



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores

Zaragoza



Biodisponibilidad de Glibenclamida contenida en
monolitos sol-gel para administración subdérmica
en ratas Long-Evans

T E S I S

Para Obtener el Título de:

Química Farmacéutica Biológica

Presenta: Reyes Escobedo Frida Itzel

Director de tesis:

Dr. Vicente Jesús Hernández Abad

FES Zaragoza, CDMX., 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT201619 “Diseño de matrices multiparticuladas de liberación controlada preparadas mediante el proceso sol-gel, aplicables al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2”, por lo que agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM, a través de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico.

Agradecimientos

Quiero agradecer primero que nada a mi abuelita, gracias a ella soy la persona que soy, gracias por todos sus consejos y sus ánimos.

También quiero agradecer a mis padres, por sus enseñanzas, por sus desvelos todos los días de mi corta vida para ver este día llegar. Gracias por sus cuidados, su amor y su paciencia.

A mi hermana, ella me inspira a ser mejor cada día, nada mas para escucharla decir que esta orgullosa de mí. A mis hermanos postizos Karla y Ángel, gracias por estar siempre conmigo apoyándome y animándome.

Al Laboratorio de Investigación Farmacéutica y al equipo que lo conforma, me dieron a los mejores amigos que pueda tener. Gracias Dra. Elizabeth por sus consejos durante mi tesis, Gracias Mtra. Cynthia por su paciencia y su ayuda incondicional durante los días mas largos de mi proyecto y al Dr. Vicente, gracias por creer en mi y en mi trabajo, por impulsarme siempre a ser una mejor profesionista.

A los Doctores del Bioterio de la facultad, gracias por su apoyo, por su ayuda y su amistad. Por ultimo pero no menos importante, quisiera agradecer a todas las ratitas que prestaron su vida para hacer este trabajo posible...

Solo quiero decirles a todos ustedes

POR FIN LO LOGRE!

Tabla de contenido

1. Diabetes Mellitus (DM)	6
i. Clasificación	6
ii. Diabetes Mellitus Tipo 2	7
Diagnóstico.....	7
Tratamiento	9
iii. Hipoglucemiantes	9
Sulfonilureas.....	10
Glibenclamida.....	11
2. Sistemas de liberación modificada	15
i. Formas farmacéuticas parenterales	15
Administración Subcutánea.....	15
ii. Implantes	17
Sistemas de liberación de fármacos diseñados por nanoporos.....	17
iii. Sistemas monolíticos o matriciales	18
Matrices Sol-Gel con Silicio.....	19
3. Planteamiento del Problema y Justificación	20
4. Hipótesis	20
5. Objetivo General	21
6. Objetivos Particulares	21
7. Tipo de Estudio	21
8. Metodología	21
i. Tratamiento de muestras	23
ii. Validación Cruzada	24
iii. Curva	24
iv. Manejo de Ratas	24
v. Tratamiento de Resultados	25
9. Resultados y Análisis de Resultados	26
10. Conclusiones	39
11. Bibliografía	40

Introducción

La diabetes mellitus (DM) aparece cuando el organismo no puede controlar la cantidad de glucosa en la sangre. Esto puede suceder si el organismo, más específicamente, el páncreas, no produce bastante insulina para metabolización de la glucosa.

De la población que padece de esta enfermedad, más del 80% tiene DM tipo 2, este tipo de DM no necesita administración de insulina inyectable, el 84.7% de estos pacientes, reportó recibir tratamiento con hipoglucemiantes orales.

La glibenclamida es una sulfonilurea que, por su bajo costo y su potencia, es la más utilizada en los tratamientos farmacológicos en la diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente la glibenclamida se encuentra en el mercado en forma de tabletas de rápida liberación, su principal efecto secundario son las hipoglucemias graves y prolongadas que es causa de derivación hospitalaria; en su forma más grave puede conducir a un coma o inclusive la muerte. Estos episodios de hipoglicemia son más comunes en pacientes de edad avanzada.

Dentro del Laboratorio de Investigación Farmacéutica se desarrolló un monolito sintetizado a partir de precursores de óxido de silicio, que contiene glibenclamida. Se ha comprobado en estudios anteriores que su liberación es tipo Higuchi. Este dispositivo, al presentar esta característica, indica un riesgo menor de padecer algún efecto tóxico al ejercer su efecto terapéutico al ser administrado.

Es por esta razón que en el presente trabajo, se realizó un estudio in vivo con ratas Long-Evans, para evaluar la biodisponibilidad de la Glibenclamida contenida en monolitos administrados de manera subdérmica y así mismo realizar su caracterización farmacocinética.

1. Diabetes Mellitus (DM)

La secretaria de salud, así como la OMS, explican que la DM es un desorden metabólico caracterizado por alteraciones en el organismo al procesar lípidos, carbohidratos y proteínas provocando así la hiperglucemia. Predispone a los pacientes a desarrollar problemas cardiovasculares y está asociada a factores de riesgo para aterosclerosis, alteración de la hemostasis, dislipidemia, hipertensión e inflamación.^{1,2,3}

La hiperglucemia es el resultado de un defecto en la secreción o en la acción de la insulina, en el cual se involucra ampliamente a las células beta pancreáticas. Esta hormona es necesaria para que las células del organismo puedan utilizar la glucosa para la obtención de energía.^{4,5,6}

La DM es una enfermedad crónica degenerativa, es decir, esta enfermedad no tiene cura y si no es detectada a tiempo y no se mantienen los cuidados adecuados para mantenerla bajo control puede afectar los diferentes órganos en el cuerpo ocasionando un deterioro anormal o prematuro. Esto puede ocasionar un gran impacto en la salud de la persona, complicaciones de gran costo, así como alguna discapacidad o incluso la muerte.^{1,2,4,5,6}

i. Clasificación

Para el cribado de la DM es necesario tomar en cuenta factores como la predisposición hereditaria, los factores ambientales y estilos de vida.^{1,2,3}

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó una nueva propuesta de clasificación y diagnóstico, basándose en evidencias científicas. Posteriormente la OMS apoyo la propuesta y actualmente está en proceso de ser oficializada.^{2,3}

- 1- DM tipo 1
- 2- DM tipo 2
- 3- Otros tipos específicos de DM
 - a- Defecto genético en la función beta
 - b- Defecto genético en la acción de la insulina
 - c- Enfermedad del páncreas exocrino
 - d- Endocrinopatías
 - e- Inducidas por fármacos
 - f- Infecciones
 - g- Formas infrecuentes de origen inmunitario

h- Otros síndromes genéticos

4- Diabetes Gestional

En esta clasificación se pone un apartado “Otros tipos específicos de DM” que engloba las denominadas diabetes secundarias y las debidas a defectos genéticos anteriormente consideradas tipo 2.^{2,3,5,6}

Este trabajo se centra principalmente en la DM que es tratada con hipoglucemiantes, generalmente la tipo 2 y algunos que caen en la clasificación “Otros tipos específicos de DM”.^{4,5,6}

ii. Diabetes Mellitus Tipo 2

Este tipo de diabetes supone entre el 85% al 90% de los casos mundiales, se debe principalmente al peso corporal excesivo, los hábitos de alimentación inadecuados y a la inactividad física.^{2,5,7}

El trastorno principal de esta diabetes, es la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, debido a los defectos de la síntesis de esta hormona por modificaciones del receptor, alteraciones en los mecanismos de acción de la insulina o las bajas concentraciones en que el organismo la produce.^{2,5,7}

La DM tipo 2 se observaba en pacientes mayores de 40 años, hasta hace poco, debido a la creciente obesidad que existe en la población infantil alrededor del mundo, se ha detectado este tipo de diabetes en niños.

Se ha demostrado que los azúcares están relacionados directamente con el riesgo de padecer DM tipo 2. Estudios afirman que el consumo de fructuosa aumenta el riesgo un 87% y el de bebidas carbonatadas un 24%.^{2,5,7}

Diagnóstico

La DM tipo 2 es poco sintomática por lo que el diagnóstico se efectúa por exámenes de laboratorio y no por sospecha clínica. Esperar a que el paciente manifieste alguna sintomatología sería detectar la enfermedad tardíamente y con algunas complicaciones.^{1,2,6}

- Síntomas clásicos de la DM tipo 2: polidipsia, poliuria, polifagia y baja de peso

Tamizaje:

Realizarlo en pacientes mayores de 40 años asintomáticos y en menores de 45 solo si se presenta sobrepeso, obesidad u otros factores de riesgo. La ADA recomienda que se realice a cualquier edad si existe un Índice de Masa Corporal mayor a 25 Kg/m^{1,3,4}

Si el resultado de glicemia es menos de 100mg/dL entonces se recomienda realizar el tamizaje cada 3 años y si hay pre-DM cada año. ^{1,3,4}

Si el resultado de glicemia en ayuno es mayor a 100mg/dL y menor de 126mg/dL, se recomienda realizar la prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG). Consultar Tabla 1.

Tabla 1: Criterios de Diagnóstico De la DM tipo 2⁵

	GB (mg/dL)	Glicemia 2h después de SOG (mg/dL)	HbA_{1c} (%)	Glucemia Casula (mg/dL)
<i>Diabetes</i>	Mayor a 126	Mayor a 200	Mayor a 6.5	Mayor a 200 y síntomas
<i>GBA</i>	Entre 100 y 126	—	—	—
<i>ITG</i>	—	Entre 149 y 199	—	—
<i>HbA_{1c} elevada</i>	—	—	Entre 5.7 y 6.4	—

*GB: Glucemia Basal

* HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada

*GBA: Glucemia Basal Alterada

*ITG: Intolerancia a la Glucosa

Los valores diagnósticos encontrados mediante la medición de glucemia basal, glucemia a las dos horas tras SOG y HbA_{1c} deben ser confirmados en una segunda ocasión

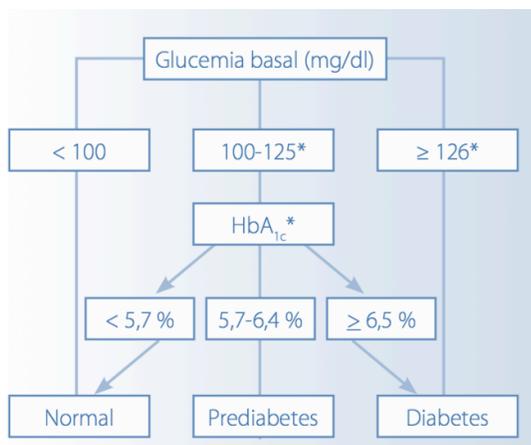


Figura 1: Algoritmo diagnóstico de DM tipo 2

Cualquiera de las pruebas descritas en la Tabla 1 son aceptadas ampliamente para el diagnóstico de DM, aunque por lo general se utiliza la medición de GB por su costo-efectividad. HbA_{1c} es el mejor predictor de la morbilidad cardiovascular y mortalidad aunque podría minusvalorar el diagnóstico, es por esta razón que esta prueba debe repetirse 2 veces (Figura 1).⁵

Tratamiento

El tratamiento de la DM tipo 2 abarca desde cambio de hábitos alimenticios, activación física hasta el uso de medicamentos para controlar el nivel de glucosa en sangre. El número de medicamento hipoglucemiantes crece constantemente es por esta razón que se deben considerar los siguientes factores antes de prescribir algún medicamento.^{5,8,9}

- Nivel de glucemia
- Riesgo de hipoglucemia
- Efectos adversos de los medicamentos
- Enfermedades concomitantes
- Capacidad del paciente para adherirse al tratamiento
- Preferencia del paciente
- Capacidad económica del paciente

Es recomendable iniciar el tratamiento con un cambio importante en el estilo de vida, si después de 3 meses no se registra a glucemia bajo control, se inicia el tratamiento con medicamentos.^{5,8,9}

La ADA recomienda ampliamente iniciar el tratamiento con Metformina junto con antihipoglucemiantes. Actualmente existen diferentes clases de fármacos orales para el tratamiento y cada uno con un mecanismo de acción diferente. (Figura 2)^{8,5,9}

Para el tratamiento de DM tipo 2 los hipoglucemiantes son los más utilizados.^{5,8,9}

iii. Hipoglucemiantes

Actualmente para la recomendación de algún medicamento es necesario tener en cuenta el paciente, es decir, se tiene que realizar un tratamiento personalizado.^{4,7,10}

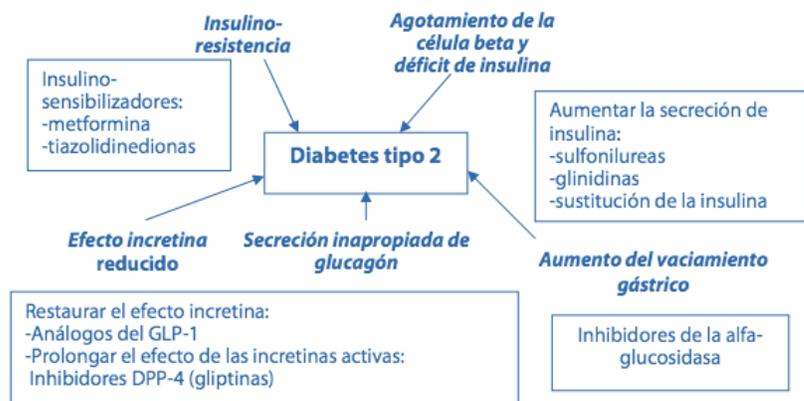


Figura 2: Fármacos orales para el tratamiento de DM tipo 2.

