



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**INFLUENCIA DE PRECURSORES DE TITANIO  
SINTETIZADOS POR EL PROCESO SOL-GEL,  
UTILIZADOS COMO MATRIZ HÍBRIDA DE SI-TI EN LA  
LIBERACION MODIFICADA DE AINEs**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**INGENIERO QUÍMICO**

**P R E S E N T A N:**

**BONILLA ORTIZ OSCAR**

**RODRIGUEZ ESPINOSA ITZEL**



**DIRECTOR DE TESIS: QFB ERIK ABEL DE LOS SANTOS MATA ENERO 2018**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**



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.

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
RESUMEN.....	7
OBJETIVOS .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
HIPÓTESIS.....	8
4 MARCO TEÓRICO .....	9
4.1 Proceso Sol-Gel .....	9
4.1.1 Antecedentes Sol-Gel .....	9
4.1.2 Definición Del Proceso Sol-Gel. ....	10
4.1.3 Precursores Utilizados En La Técnica Sol-Gel .....	10
4.1.4 Proceso Sol-gel.....	12
4.1.5. Aplicaciones Del Proceso Sol-Gel. ....	14
4.1.6. Ventajas Y Desventajas Del Proceso Sol-Gel. ....	15
4.2. Sistemas Matriciales O Sistemas Poliméricos. ....	17
4.2.1 Definición. ....	17
4.2.2 Mecanismo De Acción De Los Sistemas Matriciales O Poliméricos.....	17
4.2.3. Sistema De Matriz Monolítica.....	18
4.2.4. Sistemas De Matriz De Polímeros Insolubles (Matriz Inerte) .....	19
4.2.5. Sistema De Matriz Coloide Hidrófila.....	19
4.2.6. Tipos de matrices hidrófilas .....	19
4.2.7. Micro esferas .....	20
4.3 Liberación Modificada .....	24
4.3.1 Antecedentes De La Liberación Modificada.....	24
4.3.2 Tipos De Liberación Modificada .....	29



---

4.4 Principio Activo.....	31
4.4.1 AINEs.....	32
4.4.3 Tipos de Administración de principio activo. ....	37
4.4.4 Ketorolaco.....	40
4.4.5 Naproxeno .....	42
4.5 Métodos Y Materiales.....	43
4.5.1 Métodos.....	43
4.5.2 Materiales Y Reactivos .....	50
4.5.3 Metodología Para La Creación De Una Matriz Híbrida De Si-Ti Con AINES. ....	50
4.5.4. Metodología Para La Valoración De Naproxeno .....	51
4.5.5. Metodología Para La Curva Valoración De Ketorolaco.....	52
5 Resultados.....	54
5.1 Resultados De Una Matriz Híbrida De Si-Ti Con AINES.....	54
5.2 Resultados Para La Valoración De Naproxeno. ....	56
6. CONCLUSIONES.....	62
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA N° 1 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACO EN UN SISTEMA DE LIBERACIÓN MODIFICADA A TRAVÉS DEL TIEMPO. ....</b>	<b>17</b>
<b>FIGURA N° 2 REPRESENTACIÓN DE UNA MATRIZ DE GEL VERDADERO. ....</b>	<b>20</b>
<b>FIGURA N° 3 ILUSTRACIÓN DE MICRO ESFERAS. ....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURA N° 4 ILUSTRACIÓN DE NANO ESFERA. ....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURA N° 5 DIFERENCIAS ESTRUCTURALES ENTRE MICRO-CÁPSULAS, MICRO-ESFERAS Y MICRO-CÁPSULA HOMOGÉNEA.....</b>	<b>23</b>
<b>FIGURA N° 6 FASES DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA N° 7 TIPOS DE LIBERACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>FIGURA N° 8 VENTANAS TERAPÉUTICAS.....</b>	<b>28</b>
<b>FIGURA N° 9 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UN PERFIL DE LIBERACIÓN. ....</b>	<b>28</b>
<b>FIGURA N° 10 TIPOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....</b>	<b>30</b>
<b>FIGURA N° 11 CLASIFICACIÓN AINES.....</b>	<b>35</b>
<b>FIGURA N° 12 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES. ....</b>	<b>37</b>
<b>FIGURA N° 13 ADMINISTRACIÓN VÍA ENTERAL.....</b>	<b>39</b>
<b>FIGURA N° 14 ADMINISTRACIÓN VÍA PARENTAL.....</b>	<b>40</b>
<b>FIGURA N° 15 . PROCESO DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO EN EL SISTEMA.....</b>	<b>44</b>
<b>FIGURA N°16 COMPORTAMIENTO DE LA CANTIDAD DISUELTA CON RESPECTO AL TIEMPO .....</b>	<b>45</b>
<b>FIGURA N° 17 MODELO DE LA CAPA DE DISOLUCIÓN .....</b>	<b>46</b>
<b>FIGURA N° 18 EJEMPLO DE ESPECTRO DE ABSORCIÓN EN INFRARROJO.....</b>	<b>47</b>
<b>FIGURA N° 19 EJEMPLO DE VALORACIÓN VOLUMÉTRICA.....</b>	<b>48</b>
<b>FIGURA N° 20 PENDIENTE DE ABSORBANCIA VS CONCENTRACIÓN.....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURA N° 21 ABSORCIÓN DE UN HAZ DE LUZ.....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURA N° 22 DETERMINACIÓN DE LA CURVA DE ABSORBANCIA DEL KETOROLACO. ....</b>	<b>52</b>
<b>FIGURA N° 23 MATRIZ HIBRIDA DE SiO<sub>2</sub> CON LOS PRECURSORES DE TiO<sub>2</sub> .....</b>	<b>54</b>
<b>FIGURA N° 24 MATRIZ HIBRIDA CON AINES.....</b>	<b>54</b>
<b>FIGURA N° 25 MATRICES HOMOGÉNEAS, EN LA PARTE SUPERIOR EL SISTEMA TEOS-TI (OBU)<sub>4</sub>, CENTRO TEOS-TI(OPRN)<sub>4</sub>, INFERIOR TEOS-TI(OPR)<sub>4</sub> .....</b>	<b>55</b>

---

**FIGURA N° 26 ESPECTRO DE FTIR DE LA MATRIZ HIBRIDA CON EL API, SIN INTERACCIÓN**

<b>MOLECULAR.....</b>	<b>56</b>
<b>FIGURA N° 27 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE NAPROXENO.....</b>	<b>57</b>
<b>FIGURA N° 28 PRUEBA FÍSICA DE LA MATRIZ HIBRIDA CON NAPROXENO. ....</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA N° 29 DISOLUCIÓN DE NAPROXENO EN MATRIZ DE Si-Ti. ....</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA N° 30 DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE KETEROLACO.....</b>	<b>59</b>
<b>FIGURA N° 31 CONCENTRACIÓN DE KETEROLACO EN MATRIZ DE Si-Ti.....</b>	<b>60</b>

---

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PRINCIPALES ALCÓXIDOS EMPLEADOS EN EL PROCESO SOL-GEL. ....	12
TABLA 2 CLASIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO.....	31
TABLA 3 CLASIFICACIÓN AINES.....	34
TABLA 4 AINES QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE PGS .....	36
TABLA 5 LISTA DE EQUIPO PARA LA SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LA MATRIZ. ....	50
TABLA 6 RESULTADOS DE LA CONCENTRACIÓN DEL BIFTALATO DE POTASIO Y DEL HIDRÓXIDO DE SODIO. ....	57

## INTRODUCCIÓN.

En la actualidad la ciencia va avanzando y creciendo a pasos agigantados ya que el desarrollo de las nuevas tecnologías, va de la mano con ellos y esto hace posible lo que en las décadas pasadas no se podría realizar, es así mismo como el desarrollo de nuevos métodos farmacéuticos y nuevos fármacos salen a la luz al igual que una mejor aplicación para ellos, ya que esto se hace para favorecer el tratamiento terapéutico que se puede aplicar.

Es por eso que las mejores opciones ya que están en auge es la liberación de controlada de estos fármacos, la cual como indica su nombre esta libera ciertas concentraciones en determinado tiempo, es por eso que se han implementado nuevos métodos para poder realizar una matriz exitosa ya que se puede encontrar con diversas limitaciones como lo son el tamaño de poros de la membrana o el medio en cual se va administrar el compuesto activo, las propiedades físicas, químicas y toxicológicas, que el vehículo sea el adecuado para la administración del compuesto activo ya que este no debe reaccionar entre sí, la disolución sea de una concentración favorable y recomendada junto con el periodo de tiempo.

Por lo cual han surgido una cantidad importante de investigaciones, como hacer esto posible uno de los métodos más comunes, es por medio de ciertos polímeros y uno de los no tan estudiados pero igualmente puede ser muy favorables es por el método Sol-Gel, ya que esto también puede ser un vehículo para la administración de principio activo y puede ser compatible con algunos medicamentos conocidos como aines.

Debido a esto se llevó a cabo una investigación y experimentación para poner en práctica la metodología del Sol-Gel y proponiendo las membranas y fármacos para poder realizar una liberación adecuada de este.

## RESUMEN.

El proceso Sol-Gel se define como la elaboración de materiales cerámicos, geles o vidrios, a partir de la preparación de un Sol y remoción del disolvente empleado. En la actualidad este proceso ha emergido como una plataforma prometedora para la inmovilización, estabilización y el encapsulamiento de moléculas biológicas tales como enzimas, anticuerpos, microorganismos y una gran variedad de fármacos.

Las formas farmacéuticas convencionales se caracterizan por que liberan sus componentes activos de manera inmediata hacia el lugar de absorción, implicando que la velocidad del principio activo de liberación es mayor que la absorción y por lo tanto, es esta última la que gobierna el suministro del fármaco. Los sistemas de liberación retardada son aquellos sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de administrarlos. La investigación farmacéutica está optimizando los nuevos medicamentos para que sean más eficaces, un sistema de liberación modificado satisface muchos de los lineamientos de la nueva generación de medicamentos.

Para proponer un sistema de liberación modificado, es indispensable tener los dos componentes básicos: la membrana y el principio activo.

En la síntesis de la membrana se tienen que determinar la composición de los ligandos metálicos y su agente estabilizador. El API tiene que ser compatible y estable cuando se dispersa en la matriz. En conjunto, formarán parte de una formulación de un sistema de liberación modificada de fármaco, pero se deberán analizar las propiedades físicas y químicas de ambos componentes para que de esta manera se determine si existe compatibilidad de los componentes.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PARTICULAR:

Diseñar un sistema de liberación modificada con AINES, utilizando como membrana una matriz de Silicio-Titanio.

### OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Determinar la compatibilidad física y química de los componentes del sistema de liberación modificada.
- Analizar la compatibilidad de los principios activos.
- Determinar las características de difusión en el sistema propuesto.
- Influencia de los precursores de Titanio: propóxido, isopropóxido y Butóxido, en la liberación modificada.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La investigación farmacéutica continúa siendo un reto, tanto en la búsqueda de nuevos principios activos como en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas; este último punto tiene un crecimiento exponencial desde hace tres décadas, donde destacan de manera muy especial las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), que a diferencia de las formas farmacéuticas de liberación inmediata o convencional (en las cuales la dosis del principio activo está totalmente disponible para ser absorbido después de su administración), éstas buscan controlar el tiempo o lugar de la liberación del principio activo. ¿Cómo diseñar una matriz estable, que al incorporar un precursor y un principio activo (AINES) no presente un cambio en sus propiedades físicas y químicas?. Es la pregunta que se tendrá que responder para que de este manera se demuestre que existe una liberación modificada.

## HIPÓTESIS

Si se sintetizan membranas Si-O-Ti mediante el proceso sol-gel, se obtendrá una matriz homogénea y estable, por lo tanto al incorporar Naproxeno y Ketorolaco a la matriz esta actuará como un sistema de liberación modificada.

## 4 MARCO TEÓRICO

### 4.1 Proceso Sol-Gel

#### 4.1.1 Antecedentes Sol-Gel

Desde la antigüedad la humanidad ha tenido contacto con materiales fabricados a partir de métodos Sol-Gel. Probablemente el primer material de este tipo fue el “cristal de agua”, fabricado por Von Helmont en 1644, quien disolvió materiales de silicato (piedras, arena, cuarzo) en álcali y encontró que acidificando se obtenía un precipitado de sílice igual en peso que los materiales de sílice originales. A partir de esta primera invención muchos investigadores se enfocaron en el estudio de este tipo de materiales, lo que guió a una serie de aplicaciones para la actual química Sol-Gel; no obstante fue hasta 1846 cuando Ebelmen preparó los primeros alcóxidos mediante la reacción entre tetracloruro de silicio y alcohol. Sin embargo, para los siguientes 50 años estos desarrollos tuvieron poco impacto científico (Wright JD, 2001).

El método Sol-Gel se desarrolló formalmente desde hace más de 40 años como una alternativa tecnológica para la preparación de vidrios y cerámicas a temperaturas considerablemente bajas; en la década de los sesenta, H. Schröder depositó recubrimientos transparentes sobre superficies de vidrios con el fin de corregir el índice de refracción utilizando butóxido de titanio; al mismo tiempo Dislich sintetizó vidrios de borosilicato empleando el método de Sol-Gel (Klein, 1998). Los resultados obtenidos en esa fecha motivaron investigaciones sistemáticas realizadas por varios equipos de trabajo y contribuyeron al desarrollo y la popularización de la tecnología de Sol-Gel dentro de un corto periodo de tiempo.

Las técnicas sol-gel son empleadas principalmente para preparar vidrios monolíticos sin la utilización de los procesos de fusión. Estas técnicas han sido aplicadas tanto a la preparación de óxidos de vidrio simple incluyendo dióxido de silicio, como a la fabricación de materiales cerámicos, centrándose en dos problemas fundamentales (Dimitirev, Ivanova; 2008):

- El método de síntesis del material y la relación existente con su estructura final.

- La relación entre la estructura del material y sus propiedades físicas y químicas.

Los métodos tradicionales de síntesis no permiten un control a tan fina escala de la estructura y de las impurezas como las técnicas Sol-Gel, debido a que las síntesis de vidrios y cerámicas se efectúan con precursores sólidos de composición determinada. Los procesos tradicionales, además se realizan a temperaturas y presiones altas, dando como resultado materiales con tamaño de poro de unas cuantas micras y gran número de defectos cristalinos e impurezas.

La meta de las técnicas de sol-gel es el control de la superficie e interfaces de los materiales durante todos los pasos de producción. El proceso Sol-Gel se clasifica dentro de los llamados procedimientos suaves de síntesis de materiales, con el tiempo este procedimiento ha sido mejorado para obtener diversos materiales con tamaño de partícula hasta del orden de nanómetros, los cuales presentan un gran potencial tecnológico (Sanchez J, 1994 y Ulrich, 1992).

#### 4.1.2 Definición Del Proceso Sol-Gel.

El proceso Sol-Gel se puede definir como la elaboración de materiales cerámicos, geles o vidrios, a partir de la preparación de un Sol y remoción del disolvente empleado (Clauser HR,1990). En general el proceso Sol-Gel implica la transición de un sistema en estado líquido, “Sol” (suspensión coloidal de partículas sólidas con tamaño nanométrico que está en esta condición, gracias al movimiento browniano), a una fase sólida denominada “Gel” (sólido constituido por al menos dos fases, con la fase líquida inmovilizada y atrapada por la fase sólida) (Fernández A, Guzmán A, 2007). Las reacciones más importantes que ocurren en el seno del sistema, durante la formación del Sol y su transición a Gel, son las de hidrólisis y condensación.

