron 0.2285g de fosfato dibásico de potasio y 0.02525g de fosfato monobásico de potasio y se disolvieron en 500 ml de H<sub>2</sub>O desionizada. La solución se filtró y se colocó en un baño de agua con ultrasonido por 30 min.

**6.5.2.4.2. Solución amortiguadora 0.01M pH 7.2:** Se pesaron 0.6034 g de fosfato monobásico de potasio y 0.8246 g de fosfato dibásico de potasio y se disolvieron en 700 ml de H<sub>2</sub>O desionizada. La solución se filtró y se sonicó por 30 minutos.

**6.5.2.4.3. Solución estándar indometacina 0.01 M:** Se pesaron 10 mg de Indometacina y se colocaron en un matraz de 50 ml, se aforó con fase móvil.

**6.5.2.4.4. Solución estándar ibuprofeno 0.01M :** Se pesaron 10 mg de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz de 50 ml, se aforó con fase móvil.

#### **6.5.2.4.5. Selección del método cromatográfico.**

Condiciones de trabajo:

Se seleccionó una velocidad de flujo: 1.2ml/min

Una fase móvil MeOH: Buffer 75:25.

Un tiempo de análisis de 5min

Longitud de onda 220nm (UV)

Volumen inyección: 20µL

#### **6.5.2.4.6. Preparación de las muestras.**

De los lotes fabricados se tomó una fracción equivalente a 5mg de Ibuprofeno, pesándose en una microbalanza Mettler MTS. Se colocó la muestra en un matraz volumétrico con capacidad de 25 ml y se adicionaron 15 ml de una solución de extracción metanol: solución amortiguadora 7.2 (50:50). Se colocó en un baño de ultrasonido por una hora a una temperatura de 37°C. Se aforó con dicha solución de extracción, se tomaron 2 ml y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 ml, seguido de la adición de 1 ml de estándar interno de Indometacina; la solución se aforó con una fase móvil metanol: solución amortiguadora pH 3 (75:25).

Para llevar a cabo la valoración se realizó una recta de calibración de Ibuprofeno con cinco concentraciones diferentes en forma ascendente partiendo de una solución stock, la cual se preparó de la manera siguiente; se pesaron 10mg de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz

volumétrico de 50ml para obtener una concentración de 200µg/mL. De la solución stock se elaboraron las diluciones necesarias para obtener las siguientes concentraciones: 20, 25, 50, 100 y 150µg/mL. Se elaboró una ecuación de la recta (ecuación lineal) y se realizó el despeje necesario para poder interponer los datos obtenidos en la curva. Con los cromatogramas correspondientes se hizo una relación matemática con las mil unidades de absorbancia (mUA) de cada uno de estos relacionando el peso del lote y la fracción tomada para la valoración correspondiente.

### 6.5.3 DISOLUCIÓN

#### 6.5.3.1 Preparación del medio de disolución para el desarrollo de los perfiles de disolución.

Para el desarrollo de los perfiles de disolución se preparó el medio de disolución correspondiente; la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

**6.5.3.1.1. Preparación de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 0.01 M:** Se preparó una solución de fosfato monobásico de potasio 0.2M. Por cada litro de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 se pesaron 0.8621 g de fosfato monobásico de potasio ( $K_2HPO_4$ ) y 0.6872 g de fosfato dibásico de potasio ( $KH_2PO_4$ ); para una solución amortiguadora de 5 L se pesaron 4.3105 g y 3.436 g de cada uno de los fosfatos. Se colocó en un contenedor de vidrio y se agitó con ayuda de una parrilla de agitación. Para obtener el pH mencionado se adicionaron gotas de solución básica de NaOH 1M y ácido fosfórico.

Una vez elaborada la solución se desgasificó para poder medir y adicionar 750ml a cada uno de los vasos del disolutor ya calificado, se llenó el contenedor del baño del disolutor y se monitoreó la temperatura del baño de nuestro medio de disolución durante 15 min hasta lograr obtener una temperatura constante en los 6 vasos del disolutor a 37 °C.

Para la extracción del medio de disolución se prepararon diferentes muestreadores identificando cada uno con su respectivo vaso así como los filtros swinex los cuales ayudaron a la retención de matriz para evitar interferencia de ella en el momento de la lectura.

Todas las muestras se leyeron a una longitud de onda de 220nm con ayuda del software Cary 50.

En el cuadro No. 5 se resume las condiciones a las cuales se desarrollaron los perfiles de disolución

**Cuadro No. 5 condiciones de trabajo para el desarrollo de los perfiles de disolución.**

Principio activo	Temperatura (°C)	Medio de disolución (pH)	Volumen de medio (mL)	( $\lambda$ )Longitud de onda para la cuantificación del P.A (nm)	Tiempo de muestreo total (h)	Volumen de muestra (mL)
Ibuprofeno	37°C±0.5	7.2	750	221	4	3

## 7.0. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se fabricaron diferentes lotes de matrices sol-gel de acuerdo con la metodología descrita con anterioridad.

En las imágenes 1, 2, 3 y 4; Se muestra la obtención de las matrices sol gel fabricadas con diferente tipo de catalizador así como a diferente concentración antes de disminuir su tamaño de partícula.



Imagen 1. matriz sol-gel NaOH 1M.



Imagen 2. matriz sol-gel NaOH 0.1M.

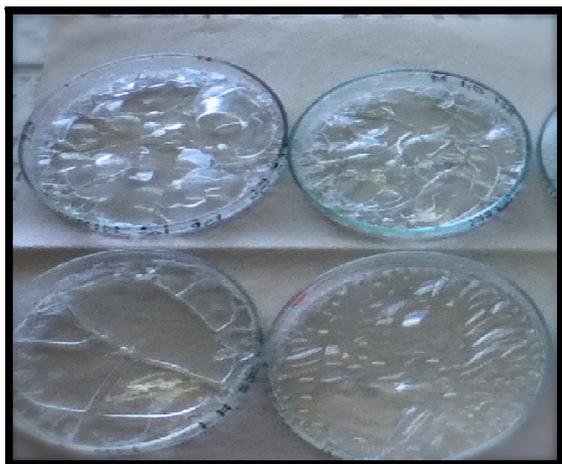


Imagen 3. matriz sol-gel HCl 1M.



Imagen 4. matriz sol-gel HCl 0.1M.

## 7.1. Apariencia.

El proceso sol-gel se puede definir como la elaboración de geles o vidrios a través de un sol y la remoción de un solvente empleado donde el sol es una suspensión coloidal el cual se puede obtener a partir de un compuesto orgánico o inorgánico, pasando por una hidrólisis mediante una reacción de condensación liberando tanto moléculas de H<sub>2</sub>O como de alcohol hasta generar la estructura del polímero.

