

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

TÍTULO:

“DESARROLLO DE FILAMENTOS POLIMÉRICOS CON FÁRMACO MEDIANTE EXTRUSIÓN EN CALIENTE Y SU CARACTERIZACIÓN PARA SU APLICACIÓN EN LA ELABORACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS POR IMPRESIÓN 3D”

PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Alumna: Yetsi Natalie Aguilar Vega

Matrícula: 2192029228

Asesoras:  Dra. Luz María Melgoza Contreras

Dra. Verónica Rodríguez Guerrero 

Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacotecnia edificio N (UIDIS)

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

Fecha de inicio y terminación:

27 febrero de 2023 a 27 de agosto 2023

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS.....	5
Específicos.....	5
MARCO TEÓRICO	6
Enfermedades no transmisibles.....	6
Hipertensión Arterial	8
Losartán Potásico	10
Impresión 3D.....	12
Técnicas de impresión 3D	13
Polímeros comunes en la impresión en 3D	18
Soluplus®	19
METHOCEL™ K4M Hidroxipropil Methilcelulosa (HPMC)	20
Caracterización de filamentos	21
MATERIALES Y MÉTODOS	23
Caracterización física química y mecánica.....	25
Medición de diámetro.	25
Validación de Métodos Analíticos.....	25
RESULTADOS Y DISCUSIONES	33
Calorimetría Diferencial de Barrido (por sus siglas en inglés DSC)	34
Validación de Métodos Analíticos.....	38
CONCLUSIONES.....	42
REFERENCIAS	43
ANEXOS.....	47

INTRODUCCIÓN

La impresión tridimensional (3D) o también conocida como fabricación aditiva, es una de las tecnologías disponibles desde finales de la década de 1980 y una de las más innovadoras en varias áreas como en ingeniería, alimentaria, medicina, entre otras. En el área de salud ha tenido rápidos avances y aplicaciones gracias a sus materiales biocompatibles, ya que se pueden realizar impresiones de prótesis, dispositivos médicos, implantes y medicamentos. (Park *et al.*, 2019)

Debido a sus muchas ventajas sobre otras tecnologías convencionales, incluida la personalización, adaptación de medicamentos con dosis ajustadas, alta exactitud y precisión, las tecnologías 3D han ganado una gran atención en los últimos años en el área farmacéutica. Por ejemplo para enfermedades como la hipertensión cuyos tratamientos se basan en polimedicación y de acuerdo a la “NOM-037-SSA2-2012”, brindan la posibilidad de combinar diferentes principios activos que requiera un paciente, ayudando con esto a resolver la adherencia al tratamiento, uno de los mayores problemas en los tratamientos crónicos de pacientes polimedcados; también son deseables para evitar efectos adversos innecesarios, corregir el régimen de dosificación y lograr perfiles de liberación personalizados. Por lo que el objetivo del presente trabajo fue el desarrollar filamentos poliméricos con Losartán Potásico por la técnica de extrusión por fusión en caliente, y su caracterización para su posible uso en el proceso de impresión 3D de tabletas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) actualmente son consideradas de gran interés para la salud pública, debido a que, son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo, generando un impacto social y económico.

Las ENT, como la hipertensión arterial sistémica, es considerada como uno de los principales factores para el desencadenamiento de otras afecciones como las enfermedades cardiovasculares, diabetes, entre otras. El término hipertensión indica la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias y cuyo tratamiento suele ser uno de los más estrictos debido al desarrollo de una polifarmacia, es decir, el consumo de más de tres medicamentos a su vez. Uno de los principales problemas que surgen en estos tratamientos crónicos, es la adherencia y seguimiento del tratamiento por parte del paciente, por factores de desabasto de medicamentos, economía e incluso la omisión de la medicación correcta por un descuido.

Por lo cual, en los últimos años se ha generado el interés por utilizar la impresión 3D en el tratamiento farmacológico de las ENT, debido a su posibilidad de combinar los diferentes principios activos en un solo comprimido, además de personalizar la dosificación, forma, color y tamaño, de acuerdo con las necesidades y aceptabilidad del paciente según su patología, edad, sexo y comorbilidades.

OBJETIVOS

General

Obtener filamentos poliméricos con fármaco por la técnica de extrusión por fusión en caliente, y su caracterización para su posible uso en el proceso de impresión 3D de tabletas.

Específicos

- Elaborar diferentes mezclas de polímero con fármaco en distintas proporciones
- Desarrollar los filamentos con las mezclas previamente realizadas usando el extrusor Filabot EX2, detectando los puntos críticos como lo son: tiempo, velocidad y temperatura, durante todo el proceso.
- Caracterizar de manera física y mecánica los filamentos obtenidos mediante su uniformidad de diámetro, resistencia y elasticidad.
- Realizar la cuantificación de fármaco incorporado al filamento para determinar la estabilidad mediante la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

MARCO TEÓRICO

Enfermedades no transmisibles.

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS, s.f.), las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) se refiere a un conjunto de enfermedades que no son causadas por alguna infección aguda, sino se genera como resultado de consecuencias para la salud a largo plazo y con frecuencia crean una necesidad de tratamiento a largo plazo. Algunas de las condiciones que se incluyen son; cánceres, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas, entre otras.

Aunque existen historiales genéticos, también las ENT se relacionan con otros comportamientos sociales como cambios económicos, cambios en estilos de vida, educación, pobreza y algunos aspectos cotidianos de una población. A esos aspectos se les puede atribuir algunos factores de riesgo (FR) que las preceden ya que estos actúan durante periodos prolongados, provocando daños irreparables; tales como dietas ricas en grasas, sedentarismo, hábito de fumar, consumo nocivo de alcohol y abuso de sustancias. Muchas otras condiciones importantes son lesiones (caídas, golpes, quemaduras, etc.) y trastornos de salud mental. (Jadue, 1999; Ramos *et al.*, 2014)

La OPS promueve actividades de cooperación dirigidas a la prevención y control de las ENT y a su vez los FR para determinar sensibilización a esfuerzos estratégicos de colaboración multisectoriales y de múltiples partes interesadas para promover y proteger la salud a través de políticas públicas programas y servicios. Así esperando reducir los riesgos de las enfermedades y contribuir a un mejor bienestar físico, mental y social en la población. (OPS, s.f.)

Asimismo, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en la segunda reunión de Alto Nivel en 2014, abordaron temas respecto a las cuatro principales ENT (cánceres, enfermedades

cardiovasculares, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas), y desde entonces se han monitoreado y desarrollado intervenciones para un desarrollo sostenible. Conforme fueron avanzando los años, en 2017 la OPS desarrollo una tabla de resultados (scorecard) (Figura 1) para los países de la Región de las Américas con la finalidad de proveer información sobre el estatus de algún progreso de dichas enfermedades y sus factores de riesgo. (OPS, 2017)

Factor de riesgo	En todo el mundo			En las Américas			Lugar que ocupan las Américas entre las regiones de la OMS
	Ambos sexos	Mujeres	Hombres	Ambos sexos	Mujeres	Hombres	
Actividad física insuficiente	23,3 [16,6-34,5]	26,8 [18,5-38,9]	19,8 [13,4-32,1]	32,4 [22,7-48,1]	37,8 [26,3-54,3]	26,7 [17,4-44,3]	1
Sobrepeso y obesidad (IMC \geq 25 kg m ²)	36,6 [35,3-37,8]	37,3 [35,6-39,1]	35,9 [34,1-37,8]	59,0 [57,1-60,9]	57,8 [55,2-60,4]	60,3 [57,7-63,0]	1
Obesidad (IMC \geq 30 kg m ²)	11,5 [10,8-12,1]	13,7 [12,7-14,7]	9,3 [8,5-10,2]	24,6 [23-26,2]	27,4 [25,2-29,8]	21,7 [19,5-23,9]	1
Alcohol (episodios de consumo excesivo)	7,8 [6,8-8,8]	3,6 [2,9-4,3]	11,9 [10,6-13,1]	14,0 [12,6-15,4]	7,2 [6,0-8,3]	21,0 [19,3-22,7]	2
Colesterol total elevado	9,8 [8,6-11,2]	10,9 [8,9-13,1]	8,6 [7,3-10,1]	12,6 [10,1-15,4]	13,7 [10,0-18,1]	11,2 [8,6-14,4]	2
Glucemia en ayunas elevada	8,3 [7,3-9,4]	7,9 [6,7-9,4]	8,7 [7,2-10,4]	8,1 [6,7-9,4]	7,6 [5,9-9,6]	8,5 [6,5-29,9]	3
Tabaco (tabaquismo)	22,1 [17,5-27,1]	7,3 [5,7-9,0]	36,9 [29,4-45,2]	19,0 [14,9-23,5]	14,2 [11,3-17,4]	24,1 [18,8-17,4]	4
Hipertensión	23,2 [21,4-24,8]	21,4 [19,3-23,5]	25,0 [22,6-27,4]	19,3 [17,4-21,3]	16,8 [14,3-19,4]	22,0 [18,9-25,2]	6

Figura 1. Prevalencia estimada (porcentaje e intervalo de confianza de 95%) de algunos factores de riesgo de ENT, en todo el mundo. (OPS, 2017)

Donde se observa que las poblaciones de las Américas se caracterizan por tener el sexto lugar de prevalencia, más alto de Hipertensión, con un 19.3 % (frente a un promedio mundial de 23.2 %), de todas las naciones del mundo, México es el país con la prevalencia más alta de individuos con sobrepeso, hipertensión y diabetes.

Las ENT son las principales causas de consultas ambulatorias, prescripciones médicas, pruebas diagnósticas, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y asistencia social. Esto se cumple, por ejemplo, en el caso de la hipertensión arterial y de los trastornos cardiovasculares (cerca de 1 de cada 4 personas); en la diabetes mellitus y sus trastornos concomitantes (1 de cada 10 personas).

Los datos acerca de la prevalencia de ENT también indican que las tasas de hipertensión, diabetes y cáncer de próstata en el Caribe son de las más altas del continente americano. (ONU, 2022)

Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica y es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, aunque no se conocen las causas específicas que la provocan, se relacionan una serie de factores que se presentan en la mayoría de personas que la padecen, tales como: dieta con alto contenido de sal, grasa o colesterol, además de las condiciones crónicas (problemas renales y hormonales, diabetes mellitus y colesterol alto), antecedentes familiares de la enfermedad, falta de actividad física, vejez, sobrepeso, obesidad, color de la piel, algunos medicamentos anticonceptivos, estrés y consumo excesivo de tabaco o alcohol. (Berenguer, 2016)

La sangre impulsada por el corazón fluye por el sistema arterial sometida a una presión denominada presión arterial (PA), o tensión arterial. Según las recomendaciones de varios comités nacionales e internacionales, si la presión arterial sistólica (PAS) es igual o superior a 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica (PAD) lo es a 90, en dos o más tomas dentro de la misma visita y en tres visitas en días ulteriores, se aceptaría el diagnóstico de hipertensión o también conocida como presión alta. (Berenguer, 2016)

En México un tercio de la población padece hipertensión arterial. En 2015, el Consejo Nacional de Población (CONAPO) estimó una población de 121 millones de habitantes, donde el 31% tendrán una prevalencia de hipertensión. Cada año se evalúan 450,000 casos nuevos, sin embargo, es una cifra estimada que puede duplicarse con el paso del tiempo considerando que en 47.3% de las personas con hipertensión desconocen que padecen esta enfermedad. (Rosas, 2020)

Baglietto (2020), menciona sobre un estudio prospectivo de la hipertensión arterial en las regiones del sur de la Ciudad de México, donde se realizaron 274 encuestas a personas de todas las edades, con diferentes estratos socioeconómicos. El 56% tenía el conocimiento de la enfermedad y se sabía que eran hipertensos, este grupo se encontraba en un rango de 60 a 75 años, en otro grupo de rango de edad de 45 a 60 años, el 80% si conocía la enfermedad y por último el grupo de 30 a 45 años, el 34% no se tomaba la presión constantemente.

