



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**EFFECTO DE DIFERENTES PARÁMETROS DE LA
FABRICACIÓN DE MATRICES SOL-GEL EN SU
POROSIDAD.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

PRESENTA
VERÓNICA BEATRIZ SALAS ARCOS

DIRECTOR
M. en C. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ
GONZÁLEZ

ASESOR
Dr. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

México D.F. a 28 de Abril del 2014



AGRADECIMIENTO

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT119211 “Matrices de componentes híbridos preparadas por el método sol-gel, para desarrollar dispositivos de liberación controlada de principios activos”, por lo que se agradece el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A mamá, por ser la mujer más maravillosa, a la que admiro y la que me ha enseñado el significado del trabajo duro para alcanzar los sueños. Te amo mamá.

A papá, por apoyarme y aconsejarme en este largo camino.

A Quique, siempre estarás en mi corazón.

A Cristian con amor.

Gracias UNAM, FES Zaragoza, LIF, amigos, compañeros y profesores.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1 PROCESO SOL-GEL.....	10
2.1.1 HIDRÓLISIS Y CONDENSACIÓN DE ALCÓXIDOS METÁLICOS.	11
2.1.2 GELIFICACIÓN	16
2.1.3 ETAPA DE SECADO.	16
2.1.4 SECADO	17
2.2 POROSIDAD	19
2.2.1 CLASIFICACIÓN	20
2.2.2 MÉTODOS EXPERIMENTALES PARA DETERMINAR LA POROSIDAD.....	21
2.2.2.6 MÉTODO DE EXPANSIÓN DE GAS.....	25
2.2.2.7 MÉTODO DE DENSIDAD:	26
2.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	26
2.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
4. OBJETIVO	30
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5. HIPÓTESIS	31
6. MATERIALES	32
6.1 EQUIPOS	32
6.2 MATERIAL	32
6.3 REACTIVOS.....	33
7. DIAGRAMA DE FLUJO	34
8. METODOLOGÍA.....	35
8.1 FABRICACIÓN DE MATRICES SOL-GEL.....	35
8.1.1 FABRICACIÓN DE MATRICES SOL-GEL CON CATALIZADOR ÁCIDO SIN FÁRMACO.	35
8.1.2 FABRICACIÓN DE MATRICES SOL-GEL CON CATALIZADOR BÁSICO SIN FÁRMACO.	36
8.1.3 FABRICACIÓN DE 100 ML DE MATRICES SOL- GEL CON IBUPROFENO Y CATALIZADOR ÁCIDO.....	37
8.1.4 FABRICACIÓN DE MATRICES SOL- GEL CON IBUPROFENO EN MEDIO BÁSICO.....	38
8.2 SECADO DE MATRICES SOL-GEL.	39
8.2.1 SECADO DE MATRICES SOL- GEL A TEMPERATURA AMBIENTE.....	39
8.2.2 SECADO DE MATRICES SOL- GEL CON CORRIENTE DE AIRE.	39
8.3 CARACTERIZACIÓN DE LAS MATRICES.	39
8.3.1 DESCRIPCIÓN FÍSICA.....	39
8.3.2 DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULAS SÓLIDAS POR TAMIZADO PARA MATRICES.	39
8.3.3 DETERMINACIÓN DEL % DE HUMEDAD DE LAS MATRICES SOL-GEL.	40

8.3.4 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD DE LAS MATRICES SOL-GEL.....	40
8.3.5 DETERMINACIÓN DE PH DE LAS MATRICES SOL-GEL.....	41
8.3.6 PRUEBA DE LA PRESENCIA DE IMPUREZAS POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.....	42
8.3.7 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA PARA MATRICES SOL-GEL.....	42
8.4 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PORO DE LAS MATRICES SOL-GEL MEDIANTE EL MÉTODO DE IMBIBICIÓN.....	42
8.4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA PARA EL MÉTODO DE IMBIBICIÓN.....	44
9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	46
9.1 CARACTERIZACIÓN DE LAS MATRICES.....	46
9.1.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LAS MATRICES SOL-GEL.....	46
9.1.2 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.....	51
9.1.3 ESPECTROSCOPIA IR.....	52
9.1.4 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	55
9.2 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PORO DE LAS MATRICES SOL-GEL.....	57
9.2.1 MÉTODO DE IMBIBICIÓN.....	57
10. CONCLUSIONES.....	65
11. ANEXO I.....	66
CALORIMETRÍA.....	66
12. ANEXO II.....	72
ESPECTROS IR.....	72
BIBLIOGRAFÍA.....	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de hidrólisis del grupo alcóxido en condiciones: A) ácida y B) básica.....	13
Figura 2: Representación del proceso sol-Gel.....	14
Figura 3: Características estructurales de un gel de sílice preparado en condiciones: a) ácida y b) básica.....	15
Figura 4: Ilustración de diferentes tipos de poros en una matriz porosa.....	21
Figura 5: Matrices sol-gel sin fármaco secas a temperatura ambiente con catalizador ácido: a) HCl 0.1M b) HCl 1M.....	48
Figura 6: Matrices sol-gel sin fármaco secas a temperatura ambiente con catalizador básico: a) NaOH 0.1 M b) NaOH 1 M.....	48
Figura 7: Matrices sol-gel sin fármaco con catalizador básico NaOH 1 M, seca con corriente de aire.....	49
Figura 8: Matrices sol-gel sin fármaco con catalizador ácido HCl 0.1 M, seca con corriente de aire.....	49
Figura 9: Matrices sol-gel sin fármaco: a) HCl 1M seca a corriente de aire, b) HCl 1M seca a temperatura ambiente	50
Figura 10: Matrices sol-gel sin fármaco: a) NaOH 0.1M seca a temperatura ambiente y c) NaOH 0.1 M seca con corriente de aire.....	51
Figura 11: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 0.1 M seca a corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	66
Figura 12: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 0.1M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	67
Figura 13: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 1M seca a corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	67
Figura 14: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 1M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	68
Figura 15: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 1M seca corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	68
Figura 16: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 1M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	69
Figura 17: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 0.1 M Secador seca corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	69
Figura 18: Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 0.1 M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	70
Figura 19: Termograma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador HCl 1.0 M seca a temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	70

Figura 20: Termograma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador NaOH 0.1 M, Seca a temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	71
Figura 21: Termograma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador HCl 1.0 M seca a temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.....	71
Figura 22: Espectro Infrarrojo del Ibuprofeno.....	72
Figura 23: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 0.1 M secado con corriente de aire.....	73
Figura 24: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 0.1 M secado a temperatura ambien.....	73
Figura 25: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador HCl 0.1 M secado con corriente de aire.....	74
Figura 26: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador HCl 0.1 M secado a temperatura ambiente.....	74
Figura 27: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 1 M secado con corriente de aire.....	75
Figura 28: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 1 M secado a temperatura ambiente.....	75
Figura 29: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador HCl 1 M con corriente de aire.....	76
Figura 30: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, catalizador HCl 1 M secado a temperatura ambiente.....	76
Figura 31: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 0.1 M secado con corriente de aire.....	77
Figura 32: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 0.1 M secado a temperatura ambiente.....	77
Figura 33: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador NaOH 0.1 M secado a temperatura ambiente.....	78
Figura 34: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 1 M secado con corriente de aire.....	78
Figura 35: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 1 M secado a temperatura ambiente.....	79
Figura 36: Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador NaOH 1 M secado a temperatura ambiente.....	79

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria farmacéutica las matrices Sol-Gel juegan un papel importante dado que la nula reactividad química de la matriz es una consideración especial en diversas aplicaciones. Algunas ventajas incluyen la biocompatibilidad ya que hay solo una mínima interacción con la matriz haciéndolas muy atractivas para materiales con aplicaciones médicas, como mejorar la eficiencia de terapéutica, proporcionar protección de la degradación del fármaco, además de reducir la toxicidad.

El objetivo de este proyecto fue evaluar el efecto de los diferentes parámetros de la fabricación de matrices sol-gel en su porosidad, por lo que se sintetizaron matrices mediante el método sol gel, usado en la fabricación de estas diferentes condiciones, se produjeron mediante catálisis ácida (HCl), catálisis básica (NaOH), con concentraciones de 1 Molar, 0.1 Molar, con presencia o ausencia de fármaco y se secaron a temperatura ambiente o a corriente de aire.

Con el fin de evaluar el efecto de cada uno de estos factores en la porosidad de las matrices, se diseñó un método basado en la imbibición, en el cual una muestra embebió un líquido y mediante la diferencia de pesos se calculó la porosidad de las muestras.

Lo que se pudo observar es que la porosidad se ve afectada por algunos procesos de fabricación, obteniéndose porosidades mayores para las matrices fabricadas en condiciones básicas y secado a temperatura ambiente.

Este método de cuantificación de la porosidad es un camino para la producción de matrices con propiedades específicas en el tamaño de poro, lo que lo induce como una prueba de control de calidad para las matrices sol-gel.

2. MARCO TEÓRICO

El primer ejemplo de una reacción sol-gel siempre se atribuye a Ebelman, quien por accidente dejó tetraetilortosilicato solo y cuando regresó un par de meses más tarde, se encontró con algo que casi parecía un cristal. La densidad fue de 1.8 y la dureza era adecuada para rayar el vidrio.¹

La incorporación de material orgánico en vidrios convencionales no es algo habitual, ya que las altas temperaturas necesarias para procesar el vidrio causan la inmediata descomposición del material orgánico.² En matrices Sol-Gel, sin embargo, es posible ya que el proceso de obtención del vidrio se realiza a temperatura ambiente o relativamente baja.³

El proceso Sol-Gel parte de una mezcla de alcóxidos, agua y disolvente a la que se agrega un catalizador. Es entonces cuando se desencadenan las reacciones de hidrólisis y condensación que resultan en la formación de una dispersión o suspensión de partículas coloidales discretas (1-100 nm) en una fase líquida llamada Sol.⁴

A medida que continúan produciéndose estas reacciones, aumenta la viscosidad de la disolución hasta la formación de una matriz rígida y porosa llamada Gel. El estado gel se considera esencialmente como una dispersión en la cual las interacciones atractivas entre los elementos que componen la fase dispersa son lo suficientemente fuertes para que la totalidad del sistema se transforme en una estructura rígida, formando un sólido polimérico o coloidal, en función de la fase dispersa.

Después de un proceso de secado a temperatura ambiente se obtiene un gel con un mayor grado de secado, en el que la fracción líquida (disolvente) se ha eliminado en condiciones normales de presión y temperatura (xerogel). Este xerogel está formado por

una red rígida de cadenas poliméricas de una longitud media mayor que un micrómetro y que están interconectadas a través de poros de dimensiones sub-micrométricas, siendo esta una de las principales características de estos geles.⁵

La porosidad como característica física es un factor relevante que determina la finalidad de estas matrices Sol-Gel, ya que al ser controlados los parámetros de producción se pueden obtener matrices con un mayor o menor tamaño de poro según sus objetivos específicos.

2.1 Proceso Sol-Gel

El término “sol-gel” se aplica ampliamente para describir la síntesis de óxidos inorgánicos por los métodos de la química tradicional. Este proceso ofrece muchas ventajas cuando se compara con la ruta convencional para producir vidrios y cerámicos a partir de polvos.⁶

Un sol es una dispersión de partículas coloidales en fase líquida que son suficientemente pequeñas para permanecer suspendidas por movimiento Browniano.⁷ Un gel es un sólido consistente de al menos dos fases: una fase sólida que forma una red que atrapa e inmoviliza a una fase líquida.

El proceso Sol-Gel consiste en la polimerización de un Sol, para obtener un Gel donde los precursores principalmente utilizados son alcóxidos metálicos. El proceso es influenciado por el pH, el cociente molar $H_2O/$ alcóxido y el disolvente. La ruta específica utilizada (polimérica o coloidal), determina las propiedades de los productos finales. La comprensión de los mecanismos de reacción (hidrólisis y condensación) y los efectos del pH en los tiempos de polimerización, permite un mejor control de las reacciones ya mencionadas.⁸

Se usan tres alcances para generar la mayoría de productos sol-gel:

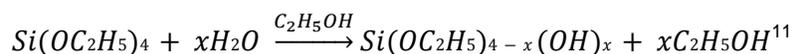
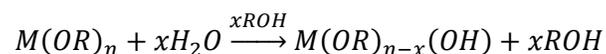
- Involucra la gelación de una dispersión de partículas coloidales.
- Emplea la hidrólisis y policondensación de precursores de alcóxido o sales de metal seguidos por secado supercrítico de geles.
- Involucra la hidrólisis y policondensación de precursores del alcóxido seguidos por envejecimiento y secado a condiciones ambientales.⁹

2.1.1 Hidrólisis y condensación de alcóxidos metálicos.

Las propiedades de los productos finales obtenidos por el método Sol-Gel dependen fuertemente de las condiciones en que se desarrollan las reacciones químicas características de este proceso. El método de preparación es simple, eficiente y toma lugar a bajas temperaturas en esencia, se forma una red de M-O-M (M representa el catión metálico) por reacciones de hidrólisis y condensación del alcóxido mediante la adición de agua en un disolvente adecuado.¹⁰ El disolvente permite la miscibilidad entre el alcóxido y el agua. En algunos casos el alcohol resultante de las reacciones de hidrólisis y condensación es suficiente para la homogenización de las fases.

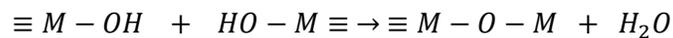
- Hidrólisis y condensación de los alcóxidos metálicos.

La sílica-gel puede prepararse a partir de la polimerización sol-gel de un alcóxido de silicio, por ejemplo, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, tetraetilortosilicato (TEOS). La reacción de hidrólisis ocurre cuando el TEOS y agua se mezclan en un solvente común, generalmente alcohol etílico, como se esquematiza en la siguiente reacción:

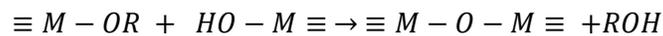


Se generan grupos SiOH, llamados silanoles como producto intermedio de la reacción. La hidrólisis completa del alcóxido daría como resultado ácido silícico, Si(OH)₄ lo que en realidad no ocurre. Una vez que comienzan a aparecer los silanoles, se inicia el proceso de condensación, que puede ocurrir entre dos silanoles o un silanol y un grupo etoxilo, OC₂H₅, para formar un puente de oxígeno o un grupo siloxano, Si-O-Si. En esta etapa final puede regenerarse agua o etanol.¹²

- Condensación con obtención de agua:



-Condensación con obtención de alcohol:



La síntesis de materiales Sol-Gel está basada principalmente en alcóxidos de silicio. Es muy difícil separar la hidrólisis y la condensación en dos partes del proceso, puesto que la condensación a menudo comienza antes de que la hidrólisis se haya completado. Lo que se conoce con más detalle sobre estas reacciones, se limita generalmente a los mecanismos que tienen lugar durante los estados iniciales.

Las reacciones de hidrólisis y condensación de los alcóxidos de silicio ocurren a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2-Si) con la presencia de catalizadores ácidos o bases, mediante el ataque de un nucleófilo rico en electrones sobre un átomo de Si con carga relativa positiva (δ⁺). Debido a la baja reactividad que tienen los alcóxidos de silicio, en comparación a otros alcóxidos metálicos, se suelen añadir catalizadores ácidos o básicos con el objeto de incrementar las constantes de hidrólisis y condensación.

La reacción en condiciones de hidrólisis, incluye una protonación del grupo alcóxido seguida por un ataque nucleófilo del agua para formar un intermediario penta-coordinado. La carga parcial positiva en el grupo alcóxido le confiere un carácter donador. Bajo condiciones básicas el mecanismo se cree que incluye el ataque nucleófilo del átomo de sílice por el anión hidroxilo para formar un intermediario penta-coordinado cargado negativamente, seguido por un desplazamiento del anión alcóxido.⁵

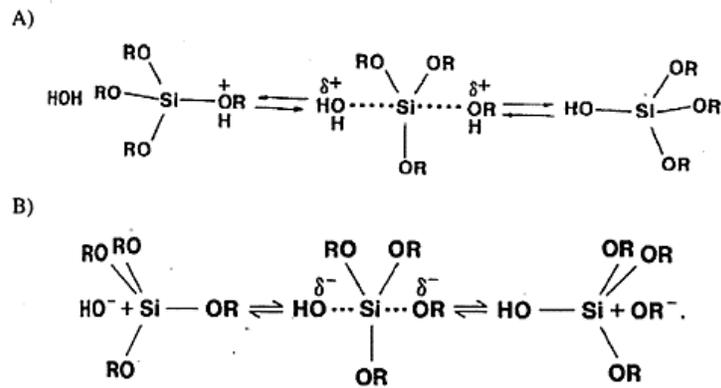


Figura 1: Mecanismo de hidrólisis del grupo alcóxido en condiciones: A) ácidas y B) básicas.

Con el tiempo las partículas coloidales y las especies de sílice condensada se unen para formar redes tridimensionales. En la gelación la viscosidad se incrementa de manera notable, para finalmente formar un sólido que adopta la forma del recipiente o molde que contiene al material. El proceso se ilustra esquemáticamente en la figura 2.

Después de la transición sol-gel, la fase solvente se remueve de los poros de la red interconectada. Si se remueve mediante un tratamiento térmico convencional, el resultado es un xerogel. Si se remueve a través de evacuación supercrítica, el resultado es un aerogel. La remoción del solvente, de los poros del alcogel, tiene efectos dramáticos en las propiedades del producto final.

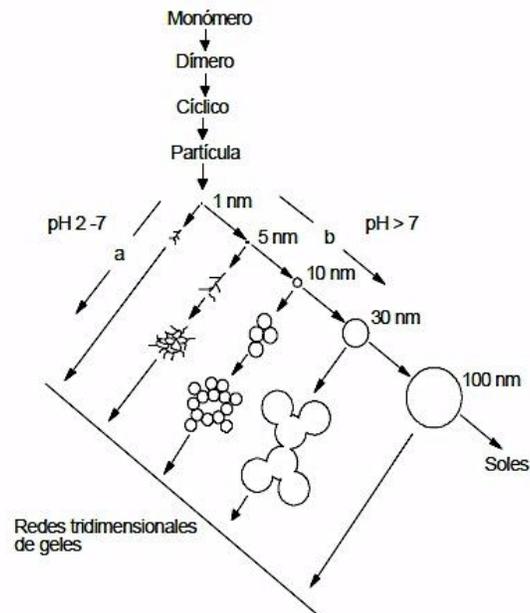


Figura 2. Representación del proceso sol-Gel.¹²

Cuando se remueve el solvente por evaporación para formar xerogeles, se espera que el material colapse a una red con enlaces entrecruzados adicionales, cuyo número depende de los grupos no reactivos -OR y -OH que entran en contacto. Las diferentes estructuras de los geles hidrolizados responden de manera diferente a la forma de remoción del solvente, que puede ser lenta para el catalizador ácido y rápida para el catalizador básico.

Los aerogeles tienen baja densidad y son muy buenos aislantes térmicos y acústicos cuando son colocados entre placas de vidrio. Los xerogeles son más densos que los aerogeles, tienen un área superficial grande y son a menudo microporosos; estos pueden usarse como soporte de catalizadores, conductor iónico, (cuando es dopado apropiadamente), y como precursor para una gran variedad de vidrios, cerámicas, recubrimientos y fibras, dependiendo del método de preparación.¹²

Las propiedades físicas de la matriz (es decir distribución, tamaño medio de poro y la superficie específica del gel seco) dependen fuertemente de los parámetros del proceso

sol-gel, generando materiales con estructuras amorfas, no cristalinas y de tipo mesoporoso.¹³ La relación molar entre los reactivos, el tipo de disolvente, la naturaleza y concentración de los catalizadores y alcóxidos precursores, son algunos de los parámetros específicos que afectan a las constantes relativas de la hidrólisis y la condensación que, a su vez, contribuyen a determinar las propiedades finales del material. En general, se considera que las condiciones tales como pH ácido y poca cantidad de agua, conducen a materiales más densos, con tamaño medio de poro más pequeño, mientras que pH básicos y cantidades altas de agua conducen a la formación de materiales más porosos.⁵

Como puede apreciarse en la figura 3, un gel preparado con catálisis ácida, muestra una superficie bastante más lisa y uniforme que uno preparado con catálisis básica. Este último muestra una superficie muy irregular y una alta rugosidad.

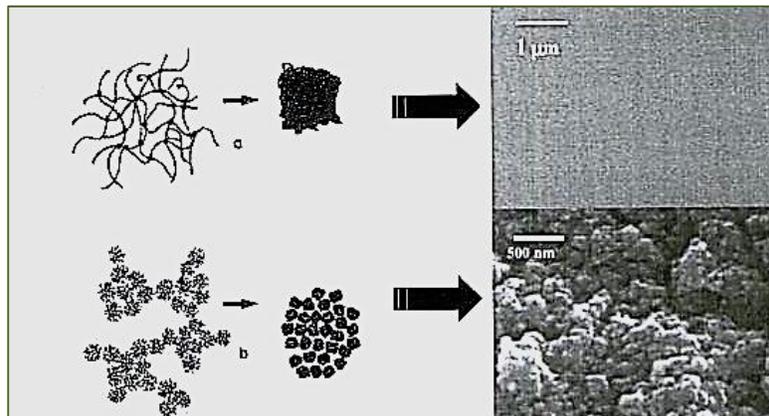


Figura 3: Características estructurales de un gel de sílice preparado en condiciones: a) ácida y b) básica.⁵

2.1.2 Gelificación

La gelificación es la etapa más característica del proceso Sol-Gel y se identifica por el aumento acelerado de la viscosidad. La disolución pierde su fluidez y toma la apariencia de un sólido elástico. El producto de las transiciones sol-gel se conoce como alcogel.¹² El tiempo de gelificación se define como el tiempo que transcurre desde la preparación del sol hasta su gelificación, la cual se fija en el momento en el que al inclinar el contenedor, el sol no se desliza por las paredes como lo hace un líquido.

La gelificación puede depender de factores tan peculiares como el tipo de recipiente en el que se realiza el proceso. Tras la gelificación continúan produciéndose reacciones de hidrólisis y condensación de manera que aumenta el entrecruzamiento de los polímeros inorgánicos que se están formando. Estos procesos se reflejan en una disminución notable del volumen del material.

