



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MORELOS**

FACULTAD DE FARMACIA

**“Obtención y caracterización de un gel
microemulsionado de HPMC K15 para la liberación
transdérmica de telmisartán”**

TESIS

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN FARMACIA

Presenta:

César Alejandro Quezada Cuara

Director de Tesis:

Dr. Sergio Alcalá Alcalá



UAEM

**Facultad
de Farmacia**

Conocimiento al servicio de la salud

Cuernavaca, Morelos

1

Octubre, 2022

A Dios, mis padres, mis abuelos, mis tías, mi hermano y a todos los que tienen mi admiración.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sergio Alcalá Alcalá, por ser un gran maestro que demuestra el valor de enseñar, quien tiene todo mi respeto y es fuente de inspiración.

Al Dr. Marcos Bonilla Hernández, por su apoyo con el manejo de equipos, por su trato durante mi estancia, además de consejos y conocimiento compartido.

Al Dr. Julio César Rivera Leyva, por su apoyo en el préstamo de equipos de laboratorio, así como abrirnos las puertas de su laboratorio L-4, por el trato recibido y por el conocimiento compartido.

A la Dra. Magdala Zulema Figueroa Rodríguez, por su apoyo y conocimiento compartido.

Al Dr. Efrén Hernández Baltazar, por su asesoría en el uso de excipientes y arreglos de formulaciones compartidas, así como el préstamo de equipos para el desarrollo del proyecto.

A la Dra. Dea Herrera Ruiz, por su apoyo en la obtención de reactivos indispensables para las preparaciones.

A mis compañeros de laboratorio, Yarumi, Daniela, Rodrigo, Jesús, David, Cristian y Eloy por el compañerismo, acompañamiento y apoyo durante los meses de trabajo conjunto.

Este trabajo fue realizado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, en el Laboratorio 1 de Investigación en Tecnología Farmacéutica.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Marco teórico.....	3
Hipertensión arterial.....	3
Diagnóstico.....	4
Tratamientos disponibles.....	5
Telmisartán.....	6
La piel como órgano funcional y promotores de permeación.....	10
Vía transdérmica.....	15
Microemulsiones.....	16
Formulaciones farmacéuticas semisólidas.....	20
Antecedentes de formulaciones de geles microemulsionados.....	21
Justificación.....	23
Hipótesis.....	25
Objetivo general.....	26
Objetivos específicos.....	27
Metodología.....	28
Obtención y caracterización de la microemulsión.....	28
Prueba y selección de agente gelificante adecuado.....	33
Prueba y determinación de carga del fármaco en gel microemulsionado..	34
Prueba de liberación del fármaco en equipo de disolución a distintas condiciones.....	35
Resultados y discusión.....	37
Comprobación de características visuales.....	37
Valores obtenidos de las pruebas de caracterización.....	37
Prueba de agentes gelificantes.....	38
Prueba de liberación del fármaco.....	40
Conclusiones.....	43
Referencias.....	44
Anexos.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del telmisartán.....	7
Figura 2. Distintos mecanismos de acción del telmisartán.....	8
Figura 3. Composición y capas de la piel.....	11
Figura 4. Estratos de la epidermis.....	13
Figura 5. Acomodo y capas de la piel.....	14
Figura 6. Distintos tipos de emulsión y su composición.....	17
Figura 7. Diagrama pseudoternario de fases de microemulsiones (Windsor).....	17
Figura 8. Diagrama pseudoternario de ME´s elaboradas con Transcutol®.....	29
Figura 9. Equipo de laboratorio Malvern Zetasizer Nano SZ90.....	30
Figura 10. Material de laboratorio. Celdas para Zetasizer.....	31
Figura 11. Equipo viscosímetro Brookfield DV3T y aguja empleada.....	31
Figura 12. Equipo de laboratorio potenciómetro ScienceMed SM-35W.....	32
Figura 13. Equipo de laboratorio Vernier LabPro con sonda de conductímetro.....	34
Figura 14. Equipo para disolución con canastilla para muestra.....	37
Figura 15. Microemulsiones de Transcutol®.....	38
Figura 16. Gel microemulsionado a base de HPMC K15 al 20%.....	40
Figura 17. Perfil de liberación de telmisartán de geles a Ph 7.4 y a 37 °C.....	42
Figura 18. Perfil de liberación de telmisartán de geles a Ph 5.5 y a 32 °C.....	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación y definición de la hipertensión de acuerdo con sus valores...	4
Tabla 2. Características farmacológicas del telmisartán.....	8
Tabla 3. Características fisicoquímicas y biofarmacéuticas del telmisartán.....	9
Tabla 4. Características farmacocinéticas del telmisartán.....	10
Tabla 5. Bloques celulares de la epidermis.....	11
Tabla 6. Estratos de la piel.....	12
Tabla 7. Diferencias de las capas de la piel.....	14
Tabla 8. Diferencias puntuales entre microemulsión y emulsión convencional.....	16
Tabla 9. Principales técnicas de caracterización para microemulsiones.....	19
Tabla 10. Ventajas del trabajo con microemulsiones.....	20
Tabla 11. Agentes gelificantes utilizados para la prueba de formación de gel MT.....	35
Tabla 12. Resultados de la caracterización de las MT.....	38
Tabla 13. Pruebas de selección de agente gelificante con concentraciones.....	40
Tabla 14. Resultados de la caracterización de los geles de MT con HPMC K15.....	41
Tabla 15. Curva de cuantificación de telmisartán por triplicado.....	41

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular

AT: Angiotensina

BCS: Sistema de clasificación biofarmacéutico

CR: Capa reticular

CV: Cardiovascular

DE: Dosis Efectiva

DL: Dosis Letal

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

ECV: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

HLB: Balance lipofílico-hidrofílico

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto Agudo al Miocardio

IMC: Índice de masa corporal

IV: Intravenoso

ME: Microemulsión

MT: Microemulsión de Transcutol®

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PA: Presión arterial

RPM: Revoluciones por minuto

SEEDS: Sistemas autoemulsionables de liberación de fármacos

1. RESUMEN

La hipertensión arterial es un problema de salud a nivel mundial que trae consigo no solamente problemas propios de la enfermedad, sino problemas posteriores por un mal apego al tratamiento debido a las altas y frecuentes dosis, que llevan a diferentes efectos no deseados debido a la administración sistémica por la vía oral; una de las posibles alternativas sería contar con un sistema transdérmico que permita el paso del fármaco a través de la piel, que sea de duración prolongada para que así el paciente no tenga ese desapego u olvido de tomarse su medicamento, se reduzca la dosis y los efectos no deseados. Dentro de las vías de administración más usadas tenemos la vía oral y la vía parenteral, sin embargo, existen medicamentos que se administran vía tópica de manera directa al área afectada; si se trata de enfermedad local se trata de la vía dérmica, si se busca un efecto sistémico, entonces se conoce como vía transdérmica. La vía transdérmica tiene limitantes que no permiten el acceso del fármaco, ya que no siempre se tienen afinidad al medio lipídico propio de la piel, de igual manera el tamaño de la partícula y el peso molecular juegan un papel clave, además de considerar la forma farmacéutica a emplear, como líquido, gel, etc. El telmisartán es un fármaco antihipertensivo perteneciente al grupo de los ARA II o bloqueador de los receptores de angiotensina II el cual es utilizado en pacientes con hipertensión arterial cuyo padecimiento no puede ser controlado por diuréticos ni dieta baja en sodio, sin embargo, el telmisartán se puede utilizar en conjunto con diuréticos; el telmisartán es un medicamento candidato para esta vía, debido a que posee un tiempo de vida media de 24 horas, baja solubilidad acuosa, que se puede solubilizar en sistemas como las microemulsiones. Las microemulsiones son sistemas monofásicos termodinámicamente estables, isotrópicas, con glóbulos de tamaño nanométrico capaces de a través la piel por un efecto promotor de permeación, además de que son capaces de solubilizar fármacos de baja solubilidad, pero son sistemas fluidos que generan problemas durante su manipulación y aplicación; gelificarlas es una opción que resuelve este problema. Es por ello por lo que, en el presente trabajo se generó una microemulsión a base de Tween 20[®], Transcutol[®], ácido oléico y agua. Se consultaron diagramas pseudoternarios (Acencio, 2020) en los que se realizaron

pruebas con estos excipientes y se determinó la mejor combinación de estos para formar una microemulsión con las características adecuadas para la formulación.

El propósito de la investigación es el desarrollo de un gel microemulsionado transdérmico antihipertensivo, llevado a cabo con procedimientos validados que van desde la formulación de la base que es la microemulsión, la formulación del gel ya cargado con telmisartán y probar si el gel es capaz de liberar el fármaco con respecto al tiempo en condiciones especiales.

De acuerdo con la metodología llevada a cabo y las pruebas realizadas se encontró que la formulación conseguida de la microemulsión es adecuada para el uso en geles (Acencio, 2020) ya que cuenta con características físicas adecuadas que permiten una correcta administración, como lo es un tamaño de partícula adecuado, una estabilidad característica de las microemulsiones, una viscosidad que permite agregar un agente gelificante y es capaz de contener el IFA a concentraciones adecuadas. De igual forma, se formuló un gel tomando como base la microemulsión antes mencionada y se determinó que el agente gelificante adecuado para la formación del gel es el uso de HPMC K15, ya que es el único agente que logró ser disuelto en su totalidad en la microemulsión, además de dar una viscosidad adecuada y una apariencia agradable a la vista, de igual forma se integraba de manera adecuada el IFA y era un gel con consistencia firme y manipulable, dando como resultado un gel de características deseadas y que puede ser empleado para una liberación prolongada.

2. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un problema de salud mundial que cada vez preocupa más a los profesionales de salud, ya que se han visto muy altas incidencias y aumento de población con este padecimiento. Según Campos et. Al (2021) a prevalencia de la hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad fue de 49.2%. De estos, el 54.7% fue identificado al momento de realizado el estudio y el 45.3% ya había sido diagnosticado previamente por un médico, es decir, que la mayoría de las personas revisadas en el estudio no sabían de la presencia del padecimiento en ellos. Los adultos con obesidad tuvieron una prevalencia de hipertensión 1.8 veces más alta que los adultos con IMC normal. Dentro de las formulaciones ya existentes para el tratamiento de la hipertensión tenemos las más habituales que son las fórmulas orales (tabletas, cápsulas, etc.) sin embargo, dentro del trabajo se mencionaran las desventajas que tienen sobre un método más novedoso capaz de darle al paciente la tranquilidad de que su tratamiento va a ser eficaz y seguro, a la par de que va a evitar las complicaciones al no seguirlo al pie de la letra con este tipo de microemulsiones. La evaluación del gel de microemulsión busca que el paciente tenga una manera más fácil de administrarse a sí mismo el tratamiento y que tenga más tiempo de gracia entre una aplicación y otra, para así, poder tener la certeza de que la concentración del fármaco en sangre va a estar siempre en valores efectivos y no dejar caer su concentración para evitar pérdida de efecto sistémico. Dentro de los parámetros que se van a evaluar en el presente trabajo es si esta vía de administración puede ser competente contra una vía bastante más conocida como la oral en tabletas o cápsulas, de la misma manera evaluar si cumple con todos los procesos necesarios para que atraviese la piel y llegar a circulación sanguínea; dentro del desarrollo farmacéutico hay factores de interés y nuevas rutas de fármacos que pueden ayudar a ser complemento o totalmente nuevas formas o tratamientos a las distintas enfermedades existentes y nuevos padecimientos, unas de las vías que se busca explotar son la vía nasal para inhalación y vía transdérmica por la piel. Se exploran

los distintos beneficios que tienen este tipo de formulaciones (geles de microemulsión) y su importancia no solo a nivel local, sino a nivel sistémico la cual nos puede servir como principio de nuevas formulaciones que puedan contrarrestar otro tipo de padecimientos. Las metodologías que se deben de desarrollar deben ser en función de las características anatófisiológicas de la piel para considerar todos los aspectos del cruce del fármaco a la circulación sistémica.

3. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

3.1 Hipertensión Arterial

La tensión o presión arterial (PA) es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, que son grandes vasos por los que circula la sangre en el organismo; se considera que la persona presenta (HTA) cuando su PA es demasiado elevada (Presión sistólica > 140 mmHg y presión diastólica > 90 mmHg) (OMS, 2021).

La prevalencia de la hipertensión arterial es distinta en función de la región y de la categoría del país según su nivel de ingresos; la prevalencia más elevada corresponde a la Región de África (27%), mientras que la más baja es la de la Región de las Américas con el 13%. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 se estima que en México hay 22.4 millones de adultos de 20 ó más años que padecen esta patología, de los cuales 11.2 millones tienen un diagnóstico médico (SS, 2020) La prevalencia de la hipertensión arterial en los mexicanos hombres es de 52.2% y de las mujeres de 46.8% y de acuerdo con la Universidad Nacional Autónoma de México, el 70% de la población en México que padece hipertensión no lo sabe, destacando que los estados de Puebla y de Nuevo León reportan altos índices del padecimiento (El Financiero, 2022).

La PA es determinada por dos factores fisiológicos: el débito cardiaco y la resistencia periférica total. El débito cardiaco depende de la contractibilidad miocárdica y del volumen circulante intra-torácico. A su vez, la resistencia periférica depende del tono del árbol arterial y de las características estructurales de la pared arterial. La PA es una variable biológica, sin embargo, sí existe una relación entre la PA y el riesgo cardiovascular (CV) en que aumenta significativamente éste último al aumentar los niveles de PA, de tal manera que, según estudios epidemiológicos, el valor óptimo sería de 115/75 mmHg (Tagle, 2018). Esta relación es muy estrecha, continua y graduada con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV), ya sea accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo al miocardio (IAM), enfermedad renal crónica (ERC), entre muchas otras. (Miguel Soca & Sarmiento Teruel, 2009).

Con base a la European Heart Journal 2013, la definición y clasificación de la presión arterial y sus alteraciones se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación y definición de la presión arterial de acuerdo con sus valores (OMS, 2021)

CATEGORÍA	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	10-109
Hipertensión grado 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

La hipertensión sistólica aislada debe de evaluarse de acuerdo con los grados 1, 2 y 3 que corresponden a la calificación de leve, moderada y grave respectivamente.

9.4 Diagnóstico y medición de la PA

Tradicionalmente el diagnóstico de las HTA se basa en la medición de la PA en la consulta médica. Las guías de la OMS/ISH recomiendan que el diagnóstico de la HTA esté basado en múltiples mediciones de la PA, efectuadas varias veces en días distintos; en cambio, las guías británicas NICE son más precisas y recomiendan realizar dos o más mediciones en cada visita en hasta cuatro ocasiones diferentes (Tagle, 2018). De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social (2018) se debe de posicionar al paciente relajado, tranquilo y en un ambiente adecuado con su brazo extendido y apoyado a una altura en medio del esternón, enrollar el manómetro y palpar el pulso humeral en la fosa antecubital del brazo. Inflar rápidamente el brazalete a 20 mmHg y usando una mano colocar el estetoscopio sobre la piel en el lugar de la arteria humeral evitando colocar entre la piel y el brazalete. Posteriormente desinflar despacio el brazalete a 2-3 mmHg por segundo, escuchando los sonidos de Korotkoff. De acuerdo con las posibilidades y

el tiempo con el que se cuente al realizar el procedimiento se recomienda realizarlo una vez antes de la consulta y al finalizar para poder tener valores de referencia certeros y a dos distintos momentos de la consulta. Para el correcto diagnóstico se debe de investigar en entrevista primaria con el paciente su historia clínica, incluyendo historia familiar, factores de riesgo y una exploración física completa, para identificar la presencia de signos y síntomas relacionados a la hipertensión secundaria.

Hoy se considera como cierto que el mayor riesgo de padecer una enfermedad coronaria, cerebrovascular o cualquier otro tipo de enfermedad relacionada con la HTA están cien por ciento ligadas a las cifras de tensión arterial que maneje el paciente, a menor presión arterial (dentro de los límites permisibles y correctos del funcionamiento del sistema cardiovascular) existirán menos posibilidades de aparición de enfermedades relacionadas antes mencionadas con la HTA. (Espinosa Brito, 2018)

9.4 Tratamientos disponibles

Durante los últimos años, ha quedado claramente demostrado que un buen apego al tratamiento y una detección a tiempo son fundamentales para un buen manejo de la enfermedad, es decir, a la disminución de la PA (Romero, 2005), es decir, siempre y cuando la HTA sea diagnosticada y debidamente tratada, así el riesgo de complicaciones futuras es mucho menor. Los tratamientos actuales se basan en distintas familias de fármacos de diversos mecanismos de acción; para lograr un correcto tratamiento se deben de evaluar las características de cada uno de los pacientes como sus enfermedades actuales, los medicamentos que se les administran, alergias, condiciones especiales, etc. Los grupos de fármacos usados para este padecimiento son:

- Diuréticos: que son utilizados como fármacos de primera elección para una presión arterial alta y son los que mayos estudios tienen, dentro de este tipo se encuentran tres subtipos: tiazidas que inhiben el cotransporte de sodio y potasio aumentando la excreción urinaria, los diuréticos de haza de Henle los

cuales bloquean la absorción activa del sodio. Algunos de los fármacos que pertenecen a este grupo son: hidroclorotiazida, furosemida, clorotiazida, etc.

- Antagonistas del calcio: los cuales llevan a cabo una inhibición de los canales de calcio dependientes del potencial de membrana y el consecuente bloqueo de la entrada de calcio a la célula. Algunos de los fármacos que pertenecen a este grupo son: amlodipino, nicardipino, nifedipino, etc.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I y II: su efecto es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Si su efecto hipotensor es debido fundamentalmente a su acción sobre la angiotensina II circulante o sobre la generada a nivel tisular es todavía una incógnita. (Bragulat, 2001). Algunos de los fármacos que pertenecen a este grupo son: enalapril, lisonipril, captopril, etc.

Para el tratamiento inicial del paciente hipertenso se recomienda tanto la monoterapia como la terapia combinada, aunque por regla se inicia el tratamiento con diuréticos del tipo de las tiazidas y en un futuro cercano de acuerdo con las visitas y monitoreo del paciente combinando fármacos de primera línea y evaluando la respuesta y el control de la presión arterial. Dependiendo de la respuesta del paciente se recomienda el uso de tres tipos de fármacos: tiazidas más IECA o ARA II más calcio-antagonistas. Existen consideraciones especiales para los pacientes con comorbilidades y para los pacientes geriátricos. [\(Martinez, 2010\)](#)

Telmisartán

El telmisartán es un antagonista de angiotensina II (AG II) en el subtipo de receptor AT1. Se han identificado dos receptores de la angiotensina II, AT1 y AT2. El telmisartán tiene una afinidad 3000 veces para el subtipo AT1 que el subtipo AT2, que no es un mediador de la homeostasis cardiovascular. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina y juega un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Además de ser un potente vasoconstrictor, los efectos de la

angiotensina II incluyen la estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, la estimulación cardiaca y la reabsorción renal de sodio. Mediante el bloqueo de los efectos de la angiotensina II, el telmisartán disminuye la resistencia vascular sistémica sin un marcado cambio en la frecuencia cardíaca. La estructura química del telmisartán se puede ver en la figura **figura 1** y está compuesto por un ácido carboxílico, un bifenilo y un par de benzimidazoles. (Drugs.com, 2022)

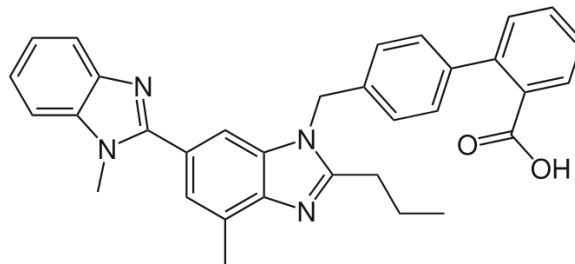
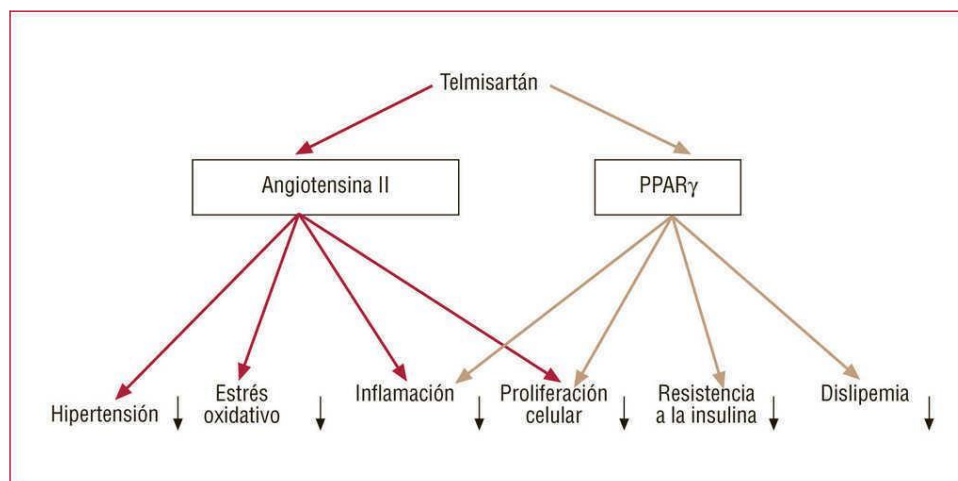


Figura 1. Estructura química del telmisartán (Drugs.com, 2022)

Dentro de su farmacodinamia se ve que actúa sobre el subtipo de receptor AT1 y en menor proporción sobre AT2; la angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I gracias a una enzima llamada enzima convertidora de angiotensina y la angiotensina II es el principal supresor del sistema renina-angiotensina, dando como resultado efectos de vasoconstricción, estimulación cardiaca, liberación de aldosterona y reabsorción renal de sodio. De acuerdo con su mecanismo de acción este interfiere con la unión de angiotensina II al receptor AT1 al unirse de forma reversible y selectiva a los receptores del músculo liso vascular y la glándula suprarrenal, telmisartán no inhibe la ECA, otros receptores o canales iónicos. Algunos estudios sugieren que el telmisartán es agonista parcial de PPAR γ , que es un objetivo establecido para los fármacos antidiabéticos; esto sugiere que este fármaco puede mejorar el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, así como controlar la resistencia a la insulina sin causar los efectos secundarios asociados con los activadores completos para PPAR γ . Ambos efectos se pueden ver en la **figura 2.**



Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8:22E-9E

Figura 2. Distintos mecanismos de acción del telmisartán (Babu, 2018)

El telmisartán tiene distintas características farmacológicas y farmacocinéticas que permiten llevar a cabo una adecuada formulación, administración y seguimiento con base a estas, en la siguiente **Tabla 2** se resumen algunas de ellas:

Tabla 2. Características farmacológicas del telmisartán. (Drugs.com, 2022)

PUNTOS FARMACOLÓGICOS	DESCRIPCIÓN
Absorción	La biodisponibilidad absoluta depende de la dosis antes mencionada, que puede variar entre 20 y 80 mg al día, los alimentos reducen ligeramente la biodisponibilidad (se observa una disminución de alrededor del 6% cuando la dosis de 40 mg se administra con alimentos).
Volumen de distribución	500 L.
Enlace proteico	Altamente unido a proteínas plasmáticas (>99.5%) principalmente albúmina y α -1 glucoproteína ácida y la unión no depende de la dosis administrada.
Metabolismo	Es mínimamente metabolizado por conjugación para formar un acilglucorónido farmacológicamente inactivo; el glucorónido del compuesto original es el único metabolito que se ha identificado en el plasma y en la orina humana. Las isoenzimas del citocromo P450 no están implicadas en el metabolismo del telmisartán.
Vía de eliminación	Después de la administración IV y oral de telmisartán marcado con C14, la mayor parte de la dosis administrada (>97%) se

	eliminó sin cambios en las heces a través de la excreción biliar; solo se encontraron cantidades diminutas en la orina.
Vida media	De acuerdo con su cinética de descomposición bioexponencial la vida media del Telmisartán es de aproximadamente 24 horas.
Aclaramiento	>800ml/min
Toxicidad	La DL50 intravenosa en ratas es de 150 a 200 mg/kg en machos y 200 a 250 mg/kg en hembras. La toxicidad oral aguda es baja; no se produjeron muertes a 2000mg/kg, la dosis más alta probada.
Reacciones de toxicidad	Hipotensión, mareos y taquicardia; puede existir la presencia de bradicardia por estimulación parasimpática (vagal).

El telmisartán posee algunas características fisicoquímicas y biofarmacéuticas específicas, como su fórmula química que es $C_{33}H_{30}N_4O_2$, las cuales se resumen en la **Tabla 6**:

Tabla 3. Características fisicoquímicas y biofarmacéuticas del telmisartán.
(Acencio, 2022)

Fórmula molecular	Peso molecular	Solubilidad en agua	Log P	pKa	BCS	Área de superficie polar	Punto de fusión
$C_{33}H_{30}N_4O_2$	514.6169 g/mol	$2.8 \cdot 10^{-6}$ mg/L a 25°C	3.2	3.5	II	72.94 Å ²	261-263 °C

Los niveles circulantes tanto de renina y angiotensina II aumentan en respuesta al bloqueo de los receptores AT1, si bien estos aumentos en la renina y AG II no superan el efecto del telmisartán sobre la presión arterial. Las concentraciones de aldosterona en plasma se mantienen sin cambios después de la administración de hasta 80 mg de telmisartán. Debido a que el telmisartán no inhibe la ECA (enzima de conversión de la angiotensina), tampoco inhibe la degradación de la bradiquinina. El telmisartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos que son importantes en la regulación cardiovascular (Benedi & Romero, 2005). La administración de telmisartán a los pacientes con hipertensión no causa los cambios clínicamente significativos en los electrolitos (sodio o potasio en suero) o en la función metabólica (por ejemplo, los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, glucosa, o de ácido úrico). El telmisartán no parece afectar el flujo sanguíneo renal,

la tasa de filtración glomerular, la resistencia renovascular, o el aclaramiento de creatinina cuando se administra a pacientes hipertensos. (VADECUM, 2021). Actualmente el medicamento formulado con telmisartán tiene distintas dosis según lo requerido, que van desde los 20 mg hasta los 80 mg, con formas farmacéuticas en el mercado solo disponibles en tabletas o cápsulas para la vía oral; posee una biodisponibilidad oral que en promedio es del 50% y respecto a la absorción de este se necesita dejar pasar de 30 a 60 minutos para que el telmisartán alcance los valores máximos en plasma y la semivida plasmática es de 24 horas. En la **tabla 4** se revisan varias de sus características farmacocinéticas:

Tabla 4. Características farmacocinéticas del telmisartán.(Acencio, 2022)

Cmax (h)	Semivida plasmática (h)	Biodisponibilidad %	Eliminación	Afectación por insuficiencia renal	Afectación por insuficiencia hepática	Dosis mg/día	Interacción con alimentos
0.5-1	24	Promedio 50%	Biliar	No	Sí	20-80	Sí

3.4 La piel; su estructura y medio para la administración de fármacos (vía transdérmica)

La piel, el órgano más externo y de mayor tamaño del cuerpo humano, asume múltiples y relevantes funciones, siendo la protectora al ejercer de barrera física frente a los innumerables elementos a los que se ve expuesta la función básica para el correcto mantenimiento de la salud del individuo. La estructura más superficial de la piel, la epidermis y más específicamente el estrato córneo, está integrada básicamente por corneocitos, una baja proporción de agua, lípidos y proteínas epidérmicas. (Higashida, 2016)

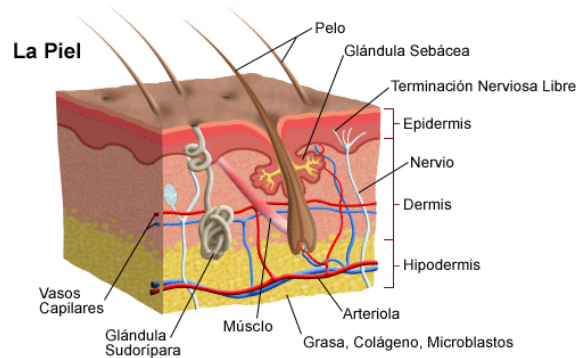


Figura 3. Composición y capas de la piel. (Babu, 2018)

Otra de las funciones primordiales de la piel es la de adaptación térmica y la conexión del individuo con el medio ambiente; tiene distintas partes y capas que permiten realizar ciertas funciones fisiológicas esenciales.

La piel se encuentra integrada en tres partes importantes:

- a) La epidermis es la capa más superficial de la piel, la más delgada y la que posee una alta carga celular; está constituida por un grupo de células formando un epitelio estratificado y limitando con la dermis mediante una membrana basal a la cual se adhiere firmemente; dentro de la epidermis se encuentran distintos tipos de células como:

Tabla 5. Bloques celulares de la epidermis. (Higashida, 2016)

Tipo de célula	Características
Queratinocitos	Forman la cubierta protectora de la epidermis y su nombre recae en que están hechos de una proteína llamada queratina. Es impermeable al agua y protege piel y tejidos de situaciones externas peligrosas.
Melanocitos	Poseen un origen nervioso, tienen prolongaciones dendríticas que se sitúan en la capa más profunda de la epidermis y están formados por una proteína llamada melanina.
Células de Langerhans	Su origen comienza en la médula ósea y se extiende hasta la epidermis, posee función inmunológica, ya que pueden fagocitar e incluso funcionar como célula presentadora de antígeno (incluso en las reacciones de hipersensibilidad). Se encuentran en las capas granulosas y basales.
Células de Merkel	Son células que actúan como receptores del tacto y se sitúan en las capas basales de la epidermis.

Todos estos bloques de distintos tipos de células se encuentran acomodadas en estratos por toda la epidermis, sin embargo, se encuentran en distinta profundidad o estrato. Los estratos de la epidermis se presentan a continuación:

Tabla 6. Estratos de la piel. (Castro, 2002)

Estrato	Características
Estrato córneo	Compuesto por células queratinizadas y con carencia de núcleo llamadas corneocitos. Se encuentran dispuestas una sobre otra y están unidas por medio de la queratohialina y tornofibrillas. Este estrato abarca aproximadamente de 15 a 20 estratos celulares de los cuales el más superficial es el que se va perdiendo por la descarnación.
Estrato lúcido	Está compuesto por células que carecen de núcleo, en las cuales se puede observar una alta actividad enzimática; en este se prosigue la queratinización la cual engloba la transformación de los gránulos de queratohialina de la capa granulosa en eleidina. Este estrato protege la piel ante las acciones de soluciones acuosas.
Estrato granuloso	Este estrato puede abarcar hasta tres capas de células planas, en las cuales se puede observar densos gránulos de queratohialina. Estos contienen entre varias sustancias una proteína precursora, la cual trabaja en la formación de fibras de queratina en espacio intracelular.
Estrato espinoso o escamoso	Contiene hasta seis capas de células estructuradas de manera irregular las cuales sintetizan queratina y presentan una actividad mitótica mínima. Se encuentran unidas por desmosomas que son los que les dan su apariencia escamosa. Entre los puentes de estas se almacena agua.
Estrato basal o germinativo	Este estrato es el más profundo de la epidermis. Compuesto por queratinocitos que poseen actividad mitótica lo que les permite llevar a cabo la división celular garantizando así una continua regeneración de la epidermis. La capa basal discurre de forma ondulada a todo lo largo de las invaginaciones coniformes de la piel. Existe una membrana entre la capa basal y la dermis que no posee irrigación sanguínea, esta separa ambas capas de la piel, fija las células y las nutre.

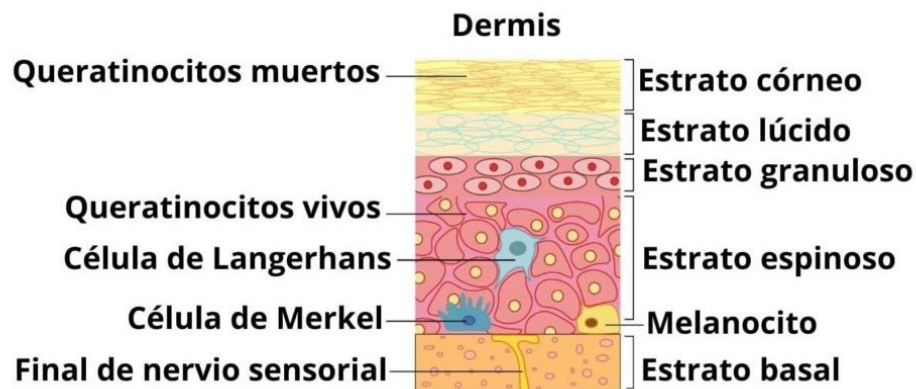


Figura 4. Estratos de la epidermis. (Castro, 2002)

b) La dermis constituye el sostén de la epidermis, está formada por componentes como colágeno y elastina más sustancias compuestas por mucopolisacáridos hidratados y que poseen un componente celular en que se incluyen fibroblastos y diversas células inflamatorias. La dermis posee dos capas: el estrato papilar que se encuentra unido estrechamente a la epidermis por medio de pequeñas prominencias cónicas de tejido conjuntivo llamadas papilas, en estas, se encuentran las asas capilares que se encargan de la nutrición de la epidermis avascular, así como también las terminaciones nerviosas independientes, receptores sensoriales y vasos linfáticos. Y dentro de los espacios intercelulares se encuentra la sustancia llamada amorfa o sustancia fundamental. La otra capa de la dermis es el estrato reticular el cual está compuesto por resistentes fascículos de fibras enlazadas entre sí, entre las cuales se encuentran incrustados entramados fibrilares elásticos, posee buena elasticidad y es capaz de soportar distintos movimientos sin generarse ningún daño.

