



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

**EFFECTO DE CONDICIONES DE SECADO
INTENSAS EN LA LIBERACIÓN DE
GLIBENCLAMIDA CONTENIDA EN MONOLITOS
SOL-GEL DE SILICIO**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA:
Silva Mendoza Jorge Enrique

DIRECTORA:
Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González

ASESOR:
Dr. Vicente Jesús Hernández Abad



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.

AGRADECIMIENTO

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIME PE208718 “Mejora de la enseñanza y el aprendizaje de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de fármacos mediante el desarrollo e implementación de materiales educativos innovadores”, por lo que se agradece el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la dirección General de Asuntos del Personal Académico.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de pertenecer a esta maravillosa institución, así como de formarme no solo en el aspecto académico y profesional, sino también, en el ámbito científico, cultural y sobretodo fomentar en mí un gran compromiso con la sociedad.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Vicente Jesús Hernández Abad, a la Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González y a la M. Cynthia Espinosa Contreras por la oportunidad y confianza de permitirme formar parte del equipo del Laboratorio de Investigación Farmacéutica y por toda la dedicación, recursos y conocimientos brindados para la realización de este proyecto.

Agradezco también, a mis sinodales por el tiempo dedicado y por su agudo sentido crítico, con la única finalidad de obtener el mejor trabajo posible.

A mis compañeros del Laboratorio de Investigación Farmacéutica, QFB. José Ignacio, Frida, Sandra, Maricruz, Brenda y Anilú por su conocimiento y apoyo aportado para beneficio del presente proyecto, así como también por su amistad.

DEDICATORIA

A mis dos maravillosos e increíbles padres, Mendoza Rodríguez Nancy Benet y Silva Albarrán Jorge Enrique, quienes fueron los principales cimientos para la construcción de mi vida profesional, quienes me demostraron que todo es posible a base de dedicación y esfuerzo y quienes son mi principal motivación para alcanzar cualquier meta. Los amo incondicionalmente.

A mis dos queridos hermanos, Silva Mendoza José Guadalupe y Silva Mendoza Ángel Jesús, por demostrarme y enseñarme que siempre se pueden aprender cosas nuevas, aún de personas más jóvenes, por todo su amor, cariño y alegrías en todo momento y quienes siempre tendrán mi apoyo.

En memoria de mi querido y amado tío, Mendoza Rodríguez José Zelmar, quien siempre confió en que llegaría a estas instancias y más lejos aún. Te llevo siempre en el corazón.

A toda mi familia, quienes de alguna manera u otra contribuyeron a este éxito, con una palabra de ánimo, con un gesto de alegría o con una muestra de cariño. Gracias.

A mis amigos David, Daniel, Jesús, Luis, Omar, Maat y Julio, por su incondicional amistad, por tantos momentos de alegría compartidos y por contar con su apoyo en todo momento.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	8
2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	10
2.1 Glibenclamida	10
2.1.1 Mecanismo de acción.....	10
2.2 Formas farmacéuticas de glibenclamida en el mercado	11
2.3 Reacciones adversas de la glibenclamida	11
2.4 Sistema orales de liberación modificada	12
2.4.1 Ventajas de los sistemas orales de liberación modificada	12
2.4.2 Desventajas de los sistemas orales de liberación modificada	13
2.5 Sistemas monolíticos o matriciales	13
2.5.1 Estructura de los sistemas monolíticos	14
2.6 Proceso Sol-Gel	14
2.6.1 Hidrólisis	16
2.6.2 Condensación.....	16
2.6.3 Secado.....	17
2.6.4 Diferencias entre aerogel y xerogel.....	20
2.7 Secado como operación unitaria	21
2.8 Incorporación de fármacos en la matriz Sol-Gel	22
2.9 Mecanismos de liberación del fármaco	22
2.9.1 Liberación controlada por difusión	23
2.9.2 Efecto del pH del sol en la liberación.....	24
2.9.3 Efecto de la proporción molar agua/alcóxido en la liberación	25
2.9.4 Efecto de las condiciones de secado en la liberación	25
3 PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
4 OBJETIVO GENERAL	29
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5 HIPÓTESIS	29
6 DISEÑO DE EXPERIMENTO	30
6.1 Tipo de estudio	30
6.2 Población a estudiar	30
6.3 Criterios de inclusión.....	30
6.4 Criterios de exclusión.....	30
6.5 Criterios de eliminación.....	30
7 MATERIALES	31
7.1 Equipos e instrumentos.....	31
7.2 Reactivos.....	31
7.3 Material	32
8 DIAGRAMA DE FLUJO	33
9 METODOLOGÍA	34
9.1 Fabricación de matrices Sol-Gel de glibenclamida (lote de 100 mL)	34
9.2 Secado de matrices Sol-Gel	34
9.3 Determinación del porcentaje de humedad de matrices Sol-Gel	35
9.4 Determinación de la dureza de matrices Sol-Gel	35

9.5 Calorimetría diferencial de barrido (CDB) de matrices Sol-Gel	35
9.6 Análisis Brunauer-Emmett-Teller (BET) de matrices Sol-Gel	36
9.7 Microscopía electrónica de barrido (MEB) de matrices Sol-Gel	36
9.8 Valoración de matrices Sol-Gel.....	37
9.9 Disolución de matrices Sol-Gel.....	39
9.10 Comparación de perfiles de disolución	41
10 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	42
10.1 Valoración	42
10.2 Porcentaje de humedad	44
10.3 Dureza.....	45
10.4 Calorimetría diferencial de barrido	48
10.5 Análisis BET.....	50
10.6 Microscopía electrónica de barrido	54
10.7 Perfiles de disolución	57
10.8 Comparación de perfiles de disolución	59
10.8.1 Método modelo independiente	59
10.8.2 Método modelo dependiente.....	60
10.8.3 Método estadístico	61
11 CONCLUSIONES	63
12 REFERENCIAS	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Equipos e instrumentos utilizados	31
Tabla 2. Reactivos utilizados	31
Tabla 3. Materiales utilizados	32
Tabla 4. Contenido de glibenclamida en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	43
Tabla 5. Porcentaje de humedad presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	45
Tabla 6. Dureza presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	46
Tabla 7. Análisis BET de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	50
Tabla 8. Disolución de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	59
Tabla 9. Disolución de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	61
Tabla 10. ANOVA de un factor del porcentaje disuelto de fármaco de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado	62
Tabla 11. ANOVA de un factor del porcentaje disuelto de fármaco de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a las condiciones de secado de 65 °C y 70 °C	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la glibenclamida	10
Figura 2. Mecanismo de acción de las sulfonilureas	11
Figura 3. Métodos de secado de los geles y productos obtenidos	18
Figura 4. Poros con diferente radio generan una diferencia de presión (ΔP) y como consecuencia fracturas en la red del gel	20
Figura 5. Liberación del fármaco a partir de sistemas matriciales	23
Figura 6. Diagrama de caja y bigote de los monolitos Sol-Gel sometidos a diferentes temperaturas de secado	47
Figura 7. Termogramas de los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C, 65 °C, 70 °C y del estándar de glibenclamida	49
Figura 8. a) Isotherma del monolito Sol-Gel secado a 60 °C, b) Isotherma del monolito Sol-Gel secado a 65 °C y c) Isotherma del monolito Sol-Gel secado a 70 °C	52
Figura 9. Monolito Sol-Gel blanco a x20000	54
Figura 10. Monolitos Sol-Gel secados a 60 °C a x20000 a) Sin ser sometido a disolución, b) Sometido a disolución en vaso 1 y c) Sometido a disolución en vaso 2	55
Figura 11. Monolitos Sol-Gel secados a 70 °C a x20000 a) Sin ser sometido a disolución, b) Sometido a disolución en vaso 1 y c) Sometido a disolución en vaso 2	56
Figura 12. Perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a diferentes temperaturas de secado	58

1 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una condición que se define primordialmente por la hiperglucemia, que da lugar al riesgo de daños microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y daños macrovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica). Este padecimiento está fuertemente asociado con una esperanza de vida reducida y una morbilidad significativa debido a los daños micro y macrovasculares.¹

Estudios indican que en el año 2000 existían cerca de 171 millones de personas con diabetes en el mundo y se estima que en el año 2030 esta cifra se incremente a 366 millones.¹ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cifra de muertes por diabetes alcanzó los 1.6 millones en el 2015, representando la sexta causa de muerte a nivel mundial.² A nivel nacional, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, más de 6.9 millones de mexicanos tienen este padecimiento y en el 2010 el número de defunciones en el territorio mexicano alcanzó los 83 mil, siendo una de las principales causas de muerte en México.³

Actualmente las formulaciones de liberación modificada se han convertido en una tecnología fundamental de la industria farmacéutica, particularmente aquellas que se administran por la vía oral para tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes. Este tipo de administración de medicamentos ha sido el centro de investigación, ya que posee muchos beneficios sobre las formas farmacéuticas de liberación inmediata debido a sus propiedades. Con la finalidad de mejorar el efecto terapéutico, se han utilizado diversas estrategias, como la encapsulación o el atrapamiento de los fármacos en las matrices Sol-Gel para usar dosis más bajas y así, minimizar los posibles efectos adversos, además de que dichos sistemas matriciales presentan compatibilidad con los sistemas biológicos.⁴

En el presente proyecto se elaboraron matrices monolíticas Sol-Gel que contenían glibenclamida como principio activo mediante la hidrólisis y posterior condensación del tetraetil-ortosilicato (TEOS). Dichos sistemas monolíticos se secaron en una estufa de calentamiento a 60 °C, 65 °C y 70 °C durante una semana para posteriormente realizar controles de calidad como humedad y dureza, asimismo se realizó la valoración de los monolitos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), análisis de superficie específica y porosidad mediante la técnica Brunauer-Emmett-Teller (BET), calorimetría diferencial de barrido (CDB) y microscopía electrónica de barrido (MEB). Finalmente se determinó el mecanismo de liberación del fármaco a través de un tiempo de 8 horas.

2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 Glibenclamida

La glibenclamida (Figura 1) es un agente hipoglucemiante perteneciente al grupo de las sulfonilureas de segunda generación, es decir, fármacos secretagogos de insulina que mejoran y aumentan su secreción endógena. Es conocido que los medicamentos pueden presentar reacciones adversas y la glibenclamida no es la excepción, ya que puede provocar hipoglucemia e irritación del tubo digestivo, entre otras.^{5,6}

De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, pertenece a los fármacos de clase II, ya que es una molécula lipofílica con un LogP de 4.7. Presenta baja solubilidad en agua (4 mg/L) y un punto de fusión de 169-170 °C.⁶

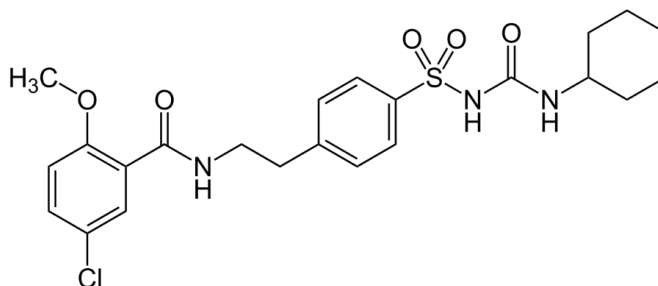


Figura 1. Estructura química de la glibenclamida.

2.1.1 Mecanismo de acción

Las sulfonilureas aumentan los niveles de insulina en plasma al estimular la secreción por las células β del páncreas. Esto lo logran mediante la unión a canales de potasio dependientes de ATP, inhibiendo su actividad. Esto genera la despolarización de la membrana celular e induce la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. El ingreso al citoplasma del calcio extracelular estimula la secreción de insulina almacenada en los gránulos.

Secundariamente, reducen la depuración de insulina por el hígado y disminuyen la resistencia periférica a la misma (Figura 2).^{7,8}

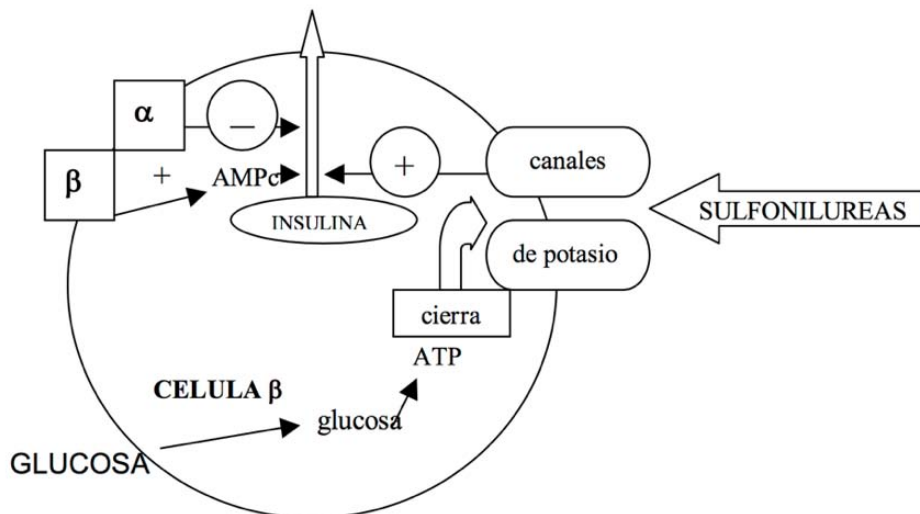


Figura 2. Mecanismo de acción de las sulfonilureas.

2.2 Formas farmacéuticas de glibenclamida en el mercado

Actualmente la glibenclamida se encuentra disponible en formas farmacéuticas sólidas de administración oral en dos distintas formulaciones. La primera de ellas consiste en tabletas de liberación inmediata en dosis de 1.25, 2.5 y 5 mg/tableta. La segunda formulación son tabletas de glibenclamida micronizada en dosis de 1.5, 3 y 6 mg/tableta.⁹

2.3 Reacciones adversas de la glibenclamida

Entre las reacciones adversas más comunes de la glibenclamida se encuentra la hipoglucemia y la irritación del tubo digestivo, sin embargo, se han reportado otros tipos de efectos adversos. Raramente puede haber reacciones gastrointestinales (ictericia colestática, hepatitis y elevación en los niveles de transaminasas), reacciones dermatológicas (prurito, eritema, urticaria, entre otros), reacciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica y aplásica) y

reacciones metabólicas (hiponatremia y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética).^{6,10} La mayor parte de las reacciones adversas de este fármaco son debidas a problemas en el cumplimiento de el régimen de dosificación del medicamento, por lo tanto, el incorporar la glibenclamida en un sistema oral de liberación modificada podría ayudar en gran medida a reducir muchos de estos efectos mencionados.

