



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Evaluación del efecto de la solubilidad en la capacidad de incorporación de algunos fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en monolitos de silicio obtenidos por el método sol-gel

Presenta: Rodríguez Sánchez Jennie Patricia

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Directora: Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González

Asesor: Dr. Vicente Jesús Hernández Abad



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

Se agradece a la Dra. A. Lourdes Castillo Granada, responsable del Proyecto PAPIME PE206115, del Laboratorio de Espectroscopia de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por su valiosa enseñanza y apoyo a este proyecto a través del análisis espectroscópico por infrarrojo de las muestras.

DEDICATORIA

A Dios

Gracias a dios por permitirme despertar cada día con la fortaleza necesaria para luchar por mis ideales, además de su infinito amor por mí y mis hermanos.

A mi Mamá Carmen

Por apoyarme en cada momento de este recorrido por la vida, sé que el camino no ha sido fácil, existen ocasiones en donde te he sacado de tus casillas y que por cada tropiezo, me he dado a la tarea de siempre ganarme tu confianza (cosa nada fácil, pero nunca imposible), sin embargo, no has dejado de creer en mí, y eso es de agradecer.

Como sabes, somos una familia diferente a cualquier otra, no obstante, tú "Came" eres el pilar de ésta familia, tu desempeño ha sido inigualable y un ejemplo a seguir. Aún no tengo manera de agradecer, pero estoy trabajando en ello, para poder compensar todo lo que has deseado tener y devolverte un poco de todo lo que me has dado.

A mis hermanos

Por aguantar a ésta insoportable y odiosa persona (jajaja, no se crean es broma), que cada día se esmera por ser un ejemplo a seguir para ustedes, sin olvidar que tú Leslie Daniela, Alejandro y Nancy, son únicos y muy importantes para mí. Gracias por estar conmigo a lo largo de este camino, que al final mi triunfo será el de ustedes.

A mis tíos y primos

Por apoyarme y escucharme en cada decisión que he tomado para un bien común, estando siempre al pie del cañón, y así como parte de mi familia, han de saber que estaré siempre con ustedes.

A mis padres

No menos importantes, pero gracias por darme la vida, y por enseñarme a lo largo de esta vida todo lo que no se debe de hacer, gracias por llenarme de herramientas aprendidas a la fuerza, les debo demasiado, y espero poder devolver algo de toda esa enseñanza, que sin ella, sería alguien totalmente diferente.

A Tania y Claudia, no tengo forma de agradecerles por todo este tiempo juntas (más de 5 años juntas, no son cosa fácil, aguantar a esta mujer llena de defectos, y entre los más graves, su maldita necesidad), gracias por estar conmigo en las buenas, malas y peores etapas de mi vida; ese trío fantástico, que aún con la distancia, cada vez que nos vemos revivimos tantas aventuras. Porque a pesar de que hemos batallado bastante, siempre salimos triunfantes ante todas las adversidades. Quiero hacerles saber que aún con la distancia, siempre estaré con ustedes, las quiero mucho chiquitillas!!!

A la MASS Cynthia Espinosa le agradezco por todo el aprendizaje obtenido, pero más por esa gran personalidad que la hace única, en usted no sólo encontré un apoyo si no una gran amistad, que en compañía de Gaby, Evelyn, Valeria, Oscar y Rodrigo Manuel Alejandro creamos pequeños pero grandes momentos mágicos en el LIF; por ejemplo; como olvidar esos exorcismos de Gaby para liberar a Valeria de tanta maldad, de todas las selfies tomadas con celulares ajenos, mientras otros trabajaban con el fin de dejar huella en cada uno de nosotros o de los recorridos de papelitos por todo el laboratorio que en algunos casos trascendieron hasta los sanitarios. En fin, muchas experiencias vividas; agradezco infinitamente por compartir tantas experiencias y conocimientos conmigo; quiero hacerles saber que los aprecio de aquí al infinito y más allá y de regreso, que ésta no es una despedida, sino un hasta siempre, por consiguiente, cada vez que necesiten de mi apoyo, estaré siempre con ustedes incondicionalmente.

A la Dra. Lissie y el Dr. Vicente, les agradezco por darme la oportunidad de formar parte de un gran equipo de trabajo, me llevó una gran enseñanza, sin embargo, este camino apenas comienza, y que sin sonar alocada, pueden contar conmigo para lo que sea. Porque gracias a que, no sé qué habilidades vieron en mí, me obsequiaron algo que jamás podré devolver, “una familia en el LIF”, como alguna vez mencione, mi gratitud y aprecio hacia ustedes es infinito, y jamás me será suficiente retribuir todo el apoyo otorgado.

A esos compañeros que sólo estuvieron por un periodo corto conmigo en este recorrido por el LIF, que no son menos importantes y de los cuales aprendí grandes cosas; Nacho, Jaqueline, Yatziri y Nancy. ¡Gracias!

Finalmente quiero agradecer a la máxima casa de estudios, UNAM, que me concedió la oportunidad de crecer y desarrollarme tanto en mi ámbito personal como profesionalmente.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	7
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1 NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS	10
2.1.1 <i>Funcionalización de materiales mesoporosos</i>	12
2.2 NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE COMO SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	14
2.3 BIOCOMPATIBILIDAD Y BIOACTIVIDAD DE MATERIALES MESOPOROSOS	16
2.3.1 <i>Aplicaciones biotecnológicas de materiales mesoporosos de sílice</i>	17
2.4 DEFINICIÓN DEL PROCESO SOL-GEL.....	19
2.4.1 <i>Definición de monolitos</i>	19
2.4.2 <i>Química del proceso Sol-gel</i>	20
2.4.3 <i>Proceso Sol-gel</i>	22
2.4.4 <i>Ventajas y desventajas del proceso sol-gel</i>	24
2.5 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE FÁRMACOS (BCS).....	25
2.5.1 <i>Clases del BCS</i>	25
2.5.2 <i>Propiedades físicas y químicas de algunos fármacos Clase II BCS</i>	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
4. OBJETIVOS	29
4.1 OBJETIVO GENERAL	29
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES	29
5. HIPÓTESIS	30
6. MATERIAL Y MÉTODOS	31
6.1 METODOLOGÍA	34
6.1.1 <i>Diagrama de flujo</i>	34
6.1.2 <i>Fabricación de monolitos de silicio por el método sol-gel</i>	35
6.1.3 <i>Caracterización de monolitos sol-gel</i>	38
6.1.4 <i>Análisis por espectroscopia de absorción por infrarrojo</i>	39
6.1.5 <i>Valoración de monolitos sol-gel</i>	39
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
7.1 ANÁLISIS TÉRMICO	41
7.2 ANÁLISIS POR ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN DE INFRARROJO.....	48
7.3 ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO	51
7.4 APARIENCIA	61
8. CONCLUSIONES	65
9. REFERENCIAS	66

1. Introducción

La terapéutica farmacológica se ha visto favorecida por el progreso científico y el desarrollo tecnológico que se ha incorporado progresivamente a la producción de medicamentos durante las últimas décadas, lo que conlleva tomar en consideración las posibilidades que ofrecen las formulaciones farmacéuticas desarrolladas a partir de la nanotecnología.

Los materiales nanoestructurados han atraído especial atención debido a sus propiedades químicas y físicas, mismas que permiten nuevas aplicaciones en campos de la medicina y farmacología como vehículos para la liberación de principios activos que ayudan a transportarlos al sitio de interés controlando la dosificación. Un ejemplo para la obtención de nuevas formas farmacéuticas de liberación prolongada, es la fabricación de monolitos, por el método sol-gel.

El término “Sol-Gel” se aplica ampliamente para describir la síntesis de óxidos inorgánicos. Este proceso ofrece muchas ventajas cuando se compara con la ruta convencional para producir vidrios y materiales cerámicos a partir de polvos. En la actualidad el método sol-gel se está utilizando como una alternativa farmacéutica, en la que es necesario tomar en cuenta que las propiedades físico-químicas de los principios activos constituyen, sin duda, un elemento esencial en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas destinadas a la administración de este tipo de medicamentos.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés *Biopharmaceutics Classification System*) agrupa los fármacos en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, factores que controlan la velocidad y extensión de la absorción de fármacos incorporados a formulaciones de liberación inmediata. En la clase II del BCS están incluidos fármacos tales como el Ibuprofeno, Indometacina, Diclofenaco, Paracetamol, Trimetoprima, Glibenclamida y Sulfametoxazol, que presentan baja solubilidad y alta permeabilidad.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la solubilidad de algunos fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en su capacidad de incorporación a monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel, para lo cual se fabricaron monolitos con tres niveles de concentración de Ibuprofeno, Indometacina, Diclofenaco, Sulfametoxazol, Trimetoprima, Glibenclamida y Paracetamol. Se obtuvieron monolitos de estructura consistente, los cuales fueron caracterizados por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido y por Espectroscopia de absorción por Infrarrojo y se determinó la cantidad de fármaco incorporada en los mismos mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.

Finalmente, de los resultados obtenidos se observa un efecto de la solubilidad al momento de incorporar dichos fármacos en la matriz debido a que a mayor concentración de principio activo, este no es totalmente encapsulado. No todos los monolitos producidos con diferentes fármacos pueden ser utilizados para posteriores estudios *in vitro*, debido a que algunos fármacos fueron inestables en algún momento del proceso de fabricación de los monolitos.

2. Marco Teórico

El desarrollo de la nanotecnología ha ofrecido grandes oportunidades para caracterizar, manipular y organizar la materia en forma sistemática en una escala nanométrica. La nanotecnología se considera un campo multidisciplinario en el que tienen cabida muchas áreas de la vida cotidiana como Medicina, Ingeniería, Química, Informática o Mecánica, entre las cuales destaca la nanofarmacia, que se define como la ciencia y tecnología en escala nanométrica en la que participan dos componentes principales: el ingrediente activo y agente nanofarmacéutico, en la cual se pueden desarrollar nanoestructuras con la capacidad de dosificar los principios activos sin causar daños colaterales. Las características que deben de cumplir estos vehículos son baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y tiempo de vida media largo¹.

En el caso de la nanofarmacia, la eficacia de los principios activos depende de sus propiedades físicas y químicas intrínsecas, además de la capacidad de que se administren correctamente en el cuerpo. En este sentido, actualmente se busca superar las limitaciones de la terapéutica y reducir al mínimo los efectos secundarios tóxicos; para llevar a cabo una buena administración de fármacos¹.

Las nanopartículas cerámicas poseen propiedades físicas, químicas y estructurales que las hacen ideales como agentes nanofarmacéuticos tales como su tamaño de partícula menor a 50 nm, una elevada superficie específica, además de una naturaleza porosa que no muestra cambios con el pH ni presenta hinchamiento. Por lo tanto, estas nanopartículas protegen selectivamente a los principios activos evitando la desnaturalización inducida por los cambios de pH y alta temperatura. Más aún, los materiales cerámicos más comunes: SiO₂, TiO₂, ZrO₂, son nano-materiales que presentan compatibilidad con sistemas biológicos debido a su naturaleza inerte.

En la figura 1 se presentan algunas de las matrices cerámicas que pueden utilizarse como liberadores de principios activos y algunos tipos de fármacos que pueden ser adicionados a estos materiales¹.

La factibilidad de que este tipo de materiales cerámicos pueda utilizarse como vehículo para la liberación de principios activos reside, por una parte, en el fenómeno de adsorción que se lleva a cabo en el interior de los poros del material, lo que permite el alojamiento de los fármacos hasta su liberación bajo condiciones adecuadas y, por otro lado, a través de interacciones y enlaces covalentes¹.

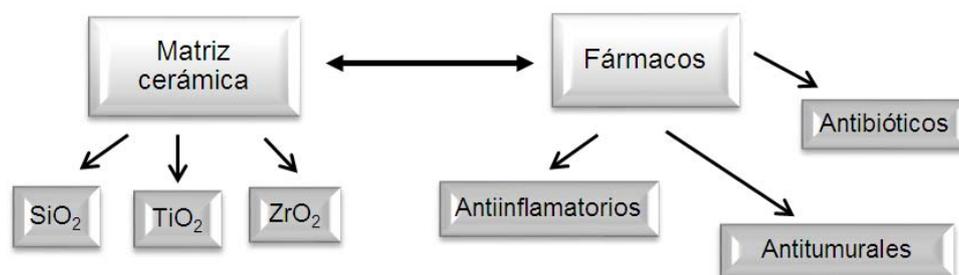


Figura 1. Ejemplos de matrices cerámicas que pueden utilizarse como liberadores de principios activos y algunos tipos de fármacos que pueden ser adicionados a estos materiales.

2.1 Nanopartículas mesoporosas

Desde hace una década las nanopartículas de sílice mesoporosa (MNP's) han atraído la atención de la comunidad científica. Este hecho es debido a sus excepcionales propiedades físicas y químicas como son su resistencia mecánica, estabilidad química, biocompatibilidad y versatilidad sintética. Estas nanopartículas (NP's) están constituidas por una matriz de sílice y se caracterizan por la presencia de poros de un diámetro comprendido entre los 2 y 50 nm. Las posibilidades que abren estas propiedades las hacen idóneas para ser utilizadas en un amplio campo de aplicaciones que van desde la biotecnología y nanomedicina a la ciencia de los materiales².

Las principales características de las NP's de sílice mesoporosa son²:

- Elevada área superficial ($>1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) que permite almacenar una gran cantidad de carga (35%).
- Elevado volumen de poro ($>1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), gran porosidad y elevado orden del poro.
- Tamaño de poro modificable con una estrecha distribución (2-10 nm).
- Buena estabilidad química y térmica.
- No tóxicas y biocompatibles con el organismo humano.
- Dos superficies (interna y externa) que contienen grupos silanoles, que pueden ser funcionalizados para permitir un mejor control en la carga y liberación del fármaco.
- Fácilmente modificables morfológicamente (control en tamaño, poro y forma).
- Fácilmente sintetizables.
- Mesoestructura estable.

Su elevada superficie y gran volumen de poro permiten una elevada carga de componentes, tales como fármacos, o proteínas, los cuales dotaran de funcionalidad a los soportes inorgánicos^{2,3}.

2.1.1 Funcionalización de materiales mesoporosos

La interacción fármaco/matriz se puede modificar y, de esta forma, variar la adsorción y velocidad de liberación del fármaco, mediante funcionalización de la matriz, es decir, sustituyendo los hidrógenos de los grupos silanoles por otros grupos funcionales; esto se consigue haciendo reaccionar esos grupos con distintas especies químicas (derivados orgánicos del silano) como $X_3Si-R-Y$, donde R=alquilo, X= halógeno o un alcóxido, e Y= OH, SH, NH_2 , SO_3H , Cl, F, CH_3 , fenilo, etc. Los grupos funcionales se pueden fijar o anclar en el armazón de los materiales mesoporosos durante la síntesis de estos o bien en una etapa post-síntesis⁴.

Las nanopartículas de sílice mesoporosas (MNP's) poseen estructura bien definida y de alta densidad de grupos silanol en la superficie, que puede ser modificada con una amplia gama de grupos funcionales orgánicos. Los grupos funcionales de superficie pueden desempeñar varias funciones en aplicaciones biomédicas de las MNP's como pueden ser^{4,5}:

- ✓ Controlar la carga de la superficie de MNP's.
- ✓ Enlazar químicamente con moléculas dentro o fuera de los poros.
- ✓ Controlar el tamaño de los poros de entrada y enlazar las moléculas en los nanoporos.
- ✓ Diseñar matrices, seleccionando adecuadamente el grupo funcional según sea el grupo funcional presente en el fármaco a insertar.

Existen tres métodos de funcionalización de superficies para MNP's: Co-condensación, post-síntesis y métodos de desplazamiento de tensoactivos.

En el proceso de co-condensación de un solo recipiente, los organosilanos se añaden directamente en la solución de gel de síntesis, junto con una fuente de sílice. Posteriormente, las moléculas de tensoactivo se pueden retirar por intercambio iónico con una solución etanólica de nitrato de amonio. Las ventajas de co-condensación incluyen la operación simple, uniformidad en la distribución de funcionalización y alta carga alcanzable.

El control de carga superficial, permite la carga efectiva y selectiva de una gran cantidad de fármacos. El tratamiento de la superficie hidrofóbica se realiza utilizando grupos químicos tales como fenilo que reduce humectabilidad de MNP's para que el medio acuoso no penetre fácilmente en los mesoporos, lo que retrasa la liberación del fármaco desde la matriz. La longitud de las moléculas a ser vinculada a la superficie de mesoporos puede determinar el tamaño de poro de entrada, que conduce a la carga selectiva de tamaño del principio activo. El aspecto más prometedor de la funcionalización de superficies es unir moléculas específicas que tienen una funcionalidad especial, como los estímulos-respuesta, bloqueo de la entrada de los poros para permitir la administración de fármacos, terapias de diagnóstico asistido y la liberación sostenida de fármacos.

