



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA

**EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE CATALIZADOR Y
DEL SECADO DE MATRICES SOL-GEL EN LA
LIBERACIÓN DEL IBUPROFENO CONTENIDO EN LAS
MISMAS**

TESIS

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

PRESENTA:

ISABEL MACIEL GARCIA

**DIRECTOR DE TESIS
DR. VICENTE J. HERNÁNDEZ ABAD**

**ASESOR
M. EN C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ**

MÉXICO, D.F. JUNIO 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.

AGRADECIMIENTOS

A mis papás Lourdes y Pepe, por apoyarme en cada momento durante toda mi vida académica, ya que sin su apoyo hubiera sido muy difícil cumplir este sueño, así como también por sus incontables enseñanzas que sin duda alguna han forjado gran parte de lo que soy.

A mis hermanos Carolina e Israel que me han enseñado a disfrutar cada momento que pasa en mi vida, cuidando y defendiendo lo que más quiero, sin importar que tan difícil pudiera ser, sin olvidar el sonreírle a la vida.

A mi primo Armando, que lo considero mi hermano, por apoyarme en todo momento ya sea bueno o malo y siempre sin dejar la fiesta a un lado.

A Maco que es un ejemplo a seguir y que me acompaña cada día en mis pensamientos.

A toda mi familia por sus enseñanzas, cariño, afecto, paciencia y sobre todo confianza que han puesto en mí.

A mi segunda familia Raque, Esther, Pao, Ale, Vico, que me brindaron la oportunidad de tenerlas en mi vida como amigas casi hermanas, disfrutando y aprendiendo siempre de sus grandiosas y curiosas cualidades, sin importar distancias ni tiempos.

A Arturo por haberme apoyado haciéndome crecer en lo académico y en lo personal lo cual marcó mi vida.

A Nadia que sin dudarlo el trabajo de la tesis no hubiera sido tan divertido, por esas charlas interminables en el laboratorio, por su apoyo, su forma tan sencilla de disfrutar la vida, por enseñarme a que se puede caer mil veces, pero lo que importa es como te levantas y aprendes a sostenerte. A Mariana por sus consejos, apoyo y cariño incondicional.

A Ari, Abril, Tania, que siempre me enseñan que la vida tiene su lado alocado, inesperado, divertido y que siempre hay que recibirlo con una enorme sonrisa, a Chucho que me ha brindado su cariño y apoyo en este camino.

A el doctor Vicente Hernández Abad, la maestra Elizabeth Sánchez y a la maestra Cynthia Espinosa, que me dieron la oportunidad de llevar a cabo mi tesis con ellos, dejando un sin fin de enseñanzas tanto profesionales como personales.

A mis compañeros del LIF que aprendí muchas cosas de cada uno en los largos días de trabajo, a las deliciosas comidas y agradables momentos juntos.

A la grandiosa UNAM por haberme dado la oportunidad de pertenecer a ella y sin dudarlo por darme una de las mejores experiencias que eh tenido en mi vida.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

1 ÍNDICE DE FIGURAS	6
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. MARCO TEÓRICO	8
3.1. PROCESO SOL-GEL	8
3.2. FACTORES QUE AFECTAN AL PROCESO SOL-GEL	16
3.3. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	20
3.3.1. ANTECEDENTES.....	20
3.3.2. FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	21
3.3.3. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB).....	21
3.3.4. APARATOS	22
3.3.5. MEDIO DE DISOLUCIÓN	25
3.3.6. CALIBRACIÓN	27
3.4. IBUPROFENO	29
3.4.1. Sinónimos.....	29
3.4.2. Fórmula desarrollada	29
3.4.3. Fórmula condensada.....	29
3.4.4. Peso molecular.....	29
3.4.5. Propiedades fisicoquímicas.....	30
3.4.6. Dosis y vía de administración.....	30
3.4.7. Propiedades farmacocinéticas.....	30
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
5. OBJETIVOS	32
5.1. OBJETIVO GENERAL	32
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6. HIPÓTESIS	33
7. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	34
7.1. TIPO DE ESTUDIO	34
7.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
7.2.1. MATERIAL.....	34
7.2.2. EQUIPOS E INSTRUMENTOS	34
7.3. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROYECTO	36
7.3.1. FABRICACIÓN DE MATRIZ.....	37
7.3.2. VALORACIÓN DE MATRICES	39
7.3.3. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD	40

7.3.4. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA	41
7.3.5. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	42
7.3.6. DISOLUCIÓN.....	43
8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	48
8.1. VALORACIÓN	48
8.3. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA	51
8.4. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	57
8.5. EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	60
9. CONCLUSIONES.....	68
10. SIGLAS.....	69
11. REFERENCIAS.....	70

1 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Estructura química de TEOS	9
Figura 2.- Visión de los pasos durante el proceso sol-gel así como algunas aplicaciones	9
Figura 3.- Formación de anillos y cadenas por monómeros bifuncionales.	13
Figura 4.- Esquema representando una sección de una matriz de sílica	15
Figura 5.- Elemento de agitación de paleta.	23
Figura 6.- Ejemplo de dispositivo.	25
Figura 7.- Estructura química del Ibuprofeno.	29
Figura 8.- Cromatograma de una muestra de Ibuprofeno (40 mg/mL).	48
Figura 9.- Cromatograma de una muestra de matriz sol-gel con Indometacina como estándar interno.....	49
Figura 10.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado ambiente.	52
Figura 11.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado ambiente.	53
Figura 12.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado por corriente de aire.	54
Figura 13.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado por corriente de aire.	55
Figura 14.- Termograma de la calibración del calorímetro usando indio como estándar (120 a 180 °C, 10 °C/min).	57
Figura 15.- Termograma de una muestra de Ibuprofeno (30 a 200 °C, 10 °C/min).	58
Figura 16.- Termograma de una muestra de matriz sol-gel con catalizador HCl 1M Secado ambiente (30 a 200° C, 10 °C/min).	59
Figura 17.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado ambiente. ...	61
Figura 18.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado ambiente. 62	
Figura 19.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado por corriente de aire.....	62
Figura 20.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado por corriente de aire.....	63
Figura 21.- Gráfica en la que se muestran todos los perfiles de disolución de matriz sol-gel analizados... 64	

2. INTRODUCCIÓN

Con el paso de los años, los procesos para la elaboración de cerámicas han ido evolucionando así como dando nuevos giros en sus objetivos, como fue en el caso del método sol-gel, el cual se conoce desde los años 60. Aunque el primer alcóxido fue sintetizado en 1846, fue en los años 60 y 70 del siglo XX cuando en la industria de la cerámica se comienza a interesar en los geles para obtener óxidos.¹

Al inicio de la década de los 70, Levene y Thomas en 1972 así como Dislich en 1971, mediante trabajos individuales lograron obtener vidrios a partir de la hidrólisis y condensación controlada de alcóxidos², siendo un acontecimiento radical para el desarrollo tecnológico, pues se lograban obtener a partir del proceso sol-gel una gran variedad de materiales como por ejemplo fibras, partículas, esferas, entre otras, con un sin fin de aplicaciones en las áreas tecnológicas, es un método por el que se pueden sintetizar sólidos de alta pureza y homogeneidad a escala molecular.

El método sol-gel tiene como característica básica que es un procedimiento para obtener material cerámico a temperaturas bajas (25-80 °C aproximadamente), lo que es de suma importancia pues ahora se puede trabajar con sustancias las cuales no eran estables a una cierta temperatura o principios activos que presentarían degradación a temperaturas mayores. La temperatura es un factor muy importante, debido a que va a modificar las propiedades de cristalización, sinterizaciónⁱ, viscosidad en materiales de vidrio y cerámicos, con este método se puede jugar con dichas propiedades.

Este proceso consta básicamente y a grandes rasgos de los siguientes pasos: preparación del sol, gelificación del sol en un molde, secado, cocción y sinterización.³

En este proyecto se modificaron los factores de secado y concentración de catalizador, en la fabricación de matrices sol-gel, para establecer si existen o no diferencias significativas en la liberación del fármaco a partir de las mismas.

ⁱ Proceso que permite el enlace de las partículas cuando estas se activan por los procesos de difusión a alta temperatura.⁴

3. MARCO TEÓRICO

3.1. PROCESO SOL-GEL

El proceso sol-gel es un método de síntesis, el cual permite la obtención de partículas finas de tamaño uniforme, con un esqueleto de óxido, a partir de precursores moleculares como lo son los alcóxidos metálicos, por medio de reacciones químicas como: hidrólisis y condensación polimérica, a bajas temperaturas.

Para entender mejor el tema es necesario recordar conceptos básicos como el de coloide, que es una suspensión en la cual la fase dispersa es muy pequeña ($\sim 1 - 1000$ nm) en la cual, las fuerzas gravitatorias son despreciables y las interacciones son dominadas por fuerzas de corto alcance, como atracción de enlace de van der Waals y cargas superficiales.ⁱⁱ La inercia de la fase dispersa es pequeña, probablemente presenta movimiento Browniano (o difusión Browniana).ⁱⁱⁱ

Un sol es una suspensión coloidal de partículas en un líquido ⁵ y un gel es una sustancia que tiene un esqueleto sólido tridimensional continuo que encierra una fase dispersa líquida, en dimensiones coloidales, dicha continuidad le brinda elasticidad al gel. ¹

Tradicionalmente, se entendía como producto cerámico cualquier pasta a base de materia terrosa, a la que por su propiedad plástica se imprimían formas en húmedo, y tras secar al aire, con ayuda del calor se producía la pérdida de plasticidad dejando inalterada la forma moldeada, actualmente es más utilizado el concepto aportado por Korach, quien define a un producto cerámico como cualquier manufacturado, esencialmente compuesto de materia sólida, inorgánica, no metálica, conformada en frío y consolidada por el calor. ⁴

Los alcóxidos metálicos que van a fungir como precursores en el proceso sol-gel, forman parte de la familia de los compuestos metal-orgánicos los cuales tienen un ligando orgánico unido a un metal o átomo metaloide.

ⁱⁱ Fuerzas de Van der Waals: aquellas que existen entre moléculas de un compuesto no polar, en donde cada átomo tiene con respecto a otros ya sea en otra molécula o en la misma un tamaño efectivo, denominado radio de Van der Waals. ⁷

ⁱⁱⁱ Movimiento Browniano: las micelas o iones se desplazan y chocan unas contra otras constantemente dando lugar a la asimilación selectiva de unas sustancias por otras al ponerlas en contacto, quedando eléctricamente adheridas para formar los compuestos si el signo eléctrico es opuesto. ⁸

Probablemente el ejemplo más estudiado es el tetra etil orto silicato (TEOS)⁵ del cual se puede observar su estructura química en la figura 1, una característica importante de la polimerización del TEOS es la competencia que existe entre los procesos de hidrólisis, condensación y separación de fase.

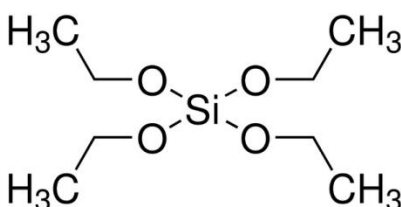


Figura 1.- Estructura química de TEOS⁶

Durante el proceso sol-gel, básicamente se describen cuatro etapas:

- Desarrollo de la disolución coloidal de precursores (suspensión estable de partículas de tamaño inferior a 1 nm)
- Gelificación de la disolución por diferentes técnicas: envejecimiento, cambios de la concentración, adición de un electrolito desestabilizante
- Secado
- Calcinación

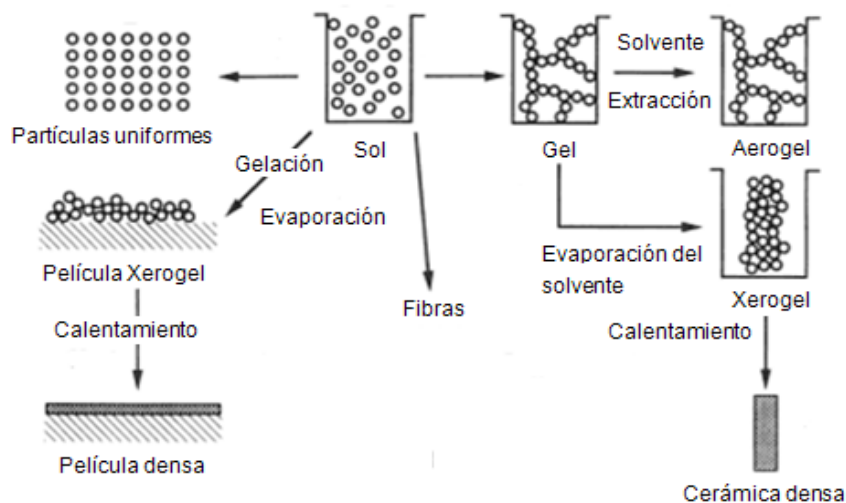


Figura 2.- Visión de los pasos durante el proceso sol-gel así como algunas aplicaciones⁵.

3.1.1. REACCIONES QUÍMICAS IMPLICADAS

Se pueden describir dos rutas de síntesis dependiendo de si el precursor utilizado es una disolución acuosa de una sal inorgánica o un alcóxido disuelto en un disolvente orgánico. Los metales de transición (Zr, Ti) son comúnmente utilizados como precursores en procesos sol-gel, los alcóxidos metálicos son muy reactivos en presencia de grupos OR altamente electronegativos, que estabilizan al metal (M) en su estado de oxidación más alto y lo hacen muy susceptible al ataque nucleofílico.

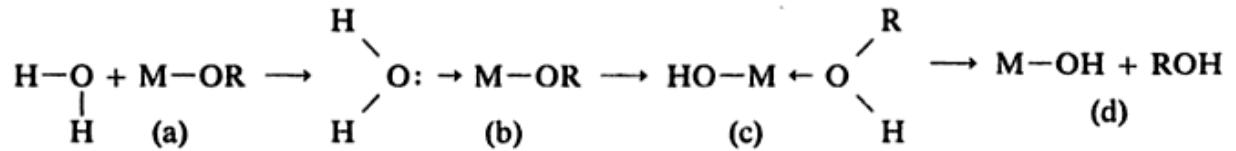
Sus propiedades son determinadas no solo por la electronegatividad del metal, sino también por la naturaleza del radical, esto es la ramificación y la acidez del alcohol correspondiente que le provee varias propiedades.

Los metales de transición a menudo exhiben varias coordinaciones estables e insaturadamente, son capaces de expandir su coordinación vía olación, oxolación, puentes alcóxidos u otros mecanismos nucleofílicos de asociación, para metales coordinadamente saturados en la ausencia de catalizador, la hidrólisis y la condensación se realizan por mecanismos de sustitución nucleofílica, que implican adición nucleofílica seguida de la transferencia de protones de la molécula por atacar a un alcóxido o hidroxilo ligando en el estado de transición y la eliminación de las especies protonadas ya sea como el alcohol (Alcoxolación) ó agua (oxolación) ⁵.

En la adición de agua ó mezcla de agua y alcohol en la solución de alcóxidos en solventes orgánicos, ocurre un ataque nucleofílico por la molécula del agua al átomo del metal positivo, dejando un estado intermedio debido al cambio del protón de la molécula del agua al átomo del oxígeno cargado negativamente de la molécula vecina del M-OR.

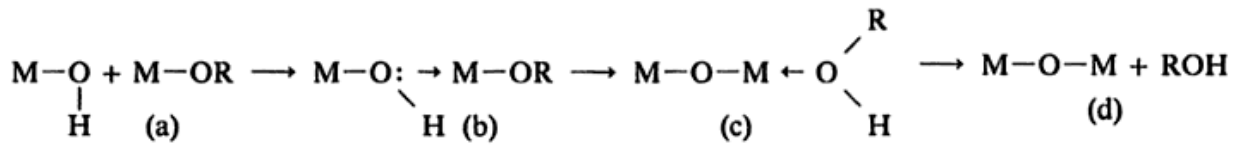
La termodinámica de la reacción está determinada por el qué tan nucleofílico es el grupo que está atacando, inmediatamente después los grupos hidroxilo son introducidos en la esfera coordinada del átomo metálico, para llevarse a cabo la condensación.

