



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE
PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO
NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Pablo César Cardona Gutiérrez

Asesorado por el Ing. Julio David Vargas García

Guatemala, julio del 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE
PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO
NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

PABLO CÉSAR CARDONA GUTIÉRREZ
ASESORADO POR EL ING. JULIO DAVID VARGAS GARCÍA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

GUATEMALA, JULIO DEL 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO a.i.	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Ing. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADOR	Ing. Jorge Rodolfo García Carrera
EXAMINADORA	Inga. Ana Gloria Montes Peña
EXAMINADOR	Ing. Manuel Emilio Figueroa Solares
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 23 de mayo de 2023.



Pablo César Cardona Gutiérrez

Guatemala 04 de julio de 2023

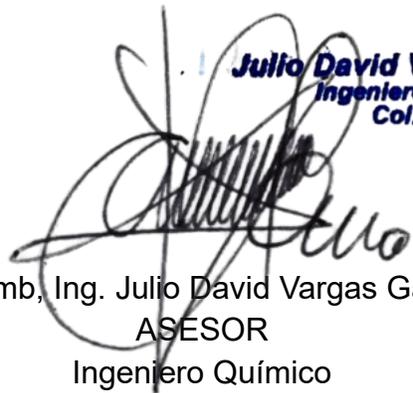
Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela Ingeniería Química Presente.

Estimado Ingeniero Álvarez:

Le saludo cordialmente, deseándole éxitos en sus actividades. Por medio de la presente hago constar que he revisado y aprobado el Informe Final en la modalidad TESIS, con seminario de investigación, del trabajo de graduación titulado: **“CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”**, elaborado por el estudiante de la carrera de Ingeniería Química, Pablo César Cardona Gutiérrez, quien se identifica con el registro académico 201513678 y con el CUI 3034 64941 0109.

Agradeciendo la atención a la presente, me suscribo de usted,

Atentamente,



Julio David Vargas García
Ingeniero Químico
Col.1688

MGAmb, Ing. Julio David Vargas García
ASESOR
Ingeniero Químico
Colegiado activo no. 1688



Guatemala, 12 de julio de 2023.
Ref. EIQ.TG-IF.013.2023.

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el registro de evaluación, correlativo **031-2023**, le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL

Solicitado por el estudiante universitario: **Pablo César Cardona Gutiérrez**.
Identificado con número de carné: **3034649410109**.
Identificado con registro académico: **201513678**.
Previo a optar al título de la carrera: **Ingeniería Química**.
En la modalidad: **TESIS (Informe Final, Seminario de Investigación)**.

Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por:

Julio David Vargas García, profesional de la Ingeniería Química

Habiendo encontrado el referido trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dinna Lissette Estrada Moreira
profesional de la Ingeniería Química
COORDINADOR DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación

Ingeniera Química

Dinna Lissette Estrada Moreira
Colegiado 666



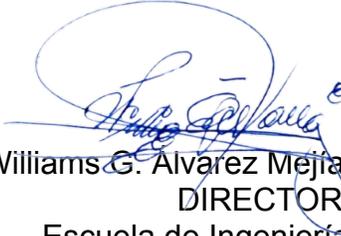
C.c.: archivo



LNG.DIRECTOR.139.EIQ.2023

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador de Área y aprobación del área de lingüística del trabajo de graduación titulado: **CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, presentado por: **Pablo César Cardona Gutiérrez**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería.

“Id y Enseñad a Todos”


Ing. Williams G. Alvarez Mejia: Mg.I.Q., M.U.I.E.
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, julio de 2023.

LNG.DECANATO.OI.535.2023

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO SÓLIDO Y PROPIEDADES FÍSICAS DE MEZCLAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON ÉSTERES POLIGLICÉRIDOS DE ÁCIDOS GRASOS COMO NOVEDOSOS EXCIPIENTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, presentado por: **Pablo César Cardona Gutiérrez**, después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
DECANO a.i.
Facultad de Ingeniería
★

Ing. José Francisco Gómez Rivera

Decano a.i.

Guatemala, julio de 2023

AACE/gaac

ACTO QUE DEDICO A:

Dios	Por darme la vida, inteligencia y fuerza necesaria para cumplir esta meta.
Mis padres	Por su apoyo incondicional e incansable. Por su amor y comprensión mostrados en cada etapa del camino.
Mis hermanas	Por su consistencia, su complicidad y su amor.
Amigos de la facultad	Ana Escobar, Heather Salamanca, Heidy Mayorga y Julio Cordón. Por ser parte de este recorrido conmigo, por compartir los buenos y los malos momentos, Sin su amistad y apoyo nada hubiera sido igual.
Amigos de Austria	Gerardo de León, Héctor Méndez y Carol Corzo. Por su apoyo en todo el proceso, su sincera amistad y todas las aventuras vividas.
Amigos que son hermanos	Maynor Salguero, por ser mi confidente, mi apoyo y mi aliado. Carol Mayorga, por su cariño incondicional y sincero. Sin su amistad mi vida sería otra.

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala	Por ser mi alma mater, y guiarme en mi desarrollo académico.
Facultad de Ingeniería	Por formarme en mi carrera profesional.
Mi asesor	Ing. Julio Vargas, por su incansable apoyo, su atención a los detalles y su amor a la ciencia.
Mi supervisora	Dra. Carolina Corzo, por su dedicación, comprensión y apoyo, por inspirarme a seguir soñando.
Research Center of Pharmaceutical Engineering	Por abrirme las puertas de sus laboratorios, apoyarme en el desarrollo del proyecto y confiar en mi trabajo. También a las instituciones aliadas Universidad de Tecnología de Graz, Universidad Karl-Franzens de Graz y Joanneum Research Forschungsgesellschaft
Gobierno Federal de la Provincia de Estiria, Austria	Por el patrocinio de la investigación y hacer posible que el proyecto se llevará a cabo

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	IX
GLOSARIO.....	XI
RESUMEN.....	XV
OBJETIVOS	XVII
HIPÓTESIS	XIX
INTRODUCCIÓN.....	XXI
1. ANTECEDENTES	1
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Industria farmacéutica	5
2.2. Fármacos	5
2.2.1. Principio activo.....	6
2.2.2. Excipientes	6
2.2.2.1. Excipientes de base lipídica	7
2.2.2.2. Lípidos	8
2.2.2.3. Ésteres poliglicéridos de ácidos grasos....	8
2.2.3. Formulaciones	10
2.2.4. Estabilidad	11
2.3. Cristalinidad.....	12
2.3.1. Difracción de rayos X de ángulo amplio y pequeño (SWAXS)	14
2.3.2. Microscopia de luz polarizada.....	16
2.4. Calorimetría diferencial de barrido	17

2.4.1.	Temperatura de fusión	19
2.4.1.1.	Desplazamiento de temperatura de fusión	19
2.4.1.2.	Eutéctico	20
2.4.1.3.	Monotecnico	21
2.4.2.	Temperatura de degradación	22
2.4.3.	Temperatura de cristalización.....	22
2.4.4.	Temperatura de transición vítrea	23
2.5.	Solubilidad	23
2.6.	Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).....	24
2.6.1.	Comprobaciones de método.....	25
2.6.2.	Límites de cuantificación y detección.....	26
3.	MARCO METODOLÓGICO	27
3.1.	Variables	27
3.2.	Delimitación del campo de estudio	28
3.3.	Recursos humanos disponibles.....	29
3.4.	Recursos materiales disponibles (equipo, cristalería y equipo).....	29
3.4.1.	Reactivos.....	30
3.4.2.	Instrumentos de medición.....	30
3.4.3.	Equipo auxiliar	30
3.4.4.	Cristalería	30
3.4.5.	Equipo de cómputo.....	31
3.5.	Técnica cualitativa o cuantitativa	31
3.6.	Recolección y ordenamiento de la información	32
3.6.1.	Datos de caracterización térmica de los principios activos y excipientes a través del análisis de calorimetría diferencial de barrido.....	32

3.6.1.1.	Programa DSC de loratadina y sus mezclas físicas	33
3.6.1.2.	Programa DSC de fenofibrato y sus mezclas físicas	33
3.6.2.	Determinación de la solubilidad teórica mediante análisis de entalpías de fusión.	34
3.6.3.	Determinación de la solubilidad a través de una inspección visual.....	34
3.6.4.	Caracterización espacial de las mezclas de principios activos y excipientes utilizando técnicas de rayos X.....	35
3.6.5.	Confirmación de solubilidad de principio activo en excipientes a través de DSC.	35
3.6.6.	Determinación de solubilidad acuosa de los principios activos y de las mezclas con excipientes utilizando cromatografía líquida de alta eficacia.....	36
3.6.6.1.	Verificación de método de loratadina.....	36
3.6.6.2.	Verificación de método de fenofibrato	37
3.6.6.3.	Verificación de método de loratadina en presencia de PMF	37
3.6.6.4.	Verificación de método de fenofibrato en presencia de PMF	38
3.6.7.	Observación de cristalización a través del uso de microscopía de luz polarizada.....	39
3.7.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información	40
3.8.	Análisis estadístico	48
3.8.1.	Media aritmética.....	48

3.8.2.	Varianza	48
3.9.	Plan de análisis de los resultados	48
3.10.	Tukey	49
3.11.	Programas para utilizar en el análisis de datos	49
4.	RESULTADOS	51
5.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	77
	CONCLUSIONES	83
	RECOMENDACIONES	85
	BIBLIOGRAFÍA.....	87
	APÉNDICES	95

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

Figura 1.	Ésteres poliglicéridos	10
Figura 2.	Arreglos cristalinos de lípidos	13
Figura 3.	Esquema de funcionamiento de SWAXS	15
Figura 4.	Patrón de cristalización en un microscopio de luz polarizada.....	17
Figura 5.	Diagrama binario	21
Figura 6.	Termogramas de primer ciclo de calentamiento de PMF + FEN	51
Figura 7.	Termogramas de ciclo de enfriamiento de PMF + FEN.....	52
Figura 8.	Termogramas de segundo ciclo de calentamiento de PMF + FEN	53
Figura 9.	Comportamientos de entalpías de fusión de las mezclas.....	54
Figura 10.	Inspección visual de solubilidad de fenofibrato	55
Figura 11.	Confirmación de solubilidad	56
Figura 12.	Espectro de rayos x de ángulo abierto de los diferentes excipientes analizados.....	57
Figura 13.	Solubilidad de fenofibrato en los lípidos a través de WAXS	58
Figura 14.	Distancia interplanar lamelar de lípidos en mezclas con fenofibrato.....	59
Figura 15.	Tamaño de cristal de lípidos en mezclas con fenofibrato	59
Figura 16.	Cantidad de lamelas de lípidos en mezclas con fenofibrato	60
Figura 17.	Cromatograma de estándares de fenofibrato	61
Figura 18.	Cromatograma de mezcla seleccionada de fenofibrato con lípidos	62

Figura 19.	Solubilidad acuosa de fenofibrato	62
Figura 20.	Comportamiento térmico de mezclas	64
Figura 21.	Comportamiento térmico de mezclas en el ciclo de enfriamiento	64
Figura 22.	Comportamiento térmico de mezclas en el segundo ciclo	66
Figura 23.	Comportamiento térmico de mezclas	67
Figura 24.	Inspección visual de solubilidad	68
Figura 25.	Confirmación de solubilidad.....	69
Figura 26.	Solubilidad de loratadina	70
Figura 27.	Distancia interplanar lamelar	71
Figura 28.	Tamaño de cristal de lípidos en mezclas con loratadina.....	71
Figura 29.	Cantidad de lamelas de lípidos en mezclas con loratadina	72
Figura 30.	Cromatograma de estándares de loratadina.....	73
Figura 31.	Cromatograma comparativo de lípidos y loratadina	74
Figura 32.	Cromatograma de mezclas seleccionadas con los diferentes lípidos.....	74
Figura 33.	Incremento de solubilidad de loratadina	75
Figura 34.	Cristalización de diferentes lípidos y mezclas de principios activos con lípidos	76

TABLAS

Tabal 1.	Determinación de variables experimentales	27
Tabal 2.	Linealidad 150-0.5 ppm loratadina.....	40
Tabal 3.	Linealidad 150-0.5 ppm loratadina.....	41
Tabal 4.	Linealidad 25-0.005 ppm fenofibrato con ACN	41
Tabal 5.	Linealidad 25-0.005 ppm fenofibrato con SLS	42
Tabal 6.	Linealidad 150-0.5 ppm loratadina + PMF	42
Tabal 7.	Linealidad 30-0.005 ppm loratadina + PMF	43

Tabal 8.	Linealidad 150-0.5 ppm fenofibrato + PMF con ACN	43
Tabal 9.	Linealidad 30-0.005 ppm fenofibrato + PMF con SLS	44
Tabal 10.	Muestras para análisis en DSC - loratadina	44
Tabal 11.	Muestras de mezclas para análisis en DSC - fenofibrato	45
Tabal 12.	Muestras de compuestos puros para análisis con DSC	46
Tabal 13.	Muestras seleccionadas para análisis DSC	47
Tabal 14.	Solubilidad teórica del fenofibrato en los diferentes lípidos	54
Tabal 15.	Verificación de método para cuantificación.	60
Tabal 16.	Verificación de método para cuantificación.	61
Tabal 17.	Análisis de grupos de Tukey para mezclas de lípidos con fenofibrato.....	63
Tabal 18.	Solubilidad teórica del fenofibrato en los diferentes lípidos	67
Tabal 19.	Verificación de método para cuantificación de loratadina.....	72
Tabal 20.	Verificación de método para cuantificación de loratadina.....	73
Tabal 21.	Análisis de grupos de Tukey para mezclas de lípidos con loratadina.....	75

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
R²	Coefficiente de determinación
°C	Grado Celsius
K	Grados Kelvin
g	Gramo
H₁	Hipótesis alterna
H₀	Hipótesis nula
mL	Mililitro
Min	minutos
nm	nanómetro
N	Normal
Ppm	Partes por millón
p/p	Peso a peso
%	Porcentaje
Rad	Radianes
θ	Teta
RT	Tiempo de retención
u.a	Unidades aleatorias

GLOSARIO

API	Ingrediente activo.
Biodisponibilidad	La cantidad de principio activo que se absorbe en el organismo y llega a estar disponible en el sitio de acción.
Cristal	Materiales cuyos constituyentes se agrupan o empaquetan de forma regular y periódica formando una estructura microscópica ordenada.
Cromatograma	Diagrama donde se representan los resultados de la separación de una mezcla mediante técnicas cromatográficas.
Estado sólido	Estructuras cristalinas y amorfas que se encuentren en estado sólido.
Estándar	Analito preparado con una concentración conocida que sirve como un punto de referencia para el resto de los análisis en donde se desea determinar una propiedad.
FDA	Food & Drug Administration.

Fenofibrato	Medicamento oral utilizado para el tratamiento de niveles atípicos de lípidos en la sangre. Tiene una muy baja solubilidad acuosa
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia.
Lípido	Moléculas orgánicas compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno, que cumplen funciones estructurales y energéticas en los organismos vivos, incluyendo grasas, aceites y colesterol.
LOD	Límite de detección.
LOQ	Límite de cuantificación.
Loratadina	Medicamento antihistamínico utilizado para el tratamiento de alergias, incluyendo rinitis y alergias dermatológicas.
PGFA	Ésteres poliglicéridos de ácidos grasos.
PLM	Microscopia de luz polarizada.
PMF	Libre de polimorfos (por sus siglas en inglés).
Principio activo	Sustancia responsable de la actividad farmacológica de un medicamento, que produce el efecto terapéutico deseado.

Solubilidad	Capacidad de una sustancia, denominada soluto, de disolverse en otra sustancia, denominada solvente, formando una mezcla homogénea a nivel molecular, denominada solución.
SWAXS	Difracción de rayos X de ángulo amplio y angosto.
Termogramas	Representación visual que muestra la distribución de temperaturas en una imagen utilizando colores o tonos diferentes para indicar diferentes niveles de calor. Se utiliza en termografía para identificar variaciones de temperatura en objetos o superficies.

RESUMEN

Se caracterizó el estado sólido de varias mezclas de principios activos con ésteres poliglicéridos de ácidos grasos, utilizados como novedosos excipientes con el fin de obtener información relevante sobre la interacción de estos y entender los posibles beneficios de dichos excipientes en la industria farmacéutica.

Se evaluaron características térmicas como temperatura de transición vítrea, puntos de fusión, temperatura de degradación y cristalización de la mezcla, así como la composición espacial, estado cristalino y solubilidad del principio activo en los lípidos. Se comparó la mejora de la solubilidad acuosa de los principios activos con la mezcla de estos con los novedosos excipientes.

Se utilizaron técnicas de caloría diferencial de barrido para determinar las características térmicas de los principios activos, los excipientes y las mezclas de estos. Se hicieron análisis visuales de inspección de solubilidad de los principios activos en los excipientes, así como determinación de la solubilidad de la mezcla utilizando cromatografía líquida de alta eficiencia. Se estudió la composición espacial, así como las características físicas de la mezcla a través del uso de equipos especializados de rayos X.

Los resultados obtenidos fueron analizados por medio de técnicas estadísticas y *software* de interpretación de datos para determinar cuantitativamente la mejora en aspectos importantes del principio activo en presencia de estos novedosos excipientes, comparado con el principio activo únicamente. También se compararon las mejoras entre los diferentes excipientes

investigados, con el fin de determinar si la composición de estos tiene incidencia en resultados como la solubilidad acuosa. El proyecto forma parte de un eje temático en donde se han realizado otras investigaciones que pretenden encontrar alternativas modernas para la dosificación de fármacos, de forma más eficiente y segura.

OBJETIVOS

General

Caracterizar el estado sólido y propiedades físicas de mezclas de principios activos con excipientes a base de ésteres poliglicéridos de ácidos grasos.

Específicos

1. Determinar la solubilidad del principio activo en las mezclas a través de un análisis entalpías de fusión, cromatografía líquida de alta eficacia y de observación directa.
2. Caracterizar el comportamiento térmico de la mezcla de principios activos con los excipientes con base lipídica a través del análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
3. Caracterizar la cristalinidad y el espacio interplanar lamelar de las muestras seleccionadas a través del análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y de difracción de rayos x de pequeño y gran ángulo (SWAXS).
4. Observar los patrones de cristalización de la mezcla a través de un microscopio de luz polarizada.

HIPÓTESIS

- Hipótesis conceptual
 - Es posible caracterizar las interacciones entre excipientes de base lipídica y diferentes principios activos para determinar su comportamiento en cuanto a características térmicas
 - La solubilidad de los principios activos se ve mejorada significativamente en presencia de los excipientes a base de ésteres poliglicéridos de ácidos grasos.
- Hipótesis estadística
 - Hipótesis nula
 - H0: el uso de los excipientes de base lipídica no mejora la solubilidad de los principios activos
 - H0: el punto de fusión de los principios activos en la mezcla no cambia con el uso de excipientes de base lipídica.
 - H0: la mezcla con principios activos y excipientes de base lipídica no afectan significativamente la cristalinidad de los excipientes.

- Hipótesis alterna
 - H1: el uso de los excipientes de base lipídica mejora la solubilidad de los principios activos.
 - H1: el punto de fusión de los principios activos en la mezcla cambia con el uso de excipientes de base lipídica.
 - H1: la mezcla con principios activos y excipientes con base lipídica afectan significativamente la cristalinidad de los excipientes.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es una de las más importantes a nivel mundial, ya que se encarga de desarrollar y fabricar medicamentos para tratar y prevenir enfermedades en todo el mundo. En este sentido, la investigación y el desarrollo son cruciales para mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos y garantizar que sean cada vez más efectivos y seguros.

En los últimos años, en la industria farmacéutica se ha hecho investigación sobre el uso y características de excipientes de base lipídica. Los excipientes de base lipídica son sustancias que se utilizan en la fabricación de medicamentos como vehículos para la administración de los fármacos y pueden mejorar su biodisponibilidad y estabilidad.

La caracterización de la interacción entre estos excipientes y diferentes principios activos resulta fundamental para entender los beneficios, limitaciones y comportamientos de dichos materiales, los cuales tienen el potencial de revolucionar la industria farmacéutica. Dicha investigación se llevará a cabo con el fin de conocer a más detalle la funcionalidad y sus ventajas frente de estos excipientes.

El trabajo se estructura en cinco capítulos, el primero presenta los antecedentes de estudios del uso de excipientes de base lipídica en la industria farmacéutica, así como el uso de diferentes técnicas aplicadas al desarrollo de fármacos.

En el capítulo dos, se desarrolla el marco teórico que expone los conceptos y palabras claves que se llevarán a cabo en esta investigación, desde la composición de un fármaco hasta el uso de técnicas y equipos para la caracterización de estos.

En el capítulo tres se plantea toda la metodología que se llevará a cabo para realizar la investigación, determinación de las variables experimentales, los materiales a utilizar, de qué manera se trabajarán los datos obtenidos y análisis estadístico.

Seguidamente, el capítulo cuatro, describe los resultados de la investigación; los gráficos y tablas obtenidos de los diferentes análisis cualitativos y cuantitativos.

Finalmente, en el capítulo cinco, se expone la interpretación de los resultados. Finaliza la investigación con las respectivas conclusiones, recomendaciones y referencias bibliográficas, que fueron la guía del trabajo, así como los anexos que respaldan la información tratada.

1. ANTECEDENTES

Corzo *et. al.* (2020), presentaron una investigación sobre el uso de ésteres poliglicéridos de ácidos grasos (PGFA por sus siglas en inglés) como excipientes avanzados en la formulación farmacéutica. Los autores evaluaron las propiedades físicas y sólidas de los PGFA y encontraron que tienen propiedades superiores en comparación con otros excipientes basados en lípidos en términos de estabilidad.

Los PGFA son no tóxicos, biodegradables y biocompatibles, lo que los convierte en una opción segura y sostenible para su uso en la formulación farmacéutica. Este estudio proporciona una solución innovadora y prometedora para superar los desafíos de estabilidad de los excipientes basados en lípidos en la formulación farmacéutica y sugiere que los PGFA tienen el potencial de ser una clase importante de excipientes avanzados en la industria farmacéutica.

En el artículo *Solid lipid excipients - matrix agents for sustained drug delivery*, Rosiaux *et. al.* (2014), presentaron una revisión sobre los excipientes lípidos sólidos y su uso como agentes de matriz en la administración sostenida de fármacos. Se discuten diferentes aspectos relacionados con estos excipientes, como su composición química, propiedades fisicoquímicas, características de liberación de fármacos, métodos de fabricación y aplicaciones en diversas formas farmacéuticas. Se concluyó que los excipientes lípidos sólidos son una opción prometedora y versátil para la administración de fármacos sostenida debido a su capacidad para controlar la liberación de fármacos, mejorar la biodisponibilidad y reducir los efectos secundarios.