Estas propiedades únicas de los MNP's pueden facilitar de alojamiento de varias moléculas de fármaco y su entrega al sitio diana de una manera controlable y sostenible^{4,5}.

2.2 Nanopartículas de sílice como sistema de liberación controlada de fármacos

La metodología tradicional de administración de fármacos vía oral o intravenosa, presenta algunos inconvenientes tales como solubilidad, alto peso molecular, acidez, degradación enzimática, entre otros. Por esta razón, las investigaciones apuntan hacia el aumento del índice terapéutico de los fármacos, comenzando con la encapsulación de principios farmacológicamente activos en tamaños de partícula nanométricos. Los sistemas diseñados para aplicaciones biomédicas tienen en cuenta una gran cantidad de aspectos importantes tales como: las propiedades del fármaco, el tipo de terapia que se requiere, el tipo de enfermedad, la ruta de administración, las características del material empleado incluyendo el mecanismo de liberación de éste⁶.

La encapsulación es una tecnología versátil para controlar la liberación selectiva de los fármacos, debido a que un fármaco encapsulado presenta ventajas de dosificación con respecto a otras formas de administración⁶. Entre las ventajas más comunes se encuentran la disposición de un sistema biocompatible funcional, ya que aumenta la estabilidad del principio activo, mejoran el control de sus niveles plasmáticos incrementando la eficacia terapéutica y reducen los efectos secundarios, y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local, entre otros. Un sistema de tales características debe ser capaz de dosificar el fármaco de manera sostenida⁴.

El fármaco no se administra directamente sino que se introduce en el interior de nanopartículas que van desintegrándose poco a poco en el organismo, liberando pequeñas cantidades del mismo en forma continua. La encapsulación de fármacos permite reducir el número de administraciones, alcanzando la concentración terapéutica aceptada; con el fin de mejorar su biocompatibilidad, estabilidad, o para introducir otras propiedades deseadas⁷.

Las nanopartículas de sílice son una buena opción para encapsular fármacos gracias a su alta estabilidad térmica y química en suspensiones acuosas, gran área superficial y que son inertes para el ambiente.

Por otra parte, poseen propiedades físicas y químicas que son técnicamente atractivas por ejemplo, son transparentes, poco apetecidas por microorganismos y pueden actuar como una barrera, limitando el efecto del ambiente exterior en el núcleo de la partícula⁴.

Durante las últimas tres décadas, varios sistemas poliméricos se han fabricado para el suministro de una variedad de fármacos, entre los cuales se encuentran los implantes, cuando este tipo de sistema se utiliza como vehículo de fármacos, el polímero no debe interactuar con el fármaco y la total degradación del sistema debe coincidir con el final de la liberación del fármaco⁷.

2.3 Biocompatibilidad y bioactividad de materiales mesoporosos

La aplicación de los materiales mesoporosos de sílice como sistemas de liberación de fármacos tanto orales como en forma de implante implica el contacto con el medio fisiológico. Mientras que en el primer caso se requiere de una toxicidad nula, en el segundo caso estos materiales actúan como biomateriales, por lo que además deben de ser biocompatibles⁸.

De una manera más amplia, la biocompatibilidad se refiere a la capacidad de un biomaterial para cumplir su función terapéutica sin producir efectos indeseados, sean locales o sistémicos, pero sí ha de inducir una respuesta adecuada por parte del organismo para poder así desempeñar su función de la manera más apropiada posible⁸.

Dichos materiales mesoporosos de sílice obtenidos por el proceso sol-gel se consideran no tóxicos, biocompatibles y biodegradables. Sin embargo, es preciso prestar más atención a la evaluación de la inherente capacidad de degradación, la citotoxicidad y la biocompatibilidad de los materiales mesoporosos de sílice⁸.

La biodegradación de la sílice *in vivo* se produce principalmente por disolución en los fluidos biológicos. Esta sílice disuelta como ácido silícico se excreta en la orina, lo cual contribuye al interés en el empleo de las matrices silíceas en aplicaciones biomédicas. La biodegradación de la sílice obtenida por el proceso sol-gel se puede controlar a través de la variación del contenido en agua o de la porosidad mediante el empleo de aditivos durante la síntesis⁸.

2.3.1 Aplicaciones biotecnológicas de materiales mesoporosos de sílice

Los sistemas más ampliamente utilizados en la liberación controlada de fármacos han sido los sistemas poliméricos. La importancia de los materiales mesoporosos como vehículos de fármacos se basa en la capacidad de los grupos silanol en las paredes mesoporosas para adsorber moléculas de interés farmacológico, seguido de una liberación potencialmente controlada que depende de varios factores. Estos trabajos pioneros han abierto nuevos caminos en la investigación sobre sistemas de liberación de fármacos basados en sílice mesoporosa ordenada⁹.

No obstante, si bien el proceso sol-gel se considera como una ruta prometedora en el diseño de nuevos materiales con aplicaciones en biotecnología, el desarrollo constante de nuevos fármacos los convierte en un campo de investigación en continua expansión. Estos sistemas pueden ser descritos como formulaciones dirigidas hacia áreas específicas del cuerpo que permiten una liberación sostenida en la que el fármaco se dosifica de manera controlada durante un cierto periodo de tiempo⁸.

De esta manera, la posibilidad de emplear materiales mesoporosos ordenados de sílice como matrices cerámicas que permitan la adsorción de fármacos para su posterior liberación controlada, implica prometedoras esperanzas para la aplicación de estas cerámicas en el campo biomédico⁸.

Fue en 2001 cuando estos materiales fueron propuestos, por vez primera, como sistemas de liberación controlada de fármacos. Su estructura porosa ordenada y tamaño de poro homogéneo favorece la reproducibilidad de los procesos de adsorción y liberación de fármacos. Su elevada superficie específica les confiere gran capacidad de adsorción y su elevado volumen de poro permite albergar la cantidad de fármaco requerida⁹.

La capacidad de adsorción de las paredes de sílice entre poros adyacentes puede ser modulada a través de la funcionalización con diferentes especies químicas en función de la molécula a ser adsorbida. La modificación química de la superficie de los materiales mesoporosos es una estrategia común para la modulación de las propiedades de la superficie y el rendimiento en las condiciones deseadas⁸.

Algunos ejemplos de principios activos que pueden ser adicionados a MNP's se encuentran los Antibióticos, Antiinflamatorios, Quimioterapéuticos, etc, tales como: Vancomicina, Amoxicilina, Eritromicina, Ibuprofeno, Ácido acetilsalicílico, Naproxeno, Bupivacaina, Captopril, Famotidina, Pentagastrina, Gentamicina, Alendronato, Nitrofurazona, Dacarbacina, Cisplatino, Camptotecina, Doxorubicina, entre otros^{3-6,8-10,16}.

2.4 Definición del proceso sol-gel

En el proceso sol-gel se parte de los alcóxidos metálicos. Aunque el primer alcóxido fue sintetizado en 1846, tuvo que pasar casi un siglo hasta que en los años 30 se observó que los alcóxidos podían ser utilizados para la preparación de los óxidos¹¹.

Fue en los años 60 y 70 del siglo XX cuando la industria de la cerámica comenzó a interesarse en los geles como precursores de los óxidos. Sin embargo, la explosión de actividad que continua hoy día data de finales de los años 70, cuando Yoldas demostró que podían obtenerse monolitos por secado cuidadoso de los geles¹¹.

A partir de entonces se produjo el boom de la Química sol-gel para la síntesis de numerosos materiales. El proceso de sol-gel es un método de síntesis en el cual, partiendo de precursores moleculares como alcóxidos metálicos o sales inorgánicas, se obtiene un esqueleto del óxido mediante reacciones de hidrólisis y polimerización a baja temperatura, lo cual permite la síntesis de fases metaestables del óxido e incluso de sólidos mixtos órgano-inorgánicos. Las especiales características de los soles y geles permiten la síntesis de fibras, láminas, cadenas, geles y polímeros tridimensionales¹¹.

Una característica particular del proceso sol-gel es la posibilidad que ofrece de controlar el proceso de síntesis desde el precursor molecular al producto, lo cual supone la posibilidad de sintetizar nuevos materiales órgano-inorgánicos¹¹.

2.4.1 Definición de monolitos

Los monolitos son geles másicos (cuya dimensión menor es ≥ 1 mm) que se modelan con la forma deseada y que se procesan sin ruptura. Los geles monolíticos son de gran interés porque se pueden conseguir formas complejas a temperatura ambiente y consolidarse a temperaturas bastante bajas, sin fundido, con lo cual se evitan las impurezas del crisol¹¹.

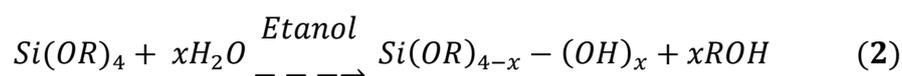
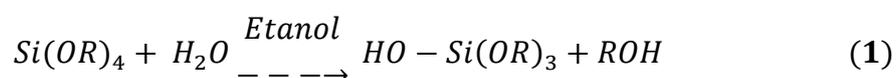
2.4.2 Química del proceso Sol-gel

Estos compuestos tienen un ligando orgánico unido a un átomo metálico y el más frecuentemente usado en este proceso es el tetraetil-ortosilicato (TEOS) cuya fórmula molecular es $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$.

Estos precursores presentan características de un sol (partículas sólidas suspendidas en un líquido), el cual al mezclarse con el agua reacciona y forma cadenas poliméricas de SiO_2 que empiezan a inter cruzarse provocando que la suspensión se transforme en una sustancia gelatinosa, denominada gel. De ahí el nombre de proceso sol-gel. Este gel está formado por dos fases, una fase rígida y porosa que atrapa a una fase líquida¹².

La palabra “sol” describe la dispersión de coloides en líquidos. Los coloides pueden ser descritos como partículas sólidas de diámetros comprendidos entre los 20 y 200 nm. Cuando aumenta suficientemente la viscosidad de un sol, normalmente a través de la pérdida parcial de la fase líquida, éste se hace rígido. Este material rígido es denominado “gel”¹².

Un ejemplo particular del proceso sol-gel involucra TEOS $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, agua (H_2O) y etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Básicamente se llevan a cabo dos reacciones, casi simultáneamente entre sí, llamadas hidrólisis y condensación, las cuales se llevan a cabo de la siguiente manera. Cuando se mezcla el TEOS con el agua en un disolvente común que es el etanol, ocurren las siguientes reacciones:



Donde R es un grupo alquilo, por ejemplo el etilo (C_2H_5) o metilo (CH_3). Si $x = 4$ ocurriría una hidrolización completa, pero esto no sucede así, ya que el $\text{Si}(\text{OH})_4$ que es el ácido silícico es inestable.

En lugar de eso, ocurre la condensación, es decir, dos moléculas parcialmente hidrolizadas (silanoles) reaccionan entre sí, o un silanol y un grupo etóxido (OC₂H₅) dando como resultado un puente de oxígeno o un siloxano (Si-O-Si) y liberando una molécula de agua o de alcohol, como se observa en la siguiente reacción:



Posteriormente, silanoles y siloxanos pueden seguir reaccionando y formar monómeros, dímeros, trímeros, trímeros cíclicos y tetraedros de SiO₂ de bajo peso molecular. Después, estas unidades se unen para formar cadenas de alto peso molecular propiciando la formación del gel, es decir, un sistema rígido de dos fases: sílica sólida (SiO₂) y disolvente contenido en los poros de sílica.

Las reacciones de hidrólisis y policondensación inician en numerosos sitios dentro de la solución de TEOS y agua conforme se van mezclando. Ambas reacciones pueden ocurrir por catálisis ácida o básica. A bajos niveles de pH, esto es, condiciones ácidas (hidrólisis lenta), la sílice tiende a formar moléculas lineales que están entrelazadas (Figura 2). Estas cadenas moleculares se enredan y forman ramas adicionales resultando la gelación. En condiciones básicas, (hidrólisis rápida) se forman grupos más fuertemente enlazados que se comportan como especies discretas. La gelación se presenta por el enlazamiento de estos grupos. Por lo tanto, es de esperarse mayor porosidad en un sistema básico que en un sistema ácido¹³.

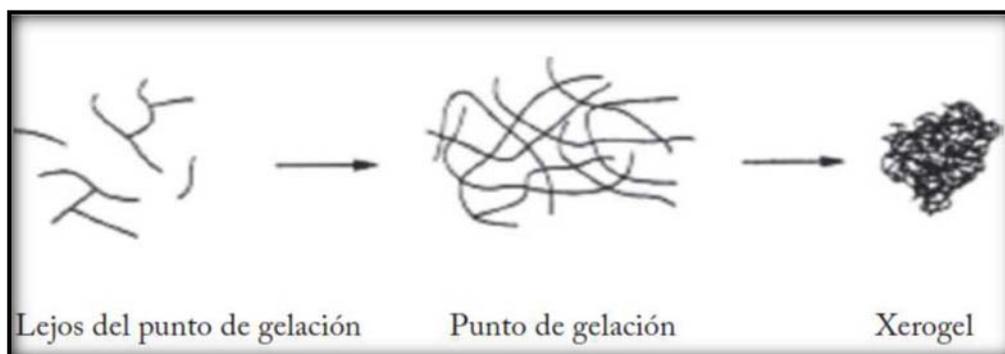


Figura 2. Hidrólisis Ácida¹³.

2.4.3 Proceso Sol-gel

En la figura 3 se presenta un esquema general del procesamiento Sol-gel donde se puede apreciar que a partir de la suspensión coloidal (sol) se puede obtener partículas, películas, fibras, cerámicos densos (monolitos) y aerogeles.

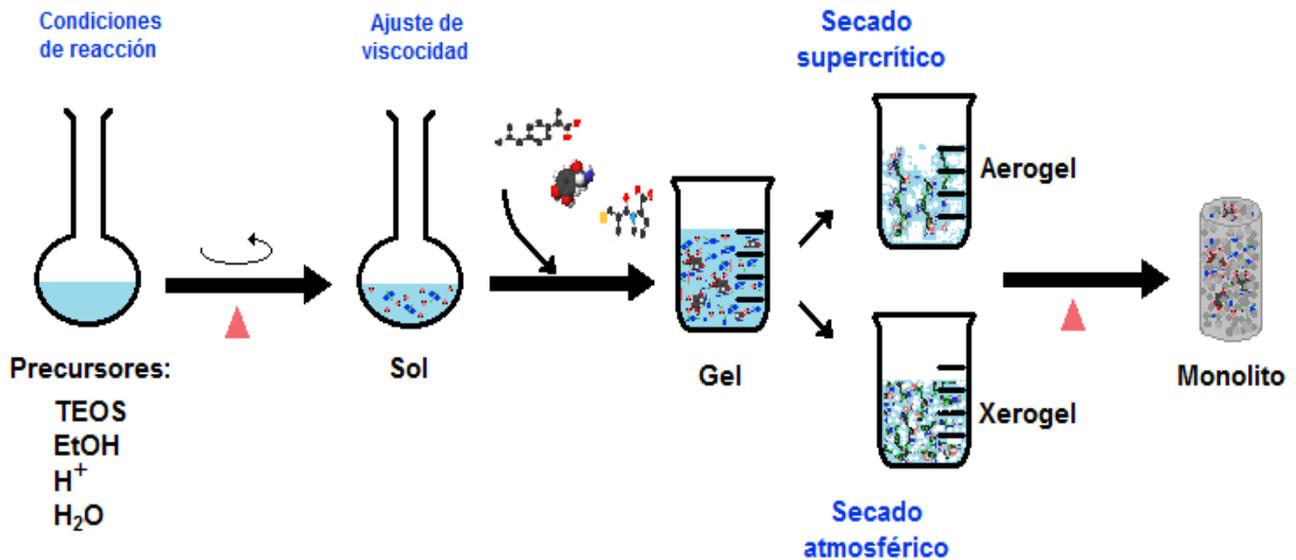


Figura 3. Proceso sol-gel.

Mediante el proceso sol-gel y siguiendo la ruta de obtención ya sea de los xerogeles o aerogeles, se obtienen monolitos con diferentes formas geométricas a temperatura ambiente colocando el sistema TEOS-EtHO-H₂O en estado sol, en moldes con las formas ya determinadas¹⁴.

Realizando posteriormente un secado controlado se conserva la geometría y la superficie final, pero esto en el caso de los monolitos tipo xerogel implica una considerable reducción en volumen del material. En general, los monolitos son amorfos después del secado y algunas de sus aplicaciones son en la formación de componentes ópticos como fibras ópticas, lentes, vidrios con índice de refracción gradual, aisladores, etc¹⁴.

Los monolitos hechos directamente de la transición sol-gel son difíciles de obtener, esto principalmente se debe a las tensiones capilares que se presentan durante la evaporación descontrolada del disolvente, las cuales, son originadas por la existencia de una interfase líquido-vapor en la estructura de poro que fracturan la muestra.

