

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN**MORFOLOGÍA DE MICELAS DE POLISORBATO 80 DERIVADAS DEL INYECTABLE DOCETAXEL 40 MG/ML****MORPHOLOGY OF POLYSORBATE 80 MICELLES DERIVED FROM INJECTABLE DOCETAXEL 40 MG/ML**

Thais Valdés Parra ^{a,*} (0000-0001-8115-2943)
Carlos Rafael Romeu Carballo ^a (0000-0001-7598-9069)
Gisela Ramírez Torrez ^a (0000-0002-8510-5295)
Lilliam Besada Moreno ^a (0000-0001-5656-7071)
Yanelys Leal Torres ^a (0000-0002-2607-1750)

^a Empresa Laboratorios AICA, Unidad de Desarrollo e Innovación. La Habana, Cuba.

*tvaldesp91@gmail.com

Recibido: 2 de febrero de 2023

Aceptado: 15 de marzo de 2023

RESUMEN

El docetaxel es un fármaco semisintético de la familia de los taxanos que demostró una efectiva actividad antitumoral y su uso se aprobó para el tratamiento local de pacientes con diversos tipos de cáncer humanos. Se administra mediante infusión intravenosa lenta en suero fisiológico por lo que es indispensable el estudio de su estabilidad en disolución. La efectividad del ingrediente farmacéutico activo docetaxel está limitada por su baja solubilidad en agua. Una de las soluciones para facilitar su uso son los sistemas micelares de polisorbato 80 como vehículo para la administración parenteral. Los Laboratorios aica+ (Cuba) producen y comercializan docetaxel en forma de un sistema micelar compuesto por un concentrado para infusión intravenosa de conjunto con su correspondiente diluyente (Docetaxel 40 mg/mL). En el presente trabajo se estudió la morfología de las micelas de polisorbato 80 derivadas del inyectable Docetaxel 40 mg/mL. Se prepararon sistemas micelares del inyectable en agua, suero fisiológico de dextrosa al 5 % y suero fisiológico de cloruro de sodio al 0,9 % y se calculó la concentración micelar crítica a partir un método espectrofotométrico y otro conductimétrico. Además, se determinaron el diámetro hidrodinámico y el potencial Z en muestras preparadas en los sueros fisiológicos a partir de mediciones por dispersión dinámica de la luz. Se obtuvo que los valores de concentración micelar crítica y diámetros hidrodinámicos son adecuados para la administración parenteral del medicamento en estudio, mientras que los valores del potencial Z indican que el producto puede resultar inestable en disolución.

Palabras clave: docetaxel, polisorbato 80, micelas, concentración micelar crítica, diámetro hidrodinámico, potencial Z.

ABSTRACT

Docetaxel is a semi-synthetic drug from the taxane family that has demonstrated effective antitumor activity and its use has been approved for the local treatment of patients with various types of human cancer. It is administered by slow intravenous infusion in saline, so it is essential to study its stability in solution. The effectiveness of the active pharmaceutical ingredient docetaxel is limited by its low solubility in water. One of the solutions to facilitate its use is through polysorbate 80 micellar systems as a vehicle for parenteral administration. Laboratorios aica+ (Cuba) produces and markets docetaxel in the form of a micellar system composed of a concentrate for intravenous infusion together with its corresponding diluent (Docetaxel 40 mg/mL). In the current work the morphology of polysorbate 80 micelles derived from the injectable Docetaxel 40 mg/mL was studied. Micellar systems of the injectable in water, 5% dextrose saline and 0.9% sodium chloride saline were prepared and the critical micelle concentration was calculated from a spectrophotometric and a conductometric method. In addition, the hydrodynamic diameter and the Z potential were determined in samples prepared in physiological sera from measurements made by dynamic light scattering. It was obtained that the values of critical micellar concentration and hydrodynamic diameters are adequate for the parenteral administration of the drug under study, while the Z potential values indicate that the product may be unstable in solution.

Keywords: docetaxel, polysorbate 80, micelles, critical micelle concentration, hydrodynamic diameter, Z potential.

INTRODUCCIÓN

El docetaxel es un agente citotóxico de segunda generación perteneciente al grupo farmacológico de los "taxanos", los cuales se obtienen a partir de la corteza del árbol de tejo (*Taxus baccata* L.). El docetaxel ha demostrado tener una actividad antitumoral significativa contra varios cánceres humanos, entre los que se encuentran el glioblastoma metastatizado, el cáncer de mama metastásico positivo para HER-2 y el cáncer de pulmón (Gallego-Yerga, de la Torre, Ruiz-Almansa, Sansone, Ortiz Mellet, 2017). El docetaxel se administra por infusión intravenosa lenta diluida en soluciones de NaCl al 0,9 % o de dextrosa al 5 % con un intervalo de concentración entre 0,3 y 0,74 mg/mL (McEvoy, 2015), (Pfizer Australia Pty Ltd, 2013), (Pfizer Canada Inc., 2018).