Grupos terapéuticos:¹⁰

- Sulfonilureas
- Biguanidas
- Inhibidores del alfa-glucosidasas
- Meglitinidas
- Glitazonas
- Inhibidores de DPP-IV

Sulfonilureas

Utilizadas ampliamente por su mecanismo de acción como secretagogos. Pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con otros fármacos. Se ha demostrado que reducen las complicaciones micro-vasculares.^{4,6,7}

Tienen un **efecto hipoglucemiante agudo** actuando sobre el páncreas, específicamente en los canales de potasio de las células beta, estimulando de esta manera la secreción de insulina. Se obtiene un **efecto crónico** mediado por la potenciación de la acción de la insulina, aumentando el número de receptores en tejidos sensibles, sin embargo este último mecanismo de acción de las sulfonilureas todavía se encuentra en controversia y no ha sido demostrado.^{6,10}

El principal efecto secundario son las hipoglucemias graves y prolongadas. La glibenclamida presenta un gran riesgo y es causa de derivación hospitalaria, en su forma más grave puede conducir a un coma o inclusive la muerte. Estos episodios de hipoglicemia son más comunes en pacientes de edad avanzada.¹⁰

Las sulfonilureas se dividen en dos grupos:¹⁰

- Primera generación: se unen altamente a proteínas plasmáticas, lo que promueve la interacción con otros medicamentos incluyendo algunos anticonceptivos orales. Los medicamentos que entran en esta categoría son: Acetohexamida, Cloropropamida, Tolazamida, Tolbutamida.
- Segunda generación: tienen mayor potencia y su interacción es menor. Los medicamentos que entran en esta categoría son: Gliburide o Glibenclamida, Glipizida y Glimepirida.

Glibenclamida

Es una sulfonilurea que por su bajo costo y su potencia, actualmente es la más utilizada (Figura 3)

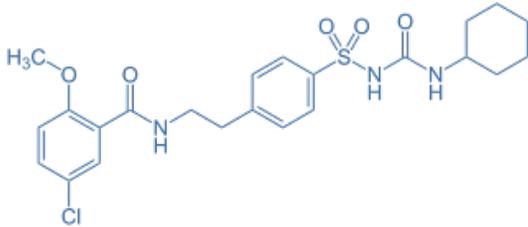


Figura 3: Molécula de Glibenclamida

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y metanol, escasamente soluble en diclorometano.

- Absorción: el compuesto muestra su máxima absorción en NaOH 0.1M a 226, 274 y 300nm

pKa: ácido débil, con una constante de disociación de 5.3^{11,12}

- Mecanismo de acción

La Glibenclamida se une a un receptor específico de las células beta del páncreas, lo que provoca el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP.¹³

Al cerrar estos canales disminuye considerablemente la conductancia del ion anteriormente mencionado, lo cual genera la despolarización de la membrana celular induciendo la apertura de los canales de calcio (voltaje-dependientes). El ingreso de este ion al citoplasma estimula la secreción de la insulina almacenada en los gránulos (Figura 4).^{13,14}

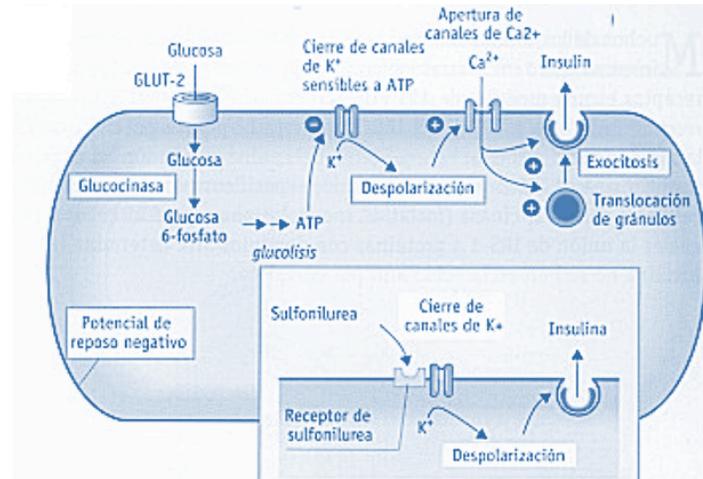


Figura 4: Mecanismo de acción de la Glibenclamida

- Farmacocinética

Rango de Dosificación en humanos: 2.5 – 200 mg

Un estudio realizado con 12 pacientes, demostró que el tomar el medicamento antes o después de la comida no repercute notablemente en la farmacocinética, además se obtuvieron algunos parámetros farmacocinéticos de estos pacientes variando la dosis de glibenclamida (5mg, 10mg y 20mg) obteniendo lo siguiente (Tabla 2).¹⁵

Tabla 2: Perfil farmacocinético y respuesta de la glucosa¹⁵

Dosis (mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ABC (0-24h) (ng mL⁻¹ h)	Glucosa en plasma (media a 24h) (mmol/L)
5	2.71 ± 0.44	152 ± 26	1154 ± 351	11.9 ± 1.0
10	3.55 ± 0.70	245 ± 32	1999 ± 326	11.2 ± 1.2
20	3.34 ± 0.45	436 ± 48	3490 ± 673	20.7 ± 1.0

Se realizó otro estudio, donde se les dosificó a 10 pacientes 2.5mg de Glibenclamida durante 12 semanas, tomando muestras de sangre a las 0, 6 y 12 semanas. Con estos datos se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos mostrados en la Tabla 3:¹⁴

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos de la Glibenclamida¹⁴

Semana	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	K_e (h⁻¹)	t_{1/2} (h)	Cl (L/h)	V_d (L)
0	3.0 ± 1.5	144 ± 47	0.231 ± 0.122	4.0 ± 2.5	4.11 ± 1.54	21.5 ± 11.9
6	1.3 ± 1.1	302 ± 330	0.087 ± 0.054	13.9 ± 13.7	2.47 ± 1.31	35.7 ± 26.8
12	2.4 ± 1.5	241 ± 118	0.82 ± 0.047	11.9 ± 9.3	3.61 ± 2.66	49.3 ± 52.0

Es posible decir que la biodisponibilidad de la Glibenclamida por vía oral es del 99% y se une a proteínas plasmáticas un 99%, el tiempo de vida media depende de la cantidad de dosis administrada.^{9,14,15}

Su metabolismo se lleva a cabo por vía hepática, en el cual se forman 3 principales metabolitos: 4-hidroxiglibenclamida, (M1) 3-hidroxiglibenclamida (M2) y un tercer compuesto no caracterizado (M1 y M2 poseen gran actividad hipoglucemiante).¹⁶

Su eliminación es aproximadamente un 50% por orina como 4-OH glibenclamida (M1) 36% del total, 3-OH glibenclamida M2 en un 9% y otros metabolitos en un 2% quedando finalmente un 3% del fármaco dentro del organismo sin metabolizar. El otro 50% es eliminado por heces.^{13,16}

Dosis para ratas vía oral: 10mg/Kg

Dosis para ratas vía intravenosa: 5mg/Kg

En los resultados obtenidos en un estudio realizado con ratas diabéticas y no diabéticas se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos tanto para la dosificación oral (Tabla 4, Figura 5), como intravenosa (Tabla 5, Figura 6):

Tabla 4: Parámetros Farmacocinéticos después de la administración oral de Glibenclamida¹⁷

Ratas/Parámetros	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	Cl (L/min/Kg)	ABC _{0-720min} (mg*min/L)
Normales	84.784 ± 15.961	0.259 ± 0.031	0.092 ± 0.012	57.752 ± 18.932
Diabéticas	255.427 ± 23.795	0.910 ± 0.142	0.019 ± 0.008	321.24 ± 130.374

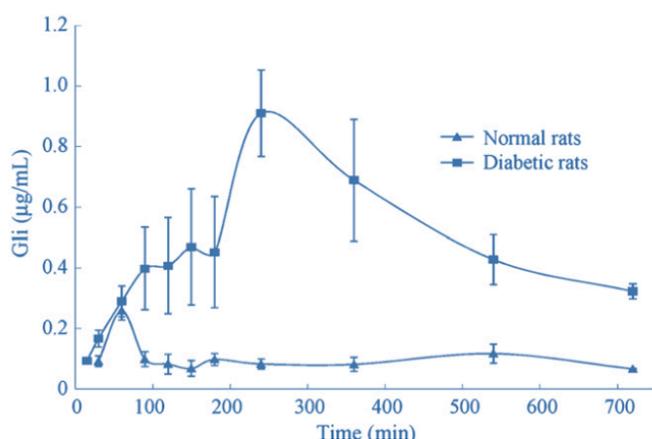
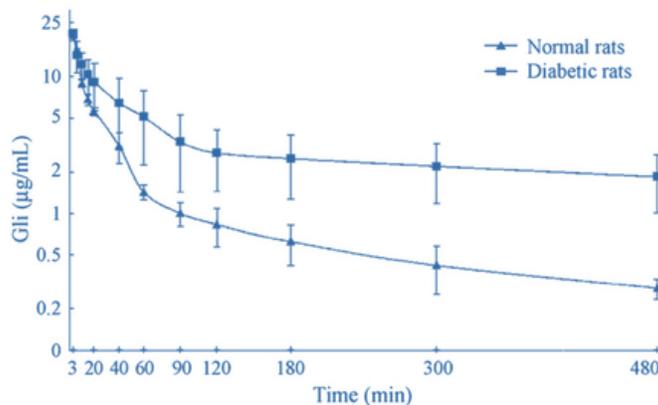


Figura 5: Promedio de la concentración de Glibenclamida (Gli) en plasma durante el tiempo después de la administración oral¹⁷.

Tabla 5: Parámetros Farmacocinéticos después de la administración Intravenosa de Glibenclamida¹⁷

Ratas/Parámetros	T ^{1/2} (min)	Cl (L/min/Kg)	ABC _{0-480min} (mg*min/L)
Normales	225.466 ± 25.337	7.612 ± 1.528	509.523 ± 56.136
Diabéticas	560.902 ± 166.224	2.667 ± 0.701	1528.280 ± 214.489

Figura 6: Promedio de la concentración de Glibenclamida (Gli) en plasma durante el tiempo después de la administración Intravenosa¹⁷.



