



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

DISEÑO DE LAS CONDICIONES EXPERIMENTALES PARA LA
CONSTRUCCIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
GLIBENCLAMIDA LIBERADA A PARTIR DE MONOLITOS
ELABORADOS POR LA TÉCNICA SOL-GEL

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

YATZIRI SANTANA ESLAVA

DIRECTOR: DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

ASESORA: DRA. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT200815 “Diseño de matrices híbridas de liberación modificada preparadas mediante el proceso sol-gel, con actividad hipoglucemiante, aplicables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2”, por lo que se agradece el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico.

Dedicatorias

A mi madre:

Dedico este trabajo de Tesis a mi Madre María del Carmen Eslava Castillo. Gracias por tu apoyo y cariño incondicional, por comprenderme y orientarme en los momentos más difíciles de mi vida, las metas y objetivos logrados, son en gran medida, resultado del esfuerzo que has dedicado para formar personas de bien. Te amo mamita linda.

A mi padre y hermanas:

Gracias por compartir tristezas y alegrías, éxitos y fracasos, por todos los detalles que me han brindado durante mi vida como estudiante y por hacer de mi lo que soy ahora. Son un gran ejemplo a seguir.

Mauricio A.R.

Gracias por estar a mi lado en esta etapa tan importante, por tu comprensión y amor incondicional, guardo como un tesoro las cosas que me has enseñado, la forma de ver la vida de una perspectiva diferente, cada sonrisa que me brindas me motiva a seguir a delante.

Amigos:

Bonzo, Karla y Karen hermanitos del alma, fue un verdadero placer compartir con ustedes mi estancia en la universidad, gracias por esos momentos tan alegres que juntos pasamos, los voy a extrañar.

Dedicatorias

Agradezco profundamente a mi director y asesora de Tesis el Dr. Vicente Jesús Hernández Abad y a la Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González, por su gran labor en la formación de profesionistas y divulgación de conocimiento. Todo mi respeto y admiración para ustedes.

Agradezco a todos los sinodales que dedicaron tiempo y esfuerzo en la revisión de esta Tesis, sus comentarios y aportaciones nutrieron en gran medida este trabajo.

A mis Amigos del LIF:

Maestra Cyn, Dany, Brenda, Nacho, Jaqueline y Nancy, gracias por hacer más ameno el trabajo dentro del laboratorio, por brindarme su amistad y compartir esos momentos tan lindos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme sus puertas y hacer posible mi formación académica y profesional.

Índice General

1.	Introducción	1
2.	Marco Teórico	3
2.1	Diabetes mellitus	3
2.1.1	Tratamiento farmacológico.....	4
2.2	Glibenclamida.....	6
2.2.1	Propiedades.....	6
2.2.2	Problemas en la formulación de glibenclamida	7
2.3	Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM).....	8
2.3.1	Ventajas y desventajas de las FFLM	9
2.3.2	Sistemas matriciales	10
2.3.3	Cinéticas de Liberación.....	11
2.4	Proceso Sol-gel	13
2.4.1	Etapas del proceso sol-gel.....	14
2.5	Proceso de disolución	15
2.5.1	Factores que determinan la velocidad de disolución	15
2.6	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de fármacos	16
3.	Planteamiento del problema	18
4.	Hipótesis	20
5.	Objetivos	21
6.	Diagrama de flujo	22
7.	Metodología	23
7.1	Diseño	23
7.2	Población objetivo	23

7.3	Criterios	23
7.4	Variables.....	23
7.5	Material, equipos e instrumentos.....	24
7.6	Reactivos y materias primas.....	25
7.7	Procedimiento	25
7.7.1	Construcción de la curva de calibración.....	25
7.7.2	Selección del método analítico	26
7.7.3	Pruebas preliminares	26
7.7.4	Perfiles de disolución	27
8	Resultados y discusión.....	29
8.1	Pruebas preliminares.....	29
8.1.1	Influencia del filtro	29
8.1.2	Tiempos de muestreo	30
8.2	Perfiles de disolución.....	33
8.2.1	Modelo independiente.....	35
8.2.2	Cinética de disolución (Modelo dependiente)	39
9	Conclusiones	41
10	Referencias	Error! Bookmark not defined.

1. Introducción

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco que se disuelve en un intervalo de tiempo a partir de un medicamento. Permite conocer el patrón de liberación del fármaco, bajo un conjunto de condiciones seleccionadas.

La disolución es prerequisite indispensable para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos. La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene, depende de sus características fisicoquímicas, de los excipientes empleados, de la tecnología utilizada en su fabricación, así como de las condiciones establecidas en los estudios de disolución.

En las últimas décadas se han desarrollado sistemas o dispositivos que permiten liberar al fármaco de manera controlada, o bien ejercer su acción en una región determinada del cuerpo. El desarrollo de sistemas monolíticos puede ser considerado actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Para estas nuevas formas de dosificación también es indispensable la realización de estudios de disolución.

Considerando la escasa información que existe en México acerca del comportamiento de disolución en monolitos sol-gel, el presente estudio estableció las condiciones de pH y agitación que ayudaron a caracterizar la liberación de la glibenclamida a partir de estos sistemas, evaluando 3 valores de pH diferentes (5.5, 6.0 y 6.5) y dos velocidades de agitación (75 y 100 rpm).

Los resultados obtenidos permiten concluir que al utilizar solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 como medio de disolución y una agitación de 75 rpm, existe una mejor liberación del principio activo en comparación con las demás condiciones propuestas.

2. Marco Teórico

2.1 Diabetes mellitus

El término diabetes mellitus hace referencia a un grupo de enfermedades crónicas, caracterizadas por presentar concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglucemia), debido a que existe una baja producción de insulina en el páncreas, o bien, el organismo no la utiliza eficientemente.¹

El control inadecuado de la diabetes puede ocasionar daño en diversos órganos y sistemas, especialmente en los nervios y vasos sanguíneos.²

De acuerdo con el comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes (CEDCD) en 1997 se agruparon diversas enfermedades metabólicas con base en su origen patológico, dando lugar a cuatro grandes grupos de diabetes, las cuales se describen a continuación:

- **Diabetes mellitus tipo 1.** (Anteriormente denominada diabetes insulino-dependiente o diabetes juvenil).

Es una enfermedad autoinmune usualmente desarrollada en la niñez. Se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas, dando origen a una deficiencia total de insulina. Representa del 5 al 10% de los casos de diabetes.³

- **Diabetes mellitus tipo 2.** (Denominada anteriormente diabetes no insulino-dependiente o del adulto).

Tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, en donde intervienen factores genéticos y ambientales.

Dentro de los factores genéticos se encuentra un defecto en el funcionamiento de las células β o una alteración en la acción de la insulina (denominada resistencia a la insulina). Al combinarse con los factores ambientales dan origen a la diabetes tipo 2. Este tipo representa el 90% de los casos de diabetes a nivel mundial y se ha identificado que es consecuencia del sobrepeso e inactividad física.

- **Otros tipos específicos de diabetes.**

Este tercer grupo reúne una serie de situaciones clínicas con diagnóstico de diabetes mellitus que no tiene relación entre ellas, son raros tipos de diabetes y corresponden del 1 al 2% de los casos, son el resultado de síndromes genéticos específicos, del uso de algunos medicamentos o de otras enfermedades.³

- **Diabetes mellitus gestacional.**

Se define como cualquier grado de intolerancia clínica a la glucosa que se inicia o reconoce por primera vez durante el embarazo.

2.1.1 Tratamiento farmacológico

El tratamiento para la diabetes mellitus comprende una serie de estrategias nutricionales como la pérdida de peso, mejora en los hábitos alimenticios y actividad física. Para los pacientes con diabetes tipo 2, que no logran controlar sus niveles de glucosa en sangre por medio de cambios en la dieta y la actividad física, debe administrarse fármacos antidiabéticos. En los últimos años se han incrementado las familias de fármacos hipoglucemiantes, en la actualidad se puede encontrar una gran variedad de ellos, que pueden clasificarse de la siguiente manera:⁴

1. Secretagogos.

A) Sulfonilureas:

- Primera generación: tolbutamida, cloropropamida.
- Segunda generación: glibenclamida, glipizida, gliclazida.
- Tercera generación: glimepirida.

B) No sulfonilureas:

- Meglitinidas o glinidas.
- Repaniglinida, nateglinida.

2. Sensibilizadores de la acción de la insulina.

A) Biguanidas:

- Metformina y fenformina.

B) Tiazolidinedionas:

- Pioglitazona y rosiglitazona.

3. Inhibidores de la absorción de glucosa intestinal:

A) Inhibidores de la β -1-glucosidasa.

- Acarbosa y miglitol.

4. Fármacos que mimetizan la acción de incretinas:

A) Exenatida.

5. Inhibidores de la DPP-IV (dipeptidilpeptidasa tipo IV):

A) Sitagliptina

B) Vildagliptina

2.2 Glibenclamida

Es un fármaco hipoglucemiante del grupo de las sulfonilureas. Después de su introducción la glibenclamida se convirtió rápidamente en el hipoglucemiante oral más recetado en el mundo⁴ (Figura 1).

La glibenclamida es administrada en adultos en dosis iniciales que van de 2.5 a 5 mg/día, durante el desayuno, y si es necesario se ajusta a intervalos semanales con aumento de 2.5 mg hasta no más de 15 mg/día.

