



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

**FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y
BIOTECNOLOGÍA**

CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA

Tema: Evaluación de la eficiencia de los polímeros Eudragit® en la microencapsulación de pamoato de praziquantel mediante secado por aspersión

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

Autora: Grace Johanna Bejarano Sánchez

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 Trabajo de Titulación bajo la modalidad de 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, 21, julio, 2023

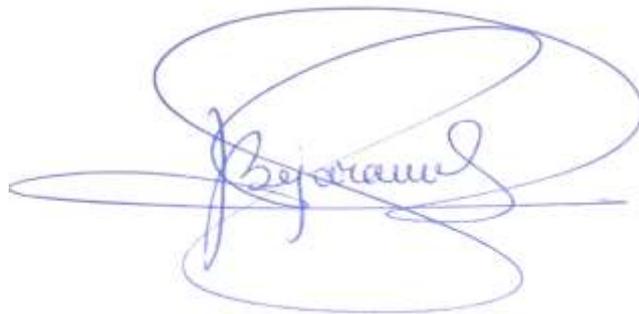
Ing. Orestes Darío López Hernández, PhD.

C.I. 1754784864

TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Grace Johanna Bejarano Sánchez manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo la obtención del título de Ingeniera Biotecnóloga, son absolutamente originales, como auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.



Grace Johanna Bejarano Sánchez

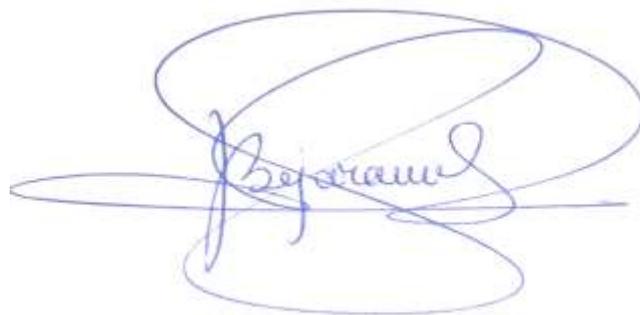
C.I. 1850021765

AUTORA

DERECHOS DE AUTOR

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

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



Grace Johanna Bejarano Sánchez

C.I. 1850021765

AUTORA

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos profesores 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

Dr. Santiago Casado Rojo

CI. 1759126954

Dra. Mirari Yosune Arancibia Soria

CI. 1802142461

Ambato, 04, agosto, 2023

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme dado la vida, fuerza y valentía para cruzar cada peldaño, no solo en la vida académica, sino también en la personal.

A mi padre, Iván Bejarano, que con sacrificios y esfuerzo ha logrado darme el apoyo necesario para salir adelante, a pesar todas las circunstancias.

*A mi querida madre, Georgina Sánchez, una gran mujer que me ha sabido comprender y con toda su paciencia, afecto y apoyo **incondicional** ha hecho esto posible.*

A mi mentor, Ing. Orestes López, PhD., quien entre momentos serios y de risas ha sabido nutrirme con conocimientos y lecciones de vida.

Al Ing. Mario García, PhD., Ing. Cristian Galarza, Msc. y Ing. Mario del Rosario, PhD. quienes han sabido apoyarme y guiarme en la construcción de este proyecto.

A la Facultad de Ciencias e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología y a todos sus docentes que han aportado a mi conocimiento.

A mis tías, Mercedes, María y Olga, unas mujeres increíbles que han estado al pie del cañón conmigo.

A mis primos Bryan y Francisco, que con cada chiste me ayudaba a relajarme un ratito. Y en especial a mi prima hermosa, mi hermana, Joselyn Lucero, quien se ha convertido en mi mejor amiga y confidente, te agradezco muchísimo y te quiero el doble.

A mis amigos Alex Caiza, Erick Sailema, Geovanna Carrera, José Velasteguí, Kevin Arguello, Rodrigo Núñez, que con su paciencia y cariño han estado en cada paso durante los últimos años. Un agradecimiento especial a mi mejor amigo José Carlos Buestán, que ha sido un apoyo fundamental para mi vida. A Taty Sánchez, quien se ha convertido en mi super amiguita que me ayuda a desestresarme y por sus buenos deseos y bendiciones.

Gracias infinitas a todos ustedes, sin sus diferentes muestras de cariño y apoyo esto no sería posible.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xii
RESUMEN EJECUTIVO	xiv
ABSTRACT	xv
CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO.....	1
1.1. Antecedentes investigativos.....	1
1.1.1. Justificación.....	1
1.1.2. Infecciones helmínticas	2
1.1.2.1. Transmisión	3
1.1.2.2. Infecciones en humanos y mascotas	4
1.1.2.3. Principales tratamientos.....	4
1.1.3. Pamoato de praziquantel	5
1.1.3.1. Generalidades.....	5
1.1.3.2. Principales formulaciones.....	6
1.1.4. Microencapsulación.....	7
1.1.4.1. Secado por aspersión	8
1.1.5. Polímeros Eudragit®	9
1.1.5.1. Generalidades.....	9

1.1.5.2. Tipos de Eudragit®	11
1.1.6. Pruebas de caracterización integral de microencapsulados.....	12
1.1.6.1. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR)	
12	
1.1.6.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	13
1.1.6.3. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	13
1.2. Objetivos.....	14
1.2.1. General	14
1.2.2. Específicos.....	14
CAPÍTULO II.- METODOLOGÍA	15
2.1. Materiales.....	15
2.1.1. Material de laboratorio	15
2.1.2. Reactivos	15
2.1.3. Equipos	16
2.2. Métodos	16
2.2.1. Microencapsulación mediante secado por aspersión.....	16
2.2.1.1. Cálculo de rendimiento de encapsulación	17
2.2.2. Eficiencia cualitativa de la microencapsulación por Espectroscopía	
Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR).....	17
2.2.3. Eficiencia cuantitativa de la microencapsulación por Calorimetría	
Diferencial de Barrido (DSC)	18
2.2.4. Caracterización morfológica de los microencapsulados de pamoato de	
praziquantel mediante Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	18
2.2.5. Análisis estadístico	19
2.2.5.1. Hipótesis	19
2.2.5.2. Variables	20
CAPÍTULO III.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21

3.1. Análisis y discusión	21
3.1.1. Microencapsulados obtenidos mediante secado por aspersión	21
3.1.2. Eficiencia cualitativa y cuantitativa de la microencapsulación mediante Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR) y Calorimetría diferencial de Barrido (DSC)	26
3.1.3. Caracterización morfológica de los microencapsulados de pamoato de praziquantel mediante Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	41
3.2. Verificación de la hipótesis.....	44
CAPÍTULO IV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
4.1.....Conclusiones	45
4.2.....Recomendaciones	46
MATERIALES DE REFERENCIA	47
Referencias Bibliográficas.....	47
Anexos.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características físico - químicas de los polímeros Eudragit®	10
Tabla 2. Materiales de laboratorio	15
Tabla 3. Reactivos de laboratorio.....	15
Tabla 4. Equipos de laboratorio	16
Tabla 5. Rendimiento de encapsulación en porcentaje (%) de los diferentes polímeros en sus distintas proporciones.....	22
Tabla 6. Eficiencia de microencapsulación para el polímero Eudragit® S-100	31
Tabla 7. Eficiencia de microencapsulación para el polímero Eudragit® L-100.....	36
Tabla 8. Eficiencia de microencapsulación para el polímero Eudragit® L-100-55...	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de los estereoisómeros (R)-PZQ y (S)-PZQ.....	6
Figura 2. Estructura química base de los polímeros Eudragit®	10
Figura 3. Polvos microencapsulados obtenidos mediante secado por aspersión	22
Figura 4. Gráficos de caja y bigotes para el rendimiento según los polímeros.....	24
Figura 5. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® S-100	27
Figura 6. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® S-100	29
Figura 7. Calorimetría Diferencial de Barrido para la evaluación cuantitativa del polímero Eudragit® S-100.....	30
Figura 8. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® L-100	33
Figura 9. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® L-100	34
Figura 10. Calorimetría Diferencial de Barrido para la evaluación cuantitativa del polímero Eudragit® L-100.....	35
Figura 11. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa el polímero Eudragit® L-100-55.....	37
Figura 12. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® L-100-55.....	38
Figura 13. Calorimetría Diferencial de Barrido para la evaluación cuantitativa del polímero Eudragit® L-100-55	39
Figura 14. Caracterización morfológica con SEM de los microencapsulados con el polímero L-100.....	41
Figura 15. Caracterización morfológica con SEM de los microencapsulados con el polímero S-100.....	42
Figura 16. Distribución del tamaño de las micropartículas	43

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Preparación de suspensiones de PZQ con Polímeros Eudragit®	58
Anexo A. 1. Pesaje de polímero Eudragit.....	58
Anexo A. 2. Dilución del polímero Eudragit® en agua destilada con NaOH.....	58
Anexo A. 3. Pesado del ingrediente farmacéutico activo (AFI) praziquantel (PZQ)	58
Anexo A. 4. Homogenización a alta velocidad	58
Anexo B. Proceso de microencapsulación en Mini Spray Drayer y obtención de polvos microencapsulados	59
Anexo B. 1. Inicio del proceso de secado por aspersión	59
Anexo B. 2. Obtención de polvos microencapsulados	59
Anexo B. 3. <i>Recolección de polvos microencapsulados</i>	59
Anexo B. 4. Pesado de viales de 10 mL de vidrio vacíos.....	59
Anexo B. 5. Recolección de polvos microencapsulados en viales	59
Anexo B. 6. Pesado de frascos de vidrio con polvos microencapsulados	59
Anexo C. Rendimiento en porcentaje de las réplicas de polvos microencapsulados con cada polímero y proporción	60
Anexo C. 1. Tabla ANOVA para los rendimientos obtenidos con el polímero S-100.....	61
Anexo C. 2. Tabla ANOVA para los rendimientos obtenidos con el polímero L-100.....	61
Anexo C. 3. Tabla ANOVA para los rendimientos obtenidos con el polímero L-100-55	62
Anexo D. Evaluación con Espectroscopía infrarroja por la transformada de Fourier (FT-IR)	62
Anexo D. 1. Inicio de la evaluación con FTIR-ATR.....	62
Anexo D. 2. Visualización de espectro de FT-IR.....	62
Anexo D. 3. Análisis de FT-IR para PZQ con etiquetas.....	62
Anexo D. 4. Análisis de FT-IR para el polímero Eudragit® S-100 con etiquetas.....	63
Anexo D. 5. Análisis FT-IR para el polímero Eudragit® L-100 con etiquetas	63
Anexo D. 6. Análisis FT-IR para el polímero Eudragit® L-100-55 con etiquetas.....	64
Anexo E. Evaluación con Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	64
Anexo E. 1. Pesado de muestra en el crisol.....	64
Anexo E. 2. Colocación del crisol en placa de orificio compactadora	64
Anexo E. 3. <i>Colocación de crisol con muestra en DSC</i>	64
Anexo E. 4. Evaluación de espectros de muestras.....	65

Anexo F. Evaluación con Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	65
Anexo F. 1. reparación de muestras de polvos microencapsulados	65
Anexo F. 2. Colocación de las muestras en el microscopio electrónico de barrido ..	65
Anexo F. 3. Distribución del tamaño de las micropartículas.....	66

RESUMEN EJECUTIVO

En la actualidad una de las principales causas de morbilidad son las infecciones helmínticas, para las cuales sus tratamientos incluyen antiparasitarios dirigidos tanto a humanos como animales. Dentro de estos se destaca el praziquantel como fármaco de primera línea, mismo que cuenta con algunas desventajas como su sabor desagradable y baja biodisponibilidad. Por lo que se han buscado estrategias que contribuyan en el enmascaramiento del sabor y protección del ingrediente farmacéutico activo. Con la finalidad de mejorar tanto la dosificación como administración del fármaco y disminuir la tasa de contagios.

Para esto se llevó a cabo la microencapsulación del praziquantel con ayuda de los polímeros Eudragit® como agente enmascarante, esto a partir del proceso de secado por aspersión de suspensiones formadas por diferentes proporciones fármaco – polímero. Adicionalmente se realizaron pruebas de caracterización para los diferentes microencapsulados aplicando pruebas tanto cualitativas como cuantitativas, como son la Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier, Calorimetría Diferencial de Barrido y Microscopía Electrónica de Barrido. Para estas se tomó como control negativo una mezcla física conformada tanto por el praziquantel como por el polímero.

Finalmente se obtuvieron polvos microencapsulados con diferentes rendimientos, mismos que fueron dependientes tanto del tipo de polímero como la proporción empleada. De las cuales se destacó el polímero L-100 en la proporción 20:80, ya que alcanzó un rendimiento promedio máximo del 39 por ciento. Así mismo, posterior a la evaluación mediante FTIR y DSC, se verificó que el polímero L-100 es el mejor agente encapsulante, seguido del polímero L-100-55 y S-100.

Palabras clave: Eficiencia de microencapsulación, secado por spray, antiparasitario, fármaco, microesferas

ABSTRACT

Helminthic infections are currently one of the leading causes of morbidity, and they can be treated with antiparasitics that are effective for both humans and animals. Praziquantel stands out among them as a first-line medication, but it has several disadvantages like a bad taste and limited absorption. As a result, methods for protecting the active pharmaceutical ingredient and masking the taste have been needed to minimize the incidence of infections and enhance the administration and measurement of the medication.

In order to do this, spray drying solutions made of various drug-polymer ratios were used to microencapsulate praziquantel with the use of Eudragit® polymers as a masking agent. The various microencapsulated products were also exposed to characterization testing using qualitative and quantitative techniques like Fourier Transform Infrared Spectroscopy, Differential Scanning Calorimetry, and Scanning Electron Microscopy. As a negative control for these tests, praziquantel and the polymer were combined physically to create the combination.

Finally, different yields of microencapsulated powders were produced; these yields varied according to the type of polymer and the ratio employed. Out of all of these, polymer L-100 in the 20:80 ratio stood out due to its maximum average yield of 39%. Additionally, it was determined by FTIR and DSC analysis that polymer L-100 is the best encapsulating agent, followed by polymer L-100-55 and polymer S-100.

Keywords: Microencapsulation efficiency, spray drying, antiparasitic, drug, microspheres

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes investigativos

1.1.1. Justificación

Las infecciones helmínticas son enfermedades parasitarias que están estrechamente ligadas a personas que se encuentran en situación de pobreza y desnutrición, al igual que aquellas que están en contacto con mascotas (**Peña et al., 2017**). Por lo general afecta a la población de zonas rurales cálidas y húmedas de la región costera y amazónica del Ecuador. Además, su alto índice de insalubridad y elevada densidad poblacional las ha convertido en sectores vulnerables a este tipo de infecciones (**Saltos, 2018**). De igual manera, el desconocimiento y la falta de recursos económicos para su tratamiento la ha categorizado como una de las principales causas de morbilidad (**Gonzalez et al., 2019**).

La transmisión de los parásitos helmintos puede darse por el contacto con suelos o aguas infestadas con huevecillos o larvas (**Chesney, 2021**). En Ecuador, ascáride (*Ascaris lumbricoides*) y tricocéfalo (*Trichuris trichiura*) son las especies que más afectan a la población (**Moncayo et al., 2018**). Así mismo, estos parásitos pueden atacar tanto a caninos como bovinos, ovinos, porcinos y aves de corral, causando bajas en el sector ganadero y avícola (**Kapoor et al., 2019; Saltos, 2018**). Por lo que se han desarrollado formulaciones farmacológicas como la ivermectina, pirantelo, praziquantel y niclosamida, con la finalidad de contrarrestar estas infecciones (**C. Rodríguez & Obrador, 2013**).

Sin embargo, a lo largo de los años se han presentado varias dificultades dentro del proceso de formulación de fármacos antihelmínticos, como la determinación de eficacia y tolerabilidad. Por lo que se realizaron pruebas con antimonio, lucantona, niridazol e hicantona, mismas que causaron efectos secundarios como mutaciones, toxicidad hepática e incluso cáncer. Para el año de 1969 Pfizer desarrollo la oxamniquina, cuyos efectos secundarios eran mínimos, pero su costo elevado. Lo cual llevó a la producción de Praziquantel, por Bayer AG y Merck KGaA, para suplantar a estos fármacos (**LoVerde, 2019; Patel et al., 2018**).

El praziquantel es un agente con elevado nivel lipofílico, lo cual le otorga una baja solubilidad acuosa y elevada permeabilidad, colocándolo como un fármaco de Clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Debido a estas características, la producción de una forma farmacéutica ideal se encuentra limitada, presentando únicamente simples formulaciones sólidas de administración oral. Mismas que, a pesar de ser superiores a las formulaciones líquidas en términos de sabor y estabilidad tanto física como química y microbiológica, no alcanzan las expectativas requeridas por el mercado (**Münster et al., 2017**).

Además, el praziquantel presenta una baja biodisponibilidad con respecto al metabolismo en el hígado, generando una rápida excreción e impidiendo alcanzar el efecto terapéutico esperado. Lo cual conlleva a ingerir dosis repetidas durante largos periodos, causando mareos, cansancio y náuseas (**Sun et al., 2019**). Así mismo, se conoce que su sabor es bastante desagradable para el consumo humano o animal. Por lo que se ha optado por desarrollar mecanismos que permitan una mejora en los procesos de enmascaramiento del sabor y biodisponibilidad con ayuda de polímeros resistentes al pH (**Münster et al., 2017**).

En consecuencia, el desarrollo de técnicas como la microencapsulación a partir del secado por aspersion son fundamentales para mejorar las formulaciones farmacológicas tanto para humanos como animales (**Münster et al., 2017**). Y la evaluación de estos es primordial para que sean considerados aptos dentro del campo industrial farmacéutico. Por lo tanto, se recomienda utilizar diferentes pruebas de caracterización, dentro de las que destacan la Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) (**Zárate et al., 2021**).

1.1.2. Infecciones helmínticas

Estas infecciones son enfermedades parasitarias causadas por algunas especies de helmintos (**Paolini et al., 2018**), los cuales son parásitos muy parecidos a los gusanos

y se clasifican según su forma exterior y órgano huésped. Dentro de estos constan trematodos, tenias (cestodos) y gusanos redondos (nematodos). Los trematodos tienen forma de hoja y generalmente habitan los pulmones; las tenias cuentan con una estructura alargada y segmentada y se alojan en la luz intestinal, y los nematodos son gusanos redondos (adultos) y cilíndricos (larvarios) que habitan sitios intratestinales y extratestinales (**Castro, 1996**).

1.1.2.1. Transmisión

Los helmintos se caracterizan por causar extensas y prevalentes infecciones en humanos, especialmente en aquellos que están en sumo contacto con animales, debido a que su transmisión puede darse por la ingesta de alimentos o aguas contaminadas. Situaciones que ocurren en áreas tanto urbanas como rurales que cuentan con bajos niveles económicos y de saneamiento. En tal sentido, a lo largo de los años se ha mantenido una transmisión continua, misma que tiende a clasificarse en directa e indirecta, dependiendo del tipo de contacto que se mantenga con las personas o animales infectados (**Betson et al., 2020**).