1) HIDRÓLISIS

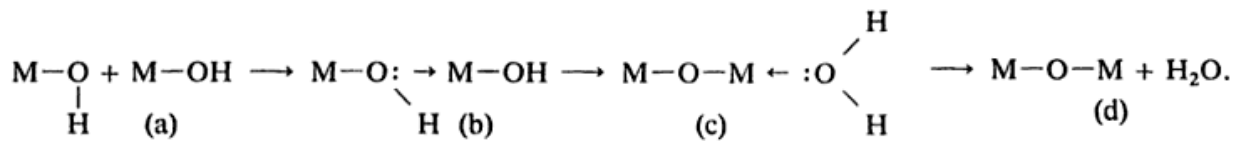


2) CONDENSACIÓN

-Alcoxolación



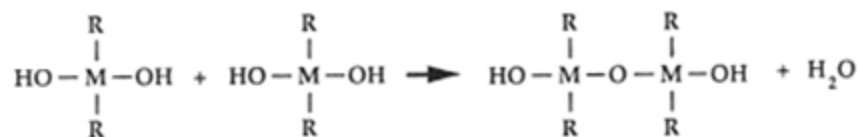
-Oxolación



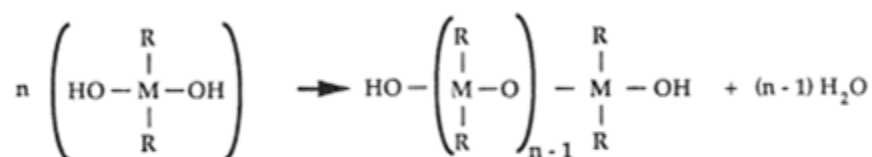
Durante la condensación se liberan pequeñas moléculas, pudiendo ser agua ó alcohol. Este tipo de reacción puede continuar construyendo largas cadenas que contienen moléculas de silicio por el proceso de polimerización. Un polímero es una enorme molécula (macromolécula) formada por muchos monómeros, los cuales son capaces de formar al menos dos enlaces. El número de enlaces que un monómero puede formar es llamado funcionalidad f , los monómeros típicos de óxido son bifuncionales $f=2$, trifuncionales $f=3$ o tetra funcionales $f=4$, cualquiera puede ser llamado poli funcional (f arbitrariamente).

Considerando un átomo metálico como M, con cuatro ligandos, $MR_2(OH)_2$, de los cuales 2 son no reactivos, grupos R y dos son reactivos, hidroxilos lábiles, dicho compuesto solo puede polimerizar en cadenas lineales o anillos como se muestra en la figura 3. Si una unidad poli funcional con $f>2$ se presenta, las cadenas pueden ser unidas por enlaces entrecruzados para formar una estructura tridimensional .⁵

Dímero



Cadena



Anillo

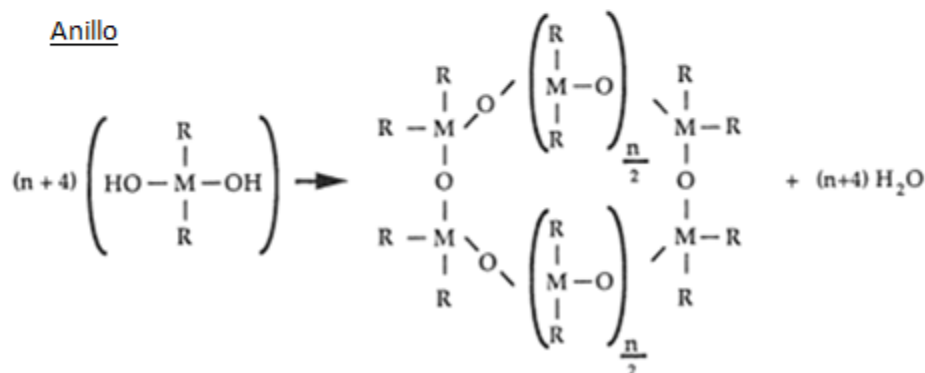


Figura 3.- Formación de anillos y cadenas por monómeros bifuncionales. ⁵

El grado de hidrólisis y condensación puede estar regulado por el pH del agua utilizada en la hidrólisis (debido a la adición de ácidos o bases). El rol de la catálisis ácida se encuentra en la rápida protonación de los grupos OR cargados negativamente, por grupos H_3O^+ , por lo tanto la transferencia de protones y eliminación de moléculas ROH no limitan el grado de hidrólisis, esto solo permite la sustitución teórica de todos los grupos OR.

Sin embargo, grupos OH son formados en su mayoría al final de las cadenas, esto da como resultado la formación de polímeros lineales. En un medio fuertemente ácido la condensación es disminuida, la protonación de los grupos hidroxilo comienza y resulta la formación de hidrocomplejos.⁹

La formación de enlaces no se detiene en el punto de gelificación, el término envejecimiento se aplica al proceso de cambio en la estructura y propiedades del gel que se da al transcurrir tiempo después de la gelificación, como son nuevas reacciones adicionales de hidrólisis y re esterificación, la viscosidad de los alcóxidos va a depender del tamaño y la ramificación de los grupos alquílicos así como también el grado de asociación molecular de los mismos. Bien es sabido que los productos altamente polimerizados son más viscosos que las moléculas monoméricas u oligoméricas más pequeñas, pero es difícil establecer un parámetro general para definir los valores de viscosidad de las mismas. Durante la gelación, la viscosidad incrementa gradualmente.

La viscosidad de una solución del alcóxido, depende de:

- Tipo de solvente
- Cantidad de solvente
- Cantidad de alcóxido disuelto
- Posible interacción entre ambos¹⁰
- Tipo de secado

Y posteriormente al tratamiento térmico adecuado para conseguir el óxido metálico deseado.

Otro parámetro importante que va a determinar la morfología es el volumen relativo de la fracción de la fase líquida, la cual va a convertirse en macro poros después de secarse, con una excepción en la cual la fase líquida mayoritaria está compuesta por una mezcla de solventes. El volumen de fracción del solvente se convierte en un parámetro crucial para determinar el volumen del poro y la conectividad general del esqueleto(estructura) del gel obtenido; con una opción apropiada de estos parámetros de la reacción el tamaño del poro del gel puede ser seleccionada con una flexibilidad alta.¹¹

Durante el envejecimiento, un gel no es estático, ya que continúan ocurriendo simultáneamente reacciones de hidrólisis y condensación así como la remoción del solvente causado por el encogimiento del gel y también pudiendo ocurrir una disolución y re precipitación de las partículas. Durante esta etapa se producen varios fenómenos: poli condensación, polimerización continua, decrecimiento irreversible del área superficial, cambios de fase, cambios en el tamaño de poro y la porosidad, el proceso de desecación de un material poroso, puede ser dividido en varios periodos:

-El primero, es el del encogimiento del cuerpo por una cantidad igual al volumen del líquido que se va evaporando y la interfase del líquido-vapor permanece en la superficie exterior del cuerpo.

-El segundo periodo, comienza cuando el cuerpo va a endurecerse por encogimiento y el líquido retrocede en el interior. Aun cuando el aire llena los poros, una película líquida continua fluye al exterior; así la evaporación continúa ocurriendo en la superficie del cuerpo. Eventualmente el líquido va a ser aislado y la desecación puede proceder solo por evaporación del líquido dentro del cuerpo y por difusión del vapor por fuera.

La sinéresis es el encogimiento del esqueleto del gel; la formación de enlaces o la atracción entre las partículas induce a una contracción del esqueleto y a la expulsión de líquidos de los poros, se lleva a cabo una polimerización continua, para después entrar en la etapa de engrosamiento, la estructura de una parte de la matriz se puede observar en la figura 4.

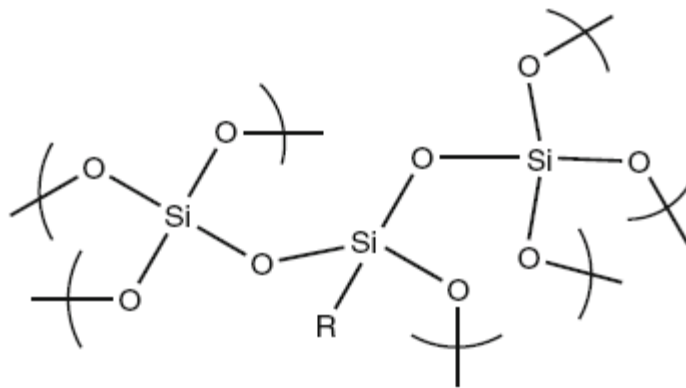


Figura 4.- Esquema representando una sección de una matriz de sílica .¹²

3.2. FACTORES QUE AFECTAN AL PROCESO SOL-GEL

Como ya se ha mencionado existen muchas variables que influyen en el proceso sol-gel, una de ellas es la velocidad con la que se lleve a cabo la hidrólisis, que va a modificar la velocidad de condensación afectando el resultado del proceso (Tabla 1).

Tabla 1.- Influencia de las velocidades relativas de hidrólisis y condensación en la estructura del gel.

Velocidad de hidrólisis	Velocidad de condensación	Resultado
Lenta	Lenta	Coloide/sol
Rápida	Lenta	Gel polimérico
Rápida	Rápida	Gel coloidal/precipitado gelatinoso
Lenta	Rápida	Precipitación controlada

Al trabajar en específico con TEOS, cuando éste ha sufrido una primera hidrólisis, pueden ocurrir diferentes situaciones:

- Conducir a una segunda hidrólisis,
- Reaccionar con otro monómero para producir un dímero y/o
- Precipitar para formar una fase separada (generalmente en forma de partículas coloidales)

El que transcurra un proceso u otro estará gobernado por las cinéticas y termodinámicas de los procesos que compiten. Los grupos silanoles (-Si-OH) son muy poco solubles en un disolvente agua/alcohol, mientras que los grupos etóxido (-Si-OC₂H₅) son bastante solubles. Así, si los grupos silanoles se condensan muy rápidamente, los polímeros pueden permanecer en disolución.

Por el contrario, si la velocidad de condensación es lenta, las especies hidrolizadas pueden acumularse y dar lugar a separación de fase.

Los catalizadores ácidos o bases pueden influir en las velocidades de hidrólisis y en la estructura del producto condensado, los ácidos sirven para protonar a los grupos alcoxi cargados negativamente promoviendo la cinética de la reacción mediante la producción de buenos grupos salientes, eliminando el requisito para la transferencia del protón dentro del estado de transición.

La hidrólisis es el primer paso que ocurre, convirtiendo los grupos alcóxidos en grupos hidroxilo.

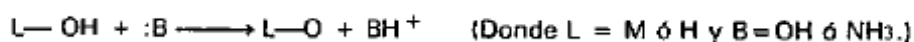
- En presencia de ácido ($[HCl] \approx 1 \times 10^{-3}$), las constantes de equilibrio de hidrólisis no cambian significativamente según el grado de extensión de la misma. Como este tiene una función de catalizador la concentración de ácido no ejerce influencia aparente en las constantes de equilibrio de la hidrólisis.

En principio, a concentraciones muy altas de ácido, la protonación del silanol y la formación de catión silicio pueden llegar a ser importantes y alterar el equilibrio de hidrólisis. Sin embargo, no existe evidencia de una concentración significativa de tales cationes en presencia de una concentración moderada de ácido (niveles de hasta $[HCl]=1 \times 10^{-2}$ M). La entalpia de la hidrólisis es pequeña, de modo que las constantes de equilibrio serían insensibles a la temperatura.

Algunos autores han demostrado que, en presencia de ácido $[HCl]=1 \times 10^{-2}$ M, la condensación puede ocurrir entre dos grupos silanoles (produciendo agua). En sus experimentos, la cantidad de agua utilizada estuvo limitada ($[H_2O]/[TEOS] < 0.5$), de modo que el equilibrio entre las especies monoméricas parcialmente hidrolizadas se consiguió rápidamente, consumiéndose toda el agua. La velocidad inicial de formación del dímero y las correspondientes concentraciones de hidroximonómero y de grupos etóxido variaban según el contenido de agua y por tanto el grado de hidrólisis del monómero.

A altas concentraciones de ácido $[HCl]=5 \times 10^{-2}$ M a las cuales la dimerización ocurre rápidamente, el equilibrio entre el monómero de TEOS y el dímero se alcanza rápidamente. En disoluciones con concentración muy baja de ácido $[HCl] \leq 10^{-4}$ M y en disolución básica, es difícil observar la dimerización del TEOS.

La polimerización de los silanoles es claramente reversible en disoluciones acuosas neutras y básicas¹ y en condiciones alcalinas se producen nucleófilos fuertes via la desprotonación del ligando hidroxilo:



La cinética de condensación es, sistemáticamente promovida bajo las condiciones básicas. Así la condensación básica debe conducir a cadenas ramificadas en lugar de grandes cadenas lineales, produciendo especies más compactas, altamente ramificadas. ¹³

Otro punto importante es el secado, la transformación del gel húmedo en un gel monolítico seco, conlleva problemas, debido a que la eliminación del disolvente y la eliminación de los residuos orgánicos pueden hacer variar el encogimiento y el tamaño del poro. Sin embargo la eliminación del disolvente bajo condiciones supercríticas (aerogel) mediante procesos térmicos apropiados o por el uso de aditivos durante la síntesis se puede resolver estos problemas, se utiliza incrementos de temperatura y presión por arriba del punto crítico, existe también los xerogeles que son obtenidos por la evaporación del solvente y agua, mientras que el líquido es evaporado, la estructura del gel es colapsada. Por lo anterior, es de suma importancia el tipo de secado que se le llevará a cabo. ¹

Las tensiones capilares se hacen presentes cuando los meniscos gas-líquido aparecen en las fronteras del poro, durante el proceso de evaporación del líquido del mismo, incluso cuando los enlaces siloxano de la estructura tienen aproximadamente un 50% de carácter covalente, esto hace que sean mucho más capaces de resistir a los efectos de evaporación que otros geles de óxido.

Existen tres tipos o rutas principales para el secado, lo cual también depende del producto final que se desea o pretende obtener:

- Secado por congelación (se requiere pasar el punto triple)
- Evaporación (implica cruzar la curva de equilibrio líquido-gas)
- Secado supercrítico (se requiere pasar el punto crítico)

En general el secado por congelación y evaporación aplica a los geles de sílica finamente nanoestructuradas. La liofilización da lugar a piezas agrietadas o incluso polvo como producto.

La densificación durante la evaporación, es debida a la condensación del resto de las especies reactivas de sílice, cuando se someten a tensiones capilares, los grupos hidroxilo y /o alcoxi que inicialmente se encuentran distantes, pueden llegar a encontrarse muy cerca el uno del otro, lo cual causa una reacción y genera nuevos enlaces siloxano, lo que conduce a una contracción irreversible debido a la flexibilidad inherente de las cadenas de sílice.