#### 4.1.3 Precursores Utilizados En La Técnica Sol-Gel

Las materias primas que se emplean en el proceso Sol-Gel para la preparación de materiales se denominan precursores moleculares. Esta posibilidad de preparar o sintetizar materiales a partir de precursores moleculares, permite un mejor control del proceso (Brunton L, Knalman B, 2012).

Existen otros tipos de precursores utilizados en el proceso Sol-Gel, sin embargo, los más comunes en este proceso son (Reyes Neri, 2011):

Alcóxidos metálicos

Los alcóxidos son compuestos en los cuales un metal es unido a uno o más grupos alquilo por un átomo de oxígeno, o son derivados a partir de alcoholes por sustitución del hidrógeno por un metal. Probablemente son los mejores materiales para las preparaciones Sol-Gel, su fórmula general es la siguiente (Ecuación 1) [9]:



Ecuación 1

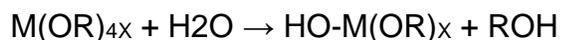
Donde:

M= metal

R= grupo alquilo

X= estado de oxidación del metal.

Una de las causas principales de que sean los precursores más empleados en el proceso Sol-Gel, es debido a que reaccionan fácilmente con el agua. Esta reacción (Ecuación 2) se denomina hidrólisis y se representa de la siguiente manera.



Ecuación 2

Donde:

$M(OR)_{4X}$ : alcóxido.

ROH: alcohol

Dependiendo de la cantidad de agua y catalizador presentes, la hidrólisis puede ser completa o parcial; simultáneamente el alcóxido parcialmente hidrolizado sufre reacciones de condensación con otras especies similares, originándose enlaces  $-M-O-M-$ ; estas reacciones pueden continuar hasta formar grandes moléculas mediante un  $n$  condensación determinará la estructura del polímero:

Tabla 1. Principales alcóxidos empleados en el proceso sol-gel.

Elemento (M)	Fórmula((M)OR) <sub>n</sub>
<b>Si</b>	Si(OCH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>
	Si(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub>
<b>Ti</b>	Ti(O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub>
	Ti(O-isoc <sub>3</sub> h <sub>7</sub> ) <sub>4</sub>
	Ti(O-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub>
	Ti(O-C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>4</sub>
<b>Al</b>	Al(O-isoc <sub>3</sub> h <sub>7</sub> ) <sub>3</sub>
	Al(O-secc <sub>4</sub> h <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>
<b>Ca</b>	Ca(O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>

#### 4.1.4 Proceso Sol-gel.

La mayoría de los productos Sol-Gel se fabrican mediante un método que involucra la hidrólisis y poli condensación de precursores de alcóxido seguidos por envejecimiento y secado a condiciones ambientales (Martínez Díaz A Sanchez Flores, 2001).

- 1- Mezclado: La primera etapa del proceso Sol-Gel, es la hidrólisis del alcóxido, y puede ser catalizada por medio de un ácido o una base, dicho catalizador también es usado para controlar el área de superficie específica y la distribución del tamaño de poro del xerogel (Brunton L); en esta etapa se forman grupos silanol (sioh), al mismo tiempo en que se libera el alcohol correspondiente (ROH), los grupos silanoles empiezan a polimerizar por medio de la condensación (Lee P:l, 1997). Durante esta etapa debe de cuidarse el ph de la solución debido a que de este depende el tamaño de las partículas del Sol y el entrecruzamiento dentro de las partículas (densidad), también en esta etapa debe cuidarse la concentración de agua, ya que si esta no está presente, no podrá iniciarse la reacción de hidrólisis.

- 2- Vaciado: el Sol es un líquido de viscosidad baja, puede vaciarse en un molde, el molde debe seleccionarse adecuadamente, ya que existen evidencias de que este influye en el tiempo de gelación, y para evitar la adherencia del Gel. Cuando el “Sol” se coloca en un recipiente, preferentemente de vidrio, se forma un gel húmedo que con un secado y con un tratamiento térmico posterior, se convierte en un polvo cerámico.
- 3- Gelación: la gelación o gelificación se produce cuando las partículas de sol crecen lo suficiente y logran interconectarse para formar macromoléculas. El sol se convierte en gel cuando es capaz de soportar un esfuerzo elástico. La homogeneidad de los geles depende solo de la primera etapa de preparación del Gel y los parámetros que deben cuidarse son los siguientes (Rathbone MJ, 2008):
  - Estructura, reactividad y secuencia de adición de los reactivos.
  - Naturaleza del solvente, así como de la solubilidad de los reactivos en el mismo.
  - Cantidad de agua adicionada.
  - Ph de la reacción.
  - Temperatura y tiempo de la reacción.
- 4- Añejamiento: consiste en mantener el Gel por un periodo de tiempo, desde horas hasta días, completamente inmerso en el líquido. Un encogimiento del Gel por expulsión del líquido restante de los poros durante el envejecimiento es llamado sinéresis<sup>10</sup>. Durante el envejecimiento, la poli condensación continúa y esta es una etapa clave para algunos sistemas, donde, dependiendo del tipo del líquido, la estructura inicial del Gel puede ser modificada por una precipitación (Salador Amador, 2012).
- 5- Secado: en el secado, el líquido es sustraído desde la red interconectada de los poros. Durante la remoción del disolvente se puede obtener como producto seco un xerogel o un aerogel. Los aerogeles son obtenidos por secado a condiciones supercríticas para evacuar el fluido (disolvente), son procesados por incremento

de temperatura y presión arriba del punto crítico, mientras que los xerogeles son obtenidos por la evaporación del disolvente y agua hacia la atmósfera, mientras el líquido es evaporado, la estructura del Gel es colapsada. Este proceso debe ser controlado disminuyendo la energía de la superficie líquida por adición de tenso activos, debido a que las tensiones formadas en la superficie pueden causar que los geles se colapsen (Salvador Amador, 20012).

#### 4.1.5. Aplicaciones Del Proceso Sol-Gel.

Las aplicaciones del proceso sol-gel se derivan de las diversas formas especiales en que se obtiene, desde el estado de gel (p. Ej., monolitos, fibras y polvos) combinadas con composiciones y el control de microestructura y el bajo precio que se obtiene por la baja temperatura (L. Esquivias, 1998).

Comparados con fuentes convencionales de materiales en cerámica, frecuentemente minerales excavados desde la tierra, los precursores químicos sintéticos son uniformes y reproducibles como materiales en bruto, que pueden ser moldeables mediante diversos medios sintéticos (Ivet,2009).

A continuación se presentan algunos ejemplos de aplicaciones:

- Revestimientos y Películas delgadas.

Son un tipo de sustrato que sirven para recubrimiento o protección en tubos, varillas, etc., generalmente tiene un espesor menor a  $1\mu\text{m}$ . Su principal aplicación es en la electrónica.

- Monolitos:

Son geles masivos con tamaños de partículas menores o iguales a  $1\mu\text{m}$ , son muy importantes, ya que se le puede dar diversas formas que pueden ser aplicadas en: Lentes, vidrios con índice de refracción graduados (vidrios GRIN) (Klein,1998).

- Polvos:

Son cerámicas reducidas como su nombre lo indica a polvo, que se usan como catalizadores, abrasivos y pigmentos.

- Fibras:

Estructuras microporosas que son derivadas de soles viscosos a partir de alcóxidos en medio ácido, estas pueden cambiar con otras fibras para darles mayor porosidad, y así poderlas emplear, por ejemplo como aislantes para equipo de proceso.

Sus aplicaciones más sobresalientes son refuerzos, superconductores, electrólisis y materiales ópticos.

#### 4.1.6. Ventajas Y Desventajas Del Proceso Sol-Gel.

- Ventajas (Fernández, Guzmán, 2007).

El proceso Sol-Gel es atractivo principalmente porque en un principio ofrece las siguientes ventajas:

- ❖ Se puede obtener gran variedad de estructuras que determinan diferentes y múltiples aplicaciones.
- ❖ La viscosidad del producto puede ser controlada.
- ❖ Manejar temperaturas bajas permite un ahorro de energía y un mejor control de la cinética de las reacciones.
- ❖ El uso de precursores líquidos o de soluciones hace posible disminuir el número de Impurezas.
- ❖ Presenta la capacidad de encapsular dentro del material, enzimas, tintes ópticamente activos, fármacos, etc.
- ❖ Obtención de homogeneidad a nivel nanométrico, lo que permite evitar la formación de defectos.
- ❖ El Gel húmedo puede ser preparado en condiciones estequometrias y con una pureza que dependerá solo de los ingredientes iniciales.

- Desventajas (Fernández, Guzmán, 2007)

El proceso Sol-Gel también presenta ciertas desventajas, como por ejemplo:

- ❖ El costo del proceso es alto, ya que los precursores empleados son caros
- ❖ Aún no existe mucha relación entre los desarrollos tecnológicos y el proceso sol-gel.
- ❖ Alto costo de la materia prima.
- ❖ Mayor contracción de los materiales durante el proceso.
- ❖ Residuos de carbón.
- ❖ Mayor tiempo de procesamiento.

## 4.2. Sistemas Matriciales O Sistemas Poliméricos.

### 4.2.1 Definición.

Un sistema matricial es aquel en el cual el fármaco se dispersa como partículas sólidas dentro de una matriz porosa formada por un polímero insoluble, como cloruro de polivinilo (Wright, 2001).

### 4.2.2 Mecanismo De Acción De Los Sistemas Matriciales O Poliméricos.

Inicialmente las partículas del fármaco situadas en la superficie de la unidad de liberación se disolverán en distancias sucesivas mayores desde la superficie de la unidad de liberación y se liberará por difusión en los poros hacia el exterior de la unidad de liberación. En consecuencia, la distancia de difusión del fármaco disuelto aumentará a medida que avance el proceso de liberación y la liberación del fármaco será proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, es decir,  $M=kt^{1/2}$ , si se expresa como cantidad acumulada del fármaco (M) liberada desde una matriz en la que están suspendidas las partículas del fármaco (Ulrich, 1992). (Figura N° 1).

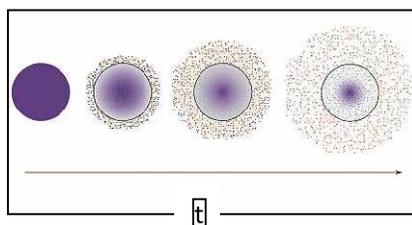


Figura N° 1 Representación esquemática de la liberación de fármaco en un sistema de liberación modificada a través del tiempo.

Los principales factores de la formulación por los cuales puede controlarse la velocidad de liberación desde el sistema matricial son:

- La cantidad de fármaco que hay en la matriz
- La porosidad de la unidad de liberación
- La longitud de los poros en la unidad de liberación y de la tortuosidad del poro.
- La solubilidad del fármaco (que regula el gradiente de concentración)

Aunque los sistemas matriciales se han diseñado tradicionalmente como sistemas unitarios, normalmente comprimidos preparados por tableteo, también se usan otros procedimientos de preparación, en especial para unidades de liberación más pequeñas que los comprimidos. Ejemplo de estas técnicas son la extrusión, la solidificación por vaporización y la formación de bastoncillos (Dimitirev, 2008).

#### 4.2.3. Sistema De Matriz Monolítica

Estos sistemas pueden dividirse en dos grupos (Martínez, Sanchez, 2001):

- Aquellos con las partículas farmacológicas dispersadas en una matriz soluble que va liberando el fármaco al disolverse, o al hincharse y disolverse (matrices de coloide hidrófilo).
- Aquellos con las partículas farmacológicas dispersadas en una matriz insoluble y en donde el fármaco se libera cuando un solvente penetra en la matriz y disuelve las partículas (matrices lipídicas y matrices de polímeros insolubles).

Los fármacos dispersados en una matriz soluble se liberan de forma sostenida gracias a la lenta disolución de la matriz. Los excipientes empleados para obtener una matriz soluble suelen ser los mismos que se utilizan para elaborar revestimientos solubles. También pueden emplearse grasas y ceras de disolución lenta. Se han empleado polímeros sintéticos, como poliésteres y poli anhídridos.

Estos sufren erosión superficial escasa o nula erosión central. Si la matriz se presenta con geometría convencional de un comprimido, la superficie de la matriz disminuye progresivamente al contactar con los medios de disolución y, por tanto, disminuye la liberación del fármaco.

Las partículas farmacológicas pueden incorporarse en una matriz insoluble. El fármaco se libera de estas matrices cuando penetra en ellas el líquido, que disuelve las partículas y hace posible su difusión a través de poros llenos de líquidos. Este tipo de sistema de administración no es adecuado para la liberación de compuestos insolubles o de baja solubilidad acuosa. En la preparación de matrices insolubles se puede utilizar polímeros hidrófobos como acetato de polivinilo, etilcelulosa y algunas ceras.

#### 4.2.4. Sistemas De Matriz De Polímeros Insolubles (Matriz Inerte)

En los sistemas de matriz inerte el fármaco esta incrustado en un polímero inerte insoluble en los líquidos gastrointestinales. La liberación del fármaco a partir de las matrices inertes se ha comparado con el escurrido de una esponja (Brunton, 2012).

La velocidad de liberación depende de la difusión de las moléculas del fármaco, disueltas en una solución acuosa, a través de una red de capilares formada entre las partículas de polímero compactadas. Las matrices permanecen intactas durante el tránsito gastrointestinal, lo que ha provocado inquietud por el posible impacto en el intestino grueso y por la posibilidad de que los pacientes se asusten al ver restos de la matriz en las heces.

La velocidad de liberación de un fármaco a partir de una matriz inerte puede modificarse cambiando la porosidad y tortuosidad de la matriz, es decir, su estructura porosa. La adición de sales o solutos hidrófilos formadores de poros influirá mucho, al igual que la manipulación de distintas variables durante la elaboración. La fuerza de compresión determina la porosidad de la matriz, que a su vez determinará la liberación del fármaco. En general, cuanto más rígida y menos porosa sea una matriz, más lenta será la liberación del fármaco, en relación con una matriz menos compacta.

#### 4.2.5. Sistema De Matriz Coloide Hidrófila

Estos sistemas se denominan también matrices hinchables-solubles. En general se componen de una mezcla de fármaco y un polímero hidrófilo que puede hincharse con el agua. Estos sistemas se hinchan, sufren erosión por formación de gel y se disuelven en medios acuosos. Su comportamiento contrasta con el de un hidrogel verdadero que se hincha en contacto con el agua, pero no se disuelve (Rathbone, 2008).

#### 4.2.6. Tipos de matrices hidrófilas

- Geles verdaderos

Estos sistemas interaccionan en presencia de agua formando una estructura polimérica entrelazada y dejando una fase continua atrapada en los intersticios de la red.

Los enlaces cruzados son más que simples enlaces de hidrógeno al azar entre cadenas poliméricas adyacentes (por ejemplo, ácido algínico en presencia de cationes di o trivalentes, gelatina): en este caso limitan la movilidad de las cadenas poliméricas y confieren estructura al gel (Figura N° 2). Los enlaces cruzados pueden ser enlaces químicos o físicos, por ejemplo, formaciones de triple hélice en los geles de gelatina, basados en enlace de hidrógeno. Las porciones de las cadenas poliméricas situadas entre los enlaces cruzados pueden moverse, pero estos puentes limitan el movimiento global de las cadenas.

