



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

---

---

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

EFFECTO DEL SECADO EN LA LIBERACIÓN DE GLIBENCLAMIDA CONTENIDA  
EN MATRICES SOL-GEL

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:  
**ROMERO FUENTES OSCAR ROBERTO**

**DIRECTOR:**  
DRA. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

**ASESOR:**  
MASS CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS



CIUDAD DE MÉXICO, 2017.



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.

## AGRADECIMIENTO

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.

## AGRADECIMIENTO

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de desenvolverme como alumno sin importar mi estrato social y por impulsar tanto mi crecimiento académico como profesional, a través de un desarrollo científico, tecnológico, social y cultural.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Vicente Jesús Hernández Abad, a la Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González y a la maestra Cynthia Espinosa Contreras por darme la oportunidad de formar parte del gran proyecto que representa el Laboratorio de Investigación Farmacéutica y por los inagotables recursos humanos, críticos, profesionales, objetivos, analíticos y éticos, que sesión tras sesión nutrían una meta, la búsqueda renovada de la mejor versión de mi como profesionista.

A mis sinodales por su acertada crítica, así como al tiempo y esfuerzo invertido en este trabajo.

A mis compañeras Valeria, Gabriela y Jennie por su esfuerzo, compromiso, tiempo y conocimiento en beneficio de este trabajo, por su amistad, por superar nuestras indiferencias y transformarlas en buenos y lindos momentos.

Al laboratorio de catálisis del Instituto de Física de la UNAM por la pronta e importante información aportada.

## DEDICATORIA

A mis dos increíbles padres Fuentes Álvarez María Teresa y Romero González Roberto Emilio, quienes me enseñaron que el éxito se construye día con día y quienes me brindan su inagotable apoyo, amor, confianza y esfuerzo para alcanzar mis metas.

A mis hermanos Romero Fuentes Axel Alejandro y Romero Fuentes Ari Brandon por demostrarme que no existe unión más grande que la familia, por su cariño, motivación y enormes alegrías. Y para quienes siempre contarán con mi apoyo.

A maestros, compañeros y amigos que formaron parte de mi estancia en la universidad.

En memoria de mi maravilloso abuelo Fuentes Bernal Agustín y mi querido primo Romero Bello Rogelio.

A todos aquellos que alguna vez creyeron que podrían alcanzar sus sueños y pusieron todo su esfuerzo para lograrlos.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	6
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	7
2.1. Hipoglucemiantes orales “Glibenclamida”	7
2.1.1. Mecanismo de acción	7
2.2. Formas farmacéuticas de Glibenclamida disponibles	8
2.3.- Ventajas de una forma farmacéutica de Glibenclamida como un sistema de liberación modificada	9
2.4. Disolución y sistemas de liberación modificada	10
2.4.1. Tipos de matrices de liberación modificada	12
2.4.2. Sistemas cerámicos	15
2.5. Proceso Sol-Gel	16
2.5.1. Materiales de partida en el proceso Sol-Gel	16
2.5.2. Reacciones involucradas en el proceso Sol-Gel	17
2.5.2.1. Etapa de gelificación y envejecimiento	19
2.5.2.2. Etapa de secado	19
2.5.3. Diferencias entre xerogeles y aerogeles después del secado	20
2.5.4. Características y factores involucrados en la formación del xerogel	20
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>22</b>
<b>4. OBJETIVO</b>	<b>23</b>
4.1. Objetivos específicos	23
<b>5. HIPÓTESIS</b>	<b>24</b>
<b>6. DISEÑO EXPERIMENTAL</b>	<b>25</b>
6.1. Tipo de diseño de investigación	25
6.2. Condiciones de secado a evaluar sobre las matrices Sol-Gel	25
6.3. Población objetivo	25
6.4. Población a estudiar	25
6.4.1. Criterios de inclusión	25
6.4.2. Criterios de exclusión	25
<b>7. MATERIALES</b>	<b>26</b>
7.1. Equipos e instrumentos	26
7.2. Material	26
7.3. Reactivos	27
<b>8. DIAGRAMA DE FLUJO</b>	<b>28</b>
<b>9. METODOLOGÍA</b>	<b>29</b>
9.1. Fabricación de un lote de 100 mL de matriz Sol-Gel de glibenclamida	29
9.2. Secado de las matrices Sol-Gel	29
9.2.1. Secado de las matrices Sol-Gel a temperatura ambiente	29
9.2.2. Secado de las matrices Sol-Gel en estufa de calentamiento	29
9.3. Controles de calidad de las matrices Sol-Gel de glibenclamida	29
9.3.1. Determinación del % de humedad de las matrices Sol-Gel	29
9.3.2. Determinación de la dureza de las matrices Sol-Gel	29
9.3.3. Valoración para la cuantificación de glibenclamida	30
9.4. Construcción de los perfiles de disolución de las matrices Sol-Gel de glibenclamida	31
9.4.1. Comparación de los perfiles de disolución de las matrices Sol-Gel de glibenclamida	32
9.5. Análisis BET	32
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>33</b>

10.1. Porcentaje de humedad .....	33
10.2. Dureza .....	34
10.3. Análisis BET .....	35
10.4. Valoración .....	35
10.5. Perfiles de disolución .....	36
<b>11. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
11.1. Porcentaje de humedad .....	37
11.2. Secado de un gel débilmente ramificado.....	37
11.3. Dureza .....	38
11.4. Análisis BET.....	39
11.5. Valoración .....	41
11.6. Perfiles de disolución .....	42
11.6.1. Comparación de perfiles de disolución.....	42
11.6.1.1. Métodos modelo independiente .....	42
11.6.1.2. Método modelo dependiente.....	44
11.6.1.3. Método estadístico (ANOVA de un factor) .....	44
<b>12. CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>13. REFERENCIAS .....</b>	<b>48</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Marcas y presentaciones comerciales de glibenclamida disponibles en México .....	8
Tabla 2. Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada .....	10
Tabla 3. Componentes inorgánicos utilizados para la síntesis de matrices cerámicas que pueden usarse como vehículos para la liberación de principios activos .....	15
Tabla 4. Principales alcóxidos empleados en el proceso Sol-Gel .....	16
Tabla 5. Equipos e instrumentos utilizados; marca y modelo .....	26
Tabla 6. Material y marca utilizada .....	26
Tabla 7. Reactivos utilizados; marca, número de lote y pureza.....	27
Tabla 8. Porcentaje de humedad presente en los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado .....	33
Tabla 9. Dureza presente en los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado .....	34
Tabla 10. Resultados de BET Y BJH proporcionados por el laboratorio de catálisis del Instituto de física de la UNAM .....	35
Tabla 11. Valoración de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado .	35
Tabla 12. Valores de $f_2$ de los perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado tras un proceso de disolución de 8 h.....	42
Tabla 13. Tiempo medio de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado tras un proceso de disolución de 8 h .....	43
Tabla 14. Cinética de liberación a la cual se ajustan de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado.....	44
Tabla 15. ANOVA de un factor para el análisis de los resultados de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a diferentes condiciones de secado.....	45
Tabla 16. ANOVA de un factor para el análisis de los resultados de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las cuatro condiciones de secado.....	45
Tabla 17. ANOVA de un factor para el análisis de los resultados de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las condiciones de secado de temperatura ambiente y 60 °C .....	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la Glibenclamida .....	7
Figura 2. Representación esquemática del proceso de difusión del principio activo desde la matriz inerte .....	12
Figura 3. Representación esquemática del proceso de liberación del principio activo desde una matriz hidrofílica .....	13
Figura 4. Representación esquemática de la liberación del principio activo desde una matriz lipídica .....	14
Figura 5. Características estructurales del gel mediante catálisis ácida .....	18
Figura 6. Características estructurales del gel mediante catálisis básica .....	18
Figura 7. Los aerogeles son extraordinariamente ligeros .....	20
Figura 8. Monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente, 110, 90 y 60 °C.....	33
Figura 9. Característica estructural de una fracción lateral del xerogel fabricado en el laboratorio .....	34



Figura 10. Perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado .....	36
Figura 11. Isothermas de los monolitos secados a 60 °C .....	39
Figura 12. Isothermas de los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente, 110 y 90 °C .....	40

## 1. INTRODUCCIÓN

Debido a sus propiedades fisicoquímicas y estructurales, las matrices Sol-Gel permiten nuevas aplicaciones en campos tanto de la medicina como de la farmacología, como vehículos para la liberación de principios activos que permitan transportarlos al sitio de interés controlando la dosificación con la finalidad de reducir al mínimo los efectos secundarios, modificar el tiempo de vida media del fármaco en el plasma, incrementar la estabilidad del principio activo o favorecer su actividad terapéutica. Sus propiedades además, permiten proteger selectivamente a los principios activos evitando la desnaturalización inducida por los cambios de pH y temperatura, con la ventaja de presentar compatibilidad con los sistemas biológicos debido a su naturaleza inerte.

A nivel nacional, de acuerdo con la Federación Mexicana de Diabetes A.C., la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra entre las primeras causas de muerte y cerca de 4 millones de personas han sido diagnosticadas con esta enfermedad.<sup>1</sup> Por su parte el INEGI reportó que, durante 2011, 70 de cada 100 mil personas murieron por este padecimiento.<sup>2</sup> A nivel mundial, de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF), México ocupa el sexto lugar mundial en número de personas con diabetes<sup>3</sup> y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que las muertes por diabetes aumentarán más de un 50% en los próximos 10 años, y se prevé que se convierta en el año 2030 en la séptima causa mundial de muerte.<sup>4</sup>

Se han sintetizado un gran número de agentes antidiabéticos o hipoglucemiantes que se administran por vía oral, dirigidos a este tipo de diabetes, dentro de los cuales se encuentra la glibenclamida. La glibenclamida es un hipoglucemiante que pertenece al grupo de las sulfonilureas de segunda generación, que estimula la secreción de insulina y que continúa siendo la sulfonilurea más prescrita actualmente.

En este proyecto se fabricaron sistemas cerámicos de este principio activo mediante el método Sol-Gel y se evaluó el efecto del proceso de secado en la liberación de glibenclamida contenida a través de la construcción de perfiles de disolución de glibenclamida liberada utilizando la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

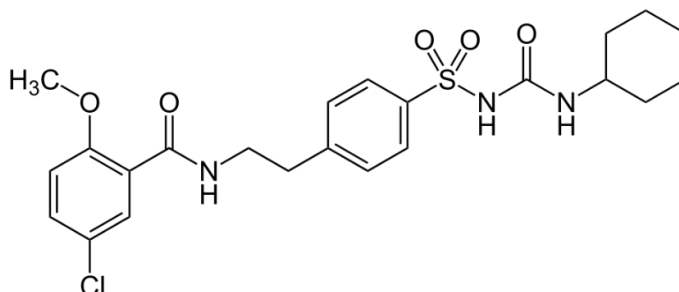
El proceso de secado de las matrices Sol-Gel se realizó mediante técnicas de secado convencionales, con las cuales se eliminó el disolvente a cuatro condiciones: a temperatura ambiente y a condiciones de 60, 90 y 110 °C en una estufa de secado. Mediante estas técnicas se obtuvieron productos denominados xerogeles.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Hipoglucemiantes orales, Glibenclamida

La glibenclamida es un hipoglucemiante que pertenece al grupo de las sulfonilureas de segunda generación, las cuales son fármacos secretagogos de insulina que mejoran y aumentan su secreción endógena. Sin embargo, todos los derivados de las sulfonilureas suelen generar reacciones adversas, dentro de las cuales destaca la hipoglucemia y la irritación del tubo digestivo.<sup>5</sup>

Es altamente lipofílica, posee un punto de fusión entre 169-174 °C y un pKa de 5.3. En alcohol y metanol es ligeramente soluble y casi insoluble en agua y éter dietílico.<sup>6</sup>



*Figura 1. Estructura química de la Glibenclamida.*

#### 2.1.1. Mecanismo de acción

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la hiperglucemia es siempre producto de un desequilibrio entre la cantidad necesaria de insulina para regular los procesos metabólicos y la cantidad de esta secretada por las células beta del páncreas.

La glibenclamida estimula la secreción de insulina por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans mediante el siguiente mecanismo:

- Las sulfonilureas se unen a un receptor de la membrana del complejo de canales de potasio dependientes de ATP ( $K_{ATP}$ ), denominado receptor de sulfonilureas (SUR1) e inhiben su actividad. La inhibición de los canales causa despolarización de la membrana celular.
- Esto genera la entrada de calcio a través de canales dependientes de voltaje, con lo cual aumenta la concentración de calcio intracelular y se induce la secreción de insulina (mediante exocitosis).

La glibenclamida se administra por vía oral y se absorbe de manera eficaz en el tubo digestivo, aunque conviene recordar que los alimentos y la hiperglucemia inhiben la motilidad gastrointestinal y retrasan su absorción. Se une a proteínas plasmáticas en un 97%, especialmente a la albúmina, lo que implica interacciones con otros fármacos. Posee una semivida de 3-5 horas y ejerce su efecto hipoglucemiante durante 12-24 horas.