El incremento de los enlaces causa la denominada sinéresis, que consiste en una contracción espontánea del gel y la expulsión de líquido que ocupaba los poros como resultado de las reacciones de condensación con la obtención de agua y alcohol. Si la evaporación se evita, se formarán así dos fases, encontrándose gel inmerso en el líquido expulsado. La porosidad es uno de los rasgos más característicos de las matrices sol-gel. Esta porosidad depende casi exclusivamente de los reactivos, condiciones de preparación y de los procesos de secado de las muestras.

2.1.3 Etapa de secado.

El proceso de secado consiste en la expulsión del agua y el disolvente del sistema. Siendo que la condensación de los precursores produce agua y en menor escala alcohol, el proceso de secado se extiende mientras el material continúe condensado.

Esta condensación suele estar acompañada por una progresiva contracción de la matriz, por lo que es necesario que la matriz posea un grado adecuado de conectividad ya que es relativamente fácil que se produzcan fracturas como consecuencia de las tensiones que se producen en el interior de los poros del gel durante la evaporación de los disolventes residuales. Durante el secado algunos poros de mayor tamaño están vacíos mientras que poros pequeños permanecen llenos del disolvente, de tal forma que se producen grandes gradientes de presión interna. Para minimizar las fracturas del gel se pueden eliminar los disolventes residuales a condiciones supercríticas de presión y temperatura, de tal forma que se disminuye la interfase sólido-líquido y se evitan tensiones superficiales. Estos geles se denominan aerogeles y su rasgo más característico es que son extremadamente porosos. Otro método consiste en añadir a la disolución inicial agentes químicos para el control del secado (“Drying Chemical Aditives” ó DCCA), que disminuyen la energía superficial del líquido y conducen a la formación de geles con distribuciones estrechas de tamaño de poros.

El secado y densificación del material pueden ser realizados mediante tratamiento térmico entre 50 y 1200 °C. La temperatura del tratamiento térmico se determina en función de la composición del material (con o sin componente orgánico) y las propiedades que se quieran conferir a los materiales resultantes. En función del control de las condiciones del tratamiento se puede obtener desde un material vítreo amorfo hasta una cerámica cristalina.⁵

2.1.4 Secado

El secado de sólidos consiste en separar pequeñas cantidades de agua u otro líquido de un material sólido con el fin de reducir el contenido de líquido residual hasta un valor aceptablemente bajo. El secado es por lo común la etapa final de una serie de

operaciones y, con frecuencia, el producto que se extrae de un secador está listo para cumplir con su propósito final.

El agua u otros líquidos pueden separarse de los sólidos de una manera mecánica mediante prensas o centrifugas, o bien de modo térmico mediante evaporación. Generalmente, resulta más barato eliminar líquidos por métodos mecánicos que por métodos térmicos, y por esta razón es aconsejable reducir el contenido de líquido tanto como sea posible antes de ubicar el material a un secador térmico.

El contenido de líquido de una sustancia seca varía de un producto a otro. En ocasiones, el producto no contiene líquido, por lo que recibe el nombre de totalmente seco; pero lo más frecuente es que el producto contenga algo de líquido. El secado es un término relativo y sólo significa que hay una reducción del contenido del líquido desde un valor inicial hasta algún valor final aceptable.

Los sólidos que se secan presentan diferentes formas –escamas, gránulos, cristales, polvos, hojas o láminas continuas- y poseen propiedades muy diferentes. El líquido que ha de vaporizarse puede estar sobre la superficie del sólido, como en el secado de cristales salinos, completamente en el interior del sólido, como en el caso de la eliminación del disolvente de una lámina de un polímero, o parte en el exterior y parte en el interior.

Esto da lugar a que para la preparación de este tipo de matrices se utilice una gran variedad de secadores comerciales. Las diferencias residen fundamentalmente en la manera en que los sólidos se mueven o no en la zona de secado y en la forma en la que se transfiere el calor.¹⁴

2.2 Porosidad

La palabra porosidad es utilizada frecuentemente de una manera errónea, ya que esta es la fracción del volumen de la partícula ocupada por los poros o espacios vacíos.¹⁵ No obstante, esta definición no brinda información acerca de la distribución, interconexión y tamaño del espacio poroso en una muestra, lo que implica que diferentes tipos de muestras –o medios granulares- pueden tener porosidades iguales y, aun así, presentar propiedades físicas diferentes.¹⁶

La porosidad, también conocida como voidage (oquedad), no es una medida de la fracción de los huecos, sino más bien es una medida del tamaño del espacio vacío, el símbolo de la porosidad es ϕ o PHI.¹⁷

$$\phi = \frac{V_{poros}}{V_{total}} \dots \dots \dots \text{(Ecuación 1)}$$

Según el tipo del medio poroso, la porosidad puede variar desde cerca de cero a casi la unidad. Por ejemplo, metales y ciertos tipos de rocas volcánicas tienen porosidades muy bajas, mientras que los filtros fibrosos y aislantes térmicos son sustancias altamente porosas.¹⁸

La porosidad de un material es, en efecto, la relación entre el volumen de sus huecos y su volumen total.¹⁹ Se puede medir pesando una muestra seca previamente en un horno, sumergiéndola después en agua hasta saturación, y pesándola de nuevo; la diferencia de peso equivale al volumen de los huecos, estando determinado el volumen de la muestra por la cantidad de agua que la misma desplaza. Como se corre el riesgo de que la absorción del agua sea lenta e imperfecta, se puede también proceder con un gas sobre una muestra previamente inmersa al vacío.

2.2.1 Clasificación

2.2.1.1 Tipos de poros

Todos los materiales sólidos contienen cavidades o canales. Con base en el tipo de comunicación entre los poros del material, la porosidad puede denominarse: ²⁰

- Total o absoluta, que se refiere a la fracción del volumen que no está ocupado por la matriz.
- Interconectada o efectiva, la cual se define como el volumen total espacios que pueden contener fluidos y se encuentran comunicados entre sí.
- No interconectada o no efectiva, que representa la fracción del volumen total que está conformada por los poros que se encuentran aislados.

El volumen total de los poros del material viene dado por la sumatoria entre el volumen de poros interconectados y el de los no interconectados. De esta forma, la porosidad absoluta del sistema es la suma de la porosidad efectiva más la porosidad no efectiva:

$$\phi_{total} = \phi_{Efectiva} + \phi_{no\ efectiva}^{21} \dots\dots\dots \text{(Ecuación 2)}$$

Las cavidades y conductos se forman entre los agregados de partículas esféricas y planas, en particular las cavidades de partículas sólidas pequeñas se caracterizan por tener una gran superficie y exhibir una capacidad de absorción elevada. Así, las propiedades físicas como superficie específica, tamaño de poro y distribución de tamaño de poros son características importantes de los materiales que son utilizados en muchos procesos de construcción como es el caso de los filtros de materiales graduados, membranas, el material de las capas de los pavimentos, etc.²²

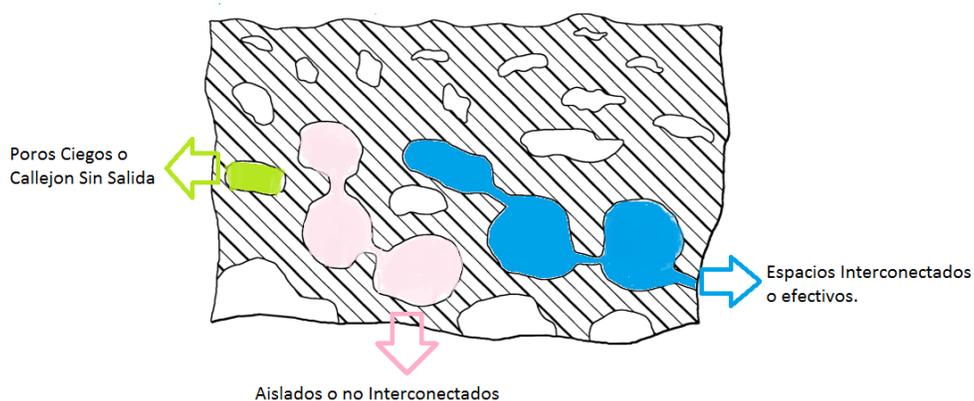


Figura 4: Ilustración de diferentes tipos de poros en una matriz porosa.

2.2.1.2 Tamaño de poros

Aunque no generalmente existe un conjunto acordado de definiciones, los materiales porosos se pueden clasificar en función de sus tamaños de poro de la siguiente forma:

Microporos ~ 0.5 nm a 2 nm

Mesoporos ~ 2 nm a 50 nm

Macroporos ~ 50 nm a 200 nm

Capilares ~ 200 nm a 800 nm

Macrocapilares > 800 nm²³

2.2.2 Métodos Experimentales para determinar la porosidad

Se conocen varios métodos experimentales para determinar la porosidad y se subdividieron estos métodos en las siguientes categorías:¹⁸

2.2.2.1 Método directo.

Este método consiste en la medición del volumen de una muestra porosa, después de alguna manera de destrucción de todos los vacíos y por último medir solamente el volumen de los sólidos.

2.2.2.2 Métodos ópticos.

La porosidad de una muestra es igual a la "porosidad superficial", siempre que la estructura de los poros sea aleatoria. La porosidad superficial se determina en secciones pulidas de la muestra. A menudo es necesario impregnar los poros con materiales como cera, plástico o metal, con el fin de hacer que estos sean más visibles y/o para distinguir entre poros interconectados y no interconectados. Cuando la impregnación de la muestra es desde el exterior, evidentemente, sólo los poros interconectados son penetrados.

Los poros muy pequeños están presentes junto con los más grandes, por esto es difícil asegurarse de que todos los poros pequeños se han tomado en cuenta para la medición. Esta es una de las razones por las cuales los datos obtenidos con el uso de los métodos ópticos pueden diferir considerablemente de los resultados obtenidos por otros métodos.²⁴

2.2.2.3 Porosimetría de intrusión de Mercurio.

El volumen de la muestra es determinado por la inmersión de esta en mercurio. Como la mayoría de los materiales no son mojados por el mercurio, el líquido no penetra en los poros.

El fundamento de la Porosimetría de Intrusión de Mercurio, se basa en el hecho de que el mercurio, debido a su elevada tensión superficial, forma un ángulo de contacto convexo ($> 90^\circ$) con cualquier sólido de naturaleza porosa, que impide la penetración espontánea

del mercurio en el interior de los poros del materia. La aplicación de una presión externa permite la intrusión del mercurio en la estructura porosa, de una manera que el incremento de la presión aplicada genera la penetración en poros cada vez más pequeños. Asumiendo que los poros poseen forma cilíndrica, la aplicación de la ecuación de Washburn permite obtener la distribución de porros de un material a partir de los datos de la penetración de mercurio a presiones crecientes.

$$P = \frac{2\gamma\cos\theta}{r} \dots\dots\dots \text{(Ecuación 3)}$$

Donde P es la presión aplicada, γ es la tensión superficial del mercurio, θ es el ángulo de contacto que forma el menisco del mercurio con el material y r corresponde al radio de poro del material.¹⁸

Sin embargo, la penetración no será perfecta ya que tiene una presión infinita para llenar perfectamente todos los bordes y las esquinas de los poros pero a pesar de esto, las presiones muy altas pueden causar cambios en la estructura de los poros de la muestra.²⁵

2.2.2.5 Imbibición.

El proceso de imbibición es en el cual un fluido viscoso se desplaza hacia zonas no húmedas (o no mojadas) de un cuerpo poroso.²⁶ La imbibición también se conoce como la inmersión de la muestra porosa en un líquido preferentemente bajo vacío durante un tiempo suficientemente largo, lo que provocará que el líquido humectante embeberá en todo el espacio de los poros. El peso de la muestra antes y después de la imbibición junto con la densidad del fluido, permitirá el cálculo del volumen de los poros.

Para determinar la porosidad se toma una muestra de la cual se obtuvieron el peso y el volumen inicial. La muestra se sumerge en un líquido con densidad conocida con el

propósito de que en los poros no haya aire y que este entre en todas las cavidades de los poros.²⁷ A partir del volumen de la muestra y el poro, la porosidad puede calcularse directamente con la siguiente ecuación:

$$\phi = \frac{(M_{sat} - M_{sec})}{\rho_f V} \dots \dots \dots \text{(Ecuación 4)}$$

Donde M_{sat} es el peso de la muestra completamente saturada (g), M_{sec} es el peso de la muestra seca (g), ρ_f es la densidad del fluido (g/cm^3) y V es el volumen de la muestra (cm^3).¹⁶ Si se quiere obtener la porosidad en tanto por ciento el resultado obtenido luego de aplicar la ecuación debe multiplicar por 100.

En el caso de partículas inorgánicas se obtiene la fracción total de agua entrante en la partícula. Al sumergir la partícula en agua y registrar el desplazamiento de esta junto con el cambio de peso registrado así como la presión de operación en la cual es expuesta la partícula se usa la ecuación.

$$\varepsilon_e = \frac{V_a}{V_b + V_a} \dots \dots \dots \text{(Ecuación 6)}$$

Donde:

$V_a = \text{Volúmen del liquido}$

$V_b = \text{Volúmen de la muestra}$

La porosidad aparente, es expresada en porcentaje, esta relaciona el volumen de los poros abiertos de la muestra respecto a su volumen exterior.

$$A. P\% = \left[\frac{W_3 - W_1}{W_3 - W_2} \right] \times 100 \dots \dots \dots \text{(Ecuación 7)}$$

Donde:

$W_1 =$ *Peso de la muestra seca*

$W_2 =$ *Peso de la muestra empapada sumergida*

$W_3 =$ *Peso de la muestra saturada*²⁸

O también:

$$\%P = [(W - D)/V] \times 100 = [(W - D)/(W - S)] \times 100 \dots \dots \dots \text{(Ecuación 8)}$$

Donde:

$W =$ *peso saturado, g*

$V =$ *volumen exterior, cm³*

$S =$ *Peso suspendido, g.*

$D =$ *peso seco, g.*

Si la imbibición se hace con suficiente cuidado, se obtendrá el mejor valor de la porosidad efectiva, y los resultados de estos métodos pueden ser usados como control de calidad.²⁹

2.2.2.6 Método de expansión de gas.

Este método también mide la porosidad efectiva. El volumen de la muestra se determina por separado. La muestra se encierra en un contenedor de volumen y presión de gas conocido y está conectado con un recipiente evacuado de volumen conocido. Cuando la válvula entre los dos vasos es abierta, el gas se expande dentro del contenedor evacuado y la presión del gas decrece. El volumen efectivo del poro V_p de la muestra puede ser calculada usando la ley de los gases ideales.

$$V_p = V_B - V_a - V_b [P_2 / (P_2 - P_1)] \dots \dots \dots \text{(Ecuación 9)}$$

Donde V_B es el volumen de la muestra, V_a es el volumen del vaso que contiene la muestra, V_b es el volumen del vaso evacuado, P_1 es la presión inicial, y P_2 es la presión final.

2.2.2.7 Método de Densidad:

El método de densidad depende de la determinación de la densidad de la muestra y la densidad del sólido en la muestra. Ya que la masa de un medio poroso reside completamente en la matriz sólida, tenemos la siguiente:

$$m = \rho_s V_s = \rho_B V_B \dots\dots\dots \text{(Ecuación 10)}$$

Donde m es la masa de la muestra, ρ_s la densidad del sólido de la muestra, V_s es el volumen del sólido de la muestra y V_B es el volumen de la muestra y ρ_B es la densidad aparente de la muestra.³⁰

Por definición de porosidad Φ , se sigue lo siguiente

$$\Phi = 1 - \left(\frac{V_s}{V_B}\right) = 1 - (\rho_B/\rho_s).^{31} \dots\dots\dots \text{(Ecuación 11)}$$

2.3 Espectroscopia Infrarroja

La espectroscopia infrarroja es un método de absorción molecular que se usa principalmente para análisis cuantitativos y determinación de estructuras. Los enlaces covalentes en las moléculas se pueden imaginar como resortes que mantienen unidos a los átomos. Dos átomos unidos por un enlace covalente pueden vibrar como dos pelotas unidas por un resorte. La energía asociada a la vibración dependerá de la masa de los dos átomos, y de la fuerza del enlace que los une. En esta forma dos átomos enlazados tendrán su frecuencia de vibración característica.³²

Algunas características relevantes de la espectroscopia se describen a continuación:

- Al encontrarse dos moléculas constituidas por átomos distintos, o presentar distinta distribución isotópica, o configuración, o se encuentran en ambientes distintos, los espectros infrarrojos serán distintos.
- Una sustancia definida puede identificarse por su espectro infrarrojo. Estos espectros pueden ser considerados como las huellas digitales de dicha sustancia.
- Los espectros muestran bandas que son típicas de grupos funcionales particulares y que tienen localizaciones e intensidades específicas dentro de los espectros infrarrojos
- A partir de los espectros se pueden inferir las estructuras moleculares. Para ello se requiere un modelo en el cual basar los cálculos.
- Las intensidades en las bandas del espectro de una mezcla, son generalmente proporcionales a las concentraciones de las componentes individuales. Por lo tanto, es posible determinar la concentración de una sustancia y realizar análisis de muestras con varias componentes.
- Es posible, mediante el uso de dispositivos experimentales adecuados, obtener espectros infrarrojos sin alteración de la muestra, lo que constituye a esta espectroscopía como una herramienta de análisis no destructiva.

Los espectros muestran bandas que son típicas de grupos funcionales particulares y que tienen localizaciones e intensidades específicas dentro de los espectros infrarrojos, la banda propia para los grupos silanol, se encuentra localizada en $\sim 980 \text{ cm}^{-1}$.³³

2.4 Calorimetría Diferencial de Barrido

La Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) es una técnica termoanalítica empleada para monitorear los cambios en la energía térmica³⁴ en la medida de temperaturas y flujos de calor asociados con transiciones de fases de la materia como cristalización, fusión y evaporación, o con reacciones químicas como hidrólisis y oxidación.³⁵

El propósito de los instrumentos térmicos diferenciales es registrar la diferencia entre el cambio de entalpía que ocurre en una muestra y un material inerte de referencia cuando ambos se calientan. En la CDB, la muestra y la referencia se calientan independientemente, por lo que se puede medir directamente la diferencia en flujo de calor para mantener una temperatura igual en ambas. Así, los datos se obtienen en forma de entradas diferenciales de calor en función de la temperatura. Con estos datos se pueden obtener temperaturas y entalpías de transición o de reacción.³⁶

En general, el DSC puede trabajar en un intervalo de temperaturas que va desde la temperatura del nitrógeno líquido hasta unos 750 °C. Por esta razón esta técnica de análisis se emplea para caracterizar aquellos materiales que sufren transiciones térmicas en dicho intervalo de temperaturas.

Algunas aplicaciones de la calorimetría diferencial de barrido son las siguientes:

- Determinación de Puntos de ebullición y fusión
- Pureza de compuestos cristalinos
- Polimorfismos
- Determinación de parte amorfa y cristalina
- Descomposición
- Entalpías de reacción y determinación de otras transiciones de primer y segundo orden.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La porosidad es uno de los rasgos más característicos de las matrices sol-gel. Dentro de la fabricación de estas, hay diferentes factores que afectan la calidad de las matrices, como pueden ser los reactivos utilizados en la fabricación, las condiciones de preparación y los procesos de secado de las muestras, los cuales repercuten en el tamaño de poro dentro de la matriz.

La porosidad como característica física, es un factor relevante que determina la finalidad de estas matrices Sol-Gel, ya que al ser controlada esta propiedad mediante la modificación de los diversos parámetros de producción se pueden obtener matrices con objetivos específicos ya sea con un mayor o menor tamaño de poro.

Para diferentes industrias incluyendo la industria farmacéutica, se ha comenzado a utilizar la producción de matrices Sol- Gel como alternativa en la fabricación de medicamentos, con el fin de controlar aspectos que en épocas pasadas no se dominaban, como la liberación específica de diversos fármacos mediante este tipo de matrices; por lo cual es importante definir el tamaño de poro y poder caracterizarlo como prueba de control de calidad de las matrices fabricadas. Resulta necesario entonces conocer la influencia de los factores de fabricación como los diferentes tipos de secado, tipos de catalizador, concentraciones de catalizador y presencia o no de fármaco en la porosidad de las matrices sol-gel.

4. OBJETIVO

Evaluar el efecto de los diferentes tipos de secado, tipos de catalizador, concentraciones de catalizador y presencia o no de fármaco, en la fabricación de matrices sol-gel con respecto al tamaño de poro.

4.1 Objetivos Específicos

- Comparar los diferentes procesos de secado en la producción de matrices sol-gel para observar el efecto en el tamaño de poro.
- Evaluar los diferentes métodos de producción de matrices sol-gel para observar el impacto en el tamaño de poro.
- Comparar las condiciones de preparación de matrices sol-gel para observar el impacto de estas en el tamaño de poro.

5. HIPÓTESIS

Ho: Los factores de secado, los tipos de catalizador, las concentraciones de catalizador y la presencia de fármaco, son elementos que no afectan en el tamaño de poro de las matrices Sol- Gel.

Ha: Los tipos de secado, el catalizador, las concentraciones de catalizador y la presencia de fármaco, son elementos que afectan en el tamaño de poro de las matrices Sol- Gel.

6. MATERIALES

6.1 Equipos

Cuadro 1. Equipos e instrumentos, marca y modelo utilizados.

EQUIPO E INSTRUMENTOS	MARCA Y MODELO
Estufa de vacío	Lab -Line Duo – Vac oven
Bomba de vacío	GAST
Compactador	Erweka SVM
Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC)	Perkin Elmer
Sistema integral de mezclado y tamizado	-----
Pulidor de agua	Milli -Q Synthesis
Balanza microanalítica	Mettler MTS FACT
Balanza Analítica	OHAUS Explorer Pro
Potenciómetro	Mettler Toledo.
Termobalanza	OHAUS MB45
Triturador	Hamilton Beach 72703

6.2 Material

Cuadro 2. Material y marca utilizados.

