



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

EFFECTO EN LA SUPERFICIE DE SECADO EN LA
FABRICACIÓN DE MATRICES SOL-GEL DE SILICIO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

VIEYRA SALDIVAR JOSE FERNANDO

No DE CTA: 415122111

DIRECTOR:

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

ASESORES:

DRA. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

MASS. CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTO

El desarrollo de esta tesis fue 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.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y hacer posible uno de mis más grandes sueños: mi desarrollo profesional. Gracias por ser también mi hogar.

A los doctores Elizabeth Guadalupe Sánchez González y Vicente Jesús Hernández Abad y la MASS Cynthia Espinosa Contreras, por ser personas ejemplares, aportando con seguridad y firmeza los conocimientos necesarios para guiarme durante este proyecto, por exigir de mí lo mejor, por el tiempo invertido en esta tesis y las oportunidades que me ofrecieron para nunca detener y siempre avanzar en mi superación académica. Por enseñarme lo valioso de la responsabilidad y de la ética profesional, por su amistad y confianza puesta en mí, siempre infinitas gracias.

Al Laboratorio de Investigación Farmacéutica, por poner a mi disposición todos los recursos necesarios para la realización de esta tesis y por brindarme valiosa experiencia profesional.

A mis compañeros en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica: Pedro Jesús Rivas Torres y Pedro Alejandro Espinosa Durán, quienes me brindaron su apoyo, conocimiento y amistad, indudablemente fundamentales para el desarrollo de esta tesis.

“Por mi raza hablará el espíritu”

DEDICATORIA

A Martha, la mujer que me dio la vida, que siempre creyó en mí; la mitad es tuyo. Gracias por darme tu apoyo incondicional y por ser el ejemplo más grande para mí.

A Jose Luis, el hombre que me dio la vida y me enseñó el significado de esfuerzo y responsabilidad. Gracias por tu apoyo incondicional.

A Luis Oscar, mi hermano, por ser mi compañero de vida y motivarme a lograr mis metas y sueños. Gracias por mantenerte a mi lado en cualquier circunstancia.

A mi abuelito Alberto Saldivar †, por enseñarme a vivir la vida, compartir conmigo las mejores experiencias y hacer de mi un hombre de bien. Para ti hasta donde estés.

A Marai, la mujer que comparte su tiempo con el mío, gracias por el apoyo y motivación para seguir cuando más quise abandonar, que sea eterno todo aquello que nos haga bien.

A Arturo y Armando, quienes me demostraron que no existe adversidad grande para salir adelante.

A los grandes amigos que la universidad me dio: Pedro, Fernanda, Gopar, Cano y Rogelio por hacer de esta aventura algo inolvidable.

Solo aquellos que arriesgan ir demasiado lejos pueden encontrar lo lejos que pueden llegar (T.S. Eliot)

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1 SISTEMAS MATRICIALES.....	9
2.2 PROCESO SOL-GEL	10
2.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL PROCESO SOL-GEL.....	13
2.4 SECADO.....	14
2.5 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE SECADO	15
2.6 SECADO COMO OPERACIÓN UNITARIA	16
2.7 CURVA DE SECADO	18
2.8 EFECTO DE LA SUPERFICIE DE SECADO	19
2.9 EFECTO DEL SECADO EN EL DESEMPEÑO DE XEROGELES.....	21
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
4. OBJETIVO	23
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. HIPÓTESIS	24
6. DISEÑO DE EXPERIMENTO	25
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	25
6.2 POBLACIÓN A ESTUDIAR	25
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
7. METODOLOGÍA	26
7.1 MATERIALES	26
7.1.1 Instrumentos y Equipos.....	26
7.1.2 Material.....	27
7.1.3 Reactivos:	28
7.2 DIAGRAMA DE FLUJO	29
7.3 METODOLOGÍA.....	30
7.3.1 Fabricación de matrices Sol-Gel.....	30

7.3.2 Secado de matrices Sol-Gel.....	30
7.3.3 Determinación de porcentaje de humedad de matrices Sol-Gel.....	30
7.3.4 Determinación de la dureza de las matrices Sol-Gel.....	31
7.3.5 Apariencia óptica.....	31
7.3.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	32
7.3.7 Espectroscopia infrarroja.....	33
7.3.8 Valoración de matrices Sol-Gel (CLAR).....	33
7.3.9 Validación de método y sistema.....	35
7.3.10 Perfil de disolución de matrices Sol-Gel.....	35
7.3.11 Análisis estadístico de la matriz de experimentos.....	37
7.3.12 Método de extracción.....	37
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
8.1 PRODUCCIÓN DE MATRICES SOL-GEL DE SILICIO.....	40
8.1.1 Apariencia macroscópica.....	40
8.1.2 Apariencia microscópica (microscopio óptico 10x, estereoscopio 4x).....	42
8.2 PORCENTAJE DE HUMEDAD.....	45
8.3 ANÁLISIS MECÁNICO.....	46
8.3.1 Dureza.....	46
8.4 ANÁLISIS TÉRMICO.....	47
8.4.1 Calorimetría diferencial de barrido.....	47
8.5 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR).....	50
8.6 VALORACIÓN.....	54
8.6.1 Valoración para glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel de silicio.....	54
8.6.2 Método de extracción.....	55
8.6.3 Valoración de matrices Sol- Gel de silicio en cajas de Petri de 100 mm y 60 mm.....	62
8.6.4 Valoración en diferentes tiempos de secado.....	63
8.7 PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	65
8.7.1 Perfil de disolución de matrices Sol-Gel de silicio en cajas de Petri de 100 mm y 60 mm.....	66
8.7.2 Tiempo medio de disolución (TMD).....	68

8.7.3 Cinética de liberación.....	68
8.7.4 Modelo estadístico	70
9. CONCLUSIONES	72
10. REFERENCIAS	73

1. INTRODUCCIÓN

El proceso Sol-Gel ha sido mejorado y reorientado para obtener diversos materiales con tamaño de partícula del orden de nanómetros, los cuales presentan un gran potencial tecnológico. Este proceso consiste, básicamente en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos obtenidos a través de dos reacciones químicas simultáneas, que son la hidrólisis y la condensación. Estas se inician a partir de una solución homogénea de alcóxido, un disolvente orgánico, agua y un catalizador, este último puede o no, ser usado, y lo anterior depende básicamente del tipo de material y su aplicación final.

Uno de los intereses principales en la fabricación de matrices Sol-Gel es que estas pueden ser utilizadas como una forma farmacéutica de liberación modificada. La fabricación de estas matrices es una alternativa, ya que la incorporación de fármacos con propiedades de baja solubilidad (como lo es la glibenclamida) es altamente favorable, por lo cual puede ser administrado como única dosis durante el día.

Las propiedades de cada matriz individual de Sol-Gel puede ser alterada por una serie de factores, los cuales incluyen pH, temperatura, concentración de reactivos, tiempo de reacción, velocidad de hidrólisis y condensación, etc.

El secado es una operación importante en la fase de formación de la matriz, es necesario consolidar la estructura de la misma, ya que en esta etapa el disolvente será eliminado para lograr una transición del gel hacia una estructura sólida porosa.

La superficie de secado es un factor por considerar ya que existe una relación entre el área expuesta y la transferencia de calor al material, lo cual tendrá un impacto sobre la formación del sólido y a su vez sobre las propiedades físicas y químicas de este.

En el presente proyecto se evaluó el efecto de diferentes superficies de secado en la fabricación de matrices Sol-Gel que contienen glibenclamida.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 SISTEMAS MATRICIALES

Los sistemas matriciales, son aquellos en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución. Los tipos de mecanismos que gobiernan la liberación de principios activos en sistemas matriciales son:

- Tipo I o “Fickniano”. Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble y la velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro de la matriz debido a que no depende del fenómeno de hinchamiento.
- Tipo II. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.
- Difusión anómala o “no Fickniana”. En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- Tipo “supra II”. El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación.¹

Según la estructura de la matriz polimérica, se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

- Sistema homogéneo: Son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o hidrogeles.

- Sistema heterogéneo: Son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad de los poros.²

2.2 PROCESO SOL-GEL

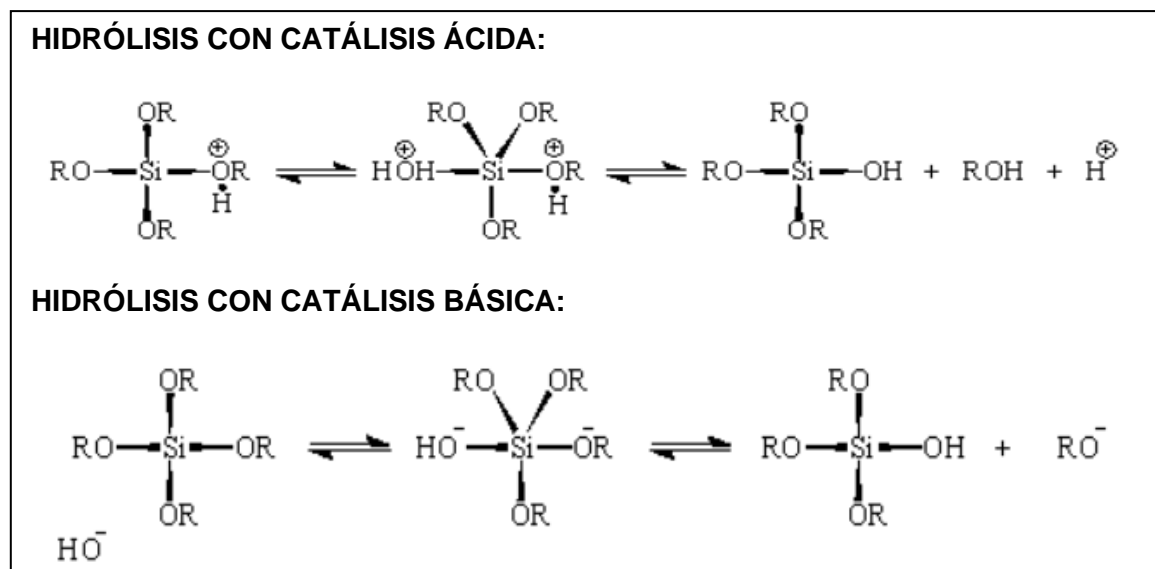
El proceso Sol-Gel es un método de síntesis en el cual, partiendo de precursores moleculares como alcóxidos metálicos o sales inorgánicas, se obtiene un esqueleto del óxido mediante reacciones de hidrólisis y policondensación a baja temperatura, lo cual permite la síntesis de fases metaestables del óxido e incluso de sólidos mixtos órgano-inorgánicos. Las especiales características de los soles y geles permiten la síntesis de fibras, láminas, cadenas, geles y polímeros tridimensionales.³

El término "proceso Sol-Gel" se usa con el fin de describir la síntesis de una red polimérica inorgánica de óxidos metálicos a través de las reacciones químicas de precursores moleculares sintéticos y estas reacciones ocurren en solución y a baja temperatura.⁴

La reacción de Sol-Gel se puede dividir en etapas: la primera de ellas consiste en una reacción de hidrólisis y en la última etapa se lleva a cabo una reacción de condensación.⁵

En solución acuosa, las partículas coloidales de sílice (el denominado sol) se producen a través de la hidrólisis de algunas fuentes de dióxido de silicio (silanos análogos de derivados del glicerol u otros polioles, ácido ortosilícico, metasilicato de sodio, TEOS o TMOS).

En la etapa de hidrólisis se emplean catalizadores ácidos o básicos, así como cosolventes que favorecen la miscibilidad del alcóxido y el agua, generalmente etanol.⁵(Figura1).

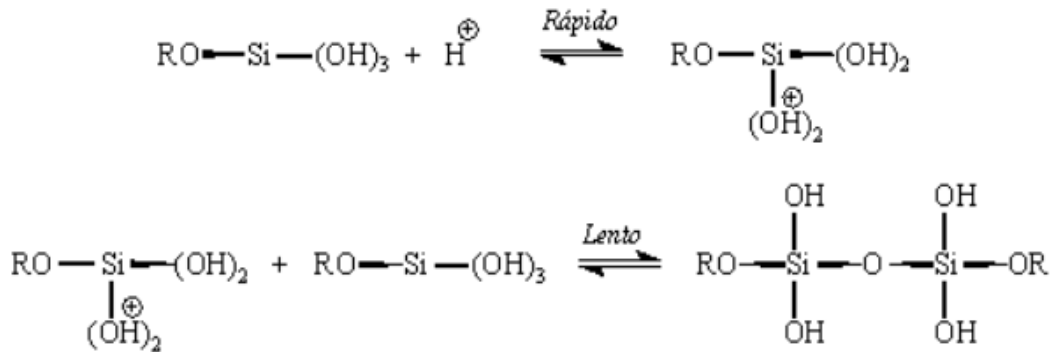
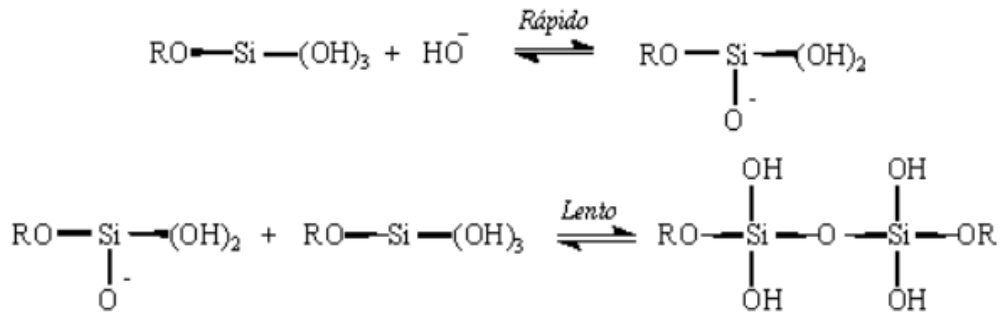


Adaptado de: Serrano⁶ Síntesis y caracterización de Sílice dopada con óxidos de Hierro por la vía Sol-Gel.

Figura1. Catálisis ácida y básica en la reacción de hidrólisis

Los intermediarios que existen como resultado de una hidrólisis parcial incluyen moléculas con grupos Si-OH, que se llaman silanoles. La hidrólisis completa de Si(OCH₂CH₃)₄ a Si(OH)₄ daría ácido silícico, pero la hidrólisis completa no ocurre.

En su lugar, puede ocurrir una reacción de condensación que origina una red tridimensional de tipo gel de partículas de sol unidas a través de enlaces siloxano (Si-O-Si-), y una molécula de agua o etanol se elimina. (Figura 2).

CONDENSACIÓN CON CATÁLISIS ÁCIDA:**CONDENSACIÓN CON CATÁLISIS BÁSICA:**

Adaptado de: Serrano⁶ Síntesis y caracterización de Sílice dopada con óxidos de Hierro por la vía Sol-Gel.

Figura 2. Catálisis ácida y básica en la reacción de condensación

Un ejemplo de la condensación entre dos silanoles con la eliminación de agua es:
 $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3\text{OH} + \text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3\text{OH} \rightarrow (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{SiOSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3 + \text{H}_2\text{O}$

Entonces la hidrólisis de $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{SiOSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ producirá, por ejemplo: $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{Si}(\text{OH})\text{OSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ que puede sufrir posterior polimerización.

Las reacciones de hidrólisis y policondensación se inician en numerosos sitios dentro de la solución de $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_4$ y H_2O conforme ocurre la mezcla. Cuando un número suficiente de enlaces Si-O-Si interconectados se forman en una región, interactúan cooperativamente para formar partículas coloidales o un sol. Con el tiempo, las partículas coloidales y las especies de sílice condensada se enlazan entre sí para formar una red tridimensional. En la gelación, la viscosidad se

incrementa agudamente y resulta un objeto sólido con la forma del molde. El producto de este proceso en la transición Sol-Gel se llama un alcogel. Una vez terminada la transición Sol-Gel, la fase del disolvente se puede remover. Si se remueve por secado convencional, tal como evaporación, resulta un xerogel. Si se remueve por evacuación supercrítica (alta temperatura), resulta un aerogel.⁷

La hidrólisis se completa con mayor rapidez cuando se emplean catalizadores ácidos, recientemente se ha informado que el uso de ácidos minerales como catalizadores son más efectivos que una base a la misma concentración. En una catálisis ácida, el grupo alcóxido se protona, lo que genera que el silicio sea más electrofílico y por lo tanto sea más susceptible al ataque nucleofílico.

A medida que se incremente el número de enlaces siloxano. Las moléculas individuales se unen y se agregan conjuntamente al sol, cuando las partículas de sol se agregan o entrecruzan en una red, se forma un gel.⁸

2.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL PROCESO SOL-GEL

Entre las principales ventajas del proceso Sol-Gel se encuentran las siguientes:³

- Alta homogeneidad de las disoluciones multicomponentes, geles y materiales obtenidos.
- Baja temperatura de procesado.
- Mínima contaminación del aire.
- Obtención de nuevos sólidos cristalinos y no-cristalinos, debido a la posibilidad de controlar y modificar cada etapa del proceso.

Entre las principales desventajas del proceso Sol-Gel se encuentran las siguientes:³

- Elevado costo de los materiales de partida.
- Problemas de encogimiento durante el secado.
- Presencia de poros residuales.
- Grupos hidroxilo residuales.

- Larga duración del proceso.