La transmisión directa se da por el consumo de cualquier tipo de carne contaminada, por ejemplo, al ingerir carne de pez infestada con *Tenia solium*. Por otro lado, la transmisión indirecta ocurre cuando los huevecillos de las especies helmínticas son expulsados en las heces de los animales y estas se dispersan en el ambiente, dónde mantienen contacto con los humanos. Como es el caso de *A. lumbricoides*, misma que se encuentra en las heces de los perros y tienen la capacidad de penetrar la piel de las personas (**Betson et al., 2020**).

A su vez, uno de los principales métodos de transmisión es el contacto con suelos infestados con huevecillos, mismo que son provenientes de las heces de animales o personas infectadas. Desarrollando el término “Helmintos transmitidos por suelo”, dónde generalmente habitan nematodos como *A. lumbricoides* y *T. trichuira*, además anquilostomas como *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* (**Hernández et**

al., 2018). Las cuales son responsables de generar cerca de mil millones de infecciones de personas en el mundo (**Betson et al., 2020**).

1.1.2.2. Infecciones en humanos y mascotas

Las infecciones transmitidas de mascotas hacia humanos es una de las problemáticas mundiales que se ha venido acrecentando a lo largo de los años (**Peña et al., 2017**). Ya que tanto perros como gatos, al ser las mascotas preferidas por los humanos, se han convertido en la principal fuente de almacenamiento y distribución de especies parasitarias zoonóticas helmínticas (**La Torre et al., 2018**). Dentro de estas las que permiten niveles altos de transmisión son ascáridos, tricuridos y larvas de tercer estadio de anquilostómidos (**Hernández et al., 2018**).

En el caso de los canes las especies que más sobresalen son *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis* y *Trichuris vulpis*. Estas tienden a causar fuertes afecciones en su tracto gastrointestinal, produciendo excreciones contaminadas con huevecillos y haciendo más sencilla la infección de las personas. Motivo por el cual se ha considerado que la población infantil es la más vulnerable, ya que están en mayor contacto con las mascotas y no mantienen las condiciones sanitarias necesarias, ni cuentan con un sistema inmunológico maduro (**Peña et al., 2017**).

1.1.2.3. Principales tratamientos

Los fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones helmínticas se clasifican en vermícidias y vermífugos. Por su lado, los vermícidias tienen la capacidad de matar a los gusanos; mientras que los vermífugos permiten únicamente su expulsión. En este contexto, los antihelmínticos cuentan con un amplio índice terapéutico que dirige su toxicidad frente al parásito, tomando en cuenta que estos tienden a dividirse según su estructura química y la clase de parásitos sobre los que actúan (**Campbell & Soman, 2022**).

Los tratamientos que generalmente se aplican tienen una clasificación dependiendo del grupo helmíntico, es decir, se pueden usar fármacos anticestodos, antinematodos y antitrepatodos. Dentro de los anticestodos se incluyen niclosamida, praziquantel y albenazol para especies como *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum* y *T. solium*. Para contrarrestar trematodos el praziquantel es la primera opción; sin embargo, se puede utilizar oxamniquina, metrifonato y bitionol. Finalmente, para combatir las infecciones causadas por nematodos se recomienda utilizar dietilcarbamazina e ivermectina (Campbell & Soman, 2022).

1.1.3. Pamoato de praziquantel

1.1.3.1. Generalidades

El praziquantel (PZQ) es un producto patentado por Merck y Bayer en Alemania y Estados Unidos en los años de 1973 y 1977, respectivamente. Se trata de un derivado tetracíclico de tetrahidroisoquinolina dirigido, en un inicio, contra las infecciones causadas por cestodos y trematodos (Park & Marchant, 2020). Sin embargo, a lo largo de los años también se ha evidenciado un efecto terapéutico contra nematodos (Campbell & Soman, 2022). Lo cual le ha colocado como el fármaco de primera línea para contrarrestar estas infecciones en animales (Park & Marchant, 2020).

El PZQ está compuesto por un núcleo de pirazina e isoquinolina y un radical ciclohexil-carbonilo ((RS)-2-(ciclohexanocarbonil)-3,6,7,11b-tetrahidro-1H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona) que cuenta con dos estereoisómeros (R)-PZQ y (S)-PZQ en la posición 11b (Figura 1). De estos el eutómero (R)-PZQ es biológicamente activo, mientras que el distómero (S)-PZQ es menos activo; pero eso no indica que sea completamente inactivo (Park & Marchant, 2020). Esta característica le permite actuar desregulando la homeostasis de calcio en las distintas especies de cestodos y tenias (Timson, 2020). Interrumpiendo el transporte de iones y aumentando la permeabilidad de la membrana celular de calcio de estos.

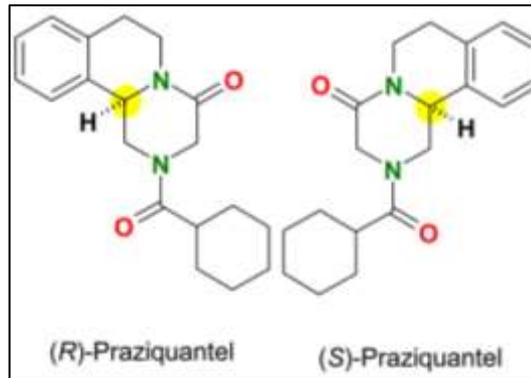


Figura 1. Estructura química de los estereoisómeros (R)-PZQ y (S)-PZQ

Fuente: (Meyer et al., 2009)

A pesar de los elevados niveles de seguridad y eficacia del praziquantel, este cuenta con algunos inconvenientes (Nuno et al., 2020). Dentro de los que sobresalen el sabor desagradable, baja solubilidad en agua, metabolismo rápido y baja biodisponibilidad, lo cual impide que se desarrolle el efecto terapéutico esperado. Provocando que las poblaciones tanto humanas como animales tiendan al consumo excesivo del mismo, llevando a la mutación de algunos parásitos y, por ende, generando resistencia (Qadeer et al., 2022).

1.1.3.2. Principales formulaciones

El metabolismo del PZQ que ocurre en el hígado es sumamente rápido, lo cual promueve la formación de una molécula menos eficaz que requiere una administración en mayores dosis. En este contexto se han buscado mejores alternativas que permitan la protección del principio activo hasta llegar a su sitio de liberación y permita un nivel óptimo de biodisponibilidad y absorción (Qadeer et al., 2022). Razón por la cual las nuevas formulaciones han estado captando un amplio campo dentro de la industria farmacéutica contrarrestando las infecciones helmínticas (Paulino et al., 2022).

En el mercado se encuentran disponibles varias formulaciones en formas farmacéuticas sólidas y líquidas, dentro de las que sobresalen comprimidos y suspensiones orales, respectivamente. Por ejemplo, albendazol + praziquantel por

PROQUIVET S.A.S es una suspensión oral que contiene 150 mL de albendazol micronizado, 50 mg de PZQ y 1 mL de excipientes (**PROQUIVET S.A.S., 2023**). Otra suspensión oral es PRALEN GOCCE por Teknofarma S.r.l., la cual está compuesta por 12 g de mebendazol micronizado y 1 g de PZQ microencapsulado. Uno de los comprimidos más distribuidos en el mercado farmacéutico veterinario es PRALEN MAXI por Teknofarma S.r.l. y está compuesto por 480 mg de mebendazol micronizado y 40 mg de PZQ microencapsulado (**Teknofarma, 2023**).

De este modo se muestra que las nuevas tecnologías nacen con la finalidad de mejorar el diseño, fabricación y aplicación de varios materiales que permitan optimizar las dosis de PZQ. Y, una de las que más se ha venido implementando es la nano y micro encapsulación, mismas que garantizan que la cantidad ideal del ingrediente farmacéutico activo (IFA) ingrese en el cuerpo y permanezca en el periodo de tiempo adecuado que le permita desarrollar un excelente efecto terapéutico (**Qadeer et al., 2022**).

1.1.4. Microencapsulación

La microencapsulación o recubrimiento de compuestos es uno de los procesos mediante el cual sólidos, líquidos e incluso gases son encapsulados con diferentes tipos de materiales en micropartículas de entre 3 a 800 μm . Para finales de 1950 este método se empezó a implementar dentro de la industria farmacéutica para la producción de medicinas. Por ellos ha tomado gran relevancia dentro de este sector debido a las ventajas que le aporta, como la protección del IFA de factores externos como humedad, luz y oxígeno; además del enmascaramiento de sabores, colores y olores desagradables, principalmente (**Brignone et al., 2021**).

De igual manera permite el control de la liberación del IFA, mejorando la dosificación, y modificando las formas farmacéuticas y vías de administración (**Zárate et al., 2021**). Así también evita que surjan efectos adversos en los consumidores, uno de los más comunes, la irritación gástrica. Con el transcurso del tiempo se han venido

desarrollando nuevas tecnologías de microencapsulación dependientes tanto del tipo de material de recubrimiento como del principio activo **(Brignone et al., 2021)**.

Para la selección del método de microencapsulación se debe tomar en cuenta las características fisicoquímicas del IFA, la forma farmacéutica que se espera obtener y su vía de administración. Así mismo, se considera primordial conocer las propiedades del material de recubrimiento, como resistencia, flexibilidad, impermeabilidad y estabilidad. Además de características enlazadas con la producción, como costos de inversión e impacto ambiental. Dichos aspectos han permitido clasificar a la microencapsulación en métodos químicos, fisicoquímicos y físico-mecánicos **(Brignone et al., 2021)**.

Dentro de los métodos químicos se encuentra la polimerización interfacial, *in situ* y marcial; en los métodos fisicoquímicos resaltan la coacervación o separación de fases, gelificación iónica y microencapsulación asistida por fluidos supercríticos; y en los métodos físico – mecánicos están la extracción – evaporación de solvente, secado por aspersión y congelación, suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido y revestimiento en paila **(Brignone et al., 2021)**. Estos procedimientos permiten la preparación de microcápsulas o microesferas, mismas que se diferencian por la forma en la que se encuentra el IFA. En las microcápsulas se recubre al IFA, mientras que las microesferas el IFA está inmerso en su cuerpo **(Zárate et al., 2021)**.

1.1.4.1.Secado por aspersión

El secado por aspersión es una de las tecnologías de microencapsulación del tipo físico – mecánico empleada para la protección de los IFA. Además, es considerada una de las técnicas más económicas y sencillas, lo cual beneficia su paso a escalas industriales. Se fundamenta en la alimentación a una cámara o torre de secado con un IFA y un agente encapsulante en forma de emulsión o suspensión, que al ponerse en contacto con la corriente de aire caliente forma micropartículas libres de poros que salen directamente a un colector **(Rios & Gil, 2021)**.

Su sencillo funcionamiento le permite actuar como un módulo de protección de los IFA, mejorando su vida útil y aumentando tanto la biodisponibilidad como estabilidad. Por otro lado, es necesario tomar en cuenta la naturaleza del material nuclear y las condiciones de operación, ya que determinan el tamaño de los microencapsulados. Los cuales llegan a alcanzar medidas de 5 a 5000 μm , con materiales sólidos o líquidos (**Choudhury et al., 2021**). Además, los excipientes resistentes ayudan a la construcción de una barrera física alrededor del IFA y permitan una dispersión molecular que facilite el proceso de absorción del fármaco (**Bochmann et al., 2019**).

De este modo, la microencapsulación del PZQ a partir de este método es sumamente aplicable, debido a las necesidades que este conlleva y su naturaleza sólida (**Rios & Gil, 2021**). Ya que, a partir de una suspensión que alimenta la cámara de secado se obtienen microencapsulados de alrededor de 1 a 10 μm , dependiendo de las condiciones de secado (**Münster et al., 2017**). Además, los diferentes materiales de recubrimiento caracterizan a estos como microcápsulas o microesferas. Dentro de estos se pueden encontrar a varios tipos de polímeros naturales como quitosano, alginato, goma arábiga, maltodextrina, entre otros (**Zárate et al., 2021**). Y otros polímeros sintéticos derivados de acrílicos y poliésteres (**Brignone et al., 2021**).

1.1.5. Polímeros Eudragit®

1.1.5.1. Generalidades

Los polímeros Eudragit® son polimetacrilatos (**J. Dos Santos et al., 2021**) que se obtienen a partir de la polimerización de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, cuya estructura química es bastante similar entre ellas (**Kumari et al., 2019**). En la Figura 2 se puede observar la estructura química básica de estos polímeros, donde se muestran los sustituyentes (R_n) que se pueden añadir en cada ramificación.

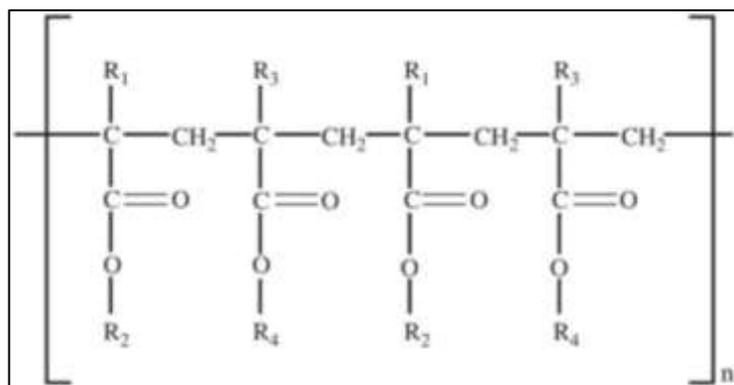


Figura 2. Estructura química base de los polímeros Eudragit®

Fuente. (EVONIK, 2022)

La estructura química de los polímeros Eudragit® se basa en la formación de una red de unidades funcionales que le otorgan un nivel alto de compatibilidad con disolventes orgánicos. Además, los sustituyentes que reemplazan a R_n permiten diferenciar a los polímeros entre sí (Jain et al., 2020). Lo cual le permiten ajustar el tipo de liberación del fármaco, siendo esta inmediata, retardada o sostenida según se desee en la formulación (Brignone et al., 2021).

En la Tabla 1 se describen los diferentes sustituyentes de los polímeros Eudragit del tipo S y L, además de la solubilidad que estos presentan y el sitio de liberación hacia donde van dirigidos. De igual manera se describe la disponibilidad en el mercado de los polímeros de interés, Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55.

Tabla 1. Características físico - químicas de los polímeros Eudragit®

Eudragit®	Sustituyentes	Solubilidad dependiente del pH	Sitio de liberación	Disponibilidad
S 100	$R_1, R_3 = CH_3$ $R_2 = H$	Por encima de pH 7	Íleon y colon	Polvo blanco con un ligero olor
L 100 55	$R_4 = CH_3$	Por encima de pH 5,5	Duodeno	característico

Eudragit®	Sustituyentes	Solubilidad dependiente del pH	Sitio de liberación	Disponibilidad
L 100	R ₁ , R ₃ = H, CH ₃ R ₂ = H R ₄ = CH ₃ , C ₂ H ₅	pH 6 - 7	Yeyuno	Polvo sólido con un ligero olor característico

Adaptada de Eudragit®: A versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3D printing processes in pharmaceuticals. Donde se muestra los radicales que varían en las estructuras de los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55. Además del sitio de liberación y la disponibilidad de los mismos. Por dos **Santos et al., 2021**, *Pharmaceutics*, 13(9).

Las características descritas anteriormente permiten adquirir algunas propiedades que los identifican, como su disponibilidad, lugar y velocidad de liberación (**Jain et al., 2020**). Cabe destacar que estos polímeros son dependientes del pH y por lo tanto son altamente solubles en un pH ácido y alcalino, dependiendo del tipo de polímero. Lo cual le ha sido de amplia ayuda a la industria farmacéutica desarrollando varios sistemas de administración de fármacos (**J. Dos Santos et al., 2021**).

1.1.5.2. Tipos de Eudragit®

Los polímeros Eudragit® se dividen en dos familias, los polimetacrilatos solubles donde se encuentran los Eudragit® L, S, FS y E; y los polimetacrilatos insolubles, donde están los Eudragit® RL y RS (**J. Dos Santos et al., 2021**). Estos últimos son permeables en fluidos digestivos de naturaleza insoluble, mientras que los polimetacrilatos solubles se liberan formando sales en los fluidos digestivos a niveles de pH determinados. Y una de sus principales ventajas es el enmascaramiento y resistencia gástrica, lo cual le permite al fármaco la capacidad de llegar a todas las secciones del tracto gastrointestinal (**Kumari et al., 2019**).

En este caso, el uso de los polímeros Eudragit® tanto solubles como insolubles en conjunto con el PZQ, actúan de manera conjunta para lograr un enmascaramiento del

sabor y contribuir en la protección del IFA tanto en la saliva como en los medios gástricos (Münster et al., 2017). Por su lado, los polímeros de interés, Eudragit® S y L, cuentan con grupos alcalinos y ácidos que promueven una liberación del IFA de manera dependiente del pH del tracto digestivo. Lo cual establece ciertas mejorías en las formulaciones futuras con PZQ (López et al., 2016).

1.1.6. Pruebas de caracterización integral de microencapsulados

La caracterización integral de los microencapsulados se fundamenta en la determinación de las propiedades del material encapsulado y encapsulante, además del tamaño y morfología de la partícula, al igual que las características de su superficie, y la eficiencia y rendimiento de microencapsulación (Zárate et al., 2021).

1.1.6.1. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR)

La Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR) es un tipo de espectroscopía vibratoria que permite determinar los grupos funcionales de muestras orgánicas e inorgánicas a partir de la medida de absorción de radiación infrarroja en un rango de longitud de onda específica (Berna, 2017; Peak, 2005). Este método reúne un interferograma de señal de muestra usando un interferómetro, posterior a esto realiza una transformada de Fourier en dicho interferograma para arrojar un espectro infrarrojo. Algunos espectrómetros FTIR cuentan con infrarrojos en absorción, reflectancia total y difusa, modos fotoacústicos y reflectancia total atenuada de varios tipos de muestras (Albertini et al., 2019).

Por su lado, la Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier de Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR) se define como una técnica no invasiva que puede ser aplicada en varias ramas, como la determinación de contenidos proteicos, así como la determinación y composición de estructuras. En tal sentido ha sido ampliamente utilizada en el análisis de productos biofarmacéuticos (Tiernan et al., 2020). Por lo que, la evaluación de los microencapsulados de PZQ a partir del FTIR-ATR, permiten identificar variaciones estructurales y posibles interacciones entre los

compuestos de las emulsiones. Permitiendo determinar grupos funcionales que lo caracterizan, como grupos carbonilos y anillos aromáticos (**Albertini et al., 2019**).

1.1.6.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Es una de las técnicas comúnmente utilizadas en la caracterización de muestras farmacéuticas sólidas. Donde una referencia y una muestra se calientan de manera simultánea manteniéndolas en la misma temperatura (**Munson, 2009**). Con la finalidad de medir las modificaciones estructurales a partir de procesos exotérmicos o endotérmicos (**Paul et al., 2022**). De este modo, los estudios realizados al PZQ y sus diferentes formulaciones han permitido determinar sus distintas interacciones y comportamientos con sus respectivos agentes encapsulantes (**Prankerd & Ahmed, 1992**).

