



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**EVALUACIÓN DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO
DE GLIBENCLAMIDA EN MATRICES SOL GEL
MONOLÍTICAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

DANIELA BARONA TOLEDO

DIRECTOR DE TESIS

M.A.S.S. CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS

ASESOR DE TESIS

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

CIUDAD DE MÉXICO

2016





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.

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT200815 “Diseño de matrices híbridas de liberación modificada preparadas mediante el proceso sol-gel, con actividad hipoglucemiante, aplicables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2”, por lo que se agradece el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Silvia Toledo y Francisco Barona, pilares fundamentales en mi vida. Sin ellos, jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora. Su tenacidad y lucha han hecho de ellos el gran ejemplo a seguir y sobresalir, no solo para mí, sino para mis hermanos y familia en general.

A mis hermanos David y Mauricio Barona, que siempre han estado ahí para apoyarme y me han alentado a nunca abandonar mis sueños.

A Alan Valencia, por el apoyo y el amor incondicional que siempre me brindas, gracias por siempre estar a mi lado.

A Nancy, Karelym, Ignacio, Yatziri, Brenda y Jaqueline, con quienes siempre disfrute pasar momentos divertidos durante mi estancia en el LIF y he formado una muy linda amistad.

Al Dr. Vicente J. Hernández Abad, Dra. Elizabeth Sánchez y la M.A.A.S. Cynthia Espinosa Contreras, que me brindaron sus conocimientos, su paciencia, su tiempo y sobre todo su amistad.

Tabla de contenido

1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 Diabetes mellitus (DM)	4
1.2 Monolitos	10
1.3 Uniformidad de dosis	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3. HIPÓTESIS	15
4. OBJETIVOS	15
5. MATERIAL Y EQUIPO	16
6. METODOLOGÍA	19
6.1 Producción de monolitos sol gel de glibenclamida	19
6.2 Pruebas de Control de Calidad	20
6.3 Uniformidad de contenido de glibenclamida en monolitos Sol-Gel por HPLC.	21
6.4 Método cromatográfico.	23
7. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	24
7.1 Control de Calidad	24
7.1.1 Calorimetría Diferencial de Barrido	24
7.1.2 Dureza	28
7.1.3 Humedad	29
7.2 Uniformidad de contenido	30
8. CONCLUSION	33
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Diabetes mellitus (DM)

Es bien sabido que la *DM* es un trastorno metabólico que se caracteriza principalmente por la presencia de hiperglucemia (aumento de la concentración de glucosa en sangre), un resultado directo de la falta de insulina, de la ineficacia de la insulina o de ambos.¹ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 150 millones de personas padecen Diabetes mellitus (DM) en todo el mundo. De 1997 a 2003 el número de casos nuevos de diabetes aumentó en más del 50%.¹

Los estudios de prevalencia de la diabetes se están publicando constantemente, en particular en los países en desarrollo, donde se observa un gran aumento del número de personas con diabetes, y las proyecciones reportadas sobrepasan la estimación conservadora de la década pasada (Figura 1).²

En el caso de México, se registra un aumento de las enfermedades no transmisibles, entre las que se encuentra la diabetes, como consecuencia del envejecimiento de la población y del incremento de los riesgos asociados a la industrialización y la urbanización, a estos fenómenos se les ha denominado como problemas emergentes, que afectan a las poblaciones de ingresos altos, ingresos medios y a los pobres³, por lo que se le considera la enfermedad que ocupa el primer lugar dentro de las causas de muerte presentando un incremento significativo con alrededor de 60 mil muertes y 400, 000 casos nuevos al año.⁴

De acuerdo con la información de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993), se estimó una prevalencia de diabetes de 8.2% en la población mexicana de 20 a 69 años y ya para el año 2000 la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) estimó la prevalencia en 10.9%.³

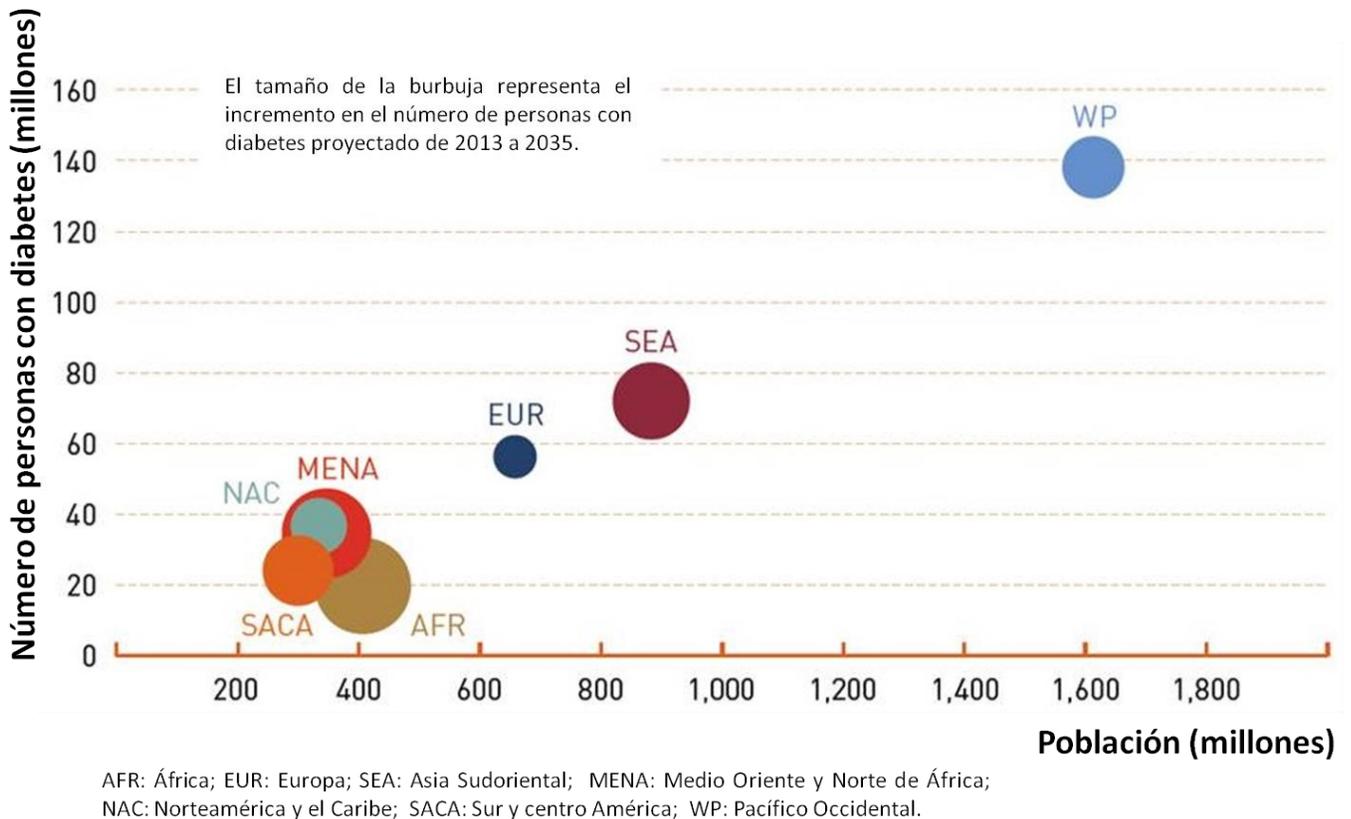


Figura 1. Proyección de personas con diabetes en diferentes regiones para el año 2035.²