3.3. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

3.3.1. ANTECEDENTES

La absorción de un fármaco desde la forma de dosificación tras la administración oral, va a depender de la liberación del principio activo de la misma, la disolución del principio activo bajo las condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

Debido a la importancia de estos puntos, la disolución in vitro es relevante para la predicción del rendimiento que tendrá de manera in vivo. Se llevan a cabo pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la calidad también de la forma farmacéutica lote a lote; guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurara la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación y que en la mayoría de estos puntos se van a evaluar durante este trabajo. ¹⁴

Disolución es el proceso por el cual se obtiene una mezcla de dos o más sustancias con resultado homogéneo, conformada por un soluto y un solvente. ¹⁵

Perfil de disolución de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

Se encuentra el método general, como referencia en distintas organizaciones reconocidas y estandarizadas como lo es en la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) como el MGA0291, en la USP (Farmacopea de los Estados Unidos Americanos), en la farmacopea europea y en la farmacopea japonesa. ¹⁶

3.3.2. FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Existen varios factores que van a tener una gran influencia sobre la velocidad de disolución de un principio activo a partir de su forma farmacéutica, y que es de suma importancia tener en cuenta para poder establecer las características del estudio in vitro y así tratar de asegurar su efectividad.

- Factores debidos al fármaco
- Factores debidos a la formulación
- Factores debidos al proceso de fabricación
- Factores debidos a el procedimiento de la prueba in vitro

3.3.3. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB)

En 1995 Amidon y colaboradores propusieron y posteriormente sometieron a consideración de las agencias reguladoras, un sistema de clasificación biofarmacéutica de formas de liberación inmediata y el fundamento teórico de posibles correlaciones entre disolución y absorción. ^{17,18}

Ese sistema sigue teniendo un uso importante actualmente, sirve para clasificar a los fármacos dentro de sus cuatro categorías, basados en la solubilidad y permeabilidad de cada uno, esta clasificación es la siguiente.

Tabla 2.- SCB. ^{17,18}

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Según sean la solubilidad y permeabilidad del fármaco, definirá cual es el proceso de absorción, así como también permitir las especificaciones de disolución in vitro y proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación in vivo- in vitro (IVIVC) exitosa.¹⁹

La solubilidad de un fármaco, se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco, en 250 mL de solución amortiguadora ajustada a un pH de entre 1.0 y 8.0. Se considera que un principio activo es altamente soluble, cuando el volumen de solubilidad de la solución es menor o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos, con un grado de absorción mayor al 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.¹⁹

El ibuprofeno, está incluido de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad en la clase II, junto con otros fármacos que presentan baja solubilidad y alta permeabilidad. En 1998 Dressman, dijo que es casi seguro que la principal limitación para la absorción oral de fármacos de clase II es la velocidad de disolución.⁷

3.3.4. APARATOS

En este trabajo se utiliza el aparato 2 (con paletas). Existen varios aparatos, los más comúnmente utilizados son el aparato 1 (aparato con canastilla) y aparato 2 (aparato con paleta) estos aparatos están bien normalizados en todo el mundo. Así también existen otros aparatos; aparato 3 (cilindro oscilante), aparato 4 (celda de flujo), aparato 5 (paleta sobre disco), aparato 6 (cilindro rotatorio), aparato 7 (Disco reciprocante).

A continuación se describe el aparato utilizado en este proyecto.

Aparato 2 (con paletas)

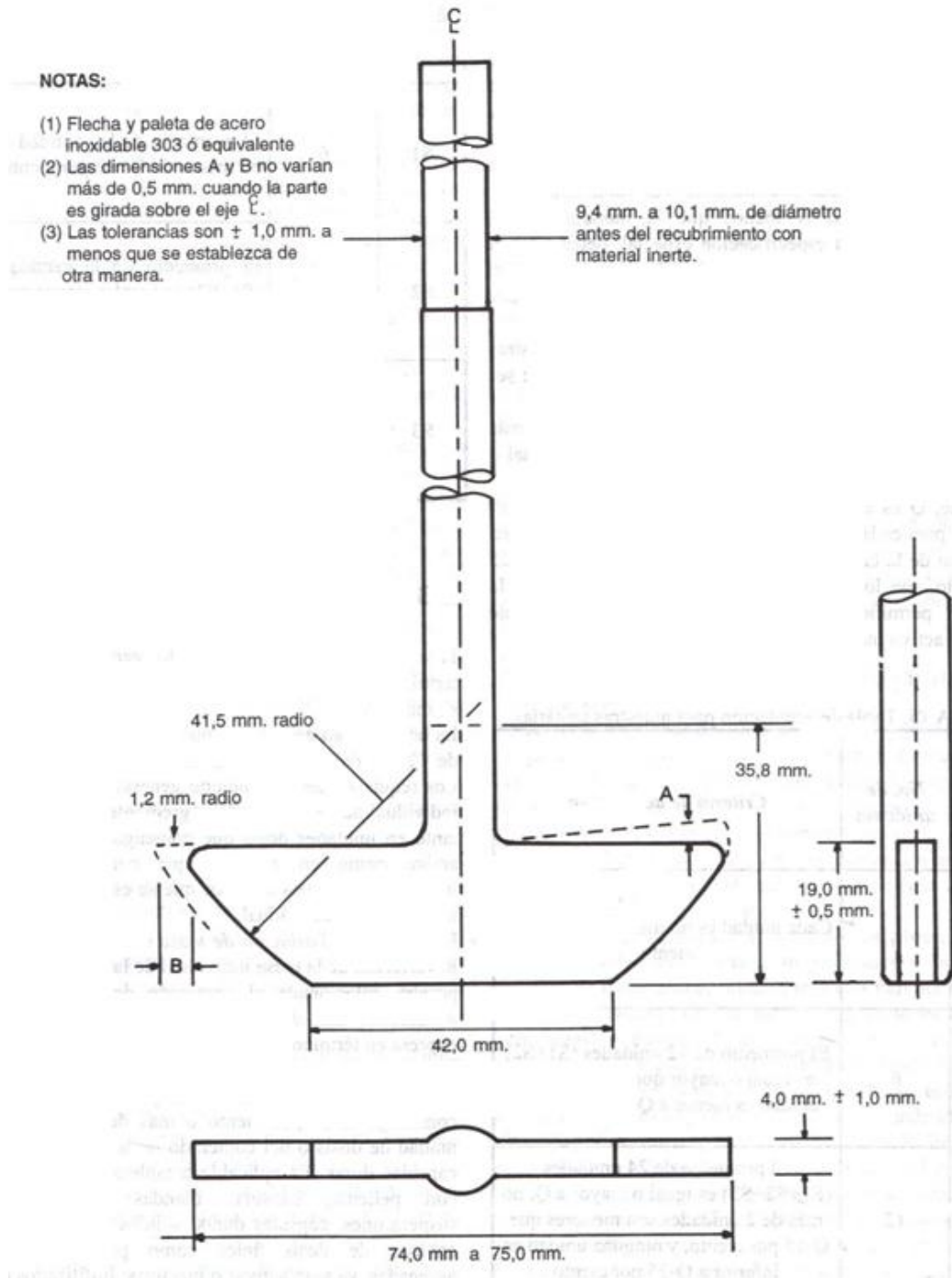


Figura 5.- Elemento de agitación de paleta. ¹⁴

CONSTA DE:

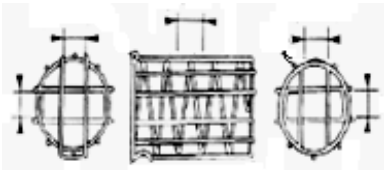
-Baño de agua o chaquetas de calentamiento

-Seis unidades de prueba constituidas cada una por:

- Vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa
- Eje transmisor
- Regulador de velocidad de rotación
- Paleta

Tabla 3.- CARACTERÍSTICAS DEL APARATO 2 (CON PALETAS).¹⁴

Vaso	
Material	Vidrio o de material inerte y transparente (existen vasos de borosilicato, opacos, actinados, entre otros).
Forma, fondo , dimensiones y capacidad	Cilíndrica y fondo semiesférico, de 160 mm a 210 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno, capacidad para 1000 mL.
Tapa	Ajustar para introducir Muestreadores y termómetros.
Baño de agua que lo rodea	Debe estar muy bien ajustado dentro de este, y debe de mantener la temperatura a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ permitiendo la visualización del procedimiento.
Eje transmisor	
Material	Acero inoxidable tipo 316.
Rotación	Giro suave sin bamboleo, velocidad constante a lo especificado.
Dimensiones y localización	9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, colocar en el centro del vaso, no quedar a mas de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Paleta	
	<p>Compuesta por un aspa(metálica o de otro material inerte adecuado) y un eje(forman una unidad pueden estar recubiertos de un material inerte adecuado)</p> <p>Hélice agitadora de 4 mm ± 1 mm de espesor y de 19 mm± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 mm ± 1.0 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42 mm ± 1.0 mm y de 74.5 mm ± 0.5 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo.</p> <p>La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 mm± 1.0 mm. la línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte,</p> <p>Mantener una distancia durante la prueba de 25 mm ± 2.0 mm entre la orilla inferior de la propela y el fondo del vaso.</p>
Dispositivo para muestra	<p>Se puede utilizar para que la muestra se mantenga en el fondo del vaso y evitar que flote, debe estar validado su funcionamiento, de material no reactivo.</p> <p>Puede ser un alambre resistente a los ácidos dando un par de vueltas a la forma farmacéutica para evitar que floten.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">Figura 6.- Ejemplo de dispositivo. ¹⁴</p>

3.3.5. MEDIO DE DISOLUCIÓN ^{14,19}

Una prueba de disolución debería realizarse bajo condiciones fisiológicas, pero no es necesario aferrarse a estas condiciones, sino que también se puede basar en las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones ambientales a las cuales puede estar expuesta la forma de dosificación tras la administración.

Los volúmenes utilizados para estos pueden variar, por lo general los utilizados son de 500, 900 ó 1000 mL, teniendo en cuenta que se debe de utilizar el medio como está especificado en la monografía individual. El volumen que está especificado, se refiere a mediciones realizadas entre 20° C y 25° C.

Se utilizan medios acuosos con una variedad de valores de pH de 1.2 a 6.8, cuando se simulan fluidos intestinales y gástricos se debe considerar lo siguiente:

-Fluido intestinal:

Medio de disolución con pH de 6.8, se justificará un pH más alto caso por caso, por lo general el pH del medio no deberá excederse de 8.0.

-Fluido gástrico:

Medio de disolución con pH de 1.2 sin enzimas.

Para los dos, se debe evaluar el utilizar o no, enzimas caso por caso y será claramente justificada. Cuando se especifica utilizar agua o un medio con un pH inferior a 6.8, se puede utilizar el mismo agregando pepsina purificada de forma que la actividad resultante sea igual o menor a 750 000 unidades por 1000 mL. Para medios con un pH igual o mayor a 6.8 se puede agregar pancreatina de forma que la actividad de proteasa sea de no más de 1750 unidades USP por 1000 mL.

El uso de agua como medio de disolución, no es tan común debido a que el pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua, durante la prueba debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Así también un medio hidroalcohólico no es recomendable.

Se recomienda usar un agente surfactante como lauril sulfato sódico, para fármacos insolubles en agua o poco solubles en agua, después de haber sido evaluada la necesidad de su uso así como justificarlo claramente.

Si el medio de disolución es una solución amortiguada, ajustar el pH al valor indicado con una aproximación de 0.05 unidades respecto del pH indicado en la monografía individual.

La presencia de los gases disueltos en el medio de disolución puede causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba, por lo que se debe de eliminar antes de iniciarla. ^{14,19}

3.3.6. CALIBRACIÓN

Es de suma importancia la evidencia documentada de la calibración del aparato, la cual debe ser realizada por personal capacitado y entrenado así como con una serie de herramientas e instrumentos, cuya calibración y funcionamiento, sean trazables a un patrón de referencia ya sea nacional o internacional mediante un certificado de calidad, o en su caso, un documentación de un laboratorio acreditado.

Tabla 4.-Calibración de variables mecánicas .^{14, 16}

Variable	Especificación
Nivelación de la placa soporte de vasos	$\leq 0.5^\circ$
Verticalidad del vástago o flecha	$\leq 0.5^\circ$
Verticalidad del vaso	$\leq 1.0^\circ$
Altura del elemento de agitación	25 ± 2 mm
Centrado del vástago o flecha	≤ 2 mm por rotación de 360°
Bamboleo u oscilación de la canastilla	≤ 1.0 mm
Velocidad de rotación del dispositivo de agitación	2 rpm o 4% el que resulte mayor
Vibración a 100 rpm	0.0025 mm a < 200 Hz
Desgasificación del medio de disolución	Sin especificación
Volumen del medio	$\pm 1\%$ del especificado
pH del medio	± 0.5 unidades del especificado
Equilibrio y temperatura del medio	± 0.5 °C Equilibrar a 37° C, no variar mas de 0.2 °C entre dos lecturas sucesivas dentro de un intervalo de 3 min
Muestra en canastilla y con paletas	Sin especificación
Tiempo de toma de muestra	La indicada en monografía $\pm 2\%$ expresada en segundos o minutos
Empleo de dispositivos de hundimiento y reposición del medio	Sin especificación

Tabla 5.-Variables funcionales para considerar y verificar. ^{14,16}

Variable	Especificación
Desgasificación del medio de disolución	Sin especificación
Volumen del medio	$\pm 1\%$ del especificado
pH del medio	± 0.5 unidades del especificado
Equilibrio y temperatura del medio	± 0.5 °C Equilibrar a 37° C, no variar mas de 0.2 °C entre dos lecturas sucesivas dentro de un intervalo de 3 min
Muestra en canastilla y con paletas	Sin especificación
Tiempo de toma de muestra	La indicada en monografía $\pm 2\%$ expresada en segundos o minutos
Empleo de dispositivos de hundimiento y reposición del medio	Sin especificación

3.4. IBUPROFENO

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis ^{16, 21}. Pertenece a la clase II por el SCB, es de solubilidad baja y permeabilidad alta.

3.4.1. Sinónimos

Ácido 2-(4-isobutilfenil) propanóico, Ácido benzenoacético, α -metil-4-(2-metilpropil), Ácido (\pm)-2-(*p*-isobutilfenil) propiónico.

3.4.2. Fórmula desarrollada

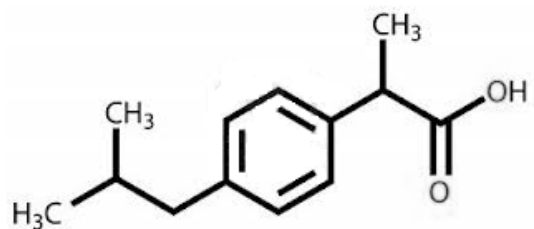


Figura 7.- Estructura química del Ibuprofeno. ¹⁶

3.4.3. Fórmula condensada

C₁₃H₁₈O₂

3.4.4. Peso molecular

206.28 g/mol

3.4.5. Propiedades fisicoquímicas

Longitud de onda en UV: 264 nm y 273 nm

pKa = 4.91

logP= 3.97

Solubilidad en agua 21 mg/L(a 25°)

Punto de fusión: 76-77 °C

3.4.6. Dosis y vía de administración

400-800 mg/6-8 h, vía oral.

3.4.7. Propiedades farmacocinéticas

Su máximo nivel plasmático se alcanza dentro de 1-2 horas después de ser ingerido. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y tiene una vida media de alrededor de 2-3 horas. Es excretado en orina principalmente como metabolitos y sus conjugados, el 1% es excretado en la orina como ibuprofeno inalterado y alrededor de 14% como ibuprofeno conjugado. Presenta una biodisponibilidad mayor al 80%.²²

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El método sol-gel, es de gran relevancia en diferentes áreas tecnológicas; con el paso del tiempo se ha ido mejorando y reorientando de acuerdo a las necesidades actuales.

En México, así como en otros países, aun no se ha desarrollado una normatividad que especifique cuáles son los parámetros en cuanto a seguridad así como para el uso adecuado de esta tecnología. Por otro lado, existe una amplia gama de aplicaciones en desarrollo, debido a que es un método muy manipulable para satisfacer necesidades “a medida” y con una diversidad de aplicaciones, aunado el ahorro de energía utilizada por las bajas temperaturas requeridas así como mínimas pérdidas y contaminación del aire, siendo esta última una razón en la actualidad, muy básica.