Se sabe con anterioridad que las matrices sol gel son obtenidas a partir de diversas reacciones de hidrólisis al grupo alcóxido realizada por un tipo de catalizador ya sea básico o ácido para obtener alguna de las estructuras mostradas en las figuras anteriores; esta diferencia entre las matrices se debe a la polimerización en el caso de fabricarse en medios básicos estas se caracterizaron por una estructura frágil y opaca (imágenes 1 y 2); sin embargo en condiciones ácidas se obtuvo un gel polimérico y rígido seco además de un color característico transparente.

## 7.2. Tamaño de partícula

Se conoce que a menor tamaño de partícula mayor velocidad de disolución, aunque en algunas ocasiones cuando la partícula tiene menor tamaño se puede presentar el fenómeno de fricción entre las partículas, generando estática debido a la distribución de cargas en su estructura cristalina la cual hace que se adhiera a las paredes del equipo o material; en el caso de las matrices producidas con catalizador básico, debido a su tamaño y a sus características del polvo se observó un comportamiento parecido al talco el cual se encuentra compuesto por 2 capas de aniones (Si<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-2</sup>) junto con iones hidroxilo confiriéndole propiedades eléctricas; el cual al vaciar el polvo dentro de las mallas y aplicarle el proceso de separación de partículas por tamaño tuvo una pérdida de más del 40% del polvo total por dicha razón se optó por descartar esta prueba para estas matrices debido a sus características. En el caso de las matrices fabricadas con catalizador ácido, de acuerdo con las imágenes 3 y 4, se observó que durante el desarrollo del procedimiento no hubo una pérdida mayor al 20% de la muestra; con respecto al contenido en las mallas, en la número 20 no se obtenía una cantidad significativa de matriz, ya que el tamaño de partícula era mucho menor para ese número de malla por lo que se optó por descartarse y además la cantidad

representativa se encontraba en la base por lo cual se decidió anexar dos mallas más las cuales fueron el número de malla 100 y 200. A continuación en los Gráficos 1 y 2 se muestra la distribución del tamaño de partícula.

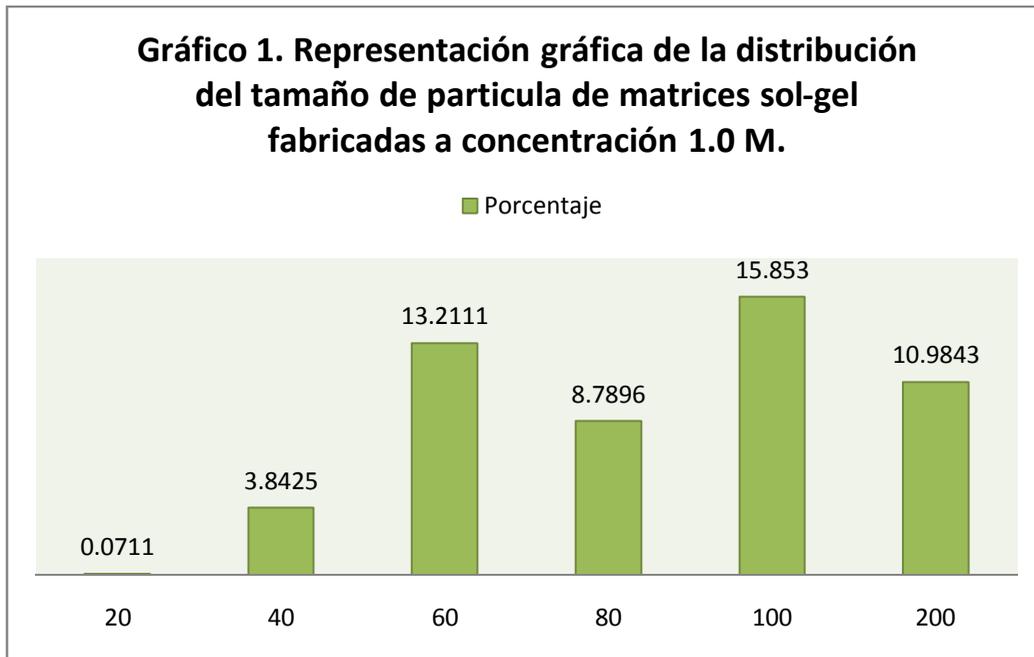


Gráfico 1. Se observa el porcentaje de los diferentes tamaños de partícula de matrices sol-gel fabricadas con catalizador ácido.

**Gráfico 2. Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula de matrices sol-gel fabricadas a concentración 0.1M.**

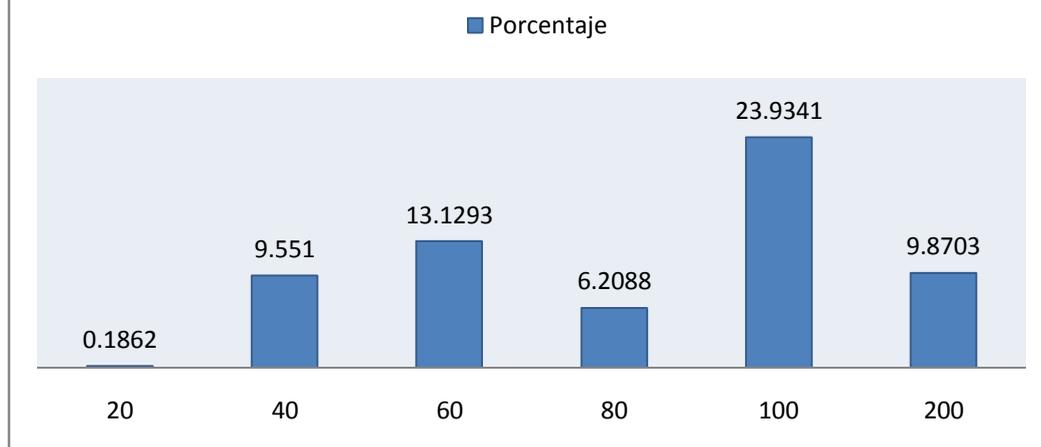


Gráfico 2. Se observa el porcentaje de los diferentes tamaños de partícula de matrices sol-gel fabricadas con catalizador ácido.

De acuerdo con la clasificación mencionada en el MGA. 0891 Determinación del tamaño de partícula por tamizado de la FEUM decima edición, se obtuvo un polvo con un tamaño de partícula de clasificación “muy fino”, lo que indica que la matriz puede comportarse de una manera favorable en cuanto al proceso de disolución <sup>27</sup>.