La efectividad del docetaxel está limitada por su baja solubilidad en agua, lo que dificulta su formulación y administración. Una de las soluciones para facilitar el uso de este fármaco es a través de sistemas micelares del tensioactivo no iónico polisorbato 80 (PSB 80) como vehículos para su administración parenteral (Pfizer Australia Pty Ltd, 2013), (Sheu, Wu, Su, Ho, 2017). La característica principal de los tensioactivos que les permite mejorar la solubilidad de sustancias como el docetaxel es que son moléculas anfifílicas, compuestas por una porción hidrofóbica y otra hidrofílica (Perinelli *et al.*, 2020). Al formularse el producto farmacéutico, el ingrediente farmacéutico activo (IFA) se solubiliza en las cadenas hidrófobas del surfactante; posteriormente al disolver el medicamento en suero fisiológico se forma la micela en cuyo núcleo el fármaco queda atrapado físicamente, lo que impide que entre en contacto con el agua del medio y precipite (McEvoy, 2015). Las micelas permiten mejorar su biodisponibilidad, reducir su toxicidad y aumentar permeabilidad a través de las barreras fisiológicas de un fármaco, lo que produce cambios sustanciales y favorables en la biodistribución. Además, esta conformación protege la sustancia encapsulada de la degradación (por hidrólisis y enzimática) (Leonhard, 2013), (Zhang *et al.*, 2016).

Las micelas se forman espontáneamente a una concentración y temperatura específicas (CMC) y poseen diámetros hidrodinámicos pequeños (entre 5 - 100 nm) que favorecen la circulación sanguínea y la penetración en tejidos y células (Leonhard, 2013), (Lu, Zhang, Yang, Cao, 2018), (Valenzuela Oses, 2016). Además de la CMC y las dimensiones, un parámetro indispensable para caracterizar las micelas es el potencial Zeta, propiedad física que proporciona una medida de la magnitud de atracción o repulsión electrostática entre las partículas en suspensión, lo que aporta información detallada de las causas de la dispersión, agregación o floculación del material en estudio (Consulting II, 2020), (Santiago Villarreal & Rojas González, 2019).

Un ejemplo de los sistemas micelares que se comercializan es el docetaxel que se produce en Cuba por los Laboratorios aica⁺ en forma de un concentrado para infusión intravenosa (40 mg/mL) con su correspondiente diluyente (etanol al 13 %). Para la formulación del Docetaxel 40 mg/mL además del PSB 80 como surfactante y cosolvente se emplean como excipientes el etanol como disolvente y el ácido cítrico como agente regulador de pH. Este formato es similar al del Taxotere, que es el producto que más se vende por lo que se le denomina formulación líder (Pfizer Australia Pty Ltd, 2013).

El objetivo de este trabajo fue caracterizar morfológicamente las micelas de polisorbato 80 derivadas del inyectable Docetaxel 40 mg/mL a partir de los parámetros concentración micelar crítica (CMC), diámetro hidrodinámico y potencial Z.

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES

Se utilizaron para el estudio dos lotes del inyectable Docetaxel 40 mg/mL (DC11814 y DC11901A) y del diluyente para el inyectable Docetaxel 40 mg/mL (DD11806 y DD11807), fabricados por la UEB Citox de la Empresa Laboratorios aica⁺, Cuba. Como disolventes se emplearon agua para inyección obtenida por ósmosis inversa de la planta de tratamiento de agua de la Unidad de Desarrollo e Innovación (UDI) de los Laboratorios aica⁺ y las soluciones parenterales de cloruro de sodio al 0,9 %, lote CO1001020-1 y de dextrosa al 5 %, lote 0055109 producidos por la Empresa de sueros y productos hemoderivados "Adalberto Pesant", Cuba.

