



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL PROCESO DE  
SECADO EN MATRICES SOL-GEL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA: PEDRO JESUS RIVAS TORRES

NO. DE CTA: 312310886

ASESOR: DRA. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ  
GONZÁLEZ

DIRECTOR: DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

CIUDAD DE MÉXICO

2020



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 especial

Esta tesis fue financiada en su totalidad con recursos del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, proyecto PAPIIT IT-201619 “Diseño de matrices multiparticuladas de liberación controlada preparadas mediante el proceso sol-gel, aplicables en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2”, por lo que se agradece el apoyo a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico.

Gracias.

## **AGRADECIMIENTOS**

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, ESPECIALMENTE A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA POR DARMÉ LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR UNA LICENCIATURA Y FOMENTAR EL CRECIMIENTO PROFESIONAL, PERSONAL Y SOCIAL EN MI PERSONA.

A MIS PADRES MA. DEL ROSARIO TORRES GONZÁLEZ Y PEDRO RIVAS ROSAS QUIENES SON EL PRINCIPAL MOTOR EN MI VIDA Y QUIENES A BASE DE ESFUERZO CAMINARON A MI LADO HASTA CUMPLIR LA META QUE SIEMPRE LES PROMETÍ.

A LOS DOCTORES ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ, VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD Y A LA MAESTRA CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS POR ABRIRME LAS PUERTAS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA Y POR BRINDARME SU APOYO Y CONOCIMIENTO PARA EL DESARROLLO DEL PRESENTE TRABAJO, GRACIAS POR TANTA CONFIANZA Y POR SIEMPRE HACERME SENTIR PARTE DE UN GRAN EQUIPO DE TRABAJO.

A MIS COMPAÑEROS DE LABORATORIO JOSE FERNANDO VIEYRA SALDIVAR Y PEDRO ALEJANDRO ESPINOSA DURAN CON QUIENES HICE UN GRAN EQUIPO DE TRABAJO SIEMPRE CRÍTICO Y CON IDEAS DE MEJORA, SIN DUDA SUS CONOCIMIENTOS Y HABILIDADES FUERON DE GRAN AYUDA PARA EL DESARROLLO DE LA TESIS, SIN EMBARGO, LO QUE MÁS RESCATO ES EL LAZO DE AMISTAD QUE SE REFORZÓ Y QUE SE CREÓ.

A MIS AMIGOS FERNANDO VIEYRA, VÍCTOR MENDOZA, MARAÍ SÁNCHEZ,  
FERNANDA ZACARIAS, CÉSAR CANO CON QUIENES FORMÉ UNA MARAVILLOSA  
FAMILIA Y CON QUIENES SIN DUDA COMPARTÍ DE LOS MEJORES MOMENTOS DE MI  
VIDA.

GRACIAS A TODOS LOS QUE INFLUYERON EN ESTA LINDA AVENTURA.

***“Por mi raza hablará el espíritu”***

## Tabla de Contenido

1) INTRODUCCIÓN .....	6
2) MARCO TEÓRICO .....	7
2.1 Glibenclamida .....	7
2.1.1 Propiedades.....	7
2.2 Proceso Sol-Gel .....	8
2.2.1 Proceso sol-gel con alcóxidos de silicio .....	9
2.3 Secado .....	10
2.3.1 Definición .....	10
2.3.2 Mecanismos de secado.....	11
2.3.3 Secado de matrices Sol-gel.....	11
2.3.4 Curva de secado .....	12
2.4 Efecto de las condiciones de secado en la liberación del fármaco .....	13
3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
4) HIPÓTESIS .....	15
5) OBJETIVO GENERAL .....	16
5.1 <i>Objetivos particulares</i> .....	16
6) MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
6.1 Materiales .....	16
6.2 Métodos .....	19
6.2.1 <i>Producción de la matriz como blanco (50 mL)</i> .....	19
6.2.2 <i>Producción de la matriz cargada con Glibenclamida (50 mL)</i> .....	19
6.2.3 <i>Secado de matrices</i> .....	20
6.2.4 <i>Prueba de dureza</i> .....	20
6.2.5 <i>Porcentaje de humedad</i> .....	21
6.2.6 <i>Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)</i> .....	21
6.2.7 <i>Valoración de Matriz sol-gel cargada</i> .....	22
6.2.8 <i>Perfil de disolución</i> .....	25
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	27
8. REFERENCIAS.....	92

## 1) INTRODUCCIÓN

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, siglas en inglés), define la diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglucemia, provocada por defectos en la secreción o acción de la insulina.

Tanto en México como en el resto del mundo, la diabetes es un problema de salud pública, ya que el 8.2% de la población entre los 20 y 60 años padece diabetes y cerca del 30%, lo desconoce según los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC). La prevalencia de este problema tiende a aumentar en adultos cada vez más jóvenes y en adolescentes; se estima que al año se registran más de 180,000 casos nuevos y la tasa de incidencia se ha estimado en 148/100,000 habitantes, además la tasa de mortalidad asociada a diabetes en México se encuentra entre las cinco más altas del mundo y reduce 12 años en promedio la esperanza de vida.

Con base a lo anterior aumenta la importancia de la fabricación y consumo de medicamentos con principios activos como la glibenclamida, la cual pertenece a la familia de las sulfonilureas empleada principalmente como hipoglucemiante en el control de personas que padecen diabetes mellitus. De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, la glibenclamida es un fármaco tipo II, cabe destacar que las formas farmacéuticas donde se presenta este principio activo son las tabletas cuya característica es contener dosis bajas con la finalidad de evitar la aparición de efectos secundarios.

El desarrollo de formas farmacéuticas de liberación modificada basadas en matrices generadas mediante el proceso sol-gel puede apoyar en la reducción de la probabilidad de aparición de efectos secundarios, evitar toxicidad o bien mantener la dosis del fármaco por un periodo de tiempo más prolongado y por lo tanto presentar un mejor efecto terapéutico, sin embargo resulta interesante conocer el comportamiento de la matriz cargada con un principio activo de baja solubilidad así como observar el impacto de factores como la temperatura durante el proceso de secado para la producción de la matriz.

## 2) MARCO TEÓRICO

### 2.1 Glibenclamida

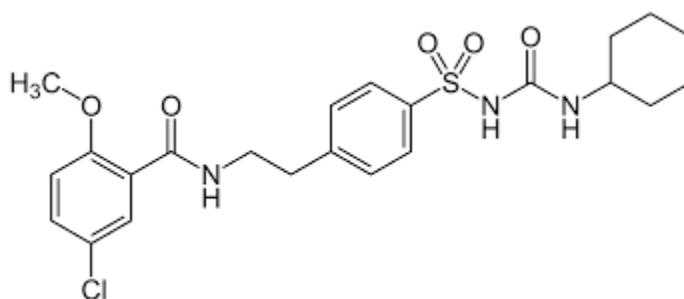


Figura 1: Fórmula desarrollada de la glibenclamida.

Fórmula condensada:  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

También conocido como: Gliburida

Nombre IUPAC: 5-cloro-N- [2- (4 - {[[ciclohexilcarbamoil) amino] sulfonil} fenil) etil] -2-metoxibenzamida

#### 2.1.1 Propiedades

Peso molecular: 494.004 g/mol

Intervalo de fusión: 169-174°C

Solubilidad en agua: 4 mg/L (27°C)

Coefficiente de reparto (Log P): 4.7



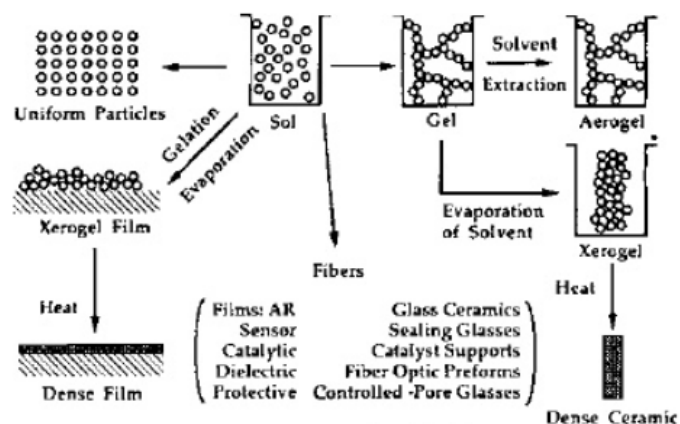
No. de CAS: 10238-21-8

La glibenclamida (gliburida) es un agente antidiabético perteneciente a las sulfonilureas de segunda generación, se encarga de reducir la glucosa en la sangre de forma aguda al estimular la liberación de insulina del páncreas. [1,2,3]

## 2.2 Proceso Sol-Gel

Corresponde a un proceso que comienza con una solución que presenta compuestos metálicos como fuente de óxidos; estos compuestos metálicos se someten a hidrólisis y policondensación a una temperatura cercana a la del ambiente hasta solidificarse a un gel. La evaporación de disolventes cerca de la temperatura ambiente genera como producto un gel rígido.

Los precursores principales para la preparación del sol son los alcóxidos metálicos, cabe destacar que las reacciones que ocurren durante la conversión de la solución a un gel presentan influencia significativa en la estructura del gel resultante. Después de la preparación, el gel contiene una alta cantidad de líquido el cual debe ser drenado.<sup>5</sup>



**Figura 2:** Rutas que pueden seguirse en un proceso sol-gel  
Adaptado de: Rahaman M.N. <sup>6</sup> Ceramic processing and sintering

## 2.2.1 Proceso sol-gel con alcóxidos de silicio

En el año de 1986 Hench y Orcel informaron que existía una cierta gama de silicatos compatibles con organismos vivos y tejidos, lo anterior se convirtió en un desencadenante de la aplicación de la tecnología sol-gel para encapsular moléculas biomédicas y tejidos vivos. Este método se consideró que podría ser adecuado para aplicaciones biomédicas debido a que los geles generados se caracterizan por presentar poros de tamaño controlado y buena distribución.<sup>5</sup>

Este proceso comienza con una solución que contiene compuestos metálicos como una fuente de óxidos (alcóxidos metálicos), agua y un disolvente orgánico (generalmente alcoholes).<sup>4</sup>

El precursor comúnmente más utilizado en este proceso sol-gel es el (TEOS) tetraetil ortosilicato, el cual es sometido a reacciones de hidrólisis catalizada por agentes ácidos o básicos para dar origen a una suspensión coloidal de partículas de sílice, las cuales se condensan posteriormente.<sup>5</sup>

### 2.2.1.1 Hidrólisis

En esta reacción reemplazan grupos alcóxido por grupos hidroxilo, debido al ataque del oxígeno del agua hacia el silicio (metal) presente en el TEOS.<sup>5,6</sup>

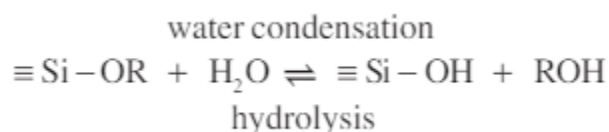
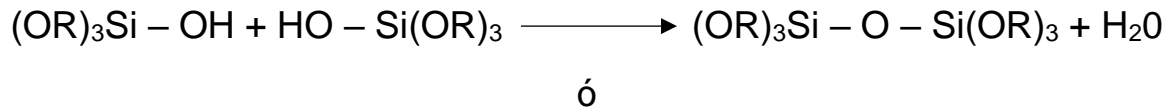


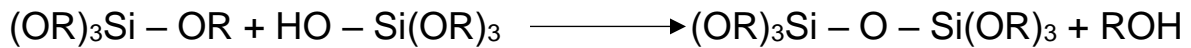
Figura 3: Reacción de hidrólisis en un proceso sol-gel

### 2.2.1.2 Condensación

En esta reacción, dos moléculas parcialmente hidrolizadas pueden ligarse como se muestra a continuación.



ó



Como se libera una pequeña molécula de agua o alcohol, conforme se lleva a cabo esta reacción la sílica tiende a formar moléculas de forma lineal que ocasionalmente se entrecruzan, estas cadenas de moléculas se entrelazan y forman ramificaciones dando como resultado una red tridimensional.<sup>7</sup>

Se genera un proceso de polimerización, el cual da lugar a enlaces siloxano. Con el incremento del número de enlaces siloxano, las moléculas individuales se agregan de tal manera que dan lugar a la solución (sol), posteriormente al llevarse a cabo un entrecruzamiento de las partículas del sol se genera una red y se forma el gel. La condensación puede continuar después de la gelificación ya que algunas moléculas de silanol no reaccionaron. <sup>(6,8)</sup>

## 2.3 Secado

### 2.3.1 Definición

Se puede definir como la operación empleada para la separación de sustancias volátiles (principalmente humedad) que se encuentran en un cuerpo mediante la aplicación de calor.<sup>9</sup>

### **2.3.2 Mecanismos de secado**

a) Convección: Este mecanismo se refiere a la transferencia de calor por movimiento o circulación de aire caliente, es decir el cuerpo húmedo sobre o a través de un flujo de aire.<sup>10</sup>

b) Conducción: Este mecanismo se basa en la transferencia de energía a nivel molecular entre dos materiales con diferente conductividad térmica, se necesita de contacto directo entre los cuerpos o partículas de tal forma que se llegue a un equilibrio de temperatura entre los cuerpos que se encuentran en contacto.<sup>11</sup>

c) Radiación: Se basa en la transmisión de energía mediante ondas electromagnéticas, las cuales son producidas por una fuente propia y son dispersadas en todas direcciones.<sup>12</sup>

### **2.3.3 Secado de matrices Sol-gel**

En un proceso sol-gel la etapa de secado es de gran importancia, ya de esta dependen tanto las propiedades como la estructura de la matriz generada. La etapa de secado se lleva a cabo con la finalidad de eliminar el disolvente presente en el gel formado durante el proceso. El secado ayuda a la transformación del gel a estructuras sólidas porosas.<sup>13</sup>

El proceso de secado de un material poroso se puede dividir en varias fases. Al inicio el cuerpo se contrae en una cantidad igual al volumen de líquido que se evapora y la interfase del vapor permanece al exterior de la superficie del cuerpo. La segunda fase comienza cuando el cuerpo se vuelve demasiado rígido para encogerse así que el líquido retrocede hacia el interior, dejando poros llenos de

aire cerca de la superficie. A pesar de que el aire invade los poros, una película líquida continua soporta el flujo hacia el exterior de manera que la evaporación continua desde la superficie del cuerpo; el líquido se aísla y el secado se lleva a cabo por evaporación del líquido presente dentro del cuerpo y difusión del vapor hacia el exterior. <sup>10</sup>

### 2.3.4 Curva de secado

El comportamiento de los sólidos durante el proceso de secado se puede caracterizar mediante la medición de la pérdida de humedad del sólido como una función del tiempo. Para ello, los métodos que se utilizan son la diferencia de humedad y el pesaje continuo. Cada material posee una curva representativa que describe las características de secado de ese material en condiciones específicas; la cual se denomina curva de secado. <sup>14</sup>

Este tipo de curva muestra el contenido de humedad que presenta un cuerpo a través del tiempo en el proceso de secado.

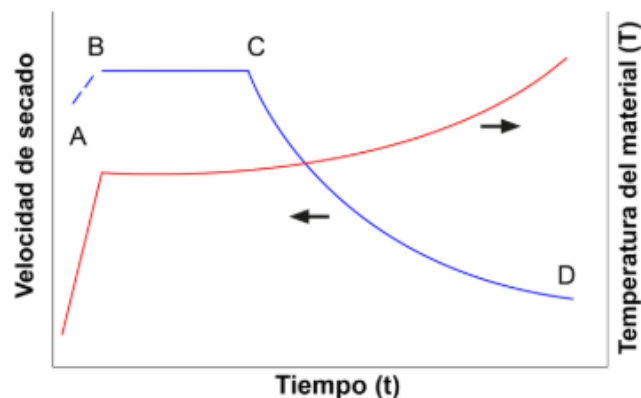


Figura 4: Curva de secado de un sólido

Adecuado de: Menéndez J.A, Moreno A. H, Aplicaciones industriales del calentamiento con energía microondas. <sup>16</sup>

Cuando se estudia la velocidad de secado de un sólido en condiciones constantes de temperatura, humedad ambiental y velocidad del aire y se representa en función en función de la humedad libre del sólido (determinada por pesada), se puede apreciar un periodo de velocidad constante y otro de velocidad decreciente.<sup>15,16</sup>

(A-B): Corresponde al periodo inicial de secado, en el que se produce un calentamiento del material a secar y un aumento de la velocidad de secado.

(B-C): Es el periodo de velocidad de secado constante, en este el agua del sólido es capaz de formar una película continua sobre la superficie del mismo, de tal forma que se comporta como si el sólido no existiera. Gráficamente al presentarse una velocidad de secado constante toma una forma lineal del tipo  $X = f(t)$ .

(C-D): Corresponde al periodo de caída de la velocidad de secado, este comienza en el momento en el que el agua contenida por el sólido no es suficiente para formar una película continua (punto crítico "C"), por lo que a partir de ese momento la velocidad de secado es función de la humedad libre. Gráficamente el punto C se conoce como punto crítico donde la línea recta tiende a curverse formando una asíntota con el contenido de humedad  $X_{eq}$  donde es el valor mínimo de humedad en el proceso de secado, de acuerdo con esto el punto E no se toca jamás.<sup>16-17</sup>

#### **2.4 Efecto de las condiciones de secado en la liberación del fármaco**

El proceso de secado se encarga de eliminar los disolventes presentes un sistema matricial originando la formación de poros vacíos; este proceso puede llevarse a cabo de 2 formas, obteniendo así productos diferentes.

Secado en condiciones ambientales: Este proceso involucra la evaporación de los líquidos presentes en el sistema matricial al aplicar temperaturas relativamente bajas y presiones ordinarias. Como resultado se obtiene un xerogel el cual presenta densidades altas, buena estabilidad ambiental y permite el paso de luz por su apariencia translúcida.

Secado en condiciones críticas: A diferencia del caso anterior, en este proceso se utilizan tanto temperaturas como presiones altas de manera que pueden llegar a realizarse dentro de un autoclave. El resultado es un aerogel el cual cuenta con bajas densidades debido a que puede presentar hasta un 98% de poros vacíos por la pérdida de agua absorbida. Las temperaturas de secado pueden ir de 100 a 200 °C. <sup>18-19</sup>

Los aerogeles pueden contar una mayor cantidad de grupos silanol sin reaccionar en la superficie, por lo que estos pueden romperse con facilidad cuando la matriz entra en contacto con el medio fisiológico generando una mayor liberación del principio activo a partir de la matriz.<sup>20</sup>

### **3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La glibenclamida desempeña un papel importante en el tratamiento de personas que presentan diabetes mellitus ya que actúa como agente hipoglucemiante.

Las presentaciones farmacéuticas que se encuentran únicamente en el mercado corresponden a sólidos de liberación inmediata por lo que la innovación al utilizar matrices sol-gel cargadas con principios activos serían una buena alternativa como sistema de liberación modificada. La administración de fármacos dentro de un sistema matricial podría contribuir en la mejora de la liberación de este, así como la reducción de la posibilidad de aparición de reacciones secundarias.

La liberación del fármaco se ve relacionada y de alguna manera afectada por diferentes condiciones durante la formación del sistema matricial; es por esto por lo que se desea observar el efecto del proceso de secado con relación a la liberación de principios activos a partir de una matriz sol-gel.

### **4) HIPÓTESIS**

El proceso de secado presenta un impacto importante en las características del poro de las matrices y estas a su vez en la liberación del principio activo; el secado a temperaturas relativamente bajas generará un tamaño de poro mayor, por lo tanto, las matrices con una temperatura de secado menor presentarán una liberación de principio activo mayor.



## 5) OBJETIVO GENERAL

Evaluar la influencia del proceso de secado, en particular de diferentes temperaturas, en la liberación de fármacos a partir de matrices producidas por la técnica sol-gel.

### 5.1 *Objetivos particulares*

- Comprender el proceso para la producción de matrices sol gel.
- Caracterizar las matrices sol-gel mediante un control de calidad.
- Evaluar la liberación de principios activos a partir de matrices sol gel.

## 6) MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 Materiales

EQUIPO E INSTRUMENTOS	
Equipo	Marca y modelo
Balanza analítica	OHAUS (Pioneer)
Microbalanza	Mettler (MTS)
Cromatógrafo de alta resolución	Hitachi Primaide
Calorímetro diferencial de barrido	Perkin Elmer (DSC 7)
Durómetro	VanderKamp (VK200)
Estufa de secado	Quincy Lab (30 ELabOven)
Sonicador	Branson (3800)
Disolutor	Vankel (VK700)
Termobalanza	OHAUS (MB45)
Potenciómetro	Hanna Instruments (HI2210)
Bomba de vacío	Arsa 8AR-1500L)
Pulidor de agua	Mili Q

*Cuadro 1 Información de los equipos e instrumentos utilizados durante la parte experimental*

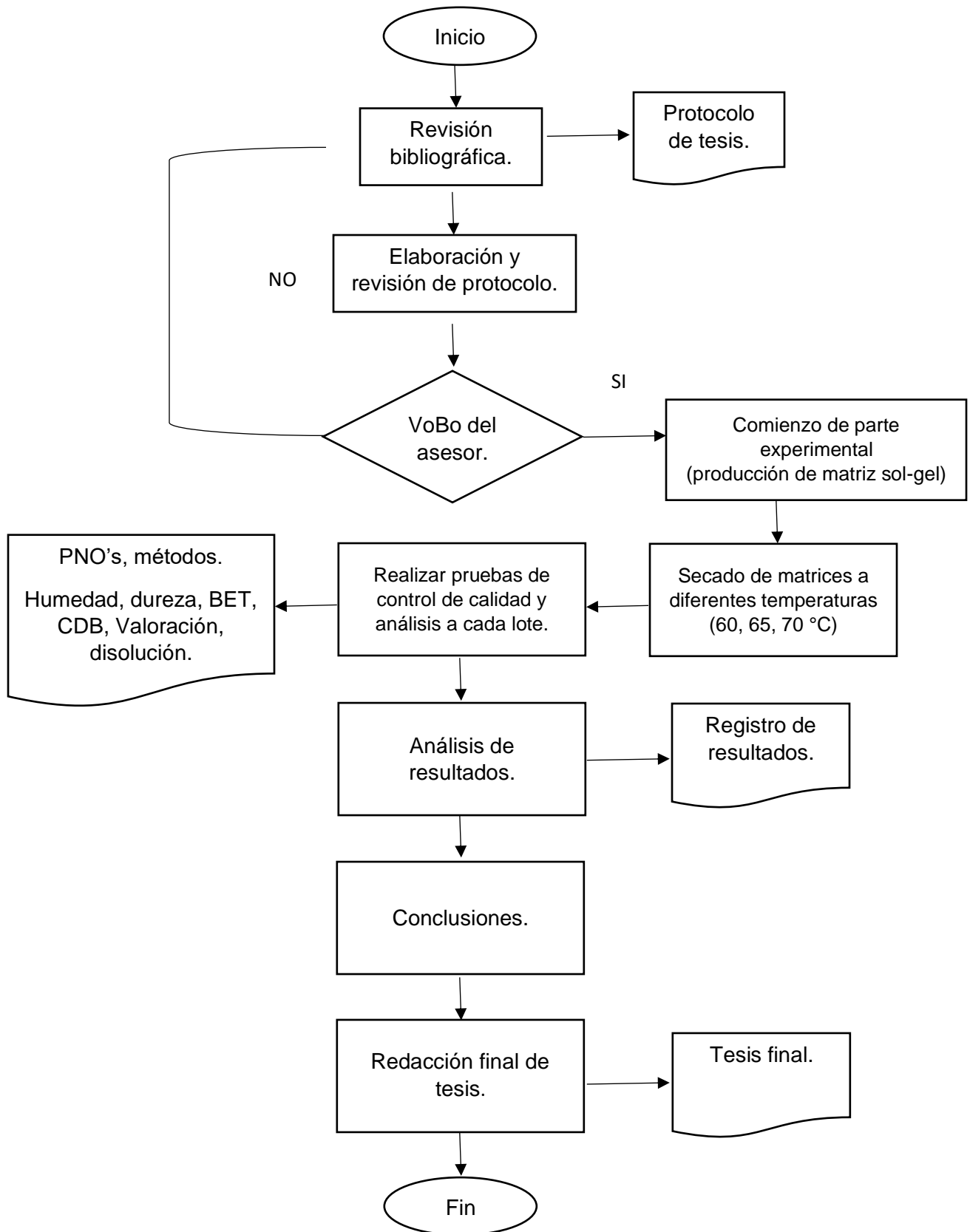
<b>MATERIAL</b>	
<b>Material</b>	<b>Marca</b>
Matraz balón de tres bocas	Pyrex
Canastilla de calentamiento	STACO ENERGY
Reóstato	STACO ENERGY
Soporte universal	AESA
Pinzas de tres dedos	AESA
Termómetro de inmersión parcial	Brannan
Tapones para matraz	-
Vasos de precipitado de 50 y 100 mL	Pyrex
Probetas de 25 y 5 mL	Kimax
Pipeta graduada de 2 mL	Kimax
Micropipeta	SOCOREX
Propipeta	-
Cajas Petri	-
Desecador	-
Parrilla de agitación	Thermoline
Agitador magnético	-
Adaptador para termómetro	-
Matraz aforado de 10 y 100 mL	Kimax
Puntas de micropipeta	Eppendorf
Equipo de filtración	ARO
Crisoles de aluminio	Perkin Elmer
Vasos de disolutor	Vankel
Propelas para disolutor	Vankel
Espátula de acero	-

*Cuadro 2: Información de los materiales utilizados durante la parte experimental*

<b>REACTIVOS</b>		
<b>Reactivo</b>	<b>Marca</b>	<b>No. de lote</b>
Tetraetil ortosilicato (TEOS)	J.T. Baker	V492-09
Etanol absoluto RA	Tsq (tecsquim)	EAB-04-RK-R
Ácido clorhídrico	Baker Analyzed	4535-62
Metanol HPLC	Tsq (tecsquim)	TEC-417-SN-H
Glibenclamida	-	-
Acetonitrilo HPLC	Tsq (tecsquim)	TEC-437-SP-H
Fosfato monobásico de potasio	J.T. Baker	3246-05
Fosfato dibásico de potasio	J.T. Baker	3252-05
Nimodipino	-	-
Agua desionizada	-	-

*Cuadro 3 Información de los reactivos empleados durante la parte experimental*

# Diagrama de Flujo



## **6.2 Métodos**

### **6.2.1 Producción de la matriz como blanco (50 mL)**

Se montó el aparato para la síntesis de matrices sol-gel, el cual consta de: (matraz balón de 3 bocas de 250 mL, canastilla de calentamiento, reóstato, parrilla de agitación, soporte universal, pinzas de tres dedos, adaptador para termómetro, termómetro de inmersión parcial, tapones para matraz y agitador magnético).

Una vez montado el aparato, se adicionaron 25 mL de TEOS, 25 mL de etanol absoluto, 2 mL de agua desionizada y 80  $\mu$ L de ácido clorhídrico 1.0 M en el orden indicado y medidos lo más exacto posible. La mezcla se calentó hasta alcanzar una temperatura de  $60 \pm 2$  °C; una vez alcanzada la temperatura, se mantuvo la mezcla en calentamiento durante 90 min con agitación constante.

Transcurrido el tiempo se dejó enfriar un poco la mezcla (aproximadamente hasta 50 °C) y se adicionaron 2 mL de agua desionizada y 5 mL de ácido clorhídrico 1.0 M, se retiró la canastilla de calentamiento y se dejó enfriar la mezcla hasta 30°C.