Se sabe que el tamaño de partícula es uno de los principales factores para poder desarrollar un perfil de disolución apropiado, ya que estas partículas contienen un sin número de poros los cuales pueden estar interconectados y así facilitar la permeabilidad a este tipo de matriz logrando extraer el fármaco al medio de disolución o; no interconectados los cuales no poseen conexión con el exterior atrapando al fármaco dentro de estos evitando que el contenido de fármaco sea liberado; si se tuviera un tamaño de partícula mucho mayor al encontrado el proceso de disolución hubiera sido afectado <sup>27,30</sup>.

### 7.3. PORCENTAJE DE HUMEDAD

Se puede observar en el cuadro No. 8 de manera general que la presencia de humedad en las matrices puede ser por dos razones; por un lado la humedad es un factor ambiental el cual puede afectar la estabilidad de la matriz, la superficie de las partículas de matriz puede ceder o arrastrar H<sub>2</sub>O del medio de acuerdo a la humedad relativa que se encuentre presente en la atmosfera; y por otra parte la cantidad de de H<sub>2</sub>O que es adicionada para poder llevar a cabo la reacción de hidrólisis dentro de la fabricación.

Cuadro No. 8 **Porcentaje de humedad contenida en la producción de matrices sol-gel fabricadas con diferente catalizador y diferente concentración.**

TIPO DE CATALIZADOR	PORCENTAJE DE HUMEDAD
HCl 0.1 M	3.87%
HCl 1.0 M	4.61%
NaOH 1.0 M	5.52%
NaOH 0.1M	8.09%

Condiciones: T 66 °C, t 5 min. Aproximadamente 1 g por cada determinación.

Se sabe que la cantidad de H<sub>2</sub>O adicionada es un factor limitante para que se lleve a cabo la reacción de hidrólisis entre los reactantes; sin embargo, en el momento de la evaporación de los líquidos, el H<sub>2</sub>O por no ser un líquido volátil retarda el proceso de secado en algunas matrices (aquellas fabricadas con catalizador básico debido a su ataque nucleofílico); por esta razón se observa una humedad mayor a las anteriores. También se observó que el tiempo de exposición al medio ambiente desde el momento de fabricación hasta su utilización no modificó el porcentaje

de humedad contenido en estas; ya que a pesar de tener una estructura conformada por enlaces siloxano Si-O-Si, los cuales brindan la capacidad de comportarse como un agente desecante y adquirir humedad del medio no modificaron el porcentaje de humedad presenciada en cada lote fabricado en periodos diferentes.

Por otra parte, en el mismo cuadro se aprecia que las matrices fabricadas con catalizador básico poseen una humedad por encima del 5%.

#### **7.4. Determinación de la encapsulación de fármaco a través de la técnica calorimetría diferencial de barrido (DSC).**

De acuerdo con lo reportado en la literatura se pueden presentar diferentes fenómenos a interpretar en un termograma ; de manera general, se observó en todas las figuras del Anexo 1 una pequeña señal al inicio de cada una de estas, la cual se justifica debido a la variación de energía que existió durante el desarrollo experimental; además se observó la línea base en decaimiento (proceso endotérmico), lo que se le atribuye al porcentaje de humedad contenido en estas ya que se puede presentar una pérdida de moléculas de H<sub>2</sub>O en un intervalo de 100-200 °C. Es importante evitar la confusión con transiciones vítreas, ya que estas se generan a una temperatura mayor a los 600 °C, las cuales no pueden observarse ya que el proceso fue monitoreado hasta una temperatura menor a los 250 °C; por otra parte los residuos de material orgánico son eliminados a una temperatura mayor a los 200 °C.

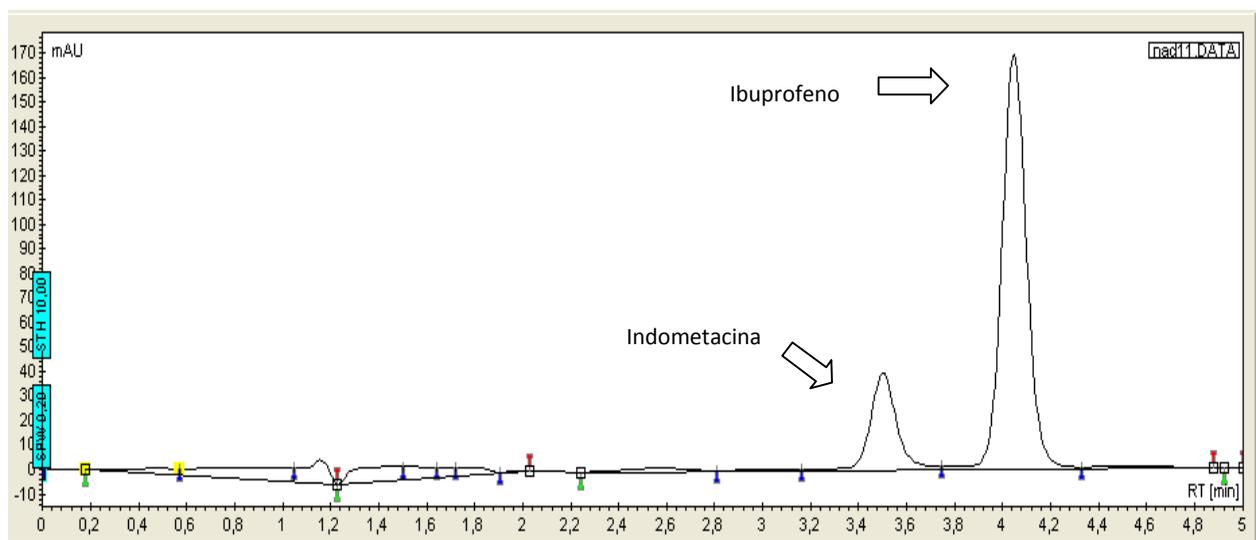
En cuanto al termograma del fármaco ibuprofeno (Figura 7) que se encuentra en el Anexo 1, se pudo apreciar el fenómeno de fusión a los 76.83 °C, manifestándose con una endotérmica; presentando un grado de humedad significativo. Se comparó con los termogramas subsecuentes indicados en el anexo 1; en el caso de que el fármaco estuviera fuera de la estructura se esperaba obtener una endotérmica, la cual se genera por una fusión del principio activo; sin embargo al no obtener la señal antes mencionada se dio por hecho que el fármaco se encontraba dentro de la matriz.