Brubach *et. al.* (2004), estudiaron la caracterización estructural y térmica de los ésteres de polietilenglicol (PEG) de cadena larga. Los autores utilizaron técnicas como espectroscopia infrarroja y difracción de rayos X combinadas con calorimetría diferencial para analizar las propiedades físicas de estos compuestos. Este estudio proporciona información importante sobre las propiedades físicas y térmicas de los ésteres de PEG y puede ser útil en la selección de excipientes para la formulación farmacéutica.

Kreye *et. al.* (2011), estudiaron la importancia de las condiciones de templado en la fabricación de implantes de lípidos fundidos para la administración controlada de fármacos. Los autores evaluaron cómo diferentes temperaturas de templado afectan las propiedades físicas y la liberación de fármacos de los implantes de lípidos. Los resultados mostraron que la temperatura de templado tiene un impacto significativo en la estructura y estabilidad de los implantes de lípidos, lo que a su vez afecta su capacidad para liberar fármacos de manera controlada. Este estudio proporciona información importante para el desarrollo de nuevos implantes de lípidos y puede ayudar a mejorar la eficacia de la administración de fármacos en la práctica clínica.

Becker *et. al.* (2016), se centraron en el diseño de formulaciones lipídicas estables avanzadas para una administración de fármacos centrada en el paciente. Los autores discuten la importancia de la estabilidad de las formulaciones lipídicas y cómo esta puede afectar la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco administrado. Presentan una serie de estudios de caso que ilustran diferentes estrategias para mejorar la estabilidad de las formulaciones lipídicas, incluyendo el uso de excipientes avanzados y la optimización de la fabricación. En general, el artículo proporciona información valiosa para el desarrollo de formulaciones de administración de fármacos efectivas y centradas en el paciente.

En cuanto a la caracterización de estructuras cristalinas, Chansanroj *et. al.* (2007) describieron el efecto del proceso de revestimiento en caliente sobre dicha estructura de una base de triglicéridos y cómo este proceso puede afectar la estabilidad del fármaco contenido en la formulación. Los autores utilizaron técnicas de análisis térmico y difracción de rayos X para estudiar la estructura cristalina de la base de triglicéridos antes y después del proceso de revestimiento en caliente. Se encontró que el proceso de revestimiento en caliente condujo a un cambio polimórfico en la estructura cristalina de la base de triglicéridos, lo que puede afectar la estabilidad del fármaco contenido en la formulación.

Silva *et. al.* (2016) exploró mediante el uso de microscopía de luz polarizada la cristalización de tripalmitina y tristearina, dos lípidos utilizados como excipientes en formulaciones farmacéuticas. Los investigadores utilizaron técnicas de microscopía para observar la cristalización de los lípidos en diferentes condiciones, como temperatura y velocidad de enfriamiento. Los resultados muestran que ambos lípidos presentan diferentes patrones de cristalización dependiendo de las condiciones utilizadas. Estos hallazgos son importantes para comprender mejor la estructura y la estabilidad de los sistemas de liberación de fármacos basados en lípidos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Industria farmacéutica

La industria farmacéutica es un sector clave para la economía de muchos países y está compuesta por organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos. Su fundamento es la investigación y desarrollo de fármacos para prevenir o tratar diversas enfermedades y afecciones. La calidad de los productos en la industria farmacéutica es un punto importantísimo, debido a que incide directamente en la salud de las personas.

La industria farmacéutica está sometida a diversas leyes, reglamentos y políticas que influyen en todas las etapas de su fabricación hasta la comercialización y venta de sus productos. Además, la industria farmacéutica es sensible a intereses públicos y privados que influyen en el descubrimiento, desarrollo, fabricación, comercialización y venta de sus productos (García *et. al.*, 2011).

2.2. Fármacos

Un fármaco es una sustancia química que se utiliza para prevenir, tratar o curar enfermedades en seres humanos y animales. Los fármacos pueden ser de origen natural, sintético o semisintético y se administran por diferentes vías, como la oral, la intravenosa, la tópica o la inhalatoria. Los fármacos actúan en el organismo mediante diferentes mecanismos, como la inhibición de enzimas, la modulación de receptores o la alteración de procesos celulares (Tilve, 2014).

Los fármacos pueden variar grandemente en su composición según la función que se desee, así como los tiempos deseados de liberación o si se desea que sean sensibles a diferentes variables del cuerpo como acidez o enzimas. En general un fármaco está compuesto del principio activo, excipientes y aditivos en algunos casos.

2.2.1. Principio activo

Un principio activo es la sustancia química responsable de la actividad farmacológica de un medicamento. Es la parte del medicamento que produce el efecto terapéutico en el organismo. Los principios activos pueden ser de origen natural o sintético y se utilizan en la fabricación de medicamentos para tratar y prevenir enfermedades. La identificación y cuantificación de los principios activos es importante para garantizar la calidad y eficacia de los medicamentos. La investigación de nuevos principios activos y sistemas de liberación controlada de fármacos es importante para mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos (Guerrero y María, 1998).

2.2.2. Excipientes

Un excipiente es una sustancia inerte que se utiliza en la formulación y fabricación de medicamentos y productos farmacéuticos para mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad, la apariencia y la facilidad de administración del producto. Los excipientes son esenciales para la producción de formas farmacéuticas, como tabletas, cápsulas, soluciones inyectables, cremas y geles. Estas sustancias pueden ser de origen natural o sintético y son seleccionadas cuidadosamente para garantizar su compatibilidad con los principios activos del producto y para minimizar cualquier impacto negativo en la salud del paciente.

Los excipientes tienen una variedad de funciones en los medicamentos, incluyendo la mejora de la estabilidad química del principio activo, el aumento de la solubilidad y la biodisponibilidad del medicamento en el cuerpo, la protección del medicamento contra el deterioro por luz, humedad y temperatura, la mejora de la apariencia y la facilidad de administración del medicamento y la minimización de efectos secundarios potenciales (Rowe, Sheskey, & Owen, 2012).

Existen muchos tipos diferentes de excipientes, incluyendo rellenos, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes y saborizantes. Los rellenos, como la celulosa microcristalina y la lactosa, se utilizan para aumentar el volumen de una tableta o cápsula, mientras que los aglutinantes, como la goma arábiga y la carboximetilcelulosa sódica, se utilizan para unir los ingredientes activos en la formulación. También existen los excipientes de base lipídica, que han demostrado ser útiles en muchas maneras.

2.2.2.1. Excipientes de base lipídica

Los excipientes de base lipídica son sustancias utilizadas en la formulación de medicamentos y productos farmacéuticos para mejorar su biodisponibilidad y solubilidad en lípidos. Estos excipientes se utilizan en formulaciones para administración oral, tópica y parenteral, y pueden ser lípidos naturales, semisintéticos o sintéticos.

Entre los excipientes de base lipídica más utilizados se encuentran los aceites vegetales, la lecitina, la cera de abejas y los lípidos sintéticos como el monoestearato de glicerilo. Además de mejorar la solubilidad del principio activo en lípidos, estos excipientes también pueden actuar como vehículos para la

administración de principios activos lipofílicos y como protectores frente a la oxidación y otros factores ambientales.

La selección del excipiente de base lipídica adecuado para una formulación farmacéutica dependerá de factores como la vía de administración, la estabilidad del principio activo y las propiedades farmacocinéticas deseadas. Por ejemplo, los excipientes de base lipídica son particularmente útiles para mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral, ya que los lípidos son una de las principales fuentes de energía del cuerpo y se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal (Florence & Attwood, 2015).

2.2.2.2. Lípidos

Los lípidos son un grupo de biomoléculas que se caracterizan por ser insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos como el éter y el cloroformo. Los lípidos tienen múltiples funciones en el organismo, como el almacenamiento de energía, la regulación de la temperatura corporal, la formación de membranas celulares y la síntesis de hormonas.

Los lípidos más comúnmente utilizados en la industria farmacéutica son los lípidos naturales, como los triglicéridos, fosfolípidos y esteroides, así como lípidos sintéticos como los ésteres de glicerol y los ésteres de sorbitol. Los lípidos también se utilizan en la fabricación de sistemas de administración de fármacos como las nanopartículas lipídicas y los liposomas (Florence & Attwood, 2015).

2.2.2.3. Ésteres poliglicéridos de ácidos grasos

Los ésteres poliglicéridos de ácidos grasos son compuestos químicos que se utilizan en la industria alimentaria y farmacéutica como emulsionantes,

estabilizadores y lubricantes. Estos ésteres se obtienen mediante la esterificación de ácidos grasos con poliglicéridos y tienen propiedades interesantes que los hacen útiles en una amplia variedad de aplicaciones.

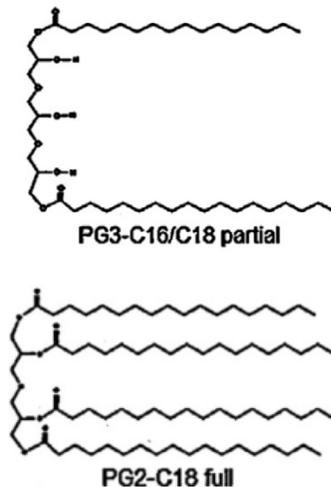
Los ésteres poliglicéridos de ácidos grasos tienen una estructura química única que los hace muy útiles en diversas aplicaciones en la industria farmacéutica y alimentaria. Estos compuestos están formados por una cadena de ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol por medio de enlaces éster (McClements, 2016).

La longitud de la cadena de ácidos grasos y el número de moléculas de glicerol unidas a ella varían según el tipo de éster poli glicérido de ácido graso. Por ejemplo, los monoglicéridos de ácidos grasos tienen una sola molécula de glicerol unida a la cadena de ácido graso, mientras que los diglicéridos tienen dos y los triglicéridos tienen tres.

En la industria farmacéutica, los ésteres poliglicéridos de ácidos grasos se pretenden utilizar principalmente como excipientes, que son los ingredientes inactivos que se utilizan para formular medicamentos. Los ésteres poliglicéridos de ácidos grasos podrían mejorar la solubilidad de algunos medicamentos y, por lo tanto, mejorar su biodisponibilidad. Los lípidos en general también se utilizan como componentes de sistemas de administración de fármacos como los liposomas y las nanopartículas lipídicas (Shah *et. al.*, 2007).

Figura 1.

Ésteres poliglicéridos



Nota. Ejemplos de estructuras de ésteres poliglicéridos de ácidos grasos parcialmente y totalmente esterificados. C. Corzo, D. Lopes, D. Lochmann, S. Reyer, M. Stehr, M., & S. Salar-Bezadi (2020). Novel approach for overcoming the stability challenges of lipid-based excipients. Part 1: Screening of solid-state and physical properties of polyglycerol esters of fatty acids as advanced pharmaceutical excipients [Nuevo enfoque para superar los desafíos de estabilidad de los excipientes basados en lípidos. Parte 1: Cribado de las propiedades físicas y de estado sólido de los ésteres de poliglicerol de ácidos grasos como excipientes farmacéuticos avanzados]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 148, p. 136. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641120300230>).

2.2.3. Formulaciones

En la industria farmacéutica, las formulaciones son combinaciones de diferentes ingredientes utilizados para fabricar un medicamento. Estos ingredientes incluyen el principio activo y los excipientes, que son sustancias inactivas que ayudan a dar forma, estabilizar, conservar y administrar el principio activo. Las formulaciones pueden ser en forma de tabletas, cápsulas, inyectables, soluciones, geles, parches transdérmicos, entre otros.

La selección de la formulación adecuada es un paso crítico en la formulación de un medicamento. El objetivo es asegurar la estabilidad, eficacia y seguridad del medicamento, así como también garantizar que sea fácil de administrar y de fácil acceso para los pacientes. Además, las formulaciones deben cumplir con las regulaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y otras agencias reguladoras internacionales.

El proceso de formulación implica la evaluación de las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de los ingredientes, así como también la comprensión de cómo interactúan entre sí. La formulación también puede incluir la adición de agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes para mejorar la aceptación del medicamento por parte del paciente (Gilbert & Banker, 2002).

2.2.4. Estabilidad

La estabilidad de los medicamentos es un aspecto fundamental en la industria farmacéutica, ya que su eficacia y seguridad dependen en gran medida de ello. La estabilidad se define como la capacidad de un medicamento para mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas durante su vida útil. La estabilidad se ve afectada por diversos factores como la temperatura, la humedad, la luz y la presencia de otros compuestos.

La estabilidad se evalúa mediante estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados. Los estudios de estabilidad a largo plazo se realizan a temperaturas y humedades controladas durante un período de tiempo establecido, generalmente de tres años. Los estudios acelerados se realizan a temperaturas y humedades elevadas para evaluar la estabilidad en un período más corto, generalmente seis meses.

El desarrollo de medicamentos estables es una tarea crítica para la industria farmacéutica, ya que los medicamentos inestables pueden provocar cambios en la composición química del fármaco y disminuir su eficacia terapéutica. Además, los medicamentos inestables pueden causar reacciones adversas en los pacientes y reducir su seguridad.

Existen diversas técnicas y estrategias utilizadas para mejorar la estabilidad de los medicamentos, como la selección de excipientes adecuados, el control de la humedad, el uso de empaques adecuados y la optimización de las condiciones de almacenamiento (Singh & Lillard, 2009).

2.3. Cristalinidad

La cristalinidad es un parámetro importante ya que puede afectar la estabilidad y la biodisponibilidad de los fármacos. La cristalinidad se refiere a la organización de las moléculas del fármaco en una red tridimensional ordenada y repetitiva, que puede ser identificada y medida mediante técnicas de difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido (Adeyeye & Brittain, 2008).

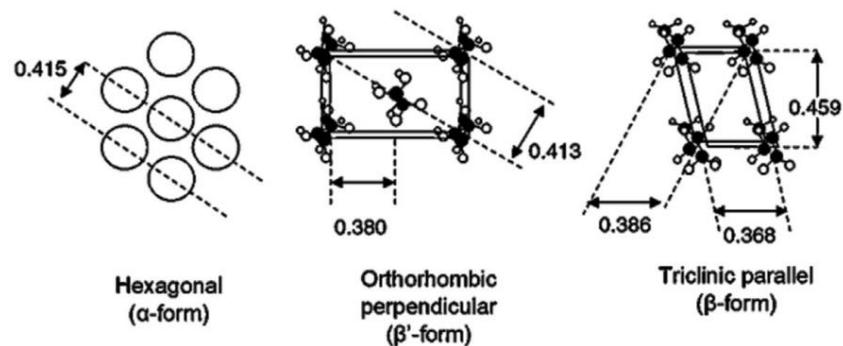
La cristalinidad puede ser influenciada por factores como la solubilidad del fármaco, la velocidad de enfriamiento y la concentración de la solución en la que se encuentra el fármaco. Los fármacos cristalinos suelen ser más estables y tienen una biodisponibilidad más predecible que los fármacos amorfos, lo que los hace preferidos en la formulación de medicamentos. Sin embargo, algunos fármacos pueden ser más solubles en su forma amorfa, lo que puede mejorar su biodisponibilidad.

En la industria farmacéutica, se utilizan diferentes técnicas para controlar y medir la cristalinidad de los fármacos, incluyendo la difracción de rayos X, la

calorimetría diferencial de barrido, la espectroscopia de infrarrojo y la microscopía de luz polarizada. También se utilizan diversas técnicas de procesamiento, como la molienda y la liofilización, para controlar la cristalinidad de los fármacos (Hancock & Parks, 2000).

Figura 2.

Arreglos cristalinos de lípidos



Nota. Ejemplos de arreglos cristalinos de subceldas de lípidos. K. Sato (2018). *Polymorphism of Lipid Crystals. In Crystallization of Lipids* [Polimorfismo de cristales de lípidos. En *Cristalización de Lípidos*]. (p. 24). John Wiley & Sons, Ltd.

En esta investigación la caracterización de la cristalización es relevante debido que esta puede indicar la estabilidad del excipiente en presencia de diferentes principios activos, lo que garantizaría la calidad del producto y los beneficios en cuanto a solubilidad y biodisponibilidad. Durante la investigación se observaron las características cristalográficas de las mezclas de excipientes y principios activos a través del uso de DSC, SWAXS y PLM.

2.3.1. Difracción de rayos X de ángulo amplio y pequeño (SWAXS)

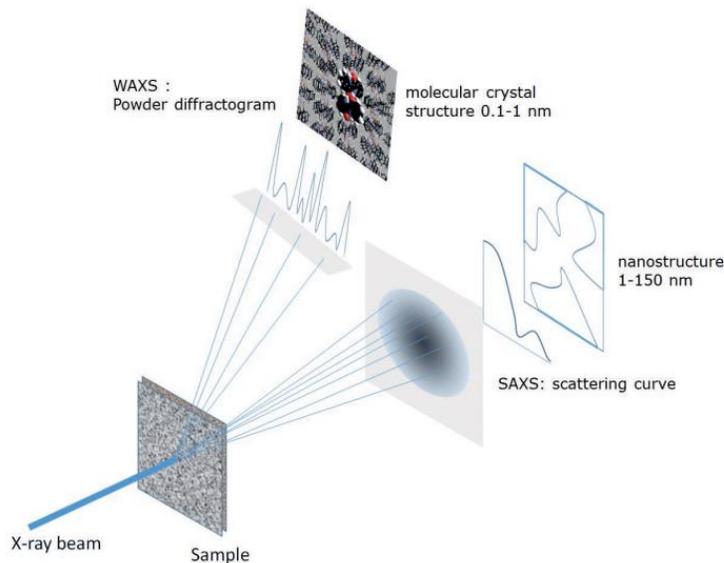
La difracción de rayos X de ángulo amplio y pequeño (SWAXS por sus siglas en inglés) es una técnica analítica que se utiliza en la industria farmacéutica para el análisis de la estructura cristalina de los compuestos farmacéuticos. Esta técnica permite la caracterización de los materiales en la escala nanométrica, proporcionando información sobre la distribución de tamaño de partícula, la forma de las partículas, la estructura cristalina y la presencia de impurezas en los materiales.

La técnica de SWAXS tiene numerosas aplicaciones en la industria farmacéutica, incluyendo la identificación de polimorfos y la determinación de la estabilidad de los medicamentos. Parámetros valiosos en el desarrollo de fármacos. La técnica está dividida en dos secciones, la difracción de ángulo amplio, WAXS, y de ángulo pequeño, SAXS (Li *et. al.*, 2016).

En la técnica de SAXS, los rayos X dispersados por el material son recogidos por un detector y se analizan para obtener información sobre la estructura de las moléculas en la muestra a una escala de 1-100 nm. Por otro lado, en la técnica de WAXS, se mide la difracción de rayos X en un ángulo más grande (10-30 °) para obtener información sobre la estructura cristalina del material.

Figura 3.

Esquema de funcionamiento de SWAXS



Nota. Esquema de funcionamiento de un equipo de difracción de rayos x de ángulo cerrado y abierto. Bruker (2015). *XRD AN 601 SWAXS in Protein Drug Development* [XRD AN 601 SWAXS en el desarrollo de fármacos proteicos]. <https://my.bruker.com/acton/attachment/2655/f-0510/1/-/-/-/33%2005%20XRD%20AN%20601%20SWAXS%20in%20Protein%20Drug%20Development.pdf>

Al combinar estas dos técnicas, SWAXS permite la obtención de información tanto de la estructura cristalina como de la estructura amorfa del material. Además, el uso de SWAXS permite la identificación de pequeñas cantidades de fases cristalinas o amorfas, lo que es importante en la industria farmacéutica para la caracterización de fármacos y excipientes en formulaciones.

SWAXS se ha utilizado para investigar la estructura y organización de fármacos en formulaciones, como, por ejemplo, la formación de cristales en formas de dosificación sólidas y la estabilidad de formulaciones farmacéuticas en

diferentes condiciones de almacenamiento. Además, SWAXS ha sido utilizado para investigar la organización y estructura de los excipientes utilizados en formulaciones farmacéuticas, incluyendo las formulaciones de liberación sostenida (Cameron & Donald, 1991).

2.3.2. Microscopia de luz polarizada

La microscopía de luz polarizada (MLP) es una técnica de imagen utilizada comúnmente en la industria farmacéutica para la visualización y caracterización de materiales cristalinos, tales como fármacos, excipientes y productos intermedios. La MLP es particularmente útil para la identificación de la forma cristalina de un compuesto, que puede afectar significativamente su solubilidad, estabilidad y eficacia terapéutica.

El principio de la MLP se basa en la interacción de la luz polarizada con los materiales anisotrópicos, como los cristales. Cuando la luz polarizada incide en una muestra cristalina, la luz se desvía en diferentes direcciones, dependiendo de la orientación de los cristales. Esta desviación puede ser visualizada mediante un microscopio de luz polarizada, que utiliza un polarizador y un analizador para controlar la polarización de la luz.

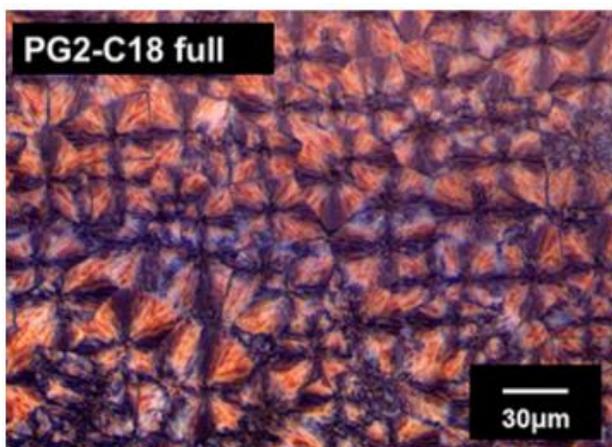
Además de la identificación de formas cristalinas, la MLP también puede ser utilizada para estudiar la morfología y el tamaño de los cristales, así como para investigar la presencia de impurezas y la uniformidad de la distribución de los cristales en una muestra (Perpétuo *et. al.*, 2017).

La MLP se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica para la caracterización de la forma cristalina de los fármacos y los excipientes. La selección de la forma cristalina adecuada puede mejorar la biodisponibilidad y la

estabilidad del fármaco, lo que puede tener un impacto significativo en la eficacia terapéutica. Además, la MLP se utiliza en la fabricación de medicamentos para el control de calidad y la detección de posibles problemas de formulación.

Figura 4.

Patrón de cristalización en un microscopio de luz polarizada



Nota. Ejemplo de patrón de cristalización de lípidos completamente esterificados observado con un MLP. C. Corzo, D. Lopes, D. Lochmann, S. Reyer, M. Stehr, M., & S. Salar-Behzadi (2020). Novel approach for overcoming the stability challenges of lipid-based excipients. Part 1: Screening of solid-state and physical properties of polyglycerol esters of fatty acids as advanced pharmaceutical excipients [Nuevo enfoque para superar los desafíos de estabilidad de los excipientes basados en lípidos. Parte 1: Cribado de las propiedades físicas y de estado sólido de los ésteres de poliglicerol de ácidos grasos como excipientes farmacéuticos avanzados]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 148, p. 140. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641120300230>).