Debido a la gran cantidad de información, varias asociaciones han dado sus recomendaciones para tener estrategias con base al tratamiento más adecuado a cada persona. Una de las primeras estrategias son las modificaciones en el estilo de vida: la alimentación, optimizar la salud cardiovascular, implementar una dieta rica en vegetales, frutas, baja en carbohidratos y proteínas, conocida como dieta DASH; la reducción de peso con actividad física ya que esto influye con la presión arterial, debido a que se incrementa por lo menos 3 mmHg por cada 10 kg de aumento de peso corporal. La actividad física y reducción de peso idónea debe de llevar un control profesional para disminuir riesgos. (Cruz, 2019)

Aunque se implementen dichas medidas preventivas y no se encuentre un resultado satisfactorio sobre la presión arterial, se deberá iniciar un tratamiento farmacológico. Las principales clases de fármacos que se utilizan son: inhibidores del sistema renina-angiotensina, antagonistas de canales de calcio y diuréticos tiazídicos. (Cruz, 2019)

- Dentro de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina se encuentran:

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), los cuales actúan con similitud en la disminución de albuminuria y mejoría de la función ventricular.

Algunos ejemplos son:

IECA, Lisinopril, captopril, enalapril, perindopril, entre otros.

ARA II, Telmisartán, Irbesartán, Valsartán, telmisartán, losartán (con el cual se trabajó en la presente investigación. (Gopar *et al.*, 2021)

- Antagonistas de canales de calcio (CaA): Su mecanismo de acción se centra en un bloqueo de los canales dependientes de voltaje en los cardiomiocitos y el musculo liso vascular, disminuyendo la tensión arterial por vasodilatación arterial periférica, ejemplo de ellos son, amlodipino, nifedipino, felodipino, verapamilo, nicardipino, etc. (Gopar *et al.*, 2021)
- Diuréticos tiazídicos Este grupo bloquea el cotransportador de NaCl en un túbulo contoneado distal. Son muy utilizados debidos a su sinergia con el resto de otros grupos farmacológicos para el tratamiento de hipertensión, como, por ejemplo, clortalidona, indapamida, hidroclorotiazida, metolazona, clorotiazida, etc. (Gopar *et al.*, 2021)

Losartán Potásico

El losartán potásico es un antagonista no peptídico de receptores de angiotensina II, consiste en un polvo cristalino blanco o casi blanco, higroscópico y presenta polimorfismo, inodoro, sabor amargo, un punto de fusión 184°C. Es fácilmente soluble en agua y en metanol; ligeramente soluble en acetonitrilo. (FEUM, 2012)

La figura 2 muestra la estructura molecular del losartán con nombre IUPAC 5-(4'-[[2-Butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il]metil]bifenil-2-il)tetrazol-1-uro de potasio, fórmula condensada $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, MM 461 g/mol y CAS 124750-99-8. (PubChem, 2023)

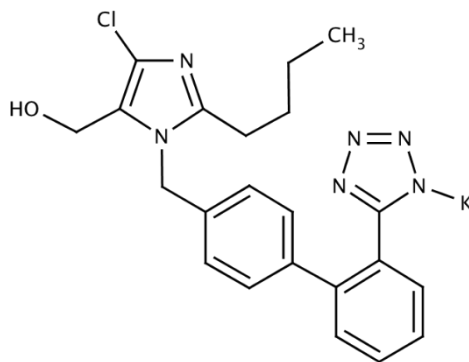


Figura 2. Estructura molecular de Losartán potásico

Indicaciones terapéuticas

Losartán potásico está indicado para el tratamiento de hipertensión en adultos y niños de 6 a 18 años, enfermedad renal en adultos con hipertensión y diabetes tipo II e insuficiencia cardiaca crónica en adultos. (Vademecum, 2022)

La dosis habitual recomendada para adultos es 50 mg/día; máximo 100 mg/día, hasta que el tratamiento obtenga una respuesta satisfactoria. En niños de 6-18 años se recomienda 25mg/día.

En casos de una sobredosis, el paciente debe contactar a un médico inmediatamente y recibir un tratamiento sintomático y de soporte para vaciar el estómago mediante inducción del vómito o lavado gástrico. (Vademecum, 2022)

Una administración personalizada de medicamentos podría evitar riesgos que afecten la salud y puede ser adaptada a las necesidades específicas de cada paciente; siendo una solución la impresión 3D de medicamentos ya que es una técnica con un enfoque sobre una dosificación precisa, tomando en cuenta características del consumidor como puede ser: edad, peso, sexo y estado de salud. Además, la impresión 3D facilita la combinación de múltiples fármacos en una sola dosis, lo que mejora la adherencia a un tratamiento y reduce los errores de medicación.

Impresión 3D

La impresión 3D es definida por la Organización Internacional de Normalización (ISO, 2015) como: “fabricación de objetos mediante la deposición de un material utilizando un cabezal de impresión, una boquilla u otra tecnología de impresión”. Las tecnologías innovadoras sobre la impresión 3D se han desarrollado en diferentes campos de la salud, y un claro ejemplo es en el sistema de administración de fármacos. (Mora, 2022)

Prada (2019), menciona que la impresión 3D es una técnica con un gran potencial en el sector farmacéutico. Con ella será posible, fabricar medicamentos personalizados, con la dosis exacta de fármaco, seleccionando los excipientes, geometría, forma farmacéutica y color más adecuados según las características y requerimientos del paciente.

La personalización de la medicina ha adquirido mucha relevancia en los últimos años ya que se abre a posibilidades de evitar ciertos efectos adversos y conseguir perfiles de liberación adaptados a cada individuo. En 2015 el primer medicamento impreso fue el Spritam[®], un antiepiléptico de rápida disgregación por vía oral, esto creó una ventaja biofarmacéutica, ya que, al producirse una disgregación rápida, la liberación y absorción del fármaco también se producían de manera más rápida. Este enfoque era lo conveniente para pacientes geriátricos y pediátricos, donde en bastantes casos la deglución supone un problema que compromete la adherencia a un tratamiento. (Trenfield *et al.*, 2018)

Entonces, para elaborar un objeto por impresión 3D, o en este caso un medicamento de interés, lo primero que se realiza es el diseño; para ello se emplea un software de diseño virtual de objetos, como puede ser AutoCAD, Onshape, SolidWorks, entre otros. Posteriormente el diseño obtenido se transfiere a la impresora en cuestión, la cual interpreta el archivo y está lista para la

impresión del producto. A pesar de que el fundamento de impresión en 3D es el mismo, cada técnica presenta diferencias tanto en la hora de incorporar el fármaco, como los excipientes. (Gross *et al.*, 2014)

Técnicas de impresión 3D

En la actualidad son diversas las tecnologías de impresión 3D en el campo farmacéutico, algunas de ellas son: impresión por inyección de tinta, impresión por láser y modelado por deposición fundida (FDM, por sus siglas en inglés) siendo este uno de los más empleados. Todas cuentan con variantes como, resolución, porosidad, perfiles de liberación, etc. haciéndolas unas más aptas que otras en la fabricación de materiales poliméricos, donde los fármacos se combinan en una matriz polimérica.

A continuación, se describen con brevedad las técnicas mencionadas anteriormente

Impresión por inyección de tinta

Este sistema tiene dos modalidades: la continua (Continuous Inkjet Printing, CIJ) y la inyección según demanda (Drop on Demand, DoD). El CIJ se basa en un flujo de tinta que se inyecta de manera incesante (Figura 3), este método es de gran interés industrial pero apenas es usado en la fabricación de medicamentos por que se requiere demasiada tinta. (Konta *et al.*, 2017)

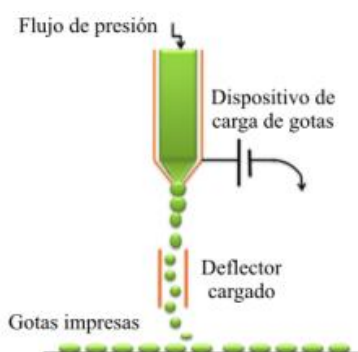


Figura 3. Sistema de Impresión por Inyección Continua. (Konta *et al.*, 2017)

En el DoD existen dos tipos de cabezales para llevar a cabo el proceso de impresión; el más común es el cabezal térmico (Figura 4), en el que la temperatura que se aplica a la tinta mediante una pequeña resistencia hace que se forme una burbuja de vapor que empuja la misma al salir del cabezal. (Konta *et al.*, 2017)

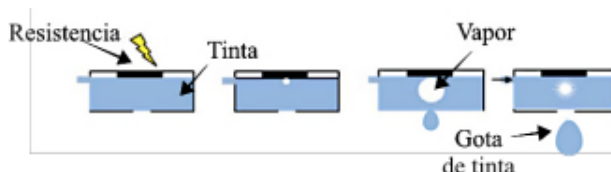


Figura 4. Esquema de funcionamiento del cabezal térmico. (Alomari *et al.*, 2015)

Por otro lado, se encuentra el cabezal tipo piezoeléctrico (Figura 5), que consiste en un dispositivo formado por un elemento cerámico que, ante el estímulo de voltaje, se deforma empujando la tinta hacia el orificio de salida. (Konta *et al.*, 2017).

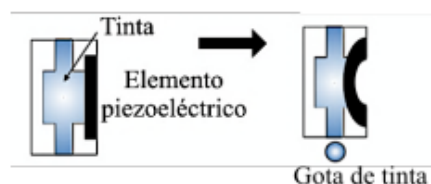


Figura 5. Esquema de funcionamiento del cabezal piezoeléctrico. (Alomari *et al.*, 2015)

Algunas de las ventajas que se presenta en esta técnica es la capacidad de tener un control de la velocidad de inyección, viscosidad y tamaño de gota de la tinta.

Entre las diferencias de los cabezales, donde el cabezal piezoeléctrico permite una mayor variedad de disolventes, mientras que el cabezal térmico se muestra reducidas las posibilidades de incorporar sustancias termolábiles. (Ju *et al.*, 2019)

Impresión por láser

Esta técnica se sustenta en la energía emitida por un láser de alta potencia con capacidad de producir cambios fisicoquímicos en las estructuras de ciertas sustancias. Según se utilice una

resina líquida o un polímero en forma de polvo, es cuando se hace alusión de impresión por láser, se encuentra la estereolitografía (SLA) o de sinterizado selectivo por láser (SLS). (Goole & Amighi, 2018)

La estereolitografía es un tipo de impresión basada en varios elementos: un tanque que contiene una resina fotocurable, una fuente de luz de alta energía (normalmente UV) en forma de láser y un sistema de control de la dirección de la luz que incide sobre la resina. (Konta *et al.*, 2017)

Existen distintas impresoras donde la plataforma va sumergiéndose (A) y las que funcionan a la inversa (B), (figura 6).

