



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y

BIOTECNOLOGÍA

CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA

Tema: Microencapsulación de doxiciclina mediante secado por aspersión.

Trabajo de titulación, Modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención de título de Ingeniería Bioquímica, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Autor: Culqui Caiza Jenifer Tamara

Tutor: PhD. Orestes Darío López Hernández

Ambato – Ecuador

Marzo – 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

PhD. Orestes Darío López Hernández

CERTIFICA

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

Ambato, 09 de febrero de 2023

.....
PhD. Orestes Darío López Hernández

C.I. 1754784864

Tutor

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Jenifer Tamara Culqui Caiza, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación modalidad Proyecto de investigación, previo a la obtención del Título de Ingeniera en Alimentos, son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.



.....

Jenifer Tamara Culqui Caiza

C.I. 1804638789

AUTORA

APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos profesores Calificadores, aprueban el presente Informe Final de Integración Curricular, modalidad Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firman:

.....
Presidente de Tribunal

.....
Dra. Lorena De Los Angeles Núñez Villacis

C.I. 1804256905

.....
Mg. María Daniela Garcés Moncayo

C.I. 1803571585

Ambato, 30 de Enero de 2023

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Informe Final de Integración Curricular o parte de él, como documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

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



.....
Jenifer Tamara Culqui Caiza

C.I.1804638789

AUTORA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios quien me dio la vida, sabiduría y fortaleza para llegar a este momento tan importante en mi formación profesional.

Gracias a mi madre Gladys Culqui por ser mi principal apoyo y mostrarme siempre su amor y apoyo incondicional a pesar de nuestras diferencias, siento que siempre has estado conmigo, a mis hermanos Evelyn Núñez, Jonathan N, Alison N, Jorge N, Ariana Lozada, por ser un pilar fundamental en mi vida y en especial a Martina Mirari mi pequeña princesa, mi razón de ser, sé que este momento es especial tanto para ustedes como para mí. Gracias por todo su apoyo incondicional en mis días más difíciles.

Gracias a mis amigas y amigos, que compartieron conmigo los grandes momentos y siempre estuvieron dispuestos a escucharme y ayudarme en cualquier momento. A unos amigos muy especiales, porque sin un equipo como el nuestro no lo hubiéramos podido conseguir.

AGRADECIMIENTO

Al Creador de todas las cosas, Aquel que me dio la fuerza para seguir adelante cuando estaba a punto de caer; por lo tanto, con la humildad de mi corazón, dedico mi trabajo primero a Dios.

También dedico este trabajo a mi madre, quien supo criarme con buenos sentimientos, hábitos y valores que me ayudaron a salir adelante en los momentos más difíciles. Siempre ha estado ahí para mí y me ha apoyado. A mi familia por su apoyo incondicional y el tiempo de calidad que me dedican.

Gracias a amigas y amigos por su apoyo y conocimiento que hicieron de esta experiencia una de las más especiales, y finalmente quiero agradecer a mi tutor PhD. Orestes Darío López Hernández por su paciencia y confianza en el presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD.....	iii
APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO	iv
DERECHOS DE AUTOR	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
CAPITULO I.....	1
MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Antecedente de la investigación.....	1
1.2 Objetivos	5
1.2.1 Objetivo general	5
1.2.2 Objetivos específicos	5
1.3 Hipótesis.....	5
1.3.1 Hipótesis nula (Ho).	5
1.3.2 Hipótesis alternativa (Ha).	6
Capitulo II	7

METODOLOGIA	7
2.1 Materiales, equipos y reactivos	7
2.1.1 Materiales e instrumentos de Laboratorio.....	7
2.1.2 Equipos utilizados	7
2.1.3 Reactivos	8
2.2 Método	8
2.2.1 Preparación de la muestra	8
2.2.2 Microencapsulación de Doxiciclina por el método de secado por aspersión	8
2.2.3 Rendimiento de la microencapsulación	9
2.2.4 Evaluación cualitativa de la eficiencia de microencapsulación a través de espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier	10
2.2.5 Análisis del punto de fusión por calorimetría de barrido diferencial (DSC)	10
Capitulo III.....	12
Resultados y discusión	12
3.1 Estudio del proceso de microencapsulación de la doxiciclina con diferentes polímeros.....	12
3.2 Porcentaje de rendimiento de la microencapsulación por el método de secado por aspersión.	15
3.3 Evaluar cualitativamente la eficiencia de la microencapsulación a través de Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier	15
3.3.1 Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier	16

3.3.2 Comparación de la espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier de cada muestra posterior a la microencapsulación.	19
3.4 Demostrar la eficacia de microencapsulación mediante calorimetría de barrido diferencial.....	23
3.5 Verificación de la hipótesis	25
Capitulo IV	26
Conclusiones y recomendaciones	26
4.1 Conclusiones	26
4.2 Recomendaciones.....	27
Bibliografía	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Microencapsulado de doxiciclina con goma arábica – maltodextrina.....	13
Figura 2. Microencapsulado de doxiciclina con lactato de quitosano	14
Figura 3. Espectroscopia Infrarroja de la Transformada de Fourier de la mezcla de polímeros de goma arábica – maltodextrina.	17
Figura 4. Espectroscopia Infrarroja de la Transformada de Fourier del lactato de quitosano	18
Figura 5. Comparación de los movimientos vibratorios de cada muestra a través de Espectroscopia Infrarroja de la Transformada de Fourier.....	19

Figura 6. Comparación de la Espectroscopia Infrarroja de la Transformada de Fourier de cada muestra posterior a la microencapsulación.	22
Figura 7. Eficacia de microencapsulación mediante Calorimetría de Barrido Diferencial.....	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de bandas de absorción de IR y los tipos de vibración que las provocan en los enlaces moleculares de mayor interés en estudios biológicos	21
--	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Espectroscopía Infrarroja de la Transformada de Fourier de la doxiciclina.	38
Anexo 2. Espectroscopía Infrarroja de la Transformada de Fourier de la mezcla de doxiciclina con lactato de quitosano.	39
Anexo 3. Espectroscopía Infrarroja de la Transformada de Fourier de la mezcla física de la doxiciclina con el lactato de quitosano.....	40

Anexo 5. Espectroscopía Infrarroja de la Transformada de Fourier de la mezcla física del polímero (maltodextrina – goma arabiga) con doxiciclina.	41
Anexo 6. Espectroscopía Infrarroja de la Transformada de Fourier de la doxiciclin, de la mezcla de polímeros y de la doxiciclina microencapsulada.	42

RESUMEN

La doxiciclina es un antibiótico utilizado para tratar enfermedades como la rickettsiosis, neumonía, la enfermedad de Lyme, entre otras, por ello su conservación ha tenido gran importancia, siendo la microencapsulación uno de los métodos más usados. En este caso, para la microencapsulación como agentes microencapsulantes se empleó una mezcla de polímeros constituida por maltodextrina - goma arábica, donde se obtuvo un rendimiento del 86,4 por ciento, mientras que con el lactato de quitosano se obtuvo un rendimiento del 32,2 por ciento, además de un cambio de coloración a pardo grisáceo, la evaluación de la eficiencia de microencapsulación se realizó por Espectroscopia Infrarroja de la Transformada de Fourier y por medio de la calorimetría diferencial de barrido, demostrándose la eficiencia de la microencapsulación por la desaparición de la banda correspondiente a la sustancia sin microencapsular.

Palabras clave: Antibiótico, polímero, Maltodextrina, Lactato de quitosano, goma arábica, rendimiento, eficiencia.

ABSTRACT

Doxycycline is an antibiotic used to treat diseases such as rickettsiosis, pneumonia, Lyme disease, among others, therefore its conservation has been of great importance, being microencapsulation one of the most used methods. In this case, for microencapsulation as microencapsulating agent, a mixture of polymers constituted by maltodextrin - gum arabic was prepared, where a yield of 86.4 percent was obtained, while with chitosan lactate a yield of 32.2 percent was obtained, besides a color change to grayish brown, the evaluation of the microencapsulation yield was done qualitatively by the method of Fourier Transform Infrared Spectroscopy, This method generates a fingerprint that presents each biological sample, on the other hand, by means of Differential Scanning Calorimetry (DSC), the efficiency of microencapsulation was verified, where it was observed that the reading of the microencapsulated resembles the polymeric mixture, which indicates that it is microencapsulated and the physical mixture that resembles doxycycline has a slight melting peak because it is not microencapsulated.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedente de la investigación

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por una variedad de organismos que combaten infecciones causadas por bacterias, el origen de estos antibióticos puede ser biológico o sintético. En el transcurso del tiempo han sido considerados como uno de los descubrimientos más importantes en el campo de la medicina con los cuales se puede investigar, combatir enfermedades infecciosas, permitiendo así disminuir la morbilidad asociada a las patologías de forma significativa, sin embargo, (Muñoz D. et al., 2004), menciona que el mal uso de esos antibióticos o el uso indiscriminado por parte de los trabajadores de la salud y de los pacientes ha generado grandes problemas como la resistencia de los microorganismos a los antibióticos, lo que hace a los tratamientos para combatir las infecciones sean más complicados.

