

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE FARMACIA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE
ITRACONAZOL 100 MG MEDIANTE UN SISTEMA DE ENTREGA
DE MEDICAMENTOS AUTOEMULSIFICABLE (SEDDS) EN LA
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS EN EL
PERIODO DE AGOSTO A NOVIEMBRE DEL 2022, PARA MEJORAR
LA BIODISPONIBILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

SOFÍA NATALIA ARROYO ESPINOZA

TUTOR: BRAYAN MURILLO CASTILLO

SAN JOSÉ

ENERO, 2022

I. Resumen

La baja solubilidad es la principal limitante para la formulación de fármacos clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad) esto debido a que para ser absorbidos deben presentarse en su forma disuelta y no ionizada.

El itraconazol es un antifúngico triazólico sintético de consumo humano que presenta una baja solubilidad en agua y alta lipofilidad ($\log P=5,66$), por lo cual, en el presente trabajo se formuló utilizando un sistema autoemulsificable (SEDDS).

Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, SEDDS) han demostrado ser capaces de incrementar la solubilidad de fármacos lipofílicos y liberarlos directamente sobre el epitelio intestinal en su forma disuelta y no ionizada, lo cual tiene como resultado el incremento de su velocidad de absorción y, por tanto, la concentración plasmática del fármaco, aumentando su efecto terapéutico. Esto es especialmente importante para antibióticos dosis-dependientes donde se requiere una concentración plasmática mayor que la concentración mínima inhibitoria.

Este tipo de sistemas atribuyen al manejo estadístico de datos a partir del diseño de experimento (DoE), que se define como un método estructurado y organizado para determinar las relaciones entre los factores que afectan un proceso y el resultado de ese proceso. Emplea diferentes modelos como Plackett-Burman, Box-Behnken, diseño compuesto central, diseño de mezcla, diseño factorial completo y diseño factorial fraccionado.

Los farmacéuticos industriales cuentan con el conocimiento profesional suficiente para aplicar este tipo de alternativas innovadoras que aportarán una mejor calidad de vida para los pacientes, y así satisfacer las necesidades específicas presentes en la salud del pueblo costarricense, sin embargo se debe tomar en cuenta que la empresa encargada cuente con los recursos sistémicos y económicos para producir este tipo de sistemas.

Objetivo: desarrollar una formulación farmacéutica oral de itraconazol 100 mg mediante un sistema de entrega autoemulsificable para el tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes mayores a 18 años.

Metodología: se realizó una investigación experimental basada en la elaboración de un método analítico de manufactura, el cual se determina a través de varias pruebas realizadas

dentro del laboratorio, con el fin de establecer si se cumplen o no con las características adecuadas de formulación, control de calidad y seguridad, para su respectivo empleo en la población a tratar. Para esto se operó una selección de excipientes rápida con referencia a su toxicidad y capacidad para solubilizar el fármaco mediante la formación de micelas mixtas. Se utilizó un diseño factorial completo 2^2 a partir de la gestión de riesgos de calidad, donde las variables independientes fueron (X_1) surfactante/cosurfactante y (X_2) porcentaje de cosolvente. Los niveles alto y bajo de estos factores se seleccionaron a través del dominio experimental que cubre un intervalo de HLB de 8,42 a 15, lo que conduce a la emulsión de aceite en agua. Por último para la cuantificación de las formulaciones SEDDS vs el producto comercial CALOX, se aplicó el método analítico por cromatografía líquida HPLC, analizadas a través de ensayos de disolución de 45 minutos en medio ácido y agua.

Resultados: la respuesta surgió en relación con el porcentaje acumulado de fármaco liberado a los 45 minutos de dilución. Se construyeron varios gráficos de superficie de respuesta para comprender los efectos de las diferentes combinaciones de niveles de factores. Se preparó el SEDDS optimizado con una liberación prevista del fármaco del 16 %, con un HLB requerido de 15, donde el medio ácido (HCl + NaCl) fue la mejor alternativa para promover dicha respuesta. La ejecución del diseño factorial completo 2^2 tuvo buenas repercusiones, sin embargo el principal atributo crítico del proceso, fue la excesiva cantidad de principio activo que conformaba la formulación, dependiente de la dosis.

Conclusiones: La implementación de un sistema autoemulsificable en cápsulas comerciales de itraconazol de 100 mg no fue la esperada en cuanto al porcentaje de fármaco liberado tanto en agua como en HCl+NaCl, ya que no superó las concentraciones presentes en el medio a más de un 80%. Además de que se tuvo que forzar al sistema para solubilizar al API, mediante el uso de cloruro de sodio. El desarrollo de formulaciones SEDDS con un fármaco clase II, que contemple dosis mucho más pequeñas (mínimas), puede optimizar en gran escala el desempeño del modelo, de manera que la proporción API/aceite/tensioactivos sea la más funcional para la producción de micelas intestinal autoemulsificables.

II. Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a los tutores Lic. Brayan Murillo y Lic. Luis Castillo, por la dirección de este gran proyecto que conllevó a adentrarme a un inmenso mundo de aprendizaje científico, por el gran esfuerzo y dedicación que tuvieron hacia el avance de esta investigación, por la confianza que siempre me otorgaron y por cada uno de los consejos de vida que me brindaron para seguir adelante.

Agradezco principalmente a la Universidad Internacional de las Américas, por ofrecerme los recursos necesarios y poner a disposición las herramientas para culminar con esta investigación. Gracias a uno de los colaboradores en el área del laboratorio de química, que aportó de forma positiva en el desempeño de mi proyecto, gracias por transmitir sus conocimientos, por la paciencia, dedicación, sugerencias y apoyo tanto emocional como en el desarrollo del proceso de manufactura.

Al LANOTEC por abrirme sus puertas y hacerme parte de su gran comunidad de investigadores en nanotecnología, por haberme brindado tanto conocimiento y apoyo para la realización de este proyecto.

Además, quiero agradecer a mi familia, amigos y compañeros que de una u otra forma han sido parte de este logro. A mis padres, quienes siempre han sido mi principal guía y los que me impulsan a continuar a seguir mis sueños, gracias por creer en mí, por estar en los momentos difíciles y por apoyarme en cada momento para concluir con esta etapa de mi vida.

III. Dedicatoria

Este trabajo final de graduación está dedicado a todas las personas que se dedican y ponen en práctica sus conocimientos hacia la investigación científica, aquellos (a) interesados en mejorar cada aspecto en la industria farmacéutica, que involucre el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas para una mejor atención hacia la población costarricense. Estudiantes, médicos, farmacéuticos, docentes, laboratoristas, investigadores en el área, etc.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen	II
II. Agradecimientos.....	III
III. Dedicatoria.....	III
IV. Tabla de contenidos.....	V
V. Lista de tablas.....	IX
VI. Lista de figuras.....	XII
VII. Lista de gráficos.....	XIV
CAPITULO I - INTRODUCCIÓN.....	I
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del Problema	3
1.2.1 Objetivos.....	4
1.2.1.1 Objetivo general.....	4
1.2.1.2 Objetivos específicos	4
1.3 Justificación	5
1.4 Antecedentes	5
1.4.1 Antecedentes Históricos	5
1.4.2 Antecedentes Internacionales	7
1.4.3 Antecedentes Nacionales	8
CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO	10
2.1 Biodisponibilidad y Solubilidad	11
2.1.1 Biodisponibilidad y Absorción de un Fármaco	11
2.1.2 Uso de Itraconazol en Infecciones Fúngicas.....	12
2.1.2.1 Propiedades farmacológicas de itraconazol.....	12

2.1.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	14
2.1.4 Biodisponibilidad de Itraconazol (Cápsulas).....	15
2.1.5 Formulaciones basadas en Lípidos	16
2.1.5.1 Clasificación de sistema de lípidos	16
2.1.5.3 Estabilidad termodinámica y tensioactivos.....	21
2.1.6 Sistema de Administración de Fármacos Autoemulsificables.....	23
2.1.6.1 Mecanismo de SEDDS a nivel gastrointestinal	24
2.1.7 Beneficios de SEDDS en Comparación con una Emulsión Convencional	26
2.1.8 Escala HLB	27
2.1.9 Sistemas de Dispersión	28
2.2 Optimización de la formulación SEDDS	30
2.2.1 <i>Quality by design (QbD)</i>	30
2.3 Componentes de SEDDS	32
2.3.1 Factores que Afectan SEDDS	34
2.3.1.1 Naturaleza y dosis del componente activo.....	34
2.3.1.2 Presencia de precipitados	35
2.3.1.3 Polaridad de las gotas de emulsión	35
2.3.2 Formas Farmacéuticas Aplicadas en SEDDS	35
2.3.2.1 Cápsulas autoemulsificables	35
2.3.2.2 Emulsiones secas	36
2.3.2.3 Tabletas autoemulsionantes de liberación sostenida o controlada.....	36
2.3.2.4 Gránulos autoemulsionables de liberación sostenida/controlada	36
2.3.2.5 Dispersiones sólidas autoemulsionables	37
2.3.2.6 Supositorios autoemulsificables	38
2.3.2.7 Sistemas de administración ocular autoemulsionantes	38

2.3.3 Caracterización de SEDDS	38
2.3.3.1 Tamaño de gota y potencial Zeta	38
2.3.3.2 Robustez a la dilución	39
2.3.3.3 Punto de nube	39
2.3.3.4 Morfología e interacciones	39
2.4 Itraconazol	39
2.4.1 Indicación terapéutica	40
2.4.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)	40
2.5 Método Analítico	40
CAPÍTULO III - METODOLOGÍA	42
3.1 Enfoque	43
3.2 Diseño	43
3.3 Fuentes de Información	44
3.4 Criterios de Búsqueda de la Información	44
3.4.1 Criterios de Inclusión y Exclusión	47
3.5 Clasificación de la Información Según Nivel de Evidencia	47
3.6 Variables de la Investigación (Cuadro de Operacionalización de Variables)	48
3.7 Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos	49
3.8 Instrumentos y Técnicas	50
3.8.1 Linealidad del Sistema: Curva Estándar de Calibración para Cuantificar Itraconazol por Cromatograma HPLC	50
3.8.2 Metodología para la Formulación de SEDDS	51
3.8.3 Preparación de SEDDS	53
3.8.4 Método Analítico para la Cuantificación de Itraconazol	54
3.8.5 Metodología para Optimización de la Emulsión Mediante un Diseño Experimental de Box-Behnken	55

3.8.6 Evaluación Preliminar de la Calidad del Diseño Experimental Propuesto.....	58
3.8.7 Metodología para la caracterización de preparaciones SEDDS	59
3.8.8 Metodología para el Análisis del Tamaño de Gota.....	59
3.8.9 Metodología para el Estudio de Disolución.....	60
3.9 Condiciones	60
3.9.1 Componentes Reactivos	61
CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	63
4.1 Método Analítico para la Valoración del Comportamiento de las Cápsulas de Itraconazol 100 mg CALOX.....	64
4.2 Caracterización de Cápsulas de Itraconazol 100 mg CALOX	64
4.3 Perfil de Calidad del Producto Objetivo	67
4.4 Solubilidad del Principio Activo Preformulación.....	68
4.4.1 Prueba 1	68
4.4.2 Prueba 2	69
4.4.3 Prueba 3	70
4.4.4 Prueba 4	71
4.4.5 Prueba 5	72
4.5 Planteamiento y Ejecución del Diseño de Experimentos (DoE)	73
4.6 Gestión del Riesgo de Calidad.....	79
4.6.1. QRM para la Identificación de CMA	81
4.6.2 QRM para la Identificación de CPP	85
4.7 Diseño Experimental Factorial Completo 2 ²	89
4.7.1 Análisis del Diseño de Experimentos Factorial Completo 2 ²	96
CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	106
5.1 Conclusiones	107

5.2 Recomendaciones	109
CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
CAPÍTULO VII – ANEXOS	121
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.....	122
Anexo 2. Datos del método analítico de la solución estándar.	128
Anexo 3. Curva de calibración	129
Anexo 4. Linealidad del área	129
Anexo 5. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de cápsulas de Itraconazol CALOX a los 45 minutos en medio USP.	129
Anexo 6. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de cápsulas de Itraconazol CALOX a los 45 minutos en agua destilada.....	130
Anexo 7. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de cápsulas de Itraconazol CALOX a los 45 minutos en medio ácido.....	130
Anexo 8. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de formulaciones SEEDS de Itraconazol a los 45 minutos en agua destilada.....	130
Anexo 9. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de formulaciones SEEDS de Itraconazol a los 45 minutos en agua destilada.....	131
Anexo 10. Absorbancias obtenidas en espectrofotómetro UV-Visible para la cuantificación de formulaciones SEEDS de Itraconazol a los 45 minutos en medio ácido.....	131

V. Lista de tablas

Tabla 1. Tipos de formulaciones de lípidos orales, sus ventajas y limitaciones.....	18
Tabla 2. Parámetros de formulación que afectan la biodisponibilidad de fármacos basados en lípidos.....	20
Tabla 3. Ventajas y desventajas de los distintos sistemas de liberación de fármacos.....	28
Tabla 4. Características físicas de distintos sistemas de liberación de fármacos.....	29
Tabla 5. Materia prima de uso común para la preparación de sistemas de administración de fármacos auto-emulsificables.....	33
Tabla 6. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivos.....	45
Tabla 7. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos.....	47
Tabla 8. Equipos para el desarrollo de preformulación, método de manufactura y control de calidad.....	50
Tabla 9. Curva estándar de calibración para cuantificar itraconazol.....	51
Tabla 10. Pruebas de solubilidad a partir de distintos aceites.....	52
Tabla 11. Pruebas de solubilidad a partir de distintos volúmenes de aceite.....	53
Tabla 12. Condiciones para valoración de itraconazol (HPLC).....	54
Tabla 13. Condiciones para valoración de itraconazol mediante espectrofotometría UV-Visible.....	55
Tabla 14. Forma codificada del diseño experimental Box-Behnken.....	57
Tabla 15. Descripción de los factores y niveles en el diseño Box-Behnken.....	58
Tabla 16. Condiciones del ensayo de disolución para itraconazol SEDDS en medio agua destilada.....	60
Tabla 17. Condiciones del ensayo de disolución para itraconazol SEDDS en medio ácido.....	61

Tabla 18. Condiciones del ensayo de disolución para itraconazol SEDDS en medio USP.....	61
Tabla 19. Selección de excipientes para formular micro/nano emulsión.....	61
Tabla 20. Desempeño de cápsulas de itraconazol 100 mg CALOX en un medio simulado según USP.....	65
Tabla 21. Desempeño de cápsulas de itraconazol 100 mg CALOX en un medio simulado ácido.....	65
Tabla 22. Desempeño de cápsulas de itraconazol 100 mg CALOX en un medio acuoso...	66
Tabla 23. Evaluación de la calidad del modelo experimental.....	74
Tabla 24. Forma no codificada de los 16 experimentos para el diseño experimental Box-Behnken.....	76
Tabla 25. Ensayo de disolución de formulaciones SEDDS con agua destilada como principal medio disolvente, analizadas por el método HPLC.....	77
Tabla 26. Gestión de riesgos de calidad en el estudio de preformulación.....	81
Tabla 27. Gestión de riesgos de calidad en el proceso de manufactura.....	85
Tabla 28. Forma codificada de los valores del modelo experimental Factorial Completo 2^2	90
Tabla 29. Descripción de los factores y niveles en el diseño Factorial Completo 2^2	90
Tabla 30. Forma no codificada de los valores del modelo experimental Factorial Completo 2^2	90
Tabla 31. Dispersión de la matriz codificada en el diseño Factorial Completo 2^2	91
Tabla 32. Ensayo de disolución de formulaciones SEDDS con HCl+NaCl como principal medio disolvente, analizadas por el método HPLC.....	93
Tabla 33. Criterios de aceptación según monografía.....	94

Tabla 34. Resumen del diseño de experimentos.....	96
Tabla 35. Ejecución del diseño de experimentos.....	96
Tabla 36. Coeficiente de regresión.....	96
Tabla 37. Forma codificada de los experimentos empleados para verificar el modelo experimental obtenido mediante el diseño factorial completo 2^2	101
Tabla 38. Forma no codificada de los experimentos empleados para verificar el modelo experimental obtenido mediante el diseño factorial completo 2^2	101

VI. Lista de figuras

Figura 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).....	15
Figura 2. Presentación esquemática de la digestión de lípidos, la solubilización de fármacos y los procesos de absorción que ocurren en el estómago y el intestino delgado.....	25
Figura 3. Desempeño de los diferentes componentes que se involucran en SEDDS.....	32
Figura 4. Mezcla 1 de itraconazol con aceite de oliva extravirgen luego de agitación constante y a una temperatura de 37°C.....	69
Figura 5. Mezcla 2 de aceite de oliva extravirgen con 50 mg de itraconazol, luego de agitación constante y a una temperatura de 37°C.....	70
Figura 6. Preparación de fase lipofílica mediante el uso de distintos aceites, luego de una hora de reposo.....	71
Figura 7. Prueba de solubilidad con medio oleoso, a partir del uso de Vitamina E 70% concentrado.....	72
Figura 8. Gráfico de contorno de apalancamiento, donde el punto central es el nivel de error más bajo.....	75
Figura 9. Gráfico de apalancamiento, donde los extremos (color azul) representan los niveles más altos de error.....	75
Figura 10. Diagrama de Ishikawa para la gestión de riesgos en el desarrollo de fármacos realizado en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.....	80
Figura 11. Gráfico de contorno de apalancamiento de los datos codificados del modelo experimental full factorial 2 ²	92
Figura 12. Gráfico de apalancamiento de los datos codificados del modelo experimental Factorial Completo 2 ²	92
Figura 13. Diagrama de Pareto para el análisis de los efectos estandarizados.....	97
Figura 14. Diagrama de los efectos principales.....	98

Figura 15. Diagrama de interacciones entre los factores de estudio.....	99
Figura 16. Representación geométrica del diseño factorial 2^2	100
Figura 17. Dibujo de contorno entre el % disuelto y la razón surfactante/cosurfactante...	100
Figura 18. Predicción de la cantidad de principio activo disuelta a partir de la ecuación obtenida con el Diseño Factorial Completo 2^2	102
Figura 19. Turbidez presente en el medio, al agregar el contenido de la formulación sin cápsulas, concluidos los 45 minutos de dilución.....	103
Figura 20. Identificación de turbidez presente en las formulaciones emulsificables vs la apariencia del vaso con formulación de CALOX.....	104
Figura 21. Identificación de turbidez presente en la formulación del vaso 2 con Span 80 vs la apariencia del vaso 1 con formulación acondicionada con Span 60.....	104
Figura 22. Comparación de la presencia de turbidez entre las emulsiones formuladas diluidas en medio ácido vs en agua.....	105

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Curva de calibración absorción vs concentración de itraconazol.....64

CAPITULO I - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Diversos problemas, incluyendo estados fisiológicos, pueden mimetizarse con sintomatología clínica similar a la de las infecciones vaginales por *Candida*. Por ello, es de suma importancia que el diagnóstico sea el adecuado y la terapia evite ser polivalente. De los casos de flujo vaginal, la vaginosis bacteriana (VB) suele representar el 50% de los casos y la candidiasis vulvovaginal (CVV) del 30 al 35% de los casos. Se considera, en la mayoría de las series revisadas, la segunda causa más frecuente del síndrome de flujo vaginal.

Dentro de las alternativas terapéuticas disponibles para tratar dicha sintomatología se encuentran los polienos y los azoles. En los polienos se dispone de la nistatina y la anfotericina. La alternativa de primera línea para uso de los azoles son los imidazoles (butoconazol, clotrimazol, miconazol, terconazol, tioconazol) y los triazoles (itraconazol, voriconazol, fluconazol). El mecanismo de acción es el de inhibición de la síntesis del ergosterol, al inhibir la conversión de lanosterol a ergosterol, produciendo cambios en la composición lipídica de la membrana celular del hongo.

Según las opciones de terapia mencionadas, el itraconazol, considerado un antifúngico triazólico sintético, se ha empleado en los últimos años como la terapia que mejor se acopla en mujeres a partir de los 18 años de edad, ya que presenta un gran espectro sobre diferentes especies de *Candida* y *Aspergillus*, disponible en presentaciones orales y endovenosa, el cual es bien tolerado y al parecer induce menos resistencia que los demás triazoles.

El itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es de aproximadamente el 55%, siendo máxima cuando las cápsulas son ingeridas inmediatamente después de una comida completa; es dependiente del pH gástrico, y se reduce cuando se toma junto a medicamentos antiácidos o en pacientes con aclorhidria. Sin embargo, uno de sus principales efectos secundarios es la irritación a nivel gastrointestinal, y su porcentaje de absorción no es de un 90-100% debido a problemas de solubilidad.

Estos inconvenientes de baja solubilidad son característicos en compuestos que según el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) están categorizados como clase II o clase IV y han motivado la investigación de diferentes enfoques para mejorar la solubilidad de

estos compuestos para lograr el desarrollo óptimo de formulaciones farmacéuticas adecuadas.

La estrategia que permite lograr un incremento significativo de la solubilidad de fármacos lipofílicos se basa en formulaciones lipídicas autoemulsificables que permitan tener al fármaco disuelto y capaz de ser liberado sin presentar precipitación y evitando posibles efectos adversos que afecten la comodidad del paciente con el medicamento.

Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables son una mezcla isotrópica de lípidos, tensioactivos y a algunas veces cosolventes, que fácilmente pueden producir finas emulsiones O/W (oleo acuosas), luego de agitación suave como la producida por la motilidad digestiva en el tracto gastrointestinal.

Debido a lo anterior, en esta investigación experimental se abordó el aporte del profesional en farmacia industrial, para las personas que se encuentran o se han sometido a un tratamiento de itraconazol para tratar una infección fúngica, y se definieron las diferencias entre terapias existentes, más el método que puede crear una solución a problemas de biodisponibilidad de los mismos, procurando así promover una mejor efectividad y seguridad de los medicamentos.

1.2 Planteamiento del Problema

El itraconazol (ITZ) es un triazol de alta lipofiliidad, el cual se considera activo contra numerosos dermatofitos y levaduras, como *Cándida* y *Cryptococcus Neoformans*. Se considera un potente agente antifúngico que, al igual que el mecanismo del fluconazol, inhibe la síntesis de ergosterol (provocando un efecto fungicida). Los efectos adversos comprenden síntomas gastrointestinales, efectos hepatotóxicos e insuficiencia cardíaca congestiva. Muestra patrones de absorción impredecibles, ya que, al ser una molécula de base débil, requiere un pH ácido para su disolución; por lo tanto, se recomienda tomar con bebidas ácidas. Dado que su absorción es menor en ayunas, ITZ debe tomarse con las comidas, especialmente las comidas ricas en grasas, para lograr una absorción y biodisponibilidad óptimas.

Sin embargo, incluso en condiciones ideales, no se puede garantizar el nivel óptimo de secreción de ácido gástrico, ya que depende de varios factores, como el ritmo circadiano, los

niveles de estrés y los patrones de alimentación y sueño. Debido a estos factores, la biodisponibilidad del itraconazol convencional es solo del 55 %. Las dificultades que plantea la baja solubilidad acuosa son principalmente baja biodisponibilidad oral y absorción errática. No obstante, la solubilidad y absorción pueden ser mejoradas mediante el desarrollo de otras formas farmacéuticas que comprendan sistemas auto-emulsificables posterior a su administración. Estas permiten resolver problemas relacionados a una baja solubilidad del principio activo (API), permitiendo así, aumentar la biodisponibilidad del fármaco y evitar ciertos efectos adversos a nivel gastrointestinal. Por lo tanto, se planteó la siguiente pregunta: ¿Es posible desarrollar una forma de dosificación oral para la administración de itraconazol distinta a las disponibles comercialmente, que permita superar los inconvenientes en términos de biodisponibilidad mediante sistemas de entrega autoemulsificables?

1.2.1 Objetivos

1.2.1.1 Objetivo general

- Desarrollar una formulación farmacéutica oral de itraconazol 100 mg mediante un sistema de entrega autoemulsificable para el tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes mayores a 18 años.

1.2.1.2 Objetivos específicos

1. Realizar el estudio de preformulación con base en un sistema de entrega autoemulsificable.
2. Determinar los atributos críticos de los materiales a emplear y los parámetros críticos del proceso para la formación del sistema auto-emulsificable.
3. Definir los controles para evaluación de la calidad y desempeño de la formulación desarrollada basada en un sistema auto-emulsificable.

1.3 Justificación

En las últimas décadas, se ha generado un interés en las industrias farmacéuticas por las formulaciones basadas en lípidos, ya que han sido el centro de muchas investigaciones enfocadas en la búsqueda de estrategias para mejorar la biodisponibilidad, eficacia y seguridad de los fármacos poco solubles en agua. De los sistemas lipídicos, los sistemas de administración de fármacos autoemulsificables son una de las alternativas de formulación emergentes ampliamente exploradas en materia investigativa durante los últimos años.

En Costa Rica, y entre otros países, la candidiasis vulvovaginal es una infección fúngica oportunista provocada por levaduras del género *Cándida*, frecuente en mujeres en edad fértil, donde aproximadamente el 75% de ellas sufrirá esta infección al menos una vez en su vida, y cerca del 50% tendrán varios episodios. Habitualmente solo se identifica una especie de *Cándida*, pero en un 1-10% de las mujeres puede darse una infección mixta, siendo la más frecuente la asociación de *C. albicans* y *C. glabrata*¹⁵.

La implementación y el empleo de alternativas para la formulación de fármacos, como lo es un sistema de administración de fármacos autoemulsificable, puede evitar en su mayoría de veces este tipo de problemática en el campo de la salud, ya que aportan una biodisponibilidad oral aumentada, posibilidad de reducción en la dosis, perfiles de absorción del fármaco más reproducibles, evitan el metabolismo de primer paso hepático y posibles efectos adversos a nivel gastrointestinal, etc¹⁶. Los farmacéuticos industriales cuentan con el conocimiento profesional suficiente para aplicar este tipo de alternativas innovadoras que aportarán una mejor calidad de vida para los pacientes, y así satisfacer las necesidades específicas presentes en la salud del pueblo costarricense; sin embargo, se debe tomar en cuenta que la empresa encargada cuente con los recursos sistémicos y económicos para producir este tipo de sistemas.

1.4 Antecedentes

1.4.1 Antecedentes Históricos

Sharma et al.⁹ indican que el principal problema en las formulaciones de fármacos orales es la baja y errática biodisponibilidad, lo que resulta principalmente por la escasa solubilidad en agua, con lo que plantean problemas en su formulación. Los sitios web de

PubMed, HCAplus, Thomson y sus registros, se utilizaron como fuentes principales para llevar a cabo la búsqueda de información sobre la formulación y el desarrollo de sistemas de administración de fármacos micro-autoemulsionantes (SMEDDS), así como su actividad terapéutica. Este tipo de sistemas ha ganado más atención debido a la mejora que permite la reducción de la biodisponibilidad oral en dosis, los perfiles temporales más consistentes de la absorción del fármaco, la orientación selectiva de fármaco hacia la ventana de absorción específica en el tracto gastrointestinal, y la protección del fármaco desde el entorno poco receptivo en el intestino.

Chatterjee et al.¹⁰ tuvieron un enfoque, mediante revisiones bibliográficas, sobre posibles problemas o preguntas sobre el sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) desde el punto de vista farmacocinético. Principalmente, esta revisión incluye el conflicto entre las influencias del tamaño de las gotas, la variación en la correlación entre la lipólisis in vitro o la permeación intestinal ex vivo y los parámetros farmacocinéticos, la variación en los resultados in vivo de SEDDS sólidos y líquidos, y los posibles desafíos o limitaciones de los estudios farmacocinéticos en voluntarios humanos con SEDDS administrados por vía oral. En las últimas décadas, se han publicado cientos de estudios in vivo sobre SEDDS. La forma de dosificación sólida de SEDDS se establece como ventajosa desde el punto de vista de la formulación y la estabilidad. Pero, en términos de beneficios farmacocinéticos, no se puede concluir que el SEDDS sólido sea mucho mejor que la cápsula llena de SEDDS líquido. Por lo tanto es importante llevar a cabo más a profundidad sobre el tema, para identificar cual SEDDS específicamente presenta menos desventajas.

Wadhwa et al.¹¹ realizaron una revisión donde indican la importancia del sistema de administración de fármacos formadores de emulsión (EFDDS) como un enfoque de formulación prometedor para superar los problemas de baja biodisponibilidad asociados con medicamentos poco solubles en agua. Una extensa investigación en este campo ha producido varias formulaciones, que están disponibles en el mercado. La conclusión general de esta revisión sugiere que los SEF sólidos tienen la flexibilidad de convertirse en diferentes formas de dosificación sólidas para la vía oral y parenteral. Además, la eficacia de estos sistemas es bastante específica de cada caso y depende de la composición de la formulación utilizada.

Los esfuerzos de desarrollo y las estrategias de formulación innovadoras han permitido un alto grado de integración funcional en la construcción de un sistema simplificado. Se anticipan más formulaciones con mejor eficiencia clínica.

1.4.2 Antecedentes Internacionales

Suyal, Bhat & Singh³ desarrollaron una nanoemulsión de itraconazol que condujera a una mayor tasa de disolución y una mejor biodisponibilidad. La nanoemulsión de itraconazol se preparó mediante el método de desplazamiento de solvente y se caracterizó por la determinación del tamaño de partícula, el índice de polidispersidad, el contenido de fármaco, la eficiencia de atrapamiento y el porcentaje de liberación acumulada. Los resultados obtenidos revelan que la nanoemulsión de itraconazol se puede formular con Capryol 90 para una mejor biodisponibilidad de este fármaco hidrofóbico, por lo que dentro de muchos rangos, el Capryol 90 destaca entre uno de los excipientes de importancia para una mejor eficacia de itraconazol en el desarrollo de sistema de administración nano-emulsificable.

Guillén⁴ habla sobre los recursos tecnológicos que utiliza la industria en las formulaciones de antifúngicos con el fin mejorar las propiedades farmacológicas y biofarmacéuticas del fármaco, mediante una búsqueda bibliográfica, donde la industria farmacéutica utiliza recursos tales como la creación de liposomas y complejos lipídicos, que mejoran las propiedades de los antifúngicos, reduciendo su toxicidad, aumentando su biodisponibilidad y solubilidad para permitir su administración por una determinada vía. Estas mejoras han supuesto grandes avances en el tratamiento de las infecciones fúngicas y ha incentivado al desarrollo de dichos procedimientos tecnológicos para mejorar la calidad de los tratamientos indicados.

Pawar et al.⁷ discutieron que los fármacos poco solubles en agua están relacionados con una absorción moderada del fármaco que conduce a una biodisponibilidad insuficiente y variable. En consecuencia, se han adoptado diferentes metodologías para mejorar la solubilidad y la disolución de fármacos poco solubles en agua y, por tanto, la biodisponibilidad. Entre esas técnicas está la dispersión sólida usando extrusión en etapa caliente, liofilización, secado por aspersion y extrusión de fusión en caliente, así como nanosuspensiones, emulsiones secas para mejorar la solubilidad y la tasa de disolución del fármaco antifúngico de clase II BCS itraconazol. Entre los diversos métodos descritos en esta

revisión, la dispersión sólida resultó ser la técnica preferida por los investigadores, ya que proporciona facilidad en la preparación y eficiencia en términos de resolución de los problemas de solubilidad y disolución asociados con el itraconazol.