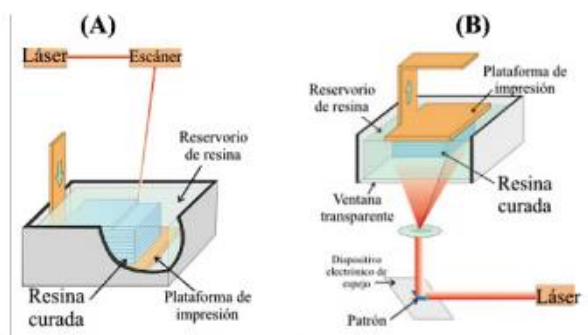


Figura 6. Impresoras basadas en Estereolitografía. (Gross *et al.*, 2014)

Modelado por deposición fundida (FDM)

Una de las técnicas más utilizadas de impresión 3D es el modelado por deposición fundida FDM (Fused Deposition Modeling) por sus múltiples ventajas, como su bajo costo respecto a otras técnicas de impresión, sencillez y versatilidad ya que posibilita trabajar con diversos polímeros, además permite controlar los perfiles de liberación de los fármacos y con esto se amplía el panorama para la elaboración de formas farmacéuticas. (Cañizal 2019; Maroni *et al.*, 2017)

Consiste en un proceso donde el material de partida debe contener el fármaco mezclado con el polímero termoplástico que formará al filamento de extrusión (enrollado), para posteriormente ser fundidos y extruidos a través de una boquilla a altas temperaturas sobre una base plana y capa por capa, (figura 7); el enfriamiento del material conlleva a la solidificación y permite que las capas se agrupen entre ellas, creando un objeto sólido 3D de acuerdo con el modelo digital proporcionado a la impresora previamente. (Cañizal 2019; Maroni *et al.*, 2017; Prada, 2019; Shi *et al.*, 2021)

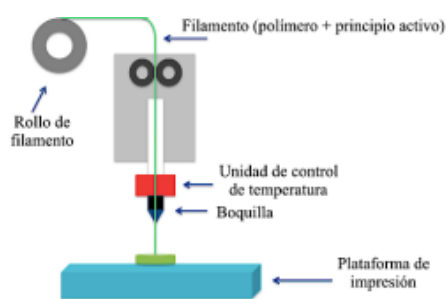


Figura 7. Modelación por Deposición Fundida (FDM) (Konta *et al.*, 2017)

Por otro lado, las limitaciones que se encuentran en esta técnica es trabajar con materiales termosensibles, y que las propiedades de fluidez, viscosidad y fusión no sean las adecuadas para este proceso y que la carga del fármaco debe ser previa a la impresión. (Cañizal, 2019; Maroni *et al.*, 2017)

Asimismo, el filamento que se necesita para la impresión debe de contar con características adecuadas, como, tener una buena resistencia y flexibilidad para un correcto procedimiento, dado que experimentará distintas fuerzas y temperaturas. (Maroni *et al.*, 2017)

Hasta el momento la cantidad de polímeros que han sido usados mediante la técnica de FDM es limitada y la cantidad de fármaco que estos pueden llevar rara vez supera el 30%. Es por ello el interés de combinar la técnica de extrusión por fusión en caliente (HME), con la cual se es capaz de desarrollar un número mayor de filamentos poliméricos con principio activo, es decir una cantidad mayor de materiales procesables por FDM y aumentar la capacidad de carga de fármacos en los filamentos, logrando con esto una fabricación bajo demanda de una dosis unitaria para los pacientes. (Cañizal, 2019; Prada 2019)

En la impresión 3D, los filamentos suelen estar compuestos principalmente por uno o varios polímeros, siendo de los más estudiados y utilizados Soluplus[®], Además de polímeros y fármacos, se suelen emplear otros aditivos como plastificantes y antioxidantes. (Mora, 2022; Cañizal, 2019)

Extrusión fusión en caliente (HME)

La HME es un proceso continuo que utiliza calor y presión para fundir materiales y producir filamentos de manera uniforme, alterando las propiedades físicas de los materiales. Los equipos de extrusión constan de un motor, un cilindro de extrusión, uno o dos tornillos giratorios, un calentador, y una matriz. Hay dos tipos de extrusoras de fusión en caliente: de un solo tornillo, que genera alta presión durante la fusión, y de dos tornillos (figura 8), principalmente utilizada para la mezcla de materiales. (Mora, 2022; Cañizal, 2019)

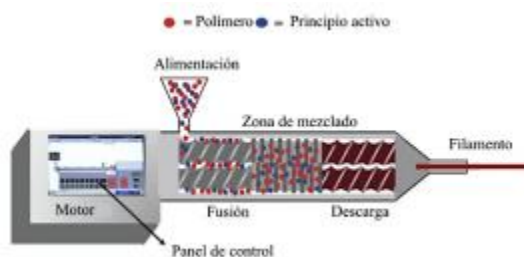


Figura 8. Extrusión por fusión caliente en extrusora de doble tornillo (Maroni *et al.*, 2017).

La HME es una técnica que permite fundir polímeros, fármacos y aditivos a temperatura adecuada para obtener una mezcla homogénea que se extruye en forma de filamento. Esto posibilita la preparación de filamentos con mayor carga de fármaco y la inclusión de plastificantes que permiten el procesamiento a temperaturas más bajas, reduciendo los riesgos de degradación térmica. (Mora, 2022; Prada, 2019)

La tecnología de HME ha ganado un gran interés significativo en los últimos años, se originó en la industria del plástico y el caucho en la década de 1970, y aunque esta técnica se ha utilizado en las industrias de plásticos y alimentos durante décadas, es relativamente nueva en la industria farmacéutica. La tecnología de extrusión por fusión en caliente muestra numerosos beneficios sobre los métodos tradicionales/clásicos, incluidos tiempos de procesamiento más cortos debido a procesos continuos y mayor eficiencia en la impresión 3D. (Cañizal, 2019; Hardung *et al.*, 2010)

Polímeros comunes en la impresión en 3D

La elección de polímeros y/o excipientes es un proceso muy importante al momento de realizar una preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas de dosificación, ya que sus propiedades físicas y químicas influyen en las del producto final. También es crucial tener clara la vía de administración a la que se va a destinar el medicamento. (Darji *et al.*, 2018).

Algunos de los polímeros más comunes son Soluplus[®], HPMC, PEG, PVP, PVA, entre otros. En el presente trabajo se hará énfasis en dos polímeros con los que se trabajaron y que se muestran a continuación

Soluplus®

Soluplus® es un copolímero de injerto compuesto de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y polivinilacetato, diseñado para soluciones sólidas mediante extrusión de fusión en caliente. Su estructura química anfifílica y lipofilicidad (figura. 9), significativamente mayor lo hacen ideal para solubilizar moléculas poco solubles. Funciona como polímero matriz y solubilizante, combinando propiedades de ambos. Soluplus® es capaz de solubilizar una variedad de fármacos con diferentes estructuras químicas y puede mejorar la biodisponibilidad en ciertos casos.

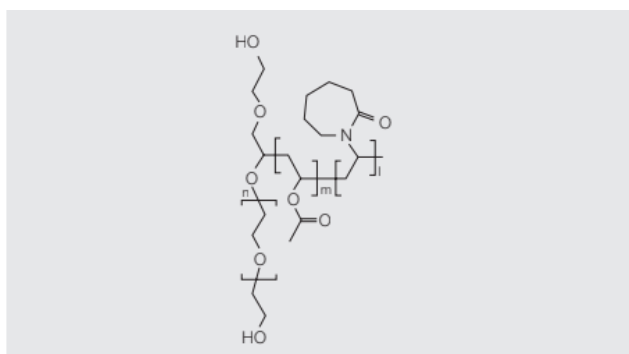


Figura. 9. Estructura molecular de Soluplus®

Es estable a temperaturas altas y puede utilizarse en un amplio rango de pH. En resumen, Soluplus® ofrece una solución efectiva para aumentar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles al combinar las ventajas de las soluciones sólidas y la solubilización. Contiene varias características fisicoquímicas que pueden verse resumidas en la tabla 1. (Pharma,2023; Hardung *et al.*, 2010)

Tabla 1. Características fisicoquímicas de Soluplus®

Características fisicoquímicas	
CAS number	402932-23-4
Forma	Polvo
Olor	Débilmente afrutado
Color	Blanco hasta amarillento claro
pH	3-5.5
Fotosensible	No
Solubilidad	Agua, acetona (>50%), metanol (>45%) y etanol (>25%)
Temperatura de transición vítrea	Aproximadamente 70°C
Punto de fusión	>220°C

METHOCEL™ K4M Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC)

METHOCEL™ K4M es un polímero de etilcelulosa compuesto de una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Funciona como espesante, generando una viscosidad de 4,000 cP, modificador de reología, aglutinante, lubricante y ayuda a la retención de agua. HPMC se utiliza generalmente en cerámica, soluciones de limpieza y revestimientos. (LEAD Chemical., s.f.)

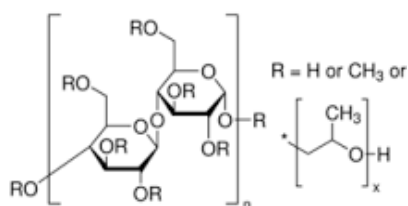


Figura 10. Estructura molecular de HPMC-K4M

METHOCEL™ K4M (figura 10) funciona de igual manera como un agente de suspensión en polimerización de policloruro de vinilo (PVC). Ofrece un control del tamaño de partículas y una absorción avanzada de plastificantes. Contiene varias características fisicoquímicas que pueden verse resumidas en la tabla 2. (LEAD Chemical., s.f.)

Tabla 2. Características fisicoquímicas de HPMC K4M

Características fisicoquímicas	
CAS number	9004-65-3
Forma	Polvo
Olor	Inodoro
Color	Blanco a crema
Ph	5-8
Fotosensible	No
Solubilidad	Agua, acetona (<50%), tolueno
Temperatura de transición vítrea	Aproximadamente 170°C
Punto de fusión	225-230°C

Caracterización de filamentos

Existen técnicas termoanalíticas que han sido utilizadas en la caracterización de materiales y conforme ha avanzado el tiempo, estas técnicas han ido mejorando. El análisis térmico abarca los cambios de una propiedad física o mecánica de un material con la influencia de la temperatura. Las condiciones previsualizadas de un material son decisivas en las propiedades finales de un producto, por lo que estas técnicas termoanalíticas son imprescindibles en cualquier proceso de control. (Venegas, 2017) Una de estas técnicas más utilizadas es la calorimetría diferencial de barrido (DSC), es una herramienta analítica eficaz para caracterizar las propiedades físicas de un polímero, permitiendo determinar temperatura de fusión, cristalización y transición vítrea. Se demostrarán cambios de entalpia y entropía, y otros cambios en la capacidad calorífica y algunas características energéticas (capacidad calorífica CP y entalpia H). Algunas de las grandes ventajas

del DSC, en comparación de otras técnicas, es que tiene una amplia velocidad de calentamiento y enfriamiento, también la operación isotérmica y temperatura modulada. (Schick, 2009)

El DSC es una técnica fundamental para el análisis de polímeros como Soluplus® (BASF) y HPMC-K4M (METHOCEL™). Esta técnica proporciona información detallada sobre las propiedades térmicas de los materiales, lo que resulta crucial para diversas aplicaciones. A continuación, se describen las principales utilidades de DSC en el análisis de estos polímeros (Schick, 2009):

1. **Determinación de la Transición Vítrea (Tg):**

- **Soluplus® y HPMC-K4M:** DSC permite identificar la temperatura de transición vítrea (Tg) de los polímeros. La Tg es la temperatura a la cual un polímero amorfo cambia de un estado rígido y frágil a un estado más flexible y dúctil. Conocer la Tg ayuda a determinar las condiciones óptimas de procesamiento y las propiedades mecánicas del polímero en diferentes rangos de temperatura. (Pharma B,2023; HPMC, s.f)

2. **Punto de Fusión (Tf):**

- **Soluplus® y HPMC-K4M:** DSC también permite medir el punto de fusión de los polímeros. El punto de fusión es relevante para polímeros semi-cristalinos y afecta la forma en que el material se comporta durante el procesamiento, como en la extrusión o la fusión. (Pharma B,2023; HPMC, s.f)

MATERIALES Y MÉTODOS

En el desarrollo del presente trabajo se utilizaron los polímeros base Soluplus® (BASF) no. Lote 30724424U0 y HPMC-K4M (METHOCEL™) No. Lote 16546 para la elaboración de los filamentos extruidos y como fármaco modelo se utilizó Losartán Potásico Fabricante Zhejiang Huahai Pharmaceutical no. Lote C5396-21-016, donado por (HELM).

