



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

“MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE LA  
GLIBENCLAMIDA CONTENIDA EN MONOLITOS SOL-  
GEL DE SILICIO SOMETIDOS A TEMPERATURAS  
MODERADAS DE SECADO”.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

HERNÁNDEZ MORALES DAVID ISMAEL

DIRECTOR: DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

ASESOR: MASS. CYNTHIA ESPINOSA CONTRERAS



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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

## Agradecimiento

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme tener un crecimiento profesional y personal dentro de sus aulas, las cuales son fuentes de inagotable de conocimiento científico, social y cultural.

Agradecimiento enorme al Dr. Vicente Jesús Hernández Abad, a la Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González, a la MASS. Cynthia Espinosa Contreras y al QFB. José Ignacio Vazquez, por su amistad, consejo, tiempo, guía y atención para la realización de este proyecto y permitirme pertenecer a los Laboratorios de Investigación Farmacéutica.

A mis sinodales y revisora por el tiempo y esfuerzo dedicado a la revisión del proyecto y por sus acertados comentarios y crítica.

A mis compañeros de laboratorio Frida, Sandra, Miguel, Brenda, Anilu y en especial a mi amigo Jorge Silva por su apoyo y tiempos divertidos en el laboratorio durante las horas de trabajo

Un agradecimiento especial al Instituto de Física de la UNAM por su apoyo para la realización de pruebas involucrando a las áreas de catálisis y microscopia electrónica.

## Dedicatoria

A mis amados padres José de Jesús Hernández García y Bertha Morales Salazar, por su infinito amor, lecciones, consejos, apoyo, recursos y por ser los mayores pilares en mi vida, los cuales me ayudaron a mantenerme en este sueño cumplido y a los cuales agradezco el heredarme esa maravillosa virtud de nunca rendirme y siempre salir adelante, no importando adversidad.

A mi hermano Héctor Alejandro Hernández Morales, por ser un ejemplo desde que nací y lo seguiré siendo, mi compañero de vida y amigo, que siempre estará ahí cuando lo requiera y al cual sabe que lo quiero con todo mi corazón y espero me done un poco más de esa virtud que tiene que es la perseverancia.

A mi pareja Alejandra Ramírez por el apoyo, cariño, comprensión y momentos de diversión en lo personal y en la etapa universitaria. Gracias por ser esa chica incondicional que me hacía abrir los ojos y sobre todo por creer en mí cuando ni yo mismo creía.

A mis amigos los “Perros Industriales” Jorge, Omar, Daniel, Julio, Maat, Jesús y Luis por todas esas experiencias, risas, platicas y momentos de recreación vividos. Por esas charlas que nos hicieron, hacen y harán crecer de manera profesional pero sobre todo de manera personal.

También a mis amigos y amigas Alejandro, Juan, Sergio, Zaira, Miranda y a muchos otros los cuales sería injusto no mencionar. A los cuales les agradezco su amistad y haber compartido conmigo risas, tensiones, diversión, momentos de recreación en la mayoría de la etapa universitaria.

Una mención especial a mí siempre compañero Samuel Arizmendi que desde que lo conocí, sabía que me apoyaría en todo, gracias por tu amistad incondicional amigo mío.

A mi familia en general por su siempre atención conmigo y cariño mostrado en éste tiempo y sobre todo a mis abuelos los cuales me cuidan y agradezco a los maravillosos padres que me dieron.

# Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 GLIBENCLAMIDA.....	10
2.1.1 <i>Sulfonilureas</i> .....	10
2.1.2 <i>Farmacocinética y farmacodinamia de la glibenclamida</i> .....	11
2.1.3 <i>Formulaciones de glibenclamida</i> .....	11
2.1.4 <i>Reacciones adversas</i> .....	12
2.2 MECANISMOS DE LIBERACIÓN.....	13
2.3 FORMAS FARMACÉUTICAS TRANSDÉRMICAS.....	14
2.3.1 <i>Sistemas monolíticos</i> .....	16
2.3.2 <i>Sistemas matriciales</i> .....	16
2.3.3 <i>Matriz (tipo monolítica) Sistema no degradable</i> .....	18
2.4 PROCESO SOL-GEL.....	18
2.4.1 <i>Dependencia del pH</i> .....	20
2.4.2 <i>Etapas de condensación e hidrólisis</i> .....	22
2.4.3 <i>Hidrólisis</i> .....	23
2.4.4 <i>Condensación</i> .....	24
2.4.5 <i>Etapas de gelificación</i> .....	26
2.4.6 <i>Etapas de secado</i> .....	27
2.4.7 <i>El secado como operación unitaria</i> .....	29
2.5 LIBERACIÓN DEL FÁRMACO.....	30
2.5.1 <i>Difusión</i> .....	32
2.5.2 <i>Porosidad</i> .....	32
3. OBJETIVOS.....	34
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	34
4. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	35
5. HIPÓTESIS.....	37
6. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	38
7. DIAGRAMA DE FLUJO.....	40
8. MATERIALES Y REACTIVOS.....	41
9. METODOLOGÍA.....	44
9.1 FABRICACIÓN DE UN LOTE DE 100 mL DE MONOLITOS SOL-GEL DE GLIBENCLAMIDA.....	44
9.2 VALORACIÓN DE GLIBENCLAMIDA CONTENIDA EN MONOLITOS SOL-GEL.....	44
9.3 CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE MONOLITOS SOL-GEL DE GLIBENCLAMIDA... 46	
9.3.1 <i>Comparación de los perfiles de disolución</i> .....	48
9.4 DETERMINACIÓN DE % DE HUMEDAD DE LOS MONOLITOS SOL-GEL.....	48
9.5 DETERMINACIÓN DE DUREZA DE LOS MONOLITOS SOL-GEL.....	48
9.6 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) DE LOS MONOLITOS SOL-GEL.....	49
9.7 ANÁLISIS BRUNAUER-EMMETT-TELLER (BET) DE LOS MONOLITOS SOL-GEL.....	49
9.8 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB) DE LOS MONOLITOS SOL-GEL.....	50
10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52

<b>10.1 VALORACIÓN .....</b>	<b>52</b>
<b>10.2 DUREZA.....</b>	<b>53</b>
<b>10.3 PORCENTAJE DE HUMEDAD .....</b>	<b>55</b>
<b>10.4 ANÁLISIS BET .....</b>	<b>57</b>
<b>10.5 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB).....</b>	<b>60</b>
<b>10.6 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).....</b>	<b>64</b>
<b>10.7 DISOLUCIÓN .....</b>	<b>68</b>
<b>10.8 ANÁLISIS DE VARIANZA .....</b>	<b>70</b>
<b>11. CONCLUSIÓN. ....</b>	<b>73</b>
<b>12. REFERENCIAS.....</b>	<b>74</b>

## Índice de tablas

Tabla 1. Matrices Sol-Gel.....	38
Tabla 2. Criterios de estudios.....	39
Tabla 3. Equipos e instrumentos utilizados en los monolitos Sol-Gel.....	41
Tabla 4. Material utilizado en la fabricación y análisis de monolitos Sol-Gel.....	42
Tabla 5. Reactivos utilizados en la fabricación y análisis de monolitos Sol-Gel.....	43
Tabla 6. Contenido de glibenclamida en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas.....	53
Tabla 7. Dureza presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes a temperaturas de secado.....	54
Tabla 8. Porcentaje de humedad presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.....	56
Tabla 9. Resultados de BET y BJH proporcionados por el laboratorio de catálisis del Instituto de Física de la UNAM.....	58
Tabla 10. Cinética de liberación de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.....	69
Tabla 11. Disolución de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.....	69
Tabla 12. Análisis de varianza entre todas las condiciones de secado.....	71
Tabla 13. Análisis de varianza entre 50 y 55 °C.....	71
Tabla 14. Análisis de varianza entre 55 y 60 °C.....	72

## Índice de figuras

Figura 1. Estructura molecular de Glibenclamida .....	10
Figura 2. Sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de una matriz polimérica.....	14
Figura 3. Curvas típicas de plasma resultantes del empleo de: a) Tableta convencional, b) Preparado de liberación lenta y c) Sistemas de liberación transdérmica .....	15
Figura 4. Policondensación del Sol-Gel según las condiciones de pH utilizado .....	27
Figura 5. Contracción debida a las fuerzas superficiales en poros de diferentes tamaños durante el secado.....	28
Figura 6. Los poros de distintos radios pueden provocar una diferencia de presión, está conlleva a una fractura estructural, debida por la evaporación rápida del disolvente .....	30
Figura 7. a) Monolito Sol-Gel sometido a 50 °C, b) Monolito Sol-Gel sometido a 55 °C, c) Monolito Sol-Gel sometido a 60 °C .....	56
Figura 8. Isoterma de matriz monolítica secada a 50 °C .....	59
Figura 9. Isoterma de matriz monolítica secada a 55 °C .....	59
Figura 10. Isoterma de matriz monolítica secada a 60 °C .....	60
Figura 11. Imágenes obtenidas por MEB bajo las condiciones de 5 KV, a 1 µm y un WD de 7-7.3 y un aumento de 20,000X .....	61
Figura 12. Imágenes obtenidas por MEB bajo las condiciones de 5 KV, a 1 µm y un WD de 7-7.3 y un aumento de 20,000X. ....	63
Figura 13. Termograma de glibenclamida en calorimetría diferencial de barrido .....	65
Figura 14. Termograma de blanco de monolito en calorimetría diferencial de barrido.....	65
Figura 15. Termograma de monolito secado a 50°C en calorimetría diferencial de barrido.....	66
Figura 16. Termograma de monolito secado a 55°C en calorimetría diferencial de barrido.....	67
Figura 17. Termograma de monolito secado a 60°C en calorimetría diferencial de barrido.....	67
Figura 18. Perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel de glibenclamida sometidos a diferentes condiciones de secado.....	70
Gráfico 1. Dureza en función de la temperatura de secado.....	55



## 1. Introducción

La diabetes mellitus es un problema de salud pública en constante ascenso en la mayor parte del mundo. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en 2013 alrededor de 382 millones de personas tenían esta enfermedad, de las cuales el 80% vivían en países de ingresos medios y bajos. Según la OMS en 2014, el 8.5% de los adultos (18 años o mayores) la padecía. En 2015 fallecieron 1,6 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y los niveles altos de glucemia fueron la causa de otros 2,2 millones de muertes en 2012. En todo el mundo, México se posiciona como el 6° país con mayor número de personas entre 20 y 79 años de edad con diabetes. Esta es una de las principales causas de muerte en México, para el 2014 más de 4 millones de personas fueron diagnosticadas de los cuales el 80% recibe un tratamiento y de las cuales el 25% tiene un control metabólico adecuado.

Para poder seguir un tratamiento adecuado contra la diabetes mellitus se han formulado formas farmacéuticas que se administran por vía oral, las cuales tienen principios activos hipoglucemiantes, como la glibenclamida, que es una sulfonilurea de segunda generación que estimula a las células pancreáticas a secretar insulina, la glibenclamida es actualmente el hipoglucemiante más prescrito.

Aunque el tratamiento con glibenclamida se encuentra disponible en formas farmacéuticas de liberación convencional, la concentración que contienen de fármaco, aunada a su mecanismo de liberación, generan efectos adversos, uno de ellos es la hipoglucemia. Actualmente no existe un sistema farmacéutico de liberación modificada lo que ayudaría a reducir la hipoglucemia, ya que, gracias a su mecanismo de liberación, la dosificación es controlada.

Las matrices monolíticas sintetizadas a partir de precursores de óxidos de silicio como lo es el Tetraetil-ortosilicato (TEOS), tienen propiedades fisicoquímicas y estructurales que las hacen idóneas para ser un vehículo de liberación modificada de principios activos y llevan a cabo un efecto terapéutico con menos riesgos de

efectos secundarios. La síntesis de las matrices se puede llevar a cabo mediante catálisis básica o ácida y esta puede alterar la estructura de la red polimérica del gel. Sin embargo, uno de los procesos más críticos en la obtención de las matrices monolíticas es el secado, ya que, a diferentes condiciones de secado, se obtendrán geles con diferentes estructuras y tamaño de poros, lo que afecta directamente a la liberación del fármaco añadido.

En este proyecto se formularon matrices monolíticas Sol-Gel con un proceso de secado convencional, el cual no afectará a la estructura ni las propiedades fisicoquímicas, ya que, en estudios anteriores, se ha determinado que a una temperatura de secado de 60 °C en un tiempo de siete días, se presenta una liberación modificada de la glibenclamida.

## 2. Marco teórico.

### 2.1 Glibenclamida.

La Glibenclamida (gliburida, Figura 1) es una sulfonilurea de segunda generación que estimula las células beta del páncreas y hace que aumente la liberación de la insulina preformada, acción que depende de su unión a una porción receptora del complejo que regula la entrada de potasio en las células beta del páncreas. Se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, no dependiente de insulina.<sup>1</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes que se presentan con este fármaco son manifestaciones de hipoglucemia, náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea.<sup>1</sup>

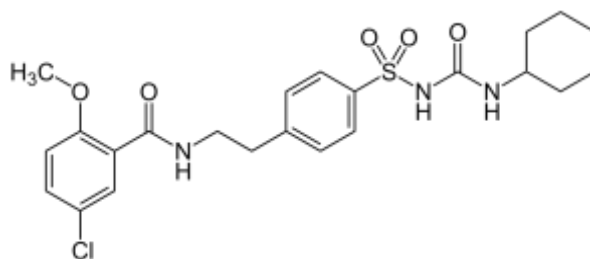


Figura 1. Estructura molecular de Glibenclamida.<sup>2</sup>

La Glibenclamida es un polvo blanco, cristalino, incoloro y prácticamente sin sabor. Es altamente lipofílica y su punto de fusión es entre 168-174 °C.<sup>2</sup>

La Glibenclamida es casi insoluble en agua y éter; 330 partes solubles en etanol, 36 partes para cloroformo y 250 partes en metanol.<sup>2</sup>

#### 2.1.1 Sulfonilureas

Las sulfonilureas son fármacos insulinosecretores que actúan en receptores específicos de la célula  $\beta$  pancreática. Según su estructura y en relación con la potencia de acción, se distinguen en sulfonilureas de primera generación (tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida y tolazamida) y de segunda generación (glibenclamida, glipizida, glibornurida, gliquidona, gliclazida y glimepirida).<sup>3</sup>

### **2.1.2 Farmacocinética y farmacodinamia de la glibenclamida**

La glibenclamida estimula la secreción de insulina por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans mediante el siguiente mecanismo:

- a) Las sulfonilureas se unen a un receptor de la membrana del complejo de canales de potasio dependientes de ATP ( $K_{ATP}$ ), denominado receptor de sulfonilureas (SUR1) e inhiben su actividad. La inhibición de los canales causa despolarización de la membrana celular.
- b) Esto genera la entrada de calcio a través de canales dependientes de voltaje, con lo cual aumenta la concentración de calcio intracelular y se induce la secreción de insulina (mediante exocitosis).

La glibenclamida se administra por vía oral y se absorbe de manera eficaz en el tubo digestivo, aunque conviene recordar que los alimentos y la hiperglucemia inhiben la motilidad gastrointestinal y retrasan su absorción. Se une a proteínas plasmáticas en un 70%, especialmente a la albumina, lo que implica interacciones con otros fármacos. Posee una vida media de eliminación de 3-5 horas y ejerce su efecto hipoglucemiante durante 12-24 horas.

Se metaboliza en hígado y genera metabolitos parcialmente activos que se eliminan por la orina y, en menor proporción por la bilis, por lo que debe manejarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.<sup>4,5</sup>

### **2.1.3 Formulaciones de glibenclamida**

El tratamiento con glibenclamida se encuentra disponible en formas farmacéuticas sólidas de administración oral de dos tipos de formulación: una formulación de tabletas de liberación inmediata (liberación convencional) disponible en dosis de 1.25, 2.5 y 5 mg, con una posología habitual de 1.25-20 mg/día y una formulación de tabletas de glibenclamida micronizada disponible en tabletas divisibles de 1.5, 3 y 6 mg. Estas últimas diseñadas para mejorar la biodisponibilidad y la administración de una dosis menor a la habitual de 0.75-12 mg/día.<sup>6,7</sup>

La glibenclamida es un fármaco muy utilizado en México, que representa el hipoglucemiante más prescrito en monoterapia, con un 52.8%.<sup>8</sup> Además, está actualmente incluido en el cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) dentro del grupo no. 5 de medicamentos destinados a endocrinología y metabolismo.

Actualmente no existe un sistema farmacéutico de liberación modificada de glibenclamida, aunque en el mercado se encuentra disponible un sistema de liberación prolongada de glipizida y glicazida, sin embargo, estos fármacos no muestran ventaja terapéutica alguna frente a la glibenclamida.<sup>7</sup>

#### **2.1.4 Reacciones adversas**

La glibenclamida tiene pocos efectos adversos como son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, el incremento paulatino de peso siendo el más importante su potencial a generar hipoglucemia. Es recomendable su utilización en pacientes que no presenten falla renal o hepática.<sup>3, 7</sup>

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la hiperglucemia es siempre producto de un desequilibrio entre la cantidad necesaria de insulina para regular los procesos metabólicos y la cantidad de esta secretada por las células beta del páncreas, el usar una dosis mayor a 20 mg/día puede generar un empeoramiento en hiperglucemia.<sup>7</sup>

La formulación de un sistema de liberación modificado de glibenclamida, ayudaría a reducir la hipoglucemia que causan las formulaciones convencionales, ya que gracias a su duración prolongada y a su especificidad a receptores  $\beta$  del páncreas tendría un mayor efecto terapéutico que la formulación de liberación prolongada que existe en el mercado.

## 2.2 Mecanismos de liberación

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo normalmente un material polimérico. La liberación está prácticamente controlada a partir de las propiedades del polímero y también de factores del entorno como el pH.