2.4 Sistema orales de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada permiten entregar el fármaco de forma local o sistémica a una velocidad determinada durante un periodo de tiempo específico. El objetivo de estos sistemas terapéuticos es proporcionar perfiles de liberación del fármaco deseables, es decir, que alcancen de manera satisfactoria los niveles terapéuticos en plasma.¹¹

2.4.1 Ventajas de los sistemas orales de liberación modificada

Este tipo de liberación de fármacos ha sido el centro de investigación debido a los beneficios que se tienen sobre las formas de dosificación convencionales, entre las cuales se encuentran:

1. La frecuencia de administración del medicamento se reduce, ya que el fármaco se libera durante un periodo de tiempo mayor, a diferencia de las tabletas convencionales, lo cual es de gran importancia en pacientes con enfermedades crónicas que requieren que la concentración en plasma de fármaco esté dentro de su rango terapéutico.
2. Reducción notable de efectos adversos debido a que se alcanzan concentraciones elevadas de fármaco en plasma tras la administración continua de medicamentos de liberación inmediata, lo que no ocurre con los sistemas de liberación modificada.
3. Mejora en el cumplimiento del paciente con su régimen de dosificación debido a que el número de administración del medicamento es menor.
4. Mejor control de las concentraciones plasmáticas de fármacos.¹¹

2.4.2 Desventajas de los sistemas orales de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada como otras formulaciones tienen distintas desventajas. Algunas de estas son:

1. Costo elevado para su desarrollo debido a que puede ser necesario utilizar equipo especializado.
2. La velocidad de liberación del fármaco puede verse afectada por los alimentos y por lo tanto por el tiempo de tránsito gástrico dando como resultado diferencias en la velocidad de liberación entre las dosis.
3. Estos sistemas no se pueden masticar ni triturar, ya que esto puede provocar la pérdida de las características de liberación modificada y generar toxicidad.¹¹

2.5 Sistemas monolíticos o matriciales

Son aquellos en los que el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o suspensión. Según la estructura de la matriz polimérica, se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

Los sistemas homogéneos son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o hidrogeles.

Por otra parte, los sistemas heterogéneos son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad de los poros.¹²

2.5.1 Estructura de los sistemas monolíticos

El monolito tiene poros que se utilizan para la encapsulación de fármacos. Los geles obtenidos inicialmente son frágiles y contienen de 50-80% de agua en los espacios intersticiales, con volúmenes de poro de 0.4-3.4 ml/g, distribuciones de poro de 4-200 nm y áreas de superficie específica de 600-2100 m²/g.

Si el monolito es usado para la encapsulación de moléculas particulares, el monolito debe tener un tamaño de poro suficientemente pequeño para poder evitar la lixiviación, pero también, lo suficientemente grande para permitir el paso de moléculas más pequeñas con facilidad. Algunos de los monolitos no tienen tamaños de poro micrométricos, por lo que no pueden utilizarse para el análisis de moléculas grandes que no pueden ingresar al monolito. Se ha informado que existe otro tipo de monolito cuyos poros son bimodales, es decir, de dos tamaños diferentes.

Un monolito de poros bimodales tiene poros micrométricos y mesoporos de tamaño nanométrico. Comúnmente se utilizan porógenos para crear los diferentes tamaños de poro en el lecho del monolito. Los porógenos funcionan como plantilla de poros y como solubilizantes, por lo tanto, el porógeno se usa para crear las morfologías deseadas en un monolito.

Se ha demostrado que el tratamiento con álcalis en la elaboración de los monolitos genera mesoporos en la superficie. El tamaño de estos mesoporos está en función de la fuerza del álcali de utilizado, el tiempo de tratamiento y la temperatura.¹³

2.6 Proceso Sol-Gel

La técnica Sol-Gel ha sido usada en los últimos años para preparar un amplio rango de materiales. El método es atractivo porque involucra procesos a baja temperatura. También la alta pureza y homogeneidad son atribuibles a su forma de preparación en sistemas de multicomponentes. Asimismo, por la facilidad que se tiene en el control de la composición química desde el inicio del proceso es posible obtener

productos con estructuras físicas determinadas, es decir, este control durante la síntesis permite tener un control sobre el sistema de poros (tamaño y volumen) del producto resultante, de tal manera que se puede predeterminar la aplicación que tendrá el producto final.¹⁴

Avances recientes en la tecnología de cerámicas han hecho posible moldear la sílica y otros óxidos metálicos a temperatura ambiente mediante la técnica sol-gel y además se ha demostrado la posibilidad atrapar compuestos orgánicos en matrices inorgánicas al introducir el compuesto deseado con los precursores del sol-gel.¹⁵

En un proceso típico de Sol-Gel, los precursores de sílice, es decir, los organosilanos (TMOS, TEOS, etc.) se someten a una reacción de hidrólisis-condensación para formar una suspensión coloidal de partículas de sílice, posteriormente dichas partículas se condensan en otra fase, el gel. La reacción de hidrólisis puede ser catalizada con agentes ácidos o alcalinos. Durante esta etapa del proceso se reemplazan los grupos alcóxido del organosilano con grupos hidroxilo. Posteriormente durante la condensación se forman enlaces siloxano. Comúnmente los fármacos son adicionados al sol líquido después de la hidrólisis y por consiguiente son incorporados de manera homogénea. El disolvente es atrapado en la red de partículas y así la red polimérica impide que el líquido se separe, mientras el líquido previene que el sólido colapse en una masa compacta. La deshidratación parcial de un gel produce un residuo sólido elástico que se conoce también como gel, tal como el gel de sílice; este residuo sólido es a su vez conocido con el nombre de xerogel.

La nanoestructura del Sol-Gel varía en función de diferentes parámetros siempre y cuando estos sean controlados, entre los cuales se encuentran el pH del sol y la relación molar entre los excipientes utilizados. En este método de hidrólisis y condensación de alcóxidos para la formación de gel, la transición Sol-Gel es irreversible.^{15,16,17}

2.6.1 Hidrólisis

Esta etapa del proceso es producida por el ataque nucleofílico del oxígeno presente en el agua hacia el átomo de silicio del organosilano (TEOS). La hidrólisis se completa con mayor rapidez cuando se emplean catalizadores ácidos y, recientemente, se ha informado que el uso de ácidos minerales como catalizadores son más efectivos que una base a la misma concentración.

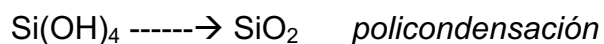
En una catálisis ácida, el grupo alcóxido se protona, lo que genera que el silicio sea más electrófilo y por lo tanto más susceptible al ataque nucleofílico. En las reacciones catalizadas por ácido, la velocidad de hidrólisis aumenta entre menor sea el impedimento estérico alrededor del silicio, tal es el caso del TEOS.¹⁸

Un mecanismo simple de la hidrólisis sin importar si es catálisis ácida o básica es:



2.6.2 Condensación

Es el proceso de polimerización que da lugar a los enlaces siloxanos:



En condiciones ácidas, la condensación implica especies de silanol protonadas, generando que el átomo metálico sea más electrófilo. La condensación es fuertemente afectada por el pH, es decir, con un pH alrededor de 7 se puede alcanzar la máxima tasa de condensación de las moléculas donde la concentración de silanoles protonados es mayor, mientras que la tasa de condensación mínima se produce alrededor del punto isoeléctrico (pH cercano a 2).

Generalmente la condensación comienza antes de que finalice la hidrólisis, sin embargo, condiciones como pH, relación molar agua/organosilano y el catalizador pueden forzar la finalización de la hidrólisis antes. Además, como el agua y los alcóxidos son inmiscibles, es necesario el uso de un disolvente mutuo como el

alcohol, con el cual la hidrólisis se facilita. A medida que se incrementa el número de enlaces siloxano, las moléculas individuales se unen y se agregan conjuntamente al sol. Cuando las partículas de sol se agregan o entrecruzan en una red, se forma un gel.

El proceso de condensación continúa aún después de la gelificación, ya que aún existen moléculas de silanol que no han reaccionado. El envejecimiento es una extensión del paso de la gelificación en el que se da un reforzamiento de la red por una mayor condensación. Dependiendo de las condiciones durante la condensación la matriz Sol-Gel puede tener diferentes estructuras. Si se da la condensación en condiciones ácidas la matriz adquirirá una estructura microporosa (menor a 2 nm), mientras que si se da en condiciones básicas, se tendrá una estructura mesoporosa (2 a 50 nm).^{19,20}

2.6.3 Secado

La etapa de secado es crucial durante el proceso Sol-Gel, ya que de ella depende la estructura y propiedades de la matriz formada. Este paso se lleva a cabo posteriormente a la formación del gel, es decir, en esta etapa el disolvente será eliminado. Esto se realiza para lograr una transición del gel hacia una estructura sólida porosa.¹⁴

El proceso de secado puede dividirse en tres fases: la primera de ellas se lleva a cabo mientras el gel aún está inmerso en el líquido en donde existe una constante de velocidad de evaporación del disolvente. La segunda etapa empieza cuando el gel se expone a la atmósfera y el secado se da por el flujo del disolvente hacia la superficie del sistema matricial, ocasionando una disminución continua en la velocidad de pérdida de masa. Finalmente, la última fase consiste en la evaporación del disolvente a una determinada temperatura.^{21,22}

El gel puede ser secado bajo condiciones atmosféricas y temperaturas menores o alrededor de los 100°C formando xerogeles. Si la evaporación del disolvente se lleva a cabo mediante condiciones supercríticas, es decir, con presiones y temperaturas por encima del punto crítico del líquido, el resultado será un aerogel. De igual manera, un aerogel puede ser obtenido mediante un secado hiper crítico utilizando el autoclave.²³ Por otra parte, si el mecanismo de secado se da mediante congelación del líquido evitando su cristalización, se obtendrá un criogel (figura 3).²²

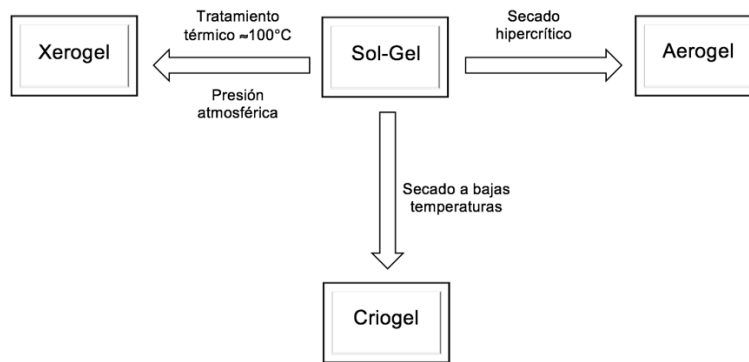


Figura 3. Métodos de secado de los geles y productos obtenidos.

Durante el secado de un xerogel se pueden observar una serie de sucesos conforme el gel se va secando:

- Contracción progresiva y endurecimiento.
- Desarrollo de las tensiones.
- Fragmentación como consecuencia de las tensiones.

La contracción del gel es debida a fenómenos asociados a capilaridad y tensiones superficiales entre la interfase líquido-vapor-sólido, debido a que el líquido fluye al exterior de la superficie del gel.

Generalmente, el balance de fuerzas en un punto de intersección de interfase sólido-vapor y líquido-vapor está relacionado con las tensiones superficiales de las fases de acuerdo a la ecuación de Young:

$$\gamma_{SG} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos(\theta)$$

siendo γ la tensión superficial y θ el ángulo de contacto. La ecuación de Laplace-Young es la que relaciona la diferencia de presión entre las dos fases y la curvatura de la superficie:

$$\Delta P = \gamma_{LG} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$$

donde R_1 y R_2 son los principales radios de curvatura. Dado un capilar cualquiera con un radio r , la presión capilar (P_c) que se da en los poros está dada por:

$$P_c = \frac{2(\gamma_{SV} - \gamma_{SL})}{r} = \frac{2\gamma_{LV} \cos(\theta)}{r}$$

En capilares con forma cilíndrica, los dos radios de la ecuación de Laplace-Young coinciden. Si se compara esta ecuación con la ecuación de la presión capilar (P_c), se observa que el menisco formado por la superficie de contacto líquido-vapor es hemisférico, con un radio de curvatura $R = -r/\cos\theta$. Por lo tanto, la presión de capilaridad generada a través de la superficie de contacto curva será proporcional a la tensión superficial en la interfase vapor-líquido e inversamente proporcional al radio del poro. Al aplicar lo anterior en el gel húmedo durante el proceso de secado, la estructura sólida que forma el gel se irá contrayendo ocupando el volumen que ocupaba anteriormente el líquido.

Conforme transcurre el proceso de secado, la red se vuelve más rígida y la tensión superficial en el líquido aumenta debido a su dependencia con los radios de los poros, ya que estos disminuyen conforme transcurre esta etapa. Entonces, al disminuir el radio del poro la presión capilar aumentará, provocando que, si se tienen poros cercanos con diferentes tamaños, se genere una diferencia de presión (Figura 4). Al existir esta diferencia de presión, el gel puede agrietarse si el secado se hace de manera rápida. De esta manera, si la resistencia del gel es menor que la diferencia de presión, se generarán fracturas en el sistema.^{24,25,26}

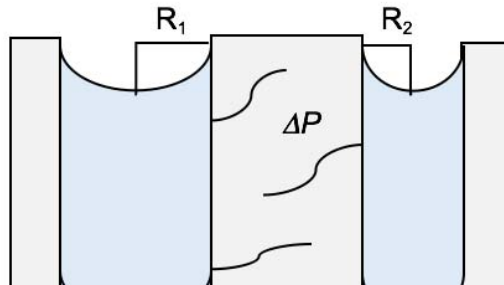


Figura 4. Poros con diferente radio generan una diferencia de presión (ΔP) y como consecuencia fracturas en la red del gel.

2.6.4 Diferencias entre aerogel y xerogel

En el punto crítico del secado de los aerogeles, el líquido y el vapor tienen la misma densidad, por lo que se previene la formación de meniscos, y de esta forma las fuerzas capilares son eliminadas dando como resultado geles que no se encogen ni colapsan durante el proceso. Los aerogeles tienen pobres propiedades mecánicas, altas áreas de superficie específica ($>1000 \text{ m}^2/\text{g}$), bajas densidades ($\approx 0,030 \text{ g/cm}^3$), alta transmisión óptica ($\approx 90\%$), alta porosidad ($\approx 99\%$), baja conductividad térmica ($\approx 0.020 \text{ W/mK}$) y baja constante dieléctrica (≈ 2).

Por otra parte, en los xerogeles las fuerzas capilares generadas dan como resultado una reducción de volumen significativa, además poseen densidades altas ($0.8-1.6 \text{ g/cm}^3$), bajas áreas de superficie específica ($\approx 500-800 \text{ m}^2/\text{g}$) y buenas propiedades mecánicas.²² Es importante destacar que, durante el proceso de secado de los xerogeles, es necesario un control preciso para prevenir la fractura de los sistemas monolíticos. La evaporación de la fase líquida forma meniscos en los poros de la superficie del gel, de modo que la tensión superficial del líquido ejerce una fuerte compresión sobre la masa del gel. El grado en que el gel puede densificarse depende del equilibrio entre la compresión debida a la tensión superficial y la resistencia a la compresión por el gel. La resistencia a la compresión depende de la fuerza del gel, que aumenta con una mayor densidad de empaquetamiento. Por lo

tanto, los geles de alta superficie específica se encogen enormemente y se agrietan en fragmentos al secarse.²⁷

2.7 Secado como operación unitaria

El secado ha sido ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, pero a menudo la falta de comprensión del impacto de los parámetros del proceso sobre los atributos críticos de calidad puede generar ciertos desafíos durante el desarrollo de los productos.²⁸

Cuando un producto húmedo es sometido a un secado térmico, dos procesos ocurren simultáneamente:

- a) Transferencia de calor para incrementar la temperatura del sólido húmedo y para evaporar el contenido de humedad.
- b) Transferencia de masa en forma de humedad interna a la superficie del sólido y su posterior evaporación.