Debido a cada uno de los procesos de sustitución que se desarrollan para la formación de la red polimérica, se genera una de mayor rigidez (catalizador ácido) dando origen a un acomodamiento entre las moléculas de mayor uniformidad además de la formación de poros homogéneos de menor tamaño, los cuales no se ven afectados al aplicar una fuerza mecánica para la disminución del tamaño de partícula; y otra, de rigidez menor (catalizador básico) en la cual, debido a su estructura ramificada de cadenas largas, la encapsulación también se desarrolla de manera benéfica dando mayor espacio en el acomodamiento de las moléculas generando por el tipo de catalizador poros de mayor tamaño y con homogeneidad disminuida en comparación con los lotes producidos con catalizador ácido.

### 7.5. Valoración por HPLC.

Una vez comprobado el proceso de encapsulación del fármaco se determinó la cantidad real de principio activo que contenía la matriz, ya que al desarrollar los perfiles de disolución se necesitaba considerar el valor real para estimar la cantidad de fármaco liberado en cierto intervalo de tiempo. Por ello se utilizó un método de cuantificación de principio activo a partir de matrices sol-gel validado a través de la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)<sup>31</sup>.

Figura No. 5 **Cromatograma representativo de la extracción del fármaco ibuprofeno.**



En la figura No 5.Extracción del fármaco ibuprofeno de la matriz sol-gel con buffer pH 7.2 se puede observar 2 picos; (de izquierda a derecha) el primero, indica la presencia del estándar adicionado Indometacina y el segundo; la presencia del fármaco Ibuprofeno dentro de la matriz sol-gel.

Cuadro No.9 **Valoración de los diferentes lotes de matriz sol-gel.**

<b>MATRIZ</b>	<b>CANTIDAD DE P.A EN mg</b>
NaOH 1.0 M	5.62
NaOH 0.1 M	4.47
HCl 1.0 M	0.58
HCl 0.1 M	0.78

Se observa en el cuadro No 9 que, en el caso de las matrices fabricadas con catalizador básico presentan un contenido elevado de principio activo dentro de la matriz. Por otra parte, las matrices que fueron fabricadas con catalizador ácido se observó un porcentaje de principio activo bajo, esto se pudo haber originado por el tipo de poro que contiene la matriz ya que en el análisis por DSC no se detectó fármaco fuera de esta. La matriz sol-gel puede tener en su estructura diferentes tipos de poro, en este caso puede existir la presencia de poros no interconectados que contienen a la matriz pero que es imposible liberar ya que son poros que se encuentran dentro sin estar interconectados entre ellos, además de que carecen de conexión con el exterior; podría ser la razón por la que el fármaco no se pudo extraer por completo; los valores obtenidos no justifican que el contenido sea inexistente dentro de la matriz y que este sea pobre o mínimo <sup>34</sup>.

### 7.6.Disolución

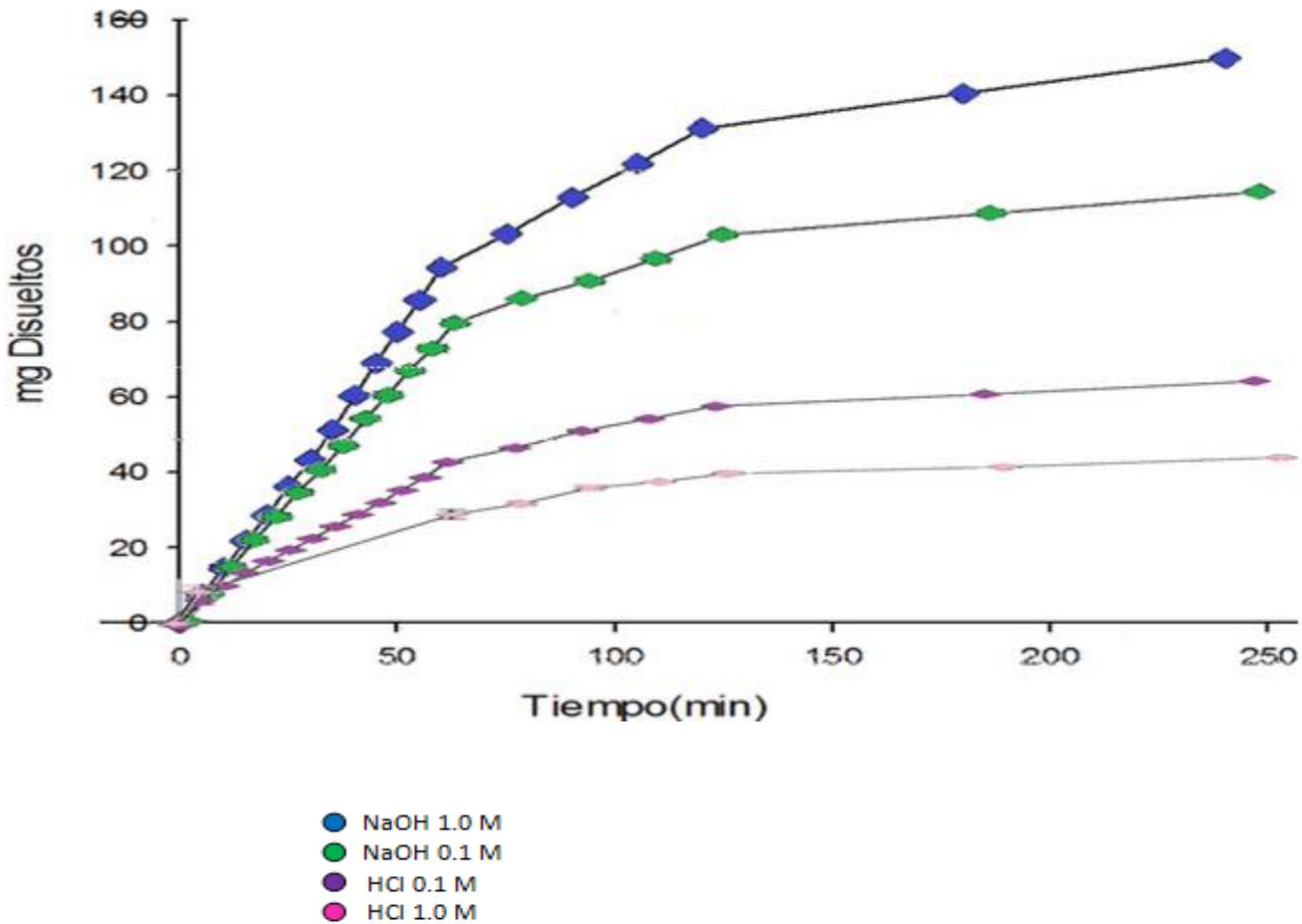
La literatura establece que cuando se utiliza un tipo de catalizador básico se origina una red ramificada dentro de la cual se albergan moléculas de H<sub>2</sub>O además de la formación de enlacesOH, así como los enlaces del grupo siloxano, los cuales le brindan a la matriz un comportamiento desecante y estas pueden adquirir humedad del medio ambiente; dicha humedad puede ser un factor importante que puede retardar la velocidad de disolución; como se puede observar en el cuadro No. 8, el cual contiene información obtenida apartir de la prueba

porcentaje de humedad registrada en las matrices sol.-gel, en donde se observa claramente que, el % mayor de humedad se encuentra en matrices fabricadas con catalizador básico.