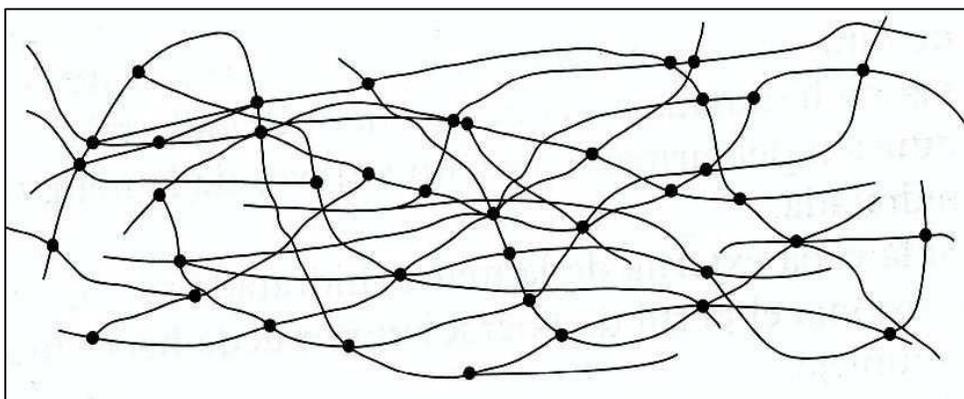


Figura N° 2 Representación de una matriz de gel verdadero.

➤ Matrices viscosas o “viscolizadas”.

En presencia de agua estos sistemas forman una matriz cuya viscosidad aumenta simplemente debido al enredamiento de cadenas poliméricas adyacentes, sin auténticos puentes entre ellas. Se trata de una estructura dinámica. Las cadenas pueden moverse entre sí y el fármaco difunde a través de la fase intersticial, pero las vías no son fijas.

Ejemplo de este tipo de matriz son las de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato sódico en agua.

#### 4.2.7. Micro esferas.

La micro encapsulación de medicamentos, desde el punto de vista tecnológico, podría definirse como el proceso de recubrimiento de medicamentos, bajo la fórmula de

moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos, con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico (Salvador, 2012).

El producto resultante de este proceso tecnológico recibe la denominación de "micro partículas", "micro cápsulas" o "micro esferas" (Figura N° 3), sistemas que se diferencian en su morfología y estructura interna, si bien todos ellos presentan como característica común su tamaño de partícula, el cual es siempre inferior a 1mm. Cuando las partículas poseen un tamaño inferior a  $1\mu\text{m}$ , el producto resultante del proceso de micro encapsulación recibe la denominación de "nano esferas" o "nano partículas" (Figura N° 4).

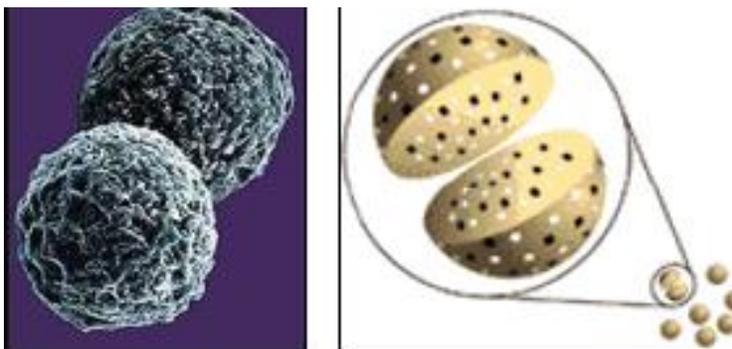


Figura N° 3 Ilustración de micro esferas.

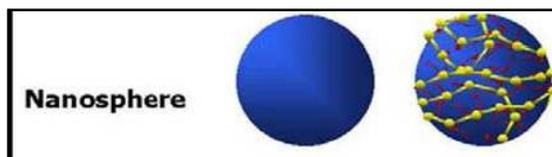


Figura N° 4 Ilustración de nano esfera.

El producto resultante de la micro encapsulación ha recibido diferentes denominaciones que atienden a su morfología y estructura interna, existiendo como factor común el tamaño micrométrico.

Las micro esferas se diferencian de las micro partículas por la forma esférica de las primeras. Además, las micro esferas y micro partículas pueden presentar una estructura de tipo capsular o matricial.

Para entender mejor lo anterior se presentan las siguientes definiciones (López, Ortiz, Katz, 2009):

- Micro cápsulas: partículas esféricas constituidas por un recubrimiento sólido que contiene en su interior una sustancia sólida, líquida o pastosa. Cada micro cápsula constituye un sistema reservorio que da lugar a un estado de heterogeneidad máximo.
- Micro esferas: partículas esféricas constituidas por una red continua de material soporte o polimérico en el cual la sustancia a encapsular está dispersada al estado molecular (solución sólida) o al estado particular (dispersión sólida). Esta estructura, en estado de homogeneidad máximo, constituye un sistema matricial.
- Micro cápsulas Homogéneas (formas multinucleares) o micro esferas heterogéneas (dispersiones particulares): son sistemas intermedios entre los dos estados posibles de heterogeneidad (micro cápsulas) y homogeneidad (micro esferas). Se identifican por la presencia de zonas ricas y pobres en principio activo y por tener una estructura interna de tipo dispersión cristalina.

Para ilustrar lo mencionado se presenta la Figura N° 5.

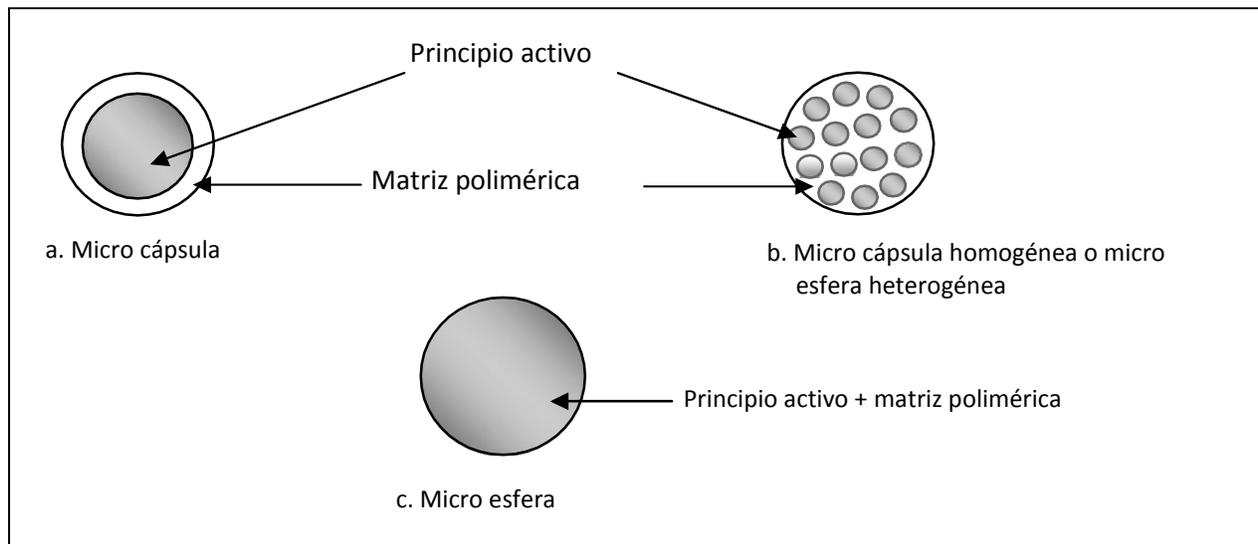


Figura N° 5 Diferencias estructurales entre micro-Cápsulas, micro-esferas y micro-cápsula homogénea.

### 4.3 Liberación Modificada

#### 4.3.1 Antecedentes De La Liberación Modificada.

Desde los inicios de los medicamentos, su administración ha necesitado una elaboración que puede ser desde lo más simple hasta lo más complejo. Desde inicios del siglo XIX los compuestos químicos era necesario dotarlas de algún vehículo que hiciera fácil su administración ya que era necesario, de una cantidad requerida para una dosis terapéutica. Es por eso que se estudió una infinidad de formas para que estos tuvieran la vía de administración adecuada, de una manera estable, segura y eficaz para dicho fármaco.

Es por eso que desde inicios del siglo XIX la investigación fue creciendo para que el fármaco fuera administrado de una manera correcta los primeros métodos fueron los de la capsula donde se comprimían los compuestos y el principio activo que daba origen a un medicamento (Remigton A, 2003).

Con las constantes investigaciones también surgieron las nuevas tecnologías las cuales plantearon nuevas formas farmacéuticas la cuales no solo se tomaba en cuenta el principio activo de un fármaco, si no ya también se le dio más importancia a las consecuencias o efectos secundarios que este tenía sobre el cuerpo humano, su dinámica, su absorción, distribución, metabolismo que se ejercía en el organismo.

Es por eso que surge la investigación (galénica), que tiene como fin el desarrollo y obtención de formas farmacéuticas que sean más efectivas, es decir, que estas tengan un lugar de liberación adecuado y con el mejor efecto posible sobre el organismo, que el mecanismo de liberación sea el más adecuado para una mejor absorción del compuesto activo, realizando así medicamentos con una mejor administración y concentración para un tratamiento terapéutico.

A continuación se menciona los diseños más importantes:

- Dosis correcta y vía de administración más adecuada.
- Periodo en el que se suministrara una nueva dosis y el tiempo que esta tarda en realizar efecto.

- Mejor comodidad en el tratamiento terapéutico.
- Posibilitar la administración segura de principios activos utilizados en dosis muy reducidas, asegurando una homogeneidad de dosis en las distintas unidades.
- Proteger el principio activo con los polímeros actuales, asumiendo que estos se homogenizan.
- Controlar la liberación y absorción de un principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.

Los sistemas de liberación de cualquier fármaco, tiene como objetivo suministrar la cantidad correcta y efectiva para el tratamiento terapéutico del principio activo, el cual tiene que ser administrado en el sitio apropiado ya sea en el órgano o tejido enfermo para que este tenga una mayor eficacia de acuerdo al tratamiento terapéutico. ( Figura N°6)

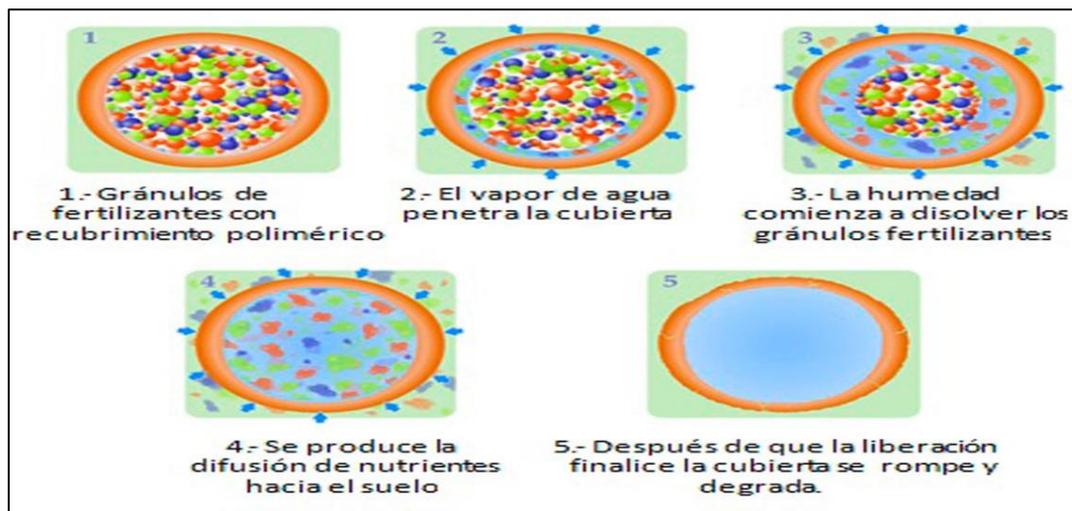


Figura N° 6 Fases de liberación modificada.

Por lo tanto, esto nos indica que la liberación del principio activo tiene que ser suministrado con una velocidad constante para cada una de las necesidades que se van presentando día con día. Para la liberación de un fármaco es necesario que se tenga un objetivo ideal, que esto nos indica que es necesario tomar en cuenta dos aspectos los cuales son los más importantes para que el efecto del fármaco tenga una efectividad favorable (Remington A, 2003). Estos aspectos en la liberación del fármaco es la

ubicación espacial, esto quiere decir, en qué lugar se llevara a cabo la liberación esto también depende del modo en que se está suministrando la dosis de dicho fármaco, un ejemplo de esto puede ser el de Naproxeno que su liberación se puede realizar gracias a los ácidos gástricos que tenemos en el estómago cumpliendo así con la orientación que se tiene que llevar a cabo en un órgano o tejido y es así donde ya se cuenta con una ubicación espacial, y por último se tiene la liberación temporal de dicho fármaco, nos hace referencia a la velocidad de liberación del fármaco siendo así que dicha velocidad tiene que contar con un control de esta sobre los tejidos del organismo (Pérez, 2008).

Un sistema de liberación modificada de algún fármaco, apropiadamente bien diseñado puede ser de gran ayuda en el tratamiento terapéutico de algunas de las enfermedades más comunes es por eso que se realiza el trabajo de liberación modificada para así poder ir liberando dicho fármaco en pequeñas concentraciones y con esto poder realizar una contribución.

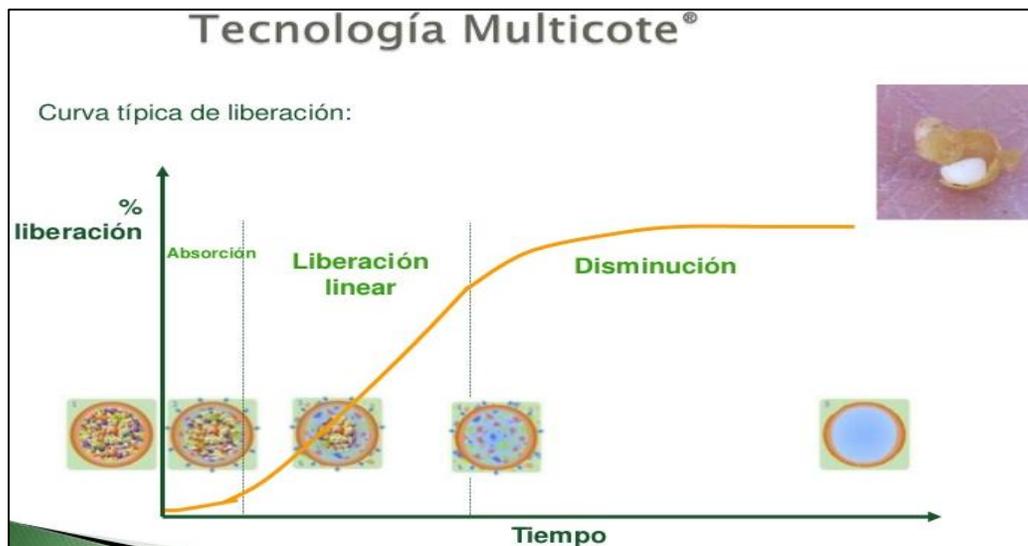


Figura N° 7 Tipos de liberación

Mencionado lo anterior podemos decir que la liberación modificada de un fármaco es la combinación de la velocidad y la ubicación en donde se lleva a cabo la liberación, esto también depende de la dosis en que se sumista ya que el problema radica en saber la dosis exacta en cómo se puede ir liberando ya que esta liberación del fármaco depende

de las características del vehículo en donde se encuentra el fármaco ya que de ahí viene el tamaño de poro que puede favorecer o no favorecer dicha liberación modificada ya que esto permite que se la liberación sea constante y pueda permanecer en un perfil que sea benéfico. (Figura N°7)

Se pueden distinguir dos tipos de sistemas de administración de fármacos controlados los cuales son los dispositivos que disminuyen la velocidad de liberación del fármaco en comparación con las formas de dosificación convencionales, a menudo durante períodos prolongados de tiempo, y un sistema que aumenta la velocidad de liberación en comparación con las formas de dosificación convencionales. Ambos tipos de sistemas pueden ser muy útiles para mejorar la eficacia terapéutica de muchos tratamientos (Ivet, 2009). La importancia práctica cada vez mayor de los sistemas modificados de suministro de fármacos puede atribuirse a las ventajas principales que pueden ofrecer sobre dosis convencionales, incluyendo así la posibilidad de optimizar los perfiles de tiempo de concentración de fármaco resultantes en el lado de la acción en el cuerpo humano durante períodos prolongados de tiempo.