La liberación controlada trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo.<sup>8</sup> Después de diversos estudios realizados sobre los sistemas de liberación controlada, se puede decir que existen cuatro mecanismos generales de liberación, los cuales son (Figura 2):

- 1) Sistemas controlados por difusión. La cantidad del producto que llega a la zona determinada se controla mediante un fenómeno de difusión del compuesto, directamente a través de la estructura molecular del polímero o a través de macro o microporos. Tienen dos sistemas
  - Sistemas de depósito (Sistemas con núcleo)
  - Sistemas de matrices (Dispositivos monolíticos)
- 2) Sistemas controlados químicamente. Aquellos sistemas en los que la dosificación está ligada a una reacción química.
- 3) Sistemas activados por un disolvente. Son matrices poliméricas o sistemas con depósito donde la liberación es controlada por la penetración de un disolvente, vía osmosis o hinchamiento.
- 4) Sistemas controlados bioerosionables. El compuesto activo se encuentra disperso en un material polimérico, el cual se va erosionando con el tiempo, permitiendo así la liberación del fármaco.

Independientemente del mecanismo de liberación, el coeficiente de difusión del agente bioactivo a través del polímero depende de los parámetros estructurales y morfológicos del mismo, así como de la concentración de soluto en él. Una de las actividades laboriosas en el campo de la tecnología de la liberación controlada,

reside en el desarrollo de formulaciones poliméricas (tipo matriz) capaces de liberar fármacos a velocidad constante durante un tiempo determinado.<sup>9</sup>

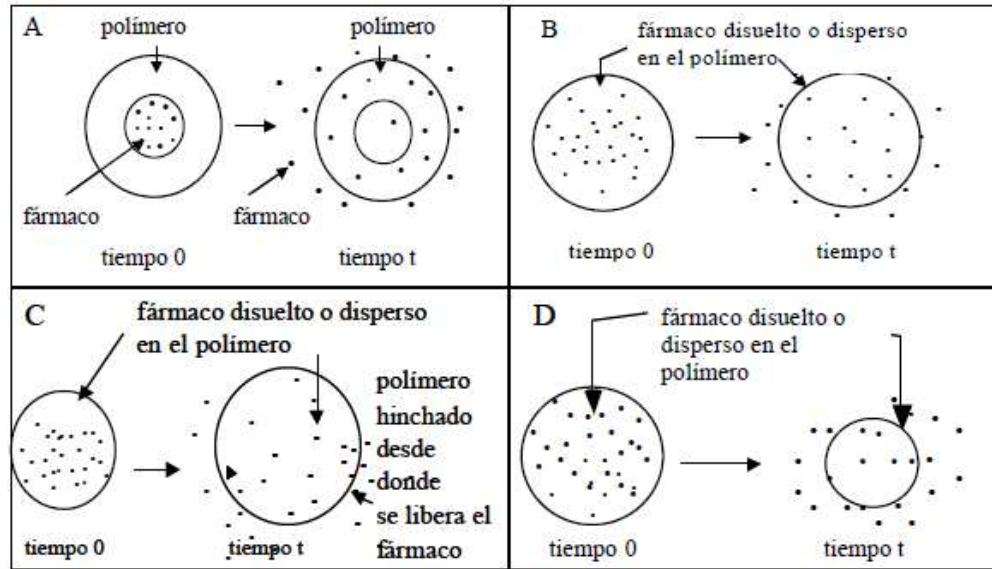


Figura 2. Sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de una matriz polimérica: a) Sistema de liberación controlada por núcleo interno, b) Sistema monolítico de liberación controlada, c) Sistema monolítico de liberación controlada por hinchamiento y d) Sistema bioerosionable.<sup>9</sup>

### 2.3 Formas farmacéuticas transdérmicas

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) propiamente dichos son sistemas de liberación sostenida (controlada); su objetivo es el de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante.<sup>10</sup>

En la actualidad esta vía de administración se aplica a numerosos fármacos cuya magnitud molecular y propiedades fisicoquímicas lo permiten.

Existen diferentes estructuras que actúan como barrera para la penetración de fármacos: la capa epicutánea (un manto ácido y una capa acuosa), la capa

electrolítica subcórnea, la epidermis, la unión dermoepidérmica, la dermis y la unidad pilocebácea.<sup>10</sup>

Los sistemas que se han desarrollado, regulan la penetración a través de la piel conjugando la permeabilidad y la regulación de liberación del principio activo. La absorción de los fármacos a través de la piel es muy compleja y ocurre en varias etapas:

- 1) Liberación del principio activo y difusión hasta la superficie cutánea, condicionado por las características del principio activo
- 2) Penetración en la capa superficial y permeabilización en la epidermis
- 3) Incorporación a la micro circulación dérmica

La liberación transdérmica ofrece ventajas tales como: la liberación controlada; evitar el efecto metabólico de primer paso; duración de acción prolongada (Figura 3).<sup>8</sup>

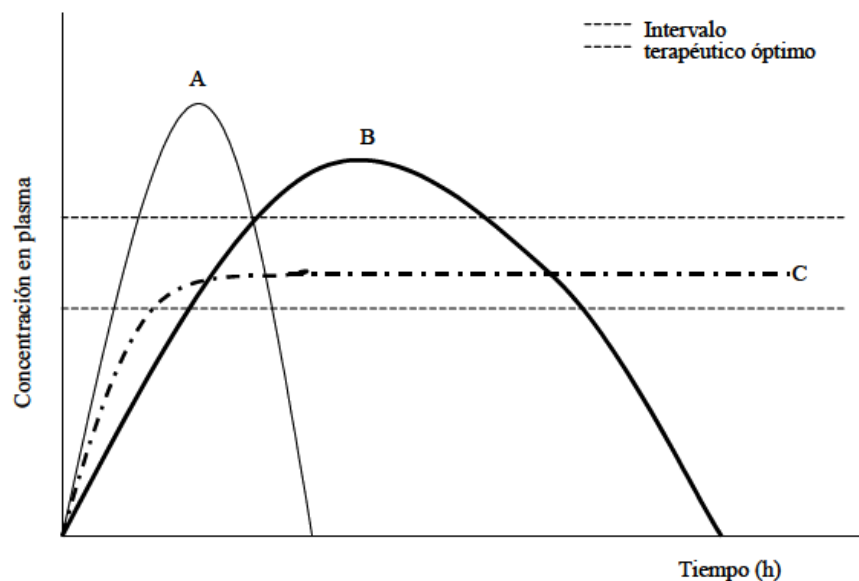


Figura 3. Curvas típicas de plasma resultantes del empleo de: a) Tableta convencional, b) Preparado de liberación lenta y c) Sistemas de liberación transdérmica.<sup>8</sup>



### **2.3.1 Sistemas monolíticos**

En los sistemas monolíticos, el fármaco se incorpora físicamente a una matriz polimérica y se libera al ambiente circundante como bioerosionadores de polímeros. Al describir la liberación de los fármacos a partir de tales sistemas, es necesario considerar tanto la erosión del polímero como la difusión del fármaco. Si la movilidad del fármaco en la matriz es tal que es posible una liberación difusional rápida, su cinética de liberación será de primer orden. La liberación de orden cero requiere que el proceso de erosión se limite a la superficie del dispositivo sólido y que el fármaco esté altamente inmovilizado en la matriz. Aunque la erosión superficial es difícil de lograr, tales sistemas tienen varias ventajas significativas. Entre estos se encuentran la capacidad de controlar la velocidad de administración del fármaco simplemente variando la carga del fármaco dentro de la matriz, controlando la vida útil del dispositivo, variando la dimensión física del dispositivo, y la capacidad de una matriz para administrar una variedad de agentes terapéuticos.<sup>11</sup>

### **2.3.2 Sistemas matriciales**

Dentro del alcance de este término general, hay una variedad de dispositivos de liberación controlada. Se incluyen entre ellos sistemas disueltos que se preparan a partir de una matriz que contiene un fármaco a la solubilidad de saturación del fármaco en el polímero y sistemas dispersos que contienen el fármaco dentro de una matriz a una concentración que excede en gran medida la solubilidad de saturación del fármaco en el polímero en este caso, se supone que el fármaco está presente como partículas sólidas discretas.<sup>11,12</sup> Esto implica que tras la lixiviación del fármaco, no existen canales o poros macroscópicos dentro de las matrices poliméricas. Otros dispositivos de liberación controlada incluyen sistemas de matriz dispersa en el yacimiento, que son análogos al sistema disperso, excepto que hay una capa de barrera en la superficie del dispositivo que es de menor permeabilidad a un medicamento que la matriz de polímero a granel y los sistemas de matriz porosa, que se preparan a partir de una dispersión de

partículas de fármaco y polímero preformado. En los sistemas de matriz porosa, se supone que, tras la lixiviación del fármaco, surgen poros o canales macroscópicos continuos a partir del desplazamiento del fármaco por el disolvente.

Una de las principales ventajas de los dispositivos de matriz en relación con otros tipos de sistemas de administración de fármacos de liberación controlada (por ejemplo, dispositivos de depósito) es la facilidad de fabricación. En general, los dispositivos de matriz se pueden preparar mezclando el fármaco como un polvo finamente dividido con el prepolímero. Esta mezcla luego se coloca en un molde apropiado y se deja curar. Esta técnica es especialmente útil para dispositivos de matriz de tipo disperso, siempre que la carga de fármaco inicial sea inferior a la solubilidad de saturación del fármaco en el polímero curado. La preparación de dispositivos de matriz de yacimiento es más complicada debido a la necesidad de incorporar la capa de barrera a la matriz.<sup>11, 13</sup>

La clasificación anterior debe tomarse para representar pautas generales. Es evidente, por ejemplo, que a medida que aumenta la carga de fármaco inicial, la matriz se volverá más porosa a medida que el fármaco se lixivia del polímero. En efecto, el volumen libre para el aumento de la difusión en el volumen vacío se reflejará por cambios en el coeficiente de difusión "eficaz" del fármaco en la fase de la matriz.

Además de los efectos que surgen de la carga de fármaco inicial, las características de liberación de una matriz de polímero también son una función de la geometría de la matriz. Este hecho surge debido a las variaciones en la naturaleza del gradiente de concentración dentro de la zona de depleción del fármaco en la matriz. Por ejemplo, en una matriz polimérica heterogénea que contiene un fármaco disperso, se forma una zona de depleción a medida que el fármaco se realiza a partir de la matriz. Para los dispositivos (por ejemplo, cilindros o esferas) en los que el área del límite de fármaco en retroceso disminuye con el tiempo, el flujo del fármaco seguirá una trayectoria que es perpendicular al límite de retroceso. Sin embargo, el volumen de la zona de agotamiento aumentará

radialmente desde la superficie, y el gradiente de concentración no será lineal dentro de la zona de agotamiento. Como consecuencia, las ecuaciones de velocidad de liberación dependen de la geometría del dispositivo.<sup>11, 13</sup>

### **2.3.3 Matriz (tipo monolítica) Sistema no degradable**

En un sistema de liberación del tipo matriz-polimérica, el fármaco se distribuye a través de una matriz polimérica. El fármaco puede disolverse o suspenderse en el polímero. Independientemente del estado físico de un fármaco en la matriz polimérica, la liberación del fármaco disminuye con el tiempo. En estos sistemas, las moléculas de fármaco pueden eluirse fuera de la matriz solo por disolución en el polímero circundante (si el fármaco está suspendido) y difusión a través de la estructura del polímero.

A medida que continúa la liberación del fármaco, las moléculas deben viajar una distancia mayor para llegar al exterior del dispositivo. Esto aumenta el tiempo de difusión requerido para la liberación del fármaco. Este aumento en el tiempo de difusión da como resultado una disminución en la velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo con el tiempo.<sup>11,14</sup>

### **2.4 Proceso Sol-Gel**

El proceso Sol-Gel es una ruta química que permite obtener materiales sólidos (amorfos y policristalinos) a partir de una solución coloidal (sol), de forma aparentemente sencilla, a partir de la cual se da la obtención de una red tridimensional (gel). El proceso se realiza en 3 pasos, los cuales son:

- 1.** Mezcla de los precursores (condensación).
- 2.** Gelificación.
- 3.** Secado.<sup>15</sup>

Entre los precursores más utilizados en la síntesis de recubrimientos sol-gel se encuentran los alcóxidos metálicos de fórmula química general  $M(OR)_n$  donde M es un metal o metaloide como Si, Ti, Zr, Al, Fe, B (entre otros), O un átomo de

oxígeno; R un grupo alquilo de la forma (C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub>); y n es la valencia del átomo metálico.<sup>16</sup>

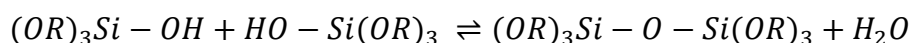
Los alcóxidos metálicos son precursores populares, normalmente los alcóxidos empleados suelen ser base silicio (Si (OR)<sub>n</sub>), gracias a su reactividad moderada comparada con otros metales, que hace más confortable el proceso de síntesis, dentro de los cuales se destaca el proceso de tetraetoxisilano (Si (OEt)<sub>4</sub>, TEOS), convencionalmente empleado en la síntesis de estructuras de sílice (SiO<sub>2</sub>) para catalizadores, membranas y fármacos.<sup>17,18</sup> Estos reaccionan fácilmente con el agua. La reacción se llama hidrólisis, porque un ion hidroxilo se une al átomo de metal, como en la siguiente reacción:



*Reacción 1. Hidrólisis de alcóxidos.*

El R representa un protón u otro ligando (si R es un alquilo, entonces -OR es un grupo alcóxido), y ROH es un alcohol; la línea (-) a veces se usa para indicar un enlace químico. Dependiendo de la cantidad de agua y del catalizador presente, la hidrólisis puede completarse (para que todos los grupos OR se reemplacen por OH), o detenerse mientras el metal se hidroliza parcialmente, Si (OR)<sub>4-n</sub>(OH)<sub>n</sub>.<sup>18</sup>

Dos moléculas parcialmente hidrolizadas pueden unirse en una reacción de condensación, como:



*Reacción 2. Condensación de Alcoxido.*

Por definición, la condensación libera una molécula pequeña, como agua o alcohol. Este tipo de reacción puede continuar construyendo moléculas más grandes y largas que contienen silicio gracias al proceso de polimerización.

Un polímero es una molécula enorme (también llamada macromolécula) formada por cientos o miles de unidades denominadas monómeros.

En este proceso se desarrolla mediante las reacciones químicas simultáneas, que son la hidrólisis y la condensación. Ambas reacciones pueden ocurrir mediante catálisis ácida o básica.<sup>17, 18</sup>

Mediante catálisis ácida se genera una hidrólisis lenta, donde la sílice tiende a formar moléculas lineales que están entrelazadas, posteriormente estas cadenas moleculares se enredan y forman ramas adicionales dando como resultado la gelación.

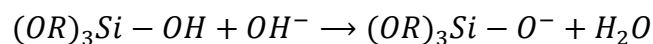
Mediante catálisis básica se genera una hidrólisis rápida, en la cual se forman grupos más fuertemente enlazados que se comportan como especies directas. De esta manera la gelación se presenta por enlazamiento de estos grupos, dando como resultados un producto con mayor porosidad.<sup>18</sup>

#### **2.4.1 Dependencia del pH**

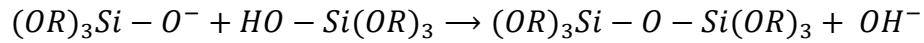
El proceso de polimerización transcurren en tres dominios de pH aproximados: menor < pH 2, pH 2-7 y mayor > pH 7. El pH 2 aparece como un límite, ya que el punto de carga es cero (PZC), donde la carga superficial es cero, y el punto isoeléctrico (IEP), donde la movilidad eléctrica de las partículas de sílice es cero, ambas están en el rango pH 1-3. El pH 7 aparece como un límite debido a que tanto la solubilidad de sílice como las velocidades de disolución se maximizan, por encima de pH 7 y porque las partículas de sílice se ionizan apreciablemente por encima de pH 7, de modo que el crecimiento de la partícula se produce sin agregación o gelificación.<sup>18</sup>

- Polimerización pH 2-7

Dado que los tiempos de gelificación disminuyen constantemente entre pH 2 y pH 6, generalmente se asume que por encima del IEP, la tasa de condensación es proporcional a  $[OH^-]$  como en la siguiente secuencia de reacción:



*Reacción 3. Polimerización rápida.*



*Reacción 4. Polimerización lenta.*

En cualquier distribución dada de especies de silicatos, los silanoles más ácidos son aquellos contenidos en las especies más altamente condensadas. Por lo tanto, la condensación de acuerdo con preferencia entre especies más altamente condensadas y especies neutrales menos altamente condensadas. Esto significa que la velocidad de dimerización es baja, pero una vez que se forman dímeros, reaccionan preferentemente con monómeros para formar trímeros que a su vez reaccionan con monómeros para formar tetrámeros. En este punto, la ciclación es rápida debido a la proximidad de los extremos de la cadena y al agotamiento sustancial de la población de monómeros. También se pueden formar trímeros cíclicos, pero los ángulos de enlace de Si-O-Si reducidos y la cepa asociada los hacen mucho menos estables en este rango de pH.<sup>18</sup>

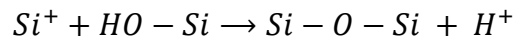
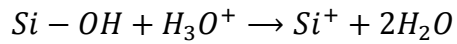
- Polimerización por encima de pH 7

Por encima de pH 7, la polimerización ocurre por el mismo mecanismo nucleofílico. Sin embargo, dado que es más probable que todas las especies condensadas estén ionizadas y, por lo tanto, mutuamente repulsivas, el crecimiento se produce principalmente mediante la adición de monómeros a partículas más altamente condensadas en lugar de la agregación de partículas.

Debido a la mayor solubilidad de la sílice y la mayor dependencia del tamaño de la solubilidad por encima de pH 7, el crecimiento de las partículas primarias continúa por la maduración de Ostwald. Las partículas crecen rápidamente a un tamaño que depende principalmente de la temperatura. Dado que el crecimiento se produce por la disolución de partículas más pequeñas y la deposición de sílice soluble en partículas más grandes, la velocidad de crecimiento depende de la distribución del tamaño de partícula. Los soles estables de grandes tamaños de partículas se pueden preparar y concentrar para uso industrial.<sup>18</sup>

- Polimerización por debajo de pH 2

Por debajo de pH 2, la velocidad de polimerización es proporcional a  $[H^+]$ . En ausencia de ion fluoruro, la solubilidad de la sílice por debajo de pH 2 es bastante baja (excepto  $< pH 0$ ), a acideces moderadas (pH 0-2) las especies de silicato no deben estar altamente ionizadas.