Estos antibióticos se clasifican en bacteriostáticos y bactericidas según el efecto de su acción sobre las bacterias, los bacteriostáticos impiden el desarrollo y la reproducción bacteriana pero no las destruyen, mientras que los bactericidas causan la lisis bacteriana y las eliminan por completo, (Barboza, 2015). La tetraciclina también

pertenece al grupo de los bacteriostáticos característicos de amplio espectro que actúa sobre microorganismos Gram positivos y Gram negativos, aerobios y anaerobios con capacidad de inhibir la síntesis de proteínas de los ribosomas de las bacterias susceptibles (Mendoza & Sepúlveda, 2008).

Sin embargo, existen estudios experimentales de formulaciones innovadoras que han reportado que las tetraciclinas causan efectos adversos en humanos y animales a pesar de ser considerados fármacos seguros, siendo cuestionado cuando es suministrado de manera oral o por vía intravenosa, pero el antibiótico requiere una administración prolongada para cumplir con la totalidad del protocolo terapéutico (Santiago Monsalve et al., 2017a). Dentro de los efectos adversos principales se menciona al vómito, esofagitis e irritación gástrica, como efectos adicionales a estos son la alteración a la microflora intestinal, capacidad para filtrar calcio, retardo en el crecimiento y efectos tóxicos en células hepáticas y renales (Santiago Monsalve et al., 2017a).

La tetraciclina debido a sus propiedades han tenido diversas modificaciones estructurales, teniendo como resultado a otras tetraciclinas semisintéticas con diferentes actividades antimicrobianas y propiedades farmacocinéticas (Chávez Calderon, 2014), una de las tetraciclinas de mayor relevancia en la actualidad es la doxiciclina, que es una tetraciclina semisintética, que se sintetiza a partir de la oxitetraciclina o la metaciclina, y tiene una alta liposolubilidad que le permite adentrarse fácilmente en las células, dándole mayor actividad en microorganismos intracelulares, (Moran Loayza, 2016).

La doxiciclina es un antibiótico bacteriostático sintético, utilizada para el tratamiento de acné en los seres humanos e infecciones de animales domésticos, (Mazabel Riera & Riera Mazabel, 2017). También se ha demostrado que tiene efectos antiinflamatorios que actúan indistintamente e independientes de su acción antimicrobiana, (Meli et al., 2006), al igual que la tetraciclina este antibiótico se caracteriza por tener un amplio espectro de acción frente a una alta gama de microorganismos Gram negativos y Gram positivos, debido a que inhibe la síntesis de proteínas de las bacterias mediante la interrupción del ARN mensajero y el ARN de transferencia en los sitios ribosómicos, además tiene una alta liposolubilidad en comparación con otras tetraciclinas, tiene una mayor lipofilia que las tetraciclinas lo que le permite tener una mayor capacidad de penetración en los tejidos debido a que posee un mayor volumen de distribución a pesar de presentar un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (80 - 90%) (Santiago Monsalve et al., 2017b), siendo así el fármaco de primera elección para algunas enfermedades, como es el caso de la rickettsiosis, que es una enfermedad causada por bacilos Gram negativos y además funciona para todas las edades (Linero et al., 2022).

Sin embargo, la conservación de este fármaco suele ser uno de los principales problemas, ya que su conservación se ve afectado por la temperatura, calor y otros factores, la microencapsulación ha tenido gran avance en la industria farmacéutica, ya que permite reducir la higroscopicidad y aumentar su resistencia a factores ambientales, conservando las propiedades iniciales del principio activo, (Iturralde Piedra, 2008).

La microencapsulación ha llegado a ser uno de métodos de conservación más usados, ya que permite el empaquetamiento de materiales sólidos, líquidos y gaseosos, que da como resultado micropartículas constituidas por una membrana polimérica porosa que contiene una sustancia activa, (Parra, 2011).

Las técnicas de microencapsulación como el secado por aspersión, es ampliamente usado en la producción a gran escala de microesferas, (Patel, Mundargi, et al., 2008), es un método muy utilizado por las industrias alimenticias y farmacéuticas para conservar diferentes nutrientes como, por ejemplo: vitaminas, aromas, ácido fólico, aceites, bacterias, fármacos, etcétera, (Parra Huertas, 2010).

En las últimas décadas la microencapsulación ha tomado mayor interés en la industria farmacéutica como método de conservación y aumentar el tiempo de vida de los fármacos. Los agentes microencapsulantes pueden ser sintéticos o naturales, (Mazabel, 2017).

De acuerdo a (Parra Huertas, 2010), la microencapsulación mediante secado por aspersión es el método muy utilizado por la alta estabilidad del producto, además de tener una alta eficiencia de microencapsulación, dando un producto en polvo seco. Los polímeros facilitan este proceso ya que protegen al fármaco contra influencias externas, además forman una interacción reversible de tipo aniónico-catiónico a nivel molecular sin afectar su estructura o sabor, lo que impide la reacción de los receptores del gusto de la lengua, evitando sabores desagradables (Lopretti et al., 2007).

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Obtener un ingrediente activo microencapsulado a partir de doxiciclina para diferentes aplicaciones farmacéuticas.

1.2.2 Objetivos específicos

Estudiar el proceso de microencapsulación de la doxiciclina con diferentes polímeros.

Evaluar cualitativamente la eficiencia de microencapsulación a través de espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier.

Demostrar la eficacia de microencapsulación mediante calorimetría de barrido diferencial.

1.3 Hipótesis

1.3.1 Hipótesis nula (H₀).

El uso de diferentes polímeros no altera el rendimiento y eficiencia de la microencapsulación de Doxiciclina mediante secado por aspersion.

1.3.2 Hipótesis alternativa (Ha).

El uso de diferentes polímeros altera el rendimiento y eficiencia de la microencapsulación de Doxiciclina mediante secado por aspersión.

CAPITULO II

METODOLOGIA

2.1 Materiales, equipos y reactivos

2.1.1 Materiales e instrumentos de Laboratorio

- Matraz Erlenmeyer
- Vasos de precipitación

2.1.2 Equipos utilizados

- Balanza analítica Mettler Pe160
- Plancha de calentamiento Corning PC-6200
- Calorímetro diferencial de barrido METTLER TOLEDO DSC
- Minispray Dryer Büchi B290
- Espectrofotómetro de infrarrojo PerkinElmer Spectrum two

2.1.3 Reactivos

- Doxiciclina
- Goma Arábica
- Maltodextrina
- Lactato quitosano

2.2 Método

2.2.1 Preparación de la muestra

Para el proceso de microencapsulación se prepararon dos soluciones, empleando el método usado por, (Patel, C. Mundargi, et al., 2008), la primera solución se utilizó una relación fármaco: polímero (doxiciclina, lactato de quitosano) de 25:75, en la segunda solución se empleó una relación fármaco: polímeros (doxiciclina, maltodextrina - goma arábica) 20:80.

2.2.2 Microencapsulación de Doxiciclina por el método de secado por aspersión

La microencapsulación de doxiciclina por el método de secado por aspersión se basa en la obtención de un producto en forma de polvo instantáneo. Para microencapsular la doxiciclina, primero se colocó una solución compuesta por fármaco y polímeros en

el minispray dryer, la solución fue alimentada y posteriormente fue atomizada en pequeñas gotas con el objetivo de optimizar la transferencia de masa y calor, (Rios Aguirre & Gil Garzón, 2021). Las muestras fueron pulverizadas en el Minispray Dryer empleando un flujo de aire de atomización de 600 L/h con una temperatura de entrada y salida de 150°C y 85°C respectivamente.

2.2.3 Rendimiento de la microencapsulación

El rendimiento es la cantidad de producto obtenido en proceso, que generalmente se expresa en porcentaje, y sirve para medir la efectividad de un método, se calcula al dividir la cantidad de producto obtenido entre la cantidad de materia prima inicial por cien, (Calvo Flores, 2009). Se calculó el rendimiento de la microencapsulación mediante la relación de masa de polvo obtenido y la de masa de sólido alimentado al secador mediante la siguiente ecuación.

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{\text{Masa de polvo obtenido (g)}}{\text{Masa de sólidos en la alimentación (g)}} * 100$$

Ec. 1

2.2.4 Evaluación cualitativa de la eficiencia de microencapsulación a través de espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier

La eficiencia de microencapsulación del fármaco se evaluó mediante el método cualitativo de la espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier y por el método cuantitativo de calorimetría diferencial de barrido. Se compararon los resultados de cada muestra microencapsulada en un intervalo entre $4000 - 550 \text{ cm}^{-1}$, el equipo que se usó fue el FTIR espectrofotómetro y el software para el análisis Perkin Elmer Spectrum Two, (Quijano Ortega, 2020).

2.2.5 Análisis del punto de fusión por calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Esta técnica es usada para caracterizar la estabilidad de una muestra (analito) directamente en su forma nativa, esto se da por la medición del cambio de color acompañado de la desnaturalización térmica de la molécula cuando se calienta a una velocidad constante, (Paredes Gallo, 2021). El análisis DSC se llevó a cabo por el método según la norma, (Instituto Ecuatoriano de Normalización (INEN), 2014), donde se usó un Calorímetro Diferencial de Barrido Mettler Toledo. Primero se colocó en crisoles de aluminio de 3 a 5 mg de las muestras de doxiciclina pura, el microencapsulado y la mezcla de polímeros y después se procedió con la lectura en el calorímetro con un intervalo de temperatura de 0 a $350 \text{ }^{\circ}\text{C}$ con una velocidad constante de calentamiento de $2 \text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ y una atmosfera de nitrógeno, finalmente con los

termogramas obtenidos se comparó el pico correspondiente a la temperatura de fusión de la doxiciclina, (Radomski, 2013).

CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Estudio del proceso de microencapsulación de la doxiciclina con diferentes polímeros.

La microencapsulación se realiza con el fin de tener un fármaco preformulado que pueda ser dosificado de forma simple, elegir correctamente los polímeros permitirá conservar el fármaco y evitará consecuencias colaterales como el sabor amargo e infecciones gástricas, (Joshi, 2013). El uso de un polímero ya sea natural o sintético se debe a la protección por revestimiento y características de inocuidad que brinda, además permite controlar su liberación, unos de los problemas que se presentan frecuentemente son cuándo el fármaco y el polímero no son compatibles o no se degradan fácilmente al consumirlo, (Valenzuela et al., 2013).

A continuación, en la Figura 1, se muestra la doxiciclina microencapsulada con la mezcla polimerica de goma arábica – maltodextrina.

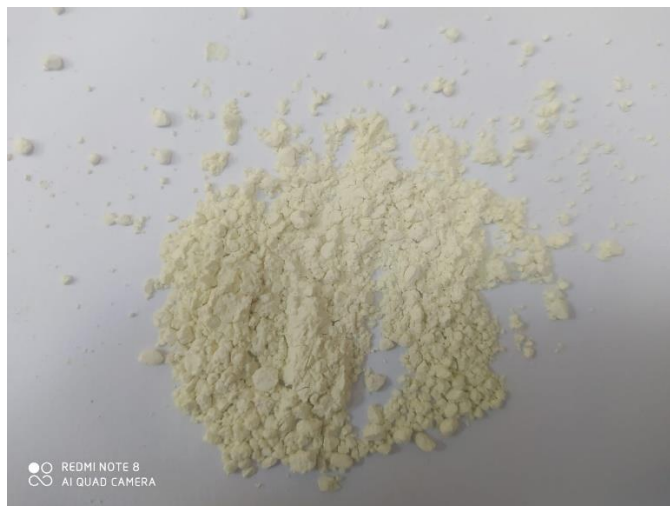


Figura 1. Microencapsulado de doxiciclina con goma arábica – maltodextrina

En la Figura 1 se puede observar un microencapsulado de color claro, en forma de un polvo fino acorde a lo reportado por (López et al., 2009), menciona que la combinación entre goma arábica – maltodextrina en los procesos de microencapsulación por el método de secado por aspersión son muy eficientes, ya que al microencapsular Aceite de Semillas de *Cucurbita pepo* L., obtuvo una eficiencia superior a 90 %, y un valor de humedad menor al 10 %.

Por otro lado, (López Hernández, 2010), refiere que el rendimiento de la microencapsulación puede aumentar dependiendo del tipo de polímero y su eficiencia crece hasta el grado de brindar protección, además menciona que la eficiencia de microencapsulación depende de la temperatura de entrada y de salida del equipo, (Arslan et al., 2015) afirma que debido a la eficiencia de esta combinación (goma arábica – maltodextrina), esta mezcla de polímeros también puede ser usada para microencapsular microorganismos probióticos.

En la Figura 2 se puede observar la doxiciclina microencapsulada con lactato de quitosano, en este caso el lactato de quitosano según (Lupo et al., 2012), se usa con menor frecuencia y viene a ser un sustituto de los alginatos.



Figura 2. Microencapsulado de doxiciclina con lactato de quitosano

El Lactato de quitosano como agente microencapsulante no es muy apreciado debido a la poca eficiencia que este genera, algo notorio cuando ocurre esto es el cambio de coloración, en este caso hubo un cambio de color claro a pardo. El poco uso de este polímero puede ser debido a que carece de algunas características que debe tener un buen agente microencapsulante como: alta solubilidad, bajas viscosidades y alto contenido en sólidos, o propiedades físicas como: porosidad, solubilidad y debe ser compaginable del núcleo con la pared, teniendo en cuenta las condiciones del proceso de microencapsulación, (Cardona, 2021).

3.2 Porcentaje de rendimiento de la microencapsulación por el método de secado por aspersión.

El rendimiento de la microencapsulación, por el método de secado por aspersión, fue de un 86,4 % para la mezcla de Goma arábica – maltodextrina, siendo estos valores altos, debido a la afinidad de la mezcla de polímeros con el antibiótico al microencapsularlos, de acuerdo a (Figuroa et al., 2016), afirma la temperatura de entrada de aire durante el proceso tiene un efecto positivo en el rendimiento. (Esquivel González et al., 2015), menciona que con la goma arábica los microencapsulados son más estables cuando se los almacenan en lugares húmedos debido a la baja higroscopicidad del microencapsulado.

Por otra parte, para el Lactato de quitosano como agente microencapsulante, el rendimiento fue solamente de 32,2 %, siendo este un valor muy bajo con respecto a la mezcla de polímeros (Goma arábica – maltodextrina), el bajo rendimiento puede deberse a muchos factores, entre estos se puede decir: a la elevada dilución de la muestra por la alta viscosidad o debido a que la solubilidad del quitosano varía de acuerdo a la cantidad de grupos amino que tenga la mezcla, y esto afectaría directamente en la microencapsulación, (Lorenzo, 2017).

3.3 Evaluar cualitativamente la eficiencia de la microencapsulación a través de Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier

La evaluación cualitativa permite analizar las características y problemas del fenómeno que se evalúa, por ello la Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) ha tenido una gran acogida en el estudio de sistemas biológicos. La técnica tiene como objetivo obtener un espectro infrarrojo de emisión o absorción de

un sólido mediante una compilación sincrónica de datos espectrales de alta resolución en un amplio rango espectral, (Garzaa, y otros, 2013).

3.3.1 Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier

La espectroscopia infrarroja transformada de Fourier (FTIR) es una herramienta muy potente y conocida, consiste en estimular las moléculas mediante luz infrarroja, que provoca movimientos vibratorios, (Kowalska et al., 2012).

En la Figura 3 se muestra la huella dactilar producida por los movimientos vibratorios que generó la mezcla polimérica (goma arábica – maltodextrina), las vibraciones generadas pueden ser de flexión o tensión, la flexión se produce por deformación, mientras que las tensiones provocan compresión y contracción del enlace, (Gazi et al., 2007).

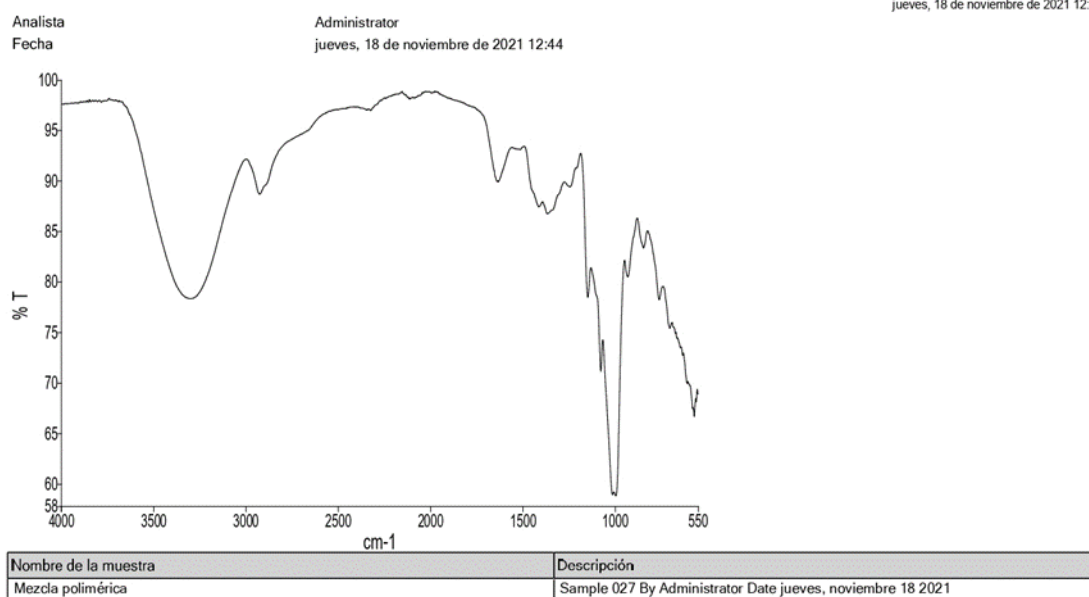


Figura 3. Espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier de la mezcla de polímeros de Goma arábica – Maltodextrina.

La Figura 3 refleja la concentración molecular e información sobre la estructura de la muestra, cada muestra presentará una serie de bandas de emisión, lo cual es una característica del movimiento de vibración del enlace dentro de la molécula, otro nombre para cada señal es la "huella digital" de la muestra. La mayoría de los compuestos, como lípidos, carbohidratos, proteínas, etc., exhiben movimientos vibracionales específicos entre 400' a 650 cm^{-1} en el infrarrojo, (Carr & Williams, 2013).

A continuación, en la Figura 4 se puede observar la huella dactilar del lactato de quitosano.