Material	Marca
Matraz balón de tres bocas de 250 mL	PYREX
Picnómetro sin Termómetro de 10 mL	KAVALIER
Desecador	PIREX
Pipetas Graduadas de 1, 5 y 10 mL	IVA
Probetas de 25 mL	KIMAX
Vasos de precipitados de 50 y 100 mL	KIMAX
Embudo de vidrio	KIMAX
Soporte universal	AESA
Pinzas de doble presión	-----
Mortero de vidrio	-----
Mallas No. 40, 60 y 80	FICSA
Gradilla	-----
Tubos de ensaye	KIMAX
Crisoles de porcelana	KAVALIER
Vidrio de reloj	KAVALIER
Crisoles de aluminio para muestras no volátiles	PERKIN ELMER

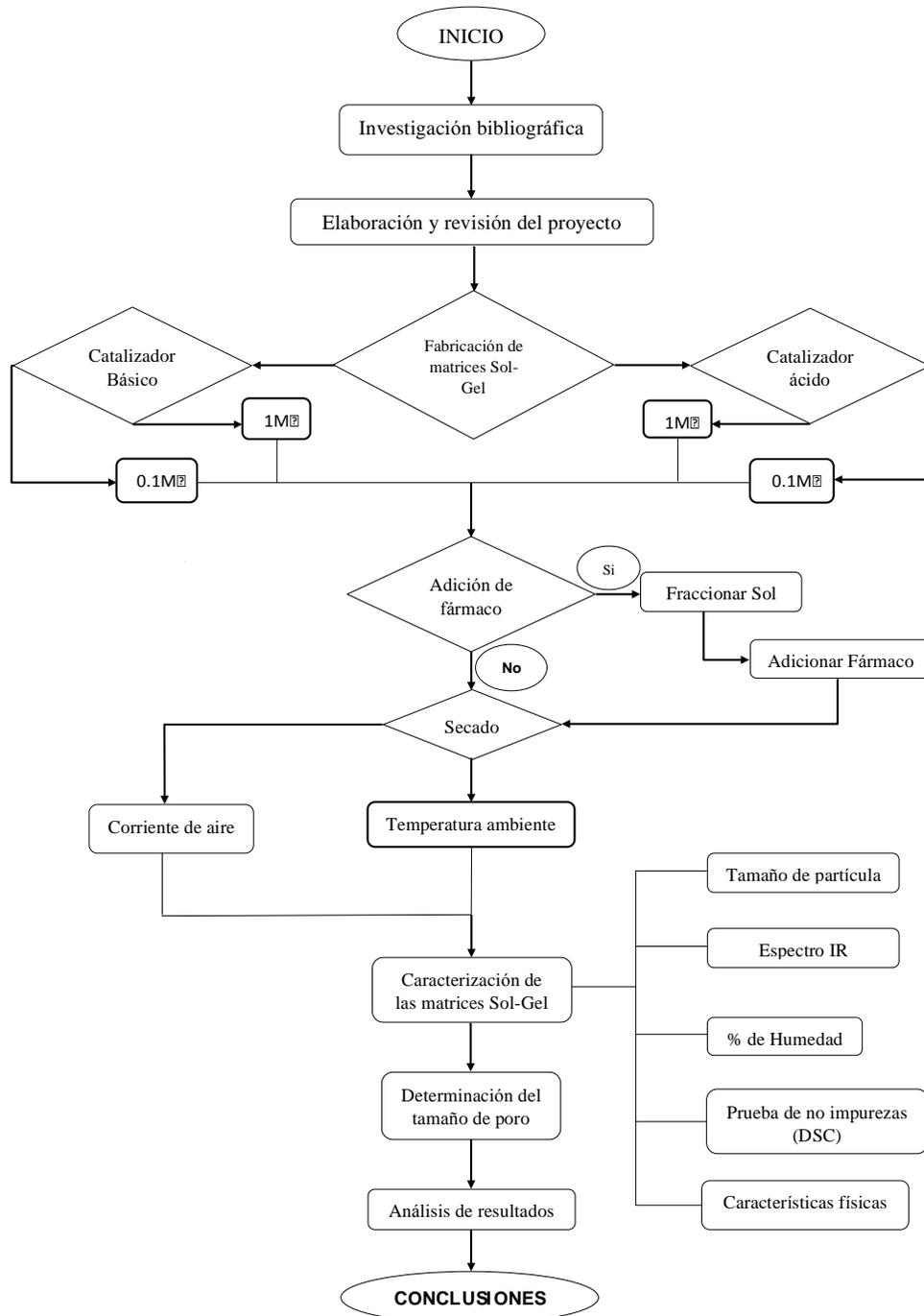
Tapas de aluminio para muestras no volátiles	PERKIN ELMER
Termómetro de inmersión total de -20 a 150 °C	KESSLER
Cajas Petri	KIMAX
Mangueras de látex para vacío	-----
Papel filtro poro mediano	-----
Pinza para tubos de ensaye	AESA

6.3 Reactivos

Cuadro 3. Reactivos, marca, número de lote y pureza.

Reactivo	Marca	Lote	Pureza
Tetraetil ortosilicato (TEOS)	Aldrich	MKKBK0937V	98%
Alcohol Etílico Absoluto Anhidro	J.T. Baker	13118	99.99%
Ácido Clorhídrico Fumante	Merck	209353R	Min. 37
Hidróxido de sodio	J.T. Baker	B14C70	-----

7. DIAGRAMA DE FLUJO



8. METODOLOGÍA

Cuadro 4. Diseño experimental de la fabricación de matrices sol-gel

Matrices sol-gel		HCl		NaOH	
		0.1 M	1 M	0.1 M	1 M
Secado a Temperatura ambiente.	Con fármaco	Matriz HCl 0.1 M con fármaco secado a temperatura ambiente	Matriz HCl 1 M con fármaco secado a temperatura ambiente	Matriz NaOH 0.1 M con fármaco secado a temperatura ambiente	Matriz NaOH 1 M con fármaco secado a temperatura ambiente
	Sin fármaco	Matriz HCl 0.1 M sin fármaco secado a temperatura ambiente	Matriz HCl 1 M sin fármaco secado a temperatura ambiente	Matriz NaOH 0.1 M sin fármaco secado a temperatura ambiente	Matriz NaOH 1 M sin fármaco secado a temperatura ambiente
Secado con corriente de aire	Con fármaco	Matriz HCl 0.1 M con fármaco secado con corriente de aire	Matriz HCl 1 M con fármaco secado con corriente de aire	Matriz NaOH 0.1 M con fármaco secado con corriente de aire	Matriz NaOH 1 M con fármaco secado con corriente de aire
	Sin fármaco	Matriz HCl 0.1 M sin fármaco secado con corriente de aire	Matriz HCl 1 M sin fármaco secado con corriente de aire	Matriz NaOH 0.1 M sin fármaco secado con corriente de aire	Matriz NaOH 1 M sin fármaco secado con corriente de aire

El cuadro 4 muestra el diseño experimental de fabricación para las matrices sol-gel, como se observa, cada matriz utilizada se fabricó bajo condiciones diferentes dando como resultado matrices sol-gel con características físicas distintas.

8.1 Fabricación de matrices sol-gel.

8.1.1 Fabricación de matrices sol-gel con catalizador ácido sin fármaco.

8.1.1.1 Matriz sol-gel catalizador HCl 1M.

A un matraz de 3 bocas se le adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de HCl 1 M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de HCl 1 M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C y se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.³⁷

8.1.1.2 Matriz sol-gel HCl 0.1M

A un matraz de 3 bocas se adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de HCl 0.1 M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas.

Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de HCl 0.1 M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante (Figura 5). Se dejó enfriar a 35 °C y se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.1.2 Fabricación de matrices sol-gel con catalizador básico sin fármaco.

8.1.2.1 Matriz sol-gel NaOH 0.1M

A un matraz de 3 bocas se le adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de NaOH 0.1 M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de NaOH 0.1 M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C y se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.1.2.2 Matriz sol-gel NaOH 1M.

A un matraz de 3 bocas se adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de NaOH 1 M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de NaOH 1 M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C y se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.1.3 Fabricación de 100 mL de matrices Sol- Gel con Ibuprofeno y catalizador ácido.

8.1.3.1 Matriz sol-gel HCl 1M.

A un matraz de 3 bocas se adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de HCl 1M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de HCl 1M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C, se fraccionó el sol en 4 vasos de precipitados de 100mL y se agregó 25 mg de Ibuprofeno respectivamente a cada vaso. Por último se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.1.3.2 Matriz sol-gel HCl 0.1M.

A un matraz de 3 bocas se adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de HCl 0.1M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de HCl 0.1 M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C, se fraccionó el sol en 4 vasos de precipitados de 100mL y se agregó 25 mg de Ibuprofeno respectivamente a cada vaso. Por último se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.1.4 Fabricación de matrices Sol- Gel con Ibuprofeno en medio Básico.

8.1.4.1 Matriz-sol-gel NaOH 0.1M

A un matraz de 3 bocas se adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de NaOH 0.1M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de NaOH 0.1 M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante de agua desionizada y 10 mL de HCl 1M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C, se fraccionó el sol en 4 vasos de precipitados de 100mL y se agregó 25 mg de Ibuprofeno respectivamente a cada vaso. Por último se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.1.4.2 Matriz sol-gel NaOH 1M.

A un matraz de 3 bocas se adicionaron 50 mL de TEOS, 50 mL de EtOH Absoluto, 3.9 mL de Agua desionizada y 0.163 mL de NaOH 1M, esta mezcla se mantuvo en agitación y se calentó verificando que la temperatura alcanzará los 90 °C, por un periodo de 1.5 horas. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua desionizada y 10 mL de NaOH 1M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante de agua desionizada y 10 mL de HCl 1M a la mezcla anterior manteniendo la agitación constante. Se dejó enfriar a 35 °C, se fraccionó el sol en 4 vasos de precipitados de 100mL y se agregó 25 mg de Ibuprofeno respectivamente a cada vaso. Por último se sometió la muestra a ultrasonido en un baño de agua por 30 min.

8.2 Secado de matrices Sol-Gel.

8.2.1 Secado de matrices Sol- Gel a temperatura ambiente.

Posterior a la fabricación de las matrices sol-gel, estas se sometieron a ultrasonido en baño de agua por 30 min y después se secaron; proceso que consistió en vaciar las soluciones fraccionadas a cajas Petri dejándolas secar a temperatura ambiente por 24 horas.

8.2.2 Secado de matrices Sol- Gel con corriente de aire.

Después de someter las soluciones a ultrasonido en un baño de agua por 30 min, las matrices se vaciaron en cajas Petri y estas se colocaron dentro de la campana de extracción las cuales fueron expuestas a corriente de aire por 120 min.

8.3 Caracterización de las matrices.

8.3.1 Descripción física.

Macroscópica: Se realizó de manera visual observando su forma y su color.

Microscópica: Se llevó a cabo tomando una pequeña muestra de la matriz sol-gel, esta se colocó en un portaobjetos y se cubrió con un cubreobjetos, y se observó en un microscopio óptico a 40X.

8.3.2 Determinación de la distribución del tamaño de partículas sólidas por tamizado para matrices.

Este método fue utilizado para determinar la distribución del tamaño de partícula de las muestras de matrices sol-gel, al hacerlas pasar a través de mallas de abertura específicas (cuadro 5) y bajo condiciones establecidas.

Cuadro 5. Aberturas de las mallas de referencia

Letra guía	No. Malla	Abertura (mm)
A	10	2.000
B	20	0.840
C	40	0.420
D	60	0.250
E	80	0.177
F	120	0.125

Se determinó el peso de cada malla (malla C, D, E) antes de cada prueba. Se pesaron muestras de 3 g cada una de las matrices sol-gel previamente molidas por 10 min en un triturador, posteriormente se colocó la muestra en la superficie de la malla de mayor tamaño de poro, se agitaron sucesivamente las muestras de forma oscilante por un lapso de 5 minutos. Pasado este periodo se pesaron las diferentes mallas, se obtuvo el peso de matriz que se encontraba en cada una de ellas y se calculó el porcentaje de polvo para cada tamaño de partícula.³⁸

8.3.3 Determinación del % de Humedad de las matrices sol-gel.

En una charola de aluminio previamente tarada, se pesó 1g de cada muestra de matriz sol-gel y se introdujo a la termobalanza. Se realizó el análisis a 100 °C / 10 min cada muestra.

8.3.4 Determinación de la densidad de las matrices sol-gel.

La muestra que se utilizó para la determinación de la densidad se hizo pasar por una malla del número 60, para obtener el mismo tamaño de partícula. Posterior a esto se determinó la densidad de las matrices sol-gel como se indica a continuación.

Se pesó el picnómetro vacío previamente tarado, posteriormente se pone la muestra dentro del picnómetro y se pesa, después de esto el picnómetro se rellena con agua destilada, se pone la tapa, se enrasa, se seca por fuera y se pesa. Por último, ese mismo picnómetro se llena con agua destilada y se pesa.

Se calculó la densidad de los sólidos mediante la siguiente ecuación:

$$D_{\text{Muestra}} = \frac{m}{v} = \frac{M}{A - A_r}$$

Donde:

M = Masa del sólido

A = Masa del agua

A_r = Agua no desalojada

$A - A_r$ = Agua desalojada → Volúmen del sólido

8.3.5 Determinación de pH de las Matrices Sol-Gel.

Se tomó una muestra de las matrices sol-gel y se adicionaron a tubos de ensaye previamente etiquetados, a los cuales se les agregó 5 ml de agua desionizada (Figura 7). Posterior a esto se calibró el potenciómetro con Buffer pH 3, 5 y 10. Después de calibrado el potenciómetro, se introdujo el electrodo a los tubos de ensaye y se midió el pH a cada una de las muestras lavando el electrodo con agua destilada antes de la determinación de cada una.

8.3.6 Prueba de la presencia de impurezas por calorimetría diferencial de barrido.

Se encendió el calorímetro 30 minutos antes de su uso. Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de matriz sol-gel en un crisol de aluminio, se tapó la muestra y se colocó en el calorímetro. Se realizó el análisis con las siguientes condiciones:

- Rango de calentamiento de 50 a 250 °C
- Velocidad de 10°C/min
- Flujo de nitrógeno 15 mL/min

8.3.7 Espectroscopia infrarroja para matrices sol-gel.

Es una técnica analítica instrumental que permite conocer los principales grupos funcionales de la estructura molecular de un compuesto.³⁹

Las muestras se prepararon como discos, se molió KBr y la muestra se colocó entre un punzón y una matriz, se aplicó una presión de aproximadamente 50000 psi para la obtención del disco. La frecuencia de lectura de las muestras fue de 400 a 4000 cm^{-1} .

8.4 Determinación del tamaño de poro de las matrices sol-gel mediante el método de imbibición.

Para llevar a cabo el método de imbibición, las matrices se sometieron a métodos previos a este dependiendo de las características físicas que presentan (cuadro 4), con el fin de que a todas las matrices se les realice el mismo método de imbibición.

Las matrices sin fármaco y con catalizador ácido fueron molidas en un triturador por 10 minutos, estas se hicieron pasar por una malla del número 60 para obtener el mismo tamaño de partícula, posterior a esto se secaron en una estufa a 110 °C durante 72 horas.

Dada su composición física, no fue necesario triturar las matrices sin fármaco con catalizador básico, por lo que únicamente se secaron en una estufa a 110 °C durante 72 horas.

A las matrices con fármaco y catalizador ácido se les hizo pasar por una malla del número 60 y se secaron junto con las fabricadas con catalizador básico y la presencia de fármaco en una estufa a 50 °C y vacío durante 72 horas.

Tras tener matrices sol-gel a peso constante y para llevar a cabo el método de imbibición, se tomó una muestra de 5 g y se midió el volumen de estas en una probeta a la que se sometió a 265 Hube/strokes. Posteriormente, un picnómetro de 5 mL se llevó a peso constante y se pesó, posteriormente se agregaron los 5 g de la muestra de matriz y se pesó nuevamente.

Este picnómetro se introdujo en una estufa de vacío a 431.8 mmHg durante 30 minutos, se pesó el picnómetro pasado este tiempo. Posterior a esto se agregaron al picnómetro 0.8 mL de HCl 0.1M, hasta cubrir la matriz.¹⁹ Este picnómetro se regresó a la estufa y se dejó a presión atmosférica durante 30 min la cual es 585 mm Hg en la ciudad de México.⁴¹ El picnómetro se pesó nuevamente. Después del paso anterior se agregó al picnómetro 0.4 ml HCl 0.1M, hasta saturar la matriz, el picnómetro se metió nuevamente en la estufa con presión ambiental y una vez transcurridos 60 minutos se pesó de nuevo el picnómetro y se fueron registrando los pesos. Se siguió el mismo procedimiento después de 90 y 120 min posteriores.²⁰

El cálculo de la porosidad de las muestras se determinó con la ecuación 4:

$$\phi = \frac{(M_{sat} - M_{sec})}{\rho_f V}$$

Donde M_{sat} es el peso de la muestra completamente saturada (g), M_{sec} es el peso de la muestra seca (g), ρ_f es la densidad del fluido (g/cm^3) y V es el volumen de la muestra (cm^3).¹¹ Para obtener la porosidad en tanto por ciento el resultado obtenido luego de aplicar la ecuación se multiplicó por 100.

8.4.1 Análisis estadístico ANOVA para el método de imbibición.

El análisis de imbibición fue realizado mediante una tabla de ANOVA Multifactorial exploratorio, que estimó el efecto de cuatro factores categóricos y las combinaciones de los niveles de los factores. Dado lo anterior se analizó la influencia de dos niveles de cuatro factores sobre la variable dependiente (porosidad).⁴³

A continuación se presenta el diseño experimental para el análisis de fabricación de matrices sol-gel con catalizador ácido o básico, concentración del catalizador del 0.1 M o 1 M, tipo de secado a temperatura ambiente o a corriente de aire y la presencia o ausencia de fármaco en las matrices.

Cuadro 6. Análisis estadístico del método de imbibición para la determinación de porosidad en matrices sol-gel.

Factores	Niveles	
Tipo Catalizador	2	Ácido Base
Concentración	2	0.1 Molar 1 Molar
Secado	2	Temperatura ambiente Corriente de aire
Fármaco	2	Sin fármaco Con fármaco

Para cada uno de los factores de fabricación como tipo de catalizador, concentración del catalizador, tipo de secado y la presencia o ausencia de fármaco se evaluaron dos niveles

como se mencionó anteriormente además que cada experimento se realizó por triplicado dando un total de 48 corridas en el diseño, con un intervalo de confianza del 95%.

Los resultados del análisis de varianza (ANOVA) para el diseño factorial se encuentra en el cuadro 11 el análisis de varianza se realizó haciendo uso del paquete estadístico Statgraphics Plus 5.0, significativo al 5% de probabilidad según F de Fisher.

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

9.1 Caracterización de las matrices.

9.1.1 Caracterización física de las matrices sol-gel

Las propiedades físicas de las matrices fabricadas mediante el proceso sol-gel (apartado 8.1) dependen de parámetros tales como el catalizador, la concentración del catalizador y el tipo de secado (cuadro 4); estos contribuyen a determinar las propiedades finales de las matrices sol-gel.¹²

Las propiedades físicas y fisicoquímicas se describen de manera resumida en el cuadro 7, en el que se presentan las propiedades de cada matriz dependiendo de los parámetros de su fabricación; se muestran como tal las características físicas específicas para cada una de ellas, el pH de la matriz, del sol-gel y el % de humedad de los productos.

Las características físicas son un tanto similares para las que se fabricaron con catalizador ácido a diferentes concentraciones, ambas se mostraron como películas delgadas amorfas, y las matrices sintetizadas con catalizador ácido que se secaron a corriente de aire se presentaron como sólidos grumosos amorfos. Por otro lado, las matrices que se fabricaron con catalizador básico tomaron características de aglomerados de polvos blancos finos y dependiendo del tipo de secado estas se mostraron más pulverulentas que las que se secaron a temperatura ambiente.

En las características fisicoquímicas de las matrices sol-gel se observa un cambio gradual de pH para las matrices fabricadas bajo condiciones ácidas, observándose que el pH va en aumento conforme la matriz se va convirtiendo de sol a gel. Tal como se muestra en el cuadro 7, las matrices fabricadas con catalizador básico a diferentes concentraciones de este presentan un pH similar tanto para el sol gel como para la matriz; para ambas

condiciones ácidas como básicas se puede observar que el pH de ambas matrices tienden a inclinarse por condiciones que provean a estas de estabilidad, se observó que en condiciones básicas el pH que predominaba era aproximadamente de 10, lo que coincide con lo reportado por el autor Klotz, además que este será crucial para la formación de los poros dentro de la matriz lo que se mencionará más adelante.⁴⁰

Cuadro 7. Características físicas y fisicoquímicas de las matrices sol-gel.

Catalizador y concentración	Presencia de fármaco	Tipo de secado	Características físicas	pH del sol-gel	pH de la matriz	% de Humedad	Densidad de la matriz sol-gel. (g/cm ³)
HCl 0.1 M	No	T. A	Películas delgadas de un sólido cerámico policristalino, amorfo.	1.79	4.163	6.64	1.288
HCl 0.1 M	No	Corriente aire	Sólido grueso cerámico policristalino, amorfo.	1.703	6.005	6.46	1.288
HCl 0.1 M	Si	T. A	Sólido grueso, amorfo.	1.528	4.305	6.01	1.219
HCl 0.1 M	Si	Corriente aire	Sólido grueso, amorfo.	1.532	6.255	2.19	1.218
HCl 1M	No	T. A	Películas delgadas de un sólido cerámico policristalino, amorfo.	0.935	3.941	6.77	1.254
HCl 1M	No	Corriente aire	Sólido grueso cerámico policristalino, amorfo.	0.953	3.728	7.88	1.257
HCl 1M	Si	T. A	Sólido cerámico policristalino, amorfo.	1.002	5.194	7.61	1.187
HCl 1M	Si	Corriente aire	Sólido cerámico policristalino, amorfo.	1.015	5.972	7.8	1.186
NaOH 0.1M	No	T. A	Polvo cerámico blanco pulverulento.	10.553	10.014	6.4	0.660
NaOH 0.1M	No	Corriente aire	Polvo cerámico blanco, pulverulento.	10.625	10.725	8.67	0.208
NaOH 0.1M	Si	T. A	Polvo cerámico blanco, pulverulento.	10.572	10.134	6.77	0.471
NaOH 1M	No	T. A	Polvo cerámico blanco fino.	11.253	10.321	7.46	0.225
NaOH 1M	No	Corriente aire	Polvo cerámico blanco fino.	11.226	10.566	7.29	0.196
NaOH 1M	Si	T. A	Polvo blanco fino.	11.115	10.187	7.51	0.259

La concentración de los catalizadores es un parámetro que determina las características físicas de las matrices sol-gel, pero que de alguna forma no es tan significativo como el tipo de catalizador y la presencia o ausencia de fármaco. Lo primero se ejemplifica en el

pH determinado a las matrices sol-gel (apartado 8.3.4), ya que en las características físicas no se muestra reflejado el grado de acidez para las matrices fabricadas con catalizadores ácidos (figura 5), pero resulta que en las muestras que se utilizó en su proceso de fabricación catalizador básico esto si es perceptible, ya que la matriz resulta más pulverulenta y menos densa en el que utilizó el catalizador con menor grado de alcalinidad (Figura 6).