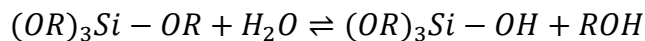


*Reacciones 5 y 6. Polimerizaciones a pH debajo de 2.*

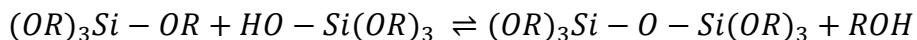
Por estas razones, es probable que la formación y agregación de partículas primarias ocurran juntas y que la maduración contribuya poco al crecimiento después de que las partículas exceden los 2 nm de diámetro. Las redes de gel en desarrollo están compuestas de partículas primarias muy pequeñas. Las trazas de F o la adición de HF disminuyen los tiempos de gelificación y producen geles similares a los formados por encima de pH 2. Como se analiza en la siguiente sección, F<sup>-</sup> y OH<sup>-</sup> son de tamaño similar y tienen la misma influencia en el comportamiento de polimerización.<sup>18</sup>

#### **2.4.2 Etapa de condensación e hidrólisis**

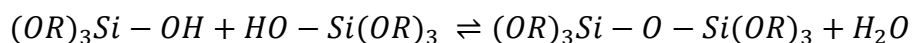
Los geles de silicato a menudo se sintetizan hidrolizando precursores de alcóxido tetrafuncionales monoméricos que emplean un ácido mineral (por ejemplo, HCl) o una base (por ejemplo, NH<sub>3</sub>) como catalizador. A nivel de grupo funcional, generalmente se usan tres reacciones para describir el proceso sol-gel:



*Reacción 7. Hidrólisis y esterificación.*



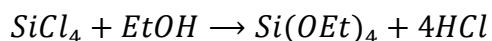
*Reacción 8. Condesación alcohólica.*



*Reacción 9. Condensación acuosa.*

- Moléculas precursoras

Los tetraalcoxisilanos más comunes utilizados en el proceso de sol-gel son tetraetoxisilano ( $Si(OC_2H_5)_4$ ) y tetrametoxisilano ( $Si(OCH_3)_4$ ), que se abrevian en la literatura como TEOS y TMOS, respectivamente. El método tradicional para preparar tetraalcoxisilanos es haciendo reaccionar tetraclorosilano con alcohol. Cuando se usa etanol anhidro, el producto es TEOS con cloruro de hidrógeno como subproducto.<sup>17, 18</sup>



*Reacción 10. Obtención de precursor (alcoxido).*

### 2.4.3 Hidrólisis

La hidrólisis se produce por el ataque nucleófilico del oxígeno contenido en el agua en el átomo de silicio, como se evidencia por la reacción del agua marcada isotópicamente con TEOS que produce solo alcohol no marcado en sistemas catalizados por ácido y base.



*Reacción 11. Hidrólisis de TEOS.*

Los tetraalcoxisilanos, organotrioxisilanos y diorganodialcoxisilanos se hidrolizan al exponerse al vapor de agua. La hidrólisis se facilita en presencia de agentes homogeneizantes (alcoholes, dioxina, THF, acetona, etc.) que son especialmente beneficiosos para promover la hidrólisis de silanos que contienen ligandos orgánicos o alcoxi voluminosos, tales como fenilfenoxisilano que, cuando está puro (sin diluir), permanece sin hidrolizar con la exposición al vapor de agua.<sup>18, 19</sup>



La hidrólisis es más rápida y completa cuando se emplean catalizadores. Aunque los ácidos minerales o el amoníaco se usan generalmente en el procesamiento de sol-gel, otros catalizadores conocidos son ácido acético, KOH, aminas, KF, HF, alcóxidos de titanio y alcóxidos y óxidos de vanadio. Muchos autores informan que los ácidos minerales son catalizadores más efectivos que las concentraciones equivalentes de base.<sup>18, 20</sup>

- Hidrólisis catalizada por ácido

En condiciones ácidas, es probable que el grupo alcóxido esté protonado en un primer paso rápido. La molécula de agua ataca desde atrás y adquiere una carga positiva parcial. La carga positiva del alcóxido protonado se reduce correspondientemente, lo que hace que el alcohol sea un mejor grupo saliente. El estado de transición decae por el desplazamiento del alcohol acompañado por la inversión del tetraedro de silicio.

- Hidrólisis catalizada por bases

En condiciones básicas, es probable que el agua se disocie para producir aniones nucleófilos de hidroxilo en un primer paso rápido. El anión hidroxilo luego ataca el átomo de silicio. Este mecanismo se ve afectado por factores estéricos e inductivos; sin embargo, los factores estéricos son más importantes porque el silicio adquiere poca carga en el estado de transición.

La hidrólisis ocurre únicamente por desplazamiento de un anión alcóxido, que puede ser ayudado por la unión de hidrógeno del anión alcóxido con el disolvente.<sup>18,20</sup>

#### **2.4.4 Condensación**

La polimerización para formar enlaces de siloxano ocurre por cualquiera de las reacciones de condensación productoras de alcohol o por una reacción de condensación productora de agua. Sin embargo, en soluciones de alcohol-agua normalmente empleadas en el procesamiento de sol-gel, la velocidad de

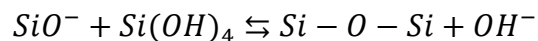
polimerización es menor que la de los medios acuosos, especialmente a bajo pH. Bajo estas condiciones, Iler propuso:

"Cuando la despolimerización es menos probable que ocurra de modo que la condensación sea irreversible y los enlaces de siloxano no se puedan hidrolizar una vez formados, el proceso de condensación puede generar policondensación clásica de monómero orgánico polifuncional que da como resultado una red molecular tridimensional. Debido a la insolubilidad de la sílice bajo estas condiciones, el polímero de condensación de las cadenas de siloxano no puede sufrir una reorganización en partículas."

La secuencia de reacciones de condensación en sistemas sol-gel donde dependiendo de las condiciones, puede resultar un espectro completo de estructuras que van desde redes moleculares a partículas coloidales.<sup>18, 20</sup>

- Condensación catalizada por base.

El mecanismo más ampliamente aceptado para la reacción de condensación implica el ataque de un silanol desprotonado nucleófilo en una especie de silicato neutro como lo propone Iler para explicar la condensación en sistemas de silicatos acuosos:



*Reacción 12. Condensación de catalizada por base.*

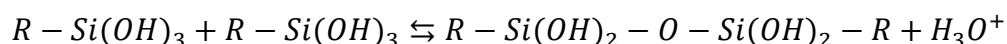
Esta reacción se produce por encima del punto isoeléctrico de la sílice (menor > pH 1.5-4.5, dependiendo del grado de condensación de la especie de silicato), donde los silanoles superficiales se pueden desprotonar dependiendo de su acidez. La acidez de un silanol depende de los otros sustituyentes en el átomo de silicio. Cuando el OR básico y OH se reemplazan por OSi, la densidad electrónica reducida en Si aumenta la acidez de los protones en los silanoles restantes. Por lo tanto, los mecanismos de Iler favorecen las reacciones entre especies más grandes y más altamente condensadas, que contienen silanoles ácidos, una especie más pequeña y menos débilmente ramificada. La tasa de condensación

se maximiza cerca del pH neutro donde existen concentraciones significativas de silanoles tanto protonados como desprotonados. Se observa una tasa mínima cerca del punto isoeléctrico.<sup>18,21</sup>

En general, se cree que el mecanismo de condensación catalizado por bases implica intermedios de silicio penta o hexacoordinados o estados de transición.

- Condensación catalizada por ácido.

Debido a que, en los sistemas acuosos de silicato, se observa que los tiempos de los geles disminuyen por debajo del punto isoeléctrico de la sílice, generalmente se cree que el mecanismo de condensación catalizado por ácido implica una especie de silanol protonado. La protonación del silanol hace que el silicio sea más electrófilo y, por lo tanto, más susceptible al ataque nucleofílico. Por lo tanto, las reacciones de condensación pueden ocurrir preferentemente entre especies neutras y silanoles protonados situados en monómeros, grupos terminales de cadenas, etc.<sup>18,21</sup>



*Reacción 13. Condensación catalizada por ácido.*

#### **2.4.5 Etapa de gelificación**

La etapa de gelificación se caracteriza por la formación de una fase continua, compuesta por una matriz porosa interconectada extendida a todo el volumen de la dispersión coloidal, por lo cual retiene mecánicamente al solvente en su interior a través de las fuerzas capilares e interacciones atractivas con la superficie. La matriz es el resultado de la asociación de las partículas primarias del sol a través de reacciones de condensación originadas por colisiones entre éstas, formación de puentes de hidrógeno y fuerzas de atracción como Van der Waals y dipolo-dipolo (Figura 4).<sup>17,22</sup>

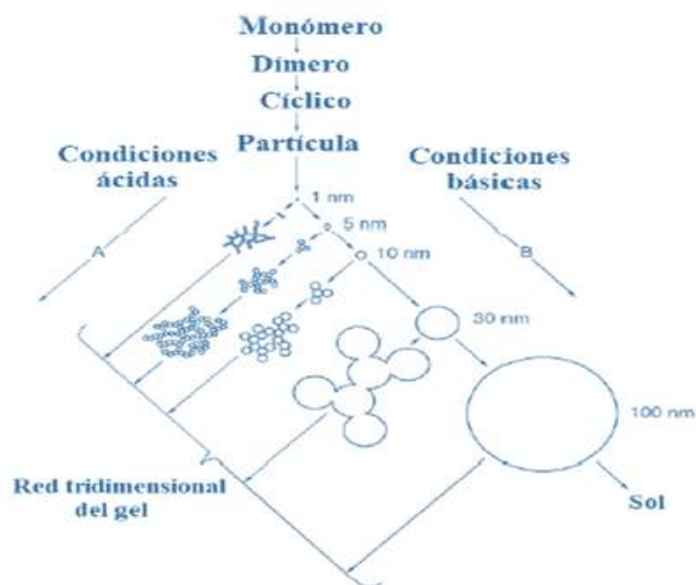


Figura 4. Policondensación del Sol-Gel según las condiciones de pH utilizado.<sup>15</sup>

#### 2.4.6 Etapa de secado

El proceso de secado de un material poroso se puede dividir en varias etapas. Al principio, el cuerpo se contrae en una cantidad igual al volumen de líquido que se evapora, y la interfaz líquido-vapor permanece en la superficie exterior del cuerpo. La segunda etapa comienza cuando el cuerpo se vuelve demasiado rígido para contraerse y el líquido retrocede al interior, dejando poros llenos de aire cerca de la superficie. Incluso cuando el aire invade los poros, sigue ocurriendo desde la superficie del cuerpo. Eventualmente, el líquido se aísla en bolsas y el secado puede proceder solo por la evaporación del líquido dentro del cuerpo y la difusión del vapor hacia el exterior (Figura 5).<sup>17, 18</sup>

El secado del gel es una etapa muy importante en el proceso de producción de los geles de carbono debido a que las condiciones de secado permiten obtener geles con diferentes propiedades texturales y con diferente nombre.<sup>20</sup> Así, cuando el secado se realiza en condiciones subcríticas, es decir, por simple evaporación del disolvente, al gel orgánico obtenido se le llama xerogel. Cuando la eliminación del

disolvente se realiza a una alta temperatura y presión, es decir, en condiciones supercríticas, al gel de carbono producido se le denomina aerogel; mientras que se conoce como criogel cuando el secado del gel obtenido se realiza en condiciones criogénicas, es decir, cuando el disolvente se congela y se elimina por sublimación.<sup>23</sup>

Dado que el secado por evaporación tiene una reputación destructiva de la textura debido a las fuerzas capilares ejercidas sobre los poros durante el secado, los geles orgánicos se secan generalmente por secado supercrítico.<sup>24</sup>

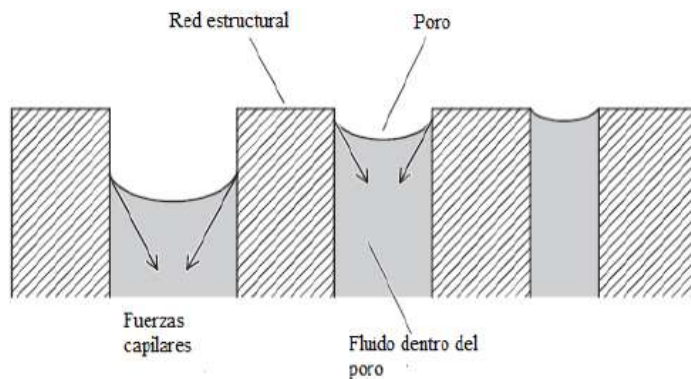


Figura 5. Contracción debida a las fuerzas superficiales en poros de diferentes tamaños durante el secado.<sup>15</sup>

Para los geles de silicato, la red de gel está formada por partículas primarias esféricas relativamente lisas con radios de 10-50 nm. Los geles catalizados con base y TEOS están formados por partículas primarias relativamente grandes. En el caso de geles catalizados con ácido y TEOS, la red de gel está formada por cadenas entrelazadas de monómeros de sílice.<sup>25</sup>

Durante el proceso de secado, la red de gel se contrae debido a las fuerzas capilares inducidas por los meniscos aire-líquido formados en la masa de gel. El grado de contracción depende del radio de poro característico en el gel, así como de la rigidez de la red de gel. Para los geles catalizados con base y TEOS, la contracción ocurre dentro de la partícula primaria mientras que los mesoporos

entre las partículas permanecen relativamente estables debido a sus radios más grandes. En el caso de geles catalizados con ácido y TEOS, la contracción de la red elástica conduce al sólido microporoso con muy poca mesoporosidad.<sup>25, 26</sup>

Los monolitos Sol-Gel con menor tamaño de poro, presentan un área específica mayor y viceversa. Para describir la naturaleza de los sólidos porosos se ha clasificado el tamaño de poro según su diámetro, los monolitos Sol-Gel se ubican en el rango de 2-50 nm que describe a los materiales que presentan mesoporos. Las matrices monolíticas secadas a 60 °C presentan microporos de un rango de 0-2 nm, pero también presentan mesoporos. Sin embargo, para matrices secadas a temperatura ambiente, 90 y 110 °C presentan comportamientos similares entre ellas con estructuras mesoporosas.<sup>27</sup>

La temperatura en el proceso de secado provocará que la estructura de la matriz monolítica se vea afectada, haciendo que estructura porosa sea más reducida o amplía según la temperatura empleada, y, por ende, la liberación de un fármaco se verá afectado.

#### **2.4.7 El secado como operación unitaria.**

Las operaciones unitarias se pueden definir como una serie de acciones que realizarán las adecuaciones y/o transformaciones de las materias implicadas de un proceso físico o químico, con el objetivo de modificarlas en una forma más útil para nuestros fines.<sup>28</sup>

El secado es una operación unitaria de transmisión simultánea de materia y calor la cual se puede dar de 2 formas por medio de una evaporación en donde la presión de vapor de la humedad del sólido es igual a la presión atmosférica, y la vaporación en donde el secado es realizado por convección, pasando aire caliente sobre el producto.<sup>29</sup>

Por lo regular, la etapa de secado es la fase final en un proceso de fabricación, este es el caso para los monolitos Sol-Gel, en la cual, el secado es una etapa crítica, ya que debido a las condiciones a las cuales se evapore el solvente de la

matriz porosa, el xerogel obtenido tendrá características únicas en su estructura porosa.

Este cambio en su estructura del monolito se debe principalmente a que una evaporación rápida del disolvente genera una presión mayor en los capilares, haciendo que colapse la estructura porosa.

Este colapso en la estructura interna provocaría que haya poros demasiados grandes, haciendo que el mecanismo de liberación se vea modificado, debido a que el mecanismo de liberación depende de parámetros estructurales y morfológicos, alterando así la calidad del producto y la liberación del fármaco incluido dentro de la matriz polimérica (Figura 6).<sup>9, 15</sup>

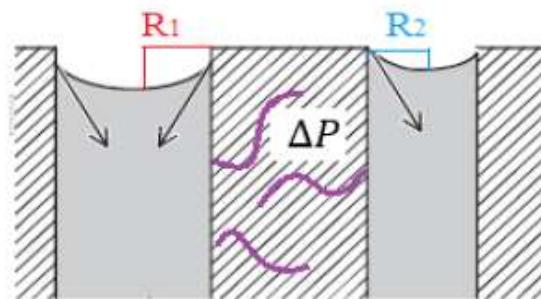


Figura 6. Los poros de distintos radios pueden provocar una diferencia de presión, está conlleva a una fractura estructural, debida por la evaporación rápida del disolvente.<sup>15</sup>

## 2.5 Liberación del fármaco

Para que un fármaco se absorba, primero debe disolverse en el líquido en el sitio de absorción. Cuando la solubilidad del fármaco depende de un medio ácido o básico, el fármaco se disuelve en el estómago o los intestinos, respectivamente. El proceso por el cual una partícula de fármaco se disuelve se denomina disolución.

Para la mayoría, la velocidad a la que el fármaco sólido se disuelve en un disolvente (disolución) a menudo es la etapa limitante de la velocidad en la biodisponibilidad del fármaco.<sup>13</sup>

A medida que una partícula de fármaco se disuelve, las moléculas de fármaco en la superficie son las primeras en entrar en solución, creando una capa saturada de solución de fármaco que envuelve la superficie de la partícula sólida de fármaco. Esta capa de solución es la capa de difusión.

Si la disolución de una partícula de fármaco dada es rápida o si el fármaco se administra como una solución y permanece presente en el cuerpo como tal, la velocidad a la que se absorbe el fármaco depende principalmente de su capacidad para atravesar las barreras membranales. Sin embargo, si la velocidad de disolución de una partícula de fármaco es lenta debido a las características fisicoquímicas de la sustancia farmacológica o la forma de dosificación, la disolución en sí misma es un paso limitante de velocidad en la absorción.