Básicamente, este proceso se lleva a cabo a partir, de una solución homogénea de alcóxidos, solvente, agua y un catalizador y mediante reacciones de hidrólisis y condensaciones se pueden obtener nuevos materiales, diseños únicos y morfologías moleculares de poro (tamaños de partícula hasta de orden nanométrico).

Una característica fundamental de este método, es que brinda la capacidad de mantener controlado su proceso de síntesis desde el tipo de precursor molecular, catalizador, tipo de secado, entre otros, hasta el producto final modificando la sub-estructura de los mismos mediante el control de la naturaleza y la cinética de las reacciones químicas que se hacen presentes.

En un estudio anterior se ha demostrado, por calorimetría diferencial de barrido, que las matrices sol-gel han logrado encapsular al ibuprofeno, al no presentar isoterma de fusión correspondiente al mismo.²³ El ibuprofeno es un AINE de clase II de acuerdo al SCB, el cual como ya se ha demostrado su eficacia terapéutica, tolerancia y seguridad, es considerado en este estudio como una opción viable para la elaboración de matrices sol-gel, al verificar la liberación controlada de la misma; minimizando la degradación y o pérdida del fármaco durante la administración.

Por lo que si se considera que, al modificar los parámetros de fabricación de las matrices sol-gel, esto va a repercutir en el producto final, es necesario conocer ¿Cuál es el impacto de la modificación del secado y la concentración del catalizador en la liberación de un principio activo de baja solubilidad a partir de matrices sol-gel que lo contienen?

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Conocer el impacto de la modificación de los factores de secado y concentración de catalizador en la liberación de ibuprofeno a partir de matrices sol-gel fabricadas con TEOS.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Conocer si hay diferencias en la liberación de ibuprofeno a partir de matrices sol-gel, fabricadas con dos concentraciones diferentes de catalizador (HCl 0.1M y 1M).

-Identificar qué tipo de secado es el adecuado, secado a condiciones ambiente o bajo corriente de aire, para controlar la liberación de ibuprofeno a partir de matrices sol-gel.

6. HIPÓTESIS

Mediante la modificación de los factores de fabricación de las matrices sol-gel de ibuprofeno, se obtendrán perfiles de disolución diferentes para cada uno, así se podrá elegir qué método de fabricación es el más efectivo para controlar la liberación del principio activo.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Experimental, descriptivo, prospectivo, transversal.

7.2. MATERIALES Y MÉTODOS

7.2.1. MATERIAL

Tabla 6.- Material

Material	Capacidad
Adaptador de termómetro	-----
Matraces aforados	10 ,25, 50 y 100 mL
Bureta	25 mL
Pipetas graduadas	1,5 y 10 mL
Pipetas volumétricas	1,2,3,5 y 10 mL
Probetas de vidrio	50 mL, 1000 mL
Tubos de ensaye	-----
Vaso para disolutor	900 mL
Reservorios de vidrio	100 mL
Vasos de precipitados	250,500,1000 y 2000 mL
Viales de vidrio	1 mL
Matraz balón de tres bocas con tapones	250 mL
Termómetro	-10 a 150 °C
Micro filtros de Nylon	-----
Muestreadores	10 mL
Pinzas dobles de presión	-----
Gradilla	-----
Soporte universal	-----
Agitador magnético	-----
Columna para HPLC hypersil GOLD	150x4.6 mm

7.2.2. EQUIPOS E INSTRUMENTOS

Tabla 7.- Equipos e instrumentos

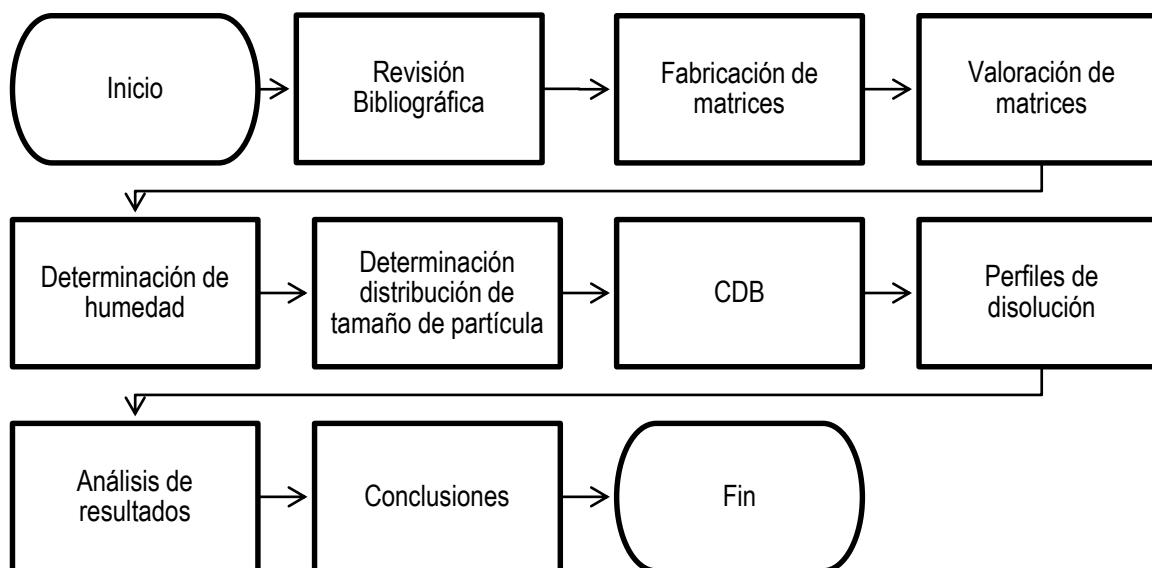
Equipos e instrumento	Marca	Modelo	Clave
Bomba de vacío	Gast	DOA-P740-HA	12428501F-036
Canastilla de calentamiento	-----	-----	-----
Millipore	Milli-Q	QFARDOOR1	2180846
Placa de calentamiento y agitación	Cimarec	-----	-----
Potenciómetro	METTLER TOLEDO		
Reóstato	S'taco energy	3PN1010	1222306
Micro balanza	Mettler	Mettler MTS	IF-056
Baño de ultrasonido	VWR	75D	2133784
Termo higrómetro	-----	-----	-----
Termo balanza	OHAUS	MB45	-----
Sistema integral de mezclado y tamizado	-----	-----	-----
Espectrofotómetro UV-visible	Varian	Cary 50-BIO	IF-036
HPLC	Varian Pro Star	410	2196250
-Inyector	Varian	M410	50321
- Bomba	Varian Pro Star	240	00871
- Detector	Varian Pro Star	325 LC	005093
Disolutor	VANKEL	VK 7500	W-11 20 ^a -04552

7.2.3. REACTIVOS Y MATERIA PRIMA

Tabla 8.- Reactivos y materia prima

Reactivo	Marca	Lote	Pureza
Ácido clorhídrico fumante	Merck	209353 R	Min 37%
Agua desionizada	THEISSIER	-----	-----
Alcohol etílico absoluto anhidro	JT.Baker	13118	99.99%
Tetra etil orto silicato	Aldrich Chemicals	MKKBK0937V	98%
Metanol	JT Baker	MO9CO2	99.96%
Fosfato monobásico de potasio	JT Baker	GI3C22	99.50%
Ibuprofeno	USP	IBIG821	97-103%
Fosfato dibásico de potasio	JT Baker	B14C13	99.90%
Indometacina	RETECMA	TO4-021	-----

7.3. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROYECTO



7.3.1. FABRICACIÓN DE MATRIZ

- Para la fabricación de matrices se montó un sistema de agitación y calentamiento con lo siguiente:
 - ✓ Canastilla de calentamiento
 - ✓ Reóstato
 - ✓ Soporte universal
 - ✓ Parrilla de agitación
 - ✓ Adaptador para termómetro
 - ✓ Termómetro
 - ✓ Matraz balón de tres bocas con tapones
 - ✓ Pinzas de doble presión
 - ✓ Agitador magnético

- Se adicionaron al matraz bola los siguientes reactivos:
 - ✓ 50 mL de TEOS
 - ✓ 50 mL de Etanol
 - ✓ 4 mL de agua desionizada
 - ✓ 0.16 mL de HCl 1M o HCl 0.1M, dependió del tipo de matriz fabricada
- Se colocaron los dos tapones y el adaptador con el termómetro.
- Se agitó el sistema constantemente con un calentamiento del sistema hasta 60 °C, se mantuvo la temperatura fija durante 1.5 h.
- Transcurrido ese tiempo se adicionaron al sistema:
 - ✓ 4 mL de Agua desionizada.
 - ✓ 10 mL de HCl 1M o HCl 0.1M, dependiendo del tipo de matriz fabricada.
- Se mantuvo el sistema con agitación constante y se permitió su enfriamiento poco a poco hasta 30 °C aproximadamente.

- Una vez obtenida la solución anterior, se fraccionaron 100 mL de la misma en vasos de precipitados, y se pesaron y adicionaron 200 mg de Ibuprofeno por cada fracción separada, dejando sin adicionar ibuprofeno para las matrices sin fármaco (placebo).
- Se colocó a cada vaso de precipitados un adaptador metálico para someterlos a un baño de ultrasonido durante 30 minutos, tiempo en el cual se mantuvo controlada la temperatura del baño.
- Una vez transcurrido los 30 minutos, se vació cada una de las soluciones anteriores contenidas en los vasos, en cajas Petri de vidrio, previamente rotuladas.
- Se dejó secar en las cajas Petri de vidrio durante 24 horas por alguno de los siguientes métodos:^{iv}
 - ✓ Secado a temperatura ambiente
 - ✓ Secado bajo corriente de aire (Sistema desarrollado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Fes Zaragoza de la UNAM, basado en un ventilador automático ajustado a una campana de extracción)
- Al haber obtenido las matrices secas, se trituró cada una de manera manual en un mortero, de tal manera se trato de homogeneizar el tamaño de partícula de las mismas.
- Finalmente fueron etiquetadas y se guardaron en contenedores individuales.

^{iv} La temperatura fue monitoreada y se mantuvo constante con el sistema de ventilación de laboratorio de investigación farmacéutica (LIF) así como también fue monitoreada la humedad relativa del laboratorio.

7.3.2. VALORACIÓN DE MATRICES ²⁵

Condiciones establecidas para la valoración por Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

- ✓ Columna:
 - Dimensiones: 150 x 4.6 mm
 - Velocidad de flujo 1.25 mL/min
 - Tamaño de poro (A): 175
- ✓ Tiempo de corrida: 5 min
- ✓ Flujo: 1.2 mL/min
- ✓ Detector UV a 220 nm
- ✓ Fase móvil: Amortiguador de fosfatos pH 3 : Metanol (25:75)
- ✓ Volumen de inyección : 200 μ L

Se prepararon los reservorios utilizados en la corrida, que fueron de metanol, agua así como el amortiguador de fosfatos pH 3 previamente filtrados y desgasificados por 30 minutos.

- Preparación de soluciones estándar:

Se preparó la solución del estándar interno que se ocupó en este proyecto, el cual fue indometacina

Se pesó 0.4 mg de indometacina, y se disolvió en un matraz aforado de 10 mL con fase móvil, para después aforar con la misma teniendo una concentración final de 40 μ g/mL, una vez preparada la solución se tomó 4 mL aproximados con una jeringa limpia sin aguja, se le colocó un swinnex con un filtro de 45 mm y se filtró la muestra para recibirla en un vial limpio de vidrio rotulado.

La otra solución estándar que se utilizó fue de Ibuprofeno que se preparó pesando 1 mg de ibuprofeno y se disolvió en un matraz aforado de 25 mL con fase móvil, para después aforar con la misma teniendo una concentración final de 40 $\mu\text{g/mL}$, una vez preparada la solución se tomó 4 mL aproximados con una jeringa limpia sin aguja, se le colocó un swinnex con un filtro de 45 mm y se filtró la muestra para recibirla en un vial limpio de vidrio rotulado

- Preparación de muestras

Una vez trituradas las matrices, se pesó lo equivalente a 5 mg de Ibuprofeno, se dispersó en un matraz aforado de 25 mL con metanol, se sometió a un baño de ultrasonido durante 1 h, con una temperatura controlada, por debajo de 20 °C.

Habiendo transcurrido esa hora, se completó el aforo del matraz con metanol, se tomaron 2 mL y 1 mL de estándar interno que fue indometacina y se adicionaron a un matraz aforado de 10 mL, el cual se aforó con fase móvil, ya teniendo la solución anterior, se tomó 4 mL aproximados con una jeringa limpia sin aguja, se le colocó un swinnex con un filtro de 45 mm y se filtró la muestra para recibirla en un vial limpio de vidrio rotulado, este proceso se repitió para cada muestra analizada.

Una vez preparada las muestras se colocaron en el equipo y realizó su cuantificación por CLAR, este método fue elaborado y validado en un proyecto de matrices sol-gel que se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Fes Zaragoza de la UNAM^{23,24}.

7.3.3. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD

Una vez trituradas las matrices, se les realizó una determinación de humedad relativa, para la cual se utilizó una termobalanza.

Para comenzar con la determinación fue necesario una vez encendida la termobalanza crear un método en el sistema de la misma en el cual se establecieron las condiciones a las que se realizó la determinación, a un tiempo de 5 minutos y una temperatura de 66 °C para la determinación.

Establecido el método, se limpió la charola de la termobalanza para poder colocarla en la misma, se cerró la termo balanza y se taró.

Ya estando en cero la termobalanza, se colocó sobre la charola la matriz a analizar, se utilizó 1 g de matriz en cada análisis, el cual se distribuyó de manera homogénea en la charola de la termobalanza.

Ya que se distribuyó la matriz, se bajó la tapa de la termobalanza y se dió inicio a la prueba.

Una vez terminada la determinación de humedad relativa, se registró su % HR, se sacó la charola, se colocó la muestra en un recipiente identificado como desechos de matriz sol-gel y se limpió la charola y termobalanza.

7.3.4. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Teniendo ya las matrices sol-gel trituradas y etiquetadas, se pesó cada una y se registro su peso.

Se seleccionaron 4 tipos de mallas y una base para este procedimiento que se muestran a continuación:

Tabla 9.- Apertura y Número de mallas. ¹⁴

Apertura (mm)	Número de malla
0.42	40
0.25	60
0.177	80
0.149	100

Se pesó cada una de estas mallas y base respectivamente.

Una vez seleccionadas las diferentes mallas, se pesaron y acomodaron en el sistema de tamizado de menor a mayor número de malla de manera descendente, poniendo la base hasta abajo.

Se pesaron aproximadamente 3 g de matriz sol-gel de cada uno de los factores estudiados y se vació en la parte superior del sistema de tamizado, en la parte central de la malla número 40, se tapó y se comenzó con el tamizado.

Se tamizó durante un tiempo de 2 minutos cada muestra.

Una vez transcurrido ese tiempo se detuvo el tamizado, y se pesó cada una de las mallas incluyendo la base, se registró su peso. Una vez obtenidos los resultados, se clasificaron los tipos de polvo obtenidos de acuerdo a la FEUM¹⁴ y se eligió el tamaño de partícula que presentaba una mayor cantidad para continuar con su caracterización así como el perfil de disolución.

7.3.5. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Se llevó a cabo el estudio con un calorímetro diferencial de barrido, Perkin- Elmer Modelo DSC-7.

El equipo se calibró utilizando la transición de fusión de indio, que es un elemento de alta pureza con un punto de fusión de 158 °C, con un ΔH de 28.3312 J/g, que se puede observar en la figura 9²⁵.

Para la realización del estudio, se pesaron aproximadamente de 3-5 mg de muestra a analizar, en crisoles de aluminio, los análisis térmicos se llevaron a cabo, bajo una atmósfera de nitrógeno, dentro de un intervalo de temperatura de 30 a 200 °C, empleando una velocidad de barrido de 10 °C/min.