Metodología

Para la elaboración de los filamentos se realizaron distintas formulaciones (anexo 1), donde algunas fueron más aptas que otras, a continuación, se mencionan las siguientes mezclas que fueron más aceptables para llevarse a cabo en un proceso de impresión 3D:

- Mezcla A: Soluplus:HPMC K4M (90:10)
- Mezcla B: Soluplus:HPMC K4M (85:15)

En ambas mezclas se adicionó 3 g de Losartán Potásico, esto con fin de no exceder un 5% de API en total de cada mezcla. Se pesó la cantidad adecuada de polímeros-fármaco y se mezclaron de forma manual en una bolsa de plástico durante un tiempo aproximado de 10 minutos, para así obtener una mezcla homogénea. El tamaño de los lotes fue de entre 40 a 60 gramos y algunos se secaron en estufa a 60°C durante una a dos horas antes del proceso de extrusión y otros se trabajaron sin un proceso de secado previo.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Previo al proceso de extrusión, se realizó un análisis térmico mediante calorimetría diferencial de barrido para determinar la compatibilidad del fármaco-excipientes, analizándose de manera individual los polímeros, el fármaco y las mezclas preparadas previamente, así como, los filamentos obtenidos de la extrusión. Se llevaron a cabo en un calorímetro modelo NETZSCH a una velocidad de calentamiento de 10°C/min, se utilizaron pocillos de aluminio (concavus Pans

Al) y tapas (concavus Lids Al) con una masa de 53.132 mg y las muestras máximo 11 mg. Como purga se utilizó nitrógeno con un caudal de 50 mL/min para todos los experimentos. Los datos obtenidos se recopilaron en un software y se analizaron utilizando dicho software DSC 214.

Elaboración de filamentos mediante extrusión por fusión en caliente

Para la elaboración de los filamentos se utilizó un extrusor de fusión en caliente de un solo tornillo (Filabot E X2). Cada vez que se iba a realizar el proceso de extrusión se preparaban la o las mezclas de fármaco-polímero, los contenidos teóricos de fármaco fueron 10% p/p y el de los polímeros un 90% p/p, (ver Anexo 1).

Previo a cada proceso de extrusión se acondicionaba el equipo con los controles indicando las revoluciones por minuto (rpm) y la temperatura de trabajo (°C) según el caso, el diámetro de boquilla de 1.75 mm dado que es necesario para el proceso de la impresora 3D. Posteriormente la mezcla se introducía manualmente en la tolva de alimentación y se encendía el interruptor para activar el tornillo y que desplazaré el polvo hasta la cabeza del extrusor y comenzar con el proceso de extrusión para obtener los filamentos.

Una vez terminado el proceso de extrusión de cada mezcla fue necesario limpiar el equipo con un material especial de purga o cuando el proceso lo requirió, para así evitar una contaminación cruzada y que el equipo fuera eficiente en cada etapa de extrusión.

Por último, los filamentos extruidos se almacenaban en envases apropiados para evitar la absorción de agua u alguna otra contaminación.

Caracterización física, química y mecánica.

Medición de diámetro.

A los filamentos obtenidos se les midió el diámetro con un micrómetro digital (marca comercial STAINLESS HARDENED) donde se colocó y midió el filamento en varias secciones (10 cm de distancia).

Validación de Métodos Analíticos

Para el desarrollo de una nueva formulación farmacéutica, es fundamental realizar una validación de métodos analíticos ya que durante la secuencia de las pruebas y análisis se observa si el proyecto evaluado cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado. De acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y Buenas Prácticas de Laboratorio, es necesario que todos los métodos analíticos que empleamos estén validados. (CNQFB,2002)

Todo producto farmacéutico debe tener atributos como identidad, pureza, concentración, potencia, inocuidad y disponibilidad para cumplir con los requisitos normativos y éticos. Un método analítico mide estas características críticas de calidad y debe ser confiable para evitar riesgos al paciente. (CNQFB,2002)

Los procedimientos que a continuación se mencionarán se realizaron de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos elaborada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A.C, 2002.

Metodología empleada para espectrometría de UV-Vis

Para la cuantificación de Losartán se realizaron barridos de 200 a 400 nm para determinar la longitud de onda de máxima absorbancia y así poder determinar la concentración analítica.

Teniendo en cuenta lo anterior, se ajustó el espectrofotómetro UV-Vis Cary 50 a una longitud de onda de 254 nm, empleando una celda de vidrio de 1.0 cm y agua destilada como blanco.

Verificación del sistema

Solución de referencia de Losartán Potásico

Se pesaron 12.5 mg de Losartán Potásico, y transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y agregaron 20 mL de agua destilada, se sónico durante 5 minutos hasta su completa disolución se llevó a aforó. Se tomó una alícuota de 1 mL de dicha solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, y se aforó (0.01 mg/mL).

Procedimiento de análisis para la validación del método analítico

En el espectrofotómetro UV-Vis se realizaron 3 mediciones de la muestra blanco con agua destilada y posterior 6 mediciones de la solución de referencia. Este procedimiento se realizó al inicio de las lecturas de todas las características de desempeño para la validación del método analítico.

Precisión del sistema

Solución de referencia de Losartán Potásico

El Losartán Potásico se pesó (12.5 mg) y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se agregaron 20 mL de agua destilada. Se sonicó y se llevó a volumen hasta su completa disolución. Se tomó una alícuota de 1 mL de dicha solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, y se aforó (0.01 mg/mL). Este procedimiento se realizó por sextuplicado. Finalmente se realizaron las mediciones por duplicado empleando la metodología de UV-Vis.

Linealidad del sistema

Solución concentrada de Losartán Potásico:

Se pesaron 20 mg del principio activo y se transfirieron a un matraz volumétrico de 20 mL, agregando 10 mL de agua destilada y disolviendo. Se llevó al aforo con agua destilada y se obtuvo la solución madre con una concentración de 0.4 mg/ mL. Todo el proceso se realizó por triplicado.

Preparación de soluciones de linealidad del sistema

Se prepararon 5 niveles de concentración por triplicado tomando como concentración central del 100%, los niveles de concentración empleados fueron 80, 90, 100, 110 y 120 % (ver tabla 3).

Para la preparación de la curva de linealidad del sistema se adicionaron alícuotas con volúmenes definidos de la solución stock de Losartán Potásico y se aforaron. Finalmente se realizaron las mediciones por duplicado empleando la metodología de UV-Vis. (CNQFB, 2018)

Tabla 3. Preparación de soluciones para la curva de calibración de Losartán potásico para evaluar la Linealidad del Sistema.

Nivel	Porcentaje	Alícuota solución concentrada (mL)	Aforo (mL)	Concentración Losartán Potásico ($\mu\text{g/mL}$)
1	80 %	0.200	10	8
2	90 %	0.225	10	9
3	100 %	0.250	10	10
4	110 %	0.275	10	11
5	120 %	0.300	10	12

Exactitud y Repetibilidad del Método

Solución matriz analítica

Se pesaron 125 mg de filamento sin fármaco adicionado (Soluplus[®]: HPMC 85:15), se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, agregaron 10 mL de metanol, se sometió a vortex y se sonicó. Se repitió el proceso 3 veces, agregando 10 mL de agua destilada antes de someter a vortex cada repetición.

Solución concentrada de Losartán Potásico

Preparar por triplicado. Se pesaron 20 mg de sustancia de referencia de Losartán potásico, se transfirió a un matraz volumétrico de 50.0 mL y se agregó 10 mL de agua destilada, posterior se agitó hasta su completa disolución, y finalmente se llevó a volumen. Esta solución obtuvo una concentración de 0.4 mg/mL.

Solución muestra adicionada

Se preparó por duplicado a partir de cada solución concentrada, obteniendo 6 preparaciones independientes de solución muestra adicionada de Losartán Potásico.

En un matraz volumétrico de 10 mL se agregó 5 mL de agua destilada y posterior se agregó 0.4 mL de la solución matriz analítica y 0.25 mL de la solución concentrada de Losartán Potásico. Se llevó al aforo y se mezcló, esta solución contó con una concentración final de 0.01 mg/mL. Finalmente se realizaron las mediciones por duplicado empleando la metodología de UV-Vis.

Linealidad del método

Solución matriz analítica

Se pesaron 125 mg de filamento sin fármaco adicionado (Soluplus[®]: HPMC 85:15), se transfirió a un matraz volumétrico y se agregaron 10 mL de metanol, se sometió a vortex y se

sonicó. Se repitió el proceso 3 veces, agregando 10 mL de agua destilada antes de someter a vortex en cada repetición.

Solución concentrada de Losartán Potásico

Preparar por triplicado. Se pesó 20 mg de sustancia de referencia de Losartán potásico, y se transfirió a un matraz volumétrico de 50.0 mL y se agregó 10 mL de agua destilada, posterior se agitó hasta su completa disolución, y finalmente se llevó a volumen. Esta solución obtuvo una concentración de 0.4 mg/mL

Solución muestra curva de Linealidad del método

Se preparó por triplicado la curva de calibración a partir de cada una de las soluciones concentradas de Losartán potásico, de acuerdo con la tabla 4. Una vez realizadas las alícuotas, se llevaron a aforo con agua destilada y finalmente se realizaron las mediciones por duplicado empleando la metodología de UV-Vis.

Tabla 4. Curva de calibración de Losartán Potásico para evaluar la linealidad del método

Nivel	Porcentaje	Alícuota solución matriz analítica (mL)	Alícuota solución concentrada (mL)	Aforo (mL)	Concentración Losartán Potásico ($\mu\text{g/mL}$)
1	80 %	0.4	0.200	10	8
2	90 %	0.4	0.225	10	9
3	100 %	0.4	0.250	10	10
4	110 %	0.4	0.275	10	11
5	120 %	0.4	0.300	10	12

Precisión del Método: Precisión intermedia

La prueba se realizó por dos analistas diferentes en dos días diferentes.

Solución de matriz analítica

Se pesó 125 mg de filamento (Soluplus®: HPMC 85:15), se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se agregó 10 mL de metanol y 10 mL de agua destilada. Se agito con un vortex por 1 minuto y se sónico durante 5 minutos, así las veces necesarias hasta su completa disolución.

Solución concentrada de Losartán Potásico

Se pesó 20 mg de Losartán Potásico, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y agregó 10 mL de agua destilada. Posterior se mezcló por agitación hasta su completa disolución y se aforó, obteniendo una concentración de 0.4 mg/mL.

Solución muestra adicionada

Se preparó por triplicado. En un matraz volumétrico de 10 mL se agregó 5 mL de agua destilada, y 0.4 mL de solución matriz analítica junto con 0.25 mL de la solución concentrada de Losartán Potásico para obtener una concentración proporcional a la concentración del filamento. Se llevó a un volumen con agua destilada y se mezcló, obteniendo una concentración final de 0.01 mg/mL. Finalmente se realizaron las mediciones por duplicado empleando la metodología de UV-Vis.