Se fraccionaron 25 mL de la mezcla y adicionaron a una caja Petri, posteriormente se metió la caja a la estufa de secado a una temperatura de 60°C.

Las cajas se secaron por una semana y posteriormente se realizaron las pruebas necesarias.

### **6.2.2 Producción de la matriz cargada con Glibenclamida (50 mL)**

Se montó el aparato para la síntesis de matrices sol-gel el cual consta de (matraz balón de 3 bocas de 250 mL, canastilla de calentamiento, reóstato, parrilla de agitación, soporte universal, pinzas de tres dedos, adaptador para termómetro, termómetro de inmersión parcial, tapones para matraz y agitador magnético).

Una vez montado el aparato, se adicionaron 25 mL de TEOS, 25 mL de etanol absoluto, 2 mL de agua desionizada y 80  $\mu$ L de ácido clorhídrico 1.0 M en el orden

indicado y medidos lo más exacto posible al matraz. La mezcla se calentó hasta alcanzar una temperatura de  $60 \pm 2$  °C; una vez alcanzada la temperatura, la mezcla se mantuvo en calentamiento durante 90 min con agitación constante.

Transcurrido el tiempo, se dejó enfriar la mezcla (aproximadamente hasta 50 °C) y posteriormente se adicionaron 2 mL de agua desionizada y 5 mL de ácido clorhídrico 1.0 M, se retiró la canastilla de calentamiento y se dejó enfriar hasta 30°C.

Se pesaron 100 mg de glibenclamida y se transfirieron a un vaso de precipitados de 100 mL, se adicionaron 25 mL de la mezcla obtenida y se sometieron a ultrasonido en un baño de agua durante 30 min considerando que el agua no eleve su temperatura.

Posterior al ultrasonido y una vez disuelto el principio activo, se vertió el sol en una caja Petri limpia y se metió a secar a la estufa a 60°C durante una semana; cumplido el tiempo de secado, se realizaron las pruebas y/o controles necesarios.

### **6.2.3 Secado de matrices**

Una vez fabricadas las matrices conforme a la técnica anterior, los lotes de placas se sometieron a la estufa de calentamiento a diferentes temperaturas (60, 65 y 70 °C) durante una semana.

Una vez transcurrido el tiempo de secado, se dejaron enfriar y se pesó cada uno de los lotes, posteriormente se colocaron los lotes de matrices en tubos de plástico con tapa de rosca, se etiquetaron y se mantuvieron dentro de un desecador.

### **6.2.4 Prueba de dureza**

Se seleccionaron sólidos de aproximadamente 1 cm de longitud, cada fragmento se colocó entre las dos platinas del durómetro, posteriormente se accionó el equipo de manera que la unión de las platinas provocó la ruptura del fragmento de

matriz y se reportó la dureza obtenida. Este procedimiento se realizó para 10 muestras de cada uno de los lotes considerando retirar los fragmentos generados por la ruptura de la matriz.

Se reportaron los valores máximo y mínimo así como el valor promedio y el C.V.

### **6.2.5 Porcentaje de humedad**

Se pesó y distribuyó de manera homogénea en una charola de aluminio previamente tarada 1.0 g de la matriz sol-gel. La charola se colocó dentro de la termobalanza y se realizó el análisis a una temperatura de 100 °C durante 10 minutos.

Como resultados se reportaron los porcentajes de humedad por cada unidad de tiempo, así como los pesos iniciales y finales obtenidos.

### **6.2.6 Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).**

Equipo: Calorímetro Perkin Elmer (DSC 7)

Crisoles / tapas de aluminio: Perkin Elmer.

Velocidad de calentamiento: 20 °C/min.

Intervalo de calentamiento: 40 - 250 °C.

Flujo de nitrógeno: 15 mL/min.

#### **6.2.7.1: Preparación de la muestra.**

Se trituró una pequeña porción de la matriz en un mortero de vidrio hasta obtener un polvo ligeramente fino.

Se pesó sobre un crisol de aluminio una muestra de aproximadamente 2 o 3 mg en la microbalanza en el siguiente orden: control de glibenclamida, matriz blanco y matriz cargada.

Se colocó la tapa para crisol con las pinzas teniendo precaución de no dañar las superficies tanto del crisol como de la tapa (los daños ocasionados generan señales en el termograma), el crisol se tomó con las pinzas y se dejó caer algunas veces de manera cuidadosa sobre una superficie plana para permitir la distribución del polvo y el correcto acomodo de la tapa.

#### 6.2.7.2: Manejo del Calorímetro.

Verificar que el horno del calorímetro se encuentre limpio y de no ser así, realizar la limpieza con una solución de MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1).

Se abrió el paso de gas, se encendió el interruptor y se presionaron de manera simultánea los botones de encendido del horno y panel de control teniendo en cuenta que solo debía observarse iluminada la señal “ready”.

Se insertaron las contraseñas necesarias para acceder y poder abrir el software 6 denominado “PYRIS”, posteriormente se seleccionó la opción “data analysis”.

El crisol se colocó de manera cuidadosa dentro de la bandeja correspondiente del calorímetro al igual que la información de la muestra en el software del equipo teniendo en cuenta reportar el peso y nombre de la muestra, analista, y las condiciones previamente establecidas.

Se comenzó el análisis térmico de la muestra y finalmente se evaluaron los termogramas obtenidos.

#### **6.2.7 Valoración de Matriz sol-gel cargada.**

Equipo: Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Hitachi Primaide

Fase móvil: Acetonitrilo (55:45) S.A de fosfatos 0.01 M pH 5.25

Detector UV, longitud de onda 254 nm

Columna: Thermo C<sub>8</sub>

Tiempo de corrida: 10 minutos

Velocidad de flujo: 1.0 mL/min

#### 6.2.6.1 Solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M pH 5.25 (500 mL)

Se pesaron 9.67 mg de fosfato dibásico de potasio y 672.8 mg de fosfato monobásico de potasio, se transfirieron a un vaso de precipitados de 500 mL con 200 mL de agua desionizada y se agitaron con un agitador magnético, se adicionaron 300 mL de agua desionizada para completar el volumen y se continuó con la agitación hasta conseguir la completa disolución de los sólidos. Con el potenciómetro se determinó el pH y de haber sido necesario, se debieron agregar gotas de ácido fosfórico o hidróxido de sodio 1.0 M para alcanzar el valor de pH necesario ( $\text{pH} = 5.25 \pm 0.3$ ).

#### 6.2.6.2 Estándar interno

Se pesaron 5.0 mg de nimodipino, se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL y se adicionaron 15 mL de etanol. El matraz se sometió a ultrasonido en un baño de agua durante 10 min para disolver el sólido y finalmente se adicionó etanol hasta llegar a la línea de aforo (0.2 mg/ mL).

#### 6.2.6.3 Solución de referencia de glibenclamida

Se pesaron 2.0 mg de glibenclamida, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL y se adicionaron 5 mL de etanol. El matraz se sometió a ultrasonido en un baño de agua durante 10 min para disolver el sólido y finalmente se adicionó etanol hasta llegar a la línea de aforo (concentración= 0.2 mg/mL).

Con una micropipeta se tomaron 250  $\mu\text{L}$  de la solución, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL y se adicionó fase móvil hasta llegar a la línea de aforo. La concentración de la solución de referencia de glibenclamida resultó de 5  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 6.2.6.4 Curva de calibración

Se pesaron 2.0 mg de glibenclamida, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL y se adicionaron 5 mL de etanol, el matraz se sometió a ultrasonido en un baño de agua para disolver el sólido y finalmente se adicionó etanol hasta llegar a la línea de aforo. Con una micropipeta se tomaron respectivamente 50, 150, 250, 350 y 450  $\mu\text{L}$  de la solución anterior más 250  $\mu\text{L}$  de la solución de estándar



interno, se transfirió el volumen a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con fase móvil. Las concentraciones de los puntos de la curva resultaron de 1, 3, 5, 7 y 9  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 6.2.6.5 Preparación de la muestra.

Se trituro una pequeña porción de la matriz con un mortero de vidrio, posteriormente se pesó una cantidad equivalente a 2 mg de glibenclamida y transfirió a un vaso de precipitados de 30 mL, se adicionó un volumen de 10 mL de etanol, 4.2 mL de una solución de NaOH 1.0 M y se sometió a ultrasonido en baño de agua durante 30 min.

La solución resultante se filtró con filtros swinnex equipados con papel filtro de membrana de celulosa Whatman #40. Posteriormente, con una micropipeta se tomaron 355  $\mu\text{L}$  de la solución filtrada más 250  $\mu\text{L}$  de la solución de estándar interno, el volumen se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se adicionó fase móvil hasta llegar a la línea de aforo.

La concentración de la muestra resultó de 5  $\mu\text{g/mL}$ .

La preparación de la muestra se realizó por triplicado.

#### 6.2.6.6 Preparación del blanco de matriz sol-gel

Se realizó el mismo procedimiento descrito en el punto anterior (6.2.6.5) utilizando como muestra la matriz no cargada.

#### 6.2.6.7 Procedimiento

Se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50  $\mu\text{L}$  de las soluciones preparadas en el siguiente orden: blanco (fase móvil), blanco (matriz sol-gel), estándar interno, solución de referencia de glibenclamida, curva de calibración y muestras. Finalmente se analizaron los cromatogramas obtenidos y se determinó la concentración de glibenclamida en las muestras mediante la curva de calibración.

## 6.2.8 Perfil de disolución

Equipo: Disolutor Vankel (VK700). Aparato II USP.

Medio de disolución: SA de fosfatos 0.1 M pH 6.5

### 6.2.8.1: Medio de disolución

Se pesaron 45.38 g de fosfato monobásico de potasio y se transfirieron a un vaso de plástico con 2 L de agua, posteriormente se sometió a agitación para disolver la sal. Se pesaron 11.58 g de fosfato dibásico de potasio y se agregaron al vaso que contiene la solución; se completó el volumen del medio con 2 L de agua desionizada manteniendo agitación constante con la finalidad de disolver el sólido por completo y obtener una solución homogénea. Se determinó el valor de pH de la solución y de haberlo requerido, se habría ajustado con solución de hidróxido de sodio 1.0 M o con gotas de ácido fosfórico.

### 6.2.8. Solución amortiguadora de fosfatos

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente en el punto (6.2.6.1)

### 6.2.8.3 Solución de referencia de glibenclamida.

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente en el punto (6.2.6.3)

### 6.2.8.4 Curva de calibración

Se pesaron 2.0 mg de glibenclamida, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL y se adicionaron 5 mL de etanol, el matraz se sometió a ultrasonido en un baño de agua para disolver el sólido y finalmente se adicionó etanol hasta llegar a la línea de aforo. Con una micropipeta se tomaron respectivamente 50, 150, 250, 350 y 450  $\mu$ L de la solución anterior más 250  $\mu$ L de la solución de estándar interno, se transfirió el volumen a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con fase móvil. Las concentraciones de los puntos de la curva resultaron de 1, 3, 5, 7 y 9  $\mu$ g/mL.

#### 6.2.8.5 Procedimiento

En cada vaso del disolutor, se colocó una muestra de la matriz sol-gel equivalente a 20 mg de glibenclamida (previamente triturada y tamizada por malla 100). Las condiciones del vaso utilizadas fueron: volumen de 500 mL de medio de disolución, agitación de 75 rpm y temperatura de  $32 \pm 0.5$  °C durante un periodo de tiempo de 1 semana.

Durante ese periodo de tiempo, se tomaron muestras de 1 mL de cada uno de los vasos del disolutor en intervalos de muestreo de 24, 26, 28, 30, 32, 34,48, 54, 60, 72, 78 y 96 hrs, el volumen tomado se colocó dentro de un vial y se centrifugó a 10000 rpm por 10 min.

Se inyectaron al cromatógrafo volúmenes de 50  $\mu$ L de blanco (medio de disolución), solución de referencia de glibenclamida, curva de calibración y finalmente cada una de las muestras obtenidas en los diferentes intervalos de tiempo.

Finalmente se analizaron los cromatogramas obtenidos y se determinó la concentración de glibenclamida liberada mediante la curva de calibración; además se calculó el porcentaje de glibenclamida disuelto.

## **7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

### **7.1 Resultados**

#### **7.1.1 Producción de matrices**

Los resultados que se muestran a continuación se obtuvieron a partir de diferentes lotes de matrices fabricadas mediante el proceso sol-gel; el cual como se mencionó anteriormente en el apartado 2.2 se basa en reacciones de hidrólisis entre un alcóxido metálico (TEOS) y su disolvente (EtOH) en catálisis ácida para formar grupos silanol, los cuales mediante reacciones de condensación se entrelazan para formar cadenas de grupos siloxano, obteniendo así una red que al someterse a un proceso de secado gelifica, dando origen a un material mesoporoso conocido como matriz sol-gel.

Los lotes producidos se cargaron con glibenclamida, un fármaco de clasificación biofarmacéutica tipo II que se encarga principalmente de reducir los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. La adición de principios activos de este tipo a matrices producidas con tecnología sol-gel se basan en el diseño de formas farmacéuticas de liberación modificada con la finalidad de reducir su ingestión constante y así disminuir las reacciones secundarias en los pacientes.

En este apartado se muestran los resultados obtenidos en los diferentes controles de calidad o pruebas realizadas a las matrices, los cuales se clasifican por temperaturas de secado.

### 7.1.1.1 Matrices sol-gel (Blanco)

Prueba	Blanco
Aspecto	Matrices incoloras, presentan aspecto translúcido similar a fragmentos de vidrio.
Dureza	min= 0.6 Max= 1.0 $\bar{y}$ = 0.82 CV= 15.08%
Humedad	5.36 % (10 min)

**Cuadro 4** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel blanco.

### Aspecto

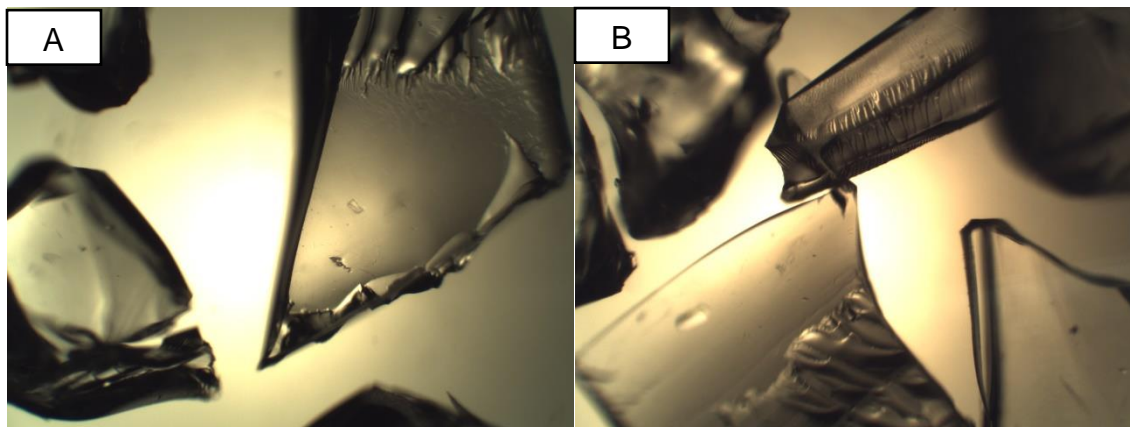
**Figura 5** Aspecto de matrices (blanco) fabricadas mediante proceso sol-gel.



El sólido que se muestra es el resultado de las reacciones de hidrólisis y condensación que sufren el alcóxido metálico (TEOS), su disolvente (EtOH), el agua y el catalizador ácido para formar el sol, el cual al ser sometido a un proceso de secado gelifica en un sólido mesoporoso. De manera macroscópica se observan pequeños fragmentos parecidos al vidrio con tamaños y formas no definidas.

## Microscopía óptica

**Figura 6** Representación microscópica de matrices sol-gel blanco observada a una resolución de 40X.



Se observan diferentes formas de fragmentos vitreos, en ambas figuras se presentan algunos puntos sobre las matrices que representan los poros. La figura "A" muestra una ruptura o estrellamiento de la matriz por la formación de pequeñas estrías o cortes.

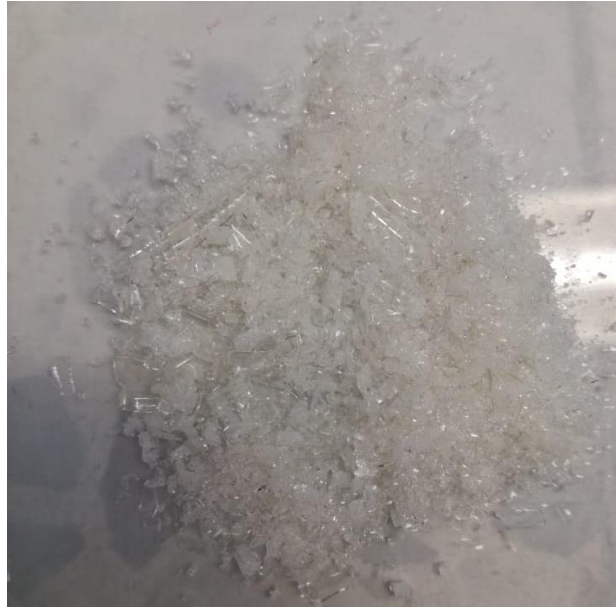
### 7.1.1.2 Matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 7 días a 50 °C

<b>Prueba</b>	<b>Matrices cargadas (50 °C)</b>
<b>Aspecto</b>	Matrices de color blanco, opacas.
<b>Dureza</b>	min= 0.6 Max= 1.1 $\bar{y}$ = 0.83 CV= 25.92%
<b>Humedad</b>	Peso inicial: 0.998g Peso final: 0.955 g 4.49 % (10 min)

**Cuadro 5** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel cargadas (50 °C).

## Aspecto

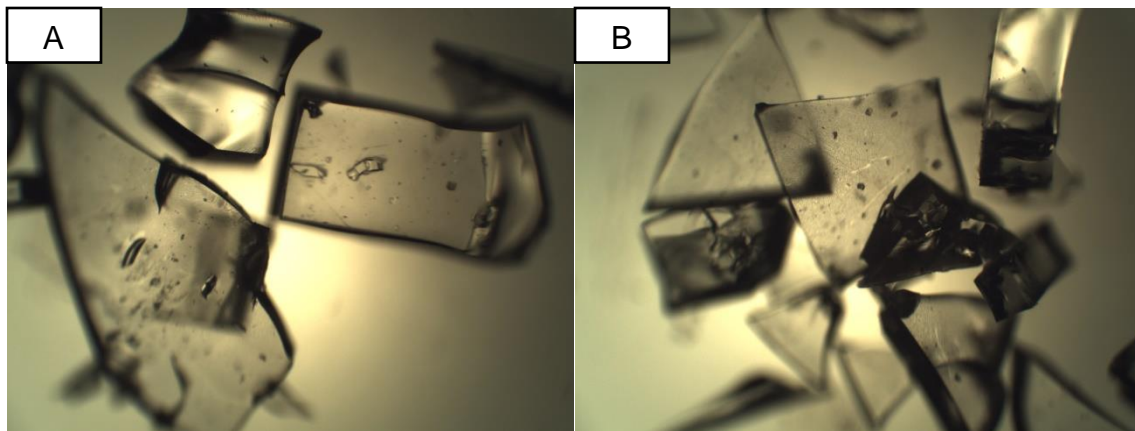
**Figura 7** Aspecto de matrices cargadas y sometidas a un secado a 50°C por 7 días.



*Al someterse a una temperatura de secado de 50°C las matrices resultantes se tornan de color blanquecino un tanto opacas, a diferencia de las matrices blanco presentan una mayor humedad y presentan formas y tamaños diferentes, producto de las condiciones en las que se realizó la producción.*

## Microscopía óptica

**Figura 8** Representación microscópica de matrices cargadas sometidas a un secado de 50°C por 7 días, observadas a una resolución de 40X.



*Tanto en la figura A como en la figura B se pueden observar pequeños puntos negros, los cuales representan fragmentos del principio activo que no fueron disueltos en su totalidad. Los trozos de matrices analizadas muestran en su totalidad terminaciones puntiagudas.*

### 7.1.1.3 Matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 7 días a 60 °C.

<b>Prueba</b>	<b>Matrices cargadas (60 °C)</b>
<b>Aspecto</b>	Matrices incoloras, presentan aspecto translúcido similar a fragmentos de vidrio.
<b>Dureza</b>	min= 0.6 Max= 1.1 $\bar{y}$ = 0.83 CV= 25.92%
<b>Humedad</b>	Peso inicial: 1.006 g Peso final: 0.996 g 3.98 % (10 min)

**Cuadro 6** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel cargadas (60 °C).

#### Aspecto

**Figura 9** Aspecto de matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado a 60°C.

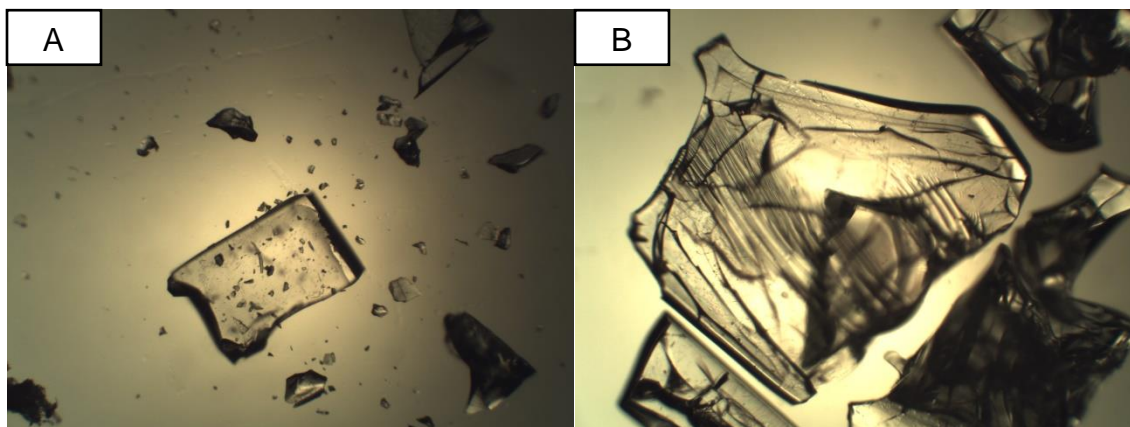


Los fragmentos de matrices obtenidos presentan similitud en apariencia con las matrices blanco ya que fueron fabricadas mediante las mismas condiciones de secado. Como en todos los lotes se presenta una diferencia en cuanto a formas y tamaños producto de la forma en que se lleva a cabo el vaciado en la placa.



## Microscopía óptica

**Figura 10** Representación microscópica de matrices cargadas sometidas a un secado de 60°C durante 7 días, observadas con una resolución de 40X.



En la figura A se observan pequeños puntos negros dentro de la matriz los cuales corresponden a principio activo no disuelto. La figura B muestra el estrellamiento de la matriz al recibir energía térmica. En ambas figuras se pueden observar fragmentos de matrices con forma indefinida.

### 7.1.1.4 Matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 7 días a 70 °C

Prueba	Matrices cargadas (70 °C)
Aspecto	Matrices amarillentas, con aspecto similar a fragmentos de vidrio.
Dureza	Las matrices obtenidas se presentaron en fragmentos demasiado pequeños y frágiles.
Humedad	Peso inicial: 1.058 g Peso final: 1.025 g 3.12 % (10 min)

**Cuadro 7** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel cargadas (70 °C)

## Aspecto

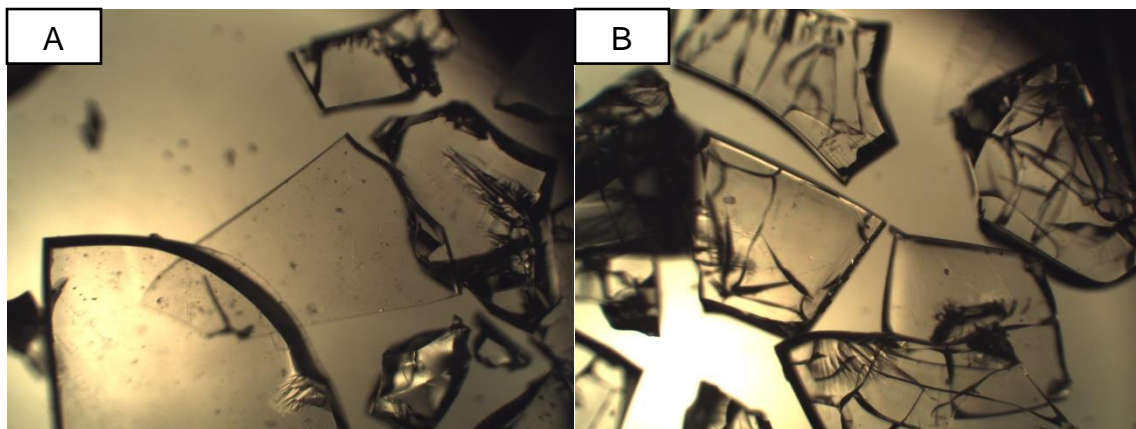
**Figura 11** Aspecto de matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado a 70°C.



Las matrices muestran un aspecto diferente a los lotes anteriores ya que presentan una coloración amarillenta debido a la energía térmica que reciben durante el proceso de secado.

## Microscopía óptica

**Figura 12** Representación microscópica de matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 70°C (40X).



Tanto la figura A como la B muestran el impacto que tiene la aplicación de una temperatura de secado mayor (70°C) hacia las matrices ya que se observa perfectamente el estrellamiento al recibir una energía térmica mayor.

### 7.1.1.5 Matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 1 día a 60 °C

Prueba	Matrices cargadas (60 °C)
Aspecto	Matrices incoloras y alargadas con aspecto similar a fragmentos de vidrio.
Dureza	min= 2.0 Max= 2.6 $\bar{y}$ = 2.3 CV= 11.08%
Humedad	Peso inicial: 1.074 g Peso final: 0.987 g 8.01 % (10 min)

**Cuadro 8** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel cargadas (60 °C)

#### Aspecto

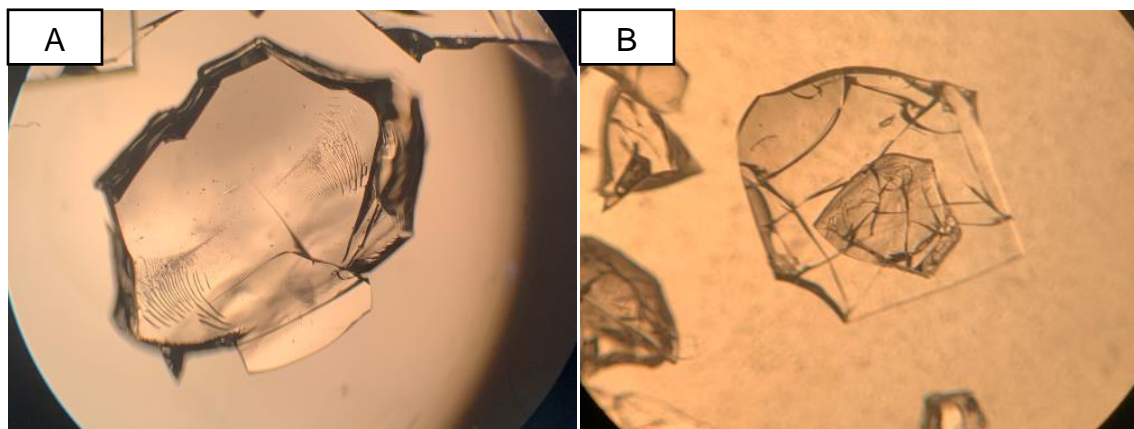
**Figura 13** Aspecto de matrices sol-gel sometidas a un secado de 1 día a 60°C.



