



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA**



**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PREVIO  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE QUÍMICA Y FARMACÉUTICA**

**MODALIDAD: INVESTIGACIÓN**

**TEMA:**

**“EVALUACIÓN *IN VITRO* DEL PERFIL DE LIBERACIÓN DE AMOXICILINA  
INCORPORADA EN CRISTALES LÍQUIDOS”.**

**AUTORES**

- DEMERA DE LA A ARIANNA ALEXANDRA
- OROZCO MORÁN MARÍA JOSÉ

**TUTOR**

**Q.F. MARÍA DEL CARMEN VILLACRÉS CEVALLOS, PhD.**

**CO-TUTOR**

**PhD. FERNANDA KOLENYAK DOS SANTOS**

**PERÍODO LECTIVO**

**2019**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIDAD DE TITULACIÓN



FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN

<b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b>	Evaluación <i>in vitro</i> del perfil de liberación de amoxicilina incorporada en cristales líquidos		
<b>AUTOR (ES)</b> (Apellidos/Nombres):	Arianna Alexandra Demera de la A y María José Orozco Morán		
<b>DOCENTE TUTOR Y DOCENTE REVISOR</b> (Apellidos/Nombres):	Q.F. María del Carmen Villacrés Cevallos, PhD. y Dra. Q.F. Alexandra Quesada Delgado, Mg		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Estatal de Guayaquil		
<b>UNIDAD/FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Químicas		
<b>MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:</b>	N/A		
<b>GRADO OBTENIDO:</b>	Tercer Nivel		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	2019	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	56
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Tecnología Farmacéutica		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Amoxicilina, cristales líquidos, perfil de liberación, Resistencia bacteriana, validación.		
<b>RESUMEN</b>			
<p>La amoxicilina (AMX) es un antibiótico usualmente recomendado por los médicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, el uso frecuente e inapropiado de AMX puede llevar a una resistencia bacteriana. La AMX pertenece a la clase II del Sistema de la Clasificación Biofarmacéutica (BSC), que refleja la baja solubilidad en agua y por lo tanto limita su biodisponibilidad. Ante lo mencionado, se propuso desarrollar cristales líquidos (CL) que poseen propiedades termodinámicamente estables y son considerados como transportadores de fármacos hidro y liposolubles. Los CL formulados fueron caracterizados química y físicamente durante 2 meses y por microscopia de luz polarizada. Se evaluó el perfil de liberación de AMX incorporada en CL y para cuantificar la concentración se realizó previamente una validación del método con el objetivo de obtener resultados confiables. Los resultados mostraron un sistema homogéneo y viscoso, con presencia de estrías bajo microscopia de campo oscuro que confirman la formación de los CL. El perfil de liberación <i>in vitro</i> mostró que CL mejoró la solubilidad de la AMX y se liberó de manera prolongada en comparación con la AMX convencional. Con los resultados obtenidos, concluimos que los CL son sistemas prometedores para el suministro de medicamentos, que además proporcionan una liberación sostenida.</p>			
<b>ABSTRACT</b>			
<p>Amoxicillin (AMX) is an antibiotic usually recommended by doctors for the treatment of infectious diseases. Frequent and inappropriate use of AMX can lead to bacterial resistance. AMX belongs to class II of the Biopharmaceutical Classification System (BSC), due to its low water solubility that limits its bioavailability. Given the aforementioned, it was proposed to develop liquid crystals (CL) that have thermodynamically stable properties and are considered as transporters of hydro and fat-soluble drugs. The formulated CLs were chemically and physically characterized for 2 months and by polarized light microscopy. The release profile of AMX incorporated in CL was evaluated. A validation of the method was carried out to quantify the drug concentration. The results showed a homogeneous and viscous system, with the presence of stretch marks under dark field microscopy confirming the formation of the CLs. The <i>in vitro</i> release profile showed that CL improved the solubility of AMX and was released in a prolonged manner compared to conventional AMX. The results obtained indicate that CLs are promising systems for the supply of medicines, and likely providing sustained release.</p>			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> Demera, A: 0978654724 Orozco, M: 0969667146	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:arianna.demera@gmail.com">arianna.demera@gmail.com</a> <a href="mailto:majo0596@hotmail.com">majo0596@hotmail.com</a>	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:</b>	<b>Nombre: FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS</b>		
	<b>Teléfono: (04) 2293680</b>		
	<b>E-mail: : <a href="http://www.fcq.ug.edu.ec">www.fcq.ug.edu.ec</a></b>		



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIDAD DE TITULACIÓN



ii

Guayaquil, 14 de Agosto del 2019

Sra.  
Q.F. Marianita Rendón, MSc  
VICEDECANA  
FACULTAD CIENCIAS QUÍMICAS  
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
Ciudad.-

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **“Evaluación *in vitro* del perfil de liberación de amoxicilina incorporada en cristales líquidos”** de los estudiantes **Arianna Alexandra Demera de la A y María José Orozco Morán** indicando han cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que las estudiantes están aptas para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

Q.F. María del Carmen Villacrés, PhD  
C.I. No: 0901799122



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIDAD DE TITULACIÓN



iii

Guayaquil, 28 de agosto de 2019

Sra.  
Q.F. Marianita Rendón, M.Sc  
VICEDECANO (A)  
FACULTAD CIENCIAS QUÍMICAS  
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
Ciudad.-

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la **REVISIÓN FINAL** del Trabajo de Titulación "Evaluación *in vitro* del perfil de liberación de Amoxicilina incorporada en cristales líquidos", de las estudiantes **Demera de la A Arianna Alexandra** (C.I. No. 0919224329) y **Orozco Morán María José** (C.I. No. 0955836788). Las gestiones realizadas me permiten indicar que el trabajo fue revisado considerando todos los parámetros establecidos en las normativas vigentes, en el cumplimiento de los siguientes aspectos:

Cumplimiento de requisitos de forma:

- El título tiene un máximo de 13 palabras
- La memoria escrita se ajusta a la estructura establecida.
- El documento se ajusta a las normas de escritura científica seleccionadas por la Facultad.
- La investigación es pertinente con la línea y sublíneas de investigación de la carrera.
- Los soportes teóricos son de máximo 5 años.
- La propuesta presentada es pertinente.

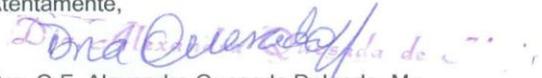
Cumplimiento con el Reglamento de Régimen Académico:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se indica que fue revisado, el certificado de porcentaje de similitud, la valoración del tutor, así como de las páginas preliminares solicitadas, lo cual indica el que el trabajo de investigación cumple con los requisitos exigidos.

Una vez concluida esta revisión, considero que las estudiantes **Demera de la A Arianna Alexandra** y **Orozco Morán María José** están aptas para continuar el proceso de titulación. Particular que comunicamos a usted para los fines pertinentes.

Atentamente,

  
Dra. Q.F. Alexandra Quesada Delgado, Mg

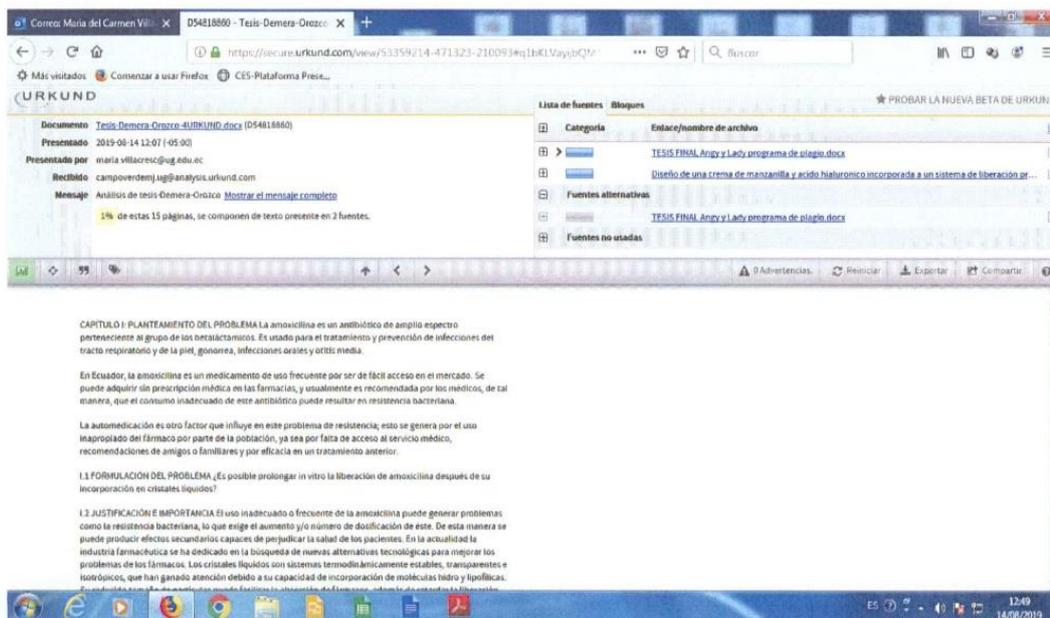
DOCENTE TUTOR REVISOR

C.I. No.: 1202485304

## CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado Dra. María del Carmen Villacrés, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **Arianna Alexandra Demera de la A y María José Orozco Morán**, C.I. No: 0919224329 y 0955836788, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de Químicas y Farmacéuticas.

Se informa que el trabajo de titulación: **“Evaluación *in vitro* del perfil de liberación de amoxicilina incorporada en cristales líquidos”**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio Urkund quedando el 1% de coincidencia.



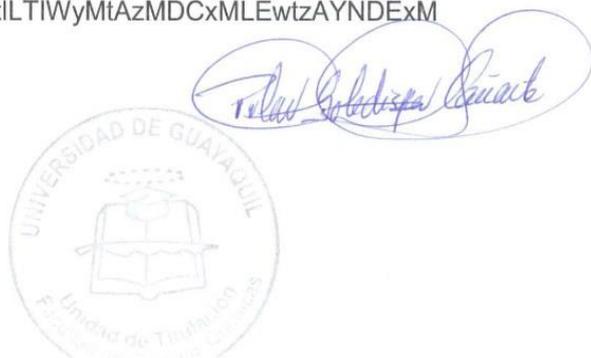
<https://secure.orkund.com/view/53359214-471323-210093#q1bKLVayjbQMYrVUSrOTM/LTMtMTsxILTIWYmTAzMDCxMLEwtzAYNDExMTCzNDKsBQA>

*María del Carmen Villacrés*

Q.F. María Del Carmen Villacrés, PhD

DOCENTE TUTOR

C.I. No.: 0901799122





FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA



v

UNIDAD DE TITULACIÓN



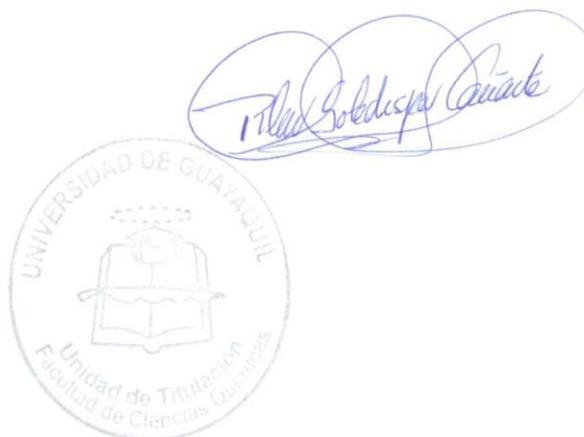
## Urkund Analysis Result

Analysed Document: Tesis-Demera-Orozco-4URKUND.docx (D54818860)  
Submitted: 8/14/2019 7:07:00 PM  
Submitted By: maria.villacresc@ug.edu.ec  
Significance: 1 %

Sources included in the report:

TESIS FINAL Angy y Lady programa de plagio.docx (D35036889)  
Diseño de una crema de manzanilla y acido hialuronico incorporada a un sistema de liberación prolongada URKUND.docx (D47455914)

Instances where selected sources appear:





Guayaquil, 30 de agosto del 2019

## APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutora del Trabajo de Titulación, Certifico: Que he asesorado, guiado y revisado el trabajo de titulación en la modalidad de investigación, cuyo título es: **“EVALUACIÓN *IN VITRO* DEL PERFIL DE LIBERACIÓN DE AMOXICILINA INCORPORADA EN CRISTALES LÍQUIDOS”**, presentado por **ARIANNA ALEXANDRA DEMERA DE LA A Y MARÍA JOSÉ OROZCO MORÁN**, con C.I. No. 0919224329 y 0955836788, previo a la obtención del título de Químicas y Farmacéuticas.

Este trabajo ha sido aprobado en su totalidad y se adjunta el informe de Antiplagio del programa URKUND, quedando el 1% de coincidencia. Lo Certifico:

*María del Carmen Villacrés*

Q.F. María Del Carmen Villacrés, PhD

---

**TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

C.I. No: 0901799122



Guayaquil, 28 de agosto de 2019

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR

Habiendo sido nombrado Dra. Q.F. Alexandra Quesada Delgado, Mg. , tutora revisora del trabajo de titulación: "Evaluación *in vitro* del perfil de liberación de Amoxicilina incorporada en cristales líquidos", certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por las estudiantes **Demera de la A Arianna Alexandra** (C.I.No.: 0919224329) y **Orozco Morán María José** (C.I.No.: 0955836788), con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de Químicas y Farmacéuticos (as), en la Carrera de Química y Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas, ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

Dra. Q.F. Alexandra Quesada Delgado, Mg  
DOCENTE TUTOR REVISOR  
C.I. No.: 1202485304



## CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

El tribunal de Sustentación del Trabajo de Titulación de las Señoritas **ARIANNA ALEXANDRA DEMERA DE LA A** y **MARÍA JOSÉ OROZCO MORÁN**, después de ser examinados en su presentación, memoria científica y defensa oral, da por aprobado el Trabajo de Titulación.

Dra. Q.F. Alexandra Quesada Delgado, Mg  
PRESIDENTE-MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Q.F. Pilar Soledispá Cañarte, M.SC.  
DOCENTE-MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Q.F. Glenda Sarmiento Tomalá, M.S.C  
DOCENTE-MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Ab. Francisco Palomeque Romero  
SECRETARIO GENERAL  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIDAD DE TITULACIÓN



ix

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA  
PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO  
ACADÉMICOS**

Nosotros, Arianna Alexandra Demera de la A y María José Orozco Morán con C.I. No.: 0919224329 y 0955836788, certificamos que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“Evaluación *in vitro* del perfil de liberación de amoxicilina incorporada en cristales líquidos”** son de nuestra absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN\*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente.

Arianna Alexandra Demera de la A

C.I. No.: 0919224329

María José Orozco Morán

C.I. No.: 0955836788

\*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA



X

## UNIDAD DE TITULACIÓN

---

Guayaquil, 29 de agosto del 2019

### CARTA DE AUTORÍA DE TITULACIÓN

#### “EVALUACIÓN *IN VITRO* DEL PERFIL DE LIBERACIÓN DE AMOXICILINA INCORPORADA EN CRISTALES LÍQUIDOS”

Yo, **ARIANNA ALEXANDRA DEMERA DE LA A** con C.I. n°: **0919224329** autora de este trabajo declaro ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, que la responsabilidad del contenido de este **TRABAJO DE TITULACIÓN** me corresponde exclusivamente, y el patrimonio intelectual de la misma Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Declaro también de nuestra autoría, que todo el material escrito, salvo el que está debidamente referenciado en el texto, además, ratifico que este trabajo no ha sido parcial ni totalmente presentado para la obtención de un título, ni en una Universidad Nacional, ni una extranjera.

---

Arianna Alexandra Demera de la A

C.I. n°: 0919224329



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA QUÍMICA Y FARMACIA



xi

## UNIDAD DE TITULACIÓN

---

Guayaquil, 29 de agosto del 2019

### CARTA DE AUTORÍA DE TITULACIÓN

#### “EVALUACIÓN *IN VITRO* DEL PERFIL DE LIBERACIÓN DE AMOXICILINA INCORPORADA EN CRISTALES LÍQUIDOS”

Yo, **MARÍA JOSÉ OROZCO MORÁN** con C.I. n°: **0955836788**, autora de este trabajo declaro ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, que la responsabilidad del contenido de este **TRABAJO DE TITULACIÓN** me corresponde exclusivamente, y el patrimonio intelectual de la misma Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Declaro también de nuestra autoría, que todo el material escrito, salvo el que está debidamente referenciado en el texto, además, ratifico que este trabajo no ha sido parcial ni totalmente presentado para la obtención de un título, ni en una Universidad Nacional, ni una extranjera.