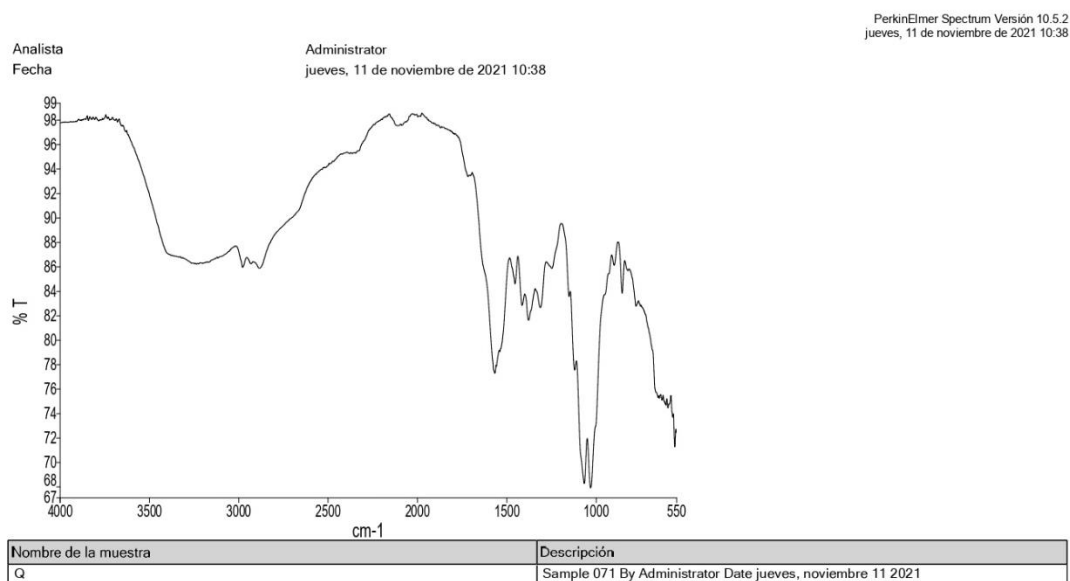


Figura 4. Espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier del Lactato de quitosano

En la Figura 4, los picos de emisión que se generan cuando la radiación es transmitida son muy específicos para cada muestra, y cuando los picos de emisión son similares, puede deberse a que las propiedades físicas e interacciones moleculares de las muestras son parecidas, esto suele aparecer cuando se analizan estructuras químicas de gran peso molecular como las biomoléculas, además el número de ondas que puede transmitir cada enlace vibratorio está sujeta a los átomos que forman el enlace, la naturaleza de vibraciones intra y extra moleculares y el tipo de enlace que poseen (Bonda et al., 2011).

3.3.2 Comparación de la espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier de cada muestra posterior a la microencapsulación.

En la Figura 5 se muestra la comparación de la huella dactilar de cada sustancia que se usó en el proceso de microencapsulación. En este tipo de sustancias orgánicas los picos se generan por la energía transmitida por los enlaces entre carbono e hidrógeno, oxígeno e hidrógeno y nitrógeno e hidrógeno, (Cozzolino, 2002).

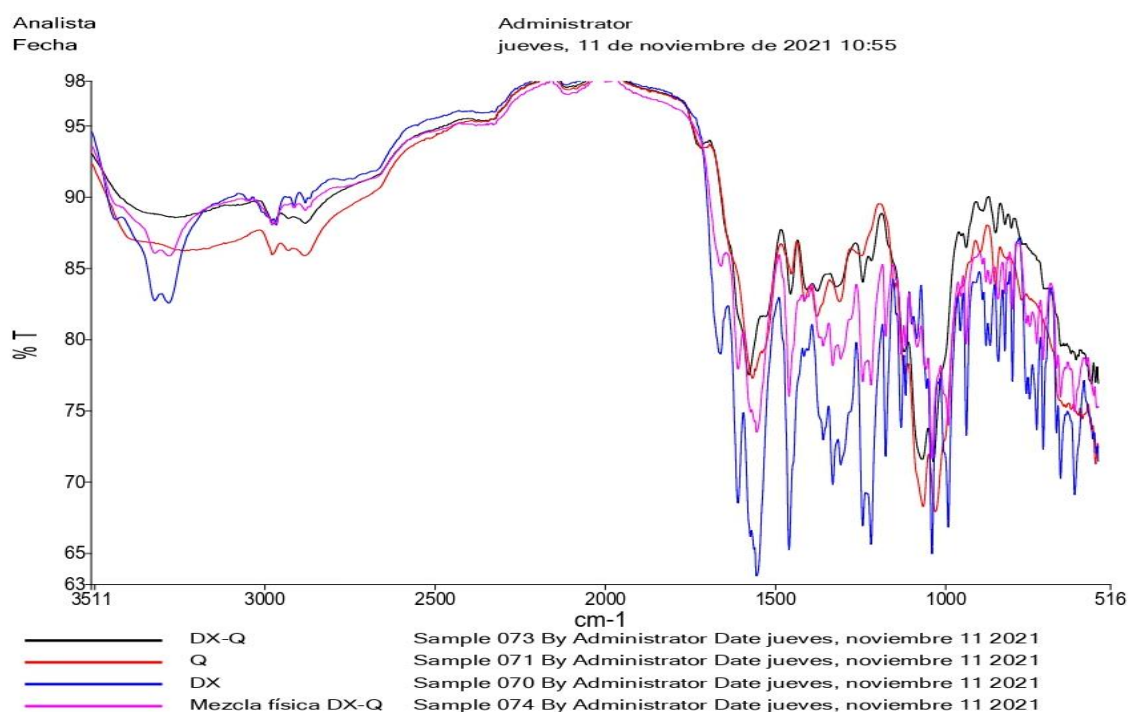


Figura 5. Comparación de los movimientos vibratorios de cada muestra a través de espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier

En la Figura 5 se observan los movimientos vibratorios de cada polímero y la mezcla de los polímeros a través de espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier de la figura anterior, la franja negra (DX-Q), representa el microencapsulado de lactato de quitosano y Doxiciclina, la franja roja (Q) representa el lactato de quitosano, la

franja azul (DX) viene a ser la doxiciclina en su estado puro, y por último la franja color lila (Mezcla física DX-Q) viene a ser la mezcla física de la doxiciclina con el lactato de quitosano.

Los carbohidratos generalmente están en un rango de 1155 cm^{-1} a 1170 cm^{-1} por los enlaces entre C=O, mientras que los ácidos nucleicos entre 1080 cm^{-1} a 1240 cm^{-1} , los lípidos pueden generar resultados en un rango entre 1035 cm^{-1} a 2960 cm^{-1} , y por último están las proteínas, que vienen a ser mezclas complejas, con un número de onda entre 1140 cm^{-1} a 3300 cm^{-1} , cabe mencionar que cada tipo de enlace que está presente en las biomoléculas tiene un número de onda diferente, por ende viene a generar varios picos en la representación gráfica de la misma muestra (Quintero et al., 2014).

Existen similitudes alrededor del número de onda de 1000 cm^{-1} que pueden ser los enlaces generados entre C=O o C-H, este tipo de vibración se genera por la tensión del enlace, por otra parte el número de onda de 1500 cm^{-1} puede generarse por la presencia del enlace N-H (amida II) con un tipo de vibración de flexión del enlace o CH₃ simétrico o asimétrico generado por la flexión simétrica y asimétrica del enlace respectivamente, y por último el número de onda aproximadamente de 3000 cm^{-1} , pese a poca banda generada, representa los enlaces de N-H (amidas B) debido a la tensión del enlace o a su vez de CH₃ asimétrico generado por la tensión asimétrica del enlace como se muestra en la gráfica 4, de acuerdo a (Barraza Garza et al., 2013).

En la siguiente Tabla 1, se muestra en que número de onda que va a presentarse cada tipo de enlace, esto dependiendo de la biomolécula y del tipo de vibración que genere.

Tabla 1. Valores de bandas de absorción de IR y los tipos de vibración que las provocan en los enlaces moleculares de mayor interés en estudios biológicos.

Moléculas	Número de onda (cm-1)	Tipo de enlace	Tipo de vibración
Proteínas	3300	N-H (Amida A)	Tensión del enlace
	3100-3030	N-H (Amida B)	Tensión del enlace
	1660	C=O (Amida I)	Tensión del enlace
		C-N	Tensión del enlace
		N-H	Flexión del enlace
	1630	C=O (Amida I)	Tensión del enlace
	1545	N-H (Amida II)	Flexión del enlace
		C-N	Tensión del enlace
	1315	C-H	Vibración del esqueleto proteico
	1300-1230	Amida III	Mezcla compleja de desplazamientos
	1140	C-N	Tensión del enlace
	2960	CH ₃ Asimétrico	Tensión asimétrica del enlace
	2930	CH ₂ Asimétrico	Tensión asimétrica del enlace
2870	CH ₃ Simétrico	Tensión asimétrica del enlace	
2850	CH ₂ Simétrico	Tensión simétrica del enlace	
Lípidos	1750-1720	C=O	Tensión del enlace
	1460	CH ₃ Asimétrico	Flexión asimétrica del enlace
	1440	CH ₃ Simétrico	Flexión simétrica del enlace
	1380	CH ₃ Simétrico	Flexión simétrica del enlace
	1170	COC	Flexión asimétrica del enlace
	1060	C=O	Tensión del enlace
	1035	C-H	Tensión del enlace
	Ácidos nucleicos	1240	P=O Asimétrico
1080		P=O Simétrico	Tensión simétrica del enlace
Carbohidratos	1170	COC	Flexión asimétrica del enlace
	1155	C-O	Tensión y flexión del enlace

Fuente: (Barraza, y otros, 2013)

Para interpretar los resultados de un análisis por FTIR, se debe conocer las propiedades espectroscópicas del polímero, cuando se trata de muestras puras, el resultado es

simple y directo, por otra parte cuando se estudia a los polímeros detecta toda la composición química de la muestra, por ende el número de picos generados por cada número de onda va a ser extenso y sus valores varían en cada muestra, dependiendo de las características propias de la misma, (Cakmak et al., 2012).