En el mismo modo, en otro se estudio realizó un experimento con seis ratas diabéticas y otras seis no diabéticas, administrando Glibenclamida oral (10mg/Kg) y se monitoreo el nivel de glucosa en sangre durante 12 horas mostrando los resultados de la Tabla 6:¹⁸

Tabla 6: Medias de Glucosa en Sangre después de la administración Oral de Glibenclamida¹⁸

Tiempo (h)/ Ratas	Glucosa (mg/dL)	
	No Diabéticas	Diabéticas
0	108.5 ± 5.70	372.5 ± 21.60
2	76.5 ± 4.02	219.5 ± 6.40
4	61.5 ± 4.20	200.5 ± 12.5
6	85.5 ± 12.4	229.0 ± 19.31
8	91.5 ± 7.90	256.5 ± 29.10
10	97.5 ± 12.5	270.5 ± 16.51
12	106.5 ± 10.8	294.0 ± 17.01

Se encontró que otro estudio midió la glucosa basal en ratas de diferentes edades, sin embargo la cantidad basal de glucosa depende ampliamente de la cepa utilizada (Figura 7).¹⁹

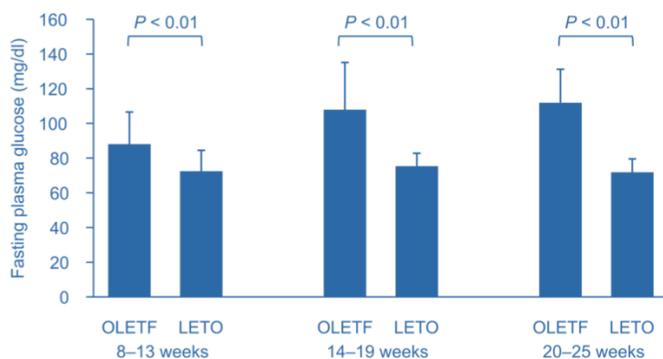


Figura 7: Niveles de glucosa en plasma en ayunas de Ratas Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) y Ratas Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) de las 8 hasta las 25 semanas de edad.¹⁹

- Vías de administración

En el mercado se puede encontrar la glibenclamida en forma de tabletas para administración oral en concentraciones desde 1.25, 1.5, 2.5, 3, 5 y 6mg, lo que es una gran ventaja pues la dosis diaria varía desde los 1.25 a 20mg.^{16,20}

Diabetes recientemente diagnosticada: La dosis inicial es de 5 mg diariamente (2.5 mg en pacientes con más de 60 años de edad), y debe ser descontinuada a los 5 o 7 días.

Dependiendo de la respuesta, la dosis debe ser ajustada. La dosis máxima de glibenclamida es de 20 mg.^{13,16}

La mayoría de los casos, pueden ser controlados con 5 a 10 mg (1 a 2 tabletas) diarios. Si los pacientes comen sólo un ligero desayuno, deben diferir la primera dosis del día hasta el almuerzo.^{13,16}

Sin embargo, este tratamiento es propenso a la hipoglucemia. En 1977 Tattersall hizo referencia a aquel paciente que no sólo estaba mal controlado sino cuya vida se veía gravemente interferida por la DM, al presentar hipoglucemias, hiperglucemias o ambas.²¹

Para reducir los efectos adversos y poder tener un mejor control de la glucemia, es necesaria la personalización del tratamiento.

La administración de la cantidad necesaria del principio activo, en el sitio adecuado y en el momento requerido es la base de la liberación modificada, donde, para tener el efecto deseado, es necesario administrar el fármaco de manera continua, durante un periodo de tiempo determinado.²²

2. Sistemas de liberación modificada

El propósito de estos sistemas es prolongar la eficacia del fármaco y para esto es necesario una pauta posológica que asegure la permanencia del medicamento en el plasma a niveles eficaces durante todo el tratamiento terapéutico. El querer que en una sola dosis se prolongue el efecto terapéutico sin llegar a niveles plasmáticos tóxicos ha dado lugar al desarrollo de **formas farmacéuticas de liberación modificada**.^{23,24}

i. Formas farmacéuticas parenterales

Utilizar esta vía nos proporciona una serie de ventajas, como es la alta biodisponibilidad, la ausencia del primer paso dado que el fármaco pasa a torrente sanguíneo de forma directa. La posibilidad de controlar de forma prolongada la liberación del fármaco de forma parenteral le confiere gran importancia.²³

Administración Subcutánea

El fármaco es colocado debajo de la piel y se difunde a través del tejido conectivo penetrando al sistema circulatorio.^{25,26}

La absorción puede llevarse a cabo a través de un proceso de difusión simple, el flujo sanguíneo es menor en comparación con la vía intramuscular, disminuye cuando hay hipotensión, vasoconstricción por frío o administración simultánea de vasoconstrictores.^{25,26}

La absorción aumenta cuando hay vasodilatación por calor o cuando los fármacos se administran junto con hialuronidasa. El flujo sanguíneo condiciona la absorción, sin embargo, esta vía es más rápida en comparación con la vía oral.^{25,26}

Existen formas de depósito de fármaco, que son preparaciones sólidas que se implantan de manera subcutánea y se liberan lentamente, produciendo niveles estables del fármaco en la sangre durante un tiempo prolongado, como las bombas osmóticas o bien, pueden utilizarse bombas por difusión cuya velocidad se adapta de acuerdo a las necesidades del paciente.^{25,26}

Participación de los polímeros

Actualmente se utilizan los polímeros sintéticos con naturaleza bien definida, que poseen características de liberar el fármaco de manera constante, además de que son fundamentalmente biodegradables, es decir, el organismo lo elimina una vez que se ha liberado todo el fármaco.^{16,23}

- Diseño y desarrollo

Existen algunas consideraciones que se tienen que hacer para conseguir el efecto deseado.²³

- El principio activo: propiedades físicas y químicas, cantidad requerida
- Sistema de liberación: limitaciones físicas y químicas, cantidades de excipientes (solo para uso parenteral)
- Requisitos clínicos
- Aceptación del paciente

Mientras menos excipientes y más potente sea el principio activo, más podrá extender la duración del proceso de liberación. La duración de la liberación depende principalmente de la enfermedad que se esté tratando así como las visitas médicas que se realicen. Con esto se pueden realizar formulaciones de liberaciones que duren 6, 12 meses e incluso más tiempo.²³

ii. Implantes

Los implantes liberadores de fármacos pueden proporcionar una liberación controlada, programable, localizada y sostenida, en el sitio de interés en el cuerpo huésped, haciendo que las terapias sean más eficientes con mínimos efectos secundarios para los pacientes, obteniendo beneficios que no pueden alcanzarse mediante la administración sistémica convencional de fármacos.^{27,28}

La Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), define a los implantes como: dispositivos médicos implantables diseñados para ser instalado total o parcialmente en el cuerpo humano o para sustituir una superficie epitelial o la superficie ocular mediante intervención quirúrgica, destinado a permanecer allí después de la intervención.²⁹

La siguiente clasificación está en función de los materiales con los que se fabrican, los cuales son:²⁷

- Sistemas basados en Polímeros.
- Sistemas de liberación de fármacos diseñados por nanoporos.
 - a) Alúmina anódica nanoporosa
 - b) Nanotubos de Titanio
 - c) Silicio Poroso
- Compuesto híbrido implantable a base de carbono.
- Dispositivos micro fabricados.

Sistemas de liberación de fármacos diseñados por nanoporos

La alúmina anódica nanoporosa, los nanotubos de titanio y el silicio poroso, son materiales nanoporosos utilizados para el desarrollo de implantes liberadores de fármacos. Los nanoporos pueden ser diseñados y tener características geométricas como la longitud, forma, tamaño de poro y diámetro, definidos. Esto confiere la oportunidad de establecer el tiempo límite de liberación, la carga del fármaco y velocidad de liberación. Además se pueden combinar con otros nanomateriales tales como polímeros conmutables e hidrogeles, proporcionando diferentes características que pueden ayudar al tratamiento terapéutico.²⁷

- Silicio Poroso

Se pueden producir estructuras de silicio poroso altamente ordenadas por medio de técnicas específicas de fabricación, estas estructuras pueden cargar fármacos y liberarlos en tejidos y/u órganos. El silicio puede ser eficientemente excretado por el cuerpo, sin embargo, la biodegradabilidad y la bioactividad son dependientes de su porosidad. Su biocompatibilidad con tejidos es comparable con la del titanio puro, no son tóxicas para la mayoría de las líneas celulares humanas, además de los estudios celulares, las micro y nanopartículas de silicio poroso se han evaluado a través de un número significativo de estudios in vivo con modelos animales. Estos estudios demuestran que las micro y nanopartículas de silicio poroso no son tóxicas, pueden ser fácilmente eliminadas por los riñones y son capaces de acumularse dentro de los tumores para aplicaciones simultáneas de bioimágenes y administración de fármacos.²⁷

iii. Sistemas monolíticos o matriciales

Estos sistemas se caracterizan porque el fármaco está distribuido uniformemente dentro del polímero. Los geles monolíticos pueden conseguir formas complejas a temperatura ambiente, pueden consolidarse a temperaturas bajas, sin fundido, por lo tanto se evitan impurezas.^{23,30}

Liberación

La liberación se da mediante mecanismos de dilución, difusión o combinadas.²⁷

Usualmente el fármaco se encuentra uniformemente distribuido en la matriz polimérica, la liberación de este fármaco depende de la concentración contenida en la matriz, la naturaleza de los componentes y la geometría del dispositivo.^{22,23}

Existen dos tipos de matrices:²²

- a) **Soluciones Monolíticas:** El principio activo, generalmente en estado líquido, se encuentra disuelto en el polímero.²²
- b) **Dispersiones Monolíticas:** El principio activo es insoluble en la matriz y se encuentra disperso en partículas pequeñas. La liberación depende de la concentración: si el fármaco se encuentra a cantidades menores al 5%, la liberación implica la difusión al exterior por la dilución del monolito. Si el fármaco se encuentra entre el 5% y el 10%, las partículas encontradas en la periferia del monolito, son liberadas primero, dejando cavidades que por dilución se hacen mas

grandes y por los cuales se libera más rápidamente el fármaco. Si el fármaco se encuentra a una concentración mayor al 10%, las partículas encontradas en la periferia que se liberan primero dejan cavidades que se interconectan unas con otras, formando canales continuos por los que se difunde el fármaco desde el interior del monolito.^{22,23}

Matrices Sol-Gel con Silicio

El proceso de sol-gel es un método de síntesis que parte de precursores moleculares como alcóxidos metálicos o sales inorgánicas. Mediante reacciones de hidrólisis y polimerización a baja temperatura, se obtiene un esqueleto del óxido permitiendo la síntesis de fases metaestables del óxido e incluso de sólidos mixtos órgano-inorgánicos. Una de las características de los soles y geles es que permiten la síntesis de fibras, láminas, cadenas, geles y polímeros tridimensionales.^{30,31}

En particular el proceso sol-gel posibilita controlar el proceso de síntesis desde el precursor molecular al producto, lo cual supone la posibilidad de sintetizar materiales orgánicos e inorgánicos. Las matrices sol-gel, poseen un ligando orgánico que se une a un átomo metálico, el ligando más usado es el tetraetil-ortosilicato (TEOS).^{30,31}

Estos precursores presentan características de un sol, ya que las partículas sólidas están suspendidas en un líquido, el cual al mezclarse con el agua, reacciona y forma cadenas poliméricas de SiO₂ que empiezan a inter cruzarse provocando que la suspensión se transforme en una sustancia gelatinosa, denominada gel.^{30,31}

3. Planteamiento del Problema y Justificación

Para 2011, la OPS y OMS estiman que en el Continente Americano hay aproximadamente 62.8 millones de personas con diabetes; y calculan que en América Latina podría incrementarse de 25 a 40 millones en 2030 (OMS, 2012). La diabetes representa un reto para la sociedad, no solo por los recursos económicos y de infraestructura que requieren los prestadores de servicios de salud para brindar una atención adecuada, sino también por el costo económico y emocional en las personas que la padecen.