María José Orozco Morán

C.I. n°: 0955836788

## **DEDICATORIA**

A mí madre Rosa que desde el cielo ha estado cuidándome y guiándome hasta el final de mis metas, mamita esto es para ti. A mi hermana Katty que ha estado conmigo hasta lograr mi meta, que a pesar de todo siempre esta hay, diciéndome que siga mis sueños que ella está para apoyarme.

A mi padre por su sacrificio y esmero para que podamos seguir adelante y llegar a nuestra meta deseada. A mis amigas Carla y Cindy por estar de manera incondicional durante todos estos años.

A mi compañera de tesis que, por su apoyo, paciencia, dedicación y el trabajo en equipo pudimos llegar a la meta.

**María José Orozco Morán**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestra querida Facultad de Ciencias Químicas por ser nuestro segundo hogar durante los 5 años de la carrera, donde hemos conocido a excelentes Docentes que nos han transmitido todos sus conocimientos en los salones de clases; también agradecemos por habernos puesto en disposición los laboratorios para nuestro estudio.

Queremos brindar un agradecimiento especial a nuestra co-tutora, docente y amiga Fernanda Kolenyak Dos Santos, PhD y a nuestra tutora María del Carmen Villacrés, PhD por impartirnos todos sus conocimientos, su apoyo incondicional y paciencia para el desarrollo de este trabajo. Agradecer también al profesor Clovis Ribero y Jovan Durán Alonso, por prestar las instalaciones del laboratorio de Química Analítica del Instituto de Química de la Universidad Estadual Paulista (UNESPARARAQUARA).

Agradecemos a la doctora PhD, Iliana Rosado y QF, María Elizabeth Herrera Msc, por su apoyo incondicional en la elaboración del presente trabajo.

**ARIANNA DEMERA DE LA A y MARÍA JOSÉ OROZCO MORÁN**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por ser mi guía durante el largo camino de la carrera, darme fuerzas para continuar ante las duras pruebas de la vida y llegar a la meta deseada.

Agradezco a mi familia por ser mi motor para seguir adelante, especialmente agradezco a mi hermana mayor Katty quién es la representante de mi mamá en la tierra, que ha estado siempre conmigo, por no dejarme sola cuando más he necesitado apoyo, por enseñarme a no rendirme ante las adversidades de la vida, a luchar por mis sueños y seguir adelante.

Agradezco a mi enamorado Steven que ha estado conmigo, me ha brindado su apoyo incondicional, por darme fuerzas para seguir adelante y por ser mi confidente.

Finalmente un agradecimiento muy especial para mi amiga y compañera de Tesis Arianna Demera, por su paciencia, tiempo incondicional durante este proceso.

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	xxii
ABSTRAC .....	xxiii
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	2
I.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
I.2 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.....	3
I.3 HIPÓTESIS.....	3
I.4 OBJETIVOS.....	4
I.4.1 Objetivo General:.....	4
I.4.2 Objetivos específicos:.....	4
I.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	5
II.1 Generalidades de los antibióticos .....	5
II.2 Resistencia a los antibióticos .....	5
II.2.1 Impacto .....	8
II.2.2 Prevención y control.....	8
II.3 Amoxicilina.....	9
II.3.1 Generalidades .....	9
II.4 Características Farmacológicas.....	10
II.5 Sistemas de liberación modificada.....	10
II.6 Cristales líquidos.....	11
II.7 Propiedades físicas de los cristales líquidos.....	14
II.7.1 Viscoelasticidad .....	14
II.7.2 Actividad Óptica .....	14
II.7.3 Polaridad.....	14

II.7.4 Clasificación de los Cristales Líquidos .....	15
II.8 Componentes usados en la formulación de cristales líquidos.....	19
II.8.1 Ácido oleico .....	19
II.8.2 Tensoactivos.....	19
II.8.3 Poloxamer 188 (Pluronic) .....	20
II.9 Amoxicilina en otros sistemas de liberación.....	21
II.10 Perfil de liberación <i>in vitro</i> .....	22
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....	25
III.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	25
III.2 EQUIPOS, MATERIAS PRIMAS, REACTIVOS, MATERIALES DE LABORATORIO, PROGRAMAS.....	25
III.2.1 Equipos.....	25
III.2.2 Materias primas .....	25
III.2.3 Reactivos .....	25
III.2.4 Materiales de laboratorio .....	26
III.3 MÉTODOS.....	26
III.3.1 Preparación de los cristales líquidos.....	26
III.3.2 Microscopía de luz polarizada .....	26
III.3.3 Caracterización Físicoquímica .....	27
III.4 VERIFICACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO .....	27
III.4.1 Linealidad .....	27
III.4.2 Límite de Detección .....	28
III.4.3 Límite de Cuantificación.....	28
III.4.4 Precisión .....	28
III.4.5 Reproducibilidad .....	29
III.4.6 Preparación del <i>Buffer</i> a pH 7.4.....	29
III.4.7 Preparación de la solución madre.....	29

III.5 Estudio del perfil de liberación <i>In Vitro</i> .....	29
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
IV.1 Preparación del sistema cristales líquidos .....	30
IV.2 Microscopía de luz polarizada .....	31
IV.3 Evaluación del pH de los componentes de la fórmula .....	32
IV.4 Caracterización fisicoquímica de CL y CL-AMX .....	32
IV.5 Verificación del método analítico .....	35
IV.5.1 Verificación .....	35
IV.5.2 Linealidad .....	35
IV.5.3 Límite de detección y Límite de cuantificación .....	36
IV.5.4 Precisión.....	37
IV.5.5 Reproducibilidad.....	38
IV.6 Estudio del perfil de liberación <i>In Vitro</i> .....	39
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	44
V.1 CONCLUSIONES .....	44
V.2 RECOMENDACIONES.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
Glosario.....	52
ANEXOS .....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de mutación de la resistencia bacteriana a los antibióticos .....	6
Figura 2. Incidencia de <i>Enterococos faecium</i> resistente a la vancomicina.....	7
Figura 3. Estructura Química de la Amoxicilina.....	9
Figura 4. Otto Lehmann y Friedrich Reinitzer, científicos que descubrieron los cristales líquidos.....	12
Figura 5. Estado físico de los cristales líquidos.....	13
Figura 6. Actividad Óptica .....	14
Figura 7. Polaridad de los Cristales Líquidos .....	14
Figura 8. Clasificación de los Cristales Líquidos .....	15
Figura 9. Cristales Líquidos Liotrópicos visualizados en microscopía de campo oscuro .....	16
Figura 10. Estructura de cristales líquidos liotrópicos de fase laminar .....	17
Figura 11. Estructura de los cristales liotrópicos de fase hexagonal .....	17
Figura 12. Estructura tridimensional de los cristales ciotrópicos de fase cúbica .....	18
Figura 13. Representación de las fases en cristales líquidos: fase nématica (A), fase esméctica (B) y fase colesterica (C) .....	19
Figura 14. Estructura Química del monooleato polioxietileno de sorbitan (tween 80) .....	20
Figura 15. Síntesis del Poloxamer 188 (Pluronic) .....	21
Figura 16. Comparación del perfil de liberación de dos formas farmacéuticas de miricitrina.....	24
Figura 17. Resultados de la preparación de CL (A) y CL-AMX (B) .....	30
Figura 18. Resultado de la microscopía polarizada de cristales líquidos (CL) sin fármaco (A) y con fármaco (CL-AMX) (B) .....	31
Figura 19. Resultados de Linealidad .....	36
Figura 20. Resultados del perfil de liberación de CL-AMX y Amoxicilina libre .	40

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Valores de pH de los componentes de la formulación.....	32
Tabla 2: Caracterización de CL y CL-AMX.....	33
Tabla 3: Resultados del límite de detección y cuantificación para amoxicilina .	37
Tabla 4: Resultados de la precisión .....	38
Tabla 5: Resultados de la Reproducibilidad .....	39
Tabla 6: Resumen de resultados en la obtención de cristales líquidos con amoxicilina.....	43

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexos 1. Equipo Permeador marca Hanson Corporation utilizado para el estudio de liberación <i>in vitro</i> .....	54
Anexos 2. Microscopía de Luz Polarizada utilizado para la caracterización de los cristales líquidos. ....	54
Anexos 3. Espectrofotómetro UV-VIS .....	55
Anexos 4. Preparación de los cristales líquidos .....	55
Anexos 5. Preparación de solución madre .....	56
Anexos 6. Medición de pH de los componentes de la formulación .....	56

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**CL:** Cristales líquidos.

**AMX:** Amoxicilina.

**BSC:** Sistema de clasificación biofarmacéutica.

**µg/mL:** Microgramos por mililitros.

**CL-AMX:** Amoxicilina incorporada en cristales líquidos.

**CV:** Coeficiente de variación.

**DS:** Desviación estándar.

**ICH:** International Conference on Harmonisation.

**USP:** United States Pharmacopeia.

**nm:** Nanometros

**NBT:** Nabumetona.

**SNEDDS:** Solid self-nanoemulsifying drug delivery system.

**PEG:** Polietilenglicol

**PLGA:** Ácido poli-láctico-co-glicólico.

**SELFs:** Formulaciones Lipídicas autoemulsificantes

**RSD:** Risperidona.

**SMEDDS:** Self-microemulsifying drug delivery system.

**EFA:** Efavirez

**LNP:** nanopartículas lipídicas

**CV:** Coeficiente de variación

**ICH:** The International Conference on Harmonisation



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA  
**UNIDAD DE TITULACIÓN**

---



EVALUACIÓN *IN VITRO* DEL PERFIL DE LIBERACIÓN DE AMOXICILINA  
INCORPORADA EN CRISTALES LÍQUIDOS.

**AUTORES**

DEMERA DE LA A ARIANNA ALEXANDRA  
OROZCO MORÁN MARÍA JOSÉ

**TUTOR**

Q.F. MARÍA DEL CARMEN VILLACRÉS CEVALLOS, PhD.

**RESUMEN**

La amoxicilina (AMX) es un antibiótico usualmente recomendado por los médicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, el uso frecuente e inapropiado de AMX puede llevar a una resistencia bacteriana. La AMX pertenece a la clase II del Sistema de la Clasificación Biofarmacéutica (BSC), que refleja la baja solubilidad en agua y por lo tanto limita su biodisponibilidad. Ante lo mencionado, se propuso desarrollar cristales líquidos (CL) que poseen propiedades termodinámicamente estables y son considerados como transportadores de fármacos hidro y liposolubles. Los CL formulados fueron caracterizados química y físicamente durante 2 meses y por microscopia de luz polarizada. Se evaluó el perfil de liberación de AMX incorporada en CL y para cuantificar la concentración se realizó previamente una validación del método con el objetivo de obtener resultados confiables. Los resultados mostraron un sistema homogéneo y viscoso, con presencia de estrías bajo microscopia de campo oscuro que confirman la formación de los CL. El perfil de liberación *in vitro* mostró que CL mejoró la solubilidad de la AMX y se liberó de manera prolongada en comparación con la AMX convencional. Con los resultados obtenidos, concluimos que los CL son sistemas prometedores para el suministro de medicamentos, que además proporcionan una liberación sostenida.

**Palabras claves:** Amoxicilina, cristales líquidos, perfil de liberación, Resistencia bacteriana, verificación.



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA: QUÍMICA Y FARMACIA  
**UNIDAD DE TITULACIÓN**



---

IN VITRO EVALUATION OF THE AMOXYCILLIN RELEASE PROFILE  
INCORPORATED IN LIQUID CRYSTALS.

**AUTORHS:**

DEMERA DE LA A ARIANNA ALEXANDRA  
OROZCO MORÁN MARÍA JOSÉ

**ADVISOR:**

Q.F. MARÍA DEL CARMEN VILLACRÉS CEVALLOS, PhD.

**ABSTRAC**

Amoxicillin (AMX) is an antibiotic usually recommended by doctors for the treatment of infectious diseases. Frequent and inappropriate use of AMX can lead to bacterial resistance. AMX belongs to class II of the Biopharmaceutical Classification System (BSC), due to its low water solubility that limits its bioavailability. Given the aforementioned, it was proposed to develop liquid crystals (CL) that have thermodynamically stable properties and are considered as transporters of hydro and fat-soluble drugs. The formulated CLs were chemically and physically characterized for 2 months and by polarized light microscopy. The release profile of AMX incorporated in CL was evaluated. A validation of the method was carried out to quantify the drug concentration. The results showed a homogeneous and viscous system, with the presence of stretch marks under dark field microscopy confirming the formation of the CLs. The in vitro release profile showed that CL improved the solubility of AMX and was released in a prolonged manner compared to conventional AMX. The results obtained indicate that CLs are promising systems for the supply of medicines, and likely providing sustained release.

**Keywords:** Amoxicillin, Liquid Crystals, Release profile, Bacterial resistance and Check.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la resistencia a fármacos antimicrobianos ha sido un problema muy complejo que ha generado el incremento de la tasa de bacterias tolerantes a los antibióticos induciendo a la ineficacia de las formulaciones farmacéuticas para las enfermedades infecciosas a tratar y está relacionado con el mal uso y abuso de esta categoría de medicamentos.

Dentro de la categoría de los antibióticos mayormente prescritos por los médicos están los betalactámicos con o sin inhibidores de beta lactamasas, cefalosporinas y quinolonas.

La amoxicilina es un antibiótico que pertenece al grupo de los betalactámicos, es usado para prevenir y tratar infecciones del tracto respiratorio, infecciones orales, entre otros, que son provocadas por bacterias gram positivas y gram negativas. Los betalactámicos actúan inhibiendo la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular bacteriana.

A pesar de ser un fármaco comúnmente recomendado por los médicos, la amoxicilina no presenta reportes científicos donde afirmen que las bacterias ya presentan una alta resistencia al mismo, es decir, mantiene su eficacia antimicrobiana.

Para mejorar la eficacia de la amoxicilina se sugiere el uso de nuevas tecnologías como el desarrollo de cristales líquidos, microemulsiones, nanopartículas lipídicas, entre otros sistemas que son capaces de mejorar su biodisponibilidad debido al reducido tamaño de partícula, facilitando su liberación en el sitio de acción por un período de tiempo prolongado.

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La amoxicilina es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de los betaláctamicos, es usado para el tratamiento y prevención de infecciones del tracto respiratorio y de la piel, gonorrea, infecciones orales y otitis media.

En Ecuador, la amoxicilina es un medicamento de uso frecuente por ser de fácil acceso en el mercado. Se puede adquirir sin prescripción médica en las farmacias y usualmente es recomendada por los médicos, de tal manera que el consumo inadecuado de este antibiótico puede resultar en resistencia bacteriana.

La automedicación es otro factor que influye en los problemas de resistencias y se genera por el uso inapropiado del fármaco por parte de la población, ya sea por falta de acceso al servicio médico, recomendaciones de amigos o familiares y por eficacia en un tratamiento anterior.

### **I.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Es posible prolongar *in vitro* la liberación de amoxicilina después de su incorporación en cristales líquidos?

## **I.2 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA**

El uso inadecuado o frecuente de la amoxicilina puede generar problemas como la resistencia bacteriana, lo que exige el aumento y/o número de dosificación de éste. De esta manera se puede producir efectos secundarios capaces de perjudicar la salud de los pacientes. En la actualidad la industria farmacéutica se ha dedicado en la búsqueda de nuevas alternativas tecnológicas para mejorar los problemas de los fármacos. Los cristales líquidos son sistemas termodinámicamente estables, transparentes e isotrópicos, que han ganado atención debido a su capacidad de incorporación de moléculas hidro y lipofílicas. Su reducido tamaño de partículas puede facilitar la absorción de fármacos, además de retardar la liberación, de esta manera aumentar la biodisponibilidad y como consecuencia reducir la frecuencia de dosificación diaria. Otra característica importante que poseen los cristales líquidos es la capacidad de direccionamiento de un fármaco hacia una diana. Este aspecto puede facilitar la actividad de la amoxicilina directamente sobre las bacterias. La suma de los factores anteriormente mencionados contribuye en la disminución de la resistencia bacteriana. Ante lo mencionado, los cristales líquidos son una alternativa importante estratégica para la incorporación de la amoxicilina con la finalidad de mejorar sus propiedades fisicoquímicas. Considerando esto, en el presente proyecto se propone formular cristales líquidos y evaluar el perfil de liberación *in vitro* de la amoxicilina incorporada en ellos.