Estabilidad de soluciones

Solución matriz analítica

Se pesó 125 mg de filamento sin fármaco adicionado (Soluplus®: HPMC 85:15), se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se agregó 10 mL de metanol. Se sometió a agitación

con ayuda de un vortex por 1 minuto y se sónico durante 5 minutos, así las veces necesarias hasta su completa disolución. Finalmente se aforó con agua destilada.

Solución concentrada de Losartán Potásico

Se pesó 20 mg de Losartán Potásico, posterior se disolvió en 10 mL de agua destilada, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó, obteniendo así una solución madre de una concentración de 0.4 mg/mL. El proceso se realizó por triplicado.

Solución muestra adicionada

Se prepararon por duplicado las soluciones de Losartán Potásico. En un matraz volumétrico de 25 mL, se añadieron 10 mL de agua destilada, 1 mL de solución matriz analítica y 0.625 mL de la solución concentrada de Losartán Potásico. La mezcla se completó hasta el volumen final con agua destilada, obteniendo una concentración de 0.01 mg/mL.

Se realizaron las mediciones correspondientes al Tiempo Cero (T0) por duplicado utilizando la metodología UV-Vis. Finalmente, se dividieron las soluciones en dos grupos: tres muestras se almacenaron en refrigeración y tres se mantuvieron a temperatura ambiente máximo por 24 h.

Especificidad

Para el desarrollo de la prueba de Especificidad, el análisis se enfocó en los máximos y mínimos de absorbancia apreciables en un barrido de 200 a 400 nm con el uso del espectrofotómetro.

Preparación de la solución de referencia

Se pesó 12.5 mg de Losartán Potásico, y transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y agregó 20 mL de agua destilada, se sónico durante 5 minutos hasta su completa disolución se llevó

a aforó. Se tomó una alícuota de 1 mL de dicha solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, y se aforó, obteniendo una concentración final de 0.01 mg/mL.

Solución matriz analítica

Se pesó 125 mg de filamento sin fármaco adicionado (Soluplus[®]: HPMC 85:15), se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se agregó 10 mL de metanol. Se sometió a agitación con ayuda de un vortex por 1 minuto y se sónico durante 5 minutos, así las veces necesarias hasta su completa disolución. Finalmente se aforó con agua destilada.

Solución concentrada de Losartán Potásico

Se pesó 20 mg de Losartán Potásico, posterior se disolvió en 10 mL de agua destilada, se trasvasó a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó, obteniendo así una solución madre de una concentración de 0.4 mg/mL. El proceso se realizó por triplicado

Solución muestra adicionada

Se preparó por triplicado. En un matraz volumétrico de 10 mL se agregó 5 mL de agua destilada y continuamente se añadió 0.4 mL de solución matriz analítica, junto con 0.25 mL de la solución concentrada de Losartán Potásico. Se llevó al aforo con agua destilada (0.01 mg/mL). Finalmente se realizó la verificación del sistema y se continuaron con los 3 barridos por cada muestra preparada de las siguientes soluciones: agua destilada, solución de referencia, solución blanco [Metanol:Agua (1:99); Soluplus:HPMC (85:15)], solución muestra y solución muestra adicionada.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Se realizaron un total de 15 mezclas, en las cuales se observan los datos específicos de cada componente o mezcla en la tabla 5.

Tabla 5. Mezclas de fármaco con polímeros para la extrusión

Fecha	Contenido	Proporción	Temperatura (°C)	Velocidad (rpm)	Diámetro promedio (mm)
25/10/23	Soluplus®	---	125-130	4-6	1.34
*26/10/23	Soluplus®:Losartan	90:10	130	4-5	1.46
*26/10/23	Kollidon	---	130	6-8	1.66
*30/10/23	Kollidon:Losartan	90:10	140	6-8	1.84
*23/01/24	Soluplus	---	100-110	30	1.45
24/01/24	Soluplus®:Losartan	90:10	110	30	1.26
24/01/24	PVA: Soluplus®:	50:50	120	30	1.25
31/01/24	Soluplus®:HPMC	50:50	135	4	1.46
*16/02/24	Soluplus®:HPMC	90:10	120-150	6-7	1.4
16/02/24	Soluplus®:PEG	90:10	130-120	10-12	1.47
19/02/24	Soluplus®:HPMC:losartan	50:50	120	9	1.6
19/02/24	Soluplus®:HPMC:losartan	90:10	110-120	10	1.52
*19/02/24	Soluplus®:HPMC:Losartan	90:10	120	10	1.58
*28/02/24	Soluplus®:HPMC	85:15	120	5	1.63
*28/02/24	Soluplus®:HPMC:Losartan	85:15	120	5	1.63

*Previo secado en estufa a una temperatura de 60°C durante un tiempo de 1 a 2 horas

El Losartán Potásico fue el fármaco extruido junto con los polímeros. El Soluplus® fue seleccionado como polímero al poseer características que ayudan a mejorar la solubilidad y biodisponibilidad, de igual manera muestra un buen rendimiento en la formación de soluciones sólidas para procesos como la extrusión en fusión en caliente. (Pharma, B., 2023).

Por último, el polímero HPMC K4M se utilizó como complemento, ya que presenta un control sobre el tamaño de partículas y mejora las propiedades como adhesión, lubricación, aglutinación, capacidad de distribución y homogeneidad.

Todas las mezclas propuestas pudieron ser extruidas, pero algunas presentaron mejores características que otras. Como lo fueron la mezcla A y B.

Calorimetría Diferencial de Barrido (por sus siglas en inglés DSC)

Los datos que se obtuvieron del DSC muestran al Losartán Potásico con un pico endotérmico cerca de los 237.5°C, que corresponde con la temperatura de fusión del fármaco (Anexo 2). Mientras que el Soluplus® muestra un pico cerca de los 79.7°C que corresponde a su punto de fusión.

Una baja temperatura de transición vítrea (T_g) permite realizar procesos de extrusión a temperaturas más bajas, lo que reduce el estrés térmico sobre el fármaco (ver Anexo 3). En el análisis del HPMC K4M, se observó que la T_g ocurre alrededor de 155.1 °C, una temperatura cercana a su punto de fusión. Este resultado sugiere que el HPMC K4M no interfiere con el Losartán Potásico ni con el Soluplus® (ver Anexo 4).

En el estudio de las mezclas de componentes, se detectó el pico de fusión del Losartán Potásico. En los filamentos de Soluplus® con Losartán, el punto de inflexión correspondiente a Soluplus® se encuentra cerca de los 73.3 °C, mientras que el pico de fusión del Losartán Potásico aparece un poco después, alrededor de los 237.4 °C (ver Anexo 5). Estas observaciones indican

que los componentes se comportan de manera consistente con sus propiedades térmicas esperadas, y que la presencia de HPMC K4M y Soluplus® no altera significativamente las características de fusión del Losartán Potásico.

Elaboración de filamentos mediante extrusión por fusión en caliente

Las características de los filamentos dependen principalmente del porcentaje de fármaco en la mezcla, el tiempo de pre-secado, tiempo de mezclado, la velocidad y temperatura de extrusión, entre otras características. En el presente trabajo se pudo comprobar como dichas características afectan el resultado de los filamentos. (Nasereddin JM, 2018)

La cantidad de Losartán Potásico no debía ser mayor a un 5% p/p, ya que los filamentos obtenidos con cantidad mayor presentaban burbujas y un aspecto quebradizo.

Cuando se realizaron con cantidades de Losartán Potásico igual al 5% p/p, se observó en el filamento un ligero cambio de color blanco amarillento, poca rugosidad y uniforme.

Las mezclas se secaron previamente a 60°C por un tiempo de 1 a 2 horas, esto para evaporar la mayor cantidad de agua y obtener así filamentos de mejor aspecto, como se observó con los filamentos que mostraron un aspecto más liso, color blanco opaco y poco flexible.

El tiempo de mezclado fue necesario, debido a que, al momento de la extrusión, sino se hacía una mezcla adecuada, el filamento presentaba manchas o pequeños grumos a lo largo del filamento.

Otro factor crítico fue la velocidad y la cantidad de alimentación en la tolva. Cuando la alimentación era insuficiente, el extrusor debía trabajar más intensamente, lo que resultaba en filamentos defectuosos: más quebradizos, con un color amarillento y con burbujas de aire. Por el contrario, una alimentación excesiva o demasiado rápida podía causar obstrucciones en la boquilla

del extrusor, o requerir una mayor fuerza de tracción sobre el filamento, lo que podía provocar su rotura o un grosor inadecuado.

Para evitar estos problemas, se mantuvo una alimentación constante, asegurando que la tolva tuviera al menos $\frac{3}{4}$ de su capacidad llena y proporcionando una velocidad de alimentación controlada, de manera que el filamento saliera con el diámetro requerido de 1.75 mm.

Los primeros filamentos extruidos fueron los de Soluplus[®], con la finalidad de ver las características que se presentaban, ya que iba a ser el polímero base a emplear en la formulación (figura 11). Antes del proceso de extrusión, el Soluplus[®] se secó por 1 hora a 60°C. Posteriormente se llevó a cabo la extrusión con las siguientes condiciones: una temperatura de 125-130 °C, con un nivel máximo de 5 rpm.

Se obtuvo un filamento con un aspecto de un color blanco, liso, flexible y con un diámetro promedio de 1.34 mm volviéndolo muy manipulable.



Figura 11. Filamentos de Soluplus[®] obtenidos por extrusión

En las mezclas, la combinación de Soluplus[®] y HPMC en una proporción de 85:15 (ver Figura 12) mostraron los mejores resultados. La mezcla se preparó previamente secando a 60 °C durante 2 horas, y luego se extruyó, obteniendo filamentos con un diámetro promedio de 1.63 mm. A medida que avanzaba el proceso, la temperatura se ajustaba a 120 °C y se mantuvo constante. El filamento resultante tenía un aspecto blanco, liso, presentaba una rigidez que no permitía una

correcta manipulación, ocasionando la ruptura de éste. Se podía manipular con cautela hasta poder formar un círculo amplio, pero era delicado.



Figura 12. Filamentos de Soluplus[®]: HPMC (85:15) obtenidos por extrusión

La mezcla del fármaco con Soluplus[®], HPMC y Losartán Potásico en una proporción de (85:15):5 (ver Figura 13) se preparó secando previamente a 60 °C durante 1 hora y 20 minutos. La extrusión se realizó con una temperatura inicial de precalentamiento de 180 °C, dado que se debía acondicionar el equipo y de igual manera el filamento obtuviera las mejores características. A medida que avanzaba el proceso, se ajustó la temperatura a 120 °C y se mantuvo constante hasta el final del proceso, así se obtuvieron los filamentos con color blanco, un diámetro de 1.63 mm. una textura ligeramente rugosa y poca flexibilidad, lo que requería una manipulación cuidadosa.



Figura 13. Filamentos de Soluplus[®]: HPMC:Losartán Potásico (85:15:5) obtenidos por extrusión

Para que los filamentos sean aptos para una impresión 3D, deben tener un diámetro de 1.75 mm y ser uniformes. Los filamentos obtenidos tenían diámetros variados, pero cercanos al

requerido. Esto se le atribuye a las temperaturas y velocidad de extrusión, así como a la manipulación de éste mientras salía de la boquilla cuando era estirado para formar el filamento.