Generalmente es comercializada en comprimidos; sin embargo, también se puede encontrar como comprimidos micronizados en donde la dosis inicial es de 1.5 a 3 mg/día, ajustando la dosis en intervalos de 1.5 mg hasta un máximo de 12 mg/día.⁵

Es un fármaco altamente lipofílico, por lo que es capaz de permear fácilmente la mucosa gastrointestinal, su solubilidad en medios acuosos es escasa y de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) es considerada como un fármaco Clase II: Baja solubilidad, alta permeabilidad.⁶

2.2.1 Propiedades

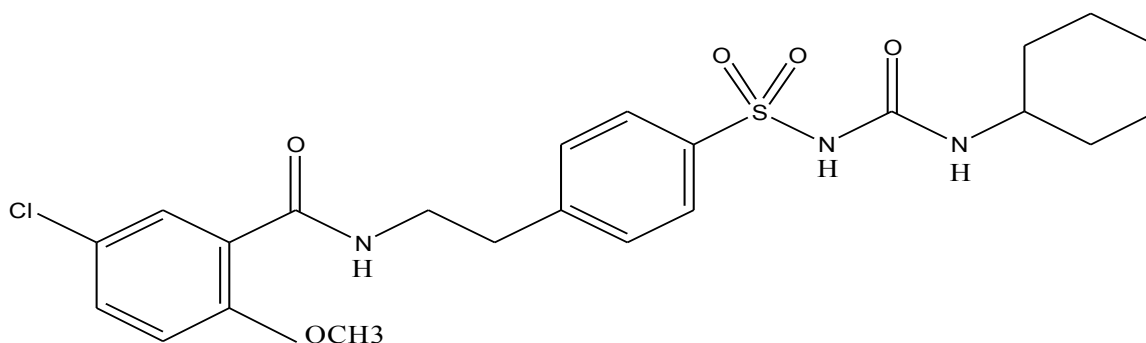


Figura 1. Estructura química

Se describe como un polvo cristalino blanco o casi blanco. Con un punto de fusión entre 169-174°C. Posee un pKa de 5.3.⁷ Es poco soluble en cloruro de metileno; ligeramente soluble en alcohol y metanol; casi insoluble en agua y éter dietílico.⁸

2.2.2 Problemas en la formulación de glibenclamida

La glibenclamida, como se ha mencionado en párrafos anteriores, es comercializada comúnmente en comprimidos de 2.5 a 5 mg. En algunos países puede encontrarse comprimidos micronizados, en donde el fármaco se formula utilizando un tamaño de partícula más pequeño, mejorando de esta manera su biodisponibilidad.⁵

Uno de los problemas que generalmente suele presentarse en la formulación de este activo es la adherencia de la mezcla de polvos a los punzones de la máquina tableteadora. Dicho problema no es reportado comúnmente en la literatura, debido a que es considerado como un conocimiento tácito. Sin embargo, observaciones realizadas en un laboratorio farmacéutico perteneciente al Ministerio de Salud en Brasil, demostraron que las tabletas de glibenclamida de 5 mg solían pegarse a los punzones durante el proceso de fabricación.⁹ Existen diversas causas que dan origen a éste fenómeno, incluso puede generar la pérdida de todo el lote de producción; además, es visto como una desviación grave o crítica, afectando el proceso de producción y la calidad del producto, sin mencionar las pérdidas económicas que esto conlleva. Entre los factores que se relacionan con dicho fenómeno, se incluyen: el proceso de fabricación (el ajuste en la fuerza de compresión y el área de contacto entre el punzón y el polvo), la formulación (relacionado con el uso de lubricantes y otros excipientes), las condiciones de la

mezcla de polvos (excesiva humedad en el granulado) y aspectos relacionados con el equipo (punzones rayados, limpieza e integridad de los golpes, etc).¹⁰

Otro aspecto no menos importante es la escasa solubilidad en agua con la que cuenta la glibenclamida, representando un factor crítico y de gran relevancia en la formulación de este activo, ya que como es bien sabido, la solubilidad es un criterio importante para obtener el efecto terapéutico deseado, independiente de la vía de administración utilizada. También plantea un desafío importante para la industria farmacéutica, ya que el 40% de las sustancias activas que están identificadas son insolubles o poco solubles en medios acuosos.¹¹

Además, existen informes que han documentado que la glibenclamida muestra grandes variaciones y una pobre biodisponibilidad en el organismo, como resultado de su baja solubilidad.¹² En vista de esto, los investigadores han desarrollado diversas técnicas para mejorar la velocidad de disolución como son la micronización, el cambio en la constante dieléctrica, amorfización, dispersión de sólidos, métodos de complejación, entre otros. Lo anterior con el fin de favorecer su biodisponibilidad, sin embargo, muchas de estas técnicas presentan algunos inconvenientes.^{13, 14}

2.3 Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM)

Los avances en la industria farmacéutica se han centrado en el descubrimiento de nuevos fármacos, así como en mejorar la administración de los ya existentes con el fin de optimizar su respuesta terapéutica.¹⁵

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a un grupo de sustancias químicas para modificar su interacción con el medio en el cual serán utilizadas, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción.

Hoy en día se aplican las técnicas más diversas para obtener la liberación modificada de un gran número de fármacos.¹⁶

2.3.1 Ventajas y desventajas de las FFLM

Actualmente se han documentado las ventajas y desventajas terapéuticas de las FFLM con respecto de las formas farmacéuticas convencionales por lo que a manera de resumen se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Potenciales ventajas y limitaciones de las formas farmacéuticas de liberación modificada.^{17,18}

Ventajas	Desventajas
Entrega del fármaco al sitio requerido	Altos costos en la fabricación
Mantenimiento de los niveles de fármaco en sangre dentro del intervalo deseado	Posible toxicidad de los materiales utilizados
Reducción de reacciones adversas	Correlaciones <i>in vitro/in vivo</i> difíciles de establecer.
Mejor aceptación del paciente al tratamiento	Posible sobredosificación por liberación inmediata e incontrolada de la dosis
Efecto terapéutico prolongado	Dificultad de ajuste de dosificación

Existen diversos criterios para clasificar los sistemas que permiten modificar la liberación del fármaco, puede ser de acuerdo a la vía de administración, al mecanismo de liberación o bien al sistema tecnológico empleado. Sin embargo, basándonos en este último criterio, se pueden encontrar sistemas donde los

principales mecanismos de control son por difusión y disolución, denominados comúnmente como sistemas matriciales.¹⁹

2.3.2 Sistemas matriciales

Los sistemas matriciales son considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos, en donde el fármaco se encuentra disperso homogéneamente en una matriz polimérica. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso llamado difusión.¹⁹ La difusión se genera cuando un fármaco atraviesa el polímero que conforma el sistema de liberación, debido al gradiente de concentración que existe entre el sistema de liberación y el medio circundante.²⁰ La velocidad de difusión depende de diversos factores como la temperatura, el tamaño del poro, la masa, y la viscosidad del medio.¹⁷ Por otra parte, estos sistemas pueden dividirse en tres grandes grupos según la naturaleza y características del polímero (Tabla 2):

Tabla 2. Clasificación de los sistemas matriciales según sus características.²⁰

Tipo de Matriz	Características	Proceso de liberación	Cinética de liberación
Matrices Inertes, plásticas o insolubles.	Forman una red sólida porosa. Presentan compatibilidad con fármacos y otros componentes. No tóxicos. Entre los polímeros que se utilizan en la elaboración de matrices inertes se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato entre otros.	El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz. Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad. El fármaco se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido. Este mecanismo depende de la concentración de fármaco, su solubilidad, de los aditivos, del tamaño de partícula, así como de los excipientes.	Ecuación de Higuchi

Tabla 2. Clasificación de los sistemas matriciales según sus características (Continuación).²⁰

Tipo de Matriz	Características	Proceso de liberación	Cinética de liberación
Matrices hidrofílicas	El proceso de manufactura es a menudo simple y barato. Es posible modificar el ambiente de disolución para controlar la velocidad de liberación creando un "micro-pH" en la matriz con el uso de sustancias apropiadas para estos fines.	La liberación del fármaco comienza con la entrada del medio circundante a la matriz, donde se disuelve una pequeña cantidad de fármaco que se encuentra en la superficie de la forma farmacéutica. El polímero se hincha por absorción de agua formando una barrera gelificada que facilita la entrada de los líquidos circundantes en las zonas más profundas del polímero. Posteriormente se disuelve el fármaco, y por medio de difusión atraviesa la capa gelificada.	Ecuación de Higuchi
Matrices lipofílicas	Son a menudo llamadas matrices insolubles o erosionables. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico; por lo general para la elaboración de estas matrices se utilizan glicéridos saturados, ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y ceras.	La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión o erosión.	Ecuación de Higuchi Liberación de acuerdo a cinética de primer orden Cinéticas de liberación de orden cero

2.3.3 Cinéticas de Liberación

Los sistemas matriciales presentan cinéticas de liberación diferentes a las de las formas farmacéuticas clásicas, las cuales son generalmente, gobernadas por un orden cero o por orden uno (Tabla 3). Las matrices compuestas por sílica gel presentan cinéticas de orden cero. Sin embargo, la liberación de fármacos, a partir de materiales mesoporosos ordenados, sigue el modelo de Higuchi: $% Q = k \cdot t^{1/2}$, es decir, que son dependientes de la \sqrt{t} .²¹

Tabla 3. Modelos cinéticos de liberación.²¹

Modelo	Ecuación	Aplicación
Orden cero	$\% Q = k_0 * t$	Velocidad de liberación constante; sistemas erosionables con área superficial constantes y sistemas con membranas que controlan la difusión, con gradiente de concentración constante sobre la membrana.
Primer orden	$\% Q = 100 (1 - e^{-kt})$	La cantidad de fármaco liberada depende de la difusión y/o disolución.
Huguchi	$\% Q = k * t^{0.5}$	Es un modelo de liberación controlada por difusión desde matrices homogéneas y matrices granulares.
Hixson-Crowell (Ley de la Raíz Cúbica)	$1 - (1 - F)^{1/3} = k_{hc} * t$	Modelo cinético para disolución de polvos; es utilizada para describir la liberación desde matrices isométricas erosionables (por ejemplo, esferas y cubos).