## **I.3 HIPÓTESIS**

Los cristales líquidos prolongan la liberación *in vitro* de amoxicilina.

## I.4 OBJETIVOS

### I.4.1 Objetivo General:

Evaluar *in vitro* el perfil de liberación de amoxicilina incorporada en cristales líquidos.

### I.4.2 Objetivos específicos:

- 1) Formular los cristales líquidos a partir de un diagrama de fases.
- 2) Determinar las características fisicoquímicas de los cristales líquidos con y sin fármaco.
- 3) Verificar una metodología analítica para la cuantificación de amoxicilina en los cristales líquidos.

## I.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

TIPO	VARIABLES	CONCEPTUALIZACIÓN	INDICADOR
Dependientes	Caracterización Fisicoquímica	-pH -Microscopia de luz polarizada	Acidez- alcalinidad Estructuras de los cristales.
	Estudios de liberación	Ensayo <i>in vitro</i>	Concentración del fármaco
Independientes	Tipo de muestra	Amoxicilina incorporada en cristales líquidos	Obtención de un Gel

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **II.1 Generalidades de los antibióticos**

Los antibióticos son fármacos usados para tratar las infecciones bacterianas, el cual se debe a la mutación de las bacterias en respuesta a los fármacos. Las bacterias farmacorresistentes originan infecciones en los seres vivos y suelen ser más complicadas de tratar. La resistencia a los antibióticos produce un incremento en los costos médicos prolongando las estancias en hospitales y aumentando la tasa de mortalidad. Aunque la ciencia vaya avanzando en el desarrollo de nuevos fármacos la resistencia microbiana seguirá aumentando si no se modifican los comportamientos (1).

### **II.2 Resistencia a los antibióticos**

Las resistencias son ocasionadas cuando los microorganismos sufren alteraciones al tener contacto con el antibiótico; en consecuencia, los fármacos se vuelven ineficaces y provocan un elevado número de riesgos (2).

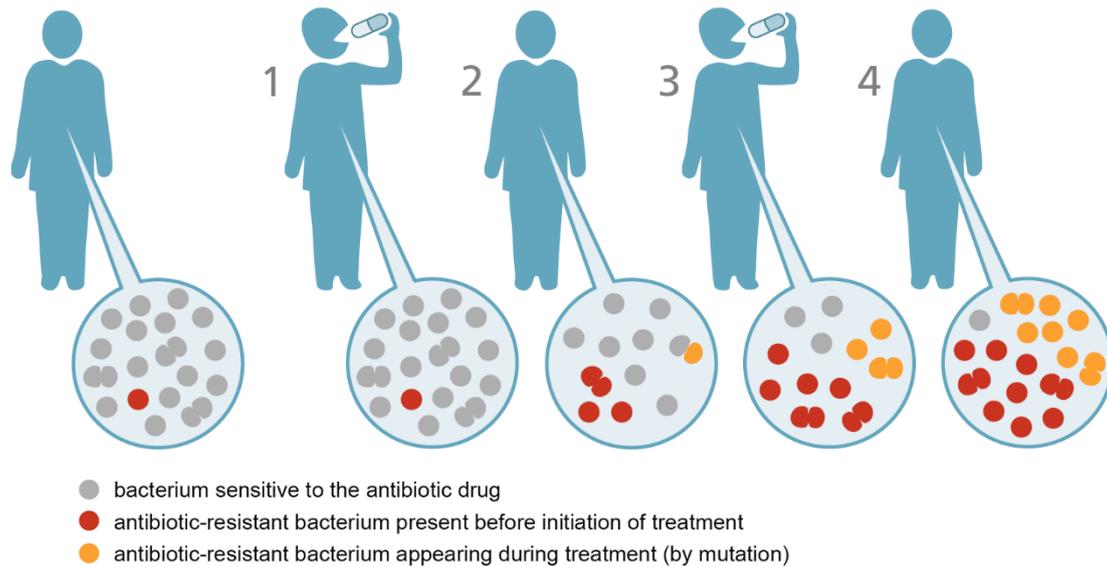
La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema que ha surgido en la medicina moderna desde la última década del presente siglo y cada vez aumenta causando una crisis mundial para la salud pública. La resistencia a los antibióticos ocurre cuando un microorganismo es capaz de sobrevivir a la exposición de un antibiótico. Esto requiere de una atención inmediata ya que se están produciendo nuevos mecanismos de resistencia que se difunden rápidamente en todo el mundo (3, 5).

Las variantes que presentan las bacterias para ser resistentes a los antibióticos radican en los mecanismos intrínsecos (5,6) que degradan los antibióticos y los mecanismos adquiridos que causan mutación genética cromosómica por el cual algunos de estos elementos se pueden transferir entre sí (6,9).

Las bacterias para volverse resistentes pasan por los siguientes mecanismos (Figura 1):

- Obstaculizar el paso del antibiótico al sitio de acción
- Dirige el transporte al exterior de la bacteria.
- Alterar la estructura química perjudicando la actividad antimicrobiana.

- Variar la diana para negar la unión del fármaco, modificando las cantidades del mismo.
- Diseñar alternativas de vías metabólicas (2).



**Figura 1. Mecanismo de mutación de la resistencia bacteriana a los antibióticos**

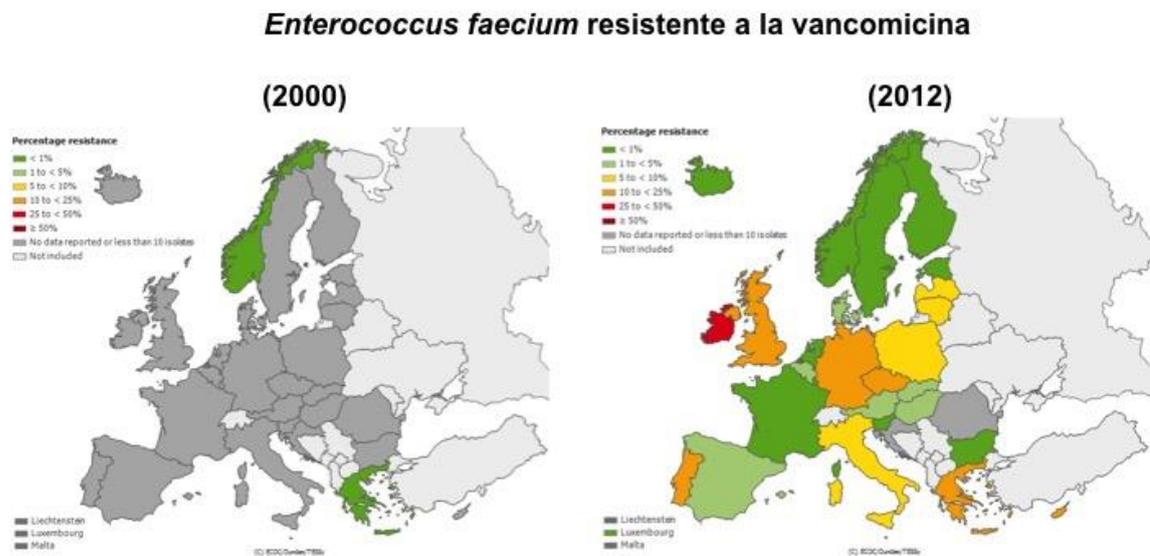
**Fuente: The Federal Council (2017)**

Se observa un incremento en las cifras de infecciones como la neumonía, tuberculosis, la septicemia, gonorrea o las enfermedades producidas por alimentos, que resultan más complejas de tratar porque los fármacos van perdiendo su eficacia. En los países subdesarrollados que carecen de directrices terapéuticas, los personales sanitarios y veterinarios se encargan de prescribir antibióticos de manera que va aumentando su consumo excesivo por parte de la población, lo que provoca que las infecciones leves se vuelvan severas, crónicas y hasta mortales (1).

Otros de los factores influyentes en la resistencia a los antibióticos es el uso inapropiado de los mismos mediante: la automedicación, venta libre del fármaco, falta de acceso al servicio médico, eficacia en un tratamiento anterior y por recomendaciones de amigos y familiares (7). También interviene la posología prescrita por el médico en relación a las dosis de mantenimiento diario.

Según las publicaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que las bacterias gram-negativas como la *Escherichia coli* en su mayoría son tolerantes a los antibióticos Beta-lactámicos (4). En varios

artículos de información científica mencionan que las bacterias gram-positivas, por ejemplo: *Staphylococcus aureus* son resistentes a la meticilina, los enterococos a la vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a la penicilina (8,9).



**Figura 2. Incidencia de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina**

**Fuente: Scilogs (2015)**

Sin embargo, no hay reportes de que la amoxicilina haya perdido su eficacia frente a las bacterias, es decir, su función antibiótica continúa, y se podría incrementar la experiencia aplicando nuevos métodos o estrategias tecnológicas.

Los autores Jensen et al. (11) realizaron un estudio *in vitro* sobre la resistencia de las cepas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* frente a la amoxicilina. Los resultados obtenidos por los autores indican que las cepas analizadas fueron susceptibles a la amoxicilina con una concentración mínima inhibitoria (CIM) de 1 a 2 mg/L. A partir de esto ellos sugieren que AMX sigue siendo efectiva y podría ser clave para el tratamiento de periodontitis. Así mismo, Lopes et al (10) señala que la amoxicilina es eficiente debido a que presenta una tasa de resistencia baja, porcentualmente entre 1% y 3%.

### **II.2.1 Impacto**

Dada la facilidad y el libre consumo de los antibióticos, la resistencia se ha vuelto un problema a nivel mundial que necesita el apoyo de todos los sectores (1).

A medida que la resistencia a los fármacos va aumentando, será necesaria la creación de antibióticos más caros. Por la alta prevalencia de la enfermedad y de los tratamientos generan elevados costos de servicios hospitalarios y sanitarios. En el caso de no contar con fármacos eficaces para la prevención y tratamiento de las infecciones, las operaciones, trasplantes de órganos y quimioterapias siendo procedimientos más riesgosos (1).

Según la OMS las cifras de resistencia de tuberculosis a nivel mundial oscilan alrededor de un 20% de microorganismos multirresistentes. Se exponen tasas de alrededor 15% de resistencia en pacientes que inician el tratamiento y en pacientes que reinicien su tratamiento un 40% de resistencia (1).

### **II.2.2 Prevención y control**

Para evitar la resistencia a los antibióticos la población puede realizar lo siguiente:

Suministrar antibióticos únicamente prescritos por el personal sanitario, seguir instrucciones del uso de los antibióticos, lavarse las manos seguidas y preparar los alimentos en condiciones higiénicas (1).

Según la OMS (2018) para asegurar la inocuidad de los alimentos se deben seguir los cinco pasos claves que son manteniendo limpio el área, separando alimentos cocinados y crudos; cocinar completamente los alimentos, mantener los alimentos en temperaturas óptimas; usar abundante agua y materias primas inocuas (1).

## II.3 Amoxicilina

### II.3.1 Generalidades

La amoxicilina, cuya estructura química se encuentra representada en la Figura 3, es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de los  $\beta$ -lactámicos. Se obtiene a partir de la semi-síntesis de una penicilina. La fórmula empírica es  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  con peso molecular de 365.404 g/mol y un pH que va de 3.5 a 6. Es un polvo cristalino blanco e inodoro, poco soluble en agua y metanol, e insoluble en benceno, cloroformo, tolueno y tetracloruro de carbono (12, 13).

Este fármaco es comúnmente utilizado para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen gonorrea, otitis media, neumonía, fiebre tifoidea y urinaria, bronquitis, gastroenteritis y también para infecciones susceptibles del tracto biliar (13). Es preferiblemente prescrita por ser de amplia gama y eficaz para las enfermedades anteriormente mencionadas, además es de bajo costo y de fácil acceso en el mercado (17).

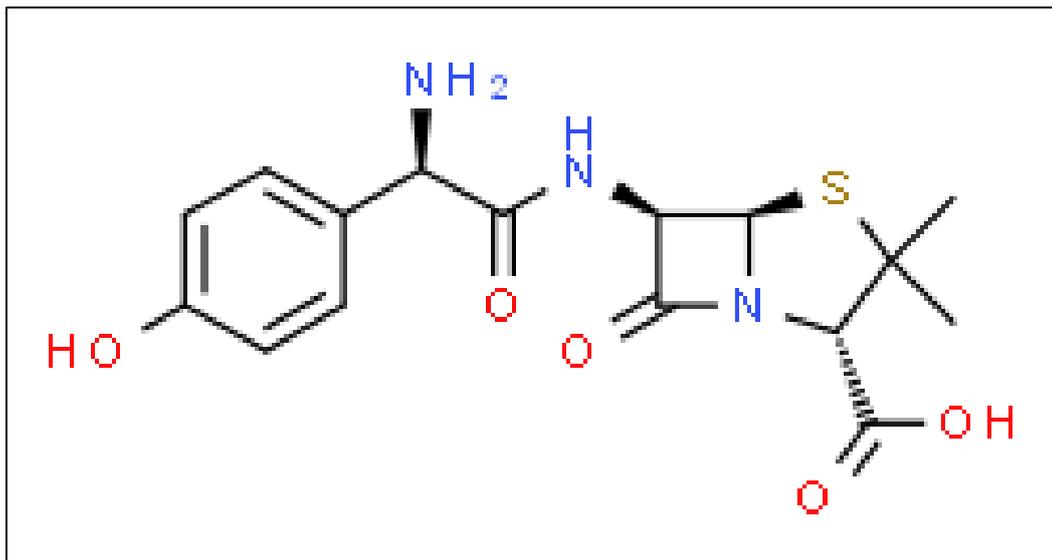


Figura 3. Estructura Química de la Amoxicilina

Fuente: ChemSpider (2018)

## **II.4 Características Farmacológicas**

La amoxicilina pertenece a la Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BSC), presentando una alta permeabilidad y baja solubilidad (12). Actúa inhibiendo la síntesis de las mucopeptidasas y carboxipeptidasas de la pared celular bacteriana (14,15).

La amoxicilina puede ser degradada bajo el pH ácido del jugo gástrico debido a la hidrólisis de su anillo de  $\beta$ -lactámico, y esporádicamente puede producir la formación de poros en la monocapa de fosfatidilcolinas (10).

La fracción de la dosis de amoxicilina absorbida es 39% en el intestino delgado, generalmente en el yeyuno y duodeno. La absorción depende de la concentración de la droga, de tal manera que a medida que aumenta la dosis, la fracción absorbida decrece (12,15).

La amoxicilina se difunde fácilmente en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, excepto en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Su vida media es de 61,3 minutos a 2 horas (12, 15).

El volumen de distribución es entre 0,26 - 0,41 L/Kg. En el suero sanguíneo la amoxicilina está unida a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 20%, lo que es generalmente baja (12, 15).

El metabolismo hepático es una vía inusual para la eliminación de la amoxicilina, ya que solo del 10 al 25% del fármaco se metaboliza mediante la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico transformándose en ácido penicilánico que luego es excretado por la orina de manera inactiva (12).

Aproximadamente el 60% del fármaco administrado por vía oral es eliminado dentro de 6 a 8 horas por la orina, lo que produce niveles urinarios de 0,3 a 1,3 g/L (12, 16).