Tabla 7. Diferencias de las capas de la dermis. (Castro, 2002)

Capas de la dermis	
Capa capilar	Capa reticular
Más externa.	Es más gruesa y comprende el resto de la epidermis.
Más delgada.	Posee tejido conectivo denso de disposición irregular.
Compuesta de tejido conectivo laxo.	Las fibras de colágeno se entrelazan en formas de retículo.
Las papilas se extienden en el interior de la dermis.	Posee fibras elásticas a manera de red.
Se extiende un poco por debajo de las bases de las papilas en donde se fusiona con la siguiente capa.	El contenido de elastina en la dermis no es importante.

c) La hipodermis representa el estrato más profundo de estas, está compuesto por un conjunto de tejido conjuntivo laxo y en las partes más profundas se une al periostio. En la totalidad de la hipodermis se puede almacenar tejido adiposo, las cuales cumplen funciones como aislantes, almacenamiento y moduladoras. La hipodermis posee distintos receptores sensoriales que registran estímulos para ser interpretados por el cerebro; algunos de estos receptores son los corpúsculos de Krause, los cuales se encargan de la percepción del frío y los corpúsculos de Ruffini que encargan de sentir el estímulo del calor; otro tipo de sensores son los corpúsculos de Vater-Pacini que reaccionan ante las vibraciones y deformaciones mecánicas.

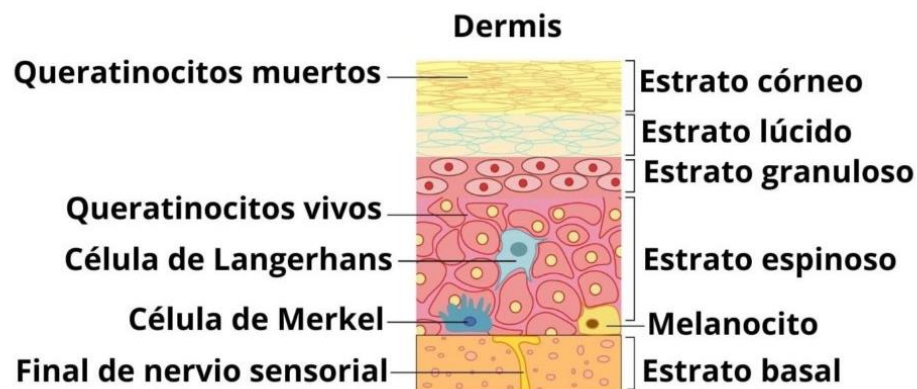


Figura 5: Acomodo y capas de la piel. (Castro, 2002)

3.5.1 La vía transdérmica

La administración de fármacos a través de la piel es una de las vías de administración más revolucionarias de los últimos años (Zhang, 2021) con nuevos tratamientos para distintos tipos de padecimientos, en los cuales, siempre se busca la mejora de los tratamientos en favor del bienestar de los pacientes. La vía transdérmica es una vía de administración en la cual se depositan los fármacos o medicamentos con forma farmacéutica adecuada; para que el fármaco atraviese la piel y llegue a circulación sanguínea existen tres formas de absorción: la absorción apendicular en la cual las moléculas evitan los corneocitos entrando a través de los folículos, glándulas sudoríparas o glándulas sebáceas; la absorción intercelular en la cual las moléculas son transferidas alrededor de los corneocitos en las regiones extracelulares ricas en lípidos; y la absorción transcelular en la que las moléculas son transferidas a través de la queratina empacada en los corneocitos por partición dentro y fuera de la membrana celular.

La permeabilidad que caracteriza a la capa epidérmica es muy inferior a la que presenta cualquier otra biomembrana integrante del cuerpo humano y la convierte en una frontera semipermeable con un alto grado de selectividad, un elevado índice de resistencia y una importante capacidad aislante. Esta característica que dificulta y/o impide el acceso de sustancias agresivas a nuestro organismo limita, por el mismo mecanismo de acción, la absorción y consiguiente acción de los medicamentos aplicados tópicamente. En aras a vencer este escollo, la industria farmacéutica ha diseñado nuevas formas farmacéuticas que permitan modificar la barrera difusional epidérmica y conseguir así que determinados fármacos puedan ejercer una acción sistémica cuando se aplican mediante sistemas modificadores de la absorción y difusión. La piel, dependiendo de la zona de localización puede tener distintas dimensiones de grosor que van desde los 0.05 mm que más concretamente es la que se encuentra localizada en los párpados o la piel que rodea los ojos, hasta los 4 mm que se localiza en la parte baja de la planta de los pies (Agur, 2007). De acuerdo con Aguado (1998) la resistencia eléctrica de la piel varía dependiendo del individuo y de la zona de la piel, pero se establece que un valor

mínimo de resistencia es de 500 Ω hasta un valor máximo de resistencia que llega hasta los 3000 Ω considerando una intensidad de corriente límite de 10 miliamperios.

La difusión o permeación transcelular es una gran alternativa para los compuestos hidrofóbicos, ya que involucra el movimiento de moléculas a través de todas las capas y paredes, sin embargo, no es suficiente por sí mismo el compuesto hidrofílico, debe de tomarse en cuenta que debe de usarse un fármaco razonablemente lipofílico para que se pueda pasar y unirse a otras moléculas de transporte, sin embargo, se deben de considerar otras adiciones para que funcione, tales como la capacidad de formar puentes de hidrógeno, lipofilidad, tamaño y carga de la molécula. (Herrera et al, 2012).

3.6 Microemulsiones

Las microemulsiones son sistemas líquidos coloidales que presentan una característica visual particular, ya que a simple vista son sistemas transparentes. Son termodinámicamente estables, en las que pueden coexistir cantidades equivalentes de líquidos no miscibles entre sí (sustancias polares y no polares), todo esto gracias a la adición de sustancias llamadas tensioactivos y cotensioactivos, que juntos generan un HLB adecuado para que coexistan estos dos líquidos de distinta naturaleza. Presentan un tamaño de partícula entre 10 a 200 nm; otra definición que engloba a las microemulsiones es que son sistemas acuosos y oleosos, fluidos, transparentes y termodinámicamente estables que pueden ser estabilizados por un alcohol o una amina de cadena corta. Las diferencias entre una microemulsión y una emulsión convencional se describen en la **Tabla 8**:

Tabla 8. Diferencias puntuales entre microemulsión y emulsión convencional. (He, 2022)

Propiedad	Microemulsión	Emulsión
Apariencia	Translúcida	Turbia
Tamaño de gota	20-200 nm	>>500 nm
Isotropía óptica	Isotrópica	Anisotrópica
Tensión interfacial	Muy baja	Alta

Estabilidad	Termodinámicamente estable	Termodinámicamente inestable
-------------	----------------------------	------------------------------

Las microemulsiones son sistemas dispersos que tienen características especiales que las vuelven ideales para atravesar la piel y transportar fármacos de manera adecuada y eficiente. Dentro de los componentes de una microemulsión encontramos distintos ingredientes en su formulación, tales como la fase oleosa: esta influye tanto en la liberación del fármaco, solubilización del fármaco en la microemulsión y permeabilidad en piel; la fase acuosa en la que se encuentran los buffer o soluciones amortiguadoras y varía según el tipo de fármaco y la vía de administración; los tensioactivos que se encargan de disminuir la tensión superficial entre las dos fases presentes, haciendo que puedan mezclarse entre sí, y finalmente están los cotensioactivos, los cuales son sustancias que se agregan y hacen una sinergia junto a los tensioactivos que permiten una mejor acción y disminuye mejor la tensión superficial. Los tipos de microemulsiones se muestran en la **Figura 5**:

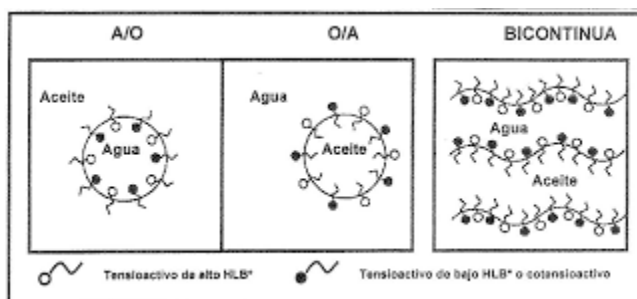


Figura 6. Distintos tipos de emulsiones y su composición. (He, 2022)

Para una correcta formulación de las microemulsiones se debe de trabajar con un diagrama pseudoternario ya que son una herramienta imprescindible para evaluar el comportamiento de las fases hidrofílicas y lipofílicas, así como el comportamiento de los agentes que ayudarán a la miscibilidad del compuesto (Jiménez, 2017), en el cual se representan las proporciones por las cuales están conformadas las microemulsiones; al prepararse de una manera espontánea, con este diagrama se estudian las interacciones que ocurren con mezclas de distinta naturaleza y encontrando las zonas de emulsión, incluyendo la zona de microemulsión. En estos diagramas los vértices representan el 100% del componente en particular. En la

Figura 7 podemos observar los tipos de microemulsiones de acuerdo con la ubicación del punto en el diagrama pseudoternario.