Zhu, Ye & QuanZhang⁸ exploraron el papel de los ingredientes (fármacos, aceites, tensioactivos y co-tensioactivos) de SEDDS para aumentar la biodisponibilidad del fármaco oral, mediante una revisión bibliográfica. También discutieron el efecto de la propiedad fisicoquímica (tamaño de partícula y potencial zeta) de SEDDS en la mejora de la biodisponibilidad del fármaco oral. Esta revisión proporcionaría un enfoque para desarrollar un SEDDS racional para mejorar la biodisponibilidad de fármacos orales. Se ha demostrado que el sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) es prometedor para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua.

Tang et al.¹⁴ ofrecen una descripción general de los avances recientes en el estudio de S-SEDDS (sistema de administración de fármacos sólidos autoemulsificables), especialmente las técnicas de solidificación relacionadas y el desarrollo de formas de dosificación sólidas de SE. Realizaron el estudio mediante una recopilación de información a través de documentos científicos buscados en internet. Como mejoras o alternativas a los SEDDS líquidos convencionales, los S-SEDDS son superiores para reducir los costos de producción, simplificar la fabricación industrial y mejorar la estabilidad y el cumplimiento del paciente. Además, la irritación GI es evitable y se puede lograr la liberación controlada o sostenida del fármaco. Finalmente es importante destacar los problemas existentes y las posibles líneas futuras de investigación en este campo.

1.4.3 Antecedentes Nacionales

Samaniego & Rodríguez¹² estudiaron el sistema de parafina-aceite-surfactante con la finalidad de obtener emulsiones que tuvieran la capacidad de ser autodispersables en agua y se realizarán con un método de mezclado de baja energía. Se llevó a cabo un primer barrido de formulación con diferentes surfactantes de la línea Tween y Span, así como las mezclas de estos, para la obtención de emulsiones de tipo W/O (agua en aceite, por sus siglas en inglés). Seguidamente, se realizó un segundo barrido de formulación variando el HLB o ligeramente el porcentaje de surfactante o el agua empleadas. Posteriormente, se estudió el tamaño de gota y la estabilidad, demostrando que en los sistemas estudiados se obtienen

emulsiones más estables con altas cantidades de surfactante y un HLB de 8. Este es un tipo de los tantos procesos industriales existentes, el cual funciona para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles y que se considera muy similar a los sistemas autoemulsificables.

Existen otros métodos de interés para la industria farmacéutica, tal como el que explica Alvarado¹³, quien indica que la baja solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos es una limitación para el transporte y la absorción oral. Los cocrisales son una clase importante de materiales farmacéuticos que pueden mejorar las propiedades fisicoquímicas de un fármaco. El uso de los cocrisales farmacéuticos para mejorar estas propiedades se demuestra utilizando varios ejemplos tomados de la literatura, donde investigaciones realizadas demuestran que los cocrisales mejoran las propiedades de los fármacos, y la presentan como una técnica exitosa para lograr una mejor solubilidad y velocidad de disolución de los medicamentos poco solubles.

CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO

2.1 Biodisponibilidad y Solubilidad

La solubilidad, disolución y permeabilidad equivalen a la eficacia terapéutica en la formulación de sistemas de administración de fármacos autoemulsificables (SEDDS), según lo discutido por Rani et al. (2019). SEDDS ha destacado en los últimos años como un enfoque alternativo para administrar un fármaco poco soluble en agua a la circulación sistémica, a través de la vía oral. Este nuevo enfoque basado en lípidos forma una emulsión del tipo aceite en agua, cuando entra en contacto con el fluido gastrointestinal, solubilizando el fármaco lipofílico¹⁷.

2.1.1 Biodisponibilidad y Absorción de un Fármaco

Casi el 50% de los nuevos fármacos establecidos en el mercado farmacéutico tienen un problema por solubilidad deficiente y la mayoría de ellos encuentran un problema de biodisponibilidad deficiente cuando se formulan en forma de dosificación oral¹⁹.

La solubilidad en agua de un fármaco es una propiedad fundamental que juega un papel importante en la absorción del fármaco después de la administración oral. La solubilidad del fármaco es una medida de equilibrio, pero también la velocidad de disolución a la que el fármaco sólido o el fármaco de la forma de dosificación pasa a la solución es de vital importancia cuando el tiempo de disolución es limitado¹⁸.

La escasa solubilidad en agua del fármaco conduce a una escasa biodisponibilidad con amplias variaciones entre sujetos e intra-sujetos, por lo que presenta el desafío formular los medicamentos u formas farmacéuticas como vía oral. Estas moléculas poco solubles se pueden clasificar de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) ya sea como clase II o clase IV, a lo cual se dará más detalle más adelante¹⁹.

La biodisponibilidad oral de un fármaco depende de la solubilidad acuosa, la permeabilidad del fármaco, la velocidad de disolución, el metabolismo de primer paso y la susceptibilidad a los mecanismos de flujo. La solubilidad acuosa y la permeabilidad del fármaco también son parámetros importantes atribuidos a la biodisponibilidad oral¹⁸.

Las diminutas gotitas formadas de los fármacos solubilizados exhiben una gran superficie interfacial para la absorción del fármaco. El método de sobresaturación y el fenómeno de autoemulsificación se aplican en el sistema de administración de medicamentos

para mejorar la biodisponibilidad oral de los medicamentos para dilucidar la acción terapéutica máxima¹⁷.

2.1.2 Uso de Itraconazol en Infecciones Fúngicas

Durante el ámbito farmacéutico se es consciente de la incidencia y la morbilidad que tiene la población tanto joven como adulta hacia las infecciones causadas por virus, bacterias y hongos. Por consiguiente, en la presente investigación se abre un paréntesis hacia las infecciones de tipo fúngicas, las cuales pueden ser superficiales, subcutáneas y sistémicas, que causan problemas graves en una amplia gama de personas. Debido a dicha problemática, se requieren tratamientos para este tipo de infecciones y, por ende, es preferible que la terapia antifúngica se pueda adaptar a las necesidades precisas del paciente individual²⁰.

Dentro de la gama de medicamentos antifúngicos se encuentra el itraconazol, el cual está disponible en tres formulaciones (cápsulas, solución oral e intravenosa), lo que permite un enfoque flexible para el tratamiento de infecciones causadas por hongos²⁰.

Las cápsulas se han utilizado con éxito durante muchos años, especialmente para el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales y subcutáneas. En algunos pacientes, sin embargo, el itraconazol se absorbe de forma inconsistente desde las cápsulas²⁰.

2.1.2.1 Propiedades farmacológicas de itraconazol

2.1.2.1.1 Mecanismo de acción

El itraconazol inhibe el crecimiento celular y provoca la muerte celular. Esta actividad está mediada por la inhibición de la síntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana celular fúngica, que desempeña una importante función reguladora en la proliferación celular. El átomo de nitrógeno del azol forma un complejo uno a uno con el hierro hemo del citocromo P450 del hongo. Esto inhibe la función de la 14- α -desmetilasa, que convierte el lanosterol en ergosterol. Además de la reducción de la síntesis de ergosterol, la acumulación de esteroides 14- metilados ejerce un efecto perjudicial sobre las propiedades de la membrana y la actividad enzimática unida a la membrana con desregulación de la síntesis de quitina²¹.

2.1.2.1.2 Absorción

La absorción de las cápsulas de itraconazol es dependiente de un pH bajo, por lo que se requiere acidez gástrica para la disolución del fármaco y la absorción adecuada, lo que quiere decir que deben administrarse inmediatamente después de una comida para cumplir con los estándares de absorción. Además, las bebidas ácidas como el jugo de cola, naranja o arándano pueden aumentar aún más la absorción, mientras que los inhibidores de la bomba de protones, los H₂-antagonistas y los antiácidos administrados concomitantemente pueden dificultarla²¹.

Las concentraciones plasmáticas máximas de 100-200 ng/ml se alcanzan 2-4 h después de una dosis única de 100 mg. Con una biodisponibilidad absoluta del 55%, itraconazol muestra una farmacocinética dependiente de la dosis después de la administración oral²¹.

2.1.2.1.3 Distribución

El itraconazol se une en un 99,8% a las proteínas plasmáticas y el 0,2% está disponible libremente para su distribución por el organismo. Como consecuencia, el líquido cefalorraquídeo (LCR), el líquido ocular y la saliva contienen solo cantidades insignificantes de itraconazol. Sin embargo, en fluidos que contienen materia orgánica, como esputo y exudado bronquial, las concentraciones de itraconazol alcanzan los 400 ng/ml, obteniéndose 1000 - 3000 ng/ml en el pus²¹.

2.1.2.1.4 Metabolismo

El itraconazol sufre un extenso metabolismo en el hígado. El principal metabolito, hidroxí-itraconazol, alcanza niveles plasmáticos superiores a los del fármaco original y tiene una actividad antifúngica comparable. El hidroxí-itraconazol está formado predominantemente por metabolismo de primer paso del fármaco original y aumenta la biodisponibilidad total del antifúngico activo hasta un 80% estimado en el hombre. Con una vida media de excreción de 18 h en estado estacionario, el metabolito se elimina del plasma más rápidamente que el itraconazol²¹.

2.1.2.1.5 Eliminación

La eliminación de itraconazol es bifásica, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 20 a 24 horas después de una sola dosis. En estado estacionario, el tiempo de vida media aumenta a las 30 horas, lo que indica que el mecanismo de excreción de itraconazol está saturado a dosis clínicas. La mayoría de los metabolitos se eliminan a través de la bilis y la orina, pero el itraconazol no metabolizado no se detecta en la orina. Solo del 3% al 18% de la dosis se detecta en las heces²⁰.

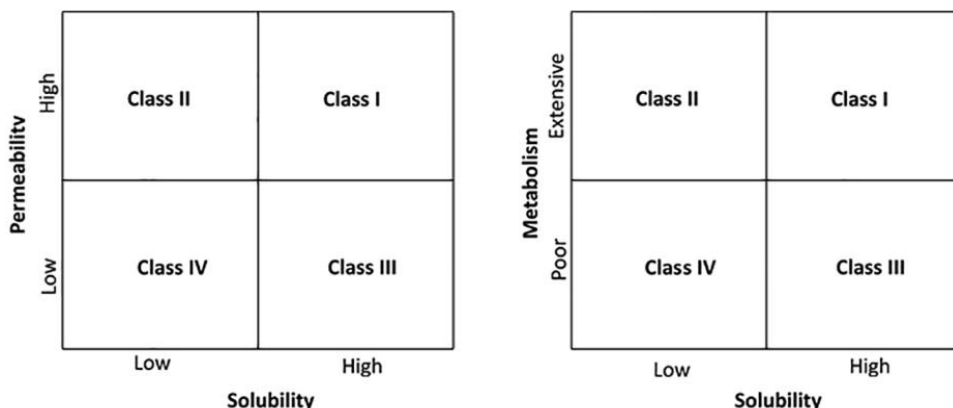
2.1.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) es una clasificación científica de una sustancia farmacéutica basada en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal que correlaciona la disolución *in vitro* y la biodisponibilidad *in vivo* de los productos farmacéuticos. Cuando se combina con las características de disolución *in vitro* del producto farmacéutico, la BCS tiene en cuenta dos factores principales: la solubilidad y la permeabilidad intestinal²².

En este caso, se le da un enfoque a la clasificación misma del itraconazol dentro de dicho sistema, el cual se describe como clase II, específicamente, pobre solubilidad y alta permeabilidad (figura 1), mediante las características seguidamente detalladas. Es probable que la biodisponibilidad de los fármacos de clase II de BCS esté limitada por la tasa de disolución. Pero debido a su alta permeabilidad, los fármacos BCS de clase II han estado en el centro de las investigaciones de mejora de la solubilidad en los últimos tiempos y se han desarrollado varios enfoques de formulación para esta clase de compuestos²².

Según las directrices de la FDA, se considera que un fármaco es "altamente soluble" si la dosis más alta del fármaco se puede disolver en ≤ 250 ml de medio acuoso a un pH de 1 a 6,8 (incluyendo $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$ y $\text{pH} = \text{pKa} - 1$) y una temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Para una dosis de fármaco mayor que la concentración más alta del fármaco, se requieren datos adicionales. La estabilidad química de la sustancia debe garantizarse durante un período que incluya el punto de tiempo de la última disolución más el tiempo requerido para el método de análisis más lento²³.

Figura 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) (Izquierda)



Fuente: esquema extraído de la referencia²³.

2.1.4 Biodisponibilidad de Itraconazol (Cápsulas)

Para superar los problemas de solubilidad y por ende de biodisponibilidad, se han explotado muchos enfoques, como la reducción del tamaño de las partículas, la formación de complejos con ciclodextrinas, la formación de sales, las dispersiones sólidas, el uso de tensioactivos, nanopartículas, etc¹⁹.

Por ende una de las soluciones a considerar para solubilizar compuestos lipófilos tales como el itraconazol, es el uso de hidroxipropil- β -ciclodextrina (ciclodextrina). La ciclodextrina es un anillo de moléculas de glucosa sustituidas que forman una estructura cilíndrica hidrófila por fuera e hidrófoba por dentro. Esta cavidad hidrófoba forma una ideal cámara para moléculas lipofílicas, como el itraconazol, mejorando así su solubilidad²⁰.

Las ventajas y desventajas de estos sistemas son bien conocidas y están disponibles en varias revisiones. Sin embargo, las formulaciones basadas en lípidos tienen un gran potencial para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua al presentar el fármaco en un estado solubilizado en dispersión coloidal¹⁹.

La incorporación del fármaco lipofílico en un vehículo lipídico inerte, como aceites (tri, di y monoglicéridos), surfactantes, liposomas, sistemas de administración de fármacos auto-emulsificantes (SEDDS), puede mejorar el problema de biodisponibilidad deficiente asociado con los fármacos lipofílicos¹⁹.

La presente tesis describe cómo se puede utilizar SEDDS como una estrategia para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles, como lo es el itraconazol.

2.1.5 Formulaciones basadas en Lípidos

Los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos (LBDDS, por sus siglas en inglés), se definen como mezclas isotrópicas de aceites naturales o sintéticos, tensioactivos sólidos o líquidos, o alternativamente, uno o más disolventes hidrófilos y codisolventes o tensioactivos²⁴.

2.1.5.1 Clasificación de sistema de lípidos

Debido a la gran cantidad de posibles combinaciones de excipientes que pueden usarse para ensamblar formulaciones basadas en lípidos y sistemas autoemulsionantes en particular, Pouton & Porter²⁵ establecieron un sistema de clasificación (*Lipid Formulation Classification System-LFCS*) en el año 2000, y se actualizó unos años atrás (2006), para ayudar a estratificar las formulaciones en aquellas con componentes similares.

La LFCS clasifica las formulaciones a base de lípidos en cuatro tipos, según su composición y el posible efecto de la dilución y la digestión sobre su capacidad para prevenir la precipitación del fármaco²⁴, los cuales se resumen en la tabla 1:

- a) Sistemas tipo I: consisten en formulaciones que involucran al fármaco en solución en triglicéridos o glicéridos mixtos. Por lo general, los materiales lipofílicos son mezclas de glicéridos alimentarios derivados de aceites vegetales, que son seguros para la ingestión oral, se digieren rápidamente y se absorben por completo en el intestino. Son adecuados de aplicar en fármacos altamente lipofílicos ($\log P > 4$), donde la solubilidad del fármaco en aceite es suficiente para permitir la incorporación de la dosis requerida¹⁹.
- b) Sistemas tipo II: son mezclas isotrópicas de lípidos y tensioactivos *lipófilos* (equilibrio hidrofílico-lipófilo (HLB) < 12) que se autoemulsionan para formar emulsiones finas de aceite en agua cuando se introducen en medios acuosos. Este sistema se forma cuando la concentración de tensioactivo supera el 25% p/p (concentración óptima del 30% al 40%). Por encima del 50% de surfactante, estos

sistemas se emulsionan lentamente debido a la formación de fases cristalinas líquidas viscosas en la interfase aceite/agua¹⁹.

Los fármacos poco solubles pueden disolverse en estos sistemas y encapsularse en cápsulas de gelatina dura o blanda, para producir formas de dosificación unitarias convenientes. Las formulaciones basadas en lípidos de tipo II generan grandes áreas interfaciales que, a su vez, permiten una distribución eficaz del fármaco entre las gotitas de aceite y la fase acuosa desde donde se produce la absorción¹⁹.

- c) Sistemas tipo III: estos se definen por la inclusión de tensioactivos *hidrófilos* (HLB>12) y codisolventes como etanol, propilenglicol (PG) y polietilenglicol. Estos tienen la capacidad de dispersarse rápidamente para formar dispersiones transparentes¹⁹.

Las formulaciones de tipo III se pueden segregar aún más en formulaciones de tipo IIIA y tipo IIIB para identificar sistemas más hidrofílicos (tipo IIIB), donde el contenido de tensioactivos hidrofílicos y codisolventes aumenta y el contenido de lípidos se reduce¹⁹.

Las formulaciones de tipo IIIB normalmente logran mayores tasas de dispersión en comparación con el tipo IIIA, aunque el riesgo de precipitación del fármaco en la dispersión de la formulación es mayor dado el menor contenido de lípidos.

- d) Sistemas tipo IV: son esencialmente tensioactivos puros o mezclas de tensioactivos y codisolventes, que no contienen lípidos naturales y representan las formulaciones más hidrofílicas. Estas formulaciones suelen ofrecer una mayor capacidad de carga de fármacos (debido a una mayor solubilidad del fármaco en los tensioactivos y codisolventes) en comparación con las formulaciones que contienen lípidos de glicéridos, además de que producen dispersiones muy finas cuando se introducen en medios acuosos¹⁹.

Tabla 1. Tipos de formulaciones de lípidos orales, sus ventajas y limitaciones

TIPO DE FORMULACIÓN	EXCIPIENTES	CARACTERÍSTICAS	VENTAJAS	LIMITACIONES
Tipo I	Aceites sin tensioactivos (tri-di- y monoglicéridos).	No se dispersa, requiere digestión.	GRAS, simple, buena compatibilidad con cápsulas.	Poca cantidad disolvente, a menos de que el fármaco sea altamente lipofílico.
Tipo II	Aceites y tensioactivos insolubles en agua.	SEDDS formados sin componentes solubles en agua.	Es poco probable que pierda la capacidad de solvente en la dispersión.	Dispersión o/w bastante gruesa, la digestión es probable pero no crucial.
Tipo III	Aceites, tensioactivos y codisolventes (tanto excipientes solubles como insolubles en agua).	SEDDS/SMEDDS formados con componentes solubles en agua.	Dispersión clara o casi clara; digestión no necesaria para la absorción.	Posible pérdida de capacidad disolvente en la dispersión o digestión.
Tipo IV	Tensioactivos solubles en agua solo o con codisolventes (sin aceites).	Normalmente, se dispersa para formar una solución micelar.	La formulación tiene una buena capacidad solvente para muchos medicamentos.	Probable pérdida de capacidad solvente cuando se dispersa, digerible

Fuente: elaboración propia con base en la referencia²⁴.

2.1.5.2 Estrategias del LBDDS para Aumentar la Biodisponibilidad de Fármacos Incorporados

2.1.5.2.1 Retención extendida en el estómago

Al ingresar lípidos en el tracto gastrointestinal, se provoca una acción peristáltica y un vaciado gástrico más lento, y como consecuencia, aumenta el tiempo de retención de su contenido; por consiguiente se produce la absorción del fármaco debido a su retención en el intestino superior, procediendo a realizar una disolución más eficiente²⁶.

2.1.5.2.2 Aumento de la solubilidad

En el TGI, cuando hay presencia de lípidos, se presenta una mayor excreción de sales biliares y lípidos biliares endógenos (colesterol y fosfolípidos), lo que facilita la emulsificación de estos lípidos; a causa de esto, surge la solubilización del fármaco, ya que se forman micelas mixtas intestinales endógenas que permiten dicha acción²⁶.

2.1.5.2.3 Cambios en la barrera bioquímica

Componentes lipídicos, así como surfactantes, pueden reducir la actividad de los vectores de secreción intestinal en la pared gastrointestinal (glicoproteína P) e inhibir la actividad metabólica en los enterocitos y la luz del TGI, lo que contribuye a una mejor absorción del fármaco²⁶.

2.1.5.2.4 Cambios en la barrera física

Varias combinaciones de lípidos y tensioactivos, y sus productos de digestión pueden actuar como promotores de la absorción intestinal debido al aumento de la permeabilidad de la membrana. Los surfactantes pueden causar fluidez de la membrana celular intestinal y la apertura de las uniones estrechas, lo que da como resultado un aumento de la permeabilidad de la membrana²⁶.

2.1.5.2.5 Estimulación del transporte linfático intestinal

Los triglicéridos de cadena media (MCT) son transportados directamente por la sangre portal a la circulación sistémica, mientras que los triglicéridos de cadena larga (LCT) estimulan la formación de lipoproteínas, facilitando su transporte linfático. Por consiguiente, es probable que los LBD que contienen LCT mejoren el transporte linfático de una sustancia

farmacológica lipofílica y, por ende, también pueden afectar la extensión del metabolismo de primer paso a medida que la circulación linfática intestinal no pasa por el hígado²⁶.

Tabla 2. Parámetros de formulación que afectan la biodisponibilidad de fármacos basados en lípidos

Factor	Explicación
Digestión de lípidos	Se trata de cuando el fármaco presenta afinidad hacia el vehículo lipídico, el cual se encarga de transportarlo por el tracto GI, siendo este incorporado poco a poco en pequeñas gotas de lípido, por lo tanto, un factor a considerar es la tasa de vaciamiento gástrico.
Tamaño de gota	Se analiza el comportamiento tras la dilución del fármaco mediante SEDDS con medios acuosos, por lo que en cuanto mayor sea la concentración de tensioactivos, más pequeña será la gota de la emulsión y más rápida será la liberación del fármaco.
Emulsión media	Se trata del fármaco disuelto y característico de tener gotitas resultantes, lo que proporciona una gran superficie interfacial, por lo tanto se va a dar una liberación más rápida de este, siendo esto independiente de la fisiología GI y del estado de alimentación o ayuno del paciente.
Lipofilicidad del principio activo	Los fármacos altamente hidrofóbicos pueden incorporarse al sistema linfático dividiéndose en quilomicrones y evitando el metabolismo de primer paso.
Química de lípidos	Se ha informado que el uso de LCT presenta una mayor absorción del fármaco, en comparación con MCT; sin embargo, no se puede considerar como una regla establecida.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia²⁶.

2.1.5.3 Estabilidad termodinámica y tensioactivos

Brime²⁷ en el 2002, mencionó que un científico llamado Ruckenstein (1975) desarrolló un modelo para explicar la estabilidad termodinámica de las microemulsiones, donde se considera la existencia de microgotas monodispersas distribuidas al azar en el seno de una fase líquida. En su tratamiento, expresó el cambio de energía libre de formación de una microemulsión, $\Delta G_M(R)$, mediante tres términos principales:

$$\Delta G_M(R) = \Delta G_1 + \Delta G_2 + \Delta G_3$$

Donde...

ΔG_1 : Incremento de la energía interfacial.

ΔG_2 : Incremento de la energía libre de interacción entre las gotas.

ΔG_3 : Incremento de la entropía en el proceso de dispersión de las gotas de la microemulsión.

En el tratamiento desarrollado por Ruckenstein se puso de manifiesto que la formación espontánea de una microemulsión puede producirse sólo si la tensión interfacial es tan baja que la energía libre de la interfase recién creada pudiera compensarse por la entropía de dispersión de las gotas en el medio²⁷.

La estabilización de las emulsiones requiere que el tensioactivo posea un balance hidrófilo-lipófilo adecuado. Esto se logra mediante varios agentes: un tensioactivo no iónico, una combinación de un tensioactivo hidrófilo (HLB alto) de carácter iónico, con un compuesto anfifílico hidrófobo (HLB bajo), y un tensioactivo iónico de doble cadena hidrófoba²⁷.

2.1.5.4 Agentes emulsionantes (tensioactivos)

Un agente emulsionante se considera un compuesto que se concentra en la interfase de dos fases inmiscibles, generalmente un aceite y agua. Disminuye la energía libre interfacial, reduce la tensión interfacial entre las fases y forma una película o barrera alrededor de las gotitas de la fase discontinua inmiscible a medida que se forman, evitando la coalescencia de las gotitas²⁸.

Otras propiedades que poseen los tensioactivos y que son de gran interés por su utilidad práctica, son las siguientes²⁸:

- Poder detergente: se trata de la aplicación más conocida. Las moléculas de tensioactivos son capaces de estabilizar la grasa dentro de las micelas. Tras un proceso mecánico o de agitación, la grasa que se encuentra adherida a una superficie sólida queda liberada y puede ser atrapada por las micelas y arrastrada con el agua²⁸.
- Solubilización: se trata de una característica muy importante, ya que los tensioactivos permiten la solubilización en un medio líquido de compuestos de diferente naturaleza, mediante interacciones de carácter polar o apolar con las diferentes partes de las estructuras agregadas de los tensioactivos presentes en dicho medio²⁸.
- Formación de emulsiones: la presencia de tensioactivos reduce la tensión interfacial entre los líquidos inmiscibles y facilita la formación y la estabilidad de pequeñas gotas de la fase dispersa en el medio continuo²⁸.
- Poder humectante: la capacidad de los tensioactivos de disminuir la tensión superficial promueve que el líquido se extienda por las superficies y las moje²⁸.
- Poder emulgente y dispersante: se refiere a la capacidad de los tensioactivos de estabilizar las emulsiones, evitando la coalescencia de las gotas²⁸.
- Poder espumante: es la capacidad de formar espuma. Al disminuir la tensión superficial de la interfaz aire/agua, se facilita la formación de burbujas de aire²⁸.

2.1.5.4.1 Surfactantes catiónicos

Incluyen el cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio. Son muy hidrófilos y son muy solubles en agua²⁸.

2.1.5.4.2 Tensioactivos no iónicos naturales

Estos incluyen alcoholes de ácidos grasos, como alcohol estearílico y alcohol cetílico, grasa de lana o cera de lana y sus derivados, alcoholes de lana y colesterol, y derivados de otras ceras naturales, como espermaceti y cera de ésteres cetílicos (espermaceti sintético)²⁸.

2.1.5.4.3 Tensioactivos no iónicos sintéticos

Aunque se les da una designación química basada en el componente principal, en realidad son mezclas complejas de derivados estrechamente relacionados. Por ejemplo, el

monooleato de sorbitán, también conocido como Span 80, es una mezcla, pero el componente principal es el monooleato de sorbitán. El polisorbato 80 (Tween 80) es monooleato de sorbitán polioxietilenado 20; el 20 indica que hay aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y anhídrido de sorbitol. Los tensioactivos no iónicos de uso común incluyen varios Spans, Tweens, Arlacels y Myrjs²⁸.

2.1.5.4.4 Surfactantes anfóteros

Estos tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos en solución, según la acidez o el pH del agua. Suelen ser suaves, lo que hace que algunos de ellos sean especialmente adecuados para su uso en productos y preparados farmacéuticos²⁸.

Un tensioactivo anfótero que se utiliza con frecuencia en las formas farmacéuticas es la lecitina NF, una mezcla compleja de fosfátidos, principalmente fosfatidilcolina. Las lecitinas se utilizan principalmente como agentes dispersantes, emulsionantes y estabilizantes. La lecitina a menudo se incluye en productos inyectables, especialmente en soluciones de nutrición parenteral²⁸.

2.1.6 Sistema de Administración de Fármacos Autoemulsificables

Al considerar lo explicado por Rani et al. (2019), los Sistemas de Administración de Fármacos Autoemulsificables (SEDDS) se describen como una mezcla isotrópica de aceites y tensioactivos, acompañada de codisolvente, la cual tiende a emulsionarse en medios acuosos formando gotitas oleosas típicamente en el rango de tamaño nanométrico, bajo una agitación suave que imita la flora gastrointestinal¹⁷.

Los mismos tienen la capacidad de disolver la fracción hidrofóbica, encapsulándose en una sola forma de dosificación unitaria para administración oral. El resto de fármaco se libera en el lumen del tracto gastrointestinal, dispersándose para formar la emulsión fina en contacto con el fluido gastrointestinal. Esto equivale a la solubilización in situ de la fracción del fármaco, como tal para ser absorbida por el sistema linfático, sin pasar por el metabolismo hepático de primer paso¹⁷.

Por otro lado, Malkawi et al. (2020), mencionan que los fármacos poco solubles, así como los pares de iones hidrofóbicos de fármacos, como los líquidos iónicos, pueden disolverse en las gotitas oleosas para alcanzar una biodisponibilidad lo suficientemente alta

después de la administración en la mucosa. Asimismo, los fármacos como los péptidos terapéuticos y los oligonucleótidos que se degradan en las membranas mucosas por las peptidasas y las nucleasas pueden protegerse frente a estas enzimas en las gotas oleosas.

Además, como la gran mayoría de los SEDDS contienen tensioactivos PEG-ilados que forman una corona de PEG muco-inerte alrededor de las gotas oleosas, pueden penetrar la barrera de gel mucoso de una manera comparativamente eficiente, lo que permite el transporte de fármacos incorporados a la absorción subyacente membrana²⁹.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas, los SEDDS se enfrentan al problema de una liberación incontrolable del fármaco. Los fármacos lipofílicos y poco solubles en agua que exhiben una solubilidad mucho mayor en el núcleo oleoso de las gotitas formadas por SEDDS no se liberan en absoluto. Por el contrario, los fármacos hidrofílicos y fácilmente solubles en agua se liberan casi instantáneamente, ya que el coeficiente de difusión incluso de los fármacos hidrofílicos grandes, como las proteínas, es relativamente alto y la distancia desde el centro de las gotas oleosas hasta la superficie es del orden de los nanómetros²⁹.

Hasta la fecha, solo se puede lograr una liberación sostenida para fármacos lipofílicos con una relación de solubilidad (SR) entre la fase SEDDS lipofílica y el medio de liberación acuosa de $\log SR > 3$ que permanecen en la fase oleosa de las gotas debido a su alta solubilidad en esta fase en la que estas gotitas aceitosas se degradan continuamente en el sitio de aplicación, liberando su carga útil de manera sostenida²⁹.

2.1.6.1 Mecanismo de SEDDS a nivel gastrointestinal

Los SEDDS se diferencian de otros sistemas de administración oral de fármacos en que los excipientes de la formulación se alteran notablemente por la digestión enzimática³¹.