Los filamentos mencionados con anterioridad tenían características adecuadas, pero no óptimas para su uso en la impresora 3D por FDM. Por ello se recomienda realizar mezclas más complejas siendo la adición de otros polímeros como plastificantes para obtener una mejor flexibilidad. También un tratamiento reológico a los polvos para tener una mejor respuesta a fuerzas o tensiones aplicadas durante la extrusión.

Validación de Métodos Analíticos

Los procedimientos que a continuación se mencionan se realizaron de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos elaborada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A.C.

Verificación del sistema

Se demuestra la adecuabilidad del sistema para el método de valoración, obteniendo un $CV=0.1\%$ por lo que cumple con el criterio de aceptación ($CV \leq 3\%$).

Precisión del sistema

Los resultados simplificados se encuentran en el anexo 6.

Se demuestra la precisión del sistema obteniendo un $CV=1.4\%$, cumpliendo el criterio de aceptación ($CV \leq 1.5\%$)

Linealidad del sistema

Los resultados simplificados se encuentran en el anexo 7.

Se demuestra la linealidad del sistema del 80 % al 120 % con respecto a la cantidad de Losartán Potásico en la muestra. Obteniendo:

$CV_{m\acute{a}x.} = 2.2\%$

$$R^2 = 0.99$$

$$LIC (\beta_1) = 28.9262$$

$$LSC (\beta_1) = 33.3437$$

Cumpliendo con los criterios de aceptación:

- CV (%) para cada nivel no es mayor que 3 %
- El intervalo de confianza para la pendiente IC (β_1) no debe de incluir el cero.
- Coefficiente de determinación (R^2) mayor o igual a 0.98 para Losartán Potásico.

Exactitud del método

Los resultados simplificados se encuentran en el anexo 8.

Se demuestra la exactitud del método, obteniendo como resultados:

$$CV = 0.6 \%$$

$$LIC (\mu) = 98.6$$

$$LSC (\mu) = 100.2$$

$$\%Recobro = 99.4 \%$$

Cumpliendo los criterios de aceptación:

- El intervalo de confianza para la media poblacional del porcentaje de recobro [IC (μ)] debe de incluir el 100 % y/o el promedio aritmético del porcentaje de recobro se incluye en el intervalo de 95 % -105 %.
- Coefficiente de variación del porcentaje de recobro ($CV \leq 3 \%$)

Linealidad del método

Los resultados simplificados se encuentran en el anexo 9.

Se demuestra la linealidad del método del 80 % a 120 %, obteniendo:

$$CV \text{ máx.} = 2.6 \%$$

$$CV_{y/x} = 2 \%$$

$$R^2 = 0.99$$

$$LIC (\beta_1) = 0.908$$

$$LSC (\beta_1) = 1.0657$$

$$LIC (\beta_0) = -0.0007$$

$$LSC (\beta_0) = 0.0008$$

$$LIC (\mu) = 97.8$$

$$LSC (\mu) = 100.6$$

$$\% \text{ Recobro} = 99.2\%$$

Cumpliendo los criterios de aceptación:

- a. El coeficiente de determinación $r^2 \geq 0.98$.
- b. El intervalo de confianza para la pendiente IC (b1) debe incluir el valor de 1.
- c. El intervalo de confianza para la ordenada al origen IC (b0) debe incluir el valor
- d. de 0.
- e. El coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x} \leq 3\%$).
- f. El intervalo de confianza para la media poblacional del porcentaje de recobro IC (μ), debe incluir el 100 % y/o el promedio aritmético del porcentaje de recobro se incluye en el intervalo de 95 % – 105 %.
- g. El coeficiente de variación del porcentaje de recobro en cada nivel (CV%) no es mayor que 3 %.

Precisión intermedia

Los resultados simplificados se encuentran en el anexo 10.

Se demuestra la precisión intermedia, obteniendo un $CV=0.9\%$. Cumpliendo el criterio de aceptación ($CV \leq 3\%$)

Estabilidad de soluciones

Se demuestra la estabilidad de la solución de referencia por 48 h a temperatura ambiente y de refrigeración. Obteniendo como resultados (tabla 6):

Tabla 6. Estabilidad de soluciones

Condiciones	Estabilidad de la solución de referencia	Estabilidad de la solución muestra
Temperatura ambiente	$ d_i $ 24 h = 0.5 %	$ d_i $ 24 h = 1.5 %
	$ d_i $ 48 h = 0.8 %	$ d_i $ 48 h = 0.8 %
Refrigeración	$ d_i $ 24 h = 0.7 %	$ d_i $ 24 h = 1.0 %
	$ d_i $ 48 h = 1.5 %	$ d_i $ 48 h = 1.6 %

Cumpliendo el criterio de aceptación:

- a. La diferencia absoluta $|d_i| \leq 3.0$ para cada tiempo y condición de estabilidad evaluada.

Especificidad

Se demuestra la no interferencia de los componentes para valoración. Cumpliendo que ninguno de los espectros obtenidos presente un máximo que interfiera con la medición de Losartán Potásico a 254 nm.

CONCLUSIONES

Se obtuvieron los filamentos por la técnica de extrusión por fusión en caliente a partir de varias mezclas de polímeros con el fármaco.

No fue posible considerar los filamentos para la impresión 3D por FDM, debido a que éstos no presentaban la flexibilidad y resistencia adecuada.

La validación demostró que el proceso de Extrusión no causó alteraciones en los componentes de los filamentos, por lo tanto, se llevó a cabo una correcta cuantificación del fármaco en dichos filamentos. Se recomienda realizar una investigación exhaustiva sobre los materiales, equipos y tecnología de extrusión en caliente, así como sobre los puntos críticos del proceso, para optimizar la obtención de sistemas farmacéuticos mediante impresión 3D por FDM.

REFERENCIAS

1. Arguedas Quesada, José Agustín (2002). Actualización en farmacoterapia: la farmacología de las estatinas. Primera parte. Revista Costarricense de Cardiología,4(1),13-21.
2. Baglietto-Hernández, J.M., Mateos-Bear, A., Nava-Sánchez, J.P., Rodríguez-García, P., Berenguer, J. (2016). Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial. En pacientes con esta enfermedad de la Ciudad de México. Med Int Méx. 36(1):1-14. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.28443>.
3. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (2002), Guía de Validación de Métodos Analíticos, México.A.C de C.V
4. Darji, M. A., Lalge, R. M., Marathe, S. P., Mulay, T. D., Fatima, T., Alshammari, A., Lee, H. K., Repka, M. A., & Narasimha Murthy, S. (2018) Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. AAPS PharmSciTech.; 19(1): 12-26.
5. Díaz, García De León, (2015). Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el Primer Nivel de Atención: 103-129.
6. Diego Venegas Vásconez, (2017). Calorimetría Diferencial de Barrido. Departamento de Ciencia e Ingeniería de Materiales, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. DOI: 10.13140/RG.2.2.12849.79204
7. Estrategias de tratamiento actuales. Archivos de cardiología de México. 91(4): 493-499. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.28443>.
8. Food and Drug Administration. (2018). Cómo controlar el colesterol con estatinas. U.S. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/como-controlar-el-colesterol-con-estatinas>.
9. Goole, J., & Amighi, K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. Int J Pharm. 2018; 499(1-2): 376-394.
10. Gopar-Nieto, R., Ezquerro-Osorio, A., Chávez-Gómez, N. L., Manzur-Sandoval, D., y Raymundo-Martínez, G. I. (2021). ¿Cómo tratar la hipertensión arterial sistémica? Estrategias de tratamiento actuales. Archivos de cardiología de México. 91(4): 493-499.

11. Gross, B. C., Erkal, J. L., Lockwood, S. Y., Chen, C., & Spence, D. M. (2014) Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. *Anal Chem.*; 86: 3240-3253.
12. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C. 1ra. Edición, mayo 2002. Hardung, H. & Djuric, D. & Ali, Shaikat. (2010). Combining HME & solubilization: Soluplus® - The solid solution. *Drug Delivery Technology*. 10. 20-27.
13. HPMC | LEAD Chemical. (s.f.). LEAD Chemical. https://www.mhec.cn/product/hPMC?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAopuvBhBCEiwAm8jaMQbDM_OmvJBKhFoZLS4b5if1nJicNcfwEeGDqyRN2FErLicWwAkM8RoC0CsQAvD_BwE
14. ISO/ASME International, (2015). Additive manufacturing General principles Terminology (52900). <https://www.colliercountyfl.gov/home/showpublisheddocument/90543/637116705341630000>
15. Jadue L, Vega J, Escobar M, Delgado I, *et al* (1999), Factores de riesgo para las enfermedades no transmisibles: Metodología y resultados globales de la encuesta de base del Programa CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de las Enfermedades No Transmisibles). *Revista Médica De Chile*, 127(8). <https://doi.org/10.4067/s0034-98871999000800017>
16. José Enrique Cruz-Aranda (2019). Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor. *Med Int*;35(4):515-524. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2444>
17. Ju, B., Ho, P., Choi, J., Ji, S., Seong, M., Kim, J., Bajracharya, R., & Youn, J. Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives. *Int J Pharm investing*. (2019); 49(6): 575-585.
18. Konta, A., Garc M., Serrano, D. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful. *Biomed Eng*. (2017); 4: 79-95.
19. Landrove, O., Giraltoni, A., Venero S., Suárez R., Almaguer M., *et al* (2018). Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. *Revista panamericana de salud pública (Impresa)*, 1-8. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2018.23>
20. Maroni, A., Melocchi, A., Parietti, F., Foppoli, A., Zema, L., & Gazzaniga, A. (2017). 3D printed multicompartiment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *J Control Release*; 268(August): 10-18.
21. Miguel Soca, Pedro Enrique. (2009). Dislipidemias. *ACIMED*, 20(6), 265-273. de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009001200012&lng=es&tlng=es.

22. Mora-Castaño, G., Millán-Jiménez, M., Linares, V., & Caraballo, I. (2022). Assessment of the Extrusion Process and Printability of Suspension-Type Drug-Loaded Affinisol™ Filaments for 3D Printing. *Pharmaceutics*, 14(4), 871. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040871>.
23. Nasereddin JM, Wellner N, Alhijaj M, Belton P, Qi S. Development of a Simple Mechanical Screening Method for Predicting the Feedability of a Pharmaceutical FDM 3D Printing Filament. *Pharm Res.* (2018) May 31;35(8):151.
24. Organización de las Naciones Unidas. (2022). Enfermedades no Transmisibles. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
25. Organización Panamericana de la Salud. (s.f.). Enfermedades no Transmisibles. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
26. Organización Panamericana de la Salud. Estados Unidos de América, Universidad de Washington (2017). Las dimensiones económicas de las enfermedades no transmisibles en América Latina y el Caribe. Washington, D.C. ISBN: 978-92-75-31905-5
27. Park, BJ, Choi, HJ, Moon, SJ *et al.* (2019), Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives *J. Pharm.* 575–585 <https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>
28. Pharma, B. (2023). SoluPlus® | Ethoxylated Solubilizers. BASF Pharma <https://pharma.basf.com/products/soluplus>
29. Prada Bou, M. (2019). Impresión 3D de medicamentos: principales técnicas y perspectivas de futuro, [Tesis de fin de grado, Universidad Complutense Facultad de farmacia]. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20PRADA%20BOU.pdf>
30. Ramos, Willy; Venegas, Diego; Honorio, Harvy; Pesantes, Janet; Arrasco, Juan; Yagui, Martín. (2014), Enfermedades no transmisibles: efecto de las grandes transiciones y los determinantes sociales *Revista Peruana de Epidemiología*, vol. 18, núm. 1, pp. 1-10 Sociedad Peruana de Epidemiología Lima, Perú
31. Rosas M., Peralta, G. Borrayo L., Alcocer L., Durán A., Víctor H. Borja A. (2020). Terapia dual o triple en hipertensión arterial sistémica, ¿a quiénes, ¿cuándo y con qué? *Gac Med Mex.* 156:225-228 Doi:10.24875/GMM.20000036
32. Schick, C. (2009). Differential scanning calorimetry (DSC) of semicrystalline polymers. *Analytical And Bioanalytical Chemistry*, 395(6), 1589-1611. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3169-y>