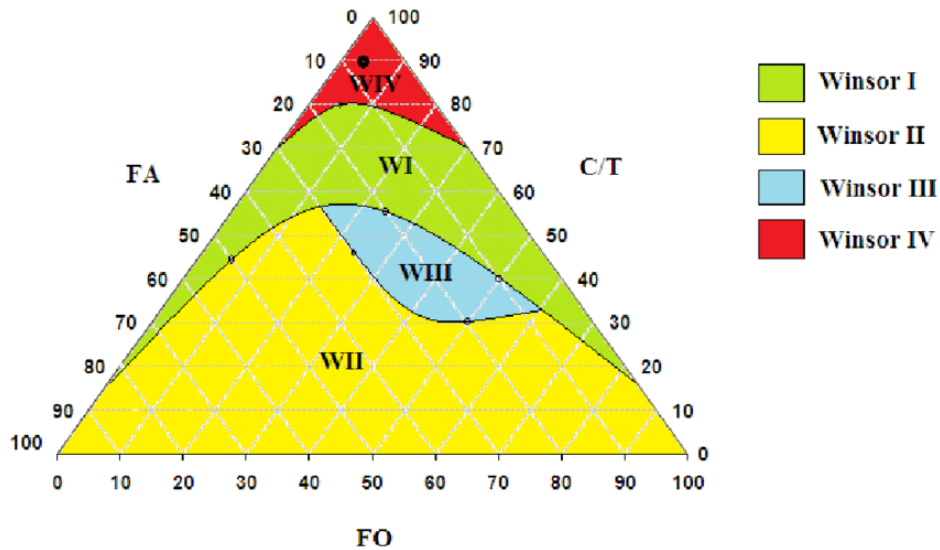


Figura 7. Diagrama pseudoternario de fases de microemulsiones con la clasificación Winsor (Acencio, 2020)

En función de su formulación, los sistemas agua/aceite/surfactante presentan, al equilibrio, una o varias fases: sea una microemulsión sola (Winsor IV), sea una microemulsión en equilibrio con una fase oleosa (Winsor I) o una fase acuosa (Winsor II) sea una microemulsión en equilibrio a la vez con una fase oleosa y una fase acuosa (Winsor III). Dentro de este último caso, la formulación del sistema es calificada como “óptima” cuando la microemulsión media contiene cantidades iguales de agua y de aceite. Para esta formulación particular, experimental y termodinámicamente bien definida, la solubilización simultánea de agua y de aceite es máxima para una cantidad dada de surfactante y las tensiones interfaciales microemulsión/agua y microemulsión/aceite son ambas ultrabajas. (Acencio, 2020)

Aunque el nombre de este tipo de productos nos de pie a pensar que son emulsiones, hay que establecer las diferencias de estas: primero, una microemulsión es estable, no requiere de fuerza para su unión u homogeneización,

es decir, su formación es espontánea; segundo, no es recomendable mencionar que hay tipos de microemulsiones como O/W o W/O porque se puede obtener un mismo sistema al añadir agua o aceite dependiendo de lo que se esté trabajando. Por estas razones, no es conveniente mezclar o pensar que son sinónimos las emulsiones y las microemulsiones, es mejor definir las microemulsiones como sistemas bicontinuos en la cual no existe fase externa ni fase interna (Castro, 2002).

La caracterización de las microemulsiones es de suma importancia, para verificar que nuestro sistema sea idóneo y funcione de manera adecuada; para ello, es necesario la comprobación o el apoyo de varias técnicas, siendo muy destacables algunas como:

Tabla 9. Principales técnicas de caracterización para microemulsiones. (Acencio, 2020)

Técnica	Funcionamiento
Diagrama de fases	Nos permite obtener los límites de las zonas de una fase de mezclas de composición definida; esta información puede complementarse con la observación microscópica con luz polarizada, que permite diferenciar las fases anisotrópicas de las isotrópicas.
Determinación de tensioactivos interfaciales	La selección de estos es de suma importancia para garantizar la estabilidad del producto; se puede seleccionar un tensioactivo y cotensioactivo.
Técnicas de difusión	Nos dan información estructural y permiten determinar interacciones en las gotículas de la fase interna que influyen en las propiedades y estructura (difusión estática, dinámica de luz, difusión de rayos X y difusión de neutrones).
Viscosidad	Es la resistencia de un fluido a fluir; las medidas reológicas permiten reducir las formas de agregados.
Conductividad eléctrica	Dependiendo del tipo de microemulsión va a ser distinta la conductividad; un sistema O/W le corresponde una conductividad elevada y W/O conductividad baja. Puede suceder que al diluir las microemulsiones W/O pueden mostrar un aumento en esta propiedad y es un fenómeno llamado "fenómeno de precolación".
Resonancia Magnética Nuclear	Mediante las medidas del coeficiente de autodifusión, se obtiene información del estado o localización de las moléculas y de la existencia de estructuras tipo directo; inverso o bicontinuas.
Potencial Zeta	Útil para evaluar la floculación y carga de las microemulsiones donde preferiblemente se buscan que tengan carga negativa o neutra para poder considerarlas como un sistema estable.

Además de las técnicas antes mencionadas, existen otras que también son complementarias para poder caracterizar de manera adecuada una microemulsión, algunas de ellas son: sedimentación, microscopía electrónica, ultracentrifugación, métodos de fluorescencia estática y dinámica, birrefringencia eléctrica, videomicroscopía, etc. Existen ventajas significativas (Castro 2002) y el autor diferencia entre ventajas generales derivadas de la aplicación farmacéutica y ventajas específicas.

Tabla 10. Ventajas del trabajo con microemulsiones. (Brime, 2002)

Tipo de ventaja	Descripción
Ventajas generales	Facilidad de preparación, estabilidad, vehiculización de fármacos de diferente lipofilia en un mismo sistema, baja viscosidad y claridad.
Ventajas específicas	Las microemulsiones W/O presentan tales como protección de fármacos hidrosolubles, liberación sostenida de hidrosolubles y aumento de la biodisponibilidad; y en el caso de las O/W el aumento de la solubilidad de fármacos lipofílicos, aumento de la biodisponibilidad y formulación concentrada de fármacos solubles en fase acuosa u oleosa.

Algunos autores (Brime, 2002) marcan como desventajas de las microemulsiones el elevado porcentaje de tensioactivos a utilizar, este se centra en la cantidad que se utilizan llegando a concentraciones peligrosamente tóxicas y la solubilidad de los fármacos está influenciada por consideraciones ambientales.

3.7 Formulaciones farmacéuticas semisólidas

Una de las preparaciones farmacéuticas que se estudia para el desarrollo de medicamentos antihipertensivos son los geles transdérmicos. Un gel, según la FEUM (11va edición) son preparaciones semisólidas que contiene el o los fármacos y aditivos, constituidos por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una pared que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto, son preparaciones viscosas y se pueden administrar por varias vías como la bucal, oral, tópica y cutánea (Malakar et al., 2012).

El desarrollo de un gel transdérmico (absorción a través de la piel) se debe de estudiar y verificar que tenga ventajas sobre la administración de los fármacos contra otras vías de administración como la oral. Para desarrollar un gel de este tipo es necesario que el gel esté acompañado de un parche que lo contenga y lo pueda almacenar durante un tiempo. Un parche es una preparación farmacéutica flexible de tamaño variable, adherible que contiene uno o más fármacos. Se aplica de forma externa y puede ser de acción local o liberar y difundir el fármaco, de igual manera es conocido como emplastro. Desde el punto de vista galénico, los parches transdérmicos son formas farmacéuticas complejas, integradas básicamente por una capa externa de recubrimiento impermeable que protege la formulación; un reservorio o matriz de principio activo y sustancias promotoras facilitadoras de la absorción del fármaco, incluidas en un entorno que facilite y controle su liberación; una lámina adhesiva que permita su fijación a la piel y otra capa protectora desprendible que deba retirarse antes de su aplicación. Los parches medicamentosos que actúan facilitando el transporte pasivo de fármacos a través de la piel, lo hacen mediante su difusión por los espacios intercelulares y a favor de un gradiente de concentración. Las características fisicoquímicas del medicamento, de los excipientes y del propio estrato córneo serán los elementos limitadores tanto de la difusión como de la penetración del activo farmacéutico (Rios, 2019).

3.8 Antecedentes de formulaciones de geles microemulsionados.

Dentro del desarrollo de las microemulsiones tenemos la producción de geles, los cuales han sido utilizados desde hace bastantes años con el fin de dar un mejor resultado no solo a nivel local, sino a nivel sistémico.

Ellaithy et al. (2002) desarrollaron un gel en microemulsión con fluconazol para evaluar su comportamiento a nivel local. En este experimento se realizó la liberación de fármaco in vitro en tampón de citrato de Sorensens a Ph 5.5 y la permeación a través de la piel extirpada de ratones sin pelo, utilizando una celda de Franz modificada. Se utilizó *Candida albicans* como el hongo modelo para evaluar la actividad antifúngica de la mejor fórmula lograda. La actividad antifúngica de fluconazol mostró la zona más amplia de inhibición con microemulsión en gel;

demostró que esta formulación de microemulsión en gel es un excelente vehículo para la administración tópica de fluconazol.

Otro estudio realizado más recientemente Shinde et al (2012) habla del caso del acné, una enfermedad en la mayoría de las veces causada por bacterias como *Propionibacterium* *ance* y *Staphylococcus* *auerus*, ya que afectan a los folículos polisebáceos y surge de una mayor excreción de sebo, hipercornificación del conducto sebáceo. En este ensayo se elaboró una microemulsión en gel de nadifloxacina en la que se obtuvo un tamaño de gota <0.150 nm con características físicas transparentes y típicamente en aceite, tensioactivo, cotensioactivo y fase acuosa. La alta capacidad de solubilización y el pequeño tamaño de las gotas proporcionan una mejor adherencia al transporte del fármaco y esto vuelve a esta forma una forma atractiva forma de administración.

Por otro lado, Salerno et al. (2015) desarrollaron microemulsiones en gel como una gran estrategia para desarrollar tratamientos a nivel local y sistémico de la anfotericina B, la cual posee una muy baja solubilidad en agua y por tanto se llevó a cabo en una mezcla de aceites y surfactantes; se determinó que, a nivel local, la actividad antifúngica y antileishmania *in vitro* fue potenciada.

Pineda et al (2020) sugieren el uso de estos recursos contra la hipertensión son varios, muchos de ellos adecuados, buscando la vía transdérmica para el desarrollo de medicamentos específicos contra la hipertensión como el losartán denotando la novedad de esta vía, ya que siempre se ha usado desde antes de la medicina tradicional para aplicaciones a males locales como infecciones bacterianas o fúngicas en la zona, pero no a nivel sistémico; su desarrollo se basa en microagujas poliméricas cargadas con el fármaco y aplicadas sobre la piel dando paso a la vía transdérmica. Se determinó en su discusión que la vía transdérmica es una gran alternativa a las vías tradicionales y que se debe de seguir desarrollando formulaciones con base a esto. Mientras que Carlucci (2004) et al establecieron que la estructura interna de la microemulsión va a definir en qué fase va a ir fármaco, pero se debe de considerar las cantidades de reactivos a emplear por temas de irritación y daño celular.

4. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial es un problema de salud debido a que, si no se diagnostica o se detecta con análisis rutinarios, no se presentan síntomas específicos, es decir, se pueden presentar síntomas generales como dolor de cabeza, mareos y somnolencia, pero el individuo nunca detecta que se debe a una presión alta y lo relaciona con cualquier otro padecimiento; es por ello por lo que, también es conocida como “asesino silencioso” por los motivos antes mencionados (Guevara, 2020).

Uno de los problemas más grandes de los tratamientos que hay contra la hipertensión es el desapego al tratamiento y los retos en obtener sistemas de liberación eficientes, sobre todo para fármacos de baja solubilidad. Los medicamentos recetados contra la hipertensión suelen ser formulaciones orales tales como las tabletas o cápsulas, ya que son la vía de administración más sencilla de tomar, pero suelen presentar algunos problemas como que el paciente recuerde en qué momentos debe de tomarse la dosis, un alto metabolismo de primer paso para los fármacos antihipertensivos, dosis frecuentes y la presentación de diferentes efectos no deseados.