Cada fármaco se caracteriza por su "concentración mínima" de MEC y su "concentración tóxica mínima" MTC. El intervalo entre el MEC y el MTC se denomina "rango terapéutico" o "ventana terapéutica". Dependiendo del tipo de fármaco, este intervalo de concentración puede ser más o menos estrecho.

Si se administra un fármaco altamente potente con una ventana terapéutica estrecha usando una forma de dosificación convencional, la dosis de fármaco entera se libera generalmente rápidamente. En el caso de la administración oral, el fármaco es posteriormente absorbido en el torrente sanguíneo, distribuido por todo el cuerpo humano y llega al sitio de acción.

Dependiendo de la dosis administrada y el rango terapéutico del fármaco, el riesgo puede ser considerable que se alcancen concentraciones tóxicas. Además, como no hay suministro de fármaco adicional y como el cuerpo humano elimina el fármaco, su concentración en el sitio de acción disminuye de nuevo (Remigton A, 2003).



Figura N° 8 Ventanas terapéuticas

Representación esquemática de la "ventana terapéutica" de un fármaco y posibles perfiles de concentración de fármaco en el momento de la administración de las formas de dosificación oral inmediata y de liberación modificada. Indica la concentración de fármaco en el sitio de acción en el cuerpo humano, el tiempo después de la administración. (Figura N°8).

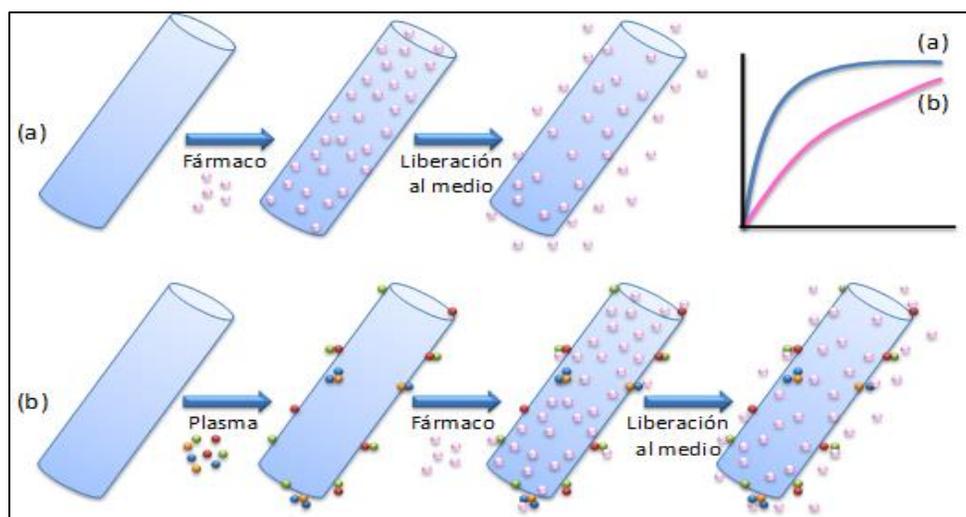


Figura N° 9 Representación esquemática de un perfil de liberación.

Representación esquemática de un perfil de liberación de fármaco, la liberación despreciable en los primeros puntos de tiempo, seguida por liberación rápida y completa del fármaco después de una fase de retardo predeterminada. (Figura 9).

#### 4.3.2 Tipos De Liberación Modificada

Cuando hablamos de liberación modificada o controlada, hablamos sobre las especialidades farmacéuticas que se han diseñado a lo largo de la historia de una forma que ha ido modificando la velocidad o el espacio en donde se libera el principio activo. Siendo así que estas dos se pueden tener varios tipos de liberación, en el caso que aplica en este tema de investigación solo se hará referencia a la liberación modificada, por consiguiente se tiene la siguiente clasificación en los que se puede liberar los principios activos (Remigton A, 2003). (Figura 10)

- 1) Sistema de liberación retardada: Cuando hablamos de liberación retardada, se quiere dar a entender que son aquellos fármacos en los que se van a utilizar no solo una dosis si no varias dosis repetidas e intermitentes esto quiere decir que se suministrara cierta dosis en determinado tiempo, esto es para que el fármaco entre cuanto más cantidad de fármaco sea liberado y agregando otra dosis la concentración que se tenga del fármaco no se pierda por completo. Uno de los ejemplos claros y comunes puede ser las tabletas y las capsulas.
- 2) Sistema de liberación sostenida: Como su nombre lo indica esto hace referencia una liberación del principio activo en un periodo de tiempo más extenso, esto es para que la liberación del principio activo sea más lento y esta solo se tenga que ser de una solo dosis dentro del organismo, siendo así que este puede tener una liberación de la concentración del principio activo constante en los órganos o en el tejido blanco que es en donde se lleva a cabo la liberación de este.
- 3) Liberación de sitios específicos: Esto quiere decir que el principio activo va a ir dirigido a determinadas zonas del organismo para que este sea liberado y puede que tenga un mayor beneficio ya sea para la liberación o el efecto del principio activo ya que estos atacan el tejido u órgano que está dañado o enfermo.

- 4) Liberación en receptores el blanco: Como su nombre lo indica es el principal receptor del principio activo dentro de un órgano o tejido.

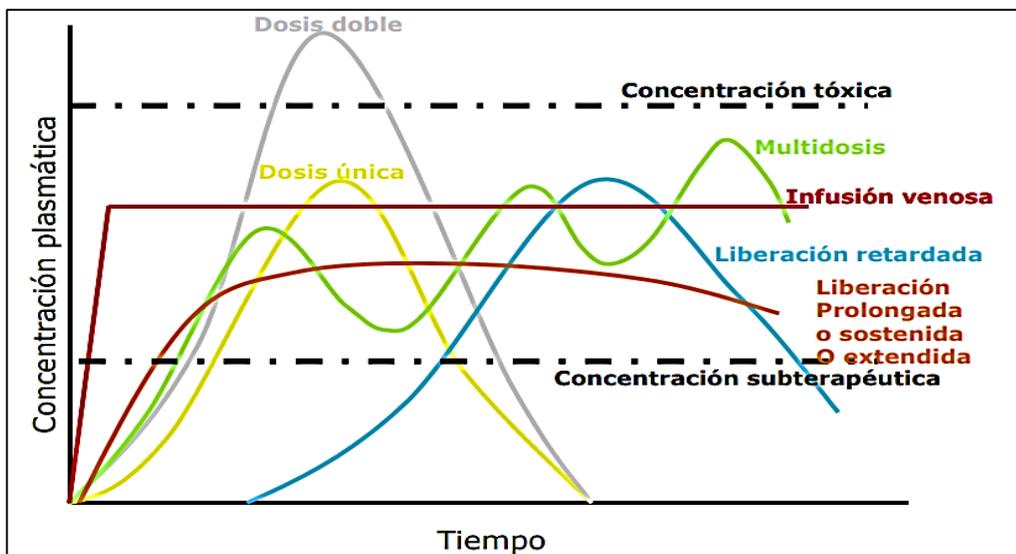


Figura N° 10 Tipos de liberación modificada.

#### 4.4 Principio Activo.

El concepto principio activo es empleado en la farmacología, para poder nombrar el componente químico que porta ciertas características que presenta la sustancia.

Por lo dicho el principio activo de cualquier fármaco es el que nos ayuda a curar, prevenir o tratar cierta enfermedad o algún problema de salud. Esta sustancia puede tener diferentes orígenes como lo puede ser de animal, vegetal y de forma sintetizada, entre los más frecuentes o conocidos denominados principios activos se encuentran los ansiolíticos, los analgésicos, los relajantes (relajantes musculares), los antiinflamatorios (los broncodilatadores).

Los cuales son los más empleados a nivel mundial ya que son utilizados desde un dolor de cabeza hasta poder tratar alguna enfermedad más grave, pero un medicamento no solo contiene el principio activo si no está formado o es conjunto de otras ciertas sustancias químicas, pero lo que ataca a la enfermedad siempre será el principio activo. Hay una gran clasificación de los principios activos, dentro de los cuales se tiene lo siguiente (Remigton A, 2003):

Tabla 2 Clasificación de Principio Activo.

1	Analgésicos
2	Anestésicos
3	Antibióticos
4	Antimicótico
5	Antivirales
6	Diuréticos y Anti diuréticos
7	Antialcohólicos
8	Antitabaquismo
9	Cáncer

Como ya se menciona con anterioridad cada uno de los principios activos, se encuentra formado por varias compuestos que forman el medicamento como tal ya que estos son

los conocidos como excipientes, estos son el conjunto de las sustancias químicas que acompañan al principio activo, es decir que estos excipientes no tiene efectos en el cuerpo humano y estos son utilizados para así poder favorecer ciertas características como lo son la administración, la liberación y la absorción del medicamento.

- Formas farmacéuticas

Las formas farmacéuticas hacen referencia al tipo de vehículo en el que va a ser administrado dicho principio activo, ya que hay diferentes formas de administrad el principio activo ya que cada uno de estos tiene ciertas características y usos ya que algunos de los principios activos pueden ser administrados por diferente o por un sola forma farmacéutica.

- ✓ Formas solidas: Estas pueden ser de uso interno y de uso externo
- ✓ Uso interno: Comprimidos, capsulas. Estos protegen el principio activo
- ✓ Uso externo: Pomadas, cremas y parches.
- ✓ Formas liquidas: Estas pueden ser de uso interno y de uso externo.
- ✓ Uso interno: Jarabe, bebibles, inyectables.
- ✓ Uso externo: Colirios
- ✓ Formas gaseosas: Vía pulmonar.

#### 4.4.1 AINEs

El avance en el conocimiento sobre los mecanismos que generan y mantiene el dolor, fiebre e inflamación, han permitido el crecimiento, el diseño y el desarrollo de ciertos fármacos que sean más selectivos, debido a su importancia, es ahí donde destacan determinados fármacos conocidos como aines (Farmacopea, 2011).

Los fármacos conocimos como, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos mejor conocidos como aines forman parte de uno de los grupos de medicamentos más utilizados y que presentan una gran variedad de aplicaciones terapéuticas.

Es por esto que los antiinflamatorios son uno de los medicamentos son consumidos como una automedicación, es por ello que para la realización de este trabajo se tomaron

en cuentan estos puntos ya que no solo se encuentra de una forma comercial con más facilidad, ya que también los principios activos propuestos son uno de los más utilizados como antiinflamatorios.

Estos destacan debido a sus características de seguridad y eficacia que constituyen a los fármacos utilizados para el tratamiento terapéuticos. Los aines son fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que en conjunto constituyen uno de los grupos heterogéneo de compuestos esto quiere decir que se pueden observar pequeños componentes de dos o más sustancias químicas que lo conformas, con frecuencia estos no son relacionados químicamente.

A pesar de todo, si comparten determinadas características terapéuticas y sus efectos colaterales, sin embargo se difiere en la importancia de cada una de las propiedades que se encuentran en el conjunto de los efectos farmacológicos. Los medicamentos Antiinflamatorios no esteroideos (aines), son utilizados principalmente para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades debido a los efectos que estos presentan sobre la inflamación, el dolor, la fiebre y en algunos de estos casos se puede lograr disminuir la coagulabilidad de la sangre.

Debido a estos efectos los fármacos son diferentes o son aplicados de diferente manera ya que determinados fármacos tiene propiedades más analgésicas que otros y por otra parte algunos tiene más efecto como antiinflamatorio, estos efectos son determinados para cada una de las características de los principios activos del medicamento.

Por ende es que existen una gran variedad de medicamentos conocidos como aines ya que cada uno de estos tiene un efecto especial o determinado en el cuerpo ya que puede reaccionar de manera diferente dependiendo de la dosis o de la concentración del principio activo (Skoog, Holler, 200).

Los aines se pueden clasificar con diversos criterios ya que cada una de las estructuras químicas que conforman los principios activos tiene determinadas características que las hace diferentes de las demás es por eso que como clasificación de aines podemos encontrar:

Tabla 3 Clasificación AINEs

Clasificación de los aines	
<b>Salicilatos</b>	Diflunisal
<b>Paraaminofenoles</b>	Paracetamol
<b>Pirazolonas</b>	Metamizol
<b>Ácidos Propionicos</b>	Naproxeno
<b>Ácidos Acéticos</b>	Ketorolaco
<b>Ácido Antranílico</b>	Ácido Mefenamico
<b>Oxicams</b>	Piroxicam

Otra forma en la que se pueden clasificar los aines, debido a su gran variedad de estos, puede ser la siguiente ya que esta clasificación es de una manera más compleja y puede abarcar un rango amplio, esta clasificación consiste en dividirlos en tres grupos, los cuales se puede ver en la Figura N° 11.

<b>1. CLASIFICACIÓN DE AINES POR SU VIDA MEDIA (TPDE)</b>		
<b>&lt; 5 horas</b>	<b>5 –15 horas</b>	<b>&gt; 15 horas</b>
1. Ácido acetyl salicílico	1. Diflunisal	1. Piroxicam
2. Acetaminofen	2. Flurbiprofen	2. Tenoxicam
3. Ibuprofen	3. Naproxeno	3. Nuevos AINES
4. Diclofenac	4. Sulindac	4. Oxicanos
5. Ácido Mefenámico	5. Celecoxib	5. Rofecoxib
6. Ketoprofeno	6. Metamizol	
7. Indometacina		
8. Nimesulide		
<b>2. CLASIFICACIÓN DE AINES POR SU POTENCIA ANTIINFLAMATORIA</b>		
<b>Analgésicos pero insignificante antiinflamatorio</b>	<b>Analgésicos y antiinflamatorios moderados</b>	<b>Analgésicos y antiinflamatorios potentes</b>
1. Paracetamol	1. Derivados de ácido propiónico: ibuprofeno	1. Salicilatos
	2. Derivados de ácido antranílico: mefenámico	2. Derivados de pirazolonas: dipirona
	3. Derivados de ácido arilacético: diclofenac	3. Derivados indólicos: etodolac
		4. Indometacina
<b>3. CLASIFICACIÓN DE AINES POR SU ACCIÓN SOBRE LAS ISOENZIMAS DE COX</b>		
<b>Inhibidores no selectivos</b>	<b>Inhibidores Selectivos COX-2 – Nuevos AINES</b>	
1. Derivados de ácido salicílico	Coxibicos: Rofecoxib, celecoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib,	
2. Paracetamol	Parecoxib	
3. Derivados ácticos	Nimesulide	
4. Derivados de ácido propiónico	Meloxicam / Diclofenaco	
5. Derivados de ácido antranílico (fenamatos)	Etodolac	
6. Derivados enólicos	Selectividad exclusiva: Celecoxib, Rofecoxib	
	Selectividad preferencial: Piroxicam, Meloxicam, Nimesulide, Diclofenaco	

Figura N° 11 Clasificación AINEs.

- MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de un aines es la representación de como la dosis de dicho principio activo o fármaco es liberado y cómo reacciona con el cuerpo humano, dicho esto el mecanismo principal de un aines es la inhibición de la síntesis de pgs, la cual produce en el organismo una serie de efectos fisiológicos y patológicos actuando sobre sus propios receptores. Los aines inhiben la síntesis de pgs a través de la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, otros de los efectos específicos es la contribución al efecto analgésico, y se detallan en la Tabla N° 4 (Farmacopea, 2011).

Tabla 4 AINEs que inhiben la síntesis de pgs

Grado de selectividad	Fármaco
<b>COX-1</b>	Ibuprofeno Indometacia Ketorolaco Paracetamol Piroxicam Tolmetin
<b>Equipotentes</b>	Diclofenaco Etodolaco Naproxeno Nabumetona
<b>COX-2</b>	Celecoxib Meloxicam Rofecoxib

Esta inhibición puede ocurrir por distintos mecanismos:

- Inhibición irreversible, como en el caso de la aspirina.
- Inhibición competitiva, como en el caso del ibuprofeno.
- Inhibición reversible no competitiva, como el paracetamol.

Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsecuente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores inflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales.

De modo que los AINE alivian el dolor asociado con la inflamación. La ciclooxigenasa tiene dos isoformas, la ciclooxigenasa-1 (COX-1)—presente en la mayoría de los tejidos que sintetizan prostaglandinas como el riñón, la mucosa del estómago, duodeno y

plaquetas y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) presente en los tejidos donde se monta una respuesta inflamatoria como el cerebro, pulmón, páncreas, placenta y ovarios. La inhibición sobre la actividad enzimática de las isoformas de las ciclooxigenasas depende del fármaco en cuestión.

Otros mecanismos de acción (Figura N°12) sugeridos para los AINE son:

1. Interferencia con la activación de neutrófilos: los AINE inhiben la capacidad de adherencia de las células sanguíneas blancas, especialmente neutrófilos; con la consecuente inhibición de la quimiotaxis y de la agregación de neutrófilos.
2. Estimulación de la vía óxido nítrico-gmpc: se ha demostrado que a nivel del nociceptor existe un equilibrio entre el simpático (ampc) y el parasimpático (gmpc).

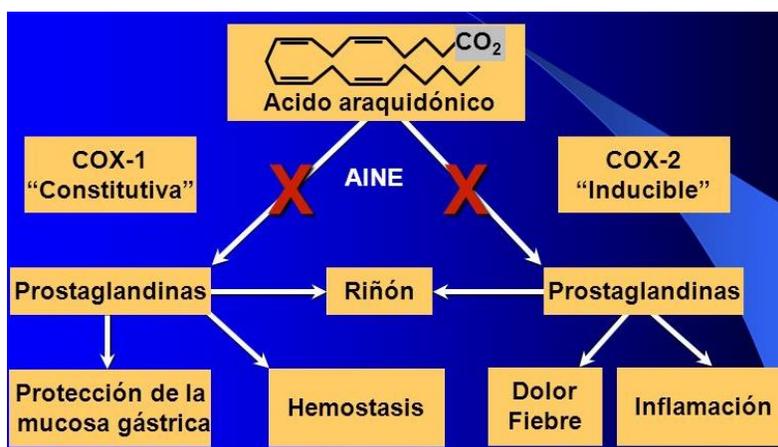


Figura N° 12 Mecanismo de acción de los AINEs.

#### 4.4.3 Tipos de Administración de principio activo.

Para que un fármaco en cuestión puede realizar o efectuar su acción y efecto de la forma más eficaz posible, siendo así que el medicamento tiene que llegar a una zona idónea con una concentración adecuada. Uno de los problemas que se enfrenta al administrar un medicamento es que este puede ir perdiendo concentración del medicamento ya que esto depende de muchos factores, es por eso que hay diferentes métodos para poder administrar el medicamento ya que cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y desventajas.

En este punto tenemos que tener en cuenta, que lo primordial para cada medicamento es como se lleva a cabo la absorción, la cual es definida en farmacología como el paso del principio activo desde el lugar de administración hasta el plasma, es decir, cuando se comienza a liberar (Farmacopea, 2011).

Vía enteral: Consiste en la administración de medicamentos, diseñados inicialmente para la vía oral, a través de una sonda. Esto supone problemas que pueden favorecer el fracaso terapéutico, por lo que hay que adaptar o reconvertir la forma oral para que pueda ser administrada por vía enteral.

En el método por vía enteral, consiste en que la administración de los medicamentos, son diseñados principalmente para que sean por la vía oral y por medio de sondas, es por eso que esto puede presentar problemas que pueden favorecer el tratamiento terapéutico, por lo que es necesario que este tipo de métodos vaya evolucionando constantemente ya que es necesario que se vaya adaptando.

- a) Vía oral (Figura N°13): Como lo indica su nombre, el medicamento es administrado por la boca, este medicamento puede tener diferentes formas o presentaciones ( pastilla, capsula), siendo esta la forma más habitual en la que se administra el principio activo, ya que en este tiene ciertas ventajas como lo pueden ser la comodidad, seguridad y que se encuentra en precios accesibles, una de las desventajas que puede presentar este método es que debido a que tiene que pasar por todo el organismo puede ir perdiendo concentración y a su vez la absorción del principio activo puede ir variando.
- b) Sublingual: Este método es muy parecido al que es por vía oral, en diferencia este medicamento se puede encontrar en forma de pastilla o líquido que se tiene que administrar por debajo de la lengua, para que así el fármaco tenga la posibilidad de poder entrar en los capilares sublinguales, que son las que permiten una mejor absorción ya que esta la hace más rápida, la única inconformidad que generalmente se encuentra en este, es el mal sabor y la incomodidad.

- c) Rectal: Estos medicamentos por lo general son utilizados en los casos de la inconsciencia de los pacientes y en los niños, esta forma de administración eliminan los problemas de mal sabor que se puede presentar en algunos medicamentos, por otra parte la absorción por esta vía es más lenta y variable.



Figura N° 13 Administración Vía Enteral.

Vía parental (Figura 14): Este método de administración de fármacos, al igual que el método por vía enteral constituyen uno de los más comunes en lo que enfoca la administración de medicamentos. Lo que caracteriza este método es que para la administración es necesario atravesar la piel, esto se hace con el fin de que el medicamento se aplique directamente en el torrente sanguíneo o que se aplique directamente en el tejido enfermo. Podemos decir por tanto que se incluye dentro de las vías de administración llamadas inmediatas o directas, ya que el fármaco no tiene que atravesar membranas biológicas de tipo epitelial o endotelial para llegar al plasma, sino que es introducido directamente en el medio interno mediante inyección.

Por lo que se requiere, el uso de herramientas, dispositivos como lo puede ser las agujas de diferentes longitudes y calibres, las cuales tienen una función diferente y son especiales para ciertas zonas del cuerpo, ya que éstas van a depender de la zona en donde se va a administrar el fármaco junto con sus características terapéuticas.

Por lo que a diferencia de los medicamentos que son administrados por vía enteral tiene una mayor absorción y es más regular por lo cual el principio activo tiene un mayor efecto.

- Vías parenterales indirectas: son aquellas que precisan absorción. En este caso como la administración no se realiza directamente en la sangre, el fármaco necesitará un tiempo para alcanzar la circulación sistémica, que dependerá fundamentalmente de la irrigación de la zona de inyección. En este grupo se incluyen las vías intradérmica, subcutánea, intramuscular, intralingual e intra-articular.
- Vías parenterales directas: la administración se realiza en el torrente sanguíneo, por lo que no precisan absorción. Incluyen las vías intravenosas e intraarterial.

A su estas aplicaciones van a depender de como sea administrada y en la posición que se encuentra ya que dependiendo de las zona en que sea administrada será el efecto y el tratamiento terapéutico. Estas posiciones y zonas son cuatro en las que se puede administrar el medicamento.



Figura N° 14 Administración Vía Parental.

#### 4.4.4 Ketorolaco

El Ketorolaco es también conocido como trometamina Ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo (aines) de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, con

frecuencia usado como antipirético, antiinflamatorio y analgésico. Es el primer AINE para uso endovenos y actúa inhibiendo la síntesis (Farmacopea, 2011).

- Sitio y mecanismo de acción

La droga es un derivado pirrolo-pirrolico relacionado con el tolmetin. Estructuralmente difiere de los agentes antes mencionados en que es un ácido propionico ciclizado más que un ácido acético. Interrumpe la síntesis de las prostaglandinas por inhibición de la vía de la ciclooxygenasa del metabolismo del ácido araquidonico y es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria que a diferencia del efecto de la aspirina que persiste aun después de suprimir la droga, con el Ketorolaco desaparece al interrumpir el fármaco.

- Cinética

El Ketorolaco es un agente antiinflamatorio no esteroideo, que muestra actividad analgésica, antiinflamatoria y débil actividad antipirética. El Ketorolaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y no tiene ningún efecto sobre los receptores de los opiáceos. Es absorbido en forma rápida y completa después de la administración oral con la concentración plasmática máxima de 0.87 mcg/ml que se presenta a los 44 minutos después de una dosis única de 10 mg. La vida media plasmática es de 5.3 horas (D.S. = 1.2) en los adultos jóvenes y 6.1 horas (D.S. = 1.0), en los sujetos de edad avanzada (edad media de 72 años). La farmacocinética en niños es semejante. La vida media de eliminación similar significa que los intervalos de dosificación pueden ser similares en los niños y adultos. Más de 99% de Ketorolaco en plasma está unido a las proteínas. Una dieta alta en grasas disminuye la velocidad, pero no el grado de absorción, mientras que los antiácidos no tienen efecto sobre la absorción de Ketorolaco. La farmacocinética de Ketorolaco en el hombre después de dosis únicas o múltiples son lineales. Los niveles plasmáticos en estado estable son alcanzados después de administraciones cada 6 horas durante un día. No se presentan cambios en la depuración con la administración crónica.

Al igual que otros aines, Ketorolaco está contraindicado en los pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente o antecedente de úlcera

gastroduodenal o hemorragia digestiva. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en los pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación.

Por su efecto antiagregante plaquetario, está contraindicado como analgésico profiláctico antes o durante la intervención quirúrgica, dado el riesgo de la hemorragia. Inhibe las funciones plaquetaria sometidas a operaciones con riesgo importante de hemorragia, pacientes con hemostasia incompleta o en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

#### 4.4.5 Naproxeno

El Naproxeno es derivado del ácido propionico. Es una sustancia blanca, inodora y cristalina con una masa molecular de 230,26 g/mol. Es liposoluble, prácticamente insoluble en agua, con un ph inferior a 4 y totalmente soluble en agua con un ph superior a 6. Su punto de fusión es 153 °C (Farmacopea, 2011).

El Naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo, de la clase de los derivados del ácido propionico, con sobresalientes actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El Naproxeno como molécula, se ha utilizado en dos formas químicas diferentes, para cada una de las cuales, se han desarrollado diversas formas farmacéuticas orales, tiene como principio activo la forma química de ácido (ácido orgánico débil).

Esta forma es la más indicada para el uso como antiinflamatorio en enfermedades reumáticas, pues su pico de concentración plasmática máxima, es menos elevado que el que se consigue con dosis equivalentes de la forma química de sal sódica, y aparece tardíamente (2 a 4 horas, mientras que el de la sal sódica, lo hace en 1 a 2 horas).

Esta diferencia farmacocinética hace, que las formas ácidas como el Naproxeno, estén especialmente indicadas para la administración crónica de Naproxeno, pues le da un perfil de seguridad más alto. El Naproxeno inhibe la ciclooxigenasa de manera inespecífica, por lo cual evita la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de la inflamación circulantes autacoides y eicosanoides.

Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsiguiente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores proinflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales.

Como otros AINE, el Naproxeno puede provocar molestias gastrointestinales. Se toma junto con las comidas para ayudar a mitigar estos efectos.

También puede inhibir la excreción del sodio y el litio. Por tanto, quienes deban cuidarse en la ingestión de sodio por hipertensión, o quienes tomen Naproxeno junto a sales de litio, deberán tener en cuenta estas interacciones.<sup>1</sup>

No se recomienda su uso en combinación con:

- AINE de la familia de los salicilatos: pueden interferirse entre ellos reduciendo la efectividad de ambos.
- Anticoagulantes: se puede incrementar el riesgo de hemorragias.
- Sulfonilureas: antidiabéticos orales como la glibenclamida (Daonil), glipizida, etc. Aumentando el efecto hipoglucemiante.
- Diuréticos de asa, como la furosemida (Seguril), por aumentar la nefrotoxicidad.

#### 4.5 Métodos Y Materiales.

##### 4.5.1 Métodos.

###### 4.5.1.1 Disolución

Uno de los principales estudios que se realiza, en el desarrollo de un medicamento, es el ensayo de disolución el cual es utilizado como una herramienta para poder identificar ciertos factores que puedan ser críticos, para el desempeño del principio activo.

Este tipo de ensayo de disolución, es considerado como un método de control de calidad ya que este tiene que cumplir que un determinado tiempo en el que el medicamento empieza liberar el principio activo, ya que tiene que ser el más óptimo posible para que el tratamiento terapéutico sea el más adecuado posible. (Figura N° 15)

Una de las consideraciones que se tiene que tener en cuenta es la velocidad de la disolución del medicamento ya que en estos se pueden considerar varios perfiles de

velocidad de disolución ya que estos pueden depender de la concentración y de los demás compuestos químicos que conformen el medicamento en general.

Uno de los principales parametros que tiene que cumplir, es que el medicamento tiene que ser disuelto en un porcentaje del 90%, ya que es lo optimo. (Gonzalo Hernández,2010).

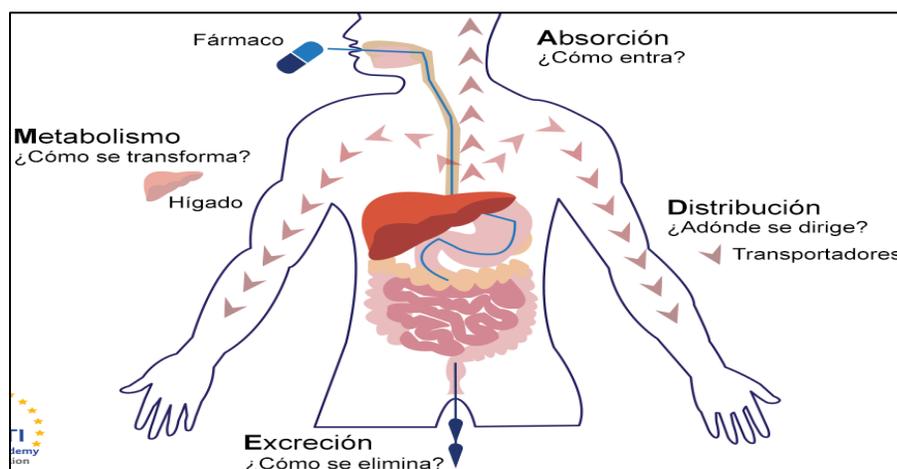


Figura N° 15 . Proceso de liberación de un farmaco en el sistema.

