



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA
EN ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGÍA



CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA

Tema: Microencapsulación de Pamoato de Pirantel de tipo comercial con polímeros Eudragit® como precursor de una nueva presentación de un fármaco antihelmíntico

Trabajo de Titulación, Modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del Título de Ingeniero Biotecnólogo, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Autor: Claudio Alejandro Moreno Pacheco

Tutor: Ing. Orestes Darío López Hernández, PhD.

Ambato – Ecuador

Septiembre – 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

Ing. Orestes Darío López Hernández, PhD.

CERTIFICA

Que el presente Trabajo de Titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación, Modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 24 de julio de 2023

Ing. Orestes Darío López Hernández, PhD.

C.I. 1754784864

TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Claudio Alejandro Moreno Pacheco, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título Ingeniero Biotecnólogo, son absolutamente originales, auténticos y personales, a excepción de las referencias bibliográficas.



Claudio Alejandro Moreno Pacheco

C.I. 1850189612

AUTOR

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que considere el presente Trabajo de Titulación, o parte de él, como un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los derechos patrimoniales en línea de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública; además, apruebo la reproducción de éste dentro de las regulaciones de la Universidad siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



Claudio Alejandro Moreno Pacheco

C.I. 1850189612

AUTOR

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos docentes calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firman:

Presidente del Tribunal

Dra. Lorena de los Ángeles Núñez Villacís

1804256905

Dr. Irvin Ricardo Tubón Usca

0604250357

Ambato, 24 de agosto de 2023

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi maestro y compañía incondicional durante toda mi vida; así como por otorgarme sabiduría para intentar ser mejor cada día, determinación para cumplir mis metas, coraje para vencer mis temores, fortaleza para no rendirme ante la adversidad, voluntad para resurgir de lo más profundo y vida la cual honrar y cuidar.

A mis padres, Verónica y Claudio, por haberme enseñado todo lo que sé, por ser mis modelos a seguir en todo sentido y por haberme apoyado cuando lo necesitaba, todo lo que soy se los debo a ustedes, los quiero mucho.

A mis hermanas, Maleny e Isabella, por ser un soporte en mi vida y brindarme esos momentos de alegría y tranquilidad cuando más lo necesitaba, las quiero mucho.

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme realizar mis estudios universitarios y continuar así con mi formación profesional.

A mis padres y mis hermanas, por ser el apoyo necesario que me permite seguir adelante y por siempre estar pendiente de mi vida sin importar lo que pase.

A mi tutor el Dr. Orestes López por su invaluable ayuda en este proceso, por sus consejos, por su guía, por su amistad, estoy muy agradecido de haber tenido la oportunidad de realizar mi trabajo con usted y sobre todo por haber conocido a una persona tan honorable, admirable, respetable y de buen corazón.

A mi familia, amigos, compañeros de Universidad y todas las personas que han sido parte de este proceso de mi vida, no olvidaré las enseñanzas, guía y apoyo que me dieron en algún momento que lo necesité.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO.....	vii
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS.....	viii
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
RESUMEN EJECUTIVO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Antecedentes Investigativos.....	1
1.1.1 Justificación.....	1
1.1.2 Pamoato de Pirantel: Antihelmíntico.....	2
1.1.3 Helmintos: Parásitos Intestinales.....	3
1.1.4 Microencapsulación de fármacos.....	5
1.2 Objetivos.....	8
1.2.1 Objetivo General.....	8
1.2.2 Objetivos Específicos.....	8
CAPÍTULO II.- METODOLOGÍA.....	9
2.1 Materiales.....	9
2.1.1 Equipos de laboratorio.....	9
2.1.2 Insumos de laboratorio.....	9
2.1.3 Reactivos de laboratorio.....	9
2.2 Métodos.....	10
2.2.1 Microencapsulación del fármaco Pamoato de Pirantel mediante secado por aspersión empleando distintos polímeros de recubrimiento entérico.....	10

2.2.2 Demostración de la eficacia de microencapsulación mediante espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR)	10
2.2.3 Evaluación cualitativa de la eficiencia de microencapsulación.....	11
2.2.4 Caracterización de la micropartícula.....	11
CAPÍTULO III.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
3.1 Análisis y discusión	13
3.1.1 Rendimiento de microencapsulación	13
3.1.2 Eficacia de microencapsulación mediante espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR).....	15
3.1.3 Evaluación de la eficiencia de microencapsulación por calorimetría diferencial de barrido (DSC)	20
3.1.4 Caracterización de la micropartícula.....	23
CAPÍTULO IV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	28
4.1 Conclusiones	28
4.2 Recomendaciones	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	38
Anexo A. Análisis estadístico ANOVA	38
Anexo B. Datos adicionales de los termogramas obtenidos mediante calorimetría diferencial de barrido.....	39
Anexo C. Datos adicionales del análisis de microscopía electrónica de barrido	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Técnicas comunes de microencapsulación.	6
Tabla 2. Rendimiento del proceso de secado por aspersión.	13
Tabla 3. Análisis de varianza del efecto del tipo de polímero Eudragit® sobre el Rendimiento.	38
Tabla 4. Prueba de múltiples rangos por método de Diferencia Mínima Significativa (LSD, por sus siglas en inglés) de Fisher para el Rendimiento por tipo de polímero Eudragit®.	38
Tabla 5. Datos de Cristalinidad y Eficiencia de las mezclas físicas fármaco:polímero.	41
Tabla 6. Datos de diámetros teóricos calculados para las muestras de microesferas sometidas a SEM a resolución de 500x (50 µm).	43
Tabla 7. Datos del histograma y polígono de frecuencias realizado para la muestra de microesferas de Eudragit® S-100 (25:75) a resolución de 500x (50 µm).	44
Tabla 8. Datos del histograma y polígono de frecuencias realizado para la muestra de microesferas de Eudragit® L-100 (30:70) a resolución de 500x (50 µm).	44
Tabla 9. Datos del histograma y polígono de frecuencias realizado para la muestra de microesferas de Eudragit® L-100-55 (20:80) a resolución de 500x (50 µm).	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del Pamoato de Pirantel (National Center for Biotechnology Information, 2023).	3
Figura 2. Tasa estimada de prevalencia de <i>Ascaris</i> en el mundo entre los años 2010-2021 expresada en porcentaje (Holland et al., 2022).....	5
Figura 3. Estructura de las (A) microesferas y (B) microcápsulas. Adaptado de (Agnihotri et al., 2012).....	6
Figura 4. Proceso de Secado por Aspersión. Adaptado de (Kothakota et al., 2014)..	7
Figura 5. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) de materiales.....	16
Figura 6. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) de productos.	18
Figura 7. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) de mezclas físicas.	20
Figura 8. Termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido.	21
Figura 9. Micropartículas de Pamoato de Pirantel encapsulado con distintos polímeros Eudragit [®] vistas a resolución 500x (50 µm) y a 2000x (10 µm).....	24
Figura 10. Histograma y polígono de frecuencias de las muestras elegidas.	26
Figura 11. Gráfico de medias y Diferencia Mínima Significativa (LSD, por sus siglas en inglés) a confianza de 95%.	39
Figura 12. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC del Pamoato de Pirantel.	39
Figura 13. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC de la mezcla física fármaco:polímero realizada en base a Eudragit [®] S-100.....	40
Figura 14. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC de la mezcla física fármaco:polímero realizada en base a Eudragit [®] L-100.	40
Figura 15. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC de la mezcla física fármaco:polímero realizada en base a Eudragit [®] L-100-55.	41
Figura 16. Conteo de 199 microesferas Eudragit [®] S-100 (25:75), a resolución de 500x (50 µm), tomadas en cuenta para el análisis del diámetro teórico, mediante software “ImageJ”	42

Figura 17. Conteo de 205 microesferas Eudragit [®] L-100 (30:70), a resolución de 500x (50 μ m), tomadas en cuenta para el análisis del diámetro teórico, mediante software “ImageJ”	42
Figura 18. Conteo de 197 microesferas Eudragit [®] L-100-55 (20:80), a resolución de 500x (50 μ m), tomadas en cuenta para el análisis del diámetro teórico, mediante software “ImageJ”	43

RESUMEN EJECUTIVO

La microencapsulación mediante secado por aspersión permite la producción de dispersiones sólidas amorfas que elevan la solubilidad y estabilidad del principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) en comparación con su forma cristalina, considerando que en la industria farmacéutica alrededor de un tercio de compuestos en desarrollo temprano son muy poco solubles en agua.

El presente proyecto tuvo como objetivo el uso de polímeros de recubrimiento entérico Eudragit para la producción de microesferas del fármaco antihelmíntico de amplio espectro Pamoato de Pirantel, a distintas proporciones fármaco:polímero, evaluadas mediante distintos métodos. Se obtuvo el mayor rendimiento para la microencapsulación con Eudragit S-100 (25:75) de 57.08 por ciento, seguido de los polímeros L-100 (25:75) de 56.01 por ciento y L-100-55 (25:75) de 30.94 por ciento. En la espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR) los espectros infrarrojos del fármaco microencapsulado prevalecen en similitud con los espectros infrarrojos del polímero, calorimetría diferencial de barrido (DSC) evidencia la desaparición del pico de fusión del fármaco puro en los termogramas del fármaco microencapsulado y microscopía electrónica de barrido (SEM) evidencia micropartículas esféricas y uniformes de forma destacable.

Los resultados respaldan el uso del secado por aspersión para la microencapsulación de Pamoato de Pirantel con polímeros de recubrimiento entérico Eudragit con el fin de producir microesferas físicamente estables frente a la baja solubilidad del fármaco en su forma cristalina. Además, este trabajo sirve de precedente para la elaboración de una presentación oral del fármaco de mayor eficacia, palatabilidad, solubilidad y estabilidad física.

Palabras clave: Secado por aspersión, solubilidad, dispersión sólida amorfa, microesferas, antihelmíntico.

ABSTRACT

Microencapsulation by spray drying allows the production of amorphous solid dispersions that increase the solubility and stability of the active pharmaceutical ingredient (API) in comparison with its crystalline form, considering that in the pharmaceutical industry about one third of compounds in early development are very poorly soluble in water.

The objective of this project was the use of Eudragit enteric-coated polymers for the production of microspheres of the broad-spectrum anthelmintic drug Pyrantel Pamoate, at different drug-polymer ratios, evaluated by different methods. The highest yield for microencapsulation was obtained with Eudragit S-100 (25:75) of 57.08 percent, followed by polymers L-100 (25:75) of 56.01 percent and L-100-55 (25:75) of 30.94 percent. In infrared spectroscopy (ATR-FTIR) the infrared spectra of the microencapsulated drug prevail in similarity with the infrared spectra of the polymer, differential scanning calorimetry (DSC) shows the disappearance of the melting peak of the pure drug in the thermograms of the microencapsulated drug and scanning electron microscopy (SEM) shows remarkably spherical and uniform microparticles.

The results support the use of spray drying for the microencapsulation of Pyrantel Pamoate with Eudragit enteric-coated polymers to produce exposed microspheres stable against the low solubility of the drug in its crystalline form. In addition, this work serves as a precedent for the development of an oral presentation of the drug with greater efficacy, palatability, solubility, and physical stability.

Keywords: Spray drying, solubility, amorphous solid dispersion, microspheres, anthelmintic.

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes Investigativos

1.1.1 Justificación

Las helmintiasis transmitidas por contacto con el suelo (HTS), conocidas también como geohelmintiasis o parásitos intestinales, están estrechamente relacionadas con la carencia de agua potable, falta de saneamiento básico e inapropiada eliminación de desechos en zonas tropicales y subtropicales principalmente de países en vías de desarrollo (**Prieto-Pérez et al., 2016**). En América Latina y el Caribe, los geohelminchos representan un riesgo de infección para alrededor de 50 millones de niños en edad pre-escolar y escolar, teniendo trascendencia médico sanitaria las especies que pertenecen al filo Nematelminchos conocidas como: *Ascaris lumbricoides* (obstrucción de vías intestinales) y *Trichuris trichiura* (disentería y prolapso rectal) (**Goldschmidt, 2020**).

El Pamoato de Pirantel es una tetrahidropirimidina insoluble en agua, poco absorbible en el intestino delgado y efectivo para Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*) y Oxiuriasis (**Vesga et al., 2015**). Este antihelmíntico causa la inhibición de la enzima colinesterasa, generando así una parálisis espástica irreversible en los nemátodos intestinales de modo que los parásitos pueden ser expulsados ordinariamente mediante las heces del hospedador (**Mendoza et al., 2020**).

Eudragit[®] es el nombre comercial de una serie de copolímeros fundamentados en polimetacrilatos que, introducidos en el mercado en 1953 por la empresa alemana Rohm & Hass, consisten en un material de recubrimiento de fármacos soluble, alcalino y resistente al ácido estomacal que ofrece una serie de ventajas como: aumento de la eficacia del medicamento, alta estabilidad de almacenamiento, resguardo de principios activos sensibles a fluidos gástricos y liberación controlada del principio activo según el pH (**Thakral et al., 2013**).

Entre los distintos tipos de copolímeros de interés se encuentran: Eudragit[®] L-100 conformado a base de ácido metacrílico, Eudragit[®] L-100-55 a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo y Eudragit[®] S-100 a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (**Patra et al., 2017**). Con respecto al área de liberación del fármaco para cada copolímero, Eudragit[®] L-100 se disuelve en el Yeyuno (pH 6);

Eudragit[®] L-100-55 se disuelve en el Duodeno (pH 5.5); y Eudragit[®] S-100 se disuelve en el Colon (pH 7) (**Arruebo & Sebastian, 2020**).

La absorción intestinal de medicamentos posee condiciones favorables para la absorción pasiva de medicamentos por características como: la abundante perforación tisular, elevada motilidad, pH adecuado y área extensa de absorción en comparación con la absorción gástrica que facilita la ionización del medicamento y dificulta su absorción debido a que se caracteriza por: una menor vascularización, un área limitada de contacto y un bajo pH estomacal (**A. Ramírez et al., 2012**). Se ha verificado que la microencapsulación es un proceso de envasado de materiales sólidos, líquidos o gaseosos mediante una película de recubrimiento que se encarga de formar cápsulas de tamaños en orden micrométrico a milimétrico, cuyo propósito se centra en la conservación de sustancias activas sin comprometer su efectividad (**Tyagi et al., 2011**).

Adicionalmente, como parte de las exigencias de la administración oral de fármacos amargos a través de formas farmacéuticas sólidas, la microencapsulación es una de las técnicas de enmascaramiento de sabor que se emplean para: evitar que los ingredientes farmacéuticos activos posean un sabor amargo o desagradable, asegurar que el principio activo cumpla con un alto grado de palatabilidad y reducir la respuesta sensorial negativa (**Douroumis, 2007**). El secado por aspersion, como uno de los distintos enfoques de la microencapsulación de fármacos, es una técnica flexible, continua y económica que produce partículas de buena calidad tanto en términos de perspectiva sensorial como de textura; además, resulta ser adecuada para materiales sensibles al calor debido a su corto tiempo de exposición a temperaturas elevadas (**M. Ramírez, 2017**).