Se metaboliza en el hígado y genera metabolitos parcialmente activos que se eliminan por la orina y, en menor proporción por la bilis, por lo que debe manejarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.<sup>7,8</sup>

## 2.2. Formas farmacéuticas de Glibenclamida disponibles

El tratamiento con glibenclamida se encuentra disponible en formas farmacéuticas sólidas de administración oral en dos tipos de formulación: una formulación de tabletas de liberación inmediata (liberación convencional) disponible en dosis de 1.25, 2.5 y 5 mg, con una posología habitual de 1.25-20 mg/día y una formulación de tabletas de glibenclamida micronizada disponible en tabletas divisibles de 1.5, 3 y 6 mg. Estas últimas diseñadas para mejorar la biodisponibilidad y la administración de una dosis menor a la habitual de 0.75-12 mg/día.<sup>9,10</sup>

La glibenclamida es un medicamento de alta presencia en México, que de acuerdo con un estudio realizado por *Gómez García et al.*, representa el hipoglucemiante más prescrito en monoterapia, con un 52.8%.<sup>11</sup> Además, actualmente está incluido en el cuadro básico de medicamentos 2016 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) dentro del grupo no.5 de medicamentos destinados a endocrinología y metabolismo.

En la Tabla 1 se ilustran las marcas y presentaciones disponibles de glibenclamida en México, de acuerdo con el Compendio farmacológico mexicano en su versión más actual:<sup>12</sup>

<b>Tabla 1. Marcas comerciales de glibenclamida.</b>	
<b>Marcas disponibles en México:</b>	<b>Presentaciones disponibles:</b>
Apogly®	Frasco con o sin caja con 15, 30, 50 o 60 tabletas de 5 mg Caja con 30, 50 o 60 tabletas de 5 mg
Bruce®	Caja con 50 tabletas de 5 mg Frasco con 50 o 100 tabletas de 5 mg Sector salud: Caja y frasco con 50 tabletas de 5 mg
Daonil®	Caja con 20, 30 o 50 tabletas de 5 mg
Diabetid®	Caja con 30 o 50 tabletas de 5 mg
Euglucon®	Caja con 30 o 50 tabletas de 5 mg
Glemicid®	Caja y frasco con 15, 30, 50 o 60 tabletas de 2.5 y 5 mg
Glibenil®	Caja con 50 tabletas de 5 mg
Glibenval®	Caja con frasco 50 tabletas ranuradas de 5 mg
Glicavin®	Caja con 50 tabletas de 5 mg
Glipar®	Caja con 20, 30 o 50 tabletas de 5 mg en tiras celopolial Caja con frasco con 30, 50 o 100 tabletas de 5 mg
Glucoven®	Caja con 30 o 50 tabletas de 5 mg
Insusym®	Caja con 50 tabletas de 5 mg en tiras de celopolial Caja con frasco con 50, 100 o 150 tabletas de 5 mg Genérico: Caja con 50 tabletas de 5 mg o frasco con 50, 100 o 150 tabletas de 5 mg
Lawazin®	Frasco con 30 tabletas de 5 mg
Norboral®	Caja con 50 tabletas de 5 mg Frasco securitainer con 50 tabletas de 5 mg Caja con 15, 30 o 40 tabletas de 10 mg

**Tabla 1. Marcas comerciales de glibenclamida. Cont.**

<b>Otras marcas disponibles:</b>
Biojara <sup>®</sup>
Biostin <sup>®</sup>
Diglexol <sup>®</sup>
Glifarcil <sup>®</sup>
Glucal <sup>®</sup>
Mibeclag <sup>®</sup>
Ocrix <sup>®</sup>
Reglusan <sup>®</sup>

Actualmente no existe un sistema farmacéutico de liberación modificada de glibenclamida, aunque en el mercado se encuentra disponible un sistema de liberación prolongada de glipizida, un hipoglucemiante de menor potencia que se encuentra dentro de una cubierta no absorbible que contiene un compartimiento osmótico que se expande con lentitud y que proporciona una liberación prolongada a través del tracto gastrointestinal con una mayor efectividad que su sistema farmacéutico de liberación inmediata, sin embargo, no muestra ninguna ventaja terapéutica frente a la glibenclamida.<sup>9</sup>

### **2.3. Ventajas de una forma farmacéutica de Glibenclamida como un sistema de liberación modificada**

Un sistema de liberación modificada de glibenclamida presentaría las siguientes ventajas farmacoterapéuticas frente a sus homólogos de liberación inmediata:

1. Mejora del perfil de reacciones adversas: Al disminuir la incidencia y gravedad de los efectos adversos en el tubo digestivo generados por la liberación rápida de fármacos irritantes a partir de formas farmacéuticas convencionales. Todos los derivados de las sulfonilureas incluyendo a la glibenclamida suelen generar irritación del tubo digestivo.<sup>6</sup>
2. Reducción de las fluctuaciones de fármaco en las concentraciones plasmáticas: La reducción o eliminación de las fluctuaciones en el nivel sanguíneo permite mejorar el manejo del estado patológico. Los efectos adversos relacionados con concentraciones máximas elevadas se reducen con sistemas de liberación modificada; dentro de los cuales destaca la hipoglucemia en formas farmacéuticas de glibenclamida convencionales.
3. Los sistemas de liberación modificada pueden mejorar la biodisponibilidad: El aumento de la biodisponibilidad se puede obtener con la localización en ciertas regiones del tubo digestivo y las características del sistema de liberación modificada. Los sistemas matriciales de naturaleza porosa denominados xerogeles, se caracterizan por poseer un tamaño de poro pequeño y una gran área superficial que proporciona mejoras en el proceso de disolución.

4. Reducción de la frecuencia de administración: Al reducir la cantidad total de fármaco a lo largo del tratamiento se disminuyen o eliminan también los efectos adversos locales y sistémicos, además, se puede mantener la acción terapéutica de un fármaco durante el período nocturno sin dosis.<sup>13,15</sup>
5. Reducción del costo económico: Aunque el costo unitario de un sistema de liberación modificada es mayor que el de los sistemas convencionales, el costo promedio del tratamiento en un extenso período de tiempo puede ser más bajo.<sup>14</sup>

#### 2.4. Disolución y sistemas de liberación modificada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo.

La siguiente tabla muestra la clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada:<sup>15</sup>

Tabla 2. Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada.	
Forma de liberación:	Ejemplos:
<p><b>De liberación retardada:</b> En las cuales el principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico. Son formas con cubierta entérica o sensibles al pH, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemas gastrorresistentes</li> <li>• Sistemas entéricos</li> </ul>
<p><b>De liberación controlada:</b> En las cuales el principio activo se libera escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción), alargándose el efecto terapéutico.</p> <p><b>Estas formas se clasifican a su vez en:</b></p> <p><b>De acción sostenida:</b> En las cuales el principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.</p> <p><b>De acción prolongada:</b> En las cuales el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto y después se libera de forma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bombas osmóticas</li> <li>• Matrices inertes, lipídicas o hidrófilas.</li> <li>• Microcápsulas, microgránulos o</li> </ul>

**Tabla 2. Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada. Cont.**

lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata.	microesferas. • Formas obtenidas por modificación farmacéutica.
---	--

Estas formas farmacéuticas, al igual que cualquier formulación desarrollada, requieren los ensayos de disolución empleados rutinariamente como control de calidad, los cuales constituyen un componente integral en el proceso de registro de cualquier medicamento y que podrían aportar información valiosa de su comportamiento *in vivo* a partir de datos obtenidos *in vitro*.<sup>16</sup>

Este ensayo se fundamenta de un sistema denominado Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual clasifica a los principios activos considerando su solubilidad y su permeabilidad intestinal, los cuales gobiernan el proceso de absorción de un fármaco (cantidad y velocidad de absorción).

**Una solubilidad alta:** asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto de la absorción. La solubilidad se estima disolviendo la dosis más alta en 250 mL de solución amortiguadora a pH entre 1.0 y 8.0. Fármacos con alta solubilidad son aquellos en los que la dosis más alta se disuelve a cualquier pH.

**Una permeabilidad alta:** asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal. Los fármacos que presentan alta permeabilidad son aquellos cuya fracción oral supera el 85% o el 90%, asumiendo que el fármaco es estable en el entorno gastrointestinal.

Este sistema además, establece las bases para la justificación de bioexenciones a través de la correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC). Una bioexención se basa en el permiso para utilizar los ensayos de disolución como predictores de los datos farmacocinéticos, por lo que el ensayo de disolución reemplaza al estudio de bioequivalencia.

De acuerdo con la clasificación biofarmacéutica de la OMS, la glibenclamida pertenece al grupo de fármacos clase IV, en los cuales tanto la solubilidad como la permeabilidad es baja. Para este tipo de fármacos se recomiendan especificaciones de disolución similares que para los clase II, en donde la disolución del fármaco es la etapa limitante del proceso de absorción y en los cuales se recomienda el perfil completo de disolución.<sup>16, 17</sup>

Ya que la solubilidad de un principio activo es una característica importante en el desarrollo de una forma farmacéutica, ya que tiene un impacto directo sobre la biodisponibilidad y la eficacia, y dado que una mala solubilidad es una característica común para diversas moléculas activas se han sugerido varios enfoques para mejorar su disolución, la más reciente es una estrategia alternativa de la liberación del principio activo a partir de la utilización de materiales mesoporosos a base de sílice, los cuales se caracterizan por poseer una gran superficie que proporciona mejoras en el proceso de disolución.<sup>18</sup>

### 2.4.1. Tipos de matrices de liberación modificada

Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión.

Al igual que en las formulaciones de liberación inmediata, la comprensión de los mecanismos de liberación del fármaco a partir de sistemas matriciales de liberación modificada y el empleo de la correlación de los datos *in vitro-in vivo*, es posible diseñar nuevas formas farmacéuticas usando asociaciones de diferentes tipos de matrices o diseñar sistemas matriciales a partir de otros precursores.

De acuerdo con sus características, las matrices se clasifican en tres tipos:<sup>19</sup>

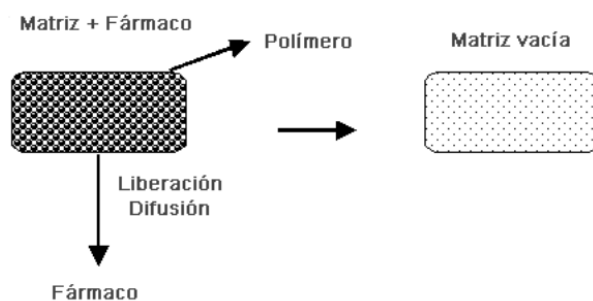
#### Tipo 1. Matrices inertes

Denominadas también como matrices plásticas o insolubles, son aquellas matrices que forman una red sólida porosa no desintegrable compuesta de sustancias no tóxicas, compatibles con los principios activos y otros componentes, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal, las cuales se eliminan en forma intacta junto con las heces. El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio, gracias al desarrollo de la química moderna.

En estos sistemas matriciales la influencia de las condiciones del medio como el pH, la concentración iónica, la actividad enzimática o la motilidad gastrointestinal son mínimas o nulas, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende fuertemente de las variaciones del pH. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas relativamente solubles.

En el proceso de elaboración de la matriz, el principio activo se granula con los diferentes excipientes de acuerdo con los procesos clásicos (granulación seca o húmeda) o se disuelve en una sustancia plástica y luego se comprime.

**Proceso de liberación del principio activo:** Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad, el principio activo se disuelve y la liberación ocurre por difusión a través de los poros de la matriz a través de los canalículos llenos de líquido.



**Figura 2. Representación esquemática del proceso de difusión del principio activo desde la matriz inerte**



Donde la velocidad de liberación suele ajustarse a la ecuación de Higuchi, la cual establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que la influyen se incluyen: la solubilidad del principio activo, la relación principio activo/excipiente, la porosidad, tortuosidad y superficie de la matriz inerte.

Aunque la cantidad de principio activo liberado en este proceso es a menudo lineal, se presentan algunas variaciones, como la que ocurre con polímeros muy hidrófobos donde la transferencia de líquido es muy lenta, lo que causa un tiempo de latencia denominado *lag time*.

## Tipo 2. Matrices hidrofílicas

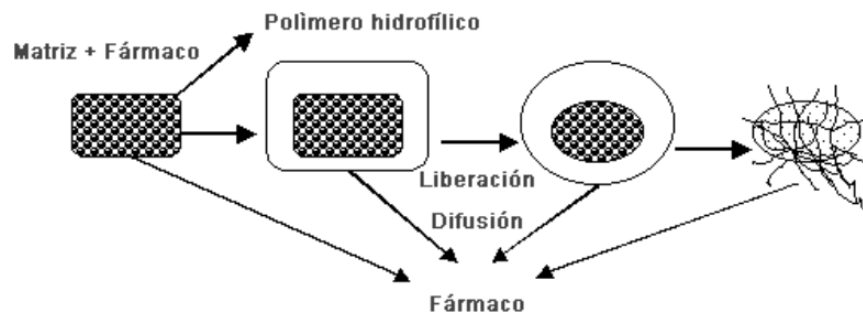
Estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante.

En estos sistemas matriciales la liberación del principio activo es poco o no influenciada por las variaciones de las condiciones fisiológicas presentes en el tracto gastrointestinal y su proceso de manufactura es a menudo simple y barato, ya que pueden utilizarse excipientes muy conocidos por su buena tolerancia, como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisacáridos como la goma guar, ácido alginico, derivados del ácido carragénico, así como polímeros acrílicos como el carbomero.

### Proceso de liberación del principio activo

La liberación ocurre en cuatro etapas (Figura 3):

1. Penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastrointestinal en la matriz, junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de principio activo que se encuentra en la superficie externa de la matriz.
2. El polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos o del medio de disolución. De esta manera se forma una barrera gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo.
3. Penetración de los líquidos en la profundidad de la matriz por difusión a través de la barrera de gel y disolución del principio activo.
4. Difusión del principio activo disuelto a través de la barrera gelificada (durante este proceso, la barrera de gel se reduce y se erosiona, hasta que finalmente se disuelve totalmente).