Uno de los parámetros que también influyen en la velocidad de disolución del principio activo es el tamaño del poro que tiene el medio en el que se administra el medicamento ya que tiene que ser adecuado para que el tamaño de la partícula pueda ser liberado en un determinado tiempo y que no presente problemas en la disolución. Otros de los criterios que se pueden considerar, son las condiciones físicas y químicas de este ya que todas pueden ir cambiando de acuerdo en el medio que se disuelvan, la temperatura o en la zona que es administrada. (Figura N°16)

Es por ello que se hacen varios ensayos de disolución para tener en consideración cada uno de estos valores y saber cómo afectan o benefician en la liberación del principio activo. (Remington A, 2003).

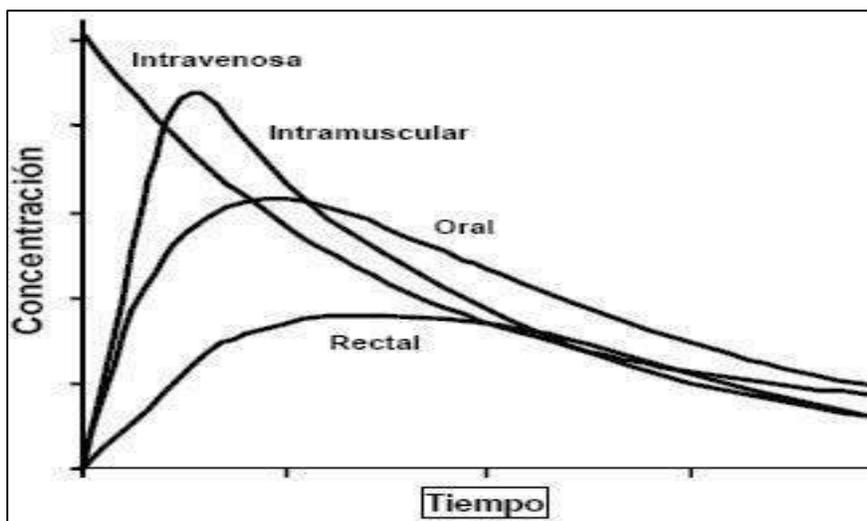


Figura N°16 Comportamiento de la cantidad disuelta con respecto al tiempo

Conociendo cada uno de estos parámetros, con respecto a la velocidad de la disolución de un fármaco, estas van a depender de diferentes factores y criterios los cuales la mayoría se conocen, pero para nuestro objeto de estudio solo podemos decir que el tamaño del poro es constante ya que se presenta una liberación del fármaco pero no podemos determinar la medida de poro.

Una de las ecuaciones más utilizadas para saber el comportamiento de liberación de un fármaco es la del modelo de capa de difusión, en la cual se hace la comparación de la concentración con respecto al tiempo. (Figura N°17)

$$\frac{dc}{dt} = kA(c_s - c_t)$$

Ecuación N°3

Donde:  $\frac{dc}{dt}$  Velocidad de disolución del fármaco.

$K$  Constante de proporcionalidad.

$C_s$  Concentración de saturación.

$C_t$  Concentración en el tiempo.

*A Area superficial del fármaco expuesto en el medio de disolución.*

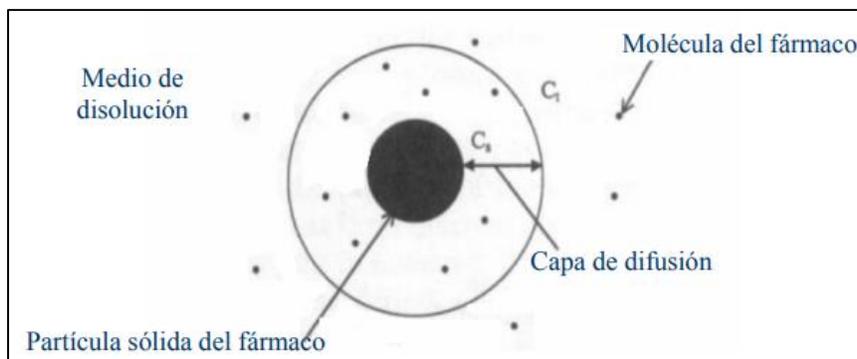


Figura N° 17 Modelo de la capa de disolución

#### 4.5.1.2 Caracterización de espectrometría de absorción en infrarrojo.

Es uno de los métodos comúnmente utilizados y útiles para determinaciones compuestos orgánicos y para deducir estructuras moleculares a partir de sus grupos funcionales tanto de compuestos orgánicos como inorgánicos. En el análisis del método de la espectroscopia de infrarrojo puede usarse para la identificación de sustancias puras o para la absorción, localización e identificación de impurezas. Para localizar una impureza en una sustancia se hace una comparación en el espectro de las sustancia que se estudia y una muestra de la sustancia pura. Las impurezas causan bandas de absorción adicionales que aparecen en el espectro. En el IR también están encontrando uso cada vez mayor en el análisis cuantitativo, el principal campo de aplicación de este tipo de análisis se halla en la cuantificación de contaminantes atmosféricos que provienen de procesos industriales. Una parte del espectro electromagnético que se extiende desde 0.8 a 1000 $\mu\text{m}$  (que corresponde al número de onda comprendidos entre los 12800 y los 10  $\text{cm}^{-1}$ ), se considera como la región del infrarrojo la cual está dividida en tres regiones llamadas( SKOOG,D.A, 1998):

- a).- I.R. Cercano
- b).- I.R. Fundamental
- c).- I.R. Lejano

En el caso de estudio se utilizara una espectroscopia infrarroja para así poder determinar en la solución el compuesto que en este caso es el del fármaco, así determinando la cantidad disuelta en una determina alícuota, para poder ver la concentración que esta va liberando en un determinado tiempo. (Figura N° 18).

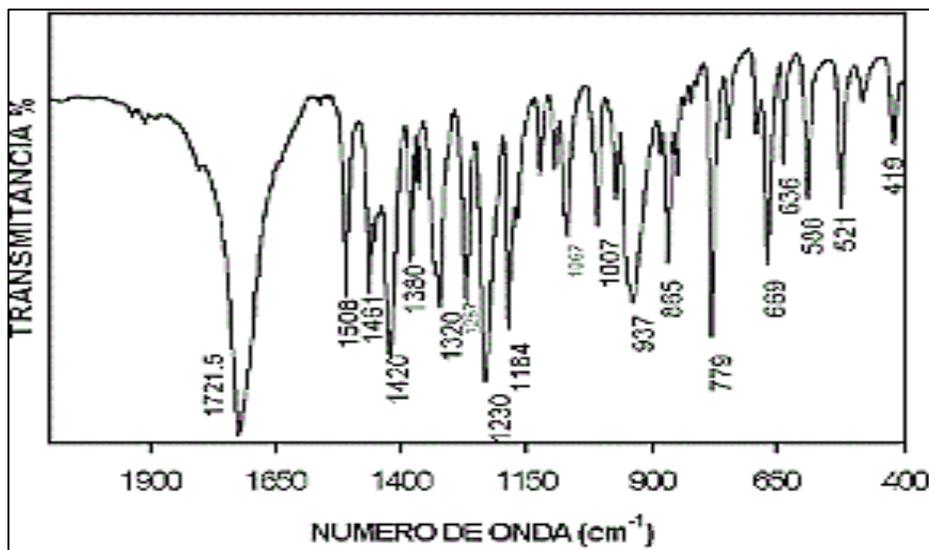
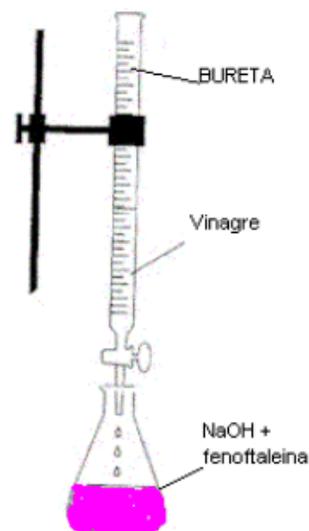
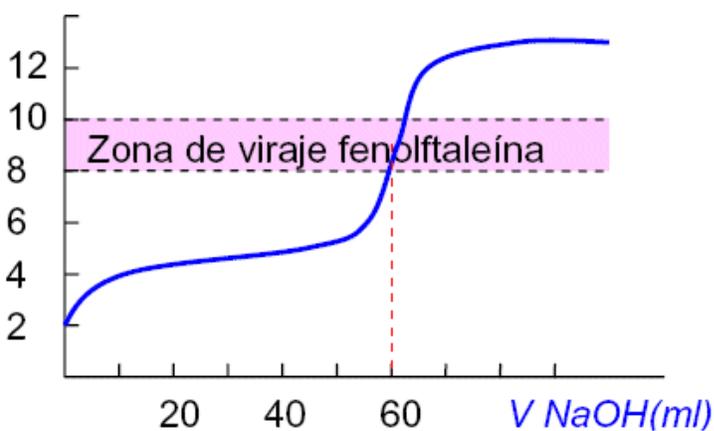


Figura N° 18 Ejemplo de espectro de absorción en infrarrojo.

#### 4.5.1.3 Titulación Volumétrica

Es una técnica que se basa en la medida experimental de un volumen gastado de una sustancia de concentración conocida, en una reacción química, permite así determinar la concentración de otra disolución con la que puede reaccionar partiendo de un volumen medido a esta. Esta sustancia de concentración desconocida es conocida como sustancia o reactivo a valorar. Se tiene que resaltar la importancia al realizar correctamente la titulación, ya que es una herramienta fundamental para un determinado control de calidad para los medicamentos. (Douglas, 1997).



*Gráfica de valoración de vinagre con NaOH*

Figura N° 19 Ejemplo de valoración volumétrica

#### 4.5.1.4 Ley de Lamber-Beer

Esta ley es un método matemático en el cual puede ser utilizado para expresar el modo en que la materia absorbe la luz, es por eso que esta ley nos afirma que la luz que es emanada debe de ir disminuyendo debido a 3 tipos de fenómenos físicos los cuales son los mencionados a continuación:

1. El número de materiales de absorción en su trayectoria, lo cual es conocido como la concentración.
2. La distancia de la luz que debe atravesar en dicha muestra del material (Distancia del trayecto óptico).
3. La probabilidad de que un fotón de la misma amplitud de onda pueda ser absorbida por el material.

Por lo tanto estas relaciones se pueden expresar de la siguiente manera:

$$A = -\epsilon cd$$

Ecuación N° 4

Donde:

A = Absorbancia.

E = Coeficiente molar de extinción.

D = Recorrido (cm).

C = Concentración molar.

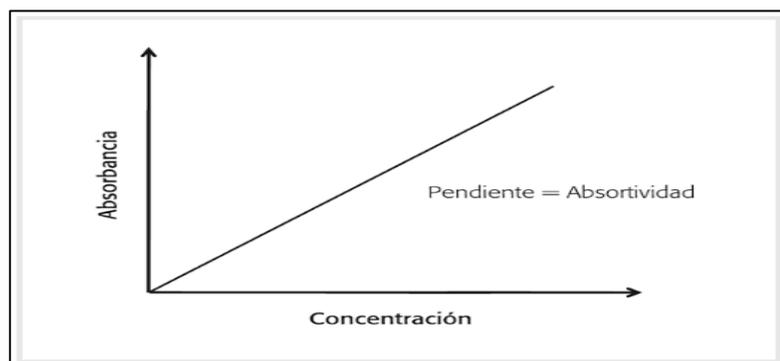


Figura N° 20 Pendiente de absorbancia vs concentración.

Uno de los factores que se tiene que tomar en cuenta es la transmitancia, la cual se puede interpretar como la intensidad de la radiación. Esto puede dividirse a la luz que emerge de la muestra, I. Se refiere a la relación  $I/I_0$  como transmitancia o como T. La transmitancia se puede trazar con relación a la concentración, pero esta relación no sería lineal. Aunque el logaritmo negativo en base 10 de la transmitancia sí es lineal con la concentración.

Lo cual queda expresado como:

$$A = -\log_{10} \left( \frac{I}{I_0} \right)$$

Ecuación N°5

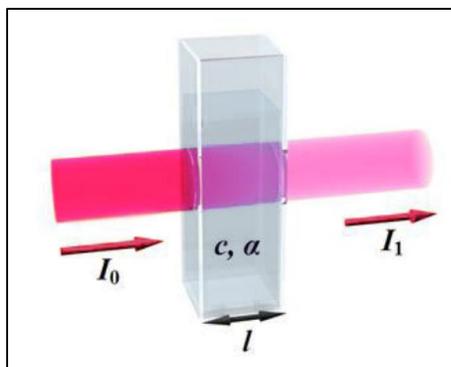


Figura N° 21 Absorción de un haz de luz

#### 4.5.2 Materiales Y Reactivos

Los materiales y reactivos utilizados para la síntesis de la membrana, se describen en la tabla N°5.

Tabla 5 Lista de equipo para la síntesis y caracterización de la matriz.

MATERIALES	REACTIVOS	EQUIPO
Matraz bola	Etanol absoluto	Homogeneizador ultrasónico
Termómetro	Acetil-acetona	Caña de ultrasonido
Vaso de precipitados	Tetraetoxisilano (TEOS)	Parrilla de agitación
Pipetas graduadas	Etanol	Mantilla de calentamiento
Pipetas volumétricas	Propóxido de titanio	Gato hidráulico
Pipeta automática	Isopropóxido de titanio	Espectrofotómetro FT-IR
Agitador magnético	Butóxido de titanio	
Tubos eppendorf	Naproxeno base	
Soporte universal	Ketorolaco	
Pinzas de tres dedos con nuez		

#### 4.5.3 Metodología Para La Creación De Una Matriz Hibrida De Si-Ti Con AINES.

Para la síntesis de la matriz polimérica híbrida se preparó una disolución de tetraetoxisilano (TEOS, Aldrich, 98%), se agregan 11.4 ml de TEOS en un vaso de precipitados a una temperatura de 25°C.

Para el precursor de Titanio, en un vaso de precipitados se agregan 5.18 ml de acetil acetona (Aldrich, 99%) y 75.79 ml de Etanol Absoluto (Aldrich, 99.9%) a una temperatura de 25 °c, posteriormente se agregan 3.50 ml de  $Ti(OPr)_4$  (Aldrich, 98%).

Se preparan en cantidades iguales, la acetil acetona y etanol, para adicionar  $Ti(opr^n)_4$  (Aldrich, 97%) y en otra disolución  $Ti(Obu)_4$  (Aldrich, 97%).

Se adiciona la mezcla del precursor de Titanio a la mezcla de TEOS y se lleva al homogeneizador ultrasónico (Cole Parmer CPX 750) con una amplitud de onda del 60%, temperatura de 60 °c por 5 min.

Se adicionan con una pipeta automática, exactamente 1000  $\mu$ L de la matriz en un tubo Eppendorf, se pesan 10.0, 20.0 y 30.0 mg de Principio Activo y se adicionan a cada matriz (propoxido, isopropoxido y butoxido). Se agita la mezcla por 20 min a una temperatura de 25 °c con ausencia de luz en un baño de ultrasonido.

Se realizan espectros de FT-IR, con un equipo VARIAN 640IR con atenuador PIKE de celdas kbr, antes de agregar el API y después de agregarlo.