## **II.5 Sistemas de liberación modificada**

Son aquellas en que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas, son las formas farmacéuticas de liberación convencional

administrada por la misma vía, así se distingue entre sistemas temporales o espaciales (20). Existen cuatro tipos de sistemas que son:

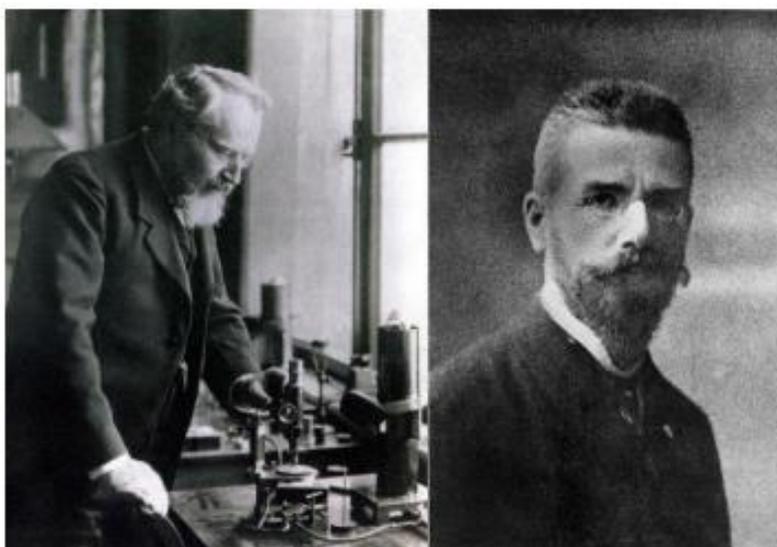
- Sistemas de liberación retardada: el principio activo es liberado de manera retrasada durante el tiempo de administración sin que el efecto terapéutico sea prolongado.
- Sistemas de liberación prolongada: una gran parte del principio activo es liberado de manera inicial para cumplir su efecto terapéutico.
- Sistemas de liberación sostenida: el principio activo es distribuido a una velocidad elevada para mantener estables los niveles plasmáticos.
- Sistemas de liberación pulsátil: va liberando el principio activo en diferentes fases (20).

Estos sistemas ayudan a controlar la velocidad de liberación, mejorando problemas de solubilidad y permeabilidad que el fármaco enfrenta en el intestino y a su vez clasificar las formas farmacéuticas en función a su liberación (20).

Los sistemas pueden presentar ventajas y desventajas como reducción del número de dosis del medicamento y fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, aumento del intervalo posológico, mayor control del lugar de liberación del fármaco y prolonga la vida media del fármaco en el organismo, evitando la degradación temprana (20).

## **II.6 Cristales líquidos**

El origen de los cristales líquidos ocurrió en el año 1888, cuando el científico y botánico Friedrich Reinitzer, realizó una investigación para dilucidar la estructura de los cristales del benzoato de colesterilo en una raíz de zanahoria, en el cual repentinamente observó un comportamiento inusual de la temperatura en los cristales de colesterol, ya que aquellos presentaban dos puntos de fusión. Reinitzer consideró que aquel fenómeno era digno para una investigación profunda y ese motivo lo llevó a contactarse con el físico Otto Lehmann (21).



**Figura 4. Otto Lehmann y Friedrich Reinitzer, científicos que descubrieron los cristales líquidos.**

**Fuente: Mitov (2014)**

Reinitzer explicó a Lehmann (Figura 4) que los pequeños cristales se fundieron a  $145.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  considerando esta temperatura como el primer punto de fusión, donde el sólido se convirtió en un fluido lechoso. En cambio, el segundo punto de fusión se dio en  $178.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , donde el fluido se volvió netamente transparente (21).

Otto Lehmann, continuó con el estudio del descubrimiento de Reinitzer, reproduciendo las observaciones en otras sustancias con la ayuda de un sin número de microscopios de luz polarizada de su propiedad. Con esto determinó que el líquido lechoso poseía características tanto cristalinas como líquidas y concluyó que algunas moléculas no se derretían directamente, sino que tenían que atravesar por una fase de fluidez, conservando la estructura molecular y las propiedades ópticas de un cristal (21).

Luego de su descubrimiento, los cristales líquidos despertaron el interés en varios científicos por querer desarrollar en base a esto múltiples artículos desde el campo tecnológico hasta la industria farmacéutica (21).

Actualmente en la industria farmacéutica, los cristales líquidos han ido ganando una extensa atención por sus propiedades biodegradables y biocompatibles, característica que se le otorga porque en su formulación

contiene al menos dos sustancias lipídicas. Además de actuar como vehículo transportador y protector de los fármacos, proporciona la liberación sostenida de los mismos (22).

Los cristales líquidos (CL) son partículas con un tamaño inferior a 200 nm, poseen características anfifílicas (con una cola polar y un cuerpo apolar) que son disueltas en disolventes orgánicos e inorgánicos. Por el reducido tamaño de partícula permite el paso directo al sitio de acción en el organismo. Además, estas sustancias presentan una estructura mesofásica, es decir, entre una fase cristalina líquida y sólida con ordenamiento (22).

Generalmente están compuestos por moléculas con dimensiones anisótropas que alcanzan grandes direcciones, el cual permite que los CL puedan pasar por algunas fases desde estado cristalino a líquido (18).

Los CL presentan dos fases principales: la fase nemática en que el contenido de la molécula está agregado como líquido sin un orden de gran dirección y la fase esméctica cuenta con un orden de mayor alcance, presentando su contenido de masas en formas de capas (21).



Figura 5. Estado físico de los cristales líquidos

Fuente: modificado por Polystar (2017)

## II.7 Propiedades físicas de los cristales líquidos

### II.7.1 Viscoelasticidad

Los CL tienen comportamientos de materiales reológicos, es decir, que tienen propiedades tanto fluidas como sólidas, esto surge por la interacción entre las capas eléctricas de las moléculas de los surfactantes en la composición.

### II.7.2 Actividad Óptica

Los CL presentan características ópticamente activas y desvía la polarización del plano atravesando un haz de luz (Figura 6) (23).

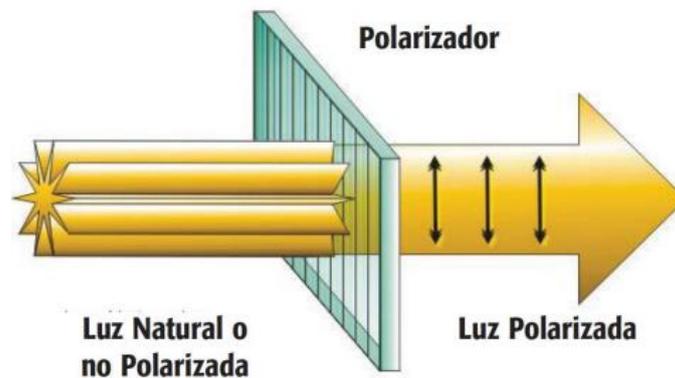


Figura 6. Actividad Óptica

Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)

### II.7.3 Polaridad

Tienen una distribución de cargas eléctricas de manera no uniforme de un dipolo orientándose al campo cuando se aplica un campo eléctrico (Figura 7) (23).

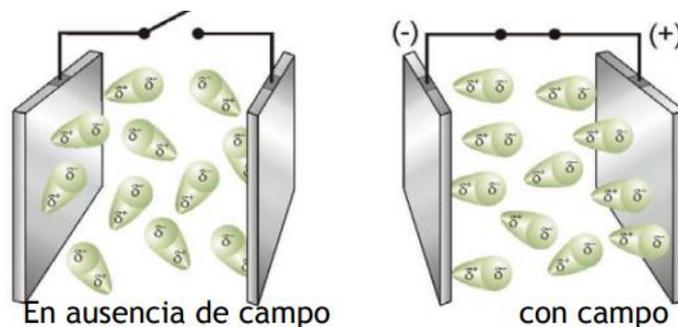


Figura 7. Polaridad de los Cristales Líquidos

Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)

## II.7.4 Clasificación de los Cristales Líquidos

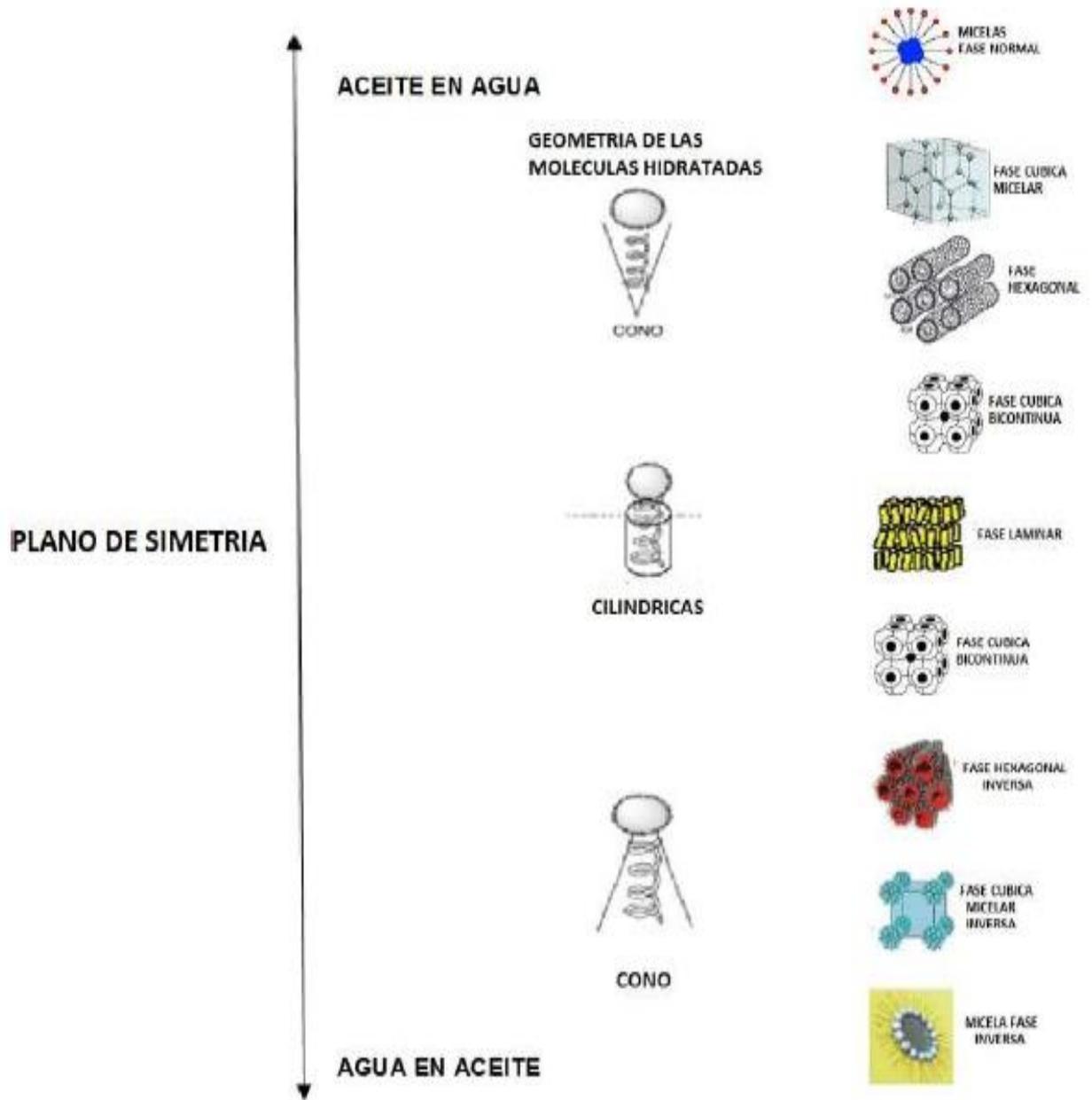


Figura 8. Clasificación de los Cristales Líquidos

Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)

Los cristales líquidos pueden ser clasificados como liotrópicos y termotrópicos.,

Se pueden diferenciar de la siguiente manera. Los CL liotrópicos necesitan cambios de temperatura y presión para su formación, en comparación con los termotrópicos que son cristales presentes en el ambiente (24).

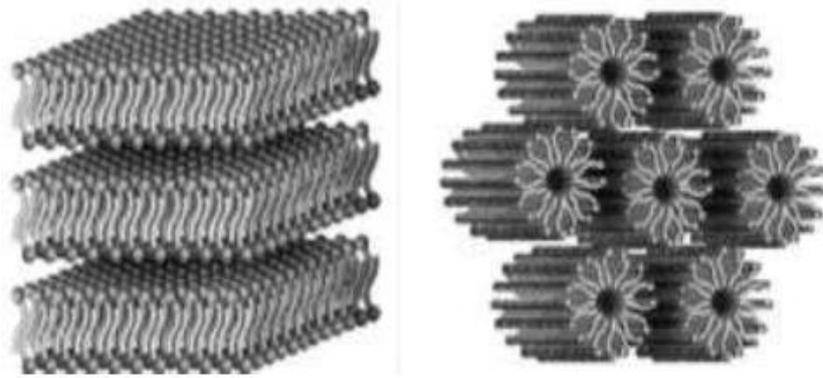
Los cristales líquidos liotrópicos (Figura 9), están formados por una cabeza hidrofílica y un cuerpo hidrofóbico, se van formando a través de un sólido ya disuelto en ciertas concentraciones, temperatura y presión, toman diferentes ordenamientos o fases a medida que aumenta la concentración de sus moléculas. Los cristales liotropicos presentan las siguientes fases como laminar, hexagonal y cúbica (25).



**Figura 9. Cristales Líquidos Liotrópicos visualizados en microscopía de campo oscuro**

**Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)**

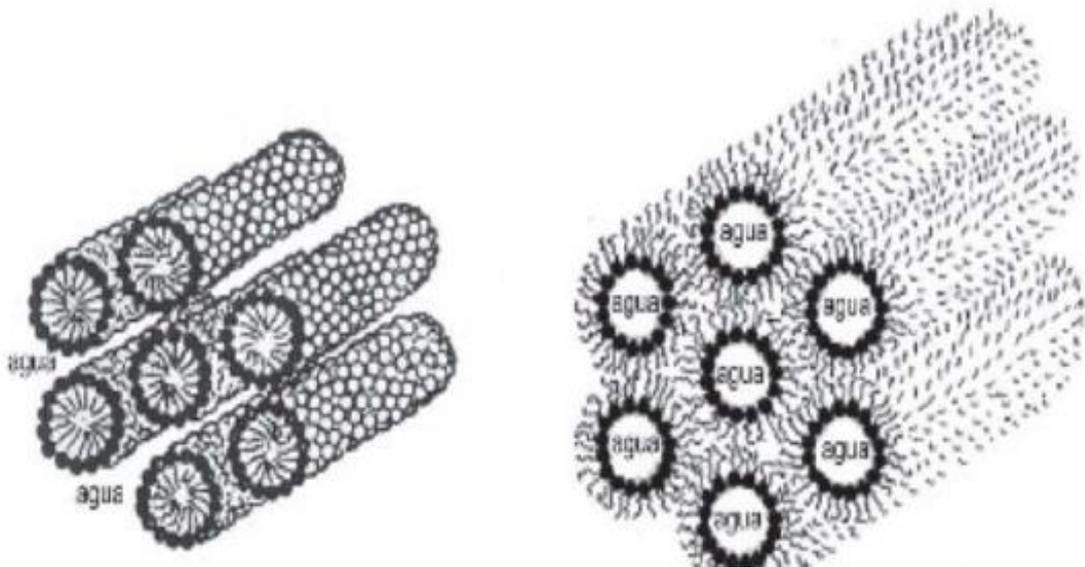
Fase lamelar o laminar: Es la menos viscosa entre las fases y tienen estructura en forma de tiras o láminas (Figura 10). Según sus características son las más apropiadas para el transporte de fármacos por vía oral (25).



**Figura 10. Estructura de cristales líquidos liotrópicos de fase laminar**

**Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)**

Fase hexagonal: Es conocida también como hexosoma, está formada por una red en forma de cilindros (Figura 11). Se obtiene con un exceso de agua como disolvente y presentan alta viscosidad con poca fluidez (26).

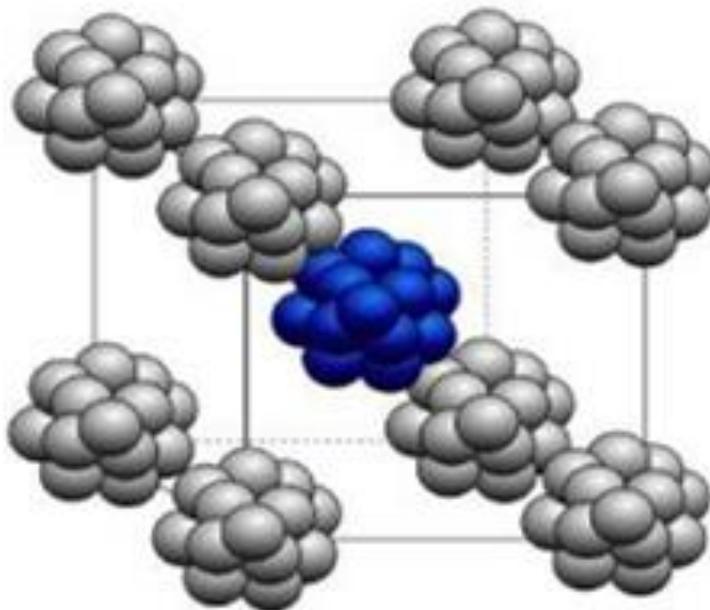


**Figura 11. Estructura de los cristales liotrópicos de fase hexagonal**

**Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)**

Fase cúbica: Presentan una estructura interna ordenada (Figura 12). Se forman con la adición de lípidos anfifílicos en un medio acuoso que lleva a la síntesis de dos canales de agua continuos y separados por una bicapa lipídica.