Diferentes estrategias se han planteado para atender las dificultades de los tratamientos existentes, entre ellos el uso de formulaciones novedosas, como las microemulsiones, o bien la administración de fármacos por una vía alterna que potencie las propiedades farmacológicas de los medicamentos. En este sentido, en el presente trabajo se tuvo por meta el desarrollo y evaluación de geles microemulsionados que permitan la administración del fármaco de manera prolongada, una mejora en la disolución de los fármacos de baja solubilidad (como es el caso del telmisartán), una promoción en la permeabilidad del fármaco a través de la piel debido a las nanogotas contenidas en las microemulsiones, con potencial aplicación transdérmica que haga posible reducir el riesgo de desapego por parte del paciente, es decir, que cumpla con todos los aspectos de seguridad y eficacia. Si el medicamento cumple con su función y podemos evitar las desventajas de las formulaciones orales, se pueden evitar complicaciones desarrolladas a partir de una

enfermedad como la hipertensión mal tratada o atendida por parte del paciente al no estar apegado al tratamiento específico.

5. HIPÓTESIS

Será posible obtener un gel microemulsionado cargado con telmisartán, en un sistema ácido oleico-transcutol[®]-tween[®]20, empleando HPMC K15 como agente gelificante, el cual presentará características tecnológicas adecuadas para la administración transdérmica.

6. OBJETIVO GENERAL

Obtener y caracterizar un sistema microemulsionado en gel de Transcutol[®]-Tween20[®] con HPMC K15 para la liberación transdérmica de telmisartán.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

7.1 Obtener una microemulsión con características adecuadas y visualmente correcta con Tween 20, transcitol, agua y ácido oléico, con los procedimientos validados obtenidos de la investigación que se llevó a cabo en el laboratorio de investigación de tecnología farmacéutica.

7.2 Realizar pruebas de caracterización a las microemulsiones obtenidas para determinar que sus características son adecuadas y entran en los parámetros establecidos para una microemulsión mediante el uso de equipos analíticos de laboratorio.

7.3 Agregar a la microemulsión distintas cantidades de telmisartán para poder determinar la capacidad de disolución que tiene la microemulsión sobre el fármaco, agitando de manera manual, con la ayuda de Vortex y durante distinta cantidad de tiempo, para poder determinar la capacidad o carga máxima que nos permite disolver la microemulsión del fármaco.

7.4 Investigar y encontrar agentes gelificantes que permitan integrarse en la microemulsión, para poder tener como resultado un gel con las características físicas adecuadas para la aplicación transdérmica, integrando en distintas cantidades y distintos agentes hasta encontrar el punto adecuado en el que se obtiene el producto de interés.

7.5 Realizar pruebas de caracterización al gel obtenido para determinar que la microemulsión está perfectamente integrada en el gel, mantiene sus propiedades durante las pruebas y tiene valores adecuados para ser segura al momento de su aplicación sobre la piel.

7.6 Llevar a cabo prueba de liberación del fármaco a partir de los geles a través de membrana de celulosa con un equipo de disolución de canastillas para determinar el perfil de liberación de los sistemas obtenidos.

8. METODOLOGÍA

9.4 Obtención de la microemulsión

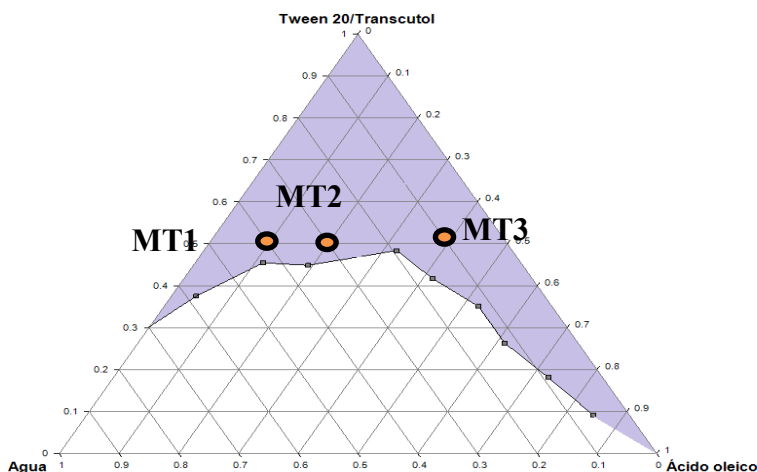


Figura 8. Diagrama pseudoternario de los tipos de microemulsiones elaboradas con Transcutol®. (Acencio, 2020)

La preparación o formulación de la microemulsión fue en las proporciones de Tween20:Transcutol 50%, Ácido oleico 40%, Agua 10%, como un sistema tipo W/O, el cual fue seleccionado de un estudio previo en el que se obtuvo el diagrama pseudoternario que se muestra en la **Figura 8**.

Una vez que se tuvieron todos los ingredientes se comenzó a analizar si el orden de los reactivos influye directamente en la formación de la microemulsión por lo que se procedió a elaborarlas evaluando diferentes órdenes de adición: 1) agregar la fase oleosa que es ácido oleico con la mezcla ya hecha 1:1 de Tween 20:Transcutol, posteriormente se adicionó la fase acuosa que es agua desionizada; 2) agregando las dos fases (acuosa y oleosa) juntas a un recipiente y posteriormente agregar el conjunto de Tween 20:Transcutol; y 3) otra forma fue agregar la fase acuosa junto con la mezcla de Tween 20:Transcutol y posteriormente agregar la fase oleosa. Finalmente se determinó que la mejor manera de elaborarlas fue agregando la fase

oleosa con la mezcla de tensioactivo y cotensioactivo, y finalmente agregar la fase acuosa.



Figura 9. Equipo de laboratorio Malvern Zetasizer Nano SZ90 (Malvern, 2022)

8.2 Caracterización de la microemulsión obtenida

Al momento de mezclar los reactivos se siguió la metodología de primero determinar qué tipo de microemulsiones son, es decir, si son agua en aceite o aceite en agua, para así poder agregar de la manera más adecuada el orden de los reactivos. Lo primero que se agregó fue la fase continua, es decir, el ácido oleico para tener de base la fase de mayor proporción, posteriormente se agregó el agente emulsificante que fue la mezcla de Tween 20[®] con Transcutol[®] y finalmente la fase dispersa que fue agua desionizada; una vez todo junto en el tubo se procedió a hacer una mezcla suave durante un minuto y comprobando visualmente que las fases se han unido correctamente.



Figura 10. Material de laboratorio. En la izquierda celda de plástico con la que se puede determinar tamaño de gota y del lado derecho celda especial para medir potencial Zeta DTS1070. (Malvern, 2022)

Una vez terminados los lotes se sometieron a distintas pruebas, dentro de las cuales están: prueba de determinación visual, en la cual se busca que las microemulsiones estén de una apariencia transparente con pequeñas burbujas, si alguna de las microemulsiones presentaba turbidez o no se veía transparente al pasar de unos minutos no se consideraba. Una vez terminada la prueba visual se procedió a determinar la viscosidad de cada una de las microemulsiones con que fueron elaboradas con 30 Ml, ya que en este se cuenta con volumen suficiente y evitar juntar todas las microemulsiones que se hicieron por triplicado.



Figura 11. A la izquierda equipo de laboratorio viscosímetro Brookfield DV3T y a la derecha aguja #62 especial para este equipo.

El equipo que se utilizó fue un viscosímetro Brookfield DV3T con una aguja del número 62, ya que, de acuerdo con el torque indicado en el equipo, era la aguja que contaba con un torque suficiente para una correcta determinación, con la cual se procedió a tomar las lecturas de la viscosidad en cada una de las muestras y por triplicado. Para preparar el equipo, se enciende sin ninguna aguja puesta en el soporte y se deja que el equipo se calibre solo a un punto “CERO” y posteriormente se coloca la aguja de la siguiente manera: se tomó la base de la aguja con una mano y se colocó la aguja del número 62 hasta el tope; una vez puesta se colocó un soporte universal y con la ayuda de pinzas de tres dedos se colocaron los tubos con las muestras de las microemulsiones, una vez colocadas se tomó en cuenta que el volumen debe de llegar hasta un punto señalado en la aguja para que el equipo pueda leer de una manera adecuada, así como que la aguja no debe de tocar ninguna superficie del tubo y tampoco el fondo de este; una vez colocado el tubo de manera correcta se configuró la prueba a 100 RPM durante 90 segundos y se presionó la opción “INICAR” y cuando el equipo dejó de moverse da el resultado en cPs y el torque generado. Después de esta determinación se procedió a la medición de pH con un potenciómetro Science Med SM-38W no sin antes proceder a la calibración de este mediante sus soluciones de referencia de Ph 4, 7 y 10, en esta prueba se pudo determinar el pH de todas las microemulsiones de todos los lotes elaborados y siempre limpiando el electrodo enjuagándolo con agua desionizada; siempre después de cada lectura se enjuagó y se secó con papel toalla para evitar ruido en las lecturas.



Figura 12. Equipo de laboratorio potenciómetro Science Med SM-38W.

Después de la prueba de pH se sometieron las microemulsiones a conductividad con el equipo Vernier LabPro en las cuales solo se sometieron las microemulsiones con volumen suficiente o con mayor a 25 MI, se utilizó el programa Logger Pro 3.5.0 con la ayuda de una computadora de escritorio con Windows 7 de 64 bits y se determinó la conductividad de cada una de estas; primero se conectó el equipo de Vernier LabPro a la computadora y posteriormente en el canal 1 se le conectó la sonda de medición de conductividad y se presiona en el botón “START” del LabPro y comienza a registrar las lecturas con base al tiempo, por lo que se sumerge la sonda y da la lectura, se deja cinco segundos hasta que se estabiliza y se registra el valor obtenido; acabando se lava la sonda, se desconecta todo y se guarda en sus respectivas cajas. Después de la prueba de conductividad se procedió a determinar el tamaño de partícula con el equipo Zetasizer Nano ZS90 de la marca Malvern, con lo cual la metodología fue la siguiente: buscar en literatura el índice de refracción de cada uno de los componentes de las microemulsiones determinar el tipo de microemulsiones para una correcta lectura por parte del equipo y posteriormente se creó un SOP, el cual es un conjunto de información que el equipo utiliza para poder saber qué leer y cómo determinar lo solicitado, en este se configura la celda a usar, el tipo y componentes de la muestra y se especifica que se quiere determinar el tamaño de partícula; se utilizó una celda de plástico limpia y libre de polvo en la cual se depositó 1 MI de muestra, ya que el volumen mínimo es de 1 MI y máximo de 1.5 MI para que el equipo detecte de manera correcta la muestra, se configuró el software de manera que al inicio de la corrida dejara estabilizar la muestra durante 120 segundos y después comenzara a leer y lo hiciera por triplicado. Terminando de leer cada una y de registrar los valores encontrados las microemulsiones se pueden regresar a su envase original para su resguardo. Después de la prueba de tamaño de partícula se procedió al análisis para determinar el potencial zeta con el mismo equipo Malvern Zetasizer Nano SZ90 pero con la diferencia de que ahora se usa una celda distinta llamada DTS1070 que está diseñada específicamente para la determinación de potencial zeta de los coloides; entonces se enciende el equipo Zetasizer y ahora se configura un SOP con la orden específica de potencial zeta configurando el tipo de prueba, el tipo de celda y el tipo

de muestra; una vez configurando eso se toma la celda y se le quitan los tapones superiores y se agregó con una micropipeta microemulsión de tal manera que no quedaran burbujas en el interior de la celda y se desbordara del otro lado, una vez totalmente llena se le colocan los tapones superiores y se coloca en el equipo y se pone a leer con el SOP seleccionado por triplicado. Una vez se termina la lectura se registran los datos en bitácora y se limpia completamente la celda.