33. Trenfield, S. J., Madla, C. M., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018) Chapter 3. Binder jet printing in pharmaceutical manufacturing. En: Gaisford, S. & Basit, A.W., editores. 3D Printing of Pharmaceuticals. 1ª ed. Dunbartonshire: Springer;. p.1-7.
34. Vademecum, V. (2022, 13 mayo). ★ Losartán. <https://www.vademecum.es/principios-activos-losartan-C09CA01-mx>

ANEXOS

Filamentos

Anexo 1. Mezclas de fármaco con polímeros para la extrusión

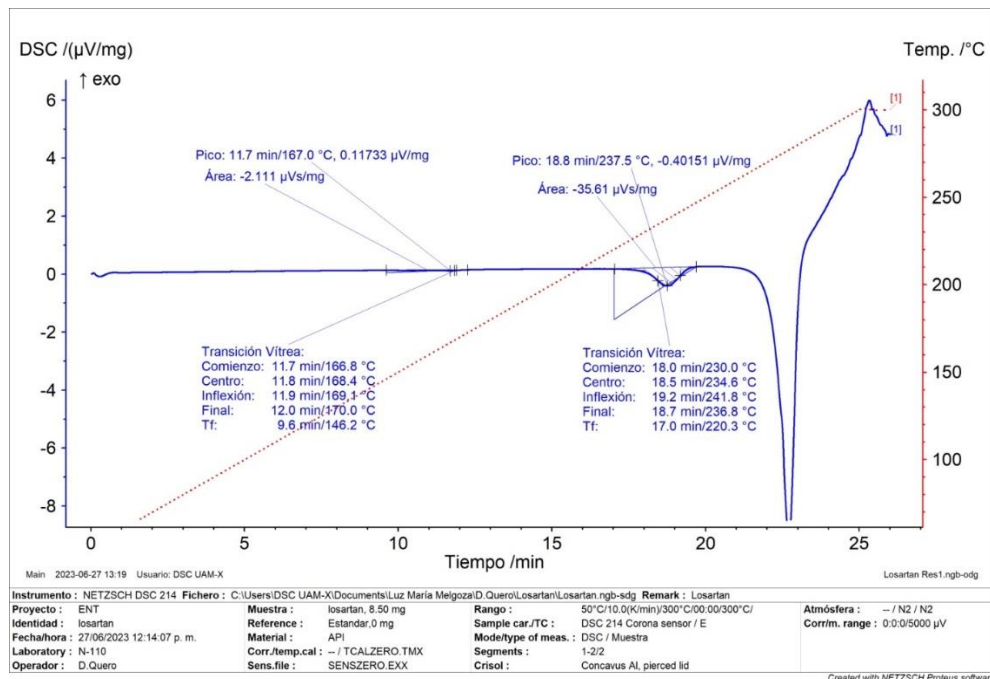
Fecha	Contenido	API (Losartán Potásico)	Proporción de polímero	Temperatura (°C)	Velocidad (rpm)	Diámetro promedio (mm)
25/10/23	Soluplus®	N/A	---	125-130	4-6	1.34
*26/10/23	Soluplus®:Losartan	N/A	90:10	130	4-5	1.46
*26/10/23	Kollidon	N/A	---	130	6-8	1.66
*30/10/23	Kollidon:Losartan	N/A	90:10	140	6-8	1.84
*23/01/24	Soluplus	N/A	---	100-110	30	1.45
24/01/24	Soluplus®:Losartan	N/A	90:10	110	30	1.26
24/01/24	PVA: Soluplus®:	N/A	50:50	120	30	1.25
31/01/24	Soluplus®:HPMC	N/A	50:50	135	4	1.46
*16/02/24	Soluplus®:HPMC	N/A	90:10	120-150	6-7	1.4
16/02/24	Soluplus®:PEG	N/A	90:10	130-120	10-12	1.47
19/02/24	Soluplus®:HPMC	3 g	50:50	120	9	1.6
19/02/24	Soluplus®:HPMC	3 g	90:10	110-120	10	1.52
*19/02/24	Soluplus®:HPMC (Mezcla A)	3 g	90:10	120	10	1.58
*28/02/24	Soluplus®:HPMC	N/A	85:15	120	5	1.63
*28/02/24	Soluplus®:HPMC (Mezcla B)	3 g	85:15	120	5	1.63

*Previo secado en estufa a una temperatura de 60°C durante un tiempo de 1 a 2 horas

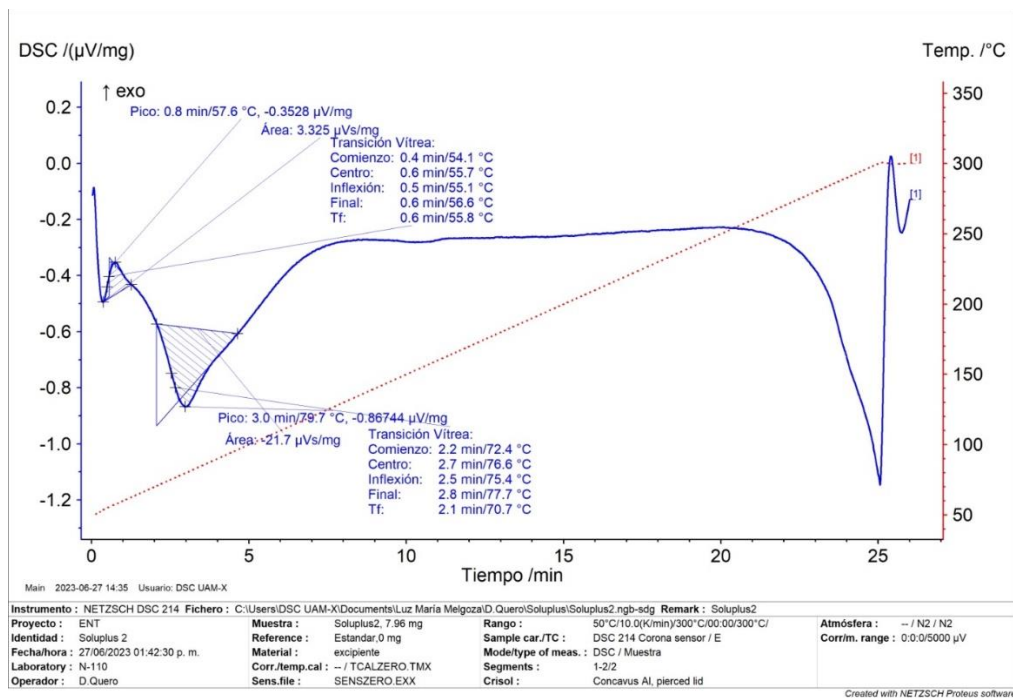
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Termogramas

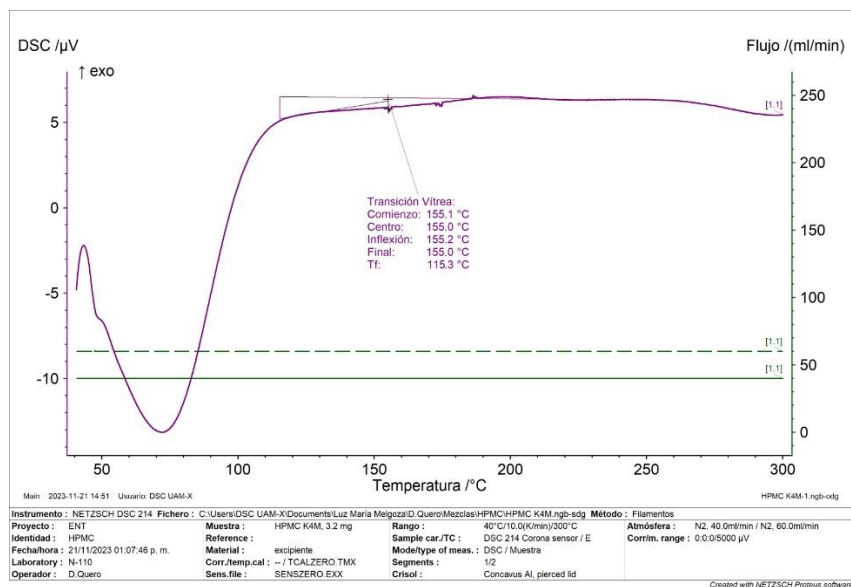
Anexo 2. Termograma de Losartán Potásico



Anexo 3. Termograma de Soluplus®

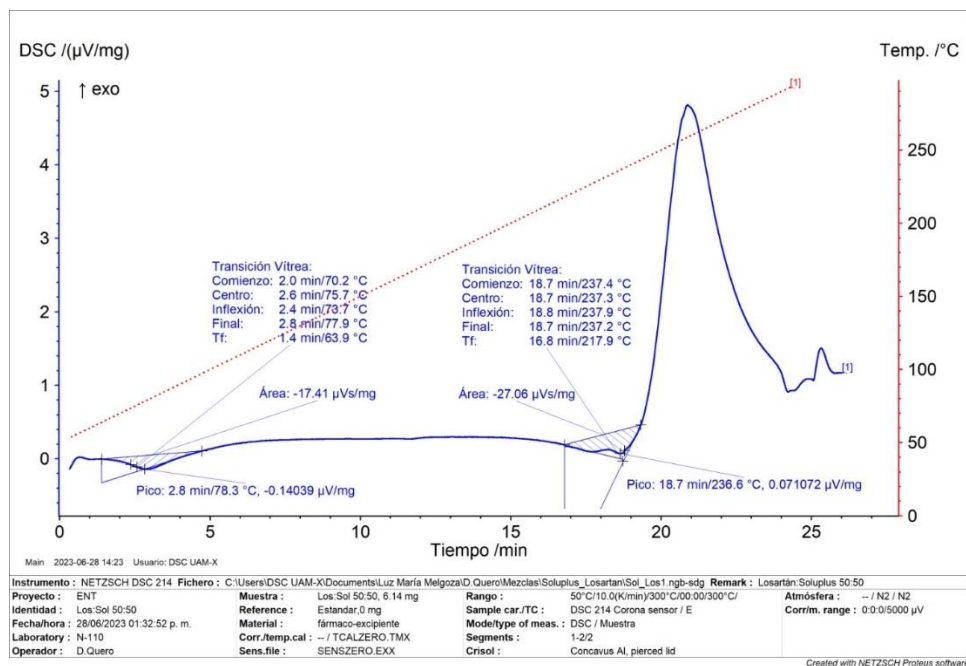


Anexo 4. Termograma de HPMC K4M



Mezclas

Anexo 5. Termograma de mezclas de Soluplus® con Losartán Potásico (50:50)



Validación

Anexo 6. Precisión del sistema

Verificación del Sistema			
Sustancia de Referencia		Respuesta Analítica	
Masa (mg)	12.5	Repetición	Abs
Aforo 1 (mL)	50	1	0.3264
Alícuota (mL)	1	2	0.3267
Aforo 2 (mL)	25	3	0.3266
Pureza (%)	99.6	4	0.3269
Concentración (mg/mL)	0.00996	5	0.3267
		6	0.3268
		Promedio	0.327
		DE	0.0
		CV(%)	0.1