En el 2012, la secretaria de salud realizó un estudio donde 4 483 personas refirieron diagnóstico de diabetes mellitus, el 85.6% refirió recibir tratamiento farmacológico; de esta cifra, 84.7% reportó recibir tratamiento con hipoglucemiantes orales.

La glibenclamida es una sulfonilurea que por su bajo costo y su potencia, es la más utilizada en los tratamientos farmacológicos en la diabetes mellitus tipo 2. Su principal efecto secundario son las hipoglucemias graves y prolongadas.

La glibenclamida presenta un gran riesgo de hipoglucemia que causa derivación hospitalaria. En su forma más grave puede conducir a un coma o inclusive la muerte. Estos episodios de hipoglicemia son más comunes en pacientes de edad avanzada.

La única forma farmacéutica disponible para el tratamiento son las tabletas que aunque se encuentran en diferentes concentraciones, estas no se pueden fraccionar para así tener un tratamiento personalizado. La idea de crear monolitos con Glibenclamida es facilitar su administración, así como reducir los efectos adversos que esta produce, manteniendo la dosis en los pacientes de manera sostenida y preservar el control de la glucosa en sangre.

Es por esta razón, el presente trabajo busca conocer la biodisponibilidad de la Glibenclamida contenida en monolitos de silicio elaborados por el proceso sol-gel, en ratas Long-Evans.

4. Hipótesis

- La administración de monolitos de Sol-Gel en Ratas Long-Evans permitirá la caracterización del perfil farmacocinético de la Glibenclamida y conocer su biodisponibilidad.

5. Objetivo General

- Evaluar la biodisponibilidad de la Glibenclamida tras su administración en monolitos de silicio implantables en ratas macho Long- Evans.

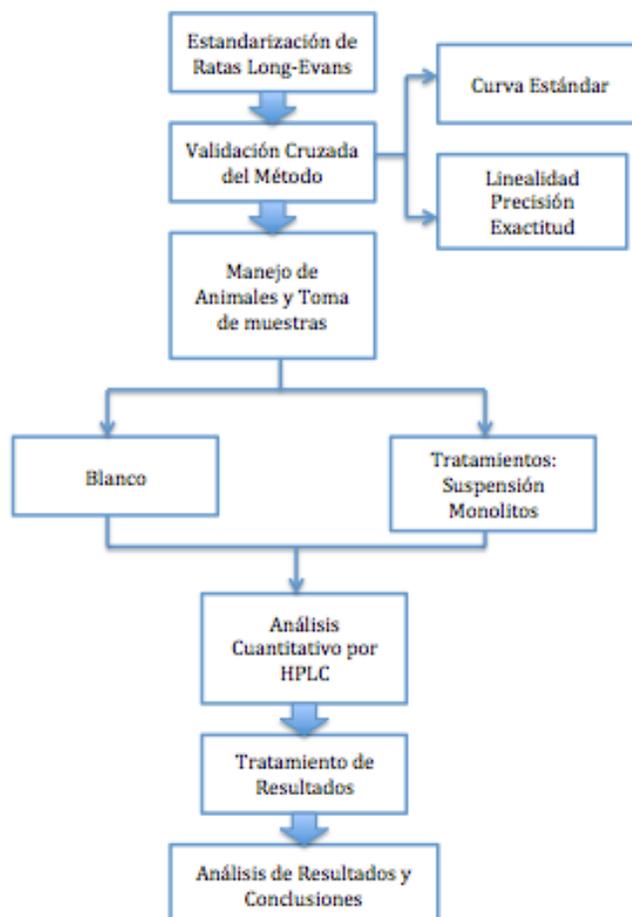
6. Objetivos Particulares

- Validar el método de cuantificación de glibenclamida en plasma de ratas Long-Evans
- Determinar la biodisponibilidad relativa de la Glibenclamida en monolitos comparado con una suspensión de Glibenclamida.

7. Tipo de Estudio

Experimental, prospectivo, transversal, analítico.

8. Metodología



Material

- Bisturí No. 23
- Micropipetas (10-100 μ L y 100-1000 μ L)
- Matraces Volumétricos (5mL, 10mL, 25mL)
- Columna C8, 5 μ m, 150x4.6 mm
- Incertos para viales

Equipo

- Microcentrifuga (Eppendorf 5417C)
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC), Hitachi Primaide
- Bomba (Hitachi Primaide)
- Inyector (Hitachi Primaide)
- Sonicador (Branson 3800)
- Bomba a vacío (Arsa)

Instrumentos

- Glucómetro (Accu Check Performa)
- Balanza Microanalítica (Mettler Toledo MT5)
- Balanza Analítica (Ohaus Explorer Pro)
- Potenciómetro (Hanna)
- Detector UV (Hitachi Primaide)

Reactivos

- Glibenclamida como Materia Prima
- Felodipino
- Monolitos Sol-Gel
- Monolitos Sol-Gel con Glibenclamida
- Polisorbato 80
- Tiras Reactivas (Accu Check Performa)
- Fosfato Monobásico de Potasio
- Ácido Fosfórico
- Octanosulfonato de sodio
- Ácido acético glacial

- Metanol grado HPLC
- Acetonitrilo grado HPLC
- Cloroformo
- Agua destilada
- Agua Desionizada

Soluciones

- Solución Desinfectante alcohol-yodo 1%
- Solución Inyectable Glucosada al 50%

Material Biológico

- Ratas Long-Evans, machos de 250g a 300g de peso
- Plasma de Ratas Long-Evans, machos de 250g a 300g de peso

i. Tratamiento de muestras

- 1- Las muestras de sangre obtenidas se centrifugaron durante 10 min a 5000rpm para obtener el plasma.
- 2- Se preparó una solución de ácido acético al 1% en Metanol y se le adicionó Felodipino como estándar interno (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$).
- 3- Se adicionó la solución preparada en el punto anterior al plasma para precipitar proteínas, en una proporción 1:3, es decir, por cada mililitro de plasma se le adicionaron 3 mililitros de la solución.
- 4- Se mezcló en el vortex durante un minuto y se colocó esta mezcla en un vial para micro centrifuga.
- 5- Se centrifugó durante 10 min a 10 000 rpm y se colocó el sobrenadante en un vial para HPLC.
- 6- El equipo de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución se manejó con las siguientes características:
 - a) Longitud de Onda: 254nm
 - b) Volumen de Inyección: 25 μL
 - c) Volumen de flujo: 2mL/min

ii. Validación Cruzada

Se realizaron los parámetros de linealidad, exactitud y precisión de acuerdo a la NOM 177 SSA1.

Con los resultados obtenidos en cada uno de los parámetros, se realizó el análisis estadístico correspondiente. Posteriormente se construyó una tabla comparativa con los resultados obtenidos y los resultados de la validación completa realizada con anterioridad.

iii. Curva

Se construyó una curva con Glibenclamida en un pool de plasma en las siguientes concentraciones: 1, 3, 5, 7 y 9 µg/mL y se le aplicó exactamente el mismo tratamiento para las muestras descrito en el punto: "Tratamiento de las muestras", con la misma concentración de Felodipino.

Los 5 niveles se repitieron 3 veces y se utilizaron soluciones stock para realizar las disoluciones adecuadas para la obtención de las concentraciones.

Con los resultados obtenidos se hizo una gráfica.

iv. Manejo de Ratas

Se formaron grupos de 6 ratas Long-Evans macho, entre 250- 300g de peso por muestreo, como se muestra en la tabla 7

- 1- Se dejaron en ayuno entre 12 y 14 hr, todas se pesaron e identificaron.
- 2- Se tomó la lectura de glucosa al tiempo cero.
- 3- Se inyectaron bolos de glucosa a cada grupo al tiempo cero (solución de glucosa al 50%, 2g/Kg de peso).
- 4- Se administró la Glibenclamida en forma de monolito o en forma de suspensión; en caso de ser blancos se administró el blanco del monolito o la suspensión blanco.
- 5- Una hora después de la administración del monolito o de la suspensión se volvió a inyectar Glucosa. (solución de glucosa al 50%, 2g/Kg de peso)
- 6- Después de 4 horas de tratamiento se les dio de comer a las ratas reportando la cantidad del alimento consumido. (Solo se le administró al grupo de ratas que tengan un tiempo de muestreo mayor a 4h)
- 7- El agua se les dejó *ad libitum* todo el tiempo que duró en tratamiento.
- 8- Se tomaron muestras de sangre en cada tiempo de muestreo a las 6 ratas.

- 9- Se realizó la medición de glucosa en los mismos tiempos de muestreo con el glucometro Accu Check Performa. (Se reportaron estas mediciones)
- 10- Se le aplicó exactamente el mismo tratamiento para las muestras descrito en el punto: "Tratamiento de las muestras"

Tabla 7: Tiempos de muestreo y Agrupación de Ratas por tratamiento

Tiempo de muestreo	Blanco	Blanco suspensión	Blanco monolito	Monolito Glibenclamida	Suspensión Glibenclamida
0	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
½ h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
1.0 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
1.5 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
2.0 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
2.5 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
3.5 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
4.5 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas
6.0 h	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas	6 Ratas

*Implantes y suspensión equivalentes a 5mg de Glibenclamida por Kg de

v. Tratamiento de Resultados

- 1- Se construyó un gráfico por cada tratamiento, de la lectura de glucosa vs. El tiempo de muestreo.
- 2- Se interpolaron los resultados obtenidos en los diferentes tratamientos realizados, utilizando la fórmula de la recta obtenida de la curva, de esta manera se obtuvo la concentración de fármaco encontrado en plasma.
- 3- Por cada tratamiento se construyó un gráfico (Concentración en plasma vs. Tiempo)
- 4- De acuerdo a los gráficos obtenidos, se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos para el tratamiento de glibenclamida en suspensión y glibenclamida en monolito utilizando el método no compartimental.
- 5- Se analizaron los resultados obtenidos y posteriormente se realizaron las conclusiones correspondientes a los resultados.

9. Resultados y Análisis de Resultados

Validación Cruzada

La validación cruzada es utilizada principalmente cuando se aplica un mismo método en diferentes laboratorios, se necesita una comparación de los datos obtenidos realizando una validación cruzada de ambos métodos usados, el cambiar el método para la preparación de la muestra o el uso de otro método analítico dan lugar a diferencias considerables en los resultados, que pueden afectar directamente en el rendimiento del método y por lo tanto en la confiabilidad de los resultados. Por esta razón se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión y exactitud.^{32,33}

El método original, desarrollado para la determinación de Glibenclamida en plasma de ratón CD1, fue utilizado como el método de referencia, este método fue validado completamente por lo que se aplicaron los mismos criterios de aceptación para los parámetros evaluados. La validación cruzada se realizó antes del análisis de las muestras de estudio.

