



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**Preparación de matrices de liberación
modificada de AINES fabricadas por el
método Sol-Gel.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A:

Nicolás Salvador Amador

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Vicente Jesús Hernández Abad

ASESOR DE TESIS:

Dr. Roberto Mendoza Serna

2012





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



QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

Nicolás Salvador Amador

Número de cuenta: 48085249

Orientación: Farmacia Industrial

Año de término de carrera: 2012

Tesis:

Preparación de matrices de liberación modificada de AINES fabricadas
por el método Sol-Gel.

Director: Dr. Vicente Jesús Hernández Abad

Asesor: Dr. Roberto Mendoza Serna

Lugar donde se desarrolla el trabajo: Laboratorio de Investigación
Farmacéutica. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Batalla 5 de
mayo s/n Col. Ejército de Oriente

Fecha: Agosto de 2012

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Les agradezco de todo corazón por haberme dado la vida, por su comprensión y por estar conmigo en todo momento, gracias papas por darme una carrera, por creer en mí, por enseñarme a encarar las adversidades, sin perder nunca la dignidad, ni desfallecer en el intento; me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia, mi empeño, todo esto con una gran dosis de amor, sin pedir nunca nada a cambio, los quiero mucho y este trabajo y logro es para ustedes.

A mi director de tesis el Dr. Vicente Jesús Hernández Abad, por la orientación y ayuda que me brindó para la realización de esta tesis, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto.

A mi asesor de tesis el Dr. Roberto Mendoza Serna, por su apoyo, por todas las facilidades brindadas y por haber sido uno de los primeros profesores en orientarme en la realización de este proyecto

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.

Índice

1. Introducción	6
2. Marco teórico	7
2.1 Fundamentos teóricos sobre el proceso Sol-Gel.....	7
2.1.1 Antecedentes Sol-Gel	7
2.2 Definición del proceso Sol-Gel.....	8
2.3 Método de preparación.....	8
2.4 Precursores utilizados en la técnica Sol-Gel	8
Alcóxidos metálicos	8
2.5 Pasos del proceso Sol-Gel.....	10
2.6 Ventajas y desventajas del proceso Sol-Gel	11
2.6.1 Ventajas	11
2.6.2 Desventajas	11
2.7 Sol-Gel en México	12
3 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	12
3.1 Mecanismo general de acción	13
3.2 Clasificación	14
4 Planteamiento del problema	16
5 Objetivos	16
6 Hipótesis	16
7 Diseño experimental.....	17
7.1 Diagrama de flujo experimental.....	17
7.2 Materiales y reactivos	18
7.3 Clasificación del estudio	18
7.4 Alcance	18
7.5 Población objetivo	18
7.6 Población de estudio	19
7.7 Criterios de inclusión	19
7.8 Criterios de exclusión	19
7.9 Variables independientes	19
7.10 Variables dependientes	19
7.11 Metodología	19
a) Fabricación de matrices de acetaminofeno (100, 200 y 500 mg) con HCl 1M.....	19
b) Fabricación de matrices de ibuprofeno (200, 300 y 400 mg) con HCl 1M	20
c) Fabricación de matrices de indometacina (25, 50 y 100 mg) con HCl 1M	21

d) Fabricación de matrices de acetaminofeno 200 mg, Ibuprofeno 200 mg e indometacina 50 mg con HCl 0.1M.....	21
e) Fabricación de matrices de acetaminofeno 200 mg, Ibuprofeno 200 mg, e indometacina 50 mg con NaOH 0.1M.....	22
7.12 Estabilidad de las matrices	23
8 Resultados y análisis de resultados	24
8.1 Matrices de acetaminofeno	24
8.2 Matrices de indometacina.....	35
8.3 Matrices de ibuprofeno	46
9 Conclusiones.....	56
10 Referencias bibliográficas.....	56

1. Introducción

El proceso Sol-Gel se define como la elaboración de materiales cerámicos, geles o vidrios, a partir de la preparación de un Sol y remoción del disolvente empleado. En la actualidad este proceso ha emergido como una plataforma prometedora para la inmovilización, estabilización y el encapsulamiento de moléculas biológicas tales como enzimas, anticuerpos, microorganismos y una gran variedad de fármacos.

La microencapsulación es una tecnología versátil para controlar la liberación de los fármacos; Diseñar tecnologías de liberación prolongada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica, ya que estas formas de liberación presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos secundarios, el tiempo de actividad prolongado y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local.

Los fármacos que pertenecen al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se caracterizan por presentar como principal efecto secundario la irritación gástrica, imposibilitando el uso de este grupo terapéutico en los pacientes que tengan afecciones digestivas como úlceras gástricas o intestinales, por tal motivo, se encapsuló en matrices inorgánicas de dióxido de silicio, a 3 fármacos (acetaminofeno, indometacina e ibuprofeno), las matrices se fabricaron empleando tres concentraciones distintas de cada fármaco y tres concentraciones distintas del catalizador (HCl 1 M, HCl 0.1 M y NaOH 0.1 M), obteniendo como resultados que no es factible la fabricación de matrices de acetaminofeno con HCl 1M y HCl 0.1 M, debido a que el fármaco sufre degradación al estar en contacto con los componentes de la matriz. Por otro lado se encontró que el ibuprofeno y la indometacina son fármacos viables a ser encapsulados mediante matrices elaboradas por el método Sol-Gel, ya que la matriz logró encapsular a la indometacina en tres concentraciones de fármaco evaluadas (25, 50 y 100 mg), y al ibuprofeno hasta una concentración de 200 mg, sin que existiera degradación en alguno de los casos. Es posible la encapsulación de fármacos mediante matrices de dióxido de silicio, fabricadas mediante el método Sol-Gel, sin embargo, no es posible generalizar esta aseveración, debido a que las condiciones de fabricación, la concentración de fármaco empleada, el grado de encapsulación y el tipo de catalizador empleado, son muy específicos y varían dependiendo del fármaco que se pretenda encapsular.

Una vez lograda la encapsulación de los fármacos dentro las matrices es necesario realizar un escalamiento de la producción de las matrices, y posteriormente realizar estudios de compatibilidad y controles de calidad, para determinar si es factible su uso como forma de dosificación.

Se realizó una búsqueda de patentes para comprobar la originalidad del trabajo presentado, encontrando un total de 65 patentes, de las cuales se encontró una que era similar al trabajo experimental realizado, pero al realizar la comparación de los claims de la patente xerogel films controlled release of pharmaceutically active molecules, se encontró que el enfoque del presente trabajo era distinto, y con esto se comprobó la originalidad y lo innovador de la presente tesis.

2. Marco teórico

2.1 Fundamentos teóricos sobre el proceso Sol-Gel

2.1.1 Antecedentes Sol-Gel

Desde la antigüedad la humanidad ha tenido contacto con materiales fabricados a partir de métodos Sol-Gel. Probablemente el primer material de este tipo fue el “cristal de agua”, fabricado por Von Helmont en 1644, quien disolvió materiales de silicato (piedras, arena, cuarzo) en álcali y encontró que acidificando se obtenía un precipitado de sílice igual en peso que los materiales de sílice originales. A partir de esta primera invención muchos investigadores se enfocaron en el estudio de este tipo de materiales, lo que guió a una serie de aplicaciones para la actual química Sol-Gel; no obstante fue hasta 1846 cuando Ebelmen preparó los primeros alcóxidos mediante la reacción entre tetracloruro de silicio y alcohol. Sin embargo, para los siguientes 50 años estos desarrollos tuvieron poco impacto científico¹.

El método Sol-Gel se desarrolló formalmente desde hace más de 40 años como una alternativa tecnológica para la preparación de vidrios y cerámicas a temperaturas considerablemente bajas²; en la década de los sesenta, H. Schröder depositó recubrimientos transparentes sobre superficies de vidrios con el fin de corregir el índice de refracción utilizando butóxido de titanio; al mismo tiempo Dislich sintetizó vidrios de borosilicato empleando el método de Sol-Gel. Los resultados obtenidos en esa fecha motivaron investigaciones sistemáticas realizadas por varios equipos de trabajo y contribuyeron al desarrollo y la popularización de la tecnología de Sol-Gel dentro de un corto periodo de tiempo³.

Las técnicas sol-gel son empleadas principalmente para preparar vidrios monolíticos sin la utilización de los procesos de fusión. Estas técnicas han sido aplicadas tanto a la preparación de óxidos de vidrio simple incluyendo dióxido de silicio, como a la fabricación de materiales cerámicos, centrándose en dos problemas fundamentales⁴:

- El método de síntesis del material y la relación existente con su estructura final.
- La relación entre la estructura del material y sus propiedades físicas y químicas.

Los métodos tradicionales de síntesis no permiten un control a tan fina escala de la estructura y de las impurezas como las técnicas Sol-Gel, debido a que las síntesis de vidrios y cerámicas se efectúan con precursores sólidos de composición determinada. Los procesos tradicionales, además se realizan a temperaturas y presiones altas, dando como resultado materiales con tamaño de poro de unas cuantas micras y gran número de defectos cristalinos e impurezas⁵.

La meta de las técnicas de sol-gel es el control de la superficie e interfaces de los materiales durante todos los pasos de producción ⁵.

El proceso Sol-Gel se clasifica dentro de los llamados procedimientos suaves de síntesis de materiales, con el tiempo este procedimiento ha sido mejorado para obtener diversos materiales con tamaño de partícula hasta del orden de nanómetros, los cuales presentan un gran potencial tecnológico⁶.

2.2 Definición del proceso Sol-Gel.

El proceso Sol-Gel se puede definir como la elaboración de materiales cerámicos, geles o vidrios, a partir de la preparación de un Sol y remoción del disolvente empleado⁷. En general el proceso Sol-Gel implica la transición de un sistema en estado líquido, “Sol” (suspensión coloidal de partículas sólidas con tamaño nanométrico que está en esta condición, gracias al movimiento browniano), a una fase sólida denominada “Gel” (sólido constituido por al menos dos fases, con la fase líquida inmovilizada y atrapada por la fase sólida)⁸. Las reacciones más importantes que ocurren en el seno del sistema, durante la formación del Sol y su transición a Gel, son las de hidrólisis y condensación⁹.

2.3 Método de preparación

La mayoría de los productos Sol-Gel se fabrican mediante un método que involucra la hidrólisis y policondensación de precursores de alcóxido seguidos por envejecimiento y secado a condiciones ambientales¹⁰.

2.4 Precursores utilizados en la técnica Sol-Gel

Las materias primas que se emplean en el proceso Sol-Gel para la preparación de materiales se denominan precursores moleculares. Esta posibilidad de preparar o sintetizar materiales a partir de precursores moleculares, permite un mejor control del proceso¹⁰.

Existen otros tipos de precursores utilizados en el proceso Sol-Gel, sin embargo, los más comunes en este proceso son:

Alcóxidos metálicos

Los alcóxidos son compuestos en los cuales un metal es unido a uno o más grupos alquilo por un átomo de oxígeno, o son derivados a partir de alcoholes por sustitución del hidrógeno por un metal. Probablemente son los mejores materiales para las preparaciones Sol-Gel, su fórmula general es la siguiente (Ecuación 1)¹⁰:



Ecuación 1

Donde:

M= metal

R= grupo alquilo

X= estado de oxidación del metal

Una de las causas principales de que sean los precursores más empleados en el proceso Sol-Gel, es debido a que reaccionan fácilmente con el agua. Esta reacción (Ecuación 2) se denomina hidrólisis y se representa de la siguiente manera¹⁰:



Donde:

$M(OR)_{4x}$: alcóxido

ROH: alcohol

Dependiendo de la cantidad de agua y catalizador presentes, la hidrólisis puede ser completa o parcial; simultáneamente el alcóxido parcialmente hidrolizado sufre reacciones de condensación con otras especies similares, originándose enlaces $-M-O-M-$ ¹⁰; estas reacciones pueden continuar hasta formar grandes moléculas mediante un proceso de polimerización, la combinación de las reacciones de hidrólisis y de condensación determinará la estructura del polímero¹¹.

Tabla 1: principales alcóxidos empleados en el proceso Sol-Gel.

Elemento (M)	Fórmula ((M(OR) _n))
Si	Si(OCH ₃) ₄
	Si(OC ₂ H ₅) ₄
Al	Al(O-isoC ₃ H ₇) ₃
	Al(O-secC ₄ H ₉) ₃
Ti	Ti(O-C ₂ H ₅) ₄
	Ti(O-isoC ₃ H ₇) ₄
	Ti(O-C ₄ H ₉) ₄
	Ti(O-C ₅ H ₇) ₄
B	B(OCH ₃) ₃
Ca	Ca(O-C ₂ H ₅) ₂

2.5 Pasos del proceso Sol-Gel

- 1- **Mezclado:** La primera etapa del proceso Sol-Gel, es la hidrólisis del alcóxido, y puede ser catalizada por medio de un ácido o una base, dicho catalizador también es usado para controlar el área de superficie específica y la distribución del tamaño de poro del xerogel¹²; en esta etapa se forman grupos silanol (SiOH), al mismo tiempo en que se libera el alcohol correspondiente (ROH), los grupos silanoles empiezan a polimerizar por medio de la condensación¹³. Durante esta etapa debe cuidarse el pH de la solución debido a que de este depende el tamaño de las partículas del Sol y el entrecruzamiento dentro de las partículas (densidad)¹⁰, también en esta etapa debe cuidarse la concentración de agua, ya que si esta no está presente, no podrá iniciarse la reacción de hidrólisis¹³.
- 2- **Vaciado:** el Sol es un líquido de viscosidad baja, puede vaciarse en un molde, el molde debe seleccionarse adecuadamente, ya que existen evidencias de que este influye en el tiempo de gelación, y para evitar la adherencia del Gel¹⁰. Cuando el “Sol” se coloca en un recipiente, preferentemente de vidrio, se forma un gel húmedo que con un secado y con un tratamiento térmico posterior, se convierte en un polvo cerámico⁹.
- 3- **Gelación:** la gelación o gelificación se produce cuando las partículas de sol crecen lo suficiente y logran interconectarse para formar macromoléculas. El sol se convierte en gel cuando es capaz de soportar un esfuerzo elástico. La homogeneidad de los geles depende solo de la primera etapa de preparación del Gel y los parámetros que deben cuidarse son los siguientes¹³:
 - Estructura, reactividad y secuencia de adición de los reactivos.
 - Naturaleza del solvente, así como de la solubilidad de los reactivos en el mismo.
 - Cantidad de agua adicionada.
 - pH de la reacción.
 - Temperatura y tiempo de la reacción.
- 4- **Añejamiento:** consiste en mantener el Gel por un periodo de tiempo, desde horas hasta días, completamente inmerso en el líquido¹³. Un encogimiento del Gel por expulsión del líquido restante de los poros durante el envejecimiento es llamado sinéresis¹⁰. Durante el envejecimiento, la policondensación continúa y esta es una etapa clave para algunos sistemas, donde, dependiendo del tipo del líquido, la estructura inicial del Gel puede ser modificada por una precipitación¹³.
- 5- **Secado:** en el secado, el líquido es sustraído desde la red interconectada de los poros¹⁰. Durante la remoción del disolvente se puede obtener como producto seco un **xerogel** o un

aerogel. Los aerogeles son obtenidos por secado a condiciones supercríticas para evacuar el fluido (disolvente), son procesados por incremento de temperatura y presión arriba del punto crítico, mientras que los xerogeles son obtenidos por la evaporación del disolvente y agua hacia la atmósfera, mientras el líquido es evaporado, la estructura del Gel es colapsada³. Este proceso debe ser controlado disminuyendo la energía de la superficie líquida por adición de tensoactivos, debido a que las tensiones formadas en la superficie pueden causar que los geles se colapsen¹⁰.

2.6 Ventajas y desventajas del proceso Sol-Gel

2.6.1 Ventajas

El proceso Sol-Gel es atractivo principalmente porque en un principio ofrece las siguientes ventajas:

- Se puede obtener gran variedad de estructuras que determinan diferentes y múltiples aplicaciones¹³.
- La viscosidad del producto puede ser controlada.
- Manejar temperaturas bajas permite un ahorro de energía y un mejor control de la cinética de las reacciones.
- El uso de precursores líquidos o de soluciones hace posible disminuir el número de impurezas¹⁴.
- Presenta la capacidad de encapsular dentro del material, enzimas, tintes ópticamente activos, fármacos, etc.
- Obtención de homogeneidad a nivel nanométrico, lo que permite evitar la formación de defectos¹⁵.
- El Gel húmedo puede ser preparado en condiciones estequiométricas y con una pureza que dependerá solo de los ingredientes iniciales¹⁵.

2.6.2 Desventajas

El proceso Sol-Gel también presenta ciertas desventajas, como por ejemplo:

- El costo del proceso es alto, ya que los precursores empleados son caros¹⁵.
- Aún no existe mucha relación entre los desarrollos tecnológicos y el proceso sol-gel¹.
- Alto costo de la materia prima¹³.
- Mayor contracción de los materiales durante el proceso¹⁶.
- Residuos de carbón¹⁶.
- Mayor tiempo de procesamiento¹⁶.