En la figura 6, se muestra los resultados de la espectroscopia infrarroja por la transformada de Fourier, de la doxiciclina microencapsulada y con las mezclas de polímeros.

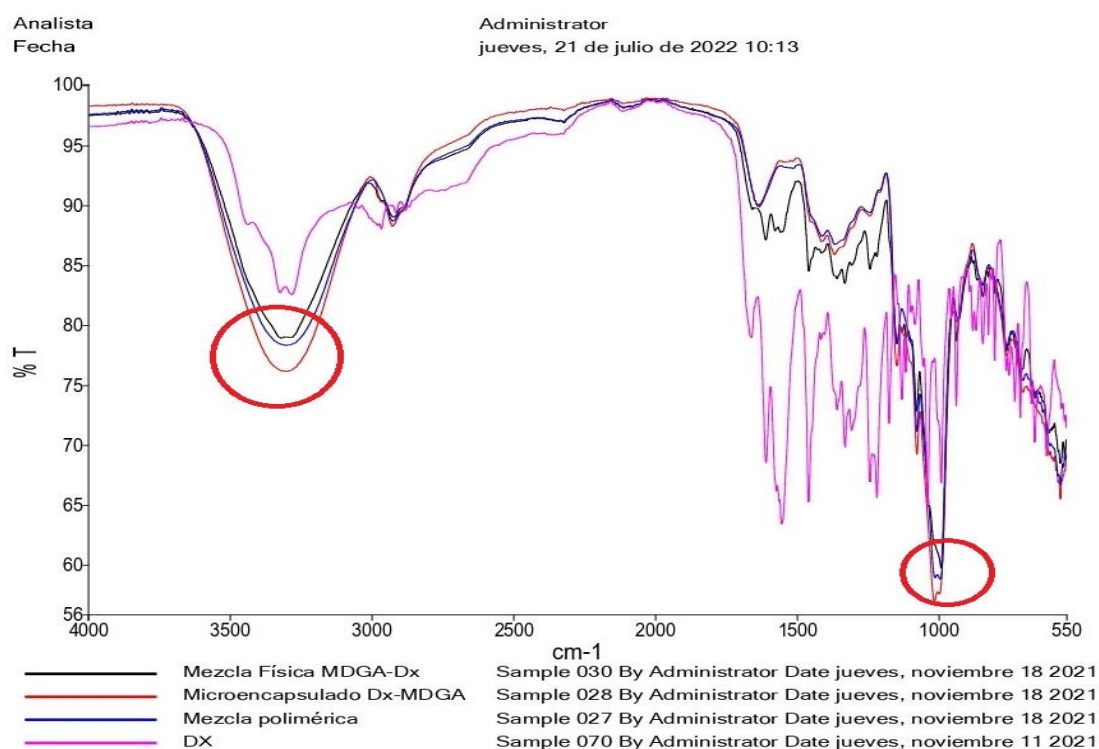


Figura 6. Comparación de la espectroscopia infrarroja de la transformada de Fourier con maltodextrina y goma arábica.

En la Figura 6 se observa las lecturas de las muestras, donde la franja negra representa la mezcla física de la doxiciclina con la maltodextrina y la goma arábica, mientras que la franja roja, viene a ser el microencapsulado de la doxiciclina con la mezcla de maltodextrina y goma arábica, la franja azul es la mezcla polimérica junto a la doxiciclina microencapsulada, y por el último la doxiciclina en su estado puro.

Al realizar un análisis comparativo se puede notar la similitud entre la mezcla polimérica (franja azul) y el microencapsulado (franja roja), porque están microencapsuladas, mientras que la mezcla física (franja negra) se parece a la doxiciclina (franja lila) precisamente porque no están microencapsulados.

Entre los picos más significativos que se encontraron las cuatro muestras, de acuerdo a la Tabla 1, se observa que a 3300 cm^{-1} que corresponde al grupo funcional amida A (N-H) y entre 1060 cm^{-1} que representa a los grupos carbonilo C=O, la similitud entre ambas bandas da a conocer la afinidad e intensidad que existe entre ellas. (Pazmiño, 2022).

3.4 Demostrar la eficacia de microencapsulación mediante calorimetría de barrido diferencial.

La técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) está representada por el calentamiento ($^{\circ}\text{C}$) de la muestra en función del flujo de calor (mW), este método consiste en determinar la energía de activación (E_a), además de la estabilidad oxidativa de cada muestra microencapsulada, (Carrillo Navas et al., 2010).

A continuación, en la Figura 7 se muestra la eficacia de microencapsulación mediante calorimetría de barrido diferencial.

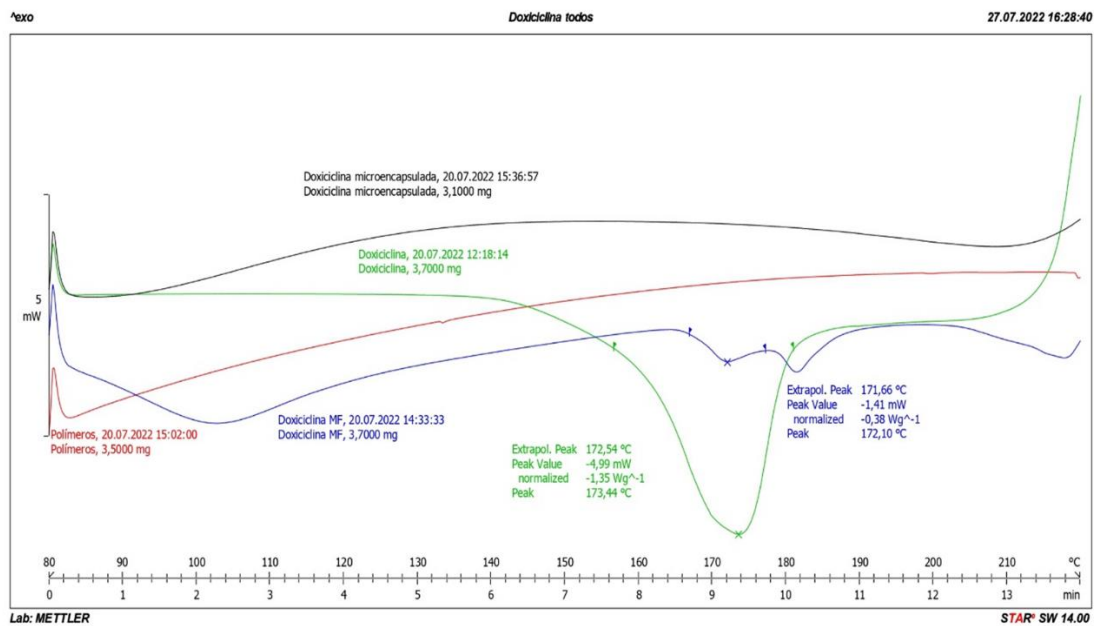


Figura 7. Eficacia de microencapsulación mediante calorimetría de barrido diferencial.

Se puede observar en la Figura 7, la línea de color verde representa la doxiciclina sin microencapsular, la línea azul representa la mezcla física, la línea negra representa la doxiciclina microencapsulada con goma arábica – maltodextrina, por último, la línea roja representa la mezcla de polímeros goma arábica – maltodextrina, utilizados para la microencapsulación.

Se puede apreciar que la doxiciclina microencapsulada se parece a la mezcla polimérica y no a la doxiciclina, debido a que no presentan un pico de fusión, mientras que la mezcla física si se parece a la doxiciclina que funde a 173 °C y tiene un ligero pico de fusión a 172 °C aproximadamente, porque no está microencapsulada.

3.5 Verificación de la hipótesis

Por medio del análisis de los datos obtenidos en los distintos ensayos realizados.

$H_0 \neq 0$ Se rechaza la hipótesis nula.

$H_a=0$ Se acepta, el uso de diferentes polímeros altera el rendimiento y eficiencia de la microencapsulación de Doxiciclina mediante secado por aspersión.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

- Se realizó la microencapsulación de la doxiciclina de forma efectiva con la mezcla de Goma arábica – maltodextrina, donde se obtuvo un porcentaje de rendimiento del 86,4 % siendo este un valor elevado, mientras que la doxiciclina microencapsulada con lactato de quitosano, tuvo un bajo rendimiento de 32,2 %.
- La Espectroscopia Infrarroja de la Transformada de Fourier, permitió evaluar cualitativamente la eficiencia de microencapsulación, donde se pudo notar la similitud entre el microencapsulado y la mezcla polimérica, demostrándose que desaparecen las bandas características del fármaco, lo que indica que está adecuadamente microencapsulado.
- Se determinó la eficiencia de la microencapsulación por el método de calorimetría de barrido diferencial, donde se pudo notar en los termogramas la desaparición del pico de fusión en el microencapsulado lo que indica que se ha microencapsulado eficientemente la doxiciclina.

4.2 Recomendaciones

- Realizar un estudio de microencapsulación con los mismos polímeros, pero en diferentes proporciones de concentración, con el fin de determinar si la relación fármaco - polímeros afecta significativamente el proceso de microencapsulación.
- Realizar una caracterización físico-química del ingrediente activo que permita evaluar la capacidad antibiótica antes y después de la microencapsulación.