1.1.2 Pamoato de Pirantel: Antihelmíntico

El ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) Pamoato de Pirantel (Figura 1) es un fármaco antihelmíntico de amplio espectro que genera un bloqueo neuromuscular despolarizante en los helmintos, expulsándolos con la peristalsis intestinal; por otro lado, debido a su baja absorción gastrointestinal, posee efectos secundarios poco frecuentes como: mareos, insomnio, sarpullido y dolor de cabeza (**Ryan, 2018**).

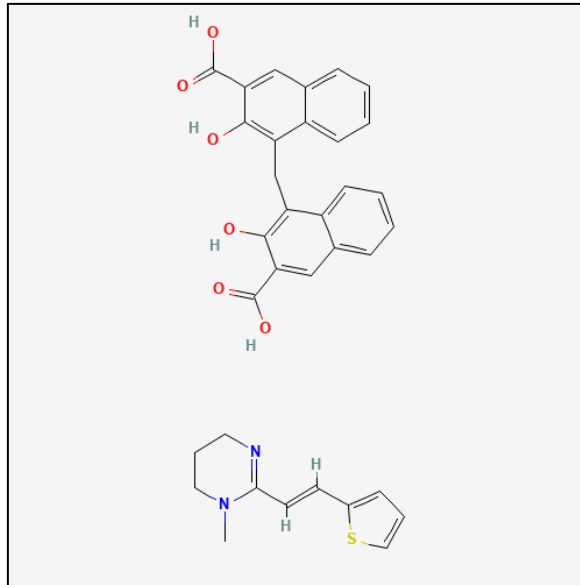


Figura 1. Estructura química del Pamoato de Pirantel (National Center for Biotechnology Information, 2023).

Nota. Compuesto de 1-metil-2-(2-[2 tienil]etenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina con ácido 4,4'-metilénbis(3-hidroxi-2-naftoico).

Este fármaco es empleado en el tratamiento de Ascariasis, Anquilostomiasis, Esquistosomiasis y Enterobiasis, pero resulta ineficaz para tratar Tricuriasis; además, tiene una absorción baja en el intestino donde más del 85 % de la dosis se elimina de forma inalterada en las heces (McCarthy & Moore, 2015). Es importante tener en cuenta que en perros y gatos se emplea el Pamoato de Pirantel en contra de nemátodos gastrointestinales comunes a excepción de tricocéfalos, causantes de Tricuriasis; además de eso, en humanos se emplea en el tratamiento de oxiuros, ascárides y anquilostomas (Martin & Geary, 2016).

1.1.3 Helmintos: Parásitos Intestinales

Los Helmintos, junto a los Protozoarios, pertenecen al grupo de los Endoparásitos y están adaptados para llevar una vida parásita en vegetales, animales o humanos llegando a especializarse tanto en huésped como en localización, siendo sus dos principales filos los siguientes: *Nematelmintos* (Gusano redondo) y *Platelmintos* (Gusano plano) (Kasper et al., 2016). Según el parásito helminto, la infección de éstos comienza por una de las siguientes razones: ingestión oral de huevos embrionados, ingestión de larvas o penetración cutánea de larvas (Zaph & Artis, 2015).

A diferencia de los Protozoarios, las infecciones por Helmintos poseen una baja mortalidad, pero ocasionan un mayor grado de discapacidad o morbilidad para el portador a largo plazo como la anemia, desnutrición, susceptibilidad a infecciones y limitado crecimiento de niños (Eslahi et al., 2023). De acuerdo con (Lary & Clem, 2013), aunque existe una gran prevalencia de las Helmintiasis que desencadenan también complicaciones médicas como: elefantiasis, obstrucción gastroenterológica, ceguera e incluso el cáncer de vejiga, el financiamiento para su investigación comprende menos del 1 % de los dólares gastados en todo el mundo.

Un estudio realizado por Global Burden of Disease asevera la infección por helmintos de más de mil millones de personas globalmente en el año 2017 de acuerdo a las siguientes enfermedades consideradas como aquellas de mayor incidencia: Ascariasis por *Ascaris lumbricoides* (447 millones), Tricuriasis por *Trichuris trichiura* (289 millones), Anquilostomiasis por *Ancylostoma duodenale* (229 millones) y Esquistosomiasis por *Schistosoma mansoni* o *Schistosoma intercalatum* (142 millones) (Weatherhead & Hotez, 2023).

De hecho, las geohelmintiasis son las enfermedades parasitarias más extendidas en el mundo y representan más de 1500 millones de infecciones, siendo agentes de enfermedades intestinales en su etapa adulta (D'Amelio & Cavallero, 2022).

De las infecciones mencionadas, Ascariasis, causada por *Ascaris lumbricoides*, es la infección por helmintos más común en el mundo (Figura 2) con una incidencia en alrededor de 1000 millones de personas siendo capaz de ocasionar perforaciones en el intestino y peritonitis en caso de una infección bacteriana simultánea, y de prevalecer en áreas con sanidad deficiente (Murray et al., 2016).

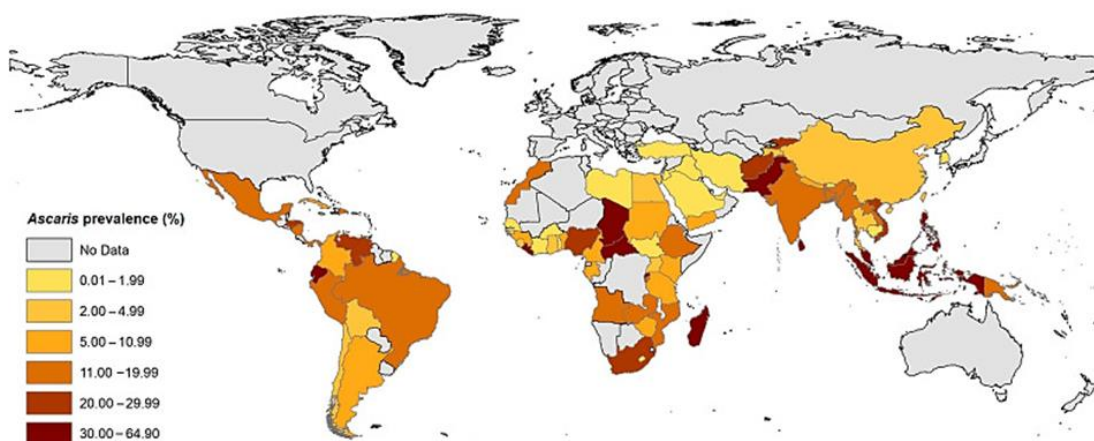


Figura 2. Tasa estimada de prevalencia de *Ascaris* en el mundo entre los años 2010-2021 expresada en porcentaje (Holland et al., 2022).

En efecto, los geohelminthos más frecuentes encontrados en la costa ecuatoriana son *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* que son los responsables de una importante morbilidad especialmente en niños por sus efectos adversos a su estado nutricional, crecimiento y cognición (Else et al., 2020).

1.1.4 Microencapsulación de fármacos

Los fármacos poco solubles en agua y su consecuentemente baja biodisponibilidad oral es un problema para la industria farmacéutica dado que entre el 25 y 30% de compuestos en desarrollo temprano son insuficientemente solubles en agua (Friesen et al., 2008); por ello, el uso de formas amorfas de fármacos sirve como una perspectiva de administración oral de medicamentos que pueden presentar solubilidades entre 2 a 100 veces mayores con respecto a un fármaco en su estado cristalino (Gupta et al., 2013).

Como se mencionó previamente, el objetivo de la microencapsulación es la carga y liberación controlada de sustancias activas en forma de micropartículas que, producto de su estructura, principalmente se comprenden dos: Microesferas como la matriz que contiene disperso homogéneamente el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) y Microcápsulas como partículas heterogéneas donde se aprecia una pared de membrana que rodea el núcleo de interés (Figura 3) (Lengyel et al., 2019).

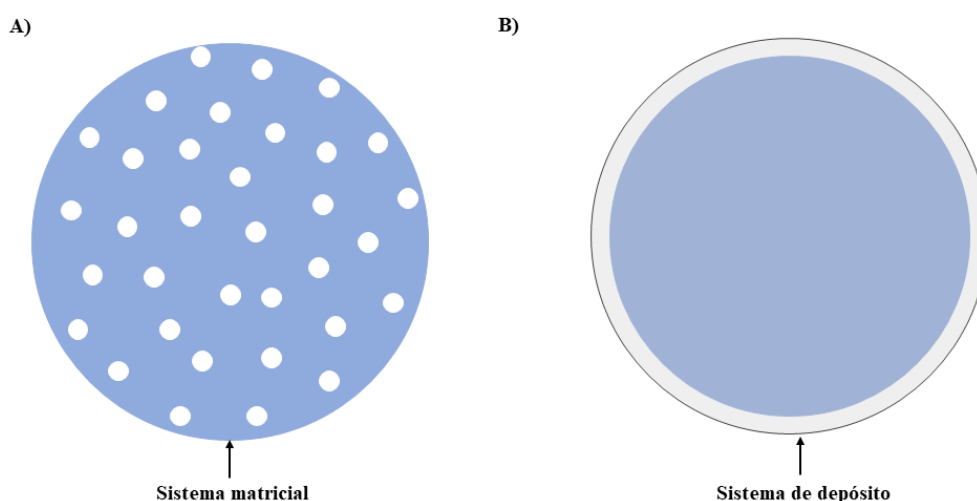


Figura 3. Estructura de las (A) microesferas y (B) microcápsulas. Adaptado de (Agnihotri et al., 2012).

Según (Niño-Vásquez et al., 2022), existen diversas técnicas prevalecientes de microencapsulación con sus respectivas características (Tabla 1), pero la idea central se basa en que el compuesto activo a encapsular se llama núcleo y el material para cubrirlo se conoce como encapsulante.

Tabla 1. Técnicas comunes de microencapsulación.

Técnica	Fundamento	Ventajas	Desventajas
Liofilización	Proceso de eliminación de agua de un producto congelándolo y sublimando el hielo a vapor (Mellor & Bell, 2003).	Escaso daño a los componentes, baja actividad de agua.	Variaciones en las microcápsulas de un lote.
Coacervación	Separación de fases líquido-líquido para formar un polielectrolito a partir de una solución homogénea que dirigirá la formación del coacervado alrededor del agente activo (Umar et al., 2022).	Rápida y elevada escalabilidad industrial.	Compatibilidad entre materiales de encapsulación requerida, entre otras.

Extrusión	Formación de una película viscosa delgada sobre una superficie perforada, las partículas a encapsular se fuerzan para lograrlo (Neikov, 2019).	Daño mínimo de los componentes.	Reducción considerable de la vida útil si no incluye el secado.
Secado por Aspersión	Proceso por el que un material en estado líquido se convierte en un polvo seco por flujo de gas caliente (Sabarez, 2022).	Proceso fácilmente escalable en los procesamientos, o, bajo costo de operación.	Posible degradación de los ingredientes durante el secado.

Nota. Se presenta una breve comparación entre técnicas de microencapsulación comunes. Adaptado de (Niño-Vásquez et al., 2022).

De los procesos de microencapsulación previamente considerados, el secado por aspersión es una técnica en la que tanto el fármaco como el polímero son disueltos en solvente y rociados en cámara de temperatura controlada a fin de evaporar el disolvente y encapsular el fármaco por acción del polímero (Figura 4) (Lam & Gambari, 2014).

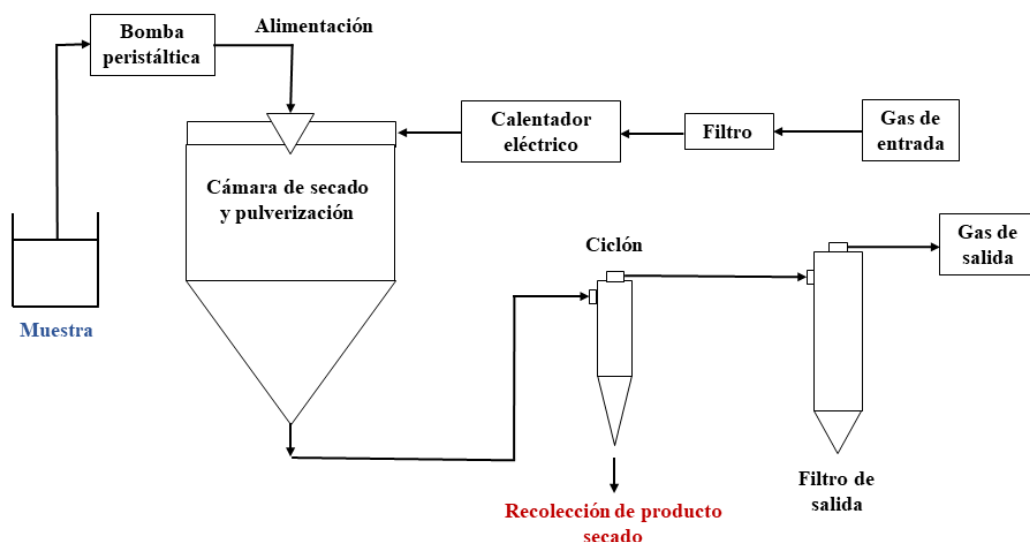


Figura 4. Proceso de Secado por Aspersión. Adaptado de (Kothakota et al., 2014).

El secado por aspersión se ha usado para proteger a los ingredientes activos de la degradación y oxidación; así mismo, es de los más empleados en la industria alimentaria y farmacéutica por sus cualidades como: bajo costo operativo, operación continua multiescala, alta tasa de producción y rápida evaporación del agua (**Díaz-Torres et al., 2021**). Además, este proceso tiene aplicación en varias industrias como las dedicadas a: química fina, alimentos, microbiología y farmacología; esto se debe a que es capaz de generar polvos secos estables y útiles en términos de dispersión o rehidratación (**Szczap & Jacobs, 2023**).

Es por ello que, en base a la información considerada, la presente investigación tiene por finalidad la microencapsulación de Pamoato de Pirantel de tipo comercial a través de la técnica de secado por aspersión mediante el uso de los polímeros Eudragit® como material de recubrimiento entérico capaz de elevar la eficacia, estabilidad y palatabilidad del antihelmíntico elegido. El estudio de este proceso de microencapsulación permitirá obtener un producto estable que, en calidad de precursor, establecerá un precedente para la elaboración de una nueva presentación de un fármaco antihelmíntico de mayor eficacia.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Microencapsular Pamoato de Pirantel de tipo comercial con polímeros de recubrimiento entérico como precursor de una nueva presentación de un fármaco antihelmíntico.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar la microencapsulación mediante secado por aspersión del Pamoato de Pirantel empleando polímeros Eudragit®.
- Evaluar cualitativamente la eficacia de microencapsulación a través de Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier.
- Demostrar la eficiencia de la microencapsulación mediante Calorimetría Diferencial de Barrido.
- Caracterizar la microesfera de Pamoato de Pirantel mediante Microscopía Electrónica de Barrido.