2.7 Sol-Gel en México

El método Sol-Gel se conoce desde hace más de 40 años, sin embargo, en México este proceso es relativamente nuevo; debido a esto existen pocas aplicaciones tecnológicas y es casi nula la vinculación con la industria, lo anterior puede deberse a que existen aspectos en donde se requiere entender mejor el proceso, además de que se requiere incorporarlo a nuevas aplicaciones, en donde los materiales sintetizados a través de este método presenten ventajas con respecto a la tecnología utilizada actualmente¹⁷.

El conocimiento del proceso químico y sus alcances ha permitido el estudio de los mecanismos de reacción involucrados en dicho proceso, así como la producción y diseño de materiales como: materiales híbridos, semiconductores, fotocatalizadores, materiales ópticos, películas delgadas, materiales de encapsulamiento para liberación controlada de fármacos y biomateriales¹⁸.

Recientemente se ha mostrado gran interés en la producción de materiales con tamaños nanométricos, estos materiales abren una gran brecha al área de la medicina con fines curativos de enfermedades tales como cáncer y diabetes. La nanomedicina tiene como finalidad encapsular fármacos en nanodispositivos del orden de las enzimas, células, proteínas, e ir liberando dicho fármaco en forma controlada hasta llegar al órgano blanco de manera selectiva¹⁹.

La microencapsulación es una tecnología versátil para controlar la liberación de los fármacos²⁰, diseñar tecnologías de liberación prolongada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica, ya que estas formas de liberación presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos secundarios, el tiempo de actividad prolongado y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local¹⁷; un grupo de fármacos en los cuales se presentan con mucha frecuencia reacciones adversas que causan irritación gástrica principalmente, corresponde a los denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por lo cual es necesario su microencapsulación para disminuir al mínimo dichas reacciones adversas.

3 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Por tradición los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se agrupan según sus características químicas. Tras el descubrimiento de los inhibidores selectivos de la COX-2, surgió la clasificación en AINES tradicionales, que inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, y los AINES selectivos de la COX-2²¹.

Los AINES son un grupo químicamente heterogéneo de compuestos, que no obstante comparten determinadas acciones terapéuticas y efectos adversos. La clase comprende derivados del ácido salicílico (por ejemplo: ácido acetilsalicílico, diflusinal), ácido propiónico (por ejemplo: naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno), ácido acético (por ejemplo: indometacina, diclofenaco, ketorolaco), ácido

enólico (por ejemplo: piroxicam, fenilbutazona), ácido fenámico (por ejemplo: ácido mefenámico), alcalonas (nabumetona) y compuestos diarilheterocíclicos (por ejemplo: celecoxib, valdecoxib).

La mayor parte de los compuestos derivados de AINES tradicionales son ácidos orgánicos con valores de pK_a relativamente bajos; por ser ácidos orgánicos los compuestos en general se absorben bien por vía oral, se unen en alto grado a las proteínas plasmáticas y son excretados mediante filtración glomerular o secreción tubular. Tanto los AINES tradicionales como los AINES selectivos de la COX-2 por lo regular son fármacos hidrófobos, una característica que les permite tener acceso al canal de unión de araquidonato hidrófobo y que también da por resultado características farmacocinéticas compartidas.

Todos los AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol que es antipirético y analgésico; de igual forma todos los AINES inhiben las COX de manera reversible, excepto el AAS, que lo hace de forma irreversible²¹.

La mayoría de los AINES de los que se dispone en la actualidad inhiben, a concentraciones terapéuticas, la actividad enzimática de ambas isoformas de manera no selectiva, sin embargo no debe perderse de vista que la eficiencia y los efectos adversos de los AINES dependerán aparte de su selectividad relativa por una u otra COX, de la variabilidad genética de las mismas, de la concentración plasmática, su semivida, de las interacciones con otros fármacos y de las características del paciente²².

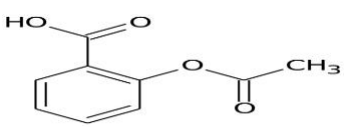
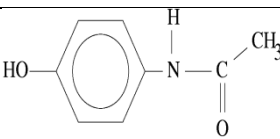
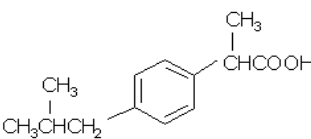
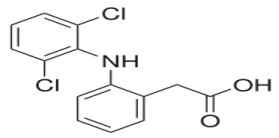
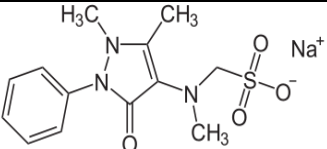
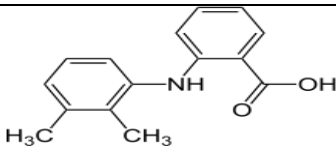
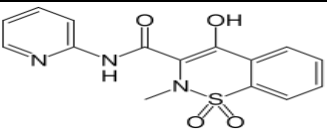
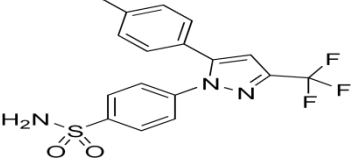
3.1 Mecanismo general de acción

Los principales efectos así como muchas reacciones adversas de los AINES pueden explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, que se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos. Algunos de estos eicosanoides participan en grado diverso, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINES sería responsable de su actividad terapéutica, aunque dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos²².

3.2 Clasificación

Los AINES se pueden dividir en varios grupos según su estructura química, estos pueden ser²²:

Tabla 2. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos según su similitud química.

Grupo	Fármaco	Estructura química
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	
Para-aminofenoles	Paracetamol	
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno	
Ácidos acéticos	Diclofenaco Indometacina	
Pirazolonas	Metamizol	
Ácidos antranílicos	Ácido mefenámico	
Oxicams	Piroxicam	
Inhibidores de la COX-2	Celecoxib	

Florez J, Armiso JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 5 ed. España: Elsevier Masson; 2008.

Tabla 3. Clasificación y comparación de los antiinflamatorios no esteroideos²⁰.

CLASE/FÁRMACO	Características químicas	Aplicaciones terapéuticas	FARMACOCINÉTICA	Reacciones Adversas	DOSIS	COMENTARIOS
Salicilatos						
Ácido acetilsalicílico	Comparten como núcleo fundamental el ácido salicílico, 2-hidroxibenzoico	Analgésica, antitérmica y antiinflamatoria.	Cp máxima 1h Unión a proteína 80-90% Metabolitos Ácido salicílico t_{1/2} terapéutica 2 a 3 h t_{1/2} dosis tópica 15 a 30 h	Las más frecuentes son las de localización gastrointestinal	Antiplaquetario 40 a 80 mg/día Dolor/fiebre 325 a 650 mg cada 4 a 6 h Fiebre reumática 1 g cada 4 a 6 h	inhibición de la COX-1 plaquetaria permanente
Derivado de para-aminofenol						
Paracetamol	Son derivados de la anilina, de todos ellos el más utilizado es el paracetamol o acetaminofén	Analgésica, antipirética y escasa potencia antiinflamatoria.	Cp máxima 30 a 60 min Unión a proteína 20 a 50 min Metabolitos Conjugados de glucoronido 60%; Conjugados de ácido sulfúrico (35%) t_{1/2} 2h	Por encima de los 2 g diarios se aprecian ocasionalmente complicaciones gastrointestinales similares a las de los AINES clásicos.	10 a 15 mg cada 4 h	La sobredosis da lugar a la producción de metabolitos tóxicos y necrosis hepática.
Derivados del ácido propiónico						
Ibuprofeno	Son derivados del ácido fenilpropiónico y aunque sus estructuras químicas sean relativamente diferentes, forman un grupo bastante homogéneo por sus características farmacológicas	Analgésico o antitérmico, a dosis más elevadas se emplea como antirreumático.	Cp máxima 15 a 30 min Unión a proteína 99% Metabolitos Conjugados de metabolitos de hidroxilo y carboxilo t_{1/2} 2 a 4 h	Presentan una menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que la del AAS.	Analgesia 200 a 400 mg cada 4 a 6 h Antiinflamatorio 300mg/6 a 8 h o 400 a 800 mg 3 a 4 veces/día	Del 10 al 15% suspende el fármaco por efectos adversos

Brunton L, Chabner B, Knalman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estados Unidos de América: McGraw Hill; 2012.

4 Planteamiento del problema

La microencapsulación es una tecnología versátil para controlar la liberación de los fármacos. Diseñar tecnologías de liberación modificada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica, ya que estas formas de liberación presentan ventajas de dosificación con respecto a otras formas farmacéuticas, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos secundarios, el tiempo de actividad prolongado y el brindar protección a fármacos sensibles contra ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local.

Para pacientes que requieren de los antiinflamatorios no esteroideos y que presentan trastornos digestivos como úlceras gástricas o intestinales, es una alternativa novedosa diseñar un medicamento que contenga un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con un mecanismo de liberación modificada, donde el principio activo se inmovilice en una matriz inorgánica preparada por el método Sol-Gel, sin que exista alteración de las propiedades químicas del fármaco. La matriz es químicamente inerte, hidrofílica y de fácil síntesis, además de que posee alta resistencia mecánica, estabilidad térmica en amplios rangos de temperatura y absorbe de modo insignificante solventes orgánicos en comparación con otros polímeros orgánicos.

Por los motivos anteriores se busca diseñar una matriz inorgánica de dióxido de silicio que sea capaz de encapsular y proteger fármacos antiinflamatorios no esteroideos, para posteriormente emplearla como una forma farmacéutica de liberación modificada, en pacientes que presenten afecciones gástricas y que necesiten emplear dicho grupo de medicamentos, para tratar su patología.

5 Objetivos

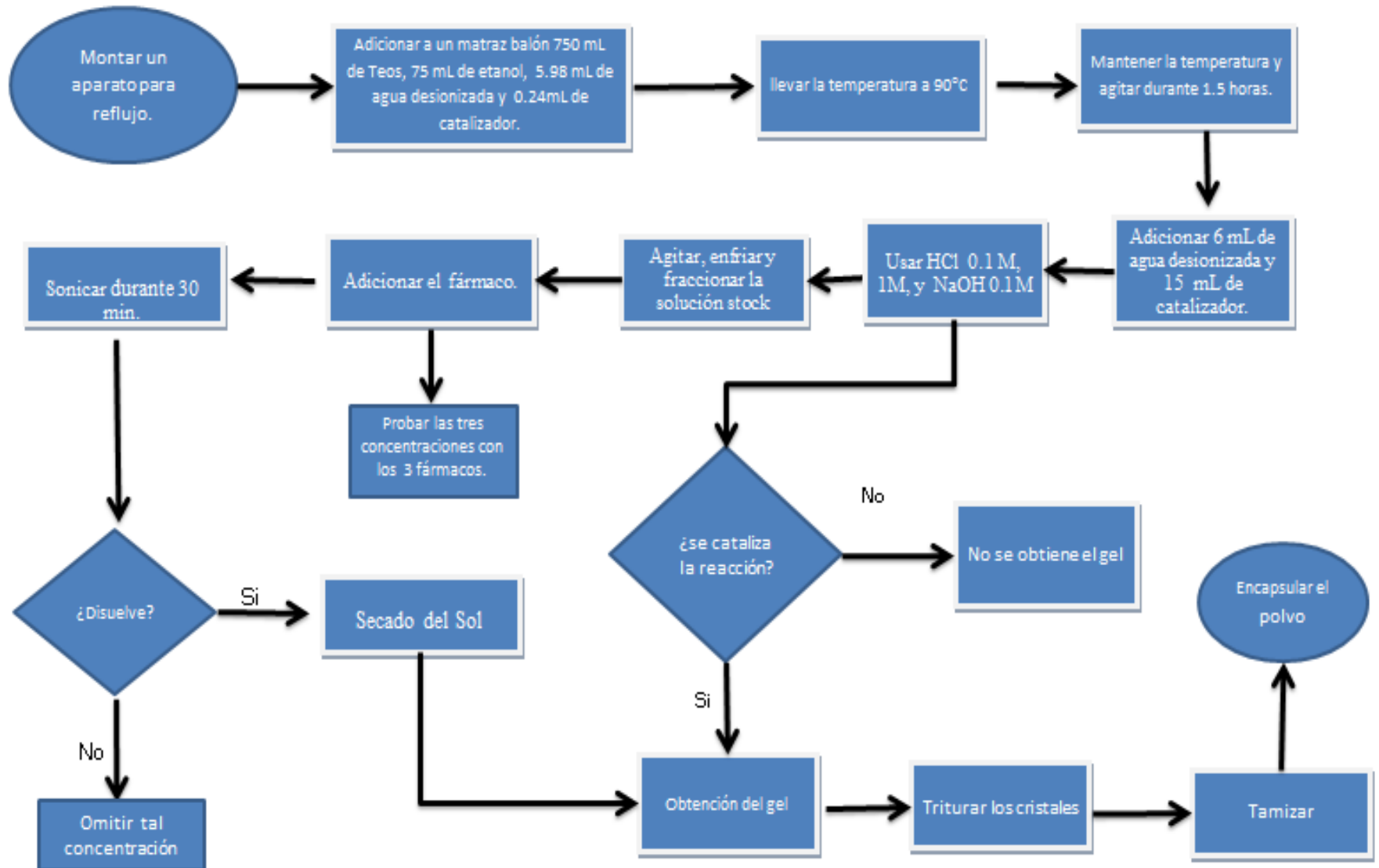
Desarrollar matrices de liberación modificada por el método Sol-Gel que contengan fármacos antiinflamatorios no esteroideos como principios activos.

6 Hipótesis

Las matrices de dióxido de silicio fabricadas por el método Sol-Gel, serán capaces de encapsular fármacos antiinflamatorios no esteroideos a diferentes concentraciones.

7 Diseño experimental

7.1 Diagrama de flujo experimental.



7.2 Materiales y reactivos

Material	Reactivos	Equipo
Matraz balón tres bocas. Pyrex 250 mL, entrada 24/40.	Tetraetilortosilicato 98%, Lote: 14906PO	Balanza analítica OHAUS
Pipetas graduadas Kimax 1, 5, y 10 mL.	Alcohol etílico desnaturalizado 99.60%, Lote 9010-0	Equipo de filtración de agua Milli-Q, marca: Millipore, lote: F7MN80586
Probetas Kimax 25, 50 y 100 mL.	Ácido clorhídrico fumante 37%, Lote 209353R	Balanza microanalítica, Mettler Toledo
Parrilla de agitación y calentamiento, Barnstead Thermolyne.	Agua desionizada	Potenciómetro, Cole Parmer mod 05996-60
Termómetro de inmersión parcial. Brannan. 0-400°C	Indometacina 99.4%, Retecma, lote: T04-021.	Calorímetro, Perkin Elmer DSC7 Differential Scanning Calorimeter
Canastilla de calentamiento Glas-Col. 180 watts. Staco Energy Products.	Acetaminofén microcapsulas, Helm de México, lote: 0907/001/MEPAP/PI	PC Dell OptiPlex 760, Intel(R) Core(TM)2 Duo CPU E7400, 1.93GB, Microsoft Windows XP, Professional, Version 2002, Service Pack 3.
Reostato input 120v, output 0-120/140v	Ibuprofeno DC 90%, Helm de México lote: 1003/2002	Pyris Software Thermal Analysis, Version 9.1.0.0203, Perkin Elmer
Adaptador para termómetro con tapa de neopreno. Kimax, entrada 24/40	Nitrógeno industrial comprimido, lote: SD2152011030902T	Prensa selladora, Perkin Elmer
Agitador magnetico		Rotap. Cribas y Equipos Industriales. SA. DE C.V
Crisoles de aluminio para muestras no volátiles, Perkin Elmer, Kit:0219-0041, lote:602704		
Tapas de aluminio de crisoles para muestras no volátiles, Perkin Elmer, Kit:0219-0041, lote:602638		
Mallas # 20 (0.84 mm), 40 (0.42 mm), 60 (0.25 mm), 80 (0.177 mm) y 100 (0.149 mm)		
Mortero con pistilo.		

7.3 Clasificación del estudio

Prospectivo, transversal, descriptivo, experimental.

7.4 Alcance

Exploratorio.

7.5 Población objetivo

Fármacos solubles en agua o etanol que puedan ser incluidos en matrices inorgánicas de SiO₂, fabricadas por el método Sol-Gel.

7.6 Población de estudio

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, encapsulados en matrices inorgánicas de SiO_2 , fabricadas por el método Sol-Gel.

7.7 Criterios de inclusión

- Matrices que encapsulen correctamente el fármaco.
- Fármacos compatibles con la matriz.

7.8 Criterios de exclusión

- Matrices que no soporten la cantidad de fármaco empleada.
- Matrices inorgánicas que no sequen correctamente.

7.9 Variables independientes

- Concentración del fármaco.
- Tamaño de la matriz.
- Temperatura.
- Humedad del ambiente.

7.10 Variables dependientes

- Cantidad de fármaco encapsulado.
- Apariencia de la matriz.