BIBLIOGRAFÍA

- Arslan, S., Erbas, M., Tontul, I., & Topuz, A. (2015). Microencapsulation of probiotic *Saccharomyces cerevisiae* var. *bouardii* with different wall materials by spray drying. *LWT - Food Science and Technology*.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.034>
- Barboza, L. (2015). ANTIBIÓTICOS- Leandro Barboza (gdo 1. DFT). *Gdo 1. DFT, 1*, 1–24.
- Barraza Garza, G., De la Rosa, L., Martinez Martinez, A., Castillo Michel, H., Cotte, M., & Alvanez Parrilla, E. (2013). LA MICROESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CON TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIRM) EN EL ESTUDIO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS. *Scielo*, *52*(656), 125–148.
- Barraza, G., Rosa, L. D., Martinez, A., Castillo, H., Cotte, M., & Alvarez, E. (2013).
www.scielo.org.mx. Obtenido de
<https://www.scielo.org.mx/pdf/rlq/v41n3/v41n3a1.pdf>
- Bonda, M., Vileno, B., Runne, H., Kretlow, A., Luthi carter, R., Miller, L. M., & Jeney, S. (2011). Synchrotron Infrared Microspectroscopy Detecting the Evolution of Huntington's Disease Neuropathology and Suggesting Unique Correlates of Dysfunction in White versus Gray Brain Matter. *Analytical Chemistry*, *83*(20), 7712–7720.
- Cakmak, G., Miller, L. M., Zorlu, F., & Severcan, F. (2012). Amifostine , a radioprotectant agent , protects rat brain tissue lipids against ionizing radiation induced damage : An FTIR microspectroscopic imaging study. *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS*, *520*(2), 67–73.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.012>
- Calvo Flores, F. G. (2009). Parametros Para El Analisis De Las Reacciones En Química. *Anales de La Real Sociedad Española de Química*, *105*(1), 42–49.
- Cardona, D. (2021). Obtenido de
<https://revistacta.agrosavia.co/index.php/revista/article/view/1899/829#:~:text=>

El material pared empleado en, viscosidad a altas concentraciones de sólidos

- Carr, G. L., & Williams, G. P. (2013). Infrared Microspectroscopy with Synchrotron Radiation. *Scielo*, 3153, 51–58. [https://doi.org/https://doi.org/10.1117/12.290262](https://doi.org/10.1117/12.290262)
- Carrillo Navas, H., Cruz Olivares, J., Barrera Pichardo, J. F., & Pérez Alonso, C. (2010). Redalyc. Estabilidad térmica oxidativa de microcápsulas de saborizante de nuez. *Superficies y Vacío*, 23(8), 21–25.
- Chávez Calderon, C. D. (2014). *Ehrlichia canis en caninos y el tratamiento con doxiciclina*. 1–99.
- Conforme al Reglamento (CE) 1907/2006 (REACH). (2022). *Ficha de datos de seguridad*. 1–13.
- Conforme al Reglamento (CE) no 1907/2006 (REACH). (2019). *conforme al Reglamento (CE) no 1907/2006 (REACH)*. 1–12.
- Cozzolino, D. (09 de 2002). [www.fagro.edu.uy](http://www.fagro.edu.uy/~agrociencia/VOL6/2/p25-32.pdf). Obtenido de <http://www.fagro.edu.uy/~agrociencia/VOL6/2/p25-32.pdf>
- Cuevas Martínez, S. J. (2018). “*Síntesis y caracterización espectroscópica de compuestos de coordinación de doxiciclina con disprosio(III)*.”
- Esquivel González, B. E., Ochoa Martínez, L. A., & Rutiaga Quiñones, O. M. (2015). *Microencapsulación mediante secado por aspersión de compuestos bioactivos*. 16(2), 180–192.
- Figueroa, P. M., Ceballos, M. A., & Hurtado, A. M. (2016). Microencapsulación mediante secado por aspersión de aceite de mora (*Rubus glaucus*) extraído con CO₂. *Tecnologías Emergentes En Agroindustria*, 39–47.
- Fuentes Rodríguez, J. S., & Rodríguez Villamil, H. N. (2018). *Constantes físicas de compuestos orgánicos : Punto de fusión , de ebullición , densidad e índice de refracción Related papers*.
- García, C., Fernández, M., Castiñeira, M., Martínez, V., López, O., & Nogueira, A. (2016). Desempeño del método cromatográfico para el estudio de estabili- dad

del aceite de hígado de tiburón microencapsulado empleando acetato de quitosana. *Scielo*, 57(3), 111–119.

Gazi, E., Gardner, P., Lockyer, N. P., Hart, C. A., Brown, M. D., & Clarke, N. W. (2007). Direct evidence of lipid translocation between adipocytes and prostate cancer cells with imaging FTIR microspectroscopy. *Journal Lipid Research*, 48(8), 1846–1856. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700131-JLR200>

Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A., & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International*, 40, 1107–1121. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.07.004>

Huertas, R. P. (10 de Febrero de 2010). *Microencapsulación de Alimentos*. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnam/v63n2/a20v63n01.pdf>

Instituto Ecuatoriano de Normalización (INEN). (2014). *Ecuatoriana Nte Inen-Iso 37120*. 1–11.

Iturralde Piedra, M. J. (2008). *Estudio comparativo sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% frente al uso de raspado y alisado radicular solamente, en pacientes atendidos en la clínica odontológica de la Universidad San .*

Joshi, M. (2013). *ROLE OF EUDRAGIT IN TARGETED DRUG DELIVERY*. 5(2), 3–7.

Kowalska, J., Gajda, M., Kwiatek, W. M., Franczyk Żarów, M., Kostogrys, R. B., Chłopicki, S., & Dumas, P. (2012). Chemical composition of atherosclerotic plaques of apoE/LDLR-double knockout mice by synchrotron radiation FTIR microspectroscopy. *Acta Physica Polonica*, 121(2).

Linero, K., Serrano, S., & Florián, D. (2022). Rickettsiosis: La importancia de realizar un diagnóstico y manejo precoz. *Revista Pediátrica de Panamá*, 51(1), 30–38. <https://doi.org/10.37980/im.journal.rspp.20221825>

López Hernaández, O. D. (2010). Microencapsulación de sustancias oleosas mediante secado por aspersion. *Revista Cubana de Francia*, 44(3), 381–389.

- López, O., Marquéz, T., Mayo, O., Toledo, C., & Pérez, E. (2009). Características del Aceite de Semillas de Cucurbita pepo L. Microencapsulado mediante Secado por Aspersión con Maltodextrina y Goma Arábiga. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28(4), 628–632.
- Lopretti, M., Barreiro, F., Fernandes, I., Ottati, C., & Olivera, A. (2007). Microencapsulación de compuestos de actividad biológica. *Advanced Engineering Materials*, 12(2), 19–23. <https://doi.org/10.1002/adem.200980025>
- Lepper, M., & Dowling, H. (1951). *TREATMENT OF PNEUMOCOCCIC MENINGITIS WITH PENICILLIN COMPARED WITH PENICILLIN PLUS AUREOMYCIN*. Obtenido de <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/556006>
- Lorenzo, N. (07 de 2017). www.veterinariadigital.com. Obtenido de <https://www.veterinariadigital.com/articulos/combinaciones-de-antibioticos-y-quimioterapicos/>
- Lupo, B., González, C., & Maestro, A. (2012). Microencapsulación con alginato en alimentos. Técnicas y aplicaciones. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos - RVCTA*, 3(1), 130–145.
- M Mata, C. G. (2017). *Componentes Principales mediante Espectroscopia FTIR como Técnica de Caracterización Innovadora durante la Diferenciación de Células Madre Pluripotentes a Células Pancreáticas* (Vol. 38). México. doi:<https://doi.org/10.17488/rmib.38.1.17>
- Machado Costa, P. da S. (2013). *Microesferas de lactato de quitosana transportadoras de quimioterápicos para quimioembolización de tumores*.
- Marcianes, M. (2021). *Trabajo fin de máster*.
- Massip, M., Castellanos, P., Cárdenos, Mi., & Riveron, Y. (2022). *Úlceras esofágica por doxiciclina. I*.
- Mazabel, E. C. (2017). Comparación de concentraciones plasmáticas de una formulación oral microencapsulada de doxiciclina hiclato in vitro y en biomodelo

canino mediante HPLC. *Jurnal Keperawatan. Universitas Muhammadiyah Malang, 1*.

Mazabel Riera, C. E., & Riera Mazabel, S. (2017). Doxiciclina hiclato, formulaciones de liberación controlada y cromatografía líquida de alta resolución para su detección en plasma. *Biogenesis, c*, 47–62.

Mazabel, E., & Monsalve, S. (2020). *Doxiciclina hiclato, formulaciones de liberación controlada y cromatografía líquida de alta resolución para su detección en plasma*. Obtenido de file:///C:/Users/Dell/Downloads/342118-Texto%20del%20cap%C3%ADtulo-195750-1-10-20200520.pdf

Meli, D. N., Coimbra, R. S., Erhart, D. G., Loquet, G., Bellac, C. L., Täuber, M. G., Neumann, U., & Leib, S. L. (2006). Doxycycline reduces mortality and injury to the brain and cochlea in experimental pneumococcal meningitis. *Infection and Immunity, 74*(7), 3890–3896. <https://doi.org/10.1128/IAI.01949-05>

Mendoza, N., & Sepúlveda, A. E. (2008). Actualidades farmacológicas. Tetraciclinas. *Rev Fac Med UNAM, 51*(1), 29–32.