En términos generales todas las enfermedades son importantes, sin embargo, actualmente la diabetes y sus factores de riesgo han incrementado de una manera alarmante y ponen en riesgo la viabilidad del sistema de salud.³

1.1.1 Clasificación de la *DM*

La clasificación de la *DM* que se describe a continuación se da con base en su etiología y características fisiopatológicas:¹

- *DM* Tipo 1 (denominada insulino dependiente)
- *DM* Tipo 2 (denominada No insulino dependiente)
- Otros tipos específicos de Diabetes: Debidos a afecciones específicas, como defectos genéticos de las células beta del páncreas o de la acción de la insulina, etc.
- Diabetes Gestacional: Esta se presenta durante el embarazo debido a la alteración del metabolismo de los carbohidratos.⁵

Cabe señalar que de los 4 tipos distintos de *DM* mencionados anteriormente, la *DM* tipo 2 es la que afecta a la mayoría de la población con un porcentaje de entre 90 a 95% de los diabéticos⁶, y ya que se considera una enfermedad incurable, la cantidad de medicamento requerido para el tratamiento de esta enfermedad es mayor con respecto a otras enfermedades, debido a que el tratamiento es de por vida. Se estima que el costo directo de la diabetes en México en 1991 ascendió a 330 millones de dólares y el costo indirecto fue de 100 millones de dólares, de acuerdo con informes de la Asociación Americana de Diabetes (*ADA*)³. La *DM2* suele presentarse en personas en edad avanzada, con grados variables de resistencia a la insulina y, aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en adultos, su frecuencia está aumentando cada vez más en niños y adolescentes obesos. La obesidad, los antecedentes familiares de diabetes, la alteración del metabolismo de la glucosa y la inactividad física son factores altamente asociados a este padecimiento.^{1, 5}

1.1.2 Farmacoterapia

Existen diversas opciones de tratamiento para la Diabetes, que van desde el tratamiento no farmacológico hasta la insulino terapia. Sin embargo, este dependerá del tipo de Diabetes y de la etapa en la que se encuentre. Para el caso de la DM2 las opciones de tratamiento farmacológico van desde las sulfonilureas de primera generación de los años setenta hasta los miméticos de las incretinas y diversas formas de insulino terapia.^{1,5}

Es fundamental que, para la gran cantidad de personas que sufren diabetes actualmente, los profesionales de la salud y los pacientes trabajen en conjunto utilizando los fármacos apropiados para lograr el control de la glucemia, así como administrarlos como el médico señale para que de esta manera se mejore la calidad de vida del paciente.¹ Además es fundamental tomar en cuenta las condiciones clínicas del paciente como son el nivel de la glucemia, el grado de sobrepeso, el grado de la descompensación en la diabetes y la presencia de factores que pueden contraindicar algún fármaco en particular⁷. De los pacientes diabéticos que reciben farmacoterapia, el uso de medicación oral representa el 57% del total, seguido de la insulina (16%), de ningún tratamiento (15%) y de la combinación de medicación oral con insulina (12%).¹

1.1.2.1 Tratamiento con antidiabéticos orales

Para el caso del tratamiento farmacológico es recomendable iniciarlo siempre y cuando el paciente, además de contar con DM2, no haya logrado alcanzar las metas del control glucémico en un periodo de 3 a 6 meses y con cambios terapéuticos en el estilo de vida.⁵ Desde 1995 hasta la actualidad, existen 6 grupos químicos de fármacos orales aprobados para el tratamiento de la DM2 que se pueden encontrar en el Cuadro 1, sin embargo, son las sulfonilureas el pilar del tratamiento farmacológico oral de la DM2 empezándose a usar en los

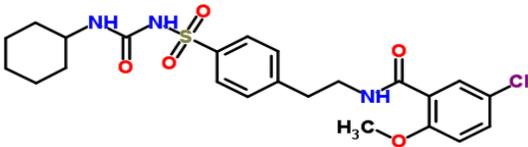
años 50⁵. Existen una diversidad de sulfonilureas, sin embargo, cabe destacar que dentro de las principales diferencias entre estos se encuentra su dosificación, semivida y vía de eliminación.⁸

Cuadro 1. Fármacos orales para el tratamiento de la DM2.	
Fármaco	Criterio de selección
Metformina (biguanida)	Par personas con DM2. Comúnmente usado en aquellas personas con sobrepeso significativo (IMC \geq 27Kg/m ²).
Sulfonilureas	Personas con peso normal.
Meglitinidas	Se puede utilizar como alternativa a las sulfonilureas (debido a que puede empeorar el riesgo de hipoglucemia), sólo que el costo es mayor.
Tiazolidinedionas	Se puede usar como alternativa a la metformina en caso de sobrepeso, sin embargo, puede haber incremento del mismo y su costo es mayor.
Acarbosa (inhibidor de las alfa glucosidases)	Menor efectividad para reducir la glucosa. solo para pacientes con pequeñas elevaciones de glucosa (monoterapia).
Gliptinas (Inhibidor de la enzima DPP4)	Alternativa de la metformina para pacientes con intolerancia a esta.

1.1.2.1.1 Glibenclamida

Propiedades

Dentro de las sulfonilureas utilizadas para la DM2 se encuentra la glibenclamida, que es un hipoglucemiante del grupo de las sulfonilureas de segunda generación que, de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Fármacos (SCB), pertenece a los fármacos de clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad); algunas de sus propiedades se encuentran en el Cuadro 2.⁹

Cuadro 2. Propiedades de glibenclamida	
Nombres comunes	Gliburida 5-chloro-N-[2-(4- {{(cyclohexylcarbamoyl)amino)sulfonyl}phenyl)ethyl]- 2-methoxybenzamide. ¹⁰
Fórmula condensada	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S ¹⁰
Fórmula desarrollada	 <p>Figura 2. Estructura de la glibenclamida¹¹</p>
Peso molecular	494 $\frac{g}{mol}$ ¹²
Propiedades fisicoquímicas	<p>pKa de 5.3.¹²</p> <p>Solubilidad de 4 µg/mL (at 27 °C) en agua a pH 3, de 600 µg/mL a pH 9 y de 3 mg/mL en etanol.¹²</p> <p>Punto de fusión de 169°C¹²</p> <p>Log P de 4.7¹²</p> <p>Longitud de onda en UV 300 nm</p>

Dosis terapéutica

La dosis inicial habitual es de 2.5 mg/día o menos, y la dosis de mantenimiento promedio es de 5-10 mg/día administrados en una dosis única por la mañana; no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 20 mg/día.¹³

1.2 Monolitos

Para el caso de la glibenclamida que es administrada a los pacientes por vía oral en forma de tabletas, tener formas farmacéuticas sólidas orales tiene tanto ventajas como desventajas ya que por un lado esta vía de administración es más segura y menos costosa y por el otro lado se retrasa el efecto debido a la absorción, además de que como la población que padece DM2 son en su mayoría adultos mayores, pueden llegar a tener dificultades en la deglución del medicamento, así como olvidar la hora a la que tienen que tomar el medicamento, ya que en la mayoría de los casos el paciente diabético no consume solo uno.²⁰

Por estas razones es necesario reformular el medicamento de tal manera que se favorezca la farmacoterapia del paciente.