7.11 Metodología

a) Fabricación de matrices de acetaminofeno (100, 200 y 500 mg) con HCl 1M

- 1- Se montó un aparato para reflujo el cual consta de un soporte universal, pinzas de doble presión, parrilla de agitación y calentamiento, una canastilla de calentamiento, un reóstato, un matraz balón de tres bocas (24/40), un adaptador para termómetro con tapa de neopreno (24/40), agitador magnético.
- 2- Se midieron con exactitud 750mL de tetraetil-ortosilicato, 75mL de etanol absoluto, 5.98mL de agua desionizada y 0.24mL de ácido clorhídrico 1M, adicionándolos al matraz balón.
- 3- Se encendió el reóstato de modo que la solución alcanzara los 90°C, inmediatamente después se encendió la agitación; alcanzados los 90°C se mantuvo esta temperatura y la agitación durante 90 minutos.

- 4- Una vez transcurridos los 90 minutos se suspendió el calentamiento y se adicionaron 6mL de agua desionizada y 15mL de ácido clorhídrico 1M.
- 5- Se mantuvo la agitación hasta que la temperatura de la solución alcanzara los 30 °C, obtenida esta temperatura se fraccionó la solución stock en recipientes de plástico con capacidad para 100mL (en cada recipiente se midieron 25mL de solución stock).
- 6- Se pesaron por duplicado en la balanza analítica 100 mg, 200 mg y 500 mg de acetaminofeno.
- 7- Se adicionó el acetaminofeno a la solución stock contenida en los recipientes de plástico previamente rotulados.
- 8- Posteriormente los recipientes se colocaron en el baño de ultrasonido, el mismo que se operó durante 30 minutos, cuidando que la temperatura no rebasara los 30°C, lo anterior se logró cambiando constantemente el agua del baño.
- 9- Transcurridos los 30 minutos, el Sol contenido en los recipientes de plástico se vertió dentro de cajas Petri limpias, secas y previamente rotuladas con el nombre del fármaco, la concentración y el número de muestra al cual correspondía.
- 10- Efectuado lo anterior, se dejaron destapadas las cajas Petri a temperatura ambiente durante 18 horas para que se evaporara todo el disolvente contenido en el Sol
- 11- Transcurridas las 18 horas necesarias para que se evaporara el disolvente contenido en el Sol, se obtuvo la matriz ya seca (denominada Gel), dicho Gel se transfirió a un mortero con pistilo, para triturar los cristales que se obtuvieron hasta observar un polvo fino tan pequeño como fuera posible (a tal polvo se le denomina como polvo cerámico).
- 12- Obtenidos los polvos cerámicos se determinó el peso total de cada una de las matrices obtenidas, para saber en qué cantidad de matriz estaba contenido el acetaminofeno adicionado.
- 13- Para medir el grado de encapsulamiento del acetaminofeno dentro de la matriz, se empleó la calorimetría diferencial de barrido, debido a que si el acetaminofeno no se encapsuló completamente se observó una endoterma a los 170°C, por el contrario si el acetaminofeno se encapsuló completamente, no se presentó tal endoterma.

b) Fabricación de matrices de ibuprofeno (200, 300 y 400 mg) con HCl 1M

- 1- Se desarrollaron los pasos 1 a 5 del procedimiento a.
- 2- Se pesaron por duplicado en la balanza analítica 200 mg, 300 mg y 400 mg de ibuprofeno.
- 3- Se llevaron a cabo las operaciones 6 a 12 del procedimiento a.
- 4- Para medir el grado de encapsulamiento del ibuprofeno dentro de la matriz, se empleó la calorimetría diferencial de barrido, debido a que si el ibuprofeno no se encapsuló completamente se observó una endoterma a los 78-80°C, por el contrario si el ibuprofeno se encapsuló completamente, no se presentó tal endoterma.

C) Fabricación de matrices de indometacina (25, 50 y 100 mg) con HCl 1M

- 1- Se llevaron a cabo los pasos 1 a 5 del procedimiento a.
- 2- Se pesaron por duplicado en la balanza analítica 25 mg, 50 mg y 100 mg de indometacina.
- 3- Se llevaron a cabo las operaciones 6 a 12 del procedimiento a.
- 4- Para medir el grado de encapsulamiento de la indometacina dentro de la matriz, se empleó la calorimetría diferencial de barrido, debido a que si la indometacina no se encapsuló completamente se observó una endoterma a los 160°C, por el contrario si la indometacina se encapsuló completamente, no se presentó tal endoterma.

d) Fabricación de matrices de acetaminofeno 200 mg, Ibuprofeno 200 mg e indometacina 50 mg con HCl 0.1M

- 1- Se montó un aparato para reflujo el cual constó de un soporte universal, pinzas de doble presión, parrilla de agitación y calentamiento, una canastilla de calentamiento, un reóstato, un matraz balón de tres bocas (24/40), un adaptador para termómetro con tapa de neopreno (24/40), agitador magnético.
- 2- Se midieron con exactitud 750mL de tetraetil-ortosilicato, 75mL de etanol absoluto, 5.98mL de agua desionizada y 0.24mL de ácido clorhídrico 0.1M.
- 3- Se encendió el reóstato de modo que la solución alcanzara los 90°C, inmediatamente después se encendió la agitación; alcanzados los 90°C se mantuvo esta temperatura y la agitación durante 90 minutos.
- 4- Una vez transcurridos los 90 minutos se suspendió el calentamiento y se adicionaron 6mL de agua desionizada y 15mL de ácido clorhídrico 0.1M.
- 5- Se mantuvo la agitación hasta que la temperatura de la solución alcanzara los 30 °C, obtenida esta temperatura se fraccionó la solución stock en recipientes de plástico con capacidad para 100mL (en cada recipiente se midieron 25mL de solución stock).
- 6- Se pesaron por duplicado en la balanza analítica 200 mg de acetaminofeno, 200 mg de ibuprofeno y 50 mg de indometacina.
- 7- Se adicionó el acetaminofeno, el ibuprofeno o la indometacina a la solución stock contenida en los recipientes de plástico previamente rotulados.
- 8- Posteriormente los recipientes se colocaron en el baño de ultrasonido, mismo que se operó durante 30 minutos, cuidando que la temperatura no rebasara los 30°C, lo anterior se logró cambiando constantemente el agua del baño.
- 9- Transcurridos los 30 minutos, el Sol contenido en los recipientes de plástico se vertió dentro de cajas Petri limpias, secas y previamente rotuladas con el nombre del fármaco, la concentración y el número de muestra al cual correspondía.
- 10- Efectuado lo anterior, se dejaron destapadas las cajas Petri a temperatura ambiente durante 18 horas para que se evaporara todo el disolvente contenido en el Sol

- 11- Transcurridas las 18 horas necesarias para que se evaporara el disolvente contenido en el Sol, se obtuvo la matriz ya seca (denominada Gel), dicho Gel se transfirió a un mortero con pistilo, para triturar los cristales que se obtuvieron hasta observar un polvo fino tan pequeño como fuera posible (a tal polvo se le denominó polvo cerámico).
- 12- Obtenidos los polvos cerámicos se determinó el peso total de cada una de las matrices obtenidas, para saber en qué cantidad de matriz estaba contenido el fármaco adicionado.
- 13- Para medir el grado de encapsulamiento del fármaco dentro de la matriz, se tomó una muestra del polvo cerámico obtenido y se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido.

e) Fabricación de matrices de acetaminofeno 200 mg, Ibuprofeno 200 mg, e indometacina 50 mg con NaOH 0.1M

- 1- Se montó un aparato para reflujo el cual constó de un soporte universal, pinzas de doble presión, parrilla de agitación y calentamiento, una canastilla de calentamiento, un reóstato, un matraz balón de tres bocas (24/40), un adaptador para termómetro con tapa de neopreno (24/40), agitador magnético.
- 2- Se midieron con exactitud 750mL de tetraetil-ortosilicato, 75mL de etanol absoluto, 5.98mL de agua desionizada y 0.24mL de hidróxido de sodio 0.1M.
- 3- Se encendió el reóstato de modo que la solución alcanzara los 90°C, inmediatamente después se encendió la agitación; alcanzados los 90°C se mantuvo esta temperatura y la agitación durante 90 minutos.
- 4- Una vez transcurridos los 90 minutos se suspendió el calentamiento y se adicionaron 6mL de agua desionizada y 15mL de hidróxido de sodio 0.1M.
- 5- Al adicionar el hidróxido de sodio la solución obtuvo un aspecto grumoso, el cual fue desapareciendo con la agitación y con la disminución de la temperatura hasta que la solución alcanzó los 30°C, obtenida esta temperatura se fraccionó la solución stock en recipientes de plástico con capacidad para 100mL (en cada recipiente se midieron 25mL de solución stock).
- 6- Se pesaron por duplicado en la balanza analítica 200 mg de acetaminofeno, 200 mg de ibuprofeno y 50 mg de indometacina.
- 7- Se adicionó el acetaminofeno, el ibuprofeno o la indometacina a la solución stock contenida en los recipientes de plástico previamente rotulados.
- 8- Posteriormente los recipientes se colocaron en el baño de ultrasonido y se operó durante 30 minutos, cuidando que la temperatura no rebasara los 30°C, lo anterior se logró cambiando constantemente el agua del baño.
- 9- Transcurridos los 30 minutos, el Sol contenido en los recipientes de plástico se vertió dentro de cajas Petri limpias, secas y previamente rotuladas con el nombre del fármaco, la concentración y el número de muestra al cual correspondía.

- 10- Efectuado lo anterior, se dejaron destapadas las cajas Petri a temperatura ambiente durante 4 días para que se evaporara todo el disolvente contenido en el Sol.
- 11- Transcurridos los 4 días necesarios para que se evaporara el disolvente del Sol, se obtuvo la matriz ya seca (denominada Gel), dicho Gel se transfirió a un mortero con pistilo, para triturar los cristales que se obtuvieron hasta observar un polvo fino tan pequeño como fuera posible (a tal polvo se le denominó polvo cerámico).
- 12- Obtenidos los polvos cerámicos se determinó el peso total de cada una de las matrices obtenidas, para saber en qué cantidad de matriz estaba contenido el fármaco adicionado.
- 13- Para medir el grado de encapsulamiento del fármaco dentro de la matriz, se tomó una muestra del polvo cerámico obtenido y se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido.

7.12 Estabilidad de las matrices

Para las matrices de acetaminofeno, ibuprofeno e indometacina fabricadas a las concentraciones mencionadas anteriormente, se dio seguimiento a su estabilidad por inspección visual durante 10 semanas para acetaminofeno, 9 semanas para ibuprofeno y 6 semanas para indometacina. Así mismo, se siguió su estabilidad por calorimetría diferencial de barrido (DSC) durante 10 semanas para acetaminofeno, 7 semanas para ibuprofeno y 6 semanas para indometacina. Se analizaron por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), las matrices de acetaminofeno e indometacina fabricadas con HCl 1M, debido a que los polvos cerámicos que se obtuvieron, presentaron una coloración morada, este análisis se realizó con la finalidad de detectar la presencia de algún producto de degradación, las condiciones bajo las cuales se analizaron las muestras de acetaminofeno fueron las siguientes: metanol: buffer fosfatos pH 3 (50:50), con un flujo de 0.9 mL/ min a 243 nm; las condiciones que se emplearon para las muestras de indometacina fueron: metanol: buffer fosfatos pH 3 (80:20), con un flujo de 1.1 mL/ min, a 280 nm, con un volumen de inyección de 20 µL para ambos métodos.

8 Resultados y análisis de resultados

8.1 Matrices de acetaminofeno

Las matrices inorgánicas se fabricaron de acuerdo con lo establecido en la metodología mencionada anteriormente (numeral 7.11), esta se siguió al pie de la letra y los resultados que se obtuvieron al realizar lo anterior fueron los siguientes:

Tabla 4. Matrices Sol-Gel de acetaminofeno 100, 200 y 500 mg fabricadas con HCl 1 M como catalizador.

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Cuarta semana	Sexta semana	Octava semana	Décima semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características							
Acetaminofeno	100	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se apreciaban cambios físicos, el fármaco se disolvió fácilmente.	Polvo cerámico ligeramente rosado, con formación de cristales.	Polvo cerámico ligeramente rosado, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente rosado, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente rosado, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente rosado.	Polvo cerámico ligeramente rosado, sin cambios.	Ver figura 1
Acetaminofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico ligeramente morado	Polvo cerámico ligeramente morado, sin cambios.	Polvo cerámico color morado.	Polvo cerámico de color morado sin cambios físicos apreciables.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico morado, sin algún otro cambio.	Ver figura 2
Acetaminofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se disolvió correctamente el p.a. se observaban tonos morados en el polvo cerámico (degradación).	Polvo cerámico ligeramente morado, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente morado..	Polvo cerámico ligeramente morado.	Polvo cerámico ligeramente morado, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente morado.	Polvo cerámico ligeramente morado, sin otros cambios aparentes.	Ver figura 2
Acetaminofeno	500	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color rosado con tonos morados, el fármaco se disolvió con mucha dificultad.	Polvo cerámico color rosa intenso.	Polvo cerámico color morado con puntos color negro.	Polvo cerámico color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin presencia de otros cambios físicos.	Polvo cerámico de color morado sin presencia de otros cambios físicos.	Polvo cerámico color morado sin cambios	Ver figura 3

Figura 1: Matrices de acetaminofeno 100 mg HCl 1M. T.A.



Figura 2: Matrices de acetaminofeno 200 mg HCl 1M. T.A.



Figura 3: Matrices de acetaminofeno 500 mg HCl 1M. T.A.



No se presentaron problemas en la fabricación de las matrices de acetaminofeno que contenían 100 o 200 mg del fármaco (Tabla 4). Una vez obtenido el polvo cerámico de las matrices se encontró que el acetaminofeno se degradó al entrar en contacto con los componentes de la matriz y que esta degradación es proporcional a la concentración de fármaco (Figuras 1 a 3) con la cual haya sido fabricada la matriz, tal degradación del acetaminofeno a p-aminofenol se observó mediante un cambio de color en el polvo cerámico de la matriz, debido a que el polvo cerámico recién obtenido era color blanco y conforme transcurrían los días el polvo cerámico fue obteniendo una coloración desde rosa a morado en las matrices fabricadas con una mayor concentración de acetaminofeno, esta información de la degradación del acetaminofeno a p-aminofenol coincide con lo reportado en la literatura²³, debido a que el acetaminofeno es incompatible con agentes oxidantes, es sensible a la luz, y se descompone en p-aminofenol, que es su principal producto de degradación, el cual se observa de color rosa, por lo tanto, se observó que la degradación del acetaminofeno continuó hasta la cuarta semana después de haberse obtenido el polvo cerámico, de la quinta semana en adelante los polvos cerámicos no presentaron cambios físicos apreciables, por lo que se podría interpretar que a la cuarta semana la matriz llega a un periodo de estabilidad debido a que las reacciones de polimerización dentro de la matriz dejan de efectuarse hasta esta fecha, lo encontrado anteriormente coincide con lo reportado en la literatura, ya que la patente de óxidos solubles para aplicaciones biológicas²⁴ reporta que la polimerización de los grupos hidroxilos, continúa dentro de la matriz durante un tiempo prolongado tras la gelación de dicha matriz, sin embargo, a temperatura ambiente la polimerización se detendrá efectivamente después de unas pocas semanas de envejecimiento. La degradación del acetaminofeno a p-aminofenol se puede apreciar en el siguiente cromatograma (Figura 4), que coincide con lo reportado anteriormente²⁵.

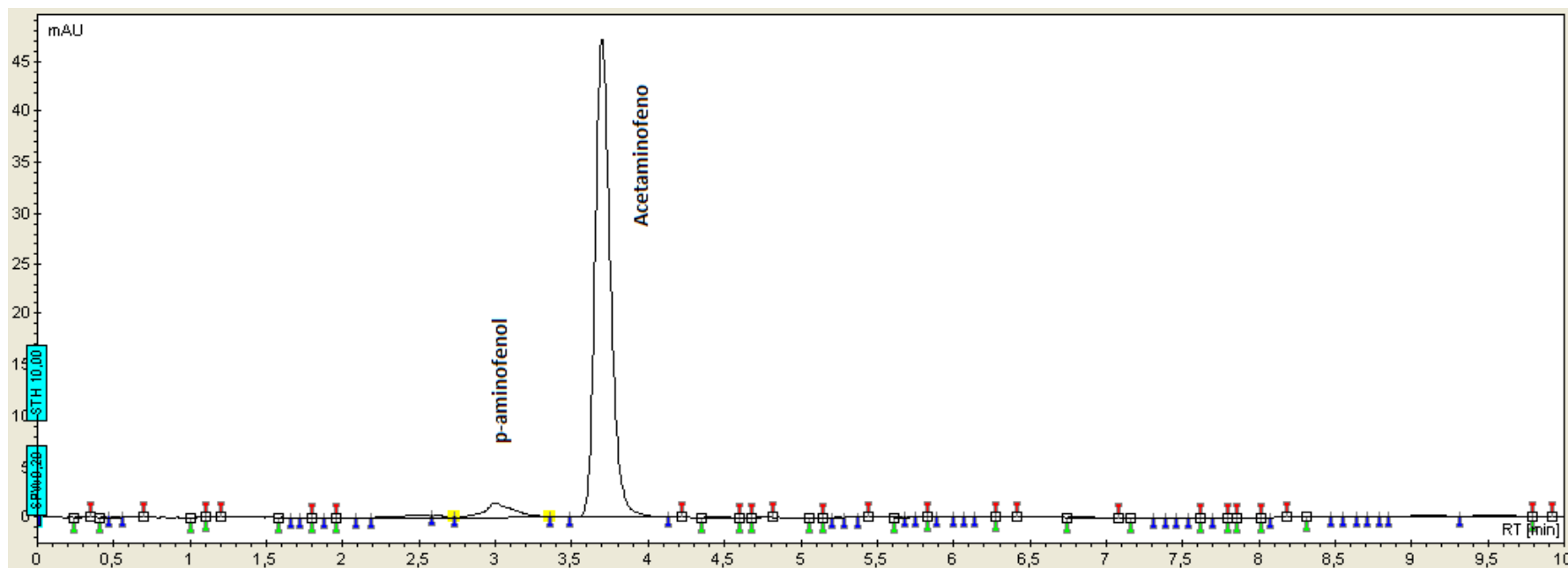


Figura 4. Cromatograma de una matriz de acetaminofeno 200 mg con 10 semanas de fabricación.