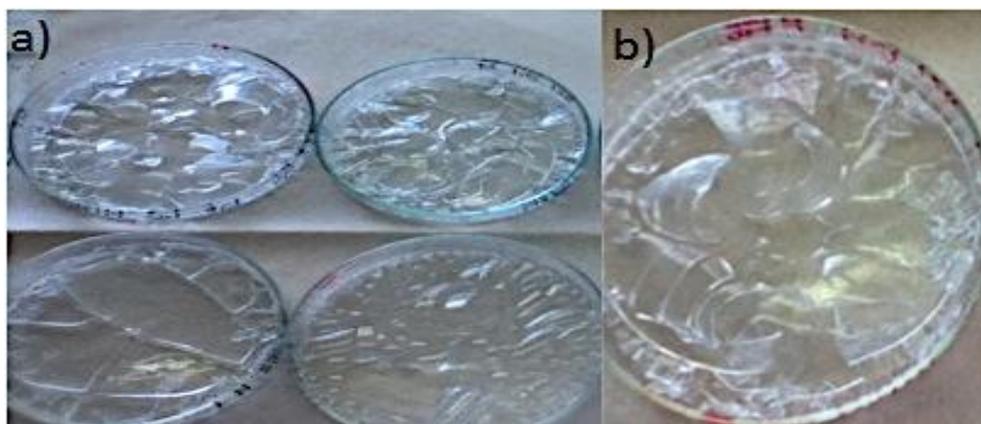


Figura 5. Matrices sol-gel sin fármaco secas a temperatura ambiente con catalizador ácido: a) HCl 0.1M b) HCl 1M.



Figura 6. Matrices sol-gel sin fármaco secas a temperatura ambiente con catalizador básico: a) NaOH 0.1 M b) NaOH 1 M.

El tipo de catalizador impacta de una manera significativa en el proceso de fabricación de las matrices, ya que se sigue un mecanismo diferente de hidrólisis dependiendo si la vía de síntesis es ácida o es básica, lo que proporcionara en medio ácido la formación de

polímeros lineales.⁴¹ Como tal, se dice que para las matrices que se fabricaron bajo condiciones básicas resultan en la formación de aglomerados que consisten en partículas coloidales ramificadas que producen un material poroso con alta capacidad de adsorción (figura 7). Por otra parte, las que utilizaron un catalizador ácido en su proceso de fabricación, resultaron en la formación de un polímero poco poroso, de alta densidad y con una superficie de área específica pequeña (figura 8).⁴²



Figura 7. Matrices sol-gel sin fármaco con catalizador básico NaOH 1 M, seca con corriente de aire.



Figura 8. Matrices sol-gel sin fármaco con catalizador ácido HCl 0.1 M, seca con corriente de aire.

El tipo de secado afecta directamente a las matrices sol-gel, tanto las que se fabricaron en condiciones ácidas, como las que fueron sintetizadas en condiciones básicas (Figura 9), para las matrices producidas con catalizador ácido y secas a corriente de aire, se muestran como solidos blancos, dispersos, de diferentes tamaños y formas, acercándose un poco a la forma desalineada de las matrices fabricadas con catalizador básico; por el contrario para las matrices fabricadas con catálisis ácida y seca a temperatura ambiente, estas se muestran como solidos de formas similares y de aspecto cristalino.

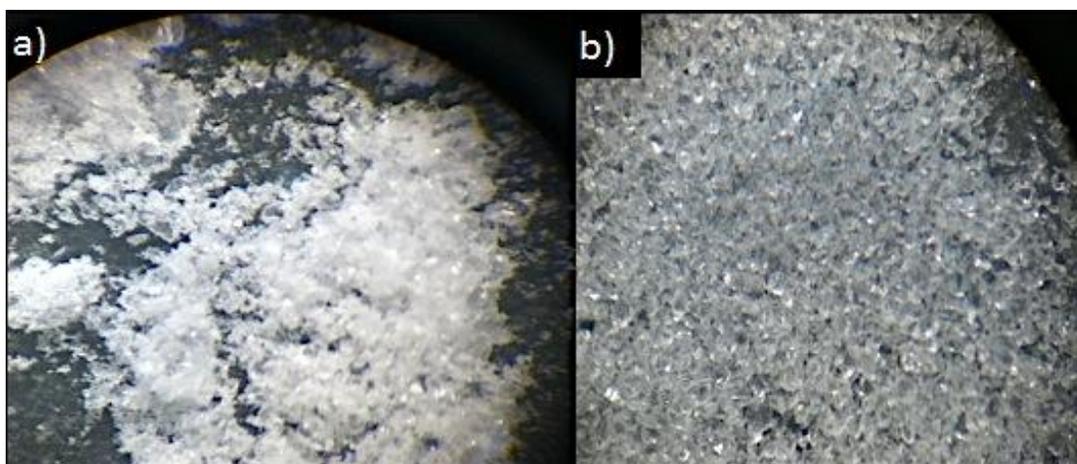


Figura 9. Matrices sol-gel sin fármaco: a) HCl 1M seca a corriente de aire, b) HCl 1M seca a temperatura ambiente.

Las matrices sintetizadas con catalizador básico también muestran cambios, para las que se secaron a temperatura ambiente se observan en aglomerados, en comparación con las que se secaron a corriente de aire, que se presentan como partículas suspendidas bajo el microscopio óptico (Figura 10). A simple vista las matrices secas temperatura ambiente se observan voluminosas, mientras que las que se secaron a corriente de aire se observan más finas y con un menor rendimiento.

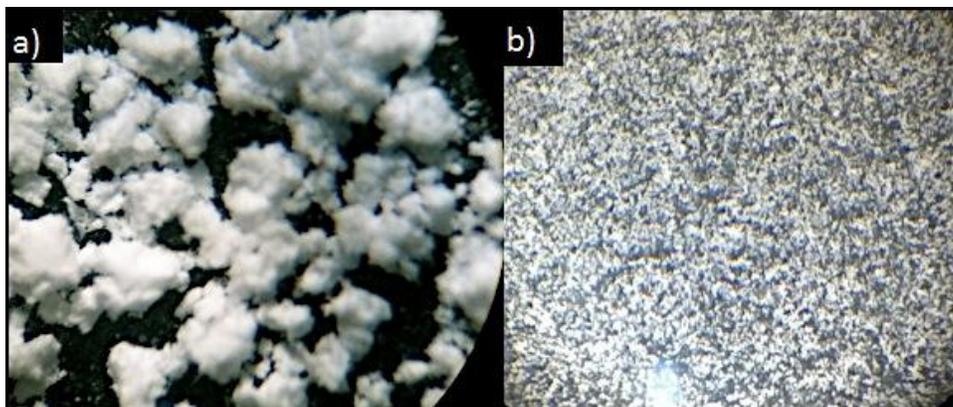


Figura 10. Matrices sol-gel sin fármaco: a) NaOH 0.1M seca a temperatura ambiente y c) NaOH 0.1 M seca con corriente de aire.

La forma de las matrices a pesar de haber sido fabricadas con el mismo catalizador y la misma concentración son totalmente diferentes y esto se puede deber a su estructura, tal como reporta McCabe; el tipo de secado afecta directamente a la conformación de las matrices ya que al apresurar mediante condiciones de secado críticas que en este caso es por corriente de aire las matrices sol-gel tienen un arreglo más irregular y alta rugosidad en estas, en comparación con las que se secaron a temperatura ambiente que muestran superficies más lisas y uniformes.¹⁴

En general, condiciones tales como pH ácido y poca cantidad de agua, conducen a materiales más densos (Cuadro 7), mientras que pH básicos y cantidades altas de agua conducen a la formación de materiales más porosos y voluminosos.⁵

9.1.2 Calorimetría Diferencial de Barrido

Tal como menciona Jiménez en su artículo, la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) es una técnica de análisis térmico empleada en la medida de temperaturas en función del tiempo, esta se utiliza como prueba de pureza además de emplearse para la comprobar la encapsulación del fármaco.⁴¹

Los termogramas para el análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido (Anexo I) no muestran transición de cristalización y fusión de la fase sólida de la matriz sol-gel, que representarían como la tal la presencia de algún tipo de impureza o la incompleta encapsulación de fármaco que contuviera.³³

Estos termogramas (Anexo I) únicamente presentan líneas con pendiente negativa que indican la pérdida de humedad, referencia que coincide con la determinación del porcentaje analizado el cual se encuentra entre un 6 y 8 % en cada muestra. Esta pérdida de humedad de las matrices sol-gel se debe a que los compuestos que las conforman le atribuyen características higroscópicas, que al estar en contacto con el medio ambiente buscan un equilibrio termodinámico adoptando la humedad de este sistema.

9.1.3 Espectroscopia IR

La matriz Sol-Gel se deriva de la unión entre dos silanoles o un silanol y un grupo etoxi, para formar un puente de oxígeno o un grupo siloxano Si-O-Si.¹² Como se ha mencionado anteriormente las matrices sol-gel fueron fabricadas bajo diferentes condiciones en su producción, dentro de las anteriores algunas matrices se fabricaron con la presencia o ausencia de fármaco.

La espectroscopia infrarroja evalúa las posiciones infrarrojas de las distintas especies químicas que conforman a las matrices sol-gel, además de evaluar la encapsulación del fármaco de forma indirecta, dado que mediante este análisis espectrofotométrico se observó una diferencia poco significativa en la absorción de las moléculas tanto para las matrices que contenían o no fármaco en su producción (Cuadro 8).³⁴

Cuadro 8. Muestra la posición infrarroja (IR) y su asignación correspondiente para las especies químicas participantes en la formación de xerogeles de sílice.

Matriz	Frecuencia - Grupo							
	Si-O-Si (R) ~450	Si-O-Si (B) ~850	Si-(OH) ~900-980	Si-O-Si (S) 1000-1250	C-H 1250-1500	H ₂ O ~1650	C-H 2830-3000	O-H 3000-3750
HCl 0.1M Corriente de aire	457.1	792.6	938.4	1087	1319.3			3200.1
HCl 0.1M Temperatura ambiente	460.3	792.7	935.1	1084.4	1399.8			3138
HCl 0.1M Corriente de aire con Ibuprofeno	460.2	780.3	936.1	1075.7	1400.4	1721.1		3151.6
HCl 0.1M Temperatura ambiente con Ibuprofeno	461.1	791.7	934.1	1083.1	1399.5			3163.5
HCl 1M Corriente de aire	465.5	792.1	943.8	1087.1	1399.9			3179.8
HCl 1M Temperatura ambiente	463.5	792	938.2	1085.6	1399.9			3158.4
HCl 1M Corriente de aire Con Ibuprofeno	465.5	792.1	943.8	1087.1	1399.9			3179.8
HCl 1M Temperatura ambiente con Ibuprofeno	457	780.2	936	1089.4	1400.3	1720.8		3130.4
NaOH 0.1M Corriente de aire	475	798.3	957.3		1401.7	1635.4		3235.5
NaOH 0.1M Temperatura ambiente	467.3	798.7	958.3	1097.5	1400.8	1635.8		3182.6
NaOH 0.1M Temperatura ambiente con Ibuprofeno	466	798.9	958.6	1095.3	1400			3151.8
NaOH 1M Corriente de aire	470.9	797.2	957.1	1091.9	1401.4	1635.5		3154
NaOH 1M Temperatura ambiente	467.9	796.5	957.3	1092.3	1400.2	1636.3		3139.2
NaOH 1M Temperatura ambiente con Ibuprofeno	469.7	793.3	958.5	1094.3	1400	1636.5		3121.8

Dado lo anterior pueden hacerse varias aseveraciones, la primera podría ser, que las frecuencias de las especies de la molécula del ibuprofeno corresponden a las de los otros grupos presentes en las matrices sol gel, o que, el fármaco se encapsuló completamente dentro de la matriz.

Es posible que no se observen las especies químicas de la molécula de ibuprofeno debido a que en el proceso de encapsulación producido por efectos estéricos que actúan en conjunto con fuerzas de tipo Van der Waals o enlaces de Hidrogeno, la molécula puede ser inmovilizada dentro de la matriz, provocando la rotación impedida y la vibración de estas especies, las cuales proporcionan las frecuencias de absorción de las moléculas y por tal motivo no son claros los máximos de absorción del ibuprofeno (Anexo II. Figura 20) en los espectros de las matrices sol-gel que fueron fabricadas con fármaco.¹³

El cuadro 9 muestra la posición infrarroja y la asignación de grupo correspondiente a las especies químicas participantes en la formación de xerogeles de sílice. El primer intervalo de frecuencia de todas las muestras de sol-gel absorbieron de 3120.1cm^{-1} a 3235.5cm^{-1} , tales intervalos corresponden a las frecuencias del grupo O-H. Las segundas señales más intensas presentes en todas las muestras sol-gel absorbieron de 1399.3cm^{-1} a 1401.7cm^{-1} , frecuencia de IR medio que corresponde a los grupos C-H.

Cuadro 9. Muestra los intervalos de frecuencia de las principales señales de las muestras de matriz sol-gel.

FRECUENCIA (cm^{-1})	GRUPO
~450	Si-O-Si (R)
~850	Si-O-Si (B)
900-980	Si-(OH)
1000 – 1250	Si-O-Si (S)
1250 – 1500	C-H
~1650	H ₂ O
2830-3000	C-H
3000-3750	O-H

El intervalo de absorción que va de 1083.1cm^{-1} a 1097.5cm^{-1} pertenece a las frecuencias del grupo siloxano (Si-O-Si), el cual se presenta en todos los espectros IR. El grupo silanol (Si-OH) de igual manera se presentó en todos los espectros IR en un intervalo de

934.1cm⁻¹ a 958.6cm⁻¹. Las muestras fabricadas con catalizador básico a diferentes concentraciones con la presencia de fármaco como sin él, revelan la presencia de agua cuya absorción comenzó a 1635.4 cm⁻¹ hasta 1721.1 cm⁻¹.³²

9.1.4 Distribución del tamaño de partícula.

La determinación del tamaño de partícula utiliza como referencia el cuadro de clasificación señalada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Los datos mostrados en el gráfico 1 representan el porcentaje en que las muestras analizadas se encuentran en cada malla; se analizan dos muestras por cada matriz lo que brinda un panorama general sobre el mayor porcentaje de matriz sol-gel concentrado en cada malla después de ser triturado. Se observa que el mayor porcentaje se localiza en la malla número 60, y en el caso de la matriz sol-gel fabricada con el catalizador HCl 0.1M y seca a corriente de aire, el polvo se concentra en el tamiz del número 40.

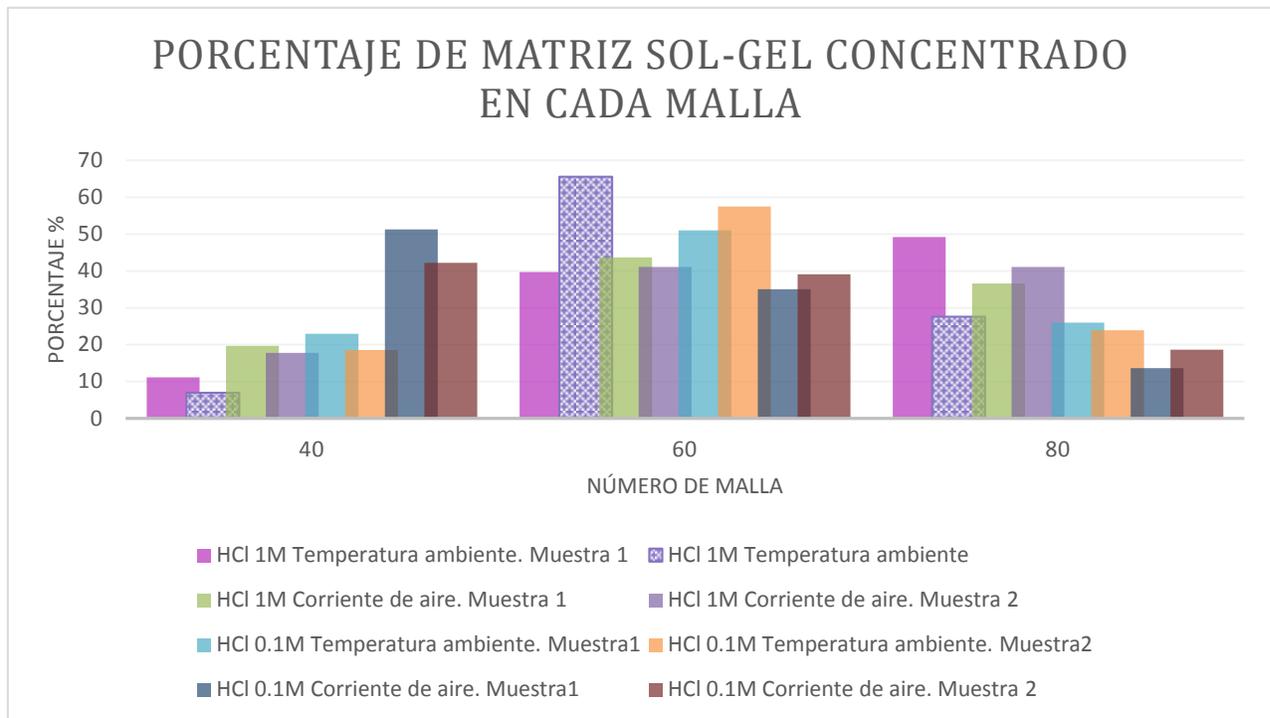


Gráfico 1. Representación gráfica de la relación entre el porcentaje contenido en cada malla de la matriz sol-gel

El promedio de las muestras analizadas con las mismas características se observan en el gráfico 2, esto se hizo de acuerdo la FEUM, la cual agrupa los polvos relacionando el número de malla con al tamaño de partícula y así con esto definir la clasificación del sólido según el tamaño de partícula correspondiente.³⁸

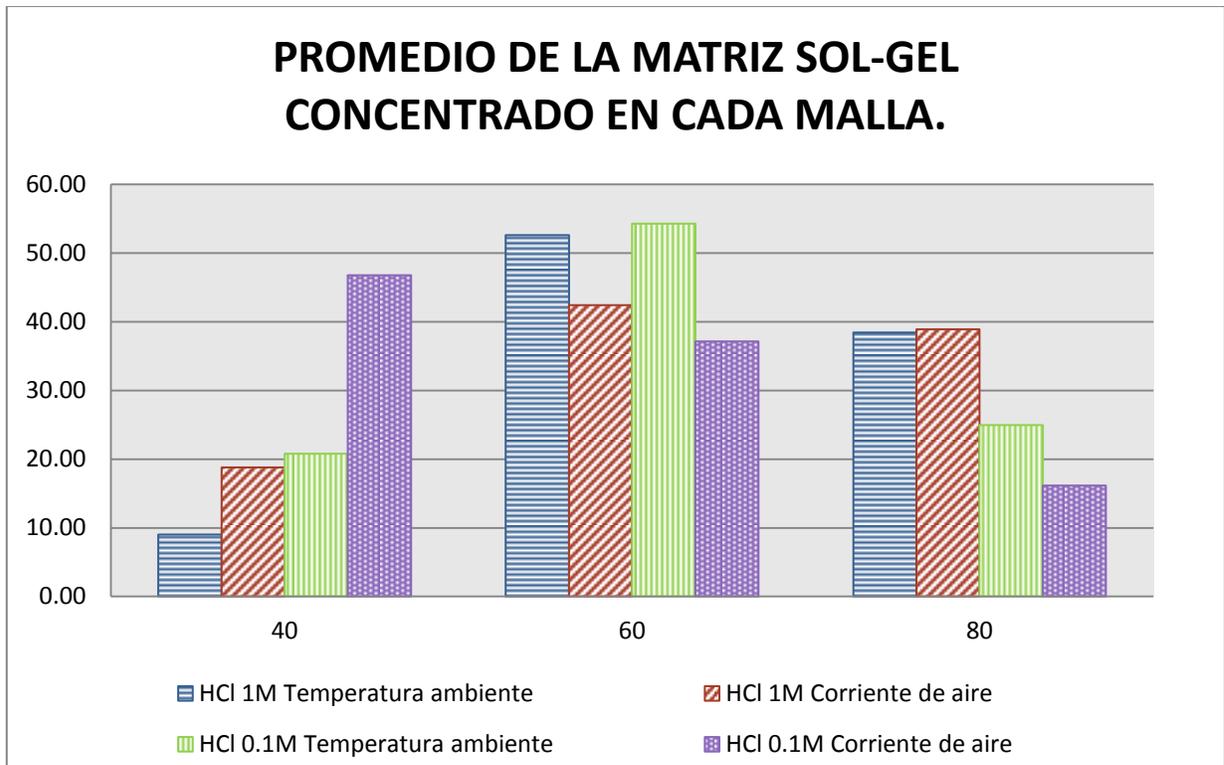


Gráfico 2. Representación gráfica del promedio de las muestras de matriz sol-gel concentradas en cada malla.

Lo anterior señala que los polvos que se representan en el gráfico 2 se concentraron en la malla # 60 cuya abertura del tamiz es de 250 μm lo que clasifica a estos polvos cerámicos como polvos semigruesos, mientras que la matriz sol-gel fabricada con el catalizador HCl 0.1M y seca con corriente de aire muestra que el tamaño de partícula es mayor para esta matriz ya que tiene un valor de 420 μm , lo que se clasifica a este polvo como un polvo cerámico grueso (Cuadro 9) de acuerdo al cuadro de clasificación de la FEUM.

Cuadro 10. Muestra la clasificación de los sólidos por su tamaño de partícula.