MÉTODOS

DETERMINACIÓN DE LA CMC

Se disolvieron tres bulbos del inyectable Docetaxel 40 mg/mL con su correspondiente diluyente. A partir de la mezcla obtenida con el contenido de los tres bulbos se prepararon tres disoluciones madres de concentración $2,58 \times 10^{-3}$, en agua, dextrosa 5 % y NaCl al 0,9 %, respectivamente. De esas disoluciones se tomaron alícuotas para preparar trece disoluciones a las concentraciones $2,56 \times 10^{-7}$; $5,12 \times 10^{-7}$; $1,28 \times 10^{-6}$; $2,05 \times 10^{-6}$; $2,56 \times 10^{-6}$; $5,1 \times 10^{-6}$; $1,28 \times 10^{-5}$; $2,04 \times 10^{-5}$; $2,56 \times 10^{-7}$; $2,56 \times 10^{-5}$; $5,16 \times 10^{-5}$; $1,29 \times 10^{-4}$; $2,06 \times 10^{-4}$ y $2,58 \times 10^{-4}$ mol/L, en cada uno de los tres disolventes que se mencionaron antes. Posteriormente se determinaron la conductividad y la absorbancia de las diferentes disoluciones preparadas a una temperatura de 303 K. La CMC se calculó a partir del cambio de pendiente en los gráficos de conductividad o absorbancia vs $\ln(\text{concentración})$ según correspondiera. La conductividad se midió con un conductímetro marca ThermoScientific (Singapur). Para la medición de la absorbancia se utilizó un espectrofotómetro Ultravioleta visible marca Genesys 10 uvScanning (Japón). Los gráficos se realizaron con el empleo del programa Origin 8 (Ali, Ali, Kareem, 2018) (Natyem et al., 2020) (Lu et al., 2018).

Determinación del diámetro hidrodinámico y el potencial Z

Se prepararon disoluciones del Docetaxel 40 mg/mL a las concentraciones máxima (0,74 mg/mL) y mínima (0,3 mg/mL) de administración del docetaxel en dextrosa al 5 % y NaCl al 0,9 % para la determinación del diámetro hidrodinámico. Las mediciones se realizaron en un analizador de tamaño de partícula Zetasizer Nano-ZS (Reino Unido) con un volumen de muestra de 1 mL. Para la medición de diámetro hidrodinámico se programó el equipo para realizar 3 mediciones de 15 corridas cada una, y para la determinación del potencial Z se programaron 3 mediciones de 100 corridas cada una. Con los valores del diámetro hidrodinámico se realizó una comparación múltiple mediante el test de Fisher con el programa Statgraphics plus versión 5,1 (Varshosaz, Taymouri, Hassanzadeh, Javanmard, Rostami, 2015) (Bautista, 2019) (Ogawa, 2018).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Determinación de la CMC

La concentración micelar crítica (CMC) es crucial ya que es el principal parámetro físico-químico a determinar en los tensoactivos puros para su caracterización en términos de actividad superficial y agregación autoensamblada. Las propiedades de autoensamblaje están en función de la concentración y, en menor medida, de la temperatura, por lo que son parámetros importantes a controlar (Perinelli et al., 2020). La determinación de la CMC se realizó a través de las técnicas de conductimetría y espectroscopía UV-vis, con el empleo de diferentes disolventes (Tabla 1). La interferencia de los iones del NaCl impidieron obtener resultados con este disolvente mediante la técnica conductimétrica.

Por debajo de la CMC las moléculas del surfactante se absorben en la interface líquido/aire, y con el incremento de su concentración ocurre la saturación de la superficie producto de la asociación de los monómeros adicionales en forma de micelas (CMC). Este cambio es detectado por la técnica empleada para la determinación del parámetro mediante la variación de la pendiente de la curva (Bautista Pérez, 2019). En las Figuras 1 y 2 se muestran los cambios de los valores de conductividad y absorbancia vs $\ln(C)$, respectivamente, que se obtuvieron al evaluar la formación de micela del Docetaxel 40 mg/mL.