CAPÍTULO II.- METODOLOGÍA

2.1 Materiales

Los materiales destinados para el desarrollo del presente trabajo de investigación se exponen a continuación:

2.1.1 Equipos de laboratorio

- Balanza Analítica (Ohaus Adventurer Pro)
- Mini Spray Dryer (Büchi B-290)
- Espectroscopio FT-IR Spectrum Two (Pelkin Elmer)
- Calorímetro Diferencial de Barrido (Mettler Toledo)
- Microscopio Electrónico de Barrido (JEOL JSM-IT300HR)

2.1.2 Insumos de laboratorio

- Matraz Erlenmeyer (500 mL)
- Vaso de Precipitación (500 mL)
- Varilla de Agitación
- Espátula
- Crisol de Aluminio

2.1.3 Reactivos de laboratorio

- Hidróxido de sodio (NaOH)
- Agua destilada
- Pamoato de Pirantel
- Eudragit[®] S-100
- Eudragit[®] L-100
- Eudragit[®] L-100-55

2.2 Métodos

2.2.1 Microencapsulación del fármaco Pamoato de Pirantel mediante secado por aspersion empleando distintos polímeros de recubrimiento entérico

Se preparó una suspensión del polímero correspondiente (Eudragit® S-100, Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55) y se mezcló con el fármaco en tres distintas proporciones fármaco:polímero empleadas (20:80, 25:75 y 30:70) en un vaso de precipitación de 250 ml. Para la proporción 20:80, mediante una balanza analítica de la marca Ohaus Adventurer Pro, se disolvió 0,65 g de hidróxido de sodio (NaOH) en 100 ml de agua; posteriormente, se adicionó 5 g del polímero correspondiente con 1,25 g de Pamoato de Pirantel a la mezcla y se mezcló todo mediante un homogeneizador de alta velocidad.

Para la proporción 25:75, se disolvió 0,65 g de hidróxido de sodio (NaOH) en 100 ml de agua; posteriormente, se adicionó 5 g del polímero correspondiente con 1,67 g de Pamoato de Pirantel a la mezcla y se combinó todo mediante un homogeneizador de alta velocidad. Para la proporción 30:70, se disolvió 0,65 g de hidróxido de sodio (NaOH) en 100 ml de agua; posteriormente, se adicionó 5 g del polímero correspondiente con 2,14 g de Pamoato de Pirantel a la mezcla y se incorporó todo mediante un homogeneizador de alta velocidad.

A continuación, se empleó un Mini Secador por Aspersion (Mini Spray Dryer, por sus siglas en inglés) de la marca Büchi B-290 para la microencapsulación de la mezcla previamente homogeneizada, para lo cual se ajustaron los parámetros del equipo a una Temperatura de entrada de 150 °C, Temperatura de salida de 80 °C, flujo de aire de secado del 100 % y flujo de alimentación acorde a las temperaturas de entrada y salida (Ji et al., 2017).

2.2.2 Demostración de la eficacia de microencapsulación mediante espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR)

Con ayuda de una espátula Chattaway ligera, se introdujo en el equipo pequeñas cantidades de las muestras: Microesferas obtenidas de las tres distintas proporciones fármaco:polímero (20:80, 25:75 y 30:70) correspondientes, los tres polímeros

(Eudragit® S-100, Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55), el fármaco Pamoato de Pirantel y una mezcla física fármaco:polímero (25:75) preparada en base de 0,667 g.

Se empleó el equipo espectroscopio infrarrojo por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR, por sus siglas en inglés) de la marca Perkin Elmer, el análisis se lo realizó mediante un intervalo de frecuencias comprendido entre 490 y 4000 cm^{-1} (Helbling et al., 2020).

2.2.3 Evaluación cualitativa de la eficiencia de microencapsulación

Se pesaron crisoles de aluminio vacíos con su respectiva tapa para, posteriormente y con ayuda de una balanza analítica de la marca Ohaus Adventurer Pro, pesar entre 3 a 5 mg de cada una de las muestras a analizarse: Microesferas obtenidas de las tres distintas proporciones fármaco:polímero (20:80, 25:75 y 30:70) correspondientes, los tres polímeros (Eudragit® S-100, Eudragit® L-100 y Eudragit® L-100-55), el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) o fármaco Pamoato de Pirantel y la mezcla física fármaco:polímero; a continuación, se empleó una prensa de sellado para asegurar los crisoles cargados con la muestra.

Se empleó un calorímetro diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de la marca Mettler Toledo, equipo en el cual se depositó el crisol de aluminio cargado con la cada una de las muestras previamente mencionadas. El barrido de cada muestra se lo realizó en un rango de temperatura comprendido entre 200 y 280 °C, en atmósfera de nitrógeno y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min (Ji et al., 2017).

2.2.4 Caracterización de la micropartícula

Se fijaron pequeñas cantidades de la muestra sobre cinta conductora de carbono adherida a una placa de aluminio circular. Posteriormente, se tomó una pequeña cantidad de la muestra elegida (producto del secado por aspersion) y se colocó sobre la superficie de la cinta conductora de carbono.

A continuación, con ayuda de aire comprimido en aerosol, se retiró el excedente de la muestra que no se ha adherido a la cinta; finalmente, se ajustan los parámetros del equipo microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) modelo

JEOL JSM-IT300HR para un análisis a bajo vacío a 23 Pa con una aceleración de 20 kV.

Se empleó el software “ImageJ” para la calibración de imágenes obtenidas del microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés); además, se calculó el diámetro teórico de las micropartículas a partir de la siguiente ecuación:

$$Diámetro\ teórico = \sqrt{\frac{4 \cdot A_m}{\pi}} \quad (Ec. 1)$$

en donde A_m es el área de la micropartícula elegida en la imagen correspondiente a resolución 500x (50 μ m) (Saout et al., 1999).

CAPÍTULO III.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Análisis y discusión de los resultados

3.1.1 Rendimiento de microencapsulación

Los ensayos de la microencapsulación, empleando los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55, se realizaron por triplicado de acuerdo a la metodología de microencapsulación descrita con anterioridad. A continuación (Tabla 2), se presentan los resultados del rendimiento, expresado en porcentaje, obtenidos para cada proceso de microencapsulación mediante el secado por aspersión.

Tabla 2. Rendimiento del proceso de secado por aspersión.

Polímero Eudragit®	Proporción	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Rendimiento de proceso (%)
E. S-100	20:80	150	80	54.14 ± 1.27
	25:75	150	80	57.08 ± 1.64
	30:70	150	80	56.15 ± 1.69
E. L-100	20:80	150	80	53.76 ± 2.64
	25:75	150	80	56.01 ± 1.18
	30:70	150	80	54.77 ± 0.64
E. L-100-55	20:80	150	80	27.95 ± 2.63
	25:75	150	80	30.94 ± 2.84
	30:70	150	80	29.13 ± 1.35

Nota. Se presenta el rendimiento de microencapsulación de Pamoato de Pirantel con los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55 empleados en tres distintas proporciones fármaco:polímero.

Como se aprecia en los resultados (Tabla 2), el polímero Eudragit® S-100 a una proporción (25:75) presentó el mayor rendimiento de microencapsulación con un valor de 57.08 ± 1.64%. Prosiguen, por material de recubrimiento, los polímeros Eudragit® L-100 con un rendimiento de 56.01 ± 1.18% alcanzado a una proporción (25:75) y Eudragit® L-100-55 con un rendimiento de 30.94 ± 2.84% alcanzado en la misma proporción.

Según los rendimientos reportados para el proceso de microencapsulación (Tabla 2), el análisis de varianza ANOVA evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias del Rendimiento por niveles de tipo de polímero Eudragit® ($P < 0.05$); además, el método de comparación de medias de Fisher (Anexo A. Figura 11) mostró la diferencia mínima significativa existente entre Eudragit® L-100-55 con respecto a los demás (Anexo A. Tablas 3 – 4).

Estos valores del rendimiento obtenido son proporcionales a los reportados por **(López & Rodríguez, 2016)** sobre el proceso de microencapsulación de Diclofenaco Sódico en el cual se aprecia que a unas similares condiciones se obtuvieron rendimientos elevados de aproximadamente 71.74%, 73.71% y 55.53% para los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55 respectivamente.

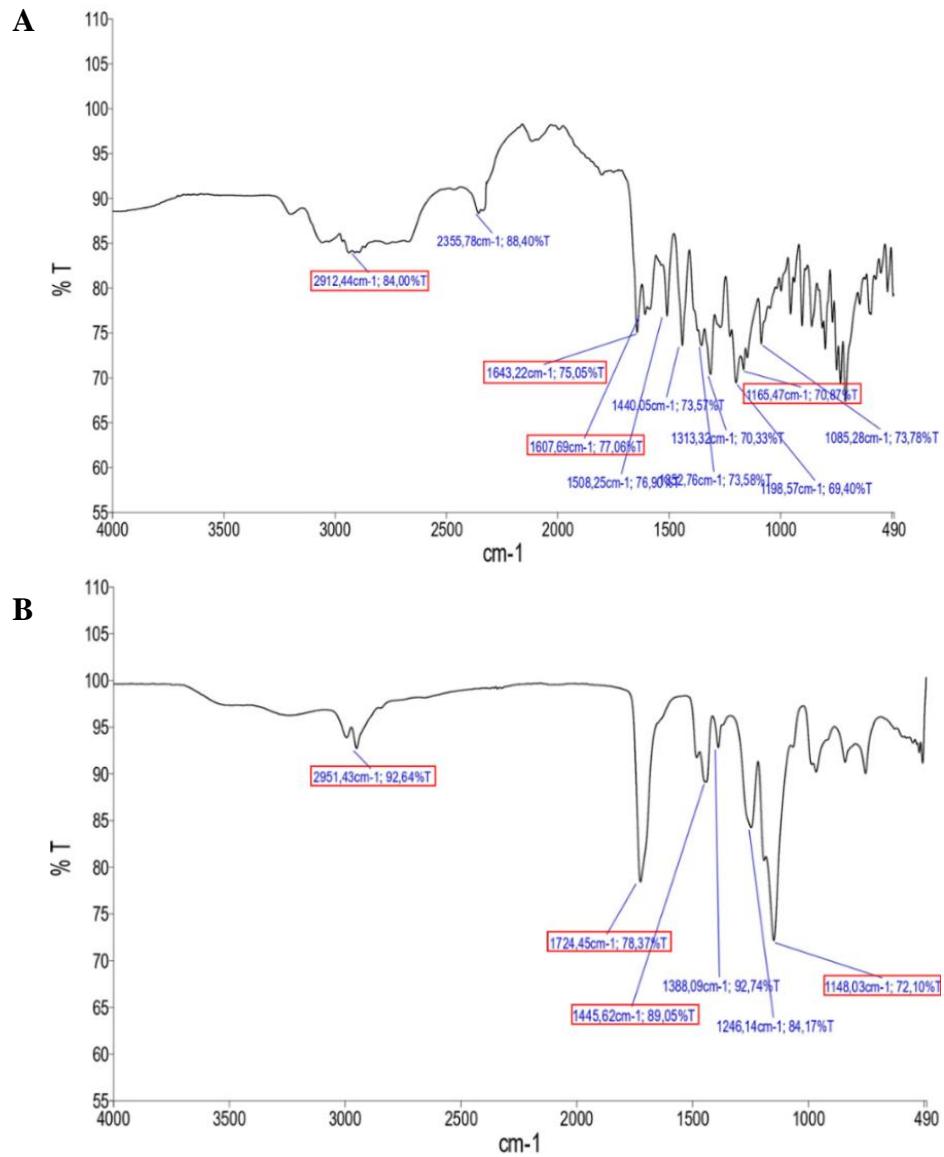
De acuerdo a **(Patel et al., 2015)**, el alto contenido de sólidos en la alimentación del secador por aspersion produce partículas de mayor tamaño, por lo que su separación en el ciclón será más sencilla y producirá un mayor rendimiento del proceso. Así pues, el rendimiento de microencapsulación incrementa en la proporción (25:75) con respecto a la proporción (20:80), aunque se reduce levemente en la proporción (30:70), sin importar el polímero Eudragit® que se emplee (Tabla 2).

Con respecto al ligero descenso en el rendimiento de en la proporción (30:70), a medida que se aumenta el contenido de sólidos alimentados al secador por aspersion la viscosidad también lo hace, esto puede obstruir el atomizador y generar problemas como evaporación incompleta del solvente y reducción del rendimiento del proceso **(Esposito et al., 2020)**.

En base a lo reportado por **(Saha et al., 2022)**, un mayor rendimiento de microencapsulación de Ivermectina de 50 al 60% se obtuvo a una temperatura de entrada de 100 °C en comparación con un rendimiento de 42 al 47% a una temperatura de entrada de 80 °C dado que a mayor temperatura de entrada las partículas producidas poseen un bajo contenido de humedad y no se atorán en el cilindro de pulverización. Por lo general, el rendimiento del secado por aspersion a escala de laboratorio oscila entre el 20 y 70% por las pérdidas de producto en la cámara de secado y la baja capacidad del ciclón para separar partículas menores a 2 μm de diámetro **(Sosnik & Seremeta, 2015)**.

3.1.2 Eficacia de microencapsulación mediante espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR)

En un rango comprendido entre 4000 cm^{-1} a 490 cm^{-1} y a una transmitancia por entre 55 y 110 % se realizó la determinación del espectro infrarrojo característico del fármaco sin microencapsular y los polímeros Eudragit® empleados (Figura 5).