La sofisticación de los excipientes que pueden usarse, los costos en la fabricación y la cantidad de trabajo llevada a cabo para la obtención de sistemas matriciales son factores que deben tomarse en cuenta en el proceso de formulación. En los últimos años ha surgido un gran interés por la incorporación de fármacos en materiales cerámicos a través del método sol-gel, obteniendo así múltiples beneficios.

2.4 Proceso Sol-gel

El método sol-gel es una ruta de síntesis muy versátil, donde se generan materiales de gran pureza y homogeneidad a pequeña y gran escala, mismos en los que es posible controlar sus superficies, interfases y porosidad. El control del proceso permite variar la morfología de los materiales sintetizados obteniendo partículas, monolitos o fibras. Todas estas características generan materiales con alto valor añadido.²² Las propiedades del producto final dependen de las condiciones específicas de temperatura, disolvente, pH, catalizador, cantidad de agua y tiempo de agitación que sean utilizadas durante el proceso. Las ventajas que ofrece este procedimiento para la incorporación de fármacos son:

- Homogeneidad de la mezcla de precursores y de la microestructura (uniformidad y distribución de tamaño de partículas).
- Favorece la fabricación de formas y/o estructuras útiles no tradicionales.
- Permite la preparación o síntesis a bajas temperaturas.
- La estructura de la matriz se forma con grupos que pueden interaccionar con determinadas especies químicas; lo que permite incorporar enzimas, anticuerpos, células, fármacos, colorantes, etc.
- Logra la incorporación de fármacos de diferentes tamaños, formas y usos terapéuticos, ya que es posible conseguir una distribución homogénea del principio activo dentro de la matriz.
- Estas matrices protegen al principio activo contra la degradación.¹⁷

2.4.1 Etapas del proceso sol-gel

El desarrollo de la técnica sol-gel se basa principalmente en la reacción de los alcóxidos de silicio $\text{Si}(\text{OR})_n$ donde R es un grupo orgánico ($-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$), que en presencia de agua produce la hidrólisis de los grupos $\text{Si}-\text{OR}$, creando grupos silanol $\text{Si}-\text{OH}$ y liberando las correspondientes moléculas de alcohol ROH , o bien, liberando agua. La condensación entre los grupos silanol, puede entonces dar lugar a la formación de enlaces $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$. Este tipo de reacción es seguida por la polimerización inorgánica, obteniendo como resultado la formación de nanopartículas (Figura 2).

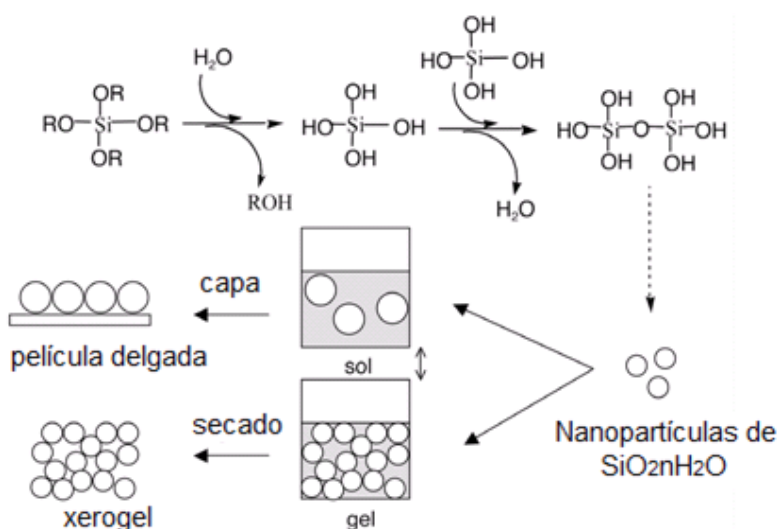


Figura 2. Representación esquemática del proceso sol-gel.²³

El devenir de estas soluciones resulta del equilibrio entre el crecimiento de las partículas obteniendo los soles, y la agregación de las partículas, lo que lleva a los geles. Este proceso es altamente dependiente del pH, en condiciones ácidas se obtienen densas redes, mientras que las condiciones alcalinas favorecen partículas porosas de gel, en las que es posible incorporar fármacos durante su

síntesis, mismos que, una vez administrados en un organismo vivo, deberán ser liberados para poder ejercer su efecto.²³

2.5 Proceso de disolución

La velocidad de disolución *In vitro* se puede definir como la cantidad de principio activo disuelto por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase líquido-sólido, en donde la temperatura y composición del disolvente juegan un papel muy importante.²⁴

Si se observa el fenómeno de disolución desde un punto de vista macroscópico, la disolución corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea, en donde las partículas liberadas se distribuyen en la fase disolvente mediante un proceso de difusión que tiene lugar en la superficie del sólido.²⁵

2.5.1 Factores que determinan la velocidad de disolución

Se han estudiado diversos factores que modifican la velocidad de disolución del principio activo de forma considerable, dichos factores deben tomarse en cuenta durante la realización de los estudios de disolución *In vitro* y pueden agruparse en cinco clases principales:

- I. Factores asociados a las propiedades físicas y químicas del fármaco.
- II. Factores asociados con la formulación del producto.
- III. Factores asociados con la forma de dosificación.
- IV. Factores que dependen del sistema.
- V. Otros factores.^{25,26}

2.6 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de fármacos

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de fármacos (BCS por sus siglas en inglés) es un marco científico para clasificar las sustancias activas basadas en su solubilidad y permeabilidad, estos factores están estrechamente relacionados con el proceso de absorción, por lo que plantea la posibilidad de establecer correlaciones *In vitro-In vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución *In vitro*. El BCS recomienda clasificar a los fármacos de la siguiente manera:

Clase 1: Fármacos con Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad

Clase 2: Fármacos con Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad

Clase 3: Fármacos con Alta Solubilidad - Baja Permeabilidad

Clase 4: Fármacos con Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Solubilidad: La solubilidad de un principio activo se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de un medio acuoso en un intervalo de valores de pH entre 1.0 y 8.0.

Permeabilidad: Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor de 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.²⁷

Una vez clasificado el fármaco de acuerdo con estas propiedades, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *In vitro* como predictores del comportamiento *In vivo*, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones

requeridas. Cabe mencionar que de acuerdo con el BCS la glibenclamida es considerada como un fármaco clase 2 contando con una baja solubilidad y alta permeabilidad. Para los fármacos clase 2 la velocidad de absorción es mayor que la de disolución, y es ésta última la que controla la velocidad de absorción *In vivo* (con excepción de medicamentos con dosis muy elevadas).²⁸

3. Planteamiento del problema

La diabetes mellitus es considerada como una enfermedad crónica, que en las últimas décadas se ha incrementado considerablemente, convirtiéndose en la epidemia del siglo XXI.

Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes, de las cuales, el 90% de los casos son diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

Para México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, el 9.17 por ciento de la población adulta ha tenido un diagnóstico de diabetes, lo cual se traduce en 6.4 millones de personas que padece dicha enfermedad en el territorio mexicano, cifras que han aumentado considerablemente en los últimos años.

Con base en lo anterior, existe el intento permanente de conseguir que el control de la glucemia sea constante durante todo el día, con la esperanza de reducir así los daños y disfunciones en órganos y tejidos causados por esta enfermedad. Para ello se han desarrollado nuevas tecnologías en la fabricación de medicamentos, un ejemplo de ello es la técnica sol-gel.

Gracias a esta técnica también se han creado sistemas de liberación controlada, que tienen como objetivo principal, que el fármaco permanezca en el cuerpo durante un periodo determinado a concentraciones establecidas. Sin embargo, existe poco conocimiento sobre la liberación y disolución de los principios activos formulados por esta técnica.

En el Laboratorio de Investigación Farmacéutica se han desarrollado matrices monolíticas de glibenclamida, un hipoglucemiante utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2. Debido a que no existen estudios sobre la disolución de este principio activo a partir de las matrices sol-gel, en el presente trabajo se pretende conocer: ¿Cuáles son las condiciones experimentales en las que se puede determinar el perfil de disolución de la glibenclamida liberada a partir de las matrices sol-gel?