Es importante mencionar que la red ramificada confiere espacios entre los enlaces que se encuentran entre cruzados y además cuando se utiliza un catalizador básico se propicia la generación de poros de mayor tamaño generado por la hidrólisis albergando así el principio activo dentro de su estructura.

A continuación se presentan los perfiles de disolución realizados para cada factor a estudiar.

Gráfica 3. **Perfiles de disolución de matrices sol-gel fabricados con dos catalizadores y dos concentraciones diferentes.**



De manera general, se observó que en ambas concentraciones de catalizador y con ambos tipos, la mayor liberación se da en los primeros 50 min y se mantiene una liberación en aumento hasta antes de los 150 min; también se observó una liberación constante desde un tiempo de 120 hasta los 300 min; además se observa una gran diferencia en cuanto a la cantidad liberada de principio activo por perfil desarrollado, sobresaltando la liberación a partir de las matrices sol-gel fabricadas con catalizador básico.

Se sabe que la entrada de un disolvente en un polímero que se encuentra en estado vítreo produce un aumento considerable en la movilidad macromolecular; la liberación del principio activo se ve controlada por mecanismos físicos como la difusión y en otros por la formación de

microtubulos, como el caso de este sistema polimérico; el cual se encuentra controlado por dicho mecanismo a través de microporos, macro porosos ó una combinación de ambas. De acuerdo a la liberación presenciada; la liberación mayor pudo ser debido al alojamiento del fármaco en las redes poliméricas de cada una de las 2 estructuras diferentes; ya que la adición de el catalizador a diferente concentración, de acuerdo a la literatura solo repercute en la cantidad de producto obtenido ya que a menor concentración de catalizador en el caso de las matrices fabricadas con catalizador ácido disminuye la reacción de hidrólisis ácida afectando la formación de los enlaces siloxanos los cuales atrapan al fármaco en la estructura generando así una liberación favorable; por otra parte en el caso de mayor concentración de catalizador ácido genero una menor liberación de P.A. debido a que favoreció la velocidad de reacción en la formación de la red polimerica evitando el desprendimiento del P.A por los canales que se encontraron conectados con el exterior de la partícula de sol-gel.

En cuanto a la concentración de liberación de P.A en matrices que se obtuvieron por fabricación básica, se observo una mayor liberación a mayor concentración de principio activo, el cual favoreció la velocidad de reacción generando enlaces cortos de tipo ramificados confiriéndole mayor espacio entre este tipo de enlace y así albergar el P.A; por ello se presencié mayor liberación en ese tipo de matrices debido a sus propiedades tanto estructurales como de liberación. Se sabe que el pH básico favorece la formación de poros de mayor tamaño en la estructura polimérica; la cantidad liberada en comparación con la cantidad depositada en la fabricación es menor al 15 por ciento, sin embargo esto no es un factor indicativo de que en el tiempo establecido debe de liberarse la cantidad de fármaco depositado.

Los ensayos de disolución se encuentran difundidos hoy en día; sin embargo los desarrollados con el tipo de material analizado son escasos; debido a la carencia de información se desarrollo cinética lineal con diferentes modelos para poder determinar el comportamiento, o más bien el modelo que mejor pudiera describir a los perfiles de disolución desarrollados (Cuadro 12).<sup>36</sup>

Cuadro No. 10. **Cinética de disolución, lotes de matrices sol-gel fabricadas con diferente catalizador y diferente concentración.**

	<b>ORDEN CERO</b> $r^2$	<b>PRIMER ORDEN</b> $r^2$	<b>HIXON &amp; CROWELL</b> $r^2$	<b>HIGUCHI</b> $r^2$
<b>NaOH 0.1 M</b>	0.4660	0.4476	0.4425	<b>0.9836</b>
<b>NaOH 1.0 M</b>	0.6386	0.7060	0.6419	<b>0.9645</b>
<b>HCl 1.0M</b>	0.6249	0.7191	0.7054	<b>0.9271</b>
<b>HCl 0.1M</b>	0.3676	0.3713	0.3698	<b>0.8614</b>

De acuerdo al cuadro No 10, se observó que el modelo matemático que mejor describe el comportamiento de disolución es el de Higuchi, el cual se relaciona a matrices inertes insolubles en el medio; de manera general menciona que a mayor número de poros mayor velocidad de disolución sin embargo cabe mencionar que de acuerdo al comportamiento experimental de la matriz sol-gel dentro de su estructura obtenida mediante los diferentes catalizadores utilizados en su fabricación pudieron haber generado una especie de micro túbulos o poros los cuales pueden no estar comunicados entre ellos<sup>39, 40, 41</sup>.

## 8.0.CONCLUSIONES.

El tipo de catalizador repercute en la liberación del fármaco en el desarrollo experimental de perfiles de disolución, recalando que las matrices fabricadas con catalizador básico presentaron mayor liberación de principio activo respecto a las fabricadas con catalizador ácido.

La concentración de catalizador utilizada en el proceso de fabricación de los diversos lotes de matriz sol-gel modificó la cantidad de fármaco liberada, retardando el proceso de liberación en la concentración 0.1 y 1.0 M de catalizador ácido debido al fármaco retenido en la matriz.