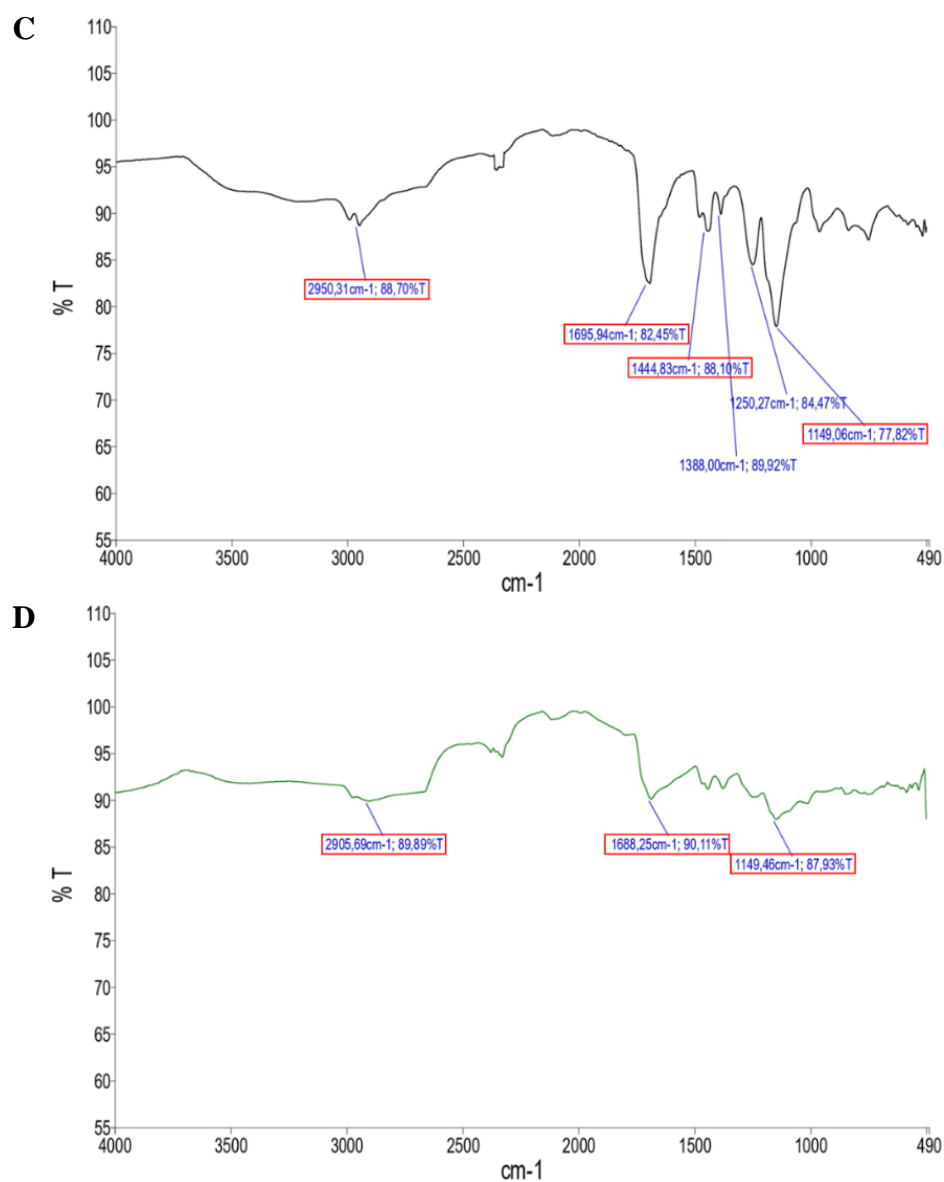


Figura 5. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) de materiales.

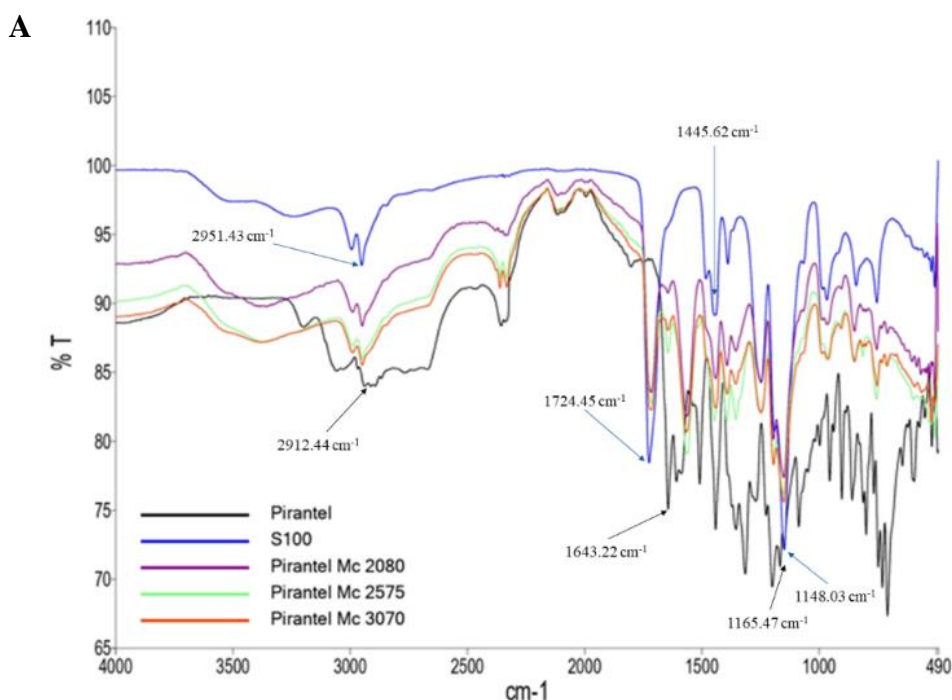
Se presentan los espectros infrarrojos de (A) Pamoato de Pirantel, (B) Eudragit® S-100, (C) Eudragit® L-100 y (D) Eudragit® L-100-55.

Los picos más distintivos del espectro FT-IR de Pamoato de Pirantel (Figura 5A) ocurrieron a 2912.44 cm⁻¹ para enlace carbono-hidrógeno (-C-H), 1643.22 cm⁻¹ para enlace de ácido carboxílico aromático (C=O), a 1607.69 cm⁻¹ para enlace de estiramiento de imina cíclica (C=N) y a 1165.47 cm⁻¹ para enlace de amina terciaria (C-N) (Piantavini et al., 2015). Con respecto a Eudragit® S-100 (Figura 5B), sus picos característicos se encuentran a 2951.43 cm⁻¹ para enlaces de ácido carboxílico (O-H),

1724.45 cm^{-1} para enlace de estiramiento del éster (C=O), 1445.62 cm^{-1} para radical metilo (-CH₃) y a 1148.03 cm^{-1} para enlace éster (C-O) (De Leo et al., 2020).

En cuanto al espectro de FT-IR de Eudragit[®] L-100 (Figura 5C), sus picos distintivos ocurren a 2950.31 cm^{-1} para enlace de ácido carboxílico (O-H), 1695.94 cm^{-1} para enlace de ácido carboxílico y esterificados (C=O), 1444.83 cm^{-1} para radical metilo (-CH₃) y a 1149.06 cm^{-1} para enlace éster (C-O) (Amer et al., 2019). En relación con Eudragit[®] L-100-55 (Figura 5D), sus picos característicos se encuentran a 2905.69 cm^{-1} para enlace carbono-hidrógeno (-C-H), 1688.25 cm^{-1} para enlace de ácido carboxílico y esterificados (C=O) y a 1149.46 cm^{-1} para enlace éster (C-O) (Hao et al., 2013).

A continuación, se observa como los microencapsulados han adoptado, a los números de onda señalados, los picos pertenecientes a los polímeros: Eudragit[®] S-100 en 2951.43 cm^{-1} y 1724.45 cm^{-1} (Figura 6A), Eudragit[®] L-100 en 1695.94 cm^{-1} , 1144.83 cm^{-1} y 1149.06 cm^{-1} (Figura 6B), y Eudragit[®] L-100-55 en 1688.25 cm^{-1} y 1149.46 cm^{-1} (Figura 6C) a la vez que picos característicos del fármaco como el ocurrente a 1643.22 cm^{-1} se han reducido debido a la interacción de la matriz polimérica con el Pamoato de Pirantel, lo que demuestra la formación de la dispersión sólida amorfa producto del secado por aspersión (Neuwirth et al., 2023; Vlachou et al., 2019).



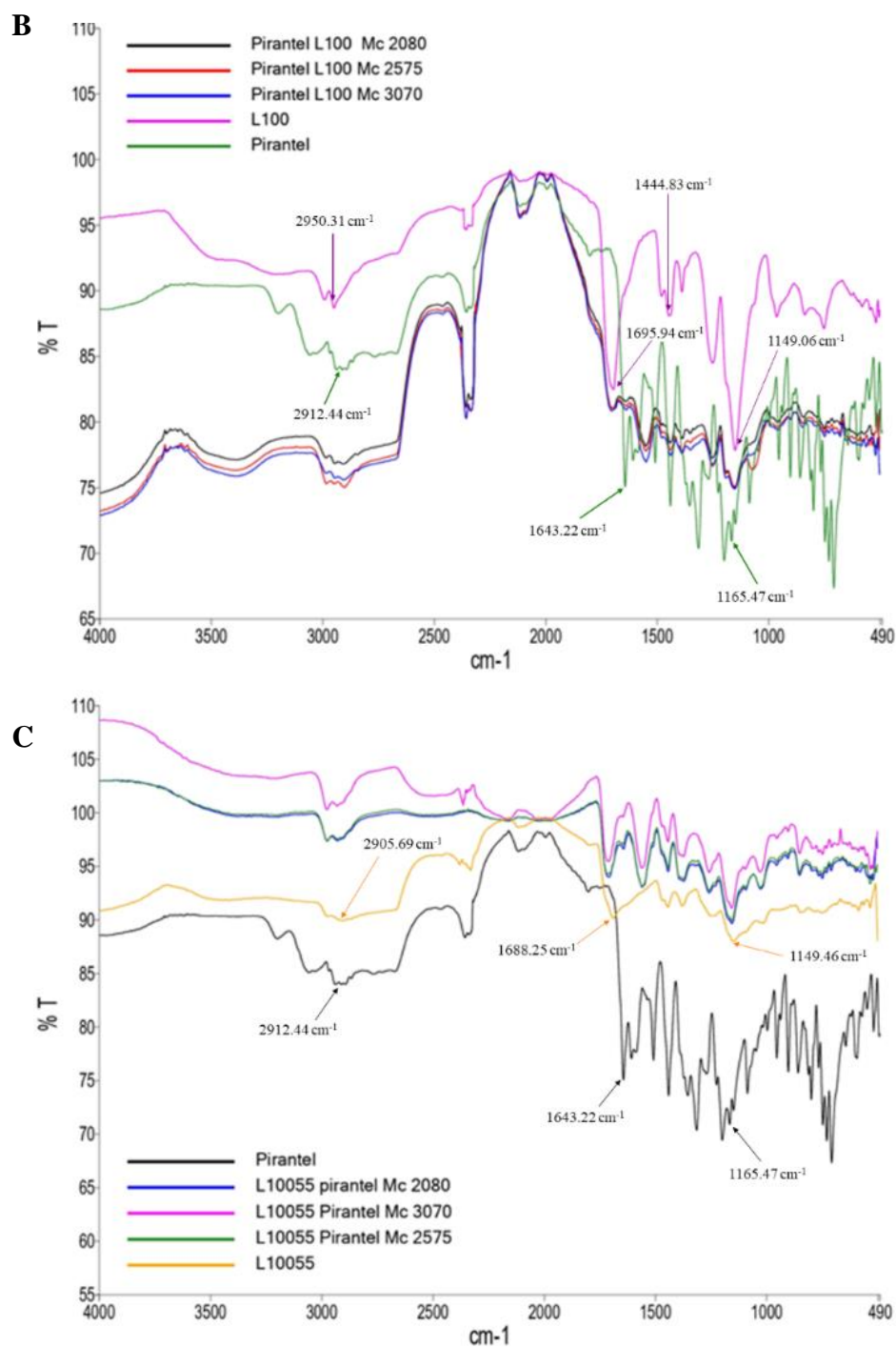
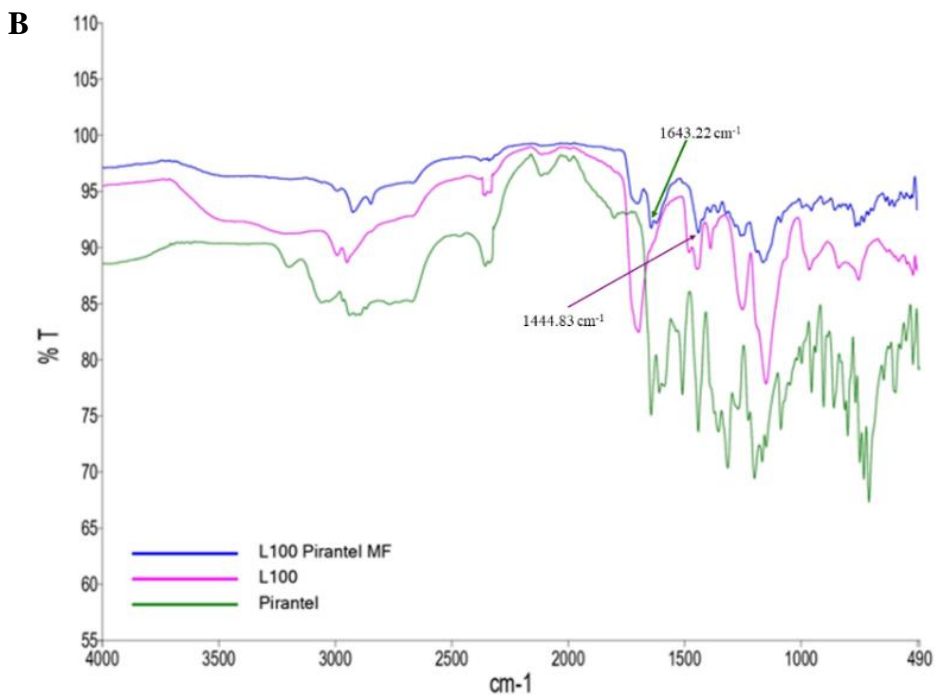
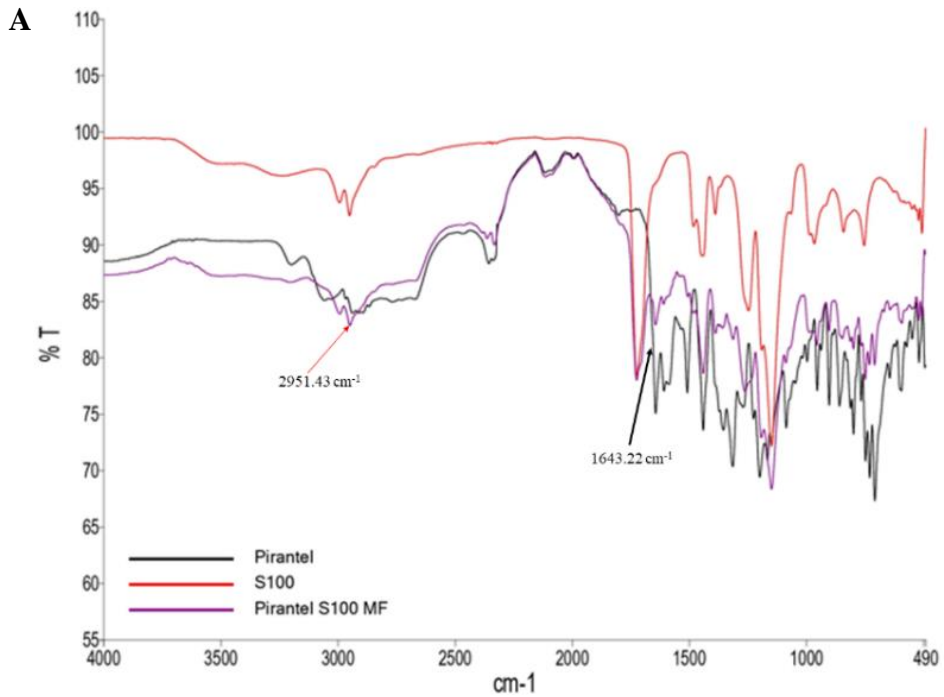


Figura 6. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) de productos.

