



BENEMÉRITA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

**APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE
EXTRACCIÓN/EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE PARA
OBTENER Y CARACTERIZAR DISPERSIONES SOLIDAS
CON ACARREADORES DE UREA E
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA.**

PROTOCOLO DE TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**LICENCIATURA EN QUÍMICO
FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA

PQFB. GARCÍA DEGALES ULISES

DIRECTOR DE TESIS

MARCO ANTONIO GONZALEZ CORONEL

ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ ALBINO MORENO RODRÍGUEZ

COMISION REVISORA

QFB. HUGO LÓPEZ ÁVILA

MC. GENARO CARMONA GUTIÉRREZ

MC. JOSÉ RUTILIO MÁRQUEZ LÓPEZ

PUEBLA, PUE., NOVIEMBRE 2015.

INDICE

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes	1
------------------	---

CAPÍTULO II

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivo general	3
----------------------	---

2.2 Objetivos específicos	3
---------------------------	---

2.3 Justificación.	4
--------------------	---

CAPÍTULO III

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Definición de la metodología	5
----------------------------------	---

3.2 Variables de uso	5
----------------------	---

3.3 Materiales	5
----------------	---

3.4 Metodología Estadística	6
-----------------------------	---

3.4.1 Formulaciones	6
---------------------	---

3.4.2 Preparación de dispersiones solidas	6
---	---

3.4.3 Preparación de las mezclas físicas	7
--	---

3.5. Unidad y diseño experimental	7
-----------------------------------	---

3.6. Muestreos	8
----------------	---

3.7. Variables de estudio.	9
----------------------------	---

CAPÍTULO IV

IV.- REVISIÓN DE LITERATURA

4.1 Dispersión solida (Ds)	11
----------------------------	----

4.1.1 Métodos de obtención de dispersiones sólidas.	11
---	----

4.2 Acarreadores	12
------------------	----

4.2.1 Propiedades de los acarreadores	13
4.3 Urea	13
4.4 Hidroxipropilmetilcelulosa	14
4.5 Antidiabeticos orales	15
4.5.1 Sulfonilureas	15
4.5.1.1 Glibenclamida	16
4.6 Caracterización	18
4.6.1 Difracción de rayos x	18
4.6.2 Espectroscopia de infrarrojo	19
4.6.3 Prueba de disolución	19
4.6.4 Calorimetría de diferencial de barrido.	21

CAPÍTULO V

V.- RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 Ensayo de identidad del principio activo.	22
5.2 Caracterización de urea por DSC.	23
5.3 Caracterización por espectroscopia de infrarrojo.	29
5.4 Prueba de disolución.	37
5.5 Discusión de resultados.	38
GLOSARIO DE TÉRMINOS	39
BIBLIOGRAFÍA	40

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

La química farmacéutica es una ciencia perteneciente al ámbito de ciencia farmacéutica y sus pilares más importantes son la **química** y la farmacología. El principal objeto de estudio de la **química farmacéutica** es la estructura y la forma de sintetizar **compuestos químicos** que poseen actividad biológica. Dichos compuestos suelen tener fines terapéuticos. Además de sintetizar nuevos fármacos, también se ocupa de analizar meticulosamente los ya existentes y de comprender correctamente la síntesis y composición de diversos fármacos. Las moléculas que se suelen **estudiar** en química farmacéutica son de origen orgánico, aunque también pueden estudiarse sustancias inorgánicas (muy importantes en **farmacia**).

En cuanto a las características de la ciencia farmacéutica, cabe destacar su relación con la química orgánica, la química-física, la bioquímica y la informática aplicada a la farmacia. Esta ciencia ha logrado diversos descubrimientos relacionados con las moléculas bioactivas de carácter farmacológico.

La formación de dispersiones solidas data de 1961 cuando Sekiguchi y Obi elaboraron dispersiones solidas de un fármaco poco soluble en agua (sulfatiazol) a un acarreador hidrosoluble como urea y al administrarla a conejos observaron que se amplió la absorción del fármaco. ⁽¹⁾

Posteriormente Ford en 1986 que preparo una dispersión solida de indometacina usando como acarreador un Polietilenglicol.

En 1922 también Save y Venkitachalam prepararon una dispersión sólida (DS) de nifedina con un polietilenglicol.

En 1998 Lu y Zografi hicieron una Ds⁽ⁱⁱⁱ⁾ de indometacina usando como acarreador ácido cítrico.

En 1999 se reportó la preparación de una dispersión sólida por Zalac de paracetamol usando como acarreador propifenazona.

Numerosas drogas de gran interés fármaco-terapéutico presentan baja biodisponibilidad oral debido principalmente, a su baja solubilidad acuosa. Esta propiedad junto a sus características de permeabilidad definen su comportamiento biofarmacéutico en cuanto a su capacidad de absorción. Este aspecto puede tener connotaciones regulatorias ya que, de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica de principios activos (BCS) para medicamentos similares conteniendo drogas con misma permeabilidad pueden ser requeridos estudios de biodisponibilidad (BD) dependiendo de su solubilidad. De este modo, mientras que para drogas clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad) no se requiere este tipo de estudio, si es necesario para drogas clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad).

Una de estas alternativas para aumentar la velocidad de disolución de fármacos, es la utilización de dispersiones sólidas (DS). Este término describe aquellas formulaciones donde la droga es dispersada homogéneamente en una matriz biológicamente inerte. Estos sistemas han sido definidos como “la dispersión de uno o más principios activos en estado sólido en una matriz inerte (soporte) preparada por fusión, disolución con un solvente orgánico o una combinación fusión-disolución”

Estos sistemas han demostrado ser altamente eficientes para aumentar la velocidad de disolución de fármacos con una estrategia muy simple como es la de dispersar el mismo en un carrier apropiado. El futuro de las dispersiones sólidas está ligado al desarrollo de nuevas técnicas y procedimientos de obtención que haga más atractiva la técnica para la industria farmacéutica.

CAPÍTULO II

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Obtener dispersiones solidas por el método de extracción/evaporación del solvente y mezclas físicas de Glibenclamida en Urea e Hidroxipropilmetilcelulosa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar dispersiones solidas (Ds) de Glibenclamida y HPMC^(iv)
- Elaborar dispersiones solidas (Ds) de Glibenclamida y Urea
- Elaborar mezclas físicas (Mf) de Glibenclamida y HPMC^(iv)
- Elaborar mezclas físicas (Mf) de Glibenclamida y Urea
- Realizar la difracción de rayos X de las Ds⁽ⁱⁱ⁾ y de las Mf^(vii)
- Obtener los espectros en el infrarrojo de las Ds⁽ⁱⁱ⁾ y Mf^(vii)
- Evaluar el perfil de disolución tanto de las Ds⁽ⁱⁱ⁾ como de las Mf^(vii) y del principio activo.

2.3 JUSTIFICACIÓN.

La elaboración de dispersiones solidas es una alternativa para modificar la velocidad de disolución de un fármaco poco soluble o insoluble en medios acuosos como es el caso de la Glibenclamida.

En este trabajo se realizaron dispersiones solidas de Glibenclamida con dos diferentes acarreadores esto es con urea y en Hidroxipropilmetilcelulosa para mejorar las características de solubilidad.

La Glibenclamida es un hipoglucemiante oral perteneciente a la familia de las sulfonilureas de segunda generación, es un fármaco muy utilizado, pero presenta baja solubilidad en medio gástrico y baja disolución en medios básicos y ácidos también se prepararon mezclas físicas del fármaco con cada uno de los acarreadores para comparar los resultados contra los de las dispersiones sólidas.

Aunque la preparación de dispersiones solidas es poco usual ha cobrado mucha importancia en las últimas décadas ya que siempre se buscan alternativas que nos permitan modificar la velocidad de disolución de un fármaco ya sea acelerándola o retardándola según sean los objetivos, posteriormente nos dimos a la tarea de caracterizar cada sistema obtenido para conocer su comportamiento como acarreadores y también saber que tanto influyen en la disolución del fármaco la prueba de disolución.

CAPÍTULO III

III.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DEFINICIÓN DE LA METODOLOGÍA

La Metodología que se realizara en esta tesis es de tipo Cuantitativa ya que examinaremos los datos de manera estadística y objetiva en relación con la Glibenclamida-Urea y la Glibenclamida- HPMC, obteniendo la incidencia de estas variables de acuerdo a la observación de los resultados obtenidos de las diferentes metodologías que se le aplicaran.