Clasificación del sólido	Partículas que pasan a través de:			
	Malla %	Abertura (mm)	Malla %	Abertura (mm)
Grueso	B 100	0.84	C > 60	0.42
Semigrueso	C 100	0.42	D > 60	0.25
Fino	E 100	0.177		
Muy fino	F 100	0.125		

Esto confirma al igual que las características físicas de la matriz, que el tipo de secado influye en el tamaño de partícula.

La distribución del tamaño de partícula es un factor determinante para calcular la porosidad, debido a que entre mayor sea la similitud entre las partículas de acuerdo a su tamaño y la forma de estas, existe menor variación en la porosidad de las matrices. El método para determinar el tamaño de partícula (apartado 8.3.2) también es un parámetro que influye en la determinación de la porosidad, esto es, porque la fuerza mecánica induce colisiones entre las partículas, lo cual provoca fracturas en las matrices, disminuyendo la porosidad de la matriz o facilitando a la fractura de los poros ciegos y con ello a la determinación de la porosidad en estos huecos de la matriz.

9.2 Determinación del tamaño de poro de las matrices sol-gel

9.2.1 Método de Imbibición

La porosidad como una medida del tamaño del espacio vacío, es determinada a través del método expuesto en el punto 8.4., a través de un proceso en el que un fluido en este caso HCl 0.1M es inmerso en la muestra porosa bajo vacío, lo que provoca que el líquido embeba en todo el espacio de los poros.¹⁵

El análisis de varianza (ANOVA) descrito en el apartado 8.4.1 se muestra en el cuadro 11.

Cuadro 11. Tabla ANOVA para porosidad de matrices sol-gel.

Análisis de varianza para porosidad - suma de cuadrados Tipo III						
EFECTOS PRINCIPALES						
Factores de Producción	Suma de cuadrados	Grados libertad	Cuadrado Medio	Razón - F	Valor P	Efecto de la significancia
A: Tipo de Catalizador	9250.71	1	9250.71	1249.30	0.00001	S
B: Concentración	27.8234	1	27.8234	3.76	0.0602	NS
C: Secado	11.0598	1	11.0598	1.49	0.2294	NS
D: Fármaco	266.619	1	266.619	36.01	0.00001	S
INTERACCIONES						
Interacciones	Suma de cuadrados	Grados libertad	Cuadrado Medio	Razón - F	Valor - P	Efecto de la significancia
AB	5.10873	1	5.10873	0.69	0.4115	NS
AC	2.26402	1	2.26402	0.31	0.5836	NS
AD	87.1489	1	87.1489	11.77	0.0015	S
BC	41.1156	1	41.1156	5.55	0.0239	S
BD	0.131541	1	0.131541	0.02	0.8947	NS
CD	5.15517	1	5.15517	0.70	0.4094	NS
RESIDUAL	273.975	37	7.40472			
TOTAL (CORREGIDO)	9971.11 47					

P menor 0.05= Significativo, entonces Rechaza Ho *S= Significativo, NS= No significativo.

Todas las razones F se basan en el cuadrado medio del error.

En el cuadro 11 se puede observar que los factores concentración del catalizador y tipo de secado en la producción de matrices sol-gel no producen diferencias estadísticamente significativas en la porosidad de las matrices sol-gel.

Por otra parte, los factores restantes como el tipo de catalizador y la presencia o no de fármaco, presentan valores de p inferiores a 0.05, lo que establece que ambos provocan diferencias estadísticamente significativas en la porosidad de las matrices sol-gel.

Ocurre una interacción si el efecto de un factor depende del nivel de otro factor. Las interacciones Tipo de catalizador*presencia de fármaco y concentración*tipo de secado presentan diferencias significativas, que implica que estos factores en conjunto afectan en la porosidad de las matrices sol-gel.

Gráfico de dispersión de tipo de catalizador

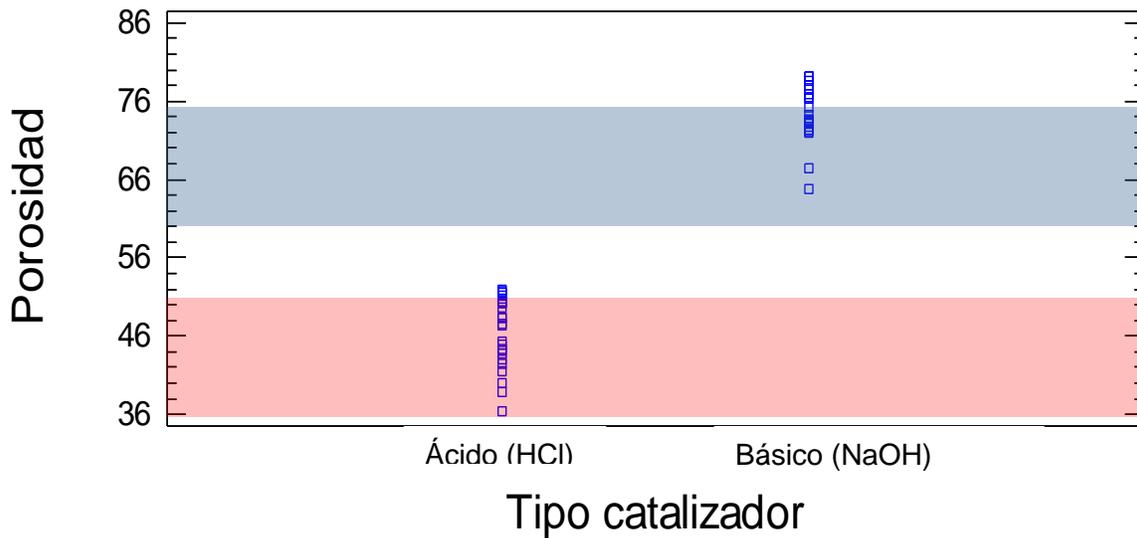


Gráfico 3. Representación gráfica de dispersión del tipo de catalizador.

La porosidad de las matrices sol-gel dependiendo del tipo de catalizador se ilustra en el gráfico 3 el cual hace una comparación entre el factor tipo de catalizador y sus 2 niveles, catalizador ácido y catalizador básico; en este grafico también puede observarse que, la porosidad entre las matrices que se fabricaron con catalizador ácido y básico son diferentes, tanto que la porosidad para aquellas matrices que se fabricaron con catalizador ácido varía en un intervalo entre el 36 y 52% , tanto que para aquellos que se fabricaron con catalizador básico el porcentaje de porosidad para estas, se encontraron en un intervalo entre un 64 y 80%.

Según lo anterior, se encuentra una mayor porosidad para aquellas matrices que se fabrican en medio básico que para las que son producidas en medio ácido, resultados tales que concuerdan con los autores Klotz y Ayrál, que dictan que la porosidad para matrices fabricadas en bajo catálisis ácida van cerca del 48 al 63 por ciento en porosidad y la porosidad para matrices fabricadas con catalizador básico se aproximan al 70%.⁴¹

Medias y 95% de Fisher LSD, para tipo de catalizador.

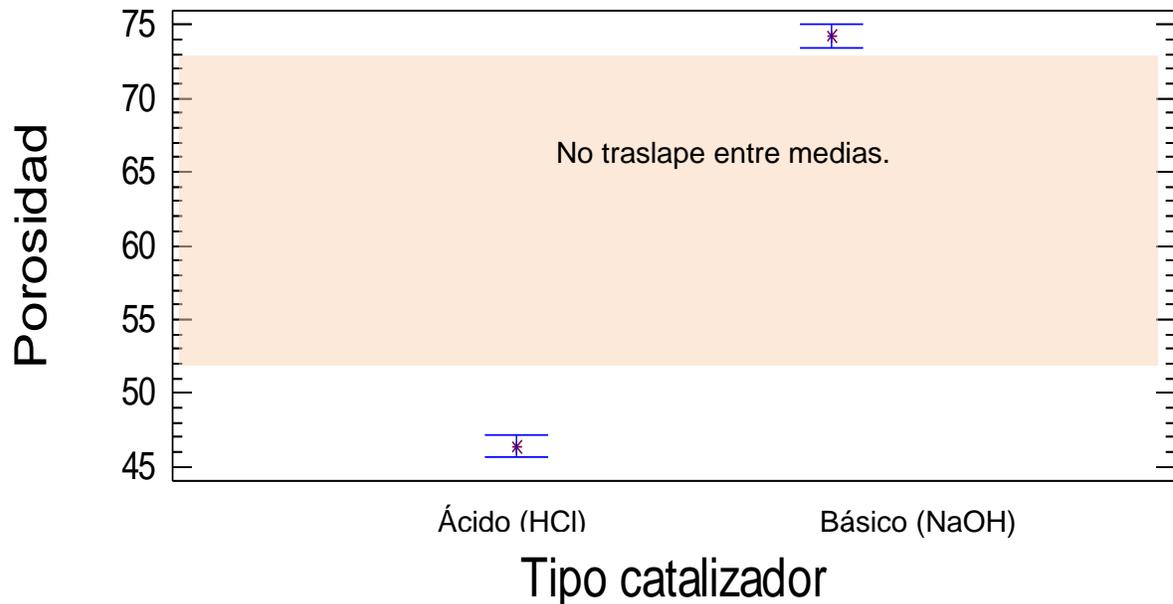


Gráfico 4. Comparación de medias de catalizador ácido y catalizador básico, con un nivel de significancia del 95%.

Los intervalos LSD, están diseñados para comparar cualquier par de medias con el nivel de confianza establecido, en este caso el nivel de confianza que se estableció fue del 95% y las medias que se compararon fueron del tipo de catalizador ácido y básico.

Como ya se mencionó anteriormente, el tipo de catalizador presenta una diferencia estadísticamente significativa, en el gráfico 4 se ejemplifica la diferencia significativa de

las medias de cada tipo de catalizador. En este caso, debe notarse que el intervalo de catalizador ácido no se traslapa verticalmente con el intervalo de catalizador básico, indicando una diferencia significativa entre las medias de esos dos niveles

Medias y 95% de Fisher LSD, para tipo de secado.

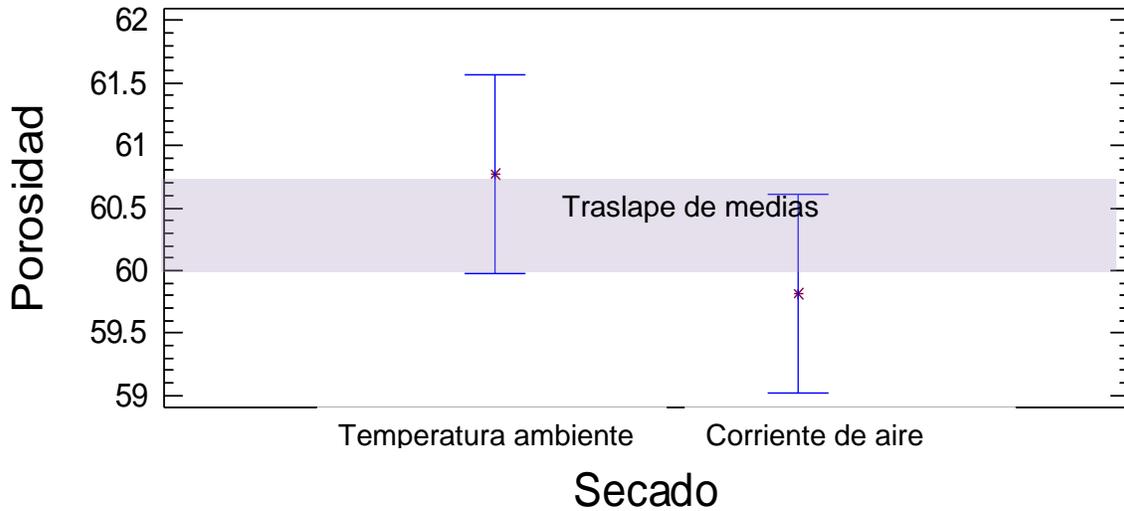


Gráfico 5. Comparación de medias de secado a temperatura ambiente y a corriente de aire, con un nivel de confianza del 95%.

Como ya fue mencionado, el objetivo de los gráficos de comparación de medias, es determinar visualmente la significancia entre las medias por medio del traslape vertical de estas, y por tal motivo en el gráfico 5 se observa claramente el traslape vertical de las medias, lo que infiere a que no hay una diferencia significativa entre las medias, y como tal se deduce que el secado a temperatura ambiente y a corriente de aire no son factores que afectan en el momento de fabricación a la porosidad en las matrices sol-gel.

También puede observarse en el gráfico 5 que la porosidad para aquellas que se secaron a temperatura ambiente fue mayor en contraste con las que fueron secas a corriente de

aire, pero que tales diferencias en la porosidad no son significativas en contraste con otros factores en la fabricación de las matrices sol-gel.

Medias y 95% de Fisher LSD, para presencia o no de fármaco.

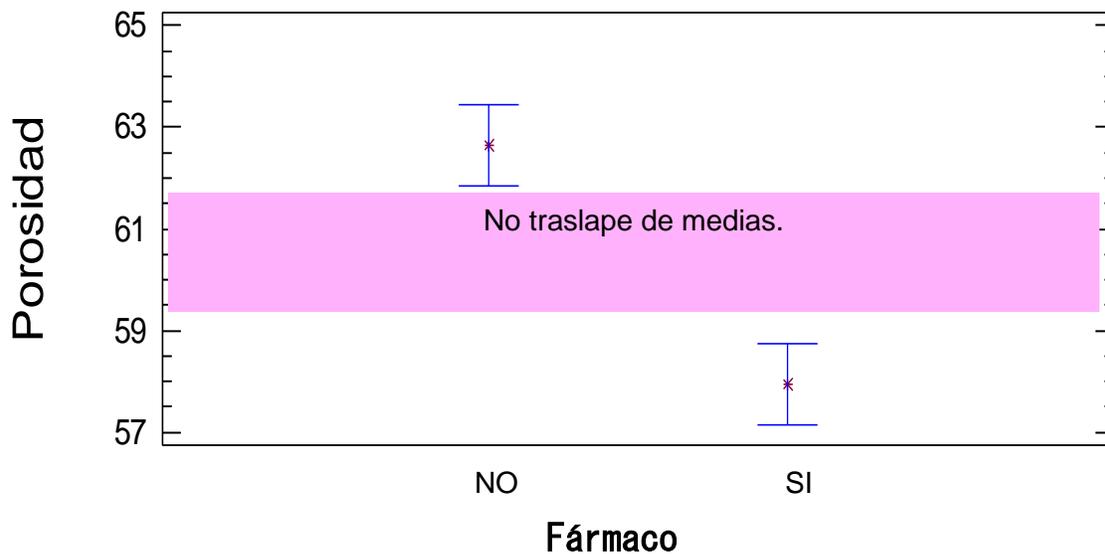


Gráfico 6. Comparación de medias con un nivel de confianza del 95%, para matrices fabricadas sin fármaco y con la presencia de fármaco.

El gráfico 6 expone que la significancia en la porosidad de estas matrices es estadísticamente significativa, por lo que lo que indica que la presencia de fármaco es un factor que afecta la porosidad al momento de producir matrices sol-gel.

Para aquellas matrices que se fabricaron sin fármaco la porosidad es mayor en contraste con aquellas que contenían fármaco, para las primeras, la porosidad se encontraba aproximadamente en un intervalo entre un 62 y un 64%, mientras que para las que contenían fármaco aproximadamente se encontraron entre un 57 y 59, tales diferencias en la porosidad son estadísticamente significativas.

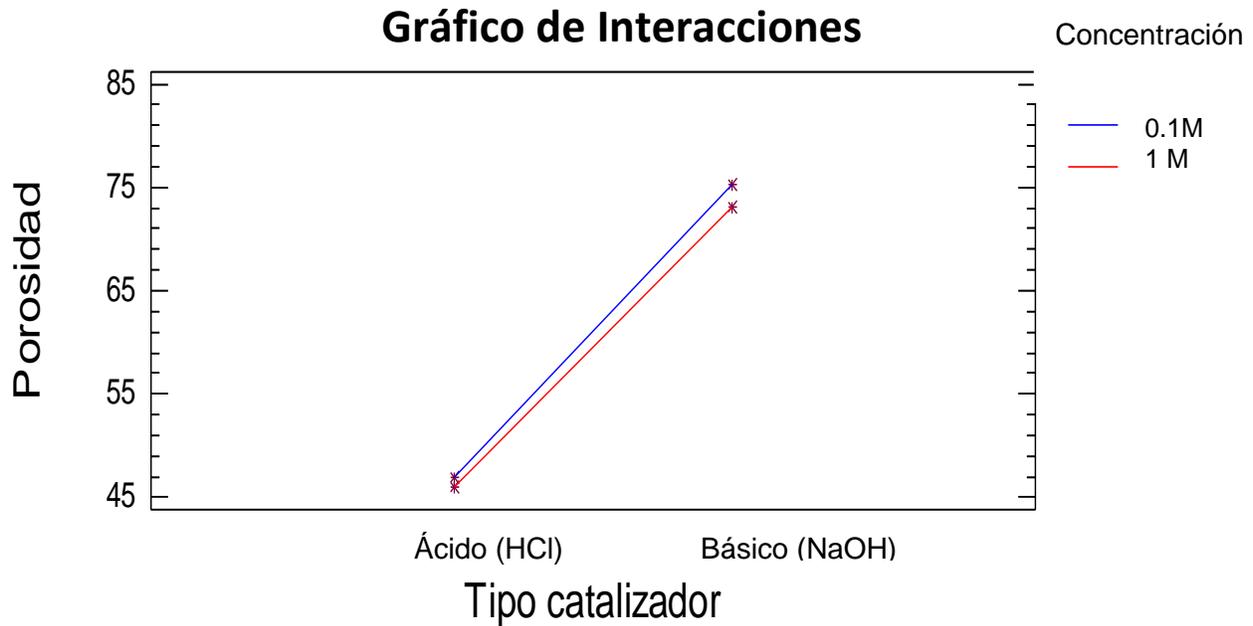


Gráfico 7. Gráfico de Interacciones entre tipo de catalizador y concentración de catalizador.

La gráfica de Interacción examina la existencia de una o más interacciones significativas, esta despliega las medias por mínimos cuadrados en todas las combinaciones de dos factores. Si los factores no interactúan, las líneas en la gráfica deben ser aproximadamente paralelas, si no, entonces el efecto del factor depende del nivel de otro. Como tal el gráfico 7 muestra dos líneas parcialmente paralelas en las que manifiestan que el tipo de catalizador y la concentración del catalizador no interactúan, por lo tanto la porosidad no depende del conjunto del tipo de catalizador y la concentración, tal aseveración puede recalcarse dado el valor no significativo para las interacciones en el cuadro 11, lo que dicta que el tipo de catalizador y la concentración en conjunto son factores que no afectan en la porosidad al fabricar matrices sol-gel.

Lo anterior señala que hay factores como el tipo de catalizador y la presencia o no de fármaco que por si solos afectan de manera significativa y otros tantos como la

concentración del catalizador y el tipo de secado que no son estadísticamente significativos en la porosidad.

Por otra parte, estos factores no significativos en combinación con otros, pueden formar interacciones significativas que si puedan afectar a la porosidad al momento de fabricar matrices sol-gel, como fueron las interacciones tipo de catalizador*concentración del catalizador y concentración del catalizador* tipo de secado. Todo esto brinda una herramienta en la producción de matrices sol-gel permitiendo elegir alguna de las variables de fabricación para obtener matrices con el tamaño de poro deseado.

10. Conclusiones

Los objetivos planteados al inicio de este proyecto se cumplieron satisfactoriamente al permitir conocer el efecto que tienen los diferentes parámetros en la fabricación de matrices sol-gel en el tamaño de poro.

Al evaluar el impacto que tienen estas variables se observó que el tipo de catalizador y la presencia o ausencia de fármaco, son elementos por si solos que afectan directamente a la porosidad de las matrices sol-gel, al igual que las interacciones tipo de catalizador*concentración del catalizador y concentración de catalizador* tipo de secado, por lo que se puede concluir que los factores de fabricación antes mencionados afectan significativamente en la porosidad de las matrices sol-gel. Lo que da pauta a usar el método de imbibición como control de calidad en la fabricación de matrices para controlar la porosidad en estas.