La velocidad a la que el secado es completado depende principalmente de estos dos procesos. En un proceso de secado por convección, la transferencia de calor se producirá a través del flujo de calor. Por otra parte, la transferencia de masa dependerá de dos mecanismos: movimiento de la humedad interna del producto, la cual estará en función de la naturaleza física interna y el contenido de humedad; y el movimiento del vapor de agua de la superficie del sólido como resultado de las condiciones externas temperatura, humedad, flujo de aire y superficie expuesta.²⁹

Existe la teoría de capilaridad del proceso de secado, que se basa en un modelo que explica la presión capilar y se refiere al flujo de un determinado líquido a través de los intersticios y sobre la superficie de un sólido debido a la atracción molecular entre ambos. La humedad alojada en los intersticios de los sólidos, así como el

líquido que cubre la superficie y el agua libre, están sujetos a movimientos por la capilaridad del sólido.^{30,31}

2.8 Incorporación de fármacos en la matriz Sol-Gel

Aquellos fármacos cuya volatilidad sea baja permanecerán dentro de la estructura del sistema matricial durante la evaporación de agua y alcohol, de igual manera si el fármaco es agregado al sol, por lo tanto la retención del fármaco dentro del Sol-Gel será cercana al 100%.

Estos sistemas matriciales son muy atractivos para la incorporación y administración de fármacos con poca solubilidad en agua, ya que al ser disuelto en disolventes orgánicos pueden mezclarse con el sol hidrolizado.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han confirmado que los fármacos con baja solubilidad en agua se liberan de manera más rápida cuando son incorporados a la sílice mesoporosa.³²

2.9 Mecanismos de liberación del fármaco

En un sistema matricial, las moléculas de fármaco se disuelven o dispersan en una fase sólida de polímero. Además, mediante un diseño cuidadoso es posible diseñar sistemas de administración en los que la velocidad de degradación y disolución del polímero permiten controlar la velocidad de dosificación del fármaco, proporcionando así, un nuevo elemento para controlar la liberación de fármacos dispersos o disueltos.³³

Generalmente los fármacos son liberados a partir de la matriz de tres diferentes formas (figura 5). Entre los tres mecanismos, la liberación mediante desorción explica la liberación de moléculas que se adsorben en la superficie de las matrices. Este mecanismo de liberación es difícil de controlar, además no contribuye de manera significativa en la liberación total del fármaco. Por consiguiente, la mayor parte del fármaco liberado de la matriz Sol-Gel se controla mediante la velocidad de

difusión de las moléculas de fármaco desde los poros y por la degradación del propio sistema matricial.

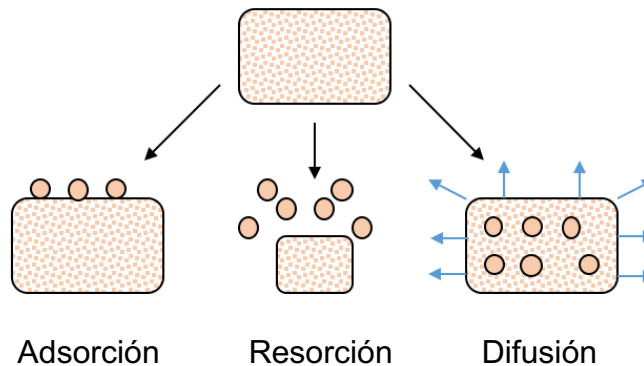


Figura 5. Liberación del fármaco a partir de sistemas matriciales.

2.9.1 Liberación controlada por difusión

Es la lixiviación de moléculas de fármaco que se encuentran dentro de los poros cuando el líquido penetra en la matriz porosa. El líquido disuelve el fármaco y se difunde en líquido exterior debido al gradiente de concentración.³⁴ Este tipo de liberación de medicamento se rige por la ley de difusión de Fick, la cual establece que la difusión de las moléculas se da desde las regiones de alta concentración a las de menor concentración.³⁵

Una de las ecuaciones de liberación controlada más importantes para describir la cinética de liberación de moléculas en un proceso controlado por difusión es la ecuación de Higuchi. Dicha ecuación es aplicable para la liberación controlada por difusión de una matriz porosa, de la cual un fármaco es lixiviado por el líquido de baño que penetra en la matriz a través de poros y capilares:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon(2A - \varepsilon C)Ct}{\tau}}$$

donde Q , es la cantidad de fármaco liberado a través del tiempo t ; D es la difusividad del fármaco en el fluido; τ , el factor de tortuosidad del sistema. La tortuosidad explica la complejidad de la geometría de los poros; A , la cantidad total de fármaco presente

en la matriz; C es la solubilidad del fármaco en el fluido; y ε , la porosidad de la matriz. La porosidad es la fracción de poros en el sistema que se abre a la superficie.

La ecuación anterior puede ser expresada de manera más simple:

$$Q = k\sqrt{t}$$

donde k es conocida como la constante de disolución de Higuchi. Por lo tanto, la liberación acumulativa del fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.³² Esta cinética de liberación se puede observar para la liberación del primer 50-60% del contenido total del fármaco. A partir de entonces, la velocidad de liberación normalmente disminuye exponencialmente. Por lo tanto, en comparación con un sistema reservorio, este puede proporcionar una liberación constante con el tiempo, mientras que el sistema matricial proporciona una liberación decreciente con el tiempo. Teniendo en cuenta la difusión controlada de la liberación del fármaco, la penetración del agua y la difusión del fármaco están determinadas en gran medida por la nanoestructura del xerogel de sílice, como la porosidad. Por lo tanto el coeficiente de velocidad de Higuchi k debería tener una fuerte correlación con la nanoestructura del gel, es decir, entre más pequeños los poros y menor cantidad existan en el xerogel, el valor de k se verá reducido.^{35,36}

De acuerdo con la ecuación de Higuchi se observa que las estructuras del Sol-Gel como el volumen del poro, el área de superficie específica y el diámetro de poro tienen una gran influencia en los fenómenos de liberación y a su vez estos parámetros están determinados en gran medida por diferentes factores, tales como el pH del sol, proporción molar agua/alcóxido y condiciones de secado principalmente.³⁴

2.9.2 Efecto del pH del sol en la liberación

Durante el proceso de hidrólisis, todos los ácido fuertes (ácido clorhídrico, ácido nítrico, etc.) se comportan de forma semejante, promoviendo una mayor velocidad

durante esta etapa, mientras que los ácidos débiles (ácido acético) requieren un mayor tiempo para completar dicha reacción. Teniendo en cuenta lo anterior, el tamaño y forma del coloide de sílice en el sol hidrolizado será diferente según el ácido utilizado para la catálisis. Por lo tanto, al seleccionar un ácido fuerte o uno débil (catálisis ácida a diferentes valores de pH), es fácil alterar la estructura final del gel, es decir, las estructuras la matriz Sol-Gel se desarrollan con diferente porosidad según el pH del sol. Durante la etapa de condensación, los coloides de sílice se empaquetarán de distintas formas produciendo xerogeles con estructuras microporosas (poros <2 nm) y mesoporosas (poros 2-50 nm). Cuando el sol se prepara en el punto isoeléctrico del precursor hidrolizado, los coloides se agregan de manera más fácil debido a las fuerzas eléctricas compulsivas menores. Como resultado, los coloides de sílice pueden formar una estructura densamente compactada. Por otra parte, si está por encima del punto isoeléctrico, el gel resultante tendrá una estructura más porosa.^{15,37}

2.9.3 Efecto de la proporción molar agua/alcóxido en la liberación

La relación molar agua/alcóxido presente en el sol también afecta la estructura del xerogel resultante. A medida que aumenta dicha relación, el volumen de poro y el área superficial específica de los xerogeles aumentan. Al ser más grande el volumen de poro, penetra una mayor cantidad de agua en los mismos y como consecuencia, la liberación de fármaco por difusión incrementa. Por lo tanto, diferencias en los volúmenes de poro conducen a cambios significativos en la cinética de liberación.³⁸

2.9.4 Efecto de las condiciones de secado en la liberación

Durante la etapa de secado, los disolventes se eliminan del sistema matricial originando poros vacíos en la matriz. Es sabido que cuando se realiza un secado convencional de las matrices o un secado ambiental, el gel se contrae debido a fuerzas capilares y se forma un xerogel, generalmente con poros de tamaño menor a 1.5 nm. Si durante el secado se utiliza la liofilización, el producto se denominará criogel. Un aerogel se obtiene cuando el disolvente se evapora bajo condiciones

supercríticas. Estas últimas dos técnicas evitan los efectos del capilar y por consiguiente, protegen la estructura del gel del colapso. En los criogeles y aerogeles, el volumen permanece sin cambios y se forman poros grandes en el sistema. Investigaciones han demostrado que el secado supercrítico utilizando CO₂ a 40 °C genera aerogeles con gran tamaño de poro, que varía de 10 a 30 nm. Por lo tanto, la velocidad de liberación del fármaco es mayor en aerogeles que en xerogeles secados de manera convencional.

Por otra parte, la condición de secado también tiene influencia en el estado químico de la superficie de la matriz y esto, también genera cambios en la velocidad de liberación del fármaco en criogeles y aerogeles. En estos, la reacción de condensación se ve obstruida por la dificultad en el movimiento del silanol, es decir, habrá una mayor cantidad de grupos silanol sin reaccionar en la superficie, los cuales pueden romperse con suma facilidad cuando el sistema matricial esté presente en un medio fisiológico. Entonces, al tener una mayor cantidad de grupos silanol residuales en la superficie, la tasa de liberación de fármaco será mayor.³⁹

En un estudio realizado con anterioridad en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza con cuatro condiciones distintas de secado (secado a temperatura ambiente por 14 días, secado a 90 °C y 110 °C por 12 h y a 60 °C por 7 días) se encontró una aproximación a las condiciones más adecuadas de secado de las matrices monolíticas, a temperatura ambiente y a 60 °C, ya que al construir los perfiles de disolución se observó que los productos finales permiten controlar de manera semejante la velocidad de liberación y el porcentaje de fármaco liberado tras un proceso de disolución de 8 horas (16.9% y 16.8% respectivamente), mientras que en las temperaturas de 90 °C y 110 °C tras realizar el mismo proceso de disolución de 8 horas se obtuvieron porcentajes de fármaco disuelto de 55.1% y 105.4% respectivamente. Además se determinó también el tiempo medio de disolución (TMD) de los sistemas matriciales obtenidos, en donde las condiciones de temperatura ambiente y 60 °C muestran tiempos medios de disolución de 23.0 y

27.9 minutos respectivamente. En las condiciones de secado mayores se obtuvieron tiempos medios de disolución de 72.1 minutos a 90 °C y 142.9 minutos a 110 °C. Estos datos reflejan el efecto retardante de la matriz Sol-Gel sobre el proceso de liberación del fármaco en las condiciones de secado menores a las que se trabajó, por lo tanto los sistemas monolíticos obtenidos a temperatura ambiente y 60 °C pueden considerarse como alternativas de sistemas de liberación prolongada.⁴⁰

3 PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con alta prevalencia mundial. Recientemente, en el 2015, alcanzó los 1.6 millones de muertes a nivel mundial, en comparación con el año 2000 en donde la cifra apenas alcanzaba el millón de defunciones. Además la diabetes mellitus tipo 2 tiene un mayor porcentaje de incidencia en comparación con el tipo 1.²

La glibenclamida es un fármaco hipoglucemiante del grupo de las sulfonilureas utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 administrado por vía oral. Dicho agente antidiabético es el más prescrito actualmente para tratar a los pacientes con este padecimiento, sin embargo, también genera diferentes efectos adversos, principalmente hipoglucemia e irritación en el tubo digestivo tras su administración. Además, la glibenclamida pertenece a un grupo de fármacos que, de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica se encuentran en la clase II, es decir, fármacos de baja solubilidad y elevada permeabilidad.

En la actualidad la glibenclamida se encuentra en el mercado únicamente en formas farmacéuticas de liberación inmediata, por lo tanto el uso de matrices Sol-Gel como sistemas de liberación modificada representa una alternativa para mejorar las propiedades de disolución del fármaco y evitar las diferentes reacciones adversas posibles por la administración constante del medicamento.

Las matrices Sol-Gel de glibenclamida deben tener un tamaño y volumen de poro adecuado. Estas propiedades están en función del proceso de secado y son evaluadas principalmente mediante la prueba de disolución, por lo tanto, es importante determinar el mecanismo mediante el cual se libera el fármaco a partir de la forma farmacéutica para de esta manera conseguir ventajas farmacoterapéuticas sobre las formas farmacéuticas de liberación inmediata y evitar diferentes efectos adversos.

4 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el mecanismo de liberación de glibenclamida a partir de las matrices monolíticas Sol-Gel de silicio sometidas a condiciones intensas de secado (65 y 70 °C).

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Producir matrices Sol-Gel monolíticas que contengan como principio activo glibenclamida utilizando la condición óptima de secado.
- Conocer los atributos de calidad (contenido de fármaco, dureza, porcentaje de humedad) de las matrices Sol-Gel monolíticas de glibenclamida obtenidas.
- Construir los perfiles de disolución de glibenclamida utilizando como método de cuantificación, cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

5 HIPÓTESIS

La liberación de la glibenclamida a partir de la forma farmacéutica tendrá una cinética de liberación de tipo Higuchi, ya que los productos obtenidos son matrices monolíticas Sol-Gel de silicio con tamaño de poro pequeño obtenido de la condición óptima de secado, lo cual es un factor determinante para que se considere como un sistema de liberación modificada.

6 DISEÑO DE EXPERIMENTO

6.1 Tipo de estudio

- Descriptivo
- Experimental
- Transversal
- Prospectivo

6.2 Población a estudiar

Matrices monolíticas Sol-Gel de silicio que contienen glibenclamida como principio activo, elaboradas en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y secadas a 65 °C y 70°C.

6.3 Criterios de inclusión

- Matrices Sol-Gel que contienen glibenclamida.
- Matrices Sol-Gel secadas a temperaturas de 65 °C y 70°C.

6.4 Criterios de exclusión

- Matrices Sol-Gel dañadas.
- Matrices Sol-Gel contaminadas o húmedas.
- Matrices Sol-Gel que se fragmenten con facilidad.
- Matrices Sol-Gel que no cumplan con los controles de calidad establecidos.

6.5 Criterios de eliminación

- Matrices Sol-Gel que sufran daños durante las pruebas.

7 MATERIALES

7.1 Equipos e instrumentos

Tabla 1. Equipos e instrumentos utilizados.