En la actualidad existe una gran cantidad de formas farmacéuticas y la elección para fabricar un medicamento va a depender de las propiedades del fármaco y, principalmente de su biodisponibilidad sistémica.²¹

Por lo anterior una opción para poder crear una forma farmacéutica que mejore la farmacoterapia de un paciente es el método sol gel con la que se pueden fabricar monolitos capaces de lograr liberar el fármaco en el organismo de forma prolongada y continua.

1.2.1 Método sol gel

Actualmente, existen diversos procesos de fabricación y formas de administración de medicamentos, así como tecnologías que pueden ser empleadas conjuntamente para fabricar un medicamento que favorezca positivamente la liberación del fármaco en el organismo (dependiendo de la dosificación necesaria para el paciente). Una de las tecnologías para la fabricación de matrices es la tecnología sol gel, con la cual se puede transportar el fármaco hasta las células donde se le requiere sin causar daño en las zonas no afectadas.

Desde hace algunos años, la tecnología sol gel ha jugado un papel importante siendo utilizada como una manera de encapsulación de una gran cantidad de sustancias que van desde colorantes, hasta biomoléculas complejas como enzimas, e incluso entidades biológicas como células o bacterias.¹⁴ Existen diversas maneras para obtener dicha tecnología, las cuales dependen de los precursores empleados: precursores inorgánicos o en su caso compuestos órgano-metálicos también conocidos como alcóxidos.^{15,16}

El proceso sol gel consiste principalmente en la obtención de materiales por medio de la preparación de un sol o suspensión coloidal, la gelación de un sol y la eliminación de un disolvente o envejecimiento, para así producir un sólido.^{17, 18}

El proceso sol gel consiste de dos reacciones esenciales: hidrólisis y condensación con las que se formarán un conjunto de redes, compuestas de elementos inorgánicos. El proceso se comienza con una solución homogénea de alcóxido, disolvente, agua y catalizador (el catalizador puede o no ser utilizado de acuerdo a la aplicación para la que se desea el material), con la cual se obtiene lo conocido como sol,¹⁷ el cual es una dispersión coloidal que se encuentra en una fase líquida con un tamaño suficientemente pequeño como para

suspenderse por el movimiento Browniano,¹⁹ en este punto las partículas alcanzan un tamaño inferior a 100nm, y los grupos silanol (Si-OH) se comienzan a formar mientras se va liberando el alcohol correspondiente (R-OH).¹⁷

Consecuentemente, con la polimerización de los grupos silanol inicia la reacción de condensación formándose estructuras tridimensionales unidas por enlaces denominados siloxanos (Si-O-Si) a causa de la eliminación de agua y el alcohol. Al finalizar esta etapa se forma un gel sólido, y ya dependerá del método de secado qué tan denso y compacto sea.¹⁷ Si el método de secado es por medio de condiciones supercríticas se obtiene un aerogel y, si se utiliza un tratamiento térmico convencional se obtiene un xerogel.¹⁹

Por otra parte, existen varios factores críticos que pueden repercutir o afectar la fabricación durante el proceso sol gel, dentro de los cuales se encuentran: el cambio de pH a consecuencia del uso de el catalizador, ya que dependerá de este el tamaño y la forma de partícula de la matriz obtenida, el uso del alcóxido, debido a que de esto dependerá el grado de condensación que exista para la formación de la red polimérica y el secado, mencionado anteriormente.¹⁴

En la actualidad existen diversas aplicaciones para la tecnología sol gel, las cuales se han dado gracias a las formas que se han derivado en la obtención del gel, el fácil control de la composición, la microestructura y a las bajas temperaturas empleadas para el proceso de producción, lo cual denota una ventaja muy importante debido a que una de las maneras tradicionales en la fabricación de vidrios cerámicos implicaba el uso de altas temperaturas.¹⁹ Otra de las ventajas importantes de este tipo de materiales es que cuentan con resistencia química, una alta estabilidad eléctrica y térmica, una biocompatibilidad importante y no son

agresivos para el medio ambiente, además los precursores alcóxido son altamente volátiles, se obtienen materiales con un alto grado de porosidad.^{14,17}

1.3 Uniformidad de dosis

Ya que se cuenta con una forma farmacéutica, es muy importante asegurar que dicha forma cuente con ciertos requerimientos, siendo uno de ellos que cuente con la cantidad de fármaco especificada por el laboratorio donde fue fabricada. Existe una prueba con la que se puedan corroborar dichas especificaciones, conocida como uniformidad de dosis.²²

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan solo un ingrediente activo como aquellas que contengan dos o más ingredientes activos. El método de variación de masa se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.²²

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos.²²

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen una gran cantidad de enfermedades que actualmente afectan a la población mexicana siendo una de ellas la Diabetes Mellitus tipo 2. Aunque existen diversos medicamentos empleados en la farmacoterapia de esta enfermedad, la glibenclamida es utilizada en la mayoría de los casos. Desafortunadamente, existen factores que afectan su farmacoterapia, como es el caso de que los pacientes olvidan tomar el medicamento. Por lo anterior, es necesario desarrollar formulaciones de liberación modificada transdérmica que eviten este tipo de problemas, por lo que se propone a los monolitos de sol gel como forma farmacéutica asequible, sin embargo, para que esta alternativa pueda ser considerada viable se tiene que demostrar que el método de fabricación es reproducible lote a lote, y que el método para demostrar su uniformidad de contenido es adecuado y consistente con las necesidades para asegurar la fabricación consistente de los monolitos.

3. HIPÓTESIS

El contenido de glibenclamida en matrices monolíticas será uniforme lote a lote, con lo que se podrán considerar los monolitos como una posible alternativa para nuevas formulaciones de liberación modificada de este principio activo.

4. OBJETIVOS

4.1 General

- Demostrar la uniformidad de contenido de glibenclamida en diferentes lotes de monolitos fabricados por el método sol gel.