Las matrices presentan fragmentos alargados, los cuales simulan la formación de “uñas” translúcidas, producto de un vaciado en placa adecuado. Los fragmentos más pequeños parecen pedazos de vidrio estrellado.

## Microscopía óptica

**Figura 14** Representación microscópica de matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 1 día a 60°C, observadas a una resolución de 40X.



En ambos casos se puede observar que hay una buena solubilidad del principio activo dentro de la matriz, además se presentan superficies semejantes a las obtenidas con un periodo de secado de 7 días ya que los fragmentos no presentan forma definida, pero si las terminaciones en pico. La figura B muestra pequeñas fracturas y superposición de matrices.

### 7.1.1.6 Matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 1 día a 65 °C

Prueba	Matrices cargadas (65 °C)
Aspecto	Matrices incoloras, translucidas con aspecto similar a fragmentos de vidrio.
Dureza	min= 0.7 Max= 1.2 $\bar{y}$ = 0.89 CV= 19.43%.
Humedad	Peso inicial: 1.023 g Peso final: 0.966g % (10 min)

**Cuadro 9** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel cargadas a 65 °C)

## Aspecto

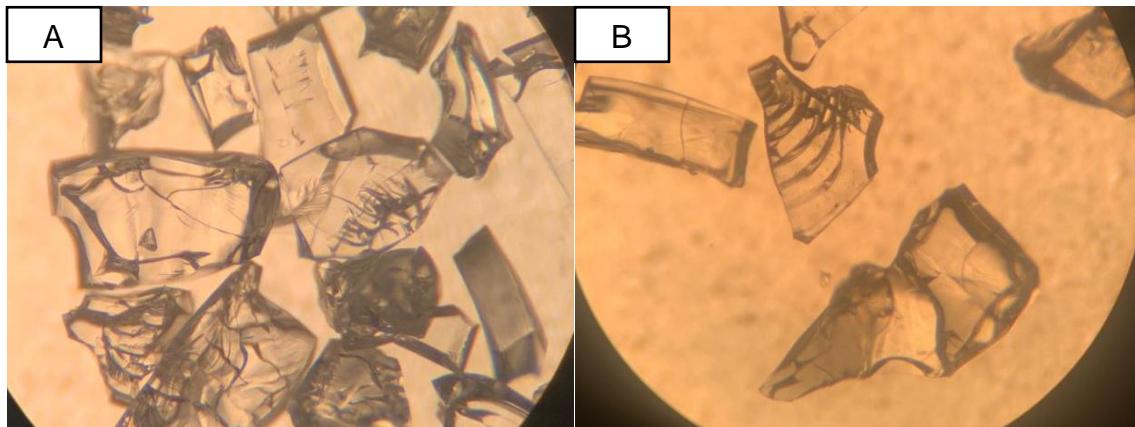
**Figura 15** Aspecto de matrices sol-gel sometidas a un secado de 1 día a 65°C.



*Las matrices formadas al igual que las del lote anterior presentan un aspecto translúcido y brillante, sin embargo, su tamaño es diferente y presenta una mayor cantidad de fragmentos finos, lo anterior podría ser un problema causado por las condiciones en las que se fabricaron las matrices.*

## Microscopía óptica.

**Figura 16** Representación microscópica de matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 1 día a 65°C, observadas a una resolución de 40X.



*En ambas figuras se muestran fragmentos estrellados, esto podría deberse a el ligero aumento de temperatura a las que se llevó a cabo el secado o bien a la manera en que se distribuyó el sol en la placa. Al igual que en el lote anterior se observa una buena solubilidad del activo.*

### 7.1.1.7 Matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 1 día a 70 °C

Prueba	Matrices cargadas (70 °C)
Aspecto	Matrices incoloras, translucidas con aspecto similar a fragmentos de vidrio.
Dureza	min= 0.4 Max= 0.9 $\bar{y}$ = 0.54 CV= 27.88%.
Humedad	Peso inicial: 1.058 g Peso final: 1.010g 4.53 % (10 min)

**Cuadro 10** Resultados de pruebas de calidad realizadas a las matrices sol-gel cargadas (70 °C).

#### Aspecto.

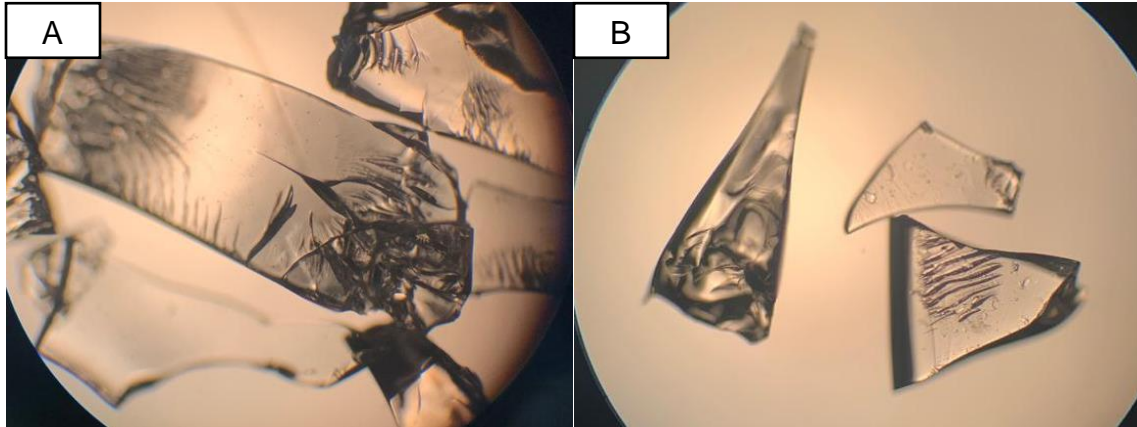
**Figura 17** Aspecto de matrices sol-gel sometidas a un secado de 1 día a 70°C.



Al igual que en el lote secado durante 7 días, las matrices de este lote presentan un tamaño muy pequeño, sin embargo, la apariencia es adecuada ya que no presentan la coloración amarillenta como en el caso mencionado, esto se debe a que el lote no se expuso a la temperatura de secado durante un tiempo más prolongado.

## Microscopía

**Figura 18** Representación microscópica de matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 1 día a 70°C, observadas a una resolución de 40X.



*Al igual que en lotes anteriores los fragmentos observados presentan fracturas por la exposición a una temperatura ligeramente mayor; sin embargo, en este lote lo más relevante es la presencia de pequeños círculos transparentes en la figura B, los cuales representan pequeñas burbujas formadas durante la producción de las matrices.*

### **7.1.2 Calorimetría Diferencial de Barrido**

De acuerdo con Duncan y Reading (2006) el principio básico que sustenta la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido consiste en someter una muestra a una señal de calor o bien a un calentamiento, como resultado, la respuesta se mide en términos de energía y la temperatura de los eventos que se presentan en un rango de temperatura o intervalo de tiempo específicos durante el estudio.

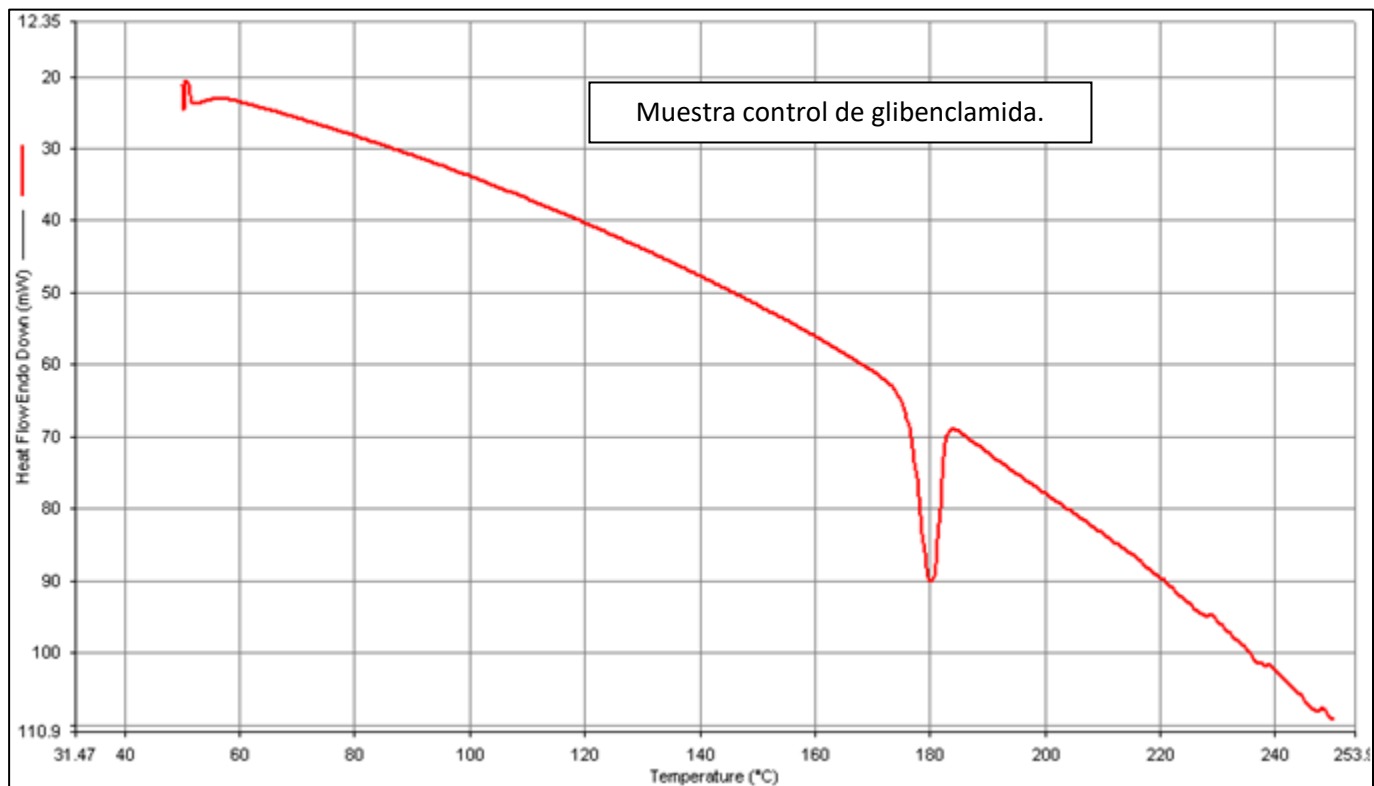
Como se conoce, el uso más común de esta técnica de análisis dentro del ámbito farmacéutico ha sido estudiar las respuestas de fusión de las diferentes muestras que se someten a un calentamiento a una velocidad controlada.<sup>27</sup>

Las muestras que se analizaron mediante esta técnica fueron diferentes lotes de matrices cargadas con el principio activo sometidas a una temperatura de secado diferente.

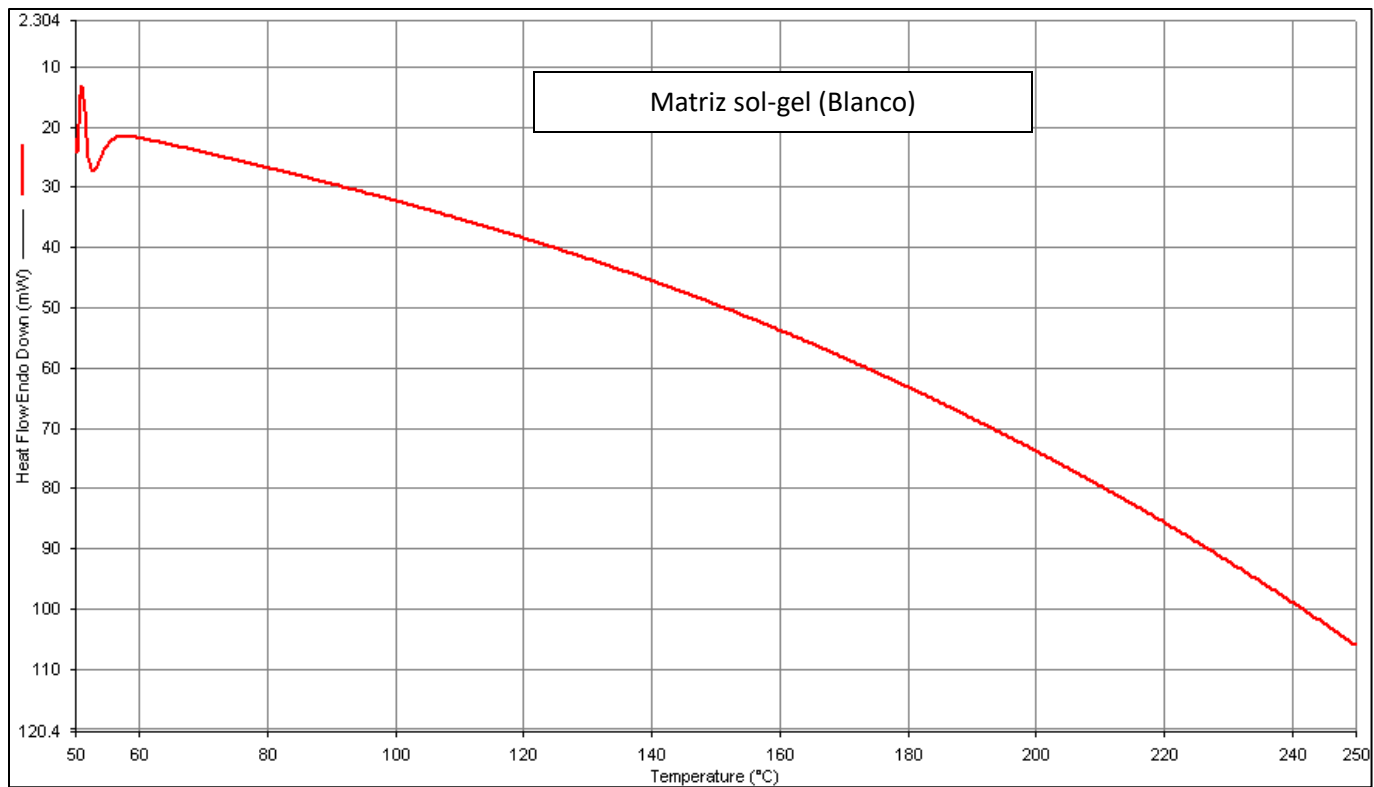
Como se mencionó anteriormente la matriz realiza un tipo de incursión del principio activo a nivel molecular por lo que en los termogramas el resultado esperado es no presenciar la aparición de ninguna endoterma. La ausencia de señales de fusión en el termograma en el intervalo de la glibenclamida denota una incursión eficiente del fármaco en la matriz durante el proceso de producción y de esta manera los sólidos mesoporosos resultantes podrían ser tomados en cuenta para el diseño de un sistema de liberación modificada.

Los termogramas obtenidos se muestran a continuación.





**Figura 19** Termograma correspondiente a una muestra control de glibenclamida obtenido mediante CDB.



**Figura 20** Termograma correspondiente al blanco de matrices sol-gel obtenido mediante CDB.

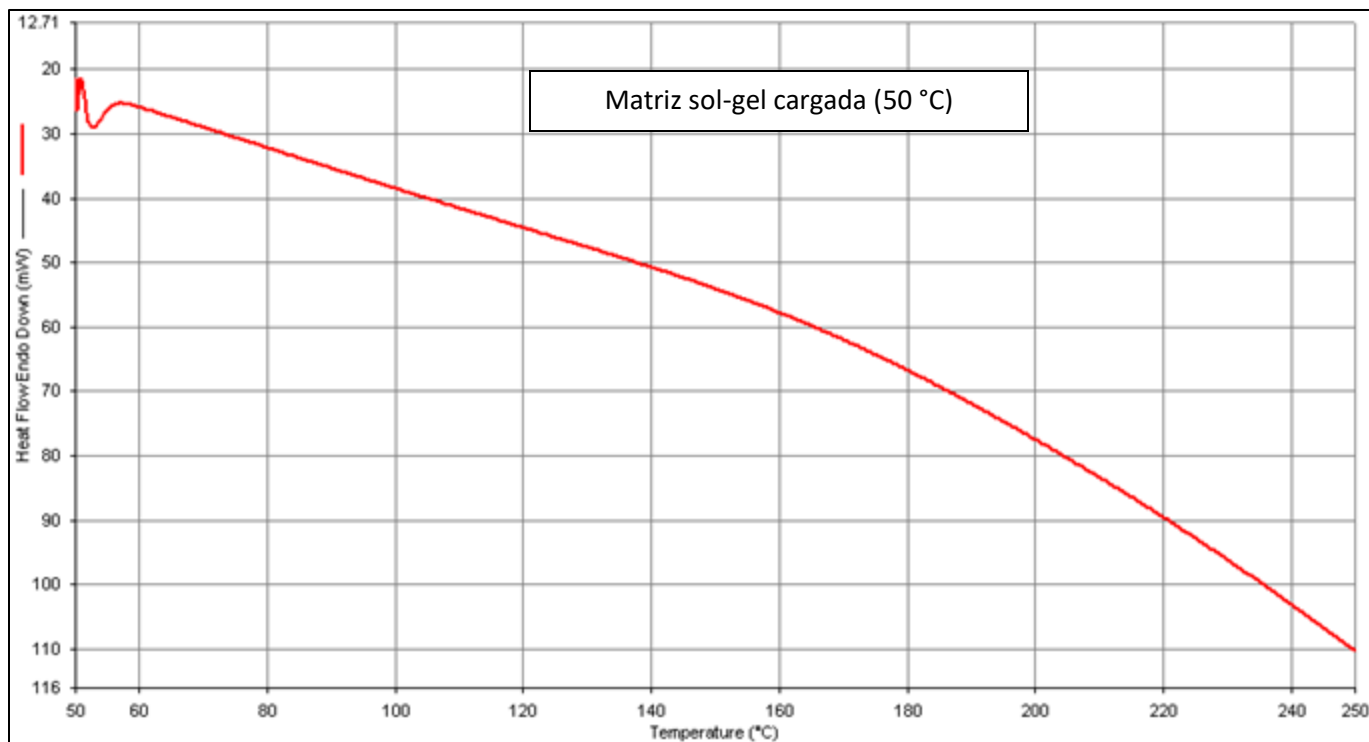


Figura 21 Termograma correspondiente a matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 50°C por 7 días obtenido mediante CDB..

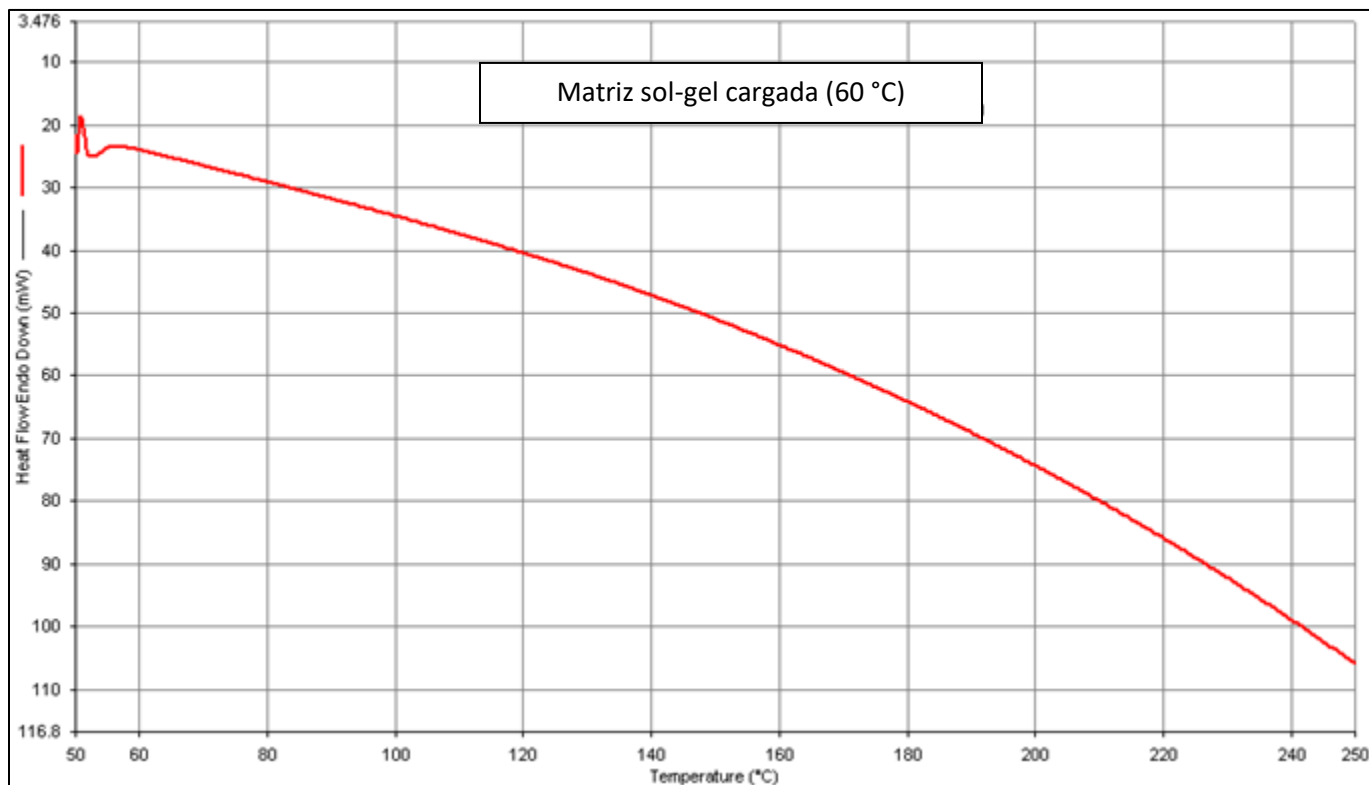
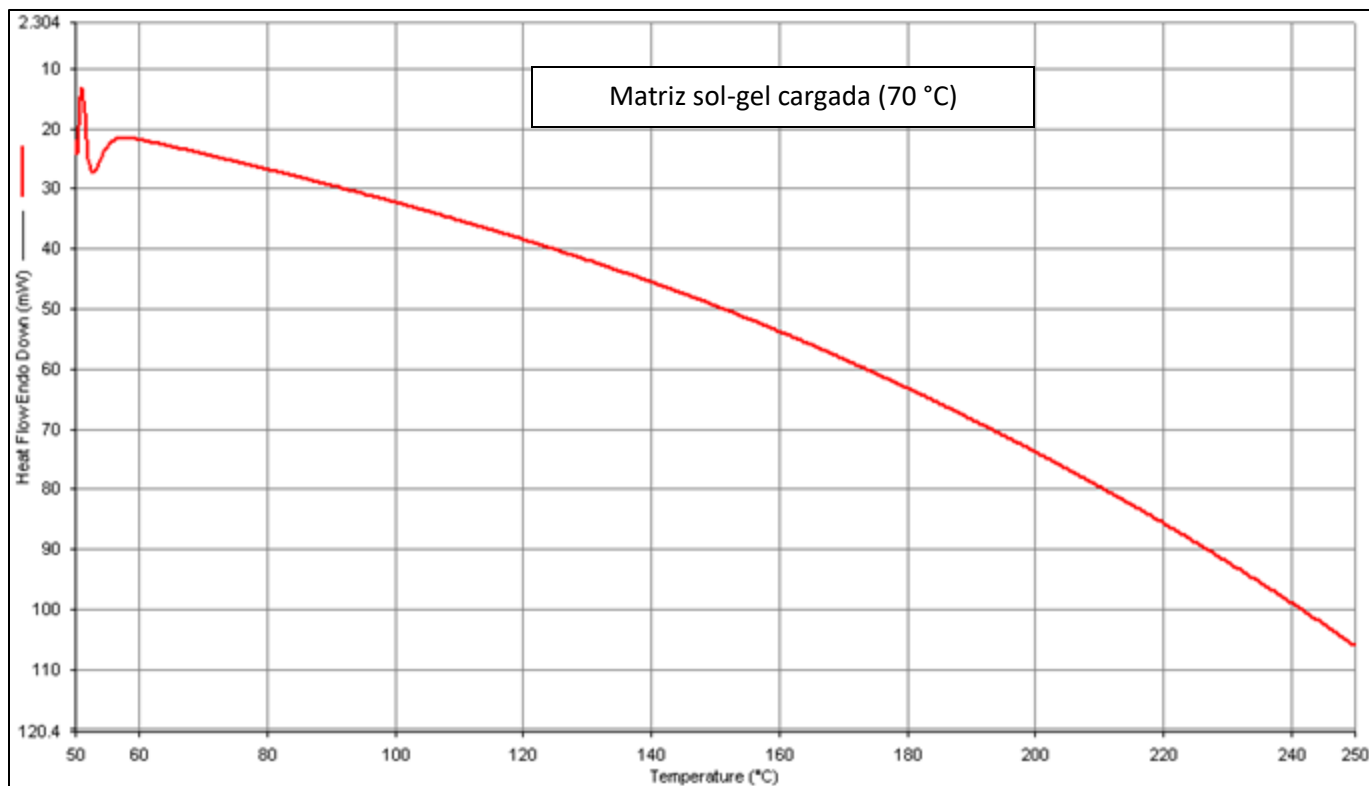
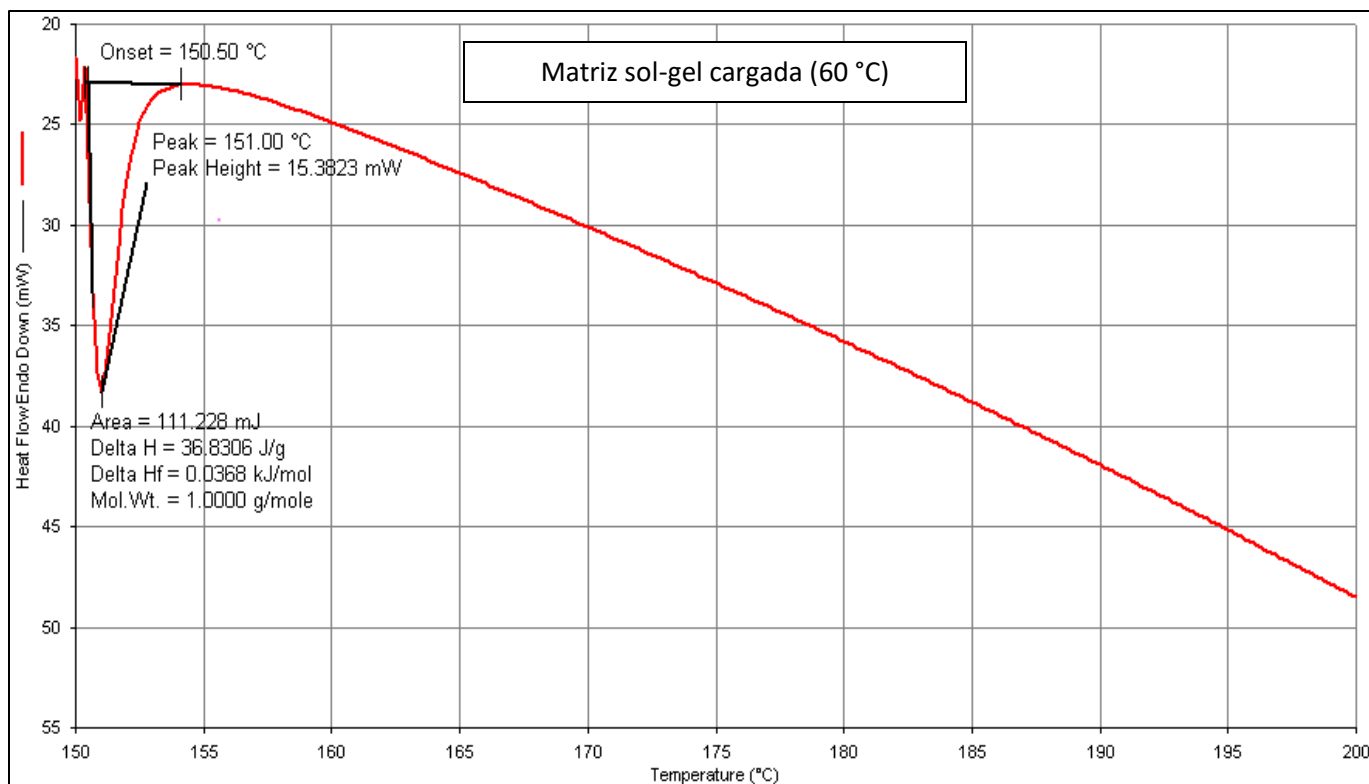


Figura 22 Termograma correspondiente a matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 60°C por 7 días obtenido mediante CDB.