Se presenta el espectro infrarrojo del fármaco sin microencapsular y fármaco microencapsulado en las tres distintas proporciones (20:80, 25:75 y 30:70) con respecto a los polímeros (A) Eudragit[®] S-100, (B) Eudragit[®] L-100 y (C) Eudragit[®] L-100-55.

Por otro lado, el espectro FT-IR de la mezcla física del Pamoato de Pirantel con su respectivo polímero Eudragit[®] (Figuras 7A, 7B y 7C) ha indicado, además de la similitud de su espectro con ambos precursores, la presencia de los picos

característicos tanto del fármaco sin microencapsular como del polímero, lo que sugiere que no se produjo interacción entre ellos dado que no forman una dispersión sólida amorfa estrictamente por no someterse a ningún método de microencapsulación (Maghraby et al., 2014).



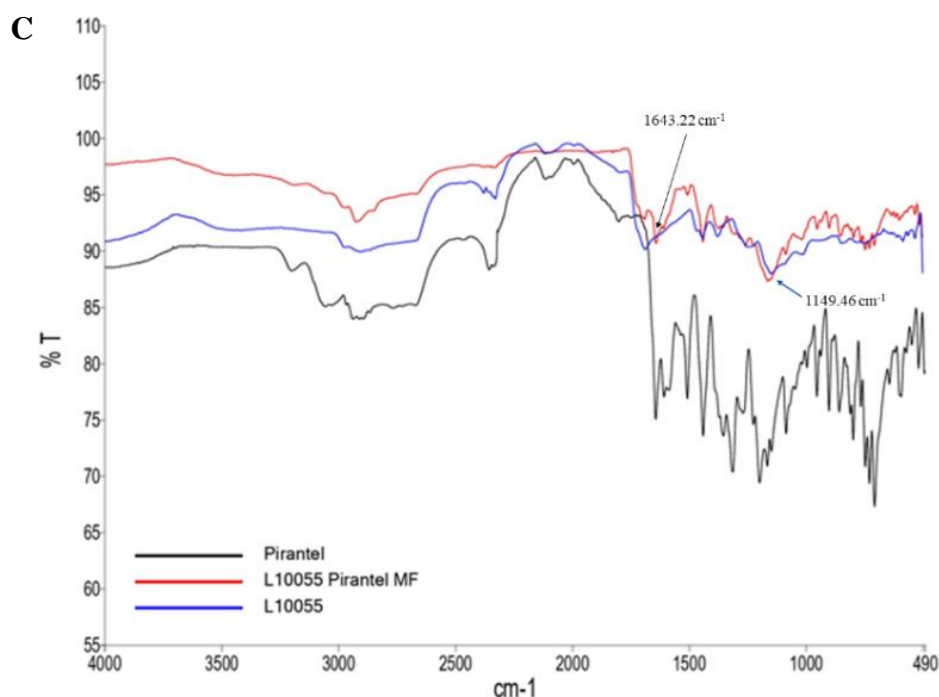


Figura 7. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) de mezclas físicas.

Se presenta el espectro infrarrojo de la mezcla física, y fármaco sin microencapsular con para los polímeros (A) Eudragit[®] S-100, (B) Eudragit[®] L-100 y (C) Eudragit[®] L-100-55.

3.1.3 Evaluación de la eficiencia de microencapsulación por calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Para la evaluación cualitativa de la eficiencia de la microencapsulación mediante secado por aspersion se analizaron las siguientes 6 muestras: fármaco sin microencapsular, fármaco microencapsulado en las tres distintas proporciones (20:80, 25:75 y 30:70), mezcla física fármaco-polímero y polímeros.

A continuación (Figura 8), se presentan los termogramas de las 6 muestras previamente mencionadas en relación a cada uno de los tres polímeros Eudragit[®] empleados en el proceso.

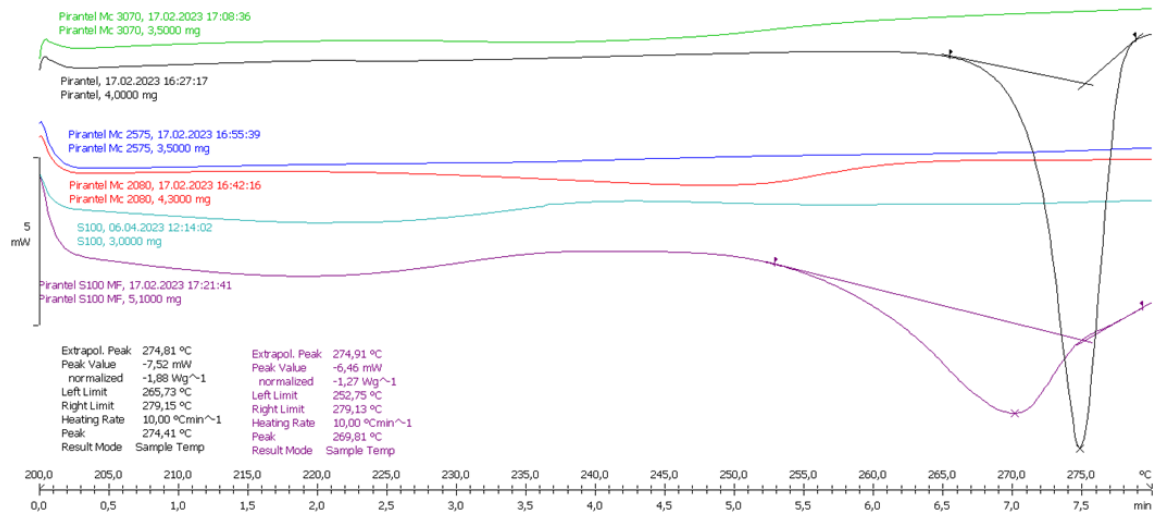
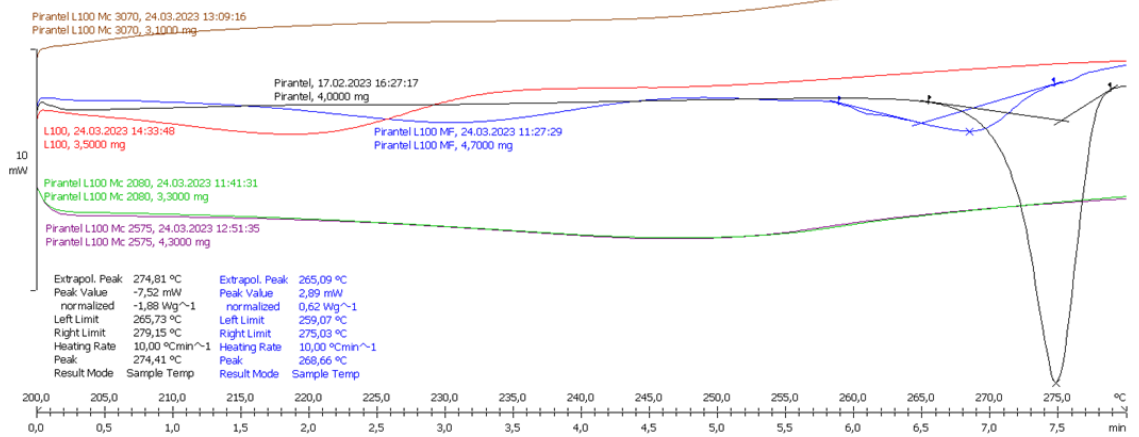
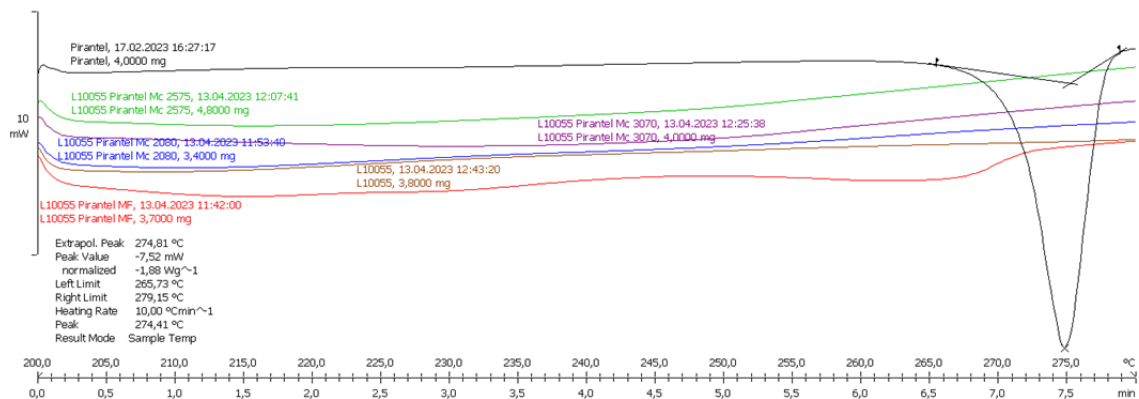
A**B****C**

Figura 8. Termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido.

Se presentan los termogramas de las 6 muestras realizadas en relación a los polímeros (A) Eudragit® S-100, (B) Eudragit® L-100 y (C) Eudragit® L-100-55 realizados en el rango de temperatura entre 200 a 280 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

En los tres termogramas se observa un pico endotérmico pronunciado, perteneciente al ingrediente farmacéutico activo a los 274,81 °C. Este pico ilustra el punto de fusión del Pamoato de Pirantel que oscila entre 266 a 267 °C (**National Center for Biotechnology Information, 2023**).

La variación en el punto de fusión del ingrediente farmacéutico activo dentro del análisis puede deberse a la atmósfera de gas empleada en el proceso (**Tudja et al., 2001**); así como por los materiales de referencia, calibración del equipo, o por la velocidad de calentamiento aplicada o a su vez por posibles formas polimórficas del Pamoato de Pirantel tal como ocurre con el Praziquantel racémico cuyas formas polimórficas presentan puntos de fusión que oscilan entre 110 y 139 °C (**Saikia et al., 2021; Su et al., 2021**).

Ninguno de los termogramas de cada uno de los microencapsulados presenta un pico de fusión correspondiente al Pamoato de Pirantel (Figuras 8A, 8B y 8C), siendo esta falta del punto de fusión del ingrediente farmacéutico activo en los termogramas de cada uno de los microencapsulados la prueba de la amorfización por acción del polímero (**Franco & De Marco, 2020**).

Con respecto a los termogramas de las mezclas físicas fármaco:polímero para Eudragit® S-100 y Eudragit® L-100 (Figuras 8A y 8B), éstos presentan concordancia con el comportamiento descrito en otros estudios de DSC dónde se afirma que el ligero descenso del punto de fusión así como la amplitud de los picos endotérmicos presentados en las mezclas físicas se deben al efecto de dilución que causan los polímeros presentado en una reducción de intensidad del pico endotérmico de fusión que presenta el fármaco que, en este caso, es el Pamoato de Pirantel (**Fayed et al., 2013**).

Así mismo, con los datos del área normalizada bajo la curva identificadas en el pico endotérmico del fármaco y las endotermas reducidas de las mezclas físicas (Anexo B. Figuras 12 – 15), se calculó el porcentaje de cristalinidad y la eficiencia de microencapsulación con respecto al Pamoato de Pirantel como ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) a través de las siguientes ecuaciones adaptadas (**Lanyi et al., 2020**):

$$\text{Cristalinidad (\%)} = \frac{\text{Calor de fusión de mezcla polimérica (J/g)}}{\text{Calor de fusión del API (J/g)}} * 100 \quad (\text{Ec. 2})$$

$$\text{Eficiencia (\%)} = 100 - \text{Cristalinidad (\%)} \quad (\text{Ec. 3})$$

De esta manera, se conoce que la mezcla física fármaco:polímero realizada con Eudragit® S-100 tiene una cristalinidad del 66.39% y una eficiencia de encapsulación del 33.61%, mientras que la mezcla física realizada con Eudragit® L-100 posee una cristalinidad del 34.14% y una eficiencia de encapsulación del 65.86% lo que sugiere que este último polímero de recubrimiento tiene un mejor desempeño de enmascaramiento (Anexo B. Tabla 5).

Con respecto a los datos del termograma de la mezcla física fármaco:polímero con Eudragit® L-100-55, este presenta un pico endotérmico alejado completamente del punto de fusión del fármaco Pamoato de Pirantel (Anexo B. Figura 15); por lo tanto, la evaluación de su cristalinidad y eficiencia de encapsulación pueden verse afectados dado que el cálculo realizado de la cristalinidad es respecto al calor de fusión del fármaco sin microencapsular, por lo que el pico endotérmico de ésta mezcla física puede indicar que se ha alterado la propiedades térmicas del fármaco producto de alguna interacción entre el Pamoato de Pirantel y Eudragit® L-100-55.

3.1.4 Caracterización de la micropartícula

Con ayuda del microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) se pudo determinar la forma y superficie de las micropartículas para las tres muestras del fármaco microencapsulado elegidas, a sus proporciones correspondientes, con los distintos polímeros empleados (Figura 9).