Las matrices de acetaminofeno se analizaron por calorimetría diferencial de barrido para determinar si la matriz había encapsulado por completo al acetaminofeno, considerando que el grado de encapsulación del fármaco se podría relacionar con la presencia o no de señales en el termograma, es decir, si en este se obtenía una endoterma, dicha endoterma correspondería al punto de fusión del acetaminofeno (169-170°C), o en su defecto a su principal producto de degradación que corresponde al p-aminofenol (185-187°C), asumiendo que los fármacos que son encapsulados por completo dentro de la matriz no dan señal alguna al analizarlos por calorimetría diferencial de barrido, debido a la alta estabilidad que presentan las matrices al calor. El análisis calorimétrico realizado demuestra que es factible fabricar matrices de acetaminofeno hasta con una concentración de 500 mg ya que se encapsula al fármaco en su totalidad (figura 5), con la limitación de que es demasiado difícil disolver los 500 mg de fármaco en el Sol, por lo que la mejor concentración para fabricar las matrices de acetaminofeno, sería de 200 mg debido a que dicha cantidad de fármaco se disuelve correctamente y la matriz es capaz de encapsularla, sin embargo, mediante este análisis no fue posible determinar si el acetaminofeno se degrada al estar en contacto con los componentes de la matriz, y con esto poder dar una posible explicación del porqué de la coloración morada que se presenta en los polvos cerámicos obtenidos.

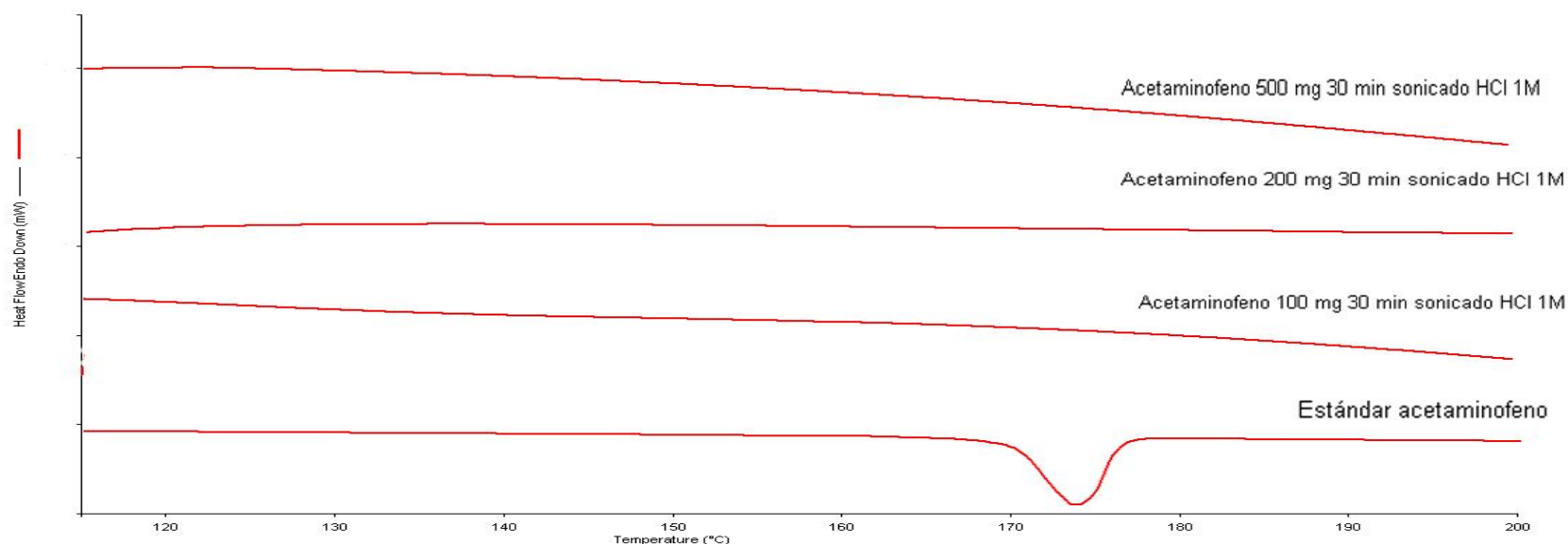


Figura 5. Termogramas de las matrices de acetaminofeno fabricadas a tres distintas concentraciones de fármaco (100, 200 y 500 mg).

Cuando se empleó HCl 0.1M como catalizador para la fabricación de matrices de acetaminofeno 200 mg , se obtuvieron mejores resultados en cuanto a las características físicas del polvo cerámico, que cuando se empleó HCl 1M (Tabla 5, Figuras 6 y 7) , debido a que el polvo cerámico que se obtuvo de la matriz de acetaminofeno fue de color blanco, al emplear un catalizador con menor concentración se logró disminuir la degradación del acetaminofeno debido a que el pH del Sol fue menor y como consecuencia se evitó la coloración del polvo cerámico, sin embargo, esta coloración no permaneció durante mucho tiempo debido a que a la segunda semana de fabricada la matriz, el polvo cerámico se tornó de color rosado, esta degradación continuó hasta la cuarta semana después de su fabricación, de la quinta semana en adelante el polvo cerámico ya no presento intensificación de color, ni otro cambio perceptible, con lo cual se confirma que es hasta la cuarta semana es cuando dejan de efectuarse las reacciones de polimerización dentro de la matriz, lo cual, como ya se mencionó anteriormente, coincide con lo reportado por la patente 2244998, que lleva por título óxidos solubles para aplicaciones biológicas²⁴.

Tabla 5. Matrices fabricadas con acetaminofeno 200 mg, empleando tres tipos de catalizador.

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Cuarta semana	Sexta semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características					
Acetaminofeno	200	HCl 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico ligeramente rosado, la matriz debe de protegerse del aire para evitar la degradación del acetaminofeno.	Polvo cerámico ligeramente rosado, casi imperceptible	Polvo cerámico rosado sin cambios.	Polvo cerámico rosado sin cambios.	Ver figura 6
Acetaminofeno	200	HCl 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico ligeramente rosado, la matriz debe de protegerse del aire para evitar la degradación del acetaminofeno.	Polvo cerámico ligeramente rosado.	Polvo cerámico rosado sin cambios.	Polvo cerámico rosado sin cambios.	Ver figura 6
Acetaminofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se disolvió correctamente el p.a. se observaban tonos morados en el polvo cerámico.	Polvo cerámico ligeramente morado, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente morado..	Polvo cerámico ligeramente morado.	Polvo cerámico ligeramente morado, sin cambios.	Ver figura 7
Acetaminofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico ligeramente morado	Polvo cerámico ligeramente morado, sin cambios.	Polvo cerámico color morado.	Polvo cerámico de color morado sin cambios físicos apreciables.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Ver figura 7
Acetaminofeno	200	NaOH 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco amarillento, sin degradación física aparente, la consistencia del polvo es menos cristalina que la de las matrices fabricadas con HCl como catalizador. La gelación a temperatura ambiente de estas matrices duro 4 días	Polvo cerámico blanco amarillento, sin cambios.	Polvo cerámico blanco amarillento, sin cambios.	Polvo cerámico color crema.	Polvo cerámico color crema sin cambios.	Ver figura 8
Acetaminofeno	200	NaOH 0.1M	Temperatura ambiente.		Polvo crámico blanco amarillento, sin cambios.	Polvo cerámico blanco amarillento, sin cambios.	Polvo cerámico color crema.	Polvo cerámico color crema sin cambios.	Ver figura 8

Figura 6: Matrices de acetaminofeno 200 mg HCl 0.1M T.A.



Figura 7: Matrices de acetaminofeno 200 mg HCl 1M. T.A.



Figura 8: Matrices de acetaminofeno 200 mg NaOH 0.1M T.A.



Los 200 mg de acetaminofeno fueron encapsulados sin problema alguno por la matriz utilizando HCl como catalizador, sin embargo, el usar NaOH 0.1M no proporcionó muy buenos resultados, debido a que la matriz no fue capaz de encapsular todo el acetaminofeno debido a que se presentó una endoterma a los 170.33°C, la cual correspondía al fármaco (Figura 9). Otra desventaja del uso de este catalizador fue que las matrices tardaron cuatro días en gelar, cuando con el uso de los dos primeros catalizadores únicamente era necesario un día para obtener el gel, tal información corroboró lo mencionado en la literatura, debido a que esta reportado que el pH de la solución influye directamente en el tiempo de gelación de las matrices¹³, la única ventaja que se observó al usar el NaOH 0.1M fue que los polvos cerámicos obtenidos fueron de color blanco (Figura 8) y que el peso total de la matriz fue más pequeño (0.5 g) y con los demás catalizadores el peso total de las matrices oscilaba en 3.6 g, estos hallazgos coinciden con lo reportado en la patente²⁶, que establece que con un mayor tiempo de gelación, se obtiene un material final con menor porosidad y con un tamaño de partícula más pequeño²⁶, esto representa una gran ventaja debido a que si en un futuro se piensa encapsular al polvo cerámico, es mucho más factible hacerlo con una cantidad más pequeña de matriz, en la cual se encuentre encapsulado todo el fármaco. Un resumen de los datos obtenidos a partir de las matrices de acetaminofeno se muestra en la tabla 6.

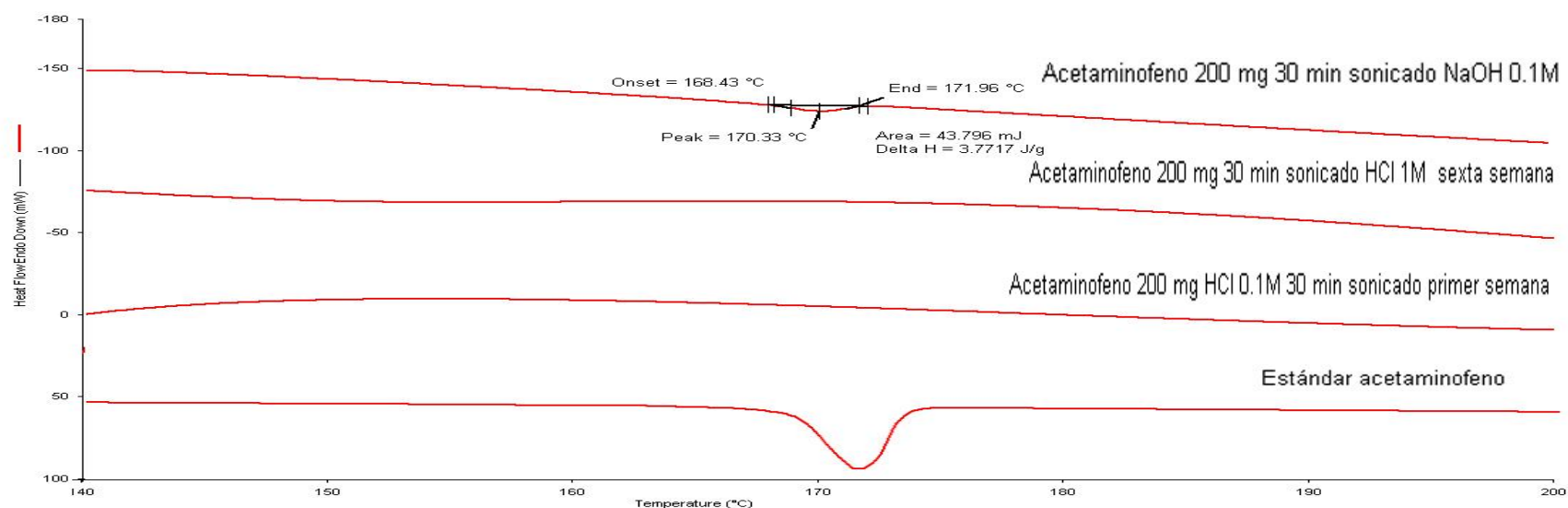


Figura 9. Termogramas de las matrices de acetaminofeno fabricadas empleando tres distintos catalizadores (HCl 1M, HCl 0.1M y NaOH 0.1M)

A las matrices de acetaminofeno fabricadas a tres concentraciones distintas de fármaco usando HCl 1M como catalizador, se les realizó el seguimiento de estabilidad de encapsulación mediante calorimetría analizando semanalmente una muestra durante 10 semanas, para observar si se presentaba algún cambio en la matriz misma. Al realizar esto se encontró que las matrices son muy estables en cuanto a mantener los componentes encapsulados bajo condiciones ambientales, lo anterior se cumple independientemente de la concentración a la cual hayan sido fabricadas ya que todos los termogramas obtenidos presentan el mismo comportamiento y no se aprecia la aparición de alguna endoterma o exoterma nueva, conforme fue transcurriendo el tiempo desde la fecha en que se fabricaron las matrices (figuras 10, 11 y 12). Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, al parecer el acetaminofeno se degrada al interior de la matriz, imposibilitando su uso como sistema reservorio de paracetamol.

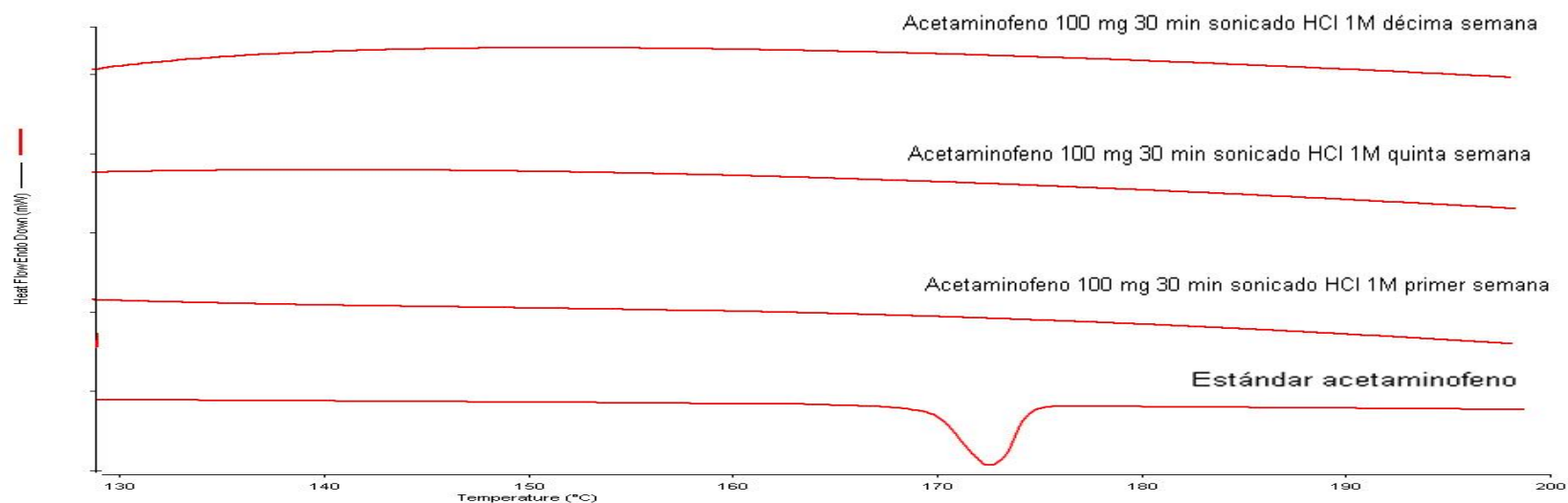


Figura 10. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de acetaminofeno 100 mg HCl 1M