*Figura 3. Representación esquemática del proceso de liberación del principio activo desde una matriz hidrofílica*

### Tipo 3. Matrices lipídicas (Figura 4)

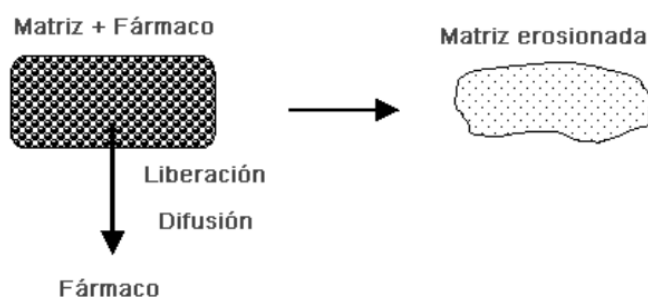
Denominadas también como matrices insolubles o matrices ceras a causa de su apariencia, o también denominadas como matrices erosionables. En estos sistemas matriciales el principio activo (generalmente lipofílico) se suspende en un excipiente lipídico, en el cual este queda aprisionado o incrustado al disolverse o al quedar parcialmente en suspensión.

Las matrices lipídicas son de gran interés, ya que son muy bien toleradas por el tracto gastrointestinal y además, sus excipientes pueden ejercer una acción protectora frente a principios activos que generan irritación de la mucosa gastrointestinal.

Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono, di y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular; así como ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores. Estos excipientes difieren en su punto de fusión, consistencia, hidrofilia, sensibilidad a la actividad de la lipasa (un factor muy importante dentro de estos sistemas matriciales, debido a la variabilidad en la actividad de la lipasa en cada paciente) y a variaciones de pH.

**Proceso de liberación del principio activo:** La liberación es controlada por la hidrólisis grasa que genera que la matriz se erosione, pero también por el mecanismo de difusión. Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina. Si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos.

Sin embargo, en la práctica la erosión no es un fenómeno constante, sino que ocurre en forma gradual debido a la pequeña área superficial en contacto con los fluidos biológicos y la hidrólisis enzimática, por lo que la liberación depende esencialmente de la difusión.



*Figura 4. Representación esquemática de la liberación del principio activo desde una matriz lipídica*

En el caso de un lípido no digerible, la liberación del principio activo puede describirse de acuerdo con la ecuación de Higuchi. Para los lípidos digeribles, generalmente se observa liberación de acuerdo a una cinética de primer orden. Sin embargo, si la geometría de la matriz está diseñada para que un área de la superficie de erosión se mantenga constante en el tiempo y si la hidrólisis del lípido es una función lineal del área superficial, pueden observarse cinéticas de liberación de orden cero.<sup>19</sup>

### 2.4.2. Sistemas cerámicos

Para superar algunas limitaciones de la terapéutica y reducir al mínimo los efectos negativos de los fármacos, se han desarrollado diversos sistemas cerámicos de naturaleza porosa, los cuales poseen propiedades fisicoquímicas y estructurales que permiten proteger selectivamente a los principios activos evitando la desnaturalización inducida por los cambios de pH y alta temperatura, incrementar su tiempo de vida media en el plasma y maximizar su actividad terapéutica. Además, los sistemas cerámicos más comunes presentan compatibilidad con los sistemas biológicos debido a su naturaleza inerte, lo que los hace ideales como vehículos para la liberación de principios activos.<sup>20</sup>

En la tabla 3 se presentan algunos componentes inorgánicos utilizados para la síntesis de matrices cerámicas que pueden usarse como vehículos para la liberación de principios activos:

<b>Tabla 3. Componentes inorgánicos utilizados para la síntesis de matrices cerámicas que pueden usarse como vehículos para la liberación de principios activos.</b>	
<b>Dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>)</b>	<p>Mediante la síntesis de esferas mesoporosas de TiO<sub>2</sub> con grandes superficies específicas, utilizando una mezcla de metanol en presencia de un ácido carboxílico, donde los tamaños de partícula y poros se controlan mediante el cambio de temperatura en la reacción.</p> <p>Una de sus aplicaciones principales es como vehículo para la liberación de fármacos como el antirreumático D-penicilamina y para el transporte de ADN.<sup>20</sup></p>
<b>Dióxido de zirconio (ZrO<sub>2</sub>)</b>	<p>Se han encapsulado antibióticos (como la ampicilina) y anticancerígenos (como la doxorubicina) en nanopartículas altamente porosas compuestas de ZrO<sub>2</sub> y un compuesto orgánico, observándose que cuando es mayor el diámetro del poro, mayor es la capacidad de concentración del principio activo y que a valores de pH bajos la liberación es más rápida.<sup>20</sup></p>
<b>Dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>)</b>	<p>Nanopartículas mesoporosas de SiO<sub>2</sub> han demostrado ser importantes en aplicaciones de liberación controlada de principios activos debido a sus propiedades fisicoquímicas, entre las que destacan: el tamaño de partícula se puede ajustar desde 50 a 300 nm (que permite una fácil endocitosis en células vegetales y animales sin citotoxicidad significativa) y buena estabilidad frente al calor, el pH, la degradación y la tensión mecánica, además de presentar mayor rigidez en comparación con otro tipo de materiales.<sup>20</sup></p> <p>Dentro de este tipo se encuentra el alcóxido más frecuentemente utilizado en el proceso Sol-Gel, el tetraetil-ortosilicato (TEOS) cuya fórmula molecular es Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>.</p>

## 2.5. Proceso Sol-Gel

El proceso Sol-Gel es un método de síntesis en el cual partiendo de precursores moleculares sintéticos como alcóxidos metálicos o sales inorgánicas, se genera una red polimérica inorgánica mediante reacciones químicas de hidrólisis y condensación, las cuales ocurren en solución y a baja temperatura.<sup>21, 22</sup>

Se utiliza para la elaboración de materiales cerámicos, vidrios o geles, de forma general a partir de la preparación de un sol, gelación del sol y remoción del disolvente empleado.<sup>23</sup> La finalidad del proceso Sol-Gel es la formación de una suspensión coloidal de partículas sólidas en un líquido denominada sol (partículas sólidas suspendidas en un líquido), en el cual el tamaño de la partícula varía de 1 a 100 nm de diámetro, las cuales quedarán atrapadas e inmovilizadas en una red sólida que se extiende a toda la matriz líquida, esta red constituida por dos fases, una fase rígida y una porosa se denomina gel, de ahí el nombre de proceso Sol-Gel.<sup>24</sup>

### 2.5.1. Materiales de partida en el proceso Sol-Gel

Dos tipos de materiales de partida (denominados precursores) metálicos moleculares se emplean en la preparación de las dispersiones coloidales (soles), sales inorgánicas como nitratos y cloruros, y compuestos metalorgánicos, especialmente alcóxidos como isopropóxido, sec-butóxido y etóxido, siendo los alcóxidos los precursores más versátiles para la síntesis sol-gel debido a su elevada reactividad con componentes nucleofílicos como el agua.<sup>25,21</sup>

Los disolventes utilizados son agua (además de ser reactivo), alcoholes, y ocasionalmente benceno.<sup>21</sup>

Los alcóxidos son compuestos que poseen un ligando orgánico unido a un átomo metálico y el más frecuentemente utilizado en este proceso es el tetraetil-ortosilicato (TEOS) cuya fórmula molecular es  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ .<sup>26</sup> Los principales alcóxidos empleados en el proceso Sol-Gel se muestran en la Tabla 4.<sup>27</sup>

Tabla 4. Principales alcóxidos empleados en el proceso Sol-Gel.	
Alcóxido	Átomo metálico
$\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$ $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$	Si
$\text{Al}(\text{O-isoC}_3\text{H}_7)_3$ $\text{Al}(\text{O-secC}_4\text{H}_9)_3$	Al
$\text{Ti}(\text{O-C}_2\text{H}_5)_4$ $\text{Ti}(\text{O-isoC}_3\text{H}_7)_4$ $\text{Ti}(\text{O-C}_4\text{H}_9)_4$ $\text{Ti}(\text{O-C}_5\text{H}_7)_4$	Ti
$\text{B}(\text{OCH}_3)_3$	B
$\text{Ca}(\text{O-C}_2\text{H}_5)_2$	Ca

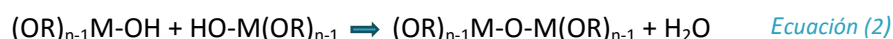
## 2.5.2. Reacciones involucradas en el proceso Sol-Gel

El proceso Sol-Gel se desarrolla a través de dos reacciones químicas simultáneas, que son la hidrólisis y la condensación, estas se inician a partir de una solución homogénea de alcóxido, disolvente, agua y un catalizador que puede o no, ser usado, dependiendo básicamente del tipo de material y su aplicación final.<sup>28</sup>

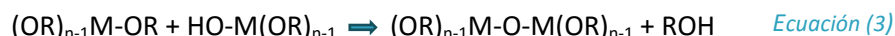
En la reacción de hidrólisis con el agua, los hidroxilos (OH) se unen al átomo metálico (M) desplazando total o parcialmente a los ligandos alcoxilo (OR):



La reacción de condensación se efectúa entre dos moléculas parcialmente hidrolizadas, de acuerdo con:



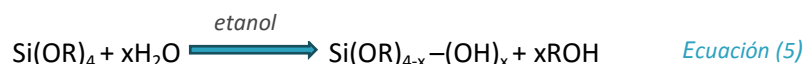
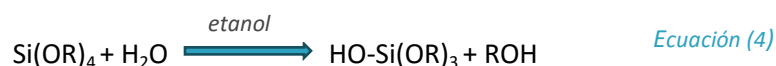
o



28,25

Un ejemplo particular del proceso sol-gel involucra TEOS  $Si(OC_2H_5)_4$ , agua ( $H_2O$ ) y etanol ( $C_2H_5OH$ ).

Cuando se mezcla el TEOS con el agua en un disolvente común que es el etanol, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo de la siguiente manera:



Donde R es un grupo alquilo, por ejemplo un etil ( $C_2H_5$ ) o metil ( $CH_3$ ). Si  $x = 4$  ocurriría una hidrólisis completa, sin embargo esta no ocurre, ya que el ácido silícico  $Si(OH)_4$  es inestable. En lugar de eso, inicia la reacción de condensación.

Durante la condensación, dos moléculas parcialmente hidrolizadas (denominadas silanoles) pueden reaccionar entre sí, o en otro caso, reaccionar un silanol con un grupo etoxi ( $OC_2H_5$ ) dando como resultado un puente de oxígeno y la formación de una molécula denominada siloxano (Si-O-Si).

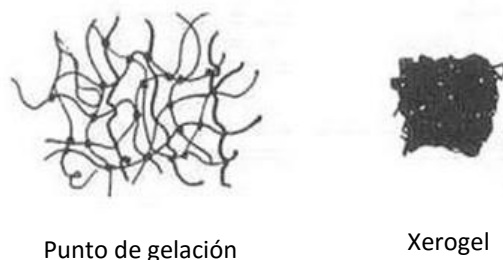
Finalmente se libera una molécula de agua o una de alcohol, como se observa en la siguiente reacción:



De esta manera ocurren diversas reacciones de hidrólisis y policondensación en numerosos sitios dentro de la solución de TEOS y agua conforme se van mezclando, en las cuales, los silanos y siloxanos pueden seguir reaccionando y formar monómeros, dímeros, trímeros, trímeros cíclicos y tetrahedros de  $\text{SiO}_2$  de bajo peso molecular. Después, estas unidades se unen para formar cadenas de alto peso molecular propiciando la formación del gel, el sistema rígido de dos fases conformado de sílica sólida ( $\text{SiO}_2$ ) y solvente contenido en los poros de sílica.

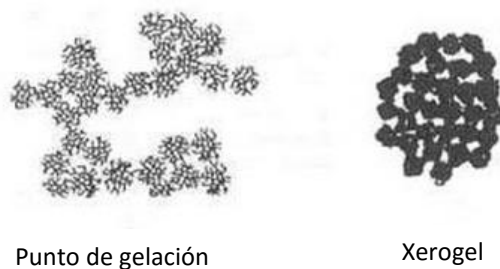
Ambas reacciones pueden ocurrir mediante catálisis ácida o básica.

Mediante **catálisis ácida** se genera una hidrólisis lenta, donde la sílice tiende a formar moléculas lineales que están entrelazadas, posteriormente estas cadenas moleculares se enredan y forman ramas adicionales dando como resultado la gelación (Figura 5).



*Figura 5. Características estructurales del gel mediante catálisis ácida*

Mediante **catálisis básica** se genera una hidrólisis rápida, en la cual se forman grupos más fuertemente enlazados que se comportan como especies discretas. De esta manera la gelación se presenta por el enlazamiento de estos grupos, dando como resultado un producto con mayor porosidad (Figura 6).<sup>26</sup>



*Figura 6. Características estructurales del gel mediante catálisis básica*

### 2.5.2.1. Etapa de gelificación y envejecimiento

La gelificación es una etapa característica del proceso Sol-Gel, en la cual se genera un aumento acelerado de la viscosidad; la solución pierde fluidez y toma la apariencia de un sólido elástico. Es así, que generalmente se usan estos cambios repentinos en ciertas propiedades reológicas para identificar el punto de gelificación. El producto que se genera durante la transición en la que el sol se transforma en gel se denomina alcogel.<sup>30,31, 22</sup>

En esta etapa las reacciones de hidrólisis y condensación conducen al crecimiento de clusters, que eventualmente colisionan y se enlazan para formar el gel (un gel compuesto por matriz porosa que retiene mecánicamente en un esqueleto tridimensional al solvente en su interior y que se extiende a todo el volumen de la suspensión coloidal, en el que también intervienen puentes de hidrogeno y fuerzas de atracción como las de Van der Waals y dipolo-dipolo), en el momento en el que se forma el gel se encuentran presentes muchos otros clusters en la fase sol que, cuando transcurre el tiempo, se enlazan y aumentan la rigidez del gel, es así que el gel se expande y adapta a la forma del recipiente que lo contiene, de modo que si se vuelca el recipiente, el gel no se derrama.