Tabla 1: Resultados de la validación cruzada

Parámetro		Criterio	Dictamen Validación Completa	Dictamen Validación Parcial
Linealidad		$t_{\text{tablas}} < t_{\text{calculada}}, m \neq 0$	Cumple	Cumple
		$t_{\text{tablas}} > t_{\text{calculada}}, b=0$	Cumple	Cumple
		$r^2 \geq 0.098$	0.9903	0.9947
Precisión	Repetibilidad	$CV \leq 15\%$, $X^2_{\text{calc}} < X^2_{\text{tablas}}$	$CV = 5.5460\%$, Cumple	$CV = 2.283\%$, Cumple
	Precisión intermedia	Precisión entre días: $F_{\text{calc}} < F_{\text{tablas}}$	Existe Precisión	Existe Precisión
Exactitud		$\mu = 100\%$, $t_{\text{calc}} < t_{\text{tablas}}$	$\mu = 102.04\%$, Cumple	$\mu = 106.08$, Cumple

De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 1 y utilizando los mismos criterios de aceptación para ambas validaciones, las condiciones utilizadas durante el experimento

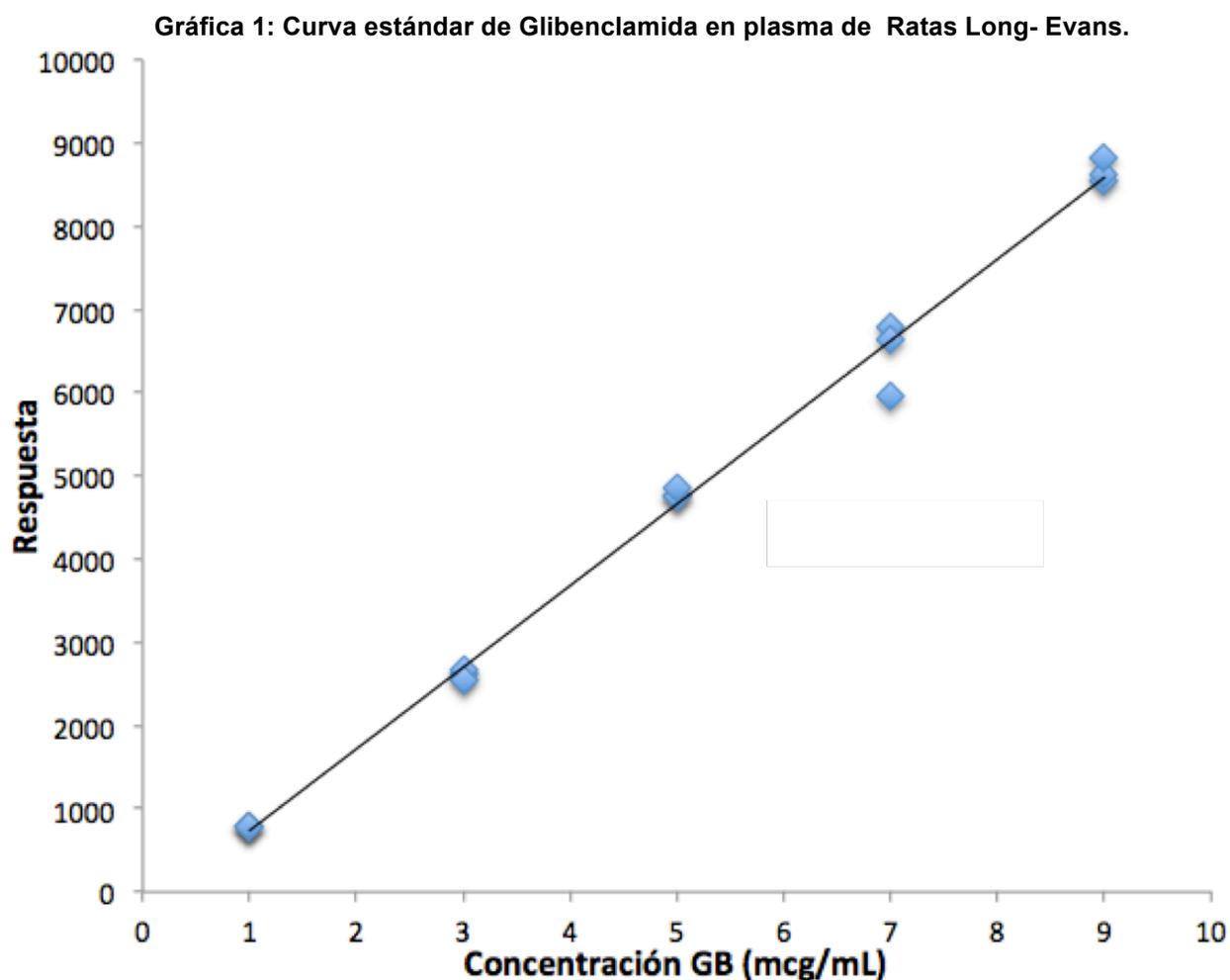
no impactan de manera considerable a la linealidad, precisión ni exactitud del método, por lo que se tiene confiabilidad en los resultados.

Curva Estándar

La curva estándar es una curva de calibración, un conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el analito. La concentración de analito debe ser conocida y debe evaluarse dentro de un rango de concentración específico.^{32,33,41}

Los estándares de calibración se prepararon en la misma matriz de las muestras, a esta matriz en blanco se le adicionó una concentración de analito conocida. El rango en que se realizó fue establecido para permitir una descripción farmacocinética adecuada, de acuerdo al rango de concentración esperado en el estudio.

La curva estándar (Gráfica1) realizada en este experimento esta descrita por la ecuación:
 $Y = 980.93x - 243.2$

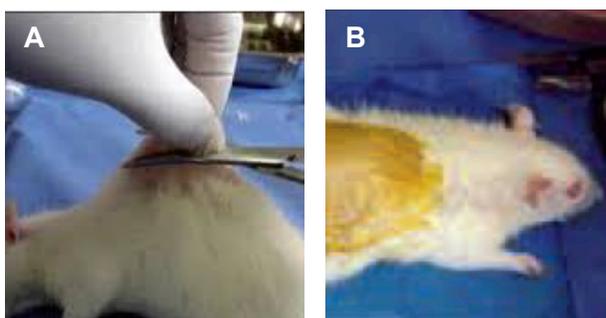


Con una $r^2 = 0.9947$, los resultados están dentro del 15% de la concentración nominal en cada nivel de concentración. La ecuación que describe la gráfica se empleó para calcular la concentración de Glibenclamida presente en las muestras analizadas en este estudio.

Tratamientos

Para ambos tratamientos se usó una dosis equivalente a 5mg de Glibenclamida por Kilogramo de peso de la Rata en tratamiento, tomando en consideración los artículos encontrados durante la etapa de investigación bibliográfica.^{14,17,18}

La vía de administración en ambos casos fue subcutánea, haciendo una microcirugía (Figuras A y B) en el caso del monolito. Se utilizaron ratas totalmente sanas según lo estipulado en este proyecto..



Figuras A y B: Ejemplo de una microcirugía realizada a ratas Wistar para la introducción del monolito

- A) Corte en la parte superior de la espalda de la rata.**
- B) Aplicación de la solución de Yodo al 1%, después de la inserción del monolito**

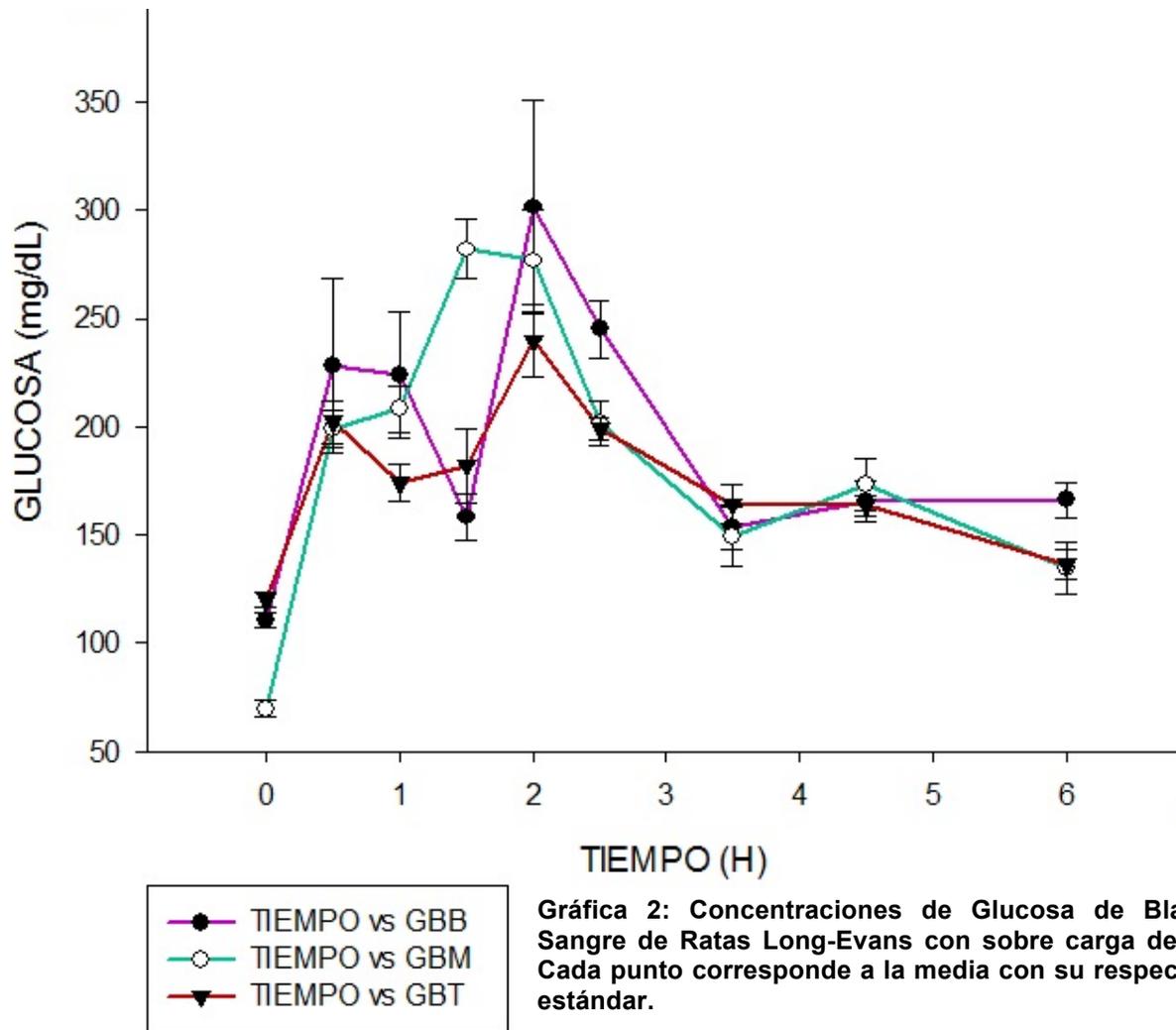
Actualmente para una medición rápida y confiable de glucosa, se utiliza en gran medida los glucómetros.

La medida que arroja de glucosa es cuantitativa, algunos estudios han demostrado que los glucómetros tiene buen desempeño analítico tanto en precisión como en exactitud. Las especificaciones de calidad para los medidores de glucosa permiten que los resultados sean erróneos en un 5 a 10% de la concentración "real".^{43,44,45}

En la Gráfica 2 se observa que la glucosa basal concuerda con lo reportado, oscila entre 75 mg/dL y 125 mg/dL.^{14,18}

Puede notarse la primera sobrecarga de glucosa a la media hora y posteriormente la siguiente sobre carga a las 2 horas. Así mismo, a las 4.5 horas, hay un aumento menor de glucosa debido al alimento suministrado a las ratas. Ninguna lectura sobrepasa el rango de precisión ni exactitud del glucómetro Accu Check Performa, que presenta un rango de 40.5 µg/dL a 503 µg/dL utilizado, lo que nos indica que, los resultados son confiables.