**Figura 23** Termograma correspondiente a matrices sol-gel cargadas, sometidas a un secado de 70°C por 7 días obtenido mediante DSC.



**Figura 24** Termograma correspondiente a matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 60°C por 1 obtenido mediante DSC.

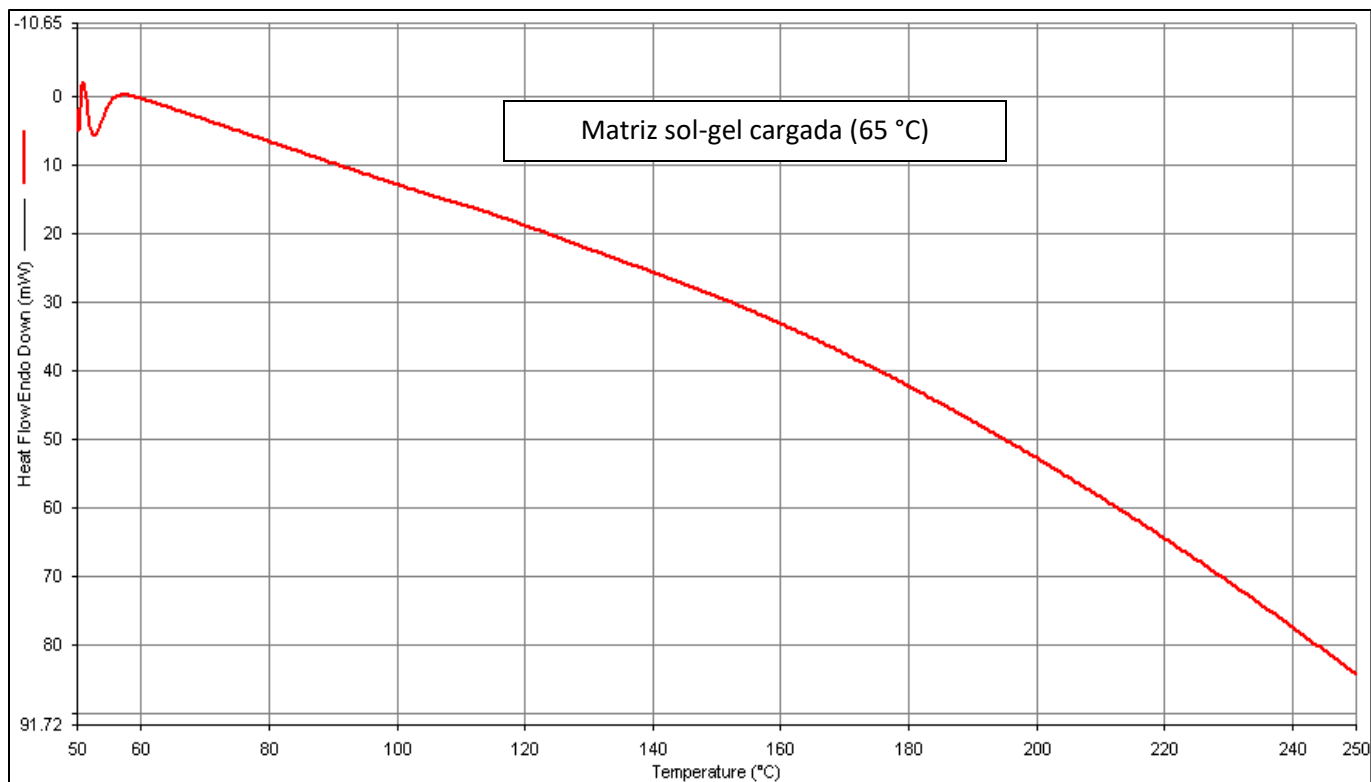


Figura 25 Termograma correspondiente a matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 65°C por 1 obtenido mediante DSC.

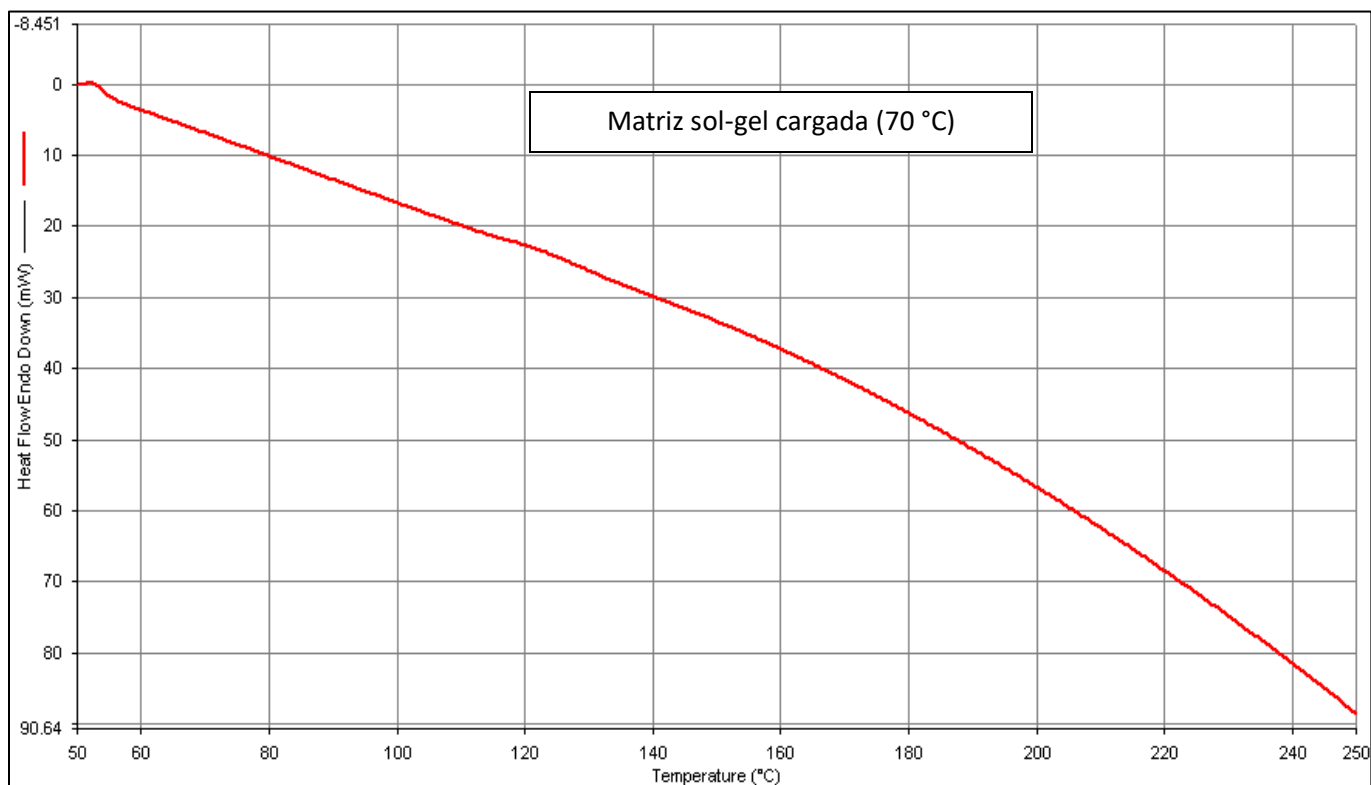


Figura 26 Termograma correspondiente a matrices sol-gel cargadas sometidas a un secado de 70 °C por 1 obtenido mediante DSC.

## 7.1.3 Valoración de Matrices

### 7.1.3.1 Método de extracción

Al obtener valores de ABC demasiado pequeños o en ocasiones no obtener ninguna señal, se propuso diseñar un método de extracción variando diferentes factores como temperatura, agitación (tiempo y forma), adición de un agente corrosivo, tipo de filtro y sus proporciones; obteniendo lo siguiente.

#### Proporciones de NaOH

Proporción	Etanol	NaOH	Resultado
100:0	10 mL	0	No extrae
90:10	10 mL	1.1 mL	No significativo
80:20	10 mL	2.5 mL	No significativo
70:30	10 mL	4.2 mL	Adecuado
50:50	5 mL	5 mL	Degradación

*Cuadro 11 Resultados de la variación de proporciones de Etanol y NaOH para el proceso de extracción.*

#### Tiempo de sonicación

Tiempo	ABC	Resultado
10 min	-	No se detecta señal
20 min	-	No se detecta señal
30 min	1260	Señal muy pequeña
1h	2550	Presencia de productos de degradación
2h	3071	Presencia de productos de degradación
3h	11000	Presencia de productos de degradación

*Cuadro 12 Resultados con respecto a la variación del tiempo de sonicación en el proceso de extracción.*

### Agitación mecánica

Tiempo	ABC	Resultado
10 min	-	No se detecta señal
20 min	-	No se detecta señal
30 min	-	No se detecta señal
1h	262	Señal poco significativa
2h	1221	Señal poco significativa
3h	2550	Señal poco significativa
12 h	4393	Presencia de productos de degradación.

*Cuadro 13 Resultados con respecto a la variación del tiempo de agitación magnética en el proceso de extracción.*

### Calentamiento del disolvente

Temperatura	Tiempo	ABC	Resultado
60 °C	20 min	-	No se presenta ninguna señal
60 °C	30 min	-	No se presenta ninguna señal
60 °C	1h	-	No se presenta ninguna señal

*Cuadro 14 Influencia de calentamiento del disolvente en el proceso de extracción.*

### Calentamiento de matrices

Temperatura	Tiempo	ABC	Resultado
100 °C	1 h min	-	No se presenta ninguna señal
100 °C	2 h min	-	No se presenta ninguna señal

*Cuadro 15 Resultados del calentamiento de matrices sol-gel en el proceso de extracción.*

### Influencia del filtro

Filtro	ABC	Selección
Celulosa	1636	Si
Nylon	868	X
PVDF	-	X

*Cuadro 16 Resultados de la influencia del filtro en el proceso de extracción.*

### 7.1.3.2 Valoración de Matrices sol-gel cargadas

La valoración es conocida como un método de análisis químico cuantitativo que se utiliza para determinar la concentración o cantidad de un analito dentro de una muestra.

En este caso se determinó la cantidad de glibenclamida presente en los pequeños fragmentos de matrices producidos. Como se mencionó anteriormente se desarrolló un método de extracción con la finalidad de obtener mejores resultados en cuanto a la obtención de señales correspondientes al principio activo.

Se analizaron 3 muestras de diferentes lotes, cada lote obtenido mediante una temperatura de secado diferente, con la finalidad de observar cuál de los lotes presenta una mayor liberación de principio activo después de someterse a un tratamiento.

Los resultados obtenidos se muestran en los siguientes cuadros:

<b>Secado de 1 día a 60 °C (Lote 2)</b>				
<b>Repetición</b>	<b>ABC Glib.</b>	<b>ABC. Nimo</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>%Glib.</b>
<b>1</b>	1754	75849	0.1661	3.3225
<b>2</b>	1684	78108	0.1619	3.2385
<b>3</b>	1634	78651	0.1589	3.1785
<b>X</b>	1690.67	77536	0.1623	3.2465
<b>SX</b>	60.2771	1486.00	0.0036	0.0723
<b>CV</b>	3.5653	1.9165	2.2280	2.2280

*Cuadro 17* Valoración del lote 2 de matricesol-gel con un secado a 60 °C por 1 día.

<b>Secado de 1 día a 60 °C (Lote 4)</b>				
<b>Repetición</b>	<b>ABC Glib.</b>	<b>ABC Nimo</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>%Glib.</b>
<b>1</b>	1691	78306	0.1623	3.2469
<b>2</b>	1804	77433	0.1691	3.3825
<b>3</b>	1717	76933	0.1639	3.2781
<b>X</b>	1737.33	77557.33	0.1651	3.3025
<b>SX</b>	59.1805	694.89	0.0036	0.0710
<b>CV</b>	3.4064	0.8960	2.1504	2.1504

*Cuadro 18* Valoración del lote 4 de matricesol-gel con un secado a 60 °C por 1 día.

<b>Secado de 1 día a 65 °C (Lote 2)</b>				
<b>Repetición</b>	<b>ABC Glib.</b>	<b>ABC. Nimo</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>%Glib.</b>
1	250	82049	0.0759	1.5177
2	272	82314	0.0772	1.5441
3	281	83457	0.0777	1.5549
X	267.67	82606.67	0.0769	1.5389
SX	15.9478	748.24	0.0010	0.0191
CV	5.9581	0.9058	1.2436	1.2436

**Cuadro 19** Valoración del lote 2 de matricessol-gel con un secado a 65 °C por 1 día.

<b>Secado de 1 día a 65 °C (Lote 4)</b>				
<b>Repetición</b>	<b>ABC Glib.</b>	<b>ABC. Nimo</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>%Glib.</b>
1	316	87188	0.0798	1.5969
2	338	85817	0.0812	1.6233
3	299	87150	0.0788	1.5765
X	317.67	86718.33	0.0799	1.5989
SX	19.5533	780.81	0.0012	0.0235
CV	6.1553	0.9004	1.4675	1.4675

**Cuadro 20** Valoración del lote 4 de matricessol-gel con un secado a 65 °C por 1 día.

<b>Secado de 1 día a 70 °C (Lote 2)</b>				
<b>Repetición</b>	<b>ABC Glib.</b>	<b>ABC. Nimo</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>% Glib.</b>
1	703	79070	0.1031	2.0613
2	734	78641	0.1049	2.0985
3	473	79026	0.0893	1.7853
X	636.67	78912.33	0.0991	1.9817
SX	142.58	236.01	0.0086	0.1711
CV	22.3955	0.2991	8.6341	8.6341

**Cuadro 21** Valoración del lote 2 de matricessol-gel con un secado a 70 °C por 1 día.

<b>Secado de 1 día a 70 °C (Lote 4)</b>				
<b>Repetición</b>	<b>ABC Glib.</b>	<b>ABC. Nimo</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>% Glib.</b>
1	513	78828	0.0917	1.8333
2	578	78460	0.0956	1.9113
3	540	76218	0.0933	1.8657
X	543.67	77835.33	0.0935	1.8701
SX	32.6548	1412.69	0.0020	0.0392
CV	6.0064	1.8150	2.0954	2.0954

**Cuadro 22** Valoración del lote 4 de matricessol-gel con un secado a 70 °C por 1 día.



#### **7.1.4 Perfil de disolución**

La Norma Oficial Mexicana (NOM-177)<sup>32</sup>, define como perfil de disolución a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas a partir de una forma farmacéutica.

Para determinar el impacto que presenta la temperatura de secado en la liberación del principio activo con respecto al tiempo, se realizaron 3 perfiles de disolución cada uno con un lote de matrices propio con una temperatura diferente teniendo 60, 65 y 70 °C de secado, en estos análisis la matriz sol-gel jugó el rol de forma farmacéutica de liberación controlada.

## % Disueltos en el perfil de disolución

<b>Perfil de disolución de matrices con secado a 60°C (32.5 h de muestreo).</b>			
	<b>% Disuelto</b>		
<b>Vaso</b>	<b>Glibenclamida</b>	<b>Carbamato</b>	<b>Benceno-sulfo</b>
<b>1</b>	22.5944	0.5523	2.5720
<b>2</b>	21.7907	0.5234	2.3421
<b>3</b>	19.4437	0.4078	2.1328
<b>4</b>	21.8708	0.4759	3.7088
<b>5</b>	22.9060	0.3950	3.6312
<b>6</b>	23.2226	0.4693	3.9189
<b>Promedio</b>	21.9713	0.4706	3.0509

*Cuadro 23 %Disueltos obtenidos en perfil de disolución para matrices sometidas a secado a 60°C.*

<b>Perfil de disolución de matrices con secado a 65°C (32.5 h de muestreo).</b>			
	<b>% Disuelto</b>		
<b>Vaso</b>	<b>Glibenclamida</b>	<b>Carbamato</b>	<b>Benceno-sulfo</b>
<b>1</b>	9.9472	2.0606	5.5989
<b>2</b>	9.1488	1.8144	5.0731
<b>3</b>	9.5468	1.8348	5.1504
<b>4</b>	7.7144	1.8953	5.0267
<b>5</b>	7.8321	1.8300	5.0571
<b>6</b>	8.4027	2.1007	5.7038
<b>Promedio</b>	8.7653	1.9226	5.2683

*Cuadro 24 %Disueltos obtenidos en perfil de disolución para matrices sometidas a secado a 65°C.*

<b>Perfil de disolución de matrices con secado a 70°C (32.5 h de muestreo).</b>			
	<b>% Disuelto</b>		
<b>Vaso</b>	<b>Glibenclamida</b>	<b>Carbamato</b>	<b>Benceno-sulfo</b>
<b>1</b>	3.4113	3.0811	4.4754
<b>2</b>	2.8609	2.9001	4.2276
<b>3</b>	2.8882	3.0036	4.2100
<b>4</b>	2.9050	2.4365	3.7389
<b>5</b>	3.9660	3.0102	4.5195
<b>6</b>	3.9357	2.9957	4.4411
<b>Promedio</b>	3.3279	2.9045	4.2687

*Cuadro 25 %Disueltos obtenidos en perfil de disolución para matrices sometidas a secado a 70°C.*

### 7.1.4.1 Perfil para matrices sometidas a un proceso de secado de 1 día a 60 °C.

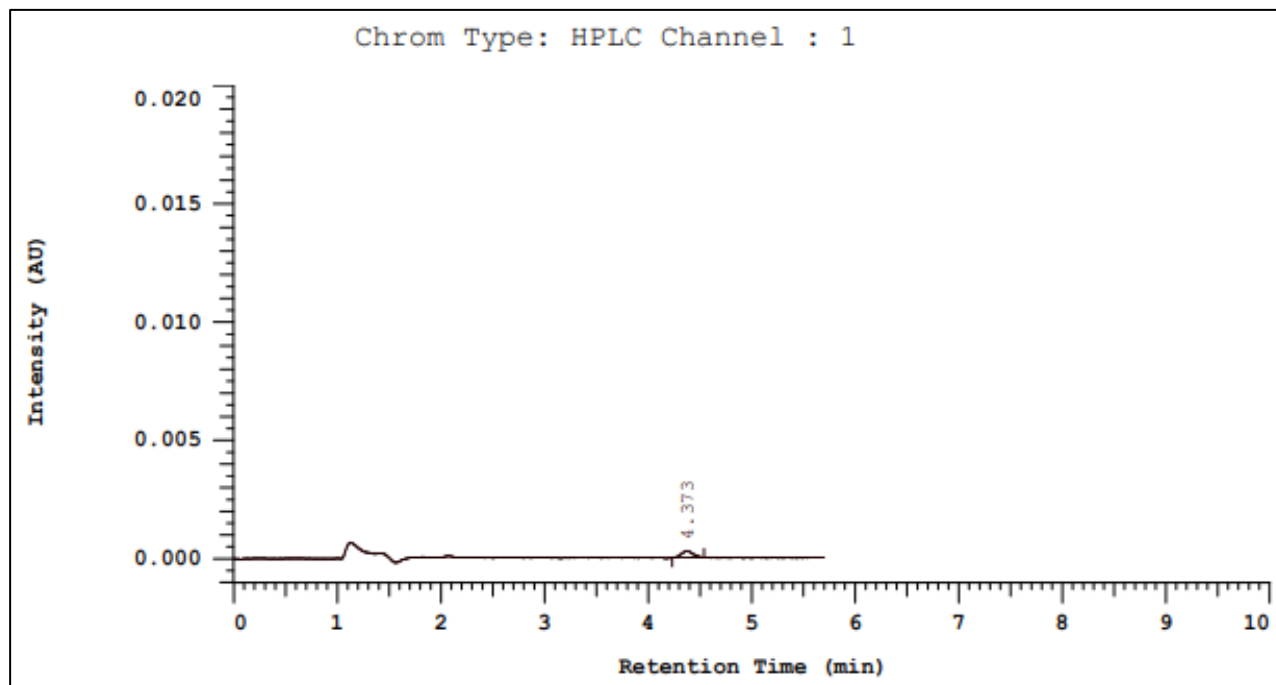


Figura 27 Cromatograma correspondiente al primer muestreo del vaso 1 (0.5 h) obtenido en el perfil de disolución para matrices con secado a 60°C.

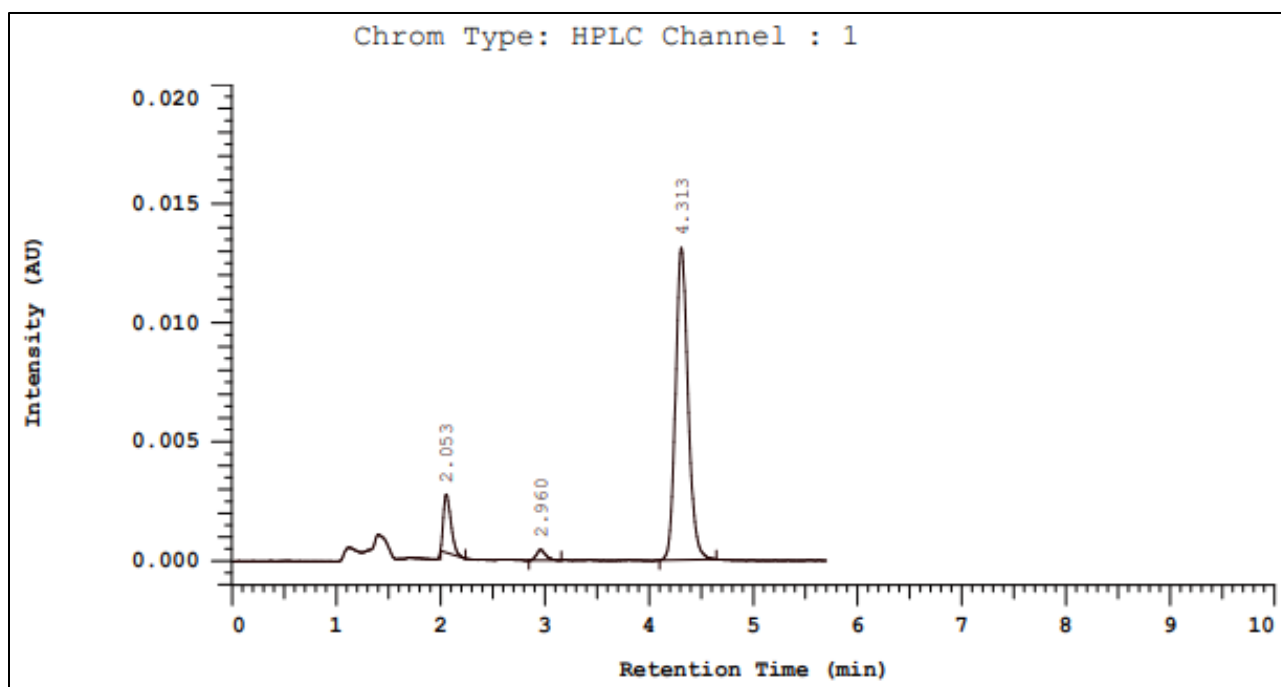
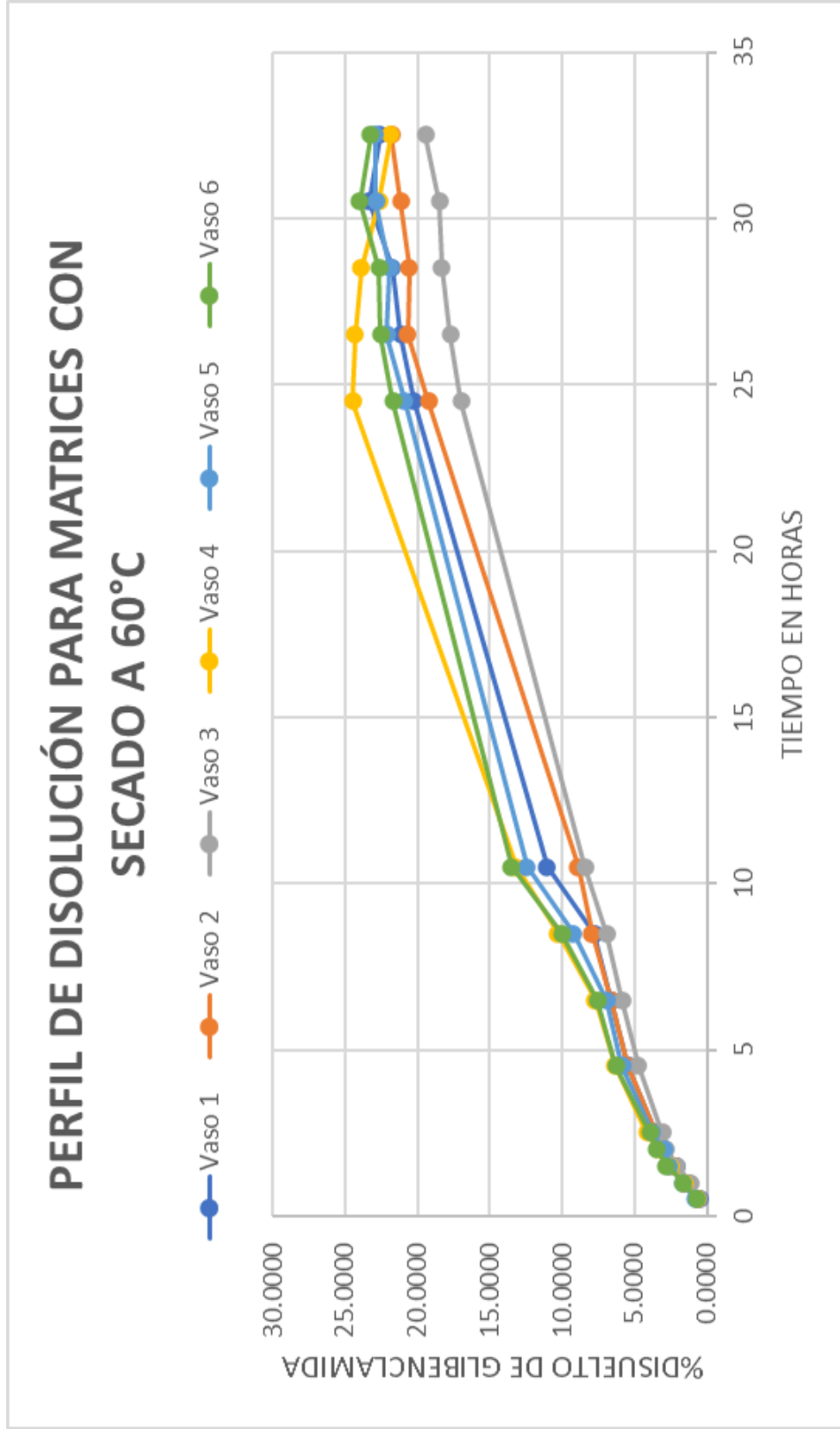
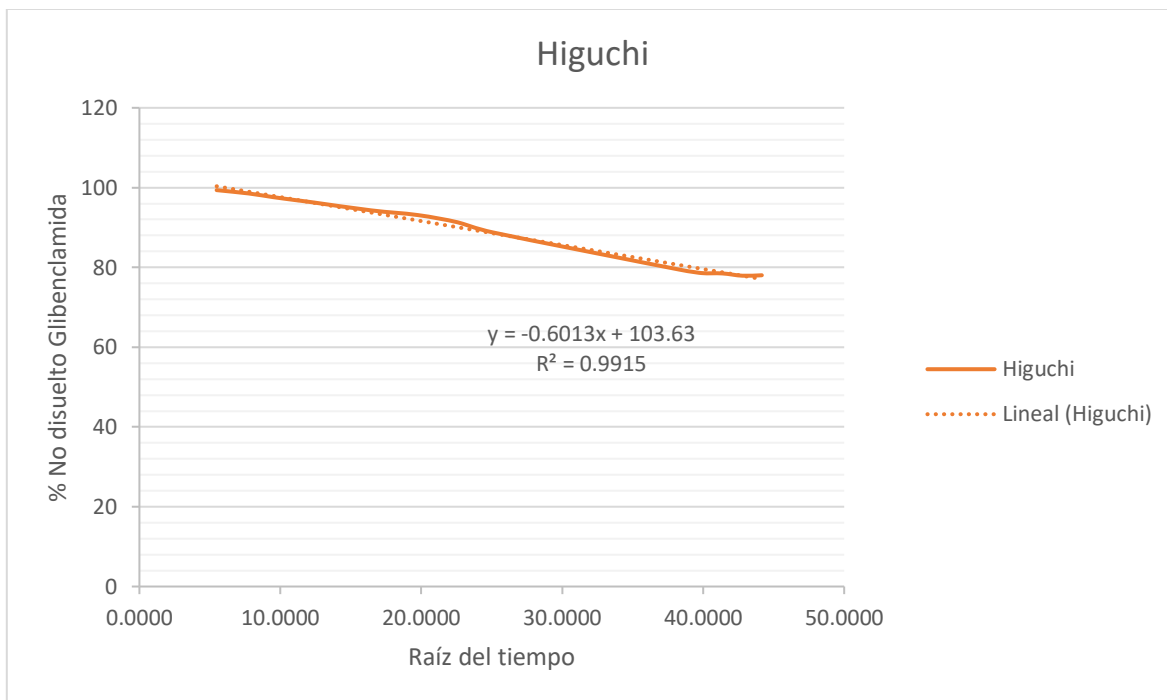


Figura 28 Cromatograma correspondiente al último muestreo del vaso 1 (32.5 h) obtenido en el perfil de disolución para matrices con secado a 60°C.