3.2 VARIABLES DE USO

1. Glibenclamida- Urea, Glibenclamida- HPMC

3.3 MATERIALES

Glibenclamida grado industrial, Hidroxipropilmetilcelulosa (SIGMA).Urea (lab/lote). NaOH química meyer L45. Fenolftaleína (lab/lote). Alcohol etílico grado analítico. Agua destilada. Ácido clorhídrico grado analítico. Fosfato monobásico de potasio. Fosfato bibásico de sodio. Cloruro de metileno grado analítico. Éter grado analítico. Cloroformo grado analítico. Agitador tipo vortex (thermolyne M-16715). Ampolletas ámbar de 5 ml. Balanza analítica (OHAUS Modelo GA-208). Parrilla de calentamiento. Difractómetro acoplado a tubo de rayos X (Broker D8 Discover). Espectrofotómetro de infrarrojos (FT-IR digilab Modelo scinitar) Calorímetro diferencial de barrido (Perkin Elmer Diamond DSC). Peachimetro (WPA CD 510) Disolutor (Varían Vanquel VK 7000, Monitor Vanquel VK 750D).Espectrofotómetro de región UV/VIS (Perkin Elmer Bio 40) Mortero de porcelana con pistilo de 11 cm de diámetro. Jeringas de 5 ml (Plasta-Pack). Horno de secado Mod EC-41. Matraces de vaporación de 10,50 y 100 ml .Probetas de 25 y 1000 ml, Tubos de ensayo. Pipetas de 1,5 y 10 ml Bureta de 50 ml. Vasos de precipitado de 5, 250, 500 y 1000 ml. Agitador de vidrio.

3.4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

3.4.1 FORMULACIONES

3.4.2 Preparación De Dispersiones Solidas

Se elaboraran siguiendo el método evaporación del solvente.

Pesar la cantidad de fármaco y polímero (Glibenclamida: HPMC^(iv)) y (Glibenclamida: Urea) en una relación en peso de 1:0.5, 1:1, 1:1.5

Relación	Glibenclamida	Urea
1:0.5	100 mg	50 mg
1:1	100 mg	100 mg
1:1.5	100	150 mg

Tabla 1. Presenta la formulación de la preparación de Ds basado en el polímero Urea.

Relación	Glibenclamida	HPMC
1:0.5	100 mg	50 mg
1:1	100 mg	100 mg
1:1.5	100	150 mg

Tabla 2. Presenta la formulación de la preparación de Ds basado en el polímero HPMC.

1. Se prepara cada mezcla en etanol a una cierta temperatura y se somete a agitación constante.
2. Posteriormente para eliminar el disolvente por completo cada una de las mezclas se dejan en una estufa de calentamiento por un periodo de 48 hr a 45°C.
3. Luego se forza la formación de las Ds⁽ⁱⁱ⁾ con un pistilo sobre un mortero.

3.4.3 Preparación De Las Mezclas Físicas

1. Se pesan las cantidades del polímero, urea y del fármaco en las mismas proporciones que las dispersiones sólidas.
2. Se mezclan el polímero y fármaco en un mortero hasta conseguir una mezcla homogénea.
3. Se almacenan.

3.5. UNIDAD Y DISEÑO EXPERIMENTAL

A. Ensayo de identidad del principio activo

1. Tomar 50 mg de Glibenclamida y disolver en 1 ml de disolución 6 M de NaOH, luego colocar a ebullición. Los humos que se desprenden durante la evaporación del agua cambian el papel tornasol a rojo humedecido a color azul y tienen olor irritante que recuerdan a las aminas.
2. MGA0361. El espectro de absorción en la región ultravioleta se una solución al 0.01% m/v de la muestra en solución 0.01 N de ácido clorhídrico en metanol exhibe un máximo a 300 nm con absorbancia de 1.26 aproximadamente y otra menos intensa a 275nm.

Por el método de difracción de rayos X mediante un difractómetro acoplado a tubo de rayos X marca Broker modelo D8 Discover.

El difractómetro D8 DISCOVER de la marca BRUKER permite, el estudio de fases cuantitativo y cualitativo, análisis de estructura de cristal, alta resolución, reflectometría, mapeo de espacio recíproco, difracción de Rayos X a incidencia rasante en plano, dispersión de Rayos X a bajo ángulo e incidencia rasante, tensión residual y estrés, análisis de textura, análisis mediante capilares y micro-difracción.

B. Prueba de valoración del principio activo

Disolver 0.5 g de Glibenclamida en 100 ml de alcohol, caliente previamente neutralizado a la fenolftaleína. Titular con solución 0.1 M de Hidróxido de sodio usando SI de fenolftaleína. Proteger del dióxido de carbono atmosférico.

Cada ml de solución 0.1 M de hidróxido de sodio es equivalente a 0.04940 g de Glibenclamida.

3.6. MUESTREOS

A. Análisis por espectrofotometría de infrarrojo

En este método el análisis se hará de acuerdo al método establecido por el equipo.

En general la manipulación de las muestras solidas es por medio de formar pequeños comprimidos de la muestra analizar con KBr. Primero se mezcla la muestra con aproximadamente 100 mg de bromuro de potasio en un mortero propio del equipo.

Posteriormente esta mezcla se pone en un troquel especial y se presiona hasta obtener un disco o comprimido transparente, luego se coloca en la trayectoria del haz de luz del instrumento. ⁽¹³⁾

B. Análisis de difracción de rayos X

Las muestras pulverizadas se colocan en el haz dentro de un porta muestras propio del equipo expuestas a una radiación de $CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) a intervalos de 2θ ángulos a una velocidad angular de $2^\circ (2\theta)/\text{minutos}$.

C. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Solo se aplicó este análisis a Glibenclamida base y a urea usando un calorímetro diferencial de barrido marca Elmer Diamond acoplado a un procesador central y software de control. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio con tapa, el peso de cada muestra fue de aproximadamente 1 a 2 mg y las muestras se sometieron a calentamiento en un intervalo de temperatura de 50 a 200 °C en ambos casos la velocidad de calentamiento fue de 20 °C/min⁻¹ se determinó la temperatura del pico de fusión.

3.7. VARIABLES DE ESTUDIO.

A. Prueba de disolución

Esta prueba se desarrolla en un disolutor USP-2 o de paletas marca VARÍAN VANKEL vk 750 según los métodos generales de análisis propuestos por la FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS 7^a edición dispuesto en MGA^(vi)-0291.

Se pesa la cantidad de Ds⁽ⁱⁱⁱ⁾ y Mf^(vii) necesarias para realizar la prueba de disolución equivalente a 5 mg.

Colocar en el recipiente de 900 ml la cantidad marcada de buffer de fosfatos con pH de 7.0, muestrear durante 3 hrs a intervalos de tiempo establecidos de 20, 40, 60, 80...180 min. Para la determinación cuantitativa del fármaco liberado en función del tiempo. Para las diferentes configuraciones de Ds⁽ⁱⁱⁱ⁾ y de Mf^(vii) y para la Glibenclamida base en polvo como comparación de la disolución de la materia prima.

El valor de la temperatura y agitación se mantuvieron constantes durante la prueba y fueron de 37°C ± 0.5°C y 100 rpm respectivamente. La toma de las alícuotas se realiza en la porción media del recipiente y sin provocar burbujas, tomándose 5 ml cada vez y se procede a filtrar cada una de las muestras en papel filtro.

La cantidad de Glibenclamida base se determinó por la medición de la absorbancia a 228nm.

Determinar la cantidad de Glibenclamida disuelta por medio de la siguiente formula:

$\% \text{liberado} = (\text{Ab de Pb} / \text{Ab de Std}) (\text{Conc de Std} / \text{Conc de Pb}) \times \% \text{pureza del Std. Glibenclamida}$

Donde:

- Ab de Pb = Absorbancia del problema
- Ab de Std = Absorbancia del estándar
- Conc de Std = Concentración del estándar
- Conc de Pb = Concentración del problema

B. GLIBENCLAMIDA BASE DE REFERENCIA

Se utilizó Glibenclamida base de referencia con un 99.74% de pureza. Se preparó una solución de referencia de Glibenclamida estándar de 5µg/ml en etanol y se leyó a 228 nm utilizando etanol como blanco de ajuste.