2.4. Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica analítica utilizada en la industria farmacéutica para medir la energía térmica liberada o absorbida por una muestra en función de la temperatura o el tiempo. Se utiliza

para estudiar la estabilidad de las formas sólidas de fármacos, polimorfismo, pureza, interacciones entre fármacos y excipientes, y para caracterizar procesos de cristalización y fusión. La técnica se basa en la medición de la diferencia de calor entre una muestra y una referencia, mientras se someten a un programa de calentamiento o enfriamiento controlado (Hancock & Zografi, 1997).

En DSC, la muestra y la referencia se colocan en dos celdas separadas en el mismo horno, y se someten a un programa de temperatura predefinido, mientras se mide la diferencia de calor entre ambas. La muestra y la referencia se calientan o enfrían simultáneamente, y cualquier cambio en la entalpía de la muestra se detecta en forma de un pico en el gráfico de DSC. Los picos en el gráfico corresponden a los cambios de fase, como la fusión o cristalización, y la altura y la forma del pico proporcionan información sobre la entalpía, la temperatura de transición, la pureza y la cristalinidad de la muestra.

La técnica de DSC se ha utilizado en la industria farmacéutica para estudiar la estabilidad de las formas sólidas de fármacos, como polimorfismo, hidratación, deshidratación, solvato, transiciones vítreas y envejecimiento. También se ha utilizado para caracterizar las interacciones fármaco-excipiente, la compatibilidad de fármacos en formulaciones, la optimización de la estabilidad y la eficacia de los fármacos, y la evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos (Mazurek-Wadołkowska *et. al.*, 2013).

Existen diferentes parámetros que se pueden analizar utilizando la calorimetría diferencial de barrido. Estos pueden dar información valiosa sobre las interacciones entre los compuestos, algunos de estos parámetros son el punto de fusión, de degradación, de cristalización, de transición vítrea, entre otros.

2.4.1. Temperatura de fusión

La temperatura de fusión es una propiedad física importante de los fármacos que se utiliza para caracterizar su pureza y estabilidad. Se define como la temperatura a la cual un sólido cambia de estado sólido a líquido a presión constante. La medición de la temperatura de fusión de un fármaco es útil para la identificación de una sustancia desconocida y para la comparación de la pureza de diferentes lotes de la misma sustancia. Además, la temperatura de fusión también puede ser un indicador de la estabilidad de un fármaco (Henninot *et. al.*, 2018).

En el caso de los fármacos, la temperatura de fusión puede afectar la solubilidad, la cristalización y la estabilidad de la droga. Por lo tanto, es importante controlar y monitorear la temperatura de fusión durante la síntesis, el procesamiento y el almacenamiento de los fármacos. Con los puntos de fusión y técnicas de DSC se pueden conocer fenómenos partícules de las interacciones entre los principios activos y los excipientes tales como los siguientes.

2.4.1.1. Desplazamiento de temperatura de fusión

El desplazamiento del punto de fusión es un fenómeno común en la química y la farmacología, que se produce cuando se mezclan dos o más compuestos que tienen puntos de fusión diferentes. El desplazamiento del punto de fusión se utiliza a menudo para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de los fármacos. Al mezclar un fármaco con un compuesto que tiene un punto de fusión más bajo, se puede reducir el punto de fusión del fármaco y hacerlo más soluble en agua. Esto puede mejorar la absorción y la eficacia del fármaco en el cuerpo.

Por otro lado, el desplazamiento del punto de fusión también puede ser un problema en la industria farmacéutica. Si dos compuestos que tienen puntos de fusión similares se mezclan, puede producirse un cambio en el punto de fusión de la mezcla que puede ser difícil de predecir. Esto puede tener implicaciones importantes para la pureza y la estabilidad del fármaco y puede ser necesario realizar pruebas adicionales para garantizar su seguridad y eficacia (Rochet, 2006).

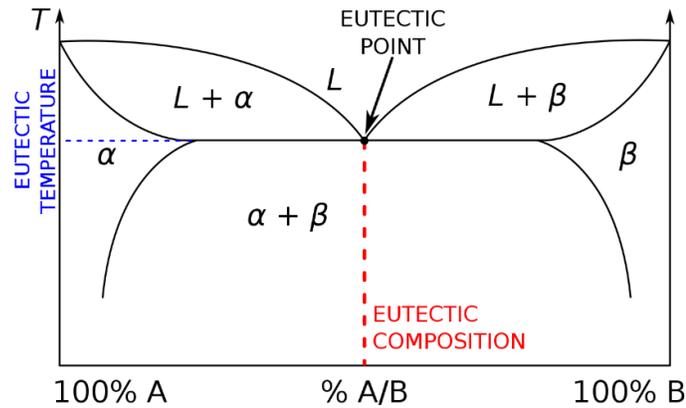
2.4.1.2. Eutéctico

En términos científicos, un eutéctico se refiere a una mezcla de dos o más compuestos que se funden juntos a una temperatura más baja que la de cualquier otro punto de fusión individual de los componentes. Esta temperatura más baja se conoce como la temperatura eutéctica y es la temperatura en la cual los componentes se mezclan completamente en un líquido homogéneo.

Un eutéctico se forma cuando dos o más compuestos se mezclan en proporciones precisas y específicas. Los eutécticos se utilizan comúnmente en la industria farmacéutica y de alimentos para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos. Al mezclar un fármaco o aditivo alimentario con un compuesto que forma un eutéctico con él, se puede mejorar su solubilidad debido al pequeño tamaño de cristal formado por el eutéctico. Es importante conocer este concepto debido a su posible implicación en los experimentos a llevarse a cabo.

Figura 5.

Diagrama binario



Nota. Diagrama binario, demostración de punto eutéctico. B. Imre (2009). *A binary phase diagram showing the eutectic composition, eutectic temperature, and the eutectic point* [Un diagrama de fase binaria que muestra la composición eutéctica, la temperatura eutéctica y el punto eutéctico]. (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eutectic_system_phase_diagram.svg), consultado el 15 de abril de 2023. De dominio público.

2.4.1.3. Monotecnico

Un monotéctico es un tipo de mezcla homogénea que se compone de dos o más metales que no se mezclan de manera homogénea. En un monotéctico, los componentes se separan en dos fases diferentes durante la solidificación, creando una microestructura que consiste en partículas distintas de los componentes.

A diferencia de un eutéctico, donde los componentes se mezclan completamente, en un monotéctico, los componentes se separan en fases distintas, lo que puede tener implicaciones importantes en las propiedades físicas y químicas de la mezcla (Suzuki *et. al.*, 1996).

2.4.2. Temperatura de degradación

La estabilidad térmica de los fármacos es una propiedad crítica en la industria farmacéutica, ya que esta puede reducir la eficacia del fármaco y/o generar impurezas que pueden ser tóxicas para el paciente. Además, la estabilidad térmica también es importante en el almacenamiento y transporte de fármacos, ya que las temperaturas extremas pueden afectar su estabilidad y eficacia.

La temperatura de degradación es una medida importante para evaluar la estabilidad térmica de los fármacos. La técnica más utilizada para determinar la temperatura de degradación es el análisis termogravimétrico (TGA), que mide la pérdida de masa de una muestra mientras se somete a un aumento controlado de temperatura. Otros métodos también se utilizan, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) (Müllertz *et. al.*, 2016).

2.4.3. Temperatura de cristalización

La temperatura de cristalización es una propiedad térmica en los fármacos, ya que afecta la estabilidad y la eficacia de los fármacos. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica comúnmente utilizada para medir la temperatura de cristalización de los fármacos.

La técnica de DSC mide los cambios en el calor específico de una muestra en función de la temperatura mientras se somete a un proceso térmico controlado. La temperatura de cristalización se determina a través de la observación de una endoterma o una exoterma que corresponde a la fusión o la cristalización de la muestra, respectivamente. La temperatura de cristalización se

puede utilizar para evaluar la estabilidad de la forma cristalina del fármaco, así como también para optimizar las condiciones de cristalización durante la fabricación (Panchagnula *et. al.*, 2008).

2.4.4. Temperatura de transición vítrea

La temperatura de transición vítrea (T_g) es una propiedad térmica relacionada con el estado sólido de los fármacos y materiales en general. La técnica comúnmente utilizada para medir la T_g es la calorimetría diferencial de barrido (DSC). La T_g se define como la temperatura en la que un material amorfo pierde su rigidez y comienza a fluir como un líquido viscoso.

En la DSC, la T_g se mide a través de la observación de una transición vítrea que se produce como una relajación en la entalpía específica. La medición de la T_g es útil para evaluar la estabilidad de los fármacos en su forma sólida, ya que una disminución en la T_g puede indicar un aumento en la movilidad molecular y la degradación del fármaco. La T_g puede indicar un cambio de una estructura cristalina a otra (Hancock & Zografi, 1997).

Esto se debe a que, por debajo de la T_g , los movimientos moleculares se vuelven cada vez más restringidos, lo que provoca una disminución en la movilidad de las moléculas y, por lo tanto, en la capacidad del material para fluir. La T_g puede afectar la solubilidad, la bioactividad y la estabilidad de los fármacos en su forma sólida, lo que puede influir en su eficacia terapéutica.

2.5. Solubilidad

En el contexto de la farmacología, la solubilidad se refiere a la capacidad de un fármaco para disolverse en un solvente determinado, lo que a su vez puede

influir en su biodisponibilidad y eficacia terapéutica. La solubilidad es una propiedad física importante de los fármacos, ya que influye en su absorción, distribución, metabolismo y eliminación en el cuerpo humano.

La solubilidad de un fármaco se puede medir experimentalmente mediante varios métodos, como la titulación, el método de agitación o el uso de instrumentos especializados, como el espectrofotómetro y la cromatografía. Los métodos instrumentales utilizan técnicas más avanzadas para medir la solubilidad, como la absorción de luz o la separación de componentes utilizando una columna de cromatografía.

La solubilidad es una propiedad importante en la investigación y desarrollo de fármacos, ya que puede afectar la biodisponibilidad, la estabilidad y la dosificación de un fármaco. Un bajo nivel de solubilidad puede afectar la absorción del fármaco en el cuerpo humano, lo que puede influir en su eficacia terapéutica. Por otro lado, una alta solubilidad puede influir en la dosificación, ya que puede requerir una menor cantidad de fármaco para alcanzar los niveles terapéuticos deseados (Adeyeye & Brittain, 2008).

2.6. Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es una técnica analítica ampliamente utilizada en la industria farmacéutica para separar, identificar y cuantificar los componentes de una muestra. La HPLC es especialmente útil para la medición de la solubilidad de fármacos porque puede separar y cuantificar los componentes disueltos en un solvente determinado (Nikolin *et. al.*, 2004).

En la HPLC, la muestra se disuelve en un solvente y se inyecta en una columna de separación. La muestra se separa en sus componentes individuales

en función de sus propiedades físicas y químicas, como la solubilidad, la polaridad, el tamaño molecular y la carga. Los componentes separados se detectan mediante un detector, como un detector de UV, y se cuantifican en función de su respuesta en el detector.

La HPLC es una técnica útil para medir la solubilidad de fármacos porque puede separar y cuantificar los componentes disueltos en un solvente determinado. Además, la HPLC es una técnica altamente sensible y selectiva que puede detectar niveles muy bajos de fármaco y sus impurezas. En muchos casos es necesario una validación de los métodos a utilizar, ya que estos cambian en función del principio activo y los solventes utilizados (Lakshmi *et. al.*, 2018).

2.6.1. Comprobaciones de método

La comprobación de métodos es un proceso sistemático que implica la evaluación de varios parámetros del método para asegurarse de que el método es adecuado para el propósito previsto. Se puede evaluar la linealidad, que evalúa la capacidad del método para producir una respuesta lineal a diferentes concentraciones de la muestra. Para evaluar la linealidad, se deben preparar al menos cinco concentraciones diferentes de la muestra y se deben construir curvas de calibración para cada analito. Luego, se debe evaluar la linealidad de la curva de calibración utilizando estadísticas como el coeficiente de correlación y la desviación estándar de la pendiente.

La precisión también es importante, este parámetro evalúa la variabilidad de los resultados obtenidos cuando se repite el análisis de la misma muestra varias veces. Para evaluar la precisión, se deben analizar varias muestras repetidas y se deben calcular estadísticas como el coeficiente de variación y el desvío estándar relativo.

Finalmente, la selectividad evalúa la capacidad del método para detectar y cuantificar el analito en presencia de otros componentes de la muestra. Para evaluar la selectividad, se deben analizar muestras con diferentes matrices y se deben comparar los resultados obtenidos con y sin la presencia de interferencias. En el caso de esta investigación se deberá evaluar la selectividad con la presencia de los diferentes lípidos.

2.6.2. Límites de cuantificación y detección

Los límites de cuantificación (LOQ) y de detección (LOD) son valores críticos que se utilizan para determinar la capacidad de un método de análisis para detectar y cuantificar sustancias en una muestra.

El LOD se refiere a la cantidad más baja de una sustancia que se puede detectar con certeza en una muestra, mientras que el LOQ es la cantidad mínima de una sustancia que se puede cuantificar con una precisión y exactitud aceptables. Para calcular estos límites, se utilizan fórmulas matemáticas específicas, que se basan en la desviación estándar del ruido de fondo (LOD) o la señal de la muestra (LOQ).

En HPLC, los límites de detección y cuantificación se pueden determinar experimentalmente mediante la inyección de una serie de soluciones estándar de la sustancia a analizar en concentraciones conocidas y midiendo la relación señal-ruido en cada concentración. La relación señal-ruido es la relación entre la señal producida por la sustancia y el ruido de fondo.

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Variables

Es necesario definir las variables presentes en dicha investigación, así como la importancia de estas en los ensayos a realizar.

Tabla 1.

Determinación de variables experimentales

Variable	Parámetro	Tipo
Cuantitativas		
Límite de detección	Variable	Dependiente
Límite de cuantificación	Variable	Dependiente
Linealidad	Variable	Dependiente
Acuerdo de estándares	Variable	Dependiente
Temperatura	Variable	Independiente
Flujo de calor	Variable	Dependiente
Punto de fusión	Variable/Constante	Dependiente/Independiente
Temperatura de cristalización	Variable/Constante	Dependiente/Independiente
Temperatura de transición vítrea	Variable	Dependiente
Concentración de mezclas	Variable	Independiente
Solubilidad acuosa	Variable	Dependiente
Solubilidad por entalpías	Variable	Dependiente

Continuación de la tabla 1

Variable	Parámetro	Tipo
Ángulo de dispersión SWAXS	Variable	Dependiente
Intensidad SWAXS	Variable	Dependiente
Peso de mezclas	Constante	Independiente
Agitación de mezcla	Constante	Independiente
Programa de calentamiento DSC	Variable	Dependiente
Cualitativas		
Composición de lípidos	Constante	Independiente
Termogramas	Variables	Independiente
Estructuras cristalinas PLM	Variable	Dependiente
Solubilidad visual	Variable	Dependiente

Nota. Variables experimentales cuantitativas y cualitativas. Elaboración propia, realizado con Excel

3.2. Delimitación del campo de estudio

El estudio se enfocó en la caracterización térmica y de solubilidad de las mezclas de los principios activos y excipientes con el fin de entender cómo estas interacciones afectan o benefician la administración del principio activo. Se determinaron variables propias de los procesos térmicos como puntos de fusión y cristalización, así como la solubilidad de los principios activos en dichos excipientes.

Se determinó la mejora de solubilidad de la mezcla en un medio apropiado. También se observó los patrones de cristalización a través del uso de técnicas

de microscopía para entender la interacción de los principios activos con los lípidos de diferentes composiciones.

Se utilizaron dos principios activos, loratadina y fenofibrato, debido a su baja solubilidad acuosa. Para las pruebas se utilizaron cuatro excipientes de base lipídica, con diferentes niveles de esterificación de grupos hidroxilo en la fracción de poliglicéridos así como diferentes largos de cadenas de carbono en las fracciones de ácidos grasos. Los excipientes se denominarán PMFA, PMFB, PMFC y PMFD, haciendo alusión a la palabra polimorfismo y una enumeración estándar genérica por motivos de confidencialidad de la empresa en donde se realizará la investigación.

3.3. Recursos humanos disponibles

- Investigador: Pablo César Cardona
- Asesor: Ing. Julio Vargas
- Supervisora: Dra. Carolina Corzo
- Asesora Universidad de Graz: Prof. Dra. Sharareh Salar-Behzadi
- Líder de química analítica: MSc. Jesus Afonso
- Técnicos de laboratorio: Inga. Victoria Marko, Ing. Alessio Gaggero e Ing. Wolfgang Sindler

3.4. Recursos materiales disponibles (equipo, cristalería y equipo)

En el siguiente apartado se presentan los materiales disponibles, los reactivos, los instrumentos de medición, el equipo auxiliar, la cristalería y el equipo de protección personal.

3.4.1. Reactivos

- Loratadina
- Fenofibrato
- PMFA, B, C & D
- Ácido fosfórico
- Acetonitrilo
- Lauril sulfato de sodio
- Ácido Clorhídrico
- Metanol

3.4.2. Instrumentos de medición

- Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)
- Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)
- Small & Wide Angle X-Ray scattering (SWAXS)
- Microscopio de luz polarizada

3.4.3. Equipo auxiliar

- Incubadoras
- Turbomixer
- Balanzas
- Agitadoras
- Potenciómetros

3.4.4. Cristalería

- *Beaker*

- *Erlenmeyer*
- Termómetro
- Pipetas graduadas
- Pipetas electrónicas
- Frascos de vidrio
- Balones

3.4.5. Equipo de cómputo

- *Software* de análisis de datos (Excel y Origin)
- *Software* de análisis de caracterización térmica (Netzsch)

3.5. Técnica cualitativa o cuantitativa

Se trabajó con técnicas cuantitativas para la obtención de datos sobre las interacciones de los excipientes denominados PMFA, B, C y D, por cuestiones de confidencialidad de la empresa, y los componentes activos loratadina y fenofibrato.

Las mezclas y los componentes puros fueron analizados para obtener información sobre su comportamiento térmico, cristalinidad, distribución espacial y solubilidad para evaluar si existe una mejora en cuanto estos parámetros al momento de utilizar los novedosos excipientes con base lipídica. Se utilizaron equipos adecuados para la obtención de información tales como HPLC, DSC, SWAXS, PLM.

También se trabajó con técnicas cualitativas para obtener resultados que fueron posteriormente analizados con el fin de obtener datos puntuales, como las estructuras cristalinas de las mezclas a través de la observación directa con

microscopio de luz polarizada, o la solubilidad visual para determinar ratios objetivas.

3.6. Recolección y ordenamiento de la información

A continuación, se detallará la recolección y ordenamiento de la información.

3.6.1. Datos de caracterización térmica de los principios activos y excipientes a través del análisis de calorimetría diferencial de barrido

Se realizaron mezclas del fenofibrato y la loratadina con los cuatro excipientes lipídicos (PMFA, B, C y D) en proporciones de 5 % - 95 %, 10 % - 90 %, 30 % - 70 %, 50 % - 50 % y 75 % - 25 % de API-excipiente. Las mezclas fueron analizadas por métodos de calorimetría diferencial de barrido, en donde se observó el comportamiento de los excipientes en presencia de los principios activos. De los termogramas obtenidos se extrajo información como punto de fusión, temperatura de cristalización, temperatura de transición vítrea, así como la entalpía de fusión para estimar la solubilidad teórica.

De la información conseguida se construyó un diagrama de fases para determinar la presencia de un eutéctico o de un monotéctico en caso existiesen. El comportamiento térmico resultará de vital importancia para el resto de la investigación.

Los análisis de DSC se llevaron a cabo siguiendo los siguientes pasos y programas:

- Se inspeccionó el tamaño de partícula de los lípidos, en todos los casos fue necesario molerlos para que dicho tamaño fuese de tamaño similar a los del API.
- Se pesaron 100 mg de las mezclas en las proporciones físicas previamente descritas. Se prepararon 40 muestras (2 API, 4 PMF y 5 proporciones).
- Se colocaron las mezclas en la Turbo Mixer por 10 minutos a altas RPM para garantizar la mezcla de los APIs y PMFs.
- Se prepararon los crisoles para análisis DSC. Una (1) repetición para los componentes puros y dos (2) repeticiones para las mezclas físicas.
- Se analizaron los crisoles en el DSC según los programas adecuados.

3.6.1.1. Programa DSC de loratadina y sus mezclas físicas

- Calentamiento 1: temperatura ambiente a 150 °C a 5K/min
- Mantener: 1 min
- Enfriamiento: 150 °C a -20 °C a 5K/min
- Mantener: 1 min
- Calentamiento 2: -20 °C a 150 °C a 5K/min

3.6.1.2. Programa DSC de fenofibrato y sus mezclas físicas

- Calentamiento 1: temperatura ambiente a 100 °C a 5K/min

- Mantener: 1 min
- Enfriamiento: 100 °C a -20 °C a 5K/min
- Mantener: 1 min
- Calentamiento 2: -20 °C a 100 °C a 5K/min

3.6.2. Determinación de la solubilidad teórica mediante análisis de entalpías de fusión

Con la información obtenida de los análisis anteriores se pudo calcular una solubilidad teórica del API en los excipientes. Para realizar dichos cálculos se diagramaron las entalpías de fusión de las mezclas. Al estar completamente disuelto el API en el excipiente no se debería observar ningún aumento en la energía de fusión, a menos que una fase cristalina aún exista en la solución. Con los datos de las mezclas en distintas proporciones se extrapoló, con método lineal, la solubilidad teórica máxima del principio activo en el excipiente.

3.6.3. Determinación de la solubilidad a través de una inspección visual

Con la información obtenida de la solubilidad teórica se llevó a cabo una inspección visual en donde se estudiaron mezclas en diferentes proporciones de los principios activos con los excipientes, estos se llevaron a 20 °C arriba del punto de fusión de cada excipiente y se determinó la proporción que resultó en una solubilidad aparente completa, se comparó con la solubilidad teórica obtenida.

3.6.4. Caracterización espacial de las mezclas de principios activos y excipientes utilizando técnicas de rayos X

La proporción escogida como solubilidad aparente completa se analizó a través de técnicas de dispersión simultánea de rayos X a ángulos pequeños y amplios para determinar el grado de cristalinidad de la muestra, así como el espacio interplanar lamelar. En general se describió la estructura de la mezcla a escala nanométrica. Las muestras fueron analizadas por personal capacitado del laboratorio.