## 9.0. REFERENCIAS

1. Ramírez M.T, Huirache A.R, Espinosa A.G, Hernández P.G, CIENCIA ergo. Estado del arte del proceso sol-gel en México. Jul-oct. 2010; 17-2:183-188.
2. Zarzycki J. Journal of Sol-Gel Science and Technology.Past and Present of Sol-Gel Science and Technology 1997; 8: 17-22.
3. Reyes H I. Sintesis y caracterizacion y aplicaciones potenciales en catalisis de materiales hibridos metalico-organico-inorganico a partir del proceso sol-gel.TESIS LICENCIATURA:MÉXICO: UNAM: 2011.
4. Brinker J C, Scherer GW. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. Elsevier Science: USA: 1989: 1-6.
5. Remington G, A. Farmacia, 20<sup>a</sup> edición tomo I y II, Editorial Panamericana: Buenos Aires, Argentina: 2003: 764-775, 1024-1031.
6. Manadas R. Pina M E, Veiga F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2002 Brasil; 38 (4): 375-397.
7. Toledo J., Mendoza R., Morales V, De la Rosa N, Santos A, Piñero M. Esquivias L. Aerogeles con aplicaciones en Biomedicina y medioambiente. Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio. 2007 España; 46 [3]: 138-144.
8. Sandoval A, Baena Y, Aragón M, Rosas J, Ponce L. Mecanismos generales de sesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparados con éteres de celulosa. Ciencias Químicas Farmacéuticas. 2008 Colombia: 37 (2): 105-121.

9. Villegas A, Fernández M.. Preparación de vidrios de silicatos alcalinos por el método de Sol-Gel. Instituto de Cerámica y Vidrio, C.S.C.I. Arganda del Rey. 1987 Madrid; 26 (2): 99-108.
10. Martínez D A. Sánchez F L. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación de un sistema polimérico  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Si}_2\text{O}_3\text{-TiO}_2$ . TESIS LICENCIATURA: MÉXICO UNIAM: 2001.
11. Vázquez L A. Síntesis de óxido de titanio, por el método de sol-gel para foto-degradación de azul de metileno. TESIS LICENCIATURA: MÉXICO UNAM: 2007.
12. Sepulveda P. Centre for Tissue Engineering and Repair, Department of Materials, Imperial College of Science, Technology and Medicine. 2001;340-48.
13. Serrano H L. Estudio comparativo de disolución de diferentes formas cristalinas de sulindaco. TESIS LICENCIATURA: MÉXICO UNAM: 2008.
14. Ramos Q D. Propuesta de una prueba de disolución para cápsulas de teofilina de liberación prolongada usando un aparato de frascos rotatorios. TESIS LICENCIATURA MÉXICO: UNAM: 2001.
15. Dokuumetzidis A. Macheras P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. International Journal of Pharmaceutics. 2006 Greece;321 :1-11.
16. Nickerson B. Sample Preparation of Pharmaceutical Dosage forms USA: Pfizer INC.; 2011.
17. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de La Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 10 ed. México: 2004.

18. United States Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 34/ National formulary 29 Rockeville, MD: U.S Pharmacopeial Convention, Inc. 2011; 38, 65, 303-311, 886-887, 895-896, 942-912, 2716-2718
19. Silva Rodríguez , M R. Análisis de las relaciones porosidad y permeabilidad en sedimentos no consolidados. Sartenejas: Universidad Simón Bolívar. España 2011.
20. ChemSpider. Search and share chemistry. Royal Society of Chemistry 2013[Internet][Revisado el 9 de Abril de 2013];Disponible en :  
<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4514408.html?rid=de5ee4d2-80c0-4aa5-b9de-9236bbc8d72c>
21. Petro E,Eros I, Csocka I. Review in invitro drug release test methods statical evaluation to compare dissolution profile pf semisolid dosage forms- part 1. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012 Hungary 02 (03): 180-181
22. SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas
23. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S Department of health and Human Services Food and Drug Administration 1997.
24. Flores J. Farmacología Humana. 4 Ed. Barcelona: Misson S.A. ; 2004.
25. Moffat A, Osselton D. Widdop B. Clarke's Analysis of Drus and Poisons. 3 Ed. PharmaceuticalPress; 2004.
26. Brown T. Quimica la Ciencia Central. 9 ed. México: Pearson educación; 2004.

27. Martindale. The complete Drug Reference Sweetman SC.Vol I-II. Michigan: Pharmaceutical Press; 2007.
28. Gómez A. Litzli, López A. Raquel, García C. Martha E., Cervantes S. Armando, Rivera G. Patricia. Bioequivalencia. México D.F; 2005. pp 167-192.
29. Serope K., Steven R., Schmind U. Manufactura, Ingeniería y Tecnología. 4 Ed. México D.F: Pearson Educación; 2002. pp 440-446.
30. Aulton M. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2 Ed. España: Elsevier; 2002.
31. Rodríguez H D. Determinación por CLAR de la valoración y uniformidad de contenido de Indometacina en matrices sol-gel.TESIS DE LICENCIATURA MÉXICO: UNAM: 2013.
32. Rahman A. Ismail. Vejayakumaran P. Synthesis of silica nanoparticles by sol-gel: Dependent Properties, surface Modification and applications in Silica-Polymer Nanocomposites- A Review. Journal of Nanomaterials; 2012 (10): 1-15.
33. Jeffrey B. Scherer G. Sol-gel science. The physics and chemistry of sol-gel processing. San Diego C.A: Academic press, inc.; 1990.
34. Coello O. Victoria, Garcés B. Cecilia. Análisis de Propiedades Térmicas durante Gelatinización en tres variedades de arroz INIAP aplicando el Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) .TESIS DE LICENCIATURA.GUAYAQUIL; ECUADOR: 2012.
35. Jiménez M. A, Beltrán M. G. aplicación de la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) en la caracterización del aceite de oliva virgen. Estación de Olivicultura y Elaiotécnia. C.I.F.A; 2003 (54) 403-409.

36. Kletz M, Ayrál, Guizart. C. Tailoring of the Porosity in Sol- Gel Derived Silica thin Layers. Bull. KoreanChem. Soc. 1999 (20) 879-885.
37. McMurry J. Química Orgánica. México: séptima edición, CENGAGE learning Editores, S. A. 2008. pp 422-430.
38. López G. T, López G. M, Rodríguez G. G, Ortiz P. E, Gómez L. E, AlvaRez L. A. Obtaining of Sol-Gel Ketorolac-Silicananoparticles: Characterization and DrugReleaseKinetics. Journal of nanomaterials; 2013 ( ID 450483): 1-9.
39. Lapidot N, Magdasi S, Avnir D, Rottman C, Gans O, Seri-levy A, inventor; Sol-Gel Technologies Ltd. Composition exhibiting enhanced formulation stability and delivery of topical active ingredients. United States patent US25529858. JUNE 18 2010..
40. Pantwladis D, Braman J, Rothbard J, Klein R, Celenova B, inventor; Compositions delivery systems comprising sol-gel compositions. United States Patent US378994313 AUGUST 18 2006.
41. Jung Helgi, De anda G, Rubio K, Mayet L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. Rev. Mex. De Cienc. 2012; 43 (3): 67-71.
42. Aragón F. J, González S. R, Brizuela G. N; Oliver V. L. Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub> . Revista Iberoamericana de Polímeros 2009; 10 (2) : 1119-129.
43. Galván L. H, Sierra M.L, Garay G.M, Ramírez P,N. Estudio comparativo de la cinética de disolución del clorhidrato de propanolol en forma de tabletas de 40 mg. Para cuatro marcas del mercado nacional. Revista Colombiana de Ciencias Químico- Farmacéuticas 1995; 24 : 45-50.
44. Costa P, Sousa J. Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001 Portugal (13): 123-133.