Al transcurrir el proceso de gelificación, continúan ocurriendo simultáneamente reacciones de hidrólisis y condensación que ocasionan cambios en la estructura y propiedades del gel, que se reflejan directamente en el volumen del material, a esta etapa se le denomina envejecimiento. Además, la formación de enlaces no se detiene en el punto de gelificación y la formación de nuevos enlaces así como la atracción entre partículas induce la contracción del gel que expulsa el líquido que ocupaba los poros a este proceso se le denomina sinéresis o encogimiento del gel. Una vez envejecido el gel, este puede someterse al proceso de secado.<sup>28,22</sup>

### 2.5.2.2. Etapa de secado

Una etapa del proceso Sol-Gel que es crítica, por configurar la estructura y propiedades de los productos finales es la etapa y condiciones de secado. Este es un proceso distinto y que no debe confundirse con el tratamiento térmico. Una vez que el gel está formado y ha envejecido, el paso siguiente es la eliminación del disolvente. De tal forma, que para lograr la transición de la estructura del gel hacia una fase sólida porosa, se requiere la remoción del disolvente mediante secado o por las técnicas de extracción supercrítica; mediante el uso de aditivos químicos o bien, mediante *freeze-drying* (congelación). Cada una de estas alternativas ofrece resultados diferentes sobre las propiedades físicas del sólido.<sup>21, 28</sup>

El más usual es la aplicación de calor con una estufa de secado; la evaporación del disolvente ocurre de un modo acelerado que produce un notable aumento de la presión en el interior de los poros, haciendo colapsar la estructura. Otra forma de realizar el secado es mediante extracción con vacío. Esta técnica genera el mismo colapsamiento que en el secado convencional, aunque es de interés cuando se desea trabajar a bajas temperaturas. Los geles secados por estas técnicas se denominan **xerogeles** (geles densos con porosidades de 100-400 m<sup>2</sup>/g).

En el secado con fluidos supercríticos, CO<sub>2</sub> generalmente, se sustituye el disolvente por un fluido que se encuentra en condiciones supercríticas, el cual se elimina disminuyendo la presión para que se evapore y así obtener un producto denominado **aerogel** (geles con porosidades de 600-1000

m<sup>2</sup>/g), con propiedades texturales mejores que los secados mediante técnicas convencionales y con la ventaja de conservar la estructura porosa del gel.<sup>31,22</sup>

### 2.5.3. Diferencias entre xerogeles y aerogeles después del secado

Como consecuencia del método de secado utilizado, existen diferencias importantes entre xerogeles y aerogeles. La principal diferencia, radica en su morfología, la cristalinidad y pureza.

La cristalinidad y la pureza es mucha más alta en los aerogeles. En los sistemas binarios (formados por dos óxidos), la elevada temperatura que se alcanza con el secado supercrítico induce una segregación-cristalización, que resulta en una menor dispersión, y por lo tanto, una mayor cristalinidad. El contenido de residuos orgánicos es generalmente bajo en los aerogeles en comparación al obtenido en los xerogeles.<sup>22</sup>

Morfológicamente los aerogeles (Figura 7) poseen una estructura amorfa de partículas ramificadas o interconectadas, que forman celdas ultrafinas (menores a 100 nm), más del 95% de su volumen es aire y son extraordinariamente ligeros (0,004-0,6 g/ cm<sup>3</sup>); mientras que los xerogeles, que sufren efectos de colapsamiento durante la evaporación, poseen morfologías más densas.<sup>22,32</sup>



*Figura 7. Los aerogeles son extraordinariamente ligeros.<sup>22</sup>  
Aerogel (izquierda) es tan liviano como 4 pequeñas monedas.*

Presentan estructuras expandidas, estrechamente relacionadas con la estructura del gel existente en el punto de gelificación.<sup>22</sup>

### 2.5.4. Características y factores involucrados en la formación del xerogel

#### **Superficie específica:**

Las fuerzas de tensión superficial que se producen en un gel durante la eliminación del disolvente causan que el esqueleto se pliegue y doble, ya que aumenta la coordinación entre las partículas.

#### **Porosidad:**

La porosidad se desarrolla cuando, debido al entrecruzamiento o formación de estrechamientos, el esqueleto del gel llega a estar lo suficientemente rígido y fuerte para poder resistir las fuerzas compresivas de la tensión superficial.



De este modo, la estructura del xerogel seco es una versión contraída y distorsionada de la estructura original formada en la disolución.

**Secado de un gel débilmente ramificado:**

Estos sistemas se forman en condiciones en las que la velocidad de condensación es lenta y tienden a entretorse en el punto de congelación. Como existen débiles impedimentos estéricos, la estructura puede encogerse parcialmente cuando se elimina el disolvente y generar poros estrechos. Cuando se alcanza la etapa final del secado, se genera una enorme presión capilar que debido a los poros más estrechos produce una compactación de la estructura, con lo que el xerogel resultante se caracteriza por una textura extremadamente fina.

**Secado de un gel altamente ramificado:**

Cuando se elimina el disolvente, los clusters individuales tienden a encogerse y redondearse para conseguir mayor coordinación, así el encogimiento se detiene en las primeras etapas del secado debido a la rigidez o endurecimiento de los clusters. Esto genera poros mayores y un xerogel con una estructura globular en la que, a menudo, se presentan dos tipos de porosidad: microporosidad dentro de los clusters y macroporosidad entre los clusters.

**Temperatura utilizada en el proceso:**

A bajas temperaturas, hasta alrededor de los 150 °C se genera una pérdida de masa asociada con la desorción de agua físicamente adsorbida y con la eliminación de disolvente residual, con un ligero encogimiento del gel. De los 150 °C a los 500 °C la pérdida de peso como el encogimiento son considerables (densificación del gel) y a temperaturas mayores de 500 °C la pérdida de masa es pequeña pero el encogimiento es máximo (transición vítrea).<sup>22</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la diabetes mellitus tipo 2 representa aproximadamente el 90% de los casos mundiales de muerte por diabetes, se han sintetizado un gran número de agentes antidiabéticos o hipoglucemiantes que se administran por vía oral dirigidos a este tipo de diabetes, dentro de los cuales se encuentra la glibenclamida, la cual continúa siendo la sulfonilurea más prescrita actualmente. Sin embargo, todos los derivados de las sulfonilureas, incluyendo a la glibenclamida, suelen generar hipoglucemia e irritación del tubo digestivo como reacciones adversas.

La glibenclamida, al igual que diversas moléculas activas, pertenece a un grupo de fármacos en los cuales tanto la solubilidad como la permeabilidad es baja y en donde la disolución es la etapa limitante en su proceso de absorción.

Una estrategia alternativa para mejorar el proceso de disolución y además, evitar las reacciones adversas que presentan las actuales formas farmacéuticas de glibenclamida para el tratamiento de la diabetes, es el uso de las matrices Sol-Gel como sistemas de liberación modificada; sistemas que actualmente no existen en el mercado como una opción terapéutica y que presentan ventajas farmacoterapéuticas frente a sus homólogos de liberación inmediata.

Para desarrollar estos sistemas farmacéuticos a partir de matrices Sol-Gel, es necesario contar con sistemas matriciales de naturaleza porosa y una gran área superficial, que proporcionen mejoras en el proceso de disolución, los cuales se obtienen a través de la etapa de secado, etapa crítica que determina la estructura y las propiedades de los productos finales. De ahí la importancia de evaluar las condiciones del proceso de secado, para optimizar estas formulaciones.

Estos sistemas matriciales, además, de las ventajas farmacoterapéuticas que presentan frente a sus homólogos de liberación inmediata y su naturaleza inerte, brindan protección a los principios activos de la desnaturalización inducida por los cambios de pH y temperatura, lo que los convierte en vehículos idóneos para el tratamiento de esta enfermedad. Para desarrollarlos, es necesario conocer si el proceso de secado afecta la forma en la que las matrices Sol-Gel liberan a fármacos como la glibenclamida.

#### **4. OBJETIVO**

Evaluar el efecto del proceso de secado en la liberación de la glibenclamida contenida en las matrices Sol-Gel.

##### **4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Obtener matrices Sol-Gel monolíticas que contengan glibenclamida como principio activo utilizando cuatro condiciones de secado.
- Estandarizar mediante un control de calidad las matrices sol-gel monolíticas de glibenclamida.
- Construir perfiles de disolución de glibenclamida liberada utilizando la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

## **5. HIPÓTESIS**

El proceso de secado de las matrices Sol-Gel a bajas temperaturas mejorará la velocidad de liberación de glibenclamida contenida, al generar como producto final un xerogel con un tamaño de poro pequeño y una gran área superficial que proporcionan mejoras en el proceso de disolución.

## 6. DISEÑO EXPERIMENTAL

### 6.1. Tipo de diseño de investigación

- Prospectivo
- Transversal
- Descriptivo
- Experimental

### 6.2. Condiciones de secado a evaluar sobre las matrices Sol-Gel

Matrices Sol-Gel			
Estufa de secado a 110 °C durante 12 h	Temperatura ambiente durante 14 días	Estufa de secado a 90 °C durante 12 h	Estufa de secado a 60 °C por 7 días

### 6.3. Población objetivo

Matrices de tetraetil-ortosilicato (TEOS) que contienen glibenclamida, fabricadas en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza mediante el proceso Sol-Gel.

### 6.4. Población a estudiar

Matrices de tetraetil-ortosilicato (TEOS) que contienen glibenclamida (200 mg), fabricadas en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza mediante el proceso Sol-Gel y a evaluar a cuatro condiciones distintas de secado.

#### 6.4.1. Criterios de inclusión

- Matrices Sol-Gel con la concentración de fármaco adecuada.
- Matrices Sol-Gel secadas a condiciones controladas de temperatura (ambiente, 60, 90 y 110 °C).

#### 6.4.2. Criterios de exclusión

- Matrices Sol-Gel que no cumplan con los controles de calidad.
- Matrices Sol-Gel dañadas o contaminadas.

## 7. MATERIALES

### 7.1. Equipos e instrumentos

Tabla 5. Equipos e instrumentos.		
Equipo e instrumento	Marca	Modelo
Pulidor de agua	Milli-Q Synthesis	QFARDOOR1
Sonicador	Branson	3800
Balanza microanalítica	Mettler	Mettler MTS
Estufa	Quincy Lab	30E Lab Oven
Bomba de vacío	Arsa	AR-1500L
Potenciómetro	Hanna	HI 2210
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (CLAR)	Hitachi	Primade 1410
Columna de CLAR	Phenomenex	C8
Disolutor	Vankel	VK 700
Termobalanza	Ohaus	MB 45
Durómetro	Vander Kamp	VK 200