7.3.6. DISOLUCIÓN

- Condiciones que se utilizaron para el desarrollo de los perfiles de disolución fueron las siguientes:

Principio activo	Ibuprofeno
Temperatura	37° C \pm 0.5° C
Medio de disolución	Fosfatos 0.1 M pH=7.2
Volumen de medio	750 mL
λ Para la cuantificación	221 nm
Tiempo de muestreo total	4 hrs
Intervalos de Muestras	1 ^a hora cada 5 min 2 ^a hora cada 15 min 3 ^a y 4 ^a hora cada 60 min
Volumen de muestra	3 mL
Revoluciones por minuto	100 rpm

Se prepararon para cada perfil 5 L de medio de disolución, el cual fue una solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2.

Una vez preparado el medio, fue desgasificado evitando la formación de cualquier burbuja y presencia de gases disueltos, por un método desarrollado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Fes Zaragoza de la UNAM.

Para poder determinar la cantidad de Ibuprofeno contenido en las matrices, se realizó una curva estándar de ibuprofeno, por espectroscopía UV con un método que se desarrolló en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la Fes Zaragoza de la UNAM. La curva estándar se preparó de la siguiente manera:

Se preparó en un matraz aforado una solución stock con 10 mg de ibuprofeno utilizado en la fabricación de las matrices, diluido en 50 mL de etanol.

De esta solución stock se llevaron a cabo las siguientes diluciones:

Solución stock 10 mg de Ibuprofeno diluido en 50 mL de etanol	Para 6 $\mu\text{g/mL}$ se midió 3 mL de la solución stock y se diluyeron con medio de disolución en un matraz aforado de 100 mL y se llevó al aforo con el mismo medio.
	Para 7 $\mu\text{g/mL}$ se midió 2 mL de la solución stock y se diluyeron con medio de disolución en un matraz aforado de 5 mL y se llevó al aforo con el mismo medio, de esta solución se midieron 4 mL y se diluyeron con medio de disolución en un matraz aforado de 25 mL y se llevó al aforo con el mismo medio, por último se midió 3 mL de la solución anterior y se diluyeron con medio de disolución en un matraz aforado de 5 mL y se llevó al aforo con el mismo medio.
	Para 8 $\mu\text{g/mL}$ se midió 1 mL de la solución stock y se diluyó con medio de disolución en un matraz aforado de 25 mL y se llevo al aforo con el mismo medio.
	Para 12 $\mu\text{g/mL}$ se midió 3 mL de la solución stock y se diluyeron con medio de disolución en un matraz aforado de 50 mL y se llevó al aforo con el mismo medio.
	Para 16 $\mu\text{g/mL}$ se midió 2 mL de la solución stock y se diluyeron con medio de disolución en un matraz aforado de 25 mL y se llevó al aforo con el mismo medio.

Una vez preparadas las diferentes soluciones de la curva estándar se leyeron en el espectrofotómetro UV, utilizando como blanco el medio de disolución previamente elaborado, se determinaron sus absorbancias, las cuales fueron documentadas y utilizadas para poder determinar cuál es la concentración de Ibuprofeno liberado de las matrices sol-gel durante el perfil de disolución.

Montaje del disolutor

Se llenaron los vasos con 750 mL de medio previamente desgasificado, se cuidó el no hacer burbujas durante ese paso, luego fueron colocados en sus respectivos lugares en el disolutor.

Se ajustaron de manera automática las rpm del disolutor a 100 rpm y se dió inicio a las mismas.

Antes de iniciar el perfil de disolución se revisó la temperatura de cada vaso, la cual se mantuvo dentro de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Previamente se identificaron y prepararon para su uso, los muestreadores utilizados durante el perfil de disolución, se tenía un muestreador para cada vaso de disolutor, así como también se tenían ya tubos de ensaye identificados, ordenados y en gradillas para contener cada una de las muestras obtenidas.

Mientras se estabilizaba la temperatura del baño de agua, se pesaba la matriz que se sometería al perfil de disolución.

Las matrices utilizadas en los perfiles de disolución, fueron previamente tamizadas, siendo la base en donde se deposito la mayor cantidad de matriz y por lo cual fue el tamaño de partícula seleccionado.

Para cada perfil de disolución se utilizó en promedio 1507 mg de matriz los cuales se distribuyeron en un promedio de 249.85 mg de matriz por cada vaso, las muestras pesadas fueron registradas así como identificadas para saber a qué vaso corresponderían. Se determinó el perfil de disolución en seis vasos para cada matriz.

Una vez iniciado el perfil los tiempos de muestreo fueron de 3 mL de muestra cada 5 minutos durante la primera hora, cada 15 minutos durante la segunda hora, después cada hora durante las dos últimas horas, con un total de 4 horas de muestreo, los muestreos se llevaron a cabo sin reposición del medio.

Los muestreos fueron realizados con los muestreadores descritos anteriormente, y cada muestra se filtró por medio de swinnex con un filtro de 45 mm específico para cada muestra, en su respectivo tubo de ensaye.

Las muestras una vez obtenidas y filtradas se fueron leyendo en el espectrofotómetro UV, durante el perfil de disolución, calculando con respecto a la curva estándar, la concentración de ibuprofeno en cada muestreo realizado.

- Cálculos del por ciento disuelto sin reposición del medio de disolución
 - ✓ Cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al *i*-ésimo tiempo de muestreo (E_i).

$$E_i = (X_i) (F_d) (v) \dots \dots \dots \text{(Ecuación 1)}.$$

Donde:

$$X_i = Y_i - A/B \dots \dots \dots \text{(Ecuación 2)}.$$

Donde:

E_i = Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al *i*-ésimo tiempo de muestreo.

X_i = Concentración del principio activo (mg/mL) al *i*-ésimo tiempo de muestreo.

F_d = Factor de dilución de la muestra

V = Volumen de medio de disolución restante al *i*-ésimo tiempo de muestreo

Y_i = Absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al *i*-ésimo tiempo de muestreo

A = Ordenada al origen de la curva de calibración

B =Pendiente de la curva de calibración

- ✓ Cálculo del por ciento del principio activo disuelto al *i-ésimo* tiempo de muestreo ($\%D_i$)

$$\%D_i = (D_i / \text{dosis}) 100 \dots\dots\dots (\text{Ecuación 3}).$$

Donde:

$\%D_i$ = Por ciento del principio activo disuelto al *i-ésimo* tiempo de muestreo

D_i = Miligramos del principio activo disueltos al *i-ésimo* tiempo de muestreo

Dosis = Miligramos de principio activo que efectivamente están presentes en la matriz, de acuerdo con la valoración.

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1. VALORACIÓN

En la figura 8, se presenta el cromatograma del ibuprofeno que se utilizó durante este proyecto en la fabricación de las matrices con una fase móvil de amortiguador de fosfatos pH 3: Metanol (25:75), un tiempo de corrida de 5 minutos, se leyó a una longitud de onda de 220 nm y a un flujo de 1.2 mL/min, en este cromatograma se puede observar un pico a los 4.19 minutos, debido al Ibuprofeno.

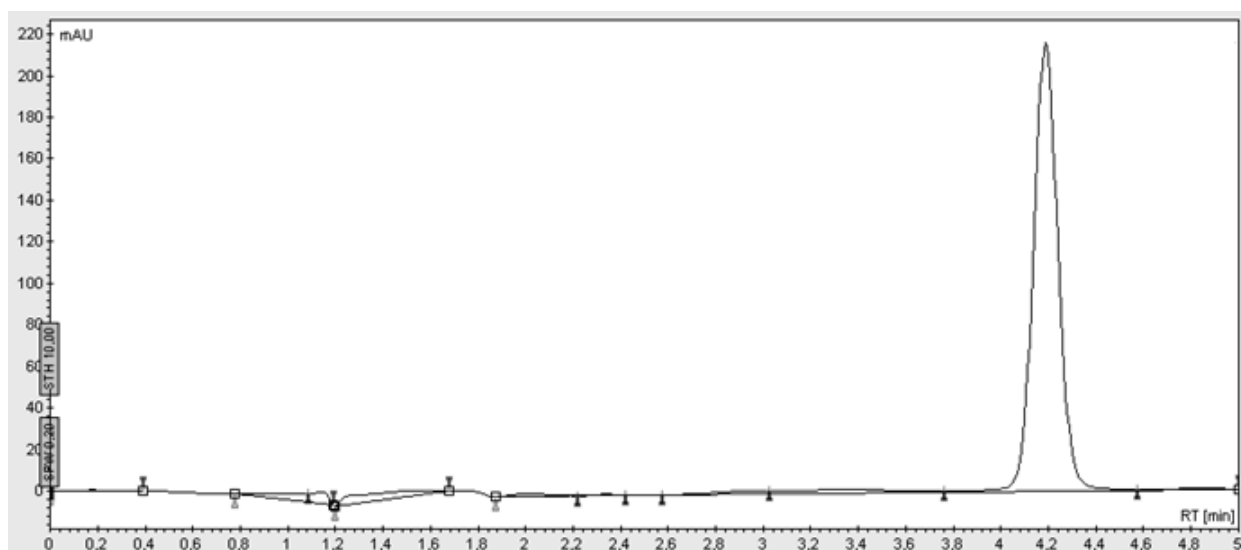


Figura 8.- Cromatograma de una muestra de Ibuprofeno (40 mg/mL).

A continuación se observa la figura 9 en la cual se muestra el cromatograma de una muestra de una matriz sol-gel, ejemplificando de manera general como se observaron las matrices sol-gel en el cromatograma, al realizar su valoración por CLAR. La corrida se llevo en las mismas condiciones que la anterior, se presentó dos picos el primero que es correspondiente al estándar interno utilizado y anteriormente mencionado, Indometacina con un tiempo de retención de 3.47 minutos y un segundo pico debido al Ibuprofeno, con un tiempo de retención de 4 minutos.

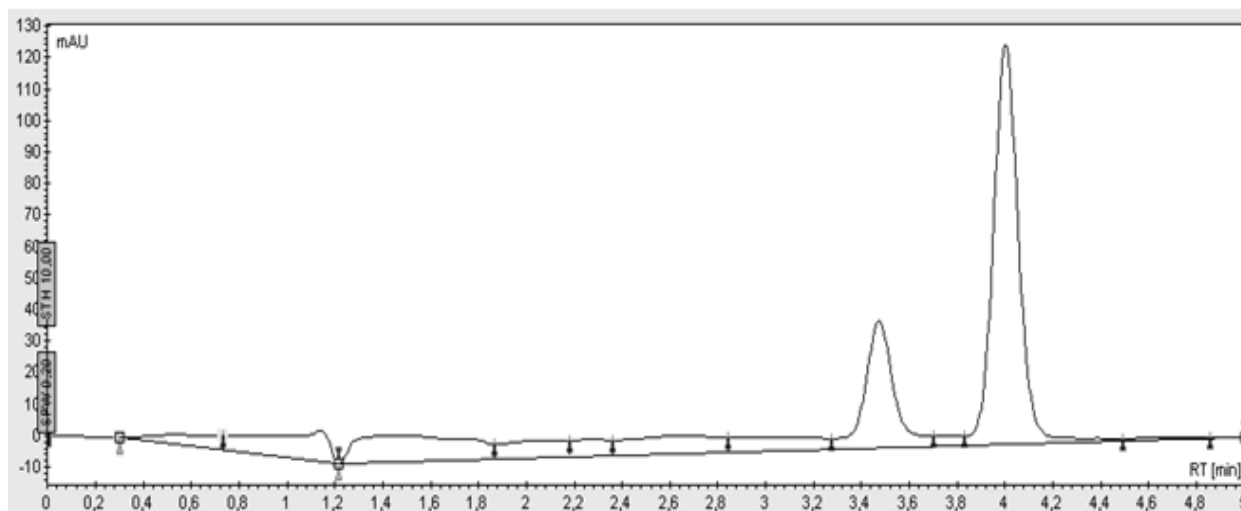


Figura 9.- Cromatograma de una muestra de matriz sol-gel con Indometacina como estándar interno

A continuación se muestran los mg de cada una de las matrices analizadas equivalentes a 5 mg de Ibuprofeno contenido en las mismas.

Tabla 10.- Datos obtenidos de la valoración de matrices sol-gel.

Tipo de matriz	mg de matriz equivalente a 5 mg de Ibuprofeno
HCl 1M SA	116.6
HCl 0.1M SA	93.31
HCl 1M CA	52.35
HCl 0.1M CA	184.5

*SA = Secado ambiente

**CA = Corriente de aire

8.2. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD

La estructura obtenida a partir de la fabricación sol-gel, es básicamente una red polimérica, dentro de la cual se puede localizar al fármaco, así como también a restos de solvente que pudieran haber quedado de la fabricación, durante el proceso de añejamiento, después de la gelación ^{10,11}, se va eliminando gradualmente estos solventes, el tiempo que tarda es dependiendo del tipo de catalizador usado durante la fabricación

Se muestra en la tabla 11, el % de humedad relativa (%HR) promedio correspondiente a cada tipo de matriz.

Tabla 11.- %HR promedio de matrices sol-gel fabricadas con catalizador HCl (0.1 y 1 M) cada una, secadas a temperatura ambiente y bajo corriente de aire.

TÍPO DE MATRIZ	%HR Promedio	CV (%)
MATRIZ HCl 1M SA	4.2	28
MATRIZ HCl 0.1M SA	4.7	NA ^v
MATRIZ HCl 1M CA	7.0	20
MATRIZ HCl 0.1M CA	5.7	17

*SA = Secado ambiente

**CA = Corriente de aire

Como se describió anteriormente, se reafirma que las matrices que fueron secadas bajo corriente de aire, tienen mayor contenido de humedad en las mismas, esto pudo deberse a que de alguna manera el secado bajo corriente de aire, dio lugar a una rápida inclusión tanto de solvente como de fármaco, por lo que al tiempo de la determinación hay un incremento considerable del % de HR, pues se requiere de un tiempo de secado mayor una vez fabricada la matriz para ir eliminando todas esas trazas de solvente del interior de la matriz.

^v NA= No aplica, debido a que solo se determinó el %HR a una sola muestra, puesto que no se contaba con una cantidad mayor de muestra de este tipo de matriz.

La humedad de las matrices, al terminar su fabricación es alta y se requiere no nada más de un tipo específico de secado, sino de un mayor tiempo para que este proceso continúe, pues se pudo establecer que mientras más días tengan de haberse fabricado las matrices, su %HR disminuye relativamente, aplicando para los 4 tipos de matrices analizadas.

Este factor pudo haber repercutido en el proceso de disolución de las matrices, como por ejemplo se puede o no presentar una disminución del Ibuprofeno disuelto a partir de la misma, la velocidad de disolución del ibuprofeno puede verse disminuida, debida a la presencia de humedad, así como también puede variar solo el peso de la matriz sin tener algún efecto en la disolución del fármaco.²⁶

8.3. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

La distribución de tamaño de partícula de las matrices sol-gel, formó parte de la caracterización de la matriz, debido a que una vez obtenida, esta distribución, se clasificó de acuerdo a la FEUM¹⁴, luego se seleccionó un tipo de tamaño de partícula para los análisis subsecuentes, principalmente los de disolución, debido a que es un factor importante el tenerla homogenizada. Para el procedimiento de tamizado se seleccionó las siguientes mallas (40, 60, 80, 100 y una base) las cuales tienen una apertura de (0.42, 0.25, 0.177 y 0.149 mm) respectivamente teniendo en la base un tamaño de partículas menor a 0.149 mm.

Como ya se había mencionado, la trituración se llevó a cabo de manera manual, por lo que se obtuvo un polvo mixto.