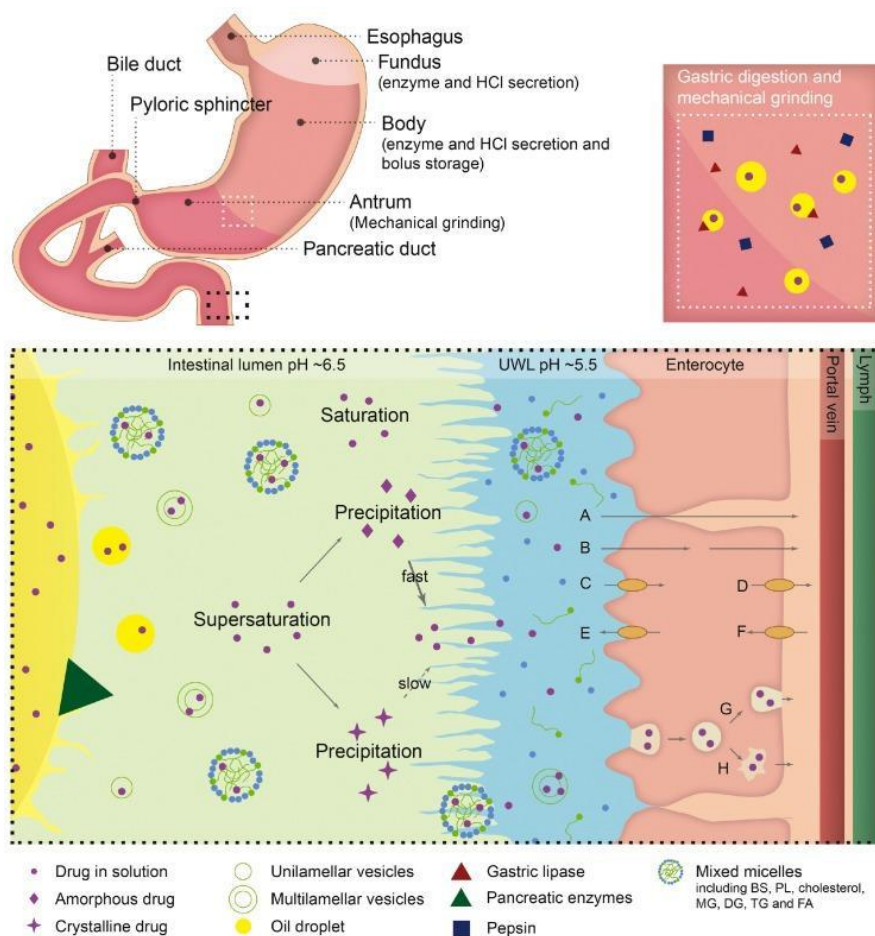
Los lípidos en la fase oleosa de SEDDS son hidrolizados por lipasas gástricas y pancreáticas en el TGI para liberar más productos de digestión de lípidos anfifílicos. Los ácidos biliares presentes en las secreciones biliares tienen una doble función. Su primera función es actuar como tensioactivos, ya que desencadenan la lipólisis al eliminar los productos de la lipólisis de la interfase aceite-agua³¹.

Su segunda función es asegurar la formación de micelas mixtas que conducen los lípidos digeridos hacia el epitelio intestinal donde son absorbidos por los enterocitos. Esta

asociación micelar posteriormente promueve la solubilización de lípidos y apoya la absorción de lípidos. Por lo tanto, los fármacos hidrofóbicos y poco solubles en agua que se incorporan en los SEDDS con lípidos también pueden solubilizarse mediante la formación de complejos mixtos de sales biliares-lípidos micelares, como vesículas coloidales, después de la digestión de los lípidos³¹.

Este mecanismo aumenta la solubilidad aparente del fármaco en el líquido gastrointestinal y, por lo general, conduce a aumentos en la absorción y biodisponibilidad del fármaco, un proceso que se ha explotado comercialmente. Este tipo de solubilización también se acompaña de una reducción de la actividad termodinámica³¹.

Figura 2. Presentación esquemática de la digestión de lípidos, la solubilización de fármacos y los procesos de absorción que ocurren en el estómago y el intestino delgado



Fuente: esquema extraído del artículo³¹.

Vías de transporte a través de la capa epitelial: difusión pasiva paracelular (A), difusión pasiva transcelular (B), transporte facilitado por entrada y salida por proteínas de membrana (C–F), transcitosis (G) y endocitosis (H). Abreviaturas: sales biliares (BS), fosfolípidos (PL), monoglicéridos (MG), diglicéridos (DG), triglicéridos (TG), ácidos grasos (FA) y capa de agua sin agitar (UWL)³¹.

2.1.7 Beneficios de SEDDS en Comparación con una Emulsión Convencional

A diferencia de las emulsiones tradicionales, que necesitan un alto fraccionamiento para generar una dispersión, la preparación de SEDDS consiste simplemente en disolver el fármaco en aceite y luego combinarlo con tensioactivos y co-tensioactivos³².

El tamaño de las partículas juega un papel importante, ya que, con el aumento del tamaño de las partículas, va a existir un aumento de la solubilidad del producto, debido a que tiene la capacidad de emulsionar cuando el fármaco se libera en el sitio de acción. Esto es mejor en comparación con la emulsión convencional, que no se emulsiona al llegar al sitio de acción³².

Otros beneficios de SEDDS incluyen su fácil fabricación con el instrumento básico en lugar del alto costo y el equipo especializado requerido por la suspensión y la emulsión para el monitoreo de los procedimientos analíticos que incluyen la velocidad, la intensidad y la duración de la mezcla³².

2.1.7.1 Residencia gástrica prolongada

Los polímeros como microemulsiones a base de polidimetilsiloxano (HPMS) y la celulosa microcristalina provocan ciertas interacciones con células epiteliales del estómago, mediante la ayuda de excipientes que se incorporan para permitir que las formulaciones se mantengan en el medio gástrico, prolongando el período de desintegración total así como el tiempo disponible para la absorción³².

2.1.7.2 Solubilidad intestinal mejorada

Las nanopartículas poliméricas se pueden utilizar como inhibidores de precipitadores poliméricos (PPI) para retener el estado sobresaturado de las moléculas solubilizadas del fármaco. También altera el funcionamiento de las enzimas digestivas al alterar la química y

la nanoestructura de la superficie del material portador. Como resultado, la acción inhibidora de la precipitación y el mecanismo de solubilización de los productos de lipólisis aumentan la solubilidad intestinal de las moléculas medicinales encapsuladas³².

2.1.7.3 Mejora de la permeabilidad del fármaco

Los polímeros mucoadhesivos y el quitosano se utilizan para fabricar SEDDS con el fin de mejorar la permeabilidad de los medicamentos a través del epitelio intestinal. Los estudios han demostrado que la unión de silicatos con SEDDS líquido mejora la permeación intestinal de los fármacos, lo que indica la capacidad de los SEDDS sólidos para tener el potencial de administrar compuestos farmacológicos de clase IV³².

2.1.7.4 Administración oral basada en lípidos

La solubilidad acuosa, la disolución y la permeabilidad son parámetros que influyen en la eficacia terapéutica de la vía de administración oral de un fármaco. Las formulaciones a base de lípidos aumentan la solubilización de los medicamentos durante el tránsito gastrointestinal y proporcionan un “microambiente” lipofílico para facilitar la administración del fármaco a las regiones de absorción intestinal.

La capacidad de aparición de los lípidos se ha utilizado para explicar varios transportadores de fármacos coloidales con diversas estructuras, incluidas emulsiones, micelas, microemulsiones, nanopartículas cristalinas líquidas, transportadores vesiculares como nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas, niosomas, nanopartículas híbridas de polímero-lípido y SEDDS³².

Algunas sustancias naturales son insolubles en agua. Para la preparación de sistemas para el transporte de estos compuestos, se requieren enfoques e innovaciones fisicoquímicas. Los SEDDS se han empleado como portadores de productos químicos hidrofóbicos para mejorar sus parámetros, como la solubilidad, la absorción y la biodisponibilidad³².

2.1.8 Escala HLB

Los agentes tensioactivos son moléculas que poseen una parte lipófila y otra hidrófila, la escala más utilizada para medir la relación entre la parte hidrófila y la lipófila de un tensioactivo es el HLB (*hydrophilic-lipophilic balance*) o equilibrio hidrófilo-lipófilo³⁰.

Los aceites y ceras, que constituyen la fase oleosa de las emulsiones, tienen diferentes requerimientos de HLB para formar una emulsión O/A o A/O. Estos valores se conocen como HLB requerido (HLBR) por la fase oleosa y sirven como criterio de selección del emulgente³⁰.

2.1.9 Sistemas de Dispersión

Existe una gran cantidad de fármacos, entre los cuales algunos destacan por presentar sistemas dispersos líquido-líquido no miscibles y estabilizados por un surfactante. Todos ellos se engloban bajo el término genérico de emulsión, tal como macro, micro, mini o nano (tabla 4). Se utiliza el término microemulsión o simplemente emulsión para designar sistemas dispersos inestables, constituidos por dos fases líquidas inmiscibles [agua (W) y aceite (O)], siendo su tamaño de gota superior a 1000 nm³³.

Por ende, si el tamaño se encuentra por debajo de 100 nm, se habla de mini o nanoemulsiones, siendo ambos sistemas bifásicos y cualquiera que sea la dimensión de sus gotas, todas estas emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables que se separan, más o menos, rápidamente, en dos fases³³.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de los distintos sistemas de liberación de fármacos

SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Micelas	Baja viscosidad, pequeño tamaño de partícula, fácil preparación y muy estables.	Baja solubilización y toxicidad potencial de los tensioactivos.
Microemulsiones	Alta solubilidad de fármacos, pequeño tamaño de partícula, fácil preparación y muy estables.	Porcentaje elevado de tensioactivos, toxicidad potencial de los tensioactivos y la solubilidad de fármacos está influenciada por condiciones ambientales.
Emulsiones	Pequeña cantidad de tensioactivos y alta solubilidad del fármaco.	Alta viscosidad, inestabilidad y tamaño de partícula grande.

SISTEMA DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Liposomas	Formados por lecitina y colesterol, presentes en el organismo.	Alta viscosidad, dificultad de preparación, a menudo se degradan tras ser administrados.
Nanopartículas	Estabilidad muy alta, y degradación lenta en el organismo por lo que se usan en vacunas.	Solubilidad limitada de fármacos, dificultad de preparación, dificultad para controlar el tamaño de partícula.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia²⁷.

Tabla 4. Características físicas de distintos sistemas de liberación de fármacos

CARACTERÍSTICAS	MICELAS	MICROEMULSIONES	EMULSIONES	LIPOSOMAS
<i>Obtención espontánea</i>	Sí	Sí	No	No
<i>Estabilidad termodinámica</i>	Sí	Sí	No	No
<i>Turbidez</i>	Transparente	Transparente	Turbio	Turbio
<i>Tamaño de partícula</i>	< 0.01 micras	< 0.01 micras	0.5-5 micras	0.025-25 micras
<i>Uso de tensioactivo</i>	Sí	Sí	No	No
<i>Concentración de tensioactivo</i>	< 5%	>10%	1-20%	0.5-20%
<i>Concentración de fase dispersa</i>	< 1%	1-30%	1-30%	1-30%

Fuente: elaboración propia con base en la referencia²⁷.

2.2 Optimización de la formulación SEDDS

Como bien se sabe, los estudios de optimización de formulaciones farmacéuticas son esenciales para desarrollar una formulación robusta que no cause ningún tipo de fracaso o mínimo error. Sin este tipo de estudios, es más probable que una formulación sea de alto riesgo, ya que se desconoce si cualquier cambio en la formulación en sí o en las propiedades de la materia prima va a afectar significativamente la calidad y el rendimiento del producto farmacéutico³⁴.

Dichos estudios proporcionan información importante sobre la robustez de la formulación, estableciendo relaciones funcionales entre atributos críticos de calidad (CQA) y atributos de materiales críticos (CMA), los cuales son conceptos de los cuales se hablará más adelante; la identificación de CMA de sustancias farmacológicas, excipientes, y materiales en proceso, el desarrollo de estrategias de control de sustancias estupefacientes y excipientes³⁴.

2.2.1 Quality by design (QbD)

Cuando se tenga el deseo o la necesidad de realizar formulaciones farmacéuticas, se debe tomar en cuenta lo que se denomina Quality by Design (QbD), lo cual se describe en una revisión por Castillo et al.³⁵ como un enfoque sistemático, que consiste en partir inicialmente con objetivos predeterminados para fortalecer el producto a trabajar y el conocimiento sobre el proceso a desarrollar, evaluando el riesgo del mismo.

En resumen, la calidad por diseño favorece el desarrollo de productos excepcionales, identificando factores de proceso esenciales que afectan la producción de los medicamentos, así como en el desarrollo de métodos para mantener la calidad a lo largo del ciclo de vida del producto³⁴⁻³⁵.

Con respecto a lo anterior, si se hablara del proceso o del ciclo de un enfoque QbD farmacéutico para desarrollar productos, se empieza por el solicitante, el cual identifica las características que son críticas para la calidad desde la perspectiva del paciente, las traduce en atributos críticos de calidad (CQA) del producto farmacéutico y establece la relación entre las variables de fabricación y los CQA para generar un medicamento con los atributos acordes al paciente³⁴.

No obstante, es importante mencionar los elementos que constituyen un sistema, entre ellos destaca³⁴⁻³⁵:

1. Un perfil de producto objetivo de calidad (*QTPP*) que identifica los atributos críticos de calidad (*CQA*) del producto farmacéutico. Politis et al.³⁴ lo definen como un resumen prospectivo de las características de calidad de un producto farmacéutico que idealmente se logrará para garantizar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia del producto farmacéutico.
2. Identificación de atributos críticos de calidad (*CQA*), que según ICH Q8³⁵, consiste en las propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de un límite apropiado, es decir, rango o distribución para asegurar la calidad deseada del producto
3. Identificación de atributos de materiales críticos (*CMA*).
4. Identificación de los parámetros críticos del proceso (*CPP*) y una comprensión profunda de los principios de ampliación, que vinculan los *CMA* y los *CPP* con los *CQA*.
5. Una estrategia de control que incluya especificaciones para la(s) sustancia(s) farmacéutica, excipiente y producto farmacéutico, así como controles para cada paso del proceso de fabricación.
6. Capacidad de proceso y mejora continua.

Cuando se hace referencia a los factores más influyentes, se traduce a Parámetros Críticos de Proceso (*CPP*), es decir, parámetros de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en *CQA*. Por lo tanto, deben ser monitoreados y controlados para asegurar que el proceso produzca la calidad deseada³⁵.

Asimismo, dicho sistema se utiliza principalmente a través de la implementación de diseño de experimentos (*DoE*), que emplea diferentes modelos como Plackett-Burman, Box-Behnken, diseño compuesto central, diseño de mezcla y diseño factorial fraccionado³²⁻³⁴.

De manera general, *DoE* es un método estructurado y organizado para determinar las relaciones entre los factores que afectan un proceso y el resultado de ese proceso.

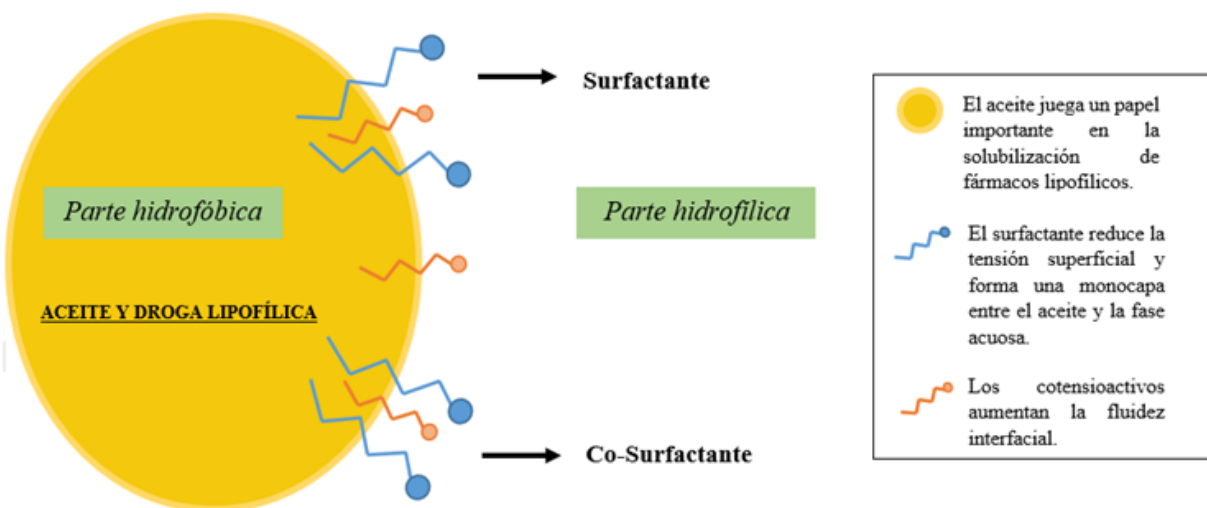
En otras palabras, es el medio para lograr el conocimiento del proceso, mediante el establecimiento de relaciones matemáticas entre las entradas del proceso y sus salidas, por ejemplo, se trata de generar un alcance de la conexión de los CPP (X_1, X_2, \dots, X_i) con los CQA (y_i) a través de funciones matemáticas $y = f(x)$ ³⁵. Con base en dicha información, mediante la metodología se llevará a cabo el proceso cuantitativo de este.

Por consiguiente, cabe mencionar que el objetivo de la presente tesis es desarrollar SEDDS en cápsulas de Itraconazol, utilizando la metodología de superficie de respuesta junto con la explotación del HLB de SEDDS para lograr un enfoque de desarrollo robusto, rápido, eficiente y económico; ya que, como se mencionó anteriormente, el HLB es un factor determinante en la eficiencia de SEDDS, del cual existe una subclasificación óptima que corresponde a la mezcla óptima de tensioactivos y la fase de aceite empleado. Para dicho propósito, se utiliza un diseño experimental de Box–Behnken, que se caracteriza por constituir factores independientes y variables dependientes (3:3).

2.3 Componentes de SEDDS

Teniendo en cuenta la aceptabilidad farmacéutica y los problemas de toxicidad, la selección de los excipientes es realmente crítica. El proceso de autoemulsificación es específico de la concentración y la naturaleza de la relación aceite/tensioactivo, la relación tensioactivo/cotensioactivo y la temperatura a la que se produce (figura 3).

Figura 3. Desempeño de los diferentes componentes que se involucran en SEDDS



Fuente: elaboración propia con base en la referencia³⁶

Tabla 5. Materia prima de uso común para la preparación de sistemas de administración de fármacos auto-emulsificables

Componente a utilizar	Función	Ejemplos útiles para la presente formulación
Droga o principio activo	<p>El parámetro más importante para la formulación de SEDDS es la lipofilia y la hidrofobicidad de un fármaco. El fármaco está formulado en una dosis modesta y no debe someterse a un metabolismo sustancial de primer paso.</p> <p>Dado que los SEDDS se utilizan para aumentar la solubilidad de los fármacos poco solubles en agua, se prefieren los fármacos BCS de clase II.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol • Nifedipina • Simvastatina • Danazol • Ketoconazol • Ácido mefanímico • Naproxeno • Carbamazepina
Aceite	<p>El aceite es necesario para la solubilización de fármacos lipofílicos. Mejora la disponibilidad del fármaco para una rápida absorción en el tracto gastrointestinal a través del sistema linfático intestinal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aceite de coco • Aceite de ricino • Aceite de oliva • Aceite de linaza • Ácido oleico • Aceite mineral • Aceite de palma • Aceite de soja • Vitamina E

Componente a utilizar	Función	Ejemplos útiles para la presente formulación
Surfactante	Reducen la tensión interfacial formando una película interfacial que permite la dispersión. Se elige un tensioactivo con un valor HLB superior a 12 para conseguir una mejor emulsificación. Ayuda a diseminar rápidamente la formulación deseada al formar pequeñas gotas de aceite en agua (o/w).	<ul style="list-style-type: none"> • Span 20 • Span 80 • Tween 20 • Tween 80 • Cremophor Rh 40
Co-surfactante	Reduce aún más el valor negativo transitorio de la tensión interfacial. Brinda flexibilidad a la película interfacial para que se puedan lograr curvaturas variadas para la creación de diferentes concentraciones de microemulsión.	<ul style="list-style-type: none"> • PEG 200 • PEG 300 • PEG 400 • PEG 600 • PG 40 • Glicerina • Etanol

Fuente: elaboración propia con base en la referencia³².

2.3.1 Factores que Afectan SEDDS

2.3.1.1 Naturaleza y dosis del componente activo

Aquellos fármacos que se administren en dosis muy altas, no son los más adecuados para formulaciones SEDDS, ya que esto puede provocar una sobresaturación en la composición, a menos de que logre mostrar una extrema solubilidad con uno de los elementos de la preparación, en especial con la fase lipófila³⁸⁻³⁹.

Por otra parte, hay que considerar las limitaciones en cuanto a solubilidad en agua y lípidos que presente el fármaco, debido a que, como se ha mencionado anteriormente, lo ideal es que presente un valor de logP medio o alto, sino, va a ser muy difícil que se pueda administrar mediante SEDDS³⁸⁻³⁹.

2.3.1.2 Presencia de precipitados

Es recomendable realizar pruebas de solubilidad del fármaco en la fase oleosa de la formulación, dado que este factor influye en gran medida en la capacidad de SEDDS para mantener el fármaco en un estable estado de solución³⁸⁻³⁹.

Al solubilizar al fármaco mediante el uso de excipientes tales como tensioactivo o cotensioactivo, la dilución de la formulación de SEDDS con agua puede conducir a una disminución de la capacidad disolvente de los excipientes, dando como resultado la precipitación de la droga. Esto depende del logP del fármaco y de la medida en que el tensioactivo contribuye a la solubilización del fármaco dentro de la formulación³⁸.

2.3.1.3 Polaridad de las gotas de emulsión

La polaridad de la fase oleosa es uno de los factores que gobiernan la liberación del fármaco de la emulsión y, por ende, su eficacia. El equilibrio hidrofílico-lipofílico, la longitud de la cadena, el grado de insaturación del ácido graso, el peso molecular de la porción hidrofílica y la concentración del tensioactivo tienen un impacto en la polaridad de la gota de aceite³⁸⁻³⁹.

2.3.2 Formas Farmacéuticas Aplicadas en SEDDS

2.3.2.1 Cápsulas autoemulsificables

Después de la administración oral de las formulaciones autoemulsionantes líquidas convencionales en forma de cápsulas, se forman gotitas de microemulsión y posteriormente se dispersan en el tracto GI para llegar a los sitios de absorción. Sin embargo, si se produce la separación de fases irreversible de la microemulsión, no se puede esperar una mejora en la absorción del fármaco⁴⁰⁻⁴¹.

El SEDDS se puede diseñar utilizando una pequeña cantidad de polímeros en la formulación para evitar la precipitación del fármaco al generar y mantener un estado

sobresaturado in vivo. Este sistema contiene una cantidad reducida de surfactante, lo que minimiza los efectos secundarios gastrointestinales⁴⁰⁻⁴¹.

2.3.2.2 Emulsiones secas

Las emulsiones secas son formulaciones en polvo a base de lípidos, las cuales se pueden reconstituir fácilmente a una emulsión O/W cuando se exponen a una solución acuosa y, por lo tanto, presentan un potencial para el sistema de administración de fármacos. Desde el punto de vista farmacéutico, las emulsiones secas son clasificadas para este tipo de sistemas debido a su fuerza física y facilidad de administración en forma de cápsulas y tabletas. Generalmente se preparan secando emulsiones líquidas O/W que contienen un vehículo sólido soluble o insoluble en un medio acuoso. Posteriormente, la fase acuosa se elimina haciendo que el vehículo sólido encapsule la fase oleosa dispersa⁴⁰⁻⁴¹.

2.3.2.3 Tabletas autoemulsionantes de liberación sostenida o controlada

Dicha forma farmacéutica consiste en SEDDS líquido solidificado, ya sea comprimido o moldeado en tabletas. Estas preparaciones ofrecen muchas ventajas porque pueden licuarse a la temperatura corporal bajo agitación debido al movimiento peristáltico del TGI, que reducirá el tiempo de licuación, lo que resultará en una emulsificación más rápida con una mayor concentración plasmática del fármaco⁴⁰⁻⁴¹.

Para reducir la cantidad de excipientes solidificantes necesarios para la transformación de SEDDS en formas farmacéuticas sólidas, se ha desarrollado un SEDDS gelificado⁴⁰.

2.3.2.4 Gránulos autoemulsionables de liberación sostenida/controlada

Aunque la aplicación de SEDDS está destinada principalmente a mejorar la absorción de fármacos poco solubles en agua, también sería deseable proporcionar una acción de liberación sostenida en el caso de fármacos que tienen una vida media biológica corta con dosis bajas y frecuentes⁴⁰⁻⁴¹.

Por este motivo, se han estudiado las combinaciones de SEDDS con agentes de liberación controlada para desarrollar un SEDDS sólido de liberación controlada tipo matriz. Se han desarrollado gránulos esféricos tipo matriz de SEDDS sólido que ofrecen los

beneficios tanto de mejora de la absorción como de liberación sostenida. Por ello, resulta muy atractivo combinar las ventajas del pellet con las del pellet SEDDS⁴⁰⁻⁴¹.

Los gránulos autoemulsionantes (SE) como formas de dosificación de unidades múltiples se pueden llenar fácilmente en cápsulas o procesar en tabletas. Debido a la forma esférica, la superficie lisa y la estrecha distribución de tamaño de los gránulos, los gránulos SE son particularmente adecuados para formulaciones de liberación sostenida⁴⁰⁻⁴¹.

Estas formulaciones se preparan mediante la aplicación de un recubrimiento de liberación sostenida de una dispersión o solución polimérica sobre los gránulos que contienen el fármaco, o empleando mezclas de gránulos que forman excipientes en polvo como celulosa microcristalina (MCC) con agentes de liberación sostenida para formar una matriz de liberación sostenida⁴⁰⁻⁴¹.

2.3.2.5 Dispersiones sólidas autoemulsionables

Las presentes se definen como técnicas eficientes que mejoran con éxito la solubilidad y la biodisponibilidad oral de muchos fármacos lipofílicos con polímeros o solubilizantes clásicos. La preparación de dispersiones sólidas SE es una forma económica de mejorar la humectabilidad, aumentar el área superficial, reducir la aglomeración y convertir el fármaco en su estado amorfo, lo que conduce a una mayor tasa de solvatación. El método de fusión y el método de solvente son las principales técnicas convencionales empleadas para preparar dispersiones sólidas de SE⁴¹.

La clave del éxito de los métodos anteriores es la conversión del fármaco a su forma amorfa que disfruta de una mayor solubilidad. Dado que el fármaco amorfo en las dispersiones sólidas es termodinámicamente inestable y puede recristalizarse durante el almacenamiento, lo que provoca una disminución de la solubilidad, puede obstaculizar los beneficios del enfoque amorfo. Por lo tanto, los vehículos poliméricos en las preparaciones de dispersión sólida SE pueden usarse para retardar la recristalización y mejorar la estabilidad del fármaco amorfo⁴¹.

2.3.2.6 Supositorios autoemulsificables

La administración rectal a menudo se busca como una vía de administración alternativa para superar la irritación gástrica, las náuseas y los vómitos que pueden estar asociados con la administración oral. Además, los fármacos se administran por vía rectal para lograr una administración fácil y segura cuando la vía oral no es conveniente como en lactantes y pacientes de edad avanzada⁴¹.

2.3.2.7 Sistemas de administración ocular autoemulsionantes

Los medicamentos oculares generalmente se formulan como gotas para los ojos en soluciones o suspensiones. El principal problema en la terapia ocular es la baja absorción tópica de fármacos causada por la relativa impermeabilidad de la córnea y el corto tiempo de residencia de la preparación ocular. Este problema puede deberse a eventos precorneales como el recambio lagrimal, la dilución lagrimal o el parpadeo⁴¹.

La biodisponibilidad del fármaco de las gotas para los ojos suele ser inferior al 5%. Por otro lado, la dosificación frecuente recomendada a altas concentraciones puede provocar varios efectos secundarios y una disminución del cumplimiento por parte del paciente⁴¹.

Para la administración oftálmica, las nanoemulsiones diluibles son potentes en la administración de fármacos debido a sus numerosas ventajas, como el efecto sostenido y la alta capacidad de penetración del fármaco en las capas más profundas de la estructura ocular y el humor acuoso⁴¹.

2.3.3 Caracterización de SEDDS

2.3.3.1 Tamaño de gota y potencial Zeta

La medición del tamaño de gota y potencial zeta, juegan un papel importante en el desempeño de los SEDDS, puesto que determinan la estabilidad física de la dispersión e inciden en el grado de liberación y absorción del principio activo. Cuanto menor sea el tamaño de gota, mayor será el área superficial para la absorción del fármaco¹⁶.

Por su parte, el potencial zeta es un parámetro que indica el grado de repulsión electrostática entre partículas en la dispersión debido a sus cargas superficiales. Los valores

altos de potencial zeta le otorgan la estabilidad a la dispersión dado que las altas fuerzas de repulsión evitan la coalescencia que, posteriormente, conlleva a una separación de fases¹⁶.

2.3.3.2 Robustez a la dilución

La robustez a la dilución evalúa la estabilidad de la dispersión sometiendo al efecto de diversas diluciones que asemejan las condiciones gastrointestinales in vivo¹⁶.

2.3.3.3 Punto de nube

La determinación de este parámetro es un factor importante en la formulación de SEDDS, ya que, a mayor temperatura, en el punto de nube se presenta una separación de fases irreversible debido a la deshidratación de los excipientes, lo que afectaría la absorción del principio activo. Por lo tanto, es recomendable que el punto de nube para los SEDDS esté por encima de la temperatura corporal¹⁶.

2.3.3.4 Morfología e interacciones

Mediante diversas técnicas analíticas instrumentales, es posible obtener una caracterización más detallada del sistema a través de la observación de la morfología de las partículas, así como identificar las posibles interacciones entre los componentes de la formulación¹⁶.

2.4 Itraconazol

El itraconazol está disponible en formulaciones orales e intravenosas y se utiliza en dosis de 100–400 mg/d. La absorción del medicamento en cápsulas aumenta con los alimentos y con un pH gástrico bajo. Al igual que otros azoles solubles en lípidos, interactúa con las enzimas microsómicas hepáticas, aunque en menor grado que el ketoconazol. Una actividad farmacológica importante es la biodisponibilidad reducida del itraconazol cuando se toma con rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina)³⁰.

Si bien el itraconazol muestra una potente actividad antifúngica, su efectividad se puede ver limitada por una biodisponibilidad reducida⁴³.

2.4.1 Indicación terapéutica

El itraconazol es el triazol de elección para el tratamiento de la enfermedad causada por los hongos *Cándida albicans*, dimórficos *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Sporothrix*. El itraconazol tiene actividad contra *Aspergillus sp.*, pero ha sido reemplazado por el voriconazol como el azol de elección para la aspergilosis. El itraconazol se usa ampliamente en el tratamiento de las dermatofitosis y onicomicosis⁴³.