CAPÍTULO IV

IV. REVISIÓN DE LITERATURA

4.1 DISPERSIÓN SOLIDA (Ds)

Fue definida por Chiou y Riegelman como: una dispersión de uno o más ingredientes activos en un acarreador o matriz en estado sólido de carácter hidrosoluble. ⁽¹⁾

Esto se debe, principalmente, a que las partículas en una DSs tienen una mayor superficie específica (menor tamaño de partícula) y, en consecuencia, presentan una mayor velocidad de disolución.

4.1.1 Métodos de obtención de dispersiones sólidas.

Existen procedimientos básicos para preparar dispersiones solidas; entre las que se encuentran:

a. Fusión

En esta técnica se involucra la fusión de ambos componentes el fármaco y el acarreador correspondiente por medio de calentamiento por arriba de su punto de fusión.

En este proceso primeramente el acarreador y el fármaco se mezclan, posteriormente esta mezcla se funde de una manera apropiada y se procede a enfriar la mezcla con rapidez hasta obtener una masa así las partículas del fármaco quedan englobadas en la matriz que forma el portador o acarreador, con un tamaño de partícula lo más pequeño posible.

La masa que se obtiene posteriormente se muele hasta obtener un polvo.

Este proceso es simple pero hay que considerar que el acarreador y el fármaco sean miscibles en dicho proceso, pero se sabe que no siempre se cumple esta característica ya que al trabajar esta técnica, se debe tener mucho cuidado con los componentes pues se podían degradar por las altas temperaturas a que se exponen. ^(1,6)

b. Evaporación del solvente

En esta técnica el fármaco y el acarreador se disuelven en un solvente adecuado para obtener una mezcla entre ambos, una vez obtenida la mezcla, se debe eliminar el solvente por evaporación por medio de la aplicación de calor en una estufa u horno a temperatura controlada.

Esta técnica sirve para los compuestos que se descomponen por arriba de su punto de fusión, por consiguiente permite el uso rutinario de polímeros amorfos los cuales no se degradan antes del fundido como ejemplo: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidonas (PVP), hidroximetilcelulosa (HMC).

Otra alternativa es adicionar otro solvente o soluto que mutuamente precipiten al fármaco y al acarreador para formar a lo que se llama co-precipitado.

Entre los solventes más utilizados solos y en mezcla son: etanol, di cloro metano, acetona, cloroformo, etc. ⁽⁴⁾

4.2 ACARREADORES

Son sustancias que nos permiten ejercer influencia sobre la disolución de fármaco que ha sido dispersado en él y tiene la propiedad de ser hidrofílico. Los que sirven como soportes para preparar Ds⁽ⁱⁱ⁾ son algunos polímeros como polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicoles (PEG'S), y derivados carboxivinílicos, Eudragit RS 100 y RL 100 Hidroximetilcelulosa (HMC), Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), primogel, urea y ácido cítrico.

4.2.1 Propiedades De Los Acarreadores

Los mínimos requisitos que debe cumplir un acarreador para la preparación de Ds⁽ⁱⁱⁱ⁾ son las siguientes:

- ❖ Soluble en agua
- ❖ No ser toxico
- ❖ Farmacológicamente inerte
- ❖ Estable
- ❖ Soluble en agua y/o solventes orgánicos
- ❖ Capaz de aumentar la solubilidad acuosa del fármaco
- ❖ Químicamente compatible con el fármaco ⁽⁴⁾

4.3 UREA

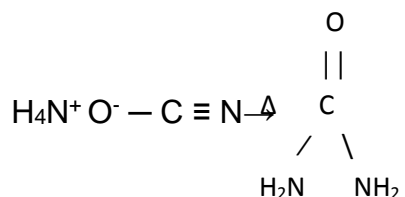


Figura 1 formula estructural

Formula CO (NH₂)₂

Este compuesto se presenta como cristales prismáticos incoloros a blancos o polvo cristalino blanco casi inodoro con un sabor fresco y salino; puede emitir gradualmente un olor amoniaco sobre todo en presencia de humedad.

Temperatura de fusión: 132 a 135 °C

Solubilidad: un gramo de urea en 1.5 ml de agua, 10 ml de alcohol, 20 ml de alcohol anhidro, 6 ml o 2 ml de glicerol; prácticamente insoluble en cloroformo o éter.

Peso molecular: 60.06 g/mol

Obtención: A gran escala la preparación de urea consiste en el calentamiento de cianamida de calcio con agua bajo presión.



Usos: La urea se utiliza en la agricultura como fertilizante, en la industria química y plástica como suplemento alimentario para ganado y en algunos productos farmacéuticos pues es una sustancia no peligrosa, no toxica, no cancerígena.

Se ha reportado el uso como acarreador en la preparación de dispersiones sólidas. ^(1,17)

4.4 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

Se prepara comercialmente a partir de la celulosa, por sustitución química generando derivados en este caso el HPMC^(iv) al cual le han sido adicionados grupos metil e hidroxipropil, esto nos permite contar con un grupo de derivados celulósicos que difieren en su grado de polimerización.

Descripción: polvo blanco o blancuzco, fibroso o granular, que influye libremente, ligeramente higroscópico, inodoro e insípido.

Solubilidad: soluble o parcialmente soluble en agua, termoestable. Sufre transformación reversible de solido a gel al calentar o enfriar, respectivamente. Se disuelve en solventes orgánicos.

Peso molecular: aproximadamente de 13.000 a 500.000 gr/mol.

Usos: es un coloide protector útil como agente dispersante y espesante, y en soluciones oftálmicas para proporcionar la acción demulcente y las propiedades viscosas. Es usado en la industria alimentaria y farmacéutica ya que no es toxico.

Propiedades: es soluble en fluidos gástricos y no interfiere en la desintegración de tabletas ni con la biodisponibilidad de los fármacos. ^(5, 11,14)

4.5 ANTIDIABÉTICOS ORALES

A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento, a mediados del siglo pasado, de estar inmersos de pleno en la segunda década del siglo XXI, de que algunos no tengan grandes estudios propios que avalen suficientemente su evidencia, los hipoglucemiantes orales clásicos siguen manteniendo su vigencia, aparecen indicados en todas las guías y consensos y, globalmente, continúan en los primeros puestos de prescripción en el Sistema Nacional de Salud.

En la actualidad se agrupan estas sustancias en cuatro categorías las sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la α glucosidasa. Las sulfonilureas y las biguanidas han estado disponibles por más tiempo, y se consideran el tratamiento de elección de la diabetes tipo II.

4.5.1 Sulfonilureas

Estas son sustancias que se empezaron a utilizar desde 1942 cuando se observó que causaban hipoglucemia en algunos animales de experimentación.

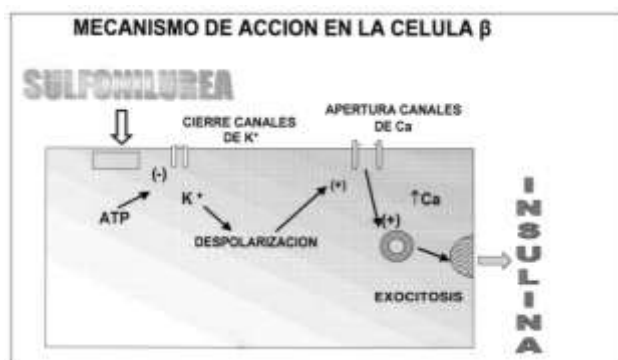
Se clasifican de primera y segunda generación y varían entre sí por su potencia, farmacocinética y metabolismo.

Todos los fármacos que integran esta clase son arilsulfonil ureas sustituidas la primera generación está comprendida por tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida.

La segunda generación se comprende por Glibenclamida o también llamada gliburida, glipizida y glicazida. Las sulfonilureas están contraindicadas en la diabetes tipo I, en el embarazo y durante la lactancia, ya que los sulfonilureas se metabolizan en hígado y los metabolitos se excretan en orina, se deben administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en aquellas personas que presenten complicaciones metabólicas agudas y en pacientes alérgicos a las sulfas.