Equipo o instrumento	Marca	Modelo
Pulidor de agua	Milli-Q Synthesis	QFARDOOR1
Sonicador	Branson	3800
Balanza microanalítica	Mettler	Mettler MTS
Balanza analítica	Explorer Pro	EP214C
Balanza granataria	OHAUS	IF-02
Estufa	Quincy Lab	30E Lab Oven
Centrífuga	-	-
Bomba de vacío	Arsa	AR-1500L
Potenciómetro	Hanna	HI 2210
Calorímetro	Perkin Elmer	TAC 7/DX
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución	Hitachi	Primade 1410
Columna de CLAR	Phenomenex	00F-4249-E0
Disolutor	Vankel	VK 700
Termobalanza	Ohaus	MB 45
Durómetro	Vander Kamp	VK 200
Micropipeta	Eppendorf	237405Z

7.2 Reactivos

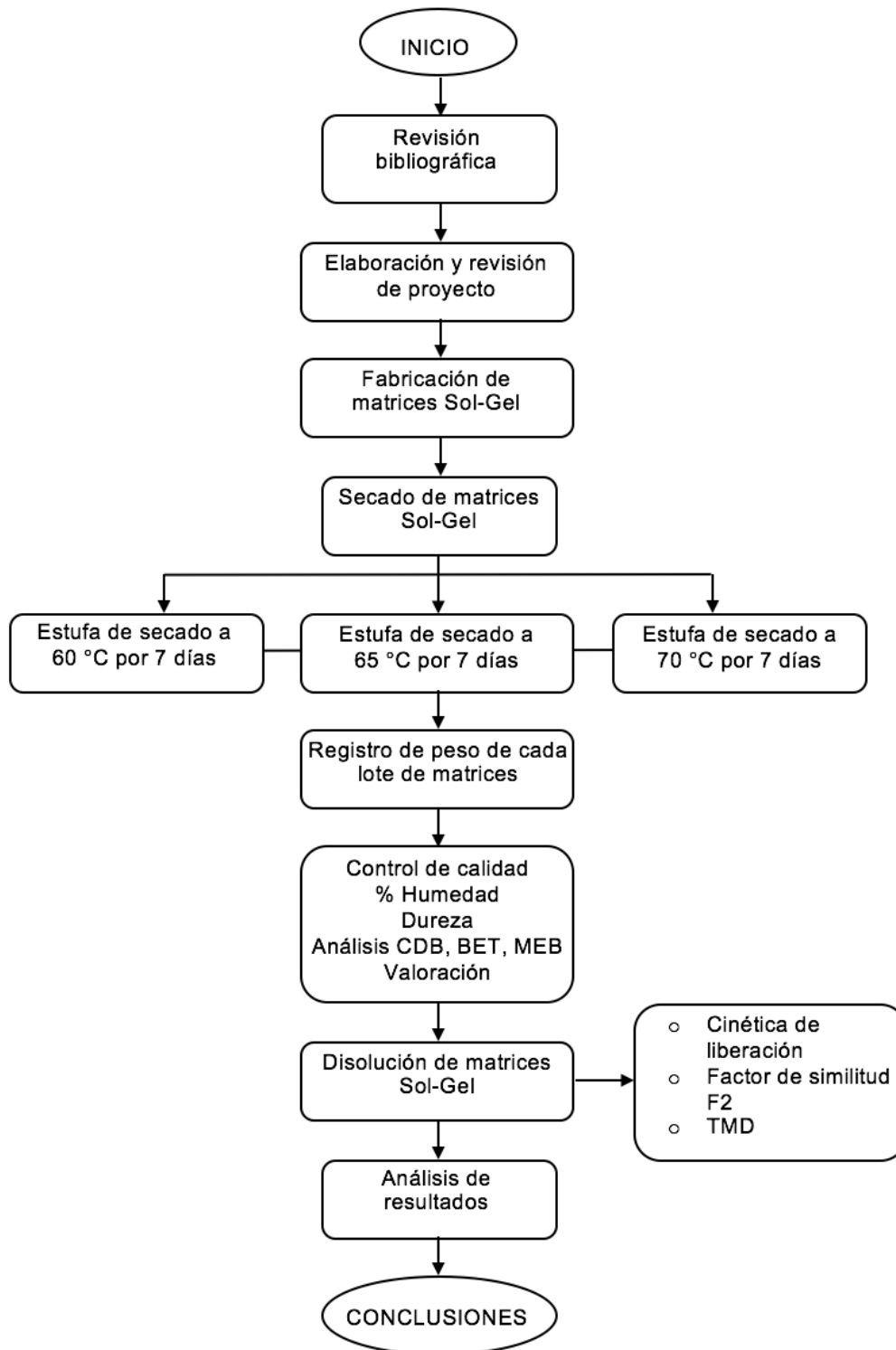
Tabla 2. Reactivos utilizados.

Reactivo	Marca	Lote	Pureza
Agua desionizada	-	-	-
Tetraetil-ortosilicato (TEOS)	J.T. Baker	0000132251	99.0%
Alcohol etílico	Tecsiquim	EAB-06-PP-R	99.5%
Alcohol metílico	Tecsiquim	TEC-488-PP-H	99.8%
Acetonitrilo	Tecsiquim	TEC-022-RA-H	99.5%
Fosfato monobásico de potasio	J.K. Baker	3246-05	99.5%
Fosfato dibásico de potasio	J.K. Baker	3252-05	99.5%
Ácido 1-octil sulfónico	Sigma-Aldrich	-	98%
Hidróxido de sodio	Macron	0000022894	-
Ácido clorhídrico	Baker Analyzed	9535-62	37.4%
Felodipino	Sigma-Aldrich	2.0	99.9%
Glibenclamida	Química Alkano	EGAA-B-13-0008	-

7.3 Material

Tabla 3. Materiales utilizados.	
Material	Marca
Matraz balón de tres bocas de 250 mL	Pyrex
Soporte universal	AESA
Canastilla de calentamiento	STACO ENERGY
Reóstato	STACO ENERGY
Parrilla de agitación	CIMAREC
Agitador magnético	-
Termómetro de inmersión total de -20 °C a 150 °C	Brannan
Desecador	-
Pipetas Pasteur	BRAND
Pipetas graduadas de 2, 5, 10 y 25 mL	Kimax
Vasos de precipitado de 10, 25, 50, 250 y 1000 mL	Pyrex
Vaso de plástico de 5 L	VITLAB
Pinzas de tres dedos	AESA
Papel Glassine	-
Probeta de 50 mL	Kimax
Matraces aforados de 10 y 100 mL	Kimax
Puntas para micropipeta	Eppendorf
Tubos de ensaye de 18x150 con y sin tapa de rosca	Pyrex
Equipo de filtración	ARO México
Crisoles de aluminio	Perkin Elmer
Espátula de acero	-
Vasos para disolutor	Vankel
Propelas para disolutor	Vankel

8 DIAGRAMA DE FLUJO



9 METODOLOGÍA

9.1 Fabricación de matrices Sol-Gel de glibenclamida (lote de 100 mL)

En un matraz balón de tres bocas se adicionaron 50 mL de tetraetil-ortosilicato (TEOS), 50 mL de etanol, 4 mL de agua desionizada y 0.16 mL de ácido clorhídrico 1.0 M. Se mantuvo la mezcla en agitación y calentamiento a $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ por un periodo de 1.5 horas. Al finalizar este tiempo, se abrió el sistema y se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de ácido clorhídrico 1.0 M, se cerró el sistema y se mantuvo en agitación constante la mezcla hasta que la temperatura de la mezcla descendió a temperatura ambiente. Posteriormente en un vaso de precipitado de 100 mL se adicionaron 100 mg de glibenclamida y 10 mL de etanol y se sonicó en un baño de agua durante 30 minutos. Al concluir esta etapa, se fraccionaron 25 mL de Sol y se adicionaron a la mezcla de glibenclamida y etanol, posteriormente se agitó por un lapso de 30 minutos. Al finalizar los 30 minutos de agitación, en un vaso de precipitado de 10 mL se adicionaron con ayuda de pipetas graduadas, 4 mL de Sol y 2 mL de hidróxido de sodio 0.1 M para obtener la mezcla Sol-Gel. Se agitó brevemente durante 15 segundos aproximadamente, se tomó con pipetas Pasteur el Sol-Gel y se dejó gelificar en las mismas. Se realizó el mismo procedimiento con el resto del Sol utilizando las mismas proporciones. Con una fracción de 25 mL de Sol, se elaboraron matrices Sol-Gel blanco.

9.2 Secado de matrices Sol-Gel

Tras la fabricación de las matrices Sol-Gel de glibenclamida y blanco, se dejaron secar los lotes obtenidos en una estufa de calentamiento a 60, 65 y 70 °C por siete días. Concluido el lapso de tiempo, se retiraron los monolitos, se dejaron enfriar y se registró el peso obtenido de cada lote. Las matrices Sol-Gel se colocaron en tubos de ensaye con tapa de rosca y se guardaron en el desecador.

9.3 Determinación del porcentaje de humedad de matrices Sol-Gel

Se pesó y distribuyó de manera homogénea en una charola de aluminio previamente tarada 1 g de matriz Sol-Gel, posteriormente se colocó la charola dentro de la termobalanza y se realizó el análisis a una temperatura de 100 °C durante 10 minutos. Se registró el porcentaje de humedad presente en las matrices.

9.4 Determinación de la dureza de matrices Sol-Gel

Se colocó la matriz Sol-Gel de aproximadamente 1 cm de longitud entre las dos platinas del durómetro, se activó el equipo para aumentar la presión de forma continua sobre la matriz hasta que se produjera la ruptura del monolito. Se realizó la medición de diez muestras teniendo la precaución de eliminar los fragmentos de las mismas antes de cada determinación y orientando las muestras en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Por último, se registró el valor máximo, mínimo y el valor promedio de las determinaciones.

9.5 Calorimetría diferencial de barrido (CDB) de matrices Sol-Gel

Se trituró una pequeña porción de la matriz Sol-Gel en un mortero. Se pesaron en un crisol de aluminio aproximadamente 3 mg de matriz Sol-Gel en la balanza microanalítica y se colocó con ayuda de una pinza la tapa del crisol teniendo la precaución de no rayar tanto la tapa como el crisol mismo. Se pesaron también 3 mg de estándar de glibenclamida y 3 mg de Indio siguiendo las instrucciones anteriores. Se colocó el crisol que contenía Indio dentro del calorímetro previamente encendido y abierta la llave de paso del oxígeno, para calibrar el calorímetro. Una vez calibrado, se ajustó la velocidad de calentamiento a 10 °C/min y los rangos de temperatura en los que se leyeron la muestra de glibenclamida (160 °C a 190 °C) y las muestras de las matrices Sol-Gel (125 °C a 200 °C). Se obtuvieron los termogramas correspondientes y los parámetros área bajo la curva, temperatura de entrada, temperatura de salida y la temperatura registrada en el punto más alto del endoterma.

9.6 Análisis Brunauer-Emmett-Teller (BET) de matrices Sol-Gel

Para realizar este control, se solicitó al laboratorio de catálisis del Instituto de Física de la UNAM la determinación de superficie de área específica mediante el método Brunauer-Emmet-Teller (BET), volumen total de poro y tamaño medio de poro mediante el modelo Barrett-Joyner-Halenda (BJH). Para ello, se realizó la medición en un equipo automatizado Quantachrome modelo Autosorb 1. Las matrices Sol-Gel se desgasificaron al vacío a una temperatura de 100 °C y se utilizó nitrógeno como molécula sonda (absorbato). Se realizó la adsorción de las matrices Sol-Gel a temperatura de nitrógeno líquido (-196.15 °C) para obtener isothermas de adsorción y de desorción en el intervalo de 0.05 a 0.99 de P/P°.

9.7 Microscopía electrónica de barrido (MEB) de matrices Sol-Gel

Para llevar a cabo este control, se solicitó al laboratorio de microscopia óptica del Instituto de Física de la UNAM la toma de fotografías de la superficie porosa de los monolitos Sol-Gel por medio de la técnica de microscopía electrónica de barrido.

Preparación de la muestra: Se sometieron a un proceso de disolución de 8 horas dos muestras de monolitos Sol-Gel secados a 60 °C y dos a 70 °C, utilizando como medio de disolución 500 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.5 en cada vaso, a una velocidad de 75 rpm y a una temperatura de 32 °C ± 0.5 °C.

Tratamiento con carbono amorfo: En una evaporadora de carbono, se colocaron las matrices Sol-Gel secadas a 60 °C y 70 °C sometidas al proceso de disolución y dos matrices Sol-Gel secadas a 60 °C y 70 °C sin ser sometidas al proceso de disolución, así como un monolito Sol-Gel blanco, en un molde específico que sostenía a las mismas. Se colocó un filamento de carbono entre los dos postes que se encuentran por encima de las muestras, se les aplicaron dos descargas de 35 A una vez que se llegó a un vacío de 50 miniTorr para lograr un depósito de carbono

amorfo efectivo sobre la muestra. Se realizó este procedimiento 3 veces para cada muestra.

Procedimiento: En un microscopio de barrido electrónico marca Jeol modelo JSM-7800F, se colocaron las muestras y se generó un vacío de 9.6×10^{-5} Pa antes de fijar el objetivo. Una vez teniendo el vacío requerido, se fijaron las condiciones de trabajo: intensidad de voltaje a 5 KeV, detector tipo LED, intervalo de distancia de trabajo (WD) a 6.9-7.7 nm y aumento de las lentes a x20000. Se obtuvieron las imágenes correspondientes a cada matriz Sol-Gel.

9.8 Valoración de matrices Sol-Gel

Equipo: Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Hitachi modelo Primaide 1410.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Se pesaron 0.0580 g de fosfato dibásico de potasio y 4.0740 g de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se transfirieron a un vaso de precipitado de 1 L con 400 mL de agua desionizada y se mantuvo en agitación. Se adicionaron 200 mL de agua desionizada y se continuó con la agitación hasta la disolución de los componentes. Se determinó el pH de la solución amortiguadora y se ajustó con hidróxido de sodio 0.1 M. Finalmente se adicionaron 1.2978 mg de ácido 1-octilsulfónico y se agitó.

Fase móvil: 200 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Acetonitrilo (45:55).

Condiciones del cromatógrafo de líquidos de alta resolución: El cromatógrafo estaba equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Phenomenex C8 (150 mm x 4.6 mm de diámetro), un tiempo de corrida de 5.5 minutos y una velocidad de flujo de 2.2 mL/minuto.

Estándar interno: Se pesaron y transfirieron 5 mg de felodipino a una matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con etanol (50 µg/mL), enseguida se transfirió con ayuda de una micropipeta 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (5 µg/mL).

Solución de referencia de glibenclamida: Se pesaron y transfirieron 5 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (0.5 mg/mL), enseguida se transfirió con ayuda de una micropipeta 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.05 mg/mL). Por último, de la solución anterior se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de la micropipeta 1 mL y se aforó con metanol (5 µg/mL).

Curva de calibración: Se pesaron y transfirieron 10 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (1 mg/mL), enseguida se transfirió con una micropipeta 1 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.1 mg/mL). Finalmente con la ayuda de una micropipeta se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mL y 1 mL de la solución de estándar interno a 50 µg/mL, posteriormente se aforaron todos los matraces con fase móvil (2, 4, 6, 8 y 10 µg/mL).