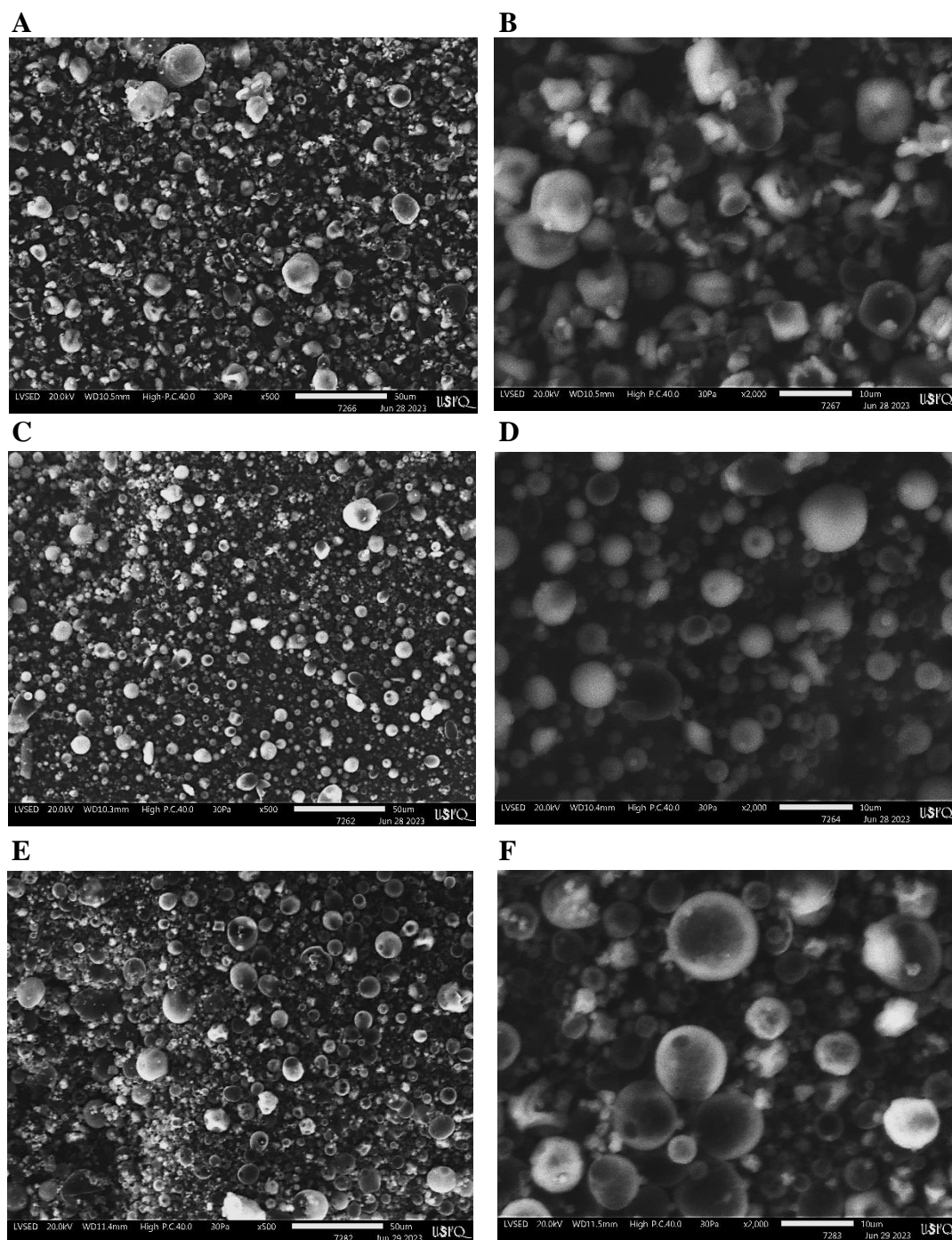


Figura 9. *Micropartículas de Pamoato de Pirantel encapsulado con distintos polímeros Eudragit[®] vistas a resolución 500x (50 μm) y a 2000x (10 μm).*

Se presentan las micrografías electrónicas de barrido del fármaco microencapsulado a distintas proporciones fármaco:polímero con: **(A)** Eudragit[®] S-100 (25:75) a 500x (50 μm) y **(B)** 2000x (10 μm); **(C)** Eudragit[®] L-100 (30:70) a 500x (50 μm) y **(D)** 2000x (10 μm) y **(E)** Eudragit[®] L-100-55 (20:80) a 500x (50 μm) y **(F)** 2000x (10 μm).

Se observa que las microesferas obtenidas, a distinta magnitud, con el polímero Eudragit® S-100 (Figuras 9A y 9B) poseen una morfología un tanto menos esférica y con pliegues en algunos casos, aunque sí mantienen una superficie lisa; por otro lado, las microesferas de los polímeros Eudragit® L-100 (Figuras 9C y 9D) y Eudragit® L-100-55 (Figuras 9E y 9F) poseen en su gran mayoría superficies lisas y una morfología esférica.

Las microesferas de Eudragit® L-100 (Figuras 9C y 9D) son las que presentan, entre los demás polímeros, en mayor medida cualidades físicas como forma esférica y diámetros similares; de hecho, (Shepard et al., 2020) sugiere que uno de los atributos más importantes de Eudragit® L-100 es su alta temperatura de transición vítrea (T_g) superior a 150 °C que, en comparación con Eudragit® S-100 (150 °C) y Eudragit® L-100-55 (110 °C), limitará la movilidad del fármaco dentro de la dispersión sólida amorfa y brindará una mayor estabilidad física (Dos Santos et al., 2021; Nikam et al., 2023).

Según los resultados obtenidos del análisis de diámetros teóricos de las microesferas obtenidos en base a las micrográficas vistas a resolución 500x (Anexo C. Figuras 16 – 18), se tiene que los tamaños promedio de partícula del Pamoato de Pirantel microencapsulado con Eudragit® S-100 (25:75), Eudragit® L-100 (30:70) y Eudragit® L-100-55 (20:80) se encuentran en valores de $7.24 \pm 3.14 \mu\text{m}$, $6.22 \pm 2.05 \mu\text{m}$ y $8.37 \pm 3.56 \mu\text{m}$ respectivamente (Anexo C. Tabla 6).

Con respecto a lo anterior, también se representaron las frecuencias de los diámetros teóricos calculados para cada una de las tres muestras del fármaco microencapsulado previamente elegidas (Figura 10) que, en resumen, evidencian que el 66.83% de micropartículas para Eudragit® S-100 (25:75) poseen diámetros teóricos comprendidos entre los 4 y 8 μm , el 73.66% de micropartículas para Eudragit® L-100 (30:70) poseen diámetros teóricos comprendidos entre los 3 y 7 μm y el 55.84% de micropartículas para Eudragit® L-100-55 (20:80) poseen diámetros teóricos comprendidos entre los 5 y 9 μm (Anexo C. Tablas 7 – 9).

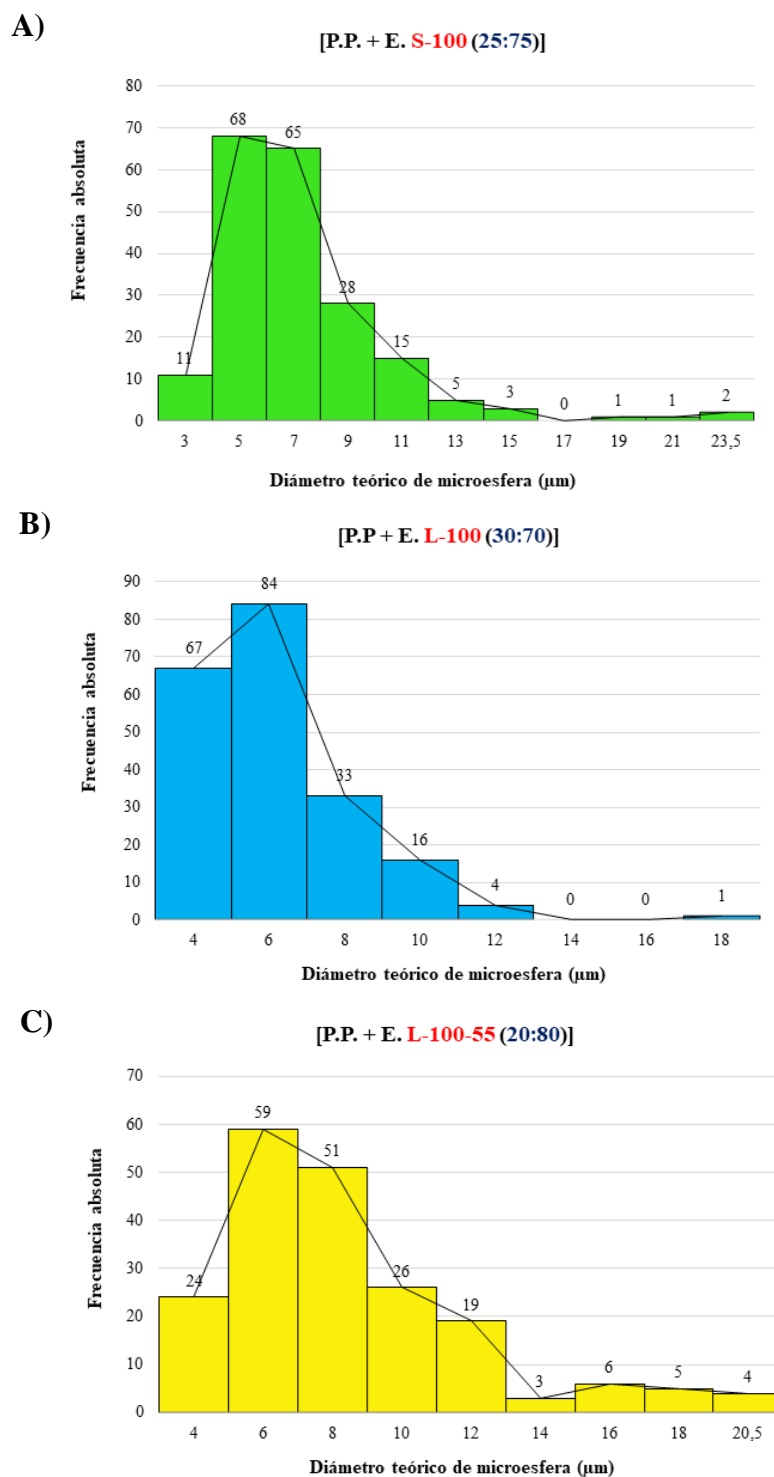


Figura 10. *Histograma y polígono de frecuencias de las muestras elegidas.*

Se presentan las frecuencias de los diámetros teóricos calculados para Pamoato de Pirantel microencapsulado con (A) Eudragit® S-100 (25:75), (B) Eudragit® L-100 (30:70) y (C) Eudragit® L-100-55 (20:80).

Sea con respecto al valor promedio de los diámetros teóricos de las micropartículas (Anexo C. Tabla 6) o respecto a sus frecuencias en las tres muestras elegidas (Anexo C. Tablas 7 – 9) se aprecia que, en razón a la proporción fármaco:polímero, la proporción (20:80) provee microsferas de mayor tamaño que la proporción (30:70), esto se debe a que una mayor concentración de polímero aumenta el espesor de recubrimiento aplicado sobre las microsferas y por lo tanto su volumen también lo hace (**Chawla et al., 2012**).

CAPÍTULO IV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

Se obtuvieron microesferas de Pamoato de Pirantel recubiertas con los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55 a tres distintas proporciones fármaco:polímero (20:80, 25:75 y 30:70), alcanzándose el mayor rendimiento de $57.08 \pm 1.64\%$ con el polímero S-100 (25:75), seguido de los polímeros L-100 (25:75) con un rendimiento de $56.01 \pm 1.18\%$ y L-100-55 (25:75) con un rendimiento de $30.94 \pm 2.84\%$.

Se evaluó cualitativamente la eficacia de microencapsulación a través de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con sensor de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR, por sus siglas en inglés), encontrándose que el Pamoato de Pirantel se encuentra encapsulado debido a la similitud entre los espectros de las muestras tanto de los polímeros Eudragit® como del fármaco sin microencapsular; además, se observa que las microesferas del polímero Eudragit® L-100-55 (20:80) son aquellas cuyo espectro se asemeja más al polímero de encapsulación.

Se evaluó la eficiencia de microencapsulación del Pamoato de Pirantel por la ausencia de su pico de fusión en los termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) pertenecientes a los microencapsulados así como la reducción del pico endotermo perteneciente al punto de fusión del fármaco sin microencapsular en las mezclas físicas que implica que el fármaco se encuentra en un estado amorfo producto del proceso de microencapsulación mediante secado por aspersion.

Se caracterizaron las microesferas obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés), resolviéndose que Eudragit® L-100 (30:70) posee un diámetro teórico de partícula estimado en $6.22 \pm 2.05 \mu\text{m}$ y características como micropartículas uniformes y esféricas; Eudragit® L-100-55 (20:80) posee un diámetro teórico de partícula estimado en $8.37 \pm 3.56 \mu\text{m}$ y posee también micropartículas de morfología esférica y superficie lisa; finalmente, Eudragit® S-100 (25:75) posee un diámetro teórico de partícula estimado en $7.24 \pm 3.14 \mu\text{m}$ en micropartículas de morfología menos esféricas aunque mantiene una superficie lisa.

4.2 Recomendaciones

Realizar una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para cuantificar el fármaco Pamoato de Pirantel contenido en las microesferas realizadas con cada uno de los tres polímeros Eudragit®.

Realizar estudios in vitro de liberación del fármaco microencapsulado simulando las condiciones del tracto gastrointestinal a determinados pH con relación a los polímeros empleados para describir la liberación del principio activo.

Revisar exhaustivamente el fundamento del secador por aspersión con el fin de determinar las condiciones óptimas del proceso para maximizar el rendimiento sin comprometer la efectividad del mismo. Además, se podrían evaluar distintos parámetros aplicados en el proceso como: la temperatura de entrada, temperatura de salida, velocidad de alimentación y flujo de aire de secado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agnihotri, N., Mishra, R., Goda, C., & Arora, M. (2012). Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery: A Review. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 02(01), 01–20. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2012.01>
- Amer, M., Essa, E., & Maghraby, G. (2019). Development and evaluation of liquid oral controlled release systems for Losartan potassium. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(8), 86–93. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90812>
- Arruebo, M., & Sebastian, V. (2020). Batch and microfluidic reactors in the synthesis of enteric drug carriers. In *Nanotechnology for Oral Drug Delivery* (pp. 317–357). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818038-9.00008-9>
- Chawla, A., Sharma, P., & Pawar, P. (2012). Eudragit S-100 coated sodium alginate microspheres of naproxen sodium: Formulation, optimization and in vitro evaluation / Alginatne mikrosfere naproksen natrija obložene Eudragitom S-100: Priprava, optimizacija i in vitro vrednovanje. *Acta Pharmaceutica*, 62(4), 529–545. <https://doi.org/10.2478/v10007-012-0034-x>
- D’Amelio, S., & Cavallero, S. (2022). Geohelminths. In *Encyclopedia of Infection and Immunity* (pp. 560–569). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00025-2>
- De Leo, V., Di Gioia, S., Milano, F., Fini, P., Comparelli, R., Mancini, E., Agostiano, A., Conese, M., & Catucci, L. (2020). Eudragit S100 Entrapped Liposome for Curcumin Delivery: Anti-Oxidative Effect in Caco-2 Cells. *Coatings*, 10(2), 114. <https://doi.org/10.3390/coatings10020114>
- Díaz-Torres, R. D. C., Alonso-Castro, A. J., Carrillo-Inungaray, M. L., & Carranza-Alvarez, C. (2021). Bioactive compounds obtained from plants, their pharmacological applications and encapsulation. In *Phytomedicine* (pp. 181–205). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824109-7.00017-0>
- Dos Santos, J., Da Silva, G. S., Velho, M. C., & Beck, R. C. R. (2021). Eudragit®: A Versatile Family of Polymers for Hot Melt Extrusion and 3D Printing Processes

- in *Pharmaceutics*. *Pharmaceutics*, *13*(9), 1424.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091424>
- Douroumis, D. (2007). Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *4*(4), 417–426.
<https://doi.org/10.1517/17425247.4.4.417>
- Else, K., Keiser, J., Holland, C., Grecis, R., Sattelle, D., Fujiwara, R., Bueno, L., Asaolu, S., Sowemino, O., & Cooper, P. (2020). Whipworm and roundworm infections. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1), 43.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0182-0>
- Eslahi, A. V., Olfatifar, M., Zaki, L., Pirestani, M., Sotoodeh, S., Farahvash, M. A., Maleki, A., & Badri, M. (2023). The worldwide prevalence of intestinal helminthic parasites among food handlers: A systematic review and meta-analysis. *Food Control*, *148*, 109658.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109658>
- Esposito, T., Mencherini, T., Del Gaudio, P., Auriemma, G., Franceschelli, S., Picerno, P., Aquino, R. P., & Sansone, F. (2020). Design and Development of Spray-Dried Microsystems to Improve Technological and Functional Properties of Bioactive Compounds from Hazelnut Shells. *Molecules*, *25*(6), 1273.
<https://doi.org/10.3390/molecules25061273>
- Fayed, M. H., Mahrous, G. M., Ibrahim, M. A., & Sakr, A. (2013). Influence of Carbopol 71G-NF on the release of dextromethorphan hydrobromide from extended-release matrix tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*, *18*(5), 971–981. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.586037>
- Franco, P., & De Marco, I. (2020). Eudragit: A Novel Carrier for Controlled Drug Delivery in Supercritical Antisolvent Coprecipitation. *Polymers*, *12*(1), 234.
<https://doi.org/10.3390/polym12010234>
- Friesen, D. T., Shanker, R., Crew, M., Smithey, D. T., Curatolo, W. J., & Nightingale, J. A. S. (2008). Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An Overview. *Molecular Pharmaceutics*, *5*(6), 1003–1019. <https://doi.org/10.1021/mp8000793>