Mecanismo de acción:

Las sulfonilureas se fijan a lugares de la célula beta del páncreas relacionados a canales K^+ ATPⁱ dependientes que son los receptores de las sulfonilureas, (como la Glibenclamida) una vez fijados, se cierran los canales de potasio (K^+) esto hace que la membrana se despolarice y se abran canales de (Ca^{2+}) que dependen del voltaje y el calcio fluye hacia dentro de la célula, y esto origina que aumente la concentración de calcio interno (específicamente en el citosol) luego estos iones se unen a la calmodulina y por exocitosis la célula saca los gránulos que contienen la insulina.



Las sulfonilureas se unen al mismo sitio receptor la diferencia en la potencia entre ellas tal vez se deba al grado de afinidad del receptor. (7, 10,24)

4.5.1.1 Glibenclamida

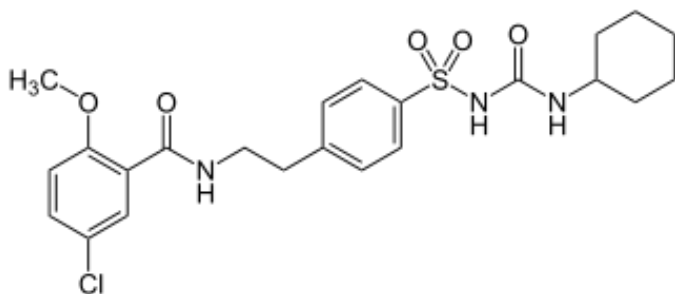


Figura 2. Formula estructural

FORMULA: $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

Descripción: polvo blanco cristalino y casi inodoro.

Solubilidad: ligeramente soluble en metanol y etanol. Poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en agua y éter.

Temperatura de fusión: MGA^(vi) 0471. Entre 172° C y 174°C

Conservación: en recipientes herméticamente cerrados protegidos de la luz y en lugar fresco. (7, 10,18)

Es un hipoglucemiante oral de segunda generación, cuyo mecanismo de acción pancreático es aumentar la sensibilidad de las células beta del páncreas e incrementar la secreción de insulina. Se une a receptores de membrana específicos de la célula beta del islote de Langerhans con alta afinidad, que están próximos a los canales de K⁺, al unirse la glibenclamida a su receptor se inhiben (cierran) los canales de K⁺ sensibles a ATP y disminuye la permeabilidad de la membrana al K⁺.

Como el potencial de reposo de las células beta esta determinado por una elevada permeabilidad a los iones de K⁺, la disminución de la actividad de los canales de K⁺ da a lugar la despolarización de la membrana. La disminución de la diferencia del potencial de la membrana plasmática abrirá los canales de Ca²⁺ sensibles al voltaje, permitiendo la entrada de Ca²⁺. Ello aumentara la concentración citosolica del Ca²⁺ iónico, que a su vez desencadenara la exocitocis al alterar la actividad enzimática las cargas electrostáticas de la membrana y la translocación de los gránulos secretores, dará una liberación de insulina.

4.6 CARACTERIZACIÓN

La evaluación de las propiedades fisicoquímicas se realiza por diferentes métodos que aportan importantes datos para la evaluación tanto de la materia prima como de las dispersiones sólidas y de las mezclas físicas.

4.6.1 Difracción De Rayos X

Es un instrumento muy útil para entender la estructura de los sólidos. La difracción está basada en las interferencias ópticas que se producen cuando una radiación monocromática atraviesa una red de átomos en un cristal y esta fuente de rayos X se difracta o se dispersa en todas direcciones por los átomos que forman la red cristalina del sólido (se estudian los sólidos por que los átomos o moléculas de los mismos se encuentran en posiciones fijas).

Los rayos X son una forma de radiación electromagnética de elevada energía y pequeña longitud de onda; del orden de los espacios interatómicos de los sólidos.

Entonces se dice que los cristales actúan como una red de difracción para los rayos X este hecho constituye la base para la determinación de estructuras cristalinas. Esto está dado por la ley de Bragg.

$$N\lambda = 2d \sin \theta$$

Los fotones del haz de rayos X difractados forman un difractograma que permite verificar la posición de los picos así como sus intensidades ya que cada difractograma de una sustancia es como su “huella digital”.

La aplicación fundamental de la difracción de rayos X es la identificación cualitativa de una muestra cristalina, y es una técnica no destructiva. (8, 9,13)

4.6.2 Espectroscopia De Infrarrojo

Es la rama de la espectroscopia que trata con la parte infrarroja del espectro. La espectroscopia infrarroja o IR^(v) es una técnica analítica, que proporciona información sobre la estructura y en particular sobre los grupos funcionales.

La espectroscopia infrarroja, es un tipo de espectroscopia vibracional pues se analizan las vibraciones moleculares, así se comportan los átomos cuando les aplicamos este tipo de energía. Se usa las frecuencias infrarrojas para identificar fármacos y sustancias por que se obtiene un espectro característico de cada sustancia como “huella dactilar”.

De las tres regiones del IR^(v) la de mayor aplicación es la región media con una longitud de onda de 2.5 a 50 μm y un intervalo de número de onda de 4000 a 200 cm^{-1} . Se estudiarán sólidos y los resultados será cualitativos. ⁽¹³⁾

4.6.3 Prueba De Disolución

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución después de un determinado tiempo de agitación.

La disolución de un sólido está influenciada por sus propiedades fisicoquímicas, como la estructura cristalina, la forma y el tamaño de las partículas, la solubilidad y la capacidad de humectabilidad de las mismas.

Hay varios tipos de agitación, normalmente se usan dos dispositivos de rotación llamados de “cestillo” o de “paletas”. En el cestillo se pone el medicamento dentro de un cestillo cilíndrico metálico hecho de malla y en el otro el medicamento se pone en el fondo del vaso y se produce la agitación por medio del giro de unas paletas, este último se le conoce como aparato No.2

Para hacer este ensayo la FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS regula las condiciones que influyen en la disolución como velocidad de agitación, temperatura, pH, medida de hélice agitadora y distancia entre esta última con el fondo del vaso.

Los recipientes y sus medidas se encuentran en la farmacopea; suelen ser de vidrio, con un fondo redondo con una capacidad de 1.000 ml.

El medio de disolución suele ser acuoso pues es el medio fisiológico normal en el que se debe producir la disolución en el estómago, también es frecuente utilizar soluciones amortiguadoras con distinto pH que van desde pH de 1 a pH de 7.4 y la temperatura de los ensayos suele ser de 37°C. El volumen de líquido que se ocupa generalmente es de 900 ml. (11,12)

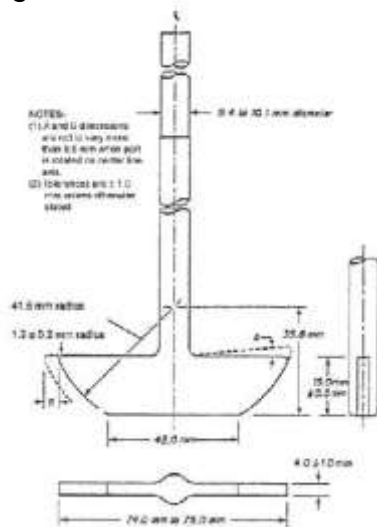


Fig. 3 Representación del aparato USP de paletas.

4.6.4 Calorimetría De Diferencial De Barrido.

La calorimetría diferencial de barrido (CDB) es generalmente considerada hoy en día como la técnica más adecuada para estudiar la energética de las transiciones de plegamiento-desplegamiento de las proteínas. Esta técnica permite la caracterización termodinámica de los cambios conformacionales inducidos por cambios de temperatura en proteínas.

En un experimento de calorimetría diferencial de barrido se registra de forma continua la capacidad calorífica aparente de una disolución de proteína o de cualquier macromolécula en función de la temperatura, obteniéndose lo que comúnmente se denomina termograma. Éste generalmente está caracterizado por un pico de absorción de calor correspondiente a un proceso o transición térmicamente inducida, por lo que, de acuerdo con el segundo principio de la termodinámica (supuesto el proceso de equilibrio), corresponde a un proceso endotérmico.