La existencia de líquido en los poros ejerce presión en las paredes de los capilares, dicha presión es inversamente proporcional al radio de los poros. Para evitar las fracturas, el secado, que involucra deformación de la red y transporte de líquido a través de los poros, debe hacerse suavemente y de manera controlada¹².

Por lo tanto, la selección adecuada de cada uno de los reactivos que interviene en el proceso sol-gel es determinante y va a influir no solo en la composición final del recubrimiento, el tipo de óxido, sino también su naturaleza inorgánica, orgánica o híbrida. La cantidad de agua utilizada durante la hidrólisis (dependiente principalmente de la solubilidad del fármaco a incorporar en la matriz) determinará el tipo de producto obtenido (partículas, y su tamaño; fibras; monolitos, recubrimientos). La selección de los disolventes y la incorporación de agentes catalizadores y/o agentes entrecruzantes determinaran cómo es el proceso de hidrólisis y condensación (rápido, o lento)¹⁵.

Dado lo anterior, el desarrollo de nuevas tecnologías para la administración de fármacos, presentan diversos inconvenientes relacionados con las propiedades físico-químicas del principio activo, tales como: la solubilidad, la permeabilidad, entre otras, las cuales deben ser valorados durante la formulación, con el fin de asegurar una estabilidad y biodisponibilidad óptimas del principio activo en la formulación farmacéutica seleccionada.

2.4.4 Ventajas y desventajas del proceso sol-gel

Un resumen de las ventajas y desventajas del proceso sol-gel se muestra en la Tabla 1¹⁶.

Tabla 1. Ventajas y desventajas del proceso sol-gel ¹⁶	
Ventajas	Desventajas
Alta homogeneidad de los productos.	Alto costos de los precursores.
Bajas temperaturas de preparación: <ul style="list-style-type: none"> • Ahorro de energía • Minimiza las pérdidas por evaporación. • Sistemas formados por fases mejor distribuidas. 	Largos procesos de síntesis.
Formación de nuevos materiales amorfos por fuera del rango normal de temperaturas de obtención.	Poros finos residuales.
La estructura de la matriz se forma con grupos que pueden interaccionar con determinadas especies químicas, permitiendo incorporar fármacos, anticuerpos, enzimas, células, etc.	Presencia de grupos residuales hidroxilo.
Mejores productos cristalinos a partir de las propiedades especiales de los geles.	Carbón residual.
Incorporación de fármacos de diferente tamaño, forma y uso terapéutico, ya que es posible conseguir una distribución homogénea del principio activo dentro de la matriz.	
Estas matrices protegen al principio activo contra degradación antes de ejercer su efecto terapéutico.	

2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de fármacos (BCS)

El BCS permite clasificar los principios activos de acuerdo con su hidrosolubilidad y su permeabilidad intestinal, que sirve en primer lugar como herramienta para entender los factores limitantes de la absorción oral y en segundo lugar para establecer cuando los ensayos de disolución *in vitro* pueden utilizarse como predictivos del comportamiento *in vivo*.

El BCS considera a la permeabilidad intestinal y la solubilidad acuosa como los factores más importantes que modulan la velocidad y la cuantía de la absorción de un principio activo y por tanto su biodisponibilidad a partir de formas farmacéuticas sólidas de uso oral de liberación inmediata¹⁷.

2.5.1 Clases del BCS

Los parámetros clave que controlan la magnitud y la velocidad de absorción de un fármaco son la permeabilidad y la solubilidad. De esta manera, los principios activos se pueden dividir en diferentes clases, de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad (alta/baja). La combinación de estos dos factores y sus dos niveles conduce a cuatro clases del BCS.

De esta forma es sencillo identificar los factores limitantes de la absorción y establecer cuando será posible encontrar correlaciones entre la disolución *in vitro* de la forma de liberación inmediata y su absorción *in vivo* según la tabla 2¹⁷.

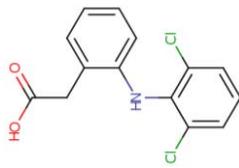
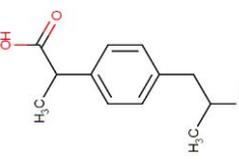
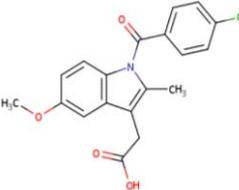
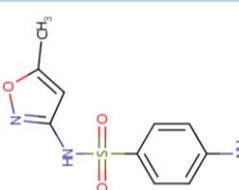
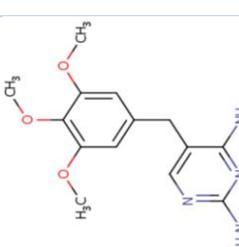
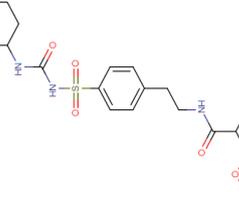
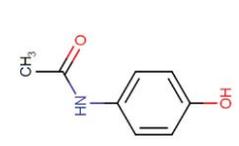
Tabla 2. Correlaciones *in vitro/ in vivo* (IV/IV) esperadas para productos orales de liberación inmediata, sobre la base del BCS¹⁷.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlaciones IV/IV* esperadas
I	Alta	Alta	Correlación IV/IV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada o bien no existe.
II	Baja	Alta	Se espera correlación IV/IV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , exceptuando los casos donde la dosis sea muy elevada.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y limitante, o no existe correlación IV/IV con la etapa de disolución
IV	Baja	Baja	La correlación IV/IV es limitada, o simplemente no existe.

*Una correlación limitada significa que la velocidad de disolución no es el proceso determinante debido a que puede ser similar con la velocidad de absorción. El grado de correlación dependerá de las velocidades relativas¹⁷.

2.5.2 Propiedades físicas y químicas de algunos fármacos Clase II BCS

En la tabla 3 se presentan propiedades físicas y químicas de algunos fármacos clase II del BCS¹⁸⁻²².

Tabla 3. Propiedades físicas y químicas de algunos fármacos Clase II del BCS ¹⁸⁻²² .									
Fármaco	Estructura	Peso Molecular	Punto de fusión °C	Solubilidad agua	Solubilidad agua	Solubilidad etanol	pka	Estabilidad	Clase BCS
Diclofenaco		296,15 g/mol	283-285	2.37 mg/L (25°C)	Fácilmente soluble	Fácilmente soluble	3.8	Estable	II
Ibuprofeno		206,29 g/mol	75-78	21 mg/L (25°C)	Insoluble	Muy soluble 1:1.5	4.4	Estable	II
Indometacina		357,8 g/mol	155-162	0.937 mg/L (25°C)	Insoluble	Fácilmente soluble	4.5	Sensible a la luz	II
Sulfametoxazol		253,28 g/mol	169-172	610mg/L (37°C)	Muy poco (20°C)	1:50	5.6	Sensible a la luz	II
Trimetoprima		290,32 g/mol	199-203	400 mg/L (25°C)	Muy poco	Ligeramente	7.2	Sensible a la luz	II
Glibenciamida		494.004 g/mol	169-174	4 mg/L	Insoluble	Poco soluble	5.3	Estable	II
Paracetamol		151.17 g/mol	169-171	14 g/L	Ligeramente	Fácilmente soluble	9.9	Sensible a la luz	II

3. Planteamiento del problema

Durante las últimas décadas, el método sol-gel ha sido una ruta prometedora para la administración de fármacos, ya que se ha demostrado que el silicio mesoporoso proporciona propiedades importantes por el pequeño tamaño de los poros, atribuyendo un mecanismo de liberación modificada y estabilidad al fármaco.

Si bien el proceso de síntesis de monolitos sol-gel se basa principalmente en las propiedades de adsorción del silicio mesoporoso y a pesar de lo simple que es la incorporación del fármaco en la matriz, existen factores que intervienen en el proceso, tales como el pH, temperatura, tiempo, la solubilidad del fármaco a incorporar, entre otras, siendo la solubilidad del fármaco uno de los factores primordiales a cuidar para lograr la mayor y mejor incorporación del mismo en la matriz.

A la fecha no se conoce si es factible que fármacos con baja solubilidad puedan ser adecuados para dicho proceso, ya que el factor limitante para su incorporación a la matriz sería su baja solubilidad.

Dado lo anterior, en el presente trabajo se busca conocer si la incorporación de Ibuprofeno, Indometacina, Diclofenaco, Paracetamol, Glibenclamida, Trimetoprima ó Sulfametoxazol, todos ellos pertenecientes a la clase II del BCS es dependiente de su solubilidad al incluirlos en los monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la solubilidad de algunos fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en su capacidad de incorporación a monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel.

4.2 Objetivos particulares

- Generar monolitos de silicio por el método sol-gel incorporando durante la síntesis algunos fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- Determinar si los fármacos empleados fueron o no encapsulados, mediante Calorimetría Diferencial de Barrido.
- Asegurar si la incorporación de los fármacos clase II del BCS permite obtener monolitos de estructura consistente para su posterior uso en estudios *in vitro*.
- Establecer el nivel de incorporación del fármaco en los monolitos mediante la cuantificación del mismo dentro de los monolitos por cromatografía de líquidos de alta resolución.

5. Hipótesis

La incorporación de fármacos en monolitos de silicio mesoporoso producidos por el método sol-gel depende en buena medida de la solubilidad de los principios activos. Por lo anterior, diferentes concentraciones de fármacos tales como Ibuprofeno, Indometacina, Diclofenaco, Paracetamol, Glibenclamida, Trimetoprima y Sulfametoxazol, todos ellos pertenecientes a la clase II del BCS, serán incorporados en matrices sol-gel de silicio fabricadas a partir de TEOS, en donde se espera que dependiendo de la solubilidad de cada principio activo se modifique la cantidad en la que se incorporan en la matriz.

6. Material y Métodos

Tabla 4. Material.		
Material	Marca	Capacidad
Matraz balón tres bocas, entrada 24/40	Pyrex	250 mL
Pipetas graduadas	Kimax	1,5,10 mL
Termómetro inmersión parcial	Brannan	0 a 400 °C
Vasos de precipitado	Pyrex, Kimax	10, 100, 250, 600, mL
Matraces volumétricos	Pyrex, Kimax	10, 50, 100, 200 mL
Probetas graduadas	Kimax	25, 50, 100, 500 mL
Pipetas volumétricas	Pyrex, Kimax	1, 5, 10, 25 mL
Frascos reservorios		1000 mL
Equipo de filtración para soluciones acuosas	Millipore	
Equipo de filtración para soluciones orgánicas	Millipore	
Viales de vidrio con tapa		1.5 mL
Agitador magnético		
Adaptador para termómetro con tapón de neopreno entrada 24/40	Kimax	
Parrilla agitación y calentamiento	Barnstead Thermolyne	
Reóstato input 120v	Output	0-120v/140v
Canastilla de calentamiento Glas-col	Staco Energy Products	180 watts
Columna cromatográfica	Thermo Scientific	
Pinzas tres dedos con nuez	AESA	
Mortero con pistilo		
Micropipeta	Socorex	10-100 µL
Crisoles de aluminio para muestras no	Perkin Elmer	CT- 06484-4794

volátiles, Kit 0219-0041		
Tapas de aluminio de crisoles para muestras no volátiles, Kit 0219'0041	Perkin Elmer	CT- 06484-4794
Mallas no. 20 (0.84 mm), 40 (0.42 mm), 60 (0.25 mm), 80 (0.177 mm) y 100 (0.149 mm)		

Tabla 5. Reactivos		
Reactivos	Marca	Lote
Alcohol etílico absoluto 99.95%,	J.T. Baker	T15C54
Ácido clorhídrico fumante 37%,	Merck	209353 R
Tetraetil ortosilicato (TEOS) 99%,	J.T.Baker	0000020922
Hidróxido de sodio	Macron fine chemicals	0000022894
Agua desionizada, filtrada en el equipo Milli-Q	Theissier	
Metanol Grado HPLC	Tecsiquim	TEC-042-NB-H
Nitrogeno industrial comprimido	Praxair	
Indometacina	RETECMA S.A. de C.V	T04-021
Diclofenaco	Helm de México	
Ibuprofeno	USP/BP	IB1G821
Paracetamol	RETECMA S.A. de C.V	S78-021
Glibenclamida	Glezmot	G2564684
Trimetoprima	Glezmot	J1603023
Sulfametoxazol	Glezmot	A30211512018

Tabla 6. Equipos e instrumentos.		
Equipos e instrumentos	Marca	Modelo ; Serie
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución	Varian Prostar	240 ; 00871
bomba ternaria de baja presión	Varian Prostar	240 ; 00871
Inyector	Varian Prostar	410 ; 50321

Detector UV- visible	Varian Prostar	325 LC ; 005093
Computadora Dell		DHM
Software Galaxie Chromatography Workstation version 1.8.504.1. Sistema operativo XP		
Columna 150 mm de largo por 4.6 mm de ancho (interno), Externo (un cuarto de pulgada), con un tamaño de partícula de 5 µm. Material acero inoxidable.		
Sonicador	Branson	3800
Bomba de Vacío		GAST
Equipo de filtración de agua Milli-Q Milipore con filtro de Nylon		
Balanza analítica Mettler Toledo	OHAUS Explorer Pro EP214	MT5
Balanza granataria	OHAUS	
Balanza microanalítica	Mettler Toledo	MT5
Potenciómetro	Cole Parmer	05996-60
Calorímetro	Perkin Elmer Differential Scanning Calorimeter	TAC 7/DX
Computadora hp vs 15		
PC Dell Optiplex 760, Intel ® Core (MT)2 Duo CPU E7400, 1.93 GB, Microsoft XP, Professional, Versión 2002, service Pack 3.		
Pyris Software Thermal Analysis, Versión 9.1.0.0203	Perkin Elmer	
Prensa Selladora	Perkin Elmer	
Durómetro	Venderkamp	Benchsaver

6.1 Metodología

6.1.1 Diagrama de flujo

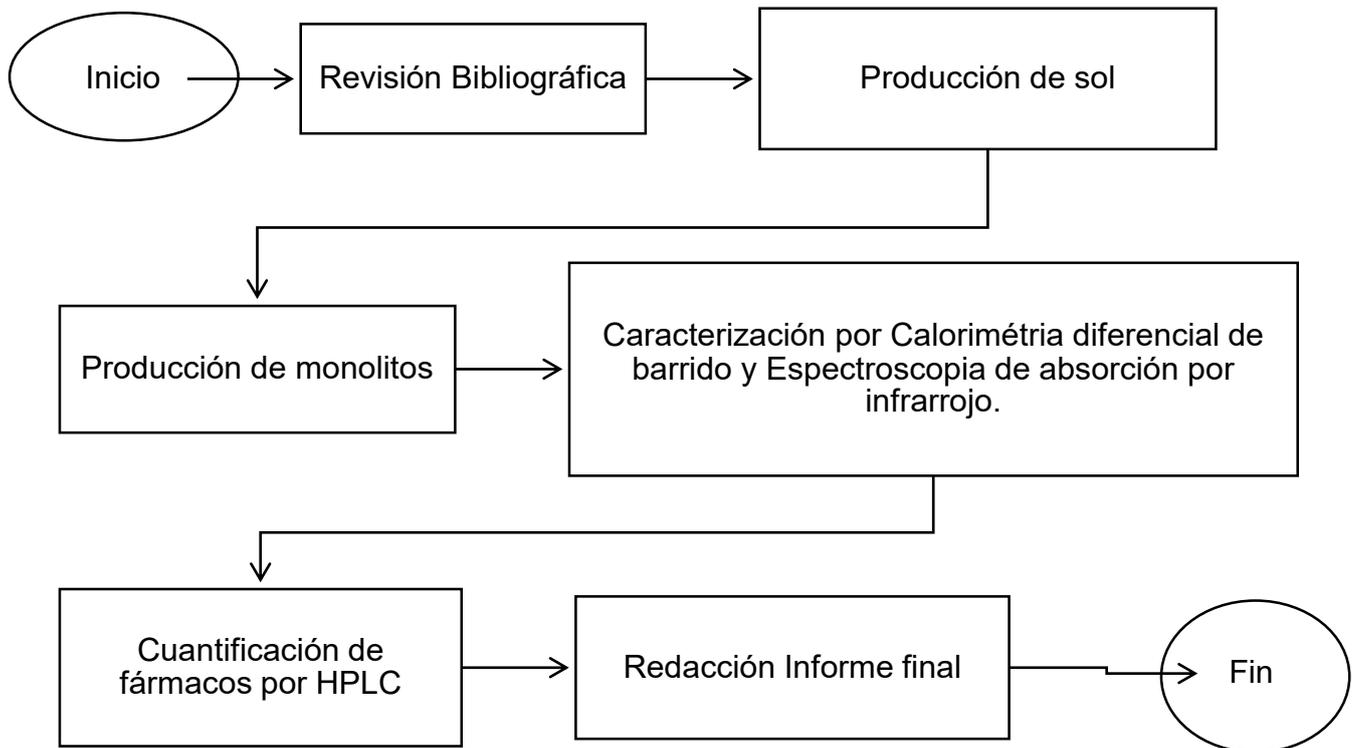


Figura 4. Diagrama de flujo de la metodología.