4. Hipótesis

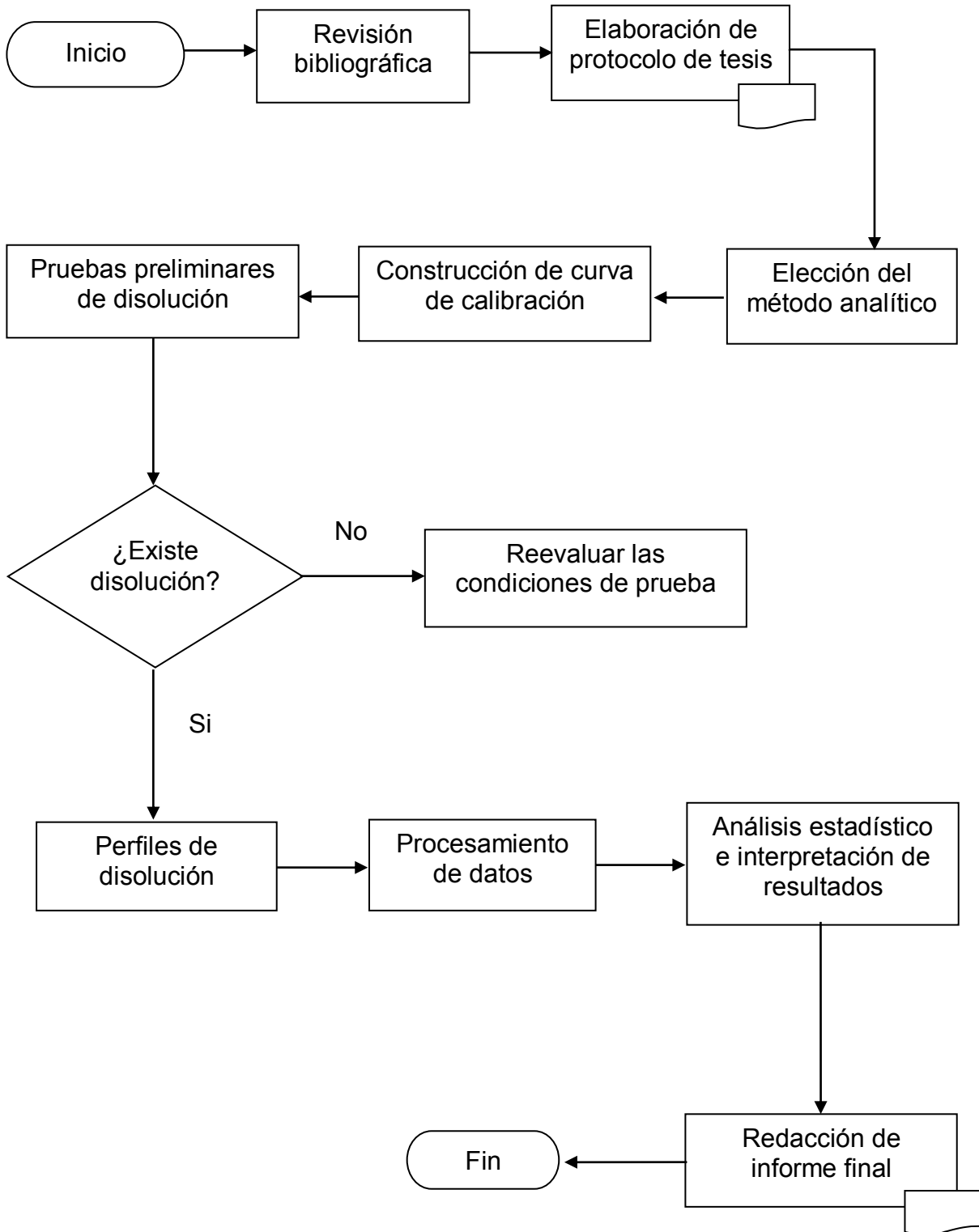
El correcto diseño de las condiciones experimentales para la prueba de perfiles de disolución permitirá caracterizar la liberación de la glibenclamida.

5. Objetivos

Objetivo general

- Determinar las condiciones experimentales de pH y agitación para la prueba de disolución que mejor caracterice el perfil de liberación de glibenclamida a partir de monolitos elaborados por la técnica sol-gel.

6. Diagrama de flujo



7. Metodología

7.1 Diseño

- Actitud del investigador: Experimental
- Época de recolección de información: Prospectivo
- Cinética del estudio: Transversal
- Cantidad de poblaciones a investigar: Descriptivo
- Tipo de estudio: Estudio experimental aleatorio controlado

7.2 Población objetivo

- Población de estudio: Monolitos de glibenclamida de 5 mg, fabricadas con la técnica sol-gel.

7.3 Criterios

- Criterios de inclusión: Monolitos de glibenclamida fabricados con la técnica sol-gel que contengan lo equivalente a 5 mg de glibenclamida.
- Criterios de exclusión: Monolitos que floten en el medio de disolución.
- Criterios de eliminación: Monolitos que no liberen el fármaco.

7.4 Variables

- pH
- Agitación

7.5 Material, equipos e instrumentos

Material	Capacidad
Matraz volumétrico	10 y 25 mL
Probeta	500 y 1000 mL
Micropipetas	1-10 y 100-1000
Pipeta graduada	1 mL
Vasos de precipitados	10, 500, 1000, 4000 mL
Columna para HPLC C ₈ Phenomenex	15.0 x 4.6 mm
Tubos de ensayo	n/a
Equipo de filtración para HPLC	n/a
Viales para HPLC	n/a
Reservorios de vidrio	n/a
Vasos para disolutor	n/a
Muestreadores	n/a
Gradilla	n/a
Soporte universal	n/a
Pinzas de tres dedos	n/a
Agitador magnético	n/a
Mortero con pistilo	n/a

Equipos e instrumentos	Marca y modelo
Balanza analítica	Ohaus EP214C
Micro balanza	Mettler MT5
Potenciómetro	Mettler Toledo
Sonicador	Branson
Disolutor	Vankel 700
HPLC Organizador Detector Automuestrador Bomba	Hitachi Primaide
Bomba de vacío	Arsa AR-1500L
Parilla de agitación	Thermolyne
Termómetro	Brannan
Cronómetro	Sana 1040

7.6 Reactivos y materias primas

Reactivo	No. de Lte.	Marca	Grado
Metanol	9093-03	J.T. Baker	HPLC
Acetonitrilo	9093-03	J.T. Baker	HPLC
Fosfato de potasio monobásico, monohidratado	B33C31	J.T. Baker	Analítico
Fosfato de potasio dibásico, heptahidratado	C51C16	J.T. Baker	Analítico
Glibenclamida (materia prima)	Donación	n/a	n/a
Glibenclamida (estándar)	SLBG3358V	Sigma-Aldrich	HPLC
Ácido clorhídrico	209353R	Merck	Analítico
Hidróxido de sodio	7680-04	Macron	Farmacéutico
Octilsulfonato de sodio	226-195-4	Sigma-Aldrich	Analítico

7.7 Procedimiento

7.7.1 Construcción de la curva de calibración

Se construyó una curva de calibración en un rango de concentración de 2-10 µg/mL. Se pesó lo equivalente a 2.5 mg de estándar de glibenclamida que fue transferida a un matraz volumétrico de 25 mL, llevando a la marca con metanol. Se tomaron alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 mL las cuales fueron transferidas a matraces volumétricos de 10 mL, se llevó a volumen con el medio de prueba para su posterior inyección.

7.7.2 Selección del método analítico

Condiciones del equipo: Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución Hitachi Primaide equipado con un detector de UV a 254 nm y una columna cromatográfica Phenomenex Luna C₈ (2) 100 A (15.0 X 4.6 mm). Se ajustó la velocidad de flujo a 2 mL por min.

Fase móvil: acetonitrilo: solución amortiguadora de fosfatos pH 5.25, 0.05 M (55:45). Después de ajustar el pH se adicionó octilsulfonato de sodio (10^{-5} M) manteniendo en agitación hasta disolver. La fase móvil fue preparada, filtrada y desgasificada diariamente, utilizando un equipo Millipore y sometiendo a baño de agua con ultrasonido durante 30 min. Cabe mencionar que el método analítico para la cuantificación de glibenclamida se validó en estudios previos.²⁹

7.7.3 Pruebas preliminares

7.7.3.1 Influencia del filtro

Se preparó 3 series de soluciones de glibenclamida a una concentración de 10 µg/mL por sextuplicado, la primera serie fue filtrada a través de un filtro Swinnex, la segunda serie se filtró a través de un Acrodisco de nylon de 0.45 µm, en ambos casos los filtros fueron hidratados con medio de prueba antes de ser utilizados. La última serie no se filtró, sirviendo de referencia. Las muestras fueron inyectadas al cromatógrafo y se determinó el porcentaje de fármaco retenido en los filtros.

7.7.3.2 Tiempos de muestreo

Se evaluó tres valores de pH (5.5, 6.0 y 6.5, utilizando 2 vasos para cada pH, lo anterior sirvió de referencia para visualizar el comportamiento de disolución que

presentaba los monolitos), a una velocidad de agitación de 75 rpm.

Se pesó lo equivalente a 5 mg de glibenclamida (16.6 mg de monolito sol-gel) se transfirió a vasos de disolución conteniendo 500 mL de los medios de prueba desgasificados con vacío para eliminar el aire disuelto.

Se estableció los tiempos de muestreo, tomando alícuotas de 3 mL cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos hasta las 2 horas, y después cada 60 minutos hasta completar 8 horas, las muestras fueron inyectadas directamente al Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución.

Al analizar las respuestas obtenidas, se decidió continuar con el estudio tomando alícuotas cada 24 horas hasta completar 7 días.

7.7.4 Perfiles de disolución

Se construyó perfiles de disolución de la glibenclamida liberada a partir de monolitos sol-gel, utilizando diferentes condiciones de prueba (Tabla 4).

Se pesó la matriz equivalente a 5 mg de glibenclamida, se utilizó como medio de disolución 500 mL de solución amortiguadora de fosfatos a tres valores de pH distintos (5.5, 6.0 y 6.5, esta vez utilizando 6 vasos para cada pH), así como dos velocidades de agitación (75 y 100 rpm), a una temperatura de 32 ± 0.5 °C.