Gráfico 1 Perfil de disolución para matrices con secado a 60°C % disuelto de glibenclámda vs tiempo.



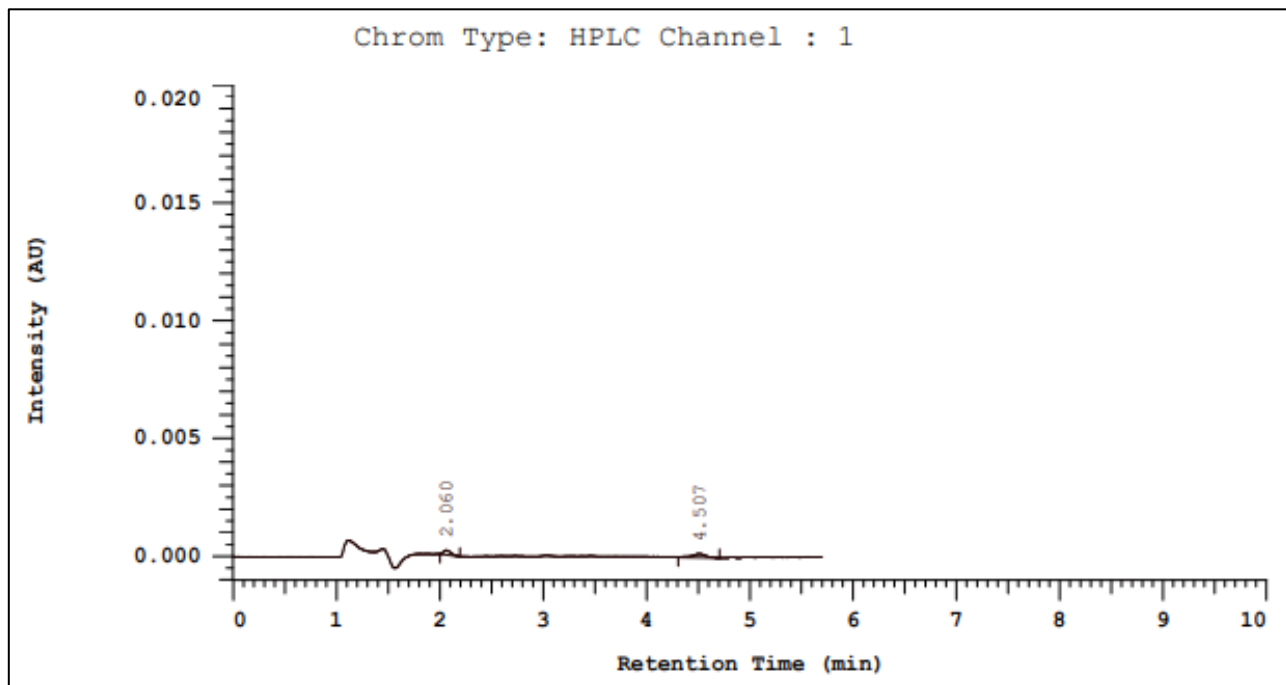
## Cinética de disolución



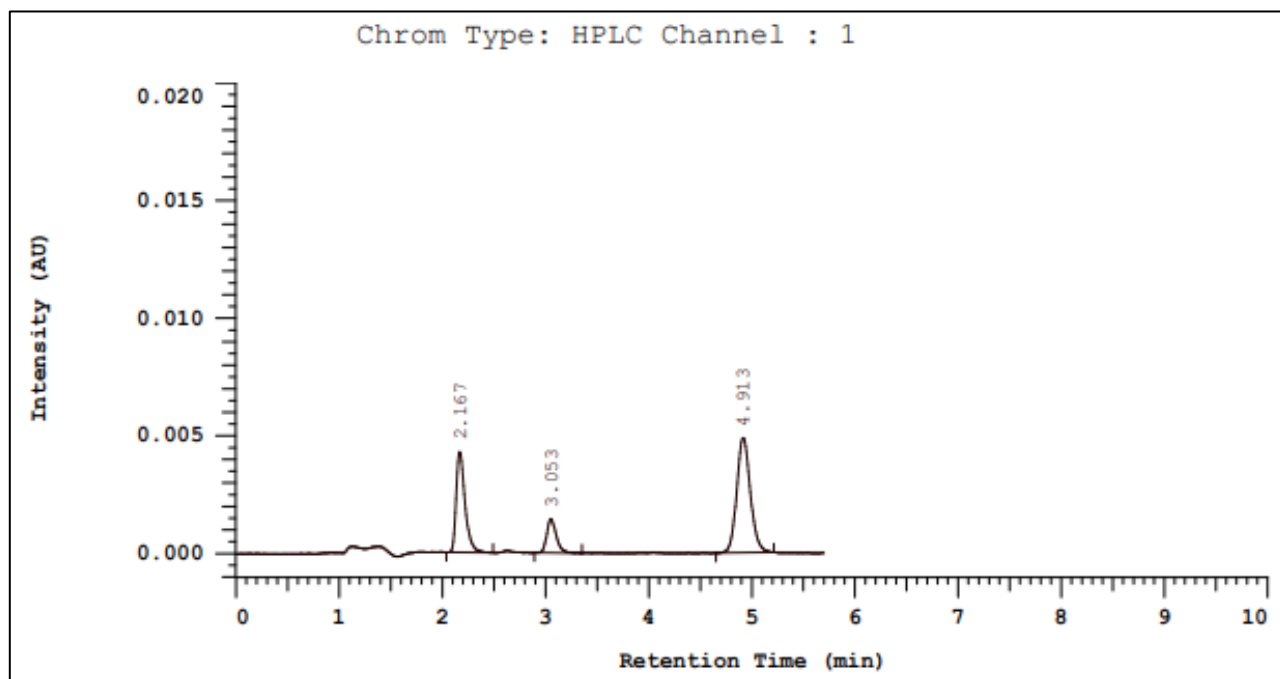
**Gráfico 2** Representación de la cinética de Higuchi para matrices con secado a 60°C  
% No disuelto de glibenclamida vs raíz del tiempo.

<b>TMD</b>	<b>905.6576</b>	<b>minutos</b>
<b>TMD</b>	<b>15.0943</b>	<b>horas</b>

### 7.1.4.2 Perfil para matrices sometidas a un proceso de secado de 1 día a 65 °C.

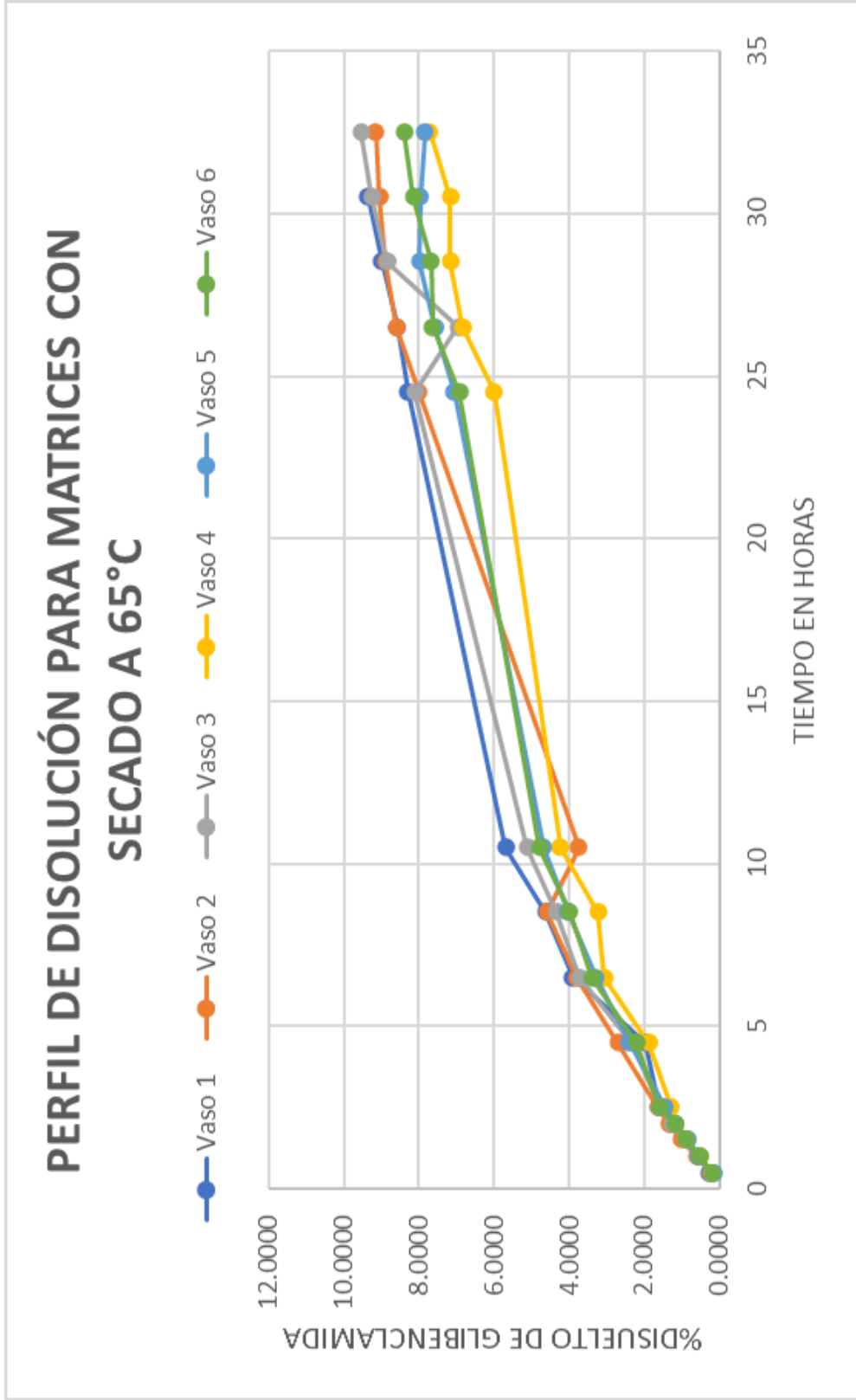


**Figura 29** Cromatograma correspondiente al primer muestreo del vaso 1 (0.5 h) obtenido en el perfil de disolución para matrices con secado a 65°C.

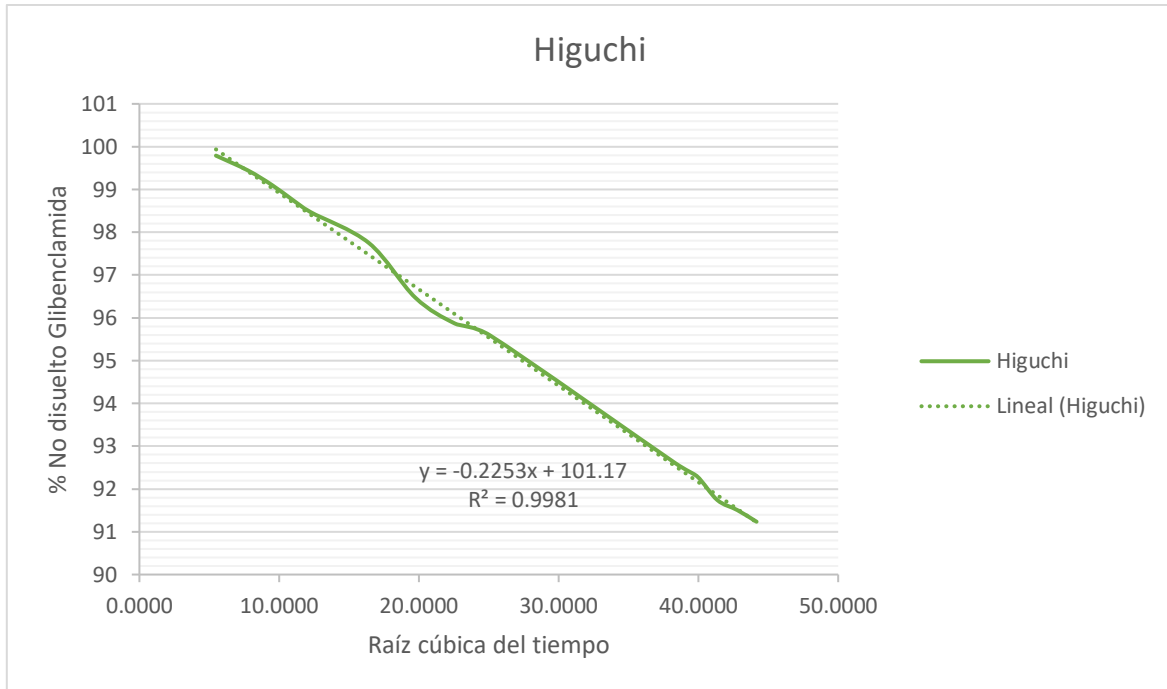


**Figura 30** Cromatograma correspondiente al último muestreo (32.5 h) obtenido en el perfil de disolución para matrices con secado a 65°C.

Gráfico 3 Perfil de disolución para matrices con secado a 65°C (% disuelto de glibenclamida vs tiempo).



## Cinética de disolución.



**Gráfico 4** Representación de la cinética de Higuchi para matrices con secado a 65°C  
% No disuelto de glibenclamida vs raíz del tiempo.

<b>TMD</b>	<b>924.414</b>	<b>minutos</b>
<b>TMD</b>	<b>15.4069</b>	<b>horas</b>



### 7.1.4.3 Perfil para matrices sometidas a un proceso de secado de 1 día a 70 °C.

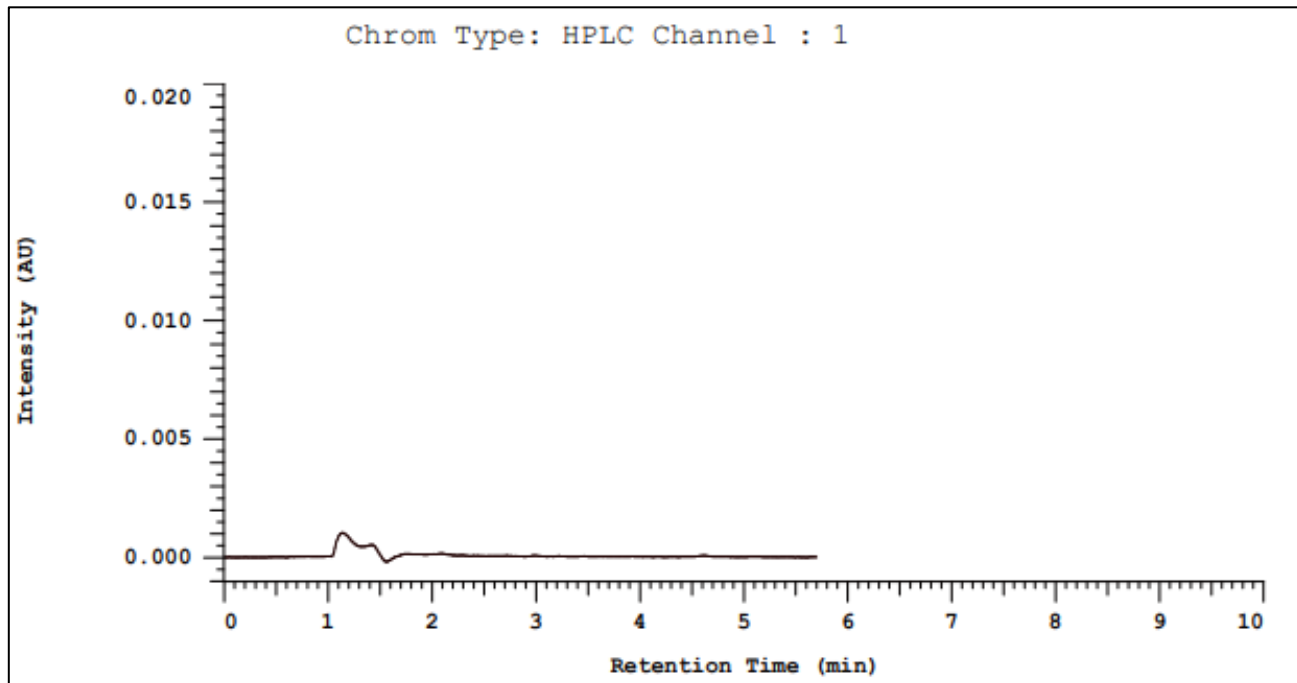


Figura 31 Cromatograma correspondiente al primer muestreo del vaso 1 (0.5 h) obtenido en el perfil de disolución para matrices con secado a 70°C.

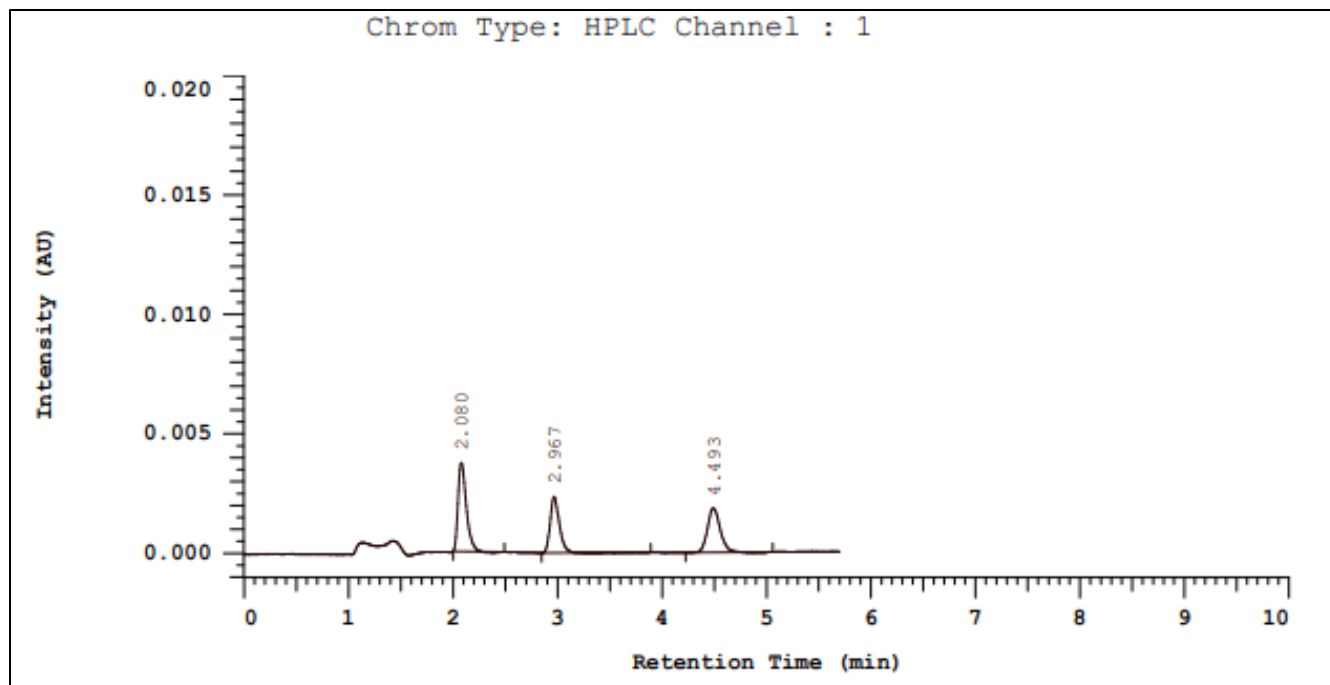
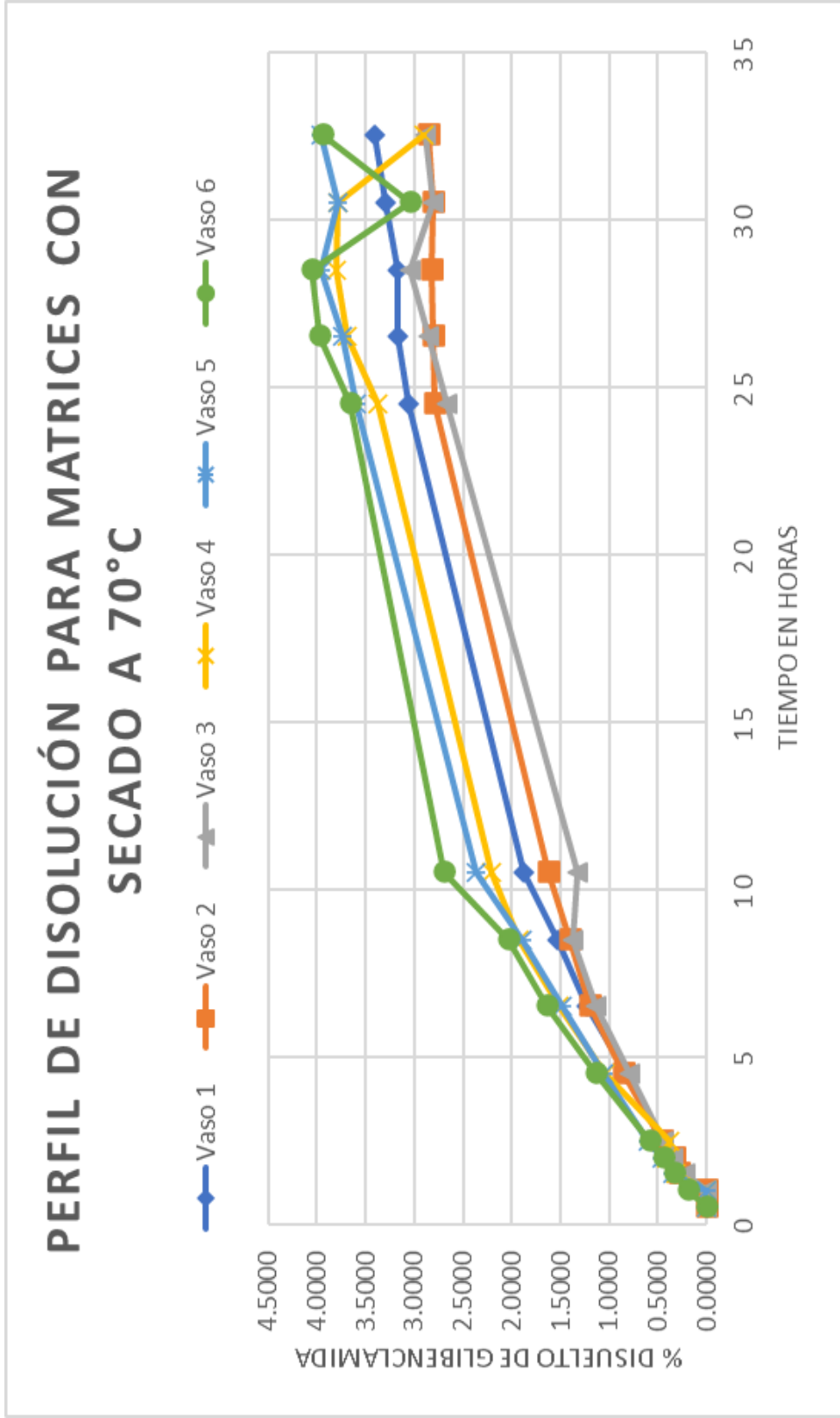
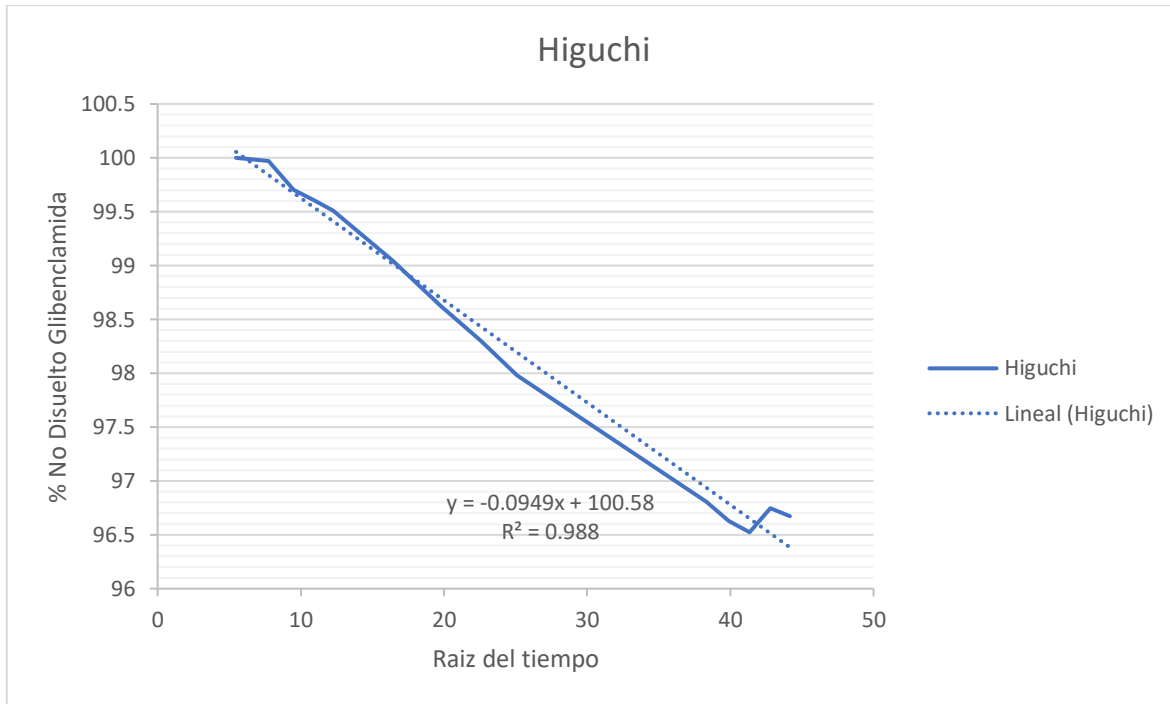


Figura 32 Cromatograma correspondiente al último muestreo del vaso 1 (32.5 h) obtenido en el perfil de disolución para matrices con secado a 70°C.