45. Brinker J. Mukherjee P. Conversion of monolithic gels to glasses in a multicomponent silicate glass system. Journal of Materials Science. 1988Ohio U.S.A.
46. Sugiyama T. Analysis of Pore structure using DSC for porous materials. Detpartament of Metallurgy and Ceramic Science. 2010Tokio.
47. Damnrongsakg F. Garnet E. Thermal Porosity Analysis of Croscarmellose Sodium and Sodium Starch Gly-colate by Differential Scanning Calorimetry.AAPS PharmSciTech. 2008Thailand; (67).
48. Ojovan M. Configurons: Thermodynamic Parameters and Symmetry Changes at Glass Transition. Open access entropy. 2008 United Kindom.
49. López G. Reservorios de Titania nanoestructurados por el método Sol- Gel para uso en la liberación controlada de fármacos en el SNC y método de síntesis. IMPI MX2008015660A ABRIL 09.
50. Tanner K. Shalley R. Stround N. Non gelatin soft capsule system. UnitedStatesPatent .US8377470 JULY 312013.
51. Kyekyoom K, Hyungsoo C, Young B. Microparticles. United States Patent US8409621 APRIL 02 2013.
52. Sojka m, Cummins P, Thenankis P, Xavier C. Compositions comprising solid particles entrapped in collapsal polymeric microspheres and methods of making the same. United States Patent. US83833816 JANUARY 21 2014.
53. Barron T, Helmus Y. Medical devices having nanoporous coating for controlled therapeutic agent delivery. United States Patent. US 8383160 NOVEMBER 19 2013.

## ANEXO I TERMOGRAMAS DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

Figura No6. Termogr ma de la matriz sol-gel sin fármaco (blanco), calentada a una temperatura inicial de 25  C programando en el software Pyris una corrida de 10 C /minuto hasta una temperatura de 200  C con un flujo de nitrógeno de 15mL/ min.

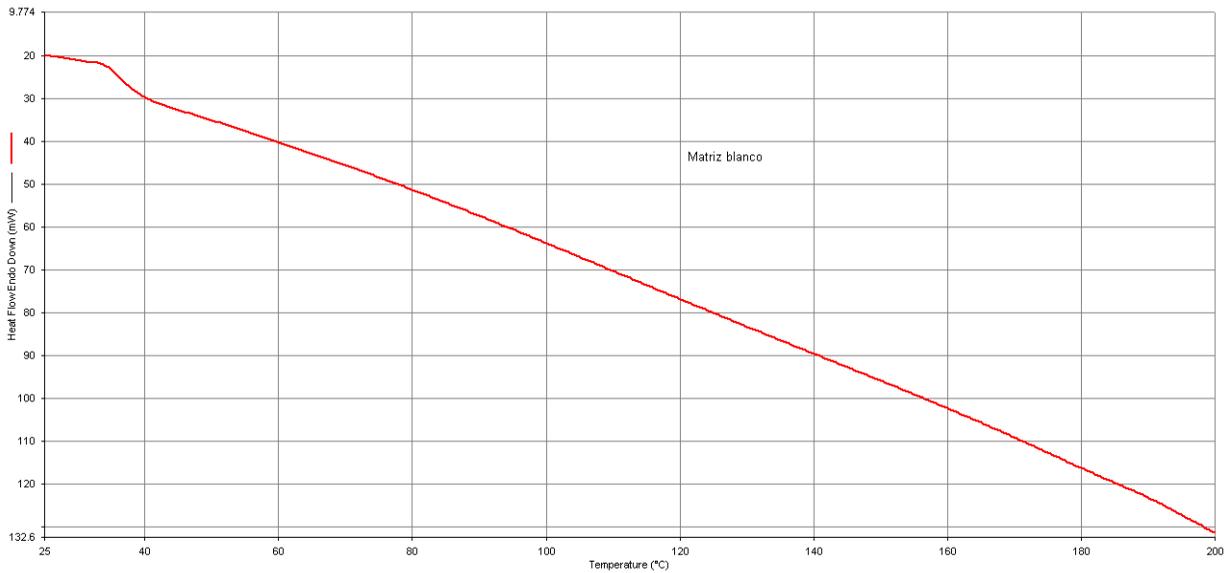


Figura No 7. Termogr ma del fármaco (Ibuprofeno), calentada a una temperatura inicial de 25  C programando en el software Pyris una corrida de 10 C /minuto hasta una temperatura de 200  C con un flujo de nitrógeno de 15mL/ min.



Figura No 8. Termográmá de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador HCl 0.1 M calentada a una temperatura inicial de 25 °C durante una corrida de 10°C /minuto hasta una temperatura de 200 °C con un flujo de nitrógeno de 15mL/ min.