11. ANEXO I

Calorimetría

Figura 11. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 0.1 M seca a corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

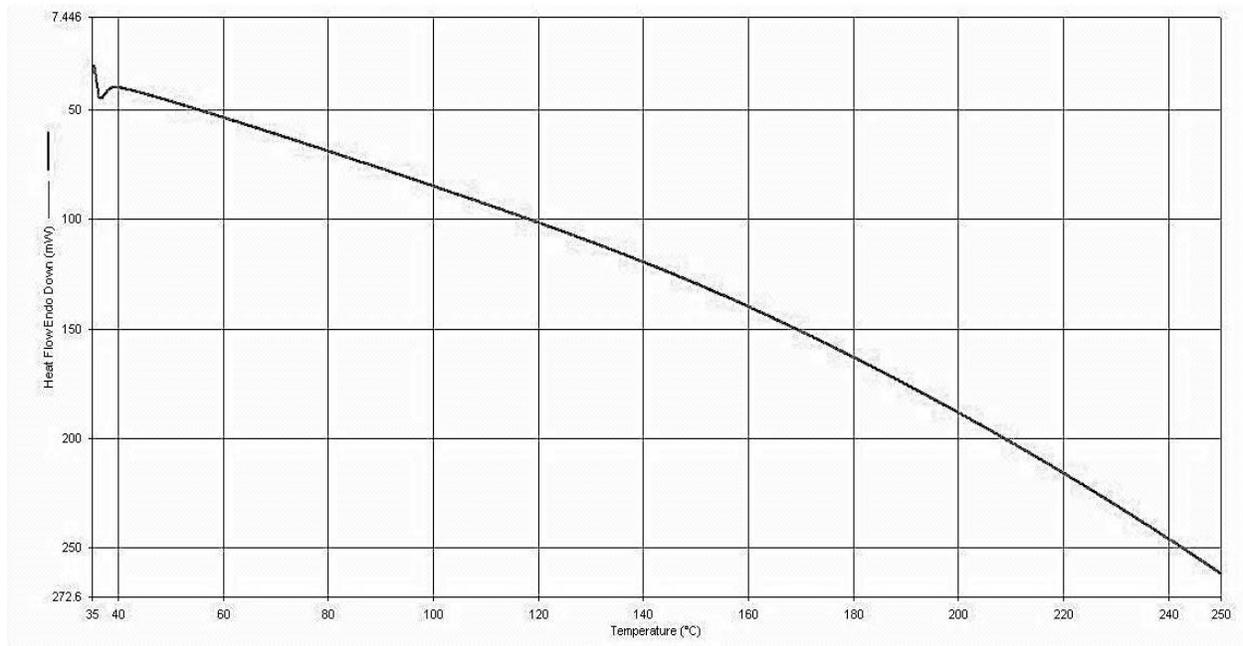


Figura 12. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 0.1M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

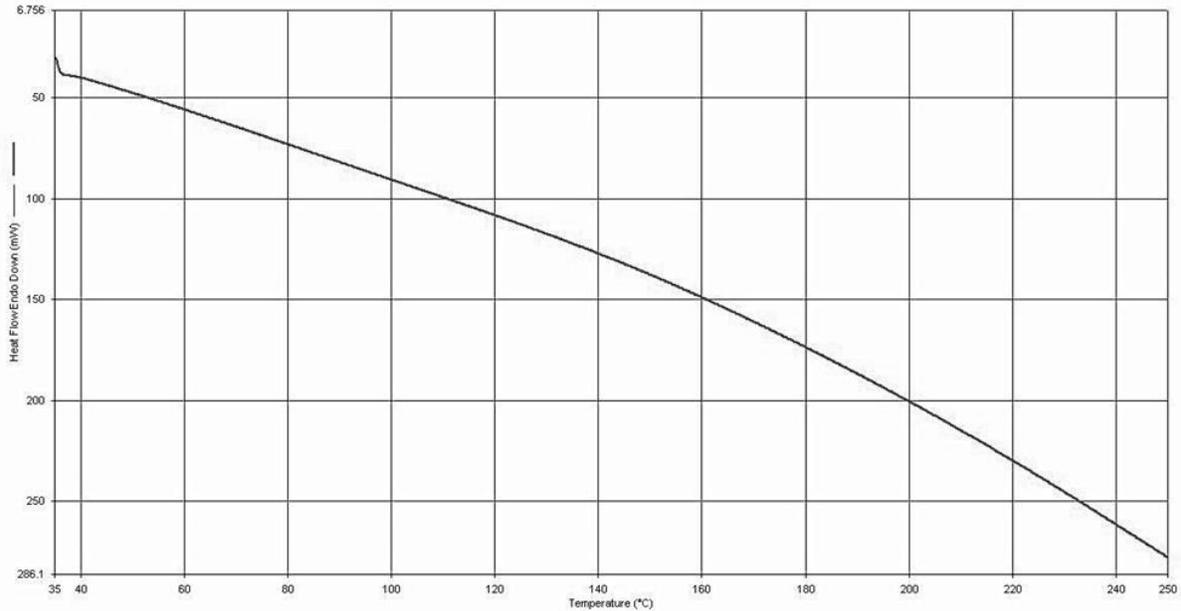


Figura 13. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 1M seca a corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

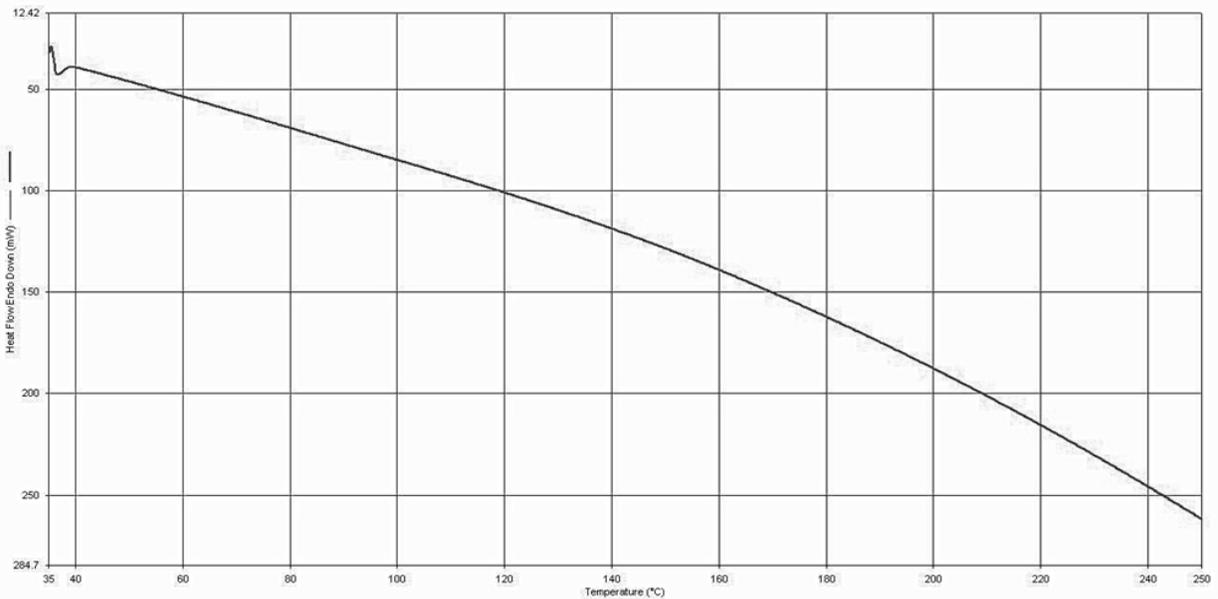


Figura 14. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador HCl 1M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

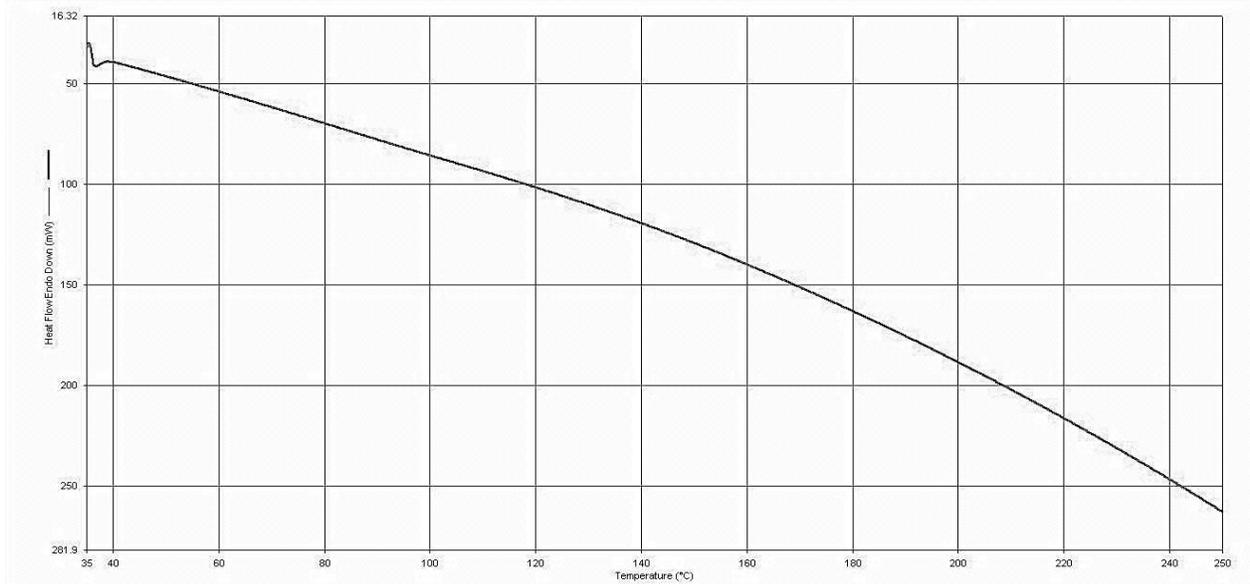


Figura 15. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 1M seca a corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

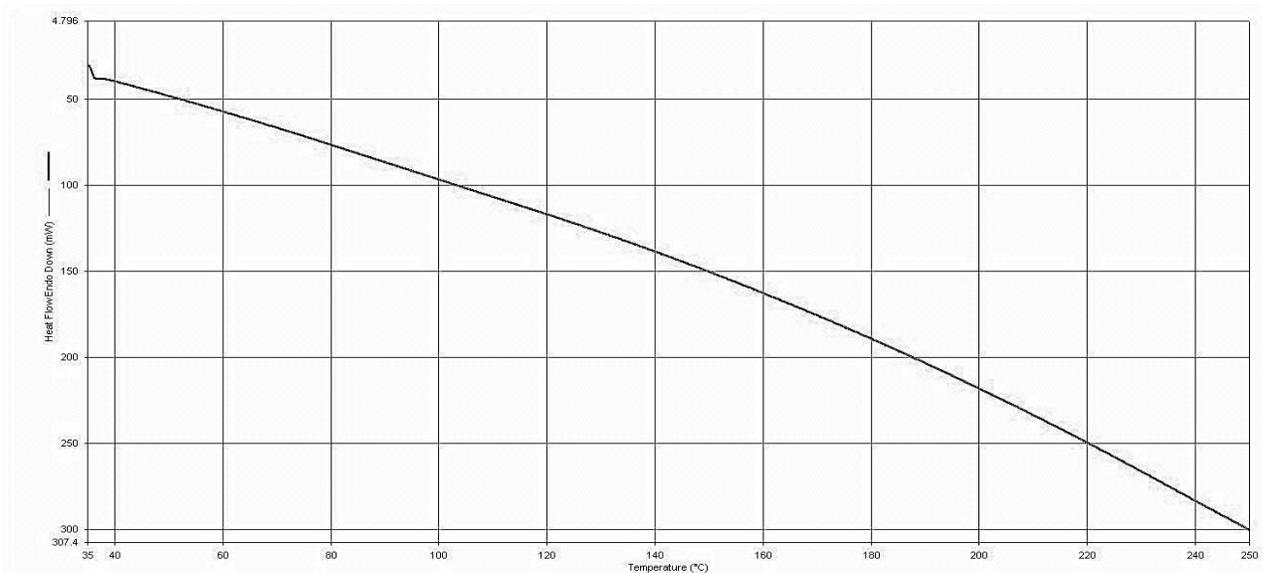


Figura 16. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 1M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

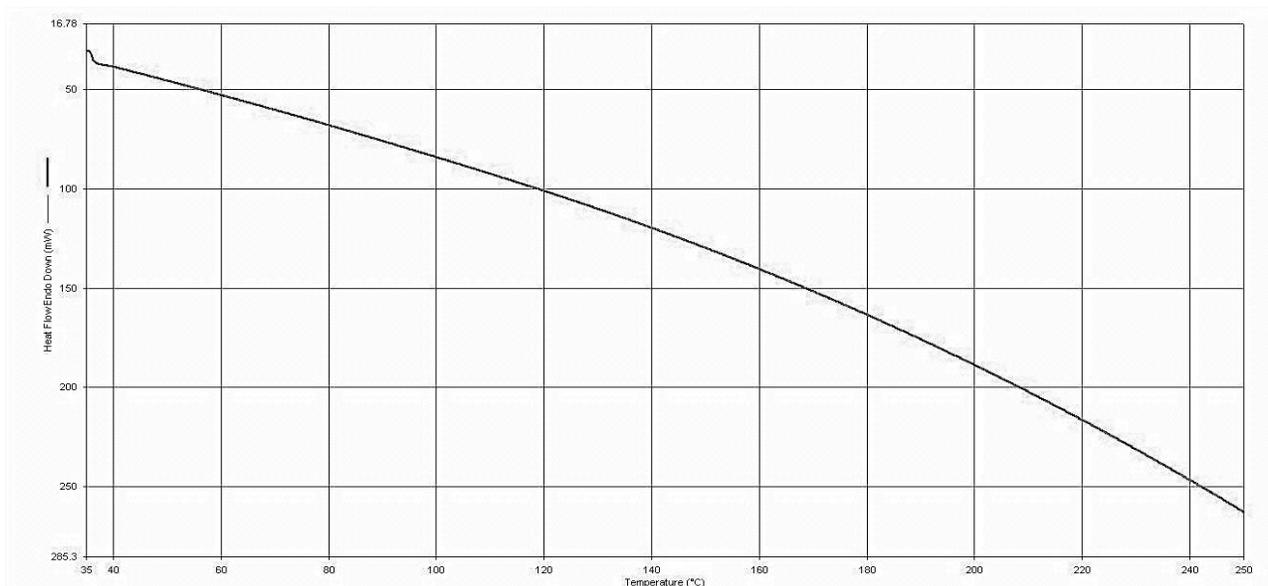


Figura 17. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 0.1 M seca a corriente de aire, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

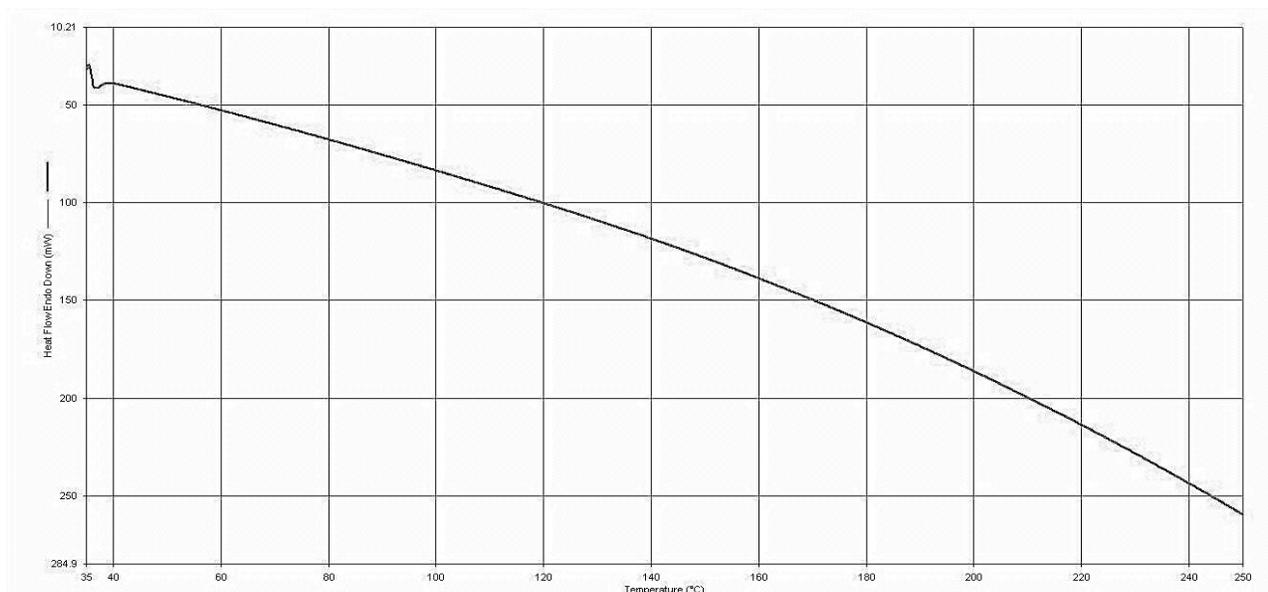


Figura 18. Termograma de la matriz sol-gel sin fármaco con catalizador NaOH 0.1 M seca a Temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

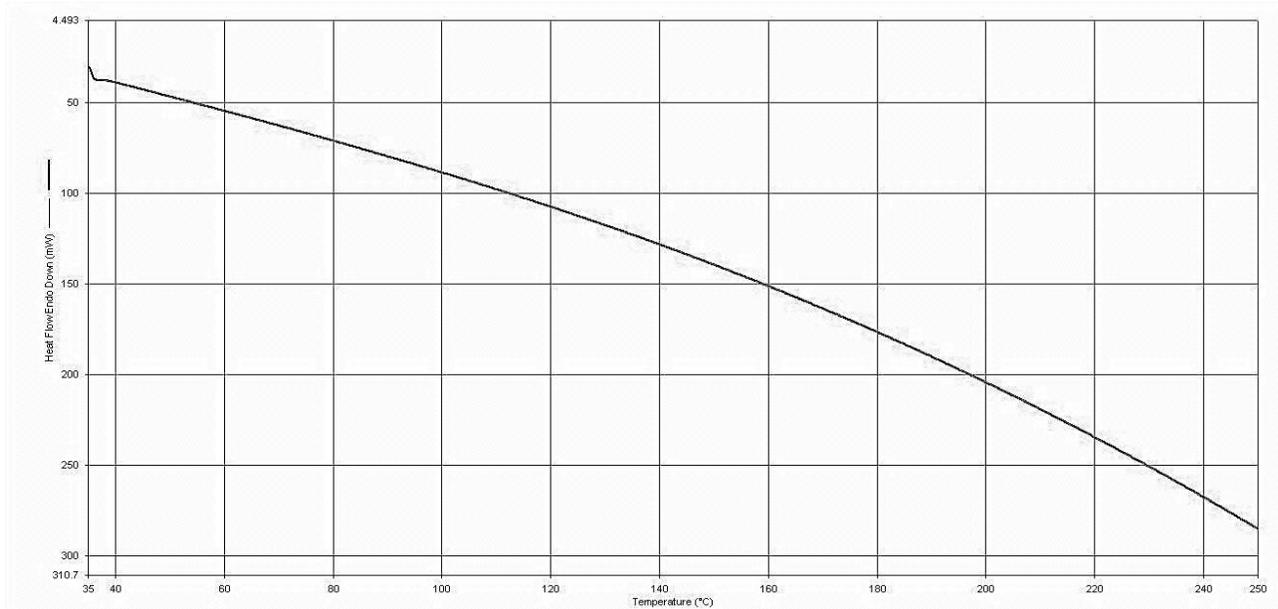


Figura 19. Termograma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador HCl 1.0 M seca a temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

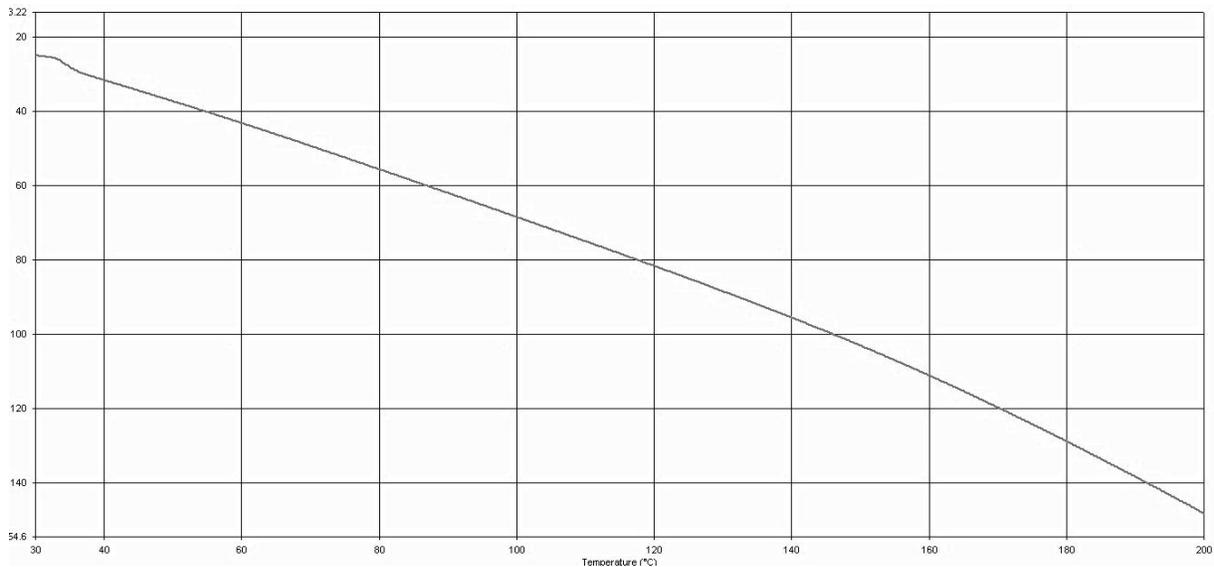


Figura 20. Termograma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador NaOH 0.1 M, Seca a temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.

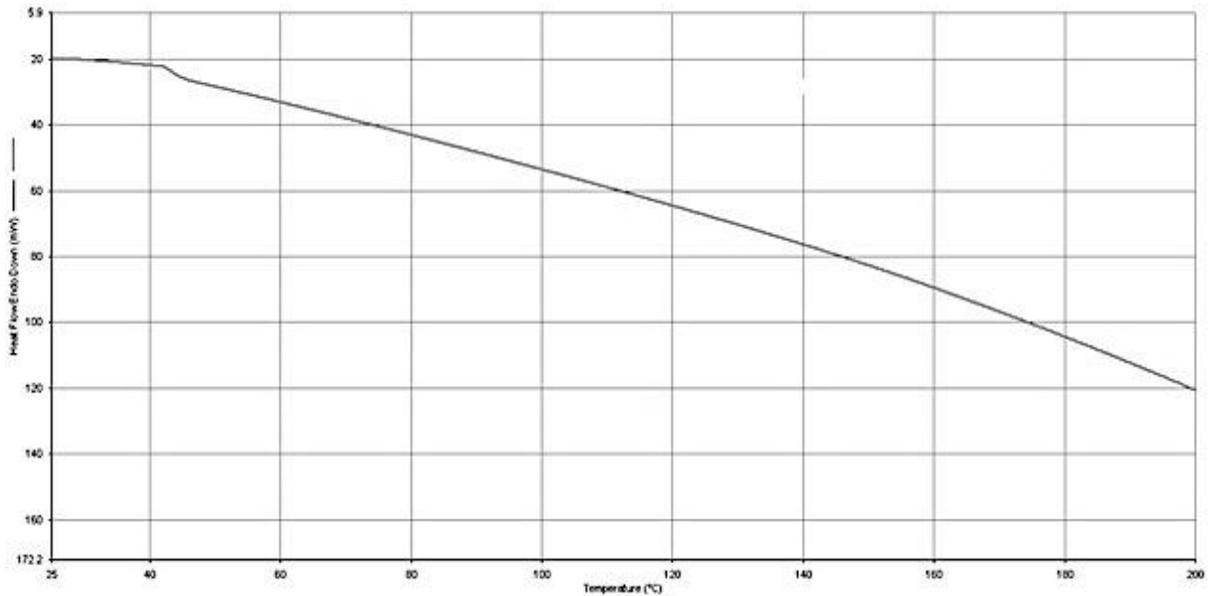
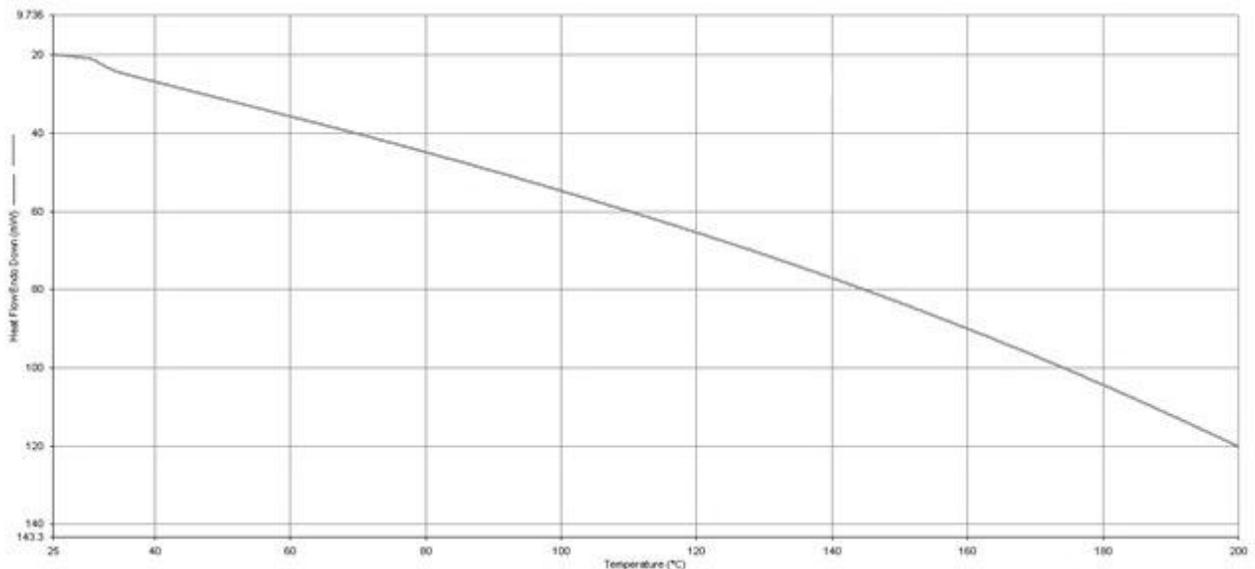


Figura 21. Termograma de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, fabricada con catalizador HCl 1.0 M seca a temperatura ambiente, en un rango de calentamiento de 50- 250°C, una velocidad de 10°C/min y un flujo de nitrógeno 15 mL/min.