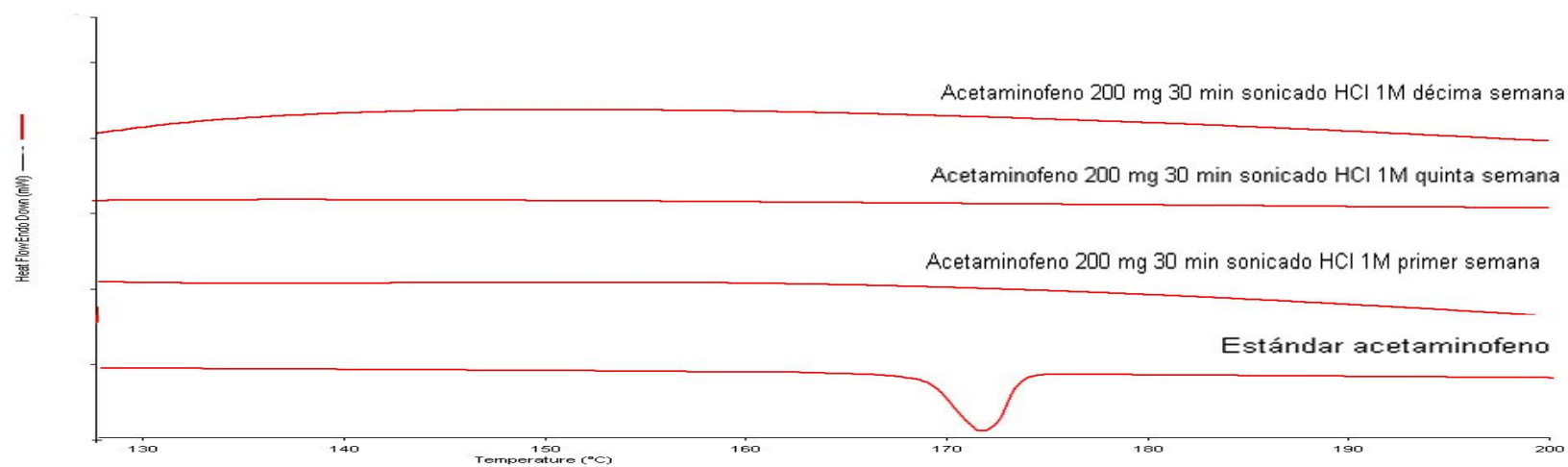


Figura 11. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de acetaminofeno 200 mg HCl 1M

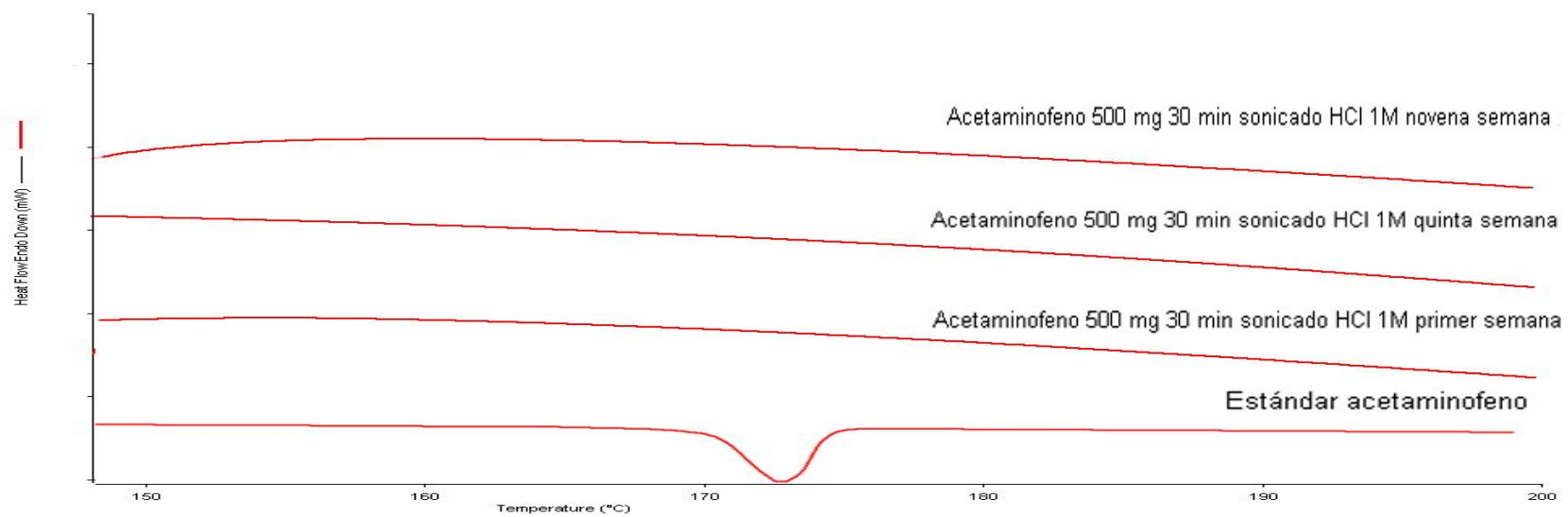


Figura 12. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de acetaminofeno 500 mg HCl 1M

Tabla 6. Resultados generales de la fabricación de las matrices de acetaminofeno.

Fármaco	Dosis (mg)	Tipo de catalizador	Ventajas	Desventajas	Comentarios
Acetaminofeno	100	HCl 1 M	El fármaco se disolvió fácilmente y se encapsuló por completo toda la cantidad de acetaminofeno empleada.	Se degradó el acetaminofeno.	La degradación del acetaminofeno se percibió a partir de la segunda semana de fabricación y esta era casi imperceptible.
Acetaminofeno	200	HCl 1 M	El fármaco se disolvió fácilmente y se encapsuló por completo toda la cantidad de acetaminofeno empleada.	Se degradó el acetaminofeno al día siguiente de haber sido fabricada la matriz.	La degradación del acetaminofeno se percibió desde la primer semana de fabricación y la tonalidad morada fue mas inntensa que en las matrices fabricadas con 100 mg de acetaminofeno.
Acetaminofeno	500	HCl 1 M	Se encapsuló por completo el acetaminofeno dentro de la matriz.	Se presentaron problemas para disolver los 500 mg de acetaminofeno en el Sol y el fármaco se degrado al día siguiente de haber fabricado la matriz.	La degradación del acetaminofeno fue mayor debido a que la tonalidad morada del polvo cerámico fue mas intensa que la de las otras dos matrices fabricadas a concentraciones menores de fármaco.
Acetaminofeno	200	HCl 0.1 M	El fármaco se disolvió fácilmente , se encapsuló todo el acetaminofeno y se logró disminuir la degradación del acetaminofeno.	No se logró evitar por completo la degradación del acetaminofeno.	Al bajar la concentración del catalizador no se ve afectado el tiempo de gelación de las matrices ni la capacidad de encapsulación de estas.
Acetaminofeno	200	NaOH 0.1 M	El fármaco se disolvió sin dificultad y se obtuvieron polvos cerámicos de color crema, aparentemente se evito la degradación del acetaminofeno, al cambiar de catalizador.	Se vió afectado el tiempo de gelción de las matrices, ya que en vez de tardar 1 día en gelar, tardaron 4 días para hacerlo, también se vió afectada la capacidad de encapsulación de las matrices, debido a que la matriz no fue capaz de encapsular 200 mg de fármaco al emplear NaOH 0.1 M como catalizador.	Al usar NaOH 0.1 M como catalizador se evitó la degradación del acetaminofeno pero se vio afectado el tiempo de gelación de las matrices, la capacidad de encapsulación de estas y disminuyó la cantidad de polvo cerámico obtenido.

8.2 Matrices de indometacina.

No se presentaron problemas durante la fabricación de matrices de indometacina que contenían 25, 50 y 100 mg, ya que las distintas concentraciones de fármaco se disolvieron fácilmente debido a que las cantidades empleadas son pequeñas, de igual forma, la matriz geló correctamente (Tabla 7). La única desventaja que se presentó durante la fabricación fue que el polvo cerámico obtenido fue de color morado (Figuras 13 a 15), en un principio se pensó que tal coloración se debía a que la indometacina se había degradado, al estar en contacto con los componentes de la matriz, lo anterior se descartó al analizar por calorimetría (figura 16) y por cromatografía de líquidos de alta resolución (Figura 17) una muestra de cada una de las matrices de indometacina, y se encontró que la indometacina se encontraba completamente encapsulada dentro de la matriz sin que se hubiera degradado, y en el cromatograma obtenido se encontró que el tiempo de retención de la muestra analizada fue de 3.0 minutos, dicho tiempo de retención fue el mismo obtenido de una muestra de indometacina estándar (3.0 ± 0.2 minutos) sin más señales correspondientes a otros compuestos. Los polvos cerámicos fabricados presentaron una estabilidad física constante debido a que el polvo cerámico obtenido desde la primera semana de su fabricación no presentó ningún cambio en su coloración o en alguna otra características física perceptible durante un lapso de seis semanas después de la fecha de su fabricación, lo que indica una alta estabilidad de las matrices de indometacina en cualquiera de las tres concentraciones evaluadas.

Tabla 7. Matrices Sol-Gel de indometacina 25, 50 y 100 mg fabricados con HCl 1 M como catalizador.

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Cuarta semana	Sexta semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características					
Indometacina	25	HCl 1M	T.A.	Polvo cerámico de color morado, probable degradación física, sin embargo, no se encontró degradación de la indometacina, por HPLC ni por calorimetría	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Ver figura 13
Indometacina	25	HCl 1M	T.A.						
Indometacina	50	HCl 1M	T.A.	Polvo cerámico de color morado, probable degradación física, sin embargo, no se encontró degradación de la indometacina, por HPLC ni por calorimetría	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Ver figura 14
Indometacina	50	HCl 1M	T.A.						
Indometacina	100	HCl 1M	T.A.	Polvo cerámico de color morado, probable degradación física, sin embargo, por HPLC ni por calorimetría se encontró degradación de la indometacina	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado, sin cambios	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Ver figura 15
Indometacina	100	HCl 1M	T.A.						

Figura 13: Matrices de indometacina 25 mg HCl 1M. T.A.



Figura 14: Matrices de indometacina 50 mg HCl 1M. T.A.



Figura 15: Matrices de indometacina 100 mg HCl 1M. T.A.



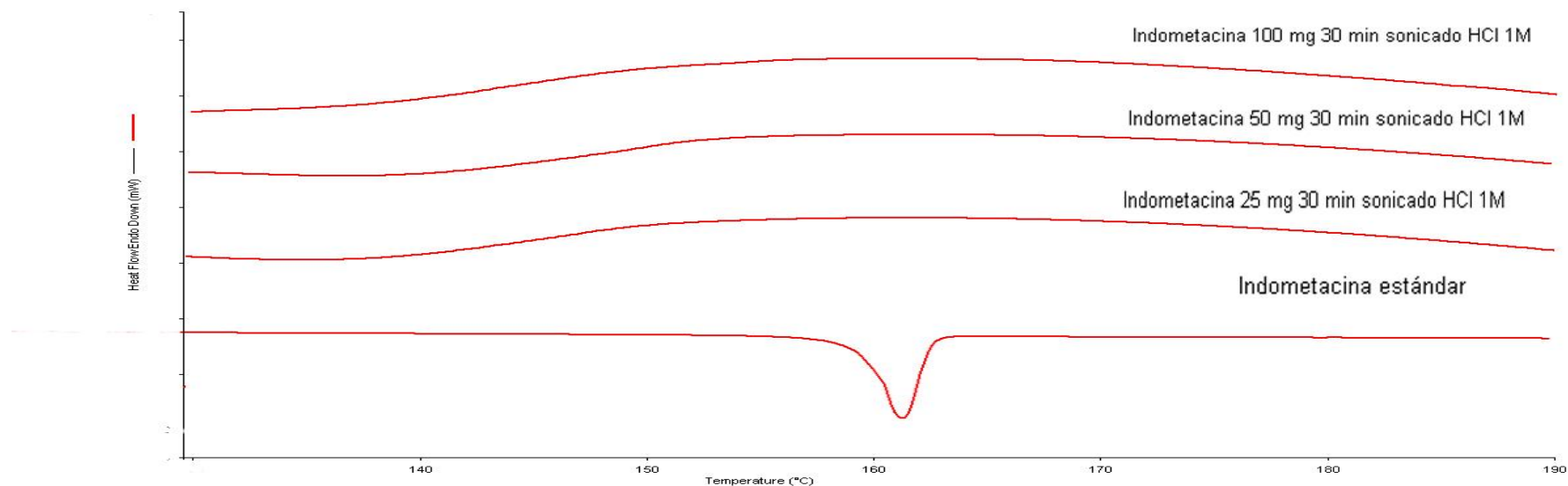


Figura 16. Termogramas de las matrices de indometacina fabricadas a tres distintas concentraciones de fármaco (25, 50 y 100 mg).

Como puede observarse en la Figura 16 la indometacina es un fármaco viable y que no presenta dificultades para ser encapsulado dentro de matrices inorgánicas de dióxido de silicio, fabricadas por el método Sol-Gel. Una gran ventaja que presenta este fármaco es que su dosis terapéutica es baja (25mg), por lo que la matriz es capaz de encapsular sin problema alguno cantidades de fármaco que oscilen entre dicho valor.

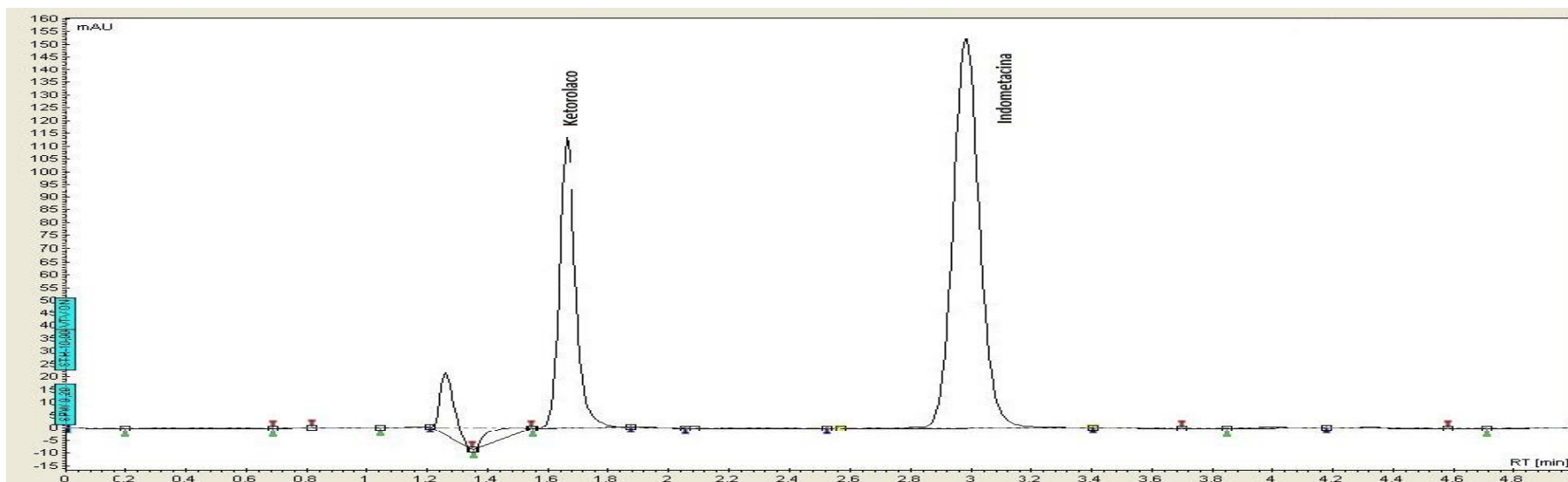


Figura 17. Cromatograma de una matriz de indometacina 50 mg, adicionando ketorolaco como estándar interno.

Para la fabricación de las matrices de indometacina 50 mg, empleando HCl 0.1M como catalizador, se obtuvo una gran ventaja en cuanto a su estabilidad física, debido a que en vez de obtener polvos cerámicos de color morado como cuando se empleó HCl 1M, se obtuvieron polvos cerámicos de color amarillo, lo cual corresponde a el color característico de la indometacina, según lo reportado en la literatura²⁷ (Tabla 8). El color amarillo de las matrices de indometacina (Figura 18) se mantuvo sin cambio alguno durante seis semanas después de su fabricación, lo cual indica una alta estabilidad física de las matrices de indometacina fabricadas con HCl 0.1M en comparación con las matrices con la misma concentración de indometacina y con HCl 1M como catalizador (figura 19). En cuanto a las matrices fabricadas con NaOH 0.1 M, se obtuvieron polvos cerámicos ligeramente amarillos, este color prevaleció sin cambios durante 6 semanas después de su fabricación (Figura 20). Al variar el tipo de catalizador, no únicamente se encontró que la indometacina era estable con cualquiera de los tres, sino que también se observaron ventajas y desventajas en cuanto a la cantidad de polvos cerámico obtenido y en cuanto al tiempo de gelación del Sol, la principal ventaja encontrada es que la cantidad de polvo cerámico que se obtuvo cuando se empleó al NaOH como catalizador se mantuvo entre los 0.5 g y cuando se empleó HCl como catalizador en sus dos distintas concentraciones usadas, la cantidad de polvo cerámico que se obtuvo se encontró entre los 3.6 g. También se presentó una gran desventaja en la fabricación de las matrices empleando NaOH 0.1M como catalizador, debido a que el tiempo de gelación de las matrices aumento a 4 días con respecto a 1 día que era el tiempo en que se obtenía el Gel cuando se usaba al HCl como catalizador.