Las formulaciones desarrolladas con PZQ y obtenidas a partir de procesos como fluidos supercríticos y secado por aspersión, arrojan nano y micropartículas que son estudiadas a partir del DSC. Con la finalidad de descartar la ausencia o presencia de ciertos tipos de interacciones químicas entre el IFA y las matrices que se emplean para su encapsulación (**Andrade et al., 2019**). Estableciendo un flujo de calor diferencial del calorímetro dependiente de la temperatura y representándola como una curva termoanalítica (**Chiu & Prenner, 2011**). Independientemente de la naturaleza del material de recubrimiento es importante conocer si este tiene ciertos tipos de interacciones con PZQ. Esto con la finalidad de evaluar el efecto que tienen los materiales de origen natural o sintético (**Di Marzio et al., 2022**).

1.1.6.3. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

La Microscopía Electrónica de Barrido es una de las técnicas más versátiles para el estudio de la morfología y caracterización de los microencapsulados (**Zhou et al., 2007**). Y se fundamenta en obtención de imágenes que surgen de la interacción de electrones con la muestra de un haz incidente. Dicha muestra debe estar previamente recubierta con una fina capa de un metal conductor como el oro con la finalidad de mejorar la circulación de la corriente (**Burkhardt et al., 2020**).

En la actualidad, las perspectivas de la microscopía han permitido caracterizar varias estructuras poliméricas, como nano y microcompuestos, además de cristales (**Jinnai, 2022**). En el caso de los microencapsulados de PZQ se busca que las muestras estén cubiertas con una capa de oro, lo cual se puede lograr con ayuda de un metalizador catódico. En este caso se ha logrado evidenciar formas sólidas aglomeradas o distribuidos de forma homogénea dependiendo del tipo de matriz que se emplee para su recubrimiento (**Eissa et al., 2020; Zanolla et al., 2020**).

1.2.Objetivos

1.2.1. General

Evaluar la eficiencia de los polímeros Eudragit® en la microencapsulación de pamoato de praziquantel mediante secado por aspersión.

1.2.2. Específicos

- Obtener el rendimiento de encapsulación logrado mediante el secado por aspersión del pamoato de praziquantel en cada uno de los polímeros Eudragit®.
- Comparar cualitativa y cuantitativamente la eficiencia de microencapsulación a través de la Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).
- Caracterizar morfológicamente los microencapsulados de pamoato de praziquantel mediante Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

CAPÍTULO II.- METODOLOGÍA

2.1. Materiales

En las Tablas 2, 3 y 4 se detallan los materiales que se utilizaron en la presente investigación (material de laboratorio, reactivos y equipos). Tomando en cuenta que los polímeros fueron donados por la casa comercial EVONIK, mientras que el fármaco praziquantel (PZQ) fue donado por el docente de la FCIAB el Ing. Orestes López, PhD.

2.1.1. Material de laboratorio

Tabla 2. *Materiales de laboratorio*

Material	Cantidad
Varilla de agitación	1
Cinta conductora de carbono	1
Crisoles de aluminio	16
Espátula	1
Matraz Erlenmeyer (250 mL)	3
Papel aluminio (DIAMOND)	1
Pinza de disección	1
Vaso de precipitación (250 mL)	3

2.1.2. Reactivos

Tabla 3. *Reactivos de laboratorio*

Reactivo	Cantidad
Agua destilada	3 L
Eudragit [®] L – 100	135 g
Eudragit [®] L – 100 – 55	135 g
Eudragit [®] S – 100	135 g
Hidróxido de sodio (NaOH)	18 g
Pamoato de praziquantel (PZQ - IFA)	46 g

2.1.3. Equipos

Tabla 4. *Equipos de laboratorio*

Equipo	Cantidad
Balanza Analítica (Ohaus PA - 313)	1
Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) (Mettler Toledo - Suiza)	1
Computador portátil Windows 10	1
Destilador de Agua (QUIMIS - Brasil)	1
Espectroscopio (FT-IR /ATR) (PerkinElmer - Estados Unidos)	1
Homogeneizador de alta velocidad (MTOPOS-SR30 – Corea del Sur)	1
Metalizador al vacío (SPI Module – Suiza)	1
Microscopio Electrónico de Barrido (SEM JEOL JSM-IT300HR (Estados Unidos)	1
Mini Spray Dryer (Büchi B-290 - Suiza)	1

2.2.Métodos

2.2.1. Microencapsulación mediante secado por aspersión

Para el proceso de microencapsulación se siguió la metodología establecida por **Münster et al., (2017)** con algunas variaciones. Se inició con la disolución de 0,65 g de hidróxido de sodio (NaOH) en 100 mL de agua destilada. A continuación, se formaron suspensiones con el fármaco PZQ y los polímeros Eudragit® S-100, L-100 y L-100-55 en proporciones 20:80; 25:75 y 30:70. Todas las suspensiones fueron preparadas con 5 g de polímero Eudragit® y 1,25; 1,67 y 2,14 g de PZQ para las proporciones 20:80, 25:75 y 30:70, respectivamente. Este proceso se realizó por triplicado para cada uno de los polímeros, obteniendo 27 suspensiones en total.

Posteriormente, las soluciones fueron homogeneizadas a 12 700 rpm con ayuda del homogeneizador de alta velocidad MTOPOS-SR30 (Corea del Sur) durante 3 min. Finalmente, estas fueron llevadas al Mini Spray Dryer Büchi B-290 (Suiza) bajo las siguientes condiciones: flujo de aire de atomización de 600 L/h, temperaturas de

entrada y salida de 150 y 80 °C, respectivamente; flujo de secado del 100 % y velocidad de alimentación del 25 % para la microencapsulación (Münster et al., 2017).

Además, se prepararon mezclas físicas con los distintos polímeros Eudragit® y el PZQ, que fueron utilizadas como control negativo para las pruebas de FT-IR y DSC.

2.2.1.1. Cálculo de rendimiento de encapsulación

El rendimiento de cada polvo microencapsulado fue determinado a partir de la siguiente fórmula adaptada de Pinheiro et al., (2019).

$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{\text{polvo microencapsulado de PZQ obtenido (g)}}{\text{masa de sólidos esperados (g)}} \times 100$$

2.2.2. Eficiencia cualitativa de la microencapsulación por Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR)

La Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier se llevó a cabo en el laboratorio de canje de Deuda - España con ayuda del FTIR-ATR PerkinElmer (Estados Unidos) siguiendo una adaptación de la metodología de Albertini et al., (2019) & Popa et al., (2021). Se evaluaron los polvos microencapsulados que presentaron mejor rendimiento, además de los diferentes polímeros Eudragit® (S-100, L-100 y L-100-55), fármaco (PZQ) y las mezclas físicas.

De cada mezcla física, polímero, microencapsulado y fármaco se tomó una pequeña muestra que fue colocada en el módulo de ATR. Y luego se evaluaron las bandas superpuestas en un rango de longitud de onda de 490 a 4000 cm⁻¹. Dónde se identificaron los picos característicos de los diferentes grupos funcionales y tipos de enlaces de las muestras (Albertini et al., 2019; Popa et al., 2021).

2.2.3. Eficiencia cuantitativa de la microencapsulación por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Para el análisis mediante DSC se tomaron muestras de los polímeros Eudragit® (S-100, L-100 y L-100-55), fármaco (PZQ), mezclas físicas y los microencapsulados con mejor rendimiento. Para lo cual se utilizó el Calorímetro Diferencial de Barrido Mettler Toledo (Suiza) del laboratorio de canje de Deuda – España, siguiendo una adecuación de la metodología de **Albertini et al., (2019)** & **Zanolla et al., (2020)**.

En un inicio se pesó un crisol de aluminio vacío, posteriormente se pesaron de entre 3 a 5 mg de muestra que se colocó en dicho crisol. A continuación, este fue colocado en una selladora manual que permitió cerrarlo completamente. Luego fue trasladado a una atmósfera de nitrógeno de 4 bar (constante) y se calentó en un intervalo de 100 a 160 °C (**MERCK, 2022**) a una velocidad de 10 °C/min (**Dallos et al., 2019**).

Finalmente, se evaluaron las curvas superpuestas del polímero, fármaco, mezclas físicas y microencapsulados en las diferentes proporciones para cada tipo de polímero. Seguidamente se identificaron los picos endotérmicos correspondientes a los puntos de fusión, mismos que arrojan el calor de fusión $\Delta H(J/g)$ tanto del polímero como del fármaco, mezclas físicas y microencapsulados de las distintas curvas para calcular la eficiencia de microencapsulación con la siguiente fórmula; adaptada de **Andrade et al., (2019)**.

$$\%EMc = 100 - \left(\frac{\text{Calor de fusión microencapsulado}}{\text{Calor de fusión fármaco}} \cdot 100 \right)$$

2.2.4. Caracterización morfológica de los microencapsulados de pamoato de praziquantel mediante Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

Se analizaron los polvos microencapsulados que contaban con mayor y menor porcentaje de eficiencia de microencapsulación. Para lo cual se usó el Microscopio

Electrónico de Barrido (SEM) JEOL JSM-IT300HR (Estados Unidos) a una aceleración de 20 kV con bajo vacío y sin recubrimiento (30 Pa) (**Hanako, 2023**).

Para lo cual se preparó un portamuestras con un trozo de cinta conductora de carbono, dónde se añadió una pequeña muestra de polvo microencapsulado (**López et al., 2010; Rodríguez & López, 2016**). Finalmente, este portamuestras se colocó en el microscopio y se obtuvieron imágenes a una profundidad de 500x y 2000x, para cada muestra.

2.2.5. Análisis estadístico

Con los resultados obtenidos para el rendimiento de microencapsulación mediante el método de secado por aspersion se realizó una comparación de medias con ayuda de la versión gratuita del software STATGRAPHICS con un nivel de significación del 5%. Se analizarán las hipótesis y variables descritas a continuación:

2.2.5.1.Hipótesis

La influencia de los polímeros Eudragit® en la microencapsulación de PZQ sobre el rendimiento del proceso de secado por aspersion.

- **Hipótesis Nula**

El empleo de polímeros Eudragit® S-100, L-100 y/o L-100-55 no influye en el rendimiento de microencapsulación de PZQ.

- **Hipótesis Alternativa**

El empleo de polímeros Eudragit® S-100, L-100 y/o L-100-55 influye en el rendimiento de microencapsulación de PZQ.

2.2.5.2. Variables

- **Independiente**

Tipos de polímeros:

- Eudragit[®] S-100
- Eudragit[®] L-100
- Eudragit[®] L-100-55

Proporciones Fármaco/Polímero:

- 20:80
- 25:75
- 30:70

- **Dependiente**

El rendimiento de microencapsulación de pamoato de praziquantel de tipo comercial con polímeros Eudragit[®].

CAPÍTULO III.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis y discusión

3.1.1. Microencapsulados obtenidos mediante secado por aspersión

Para obtener los diferentes lotes de polvos microencapsulados se inició con la preparación de suspensiones compuestas por el fármaco (PZQ), los polímeros Eudragit[®], hidróxido de sodio (NaOH) y agua destilada. El NaOH se utilizó con la finalidad de acelerar la disolución del polímero actuando como intermediario en las relaciones con sustancias aniónicas (**Chemicals, 1982**). En la presente investigación los polímeros, compuestos metacrílicos cuyo grupo funcional es el ácido carboxílico, presentan la característica aniónica (**EVONIK, 2018; J. Dos Santos et al., 2021**).

Por su lado, el proceso de microencapsulación realizado en el Mini Spray Dryer Büchi B-290 (Suiza) cuenta con varios parámetros operacionales que influyen tanto en las características físicas como en el rendimiento de los polvos microencapsulados. En este caso se establecieron temperaturas tanto de entrada como de salida (150 y 80 °C), que no interfirieron en la composición del fármaco ni del polímero. Debido a que el proceso de evaporación es extremadamente rápido, es decir, se da en cuestión de milisegundos. Por lo que la exposición de las micropartículas al calor es muy baja y, por ende, se evita su degradación (**Münster, 2018**).

En este contexto, las gotas del líquido de alimentación que entran en contacto con el gas de secado permiten la formación de micropartículas secas a partir de la evaporación del líquido. Las cuales son separadas mediante un ciclón y posteriormente recolectadas en un contenedor. Como se puede observar en la Figura 3, los polvos obtenidos presentan una coloración completamente blanca con textura liviana. Características que se muestran debido a que, tanto el PZQ como los polímeros Eudragit[®], están disponibles en el mercado como polvos ligeros completamente blanquecinos (**EVONIK, 2022; MERCK, 2022**).



Figura 3. *Polvos microencapsulados obtenidos mediante secado por aspersión*

- A.** Polvo microencapsulado con PZQ y Eudragit® S-100 en las proporciones 20:80; 25:75 y 30:70.
B. Polvo microencapsulado con PZQ y Eudragit® L-100 en las proporciones 20:80; 25:75 y 30:70.
C. Polvo microencapsulado con PZQ y Eudragit® L-100-55 en las proporciones 20:80; 25:75 y 30:70.

En la Tabla 5 se muestran los rendimientos obtenidos para los diferentes tipos de polímeros y proporciones. Como se puede observar los rendimientos no superan el 40% y el mejor rendimiento se obtuvo con el polímero L-100 en la proporción 20:80, ya que alcanzó un 39,10 %. Mientras que el rendimiento más bajo se presentó con el polímero L-100-55 en la proporción 30:70, ya que alcanzó un 17,31 %.

Tabla 5. *Rendimiento de encapsulación en porcentaje (%) de los diferentes polímeros en sus distintas proporciones*

	PROPORCIÓN	POLÍMERO		
		S - 100	L - 100	L - 100-55
PROMEDIO	20:80	30,21 ±0,38	39,10 ±0,43	22,74 ±0,66
	25:75	32,82 ±0,58	31,84 ±0,64	30,34 ±0,58
	30:70	26,14 ±0,50	25,27 ±0,44	17,31 ±0,45

Se muestran los rendimientos promedio en porcentaje, con una desviación estándar de $\pm 0,038$ a $0,66$, estableciendo que el mejor rendimiento se obtuvo con el polímero Eudragit® L-100 en la proporción 20:80.

La variación de los rendimientos se debe a que las diferentes suspensiones fueron preparadas a escala de laboratorio y los rendimientos de los atomizadores convencionales bordean del 20 al 70 % (BÜCHI Labortechnik AG, 2020). Adicionalmente estos se ven afectados tanto por la carga como por la naturaleza del polímero (Münster, 2018). Destacando al polímero L-100 en la proporción 20:80, gracias a que su carga polimérica es mayor obtuvo un rendimiento promedio que supera al resto de los rendimientos obtenidos con los polímeros S-100 y L-100-55.

También, según **Münster, (2018) & Yamasaki et al., (2019)** el tamaño de las micropartículas obtenidas y las cantidades residuales de polvo en las paredes del ciclón influyen en el aumento o disminución del rendimiento. El Mini Spray Dryer Büchi B-290 (Suiza), gracias a las dimensiones de la boquilla y tapa de tobera (0,7 y 1,5 mm), permite obtener micropartículas con un diámetro de 1 – 25 μm (**BÜCHI Labortechnik AG, 2020**). De estas micropartículas las que cuentan con un tamaño inferior a los 2 μm de diámetro tienden a ingresar directamente en el aire de escape (**Münster et al., 2017**).

De igual manera las dimensiones de la boquilla y tapa de tobera permiten mantener una alineación concéntrica que da origen a la formación de un cono uniforme y vertical de pulverización. Sin embargo, el tiempo de residencia en este es de 1,0 a 1,5 s (**BÜCHI Labortechnik AG, 2020**), mismo que no fue considerado óptimo, sobre todo en el caso del polímero L-100-55. Ya que presentó una mayor cantidad residual en el ciclón, lo cual representó mayor pérdida y disminución del rendimiento (**Yamasaki et al., 2019**) en comparación con el polímero S-100 y L-100.

En la Figura 4 se muestra el análisis estadístico de comparación de medias de los rendimientos según el tipo de polímeros. Dentro del grupo de polvos microencapsulados con el polímero S-100 el mejor rendimiento se obtuvo con la carga 25:75, ya que alcanzó un 32,82 % (Apartado A). Para el grupo de polvos microencapsulados con el polímero L-100 el mejor rendimiento se logró con la proporción 20:80, ya que alcanzó un 39,10 % (Apartado B). Por último, para los polvos microencapsulados con el polímero L-100-55 el mejor rendimiento se obtuvo con la proporción 25:75, ya que llegó al 30,34 % (Apartado C).

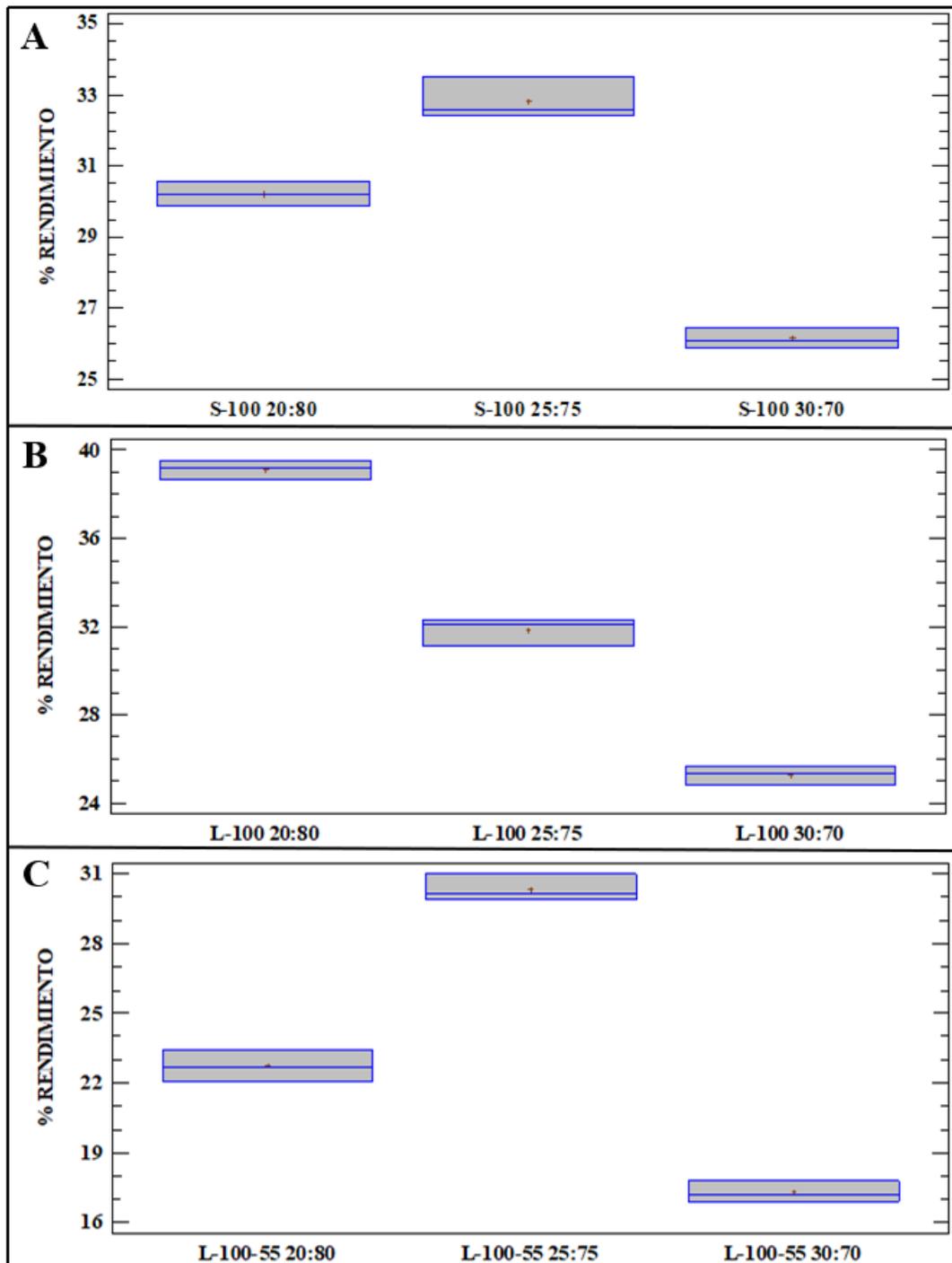


Figura 4. Gráficos de caja y bigotes para el rendimiento según los polímeros

- A.** Rendimiento con el polímero S-100, dónde existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las 3 cargas. Además, se identificó que la carga 25:75 presentó el mejor rendimiento.
- B.** Rendimiento con el polímero L-100, dónde existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las 3 cargas. Además, se identificó que la carga 20:80 presentó el mejor rendimiento.
- C.** Rendimiento con el polímero L-100-55, dónde existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las 3 cargas. Además, se identificó que la carga 25:75 presentó el mejor rendimiento.