Además, esto indica el buen funcionamiento de las células beta del páncreas ya que después del aumento observado en estos puntos, la glucosa tiende a bajar sus niveles, como ya antes se mencionó, se trata de ratas totalmente sanas.^{8,14,13}



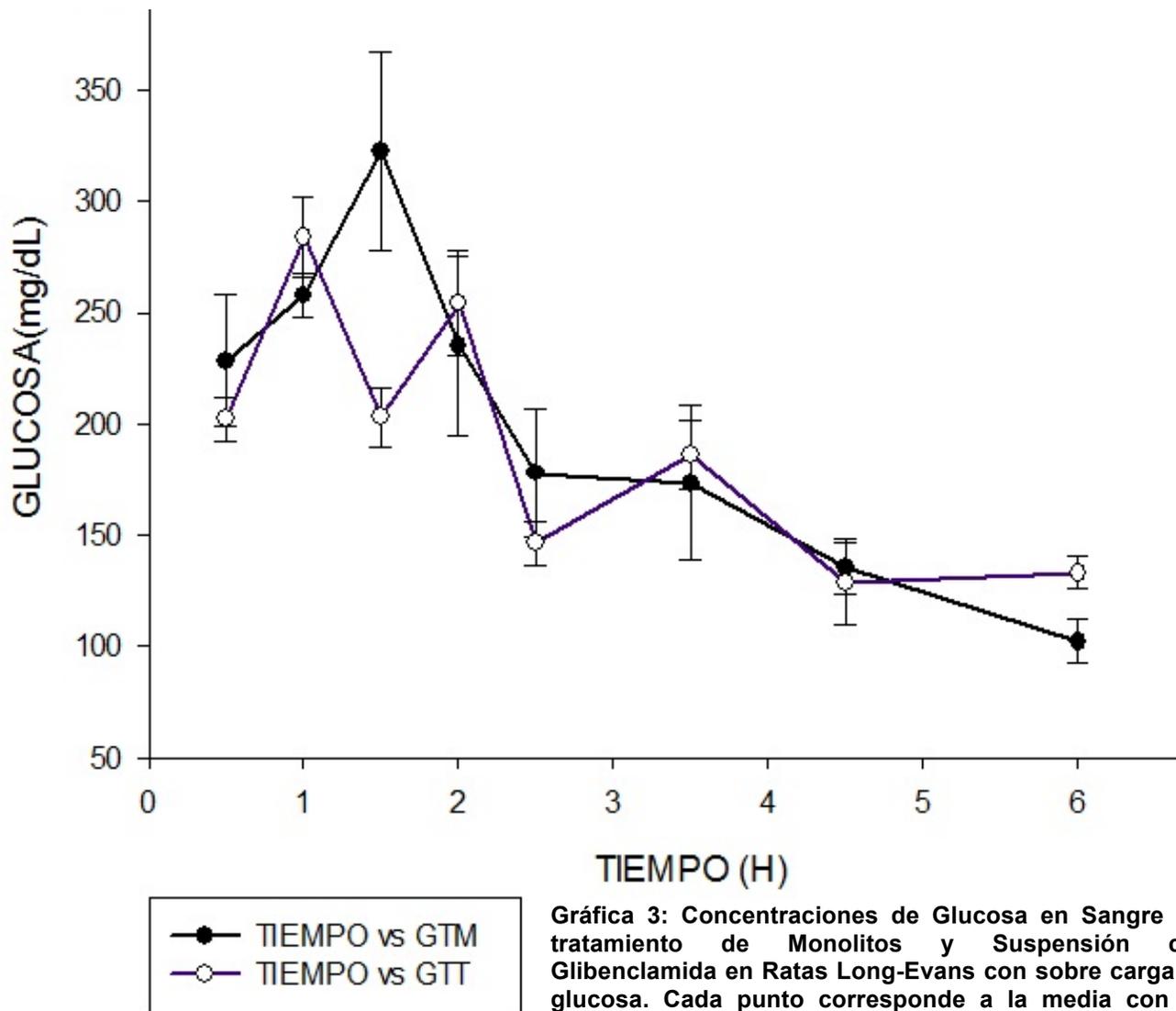
Gráfica 2: Concentraciones de Glucosa de Blancos en Sangre de Ratas Long-Evans con sobre carga de glucosa. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.

- GBB: Glucosa Blanco.
- GBM: Glucosa Blanco de Monolito.
- GBT: Glucosa Blanco de Suspensión

Haciendo la comparación del Gráfico 3 con el Gráfico 2, se nota a simple vista la modificación de las concentraciones de glucosa en sangre aplicando el monolito y la suspensión con Glibenclamida, esto es debido a que el fármaco está estimulando la secreción de insulina en las células beta del páncreas.^{13,14}

La glucosa del tratamiento con el monolito, tiene un aumento máximo a la hora y media, y posteriormente va descendiendo paulatinamente hasta llegar a niveles normales, que corresponde al primer punto de la Gráfica 2.

A diferencia de la glucosa en el tratamiento con la suspensión, vemos un aumento máximo de glucosa a la hora y hay fluctuaciones notables durante todo el tratamiento.

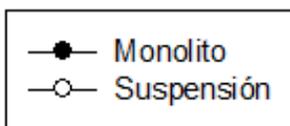
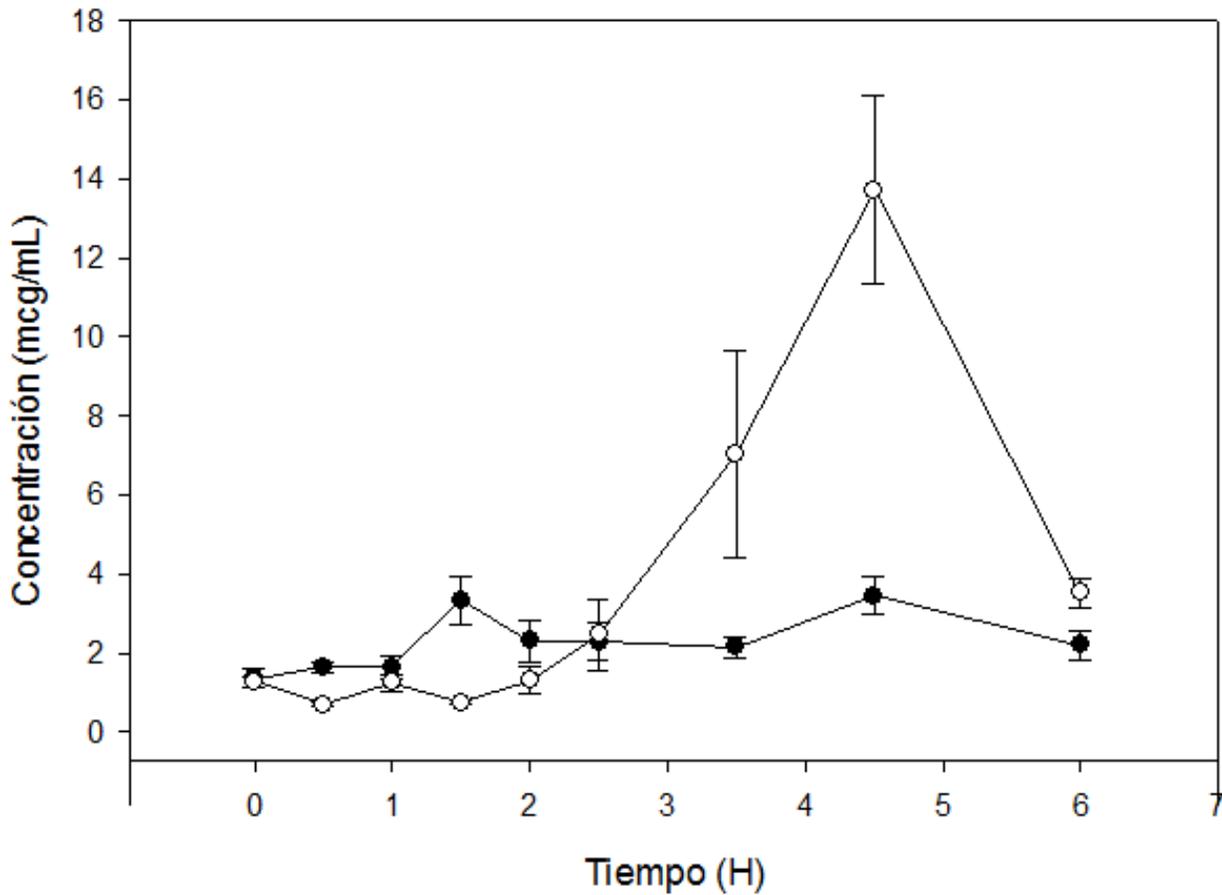


Gráfica 3: Concentraciones de Glucosa en Sangre del tratamiento de Monolitos y Suspensión con Glibenclamida en Ratas Long-Evans con sobre carga de glucosa. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.

- GTM: Glucosa Tratamiento de Monolito.
- GTT: Glucosa Tratamiento de Suspensión.

En la Gráfica 4 se muestran las concentraciones plasmáticas obtenidas del tratamiento de monolito y Suspensión, ambos con Glibenclamida.

De acuerdo con los estudios encontrados, la concentración de Glibenclamida en plasma se detecta aproximadamente media hora después de su administración oral. Dado que la administración en este estudio fue subcutánea, tanto en suspensión como en monolitos, el tiempo que tarda en llegar la Glibenclamida a torrente sanguíneo es mayor, mostrando un periodo de latencia de aproximadamente 1 hora.^{17,25,26}



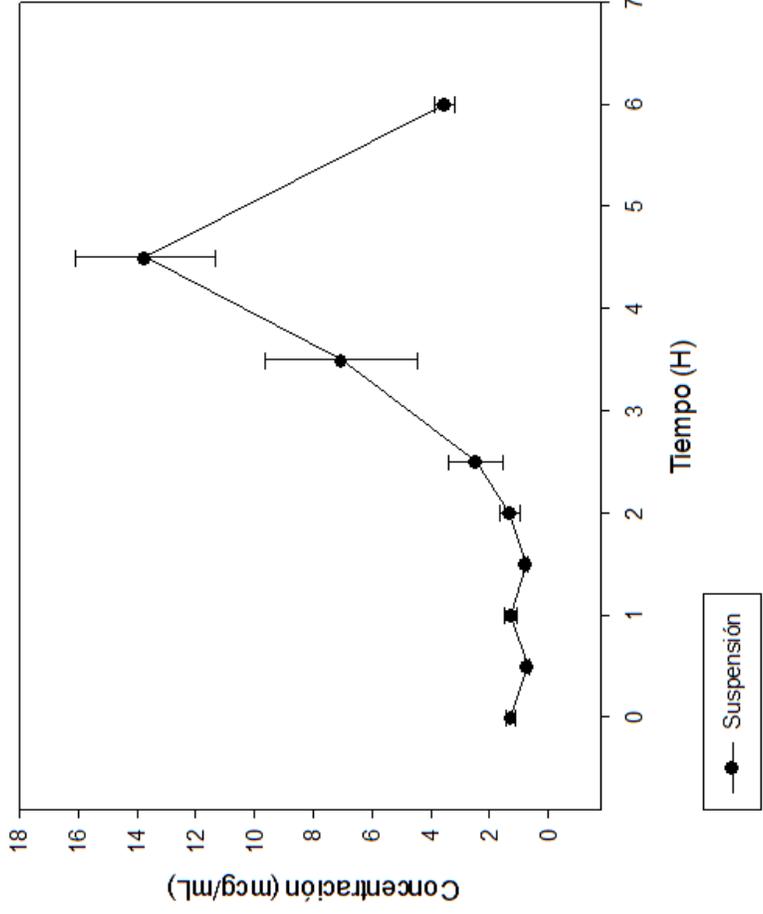
Gráfica 4: Concentraciones plasmáticas de Glibenclamida del tratamiento de Monolitos y Suspensión en Ratas Long-Evans. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.