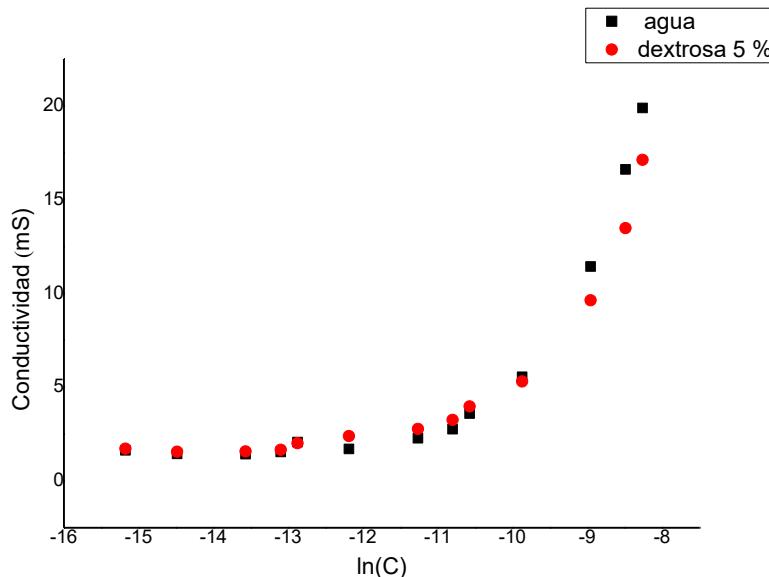


Fig. 1. Curvas obtenidas mediante conductimetría para la determinación de la CMC del Docetaxel 40 mg/mL

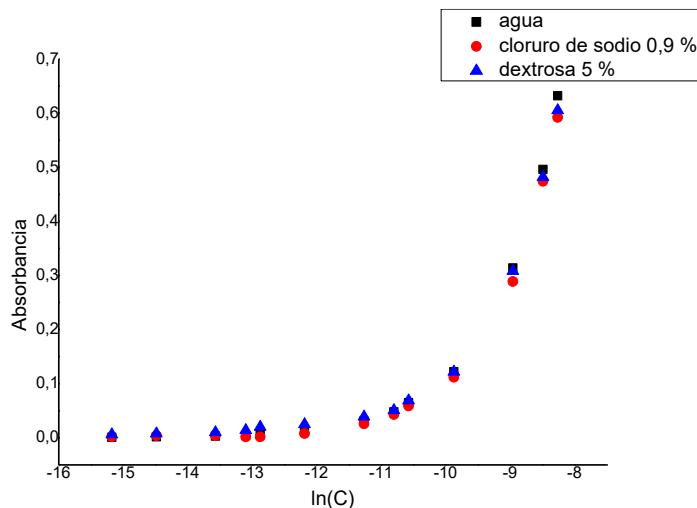


Fig. 2. Curvas obtenidas mediante espectrofotometría UV-vis para la determinación de la CMC del Docetaxel 40 mg/mL

Para el sistema de estudio se obtuvieron valores constantes en el intervalo de $5,16 \times 10^{-5}$ a $2,56 \times 10^{-7}$ mol/L. En la Tabla 1 se reportan los valores de la CMC los cuales se encuentran en el orden de los 10^{-5} mol/L, resultados similares a los que reportan Andrango Lincango ([Andrango Lincango, 2016](#)) ($1,26 \times 10^{-5}$) para el PSB 80 y superiores al reportado para el Taxotere ($4,82 \times 10^{-7}$ mol/L) y el Docetaxel Hospira ($3,13 \times 10^{-6}$ mol/L) ([Pfizer Australia Pty Ltd, 2013](#)).

Tabla 1. Valores de CMC

Medio	Técnica	
	Conductimetría	Espectrofotometría UV-vis
Agua	$6,51 \times 10^{-5} \pm 1,6 \times 10^{-8}$ b	$6,60 \times 10^{-5} \pm 1,6 \times 10^{-8}$ e
NaCl al 0,9 %	-	$6,58 \times 10^{-5} \pm 1,6 \times 10^{-8}$ d
Dextrosa al 5 %	$6,27 \times 10^{-5} \pm 1,6 \times 10^{-8}$ a	$6,53 \times 10^{-5} \pm 1,6 \times 10^{-8}$ c

Las letras representan los grupos estadísticos a los cuales se corresponden los valores obtenidos, los resultados que pertenezcan a los mismos grupos se consideran similares.

La CMC no es un valor exacto sino un rango de concentraciones, el cual puede ser relativamente amplio en dependencia del proceso de manufactura del surfactante, por lo que los resultados pueden diferir de un lote de fabricación a otro (European Medicines Agency, 2010). En dependencia de la naturaleza de la disolución también variará la CMC obtenida (European Medicines Agency, 2010). Existen diferencias significativas entre los valores obtenidos lo que indica que las características del medio influyen en la formación de las micelas.

Además, se aprecia que cuando se emplea agua como disolvente se obtienen valores de CMC superiores. Uno de los factores que pudieron influir en estos resultados fue la presencia de sales de metales alcalinotérreos o alcalinos, como es el caso del sodio que según reportan Held (Held, 2014) y Chidi y Adebayo (Chidi & Adebayo, 2018) ocasiona la disminución de los valores de la CMC. Los valores obtenidos se pueden deber a que en medios que contienen sales aumentan los valores de la polarización del tensoactivo (Held, 2014).