6.1.2 Fabricación de monolitos de silicio por el método sol-gel

6.1.2.1 Producción de sol

Se montó un aparato para reflujo que consta de un soporte universal, una parrilla de agitación, pinzas de tres dedos con nuez, una canastilla de calentamiento, un reóstato, un matraz balón de tres bocas (24/40), un adaptador para termómetro con tapón de neopreno (24/40), y un agitador magnético.

Se midieron 50 mL de ortosilicato de tetraetilo (TEOS), 50 mL de etanol absoluto (EtOH_{abs}), 4 mL de agua desionizada y 160 µL de ácido clorhídrico (solución 1.0 M, esta solución se añadió con una micropipeta), vertiéndolos en el orden mencionado al matraz balón.

Se encendió el reóstato de modo que la solución alcanzará una temperatura de 80 °C ± 2 °C (determinada por un termómetro de inmersión parcial), seguidamente se inició la agitación; una vez alcanzada la temperatura, la mezcla se mantuvo a temperatura y agitación constante durante 90 minutos. El sistema se mantuvo cerrado.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se apagó el reóstato, suspendiendo así el calentamiento, se abrió el sistema y se agregaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de ácido clorhídrico (1.0 M), la agitación se mantuvo constante hasta alcanzar una temperatura de 30 °C. (Esta fue la solución Stock).

6.1.2.2 Producción de monolitos

Se fabricaron lotes con las siguientes cantidades de fármaco de acuerdo con la tabla

7:

Tabla 7. Cantidad de fármaco.		
Fármaco	Cantidad (mg)	Lote
Ibuprofeno	200	Ibu-1
	400	Ibu-2
	600	Ibu-3
Indometacina	25	Indo-1
	50	Indo-2
	75	Indo-3
Diclofenaco	25	Diclo-1
	75	Diclo-2
	100	Diclo-3
Trimetoprima	80	Trime-1
	120	Trime-2
	160	Trime-3
Sulfametoxazol	400	Sulfa-1
	600	Sulfa-2
	800	Sulfa-3
Paracetamol	500	Para-1
	750	Para-2
	1000	Para-3
Glibenclamida	100	Gb

Una vez pesadas las cantidades de fármaco se depositaron en vasos de precipitado de 100 mL, a los cuales se les adicionaron 10 mL de EtOH_{abs}.

Tales vasos se sometieron uno por uno a un baño de ultrasonido, durante 30 minutos (el baño se mantuvo a una temperatura constante de 30 °C aproximadamente).

De la solución stock se fraccionaron 25 mL, los cuales se depositaron en los vasos de precipitados rotulados que contienen la solución de fármaco con etanol, y se dejaron en agitación constante durante 30 minutos. (Esta solución fue “sol cargado con fármaco”)

Transcurrido el tiempo, en vasos de precipitados de 10 mL, se vertieron 2 mL de sol cargado con 1 mL de hidróxido de sodio (Solución 0.1M), agitando manual y vigorosamente, enseguida se transfirió el volumen de esta mezcla a otra pipeta Pasteur previamente sellada de la punta inferior; obteniendo así la fase gel de los monolitos. Se procedió a realizar la misma operación hasta terminar con el sol cargado de cada uno de los fármacos. Dichas pipetas corresponden a la fase gel de la producción de los monolitos.

Una vez obtenidas las pipetas con la fase gel, se colocaron en una estufa de convección a $100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, durante 12 horas para concluir el proceso de gelación y secado; obteniendo de tal manera los monolitos sol-gel.

6.1.3 Caracterización de monolitos sol-gel

Mediante Calorimetría diferencial de barrido se midió el grado de encapsulamiento de los fármacos dentro de los monolitos, determinando que no exista una endoterma de fusión entre el rango de temperatura correspondiente en la tabla 8, según el fármaco.

Tabla 8. Rango de temperatura en °C de fármacos para Calorimetría diferencial de Barrido.		
Fármaco	Lote	Rango de Temperatura en °C
Ibuprofeno	Ibu-1	75-78 °C
	Ibu-2	
	Ibu-3	
Indometacina	Indo-1	155-162 °C
	Indo-2	
	Indo-3	
Diclofenaco	Diclo-1	283-285 °C
	Diclo-2	
	Diclo-3	
Trimetoprima	Trime-1	199-203 °C
	Trime-2	
	Trime-3	
Sulfametoxazol	Sulfa-1	169-172 °C
	Sulfa-2	
	Sulfa-3	
Paracetamol	Para-1	169-171 °C
	Para-2	
	Para-3	
Glibenclamida	Gb	169-174 °C

6.1.4 Análisis por espectroscopia de absorción por infrarrojo.

Se realizó el análisis de espectroscopia de absorción por infrarrojo a los monolitos sol-gel con el instrumento *Perkin Elmer FT-IR Spectrometer. Modelo Spectrum Two*. La información fue obtenida por ATR con cristal de diamante, los máximos de absorción de los monolitos se comparó con la referencia correspondiente a cada fármaco.

6.1.5 Valoración de monolitos sol-gel

6.1.5.1 Preparación de la solución estándar

En un matraz volumétrico de 10mL se pesaron y disolvieron 5mg del estándar correspondiente a cada fármaco con 5mL de MeOH (HPLC), la solución se llevó a volumen con el mismo disolvente. Esta solución contiene 500µg/mL. En un matraz de 10mL se tomó una alícuota de 2mL de la solución anterior y se llevó a volumen. Esta solución contiene una concentración de 100µg/mL.

6.1.5.2 Extracción

Se trituraron monolitos (5 g) de cada lote fabricado, uno cada vez, y se pesaron 250.0 mg \pm 1.0 mg en un matraz volumétrico de 25 mL, al cual se le agregaron 15 mL de metanol (HPLC). Esta mezcla se sometió a baño de ultrasonido durante 30 minutos. Transcurrido los 30 minutos se llevó a volumen con metanol (HPLC).

6.1.5.3 Diluciones

Del matraz anterior se tomaron 5 mL que se filtraron a través de membrana de nylon (45µm de diámetro de poro) y del filtrado se tomó una alícuota de 1mL en un matraz volumétrico de 10 mL que se llevó a volumen con metanol (HPLC).

6.1.5.4 Análisis

La solución anterior se analizó empleando las siguientes condiciones:

Fase móvil de solución amortiguadora de acetatos pH 3 0.01M – metanol (25:75), velocidad de flujo a 1mL/min, columna de 4.5 mm x 150 mm C18, un volumen de inyección de 25 µL de estas soluciones y detector UV con longitudes de onda de: 263.9 nm para Ibuprofeno, 240 nm para Diclofenaco y 254 nm para Indometacina, Paracetamol, Glibenclamida, Trimetoprima y Sulfametoxazol.

El método utilizado fue validado con anterioridad²³.

La determinación se realizó por triplicado a partir de pesadas independientes de las soluciones estándar y del triturado correspondiente a cada lote.

7. Resultados y Discusión

7.1 Análisis térmico

Para este trabajo de investigación, la técnica de calorimetría diferencial de barrido fue empleada como un control de proceso debido a que si el fármaco se incluía por completo en el material mesoporoso, en el termograma, no se mostraría alguna señal (como la endoterma de fusión del fármaco). En las siguientes figuras (Figuras 5 -11) se muestra como quedan incluidos los fármacos en los monolitos, dichos monolitos confieren cierta protección (específicamente, estabilidad térmica al tratarse de una red polimérica de dióxido de silicio), debido al encapsulamiento de las partículas de los principios activos^{2, 4}.

Para conocer la capacidad de inclusión del proceso se emplearon cantidades diferentes de fármaco de acuerdo a las dosis terapéuticas disponibles en el mercado, encontrando que la cantidad de fármaco incorporada en los monolitos resultó completa en la mayoría de los casos analizados.

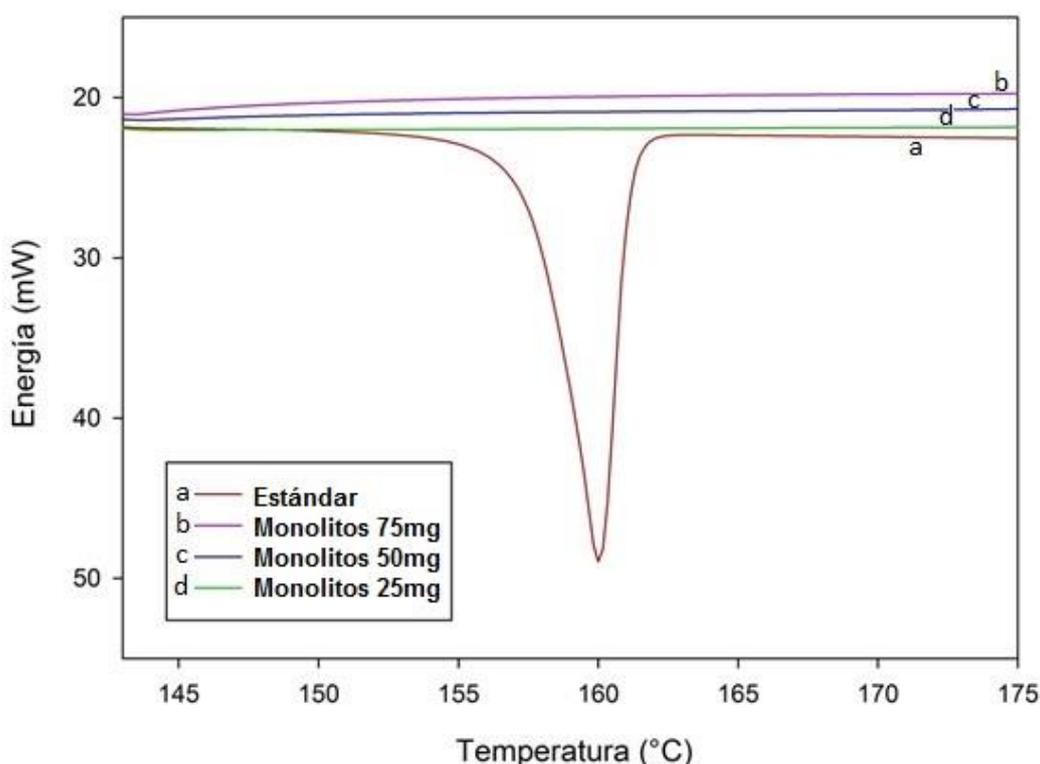


Figura 5. Análisis térmico de Indometacina en estándar y monolitos sol-gel.

En la figura 5, se muestra el termograma de la Indometacina, para el termograma a, la endoterma de fusión de dicho fármaco es de 160°C. Los termogramas correspondientes a los monolitos de silicio que contienen tres diferentes concentraciones de fármaco (líneas de color morado, azul y verde, indicadas como b,c,d) no revelan la característica endoterma de fusión de la Indometacina, lo que implica que el fármaco fue inmovilizado por la red tridimensional de los monolitos.

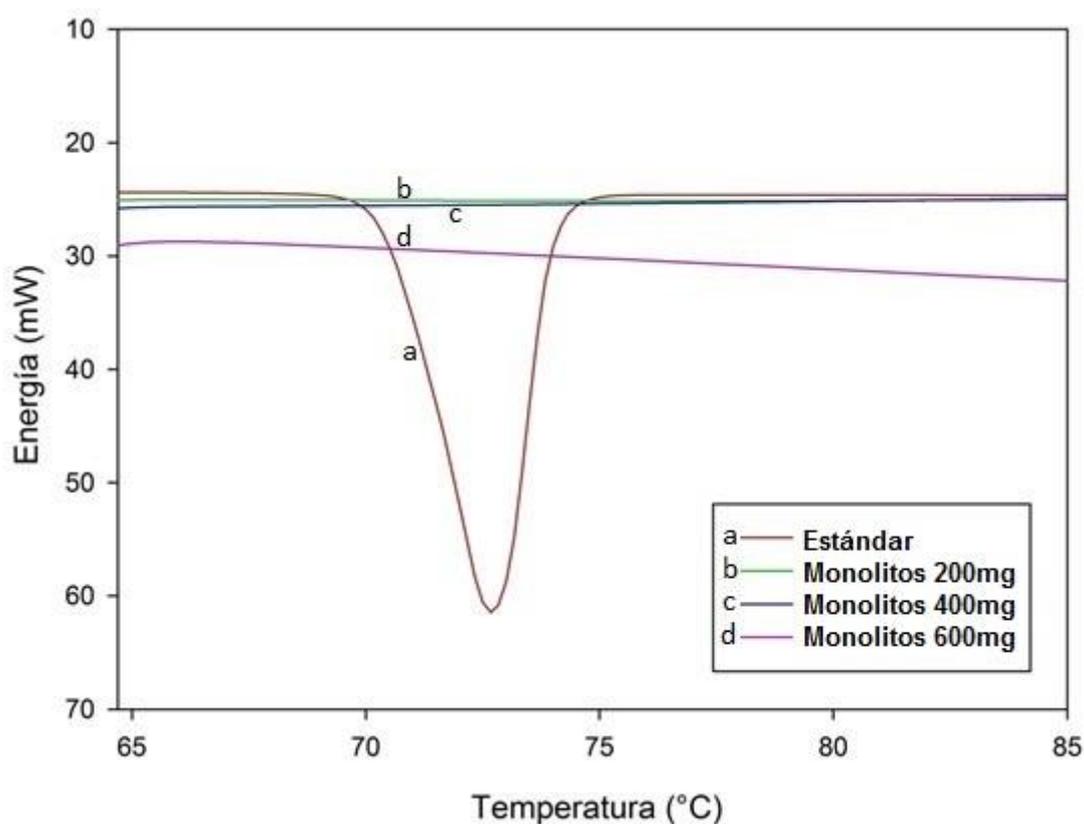


Figura 6. Análisis térmico de Ibuprofeno en estándar y monolitos sol-gel.

Para la figura 6, de igual manera que en el caso anterior no existen diferencias en la encapsulación del Ibuprofeno, dado que el presente termograma (a) la endoterma de fusión de dicho fármaco (72.67°C), también se observan tres líneas de color verde, azul y morado (b,c,d) que corresponden a la encapsulación de dicho fármaco en la estructura mesoporosa de silicio, demostrando así la capacidad de inclusión en los monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel.

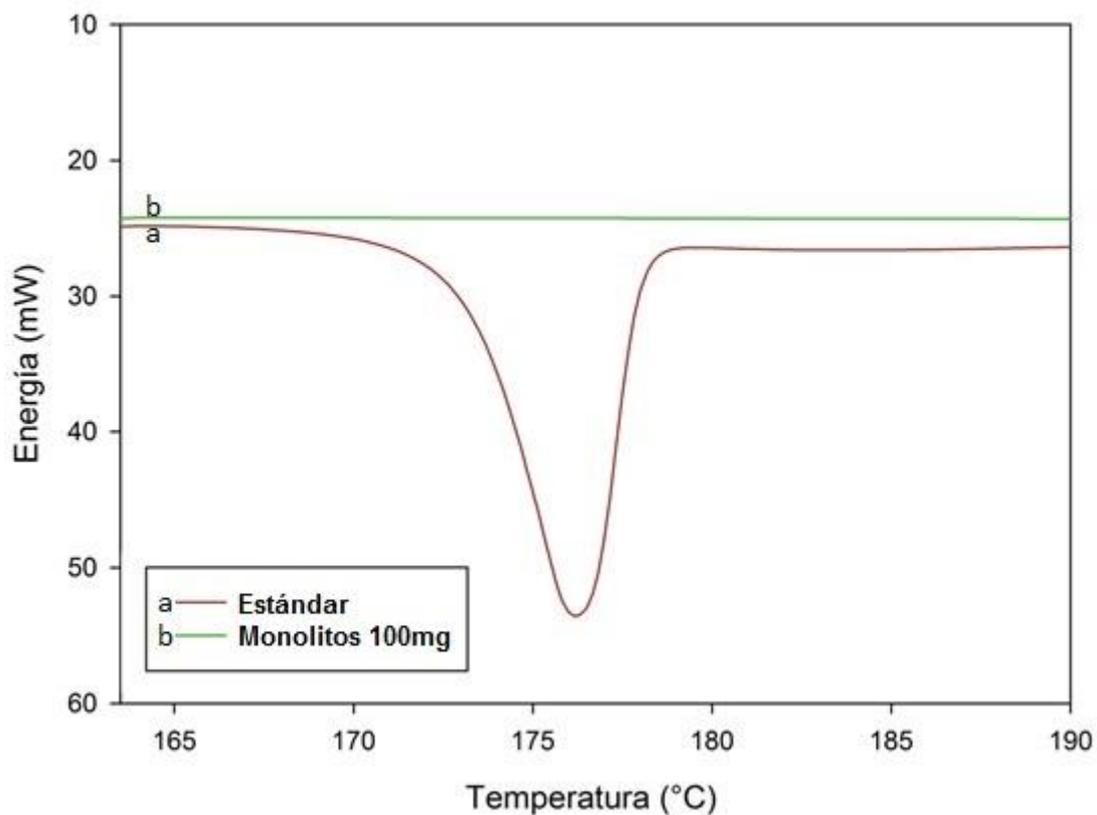


Figura 7. Análisis térmico de Glibenclamida en estándar y monolitos sol-gel.