2.4 SECADO

Una vez que el gel está formado, el paso siguiente es la eliminación del disolvente. El método de secado es una parte crítica en la síntesis Sol-Gel, ya que de él van a depender en gran medida las propiedades del material finalmente obtenido. Existen varios procedimientos de secado de los geles. Este puede hacerse de modo convencional (dejando que el disolvente se evapore en una estufa, a una determinada temperatura); mediante el uso de aditivos químicos; realizando el secado a temperatura supercrítica o bien, mediante liofilización.³

El secado implica la remoción del disolvente presente dentro de los poros del gel; El mayor reto es que este quede libre de fracturas, lo cual se vuelve bastante difícil debido a que existe una gran tensión capilar dentro de los poros durante el secado. En el caso de los geles sintetizados con alcóxidos, la fase líquida dentro de los poros está compuesta básicamente de agua y alcohol, el secado está gobernado por la presión capilar, la cual puede ocasionar encogimiento o contracción en el gel durante el secado debido a las tensiones superficiales del líquido localizado dentro de los poros. La presión capilar está representada por las siguientes ecuaciones:

$$P_c = \frac{-\gamma}{r_{poro} - \delta}$$

Donde γ es la tensión superficial del líquido dentro de los poros, r_{poro} es el radio de los poros y δ es el espesor de la capa de la superficie adsorbida. Por su parte r_{poro} está definida por:

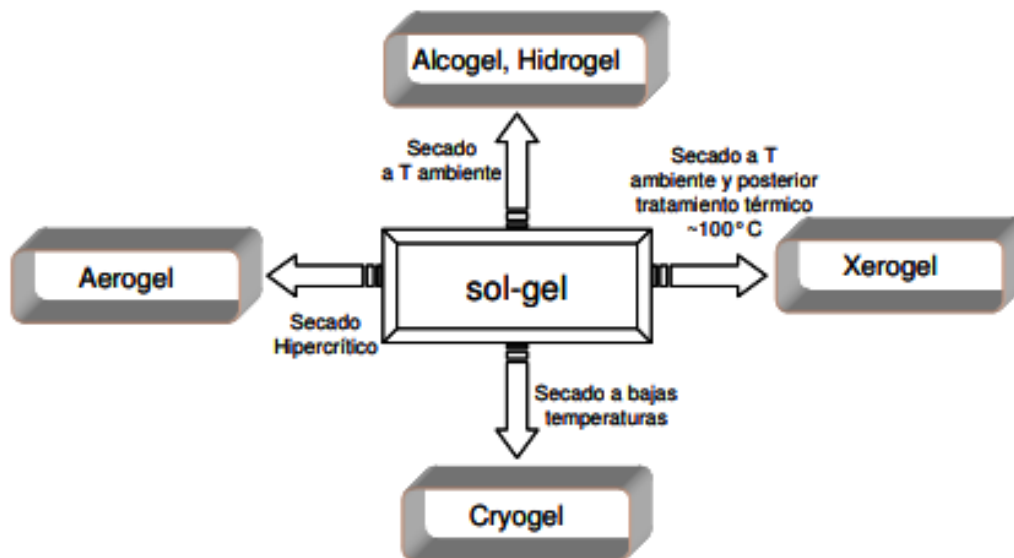
$$r_{poro} = \frac{2V_{poro}}{S}$$

V_{poro} es el volumen de poro y S es el área superficial.

El gradiente de la presión capilar dentro de los poros es causante de daños mecánicos; y la tensión superficial que se desarrolla durante el secado ocasiona además contracción y fractura de la estructura.⁹

2.5 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE SECADO

El gel puede ser secado bajo condiciones atmosféricas y temperaturas menores a los 100 °C formando los xerogeles, si la evacuación del líquido remanente se lleva a cabo secándolo por métodos hipercríticos, es decir, con presiones y temperaturas por encima del punto crítico del líquido, el resultado es un aerogel; por otro lado, si el secado se lleva a cabo mediante la congelación del líquido se obtendrá un criogel¹⁰ (Figura 3).



Adaptado de: Andrade¹¹ Síntesis de xerogeles de sílice como soporte de partículas de hidro(óxidos) de hierro para la adsorción de arsénico presente en solución acuosa.

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

- Aerogeles: son sustancias coloidales de muy baja densidad y altamente porosas. Su composición es tan simple y sorprendente ya que el 99% es aire, resultando menos denso que el vidrio y al tacto tiene una consistencia de espuma. Son producidos eliminando el líquido residual contenido en los

poros bajo condiciones hipercríticas, en este procedimiento el líquido es reemplazado por un alcohol y el gas es colocado en una autoclave. La temperatura y presión dentro de la autoclave son incrementadas por encima del punto crítico del disolvente como resultado, estos geles tienen pobres propiedades mecánicas, altas áreas específicas, bajas densidades, alta transmisión óptica, baja conductividad térmica, alta porosidad y baja constante dieléctrica.^{10, 12}

- Xerogel: Las fuerzas capilares generadas dan como resultado una reducción considerable en el volumen acompañado por cambios en las propiedades físicas, poseen relativamente altas densidades, relativamente bajas áreas específicas comparado con los aerogeles, buenas propiedades mecánicas, son ambientalmente estables y son transparentes a la luz visible cuando el radio del poro es menor a 4nm.¹⁰
- Criogel: se obtiene cuando la fase líquida restante de la reacción de hidrólisis y policondensación se congela (solidifica) y se elimina mediante sublimación, su principal desventaja es el largo tiempo de preparación, pero al final se obtienen propiedades muy similares a las del aerogel.¹³

2.6 SECADO COMO OPERACIÓN UNITARIA

El secado es una operación unitaria importante en la fase primaria de la fabricación farmacéutica, es decir, desde la síntesis de principios activos, aunque habitualmente también es la última etapa del proceso antes del acondicionamiento ya que es importante que la humedad residual sea suficientemente baja para prevenir la degradación del producto. La mayoría de los materiales farmacéuticos no están totalmente exentos de humedad, sino que contienen algo de agua residual dependiendo de la temperatura y de la humedad ambiental a la que están expuestos.

El secado es la extracción de todo o la mayor parte del líquido mediante el suministro de calor latente que provoca la vaporización de este, en la mayoría de los casos

este líquido es agua, pero también puede ser necesario eliminar disolventes volátiles.¹⁴

En el secado hay un intercambio de calor y masa entre el “fluido” de secado y el sólido a secar. De estos dos procesos dependerá la rapidez con la cual el secado se lleve a cabo. Los dos procesos, de intercambio de calor y masa, ocurren simultáneamente cuando un sólido húmedo es sometido al secado térmico, donde se ha de disponer de una fuente de calor.

- Medio de secado: El medio de secado puede ser vapor sobrecalentado, aire caliente o gases generados en procesos de combustión. Los secadores de gases y aire tienen emisiones de aire y riesgo de incendio, mientras que el secador de vapor sobrecalentado no. Los secadores de vapor sobrecalentados por el contrario tienen condensado que debe ser tratado.¹⁵
- Secado directo o por convección: Los secados directos transfieren el calor por contacto del producto con un gas calentado, normalmente aire caliente. La mezcla de gas y vapor obtenida se puede someter a un lavado y filtrado en el caso de que el producto contenga partículas sólidas perjudiciales en suspensión para el ser humano.¹⁵
- Secado indirecto o por conducción: Los secados indirectos transfieren calor al producto mediante el contacto con una superficie calentada por aire, vapor o un líquido térmico. Pueden utilizarse camisas (intercambiadores) para aportar el calor.¹⁵

Los procesos de secado, por evaporación, no eliminarán toda la humedad presente en el producto humedecido ya que el sólido se equilibra con la humedad que haya en el aire. El valor de este contenido varía con la temperatura, humedad y naturaleza del sólido.

Aunque no todo el líquido se puede extraer fácilmente por los procesos simples de evaporación de los secadores convencionales. El agua que se extrae fácilmente se denomina contenido de humedad libre, esta existe como un líquido que ejerce su presión de vapor completa, durante el proceso de secado esta agua se pierde

fácilmente, pero el sólido resultante no queda completamente libre de moléculas de agua.¹⁴

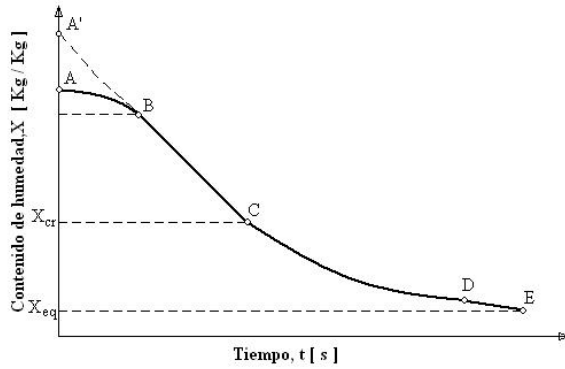
Secado por radiación: Se aporta energía al material a través de ondas electromagnéticas. No está muy extendido su uso a nivel industrial para biomasa, pero sí para aplicaciones donde tiene gran importancia la calidad del producto.¹⁴

2.7 CURVA DE SECADO

Se considera que el proceso de secado se divide en dos periodos, que son: a) periodo de rapidez constante y b) periodo de rapidez decreciente. Actualmente algunos investigadores señalan que cada uno de estos periodos, a su vez, se puede dividir en otras etapas o periodos.

El proceso de secado se divide en: periodo de calentamiento, rapidez de secado constante, primer periodo de rapidez de secado decreciente, segundo periodo de rapidez de secado decreciente.

La duración del periodo de secado de rapidez constante depende de los coeficientes de transferencia de calor y masa, del área expuesta al medio secante, de la geometría de la muestra y de la diferencia de temperaturas y humedades entre la corriente del medio secante y la superficie húmeda del sólido. Cuando se termina el periodo de rapidez constante, se inicia el periodo de rapidez decreciente. El punto en el cual se tiene el final de un periodo y el inicio del otro se le llama punto crítico o punto de saturación de la fibra del material. Este periodo inicia con una primera etapa de rapidez decreciente, en donde todavía es posible detectar huellas continuas de la humedad en toda la superficie de evaporación (poros). Pero debido a que la superficie evaporativa se reduce por el encogimiento del material, entonces la rapidez de evaporación total de la superficie decrece. Continuando con el periodo de rapidez decreciente, el plano de vaporización se mueve dentro del sólido, y la rapidez de secado es entonces gobernada por la velocidad de movimiento interno de la humedad. La velocidad del aire, su temperatura y su humedad, tienen menor efecto en el progreso del secado durante este periodo¹⁶ (Figura 4).



A-B: Periodo de calentamiento.

B-C: Rapidez de secado constante.

C-D: Primer periodo de rapidez de secado decreciente.

D-E: Segundo periodo de rapidez de secado decreciente.

Adaptado de: Hernández ¹⁶ Secado de medios porosos: una revisión a las teorías actualmente en uso

Figura 4. Representación gráfica de una curva de secado

2.8 EFECTO DE LA SUPERFICIE DE SECADO

Para el secado atmosférico es necesario realizar una serie de modificaciones de la superficie para disminuir las fracturas de la red durante la eliminación del disolvente.⁹

Así el área superficial está relacionada al tamaño, pero también depende de la forma. El área superficial es complicada de medir en formas irregulares y estas son calculadas por medio de métodos indirectos y computarizados asumiendo un área específica. Es sencillo el cálculo cuando se trata de formas geométricas comunes. La porosidad está fuertemente ligada al área superficial.

El área de contacto es un parámetro importante en procesos que implican transferencia de calor y masa, ya que cuando existe una mayor área de contacto entre el medio desecador y el producto, el proceso se desarrollará con mayor eficiencia debido a la mayor transferencia de masa y calor. Es decir que el área superficial juega un papel importante en la pérdida de humedad.¹⁷

Hay mejores características de los cristales obtenidos porque el área superficial es mayor, mayor homogeneidad y pureza, mejor control microestructural de las partículas y distribuciones más estrechas de tamaños de partículas y de poros.³

Antes de secar hay que tener en cuenta:

- Sensibilidad al calor del material que se seca.
- Características físicas del material.
- Naturaleza del líquido que se va a extraer.
- Fuentes de calor disponibles.

Principios generales de un secado eficiente:

- Gran superficie para transferir calor.
- Transferencia de calor eficaz por unidad de superficie.
- Extracción eficaz del vapor, es decir, aire con humedad relativa baja.

La "Velocidad de Transferencia de Calor" o "Flujo de Calor", es la expresión de la energía térmica transportada por unidad de tiempo, y "Densidad de Flujo de Calor" o "Flujo de Calor" es la rapidez de transferencia de calor por unidad de área.¹⁸

La transferencia de calor por convección es proporcional a la diferencia de temperatura y se expresa por la ley de Newton del enfriamiento cómo:

$$Q_{conv} = hA(T_s - T_{fluido})$$

Donde h (W/m^2) es el coeficiente de transferencia de calor por convección, A es el área superficial a través de la cual tiene lugar la transferencia de calor por convección, T_s es la temperatura de la superficie y T_{fluido} es la temperatura del fluido suficientemente alejado de esta superficie.

Notar que, en la superficie, la temperatura del fluido es la misma que la del sólido.

El coeficiente h no es una propiedad del fluido. Es un parámetro que se determina en forma experimental y cuyo valor depende de todas las variables que influyen sobre la convección, como la configuración geométrica de la superficie, la naturaleza del movimiento del fluido, las propiedades de éste y la velocidad masiva del mismo.^{19, 20}

2.9 EFECTO DEL SECADO EN EL DESEMPEÑO DE XEROGELES

Los Xerogeles de sílice son sintetizados por una serie de procesos que implican hidrólisis, condensación y secado de la matriz a menos de 100 °C. La incorporación y liberación del fármaco se controlan principalmente en función del tamaño y volumen de los poros que se determinan mediante las condiciones de síntesis y secado.^{10, 21}

El proceso de secado afecta a la densidad a granel de los Xerogeles, esto debido a las diferencias en la velocidad y el alcance de los disolventes que se evaporan durante el proceso.²²

Estudios demuestran que en condiciones de secado a temperaturas altas se obtienen Xerogeles con propiedades suaves, frágiles y difíciles de manejar en comparación con las matrices secadas a 60 °C y en temperatura ambiente. La fragilidad de las matrices es debido a una mala o incompleta ramificación de polímero durante la rápida evaporación del disolvente, lo que conduce a una inestable estructura tridimensional sólida,²² debido al rápido encogimiento de la matriz durante el secado.²¹

El grado en que se reduce la matriz Sol-Gel depende de las condiciones de secado. Por lo cual cuando las matrices se secan a bajas temperaturas, una tasa más lenta de pérdida de disolvente del gel resulta en una mayor superficie y un tamaño de poro mejor distribuido.²²

Esto indica una liberación controlada por difusión del fármaco, que puede ser atribuido con mecanismo dependiente de la porosidad de la matriz.^{12, 23}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El proceso para la formación de las matrices Sol-Gel es llevado a cabo en condiciones controladas de proporción de reactivos y tiempos de reacción.

Dos de los puntos críticos en la formación de las matrices Sol-Gel es la temperatura de secado y el tiempo de secado, ya que de estos depende obtener estructuras con características adecuadas, como lo son: tamaño de poro, el aspecto del sólido y su grosor.

Al contrario de los puntos críticos mencionados anteriormente, la superficie de secado es uno de los temas menos estudiados sobre la formación de las matrices Sol-Gel a pesar de que las condiciones de tiempo y temperatura de secado podrían variar dependiendo de la superficie que se use durante el proceso, considerando lo mencionado, es necesario evaluar este parámetro ya que hasta ahora solo se ha considerado que a mayor área de superficie habrá una mayor transferencia de calor sobre el material.

Derivado del impacto que tiene cada parámetro mencionado y tomando en cuenta que se ha reportado una temperatura adecuada para la fabricación de las matrices, se valorarán diferentes superficies de secado a fin de definir el efecto que tiene este parámetro en la fabricación de las matrices e identificar la superficie de secado que, en conjunto con los parámetros ya reportados, favorezca las características del producto resultante.

4. OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto de la superficie expuesta en el proceso de secado en la producción de matrices Sol-Gel de silicio al variar el tamaño de superficie en cajas de Petri con un diámetro de 100 y 60 mm, sometidas a 60 °C.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar los atributos de calidad en matrices Sol-Gel de silicio fabricadas en diferentes superficies de secado (100 y 60 mm) como lo son contenido de glibenclamida, dureza y porcentaje de humedad.
- Comparar perfiles de disolución de las matrices Sol-Gel de silicio producidas en diferentes superficies de secado (100 y 60 mm) mediante la cuantificación de glibenclamida por la técnica de CLAR.
- Determinar el mecanismo de liberación de glibenclamida a partir de las matrices Sol-Gel de silicio producidas diferentes superficies de secado (100 y 60 mm).
- Caracterizar las estructuras de las matrices en ambas superficies de secado mediante el análisis térmico y espectroscopia infrarroja.

5. HIPÓTESIS

Las matrices producidas en una superficie de secado de 100 mm tendrán mejores propiedades en la homogeneidad del fármaco, características de superficie y mejor liberación de la glibenclamida, con respecto a las fabricadas en cajas de 60 mm, pero obteniendo una cinética de liberación de tipo Higuchi en ambos casos, ya que la forma farmacéutica es una matriz mesoporosa de silicio.

6. DISEÑO DE EXPERIMENTO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

- Descriptivo.
- Experimental.
- Transversal.
- Prospectiva.