A continuación se muestran los histogramas correspondientes a las distribuciones de las matrices sol-gel con catalizador HCl 1 y 0.1M; secadas a temperatura ambiente y por corriente de aire.

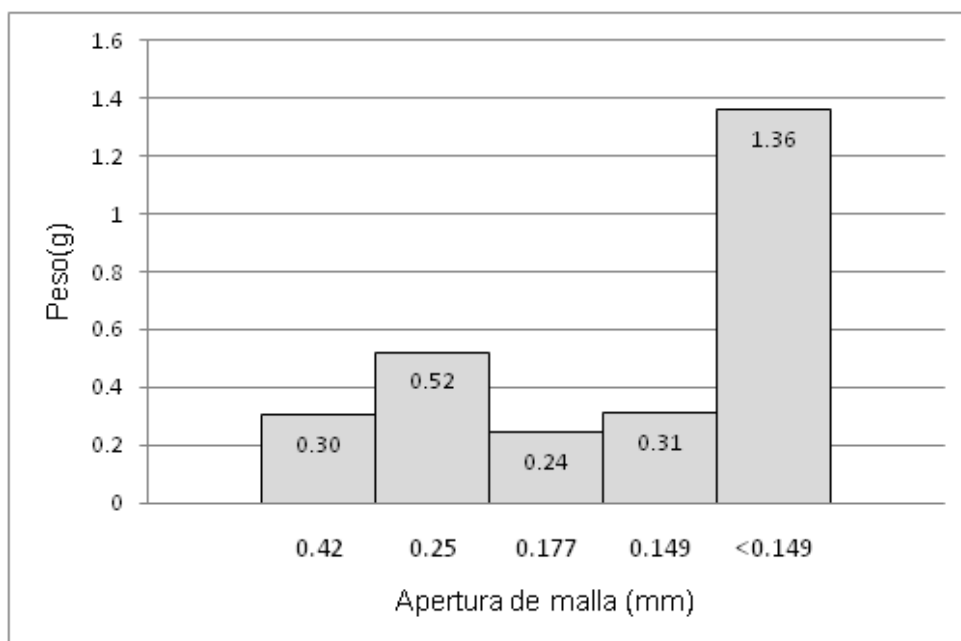


Figura 10.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado ambiente.

Para matrices sol-gel de ibuprofeno con catalizador HCl 1M y secado ambiente; se obtuvo una combinación de polvos semigrueso y fino, debido a que se distribuyó un 49.6% en la base esto es 1.36 g de matriz con un tamaño de partícula menor a 0.149 mm, un 19% esto es 0.52 g de matriz en la malla con apertura de 0.25 mm, siendo estos dos los más altos en cuanto a matriz distribuida para este tipo como se puede observar en la figura 10. ¹⁴

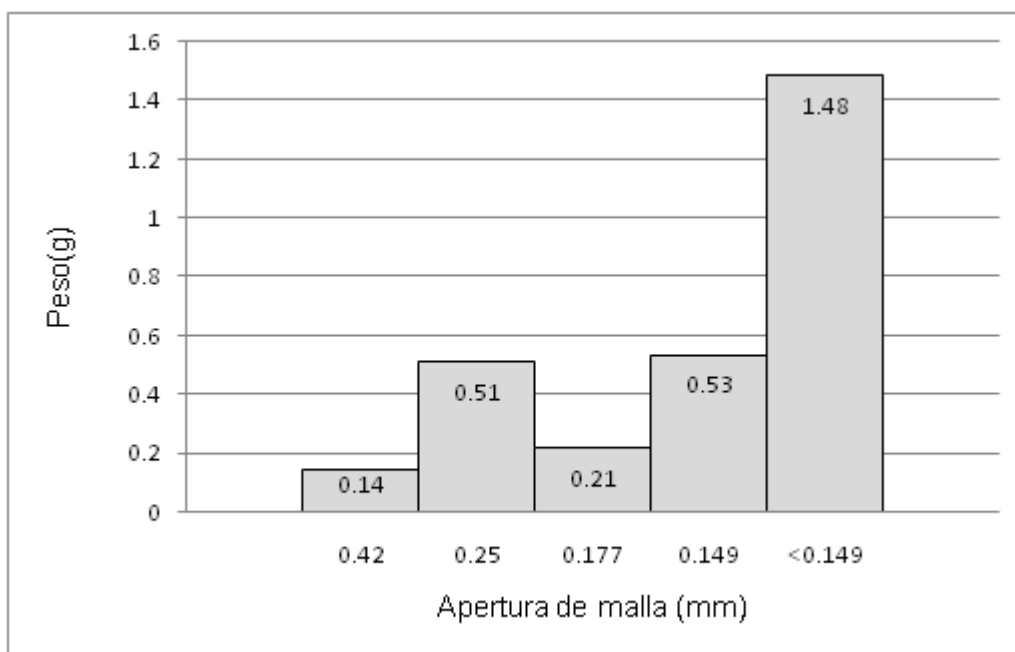


Figura 11.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado ambiente.

Para matrices sol-gel de ibuprofeno, con la concentración inferior de catalizador esto es HCl 0.1M y secado ambiente se puede observar en la figura 11, se obtuvo un polvo fino con un 51.4% en base lo que correspondió a 1.48 g con un tamaño de partícula menor a 0.149 mm y un 18.5%, esto es 0.53 g de matriz distribuidos en la malla con una apertura de 0.149 mm y semigrueso por un 17.7% lo que correspondió a 0.51 g de matriz con tamaño de partícula de 0.25 mm, por lo que se pudo concluir que se tuvo una mezcla de polvos ¹⁴.

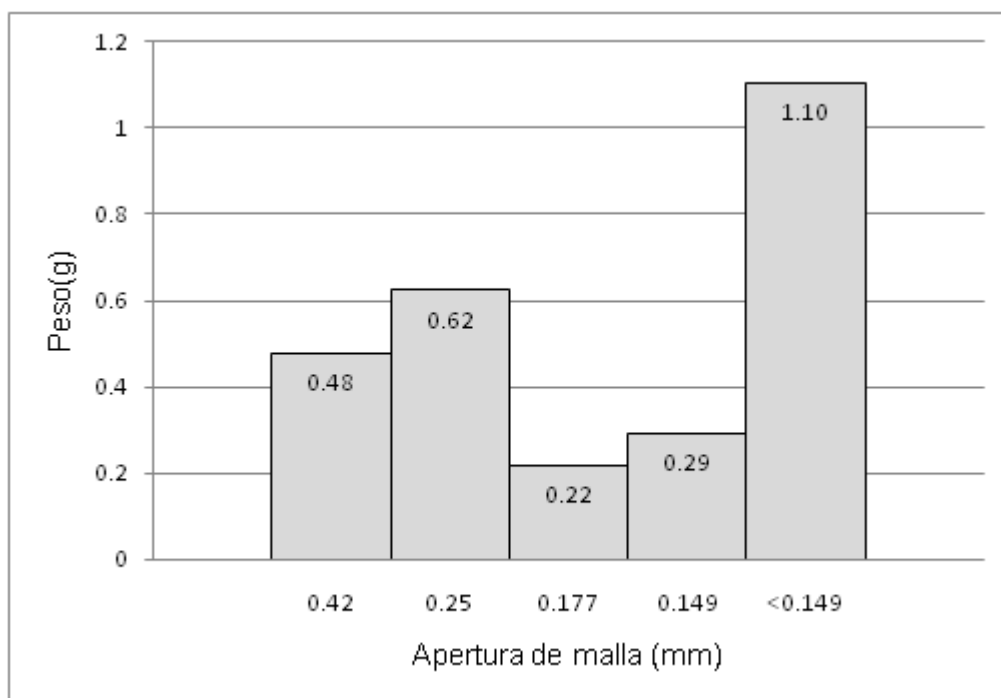


Figura 12.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado por corriente de aire.

Por otro lado, en la figura 12 se encuentra el histograma para matrices sol-gel de ibuprofeno con catalizador HCl 1M y secadas por corriente de aire, se obtuvo polvos más variados, con un 40.6% en base lo que correspondió a 1.10 g de matriz con un tamaño de partícula menor a 0.149 mm y un 22.9% esto es 0.62 g de matriz distribuida en la malla de 0.25 mm, así como también un 17.6% (0.48 g) con un tamaño de 0.42 mm, por lo que se estableció que se tuvo una mezcla de polvos semigruesos y finos.

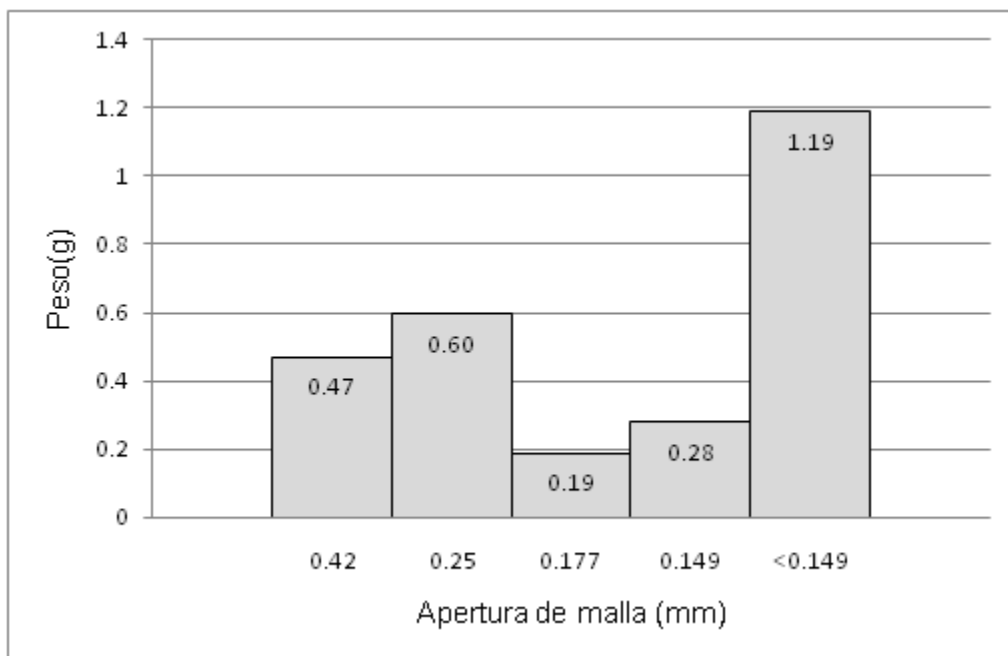


Figura 13.- Histograma de la distribución de tamaño de partícula de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado por corriente de aire.

Para las matrices en las que una vez tenido constante el tipo de secado (corriente de aire), pero al haber disminuido la concentración de catalizador a HCl 0.1M y como se puede observar en la figura 13, se obtuvo una distribución de 43.7% en base esto es 1.19 g de matriz con un tamaño de partícula menor a 0.149 mm, 21.9 % (0.60 g) distribuidos en la malla con apertura de 0.25 mm y un 17.3% lo que correspondió a 0.47 g de matriz con un tamaño de partícula de 0.42 mm, por lo que se concluyó que se obtuvo una mezcla de polvo semigrueso y fino ¹⁴.

Como se pudo observar en los datos anteriores, para las matrices que fueron secadas bajo corriente de aire, tienen una mezcla de polvos un poco más gruesos, pues se observó una gran cantidad de polvo en la base, en la malla con apertura de 0.25 mm y en la de 0.42 mm.

Así como también, se pudo identificar que tomando en cuenta la concentración de los catalizadores 1 y 0.1M no existen diferencias en las mismas, pero si se logró identificar entre las matrices, debido a su tipo de secado.

Las matrices que se secaron bajo corriente de aire tienen un rango de porcentaje de polvo distribuido que va de (4.8-17.6%) con un tamaño de partícula de 0.42 mm, que es mayor con respecto a un rango de (5-11.1%) con el mismo tamaño de partícula, que presentan las matrices por secado ambiente, esto también se aprecia por un incremento de polvo que se quedó distribuido en la malla con apertura de 0.25 mm con un rango de (18.3-22.9%) a un rango de (13-20%) respectivamente.

La realización de la distribución de tamaño de partícula de las matrices sol-gel, sirvió para la caracterización de los polvos obtenidos de cada tipo de matriz, por lo que también a partir de esto se pudo establecer un tamaño de partícula homogéneo para todas el cual fué el que se obtuvo en la base esto es , un tamaño de partícula menor a 0.149 mm , debido a que fué en donde se distribuyó una mayor cantidad de matriz sol-gel de todos los factores analizados, por lo que este tamaño de partícula fué utilizado en los perfiles de disolución , pues se quiso establecer como constante el tamaño de partícula, evitando así cambios significativos en la velocidad de disolución del Ibuprofeno contenido en las matrices, ya que la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial de la partícula expuesta al medio de disolución.

8.4. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Continuando con la caracterización de las matrices sol-gel, se utilizó el análisis térmico, mediante la calorimetría diferencial de barrido, la cual permitió identificar y confirmar la presencia de humedad en las mismas²³, así como la inclusión del mismo debido a la ausencia del pico característico correspondiente al punto de fusión del ibuprofeno, que es alrededor de los 76 °C²⁷.

A continuación, se presentan una serie de figuras correspondientes al termograma del ibuprofeno utilizado en la fabricación de las matrices, así como uno de los termogramas de matriz sol-gel analizadas, el cual es representativo de todo que se pudo observar en todos los termogramas obtenidos de cada tipo de matriz analizadas, así como el termograma correspondiente a la calibración del equipo, el cual es la figura que se encuentra a continuación.

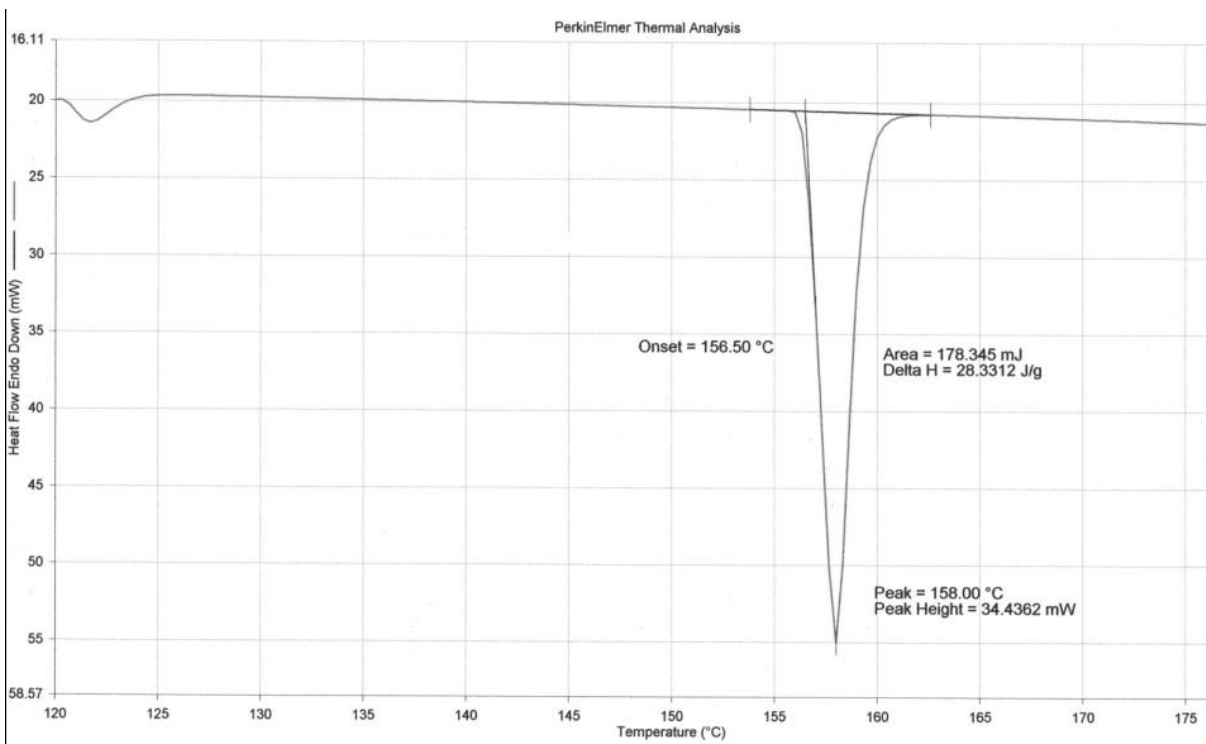


Figura 14.- Termograma de la calibración del calorímetro usando indio como estándar (120 a 180 °C, 10 °C/min).