Se tomó alícuotas de 6 mL sin reposición del medio, no excediendo el 10% del volumen total de cada vaso de disolución²⁹ a los siguientes tiempos: 72, 96, 120, 144, y 168 horas. Las muestras fueron transferidas a viales para su posterior inyección en el cromatógrafo.

Con los datos obtenidos para las diferentes condiciones de prueba, se calculó el factor de similitud (f_2) y el tiempo medio de disolución de la glibenclamida.

El método modelo dependiente también fue empleado para evaluar la cinética de liberación de la glibenclamida en los monolitos mediante la aplicación de cuatro modelos matemáticos: ecuación de orden cero, de primer orden, Hixson-Crowell así como Higuchi.

Tabla 4. Condiciones experimentales para los perfiles de disolución de glibenclamida.

Equipo	SA de fosfatos pH 5.5	SA de fosfatos pH 6.0	SA de fosfatos pH 6.5
Aparato	Aparato II (Paletas)	Aparato II (Paletas)	Aparato II (Paletas)
Velocidad de rotación (rpm)	75 y 100	75 y 100	75 y 100
Temperatura del medio (°C)	32 ± 0.5	32 ± 0.5	32 ± 0.5
Volumen del medio (mL)	500	500	500
No. De vasos para cada pH	6 vasos	6 vasos	6 vasos
Puntos de muestreo	72, 96, 120, 144, y 168 hrs	72, 96, 120, 144, y 168 hrs	72, 96, 120, 144, y 168 hrs
Volumen de la alícuota	6 mL	6 mL	6 mL
Inyección de muestras al HPLC	✓	✓	✓

*SA= solución amortiguadora

8. Resultados y discusión

8.1 Pruebas preliminares

8.1.1 Influencia del filtro

Se evaluó la influencia del filtro por sextuplicado utilizando una concentración de $10 \mu\text{g/mL}$, de acuerdo con la metodología descrita en la sección 7.7.3.1. En la Figura 3 se muestran los cromatogramas obtenidos durante la prueba.

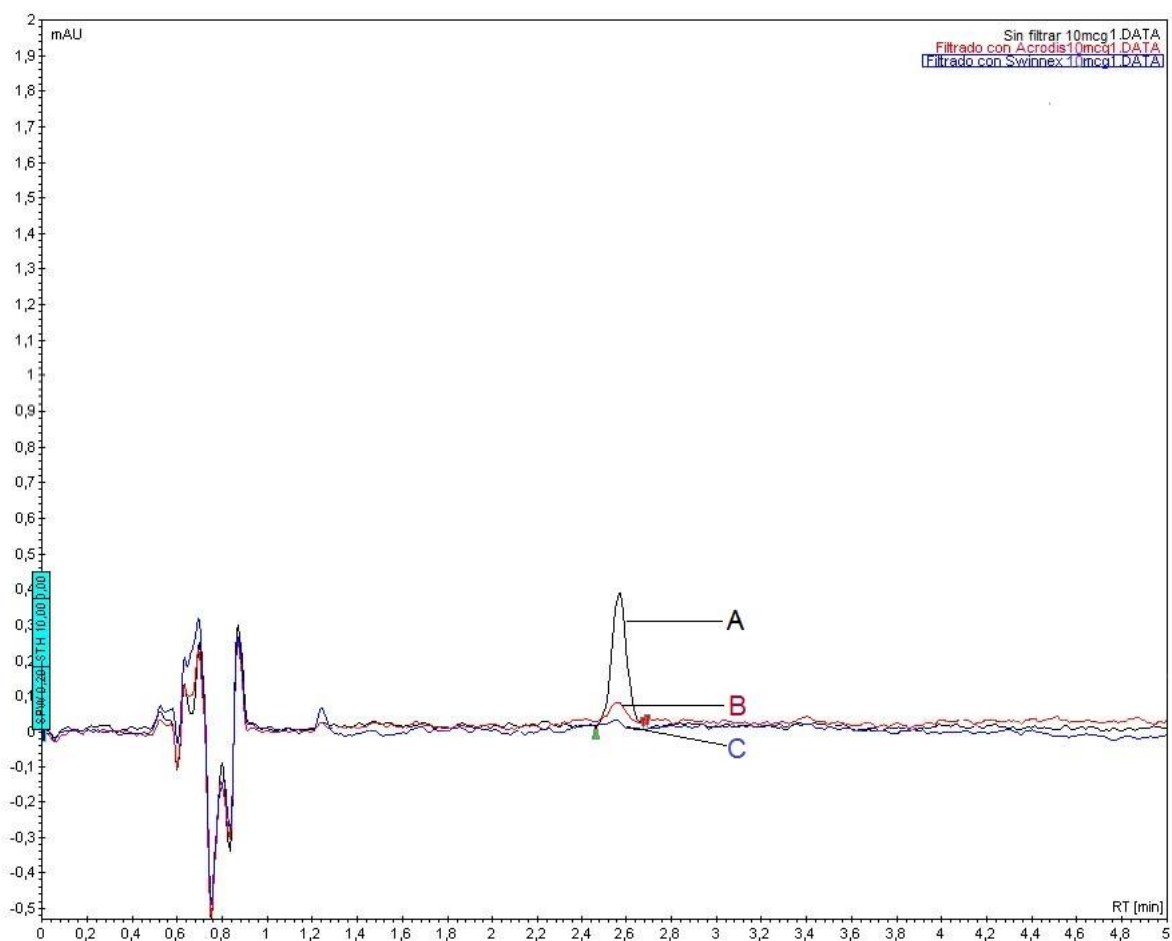


Figura 3. Cromatograma de la interferencia del filtro. Concentración de las muestras $10 \mu\text{g/mL}$. A)

Muestra de Glibenclamida sin filtrar, B) Muestra filtrada a través de filtro Swinnex, C) Muestra filtrada a través de Acrodisco de nylon $45 \mu\text{m}$.

Para cada serie de muestras se determinó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación, posteriormente se calculó el porcentaje de fármaco retenido con respecto a las muestras sin filtrar, encontrando que para el filtro Swinnex es de 73.38 %, mientras que al utilizar el Acrodisco de nylon se obtuvo un porcentaje de fármaco retenido del 55.26 %.

De acuerdo con la NOM-177 “La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%”.³⁰ Debido a que en ambos casos existía un alto porcentaje de glibenclamida retenida se optó por inyectar directamente las muestras al cromatógrafo, tomando como principio que los monolitos sol-gel no contienen excipientes que pudieran afectar la determinación, además que la liberación transcurre sin la desintegración de las matrices, lo que conlleva no tener fármaco sin disolver en las muestras.

8.1.2 Tiempos de muestreo

Inicialmente se monitoreó la disolución de la glibenclamida tomando alícuotas de 3 mL y realizando muestreos cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos hasta las 2 horas, y después cada 60 minutos hasta completar 8 horas. Como se puede observar en la Figura 4, dentro de las primeras 8 horas no se logró detectar ni cuantificar al fármaco de interés, ya que no se observó señal al tiempo de retención correspondiente a la glibenclamida (2.6 min) que fuera distinguible del ruido de la línea base en las condiciones de análisis utilizadas (Figura 5). Por lo tanto, se optó por realizar muestreos cada 24 horas hasta completar 7 días.

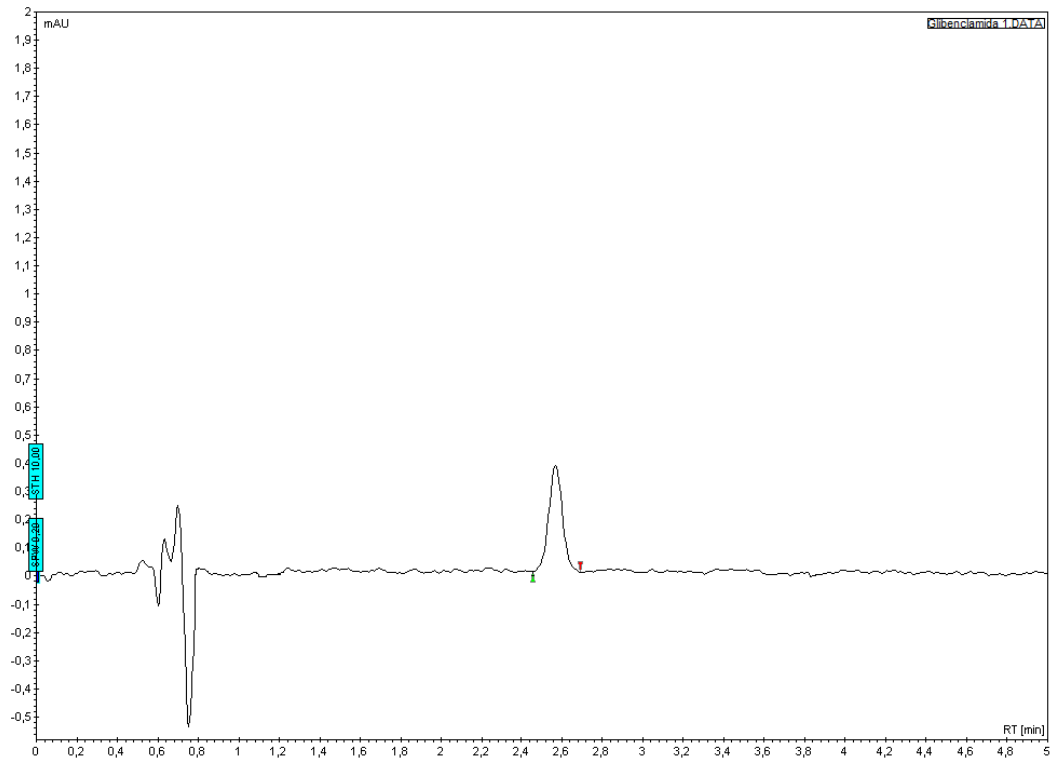


Figura 5. Cromatograma de glibenclamida 10 µg/mL (tiempo de retención 2.6 min)