Chidi y Adebayo también mencionan en sus investigaciones que las mediciones de absorbancia reportan resultados más verídicos para la determinación de la CMC de tensoactivos no iónicos (Chidi & Adebayo, 2018) lo que puede explicar por qué al comparar los resultados en las dos técnicas analíticas, se aprecian valores superiores de la CMC con el empleo de la espectroscopía UV-vis. Obviamente, se esperan algunas diferencias en los valores calculados a partir de diversas técnicas ya que la medición de diferentes propiedades físico-químicas están relacionadas con el comportamiento de la absorción en la superficie o agregación del anfífilo. Sin embargo, muchas de tales diferencias pueden derivarse de las deficiencias de la técnica utilizada, la presencia de impurezas o el análisis de los datos (Scholz, Behnke, Resch-Genger, 2018). En este caso las diferencias se deben al principio físico de análisis de los métodos que se utilizan.

Durante la investigación no se encontraron reportes referentes a determinaciones de CMC en disoluciones de dextrosa con los cuales comparar los resultados obtenidos.

Los valores de la determinación de la CMC obtenidos corroboran la formación de las micelas e indica que el producto es adecuado para su administración parenteral, ya que fueron inferiores al contenido del tensoactivo en la concentración mínima de administración del docetaxel.

3.1. Determinación del diámetro hidrodinámico

Se realizó la determinación del diámetro hidrodinámico de la micela mediante dispersión dinámica de la luz (DLS por sus siglas en inglés), técnica ideal para estudiar micelas de tensioactivos, ya que no es invasiva y permite realizar mediciones de la muestra en su entorno nativo (Malvern instrument limited, 2015).

Se reporta en la literatura consultada que los cambios en el pH, la fuerza iónica y la temperatura influyen en el tamaño y la forma de las micelas del tensioactivo. Además, en algunos casos, el tamaño de la micela también puede verse afectado por la concentración de surfactante (Malvern instrument limited, 2015), por lo que para el estudio de este sistema se analizaron muestras del Docetaxel 40 mg/mL en NaCl al 0,9 % y dextrosa al 5 % y se trabajó a las concentraciones mínimas (0,3 mg/mL) y máximas (0,74 mg/mL) de administración del docetaxel.

En la Figura 3 se observan las curvas de distribuciones obtenidas con predominio de picos principales cercanos a los 10 nm y bajos índices de polidispersión en todos los experimentos.

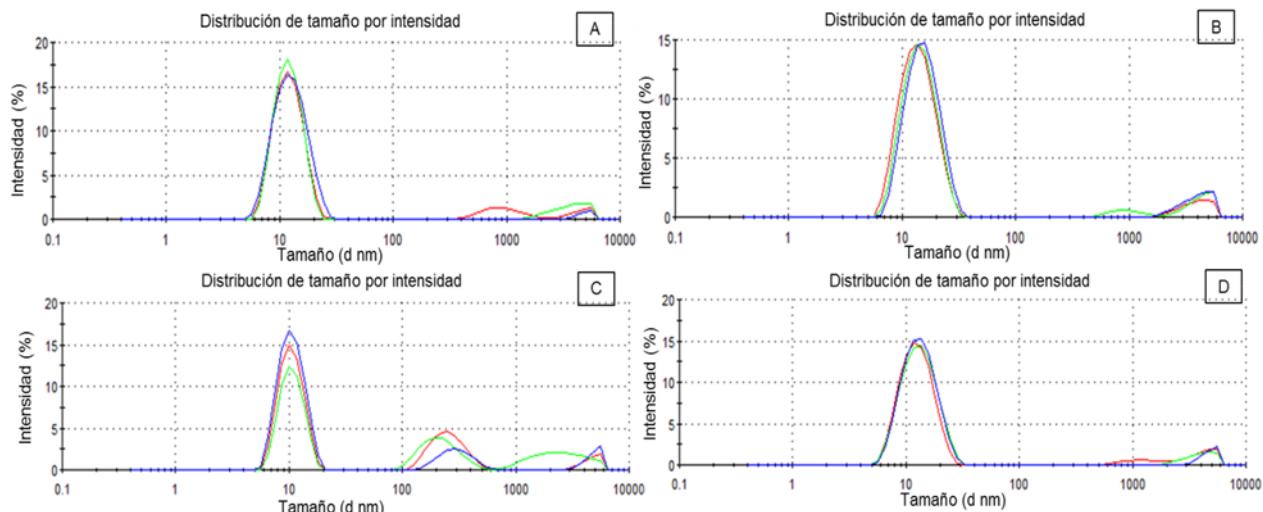


Fig. 3. Curvas de distribución de diámetro hidrodinámicos correspondientes a los resultados para las disoluciones del Docetaxel 40 mg/mL: A- 0,3 mg/mL en dextrosa al 5%; B- 0,74 mg/mL en dextrosa al 5%; C- 0,3 mg/mL en NaCl al 0,9% y D- 0,74 mg/mL en NaCl al 0,9%