2.4.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)

El itraconazol está disponible como una tableta, una cápsula y una solución en hidroxipropil β -ciclodextrina para uso oral. La forma de cápsula del fármaco se absorbe mejor en estado de alimentación, pero la solución oral se absorbe mejor en ayunas, proporcionando concentraciones plasmáticas máximas de más del 150% de las obtenidas con la cápsula⁴⁴.

El itraconazol se metaboliza en el hígado. Es tanto un sustrato como un potente inhibidor de CYP3A4. El fármaco y el metabolito nativos se unen en más del 99% a las proteínas plasmáticas. Ninguno de los dos aparece en la orina o en el CSF. La $t_{1/2}$ de itraconazol en estado estacionario es de alrededor de 30-40 h. Los niveles de itraconazol en estado estable no se alcanzan durante cuatro días y los de hidroxitraconazol durante siete días; por tanto, se recomiendan dosis extras de carga cuando se tratan micosis profundas⁴⁴.

2.5 Método Analítico

La validación de un método analítico puede definirse, según Salunke et al.⁵¹ como “El proceso mediante el cual se establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de rendimiento del método cumplen los requisitos para la aplicación analítica prevista”.

Para el control de calidad y pruebas de estabilidad de itraconazol en formulaciones farmacéuticas, se han publicado métodos limitados, debido a que el fármaco aún no es oficial en ninguna farmacopea. El método de espectrofluorimetría se ha utilizado para el ensayo de itraconazol en materia prima y en formas de dosificación. El método RP-HPLC se utiliza para la determinación de itraconazol en plasma humano⁴⁵.

La separación cromatográfica, fue desarrollada en el estudio de Parikh et al.⁴⁵, en el cual se realizó en una columna de octadecilsilano utilizando un detector de fluorescencia. Sin embargo, tiene la desventaja de consumir mucho tiempo. Todos estos estudios han enfatizado aún más la necesidad de realizar un análisis de control de calidad rápido y sensible de las formulaciones farmacéuticas que contienen itraconazol. Como estos métodos son costosos, se ha intentado desarrollar un método espectrofotométrico más preciso, simple y económico con mayor precisión, exactitud y sensibilidad para el análisis de itraconazol a granel y en formas de dosificación⁴⁵.

En el caso de QbD, se aplica una metodología analítica conocida como Analytical Quality by Design (AQbD), que se diferencia en ciertos aspectos del enfoque clásico para el desarrollo de métodos analíticos.

Por consiguiente, tal como se especifica anteriormente, AQbD se basa en plantear el objetivo analítico por desarrollar y, por ende, en describir y seleccionar el método analítico que mejor se ajuste al proceso dentro de las alternativas existentes, esto con el fin de ejecutar el método que más se adecue y perfeccione tanto el rendimiento, como las posibles modificaciones que se deban aplicar en caso de ser necesario³⁴.

Seguidamente, se debe diseñar y establecer una estrategia de control para gestionar los riesgos y garantizar la robustez, desarrollar la validación del método y, finalmente, realizar un seguimiento obligatorio continuo a lo largo del ciclo de vida³⁴.

CAPÍTULO III - METODOLOGÍA

3.1 Enfoque

El enfoque de esta investigación es de tipo mixto, ya que, según Pereira⁵⁵, se explica que hay una mezcla de estrategias tanto cualitativas como cuantitativas, debido a que se describe como una investigación confirmativa o exploratoria. La investigación se divide en dos etapas de gran importancia, en el cual recolecta, analiza y vincula datos cuantitativos y cualitativos en un mismo estudio, en una serie de investigaciones para responder a preguntas de investigación de un planteamiento del problema u objetivos.

De tal manera, el enfoque cuantitativo utiliza la recolección y el análisis de datos para desarrollar los objetivos de la investigación, a través de medición numérica, conteo y el uso de la estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población. Por otra parte, en la investigación cualitativa se estudia la calidad de las actividades, relaciones, asuntos, medios, materiales o instrumentos en una determinada situación o problema, dando énfasis en conocer cómo se da la dinámica o cómo ocurre el proceso en que se da el asunto o problema.

Por lo tanto, el tema a desarrollar se ha delimitado estableciendo una serie de objetivos e importante pregunta de investigación, dando como apoyo técnico o práctico el uso de artículos científicos de los últimos 10 años, para responder las distintas hipótesis que se presenten durante los procesos de manufactura, además de implementar un modelo que permita analizar los resultados factibles para la construcción de una conclusión y recomendaciones asertivas.

La elaboración del método analítico de manufactura seleccionado se determina a través de varias pruebas realizadas dentro del laboratorio, con el fin de establecer si se cumplen o no con las características adecuadas de formulación, control de calidad y seguridad, para su respectivo empleo en la población a tratar.

3.2 Diseño

Este trabajo de investigación tiene un enfoque mixto, ya que por un lado se presentarán datos cuantitativos con respecto a datos experimentales del proceso de formulación, por ejemplo, se considera el tamaño de partícula de las emulsiones con las que se van a trabajar, las cantidades exactas de excipientes y principio activo que serán empleadas para elaborar la

formulación farmacéutica, los rangos en porcentajes de HLB del tensioactivo, entre otros aspectos. Por otro lado, se presenta el enfoque cualitativo, donde se analiza y se describen visualmente las apariencias que optan las formulaciones una vez realizadas, tomando en cuenta que no haya una separación de fases ni precipitación en la micro/nanoemulsión, si la formulación es turbia u óptimamente clara, si se presenta estabilidad termodinámica, etc.

Para esto, se necesita establecer los instrumentos para la recolección de la información requerida, por ello, esta investigación se basa en artículos científicos extraídos de revistas científicas internacionales, con el fin de adquirir datos sobre los parámetros establecidos y equipo necesario para desarrollar el método de manufactura más adecuado, para un sistema de administración de itraconazol autoemulsificable. Además, se estarán poniendo en práctica métodos analíticos donde se utilizarán equipos de laboratorio, como lo es un espectrofotómetro UV-Visible, disolutor USP tipo II, encapsuladora, sonificador, entre otros instrumentos, disponibles en la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología (LANOTEC).

3.3 Fuentes de Información

Para llevar a cabo la presente monografía, se utilizaron fuentes confiables de artículos científicos provenientes de publicaciones disponibles en revistas científicas, tanto nacionales como internacionales, así como bases bibliográficas basadas en estudios y métodos prácticos experimentales sobre la manufactura y caracterización de las cápsulas de itraconazol 100 mg, a través de sistemas auto, micro o nano-emulsificables, además del método de validación del itraconazol mediante espectrofotometría UV-Visible, y sus desventajas con respecto a biodisponibilidad.

3.4 Criterios de Búsqueda de la Información

En la tabla 6 se muestran los criterios de búsqueda empleados en la monografía, tales como motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo establecido en el estudio.

Tabla 6. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivos

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Realizar el estudio de preformulación con base en un sistema de entrega auto-emulsificable.	Sistema de clasificación biofarmacéutica	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Formulaciones basadas en lipídicos	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Sistemas dispersos	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	SEDDS: Sistemas de autoemulsificables para la administración de fármacos	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
Determinar los atributos críticos de los materiales a emplear y los parámetros críticos del proceso para la formación del sistema auto-emulsificable.	Caracterización de los SEDDS	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Variables dependientes e independientes de la formulación	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Selección de excipientes candidatos	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Determinar los atributos críticos de los materiales a emplear y los parámetros críticos del proceso para la formación del sistema auto-emulsificable.	Linealidad y calidad del sistema	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
Definir los controles para evaluación de la calidad y desempeño de la formulación desarrollada basada en un sistema auto-emulsificable	Validación del método analítico para la cuantificación de Itraconazol cápsulas por absorbancia UV-Visible.	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Velocidad de liberación del fármaco.	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Tamaño de gota de la micro/nano emulsión	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés
	Intervalo óptimo de HLB	Google académico PubMed Elsevier SciELO Dialnet	2017-2022	Español/inglés

Fuente: elaboración propia, 2022.

Dentro de las combinaciones de palabras claves utilizadas mediante las fuentes de búsqueda están: “*development of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)*”, “*formulation, optimization and evaluation of self-emulsification to improve the*

bioavailability of itraconazole”, “*SEDDS approach to improve drug solubility*”, “*formulation and characterization of SEDDS*”, “*role of excipients in nano-micro self-emulsification*”.

3.4.1 Criterios de Inclusión y Exclusión

En la tabla 7 se mencionan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de los artículos.

Tabla 7. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos sobre biodisponibilidad de itraconazol 100 mg en cápsulas.	Artículos sobre antifúngicos en general.
Artículos sobre formulación de sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables tras una administración oral de fármacos lipofílicos.	Artículos sobre sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables en cáncer y tumores, vía intravenosa.
Artículos sobre formulaciones en industria farmacéutica basadas en lípidos.	Artículos sobre formulaciones de lípidos en cosmética.
Artículos sobre estudios de disolución de SEDDS.	Artículos sobre estudios de eliminación de SEDDS.

Fuente: elaboración propia, 2022.

3.5 Clasificación de la Información Según Nivel de Evidencia

Los artículos utilizados en la investigación fueron seleccionados según el nivel de evidencia de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁵⁶, ya que se toma en cuenta una metodología explícita que tuviese relación con los temas a desarrollar, por lo que abarca tres principios básicos: identificar y evaluar la evidencia disponible diseñadas como un vehículo para acelerar la traducción del nuevo conocimiento en acción (1), reducir la variabilidad de la práctica (2), y mejorar los resultados relevantes para los pacientes (3).

La propuesta de SIGN tiene como principal punto de interés analizar el tratamiento y los procedimientos terapéuticos mediante un método analítico tipo cuantitativo, considerando que dentro de las clasificaciones de recomendaciones, en el grupo A (1++) existe un alto

grado de certeza de que el beneficio neto es substancial, por lo que es un metaanálisis de gran calidad con bajo riesgo de sesgos, y el grupo D (+2) son estudios bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar⁵⁶.

Dentro de las revisiones bibliográficas recopiladas, existe un total de siete artículos, relacionados con sistemas de administración de fármacos autoemulsificables, estudios de disolución, pruebas de caracterización, validación por espectrofotometría UV-Visible, selección de excipientes, entre otros. En el anexo 1 se muestran los artículos candidatos para el soporte de la metodología de la parte experimental del estudio, en el cual se especifican el título, autor, revista y año de publicación, con sus respectivos niveles de evidencia.

3.6 Variables de la Investigación (Cuadro de Operacionalización de Variables)

Cuadro 1. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Realizar el estudio de preformulación con base en un sistema de entrega auto-emulsificable.	Estudio de preformulación	Caracterización de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas, durante el proceso de desarrollo de un medicamento.	Sistema de clasificación de productos biofarmacéuticos. Solubilidad y disolución. Formulaciones basadas en lípidos. Sistemas dispersos.	Estudios de disolución Procedimiento experimental para formulación SEDDS de publicación científica ³² .
Determinar los atributos críticos de los materiales a emplear y los parámetros críticos del proceso para la formación del sistema auto-emulsificable.	Método de manufactura	Conjunto de criterios críticos para transformar la materia prima.	Variables independientes y dependientes. Pruebas de caracterización. Selección de excipientes. Linealidad del sistema.	Software Statgraphics Centurion Ecuaciones polinomiales Dominio del campo experimental presentado por publicación científica ³² .

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Definir los controles para evaluación de la calidad y desempeño de la formulación desarrollada basada en un sistema auto-emulsificable	Calidad y diseño	Análisis de que el rendimiento de un producto terminado cumpla con los parámetros previstos de pureza y eficacia.	Velocidad de liberación del fármaco. Validación por espectroscopia UV-Visible. Tamaño de gota de la micro/nano emulsión. Intervalo óptimo de HLB.	Método analítico para validación de itraconazol. Disolución USP Dispersión de luz dinámica Zetasizer Nano-S.

Fuente: elaboración propia, 2022.

3.7 Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos

Para realizar el proceso de recolección de datos, se hizo una búsqueda exhaustiva de fuentes bibliográficas confiables, basadas en observaciones y resultados experimentales de investigadores científicos, obteniendo un total de 87 artículos, en el lapso de los años 2012 a 2022, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, la cifra de artículos empleados, debido a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se redujo a 50 artículos en total. Cabe mencionar que han sido excluidas aquellas revisiones que no tenían relación con el tema a investigar, dando un enfoque a distintos fármacos que no cumplían con los requisitos necesarios, técnicas de autoemulsificación empleadas en distintas formas farmacéuticas o manejadas para otro tipo de patologías y vías de administración, así como también aquellos que no obtenían buenos resultados en sus investigaciones, y por ende, no eran de gran ayuda o no se obtenían los resultados que tuvieran relación con los objetivos propuestos en la presente tesina.

Los artículos empleados en la metodología actual, fueron seleccionados por presentar un mayor nivel de éxito en los resultados, mostrando grandes cambios en formulaciones autoemulsificables a base de lípidos, mejorando la biodisponibilidad del fármaco a trabajar, disminuyendo efectos adversos y aumentando la cantidad de dosificación absorbida; además de presentar un elevado nivel de evidencia científica. Esto mediante procesos de manufactura

más prácticos, haciendo uso de procesos más factibles y tecnología moderna, para evitar errores al momento de formular y simular el efecto del fármaco en el sitio de absorción.

3.8 Instrumentos y Técnicas

Los materiales empleados para ejecutar la preformulación, método de manufactura y validación de calidad, diseño y eficacia, se muestran en la tabla 8, los cuales fueron aportados por el Laboratorio Nacional de Nanotecnología para facilitar el desarrollo experimental de los objetivos planteados en el presente trabajo final de investigación.

Tabla 8. Equipos para el desarrollo de preformulación, método de manufactura y control de calidad

Equipo	Marca
Cromatograma HPLC	YL-Clarity
Disolutor 1 USP	SOTAX
Encapsuladora manual	Capsunorm
Balanza analítica	Radwag
Zetasizer nano-s	Malvern
Espectrofotómetro UV-Visible	Labomed

Fuente: elaboración propia, 2022.

3.8.1 Linealidad del Sistema: Curva Estándar de Calibración para Cuantificar Itraconazol por Cromatograma HPLC

3.8.1.1 Solución estándar

La solución estándar se realizó por triplicado con pesas independientes. Se pesaron 21,3 mg de estándar de itraconazol, los cuales fueron disueltos inicialmente con 20 mL de dimetilsulfóxido en un matraz volumétrico de 100 mL para su posterior agitación en un baño ultrasónico durante 15-20 minutos aproximadamente. Al finalizar la sonicación, se llevó hasta aforo con los 80 mL de dimetilsulfóxido adicionales.

Por último se tomaron exactamente alícuotas de 1.0 mL, 5.0 mL, 10.0 mL, 15.0 mL y 20.0 mL en matraces volumétricos de 25 mL, las cuales deben ser disueltas y aforadas con fase móvil (acetonitrilo-agua (70:30)) hasta obtener una solución de 0,22 mg/mL (ver tabla

X). Para cuantificar dichas muestras mediante HPLC, es necesaria una previa filtración mediante filtro millipore de 0,45 μm por triplicado y descartando los primeros 5 mL.

3.8.1.2 Curva de calibración

Tabla 9. Curva estándar de calibración para cuantificar itraconazol

Muestra	Alícuota de la solución estándar	Aforo	Concentración final (mg/mL)
1	1.0 mL	25 mL	0,0086 mg/mL
2	5.0 mL	25 mL	0,0431 mg/mL
3	10.0 mL	25 mL	0,0862 mg/mL
4	15.0 mL	25 mL	0,1293 mg/mL
5	20.0 mL	25 mL	0,1724 mg/mL

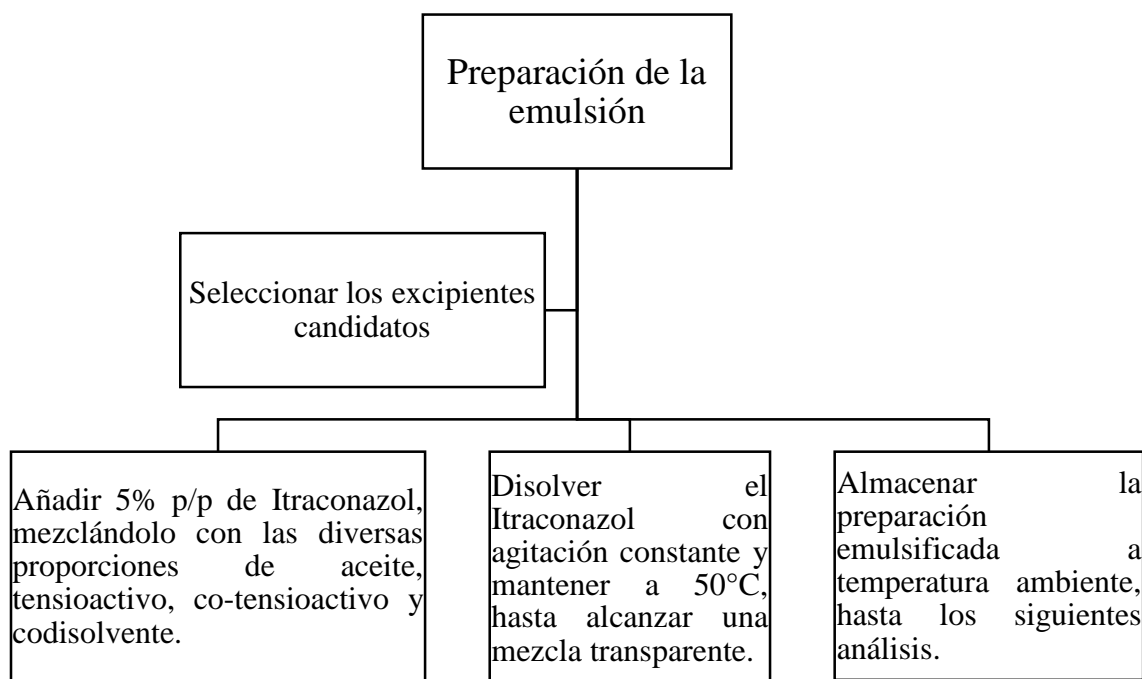
Fuente: elaboración propia, 2022.

Las disoluciones anteriores se cuantificaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a 260 nm; por consiguiente a través de los resultados se construyó el gráfico de absorción vs concentración, en el que se logró obtener la ecuación de la línea correspondiente.

3.8.2 Metodología para la Formulación de SEDDS

Se realiza una pequeña mezcla de ciertos excipientes candidatos para la formulación, junto con el principio activo por analizar, para desarrollar una micro/nanoemulsión, ya que se desea modificar la biodisponibilidad del itraconazol. Por lo tanto, el diagrama 1 describe el proceso de preformulación de sistemas autoemulsificables de Itraconazol.

Diagrama 1. Metodología del proceso de emulsificación



Fuente: Elaboración propia, a partir de publicación realizada por Bahloul, Lassoued, Sfar⁴⁶.

3.8.2.1 Determinación de la solubilidad de Itraconazol

Inicialmente se realizan mezclas de principio activo con los aceites seleccionados para determinar su solubilidad (tabla 10), vertiendo una proporción de itraconazol en distintos volúmenes de aceite (preferiblemente en microlitros) añadidos en un eppendorf (tabla 11). Las mezclas se producen a partir de un agitador vórtex. Es recomendable mantener dichas mezclas en un baño de agua maría a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Al generar un equilibrio, las muestras son sometidas a sonificación a unos 37°C , durante 15-30 minutos⁴⁷.

Tabla 10. Pruebas de solubilidad a partir de distintos aceites

Prueba	Aceite
1	Aceite de oliva extravirgen
2	Aceite mineral
3	Aceite vegetal

Prueba	Aceite
4	Tocoferol (Vitamina E)

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias²⁴⁻⁵³⁻⁵⁴

Tabla 11. Pruebas de solubilidad a partir de distintos volúmenes de aceite

Prueba	Volumen	Cantidad de ITZ (mg)
1	185 µL	50 mg
2	250 µL	50 mg
3	340 µL	50 mg
4	170 µL	50 mg
5	5 mL	50 mg

Fuente: elaboración propia, 2022.

Seguidamente, al identificar el aceite que permite la mayor solubilización del principio activo, se desarrolla el mismo procedimiento, pero añadiendo los respectivos cosolventes para llevar a cabo la formulación⁴⁶, los cuales, en este caso, según la literatura y por la disponibilidad en los laboratorios, fueron el polietilenglicol 40 y el propilenglicol a un volumen de adición de 170 µL, a 37°C mediante baño María.

Una vez que se reconocen aquellos candidatos que ofrecen ventajas tecnológicas en el proceso de preparación, se determina la concentración de itraconazol mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) descrito a continuación. Sin embargo, existen otras alternativas de análisis, como lo es a través de espectrofotometría UV-Visible.

3.8.3 Preparación de SEDDS

Para producir un sistema autoemulsificable adecuado al método, se debe considerar una secuencia de pasos en cuanto a la mezcla de los componentes, por lo tanto, primeramente es importante verificar la solubilidad del itraconazol con la fase oleosa de la preparación, y al definir una relación equilibrada de API con aceite y cosolvente, a continuación se disuelve dicha mezcla con los volúmenes establecidos de surfactante y co-surfactante, mediante una

agitación suave durante 10 minutos, a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y mezcla en vórtex hasta obtener la formulación micro/nanoemulsión⁴⁶⁻⁴⁷.

Una vez discutida su preparación, se puede comprender que la estabilidad del resultado de una mezcla homogénea, a través de los parámetros descritos, se mide dejando reposar el contenido del eppendorf (de manera vertical) durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. Por último, se debe observar visualmente la mezcla para verificar y analizar una posible separación de fases⁴⁶.

3.8.4 Método Analítico para la Cuantificación de Itraconazol

La validación de método analítico de itraconazol (ITZ) se lleva a cabo mediante la descripción de la referencia⁵⁰, la cual utiliza la técnica por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para evaluar las características del rendimiento metodológico, con el fin de verificar que se cumpla o no con los requisitos de calidad previstos del medicamento.

Por consiguiente, la cantidad de ITZ previamente disuelta en varios excipientes se cuantifica mediante un método HPLC validado, equipado con un detector ultravioleta. El API debe ser idealmente separado mediante el uso de una columna C18 (100 mm x 4,66 mm, 5 μm) utilizando acetonitrilo-agua (70:30) como fase móvil, a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min con una longitud de onda de detección a 260 nm. La temperatura de la columna se debe mantener a 25°C ⁵⁰⁻⁵¹.

Tabla 12. Condiciones para valoración de itraconazol (HPLC)

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	
Longitud de onda	260 nm
Método	Isocrático
Flujo	1,0 mL/min
Volumen de inyección	20 μL
Fase móvil	Acetonitrilo-agua (70:30)
Solución estándar	Formulación micro/nano emulsión de itraconazol
Columna	C18, 100 \times 4,6 mm, 5 μm

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	
Temperatura de columna	25°C
Tiempo de retención	3,7 min aproximadamente

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴⁹⁻⁵⁰

Por otro lado, la cuantificación del método analítico de itraconazol también se puede interpretar mediante la técnica espectrofotométrica Ultravioleta- Visible, siendo esta una alternativa más para evaluar el desempeño de la formulación en el medio. Asimismo se plantea el método a partir de la tabla 13.

Tabla 13. Condiciones para valoración de itraconazol mediante espectrofotometría UV-Visible

Espectrofotometría UV-Visible				
Muestra	Longitud de onda	Blanco	Solución estándar	Celda
1	260 nm	Acetonitrilo-agua (70:30)	11 mg de ITZ en 100 mL de acetonitrilo-agua (70:30), tomándose una alícuota de 5 mL aforado con fase móvil en un balón de 50 mL.	Cuarzo (1 mL)
2	260 nm	HCl 0,1 N + NaCl	Diluciones de ITZ en HCl 0,1 N + NaCl	Cuarzo (1 mL)
3	260 nm	Agua destilada	Diluciones de ITZ en agua destilada	Cuarzo (1 mL)

Fuente: elaboración propia, 2022.

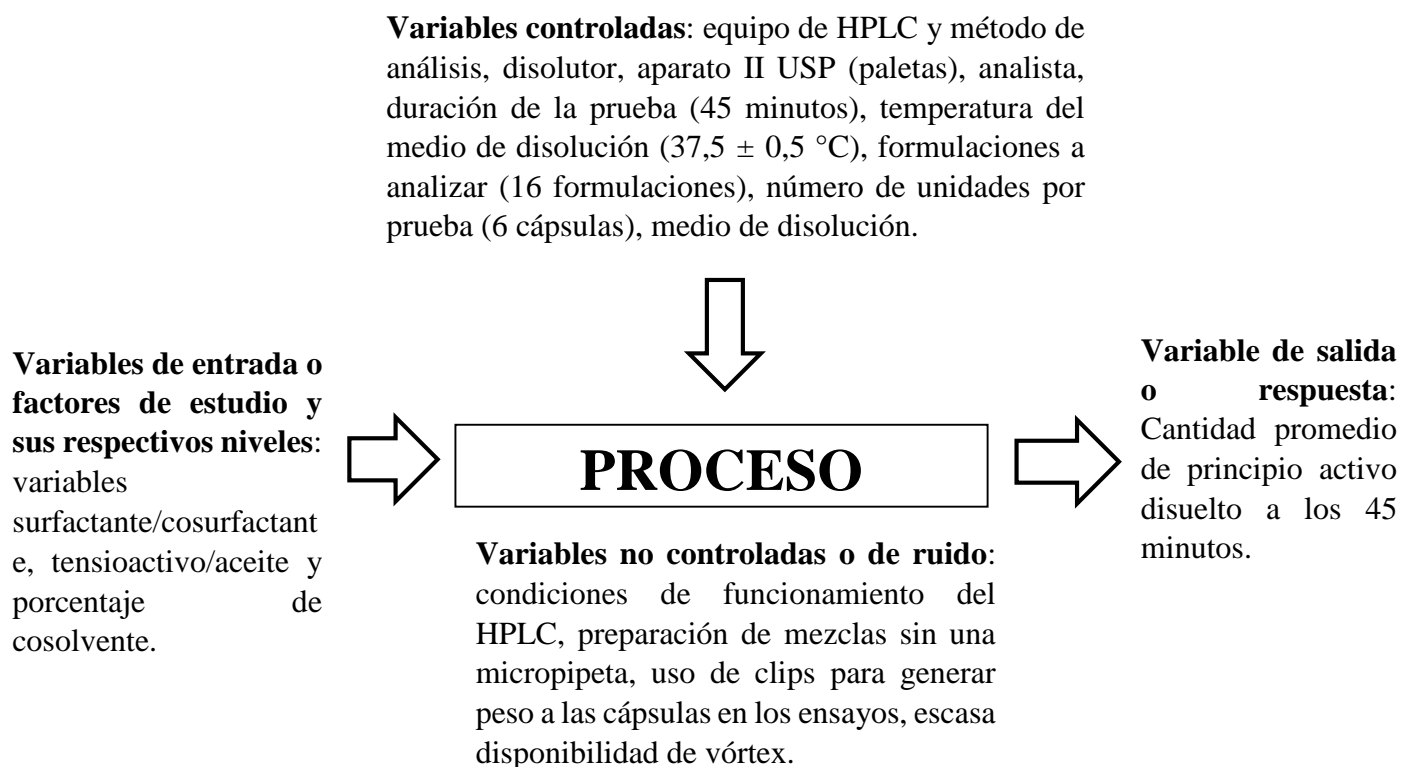
3.8.5 Metodología para Optimización de la Emulsión Mediante un Diseño Experimental de Box-Behnken

En la presente tesis, se planteó hacer un diseño experimental basado en el modelo de Box-Behnken como se muestra a continuación (tabla 14), el cual puede ser aplicado para la

optimización de varios procesos químicos y físicos, donde el número de experimentos es determinado de acuerdo a los requerimientos del proceso.

Dentro de los objetivos de este modelo, fue establecer las mejores condiciones para la determinación del desempeño de las formulaciones SEDDS, sobre la base de un valor objetivo. Sin embargo, para discutir el diseño desarrollado, debe abordarse en base a las operaciones previas que dieron lugar a la definición de las variables de entrada y la respuesta de interés, a pesar de que esos procesos no son parte del diseño (diagrama 2).

Diagrama 2. Traza de Variables de Estudio para Acondicionar el Diseño de Experimentos



Fuente: elaboración propia, 2022

Tabla 14. Forma codificada del diseño experimental Box-Behnken

StdOrder	RunOrder (experimento)	X₁	X₂	X₃
16	1	0	0	0
9	2	0	-1	-1
13	3	0	0	0
14	4	0	0	0
4	5	1	1	0
8	6	1	0	1
12	7	0	1	1
11	8	0	-1	1
1	9	-1	-1	0
2	10	1	-1	0
7	11	-1	0	1
3	12	-1	1	0
15	13	0	0	0
5	14	-1	0	-1
6	15	1	0	-1
10	16	0	1	-1

Fuente: elaboración propia, 2022.

Es importante recalcar que el diseño establece un orden de corrida (*RunOrder*) del análisis aleatorizado para disminuir los errores sistemáticos; además, para efectuar el diseño y los análisis, el experimento debe ser inicialmente de manera codificada en el software, con el fin de lograr comparar las variables independientemente de su unidad.

Este modelo de experimentos se aplicó para el procedimiento de desarrollo y optimización de la formulación SEDDS utilizando el software Minitab 19, en el cual se

consideran distintas variables independientes, tal como se muestra en la tabla 15, para aplicar lo que se conoce como ecuaciones polinomiales.

Tabla 15. Descripción de los factores y niveles en el diseño Box-Behnken

Factor	Niveles reales (codificados)		
	Mínimo (-1)	Medio (0)	Máximo (+1)
<i>Independientes</i>			
X₁: (Surfactante + cosurfactante) / aceite	1	3	5
X₂: Surfactante / cosurfactante	0	0,8	1,6
X₃: % Codisolvente	0	5	10

Fuente: elaboración propia con base en la referencia³².

Según la metodología definida por Bahloul et al.⁴⁶, se puede determinar los valores de HLB de cada preparación en función de la composición de tensioactivos una vez definidos los niveles de cada factor, en función de la ecuación de Griffin, la cual es la siguiente:

$$HLB_m = \%A * HLB_A + \%B * HLB_B$$

Donde...

- HLB_m es la mezcla (emulsión).
- %A y %B son las fracciones de tensioactivo y cotensioactivo, respectivamente.
- HLB_A y HLB_B representan los valores HLB del tensioactivo (HLB_A= 15) y cosurfactante (HLB_B= 1,9)

3.8.6 Evaluación Preliminar de la Calidad del Diseño Experimental Propuesto

De manera preliminar, la evaluación del método sin utilizar datos no codificados, presenta los siguientes puntos relativos a su calidad, los cuales se analizan a través de un modelo lineal; esto quiere decir que para su interpretación se estudian de forma diagonal, donde cada uno de sus valores deben ser iguales o muy similares entre sí, de tal manera que si esta condición no se cumple, indica que existe cierta variabilidad en el modelo.