12. ANEXO II

Espectros IR

Figura 22. Espectro Infrarrojo del Ibuprofeno.

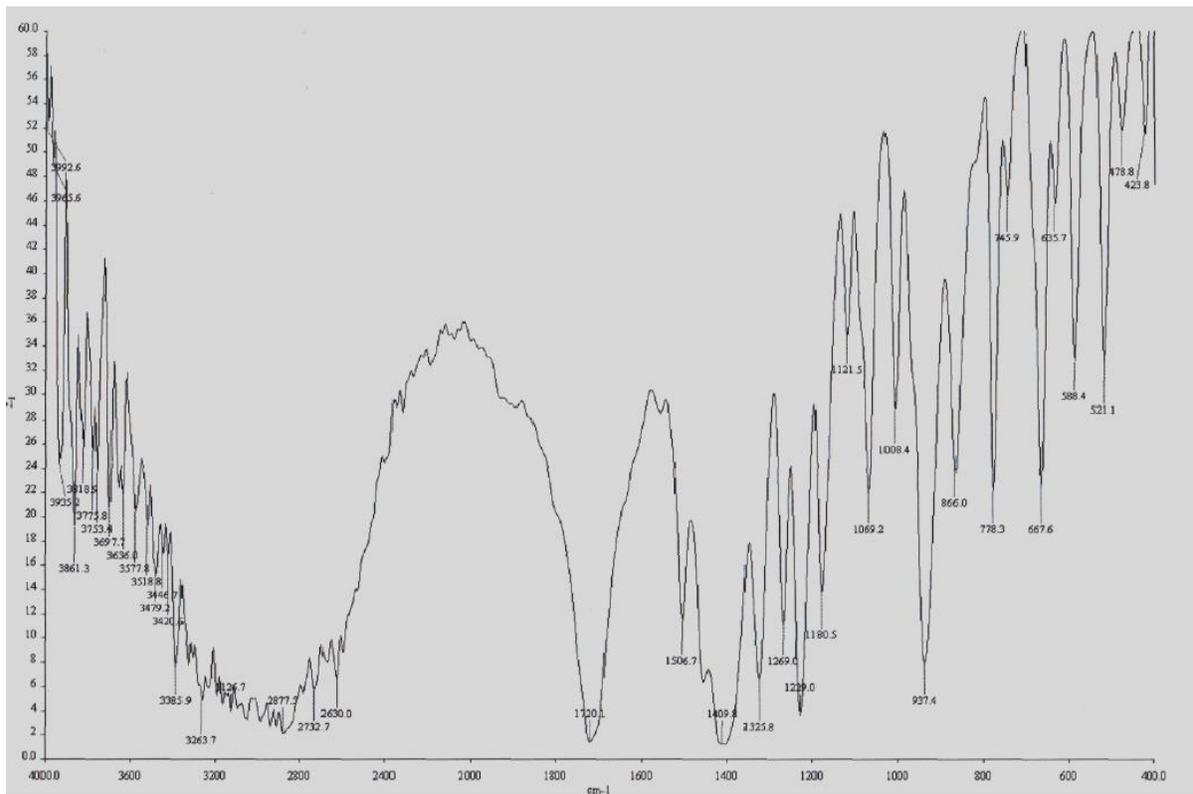


Figura 23. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 0.1 M seca con corriente de aire.

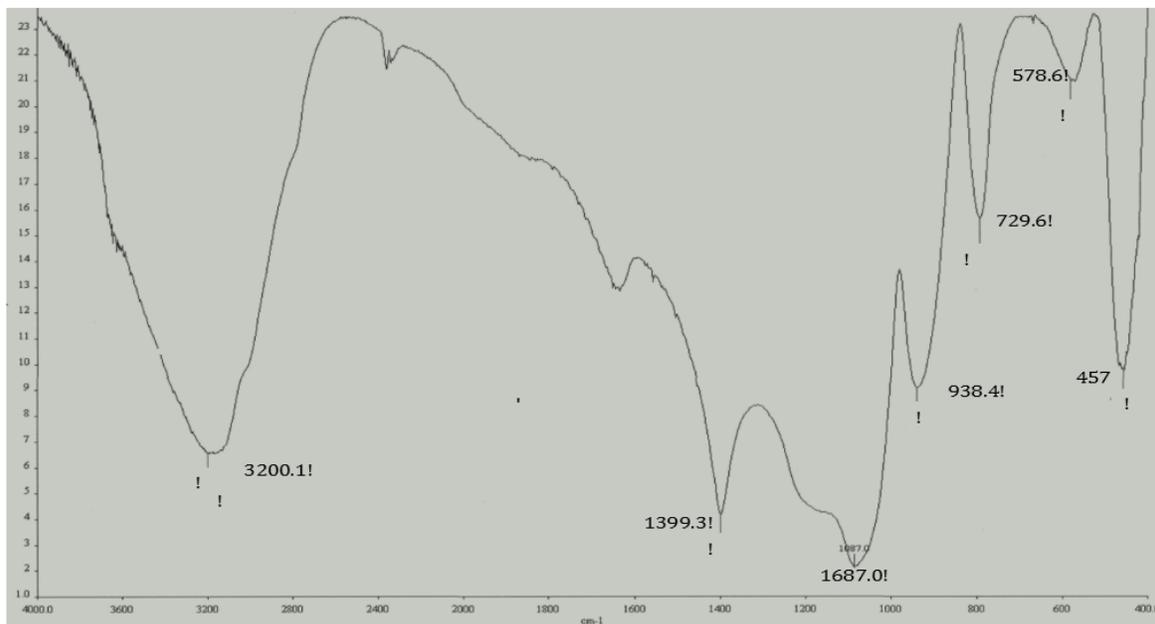


Figura 24. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 0.1 M seca a temperatura ambiente.

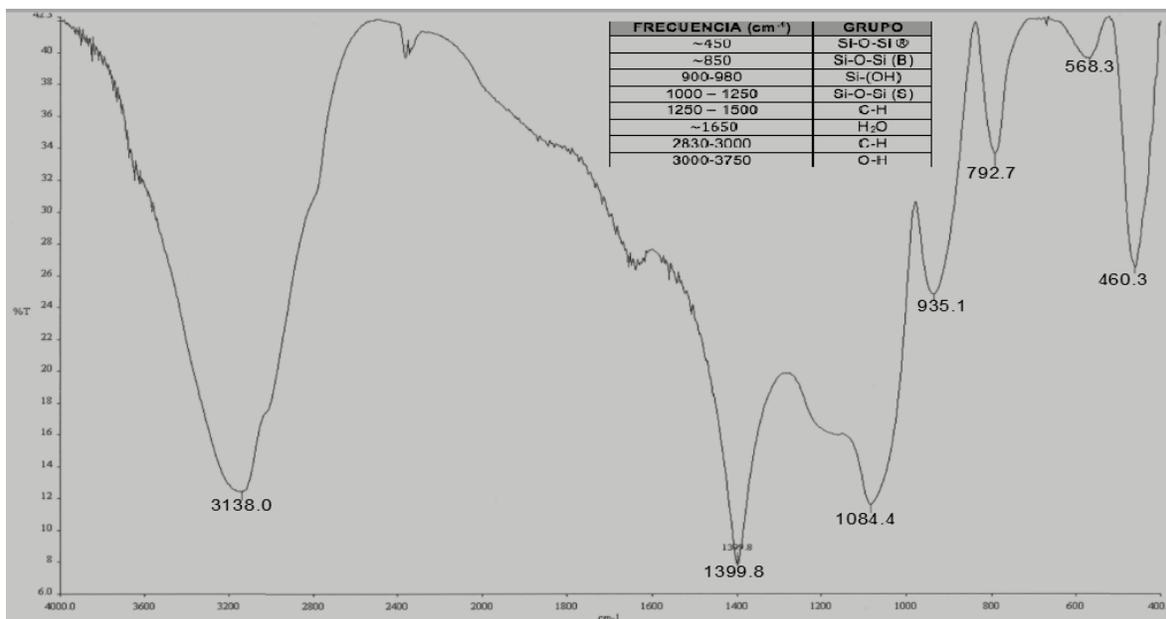


Figura 25. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador HCl 0.1 M seca con corriente de aire.

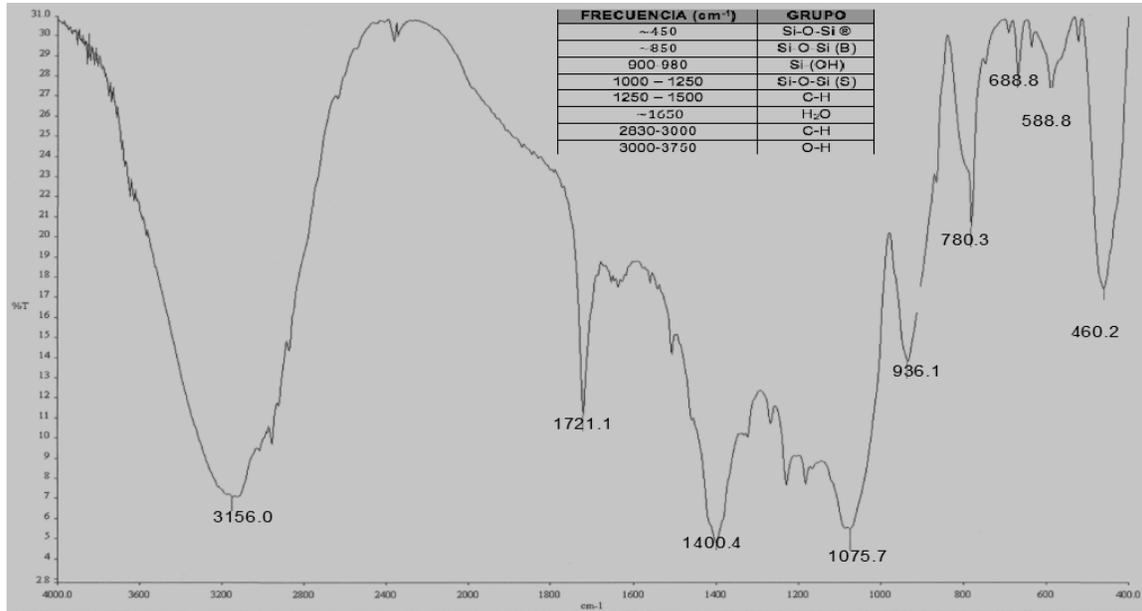


Figura 26. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador HCl 0.1 M seca a temperatura ambiente.

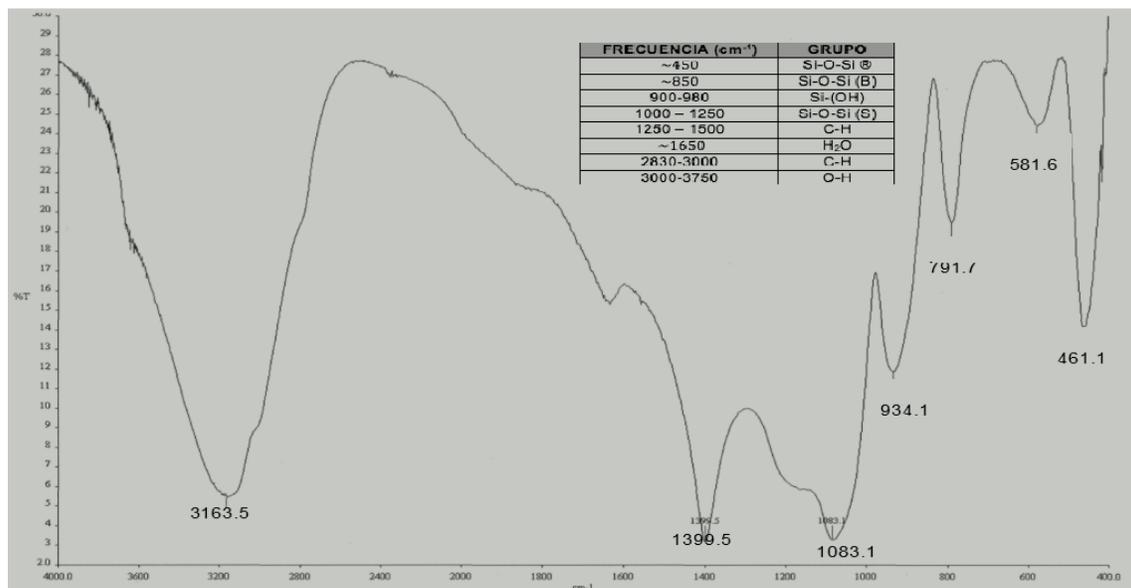


Figura 27. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 1 M seca con corriente de aire.

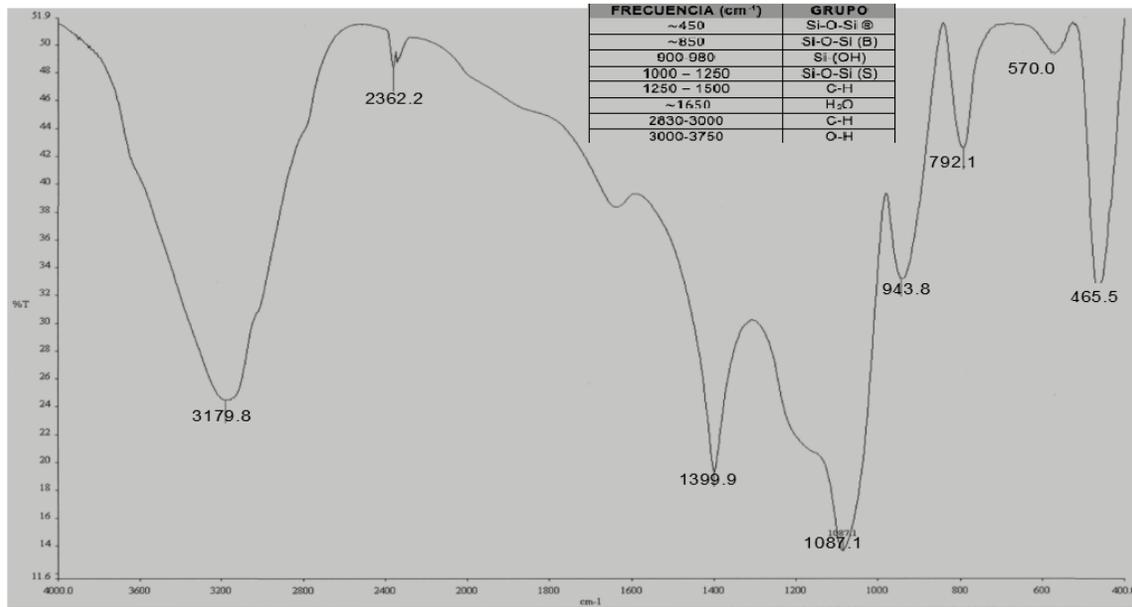


Figura 28. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador HCl 1 M seca a temperatura ambiente.

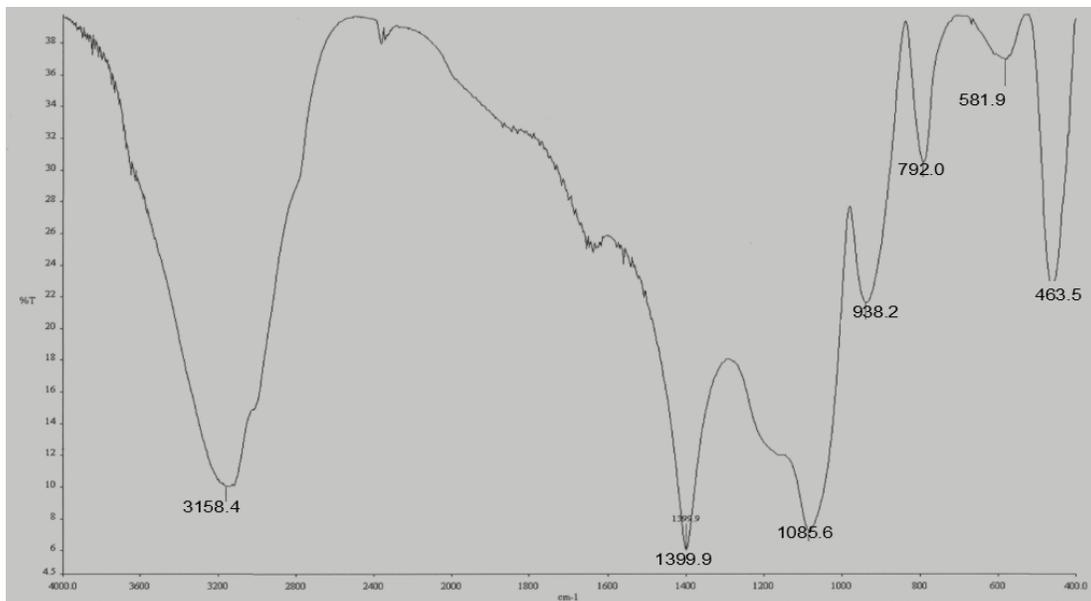


Figura 29. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador HCl 1 M con corriente de aire.

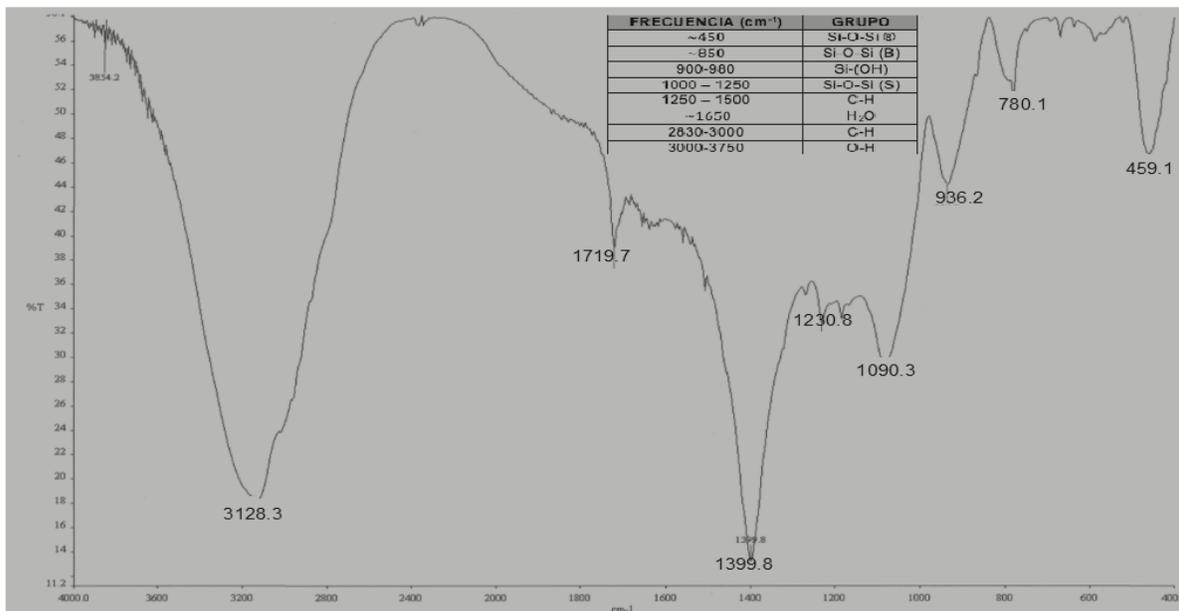


Figura 30. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, catalizador HCl 1 M seca a temperatura ambiente.