La información fundamental que proporciona la CDB es la capacidad calorífica relativa de un sistema en función de la temperatura. El procesamiento subsiguiente de esta magnitud nos puede proporcionar una caracterización termodinámica completa del proceso investigado. En general, hay tres tipos de información que se pueden obtener a partir de la CDB:

1. La capacidad calorífica parcial absoluta del compuesto de interés.
2. Los parámetros termodinámicos globales (los cambios de entalpía [DH], de entropía [DS⁽ⁱⁱ⁾], de energía de Gibbs [DG] y de la capacidad calorífica [DCp]) asociados a la transición inducida por temperatura.
3. La función de la partición y concomitantemente la población de los estados relevantes del sistema y sus parámetros termodinámicos.

CAPITULO V

V.- RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 ENSAYO DE IDENTIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

El espectro de absorción en la región ultravioleta:

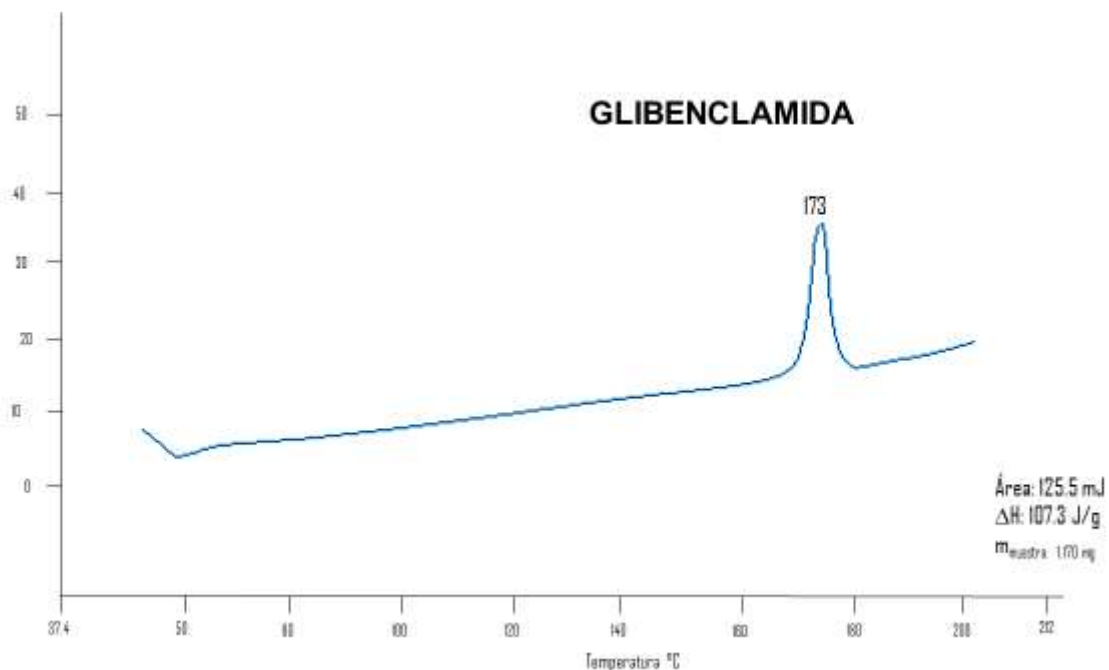
Longitud de onda (nm)	Absorbancia
300	1.21
275	0.68

- Hervir 50 mg de Glibenclamida con un mililitro de solución 6M de NaOH, los humos que se desprenden después de evaporar el agua cambian el papel tornasol rojo a color azul.

Si se cumple.

Temperatura de fusión $MGA^{(vi)}$ entre 172 y 174°C.

Se determinó por calorimetría diferencial de barrido (DSC), obteniendo un valor de **173.69°C**, obteniendo un buen grado de pureza ya que el valor obtenido y el reportado en la bibliografía no varían más de 2°C.



Formulación de valoración:

g de Glibenclamida= molaridad de NaOH (vol.del NaOH gastado en L) (PM de glib).

Recordemos que 1ml de NaOH 0.1M equivale a 0.0494mg de Glibenclamida.

Sustituyendo la fórmula:

$$\text{g glib} = (0.1\text{M})(0.1000\text{L})(494\text{g/mol})$$

$$1\text{ml de NaOH } 0.1\text{M} \text{-----} 0.0494\text{mg de glib}$$

$$10\text{ ml -----} = 0.494$$

$$0.5000\text{g} \text{-----} 100\%$$

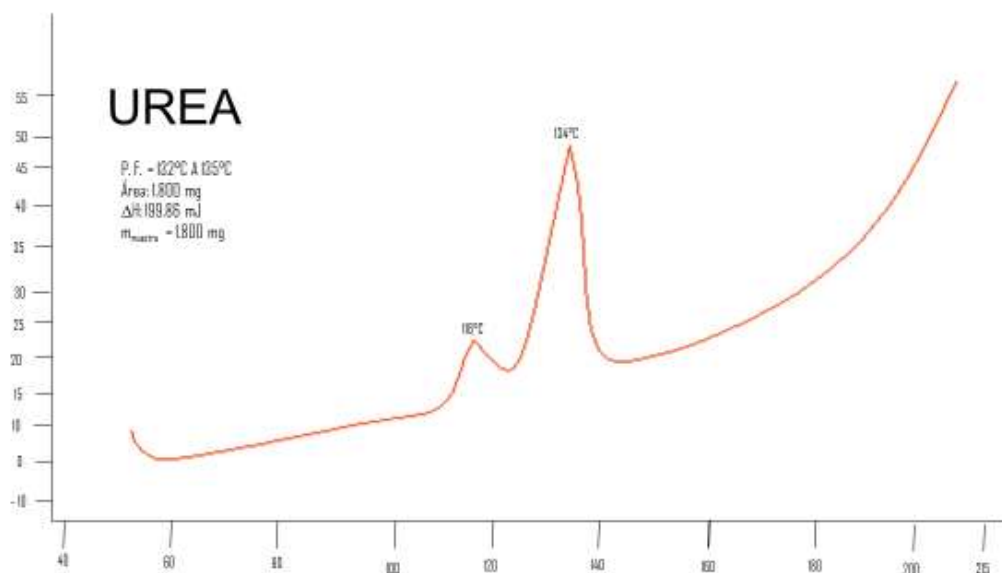
$$0.5000\text{g} \text{-----} 100\%$$

$$\text{g reaccionantes ---} X = \% \text{ de pureza} \quad 0.494\text{g} \text{----} X = 98.8\%$$

- Se obtuvo una pureza del 98.8% de Glibenclamida base.

5.2 CARACTERIZACIÓN DE UREA POR DSC.

Se puede apreciar que el valor de fusión es 134.09°C comparado con el valor de la temperatura a la que funde reportado en la bibliografía se puede asegurar que tiene un buen grado de pureza pues no hay diferencia de más de 2°C. Se puede decir que es una prueba de identidad de ésta sustancia.

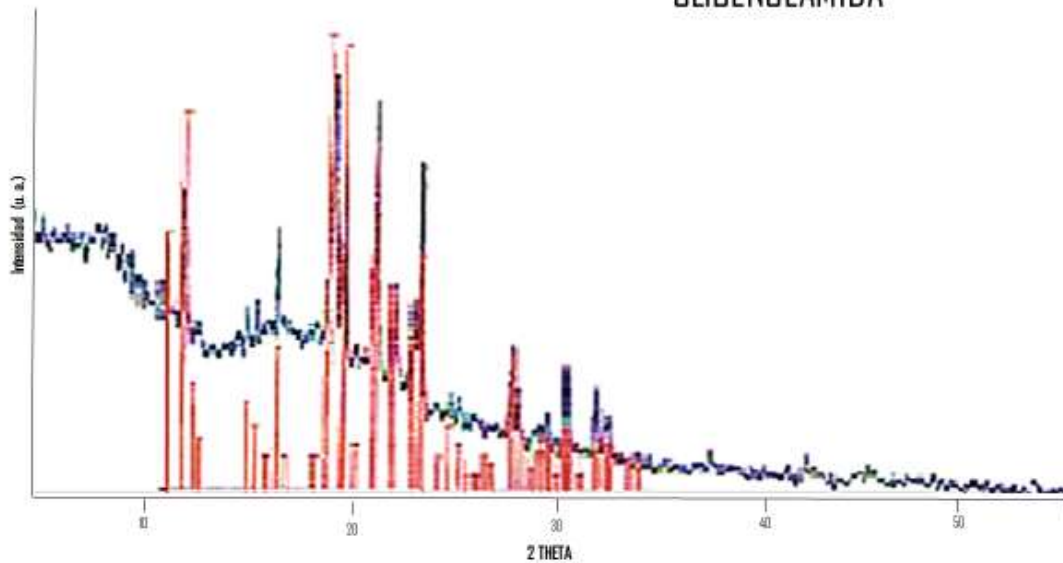


Caracterización por difracción de rayos X.