Cuando se trata de los datos que están por fuera de esa línea en diagonal y que presenten un valor distinto a 0, entonces el modelo está generando algún tipo de confusión entre los

términos, por ejemplo, analiza el impacto de X_3 como si fuera la interacción entre $X_1:X_2$. Sin embargo, en términos de variabilidad, al utilizarse variables codificadas (-1, 0, +1), el componente adimensional permite realizar comparaciones entre ellas, y preliminarmente, el sistema atribuye el mismo peso en respuesta a cada una.

3.8.7 Metodología para la caracterización de preparaciones SEDDS

El análisis de la eficacia del efecto autoemulsificable, y de su respectiva clasificación, ya sea micro o nano-autoemulsificable, se desarrollará a partir de una evaluación final de la formulación mediante una forma cualitativa o su apariencia tanto en el producto terminado como en el proceso de dilución de las mismas, debido a que, tal como se menciona en la literatura, los SEDDS son soluciones isotrópicas claras y transparentes cuando se trata de microemulsiones, mientras que las soluciones turbias y lechosas se caracterizan por ser nanoemulsiones, formadas por mezclas de aceites y surfactantes no iónicos en ausencia de agua, que representan un vehículo eficiente para la administración in vivo de emulsiones.

Mientras que para la evaluación cuantitativa, se requiere interpretar los porcentajes de cantidad de fármaco SEEDS disueltos en el medio gástrico simulado, a través de ensayos de disolución, haciendo una comparación con los datos obtenidos con las cápsulas comerciales.

3.8.8 Metodología para el Análisis del Tamaño de Gota

El desarrollo del análisis del tamaño de gota se realiza a partir de una técnica de dispersión de la luz dinámica, mediante un Zetasizer Nano-S disponible en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología, la cual se caracteriza por ser no invasiva y bien establecida para medir el tamaño y la distribución de las partículas presentes en la emulsión, típicamente en la región submicrométrica, y con la última tecnología, inferiores a 1 nm.

3.8.8.1 Descripción del análisis del tamaño de gota

- Diluir las formulaciones en agua a una concentración de 0,1 % p/v, en un matraz cónico, y mezclar manualmente.
- Determinar, a una temperatura de 37°C, mediante el analizador de tamaño de partículas de dispersión de luz dinámica Zetasizer Nano-S.
- Realizar el método por triplicado.

3.8.9 Metodología para el Estudio de Disolución

La cinética de disolución se debe evaluar mediante el método analítico de la USP, empleando un disolutor tipo 2, aplicado en un tiempo establecido para determinar la velocidad y cantidad de fármaco liberado en el simulado sitio de absorción, y por ende, se analiza si su solubilidad ha sido mejorada o no.

3.8.9.1 Descripción del estudio de disolución⁵²⁻⁵³

- Se evalúa una cantidad total de 16 formulaciones autoemulsificables, mediante el aparato de disolución 2 de la USP, en 900 mL de medio a emplear, a una temperatura de 37°C y a una velocidad de 75 rpm (revoluciones por minuto).
- Se analiza el ensayo de disolución a un tiempo óptimo de 45 minutos.
- Se obtienen alícuotas de 3 mL de cada muestra.
- Filtrar las alícuotas mediante un filtro de Nylon Millipore de 0,45 mm.
- Analizar las diluciones mediante los métodos analíticos anteriormente mencionados, ya sea mediante un cromatograma HPLC o espectrofotometría UV-Visible.

3.9 Condiciones

Tabla 16. Condiciones del ensayo de disolución para itraconazol SEDDS en medio agua destilada

Disolutor tipo 2 USP	
Medio de disolución	Agua destilada
Volumen	900 mL
Temperatura	37°C
Aparato	2 (paletas)
Velocidad	75 rpm
Tiempos de muestreo	45 minutos

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 17. Condiciones del ensayo de disolución para itraconazol SEDDS en medio ácido

Disolutor tipo 2 USP	
Medio de disolución	Cloruro de sodio (2,22 g) en ácido clorhídrico 0,1 M
Volumen	900 mL
Temperatura	37°C
Aparato	2 (paletas)
Velocidad	75 rpm
Tiempos de muestreo	45 minutos

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 18. Condiciones del ensayo de disolución para itraconazol SEDDS en medio USP

Disolutor tipo 2 USP	
Medio de disolución	Lauril sulfato de sodio al 0,25% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 M
Volumen	900 mL
Temperatura	37°C
Aparato	2 (paletas)
Velocidad	75 rpm
Tiempos de muestreo	45 minutos

Fuente: elaboración propia, con base en la información brindada en USP⁵²

3.9.1 Componentes Reactivos

Tabla 19. Selección de excipientes para formular micro/nano emulsión

Excipientes formulación de lípidos	
<i>Aceite (vehículo oleoso)</i>	Vitamina E
<i>Codisolvente</i>	Polietilenglicol (PEG) 40
<i>Tensioactivo</i>	Tween 80

Excipientes formulación de lípidos	
<i>Cotensioactivo</i>	Span 80
<i>Medio de disolución</i>	Agua destilada, NaCl en HCl 0,1 N, Laurilsulfato de sodio 0,25 % p/v en HCl 0,1 N.
Materia prima	
<i>Principio activo</i>	Itraconazol 100 mg

Fuente: elaboración propia, 2022.

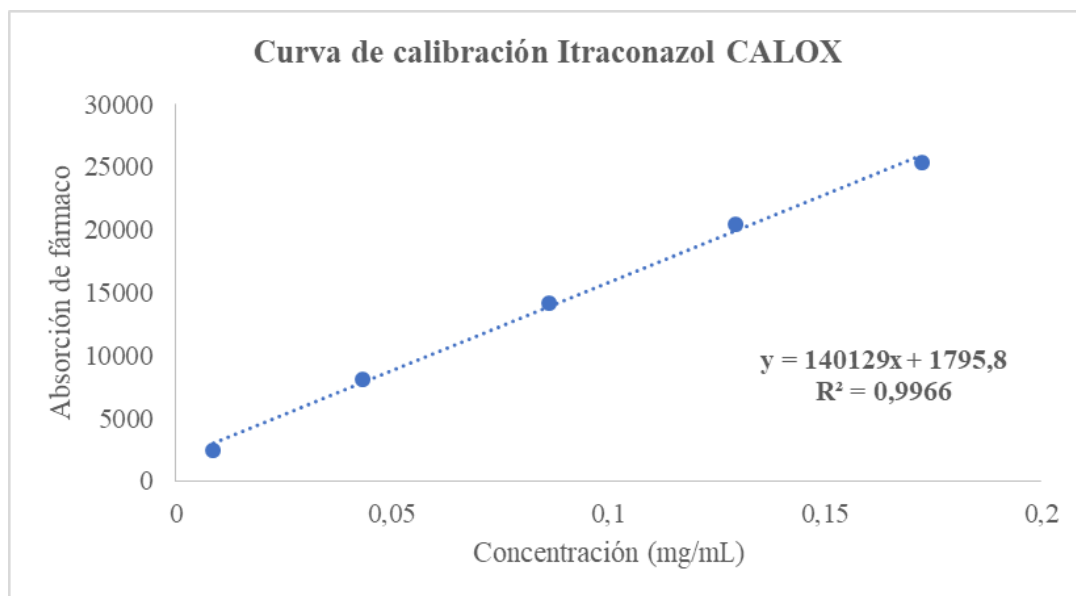
CAPÍTULO IV - ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Método Analítico para la Valoración del Comportamiento de las Cápsulas de Itraconazol 100 mg CALOX

Para la cuantificación de las muestras comerciales de itraconazol (CALOX), es decir, adquirir el conocimiento de cuanta cantidad de fármaco se libera en el medio establecido por la USP, se obtiene la siguiente curva de calibración (gráfico 1), que representa la regresión lineal, en donde se interpolaron los datos a través de la ecuación.

Los resultados obtenidos mediante la toma de alícuotas a base de soluciones estándar de itraconazol del método analítico, se muestran en el gráfico 1.

Gráfico 1. Curva de calibración absorción vs concentración de itraconazol



Fuente: elaboración propia, 2022.

4.2 Caracterización de Cápsulas de Itraconazol 100 mg CALOX

Para poder analizar los estudios de liberación y absorción de fármaco mediante ensayos de disolución, se realizaron diluciones con diferentes medios simuladores de flujos gástricos, lo cual permitió cuantificar las cápsulas de itraconazol comerciales de manera correcta, para contar con un valor de referencia del producto registrado en el mercado que se quisiese mejorar según su biodisponibilidad, obteniéndose los siguientes resultados como se muestran a continuación.

Tabla 20. Desempeño de cápsulas de itraconazol 100 mg CALOX en un medio simulado según USP

Medio de disolución	Muestra	Cantidad de fármaco disuelto a los 45 minutos
Laurilsulfato de sodio 0,25% p/v + HCl 0,1 N	1	103 %
	2	102 %
	3	93 %
	4	103 %
	5	101 %
	6	101 %

Fuente: elaboración propia, 2022.

En el medio gástrico simulado según la USP⁵², se observó que el mayor porcentaje alcanzado de fármaco liberado es de aproximadamente un 100% a los 45 minutos de dilución, para las formulaciones de itraconazol comerciales. En este caso, el laurilsulfato de sodio es un surfactante que permite ayudar y obliga al fármaco a diluirse en el medio, existiendo grandes concentraciones de itraconazol disueltas.

Tabla 21. Desempeño de cápsulas de itraconazol 100 mg CALOX en un medio simulado ácido

Medio de disolución	Muestra	Porcentaje de fármaco disuelto a los 45 minutos
HCl 0,1 N + NaCl	1	1 %
	2	1 %
	3	1 %
	4	1 %
	5	1 %
	6	1 %

Fuente: elaboración propia, 2022.

En el medio ácido se observó la cantidad de fármaco liberado, donde se describe que el mayor porcentaje alcanzado fue de 1% a los 45 minutos de dilución, para las formulaciones de itraconazol comerciales; por tanto, con base en lo indicado en la literatura, se confirma la poca solubilidad del principio activo en preparaciones ácidas. En el presente ensayo se puede observar que el medio ácido (pH 1.2) tiene consigo 2,22 g de cloruro de sodio, debido a que como en el caso del ensayo según la USP, se consideró acompañar al medio con un agente capaz de solubilizar al fármaco en el medio simulado, sin embargo el NaCl no se considera un tensioactivo que pueda influir mucho en la liberación de grandes cantidades de medicamento.

Tabla 22. Desempeño de cápsulas de itraconazol 100 mg CALOX en un medio acuoso

Medio de disolución	Muestra	Cantidad de fármaco disuelto a los 45 minutos
Agua destilada	1	0 %
	2	0 %
	3	0 %
	4	0 %
	5	0 %
	6	0 %

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Por último, en el medio acuoso (pH 5,7) se observó que el mayor porcentaje alcanzado de fármaco liberado es de 0% a los 45 minutos de dilución, para las formulaciones de itraconazol comerciales; por lo tanto según lo indicado en las pruebas experimentales y con base en la literatura, se confirma la insolubilidad del principio activo en agua. Por lo tanto, se deduce que sin la ayuda de algún agente o tensioactivo emulsionante, el desempeño en cuanto a biodisponibilidad del medicamento no es viable sin el apoyo de los mismos.

Cabe mencionar que a este punto de fase de prueba, según los datos obtenidos en el HPLC, el tiempo de retención de las muestras era de 3.7 minutos aproximadamente,

velocidad de flujo de 1 mL/min y con una presión que se mantenía constante durante toda la corrida entre los 420 y 430 psi.

4.3 Perfil de Calidad del Producto Objetivo

Una vez que ya se tiene caracterizado el producto de referencia (CALOX), mediante este apartado, se definen las características de calidad del producto terminado, con el principal objetivo de generar un mejor desempeño en cuanto a las pruebas realizadas a través de los ensayos de disolución, haciendo posible la liberación de un 80% ($Q \pm 5\%$) para aumentar su biodisponibilidad.

Por lo tanto, el perfil de calidad del producto objetivo se basa en que la principal forma farmacéutica del contenido sea en cápsulas de gelatina dura, referentes a la administración por vía oral, dirigido a aquellos (a) pacientes, mayores de 18 años, que sufran de infecciones fúngicas procedentes de *Cándida* y *Cryptococcus Neoformans*. Su dosis habitual es administrar 100 mg de Itraconazol diarios, durante aproximadamente 15 días, sin embargo esto puede variar dependiendo del tipo de infección que se presente.

Su mecanismo de acción consiste en la formación de micelas mixtas que transportan los lípidos digeridos hacia el epitelio intestinal, donde son absorbidos por los enterocitos. Esta asociación micelar posteriormente promueve la solubilización de lípidos y apoya la absorción de los mismos. Este mecanismo aumenta la solubilidad aparente del fármaco en el líquido gastrointestinal y, por lo general, conduce a aumentos en la absorción y biodisponibilidad del fármaco, un proceso que se ha explotado comercialmente.

Es importante mencionar que este mecanismo evita el metabolismo de primer paso, debido a la lipofilidad del principio activo, generando que pueda absorberse directamente a nivel linfático, mediante la división de quilomicrones.

Las cápsulas están compuestas por un sistema de aceite/tensioactivos junto con el apoyo de un cosurfactante emulsionante de la formulación, por lo que contienen cantidades seguras y eficaces para desarrollar un sistema autoemulsificable directamente en el sitio de absorción, ya que uno de los propósitos es evitar las reacciones adversas del modelo de referencia, a nivel gastrointestinal. Siendo idealmente la composición de vitamina E, tween 80, Span 80 y polietilenglicol 40.

4.4 Solubilidad del Principio Activo Preformulación

Seguidamente se realizaron pruebas de solubilidad del principio activo con respecto al aceite o al componente oleoso a ejecutar en la formulación, donde inicialmente se tomaron en cuenta tales opciones como el aceite de oliva extravirgen, aceite mineral, aceite vegetal y la vitamina E líquida (tocoferol) como se menciona en varios estudios científicos²⁴⁻⁵³⁻⁵⁴, siendo este último el medio que más brindó estabilidad y homogeneidad a la mezcla gracias a la temperatura, agitación, orden de preparación y selección de codisolvente soluble²⁴.

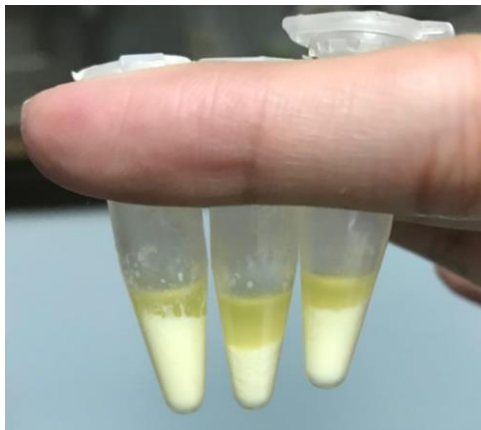
Para lograr dicho objetivo, se realizaron una serie de pruebas, en las que visualmente se pudo definir cuáles factores de preparación eran adecuados o no; por consiguiente dicho proceso se llevó a cabo mediante los siguientes procedimientos experimentales que contemplan distintas condiciones de elaboración:

4.4.1 Prueba 1

- 1) Se pesaron 50 mg de itraconazol en un eppendorf.
- 2) Se añadieron 5 mL de aceite de oliva extravirgen en el eppendorf, con una micropipeta, a una temperatura de 40°.
- 3) Se mezcló el principio activo con el aceite y se dejó reposar por 1 hora.

En esta prueba, uno de los criterios más importantes a considerar fue el orden de adición de los componentes, debido a que se observa una separación de fases y saturación del producto al añadir primero el API, y luego el aceite, tal como se puede observar en la figura 4.

Figura 4. Mezcla 1 de itraconazol con aceite de oliva extravirgen luego de agitación constante y a una temperatura de 37°C



Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

El polvo de itraconazol de cierta forma se compacta al añadirle el aceite por lo que dificulta la redispersión y disolución.

4.4.2 Prueba 2

- 1) Se agregaron 170 μL de aceite de oliva extra virgen en el eppendorf, previamente calentado mediante baño María a 40°C.
- 2) Se pesaron 50 mg de itraconazol y se añadieron en el eppendorf.
- 3) Se realizó una agitación constante mediante una varilla de agitación y se colocó la mezcla en un baño ultrasónico durante 20 minutos.
- 4) Se añadieron 170 μL de aceite de castor hidrogenado (polietilenglicol 40) como principal co-disolvente, a una temperatura de 37°C.
- 5) Reposo durante 1 hora.

Luego de preparar la mezcla de la prueba 1, se invirtió el orden de adición del itraconazol y aceite, en la cual hubo una mejoría en cuanto a solubilidad, sin embargo al dejar reposar por unos minutos seguía existiendo una separación de fases pero menos saturada que la anterior, por lo que se optó contemplar a la mezcla añadiendo un codisolvente, ya que Gao et al.⁵³ indican que dicho elemento es fundamental, debido a que tiende a aumentar la fluidez de la interfase y reducir la tensión interfacial de la emulsión y, por ende, la solubilidad. En

este caso, el polietilenglicol 40 logró brindar mayor solubilidad al API y homogeneizar la mezcla de la preparación 2.

Al dejar reposar y transcurrir 24 horas, la preparación de la mezcla 2 continuaba presentando una ligera separación de fases (figura 5), por consiguiente, hipotéticamente se deduce que el aceite de oliva extra virgen no era un medio compatible con el itraconazol.

Figura 5. Mezcla 2 de aceite de oliva extravirgen con 50 mg de itraconazol, luego de agitación constante y a una temperatura de 37°C



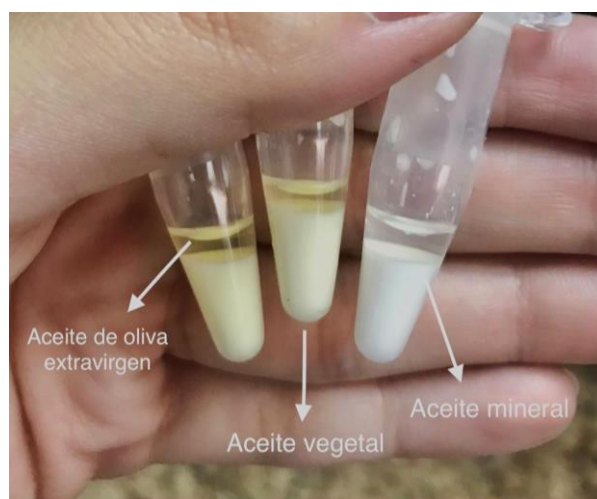
Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

4.4.3 Prueba 3

- 1) Se agregaron 170 μL de aceite mineral en el eppendorf, previamente calentado mediante baño María a 40°C.
- 2) Se pesaron 50 mg de itraconazol y se añadieron en el eppendorf.
- 3) Se realizó una agitación constante mediante una varilla de agitación y se colocó la mezcla en un baño ultrasónico durante 20 minutos.
- 4) Se añadieron 170 μL de aceite de castor hidrogenado (polietilenglicol 40) como principal co-disolvente, a una temperatura de 37°C.
- 5) Para homogeneizar la mezcla, se colocó el eppendorf en un vórtex para su adecuada agitación durante 5 minutos.
- 6) Reposo durante 1 hora.

Al ser el aceite un factor delimitante, se optó por probar otras opciones en variedades de aceites, entre ellos el aceite mineral y aceite vegetal⁵⁴, aplicando las condiciones de temperatura y agitación establecidas; sin embargo al dejar reposar la mezcla durante 1 hora, hubo un asentamiento del principio activo y el aceite quedó suspendido en la parte superior del eppendorf, como se muestra en la figura 6.

Figura 6. Preparación de fase lipofílica mediante el uso de distintos aceites, luego de una hora de reposo



Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

4.4.4 Prueba 4

- 1) Se agregaron 170 μL de vitamina E en el eppendorf, previamente calentado mediante baño María a 40°C.
- 2) Se pesaron 50 mg de itraconazol y se añadieron en el eppendorf.
- 3) Se realizó una agitación constante mediante una varilla de agitación y se colocó la mezcla en un baño ultrasónico durante 20 minutos.
- 4) Se añadieron 170 μL de aceite de castor hidrogenado (polietilenglicol 40) como principal co-disolvente, a una temperatura de 37°C.
- 5) Para homogeneizar la mezcla, se colocó el eppendorf en un vórtex para su adecuada agitación durante 5 minutos.
- 6) Reposo durante 24 horas.

4.4.5 Prueba 5

- 1) Se agregaron 340 μ L de vitamina E en el eppendorf, previamente calentado mediante baño María a 40°C.
- 2) Se pesaron 50 mg de itraconazol y se añadieron en el eppendorf.
- 3) Se realizó una agitación constante mediante una varilla de agitación y se colocó la mezcla en un baño ultrasónico durante 20 minutos.
- 4) Para homogeneizar la mezcla, se colocó el eppendorf en un vórtex para su adecuada agitación durante 5 minutos.
- 5) Reposo durante 24 horas.

Con respecto a las pruebas 4 y 5, el objetivo fue verificar si la vitamina E era un medio disolvente compatible y soluble con el itraconazol, ya que Rahman et al.²⁴ recomiendan el tocoferol como agente cosurfactante, por lo que al transcurrir las 24 horas demostró ser eficaz en cuanto a solubilidad y estabilidad, característico de una mezcla color blanco, espesa, homogénea y sin presencia de precipitación de polvo o grumos (figura 7). Por consiguiente, se puso en práctica una segunda prueba sin la ayuda de un codisolvente, generando el mismo resultado con o sin PEG 40.

Figura 7. Prueba de solubilidad con medio oleoso, a partir del uso de Vitamina E 70% concentrado



Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

La caracterización cualitativa de tales pruebas de solubilidad surgió de tal manera que al ser insoluble o inestable con el principio activo, se mostraba una separación de fases entre la cantidad de itraconazol añadida y los medios oleosos, al igual que la aparición de grumos en la preparación final.

En la figura 7 se muestra que el uso de vitamina E como medio oleoso y un codisolvente, como el polietilenglicol 40, hace que incremente en gran medida la solubilidad de la itraconazol. A partir de estos sistemas se desarrollaron los SEDDS.

4.5 Planteamiento y Ejecución del Diseño de Experimentos (DoE)

Una vez estudiado el limitado comportamiento de las cápsulas de itraconazol CALOX en medio ácido y agua, se propone ejecutar un diseño experimental basado en el modelo Box-Behnken, con el objetivo de establecer un método y las condiciones ideales, de forma reproducible y confiable, para la prueba de disolución, a fin del desarrollo de un mejor rendimiento en la formulación.

De esta manera, se plantea interpretar el método a través de 16 repeticiones para cada tratamiento, como se describe en la sección 3.8.5 de la metodología, representadas por las siguientes variables de proceso (factores):

- **Variables controladas:** Equipo de HPLC y método de análisis, disolutor, aparato II USP (paletas), analista, duración de la prueba (45 minutos), temperatura del medio de disolución ($37,5 \pm 0,5$ °C), formulaciones a analizar (16 formulaciones), número de unidades por prueba (6 cápsulas), medio de disolución (agua).
- **Variables no controladas o de ruido:** Condiciones de funcionamiento del HPLC, preparación de mezclas sin una micropipeta, uso de clips de oficina para generar peso a las cápsulas en los ensayos, escasa disponibilidad de un vórtex.
- **Variables de entrada o factores de estudio y niveles respectivos:** Variables surfactante/cosurfactante, tensioactivo/aceite y porcentaje de cosolvente.
- **Variable de salida o de respuesta:** Cantidad promedio de principio activo disuelto a los 45 minutos.

Una vez descodificadas las variables, y por ende los experimentos, se exponen los datos de preparación para generar un diseño racional de la formulación (tabla 19), en relación al

porcentaje de surfactante, cosurfactante, aceite y cosolvente, tomando en cuenta el valor de HLB de cada experimento, con el objetivo de evaluar los factores a distintos niveles para conocer el impacto que tienen sobre la cantidad disuelta de itraconazol en los distintos medios de disolución.

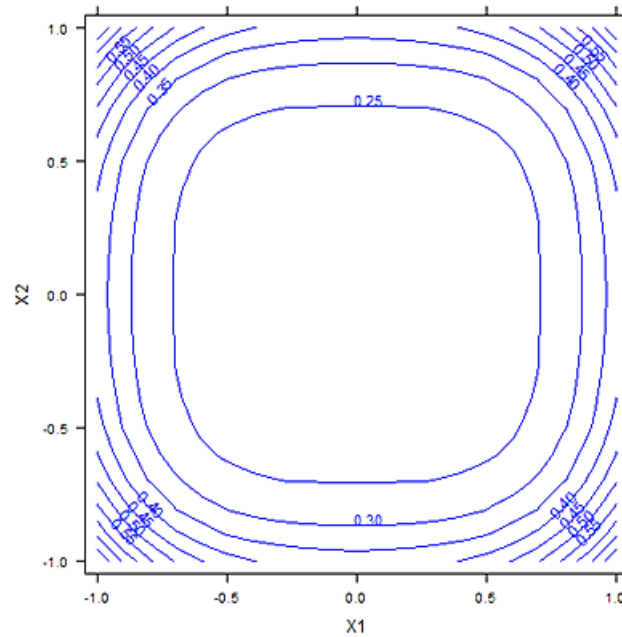
Tabla 23. Evaluación de la calidad del modelo experimental

Modelo: $y \sim 1+X_1+X_2+X_3+X_1^2+X_2^2+X_3^2+X_1:X_2+X_1:X_3+X_2:X_3$									
DISPERSIÓN DE LA MATRIZ									
Intercepto	X ₁	X ₂	X ₃	I(X ₁ ²)	I(X ₂ ²)	I(X ₃ ²)	X ₁ :X ₂	X ₁ :X ₃	X ₂ :X ₃
0.25	0.00	0.00	0.00	-0.12	-0.12	-0.12	0.00	0.00	0.00
0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
-0.12	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
-0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00
-0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25

Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

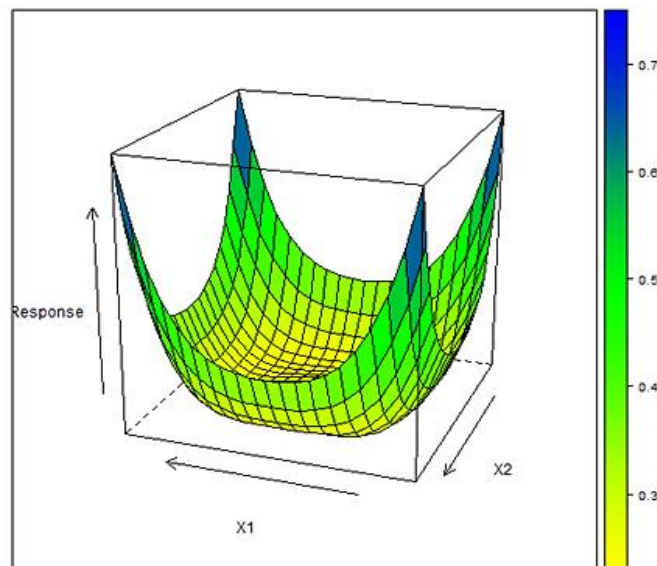
En términos de distribución del error del modelo, se representa mediante figuras o gráficos 2D y 3D llamados diagramas de superficies, donde se traduce que los niveles más bajos de error están en los puntos centrales (figura 2D), siendo así el efecto ideal, mientras que los niveles altos se observan en los extremos o puntas (figura 3D).

Figura 8. Gráfico de contorno de apalancamiento, donde el punto central es el nivel de error más bajo



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Figura 9. Gráfico de apalancamiento, donde los extremos (color azul) representan los niveles más altos de error



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Tabla 24. Forma no codificada de los 16 experimentos para el diseño experimental

Box-Behnken

Experimento	(Surf+Cosurf)/aceite	Surf/Cosurf	Cosolvente	Vit E (aceite)	Tween 80	Span 60	PEG 40	Total	HLB
1	3	0,8	5	23,75	39,58	31,67	5	100,00	10,24
2	3	0	0	25,00	75,00	0,00	0	100,00	15,00
3	3	0,8	5	23,75	39,58	31,67	5	100,00	10,24
4	3	0,8	5	23,75	39,58	31,67	5	100,00	10,24
5	5	1,6	5	15,83	30,45	48,72	5	100,00	8,42
6	5	0,8	10	15,00	41,67	33,33	10	100,00	10,24
7	3	1,6	10	22,50	25,96	41,54	10	100,00	8,42
8	3	0	10	22,50	67,50	0,00	10	100,00	15,00
9	1	0	5	47,50	47,50	0,00	5	100,00	15,00
10	5	0	5	15,83	79,17	0,00	5	100,00	15,00
11	1	0,8	10	45,00	25,00	20,00	10	100,00	10,24
12	1	1,6	5	47,50	18,27	29,23	5	100,00	8,42
13	3	0,8	5	23,75	39,58	31,67	5	100,00	10,24
14	1	0,8	0	50,00	27,78	22,22	0	100,00	10,24
15	5	0,8	0	16,67	46,30	37,04	0	100,00	10,24

Experimento	(Surf+Cosurf)/aceite	Surf/Cosurf	Cosolvente	Vit E (aceite)	Tween 80	Span 60	PEG 40	Total	HLB
16	3	1,6	0	25,00	28,85	46,15	0	100,00	8,42

Fuente: elaboración propia, con base al análisis de datos en Minitab 19, 2022.

Dado lo anterior, se prepara el equipo disolutor para analizar las primeras 6 muestras, bajo las condiciones descritas en la metodología. De este modo, al transcurrir los 45 minutos de corrida en agua destilada, se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 25. Ensayo de disolución de formulaciones SEDDS con agua destilada como principal medio disolvente, analizadas por el método HPLC

Modelo experimental	Box-Behnken					
Medio	Agua destilada					
Muestra	3	1	16	8	9	10
% ITZ	16,9%	17%	16,8%	16,9%	16,6%	16,9%
% Vitamina E	20%	20,1%	21,2%	19,1%	40%	13,2%
% Tween 80	35,2%	35,8%	26,3%	56,3%	39,7%	65,8%
% Span 60	24,3%	24,6%	36,4%	0%	0%	0%
% PEG 40	4,12%	4,6%	0%	8,1%	4,6%	3,9%
HLB	10,76	10,76	8,99	15	15	15
Porcentaje disuelto (45 min)	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Fuente: elaboración propia, 2022.

Si bien como se puede observar en la tabla 25, el comportamiento de las formulaciones autoemulsificables fue nula en cuanto al desempeño de liberación de itraconazol en agua

destilada, por lo que se deduce que fue una respuesta no significativa en cuanto a la solubilización del principio activo.

Al preparar las formulaciones SEDDS se trató de trabajar en menor medida con formas sólidas para evitar una sobresaturación de la mezcla u obtener una mezcla heterogénea, por lo que se procedió a calentar las preparaciones con Span 60 en baño María, a una temperatura entre los 50 a 60°C para diluir los gránulos del polvo; no obstante al retirar las formulaciones y al entrar en contacto con temperatura ambiente, la misma se solidificó de tal manera que el contenido pasó de ser una emulsión a ser totalmente sólido (tipo una cera).