El análisis de varianza (ANOVA) (Anexos C1, C2 y C3) para el grupo de microencapsulados con el polímero S-100, L-100 y L-100-55 presentan un valor de P menor al esperado ($p=0$). Esto sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los diferentes grupos de polvos microencapsulados. Tomando en cuenta que las proporciones 20:80 y 25:75 presentan una media de rendimientos superior a la proporción 30:70.

Yamasaki et al., (2019) indica que la variación del rendimiento de los polvos microencapsulados se debe a la diferente carga polimérica que contenían las suspensiones, favoreciendo a aquellas que contenía mayor carga. En este contexto las relaciones de las suspensiones que presentaron mejor rendimiento fueron 1:4 (fármaco – polímero) para el polímero S-100 y 1:3 (fármaco – polímero) para los polímeros L-100 y L-100-55. Lo cual se corrobora en un estudio realizado por **Pandey et al., (2018)**, donde se microencapsuló azitromicina con polímeros Eudragit® S y L y se alcanzaron rendimientos de ≈ 40 y $45 \pm 0,05$ % con una relación 1:3 y 1:4 fármaco – polímero.

De igual manera **Schaffazick & Guterres, (2003)** indican que la elevada proporción de grupos carboxilo permiten una relajación de las cadenas poliméricas, otorgándole una amplia versatilidad química que contribuye con la pérdida de humedad de los polvos. En el presente estudio los polímeros S-100 y L-100 contaron con un 29,2 % y 48,3 % de grupos carboxilo en su composición, respectivamente (**J. Dos Santos et al., 2021**). Lo cual explica que el mejor rendimiento se haya alcanzado con el polímero L-100 en la proporción 20:80 en comparación con los polímeros S-100 y L-100-55.

Por último, al realizar una comparación entre los diferentes polímeros se debe aclarar que cualquiera de ellos puede ser elegible, dependiendo del uso que se le otorgue a la formulación que se desee preparar y el sitio de liberación que esta requiera. En este caso se recomienda utilizar S-100 cuando las formas farmacéuticas sólidas de administración oral requieran liberación en el íleon y colon. Mientras que, el polímero

L-100 es apto para las aquellas formulaciones que estén destinadas a su liberación en el yeyuno. Finalmente, si se requiere de formulaciones cuyo sitio de liberación sea el duodeno se sugiere utilizar el polímero L-100-55 (**J. Dos Santos et al., 2021**).

3.1.2. Eficiencia cualitativa y cuantitativa de la microencapsulación mediante Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR) y Calorimetría diferencial de Barrido (DSC)

La Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier (FT-IR), por sus siglas en inglés, se utilizó para analizar las diferentes interacciones moleculares entre los polímeros y el IFA. En este caso se utilizó el modo de reflectancia total atenuada (ATR), con la finalidad de simplificar el análisis sin la necesidad de una preparación previa de la muestra. Además, el ATR es la técnica recomendada para el estudio de polímeros, cuya ventaja radica en su disponibilidad tanto para muestras líquidas y sólidas, como es el caso de los polvos microencapsulados (**Khan et al., 2018**).

Por su lado, la región IR ubicada entre el extremo visible y el de microondas del espectro de radiación electromagnética (**Khan et al., 2018**) se divide en tres zonas, IR lejano ($400\text{--}40\text{ cm}^{-1}$), medio ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) y cercano ($14000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$), este último denominado zona de evaluación (**Khan et al., 2018; Lawson et al., 2016**). Dónde se identificaron las vibraciones de los grupos funcionales característicos de los compuestos (**Albertini et al., 2019**), siendo estos el PZQ y los polímeros. De esta manera se busca tomar en cuenta la similitud de las bandas de los microencapsulados con la banda del PZQ y polímeros, para determinar si ocurrió o no un proceso de microencapsulación eficiente (**Martínez et al., 2020; Zanolla et al., 2020**).

Sin embargo, para verificar estos análisis se realizó una evaluación cuantitativa de eficiencia de microencapsulación. Para lo cual se llevó a cabo un estudio de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), por sus siglas en inglés. Dónde se midió la diferencia del flujo de calor con relación a la temperatura entre una muestra y una referencia para determinar los picos endotérmicos, calor de fusión y porcentaje de

cristalinidad (Gill et al., 2010). Y se buscó identificar que los diferentes microencapsulados no coincidan con el punto de fusión del PZQ (Albertini et al., 2019; Zanolla et al., 2020); ya que así se obtendría una eficiencia de microencapsulación óptima.

Se inició con la evaluación cualitativa mediante de FT-IR de los polvos microencapsulados con el polímero S-100. En la Figura 5 se muestra el espectro obtenido con las diferentes bandas correspondientes tanto al PZQ como al polímero y la mezcla física (PZQ:S-100). Y se señalan los picos de los grupos funcionales característicos del PZQ ubicados en sus respectivos números de onda (cm^{-1}).

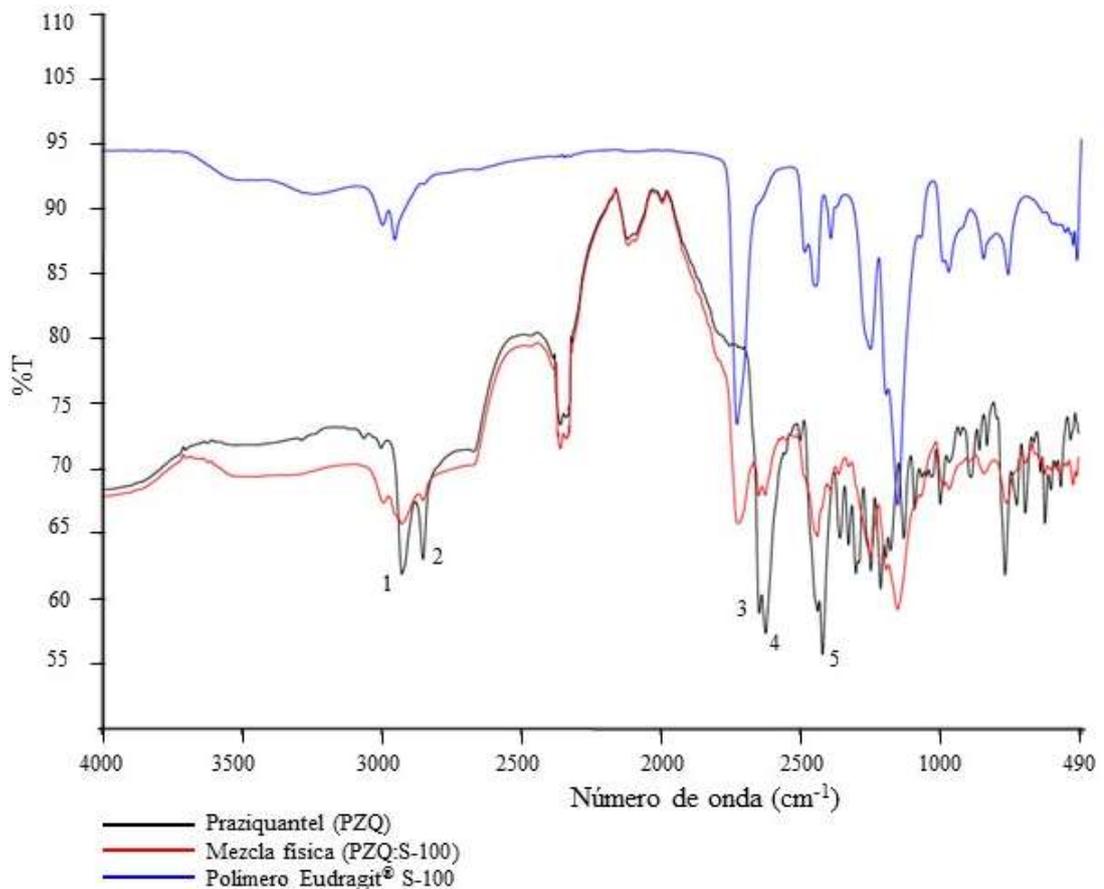


Figura 5. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® S-100

Los picos 1 y 2, ubicados en el número de onda 2925,96 y 2850,17 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de los enlaces -CH y -CH₂ (Chaud et al., 2013; F.

Santos et al., 2013; Zanolla et al., 2020) respectivamente, cuentan con una ligera similitud a los picos de la banda de la mezcla física. Lo cual indica que el PZQ no se encuentra debidamente microencapsulado (**Borrero et al., 2019**) y se trata de una mezcla de polvos (**F. Santos et al., 2013**).

En los picos 3 y 4, ubicados en 1644,88 y 1621,78 cm^{-1} correspondientes a la vibración de las aminas (RNH_2) y los estiramientos de los grupos carbonilo $\text{C}=\text{O}$ de los anillos del PZQ (**Albertini et al., 2019; Zanolla et al., 2018**) se muestra una similitud considerable con la banda de la mezcla física, especialmente con el pico 4. Sin embargo, con el pico 3 se indica una similitud pronunciada con el pico de la banda del polímero, debido a que este corresponde a la vibración del grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ (**Sood et al., 2019**), mismo que se encuentra en ambos compuestos. Finalmente, se nota un parecido pronunciado entre la banda del PZQ y la mezcla física con el pico 5 presente en 1417,67 cm^{-1} , mismo que corresponde a las vibraciones del enlace $-\text{CH}_2$ (**Chaud et al., 2013; Zanolla et al., 2020**).

Debido a las semejanzas detalladas anteriormente se entiende que es necesario realizar un proceso físico o mecánico para que el IFA pueda estar eficientemente microencapsulado. Dónde las bandas de los distintos microencapsulados tiendan a ser similares a la banda del polímero y, por lo tanto, ya no se muestren los picos del PZQ (**Albertini et al., 2019; Borrero et al., 2019**). Para lo cual se identificaron los grupos funcionales correspondientes a los picos de la banda perteneciente al polímero (S-100) para las diferentes comparaciones.

Lo que se puede evidenciar en la Figura 6, misma que muestra el espectro con las bandas pertenecientes al fármaco (PZQ), mezcla física (PZQ:S-100), polímero (S-100) y los microencapsulados (20:80; 25:75; 30:70). Y se señalan los picos de los grupos funcionales característicos del polímero S-100 en sus respectivos números de onda (cm^{-1}).

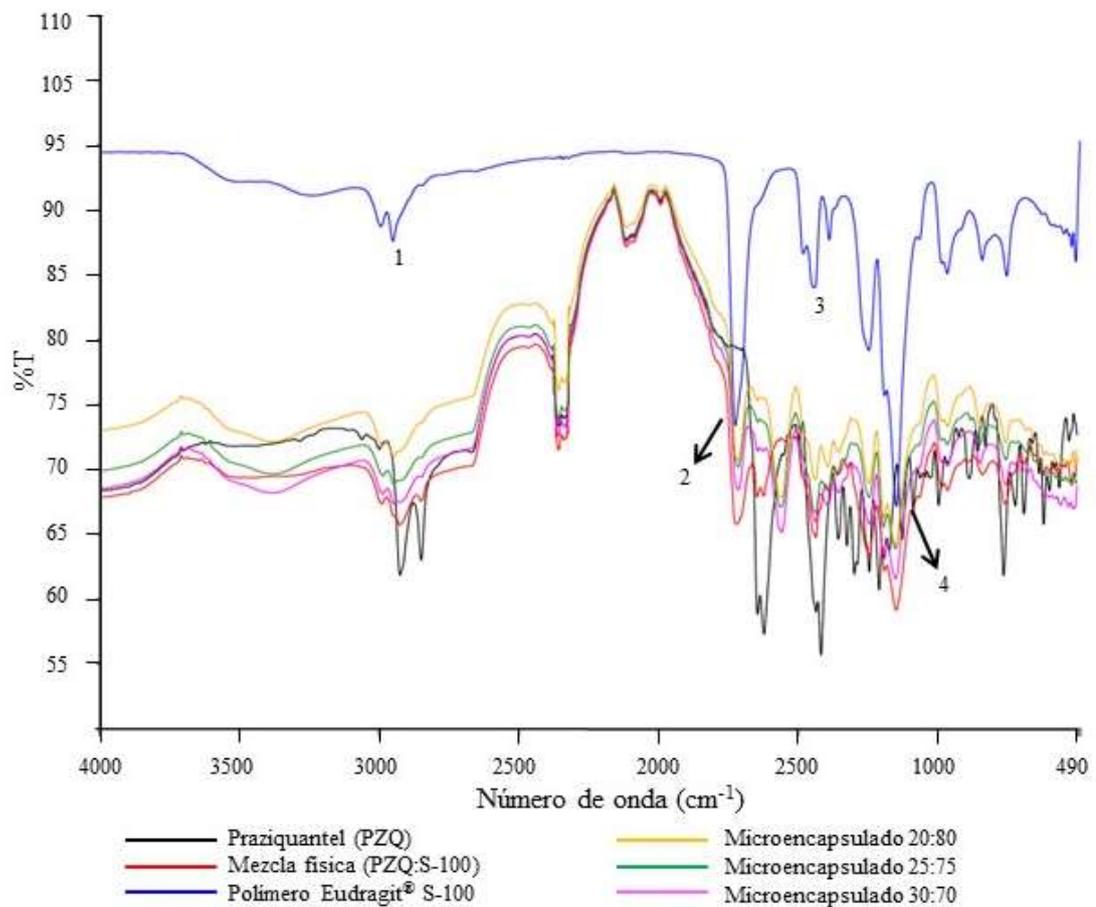


Figura 6. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® S-100

El pico 1 presente en $2951,43 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente a las vibraciones del grupo OH del ácido carboxílico (COOH) (De Leo et al., 2020), se encuentra ligeramente en los microencapsulados de las diferentes proporciones. Sin embargo, en la proporción 20:80 se nota una similitud evidente ya que la carga del polímero es mayor a la carga del fármaco, permitiendo que este tenga un mejor nivel de microencapsulación. De igual manera, el pico 2 ubicado en $1724,45 \text{ cm}^{-1}$ perteneciente a la vibración del grupo carbonilo C=O del ácido carboxílico (Sood et al., 2019) se encuentra presente en las distintas bandas de los microencapsulados. Pero, en el caso de las proporciones 20:80 y 25:75 se puede identificar una ligera superposición. Clasificando a estas como las mejores, ya que no coinciden con los picos del PZQ presentes en este rango.

El pico 3 presentado en $1445,62\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración del grupo metilo $-\text{CH}_3$ (Sharma et al., 2011; Sood et al., 2019) tiende a presentarse en las bandas de las diferentes proporciones. Sin embargo, en la banda perteneciente a la proporción 20:80 se muestra una similitud prominente. Lo que no ocurre con las bandas de las proporciones 25:75 y 30:70, cuyos picos son semejantes a los del PZQ. Finalmente, el pico 4 ubicado en $1148,03\text{ cm}^{-1}$ perteneciente al estiramiento del grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ está presente en las diferentes bandas de los microencapsulados. Este es un pico situado en la zona de huella digital y su presencia indica que no existe una variación en la composición del polímero S-100 (Sood et al., 2019). A pesar de ello, y según las semejanzas analizadas anteriormente, no se logra definir si la proporción 20:80 o 25:75 es la más eficiente.

Para definir cuál de las proporciones (20:80; 25:75) es la ideal se llevó a cabo un análisis calorimétrico con ayuda del Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC). En la Figura 7, se muestran las curvas calorimétricas correspondientes al ingrediente farmacéutico activo PZQ, polímero S-100, mezcla física PZQ:S-100 y los microencapsulados a la proporción 20:80, 25:75 y 30:70.

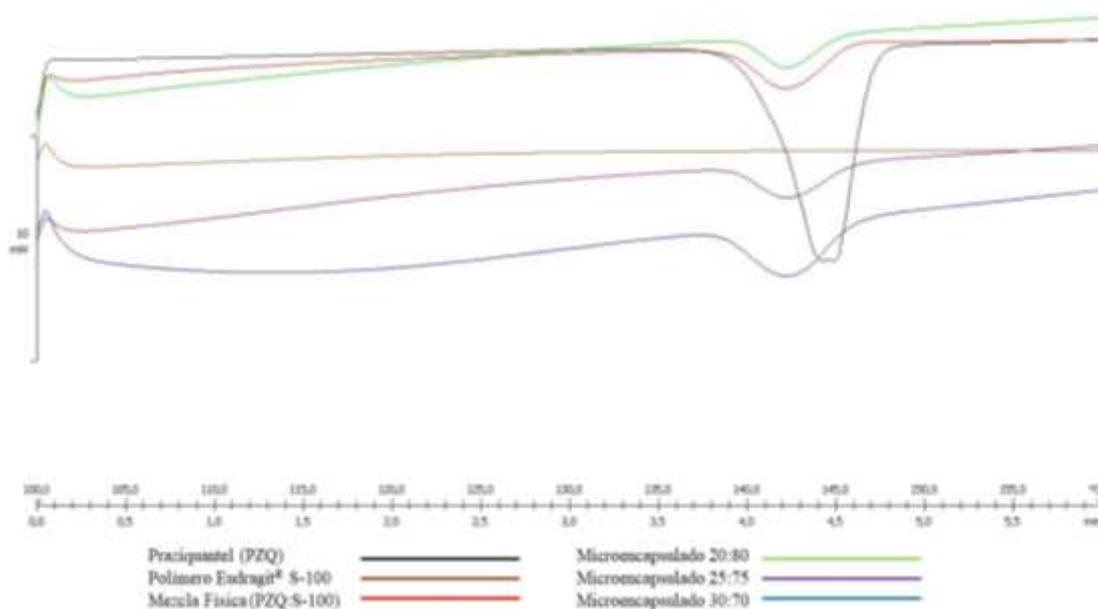


Figura 7. Calorimetría Diferencial de Barrido para la evaluación cuantitativa del polímero Eudragit® S-100

Se puede observar un pico endotérmico a 144,63 °C (Andrade et al., 2019; Borrero et al., 2019), valor que corresponde a la temperatura de fusión del PZQ racémico en su naturaleza pura (MERCK, 2022; F. Santos et al., 2013). Escenario que se repite en las evaluaciones con DSC para los diferentes microencapsulados. Por su lado, el análisis de las curvas calorimétricas de los microencapsulados indica un desplazamiento de -2 °C de sus picos endotérmicos con respecto al del fármaco. Indicando que el PZQ no ha pasado por una interacción con el polímero (Borrero et al., 2019). Además, no se presenta un pico en la curva polimérica ya que el pico endotérmico del polímero S-100 se da a los 188, 51 °C (Sharma et al., 2011) y el intervalo de temperatura que se analizó alcanza los 160 °C. Mismo que fue seleccionado debido a que el punto de fusión del PZQ se encuentra en un rango de 136 - 144 °C, dependiendo del isómero (MERCK, 2022).