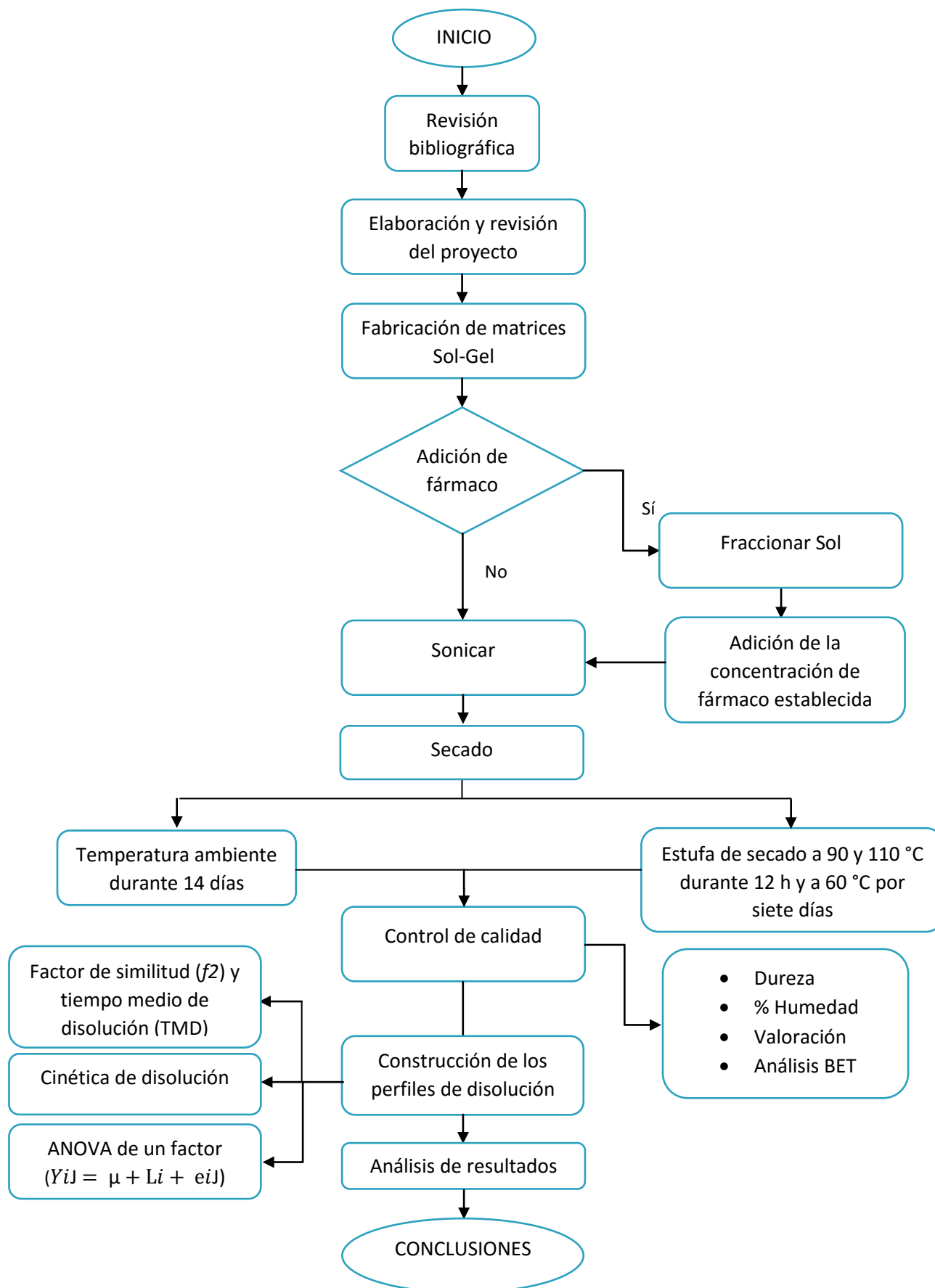
### 7.2. Material

Tabla 6. Material.	
Material	Marca
Matraz balón de tres bocas de 250 mL	Pyrex
Soporte universal	Aesa
Canastilla de calentamiento	Glas-Col
Reóstato	-
Parrilla de agitación	Thermolyne
Agitador magnético	-
Termómetro de inmersión total de -20 °C a 150 °C	Brannan
Desecador	Kimax
Pipetas Pasteur	Brand
Vasos de precipitado de 10, 25 y 250 mL	Pyrex
Pinzas de doble presión	Pat.pend
Pipetas graduadas de 2 mL y 5 mL	Kimax
Papel Glassine	-
Probeta de 10 mL	Iva
Vasos para disolutor con capacidad de 1 L	Vankel
Propelas para disolutor	Vankel

### 7.3. Reactivos

Tabla 7. Reactivos.			
Reactivo	Marca	Lote	Pureza
Agua desionizada	-	-	-
Tetraetil-ortosilicato (TEOS)	J. T. Baker	0000020922	min. 99.0 %
Alcohol etílico absoluto	J. T. Baker	T15C54	99.95 %
Acetonitrilo	Tecsiquim		99.5 %
Fosfato monobásico de potasio	J. T. Baker	G13C22	99.5 %
Fosfato dibásico de potasio	J. T. Baker	B14C13	99.9 %
Hidróxido de sodio	Macron	0000022894	-
Ácido clorhídrico fumante	Merck	209353	min. 37 %
Ácido 1-octilsulfónico de sodio	Sigma-Aldrich	-	Aprox. 98 %

## 8. DIAGRAMA DE FLUJO





## **9. METODOLOGÍA**

### **9.1. Fabricación de un lote de 100 mL de matriz Sol-Gel de glibenclamida**

En un matraz balón de 3 bocas se adicionaron 50 mL de Tetraetil-ortosilicato (TEOS), 50 mL de alcohol etílico, 4 mL de agua desionizada y 0.16 mL de ácido clorhídrico 1.0 M; se mezcló y mantuvo en agitación y calentamiento a  $90\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  por un lapso de tiempo de 1.5 horas. Al transcurrir este tiempo, se abrió el sistema y se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de ácido clorhídrico 1.0 M, enseguida se cerró el sistema y manteniendo una agitación constante la mezcla se dejó enfriar hasta que la temperatura descendió a los de  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente en un vaso de precipitado con capacidad para 100 mL se adicionaron 100 mg de glibenclamida y 10 mL de etanol, esta mezcla se sonicó en un baño de agua por un lapso de tiempo de 30 min, al concluir esta etapa se fraccionaron y transfirieron a la mezcla anterior 25 mL de Sol, y se aplicó agitación por un lapso de tiempo de 30 minutos. Al concluir este tiempo en un vaso de precipitados de 10 mL se adicionaron con ayuda de pipetas graduadas (en proporción 2:1) 4 mL y 2 mL de Sol e hidróxido de sodio 0.1 M respectivamente para obtener la mezcla Sol-Gel, tras una breve agitación se tomó con pipetas Pasteur el Sol-Gel y se dejó gelificar en las mismas; esta etapa se realizó con toda la fracción de Sol. Con una fracción de Sol y en la misma proporción, se realizaron matrices Sol-Gel blanco.

### **9.2. Secado de las matrices Sol-Gel**

#### **9.2.1. Secado de las matrices Sol-Gel a temperatura ambiente**

Tras la fabricación de las matrices Sol-Gel, estas se dejaron secar a temperatura ambiente por un periodo de 14 días.

#### **9.2.2. Secado de las matrices Sol-Gel en estufa de calentamiento**

Tras la fabricación de las matrices Sol-Gel, estas se sometieron al proceso de secado en una estufa a  $110$  y a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  por un periodo de 12 horas, y a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  por siete días, al concluir el tiempo de secado se colocaron en un desecador.

### **9.3. Controles de calidad de las matrices Sol-Gel de glibenclamida**

#### **9.3.1. Determinación del % de humedad de las matrices Sol-Gel**

Se peso y distribuyó de manera homogénea en una charola de aluminio previamente tarada 1 g de matriz Sol-Gel, posteriormente la charola se colocó dentro la termobalanza y se realizó el análisis a una temperatura de  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  por un periodo de 10 min. Finalmente se registró el % de humedad presente en la muestra.

#### **9.3.2. Determinación de la dureza de las matrices Sol-Gel**

Se colocó la matriz Sol-Gel monolítica de aproximadamente 1 cm entre las dos platinas del durómetro, se activó el aparato y aumentó la presión de forma continua hasta que se produjo la ruptura del monolito. Se realizó la medición de diez muestras teniendo la precaución de eliminar

los fragmentos de las mismas antes de cada determinación, orientando las muestras en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Finalmente, se registró el valor máximo, mínimo y el valor promedio de las fuerzas medidas.

### 9.3.3. Valoración de las matrices Sol-Gel para la cuantificación de glibenclamida

**Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25:** Se pesaron, transfirieron y disolvieron en un vaso de precipitados de 1L que previamente contenía 400 mL de agua desionizada 0.0580 g de fosfato dibásico de potasio y 4.0740 g de fosfato monobásico de potasio. Posteriormente se adicionaron 200 mL de agua desionizada, se agitó, se determinó el pH de la solución y se ajustó. Finalmente se adicionaron 1.2978 mg de ácido 1-octilsulfónico y se agitó lentamente.

**Fase móvil:** 500 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Acetonitrilo (45:55).

**Condiciones del equipo:** Se utilizó un cromatógrafo de líquidos de alta resolución equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Phenomenex C8 con las siguientes dimensiones (150 mm x 4.6 mm de diámetro), un tiempo de corrida de 5.5 min y una velocidad de flujo de 2.2 mL/min.

**Estándar interno:** Se pesaron y transfirieron 5mg de felodipino a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con etanol (para obtener una solución con una concentración de 50µg/mL), enseguida transfirieron con ayuda de una pipeta volumétrica 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (para obtener una solución con una concentración de 5µg/mL).

**Solución de referencia de glibenclamida:** Se pesaron y transfirieron 5 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevaron al aforo con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.5 mg/mL), enseguida se transfirieron con ayuda de una pipeta volumétrica 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.05mg/mL). Finalmente, de la solución anterior se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de pipeta volumétrica 1 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración final de 5 µg/mL).

**Curva de calibración:** Se pesaron y transfirieron 10 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (para obtener una solución con una concentración de 1 mg/mL), se transfirieron con ayuda de una pipeta volumétrica 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.1mg/mL), finalmente con la ayuda de una micropipeta se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mL y se llevó al aforo con metanol (para obtener soluciones con una concentración final de 2, 4, 6 18 y 10 µg/mL respectivamente). Posteriormente, se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50 µL de cada solución; previamente se inyectó por separado un volumen de 50 µL de la solución blanco (medio de disolución).

**Preparación de la muestra:** Se pesó y trituró con ayuda de un pistilo en un mortero monolito Sol-Gel de glibenclamida y se tomó una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de principio activo. Enseguida se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionaron 1 mL de la solución

de referencia de estándar interno y se sonicó por un lapso de 30 minutos; al finalizar el tiempo de agitación se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.5 mg/mL). Posteriormente, se transfirió esta solución a un vaso de precipitados de 25 mL, se filtró con ayuda de una jeringa y un acrodisco de Nylon con un tamaño de poro de 0.45 $\mu$ m. Del filtrado se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL 1 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.05 mg/mL). Finalmente, de la solución anterior se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de pipeta volumétrica 1 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración final de 5  $\mu$ g/mL). Este procedimiento se realizó por triplicado.

**Preparación de blanco de monolito:** Se pesó y trituroó con ayuda de un pistilo en un mortero monolito Sol-Gel blanco y se tomó una cantidad de polvo equivalente a 5 mg, posteriormente se realizó el mismo procedimiento para la preparación de la muestra.

**Procedimiento:** Se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50  $\mu$ L de las soluciones en el siguiente orden: blanco (fase móvil), blanco (monolito Sol-Gel), estándar interno, solución de referencia de glibenclamida y muestras. Se obtuvieron los correspondientes cromatogramas y los siguientes parámetros: área bajo la curva (mUA\*seg) y tiempo de retención (min). Finalmente se calculó la concentración de glibenclamida mediante la curva de calibración.

#### 9.4. Construcción de los perfiles de disolución de las matrices Sol-Gel de glibenclamida

**Equipo:** Disolutor Vankel modelo VK 700. Aparato II USP.

**Medio de disolución:** 3.5 L de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.5. Se pesaron, transfirieron y disolvieron en un envase plástico con capacidad para 5 L que previamente contenía 2 L de agua desionizada 20.0330 g de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se adicionó 1 L de agua desionizada y se disolvieron 5.0223 g de fosfato dibásico de potasio. Finalmente se adicionaron 500 mL de agua desionizada, se agitó, se determinó el pH de la solución y se ajustó.

**Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25:** Se pesaron, transfirieron y disolvieron en un vaso de precipitados de 1L que previamente contenía 600 mL de agua desionizada 0.0967 g de fosfato dibásico de potasio y 6.7901 g de fosfato monobásico de potasio. Posteriormente se adicionaron 400 mL de agua desionizada, se agitó, se determinó el pH de la solución y se ajustó. Finalmente se adicionaron 2.1630 mg de ácido 1-octilsulfónico y se agitó lentamente.

**Fase móvil:** Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Acetonitrilo (45:55).

**Condiciones del equipo:** Cromatógrafo de líquidos de alta resolución equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Phenomenex C<sub>8</sub> con las siguientes dimensiones (150 mm x 4.6 mm de diámetro), tiempo de corrida de 3.5 min y una velocidad de flujo de 2.2 mL/min.

**Solución de referencia de glibenclamida:** Se pesaron y transfirieron 5 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevaron al aforo con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.5 mg/mL), enseguida se transfirieron con ayuda de una pipeta volumétrica 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.05mg/mL). Finalmente, de la solución anterior se transfirió a

un matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de pipeta volumétrica 1 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración final de 5 µg/mL).

**Curva de calibración:** Se pesaron y transfirieron 10 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (para obtener una solución con una concentración de 1 mg/mL), se transfirieron con ayuda de una pipeta volumétrica 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (para obtener una solución con una concentración de 0.1mg/mL), finalmente con la ayuda de una micropipeta se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mL y se llevó al aforo con metanol (para obtener soluciones con una concentración final de 2, 4, 6 18 y 10 µg/mL respectivamente). Posteriormente, se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50 µL de cada solución; previamente se inyectó por separado un volumen de 50 µL de la solución blanco (medio de disolución).

**Procedimiento:** Se colocaron en los vasos del disolutor 6 muestras de matriz Sol-Gel equivalentes a 5 mg de glibenclamida, con 500 mL de medio de disolución a 75 r.p.m. y a una temperatura de 32 °C ± 0.5 °C por un periodo de 8 horas. Se tomaron alícuotas de 5 mL en los siguientes intervalos de muestreo: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 y 480. En cada intervalo de muestreo se inyectaron al cromatógrafo volúmenes de 50 µL. Previamente, se inyectaron volúmenes de 50 µL de solución blanco (medio de disolución) y solución de referencia de glibenclamida, se obtuvieron los correspondientes cromatogramas y los siguientes parámetros: área bajo la curva (mUA\*seg) y tiempo de retención (min). Finalmente se calculó la concentración de glibenclamida liberada mediante la curva de calibración y posteriormente el porcentaje de glibenclamida disuelto.

#### 9.4.1. Comparación de los perfiles de disolución

Para analizar los perfiles de disolución obtenidos a las diferentes condiciones de secado, la comparación se realizó con el factor de similitud ( $f_2$ ) y tiempo medio de disolución (TMD) como métodos modelo independiente, modelos matemáticos/cinética de disolución (cinética de orden cero y primer orden, modelo de Hixson-Crowell y modelo de Higuchi) como métodos modelo dependiente y el modelo  $Y_{ij} = \mu + Li + e_{ij}$  como método estadístico basado en el análisis de varianza.