Respuesta Analítica		
No.	Abs	Promedio Abs
1	0.3269	0.3269
1	0.3269	
2	0.3293	0.3297
2	0.3301	
3	0.3255	0.3255
3	0.3255	
4	0.3361	0.3375
4	0.3389	
5	0.3293	0.32925
5	0.3292	
6	0.3354	0.3353
6	0.3352	
	Promedio	0.331
	DE	0.0
	CV (%)	1.4

Anexo 7. Exactitud del método

Verificación del Sistema					
	Sustancia de Referencia		Respuesta Analítica (Abs)		
	SR1	SR2	Repetición	Losartán	Blanco
Masa (mg)	20	20	1	0.3145	0.0404
Aforo 1 (mL)	50	50	2	0.3145	0.0405
Alícuota (mL)	0.25	0.25	3	0.3146	0.039
Aforo 2 (mL)	10	10	4	0.3147	
Pureza (%)	99.6	99.6	5	0.3147	
Concentración (mg/mL)	0.00996	0.00996	6	0.3147	
			Promedio	0.315	0.040
			DE	0.0	0.0
			CV(%)	0.0	2.1

Respuesta analítica

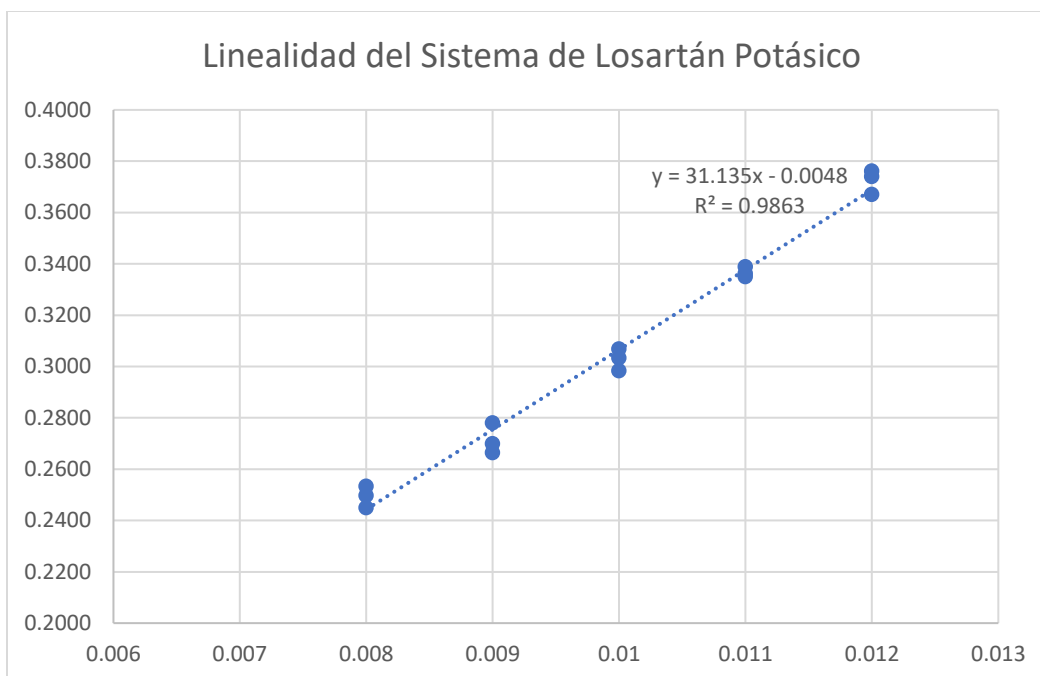
Repetición	Absorbancia	Absorbancia corregida	Promedio Absorbancia	mg recuperados	% recobro
1	0.3993	0.3529	0.3529	0.0101	100.5
	0.3993	0.3529			
2	0.3510	0.3110	0.3110	0.0098	98.9
	0.3511	0.3111			
3	0.3514	0.3114	0.3116	0.0099	99.0
	0.3519	0.3119			
4	0.3519	0.3119	0.3117	0.0099	99.1
	0.3516	0.3116			
5	0.3526	0.3126	0.3116	0.0099	99.0
	0.3507	0.3107			
6	0.3541	0.3141	0.3138	0.0099	99.7
	0.3535	0.3135			
Promedio					99.4
DE					0.6430923
CV					0.6469741
LIC(mu)					98.6
LSC(mu)					100.2

Anexo 8. Linealidad del sistema

Verificación del Sistema			
Sustancia de Referencia		Respuesta Analítica	
		Repetición	Abs
Masa (mg)	20	1	0.3044
Aforo 1 (mL)	50	2	0.3042
Alícuota (mL)	0.25	3	0.3043
Aforo 2 (mL)	10	4	0.3042
Pureza (%)	99.6	5	0.3042
Concentración (mg/mL)	0.00996	6	0.3042
		Promedio	0.304
		DE	0.0
		CV (%)	0.0

Respuesta analítica

Nivel	Alícuota stock (mL)	Concentración Losartán (mg/mL)	Absorbancia	Promedio Absorbancia	Promedio	DE	CV
80%	0.2	0.008	0.2452	0.2450	0.2494	0.0	1.7
			0.2448				
80%	0.2	0.008	0.2497	0.2498			
			0.2499				
80%	0.2	0.008	0.2533	0.2534			
			0.2535				
90%	0.225	0.009	0.2785	0.2781	0.2714	0.0	2.2
			0.2776				
90%	0.225	0.009	0.2663	0.2664			
			0.2665				
90%	0.225	0.009	0.2699	0.2699			
			0.2699				
100%	0.25	0.01	0.3035	0.30335	0.3028	0.0	1.4
			0.3032				
100%	0.25	0.01	0.3065	0.3069			
			0.3073				
100%	0.25	0.01	0.2982	0.29835			
			0.2985				
110%	0.275	0.011	0.3389	0.33885	0.3367	0.0	0.6
			0.3388				
110%	0.275	0.011	0.3365	0.33635			
			0.3362				
110%	0.275	0.011	0.3351	0.335			
			0.3349				
120%	0.3	0.012	0.3763	0.37615	0.3724	0.0	1.3
			0.3760				
120%	0.3	0.012	0.3707	0.3671			
			0.3635				
120%	0.3	0.012	0.3740	0.37405			
			0.3741				

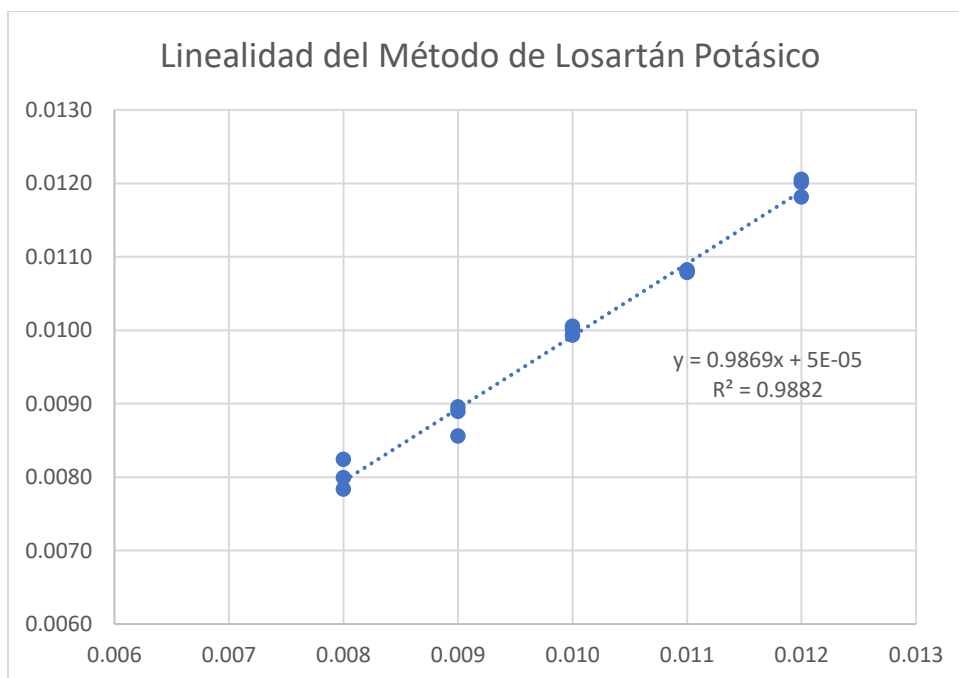


Anexo 9. Linealidad del método

Verificación del Sistema					
Sustancia de Referencia			Respuesta Analítica (Abs)		
	SR1	SR2	Repetición	Losartán	Blanco
Masa (mg)	20	20.1	1	0.3417	0.0474
Aforo 1 (mL)	50	50	2	0.3415	0.0463
Alicuota (mL)	0.25	0.25	3	0.3418	0.0454
Aforo 2 (mL)	10	10	4	0.3415	
Pureza (%)	99.6	99.6	5	0.3415	
Concentración (mg/mL)	0.00996	0.0100098	6	0.3417	
			Promedio	0.342	0.046
			DE	0.0	0.0
			CV(%)	0.0	2.2

Respuesta analítica

Nivel	Masa de filamento (mg)	Alícuota stock Losartán (mL)	Concentración Losartán (mg/mL)	Absorbancia	Absorbancia corregida	Promedio Absorbancia	mg recuperados
80%	124.80	0.2	0.008	0.332	0.286	0.2894	0.0082
				0.3396	0.2932333		
80%	124.40	0.2	0.008	0.3277	0.2813333	0.2807	0.0080
				0.3266	0.2802333		
80%	124.70	0.2	0.008	0.3216	0.2752333	0.2751	0.0078
				0.3214	0.2750333		
90%	124.80	0.225	0.009	0.3589	0.3125333	0.3123	0.0089
				0.3585	0.3121333		
90%	124.40	0.225	0.009	0.3467	0.3003333	0.3005	0.0086
				0.3472	0.3008333		
90%	124.70	0.225	0.009	0.3609	0.3145333	0.3145	0.0090
				0.361	0.3146333		
100%	124.80	0.25	0.01	0.3972	0.3508333	0.3516	0.0100
				0.3988	0.3524333		
100%	124.40	0.25	0.01	0.3993	0.3529333	0.3529	0.0101
				0.3993	0.3529333		
100%	124.70	0.25	0.01	0.3952	0.3488333	0.3487	0.0099
				0.3951	0.3487333		
110%	124.80	0.275	0.011	0.4267	0.3803333	0.3799	0.0108
				0.4259	0.3795333		
110%	124.40	0.275	0.011	0.4258	0.3794333	0.3793	0.0108
				0.4257	0.3793333		
110%	124.70	0.275	0.011	0.4259	0.3795333	0.3786	0.0108
				0.4242	0.3778333		
120%	124.80	0.3	0.012	0.4691	0.4227333	0.4231	0.0121
				0.4699	0.4235333		
120%	124.40	0.3	0.012	0.4615	0.4151333	0.4148	0.0118
				0.4609	0.4145333		
120%	124.70	0.3	0.012	0.4745	0.4281333	0.4217	0.0120
				0.4617	0.4153333		



Anexo 10. Precisión intermedia

Resumen de Precisión Intermedia				
Muestra	A1D1	A2D1	A1D2	A2D2
Muestra 1	99.1	100.8	100.1	99.1
Muestra 2	99.0	98.6	100.4	101.1
Muestra 3	99.7	98.6	99.2	100.2
Promedio:	99.3	99.3	99.9	100.1
DE	0.4	1.3	0.6	1.0
CV (%)	0.4	1.3	0.6	1.0
CVg:	0.9 %			