Posteriormente, en la figura 7 se muestra el termograma de la Glibenclamida en donde se observa de color rojo (a) la endoterma de fusión de dicho fármaco (176.17°C), también se muestra de color verde (b) un termograma en el cual no existe endoterma de fusión por parte de la Glibenclamida, dado que es encapsulado por completo en los monolitos sol-gel; así mismo no se observó algún otro fenómeno.

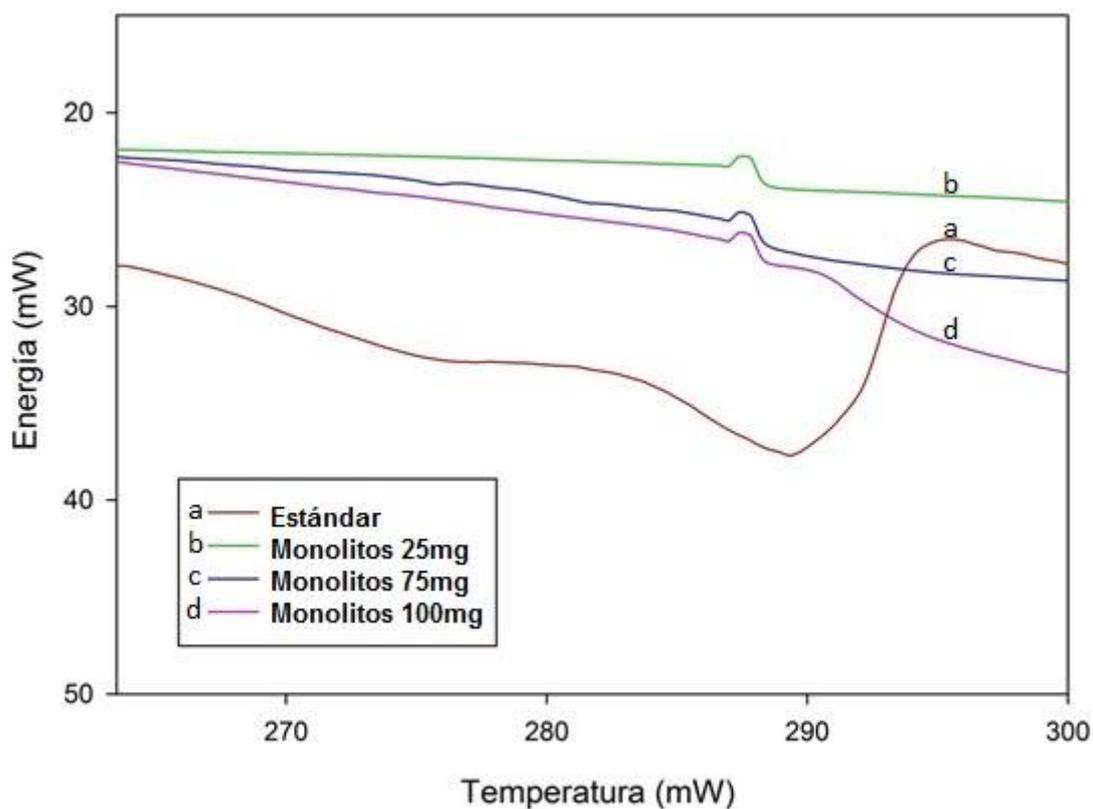


Figura 8. Análisis térmico de Diclofenaco en estándar y monolitos sol-gel.

Para la Figura 8 se muestra de color rojo (a) una endoterma de fusión aproximadamente a los 289.67°C que corresponde a la entalpía de fusión del Diclofenaco, también se observan otros tres termogramas indicados como b,c,d, que corresponden a los monolitos sol-gel en los cuales se incorporó diferentes cantidades de fármaco; sin embargo, el comportamiento térmico para este caso en particular puede deberse principalmente a la situación de que el Diclofenaco presente descomposición. En los termogramas correspondientes a la incorporación de diclofenaco en los monolitos sol-gel para cada muestra puede explicarse el comportamiento térmico por las interacciones inter o intramoleculares con los grupos silanol presentes en los monolitos¹⁻³, no obstante el estudio solo se basa en la encapsulación de fármacos en monolitos sol-gel, y por lo tanto a pesar de éste fenómeno el fármaco si es incluido en la matriz.

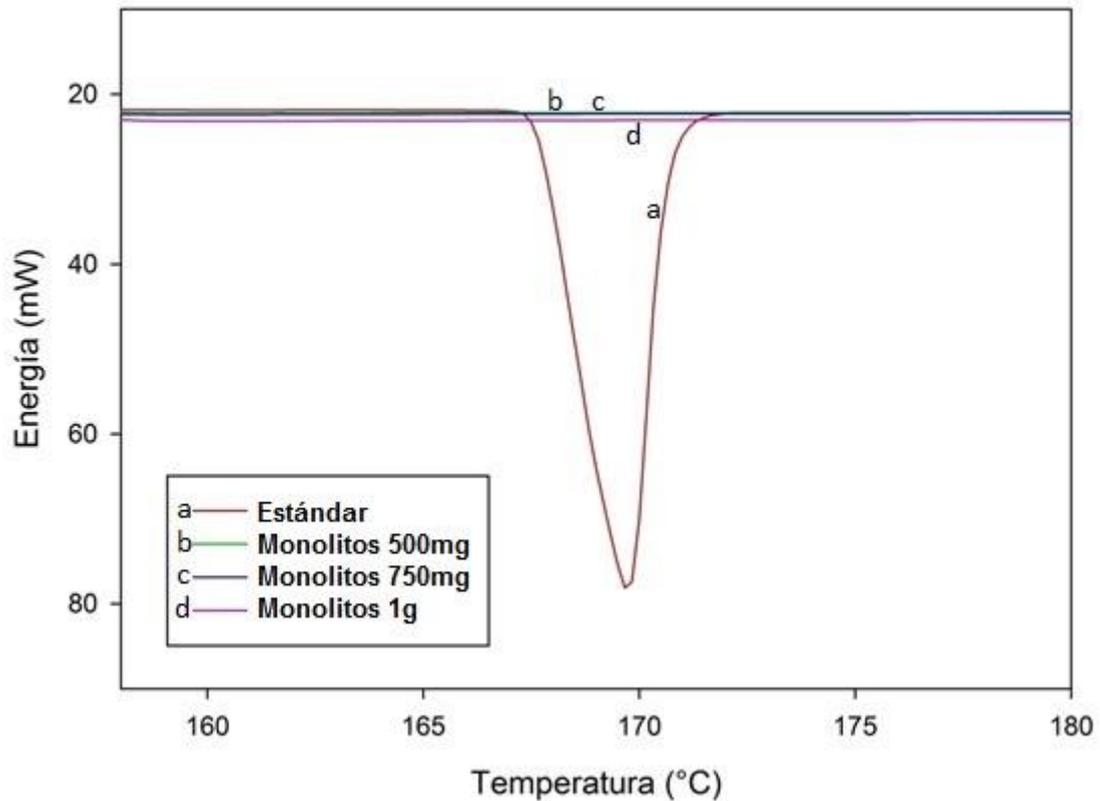


Figura 9. Análisis térmico de Paracetamol en estándar y monolitos sol-gel.

En la figura 9 no se muestran diferencias en el proceso de inclusión de Paracetamol en la estructura mesoporosa. Para el termograma (a) se presenta una endoterma de fusión de 169.87 °C, el cual corresponde a lo referido en la teoría (169-171°C) para dicho fármaco, también se observan tres líneas indicadas como b,c,d, que corresponden a monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel en los cuales se incorporó diferente cantidad de fármaco, donde la endoterma de fusión no es observable, revelando que el fármaco ha sido incluido en la matriz.

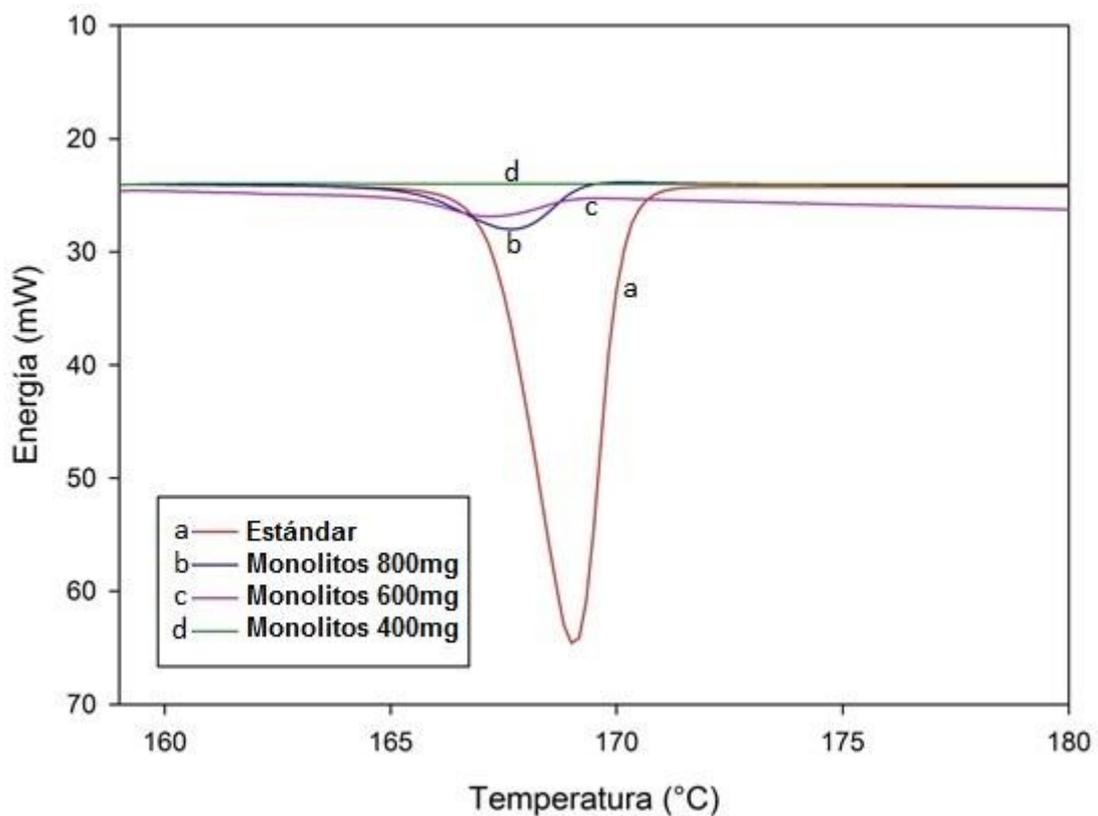


Figura 10. Análisis térmico de Sulfametoxazol en estándar y monolitos sol-gel.

En la Figura 10, se puede observar la inclusión de Sulfametoxazol en el material cerámico. Para la cantidad de fármaco más alta adicionada (800 mg) durante el proceso de fabricación, se tiene un valor obtenido de ΔH , 13.2775 J/g, correspondiente a la endoterma de fusión del Sulfametoxazol que es mayor que el obtenido para la dosis de 600 mg, 4.1847 J/g, mientras que el termograma correspondiente para la cantidad de 400 mg, no revela ninguna señal característica, por lo que el fármaco ha quedado incluido en los monolitos sol-gel. Se observa entonces disminuida la capacidad de encapsulación del fármaco en los monolitos, en función de la cantidad de Sulfametoxazol empleado.

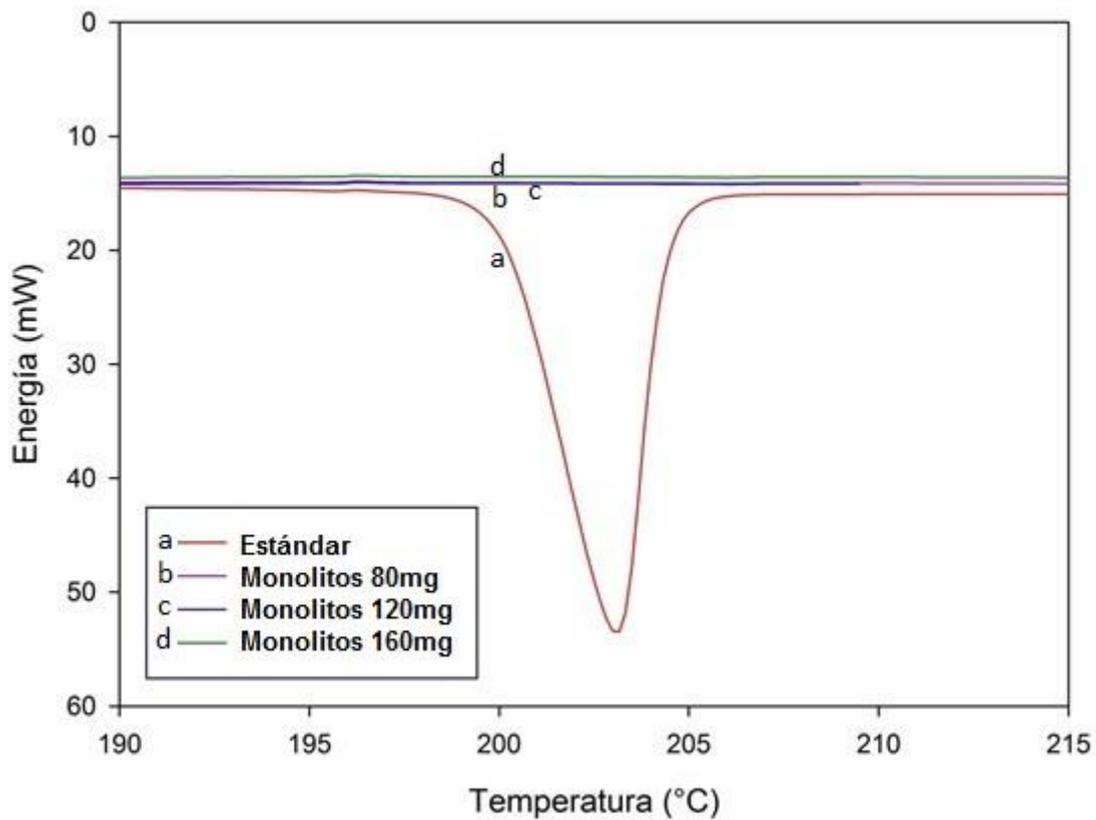


Figura 11. Análisis térmico de Trimetoprima en estándar y monolitos sol-gel.

Finalmente, en la Figura 11 se observa de color rojo (a) una endoterma correspondiente a la fusión de la Trimetoprima a los 203°C, el cual corresponde a lo referido en la teoría, además se muestran tres líneas (b,c,d) que pertenecen a la adsorción de Trimetoprima en las paredes mesoporosas de los monolitos sol-gel, evidenciando de esta manera, que dicho fármaco se incorporó de manera eficiente en la matriz ya que no presenta la endoterma de fusión característica de la Trimetoprima.

7.2 Análisis por Espectroscopia de absorción de Infrarrojo

De manera general, el análisis de espectroscopia de absorción infrarroja proporcionó información acerca de la estructura de la red de siloxanos, al igual que los grupos inorgánicos presentes en cada muestra, esta información fue para corroborar la completa encapsulación de cada uno de los fármacos empleados. En la figura 12 se muestran espectrogramas de los monolitos cargados con los fármacos utilizados en este estudio, en donde se muestra en un rango de 794 a 800 cm^{-1} una vibración que corresponde al estiramiento simétrico del oxígeno alrededor del eje que une a dos átomos de silicio, también es posible que esta contribución sea debido al TEOS por estiramiento asimétrico de molécula de SiO_4 , seguidamente, se muestra una banda un poco ancha a los 960 a 980 cm^{-1} , la cual esta relacionada directamente con los grupos OH, los cuales pueden asignarse a vibraciones de los grupos silanoles (-Si-OH) presentes en cada una de las muestras, cabe señalar que si existiera la presencia de agua y grupos OH ubicados en ~ 1640 y 3200 a 3700 cm^{-1} respectivamente, estas bandas podrían ser utilizadas para evaluar indirectamente el grado de polimerización y la porosidad, mientras se esta llevando a cabo el proceso de síntesis de los monolitos. La banda localizada en un intervalo de los 1060 a 1075 cm^{-1} , este pico es atribuido a la formación de especies O-Si-O, asociado a movimientos de flexión de esos enlaces y proporcionan información acerca del proceso de condensación de la red tridimensional del material mesoporoso^{6,12,24}.