Preparación de la muestra: Se pesó y trituró en un mortero con pistilo una pequeña cantidad de matrices Sol-Gel y se tomó una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de principio activo. La muestra se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionó 1 mL de la solución de estándar interno a 50 µg/mL y se aforó el matraz con metanol (0.5 mg/mL). Se transfirió el contenido del matraz a tubos de ensaye y se centrifugaron a 400 rpm durante un periodo de 5 minutos. Posteriormente, se transfirió el contenido de los tubos a un vaso de precipitado de 30 mL teniendo la precaución de no resuspender el sedimento. De esta solución se transfirió con una micropipeta 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (0.05 mg/mL). Por último, de la solución anterior se transfirió con ayuda de una micropipeta 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (5

µg/mL). Se realizó este procedimiento por triplicado para cada lote de matrices Sol-Gel de glibenclamida.

Preparación de matriz Sol-Gel blanco: Se realizó el mismo procedimiento para la preparación de la muestra.

Procedimiento: Se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50 µL de las soluciones en el siguiente orden: blanco (fase móvil), blanco (matriz Sol-Gel), estándar interno, solución de referencia de glibenclamida, curva de calibración (2, 4, 6, 8 y 10 µg/mL) y muestras. Se obtuvieron los cromatogramas correspondientes y los parámetros área bajo la curva (mUA*s) y tiempo de retención (minutos). Finalmente, se calculó la concentración de glibenclamida mediante la curva de calibración.

9.9 Disolución de matrices Sol-Gel

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

Medio de disolución: 3.5 L de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.5. Se pesaron, transfirieron y disolvieron en un vaso de plástico de 5 L que previamente contenía 2 L de agua desionizada 20.0330 g de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se adicionó 1 L de agua desionizada y se disolvieron 5.0223 g de fosfato dibásico de potasio. Se adicionaron 500 mL de agua desionizada, se agitó y se determinó el pH de la solución. Se ajustó la solución amortiguadora al pH requerido con solución de hidróxido de sodio 1.0 M.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Se pesaron 0.0580 g de fosfato dibásico de potasio y 4.0740 g de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se transfirieron a un vaso de precipitado de 1 L con 400 mL de agua desionizada y se mantuvo en agitación. Se adicionaron 200 mL de agua desionizada y se continuó con la agitación hasta la disolución de los componentes. Se determinó

el pH de la solución amortiguadora y se ajustó con hidróxido de sodio 0.1 M. Finalmente se adicionaron 1.2978 mg de ácido 1-octilsulfónico y se agitó.

Fase móvil: 100 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Acetonitrilo (45:55).

Condiciones del cromatógrafo de líquidos de alta resolución: El cromatógrafo estaba equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Phenomenex C8 (150 mm x 4.6 mm de diámetro), un tiempo de corrida de 3.5 minutos y una velocidad de flujo de 2.2 mL/minuto.

Solución de referencia de glibenclamida: Se pesaron y transfirieron 5 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (0.5 mg/mL), enseguida se transfirió con ayuda de una micropipeta 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.05 mg/mL). Por último, de la solución anterior se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de la micropipeta 1 mL y se aforó con metanol (5 µg/mL).

Curva de calibración: Se pesaron y transfirieron 10 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol (1 mg/mL), enseguida se transfirió con una micropipeta 1 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.1 mg/mL). Finalmente con la ayuda de una micropipeta se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mL y se aforaron todos los matraces con fase móvil (2, 4, 6, 8 y 10 µg/mL).

Procedimiento: Se colocó en cada vaso del disolutor 1 muestra de matriz Sol-Gel equivalente a 5 mg de glibenclamida, con 500 mL de medio de disolución a 75 rpm y a una temperatura de $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por un lapso de 8 horas. Se tomaron alícuotas de cada vaso en los siguientes intervalos de muestreo: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos. Se colocaron las alícuotas en tubos de

ensaye de 13x100 y se midió el volumen con ayuda de una pipeta graduada. En cada intervalo de muestreo se inyectó al cromatógrafo volúmenes de 50 µL de las muestras. Previamente, se inyectaron volúmenes de 50 µL de blanco (medio de disolución), solución de referencia de glibenclamida y curva de calibración (2, 4, 6, 8 y 10 µg/mL). Se obtuvieron los cromatogramas correspondientes y los parámetros área bajo la curva (mUA*s) y tiempo de retención (minutos). Finalmente, se calculó la concentración de glibenclamida liberada mediante la curva de calibración y posteriormente el porcentaje de glibenclamida disuelto.

9.10 Comparación de perfiles de disolución

Se analizaron los perfiles de disolución obtenidos utilizando el tiempo medio de disolución (Brockmeir) como método modelo independiente. Se determinó la cinética de disolución (orden cero, primer orden, Hixson-Crowell y Higuchi) como método modelo dependiente y finalmente el modelo $Y_{ij}=\mu+S_i+e_{ij}$ como modelo estadístico para analizar el efecto de las diferentes condiciones de secado (S_i) evaluadas en la liberación de la glibenclamida contenida en las matrices Sol-Gel.

10 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El proceso Sol-Gel se ha utilizado en la actualidad como estrategia para encapsular fármacos con diversas ventajas, como mejorar el efecto terapéutico, reducir la probabilidad de los efectos adversos y de ser biocompatible.^{1,6,10} Al utilizar este proceso se obtienen como productos finales matrices monolíticas que son sistemas de liberación modificada en donde el principio activo se encuentra distribuido de manera uniforme en el polímero¹², y que además proporcionan perfiles de liberación controlada del fármaco.¹¹

Se sabe que el proceso Sol-Gel consiste en tres etapas principalmente: hidrólisis, condensación y secado, siendo esta última la etapa más crítica durante el proceso debido a que en este paso se da una transición del gel hacia una estructura porosa y de ello depende principalmente la estructura y propiedades del sistema matricial formado.^{15,16,17}

Se realizó el secado de los monolitos Sol-Gel bajo condiciones de presión atmosférica y a temperaturas de 60 °C, 65 °C y 70 °C, por lo tanto, se obtuvieron xerogeles²³ con propiedades mesoporosas (tamaño de poro de 2 a 50 nm)^{19,20}, lo que se analizará con más detalle a continuación.

10.1 Valoración

El contenido de fármaco en los sistemas matriciales es de suma importancia, ya que de ello depende principalmente conseguir un efecto terapéutico o no, tras la administración del medicamento, además es un parámetro que de manera indirecta puede explicar el grado de encapsulación del fármaco en la matriz Sol-Gel de silicio.

La encapsulación de la glibenclamida depende de la estructura de la pared de los poros de los materiales de sílice, la cual está constituida por una red desordenada

de puentes siloxano y grupos silanol libres. Estos grupos silanol libres pueden continuar reaccionando después de la etapa de gelificación, es decir, existe la etapa de envejecimiento en donde se da un reforzamiento de la red por una mayor condensación.^{19,20} De igual forma estos grupos pueden reaccionar con determinados fármacos, lo que hace posible que estos materiales puedan utilizarse como sistemas matriciales para la adsorción y liberación controlada del fármaco. Las interacciones entre los grupos funcionales orgánicos de la molécula de interés farmacológico y los grupos silanol dependen en gran medida de la pared del poro y el tipo de grupo funcional del fármaco. Una ventaja importante es que se logra conseguir una distribución homogénea del fármaco dentro de la matriz.⁴¹

Tabla 4. Contenido de glibenclamida en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.		
MUESTRA	mg DE GLIBENCLAMIDA/ g DE MONOLITO	
Monolitos secados a 60°C	\bar{x} =38.88	CV =15.86%
Monolitos secados a 65°C	\bar{x} =27.57	CV =11.11%
Monolitos secados a 70°C	\bar{x} =38.70	CV =3.21%

Mediante la valoración por CLAR se determinó la concentración de principio activo (en mg de glibenclamida/ gramo de monolito) presente en las matrices Sol-Gel sometidas a las diferentes condiciones de secado (Tabla 4). Se observa que la mayor concentración (38.88 mg/g) se obtuvo en los monolitos secados a 60 °C, mientras que en aquellos secados a 70 °C se obtuvo un valor muy similar (38.70 mg/g). Los monolitos Sol-Gel secados a 65 °C presentaron una concentración menor que aquellos secados a 60 y 70 °C (27.57 mg/g). Es importante resaltar la tendencia que presenta el CV, es decir, a menor temperatura de secado el CV es mayor y a mayor temperatura de secado el CV es menor.

Como se mencionó con anterioridad, con estos materiales se logra una distribución homogénea del fármaco, sin embargo, las condiciones de secado determinan en gran medida esta homogeneidad ya que al secar los monolitos a 70 °C se generan

poros estrechos que encapsulan a la glibenclamida más rápidamente que al secarlos a 60 °C, lo cual indica que se llega más rápido a la etapa de envejecimiento y la red polimérica se refuerza gracias a una mayor condensación.^{19,20} Al encapsular al fármaco de manera más rápida se asegura que la glibenclamida quede distribuida uniformemente en todo el monolito⁴¹, como es el caso de los monolitos secados a 70 °C (CV 3.21 %). Al llevar a cabo un secado con temperaturas más bajas, la encapsulación se produce de una manera más lenta provocando que el principio activo tienda a sedimentarse antes de que se genere la estructura entrelazada, dando como resultado monolitos sin una uniformidad de principio activo homogénea. Esto es posible observarlo en las matrices Sol-Gel secadas a 60 °C, en donde se obtuvo el valor más elevado de CV (15.86 %).

Es claramente notorio que al utilizar temperaturas de secado elevadas se obtendrán matrices Sol-Gel con una mayor uniformidad, lo cual es de suma importancia para conseguir una liberación adecuada del principio activo y por lo tanto, conseguir un efecto terapéutico.

10.2 Porcentaje de humedad

El contenido de humedad de un sólido puede ser expresado como base seca o base húmeda, sin embargo, es más conveniente expresarlo como base seca, es decir, la masa de agua que está presente en un sólido seco.⁴²

Es bien sabido que todo objeto o material húmedo al someterse a un proceso de secado perderá la humedad presente en el mismo^{21,22}, además, la temperatura utilizada en el proceso determinará en gran medida el porcentaje de humedad presente en el sólido, por lo tanto, el porcentaje de humedad en la muestra será inversamente proporcional a la temperatura de secado tal como se puede apreciar en la Tabla 5.

Tabla 5. Porcentaje de humedad presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.

MUESTRA	%HUMEDAD
Monolitos secados a 60°C	4.03
Monolitos secados a 65°C	3.07
Monolitos secados a 70°C	2.86

Se observan valores de porcentaje de humedad de 4.03 %, 3.07 % y 2.86 % en los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C, 65 °C y 70 °C respectivamente, debido a que la mayor parte del disolvente se elimina en la última fase del proceso de secado que consiste en la evaporación de dicho disolvente a una temperatura dada.^{21,22}

La humedad es un factor asociado con las propiedades fisicoquímicas del fármaco que afecta la disolución del mismo⁴³, además en estudios realizados se ha comprobado que el agua presente en los materiales actúa como medio de reacción disminuyendo el grado de disolución.⁴⁴

Como consecuencia, esta presencia de humedad tuvo repercusión en la liberación del fármaco a partir de la matriz Sol-Gel, ya que aquellos monolitos con menor porcentaje de humedad presentaron un mayor porcentaje de fármaco disuelto y viceversa. Es importante destacar la relevancia de este atributo de calidad ya que tiene un fuerte impacto y una enorme correlación con el proceso de disolución del sistema matricial y de cierta manera sirve como referencia para explicar el comportamiento de la disolución del monolito Sol-Gel.

10.3 Dureza

Este parámetro tiene importancia en las formas farmacéuticas sólidas debido a que estas siempre están sujetas a diferentes eventos durante el proceso de fabricación que pueden poner en riesgo su integridad y por lo tanto su calidad, debido a lo anterior se debe asegurar que el medicamento se encuentre en condiciones

adecuadas para resistir tales eventos y de esa manera garantizar la calidad del mismo.⁴⁵

La dureza de la matriz Sol-Gel podría estar determinada en parte durante la formación de la misma, ya que generalmente en un xerogel existen fuerzas de compresión (que dependen de la temperatura de evaporación de disolvente utilizada) sobre la masa del gel que afectan el grado en que el gel puede densificarse, ocasionando que el monolito se encoja debido a la resistencia a la compresión y por lo tanto, que este se agriete y tenga una dureza menor.²⁷ Normalmente se piensa que una dureza elevada siempre afecta la disolución del medicamento, sin embargo, hay estudios que demuestran que propiedades físicas como la dureza si afectan la velocidad de liberación del fármaco aunque no de manera significativa.^{46,47}

Tabla 6. Dureza presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.			
MUESTRA		DUREZA (KgF)	
Monolitos secados a 60°C	$\bar{x}=1.08$	Mín=0.4	Máx=2.7
Monolitos secados a 65°C	$\bar{x}=1.10$	Mín=0.5	Máx=2.8
Monolitos secados a 70°C	$\bar{x}=1.28$	Mín=0.8	Máx=2.4

Los valores obtenidos de dureza para las matrices Sol-Gel secadas a 60 °C, 65 °C y 70 °C fueron de 1.08 KgF, 1.1 KgF y 1.28 KgF respectivamente (Tabla 6). Se observa que la relación temperatura de secado-dureza es directamente proporcional²⁷, además de que la humedad presente en el mismo sistema también afecta la dureza aunque de manera inversamente proporcional.

Como se mencionó anteriormente, podría esperarse que el efecto de la dureza se viera reflejado en los perfiles de disolución, lo cual no fue así, ya que los monolitos Sol-Gel con mayor resistencia a la ruptura fueron los que presentaron el mayor porcentaje de fármaco disuelto (35.7226 %) tras el proceso de disolución de 8 horas

y aquellos con menor dureza presentaron el porcentaje de fármaco disuelto más bajo (10.6081 %) ^{46,47}.

Se graficaron también diagramas de caja y bigote para cada condición de secado evaluada (Figura 6).

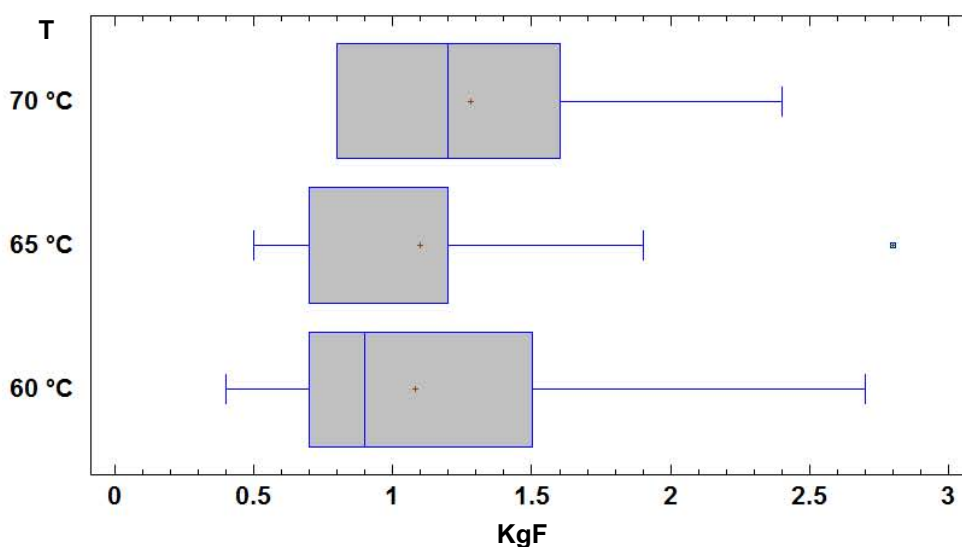


Figura 6. Diagrama de caja y bigote de los monolitos Sol-Gel sometidos a diferentes temperaturas de secado.