4.2 Particulares

- Establecer las posibles diferencias que provoca en la uniformidad de contenido la variación en las condiciones de secado de las matrices sol gel de glibenclamida.
- Determinar la uniformidad de contenido de glibenclamida en monolitos fabricados por el método sol gel.
- Evaluar si el tipo de secado modifica la disponibilidad del fármaco para su extracción en el método de uniformidad de contenido.

5. MATERIAL Y EQUIPO

5.1 Material

Material de vidrio	Capacidad
Vasos de precipitados	1000mL, 500mL, 250mL y 150mL
Matraces volumétricos	100mL y 10mL
Matraz de 3 bocas	250mL
Probeta	1000mL y 25mL
Pipetas volumétricas	1mL
Pipetas graduadas	10mL y 1mL
Pipetas Pasteur	-

Material metálico
Soporte universal
Pinzas de tres dedos con nuez

5.2 Equipo e Instrumentos.

Equipos / Instrumentos		Marca	Modelo
Balanza analítica		Ohaus	EP214C
HPLC	Bomba	Varian	Prostar 240
	Inyector	Varian	Prostar 410
	Columna	Phenomenex®	Luna 5µ C8 de 150x4.6 mm
	Detector	Varian	Prostar 325
Bomba de vacío		GE comercial motors	5KH33DN16JX
Calorímetro		Perkin Elmer	DSC7
Durómetro		Vanderkam p	Vk 200
Estereoscopio		Flash chemicals	ES - 24
Estufa		Lab - Line	3620
Microbalanza		Mettler	Mettler MT 5
Milli - Q		Millipore	Milli Q
Placa de agitación y calentamiento		Thermolyne	Cimarec
Reóstato		Variable autotransformer	TYPE 2PF1010
Sonicador		VWR	75D
Termobalanza		Ohaus	MB45
Vortex		Scientific industries	Vortex – Gene 2

5.3 Reactivos

Reactivos	Marca	Grado	No. de lote
Acetonitrilo	J.T Baker	HPLC	9012 - 03
Acido 1-octanil sulfónico	Sigma – Aldrich	-----	226 – 195 - 4
Ácido clorhídrico	Merck	Analítico	209353 R
Fosfato dibásico de potasio	J.T Baker	Analítico	C51C16
Fosfato monobásico de potasio	J.T Baker	Analítico	B33C31
Glibenclamida	Sigma – Aldrich	Farmacéutico	SLBG3358V
Hidróxido de sodio	Macron fine chemicals	Farmacéutico	7680 – 04
Metanol	J.T Baker	HPLC	9093 – 03

6. METODOLOGÍA

6.1 Producción de monolitos sol gel de glibenclamida

6.1.1 Monolitos sol gel

Se montó un equipo conformado por una parrilla de agitación, un matraz de tres bocas colocado en una canastilla de calentamiento (regulada por un reóstato), un soporte universal y pinzas de tres dedos para sujetar el matraz.

Para la fabricación de 50 mL de sol se adicionaron 25mL de Tetraetil ortosilicato, 25mL de Etanol, 2mL de agua y 0.08mL de Ácido Clorhídrico 0.01M en el matraz de tres bocas. Posteriormente, se agitó la mezcla con un agitador magnético y se llevó a 90°C, a continuación, se mantuvo la agitación y el calentamiento durante 90 minutos.

Ya terminado el tiempo, se agregaron 2mL de agua y 5mL de ácido clorhídrico 0.01M y se continuó con la agitación, por último se dejó enfriar hasta que la temperatura llegara a los 30°C.

A continuación se fraccionó el sol en 2 partes de 25mL cada una y se adicionaron 2g de glibenclamida a cada fracción, cada una se sometió a agitación durante 30 minutos y se adicionó hidróxido de sodio 0.01M en una proporción 2:1. Finalmente se dejaron secar los monolitos (gel dentro de pipetas Pasteur) a 110°C en una estufa, ya sea durante 2 horas o 1 hora.

6.2 Pruebas de Control de Calidad

6.2.1 Calorimetría Diferencial de Barrido

6.2.1.1 Muestra de referencia

Se pesó una muestra de glibenclamida entre los 3 y 5mg en un crisol de aluminio, se cubrió y colocó en el calorímetro. Se analizó la muestra tomando como referencia el punto de fusión de la glibenclamida.

6.2.1.2 Muestra Blanco

Para el blanco se pesó una muestra de monolito blanco entre 3 y 5mg en un crisol de aluminio, se cubrió y se colocó en el calorímetro. Se analizó la muestra tomando como referencia el punto de fusión de la glibenclamida.

6.2.1.3 Monolitos sol gel

Se pesó una muestra una de monolito de glibenclamida de entre 3 y 5 mg se colocó en el crisol, se cubrió y colocó en el calorímetro. Se analizó la muestra tomando como referencia el punto de fusión de la glibenclamida.

6.2.2 Dureza

Se tomaron cinco monolitos de glibenclamida de tamaño uniforme (de aproximadamente 1cm de largo) y se colocaron en un durómetro, se registraron los datos y se calculó el coeficiente de variación.

6.2.3 Humedad

Se tomaron dos frascos ámbar y se colocaron en cada uno de ellos 7mg de monolitos de glibenclamida, se resguardó uno de los frascos en un desecador y el otro se expuso al medio

ambiente. Se determinó el porcentaje de humedad de los monolitos de cada frasco en una termobalanza durante 10 min a 100°C.

Se registraron los datos monitoreados durante una semana.

6.3 Uniformidad de contenido de glibenclamida en monolitos Sol-Gel por HPLC.

6.3.1 Preparación de Solución Buffer de fosfatos pH 5.25

Para 400mL de solución, se pesaron 0.0312g de Fosfato dibásico de potasio y 3.445g de fosfato monobásico de potasio. Se colocaron en un vaso de precipitados y se agregaron 400 mL de agua desionizada, se agitó, se determinó el pH de la solución y se ajustó. Finalmente se adicionó ácido 1-octilsulfónico ($10^{-5}M$) y se agitó lentamente.

6.3.2 Preparación de fase móvil

Para la preparación de 500mL de Fase móvil se midió el volumen de 225mL de Buffer de fosfatos pH=5.25 y 275mL de Acetonitrilo, se mezclaron en el reservorio para así obtener la fase móvil Buffer de fosfatos pH=5.25: Acetonitrilo con una proporción 45:55.

6.3.3 Preparación del estándar interno

Se pesaron 5mg de felodipino, se colocaron dentro de un matraz volumétrico de 100mL y se llevó al aforo con etanol para llegar a una concentración de 50µg/mL (solución de referencia).

De la solución de referencia anterior se tomó 1mL con ayuda de una pipeta volumétrica y se colocó en un matraz volumétrico de 10mL y se aforó con fase móvil obteniendo una concentración de 5µg/mL, esta solución se inyectó como referencia de estándar interno en el cromatógrafo.