Cabe recalcar que el Span 60 es característico por ser un sólido cristalino de color blanco, soluble en etanol, isopropanol, aceite mineral y aceite vegetal, e insoluble en agua y propilenglicol.

Como consecuencia, se estaba desarrollando un cambio en la composición química de la formulación a causa de una inestabilidad termodinámica, además de que esto condujo a una alteración en la solubilidad y tamaño de partícula de la misma. Por otro lado, existía cierto impedimento para encapsular el contenido como tal.

Por consiguiente, se generó una hipótesis a partir de dicha pauta, la cual se basaba en el inconveniente que se estaba generando al formular con el Span 60, ya que como se describió anteriormente, provocaba una solidificación de la emulsión debido a las características fisicoquímicas propiamente del co-surfactante, afectando la solubilidad y estabilidad de las preparaciones.

A partir de esta etapa, surge un parámetro que afectó el proceso de análisis, referente a las condiciones del cromatograma, ya que el sistema indicaba que los gráficos representativos de las concentraciones de fármaco tenían un tiempo de retención de 4.3 minutos aproximadamente, mientras que la presión de la columna tuvo un aumento bastante significativo, siendo esta de 1800 psi en adelante, hasta llegar al punto de detener la corrida automáticamente.

Se trabajó en la modificación de ciertas condiciones para conseguir estabilizar el equipo, como el cambio de la velocidad de flujo a 0.3 mL/min y 0.5 mL/min, se realizó un adecuado lavado del envase que contenía la fase móvil y de su respectivo filtro, además de filtrar por

triplicado la fase móvil a través de filtro Nylon. Como última alternativa se reemplazó la columna por una de $150 \times 4,6 \text{ mm } 5 \mu\text{m}$ (columna 2), considerando que la columna anterior haya sido saturada.

Se interpretaron ciertas muestras con la columna 2, sin embargo no era apta para el método analítico aplicado, debido a que los gráficos salían en tiempos de hasta 9 minutos, el flujo no era estable en cuanto a su linealidad en corrida y la presión seguía manteniéndose en valores muy altos. Por esta razón el reemplazo de columna fue descartada del plan B, optando por ejecutar un lavado de la columna inicial ($100 \times 4,6 \text{ mm } 5 \mu\text{m}$) durante al menos 5 horas con metanol- agua y luego con fase móvil.

Se retomó la interpretación de datos para verificar si el equipo y por ende la columna volvían a su normalidad, con una velocidad de flujo de $0,5 \text{ mL/min}$ y la presión se mantuvo en 530 psi por lo que era una buena señal; asimismo se leyeron cerca de 5 muestras y el sistema volvió a detener la corrida debido a un exceso en el valor de la presión.

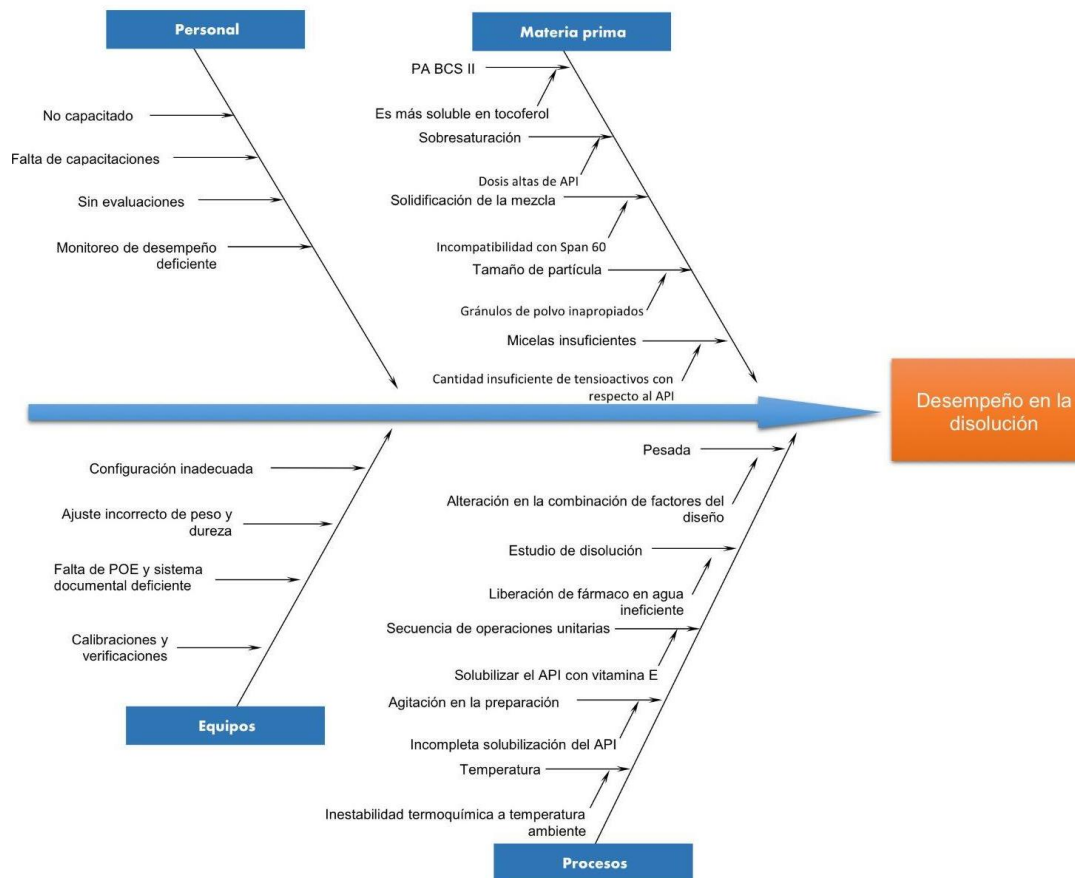
Finalmente, se tomó la decisión de realizar un diseño experimental más corto y concreto, descartando la preparación del esquema completo de 16 formulaciones, debido a que por cuestiones de tiempo no se podía arriesgar a seguir teniendo problemas sin resultados. Por ende se planteó ejecutar un total de únicamente 4 formulaciones, siendo estas las muestras número 3, 1, 16, 8, 9 y 10.

4.6 Gestión del Riesgo de Calidad

Es conveniente realizar una gestión del riesgo (QRM, por su acrónimo en inglés), a manera de identificar los atributos críticos de material (CMA) y de proceso (CPP) que representen un riesgo para los atributos críticos de calidad (CQA), y aquellos que en caso de encontrarse fuera de especificación pueden causar problemas en términos de seguridad y eficacia.

Para identificar y evaluar las posibles causas de riesgo representadas por las materias primas, los procesos, los equipos y el personal, sobre el desempeño de la disolución del SEDD, se empleó un diagrama de Ishikawa (figura 10).

Figura 10. Diagrama de Ishikawa para la gestión de riesgos en el desarrollo de fármacos realizado en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas



Una vez identificados los potenciales CMA y CPP, se empleó una herramienta formal de Gestión del Riesgo, el Análisis de Modos de Fallo y Efectos (AMFE). Para ello, fue necesario analizar tres elementos para obtener un número de prioridad de riesgo (RPN)⁶⁰:

- 1) Severidad (S): 1 denota ningún efecto, 2 significa un efecto bajo, 3 se considera un efecto moderado, 4 se relaciona con un efecto alto y 5 representa un efecto catastrófico.
- 2) Ocurrencia (O): 1 denota ninguna probabilidad de que ocurra el riesgo, 2 significa una probabilidad rara, 3 se considera para una probabilidad posible, 4 se relaciona con una probabilidad probable y 5 representa una probabilidad muy alta.
- 3) Detección (D): 1 denota un riesgo que es casi seguro detectable, 2 significa una probabilidad alta de detección, 3 se considera una probabilidad moderada de

detección, 4 está relacionado con una probabilidad baja de detección y 5 representa un riesgo que puede ser detectado.

Donde los valores entre 1-8 representan un nivel de riesgo bajo, entre 9-26 un nivel de riesgo medio (ideal) y entre 27-125 se considera un nivel de riesgo alto⁶⁰. Asimismo, es necesario indicar que el valor otorgado a cada elemento para cada riesgo estudiado, fue decidido de manera interna en función de la experiencia previa de las personas involucradas en el proyecto, así como de los eventos ocurridos a lo largo del proyecto.

4.6.1. QRM para la Identificación de CMA

Tabla 26. Gestión de riesgos de calidad en el estudio de preformulación

CMA (Atributos Materiales Críticos)	Efecto	Causa de falla	RPN (S*O*D)	Resultado de riesgo
BCS del principio activo clase II	Separación de fases	Uso incorrecto de vehículo oleoso (aceite de oliva en lugar de tocoferol)	5 (5*1*1)	Bajo
Dosis altas de Itraconazol	Sobresaturación	Composición de la formulación	50 (5*5*2)	Alto
Compatibilidad con excipientes	Solidificación de la mezcla	Incompatibilidad tecnológica con Span 60	25 (5*5*1)	Medio
Tamaño de partícula	Inhibe efecto de micro/nanoemulsión	Uso de tensioactivos con un tamaño de gránulo de polvo grande	25 (5*5*1)	Medio

CMA (Atributos Materiales Críticos)	Efecto	Causa de falla	RPN (S*O*D)	Resultado de riesgo
Concentración de agente surfactante y cosurfactante	Escasez de micelas autoemulsificables	Cantidad insuficiente de tensioactivos	50 (5*5*2)	Alto

Fuente: elaboración propia, 2022.

4.6.1.1 BCS del principio activo clase II

La importancia de la clasificación biofarmacéutica del itraconazol (clase II) para la formulación de SEDDS, conlleva a medir su solubilidad mediante la previa disolución en aceite, por lo que al observar las pruebas de solubilidad, denota un riesgo de calidad en cuanto a la presencia de una separación de fases a causa del uso incorrecto del medio oleoso (aceite de oliva extravirgen, aceite mineral y aceite vegetal), ya que para este caso, el aceite que cumplió con los criterios de calidad fue el tocoferol.

Esto representa un riesgo bajo (total de 5), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) debido a que si no se selecciona el medio oleoso correcto, no se logrará solubilizar el API; en ocurrencia denota ninguna probabilidad de que ocurra el riesgo (1) una vez que se ha establecido el aceite correspondiente; y la detección denota un riesgo que es casi seguro detectable (1) en presencia de una separación de fases.

4.6.1.2 Dosis altas de Itraconazol

De este modo se describe el gran impacto que tuvo la dosis del API en la composición de la formulación, ya que por sus altas cantidades de fármaco, se generaba una sobresaturación de la mezcla y por ende las micelas se ven limitadas a englobar dicho contenido, siendo así mucho más complicado de disolver y solubilizar a través de los agentes surfactantes.

Representa un riesgo alto (total de 50), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) debido a que al sobresaturar el sistema con dosis

muy altas, no se va a efectuar la autoemulsificación de la formulación en el medio de absorción; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) al no poder minimizar la dosis establecida; y en cuanto a detección significa una probabilidad alta (2) al observar la apariencia y color de las muestras, siendo así emulsiones de color blanco.

Para generar un mejor control del riesgo, es recomendable utilizar fármacos de clase II que se caracterizan por efectuar su acción terapéutica a dosis mucho menores, ejecutando estudios in vitro e in vivo que permitan determinar la dosis mínima utilizando un SEDDS, para garantizar el efecto terapéutico, teniendo como límite superior un 5% p/p de la formulación.

4.6.1.3 Compatibilidad con excipientes

Uno de los puntos más relevantes al realizar formulaciones SEDDS, es la compatibilidad entre componentes del contenido, por esta razón se descartó el Span 60 como principal cosurfactante de la preparación, puesto que causó un cambio en la funcionalidad y estabilidad de la formulación, debido a sus propiedades fisicoquímicas tales como su punto de fusión, transformando la emulsión en una mezcla completamente sólida al entrar en contacto con temperatura ambiente.

Representa un riesgo medio (total de 25), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) ya que si se formula de tal manera que la mezcla quede totalmente sólida, se ve afectado el desempeño de la preparación limitando la solubilización del API en el medio; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) al no mantener su punto de fusión constante; y en cuanto a detección denota un riesgo que es casi seguro detectable (1) al medir el tamaño de partícula de la mezcla.

4.6.1.4 Tamaño de partícula

Con respecto a este parámetro, una de las propiedades características de SEDDS es el micro/nano tamaño de partícula, que le otorga a la formulación/API la función de emulsionar cuando el fármaco se libera en el sitio de acción, sin embargo al emplear tensioactivos que contienen un tamaño de gránulo de polvo grande, como lo fue en el caso del Span 60, se inhibe el efecto micro/nanoemulsión.

Representa un riesgo medio (total de 25), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) en el sentido de que sin un tamaño de

partícula diminuto, no se va a liberar fármaco de manera autoemulsificable; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) porque al realizar el análisis, el equipo va a identificar y evaluar los grandes gránulos de polvo suspendidos en la mezcla; y en cuanto a detección denota un riesgo que es casi seguro detectable (1) al ver pequeños cristales de polvo no disueltos en el contenido del eppendorf.

4.6.1.5 Concentración de agente surfactante y cosurfactante

Dependientemente de la concentración de tensioactivo, la formulación va a cumplir con el objetivo de manera exitosa, ya que gracias a ellos se solubiliza el componente activo, permitiéndole absorber más del 80% de fármaco en el sitio de acción, a través de la formación suficiente de micelas transportadoras del API hidrofóbico, no obstante si se correlaciona la cantidad excesiva de itraconazol integrada y la poca capacidad de contenido de las cápsulas, entonces la cantidad de surfactante y cosurfactante añadidos iban a ser insuficientes para generar dicha actividad.

Representa un riesgo alto (total de 50), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) ya que sin la cantidad suficiente de tensioactivo que permita englobar el contenido a través de micelas, no se van a liberar las concentraciones de fármaco deseadas; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) si no se modifica en aumento las concentraciones de tween 80 y span 80 en la mezcla; y en cuanto a detección significa una probabilidad alta (2) al verificar los porcentajes de fármaco disuelto en los ensayos de disolución a distintos medios.

Debido a esto, se recomienda mitigar el riesgo añadiendo volúmenes de surfactante y cosurfactante en mayor cantidad, sin sobrepasar la capacidad máxima, ya que puede llegar a ser tóxico para el paciente, causando efectos adversos a nivel gastrointestinal; además de producirlo en una forma farmacéutica donde la capacidad de contenido no sea un límite.

4.6.2 QRM para la Identificación de CPP

Tabla 27. Gestión de riesgos de calidad en el proceso de manufactura

CPP	Efecto	Causa de falla	RPN(S*O*D)	Resultado de riesgo
Pesada	Alteración en la combinación de factores del diseño	Disposición insuficiente de equipos adecuados	5 (5*1 *1)	Bajo
Estudio de disolución	Concentraciones limitadas de fármaco en agua	Evitar el uso forzado de un medio de disolución	25 (5*5*1)	Medio
Secuencia de operaciones unitarias	Separación de fases	API no disuelto previamente en aceite	25 (5*5*1)	Medio
Agitación constante durante la preparación	Incompleta solubilización del API en el vehículo y su encapsulación en las micelas	Agitación insuficiente	25 (5*5*1)	Medio
Temperatura	Disminución de estabilidad termodinámica de la mezcla	Preparaciones a temperatura ambiente	15 (5*3*1)	Medio

Fuente: elaboración propia, 2022.

4.6.2.1 Pesada

Entre más preciso y exacto sea el total del contenido (mg) de los componentes de la formulación, conlleva al cumplimiento óptimo de las condiciones y orden del modelo a seguir, a través de la influencia tanto del analista como de los instrumentos y equipos ejecutados. Por esta razón existe un bajo riesgo de CQA, ya que dentro de la disponibilidad de equipos propiamente del laboratorio UIA, no se disponía de micropipetas, por lo que las cantidades propiamente de aceite, tensioactivos y cosolvente (idealmente en μL) fueron añadidas con una pipeta pasteur y un pipeteador, sin embargo mediante este método es casi imposible lograr volúmenes tan pequeños, considerando un porcentaje de error $\pm 5\%$.

Representa un riesgo bajo (total de 5), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) tomando en cuenta que las cantidades propuestas en el diseño deben ser precisas y exactas para no alterar la combinación de los factores del diseño; en ocurrencia denota ninguna probabilidad de que ocurra el riesgo (1) si el analista manipula de manera correcta y paciente el goteo de los componentes; y en cuanto a detección denota un riesgo que es casi seguro detectable (1) a partir de los análisis en ensayos de disolución, caracterización cualitativa de la preparación final y cuantificación de la misma.

4.6.2.2 Estudio de disolución

A partir de lo indicado en la USP⁵², se establece que el itraconazol es un fármaco que libera cantidades de fármaco aceptables sólo si se diluye en medio ácido y con el aporte de un surfactante, como lo es el laurilsulfato de sodio. A pesar de ello, para este estudio se quiso formular itraconazol SEDDS y verificar su efecto en un medio que no tuviera influencia alguna en las cápsulas comerciales de referencia, como lo es el agua destilada, en este caso. Por lo que se procedió a estudiar el comportamiento de las formulaciones en agua destilada, así como el porcentaje de API presente en el medio.

En otras palabras, inicialmente se evitó forzar al sistema para que hubieran concentraciones de fármaco disueltas en un medio que no fuese agua y mediante el uso de surfactante o agentes solubilizantes, con el fin de garantizar que las formulaciones tuviesen un mejor desempeño que las comerciales; no obstante no surgió el resultado que se esperaba,

debido a las concentraciones limitadas de fármaco presentes en agua a causa de los factores mencionados anteriormente en la tabla 27.

Debido a lo anterior, se representa un riesgo medio (total de 25), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) ya que no se están superando las condiciones USP de componente activo en un medio con agua destilada, por lo cual no se está mejorando la solubilidad del mismo; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) si se acondiciona el método con agua destilada, sin la adición de un agente surfactante/solubilizante; y en cuanto a detección significa una probabilidad alta (1) al visualizar el medio con residuos de fármaco y al considerar la cuantificación de las formulaciones mediante HPLC.

4.6.2.3 Secuencia de operaciones unitarias

Una de las reglas fundamentales para ejecutar un sistema autoemulsificable es respetar el orden en que se adicionan los componentes de la mezcla, por eso experimentalmente se hizo el descubrimiento de cómo este aspecto crítico tenían gran influencia y por tanto presentaba un riesgo de calidad en el proceso.

Se habla de que la clave está en disolver previamente el API en el aceite caliente y en el caso de no ser así, como consecuencia se va a presenciar una notable separación de fases por lo altamente concentrada que va a estar la mezcla, por lo que el API quedaría suspendido en el fondo del eppendorf.

Esto representa un riesgo medio (total de 25), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) si no se sigue la secuencia de operaciones unitarias, ya que no se solubiliza el API en la mezcla; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) ya que no hay condiciones alternativas que reviertan dicho riesgo; y en cuanto a detección significa una probabilidad alta (1) visualizando al fármaco asentado en la superficie del eppendorf y la capa añadida de aceite integrada en la parte superior (fases completamente distintas).

4.6.2.4 Agitación constante durante la preparación

Naturalmente en muchas de las preparaciones farmacéuticas, para homogeneizar la mezcla del producto se produce una constante agitación de los componentes hasta alcanzar

su máxima solubilidad y por ende estabilidad fisicoquímica. En muchos de los casos, idealmente se realiza mediante la técnica de equipos especializados, bajo cierta temperatura y durante un tiempo determinado.

En ese punto, la agitación de las mezclas fue fundamental, siendo posible a través de la punta de una jeringa y con un sonificador. En ciertos casos, existía la oportunidad de utilizar un vórtex como principal equipo de agitación, gracias a las visitas en el LANOTEC (Laboratorio Nacional de Nanotecnología), consiguiendo un resultado bastante acorde al método.

Esto representa un riesgo medio (total de 25), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) si no se ejecuta la agitación correcta suficiente para solubilizar cada componente del contenido, provocando una pobre solubilización del API e impidiendo que las micelas encapsulan la mezcla; en ocurrencia representa una probabilidad muy alta (5) si no se utilizan los instrumentos y equipos ideales; y en cuanto a detección significa una probabilidad alta (1) observando una separación de fases al dejar las formulaciones en reposo durante al menos 1 hora.

4.6.2.5 Temperatura

La calidad del producto terminado depende de la estabilidad termodinámica, debido a que sin el control de este factor, su composición química puede sufrir cambios, como lo es la solidificación, tal como sucedió con la manufactura de Span 60, sin embargo, al discutir las condiciones estables del método experimental, se establece que al poner en calor cada uno de los excipientes, mediante un baño María, se aumenta la capacidad de solubilidad entre ellos y por ende con el componente activo de la mezcla.

Una vez definido lo anterior, se recomienda solubilizar la mezcla entre sí a una temperatura aproximada de 40°C, ya que al descartar este paso el contenido puede presentar ciertas incompatibilidades con el API o con alguno de los agentes emulsionantes.

Asimismo se representa un riesgo medio (total de 15), ya que según sus niveles de RPN, la severidad del caso representa un efecto catastrófico (5) ya que al haber una disminución de la estabilidad termodinámica de la mezcla, no se está logrando solubilizar la preparación farmacéutica; en ocurrencia se considera para una probabilidad posible (3) al no

aplicar una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$; y en cuanto a detección denota un riesgo que es casi seguro detectable (1) al presentar modificaciones en la composición química de la mezcla.

4.7 Diseño Experimental Factorial Completo 2^2

Una vez verificado el pobre rendimiento de las formulaciones en agua (0%), se plantea nuevamente ejecutar un diseño experimental más pequeño, basado en el modelo Diseño Factorial Completo 2^2 .

En otras palabras, consiste en niveles y factores, donde los factores eran la razón surfactante/cosurfactante para abarcar el estudio del impacto del nuevo tensioactivo, así como la función del cosolvente PEG 40 para conocer si su presencia o no podría promover una mayor disolución en este tipo de sistemas. Además, se mantuvo constante la razón tensioactivos/aceite, ya que se estableció la misma cantidad de aceite y tensioactivos totales en cada caso (tensioactivos/aceite = 3, de acuerdo al primer diseño de experimentos), en función a lo que la literatura usualmente recomienda, que es trabajar con dicha razón porque se requiere más la presencia de los tensioactivos que del aceite.

La selección de los excipientes para la formulación del SEDDS se basó en las propiedades fisicoquímicas del itraconazol, el cual al ser un compuesto bastante lipofílico (log P de 5,66) requiere del uso de tensioactivos hidrofílicos (Tween 80) y codisolventes solubles en agua (polietilenglicol 40) para formar un sistema autoemulsificante con una solubilidad máxima⁵³⁻⁵⁴.

Al realizar una búsqueda exhaustiva para garantizar el uso de un co-surfactante no iónico que brindara buenos resultados, se consideró el empleo del Span 80. Se seleccionó una mezcla de Tween 80 y Span 80 como un sistema de surfactante seguro y biocompatible que produjo una formulación transparente y estable, ya que ambos son líquidos viscosos, estables tanto a temperatura ambiente como a altas temperaturas.

El Span 80 (monooleato de polioxietileno 20 sorbitán) y el tween 80 (polisorbato 80) son utilizados como principales tensioactivos emulgentes, solubilizantes y promotores de la absorción⁵⁴.

A continuación, al implementar los cambios indicados, se determinó la cantidad de fármaco disuelto a partir de las nuevas formulaciones bajo un diseño factorial completo 2^2 ,

bajo las mismas condiciones, pero analizando cada tratamiento, en un medio de disolución que simulara más las condiciones gástricas, por lo que se decidió trabajar con HCl + NaCl.

Dicho lo anterior, la matriz codificada, los niveles y la descodificación se muestran a continuación:

Tabla 28. Forma codificada de los valores del modelo experimental Factorial Completo 2²

Experimento	X₁	X₂
A	1	1
B	-1	-1
C	-1	1
D	1	-1

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 29. Descripción de los factores y niveles en el diseño Factorial Completo 2²

Factor	Nivel	
	Mínimo (-1)	Máximo (+1)
X ₁ : Surfactante/cosurfactante	0	1,6
X ₂ : Cosolvente	0	10

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 30. Forma no codificada de los valores del modelo experimental Factorial Completo 2²

Experimento	A (HLB:10)	B (HLB:15)	C (HLB:15)	D (HLB:8)
% ITZ	16,8%	16,9%	17,4%	16,8%
% Vitamina E	20%	21%	18,6%	21,2%
% Tween 80	32,9%	62,4%	56,1%	26,3%

Experimento	A (HLB:10)	B (HLB:15)	C (HLB:15)	D (HLB:8)
% Span 80	26,5%	0%	0%	36,4%
% PEG 40	4,3%	0%	8,1%	0%
X ₁ (Surfactante/co-surfactante)	1,6	0	0	1,6
X ₂ (% cosolvente)	10	0	10	0

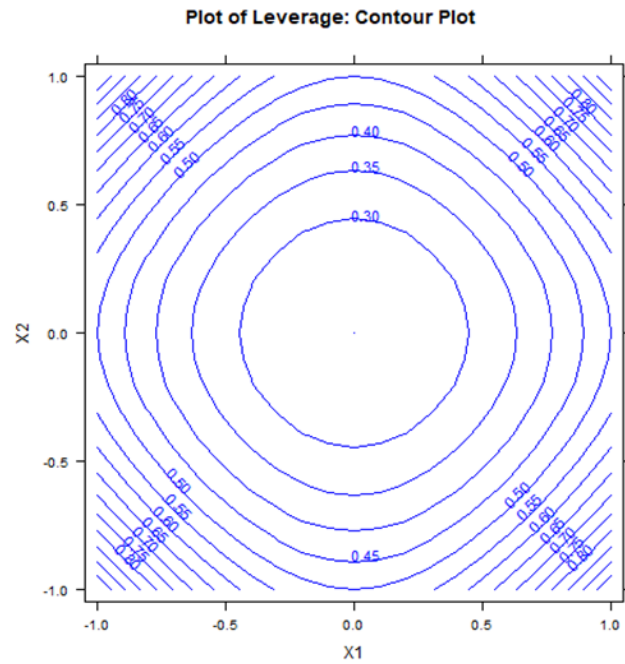
Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 31. Dispersión de la matriz codificada en el diseño Factorial Completo 2²

Modelo: $y \sim 1+X_1+X_2+X_1:X_2$			
DISPERSIÓN DE LA MATRIZ			
Intercepto	X ₁	X ₂	X ₁ :X ₂
0.25	0.00	0.00	0.00
0.00	0.25	0.00	0.00
0.00	0.00	0.25	0.00
0.00	0.00	0.00	0.25

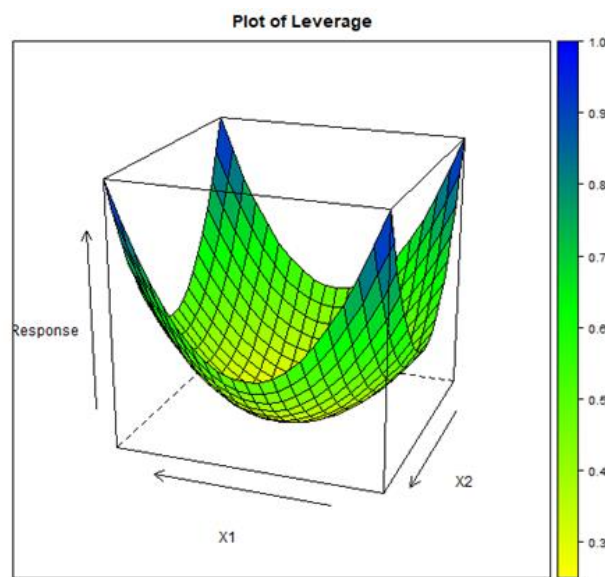
Fuente: elaboración propia, 2022.

Figura 11. Gráfico de contorno de apalancamiento de los datos codificados del modelo experimental full factorial 2^2



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Figura 12. Gráfico de apalancamiento de los datos codificados del modelo experimental Factorial Completo 2^2



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Es evidente que en este caso el modelo mejora en su totalidad cuando se expresa a través del método Factorial Completo (2^2), por la manera en que se simbolizan los resultados en las figuras 11 y 12. Inclusive si se analiza la tabla 31, se logra observar como la línea en diagonal presente en la dispersión de la matriz, posee los mismos valores numéricos, y ningún otro valor distinto de cero en la matriz, además de caracterizar al diseño por el menor error según las figuras.

Por medio de ensayos de disolución, se verificó si la preparación de las formulaciones SEDDS fueron viables en cuanto a la acción de las micelas en el medio gástrico simulado, además de analizar el comportamiento de las mismas en medio ácido para generar una comparación con respecto a la biodisponibilidad de las cápsulas comerciales y las elaboradas bajo un sistema autoemulsificable.

Asimismo, se preparó el equipo disolutor para analizar las 6 repeticiones del modelo, bajo las condiciones descritas en la metodología. De este modo, al transcurrir los 45 minutos de corrida en HCl 0,1 N (medio disolvente ácido a un pH 1.2) junto con NaCl, se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 32. Ensayo de disolución de formulaciones SEDDS con HCl+NaCl como principal medio disolvente, analizadas por el método HPLC

Modelo experimental	Factorial Completo 2^2			
Medio	HCl 0,1 N + NaCl			
Muestra	A	B	C	D
HLB	8,42	15,00	15,00	8,42
Porcentaje disuelto (45 min)	12 %	3 %	16 %	5 %

Fuente: elaboración propia basado en las estadísticas de Minitab 19, 2022.

El estudio de disolución en medio ácido permite deducir que hay un aumento en las cantidades de fármaco disueltas, sin embargo siguen siendo valores que no influyen en el objetivo final, ya que lo que se pretendía era incrementar los valores al menos a más del 50%;

además no se está cumpliendo con los criterios de conformidad (No menos del 85% (Q) de la cantidad declarada de itraconazol)⁵², tanto en formulaciones SEDDS como en cápsulas comerciales (tabla 33).

Tabla 33. Criterios de aceptación según monografía

Etapa	N° de unidades analizadas	Criterio de aceptación
S ₁	6 unidades	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁵²

Por lo tanto, se describe que las formulaciones no cumplieron del todo con su objetivo a pesar de lograr solubilizar al fármaco hasta un 16%, además de que el medio con HCl por más que generó buenos resultados, fue un sistema que se vio forzado a aumentar las concentraciones de itraconazol gracias al NaCl añadido en el medio, dado que la finalidad del estudio era que se disolviera de forma natural, como lo hubiese sido en agua.

Al plantear dicha respuesta, no se interpreta que el diseño experimental aplicado fue el incorrecto o que se deduzca que la causa del desempeño final de las formulaciones fuese el modelo a seguir. Básicamente el factor limitante en dado caso fueron las altas cantidades de dosis de itraconazol aplicadas, puesto que a pesar de que se añadieron volúmenes aceptables de aceite y tensioactivos, no se llegaba a solubilizar del todo el API, y por lo tanto la cantidad de fármaco que las micelas podían integrar fue muy escaso.