6.2 POBLACIÓN A ESTUDIAR

Matrices Sol-Gel de silicio que contienen glibenclamida como principio activo, elaboradas en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Matrices Sol-Gel que contienen glibenclamida.
- Matrices Sol-Gel secadas a temperaturas de 60 °C.
- Matrices Sol-Gel con 25 mL de superficie de secado.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Matrices Sol-Gel que no cumplan con los controles de calidad.
- Matrices Sol-Gel dañadas.
- Matrices Sol-Gel contaminadas.

6.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

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

7. METODOLOGÍA

7.1 MATERIALES

7.1.1 Instrumentos y Equipos

Instrumentos y Equipos	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAUS	Pionner
Balanza microanalítica	Mettler	MTS
Estufa	Quincy Lab	30 ElabOven
Termobalanza	OHAUS	MB45
Durómetro	Vanderkamp	VK200
Micropipeta	--	--
Calorímetro diferencial de barrido	Perkin Elmer	DSC7
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución	Varian	Pro Star
Sonicador	Branson	3800
Disolutor	Vankel	VK700
Potenciómetro	Hanna Instruments	HI2210
Bomba de vacío	Arsa	8AR-1500L
Pulidor de agua	MILI Q	---
Columna de CLAR	---	---

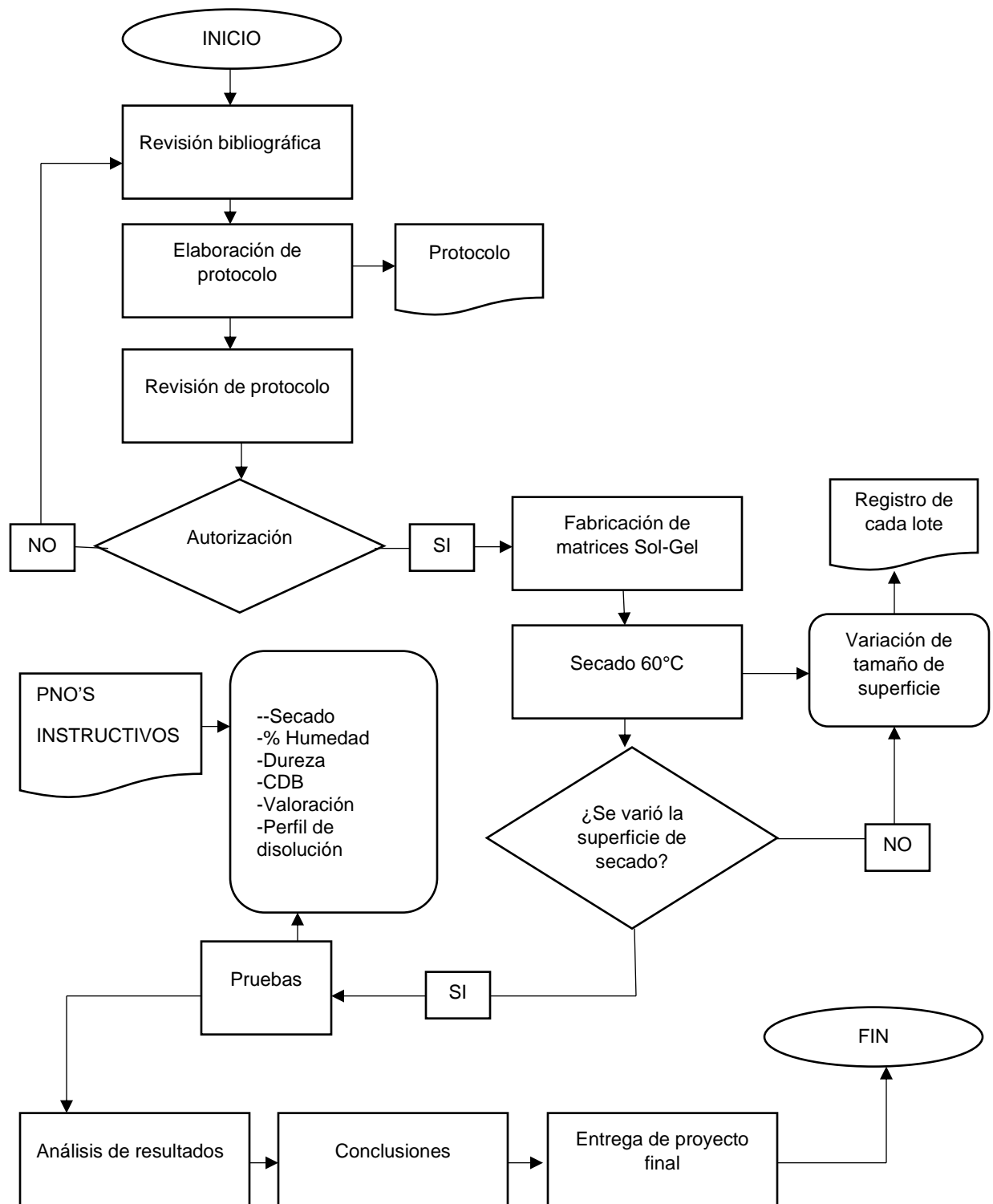
7.1.2 Material

Material	Marca
Matraz balón de tres bocas de 250 mL	Pyrex
Soporte universal	AESA
Canastilla de calentamiento	Glas-Col
Reóstato	Staco Energy
Parrilla de agitación	Thermolyne
Agitador magnético	---
Termómetro de inmersión total de -20 °C a 150 °C	Brannan
Desecador	---
Vasos de precipitado 25 mL	Pyrex
Pinzas de tres dedos	AESA
Probeta de 25 mL y 5 mL	Kimax
Puntas para micropipetas	---
Tubos de ensaye de 18x100 con rosca	---
Pipetas graduadas de 2 mL	Pyrex
Propipeta	Marlenfern
Cajas Petri	Pyrex
Adaptador para termómetro	Kimax
Matraces aforados 10 y 100 mL	Pyrex
Equipo de filtración	Millipore
Crisoles de aluminio	---
Espátula de acero	---

7.1.3 Reactivos:

Reactivo	Lote	Marca
Agua desionizada	---	---
Tetraetil-ortosilicato (TEOS)	0000132251	Baker
Etanol absoluto	EAB-04-RK-12	Tecsiquim
Ácido clorhídrico	4535-62	Baker Analyzed
Metanol HPLC	TEC-417-SN-H	Tecsiquim
Acetonitrilo HPLC	TEC-437-SP-H	Tecsiquim
Fosfato monobásico de potasio	3246-05	BAKER
Fosfato dibásico de potasio	3252-05	BAKER
Nimodipino	---	---
Glibenclamida	---	---

7.2 DIAGRAMA DE FLUJO



7.3 METODOLOGÍA

7.3.1 Fabricación de matrices Sol-Gel

En un matraz balón de tres bocas se adicionó 25 mL de tetraetil-ortosilicato (TEOS), 25 mL de etanol, 2 mL de agua desionizada y 0.08 mL de ácido clorhídrico 1.0 M. Se mantuvo la mezcla en agitación constante, se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y media. Al finalizar, se dejó enfriar a $52\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó 2 mL de agua desionizada y 5 mL de ácido clorhídrico 1.0 M, se mantuvo en agitación constante hasta que la temperatura descendió a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, se fraccionaron 25 mL y se adicionaron en un vaso de precipitado de 250 mL que contenían 100 mg de glibenclamida, posteriormente se sónico durante 30 minutos.

7.3.2 Secado de matrices Sol-Gel

Tras la fabricación de las matrices, se vaciaron a cajas de Petri 25 mL del “sol” anteriormente preparado, manteniendo la superficie de contacto de la muestra con el recipiente (caja de Petri de vidrio Pyrex) y variando la superficie de secado con un diámetro de 100 y 60 mm respectivamente, se dejó secar en una estufa de calentamiento a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. Concluido este tiempo, se retiraron las cajas y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Se registró el peso de cada caja y se colocaron las matrices en tubos de ensaye con tapa de rosca y se guardaron en un desecador.

7.3.3 Determinación de porcentaje de humedad de matrices Sol-Gel

Con ayuda de una pinza, se colocó una charola de aluminio sobre la base de la termobalanza, se pesó 1 g de matriz Sol-Gel teniendo la precaución de haberla distribuido homogéneamente sobre la charola de aluminio, se realizó la determinación a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. Registrando el porcentaje presente en las muestras.

7.3.4 Determinación de la dureza de las matrices Sol-Gel

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

7.3.5 Apariencia óptica

7.3.5.1 Macroscópica:

Posterior a la fabricación de matrices Sol-Gel de silicio se colocaron las cajas de Petri sobre una superficie plana, se identificó cada muestra y se registraron en fotografías las observaciones pertinentes para cada una de ellas.

7.3.5.2 Microscópica:

Equipo: Se empleó un estereoscopio con un aumento de 4X y un microscopio óptico con un aumento de 10X.

Preparación de la muestra: Con ayuda de una espátula, se tomó una pequeña muestra aproximadamente de 1-2 g de la matriz en estudio y se colocó sobre un portaobjetos limpio e identificado.

Microscopio óptico con objetivo de 10X: Se encendió el microscopio, con ayuda del tornillo macrométrico se bajó toda la platina del microscopio, se colocó sobre la platina el portaobjetos cargado con la matriz y se sujetó con las pinzas de la platina, se ajustó el revolver con el objetivo deseado y se enfocó con ayuda de los tornillos macro y micrométrico respectivamente, una vez enfocado se desplazó la platina para obtener la imagen deseada y se registraron en fotografías las observaciones pertinentes para cada muestra.

Estereoscopio con objetivo de 4X: Se encendió el estereoscopio, se colocó sobre la platina el portaobjetos cargado con la matriz y se sujetó con las pinzas de la platina, se enfocó con ayuda del tornillo macrométrico, una vez enfocado se ajustó la intensidad de la luz para obtener la imagen deseada y se registraron en fotografías las observaciones pertinentes para cada muestra.

7.3.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se pesó en un crisol de aluminio 3 mg de indio en una balanza microanalítica y se colocó con ayuda de una pinza la tapa del crisol teniendo la precaución de no rayar la tapa ni el crisol. Se colocó el crisol con indio dentro del calorímetro *Perkin-Elmer DSC 7*. Bajo una atmósfera inerte de N₂, previamente encendido y con la llave abierta de paso de oxígeno para calibrar el calorímetro.

Una vez calibrado, se ajustó la velocidad de calentamiento a 10 °C/min y los rangos de temperatura en los que se leyeron las matrices Sol-Gel y la muestra de glibenclamida (150 °C – 200 °C).

Se pesó en crisoles separados de aluminio 3 mg de glibenclamida y 3 mg de las matrices previamente trituradas (hasta obtener un polvo fino) en una balanza microanalítica y se colocaron con ayuda de unas pinzas las tapas de los crisoles teniendo la precaución de no rayar la tapa ni el crisol.

Se obtuvieron los termogramas correspondientes y los parámetros de área bajo la curva, temperatura de entrada, temperatura de salida y la temperatura registrada en el punto más alto del endoterma. Los termogramas obtenidos fueron analizados con el programa *Data Analysis*, de la paquetería *Pyris Manager*.

7.3.7 Espectroscopia infrarroja

Se utilizó el programa *Perkin Elmer Spectrum 10.4.4.* para la obtención de los espectros IR de las matrices Sol-Gel de silicio, cada muestra por individual en estado sólido fue mezclada y comprimida en bromuro de potasio y posterior se realizó un barrido en un intervalo de 400cm^{-1} a 40000cm^{-1} obteniendo la información de los máximos de absorción de cada muestra analizada y cada espectro se comparó contra un blanco de matriz y una muestra de materia prima de glibenclamida

7.3.8 Valoración de matrices Sol-Gel (CLAR)

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

Condiciones del cromatógrafo de líquidos de alta resolución: El cromatógrafo equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Thermo C8 (250 mm x 4.3 mm de diámetro) con un tamaño de partícula de 5.0 μm , un tiempo de corrida de 9 minutos y una velocidad de flujo de 1.8 mL/minuto.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M pH 5.25: Se pesó 9.7 mg de fosfato dibásico de potasio y 672.8 mg de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se transfirió a un vaso de precipitado de 1000 mL con 400 mL de agua desionizada y se mantuvo en agitación, se adicionó 100 mL de agua desionizada y se continuo con la agitación hasta la disolución de los componentes. Se determino el pH de la solución amortiguadora y se ajustar con hidróxido de sodio 0.1 M.

Fase móvil: Solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M pH 5.25: acetonitrilo (45:55).

Estándar interno: Se pesó y transfirió 5 mg de nimodipino a un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con etanol (0.2 mg/mL), enseguida se transfirieron con ayuda de una micropipeta 0.250 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (5 $\mu\text{g/mL}$).

Solución de referencia de glibenclamida: Se pesó y transfirió 2 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.2 mg/mL), enseguida se transfirió con ayuda de una micropipeta 0.250 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (5 µg/mL).

Curva de calibración: Se pesó y transfirió 2 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionó aproximadamente 5 mL de etanol y se sónico durante 10 minutos para disolver la glibenclamida posteriormente se aforó con etanol (0.2 mg/mL), finalmente, con la ayuda de una micropipeta se transfirió a matraces volumétricos de 10 mL alícuotas de 0.050, 0.150, 0.250, 0.350 y 0.450 mL y 0.250 mL de la solución de estándar interno a 0.2 mg/mL, posteriormente se aforaron todos los matraces con fase móvil (1, 3, 5, 7 y 9 µg/mL).

Preparación de la muestra: Se trituró en un mortero con pistilo una cantidad pequeña de matrices Sol-Gel de sílice previamente fabricadas, hasta que se obtuvo un polvo fino, se tomó una cantidad de polvo equivalente a 2 mg de principio activo y se transfirió la muestra a un vaso de precipitado de 25 mL, se adicionó un volumen de 10 mL de etanol y 4.2 mL de NaOH 0.1 M (70:30), posteriormente se sonicó durante 30 minutos, transcurrido el tiempo se filtró la mezcla con un filtro de celulosa Whatman #40, se tomó 0.250 mL de la mezcla filtrada con ayuda de una micropipeta y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionó 0.250 mL de la solución de estándar interno nimodipino a 0.2 mg/mL, se llevó al aforo con fase móvil (acetonitrilo-SA fosfatos pH 5.25, 55:45). Se realizó este procedimiento por triplicado para cada lote de matrices Sol-Gel de glibenclamida.

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

Procedimiento: Se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50 µL de las soluciones en el siguiente orden: blanco (fase móvil), blanco (matriz Sol-Gel), estándar interno, solución de referencia de glibenclamida, curva de calibración (1, 3, 5, 7 y 9 µg/mL) y muestras. Se obtuvieron los cromatogramas correspondientes y los parámetros

área bajo la curva (mUA*s) y tiempo de retención (minutos). Finalmente, se calculó la concentración de glibenclamida mediante la curva de calibración.

7.3.9 Validación de método y sistema.

Para la validación de método y sistema se llevó a cabo siguiendo los parámetros y procedimientos del libro “Introducción a la validación de métodos analíticos para el laboratorio farmacéutico de control de calidad” del Dr. V.H Abad y Dra. S.G. Elizabeth en apoyo con la guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, en el cual se evaluaron los siguientes parámetros:

- Adecuabilidad del sistema
- Repetibilidad del sistema
- Linealidad del sistema
- Precisión intermedia del sistema
- Linealidad del método
- Exactitud del método
- Precisión (repetibilidad)
- Precisión (precisión intermedia)

7.3.10 Perfil de disolución de matrices Sol-Gel

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

Medio de disolución: SA de fosfatos 0.1M pH 6.5, Se pesó y transfirió en un vaso de Precipitado de 2000 mL que contiene 500 mL de agua desionizada 45.38 g de fosfato monobásico de potasio y se disolvió con agitación magnética, posteriormente se pesó y transfirió a esta solución 11.58 g de fosfato dibásico de potasio y se adicionaron 500 mL de agua desionizada, se agitó hasta la disolución total de las sales, finalmente se completó el volumen de 2000 mL con agua desionizada, se determinó el pH de la solución y se ajustó la solución amortiguadora

al pH requerido con una solución de hidróxido de sodio 1.0 M o con ácido fosfórico según se requirió.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M pH 5.25: Se pesaron 9.7 mg de fosfato dibásico de potasio y 672.8 mg de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se transfirió a un vaso de precipitado de 1000 mL con 400 mL de agua desionizada y se mantuvo en agitación, se adicionó 100 mL de agua desionizada y se continuó con la agitación hasta la disolución de los componentes. Se determinó el pH de la solución amortiguadora y se ajustó con hidróxido de sodio 0.1 M.

Fase móvil: Solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M pH 5.25: acetonitrilo (45:55).

Solución de referencia de glibenclamida: Se pesó y transfirió 2 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.2 mg/mL), enseguida se transfirió con ayuda de una micropipeta 0.250 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (5 µg/mL).

Curva de calibración: Se pesó y transfirió 2 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionó aproximadamente 5 mL de etanol y se sonicó durante 10 minutos para disolver la glibenclamida posteriormente se aforó con etanol (0.2 mg/mL), finalmente, con la ayuda de una micropipeta se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL alícuotas de 0.050, 0.150, 0.250, 0.350 y 0.450 mL y 0.250 mL de la solución de estándar interno a 0.2 mg/mL, posteriormente se aforaron todos los matraces con fase móvil (1, 3, 5, 7 y 9 µg/mL).