#### 9.5. Análisis BET

Para complementar y reforzar la caracterización de los monolitos evaluados a las condiciones de secado ya mencionadas, se solicitó al laboratorio de catálisis del Instituto de Física de la UNAM la determinación de área específica mediante el método Brunauer-Emmett-Teller (BET), volumen total de poro y tamaño medio de poro mediante el modelo Barrett-Joyner-Halenda (BJH).

**Procedimiento:** El instituto solicitó muestras de 500 mg y la determinación se realizó en un equipo automatizado Quantachrome modelo Autosorb 1. Las muestras fueron de-gasificadas al vacío a 100 °C durante 4 horas, como adsorbato se utilizó nitrógeno y la adsorción se realizó a 77 K. Finalmente se reportó para cada muestra el área BET (m<sup>2</sup>/g), el volumen total de poro (cm<sup>3</sup>/g), el tamaño medio de poro (nm) y sus isothermas de adsorción.

## 10. RESULTADOS

### 10.1. Porcentaje de humedad

Tabla 8. Porcentaje de humedad presente en los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado.	
MUESTRA	% HUMEDAD
Monolitos secados a 60 °C	$\bar{X}$ = 4.39 CV= 2.27 %
Monolitos secados a 90 °C	$\bar{X}$ = 3.17 CV= 1.44 %
Monolitos secados a 110 °C	$\bar{X}$ = 2.29 CV= 2.00 %
Monolitos secados a temperatura ambiente	$\bar{X}$ = 19.41 CV= 2.17 %

Los monolitos obtenidos en este proyecto se muestran en la figura 8.



a)



b)



c)



d)

Figura 8. a) Monolito Sol-Gel secado a temperatura ambiente, b) Monolito Sol-Gel secado a 110 °C, c) Monolito Sol-Gel secado a 90 °C y d) Monolito Sol-Gel secado a 60 °C

## 10.2. Dureza

Tabla 9. Dureza presente en los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado.	
MUESTRA	DUREZA (KgF)
Monolitos secados a 60 °C	Mín= 1.1 Máx= 2.0 $\bar{x}$ = 1.49
Monolitos secados a 90 °C	Mín= 0.9 Máx= 1.2 $\bar{x}$ = 1.03
Monolitos secados a 110 °C	Mín= 0.6 Máx= 1.7 $\bar{x}$ = 1.26
Monolitos secados a temperatura ambiente	Mín= 1.0 Máx= 3.0 $\bar{x}$ = 1.89



*Figura 9. Característica estructural de una fracción lateral del xerogel fabricado en el laboratorio*

### 10.3. Análisis BET

**Tabla 10. Resultados de BET Y BJH proporcionados por el laboratorio de catálisis del Instituto de física de la UNAM.**

MUESTRA	ÁREA BET (m <sup>2</sup> /g)	VOLUMEN TOTAL DE PORO (cm <sup>3</sup> /g)	TAMAÑO MEDIO DE PORO (nm)
Monolitos secados a 60 °C	498.29	0.2612	2.09
Monolitos secados a 90 °C	216.07	1.0860	20.10
Monolitos secados a 110 °C	273.18	1.0970	16.07
Monolitos secados a temperatura ambiente	530.16	1.0860	8.19

### 10.4. Valoración

**Tabla 11. Valoración de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado.**

MUESTRA	%	mg DE GLIBENCLAMIDA/ g DE MONOLITO
Monolitos Sol-Gel secados a 60 °C	$\bar{X}$ = 103.25 CV= 2.23 %	$\bar{X}$ =27.79 CV= 2.23 %
Monolitos Sol-Gel secados a 90 °C	$\bar{X}$ = 106.47 CV= 1.85 %	$\bar{X}$ =15.59 CV= 1.85 %
Monolitos Sol-Gel secados a 110 °C	$\bar{X}$ = 55.15 CV= 2.28 %	$\bar{X}$ =17.97 CV= 2.28 %
Monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente	$\bar{X}$ = 77.04 CV= 2.37 %	$\bar{X}$ =6.94 CV= 2.37 %

### 10.5. Perfiles de disolución

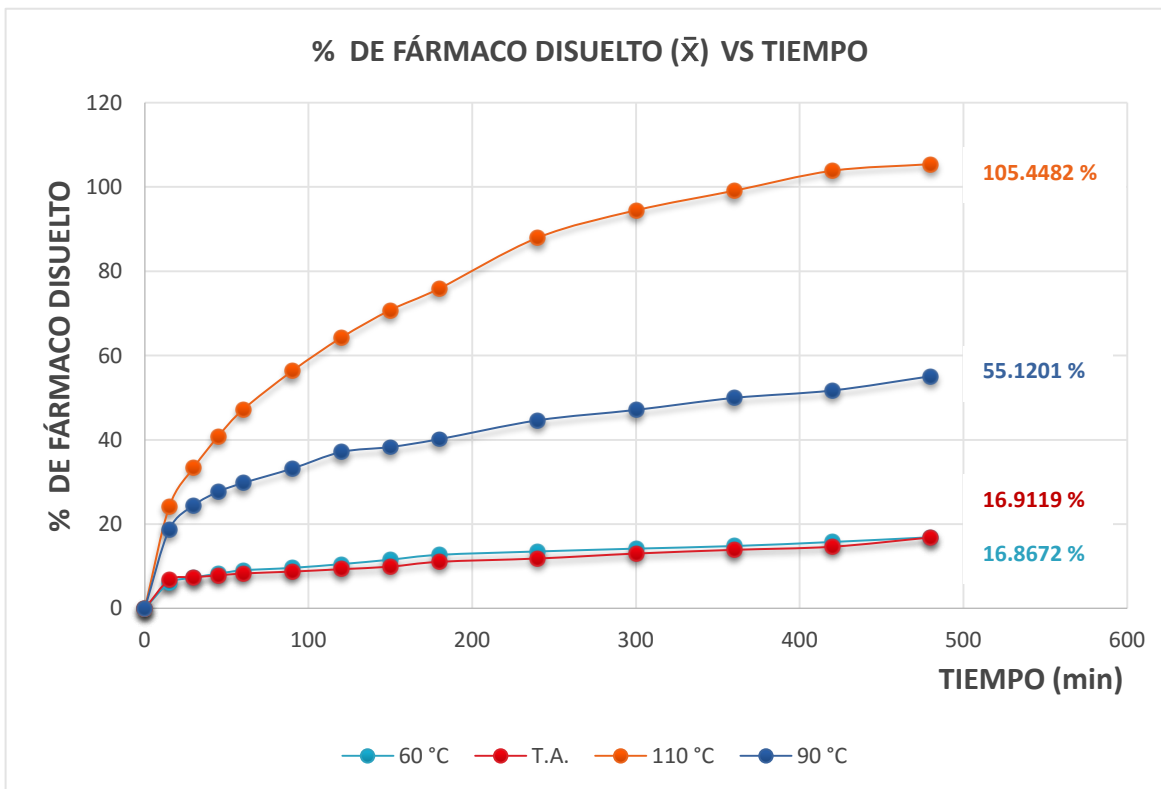


Figura 10. Perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel de glibenclamida sometidos a las diferentes condiciones de secado



## 11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El proceso de secado de las matrices Sol-gel además de permitir la transición del gel hacia una fase sólida porosa, determina la estructura y las propiedades físicas de los productos finales.<sup>21</sup> Al utilizar cuatro condiciones de secado (secado a temperatura ambiente por 14 días, secado a 90 °C y 110 °C por 12 h, y a 60 °C por 7 días) se obtuvieron como productos finales monolitos Sol-Gel con diferentes propiedades físicas, las cuales se reflejan en los parámetros que a continuación se mencionan.

### 11.1. Porcentaje de humedad

Los monolitos Sol-Gel secados en estufa de secado (Figura 8 b, c y d), proceso de secado más usual y denominados tras este tratamiento como xerogeles<sup>22</sup> se observan como sólidos cerámicos blancos, de superficie lisa (que puede presentar en ocasiones estrías o pequeñas fracturas como en el caso de las imágenes c y d mostradas de los monolitos secados a 60 °C y 90 °C), textura fina y de forma definida. Presentaron un menor volumen superficial en comparación a los monolitos secados a temperatura ambiente, debido a que la evaporación del disolvente ocurre de un modo acelerado que produce un notable aumento de la presión en el interior de los poros (poros estrechos), generando la compactación y el encogimiento de su estructura.<sup>31,22</sup>

Presentaron un porcentaje de humedad de 2.29 %, 3.17 % y 4.39 % los monolitos secados a 110, 90 y 60 °C respectivamente (Tabla 8), la cual les permite tener una estructura más definida debido a que las fuerzas de tensión superficial que se producen en un gel durante la eliminación del disolvente causan que el esqueleto se pliegue y doble, e incrementa la coordinación entre sus partículas<sup>22</sup>, una característica que puede influir en la capacidad de encapsulación del principio activo y ocasionar que se comporte como un sistema de liberación modificada. Estos xerogeles, los cuales sufren efectos de colapsamiento durante la evaporación como se mencionó anteriormente, poseen morfologías más densas.<sup>22,32</sup>

Los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente (Figura 8 a), se observan como sólidos translúcidos, de superficie lisa y de forma definida, los cuales presentaron un porcentaje de humedad del 19.41 % que dependió de la humedad relativa del ambiente (la cual fue de un 20% en gran parte y en la etapa final del tiempo de secado).

Un porcentaje de humedad que puede influir directamente en la liberación del principio activo y en el proceso de disolución, ya que en un gel húmedo continúan transcurriendo simultáneamente reacciones de hidrólisis y condensación que ocasionan cambios en la estructura y propiedades del gel, debido a la formación de nuevos enlaces y la atracción entre partículas.<sup>28,22</sup>

### 11.2. Secado de un gel débilmente ramificado

Mediante la catálisis ácida utilizada en el laboratorio para la fabricación de los monolitos Sol-Gel se genera una hidrólisis lenta y un gel débilmente ramificado, ya que la sílice tiende a formar moléculas lineales que están entrelazadas, que posteriormente se enredan y forman ramas adicionales<sup>22</sup> (Figura 9). Al secar en estufa de secado a los monolitos Sol-Gel con estas características, al existir débiles impedimentos estéricos la estructura se encoge parcialmente

cuando se elimina el disolvente y generar poros estrechos, posteriormente cuando se alcanza la etapa final del secado se genera una enorme presión capilar que debido a los poros más estrechos produce una compactación de la estructura.<sup>22,26</sup>

### 11.3. Dureza

La importancia de la dureza de los monolitos Sol-Gel radica en que al igual que otras formas farmacéuticas, estos estarán expuestos a eventos que pueden poner en riesgo su integridad, por tal razón deben presentar una resistencia mecánica adecuada<sup>33</sup>, además de ser un parámetro que también puede influir en la liberación de su principio activo y afectar su biodisponibilidad, debido a las características finales de la estructura del gel tras su tratamiento a las diferentes condiciones de secado.

Generalmente, una dureza alta no garantiza la liberación requerida ya que disminuye la velocidad de liberación y una dureza baja puede generar una liberación mayor a la esperada, sin embargo al depender también de la porosidad, siendo la dureza inversamente proporcional a esta<sup>34</sup> y los monolitos Sol-Gel sistemas porosos, es probable que la velocidad de liberación dependerá del grado de porosidad con la que cuenten los monolitos Sol-Gel. Actualmente no existe una especificación establecida de dureza para este tipo de sistemas.

La dureza para los monolitos Sol-Gel secados a 60, 90 y 110 °C fue de 1.49 KgF, 1.03 KgF y 1.26 KgF respectivamente y la obtenida en los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente fue de 1.89 KgF (Tabla 9). Podría esperarse que la dureza de los monolitos secados a temperatura ambiente fuese menor debido a una presencia mayor de humedad en comparación con los secados en estufa de secado, sin embargo cuando transcurre el tiempo de gelación en los monolitos secados a temperatura ambiente los clusters que conforman el gel se enlazan y aumentan su rigidez, fortaleciendo su estructura, posteriormente se presentan dos fenómenos más, la etapa de envejecimiento (también llamada por algunos autores como añejamiento) en la que siguen ocurriendo simultáneamente reacciones de hidrólisis y condensación que ocasionan cambios en la estructura y propiedades del gel como se mencionó anteriormente; y la sinéresis, que consiste en la formación de nuevos enlaces y la atracción entre partículas que inducen la expulsión del disolvente por los poros del mismo sin suministrar energía. Los 14 días de secado a temperatura ambiente son suficientes para que estos fenómenos se presenten en el gel húmedo y se genere una estructura adecuadamente entrelazada y lo suficientemente rígida.<sup>28,22,35</sup>

En cambio, los monolitos secados en estufa de secado con una etapa de envejecimiento muy breve y una eliminación de disolvente forzada, presentan una dureza ligeramente menor debido a los procesos que se presentan cuando se seca un gel débilmente ramificado, como se mencionó con anterioridad.

#### 11.4. Análisis BET

El área específica, volumen total de poro y tamaño medio de poro características físicas fundamentales que están relacionadas con propiedades como la dureza<sup>34</sup>, la humedad, la solubilidad, la velocidad de disolución<sup>18,36</sup>, etc. de materiales con una composición química similar y que permiten caracterizar la superficie de un sólido poroso (textura) incluyendo sistemas monolíticos<sup>37,38,39</sup>, en éste caso, la de los monolitos Sol-Gel de glibenclamida.