Gráfico 5 Perfil de disolución para matrices con secado a 70°C (% disuelto de glibenclamida vs tiempo).



## Cinética de disolución

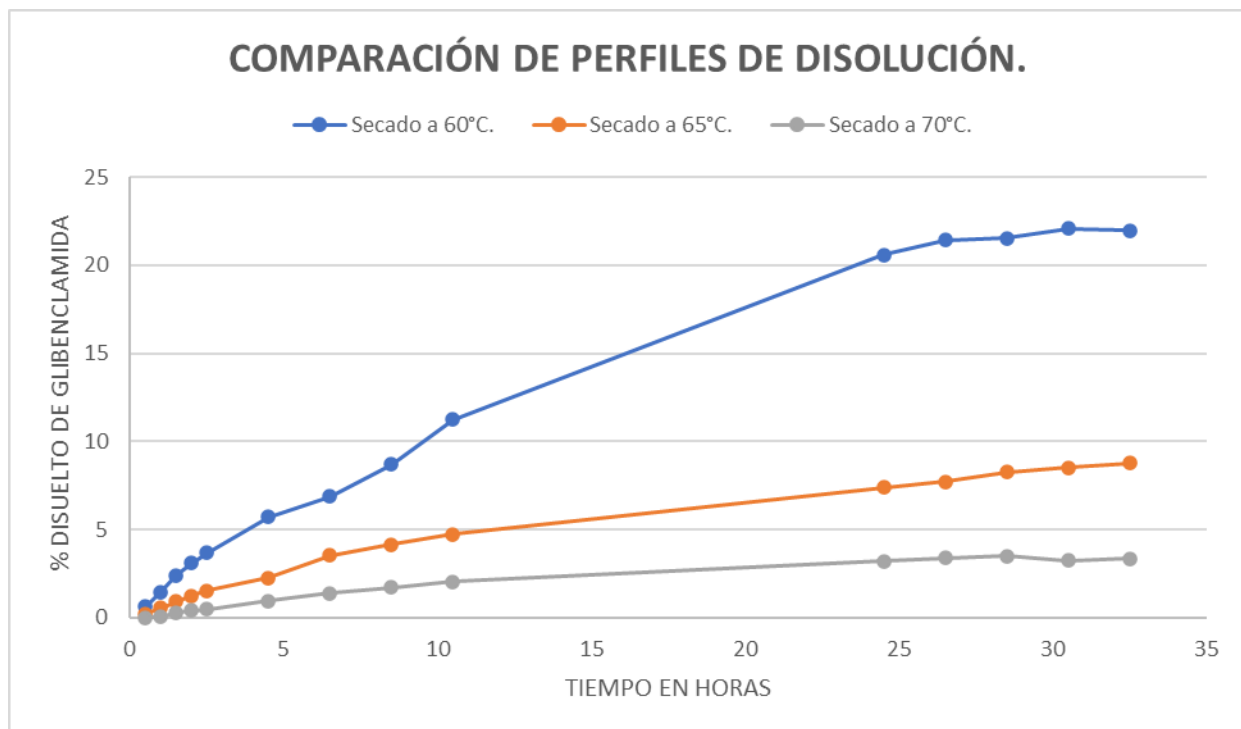


**Gráfico 6** Representación de la cinética de Higuchi para matrices con secado a 70°C  
% No disuelto de glibenclamida vs raíz del tiempo.

<b>TMD</b>	<b>792.16</b>	<b>minutos</b>
<b>TMD</b>	<b>13.20</b>	<b>horas</b>

## Comparación de perfiles de disolución.

**Gráfico 7** Comparación de perfiles de disolución realizados a los diferentes lotes de matrices producidas sometidas a una temperatura de secado específica.



Se observa la diferencia en la liberación de principio activo incluido en los diferentes lotes de matrices sol-gel sometidos a análisis. El lote que se produjo con un secado a 60°C presenta una mejor liberación que los demás al obtenerse un % disuelto de glibenclamida mayor. Alrededor de las 25 h, comienza la aparición de una meseta lo cual indica que el volumen del medio es demasiado grande por lo que no puede llegar al punto de saturación de acuerdo con las condiciones sink.

## Cinéticas de disolución.

	Orden			
	Cero	Primer orden	Hixson-Croweell	Higuchi
Secado	$r^2$	$r^2$	$r^2$	$r^2$
60 °C	0.9787	0.9834	0.9820	0.9915
65 °C	0.9692	0.9726	0.9715	0.9981
70 °C	0.9393	0.9408	0.9403	0.9880

**Cuadro 26** Comparación de los valores de  $r^2$  obtenidos en las diferentes ecuaciones, se selecciona el modelo de Higuchi al obtener valores más cercanos a la unidad.

## 7.2 Discusión

### 7.2.1 Discusión relativa a la producción de matrices.

Con respecto a los resultados obtenidos en el análisis de los diferentes lotes de matrices fabricados, se pueden observar distintos parámetros.

**Aspecto:** Como puede observarse en las imágenes, las matrices que se obtienen mediante el proceso sol-gel resultan ser translúcidas y brillantes, sin embargo, se presenta una excepción en el lote producido con una temperatura de secado de 70°C. En este lote las matrices pueden apreciarse de una manera amarillenta brillante. El cambio de coloración se atribuye principalmente al incremento en la temperatura a la que se exponen las matrices. Lo anterior se puede fundamentar con lo observado posterior a la prueba de humedad en donde se exponen fragmentos de matrices a un calentamiento por radiación a 100 °C obteniendo como resultado matrices amarillentas y frágiles.

Con respecto a la apariencia las matrices se aprecian como pequeños fragmentos de vidrio y de acuerdo con González y Pérez (2000) <sup>26</sup>, concuerda con los diferentes productos que se pueden obtener mediante el proceso sol-gel como lo son monolitos, recubrimientos, polvos o fibras cuya apariencia es de vidrios de baja expansión térmica.

**Dureza:** De acuerdo con los valores de C.V. obtenidos, se observa que hay una variación significativa entre las mediciones; esto puede deducirse a partir de que los fragmentos de vidrio (matrices) formados mediante el proceso sol-gel no cuentan con un valor de dureza homogéneo a pesar de que pertenezcan a un mismo lote. Las diferencias en los valores de dureza son ocasionadas por factores propios de la matriz como el tamaño o el grosor de los fragmentos, la mayoría de las ocasiones estas variaciones son resultado de las condiciones de trabajo o bien de la forma en que se realiza el vaciado del sol en la placa de Petri.

Cuando se realiza la producción de matrices en condiciones de humedad altas y a temperaturas altas las matrices tienden a resultar de tamaño pequeño lo cual hace complicado obtener una medición de dureza confiable, lo mismo pasa cuando se realiza un vaciado en placa de manera brusca. Lo anterior puede observarse en el lote de matrices producidas con un tiempo de secado de 7 días a una temperatura de 70°C; los fragmentos obtenidos fueron tan pequeños que resultó imposible realizar la medición de dureza con el durómetro que se encuentra en el laboratorio.

Analizando los datos promedio, se cuentan con valores menores o cercanos a la unidad lo cual resulta algo bueno ya que si se desea utilizar las matrices para generar un parche transdérmico lo ideal es que los fragmentos utilizados no presenten durezas altas para evitar o disminuir el daño al tejido ya que como se sabe las matrices son vidrios pequeños que encapsulan el principio activo mediante una incursión molecular.

**Humedad:** Como se puede observar en los valores obtenidos, el porcentaje de humedad varía con respecto a cada lote producido ya que cada uno se sometió a un periodo de secado con temperaturas y duraciones diferentes.

Analizando los lotes producidos con un secado de 7 días, el lote sometido a una temperatura de secado de 50 °C es aquel que presenta un % mayor que los otros lotes (60 y 70 °C) ya que en este caso se le aplica una energía térmica menor. En contraste con lo anterior el lote sometido a un secado de 70°C al recibir una mayor cantidad de energía térmica presenta un % menor que los demás.

Los lotes producidos con un secado de 50, 60 y 70°C durante 7 días sirvieron como estudios preliminares para estandarizar parámetros y de alguna manera ahorrar un poco de tiempo.

Los datos mostrados en los *Cuadros 8, 9 y 10* muestran los % de humedad obtenidos para los lotes de matrices producidos con un secado de 60, 65 y 70°C

durante solo un día; como puede observarse los valores son mayores con respecto a los comparados anteriormente. Esto se debe a que se mantuvieron expuestas a energía térmica por menos tiempo y por consecuencia el disolvente o el agua presente en el sol no logró evaporarse de la misma forma que los lotes expuestos por 1 semana.

No se tiene información del impacto que produce la humedad de la matriz en la estabilidad del principio activo, sin embargo, en el largo plazo el agua o la pequeña cantidad de disolvente que se encuentra albergada en la matriz y por consecuencia en contacto con el activo podría favorecer en la degradación de este y de esta manera no contar con la dosis que se requiere o bien contar con otras sustancias ajenas.

Lo anterior puede fundamentarse en que la molécula de glibenclamida representada en la *Figura 1*, presenta algunos grupos susceptibles (grupos carbonilo) al ataque nucleofílico del grupo hidroxilo del agua o alcóxido del disolvente lo cual provoca la ruptura de la molécula para dar como resultado la formación de los principales productos de degradación como lo son la bencenosulfonamida y el carbamato (ver Anexo 1).

La ruptura de la molécula del principio activo podría verse beneficiada por la pequeña cantidad de catalizador ácido que se adiciona al disolvente durante el proceso de fabricación de matrices.

Como sugerencia, podría realizarse un estudio de estabilidad acelerada para evaluar que tanto influye la presencia de humedad (agua/disolvente) dentro de la matriz en la formación de los principales productos de degradación, ya que como se mencionó anteriormente los grupos carbonilo de la molécula serían los más susceptibles a degradarse.

Las matrices sometidas a la determinación de humedad por radiación con la termobalanza presentan un color amarillento y fracturas en su superficie e interior, por lo que tiende a desmoronarse de una manera sencilla al manipularse.

**Microscopía óptica:** Para llevar a cabo este control se utilizaron el microscopio óptico y el estereoscopio que se encuentran dentro del laboratorio. Como se puede observar en las imágenes mostradas anteriormente se pueden apreciar diferentes cuerpos vitreos, la mayoría de estos sin una forma bien definida pues en ocasiones presentan fracturas que impiden observar de manera detallada la forma completa de la matriz.

Como característica principal la mayoría de las matrices presentan grietas las cuales comienzan a aparecer cuando se le aplica una cantidad de energía térmica determinada como sucede en el secado, o bien cuando no se controla alguno de los factores involucrados en el proceso de fabricación que como se mencionó anteriormente destacan la temperatura y el vaciado del sol sobre la placa de Petri.

Otra característica que se pudo observar en los diferentes lotes de las matrices producidas es la presencia de algunos puntos pequeños correspondientes a los poros de la matriz como lo muestra la *Figura 6*, burbujas de aire que pueden formarse durante el periodo de secado o desde antes, al realizar el vaciado del sol a la caja como en la *Figura 18* o bien pequeñas cantidades de principio activo que no se disolvieron por completo y que en consecuencia se manifiestan como puntos pequeños oscuros que no permiten que pase la luz como se muestran en la *Figura 10*.



### **7.2.2 Discusión relativa a CDB**

Con la finalidad de obtener un control se realizó un análisis a materia prima de glibenclamida obteniendo una endoterma específica del analito pues esta se encuentra aproximadamente cuando se alcanza una temperatura de 180°C la cual se asemeja con el intervalo de fusión de la glibenclamida (174-176 °C). En la *Figura 40 presente en el Anexo 2*, Obaidat y Ababneh (2010) <sup>28</sup> ilustran un termograma en su artículo con el cual se puede observar que el cambio de estado se da a una temperatura de 175 °C, por lo que el resultado experimental obtenido concuerda con la información teórica.

Una endoterma indica un cambio de estado que sufre la muestra ya que al iniciar el estudio se comienza con un calentamiento controlado el cual va aumentando gradualmente con el paso del tiempo hasta llegar a un punto en el que la molécula recibe la energía necesaria para cambiar de fase en este caso pasa de sólido a líquido.

La señal observada en el termograma del control de glibenclamida resulta una endoterma con las características típicas de una respuesta de fusión simple de acuerdo con Wendlandt (1986) como se muestra en la *Figura 41 y Figura 42 del Anexo 2*.<sup>29</sup>

Con respecto a los termogramas obtenidos para las matrices blanco como los lotes cargados con principio activo y sometidos a diferentes temperaturas y tiempos de secado, se obtuvieron resultados esperados ya que al presentarse una inclusión molecular por parte del principio activo sobre la matriz no se debía detectar ningún tipo de señal o endoterma por parte del fármaco.

Lo anterior se fundamenta en que se lleva a cabo un tipo de encapsulación hacia la glibenclamida quedando aislada por completo del exterior de la matriz, es por esto que al aplicar temperatura quizá el principio activo sufra algún cambio, sin embargo quien recibe por completo la energía es la matriz y al ser una superficie inerte y no presentar ningún tipo de reacción con las sustancias con quien se

encuentra en contacto no se produce ni se detecta ninguna señal de fusión en el termograma tal como se observa en las *Figuras 21, 22, 23, 24, 25 y 26*.

En las mismas figuras únicamente se pueden observar líneas con pendiente negativa, las cuales indican la pérdida de humedad. Esta pérdida se da por la aplicación de temperatura a las matrices las cuales contienen un % de agua considerable como se observó anteriormente.

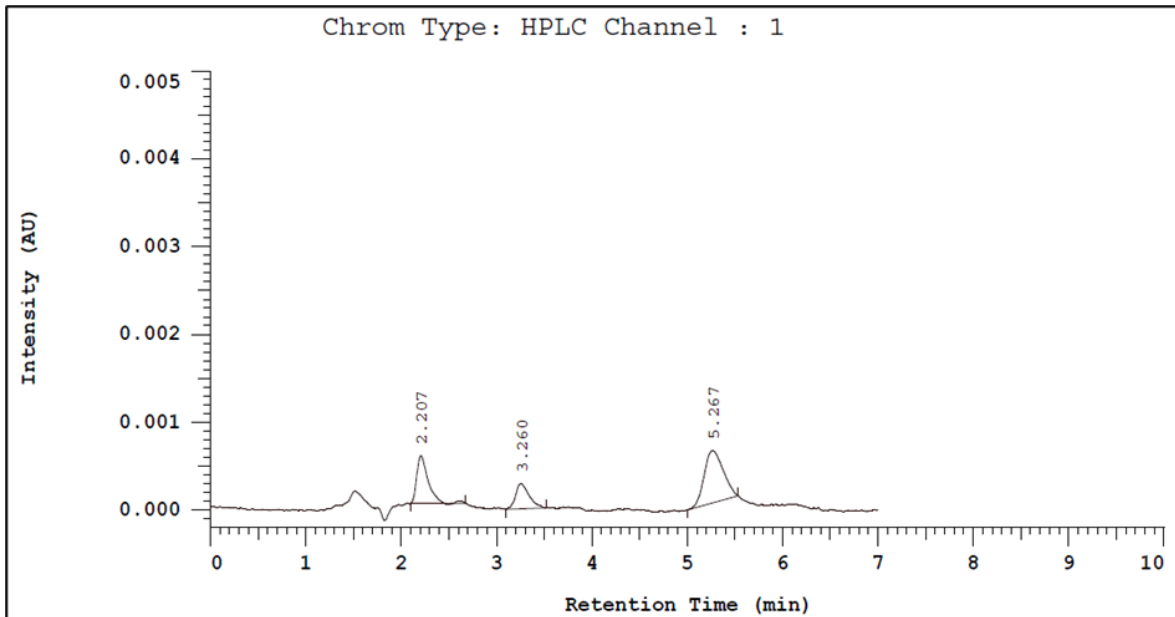
### **7.2.3.1 Discusión relativa al método de extracción**

Al no obtener un ABC significativa al realizar la valoración de las matrices cargadas con glibenclamida, se decidió proponer un método de extracción para poder cuantificar una mayor cantidad de analito; de esta manera se comenzó a probar con diferentes parámetros.

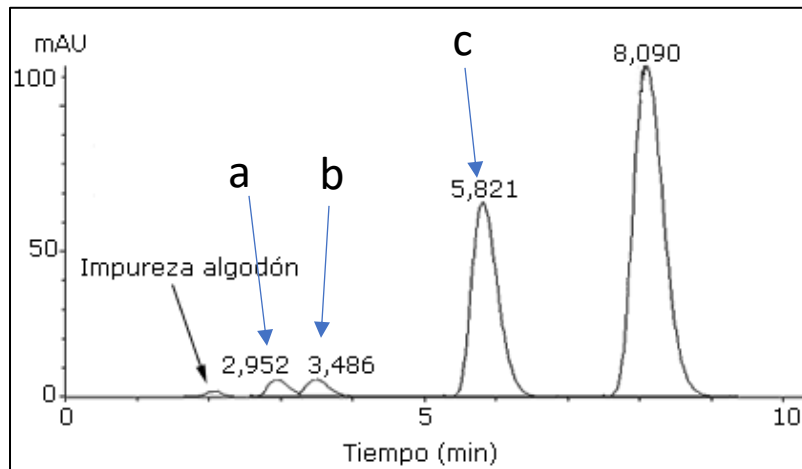
Con respecto a lo planteado como método de extracción se propuso como método estandarizado someter la muestra de matriz cargada con EtOH (70:30) NaOH y 30 minutos de sonicación debido a que con esas condiciones se obtienen mejores resultados.

La adición de hidróxido de sodio al disolvente se pensó por la capacidad que puede presentar en la desestabilización de la matriz ya que el hidróxido presenta reacción con el vidrio lo cual ayuda a que el etanol disuelva y por consecuencia extraiga de manera más eficaz el principio activo.<sup>30</sup>

Al someter las muestras a condiciones con mayor estrés, se observó la presencia de diferentes señales en el cromatograma por lo que al realizar una revisión bibliográfica se encontró que estas señales corresponden a los productos de degradación de la glibenclamida los cuales son carbamatos y benceno-sulfonamidas generadas por la ruptura de la estructura del analito.<sup>24</sup>



**Figura 33** Cromatograma que muestra las señales de productos de degradación de la glibenclamida obtenido por HPLC.



**Figura 34** Cromatograma que muestra los productos de degradación de la glibenclamida.

a) Bencenosulfonamida b) Carbamato c) Glibenclamida

Adecuado de: Baeza A, Díaz E, Martínez N. Quantification of glibenclamide in cleaning samples of pharmaceutical equipment through high performance liquid chromatography. <sup>24</sup>.

### **7.2.3.2 Discusión con respecto a la valoración de matrices sol-gel cargadas.**

Como se explicó anteriormente en el punto 7.2.3.1 se propuso un método para la extracción de la glibenclamida a partir de las matrices cargadas con la finalidad de obtener una cuantificación mayor en las valoraciones.

González M., López T., y Castro L. (2014)<sup>31</sup>, mencionan en su artículo que la inclusión de un principio activo, en este caso uno de baja solubilidad en un sistema de liberación controlada mejora su eficacia terapéutica y puede llegar a aumentar su estabilidad y reducir los trastornos provocados al paciente; sin embargo, algunos de los resultados obtenidos no concuerdan con lo propuesto por estos autores.

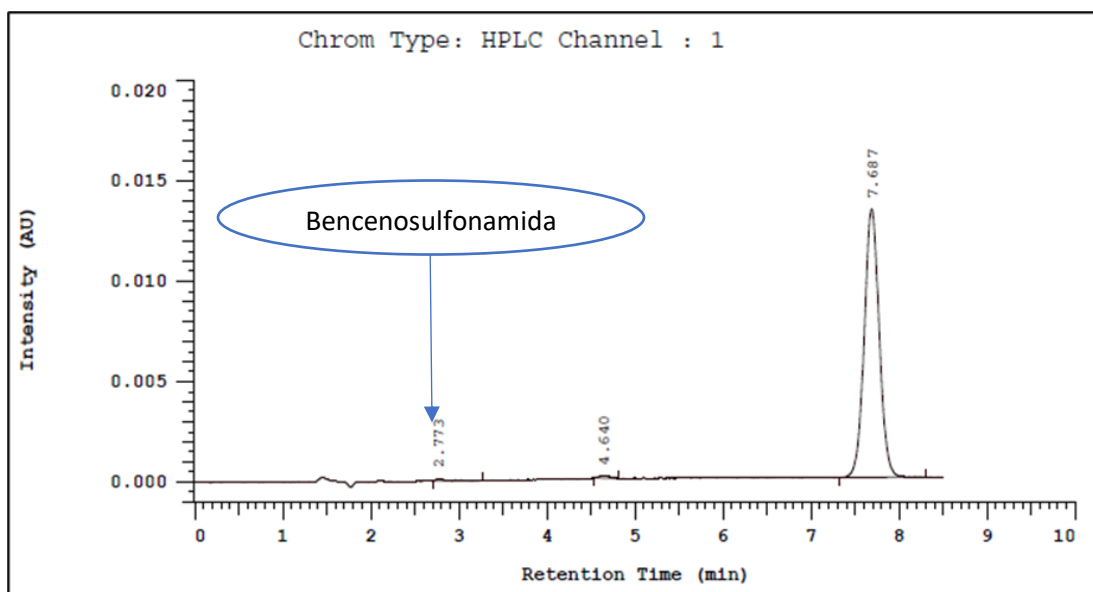
Como se puede observar en las tablas anteriores se analizaron dos lotes diferentes de matrices con un periodo de secado de 1 día a diferentes temperaturas (60, 65 y 70 °C). Como punto principal se pueden observar los bajos porcentajes de recobro de glibenclamida, esto de alguna manera es aceptable ya que como se mencionó el principio activo se encuentra dentro de un sistema de liberación controlada por lo que se espera que no se libere el 100% del activo con un solo tratamiento; este primer punto se basa conforme a lo explicado con la teoría.

Como se sabe, dentro de un sistema de liberación controlada la estabilidad del principio activo juega un rol muy importante ya que este debe permanecer libre de algún cambio o modificación en su estructura para así proveer la dosis necesaria; en contraste con esto se observa que a una temperatura de secado de 70 °C se presentan en los cromatogramas algunas señales ajenas a la glibenclamida (*Figura 35*) por lo que en este caso el principio de mejorar la estabilidad del analito no se cumple. La señal detectada corresponde a uno de los productos de degradación obtenido por la ruptura de la molécula de glibenclamida la cual puede presentarse gracias a que recibe una cantidad de energía mayor que los lotes con

secados a 60 y 65 °C; la energía que adquiere la matriz proviene tanto del proceso de secado como de la sonicación que se realiza en el proceso de extracción.

Otro punto que debe destacarse es la variación que se presenta entre lotes con respecto al contenido de principio activo, como puede observarse en los resultados reportados los lotes con mejor homogeneidad de fármaco dentro de la matriz son los sometidos a un proceso de secado a 60 °C y además de presentar la mejor homogeneidad presenta una liberación mayor que los demás deduciendo que estos lotes podrían ser los adecuados para utilizarse como sistema de liberación controlada.

Los lotes producidos con secados a 65 y 70 °C presentan variaciones mayores en la cantidad de glibenclamida recuperada y esto se puede observar en los valores de CV que se reportan. Durante la parte experimental con respecto a la producción de matrices se observó que en ocasiones la glibenclamida no se disuelve por completo en el sol, lo cual provoca que haya pérdidas de analito y que este no se presente de manera homogénea en las matrices y como consecuencia no se cuantifique una cantidad similar en cada una de las muestras. Este problema principalmente se debe al proceso de sonicación ya que el sonicador no brinda la misma cantidad de energía en todas sus zonas.



**Figura 35** Cromatograma obtenido en la valoración de matrices sometidas a un proceso de secado de 1 día a 70°C, se muestra una pequeña señal correspondiente a Bencenosulfonamida como producto de degradación de la Glibenclamida

#### **7.2.4 Discusión con respecto a Perfiles de disolución.**

Como se mencionó anteriormente, los perfiles se realizaron con la finalidad de conocer la cantidad de principio activo liberado con respecto al tiempo, este análisis es importante para conocer que lote de matrices cargadas presenta las mejores características para ser elegido un sistema de liberación modificada que tendría aplicación en la posible elaboración de un parche transdérmico.

Como puede observarse en los *Cuadros 23-25* de liberación de glibenclamida el lote sometido a un secado de 60°C presenta una liberación de principio activo mayor que los restantes alcanzando un % disuelto promedio de aproximadamente el 21.9713 %, este resultado contrasta con lo obtenido en la valoración ya que de igual manera este lote presenta una cuantificación de principio activo mayor que los demás.

Además de determinar el % disuelto de principio activo en los perfiles, se decidió determinar el % los posibles productos de degradación disponible o presente en los diferentes tiempos de muestreo; el lote con secado a 60°C es el que presenta % más bajos con respecto a productos de degradación presentando promedios de 0.81% para benceno sulfonamida y 0.47% para carbamato. En contraste a estos resultados los lotes con secado a 65 y 70°C presentan valores mayores a la unidad de 5.26 y 4.26 % para benceno sulfonamida y de 1.92 y 2.9 % para carbamato respectivamente. La presencia de estos productos puede generar problemas graves para el paciente principalmente con el carbamato que es una sustancia tóxica.

Los gráficos presentes en este apartado muestran el comportamiento de la liberación de la glibenclamida con el paso del tiempo en cada uno de los vasos de prueba. En las tres gráficas que muestran los diferentes perfiles de disolución para los tres lotes de matrices con diferente temperatura de secado, se puede observar al final el ligero comienzo de una meseta esto es un bajo incremento en la liberación del principio activo conforme pasa el tiempo. Lo anterior se debe a las condiciones sink que presenta el perfil de disolución en donde el volumen del medio es demasiado grande que no puede saturarse de tal manera que la

concentración liberada en menor a la concentración de saturación. Banakar (1992)<sup>33</sup> menciona que estas condiciones sink se deben a que la concentración en el medio de disolución puede llegar a permanecer constante o bien puede presentar bajas concentraciones, esto es no exceder del 10 al 20 %. Los resultados obtenidos muestran bajas concentraciones de principio activo liberado incluso pareciera que en algunos de los puntos finales de muestreo la concentración podría mantenerse constante.

Con respecto a la cinética, en todos los perfiles se obtuvo una apegada al orden de Higuchi lo cual era lo esperado ya que se menciona que para formas farmacéuticas de liberación modificada se debe seguir este postulado.