Miller, L. M., & Dumas, P. (2006). Chemical imaging of biological tissue with synchrotron infrared light. *ScienceDirect, 1758*, 846–857. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.04.010>

Monsalve, S. (2020). *ENSAYO PRECLÍNICO DE SEGURIDAD DE UN MICROESTRUCTURADO PARA LA LIBERACIÓN DE DOXICICLINA EN EL TRATAMIENTO DE LA EHRlichiosis CANINA*. 31. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.29858.56003>

Moran Loayza, J. C. (2016). *VARIACIONES HEMATOLÓGICAS POST TRATAMIENTO ORAL CON DOXICICLINA Y DOXICICLINA AMOXICILINA, EN Canis familiaris CON EHRlichiosis EN EL DISTRITO DE TRUJILLO*.

Muñoz D., K., Arango A., G., & Jaramillo F., M. (2004). Los antibióticos y su situación actual. *Vitae, 11*(1), 21–33.

Paredes Gallo, R. (2021). *Caracterización de biomasa mediante uso y aplicación de calorimetría diferencial de barrido*.

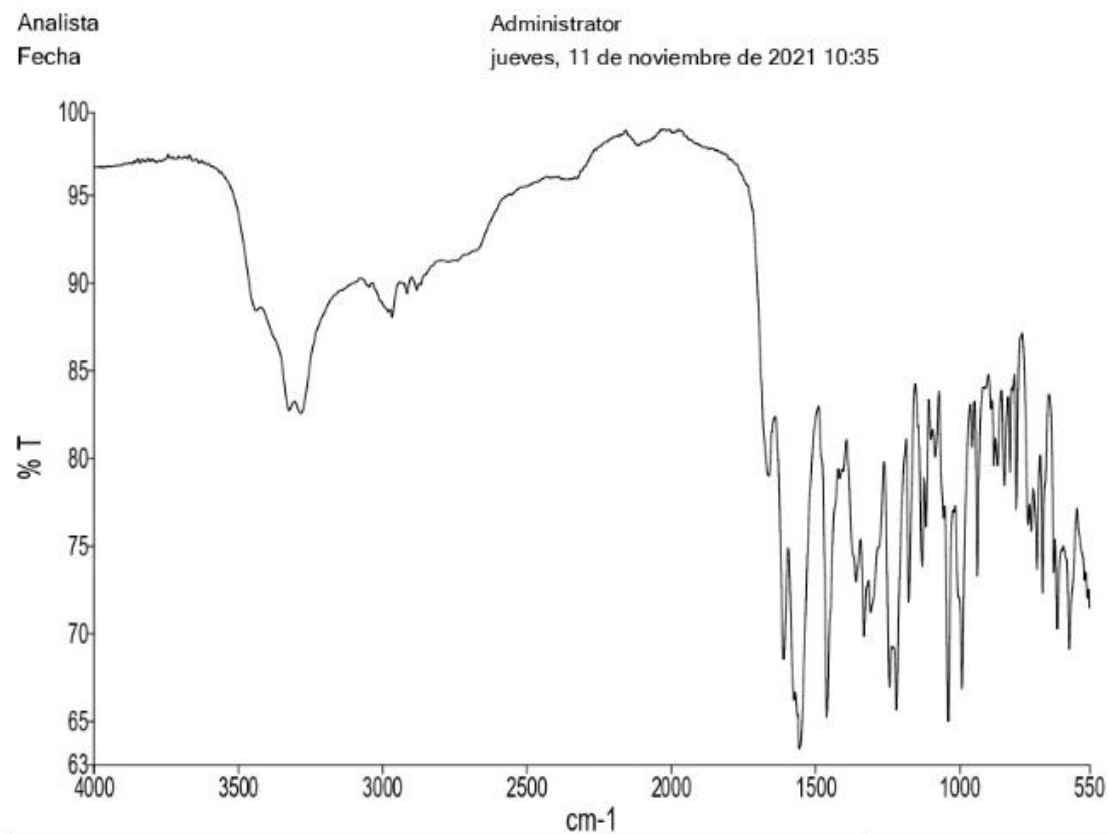
- Parra Huertas, R. A. (2010). Revisión de microencapsulación de alimentos. *Revista Facultad Nacional de Agronomía, Medellín*, 63(2), 5669–5684.
- Parra, R. (2011). Revisión: Microencapsulación de Alimentos Food Microencapsulation: A Review. *Rev.Fac.Nal.Agr.Medellín*, 63(2), 5669–5684.
- Patel, P., C. Mundargi, R., Badu, R., Jain, D., Rangaswamy, V., & Aminabhavi, T. (2008). Microencapsulation of Doxycycline into Poly(lactide-co- glycolide) by Spray Drying Technique: Effect of Polymer Molecular Weight on Process Parameters. *Journal of Applied Polymer Science*, 116(5), 4038–4046. <https://doi.org/10.1002/app>
- Patel, P., Mundargi, R. C., Babu, V. R., Jain, D., Rangaswamy, V., & Aminabhavi, T. M. (2008). *Microencapsulación de doxiciclina en poli (lactida-co- glicólido) mediante la técnica de secado por aspersión : efecto del peso molecular del polímero en los parámetros del proceso.* 108, 4038–4046. <https://doi.org/10.1002/aplicacion>
- Pazmiño, N. (2022). *EXTRACCIÓN Y MICROENCAPSULACIÓN DE LICOPENO EXTRAÍDO A PARTIR DE RESIDUOS DE TOMATE DE ÁRBOL (Solanum betaceum) Y SU FORMULACIÓN EN CÁPSULAS DURAS.* Ambato, Tungurahua, Ecuador. Recuperado el 01 de 12 de 2022, de <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/35437/1/01%20CC.AL.pdf>
- Pérez Liceaga, F., López Uriante, S., Sánchez García, E., García Alanís, K., Bautista Villarreal, M., & Castillo, S. (2020). Evaluación del rendimiento de encapsulación de microcápsulas de alginato utilizando extracto de betabel como matriz prebiótica. *Investigación y Desarrollo En Ciencia y Tecnología de Alimentos Evaluación*, 5, 678–682.
- Pérez Trallero, E., & Iglesias, L. (2003). Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(9), 520–529. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(03\)72999-1](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(03)72999-1)
- Quijano Ortega, Y. N. (2020). *Evaluación de espectroscopía FTIR-ATR , colorimetría triestímulo y análisis de imagen como herramientas para la determinación de carotenoides en ahuyama.*

- Quintero, K., López, L., & De Lima, L. (2014). Espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier - Reflectancia total atenuada (IRTF/RTA) aplicada a la caracterización de crudos y su relación con la gravedad API. *SciELO*, 29(2).
- Radomski, R. (2013). Determination of organic phase diagrams by the DSC method. *Journal of Crystal Growth*, 65, 509–510.
- Rios Aguirre, S., & Gil Garzón, M. A. (2021). Microencapsulación por secado por aspersión de compuestos bioactivos en diversas matrices: una revisión. *TecnoLógicas*, 24(51), e1836. <https://doi.org/10.22430/22565337.1836>
- Santiago Monsalve, B., Vanessa Gallego, L., Molina, V. M., & Juan Rodas, G. (2017a). Pharmacokinetics and Adverse Effects of Doxycycline in the Treatment of Ehrlichiosis: Theoretical Foundations for Clinical Trials in Canines. *Revista MVZ Cordoba*, 22, 6062–6074. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1076>
- Santiago Monsalve, B., Vanessa Gallego, L., Molina, V. M., & Juan Rodas, G. (2017b). Pharmacokinetics and Adverse Effects of Doxycycline in the Treatment of Ehrlichiosis: Theoretical Foundations for Clinical Trials in Canines. *Revista MVZ Cordoba*, 22, 6062–6074. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1076>
- Segovia Palma, P. (2020). *EFFECTIVIDAD DE LA DOXICICLINA ASOCIADA AL RASPADO Y ALISADO RADICULAR EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL*. 83.
- Szczerbowska boruchowska, M., Dumas, P., Kastyak, M. Z., Chwiej, J., Lankosz, M., Adamek, D., & Krygowska wajs, A. (2007). Biomolecular investigation of human substantia nigra in Parkinson's disease by synchrotron radiation Fourier transform infrared microspectroscopy. *ScienceDirect*, 459, 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.12.027>
- Valenzuela, C., Hernández, V., Rodríguez, F., & Carrillo, R. (2013). Tecnología de Encapsulación y su Aplicación en Ciencias Veterinarias. *Avances En Ciencias Veterinarias*, 28(2), 58–68.

ANEXOS

Anexo 1. Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier de la Doxiciclina.