En los resultados obtenidos (Tabla 10) se observa que los monolitos Sol-Gel con tamaño de poro menor presentan un área específica mayor y viceversa. Podría esperarse que los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente y a 60 °C con un área específica mayor (530.16 y 498.29 m<sup>2</sup>/g respectivamente) presenten una mayor superficie expuesta al medio de disolución y por lo tanto una velocidad de disolución mayor, sin embargo presentan un tamaño de poro menor (8.19 y 2.09 nm respectivamente) lo que puede dificultar la capacidad del medio de disolución para penetrar los monolitos y generar una menor velocidad de disolución. Por lo tanto, los monolitos secados a 90 y 110 °C con un área específica menor (216.07 y 273.18 m<sup>2</sup>/g respectivamente) presenten una menor superficie expuesta al medio de disolución y por lo tanto una velocidad de disolución menor, sin embargo presentan un tamaño de poro mayor (20.10 y 16.07 nm respectivamente) lo que puede favorecer la capacidad del medio de disolución para penetrar los monolitos y generar una mayor velocidad de disolución.<sup>36</sup>

Para describir la naturaleza de los sólidos porosos se ha clasificado el tamaño de poro según su diámetro y los resultados de tamaño de poro obtenidos ubican a los monolitos Sol-Gel analizados en el rango de 2 a 50 nm que describe a los materiales que presentan mesoporos. Esta clasificación se utiliza también para describir los diferentes tipos de isothermas de adsorción-desorción que se presentan en estos materiales<sup>22</sup> y que se anexaron en los resultados generados por el laboratorio de catálisis del Instituto de física de la UNAM. Al presentar característica mesoporosa las isothermas obtenidas se ubican dentro del tipo I/IV para los secados a 60 °C (Figura 11), lo que ubica a estos monolitos dentro de los materiales que presentan microporos (0-2 nm) pero también mesoporos; e isothermas del tipo IV para los monolitos secados a temperatura ambiente, 90 y 110 °C, las cuales presentan un comportamiento semejante (Figura 12).<sup>22</sup>

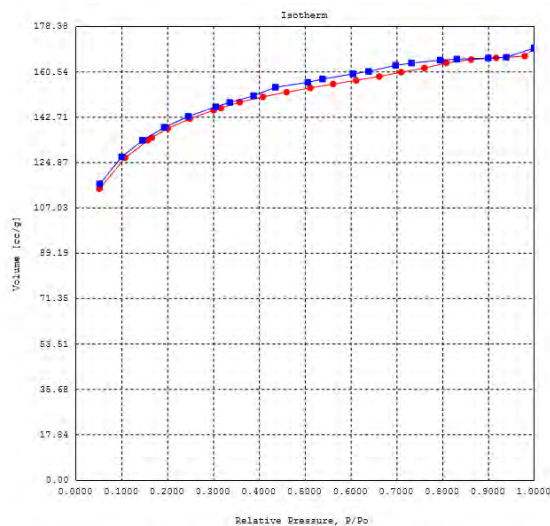
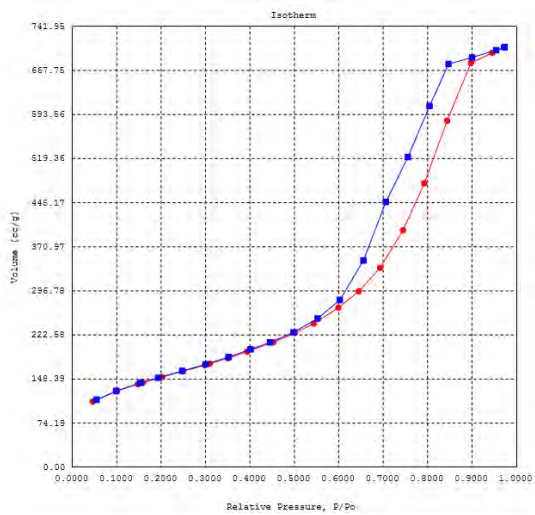
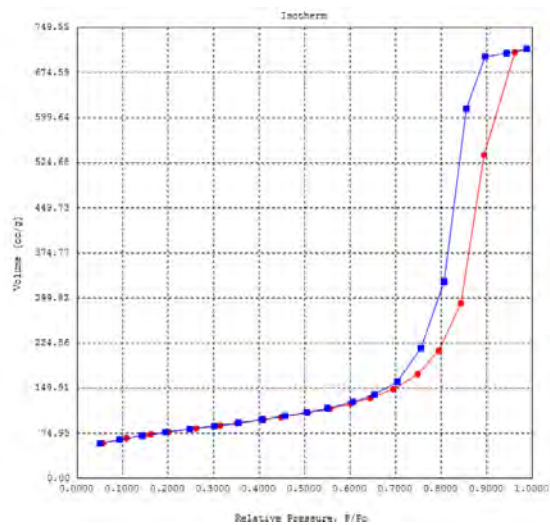


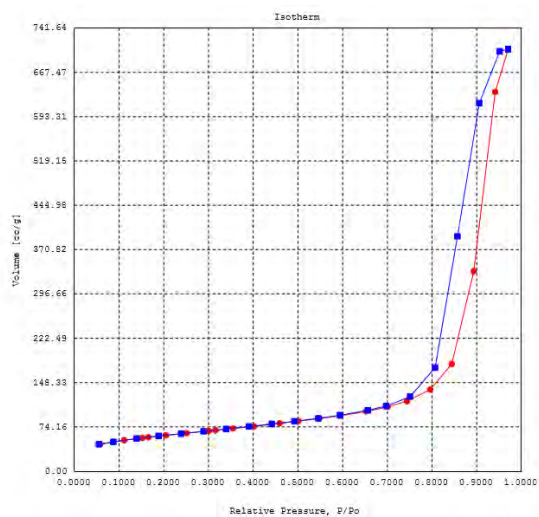
Figura 11. Isotherma de monolito Sol-Gel secado 60 °C



a)



b)



c)

Figura 12. a) Isoterma de monolito Sol-Gel secado a temperatura ambiente, b) Isoterma de monolito Sol-Gel secado en estufa de secado a 110 °C y c) Isoterma de monolito Sol-Gel secado en estufa de secado a 90 °C

### 11.5. Valoración

Los sistemas cerámicos de naturaleza porosa como las matrices obtenidas por el método Sol-Gel, ofrecen la posibilidad de encapsular tanto principios activos como biomoléculas (tan sensibles y frágiles como proteínas, enzimas, anticuerpos, además de células vivas, etc.)<sup>22,28</sup> y permiten la viabilidad de dichas especies encapsuladas, ya que poseen propiedades físicas, químicas y estructurales (por ejemplo, mayor estabilidad química y mecánica, entre otras) que permiten proteger selectivamente a los principios activos evitando la desnaturalización inducida por los cambios de pH y temperatura, además de incrementar su tiempo de vida media en el plasma y maximizar su actividad terapéutica. Dicha encapsulación genera grandes expectativas en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo la diabetes.<sup>20,40</sup>

Para determinar el grado de encapsulación de la glibenclamida en el sistema matricial, mediante la valoración se determinó la concentración de principio activo (en mg de glibenclamida/ gramo de monolito) presente en los monolitos Sol-Gel sometidos a las diversas condiciones de secado (Tabla 11). La mayor concentración (27.79 mg/g) la presentaron los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C, los monolitos Sol-Gel secados a 90 y 110 °C presentaron una concentración menor y similar (15.59 y 17.97 mg/g respectivamente) y los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente presentaron la concentración más baja (6.94 mg/g).

Esta capacidad de encapsulación del principio activo dependió de la estructura y las propiedades físicas de los productos finales tras el proceso de secado<sup>21</sup>, al secar en estufa de secado se elimina parcialmente el disolvente y se generan poros estrechos que encapsulan a la glibenclamida<sup>22,31</sup>, sin embargo en el secado a 90 y a 110 °C (donde la evaporación del disolvente ocurre de un modo acelerado) al alcanzar la etapa final del secado la enorme presión capilar sobre estos poros genera que la estructura se compacte, lo que permite que presenten una estructura más definida<sup>22,26,31</sup> y una mayor capacidad de encapsulación que los secados a 60 °C. Al secar a temperatura ambiente, la etapa de envejecimiento prolongada y la expulsión del disolvente por los poros sin suministro de energía generan una estructura muy entrelazada y rígida que genera la mayor capacidad de encapsulación.<sup>28,22,35</sup>

## 11.6. Perfiles de disolución

Al igual que otras formulaciones, es importante la comprensión de los mecanismos de liberación del fármaco a partir de los sistemas matriciales<sup>20</sup> sometidos a las diferentes condiciones de secado y más aún, cuando nuestro principio activo pertenece a un grupo de fármacos en los cuales tanto la solubilidad como la permeabilidad es baja y en donde la disolución es la etapa limitante en su proceso de absorción.<sup>17</sup>

Como se mencionó anteriormente en el análisis BET, la velocidad de liberación del principio activo dependerá además de las características de la superficie del sólido poroso (textura) tras las diversas condiciones de secado. Y esto se reflejó directamente en los resultados obtenidos en los perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado (Figura 10).

Los monolitos Sol-Gel secados a 110 °C presentaron el mayor porcentaje de liberación (105.4482 %) seguidos de los secados a 90 °C (55.1201 %). Aunque ambos presentan una menor superficie expuesta al medio de disolución, presentan un tamaño de poro mayor que favoreció la capacidad del medio de disolución para penetrar los monolitos y que generó una mayor velocidad de disolución.<sup>36</sup> En cambio, los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente y a 60 °C presentaron un porcentaje de liberación menor (16.9119 y 16.8672 % respectivamente), debido a que presentan un tamaño de poro pequeño que dificultó la capacidad del medio de disolución para penetrar los monolitos y que generó una menor velocidad de disolución<sup>35</sup>, aún cuando presentaban una mayor superficie expuesta al medio de disolución. En general, a mayor superficie específica mayor velocidad de disolución<sup>36</sup>, sin embargo el tamaño de poro presente en los monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente y a 60 °C permitió controlar la velocidad de liberación.

### 11.6.1. Comparación de perfiles de disolución<sup>41</sup>

#### 11.6.1.1. Métodos modelo independiente

##### Factor de similitud ( $f_2$ )

Este factor ha sido adoptado nacional (Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013)<sup>42</sup> e internacionalmente (Food and Drug Administration (FDA), European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)) por diversas agencias regulatorias como un criterio para determinar la similitud entre dos perfiles de disolución in vitro.<sup>43</sup> Su valor varía de 0 a 100, pero si es igual o mayor a 50 se considera que los perfiles son similares.<sup>42,43</sup>

La tabla 12 muestra los valores de  $f_2$  para los perfiles de disolución obtenidos al comparar el promedio de los porcentajes de fármaco disuelto:

Tabla 12. Valores de $f_2$ de los perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado tras un proceso de disolución de 8 h.		
MUESTRA	VALOR DE $f_2$	SIMILITUD
Monolitos Sol-Gel secados a 60 °C y temperatura ambiente	92.0274	Los perfiles son similares
Monolitos Sol-Gel secados a 90 °C y 110 °C	23.5539	Los perfiles no son similares

En ella se observa que los perfiles correspondientes a los monolitos Sol-Gel sometidos al proceso de secado de 60 °C y temperatura ambiente son similares, lo que indica que el comportamiento y la disolución porcentual entre las dos curvas tras las 8 horas del proceso de disolución es similar.

Por lo tanto, es posible utilizar cualquiera de las dos condiciones de secado para obtener como productos finales sistemas que permiten controlar de manera similar la velocidad de liberación. También se observa en la tabla que los perfiles correspondientes a los monolitos Sol-Gel sometidos al proceso de secado de 90 y 110 °C no son similares, lo que indica que el comportamiento y la disolución porcentual entre las dos curvas tras las 8 horas del proceso de disolución no es similar. Por lo tanto, al utilizar estas condiciones de secado se obtienen como productos finales sistemas con una menor regulación de la velocidad de liberación y con una entrega mayor del principio activo.

### Tiempo medio de disolución (TMD)

Este parámetro permite caracterizar la velocidad de disolución y en formas farmacéuticas de liberación controlada es de utilidad para determinar el efecto retardante que ejerce la matriz que lo contiene.<sup>44</sup>

La tabla 13 muestra los valores de los tiempos medios de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado:

<b>Tabla 13. Tiempo medio de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado tras un proceso de disolución de 8 h.</b>	
<b>MUESTRA</b>	<b>TIEMPO MEDIO DE DISOLUCIÓN (min)</b>
Monolitos Sol-Gel secados a 60 °C	27.9944
Monolitos Sol-Gel secados a 90 °C	72.1716
Monolitos Sol-Gel secados a 110 °C	142.9135
Monolitos Sol-Gel secados a temperatura ambiente	23.0097

En ella se observa que los monolitos Sol-Gel que presentan un mayor porcentaje de liberación presentan tiempos medios de disolución mayores y aquellos que presentan un menor porcentaje de liberación presentan tiempos medios de disolución menores, que reflejan el efecto retardante que ejerce la matriz Sol-Gel sobre la liberación de la glibenclamida tras el mismo intervalo de tiempo de disolución.

Posiblemente los tiempos medios de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a condiciones de secado de 60°C y temperatura ambiente, podrían ser equivalentes al presentar valores muy similares nuevamente.