Finalmente, y de nueva cuenta se puede observar que la liberación de glibenclamida no es homogénea a pesar de que las matrices pertenezcan a un mismo lote; lo anterior decae nuevamente en que no existe una uniformidad de contenido en la matriz.

Por todo lo anterior si se tuviese que elegir entre uno de los lotes para cumplir con el objetivo del sistema de liberación modificada, en este caso se elegiría al lote con secado a 60°C ya que es el que presenta una mejor liberación y además mantiene la estabilidad del principio activo por un tiempo más prolongado.

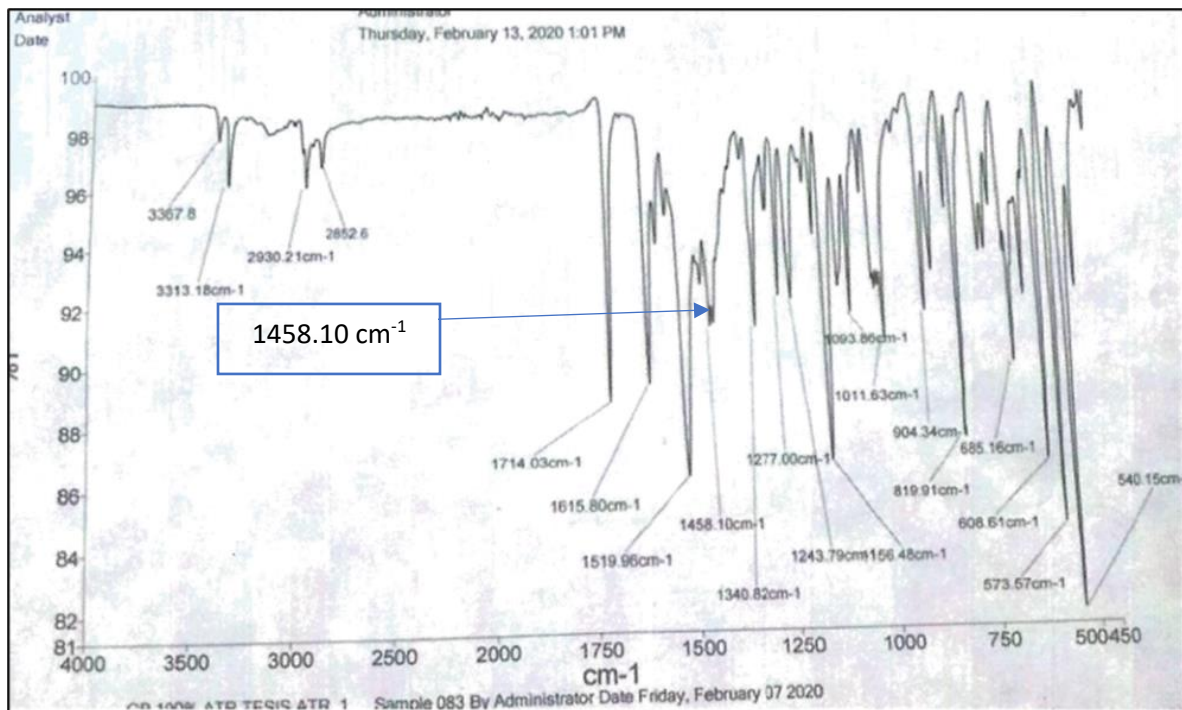


## 7.2.5 Análisis complementario por IR.

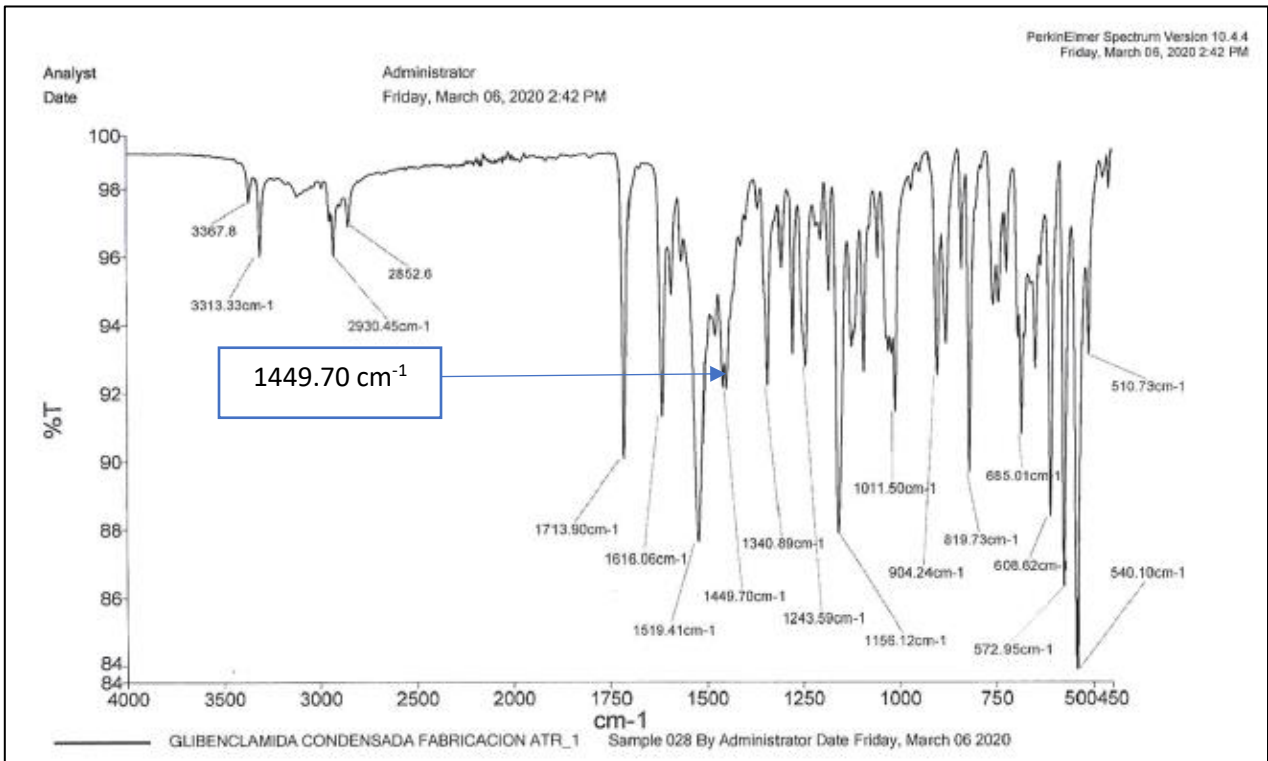
### 7.2.5.1 Presencia de solvato.

Con la finalidad de observar si se presentan cambios significativos en la glibenclamida durante el proceso de fabricación se decidió realizar la producción de cristales de glibenclamida con el mismo tratamiento con el que se producen las matrices sol-gel únicamente sin la adición del alcóxido metálico (TEOS).

Como prueba confirmativa se realizaron estudios de IR a una muestra de materia prima de glibenclamida y a otra de glibenclamida con tratamiento sin TEOS.



*Figura 36* Gráfico IR correspondiente a una muestra de materia prima de glibenclamida.



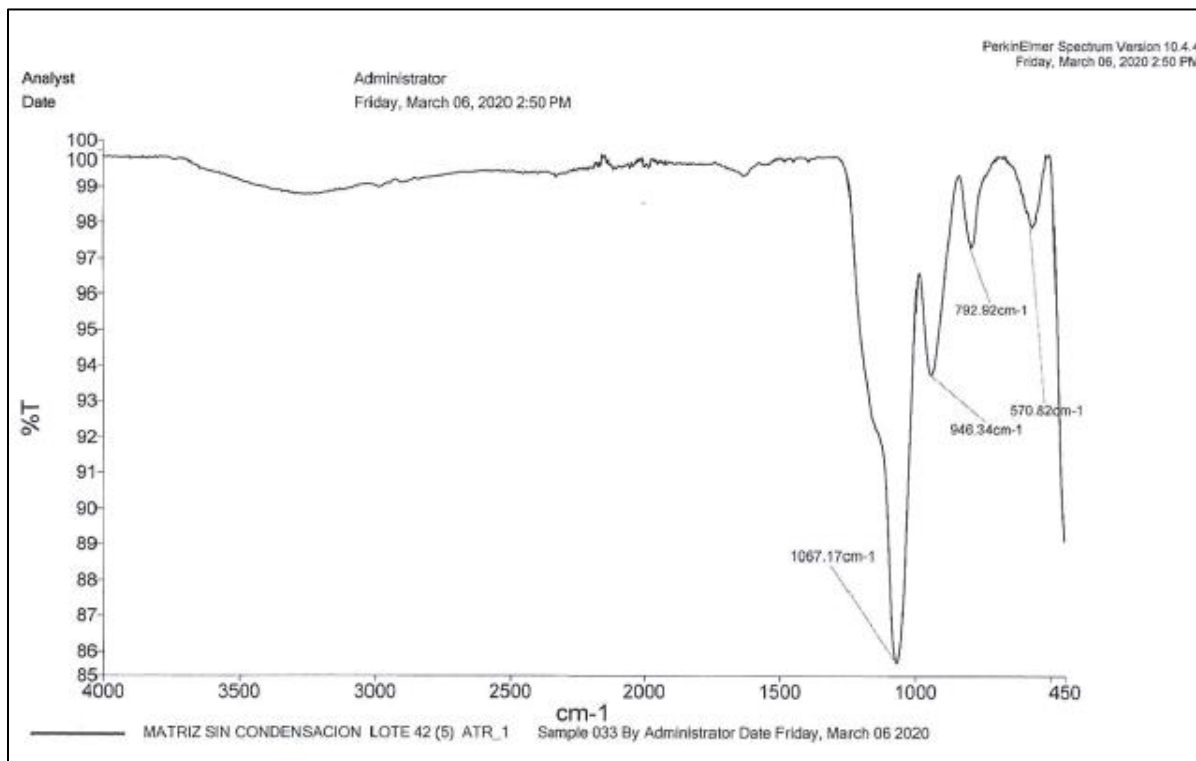
**Figura 37** Gráfico IR correspondiente a una muestra de glibenclamida con tratamiento sin TEOS condensada.

Los resultados obtenidos mediante valoración y DSC no presentan cambios significativos sin embargo en el análisis por IR se encontró con pequeños desplazamientos de las señales de los diferentes grupos funcionales de la molécula. Como puede observarse en las Figuras 36 y 37, alrededor de la zona de los 1500 se observa un desplazamiento de la señal correspondiente al grupo amida, lo cual contrastando con lo que mencionan en su artículo Shi Z., Wang Z y colaboradores (2015)<sup>34</sup>, el desplazamiento de las señales por una pequeña diferencia de nanómetro o cm<sup>-1</sup>, puede deberse a la formación de un solvato, en este caso etanólico. Lo anterior se fundamenta en que puede haber formación de enlaces puente de hidrógeno con las moléculas de etanol, por lo que la presencia de estos enlaces en el solvato modifica la vibración del grupo funcional (en este caso amida) provocando el desplazamiento de la señal.

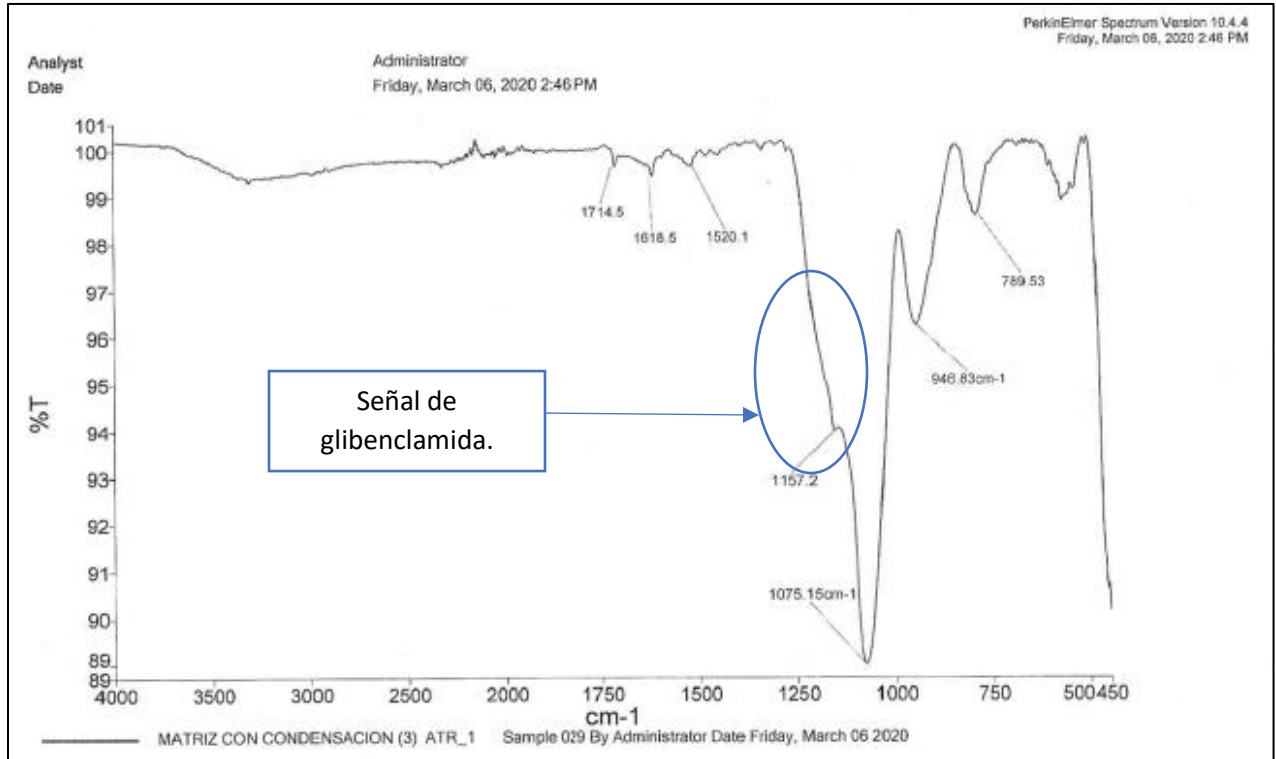
La sospecha o bien la formación de este pseudopolimorfo se determina por el comportamiento que presenta el principio activo en la producción de matrices sol-gel ya que como resultado se obtiene una mayor solubilidad del activo y una menor estabilidad al degradarse en bencenosulfonamida y carbamato; estas características de incrementar la solubilidad y disminuir la estabilidad son propias de un solvato.

#### 7.2.5.2 Condensación de matrices sol-gel

La condensación dentro de la estufa de secado resultó ser un problema significativo en la producción de matrices, este fenómeno se logró gracias a la saturación de disolvente de cajas con sol dentro de la estufa, el exceso de disolvente en la estufa provocó que las matrices obtenidas no presentaran similitud en los controles realizados. En DSC se obtuvo la endoterma de fusión característica del principio activo por lo que se deduce que no hubo una encapsulación o inclusión total de la matriz hacia el activo en consecuencia al exceso de disolvente durante el proceso de secado.



**Figura 38** Gráfico IR correspondiente a una muestra de matriz so-gel cargada sin condensación.



**Figura 39** Gráfico IR correspondiente a una muestra de matriz sol-gel cargada condensada.

Se realizaron análisis por IR a dos muestras, una de matrices condensadas y otra de no condensadas; como puede observarse, las matrices condensadas presentan una señal a los  $1157\text{ cm}^{-1}$  lo cual puede ser confirmativo de la presencia de glibenclamida. La presencia del activo en los análisis por DSC e IR demuestran que no hay una encapsulación total u homogénea a causa de la condensación concluyendo que este fenómeno es crítico en la producción y por lo tanto debe evitarse.

## Conclusión

Después de realizar los análisis correspondientes a los diferentes lotes de matrices producidas, se logró observar el impacto que presenta el proceso de secado en la liberación de principio activo y características de las matrices.

La liberación del fármaco presenta un comportamiento inversamente proporcional a la temperatura de secado que se emplea; es decir se presenta una liberación mayor cuando se utilizan temperaturas relativamente bajas (60 °C).

Relacionando lo anterior con el tamaño de poro, se puede predecir que la temperatura modifica el tamaño de poro de las matrices obteniendo así de igual manera una relación inversamente proporcional entre el tamaño del poro y la temperatura.

Al presentarse un tamaño de poro mayor, se espera que la liberación del fármaco sea de la misma forma ya que así el disolvente puede entrar de una manera menos impedida a la matriz y en mayor cantidad y por consecuencia puede disolver una mayor parte del activo que se encuentra incluido molecularmente en la matriz.

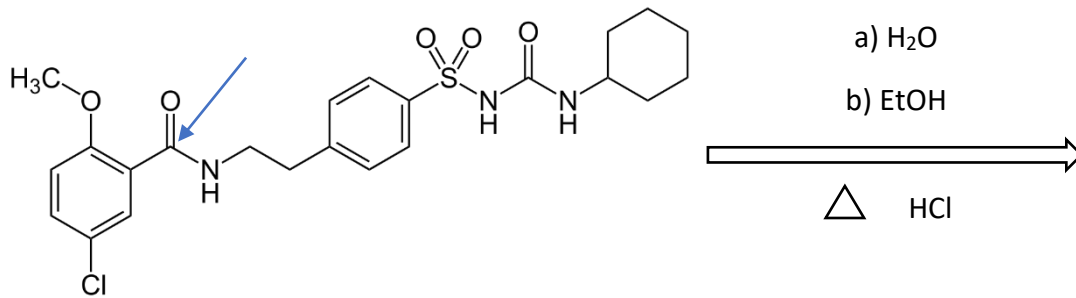
Para evaluar el tamaño del oro de los diferentes lotes de matrices y comprobar si los supuestos anteriores son correctos, se deben realizar un análisis BET para conocer tamaño y volumen del poro.

Al evaluar los puntos anteriores se selecciona el secado estándar (60°C) como el ideal para la producción de matrices mediante el proceso sol-gel y se concluye que el proceso de secado es un factor crítico; por lo que necesita de un control absoluto ya que afecta las características del poro de la matriz y por lo tanto la liberación del principio activo de manera directa.

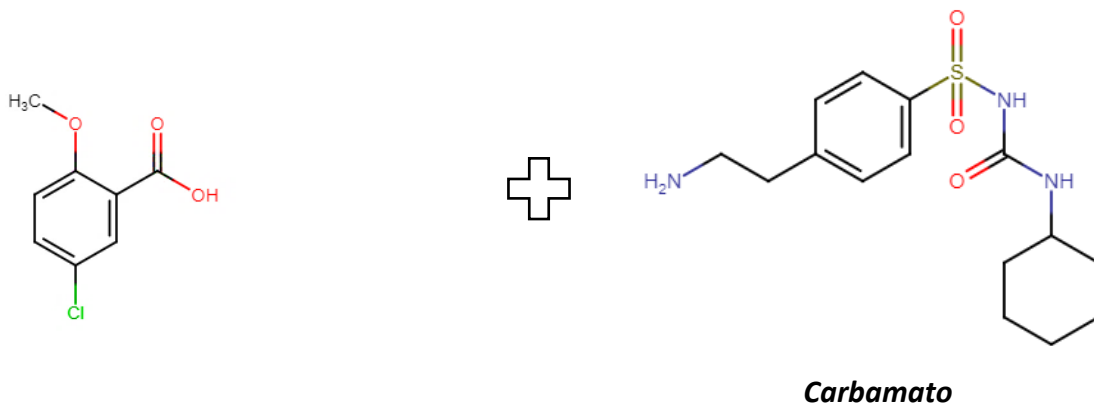
## Anexo 1

### Reacciones que podría presentar la glibenclamida.

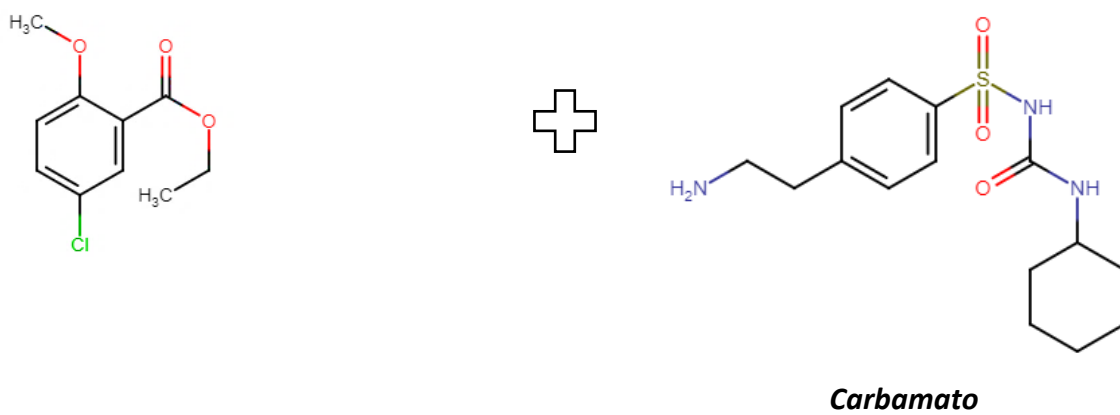
1. Ataque en el primer carbonilo:



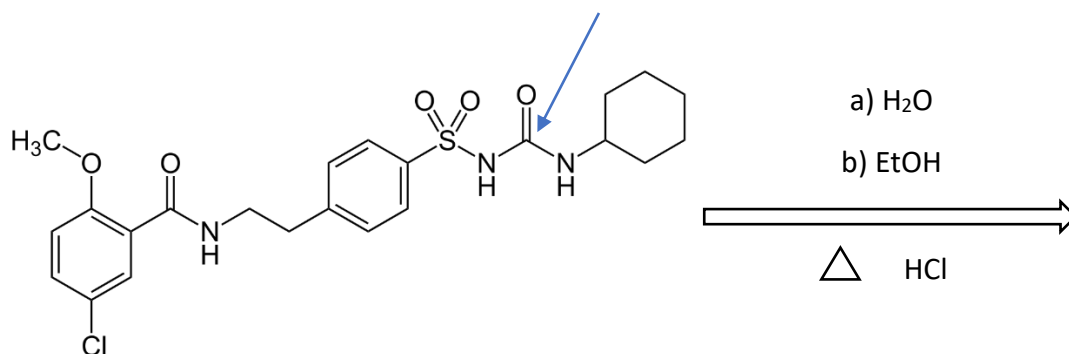
a)



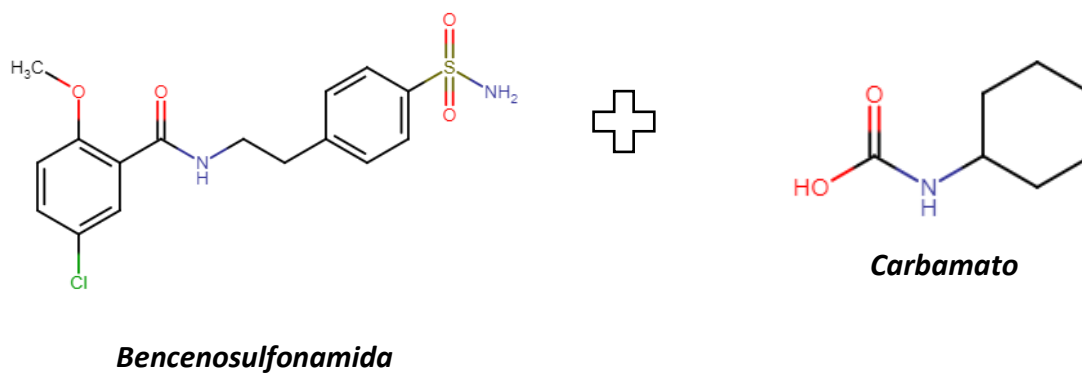
b)



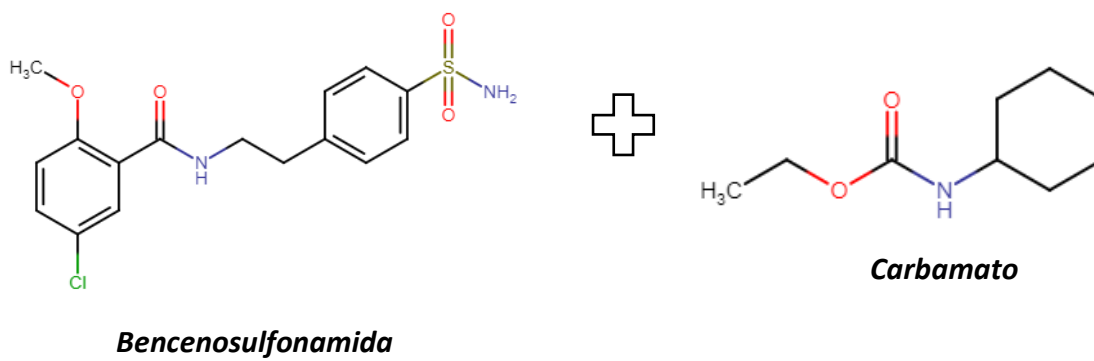
2. Ataque en el segundo grupo carbonilo:



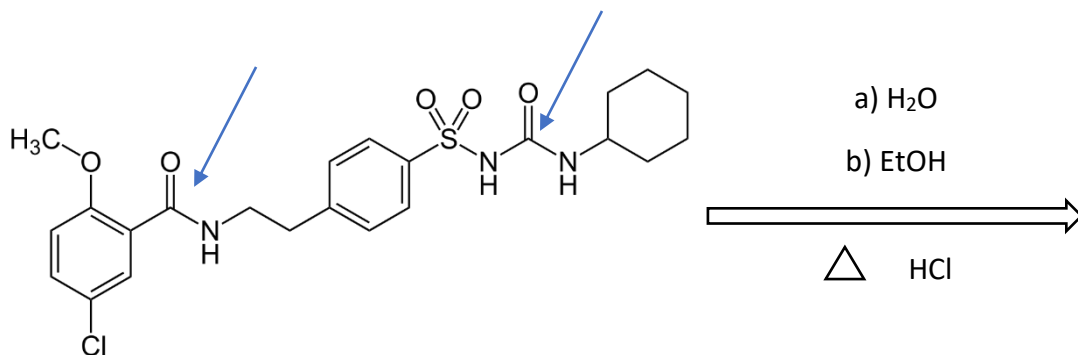
a)



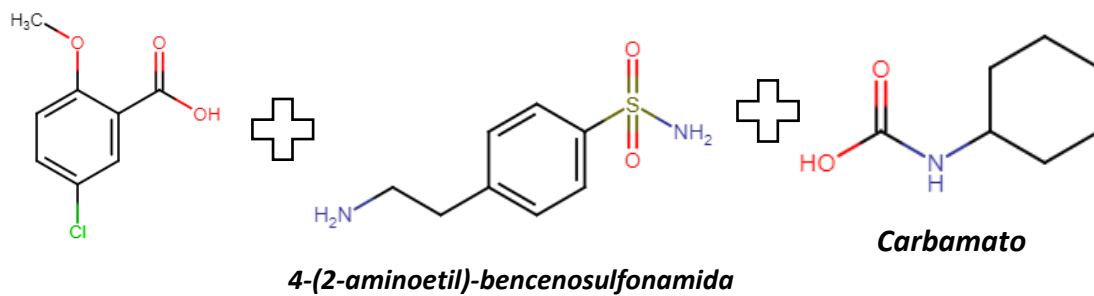
b)