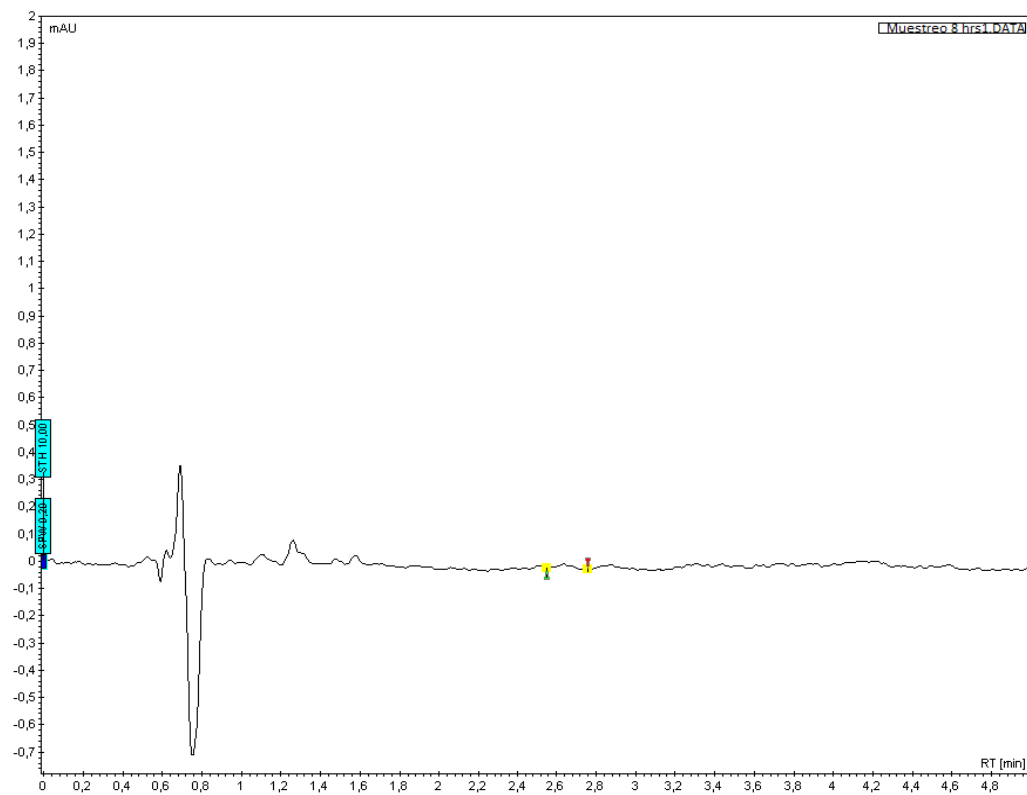


Figura 4. Cromatograma de disolución de glibenclamida, tiempo de muestreo 8 hrs.

En los tiempos de muestreo correspondientes a las 24 y 48 horas, Figura 6, se logró detectar al fármaco en solución, indicando que el proceso de disolución estaba en proceso (Figuras 6 y 7).

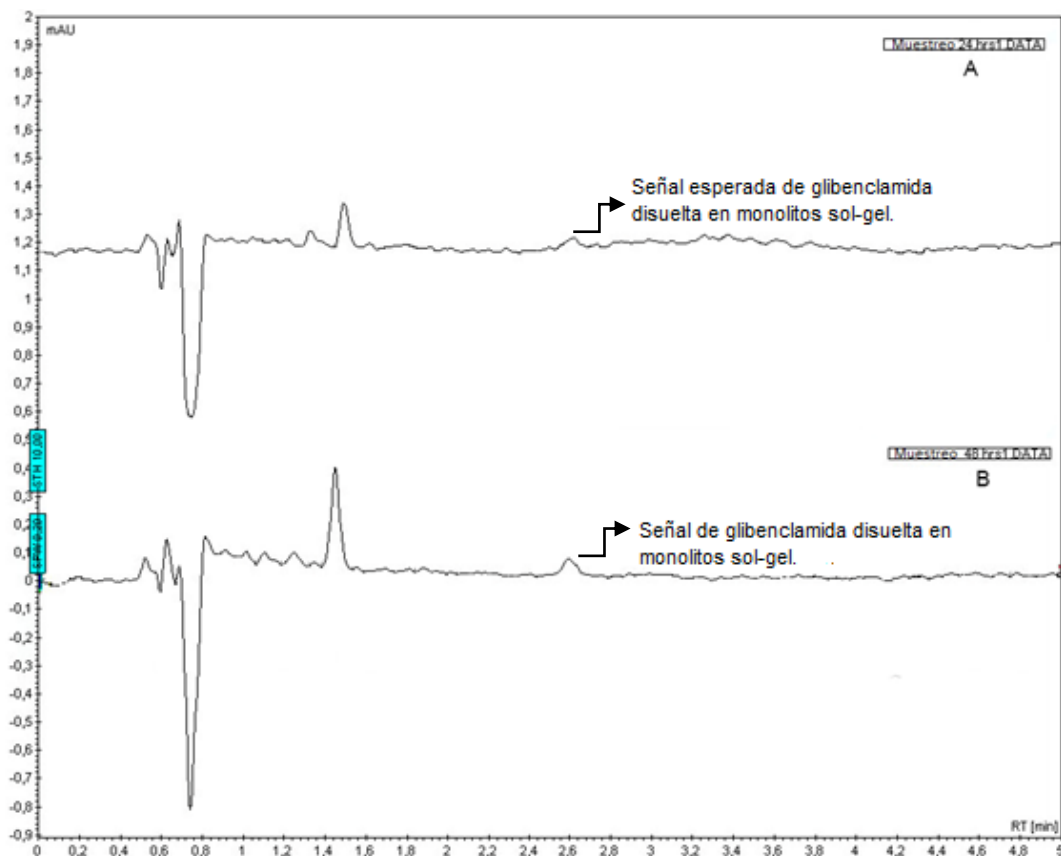


Figura 6. Cromatograma de disolución de glibenclamida. A) tiempo de muestreo 24 hrs, B) tiempo de muestreo 48 hrs

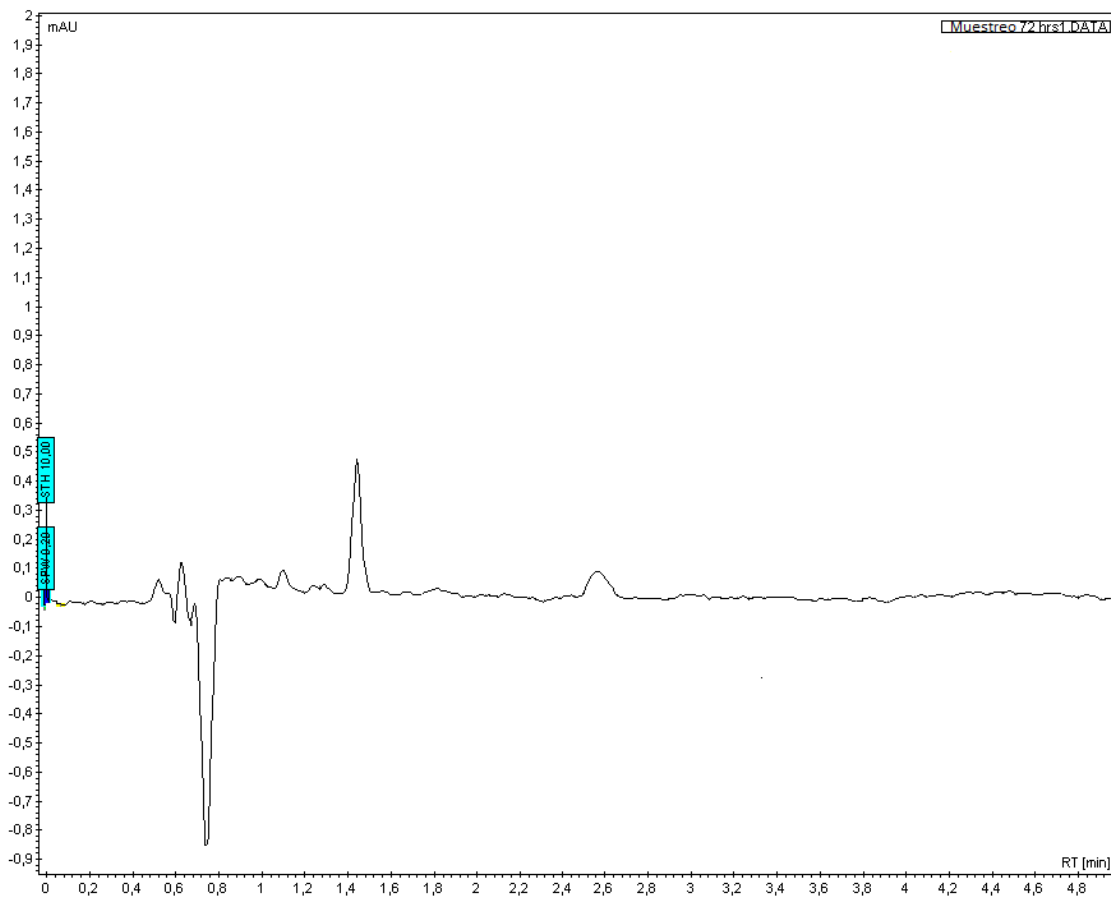


Figura 7. Cromatograma de disolución de glibenclamida, tiempo de muestreo 72 hrs.