El tamaño del cristal se determine utilizando la ecuación de Scherrer de la siguiente manera:

$$D = \frac{K*\lambda}{\beta*Cos(\phi)} \quad \text{(Ecuación 1)}$$

Donde:

D = Tamaño del cristal

K = Factor de cristal

Λ = Longitud de onda de los rayos X

B = Ancho total a la mitad de la altura total (FWHM, por sus siglas en inglés)

Φ = Ángulo de difracción

3.6.5. Confirmación de solubilidad de principio activo en excipientes a través de DSC

A la proporción escogida de cada mezcla de API-excipiente, se le realizó nuevamente un análisis de DSC para confirmar la completa disolución del API en

el excipiente, lo cual se ocurriría si no existiese ninguna entalpía de fusión de la fase cristalina del API. El programa en el DSC es el mismo al descrito en el primer paso, con excepción de que no se llevó a cabo un segundo ciclo de calentamiento, puesto que no era necesario para el fin confirmatorio.

3.6.6. Determinación de solubilidad acuosa de los principios activos y de las mezclas con excipientes utilizando cromatografía líquida de alta eficacia

Previo a la cuantificación con técnicas cromatográficas, fue necesario hacer una verificación de los métodos adecuados para la cuantificación de loratadina y fenofibrato, así como la eficiencia de estos en presencia de los excipientes. Para dichas verificaciones se llevó a cabo análisis de linealidad, precisión y exactitud.

3.6.6.1. Verificación de método de loratadina

- Se prepararon dos soluciones madre de 500 µg/mL de loratadina, diluyendo 25.0 mg de loratadina en metanol (aproximadamente 10 mL) y aforando a 50 mL con 0.1 N HCl. Llevar a temperatura ambiente y homogeneizar con un baño ultrasónico.
- Se prepararon dos soluciones estándar independientes de 500 µg/mL, una con cada solución madre, diluyendo 1 mL en 25 mL de medio.
- Se prepararon cuatro curvas de calibración, dos por cada solución madre, una con concentraciones en rangos desde 150 a 0.5 ppm y otra desde 30 a 0.005 ppm.

- Se filtraron las muestras y se analizaron por medio de HPLC.

3.6.6.2. Verificación de método de fenofibrato

- Se prepararon dos diluyentes. El diluyente 1 (D1) fue una solución de 20 % v/v de agua destilada (con pH de 2.5 utilizando H₃PO₄) y 80 % ACN. El diluyente 2 (D2) fue una solución 0.05 M de lauril sulfato de sodio.
- Con el D1 se prepararon dos soluciones madres de 250 µg/mL al pesar 25.0 mg de fenofibrato en 100 mL de diluyente.
- Con el D2 se prepararon dos soluciones madres de 100 µg/mL al pesar 25.0 mg de fenofibrato en 200 mL de diluyente.
- Se prepararon ocho curvas de calibración, cuatro por cada diluyente, dos por cada solución madre, una con concentraciones en rangos desde 150 a 0.5 ppm y otra desde 30 a 0.005 ppm.
- Se filtraron las muestras y se analizaron por medio de HPLC.

3.6.6.3. Verificación de método de loratadina en presencia de PMF

- Se preparó una curva de calibración con concentraciones en rangos desde 30 a 0.005 ppm.
- Se tomaron 10 mL de cada solución (9 en total) y se les agregó 20 mg de cada lípido, independientemente, teniendo un total de 36 muestras.

- Se filtraron las muestras y se analizaron en el HPLC.
- Para comprobar la especificidad en presencia de lípidos, se preparó una solución de 400 ppm de los lípidos con 0.1 N HCl.
- La solución se agitó fuertemente, se filtró y se analizó en el HPLC.

3.6.6.4. Verificación de método de fenofibrato en presencia de PMF

- Con los resultados de los análisis de la verificación del método se seleccionó el diluyente uno para hacer la verificación de método con lípidos.
- Se preparó una curva de calibración con concentraciones en rangos desde 30 a 0.005 ppm.
- Se tomaron 10 mL de cada solución (9 en total) y se les agregó 20 mg de cada lípido, independientemente, teniendo un total de 36 muestras.
- Se filtraron las muestras y se analizaron en el HPLC.
- Para comprobar la especificidad en presencia de lípidos, se preparó una solución de 400 ppm de los lípidos con 0.1 N HCl.
- La solución se agitó fuertemente, se filtró y se analizó en el HPLC.

Una vez asegurada la eficacia de los métodos de cuantificación y detección, se determinó la solubilidad de la mezcla a una proporción escogida

por cada combinación de excipiente y principio activo. Para realizar esta medición se preparó una solución supersaturada de los principios activos, con el fin de garantizar la máxima solubilización de estos, este parámetro se utilizó como punto de referencia. Luego se llevó a cabo un proceso similar, pero con la mezcla en la proporción determinada para determinar la mejora de la solubilidad en presencia de los excipientes.

3.6.7. Observación de cristalización a través del uso de microscopía de luz polarizada

La última parte de este experimento consistió en la observación del proceso de cristalización de las mezclas en las proporciones seleccionadas, utilizando un microscopio de luz polarizada. Los pasos para llevar a cabo dicha observación fueron los siguientes.

- Se preparó la mezcla en la proporción seleccionada según las solubilidades evaluadas.
- Se llevaron las mezclas a 20 °C arriba de la temperatura de fusión de cada excipiente.
- Se colocó un agitador magnético en los frascos y se agitó a altas RPM.
- Se colocó un slide de microscopio limpio en la superficie de calentamiento, la cual se configuró para que estuviera a 20 °C arriba de la temperatura de fusión de los excipientes.
- Se tomaron un par de gotas de cada mezcla y se pusieron en el slide de superficie caliente.

- Se configuró el sistema para su enfriamiento, durante el proceso se tomaron fotografías con las que se estudiaron visualmente los procesos de cristalización.
- Se realizó el mismo proceso para los principios activos y los excipientes puros.

3.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

Una vez obtenidos los datos implicados en la experimentación se procede a tabularlos, como se muestra a continuación.

Tabla 2.

Linealidad 150-0.5 ppm loratadina

Concentración teórica	Concentración real. Solución	
	madre 1	madre 2
150 ppm	150.600	146.700
125 ppm	125.500	122.250
100 ppm	100.400	97.800
75 ppm	75.300	73.350
50 ppm	50.200	48.900
25 ppm	25.100	24.450
0.5 ppm	0.050	0.049

Nota. Datos utilizados para la realización de linealidad de entre 150-0.5 ppm para la loratadina. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 3.*Linealidad 30-0.005 ppm loratadina*

Concentración teórica	Concentración real. Solución	Concentración real. Solución
	madre 1	madre 2
30 ppm	30.120	29.340
20 ppm	20.080	19.560
10 ppm	10.040	9.780
1 ppm	1.004	0.978
0.5 ppm	0.502	0.489
0.1 ppm	0.100	0.098
0.05 ppm	0.050	0.049
0.01 ppm	0.010	0.010
0.005 ppm	0.005	0.005

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 30-0.005 ppm para la loratadina. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 4.*Linealidad 25-0.005 ppm fenofibrato con ACN*

Concentración teórica	Concentración real.	Concentración real. Solución
	Solución madre 1	madre 2
25 ppm	25.10	25.10
15 ppm	15.06	15.06
5 ppm	5.02	5.02
1 ppm	1.01	1.01
0.5 ppm	0.5	0.5
0.1 ppm	0.1	0.1
0.05 ppm	0.05	0.05
0.01 ppm	0.01	0.01
0.005 ppm	0.005	0.005

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 25-0.005 ppm para el fenofibrato con ACN. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 5.*Linealidad 25-0.005 ppm fenofibrato con SLS*

Concentración teórica	Concentración real. Solución madre 1	Concentración real. Solución madre 2
25 ppm	25.10	25.11
15 ppm	15.06	15.07
5 ppm	5.02	5.02
1 ppm	1.00	1.00
0.5 ppm	0.50	0.50
0.1 ppm	0.10	0.10
0.05 ppm	0.05	0.05
0.01 ppm	0.01	0.01
0.005 ppm	0.005	0.005

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 25-0.005 ppm para el fenofibrato con SLS. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 6.*Linealidad 150-0.5 ppm loratadina + PMF*

Concentración API	Peso PMFA (mg)	Peso PMFB (mg)	Peso PMFC (mg)	Peso PMFD (mg)
150 ppm	20.4	19.5	20.3	20.6
125 ppm	20.1	20.7	20.7	20.2
100 ppm	20.9	20.3	20.4	20.4
75 ppm	20.0	20.0	20.4	20.5
50 ppm	20.4	20.4	20.5	20.6
25 ppm	20.5	20.9	20.0	20.1
0.5 ppm	19.7	20.4	20.1	20.6

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 150-0.5 ppm para la loratadina en presencia de lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 7.*Linealidad 30-0.005 ppm loratadina + PMF*

Concentración API	Peso PMFA (mg)	Peso PMFB (mg)	Peso PMFC (mg)	Peso PMFD (mg)
30 ppm	20.2	20.1	20.6	20.8
20 ppm	20.3	20.5	20.0	20.2
10 ppm	19.7	20.0	20.0	20.4
1 ppm	19.8	19.3	19.8	20.5
0.5 ppm	19.5	19.2	20.8	19.8
0.1 ppm	20.6	20.1	19.9	20.7
0.05 ppm	20.3	20.1	20.7	20.2
0.01 ppm	20.4	20.4	20.2	20.1
0.005 ppm	20.7	20.1	20.5	20.0

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 30-0.005 ppm para la loratadina en presencia de lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 8.*Linealidad 150-0.5 ppm fenofibrato + PMF con ACN*

Concentración API	Peso PMFA (mg)	Peso PMFB (mg)	Peso PMFC (mg)	Peso PMFD (mg)
25 ppm	20.0	20.2	20.4	20.3
15 ppm	20.3	19.9	20.2	19.8
5 ppm	19.7	29.5	19.7	20.5
1 ppm	20.0	20.2	19.7	19.9
0.5 ppm	19.6	20.4	20.5	20.5
0.1 ppm	20.3	19.9	20.5	20.4
0.05 ppm	20.0	19.8	19.7	19.7
0.01 ppm	20.3	19.8	19.7	20.0
0.005 ppm	19.6	20.3	20.6	20.0

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 150-0.5 ppm para el fenofibrato con SLS en presencia de lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 9.*Linealidad 30-0.005 ppm fenofibrato + PMF con SLS*

Concentración API	Peso PMFA (mg)	Peso PMFB (mg)	Peso PMFC (mg)	Peso PMFD (mg)
25 ppm	20.0	19.8	20.4	19.9
15 ppm	20.6	19.8	20.4	20.0
5 ppm	19.8	19.9	29.9	20.6
1 ppm	20.5	19.8	20.5	19.7
0.5 ppm	20.3	20.5	19.8	20.1
0.1 ppm	20.0	19.9	20.2	20.3
0.05 ppm	20.2	19.6	20.5	20.3
0.01 ppm	20.0	20.1	19.6	19.5
0.005 ppm	20.1	20.7	19.9	20.1

Nota. Datos utilizados para realización de linealidad de entre 30-0.005 ppm para el fenofibrato con SLS en presencia de lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 10.*Muestras para análisis en DSC – loratadina*

PMF	%PMF	%LOR	Peso, Rep 1 (mg)	Peso, Rep 2 (mg)
A	95	5	5.2	5.8
	90	10	4.9	6.1
	70	30	5.5	6.2
	50	50	4.8	4.7
	25	75	6.3	4.9
B	95	5	6.1	4.8
	90	10	5.3	4.9
	70	30	5.9	6.0
	50	50	6.2	6.1
	25	75	5.4	6.0

Continuación de la tabla 10.

PMF	%PMF	%LOR	Peso, Rep 1 (mg)	Peso, Rep 2 (mg)
C	95	5	4.6	4.9
	90	10	4.8	5.8
	70	30	6.2	5.3
	50	50	5.8	5.2
	25	75	4.9	4.8
D	95	5	5.8	5.3
	90	10	6.3	5.7
	70	30	5.2	5.3
	50	50	5.6	5.9
	25	75	5.7	4.9

Nota. Datos reales de los pesos de las muestras de mezclas de lípidos con loratadina en diferentes proporciones. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 11.

Muestras de mezclas para análisis en DSC – fenofibrato

PMF	%PMF	%FEN	Peso, Rep 1 (mg)	Peso, Rep 2 (mg)
A	95	5	5.9	4.7
	90	10	4.6	5.0
	70	30	4.7	6.7
	50	50	4.5	6.7
	25	75	4.9	5.8
B	95	5	5.7	6.3
	90	10	5.9	6.4
	70	30	4.4	5.0
	50	50	4.4	6.4
	25	75	6.1	5.1

Continuación de la tabla 11.

PMF	%PMF	%FEN	Peso, Rep 1 (mg)	Peso, Rep 2 (mg)
C	95	5	4.6	5.0
	90	10	4.9	5.8
	70	30	6.1	4.4
	50	50	4.9	5.4
	25	75	4.8	6.0
D	95	5	6.2	4.8
	90	10	6.7	6.0
	70	30	5.3	4.3
	50	50	5.0	5.9
	25	75	4.7	5.0

Nota. Datos reales de los pesos de las muestras de mezclas de lípidos con fenofibrato en diferentes proporciones. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 12.

Muestras de compuestos puros para análisis con DSC

Compuesto	Peso (mg)
Loratadina	5.79
Fenofibrato	5,80
PMFA	5.31
PMFB	5.17
PMFC	5.52
PMFD	5.80

Nota. Datos reales de los pesos de las muestras de compuestos puros. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 13.*Muestras seleccionadas para análisis DSC*

PMF	API	Repetición	%API	Peso (mg)
A	LOR	1	15.17 %	5.1
		2	15.17 %	4.95
		3	15.18 %	4.9
	FEN	1	18.11 %	6.26
		2	18.10 %	5.79
		3	18.09 %	4.55
B	LOR	1	15.17 %	5.39
		2	15.19 %	5.75
		3	15.17 %	6.32
	FEN	1	18.11 %	6.68
		2	18.10 %	5.72
		3	18.10 %	5.94
C	LOR	1	15.18 %	5.57
		2	15.18 %	4.59
		3	15.20 %	4.62
	FEN	1	5.00 %	4.68
		2	4.99 %	5.53
		3	5.00 %	4.61
D	LOR	1	15.17 %	5.95
		2	15.17 %	4.42
		3	15.18 %	6.24
	FEN	1	4.80 %	4.39
		2	4.80 %	4.39
		3	4.83 %	6.08

Nota. Muestras seleccionadas, con el porcentaje de API en la mezcla, para su análisis confirmatorio en DSC. Elaboración propia, realizado en Excel.

3.8. Análisis estadístico

Con referencia al análisis estadístico, se presenta a través de la media aritmética y análisis de Tukey, el cual es una tipo o extensión del análisis de ANDEVA

3.8.1. Media aritmética

La media aritmética de un conjunto de valores $\{x_1, x_2, \dots, x_i\}$ de una variable x viene determinada por la suma de dichos valores, dividida por el número de la muestra (n), representada matemáticamente de la siguiente forma:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (\text{Ecuación 2})$$

3.8.2. Varianza

Es la media de las desviaciones (x) al cuadrado respecto a la media aritmética (\bar{x}) de una distribución estadística.

$$S^2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{Ecuación 3})$$

3.9. Plan de análisis de los resultados

Los termogramas obtenidos de los análisis de DSC se analizaron en el *software* Netzsch. La información extraída fue plasmada en el *software* OriginLab con el fin de generar las figuras necesarias. Las solubilidades conseguidas por

medio de entalpías se obtendrán con data extraída de Netzsch y transformada en Excel.

Los datos obtenidos de SWAXS fueron analizados en Excel por medio de una plantilla de transformación de datos previamente ofrecida por la empresa, con el fin de obtener los resultados deseados.

3.10. Tukey

El ANDEVA (análisis de varianza) evalúa la significancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en diferentes niveles de los factores. El método de Tukey se utiliza en el ANDEVA para crear intervalos de confianza para todas las diferencias de pares entre las medias de los niveles de los factores, al mismo tiempo que se controla la tasa de error global a un nivel específico. Con este enfoque, los resultados pueden ser comparados entre sí y así determinar los factores influyentes en los resultados de cada uno de los lípidos.

3.11. Programas para utilizar en el análisis de datos

Los programas a usar en el análisis de datos son:

- Microsoft Excel 2016, para la realización de los cálculos, tablas y análisis de varianza.
- Microsoft Word 2016, a utilizar para la agrupación de la información gráfica y la redacción de la interpretación.
- Programa OriginLab, para la realización de gráficos.

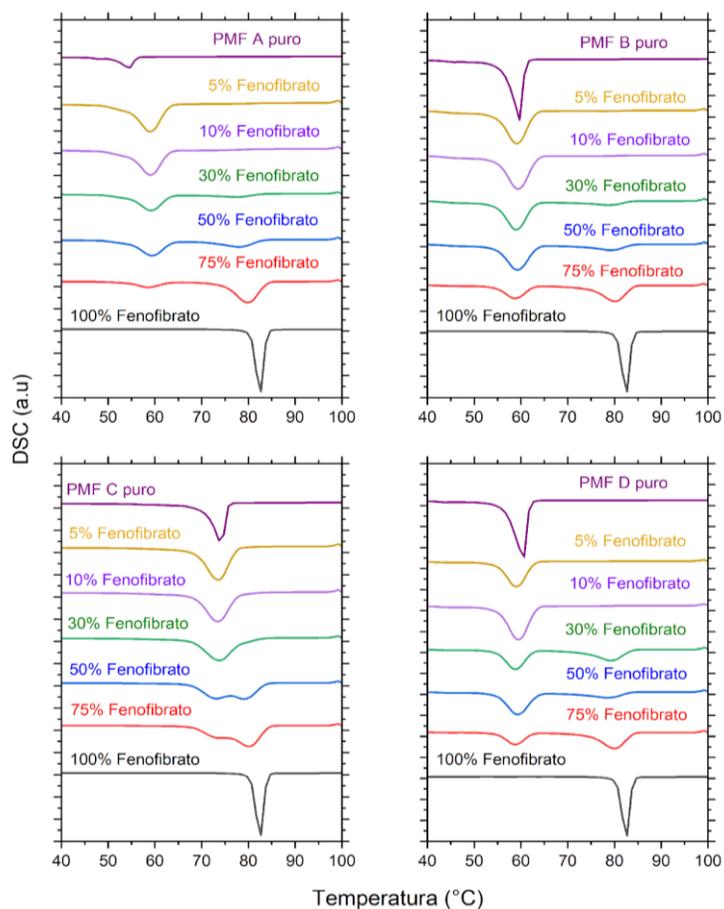
- Programa Netzsch, para el análisis de termogramas.

4. RESULTADOS

A continuación, se presentarán los resultados obtenidos de la investigación para posteriormente su análisis.

Figura 6.

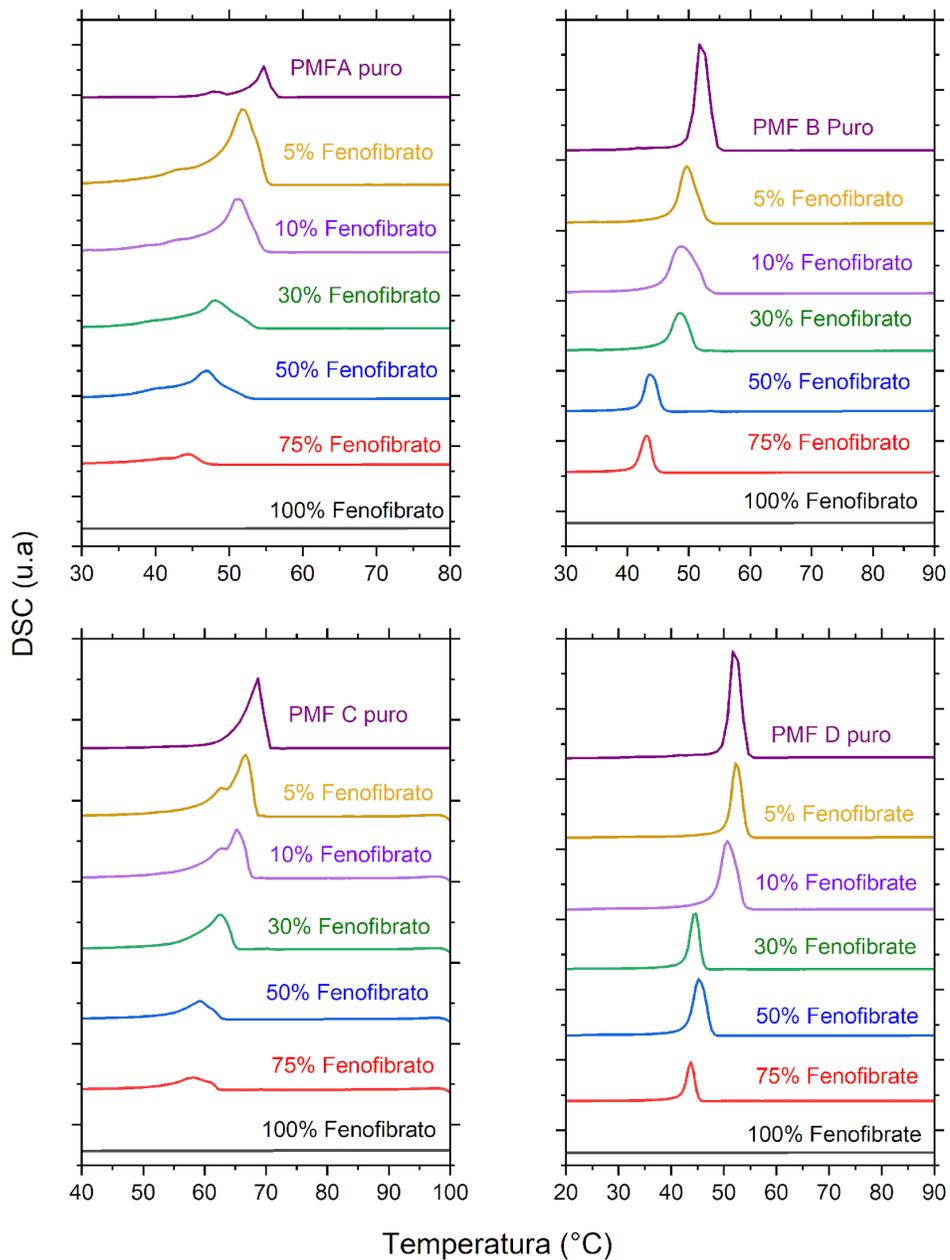
Termogramas de primer ciclo de calentamiento de PMF + FEN



Nota. Comportamiento térmico de mezclas de lípidos con fenofibrato en diferentes proporciones en el primer ciclo de calentamiento Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 7.