Son más viscosos que la fase hexagonal y vistas bajo un campo oscuro se pueden apreciar en forma de cruces de malta (26).



**Figura 12. Estructura tridimensional de los cristales ciotrópicos de fase cúbica**

**Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)**

Los cristales líquidos termotrópicos están conformados por moléculas cilíndricas que van de acuerdo al tipo de partícula, y la temperatura permite la aparición del estado de los cristales líquidos. Se dividen en tres fases: fase nemática, fase esméctica, fase colestérica (24).

Fase nemática (Figura 13A), las moléculas presentan cierta desviación, a pesar de estar situadas en una misma dirección (20-24).

Fase esméctica (Figura 13B), las moléculas están en forma de capas y se encuentran alineadas, además, presentan mayor libertad de dirección; poseen mayor fuerza de cohesión en consecuencia es posible que las capas se deslicen fácilmente lo cual es característicos del sistema sin perder el ordenamiento de sus capas (20-24).

Fase colestérica (Figura 13C), presenta disposición helicoidal, ya que las moléculas de las capas vecinas se encuentran en diferentes ángulos (24).

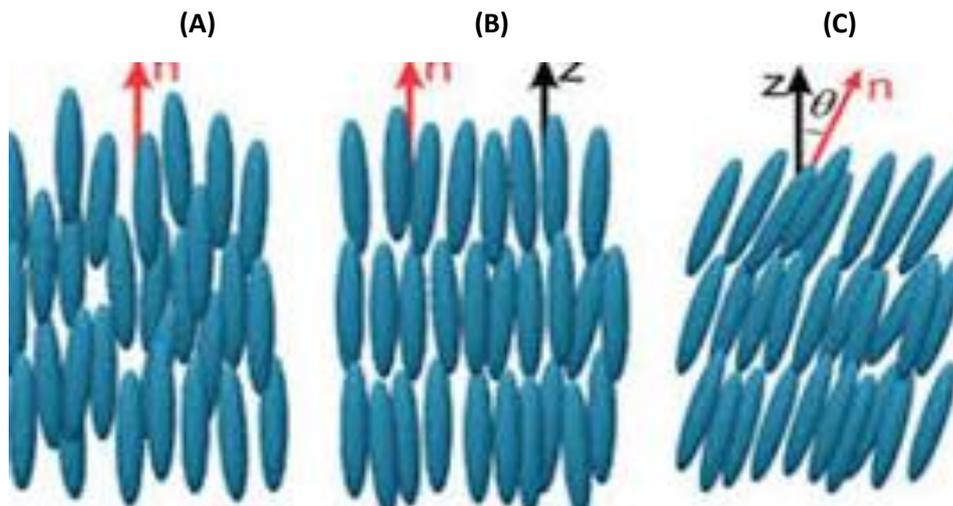


Figura 13. Representación de las fases en cristales líquidos: fase nematica (A), fase esméctica (B) y fase colesterica (C)

Fuente: modificado por Figueroa y Flores (2017)

## II.8 Componentes usados en la formulación de cristales líquidos

### II.8.1 Ácido oleico

Es el componente líquido oleoso de la formulación. Es procedente tanto de vegetales (frutos o semillas) como de forma natural en los humanos (leche materna, piel y fluido sanguíneo). La fórmula molecular es  $C_{18}H_{34}O_2$ . En la industria farmacéutica es utilizado como excipiente, lubricante, emulsionante o aditivo (18).

Pueden funcionar como bactericidas innatos por ser un ácido graso libre de cadena larga y proporcionar un efecto extendido del fármaco. Estas propiedades hacen posible que se adhiera en la pared celular bacteriana para degradar su estructura. (19)

### II.8.2 Tensoactivos

Los tensoactivos son potenciadores de permeabilidad porque son capaces de modificar los enlaces de hidrógeno y las fuerzas iónicas. Son importantes para la formación de las fases de los cristales líquidos y aumentan la solubilidad del fármaco formando micelas (28).

Están constituidos por dos grupos, no polar o lipofílicos y otro polar o hidrófilo poseen fuerzas suficientes para ubicarse en la interface lipofílica e hidrofílica.

Los tween o polisorbatos, son mezclas complejas del ester de polioxietileno, esterificados parcialmente con ácidos grasos de cadenas largas; actúa como agentes dispersantes o emulsificantes (28).

El Tween 80 o monooleato polioxietileno de sorbitan, cuya estructura química se encuentra representada en la Figura 14, posee apariencia líquida y aceitosa de color amarillo y ámbar, con un pH de 5% y viscoso a 25°C, es soluble en agua, alcohol, aceites de semillas, acetato, etc, y muy insoluble en aceites minerales. Este tensoactivo funciona como emulgente dando inicio a la fase externa acuosa (18).

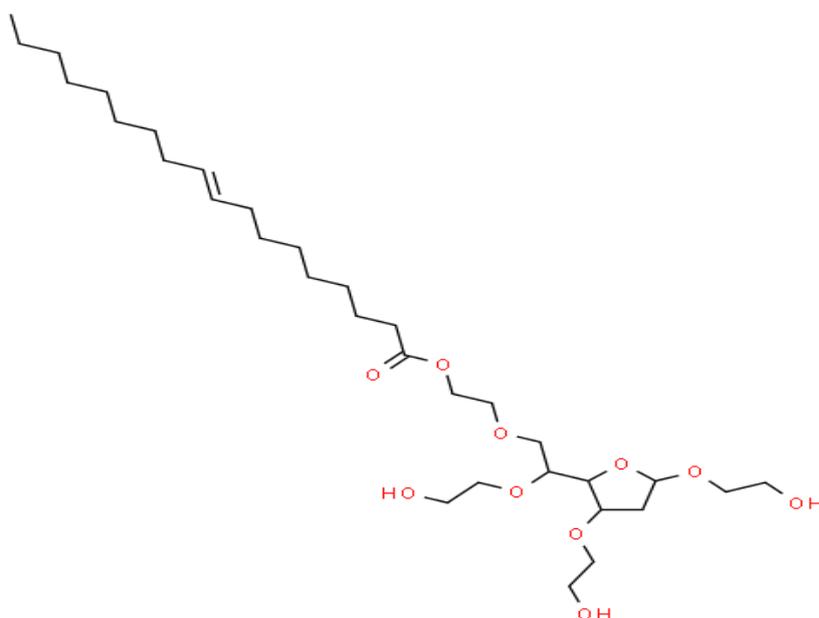


Figura 14. Estructura Química del monooleato polioxietileno de sorbitan (tween 80)

Fuente: Pubchem (2018)

### II.8.3 Poloxamer 188 (Pluronic)

Son considerados copolímeros de tres bloques compuestos de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO), como se encuentra representado en la Figura 15.

Su funcionalidad y propiedades fisicoquímicas van a depender de la estructura del polímero, además, es capaz de autoensamblaje en soluciones acuosas. Son

considerados como excelentes vehículos y solubilizantes potenciales en la administración de fármacos (29).

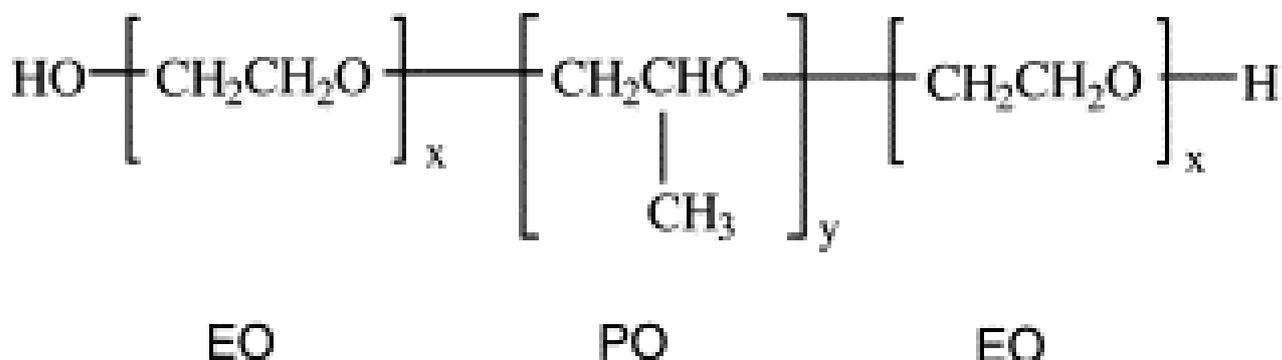


Figura 15. Síntesis del Poloxamer 188 (Pluronic)

Fuente: modificado por Sánchez (2018)

## II.9 Amoxicilina en otros sistemas de liberación

La amoxicilina ha sido encapsulada en varios sistemas de liberación prolongada como nanopartículas lipídicas, liposomas, microemulsiones, perlas flotantes, que han sido utilizados para estudios de evaluación tanto *in vitro* como *in vivo*.

Las nanopartículas lipídicas (LNP) son un ejemplo de estos sistemas de matrices lipídicos, ya que generalmente son rentables y fáciles de ampliar, lo que aumenta su interés con fines comerciales, y además al igual que los cristales líquidos, son biodegradables y biocompatibles (30).

Lopes D, et al. (30) diseñaron un estudio para optimizar los LNP cargados con amoxicilina y lograr localizar la liberación del fármaco en los sitios de colonización de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Los autores del trabajo concluyeron que las LNP cargados con amoxicilina se pueden retener cerca de las bacterias por la baja permeabilidad del epitelio gástrico. También reportan que hubo un tiempo prolongado de retención cerca de *H. pylori* lo que hace aumentar la eficacia del fármaco.

Otro modelo desarrollado por Kalita S, et al. (31) consiste en la biosíntesis de nanopartículas de oro biocompatible (GNPs) a base del extracto acuoso de un pteridofito, mediante irradiación de microondas, el cual se fusionó con amoxicilina a través de interacción electrostática. Los autores sugieren que esta tecnología podría ser un sustituto de la meticilina y aumentar su eficacia frente a *Staphylococcus aureus*. De esta manera obtuvieron resultados positivos en la estabilidad de esta conjugación (GNPs-Amx) aumentando significativamente la eficacia contra las cepas bacterianas patógenas probadas.

Los cristales líquidos (CL) al igual que las LNP y GNPs, son sistemas nanoestructurados formulados con una combinación de lípidos, hay bacterias que secretan enzimas capaces de degradar esta matriz lipídica y así inducir la liberación del fármaco directamente en la pared celular bacteriana en un tiempo prolongado (10). Los CL a pesar de presentar estas funciones relevantes no han sido utilizados para la encapsulación de la amoxicilina y en el presente estudio se aplica la formulación del mismo considerándose como un nuevo modelo elemental que contribuiría en la mejora de la eficacia de este antibiótico.

## **II.10 Perfil de liberación *in vitro***

La mayoría de los sistemas están conformados por una matriz polimérica y un relleno orgánico. La matriz desempeña una función importante que es controlar el proceso de la liberación del fármaco desde origen hasta su lugar de acción y los rellenos orgánicos varían la cinética de su liberación.

La liberación de los fármacos se puede diseñar mediante diversos mecanismos sean relajación, difusión o hinchamiento de sus cadenas poliméricas.

Asimismo, la difusión sucede a medida que el fármaco va atravesando la matriz polimérica del sistema, influyendo el grado de concentración entre el sistema de liberación y el medio circundante. Un dato importante del desarrollo de los sistemas permite calcular constantes que proporcionan información necesaria ligada al mecanismo por donde ocurre el proceso de liberación del principio activo.

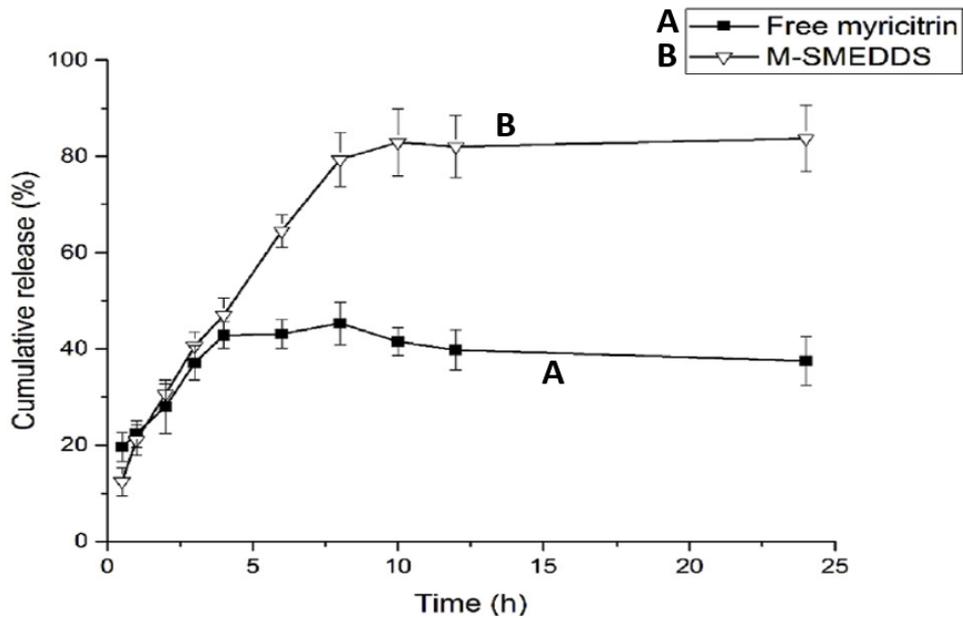
La liberación del fármaco sucede en procesos controlados por el hinchamiento de los polímeros, la matriz se encuentra en estado cristalino desde un principio hasta que ocurra una transición vítrea. Una característica de estos sistemas, es presentar una disminución en la velocidad de liberación del principio activo en relación al tiempo. La matriz recorre a grandes distancias, posee un transporte inusual y la difusión se produce a una constante velocidad y durante la liberación la geometría de los cristales líquidos no varía durante la liberación.

Estudios realizados sobre el perfil de liberación en varios fármacos han dado a conocer la importancia de este proceso, el cual ayuda a transformar los problemas existentes de los fármacos como dificultades de permeabilidad y solubilidad. Los sistemas son capaces de permitir el paso del principio activo desde la forma farmacéutica hasta el organismo a partir de un corto tiempo por su reducido tamaño de partícula, se aprecia que el fármaco es liberado lentamente de manera prolongada por un largo tiempo, en comparación con el fármaco convencional su adsorción es más lenta por la poca solubilidad del fármaco.

Las investigaciones *in vitro* son fundamentales para el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas con sistemas de liberación controlada. La herramienta principal es el perfil de liberación que es utilizado para determinar el porcentaje de concentración de un fármaco liberado en distintos tiempos.

El perfil de liberación puede verse afectado por varios factores limitantes como el medio de disolución (pH, capacidad de solubilización y la fuerza iónica) y la formulación del sistema.

Es representado en una gráfica de dispersión (Figura 16) que indica la comparación y comportamiento cinético de un fármaco convencional frente al nuevo medicamento desarrollado para valorar si existe una diferencia significativa del fármaco liberado en un intervalo de tiempo.



**Figura 16. Comparación del perfil de liberación de dos formas farmacéuticas de miricitrina**

**La curva A representa a la miricitrina libre o convencional y la curva B representa a la miricitrina incorporada en un sistema de liberación prolongada**

## **CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **III.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Es un estudio experimental de laboratorio, que incluyen técnicas de elaboración farmacológicas como: formulación de los cristales líquidos, también microscopía y análisis estadístico para la validación del método que se llevó a cabo en el Laboratorio de Análisis de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas.