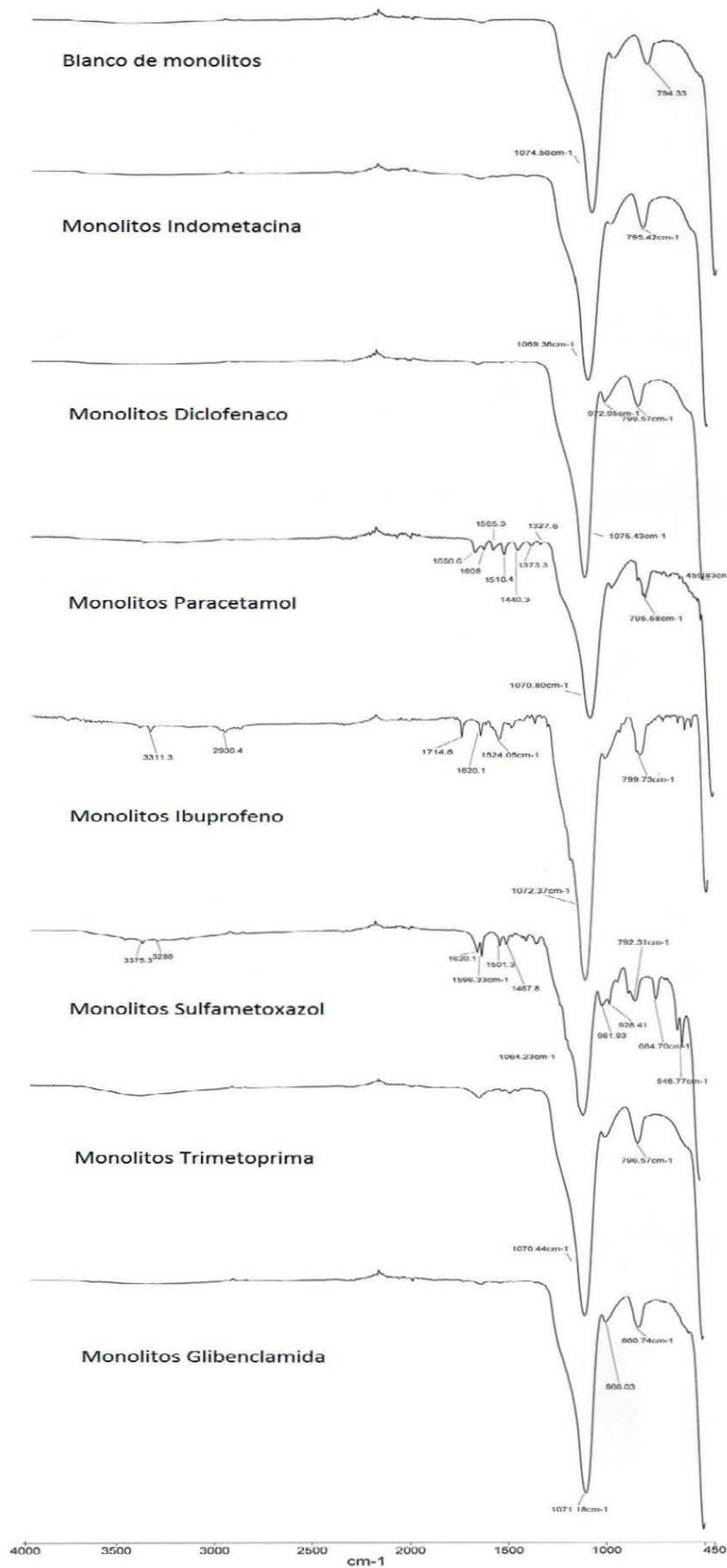


Figura 12. Espectros de absorción por Infrarrojo de fármacos incluidos en monolitos de silicio por el método sol-gel.

Posteriormente, en los monolitos de Paracetamol se muestran señales en un intervalo de los 1650 a 1330 cm^{-1} , estas vibraciones se atribuyen a los grupos funcionales presentes en este fármaco, como lo son, tensión de C=C aromático que va desde los 1600 y 1475 cm^{-1} con una intensidad de media a baja, amida con señal de entre 1670 y 1640 cm^{-1} y tensión de C-C con vibración cerca de los 1300 cm^{-1} .²⁵ En este caso se afirma que el fármaco no fue encapsulado en su totalidad, dado que para este análisis se empleó la cantidad más alta que correspondió a 1g de fármaco; en contraste con el termograma correspondiente a dicho principio activo (figura 8) se observó su completa inclusión²⁴.

Se muestra en la misma figura el espectrofotograma de los monolitos de Ibuprofeno con un contenido de carga de 600mg, en donde al igual que Paracetamol se presentan señales correspondientes al Ibuprofeno, y por lo tanto se confirma que este principio activo tampoco es incluido por completo en la matriz, ya que se observan bandas en un intervalo de 3400 a 2400 cm^{-1} que representan la tensión de O-H del ácido carboxílico, en 2950 cm^{-1} una vibración que se atribuye a la tensión del enlace Ar-H de los alcanos de la molécula, así como en la región de 1725 a 1700 cm^{-1} indican la presencia del enlace C=O correspondiente al ácido carboxílico, y finalmente picos en la zona de los 1620 y 1524 cm^{-1} que pertenecen a los enlaces C=C del grupo aromático de dicho fármaco²⁵.

Finalmente, para los monolitos de Sulfametoxazol se muestra la huella dactilar que corresponde a dicho fármaco, dado que en el rango de 3500 a 3100 cm^{-1} existen dos bandas que pertenecen a la tensión del enlace de N-H, continuando en el intervalo de ~1600 a 1475 cm^{-1} indica la presencia de dobles enlaces del grupo aromático presente en la muestra, seguidamente en la región de los 1350 a 1000 cm^{-1} se observan flexiones del enlace C-N y del grupo sulfonamida. Por lo tanto, este principio activo no es incorporado por completo en la matriz y corresponde a lo obtenido por Calorimetría Diferencial de Barrido; en este caso se empleó una cantidad de fármaco de 800mg²⁵.

7.3 Análisis Cromatográfico

Mediante la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés “High Performance Liquid Chromatography”); se cuantificaron los fármacos incluidos en los monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel, observando su nivel de incorporación. Se observó que al emplear mayor cantidad de fármaco durante la fabricación de los monolitos, se dificultaba su inclusión dentro de la matriz.

En algunos casos la cuantificación de fármaco recuperado para cada lote de monolitos de silicio fabricado por el método sol-gel, es proporcional a la cantidad añadida, y por otro lado, se observa en algunos casos que los monolitos de silicio en comparación con la estándar, existen picos los cuales corresponden a una transformación por parte del analito, esto se debe a que durante la síntesis de dichos monolitos, son necesarias reacciones de hidrólisis donde se generan grupos silanoles y posteriormente se inicia el proceso de condensación que puede ocurrir entre dos silanoles o un silanol y un grupo etóxido¹³; en esta última etapa fueron adicionados los fármacos que, al estar en contacto con grupos reactivos (etóxido), fueron expuestos a ataques de sustitución nucleofílica en presencia de catalizador, dando lugar a reacciones de hidrólisis que culminaron con la remoción del disolvente, acelerando así dichas reacciones. A continuación se explica para cada cromatograma los cambios que se presentaron después de obtener monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel.

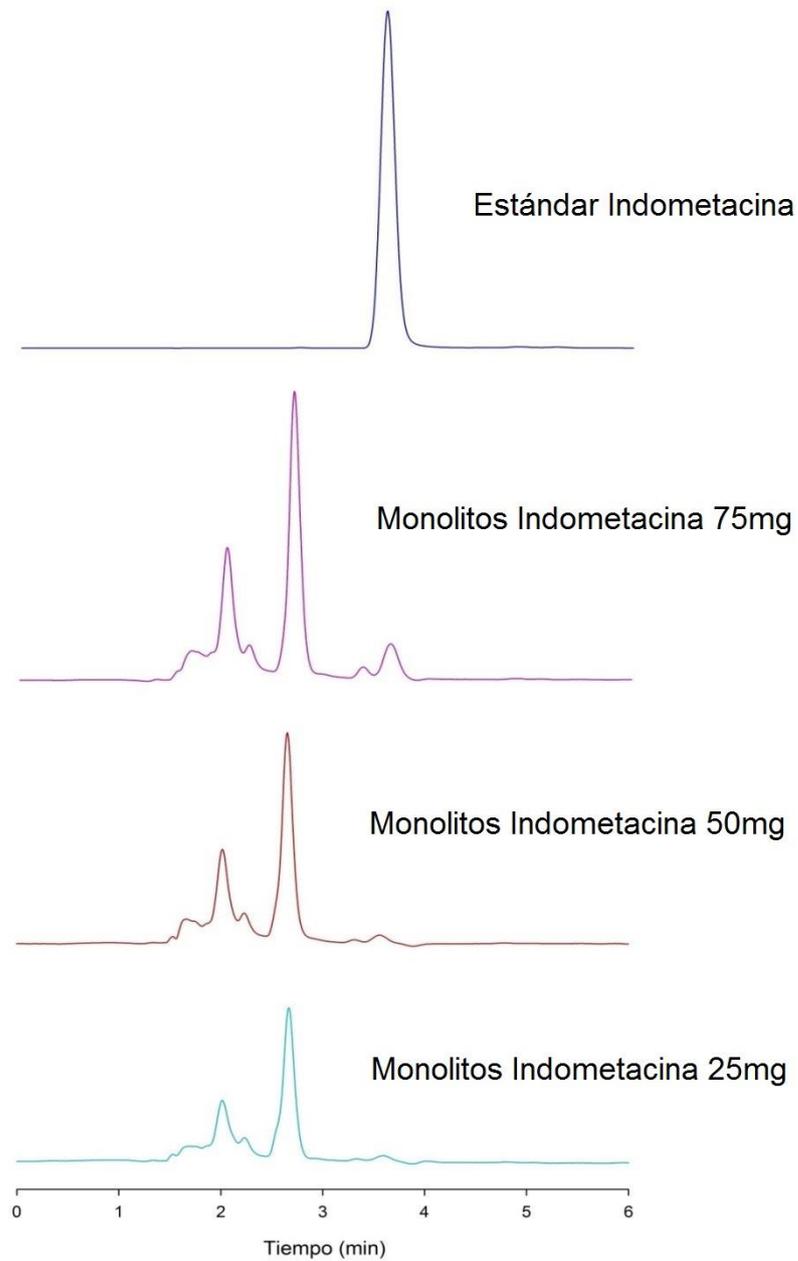


Figura 13. Cromatograma de Indometacin en estándar y monolitos sol-gel.

En la figura 13 se observa el cromatograma correspondiente a la valoración de Indometacin tanto en estándar como contenida en los monolitos de silicio obtenidos por el método sol-gel.

Para cada caso existen picos bien diferenciados, en donde el fármaco tiene un tiempo de retención de 3.5 minutos y por otro lado se presentan otros picos con un tiempo de retención en un rango de tiempo de 1.53 y 2.63 minutos los cuales se deben a una transformación por parte del fármaco, este cambio de productos bien podría traducirse en una o mas degradaciones, debido a que durante la síntesis de monolitos, el fármaco es expuesto a una serie de reacciones, entre las cuales se encuentra principalmente la hidrólisis, favoreciendo así su descomposición. Retomando la estructura molecular de la Indometacina descrita en la tabla 3, se puede observar que este principio activo contiene grupos funcionales que la hacen propensa a un ataque nucleofílico, además que en este caso en particular, la Indometacina es susceptible a la luz provocando una coloración más intensa, sin embargo, la degradación se cursa en menor prioridad en comparación con una hidrólisis alcalina la cual origina principalmente dos productos de degradación, como lo son el p-cloro benzoato y el 2-metil-5-metoxi indol-3-acetato²⁶. En cuanto a su cuantificación, no fue obtenida debido a que se presentaron productos de degradación.

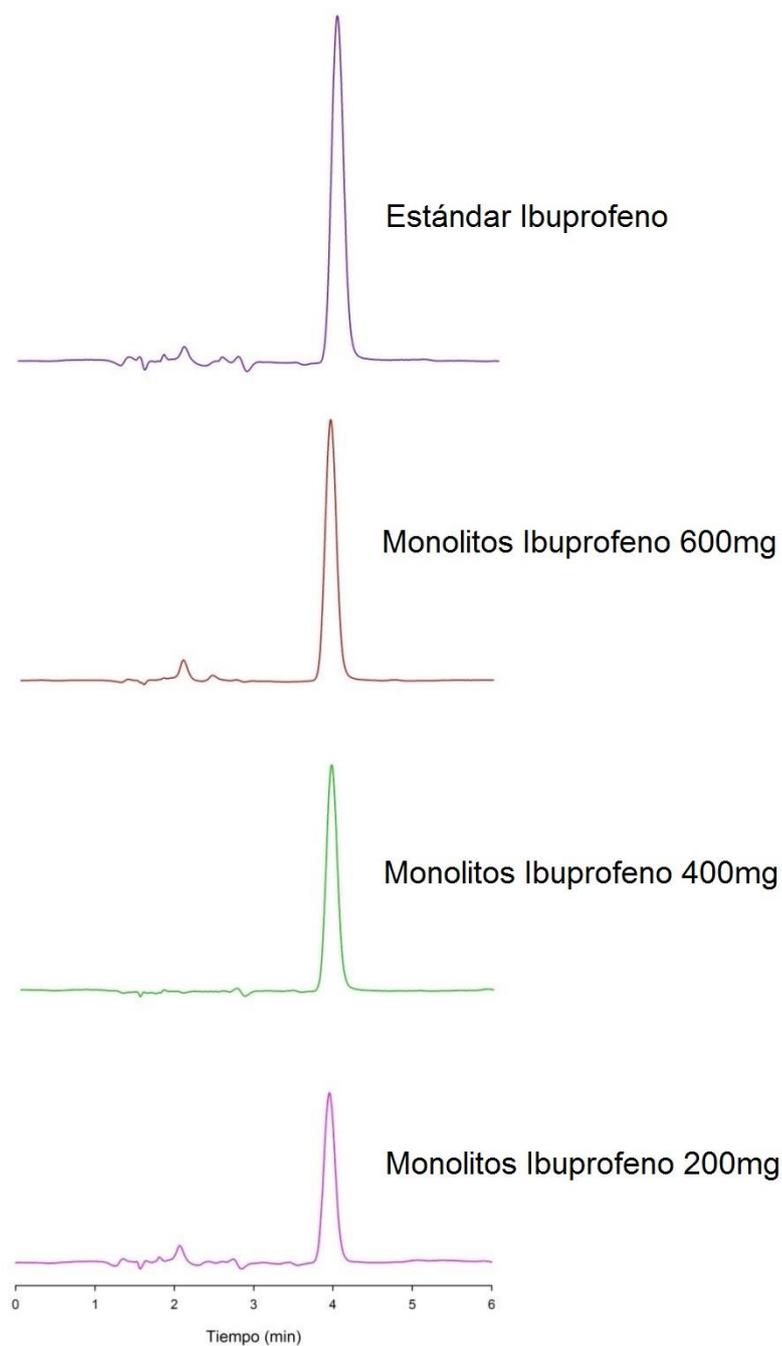


Figura 14. Cromatograma de Ibuprofeno en estándar y monolitos sol-gel.

En la figura 14 se observa el cromatograma correspondiente a la valoración de Ibuprofeno tanto en estándar como contenida en los monolitos de silicio obtenidos por el método sol-gel. Para cada caso existe un pico bien diferenciado con un tiempo de retención de 3.95 minutos, el cual corresponde a dicho fármaco en donde se distingue para cada caso una intensidad diferente de acuerdo a la cantidad adicionada de fármaco.

Se obtuvieron cantidades recuperadas de 191.87 ± 4.0866 , 395.49 ± 3.3558 y 590.6851 ± 2.193 mg de principio activo por lote de monolitos, donde se agregaron 200, 400 y 600mg respectivamente de fármaco por lote de monolitos. Para este caso no existe cambio alguno por parte del fármaco a diferencia de la Indometacina.