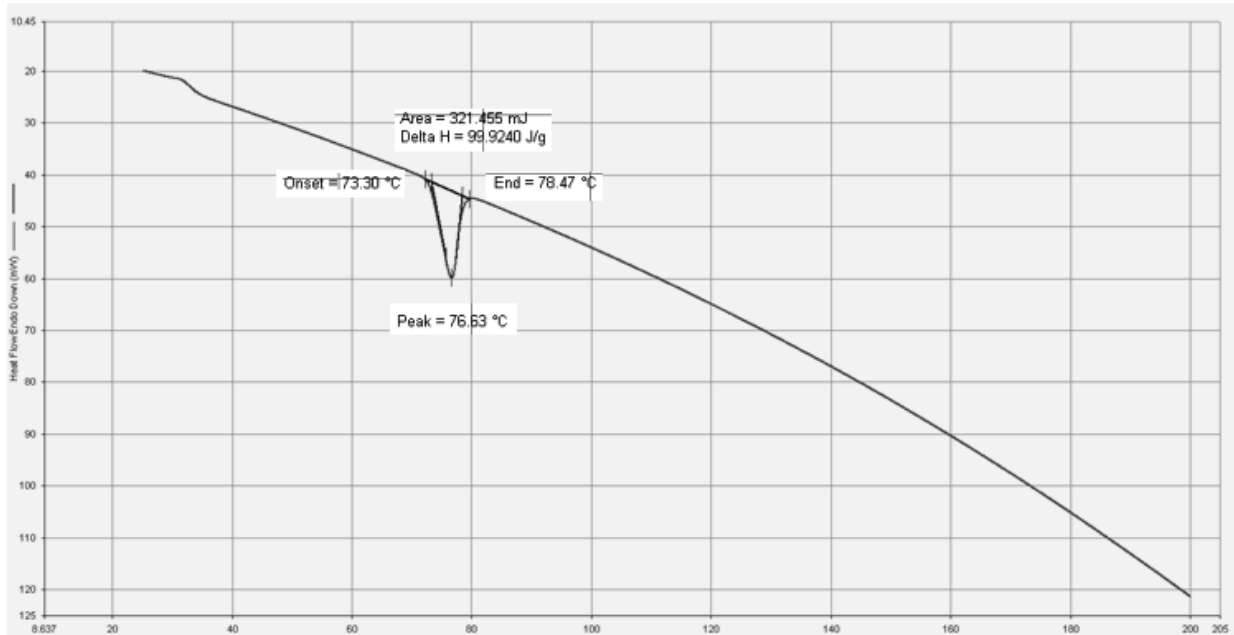


Figura 15.- Termograma de una muestra de Ibuprofeno (30 a 200 °C, 10 °C/min).

En la figura 15, se observa el termograma correspondiente a una muestra de Ibuprofeno que se utilizó en la fabricación de cada una de las matrices en este proyecto, registrando un pico endotérmico, característico debido a su punto de fusión a una temperatura de 76.63 °C, con un ΔH de 99.9240 J/g. Este pico se debía haber observado, si no se hubiera dado la inclusión del Ibuprofeno en las matrices sol-gel. El valor del punto de fusión obtenido fue de 76.63 °C, el cual fué cercano al establecido que es de 76-77 °C.

25

Dentro de este termograma, también se puede observar que el ibuprofeno utilizado presentó un poco de humedad, debido a que no se mantiene constante a la línea base, presentando un proceso endotérmico debido a la evaporación del agua contenido en las mismas ²⁸. Siendo constante está pérdida durante el flujo de calor, esto se puede apreciar con una línea descendente en el mismo.

Como ya se ha mencionado se trabajo con matrices sol-gel fabricadas con catalizador HCl 1 y 0.1 M, así como con dos tipos de secado, que son secado a temperatura ambiente (23 °C, 20.3 % HR) y secado bajo corriente de aire (25.6 °C, 27.9 % HR).

A continuación, en la figura 16, se presenta el termograma correspondiente a una muestra de matriz sol-gel fabricada con catalizador HCl 1M secada a temperatura ambiente.

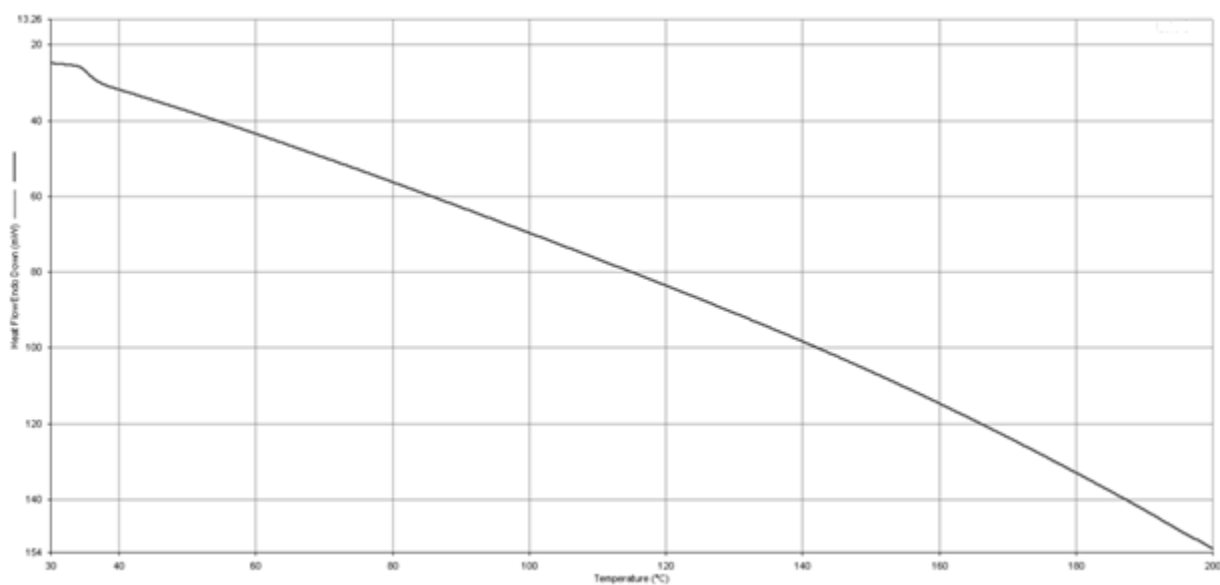


Figura 16.- Termograma de una muestra de matriz sol-gel con catalizador HCl 1M Secado ambiente (30 a 200° C, 10 °C/min).

En la figura 16 se puede apreciar la ausencia del pico característico del Ibuprofeno, por lo cual, se puede decir que el ibuprofeno fué inclusionado completamente y es por eso que no se observó ninguna señal de cambio de estado del mismo, ni alguna presencia de algún producto de degradación, ya sea del fármaco o de la matriz.²³ En el mismo termograma se pudo observar una pendiente inclinada, este descenso fué debido a la pérdida de humedad presente en la matriz, la cual fué gradual conforme el transcurso del estudio calorimétrico.²⁸

Como se mencionó anteriormente, el termograma de la figura 16, es una representación de los termogramas obtenidos al estudiar cada una de las matrices sol-gel, resaltando de igual manera la eliminación gradual de humedad contenida en las mismas, así como una inclusión completa del ibuprofeno en cada matriz. La importancia de esta prueba fué el verificar si hubo una inclusión del ibuprofeno en los poros que se formaron durante la fabricación de matrices sol-gel y como se pudo observar, sí se llevó a cabo una inclusión en las mismas.

8.5. EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Al establecer un perfil de disolución, es de gran importancia tomar en cuenta los aspectos principales para poder realizarlo de manera correcta ^{29,30}, así como el identificar qué factores podrían presentarse para modificar la disolución del principio activo en cuestión, para este proyecto fué de gran importancia, debido a que se modificaron los factores dentro de la fabricación como lo son la concentración del catalizador y el tipo de secado de las matrices sol-gel, las cuales se pretendían que modificaran la disolución de las mismas ³¹. Como ya se ha mencionado el ibuprofeno es un fármaco que entra en la clasificación biofarmacéutica como tipo II, es decir, un fármaco que presenta una baja solubilidad pero alta permeabilidad ³², para este proyecto se utilizó el aparato dos con paletas.

Una vez caracterizadas las matrices, se realizaron los perfiles de disolución, los cuales se presentan a continuación.

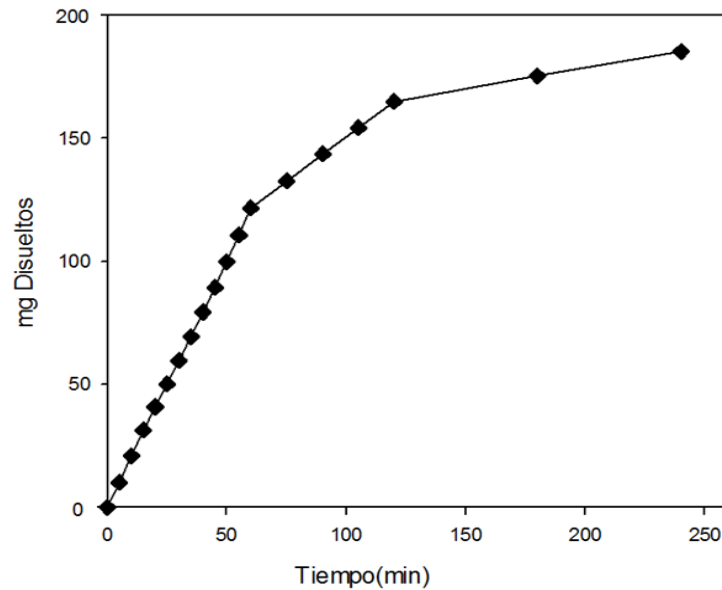


Figura 17.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado ambiente.^{vi}

En este perfil de disolución, se obtuvo como la máxima cantidad de ibuprofeno disuelto al llegar a la meseta, una cantidad de 185.2 mg de ibuprofeno.

A continuación, en la figura 18 se muestra el perfil de disolución de una matriz sol-gel de ibuprofeno con catalizador HCl 0.1M, secada a temperatura ambiente, la cantidad máxima disuelta al llegar a la meseta, de ibuprofeno fué 39.2 mg.

^{vi} En donde cada punto representa la media.

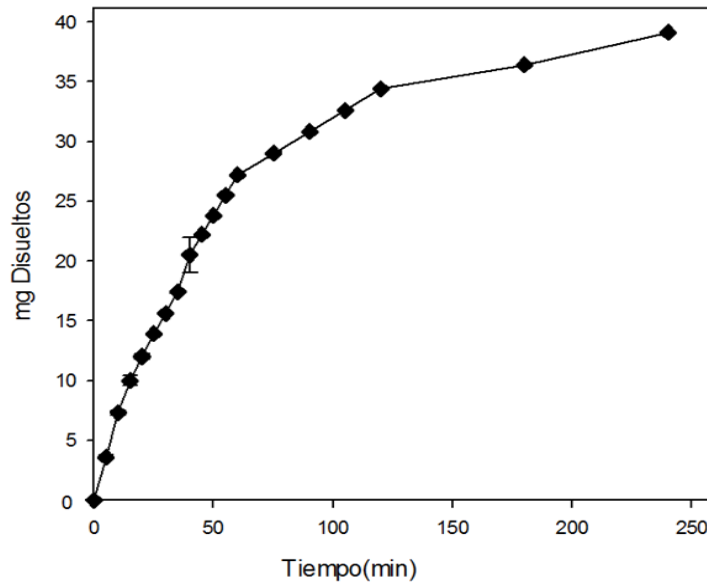


Figura 18.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado ambiente.^{vii}

En la figura 19, se localiza el perfil de disolución de una matriz fabricada con catalizador 1M HCl, pero secada por corriente de aire, en la cual se obtuvo un máximo de 92.5 mg de Ibuprofeno.

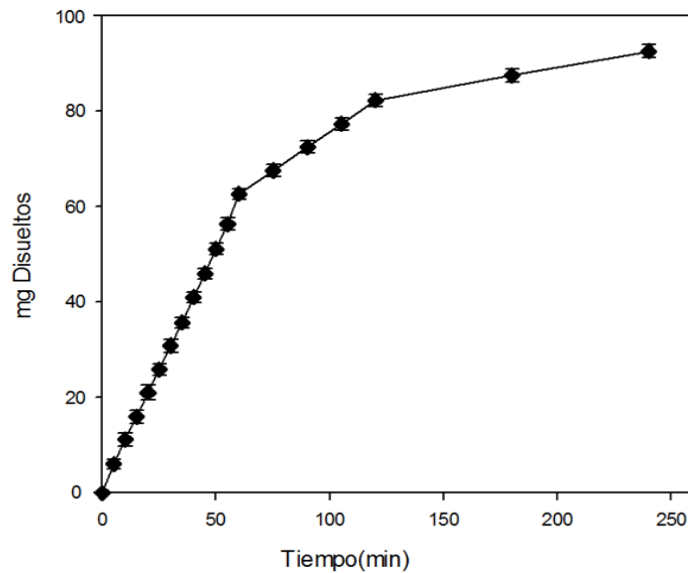


Figura 19.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 1M secado por corriente de aire.^{viii}

^{vii} En donde cada punto representa la media.

A continuación, se encuentra el perfil de disolución de la matriz con catalizador HCl 0.1M, pero secada bajo corriente de aire, en la figura 20, para la cual, se tiene una cantidad máxima disuelta al alcanzar la meseta de 30 mg de ibuprofeno.

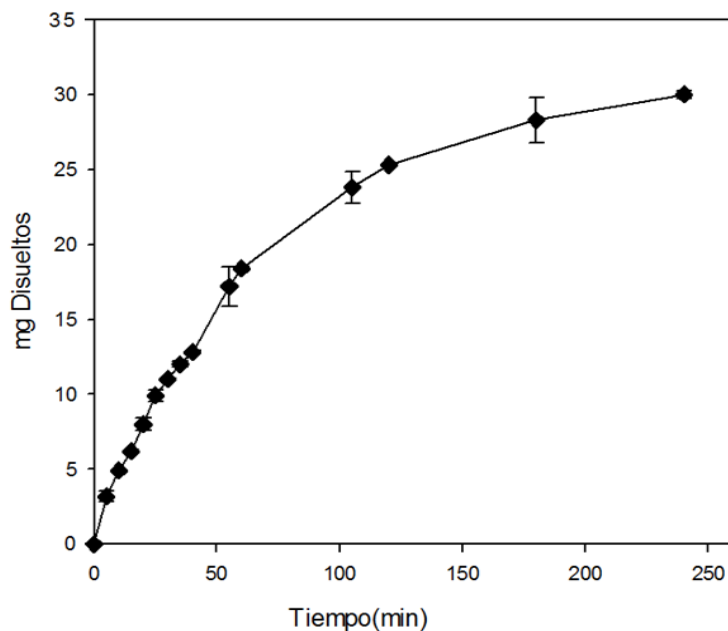


Figura 20.- Gráfica del perfil de disolución de matriz sol-gel, con catalizador HCl 0.1M secado por corriente de aire.^{ix}

Y por último en la figura 21 se encuentra la imagen en la cual se pueden observar los cuatro perfiles juntos pertenecientes a las matrices sol-gel expuestos anteriormente, para obtener una mejor visualización.