La mayoría de estudios reportados en la literatura, utilizan al principio activo en no más de un 5% p/p de la formulación, por lo que han sido utilizados para dosis más bajas de las indicadas por la posología de cada caso.

Con respecto a las micelas, es sustancial recordar que gracias a su estructura, son solubles en agua, las cuales se dividen en una cola no polar orientada hacia el interior (lipofílico) y una cabeza polar orientada hacia el exterior (hidrofílica). Cuando se añade una cierta cantidad de tensioactivo, se alcanza una concentración micelar crítica, dado que el mismo está a una concentración más alta, generando que las micelas automáticamente engloben el aceite a través de su cola. Entonces, a través de dicho mecanismo de acción, las micelas transportan

al API en un medio oleoso que llega al punto de disolverlo, mediante la solubilidad aparente del componente activo.

Dicho lo anterior, se describe que el porcentaje disuelto en el medio va en función de la cantidad de fármaco y excipientes añadidos a la cápsula. De este modo, la capacidad de volumen de las cápsulas era muy reducida para la cantidad de aceite y tensioactivo que se requerían tener, con la finalidad de llegar a formar las suficientes micelas que tuvieran la mayor capacidad de incorporar el API en su cavidad hidrofóbica, siendo así el mayor inconveniente.

Por ejemplo, si las cápsulas SEDDS contenían 100 mg de API y como máximo se disolvió un 16%, quiere decir que si se reemplazan por cápsulas con 16 mg de API en lugar de 100 mg, hubiera resultado un 100% de disolución, porque esos 16 mg hubieran sido cargados en la cavidad lipofílica de las micelas gracias a la proporción de aceite/tensioactivos. No obstante, dicha relación solo es factible en función al mecanismo de acción del sistema autoemulsificable como tal, pero al producir formulaciones con esa cantidad de dosis de Itraconazol tan pequeña, el efecto terapéutico del mismo sería completamente ineficiente.

Por otro lado, el tamaño de partícula de las preparaciones SEEDS no alcanzaron los valores en la escala nanométrica, mostrando polidispersabilidad en la escala micrométrica, con valores del índice de polidispersabilidad entre 2 y 3 PI, lo que era entendible de acuerdo a los resultados presentes tras los ensayos de dilución, ya que como lo indica la teoría, cuanto mayor sea la concentración de tensioactivos, más pequeña será la gota de la emulsión y más rápida será la liberación del fármaco; asimismo no se estaba generando dicho mecanismo.

Por consiguiente, se pensaría en plantear una posible solución que vendría siendo aumentar las cantidades de tensioactivos y aceite, además de utilizar cantidades mínimas de API; sin embargo esto conlleva a un deficiente efecto terapéutico del medicamento, ya que su mecanismo de acción se genera a partir de los 100 mg, y por otro lado, emplear dosis más altas de surfactante y cosurfactante puede llegar a causar toxicidad al paciente.

Para reducir la dosis, se deben realizar estudios avanzados tanto in vitro como in vivo, que permitan demostrar que con una cantidad reducida de principio activo formulado en este

tipo de sistema de entrega, se puede generar aún un efecto terapéutico. No obstante, por limitaciones logísticas y materiales, tal tipo de experimentación no es factible de realizar en la Universidad.

4.7.1 Análisis del Diseño de Experimentos Factorial Completo 2²

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa Minitab 19®. Se analizaron los factores y efectos, así como las interacciones que se presentaron.

Tabla 34. Resumen del diseño de experimentos

Tipo de diseño	Factorial 2 ²
Tratamientos	2
Réplicas	1
Corridas	4

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 35. Ejecución del diseño de experimentos

Orden std	Orden de corrida	Pt central	Bloques	Surfactante/Cosurf actante	% cosolvente	Porcentaje disuelto a los 45 minutos
A	1	1	1	1.6	10%	12%
B	2	1	1	0	0%	3%
C	3	1	1	0	10%	16%
D	4	1	1	1.6	0%	5%

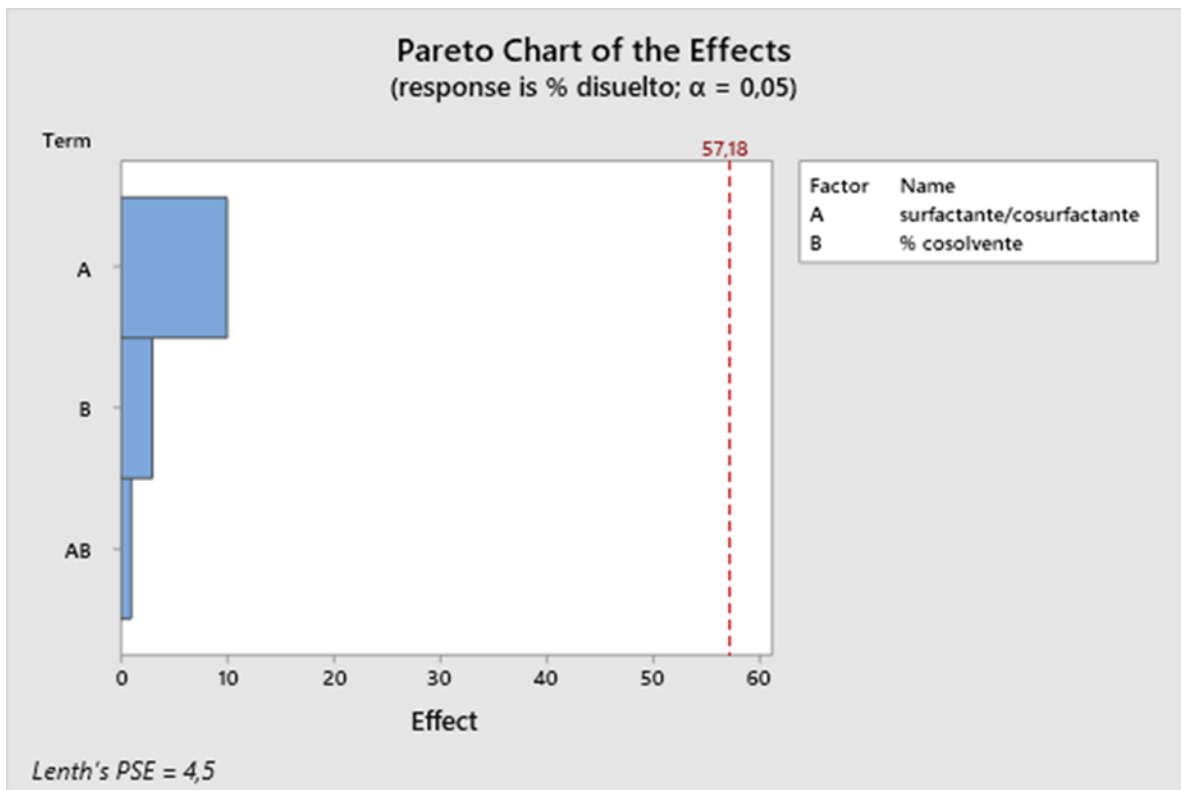
Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 36. Coeficiente de regresión

Intercepto	X1	X2	X1:X2
9.0	-0.5	5.0	-1.5

Fuente: elaboración propia, con base a los resultados brindados en Minitab 19, 2022.

Figura 13. Diagrama de Pareto para el análisis de los efectos estandarizados

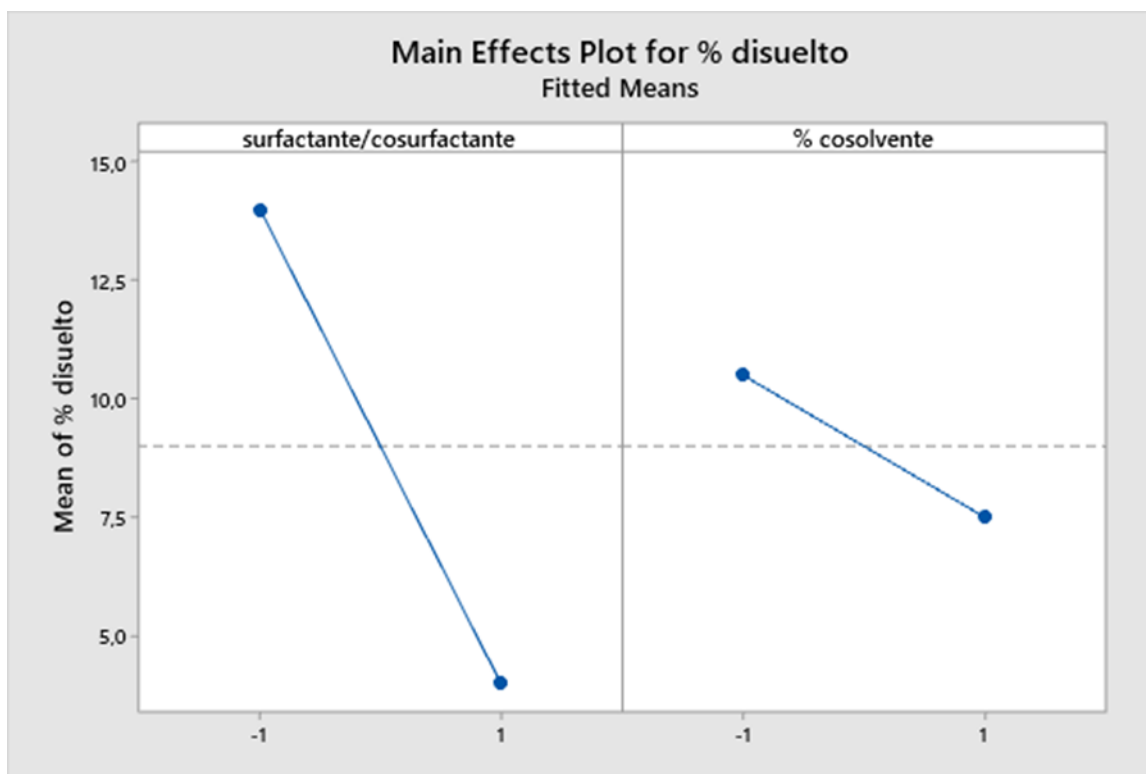


Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

El diagrama de Pareto que se puede observar en la figura 13, permite determinar la magnitud e importancia de los efectos estandarizados. En este caso ninguna de las barras logró superar la línea de referencia, con lo cual ningún factor resulta estadísticamente significativo en el nivel de 0,05 según los términos del modelo establecido.

Este tipo de comparaciones son válidas para nuestro diseño experimental, ya que las variables son tabuladas de manera codificada, lo que permite convertirlas a elementos adimensionales que por tanto, pueden compararse entre ellas. Un error muy común radica en tabular los datos de manera no codificada debido a la facilidad que representa para manejar los mismos. No obstante, al realizarlo de dicha manera, el modelo obtenido adquiere unidades en cada una de sus variables presentes en la ecuación, por lo que teóricamente, imposibilita la comparación.

Figura 14. Diagrama de los efectos principales



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

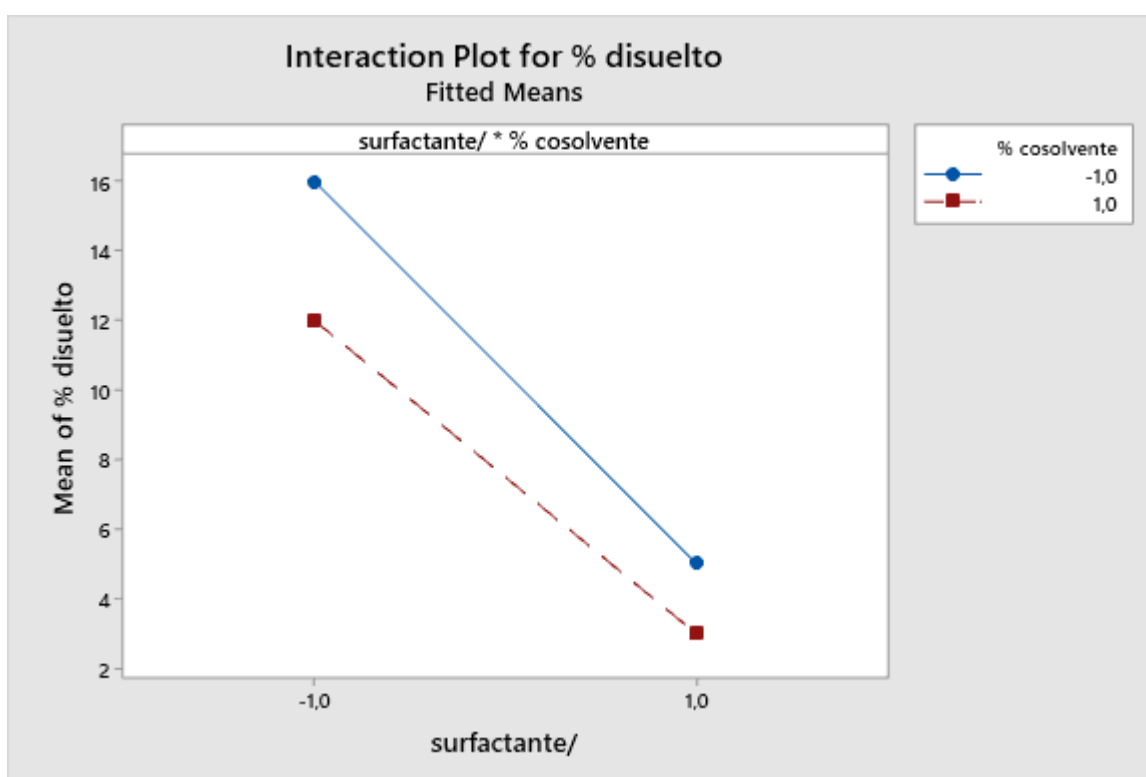
En cuanto a los efectos de un factor, consiste en el cambio observado en la variable de respuesta debido a un cambio de nivel en el factor. El efecto principal es igual a la respuesta promedio observada en el nivel alto de un factor, menos la respuesta promedio en el nivel bajo y se representa de manera gráfica de la misma forma que la figura 14, en la cual se puede observar que en el eje horizontal se ubican los niveles del factor y en el vertical se encuentra la media de la respuesta observada según cada nivel. En este caso el efecto principal de la relación surfactante/cosurfactante es mayor que el del % de cosolvente, ya que la diferencia entre las medias de sus dos niveles es mayor.

Asimismo, se dice que dos factores interactúan de manera significativa sobre la variable de respuesta cuando el efecto de uno depende del nivel en que está el otro. Tal situación se representa de forma gráfica al colocar en el eje vertical una escala representativa de la magnitud de la variable de respuesta y seguidamente uno de los dos factores se representa con sus dos niveles en el eje horizontal. En dirección vertical de cada uno de estos

niveles se anota un punto que represente la respuesta promedio en cada nivel del otro factor, al final cada punto del lado izquierdo se une con su correspondiente punto del lado derecho mediante una línea recta.

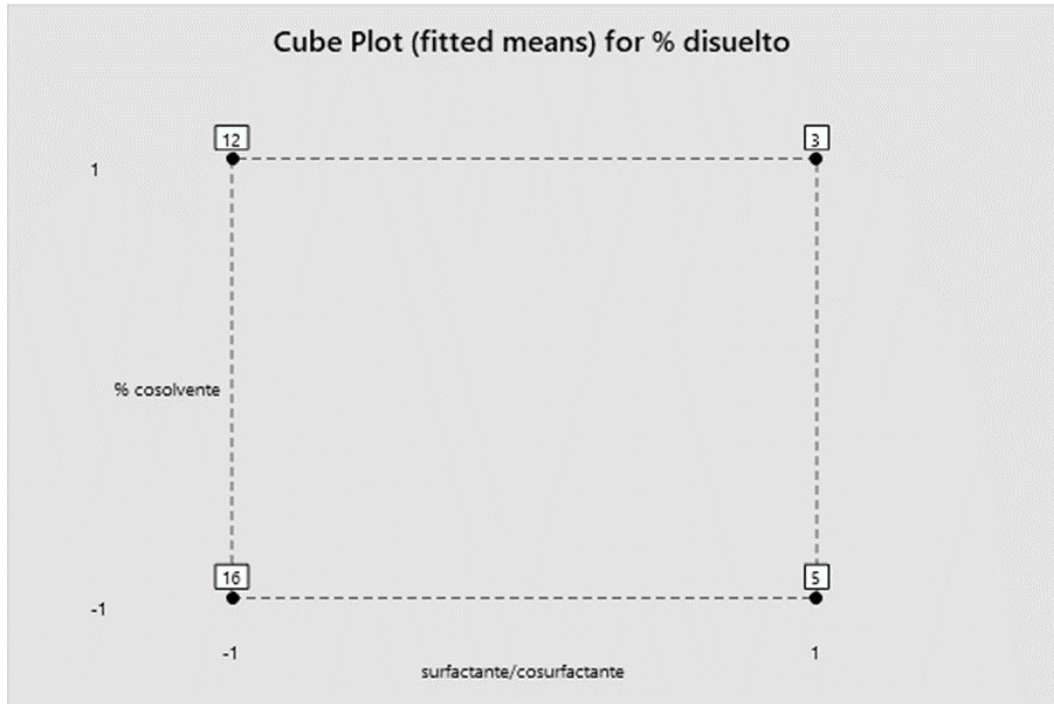
Cuando no hay interacción, las líneas obtenidas tienen una pendiente tan similar que las hace acomodarse prácticamente de forma paralela, tal y como ocurrió en nuestro caso (figura 15), mientras que si se hubiera dado una interacción, las pendientes habrían sido muy distintas.

Figura 15. Diagrama de interacciones entre los factores de estudio



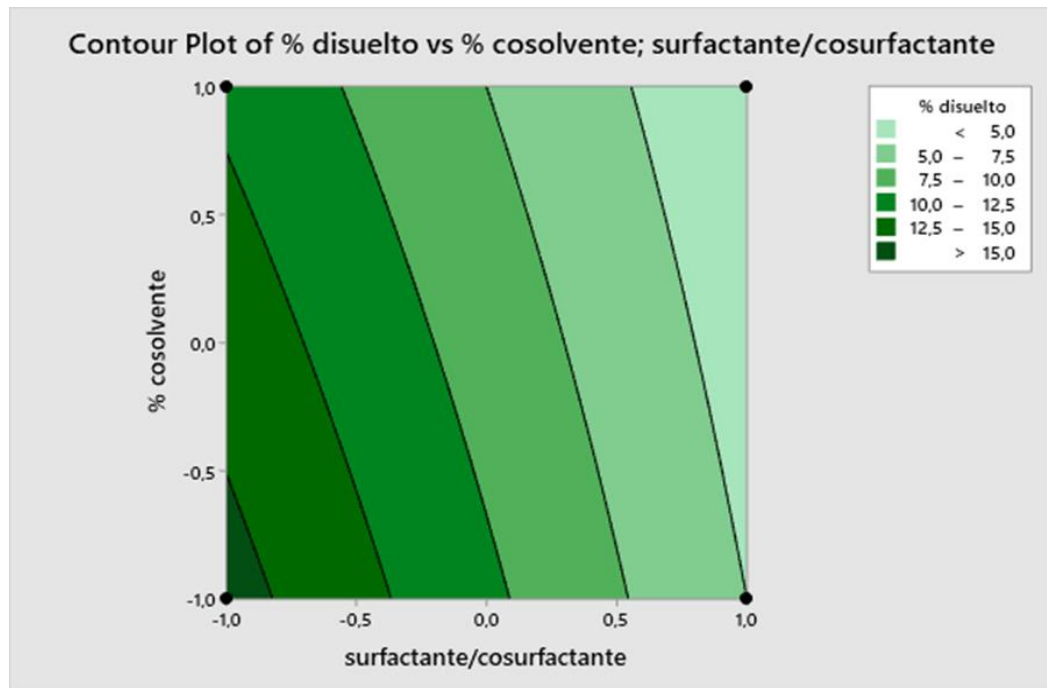
Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Figura 16. Representación geométrica del diseño factorial 2^2



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Figura 17. Dibujo de contorno entre el % disuelto y la razón surfactante/cosurfactante



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Como se logra representar en el diagrama de contorno (figura 17), cada esquina o vértice del cuadrado significa un tratamiento, siendo estos 1 y -1 a los lados, y en el vértice propiamente viene el % disuelto. Por lo tanto, mediante esa figura, así como el diagrama de contorno, se seleccionó la formulación de HLB 15 debido a que fue la escala experimental que mejor se adecuó al sistema, para repetirla y validar el resultado experimental vs el predicho por el modelo.

Puede verse que se requería una concentración suficiente de cosurfactante para lograr el efecto máximo del surfactante sobre la emulsificación de la formulación lipofílica y sobre el grado de liberación del fármaco. Este hallazgo podría explicarse con las diferencias en el HLB de las mezclas de surfactante y cosurfactante. Por tanto, sería un intervalo óptimo de HLB para que se rindiera a una formulación con mayor porcentaje de liberación del fármaco

Tabla 37. Forma codificada de los experimentos empleados para verificar el modelo experimental obtenido mediante el diseño factorial completo 2²

Experimento	X1	X2	Y1 (% disuelto)
1	-1	0	7
2	-1	0	7

Fuente: elaboración propia, 2022.

Tabla 38. Forma no codificada de los experimentos empleados para verificar el modelo experimental obtenido mediante el diseño factorial completo 2²

Experimento	X1 (tensioactivo/aceite)	X2 (% cosolvente)	Y1 (% disuelto)
1	0	5	7
2	0	5	7

Fuente: elaboración propia, 2022.

Mostrado lo anterior, el valor promedio del experimento realizado por duplicado (prueba 1 y 2), es correspondiente a 7%, se procede a verificar de manera teórica utilizando el modelo obtenido, sustituyendo con -1 en X₁ y 0 en X₂. La predicción anterior indica un

porcentaje de cantidad disuelta igual 9.5%, cuando la razón surfactante/cosurfactante es 0, es decir, únicamente había Tween 80, y cuando el porcentaje de PEG 40 presente, era de un 5%. Lo anterior también es confirmado por el software, tal cual se muestra en la figura 18.

Figura 18. Predicción de la cantidad de principio activo disuelta a partir de la ecuación obtenida con el Diseño Factorial Completo 2²



Fuente: elaboración propia según a partir de datos generados en Minitab 19, 2022.

Si bien, es apreciable como el valor predicho discrepa en un 26%, lo cual se le puede atribuir a las distintas variables que no pudieron ser controladas durante el proceso.

Al deducir sobre el análisis del modelo, se debe considerar que en las pruebas de disolución en agua, tanto para el producto de referencia, como para las cápsulas de las 4 formulaciones propuestas, no contribuyeron a un rendimiento satisfactorio, ya que presentaron ciertas limitaciones anómalas en términos de la cantidad disuelta de principio activo en función del tiempo, tal y como se observa en las tablas 32 y 35; considerando que la excesiva cantidad de dosis del Itraconazol formulada fue el factor más crítico para el buen funcionamiento del sistema.

No obstante, las emulsiones demostraron resultados que logran superar hasta un 16% a los porcentajes de disolución de las formulaciones de CALOX en un medio ácido, lo que de manera asertiva, las moléculas de los tensioactivos ejecutados fueron capaces de estabilizar los lípidos dentro de las micelas formadas que conllevaron a incrementar la solubilidad aparente del principio activo.

Además, cabe destacar que como se describió en la teoría, una de las principales características visuales del proceso de emulsificación es la turbidez en la disolución, lo cual fue otra señal indicativa de que la composición de las formulaciones era funcional de cierta

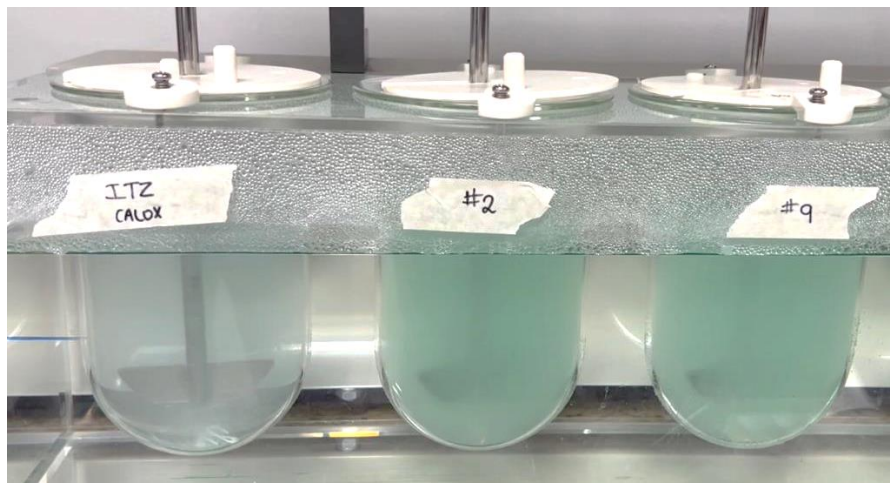
forma, ya que al dar inicio a los ensayos de liberación de fármaco era evidente tal particularidad y conforme incrementaba el tiempo de fármaco disuelto en el medio, más turbia se ponía la dilución, así como se ilustran a continuación.

Figura 19. Turbidez presente en el medio, al agregar el contenido de la formulación sin cápsulas, concluidos los 45 minutos de dilución



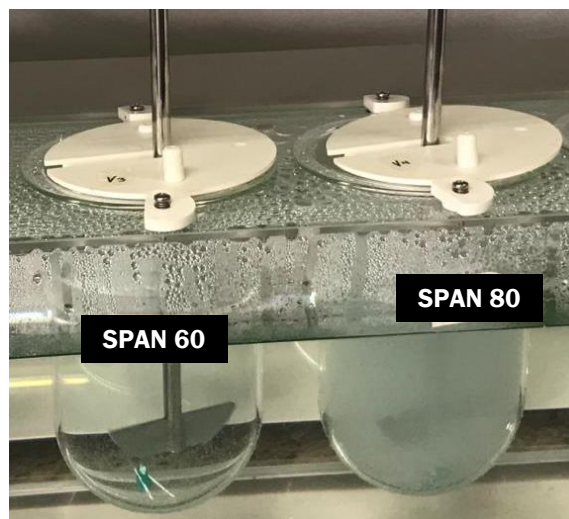
Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

Figura 20. Identificación de turbidez presente en las formulaciones emulsificables vs la apariencia del vaso con formulación de CALOX



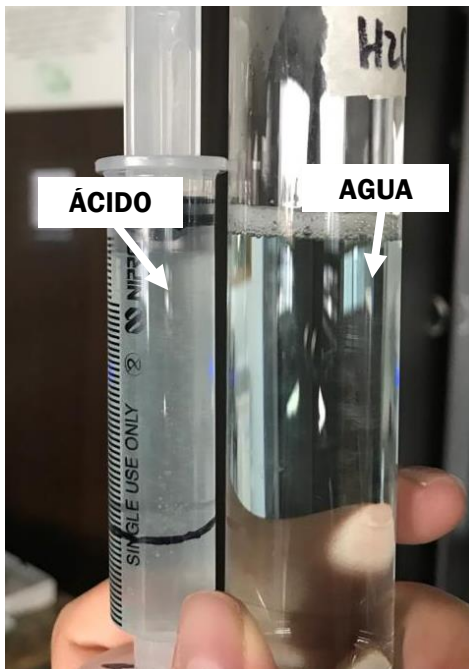
Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

Figura 21. Identificación de turbidez presente en la formulación del vaso 2 con Span 80 vs la apariencia del vaso 1 con formulación acondicionada con Span 60



Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

Figura 22. Comparación de la presencia de turbidez entre las emulsiones formuladas diluidas en medio ácido vs en agua



Fuente: elaboración propia basada en las pruebas experimentales realizadas en el laboratorio, 2022.

CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Las preparaciones SEDDS consisten en la adición del principio activo y los excipientes seleccionados, obtenidos a través de la aplicación de estudios de solubilidad y mediante el trazado de método Quality by Design, siendo este inicialmente un diseño experimental Box-Behnken de 16 formulaciones. Las proporciones óptimas de aceite y tensioactivo/Co-tensioactivo se seleccionaron en dicho sistema, produciendo cápsulas SEEDS conformadas por 3 variables independientes: factor (surfactante+cosurfactante)/aceite (X_1), factor surfactante+cosurfactante (X_2) y % de codisolvente (X_3). No obstante, las limitaciones de tiempo y recursos impidieron ejecutar este modelo posterior al aprendizaje obtenido con la Gestión de Riesgos de Calidad.
- Con base en el análisis anterior, se propone minimizar el diseño de experimentos a uno Factorial Completo 2^2 , donde se establece que los excipientes a utilizar pueden ser vitamina E (aceite), tween 80 (surfactante), Span 80 (cosurfactante) y polietilenglicol 40 (cosolvente). De esta manera se establece medir la cuantificación de 6 formulaciones en total, a partir de diluciones en medio HCl+NaCl.
- Previo a la cuantificación de las muestras autoemulsificables, se determinó el desempeño de las cápsulas comerciales procedentes de la compañía farmacéutica CALOX, en cuanto a la capacidad de liberar porcentajes de fármaco considerables en el medio establecido según la USP (HCl 0,1 N + Laurilsulfato de sodio) y en agua destilada. Asimismo, mediante ensayos de disolución a los 45 minutos, se obtuvo una solubilización de fármaco total de un 0% en agua y del 100% en medio ácido con el acondicionamiento de laurilsulfato de sodio, un agente surfactante que forzara el mecanismo.
- Seguidamente, al poner en prueba las 6 formulaciones en el medio ácido y analizarlas mediante el método analítico por HPLC, se define que logran solubilizar al fármaco hasta un 16%. Lo que quiere decir que no se cumple con el objetivo de no forzar al sistema por el uso de NaCl, además de que no se obedece con los criterios de conformidad establecidos por las normativas de USP.

- Sin embargo, cabe recalcar que a partir del proceso de manufactura y uso de materia prima, se presentaron CMA y CPP, que interfirieron en el desarrollo de las formulaciones y por ende, representan un riesgo para el CQA que es el desempeño en la prueba de disolución. El uso incorrecto de tensioactivos, altas dosis del API, falla en el equipo analista, capacidad de volumen de las cápsulas en cuanto a la composición de la formulación, temperatura, agitación, secuencia de operaciones unitarias, entre muchas más, impactaron negativamente en el modelo propuesto, y a estos factores se les puede atribuir la variabilidad en la respuesta predicha.
- El desarrollo del producto, teniendo en cuenta el CQA y su cumplimiento en función del QTPP, favoreció en la detección de medidas que limitaban la obtención de una formulación robusta. Al cumplir con los lineamientos de este modelo, las formulaciones que conllevaron a liberar un 12% y un 16% de fármaco, permitieron identificar los componentes que se pueden incorporar a una formulación ideal final, en términos de calidad y estabilidad. Esto respaldado en gran medida por los estudios de preformulación y formulación que se llevaron a cabo.
- Todo lo anterior llevó a la necesidad de generar más estudios, por lo que se sugiere determinar cuál es la mínima cantidad de dosis con la que se puede trabajar en SEDDS y por ende garantizar la calidad y eficacia del sistema. A partir de una respuesta concreta, se deben realizar nuevamente los diseños experimentales que promuevan la optimización del modelo a seguir.
- Gracias al estudio, desarrollo y obtención de datos suficientes para generar una respuesta, con respecto a la implementación de sistemas de entrega autoemulsificables en fármacos clase II (altamente lipofílicos), se deduce que sí es posible mejorar las limitaciones en cuanto a solubilidad y biodisponibilidad, a través de la ejecución de un diseño experimental para producir cápsulas de gelatina dura o blanda que tengan la suficiente capacidad de almacenar su composición SEDDS, siempre y cuando se tomen en cuenta las cantidades adecuadas de principio activo, aceite y tensioactivos, sin interferir en la seguridad y efectividad farmacoterapéutica del mismo.