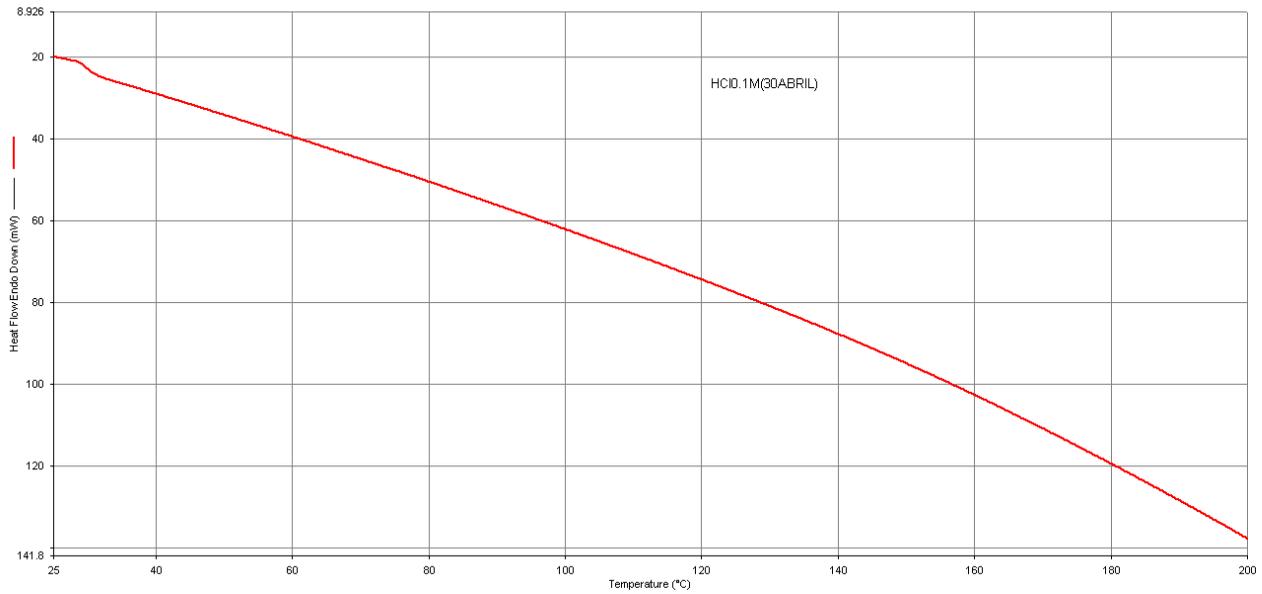


Figura No 9. Termográmá de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador HCl 1.0 M calentada a una temperatura inicial de 25 °C durante una corrida de 10°C /minuto hasta una temperatura de 200 °C con un flujo de nitrógeno de 15mL/ min.

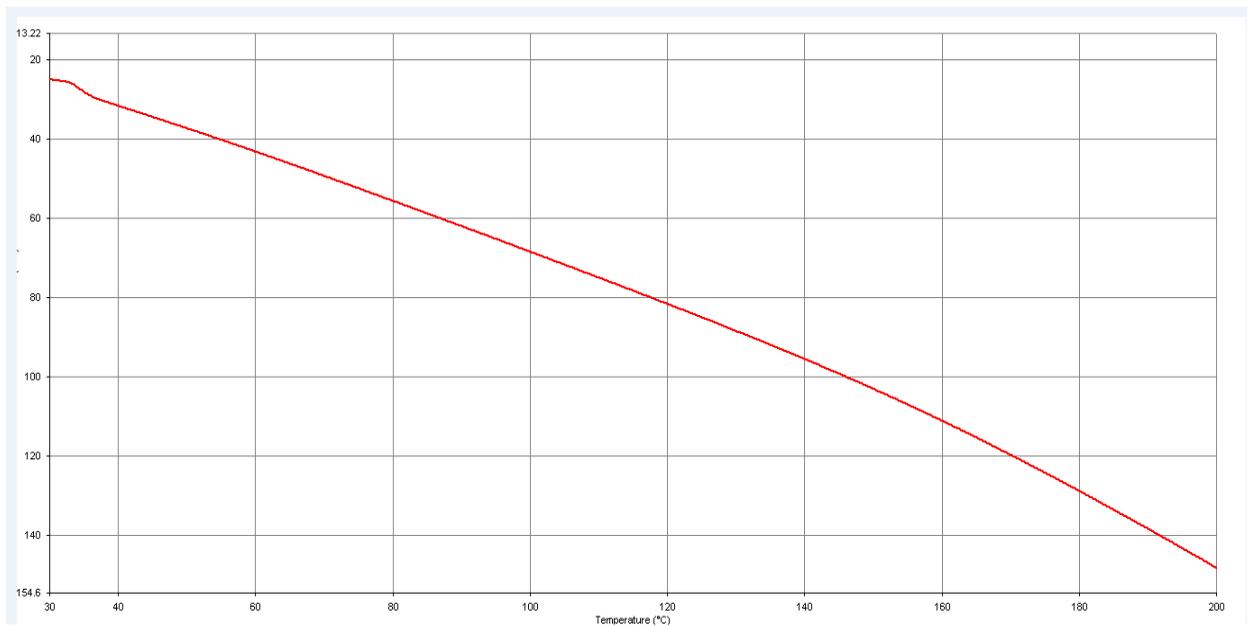


Figura No 10. Termogr ma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador NaOH 0.1 M calentada a una temperatura inicial de 25  C durante una corrida de 10 C /minuto hasta una temperatura de 200  C con un flujo de nitrógeno de 15mL/ min.

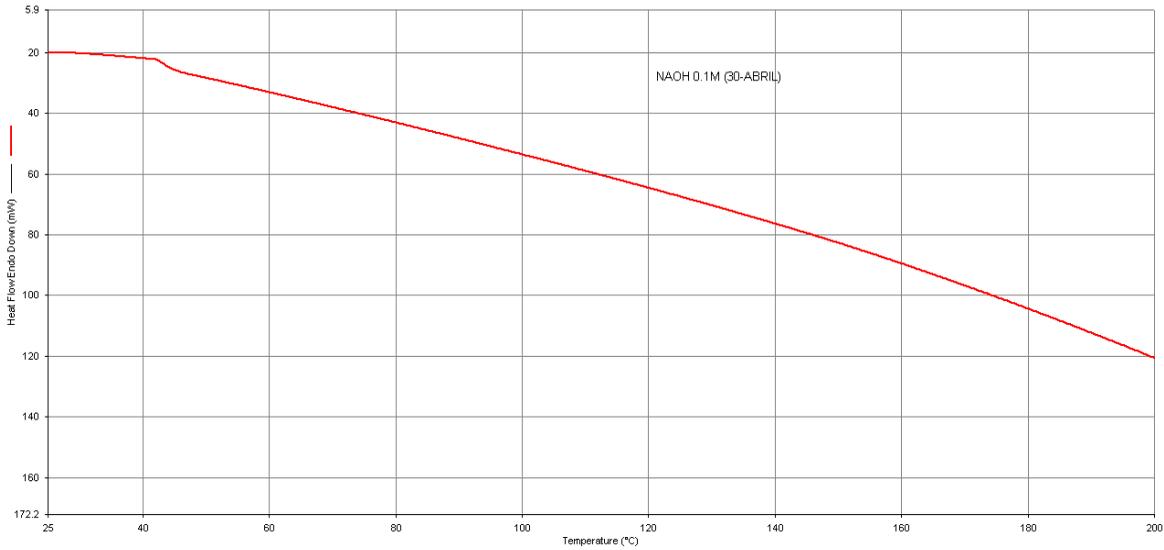


Figura No 11. Termogr ma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador NaOH 1.0 M calentada a una temperatura inicial de 25  C durante una corrida de 10 C /minuto hasta una temperatura de 200  C con un flujo de nitrógeno de 15mL/ min.