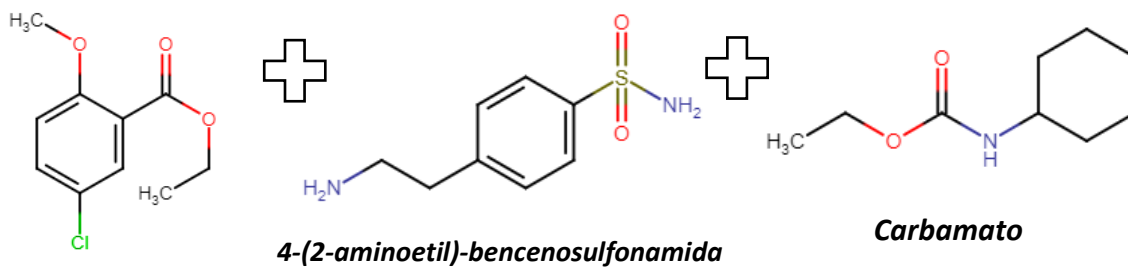
3. Ataque en ambos grupos carbonilos:



a)



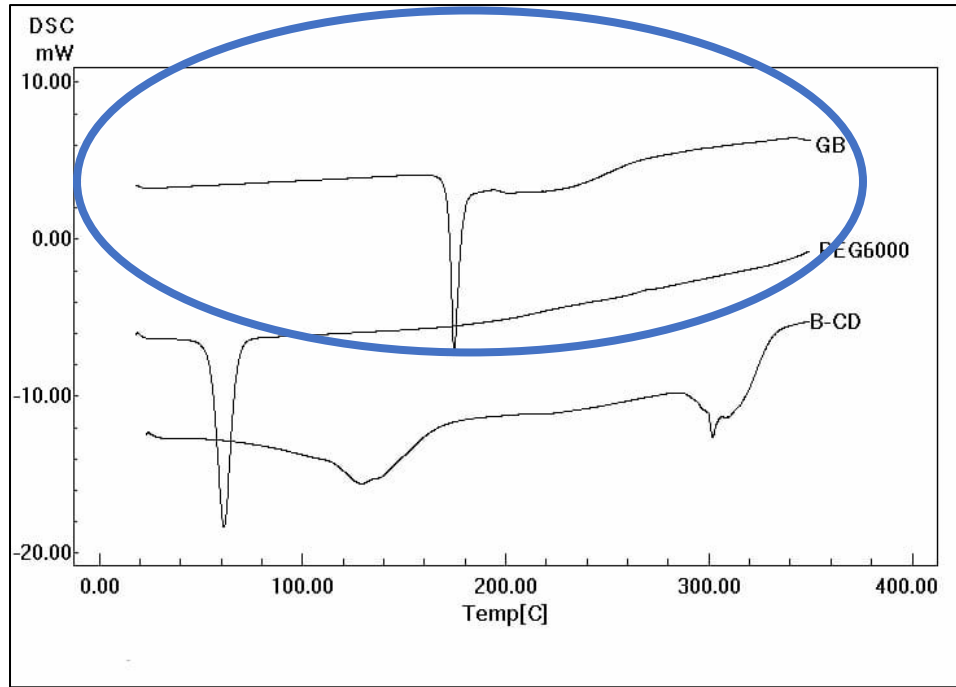
b)





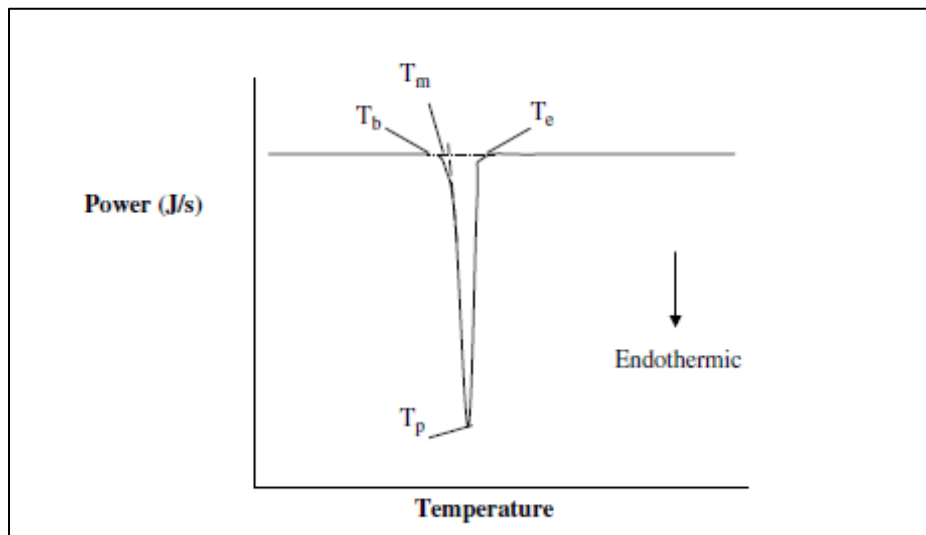
## Anexo 2

### Termogramas teóricos para el análisis de CDB.

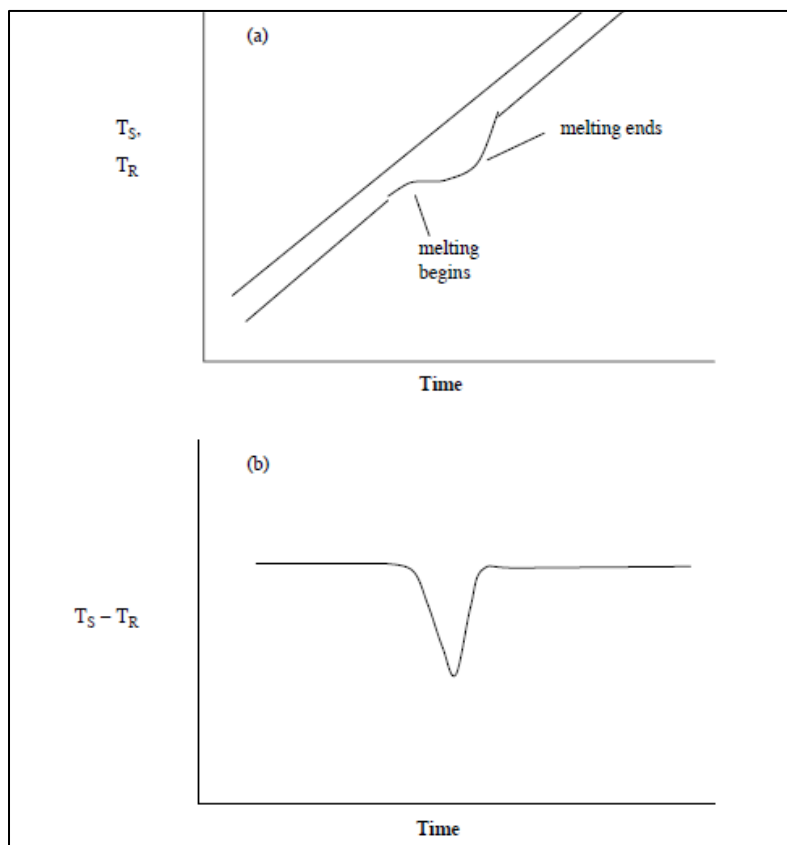


**Figura 40** Representación de la endoterma de fusión de una muestra de glibenclamida. <sup>28</sup>

Figure adapted of: Obaidat A., Ababneh N. Improvement of Glibenclamide Bioavailability Using Cyclodextrin Inclusion Complex Dispersed in Polyethylene Glycol. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 2(2):119-129.



**Figura 41** Endoterma de fusión típica correspondiente a una muestra de bajo peso molecular y alta pureza.



**Figura 42** a) Representación de la señal que produce el comienzo y el final de la fusión de una muestra en CDB.

b) Representación de una endoterma de fusión con respecto al tiempo. <sup>29</sup>

Figure adapted of: Wendlandt W. Thermal Analysis. 3rd ed. New York: Wiley-Interscience; 1986.

## Anexo 3

### Propuesta de modificación del método de fabricación de matrices.

El equipo para llevar a cabo la reacción en la producción de matrices se compone por: soporte universal, pinzas de tres dedos, parrilla de agitación, reóstato, canastilla de calentamiento, adaptador para termómetro, termómetro de inmersión parcial, matraz balón de tres bocas y agitador magnético.

1. Pesar 100 mg de glibenclamida y transferirlos a un vaso de precipitados de 100 mL.
2. Adicionar 25 mL de etanol absoluto y sonicar durante 30 minutos.
3. En un matraz balón de tres bocas realizar la siguiente mezcla:
  - 25 mL de TEOS
  - 25 mL de solución de 200 mg de glibenclaida en etanol.
  - 2 mL de agua desionizada
  - 80  $\mu$ L de HCl 1.0 M
4. Calentar la mezcla hasta 60 °C manteniendo una agitación constante durante 90 minutos.
5. Concluido el tiempo de la reacción adicionar (manteniendo agitación constante):
  - 2 mL de HCl 1.0 M
  - 5 mL de agua desionizada
6. Dejar enfriar la reacción hasta 30 °C y fraccionar 25 mL del sol.
7. Transferir la solución obtenida a cajas Petri tomando en cuenta realizar el vaciado de manera sutil y en círculos.
9. Secar las cajas a temperaturas de 50, 60 y 70 °C.

## Anexo 4

### Resultados y discusión de la validación de método y sistema.

#### 7.4.1 Validación del método

##### Linealidad

Curva 1	Curva 2	Curva 3
%R	%R	%R
4.6	4.6	6.3
16.5	17.6	18.3
35.5	33.0	34.1
49.6	49.6	49.0
66.9	62.9	63.9
Duplicado	Duplicado	Duplicado
%R	%R	%R
5.9	6.0	5.3
21.3	18.0	21.3
35.8	33.3	34.8
49.9	47.1	48.4
62.3	62.3	64.6

*Cuadro 27 Resultados del %R obtenidos en la linealidad del método.*

Curva	Valor de $r^2$	Resultado
1	0.9960	Lineal
1 (duplicado)	0.9984	Lineal
2	0.9983	Lineal
2 (duplicado)	0.9985	Lineal
3	0.9982	Lineal
3 (duplicado)	0.9988	Lineal

*Cuadro 28 Resultados del valor de  $r^2$  para linealidad del método.*

## Repetibilidad y exactitud

Concentración	%R
5 µg/mL	33.9
5 µg/mL	34.0
5 µg/mL	34.0
5 µg/mL	34.3
5 µg/mL	34.1
5 µg/mL	34.8

%CV	0.9508	Repetible
		Exacto

*Cuadro 29 Resultados de Repetibilidad y exactitud para validación del método.*

## Precisión intermedia

		Analista	
		A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>
Día	D <sub>1</sub>	33.2	35.5
		34.8	35.8
		34.2	34.8
	D <sub>2</sub>	32.2	33.9
		33.9	33.8
		34.0	32.6

*Cuadro 30 Resultados de %R para precisión intermedia.*

Fuente	F calculada	F tablas	Dictamen
Analista	2.2131	0.13-7.57	Preciso
Día	4.3084	0.13-7.57	Preciso
Analista-día	1.8569	0.13-7.57	Preciso

*Cuadro 31 Valores de f obtenidos para precisión intermedia.*

## 7.4.2 Validación del sistema

### Linealidad

Curva 1	Curva 2	Curva 3
ABC	ABC	ABC
4303	4219	5475
13729	12374	15959
26062	22715	22452
36653	34671	36071
48838	45765	48457

*Cuadro 32* Valores de ABC obtenidos en la linealidad del sistema.

Curva	Valor de $r^2$	Resultado
1	0.9983	Lineal
2	0.9955	Lineal
3	0.9870	Lineal

*Cuadro 33* Resultados del valor de  $r^2$  para linealidad del sistema.

### Repetibilidad

Concentración	ABC
5 µg/mL	26433
5 µg/mL	25689
5 µg/mL	26105
5 µg/mL	26268
5 µg/mL	26018
5 µg/mL	26237

<b>%CV</b>	0.9508	Repetible
------------	--------	-----------

*Cuadro 34* Resultados de repetibilidad para validación del sistema.

## Precisión intermedia

		Analista	
		A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>
Día	D <sub>1</sub>	25365	26544
		27694	26105
		25023	25237
	D <sub>2</sub>	28121	28673
		26105	27736
		26237	26967

Cuadro 35 Resultados de ABC para precisión intermedia.

Fuente	F calculada	F tablas	Dictamen
Analista	3.0809	0.13-7.57	Preciso
Día	2.5308	0.13-7.57	Preciso
Analista-día	0.1772	0.13-7.57	Preciso

Cuadro 36 Valores de f obtenidos para precisión intermedia.

### 7.4.3 Validación del método (Perfil de disolución)

#### Linealidad

Curva 1	Curva 2	Curva 3
%R	%R	%R
4.6	4.8	6.7
21.3	22.1	23.9
36.4	38.7	35.1
51.7	53.4	50.5
64.4	66.9	60.3
Duplicado	Duplicado	Duplicado
%R	%R	%R
6.1	5.7	6.5
25.4	20.9	23.4
37.0	37.5	40.6
52.6	52.7	55.5
71.6	64.0	70.7

Cuadro 37 Resultados del %R obtenidos en la linealidad del método para perfil de disolución.

Curva	Valor de $r^2$	Resultado
1	0.9979	Lineal
1 (duplicado)	0.9938	Lineal
2	0.9972	Lineal
2 (duplicado)	0.9959	Lineal
3	0.9924	Lineal
3 (duplicado)	0.9989	Lineal

**Cuadro 38** Resultados del valor de  $r^2$  en linealidad del método para perfil de disolución.

### Repetibilidad y exactitud

Concentración	%R
5 µg/mL	35.3
5 µg/mL	35.1
5 µg/mL	35.3
5 µg/mL	35.1
5 µg/mL	35.1
5 µg/mL	35.0

<b>%CV</b>	0.3348 %	Repetible
		Exacto

**Cuadro 39** Resultados de repetibilidad y exactitud en la validación del método para perfil de disolución.

### Precisión intermedia

		Analista	
		A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>
Día	D <sub>1</sub>	36.4	35.3
		35.1	35.1
		37.0	34.8
	D <sub>2</sub>	35.2	35.1
		35.1	35.3
		35.3	35.1

**Cuadro 40** Resultados de % R para precisión intermedia.

Fuente	F calculada	F tablas	Dictamen
Analista	3.5304	0.13-7.57	Preciso
Día	0.6456	0.13-7.57	Preciso
Analista-día	3.2446	0.13-7.57	Preciso

**Cuadro 41** Valores de f obtenidos para precisión intermedia.



#### 7.4.4 Validación del sistema (Perfil de disolución)

##### Linealidad

Curva 1	Curva 2	Curva 3
ABC	ABC	ABC
4616	5092	5518
15037	16936	16072
27122	27488	27673
38848	35966	38995
45227	51140	48164

*Cuadro 42* Resultados de ABC obtenidos en la linealidad del sistema para perfil de disolución.

Curva	Valor de $r^2$	Resultado
1	0.9908	Lineal
2	0.9926	Lineal
3	0.9985	Lineal

*Cuadro 43* Resultados del valor de  $r^2$  en linealidad del sistema para perfil de disolución.

##### Repetibilidad

Concentración	ABC
5 µg/mL	<u>27122</u>
5 µg/mL	<u>27488</u>
5 µg/mL	<u>27491</u>
5 µg/mL	<u>27232</u>
5 µg/mL	<u>27330</u>
5 µg/mL	<u>27673</u>

<b>%CV</b>	0.7307%	Repetible
------------	---------	-----------

*Cuadro 44* Resultados de repetibilidad en validación del sistema para perfil de disolución.

## Precisión intermedia

		Analista	
		A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>
Día	D <sub>1</sub>	26793	27122
		26324	27488
		26825	27673
	D <sub>2</sub>	27160	27491
		26790	27232
		28433	27330

*Cuadro 45 Resultados de ABC para precisión intermedia.*

Fuente	F calculada	F tablas	Dictamen
<b>Analista</b>	1.4680	0.13-7.57	Preciso
<b>Día</b>	0.6851	0.13-7.57	Preciso
<b>Analista-día</b>	2.5903	0.13-7.57	Preciso

*Cuadro 46 Valores de f obtenidos para precisión intermedia.*

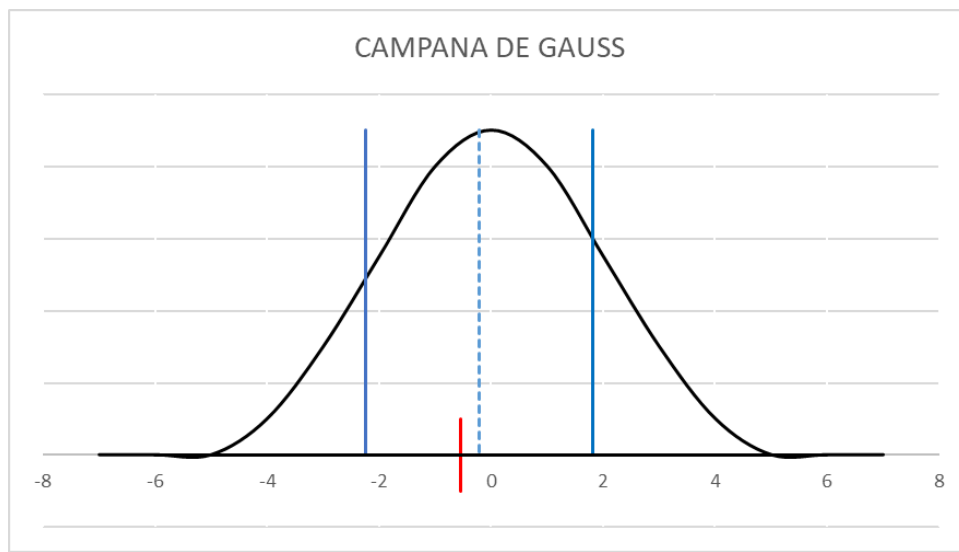
### 8.4.5 Validación cruzada

Columna	Concentración	%R
C <sub>8</sub> (150 mm x 4.6 mm)	5 µg/mL	33.9
C <sub>8</sub> (250 mm x 4.3 mm)	5 µg/mL	36.8
C <sub>8</sub> (150 mm x 4.6 mm)	5 µg/mL	34.0
C <sub>8</sub> (250 mm x 4.3 mm)	5 µg/mL	35.4
C <sub>8</sub> (150 mm x 4.6 mm)	5 µg/mL	34.1
C <sub>8</sub> (250 mm x 4.3 mm)	5 µg/mL	34.8
Columna	Concentración	%R
C <sub>8</sub> (150 mm x 4.6 mm)	5 µg/mL	34.0
C <sub>8</sub> (250 mm x 4.3 mm)	5 µg/mL	36.0
C <sub>8</sub> (150 mm x 4.6 mm)	5 µg/mL	34.3
C <sub>8</sub> (250 mm x 4.3 mm)	5 µg/mL	35.3
C <sub>8</sub> (150 mm x 4.6 mm)	5 µg/mL	34.8
C <sub>8</sub> (250 mm x 4.3 mm)	5 µg/mL	36.7

**Cuadro 47** Valores de %R en robustez para validación cruzada con dos columnas diferentes.

<b><math>\bar{y}</math></b>	35.0	<b>Lim. Superior (t)</b>	1.8124
<b>Sx</b>	1.0332	<b>Lim. Inferior (t)</b>	-2.2281
<b>CV</b>	2.9513	<b>Valor obtenido (t)</b>	-0.5361

**Cuadro 48** Resultados obtenidos para validación cruzada.



**Figura 43** Campana de Gauss que muestra los límites y el valor estadístico de t en validación cruzada.

## **Discusión relativa a la validación.**

El proceso de validación se llevó a cabo de manera exitosa ya que se obtuvieron resultados dentro de los intervalos establecidos como pueden observarse en los cuadros 27-48 presentes en el Anexo 4; al obtener resultados satisfactorios las aplicaciones del método se realizaron de una manera más confiable ya que la validación se refiere a un proceso por el cual se demuestra por medio de estudios de laboratorio que el método satisface o cumple con los requisitos para la aplicación analítica deseada.

Con la adición del estándar interno, posterior a la validación se planteó modificar la velocidad de flujo a 2.2 mL/min sin embargo los picos correspondientes a la glibenclamida se parten o deforman, por lo que se decidió no modificar la velocidad y no realizar una nueva validación.

Como resultado de un periodo de trabajo prolongado con la columna cromatográfica se comenzó a obtener resultados poco confiables tanto en las señales como en los valores de ABC por lo que se decidió realizar un cambio de columna. Con la finalidad de no realizar una nueva validación se propuso someter los resultados obtenidos a una validación cruzada obteniendo valores dentro de los límites.

Con el cambio de columna se propusieron nuevas condiciones para los análisis de muestras por HPLC, las cuales son las siguientes.

Equipo: Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Hitachi ProStar

Fase móvil: Acetonitrilo (55:45) S.A de fosfatos 0.01 M pH 5.25

Detector UV, longitud de onda 254 nm

Columna: Thermo C<sub>8</sub> (250 mm X 4.3 mm de diámetro) tamaño de partícula 5.0 µm

Tiempo de corrida: 8 minutos

Velocidad de flujo: 1.8 mL/min

## 8. REFERENCIAS

1. Rivera A, Cruz M, Kumate J. La diabetes: Un problema de salud pública en el mundo. Una nueva perspectiva. Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 3(1/2):50-55, 2000.
2. Royal Society of Chemistry. ChemSpider: Glibenclamide. [online]. [cited 1 Ago 2019]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3368.html>
3. Master of Small Molecules. MedChemExpress: Glibenclamide. [Online]. [cited 1 Ago 2019]. Available from: <https://www.medchemexpress.com/glibenclamide.html>
4. Canadian Institutes of Health Research. DrugBank: Glyburide [Online]. [cited 2 Ago 2019]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>
5. Sakka S. Handbook of Sol-Gel Science and Technology. 2nd. ed. Hirakata: Springer; 2005.
6. Rahaman M.N. Ceramic processing and sintering. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 1995.
7. Araujo C, Ortega G, Ponce S, Martínez J.R. Análisis de las reacciones de hidrólisis y condensación en muestras de xerogeles usando espectroscopia infrarroja. Revista Mexicana de Física. 2000; 46(6):593-597.
8. Rodríguez R.G. Síntesis y caracterización de óxidos mixtos de sílice-circonia sintetizados por el método sol-gel. [Tesis para obtener el grado de maestro en Ciencias]. México: Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, UAM; 2003.
9. Silva J.E. Efecto 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]. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2018.
10. Patiño S.J. Estudio experimental de las hidrodinámicas de un lecho fluidizado al vacío empleando vapor sobrecalentado. [Tesis para obtener el título de ingeniero mecánico]. México: Universidad de las Américas; 2004.
11. Hernández G.J. Elaboración del material multimedia para la enseñanza experimental del proceso de secado en laboratorio de procesos de separación. [Tesis para obtener el título de Ingeniero Químico]. México: Facultad de Química, UNAM; 2010.
12. Inzunza B. Física: Introducción a la mecánica. 1st. ed. Chile: Talleres de dirección de docencia; 2002.
13. Nonhebel G, Moss A. El secado de sólidos en la industria química. España: Reverte; 1979.

14. Brinker C. J, Scherer G. W, Sol-gel Science: The physics and chemistry of Sol-gel processing. New York: Academic Press Inc.; 1990.
15. Sandoval S, Rodríguez J, Méndez L, Sánchez J. Rapidez de secado reducida: Revista Mexicana de Ingeniería Química, 2005; 5(1): 35-38.
16. Costa J, Cervera S, Cunill F, et al. Ingeniería química: Introducción a los procesos, las operaciones unitarias y los fenómenos de transporte. Barcelona: Reverte; 2004.
17. Menéndez J.A, Moreno A. H. Aplicaciones industriales del calentamiento con energía microondas. 1st. ed. Ecuador: Universidad técnica de Cotopaxi; 2017.
18. Larry L, Vasconcelos H, Vasconcelos W. Gel-Silica Science. Annu. Rev. Mater. Sci. 1990; 20:269-298.
19. Hench L, West J. The Sol-Gel Process. Chem. Rev. 1990; 90:33-72.
20. Gorle B, Smirnova I, McHugh M. Adsorption and thermal releases of highly volatile compounds in silica aerogels. JSupercrit Fluids. 2009; 48(1): 85-92.
21. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª ed. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
22. Díaz A, Diseño estadístico de experimentos. 2nd. ed. Colombia: Universidad de Antioquia; 2009.
23. Gutierrez H, De la Vara R. Análisis y diseño de experimentos. 3rd. ed. México: Mc Graw-Hill; 2012.
24. Baeza A, Díaz E, Martínez N. Quantification of glibenclamide in cleaning samples of pharmaceutical equipment through high performance liquid chromatography. Revista cubana de Farmacia. 2012; 46(1):29-39.
25. Kato M, Sakai-Kato K, Toyoka T. Silica sol-gel monolithic materials and their use in a variety of applications. J of Sep Sci. 2005; 28 (15): 1893-1908.
26. González J., Pérez J.F. Vidrios SiO<sub>2</sub> nanocompuestos preparados por sol-gel. Superficies y vacío. 2000; 11:1-16.
27. Reading M. Thermal Analysis of pharmaceuticals. New York: Taylor & Francis Group; 2006.
28. Obaidat A., Ababneh N. Improvement of Glibenclamide Bioavailability Using Cyclodextrin Inclusion Complex Dispersed in Polyethylene Glycol. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009; 2(2):119-129.
29. Wendlandt W. Thermal Analysis. 3rd ed. New York: Wiley-Interscience; 1986.

30. Hernández J.A., Oteo J.L. Reacciones de la superficie del Vidrio con Soluciones Acuosas. Instituto de cerámica y vidrio. C.S.I.C. 21(2): 81-97.
- 31 González M., Rieumont J., López T. et al. Síntesis y Caracterización de Materiales Nanoestructurados Obtenidos por el Método Sol-gel, Cargados con Drogas Antiepilépticas. Revista Cubana de Química. 2014; 26(3): 202-204.
32. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocompatibilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocompatibilidad. México: 2013.
33. Banakar U. Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1992.
34. Shi Z., Wang Z., Zhang T., et al. The in situ monitoring of the transformation of moxidectin etanol solvateto form 1 in an ethanol-water mixture. RSC Adv. 2015; 5: 98050-98056.
35. Martínez J. R., Ruiz F., Villaseñor P. Formación y Caracterización de Materiales Vitreos Preparados por la Técnica Sol-gel. Revista Mexicana de Física. 1999; 45(5): 472-479.
36. González R., Hernández M., Alvarado J., González P., García S., Morales J., Cantú L., Esquivel P. Síntesis y Caracterización de Matrices de Sílice Porosa por el Método Sol-gel para Soporte de Fármacos. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina. 2019; 2(1): 10-21.
37. Rodríguez M., Luna J., Carlucci A., Bregni C. Relación de Estabilidad Termodinámica Relativa entre Polimorfos de Glibenclamida. 2004; 23(2): 169-175.
38. Rojas M. Diseño y Síntesis de Materiales mediante el Método Sol-gel. Versatilidad del proceso sol-gel. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2015.
39. Wade L. G. Química Orgánica. 7 th. ed. México: Pearson; 2012.
40. Klotz M., Ayral A., Guizard C., Cot L. Tailoring of the Porosity in Sol-gel Derived Sílica Thin Layers. Bull. Korean Chem. Soc. 1999; 20(8): 879-884.
41. Cuerda E., Martín M., Valenzuela C. Un modelo cinético de desorción para describir los procesos de liberación in vitro. Departamento de Química inorgánica.
42. Castruita G., Perera Y., Melendez H., Mercado J., García L., García S. Síntesis de Compositos Polímero-sílice para Preparación de Membranas. 2014. 222-227.