- Goldschmidt, P. (2020). *La gente y los microbios: seres invisibles con los que convivimos y nos enferman* (1ª edición). Sb editorial.
- Gupta, S., Kesarla, R., & Omri, A. (2013). Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems. *ISRN Pharmaceutics*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/848043>
- Hao, S., Wang, B., Wang, Y., Zhu, L., Wang, B., & Guo, T. (2013). Preparation of Eudragit L 100-55 enteric nanoparticles by a novel emulsion diffusion method. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 108, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.02.036>
- Helbling, I. M., Busatto, C. A., Karp, F., Islan, G. A., Estenoz, D. A., & Luna, J. A. (2020). An analysis of the microencapsulation of ceftiofur in chitosan particles using the spray drying technology. *Carbohydrate Polymers*, 234, 115922. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115922>
- Holland, C., Sepidarkish, M., Deslyper, G., Abdollahi, A., Valizadeh, S., Mollalo, A., Mahjour, S., Ghodsian, S., Ardekani, A., Behniafar, H., Gasser, R. B., & Rostami, A. (2022). Global prevalence of *Ascaris* infection in humans (2010–2021): a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 11(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01038-z>
- Ji, Y., Lemberg, M., Prudic, A., Paus, R., & Sadowski, G. (2017). Modeling and analysis of dissolution of paracetamol/Eudragit® formulations. *Chemical Engineering Research and Design*, 121, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2017.03.007>
- Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., Fauci, A., Longo, D., & Loscalzo, J. (2016). *Harrison: Principios de Medicina Interna* (19ª edición, Vol. 1, pp. 1409–1410). McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Kothakota, A., Kumar, A., Kumar, M., Juvvi, P., Rao, S., & Kautkar, S. (2014). Characteristics of spray dried dahi powder with maltodextrin as an adjunct. *International Journal of Agriculture, Environment and Biotechnology*, 7(4), 849. <https://doi.org/10.5958/2230-732X.2014.01396.5>

- Lam, P., & Gambari, R. (2014). Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. *Journal of Controlled Release*, 178, 25–45. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.028>
- Lanyi, F. J., Wenzke, N., Kaschta, J., & Schubert, D. W. (2020). On the Determination of the Enthalpy of Fusion of α -Crystalline Isotactic Polypropylene Using Differential Scanning Calorimetry, X-Ray Diffraction, and Fourier-Transform Infrared Spectroscopy: An Old Story Revisited. *Advanced Engineering Materials*, 22(9), 1900796. <https://doi.org/10.1002/adem.201900796>
- Lary, S., & Clem, K. J. (2013). Helminths, Bedbugs, Scabies, and Lice Infections. In *Emergency Medicine* (pp. 1491-1504.e1). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-3548-2.00177-4>
- Lengyel, M., Kállai-Szabó, N., Antal, V., Laki, A. J., & Antal, I. (2019). Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 20. <https://doi.org/10.3390/scipharm87030020>
- López, O., & Rodríguez, O. (2016). *Evaluación de polímeros Eudragit en la microencapsulación de Diclofenaco de sodio (DCS) mediante secado por aspersión*. Universidad Técnica de Ambato.
- Maghraby, G., Elzayat, E., & Alanazi, F. (2014). Investigation of in situ gelling alginate formulations as a sustained release vehicle for co-precipitates of dextromethrophan and Eudragit S 100. *Acta Pharmaceutica*, 64(1), 29–44. <https://doi.org/10.2478/acph-2014-0002>
- Martin, R. J., & Geary, T. G. (2016). Pharmacology of Pyrantel. In *Pyrantel Parasiticide Therapy in Humans and Domestic Animals* (pp. 21–45). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801449-3.00013-2>
- McCarthy, J. S., & Moore, T. A. (2015). Drugs for Helminths. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (pp. 519-527.e3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00042-4>

- Mellor, J. D., & Bell, G. A. (2003). FREEZE-DRYING | The Basic Process. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (pp. 2697–2701). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/00519-8>
- Mendoza, E., Mendoza, M., Mendoza, I., Mendoza, E., & Gálvez, M. (2020). *Farmacología en la Práctica Médica*. Enrique Mendoza Sierra.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2016). *Microbiología Médica* (8ª edición, pp. 751–752). Elsevier España, S.L.U.
- National Center for Biotechnology Information. (2023, July 15). *Pyrantel Pamoate*. PubChem Compound Summary for CID 5281033.
- Neikov, O. D. (2019). Processing of Powders and Processing Equipment. In *Handbook of Non-Ferrous Metal Powders* (pp. 403–455). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100543-9.00014-2>
- Neuwirth, M., Kappes, S. K., Hartig, M. U., & Wagner, K. G. (2023). Amorphous Solid Dispersions Layered onto Pellets—An Alternative to Spray Drying? *Pharmaceutics*, *15*(3), 764. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030764>
- Nikam, A., Sahoo, P. R., Musale, S., Pagar, R. R., Paiva-Santos, A. C., & Giram, P. S. (2023). A Systematic Overview of Eudragit® Based Copolymer for Smart Healthcare. *Pharmaceutics*, *15*(2), 587. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020587>
- Niño-Vásquez, I. A., Muñoz-Márquez, D., Ascacio-Valdés, J. A., Contreras-Esquivel, J. C., Aguilar, C. N., Rodríguez-Herrera, R., & Flores-Gallegos, A. C. (2022). Co-microencapsulation: a promising multi-approach technique for enhancement of functional properties. *Bioengineered*, *13*(3), 5168–5189. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2037363>
- Patel, B. B., Patel, J. K., Chakraborty, S., & Shukla, D. (2015). Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *23*(4), 352–365. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.013>

- Patra, Ch. N., Priya, R., Swain, S., Kumar Jena, G., Panigrahi, K. C., & Ghose, D. (2017). Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>
- Piantavini, M. S., Pontes, F. L. D., Weiss, L. X., Sena, M. M., & Pontarolo, R. (2015). Comparison between Ultraviolet and Infrared Spectroscopies for the Simultaneous Multivariate Determination of Pyrantel and Praziquantel. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150107>
- Prieto-Pérez, L., Pérez-Tanoira, R., Cabello-Úbeda, A., Petkova-Saiz, E., & Górgolas-Hernández-Mora, M. (2016). Geohelminths. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(6), 384–389. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.002>
- Ramírez, A., Veloza, A., Navarrete, A., Rubio, C., Vargas, C., Ortíz, C., Bernal, D., Achury, D., Acevedo, F., Alvarado, H., Gómez, J., Gutiérrez, J., Díaz, J., Buitrago, L., Achury, L., Aponte, L., Ayala, L., Montaña, L., Arroyave, M., ... Escobar, Y. (2012). *Fundamentos enfermeros en el proceso de administración de medicamentos* (1ª edición). Editorial Pontificia Universidad Javeriana.
- Ramírez, M. (2017). *Propiedades funcionales de hoy*. OmniaScience. <https://doi.org/10.3926/oms.361>
- Ryan, E. T. (2018). Antiparasitic Agents. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (pp. 1567-1587.e2). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00296-6>
- Sabarez, H. (2022). Driers and Powder Packaging. In *Encyclopedia of Dairy Sciences* (pp. 253–281). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00247-6>
- Saha, T., Sinha, S., Harfoot, R., Quiñones-Mateu, M. E., & Das, S. C. (2022). Manipulation of Spray-Drying Conditions to Develop an Inhalable Ivermectin Dry Powder. *Pharmaceutics*, 14(7), 1432. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071432>

- Saikia, B., Seidel-Morgenstern, A., & Lorenz, H. (2021). Role of Mechanochemistry in Solid Form Selection and Identification of the Drug Praziquantel. *Crystal Growth & Design*, 21(10), 5854–5861. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00736>
- Saout, C., Quéré, C., Donval, A., Paulet, Y.-M., & Samain, J.-F. (1999). An experimental study of the combined effects of temperature and photoperiod on reproductive physiology of *Pecten maximus* from the Bay of Brest (France). *Aquaculture*, 172(3–4), 301–314. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(98\)00406-2](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(98)00406-2)
- Shepard, K. B., Adam, M. S., Morgen, M. M., Mudie, D. M., Regan, D. T., Baumann, J. M., & Vodak, D. T. (2020). Impact of process parameters on particle morphology and filament formation in spray dried Eudragit L100 polymer. *Powder Technology*, 362, 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.12.013>
- Sosnik, A., & Seremeta, K. P. (2015). Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in Colloid and Interface Science*, 223, 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.05.003>
- Su, W., Gao, L., Wang, L., & Zhi, H. (2021). Calibration of differential scanning calorimeter (DSC) for thermal properties analysis of phase change material. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 143(4), 2995–3002. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09470-9>
- Szczap, J. P., & Jacobs, I. C. (2023). Atomization and spray drying processes. In *Microencapsulation in the Food Industry* (pp. 59–71). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821683-5.00017-0>
- Thakral, S., Thakral, N. K., & Majumdar, D. K. (2013). Eudragit®: a technology evaluation. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(1), 131–149. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.736962>
- Tudja, P., Khan, M., Mestrovic, E., Horvat, M., & Golja, P. (2001). Thermal Behaviour of Diclofenac Sodium: Decomposition and Melting Characteristics. *Chemical*

and Pharmaceutical Bulletin, 49(10), 1245–1250.
<https://doi.org/10.1248/cpb.49.1245>

- Tyagi, V., Kaushik, S., Tyagi, S., & Akiyama, T. (2011). Development of phase change materials based microencapsulated technology for buildings: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 15(2), 1373–1391. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2010.10.006>
- Umar, H., Idris, M., Kavaz, D., Ghali, U. M., Usman, A. G., & Rizaner, N. (2022). Nanoencapsulation of nutraceuticals and dietary supplements for effective delivery. In *Applications of Nanotechnology in Drug Discovery and Delivery* (pp. 27–44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824408-1.00001-6>
- Vesga, O., Vélez, L., Leiderman, E., & Restrepo, A. (2015). *Enfermedades Infecciosas de Homo Sapiens* (1ª edición). Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB.
- Vlachou, M., Kikionis, S., Siamidi, A., Kyriakou, S., Tsotinis, A., Ioannou, E., & Roussis, V. (2019). Development and Characterization of Eudragit®-Based Electrospun Nanofibrous Mats and Their Formulation into Nanofiber Tablets for the Modified Release of Furosemide. *Pharmaceutics*, 11(9), 480. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090480>
- Weatherhead, J. E., & Hotez, P. J. (2023). Classification of Parasites. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (pp. 1322-1324.e1). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75608-2.00256-1>
- Zaph, C., & Artis, D. (2015). Parasitic Infection of the Mucosal Surfaces. In *Mucosal Immunology* (pp. 1023–1035). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415847-4.00054-9>

ANEXOS

Anexo A. Análisis estadístico ANOVA

Tabla 3. Análisis de varianza del efecto del tipo de polímero Eudragit® sobre el Rendimiento.

Fuente	Suma de Cuadrados	GL	Cuadrado Medio	Valor F	Valor p
Entre grupos	4052.55	2	2026.28	485.06	<0.0001
Intra Grupos	100.258	24	4.17742		
Total (Corr.)	4152.81	26			

Tabla 4. Prueba de múltiples rangos por método de Diferencia Mínima Significativa (LSD, por sus siglas en inglés) de Fisher para el Rendimiento por tipo de polímero Eudragit®.

Nivel (Polímero)	Casos	Media	Grupos Homogéneos	Contraste	Diferencia
L-100-55	9	29.34	X	L-100 – L-100-55	25.50*
L-100	9	54.85	X	S-100 – L-100	0,94
S-100	9	55.79	X	S-100 – L-100-55	26.45*

Nota. El asterisco (*) indica la existencia de diferencia mínima significativa con respecto al contraste elegido.

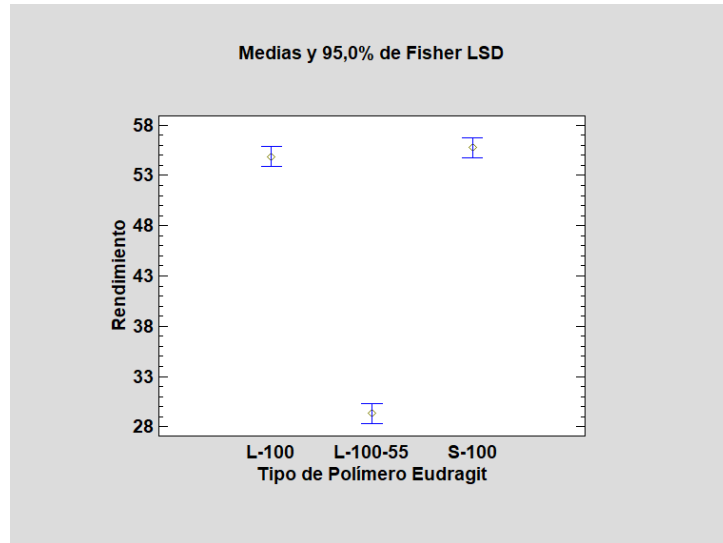


Figura 11. Gráfico de medias y Diferencia Mínima Significativa (LSD, por sus siglas en inglés) a confianza de 95%.

Anexo B. Datos adicionales de los termogramas obtenidos mediante calorimetría diferencial de barrido

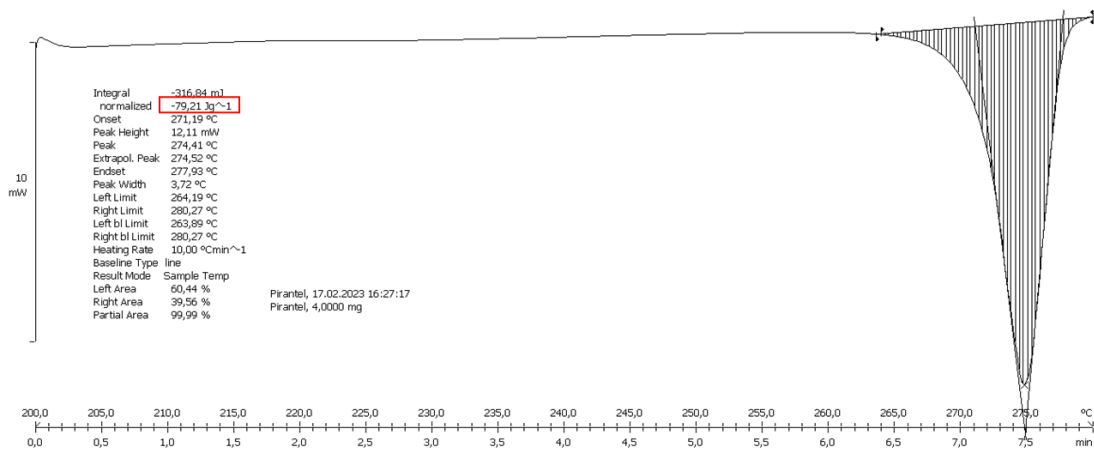


Figura 12. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC del Pamoato de Pirantel.