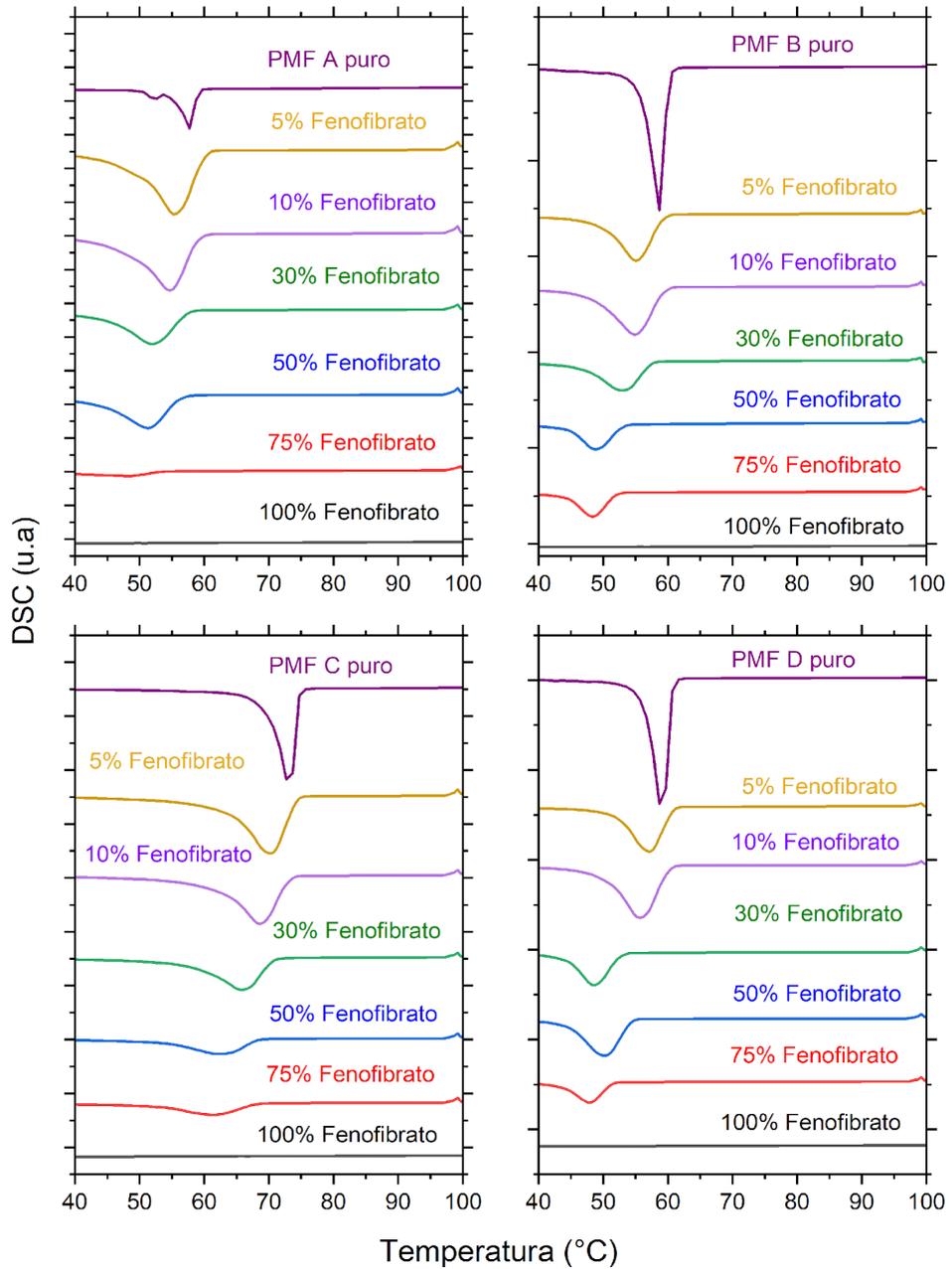
Termogramas de ciclo de enfriamiento de PMF + FEN



Nota. Comportamiento térmico de mezclas de lípidos con fenofibrato en diferentes proporciones en el primer ciclo de calentamiento Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 8.

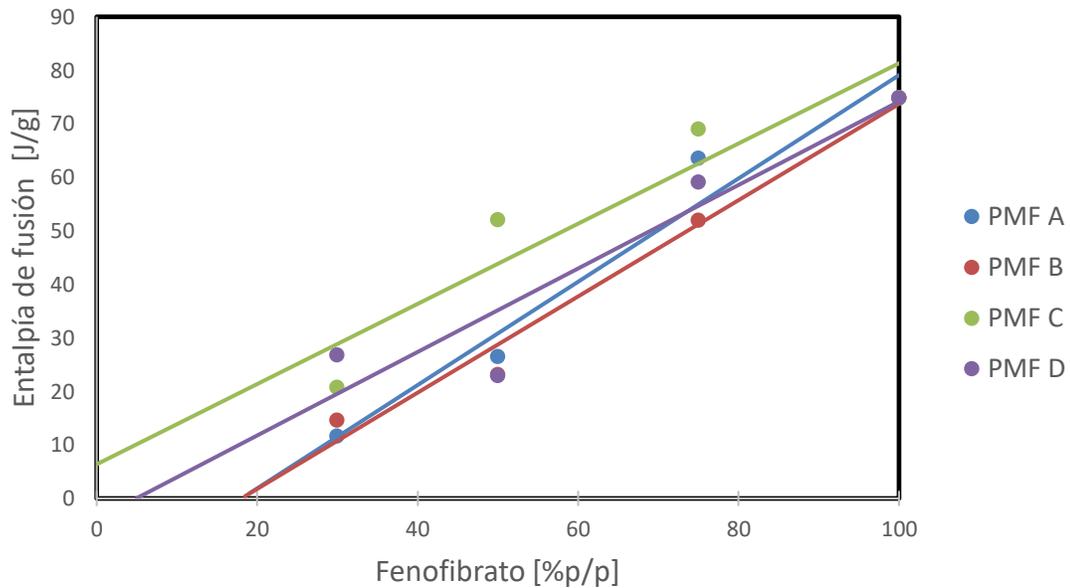
Termogramas de segundo ciclo de calentamiento de PMF + FEN



Nota. Comportamiento térmico de mezclas de lípidos con fenofibrato en diferentes proporciones en el primer ciclo de calentamiento. Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 9.

Comportamientos de entalpías de fusión de las mezclas



Nota. Gráficas de tendencias de la solubilidad teórica de fenofibrato en diferentes lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 14.

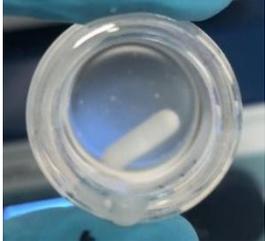
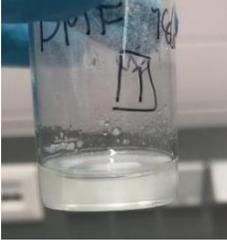
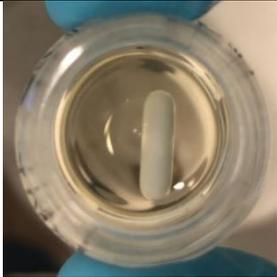
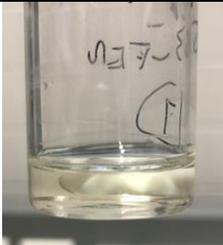
Solubilidad teórica del fenofibrato en los diferentes lípidos

PMF	Ecuación	R ²	Solubilidad (%p/p)
A	$y = 0.9652x - 17.423$	0.9593	18.05
B	$y = 0.8992x - 16.208$	0.9788	18.02
C	$y = 0.7488x + 3.6893$	0.9454	0
D	$y = 0.7801x - 3.837$	0.8844	4.91

Nota. Ecuaciones de las gráficas y R² de solubilidad teórica del fenofibrato en diferentes lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Figura 10.

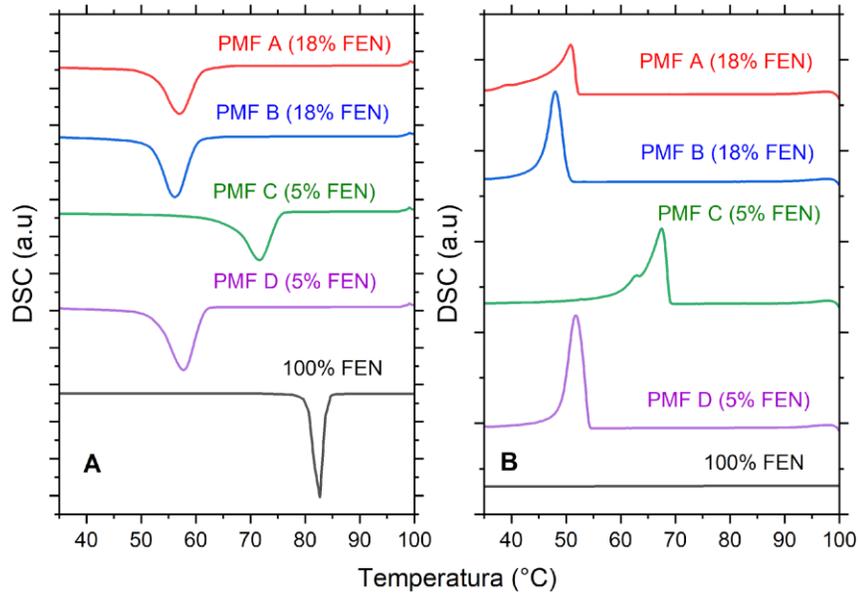
Inspección visual de solubilidad de fenofibrato

PMF	Fenofibrato	Fotografía	
A	18 %		
B	18 %		
C	5 %		
D	5 %		

Nota. Inspección de solubilidad de fenofibrato en los diferentes lípidos. Vista superior y lateral. Elaboración propia, realizado en Excel.

Figura 11.

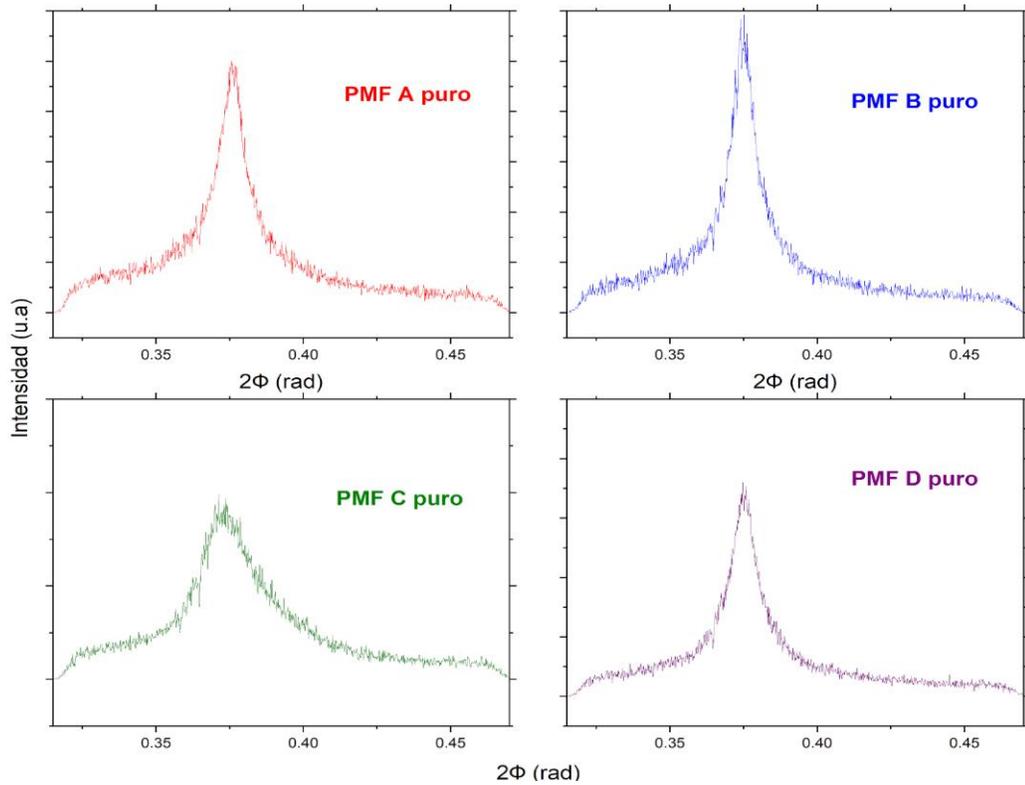
Confirmación de solubilidad



Nota. Confirmación de solubilidad por medio de DSC para la (A) cristalización y (B) fusión de fenofibrato en los diferentes excipientes lipídicos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Figura 12.

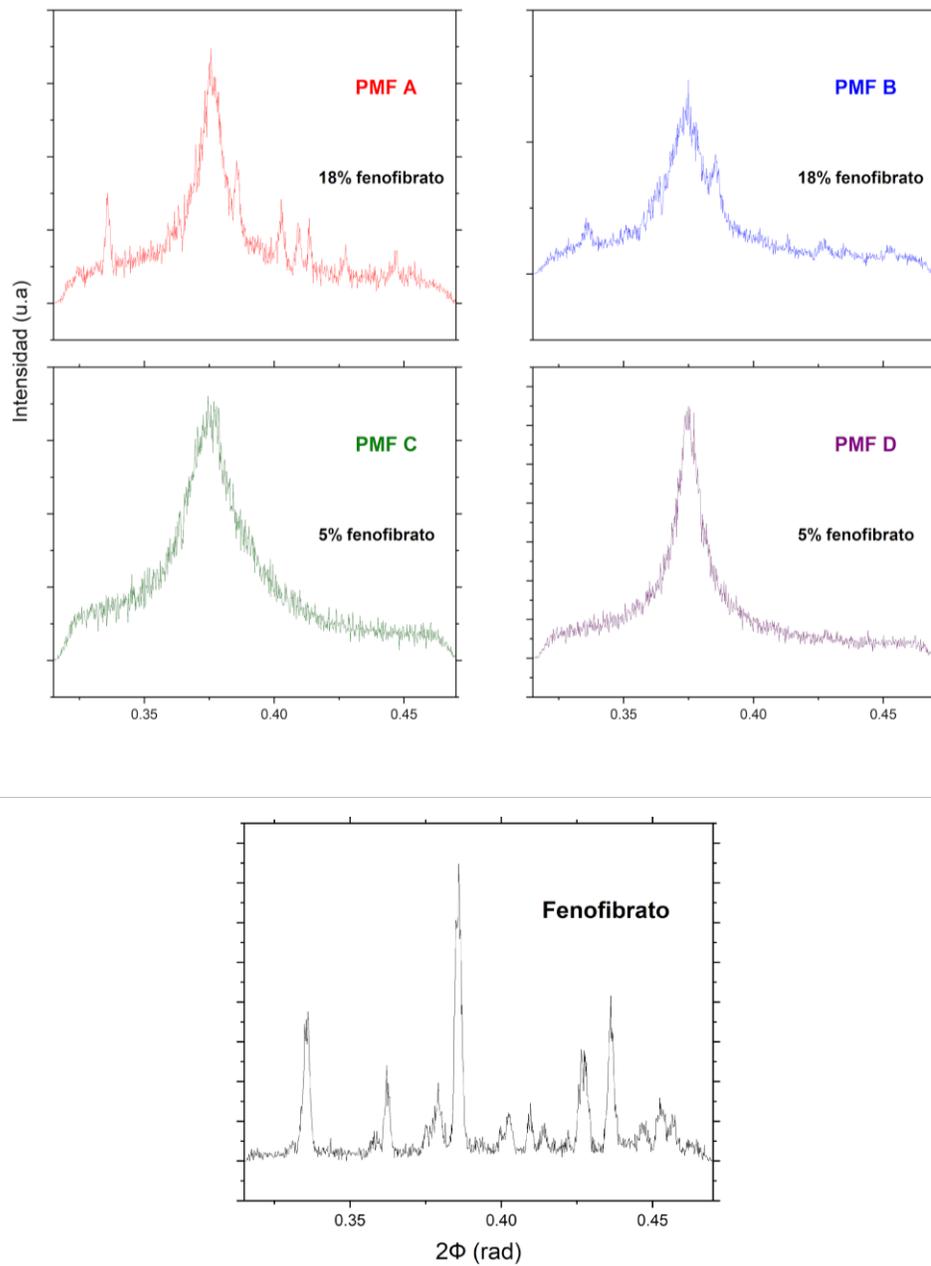
Espectro de rayos x de ángulo abierto de los diferentes excipientes analizados



Nota. Gráfico de intensidad versus ángulo de los diferentes excipientes al ser analizados con difracción de rayos X de ángulo abierto. Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 13.

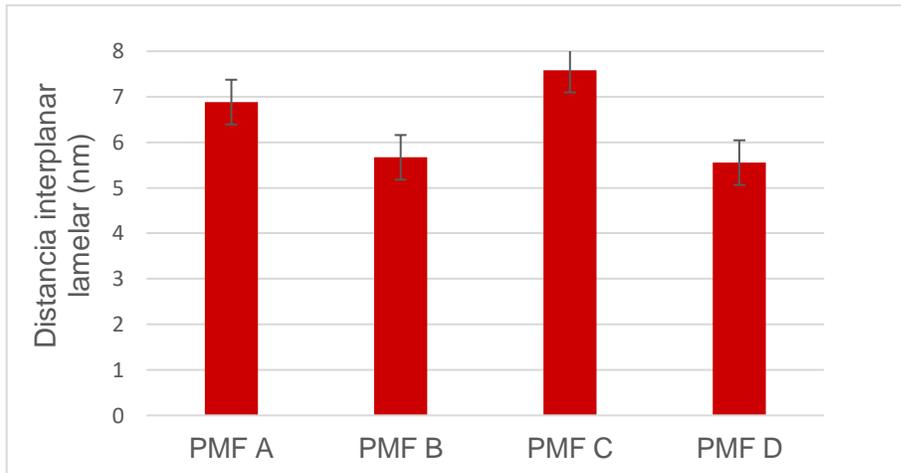
Solubilidad de fenofibrato en los lípidos a través de WAXS



Nota. Solubilidad de fenofibrato en los diferentes excipientes lipídicos a través de difracción de rayos x de ángulo abierto. Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 14.

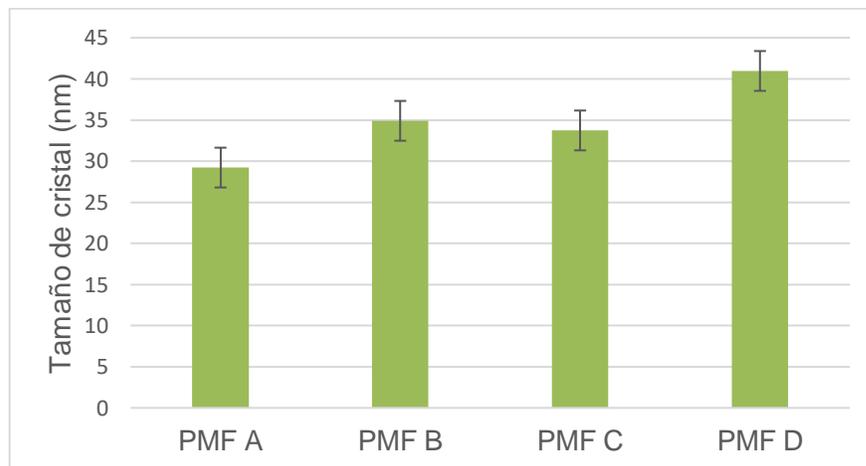
Distancia interplanar lamelar de lípidos en mezclas con fenofibrato



Nota. Distancia interplanar lamelar. Elaboración propia, realizado en Excel.

Figura 15.

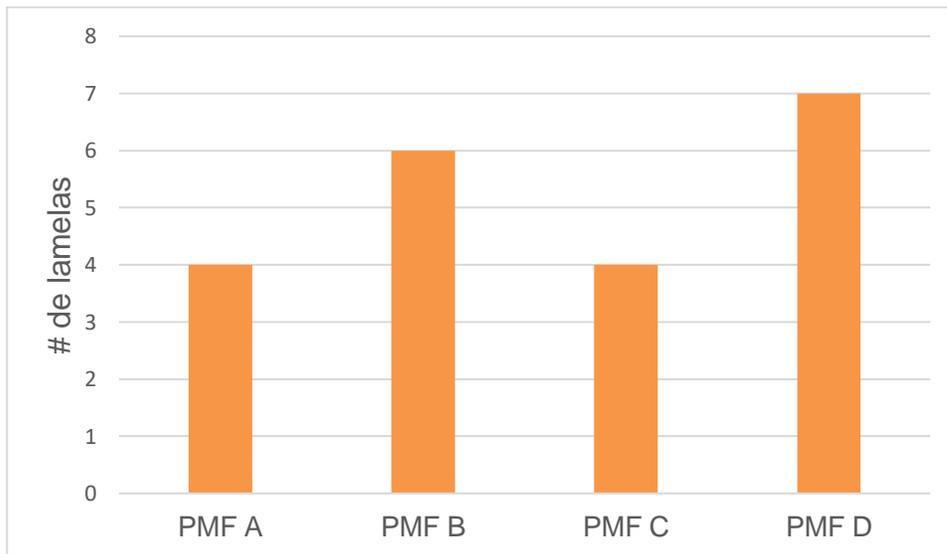
Tamaño de cristal de lípidos en mezclas con fenofibrato



Nota. Tamaño de cristal. Elaboración propia, realizado en Excel.

Figura 16.

Cantidad de lamelas de lípidos en mezclas con fenofibrato



Nota. Numero de lamelas. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 15.

Verificación de método para cuantificación

Solvente	Repetición	Curva	R²	LOQ
ACN	1	25 ppm – 0.05 ppm	0.995	
	2	25 ppm – 0.05 ppm	0.990	
SLS	1	25 ppm – 0.01 ppm	0.991	
	2	25 ppm – 0.01 ppm	0.965	

Nota. Verificación de método para cuantificación de fenofibrato a través de cromatografía líquida de alta eficacia. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 16.