Es una prueba que ayuda a determinar el grado de cristalinidad de las sustancias dándonos con ello lo que se llama huella digital del compuesto. El espectro de difracción de Glibenclamida se compara con el reportado en la base de datos de la Pauder Diffraction File donde se muestra la cristalinidad y la pureza de la misma se aprecia que coinciden en posición e intensidad de los picos de la Glibenclamida con los reportados en dicha base de datos, los picos más intensos en ambos espectros están comprendidos en la región **2θ** de: 11, 11.9, 12.3, 12.7, 16.4, 18.6, 18.6, 18.9, 19.5, 20.1, 20.9 y 21.1, 21.9, 22.9, 23.2.

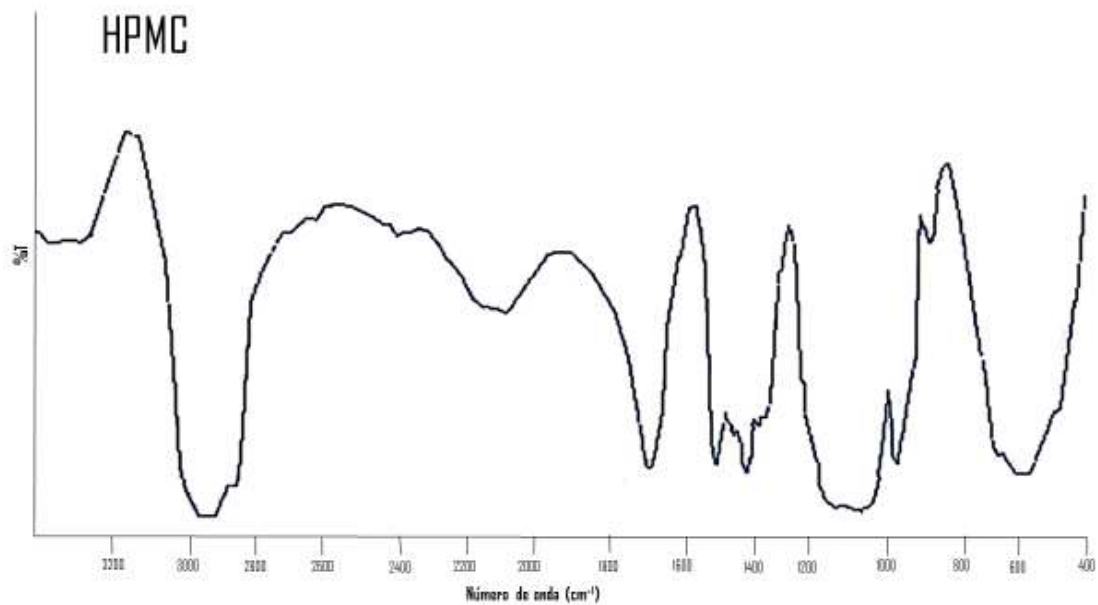
La caracterización por DRX⁽ⁱⁱⁱ⁾ de Glibenclamida es de forma cristalina, con un PM de 494, tiene estructura monoclinica.

GLIBENCLAMIDA



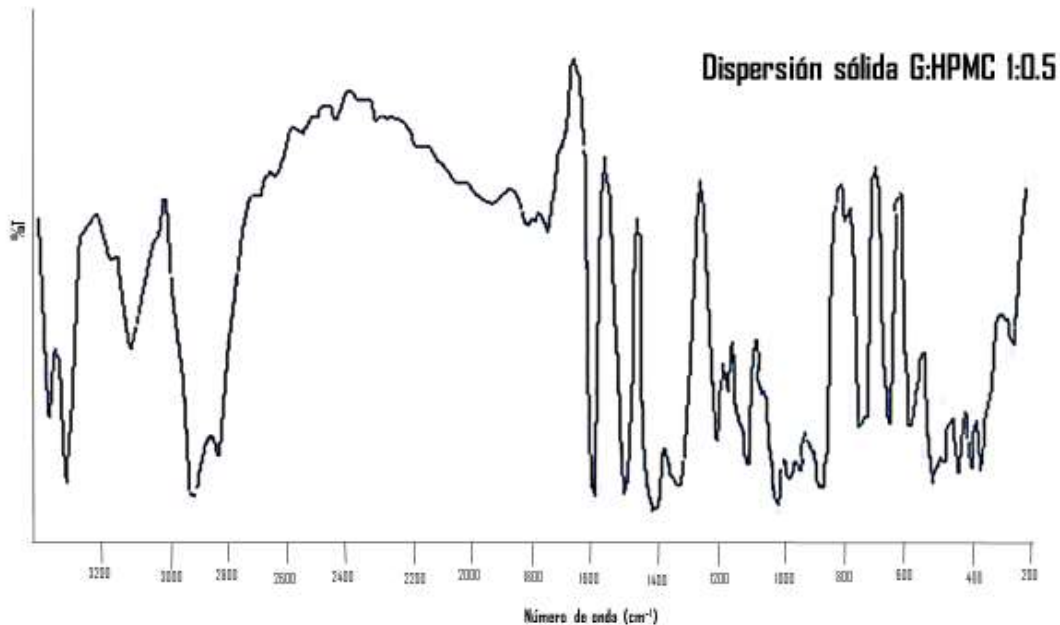
Difractograma de HPMC^(iv)

Este acarreador es completamente amorfo ya que las señales son características de una sustancia amorfa pues las señales carecen de picos definidos y adquiere una curva característica comprendida en **2θ entre 10 a 40**.



Difractograma de la dispersión sólida y mezcla física de Glibenclamida HPMC^(iv) en proporción 1:0.5

Las señales presentes de HPMC^(iv) y Glibenclamida son las mismas que presentan las Mf^(vii) y las Ds⁽ⁱⁱ⁾ no se aprecian ningún cambio en la estructura cristalina del principio activo pues al comparar con las señales en la mezcla física se aprecian las mismas señales ya sean del acarreador o del principio activo y las más intensas se encuentran en **2θ** que son las siguientes: 10.3, 10.5, 11.6, 19, 19.3, 20.8, 22, 23, 27.5.



Difractograma de la dispersión sólida y mezcla física de Glibenclamida en proporción HPMC^(iv) 1:1

Las señales presentes de HPMC^(iv) y Glibenclamida son las mismas que presentan las Mf^(vii) y las Ds⁽ⁱⁱ⁾ no se aprecia ningún cambio en la estructura cristalina del principio activo pues al comparar con las señales en la mezcla física se aprecian las mismas señales ya sean del acarreador o del principio activo y las más intensas se encuentran en: **2θ** 10.9, 11.5, 16, 19, 20.8, 22, 23, 27.5

Difractograma de la dispersión sólida y mezcla física de Glibenclamida en proporción HPMC^(iv) 1:1.5

Las señales presentes de HPMC^(iv) y Glibenclamida son las mismas que presentan las Mf^(vii) y las Ds⁽ⁱⁱ⁾ no se aprecia ningún cambio en la estructura cristalina del principio activo pues al comparar con las señales en la mezcla física se aprecian las mismas señales ya sean del acarreador o del principio activo y las más intensas se encuentran en: **2θ** 10.9, 11, 16, 19, 20.9, 21.8, 23, 27.5.

Difractograma de Urea

Se caracterizó a los acarreadores en este caso se presenta el patrón de difracción de la urea y se compara con el reportado por la Pauder Diffraction file que nos permite apreciar la cristalinidad y pureza. Pues las posiciones e intensidades de ambos espectros coinciden. Esto indica que tiene un buen grado de pureza. Los picos más intensos en ambos espectros están comprendidos en 2θ de 22.3, 24.6, 29.2, 31.7, 35.7, 37, 38.1 y 40.01.