En la Tabla 6 se presentan los datos de temperatura de fusión, calor de fusión ΔH , porcentaje de cristalinidad y porcentaje de eficiencia de microencapsulación para los diferentes microencapsulados, fármaco y mezcla física. En la cual se distingue al microencapsulado con la proporción 20:80 como el mejor, ya que alcanzó un 89,56 % de eficiencia de microencapsulación. Además, se muestra que el calor de fusión del fármaco es superior en comparación a la mezcla física y los microencapsulados. Tomando en cuenta que el calor de fusión de estos va aumentando conforme la carga polimérica va disminuyendo.

Tabla 6. Eficiencia de microencapsulación para el polímero Eudragit® S-100

Muestra	°C	ΔH (J/g)	%C	%EMc
Fármaco (PZQ)	144,63	56,24		
Mezcla física	142,28	14,08	25,04	74,96
Mc 20:80	142,49	5,87	10,44	89,56
Mc 25:75	142,42	7,44	13,23	86,77
Mc 30:70	142,27	10,89	19,36	80,64

El aumento de la concentración polimérica influye directamente en la disminución del calor de fusión (**Rao et al., 2014**). Por lo que, según los datos de ΔH presentados en la Tabla 6 se indica que la proporción 20:80 sea la que alcanzó menor energía y, a su vez, un menor porcentaje de cristalinidad. Debido a que las interacciones moleculares del PZQ en su estado racémico puro son más fuertes en comparación con las interacciones moleculares de los microencapsulados (**F. Santos et al., 2013**). Por ello necesitan de mayor energía para alcanzar su fusión, mientras que, con la presencia del polímero la necesidad de energética disminuye (**J. Dos Santos et al., 2021**).

Como se evidencia en el microencapsulado de la proporción 20:80 la interacción fármaco – polímero permite formar una red polimérica homogénea, misma que debilita las interacciones moleculares del fármaco. Por lo tanto, el porcentaje de cristalinidad de este disminuye y, en su lugar, el porcentaje de eficiencia aumenta, caracterizándolo como el más destacado del resto de proporciones y comprobando que es necesario mantener una mayor carga polimérica (**Dallos et al., 2019; F. Santos et al., 2013**). De igual manera ocurre en la microencapsulación del pantopronazol sódico con el polímero S-100, cuya eficiencia de microencapsulación determinada a partir de DSC fue mayor en la proporción 1:4 fármaco-polímero, ya que alcanzó un $67 \pm 2,1$ % (**Dhurke et al., 2013**).

A continuación, en la Figura 8 se muestra el espectro correspondiente al análisis de las bandas superpuestas del PZQ con la mezcla física (PZQ:L-100) y el polímero L-100. Además, se señalan los picos de los grupos funcionales característicos del PZQ ubicados en sus respectivos números de onda (cm^{-1}). Dónde se evidencia una ligera superposición de la banda de la mezcla física con la banda del polímero.

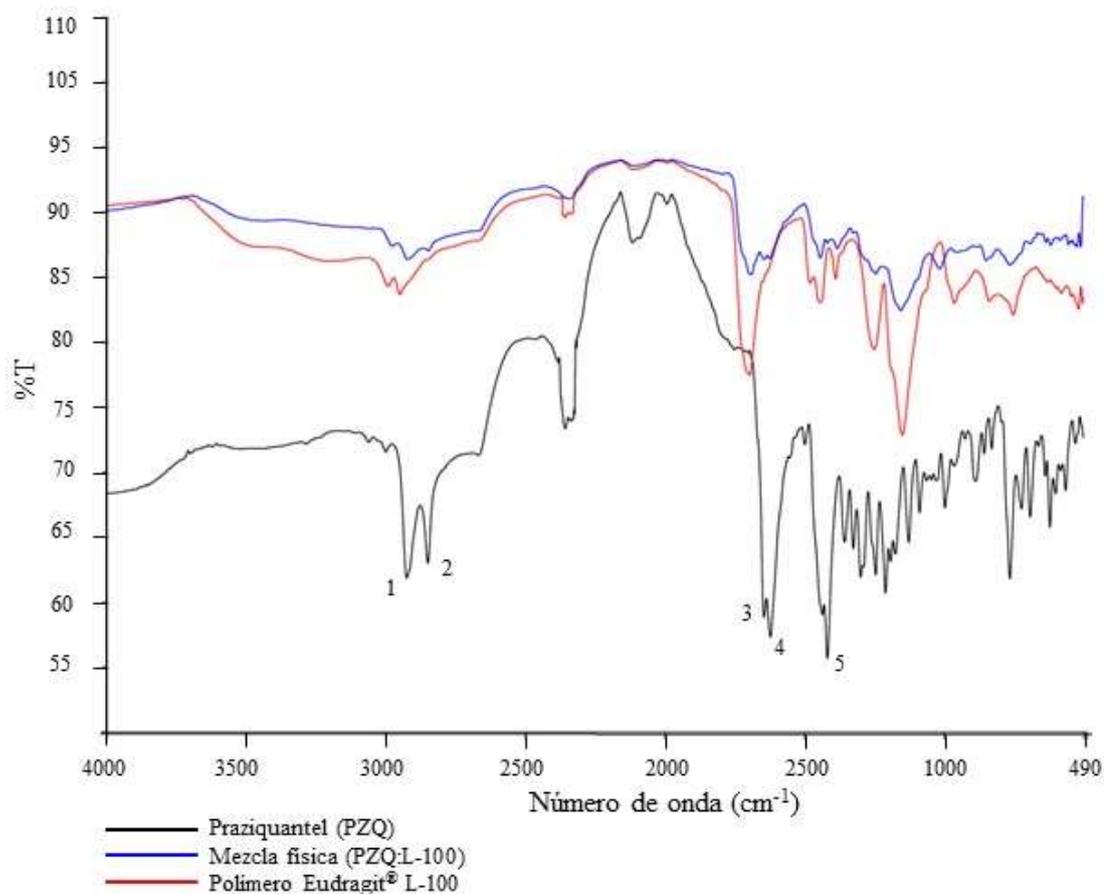


Figura 8. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® L-100

Al analizar el espectro de los microencapsulados con el polímero L-100 se presentaron resultados similares al espectro de los microencapsulados obtenidos con el polímero S-100. Debido a que ambos polímeros están constituidos principalmente por ácidos carboxílicos y grupos éster (Sharma et al., 2011; Taghe et al., 2020). A pesar de ello, se notan ciertas semejanzas de la banda de la mezcla física con la banda del PZQ y del polímero. Condiciones que se suelen presentar cuando la mezcla física contiene mayor cantidad de polímero en comparación con el fármaco (Mohammadi et al., 2019). Sin embargo, no se puede afirmar que la mezcla física cuente con una óptima eficiencia de microencapsulación.

Esto se afirma en la Figura 9, donde se muestran las curvas superpuestas del fármaco (PZQ), mezcla física (PZQ:L-100), polímero (L-100) y los microencapsulados (20:80; 25:75; 30:70). Y se señalan los picos de los grupos funcionales característicos del polímero L-100 en sus respectivos números de onda (cm^{-1}).

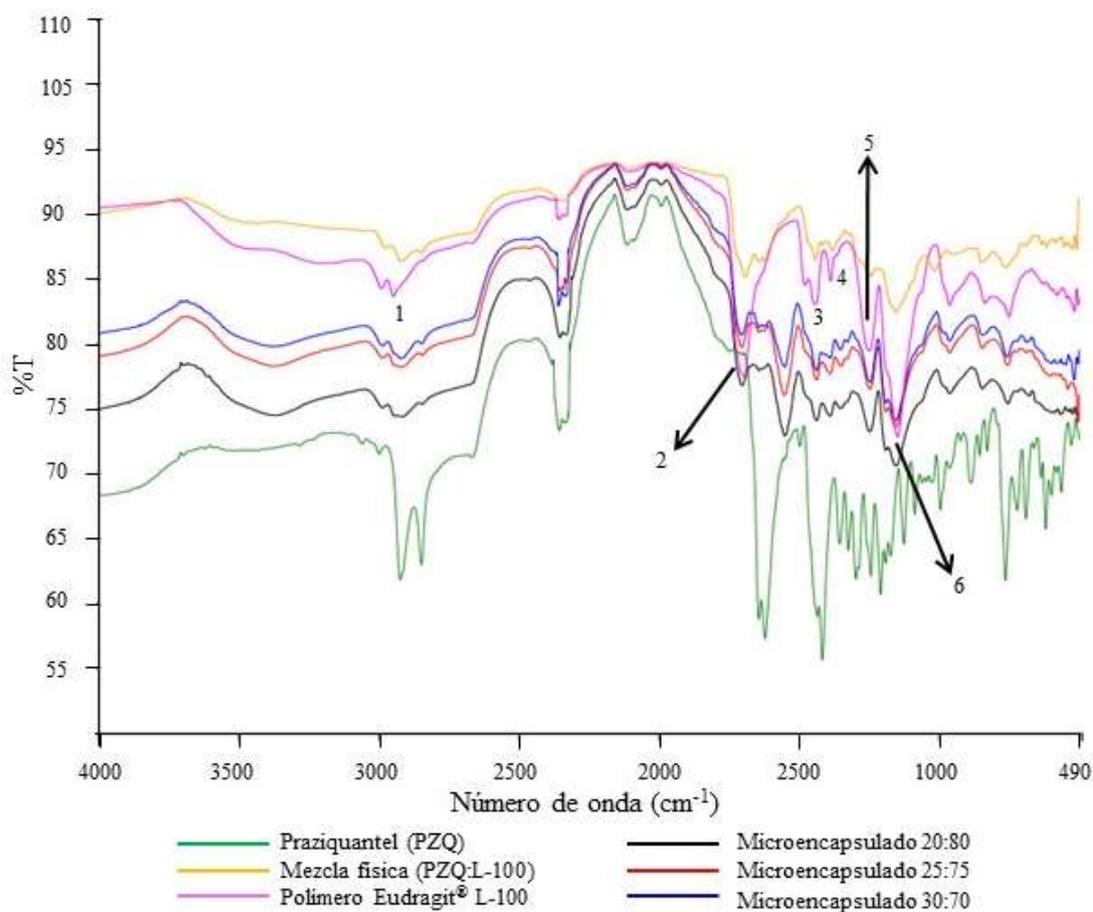


Figura 9. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® L-100

En este caso, los diferentes picos corresponden tanto a las vibraciones como estiramientos de grupos carboxílicos esterificados y de $-\text{CH}_x$ (Taghe et al., 2020). Por su lado, el pico 1 ubicado en $2950,31 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a las vibraciones de $-\text{CH}_x$ se encuentra en la mayoría de los microencapsulados. Sin embargo, al tratar los microencapsulados a proporciones 25:75 y 30:70, se notan picos más semejantes a la banda polimérica. El pico 2, ubicado a $1695,94 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente a los grupos carboxílicos esterificados $\text{C}=\text{O}$, se encuentra presente en las diferentes bandas de los

microencapsulados. A pesar de ello se nota una ligera superposición de la banda del microencapsulado en la proporción 20:80.

Los picos 3 y 4, presentes en el rango de 1400 a 1300 cm^{-1} pertenecen a las vibraciones de $-\text{CH}_x$ se muestran en lugar de los picos característicos del PZQ en este rango. Lo cual indica que este polímero permite alcanzar una eficiente microencapsulación. Finalmente, se identificaron que los picos 5 y 6 ubicados en el rango de 1200 a 1100 cm^{-1} corresponden a vibraciones del grupo éster del polímero (Sharma et al., 2011; Taghe et al., 2020). Y, en la zona de evaluación se muestran ligeras superposiciones de los microencapsulados a proporciones 25:75 y 30:70. Lo cual permite determinar, cualitativamente, que estos son los mejores microencapsulados gracias a sus semejanzas con la banda del polímero L-100.

A pesar de ello, se requiere identificar tan solo una proporción como la mejor, para lo cual se realizó una prueba de DSC. Misma que se muestra en la Figura 10, dónde se presentan las curvas calorimétricas correspondiente al ingrediente farmacéutico activo PZQ, el polímero Eudragit[®] L-100, mezcla física PZQ:L-100 y los microencapsulados a la proporción 20:80, 25:75 y 30:70.

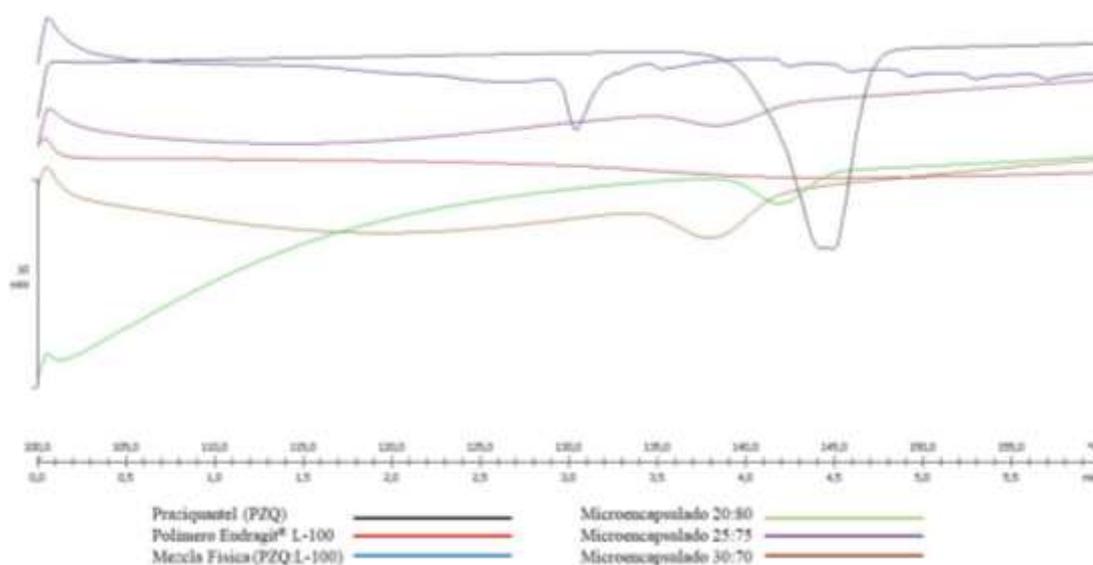


Figura 10. *Calorimetría Diferencial de Barrido para la evaluación cuantitativa del polímero Eudragit[®] L-100*

En este caso el polímero no presenta un pico endotérmico por la razón planteada anteriormente para el polímero S-100. Tomando en cuenta que el pico endotérmico del polímero L-100 se da a los 216,2 °C (Sharma et al., 2011). Por su lado, las curvas de los diferentes microencapsulados presentan un desplazamiento en sus picos endotérmicos. Sin embargo, este no es significativo, indicando que el PZQ no presentó alteraciones en su composición (Banik., et al. 2022). A pesar de ello el desplazamiento de la temperatura de fusión de la mezcla física con respecto al fármaco es de aproximadamente 10 °C, ya que esta contó con una mayor carga polimérica.

En la Tabla 7 se presentan los datos de temperatura de fusión, calor de fusión ΔH , porcentaje de cristalinidad y porcentaje de eficiencia de microencapsulación para los diferentes microencapsulados, fármaco y mezcla física. En la cual se distingue al microencapsulado con la proporción 25:75 como el mejor, ya que alcanzó un 90,99 % de eficiencia de microencapsulación. Además, se muestra que el calor de fusión del fármaco es superior en comparación a la mezcla física y los microencapsulados. Tomando en cuenta que en las proporciones 20:80 y 30:70 no existe una diferencia significativa entre el calor de fusión y la eficiencia de microencapsulación.

Tabla 7. Eficiencia de microencapsulación para el polímero Eudragit® L-100

Muestra	°C	ΔH (J/g)	%C	%EMc
Fármaco (PZQ)	144,63	56,24		
Mezcla física	130,54	6,45	11,47	88,53
Mc 20:80	141,72	7,01	12,46	87,54
Mc 25:75	138,71	5,07	9,01	90,99
Mc 30:70	137,99	7,47	13,28	86,72

En este grupo el microencapsulado con la proporción 25:75 alcanzó la mayor eficiencia de microencapsulación, aunque se indica que el microencapsulado con la mayor carga polimérica debería mantener la mejor eficiencia de microencapsulación. En esta ocasión no se muestra una diferencia significativa en comparación con el % de

EMc con respecto a las demás proporciones. Debido a que en el polímero L-100 el PZQ tiende a mantener una distribución uniforme dentro de la matriz polimérica, dando origen a la micropartícula uniforme (Banik., et al. 2022).

Finalmente, en la Figura 11 se muestra el espectro de evaluación del polímero L-100-55 dónde se presentan las bandas superpuestas del fármaco (PZQ), mezcla física (PZQ:L-100-55) y polímero. Y se señalan los picos de los grupos funcionales característicos del PZQ ubicados en sus respectivos números de onda (cm^{-1}).