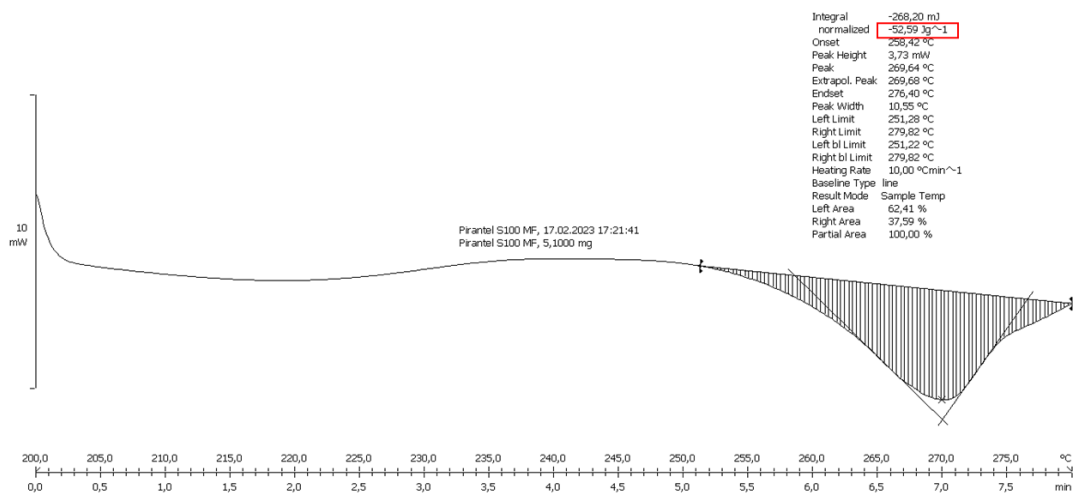


Figura 13. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC de la mezcla física fármaco:polímero realizada en base a Eudragit® S-100.

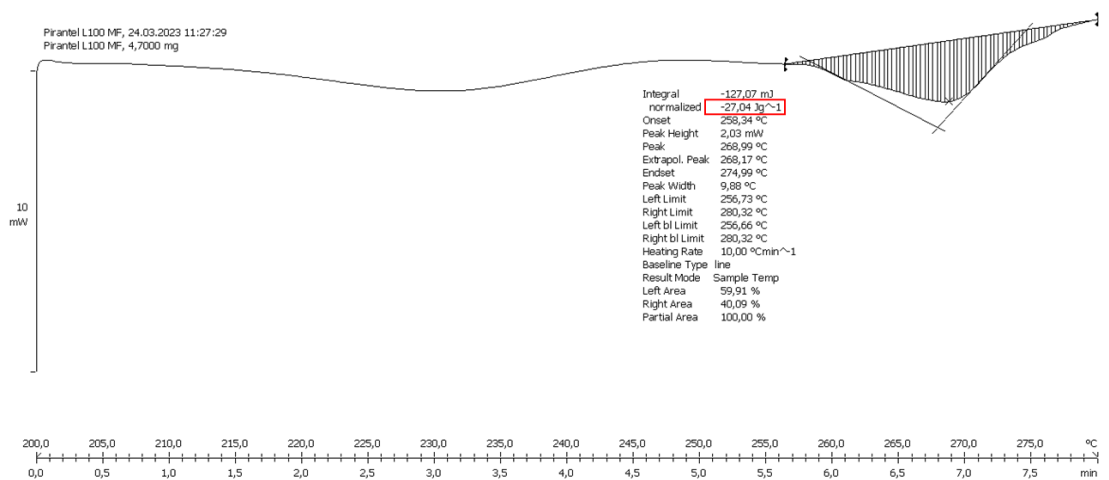


Figura 14. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC de la mezcla física fármaco:polímero realizada en base a Eudragit® L-100.

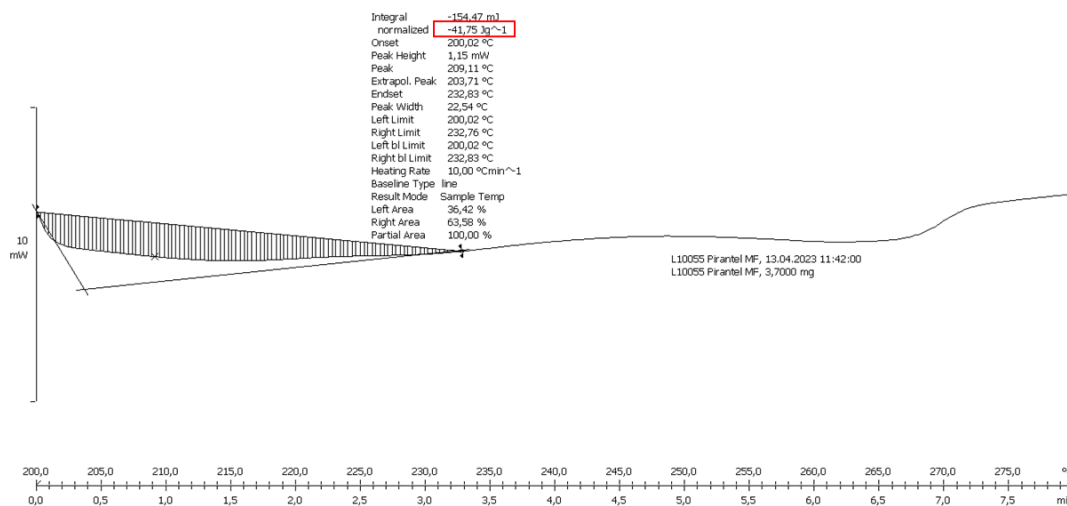


Figura 15. Área normalizada bajo la curva del termograma DSC de la mezcla física fármaco:polímero realizada en base a Eudragit® L-100-55.

Tabla 5. Datos de Cristalinidad y Eficiencia de las mezclas físicas fármaco:polímero.

Polímero	Calor de fusión	Calor de fusión	Cristalinidad (%)	Eficiencia (%)
	de Mezcla Física (J/g)	de fármaco (J/g)		
E. S-100	-52.59	-79.21	66.39	33.61
E. L-100	-27.04	-79.21	34.14	65.86
E. L-100-55	-	-79.21	-	-

Anexo C. Datos adicionales del análisis de microscopía electrónica de barrido

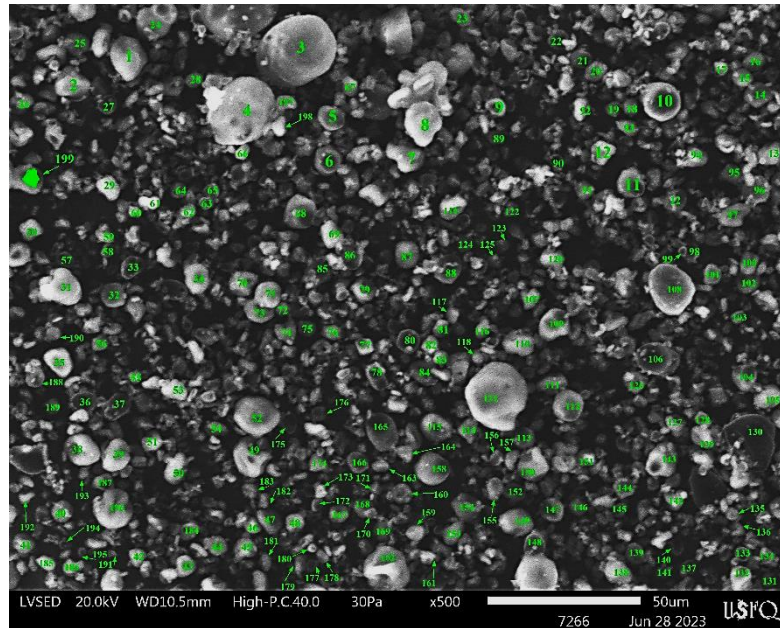


Figura 16. *Conteo de 199 microesferas Eudragit® S-100 (25:75), a resolución de 500x (50 µm), tomadas en cuenta para el análisis del diámetro teórico, mediante software “ImageJ”.*

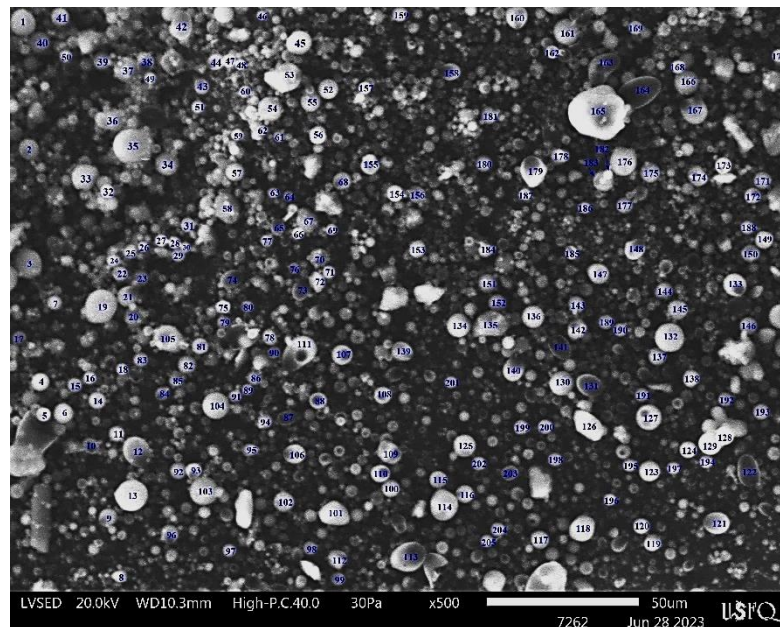


Figura 17. *Conteo de 205 microesferas Eudragit® L-100 (30:70), a resolución de 500x (50 µm), tomadas en cuenta para el análisis del diámetro teórico, mediante software “ImageJ”.*

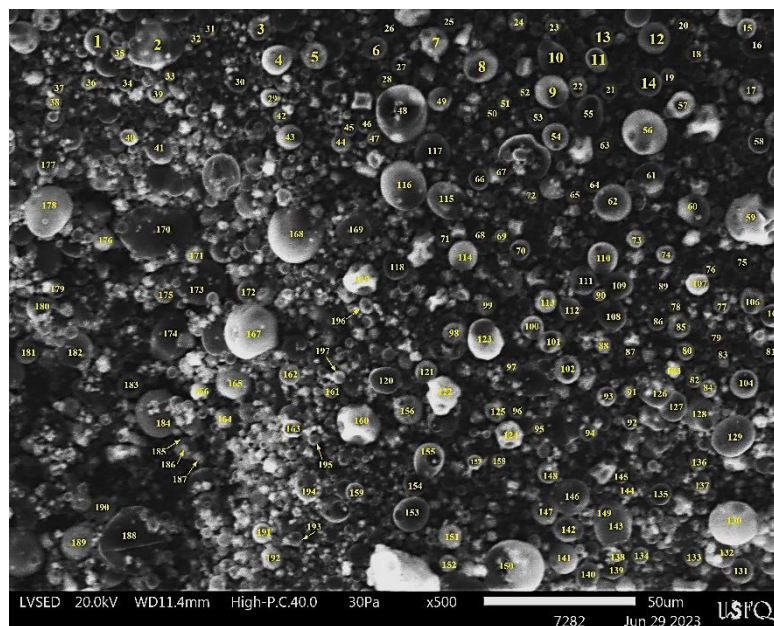


Figura 18. *Conteo de 197 microesferas Eudragit[®] L-100-55 (20:80), a resolución de 500x (50 µm), tomadas en cuenta para el análisis del diámetro teórico, mediante software “ImageJ”.*

Tabla 6. *Datos de diámetros teóricos calculados para las muestras de microesferas sometidas a SEM a resolución de 500x (50 µm).*

Muestra de microesferas	No. Datos analizados	Media (µm)	Desviación Estándar (µm)	Punto mínimo (µm)	Punto máximo (µm)
Eudragit [®] S-100 (25:75)	199	7.24	3.14	2.86	24.47
Eudragit [®] L-100 (30:70)	205	6.22	2.05	3.13	18.51
Eudragit [®] L-100-55 (20:80)	197	8.37	3.56	3.08	21.43

Tabla 7. Datos del histograma y polígono de frecuencias realizado para la muestra de microesferas de Eudragit® S-100 (25:75) a resolución de 500x (50 µm).

No. Intervalo	Límite inferior	Límite superior	Marca de Clase (Xi)	Frecuencia Absoluta (fi)	Porcentaje (%)
1	2	4	3	11	5,53
2	4	6	5	68	34,17
3	6	8	7	65	32,66
4	8	10	9	28	14,07
5	10	12	11	15	7,54
6	12	14	13	5	2,51
7	14	16	15	3	1,51
8	16	18	17	0	0,00
9	18	20	19	1	0,50
10	20	22	21	1	0,50
11	22	25	23,5	2	1,01
Total				199	100

Tabla 8. Datos del histograma y polígono de frecuencias realizado para la muestra de microesferas de Eudragit® L-100 (30:70) a resolución de 500x (50 µm).

No. Intervalo	Límite inferior	Límite superior	Marca de Clase (Xi)	Frecuencia Absoluta (fi)	Porcentaje (%)
1	3	5	4	67	32,68
2	5	7	6	84	40,98
3	7	9	8	33	16,10
4	9	11	10	16	7,80
5	11	13	12	4	1,95
6	13	15	14	0	0,00
7	15	17	16	0	0,00
8	17	19	18	1	0,49
Total				205	100

Tabla 9. Datos del histograma y polígono de frecuencias realizado para la muestra de microesferas de Eudragit® L-100-55 (20:80) a resolución de 500x (50 μm).

No. Intervalo	Límite inferior	Límite superior	Marca de Clase (Xi)	Frecuencia Absoluta (fi)	Porcentaje (%)
1	3	5	4	24	12,18
2	5	7	6	59	29,95
3	7	9	8	51	25,89
4	9	11	10	26	13,20
5	11	13	12	19	9,64
6	13	15	14	3	1,52
7	15	17	16	6	3,05
8	17	19	18	5	2,54
9	19	22	20,5	4	2,03
Total				197	100