6.3.4 Preparación de solución de referencia de glibenclamida

Se pesaron 10mg de glibenclamida y se colocaron en un matraz volumétrico de 10mL y se llevaron al aforo con etanol, se agitó teniendo una concentración de 1mg/mL. Se tomó una alícuota de un mililitro y se llevó al aforo en un matraz de 10mL con etanol alcanzando una concentración de glibenclamida de 0.1mg/mL. Finalmente, se repitió el paso anterior pero esta vez se aforó con fase móvil para llegar a una concentración de 0.01mg/mL.

6.3.5 Preparación de la muestra.

Se tomó un monolito sol gel de glibenclamida, se pesó y se trituroó con ayuda de un pistilo en un mortero, de ahí se tomó la cantidad de polvo equivalente a 10 mg de principio activo. Ya triturado se colocó en un matraz volumétrico de 10mL, se adicionó un mililitro de la solución de referencia de estándar interno y se agitó la muestra durante 15 minutos con ayuda de un vórtex, pasado el tiempo se llevó al aforo con etanol teniendo así una concentración de 1mg/mL. Se colocó la solución en un vaso de precipitados, se filtró con ayuda de una jeringa y un acrodisco de Nylon con tamaño de poro de 0.45 μ m, De este filtrado se tomó un mililitro y se llevó al aforo en matraz de 10mL con etanol obteniendo una concentración de Glibenclamida de 0.1mg/mL. Finalmente, se repitió el paso anterior pero esta vez se aforó con fase móvil para llegar a una concentración de 0.01mg/mL de glibenclamida.

6.4 Método cromatográfico.

6.4.1 Procedimiento

Se inyectaron las muestras utilizando las condiciones del cuadro 3 y se compararon las áreas bajo la curva de las muestras con las de las referencias obteniendo el porcentaje de contenido de los monolitos de sol gel con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de contenido} = \frac{\frac{ABC \text{ Glibenclamida muestra}}{ABC \text{ Felodipino muestra}}}{\frac{ABC \text{ Glibenclamida referencia}}{ABC \text{ Felodipino referencia}}} * 100$$

Cuadro 3. Método cromatográfico usado	
Velocidad de flujo	2mL/min
Volumen de inyección	50µL
Tiempo de corrida	10 min
Fase móvil	Buffer de fosfatos pH=5.25:ACN(45:55)
Tipo de detector	UV
Longitud de onda	254 nm

Por último, ya calculados los porcentajes de contenido de cada lote se calcularon sus respectivos coeficientes de variación para conocer la uniformidad de contenido en los monolitos de glibenclamida.

7. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

7.1 Control de Calidad

7.1.1 Calorimetría Diferencial de Barrido

A continuación se muestran los termogramas obtenidos: de glibenclamida (figura 3), de monolitos sin fármaco (figura 4) y monolitos con glibenclamida (figura 5).

En la figura 3 se puede observar una endoterma con una intensidad de 14.63mW, obteniendo el punto de fusión del activo a una temperatura de 175.33°C. Posteriormente, en la figura 4 se observa el termograma del monolito sol gel sin fármaco, donde solo se puede observar una isoterma de transición, característica en materiales como vidrios como los obtenidos por el método sol gel.²³

Finalmente, en la figura 5, que es el termograma del monolito que contiene glibenclamida, se puede observar la misma isoterma de transición característica, además se observa una endoterma pequeña con una intensidad de 0.99mW que nos indica una fusión a una temperatura de 172.81°C encontrándose dentro del rango de temperatura en el que funde la glibenclamida, por lo que se cree ésta señal pertenece a dicho fármaco.¹²

La endoterma de fusión de la glibenclamida que aparece en el termograma puede indicar que probablemente la tecnología sol gel no logró encapsular del todo al fármaco ya que quizá al momento del mezclado este fue deficiente ya que el tiempo en el que comienza a solidificar el sol a partir de que se le añade el catalizador es de pocos segundos, lo que pudo permitir que

el fármaco quedara ligeramente disponible en la superficie del monolito lo que no permite que éste funda a la temperatura de fusión característica.