Difractograma de dispersión sólida y mezcla física de Glibenclamida Urea 1:0.5

Las señales presentes de urea y Glibenclamida son las mismas que presentan las $Mf^{(vii)}$ y la $Ds^{(ii)}$, algunas señales desaparecen puede ser por el proceso de obtención de la misma pero no se aprecia ningún cambio en la estructura cristalina del principio activo pues al comparar con las señales en la mezcla física se aprecian las mismas señales del acarreador o del principio activo y las más intensas en 2θ son 19, 20.2, 20.48, 29.4, 30.18, 30.55, 30.7

Difractograma de dispersión sólida y mezcla física de Glibenclamida Urea 1:1

Al comparar las señales con la mezcla física se aprecian las mismas señales ya sean del acarreador o del principio activo y las más intensas de 2θ son 18.8, 19.3, 22.6, 24.6, 26, 29.2, 30.55, 30.7.

Difractograma de dispersión sólida y mezcla física de Glibenclamida Urea 1:1.5

Las señales en la mezcla física se aprecian más intensas en 2θ son 19, 20.2, 20.48, 29.4, 30.18, 30.55, 30.7 y son las mismas señales del acarreador o del principio activo.

5.3 CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

Se caracterizaron al principio activo, los acarreadores urea y HPMC^(iv) cada uno por separado así como a las dispersiones sólidas y sus correspondientes mezclas físicas. Identificando grupo funcional y la posición que ocupan en el espectro, para estudiar los espectros IR^(v) se ha empleado la zona del espectro comprendido entre 3200 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹. Los cuadros obtenidos nos muestran que los grupos funcionales característicos que se encuentran presentes en cada una de las muestras analizadas no sufrieron alteraciones durante el proceso al que fueron sometidos ya sea solos o en dichas dispersiones y mezclas obteniendo como información adicional las características de la longitud de onda donde dan señales así como el tipo de banda que presentan.

Glibenclamida		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3368-3316 y 1618-1528	Amida secundaria señal intensa
C-H	2853	Señal intensa
C=O	1716	Amida señal intensa
R-SO-N	1306 y 1157-1094	Sulfonamida señal intensa
CH ₃	1455, 2932	Señal débil
CH ₂	1343	Señal débil
C-Cl	819, 651	Señal intensa
Bandas de aromáticos	2016-1660	Grupo de bandas que constituyen la huella del benceno señal pequeña

Tabla 1. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de la señales de Glibenclamida.

HPMC^(iv)		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
C-H	2800	Señal intensa
C=O (acido)	1648	Señal intensa
R-O-R	1125	Señal ancha e intensa

Tabla 2. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de HPMC^(iv).

DISPERSIÓN SOLIDA GLIBENCLAMIDA-HPMC^(iv) 1:0.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3317 y 1589	Amida secundaria señal intensa
C-H, CH ₂	2853	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1697	Amida señal intensa
R-SO ₂ -N	3119-1142	Sulfonamida señal intensa
-OCH ₃ aromático	3119	Señal débil
R-O-R	1142	Señal intensa
C-Cl	800	Señal intensa

Tabla 3. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de dispersión solida Glibenclamida-HPMC^(iv) 1:0.5

MEZCLA FÍSICA GLIBENCLAMIDA-HPMC^(iv) 1:0.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3319	Amida secundaria señal intensa
C-H	2853	Señal intensa
C=O	1697	Amida señal intensa
R-SO ₂ -N	3101 y 1141	Sulfonamida señal intensa
-OCH ₃ aromático	3101	Señal débil
R-O-R	1141	Señal intensa
C-Cl	817,674	Señal intensa

Tabla 4. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de mezcla física Glibenclamida-HPMC^(iv) 1:0.5

DISPERSIÓN SOLIDA GLIBENCLAMIDA-HPMC^(iv) 1:1		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3316 y 1629	Amida secundaria señal intensa
C-H,CH ₂	2853 y 1343,2932	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1697	Amida señal intensa
R-SO ₂ -N	3101, 1142	Sulfonamida señal intensa
O-CH ₃ aromático	3101	Señal débil
R-O-R	1121	Señal intensa
C-Cl	800, 683	Señal intensa

Tabla 5. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de dispersión solida Glibenclamida-HPMC^(iv) 1:1

MEZCLA FISICA GLIBENCLAMIDA-HPMC^(iv) 1:1		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3320 y 1629	Amida secundaria señal intensa
C-H,CH ₂	2853 y 1343	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1697	Amida señal intensa
R-SO ₂ -N	3093, 1142	Sulfonamida señal intensa
O-CH ₃ aromáticos	3093	Señal débil
R-O-R	1121	Señal intensa
C-Cl	825, <u>683</u>	Señal intensa y señal débil

Tabla 6. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de mezcla física Glibenclamida-HPMC^(iv) 1:1

DISPERSIÓN SOLIDA GLIBENCLAMIDA-HPMC^(iv) 1:1		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3316 y 1629	Amida secundaria señal intensa
C-H,CH ₂	<u>2853</u> y 1334	Señal intensa
CH ₃	2916	Señal intensa
C=O	<u>1697</u>	Amida señal intensa
R-SO ₂ -N	3093, <u>1142</u>	Sulfonamida señal débil
O-CH ₃ aromáticos	3093	Señal débil
R-O-R	1121	Señal intensa
C-Cl	<u>800</u> , <u>654</u>	Señal débil

Tabla 7. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de dispersión solida Glibenclamida-HPMC^(iv) 1:1

MEZCLA FISICA GLIBENCLAMIDA-HPMC^(iv) 1:1.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
N-H	3320 y 1626	Amida secundaria señal intensa
C-H,CH ₂	<u>2853</u> y 1320	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	<u>1626</u>	Amida señal intensa
R-SO ₂ -N	<u>3093, 1142</u>	Sulfonamida señal débil
O-CH ₃ aromáticos	3093	Señal débil
R-O-R	1121	Señal intensa
C-Cl	800, <u>654</u>	Señal débil

Tabla 8. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de mezcla física Glibenclamida-HPMC^(iv) 1:1.5

UREA		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH ₂	3221	Señal intensa
C-H	1800	Señal intensa
C=O (amida)	1626	Señal ancha e intensa

Tabla 9. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de Urea.

DISPERSIÓN SOLIDA GLIBENCLAMIDA-UREA 1:0.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH y NH ₂	1613, 3300 y 3318	Amida secundaria señal intensa
CH,CH ₂	2853 y 1300	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1682	Señal intensa
R-SO ₂ -N	1142, 1148	Señal intensa
C-Cl	887, 650	Señal intensa
Banda de aromáticos	2017-2600	Señal pequeña grupo de bandas que constituyen la huella del benceno

Tabla 10. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de dispersión solida Glibenclamida-urea 1:0.5

MEZCLA FÍSICA GLIBENCLAMIDA-UREA 1:0.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH y NH ₂	1618, 3300, 3324	Amida secundaria señal intensa
CH,CH ₂	2853 y 1300	Señal pequeña
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1682	Amida Señal intensa
R-SO ₂ -N	1149, 1148	Sulfonamida Señal intensa
C-Cl	887, 650	Señal intensa
Banda de aromáticos	2017-2600	Señal pequeña grupo de bandas que constituyen la huella del benceno

Tabla 11. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de mezcla física Glibenclamida-urea 1:0.5

DISPERSIÓN SOLIDA GLIBENCLAMIDA-UREA 1:1		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH y NH ₂	1613, 3213 y 3318	Amida secundaria señal intensa
CH,CH ₂	2853 y 1300	Señal pequeña
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1684	Amida Señal intensa
R-SO ₂ -N	1142, 1248	Sulfonamida Señal intensa
C-Cl	886, 650	Señal intensa
Banda de aromáticos	2013-2600	Señal pequeña grupo de bandas que constituyen la huella del benceno

Tabla 12. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de dispersión solida Glibenclamida-urea 1:1

MEZCLA FÍSICA GLIBENCLAMIDA-UREA 1:1		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH y NH ₂	1613, 3300, 3318	Amida secundaria señal intensa
CH,CH ₂	2853 y 1327	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1618, 1682	Amida Señal intensa
R-SO ₂ -N	1149, 1148	Sulfonamida Señal intensa
C-Cl	895, 650	Señal intensa
Banda de aromáticos	2014-2600	Señal pequeña grupo de bandas que constituyen la huella del benceno

Tabla 13. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de mezcla física Glibenclamida-urea 1:1