#### 4.5.4. Metodología Para La Valoración De Naproxeno

Para la valoración del Naproxeno se utiliza agua libre de  $CO_2$  con una caña ultrasónica por 5 min. Con una energía de 14408 Jouls.

Pesar Hidróxido de Sodio en una balanza granataria para hacer la disolución con el agua ya libre de  $CO_2$ .

En la balanza analítica pesar diez veces 0.1020 g de Biftalato de Potasio para hacer la valoración.

Colocar cada muestra en un matraz con 5 ml de agua libre de  $CO_2$  con el indicador de fenolftaleína.

Valorar cada muestra con el hidróxido de sodio.

Determinar el coeficiente de variación y la concentración de Hidróxido de Sodio.

Colocar la solución valorada de Hidróxido de Sodio en una bureta

Colocar los 30 mg de Naproxeno incorporados con la matriz de Silicio-Titanio en un vaso de precipitados y añadir a la matriz 10 ml de una mezcla Metanol-Agua 75-25 y agitar.

Tomar una muestra de 5 ml cada 5 minutos y valorarla con el Hidróxido de Sodio previamente estandarizada, reponer 5 ml de la mezcla Metanol-Agua.

Calcular la concentración de Naproxeno en la matriz Silicio-Titanio.

#### 4.5.5. Metodología Para La Curva Valoración De Ketorolaco

De acuerdo a la Ley de Lamber-Beer, se desarrollan los siguientes pasos para la determinación de la curva y así desarrollar la valoración de ketorolaco.

Uno de los primero pasos que se desarrollo fue, el de proponer una determinada concentración de keteroloco disuelto en etanol, para ello se realizaron los siguientes pasos:

1. Pesar 20 mg de ketorolaco en la balanza analítica
2. Después el principio activo es disuelto con etanol, en un matraz de 100 ml.
3. Se proponen 6 volúmenes diferentes para así poder determinar la curva de absorbancia del ketorolaco.

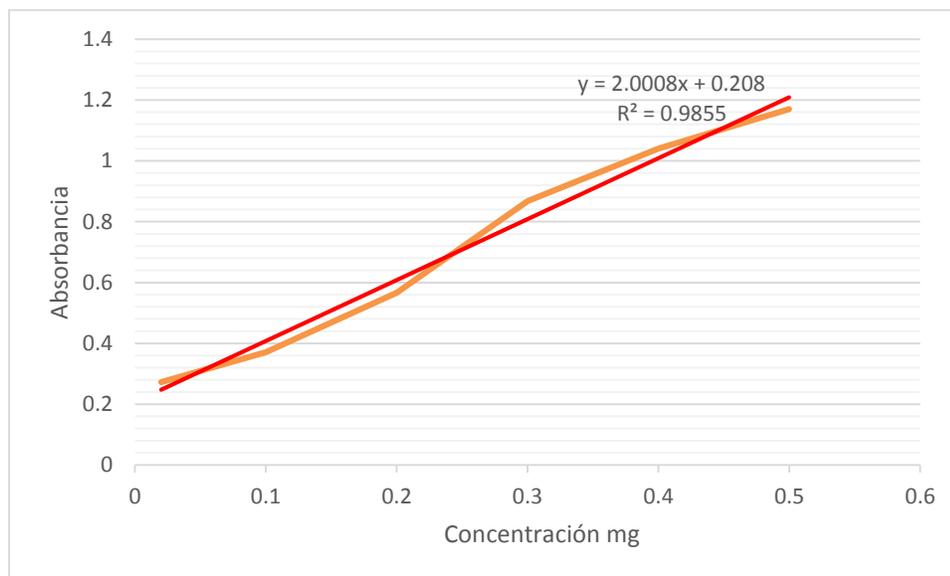


Figura N° 22 Determinación de la curva de absorbancia del ketorolaco.

---

Una vez obtenida la curva se puede saber la longitud de onda del ketorolaco la cual es de 320nm, teniendo este valor se puede empezar a determinar la concentración de Ketorolaco que se disuelve en la matriz.

## 5 Resultados.

### 5.1 Resultados De Una Matriz Hibrida De Si-Ti Con AINES.

La matriz híbrida de  $\text{SiO}_2$  y los precursores de  $\text{TiO}_2$  no presentó interacción física visible, es decir, se incorporó homogéneamente, tampoco presentó cambio de color y no existió separación de fases en el sistema (Figura N°23). Por otra parte, el análisis físico al incorporar el Naproxeno fue favorable, ya que la matriz no presentó separación de fases (Figura N°24).



Figura N° 23 Matriz híbrida de  $\text{SiO}_2$  con los precursores de  $\text{TiO}_2$



Figura N° 24 Matriz híbrida con aines.

Las mezclas de Si y Ti se lograron, ya que se aplicó una energía de 13493 J para el  $\text{Ti}(\text{opr})_4$ , 10414 J para el  $\text{Ti}(\text{oprn})_4$  y 14612 J para el  $\text{Ti}(\text{obu})_4$ , así el sistema quedó homogéneo, se corroboró con análisis de espectrofotometría FTIR, se observa la incorporación de los dos metales en la matriz (Figura N°25).

Las regiones características a destacar son: Si-O  $794\text{ cm}^{-1}$ , Si-OH  $950\text{ cm}^{-1}$ , Ti-O  $700\text{ cm}^{-1}$ , etoh  $1050\text{ cm}^{-1}$ .

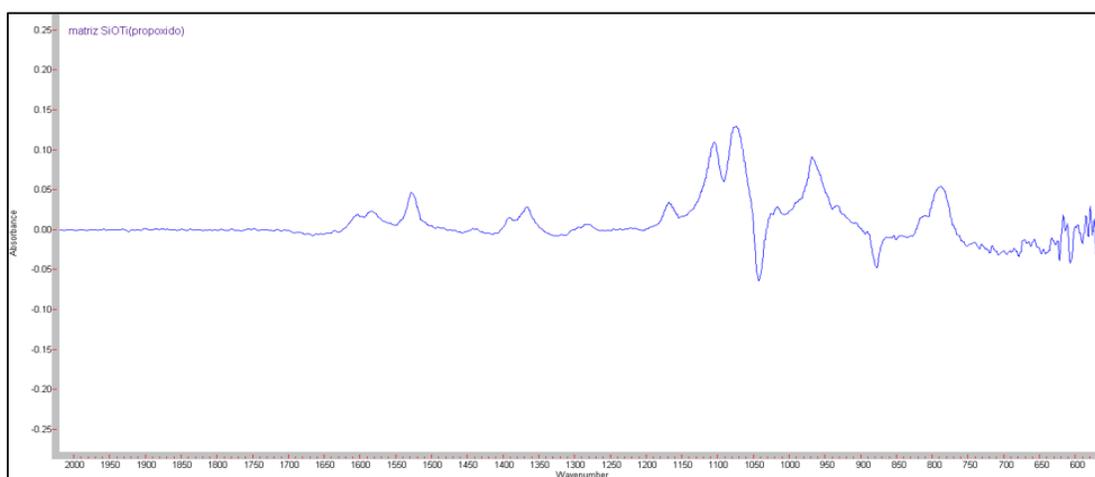
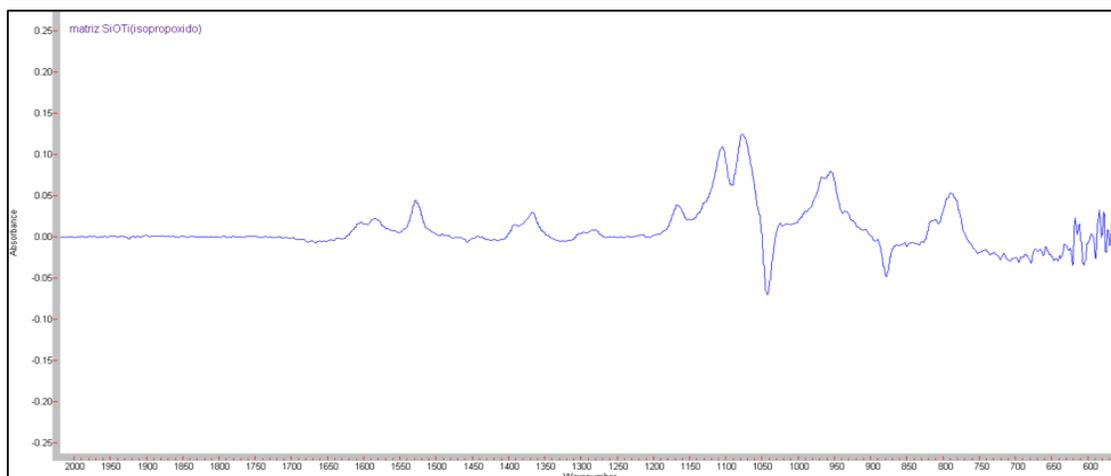
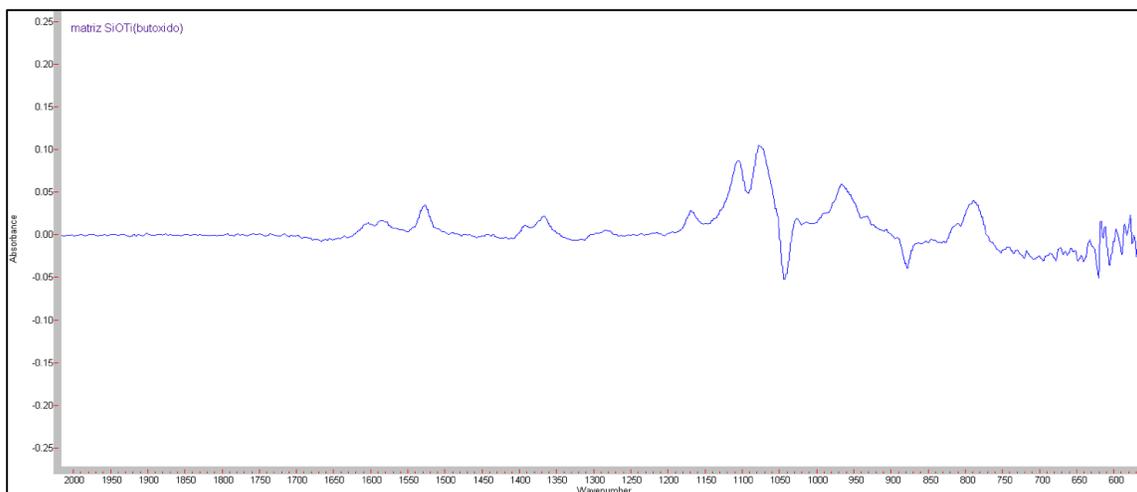


Figura N° 25 Matrices homogéneas, en la parte superior el sistema teos-ti (Obu)<sub>4</sub>, centro teos-ti(Oprn)<sub>4</sub>, Inferior teos-ti(Opr)<sub>4</sub>

Las bandas características del Naproxeno se presentaron sin interactuar con la matriz, es decir no se enlazaron en el ácido carboxílico del naproxeno (la parte más reactiva de la molécula), que no reaccionó, ni presentó interacción de la matriz con el fármaco (Figura N° 26). Las regiones a destacar en el espectro son: Naproxeno 2200-2400  $\text{cm}^{-1}$ , Si - Ti 1100 - 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

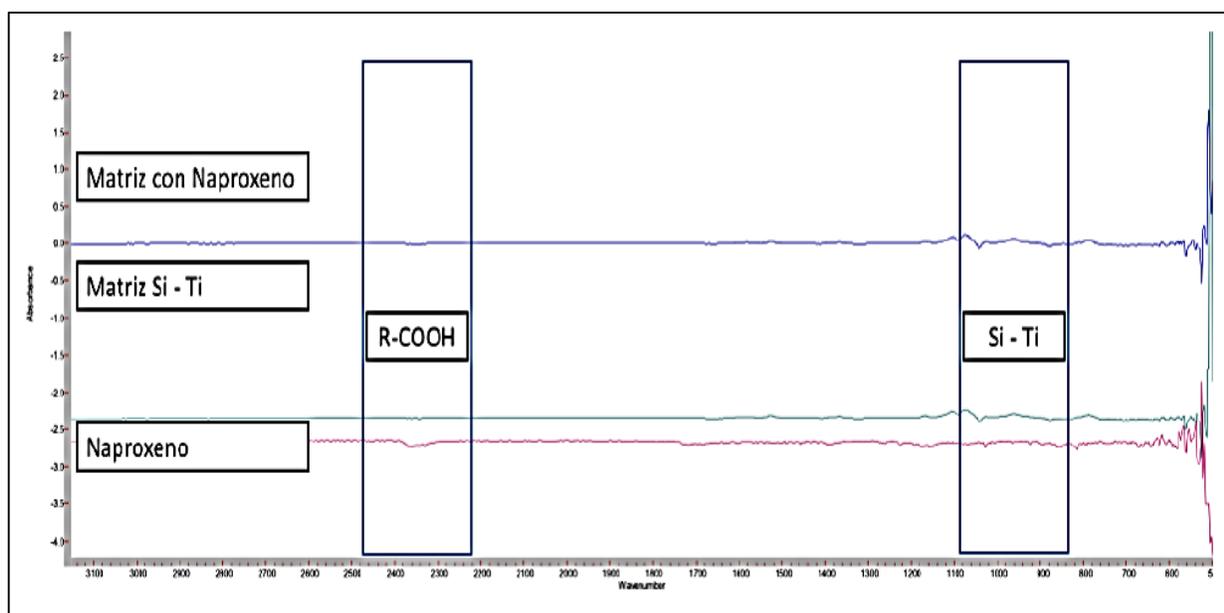


Figura N° 26 Espectro de FTIR de la matriz híbrida con el API, sin interacción molecular.

## 5.2 Resultados Para La Valoración De Naproxeno.

Para la estandarización del Hidróxido de Sodio se utilizó el método de pesadas en una valoración ácido base, con Biftalato de Potasio. La concentración promedio después de la valoración fue de 0.5615 N, con un coeficiente de variación de 1.83%. Los valores obtenidos de cada determinación se muestran en la tabla N°6.

Tabla 6 Resultados de la concentración del Biftalato de Potasio y del Hidróxido de Sodio.

MUESTRA	Concentración del biftalato de potasio (N)	GASTO (ml)	Concentración del hidroxido de sodio (N)
1	0.1004	8.9	0.0564
2	0.1003	9	0.0557
3	0.1003	9.1	0.0551
4	0.1000	9.1	0.0549
5	0.1005	9	0.0558
6	0.1007	9	0.0559
7	0.1004	8.9	0.0564
8	0.1007	8.8	0.0572
9	0.1003	9	0.0557
10	0.1004	8.6	0.0584



Figura N° 27 Determinación de la concentración de Naproxeno



Figura N° 28 Prueba física de la matriz híbrida con Naproxeno.

En la siguiente figura se muestra el comportamiento del Naproxeno con los tres precursores propuestos los cuales son; Propóxido, Isopropóxido y Butóxido, de los cuales la concentración es de 80-20, para así poder determinar las diferencias y cómo se comporta al momento de que el principio activo es liberado.