Procedimiento: Se colocó en cada vaso del disolutor una muestra de matriz Sol-Gel equivalente a 20 mg de glibenclamida, con 500 mL de medio de disolución a 75 rpm y a una temperatura de $36.5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por un lapso de 1 semana.

Se tomaron alícuotas de 3 mL de cada uno de los vasos en los siguientes intervalos de muestreo: 24, 26, 28, 30, 32, 34, 48, 54, 60, 72, 78 y 96 horas.

Se colocaron las alícuotas en viales para centrífuga, se centrifugaron durante 10 minutos a 10,000 rpm, posteriormente se tomaron 50 µL del sobrenadante con ayuda de una micropipeta y se colocaron en un vial para leerlo mediante CLAR, se

inyectó al cromatógrafo un volumen de 50 μ L de las soluciones en el siguiente orden: blanco (fase móvil), blanco (Medio), estándar interno, solución de referencia de glibenclamida, curva de calibración (1, 3, 5, 7 y 9 μ g/mL) y muestras. Se obtuvieron los cromatogramas correspondientes y los parámetros área bajo la curva (mUA*s) y tiempo de retención (minutos). Finalmente, se calculó la concentración de glibenclamida mediante la curva de calibración.

Condiciones del cromatógrafo de líquidos de alta resolución: El cromatógrafo equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Thermo C8 (250 mm x 4.3 mm de diámetro) con un tamaño de partícula de 5.0 μ m, un tiempo de corrida de 9 minutos y una velocidad de flujo de 1.8 mL/minuto.

7.3.11 Análisis estadístico de la matriz de experimentos

El análisis se realizó mediante un modelo estadístico unifactorial ya que solo se requiere probar la diferencia de dos medias empleando el análisis de datos de la paquetería Microsoft Office 365 ProPlus Excel para obtener la Prueba “t” de student.

También se realizó una comparación de los perfiles de disolución realizados, obteniendo para ambos casos el tiempo medio de disolución (TMD) y cinética de liberación.

7.3.12 Método de extracción

Influencia de filtro: Se trituró en un mortero con pistilo una cantidad pequeña de matrices Sol-Gel de sílice previamente fabricadas, hasta obtener un polvo fino, se pesaron y transfirieron 2 mg de este polvo fino a tres matraces volumétricos de 10 mL respectivamente y se aforó con metanol (0.2 mg/mL), se filtró la mezcla con un filtro de celulosa Whatman #40, Nylon y PVDF respectivamente, de estas soluciones filtradas se transfirió con ayuda de una micropipeta 0.250 mL a matraces volumétricos de 10 mL respectivamente y se aforó con fase móvil (5 μ g/mL). Se

realizó por triplicado este procedimiento y se analizó mediante las condiciones del equipo CLAR anteriormente mencionadas.

Extracción con etanol: Se trituro en un mortero con pistilo una cantidad pequeña de matrices Sol-Gel de sílice previamente fabricadas, hasta obtener un polvo fino, se pesó y transfirió 2 mg de este polvo a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con metanol (0.2 mg/mL), se filtró la mezcla con un filtro de celulosa Whatman #40 de esta solución filtrada se transfirió con ayuda de una micropipeta 0.250 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con fase móvil (5 µg/mL). Se realizó por triplicado este procedimiento y se analizó mediante las condiciones del equipo CLAR anteriormente mencionadas.

Concentración de NaOH: Se trituro en un mortero con pistilo una cantidad pequeña de matrices Sol-Gel de sílice previamente fabricadas, hasta obtener un polvo fino, se tomó una cantidad de polvo equivalente a 2 mg de principio activo y se transfirieron las muestras a tres vasos de precipitado de 25 mL respectivamente, se adicionó un volumen de 10 mL de NaOH al 0.1 M, 0.01 M y 0.005 M respectivamente, posteriormente se adicionó 10 mL de etanol a cada vaso y se dejó reposar durante 10 minutos, se filtraron con un filtro de celulosa Whatman #40, se tomó 0.250 mL de la mezcla filtrada con ayuda de una micropipeta y se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL respectivamente posteriormente se aforaron con fase móvil (5 µg/mL). Se realizó por triplicado este procedimiento y se analizó mediante las condiciones del equipo CLAR anteriormente mencionadas.

Proporciones de Etanol: NaOH: Se trituro en un mortero con pistilo una cantidad pequeña de matrices Sol-Gel de sílice previamente fabricadas, hasta obtener un polvo fino, se tomó una cantidad de polvo equivalente a 2 mg de principio activo y se transfirieron las muestras a cuatro vasos de precipitado de 25 mL respectivamente, se adicionó un volumen de 10 mL de proporciones de ETOH: NaOH 0.1 M de 50:50, 70:30, 80:20 y 90:10 respectivamente, se dejó reposar durante 10 minutos, se filtraron con un filtro de celulosa Whatman #40, se tomó

0.250 mL de la mezcla filtrada con ayuda de una micropipeta y se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL respectivamente posteriormente se aforaron con fase móvil (5 µg/mL). Se realizó por triplicado este procedimiento y se analizó mediante las condiciones del equipo CLAR anteriormente mencionadas.

Tiempos de sonicación y agitación: Se trituró en un mortero con pistilo una cantidad pequeña de matrices Sol-Gel de sílice previamente fabricadas, hasta obtener un polvo fino, se tomó una cantidad de polvo equivalente a 2 mg de principio activo y se transfirieron las muestras a seis vasos de precipitados de 25 mL respectivamente, se adicionó un volumen de 10 mL en proporción de ETOH: NaOH 0.1 M (70:30), posteriormente se puso en sonicación durante 10, 20, 30, 60, 120 y 180 minutos respectivamente, transcurrido el tiempo de cada muestra se filtraron con un filtro de celulosa Whatman #40 , se tomó 0.250 mL de la mezcla filtrada con ayuda de una micropipeta y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL respectivamente, posteriormente se aforaron con fase móvil (5 µg/mL). Se realizó por triplicado este procedimiento y se analizó mediante las condiciones del equipo CLAR anteriormente mencionadas. Se utilizó el mismo procedimiento para evaluar la agitación reemplazando el proceso de sonicación por una agitación magnética.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis para el proceso de fabricación de las matrices Sol-Gel de silicio se llevó a cabo mediante un proceso de hidrólisis y condensación⁵, obteniendo Xerogeles ²⁴ los cuales son obtenidos mediante la evaporación de disolventes contenidos en los poros a temperatura relativamente bajas y a presión atmosférica, las fuerzas capilares generadas dan como resultado una reducción considerable en el volumen acompañado por cambios en las propiedades físicas, obteniendo una matriz con propiedades mesoporosas.^{10,24}

8.1 PRODUCCIÓN DE MATRICES SOL-GEL DE SILICIO

8.1.1 Apariencia macroscópica

De acuerdo con lo mencionado en la sección 2.2, la reacción de Sol-Gel se divide en etapas, la primera de ellas consiste en una reacción de hidrólisis y posterior una reacción de condensación⁵, favorecidas por un proceso de secado lo que da como resultado la síntesis de una red polimérica llamada “Sol-Gel”, la estructuración de esta red tridimensional es favorecida por distintos procesos físicos como lo es la temperatura y presión, el área de superficie de secado tiene un efecto importante en la formación de dicha matriz, de acuerdo con la figura 5 se observa el comportamiento macroscópico de la formación de la red comparándola con diferentes áreas de secado y se obtienen mejores características de las matrices con un área de superficie mayor esto se debe porque el área superficial es mayor con una mayor homogeneidad, mejor control microestructural de las partículas y distribuciones más estrechas de tamaños de partículas y de poros³. El área de contacto es un parámetro importante en procesos que implican transferencia de calor y masa, ya que cuando existe una mayor área de contacto entre el medio desecador y el producto, el proceso se desarrollará con mayor eficiencia debido a la mayor transferencia de masa y calor. Es decir que el área superficial juega un papel importante en la pérdida de humedad.¹⁷

Caja de Petri con un diámetro de 100 mm



Caja de Petri con un diámetro de 60 mm

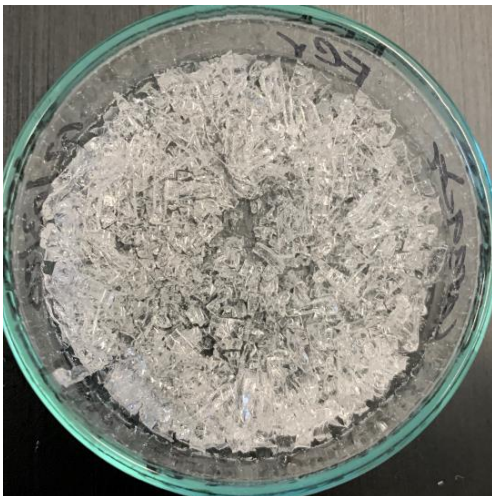


Figura 5. Fotografías de los lotes fabricados de matrices Sol-Gel de silicio con distinta superficie de secado

8.1.2 Apariencia microscópica (microscopio óptico 10x, estereoscopio 4x)

La figura 6 y 7 muestran las imágenes microscópicas y estereoscópicas de las matrices Sol-Gel de silicio en distintas superficies de secado (100 mm en la figura 6 y 60 mm en la figura 7), se observa un vidrio con características de Xerogel los cuales son producidos mediante la evaporación del líquido contenido en los poros a temperaturas relativamente bajas (<100 °C) y a presión atmosférica.^{24, 25}

Un preciso control del secado es sumamente importante para prevenir la fractura de los componentes, las partículas que conforman la red están fuertemente enlazadas unas con otras lo que genera la red rígida (vidrio).^{24, 26}

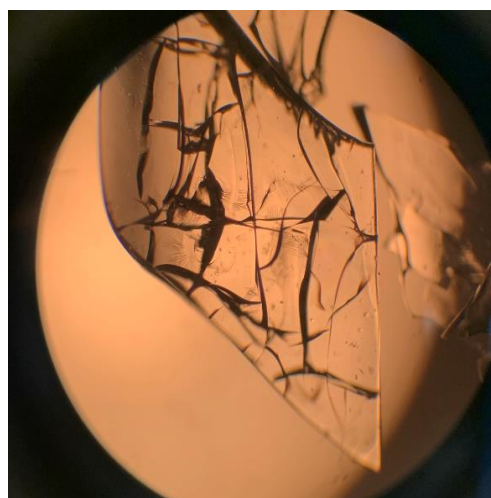
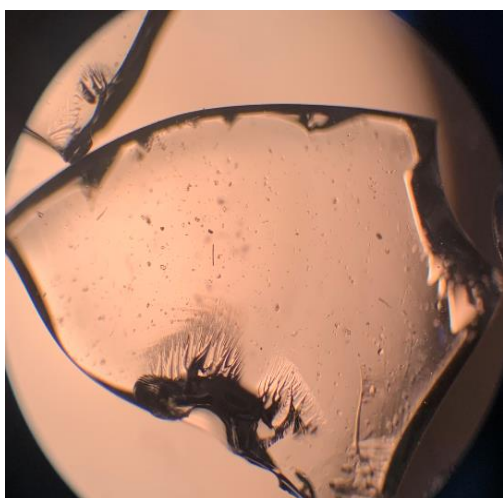
La superficie de secado es de suma importancia, ya que la conformación de dicha red es distinta en cada caso. En la formación de las matrices en cajas de 60 mm se observan partículas visibles de glibenclamida microscópicamente, esto se debe a que la evaporación del disolvente o el transporte del disolvente a través de los poros es más difícil al sufrir el 50% de reducción en el volumen durante el secado, muchos enlaces intraparticulares son rotos o reacomodados²⁶ y se puede observar tanto macroscópicamente (figura 5) como microscópicamente (figura 6 y 7), por lo cual la glibenclamida no logra incorporarse por completo dentro de la estructura "Sol-Gel". Ya explicado el efecto en la estructura de las matrices con respecto a la superficie de secado es importante destacar que existe una fractura de las matrices en ambos casos (100 mm y 60 mm) después de la prueba de humedad y esto es debido a la aplicación excesiva y descontrolada de calor ya que el proceso de fabricación se lleva mediante una temperatura constante y controlada, y el golpe de calor de 100 °C que es lo que requiere la técnica hace que la estructura rígida se fracture, esto es debido a que los poros presentes en dicha matriz generan fuerzas capilares de 100 a 200 MPa²⁶ al ejercer calor constante, por lo que al realizar la remoción del disolvente presente en las matrices en un corto lapso y en una excesiva cantidad de calor favorece las fracturas de las matrices.²⁷

Dentro de la estructura de las matrices fabricadas en cajas de Petri con una superficie de secado, de 100 mm no se observa la presencia de glibenclamida.

Microscopio

Antes de humedad

Después de humedad



Estereoscopio

Antes de humedad

Después de humedad

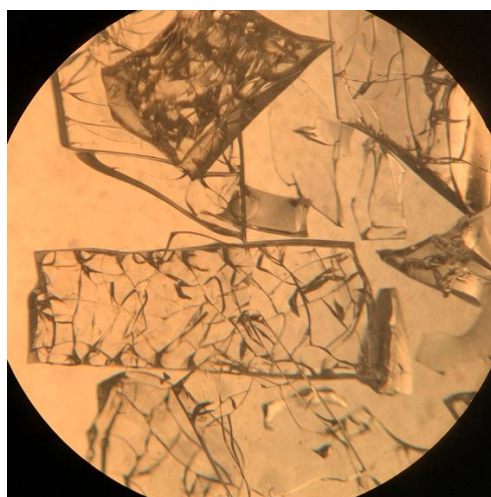
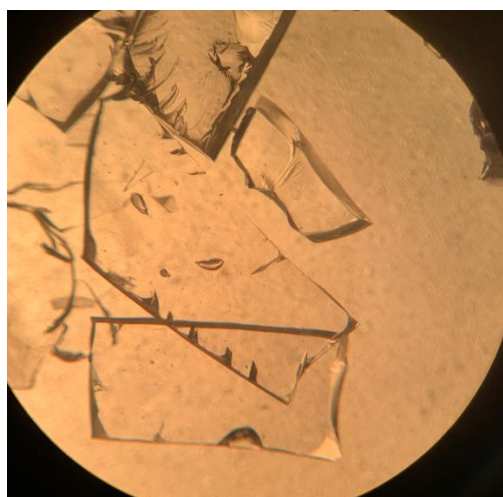


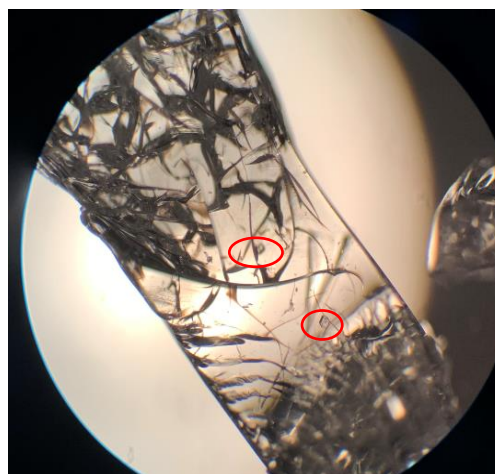
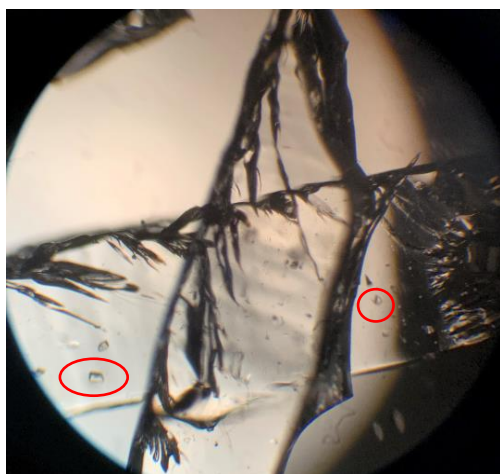
Figura 6. Fotografías de los lotes fabricados de matrices Sol-Gel de silicio en cajas de Petri de 100 mm

Dentro de los círculos rojos marcados en las fotografías de la figura 7 se puede observar la presencia de la glibenclamida que no fue solubilizada y/o incorporada dentro de la estructura de la matriz Sol-Gel de silicio presente en cajas de Petri con una superficie de secado de 60 mm.