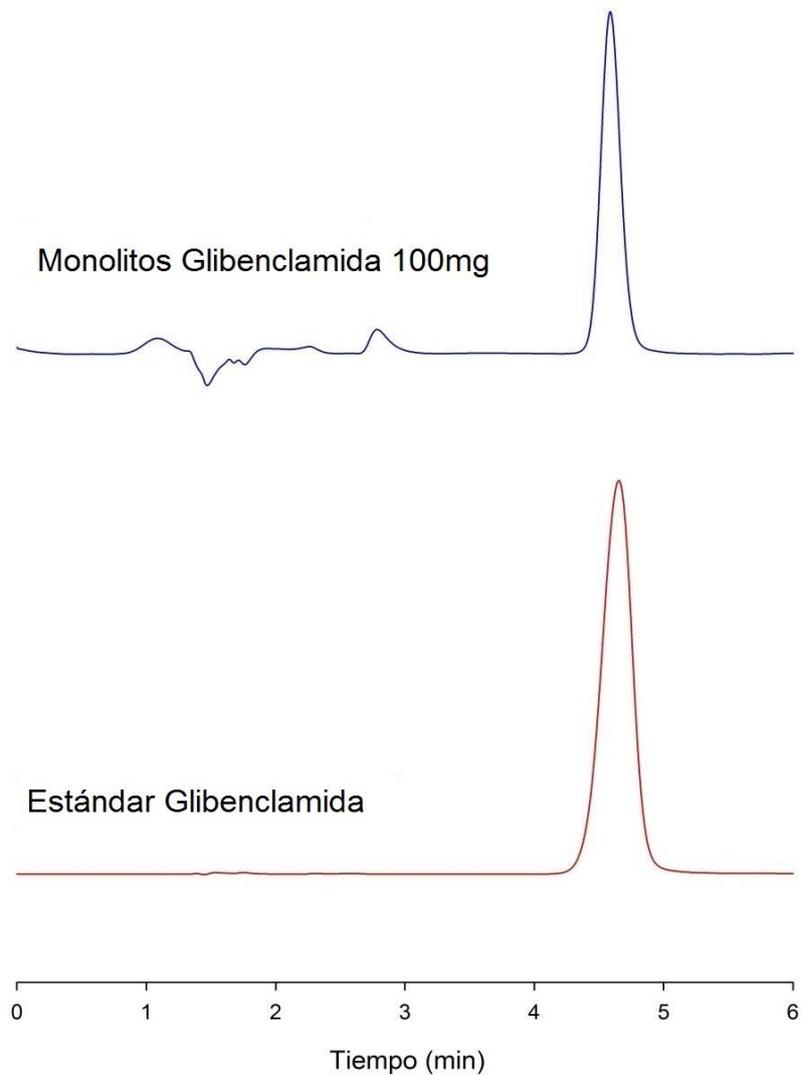


Figura 15. Cromatograma de Glibenclamida en estándar y monolitos sol-gel.

Posteriormente en la figura 15 se observa el cromatograma correspondiente a la valoración de Glibenclamida tanto en estándar como contenida en los monolitos de silicio obtenidos por el método sol-gel.

Para los dos casos, los picos se observan muy bien diferenciados, en donde no se muestra algún cambio significativo por parte del fármaco dentro de los monolitos, para lo cual se obtuvo una cantidad recuperada de 83.2008 ± 4.907 mg de principio activo por lote de monolitos, donde se agregaron 100mg de fármaco por lote, la cual es aceptable con la cantidad adicionada en el lote de monolitos fabricado, debido a que la inclusión del fármaco en la matriz no es totalmente homogénea.

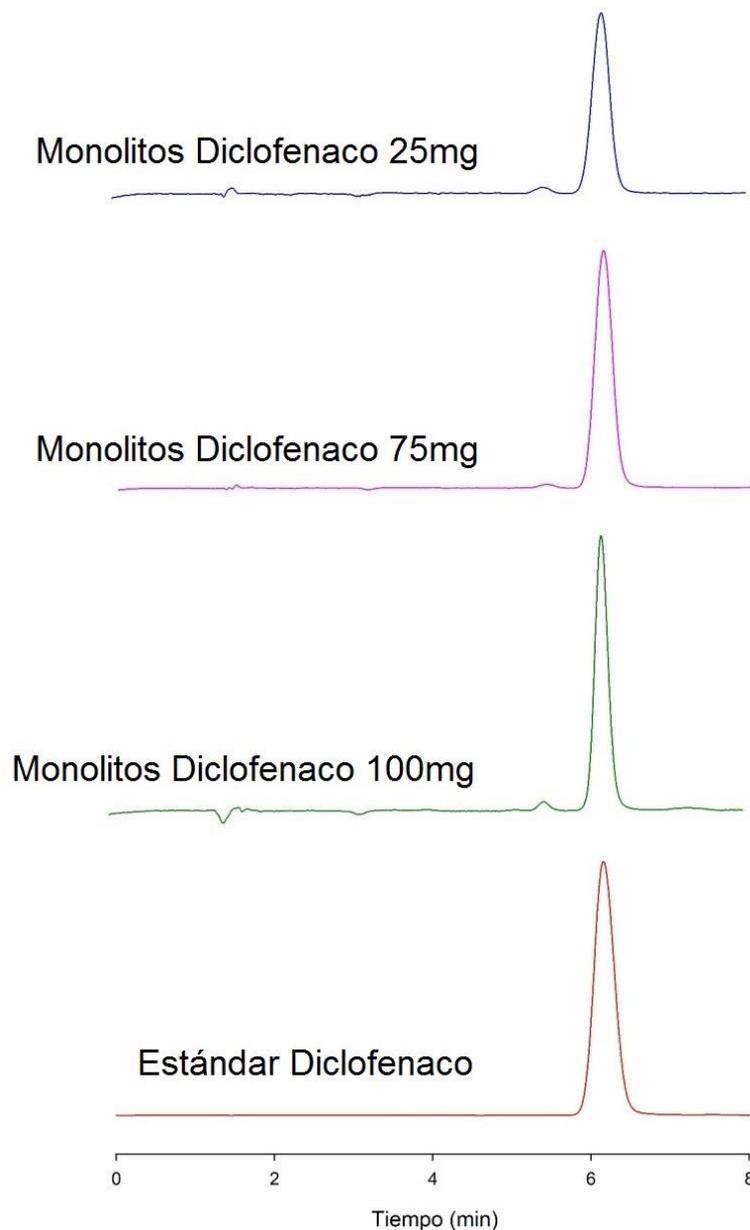


Figura 16. Cromatograma de Diclofenaco en estándar y monolitos sol-gel.

Continuando, en la figura 16 se observa los cromatogramas correspondientes al Diclofenaco tanto en estándar como en monolitos sol-gel, en donde para cada caso existen picos bien diferenciados, en donde el fármaco tiene un tiempo de retención de 6.15 minutos y por otro lado se presenta otro pico con un tiempo de retención de 5.45 minutos en los cromatogramas idóneos a los monolitos de silicio cargados con el fármaco, este diminuto pico puede asociarse a una transformación por parte del principio activo, ya que durante la síntesis de monolitos, el Diclofenaco es expuesto a una serie de reacciones, entre las cuales se encuentra principalmente la hidrólisis, además de que puede afirmarse esta transformación porque los monolitos cargados con este fármaco presentaron una apariencia diferente, la cual se mostrará después; se obtuvieron cantidades recuperadas de 20.4 ± 0.4036 , 60.18 ± 2.6373 y 63.19 ± 3.9443 mg de principio activo por lote de monolitos, donde se agregaron 25, 75 y 100mg respectivamente de fármaco por lote. Volviendo a la estructura molecular del Diclofenaco (Tabla 3), éste compuesto al ser expuesto a un ataque de sustitución nucleofílica, mediante una hidrólisis alcalina pasa de ser un ácido carboxílico a generar una sal de ácido (carboxilato) con acumulación de agua, durante la producción de monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel^{27,28}.

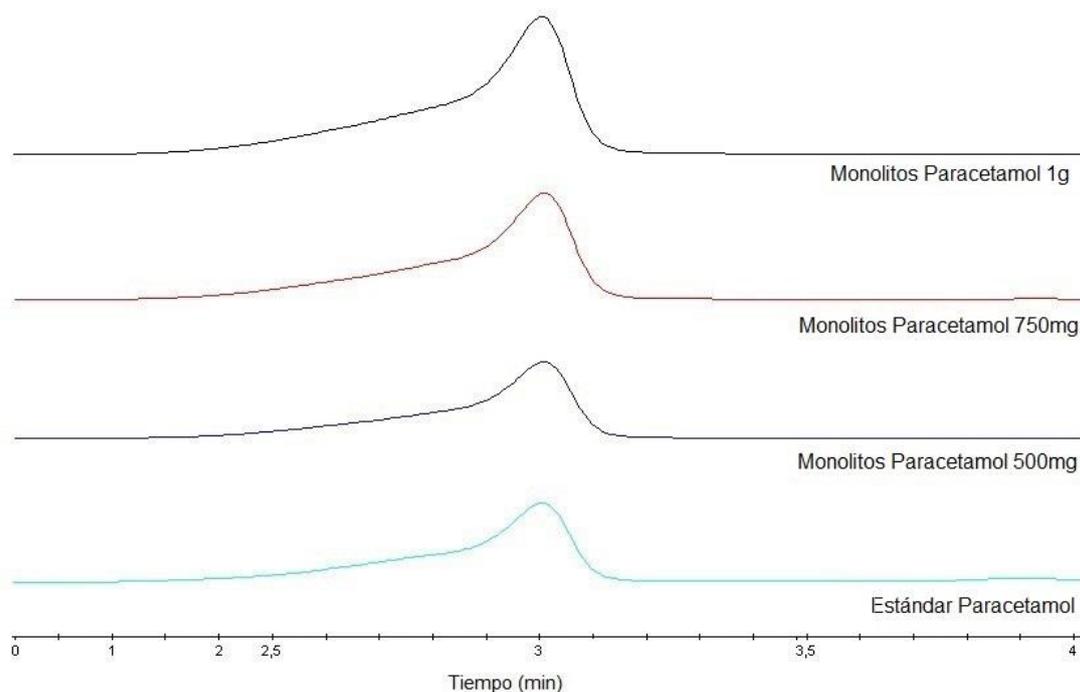


Figura 17. Cromatograma de Paracetamol en estándar y monolitos sol-gel.

De acuerdo con la figura 17, se observan los cromatogramas correspondientes a la estándar y monolitos de Paracetamol, para cada caso se observa un tiempo de retención de 2.9 minutos aproximadamente, sin embargo, estos picos no se encuentran totalmente diferenciados, debido a que presentan asimetría, este hecho puede deberse a que el analito al desplazarse a lo largo de la columna cromatográfica ocurrieron diversas interacciones (por ejemplo, interacciones de van der Waals, electrostáticas, etc.) entre la fase estacionaria y la fase móvil, en donde el analito al estar en su forma no ionizada al entrar en contacto con los grupos silanoles de la columna se formaron interacciones de mayor intensidad provocando un desequilibrio del analito entre ambas fases provocando de esta manera el ensanchamiento de los picos; disminuyendo así la resolución de este compuesto al emplear dicho método cromatográfico. Aún cuando, el método de valoración fue empleado principalmente para identificar si existían posibles señales de productos de degradación por parte del fármaco encapsulado dentro de los monolitos y no tanto la cuantificación del mismo.

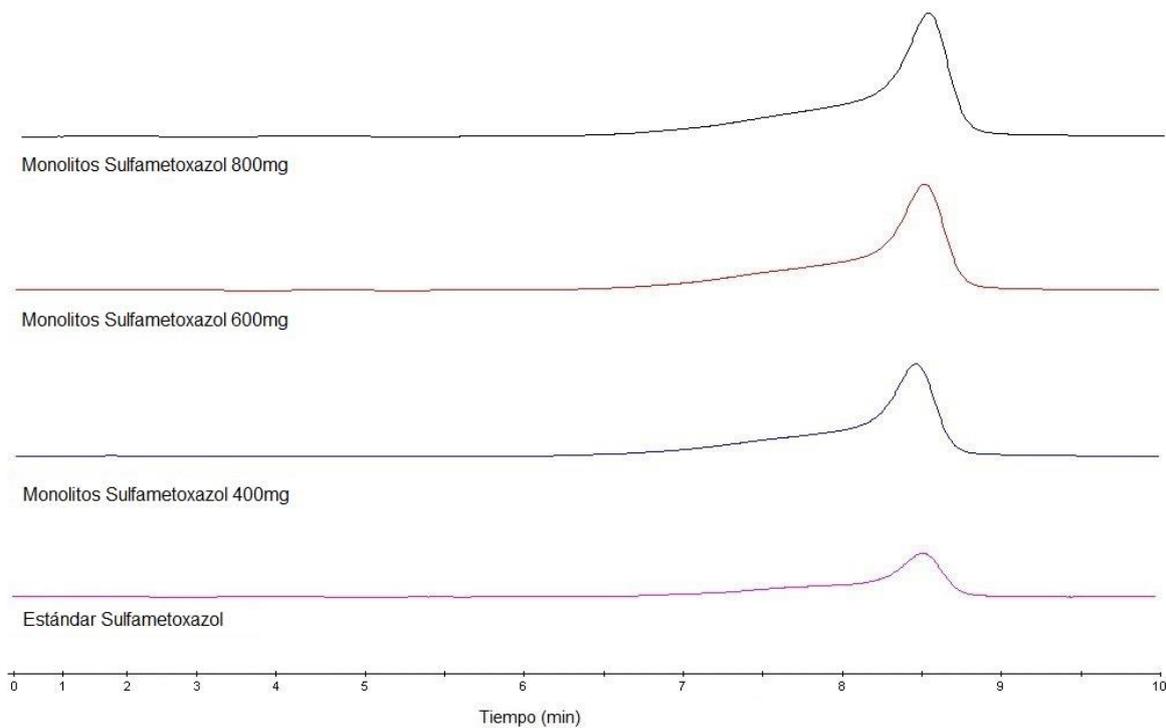


Figura 18. Cromatograma de Sulfametoxazol en estándar y monolitos sol-gel.

En la figura 18, se observan los cromatogramas correspondientes al Sulfametoxazol en estándar así como contenido en los monolitos de silicio donde se muestran a un tiempo de 8.3 minutos, los picos mostrados presentan un ligero coleo del lado izquierdo, al cual se le puede atribuir a que de acuerdo a la nula cantidad de protones disponibles en el medio por parte del sulfametoxazol aumenta el tiempo de desplazamiento durante la columna cromatográfica provocando débiles interacciones con la fase móvil y promoviendo las interacciones con la fase estacionaria, por consiguiente, se disminuye la resolución de dicho compuesto. Sin embargo, el método de valoración fue empleado principalmente para identificar si existían posibles señales de productos de degradación por parte del fármaco encapsulado dentro de los monolitos y no tanto la cuantificación del mismo.

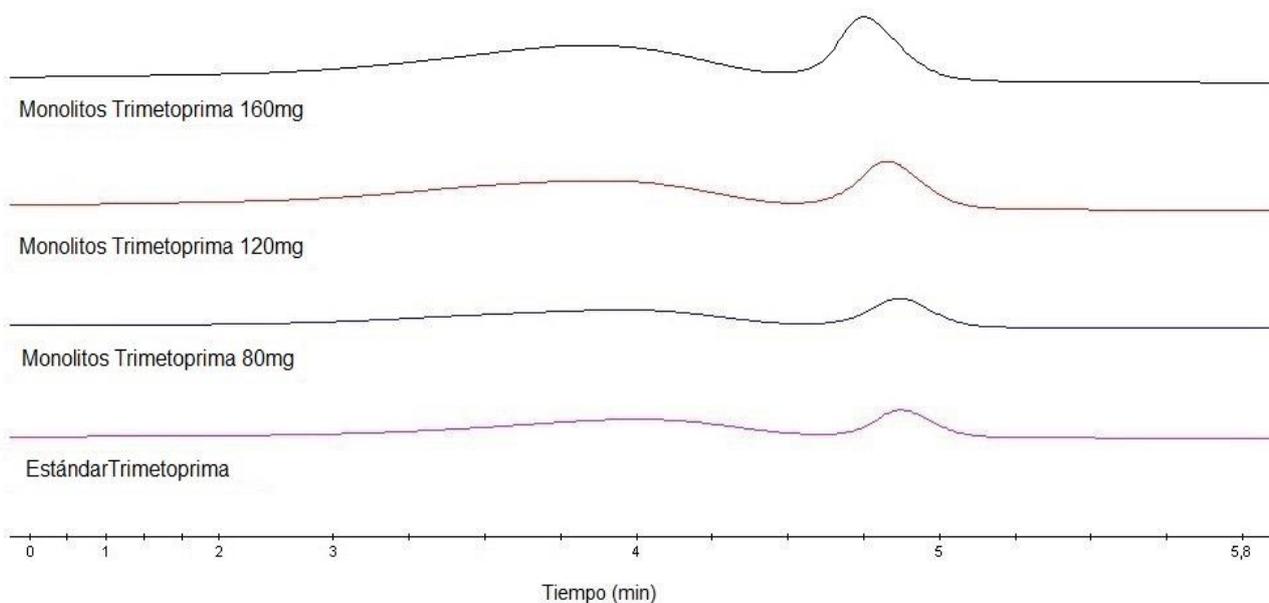


Figura 19. Cromatograma de Trimetoprima en estándar y monolitos sol-gel.