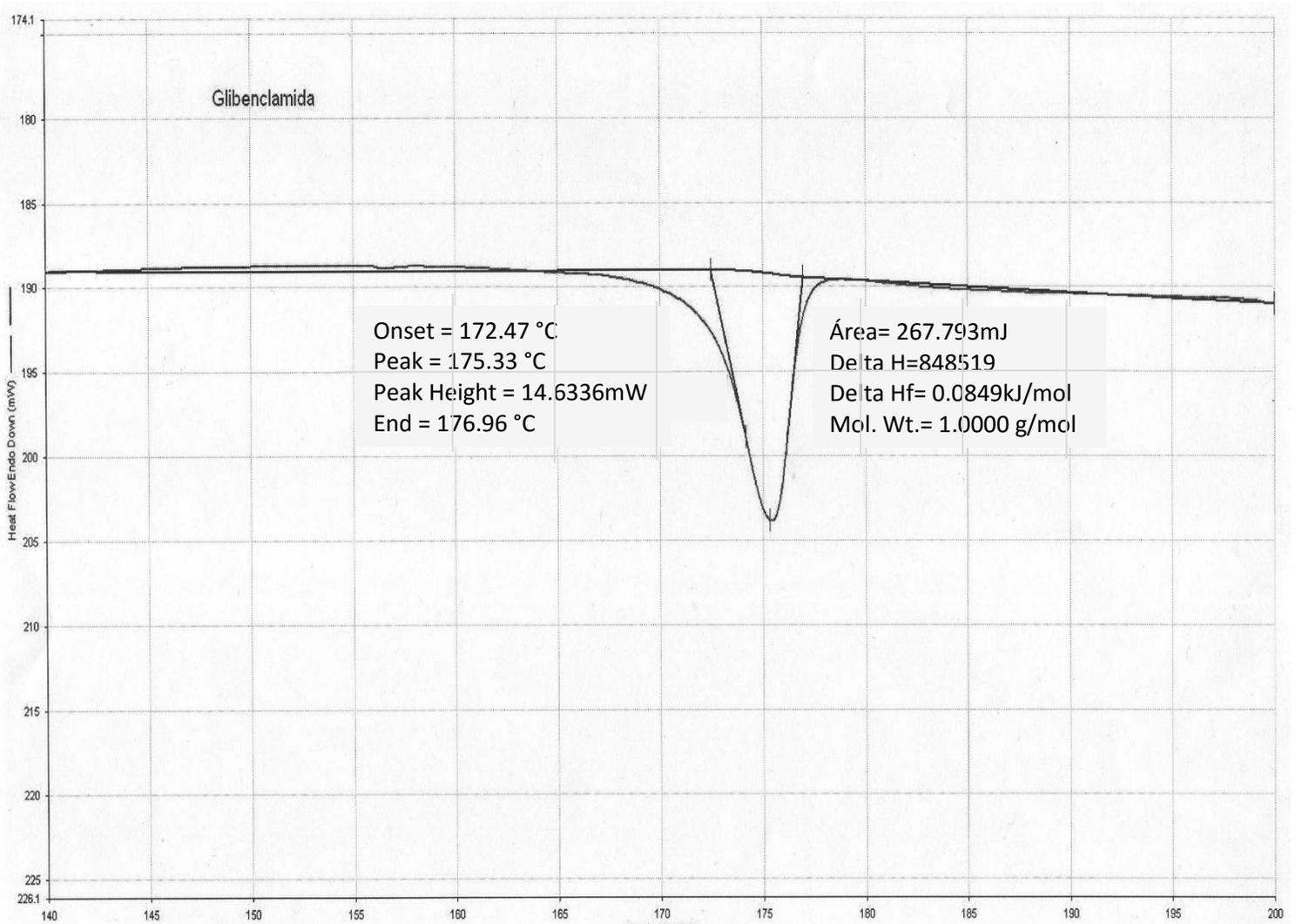


Figura 3. Termograma de glibenclamida

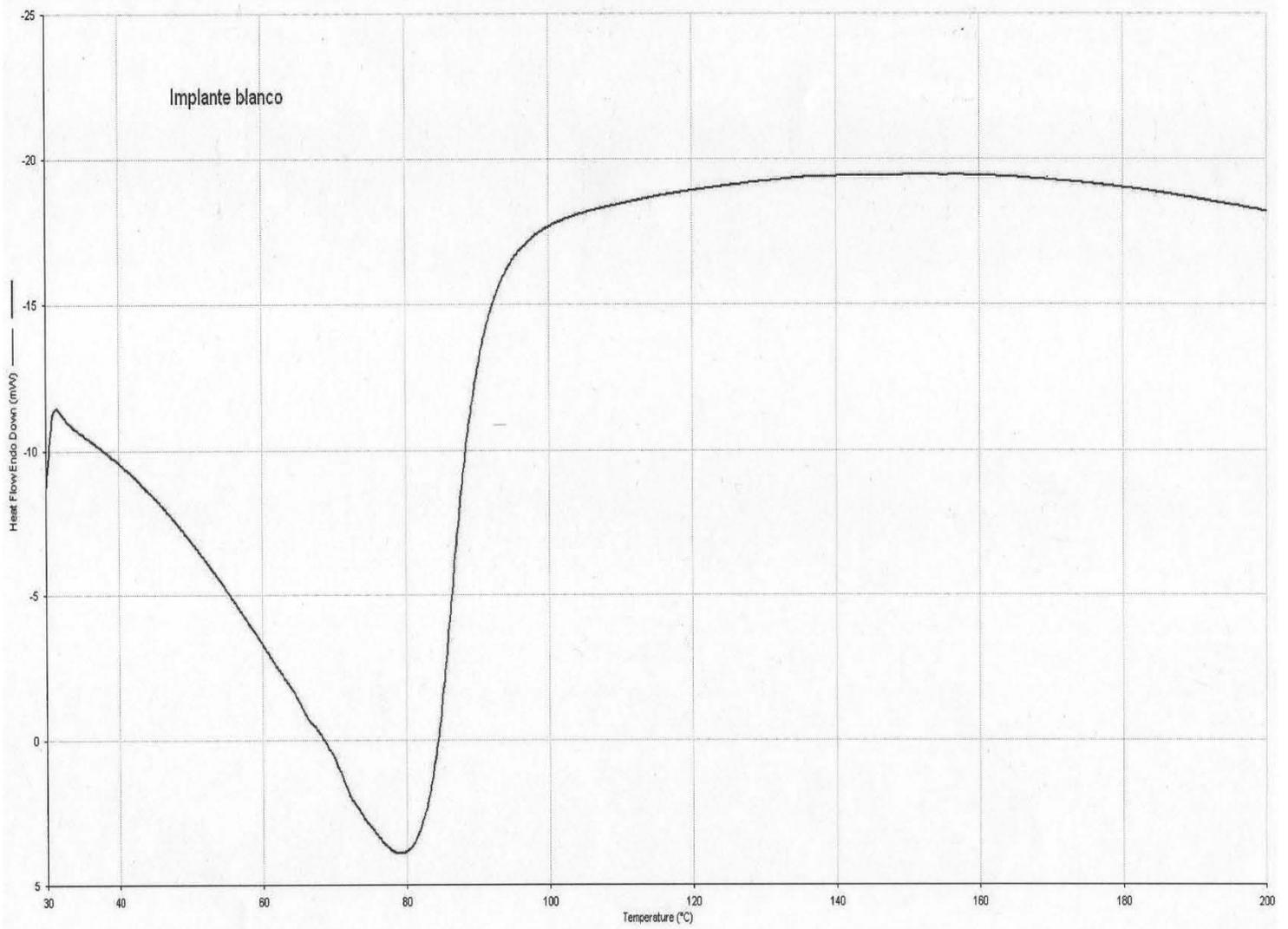


Figura 4. Termograma de matrices monolíticas blanco.