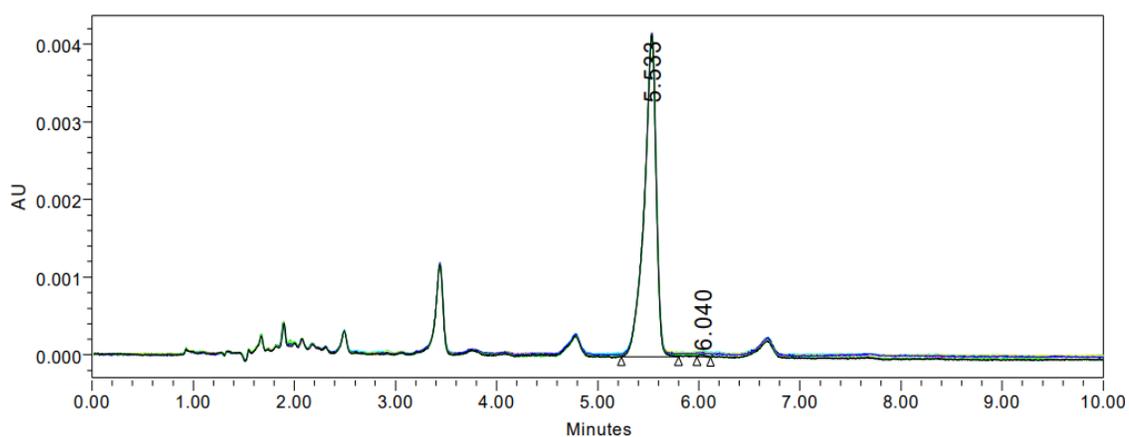
Verificación de método para cuantificación

Lípido	Detector	Acetonitrilo		SLS	
		R ²	LOQ	R ²	LOQ
PMF A	PDA	0.992	0.008	0.950	0.043
	QDA	0.853	0.004	0.789	0.011
PMF B	PDA	0.995	0.005	0.952	0.036
	QDA	0.784	0.004	0.779	0.006
PMF C	PDA	0.984	0.017	0.938	0.059
	QDA	0.742	0.045	0.752	0.010
PMFD	PDA	0.991	0.018	0.953	0.208
	QDA	0.737	0.028	0.741	0.007

Nota. Verificación de método para cuantificación de loratadina a través de cromatografía líquida de alta eficacia. Elaboración propia, realizado en Excel

Figura 17.

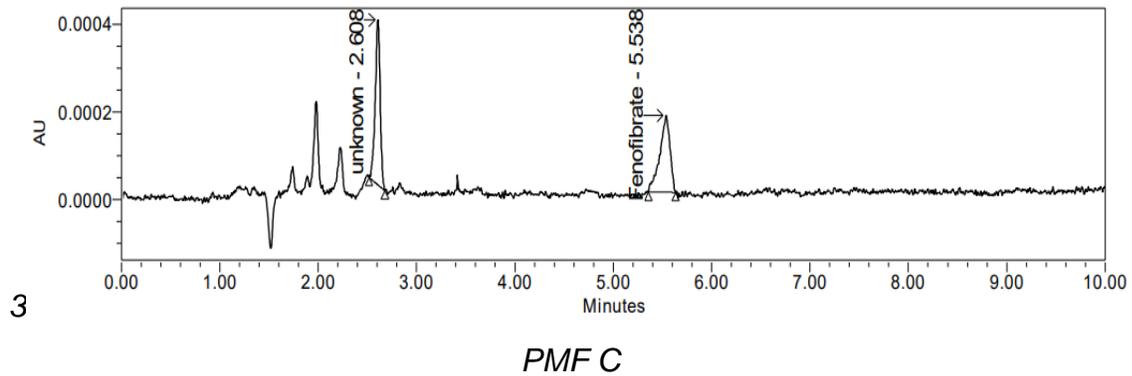
Cromatograma de estándares de fenofibrato



Nota. Cromatograma de estándares. Elaborado por equipo y *software* Acquity II.

Figura 18.

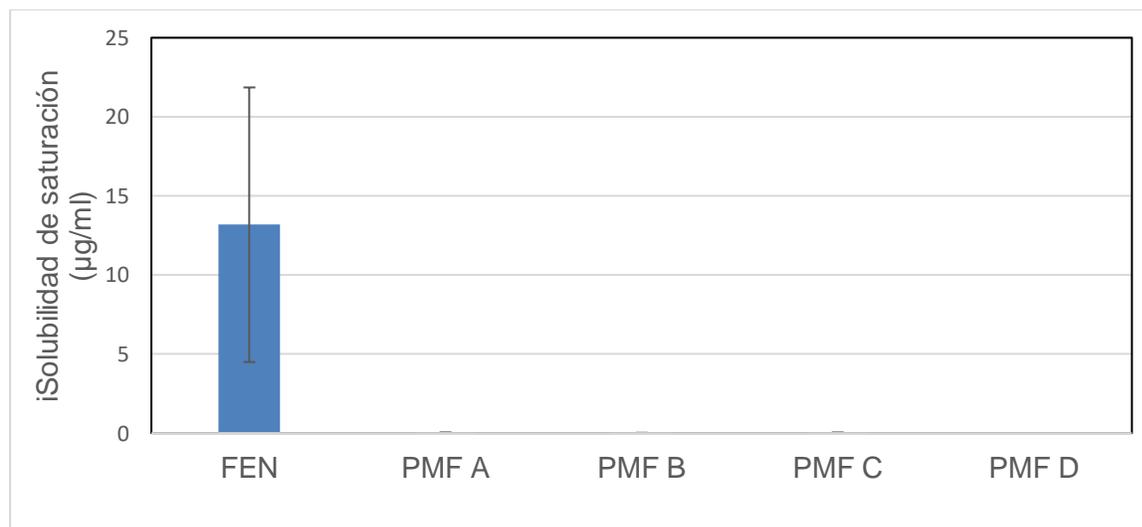
Cromatograma de mezcla seleccionada de fenofibrato con lípido



Nota. Cromatograma de mezcla. Elaboración propia con equipo y *software* Acquity II

Figura 19.

Solubilidad acuosa de fenofibrato



Nota. Solubilidad acuosa de fenofibrato en mezclas seleccionadas con los diferentes lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel

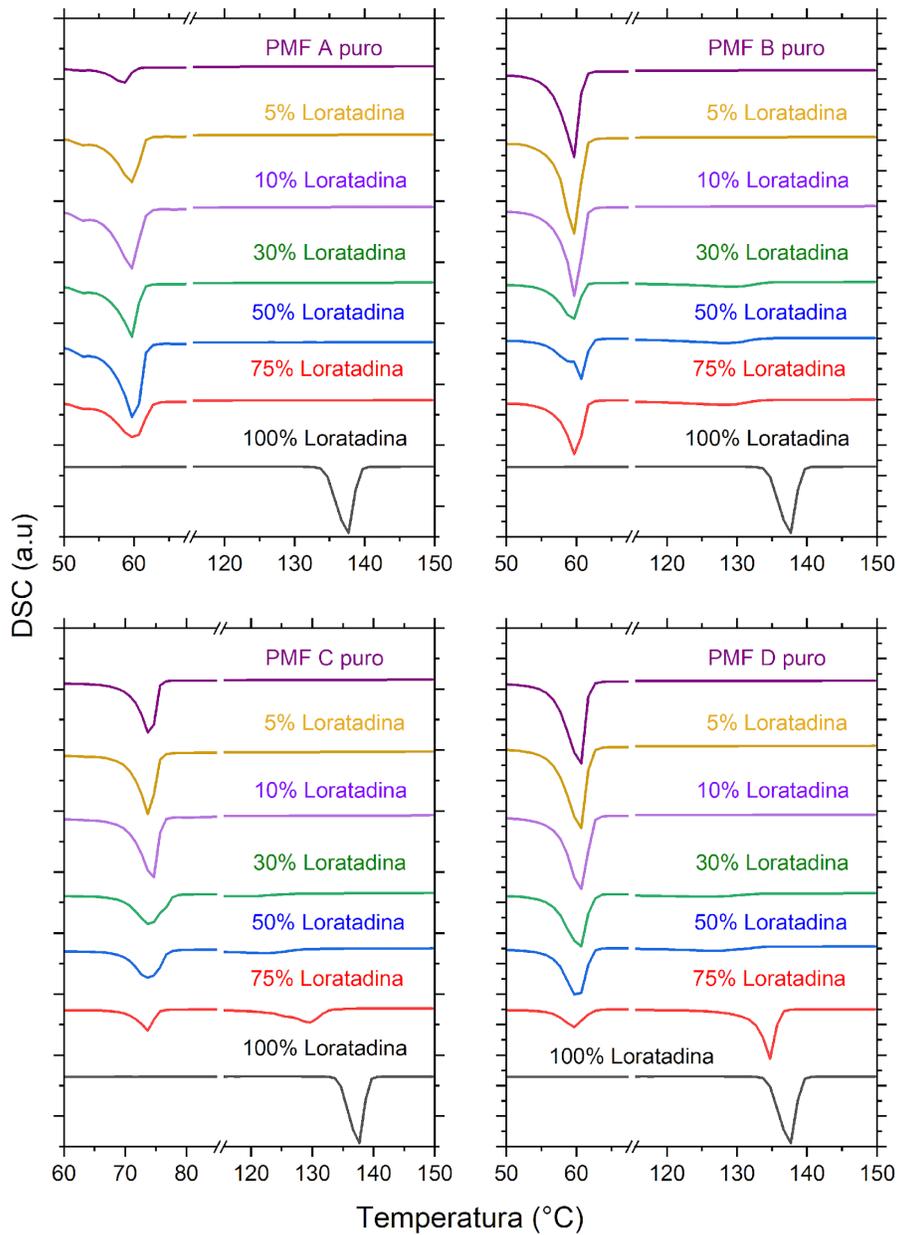
Tabla 17.*Análisis de grupos de Tukey para mezclas de lípidos con fenofibrato*

<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p-value</i>	<i>Significado</i>
FEN	PMF A	0.013637	Hay diferencia
FEN	PMF B	0.013238	Hay diferencia
FEN	PMF C	0.013661	Hay diferencia
FEN	PMF D	0.013272	Hay diferencia
PMF A	PMF B	1	No hay difference
PMF A	PMF C	1	No hay difference
PMF A	PMF D	1	No hay difference
PMF B	PMF C	1	No hay difference
PMF B	PMF D	1	No hay difference
PMF C	PMF D	1	No hay difference

Nota. Análisis de grupos de Tukey. Elaboración propia, realizado en Excel

Figura 20.

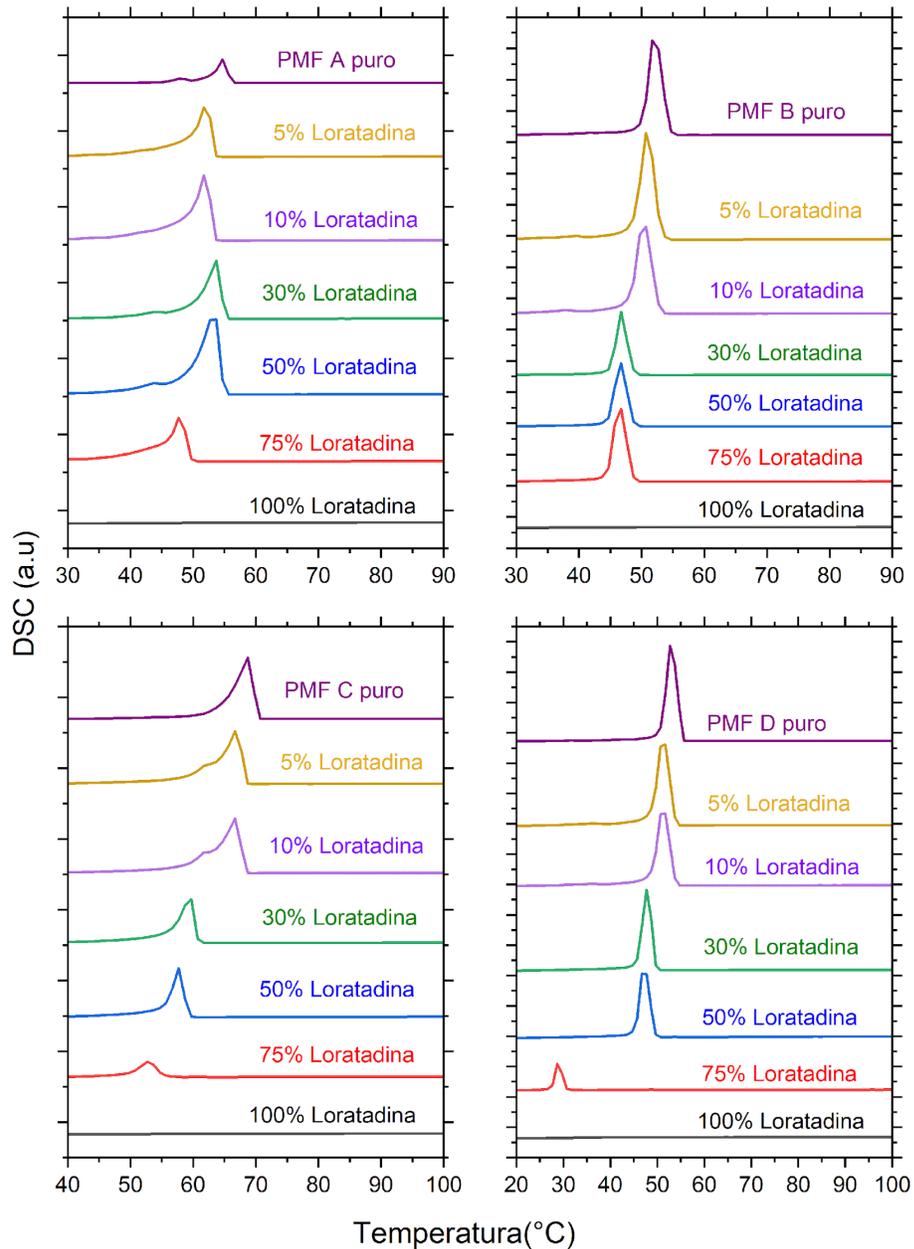
Comportamiento térmico de mezclas



Nota. Comportamiento térmico de mezclas con lípidos con loratadina en diferentes proporciones en el primer ciclo de calentamiento. Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 21.

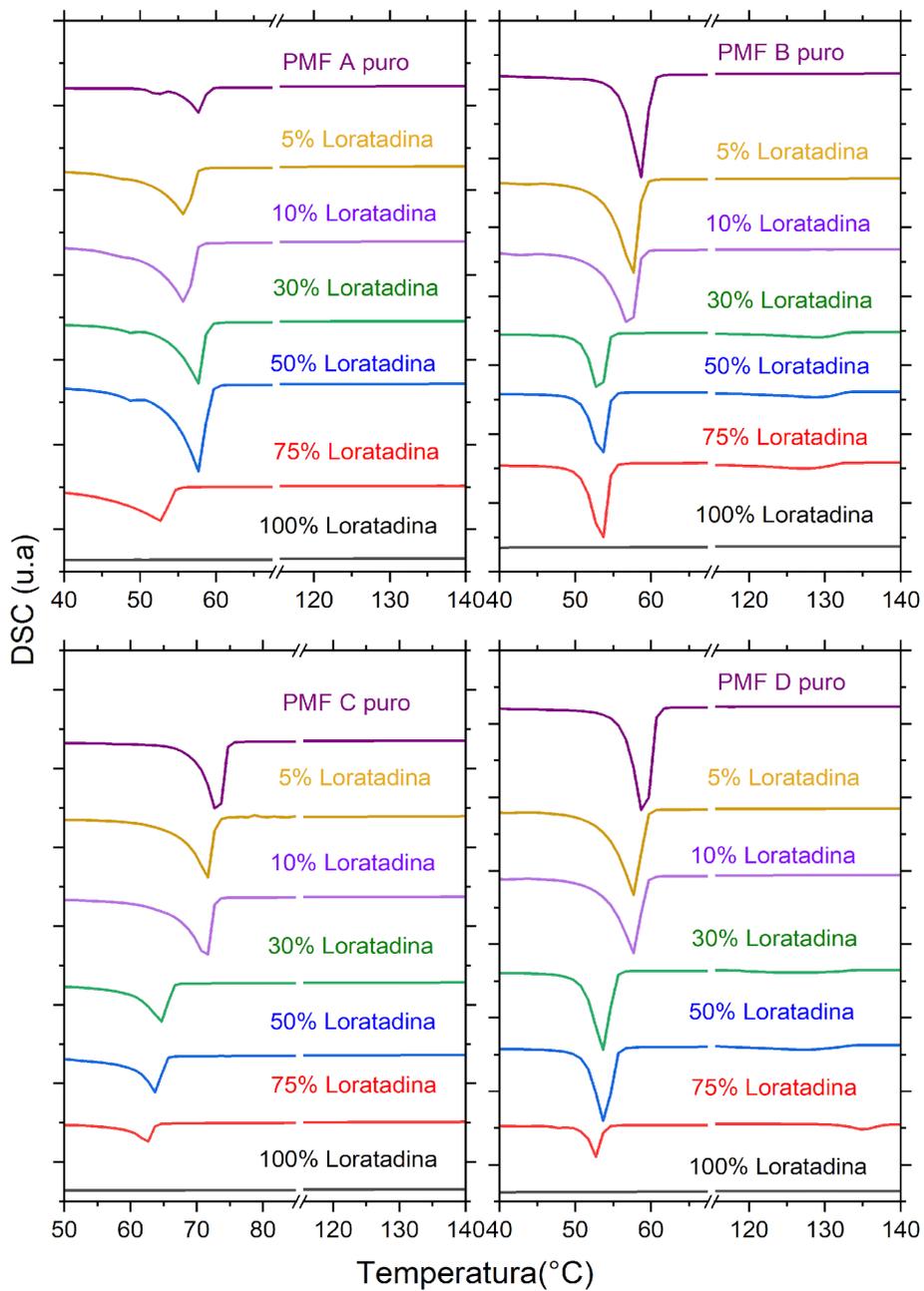
Comportamiento térmico de mezclas en el ciclo de enfriamiento



Nota. Comportamiento térmico de mezclas con lípidos con loratadina en diferentes proporciones en el ciclo de enfriamiento. Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 22.

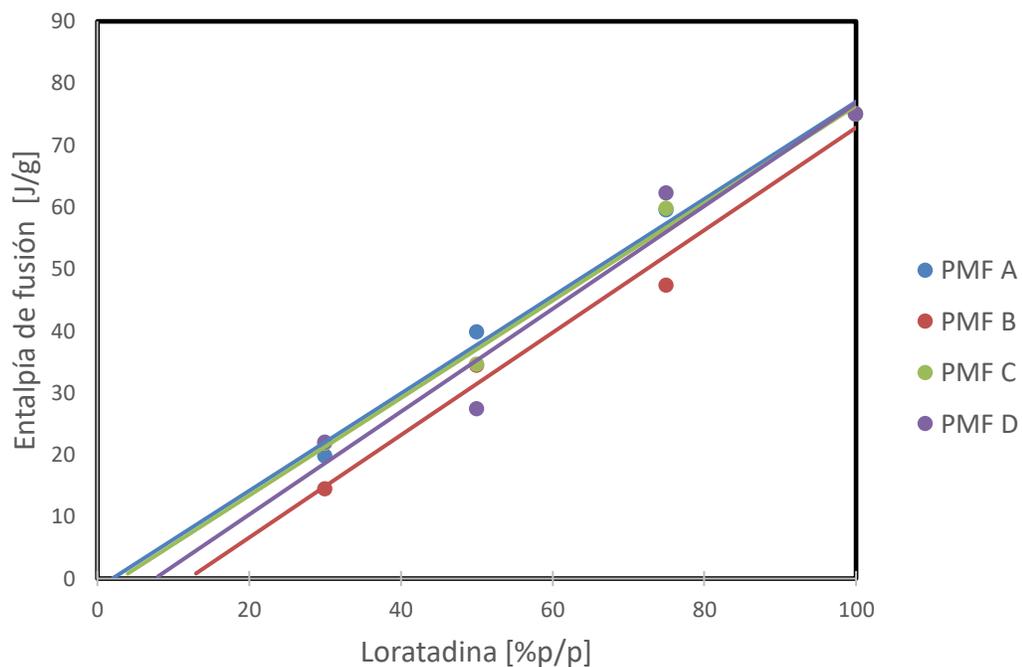
Comportamiento térmico de mezclas en el segundo ciclo



Nota. Comportamiento térmico de mezclas con lípidos con loratadina en diferentes proporciones en el segundo ciclo de calentamiento. Elaboración propia, realizado en OriginLab.

Figura 23.

Comportamiento térmico de mezclas



Nota. Comportamientos de entalpías de fusión de las mezclas de los lípidos con loratadina en diferentes proporciones. Elaboración propia, empleando Excel.

Tabla 18.

Solubilidad teórica del fenofibrato en los diferentes lípidos

PMF	Ecuación	R ²	Solubilidad (%p/p)
A	$y = 0.7857x - 1.5481$	0.9897	1.97
B	$y = 0.8277x - 9.9371$	0.9811	12.0
C	$y = 0.7872x - 2.3472$	0.9899	2.98
D	$y = 0.8308x - 6.2935$	0.9432	7.57

Nota. Solubilidad teórica del fenofibrato. Elaboración propia, empleando Excel.

Figura 24.

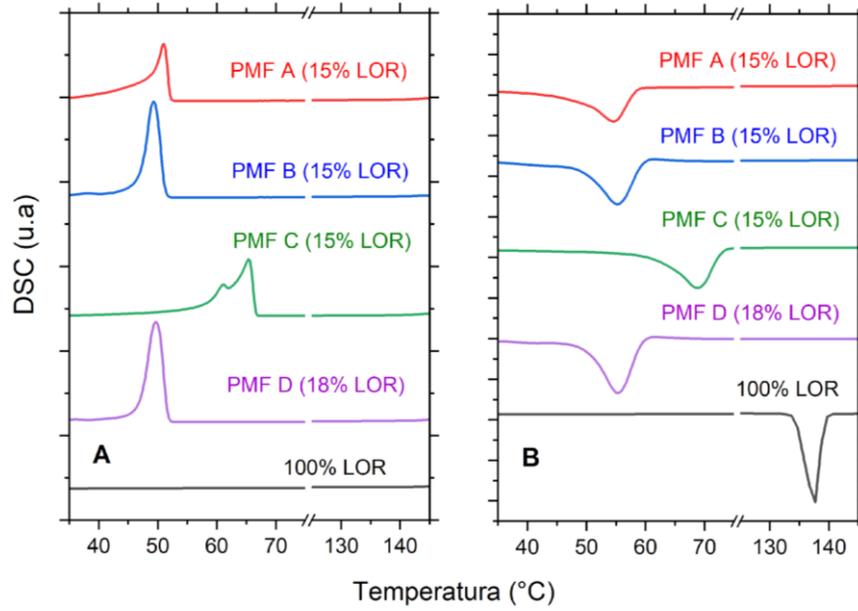
Inspección visual de solubilidad

PMF	Loratadina	Fotografía
A	15 %	
B	15 %	
C	15 %	
D	18 %	

Nota. Inspección visual de solubilidad de loratadina en los diferentes excipientes lipídicos. Elaboración propia, empleando Excel.

Figura 25.