La velocidad de disolución se rige por la velocidad de difusión de las moléculas de soluto a través de la capa de difusión en el cuerpo de la solución.<sup>30, 31</sup>

Los principales factores biofarmacéuticos y fisiológicos que influyen en la velocidad de disolución del fármaco se pueden resumir de la siguiente manera:

- Solubilidad del fármaco. La solubilidad y la velocidad de disolución de los fármacos ácidos es baja en fluidos ácidos gástricos, mientras que la de los medicamentos básicos es alta. De manera similar, la solubilidad y la velocidad de disolución de los medicamentos básicos es baja en los fluidos intestinales básicos, mientras que la de los fármacos ácidos es alta.
- Espesor de la capa de difusión. Cuanto mayor es el grosor de la capa de difusión, más lenta es la velocidad de disolución. El espesor de la capa de difusión está influenciado por el grado de agitación del medio de disolución.
- pH del medio de disolución. La velocidad de disolución del fármaco se determina por la solubilidad del fármaco en la capa difusora que rodea cada partícula de fármaco que se disuelve. El pH de la capa de difusión tiene un efecto significativo sobre la solubilidad de un fármaco electrolito débil y su tasa de disolución posterior. Si se pudiera aumentar el pH en la capa de difusión, podría aumentarse la solubilidad exhibida por el fármaco ácido débil en esta capa.



- Tamaño de partícula y área de superficie. Un aumento en el área de superficie específica (área de superficie por unidad de masa) de un fármaco en contacto con fluidos GI aumentaría su velocidad de disolución.
- La porosidad de las partículas del fármaco juega un papel importante. Por lo tanto, las partículas más pequeñas con menor porosidad pueden tener un área de superficie menor en comparación con las partículas más grandes con mayor porosidad. La velocidad de disolución depende del área superficial "efectiva", que incluye la influencia de la porosidad de las partículas.<sup>13</sup>

### **2.5.1 Difusión**

El transporte de fármacos a través de una barrera polimérica o biológica puede ocurrir por simple permeación molecular conocida como difusión molecular, o por movimiento a través de los poros y canales conocidos como difusión de poros.

El transporte de una molécula de fármaco a través de una membrana polimérica que implica la disolución del fármaco en la matriz de la membrana, seguido de su transporte difusivo al líquido a granel circundante. La velocidad de liberación del fármaco por transporte difusivo a través de la matriz polimérica depende del tamaño y la forma de las moléculas difusoras, la solubilidad del fármaco en el coeficiente de partición de la matriz polimérica del fármaco entre la matriz polimérica y el líquido a granel, y el grado de agitación del volumen líquido en la interfaz.<sup>13</sup>

### **2.5.2 Porosidad**

Las fuerzas de tensión superficial creadas en un gel durante la eliminación del disolvente hacen que la red se doble o se arrugue a medida que aumenta la coordinación de las partículas. La porosidad se desarrolla cuando, debido a una reticulación o formación de cuello adicional, la red de gel se fortalece lo suficiente como para resistir las fuerzas de compresión de la tensión superficial. Por lo tanto, la estructura seca de Xerogel (que comprende tanto las fases esqueléticas como

las porosas) será una versión contraída y distorsionada de la estructura originalmente formada en solución.<sup>18,20</sup>

- Xerogel.

El xerogel se caracteriza por una estructura globular (muy probablemente una versión compactada de los cúmulos de gel originales) que es evidente en las micrografías TEM. Los xerogeles particulados están compuestos de partículas uniformes identificadas fácilmente por TEM. Debido a que la interpenetración de partículas no es posible, el secado solo puede servir para reordenar el ensamblaje de partículas para lograr números de coordinación más elevados. Sin embargo, debido a que la presión capilar máxima está inversamente relacionada con el tamaño de partícula y el grado de agregación, es mucho menor para los sistemas de partículas, el volumen de poro de los xerogeles depende únicamente de la geometría de empaquetado de partículas y el tamaño de poro aumenta con la presión capilar.<sup>32</sup> Así, cuando el secado se realiza en condiciones subcríticas, es decir, por simple evaporación del disolvente, al gel orgánico obtenido se le llama xerogel.<sup>23</sup>

- Aerogeles

En el proceso de aerogel hay una fuerza motriz muy reducida para la contracción. Comparados con los xerogeles, los aerogeles son estructuras expansivas que a menudo están más estrechamente relacionadas con la estructura del gel que existía en el punto de gelificación. Aunque el secado supercrítico elimina la presión capilar porque no hay interfaces líquido-vapor, no elimina por completo la contracción. De hecho, las interfaces de sólidos y vapores creadas en la etapa final de secado supercrítico pueden hacer que los geles débilmente condensados se encojan hasta en un 50%.<sup>32</sup> Cuando la eliminación del disolvente se realiza a una alta temperatura y presión, es decir, en condiciones supercríticas, al gel de carbono producido se le denomina aerogel.<sup>23</sup>

### 3. Objetivos

#### **3.1 Objetivo General.**

Conocer el mecanismo de liberación de la glibenclamida contenida en matrices monolíticas sol-gel de silicio sometidas a diferentes condiciones de secado.

#### **3.2 Objetivos específicos.**

Desarrollar monolitos Sol-Gel que contengan glibenclamida como principio activo.

Analizar la estructura porosa de los monolitos fabricados a las temperaturas de 50, 55 y 60 °C.

Evaluar la cinética de liberación de la glibenclamida contenida en los monolitos Sol-Gel, secados a las temperaturas 50, 55 y 60°C.

#### 4 Planteamiento de problema

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública en constante ascenso en la mayor parte del mundo. De acuerdo con la federación Internacional de Diabetes, en 2013 alrededor de 382 millones de personas tenían diabetes, de las cuales el 80% vivían en partes de ingresos medios y bajos.<sup>33</sup>

En todo el mundo, México se posiciona como el 6° país con mayor número de personas entre 20 y 79 años de edad con diabetes.<sup>34</sup> La diabetes es una de las principales causas de muerte en México de los diagnosticados el 80% recibe un tratamiento.<sup>35</sup>

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que estimula las células  $\beta$  pancreáticas para secretar insulina, esto la hace la hipoglucemiante más prescrito <sup>1</sup>, sin embargo, en sus presentaciones disponibles puede generar efectos secundarios y uno de ellos es su potencial de generar hipoglucemia. Actualmente no existe un sistema de liberación controlada, lo que ayudaría a la dosificación y así generar menos efectos secundarios.

En estudios previos <sup>27</sup>, se fabricaron matrices monolíticas Sol-Gel que contenían glibenclamida como principio activo para las cuales se encontró que la liberación del activo seguía un comportamiento de liberación controlada, toda vez que en el proceso de fabricación se modificó la temperatura y el tiempo de secado, siendo las matrices secadas a 60 °C durante 7 días las que presentaron un comportamiento más aceptable, sin embargo, el mecanismo mediante el cual se llevaba a cabo la liberación del activo era afectado por su estructura microporosa. Partiendo de lo anterior, es posible que la cinética de liberación del activo y, por ende, el mecanismo mediante el cual se libera el fármaco de las matrices sea función de las condiciones de secado de las mismas.

Por lo tanto, ¿Cómo se puede determinar que la temperatura de secado a 60 °C en la fabricación de las matrices Sol-Gel, es la más idónea y no se vean afectadas sus propiedades físicas y el mecanismo de liberación? Esto se puede lograr fabricando matrices monolíticas Sol-Gel en un rango más cercano en la

temperatura de secado, como 50, 55 y 60 °C y estandarizando el tiempo al cual se van a someter a dichas temperaturas (7 días), debido a que el secado es un paso crítico en el proceso de fabricación de los monolitos Sol-Gel, se podrá determinar si a temperaturas moderadas de secado la estructura porosa de los monolitos se ve afectada, ya que si se viera afectada, el mecanismo de liberación de la glibenclamida se podría modificar y, por ende, el ajuste a un determinado modelo de liberación. Si se logrará establecer qué temperatura de secado es la idónea para la fabricación de este tipo de forma farmacéutica, esto podría traducirse en un avance en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

## 5 Hipótesis

Mediante el proceso de secado de las matrices monolíticas Sol-Gel a temperaturas de 50, 55 y 60 °C, se formarán matrices con un tamaño de poro pequeño, lo que modificara la liberación de glibenclamida contenida en la matriz, la cual se podrá observar en un perfil de disolución.

## 6 Diseño experimental

### 6.1 Tipo de estudio

Transversal

Descriptivo

Experimental

Prospectivo

### 6.2 Condiciones de secado de matrices Sol-Gel

Tabla 1. Matrices Sol-Gel		
Estufa de secado a 50 °C durante 8 días.	Estufa de secado a 55 °C durante 8 días.	Estufa de secado a 60 °C durante 8 días.

### 6.3 Población objetivo

Matrices de tetraetil-ortosilicato (TEOS) que contienen glibenclamida como principio activo y fabricado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza mediante el proceso Sol-Gel.

### 6.4 Población a estudiar

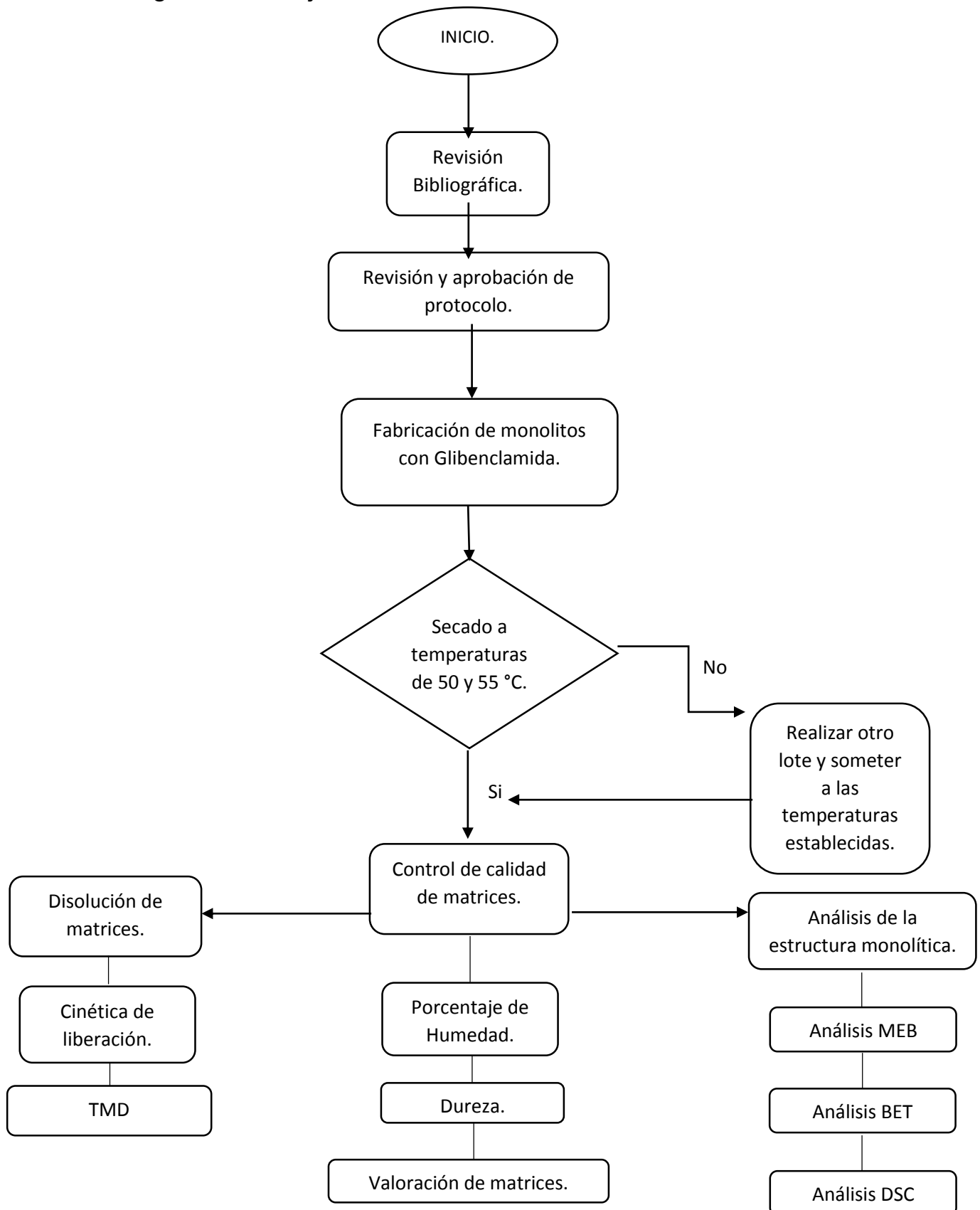
Matrices de tetraetil-ortosilicato (TEOS) que contienen 100 mg de glibenclamida, fabricados en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Facultad de Estudios Zaragoza mediante el proceso Sol-Gel y evaluar dos condiciones de secado cercanos a 60 °C.

## 6.5 Criterios para el estudio

<b>Tabla 2. Criterios de estudio</b>		
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de Exclusión</b>	<b>Criterios de eliminación</b>
Matrices Sol-Gel que contengan principio activo (Glibenclamida)	Matrices Sol-Gel contaminadas fragmentadas	Matrices Sol-Gel que no contengan los 100 mg de glibenclamida
Matrices Sol-Gel sometidas a temperaturas de 50 y 55°C.	Matrices Sol-Gel que no cumplan controles de calidad	Matrices Sol-Gel sin consistencia sólida.
	Matrices Sol-Gel fabricadas después de un mes.	



## 7. Diagrama de Flujo



## 8. Materiales y reactivos

<b>Tabla 3. Equipos e instrumentos utilizados en los análisis de los monolitos Sol-Gel</b>		
<b>Equipo e Instrumentos</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (CLAR)	Hitachi	Primade 1410
Microscopio Electrónico de Barrido (MEB)	Jeol	JSM-7800F
Calorímetro diferencial de Barrido	Perkin Elmer	TAC 7/DX
Disolutor	Vankel	VK 700
Filtro de agua	Milli-Q Synthesis	QFARDOOR1
Sonicador	Branson	3800
Durómetro	Vander Kamp	VK 200
Columna CLAR	Phenomenex	00F-4249-E0
Estufa	Quincy Lab	30E Lab Oven
Bomba de vacío	Arsa	AR-1500L
Potenciómetro	Hanna	HI 2210
Balanza microanalítica	Mettler	Mettler MTS
Balanza analítica	Explorer Pro	EP214C
Balanza granataria	REG	OHAUS
Centrifuga	...	...
Termobalanza	Ohaus	MB 45
Micropipeta 100-1000 µL	Eppendorf	237405Z

**Tabla 4. Material utilizados en la fabricación y análisis de monolitos Sol-Gel**

Vasos de disolución	Vankel
Matraz bola de 3 bocas de 250 mL	PYREX
Pipetas Pasteur	BRAND
Pipetas graduadas de 10 mL	KIMAX
Pipeta graduadas de 2 mL	KIMAX
Pipeta graduada de 5 mL	PYREX
Soporte universal	AESA
Parrilla de agitación y calentamiento	CIMAREC
Desecador	-
Vaso de precipitados de 1000 mL	PYREX
Matraces volumétricos de 10 mL	PYREX
Matraz volumétrico de 25 mL	PYREX
Matraz volumétrico de 100 mL	KIMAX
Viales para CLAR	-
Puntas para micropipeta	Eppendorf
Canastilla de calentamiento	STACO ENERGY
Reostato	STACO ENERGY
Agitador magnético	-
Vidrio de reloj	KIMAX
Vasos de precipitados de 10 mL	KIMAX
Vasos de precipitados de 25 mL	PYREX
Tubos de ensayo de 13x100	PYREX
Propelas para disolutor	Vankel
Probetas de 50 mL	KIMAX
Vaso de precipitados de 5 L	VITLAB
Material de filtrado para CLAR	ARO México

**Tabla 5. Reactivos utilizados en la fabricación y análisis de monolitos Sol-Gel**

<b>Reactivo</b>	<b>Marca</b>	<b>Lote</b>	<b>Pureza</b>
Agua desionizada	Milli-Q	-	-
Tetraetil-ortosilicato (TEOS)	J.T. Baker	0000132251	99.0 %
Etanol Absoluto	Tecsiquim	EAB-06-PP-R	99.5 %
Ácido clorhídrico	Baker Analyzed	9535-62	37.4 %
Hidróxido de sodio	Macron	0000022894	-
Metanol	Tecsiquim	TEC-488-PP-H	99.8 %
Acetonitrilo	Tecsiquim	TEC-022-RA-H	99.5 %
Fosfato de sodio dibásico	J.K. Baker	3252-05	99.5 %
Fosfato de sodio monobásico	J.K. Baker	3246-05	99.6 %
Glibenclamida	Química Alkano	EGAA-B-13-0008	99.7%
Ácido 1-octilsulfónico de sodio	Sigma-Aldrich	-	98 %
Felodipino	Sigma-Aldrich	2.0	99.9 %

## 9. Metodología

### 9.1 Fabricación de un lote de 100 mL de monolitos Sol-Gel de glibenclamida.

En un matraz bola de 3 bocas se adicionaron 50 mL de Tetraetil-ortosilicato (TEOS), 50 mL de alcohol etílico, 4 mL de agua desionizada y 0.16 mL de ácido clorhídrico 1.0 M; se mezcló y se mantuvo en agitación y calentamiento a 60 °C +/- 2 °C por un lapso de tiempo de 1.5 horas. Al transcurrir este tiempo, se abrió el sistema y se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de ácido clorhídrico 1.0 M, enseguida se cerró el sistema y se mantuvo con una agitación constante, la mezcla se dejó enfriar hasta que la temperatura descendió a los 30 °C. Mientras se dejaba enfriar la Mezcla, en un vaso de precipitado de 100 mL se pesaron y se agregaron 100 mg de glibenclamida y 10 mL de alcohol etílico, esta mezcla se sonicó en un baño de agua durante 30 min. Al llegar a los 30 °C la mezcla de sol, se fraccionó 25 mL y se adicionaron al vaso de precipitado recién sonicado, y se aplicó agitación por un lapso de tiempo de 30 min. Al transcurrir este tiempo en un vaso de precipitados de 10 mL se adicionaron con ayuda de pipetas graduadas (en proporción 2:1) 4 mL de Sol y 2 mL de hidróxido de sodio 0.1 M respectivamente para obtener la mezcla Sol-Gel, tras una breve agitación se tomó con pipetas Pasteur el Sol-Gel y se dejó gelificar en las mismas; esta etapa se realizó con toda la fracción de sol. Con una fracción de sol y en la misma proporción, se realizaron matrices Sol-Gel blanco.