8.2 Perfiles de disolución

Después de realizar las pruebas preliminares que ayudaron a establecer los tiempos de muestreo, se prosiguió con la disolución del activo a diferentes valores de pH (5.5, 6.0 y 6.5), utilizando dos velocidades de agitación (75 y 100 rpm).

En la Figura 8 se reporta la cantidad de glibenclamida disuelta (mg) vs el tiempo (h), donde se observa, que la mayor cantidad de fármaco disuelto se presenta transcurridas las 168 horas.

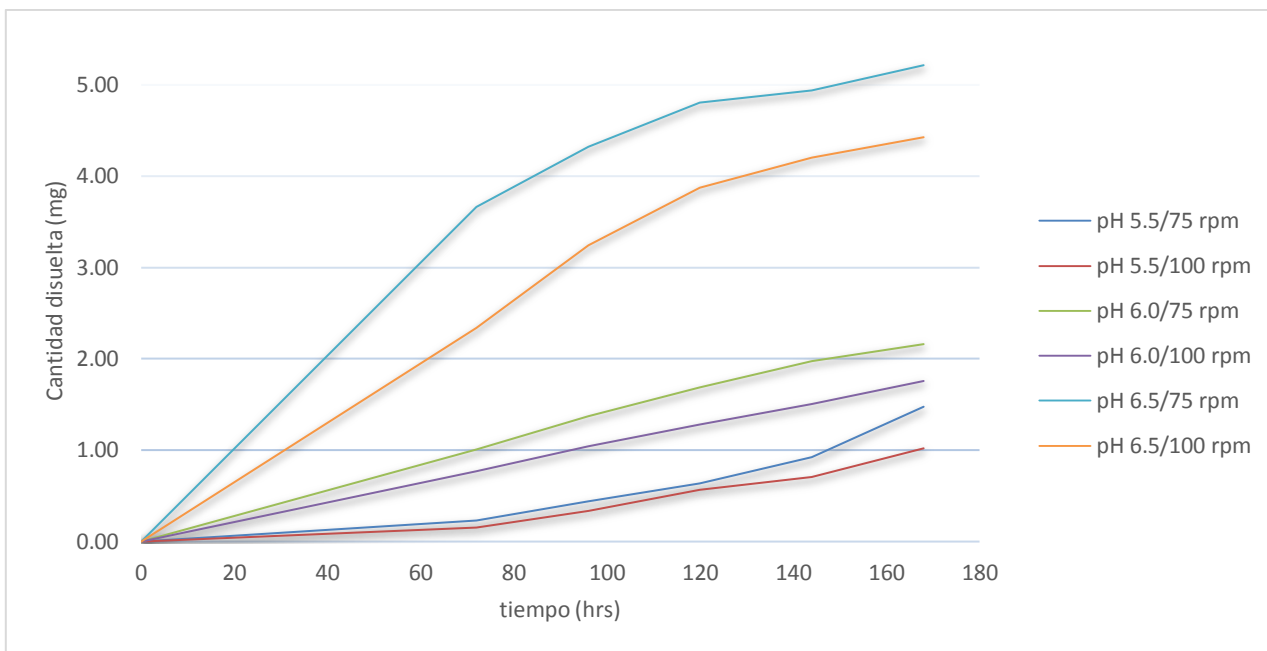


Figura 8. Perfiles de liberación de monolitos de glibenclamida a diferentes condiciones de estudio, empleando 500 mL de medio de disolución a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ (Aparato II paletas). Cada punto representa el promedio de 6 unidades.

Como se puede apreciar, al aumentar el pH del medio aumenta la cantidad de fármaco liberado, ya que existe una mayor disolución a pH 6.5 en comparación con pH 6.0 o 5.5 (Figura 8).

La cantidad de glibenclamida disuelta a los valores de pH mencionados a las 168 h es de 5.22, 2.16 y 1.48 mg, respectivamente; tomando en cuenta una agitación de 75 rpm. Agitación que en todos los casos mostró una mejor liberación del principio activo. Para la segunda condición de agitación (100 rpm), la máxima cantidad de fármaco liberado transcurridas las 168 h fue de 4.43, 1.76 y 1.02 mg respectivamente.

El comportamiento pH dependiente que presenta la disolución de la glibenclamida ha sido observado en estudios previos³¹ en donde se reportó un mayor porcentaje de fármaco liberado a pH más alcalino (solución amortiguadora de borato pH 9.5)

sin embargo, un valor de pH alto es de poca relevancia para las condiciones fisiológicas que se pudieran encontrar en el organismo.³² Otro factor importante a mencionar, es la solubilidad de la glibenclamida, en donde se ha estudiado que dicha propiedad también resulta ser pH dependiente.³³

Con el propósito de ampliar el conocimiento sobre la liberación de la glibenclamida, se decidió realizar comparaciones más certeras de los perfiles de disolución obtenidos.

Existen diferentes métodos que pueden ser empleados en la comparación de perfiles de disolución, entre los que se encuentran los métodos modelo dependiente y modelo independiente.

Un método modelo independiente simple es el cálculo del factor de similitud (f_2), el cual especifica que dos perfiles se consideran similares si los valores de f_2 se encuentran entre 50 y 100.³³ Así mismo, se incluyó la determinación del tiempo medio de disolución (TMD), ayudando a visualizar el tiempo promedio requerido para la disolución del principio activo.

8.2.1 Modelo independiente

8.2.1.1. Cálculo del factor de similitud (f_2)

El cálculo de f_2 se realizó a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto, para cada par de condición, comparando pH entre sí y agitaciones entre sí.

Para efectos de identificación se le asignó una letra a cada condición de estudio, así mismo, el cálculo se realizó tomando en cuenta no más de un valor, después de que la primera condición alcanzara el 85% disuelto.

En primera instancia se compararon las dos velocidades de agitación 75 vs 100 rpm (Tablas 5), obteniendo un valor de 59.31 al utilizar solución amortiguadora pH 5.5, un valor de 65.90 a pH 6.0 y 49.42 a pH 6.5. Lo anterior indica que existe un comportamiento similar entre las condiciones A y B, C y D, ya que los valores de f_2 son mayores a 50, caso contrario al comparar las condiciones E y F, las cuales no cumplen con el criterio de aceptación para asegurar la similitud entre los dos perfiles de disolución.

Por otro lado, los valores de f_2 variando el pH y manteniendo una misma velocidad de agitación, son menores a 50 en todos los medios de disolución propuestos (Tabla 6 y 7), comprobando que no existe similitud en ninguno de los casos.

Tabla 5. Valores de f_2 obtenidos al comparar pH 5.5, 6.0 y 6.5.

pH 5.5		pH 6.0		pH 6.5	
100 rpm	75 rpm	100 rpm	75 rpm	100 rpm	75 rpm
A	B	C	D	E	F
59.31		65.90		49.42	

Tabla 6. Valores de f_2 obtenidos al comparar las agitaciones de 75 rpm.

75 rpm					
pH 5.5	pH 6.0	pH 5.5	pH 6.5	pH 6.0	pH 6.5
A	C	A	E	C	E
24.60		15.93		38.56	

Tabla 7. Valores de f_2 obtenidos al comparar las agitaciones de 100 rpm.

100 rpm					
pH 5.5	pH 6.0	pH 5.5	pH 6.5	pH 6.0	pH 6.5
B	D	B	F	D	F
32.14		23.21		45.92	

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos a partir de los perfiles de disolución, se determinó que la condición F es la que mejor discrimina la disolución de la glibenclamida (velocidad de agitación de 75 rpm, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5), ya que presenta una mejor liberación transcurridas las 168 horas. Sin embargo, con la obtención de los perfiles no es posible concluir que F sea la única condición que cumpla con éstas características. Por lo tanto, el cálculo de f_2 también ayudó a demostrar si existía similitud entre el mejor perfil obtenido (condición F) con respecto a las demás condiciones probadas.

Al corroborar que el factor de similitud es menor a 50 se determina que F es la mejor condición, ya que ninguna curva de disolución presenta un comportamiento similar a esta.

8.2.1.2 Tiempo medio de disolución (TMD)

Éste enfoque modelo independiente, es una medida de la velocidad del proceso de disolución, en donde se realizan comparaciones directas con los datos de disolución obtenidos.³⁴ Además, para las formas farmacéuticas de liberación

sostenida puede ayudar a determinar el efecto retardante que ejerce el polímero o la matriz que contiene al principio activo.³⁵

Tabla 8. Valores obtenidos para el tiempo medio de disolución (TMD) en términos acumulativos.

Velocidad de agitación	Condición	pH	TMD (h)
75 rpm	A	5.5	174.33
	B	6.0	77.68
	C	6.5	108.46
	D	5.5	124.21
100 rpm	E	6.0	82.73
	F	6.5	106.49

La Tabla 8 muestra los resultados obtenidos del tiempo medio de disolución, evidenciando que las condiciones A y D son las que presentan un mayor valor para este parámetro, por tanto, cuanto mayor sea el TMD, más lenta será la velocidad de liberación de la glibenclamida desde los monolitos sol-gel.