### 11.6.1.2. Método modelo dependiente

#### Cinética de liberación

Para estudiar la cinética de liberación se aplicaron cuatro modelos matemáticos (cinética de orden cero y primer orden, modelo de Hixson-Crowell y modelo de Higuchi). La literatura indica que la velocidad de liberación de fármacos a partir de materiales mesoporosos<sup>45</sup> y matrices inertes (como los monolitos Sol-Gel) suele ajustarse al modelo de Higuchi, la cual establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que la influyen se incluyen: la solubilidad del principio activo, la relación principio activo/excipientes, la porosidad y superficie de la matriz inerte.<sup>19</sup>

La tabla 14 muestra la cinética de liberación a la cual se ajustan de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado:

Tabla 14. Cinética de liberación a la cual se ajustan de los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado.				
CONDICIÓN DE SECADO	Cinética de orden cero % ND (r <sup>2</sup> )	Cinética de primer orden ln % ND (r <sup>2</sup> )	Modelo Higuchi $\sqrt{t}$ vs % ND (r <sup>2</sup> )	Modelo Hixson-Crowell $\sqrt[3]{\% \text{ ND}}$ (r <sup>2</sup> )
60 °C	0.8171	0.8400	<b>0.9330</b>	0.8326
90 °C	0.7751	0.8722	<b>0.9429</b>	0.8427
110 °C	0.8731	0.9239	<b>0.9929</b>	0.9883
Temperatura ambiente	0.7871	0.8113	<b>0.9465</b>	0.8034

En la tabla 14 se observa que la cinética de liberación para todas las condiciones de secado se ajusta al modelo de Higuchi, un modelo de liberación controlada<sup>45</sup> que establece que el medio de disolución penetra la red porosa del sistema por capilaridad, disuelve al principio activo y lo libera a través de los poros de la matriz mediante un proceso que sigue las leyes de difusión.<sup>19</sup> Sin embargo y ya que la disolución del principio activo es la etapa limitante en el proceso de absorción en fármacos como la glibenclamida, es recomendable establecer para los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C y a temperatura ambiente el perfil completo de disolución<sup>17</sup> y posteriormente establecer su cinética de liberación.

### 11.6.1.3. Método estadístico (ANOVA de un factor)

Para analizar el efecto de las diferentes condiciones de secado evaluadas en la liberación de la glibenclamida contenida en los monolitos Sol-Gel, los % de fármaco disueltos tras las 8 h de disolución se evaluaron con el modelo  $Y_{ij} = \mu + Li + e_{ij}$  como método estadístico basado en un análisis de varianza (ANOVA) de un factor. Este ANOVA permite comparar los datos de disolución en cada tiempo (porcentaje de fármaco liberado como variable de respuesta) y determinar si



existen diferencias significativas entre los monolitos Sol-Gel sometidos a las diferentes condiciones de secado (secado como factor a evaluar) en dichos tiempos.<sup>46</sup>

La tabla 15 muestra el análisis de varianza (ANOVA) de un factor utilizado:

Tabla 15. ANOVA de un factor para el análisis de los resultados de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a diferentes condiciones de secado.					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Media de la suma de cuadrados	F <sub>calculada</sub>	F <sub>tablas</sub>
SECADO	$\sum_{i=1}^n \frac{Y_i^2}{j} - \frac{Y^2_{..}}{ij}$	i-1	$\frac{SC_s}{gl_s}$	$\frac{MC_s}{MC_e}$	F <sub>1-α,(gl<sub>s</sub>,gl<sub>e</sub>)</sub>
ERROR	$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n Y^2_{ij} - \sum_{i=1}^n \frac{Y^2_{i.}}{j}$	ij-1	$\frac{SC_e}{gl_e}$	-	-

α= 0.05

Rango de confianza del 95%

Ho: No existe diferencia significativa entre las condiciones de secado.

Hi: Existe diferencia significativa entre las condiciones de secado.

La tabla 16 muestra el desarrollo del análisis de varianza (ANOVA) de un factor para las cuatro condiciones de secado:

Tabla 16. ANOVA de un factor para el análisis de los resultados de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las cuatro condiciones de secado.					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Media de la suma de cuadrados	F <sub>calculada</sub>	F <sub>tablas</sub>
SECADO	27966.5981	3	9322.1994	28.3854	2.76
ERROR	17077.5756	52	328.4149	-	-

Al ser F<sub>calculada</sub> > F<sub>tablas</sub> se rechaza la hipótesis nula (Ho), lo que indica que existe diferencia significativa entre las condiciones de secado dentro de un intervalo de confianza del 95%. Por lo tanto, se confirma que el secado es una variable crítica que determina las propiedades físicas (propiedades como la dureza y la humedad) y las características texturales (tamaño de poro y área específica) de los monolitos Sol-Gel obtenidos como productos finales, el cual influye directamente en la velocidad disolución y en el porcentaje de glibenclamida liberada.

Ya que la cinética de disolución y los perfiles correspondientes a los monolitos Sol-Gel sometidos al proceso de secado de 60 °C y temperatura ambiente son similares, y ya que presentan tiempos medios de disolución muy cercanos, se optó por determinar además, si existe diferencia significativa únicamente entre estas dos condiciones de secado.

La tabla 17 muestra el desarrollo del análisis de varianza (ANOVA) de un factor para estas dos condiciones de secado:

**Tabla 17. ANOVA de un factor para el análisis de los resultados de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a las condiciones de secado de temperatura ambiente y 60 °C.**

<b>Fuente de variación</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>gl</b>	<b>Media de la suma de cuadrados</b>	<b>F<sub>calculada</sub></b>	<b>F<sub>tablas</sub></b>
<b>SECADO</b>	4.0637	1	4.0637	0.2161	4.225
<b>ERROR</b>	488.9487	26	18.8057	-	-

$\alpha = 0.05$

Rango de confianza del 95%

Ho: No existe diferencia significativa entre las condiciones de secado.

Hi: Existe diferencia significativa entre las condiciones de secado.

Al ser  $F_{calculada} < F_{tablas}$  no se rechaza la hipótesis nula (Ho), lo que indica que no existe diferencia significativa entre estas condiciones de secado dentro de un intervalo de confianza del 95%. Por lo tanto, se confirma que se puede utilizar cualquiera de las dos condiciones de secado para obtener como productos finales sistemas que permiten controlar de manera similar la velocidad de liberación y el porcentaje de glibenclamida liberada.

## **12. CONCLUSIONES**

Los objetivos planteados en este proyecto se alcanzaron satisfactoriamente al determinar que el proceso de secado es una variable crítica que influye directamente en la liberación de la glibenclamida de los monolitos Sol-Gel y que determina tanto las propiedades físicas como las características texturales de los productos finales.

Se obtuvieron como productos finales dos tipos de xerogeles, con un tamaño de poro pequeño y una gran área específica y viceversa. Y aquellos que presentaron una gran área específica y un tamaño de poro pequeño permitieron controlar la velocidad de liberación y generar una menor velocidad de disolución.

Las condiciones de secado a temperatura ambiente y a 60 °C pueden utilizarse para obtener como productos finales sistemas que permiten controlar de manera similar la velocidad de liberación y el porcentaje de glibenclamida liberada. Lo que ubica a estos monolitos Sol-Gel como una alternativa como sistemas farmacéuticos de liberación prolongada.

### 13. REFERENCIAS

1. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Encuesta nacional y de salud. México: FMD; 2012.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. Aguascalientes, Ags.: INEGI; 2013.
3. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID. 6ª ed. FID; 2013.
4. Organización Mundial de la Salud. Programa de diabetes de la OMS. OMS; 2015.
5. Arstil PM. Manual de farmacología básica y clínica. 6ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 129.
6. O'Neil M, Smith A, Heckelman P. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, Drugs, and biologicals. 13ª ed. New Jersey: Royal Society of Chemistry; 2001. p. 703.
7. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 1255-1256.
8. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. México, D.F.: Médica Panamericana; 2008. p.630-631.
9. Gardner D, Shoback D. Fármacos que actúan sobre el complejo receptor de sulfonilureas. En: Endocrinología básica y clínica. 9ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p.612.
10. Longo L, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Diabetes mellitus. En: Principios de medicina interna. 18ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 2997.
11. Durán L, Salinas G, Zubieta A, Zendejas R, Zendejas J. Factores organizativos y profesionales asociados con la prescripción correcta de glibenclamida para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Av Diabetol-Elsevier. 2012;28(4):95-101.
12. Cárdenas M, Machado J, Ramos A, Rodríguez M. Compendio farmacológico mexicano; 2014. p. 189-190.
13. Moreno F, Alarcó F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia; 2012. p. 10-11.
14. Remington. Farmacia. 20ª ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana S.A; 2003. p. 1050-1051.
15. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. bit. 2005; 13(1): 2-5.
16. Álvarez I, Cabrera M, Bermejo M. Metodologías biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos. Universitas Miguel Hernández; 2015.
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Bioequivalencia: Sistema de clasificación biofarmacéutica. DIGEMID. 2006; 1(2): 1-6.
18. Brigo L, Scomparin E, Galuppo M, Capurso G, Ferlin M, Bello V, et al. Mesoporous silica sub-micron spheres as drug dissolution enhancers: Influence of drug and matrix chemistry on functionality and stability. Materials Science and Engineering, Elsevier B.V. 2015; 59: 585-593.
19. Costa E, Arancibia A, Añache JM. Sistemas matriciales. Acta farmacéutica bonaerense. 2004; 23(2): 259-263.
20. Andrade L, Jiménez L, Hernández D. Materiales nanoestructurados cerámicos como vehículo para la liberación de principios activos. Avances en química. 2013; 8(3): 171-177.
21. Carballo LM, Galindo HM. Estudios de los procesos Sol-Gel para la obtención de aglutinante apropiado para el peletizado de alúmina. Revista Ingeniería e Investigación. Dic. 2001;(48): 58-59.

22. Cervantes ML. Etapas del proceso Sol-Gel. En: Diseño y síntesis de materiales “a medida” mediante el método Sol-Gel. Madrid: UNED; 2015.
23. Reyes GJ. Aplicación de la técnica Sol-Gel [Tesis de posgrado]. México: Universidad de Colima. p. 25.
24. Monrós G, Badenes JA, García A, Tena M. El color de la cerámica: Nuevos mecanismos en pigmentos para los nuevos procesados de la industria cerámica. Métodos Sol-Gel, Publicacions de la Universitat Jaume I; 2003. p. 132-136.
25. Zolotar MS, Bavaresco VP, Zavaglia CA. Estudio de la síntesis en el sistema  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$  a través del proceso Sol-Gel. Información tecnológica. 2000;11(4):116.
26. Guzmán O, Toscano JA, Morales E. Proceso Sol-Gel. Revista de divulgación del quehacer Científico y Tecnológico (SEP). 2012;7(27): 3-5.
27. Amador N. Preparación de matrices de liberación modificada de AINES fabricadas por el método Sol-Gel [Tesis]. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2012: 9.
28. Palma MT, Acuña R, Espinosa A, Padrón G. Estado del arte del proceso Sol-Gel en México. Ciencia ergo sum. Jul- Oct. 2010;17(2): 183-185.
29. Brinker C, Scherer G. Sol-Gel processing. In: Sol-Gel science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel processing. USA: ACADEMIC PRESS, INC; 1990. p. 3-5.
30. Albella M, Sánchez O, Jiménez I. Láminas delgadas y recubrimientos: Preparación, propiedades y aplicaciones. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2003. p. 323.
31. Hernández J, Robles JF, Ruiz F, Martínez JR. Vidrios  $\text{SiO}_2$  nanocompuestos preparados por Sol-Gel: revisión. Sociedad Mexicana de Ciencias de Superficies y de Vacío. Dic. 2000;(11): 1-3.
32. Oxford University Press. Diccionario de Física. 2ª ed. España: Complutense, S.A.; 2007. p. 556.
33. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª Ed. México: Secretaría de Salud-Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
34. Peña A, Pereda E. Efecto de la polivinilpirrolidona, el almidón y el laurilsulfato de sodio sobre la disolución de comprimidos de ácido acetilsalicílico. Bioequivalencia in vitro. Acta Farm. Bonaerense. 1995; 14(2): 108.
35. River J. Fundamentos teóricos sobre el proceso sol-gel. En: Desarrollo de una estrategia experimental para la formación de soles de  $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$  a partir del proceso sol-gel. [Tesis]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011: 33-34.
36. Micromeritics Pharmaceuticals. Identificación y control de atributos de calidad crítica. En: Caracterización farmacéutica. Micromeritics Instrument Corporation. U.S.A. p. 5 y 7.
37. Limpo J, Rubio J, Oteo L. Determinación de la porosidad total y de las dimensiones fractales de superficie en geles de sílice obtenidos a partir de TEOS. Bol. Soc. Esp. Cerám. Vidrio. 1995; 34(2): 77.
38. International Organization for Standardization. Determination of the specific surface area of solids by gas adsorption-BET method. ISO 9277: 2010.
39. International Organization for Standardization. Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption. In: Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption. ISO 15901-2: 2006.
40. Peña A. Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y de carbón. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011: 32-47.
41. Costa P, Sousa M. Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001; 13: 129-130.

42. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Diario Oficial de la Federación-Secretaría de Salud. México; 2013.
43. Cook H, Jáuregui G, Carrasco K, Cruz L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . Rev Mex Cienc Farm. 2012; 43(3): 68.
44. Guzmán M, Lerma Y, Aristizábal Y. 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): 179.
45. Regí M, Villarejo A. Cinéticas de liberación. En: Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. p. 76-77.
46. O'Hara T, Dunne A, Butler J, Devane J. A review of methods used to compare dissolution profile data. August 1998; PSTT1(5): 220.