En la Tabla 2 se aprecia que los diámetros hidrodinámicos fueron menores de 20 nm, valores que se encuentran dentro del rango de tamaño habitual de un producto farmacéutico micelar (entre 10 y 80 nm) (Leonhard, 2013). Estos resultados son similares a los reportados por Song y colaboradores (European Medicines Agency, 2010) y Bautista (Bautista Pérez, 2019) para micelas de PSB 80.

Tabla 2. Diámetros hidrodinámicos obtenidos mediante DLS

Diámetros hidrodinámicos (nm)

NaCl 0,9 %	Dextrosa 5 %
0,3 mg/mL	0,74 mg/mL
10,69 \pm 0,06 ^a	13,3 \pm 0,3 ^c

NaCl 0,9 %	Dextrosa 5 %
0,3 mg/mL	0,3 mg/mL
12,4 \pm 0,4 ^b	14,9 \pm 0,8 ^d

Las letras representan los grupos estadísticos a los cuales se corresponden los valores obtenidos, los resultados que pertenezcan a los mismos grupos se consideran similares.

Existen diferencias significativas entre diámetros hidrodinámicos de las micelas analizadas, por lo que se puede afirmar que el tamaño de las micelas también está influenciado por las condiciones de dispersión y la concentración del tensoactivo, hecho que se encuentra ampliamente reportado en la bibliografía (Malvern instrument limited, 2015).

Para la determinación del potencial Z también se empleó la técnica de DLS. Esta determinación es muy importante al caracterizar micelas ya que permite medir su carga superficial. Valores de esta magnitud cercanos a 0 pueden inducir la agregación de las micelas ya que cuanto mayor es el valor del potencial Z (sea positivo o negativo), más estables son las mismas en disolución (Bautista, 2019) (Murru, 2017). Dicha estabilidad se deriva de que el incremento de la carga relativa de las micelas aumenta la repulsión electrostática entre las mismas lo que aumenta la velocidad de difusión de las micelas, disminuyendo las posibilidades de que ocurra la agregación y garantiza su estabilidad (Bautista, 2019) (Malvern instrument limited, 2015) (Varshosaz, Taymouri, Hassanzadeh, Javanmard, Rostami, 2015).

Solo se realizaron mediciones con las disoluciones en dextrosa al 5 % debido a que la concentración de los iones del NaCl al 0,9 % hace interferencia en el cálculo de la carga superficial de las micelas. En la Figura 4 se muestran sus curvas de distribución. En todas las curvas se observan valores negativos, lo cual se debe a los grupos polioxietileno (POE) de las cabezas polares del PSB 80 (Varshosaz, Taymouri, Hassanzadeh, Javanmard, Rostami, 2015).

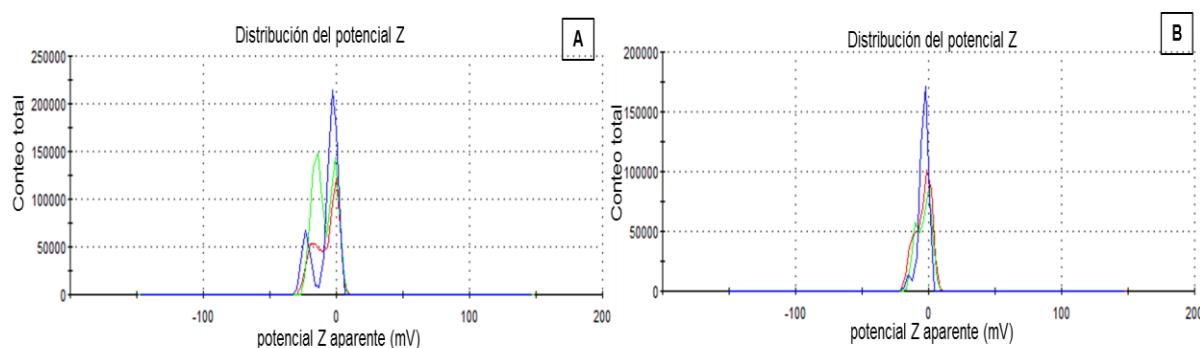


Fig. 4. Curvas de distribución del potencial Z correspondientes a las disoluciones en dextrosa al 5 % de: A- Docetaxel 40 mg/mL (0,3 mg/mL) y B- Docetaxel 40 mg/mL (0,74 mg/mL).