Se observa en el primer diagrama (temperatura de secado de 70 °C) que aproximadamente el 75 % de la población se encuentra entre el valor mínimo registrado de dureza (0.8 KgF) y el cuartil 3 (Q3=1.6 KgF). En el segundo diagrama (temperatura de secado de 65 °C) se puede distinguir que el 75 % de los valores obtenidos están por debajo de la mediana del primer diagrama, es decir, aproximadamente el 75 % de los valores de dureza están por debajo del valor de 1.2 KgF. En este diagrama también se observa un valor atípico de 2.8 KgF, el cual se pensaría que es un error debido al analista, ya que como se comentó más de la mitad de la población tienden a valores bajos de dureza. Es fácil de observar entre estas dos condiciones cómo la temperatura de secado afecta la dureza, ya que la mayor parte de la población se va distribuyendo hacia valores más bajos. Finalmente en el último diagrama de caja y bigote (temperatura de secado de 60

°C) el valor máximo de dureza obtenido fue de 2.7 KgF, que es incluso mayor que aquel máximo registrado a 70 °C, sin embargo, nuevamente al observar el valor mínimo (0.4 KgF) y valor del cuartil 3 (Q3=1.5 KgF), más del 50 % de los resultados se encuentran entre estos valores.

Por lo tanto, mediante esta herramienta estadística es posible observar que a mayor temperatura de secado la dureza de las matrices Sol-Gel aumenta.

10.4 Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido es un tipo de análisis térmico que permite monitorear procesos endotérmicos de fusión, ebullición, sublimación, vaporización, transiciones de fases y procesos exotérmicos de oxidación y cristalización. El fundamento de la técnica se basa en medir el flujo de calor hacia o desde una muestra generalmente cuando ésta se calienta.⁴⁸

Debido a los procesos que es capaz de monitorear dicha técnica, la calorimetría diferencial de barrido es una técnica termoanalítica que permite caracterizar diversas sustancias o determinar la forma física de una sustancia encapsulada.⁴⁹

La encapsulación del fármaco dentro de la red polimérica de la matriz Sol-Gel es importante ya que de ello depende la cinética de liberación, es decir, que este sistema sea de liberación modificada o no, debido a que al estar encapsulado la liberación se produce mediante difusión a través del sistema. Tanto la permeabilidad como la forma del sistema determinarán la velocidad de difusión del fármaco y por consiguiente la cinética de liberación a partir de la forma farmacéutica.⁵⁰

Mediante la calorimetría diferencial de barrido se obtuvieron termogramas de todos los monolitos Sol-Gel en las distintas condiciones de secado, en donde se logró observar que toda la glibenclamida en los sistemas matriciales se encuentra encapsulada (Figura 7).

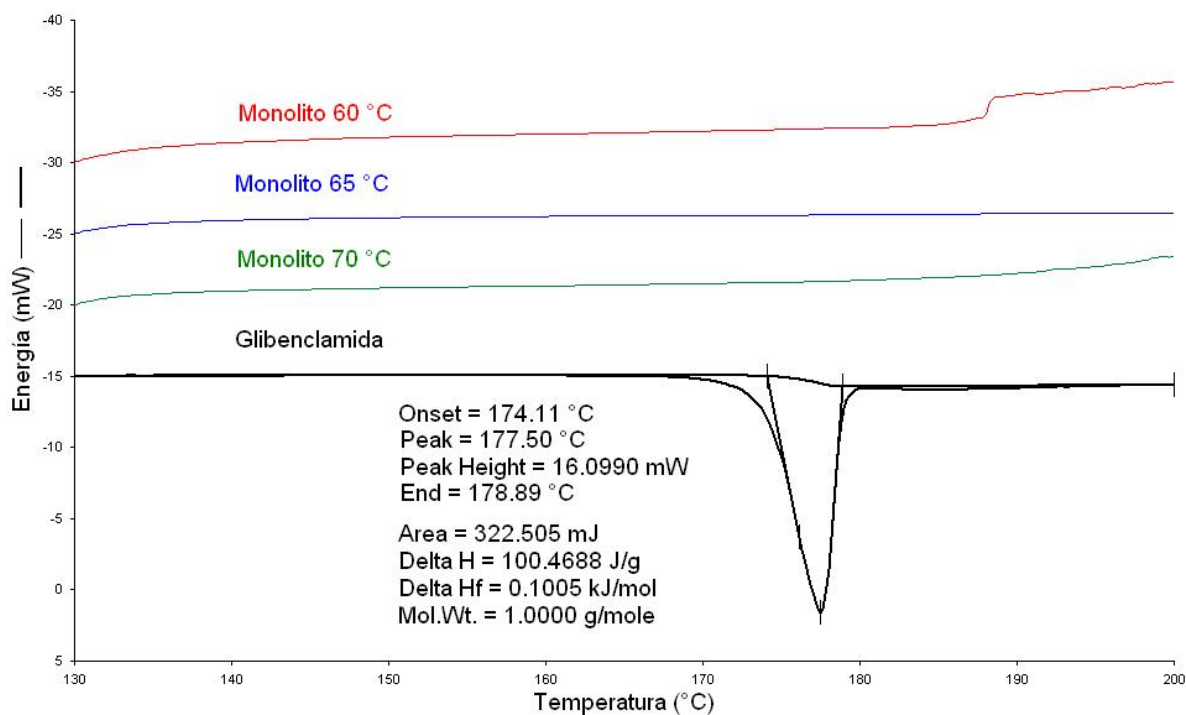


Figura 7. Termogramas de los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C, 65 °C, 70 °C y del estándar de glibenclamida.

Analizando los tres primeros termogramas únicamente se nota una línea recta durante todo el proceso de análisis, que indica que no se presentó ningún proceso endotérmico de fusión, indicando que efectivamente el fármaco está encapsulado en la red polimérica que se forma durante la etapa de condensación del proceso Sol-Gel.^{19,20} El último termograma que corresponde al estándar de glibenclamida contrasta los resultados de las matrices Sol-Gel evaluadas ya que presenta claramente una endoterma a los 177.5 °C que indica la fusión del principio activo.

Estos resultados son importantes debido a que la comprobación de la encapsulación de la glibenclamida en la matriz Sol-Gel garantiza que el fármaco se liberará a partir de la red polimérica del sistema monolítico dando como resultado una velocidad de liberación modificada.

10.5 Análisis BET

En un sistema matricial además de la solubilidad y el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución también son importantes la forma y el volumen de los poros en la matriz así como el área superficial de la matriz para la liberación del fármaco, los cuales pueden determinarse mediante un análisis BET.⁵¹

Como parámetro de las características mencionadas anteriormente se tendrá que las matrices Sol-Gel presentan un tamaño medio de poro que va desde 2 nm hasta 50 nm, es decir, serán sistemas mesoporosos^{19,20} y áreas de superficie específica bajas de aproximadamente 500-800 m²/g.²²

Tabla 7. Análisis BET de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.

MUESTRA	ÁREA BET (m ² /g)	VOLUMEN TOTAL DE PORO (cm ³ /g)	TAMAÑO MEDIO DE PORO (nm)
Monolitos secados a 60°C	385.7	1.0230	10.61
Monolitos secados a 65°C	428.9	1.1530	10.75
Monolitos secados a 70°C	346.6	1.0410	12.01

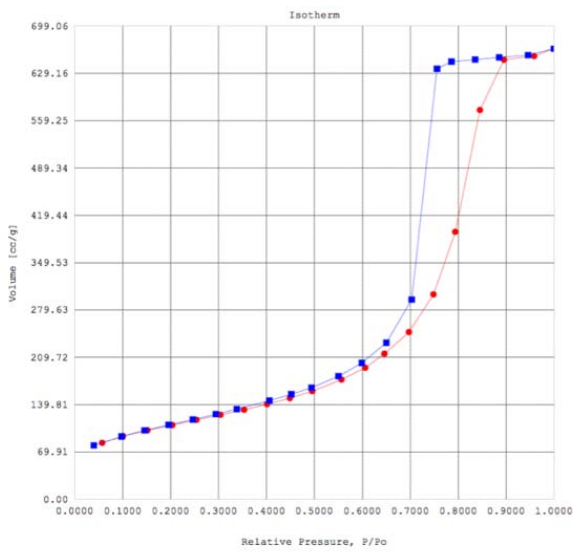
En los resultados del análisis BET (Tabla 7) se confirma que los productos finales obtenidos son materiales mesoporosos debido a que el tamaño medio de poro cae dentro del rango de 2 a 50 nm.⁵² Es importante destacar que, a mayor temperatura de secado, el tamaño de poro incrementa; se observa en la tabla 7 que los tamaños medio de poro son 10.61 nm, 10.75 nm y 12.01 nm para las condiciones de secado de 60 °C, 65 °C y 70 °C respectivamente. Los monolitos que presentan una mayor superficie expuesta al medio de disolución son aquellos secados a 60 °C y 65 °C (385.7 m²/g y 428.9 m²/g respectivamente), se esperaría que las matrices Sol-Gel secadas bajo estas condiciones presentaran el mayor porcentaje de fármaco disuelto pero es importante resaltar que los monolitos secados a 60 °C presentan el volumen total de poro más bajo (1.0230 cm³/g) lo que indica que existen menos

poros y de menor tamaño en comparación con las matrices Sol-Gel que se secaron a 65 °C y 70 °C, por lo tanto, el medio de disolución tendrá un espacio menor para penetrar el sistema monolítico.

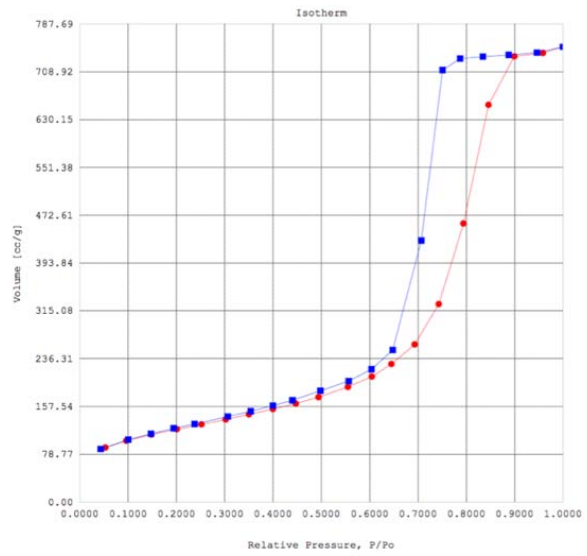
Por otra parte, los monolitos Sol-Gel secados a 70 °C son los que presentan la menor área superficial (346.6 m²/g), además presentan una cantidad de poros ligeramente mayor que aquellos secados a 60 °C, es decir, el volumen total de poros es de 1.0410 cm³/g. A pesar que los monolitos evaluados a 65 °C son los que presentan el mayor volumen total de poros (1.1530 cm³/g) no son los que presentan el mayor porcentaje de fármaco disuelto.

Otra manera de clasificar un material en función de su porosidad es de acuerdo con la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), que consiste en la obtención de isothermas de adsorción mediante mediciones de adsorción de gas para determinar el área superficial y la distribución y tamaño de los poros. Existen básicamente seis tipos de isothermas de adsorción (I, II, III, IV, V y VI), los cuales dependen de las propiedades porosas del material a analizar.⁵²

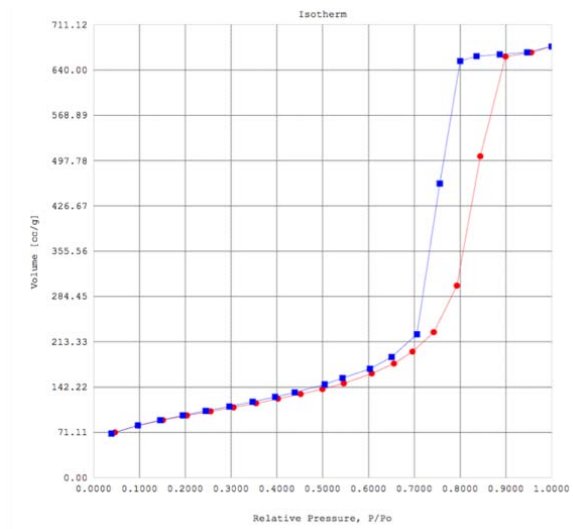
Se presenta también la figura 8, que representa las isothermas de adsorción generadas. Se aprecia que todas las isothermas obtenidas pertenecen a la clasificación IV de la IUPAC característica de materiales mesoporosos (ejemplo: geles de óxido).⁵²



a)



b)



c)

Figura 8. a) Isoterma del monolito Sol-Gel secado a 60 °C, b) Isoterma del monolito Sol-Gel secado a 65 °C y c) Isoterma del monolito Sol-Gel secado a 70 °C.

El comportamiento de adsorción en materiales mesoporosos está determinado por las interacciones adsorbente-adsorbente y también por las interacciones entre las moléculas en el estado condensado. La adsorción multicapa-monocapa inicial en las paredes sigue el mismo camino que en la isoterma tipo II, seguida de la condensación de los poros (fenómeno por el cual un gas se condensa en fase líquida en un poro a una presión P menor que la presión de saturación P° del líquido). Adicionalmente una característica típica de las isothermas tipo IV es una meseta de saturación final que es claramente observable en las isothermas de adsorción obtenidas.^{53,54}

Resumiendo lo descrito, lo que determinó en gran medida la liberación del fármaco fue el tamaño de poro y, como se mencionó con anterioridad, los que presentaron el mayor tamaño medio de poro fueron las matrices Sol-Gel secadas a 70 °C, seguidas de aquellas secadas a 65 °C y 60 °C.

10.6 Microscopía electrónica de barrido

Mediante esta técnica de análisis, los electrones generalmente se aceleran a altas energías de entre 2 y 1000 KeV para hacerlos incidir sobre la muestra a analizar. Si la muestra no es conductora, esta será sometida a un recubrimiento de oro o carbón amorfo. Una vez que el haz incide en la muestra se generan electrones retrodispersados y secundarios que son captados por los detectores del equipo y transformados en imágenes.⁵⁵

En las imágenes obtenidas (figuras 9-11) se aprecia una morfología globular o aglomerados debidos a la catálisis ácida para la formación de las matrices Sol-Gel.⁵⁶ Además, es importante destacar la presencia de los mesoporos en las imágenes obtenidas de los monolitos Sol-Gel que no fueron sometidos al proceso de disolución y aquellos que se sometieron al tiempo de disolución de 8 horas.