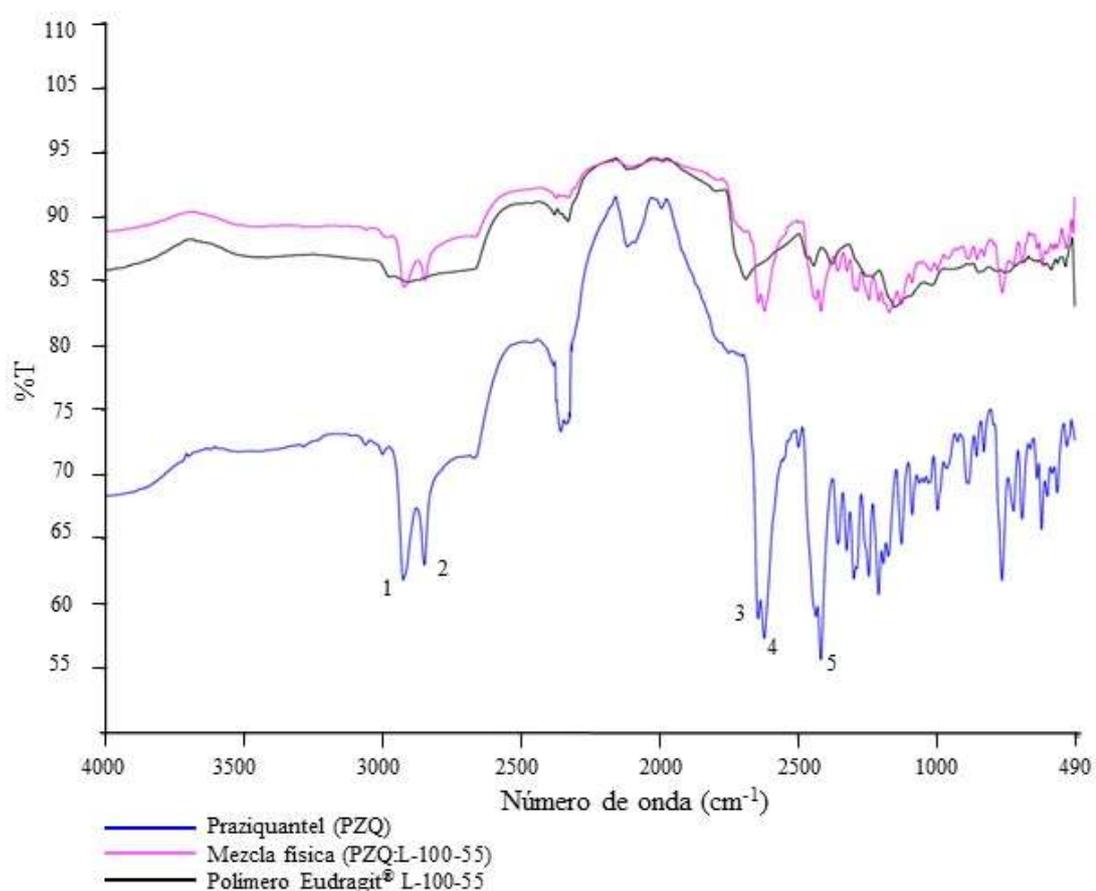


Figura 11. *Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa el polímero Eudragit® L-100-55*

Este espectro es diferente al de los polímeros S-100 y L-100, ya que los picos de la mezcla física coinciden significativamente con los picos representativos del PZQ. dichas similitudes son muy evidentes, especialmente en los picos ubicados en el rango de 2900 a 2800 cm^{-1} , dónde se dan las vibraciones de los enlaces $-\text{CH}$ y $-\text{CH}_2$,

respectivamente (Chaud et al., 2013; Zanolla et al., 2020). Así mismo ocurre con aquellos situados en el rango de 1640 a 1420 cm^{-1} dónde se presentan vibraciones y estiramientos de aminas, grupos carboxilo y enlace $-\text{CH}_2$ (Albertini et al., 2019; Chaud et al., 2013; Zanolla et al., 2020). Diferencias que definen de manera cualitativa que no existe un proceso de encapsulación y se trata únicamente de una mezcla de polvos (Franco & Marco, 2020).

Caso contrario ocurre en la Figura 12, dónde se muestran las curvas superpuestas del fármaco (PZQ), mezcla física (PZQ:L-100-55), polímero (L-100-55) y los microencapsulados (20:80; 25:75; 30:70). Y se señalan los picos de los grupos funcionales característicos del polímero L-100-55 en sus respectivos números de onda (cm^{-1}). Así mismo se evidencia que las bandas de los diferentes microencapsulados tienden a superponerse con la banda del polímero.

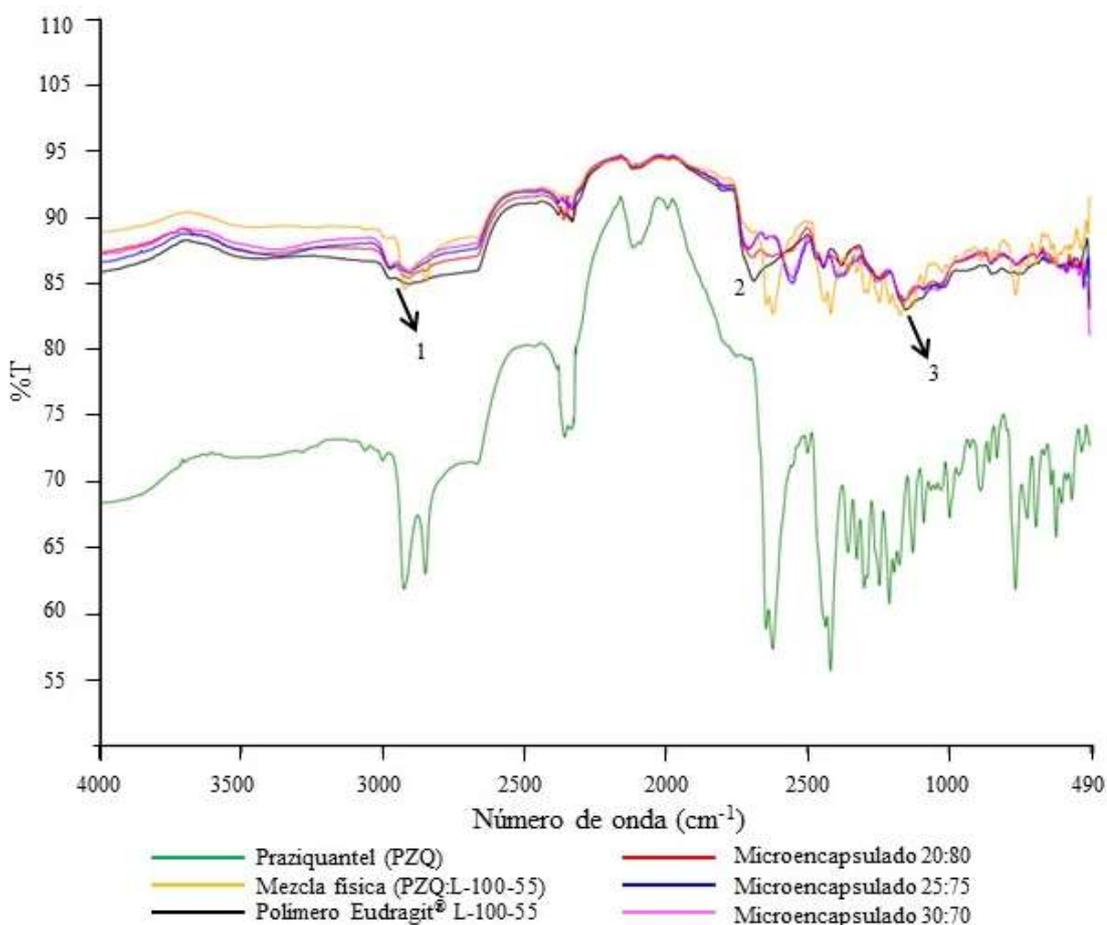


Figura 12. Espectroscopía Infrarroja por la Transformada de Fourier para la evaluación cualitativa del polímero Eudragit® L-100-55

Como se puede notar en el primer pico ubicado en $2905,69\text{ cm}^{-1}$, mismo que corresponde a las vibraciones de CH_x . De igual manera ocurre con el pico ubicado en $1688,25\text{ cm}^{-1}$, el cual pertenece al estiramiento del grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ del ácido carboxílico. Finalmente, en el último pico ubicado en la zona de huella digital, en $1149,46\text{ cm}^{-1}$ se nota una superposición casi total de las bandas de los microencapsulados. Lo que indica la presencia de vibraciones semejantes del grupo éster (Franco & Marco, 2020). Determinando que el polímero L-100-55 es bastante eficiente para los procesos de microencapsulación, independientemente de la proporción que se maneje.

Adicionalmente, la Figura 13 muestra un análisis de DSC complementario, dónde se presentan las curvas calorimétricas del fármaco PZQ, polímero L-100-55, mezcla física PZQ:L-100-55 y los microencapsulados a la proporción 20:80, 25:75 y 30:70. Además de los picos endotérmicos que constan dentro del intervalo de fusión del fármaco (MERCK, 2022).

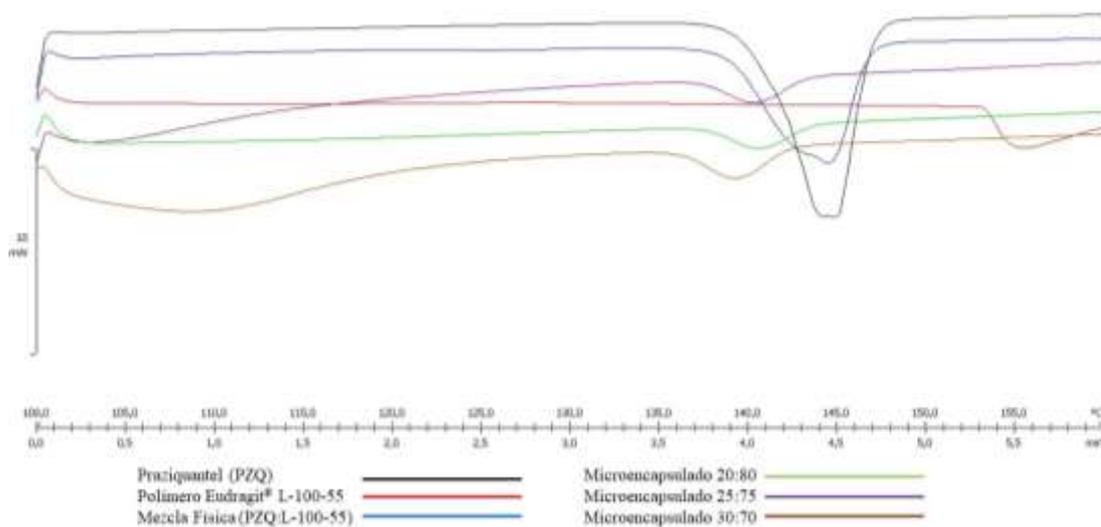


Figura 13. *Calorimetría Diferencial de Barrido para la evaluación cuantitativa del polímero Eudragit® L-100-55*

En este caso se evidencia un análisis similar al de los grupos de microencapsulados con el polímero S-100, ya que el desplazamiento de la temperatura tanto de los microencapsulados como la mezcla física no es significativo en comparación a la del

PZQ racémico puro (**Banik., et al. 2022**). Además, se muestra el inicio de un pico en la curva del polímero, esto se debe a que la tempera de fusión del L-100-55 puede ir de los 150 a 175 °C (**Parikh et al., 2014**).

En la Tabla 8 se presentan los datos de temperatura de fusión, calor de fusión ΔH , porcentaje de cristalinidad y porcentaje de eficiencia de microencapsulación para los diferentes microencapsulados, fármaco y mezcla física. En la cual se distingue al microencapsulado con la proporción 20:80 como el mejor, ya que alcanzó un 88,73 % de eficiencia de microencapsulación. Además, se muestra que el calor de fusión del fármaco es superior en comparación a los microencapsulados

Tabla 8. Eficiencia de microencapsulación para el polímero Eudragit® L-100-55

Muestra	°C	ΔH (J/g)	%C	%EMc
Fármaco (PZQ)	144,63	56,24		
Mezcla física	144,41	50,77	90,27	9,73
Mc 20:80	140,60	6,34	11,27	88,73
Mc 25:75	140,53	7,19	12,78	87,22
Mc 30:70	139,21	9,25	16,45	83,55

Lo cual se debe a la presencia del polímero L-100-55, mismo que permite una distribución homogénea de las partículas del fármaco dentro de la matriz polimérica (**Franco & Marco, 2020; Nandy & Mazumder, 2017**). Por ende, se muestra una reducción del calor de fusión de los microencapsulados con respecto al calor de fusión del PZQ y la mezcla física. Específicamente en la proporción 20:80, cuyo % de cristalinidad es menor debido a que las interacciones moleculares del PZQ son más débiles que fue seleccionada como la mejor (**Dallos et al., 2019; F. Santos et al., 2013**).

3.1.3. Caracterización morfológica de los microencapsulados de pamoato de praziquantel mediante Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

Para la caracterización morfológica se tomó en cuenta el polvo microencapsulado de elevada y baja eficiencia de microencapsulación, es decir los polvos microencapsulados con los polímeros L-100 y S-100 en las proporciones 25:75 y 30:70, respectivamente. De estos, las imágenes de SEM fueron obtenidas a una profundidad de 500x y 2000x sin recubrimiento, a pesar de ello se mostraron micropartículas definidas. Aunque se recomienda recubrimiento para este tipo de análisis, los polímeros Eudragit® del tipo S y L son polimetacrilatos de carácter aniónico (J. Dos Santos et al., 2021), lo cual le otorga la capacidad conductora. Y, por lo tanto, no se requiere un recubrimiento especial para su visualización.

En su lugar se utilizó una cinta conductora de carbono para mejorar la conductividad y obtener imágenes más definidas. Como se puede observar en la Figura 14 se muestran las micropartículas obtenidas con el polímero L-100. En el apartado A se muestran las micropartículas de los polvos microencapsulados con el polímero L-100 en la proporción 25:75 a una profundidad de 500x. Mientras que en el apartado B se muestran las micropartículas a una profundidad de 2000x. Adicionalmente se señalan los cristales pertenecientes al PZQ.

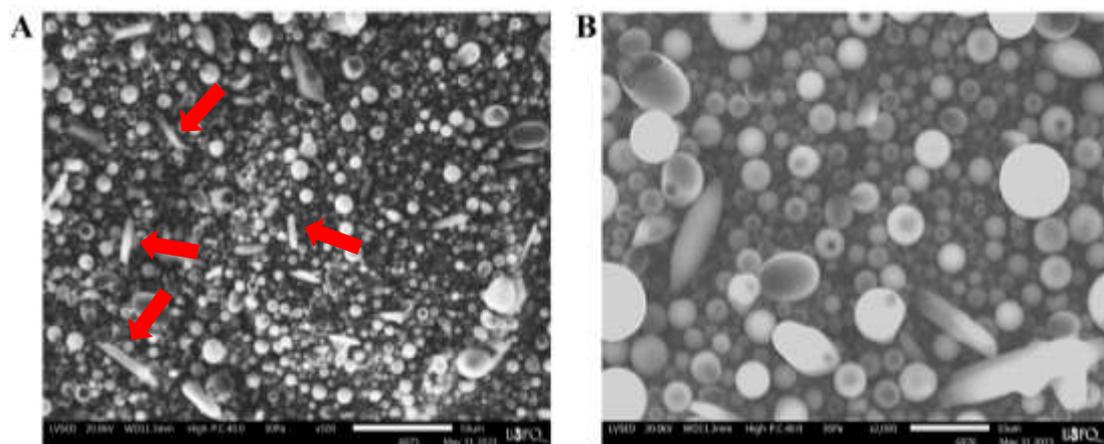


Figura 14. Caracterización morfológica con SEM de los microencapsulados con el polímero L-100

En esta caracterización se identifican superficies lisas y libre de irregularidades, particularidades que permiten calificar a estas micropartículas como microesferas (Zárate et al., 2021). Sin embargo, en el apartado A se muestran ciertos cristales en estado libre que no están agrupados a las microesferas, los cuales pertenecen al PZQ. Mientras que, en el apartado B se nota una distribución homogénea de las microesferas, lo cual ocurre gracias a la elevada carga polimérica con la que contaba la suspensión (Machado et al., 2018). Cabe recalcar que a pesar de alcanzar un 90,99 % de eficiencia de microencapsulación aún es posible que existan cristales libres de PZQ. Sin embargo, se destaca que tanto las características morfológicas como el tamaño de las microesferas son homogéneos (Machado et al., 2018).

Caso contrario ocurre en la Figura 15, dónde se muestran microesferas con formas y tamaños heterogéneos obtenidas con el polímero S-100. En el apartado A se presentan las microesferas de los polvos microencapsulados con el polímero S-100 en la proporción 30:70 a profundidad de 500x. Mientras que en el apartado B se muestran las microesferas a una profundidad de 2000x. Adicionalmente se señalan los cristales pertenecientes al PZQ.

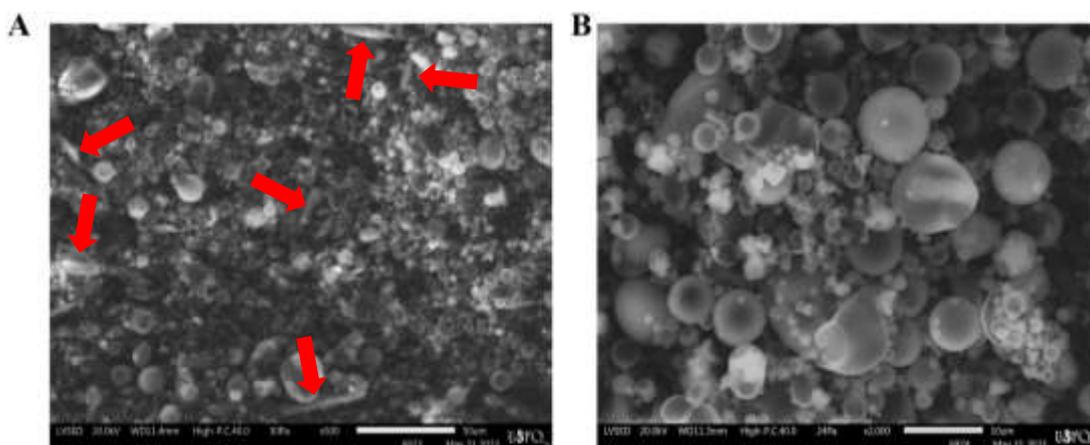


Figura 15. Caracterización morfológica con SEM de los microencapsulados con el polímero S-100

Lo que es consistente con el análisis de DSC, el cual permitió determinar que el microencapsulado a la proporción 30:70 con el polímero S-100 alcanza un 80,64 % de eficiencia de microencapsulación. Mostrando, en el apartado A, microesferas

agrupadas además de cristales que no pertenecen a los microencapsulados, si no al PZQ en su estado libre (Machado et al., 2018). Mientras que en el apartado B se identifican formas poliédricas y esféricas, mismas que se presentan debido a la baja carga polimérica con respecto al fármaco (Münster, 2018). Cabe destacar que a pesar de mantener una baja eficiencia de microencapsulación aún se pueden notar superficies lisas, esto gracias a la versatilidad de los polímeros Eudragit® (Franco & Marco, 2020).

En la Figura 16 se puede apreciar la distribución del diámetro de las micropartículas obtenidas tanto para el polvo microencapsulado con mayor eficiencia de microencapsulación como para el polvo microencapsulado que presentó menor eficiencia de microencapsulación. Destacando que la fracción mayoritaria de microencapsulados en ambos casos oscilan un diámetro de 2 a 3 μm . Así mismo se identificó que las fracciones minoritarias de las microesferas bordean un diámetro máximo de aproximadamente 6 – 8 μm , independientemente del tipo de polímero y proporción.