En la Tabla 3 se reportan los valores de potencial Z y conductividad, donde se puede apreciar que ocurre un incremento de la conductividad con el aumento de la concentración, lo cual se debe a la mayor concentración de ácido cítrico (agente regulador de pH que se usa en la formulación del Docetaxel 40 mg/mL) presente en las disoluciones. Además, se aprecia como disminuye el valor del potencial Z al aumentar la concentración del medicamento, resultados similares a los obtenidos por Varshosaz y colaboradores para micelas de colesterol con docetaxel encapsulado ((Varshosaz, Taymouri, Hassanzadeh, Javanmard, Rostami, 2015).

Tabla 3. Valores de potencial Z y conductividad

Disolución	Potencial Z (mV)	Conductividad (mS/cm)
0,3 mg/mL	- 7,51	0,253 mS/cm
0,74 mg/mL	- 4,30	0,335 mS/cm

Los valores de potencial Z se encuentran fuera del rango en el que las micelas se consideran estables en forma y tamaño (cercanos o menores de - 30 mV y cercanos o mayores de + 30 mV) (Bautista, 2019) lo que puede ocasionar la precipitación del principio activo. No obstante, resultados reportados por Valdés Parra (Valdés Parra, 2022) demuestran que la estabilidad del inyectable en solución es suficiente para su administración en el tiempo establecido (una hora).

Se estudia la posibilidad de desarrollar una formulación cuyos valores de potencial Z se encuentren en el rango deseado para mejorar la estabilidad del fármaco en disolución.

CONCLUSIONES

Se caracterizaron morfológicamente las micelas de PSB 80 derivadas del inyectable Docetaxel 40 mg/mL fabricado por los Laboratorios aica⁺ en agua, suero de dextrosa al 5 % y suero de cloruro de sodio al 0,9 %. Se obtuvieron valores de CMC (en el orden de 10⁻⁵ mg/mL) y de tamaños de partícula (inferiores a 20 nm) adecuados para la administración parenteral de medicamentos micelares (Leonhard, 2013). Los valores de potenciales Z (-4 a -8 mV) aunque se encuentran fuera del rango en el que las micelas se consideran estables para su uso como inyectables (≤ -30 mV o $\geq + 30$ mV) son suficientes para garantizar la estabilidad del medicamento durante su administración (Valdés, 2022).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, B. Ali, I. H. Kareem, S. H. (2018). Micelle Formation and Adsorption of Individual and Mixed Nonionic Surfactant (Tween20+ Tween 80) System in Water. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Volumen (9(3)), pp. 702-708.
- Andrango Lincango, F.J. (2016). Diseño y caracterización de una emulsión de naproxeno comparándola con un producto líder del mercado (Tesis de pregrado). Universidad central del ecuador, Quito.
- Batista Pérez, M.F. (2019). Estudio de la formación de micelas mixtas del tensoactivo no iónico (TWEEN 80) y un copolímero tribloque (P-123) en fase acuosa (Tesis de maestría). Instituto Politecnico nacional, Ciudad de Mexico.
- Chidi, O. Adebayo, I. (2018). Determination of critical micelle concentration and thermodynamic evaluations of micellization of GMS. *Mod Chem Appl*, Volumen (6(2)).
- Consulting II. (2020) Potencial Zeta ¿Qué es y cuáles son sus aplicaciones? de <https://www.infinitiaresearch.com/noticias/potencial-zeta-que-es-aplicaciones/>.
- European Medicines Agency. (2010). Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems (non-polymeric surfactants). European Medicines Agency.
- Gallego-Yerga, L. de la Torre, C. Ruiz-Almansa, J. Sansone, F. Ortiz Mellet, C. (2017) Docetaxel-Loaded Nanoparticles Assembled from β -Cyclodextrin/Calixarene Giant Surfactants: Physicochemical Properties and Cytotoxic Effect in Prostate Cancer and Glioblastoma Cells. *Frontiers in Pharmacology*, Volumen (8).
- Held, P. (2014) Rapid Critical Micelle Concentration (CMC) Determination Using Fluorescence Polarization. Analysis of the Physical-Chemical Properties of Detergents. BioTek Instruments, Inc. Winooski, Vermont, USA
- Leonhard, V. (2013). Caracterización de la interacción de moléculas hidrotrópicas con drogas oncológicas como una estrategia de vehiculización de fármacos en medios acuosos (Tesis de doctorado). Universidad nacional de córdoba, Córdoba.
- Lu, Y. Zhang, E. Yang, J. Cao, Z. (2018) Strategies to improve micelle stability for drug delivery. *Nano research.*, Volumen (11(10)), pp. 4985-98.
- Lu, Y. Yue, Z. Xie, J. Wang, W. Zhu, H. Zhang, E. Cao, Z. (2018) Micelles with ultralow critical micelle concentration as carriers for drug delivery. *Nature Biomedical Engineering*.
- Malvern instrument limited. (2015) Surfactant micelle characterization using dynamic light scattering, No. AN101104.
- McEvoy, G. K. [Ed] (2015) Docetaxel. *Handbook on Injectable Drugs*. (pp. 402-406) Maryland, Estados Unidos: Editorial American Hospital Formulary Service.
- Murru, C. (2017). Nanopartículas de proteína de soja: preparación, caracterización y aplicación en la encapsulación de β -carotenos. (Tesis de maestría). Universidad de Oviedo, Oviedo.
- Nayem, J. Zhang, Z. Tomlinson, A. Zarraga, I.E. Wagner, N.J. Liu, Y. (2020) Micellar morphology of Polysorbate 20 and 80 and their ester fractions in solution via Small Angle Neutron Scattering. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volumen (104(11)).
- Ogawa, C. Yatabe, M. Inoue, M. Hirose, S. Ohashi, Y. Yachi, Y. Adachi, S. Itoh. T. (2018) Comparison of chemical behavior of original and generic docetaxel formulations as non-alcoholic preparations: discussion about diluent solvents for docetaxel. *Yakugaku Zasshi*. Volumen (138(7)), pp. 973-984.
- Perinelli, D. R. Cespi, M. Lorusso, N. Palmieri, G.F. Bonacucina, G. Blasi, P. (2020) Surfactant Self-Assembling and Critical Micelle Concentration: One Approach Fits All? *Langmuir*, Volumen (36), pp. 5745-5753.
- Pfizer Australia Pty Ltd (2013). Australian Public Assessment Report for Docetaxel. Australian Goberment. Department on Health and Ageing, Contract No.: PM-2011-01623-3-4.
- Pfizer Canada Inc. (2018) Product monograph docetaxel injection USP. Pfizer Canada Inc., Contract No.: 213007.