Microscopio

Antes de humedad

Después de humedad



Estereoscopio

Antes de humedad

Después de humedad

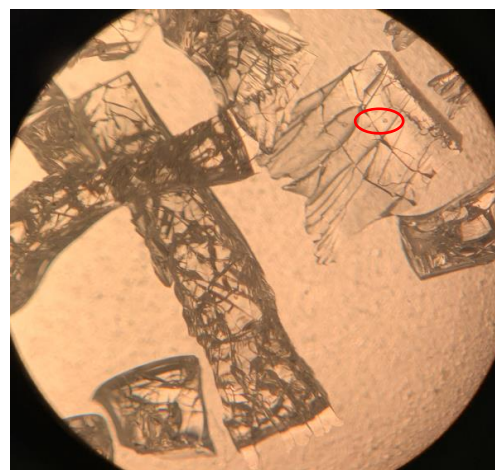
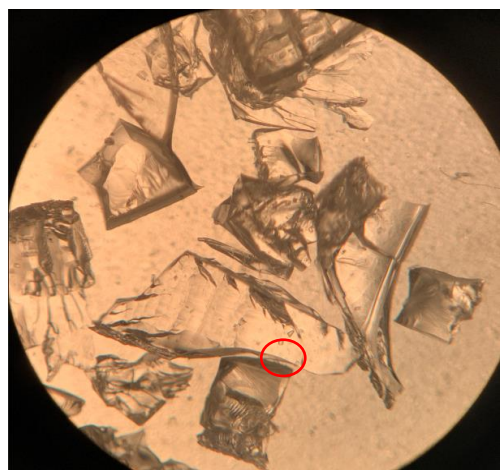


Figura 7. Fotografías de los lotes fabricados de matrices Sol-Gel de silicio en cajas de Petri de 60 mm

8.2 PORCENTAJE DE HUMEDAD

Todo objeto o sólido húmedo al ser sometido a un proceso de secado este perderá humedad que tiene presente en el mismo, este contenido de humedad puede ser expresado como una base seca o base húmeda, es mayormente expresado como base seca ya que es la masa de agua que está presente en un sólido este es expresado generalmente como porcentaje, por lo que la humedad es tomada como la pérdida de peso al secado²⁸. En el cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos del porcentaje de humedad presentes en las matrices Sol-Gel de silicio con una superficie de secado de 600 mm y 100 mm.

Porcentaje de humedad presente en las matrices Sol-Gel de silicio en diferentes áreas de secado.

Muestra	% HUMEDAD	N
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 100 mm a 60 °C	8.35	3
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 60 mm a 60 °C	6.84	3

Cuadro 2. Datos obtenidos por las matrices producidas en diferente superficie de secado

Se observa en el cuadro 2, un porcentaje de humedad mayor en las matrices Sol-Gel fabricadas en cajas de Petri de 100 mm y menor porcentaje de humedad en las cajas de Petri de 60 mm esto es debido a la capacidad para poder liberar el contenido de agua o disolvente presente en las matrices como se mencionó con anterioridad las matrices fabricadas en cajas de 60 mm presentan una resistencia mayor ya que los poros presentes en dicha matriz se encuentra más compactados reteniendo la salida o pérdida de agua en comparación con las matrices fabricadas en cajas de Petri de 100 mm ya que la formación de los poros presentan una mayor dispersión y presentan una menor resistencia en la eliminación de dicha humedad presente en las matrices Sol-Gel de silicio.

8.3 ANÁLISIS MECÁNICO

8.3.1 Dureza

Las formas farmacéuticas solidas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad del mismo y por lo tanto su calidad, es una medida de la integridad mecánica de las formas farmacéuticas sólidas.²⁹

Hay estudios que demuestran que propiedades físicas como la dureza si afectan la velocidad de liberación del fármaco, aunque no de manera significativa³⁰, así como estudios que correlacionan el contenido de humedad con la dureza de la forma farmacéutica.³¹

La interpretación de los resultados se da como valor mínimo, máximo y están expresados en Kg-F²⁹, en el cuadro 1 se muestran los valores obtenidos en las matrices Sol-Gel de silicio fabricadas en cajas de Petri de 100 mm y de 60 mm a una temperatura de 60 °C.

Dureza presente en las matrices Sol-Gel de silicio en diferentes áreas de secado.

Muestra	\bar{X}	Mín. (Kg-F)	Máx. (Kg-F)	n	C.V.
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 100 mm a 60 °C	2.39	2	2.8	20	11.31
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 60 mm a 60 °C	2.25	1.9	2.5	20	10.37

Cuadro 1. Datos obtenidos por las matrices producidas en diferente superficie de secado

Los resultados obtenidos en el cuadro 1 muestran que la dureza mayor fue obtenida en las matrices fabricadas en cajas de Petri de 60 mm obteniendo un promedio de 2.39 Kg-F, no obstante, comparándolas con las que fueron fabricadas en cajas de 100 mm (2.25 < Kg-F) solo existe un 5% de diferencia, sin embargo los coeficientes de variación que es una medida estadística que informa acerca de la dispersión relativa de un conjunto de datos se observa en ambas muestras que son muy

elevados (> 3%) esto es debido a distintos factores tales como la no homogeneidad de la glibenclamida dentro de las matrices, las condiciones de secado con respecto al área de contacto, incluso la posición en que se coloca la matriz en la platina del durómetro (transversal o longitudinal) para poder reducir esta variable al momento de realizar la prueba se orientó la posición de la matriz siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza y el tamaño de la matriz seleccionada ya que en ocasiones el tamaño de la muestra de la matriz varía con respecto a cada lote.

8.4 ANÁLISIS TÉRMICO

8.4.1 Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (DSC), es una técnica experimental dinámica que permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia, cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado, o cuando es calentada o enfriada a velocidad constante, en un determinado intervalo de temperaturas³². Se puede decir que todas las transformaciones o reacciones donde se produce un cambio de energía pueden medirse por DSC, por lo que este análisis térmico permite obtener datos de entalpía y temperaturas de transición o de reacción, en función de la temperatura de calentamiento.³³

Con base en lo dicho se observan termogramas de las muestras analizadas como lo es una muestra de materia prima de glibenclamida para tener un control de referencia y una muestra de matriz Sol-Gel de silicio fabricada con una superficie de secado de 60 mm y una de 100 mm.

Termograma de materia prima de glibenclamida con una corrida de 30 °C a 200 °C / 10 °C.

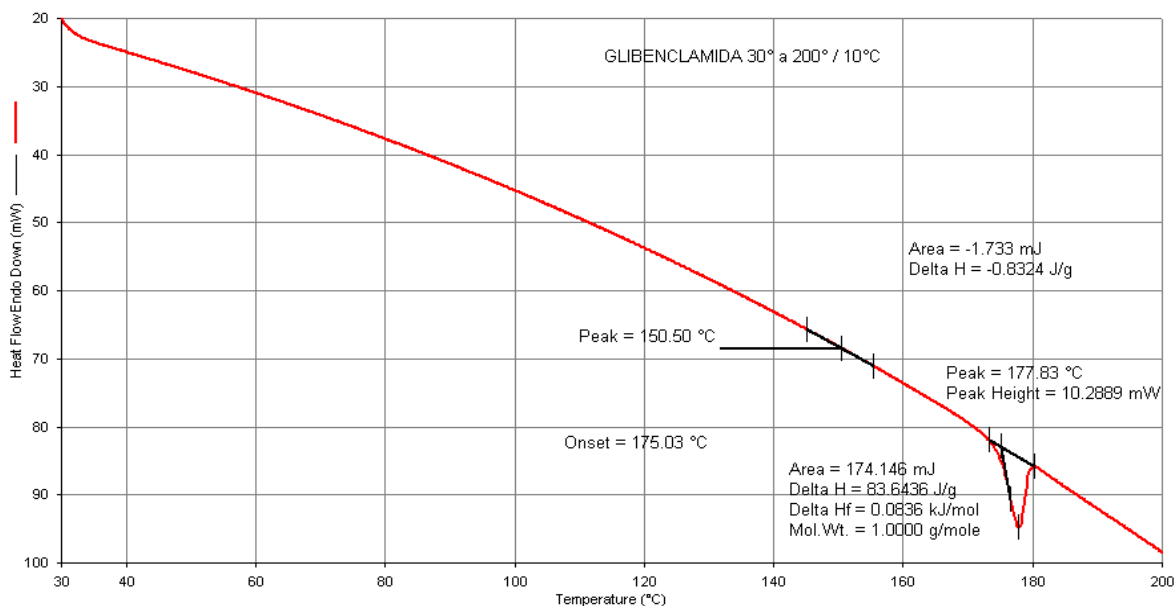


Figura 8. Termograma de materia prima de glibenclamida

Con base en lo obtenido en la figura 8 y de manera general, el análisis térmico para la glibenclamida demostró que existe un cambio de energía o una restructuración en la molécula al llegar a una temperatura de 177.83 °C²⁹ y se obtuvo un valor estimado de Delta H de 83.6436 J/g el cual coincide con los valores establecidos teóricos de la glibenclamida demostrando que el endoterma³³ presente en el termograma es debido a la materia prima de glibenclamida que fue analizada.

Termograma de matrices de Sol-Gel de silicio en cajas de Petri de 100 mm a 60 °C con una corrida de 150 °C a 200 °C / 10 °C.

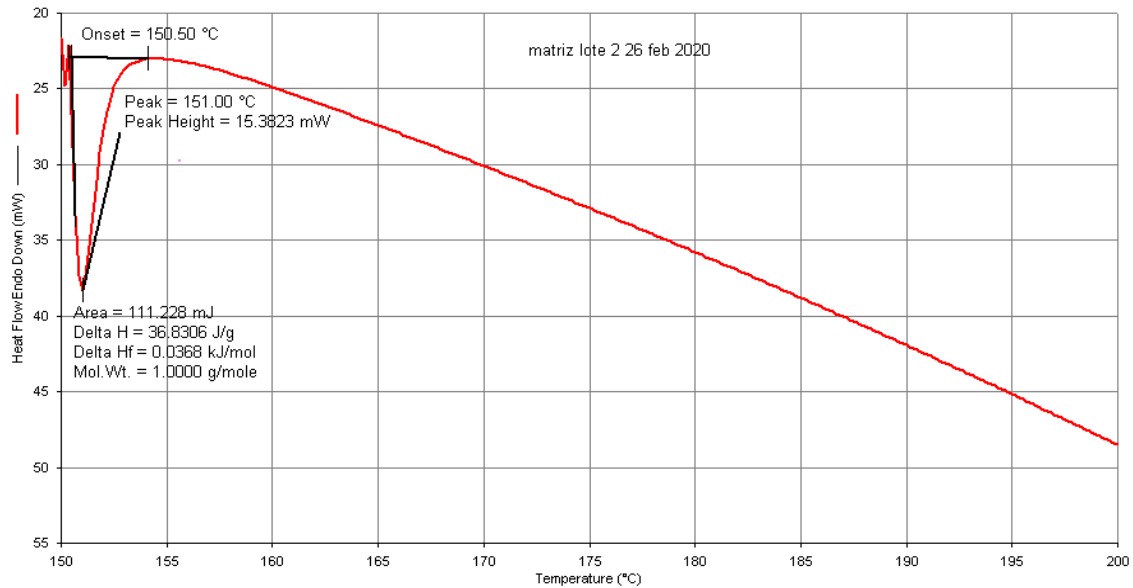


Figura 9. Termograma de matrices Sol-Gel fabricadas en una superficie de secado de 100 mm

Termograma de matrices de Sol-Gel de silicio en cajas de Petri de 60 mm a 60°C con una corrida de 150 °C a 200 °C / 10 °C.

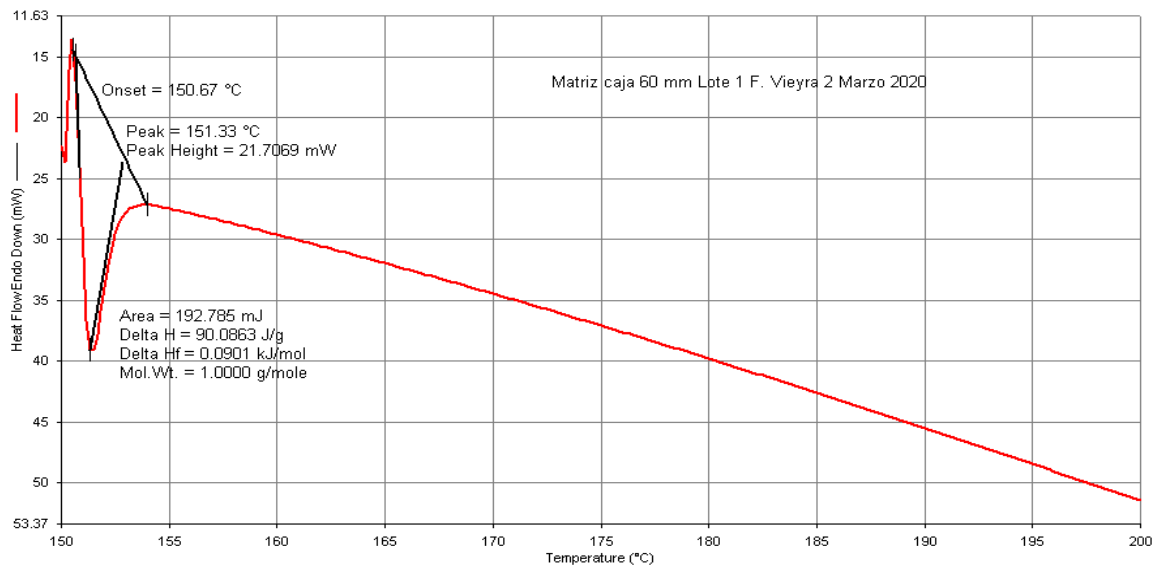


Figura 10. Termograma de matrices Sol-Gel fabricadas en una superficie de secado de 60 mm

Los resultados obtenidos en las figuras 9 y 10 son de las matrices fabricadas a 100 y 60 mm respectivamente, el endoterma característico de la glibenclamida a los 177 °C no se encuentra presente por lo que esto quiere decir que la glibenclamida presente en dichas matrices se encuentra unida y/o incorporada dentro de las matrices Sol-Gel de silicio fabricadas.

Sin embargo, al inicio de las corridas de DSC se observa un comportamiento térmico seguido de una pendiente de la curva la cual puede explicarse por interacciones inter/intramoleculares de la sílice con residuos de humedad, disolvente y otros posibles factores cuya interpretación requiere otro tipo de análisis como una espectroscopia infrarroja que más adelante se menciona.

8.5 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR)

El análisis térmico como DSC permite establecer o conocer las diferencias en la conformación de la matriz o la red cristalina analizada y el análisis de espectroscopia como IR permite determinar los movimientos de la molécula o su localización de los grupos y ordenamiento en el espacio.³⁴

Esto es debido a que la espectroscopia infrarroja se determina mediante la radiación electromagnética que oscila entre 400 cm^{-1} y 4000 cm^{-1} (2500 y 20,000 nm) y se hace pasar a través de una muestra y esta radiación es absorbida por los enlaces de las moléculas en la muestra, haciendo que se estiren o doble.³⁵ Es utilizada para la caracterización física de sólidos con interés farmacéutico,³⁴ como lo son las matrices Sol-Gel de silicio.

Se analizaron diversas muestras por IR como lo es una muestra de glibenclamida de materia prima, una muestra de glibenclamida con el mismo tratamiento con el que se fabrican las matrices Sol-Gel de silicio, pero sin TEOS para tener en cuenta la presencia de dicho solvato, una muestra de matriz Sol-Gel fabricada en una superficie de 100 mm y una muestra de matriz Sol-Gel fabricada en una superficie de 60 mm. Estos se pueden observar en las figuras 11, 12, 13, 14 respectivamente.