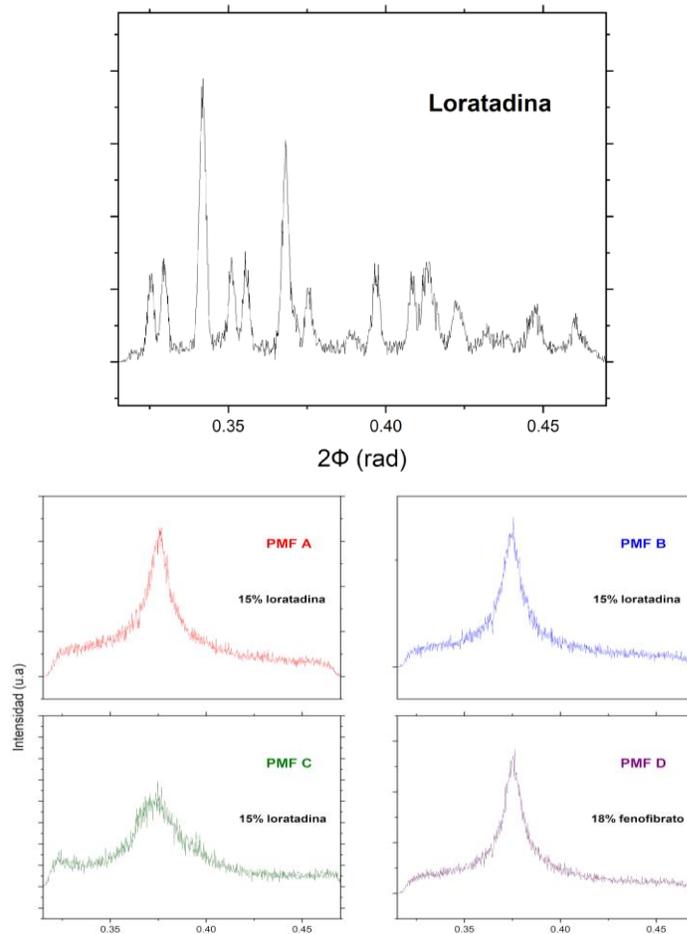
Confirmación de solubilidad



Nota. Confirmación de solubilidad para la (A) cristalización y (B) fusión de loratadina en los diferentes excipientes lipídicos. Elaboración propia, empleando OriginLab.

Figura 26.

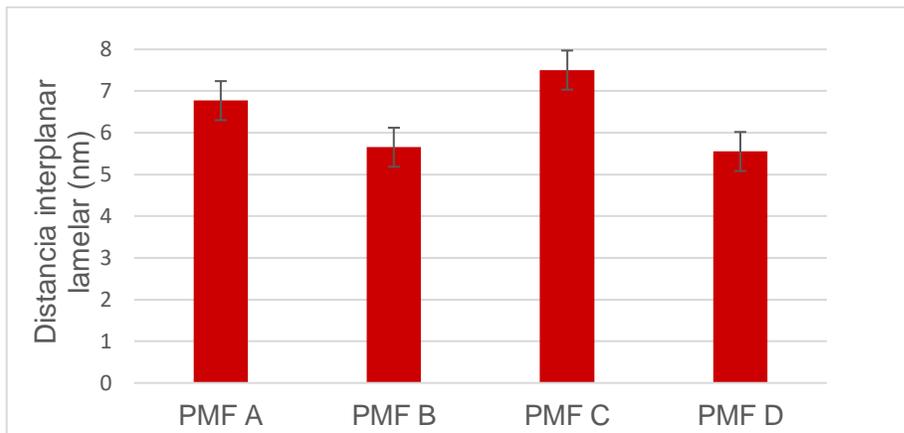
Solubilidad de loratadina



Nota. Solubilidad de loratadina en los diferentes excipientes lipídicos a través de difracción de rayos x de ángulo abierto. Elaboración propia, empleando OriginLab.

Figura 27.

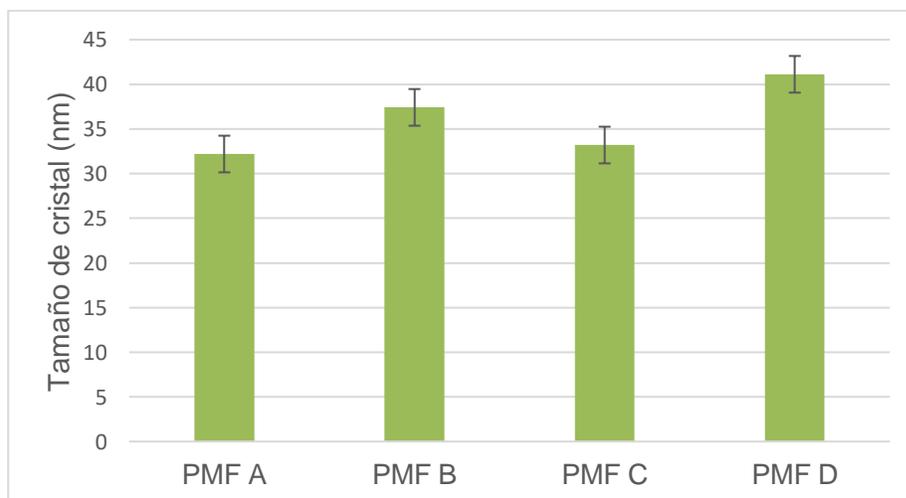
Distancia interplanar lamelar



Nota. Distancia interplanar lamelar (grosor de lamela) de lípidos en mezclas con loratadina. Elaboración propia, empleando Excel.

Figura 28.

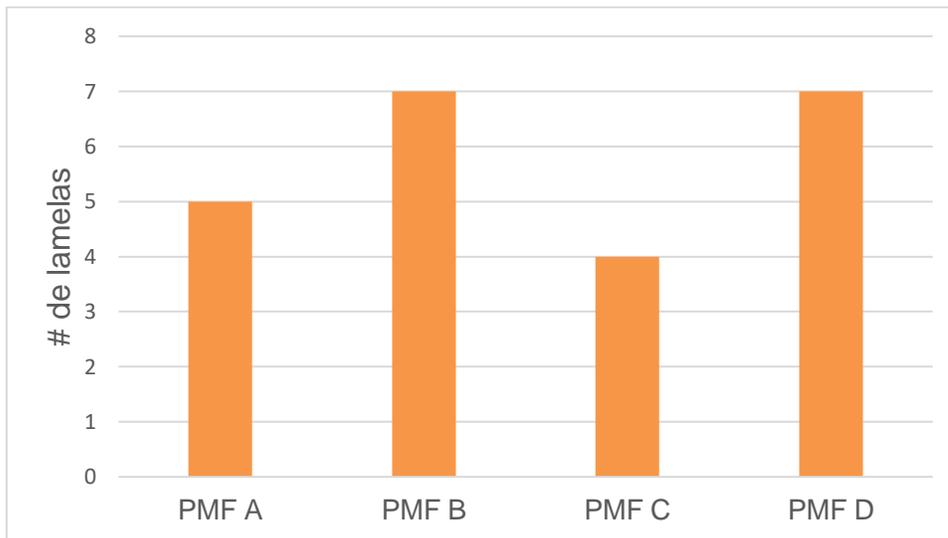
Tamaño de cristal de lípidos en mezclas con loratadina



Nota. Tamaño de cristal de lípidos. Elaboración propia, empleando OriginL.

Figura 29.

Cantidad de lamelas de lípidos en mezclas con loratadina



Nota. Cantidad de lamelas de lípidos. Elaboración propia, empleando Excel.

Tabla 19.

Verificación de método para cuantificación de loratadina

Repetición	Curva	R ²	LOQ
1	30 ppm – 0.005 ppm	1.000	
	150 ppm – 0.5 ppm	0.964	
2	30 ppm – 0.005 ppm	0.999	
	150 ppm – 0.5 ppm	0.903	

Nota. Verificación de método para cuantificación de loratadina a través de cromatografía líquida de alta eficacia. Elaboración propia, empleando Excel.

Tabla 20.

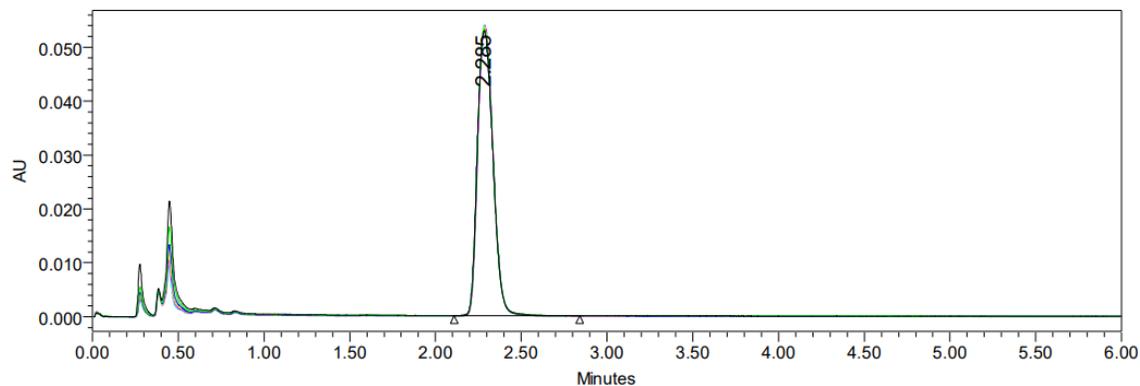
Verificación de método para cuantificación de loratadina

Lípido	Curva	R ²	LOQ
PMF A	150-0.5 ppm	0.998	0.008
	30-0.005 ppm	0.985	0.004
PMF B	150-0.5 ppm	0.997	0.005
	30-0.005 ppm	0.982	0.004
PMF C	150-0.5 ppm	0.946	0.017
	30-0.005 ppm	0.955	0.045
PMF D	150-0.5 ppm	0.997	0.018
	30-0.005 ppm	0.985	0.028

Nota. Verificación de método para cuantificación de loratadina a través de cromatografía líquida de alta eficacia en presencia de lípidos Elaboración propia, empleando Excel.

Figura 30.

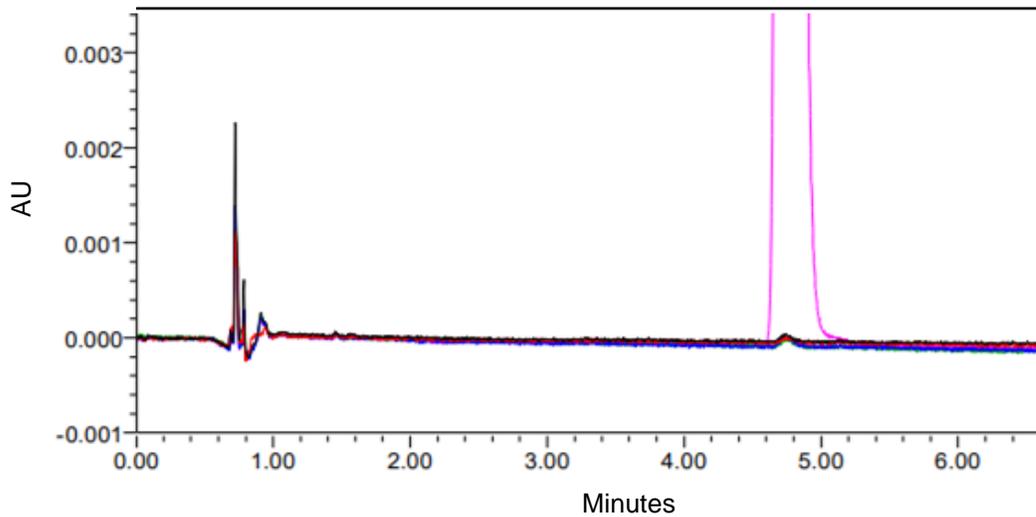
Cromatograma de estándares de loratadina



Nota. Cromatograma de estándares. Elaborado por equipo y software Acquity II.

Figura 31.

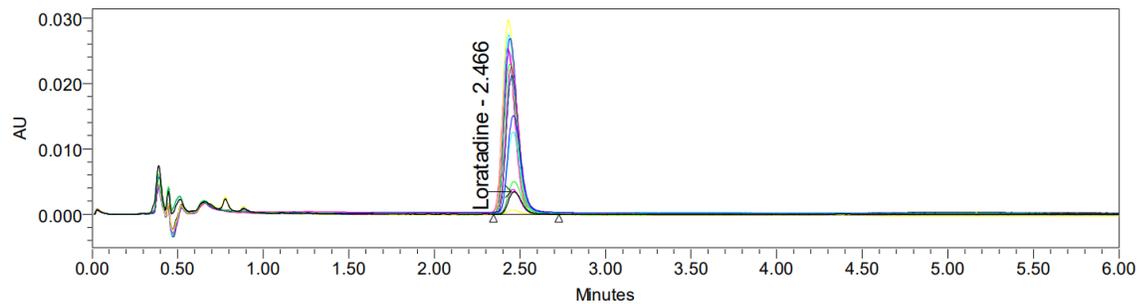
Cromatograma comparativo de lípidos y loratadina



Nota. Cromatograma comparativo de lípidos y loratadina (morado). Elaborado por equipo y *software* Acquity II

Figura 32.

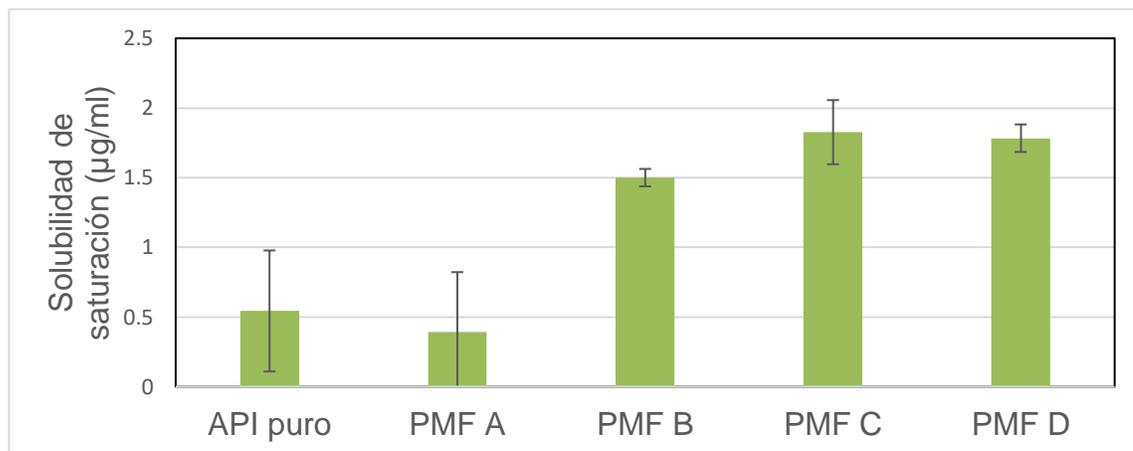
Cromatograma de mezclas seleccionadas con los diferentes lípidos



Nota. Cromatograma de mezclas seleccionadas. Elaborado por equipo y *software* Acquity II.

Figura 33.

Incremento de solubilidad de loratadina



Nota. Incremento de solubilidad de loratadina en mezclas seleccionadas con los diferentes lípidos. Elaboración propia, realizado en Excel.

Tabla 21.

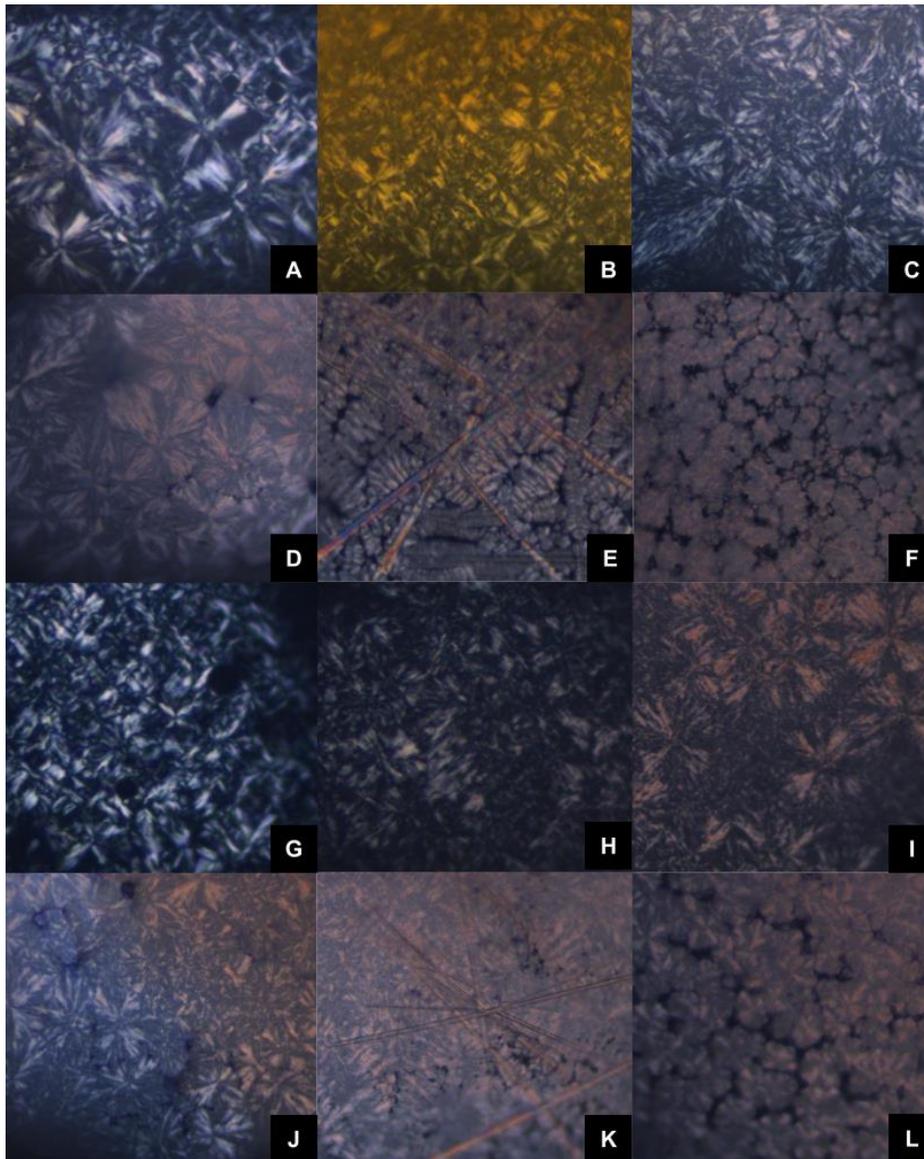
Análisis de grupos de Tukey para mezclas de lípidos con loratadina

Grupo 1	Grupo 2	p-value	Significado
Pure API	PMF 186	0.967888	No hay diferencia
Pure API	PMF 286	0.017988	Hay diferencia
Pure API	PMF 126	0.002488	Hay diferencia
Pure API	PMF 283	0.003198	Hay diferencia
PMF 186	PMF 286	0.007037	Hay diferencia
PMF 186	PMF 126	0.00107	Hay diferencia
PMF 186	PMF 283	0.001357	Hay diferencia
PMF 286	PMF 126	0.670636	No hay diferencia
PMF 286	PMF 283	0.768173	No hay diferencia
PMF 126	PMF 283	0.999727	No hay diferencia

Nota. Análisis de grupos de Tukey. Elaboración propia, realizado en Excel.

Figura 34.

Cristalización de diferentes lípidos y mezclas de principios activos con lípidos



Nota. Cristalización de diferentes lípidos y mezclas de principios activos con lípidos, observados con microscopio de luz polarizada (A) PMF A puro, (B) PMF A + LOR, (C) PMF A + FEN, (D) PMF B puro, (E) PMF B + LOR, (F) PMF B + FEN, (G) PMF C puro, (H) PMF C + LOR, (I) PMF C + FEN, (J) PMF D puro, (K) PMF D + LOR, (L) PMF D + FEN. Elaboración propia, utilizando un MLP (Olympus BX51M) y el software Inifity Analyze.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo de graduación se analizaron diferentes propiedades del estado sólido y solubilidad de mezclas de principios activos con excipientes de base lipídica denominados PMF en alusión a la palabra libre de polimorfos en inglés unido a una nomenclatura general de A, B, C y D, por motivos de confidencialidad de la empresa en dónde se realizó la investigación. Los PMF A Y C están parcialmente esterificados; los PMF A, B y C tienen el mismo número de grupos gliceroles; los PMF A, B y D tienen cadenas de ácidos grasos de la misma longitud.

Los resultados fueron posteriormente analizados a través de diferentes técnicas con el fin de: (1) determinar los comportamientos de dichas mezclas en comparación con los principios activos puros y (2) comparar entre ellos con el fin de determinar si algunas de las características estructurales de los lípidos tienen incidencia en los resultados de los aspectos evaluados. El orden de análisis de resultado será la siguiente: se evaluarán primero todos los aspectos de estado sólido (con excepción de la observación de cristalización por medio de PLM) y luego los análisis de solubilidad con sus respectivas validaciones, ordenadas por principio activo.

En las figuras 6, 7 y 8 se puede observar en los termogramas el comportamiento térmico de las muestras y compuestos puros, respectivamente. Las figuras muestran las entalpías de fusión y cristalización de las mezclas en diferentes proporciones. En la figura 8 se puede observar la entalpía de cristalización de todos los PMFs, se puede observar el desplazamiento del punto de fusión del fenofibrato, que inicialmente se encuentra alrededor de los 82 °C.

Este es un claro comportamiento mientras menos concentración del principio activo exista. Este comportamiento muestra la estabilidad de los excipientes ya que estos no cambian sus puntos de fusión en ninguna proporción.

En la figura 6 los excipientes y principios activos se encuentran en estado cristalino al momento de fusionarse. En la figura 7, la cristalización, se observa que efectivamente hay un desplazamiento en la temperatura de cristalización, esto debido a que las especies se encuentran disueltas y los efectos moleculares de la nueva solución son diferentes. De igual manera con el segundo ciclo de calentamiento en el que sí existe un desplazamiento visible.

En el primer ciclo de calentamiento se puede notar una curva que representa la entalpía de fusión del fenofibrato a partir del 30 % de concentración. Esto indica que entre el 10 % y 30 % se encuentra la solubilidad del fenofibrato en los excipientes, y al excederse esta solubilidad la forma cristalina aparece como una suspensión cristalina en la solución. El análisis de las áreas de entalpías de fusión se puede observar en la figura 9, en dónde se analiza la tendencia de dichas entalpías para determinar la solubilidad teórica del fenofibrato en los diferentes PMF. La tabla 15 muestra que en para el PMF A y B existe una solubilidad teórica similar, alrededor del 18 %, mientras que en el PMF C la solubilidad es indeterminado cercana a 0. El PMF D muestra una solubilidad de cerca del 5 %.

Posteriormente se procedió a evaluar la solubilidad del fenofibrato de forma visual. Debido a que el procedimiento exigía que la mezcla se llevara 20 °C por encima de la temperatura de fusión del fenofibrato, la similaridad entre puntos de fusión de los compuestos no permitió determinar a ciencia cierta si existía una solubilización real o simplemente había una fusión de ambas

especies. En todos los casos de la figura 10 se puede observar dicho fenómeno. Se eligió evaluar el PMF C al 5 % por congruencia con resultados teóricos.