### 9.2 Valoración de glibenclamida contenida en monolitos Sol-Gel.

**Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25:** Se pesaron 0.0580 g de fosfato dibásico de potasio y 4.0740 g de fosfato monobásico de potasio, se adicionaron a un vaso de precipitado de 1 L y se disolvieron en 400 mL de agua desionizada. Posteriormente se adicionaron 200 mL de agua desionizada, se agitó, y se determinó el pH, si se requería se ajustaba el pH con solución 0.1 M de NaOH. Finalmente se pesaron y adicionaron 1.2978 mg de ácido 1-octilsulfónico mientras se mantiene en agitación.

**Fase móvil:** 500 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Acetonitrilo (45:55).

**Condiciones del equipo:** Cromatógrafo de líquidos de alta resolución equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Phenomenex C<sub>8</sub> con las siguientes dimensiones (150 mm x 4.6 mm de diámetro), tiempo de corrida de 5.5 min y una velocidad de flujo de 2.2 mL/min.

**Estándar interno:** Se pesaron y transfirieron 5 mg de felodipino a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con etanol, en seguida se transfirieron con ayuda de una micropipeta, 1 mL de la solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con fase móvil, obteniendo una concentración de 5 µg/mL.

**Solución de referencia de glibenclamida:** Se pesaron y transfirieron 5 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL que se llevó al aforo con metanol, en seguida se transfirió 1 mL de la solución a otro matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de una pipeta volumétrica de 1 mL y se llevó al aforo con metanol. Finalmente de la solución anterior se transfirió 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol, obteniendo una concentración final de 5 µg/mL.

**Curva de calibración:** Se pesaron y transfirieron 10 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol. Posteriormente se transfirió 1 mL de la solución con la ayuda de una pipeta volumétrica de 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol. Finalmente con la ayuda de una Micropipeta de 1 mL, se tomaron y transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL las siguientes alícuotas 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mL, se llevaron al aforo con fase móvil para así obtener las concentraciones de 2, 4, 6, 8 y 10 µg/mL.

**Preparación de la muestra:** Se pesaron y trituraron con ayuda de un pistilo y un mortero, un monolito Sol-Gel de glibenclamida del cual se tomó una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de principio activo. Se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL donde se adicionó 1 mL de la solución de referencia de estándar interno, se llevó al aforo con metanol. Se transfirió la solución a tubos de ensayo de

13x100, tratando de rescatar todo el precipitado del matraz volumétrico. Se centrifugo a 4000 rpm por un lapso de tiempo de 5 minutos, al pasar el tiempo estimado se transfirió el sobrenadante a un vaso de precipitado de 25 mL, se transfirió una alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó al aforo con metanol. Finalmente, de la solución anterior se transfirió una alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con fase móvil. Este procedimiento se realizó por triplicado.

**Preparación de blanco de monolito:** Se pesó y trituró con ayuda de un pistilo y un mortero, un monolito Sol-Gel blanco del cual se tomó una cantidad de polvo equivalente a 5 mg, posteriormente se realizó el mismo procedimiento para la preparación de la muestra.

**Procedimiento:** Se inyectó al cromatógrafo un volumen de 50  $\mu$ L de las soluciones en el siguiente orden: blanco (fase móvil), blanco (monolito Sol-Gel), estándar interno, solución de referencia de glibenclamida y muestras. Se obtuvieron los correspondientes cromatogramas y los siguientes parámetros: área bajo la curva (mUA\*seg) y tiempo de retención (min). Finalmente se calculó la concentración de glibenclamida mediante la curva de calibración.

### 9.3 Construcción de los perfiles de disolución de monolitos Sol-Gel de glibenclamida.

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

**Medio de disolución:** 3.5 L de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.5. Se pesaron, transfirieron y disolvieron en un envase de plástico con capacidad para 5 L que previamente contendrá 2 L de agua desionizada, 20.0330 g de fosfato monobásico de potasio, posteriormente se adicionó 1 L de agua desionizada y se disolvieron 5.0223 g de fosfato dibásico de potasio. Finalmente se adicionaron 500 mL de agua desionizada, se agitó y se determinó el pH de la solución y si era necesario se ajustaba pH con solución de hidróxido de sodio 1 M.

**Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25:** Se pesaron 0.0580 g de fosfato dibásico de potasio y 4.0740 g de fosfato monobásico de potasio, se adicionaron a un vaso de precipitado de 1 L y se disolvieron en 400 mL de agua desionizada. Posteriormente se adicionaron 200 mL de agua desionizada, se agitó, y se determinó el pH, si se requería se ajustaba el pH con solución 0.1 M de NaOH. Finalmente se pesaron y adicionaron 1.2978 mg de ácido 1-octilsulfónico mientras se mantiene en agitación.

**Fase móvil:** 500 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.25: Acetonitrilo (45:55).

**Condiciones del equipo:** Cromatógrafo de líquidos de alta resolución equipado con un detector UV a una longitud de onda de 254 nm, columna Phenomenex C<sub>8</sub> con las siguientes dimensiones (150 mm x 4.6 mm de diámetro), tiempo de corrida de 5.5 min y una velocidad de flujo de 2.2 mL/min.

**Solución de referencia de glibenclamida:** Se pesaron y transfirieron 5 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL que se llevó al aforo con metanol, en seguida se transfirió 1 mL de la solución a otro matraz volumétrico de 10 mL con ayuda de una pipeta volumétrica de 1 mL y se llevó al aforo con metanol. Finalmente de la solución anterior se transfirió 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol, obteniendo una concentración final de 5 µg/mL.

**Curva de calibración:** Se pesaron y transfirieron 10 mg de glibenclamida a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol. Posteriormente se transfirió 1 mL de la solución con la ayuda de una pipeta volumétrica de 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó al aforo con metanol. Finalmente con la ayuda de una Micropipeta de 1 mL, se tomaron y transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL las siguientes alícuotas 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1 mL, se llevaron al aforo con fase móvil para así obtener las concentraciones de 2, 4, 6, 8 y 10 µg/mL.

**Procedimiento:** Se colocaron en los vasos del disolutor del tipo II, 6 muestras de matrices monolíticas Sol-Gel equivalentes a 5 mg de glibenclamida, con 500 mL



de medio de disolución a 75 r.p.m. y una temperatura de 32 °C +/- 0.5 °C por un periodo de 8 horas. Se tomaron alícuotas de 5 mL en los siguientes intervalos de muestreo: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos. En cada intervalo de muestreo se inyectaron al cromatógrafo volúmenes de 50 µL. Previamente, se inyectaron volúmenes de 50 µL de solución blanco (medio de disolución) y solución de referencia de glibenclamida, se obtuvieron los correspondientes cromatogramas y los siguientes parámetros: área bajo la curva (mUA\*seg) y tiempo de retención (min). Finalmente se calculó la concentración de glibenclamida liberada mediante la curva de calibración y posteriormente el porcentaje de glibenclamida disuelto.

### 9.3.1 Comparación de los perfiles de disolución.

Para poder analizar los perfiles de disolución de los monolitos, se compararon mediante el tiempo medio de disolución (TMD) de las diferentes condiciones de secado (50, 55 y 60 °C) como método de modelo independiente. Como métodos de modelo dependiente se calculó la cinética de liberación (cinética de orden cero, primer orden, modelo de Hixson-Crowell y modelo de Higuchi), y como modelo estadístico se tomó  $Y_{ji} = \mu + \tau_i + e_{j(i)}$  basado en el análisis de varianza de 1 factor.

### 9.4 Determinación de % de Humedad de los monolitos Sol-gel.

Se pesó y distribuyó 1 g de las matrices monolíticas en una charola de aluminio previamente tarada. Se colocaron en la termobalanza y se le realizó el análisis a una temperatura de 100 °C por un periodo de 10 minutos. El análisis se realizó por temperatura de fabricación y se tomó registro del % de humedad por muestra.

### 9.5 Determinación de dureza de los monolitos Sol-Gel.

Se colocó una matriz monolítica de aproximadamente 1 cm de largo en medio de las platinas del durómetro, las cuales produjeron la presión necesaria para la ruptura del monolito, se registró la fuerza producida para la ruptura de las

matrices. Se realizó este procedimiento a 10 muestras con las cuales se registró el valor mínimo, máximo y la media de las fuerzas.

### 9.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los monolitos Sol-Gel.

Se trituró una pequeña porción de la matriz Sol-Gel en un mortero. Se pesaron en un crisol de aluminio, aproximadamente 3 mg de matriz Sol-Gel en la balanza microanalítica y se colocaron con ayuda de unas pinzas la tapa del crisol teniendo la precaución de no rayar tanto la tapa como el crisol mismo.

Se pesaron también 3 mg de estándar de glibenclamida y 3 mg de Indio (In) siguiendo el procedimiento anterior. Se colocaron el crisol que contiene Indio (In) dentro del calorímetro previamente encendido y abierta la llave de paso del oxígeno, esto se realizó para llevar a cabo la calibración del calorímetro. Una vez calibrado se ajustó la velocidad de calentamiento la cual fue de 10 °C/min, de igual forma se ajustaron los rangos de temperatura en los que se leyó la muestra de glibenclamida (160 °C a 190 °C) y las muestras de las matrices Sol-Gel (125 °C a 200 °C). Se obtuvieron los termogramas correspondientes y los parámetros área bajo la curva, temperatura de entrada, temperatura de salida y la temperatura registrada en el punto más alto del endoterma.

### 9.7 Análisis Brunauer-Emmett-Teller (BET) de los monolitos Sol-Gel.

Para llevar a cabo una mejor caracterización de los monolitos evaluados a las condiciones de secado ya mencionadas, se le solicitó al Laboratorio de Reactividad Catalítica de Nanomateriales del Instituto de Física de la UNAM la determinación de área específica mediante el método Brunauer-Emmett-Teller (BET), volumen total de poro y tamaño medio de poro mediante el modelo Barret-Joyner-Halenda (BJH).

**Procedimiento:** Se solicitaron 500 mg de la muestra a evaluar por parte del Instituto de Física, la determinación se realizó con un equipo automatizado Quantachrome modelo Autosorb 1. Se utilizó nitrógeno como molécula sonda (absorbato). La absorción se realizó a temperatura de nitrógeno líquido (77 kelvin). Las moléculas fueron previamente des-gasificadas al vacío a 100 °C. Finalmente se reportó para cada muestra el área BET ( $m^2/g$ ), el volumen total de poro ( $cm^3/g$ ), el tamaño medio de poro (nm) y sus isothermas de absorción.

### 9.8 Microscopía electrónica de barrido (MEB) de los monolitos Sol-Gel.

Para llevar a cabo una mejor caracterización visual de los monolitos evaluados a las condiciones de secado mencionadas, se le solicitó al Laboratorio de Microscopia Óptica del Instituto de Física de la UNAM la realización de fotografías de la superficie porosa del monolito Sol-Gel por medio de la técnica de Microscopia Electrónica de Barrido (MEB), utilizando la técnica de bañado de carbono amorfo para tener una mejor nitidez y resolución de las imágenes.

**Tratamiento de las muestras:** Se llevaron 5 muestras de los monolitos Sol-Gel de las cuales dos tuvieron un tratamiento antes. Se llevaron cuatro muestras de los monolitos Sol-Gel sometidos a 50 y 60 °C de secado y un blanco sometido a 60 °C de secado, dos muestras de monolitos a 50 y 60 °C, se sometieron a un proceso de disolución durante 8 horas para observar las diferencias estructurales de los monolitos sin el proceso de disolución y con el proceso de disolución.

**Tratamiento de carbono:** En una evaporadora de carbono, se colocaron las muestras a tratar en un molde específico que se podía desmontar sin peligro a dañar las muestras. Se colocó un filamento de carbono entre dos postes que se encuentran por encima de las muestras, y por los cuales, al llegar a un vacío de 50 miniTorr, se le dan dos descargas de 35 A, y así se lograba un depósito de carbono amorfo efectivo sobre la muestra. Se realizó este procedimiento 3 veces para cada muestra.

**Procedimiento:** En un microscopio de barrido de marca Jeol modelo JSM-7800F, se colocaron las muestras a leer y se generaba un vacío de  $9.6 \times 10^{-5}$  Pa antes de fijar el objetivo. Una vez teniendo el vacío requerido, se fijaron las condiciones a las cuales se observarían las estructuras porosas como la intensidad de voltaje que se fijó a 5 KV, detector tipo Led, un intervalo de distancia de trabajo (WD) de 6.9-7.7 nm y el aumento de las lentes a 100 nm (100,000x y 60,000x) y a  $1 \mu\text{m}$ .

## 10. Resultados y discusión de resultados.

### 10.1 Valoración

Con los métodos de valoración se busca medir la cantidad de analito presente en una determinada muestra.<sup>36</sup> Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener el contenido de fármaco dentro de un intervalo, dentro de la cantidad declarada. La uniformidad de dosificación se define como formas farmacéuticas que contienen una dosis única o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.<sup>37</sup>

Mediante un método analítico validado para la valoración de glibenclamida en matrices monolíticas, se procedió con la valoración de los monolitos desarrollados. Las matrices monolíticas sometidas a las temperaturas de secado de 50 y 55 °C (Tabla 6) presentan una concentración de glibenclamida que se encuentra dentro del rango de 22-24 mg, siendo de 22.42 mg/g de monolito para las matrices sometidas a 55 °C y de 24.04 mg/g de monolito para las matrices sometidas a 50 °C, mientras que las matrices sometidas a temperaturas a 60 °C, cuentan con una concentración de 38.88 mg/g monolito. Debido a que el contenido del fármaco en la matriz polimérica depende de la distribución, geometría y homogeneidad, la variación en el contenido de los monolitos expuestos a 50, 55 y 60 °C, se debe a que la estructura geométrica que obtuvo la matriz sometida a diferentes temperaturas, haya atrapado mayor cantidad de fármaco en su red polimérica<sup>11,13</sup>. Sin embargo sus coeficientes de variación, presenta una disminución conforme la temperatura de secado aumenta, como se puede apreciar las matrices sometidas a la temperatura de secado de 50 °C tiene un coeficiente alto del 20.54 %, mientras que el coeficiente de la matriz sometida a 60 °C (que es la temperatura más alta) tiene un coeficiente del 15.86 %, esto puede indicar que la uniformidad de dosis en la estructura del monolito se ve afectada por las condiciones de fabricación, o en este caso en las condiciones de secado, ya que se puede observar una relación de forma descendente en los coeficientes de variación<sup>38</sup>, y

a su vez confirma que la distribución del fármaco en la matriz monolítica es parte fundamental, para tener una concentración adecuada. <sup>11</sup>

Tabla 6. Contenido de glibenclamida en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.			
MUESTRA	% DE RECOBRO DE LA VALORACIÓN	PESO DE LOTES (g)	mg DE GLIBENCLAMIDA/ g DE MONOLITO
Monolitos secados a 50°C	$\bar{x}$ =84.23 CV=20.54%	$\bar{x}$ = 3.50	$\bar{x}$ =24.04 CV=20.54%
Monolitos secados a 55°C	$\bar{x}$ =67.54 CV=16.20%	$\bar{x}$ = 3.01	$\bar{x}$ =22.42 CV=16.20%
Monolitos secados a 60°C	$\bar{x}$ =81.69 CV=15.86%	$\bar{x}$ = 2.10	$\bar{x}$ =38.88 CV=15.86%

## 10.2 Dureza

El secado del gel es una etapa muy importante en el proceso de producción debido a que las condiciones de secado permiten obtener geles con diferentes propiedades texturales.<sup>20</sup> El secado por evaporación tiene una reputación destructiva de la textura debido a las fuerzas capilares ejercidas sobre los poros durante el mismo.<sup>24</sup>

La dureza ayuda a la integridad de la forma farmacéutica, ya que para su manipulación debe contar con una estructura rígida pero no lo suficiente como para que se vea afectada sus propiedades. La porosidad es una de las propiedades que se verían afectadas si las matrices monolíticas fuesen demasiado rígidas, haciendo que si es demasiada rígida, la liberación del principio activo se vea afectada por el cambio en la porosidad de los monolitos, debido a que a mayor temperatura las fuerzas capilares en las estructura causan fracturas e incrementan el tamaño de poro <sup>9,28</sup>.

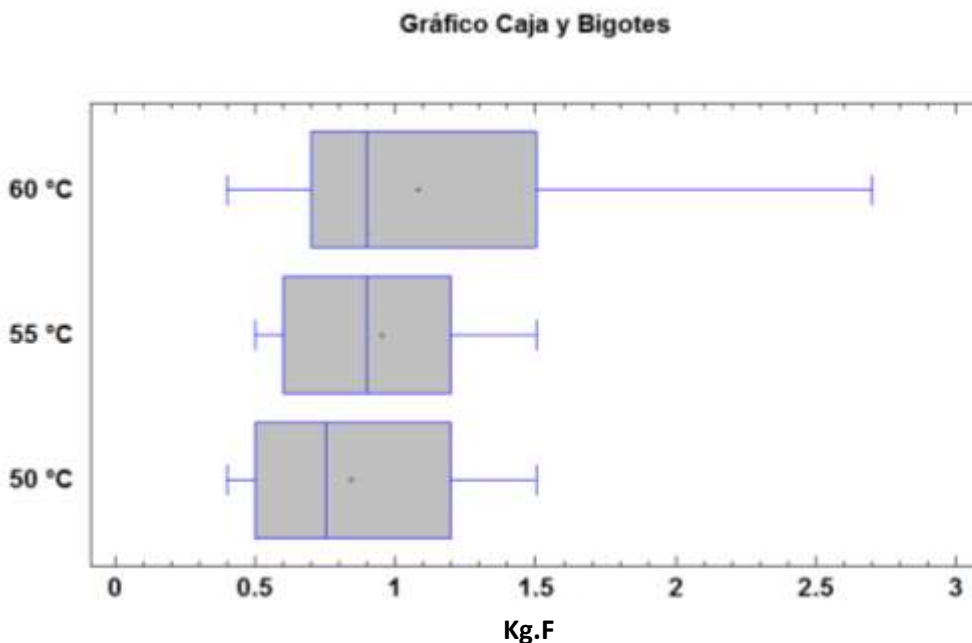
Los datos de dureza que se obtuvieron (Tabla 7) demuestran que a mayor temperatura de secado la media entre datos de los monolitos se incrementa, ya que para las matrices secadas a 50 °C es de 0.84 Kg\*F, para las matrices

sometidas a 55 °C fue de 0.95 Kg\*F y por ultimo a las matrices sometidas a 60 °C fue de 1.04 Kg\*F.