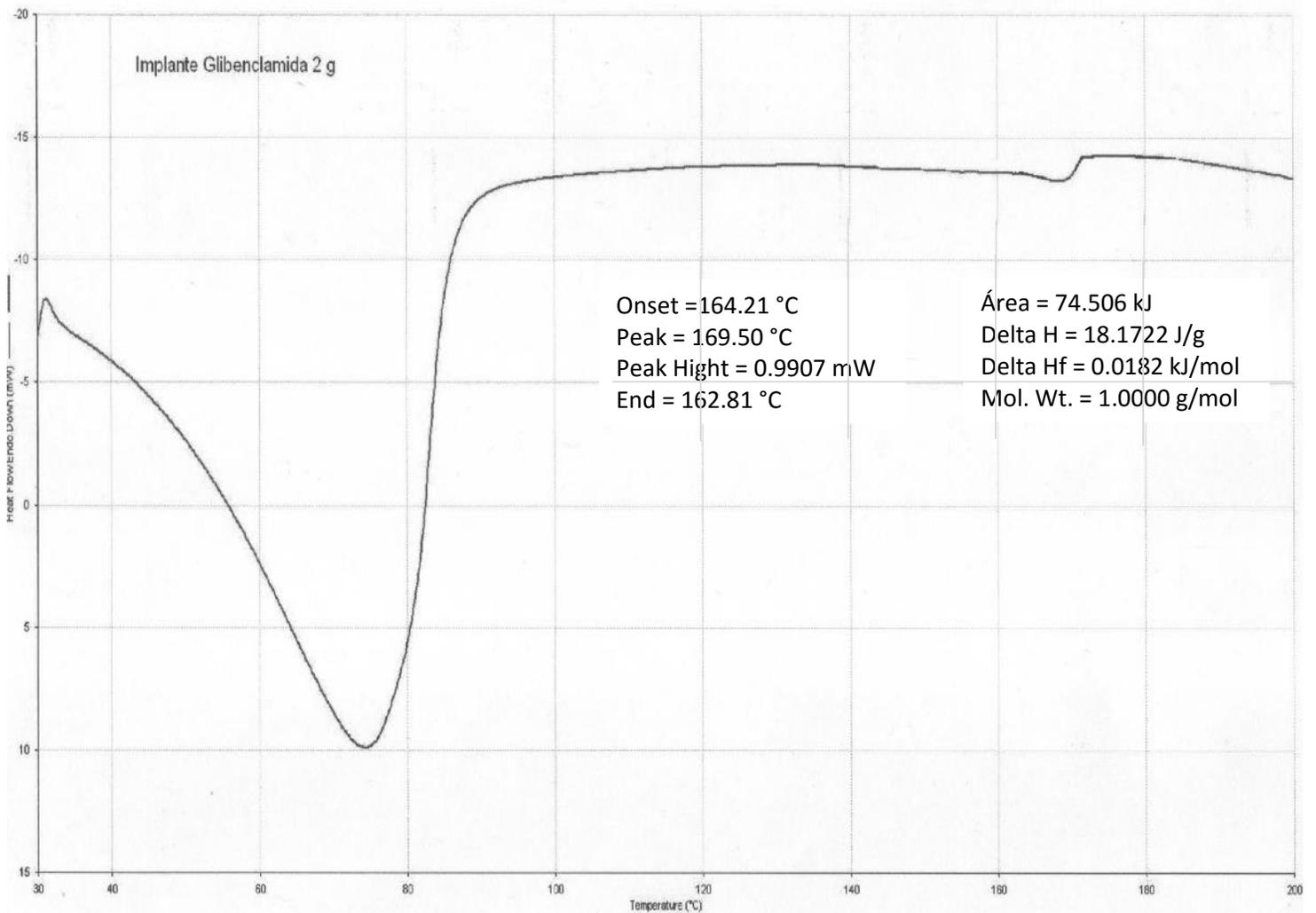


Figura 5. Termograma de matrices monolíticas con 2g de glibenclamida

7.1.2 Dureza

Otra prueba de control de calidad que se realizó fue la prueba de dureza y en el cuadro 4 se pueden apreciar los datos obtenidos para los monolitos sol gel de glibenclamida.

Cuadro 4. Dureza de monolitos sol gel con 2g de glibenclamida.
1.8 Kp
1.8 Kp
1.6 Kp
1.6 Kp
1.8 Kp
CV=6.4%

La dureza en los monolitos sol gel indica el grado de cohesión entre las partículas que lo componen, por lo que es importante considerarlo ya que, con esta prueba, se puede localizar un posible problema de liberación del fármaco, es decir, si el monolito cuenta con una dureza elevada significaría que la cohesión existente entre el fármaco y el gel podría ser muy grande por lo que afectaría la liberación del fármaco produciendo que éste no se entregue en la dosis necesaria al paciente o simplemente que no haya liberación, por otra parte, si la dureza fuera baja también se podría ver afectada la liberación ya que, como se espera que los monolitos de sol gel se utilicen como una tecnología de liberación modificada, el fármaco podría liberarse prematuramente poniendo en riesgo la salud de los pacientes, esto debido a la posibilidad de que los monolitos se quiebren con facilidad. Desafortunadamente para el caso de los

monolitos de sol gel, aún no existe una especificación establecida, pero en algunos estudios se ha encontrado que esta va a depender del grado de porosidad con la que cuente el monolito, ²⁴ por lo que en el estudio realizado únicamente se puede apreciar la variabilidad de la dureza entre ellos.

7.1.3 Humedad

Para la prueba de humedad se obtuvieron resultados presentados a continuación (cuadro 5):

Condiciones de secado del monolito	% de humedad
Secado a 110°C por 1h (lote 2)	30.86
Secado a 110°C por 2h (lote 1)	2.24

Se puede observar que el tiempo de secado, siendo el secado una etapa determinante para la formación de la red cristalina que conforma al monolito, influye en la cantidad de humedad que contienen los monolitos para cada lote.

Se encontró que la humedad del lote 2 es mayor que la del lote 1 lo cual puede indicar que, debido al alto porcentaje de humedad, los monolitos del lote 2 pudiesen presentar una pronta liberación del fármaco ya que en estudios realizados se ha observado que la humedad disminuye la velocidad de formación de la red cristalina del monolito, lo que no favorecería a la fabricación de una forma farmacéutica de liberación modificada.²⁵ Esta situación se vio reflejada a simple vista ya que, durante el estudio, al tomar los monolitos del lote 2 éstos se quebraban con facilidad dificultando su manipulación para los análisis debido a las grietas que

tenían en la superficie. Por otra parte los monolitos del lote 1 contaban con una estructura definida más estable, es decir, no contaba con grietas ni ralladuras en la superficie, lo que indica que su red cristalina estaba mejor formada debido al bajo porcentaje de humedad en él lo que le brinda una mejor encapsulación al fármaco.

7.2 Uniformidad de contenido

Después de realizar el tratamiento de los datos en los cuadros 6 y 7 se encuentran los porcentajes de contenido de los monolitos de sol gel de glibenclamida para la determinación de uniformidad de contenido.

Cuadro 6. Contenido de glibenclamida en monolitos secados durante 1 hora

No. de muestra	Peso de la muestra (mg)	Cantidad de glibenclamida teórico (mg)	Glibenclamida obtenida (mg)	Porcentaje de contenido (%)
1	66.74	9.99	9.02	90.22
2	66.79	10.001	8.8	88.04
3	36.147	9.997	8.57	85.71
4	36.19	10.02	7.94	79.40
5	36.09	10.002	8.13	81.32
6	36.011	9.98	8.73	87.23
7	36.122	10.01	7.87	78.72
8	36.13	10.02	7.98	79.78
9	44.30	10.10	9.05	90.42
10	44.28	9.99	8.41	84.04
			X	84.488
			S	4.4874
			C.V.	5.3113 %

Cuadro 7. Contenido de glibenclamida en monolitos secados durante dos horas

No. de muestra	Peso de la muestra (mg)	Cantidad de glibenclamida teórico (mg)	Glibenclamida obtenida (mg)	Porcentaje de contenido (%)
1	30.54	9.17	5.17	51.7
2	30.54	9.17	4.62	46.15
3	30.50	11.38	7.04	70.33
4	30.51	11.38	5.83	58.24
5	30.50	11.38	5.39	53.84
6	30.55	11.25	4.39	48.38
7	30.53	11.25	6.56	65.59
8	30.52	11.35	5.17	51.64
9	30.54	11.33	4.95	49.45
10	30.53	11.33	4.95	49.45
			X	54.477
			S	7.9035
			C.V.	14.508

Como se puede observar, en los cuadros 6 y 7 se tienen los porcentajes de contenido de las muestras monolíticas de sol gel de glibenclamida, fabricadas de acuerdo con la metodología, con los que se obtuvo un promedio de 84.48% de contenido para los monolitos secados durante una hora y 54.47% de contenido para los monolitos del secados durante dos horas. A pesar de que con los análisis anteriores se ha encontrado que el tiempo de secado ha sido determinante para la liberación del fármaco, también es importante destacar que otro factor que puede afectar en la determinación de uniformidad de contenido es el método de extracción utilizado, ya que el utilizar el mismo método para ambos lotes puede mostrar inconvenientes para el tratamiento de lotes fabricados en diferentes condiciones.