### **III.2 EQUIPOS, MATERIAS PRIMAS, REACTIVOS, MATERIALES DE LABORATORIO, PROGRAMAS**

#### **III.2.1 Equipos**

- Balanza analítica
- Microscopio de luz polarizada (Leica DMLP)
- Potenciómetro Boeco®
- Equipo Permeador automatizado adaptado a seis celdas de Franz modificadas) Hanson Corporation
- Espectrofotómetro UV: Shimadzu® UV-VIS 1700 PharmaSpec
- Micropipetas automáticas de 10 y 50  $\mu$ L

#### **III.2.2 Materias primas**

- Ácido oleico
- Monooleato polioxietileno de sorbitan (tween 80)
- Poloxamer 188 (pluronic)
- Amoxicilina trihidratada (99%)

#### **III.2.3 Reactivos**

- *Buffer* fosfato monobásico de potasio (2 M; pH 7.4)
- Metanol

- Agua Destilada

#### **III.2.4 Materiales de laboratorio**

- Espátulas
- Agitador de vidrio
- Envases plásticos transparentes 2 unidades de 30 g cada uno
- Matraces volumétricos de 10, 100 y 1000 mL
- Pipetas graduadas 5 y 10 mL
- Vasos de precipitación 50 y 500 mL

### **III.3 MÉTODOS**

#### **III.3.1 Preparación de los cristales líquidos**

Los cristales líquidos fueron preparados con referencia al punto 35 de un diagrama de fases (datos no publicados). El diagrama fue desarrollado con 36 diferentes combinaciones de agua, aceite y tensoactivos, con la finalidad de identificar las concentraciones exactas para la formación de los cristales líquidos. El punto 35 es referente a 10% de ácido oleico, 60% de mezcla de tensoactivos (poloxamer 188 más monooleato polioxietileno de sorbitan) y 30 % agua. Posteriormente a la selección del punto se procedió a incorporar 0,05 g de amoxicilina.

#### **III.3.2 Microscopía de luz polarizada**

Se observaron las estructuras de los cristales líquidos por medio de un fotomicroscopio (Microscopio Leica DMLP), el cual está equipado con una cámara: primero, bajo el campo brillante y, luego bajo luz polarizada (usando polarizadores cruzados) para investigar la presencia de la fase cristalina líquida en cada muestra. Se utilizó el software Leica IM 1000 para analizar las micrografías obtenidas.

### **III.3.3 Caracterización Físicoquímica**

La caracterización físicoquímica de los sistemas seleccionados se realizó a  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$  durante 2 meses (Tiempo 0, 1 y 2), se evaluó pH, características macroscópicas como aspecto y microscópicas tales como fase hexagonal, fase cubica o fase laminar de los cristales líquidos.

### **III.4 VERIFICACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO**

El método se verifica por espectrofotometría UV-VIS a una longitud de onda de 254 nm (45). De acuerdo a la Farmacopea de Estados Unidos, en inglés United States Pharmacopeia (USP N40) y la Guía de Procedimientos Analíticos descritos en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano, por sus siglas en inglés ICH Q2 (R1) (2005), se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, límite de detección, límite de cuantificación, robustez y precisión (precisión intra-día).

#### **III.4.1 Linealidad**

Para la determinación de la linealidad se escogieron 5 puntos con las concentraciones 70, 60, 50, 40, 30  $\mu\text{g/mL}$  a partir de la solución madre con 50000  $\mu\text{g/mL}$  de concentración y se realizaron 3 réplicas de cada nivel con 3 lecturas de absorbancia. Para la construcción de una curva de calibración se midieron las absorbancias de los niveles mencionados durante 3 días y se saca una curva madre. La linealidad se evaluó mediante análisis de regresión lineal, que se calculó por el método de regresión de mínimos cuadrados. Los criterios de aceptación para linealidad son un coeficiente de correlación  $R^2$  mayor a 0.99, un intercepto cercano a 0.

### III.4.2 Límite de Detección

El límite de detección (LOD) se calcula empleando la ecuación presentada en el ICH Q2 (2005).

$$LOD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

(Ecuación 1)

Donde

- LOD límite de detección
- $\sigma$  es la desviación estándar del intercepto
- S es la pendiente de la curva de calibración

### III.4.3 Límite de Cuantificación

El límite de cuantificación se calcula empleado la ecuación presentada en el ICH Q2 (2005).

$$LOC = \frac{10 \sigma}{S}$$

(Ecuación 2)

Donde

- LOC límite de cuantificación
- $\sigma$  es la desviación estándar del intercepto
- S es la pendiente de la curva de calibración

### III.4.4 Precisión

Se realizó en un mismo día, evaluando la precisión (intra-día). En esta etapa se midieron las absorbancias de las concentraciones mínima (30%), media (50%) y máxima (70%), cada una por triplicado.

### **III.4.5 Reproducibilidad**

La reproducibilidad se evaluó de acuerdo a los resultados obtenidos por diferentes analistas utilizando la concentración media equivalente al 50%.

### **III.4.6 Preparación del *Buffer* a pH 7.4**

El *buffer* fue preparado como se encuentra descrito por la USP N40, se pesaron 27,22g  $K_2HPO_4$  llevando a un volumen final de 1000 mL, la solución se ajustó a un pH de 7,4 utilizando NaOH 1N.

### **III.4.7 Preparación de la solución madre**

La solución madre fue preparada a una concentración de 0,5 mg/mL: se pesaron 50 mg de amoxicilina, se disolvieron en 20 mL de metanol y se llevó a un volumen final de 100 mL con agua destilada.

## **III.5 Estudio del perfil de liberación *In Vitro***

El perfil de liberación de amoxicilina en las formulaciones se evaluó utilizando un equipo automatizado adaptado a celdas de Franz, con un volumen aproximado de 7mL, se utilizó una membrana de acetado de celulosa 0.45 $\mu$ m. El medio receptor utilizado fue el *buffer* fosfato monobásico a 0.01 M a pH 7.4. Se pesó 500 mg de las muestras (CL-AMX y AMX libre) que fueron transferidas para la cámara donadora. El experimento fue realizado en un período de 72 horas a temperatura de 37 °C  $\pm$  2 y el medio receptor fue mantenido a agitación constante de 300 rpm. Las muestras fueron colectadas en los siguientes tiempos: 5', 15', 30', 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 32 h, 48 h y 72 h, cuantificadas por espectroscopia de ultravioleta (UV-Vis) a una longitud de onda de 254 nm.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### IV.1 Preparación del sistema cristales líquidos

Se conocen como cristales líquidos al estado de la materia existente entre la fase líquida y cristalina, son sistemas termodinámicamente estables y poseen orientación isotrópica (22). La Figura 17 muestra los resultados visuales de los cristales líquidos sin amoxicilina (CL) y con amoxicilina incorporada (CL-AMX).

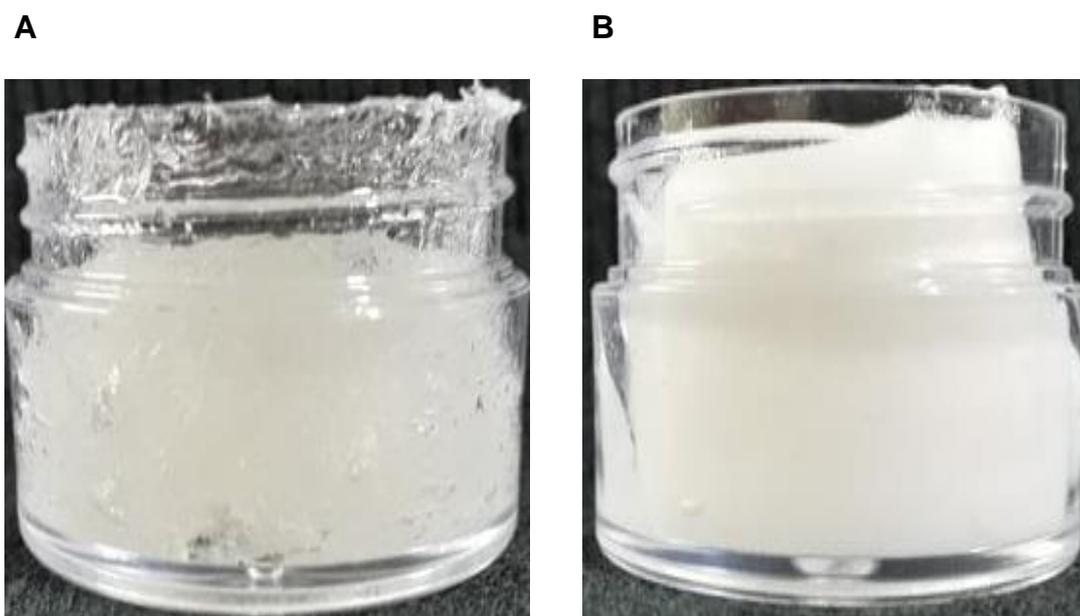


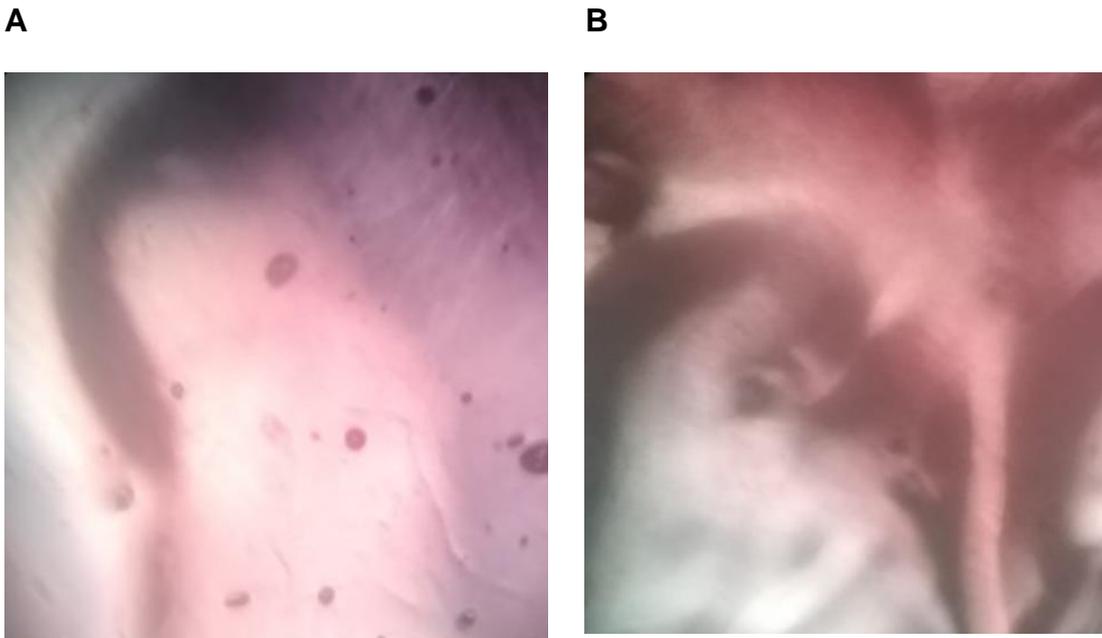
Figura 17. Resultados de la preparación de CL (A) y CL-AMX (B)

Fuentes: autores (2019)

Es posible observar un sistema homogéneo, transparente y viscoso semejante a un gel para los CL (Figura 17A), la adición de AMX llevó a la formación de un gel blanquecino (Figura 17B). Con lo expuesto, se sugiere que la AMX indujo a una ligera transición de fases, esta información puede ser confirmada por la microscopía de luz polarizada (ver sección IV.2). Souza C, et al (32) desarrollaron cristales líquidos para la evaluación de la actividad antimicrobiana de cloruro de cetilpiridinio (CPC) e hidrocloreuro de polihexametilenbiguanida (PHMB). Los resultados visuales indicaron la formación de un sistema viscoso y opaco con aspecto de gel. Los autores sugieren que los fármacos pueden inducir a una transición de fase.

## IV.2 Microscopía de luz polarizada

La microscopia de luz polarizada es un método que posee el objetivo de evaluar las propiedades ópticas de diferentes materiales mediante la birrefringencia (22). La Figura 18 muestra los resultados de la microscopía de luz polarizada de CL y CL-AMX.



**Figura 18. Resultado de la microscopía polarizada de cristales líquidos (CL) sin fármaco (A) y con fármaco (CL-AMX) (B)**

**Fuente: autores (2019)**

Se observa la formación de estrías para los CL (Figura 18A) y CL-AMX (Figura 18B), lo que puede indicar cristales líquidos de fase hexagonal. Los cristales líquidos de fase hexagonal son caracterizados por una alta viscosidad, baja fluidez, además, presentan formas cilíndricas u ovaladas (33). De acuerdo a lo observado se confirma la formación de cristales líquidos con fase hexagonal una vez que las muestras estaban viscosas.

Los CL muestran un campo oscuro más acentuado ante la presencia de pocas estrías comparado a CL-AMX, es posible que la incorporación del fármaco cambie la estructura interna de los cristales líquidos.

De acuerdo con la literatura el tween 80 en elevadas concentraciones puede interferir con la viscosidad de la formulación (33), por ser responsable de otorgar la característica principal del sistema y cumple con la función de mantener la tensión interfacial entre el agua y aceite.

### **IV.3 Evaluación del pH de los componentes de la fórmula**

Para una mejor explicación de la caracterización de las muestras, se ejecutó la evaluación de los pH de las materias primas. En la Tabla 1 se exhiben los valores de pH de los componentes de la fórmula.

**Tabla 1: Valores de pH de los componentes de la formulación**

<b>Componentes</b>	<b>pH</b>
Solución de Amoxicilina	5.56
Poloxamer 188 (Pluronic)	5.90
Monoleato polioxetileno de sorbitan (Tween80)	7.93
Ácido Oleico	2.60

**Fuente: Elaborado por los autores**

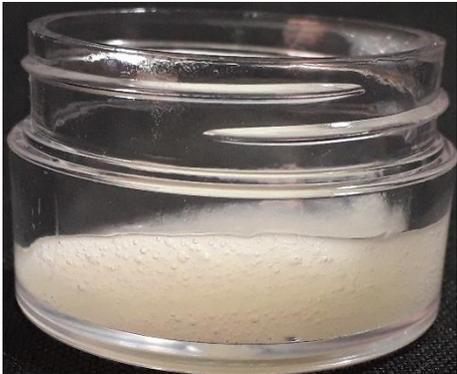
Los resultados muestran que la mayoría de los componentes de la formulación presentan una característica ácida a excepción del Tween 80 que tiene pH básico.

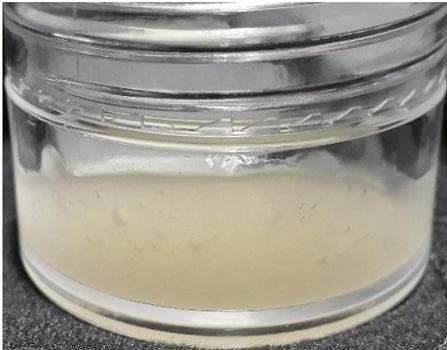
### **IV.4 Caracterización fisicoquímica de CL y CL-AMX**

La caracterización fisicoquímica es un parámetro importante que evalúa el comportamiento de la fase de una muestra en la que se ha incorporado el fármaco (22). Entre los parámetros que se estudian están: el pH y aspecto de los

cristales líquidos formulados. La Tabla 2 muestra los resultados de la caracterización de los cristales líquidos sin amoxicilina (CL) y con amoxicilina (CL-AMX).

**Tabla 2: Caracterización de CL y CL-AMX**

<b>Tiempo (meses)</b>	<b>Muestra</b>	<b>Aspecto</b>	<b>pH</b>	<b>FOTO</b>
0	CL	Textura Viscosa (gel), sistema homogéneo y transparente.	5	
0	CL-AMX	Textura viscosa (gel), sistema homogéneo y blanquecino.	5.20	
1	CL	Textura viscosa (gel), sistema homogéneo y transparente.	5.39	

1	CL-AMX	Textura viscosa (gel), sistema homogéneo, blanquecino y opalescente.	5.1	
2	CL	Textura viscosa (gel), sistema homogéneo y transparente.	5.40	
2	CL-AMX	Textura viscosa sistema homogéneo, blanquecino y aspecto opalescente.	5.21	

Fuentes: Elaborado por los autores

En la Tabla 2, se observa la caracterización de CL y CL-AMX, realizada durante dos meses. Ambos sistemas poseen un pH ácido. El comportamiento ácido de CL y CL-AMX puede ser debido a una interacción del ácido oleico (pH 2,60) con los tensoactivos (ver Tabla 1). La adición de amoxicilina disminuyó el pH comparado con CL vacíos en el primer y segundo mes, esto sugiere que la amoxicilina interacciona con el sistema.