El periodo de latencia es el tiempo en que tarda el fármaco en llegar a torrente sanguíneo desde que es administrado, es decir, el tiempo que tarda en absorberse. La absorción por vía subcutánea se ve alterada por el flujo sanguíneo, ésta disminuye al haber vasoconstricción por frío y la temperatura corporal puede descender de durante la anestesia general, por efecto de la redistribución interna del calor.^{25,26,40}

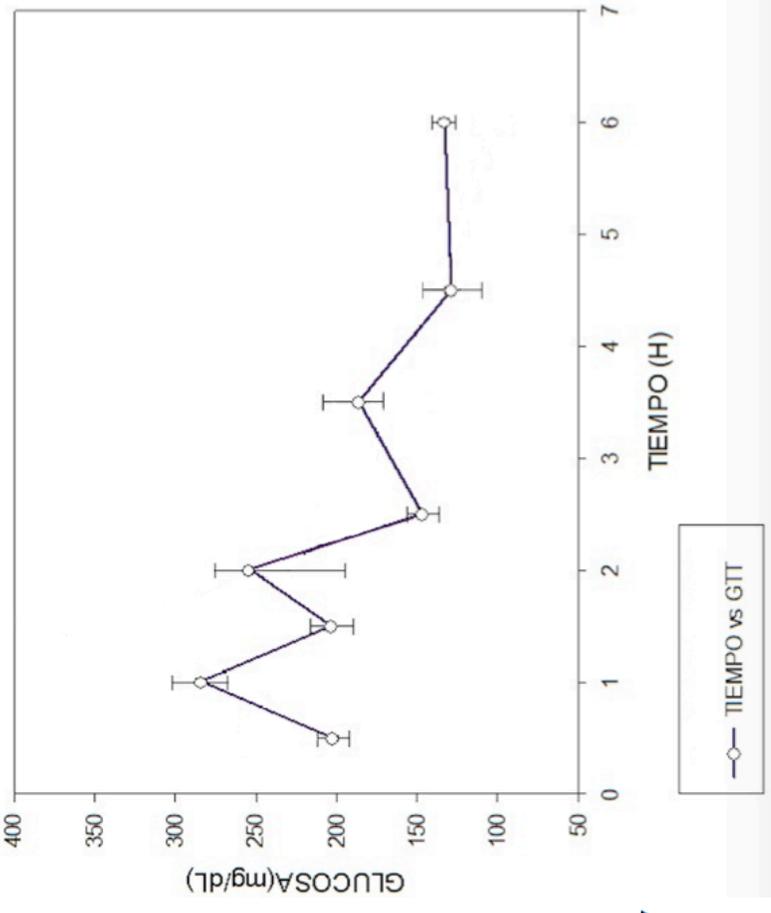
En este caso, la Glibenclamida en suspensión tarda aproximadamente una hora en absorberse y su concentración se dispara hasta llegar a una máxima de 13.724 µg/mL a las 4.5h.

En las Gráficas 5 y 6, se puede observar que en la primera hora de tratamiento, la concentración de glucosa es la más alta, sin embargo, al mismo tiempo ya se detecta fármaco en plasma, esto es debido a que la Glibenclamida presenta una farmacocinética bicompartimental.

A partir de las 2.5 horas, la cantidad de fármaco empieza a subir gradualmente, sin embargo la glucosa empieza a estabilizar sus niveles hasta as 4.5h, cuando la cantidad de Glibenclamida alcanza la concentración más alta en plasma.



Gráfica 5: Concentraciones plasmáticas de Glibenclamida en Suspensión en Ratas Long-Evans. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.



Gráfica 6: Concentraciones de Glucosa en Sangre del tratamiento de Glibenclamida en suspensión en Ratas Long-Evans. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.

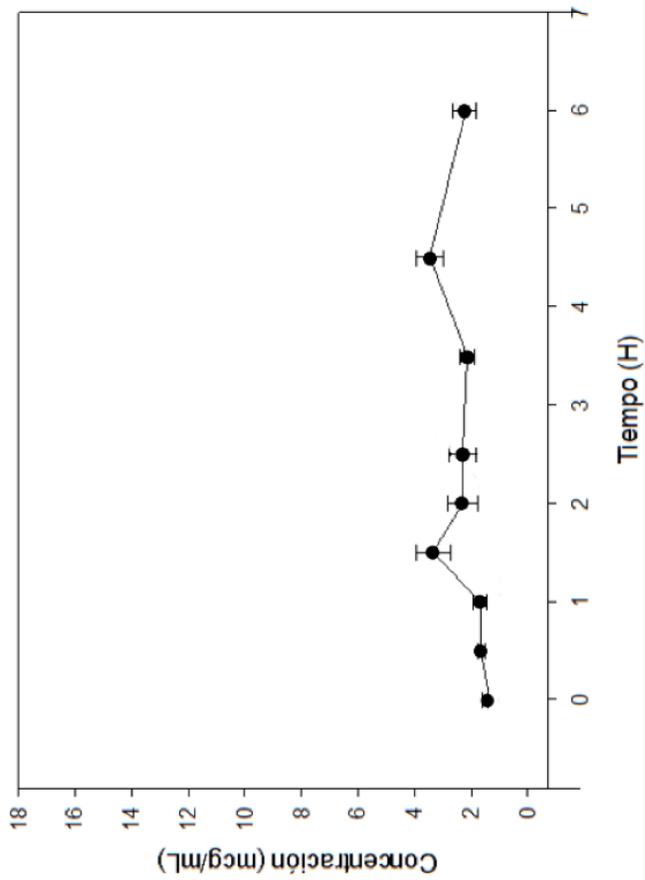
Por otro lado, observando la respuesta obtenida con el tratamiento del monolito (gráficas 7 y 8), es notorio que, ya que se trata de un polímero que atrapa las partículas de Glibenclamida y que, como se ha demostrado en trabajos anteriores: este monolito sigue una cinética de Higuchi, la liberación del fármaco está determinada en gran medida por la nanoestructura del monolito, modificando la liberación y la permanencia del fármaco en el plasma.^{23,24,48}

El tiempo de latencia mostrado en este tratamiento se da por el tipo de liberación que muestra el monolito, puesto que es una dispersión monolítica, su liberación depende de la concentración del fármaco, los monolitos utilizados para el tratamiento contienen menos del 5% de fármaco por lo que su liberación implica difusión al exterior por la dilución del monolito retardando el tiempo de absorción.^{22,23}

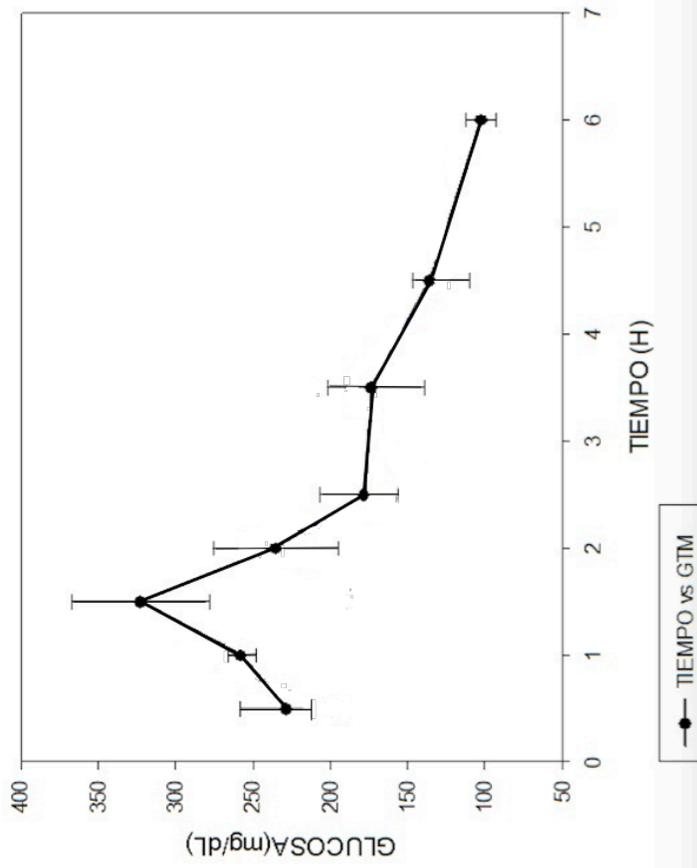
De esta manera, mantiene su concentración prácticamente estable a partir de la hora y media y hasta el final del tratamiento, teniendo una máxima concentración de 3.453 µg/mL en 4.5h.

Sin embargo el monolito, al tener una cinética de liberación tipo Higuchi, a partir de las 2 horas alcanza concentraciones suficientes de Glibenclamida en la diana para verse reflejado el efecto farmacológico en la Gráfica 8, bajando los niveles de glucosa en sangre paulatinamente.

Al tener un mejor control de la glucosa en sangre se reduce la posibilidad de una hipoglucemia facticia o cetoacidosis, evitando un tratamiento ineficaz, aumentando considerablemente la calidad de vida del paciente.^{21,39}



Gráfica 7: Concentraciones plasmáticas de Glibenciamida en Monolito en Ratas Long-Evans. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.



Gráfica 8: Concentraciones de Glucosa en Sangre del tratamiento de Glibenciamida en monolito en Ratas Long-Evans. Cada punto corresponde a la media con su respectivo error estándar.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Para la obtención de los parámetros farmacocinéticos se utilizó el método no compartimental. Normalmente en los modelos compartimentales, los resultados se ajustan a un determinado modelo con sus correspondientes supuestos, en este caso, el método se ajusta a los resultados usando principalmente el área bajo la curva.^{34,35,36}

Este modelo se basa en los momentos estadísticos, usando como suposición que cada molécula se mueve al azar dentro del organismo. Entonces, el primer momento lo define como el número de moléculas encontradas dentro del organismo y el segundo momento lo define como la suma del tiempo en que cada molécula reside en el organismo.^{34,35,36}

No es necesario utilizar un modelo cinético concreto para explicar los datos experimentales y es posible hacer la determinación de los parámetros farmacocinéticos que permitan la explicación de estos datos con el método no compartimental, como se muestra en el presente estudio.^{34,35,36}

Uno de los parámetros farmacocinéticos obtenidos, fue el volumen de distribución (Vd), el cual es inversamente proporcional a la concentración plasmática del fármaco en plasma³⁶, por lo que si se observa la Tabla 2, el monolito al tener una concentración plasmática baja, su Vd es mayor, lo que indica que la permanencia del fármaco en el organismo es prolongada y su eliminación es lenta como se puede notar en la constante de eliminación (Ke).

Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos: Obtenidos por el método no compartimental.

Parámetro	Monolito	Suspensión
T _{máx.} (h)	4.5	4.5
C _{máx.} (µg/mL)	3.453	13.724
ABC 0-6 (µg*h/mL)	13.069	30.035
ABC _∞ (µg*h/mL)	15.712	30.554
Vd (L)	0.351	0.170
Ke (h ⁻¹)	0.833	6.797

En comparación la suspensión, presenta una concentración plasmática es mayor, el Vd menor y la Ke elevada, lo que demuestra que al tener una concentración plasmática alta de fármaco, su permanencia en el organismo es más corta y por consiguiente, tiene una eliminación más rápida.

Esta situación se ve reflejada también en el área bajo la curva (ABC), siendo menor con el tratamiento de monolitos, este parámetro es importante para la biodisponibilidad, ya que relaciona las concentraciones del fármaco en el plasma en función del tiempo y la dosis administrada.^{34,38}

BIODISPONIBILIDAD

Según la Food Drug Administration (FDA), en 1997 propone la definición de biodisponibilidad como: "El rango y la extensión en la cual un ingrediente activo o terapéutico es absorbido desde un producto y se vuelve disponible en el sitio de acción"

La biodisponibilidad mide la fracción (biodisponibilidad en magnitud) o la velocidad (biodisponibilidad en velocidad).^{34,35,36}

Para expresar la biodisponibilidad en velocidad se utilizan los valores de concentración plasmática máxima (Cmax) y el tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima (tmax).^{34,35,36}

En este caso, el tmax en ambos tratamientos es de 4.5 h, que es cercano al tmax encontrado en la literatura para ratas diabéticas en administración oral (4.25 h).¹² Este es el tiempo en el que el fármaco alcanza su Cmax en plasma, para monolitos de 3.453 µg/mL y para suspensión 13.724 µg/mL.

Para la biodisponibilidad de magnitud (F), se hace referencia a la fracción de dosis administrada que alcanza torrente sanguíneo y queda disponible en el sitio de acción. Depende totalmente de la vía de administración.