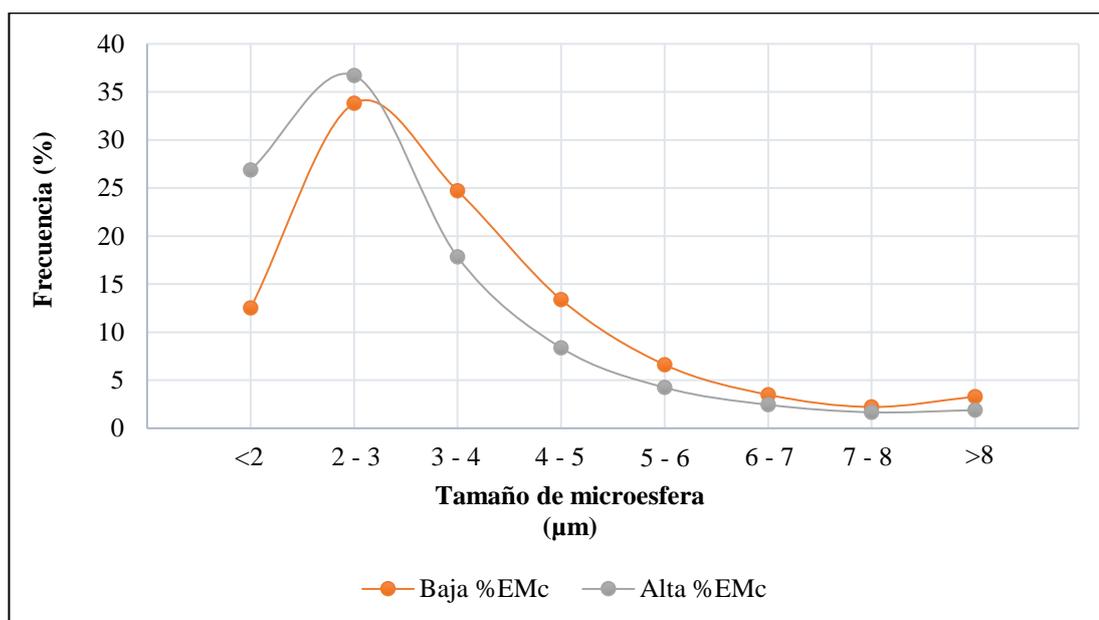


Figura 16. Distribución del tamaño de las micropartículas

Lo que corrobora **Münster (2018)**, dónde indica que el diámetro de la mayoría de las microesferas obtenidas del proceso de secado por aspersión del PZQ con polímeros Eudragit® alcanzan aproximadamente 3 – 4 μm . Sin embargo, aún se pueden presentar microesferas que superen los 8 μm , sobre todo en el caso de aquellas obtenidas a partir de una suspensión que cuente con una carga polimérica inferior a la del ingrediente farmacéutico activo (IFA). Por su lado, en los polvos microencapsulados con mayor eficiencia de microencapsulación la frecuencia va disminuyendo conforme el diámetro de las microesferas va aumentando. Lo cual es consistente con las imágenes de SEM, dónde no puede apreciar una variación del diámetro de las microesferas.

En el caso de los polvos microencapsulados con menor eficiencia de microencapsulación los diámetros de igual manera disminuyen conforme la frecuencia baja. Pero, las frecuencias de los diámetros de 2 a 3 y de 3 a 4 μm son semejantes, lo cual se verifica con las imágenes de SEM, dónde se aprecian variaciones en cuanto al tamaño de las microesferas. Lo cual sucede por la baja homogeneidad en el proceso de secado por aspersión causada por la desproporción entre la carga del polímero y del IFA (**Franco & Marco, 2020**). De igual manera, estos resultados son consistentes con las evaluaciones de FT-IR y DSC, dónde la proporción 30:70 para el polímero S-100 no presentan una eficiencia de microencapsulación óptima y, por lo tanto, no cuentan con micropartículas homogéneas.

3.2. Verificación de la hipótesis

Se comparó los resultados obtenidos del rendimiento de los polvos microencapsulados con los diferentes polímeros y proporciones:

- Se rechaza la hipótesis nula
- Se acepta la hipótesis alternativa, por tanto, se determinó que la presencia de los diferentes polímeros Eudragit® influyen en el rendimiento de microencapsulación de PZQ.

CAPÍTULO IV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

- La eficiencia de microencapsulación de los diferentes polímeros Eudragit® fue evaluada mediante pruebas cualitativas y cuantitativas. Mismas que indicaron que los polímeros cuentan con una eficiente capacidad de encapsulación ya que alcanzaron un porcentaje de eficiencia mínimo del 83 % y máximo del 90 % dependiendo del polímero y la proporción.
- Se alcanzaron rendimientos de aproximadamente 30 – 40 % según cada tipo de polímero y proporción. De estos, el polímero L-100 se destacó debido a que alcanzó un rendimiento promedio de 39,10 % en la proporción 20:80. Tomando en cuenta que el porcentaje de grupos carboxilo presente en este polímero permitió formar micropartículas homogéneas. Lo cual contribuyó a su protección de la humedad del proceso de secado por aspersion y evitó la presencia de residuos en el ciclón.
- Las evaluaciones cualitativas y cuantitativas permitieron determinar que las mejores proporciones son las de 20:80 y 25:75, según las pruebas de FT-IR. Así mismo, con las comparaciones realizadas mediante DSC se comprobó de manera cualitativa que las mejores proporciones fueron las de 20:80 y 25:75, independientemente del tipo de polímero en ambas evaluaciones. Sin embargo, al analizar la eficiencia en cuanto al tipo de polímeros se estableció que el polímero L-100 es el mejor, seguido del polímero L-100-55 y el S-100.
- A partir de las imágenes obtenidas mediante SEM se pueden calificar a las micropartículas como microesferas, según sus características morfológicas superficiales. Además, se logró establecer que el diámetro de la mayoría de las microesferas se encuentra entre los 2 a 3 μm tanto para el microencapsulado con baja eficiencia de microencapsulación como para el microencapsulado con alta eficiencia de microencapsulación, respectivamente.

4.2.Recomendaciones

- Realizar una prueba previa al proceso de microencapsulación tomando en cuenta tanto la carga del ingrediente farmacéutico activo y la carga polimérica. Además de los tiempos de reposo de las suspensiones posterior a la homogeneización de las mismas, debido a que esto podría afectar el aumento o disminución de los rendimientos de los polvos microencapsulados.
- Mantener los polvos microencapsulados en un ambiente seco y almacenarlos en recipientes que impidan el paso de humedad, ya que la presencia de esta puede causar interferencias en los resultados obtenidos a partir de FT-IR y DSC. Posteriormente, se podría realizar un análisis mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) que permita determinar, cuantitativamente, la concentración de fármaco en las microesferas.
- Es ideal que las muestras se encuentren completamente secas para evitar distorsiones en las imágenes. Además, se debe realizar una exploración previa de la muestra para posteriormente seleccionar una zona de caracterización homogénea. O, en su lugar tomar en cuenta varias zonas para las posteriores comparaciones. Finalmente, en caso de requerir imágenes a mayor profundidad es necesario realizar un recubrimiento con oro, con la finalidad de evitar dañar la muestra.

MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias Bibliográficas

- Albertini, B., Perissutti, B., Bertoni, S., Zanolla, D., Franceschinis, E., Voinovich, D., Lombardo, F., Keiser, J., & Passerini, N. (2019). Combining mechanochemistry and spray congealing for new praziquantel pediatric formulations in schistosomiasis treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 1233, 20(5), 1233. <https://doi.org/10.3390/IJMS20051233>
- Andrade, L., Oliveira, D., Chaud, M., Alves, T., Nery, M., da Silva, C., Gonsalves, J., Nunes, R., Corrêa, C., Amaral, R., Sánchez, E., Souto, E., & Severino, P. (2019). Praziquantel-solid lipid nanoparticles produced by supercritical carbon dioxide extraction: physicochemical characterization, release profile, and cytotoxicity. *Molecules*, 24(21), 3881. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24213881>
- Banik, K., Namratha, S. & Pushpa, T. (2022). Formulación y evaluación de microcápsulas con recubrimiento entérico de claritromicina utilizando 2 2 - Diseños factoriales completos. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences* 6.8 (2022): 42-53.
- Berna, F. (2017). Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). *Encyclopedia of Earth Sciences Series*, 285–286. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-4409-0_15/COVER
- Betson, M., Alonte, A., Ancog, R., Aquino, A., Belizario, V., Bordado, A., Clark, J., Corales, M., Dacuma, M., Divina, B., Dixon, M., Gourley, S., Jimenez, J., Jones, B., Manalo, S., Prada, J., van Vliet, A., Whatley, K., & Paller, V. (2020). Zoonotic transmission of intestinal helminths in southeast Asia: Implications for control and elimination. *Advances in Parasitology*, 108, 47–131. <https://doi.org/10.1016/BS.APAR.2020.01.036>
- Bochmann, E., Neumann, D., Gryczke, A., & Wagner, K. (2019). Micro-scale solubility assessments and prediction models for active pharmaceutical ingredients in polymeric matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur*

Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, 141, 111–120.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2019.05.012>

Borrero, A., Sánchez, R., Albertini, B., Passerini, N., Cerezo, P., Viseras, C., & Sainz, I. (2019). Ground calcium carbonate as a low cost and biosafety excipient for solubility and dissolution improvement of praziquantel. *Pharmaceutics*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS11100533>

Brignone, S., Ravetti, S., & Palma, S. (2021). Microencapsulación/ recubrimiento de sistemas particulados de uso farmacéutico. *Pharmaceutical Technology Sudamérica*, 165, 34–43.

BÜCHI Labortechnik AG. (2020). B-290 Mini Spray Dryer: Manual de instrucciones.

Burkhardt, U., Borrmann, H., Moll, P., Schmidt, M., Grin, Y., & Winkelmann, A. (2020). Absolute structure from Scanning Electron Microscopy. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-59854-Y>

Campbell, S., & Soman, K. (2022). Antiparasitic Drugs. *StatPearls*.

Castro, G. A. (1996). Helminths: Structure, classification, growth, and development. *Medical Microbiology*.

Chaud, M., Lima, A., Vila, M., Paganelli, M., Paula, F., Pedreiro, L., & Gremião, M. (2013). Development and evaluation of praziquantel solid dispersions in sodium starch glycolate. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 163–168. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.5>

Chemicals, N. R. C. (US) C. on W. T. (1982). Sodium hydroxide, Caustic soda.

Chesney, A. (2021). Helminths transmitidos por el suelo en Ecuador; la respuesta comunitaria y las percepciones a ellos en Baños y Puyo. Independent Study Project (ISP) Collection. https://digitalcollections.sit.edu/isp_collection/3427

Chiu, M., & Prenner, E. (2011). Differential scanning calorimetry: An invaluable tool for a detailed thermodynamic characterization of macromolecules and their interactions. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 39–59. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76463>

- Choudhury, N., Meghwal, M., & Das, K. (2021). Microencapsulation: An overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Frontiers*, 2(4), 426–442. <https://doi.org/10.1002/FFT2.94>
- Dallos, L., Manzo, R., & Baena, Y. (2019). Análisis por FTIR y DSC de complejos polielectrolito entre Eudragit E100 y ácido benzoico como evidencia de hidrólisis de los grupos éster del polímero. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 48(3), 700–721. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n3.84987>
- 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. *Recubrimientos*, 10(2), 114. <https://doi.org/10.3390/COATINGS10020114>
- Di Marzio, L., Borrego, A., Felaco, M., Pacinelli, M., Gómez, J., d'Avanzo, N., Sainz, C., Celia, C., & Viseras, C. (2022). Praziquantel-loaded calcite crystals: Synthesis, physicochemical characterization, and biopharmaceutical properties of inorganic biomaterials for drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68, 103021. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2021.103021>
- Dos Santos, J., da Silva, G., Velho, M., & Beck, R. (2021). Eudragit®: A versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3d printing processes in pharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13091424>
- Eissa, M., El-Azzouni, M., El-Khordagui, L., Abdel, A., El-Moslemany, R., & Abdel, S. (2020). Single oral fixed-dose praziquantel-miltefosine nanocombination for effective control of experimental schistosomiasis mansoni. *Parasites and Vectors*, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S13071-020-04346-1/FIGURES/5>
- EVONIK. (2018). EUDRAGIT. Polímeros acrílicos para formas farmacéuticas sólidas orales.
- EVONIK. (2022). EUDRAGIT® Polímeros Funcionales para formas de dosificación Sólidas Orales. Leading Beyond Chemistry. healthcare.evonik.com

- Franco, P., & Marco, L. (2020). Eudragit: A novel carrier for controlled drug delivery in supercritical antisolvent coprecipitation. *Polymers*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/POLYM12010234>
- Gill, P., Moghadam, T. T., & Ranjbar, B. (2010). Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in biology and nanoscience. *Tecnología J Biomol.*, 167–193.
- Gonzalez, M. A., Ramírez Rigo, M. V., & Gonzalez Vidal, N. L. (2019). Orphan formulations in pediatric schistosomiasis treatment: Development and characterization of praziquantel nanoparticle—loaded powders for reconstitution. *AAPS PharmSciTech*, 20(8). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1548-z>
- Hanako, G. (2023). Microscopía electrónica de barrido y microanálisis de elementos del Clúster Científico y Tecnológico BioMimic®. *BioMimic®*, 19(51).
- Hernández, J., Cazapal, C., Sanchís, J., Sánchez, R., Paz, A., & Arias, M. (2018). Potential usefulness of filamentous fungi to prevent zoonotic soil-transmitted helminths. *Liebertpub*, 18(12), 690–696. <https://doi.org/10.1089/VBZ.2018.2296>
- Jain, S., Jain, A., & Rajpoot, K. (2020). Expedition of Eudragit® polymers in the development of novel drug delivery systems. *Current Drug Delivery*, 17(6), 448–469. <https://doi.org/10.2174/1567201817666200512093639>
- Jinnai, H. (2022). Electron microscopy for polymer structures. *Microscopy (Oxford, England)*, 71(Supplement_1), I148–I164. <https://doi.org/10.1093/JMICRO/DFAB057>
- Kapoor, D., Maheshwari, R., Verma, K., Sharma, S., Ghode, P., & Tekade, R. K. (2019). Coating technologies in pharmaceutical product development. In *Drug Delivery Systems* (pp. 665–719). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00014-4>
- Khan, S. A., Khan, S. B., Khan, L. U., Farooq, A., Akhtar, K., & Asiri, A. M. (2018). Fourier transform infrared spectroscopy: Fundamentals and application in functional groups and nanomaterials characterization. In *Handbook of*

Materials Characterization (pp. 317–344). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2_9

Kumari, B., Khansili, A., Phougat, P., & Kumar, M. (2019). Comprehensive review of the role of acrylic acid derivative polymers in floating drug delivery system. *Polim Med*, 49(2), 71–79.

La Torre, F., Di Cesare, A., Simonato, G., Cassini, R., Traversa, D., & Di Regalbano, A. (2018). Prevalence of zoonotic helminths in Italian house dogs. *Journal of Infection in Developing Countries*, 12(8), 666–672. <https://doi.org/10.3855/JIDC.9865>

Lawson, K., Robertson, I., & PerkinElmer, Inc. (2016). Comparison of near-and mid-Infrared Spectroscopy for herb and spice authenticity analysis near-and mid-infrared spectroscopy.

López, O., Aylema, J., Nogueira, A., Abdón, L., Amore, S., & Alvarez, R. (2016). Estudio preliminar del Eudragit en la microencapsulación de diclofenaco de sodio mediante secado por aspersión. *Rev. Iberoam. Polim*, 17(1), 57–61.

López, O., Padrón, A., & Toledo, A. (2010). Microencapsulación de tramadol en ácido poliláctico mediante secado por aspersión. *Revista Cubana de Farmacia*, 4(4).

LoVerde, P. T. (2019). Schistosomiasis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1154, 45–70. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18616-6_3

Machado, J., Shimizu, F., Ortiz, M., Pinhatti, M., Carr, O., Guterres, S., Oliveira, O., & Volpato, N. (2018). Efficient praziquantel encapsulation into polymer microcapsules and taste masking evaluation using an electronic tongue. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 91(6), 865–874. <https://doi.org/10.1246/BCSJ.20180005>

Martínez, N. A., Fernández-Álvarez, F., Delgado, Á. V., Badillo-García, M. L., Raba, J., Cerutti, S. E., & Arias, J. L. (2020). First steps in the formulation of praziquantel nanosuspensions for pharmaceutical applications. *Pharmaceutical Development and Technology*, 25(7), 892–898. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1756320>

- MERCK. (2022). Ficha de datos de seguridad Praziquantel. MSD Public, 1.12.
- Meyer, T., Sekljic, H., Fuchs, S., Bothe, H., Schollmeyer, D., & Miculka, C. (2009). Taste, a new incentive to switch to (r)-praziquantel in schistosomiasis treatment. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 3(1), e357. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0000357>
- Mohammadi, G., Mirzaeei, S., Taghe, S., & Mohammadi, P. (2019). Preparation and evaluation of Eudragit® L100 nanoparticles loaded impregnated with KT tromethamine loaded PVA -HEC insertions for ophthalmic drug delivery. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 9(4), 593. <https://doi.org/10.15171/APB.2019.068>
- Moncayo, A., Lovato, R., & Cooper, P. (2018). Soil-transmitted helminth infections and nutritional status in Ecuador: findings from a national survey and implications for control strategies. *BMJ Open*, 8(4), 21319. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-021319>
- Munson, E. (2009). Analytical techniques in solid-state characterization. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, 61–74. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.00003-5>
- Münster, M. (2018). Paediatric drug development for praziquantel.
- Münster, M., Schoch, C., Schmidt, C., & Breitzkreutz, J. (2017). Multiparticulate system combining taste masking and immediate release properties for the aversive compound praziquantel. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109, 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.08.034>
- Nandy, B., & Mazumder, B. (2017). Formulation and characterizations of delayed release multi-particulates system of indomethacin: Optimization by response surface methodology. *Current Drug Delivery*, 11(1), 72–86. <https://doi.org/10.2174/15672018113109990041>
- Nuno, V., Geouveia, M., & Gartner, F. (2020). Current and novel therapies against helminthic infections: The potential of antioxidants combined with drugs. *Biomolecules*, 10(350). <https://doi.org/10.3390/biom10030350>

- Paolini, O., Vilorio, F., López, L., & Bolívar, A. (2018). Infecciones helmínticas intestinales diagnosticadas en el ambulatorio urbano Los Curos, Mérida. *Kasmera*, 46(1), 9–16.
- Pandey, S., Swamy, SMV, Gupta, A., Koli, A., Patel, S., Maulvi, F. y Vyas, B. (2018). Optimización de respuesta múltiple de los parámetros de procesamiento y formulación de gránulos de capecitabina de liberación sostenida sensibles al pH para atacar el colon. *Revista de microencapsulación*, 35 (3), 259–271. <https://doi.org/10.1080/02652048.2018.1465138>
- Park, S., & Marchant, J. (2020). The journey to discovering a flatworm target of praziquantel: A Long TRP. *Trends in Parasitology*, 36(2), 182. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2019.11.002>
- Patel, V. P., Lakkad, H. A., & Ashara, K. C. (2018). Formulation studies of solid self-emulsifying drug delivery system of ivermectin. *Folia Medica*, 60(4), 580–593. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0024>
- Paul, S., Hmar, E., Pathak, H., & Sharma, H. (2022). An overview on nanocarriers. *Nanocarriers for Drug-Targeting Brain Tumors*, 145–204. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90773-6.00004-X>
- Paulino, É., Ribeiro de Lima, M., Viçosa, A., Silva, C., Salomon, C., Real, D., Leonardi, D., Mello, C., & Moraes, A. (2022). The effect of different formulations of praziquantel in reducing worms in the prepatent period of schistosomiasis in murine models. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2022.848633/FULL>
- Peak, D. (2005). Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *Encyclopedia of Soils in the Environment*, 4, 80–85. <https://doi.org/10.1016/B0-12-348530-4/00174-0>
- Peña, G., Vidal, F., del Toro, A., Hernández, A., Zapata, R., & Margarita, M. (2017). Zoonosis parasitarias causadas por perros y gatos, aspecto a considerar en Salud Pública de Cuba. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 18(10), 1–11.