5.2 Recomendaciones

- Uno de los puntos críticos a considerar es la adecuada manipulación y mantenimiento del equipo cromatográfico HPLC, por lo que se sugiere seguir correctamente paso a paso las condiciones de funcionamiento, tales como filtrar cada muestra que se vaya a analizar mediante un filtro Millipore de 0,20-0,45 micras, así como la fase móvil mediante filtración al vacío con filtros Nylon. Esto debido a que por la presencia de residuos en estos medios, puede existir la saturación de los canales y por ende de la columna, alterando los resultados obtenidos en el análisis.
- Además, el equipo HPLC debe ser previamente estabilizado antes de empezar a ejecutar el análisis del método, referente a que tanto la velocidad de flujo como la presión de la columna, tienen que llegar a ser constantes, por lo que se recomienda dejar correr fase móvil sobre el canal con el que se va a trabajar, durante al menos 1 hora aproximadamente.
- Se recomienda trabajar con una dosis máxima de 16 mg de Itraconazol para fomentar la formación y acción de micelas gastrointestinales.
- Caracterizar las formulaciones finales mediante estudios de calidad tales como el análisis de tamaño de partícula, potencial zeta, robustez de dilución, punto nube, morfología e interacciones.
- Realizar estudios in vivo para determinar la biodisponibilidad como tal del producto terminado.
- Formular a partir de componentes tales como aceite de argán/aguacate (aceite), miglyol 800/captex 200 (surfactante) y Span 80/capryol 90 (cosurfactante).
- Cuando se trata de hacer diluciones de fármaco, es indispensable montar el equipo disolutor con sus respectivas partes, preparar y añadir el medio contenido en cada vaso, medir el pH y poner a estabilizar la temperatura correspondiente al método durante aproximadamente 40 minutos antes de iniciar el ensayo de disolución.
- En caso de diluir al itraconazol, ya sea en su forma original o emulsificable, se recomienda hacerlo empleando soluciones ácidas como principal medio de disolución, tal como lo es en una preparación de HCl 0,1 N (pH 1.2) y adjunto 2,22 g de NaCl por cada litro de ácido.

- En este caso, no se tuvo otra alternativa que usar clips de oficina para generar peso en las cápsulas y evitar el hecho de que flotarán a la superficie cuando está en agitación, por lo que el proceso de disolución de las formulaciones se puede ver afectado si no se utilizan las piezas técnicamente apropiadas para el método.
- Al momento de formular el contenido de las cápsulas SEDDS, es crucial realizar las medidas de los volúmenes de cada reactivo lo más preciso, y preferiblemente, exacto posible a través de una micropipeta, ya que con herramientas como goteros o pipetas Pasteur, se limita el hecho de obtener volúmenes tan necesariamente pequeños.
- Asimismo, también se considera recomendable que al formular se tenga precaución con respecto a la contaminación de materiales o instrumentos con otras materias primas; en otras palabras, cambiar las puntas de la micropipeta cada vez que se añada un volumen por muestra, o en el caso de utilizar pipeta Pasteur, acondicionar una por reactivo, ya sea que se utilice exclusivamente una pipeta para la manipulación de tween 80, por ejemplo.
- Otro factor que puede afectar la pesada de las formulaciones en una balanza analítica, son las condiciones del ambiente, por lo que se aconseja que en el cuarto de balanzas no existan temperaturas por debajo ni por encima de los 25°C, además de que el espacio sea completamente hermético.
- Según la calidad de las preparaciones, se debe aplicar calor a todos los componentes de la mezcla, a excepción del principio activo, sin embargo esto debería desarrollarse de tal manera que se realice mediante un baño María a 40°C, evitando que se deteriore la composición química de los mismos. Así como una agitación constante, aplicada preferiblemente con un vórtex, para homogenizar todos los reactivos del contenido.
- En cuanto a la composición de las formulaciones SEDDS, en este caso, idealmente se recomienda preparar emulsiones líquidas, por lo que el uso de formas farmacéuticas sólidas/cristalinas no es aconsejable, tal como el presente Span 60, el cual provocó cambios en la composición y en el aspecto de la preparación final.
- En cuestión de formulación, el método destinado en la presente tesis fue un diseño experimental Factorial Completo 2^2 , con el fin de seleccionar estadísticamente la preparación que menos porcentaje de error y riesgo presente en cuanto a calidad y

efectividad, por lo que se incita a aplicar este tipo de diseños estadísticos para formulaciones autoemulsificables, así como el empleo de diagramas pseudoternarias.

- Con relación al modelo del sistema autoemulsificable, se conoce que para el buen desempeño del mismo, es fundamental utilizar componentes activos que, según la BCS, sean clase II; no obstante por cuestiones experimentales, se sugiere tomar en cuenta sólo aquellos fármacos que presenten dosis no mayores a 20 mg, ya que como consecuencia catastrófica va a existir una sobresaturación del sistema.
- Para garantizar la salud de los pacientes que tengan la oportunidad de administrar este tipo de formulaciones, es aconsejable tener precaución con respecto a las cantidades de tensioactivos agregados en el producto final, debido a que si sobrepasa la dosis ideal, puede generar toxicidad a nivel de complicaciones gastrointestinales.

CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quindós G, Gil Alonso S, Marcos Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, Eraso E. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2019 [05 de febrero del 2022]; 24(2): e172-180. Disponible en: 10.4317/medoral.22978
2. Kazi M, Al Swairi M, Ahmad A, Raish M, Alanazi F. K, Badran M. M, et al. Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Poorly Water-Soluble Talinolol: Preparation, in vitro and in vivo Assessment. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 [29 de Enero del 2022]; 10 (459): 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00459>
3. Suyal J, Bhatt G, Singh N. Formulation and Evaluation of Nanoemulsion for Enhanced Bioavailability of Itraconazole. *Int J Pharm Sci Res.* (2018); 9(7): 2927-2931.
4. Guillén Pérez G. Mejoras farmacotécnicas en formulaciones de antifúngicos [Tesis de licenciatura en Farmacia]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2019.
5. Prasad KL, Vasavi G, Hari K. Self-emulsifying Systems: A Review. *Int J Pharm Sci Res.* (2020); 11(8): 3653-3663.
6. Shenoy M, Dhoot D, Mahajan H, Barkate H. An Open-Label, Randomized, Double-Arm Clinical Trial to Compare the Effectiveness and Safety of Super Bioavailable Itraconazole Capsules and Itraconazole Capsules in the Management of Dermatophytosis in India. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2021 [29 de Enero del 2022]; 14: 1367–1376. Disponible en: 10.2147/CCID.S326642
7. Pawar JN, Ali TM, Moravkar KK, Patole RK, Jaiswar DR, Amin PD. Desarrollo reciente y logros en la mejora de la solubilidad y disolución de itraconazol: una revisión. *Revista Internacional de Ciencias Farmacéuticas e Investigación.* 2014; 5 (8): 3096.
8. Zhu Y, Ye J, Zhang Q. Self-emulsifying Drug Delivery System Improve Oral Bioavailability: Role of Excipients and Physico-chemical Characterization. *Pharm Nanotechnol.* 2020; 8(4): 290-301. doi: 10.2174/2211738508666200811104240.
9. Sharma VK, Koka A, Yadav J, Sharma AK, Keservani RK. Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems: A Strategy to Improve Oral Bioavailability. *Ars Pharm*

- [Internet]. 2016 [citado el 16 de febrero del 2022]; 57(3): 97-109. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/44407>
10. Chatterjee B, Hamed Almurisi S, Ahmed Mahdi Dukhan A, Kumar Mandal U, Sengupta P. Controversies with selfemulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. *Drug Delivery* [Internet]. 2016 [citado el 16 de febrero del 2022]; 23(9): 3639-3652. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2016.1214990>
 11. Wadhwa J, Nair A, Kumria R. Emulsion forming drug delivery system for lipophilic drugs. *Acta Pol Pharm*. 2012; 69(2): 179-91.
 12. Samaniego Bernal CA, Rodríguez Mora KM. Estudio de dispersiones de un sistema de parafina-agua-surfactante. *Revista de la Universidad de Costa Rica*. 2019; 29(1): 99-111.
 13. Alvarado López K. Uso de cocrisales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos. *Revista Pensamiento Actual*. 2015; 15(25): 207-215.
 14. Tang B, Cheng G, Gu JC, Xu CH. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2008 [citado el 17 de febrero del 2022]; 13(13-14): 606–612. Disponible en: <https://sci-hub.st/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644608001463>
 15. Jaqueti Aroca J, Ramiro Martínez P, Molina Esteban LM, Fernández González AM, García Arata I, Prieto Menchero S. Epidemiología y etiología de la candidiasis vaginal en mujeres españolas e inmigrantes en Fuenlabrada (Madrid). *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(3): 187-192.
 16. Cueto Yeimy L, Ortega Wilfrido L, Sotomayor Reinaldo G. Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana. *Rev Colomb Cienc Quim Farm*. 2019; 48(2): 260-313. DOI: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82696>.
 17. Rani S, Rana R, Saraogi GK, Kumar V, Gupta U. Sistemas de administración de fármacos de lípidos orales autoemulsionantes: avances y desafíos. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20(3): 1-12. doi:10.1208/s12249-019-1335-x

18. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, ... Lee J. Tecnologías de partículas farmacéuticas: un enfoque para mejorar la solubilidad, disolución y biodisponibilidad de fármacos. *Revista Asiática de Ciencias Farmacéuticas*. 2014; 9(6): 304-316. DOI:10.1016/j.ajps.2014.05.005
19. Khan AW, Kotta S, Ansari SH, Sharma RK, Ali J. Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery* [Internet]. 2012 [citado el 30 de agosto de 2022]; 9(10): 1305–1317. DOI:10.1517/17425247.2012.719870
20. De BK, Van GJ. Pharmacology of Itraconazole. *Drugs*, 61 (Supplement 1), 2001 [citado el 30 de agosto de 2022]; 27–37. doi:10.2165/00003495-200161001-00003
21. Piérard GE, Arrese J, Piérard FC. Itraconazole. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet]. 2000 [citado el 30 de agosto de 2022]; 1(2): 287–304. doi:10.1517/14656566.1.2.287
22. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. EE.UU: CDER. 1997
23. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) y el sistema de clasificación de disposición de fármacos biofarmacéuticos (BDDCS): más allá de las pautas. *Revista Internacional de Farmacia*. 2019; 566: 264-81. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.041
24. Rahman MA, Hussain A, Hussain MS, Mirza MA, Iqbal Z. Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS). *Drug Development and Industrial Pharmacy* [Internet]. 2013 [citado el 24 de febrero del 2022]; 39(1): 1–19. DOI: 10.3109/03639045.2012.660949
25. Pouton CW, Porter CJ. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2008 [citado el 2 de septiembre del 2022]; 60(6): 625-37. DOI: 10.1016/j.addr.2007.10.010. Epub 2007 Nov 4. PMID: 18068260.

26. Čerpnjak K, Zvonar A, Gašperlin M, Vrečer F. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica*. 2013; 63(4): 427-445.
27. Brime B. "Desarrollo y caracterización farmacotécnica y farmacológica de nuevas formulaciones parenterales de anfotericina B." [Tesis de (Licenciatura en Farmacia)] Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2002.
28. de Villiers, M. Surfactantes y agentes emulsionantes. En: JE Thompson, editor, Lippincott W, Wilkins. Una guía práctica para la práctica farmacéutica contemporánea. 3era ed. Filadelfia: 2009. 251-256.
29. Malkawi A, Jalil A, Nazir I, Matuszczak B, Kennedy R, Bernkop-Schnürch A. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Hydrophobic Drug Polymer Complexes Provide a Sustained Release in Vitro. *Mol Pharm* [Internet]. 2020 [citado el 5 de septiembre del 2022]; 17(10): 3709-3719. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00389
30. Lillini G, Pasquali R, Pedemonte C, Bregni C, Lavaselli S. Estudio de la estabilidad de emulsiones con estructuras líquido-cristalinas, y su aplicación farmacéutica mediante el agregado de un principio activo liposoluble: Econazol. *Rev Colomb Ciencias Quim Farm*. 2016; 45(1): 5-20.
31. Park H, Ha ES, Kim MS. Current Status of Supersaturable Self-Emulsifying Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 [citado el 26 de febrero del 2022]; 12(4): 365. Disponible en: doi: 10.3390/pharmaceutics12040365.
32. Salawi A. Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs. *Drug delivery* [Internet]. 2022 [citado el 27 de septiembre del 2022]; 29(1): 1811–1823. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2083724>
33. Martínez Martínez, C. Desarrollo de micro y nanoemulsiones de liberación sostenida [Tesis de (Licenciatura en Farmacia)]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2016.

34. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J* [Internet]. 2014 [citado el 5 de septiembre del 2022]; 16(4): 771-83. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.
35. Castillo HL, Murillo CB, Chaves SL, Mora RJ, Ramírez AN, Hernández ME, Vega BJ. Quality by Design: A Suitable Methodology in Industrial Pharmacy for Costa Rican Universities. *Scientia Pharmaceutica*. 2022; 90(2): 34.
36. Cherniakov I, Domb AJ, Hoffman A. Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects. *Exp Opin on Drug Deliv* [Internet]. 2015 [citado el 27 de septiembre del 2022]; 12(7): 1121–1133. doi:10.1517/17425247.2015.999038
37. Politis NS, Colombo P, Colombo G, Rekkas MD. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Dev and Ind Pharm* [Internet]. 2017 [citado el 5 de septiembre del 2022]; 43(6): 889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672
38. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline: Q8(R2). *Pharmaceutical Development*. 2009.
39. Ibrahim TM, Abdallah MH, El-Megrab NA, El-Nahas M. Self-emulsifying drug delivery formulations. *Zagazig J Pharm Sci* [Internet]. 2018 [citado el 20 de septiembre del 2022]; 27(1): 1-21. Disponible en: https://zjps.journals.ekb.eg/article_38102_767ebc446c2000dbb44643b189fbe969.pdf
40. Khedekar K, Mittal S. Self emulsifying drug delivery system: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2013; 4: 4494-4507.
41. Bhattacharya S. Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) and its Pharmaceutical Applications. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs*. 2020;7(3):206-24.
42. Karwal R, Garg T, Rath G, Markandeywar TS. Current Trends in Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDSs) to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-

Soluble Drugs. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2016; 33(1): 1-39. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarrie

43. Harry W. Lampiris; Daniel S. Maddix. Agentes antimicóticos. En: Katzung G. Bertram. *Farmacología básica y clínica*. 15e. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C. V; 2021 [consultado el 27 de febrero del 2022].
44. Rogers PD, Krysan DJ. Agentes antimicóticos. En: Brunton LL, Bruce A, Chabner, Knollmann BC. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13e. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C. V; 2018 [consultado el 27 de febrero del 2022].
45. Parikh S, Patel A, Dave JB, Patel CN, Sen DJ. Development and validation of UV spectrophotometric method for estimation of Itraconazole bulk drug and pharmaceutical formulation. *Intern Jour of Drug Dev and Res*. 2011; 3: 324-328.
46. Bahloul B, Lassoued MA, Sfar S. A novel approach for the development and optimization of self-emulsifying drug delivery system using HLB and response surface methodology: Application to fenofibrate encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2014 [citado el 09 de marzo del 2022]; 466 (1-2): 341–348. Disponible en: doi:10.1016/j.ijpharm.2014.03.040
47. Liu C, Lv L, Guo W, Mo L, Huang Y, Li G, Huang X. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Tetrandrine for Improved Bioavailability: Physicochemical Characterization and Pharmacokinetic Study. *BioMed Research International* [Internet]. 2018 [citado el 07 de septiembre del 2022]; 1–10. DOI: 10.1155/2018/6763057
48. Tlijani M, Lassoued MA, Bahloul B, Sfar S. Development of a BCS Class II Drug Microemulsion for Oral Delivery: Design, Optimization, and Evaluation. *Journal of Nanomaterials* [Internet]. 2021 [citado el 07 de septiembre del 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5538940>
49. Singh S, Bhandole A, Devendra LD. Review on analytical methods for estimation of itraconazole in bulk and pharmaceutical dosage form. *Int J Res Rev*, 2021; 8(5): 30-37. DOI: <https://doi.org/10.52403/ijrr.20210506>

50. Cáceres DH, Zapata JD, Granada SD, Cano LE, Naranjo TW. Estandarización y validación en Colombia de una metodología basada en HPLC para la determinación de la concentración sérica de posaconazol. *Rev Iberoam de Micol.* 2016; 33(4): 230–236. DOI: 10.1016/j.riam.2015.09.002
51. Salunke PA, Ingale K, Gondhankhede P, Ghate K, Patil SS, Barhate SD. UV-Visible spectrophotometric method development and validation of itraconazole in bulk and capsule formulation. *Rev Int Jour of Current Research [Internet]*. 2017 [citado el 09 de marzo del 2022]; 9(01): 45435-45439. Disponible en: <http://www.journalcra.com/article/uv-visible-spectrophotometric-method-development-and-validation-itraconazole-bulk-and>
52. United States Pharmacopeial Convention. Itraconazol: Farmacopea de los Estados Unidos de América: USP 42 – NF 37. *Biomédica [Internet]*. 2019 [citado el 30 octubre del 2022]; 38: 486-495. Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/itraconazol-e-caps-rb-notice-20190531.pdf
53. Martinello VC, Serra CH. Estudo de dissolução de cápsulas contendo itraconazol: Desenvolvimento e validação de método. *Lat Amer Jour of Pharm [Internet]*. 2008 [citado el 30 octubre del 2022]; 27(1): 93. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Cristina-Serra-4/publication/268433080_Estudo_de_Dissolucao_de_Capsulas_Contendo_Itraconazol_Desenvolvimento_e_Validacao_de_Metodo/links/555dde1708ae8c0cab2bcc44/Estudo-de-Dissolucao-de-Capsulas-Contendo-Itraconazol-Desenvolvimento-e-Validacao-de-Metodo.pdf
54. López A, Herazo K, Sotomayor RG. Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable líquido de ibuprofeno incorporado por el método de adsorción por portador en una forma farmacéutica. *Rev Colomb Cienc. Quím. Farm. [Internet]*. 2019 [citado el 09 de marzo del 2022]; 48(3): 589-614. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n3.84960>

55. Gao H, Jia H, Dong J, Yang X, Li H, Ouyang D. Integrated in silico formulation design of self-emulsifying drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo del 2022]; 11(11): 3585-3594. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.04.017>
56. Almeida SRD, Tippavajhala VK. A Rundown Through Various Methods Used in the Formulation of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (S-SEDDS). *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2019 [citado el 30 de octubre del 2022]; 20(8). DOI:10.1208/s12249-019-1550-5
57. Cho HJ, Lee DW, Marasini N, Poudel BK, Kim JH, Ramasamy T, et al. Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for telmisartan using Box–Behnken design and desirability function. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 2013 [citado el 15 de marzo del 2022]; 65(10): 1440–1450. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jphp.12115>
58. Pereira Pérez Z. Los diseños de método mixto de la investigación en educación: Una experiencia concreta. *Rev. Elect. Educ.* 2011; 15(1): 42-58.
59. Camaño Puig R. Evidencia científica, metodología y clasificaciones: niveles y recomendaciones. En: Moreno Castro C, Cano Orón L. *Terapias alternativas de la esfera pública*. 1era Ed. Madrid. Dextra Editorial; 2019. 259-293.
60. Castillo Henríquez L, Vargas Zúñiga R, Carazo Berrocal G, Madrigal Redondo G, Calvo Guzmán B, Baltodano Viales E. Development of immediate release Rupatadine fumarate 10 mg tablets: A Quality by Design (QbD) approach. *Drug Develop and Ind Pharm* [Internet]. 2019 [citado el 11 de noviembre del 2022] ; 45(10): 1674-1681, DOI: 10.1080/03639045.2019.1652637

CAPÍTULO VII – ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor ¹ /Revista ² /Año ³	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Bahloul B, Lassoued MA, Sfar S/ Int J of Pharm/ 2014.	32	A novel approach for the development and optimization of self-emulsifying drug delivery system using HLB and response surface methodology: Application to fenofibrate encapsulation	Meta-análisis	1	NA	Se operó una selección rápida de excipientes con referencia a su toxicidad y capacidad para solubilizar el fármaco. Se utilizó un diseño Box-Behnken de tres niveles. Las variables independientes fueron (X1) surfactantes/aceite, (X2) cosurfactante/surfactante y (X3) porcentaje de cosolvente. Los niveles alto y bajo de estos factores se seleccionaron con referencia al dominio experimental que cubre un intervalo de HLB de 7,8 a 15. Se construyeron varios gráficos de superficie de respuesta para comprender los efectos de las diferentes combinaciones	El objetivo de este trabajo fue elaborar un enfoque novedoso para el desarrollo y la optimización del sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), utilizando la metodología de superficie de respuesta y el balance hidrofílico lipofílico (HLB). El estudio experimental tuvo como resultado que SEDDS optimizado mostró un aumento significativo en la velocidad de disolución en comparación con las cápsulas de gelatina preparadas convencionales. En conclusión, este documento demostró la confiabilidad, rapidez y

						de niveles de factores.	solidez del enfoque.
Suyal J, Bhatt G, Singh N/ Int J Pharm Sci Res/ 2018	3	Formulation and evaluation of nanoemulsion for enhanced bioavailability of itraconazole	Revisión sistemática	2	NA	La nanoemulsión de itraconazol se preparó mediante el método de desplazamiento de solvente y se caracterizó por la determinación del tamaño de partícula, el índice de polidispersidad, el contenido de fármaco, la eficiencia de atrapamiento y el % de liberación acumulada.	El propósito de esta investigación fue desarrollar una nanoemulsión de itraconazol que conduzca a una mayor tasa de disolución y una mejor biodisponibilidad. Los resultados obtenidos revelan que la nanoemulsión de itraconazol se puede formular con capryol 90 para una mejor biodisponibilidad de este fármaco hidrofóbico.
Salunke PA, Ingale K, Gondhankhed e P, Ghate K, Patil SS, Barhate SD/ Rev Int Jour of Current Research / 2017	33	UV-Visible spectrophotometric method development and validation of itraconazole in bulk and capsule formulation	Estudio transversal	4	NA	Se desarrolló y validó un método UV simple, rápido, exacto y preciso para la estimación de itraconazol en forma de dosificación farmacéutica. El método espectroscópico se llevó a cabo usando etanol ácido como solvente. La	Se estudiaron los parámetros de linealidad, exactitud, repetibilidad, precisión, LOD, LOQ y robustez, con el objetivo de analizar la validación de Itraconazol en cápsulas y a granel. Como resultado y conclusión, el método

						longitud de onda de detección de itraconazol se fijó en 262 nm con fines de validación.	desarrollado fue simple, exacto, preciso y económico por naturaleza y se puede utilizar para el análisis de formulaciones robustez comercializadas .
Sharma VK, Koka A, Yadav J, Sharma AK, Keservani RK/ Ars Pharm/ 2016	9	Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems: A Strategy to Improve Oral Bioavailability	Revisión sistemática	2	NA	A partir de los sitios web de PubMed, HCAplus, Thomson, y sus registros, se utilizaron como fuentes principales para llevar a cabo la búsqueda de los artículos de investigación más importantes publicados sobre el tema. A continuación, la información fue analizada cuidadosamente, poniendo de relieve los resultados más importantes en la formulación y desarrollo de sistemas de administración de fármacos auto-emulsionante micro, así como su actividad terapéutica.	El sistema de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDS) ha ganado más atención debido a la mejora que permite la reducción de la biodisponibilidad oral en dosis, los perfiles temporales más consistentes de la absorción del fármaco, la orientación selectiva de fármaco (s) hacia la ventana de absorción específica en el tracto gastrointestinal, y la protección del fármaco (s) desde el entorno poco receptivo en el intestino. Como conclusión, este artículo proporciona una visión

							completa de SEDDS como un enfoque prometedor para abordar eficazmente el problema de moléculas poco solubles.
López A, Herazo K, Sotomayor RG/ Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm./ 2019	34	Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable líquido de ibuprofeno incorporado por el método de adsorción por portador en una forma farmacéutica sólida (comprimidos).	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	NA	En dicho artículo los aceites, cosolventes, tensioactivos y portadores porosos fueron evaluados por su capacidad de mejorar la solubilidad del ibuprofeno, habilidad de autoemulsificación, robustez en diferentes pH y capacidad de adsorción	El objetivo de este trabajo fue desarrollar, diseñar y evaluar un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable (SEDDS) para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de ibuprofeno. El aceite de coco, Tween 80 y propilenglicol lograron un aumento significativo de la solubilidad acuosa del ibuprofeno en un tiempo de autoemulsificación menor a 2 minutos. Neusilin US2→ fue seleccionado como portador, según sus resultados satisfactorios. Como conclusión, los

							SEDDS líquidos y sólidos son una alternativa de formulación ventajosa y prometedora para mejorar la solubilidad de fármacos pobremente solubles de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica, a través de sus propiedades de solubilización.
Gao H, Jia H, Dong J, Yang X, Li H, Ouyang D/ Acta Pharmaceutica Sinica B/ 2021	35	Integrated in silico formulation design of self-emulsifying drug delivery systems.	Meta-análisis	1	NA	Se recopilaron 4495 conjuntos de datos de formulación SEDDS para predecir el diagrama de fase pseudo-ternario mediante los métodos de aprendizaje automático. Se utilizó el diseño compuesto central (CCD) para seleccionar la mejor proporción de aceite-surfactante-cosurfactante. Finalmente, se utilizó simulación de dinámica molecular (MD) para investigar	Esta investigación tuvo como objetivo diseñar racionalmente la formulación SEDDS mediante enfoques computacionales y experimentales integrados. El bosque aleatorio (RF) mostró el mejor rendimiento de predicción con un 91,3 % de precisión, un 92,0 % de sensibilidad y un 90,7 % de especificidad en la validación cruzada de 5 veces. Los diagramas de

						la interacción molecular entre excipientes y fármacos, lo que reveló el comportamiento de difusión en el agua y el papel de los cotensioactivos.	fase pseudo-ternarios de meloxicam SEDDS lograron una precisión de predicción excelente (89,51 %). En conclusión, esta investigación combinó aprendizaje automático, diseño compuesto central, modelado molecular y enfoques experimentales para el diseño racional de formulaciones de SEDDS.
Cho HJ, Lee DW, Marasini N, Poudel BK, Kim JH, Ramasamy T, et al/ Journal of Pharmacy and Pharmacology / 2013	36	Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for telmisartan using Box–Behnken design and desirability function.	Revisión sistemática	2	NA	La formulación de TMS-SMEDDS consistió en la mezcla de aceite (Peceol), surfactante (Labrasol), co-surfactante (Transcutol), TMS y trietanolamina. Se aplicó un diseño de Box-Behnken de tres niveles para explorar el efecto principal, el efecto de interacción y el efecto cuadrático de	El objetivo de la presente investigación fue desarrollar y optimizar la nueva formulación del sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) para mejorar la solubilidad en agua y la biodisponibilidad de telmisartán (TMS) utilizando el diseño de Box-

						<p>tres variables independientes, incluida la cantidad de Peceol (X1), Labrasol (X2) y Transcutol (X3). Las condiciones determinadas fueron $20 < X1 < 40$, $50 < X2 < 80$ y $5 < X3 < 30$. Las variables de respuesta fueron tamaño de gota (Y1), índice de polidispersión (Y2) y porcentaje de disolución de TMS a los 15 min (Y3).</p>	<p>Behnken (BBD) y la función de deseabilidad. Los valores reales de la formulación optimizada mostraron una buena concordancia con los valores predichos. La formulación TMS-SMEDDS optimizada mostró una velocidad de disolución del fármaco más rápida y una mayor biodisponibilidad que el polvo TMS.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Anexo 2. Datos del método analítico de la solución estándar.

Masa	0,0213 g
Volumen	100 mL
Pureza	101,2%
Concentración del estándar	0,2156 mg/mL

Anexo 3. Curva de calibración

Muestra	Alícuota (mL)	Volumen (mL)	Concentración (mg/mL)	Área
1	1	25	2469,711	111,481
2	5	25	8102,907	502,037
3	10	25	14226,299	846,466
4	15	25	20454,826	1140,153
5	20	25	25344,613	1444,653

Anexo 4. Linealidad del área

Pendiente (b)	140129,0624
Intercepto (a)	3,591523692
Coefficiente de correlación (R ²)	0,996617521

Anexo 5. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de cápsulas de Itraconazol CALOX a los 45 minutos en medio USP.

Medio de disolución	Vaso	Área
Laurilsulfato de sodio + HCl	1	17863,515
	2	17647,026
	3	16086,239
	4	17875,233
	5	17477,932
	6	17457,215

Anexo 6. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de cápsulas de Itraconazol CALOX a los 45 minutos en agua destilada.

Medio de disolución	Vaso	Área
Agua destilada	1	2,447
	2	3,310
	3	8,838
	4	4,188
	5	4,325
	6	3,608

Anexo 7. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de cápsulas de Itraconazol CALOX a los 45 minutos en medio ácido.

Medio de disolución	Vaso	Área
HCl + NaCl	1	5,404
	2	5,351
	3	15,836
	4	22,762
	5	52,954
	6	43,586

Anexo 8. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de formulaciones SEEDS de Itraconazol a los 45 minutos en agua destilada.

Medio de disolución	Vaso	Área
Agua destilada	1	116,847
	2	138,787
	3	140,880
	4	161,643
	5	156,966
	6	187,316

Anexo 9. Áreas obtenidas en HPLC para la cuantificación de formulaciones SEEDS de Itraconazol a los 45 minutos en agua destilada.

Medio de disolución	Vaso	Área
HCl+NaCl	1	2018,20
	2	494,646
	3	2847,87
	4	993,247

Anexo 10. Absorbancias obtenidas en espectrofotómetro UV-Visible para la cuantificación de formulaciones SEEDS de Itraconazol a los 45 minutos en medio ácido.

Medio de disolución	Vaso	Absorbancias	Q
HCl+NaCl	1	116,847	22,0073373
	2	138,787	21,7566434
	3	140,880	27,5405083
	4	161,643	27,0212139
	5	156,966	26,7705201
	6	187,316	27,5405083