Tabla 7. Dureza presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.	
MUESTRA	DUREZA (Kg*F)
Monolitos secados a 50°C	Mín=0.4 Máx=1.5 $\bar{x}$ =0.84
Monolitos secados a 55°C	Mín=0.5 Máx=1.5 $\bar{x}$ =0.95
Monolitos secados a 60°C	Mín=0.4 Máx=2.7 $\bar{x}$ =1.08

Un diagrama de caja y bigotes divide los datos de dureza de los monolitos ordenados en 3 grupos que contienen 25% de datos menores, 25% de datos mayores y en medio de estos dos se ubica el 50% de datos centrales.<sup>39</sup> Los tres diagramas muestran un comportamiento sesgado de datos, con tendencia hacia el lado izquierdo, sin embargo no todos muestran una variabilidad en sus datos similar. De las tres condiciones de secado la muestra que presenta una variabilidad de datos más amplia es la sometida a 60°C, ya que el 25% de los datos mayores se encuentran dentro de un rango de 1.5-2.7 Kg\*F (1.2 Kg\*F de diferencia), es decir tienen una rigidez por encima de su media (1.04 Kg\*F), lo cual sería un factor para el tamaño de poro del monolito, ya que a comparación con los secados a 50 y 55 °C los cuales presentan un rango de varianza de 1.2 a 1.5 (0.3 Kg\*F de diferencia) en su 25% de datos mayores, la variación no es tan amplia a comparación a su media (0.84 Kg\*F y 0.95 Kg\*F), y de igual forma si se compara la variación entre sus datos menores y centrales de los monolitos secados a 60°C y los secados a 50 y 55 °C la variación es amplia, siendo el monolito menos rígido del mismo valor para secado de 60 °C y 50 °C. Esta variación en los datos de los monolitos sometidos a 60 °C se pudo deber a que debido a la evaporación más rápido del disolvente la estructura se hiciese más rígida, al igual explicaría el incremento en su media de las tres condiciones ya que iba de forma ascendente.<sup>9,15</sup>

Gráfico 1. Dureza en función de la temperatura de secado



### 10.3 Porcentaje de humedad

La humedad al igual que la dureza, afecta la forma y la estructura de la matriz, haciendo que a mayor cantidad de disolvente aún atrapado entre los poros, la matriz tenga una menor rigidez, lo cual afectará en la integridad del monolito.<sup>9, 27</sup>

La humedad en las matrices secadas a 50 °C es mayor que las matrices secadas a 55 y 60°C, siendo de 22.49% de humedad, mientras que la humedad de las matrices de 55 y 60 °C solo son de 4.21 y 4.03% (Tabla 8). Estos resultados indican que un incremento de 5 grados de temperatura condicionan mucho la cantidad de disolvente que se evaporara, por lo tanto, la estructura de la matriz se ve afectada, ya que un xerogel depende de su estructura geométrica y rigidez de las condiciones subcriticas a las cuales se evapora el disolvente.<sup>9, 15, 23</sup>



Tabla 8. Porcentaje de humedad presente en las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.

MUESTRA	%HUMEDAD
Monolitos secados a 50°C	22.49
Monolitos secados a 55°C	4.21
Monolitos secados a 60°C	4.03

Este grado de humedad en los monolitos Sol-Gel, se puede observar mejor con ayuda de las figura 7, en donde el monolito sometido a 50 °C muestra una tonalidad transparente, diferente a las 2 condiciones que poseen una tonalidad blanquecina, semejante a las reportadas en el estudio anterior y bibliografía <sup>18,27</sup> .



a)



b)



c)

Figura 7. a) Monolito Sol-Gel sometido a 50 °C, b) Monolito Sol-Gel sometido a 55 °C, c) Monolito Sol-Gel sometido a 60 °C

## 10.4 Análisis BET

La porosidad permite que, debido a una reticulación, la red de gel se fortalezca lo suficiente como para resistir las fuerzas de compresión de la tensión superficial. Por lo tanto, la estructura seca de Xerogel (que comprende tanto las fases esqueléticas como las porosas) será una versión contraída y distorsionada de la estructura originalmente formada en solución.<sup>18, 20</sup>

Los monolitos Sol-Gel con menor tamaño de poro, presentan un área específica mayor y viceversa. Para describir la naturaleza de los sólidos porosos se ha clasificado el tamaño de poro según su diámetro, los monolitos Sol-Gel se ubican en el rango de 2-50 nm que describe a los materiales que presentan mesoporos. Las matrices monolíticas secadas a 60 °C presentan microporos de un rango de 0-2 nm, pero también presentan mesoporos. Sin embargo para matrices secadas a temperaturas diferentes presentan mesoporos.<sup>27</sup>

Con los datos obtenidos sobre el tamaño de poro y los de volumen de tamaño de poro (Tabla 9) se puede afirmar que la temperatura de secado afecta en su composición, ya que conforme va incrementando la temperatura (50-60 °C) se observa un incremento del tamaño de poro, siendo para 50 °C de 7.09 nm y un volumen total del poro de 0.7942 cm<sup>3</sup>/g; un tamaño de poro de 10.61 nm y un volumen total de poro de 1.0230 cm<sup>3</sup>/g para 60 °C, sin embargo en donde no hay una tendencia descendente es en el área BET, donde según la bibliografía mientras menor sea el tamaño del poro el área específica debe ser mayor<sup>27</sup>, esta tendencia no se cumple con los monolitos secados a 55 °C ya que aunque tiene un volumen de poro (0.8790 cm<sup>3</sup>/g) y un tamaño de poro (7.47 nm) mayores que los obtenidos por los monolitos secados a 50 °C, presenta un área BET mayor de 470.1 m<sup>2</sup>/g que las otras dos condiciones de secado las cuales fueron de 448.0 m<sup>2</sup>/g para 50 °C y 385.7 m<sup>2</sup>/g para 60 °C, con una mayor área específica, al contacto con el medio de disolución la liberación se supondría que sería más rápida, pero al tener un tamaño de poro pequeño, la liberación será de forma controlada.

Tabla 9. Resultados de BET y BJH proporcionados por el laboratorio de catálisis del Instituto de Física de la UNAM.

<b>MUESTRA</b>	<b>ÁREA BET (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>VOLUMEN TOTAL DE PORO (cm<sup>3</sup>/g)</b>	<b>TAMAÑO MEDIO DE PORO (nm)</b>
Monolitos secados a 50°C	448.0	0.7942	7.09
Monolitos secados a 55°C	470.1	0.8790	7.47
Monolitos secados a 60°C	385.7	1.0230	10.61

Aunque el tamaño de poro va incrementando conforme se somete a una temperatura mayor de secado, el tamaño cabe dentro las dimensiones teóricas en el orden de las estructuras mesoporosas.<sup>26, 27</sup>

De igual manera se pudieron obtener isotermas de adsorción los cuales resultan de medir la cantidad de gas adsorbido a una temperatura dada en función de la presión del gas en equilibrio con el sólido.<sup>40</sup> En las figuras 8,9 y 10 se pueden observar que son isotermas de clase IV según la IUPAC y estos corresponden a la adsorción de multicapas sobre materiales porosos, diferentes a otros tipos de isotermas por tener una presencia de rama horizontal (saturación) y un ciclo de histéresis (curvas de adsorción y desorción)<sup>40</sup>, pudiendo ver como fue el comportamiento del área específica de las muestras frente a la adsorción del gas empleado (N<sub>2</sub>) a diferentes condiciones de presión.

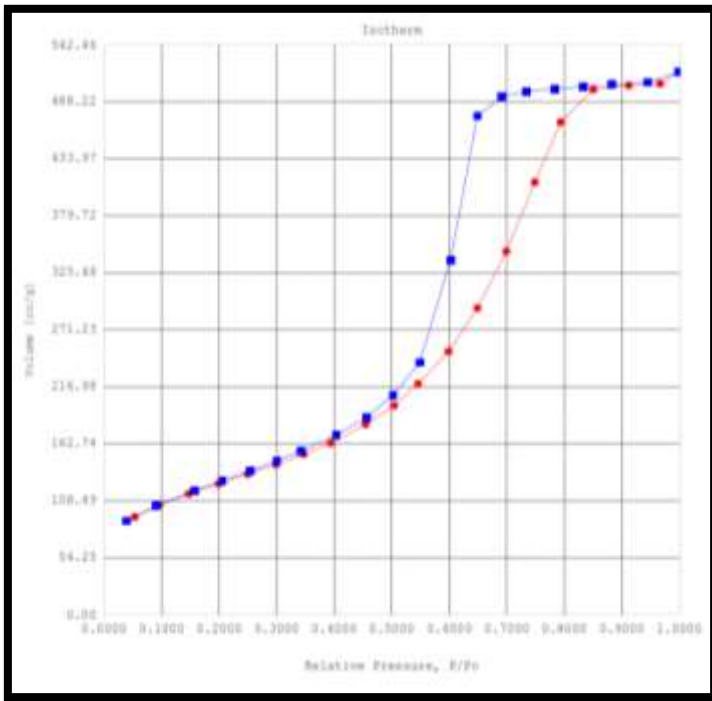


Figura 8. Isotherma de matriz monolítica sometida a 50 °C

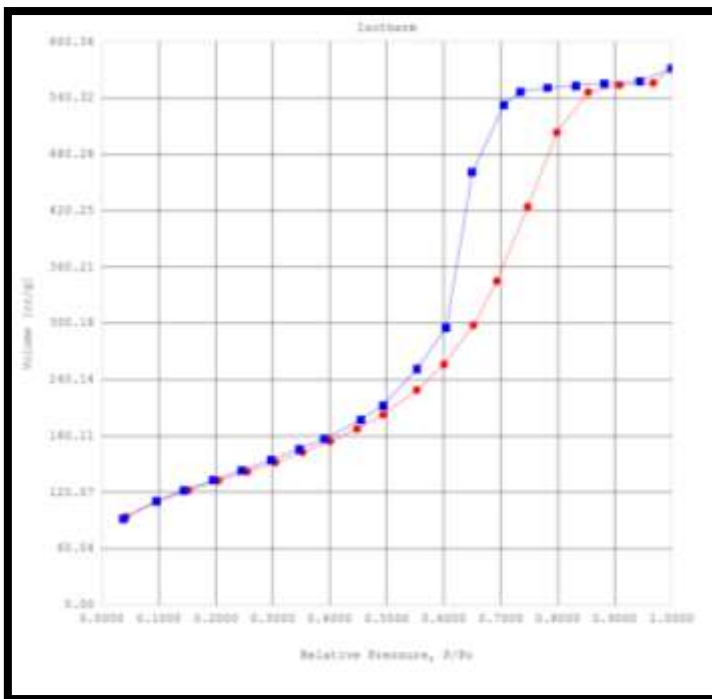


Figura 9. Isotherma de matriz monolítica sometida a 55 °C

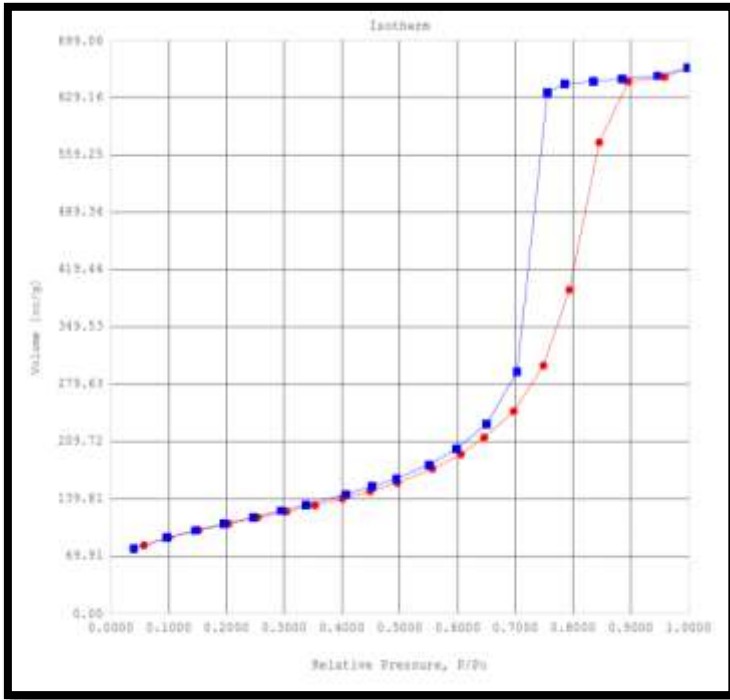


Figura 10. Isotherma de matriz monolítica sometida a 60 °C

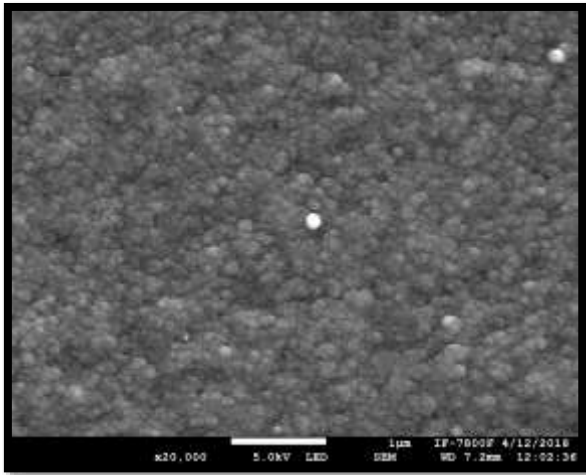
### 10.5 Microscopía electrónica de barrido (MEB)

El microscopio electrónico de barrido (MEB) permite generar imágenes de una superficie, por medio de un haz de electrones que recorre dicha superficie, con una resolución alta y una apariencia tridimensional dentro de un intervalo amplio de aumentos lo que facilita la visualización topográfica de una superficie y determinar si existen mecanismos microscópicos de fractura.<sup>41</sup>

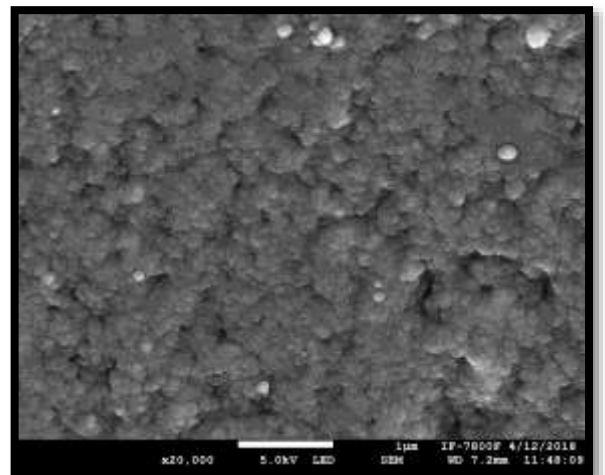
Debido a que la potencia de un microscopio electrónico de barrido lo hace capaz de ver este tipo de pequeñas fracturas, se realizaron sesiones en el equipo para observar la influencia de la temperatura de secado en la estructura del monolito Sol-Gel y como esta puede afectar los tamaños de los poros y su estructura.

Como se puede observar en la tabla 9 de análisis BET, la temperatura de secado afectó a las estructuras monolíticas siendo que conforme va incrementando la temperatura, el tamaño de poro se va haciendo más grande, por lo tanto, al llevar la observación en la figura 11 obtenidas por el MEB, los monolitos Sol-Gel secos a 50 °C (a) presentan una estructura porosa más cerrada que los sometidos a 60 °C

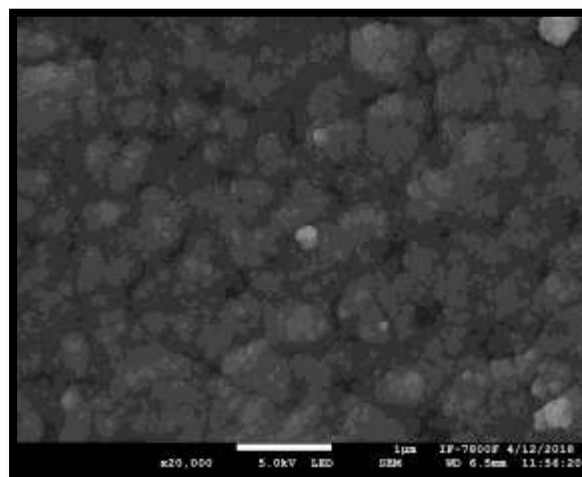
(b) y al blanco de monolito (c), además de que se puede observar que todo el monolito está formado de pequeños glomerulados o esferas, esto se debe a que la fabricación de estos fue mediante catálisis ácida, haciendo la red polimérica más pequeña que si se hubiese fabricado en condiciones básicas.<sup>18,21,42</sup>



a)



b)

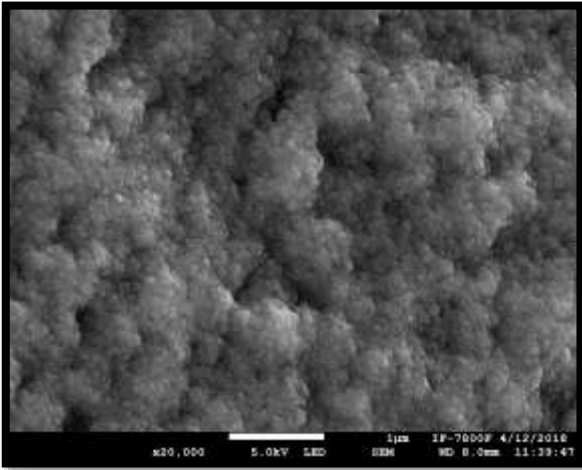


c)

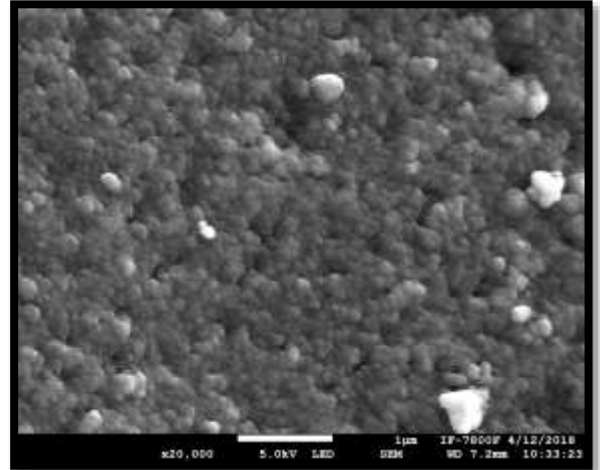
Figura 11. Imágenes obtenidas por MEB bajo las condiciones de 5 KV, a 1 µm, una WD de 7-7.3 y un aumento de 20,000X. a) Monolito secado a 50 °C, b) Monolito secado a 60 °C, c) Monolito secado a 60 °C blanco