- Santiago Villarreal, O. Rojas González, L. (2019) Formulación y caracterización de sistemas autoemulsionables para mejorar la solubilidad y absorción de Prazicuantel. Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química, Volumen (5(5)), pp.10.
- Scholz, N. Behnke, T. Resch-Genger, U. (2018) Determination of the Critical Micelle Concentration of Neutral and Ionic Surfactants with Fluorometry, Conductometry, and Surface Tension-A Method Comparison. J. Fluoresc, Volumen (28), pp. 465–476.
- Sheu, M.T. Wu, C.Y. Su, C.Y. Ho, H. (2017) Determination of total and unbound docetaxel in plasma by ultrafiltration and UPLC-MS/MS: application to pharmacokinetic studies. Scientific reports. Volimen (7(1)), pp. 1-8.
- Valdés Parra, T. (2022) Desarrollo de un nuevo sistema micelar para la administración parenteral del fármaco docetaxel. Universidad de la Habana, La Habana.
- Valenzuela Oses J. K. (2016) Nanoencapsulacao do fármaco miltefosina em micelas poliméricas de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno). Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo.
- Varshosaz, J. Taymouri, S. Hassanzadeh, F. Javanmard, S.H. Rostami, M. (2015). Self-assembly micelles with lipid core of cholesterol for docetaxel delivery to B16F10 melanoma and HepG2 cells. Journal of Liposome Research, Volumen (25(2)), pp. 157-165.
- Zhang, L. Tan, L. Chen, L. Chen, X. Long, C. Peng, J. Qian, Z. (2016) A simple method to improve the stability of docetaxel micelles. Scientific reports, Volumen (6(1)), pp. 1-10.

Este artículo no presenta conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN AUTORAL

Thais Valdés Parra: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación, Visualización, Redacción del borrador inicial, Redacción (revisión y edición).

Carlos Rafael Romeu Carvallo: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Administración de proyectos, Investigación, Metodología, Recursos, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción del borrador inicial, Redacción (revisión y edición).

Gisela Ramirez Torrez: Redacción (revisión y edición).

Lilliam Besada Moreno: Redacción (revisión y edición).

Yanelys Leal Torres: Redacción (revisión y edición).