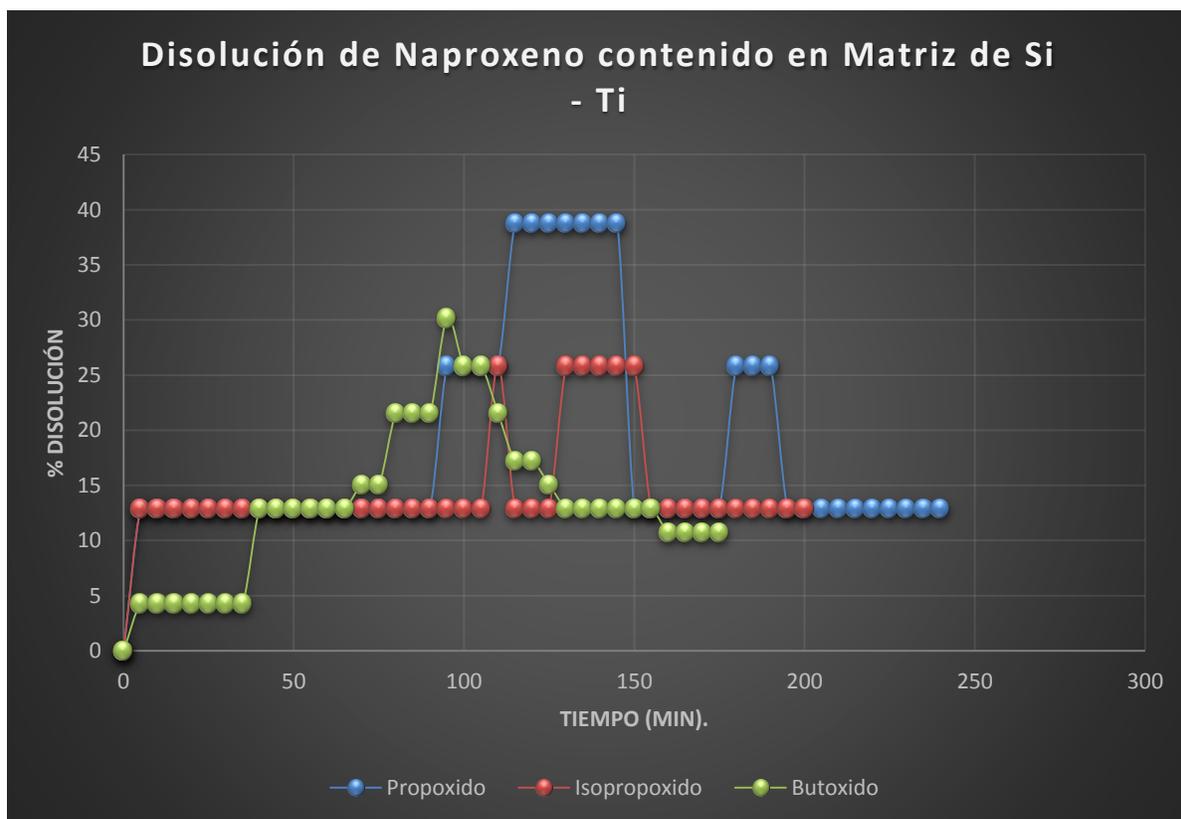


Figura N° 29 Disolución de Naproxeno en Matriz de Si-Ti.

Los valores que se tomaron en cuenta para las gráficas fue la concentración contra el tiempo, con el cual claramente se puede observar las diferencias al momento de liberar el principio activo, con lo que podemos ver es que la liberación del principio activo con los tres precursores es constante en determinados puntos.

En el caso de Keterolaco los resultados fueron dados la concentración de Ti ya que como se puede observar en la gráfica las concentraciones fueron diferentes para así poder determinar si la concentración de Ti, se tenía una influencia en la matriz.

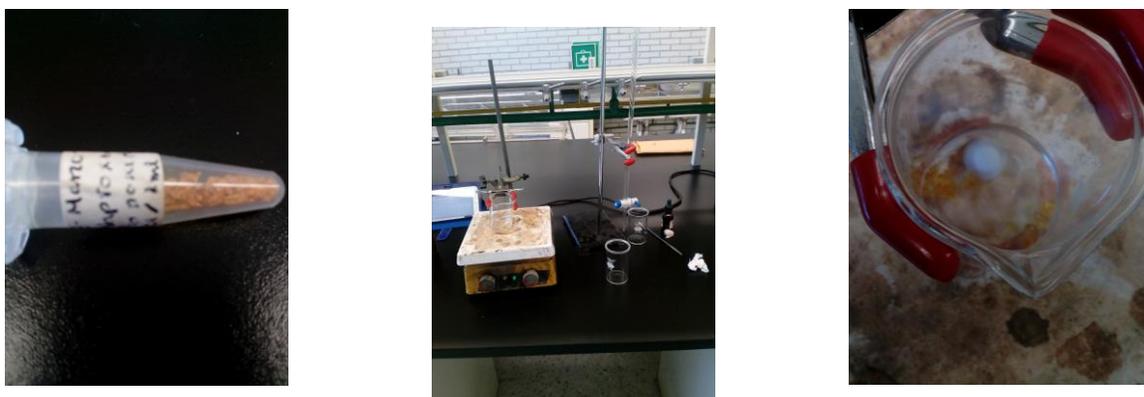


Figura N° 30 Determinación de concentración de Keterolaco.

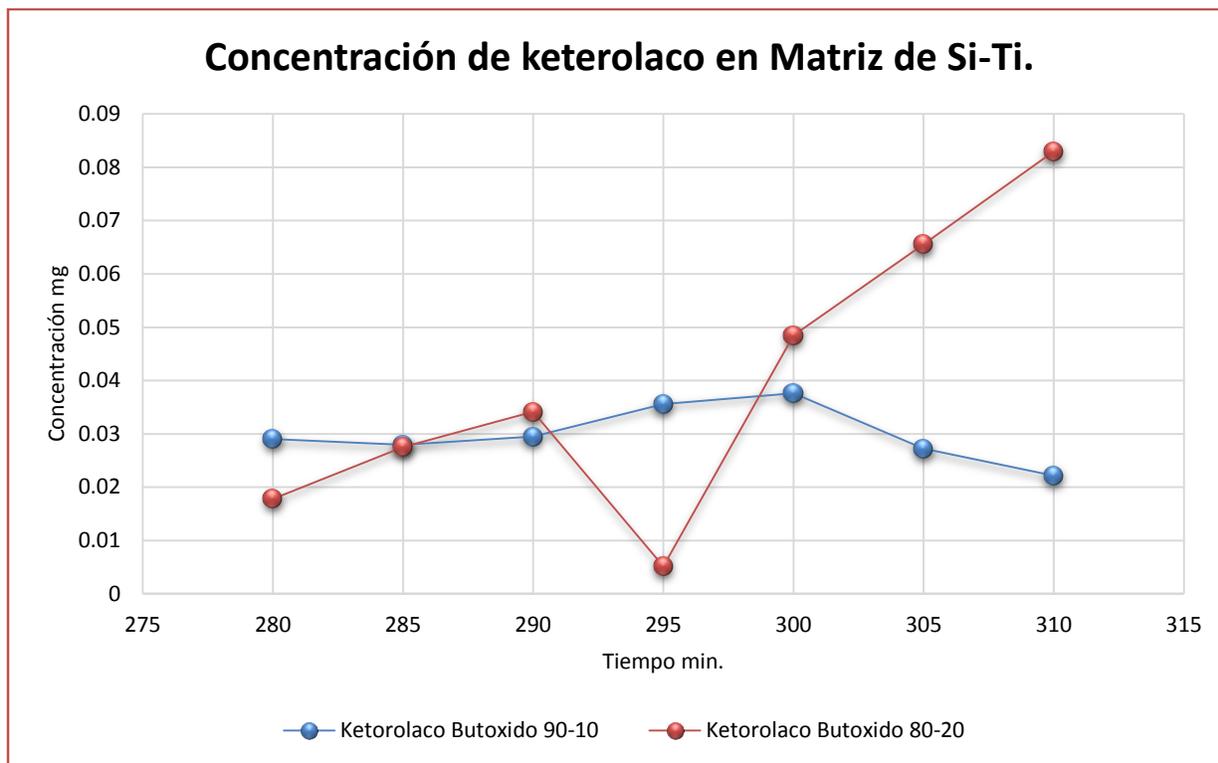


Figura N° 31 Concentración de Keterolaco en Matriz de Si-Ti.

En un lapso de tiempo igual, para ver cuál de las dos muestras es la que libera el principio activo con la mejor eficacia y con el porcentaje de disolución más constante.

Para poder realizar estas gráficas, se tomó en consideración la Ley de Lambert-Beer, ya que con ellos se pudo determinar la absorbancia que se presentaba en la alícuota de muestra, para poder determinar los valores se tomaban muestras cada 5 min en las cuales se liberaba un poco del principio activo.

Como en el precursor con la concentración de ketorolaco 80-20, se liberó muy poco del principio activo se tomó en cuenta el mismo tiempo en la que se empezó a liberar, para así hacer una comparación. Por lo tanto podemos determinar que el tamaño de los poros con las diferentes concentraciones cambia ya que no se liberaba el principio activo como se esperaba.

---

Ya que en la concentración 90-10, se tiene un comportamiento más estable al momento de liberar el principio activo y en la concentración 80-20 la liberación no permanece tan constante como se esperaba.

## 6. CONCLUSIONES

Con base a los objetivos planteados, se logró sintetizar un sistema de Silicio-O-Titanio utilizando precursores de Titanio por el método de Sol-Gel, realizando algunos cambios en la síntesis, ya que se colocó en ultrasonido para acelerar el proceso de gelación, y así obtener una mezcla homogénea, es decir una sola fase y sin cambio en el color (Figura N° 23). Para corroborar la interacción química se realizó espectrofotometría infrarroja (Figura N° 25) la cual presento el enlace característico entre Silicio-O-Titanio en la región  $1100 - 1050 \text{ cm}^{-1}$ .

Una vez obtenido el sistema, se incorporó el principio activo Naproxeno y Ketorolaco, en diferentes concentraciones logrando una estabilidad y compatibilidad física y química de los componentes, (Figura N° 24).

Para corroborar se realizó espectrofotometría infrarroja a cada uno de los componentes de la matriz, es decir, al sistema y a la matriz con el API, donde se aprecian las bandas características del Naproxeno que se presentaron sin interaccionar con la matriz, es decir no se enlazaron en el ácido carboxílico del Naproxeno, que no reaccionó, ni presento interacción de la matriz con el fármaco (Figura N° 26). Las regiones a destacar en el espectro son: Naproxeno  $2200-2400 \text{ cm}^{-1}$ , Si-O-Ti en  $1100 - 1050 \text{ cm}^{-1}$ .

Al término de la valoración del Naproxeno se obtuvieron las curvas de Disolución de cada precursor de Titanio (Figura N° 29) en la cual se aprecia que la matriz con el precursor Propóxido tiene una disolución constante y prolongada lo que la hace favorable para una liberación modificada, en comparación con la matriz de Butóxido ya que en esta la disolución es más rápida y repentina.

En el caso de Keterolaco se infiere que el tamaño del poro depende de la proporción del precursor que se está utilizando en este caso Butóxido, ya que se observó que a mayor concentración la liberación es más constante.

Para dar continuidad al proyecto se recomienda que se controle la temperatura de la prueba de disolución y las revoluciones en la agitación, ya que estos son factores importantes en el momento de la experimentación.

Al cumplir y realizar los objetivos planteados en un principio, el planteamiento del problema se responde con base a la hipótesis, ya que se logra realizar una matriz híbrida homogénea y estable, con la cual se obtiene una liberación modificada de Keterolaco y Naproxeno con diferentes precursores y concentraciones, sin alterar sus propiedades físicas y químicas.

## 7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wright JD, Sommerdijk NA. Sol- Gel Materials Chemistry and Applications. Gran Bretaña: Taylor & Francis; 2001.
2. Klein LC. Sol-Gel Technology for Thin Films, Fibers, Preforms, Electronics and Specialty Shapes. New Jersey, USA 1998.
3. Dimitirev Y, Ivanova Y, Lordanova R. History of Sol-Gel Science and Technology. Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy 2008 Mayo
4. Sanchez J. Kinetics and Models of Silicon Alkoxide Polymerization (tesis doctoral). Universidad de Minnesota; 1994.
5. Ulrich DR, Hench LL. Ultrastructure Processing of Ceramics, Glasses, and Composites. Elsevier 1992.
6. Clauser HR. The Encyclopedia of Engineering Materials and Process. Barcelona: Labor S. A; 1990.
7. Brinker CJ, Scherer GW. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. Estados Unidos de America: Academic Press; 1990.
8. Fernández A, Guzmán A. Obtención de recubrimientos con propiedades ópticas utilizando el método sol-Gel (trabajo de grado programa Ingeniería física). Universidad del Cauca; 2007.
9. Martínez Díaz A, Sánchez Flores A. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación del sistema polimérico  $Al_2O_3-sio_2-tio_2$  obtenido a partir del proceso Sol-Gel (tesis de licenciatura). México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2001.
10. Brunton L, Chabner B, Knalman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estados Unidos de América: mcgraw Hill; 2012.
11. Reyes Neri HI. Síntesis, caracterización y aplicaciones potenciales en catálisis de materiales híbridos metálico-orgánico-inorgánico a partir del proceso Sol-Gel (tesis de licenciatura). México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2011.

12. Lee P.I. "Oral ER technology: mechanism of release. In: Amidon GL, Robinson JR, Williams RL, eds. Scientific Foundations for Regulating Drug Product Quality. Alexandria, VA: AAPS Press, 1997.
13. SKOOG, D.A.; Leary J.J., Holler F. James; PRINCIPIOS DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL, 5° ed.; Ed. McGraw-Hill (1998), págs. 409-461.
14. López T. et al. Cortisol Controlled Release by Mesoporous Silica. Nanotechnology, biology, and Medicine 2009 pp 170-177.
15. Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME, "Modified-Release Drug Delivery Technology", 2ª ed. P. 133, 2008.
16. Antiinflamatorios no esteroideos (aínes): consideraciones para su uso estomatológico. Autor: Andrés A. Pérez Ruiz. Scielo Cuba, 2008.
17. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Décima Edición, México 2011.
18. Fernández M. sistemas de liberación modificada y Tecnología Farmacéutica Universidad de Sevilla, 2007.
19. Skoog DA, Holler F, Nieman T. Principios de Análisis Instrumental. McGraw-Hill 2000.
20. Vallet-Regí. Revisiting ceramics for medical applications. Perspective Article. J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2006, 5211-5220.
21. Fundamentos de química analítica, Volume 2 By Douglas A. Skoog, Donald M. West, F. James Holler
22. Salvador Amador Nicolás. Preparación de matrices de liberación modificada de AINES fabricadas por el método Sol-Gel (tesis de licenciatura). Mexico DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2012.
23. L. Esquivias y J. Zarzycki "Sol-gel: An Alternative Method in Sol-Gel Processing" en Ultrastructure Processing of Advanced Ceramics, Ed. John Wiley & Sons, Inc, (1988) pp. 255-270.

- 
24. Ivet Núñez Carolina Evaluación de aines con propósitos analgésicos e intervención para mejorar la conducta prescriptiva de estos en la Unidad Médica de Alta Especialidad. UDEM 2009.
25. Nadir Abbas, Godlisten N. Shao, M. Salman Haider, Syed Muhammad Imran, Sung Soo Park, Sun-Jeong Jeon, Hee Taik Kim, Inexpensive sol-gel synthesis of multiwalled carbon nanotube-TiO<sub>2</sub> hybrids for high performance antibacterial materials, *Materials Science and Engineering: C*, Volume 68, 1 November 2016.
26. Wright, J. D., Sommerdijk, & Nico, A. J. (s.f.). *Sol-Gel materials: chemistry and applications*.