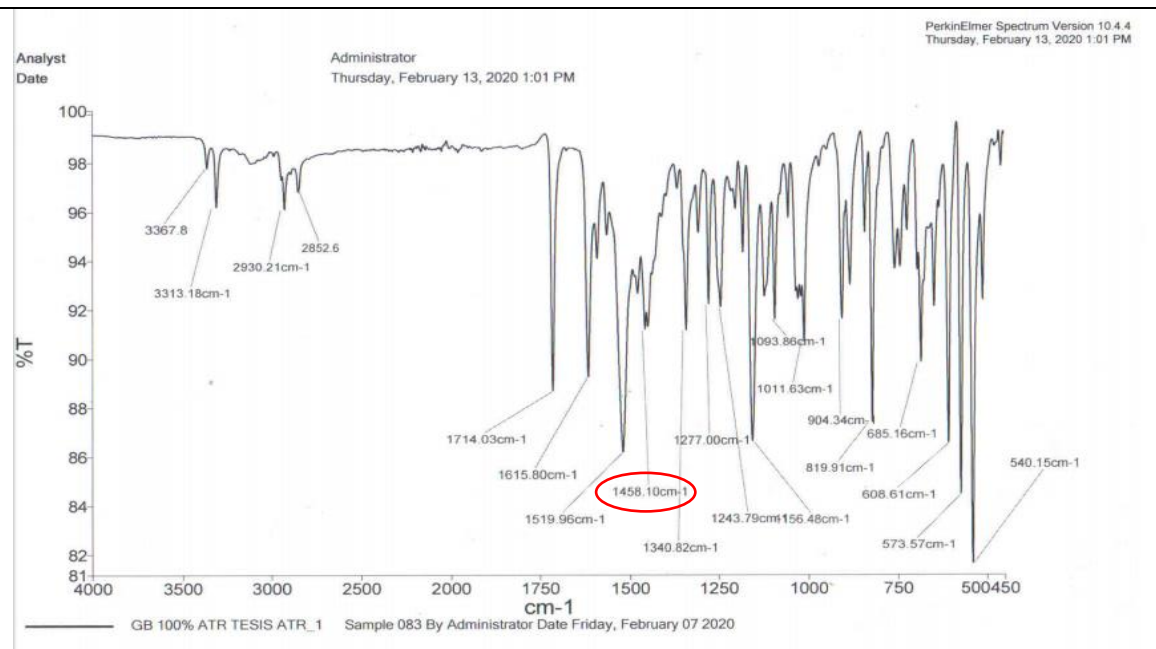


Figura 11. Espectro IR de materia prima de glibenclamida

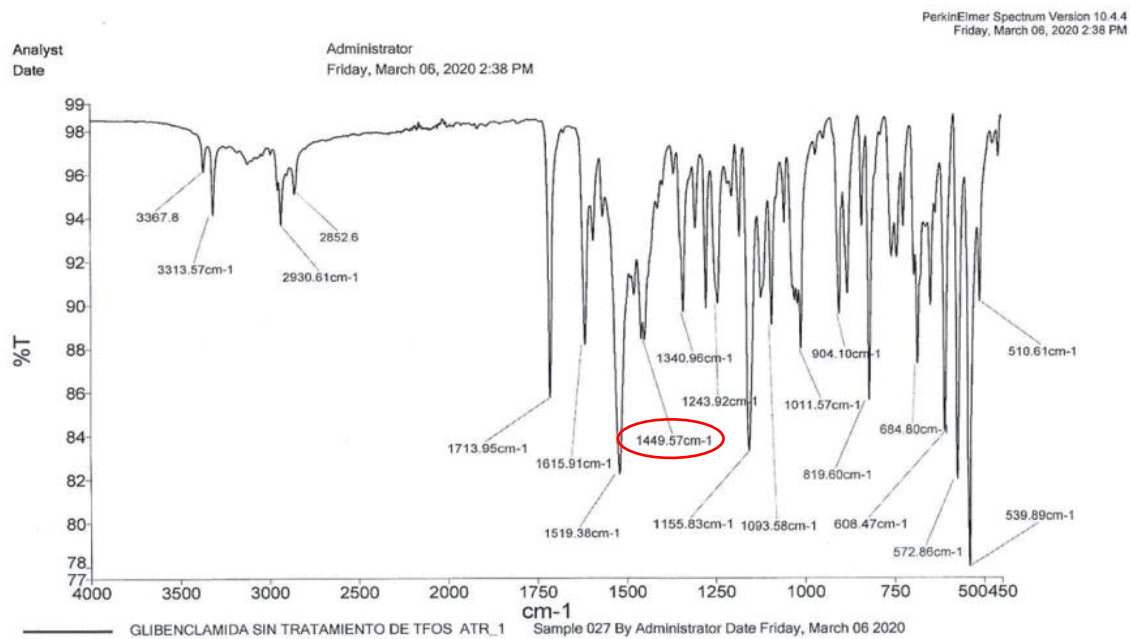


Figura 12. Espectro IR de materia prima de glibenclamida sin tratamiento de TEOS

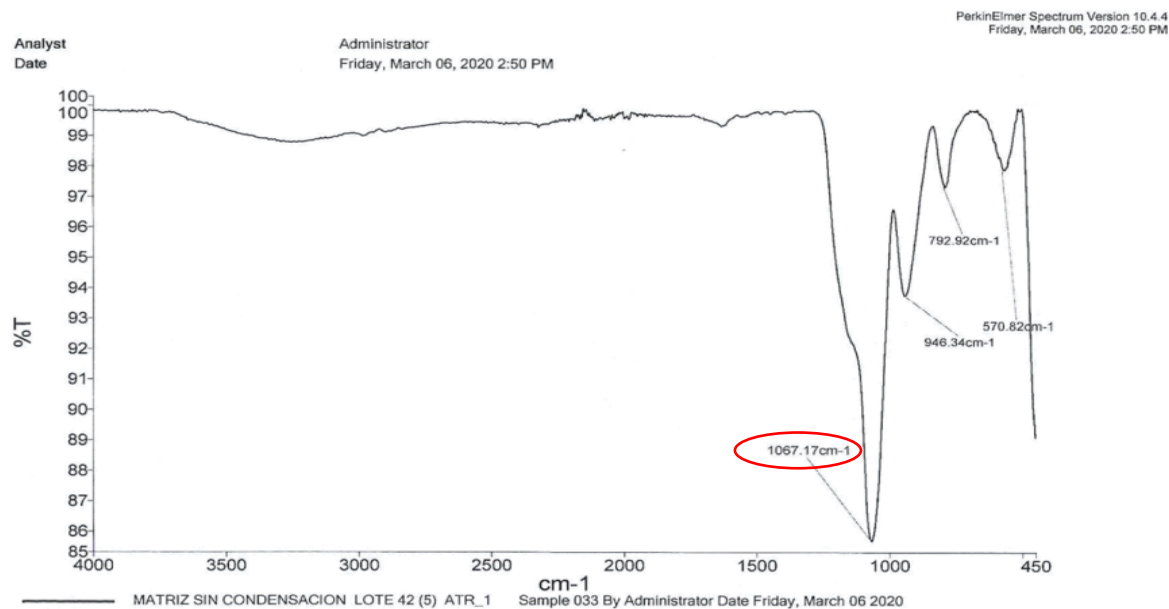


Figura 13. Espectro IR de matrices Sol-Gel de silicio en caja de Petri de 100 mm

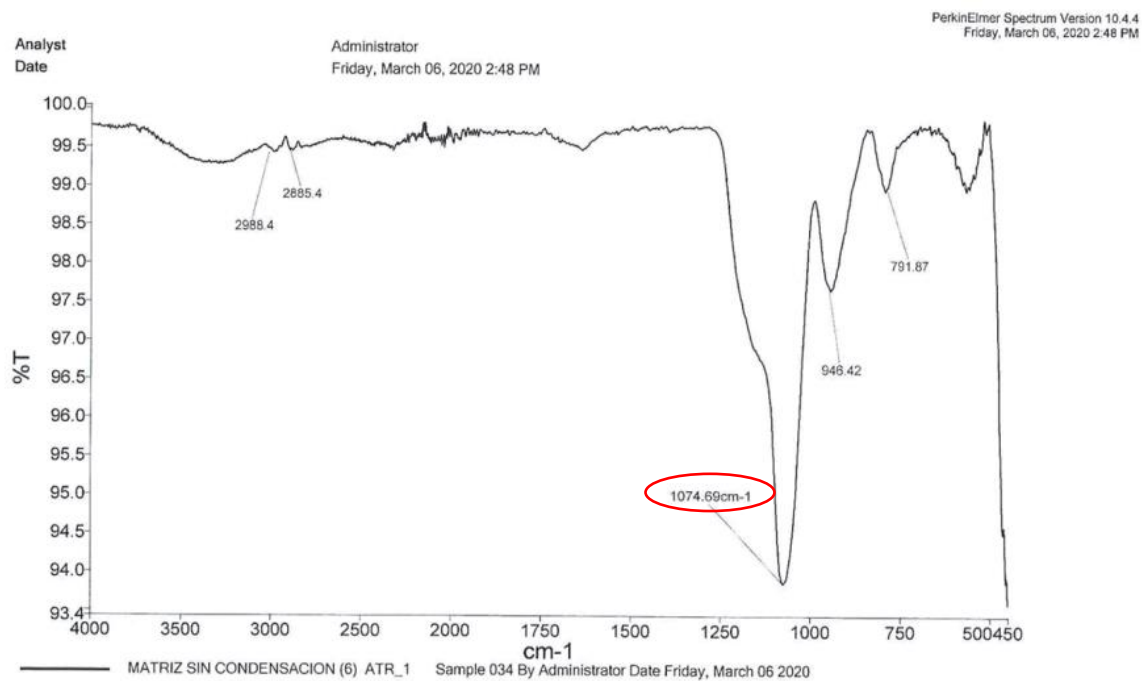


Figura 14. Espectro IR de matrices sSol-Gel de silicio en caja de Petri de 60 mm

Todos los resultados de los puntos máximos de absorción obtenidos en los espectros IR se compararon contra un IR de referencia de materia prima de glibenclamida (la misma que fue utilizada para la fabricación de las matrices), identificado en todas las señales los correspondientes grupos funcionales y su similitud dentro del rango de la huella dactilar (1600 cm^{-1} a 600 cm^{-1}).

Con respecto a la intensidad y localización de los grupos funcionales que sufren una diferencia dentro de los IR se pueden identificar que el alargamiento del enlace C-N (amina) se presenta en 1458.10 cm^{-1} del espectro de la figura 11 (marcado con un círculo rojo) y la reducción de este enlace C-N con respecto a la figura 12 es de 1449.57 cm^{-1} (marcado con un círculo rojo), es bastante considerable este acortamiento de la longitud, esto puede deberse a la formación de puentes de hidrogeno entre los grupos hidroxilo presentes en la muestra que tiene un tratamiento con etanol (figura 12) y el carbono de la estructura de la glibenclamida, la formación de estos enlaces de hidrógenos hace que las estructuras cristalinas del solvato de etanol sea diferente a la muestra de glibenclamida (figura 11) ya que cambia la posición de vibración y el estiramiento de los enlaces es distinto dando como resultado un acortamiento del enlace con respecto a la muestra de glibenclamida con tratamiento de etanol.^{35, 36}

Con respecto a los espectros IR de las muestras de matrices Sol-Gel de 100 mm y 60 mm no se observan todas las señales referentes a la glibenclamida esto quiere decir que la glibenclamida se encuentra incorporada dentro de las matrices y no es posible tener un IR con estas señales pero si presenta señales dentro de la huella dactilar esto hace referencia a la presencia de alguna posible molécula dada por la unión de la glibenclamida con la matriz (silicato) o una posible respuesta únicamente de la matriz Sol-Gel, se observa un alargamiento de 1074.69 cm^{-1} en la figura 14 (matrices fabricadas con una superficie de 60 mm) y una reducción de 1067.17 cm^{-1} en la figura 13 (matrices fabricadas con una superficie de 100 mm).

8.6 VALORACIÓN

8.6.1 Valoración para glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel de silicio

Es importante tener en cuenta que lo que se realiza y la forma de cómo se esta realizando sea la adecuada por lo que se requiere realizar una validación ya que en términos generales la validación es una función critica dentro de las operaciones llevadas a cabo durante el desarrollo, producción y determinación de la calidad o desempeño de los fármacos³⁷ en el cuadro 3 se muestran los resultados obtenidos en la validación del sistema y método para cuantificar glibenclamida mediante una valoración de las matrices Sol-Gel de silicio.

Resultados de la validación de sistema y método.

Aptitud del método	Criterios de aceptación	Resultado
Adecuabilidad del sistema	C.V. de respuestas analíticas <2.0	Aceptado
Repetibilidad del sistema	C.V. de respuestas analíticas <2.0	Aceptado
Linealidad del sistema	$B \neq 0, \alpha = 0, r^2 > 0.98$	Aceptado
Precisión intermedia del sistema	$H_0: A_1D_1 = A_2D_2 = A_1D_2 = A_2D_1$ $H_t: A_1D_1 \neq A_2D_2 \neq A_1D_2 \neq A_2D_1$	Aceptado
Linealidad del método	$B \neq 0, \alpha = 0, r^2 > 0.99$	Aceptado
Exactitud del método	$H_0: \mu = 100$ $H_t: \mu \neq 100$	Aceptado
Precisión (repetibilidad)	C.V. de porcentaje de recobro <2.0	Aceptado
Precisión (precisión intermedia)	$H_0: A_1D_1 = A_2D_2 = A_1D_2 = A_2D_1$ $H_t: A_1D_1 \neq A_2D_2 \neq A_1D_2 \neq A_2D_1$	Aceptado

Cuadro 3. Datos obtenidos para la validación del sistema y método para poder llevar a cabo las valoraciones de dichas matrices

Para la validación del sistema se obtiene una linealidad > 0.98, repetibilidad con un C.V. < 3%, una precisión intermedia para analista, día y la interacción analista día de 3.08, 2.53 y 0.17 respectivamente y para la validación del método se obtuvo una linealidad > 99, una repetibilidad con un C.V. < 3%, una precisión intermedia para analista, día y la interacción analista día de 2.2, 4.3 y 1.86 respectivamente y una robustez y exactitud con un C.V. < 3% con una t de student dentro de los parámetros establecidos.^{37, 38}

8.6.2 Método de extracción

El método de extracción propuesto fue resultado de amplios análisis con respecto a la cuantificación de la glibenclamida dentro de las matrices Sol-Gel de silicio asegurando la calidad de esta y evitando la formación de productos de degradación³⁹ ya que los tiempos de exposición en técnicas de agitación y en solubilización de la red polimérica favorecen la degradación de la glibenclamida y por ende la formación de los productos de degradación.

Cabe resaltar que los resultados obtenidos son de matrices fabricadas en cajas de 100 mm con un tiempo de secado de 7 días (189 H) a 60 °C evaluando únicamente las absorbancias obtenidas mediante la técnica de CLAR teniendo en cuenta que la señal obtenida es directamente proporcional a la cantidad de glibenclamida cuantificada.

8.6.2.1 Influencia del filtro

Este análisis se realiza para verificar si existe retención del analito de interés en los procesos de filtrado, tanto de la solución estándar como de la muestra. Se realiza con la muestra al 100% ya disuelta y la medición es la comparación entre las muestras previo al filtrado y posterior al filtrado⁴⁰, de los filtros analizados se observa que el filtro con el que se obtiene una mejor respuesta en la cuantificación de la glibenclamida presente en matrices Sol-Gel es el filtro de celulosa esto se debe a que el filtro presenta una mínima interacción y retención de la molécula de glibenclamida como se observa en el cuadro 4.

Resultados de influencia de filtros.

Filtro	ABC
PVDF	0
Celulosa	1636
Nylon	868

Cuadro 4. Valores de área bajo la curva obtenidos mediante CLAR de los diferentes filtros utilizados para su análisis.

8.6.2.2 Extracción de glibenclamida únicamente con etanol

Se realizó el método de cuantificación con etanol para observar si la liberación de la glibenclamida presente en las matrices fabricadas era favorable, pero se observa que las ABC obtenidas son muy bajas en comparación con los resultados obtenidos en la validación, los resultados de ABC se muestran en el cuadro 5.

Resultados de ABC de la extracción con etanol.

Lote	ABC
Lote 1	1260
Lote 2	1153
Lote 3	3071

Cuadro 5. Valores de área bajo la curva obtenidos mediante CLAR de la extracción de glibenclamida en presencia de etanol en diferentes lotes fabricados

8.6.2.3 Concentración de NaOH

La extracción de la glibenclamida en Matrices Sol-Gel de sílice es un proceso complejo ya que la unión de la matriz y la glibenclamida es a nivel molecular formando una red.

La separación de esta unión se realiza mediante una reacción de disolución de la red de SiO_2 por ruptura de los enlaces Si-O-Si en la interfase entre la solución y la matriz. Estas reacciones dominan a $\text{pH} > 9$ y están cinéticamente controladas por una dependencia lineal con, el tiempo de reacción.⁴¹

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente se justifica que la cuantificación de la glibenclamida es muy poca cuando se extrae únicamente con etanol, por lo cual se empezaron a proponer métodos de extracción con NaOH con un $\text{pH} > 9$ para poder tener reacción con los silicatos presentes y que este tenga un efecto mayor en la liberación de la glibenclamida. Se inicio el tratamiento únicamente con hidróxido de sodio en distintas concentraciones y posteriormente se les dio tratamiento con etanol dejando una sonicación de 30 minutos con etanol, el tratamiento posterior es tal cual se indica en el método de extracción. Se realizó

este proceso en dos lotes distintos para observar la diferencia cuando hay una concentración distinta de NaOH como se muestran en el cuadro 6.

Resultados de ABC de concentraciones de NaOH

Lote	NaOH 0.1M	NaOH 0.01M	NaOH 0.005M	Observación
Lote 1	3501	----	---	Se observan productos de degradación
Lote 2	5168	----	---	Se observan productos de degradación

Cuadro 6. Valores de área bajo la curva obtenidos mediante CLAR de la extracción de glibenclamida en presencia de NaOH en diferentes lotes fabricados

La concentración más eficiente de NaOH fue la de 0.1 M ya que es donde se obtiene una respuesta satisfactoria, aunque presenta productos de degradación, lo cual indica que, si hay un efecto sobre los silicatos haciendo que estos liberen la glibenclamida, pero también tiene un efecto sobre la glibenclamida ya que forma productos de degradación.

8.6.2.4 Proporciones de Etanol: NaOH

Posteriormente se realizaron proporciones de Etanol: NaOH para determinar qué proporción es la más adecuada y que esta libere en mayor cantidad del principio activo, disuelva la superficie del vidrio⁴¹ y no genere productos de degradación, las proporciones en estudio se observan en el cuadro 7.

Resultados de ABC de diferentes proporciones utilizadas de ETOH:NaOH

Lote	50:50	70:30	80:20	90:10
Lote 1	Se observan productos de degradación	6999	6572	1153
Lote 2	Se observan productos de degradación	6917	4362	2333

Cuadro 7. Valores de área bajo la curva obtenidos mediante CLAR de la extracción de glibenclamida en presencia de proporciones de ETOH: NaOH en diferentes lotes fabricados

Con los resultados obtenidos se determina que la mejor proporción a utilizar es 70:30 (ETOH: NaOH) ya que en esta proporción no hay formación de productos de degradación y es donde se obtiene mayor respuesta de la glibenclamida.

8.6.2.5 Agitación y Sonicación

Para observar que tipo de agitación favorece la liberación de la glibenclamida se realizaron pruebas con agitación mecánica y con sonicación ya que la energía ejercida por dicha agitación es distinta en ambos casos obteniendo los siguientes resultados presentes en los cuadros 8 y 9.