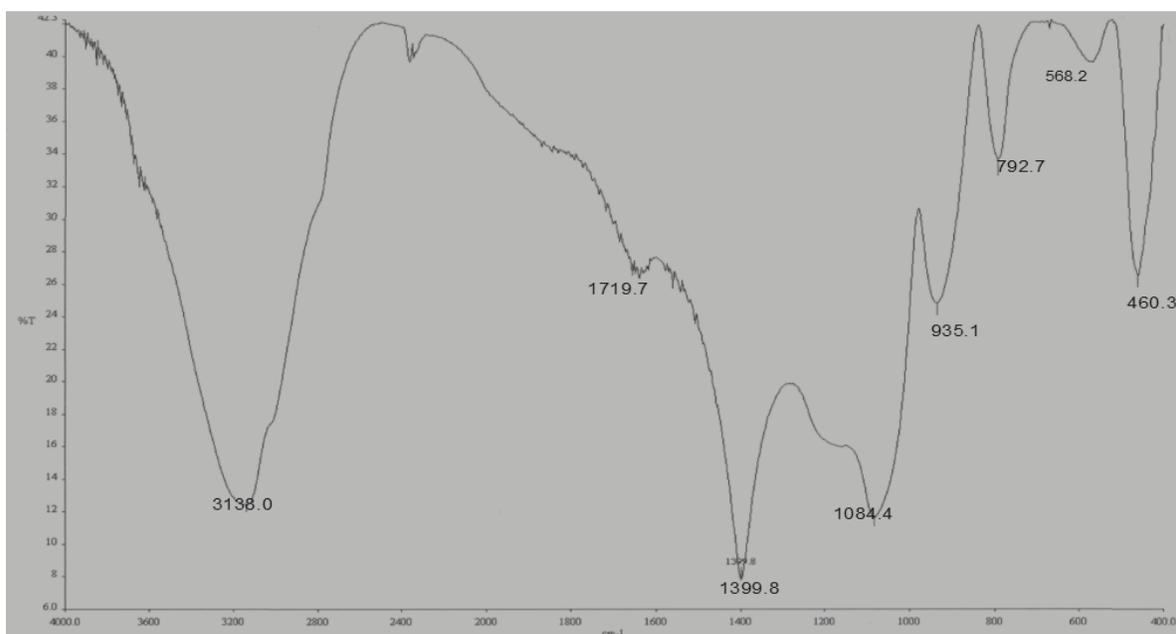


Figura 31. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 0.1 M seca con corriente de aire.

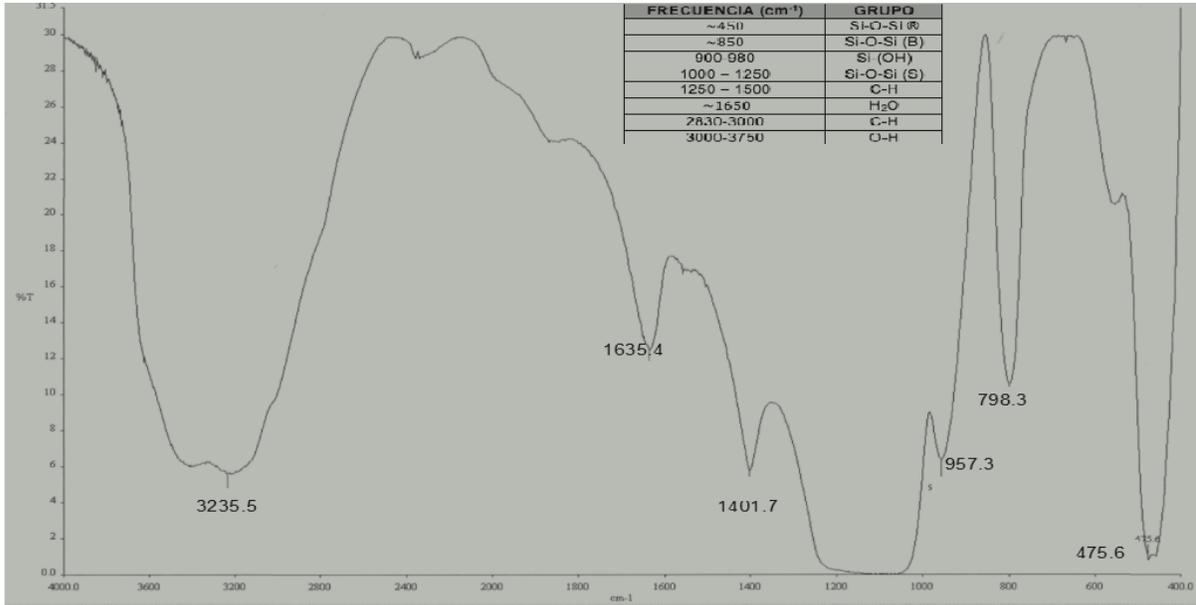


Figura 32. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 0.1 M seca a temperatura ambiente.

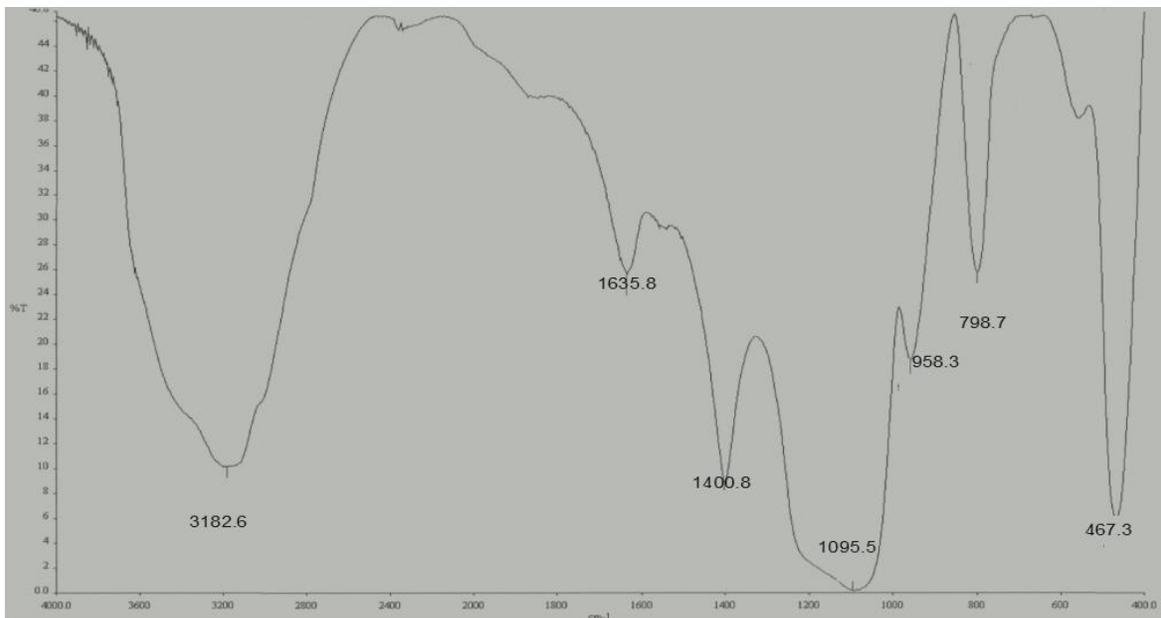


Figura 33. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador NaOH 0.1 M seca a temperatura ambiente.

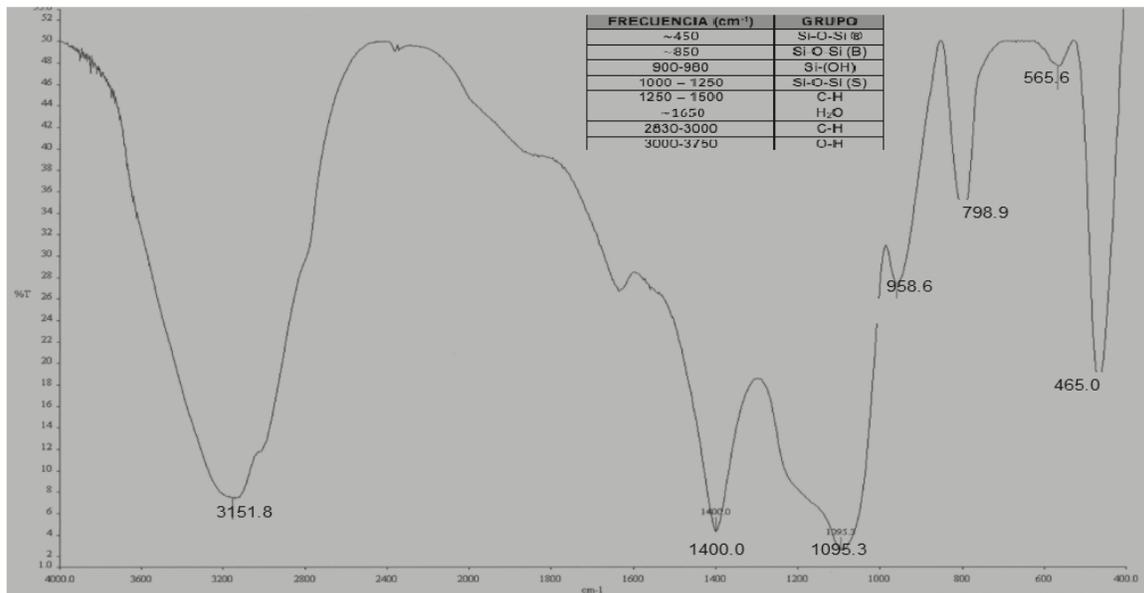


Figura 34. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 1 M seca con corriente de aire.

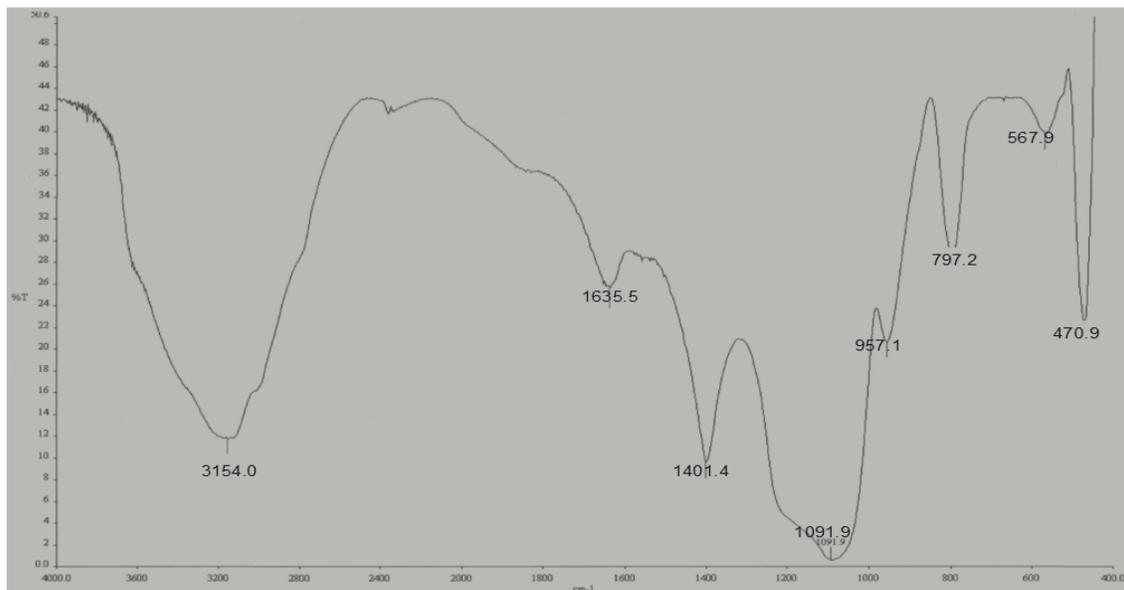


Figura 35. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel sin fármaco, con catalizador NaOH 1 M seca a temperatura ambiente.

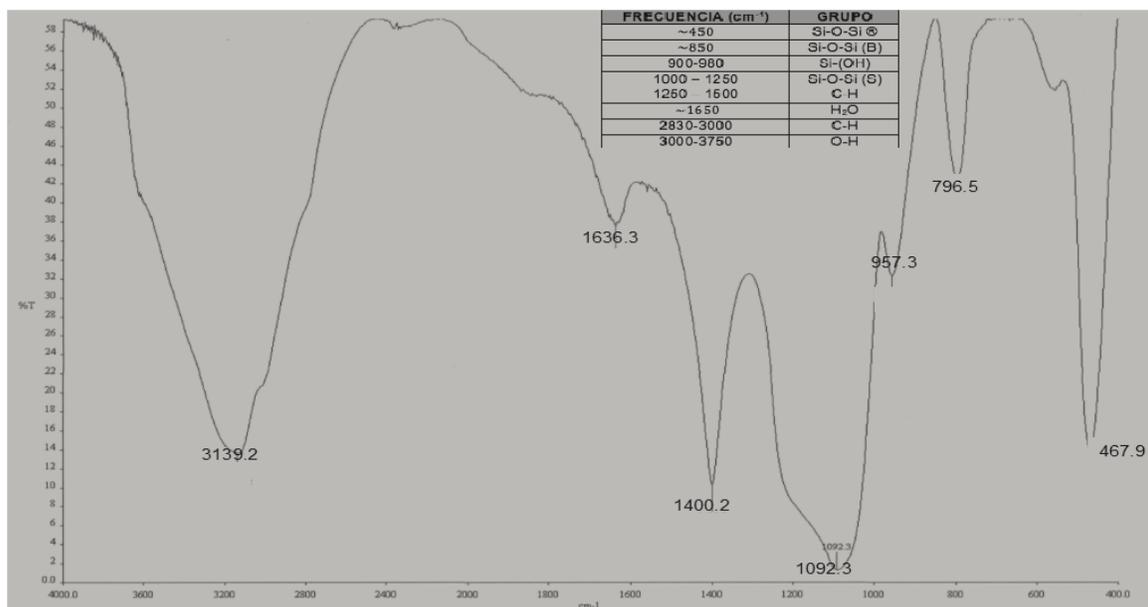
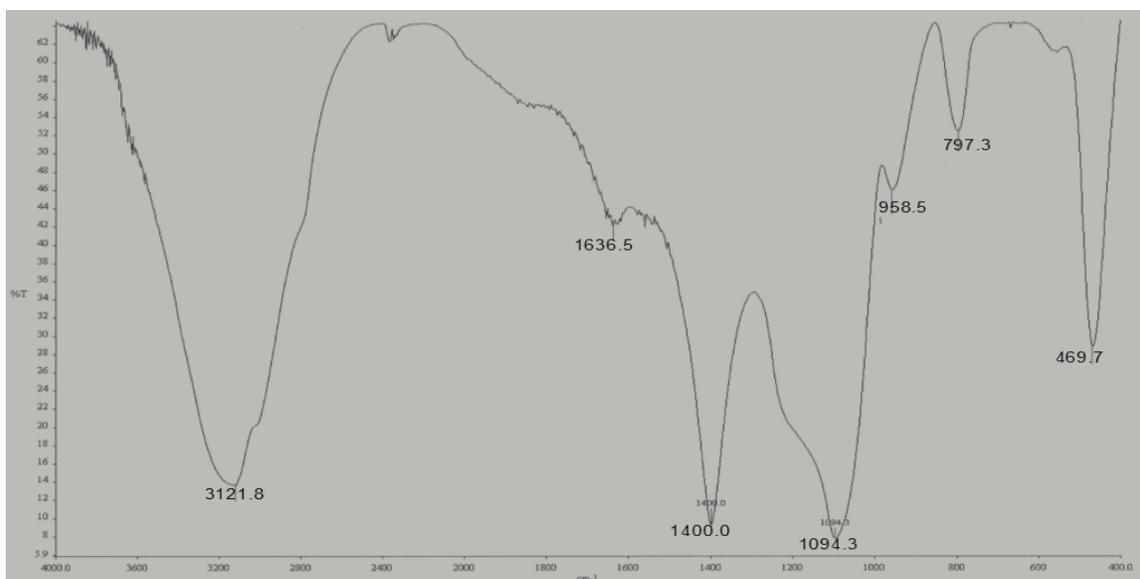


Figura 36. Espectro Infrarrojo de la matriz sol-gel con Ibuprofeno, con catalizador NaOH 1 M seca a temperatura ambiente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Dimitriev Y, Ivanova Y, Iordanova R. History of Sol-Gel Science and Technology. Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy 2008;43(2).
2. Coradin T, Boissière M, Livage J. Sol-Gel Chemistry in Medicinal Science. Current Medicinal Chemistry 2006;13(1).
3. Schmidt H. Considerations about the sol-gel process: From the classical sol-gel route to advanced chemical nanotechnologies. J Sol-Gel Sci Techn 2006;40.
4. Hench L. West J. The sol-gel process. Chem. Rev 1990; 90.
5. Albella MJ. Laminas delgadas y recubrimientos: Preparación, propiedades y aplicaciones. España: CSIC; 2003.
6. Iler RK. The Chemistry of silica. New York: Wiley; 1979.
7. Brinker J, Scherer G. Sol-gel Science. The physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. San Diego, CA: Academic Press; 1990.
8. Rivera J. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación de soles de $ZrO_2 - TiO_2$ A partir del proceso Sol-Gel (Tesis para obtener el título de Ingeniero Químico). México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2000.
9. Martínez Diaz, Armando. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación del sistema polimérico $Al_2O_2-SiO_2-TiO_2$ Obtenido a partir del proceso Sol-Gel (Tesis para obtener el título de Ingeniero Químico). México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2001.
10. Prokopowicz M, Lukasiak J, Przejazny A. Utilization of sol-gel method for encapsulation of doxorubicin. J. Biomater Sci. Polymer Edn 2012;15(3).

11. López GT, López GM, Rodríguez G, Ortiz P, Gomez L, Lemus A. Obtaining of Sol-Gel Ketorolac-Silica Nanoparticles: Characterization and Drug Release Kinetics. *Journal of Nanomaterials* 2013;1.
12. González H.J. Pérez R.J. Vidrios SiO₂ nanocompuestos preparados por sol-gel: revisión. *Superficies y Vacío* 2000;11.
13. McCabe WL, Smith J, Harriot P. *Operaciones Unitarias en Ingeniería Química*. 7 ed. México: McGraw-Hil; 2007.
14. Bisbé YE. *Curso básico de evaluación de formaciones para operadores de perforación y producción*. Centro politécnico del petróleo; 2007.
15. Mendoza J. *Introducción a la Física de las Rocas*. Sartenejas: Equinoccio; 1998.
16. Izquierdo JP, Cunill F, Tejero J , Iborra M , Fité C. *Cinética de las reacciones químicas*. Barcelona: Ediciones de la universidad de Barcelona; 2004.
17. Dullien FA. *Porous Media: Fluid transport and pore structure*. 2 ed. San Diego California: Academic Press; 1992.
18. Pimienta J. *La captación de aguas subterráneas*. 2 ed. Barcelona: Editores técnicos asociados.
19. Gallegos G, Leal J, Rojas E , Horta A , Martinez I. Obtención de la curva de retención mediante el análisis de imagen y el modelo probabilista. *Revista de la construcción* 2011; 10(3).
20. Silva RM. *Análisis de las relaciones porosidad y permeabilidad en sedimentos no consolidados (Tesis para obtener el título de Ingeniero Geofísico)*. Sartenejas: Universidad Simón Bolívar; 2011.
21. Andrady AL. *Science and technology of polymer nanofibers*. New Jersey: John and sons inc: 2008.

22. ASTM International F2450-04. Estandar Guide for Assesing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue Engineered Medical Products. United States: 2004.
23. Horacio López R. Caracterización de Medios Porosos y Procesos Percolativos y de Transporte (Tesis para obtener el grado de doctor). Argentina: UNSL; 2004.
24. Sheidegger AE. The physics of flow through porous media. 3 ed. Toronto: Univ. of Toronto press; 1974.
25. Mendoza CF. Estudio de Fenómenos Capilares en Medios Porosos: Sorción de Nitrógeno y Porosimetría de Mercurio. Acuerdos y Discordancias (Tesis para obtener el grado de dorctor). México: Universidad Autónoma Metropolitana; 2005.
26. Escandon CJ. Influencia del proceso de imbibición sobre el campo de temperatura en un medio poroso. México: IPN; 2007.
27. Dávila Nava J R. Estudio Experimental del Efecto de la Porosidad de Partícula sobre el proceso de secado en un lecho Fluidizado a Vacío Empleando Aire. Puebla, México: UDLAP; 2004.
28. Al-Nasrawy DK, Najat AD, Abdulhadi KJ. Study the effect of Kaolin addition on some physical and machanical propiedades of alpha-SiC powder. Tikrit Journal of Pure Science 2010; 15(1).
29. An American National Standard. Standard Test Methods for Apparent porosity, apparent specific gravity, and bulk density of grafite electrodes 2000.
30. Sorrentino JA. Valentino S. Caracterización de Medios Porosos Utilizando Fenómenos de Flujo. Caracas: UCV; 2002.
31. Gómez TB, Respaldiza M, Pardo R. Congreso Nacional de Arqueometría. España: Secretariado de publicaciones Universidad de Sevilla.

32. Spencer JN. Bodner GM. Rickard LH. Química: estructura y dinámica. 1 ed. México:compañía Editorial Continental; 2000.
33. Rodríguez P. San Martín E, González CG. Calorimetría diferencial de barrido y rayos-x del almidón obtenido por nixtamalización fraccionada. Sociedad Mexicana de Ciencia de Superficies y de Vacío 2001; 13.
34. Kalapounias AG. IR and Raman spectroscopic studies of sol-gel derived alkaline-earth silicate glasses. Bull. Mater. Sci. 2011; 34(2).
35. Jiménez MA. Beltrán MG. Aplicación de la calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) en la caracterización del aceite de oliva virgen. Grasas y aceites 2003; 54(4).
36. Sandoval AA. Rodríguez SE. Fernández QA. Aplicación del análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la caracterización de las modificaciones del almidón. Dayna 2005; 146(72).
37. Salvador Amador Nicolás. Preparación de matrices de liberación modificada de AINES fabricados por método Sol-Gel (Para obtener el título de Químico Farmacéutico Biológico). México: UNAM, 2012.
38. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10 ed. México: Secretaría de Salud.
39. McMurry John. Química orgánica. 5 ed. México: International Thomson Editores. 2001.
40. Secretaría de energía. 2012. <http://www.sener.gob.mx/webSener/portal/Default.aspx?id=1640> (accessed 13 de Febrero de 2013).

41. Klotz M, Ayrál A, Guizard C, Cot L. Tailoring of the porosity in sol-gel derived silica thinlayers. Bull. Korean Chem. Soc. 1999;20(8).
42. Neffati R, Rault J. Pore size distribution in porous glass: fractal dimension obtained by calorimetry. EUJ B 2001.
43. Sanatana Robles F. Técnicas Estadísticas (DOE, RSM y VRT) para el análisis de un modelo de simulación. (Tesis de Maestría) México:Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 2007.