De acuerdo con la literatura los cristales líquidos requieren de un período mínimo de 24 horas para la organización de la matriz (32). De acuerdo a lo informado, se consideró este período como tiempo 0 para la evaluación del aspecto visual de CL y CL-AMX. Se observa en la Tabla 2 un sistema homogéneo con una textura viscosa y transparente para el CL. Con la adición de AMX (CL-AMX) el sistema cambió el aspecto de transparente a blanquecino. El CL mantuvo el aspecto mientras que CL-AMX mostró un aspecto opalescente en el tiempo 1 y tiempo 2.

## **IV.5 Verificación del método analítico**

### **IV.5.1 Verificación**

La verificación es una acción que lleva a cabo con la misión de comprobar si los resultados obtenidos de un procedimiento analítico son precisos y exactos, dentro de las especificaciones y atributos de calidad para los fines previstos.

### **IV.5.2 Linealidad**

La linealidad de un procedimiento analítico el cual, representa los resultados proporcionales de la relación de los valores de una concentración frente a la absorbancia, mediante una curva de calibración. Según la Guía de Procedimientos Analíticos descritos en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano, por sus siglas en inglés ICH Q2 (R1) (2005), el rango general de aceptación equivale a un valor mayor o igual a 0.99, que indica la curva es lineal para la finalidad pretendida. La Figura 19 muestra los resultados obtenidos de la ecuación de la recta y  $R^2$  de la cuantificación de la amoxicilina.

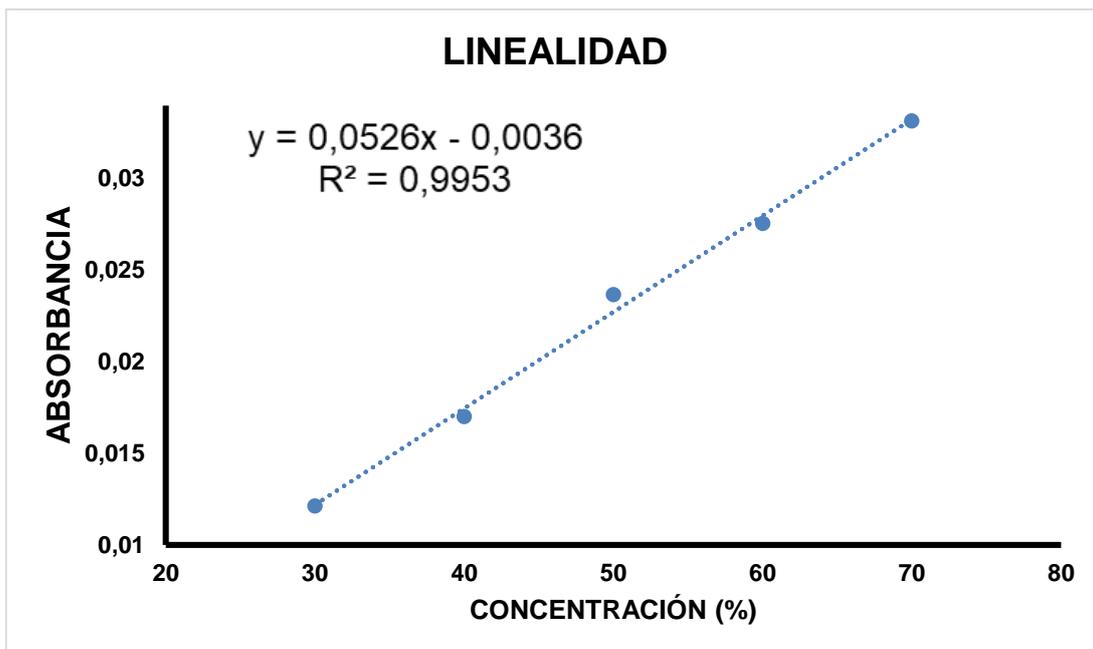


Figura 19. Resultados de Linealidad

Los resultados obtenidos reflejan la regresión lineal de la curva analítica, se observa el  $R^2$  de 0,9953 (Figura 19). Lo que indica que la curva es lineal para la finalidad pretendida. Resultados similares fueron encontrados por Sendanyoye, et al (34). Este autor realizó una validación para un método de HPLC acoplado a un detector UV para la cuantificación de amoxicilina, obteniendo un  $R^2$  de 0,9998.

#### IV.5.3 Límite de detección y Límite de cuantificación

Estos dos parámetros se analizaron aplicando la ecuación 1 y 2 como el propuesto por la ICH Q2 (R1) (2005) (Ver sección III.4.2 y III.4.3). Se realizó las lecturas del blanco (metanol/agua) para obtener el resultado de la desviación estándar para el límite de detección y cuantificación demostrado en la Tabla 3.

**Tabla 3: Resultados del límite de detección y cuantificación para amoxicilina**

<b>Límite de detección y cuantificación (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	
Límite de detección	Límite de cuantificación
2,9333	8,8888

**Fuente:** Elaborado por los autores

Los resultados mostraron valores de límite de detección 2,9333  $\mu\text{g/mL}$  y el límite de cuantificación de 8,8888  $\mu\text{g/mL}$  indicando que es posible detectar y cuantificar concentraciones mínimas de la amoxicilina, determina un alto nivel de confiabilidad en los resultados del procedimiento analítico.

#### **IV.5.4 Precisión**

La precisión es un parámetro que indica el grado de concordancia de los valores obtenidos entre sí. Para la evaluación de este método se aplicó la precisión intra-día llevada a cabo en un sólo día, realizada por el mismo analista, laboratorio y equipo, utilizando la concentración mínima (30%), concentración intermedia (50%) y la concentración máxima (70%). En la Tabla 4 se detalla la desviación estándar y el coeficiente de variación.

**Tabla 4: Resultados de la precisión**

<b>Determinación de la Precisión (Precisión Intra-day)</b>			
Concentración (%)	Abbs Promedio	Desviación estándar (DS) ( $\pm$ )	Coefficiente de variación (CV) (%)
30	0,0119	0,0002	1,6329
50	0,0145	0,0002	1,3806
70	0,0276	0,0003	1,2021

**Fuente: Elaborado por los autores**

Los resultados mostraron valores de coeficiente de variación (CV) menores de 2%. Este valor es estipulado por la ICH Q2 (R1) (2005) para indicar la precisión de un método analítico. Basado en los resultados obtenidos es posible indicar que los valores están de acuerdo con lo establecido según la ICH Q2 (R1), en este sentido, se sugiere que el método es preciso.

#### **IV.5.5 Reproducibilidad**

La reproducibilidad es una medida que muestra la capacidad de resistir a pequeñas variaciones que se pueden introducir durante la evaluación de procedimientos analíticos y mantener resultados precisos y veraces. La reproducibilidad se evaluó realizando el cambio de analista y los resultados están mostrados en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de la Reproducibilidad

Concentración: 50%	Promedio de absorbancias	Desviación estándar (DS) ( $\pm$ )	Coficiente de variación (CV) (%)
	0,0194	0,0002	0,7887
Analista 1	0,0210	0,0002	0,7262
	0,0221	0,0002	0,6922
	0,0236	0,0002	0,7782
Analista 2	0,0243	0,0002	0,8475
	0,0257	0,0002	0,8230

Fuente: Elaborado por los autores

Se observan valores de coeficiente de variación (CV) menores al 1% para ambos analistas, demuestran que los resultados están dentro del rango establecido por la ICH Q2 (R1), esto indica que el método es reproducible.

#### IV.6 Estudio del perfil de liberación *In Vitro*

La liberación es un proceso farmacocinético que consiste en el paso del fármaco desde su forma farmacéutica hasta su lugar de absorción (20). La prolongación es característica fundamental de los cristales líquidos y su función principal es controlar la velocidad de liberación de los fármacos, mejorar su solubilidad y ofrecer una liberación sostenida del mismo (20). La Figura 20 muestra los resultados del perfil de liberación de CL-AMX frente a la Amoxicilina libre.

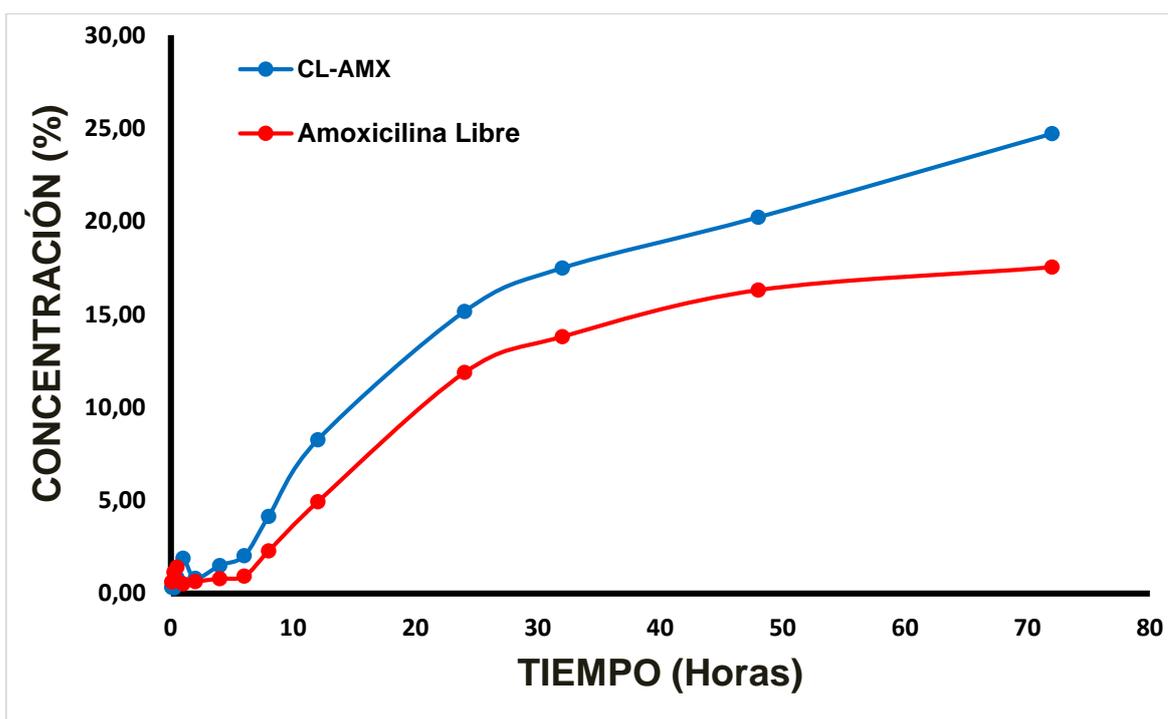


Figura 20. Resultados del perfil de liberación de CL-AMX y Amoxicilina libre

En el presente estudio se realizó una comparación de los perfiles de liberación entre CL-AMX y amoxicilina libre, los resultados obtenidos se encuentra en la Figura 20. Se observa que a partir de las 6 horas el fármaco es liberado lentamente y el perfil de liberación se mantiene durante todo el tiempo del estudio. Los CL-AMX (curva azul) presentó un perfil de liberación superior a la AMX libre (curva roja), siendo de 24% y 17% respectivamente pasado las 72 horas. Posiblemente, el tamaño reducido de la partícula aumentó el área de superficie con los cristales líquidos facilitando la liberación y absorción del fármaco.

Man, et al. (35), evaluaron la biodisponibilidad de miricitrina en sistemas de liberación prolongada. Los resultados mostraron un perfil de liberación superior para el fármaco cuando estaba encapsulado comparado con miricitrina libre. En este estudio, los autores sugieren que el tamaño reducido de las partículas puede mejorar la solubilidad y como consecuencia la biodisponibilidad debido al aumento del área de superficie.

En otro estudio realizado por Chaudary, et al. (36) evaluaron la biodisponibilidad *in vitro* de nabumetona en diferentes sistemas de liberación prolongada (SNEDDS) frente a una suspensión farmacéutica convencional (NBT). Los resultados mostraron un perfil de liberación de  $65,67 \pm 5,81\%$  para el fármaco incorporado a SNEDDS y  $48,53\%$  de fármaco libre. Todos los sistemas estudiados presentaron un perfil de liberación significativamente mayor que el producto convencional durante las 24 horas de estudio. Con lo presentado los autores discuten que el sistema presentó una alta liberación del fármaco debido al pequeño tamaño de las partículas, el cual aumenta el área de superficie de contacto.

En un estudio realizado por Chen, et al. (37), se desarrolla micelas de tribloques poliméricos (PLGA-PEG-PLGA) para incorporar el ácido ursólico (US597-micelas) y posteriormente evaluar el perfil de liberación *in vitro* y el farmacocinético *in vivo*. Los resultados indicaron que durante las 40 primeras horas las US597-micelas mantuvieron una liberación relativamente rápida, pasado este periodo, ocurrió una liberación lenta y prolongada por 100 horas. Chen, et al. observaron que la liberación ocurrió con 50% del ácido ursólico (US597), con lo presentado, ellos sugieren que los 50% restante están encapsulados e interaccionando con la matriz polimérica. El US597 libre mostró una liberación muy acelerada durante las 20 horas seguidas de un perfil estándar hasta las 60 horas. Con los resultados expuestos, estos autores plantean que el fármaco encapsulado fue mucho más eficaz que el convencional.

Según estudios realizados por Kazi, et al. (38), se desarrolla formulaciones lipídicas autoemulsificantes (SELFs) de 5 sistemas con risperidona (F4, F5, AF3, AF5 y AF6), en comparación con el fármaco libre y el producto convencional (RSD), cada sistema contiene una concentración de 4 mg del fármaco.

Los resultados obtenidos en medio básicos y ácidos confirman que al paso de los primeros 5 min el sistema empieza a ser liberado, las mismas alcanzan un 95% en ácido y un 100% en medio básico en un tiempo de 120 min, seguido del fármaco puro, alcanzó una liberación del 72% a los 120 min. Se establecieron

pruebas en ambos medios, debido al pH ácido del estómago y el intestino posee pH básico, es eficaz el sistema SELFs porque evita la degradación del fármaco. Con los siguientes resultados el sistema mantiene una liberación constante a partir de los 10 min hasta los 120 min, sugiriendo que el sistema es más eficaz que el fármaco convencional.

En otros estudios elaborados por Chaudary, et al. (39) estimaron la solubilidad y biodisponibilidad *in vitro* de la Efavirenz (EFA), mediante un sistema de entrega de droga automicroemulsionante (SMEDDS). Los resultados indican que la Efavirenz incorporada en sistemas automicroemulsionante muestra un aumento de liberación de  $98 \pm 1.23\%$  a partir de 10 min, en comparación con el fármaco puro en suspensión que sólo se liberó en  $\leq$  del 30% en 1h.

Una fase oleosa y una fase micelar son características que los cristales líquidos poseen cuando entran en contacto con los fluidos biológicos que atribuyen en la mejora de la solubilidad del fármaco y la biodisponibilidad. Estos sistemas también tienen la capacidad de mantener el perfil de liberación prolongada (39), es confirmado en la literatura expuesta anteriormente donde se expone otros ejemplos de sistemas con características similares a los cristales líquidos (CL). Como se observa en la figura 20, los cristales líquidos con amoxicilina (CL-AMX) alcanzan una liberación sostenida logrando liberar solo el 24% del fármaco en comparación con la amoxicilina libre (AMX libre) que liberó el 17%.