Cabe mencionar que durante la etapa de policondensación dentro del método sol gel las redes poliméricas inician su formación y, si esta se lleva a cabo de una manera rápida, el polímero es más voluminoso y ramificado además, cuando se utiliza un procedimiento de

secado térmico, el disolvente sale de los poros con mayor facilidad propiciando a que la red cristalina formada se tense cada vez más cuando disminuya la cantidad de disolvente dentro de sus poros.²⁶

Por lo anterior, se puede decir que los monolitos sometidos a un mayor tiempo de secado presentan mayor tensión en su red polimérica con respecto a los que se secan durante una hora y, por consecuencia, la extracción realizada no favorece la liberación del fármaco de la misma manera para ambos lotes. Por otra parte se debe tomar en cuenta que la existencia de poros ciegos dentro de los monolitos sol gel puede dificultar la liberación del fármaco.

Por otra parte, si se comparan los coeficientes de variación de ambos lotes, existe una mayor uniformidad de contenido en las muestras dsecadas durante una hora ya que como se mencionó anteriormente la tensión de la red polimérica puede ser menor debido al tiempo de secado, y por consecuencia el método de extracción dio mejores resultados ya que el fármaco pudo haber estado más disponible que en aquellos secados durante dos horas.

8. CONCLUSION

Se puede concluir que, con respecto al tiempo de secado, al tener un menor tiempo, la red polimérica no se forma completamente, por lo que se tiene una mayor disponibilidad del fármaco y esto conlleva a que el proceso de extracción utilizado puede ser más o menos eficiente, por lo que se presenta una uniformidad de contenido de los monolitos producidos, con poca variación entre ellos, esto debido precisamente a dicha disponibilidad.

Además, aun cuando la disponibilidad del fármaco sea más eficiente a un tiempo de secado menor, este tiene su desventaja, ya que al estar más disponible, ello podría significar que no se esté completamente encapsulado en el monolito y este a su vez no se pueda usar como una forma farmacéutica de liberación modificada.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holmes N, Robinson J, Tschesclog B. Diabetes mellitus: Guía para el manejo del paciente. Barcelona: Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. Secretaría de Salud. Programa de acción específico: Prevención y control de la Diabetes Mellitus 2013-2018. México: Secretaría de Salud; 2013.
4. Secretaría de Salud. Programa de acción específico 2007-2012: Diabetes Mellitus. México: Secretaría de Salud; 2008.
5. Organización mundial de la salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Washington: Organización panamericana de la salud; 2008.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care 2013; 36 Suppl 1: 567-74.
7. Reyes M, Benitez N, De la Pertosa S. Terapéutica farmacológica en diabéticos tipo 2 en el servicio de diabetes del hospital "Dr. José R. Vidal". Revista de posgrado de la vía cátedra de medicina 2008; (184): 10-3
8. Alfaro J, Simal A, Botella F. Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Sistema Nacional de Salud 2000; (24 2): 33-34.
9. Klein S, Wempe MF, Zoeller T, Buchanan NL, Lambert JL, Ramsey MG, et al. Improving glyburide solubility and dissolution by complexation with hydroxybutenyl-beta-cyclodextrin. [J Pharm Pharmacol](#). 2009;61(1):23-30.
10. Drug Bank [Página principal en Internet], Glyburide; Canadá: Computing Science & Biological Sciences. [Revisado el 23 Febrero 2014]; Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>
11. Chemspider [Página principal en Internet] Glibenclamide; USA: Royal Society of Chemistry. [Revisado el 25 Febrero 2014]; Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3368.html?rid=6a4ca0dc-6550-4017-ada3-55eaf00828c1>
12. Sweetman S, Editor. Martindale: The complete Drug reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
13. Florez J, Farmacología Humana. 3ed. Elsevier: España; 1997.
14. Christophe J, Kong L, Finnie KS, Calleja S, Hanna JV, Drabarek E, et al. Sol-Gel matrices for controlled release: from macro to nano using emulsion polymerisation Springer Science+Business Media 2008.
15. Segal D. Chemical Synthesis of Ceramic Materials. J. Matter Chem. 1997.

-
16. Ochoa Y, Ortegón Y, Rodríguez JE. Síntesis de TiO_2 , fase anatasa, por el método Sol-Gel: Estudio del efecto de la presencia de AcachH en el sistema. Rev. Fac. Ing. Univ Antioquia 2010;(52): 29-40.
 17. Palma MT, Acuña RH, Espinosa G, Hernández G. Estado del Arte del proceso sol-gel en México. Ciencia ergo sum 2010; 17(2): 183-8.
 18. Castañeda J. Fabricación de materiales amorfos y policristalinos con la ruta Sol-Gel. Boletín de la sociedad mexicana de física 2006; 20(1); 13-15.
 19. González J, Pérez JF, Ruiz F, Martínez JR. Vidrios SiO_2 nanocompuestos preparados por Sol-Gel: revisión. Red de revistas científicas de américa latina, el Caribe, España y Portugal 2000; (11): 1-16.
 20. MSDsalud[Página principal en Internet], vía oral; E.E.U.U: Merck & Co.[Revisado el 13 Marzo 2014]; Disponible en: http://www.msdsalud.es/-merckmanualhogar.aspx?u=/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_02/seccion_02_006.html
 21. Baena Y, Ponce D'León LF. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo*. Rev Colomb.Cienc. Quím. Farm 2008; 37 (1): 18-32.
 22. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10a ed. Secretaria de Salud Pública, Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos; 2012.
 23. Wright JD, Sol-Gel Materials: Chemistry and Applications. Advanced Chemistry Texts. Florida; 2001.
 24. Walter S, Soraru GD, Bréquel H, Enzo S. Microstructural and mechanical characterization of sol gel derived Si-O-C glasses. Journal of the European Ceramic Society 2002; 22 (13): 2389-2400.
 25. Salas Arcos VB. Efecto de diferentes parámetros de la fabricación de matrices sol-gel en su porosidad. México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2014.
 26. Martínez Díaz A, Sánchez Flores A. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación del sistema polimérico $\text{Al}_3\text{O}_2\text{-SiO}_2\text{-TiO}_2$ obtenido a partir del proceso sol-gel (Tesis de licenciatura). México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2001.