^{viii} En donde cada punto representa la media.

^{ix} En donde cada punto representa la media.

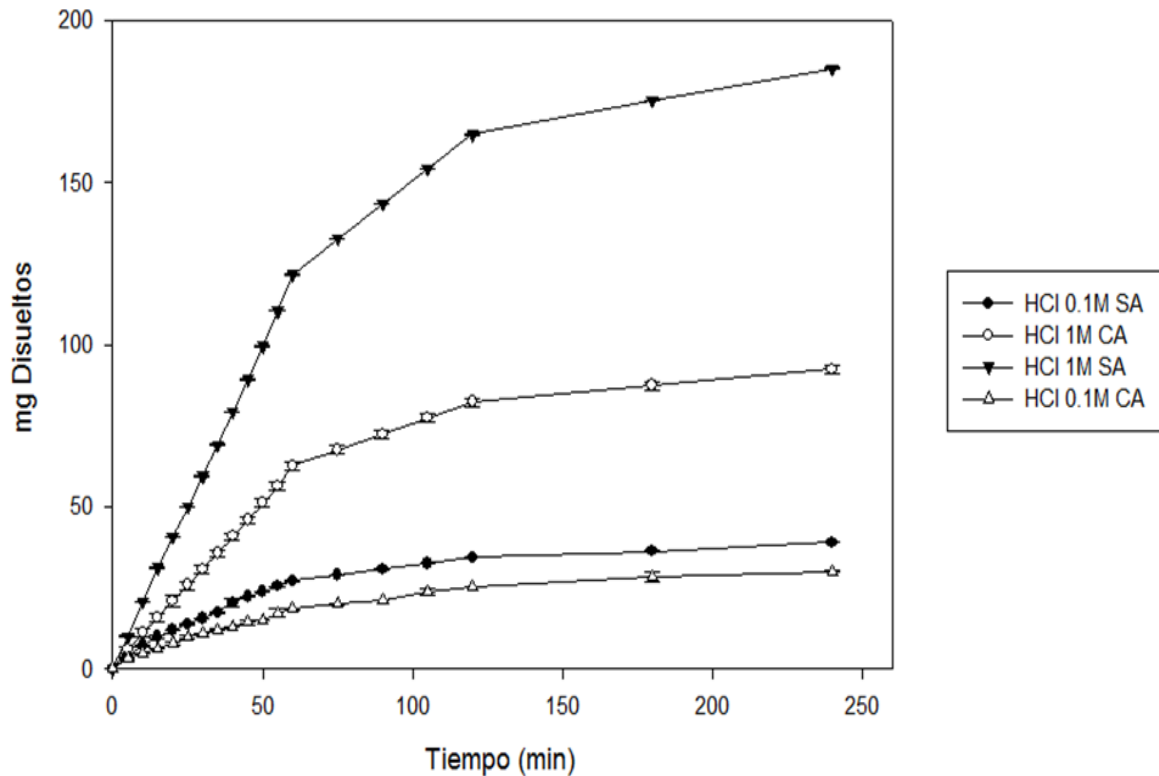


Figura 21.- Gráfica en la que se muestran todos los perfiles de disolución de matriz sol-gel analizados.^x

A partir de los datos obtenidos de los perfiles de disolución antes expuestos, se utilizaron para llevar a cabo el análisis de las cinéticas de disolución, y TMD (tiempo medio de disolución), que presentaron dichas matrices y que a continuación se explican.

Para poder ajustar los datos obtenidos, a un modelo matemático o siguiendo un enfoque modelo dependiente y así poder establecer qué tipo de cinética, presentan los perfiles realizados; se aplicaron 4 modelos cinéticos de disolución, los cuales son (orden cero, primer orden, Hixon- Crowell y Higuchi).^{33, 35}

A continuación en la tabla 12, se puede observar los coeficientes de determinación (r^2) correspondientes a las matrices sol-gel analizadas.

^x En donde cada punto representa la media.

Tabla 12.- Coeficiente de determinación (r^2) obtenidos de la liberación de Ibuprofeno a partir de distintos tipos de matriz sol-gel.

Matriz	Orden cero	Primer orden	Hixon- Crowell	Higuchi
HCl 1M SA	0.8552	0.9915	0.9652	0.96
HCl 0.1M SA	0.8149	0.9810	0.9398	0.9465
HCl 1M CA	0.84452	0.9896	0.9586	0.9546
HCl 0.1M CA	0.8990	0.9931	0.9900	0.9835

*SA = Secado ambiente

**CA = Corriente de aire

Los cuatro tipos de matriz empleada en este proyecto, se pudieron describir adecuadamente con estos modelos matemáticos, con coeficiente de determinación (r^2) por promedio mayores a 0.9. El modelo cinético de Primer orden, aplicó para todas las matrices analizadas, como se puede identificar en la tabla 12.

A continuación en la tabla 13, se muestran los promedios de los TMD de los perfiles correspondientes a los 4 tipos de matrices analizadas.³⁷

Tabla 13.- Valores de TMD para los distintos tipos de matriz sol-gel analizadas

Matriz	HCl 1M CA	HCl 0.1M CA	HCl 1M SA	HCl 0.1M SA
Tiempo medio de disolución promedio TMD (min)	39.26	61.93	30.53	57.26
CV (%)	2.35	13.38	0.64	4.94

Para el análisis de los perfiles de disolución se utilizó una prueba estadística, la cual fué un Análisis de varianza (ANOVA) de dos factores, esta prueba se llevó a cabo con el programa estadístico llamado "STATGRAPHICS Plus Versión 5.1".

En el cual se establecieron las siguientes hipótesis:

Ho¹= Los TMD de los perfiles, al modificar el tipo de secado son iguales

Ha¹= Al menos un TMD de los perfiles, al modificar el tipo de secado es diferente

Ho²= Los TMD de los perfiles, al modificar el tipo de catalizador son iguales

Ha²= Al menos un TMD de los perfiles, al modificar el tipo de catalizador es diferente

Por lo que si el valor de F calculada es menor que la F de tablas, se dice que los TMD de los perfiles son iguales.

Tabla 14.- ANOVA para la comparación de los TMD de los perfiles de disolución de matrices sol-gel.

Fuente	Suma de cuadrados	g.l	MC	F	F Tablas	α
Catalizador	2351.27	1	2351.27	125.1	5.83	0.05
Secado	15.46	1	15.46	0.82		
Error	394.49	21	18.78			
Total	466.84	23				

- De acuerdo al tipo de catalizador y debido a que el valor de $F_{\text{Calculado}}$, es mayor a F_{Tablas} , se rechaza H_0^2 , por lo que se concluye que el tipo de catalizador en la fabricación de las matrices sol-gel modifica significativamente los valores de TMD.
- De acuerdo al tipo de secado y debido a que el valor de $F_{\text{Calculado}}$, es menor a F_{Tablas} , no se rechaza la H_0^1 , por lo que se concluye que al modificar el tipo de secado en la fabricación de las matrices sol-gel, los TMD son estadísticamente iguales.

Las matrices sol-gel fabricadas en este proyecto, las cuales fueron fabricadas con catalizador HCl 1M y HCl 0.1M y secadas ya sea a temperatura ambiente o bajo corriente de aire, al ser estudiadas siguiendo un enfoque dependiente del modelo, presentaron una cinética de disolución de 1er orden, por lo cual se puede establecer que en el proceso de disolución a partir de las mismas, las cuales contenían ibuprofeno, influyó de manera determinante la acción superficial de la matrices, liberándose el fármaco a partir de las áreas accesibles en la mismas debido a el proceso de difusión, liberándose de manera proporcional el ibuprofeno a la cantidad que se quedaba en el interior de las matrices, durante el perfil de disolución.

Para realizar la comparación de perfiles de disolución, no fué aplicable mediante f_2 debido a que se presentó un CV del % Disuelto mayor del 20% para el 1er tiempo y mayor al 10% para los tiempos subsecuentes como lo establece la NOM-177-SSA1-1998, por lo cual se decidió hacer una prueba estadística como lo fué la ANOVA con los tiempos de disolución obtenidos a partir de los perfiles de disolución. ^{38, 39, 40}

9. CONCLUSIONES

- De acuerdo al análisis que se realizó en este proyecto, se estableció que existen diferencias significativas en los perfiles de disolución, al modificar el tipo de catalizador, no así al modificar el tipo de secado utilizado en la fabricación de las matrices sol-gel.
- Se pudo establecer que el tipo de secado más apropiado durante la fabricación de las matrices sol-gel, para una mayor liberación fué el secado a temperatura ambiente.
- El tipo de catalizador más apropiado durante la fabricación de las matrices sol-gel para obtener una mayor liberación de ibuprofeno de las mismas fue el catalizador HCl 1M.

10. SIGLAS

- 1.-TEOS (Tetra etil orto silicato)
- 2.-NOM (Norma oficial mexicana)
- 3.- FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos)
- 4.-USP (Farmacopea de los Estados Unidos Americanos)
- 5.-SCB (Sistema de clasificación biofarmacéutica)
- 6.- IVIVC (Correlación in vivo- in vitro)
- 7.-AINE (Antiinflamatorio no esteroideo)
- 8.- CLAR (Cromatografía de líquidos de alta resolución)
- 9.- CDB (Calorimetría diferencial de barrido)

11. REFERENCIAS

1. - Zolotar MS, Bavaresco VP, Zavaglia CAC. Estudio de la síntesis de vidrios en el sistema $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ obtenidos a través del proceso sol-gel. CiT. Información tecnológica. 2000; 11(4): 113-23.
2. - Skoog DA, Holler JF, Crouch SR. Principios de Análisis instrumental. 6 ed. Cengage Learning .México: 2008; 900.
3. - Rojas Cervantes M L. Diseño y síntesis de materiales "a medida" mediante el método sol-gel. UNED : Madrid:2012:11-18.
4. - Mukhopadhyay M. Mechanics of Composite Materials & structures. Universities Press: India:2004:1-2.
5. - Rodríguez M J, Castro M L, del Real Romero J C. Procesos industriales para materiales no metálicos. Vision Net:Madrid: 2006: 77.
6. - SIGMA-ALDRICH. Copyright © 2014 Sigma-Aldrich Co. LLC. All Rights Reserved. Reproduction of any materials from the site is strictly forbidden without permission. Sigma-Aldrich brand products are sold exclusively through Sigma-Aldrich Co. [Internet][Revisado el 23 de Febrero del 2014] ; Disponible en:
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich>
7. - Domínguez-Gilh H A ,Suárez AM SMA. Avances en Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
8. - Medicina . Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. 2000; CXVII (1).
9. - Rodríguez M. Electroterapia en Fisioterapia. 2 ed. Médica Panamericana: Buenos Aires: 2004: 130.
10. - Brinker J C, Scherer GW. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. Elsevier Science: USA: 1989: 1-6.
- 11.- Morales G J. Tecnología de los materiales cerámicos . Diaz de Santos:Madrid: 2005: 272-296.
12. - Gvishi R. Fast sol-gel technology: from fabrication to applications. Journal of Sol-Gel Science and Technology. 2009 May; 50(2): 241-53.

13. - Harris D C. Análisis químico cuantitativo. 3 ed. Reverte: España: 2007: 774.
14. - Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de La Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. 10 ed. México: 2004: 303-09, 542-543.
15. - Melo V, Cuamatzi O. Bioquímica de los procesos metabólicos. 2ed. Reverté S.A: España: 2007: 34.
16. - United States Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 34/ National formulary 29 Rockville, MD: U.S Pharmacopoeial Convention, Inc. 2007; 2483-2486
17. - Sakka S. Handbook of Sol-Gel Science and technology Processing Characterization and Applications Kluwer Academic Publishers: USA: 2005:532-534.
- 18.- Trejo C O. Síntesis de compuestos $MTiO_3$ (M:Mn,Co,Ni) por el método sol-gel y su evaluación como oxidantes de proileno. TESIS LICENCIATURA: MÉXICO D.F: UNAM: 1998.
19. - U.S. Food and Drug Administration. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Online].; 1997 [cited 2013 Marzo 30. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
20. - Burbano E. S, Burbano G E, Gracia M C. Física general. 32ed. Tebar : 2003:335-337.
21. - PLM Aplicación Prescripción total México 2012 versión 2.0
22. - Lorenzo P, Moreno A, Lizaola I, Leza JC, Moro MA, Portoles A. Farmacología Básica y Clínica. 18 ed. Medica panamericana: Buenos Aires: 2008:519-520.
23. - Ramírez R R D. Estudios de interacción fármaco – excipiente de antiinflamatorios no esteroideos formulados en matrices sol-gel por calorimetría diferencial de barrido. TESIS LICENCIATURA: MÉXICO D.F: UNAM: 2013.
- 24.- Salvador A N. Preparación de matrices sol-gel de liberación modificada de AINEs fabricados por el método sol gel. TESIS LICENCIATURA: MÉXICO D.F: UNAM: 2013.
- 25.- ChemSpider. Search and share chemistry. Royal Society of Chemistry 2013 [Internet] [Revisado el 7 de Noviembre de 2013]; Disponible en :

<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4514408.html?rid=de5ee4d2-80c0-4aa5-b9de-9236bbc8d72c>

26. - Banakar Umesh V, Pharmaceutical Dissolution Testing. MARCELL DEKKER , INC, New York , USA :1992 ;172-181.

27. -ChemSpider. Search and share chemistry. Royal Society of Chemistry 2013[Internet][Revisado el 7 de Noviembre de 2013];Disponible en :

<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3544.html>

28. - Coello O V C. Análisis de Propiedades Térmicas durante Gelatinización en tres variedades de arroz INIAP aplicando el Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC). TESIS DE LICENCIATURA: ECUADOR GUAYAQUIL: ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL: 2012

29. - Jung-Cook H, de Anda JG, Rubio CK, Mayet C L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, México: 2012: 67-71.

30. - Mayet C L, Jung-Cook H, Mendoza A O, Rodríguez JM. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, México: 2008; 39: 4-8.

31. - Vallet R M, Doadrlo V A L. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas. Real Academia Nacional De Farmacia, Madrid, España: 2009; 5-23.

32. - Baena Y, Ponce D' León L F. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia: 2008; 1-32.

33. - López G T M, López G M G, Rodríguez G G, Ortiz P I, Gómez L E, Álvarez L A. Obtaining of sol-gel ketorolac-silica nanoparticles: characterization and drug release kinetics. Hindawi Publishing Corporation: México: 2012 Noviembre: 1-9.

34. - Costa F O, Sousa J J S., Pais A A C C , Formosinho S J. Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets. Facultad de farmacia de Coimbra: Portugal: 2003 Junio: 1-14.

35. - Paulo Costa, Sousa Lovo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. Modeling and comparison of dissolution profiles. Facultad de farmacia de la universidadde Porto Rua Anibal Cunha: Portugal : 2000 December : 1- 11.
36. - Yuksel N, Kanik A E, Baykara T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and- independent methods. Turquía: 2000 Julio: 1-11.
- 37.-Aguilar R A, Caamaño S M, Martín M F R, Montejo Rubio M C. Biofarmacia y farmacocinética ejercicios y problemas resueltos. ELSEVIER. España: 2008: 3-11.
- 38.- SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas
- 39.- Jung Cook H, Jáuregui G. A, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto en los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas. UNAM. México: 5-5.
40. - Ju- Yu Hsu, Mei- Yu Hsu, Chi-Chow Liao, Hasing- Chu- Hsu.On the characteristics of the FDA's similarity factor for comparison of drug dissolution. J Food Drug Annal.1998; 6(3):533-558