8.6.2.5.1 Sonicación:

Para determinar el tiempo de sonicación se realizó en distintos tiempos

Resultados de ABC con el tratamiento de sonicación

Lote	10 min	20 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas
Lote 1	No Hay señal	4525	7112	Se observan productos de degradación	Se observan productos de degradación	Se observan productos de degradación
Lote 2	No Hay señal	4721	7053	Se observan productos de degradación	Se observan productos de degradación	Se observan productos de degradación

Cuadro 8. Valores de área bajo la curva obtenidos mediante CLAR de la extracción de glibenclamida en presencia de una agitación por sonicación en diferentes lotes fabricados

8.6.2.5.2 Agitación mecánica:

La agitación mecánica se realizó en distintos tiempos para observar la diferencia con la sonicación.

Resultados de ABC con el tratamiento de agitación mecánica

Lote	10 min	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	12 horas
Lote 1	No Hay señal	No Hay señal	4126	Se observan productos de degradación	Se observan productos de degradación	Se observan productos de degradación

	No	No		Se observan	Se observan	Se observan
Lote 2	Hay	Hay	4261	productos de	productos de	productos de
	señal	señal		degradación	degradación	degradación

Cuadro 9. Valores de área bajo la curva obtenidos mediante CLAR de la extracción de glibenclamida en presencia de una agitación magnética en diferentes lotes fabricados

Observando los resultados se establece que el mejor tipo de agitación es mediante la sonicación, ya que requiere un menor tiempo y a su vez es donde se obtiene una mayor respuesta, por lo cual el tiempo de sonicación establecido fue de 30 minutos que es el tiempo en el cual no hay formación de productos de degradación y es el tiempo en el que hay una liberación mayor de la glibenclamida.

Con todas las pruebas realizadas se determinó la metodología para la extracción de la glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel como se muestra en los cromatogramas de las figuras 15 y 16.

Cromatogramas de matrices Sol-Gel con y sin tratamiento de extracción

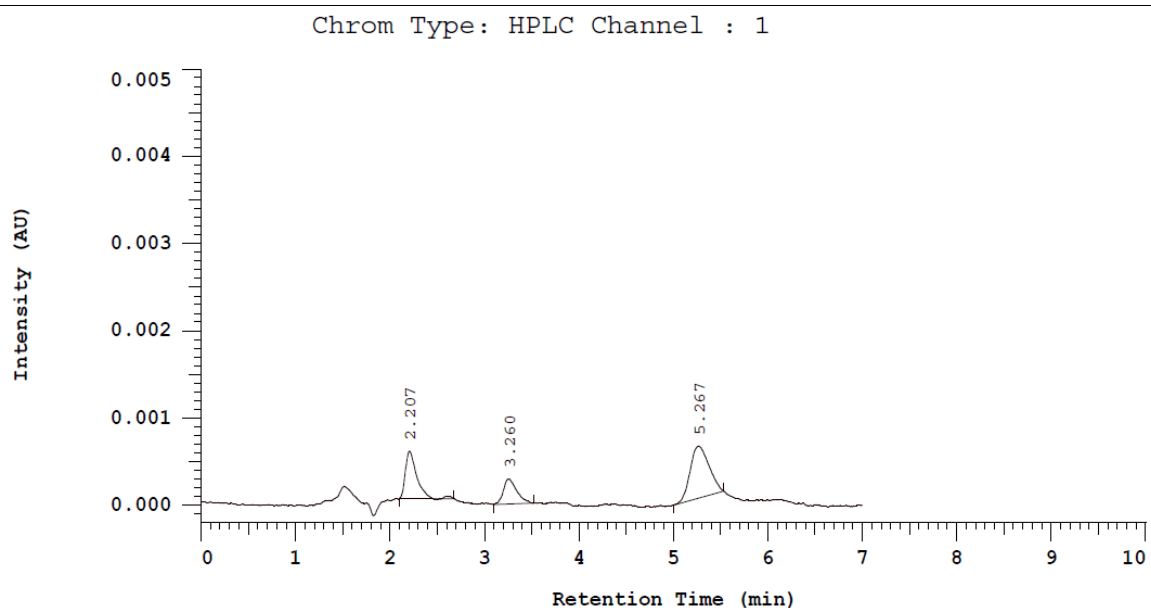


Figura 15. Cromatograma de matrices Sol-Gel sin tratamiento de extracción.

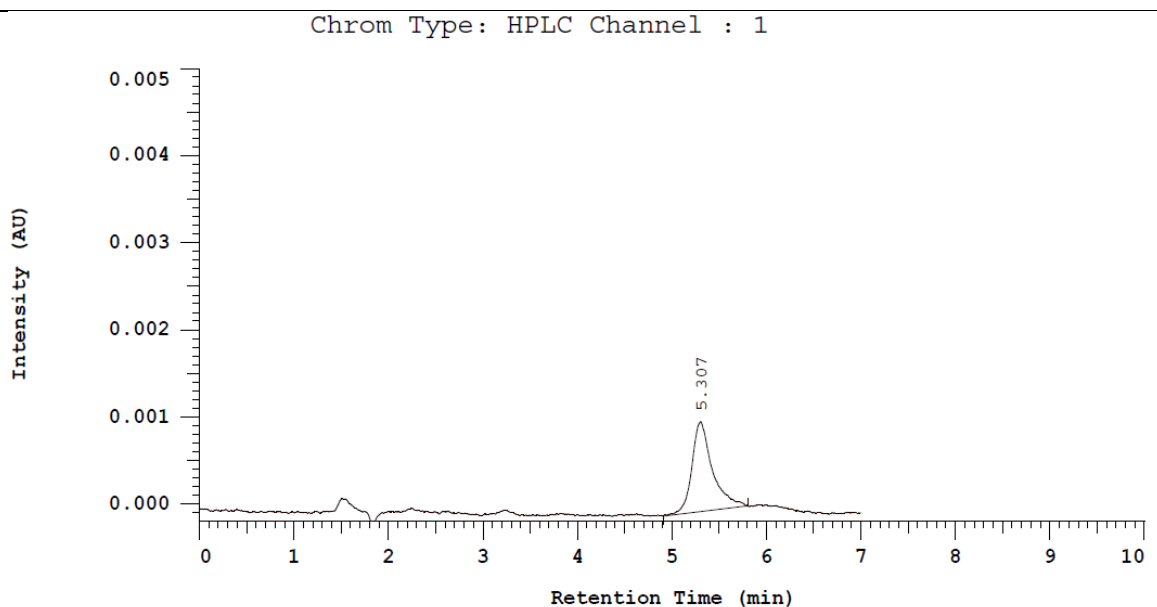


Figura 16. Cromatograma de matrices Sol-Gel con tratamiento de extracción

Cromatogramas obtenidos mediante la técnica de CLAR donde se observa en la figura 15 la presencia de los productos de degradación y en la figura 16 el cromatograma presenta una mayor liberación de la glibenclamida y no presenta productos de degradación, obteniendo así un método para la extracción de la glibenclamida presente en matrices Sol-Gel de silicio.

No se realizaron pruebas confirmatorias para los productos de degradación ya que no se contaba con las muestras estándar para demostrar su especificidad, pero con base en el experimento realizado en el artículo de Alen Nils Baeza³⁹, donde se realiza la prueba de especificidad para los productos de degradación demostrando tiempos de retención de 2.95 y 3.49 minutos para bencenosulfonamida y carbamato respectivamente, por lo que se estima que los productos de degradación obtenidos son: 5-cloro-2-metoxi-n-[2-(4-sulfamoifenil)etil] benzamida (bencenosulfonamida) y metil-N-4(2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)etil)bencenosulfonilcarbamato (carbamato) de los cuales se obtienen las señales a los minutos 2.3 y 3.3 respectivamente.³⁹

8.6.3 Valoración de matrices Sol- Gel de silicio en cajas de Petri de 100 mm y 60 mm

El contenido de fármaco dentro de las matrices Sol- Gel de silicio es un punto crítico a considerar esto es debido a que la liberación de dicho fármaco depende el efecto terapéutico deseado, la incorporación de la glibenclamida dentro de las matrices depende específicamente de la ruta de síntesis utilizada.⁸

Un punto importante dentro de la valoración es el tiempo de secado después de su fabricación ya que las matrices llevan un proceso de envejecimiento esto es debido a que los grupos silanoles libres pueden continuar reaccionando después de la etapa de gelificación³, a su vez el efecto en el tamaño de poro también afecta la liberación ya que entre mayor sea el tamaño de poro mayor será su liberación y este tamaño de poro es dado en el proceso de la fabricación de la matriz controlando la temperatura y la presión.⁴²

Las interacciones entre los grupos funcionales de la molécula de glibenclamida y los grupos silanol o siloxanos dependen en gran medida de la estabilidad de dicha molécula dentro de la matriz Sol-Gel fabricada. Dicha valoración de las matrices fabricadas en cajas de Petri de 60 mm y 100 mm se muestran en el cuadro 10.

Valores obtenidos mediante la valoración de las matrices Sol-Gel de silicio fabricadas en cajas de Petri de 100 mm y 60 mm.

Muestra	% Recuperado de glibenclamida	% C.V.	n
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 100 mm a 60 °C	9.13	3.48	6
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 60 mm a 60 °C	7.756	17.33	6

Cuadro 10. Contenido de glibenclamida presente en las matrices Sol-Gel de silicio sometidas a distintas áreas de superficie de secado a las 24 h

Mediante la técnica de CLAR se determinó la concentración de principio activo presente en las matrices Sol-Gel de silicio obteniendo el porcentaje recuperado de la glibenclamida como se observa en el cuadro 10, se concluye que hay mayor liberación en las matrices fabricadas en cajas de Petri de 100 mm ya que presenta una liberación del 9.13% en comparación con las fabricadas en cajas de Petri de 60 mm que presentan una liberación del 7.756%, es importante resaltar la tendencia que presentan con respecto al C.V. Ya que las matrices que presentan un coeficiente de variación bajo son las matrices fabricadas en cajas de Petri de 100 mm esos valores tienen relación con los resultados de humedad ya que ambos dependen del método de fabricación de las matrices, del espacio para la formación de la red tridimensional del polímero y el tamaño de poro formado mediante el proceso seleccionado por lo cual, entre mayor superficie de contacto mejor serán sus propiedades de la matriz.²⁶

Por lo que, al utilizar una mayor superficie de secándolos las matrices obtenidas tendrán una mayor homogeneidad del fármaco en el medio, mejor control microestructural de las partículas y distribuciones más estrechas de tamaños de partículas y de poros.³

8.6.4 Valoración en diferentes tiempos de secado

Uno de los puntos a considerar es el tiempo de secado que se requiere para una óptima liberación del fármaco presente en las matrices Sol-Gel de silicio después de su fabricación, como se mencionó anteriormente los grupos silanoles libres pueden continuar reaccionando dentro de la matriz hasta llegar a un punto donde ya no haya más reacciones debido a que no existan estos silanoles libres, a este proceso se le conoce como envejecimiento de la matriz, conforme más tiempo pase la maduración de la matriz será mayor haciendo una superficie con poros más definida y una estructura más rígida³ provocando así la obstrucción de la glibenclamida para poder ser liberada de la matriz mesoporosa, como se observan en los resultados presentes en el cuadro 11.

Resultados % recuperado de las matrices en distintos tiempos de secado.

Muestra	Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 100 mm a 60 °C	Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 60 mm a 60 °C	n
% Recuperado de glibenclamida 24 h	9.35	3.47	3 c/u
% Recuperado de glibenclamida 48 h	8.69	2.69	3 c/u
% Recuperado de glibenclamida 72 h	5.88	2.36	3 c/u
% Recuperado de glibenclamida 95 h	5.52	1.78	3 c/u

Cuadro 11. Contenido de glibenclamida presente en las matrices Sol-Gel de silicio evaluadas a diferentes tiempos de secado

En el cuadro 11 se muestran los resultados de las valoraciones de las matrices en diferentes tiempos de secado y se puede observar que el tiempo de secado óptimo para la valoración es de 24 h ya que es donde se obtiene una mayor respuesta de glibenclamida liberada de las matrices Sol-Gel de silicio esto es debido al proceso de envejecimiento que las matrices presentan ya que ocurren reacciones adicionales de hidrólisis y los procesos de sinéresis, engrosamiento o maduración de la matriz lo que hace más estrecho el tamaño de poro y por consecuencia dificulta la liberación de la glibenclamida haciendo que entre mayor sea el tiempo de envejecimiento de la matriz mayor dificultad tendrá la matriz para liberar la glibenclamida.³

Cabe destacar que la variación de los lotes analizados con respecto a la cuantificación de glibenclamida es crítica ya que existe un problema de homogeneidad con respecto a la glibenclamida presente en las matrices Sol-Gel de silicio afectando la cuantificación entre cada lote, justificando de esta manera la diferencia obtenida en la valoración final de las cajas de 100 y 60 mm.

8.7 PERFIL DE DISOLUCIÓN

Es importante tener en cuenta que la validación del método y sistema es distinta para la valoración de las matrices en el medio de disolución ya que es un diferente pH y diferente concentración de soluciones por lo que es necesario realizar una validación específica para el método de cuantificación del perfil de disolución y de esta forma se asegura que el proceso de cuantificación es de calidad y se está efectuando mediante parámetros controlados e identificados asegurando el desempeño del método,³⁷ En el cuadro 12 se muestran los resultados obtenidos en la validación del método y sistema para cuantificar glibenclamida mediante una valoración de las matrices Sol-Gel de silicio en el perfil de disolución.

Resultados de la validación de sistema y método

Aptitud del método	Criterios de aceptación	Resultado
Adecuabilidad del sistema	C.V. de respuestas analíticas <2.0	Aceptado
Repetibilidad del sistema	C.V. de respuestas analíticas <2.0	Aceptado
Linealidad del sistema	$B \neq 0, \alpha = 0, r^2 > 0.98$	Aceptado
Precisión intermedia del sistema	$H_0: A_1D_1 = A_2D_2 = A_1D_2 = A_2D_1$ $H_t: A_1D_1 \neq A_2D_2 \neq A_1D_2 \neq A_2D_1$	Aceptado
Linealidad del método	$B \neq 0, \alpha = 0, r^2 > 0.99$	Aceptado
Exactitud del método	$H_0: \mu = 100$ $H_t: \mu \neq 100$	Aceptado
Precisión (repetibilidad)	C.V. de porcentaje de recobro <2.0	Aceptado
Precisión (precisión intermedia)	$H_0: A_1D_1 = A_2D_2 = A_1D_2 = A_2D_1$ $H_t: A_1D_1 \neq A_2D_2 \neq A_1D_2 \neq A_2D_1$	Aceptado

Cuadro 12. Datos obtenidos para la validación del sistema y método para poder llevar acabo las valoraciones de las matrices en el perfil de disolución.

Para la validación del sistema se obtiene una linealidad > 0.98 , repetibilidad con un C.V. $< 3\%$, una precisión intermedia para analista, día y la interacción analista día de 1.46, 0.68 y 2.59 respectivamente y para la validación del método se obtuvo una linealidad > 99 , una repetibilidad con un C.V. $< 3\%$, una precisión intermedia para analista, día y la interacción analista día de 3.53, 0.64 y 3.25 respectivamente cumpliendo con los parámetros establecidos.^{37, 38}

8.7.1 Perfil de disolución de matrices Sol-Gel de silicio en cajas de Petri de 100 mm y 60 mm

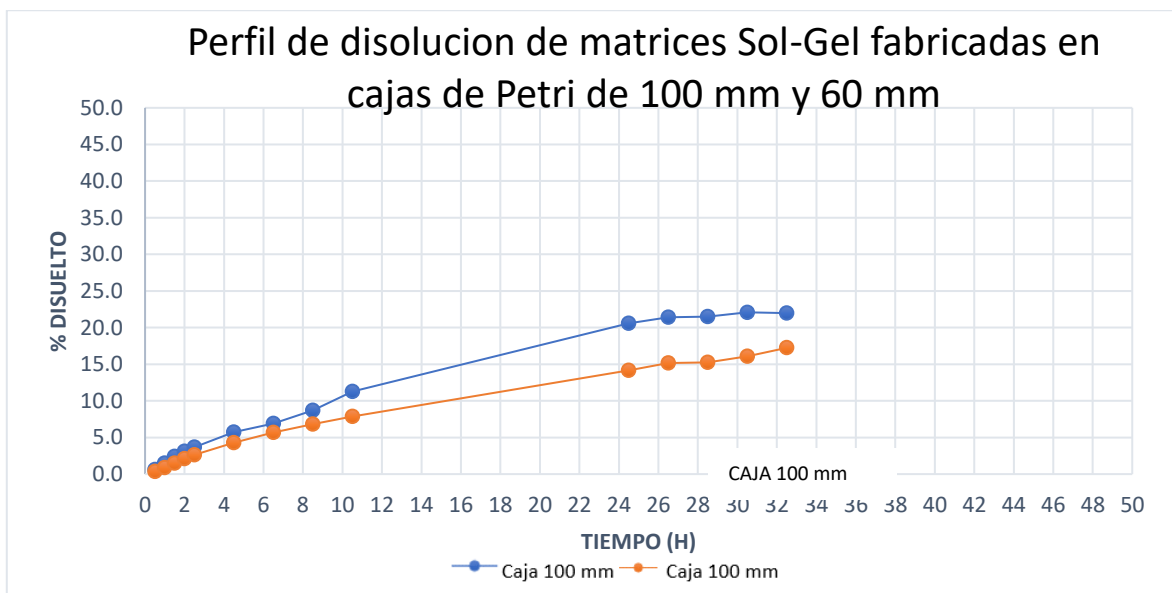
Las pruebas de disolución son pruebas límite puntuales, estas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad de dicha forma farmacéutica sólida. Un perfil de disolución considera tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución.²⁹

La liberación de la glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel de silicio (xerogel)^{7, 10, 24} es de liberación modificada esto es debido a que la liberación del fármaco es dependiente del polímero poroso y la velocidad de liberación no inmediata, sin embargo, estudios demuestran que fármacos de baja solubilidad favorecen la liberación al ser incorporados en matrices de sílice microporosas⁴³ como lo es en el caso de la glibenclamida.