- Popa, R., Fetea, F., & Socaciu, C. (2021). ATR-FTIR-MIR Spectrometry and pattern recognition of bioactive volatiles in oily versus microencapsulated food supplements: Authenticity, quality, and stability. *Molecules*, 26(16). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26164837>
- Pranker, R., & Ahmed, S. (1992). Physicochemical interactions of praziquantel, oxamniquine and tablet excipients. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 44(3), 259–261. <https://doi.org/10.1111/J.2042-7158.1992.TB03595.X>
- PROQUIVET S.A.S. (2023). Albendazol + Praziquantel - PROQUIVET S.A.S. <http://proquivetsas.com/productos/albendazol-praziquantel/>
- Qadeer, A., Ullah, H., Sohail, M., Safi, S., Rahim, A., Saleh, T., Arbab, S., Slama, P., & Horky, P. (2022). Potential application of nanotechnology in the treatment, diagnosis, and prevention of schistosomiasis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2022.1013354>
- Rao, M., Yunusi, A., & Shelar, S. (2014). Formulación y evaluación de microcápsulas flotantes de Cefpodoxima Proxetil. *Indian Journal of Pharmaceutical Educación e Investigación*, 48(Suppl), 100–108. <https://doi.org/10.5530/ijper.48.4s.13>
- Rios, S., & Gil, M. (2021). Microencapsulación por secado por aspersión de compuestos bioactivos en diversas matrices: una revisión. *TecnoLógicas*, 24(51). <https://doi.org/10.22430/22565337.1836>
- Rodríguez, C., & Obrador, G. (2013). Antihelmínticos. In *Fichero Farmacológico: Vol. I* (pp. 345–359). McGraw Hill Medical.
- Rodríguez, O., & López, O. (2016). Evaluación de polímeros Eudragit en la microencapsulación de diclofenaco de sodio (dcs) mediante secado por aspersión.
- Saltos, J. (2018). Factores de riesgo asociados a la presencia de helmintos entéricos zoonóticos en el sector de Chimbalo del cantón Otavalo.

- Santos, J. Dos, Silveira Da Silva, G., Velho, M. C., Carlos, R., & Beck, R. (2021). Eudragit®: A versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3D printing processes in Pharmaceutics. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091424>
- Santos, F., Cassimiro, D., Crespi, M., Almeida, A., & Daflon, M. (2013). Preparation and characterisation of dextran-70 hydrogel for controlled release of praziquantel. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(1), 75–83. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000100009>
- Schaffazick, S. R., & Guterres, S. S. (2003). Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. In *Quim. Nova* (Vol. 26, Issue 5). <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000500017>
- Sharma, M., Sharma, V., Panda, A., & Majumdar, D. (2011). Development of enteric submicron particle formulation of papain for oral delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 2097. <https://doi.org/10.2147/IJN.S23985>
- Sood, A., Dev, A., Mohanbhai, S. J., Shrimali, N., Kapasiya, M., Kushwaha, A. C., Roy, S., Guchhait, P., & Karmakar, S. (2019). Disulfide-Bridged chitosan-Eudragit S-100 nanoparticles for colorectal cancer. *ACS Applied Nano Materials*, 2(10), 6409–6417. https://doi.org/10.1021/ACSANM.9B01377/SUPPL_FILE/AN9B01377_S1_001.PDF
- Sun, Y., Chen, D., Pan, Y., Qu, W., Hao, H., Wang, X., Liu, Z., & Xie, S. (2019). Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. In *Drug Delivery* (Vol. 26, Issue 1, pp. 1206–1221). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1692968>
- Taghe, S., Mirzaeei, S., Alany, R. G., & Nokhodchi, A. (2020). Polymeric inserts containing Eudragit® L100 nanoparticle for improved ocular delivery of Azithromycin. *Biomedicines* 2020, Vol. 8, Page 466, 8(11), 466. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8110466>

- Teknofarma. (2023). Teknofarma - Industria farmaceutica veterinaria. <https://www.teknofarma.com/>
- Tiernan, H., Byrne, B., & Kazarian, S. (2020). ATR-FTIR spectroscopy and spectroscopic imaging for the analysis of biopharmaceuticals. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 241. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2020.118636>
- Timson, D. (2020). Praziquantel: An enigmatic, yet effective, drug. *Methods in Molecular Biology*, 2151, 1–8. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0635-3_1/COVER
- Yamasaki, K., Taguchi, K., Nishi, K., Otagiri, M., & Seo, H. (2019). Enhanced dissolution and oral bioavailability of praziquantel by emulsification with human serum albumin followed by spray drying. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 139. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2019.105064>
- Zanolla, D., Hasa, D., Arhangel'skis, M., Schneider, G., Chierotti, M., Keiser, J., Voinovich, D., Jones, W., & Perissutti, B. (2020). Mechanochemical formation of racemic praziquantel hemihydrate with improved biopharmaceutical properties. *Pharmaceutics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12030289>
- Zanolla, D., Perissutti, B., Passerini, N., Chierotti, M., Hasa, D., Voinovich, D., Gigli, L., Demitri, N., Geremia, S., Keiser, J., Cerreia, P., & Albertini, B. (2018). A new soluble and bioactive polymorph of praziquantel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127, 19–28. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2018.01.018>
- Zárate, E., Hernández, R., Pérez, J., Zárate, E., Hernández, R., & Pérez, J. (2021). Microcápsulas y microesferas: una visión a la caracterización integral y aplicación para la liberación de medicamentos biotecnológicos. *CienciaUAT*, 15(2), 21–36. <https://doi.org/10.29059/CIENCIAUAT.V15I2.1472>

Zhou, W., Apkarian, R., Wang, Z., & Joy, D. (2007). Fundamentals of scanning electron microscopy (SEM). *Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*, 1–40. https://doi.org/10.1007/978-0-387-39620-0_1/COVER

Anexos

Anexo A. Preparación de suspensiones de PZQ con Polímeros Eudragit®



Anexo A. 1. *Pesaje de polímero Eudragit*



Anexo A. 2. *Dilución del polímero Eudragit® en agua destilada con NaOH*



Anexo A. 3. *Pesado del ingrediente farmacéutico activo (AFI) praziquantel (PZQ)*



Anexo A. 4. *Homogenización a alta velocidad*

Anexo B. Proceso de microencapsulación en Mini Spray Drayer y obtención de polvos microencapsulados



Anexo B. 1. Inicio del proceso de secado por aspersion



Anexo B. 2. Obtención de polvos microencapsulados



Anexo B. 3. Recolección de polvos microencapsulados



Anexo B. 4. Pesado de viales de 10 mL de vidrio vacíos



Anexo B. 5. Recolección de polvos microencapsulados en viales



Anexo B. 6. Pesado de frascos de vidrio con polvos microencapsulados

Anexo C. Rendimiento en porcentaje de las réplicas de polvos microencapsulados con cada polímero y proporción

			S - 100	L - 100	L - 100-55
PROPORCIÓN	R1	20:80	30,60	39,50	23,42
		25:75	32,40	32,10	31,00
		30:70	26,07	24,81	17,23
	R2	20:80	29,85	38,64	22,69
		25:75	33,49	31,11	30,14
		30:70	26,47	25,32	17,79
	R3	20:80	30,19	39,17	22,11
		25:75	32,58	32,31	29,89
		30:70	25,89	25,68	16,90
PROMEDIO	20:80	30,21 ±0,38	39,10 ±0,43	22,74 ±0,66	
	25:75	32,82 ±0,58	31,84 ±0,64	30,34 ±0,58	
	30:70	26,14 ±0,50	25,27 ±0,44	17,31 ±0,45	

Se muestran los rendimientos en porcentaje obtenidos con la Ec. 1 de cada réplica para los diferentes polímeros en sus distintas proporciones fármaco:polímero, con una variación de $\pm 0,038 - 0,66$ %. Y se marca con gris los rendimientos más elevados en la proporción 20:80, con naranja en la proporción 25:75 y con celeste en la proporción 30:70. Finalmente se muestra un promedio para cada una de las proporciones y polímeros, estableciendo que el mejor rendimiento se obtuvo con el polímero Eudragit® L-100 en la proporción 20:80, marcada con amarillo.

Anexo C. 1. Tabla ANOVA para los rendimientos obtenidos con el polímero S-100

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	67,9994	2	33,9997	178,76	0,0000
Intra grupos	1,1412	6	0,1902		
Total (Corr.)	69,1406	8			

Anexo C. 2. Tabla ANOVA para los rendimientos obtenidos con el polímero L-100

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	287,282	2	143,641	545,45	0,0000
Intra grupos	1,58007	6	0,263344		
Total (Corr.)	288,862	8			

Anexo C. 3. Tabla ANOVA para los rendimientos obtenidos con el polímero L-100-55

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	257,286	2	128,643	396,90	0,0000
Intra grupos	1,94473	6	0,324122		
Total (Corr.)	259,231	8			

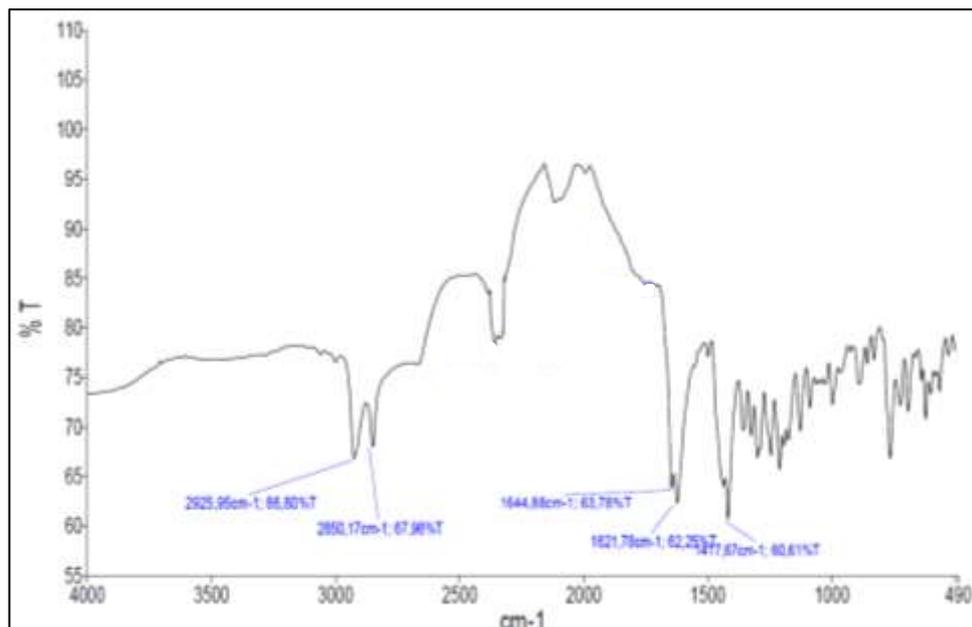
Anexo D. Evaluación con Espectroscopía infrarroja por la transformada de Fourier (FT-IR)



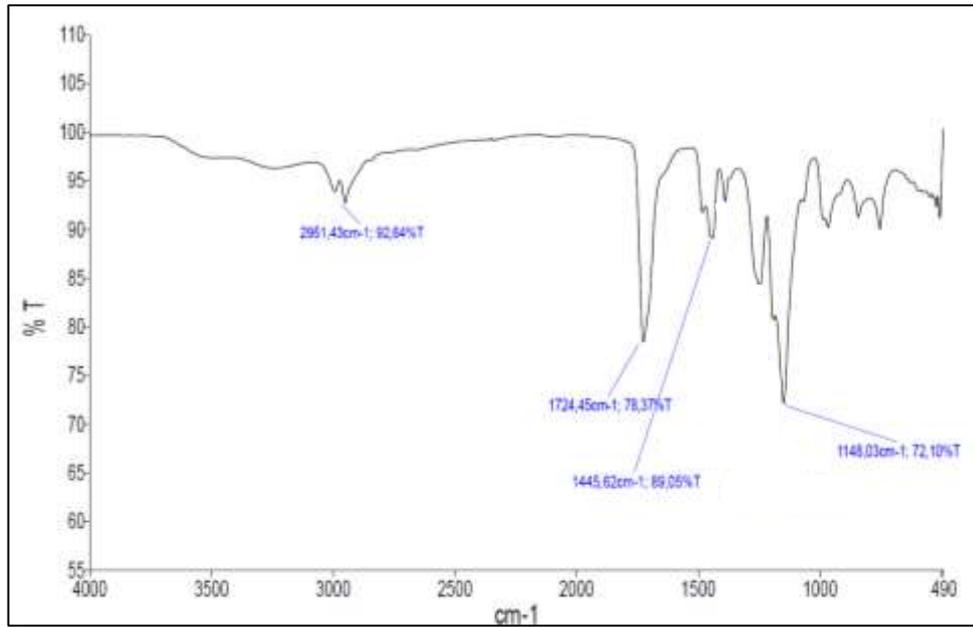
Anexo D. 1. Inicio de la evaluación con FTIR-ATR



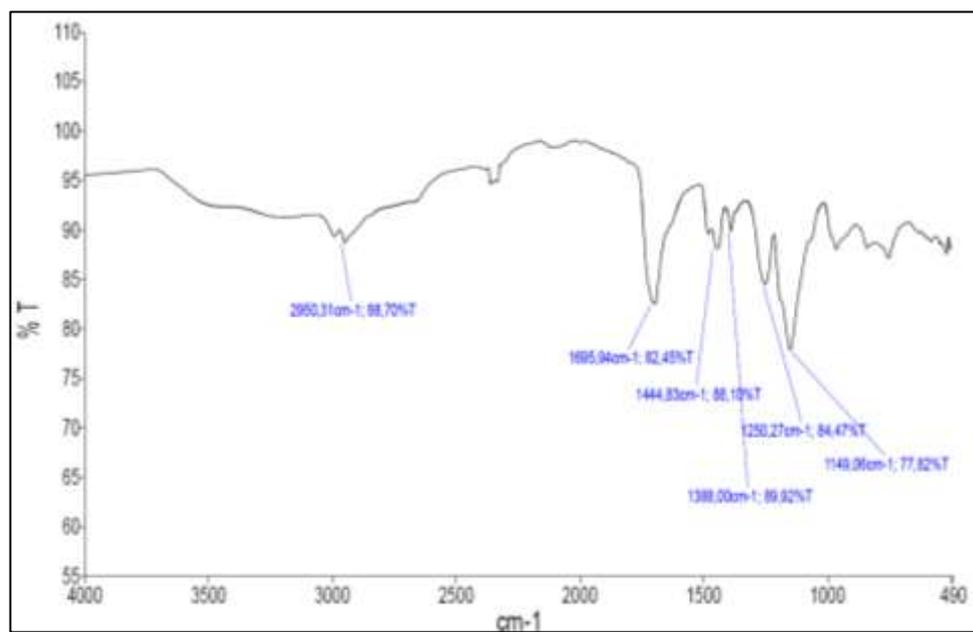
Anexo D. 2. Visualización de espectro de FT-IR



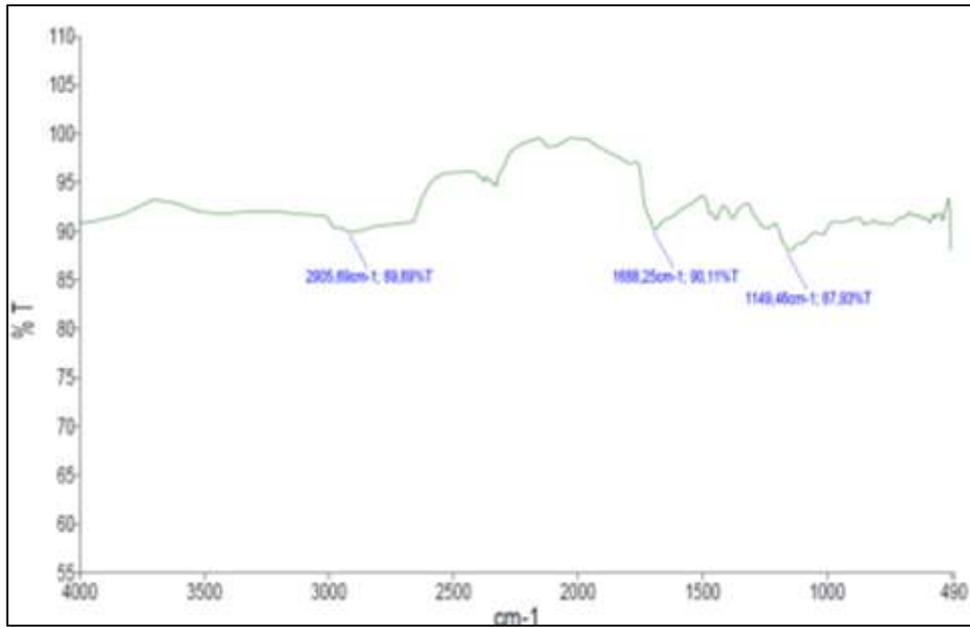
Anexo D. 3. Análisis de FT-IR para PZQ con etiquetas



Anexo D. 4. Análisis de FT-IR para el polímero Eudragit® S-100 con etiquetas



Anexo D. 5. Análisis FT-IR para el polímero Eudragit® L-100 con etiquetas



Anexo D. 6. *Análisis FT-IR para el polímero Eudragit® L-100-55 con etiquetas*

Anexo E. *Evaluación con Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)*



Anexo E. 1. *Pesado de muestra en el crisol*



Anexo E. 2. *Colocación del crisol en placa de orificio compactadora*



Anexo E. 3. *Colocación de crisol con muestra en DSC*



Anexo E. 4. *Evaluación de espectros de muestras*

Anexo F. *Evaluación con Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)*



Anexo F. 1. *reparación de muestras de polvos microencapsulados*



Anexo F. 2. *Colocación de las muestras en el microscopio electrónico de barrido*

Anexo F. 3. *Distribución del tamaño de las micropartículas*

Frecuencia (Baja %EMc)	Frecuencia (alta %FMc)	Diámetro (μm)
12,51	26,87	<2
33,81	36,71	2-3
24,69	17,82	3-4
13,39	8,37	4-5
6,61	4,23	5-6
3,49	2,44	6-7
2,21	1,66	7-8
3,29	1,89	>8

La mayoría de las micropartículas cuentan con un diámetro de 2 a 3 μm , en ambos casos.