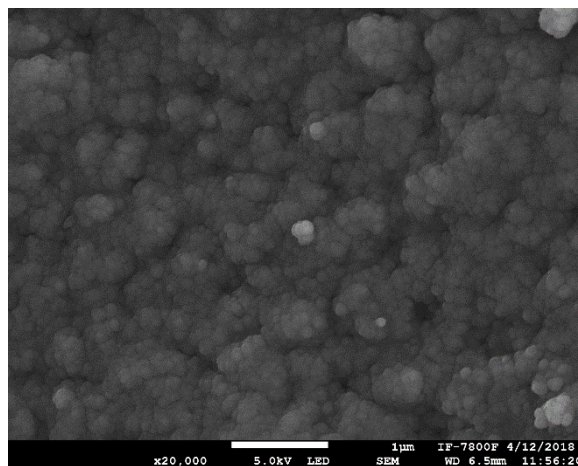
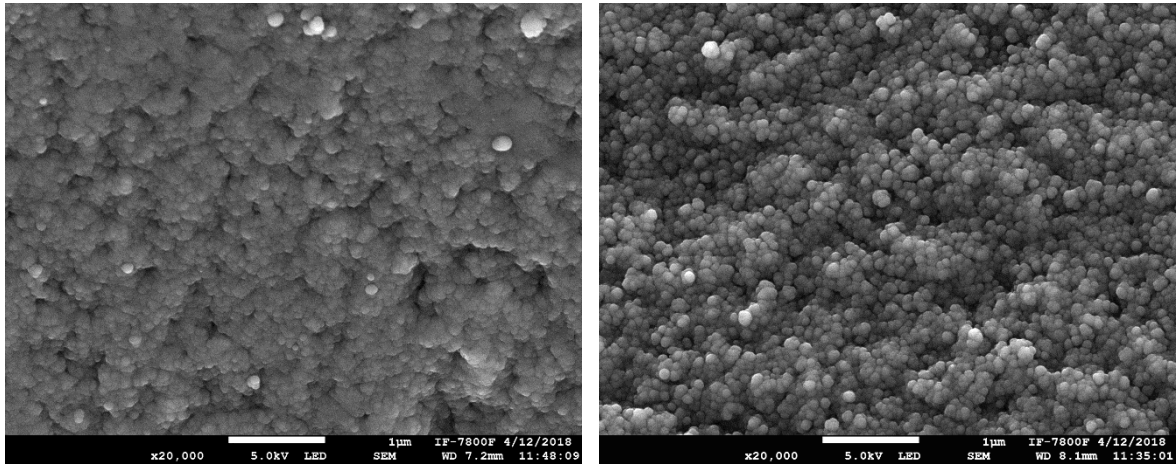


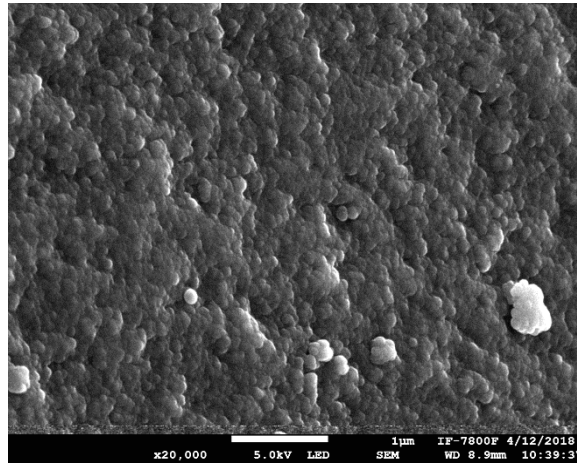
Figura 9. Monolito Sol-Gel blanco a x20000.

En la Figura 9, los poros del sistema son claramente visibles en algunas regiones de la matriz Sol-Gel blanco al utilizar una resolución de x20000 y nuevamente se hace hincapié en la morfología obtenida debida a las condiciones ácidas durante la etapa de condensación del proceso Sol-Gel.^{14,56}



a)

b)



c)

Figura 10. Monolitos Sol-Gel secados a 60 °C a x20000 a) Sin ser sometido a disolución, b) Sometido a disolución en vaso 1 y c) Sometido a disolución en vaso 2.

En la figura 10, son claramente observables los poros formados debido a la última etapa del proceso Sol-Gel, el secado, en donde se da la transformación del gel hacia una estructura sólida porosa.¹⁴ Al realizar un proceso de secado de las matrices, se llevará a cabo una transferencia de calor para evaporar la humedad y una transferencia de masa en forma de humedad interna a la superficie de la matriz para su posterior evaporación, lo que da como resultado la formación de la estructura porosa.²⁹

También es posible observar la diferencia entre las matrices Sol-Gel sometidas a disolución y aquella que no fue sometida al proceso de disolución, es decir, se notan poros más estrechos en el monolito antes de entrar en contacto con algún medio de disolución. La razón de lo mencionado es debido a que el líquido del medio de disolución penetra la matriz a través del sistema de poros, disuelve el principio activo y posteriormente libera al mismo a través de los mesoporos.^{34,35}

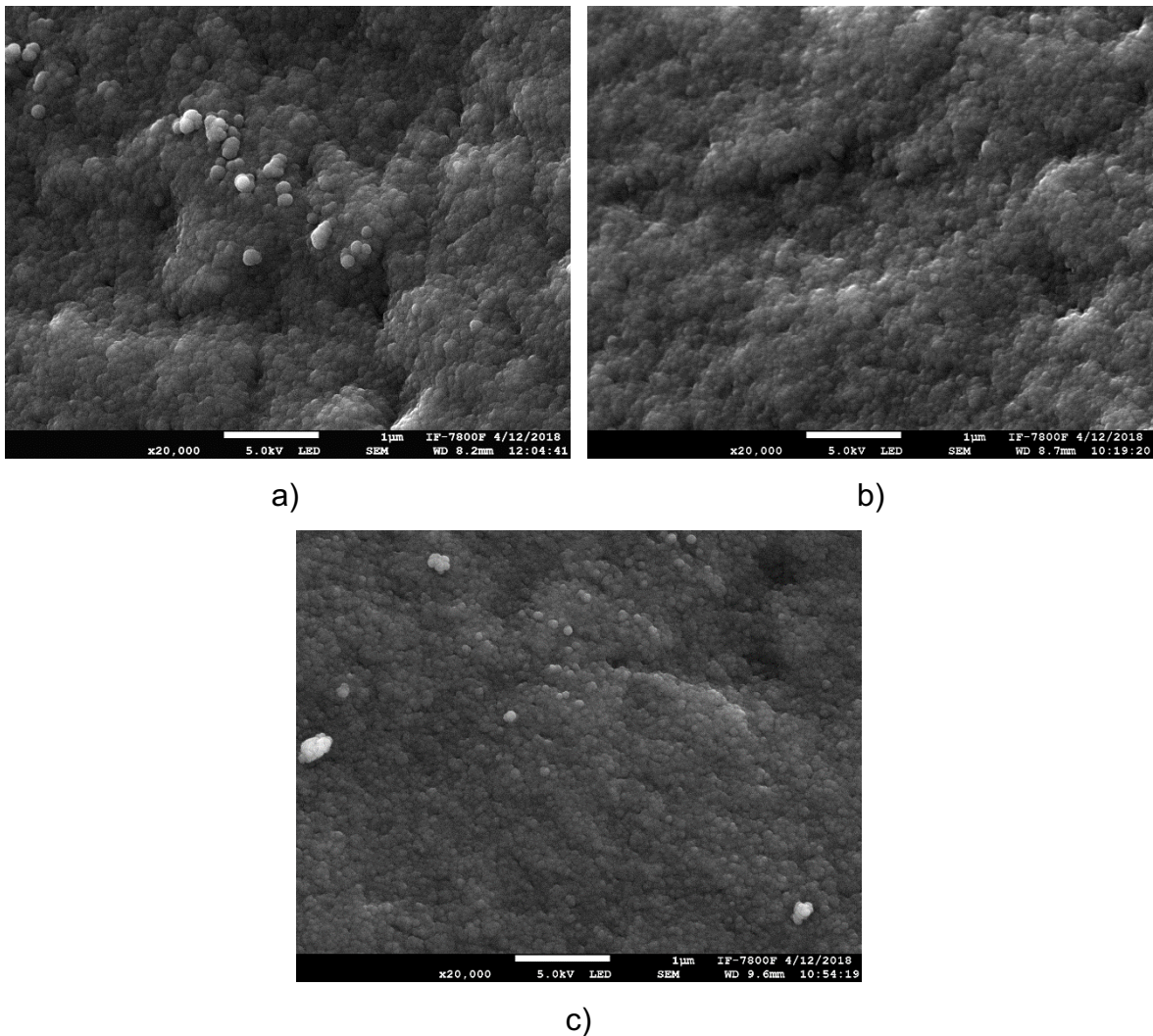


Figura 11. Monolitos Sol-Gel secados a 70 °C a x20000 a) Sin ser sometido a disolución, b) Sometido a disolución en vaso 1 y c) Sometido a disolución en vaso 2.

Finalmente en la figura 11, se observan también las características mencionadas anteriormente; morfología glomerular resultado del pH ácido utilizado en el proceso Sol-Gel⁵⁶, formación de poros debido a la etapa de secado^{14,29} y poros más abiertos en los monolitos Sol-Gel sometidos a disolución gracias a la entrada del medio de disolución en los mismos.^{34,35} En este punto, lo importante es observar de manera más esquemática los resultados obtenidos en el análisis BET, es decir, observar la diferencia que existe entre los poros de las matrices Sol-Gel secadas a 60 °C y aquellas secadas a 70 °C. Los resultados arrojados por BET indican que el tamaño medio de poro es menor en los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C. Al observar la figura 10 y compararla con la figura 11, efectivamente es notoria la diferencia del tamaño en los poros obtenidos, en la primera se observan poros más pequeños que los de la segunda figura.

En resumen, las imágenes obtenidas de MEB permiten observar de manera un poco más gráfica los resultados del análisis BET, lo que a su vez permitirá un mayor entendimiento de la cinética y mecanismo de liberación del fármaco a partir del sistema matricial.

10.7 Perfiles de disolución

Es importante entender el mecanismo de liberación de los fármacos a partir de la forma farmacéutica que los contiene, en este caso la liberación de la glibenclamida a partir del sistema matricial en el que se encuentra dispersa, ya que mediante esta prueba se puede brindar seguridad y eficacia al paciente que consume el medicamento que ha sido evaluado bajo normas estrictas de control de calidad.⁵⁷

En una matriz monolítica el fármaco se libera a partir de un polímero poroso y la velocidad de liberación del principio activo generalmente no es constante y disminuye al paso del tiempo, sin embargo, estudios demuestran que fármacos de baja solubilidad, tal es el caso de la glibenclamida, se liberan de una mejor manera al ser incorporados en sílice mesoporosa.³² Una vez que la matriz es sumergida en

el medio de disolución, los poros se llenan con dicho medio y el fármaco comienza a disolverse dentro de los poros.⁵¹

Se obtuvieron los perfiles de disolución de glibenclamida a partir de los monolitos para cada condición de secado utilizada (Figura 12). Los monolitos Sol-Gel secados a 70 °C presentaron el mayor porcentaje de liberación (35.7%), seguido de los secados a 65 °C (33.6%) y finalmente aquellos secados a 60 °C (10.6%). Como se mencionó en el numeral 11.2 de “porcentaje de humedad”, esta tendencia en los valores de porcentaje de liberación puede deberse en parte a la humedad que existe en las matrices Sol-Gel, sin embargo, la tendencia depende mayormente del tamaño y volumen de poro^{19,20,52}, así como del área superficial del sistema monolítico.²²

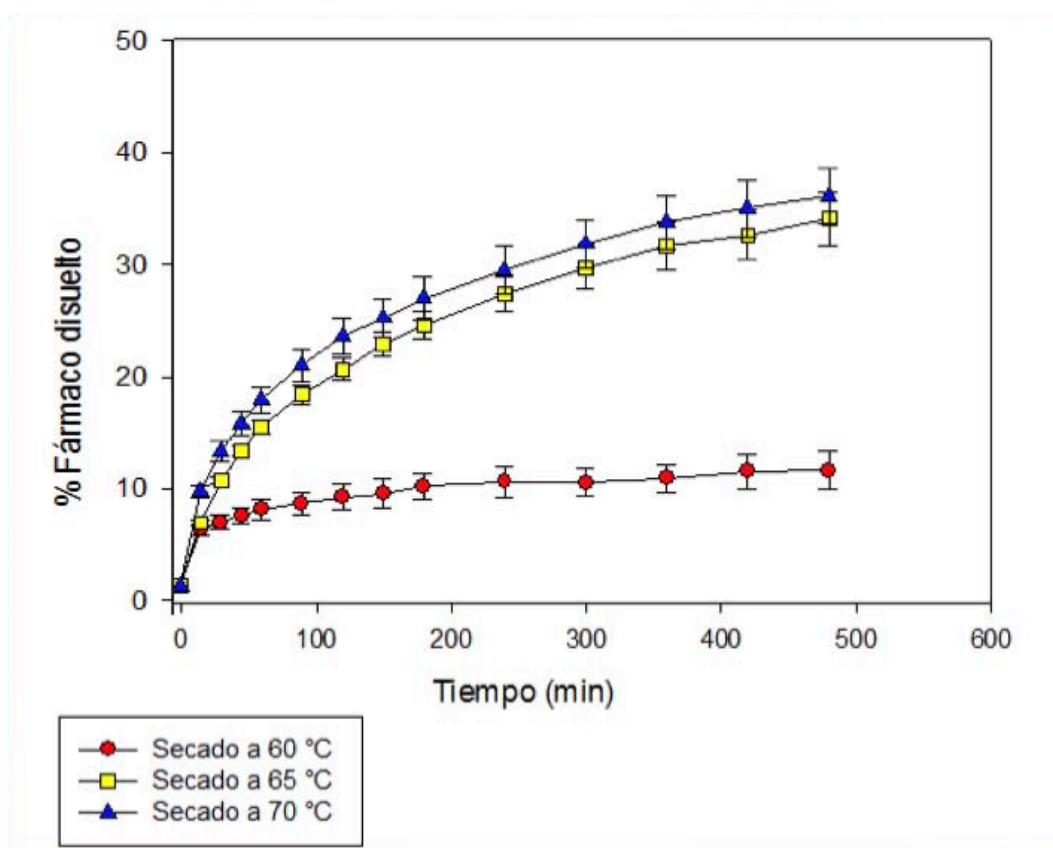


Figura 12. Perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel sometidos a diferentes temperaturas de secado.

Básicamente la liberación estuvo determinada por el tamaño del poro, es decir, en los monolitos secados a 70 °C se obtuvo el mayor tamaño de poro. Al tener poros más grandes se permitió la entrada de una mayor cantidad de medio de disolución, lo que generó un mayor porcentaje de fármaco disuelto, posteriormente este difundió al exterior debido a un gradiente de concentración^{34,58}, contrariamente a los monolitos secados a 60 °C, en donde se obtuvo el menor tamaño de poro. De igual manera al ser un poro más pequeño, entra una menor cantidad de medio de disolución y por lo tanto el porcentaje disuelto de principio activo es menor.