La figura 19 se presentan los cromatogramas de monolitos de Trimetoprima, así como el principio activo, donde aparecen a un tiempo de 4.9 minutos y se observa que en los monolitos y la estándar muestran un pequeño pico desfasado (entre un rango de 3.2 y 4.5 aproximadamente) el cual podría atribuirse a una transformación del fármaco, que bien podría deberse a que durante el análisis cromatográfico, la trimetoprima al comportarse como una base débil al estar en un medio ácido, éste se encuentra en forma ionizada, sin embargo, físicamente es imperceptible dicha transformación, si este cambio fuera debido a una degradación y de acuerdo a la tabla 3, este arrojaría como producto de descomposición al ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico³⁰, generado a partir de hidrólisis por medio de un ataque nucleofílico a la amina con posición 4 de la pirimidina. Así mismo, el método de valoración fue empleado principalmente para identificar si existían posibles señales de productos de degradación por parte del fármaco encapsulado dentro de los monolitos y no tanto la cuantificación del mismo.

7.4 Apariencia

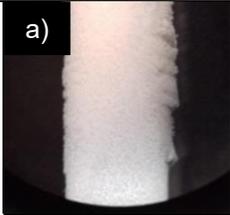
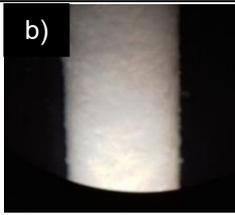
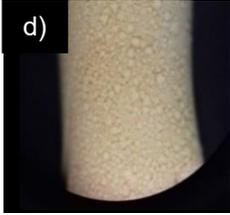
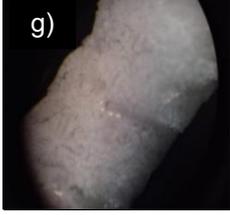
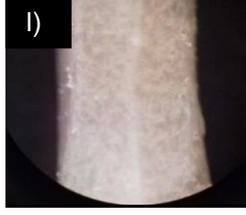
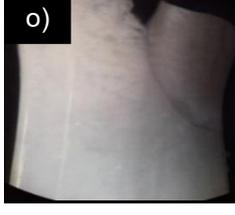
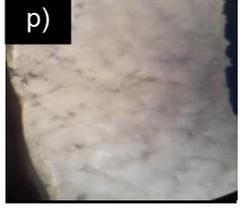
Contenido de carga	Alto	Medio	Bajo
Ibuprofeno Aumento 2x			
Indometacina Aumento 2x			
Diclofenaco Aumento 4x			
Paracetamol Aumento 4x			
Glibenclamida Aumento 4x			
Trimetoprima Aumento 4x			
Sulfametoxazol Aumento 4x			

Figura 20. Imágenes tomadas con esteroscopio de monolitos cargados con algunos fármacos clase II.

En la figura 20 se muestra una porción de los monolitos obtenidos por el método sol-gel con algunos fármacos clase II en donde la apariencia física de dichos monolitos se observan cambios para cada lote producido, esto se debe primeramente a que durante el proceso de producción se llevaron a cabo tensiones capilares que se presentaron durante la evaporación descontrolada del disolvente, las cuales, fueron originadas por la existencia de una interfase líquido-vapor en la estructura mesoporosa fracturando de esta manera a los monolitos⁷, así como se puede observar en la figura 20a, 20f, 20g, 20h, 20i, 20k, 20o, 20q, 20r, 20s. Posteriormente en la figura 20e, 20f, 20h, 20i, 20n, 20p, 20q, 20r, 20s, se observa la existencia de humedad en el material mesoporoso, evitando así la visibilidad de los depósitos de fármaco en la estructura del monolito en comparación con las otras fotografías, donde los depósitos se observan diferenciados a lo largo de la estructura física del monolito, este hecho puede deberse a que el líquido presente ejerció cierta presión en las paredes de los capilares del material, dicha presión se dice que es inversamente proporcional al radio de los mesoporos⁷.

Cabe destacar que el secado también es una etapa crítica en el proceso de obtención de los monolitos, ya que involucra la deformación de la red tridimensional y el transporte de líquido a través de los mesoporos, por ello el proceso debe realizarse de manera controlada, para evitar así las fracturas en el material mesoporoso⁷.

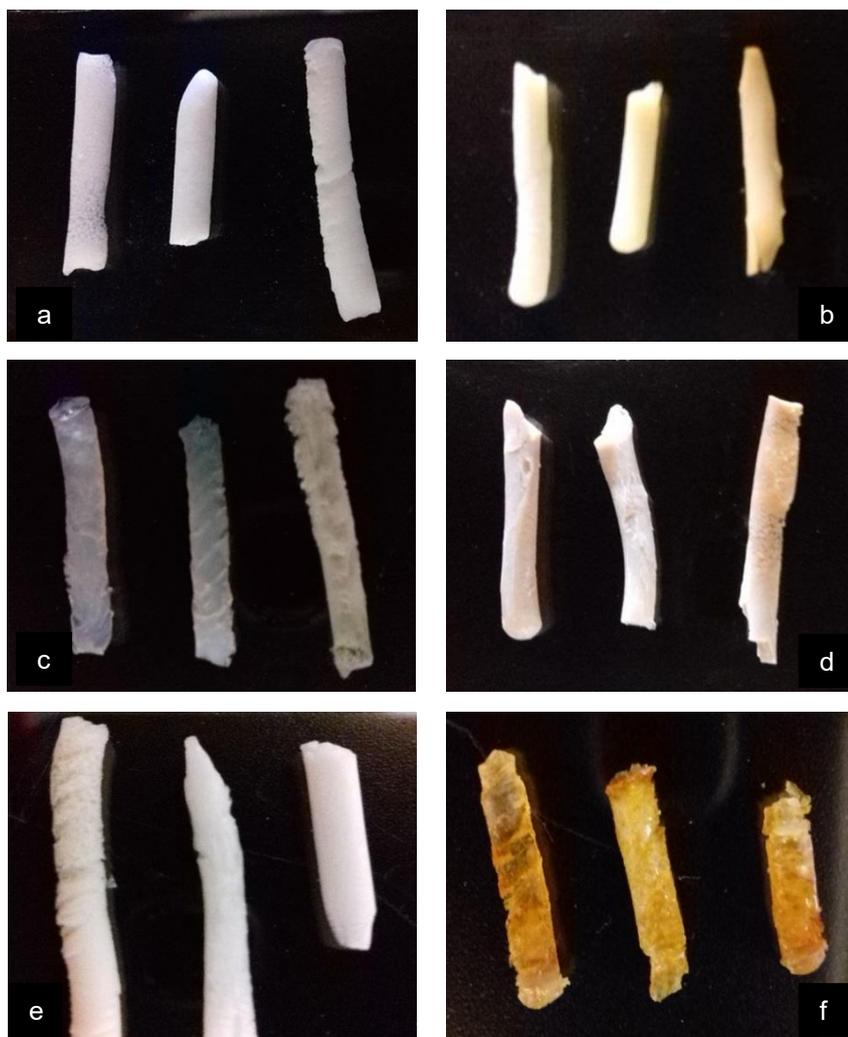


Figura 20. Fotografías de monolitos cargados con algunos fármacos clase II.

a-Monolitos Ibuprofeno; b-Monolitos Indometacina; c-Monolitos Diclofenaco; d-Monolitos Paracetamol; e-Monolitos Trimetoprima; f-Monolitos Sulfametoxazol.

En la figura 20 se muestran monolitos con fármacos clase II, donde fueron acomodados de menor a mayor cantidad de inclusión de principio activo de acuerdo a lo empleado para cada principio activo, en los cuales se observa un cambio de color en cada monolito (excepto en la figura 20a y 20e), en este caso el cambio de color puede explicarse a que evidentemente los fármacos utilizados mostraron una transformación, sin embargo, conforme a los resultados obtenidos de los monolitos de Indometacina en la valoración por HPLC, se puede afirmar que esta transformación se debe a la degradación de dichos fármacos durante el proceso de síntesis de los monolitos, también cabe señalar que a mayor cantidad de fármaco en los monolitos, la diferencia de color fue más acentuado.

Tabla 9. Resumen de resultados de los análisis realizados a las matrices sol-gel después de la incorporación de fármaco.					
Análisis Fármaco	Térmico	IR	Valoración HPLC	Apariencia	Efecto de la solubilidad durante la incorporación
Ibuprofeno	✓	x	**	**	Se observó para estos fármacos que la solubilidad no tuvo efecto alguno al momento de la incorporación.
Indometacina	✓	✓	+	--	
Diclofenaco	✓	✓	+	--	
Paracetamol	✓	x	**	--	
Trimetoprima	✓	✓	**	--	
Sulfametoxazol	x	X	**	--	La baja solubilidad en el disolvente empleado durante la incorporación de fármaco en los monolitos, afectó ya que se vio reflejado en la disminución del contenido recuperado de dichos fármacos.
Glibenclamida	✓	✓	**	**	

✓ Incorporación completa x Incorporación incompleta + Degradación -- Cambio de color

** Sin cambios

Finalmente, en la tabla 9, se aprecia un resumen acerca de los resultados obtenidos a partir de la solubilidad de fármacos clase II del BCS en la inclusión a monolitos de silicio por el método sol-gel, donde se ve un efecto de la solubilidad al momento de incorporar dichos fármacos en la matriz debido a que a mayor concentración de principio activo, este no es totalmente encapsulado, por otro lado el disolvente empleado para todos los fármacos fue el mismo y por lo tanto la solubilidad no fue la misma en cada caso, lo que conllevó a una incorporación incompleta.

8. Conclusiones

Se logró evaluar el efecto de la solubilidad de algunos fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en su capacidad de incorporación a monolitos de silicio fabricados por el método sol-gel.

Se fabricaron monolitos de silicio por el método sol-gel incorporando durante la síntesis algunos fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, los cuales mostraron cambios representativos al momento de obtenerlos; ya que los fármacos si fueron encapsulados en los monolitos, asegurando que se obtuvieron monolitos de silicio con una estructura consistente, sin embargo, no todos los monolitos producidos con diferentes fármacos pueden ser utilizados para posteriores estudios *in vitro*, debido a que algunos fármacos fueron inestables en algún momento del proceso de fabricación de los monolitos y finalmente se cuantificó el nivel de incorporación de fármaco por medio de la cromatografía de líquidos de alta resolución.

9. Referencias

- 1) Andrade Guel M, Díaz Jiménez L, Cortés Hernández D. Materiales nanoestructurados cerámicos como vehículo para liberación de principios activos. *Avances en Química*. 2013; 8(3): 171-177.
- 2) C. Llinás M, Sánchez García D. Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina. *Afinidad LXXI*. 2014; 71(565): 21,22.
- 3) Córdoba Sagarzazu A. *Estudio del proceso de liberación controlada de fármacos en materiales nanoporosos*. Tesis de Licenciatura. Universidad Simón Bolívar; 2012.
- 4) Fernández Díez A. *Inclusión de AINEs en distintas matrices inorgánicas. Estudios de solubilidad y liberación*. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca; 2008.
- 5) Kwon S, Singh R, Perez R, Abou Neel E, Kim H, Chrzanowski W. Silica-based mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery. *Journal of Tissue Engineering*. 2013; 4.
- 6) Jaramillo Gómez N. *Encapsulación de un fármaco en nanopartículas de sílice sintetizadas vía Sol-Gel asistido por microemulsión de micelas inversas*. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de Colombia; 2013.
- 7) Santa C, López Osorio B. Materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos. *Rev. Acad. Colomb. Cienc*. 2013; 37(142): 121-123.
- 8) Nieto Peña A. *Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y de carbón*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2011.
- 9) Vallet Regí M, Balas F. Silica Materials for Medical Applications. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2008; 2(1): 1-9.
- 10) Radin S, Chen T, Ducheyne P. The controlled release of drugs from emulsified, sol gel processed silica microspheres. *Elsevier*. 2009; 30(5): 850-858.

- 11) Rojas Cervantes M (ed). *Diseño y Síntesis de Materiales "A Medida" Mediante el Método SOL-GEL*. Madrid, España: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2015. https://books.google.com.mx/books?id=F-OkjCUfe0MC&hl=es&source=gbs_navlinks_s (último acceso 29 enero 2016).
- 12) López Torres D. *Elaboración de polvos Vitrocerámicos de $Y_2=3:Eu^{3+}/SiO_2$* . Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional; 2009.
- 13) Gómez O, Toscano J, Rodríguez E. Proceso Sol- Gel. *Crónica Naranja* 2012; (27):20-23. <http://es.calameo.com/read/0008887906b810308fc5f> (último acceso 27 enero 2016).
- 14) Alvarado Rivera J. *Procesamiento y caracterización de recubrimientos híbridos cerámico-polímero*. Cinvestav Queretaro. <https://qro.cinvestav.mx/~ceramics/hibridos.htm> (último acceso 11 febrero 2016).
- 15) Zamora Rivera C. *Evaluación de Distintas Técnicas de deposición de recubrimientos Sol-Gel en aleaciones de Aluminio*. Tesis de Licenciatura. C.D. Universitaria; 2014.
- 16) Villareal Salinas L. *Evaluación In vitro e In vivo de las características de liberación de Gabapentina a partir de biomateriales obtenidos vía Sol-Gel*. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2011.
- 17) González Álvarez I, Cabrera Pérez M, Bermejo Sanz M (eds). *Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos*. Universidad Miguel Hernández; 2015 [https://books.google.com.mx/books?id=Y4DXCQAAQBAJ&pg=PA1&lpg=PA1&dq=Metodologías+Biofarmacéuticas+en+el+Desarrollo+de+Medicamentos&source=bl&ots=MqRu4o2sQ&sig=YU2tKEPxl33275YxcOt_fbahrQ&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwil5OHxp7jNAhUE_4MKHc1jD9EQ6AEILDAD#v=onepage&q=Metodolog%C3%](https://books.google.com.mx/books?id=Y4DXCQAAQBAJ&pg=PA1&lpg=PA1&dq=Metodologías+Biofarmacéuticas+en+el+Desarrollo+de+Medicamentos&source=bl&ots=MqRu4o2sQ&sig=YU2tKEPxl33275YxcOt_fbahrQ&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwil5OHxp7jNAhUE_4MKHc1jD9EQ6AEILDAD#v=onepage&q=Metodolog%C3%93)

ADas%20Biofarmac%C3%A9uticas%20en%20el%20Desarrollo%20de%20Medicamentos&f=false (último acceso 28 enero 2016)

- 18) Acofarma. *Fichas de seguridad*. Acofarma. <http://www.acofarma.com/es/formulacion-magistral/fichas-de-seguridad> (último acceso 28 enero 2016).
- 19) Royal society of Chemistry. *The Merck index*. <https://www.rsc.org/Merck-Index/search> (último acceso 25 enero 2016).
- 20) Amidon G, Lennernas h, Shah V, Crison J. Theoretical basis for a Biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *American association of Pharmaceutical Scientist*. 2014; 16(5): 894-898.
- 21) International Pharmaceutical Federation. Compiled and reviewed on the occasion of the FIP Centennial. Maryland USA. Jennifer B. Dressman; 2012: 13-37
- 22) World Health Organization. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage form. Germany: Jennifer B. Dressman; 2005 p. 12-41.
- 23) Sánchez González E. *Interacción del extracto metanólico *Amphipteryglum adstringens* sobre las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y farmacocinéticas del Ibuprofeno*. Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México; 2014. 34-38
- 24) Araujo-Andrade C, Ortega-Zarzoza G, Ponce-Castañeda S, R. Martínez J. Análisis de las reacciones de hidrólisis y condensación en muestras de sílica xerogeles usando espectroscopía infrarroja. *Revista Mexicana de Física*. 2000; 46 (6): 593-597.

- 25) Fernández Germán. *Química Orgánica*.
<http://www.quimicaorganica.org/espectroscopia.html>. (último acceso 16 Septiembre 2016).
- 26) Moreno Cerezo J. *Nuevos diseños Galénicos de comprimidos de Indometacina y Tetraciclina con agentes hidrotrópicos y de inclusión para mejorar la velocidad de disolución y su estabilidad*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 2004.
- 27) Ayala Vergara N. *Propuesta para el tratamiento de medicamentos caducos que se acumulan en casa habitación*. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
- 28) Santibañez Villegas S. *Determinación de la cinética de degradación de Diclofenaco, Ibuprofeno y su mezcla, a temperatura ambiente*. Tesis Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de México; 2014.
- 29) Acevedo Dávila A. *Estudio de la fotocatalisis heterogénea solar para tratar un efluente contaminado con productos farmacéuticos: Ibuprofeno, Diclofenaco y Sulfametoxazol*. Tesis Licenciatura. Escuela Politécnica Nacional; 2015.
- 30) E. Morales LH. Rojas J. Validación de un método cromatográfico para la determinación de Sulfametoxazol y Trimetoprim en tabletas. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 1999; 28: 14,15.
- 31) Guzmán Bernardo F. *Estudio analítico de sulfamidas, compuestos asociados y productos de degradación mediante nuevos métodos de separación*. Tesis Doctoral. Universidad de Castilla-La Mancha. Facultad de Ciencias Químicas; 2001.
- 32) Herrera Corona C. *Métodos de remoción y degradación de antibióticos en medio acuoso*. Tesis Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de México; 2013