Sin embargo, para tener una mejor visualización de cómo es el comportamiento de la porosidad mientras se libera el fármaco, también se capturaron imágenes de monolitos después de un proceso de disolución, y así observar como los canales porosos se abrieron o colapsaron mientras se llevaba a cabo la disolución, ya que en una matriz polimérica, la liberación del fármaco se da por difusión.<sup>9, 11</sup>

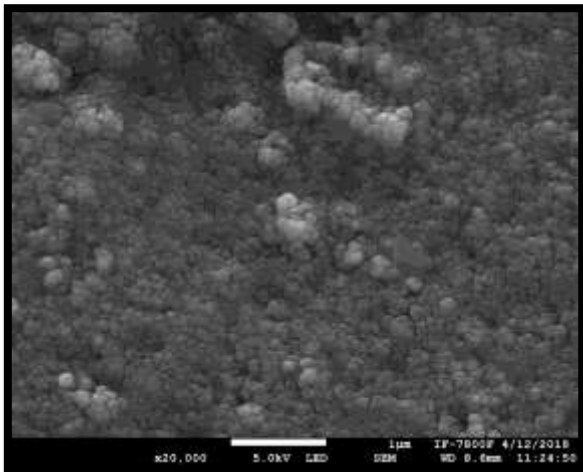
Como se puede observar en la figura 12, se presentan cuatro imágenes de dos monolitos sometidos a disolución, los cuales eran de las temperaturas de secado a 50 °C (a y c) y 60 °C (b y d). Se muestra como la imagen (a) posee menos cantidad de poros abiertos que la imagen (b), y aunque no se puede apreciar bien por el brillo de la imagen, también se observa que los canales de difusión se encuentran un poco más abiertos, esto se debe a que la temperatura de secado influyó en la estructura porosa haciendo que al generar la evaporación más rápida del disolvente inmerso en la matriz, se generan poros más grandes y pequeñas fracturas por la presión capilar <sup>15</sup>, por ende el mecanismo de liberación del fármaco se pudiese ver afectado por este cambio en la estructura de la matriz.<sup>9, 11</sup> De igual manera en la imagen ( c ) no se aprecia la misma cantidad de poros abiertos que los vistos en la imagen (d), con estos datos se podría intuir que la liberación de la glibenclamida inmersa en los monolitos Sol-Gel secados a 60 °C, sería afectada por la temperatura de secado expuesta, ya que afecta considerablemente la estructura más porosa.<sup>11, 15, 42</sup>



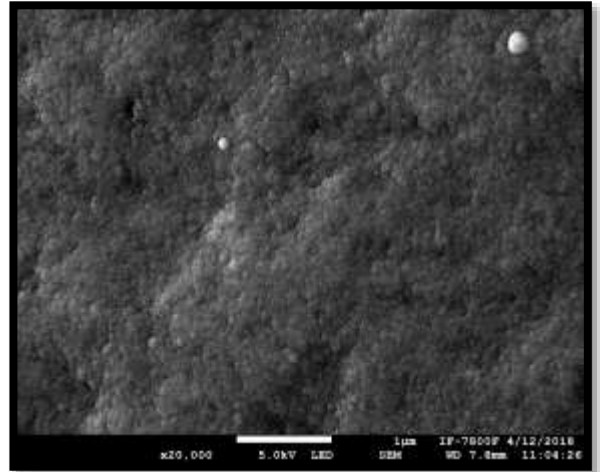
a)



b)



c)



d)

Figura 12. Imágenes obtenidas por MEB bajo las condiciones de 5 KV, a 1  $\mu\text{m}$ , una WD de 7-7.3 y un aumento de 20,000X. a) Monolito secado a 50 °C después de disolución, b) Monolito secado a 60 °C después de proceso de disolución, c) Monolito secado a 50 °C después de disolución, d) Monolito secado a 60 °C después de disolución



## 10.6 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es el método de análisis térmico más utilizado en la industria farmacéutica, ya que se puede obtener información detallada sobre las propiedades físicas y térmicas de un compuesto al llevarlo a un estrés térmico <sup>43</sup>. Esto se debe en gran medida a que en la industria farmacéutica la mayoría de los cambios dados hay pocos que se dan sin un cambio en su contenido de calor, esto tiene grandes ventajas en la caracterización de los compuestos sólidos <sup>44</sup>.

Para lograr una caracterización de la glibenclamida incluida en el monolito Sol-Gel, se realizaron estudios de calorimetría diferencial de barrido, en los cuales se puede observar un termograma de un estándar de glibenclamida (figura 13), que presenta una transición de primer orden (fusión) <sup>45</sup>, al presentar un punto endotérmico, que inicia a los 174.1 °C y finaliza a los 178.9 °C, teniendo un pico máximo 177.5 °C con un  $\Delta H$  de 92.9789 J/g, teniendo semejanza con los teóricos <sup>46</sup>. De igual forma se sometió a calorimetría un monolito Sol-Gel blanco (figura 14) el cual no contenía glibenclamida. Este monolito no presentó ningún tipo de transición durante el estudio, esto se debe a que al ser un compuesto que puede soportar temperaturas superiores a los 200 °C antes de sufrir algún tipo de cambio físico <sup>47</sup>, el termograma muestra una señal lineal desde el inicio de la temperatura del estudio hasta la temperatura final.

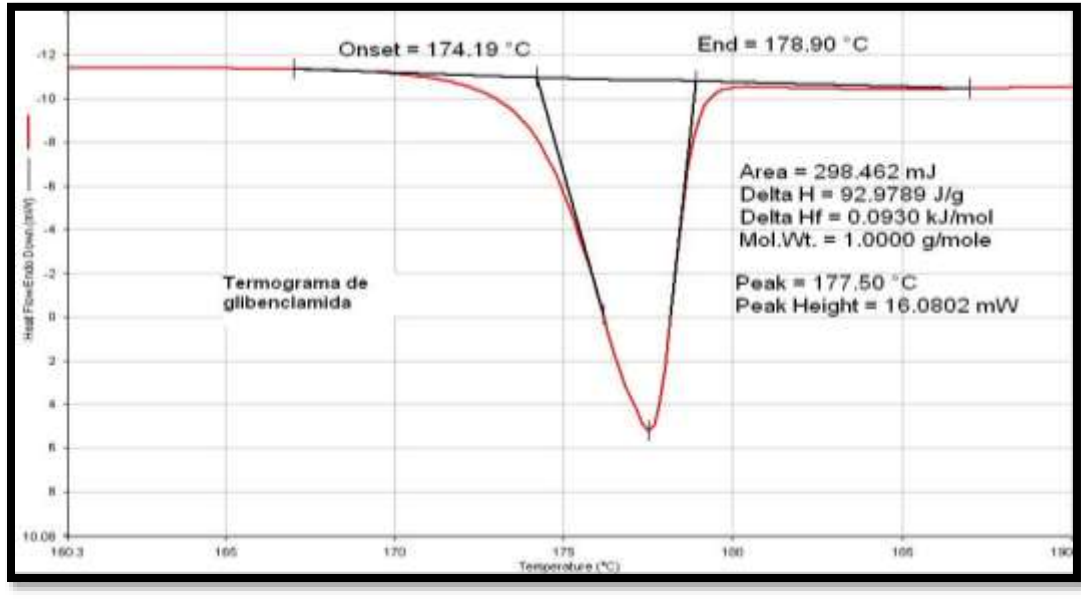


Figura 13. Termograma de glibenclamida en calorimetría diferencial de barrido.

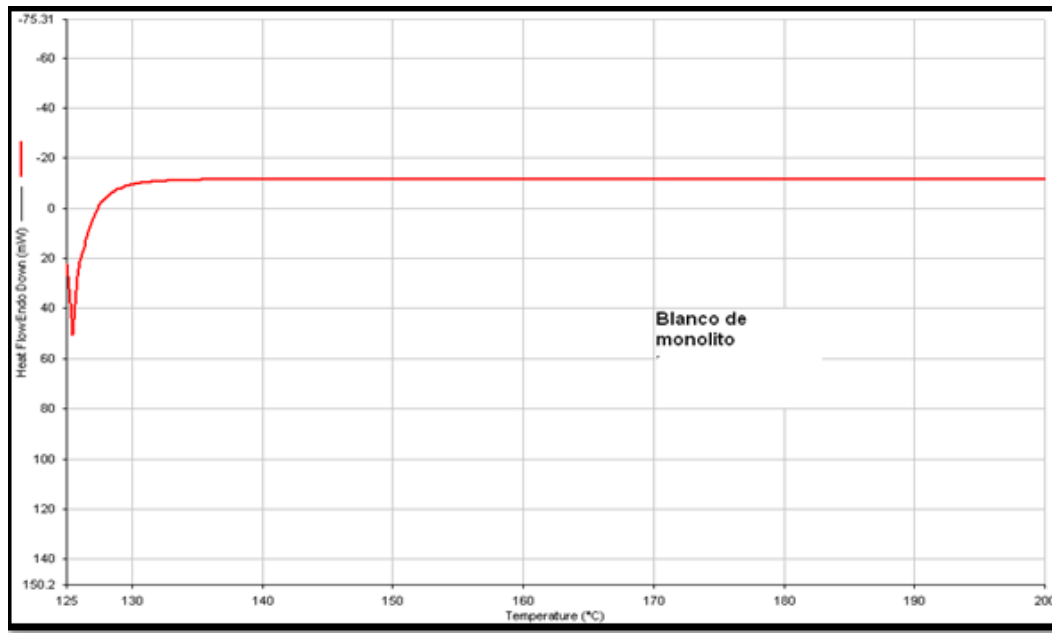


Figura 14. Termograma de blanco de monolito en calorimetría diferencial de barrido.

Al concluir el estudio del monolito Sol-Gel blanco, se realizó el estudio de calorimetría diferencial de barrido con las mismas condiciones a los monolitos Sol-

Gel sometidos a las temperaturas de secado de 50, 55 y 60 °C que contenían glibenclamida dentro de la matriz polimérica. Como se puede observar en las figuras 15, 16 y 17, no se obtuvo algún tipo de señal de transición de glibenclamida, solo muestra una señal lineal como la que presento el monolito blanco, esto se debe a que la glibenclamida se encuentra incluida en la matriz polimérica <sup>8,11</sup>, por lo tanto, como un monolito Sol-Gel no presenta cambios físicos dentro de las temperaturas que se llevó a cabo el estudio (125-200 °C) , y la glibenclamida se encuentra inmersa en el monolito, las señales que muestran los termogramas se consideran adecuados <sup>11,47</sup>.

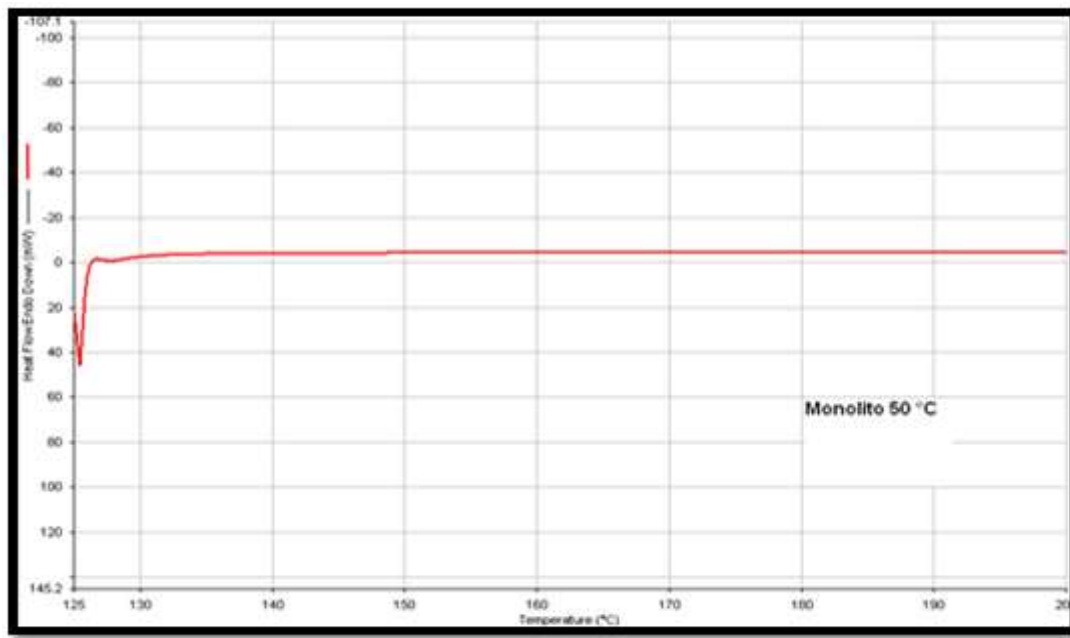


Figura 15. Termograma de monolito secado a 50°C en calorimetría diferencial de barrido.

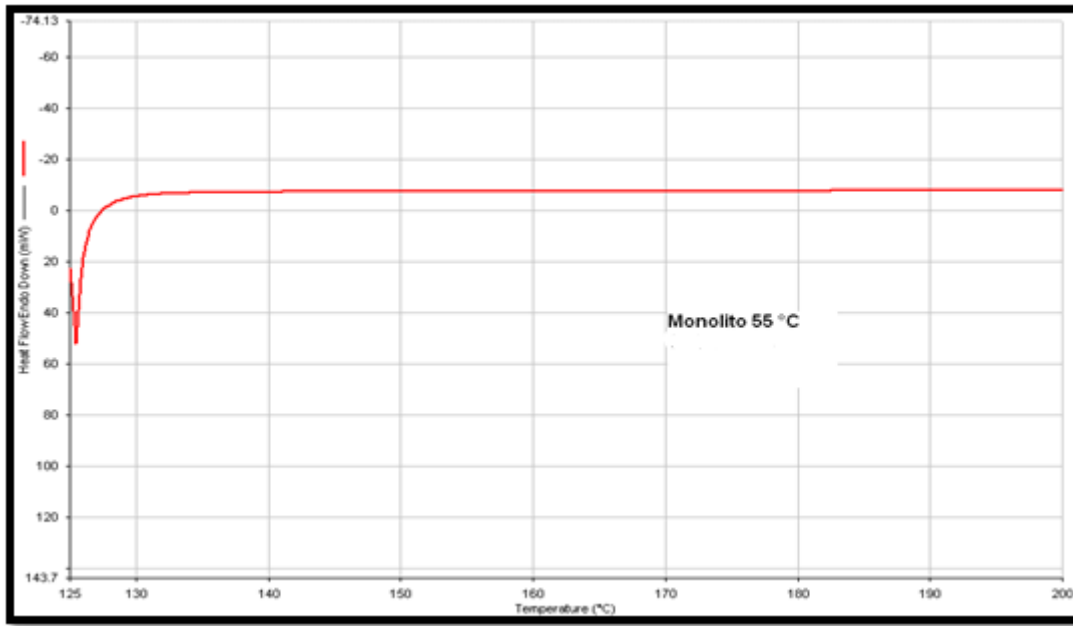


Figura 16. Termograma de monolito secado a 55°C en calorimetría diferencial de barrido.

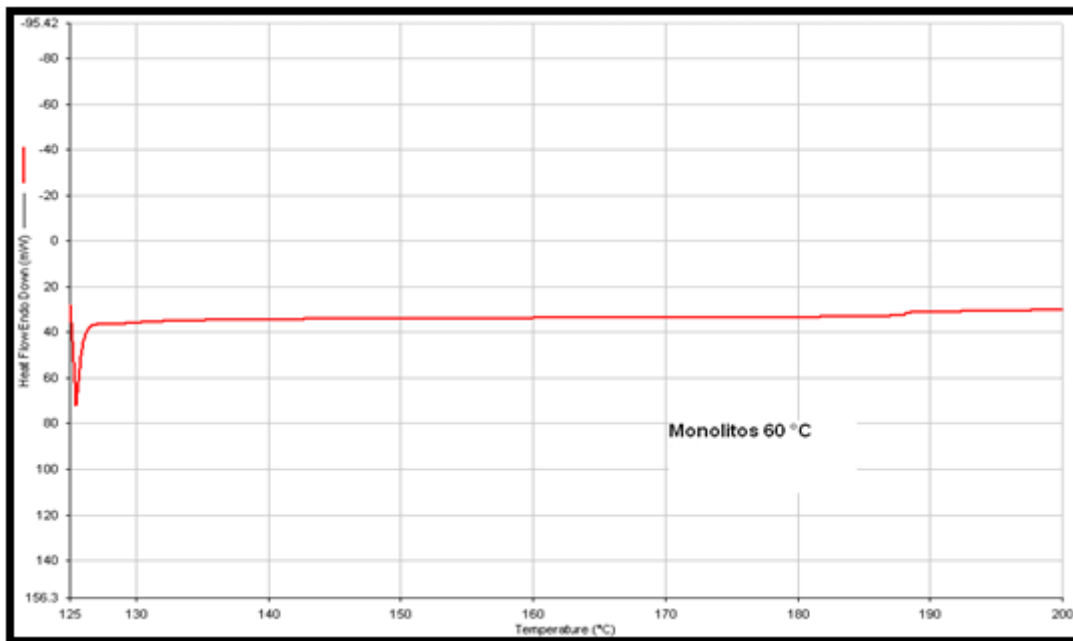


Figura 17. Termograma de monolito secado a 60°C en calorimetría diferencial de barrido.