Mediante las propiedades de la matriz Sol-Gel el sólido al entrar en contacto con el medio de disolución este comenzará a llenarse por los poros presentes en la matriz y el fármaco empezará a disolverse dentro de los poros para poder ser liberado y de esta manera poder cuantificarlo mediante CLAR.

Se obtuvieron los perfiles de disolución de matrices Sol-Gel de silicio en diferentes superficies de secado como se muestra en la figura 17, las matrices fabricadas en una superficie de 100 mm presentan una liberación máxima del 22.0% y las matrices fabricadas en una superficie de 60 mm presentan una liberación máxima del 17.2%, con lo mencionado anteriormente el efecto en la fabricación de las matrices tiene un

impacto importante ya que entre mayor sea la superficie de secado se tendrá un mejor espacio para la formación de la red tridimensional del polímero²⁶, por lo que las matrices obtendrán una mayor homogeneidad del fármaco en el medio, mejor control microestructural de las partículas y distribuciones más estrechas de tamaños de partículas y de poros.^{3, 42}



Estimación lineal	
pendiente	intersección
error típico	error típico XY
r ²	SX

Caja 100 mm	
1.4199679	-2.49322628
0.06054161	0.82963467
0.97865184	10.659657

Caja 60 mm	
1.95026191	-2.4524807
0.07305926	0.72841389
0.98343875	10.092447

Figura 17. Representación gráfica del perfil de disolución de matrices Sol-Gel de silicio que contienen glibenclamida como principio activo en diferentes superficies de secado (100 mm y 60 mm)

Cabe destacar que existe presencia de productos de degradación de la glibenclamida obtenidos a los minutos 2.3 y 3.3 los cuales son bencenosulfonamida y carbamato³⁹ respectivamente en porcentajes del 3.7 y 0.8% respectivamente para las matrices fabricadas en una superficie de secado de 60 mm y 3.1 y 0.5% respectivamente para matrices fabricadas en una superficie de secado de 100 mm.

8.7.2 Tiempo medio de disolución (TMD)

Este parámetro se explica como un modelo independiente⁴⁴ el cual permite observar la velocidad de disolución del fármaco (glibenclamida),^{45, 46} por lo que el tiempo medio de disolución indica el tiempo promedio requerido para la disolución del fármaco en el medio en estudio y el valor de TMD disminuye con un aumento en la tasa de liberación⁴⁷ del principio activo como se puede observar en el cuadro 13.

Resultados de TMD de los perfiles de disolución.

Muestra	TMD (H)
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 100 mm a 60 °C	15.09
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 60 mm a 60 °C	16.68

Cuadro 13. Valores de TMD del perfil de disolución de matrices Sol-Gel de silicio que contienen glibenclamida como principio activo en diferentes superficies de secado (100 mm y 60 mm)

Los resultados obtenidos se observan que el TMD de las matrices Sol-Gel fabricadas en una superficie de 100 mm es de 15.09 por lo que es menor con respecto a las fábricas en una superficie de 60 mm (16.68) lo que lleva una relación en la liberación⁴⁷ de la glibenclamida con lo mencionado anteriormente.

8.7.3 Cinética de liberación

Este parámetro se explica como un modelo dependiente⁴⁴ el cual permite observar cómo se comporta la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica en estudio, existen diversos tipos de cinéticas de liberación⁴⁸, esta se determina en medida de las propiedades de la matriz y del fármaco.

La velocidad de liberación del fármaco por transporte difusivo a través de la matriz polimérica depende del tamaño y la forma de las moléculas de difusión, la

solubilidad del fármaco en la matriz polimérica, coeficiente de partición del fármaco entre la matriz polimérica y el grado de agitación del líquido.⁴⁹

En el caso específico de la matriz Sol-Gel de silicio (xerogel) tenemos una matriz mesoporosa,^{7, 10, 24} por lo que la velocidad de liberación del fármaco disuelto se ve afectada por la porosidad de la membrana, la estructura de los poros y los grupos funcionales de la superficie y por último la tortuosidad y la longitud de los poros.⁴⁹

En el cuadro 14 se muestran los diferentes modelos de cinética de liberación que pudiese presentar el perfil de disolución evaluado.

Resultados de cinéticas de liberación

Muestra	Cinética de orden cero r^2	Cinética de primer orden r^2	Modelo Hixson-crowell r^2	Modelo Higuchi r^2
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 100 mm a 60 °C	0.9786	0.9834	0.9819	0.9914
Matriz Sol-Gel fabricada en caja Petri de 60 mm a 60 °C	0.9834	0.9879	0.9865	0.9973

Cuadro 14. Valores de r^2 de los modelos de cinética de liberación del perfil de disolución de matrices Sol-Gel de silicio que contienen glibenclamida como principio activo en diferentes superficies de secado (100 mm y 60 mm)

En el cuadro 14 se observa que el modelo de cinética de liberación al que se ajustan ambas matrices fabricadas en una superficie de 100 mm y 60 mm es a un modelo Higuchi que es característico de liberación modificada y en sistemas matriciales, este modelo describe la liberación del fármaco como un proceso de difusión basado en la ley de Fick, dependiente del tiempo de la raíz cuadrada debido a factores de

porosidad, tortuosidad de poros y a la solubilidad y difusividad del fármaco en el medio.⁴⁸

8.7.4 Modelo estadístico

Se utilizó un modelo estadístico unifactorial ya que sólo se requiere probar la diferencia de dos medias y que estas no tengan variables adicionales o covariables que estén afectando el experimento⁵⁰ por lo que el modelo estadístico utilizado se representa de la siguiente manera:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \epsilon_{ij}$$

donde Y_{ij} es la respuesta observada con el tratamiento i en la repetición j ; μ representa la media general y ϵ el término del error asociado al tratamiento.

Se estableció una hipótesis donde se determina lo siguiente:

H_0 = NO existe diferencia significativa en la liberación de glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel de silicio variando el área de secado en cajas de Petri de 60 mm y 100 mm.

H_1 = Existe diferencia significativa en la liberación de glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel de silicio variando el área de secado en cajas de Petri de 60 mm y 100 mm.

Los resultados obtenidos del análisis unifactorial se pueden observar en el cuadro 15.

Prueba “t” de student para dos muestras suponiendo varianzas desiguales.

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	10.81036351	7.850034655
Varianza	76.37879317	40.68769288
Observaciones	14	14
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	24	
Estadístico t	1.023735314	
Valor crítico de t	1.71088208	
Valor crítico de t	2.063898562	

Cuadro 15. Resultados de los cálculos obtenidos para t de student

En consecuencia, del resultado estadístico de “t” obtenido se observa que se encuentra fuera de los rangos del valor crítico de t por lo que se concluye que la hipótesis nula(H_0) se rechaza y se acepta la hipótesis alterna (H_1) la cual determina que si existe una diferencia significativa en la liberación de la glibenclamida incorporada en matrices Sol-Gel de silicio variado la superficie de secado en cajas de Petri de 60 mm y 100 mm.

9. CONCLUSIONES

Las matrices Sol-Gel fabricadas en ambas superficies de secado presentan una cinética de liberación tipo Higuchi que es característico de matrices con propiedades mesoporosas.

A pesar de ello existe una diferencia sobre las características ópticas, de contenido y homogeneidad del fármaco, considerando que entre mayor sea la superficie de contacto en la fabricación de las matrices estas tendrán una mejor capacidad para la formación de la red tridimensional polimérica, favoreciendo un mejor control microestructural de las partículas y distribuciones más estrechas de tamaños de partículas y de poros, por lo que las matrices fabricadas en una superficie de 100 mm favorecen la incorporación y una mejor liberación del fármaco en dicha matriz mesoporosa.

10. REFERENCIAS

1. Suñé NJ. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. En: Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. España, Barcelona: Promedic; 2008.
2. Vila JL. Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid, España: Editorial Síntesis; 2001.
3. Rojas CM. Etapas del proceso sol-gel. En: Diseño y síntesis de materiales “a medida” mediante el método sol-gel. Madrid, España: UNED; 2015.
4. Carballo ML, Galindo VH. Estudio de los Procesos Sol-gel para la Obtención de un Aglutinante Apropriado para el Peletizado de Alúmina. Ing. Inv. 2008; 0(48): 57-63.
5. Nieto PA. Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y de carbón. [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
6. Serrano LS, Prieto GF, Gordillo MA. Síntesis y caracterización de Sílice dopada con óxidos de Hierro por la vía Sol-Gel síntesis. Rev. LatinAm. Met. Mat.. 2005; 25 (1-2): 3-14.
7. Ellis BA, et.al. Teaching General Chemistry. A Materials Science Companion. Washington, USA: ACS; 1993.
8. Kato M, Sakai-Kato K, Toyoóka T. Silica sol-gel monolithic materials and their use in a variety of applications. J of Sep Sci. 2005; 28 (15): 1893-1908.
9. García TB. Nueva ruta de síntesis de aerogeles de SiO₂ sin secado supercrítico, ni modificación superficial. [Tesis doctoral]. Chihuahua, México. Centro de investigación en materiales avanzados, S.C. posgrado.; 2017.
10. Andrade EG, Rangel MJ (dir), Escobar BV (dir). Síntesis de xerogeles de sílice como soporte de partículas de hidro(óxidos) de hierro para la adsorción

- de arsénico presente en solución acuosa [Tesis doctoral]. San Luis Potosí, México. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.;2011.
11. Andrade EG. Síntesis de xerogeles de sílice como soporte de partículas de hidro(óxidos) de hierro para la adsorción de arsénico presente en solución acuosa. [Tesis]. México. Instituto Potosino de investigación científica y Tecnológica, A.C: 2011.
 12. Caldwell AG. Thermal Conductivity of Silica Aerogel. *Ind. Eng. Chem.*1934; 26(6): 658-662.
 13. Donatti, DA. Estudios de proceso SOL-GEL para obtención de xerogeles y aerogeles monolíticos. [tesis]. Sao Paulo. Universidad Estatal Paulista; 2003.
 14. Aulton M. Farmacia. Secado. En: Aulton M. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2da ed. Madrid, España: Elsevier; 2004. 379-382.
 15. Centro Tecnológico Nacional de la Conserva y Alimentación. Secado Térmico. CSIC; 2013.
 16. Hernández J, Quinto P. Secado de medios porosos: una revisión a las teorías actualmente en uso. *Científica.* 2005; 9(2): 63-71.
 17. Maupoey FP. Introducción al secado de alimentos por aire caliente. España: Universidad Politécnica de Valencia; 2006.
 18. Corace JJ. Mecanismos de transferencia de calor. Argentina; 2009.
 19. Departamento de Física. Termodinámica. Transferencia de Calor. Argentina. UNS.
 20. Costa J, Cervera S, Cunill F, Esplugas S, Mans C, Mata J, Ingeniería química: Introducción a los procesos, las operaciones unitarias y los fenómenos de transporte. Barcelona: Reverte; 2004.

- 21.5Chen, R., Qu, H., Agrawal, A., Guo, S., & Ducheyne, P. Controlled release of small molecules from silica xerogel with limited nanoporosity. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2012: 137–146.
- 22.Hernández-Abad V. J., Sánchez-González E. G., Espinosa-Contreras C., Marroquín-Segura R., Mora-Guevara J. L. A., & Flores-Cabrera. Controlled release of glibenclamide from monolithic silica subdermal implants produced by the sol-gel process and its use for hyperglycaemia treatment in a murine model. *Materials Science and Engineering*,2018: 1010-1019.
- 23.Parfenyuk, E. V., & Dolinina, E. S. Development of Novel Warfarin-Silica Composite for Controlled Drug Release. *Pharmaceutical Research*. 2017; 34(4): 825–835.
- 24.Bryans, T.R, Brawner, V.L and Quitevis, E.L. Microstructure and porosity of silica xerogel monoliths prepared by the fast sol-Gel method. *Journal of Sol-Gel science and technology*. 2000; 17(3): 211-217.
- 25.Henry WO, Kenneth J. Shea, James H. Alkylene-Bridged Silsesquioxane Sol-Gel Synthesis and Xerogel Characterization. *Molecular Requirements for Porosity*. *Chem. Mater*. 1993; 5 (7): 943-950.
- 26.Hench L.L and Vasconcelos W.Gel-Silica science. *Annu. Rev. Mater. Sci.*.1990; 20 (26): 269-298.
- 27.Mosquera, M. J., Santos, D. M. de los, Valdez-Castro, L., & Esquivias, L. New route for producing crack-free xerogels: Obtaining uniform pore size. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 2008; 354(2-9): 645–650.
- 28.NMX-F-428-1982 Alimentos. Determinación de Humedad (Método Rápido De La Termobalanza).
- 29.Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12^a Ed. Mexico: Secretaria de Salud – Comision Permanente de la Farmcopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2018 .

30. Juan Camilo Fonseca¹ *, Paola Garzón López. Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2017; 46(2): 235-255.
31. Julieta Villar Alvez "Factores que afectan a la compresión de comprimidos" , Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. 2017.
32. Suriñach S., Baro M. D., Bordas S., Clavaguera N., Clavaguera-Mora MT. La Calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la ciencia de Materiales :1992.
33. D. Cayuela Y J. Gacén DSC de sustratos de poliéster y poliamida 6 tratados térmica e hidrotérmicamente. *Boletín intexter.* 2005: 19-24.
34. Brittain HG. Theory and principles of polymorphic systems, in Brittain HG, editor *Polymorphism in pharmaceutical solids.* 2nd ed. United states; 2009.
35. David G Watson, *Pharmaceutical Analysis.* 3^a ed. Elsevier: 2012.
36. Shi, Z., Wang, Z., Zhang, T., Dang, L., & Wei, H. The in situ monitoring of the transformation of moxidectin ethanol solvate to form I in an ethanol–water mixture. *RSC Advances.* 2015; 5(119): 98050–98056.
37. V.H Abad y S.G. Elizabeth, *Introducción a la validación de métodos analíticos para el laboratorio farmacéutico de control de calidad.* UNAM: México; 2017.
38. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, *guía de validación de métodos analíticos.* 2002
39. Fonte BA, Martínez N. Cuantificación de glibenclamida en muestras de limpieza de equipos farmacéuticos mediante cromatografía líquida de alta resolución. *Rev. Cub. Farm.* 2012; 46 (1): 29-39.
40. Gaete F., *Ciencias químicas y farmacéutica, validación de la metodología analítica de paracetamol y aplicación a un estudio de bioexención.*[Tesis].Chile: Universidad de Chile; 2014.

41. J.A Hernández Povedano, J.L. Oteo Mazo. Reacciones de la superficie del vidrio con soluciones acuosas. *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidr.* 1989; 21(2): 81-99.
42. Finnie K, Jacques D, McGann M, Blackford M, Barbé C. Encapsulation and controlled release of biomolecules from silica microparticles. *J Mater Chem.* 2006; 16(46): 4494–4498.
43. Mellaerts R, Mols R, Jammaer J, Aerts C, Annaert P, Van Humbeeck J, Van den Mooter G, Augustijns P, Martens J. Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica. *Eur J of Pharma Biopharm.* 2008; 69(1): 223–230.
44. Gabriela Navarro, Pablo Cabral. Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2009; 38 (1): 19-30.
45. Casanova-Godoy LA. Castillo-Saavedra EF., Reynoso LE., Ayala JC. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018; 16 (3):13-21.
46. Medina LJ. Hurtado M., Cortes A. Dominguez RA. Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. *Rev. mex. cienc. farm.* 2012; 43 (3): 72.
47. Alcántara GJ. “Equivalencia “in vitro” de dos tabletas Multifuentes de Clorhidrato de Biperideno de 2 mg. frente al comparador”, Universidad Peruana Cayetano Heredia Facultad de Ciencias y Filosofía Alberto Cazorla Talleri, Lima* Peru:2019.
48. Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A. R., Patil S.V .Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review, *Scholars Academic Journal of Pharmacy, Sch. Acad. J. Pharm.* 2014; 3(5): 388-396.
49. Mahato RI, Narang AS. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery.* 2ª ed. Florida, Boca Ratón: CRC Press; 2008.

50. Gutierrez Porfirio, Diaz Lisbeth y Guzman maria, Elementos de diseño de experimentos. Astra: 2009.
51. Menéndez J.A, Moreno A. H, Aplicaciones industriales del calentamiento con energía microondas. Ecuador: Universidad técnica de Cotopaxi; 2017.
52. Gorle B, Smirnova I, McHugh M. Adsorption and thermal releases of highly volatile compounds in silica aerogels. *JSupercrit Fluids*. 2009; 48(1): 85-92
53. Yoshida, M. I., Gomes, E. C. L., Soares, C. D. V., Cunha, A. F., & Oliveira, M. A. Thermal Analysis Applied to Verapamil Hydrochloride Characterization in Pharmaceutical Formulations. *Molecules*. 2010; 15(4): 2439–2452.
54. Sandoval A., Aplicación del análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la caracterización de las modificaciones del almidón, 2004: P.47-53