Tabla 8. Matrices fabricadas con indometacina 50 mg empleando 3 tipos de catalizador.

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Cuarta semana	Sexta semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características					
Indometacina	50	HCl 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Ver figura 18
Indometacina	50	HCl 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	
Indometacina	50	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico de color morado, probable degradación física, sin embargo, no se encontró degradación de la indometacina, por HPLC ni por calorimetría	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Polvo cerámico de color morado sin cambios.	Ver figura 19
Indometacina	50	HCl 1M	Temperatura ambiente.		Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	Polvo cerámico de color morado, sin cambios.	
Indometacina	50	NaOH 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, no se aprecian cambios físicos, el polvo cerámico obtenido es menos cristalino que el de las matrices fabricadas con HCl.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, sin cambios.	Ver figura 20
Indometacina	50	NaOH 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, no se aprecian cambios físicos, el polvo cerámico obtenido es menos cristalino que el de las matrices fabricadas con HCl.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, sin cambios.	Polvo cerámico ligeramente amarillo.	Polvo cerámico ligeramente amarillo, sin cambios.	

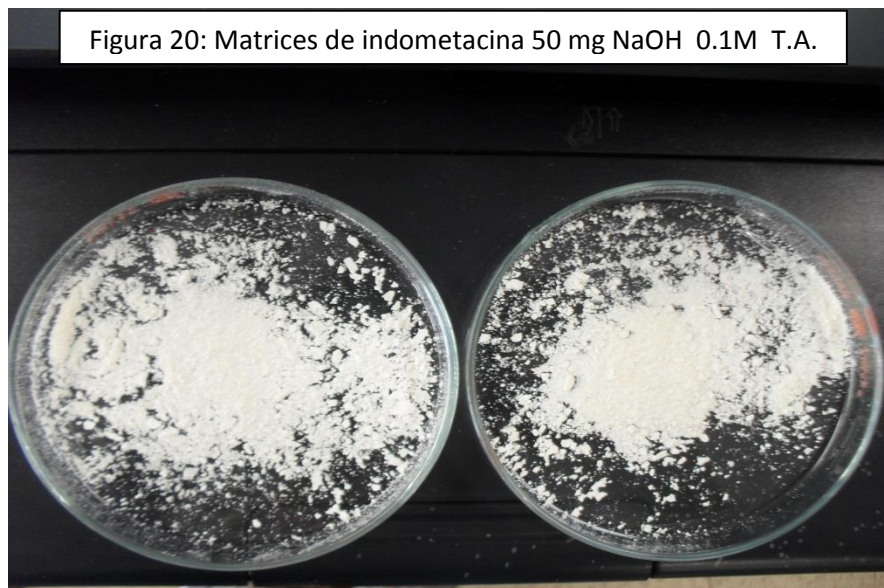
Figura 18: Matrices de indometacina 50 mg HCl 0.1M T.A.



Figura 19: Matrices de indometacina 50 mg HCl 1M T.A.



Figura 20: Matrices de indometacina 50 mg NaOH 0.1M T.A.



Para evaluar la fabricación de las matrices de indometacina usando 3 catalizadores distintos, se eligió fabricarlas a 50 mg debido a que el objetivo era diseñar matrices de liberación modificada y como esta concentración es el doble de la dosis habitual de indometacina y no presentó ningún problema para su fabricación. Al fabricar las matrices de indometacina cambiando el catalizador se buscaba poder obtener a los polvos cerámicos en un menor tiempo posible y sin que el fármaco sufriera algún cambio; lo anterior no se logró debido a que el mejor catalizador que se puede emplear para fabricar las matrices de indometacina es el HCl 1M ya que cuando se empleó HCl 0.1M la capacidad de encapsulación de la matriz se vio afectada debido a que el termograma mostró una endoterma a los 155.00°C (Figura 21), la cual correspondía a la indometacina que quedó sin ser encapsulada, lo anterior puede explicarse debido a que está reportado en la literatura que el pH es un factor que modifica el tamaño de las partículas del Sol¹³, por lo tanto, cuando este se ve modificado, se ve afectado el tamaño de los polímeros formados en las reacciones de condensación, y por lo tanto se ve afectada la cantidad de fármaco que es encapsulada; el distinto comportamiento que se observa en el termograma donde se empleó HCl 1M se debe a que la matriz todavía se encontraba húmeda al momento de analizarse, pero tal curvatura no corresponde a ningún producto de degradación ni a alguna interacción entre los componentes de la matriz. Por otra parte cuando se empleó NaOH 0.1M la cantidad de fármaco encapsulado no se vio modificada al no presentarse ninguna endoterma que oscile entre los 160°C en el termograma correspondiente (Figura 21), sin embargo, este catalizador no es factible de usar debido a que, como ya se mencionó, el tiempo de gelación de las matrices se incrementa a 4 días, y esto repercute directamente en el costo de las matrices.

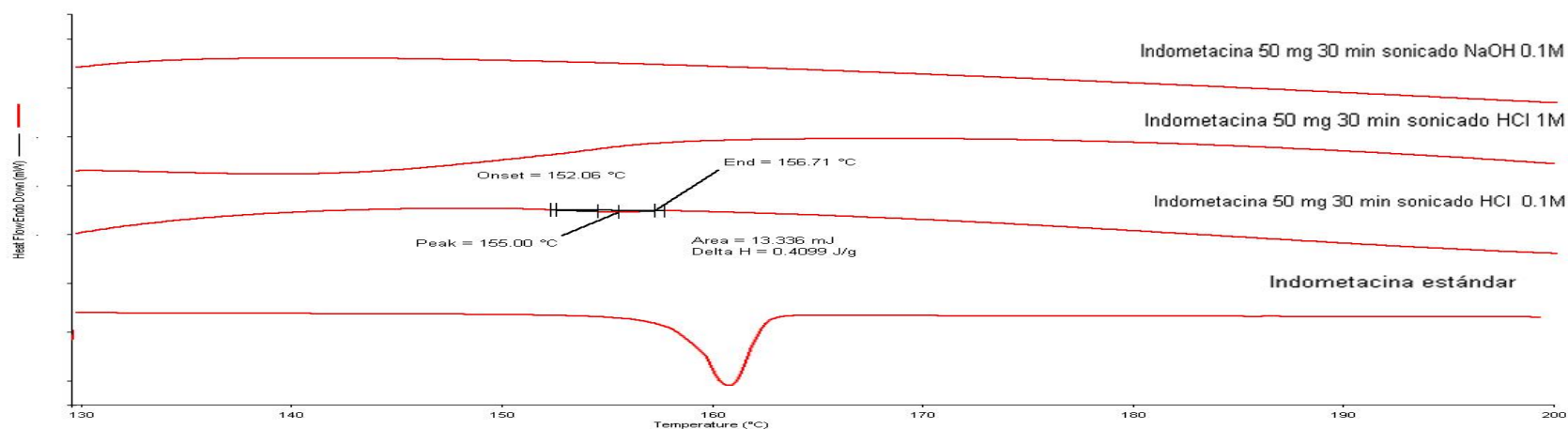


Figura 21. Termogramas de las matrices de indometacina fabricadas empleando tres distintos catalizadores (HCl 1M, HCl 0.1M y NaOH 0.1M)

Se realizó el seguimiento de las matrices de indometacina fabricadas con HCl 1M por calorimetría diferencial de barrido para detectar si se presentaba alguna interacción entre la indometacina y los componentes de las matrices, o entre los mismos componentes de la matriz. Se encontró que las matrices de indometacina fabricadas a las tres concentraciones mencionadas anteriormente no presentan interacciones, ningún cambio en su composición, ni degradación del fármaco debido que en los termogramas no se presentó ninguna endoterma ni exoterma que indicara algún cambio en la composición de los polvos cerámicos, por lo que las matrices de indometacina al estar en contacto con el medio ambiente son bastante estables hasta la sexta semana, que fue hasta cuando se realizó el análisis mediante calorimetría (Figuras 22 a 24). En las tres figuras mencionadas se puede observar cómo los polvos cerámicos con unas semanas de fabricación pierden humedad, debido a que el disolvente no se ha evaporado por completo, pero cuando se analizan las matrices después de dos semanas de fabricación, los termogramas ya no muestran el contenido de humedad en las matrices, por lo que los polvos cerámicos con indometacina se encuentran completamente secos después de dos semanas de haber sido obtenidos, tales resultados coinciden con lo referido en la literatura, debido a que en la patente²⁸, se establece que se necesita aproximadamente de 1 a 14 días para que el gel se seque completamente. En la tabla 9 se muestra un resumen de los datos obtenidos a partir de las matrices de indometacina.

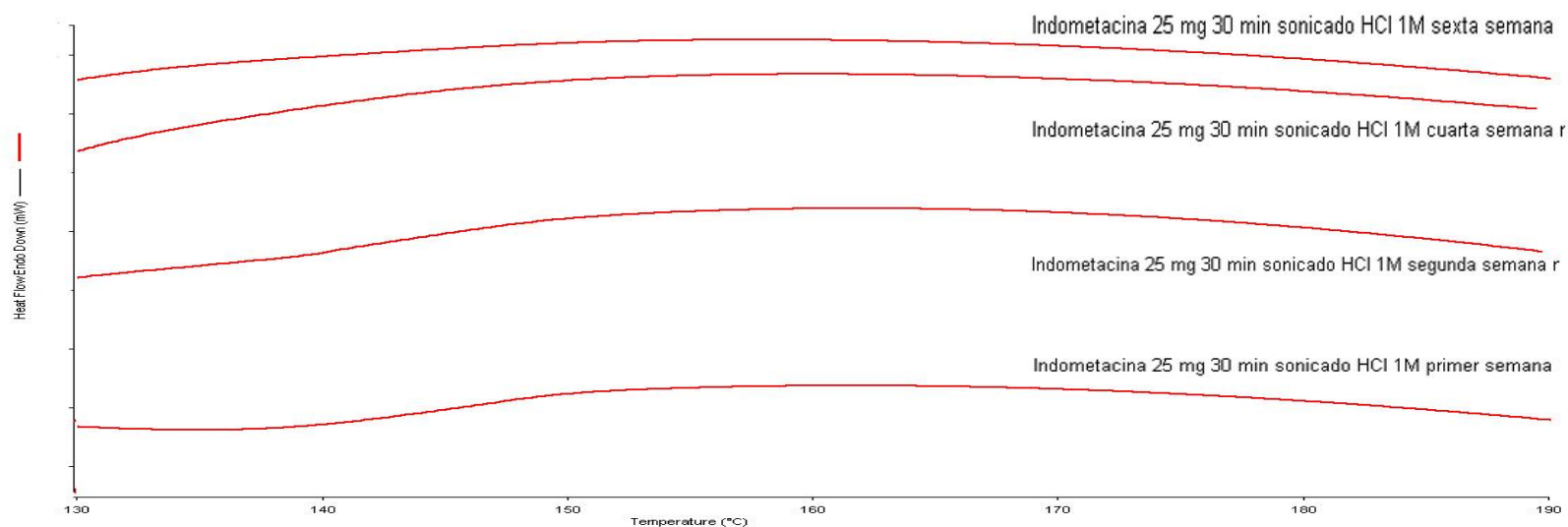


Figura 22. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de indometacina 25 mg HCl 1M

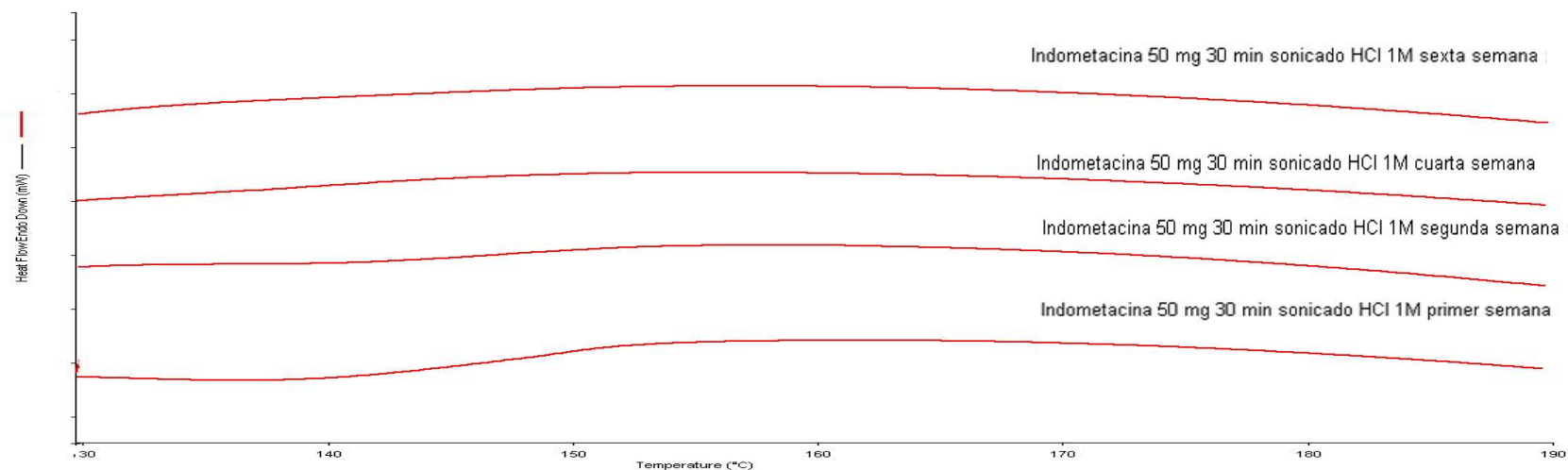


Figura 23. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de indometacina 50 mg HCl 1M

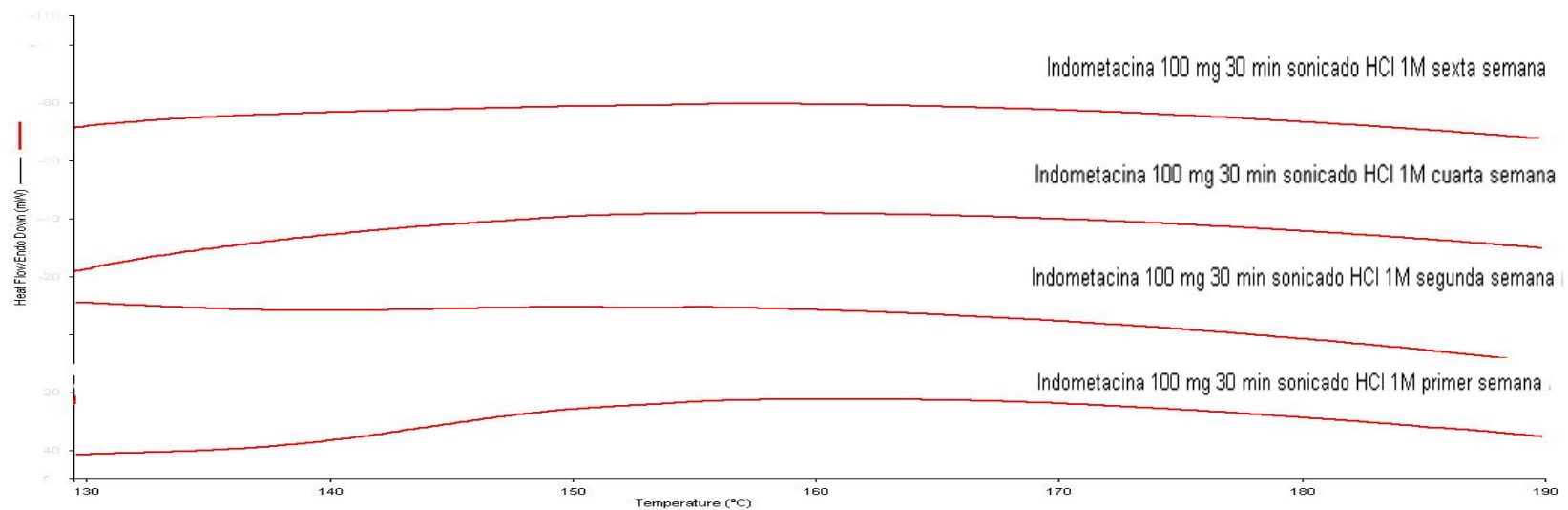


Figura 24. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de indometacina 100 mg HCl 1M

Tabla 9. Resultados generales de la fabricación de las matrices de indometacina.