## 10.7 Disolución

En un sistema de liberación del tipo matriz-polimérica, el fármaco se distribuye a través de la misma. El fármaco queda inmerso en el polímero de la matriz e independientemente del estado físico del fármaco, la matriz polimérica hará que la liberación del fármaco disminuya conforme pasa el tiempo.<sup>8, 9, 11</sup> El transporte de los fármacos a través de una barrera polimérica o biológica se puede dar por mediante el movimiento a través de los canales porosos, conocido como difusión de poros.<sup>13</sup>

La velocidad de disolución se rige por la velocidad de difusión de las moléculas de soluto a través de la capa de difusión en el cuerpo de la solución.<sup>30</sup> Como se puede apreciar en la tabla 10, la cinética de liberación que se obtiene de los monolitos Sol-Gel, es una estilo Higuchi, debido a que su coeficiente de determinación es el más cercano a 1, a diferencia de las demás cinéticas (orden cero, primer orden y Hixson-Crowell). Esto se pudo deber a que los monolitos sometidos a secado, generaron estructuras porosas y el fármaco, tenía que realizar la difusión por canales porosos, lo que reduce la velocidad de liberación. Cumpliendo así la teoría que asocia a la disminución en la velocidad de liberación del fármaco con una estructura porosa.<sup>8,9,11</sup> Esto se observa también en la tabla 11, donde se hace la comparativa entre los tiempos medios de disolución (TMD) entre las 3 condiciones de secado estudiadas, siendo el TMD de la condición a 50 °C la más elevada (19.73 min), un intermedio de la condición a 55 °C (17.89 min) y de 60 °C la más baja (6.82 min), esto se puede deber al contenido de humedad que aun contenían los monolito en su estructura y que afecto en el proceso de la disolución, ya que, aunque presentaban un tamaño del poro más pequeño (50 y 55 °C), el porcentaje de fármaco disuelto en el tiempo de la disolución es mayor que a 60 °C.

Tabla 10. Cinética de liberación de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.				
MUESTRA	Orden 0	Primer orden	Hixson-Crowell	Higuchi
Monolitos secados a 50°C	r <sup>2</sup> =0.5240	r <sup>2</sup> =0.5268	r <sup>2</sup> =0.5263	r <sup>2</sup> =0.5893
Monolitos secados a 55°C	r <sup>2</sup> =0.8380	r <sup>2</sup> =0.8479	r <sup>2</sup> =0.8447	r <sup>2</sup> =0.9384
Monolitos secados a 60°C	r <sup>2</sup> =0.8398	r <sup>2</sup> =0.8428	r <sup>2</sup> =0.8418	r <sup>2</sup> =0.9250

Tabla 11. Disolución de las matrices monolíticas Sol-Gel sometidas a diferentes temperaturas de secado.		
MUESTRA	CINÉTICA	TMD (min)
Monolitos secados a 50°C	Higuchi r <sup>2</sup> =0.5893	19.73
Monolitos secados a 55°C	Higuchi r <sup>2</sup> =0.9384	17.89
Monolitos secados a 60°C	Higuchi r <sup>2</sup> =0.9250	6.8244

Comparando los perfiles de disolución (Figura 18) se puede observar el porcentaje de fármaco disuelto de los monolitos Sol-Gel sometidos a 60 °C, el cual es menor a los sometidos a 50 y 55 °C, confirmando lo establecido en el TMD manifestándose una liberación sostenida en mayor proporción que las anteriores condiciones, sin embargo, esto se pudo deber a que la fabricación de los monolitos Sol-Gel sometidos a 60 °C, fue la primera de las demás condiciones, por lo que el envejecimiento del polímero de la matriz, es un factor a considerable al igual que la humedad en la estructura monolítica, ya que, continua su compactación haciendo que la difusión del fármaco a través del monolito retrase la liberación

### Perfil de disolución de monolitos Sol-Gel Tiempo vs % Fármaco disuelto

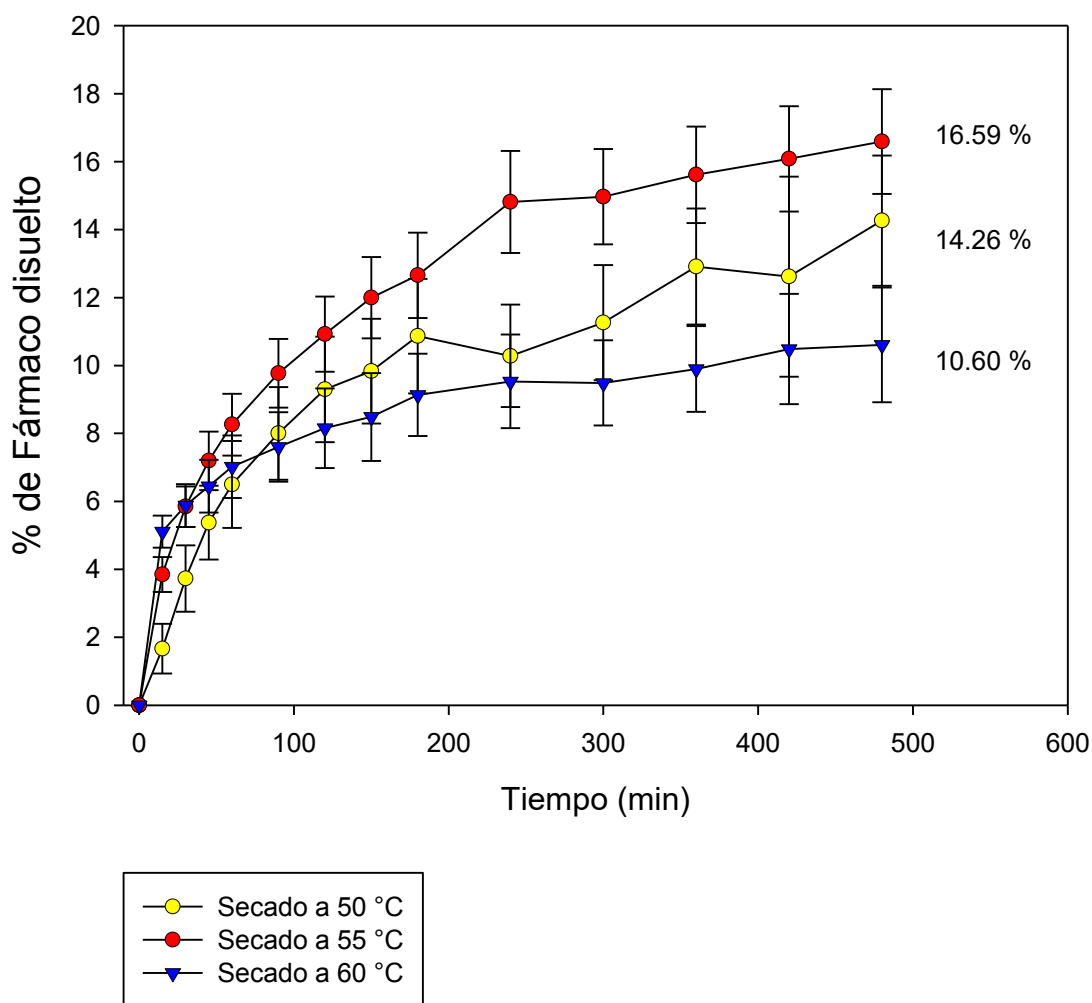


Figura 18. Perfiles de disolución de los monolitos Sol-Gel de glibenclamida sometidos a diferentes condiciones de secado.

### 10.8 Análisis de varianza

La realización de un análisis de varianza o ANOVA de un factor sirve para llevar a cabo una comparación entre varios grupos en una variable cuantitativa.<sup>48</sup> Por lo que en este proyecto se realizó para la comparación entre los porcentajes

disueltos de los monolitos Sol-Gel sometidos a temperaturas de 50, 55 y 60 °C, en el cual se tenía una hipótesis nula y una alternativa donde:

Ho= No existe diferencia significativa.

Ha= Existe diferencia significativa.

Mediante el modelo estadístico  $Y_{ji} = \mu + \tau_j + e_{i(j)}$  se demostró la influencia del secado en la liberación del fármaco por el porcentaje del fármaco que se liberó en el medio de disolución. Como se puede apreciar en la Tabla 13 se puede ver el cálculo de F quien se compara con el valor de F crítica, siendo F calculada menor a F crítica por lo tanto se acepta hipótesis nula, siendo que no existe una diferencia significativa entre las condiciones de secado (50, 55 y 60 °C) y el porcentaje disuelto del fármaco en el medio de disolución.

Tabla 12. Análisis de varianza entre todas las condiciones de secado				
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>F</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>Secado</b>	70.71264426	2	3.040914938	3.259446306
<b>Error</b>	418.5673137	36	----	----

Sin embargo, también se realizaron dos análisis de varianza para comparar dos condiciones de secado que fueron a 50-55 °C y 55-60 °C, por el hecho de que las condiciones de secado cuentan con tamaños de poros diferentes y el porcentaje de fármaco que libera dependerá de eso, la hipótesis nula que se planteó es que sería que no existe diferencia significativa entre cada condición comparada y la hipótesis alternativa es que si lo habrá.

Tabla 13. Análisis de varianza entre 50 y 55 °C				
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>F</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>Secado</b>	39.30514782	1	2.47845435	4.259677273
<b>Error</b>	380.6096114	24	----	----



En la tabla 14 se puede observar el ANOVA simple en la cual se compararon las condiciones de secado de 50 y 55 °C, en las cuales se puede observar que su F calculada es menor a la F crítica representada por tablas, lo que indica que se acepta hipótesis nula la cual menciona que no hay diferencia significativa entre estas 2 condiciones de secado, esto tendría sentido debido a que en las pruebas de BET realizadas, el tamaño de poro y área BET son cercanos; en cuanto al porcentaje de liberación de fármaco, se comportan de una manera similar como se puede observar en la figura 18.

<b>Tabla 14. Análisis de varianza entre 55 y 60 °C</b>				
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>F</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>Secado</b>	63.80981124	1	6.141710305	4.259677273
<b>Error</b>	249.3500009	24	-----	-----

En la tabla 15 se obtuvo un de ANOVA en la cual F calculada es diferente a F crítica, lo que indica que se acepta la hipótesis alternativa, donde existen diferencias significativas en cuanto las condiciones de secado en 55 y 60 °C, el secado afecto la forma estructural porosa haciendo que fueran más grandes y más pequeña el área BET; el comportamiento de los monolitos sometidos a 60 °C en el perfil de disolución (figura 18) es de menor porcentaje de liberación conforme el tiempo en comparación a los monolitos secados a 55 °C, sin embargo, esto se puede deber a que la producción de monolitos a 60 °C (fueron los primeros en producir) la estructura del monolito haya continuado su arreglo estructural y así dejando liberar más lento el fármaco.

## 11. Conclusión.

Se logró determinar el mecanismo de liberación de la glibenclamida contenida en las matrices monolíticas Sol-Gel a condiciones moderadas de secado, el cual es de liberación controlada y se pudo deducir por el tipo de cinética de liberación que presento al evaluar los monolitos por medio del perfil de disolución al cual se sometieron.

Sin embargo, la temperatura de secado influye en la velocidad de liberación al igual que a la estructura mesoporosa del monolito, provocando en esta última, una estructura con poros más grandes conforme la temperatura va incrementando; se podría determinar que las temperaturas de secado óptimas serían de 55 y 60 °C para la fabricación, y así, obtener estructuras monolíticas con estructura mesoporosa aceptable y una concentración uniforme adecuada.

## 12. Referencias

1. Rodríguez R. VAM "Vademécum Académico de Medicamentos". 6a ed. México: McGrawHill; 2006.
2. Florey K. Analytical profiles of drug substances. Volume 10. San Diego: Academic Press Inc; 1981.
3. Pallardo Sánchez L. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55 (2): 17-25.
4. Aristil PM. Manual de Farmacología básica y clínica. 6a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2013.
5. Burton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
6. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, Velázquez: Farmacología básica y clínica. 18a ed. México: Médica Panamericana; 2008.
7. Gardner D, Shoback D. Fármacos que actúan sobre el complejo receptor de sulfonilureas. En: *Endocrinología básica y clínica.* 9a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
8. Saez V, Hernández E, López L. Liberación controlada de fármacos. *Aplicaciones biomédicas. Iberoamericana de polímeros.* 2003; 4(2):111-115.
9. Sáez V, Hernaez E. Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales poliméricos. *Iberoamericana de polímeros.* 2004; 1: 2-4.
10. Allevato M. Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act Terap Dermatol.* 2007;30: 154-160.
11. Ranade V, Cannon J. Drug delivery systems. 3a ed. New York: CRC Press; 2011.
12. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-addo A. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BiolImpacts.* 2012; 2(4): 175-178.
13. Ram I, Ajit S. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery. 2a ed. New York: CRC Press; 2012.
14. Prokopowicz M. Silica-polyethylene Glycol Matrix synthesis by Sol-Gel method and evaluation for diclofenac diethyloammonium release. *Informa Healthcare.* 2007; 14: 129-133.
15. Duarte P. A. Puesta a punto de un sistema de secado supercrítico en la obtención de aerogeles. Universidad de Sevilla; 2017.
16. Contreras G, Nieves C, Remolina E, Hernández C. Síntesis y evaluación de recubrimientos híbridos Sol-Gel base TEOS: GPTMS: APTES para la protección

- contra la corrosión de la aleación AA2124-T4 y su material compuesto AA2124-T4/25%SiCp. *LatinAM. Metal. Mat.* 2015; 35 (2): 222-227.
17. Levy D, Zayat M. *The sol-gel Handbook. Vol 1.* Weinheim: Wiley- VCH; 2015.
  18. Brinker J, Scherer G. *Sol-Gel Scienc: the physics and chemistry of Sol-Gel processing.* San Diego: Academic Press, Inc; 1990.
  19. Yamane M, Inoue S, Yasumori A. Sol-gel transition in the hydrolysis of silicon methoxide. *Elsevier.* 1984; 63: 13-16.
  20. Iler R, *The colloid Chemistry of silica and silicates.* New York: Cornell University Press; 1955.
  21. Segal D, *Chemical synthesis of advanced ceramic materials.* New York: Cambridge University Press; 1989.
  22. Lee B, Komarneni S. *Chemical processing of ceramics.* 2a ed. New York: Taylor & Francis; 2005.
  23. Moreno A, Arenillas A, Calvo E. Xerogeles de carbono competitivo diseñado para aplicaciones específicas. *Avances en Ciencia y Tecnología.* 2013;4 (1): 109-111.
  24. Job. N, Théry A, Pirard R, Marien. Carbon aerogels, cryogels and xerogels: Influence of the drying method on the textural properties of porous carbon materials. *Elsevier.* 2005; carbon (43): 2841-2843.
  25. Kalinin S, Kheifets L, Mamchik A, Knotko A. Influence of the drying technique on the structure of silica gels. *Journal of Sol-Gel Science and Technology.* 1999; 15: 31–35.
  26. Hareid S, Nilsen E, Einarsrud M. Properties of silica gels aged in TEOS. *Journal of Non-Crystalline Solids.* 1996; 204: 228-234.
  27. Romero Fuentes OR, Sánchez González EG (dir). Efecto de secado en la liberación de glibenclamida contenida en matrices Sol-Gel [tesis de licenciatura]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
  28. Costa J, Cervera S, Cunill F. *Introducción a los procesos, las operaciones unitarias y los fenómenos de transporte.* Barcelona: Editorial Reverte; 2004.
  29. Romero M, Doval M. Superóxido Dismutasa en brotes de soja. *Información tecnológica.* 2001; 12 (6): 51-65.
  30. Loyd V. A, Nicholas G. P, Howard C. A. *Ansel's pharmaceutical dosageforms and drug delivery systems.* 9a ed. New York: Wolters Kluwer; 2011.
  31. Pundir S, Badola A, Sharma D. Sustained reléase matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system. *Int. J. Drug Res. Tech.* 2013; 3 (1): 12-15.

32. Kawaguchi T, Hishikura J, Iura J, Kokubo Y. Monolithic dried gels and glass prepared by the Sol-gel process. Elsevier. 1984; 63: 61-63.
33. Agudelo M, Davila C. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. Gac Sanit. 2015; 29 (3): 172–177.
34. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes. [Internet]. [consultado 11 de Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
35. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Diabetes en México. [Internet]. Publicado 2 de Oct. 2014. [Consultado 12 de Feb 2018]. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/diabetes-en-mexico/>
36. Hernández V, Sánchez E. Introducción a la validación de métodos analíticos para el laboratorio farmacéutico de control de calidad. CDMX : FES Zaragoza; 2017.
37. United States Pharmacopeial Convention. U.S Pharmacopeia: National formulary: USP 36/NF 31. United States Pharmacopeial Rockville, Inc. 2013. Versión en inglés y español.
38. Lakshmana Prabu S, Shirwaikar A.A. Diseño y evaluación de matrices de difusión controlada en parches transdérmicos de Clorhidrato de Diltiazem. Ars Pharm. 2008; 49 (3): 211-227.
39. Gutiérrez H, De la Vara Salazar R. Control estadístico de la calidad y seis sigma. 3a ed. México: Mc Graw Hill; 2013.
40. Departamento de química física. Superficies solidas: adsorción y catálisis heterogénea. [Internet]. [Citado 10 de abr 2018]. Disponible en: [https://www.uv.es/tunon/pdf\\_doc/Superficies Solidas A.pdf](https://www.uv.es/tunon/pdf_doc/Superficies Solidas A.pdf).
41. Vázquez G, Echeverría O. Introducción a la microscopía electrónica aplicada a las ciencias biológicas. 1a ed. México: Facultad de Ciencias; 2000.
42. Zdravkov B, Cermák J, Sefara M. Pore classification in the characterization of porous materials: A perspective. Journal of chemistry. 2007; 5 (2): 385-395.
43. Reading M, Craig DQM. Thermal Analysis of Pharmaceuticals. EUA: CRC Press; 2007.
44. Gaisford S, O'Neill MA. Pharmaceutical Isothermal Calorimetry. New York: Informa Healthcare; 2007.
45. González Corel M.A., Castro Lino A. Identificación de estructuras polimórficas en comprimidos comerciales de glibenclamida. Iberoamericana de producción académica y Gestión educativa. 2007; 8412: 5-7

46. Varela R, Palza C, (Aser.). Síntesis mediante Sol-Gel de películas delgadas de Silice con nanoparticulas de cobre [Tesis licenciatura]. Santiago de Chile: Universidad de Chile; 2014.
47. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
48. Análisis de varianza de un factor: el procedimiento ANOVA de un factor. [Internet]. [Citado 10 de abr 2018]. Disponible en: [http://stel.ub.edu/sites/default/files/agenda/documents/14anova1\\_spss.pdf](http://stel.ub.edu/sites/default/files/agenda/documents/14anova1_spss.pdf).