10.8 Comparación de perfiles de disolución

10.8.1 Método modelo independiente

10.8.1.1 Tiempo medio de disolución (TMD)

Este parámetro permite explicar la velocidad con la que se libera el fármaco en el medio, podría considerarse que el valor del TMD es directamente proporcional al porcentaje de fármaco liberado. Si se tienen valores elevados de TMD el porcentaje disuelto de fármaco será mayor y viceversa. En este caso al ser una forma farmacéutica de liberación controlada este parámetro indica el efecto retardante que ejerce la matriz Sol-Gel en la liberación, la cual es dada por la lixiviación del fármaco a través de los poros y capilares del sistema.³²

Tabla 8. Disolución de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.	
MUESTRA	TMD (min)
Monolitos secados a 60°C	6.82
Monolitos secados a 65°C	43.89
Monolitos secados a 70°C	42.37

Se obtuvieron valores de TMD de 6.82, 43.89 y 42.37 min en las matrices Sol-Gel secadas a 60 °C, 65 °C y 70 °C respectivamente (Tabla 8). Nuevamente es importante destacar la semejanza en los valores obtenidos en las condiciones de 65 °C y 70 °C. Se observa claramente que la matriz ejerce un mayor efecto retardante en la liberación de la glibenclamida cuando estas se secan a 60 °C, esto es posible observarlo también en los perfiles de disolución.

10.8.2 Método modelo dependiente

10.8.2.1 Cinética de liberación

La cinética de liberación de los fármacos permite explicar cómo se libera el fármaco a partir de la forma farmacéutica en la que se encuentra. En el caso de una matriz porosa donde el fármaco se encuentra disperso en el sistema, este se va a liberar principalmente por difusión³³, es decir, el líquido disuelve el fármaco y difunde al exterior por medio de un gradiente de concentración.³⁴

Algunos factores que afectan también a la liberación del principio activo son el pH del Sol durante la etapa de condensación, es decir, depende en gran medida del ácido utilizado. En este trabajo se utilizó ácido clorhídrico 1.0 M lo que generó matrices Sol-Gel mesoporosas.^{15,37}

El secado es el factor que tendrá el mayor impacto en la liberación del fármaco, ya que como se ha mencionado, de ello depende principalmente el tamaño de poro y la tortuosidad de los mismos.²³

Tabla 9. Disolución de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.

MUESTRA	CINÉTICA ORDEN CERO r^2	CINÉTICA PRIMER ORDEN r^2	MODELO HIGUCHI r^2	MODELO HIXSON- CROWELL r^2
Monolitos secados a 60°C	0.8398	0.8428	0.9250	0.8418
Monolitos secados a 65°C	0.8903	0.9170	0.9742	0.9177
Monolitos secados a 70°C	0.8972	0.9242	0.9797	0.9157

En la tabla 9, es posible observar que las matrices Sol-Gel obtenidas de todas las condiciones de secado evaluadas se ajustan a un modelo de liberación tipo Higuchi que es característico de matrices porosas de liberación controlada y el cual establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo debido a factores como la difusividad y solubilidad del fármaco en el medio, la porosidad de la matriz y la tortuosidad de los poros.³²

10.8.3 Método estadístico

Se utilizó el modelo estadístico $Y_{ij} = \mu + S_i + e_{ij}$ con un intervalo de confianza del 95% para evaluar el porcentaje de fármaco liberado a partir de la matriz Sol-Gel tras el proceso de disolución de 8 horas para analizar si existe alguna diferencia significativa entre las condiciones de secado evaluadas. Se estableció una hipótesis nula (H_0) y una hipótesis alterna (H_1):

H_0 : no existe diferencia significativa entre las condiciones de secado.

H_1 : existe diferencia significativa entre las condiciones de secado.

Se observa en la tabla 10, que $F_{calculada}$ es mayor que F_{tablas} , por lo tanto se rechaza H_0 , lo que indica que existe diferencia significativa entre las condiciones de secado utilizadas. Sin embargo, en la tabla 11, al ser la $F_{calculada}$ menor que F_{tablas} al comparar únicamente las condiciones de secado de 65 °C y 70 °C se acepta H_0 .

Entonces es posible utilizar las condiciones de secado de 65 °C y 70 °C para obtener productos con cualidades de disolución similares.

Tabla 10. ANOVA de un factor del porcentaje disuelto de fármaco de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.

FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	F _{calculada}	F _{tablas}
Secado	1828.3152	2	914.1576	16.8381	3.2594
Error	1954.4721	36	54.2908	-----	-----

Tabla 11. ANOVA de un factor del porcentaje disuelto de fármaco de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a las condiciones de secado de 65 °C y 70 °C.

FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA DE CUADRADOS	F _{calculada}	F _{tablas}
Secado	39.6850	1	39.6850	0.4969	4.2596
Error	1916.5144	24	79.8547	-----	-----

Como consecuencia, se confirma que el secado es un parámetro crítico durante el proceso Sol-Gel que determina las propiedades de la sistema monolítico, entre ellas el tamaño y volumen de poro que son las cualidades principales que influyen en la disolución y liberación de la glibenclamida.

11 CONCLUSIONES

Se obtuvieron matrices monolíticas Sol-Gel con propiedades mesoporosas en todas las condiciones de secado utilizadas, las cuales permiten controlar la velocidad de liberación del fármaco, siguiendo un mecanismo de liberación de tipo Higuchi, es decir, cinética de liberación característica de formas farmacéuticas de liberación modificada.

12 REFERENCIAS

1. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Suiza: International Diabetes Federation; 2006. p. 5.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Suiza: International Diabetes Federation; 2017.
3. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: FDM; 2014.
4. Alvarez M, Ortiz O, Hernández A, López R. An alcohol-free SiO₂ sol-gel matrix functionalized with acetic acid as drug reservoir for the controlled release of pentoxifylline. *J Nanomater.* 2014; ID 853967.
5. Aristil PM. Manual de farmacología básica y clínica. 6^a ed. México, Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 129.
6. PubChem Open Chemistry Database. Glyburide: PubChem; 2017.
7. Vivas N, Lina Bard MJ. Insulina y drogas para el tratamiento de la diabetes. México, 2004. p. 13.
8. Luzi L, Pozza G. Glibenclamide: an old drug with a novel mechanism of action? *Acta Diabetol.* 1997; 34(4): 239-244.
9. Longo L, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Losclazo J. Diabetes mellitus. En: *Principios de medicina interna.* 18^a ed. México, Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 2997.
10. Diabeta® (glyburide) Tablets USP. Glyburide precautions. Bridgewater, NJ: USP; 2009.
11. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *Bioimpacts.* 2012; 2(4): 175-187.
12. Vila JL. Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. España, Madrid: Editorial Síntesis; 2001. p. 383-386.

13. Kato M, Sakai-Kato K, Toyo'oka T. Silica sol-gel monolithic materials and their use in a variety of applications. *J of Sep Sci*. 2005; 28(15): 1893-1908.
14. Palma MT, Acuña R, Espinosa A, Padrón G. Estado del arte del proceso Sol-Gel en México. *Ciencia ergo sum*. 2010; 17(2): 183-185.
15. Cervantes ML. Etapas del proceso Sol-Gel. En: *Diseño y síntesis de materiales "a medida" mediante el método Sol-Gel*. Madrid: UNED; 2015.
16. Brinker CJ, Scherer GW. *The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. San Diego, CA: Academic Press; 1990. p. 365.
17. Korteso P, Ahola M, Kangas M, Leino T, Laakso S, Vuorilehto L, Yli-Urpo A, Kiesvaara J, Marvola M. Alkyl-substituted silica gel as carrier in the controlled release of dexmedetomidine. *J Controlled Release*. 2001; 76(3): 227-238.
18. Ocotlán-Flores J, Saniger J. Catalyst-free SiO₂ sonogels. *J Solgel Sci Technol*. 2006; 39(3), 235–240.
19. Gill I, Ballesteros A. Encapsulation of biologicals within silicate, siloxane, and hybrid sol-gel polymers: an efficient and generic approach. *J Ame Chem Soc*. 1998; 120(34): 8587–8598.
20. Finnie K, Jacques D, McGann M, Blackford M, Barbé C. Encapsulation and controlled release of biomolecules from silica microparticles. *J Mater Chem*. 2006; 16(46): 4494–4498.
21. Durães L, Ochoa M, Rocha N, Patrício R, Duarte N, Redondo V, Portugal A. Effect of the drying conditions on the microstructure of silica based xerogels and aerogels. *J Nanosci Nanotechnol*. 2012; 12(8): 6828-6834.
22. Andrade Espinosa G, Rangel Méndez JR (dir), Escobar Barrios VA (dir). *Síntesis de xerogeles de sílice como soporte de partículas de hidro(óxidos) de hierro para la adsorción de arsénico presente en solución acuosa [Tesis doctoral]*. San Luís Potosí: Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.; 2011.
23. Segal D. *Chemical synthesis of advanced ceramic materials*. New York, USA.: Cambridge University Press; 1989. p. 70-71.

24. Pavón Duarte A, Esquivias Fedriani LM (dir), Morales Flórez V (dir). Puesta a punto de un sistema de secado supercrítico para la obtención de aerogeles [Tesis]. Sevilla: Facultad de Física, Universidad de Sevilla; 2017.
25. Levy D, Zayat M. The sol-gel handbook: synthesis, characterization and applications. Weinheim: Wiley-VCH; 2015. p. 320.
26. Kajihara K. Recent advances in sol-gel synthesis of monolithic silica and silica-bases glasses. *J Asian Cer Soc.* 2013; 1(2): 121-133.
27. Iler R. The colloid Chemistry of silica and silicates. New York, USA.: Cornell University Press; 1955. p. 137.
28. Conder E, Cosbie A, Gaertner J, Hicks W, Huggins S, MacLeod C, Remy B, Yang B, Engstrom J, Lamberto D, Papageorgiou C. The pharmaceutical drying unit operation: An industry perspective on advancing the science and development approach for scale-up and technology transfer. *Org Process Res Dev.* 2017; 21(3): 420-429.
29. Haghi A, Ghanadzadeh H. A study of termal drying process. *Indian J Chem Technol.* 2005; 12: 654-663.
30. Metzger T, Tsotsas E. Influence of por size distribution on drying kinetics: A simple capillary model. *Drying Technol.* 2005; 23: 9-11.
31. Hernández J, Quinto P. Secado de medios porosos: una revisión a las teorías actualmente en uso. *Científica.* 2005; 9(2): 63-71.
32. Mellaerts R, Mols R, Jammaer J, Aerts C, Annaert P, Van Humbeeck J, Van den Mooter G, Augustijns P, Martens J. Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica. *Eur J of Pharma Biopharm.* 2008; 69(1), 223–230.
33. Saltzman WM. Drug delivery engineering principles for drug therapy. Oxford and New York: Oxford University Press; 2001. p. 245.
34. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci.* 1963; 52: 1145–1149.
35. Mahato RI, Narang AS. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery. 2^a ed. Florida, Boca Ratón: CRC Press; 2008. p. 34-35.

36. Qu H, Radin S, Ducheyne P. Release kinetics from porous xerogels determined by sol-gel synthesis, porous nanostructure and immersion. *Adv Biomater Dev Med*. 2014; 1(1): 11-17.
37. Radin S, Falaize S, Lee M, Ducheyne P. In vitro bioactivity and degradation behavior of silica xerogels intended as controlled release materials. *Biomaterials*. 2002; 23(15): 3113–3122.
38. Radin S, Ducheyne P, Kamplain T, Tan B. Silica sol-gel for the controlled release of antibiotics. I. Synthesis, characterization, and in vitro release. *J Biomed Mater Res*. 2001; 57(2): 313–320.
39. Gorle B, Smirnova I, McHugh M. Adsorption and thermal release of highly volatile compounds in silica aerogels. *J Supercrit Fluids*. 2009; 48(1): 85–92.
40. Romero Fuentes OR, Sánchez González EG (dir). Efecto del secado en la liberación de glibenclamida contenida en matrices Sol-Gel [Tesis de licenciatura]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
41. Doadrio Villarejo AL, Doadrio Villarejo JC. Aplicaciones de la cromatografía de líquidos en la liberación controlada de fármacos en materiales mesoporosos ordenados. Vallet Regí M, Doadrio Villarejo AL. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: Avances y perspectivas. Madrid: Instituto de España. p. 67.
42. Universidad Politécnica de Catalunya. Conceptos de secado. UPC; 2017.
43. Ghayas S, Sheraz MA, Anjum F, Baig MT. Factors influencing the dissolution testing of drugs. *J Health Res*. 2013; 1(1): 1-11
44. Rohrs B, Thamann T, Gao P, Stelzer D, Bergren M, Chao R. Tablet dissolution affected by a moisture mediated solid-state interaction between drug and disintegrant. *Pharm Res*. 1999; 16(12): 1850-1856.
45. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11^a Ed. México: Secretaría de Salud – Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014. p. 521.
46. Fassihi AR. Kinetics of drug release from solid matrices: effect of compaction pressure. *Int J Pharm*. 1987; 37(1-2): 119-125.

47. Badshah A, Subhan F, Rauf K, Bukhari N, Shah K, Khan S, Ahmed Z, Khan I. Development of Controlled-Release Matrix Tablet of Risperidone: Influence of Methocel®- and Ethocel®-Based Novel Polymeric Blend on *In Vitro* Drug Release and Bioavailability. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2011; 12(2): 525-533.
48. Craig DQ, Reading M. Thermal analysis of pharmaceuticals. USA, New York: CRC Press; 2007. p. 2.
49. Toti US, Kumbar S, Laurencin C, Mathew R, Balasubramaniam D. Handbook of Medical Textiles. USA: Woodhead Publishing; 2011. p. 173–197.
50. Andersson J, Rosenholm J, Lindén M. Mesoporous silica: An alternative diffusion controlled drug delivery system. In: Ashammakhi N. Topics un multifunctional biomaterials and devices. 2008. p. 8.
51. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci*. 1961; 50(10): 874-875.
52. Sing KS. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure & Appl. Chem*. 1982; 54(11): 2201-2218.
53. Thommes M, Kaneko K, Neimark A, Olivier J, Rodriguez-Reinoso F, Rouquerol J, Sing KS. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure & Appl. Chem*. 2015: 8.
54. Schneider P. Adsorption isotherms of microporous-mesoporous solids revisited. *Appl Catal A Gen*. 1995; 129(2): 157-165.
55. Vernon-Parry KD. Scanning electron Microscopy: an introduction. III-Vs Review. 2000; 13(4): 40-44.
56. Bryans T, Brawner V, Quitevis E. Microstructure and Porosity of Silica Xerogel Monoliths Prepared by the Fast Sol-Gel Method. *J Solgel Sci Technol*. 2000; 17(3): 211-217.
57. López EP. Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector electroquímico. *Intersedes*. 2015; 16(33): 28-37.

58. Andrade A, Militani I, de Almeida K, Belchior J, dos Reis S, Silva R, Domingues R. Theoretical and experimental studies of the controlled release of tetracycline incorporated into bioactive glasses. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2018; 19(3): 1287-1296.