En contraste, las condiciones B y E (utilizando pH 6.0) muestran un valor inferior con respecto a las demás condiciones, en donde el tiempo promedio requerido para la liberación de la glibenclamida oscila entre 77.68 y 82.63 horas respectivamente.

8.2.2 Cinética de disolución (Modelo dependiente)

El método modelo dependiente se empleó para evaluar la cinética de liberación de la glibenclamida mediante la aplicación de cuatro modelos matemáticos: orden cero, primer orden, Hixson-Crowell y Higuchi.

Tabla 9. Valores de r^2 mediante la aplicación del modelo dependiente (orden cero, primer orden, Hixson-Crowell y Higuchi).

Velocidad de agitación	pH		Orden cero	Orden 1	Hixson- Crowell	Higuchi
			% No Disuelto	In % ND	$\sqrt[3]{\% ND}$	$\sqrt{t} vs \% ND$
75	5.5	A	0.9464	0.9595	0.9515	0.9834
	6.0	B	0.9867	0.9562	0.9303	0.9999
	6.5	C	0.9290	0.9896	0.9863	0.9524
100	5.5	D	0.9869	0.9885	0.9845	0.9942
	6.0	E	0.9977	0.9777	0.9647	0.9999
	6.5	F	0.9290	0.9891	0.9659	0.9771

Al ajustar los datos a los diferentes modelos de disolución (Tabla 9), se encontró que los estimados del coeficiente de determinación para las condiciones C y F se ajustan a la cinética de primer orden, este modelo sugiere que la velocidad de liberación es directamente proporcional a la cantidad de glibenclamida que permanece en los monolitos, en donde velocidad de liberación disminuye con el tiempo.^{21,22}

Por último, en las condiciones A, B, D y E la liberación de glibenclamida se ajusta al modelo de difusión de Higuchi, que describe la liberación del fármaco mediante un proceso de difusión, basado en la Ley de Fick.²² Esta relación puede ser usada para describir la disolución del principio activo a partir de formas farmacéuticas de liberación modificada, como es el caso de los sistemas de liberación transdérmica y matrices poco solubles en agua.^{21,22,36}

9. Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, se logró encontrar la mejor condición de pH y agitación para caracterizar la liberación de la glibenclamida contenida en monolitos sol-gel, observando que al utilizar solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5 como medio de disolución y una agitación de 75 rpm, existe una mayor liberación del principio activo en comparación con las demás condiciones propuestas, hecho que fue corroborado al realizar el cálculo del factor de similitud, demostrado que ninguna curva presenta un comportamiento similar a la condición seleccionada.

Por otro lado, se observó que la disolución de la glibenclamida está fuertemente influenciada por el pH del medio, ya que al evaluar el pH más bajo (5.5) se obtuvo una menor cantidad de fármaco liberado.

En cuanto a la cinética de disolución, la condición elegida se ajustó a un modelo de primer orden, el cual sugiere que la velocidad de liberación es proporcional a la cantidad de fármaco que permanece en los monolitos, en donde la velocidad de liberación va disminuye con el tiempo. Las demás condiciones estudiadas se ajustaron al modelo de difusión de Higuchi.

10. Referencias

1. Reinauer H, Home PD, Kanagasabapathy AS, Heuck C. Diagnóstico y monitorización de la diabetes mellitus desde el laboratorio. Madrid: Organización Mundial de la Salud. 2003:12-17.
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Diabetes, nota descriptiva 312. OMS [actualizado Ene de 2015; citado 5 mayo 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
3. Peretta MD. Reingeniería Farmacéutica: Principios y protocolos de la atención al paciente. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2005. p. 446
4. Vergara LA. Insulina e hipoglicemiantes orales. En: Fundamentos de Farmacología. México: Editorial Trillas. 2010: 174-80.
5. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 36 ed. London: PhP. 2009.
6. Abd Elbary AA, Salem HF, Maher ME. *In vitro* and *in vivo* evaluation of glibenclamide using surface solid dispersion (SSD) Approach. Br. J. Pharm. Toxicol; 2011; 2(1):51-62.
7. O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. New Jersey: Royal Society of Chemistry. 2001: 703
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10 ed. México: Secretaria de Salud, México. Tomo I, p. 1029-1030.
9. Boniatti J, Cerqueira ALP, De Souza AC, Hoffmeister CRD, Da Costa MA, Prado LD, et al. Galenic approaches in troubleshooting of glibenclamide tablet

- adhesion in compression machine punches. Saudi Pharmaceutical Journal. 2013; 22:445–453.
10. Picker KM. Tablet production systems: Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes. New Jersey: John Wiley & Sons. 2008: 1053–1058.
 11. Mokale V, Patil K, Khatik T, Sutar Y. Glyburide nanosuspension: Influence of processing and formulation parameter on solubility and in vitro dissolution behavior [serial on the Internet]. Asian Journal of Pharmaceutics. 2013; 7(3): 111-117. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/260618242_AsianJPharm_2013_7_3_111_120085
 12. Guan J, Han J, Zhang D, Chu C, Liu H, Zhang T, et al. Increased dissolution rate and oral bioavailability of hydrophobic drug glyburide tablets produced using supercritical CO₂ silica dispersion technology. Eur J Pharm Biopharm. 2013; 86(3): 376-382.
 13. Bachhav YG, Patravale VB. SMEDDS of glyburide: Formulation, *in vitro* evaluation, and stability studies. AAPS PharmSciTech. 2009;10(2):482-487.
 14. Mudgal SS, Jayaprakash, S, Nagrajan M, Pancholi SS. Influence of the efavirenz micronization on tableting and dissolution. Pharmaceutics. 2012; 4: 431-441.
 15. Shen IS, Jasti RB, Xiaoling L. Design of Controlled-Release Drug Delivery Systems. En: Standard Handbook of Biomedical Engineering and Design [Internet]. California: University of the Pacific. 2004 [citado 25 Abr 2016].

Available from: http://ptik.unhas.ac.id/tahir/BAHAN-KULIAH/BIO-MEDICAL/NEW/HANBOOK/22_Design_Of_Controlled-release_Drug_Delivery_Systems.pdf

16. Suñé NJM, Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración [libro electrónico]. Barcelona: Fundación Promoción Médica; 2002 [citado Abr 2016]. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunenegre.pdf>.
17. Villarreal SLY. Evaluación *in vitro* e *in vivo* de las características de liberación de gabapentina a partir de biomateriales obtenidos vía sol-gel [Tesis]. Universidad Autónoma de Nuevo León: Facultad de Ciencias Químicas; 2011.
18. Sáez V, Hernáez E, López L. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. Rev. Iberoam. Polim. 2003;4 (2): 111-116.
19. Costa E, Arancibia A, Aiache J. Sistemas Matriciales. Acta Farm. 2014; 23 (2):259 -265.
20. Aragón FJ, González SR, Fuentes EG. Estudio in vitro de liberación de fármacos desde un biomaterial compuesto. Revista CENIC. Ciencias Químicas, vol. 41, 2010: 1-8
21. Vallet RM, Doadrio VLA. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas. 19 ed. Madrid: Real Academia Nacional De Farmacia. 2011: 77-83.
22. Nieto PA. Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y de carbón [tesis doctoral]. Madrid, Universidad Complutense De Madrid: Facultad de Farmacia, 2011: 14-17.

23. Cardin T, Boissiere M, Livage J. Sol-gel Chemistry in Medicinal Science, Current Medicinal Chemistry 2006;13 (1): 1-10.
24. Hanson WA. Handbook of Dissolution Testing. 2 ed. USA: Aster Publishing Corporation; 1991. 13-26.
25. Cid CE. Factores que influyen en la velocidad de disolución. Correlación entre los ensayos de disolución y los estudios de absorción *In vivo*. Whashington: Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos;1981. 1-8.
26. Ghayas S, Sheraz MA, Anjum F, Baig MT. Factors Influencing the Dissolution Testing of Drugs. Pak. J. Health Research 2013; 1(1): 01-11.
- 27 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for dissolution testing of oral solid immediate release dosage forms. Official Journal. E.E.U.U. Vecina. G. 2002.
28. Nainar S, Rajiah K, Angamuthu S, Prabakaran D, Kasibhatta R. Biopharmaceutical Classification System *in Invitro/ In-vivo* Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. Trop J Pharm Res 2012; 11(2): 319-329.
29. Bárcenas HJS. Propuesta de un método alternativo para la cuantificación de glibenclamida en estudios de perfil de disolución por CLAR [tesis]. México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. 2013.
30. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben

sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas.

31. El-Massik MA, Darwish IA, Hassan EE, El-Khordagui. Development of dissolution medium for glibenclamide. *International Journal of Pharmaceutics* 1996; 140:69-76.
32. Kaali RN, Rye RM, Wisman D, York P. Dissolution of glibenclamida: The role of particle size. *J. Pharm. Pharmacol* 1987; 39:44.
33. Jung HC, Anda JG, Rubio CK, Mayet CL. Comparación de perfiles de disolución. Impacto en los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . *Rev Mex Cienc Farm* 2012; 43(3): 67-71.
34. Costa FO, Sousa JJS, Pais AC. Comparison of dissolution profiles of ibuprofen pellets. *Journal of Controlled Release* 2003; 89:199-212.
35. Pérez GM, Oribio LY, Baena AY. Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 2013;42(2):169-189.
36. Costa P, Susa LJM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001; 13:123-133.