En cuanto a la biodisponibilidad de magnitud absoluta (F_a) cuando se compara el área bajo la curva (ABC) de la vía intravenosa (i.v. por sus siglas en ingles), que representa el 100% de biodisponibilidad al no tener etapa de absorción, con el ABC de otra vía de administración.^{34,35,36}

Con respecto a la biodisponibilidad de magnitud relativa (F_r), se habla de cuando se comparan los valores de ABC obtenidos tras la administración extravascular del fármaco

por la misma vía, con el mismo contenido de principio activo. El producto de referencia o estándar empleado para el estudio de biodisponibilidad relativa, es una solución aplicada por vía extravascular (e.v).^{34,35,36}

Para cálculo de la F_r , se utiliza la siguiente fórmula:

$$F_r = \frac{ABC_{prueba}}{ABC_{referencia}} \times \frac{Dosis_{prueba}}{Dosis_{referencia}} \times 100$$

Se tomó como referencia la suspensión de glibenclamida, ya que se propuso como suspensión porque la Glibenclamida es insoluble en agua.^{11,12}

Con los datos obtenidos en la farmacocinética por el método no compartimental, condensados en la Tabla 2, el ABC de suspensión con Glibenclamida tiene un valor de 30.554 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y el valor de ABC del monolito con Glibenclamida es 15.712 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, aplicando la fórmula anteriormente mencionada para la biodisponibilidad relativa, tenemos:

$$F_r = \frac{15.712 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}}{30.554 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}} \times \frac{5\text{mg}/\text{Kg}}{5\text{mg}/\text{Kg}} \times 100 = 51.42\%$$

Tanto los valores de C_{max} como de t_{max} , son un reflejo o indicador de las diferencias entre velocidades de absorción. En este caso particular la C_{max} se ve afectada por el tipo de liberación que presenta el monolito. Como antes se mencionó, presenta una cinética de Higuchi, la liberación de la Glibenclamida, al ser controlada y liberada en menor velocidad de la matriz, alcanza concentraciones menores en comparación con la suspensión.

Esto se ve reflejado en la F_r , al presentar un valor del 51%. Suponiendo que la glibenclamida fue absorbida por completo con la suspensión y que se encuentra biodisponible, al tomar como 100% el ABC calculada para este tratamiento, se dice, que el monolito liberó de manera constante, un poco más de la mitad de la cantidad total del fármaco contenida, misma cantidad que se absorbió conforme se fue liberando durante las 6 h que duró el tratamiento como se demuestra en la Gráfica 7, teniendo efecto en la glucemia, regulando sus concentraciones de manera paulatina como se muestra en la Gráfica 8.

10. Conclusiones

Tener un sistema de liberación modificada funcional de fármacos, posee grandes beneficios:⁵³

- a. La frecuencia de administración se reduce.
- b. Reducción de efectos secundarios y adversos.
- c. Existe un mejor control del fármaco en plasma.⁵³

La Glibenclamida es frecuentemente utilizada para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, como es una enfermedad crónico-degenerativa, el tratamiento es permanente, por lo que se lograría, con este dispositivo, mejorar el control de glucemia, reduciendo los episodios de hipoglucemia facticia como efecto secundario más frecuente y mejorando la calidad de vida del paciente al adherirse al tratamiento, que como sabemos de deteriora con el tiempo.^{6,10,39}

Para ello se evaluó la biodisponibilidad de la Glibenclamida en monolitos Sol-Gel de administración subdérmica en ratas Long-Evans, así mismo se realizó la caracterización farmacocéutica de dicho fármaco, y de acuerdo con los resultados obtenidos, el fármaco se libera de manera constante, el cual, después de ser absorbido, se encuentra en concentraciones plasmáticas suficientes para ejercer el efecto deseado en el control de la glucemia.

11. Bibliografía

1. Report of a World Health Organization Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 3(Suppl 1): 581- 590.
3. Cruz Vega F., Fajardo Dolci G. Navarro Reynoso F. Carrillo Esper R. Diabetes mellitus: actualizaciones. Comité editorial: IMSS, Academia Mexicana de Cirugía, A.C., Fundación IMSS, A.C., Ed. Alfil, S. A. de C. V.; 2013.
4. Mediavilla Bravo J. J. et. al. Guías Clínicas Semergen: Diabetes Mellitus. Euromedice. Edición patrocinada por Boehringer Ingelheim y Lilly; 2015.
5. Dr. Abel Armando Arredondo López et. al. Asumiendo el Control de la Diabetes. Fundación Mídete; 2016.
6. Casal Domínguez M., Pinal-Fernández L. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. *iMedPub Journals*. 2014; 10(2):2, doi: 10.3823/1212.
7. F.C. Carramiñana Barrera. Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. Elsevier España, S.L. 2014; 40(Suppl 2): 9-15.
8. Ministerio de salud. Guía clínica Diabetes Mellitus tipo 2. Chile; 2010
9. M. José Lina Bard, Vivas N. Farmacología i: Insulina y drogas para el tratamiento de la diabetes; 2004.
10. Llave Gomero F.J. Artículo de Revisión: Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria. *Medicina de Familia (And)*. 2008; 8(2): 98-111/ 42-55.
11. Klaus F. Analytical profiles of drug substance. Academic Press. 1985. Vol. X
12. DrugBank [Pagina Principal]. Canada: DrugBank; 2005 [Acceso 20-agosto-2017]. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>.
13. Rosa lissou abanto. Glibenclamida en diabetes mellitus. *Rev Farmacol Terap (Lima)*. 1999; 6 (1-2).
14. Linda A., Edward J., Ian R. pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glyburide in Young and Elderly Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy, Endocrinology*. 1996; 30: 472-475.
15. S. W. Coppack, A. F. Lant, C. S. Mcintosh & A. V. Rodgers. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of glibenclamide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Br. J. clin. Pharmac.* 1990; 29, 673-684.
16. Kraft M., Elber A. (2004). Farmacocinética de los hipoglucemiantes orales en las distintas etapas de la insuficiencia renal crónica. *Revista de nefrología, diálisis y trasplante*. 2004; 24 (1): 189-204.

17. Yuqing Li, Yuhui Wei, Fan Zhang, Dan Wang, Xinan Wu. Changes in the pharmacokinetics of glibenclamide in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Chinese Pharmaceutical Association. 2012; 2(2):198–204. doi: 10.1016/j.apsb.
18. Prasad N., Jyothsna G. Influence of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in normal and diabetic rats. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011; 42: 285–289
19. Kawagoe N, Kano O, Kijima S, Tanaka H, Takayanagi M, Urita Y. Investigation of Metabolism of Exogenous Glucose at the Early Stage and Onset of Diabetes Mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats Using [1, 2, 3C] Glucose Breath Tests. PLoS ONE. 2016; 11(8): e0160177. doi: 10.1371/journal.pone.016017.
20. Powers A, D'Alesio D. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus e hipoglucemia. En: Bruton L, Chabner B, Knollman. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. México: McGrawHil; 2012. P.1237-1273.
21. Acosta Delgado D. Dificultades en el control glucémico del paciente diabético. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. España: Endocrinol Nutr. 2007;54 (Suppl 3):8-16
22. Ishizawa C., Nakamatsu J. Matrices Poliméricas para Liberación Controlada de Sustancias Activas. Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú. Revista de Química; Diciembre 2002.
23. Moreno Frigols J.L. Innovaciones Farmacéuticas Para La Administración De Medicamentos. Real Academia De Medicina De La Comunidad Valenciana; 2012.
24. Lastres García J.L. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica Universidad Complutense de Madrid. España; 2002. P. 63-71.
25. Flórez J. Farmacología humana. Departamento de Fisiología y Farmacología. 5ta ed. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander: Elsevier Masson
26. Lorenzo Fernández P. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed. Panamericana Editorial; 2010.
27. Santos A, Siin M, Bariana M, Kumeria T, Wang Y, Losic D. Drug-releasing implants: current progress, challenges and perspectives. J. Mater. Chem. B. 2014; 2: 6157-6182.
28. Corish J, Corrigan O. Transdermal diffusion of drug molecules. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1990; 86 (8): 1317-1321.
29. COFEPRIS. Criterios para la clasificación de dispositivos médicos con base a su nivel de riesgo sanitario [Internet]. México: COFEPRIS [Acceso 22-Febrero-2017].

http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroDispositivosMedicos/6criterios_clasif_ri esgosan_DM_251108.pdf

30. Rojas Cervantes M. Diseño y Síntesis de Materiales "A Medida" Mediante el Método SOL-GEL. Madrid, España: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2015.
31. López Torres D. Elaboración de polvos Vitrocerámicos de $Y_2=3:Eu^{3+}/ SiO_2$ [Tesis de Maestría]. Instituto Politécnico Nacional; 2009.
32. Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM); 2001.
33. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 2011; (1)
34. R. Antonio, C. Manuel, M. Félix, M. María. Biofarmacia y Farmacocinética: Ejercicios y Problemas resueltos. 2ª ed. España: Elsevier; 2014. Capítulo 22
35. Sunil S. Jambhekar, Philip J Bree. Basic Pharmacokinetics. Pharmaceutical Press; 2009.
36. Cardenas H., Cortes A. Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. México: Universidad Autónoma Metropolitana- Xochimilco; 1996.
37. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Formas Farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. 2005; 13 (1): 2-5.
38. Aguilera L. Conceptos Básicos de Farmacocinética Farmacodinámica en TIVA. Universidad del País de Vasco.
39. Ortego Maté M., López González S., Álvarez Trigueros M. Ciencias Psicosociales I: Tema 14 La adherencia al tratamiento. España: Universidad de Cantabria.
40. Sanjuán Álvarez M., Abad Fau de Casa Juana E. M., De la Flor Robledo M. Termorregulación y manejo perioperatorio. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid: CIR MAY AMB. 2011; 16 (4): 173-190.
41. Ayala W., Baptista Macaroff W. Hipotermia Perioperatoria. Uruguay: Universidad de la República, Facultad de Medicina; 2007.
42. Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Diario Oficial de la Federación; 20 de Septiembre de 2013.
43. Trujillo J. Los glucómetros en la práctica de Enfermería. Universidad Nacional Autónoma de México, FES Iztacala. México: Desarrollo Científ Enferm. 2011; 19 (10): 328.
44. James C., David E. Quality Specifications for Glucose Meters: Assessment by Simulation Modeling of Errors in Insulin Dose. University of Virginia Medical School, Charlottesville. EUA: Clinical Chemistry. 2001; 47 (2): 209 –214.

45. Ramírez Fernández N., Pacheco Cervantes A., Lira Reyes A. Evaluación de desempeño del glucómetro GLUCOCARD. Federación Mexicana de Patología Clínica. México: Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2016; 63 (1): 24-29.
46. Ottone C., Tallarico C., Chiarotti P., López M. Hipoglucemia. Argentina: Servicio de Clínica Médica Hospital Roque Sáenz Peña.
47. Tavera Hernández M., Coyote Estrada N. Cetoacidosis diabética. Asociación Médica, Centro Medico ABC. México: An Med (Mex). 2006; 51 (4): 180-187.
48. Silva Mendoza J. Efecto de condiciones de secado intensas en la liberación de Glibenclamida contenida en monolitos sol-gel de silicio [Tesis de Licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México, FES Zaragoza; 2018.
49. JOHN G. PEARSON, Ph.D. Pharmacokinetics of Glyburide. Ferris State College, Big Rapids. EUA: The American Journal of Medicin. 1985; 79 (Suppl 38): 67- 71.
50. T. Rydberg et al. Comparison of the kinetics of glyburide and its active metabolites in humans. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.1995; 20 , 283-295.
51. Balant L, Zahnd GR, Weber F, Fabre J. Behavior of glibenclamide on repeated administration to diabetic patients. Eur J Clin Pharmacol 1977; 11: 19-25.
52. Haupt VE, Kebedch W, Cordes U, Beyer J, Schoffling K. Untersuchungen 3 dosis-wirkungs-Retationenwarscheidener Sul- fonzharnstoff-derivate der alten und neuen Generation. Arzneimittelforsch 1972; 22: 2203-2208.
53. 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.