Fármaco	Dosis (mg)	Tipo de catalizador	Ventajas	Desventajas	Comentarios
Indometacina	25	HCl 1 M	El fármaco se disolvió fácilmente y se encapsuló por completo toda la cantidad de indometacina empleada.	Se presentó una coloración morada en el polvo cerámico obtenido.	Tal coloración no presentó cambios con el paso del tiempo y tampoco correspondió a una degradación de la indometacina, esto se comprobó mediante CDB y CLAR.
Indometacina	50	HCl 1 M	El fármaco se disolvió fácilmente y se encapsuló por completo toda la cantidad de indometacina empleada.	Se presentó una coloración morada en el polvo cerámico obtenido.	La coloración del polvo cerámico no presentó cambios con el paso del tiempo.
Indometacina	100	HCl 1 M	El fármaco se disolvió fácilmente y se encapsuló por completo toda la cantidad de indometacina empleada.	Se presentó una coloración morada en el polvo cerámico obtenido.	Tal coloración no presentó cambios con el paso del tiempo y tampoco correspondió a una degradación de la indometacina, esto se comprobó mediante CDB y CLAR.
Indometacina	50	HCl 0.1 M	El fármaco se disolvió fácilmente y se evitó la coloración morada del polvo cerámico, ya que, se obtuvo un polvo cerámico de color amarillo correspondiente al color característico de la indometacina.	Se vio disminuida la capacidad de encapsulación de la matriz, ya que esta no fue capaz de encapsular toda la cantidad de indometacina empleada.	Al usar HCl 0.1 M como catalizador se logra obtener un polvo cerámico amarillo correspondiente al color característico de la indometacina, pero se ve disminuida la capacidad de encapsulación de la matriz.
Indometacina	50	NaOH 0.1 M	El fármaco se disuelve fácilmente, se obtienen polvos cerámicos de color amarillo y la matriz es capaz de encapsular toda la cantidad de indometacina empleada	Al cambiar de catalizador se ve afectado el tiempo de gelación de las matrices.	Al usar NaOH 0.1 M se obtuvieron polvos cerámicos amarillos, pero se vio afectado el tiempo de gelación de las matrices y disminuyó la cantidad de polvo cerámico obtenido.

8.3 Matrices de ibuprofeno

Para la fabricación de las matrices de ibuprofeno 200, 300 y 400 mg, empleando HCl 1M como catalizador, el único problema que se presentó fue la dificultad para disolver el ibuprofeno en el Sol para las matrices de 400 mg, lo anterior puede explicarse debido a que según lo reportado en la literatura²⁷ el ibuprofeno es soluble en etanol, pero tal problema se presentó debido a que la cantidad empleada de fármaco es demasiado alta y la cantidad de etanol contenida en el Sol es baja (Tabla 10); con esto se comprobó lo reportado en la patente²⁹, que establece qué es conveniente elegir correctamente el principio activo que se pretende encapsular, ya que este por lo menos tiene que ser miscible con el agua y el solvente empleado, o al menos significativamente soluble, para facilitar su inclusión en el Sol. Además se observó que los polvos cerámicos obtenidos son muy estables (Figuras 25 a 27), desde el primer día de su obtención hasta nueve semanas después de su fabricación; la coloración no presentó cambio físico alguno, lo cual indica una alta estabilidad del ibuprofeno al estar en contacto con los componentes de la matriz y de la posibilidad de emplear cualquiera de las tres concentraciones evaluadas cuando se quieran fabricar matrices de ibuprofeno mediante el método Sol-Gel.

Tabla 10. Matrices de ibuprofeno 200, 300 y 400 mg fabricadas con HCl 1 M como catalizador

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Quinta semana	Séptima semana	Novena semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características						
Ibuprofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió fácilmente.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Ver figura 25
Ibuprofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió fácilmente.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	
Ibuprofeno	300	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico de color blanco, sin degradación física aparente, no presento problemas durante su fabricación.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios físicos perceptibles.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Ver figura 26
Ibuprofeno	300	HCl 1M	Temperatura ambiente.		Polvo cerámico de color blanco, sin cambios físicos perceptibles.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	
Ibuprofeno	400	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió con dificultad.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Ver figura 27
Ibuprofeno	400	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió con dificultad.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	

Figura 25: Matrices de ibuprofeno 200 mg HCl 1M T.A.

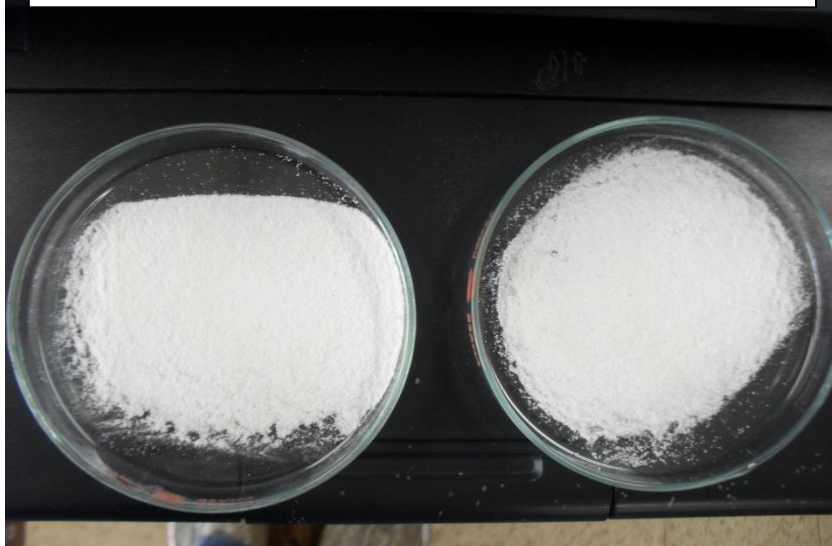


Figura 26: Matrices de ibuprofeno 300 mg HCl 1M T.A.



Figura 27: Matrices de ibuprofeno 400 mg HCl 1M T.A.



La matriz no es capaz de encapsular cantidades de ibuprofeno superiores a 200 mg, lo anterior puede observarse en los termogramas correspondientes (Figura 28) debido a que en los termogramas donde las matrices se fabricaron con una concentración de 300 y 400 mg se presentó una endoterma a los 74°C, la cual corresponde al ibuprofeno (75-78°C) que quedó fuera de la matriz sin ser encapsulado; de igual forma la cantidad de fármaco no encapsulado fue mayor para la matriz de 400 mg como lo muestra el ΔH de su punto de fusión debido a que para esta muestra se necesitó mayor cantidad de energía para fundir un gramo de muestra, que para la matriz de 300 mg.

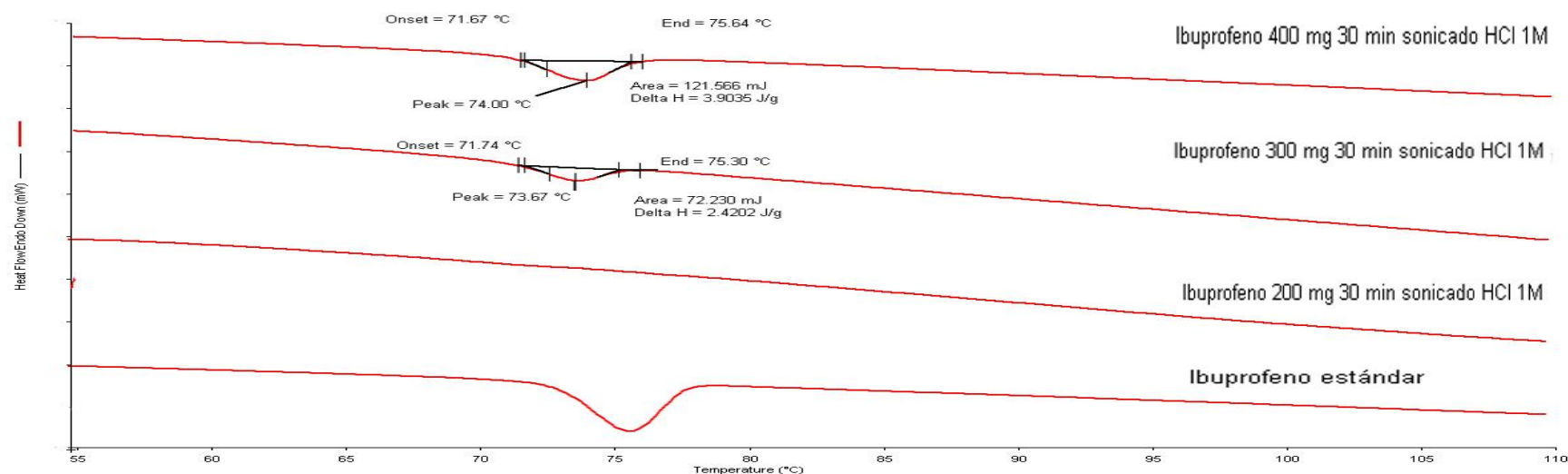


Figura 28. Termogramas de las matrices de ibuprofeno fabricadas a tres distintas concentraciones de fármaco (200, 300 y 400 mg).

Para la fabricación de las matrices de ibuprofeno 400 mg, se evaluó una variante en la forma de adicionar el fármaco al Sol (Tabla 11), esta variante consistió en 1) adicionar el fármaco directamente al Sol, para posteriormente someter la solución a 30 minutos de sonication y 2) adicionar al Sol el ibuprofeno ya disuelto en 10 mL de etanol, se evaluó esta variante debido a que, se reporta esta forma de adicionar el fármaco al Sol³⁰, ya que se obtenía un buen atrapamiento, a escala molecular, del fármaco en el polímero, con esta modificación además de evaluar, si se veía modificada la cantidad de fármaco que era encapsulado al adicionar el ibuprofeno de dos maneras distintas, se evaluó si existía repercusión en el tiempo de formación del Gel o en las características físicas del polvo cerámico, el grado de encapsulación se evaluó por calorimetría diferencial de barrido y por cromatografía de líquidos de alta resolución; se obtuvo como resultados que el porcentaje de fármaco encapsulado sí estaba influenciado por la forma en que se

adicionara el fármaco al Sol, debido a que cuando el fármaco se adicionaba al Sol y esta solución era sometida a baño de ultrasonido durante 30 minutos la matriz encapsuló el 51.28% y 48.0 % de la concentración de ibuprofeno empleada (400mg), estos resultados fueron obtenidos por calorimetría y por HPLC, respectivamente; por el contrario, al adicionar al Sol el fármaco ya disuelto en 10 mL de etanol, se encontró que el porcentaje de ibuprofeno encapsulado dentro de la matriz fue menor (49.76% y 44.97% de la concentración de ibuprofeno adicionada, calorimetría y HPLC respectivamente); estos resultados contradijeron lo dicho por el artículo³⁰, debido a que, para la fabricación de las matrices es más conveniente adicionar el fármaco al Sol y sonicar esta solución durante 30 minutos para que se encapsule dentro de la matriz, la mayor cantidad posible de fármaco. En cuanto al tiempo de gelación y las propiedades del polvo cerámico se determinó que no existe influencia de la forma de adición del ibuprofeno sobre las características del polvo cerámico obtenido, debido a que en ambas matrices fabricadas las propiedades físicas del polvo y el tiempo de gelación fueron las mismas.

Tabla 11. Matrices de ibuprofeno 400 mg fabricadas cambiando la forma de adicionar el fármaco al Sol

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Quinta semana	Séptima semana	Novena semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características						Adición del fármaco
Ibuprofeno	400	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió con dificultad.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	El fármaco se adicionó directamente al Sol y se sonicó durante 30 minutos.
Ibuprofeno	400	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió con dificultad.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	Polvo cerámico blanco sin cambios..	Polvo cerámico blanco sin cambios físicos aparentes.	El fármaco se disolvió en 10 mL de etanol, antes de ser adicionado al Sol.

Para evaluar la fabricación de las matrices de ibuprofeno usando 3 catalizadores distintos, se optó por utilizar 200 mg del fármaco debido a que esta fue la mayor cantidad que pudo ser encapsulado por la matriz. Al fabricar las matrices de ibuprofeno cambiando el catalizador se buscaba poder obtener a los polvos cerámicos en un menor tiempo posible, sin que el fármaco sufriera algún cambio o presentara alguna interacción con los componentes de la matriz.

Para la fabricación de las matrices de ibuprofeno 200 mg con HCl 0.1M (Tabla 12) tampoco se encontraron cambios físicos en los polvos cerámicos debido a que el color blanco de estos (Figura 29), prevaleció durante varias semanas sin cambio alguno, lo anterior era de esperarse debido a que se obtuvieron resultados muy semejantes al emplear HCl 1M como catalizador. Para la fabricación de las matrices de ibuprofeno empleando NaOH 0.1M como catalizador, los resultados fueron similares a los otros dos catalizadores usados, debido a que también se obtuvieron polvos cerámicos color blanco (Figura 31), esto hace evidente la gran estabilidad que presenta el ibuprofeno al estar en contacto con los componentes de la matriz y al estar en contacto con el medio ambiente, independientemente de la concentración y el tipo de catalizador que se emplee. Se vio afectado el tiempo de gelación de las matrices fabricadas empleando NaOH 0.1M como catalizador, debido a que este tiempo aumentó a 4 días con respecto a 1 día que era el tiempo en que se obtenía el Gel cuando se usaba al HCl como catalizador, estos resultados obtenidos contradijeron lo reportado en la literatura, debido a que en la patente²⁸, se establece que el pH es uno de los principales factores que afectan al tiempo de gelación y que un pH bajo aumenta dicho tiempo²⁸, sin embargo, la aseveración anterior no coincide con lo encontrado en el presente trabajo, por otra parte, un aumento en el tiempo de gelación representa una gran desventaja debido a que sería mucho más costosa la producción de estas matrices, debido a que el tiempo necesario para su obtención se prolongaría demasiado.

Al evaluar una concentración distinta de HCl la capacidad de encapsulación de la matriz se vio disminuida debido a que el termograma mostró una endoterma a los 74.33°C la cual corresponde al ibuprofeno (75-78°C) que quedó sin ser encapsulado. Por otra lado, cuando se empleó NaOH 0.1M la cantidad de ibuprofeno encapsulado no se vio modificada, al no presentarse ninguna endoterma (75°C) que indicara que había quedado alguna cantidad de ibuprofeno sin ser encapsulada (Figura 32).

Tabla 12. Matrices de ibuprofeno 200 mg empleando tres tipos de catalizador.

				Primer semana	Segunda semana	Tercer semana	Cuarta semana	Sexta semana	
Fármaco	Concentración (mg)	Concentración del catalizador	Tipo de secado	Características					
Ibuprofeno	200	HCl 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió fácilmente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico de color blanco.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Ver figura 29
Ibuprofeno	200	HCl 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió fácilmente.	Polvo cerámico color blanco, no se aprecian cambios físicos.	Polvo cerámico de color blanco.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	Polvo cerámico de color blanco, sin cambios.	
Ibuprofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió fácilmente.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Ver figura 30
Ibuprofeno	200	HCl 1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se aprecian cambios físicos, el ibuprofeno se disolvió fácilmente.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	Polvos cerámico blanco sin cambios.	
Ibuprofeno	200	NaOH 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se aprecian cambios físicos, el polvo cerámico obtenido es menos cristalino que el de las matrices fabricadas con HCl.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Ver figura 31
Ibuprofeno	200	NaOH 0.1M	Temperatura ambiente.	Polvo cerámico blanco, no se aprecian cambios físicos, el polvo cerámico obtenido es menos cristalino que el de las matrices fabricadas con HCl.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	Polvo cerámico blanco, sin cambios.	

Figura 29: Matrices de ibuprofeno 200 mg HCl 0.1M T.A.



Figura 30: Matrices de ibuprofeno 200 mg HCl 1M T.A.



Figura 31: Matrices de ibuprofeno 200 mg NaOH 0.1M T.A.