En la figura 11 se observa la confirmación de las solubilidades teóricas, en donde no se presentan picos de entalpía de fenofibrato en ningún caso, evidenciando la total solubilización en los excipientes.

Se procedió luego a examinar la estructura física y distribución espacial de las mezclas a través de SWAXS. El análisis de la sección de ángulo abierto que corresponde a la distancia corta interplanar de la estructura cristalina de los componentes, evidencia la presencia de formas cristalinas en las muestras de las mezclas previamente fundidas. Se puede observar que en el caso de PMF A existe presencia de fenofibrato cristalino, lo que evidencia que la solubilidad no fue completa. En el PMF B existe un leve indicio de este mismo fenómeno.

En la figura 14 se observa el espacio interplanar lamelar, que es la forma en la que las estructuras de los excipientes se empaquetan dentro de un arreglo cristalino. No pareciera que exista una correlación directa entre el espacio interplanar lamelar y la longitud de cadena de ácidos grasos, sin embargo, el tamaño del cristal observado en la figura 15 sí se encuentra relacionado a la longitud de cadena de ácidos grasos, siendo el PMF A y C comparables debido a su parcial esterificación y el PMF B y D debido a su completa esterificación.

Es claro que la ausencia de grupos OH⁻ disminuye el tamaño del cristal. Una correlación similar pero inversa puede observarse en el tamaño del cristal.

En las tablas 26 y 27 se observan las validaciones de métodos para la cuantificación de fenofibrato puro y en presencia de lípidos a través de técnicas cromatográficas. Como diluyentes se evaluó el uso de acetonitrilo y SLS con el

fin de determinar las condiciones más adecuadas que puedan proporcionar el mejor rendimiento del método, es decir, el límite de detección y de cuantificación. Se determinó que la cuantificación fue mayor en acetonitrilo, por lo que se descartó posteriormente el uso de SLS.

La figura 17 muestra un ejemplo del cromatograma del fenofibrato puro y en la figura 18 se observa un ejemplo del fenofibrato en presencia de lípidos. Se puede observar que el pico principal que aparece a un RT de 5.60 ya no es el único prominente, esto puede ser debido a una isomerización desencadenada por los lípidos, ya que se evaluó el espectro del pico de RT de 2.70 y se determinó que efectivamente se trata de fenofibrato. Esto representa un reto para la investigación ya que no se puede determinar de manera segura el incremento de solubilidad, en caso existiese, para el fenofibrato en presencia del lípido.

Muestra de lo expuesto anteriormente son los resultados de la figura 19 en dónde se observa un claro descenso de la solubilidad del fenofibrato en presencia de lípidos, comparado con únicamente el fenofibrato. El análisis de Tukey evidencia que únicamente existe un cambio significativo entre el fenofibrato puro y en presencia de lípidos. Como se mencionó antes, estos datos no son determinantes y se recomienda más experimentación para determinar los posibles isómeros de fenofibrato y su adecuada cuantificación.

En el caso de los termogramas de loratadina se puede observar el mismo fenómeno que con el fenofibrato, en donde existe un desplazamiento del punto de fusión para el principio activo únicamente, en el primer ciclo de fusión. En la determinación teórica de la solubilidad se encontraron valores más bajos que en los de fenofibrato, indicando una mayor tendencia a la permanencia cristalina.

Para la determinación visual de solubilidad se fue agregando loratadina a los diferentes lípidos y se llevó la mezcla a 20 °C sobre el punto de fusión de dichos lípidos. En este caso la diferencia de puntos de fusión permitió observar cuando existiese una solubilización completa. Sin embargo, el PMF A y C mostraron nubosidad a la hora de ser examinados en cualquier proporción, lo que indica que la esterificación parcial podría tener relación a que el PMF se vuelva una mezcla más heterogénea de PMF. Cabe aclarar que los PMF no son puros, sino más bien una mezcla, con una proporción alta del PMF indicado.

Para el PMF B y D se utilizaron las proporciones determinadas visualmente, para el PMF A y C, se utilizó la proporción menor de las anteriores. La confirmación de la solubilidad por DSC y SWAXS en las figuras 27 y 28 muestran que efectivamente todo el principio activo fue disuelto en los lípidos.

En este caso, los PMF parcialmente esterificados muestran una tendencia a distancias interplanares lamelares más grandes, incluso comparadas con los PMF B y D que tienen el mismo largo de cadena de ácidos grasos que el PMF A. La cantidad de lamelas por cristal se ve incrementada en los PMF B y D, aquellos completamente esterificados, evidenciando un arreglo estructural más compacto que admite más espacios para las lamelas.

La figura 35 muestra un claro incremento en la solubilidad de la loratadina en presencia de los PMF B, C y D, un aumento de 2.75, 3.36 y 3.28 veces respectivamente. Con excepción del PMF A, todas las mezclas demostraron una importante mejora en cuanto a la solubilidad.

Según análisis de Tukey, el descenso de solubilidad del PMF A no es estadísticamente significativo. Los datos también muestran que no existen diferencias significativas en cuanto a la solubilidad entre mezclas con diferentes

lípidos, con excepción del PMF A, denotando así que variaciones en características como grado de esterificación, largo de cadenas de ácidos grasos y grupos de glicerol no afectan significativamente la solubilidad.

Por último, en la figura 37 se puede observar la cristalización de los PMF puros en la primera columna, los PMF con loratadina en la segunda columna y PMF con fenofibrato en la tercera columna, todos observados a través de microscopía de luz polarizada. Los patrones de cristalización son normales y difieren en su mayoría únicamente en el tamaño del cristal formado.

Cabe destacar que en los PMF B y C, los que están totalmente esterificados, se forma una estructura de esferulitas, posible indicador de un proceso diferente de cristalización, además de que en ambos casos se observa que los cristales de loratadina no son totalmente integrados en la red cristalina de la mezcla, sino que pareciese que los cristales se formaran alrededor de dicha semilla.

CONCLUSIONES

1. Los análisis térmicos han demostrado un comportamiento estable de los diferentes PMFs en las mezclas, siendo únicamente los puntos de fusión de los compuestos activos los que se ven desplazados en los termogramas. También se observa el estado cristalino del principio activo entre 10 % y 30 % en todas las ocasiones.
2. La evaluación de solubilidades visuales no se pudo llevar a cabo de manera efectiva con las mezclas de fenofibrato debido al similar punto de fusión al que se llevó los PMF y el principio activo, lo que provocaba un fenómeno de fusión en el API, que no lograba evidenciar la solubilidad. En el caso de la loratadina el PMF A y C mostró nubosidad a cualquier proporción de mezcla, lo que no permitió determinar la solubilidad de manera visual.
3. Las confirmaciones de solubilidad por medio de DSC indicaron que no existía muestra de principio activo en estado cristalino en las mezclas. Sin embargo, el análisis de SWAXS evidenció que, para el fenofibrato, los PMF A y B mostraban cierta cantidad en estado cristalino. La solubilidad para el fenofibrato en los PMF A y B de menos del 18 %, y para los PMF C y D de más de 5 %. La solubilidad para la loratadina en los PMF A, B y C es mayor al 15 % y para el PMF D es mayor al 18 %.
4. Las estructuras de las mezclas analizadas por SWAXS muestran que los cristales de los PMF parcialmente esterificados cuentan con una menor cantidad de lamelas tanto para fenofibrato como para loratadina.

Similarmente el tamaño del cristal es menor en los PMF A y C, debido a que el espacio interplanar lamelar es menor también en estos casos, indicativo de que el grado de esterificación es incidente en el tamaño de lamela.

5. La verificación de métodos determinó los límites mínimos aceptables cuantificables para los principios activos, con los que se llevó a cabo la experimentación.
6. El fenofibrato, en presencia de los lípidos, muestra una posible isomerización, lo que imposibilita obtener resultados de manera determinante y confiable.
7. La loratadina en presencia de los lípidos presenta un aumento de solubilidad de 2.75, 3.36 y 3.28 veces para los PMF B, C y D, respectivamente. El PMF A no muestra una diferencia significativa. La presencia de lípidos mejora la solubilidad, pero características como nivel de esterificación, largo de cadenas de ácidos grasos y grupos gliceroles pareciera no afectar estos resultados.
8. Los PMF completamente esterificados (B y C) evidencian un comportamiento único en la caracterización en la que pareciese que los cristales de loratadina no son incorporados a las estructuras, sino que la mezcla cristaliza en torno a las semillas del cristal del API.
9. Los lípidos estudiados presentan beneficios significativos en cuanto a características del estado sólido y de solubilidad de los principios activos evaluados.

RECOMENDACIONES

1. Realizar caracterizaciones térmicas de las mezclas y los lípidos bajo condiciones aceleradas y a largo plazo para comprender la estabilidad de estos compuestos frente a diversos factores ambientales.
2. Realizar una curva de calibración utilizando datos adicionales obtenidos con SWAXS para cuantificar el principio activo en estado cristalino presente en la mezcla.
3. Realizar un estudio más detallado sobre los efectos de los lípidos en el fenofibrato, incluyendo la investigación del posible fenómeno de isomerización y determinar las razones exactas de los cambios en los tiempos de retención.
4. Investigar el fenómeno de la cristalización en las mezclas de loratadina y PMFs completamente esterificados para determinar el mecanismo teórico detrás de la mejora de la solubilidad a pesar de la falta de incorporación de los cristales del API en la estructura cristalina principal.

REFERENCIAS

- Adeyeye, M. & Brittain, H. (2008). *Preformulation in solid dosage form development* [Preformulación en desarrollo de formas farmacéuticas sólidas]. CRC Press.
- Augsburger, L. L., & Hoag, S. W. (2017). *Pharmaceutical dosage forms* [Formas farmacéuticas de dosificación]. CRC Press.
<https://www.taylorfrancis.com/books/edit/10.1201/9781315111896/pharmaceutical-dosage-forms-larry-augsburger-stephen-hoag>
- Becker, K., Saurugger, E. M., Kienberger, D., Lopes, D., Haack, D., Köberle, M., Stehr, M., Lochmann, D., Zimmer, A., & Salar-Behzadi, S. (2016). Advanced stable lipid-based formulations for a patient-centric product design [Formulaciones avanzadas basadas en lípidos estables para un diseño de producto centrado en el paciente]. *International Journal of Pharmaceutics*, 497(1–2), 136–149.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.039>
- Brubach, J. B., Jannin, V., Mahler, B., Bourgaux, C., Lessieur, P., Roy, P., & Ollivon, M. (2007). Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy [Caracterización estructural y térmica de behenato de glicerilo por difracción de rayos X acoplada a calorimetría diferencial y espectroscopia infrarroja]. *International Journal of Pharmaceutics*, 336(2), 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.057>

- Bruker. (2015). *XRD AN 601 SWAXS in Protein Drug Development* [XRD AN 601 SWAXS en el desarrollo de fármacos proteicos]. <https://my.bruker.com/acton/attachment/2655/f-0510/1/-/-/-/33%2005%20XRD%20AN%20601%20SWAXS%20in%20Protein%20Drug%20Development.pdf>
- Cameron, R. E., & Donald, A. M. (1991). Small-angle X -Ray Scattering and Differential Scanning Calorimetry from Starch and Retrograded Starch [Dispersión de rayos X de ángulo pequeño y calorimetría diferencial de barrido a partir de almidón y almidón retrógrado]. *Food Polymers, Gels and Colloids*, 301–309. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9781855737877500276?via%3Dihub>
- Chansanroj, K., Betz, G., Leuenberger, H., Mitrevej, A., & Sinchaipanid, N. (2007). Polymorphic change of a triglyceride base in hot melt coating process and stability acceleration by tempering process [Cambio polimórfico de una base de triglicéridos en el proceso de recubrimiento por fusión en caliente y aceleración de la estabilidad mediante el proceso de templado]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 17(5), 347–352. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(07\)50053-5](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(07)50053-5)
- Corzo, C., Lopes, D. G., Lochmann, D., Reyer, S., Stehr, M., & Salar-Behzadi, S. (2020). Novel approach for overcoming the stability challenges of lipid-based excipients. Part 1: Screening of solid-state and physical properties of polyglycerol esters of fatty acids as advanced pharmaceutical excipients [Nuevo enfoque para superar los desafíos de estabilidad de los excipientes basados en lípidos. Parte 1: Cribado de las propiedades físicas y de estado sólido de los ésteres de poliglicerol de ácidos grasos]

como excipientes farmacéuticos avanzados]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 148, 134–147. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641120300230>

Florence, A. T., & Attwood, D. (2015). *Physicochemical principles of pharmacy: in manufacture, formulation and clinical use* [Principios fisicoquímicos de farmacia: en fabricación, formulación y uso clínico]. Pharmaceutical Press. <https://books.google.com.gt/books?id=JOPnCwAAQBAJ>

García, A., Ivette, J., González, M., y Alberto, J. (2011). *Importancia de la tecnología para el desarrollo de las pequeñas y medianas empresas del sector industrial área farmacéutica de San Salvador*. [Tesis de pregrado, Universidad de El Salvador]. Archivo digital. <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/1021/>

Gilbert S. & Banker, J. (2002). *Modern pharmaceuticals*. [Farmacia moderna] CRC press.

Guerrero, Q., y María., A. (1998). *Estudio fitofarmacológico de Agave intermixta TREL. Y Cissus sicyoides L., especies utilizadas como antitumorales en la medicina popular de República Dominicana*. [Tesis de doctorado, Universidad de Sevilla]. Archivo digital. <https://idus.us.es/handle/11441/76153>

Hancock, B. C., & Parks, M. (2000). What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? [¿Cuál es la verdadera ventaja de solubilidad de los productos farmacéuticos amorfos?]. *Pharmaceutical research*, 17(4), 397–404. <https://doi.org/10.1023/A:1007516718048>

- Hancock, B. C., & Zografi, G. (1997). Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems [Características y significado del estado amorfo en los sistemas farmacéuticos]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(1), 1–12. <https://doi.org/10.1021/js9601896>
- Henninot, A., Collins, J. C., & Nuss, J. M. (2018). The current state of peptide drug discovery: back to the future? [El estado actual del descubrimiento de fármacos peptídicos: ¿Regreso al futuro?]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(4), 1382–1414. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00318>
- Kreye, J., Schütze, M. & Bradt, C. (2011). The influence of substrate temperature on the microstructure and properties of thermally sprayed WC-Co coatings [La influencia de la temperatura del sustrato en la microestructura y las propiedades de los recubrimientos de WC-Co pulverizados térmicamente]. *Surface and Coatings Technology*, 205(10), 3829-3837. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S025789721001234X>
- Lakshmi, M. G., Sakinala, P., VARALAKSHMI, T. N., & Reddy, V. (2018). A New RP-HPLC Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Sofosbuvir and Velpatasvir in Pharmaceutical Dosage Form. [Desarrollo y validación de un nuevo método de RP-HPLC para la estimación simultánea de sofosbuvir y velpatasvir en forma de dosificación farmacéutica]. *IJETSR*, 4(11), 145-152. https://www.researchgate.net/publication/323959316_A_New_RP-HPLC_Method_Development_and_Validation_for_Simultaneous_Estim

[ation of Sofosbuvir and Velpatasvir in Pharmaceutical Dosage Form](#)

- Lee, E. H. (2014). A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection [Una guía práctica para la detección y selección de polimorfos farmacéuticos]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 163–175. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.002>
- Li, T., Senesi, A. J., & Lee, B. (2016). Small angle x-ray scattering for nanoparticle research [Dispersión de rayos X de ángulo pequeño para la investigación de nanopartículas]. *Chemical Reviews*, 116(18), 11128–11180. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00690>
- Mazurek-Wadołkowska, E., Winnicka, K., Czajkowska-Kośnik, A., Czyżewska, U., & Mityk, W. (2013). Application of differential scanning calorimetry in evaluation of solid state interactions in tablets containing acetaminophen [Aplicación de calorimetría diferencial de barrido en la evaluación de interacciones de estado sólido en tabletas que contienen paracetamol]. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 70(5), 787–793.
- McClements, D. J. (2016). *Food emulsions: Principles, practice, and techniques* [Emulsiones alimentarias: principios, práctica y técnicas]. CRC Press LLC.
- Müllertz, A., Perrie, Y., & Rades, T. (2016). *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences* [Técnicas Analíticas en las Ciencias Farmacéuticas]. Springer. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-4029-5>

- Nikolin, B., Imamović, B., Medanhodžić-Vuk, S., & Sober, M. (2004). High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses [Cromatografía líquida de alta resolución en análisis farmacéuticos]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 4(2), 5–9. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2004.3405>
- Panchagnula, R., Sarkar, M., & Perumal, O. (2008). Solid-state characterization of nevirapine [Caracterización de estado sólido de nevirapine]. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(5), 619. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.45401>
- Perpétuo, G. L., Chierice, G. O., Ferreira, L. T., Fraga-Silva, T. F. C., Venturini, J., Arruda, M. S. P., Bannach, G., & Castro, R. A. E. (2017). A combined approach using differential scanning calorimetry with polarized light thermomicroscopy in the investigation of ketoprofen and nicotinamide cocrystal [Un enfoque combinado que utiliza calorimetría diferencial de barrido con termomicroscopía de luz polarizada en la investigación de ketoprofeno y cocristales de nicotinamide]. *Thermochimica Acta*, 651, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2017.02.014>
- Psimadas, D., Georgoulas, P., Valotassiou, V., & Loudos, G. (2012). Molecular nanomedicine towards cancer [Nanomedicina molecular hacia el cáncer]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(7), 2271–2280. <https://doi.org/10.1002/jps>
- Rochet, J.-C. (2006). *Pharmaceutical Analysis: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists* [Análisis farmacéutico: un libro de texto para estudiantes de farmacia y químicos farmacéuticos]. Churchill Livingstone.

- Rosiaux, Y., Jannin, V., Hughes, S., & Marchaud, D. (2014). Solid lipid excipients - Matrix agents for sustained drug delivery [Excipientes lipídicos sólidos: agentes de matriz para la administración sostenida de fármacos]. *Journal of Controlled Release*, 188, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.004>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2012). *Handbook of pharmaceutical excipients* [Manual de excipientes farmacéuticos]. Amer Pharmacists Assn.
- Sato, K. (2018). *Polymorphism of lipid crystals. In crystallization of lipids* [Polimorfismo de cristales de lípidos. En cristalización de lípidos]. John Wiley & Sons, Ltd. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118593882.ch2>
- Shah, K. A., Date, A. A., Joshi, M. D., & Patravale, V. B. (2007). Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: Potential in topical delivery [Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) de tretinoína: potencial en administración tópica]. *International Journal of Pharmaceutics*, 345(1–2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.05.061>
- Silva, R. C., De Martini Soares, F. A. S., Maruyama, J. M., Dagostinho, N. R., Silva, Y. A., Ract, J. N. R., & Gioielli, L. A. (2016). Microscopic approach of the crystallization of tripalmitin and tristearin by microscopy [Aproximación microscópica de la cristalización de tripalmitina y triestearina por microscopía]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 198, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2016.04.004>

- Singh, R., & Lillard, J. W. (2009). Nanoparticle-based targeted drug delivery [Administración dirigida de fármacos basada en nanopartículas]. *Experimental and Molecular Pathology*, 86(3), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.12.004>
- Suzuki, S., Sato, K., Araki, M., Nakamura, K., Dairaku, M., Yokoyama, K., & Akiba, M. (1996). High heat flux experiments on divertor mock-ups with a thermal bond layer for fusion experimental reactors [Experimentos de alto flujo de calor en maquetas de desviadores con una capa de unión térmica para reactores experimentales de fusión]. *Fusion Technology*, 30(3P2A), 788–792. <https://doi.org/10.13182/FST96-A11963032>
- Tilve, A. I. (2014). *Trazabilidad en aguas de la presencia de residuos de sustancias farmacológicas debido a la producción de alimentos de origen animal* [Tesis de pregrado, Universidad de Santiago de Compostela]. Archivo digital. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=121311>

APÉNDICES

Apéndice 1.

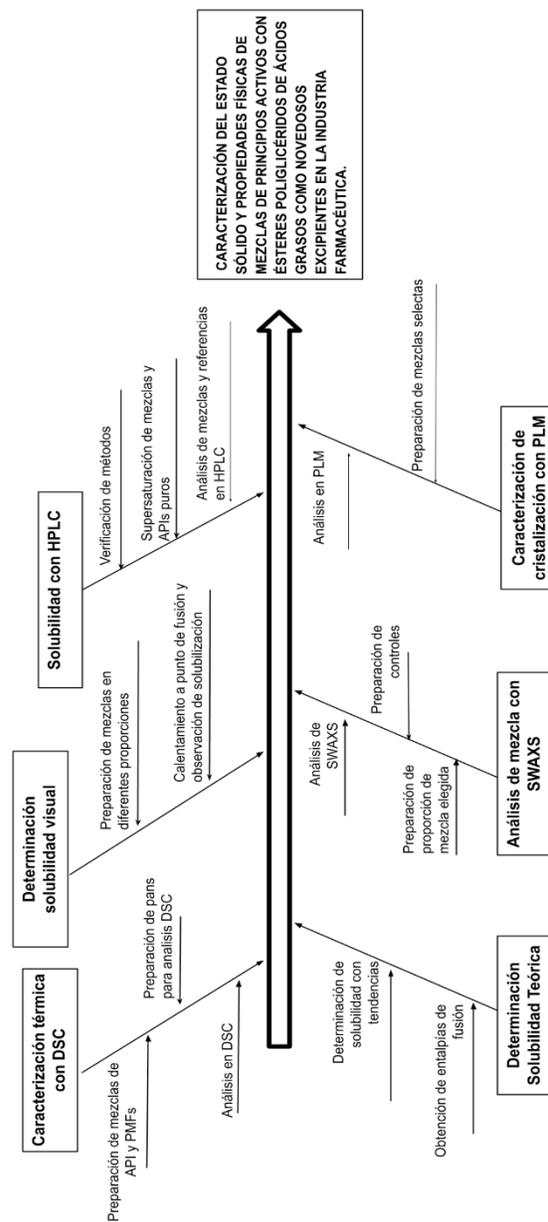
Requisitos académicos

Área	Curso	Tema
Química	Análisis cuantitativo	Solubilidad
Fisicoquímica	Fisicoquímica II	Diagramas de fases, entalpías
Operaciones unitarias	Transferencia de calor	Entalpías de fusión, cristalización
Ciencias básicas y complementarias	Estadística I	Procesamiento de datos
	Estadística II	
	Operaciones y procesos en la industria farmacéutica	Formulaciones, fármacos, principios activos, excipientes
	Microbiología	Uso de microscopio, técnicas de microscopía

Nota. Requisitos académicos de los cursos. Elaboración propia, realizado con Excel.

Apéndice 2.

Diagrama de Ishikawa



Nota. Análisis de causa y efectos del problema. Elaboración propia, realizado con Google Drawings.