**Tabla 6: Resumen de resultados en la obtención de cristales líquidos con amoxicilina**

ENSAYOS	PARÁMETROS	RESULTADOS	DISCUSIÓN
<b>CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA</b>	pH	pH 5	Ácido
	Tiempo estabilidad	2 meses	Sistema estable
	Aspecto	Viscoso y opalescente	Característico para cristales líquidos
	Microscopía	Presencia de estrías	Fase hexagonal
<b>VERIFICACIÓN</b>	Linealidad $R^2 < 1$	$R^2 = 0,9953$	Cumple con los parámetros de ICH y USP N40
	Precisión Intra-día $CV < 2$	Min 30%= 1,6329	Cumple con los parámetros de ICH y USP N40
		Media 50%= 1,3806	Cumple con los parámetros de ICH y USP N40
		Max 70%= 1,2021	Cumple con los parámetros de ICH y USP N40
Reproducibilidad $CV < 1$	$CV = 0,7757$	Cumple con los parámetros de ICH y USP N40	
<b>PERFIL DE LIBERACIÓN</b>	Concentración	Sistema con fármaco: 24%	Mayor liberación
		Fármaco libre: 17%	Menor liberación

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **V.1 CONCLUSIONES**

1. El diagrama de fases diseñado a base de monooleato polioxietileno de sorbitan, poloxamer 188 y ácido oleico permitió la formulación de los cristales líquidos para la incorporación de la amoxicilina.

2. Las características fisicoquímicas como pH, aspecto y microscopía de los cristales líquidos con amoxicilina (CL-AMX) y sin amoxicilina (CL) sugieren la obtención de un sistema nanoestructurado eficaz para la liberación prolongada de amoxicilina.

3. El método analítico fue verificado para la cuantificación de amoxicilina en cristales líquidos resultó ser lineal, preciso y reproducible, por lo que su uso garantiza la confiabilidad de los resultados.

4. Los cristales líquidos obtenidos son capaces de prolongar la liberación de amoxicilina lo que pudiera mejorar la biodisponibilidad y disminuir el riesgo de resistencia bacteriana.

## **V.2 RECOMENDACIONES**

Evaluar la sensibilidad in vitro de microorganismos frente a los cristales líquidos desarrollados para determinar la eficacia de los mismos.

Realizar estudios farmacocinéticos pre-clínicos que permitan evaluar el perfil de liberación prolongada y la toxicidad de las formulaciones.

Desarrollar una forma farmacéutica oral que contenga cristales líquidos como transportadores de amoxicilina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 OMS [Internet]. México. Enríquez: Resistencia a los antibióticos; 2018 [citado el 11 January 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- 2 Del Arco. Antibióticos: situación actual. Elsevier 2014; 28(5): 29-33.
- 3 Manage PM & Linyanage GY. Antibiotics induced antibacterial resistance. Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology. 2019; 18: 429-448
- 4 World Health Organization [Internet]. Geneva. Global action plan on antimicrobial resistance; 2015 [citado 4 de Ago 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
- 5 Penesyan A, Gillings M, Paulsen I. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities. Molecules. 2015; 20(40): 5286-5298
- 6 Blair J, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology. 2015; 13: 42-51
- 7 Reinoso J, Torres S. Prevalencia de automedicación en los estudiantes de la Universidad de Cuenca. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. 2017; 35(1): 48-53
- 8 Sharma V, Johnson N, Cizmas L, McDonald TJ, Hyunook K. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. Chemosphere. 2016; 150: 702-714
- 9 Ventlola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Pharmacy and Therapeutics. 2015; 40(4): 277-283
- 10 Lopes D, Nunes C, Martins MC, Sarmiento B, Reis S. Erradicación de *Helicobacter pylori*: pasado, presente y futuro. Journal of Controlled Release. 2014; 189: 169-186

- 11 Jensen AB, Haubek D, Claesson R, Johansson A, Nørskov-Lauritsen N. Comprehensive antimicrobial susceptibility testing of a large collection of clinical strains of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* does not identify resistance to amoxicillin. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019; doi: 10.1111/jcpe.13148
- 12 Thambavita D, Galappatthy P, Mannapperuma U, Jayakody RL, Cristofolletti R, Abrahamsson B, Groot DW, Langguth P, Mehta M, Parr A, Polli JE, Shah VP, Dressman J. Biowaiver Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017; 106(10): 2930-2945
- 13 Sabry SM, Abdel-Haya MH, Belala TS, Mahgoub AA. Development and validation of HPLC-DAD method for the simultaneous determination of amoxicillin, metronidazole and rabeprazole sodium. Application to spiked simulated intestinal fluid samples. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2015; 73(5): 351-360
- 14 Uddin MN, Das S, Khan SH, Shill SK, Bhuiyan HR, Rezaul K. Simultaneous determination of amoxicillin and chloramphenicol and their drug interaction study by the validated UPLC method. *Journal of Taibah University for Science*. 2016; 10(5): 755-765
- 15 Hassouna ME, Mohamed MA. Development and validation of RP-HPLC method for determination of amoxicillin residues and application to NICOMAC coating machine. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*. 2018; 7(5): 586-594
- 16 Sales MB, De Nucci G, Lemos FN, De Albuquerque RF, Pontes AV, Vagnaldo F, Antunes NJ, Mendes GD, Fernandes do Nascimento D, De Moraes MO, Amaral ME. Impacto of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. *Obesity Surgery*. 2019; 29(3): 917-927
- 17 Kostromskikh AA, Pirogov AV, Sokolova LS, Shpigun OA. Sample Stacking and On-Line Derivatization for the Analysis of Ampicillin and Amoxicillin by Microemulsion Electrokinetic Chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2015; 38(6): 670-676

18 Díaz GL, Ferrín DG. Efecto de la relación entre tensoactivo y cotensoactivo elaborando diagrama de fases para la formación de cristales líquidos (lc) que contienen gemfibrozilo [Tesis de grado]. Guayaquil (EC): Universidad Estatal de Guayaquil; 2018

19 Chen CH, Wnag Y, Nakatsuji T, Liu YT, Zouboulis C, Gallo R, Zhang L, Hsieh MF, Huang CM. An innate bactericidal oleic acid effective against skin infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a therapy concordant with evolutionary medicine. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2011; 21(4): 391-399

20 Peña V. Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Aplicaciones biomédicas [Tesis de Grado]. Madrid (ES). Universidad Complutense de Madrid (2016).

21 Mitov M. Liquid-Crystal Science from 1888 to 1922: Building a Revolution. *ChemPhysChem*. 2014; 15(7): 1245-1250

22 Rajabalaya R, Musa MN, Kifli N, David SR. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *Drug Desing, Development and Therapy*. 2017; 11: 393-406

23 Ayman A, H.A. A, Mohamed H. Impact of fluorine orientatio on the optical properties of difluorophenylazophenyl benzoaes liquid crystal. *Materials Chemistry and Physics*. 2018; 216: 316-324

24 Crespín K, Medina C. Obtención de Cristales Líquidos a base de ácido oleico y tween 20/80 para la incorporación de gemfibrozilo [Tesis de Grado]. Ecuador. UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS (2019).

25 Suanzes L, Martínez J, Jakub H, Kula P. Cristales Líquidos. Síntesis de un nuevo cristal líquido basado en cianotolanos lateralmente sustituidos. [Tesis de Grado]. Madrid (2018).

26 Liang X, Chen Y, Wu L, Maharjan A, Regmi B, Zhang J, Gui S. In situ hexagonal liquid crystal for intra-articular delivery of sinomenine hydrochloride. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 117(2):108993.

- 27 Qian S, Xiao J, Fan Y, Zi X, Shuang Y. Cubic and hexagonal liquid crystal as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide. Taylor&Francis, 2019; 26(1): 490-498.
- 28 Querobino M, Faria C, Vigato A, Silva M, Machado I, Costa F, Araujo D, Silva C. Physicochemical data of Oleic Acid-Poloxamer Organogel for intravaginal Voriconazole delivery. Natural and Humanities Sciences Center (CCNH). 2019; 22(1): 22-30
- 29 Volkova T, Kumeev R, Kochkina N, Terekhova I Impact of Pluronics of different structure on pharmacologically relevant properties of sulfasalazine and methotrexate. Journal of Molecular Líquidos 2019; 289(11):1076
- 30 Lopes D, Pinto R, Costa S, Santos T, Sarmiento B, Nunes C, Reis S. Delivering amoxicillin at the infection site- a rational design through lipid nanoparticles. International Journal of Nanomedicine. 2019; 14: 2781-2795
- 31 Kalita S, Kandimalla R, Sharma KK, Kataki AC, Deka M, Kotoky J. Amoxicillin functionalized gold nanoparticles revert MRSA resistance. Materials Science and Engineering. 2016; 61: 720-727
- 32 Souza C, Watanabe E, Aires CP, Lara MG. Effect of Liquid Crystalline Systems Containing Antimicrobial Compounds on Infectious Skin Bacteria. AAPS PharmSciTech. 2017; 18(6): 2110-2119.
- 33 Oyafuso MH, Carvalho FC, Takeshita TM, Ribeiro AL, Araújo DR, Merino V, Gremiao MP, Chorilli M. Development and In Vitro Evaluation of Lyotropic Crystals for the Controlled Release of Dexamethasone. Polymers. 2017; 9(8): 330
- 34 Sendanyoye M, Uwambajineza T, Ineza I, Nahimana J. Validation of HPLC-UV method for determination of amoxicillin Trihydrate in capsule. Annals of Advances in Chemistry. 2018; 2: 055-072
- 35 Man N, Wang Q, Li H, Adu-Frimpong M, Sun C, Zhang K, Yang Q, Wei Q, Ji, H, Toreniyazov E, Yu J, Xu X. Improved oral bioavailability of myricitrin by liquid self-microemulsifying drug delivery systems. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2019; 52:597-606

- 36 Chaudhary S, Aquil M, Sultana Y, Kalam M. Self-nanoemulsifying drug delivery system of nabumetone improved its oral bioavailability and anti-inflammatory effects in rat model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019; 51:736-745
- 37 Chen X, Chen J, Li B, Yang X, Zeng R, Liu Y, Li T, Ho R, Shao J. PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles as oral drug delivery system: *in vitro* release and *in vivo* pharmacokinetics assessment. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2017; 490: 542-552
- 38 Kazi M, Qarni H, Alanazi F. Development of oral self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved *in vitro* dissolution and digestion. *European Journal of Pharmaceutics and iopharmaceutics*. 2017; 2: 118-220
- 39 Chaudhari K, Krishnacharga G, Akamanchi. Novel bicephalous heterolipid based self-micoemulsifying drug delivery system for solubility and bioavailability enhancement of efavirenz. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019; 19: 65-80.
- 40 ICH. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2005
- 41 USP N40. Monografías oficiales Generales de USP N40: Amoxicilina. 2018; 2: 2422
- 42 USP N40. Validación de Procedimientos Farmacopéicos. 2018; 1225 (1): 1581-1587
- 43 ChemSpider [Internet]. Chemical Structure of amoxicillin; 2018 [citado 31 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.31006.html?rid=e7ba84ac-8aef-42ee-a693-14a347324655>
- 44 PubChem [Internet]. USA. Chemical Structure of Polyoxyethylene sorbitan monooleate. 2018 [citado 31 Jul 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281955>
- 45 Sahoo NK, Sahu M, Algarsamy V, Sviridya B, Sahoo CK. Validation of Assay Indicating Method Development of Amoxicillin in Bulk and One of its Marketed

Dosage Form by RP-HPLC. *Annals of Chromatography and Separation Techniques*. 2016; 2(1):1014

46 Scilogs [Internet]. Barcelona. Turismo y resistencia a los antibióticos bacteriana: 2015 [citado 13 Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/blogs/medicina-ybiologia/43/posts/turismo-y-resistencia-a-los-antibiticos-13475> 47

47 The Federal Council [Internet]. Suiza. Por qué surge la resistencia a los antibióticos: 2017 [citado 13 Agosto 2019]. Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-entstehen-antibiotikaresistenzen---.html>

## Glosario

**Betalactámicos:** Es cualquier agente antibiótico derivado de las penicilinas que contenga en su estructura molecular un anillo  $\beta$ - lactámico.

**Cefalosporinas:** Son antibióticos betalactámicos derivados de la cefalosporina C.

**Quinolonas:** Son agentes sintéticos quimioterapéuticos con actividad antimicrobiana.

**Mucopéptidos:** Es un polímero que forma la pared celular de las células procariotas.

**Microemulsiones:** Son soluciones coloidales que resultan de la combinación de líquidos no miscibles.

**Nanopartículas lipídicas sólidas:** Son sistemas transportadores de fármacos formulados a base de lípidos sólidos y no con polímeros.

**Cristales líquidos:** Son sistemas matriciales transportadores de fármacos, termodinámicamente estables que contribuyen en la mejora de la biodisponibilidad de los fármacos y suministra una liberación sostenida.

**Amoxicilina:** Fármaco inhibidor de la síntesis de las enzimas en la pared celular bacteriana.

**Perfil de liberación:** Es un método *in vitro* que se realiza para evaluar y comparar el comportamiento cinético de los medicamentos genéricos frente a una nueva patente.

**Validación de métodos analíticos:** Se define como la evidencia documentada en el que un procedimiento analítico conducirá resultados con un grado de confiabilidad, seguridad, preciso y exacto.

**Anfifílico:** Se denomina de esta manera a aquellas moléculas que tiene características tanto hidrofílicas como lipofílicas.

**Mesofase:** Es el estado de la materia entre líquido y sólido.

**Liotrópicos:** Son cristales líquidos que tienen características anfifílicas, que dependen de un solvente orgánico para su estructuración.

**Isotrópico:** Son sustancias con propiedades ópticas idénticas que cuando se observan van en una misma orientación.

**Antibiótico:** son medicamentos potentes que combaten las infecciones bacterianas.

**Biodisponibilidad:** es un concepto farmacocinético que alude a la fracción y la velocidad a la cual la dosis administrada de un fármaco alcanza su diana terapéutica.

**Posología:** es la determinación de las dosis en que deben administrarse los medicamentos

**Infecciones susceptibles:** es el proceso por el cual ingresan gérmenes a una parte susceptible del cuerpo y se multiplican, provocando una enfermedad

**Helicoidal:** estructura en forma de hélice.

**Biocompatibles:** se caracterizan por tener la propiedad de no degradar o destruir el ambiente con el cual hacen coexistencia

**Interacción electrostática:** es la fuerza eléctrica es la responsable de la atracción o repulsión entre objetos con carga eléctrica.

**Termodinámicamente estable:** ocurre cuando un sistema está en su estado de menor energía o equilibrio químico con su entorno.

**Orientación isotrópica:** es la propiedad general de la materia según la cual cualidades como elasticidad, temperatura, conductividad

**Birrefringencia:** conocida como doble refracción. Es una propiedad óptica de ciertos cuerpos,

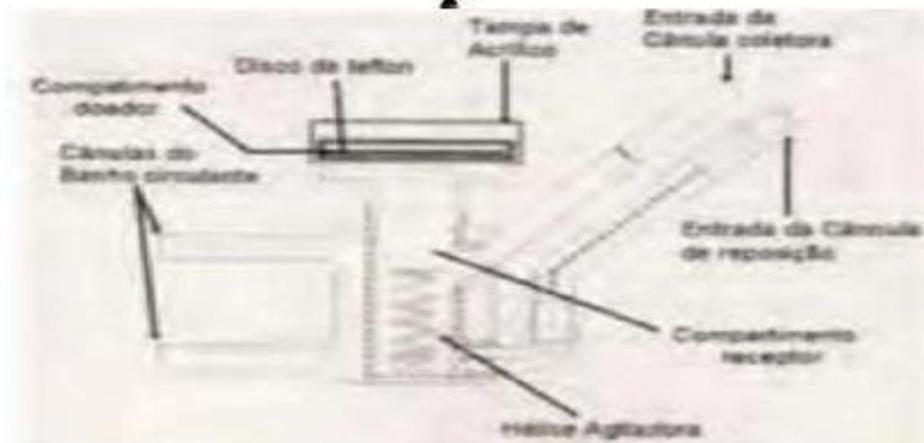
**Efavirenz:** es un fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos

**Micelas:** son un conjunto de moléculas que constituye una de las fases de los coloides.

**Ácido ursólico:** es un compuesto triterpénico pentacíclico, es decir, de 30 carbonos que está conformado por 5 anillos.

## ANEXOS

Anexos 1. Equipo Permeador marca Hanson Corporation utilizado para el estudio de liberación *in vitro*



Anexos 2. Microscopía de Luz Polarizada utilizado para la caracterización de los cristales líquidos.



### Anexos 3. Espectrofotómetro UV-VIS



### Anexos 4. Preparación de los cristales líquidos



### Anexos 5. Preparación de solución madre



### Anexos 6. Medición de pH de los componentes de la formulación