DISPERSIÓN SOLIDA GLIBENCLAMIDA-UREA 1:1.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH y NH ₂	1619, 3320	Amida secundaria señal intensa
CH,CH ₂	2839 y 1327	Señal pequeña
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1619,1682	Amida Señal intensa
R-SO ₂ -N	1142, 1148	Sulfonamida Señal intensa
C-Cl	895, 650	Señal intensa
Banda de aromáticos	2014-2600	Señal pequeña grupo de bandas que constituyen la huella del benceno

Tabla 14. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de dispersión solida Glibenclamida-urea 1:1.5

MEZCLA FÍSICA GLIBENCLAMIDA-UREA 1:1.5		
DESIGNACIÓN	POSICIÓN	OBSERVACIONES
NH y NH ₂	1618, 3348	Amida secundaria señal intensa
CH,CH ₂	2839 y 1327	Señal intensa
CH ₃	2924	Señal intensa
C=O	1618, 1682	Amida Señal intensa
R-SO ₂ -N	1149	Sulfonamida Señal intensa
C-Cl	895, 650	Señal intensa
Banda de aromáticos	2014-2600	Señal pequeña grupo de bandas que constituyen la huella del benceno

Tabla 15. Cuadro descriptivo de los grupos funcionales y posiciones de las señales de mezcla física Glibenclamida-urea 1:1.5

5.4 PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

Como ya se ha mencionado anteriormente las dispersiones solidas se elaboran cuando un fármaco es poco soluble en agua, pues al parecer se incrementa su solubilidad y su velocidad de disolución o por la disminución del tamaño de la partícula según Margarit, Victoria y Cols.⁽²²⁾

La evaluación de la velocidad de disolución de la Glibenclamida se evalúa en cada Ds⁽ⁱⁱ⁾ y Mf^(vii) obtenidas, con la finalidad de determinar la cinética de liberación del fármaco y al mismo tiempo evaluar si hay diferencias entre ellas, comparándolas incluso con su perfil de liberación que tiene la Glibenclamida base.

Para cada prueba se utilizó una cantidad de dispersión sólida y de mezcla física equivalentes a 5mg de Glibenclamida base. Se realizó el ensayo de disolución para relación en peso de 1:0.5, 1:1, 1:1.5 de Ds⁽ⁱⁱ⁾ y de Mf^(vii) de urea y de HPMC^(iv) por triplicado. Los ensayos de disolución muestran que todas las Ds⁽ⁱⁱ⁾ presentan una mejor liberación del fármaco en comparación con sus respectivas mezclas físicas tanto con HPMC^(iv) como con urea y mejor aunque la liberación que presenta la Glibenclamida base para ambos acarreadores.

5.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En la actualidad la obtención de Dispersiones solidas ($Ds^{(ii)}$) es poco común ya que en México existen pocos o nulos estudios acerca de estos sistemas en el ámbito farmacéutico pues son técnicas aparentemente sencillas pero requieren de amplio estudio para su desarrollo es por ello que nos dimos a la tarea de obtenerlas con un fármaco muy utilizado como la Glibenclamida.

La prueba de disolución dio como resultado datos importantes ya que se puede conocer la influencia que ejercen los 2 acarreadores en la solubilidad del fármaco, fue la prueba básica para este trabajo y se concluye que la $Ds^{(ii)}$ de urea presenta mejoras aun mínimas en el % del fármaco liberado respecto a las $Mf^{(vii)}$ en las tres configuraciones probadas con las cuales se compararon los resultados. Y en el caso del HPMC^(iv) se aprecia que el comportamiento que siguen las $Ds^{(ii)}$ y $Mf^{(vii)}$ en las tres configuraciones no hay diferencia en el % de fármaco liberado a un tiempo determinado, solo donde hay más polímero no se observa una mayor solubilidad de la $Ds^{(ii)}$ respecto a la $Mf^{(vii)}$ y a la Glibenclamida base presentan el mismo % de liberación del fármaco aunque se sigue viéndose en este caso una ligerísima mejora los valores del % de liberación de la Glibenclamida.

Así podemos concluir que la HPMC^(iv) tal y como la refiere la bibliografía y con los resultados obtenidos modifíco la liberación de la Glibenclamida y las $Ds^{(ii)}$ de urea presentaron un perfil de liberación del fármaco mejor que el del fármaco solo y de las $Mf^{(vii)}$ de los resultados obtenidos podemos sugerir incluso que a la urea en la formulación en tabletas de Glibenclamida se introdujese como aditivo.

En el análisis por IR^(v) al no observarse ningún desplazamiento de las bandas de vibración características de los componentes puros (Glibenclamida, HPMC^(iv), urea) tanto en las $Ds^{(ii)}$ como en las $Mf^{(vii)}$ parece que no hubo ninguna interacción química entre la Glibenclamida y los dos acarreadores.

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

- i. ATP: Adenosin trifosfato.
- ii. Ds: Dispersión sólida.
- iii. DRX: Difracción de Rayos "X"
- iv. HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa
- v. IR: Infra Rojo
- vi. MGA: Método General de Análisis.
- vii. Mf: Mezcla física.
- viii. PVP: Polivinilpirrolidonas.

BIBLIOGRAFÍA

1. James I. Ford, Peter. Timmis Farmaceutical termal análisis Techniques and applications. Pags 137- 207.
2. Margarit Ma. Victoria, Marin Ma. Teresa, Rosasco Ma. Ana, Quintana Eduardo. Velocidad de disolución del oxacepan en dispersión solida con carbopol 934P.
3. Yamayoshi K, Xin H, Isekik, s, Todo S, Miyasaki K. Improving the oral bioavailability of albendazole in rabbits by the solid dispersion technique. Pharm. 1999
4. Forster A. Rades T., Hempensall J. selection of suitable drug and excipient candidates to prepare glass solutions by melt extrusion for immediate release oral formulations. Farm Technology, april 11 2005.
5. Calderillas B., Morales M. Sistemas modernos de recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas. Informaceutico. Mayo del 2005 (volumen 12)
6. José Doménech Berrozpe. José Martínez Lanao. José María Pla Delfina. "Biofarmacia y Farmacocinetica" Vol. II Editorial síntesis. Primera reimpresión 2001. Impreso en España.
7. Lerman I. Atención integral del paciente diabético. Segunda edición México. McGraw Hill Interamericana 2001.
8. Genaro A. Reminton.G. Farmacia. Vol. I. ed 20ª Buenos Aires Editorial medica panamericana 2003.
9. William F. Smith. "Fundamentos de la Ciencia e Ingeniería de materiales" 3ª edición, editorial Mc Graw Hill.
10. Hardman J. Limbird L. Perry B., Raymond W. Goodman A. Las bases farmacologicas de la terapeutica. Vol. II. Edición novena. Mc Graw – Hill interamericana. 1996.
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 7ª Edición.
12. Vila Jato J.L. Tecnologia Farmaceutica. Vol. I primera reimpresión. Facultad de Farmacia. Universidad Santiago de Compostela. Editorial síntesis. Madrid España.

13. Douglas A. Skoog. F. Holler. James J. Nieman T. Principios de analisis Instrumental 5^{ta} edición.
14. Pérez O. Carrera C, Rodríguez J. Pati, and Pilisof Ana M. Thermodynamic and dynamic characteristics of hydroxypropylmethylcellulose adsorbed films at the air-water interfase. Biomacrom 2006.
15. Stephen K. Dordunoo, James L. Ford and Michael H. Rubinstein Physical Stability of solid Dispersions Containing Triamterene or Temezepam in Polietilene Glicols.
16. José Doménech Berrozpe. José Martinez Lanao. José María Pla Delfina. "Biofarmacia y Farmacocinetica" vol. II Editorial síntesis, Primera reimpresión 2011. Impreso en España.
17. Disponible en <http://www.ptemag.com/pharmtecheurope/data/article>
18. <http://www.wikipedia.org/wiki/Glibenclamide>
19. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria.
20. Dubernet.
21. Margarit vistoria.
22. Vertix textos auxiliares de clases practicas sección 1 química WSimon, T. Clerlc elucidación estructural de compuestos orgánicos por medios espectroscópicos.
23. Tomo 1 tablas Editorial alhambra, S.A. Madrid, Barcelona, Buenos Aires, Mexico versión española de José Castells, Francisco campos. Primera edición española 1970 editorial alhambra, S.A. R.E 1982 Madrid-1, Claudio Coello, 76 impreso España.