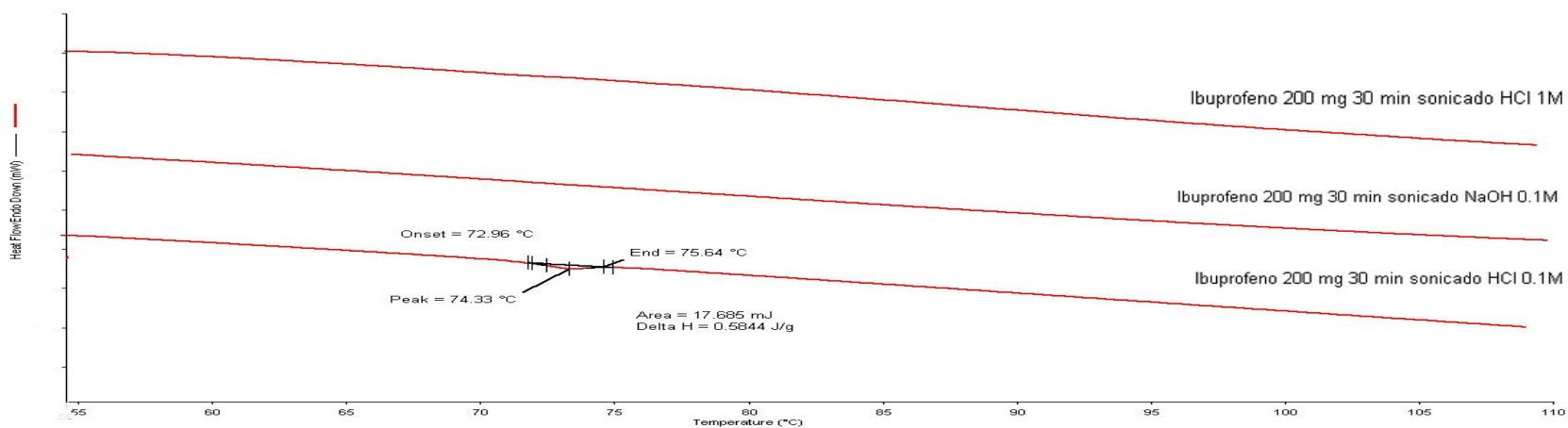


Figura 32. Termogramas de las matrices de ibuprofeno fabricadas empleando tres distintos catalizadores (HCl 1M, HCl 0.1M y NaOH 0.1M)

Una vez fabricadas las matrices de ibuprofeno empleando HCl 1M, se evaluó la estabilidad que presentaban éstas al estar en contacto con el medio ambiente, y la estabilidad que presentaba el fármaco al interactuar con los componentes de la matriz, encontrando que hasta la séptima semana que fue el tiempo en el cual se detuvo el análisis de las muestras, las matrices no presentaban alteración alguna, debido a que el comportamiento de los termogramas obtenidos de cada polvo cerámico analizado, fue el mismo para cada uno, por lo que se observó la gran estabilidad que presentan los polvos cerámicos a condiciones ambientales, en cuanto al ibuprofeno que quedó fuera de la matriz sin ser encapsulado, en los polvos cerámicos de 300 y 400 mg (Figuras 34 y 35), tampoco se encontró algún cambio en sus propiedades debido a que el punto de fusión de cada muestra fue de $74 \pm 1^\circ\text{C}$, lo anterior se cumplió para todas las muestras analizadas sin importar el tiempo que había transcurrido desde la obtención del polvo cerámico, de igual forma en los ΔH de todos los polvos cerámicos de ibuprofeno con una misma concentración no se encontraron variaciones que indicaran que el ibuprofeno se había degradado o había reaccionado con los componentes de la matriz. Para la concentración de 200 mg también se cumplió todo lo anterior, solo que se encontró que la matriz solo es capaz de encapsular 190 mg debido a que se presentó una endoterma casi imperceptible a los 74°C (Figura 33), la cantidad de fármaco encapsulado se obtuvo al realizar mediante calorimetría una curva patrón e interpolar los valores de ΔH de cada una de las muestras del polvo cerámico con una concentración de 200 mg. En la tabla 13 se muestra un resumen de los datos obtenidos a partir de las matrices de ibuprofeno.

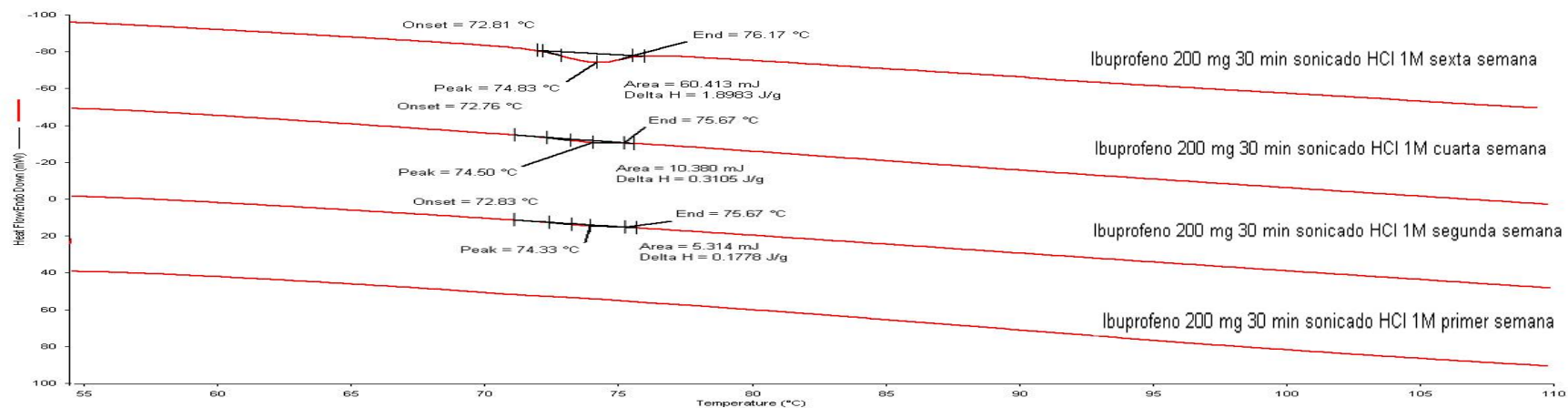


Figura 33. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de ibuprofeno 200 mg HCl 1M

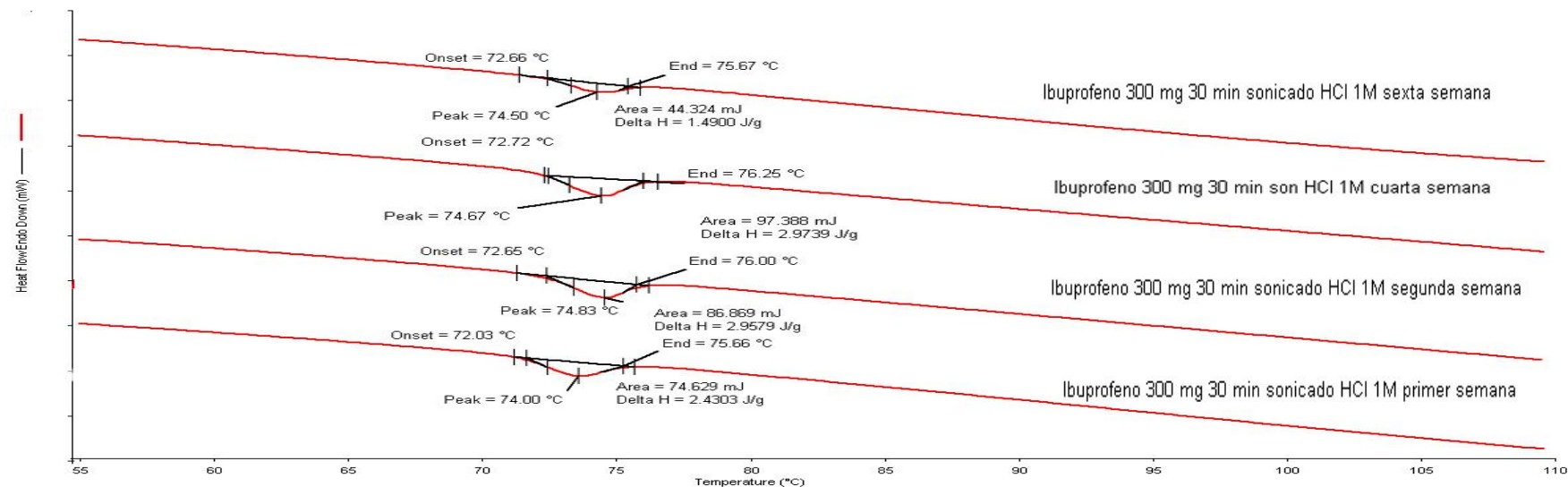


Figura 34. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de ibuprofeno 300 mg HCl 1M

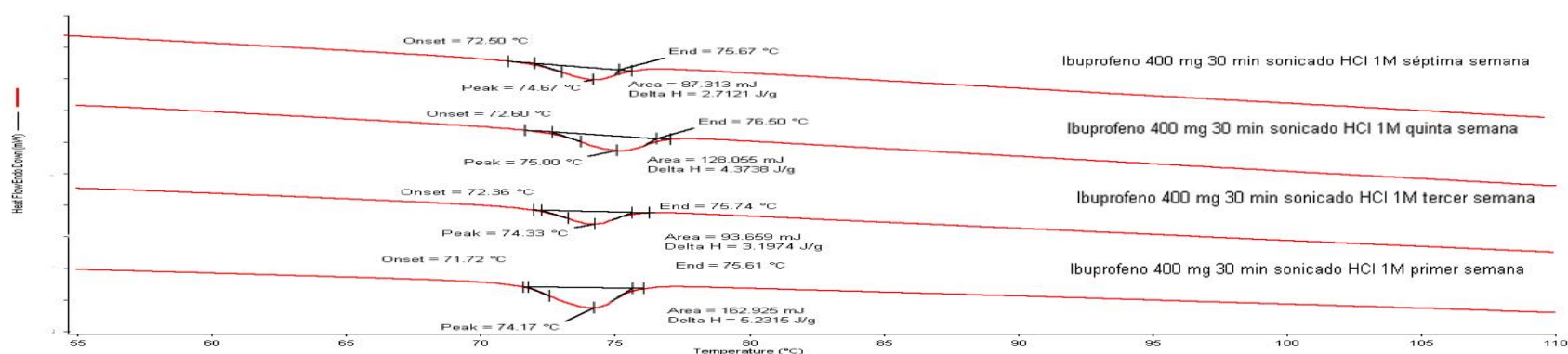


Figura 35. Seguimiento de la estabilidad de las matrices de ibuprofeno 400 mg HCl 1M

Tabla 13. Resultados generales de la fabricación de las matrices de ibuprofeno.

Fármaco	Dosis (mg)	Tipo de catalizador	Ventajas	Desventajas	Comentarios
Ibuprofeno	200	HCl 1 M	El fármaco se disolvió fácilmente, se encapsuló por completo toda la cantidad de ibuprofeno empleada y se obtuvieron polvos cerámicos de color blanco.	Ninguna	Los polvos cerámicos no presentaron cambio alguno en sus propiedades durante nueve semanas después de su fabricación.
Ibuprofeno	300	HCl 1 M	No se presentaron problemas durante la fabricación de la matriz y se obtuvieron polvos cerámicos de color blanco.	La matriz no fue capaz de encapsular todo el fármaco.	Al analizar una muestra por CDB se presentó una endoterma a los 73.67°C, la cual correspondía al ibuprofeno que quedó fuera de la matriz sin ser encapsulado.
Ibuprofeno	400	HCl 1 M	Se obtuvieron polvos cerámicos de color blanco, aparentemente sin degradación del ibuprofeno.	Se presentaron problemas para disolver los 400 mg de ibuprofeno en el Sol, y la matriz no fue capaz de encapsular toda la cantidad de fármaco.	No es conveniente fabricar matrices de ibuprofeno con 400 mg de fármaco, debido a que se presentan problemas durante su fabricación y la matriz no es capaz de encapsular toda la cantidad de fármaco.
Ibuprofeno	200	HCl 0.1 M	No se presentaron problemas durante su fabricación y los polvos cerámicos obtenidos fueron de color blanco sin degradación del ibuprofeno.	Se vio afectada la capacidad de encapsulación de la matriz.	No es factible fabricar matrices de ibuprofeno con HCl 0.1 M como catalizador, debido a que se ve disminuida la capacidad de encapsulación de la matriz.
Ibuprofeno	200	NaOH 0.1 M	El fármaco se disolvió fácilmente, se encapsuló por completo toda la cantidad de ibuprofeno empleada y se obtuvieron polvos cerámicos de color blanco.	Se demoró demasiado el tiempo de gelación de las matrices.	No es costoso fabricar matrices de ibuprofeno 200 mg empleando NaOH como catalizador, debido a que el tiempo que tardan en gelar las matrices, se prolonga demasiado al usar este catalizador, además, disminuye la cantidad de polvo cerámico obtenido.

9 Conclusiones

Se cumplió con el objetivo del trabajo experimental efectuado, debido a que se logró encapsular a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos dentro de matrices inorgánicas de dióxido de silicio, fabricadas por el método Sol-Gel, sin embargo, no es posible generalizar esta conclusión debido a que las condiciones de fabricación, la concentración de fármaco empleada, el grado de encapsulación y el tipo de catalizador empleado, son muy específicos y varían dependiendo del fármaco que se pretenda encapsular, como se demuestra en este trabajo.

10 Referencias bibliográficas

- 1- Wright JD, Sommerdijk NA. Sol- Gel Materials Chemistry and Applications. Gran Bretaña: Taylor & Francis; 2001.
- 2- Klein LC. Sol-Gel Technology for Thin Films, Fibers, Preforms, Electronics and Specialty Shapes. New Jersey, USA: Noyes Publications; 1998.
- 3- Dimitirev Y, Ivanova Y, Lordanova R. History of Sol-Gel Science and Technology. Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy 2008 Mayo; 43 (2):181-191.
- 4- Sanchez J. Kinetics and Models of Silicon Alkoxide Polymerization (tesis doctoral). Universidad de Minnesota; 1994.
- 5- Ulrich DR, Hench LL. Ultrastructure Processing of Ceramics, Glasses, and Composites. Elsevier 1992; 13 (3): 188.
- 6- De León Santillán A. Diseño y caracterización de nuevos materiales híbridos con partículas de sílice embebidas en una matriz polimérica de resina epóxica funcionalizada (tesis de licenciatura). Instituto Tecnológico de Zacatecas; 2008.
- 7- Clauser HR. The Encyclopedia of Engineering Materials and Process. Barcelona: Labor S. A; 1990.
- 8- Fernández A, Guzmán A. Obtención de recubrimientos con propiedades ópticas utilizando el método sol-Gel (trabajo de grado programa Ingeniería física). Universidad del Cauca; 2007.
- 9- Brinker CJ, Scherer GW. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. Estados Unidos de America: Academic Press; 1990.
- 10- Martínez Díaz A, Sánchez Flores A. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación del sistema polimérico $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-TiO}_2$ obtenido a partir del proceso Sol-Gel (tesis de licenciatura). México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2001.
- 11- Babonneau F, Bois L, Livage J. Structural investigation of sol- gel derived hybrid siloxane-oxide materials using silicon MAS-NMR spectroscopy. Mater. Res. Soc. Symp. Proc 1993; 286: 289-294.
- 12- Tsionski M, Gun G, Glezer V. Sol-Gel-Derived Ceramic-Carbon composite Electrodes: Introduction and scope of Applications. Analytical Chemistry 1994 Mayo 15; 66 (10): 1747-1753.

- 13- Rivera Arias J. Desarrollo de una estrategia experimental para la preparación de soles de ZrO_2 - TiO_2 a partir del proceso Sol-Gel (tesis de licenciatura). México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2000.
- 14- Uhlmann DR, Teowee G, Boulton J. The Future of Sol-Gel Science and Technology. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 1997; 8: 1083–1091
- 15- Zarzycki J. Past and Present of Sol-Gel Science and Technology. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 1997; 8: 17-22.
- 16- Reyes Neri HI. Síntesis, caracterización y aplicaciones potenciales en catálisis de materiales híbridos metálico-orgánico-inorgánico a partir del proceso Sol-Gel (tesis de licenciatura). México DF: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2011.
- 17- Bottcher H, Slowik P. Sol Gel Carrier Systems for Controlled Drug Delivery. *Journal of Sol-Gel Science Technology* 1998; 13 (1-3): 277-281.
- 18- López T, Manjarrez J, Rembao D, Vinogradova E, Moreno A, González RD. An Implantable Sol-Gel Derived Titania-Silica Carrier System for the Controlled Release of Anticonvulsant. *Materials Letters* 2006 Octubre; 60 (23): 2903-2908.
- 19- López T, Ortiz E, Alexander-Katz R, Basaldella E, Bokhimi X. Cortisol Controlled Release by Mesoporous Silica. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2009 Junio; 5 (2): 170-177.
- 20- Kortessuo P. Effect of Synthesis Parameters of the Sol-Gel Processed Spray-dried Silica gel Microparticles on the Release Rate of Dexmedetomidine. *Biomaterials* 2002; 23: 2795-2801.
- 21- Brunton L, Chabner B, Knalman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estados Unidos de América: McGraw Hill; 2012.
- 22- Florez J, Armiso JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 5 ed. España: Elsevier Masson; 2008.
- 23- Royal Society of Chemistry, Cambridge. 2013. Advancing the chemical sciences. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1906.html?rid=9b09f10d-5d2f-4e72-b1ae-c6b8375150b3>. Acceso el 4 de febrero del 2013.
- 24- Manja A, Heidi F, Juha K, Pirjo K, Kauko K, Yli-Urpo A, inventors; Delsitech Oy Tykistöcatu 4 D, titular. Óxidos solubles para aplicaciones biológicas. Es Patent 2,244,998. 2005 Dic 16.
- 25- Sornchaithawatwong C, Vorrarat S. determination of paracetamol and main degradation product; p-aminophenol in generic paracetamol tablets using reverse-phase HPLC. Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Thailand.
- 26- Ducheyne P, Radin S, Manuel E, inventors; The trustees of the University of Pennsylvania, Philadelphia, titular. Incorporation of biologically active molecules into bioactive glasses. Us patent 5,817,327. 1998 Oct 06.
- 27- Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 36 ed. London. Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.

- 28- Ducheyne P, Radin S, Shulamith, inventors; The trustees of the University of Pennsylvania, Philadelphia, titular. Incorporation of biological molecules into bioactive glasses. Us patent 5,874,109. 1999 Feb 23.
- 29- Ducheyne P, Radin S, inventors; The trustees of the University of Pennsylvania, Philadelphia, titular. Xerogel films for the controlled release of pharmaceutically active molecules. Us patent 7,850,994 B1. 2010 Dic 14.
- 30- Unger K, Rupprecht H, Kircher W. The use of porous and surface modified silicas as drug delivery and stabilizing agents. Drug Development and Industrial Pharmacy 1983 January; 9 (1-2): 69-91.