PerkinElmer Spectrum Versión 10.5.2
jueves, 11 de noviembre de 2021 10:35



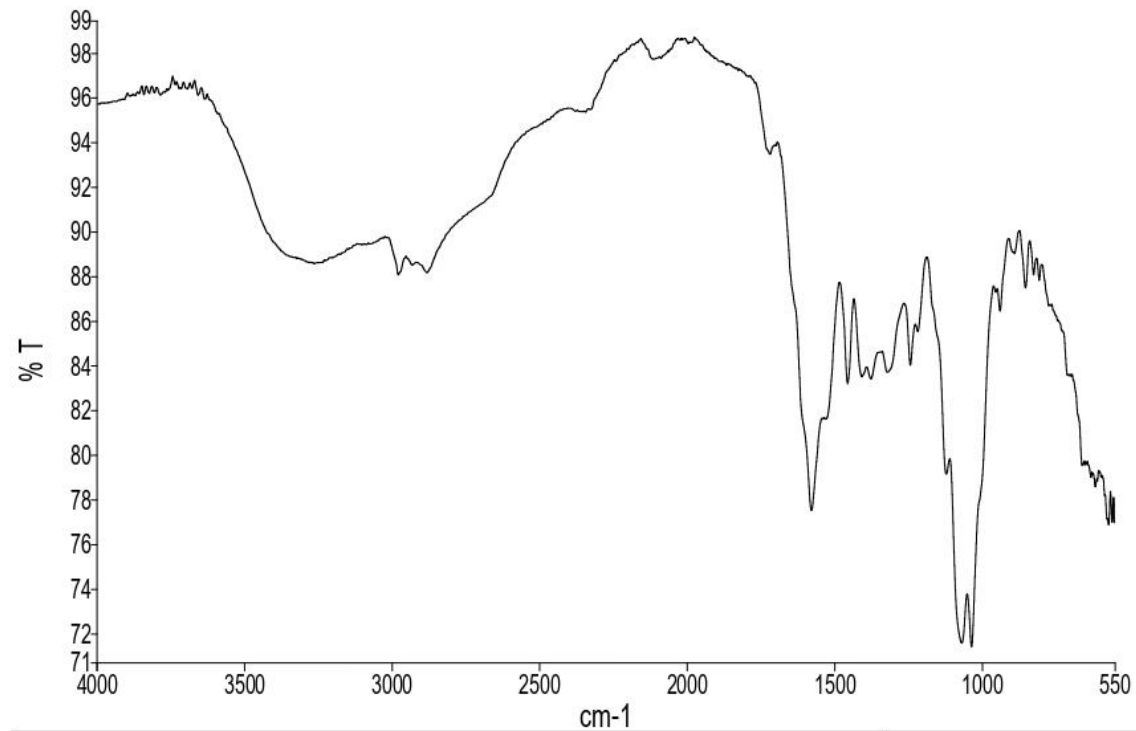
Nombre de la muestra	Descripción
DX	Sample 070 By Administrator Date jueves, noviembre 11 2021

Anexo 2. Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier de la mezcla de Doxiciolina con Lactato de quitosano.

PerkinElmer Spectrum Versión 10.5.2
jueves, 11 de noviembre de 2021 10:44

Analista
Fecha

Administrator
jueves, 11 de noviembre de 2021 10:44



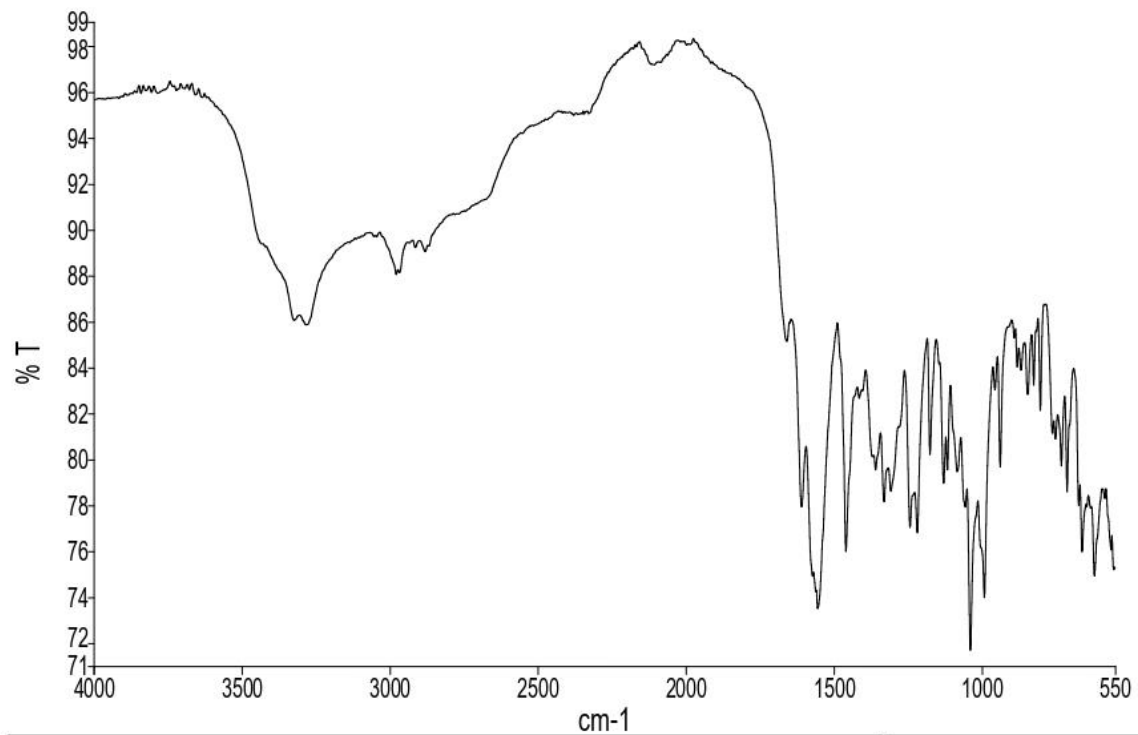
Nombre de la muestra	Descripción
DX-Q	Sample 073 By Administrator Date jueves, noviembre 11 2021

Anexo 3. Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier de la mezcla física de la Doxyciclina con el Lactato de quitosano.

PerkinElmer Spectrum Versión 10.5.2
jueves, 11 de noviembre de 2021 10:51

Analista
Fecha

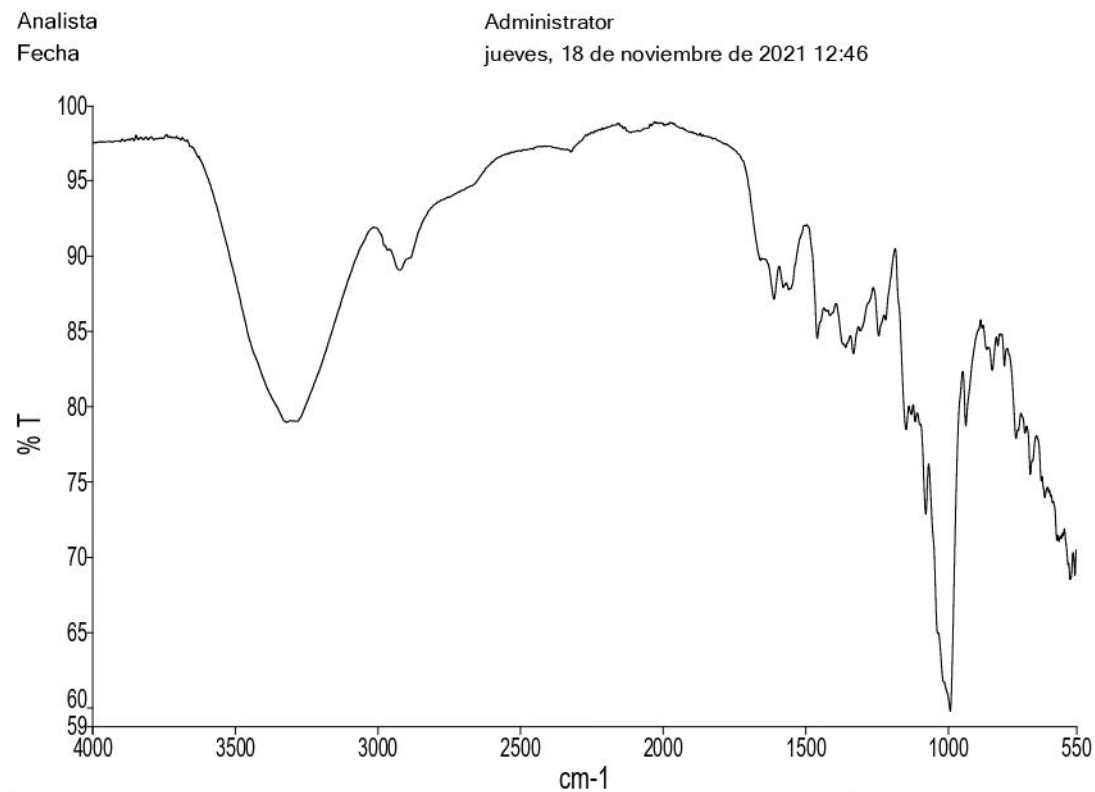
Administrator
jueves, 11 de noviembre de 2021 10:51



Nombre de la muestra	Descripción
Mezcla física DX-Q	Sample 074 By Administrator Date jueves, noviembre 11 2021

Anexo 5. Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier de la mezcla física del polímero (Maltodextrina – Goma arabiga) con Doxiciclina.

PerkinElmer Spectrum Versión 10.5.2
jueves, 18 de noviembre de 2021 12:46



Nombre de la muestra	Descripción
Mezcla Física MDGA-Dx	Sample 030 By Administrator Date jueves, noviembre 18 2021

Anexo 6. Espectroscopía infrarroja de la transformada de Fourier de la Doxiciclin, de la mezcla de polímeros y de la doxiciclina microencapsulada.