Figura 13. Equipo de laboratorio Vernier LabPro con la extensión de sonda de conductímetro.

8.3 Prueba y selección de agente gelificante adecuado

Una vez terminada la caracterización y la obtención de las microemulsiones se procedió a la búsqueda conjunta para el desarrollo de geles con base en las microemulsiones, es decir, ver qué agentes pueden generar un gel con la viscosidad necesaria y las características que se necesitan. Se evaluaron los geles solamente con base agua, es decir, se agregaban los agentes gelificantes solamente en agua con base en las concentraciones encontradas en el Manual de excipientes. Posteriormente a las pruebas de gelificación solamente con agua para comprobar que los polímeros por sí solos con agua sí forman el gel deseado, se procedió a realizar distintas pruebas con distintas formas de elaborar el gel: después de las distintas formas se determinó que la mejor manera de elaborar los geles era en la cantidad de agua proporcional a la microemulsión y en eso agregar la cantidad de polvo gelificante, una vez incorporado se agregan los demás componentes y se queda formado el gel. Primero se seleccionaron varios polímeros como posibles candidatos y se probaron tomando en cuenta lo que se esperaba. Al momento de la formación de los geles se agregaron los compuestos en un tubo de ensaye para ver

su cambio de color o sedimentación de estos, al agregar el agente gelificante se mantuvieron en agitación constante durante cinco minutos en un agitador Vortex para que todo el agente gelificante en forma de polvo se incorporara completamente y no quedaran restos de sedimento. Cuando se formaron los geles se dejaron almacenados en un lugar oscuro y fresco durante 24 horas para ver su interacción con los demás compuestos y se determinó que la formación del gel se establecía completamente hasta ese momento.

Tabla 11. Agentes gelificantes utilizados para la prueba de formación de gel MT

Microemulsión empleada	Polímero empleado	Concentración de polímero	Formación de gel			Persistencia al flujo		Formación de película	
			Si	No	Parcialmente	Si	No	Si	No
MT	GOMA XANTANA	20%			X		X		X
	HPMC	15%			X		X		X
	GOMA XANTANA	15%			X		X		X
	HPMC	20%			X		X		X
	Quitosano	2.50%			X		X		X
	Quitosano	1.50%			X		X		X
	CARBOPOL	0.50%		X			X		X
	CARREGENINA	20%		X			X		X
	HPMC	3%			X		X		X
	GOMA XANTANA	2%			X		X		X
	HPMC	1.50%			X		X		X
	CARREGENINA	0.50%			X		X		X
	GOMA XANTANA	1%			X		X		X

8.3 Carga de telmisartán en el gel microemulsionado.

Una vez seleccionados los agentes gelificantes correctos o que se adaptan a las necesidades para la formulación, se agregaron a las microemulsiones directamente. Una vez encontradas las metodologías y los geles correctamente caracterizados con sus pruebas realizadas (pH, esparcimiento, viscosidad) se procedió con la carga del fármaco y cuantificar. La carga del fármaco se llevó a cabo mediante un mililitro de gel microemulsionado con tres miligramos de telmisartán, el telmisartán es un fármaco bastante insoluble por lo que tardó hasta 10 minutos de agitación en Vortex para que se disolviera en el gel y que quedara bien distribuido, ya que se conoce que en promedio en la microemulsión se pueden disolver hasta 3.5 mg/ML. (Acencio, 2020).

8.4 Prueba de liberación del fármaco en equipo de disolución a distintas condiciones.

Una vez que el gel está cargado con el fármaco se llevó a cabo la prueba de liberación. Una cantidad de gel microemulsionado cargado con telmisartán se colocó en una bolsa de membrana de diálisis a dos diferentes Ph, es decir, a Ph 5.5 y 7.4, controlando la temperatura a 37°C y 32°C para simular condiciones de piel o sistémicas. Para esto se prepararon 10 litros de buffer Ph 5.5 y 10 litros de buffer Ph 7.4 (ambos de fosfatos), los cuales se utilizaron para hacer una curva de calibración; esta se realizó disolviendo telmisartán en metanol para tener una solución madre, de la que se tomaron diferentes volúmenes que se diluyeron en los buffer para llegar a 5 puntos con concentración; 5, 10, 15, 20 y 25 µg/MI, para así obtener la ecuación de la recta y poder cuantificar la liberación del fármaco. La lectura en el espectrofotómetro se llevó a cabo a una longitud de onda de 297 nm primero leyendo el blanco libre de telmisartán y luego las siguientes lecturas a las concentraciones establecidas.

Para obtener el perfil de disolución del gel se utilizó un disolutor, aparato 1 (canastillas). Primero, las bolsas de diálisis se mantuvieron en el buffer durante 24 horas, posteriormente se agregó a la bolsa una cantidad de 1 gramo del gel formado ya cargado con 3 mg de telmisartán, con un mililitro de medio del medio de disolución, y se amarraron las bolsas en los extremos y se colocaron dentro de la canastilla. El volumen del medio de disolución fue de 500 MI, estableciéndose la prueba a una temperatura de 37°C para el buffer de Ph 7.4 y una temperatura de 32°C para el buffer de Ph 5.5, teniendo una velocidad de 100 RPM. Se tomaron muestras de 3 MI a diferentes tiempos; 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas, regresando al medio el mismo volumen con buffer fresco. Para cuantificar, las muestras se llevaron a espectrofotómetro y las lecturas se hicieron a 297 nm.



Figura 14. Equipo de laboratorio. A la izquierda equipo de disolución y a la derecha canastillas para la muestra. (Equipoparalaboratorio.com, 2022)

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Comprobación de características visuales

Con base a la metodología llevada a cabo se obtuvieron los siguientes resultados: Para la determinación de la transparencia de las microemulsiones se colocaron en tubos de 50 ML transparentes con tapadera y a contraluz se pudo determinar que todas cumplían con la característica limpia y transparente específica de las microemulsiones.



Figura 15. Microemulsiones de Transcutol ©; izquierda y centro fueron desarrolladas con ácido oleico grado cosmético y la de la derecha con ácido oleico grado farmacéutico

9.4 Caracterización física de la microemulsión obtenida

Una vez obtenidos los resultados de la prueba visual, se llevó a cabo la caracterización de las propiedades físicas de las microemulsiones. Los resultados se muestran en la **Tabla 12**:

Tabla 12. Resultados de la caracterización de las MT. Se muestra la media \pm desviación estándar

Microemulsión	Tamaño de partícula (nm)	Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Ph	Viscosidad (Cp)	Potencial Zeta (Mv)	Apariencia
MT	217.88 ± 19.95	0.2	4.40 ± 0.07	71.84 ± 1.51	-3.28 ± 1.90	Traslúcida

Estos primeros resultados fueron obtenidos de las pruebas realizadas directamente a las micro-emulsiones en las que se puede observar que en el único parámetro que hubo mayor variación o coeficiente de variación fue en el tamaño de partícula, sin embargo, se ha reportado que los tamaños observados son característicos de los sistemas microemulsionados.

Con respecto al análisis de la conductividad podemos ver que no hubo ninguna variación en cuanto al resultado obtenido de todas las microemulsiones analizadas pone en evidencia el carácter mayormente lipofílico de la microemulsión. En cuando mantiene un carácter algo ácido debido a la presencia del ácido oleico, mientras que el valor observado es adecuado para la aplicación en piel. La viscosidad muestra que esta microemulsión es un fluido muy poco viscoso; esta característica es correcta para este tipo de formulación, sin embargo, para poder aplicar de manera transdérmica esta característica no es del todo buena, ya que si se aplica este líquido sobre la piel simplemente va a caer sobre la piel y se va a escurrir y no obtendremos el efecto deseado, lo que hace evidente la necesidad de generar agentes gelificantes que nos permitieran darle la característica tecnológica deseada para poder ser aplicado en la piel y que se mantenga en ella ya sea solamente frotándola o colocando sobre la piel, o con la ayuda de un parche. Finalmente, la apariencia nos permite saber que el tamaño de partícula o de gota se mantiene en valores aceptables al no pasar a ser una microemulsión “grosera” o “gruesa”, ya que si fuera así se cambiaría su apariencia a turbia o lechosa.

9.4 Obtención y caracterización de los geles microemulsionados

Una vez teniendo correcta la microemulsión se obtuvo el gel microemulsionado cargado con telmisartán en un volumen de 10 MI para comprobar que la concentración de del agente gelificante fuera la adecuada que nos permita formar un gel con las características deseadas; al momento de estar considerando las concentraciones dadas en el Manual de excipientes se obtuvieron los resultados que se resumen en la **Tabla 13:**

Tabla 13. Pruebas de selección de agente gelificante con las concentraciones sugeridas

Microemulsión empleada	Polímero empleado	Concentración de polímero	Formación de gel			sistencia al flujo		Formación de película	
			Si	No	Parcialmente	Si	No	Si	No
MT	GOMA XANTANA	20%			X		X		X
	HPMC	15%			X		X		X
	GOMA XANTANA	15%			X		X		X
	HPMC	20%			X		X		X
	Quitosano	2.50%			X		X		X
	Quitosano	1.50%			X		X		X
	CARBOPOL	0.50%		X			X		X
	CARREGENINA	20%		X			X		X
	HPMC	3%			X		X		X
	GOMA XANTANA	2%			X		X		X
	HPMC	1.50%			X		X		X
	CARREGENINA	0.50%			X		X		X
	GOMA XANTANA	1%			X		X		X
	HMPC	20%	X			X		X	

Una vez teniendo todas las muestras con las concentraciones dadas se determinó que el agente gelificante que mejor apariencia, consistencia y viscosidad le dio a la microemulsión fue el HPMC K15 a una concentración del 20%, el cual se tuvo que dejar durante 24 horas en reposo para que adquiriera las características deseadas (ver en la **Figura 15**)



Figura 16. Gel microemulsionado a base de HPMC K15 al 20%

Después de la obtención de los geles se caracterizaron sus propiedades físicas. Los resultados de las pruebas realizadas se resumen en la **Tabla 14:**

Tabla 14. Resultados de la caracterización de los geles de MT con HPMC K15 al 20%

PARÁMETROS	GEL MICROEMULSIONADO MT
Color	Blanco
Homogeneidad	Completamente homogénea
Consistencia	Pastosa
pH	6.15
Capacidad de esparcimiento	D0: 1 g/cm Df: 2 g/cm
Viscosidad	500,400 cPs
Vel. Viscosímetro	0.10 RPM
Aguja usada	LV 63

9.4 Prueba de liberación del fármaco

Con el gel seleccionado, se prepararon seis muestras de 1 ml cargados con telmisartán para las pruebas de liberación *in vitro*. Para estos estudios se realizaron métodos analíticos por UV-Vis, a través de curvas de calibración por triplicado. Los resultados se muestran en la **Tabla 17**:

Tabla 15. Curva de cuantificación de telmisartán por triplicado

	CURVA DE CUANTIFICACIÓN DE TELMISARTÁN					
	PRIMER LECTURA		SEGUNDA LECTURA		TERCERA LECTURA	
	Concentración (µg/mL)	Abs	Concentración (µg/mL)	Abs	Concentración (µg/mL)	Abs
	5	0.2246	5	0.2403	5	0.235
	10	0.5095	10	0.5353	10	0.5333
	15	0.7395	15	0.7216	15	0.7383
	20	0.9995	20	0.9994	20	0.9959
	25	1.1886	25	1.1877	25	1.1827
Ecuación de la recta	y=0.04884 + 0.0069		y=0.0472x + 0.0292		0.0472 + 0.0296	
R ²	0.9959		0.9943		0.9943	

Al obtener los valores de la ecuación de la recta y la curva de cuantificación de telmisartán se procedió a la prueba de liberación en el equipo de disolución, aparato 1 con canastillas. El perfil de liberación de telmisartán en Ph 7.4 se muestra en la **Figura 17**:

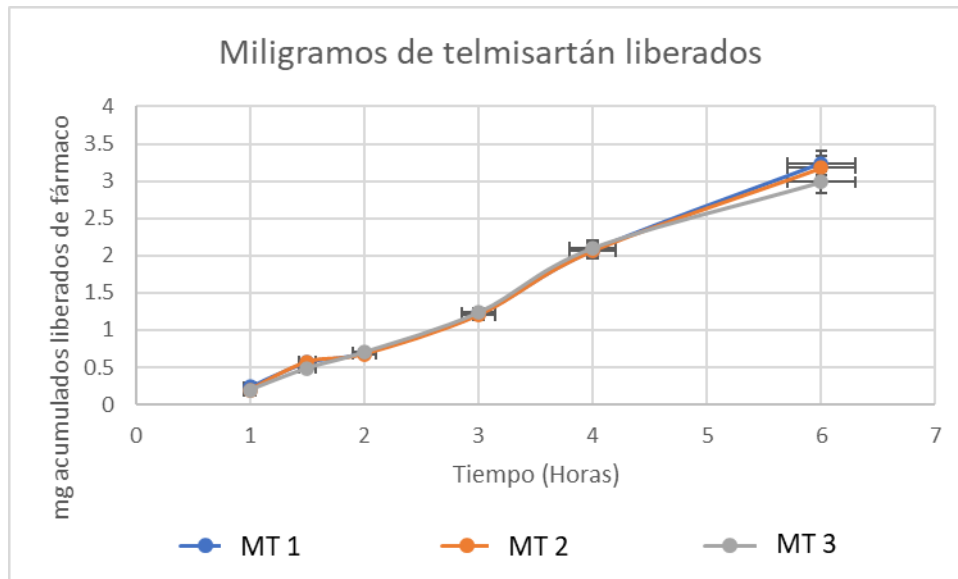


Figura 17. Perfil de liberación de telmisartán a partir de los geles microemulsionados a Ph 7.4 y a una temperatura de 37°C

En esta tabla podemos observar que la liberación total del fármaco se llevó a cabo entre las cuatro y las seis horas de haber comenzado el experimento, ya que en las muestras estaba un total de 3 miligramos, teniendo el 100% liberado en el tiempo descrito. Con base al tiempo en que se liberó el 100% del fármaco (6 horas) no es posible determinar si este método permite llegar a desarrollar un tratamiento específico de liberación prolongada, sin embargo, da pie a que se comience a formular de manera similar otro tipo de microemulsiones y geles que puedan llegar a tener tiempos de liberación mayores que sí convenga desarrollar para liberación prolongada.

Posteriormente se volvió a hacer el mismo experimento en el mismo equipo, pero ahora con un medio de buffer pH 5.5 y a una temperatura de 32 °C. El perfil de liberación se muestra en la **Figura 18:**

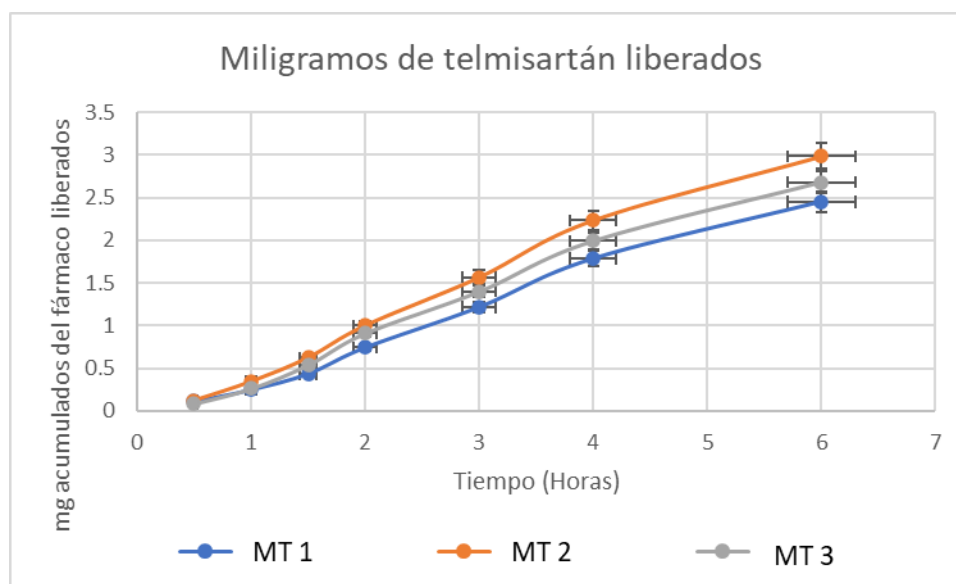


Figura 18. Perfil de liberación de telmisartán a partir de los geles microemulsionados a pH 5.5 y a una temperatura de 32 °C

En este gráfico se puede observar un comportamiento similar al del experimento anterior, sin embargo, en este caso la liberación total se llevó a cabo entre las seis y ocho horas desde que comenzó el experimento y esto se puede deber a que al ser un pH más cercano al pka del telmisartán la liberación se lleva de manera más rápida aun cuando la temperatura es menor al del experimento anterior.

CONCLUSIONES

Con este trabajo se logró obtener un gel microemulsionado una microemulsión de Transcutol® con HPMC K15 con potencial aplicación transdérmica, cargados con telmisartán, con una liberación de fármaco de mínimo por 6 horas. Los geles desarrollados son adecuados para la vía transdérmica, debido a que las microemulsiones realizadas en estudios previos demostraron su capacidad para promover la absorción de telmisartán a través de la piel.

- Se obtuvieron microemulsiones con metodologías estandarizadas y mencionadas anteriormente, con una prueba visual y aspecto correcto, así como estables a través de distintas condiciones y del tiempo.
- Se obtuvieron microemulsiones con un tamaño de partícula promedio de 217.88 ± 19.95 nm lo cual se encuentra dentro de los parámetros establecidos y mencionados anteriormente para una microemulsión.
- Se determinó que la microemulsión es capaz de tener una carga de 3mg/mL de telmisartán.
- Se obtuvo como resultado de las pruebas de agentes gelificantes que el HPMC K15 es adecuado para convertir la microemulsión en un gel con características de viscosidad adecuadas y que no pierde consistencia con el tiempo, además de tener un pH correcto para su aplicación sobre la piel.
- La liberación del fármaco en las pruebas determinó que el total de la carga establecida de 3mg/mL de gel se liberó a las 6 y 8 horas con base al medio en las que se probaron, con lo cual sí existe liberación, pero no con el tiempo suficiente para tener una liberación prolongada adecuada.

El trabajo de investigación determina que la vía transdérmica es adecuada para la liberación de telmisartán, sin embargo, es necesaria más investigación con distintos tipos de microemulsiones que sean capaces de tener una carga mayor de fármaco y agentes gelificantes para garantizar una liberación más lenta. Este trabajo es base para futuras investigaciones relacionadas a la liberación transdérmica.

REFERENCIAS

- Acencio, Diana (2020). Estudio *In vitro* de la permeabilidad en piel de telmisartán cargado en microemulsiones. Tesis de maestría. Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
- Aguado, María (1998). Resistencia de la piel al paso de la corriente eléctrica en adultos trabajadores. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- Agur MR, Dalley F. Grant. Atlas de Anatomía. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- Aithal, G. C., Narayan, R., & Nayak, U. Y. (2020). Nanoemulgel: A promising phase in drug delivery. *Current pharmaceutical design*, 26(2), 279-291.
- Babu, M. K., Rajesh, K., Kumari, M. S., Suanand, V., & Reddy, G. J. (2018). Design and development of Telmisartan transferosomes. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 6(3), 111-115.
- Baste, N. S., Basarkar, G. D., Gangurde, H. H., & Upasani, C. D. (2022). Design and Development of Oral Mucoadhesive Drug Delivery System Based on Natural Polymer. *ECS Transactions*, 107(1), 11239.
- Benedi, J., & Romero, C. (2005). Antihipertensivos. *Artículo de Revisión*, 19. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13079693>
- Brime, B. (2002). Desarrollo y caracterización farmacotécnica y farmacológica de nuevas formulaciones parenterales de anfotericina B. Tesis Doctoral. Dto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 84-669-2003-4.
- Capas de la Piel. (2021). MedlinePlus. Enciclopedia Médica. Recuperado de https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/8912.htm#:~:text=La%20piel%20es%20el%20%C3%B3rgano,bacterias%2C%20sustancias%20qu%C3%ADmicas%20y%20temperatura.
- Castro, D. (2002). Desarrollo Galénico de microemulsiones para la administración transdérmica de nifedipino. Tesis Doctoral. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 84-669-2025-0
- DAMGALI, Ş., Özdemir, S., Demirköz, A. B., & Melike, Ü. N. E. R. (2022). Influence of Vehicles and Penetration Enhancers on the Permeation of Cinnarizine Through the Skin. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(1), 19.
- Degim I.T., Ilbasmis S., Dundaroz R., Oguz Y. 2003. Reverse iontophoresis: a non-invasive technique for measuring blood urea level. *Pediatr Nephrol*, 18:1032-1037
- Ellaithy, H.M., El-Shaboury, K.M.F. The development of Cutina lipogels and gel microemulsion for topical administration of fluconazole. *AAPS PharmSciTech* 3, 77–85 (2002). <https://doi.org/10.1208/pt030435>
- Espinosa Brito, A. (2018). Hipertensión arterial: cifras para definirla al comenzar 2018. *Revista Finlay*, 8(1), 66–74.
- Ganem, A. (2011). ¿Qué sabe usted de la vía de administración transdérmica?. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol 42. Número 1. Revisado el 1 de marzo de 2022. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a8.pdf>

- Garg, R., Kumar, V., & Sharma, V. (2019). Emerging Trends in Ocular Drug Delivery Special Reference to In Situ Ophthalmic Gel. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, 08-17.
- Guarve, K., & Kriplani, P. (2021). HPMC-A Marvel Polymer for Pharmaceutical Industry-Patent Review. *Recent Advances in Drug Delivery and Formulation: Formerly Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 15(1), 46-58.
- He, E., Li, H., Li, X., Wu, X., Lei, K., & Diao, Y. (2022). Transdermal Delivery of Indirubin-Loaded Microemulsion Gel: Preparation, Characterization and Anti-Psoriatic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3798.
- Herrera Ruiz, Dea, Hernández Baltazar, Efrén, Espinosa Lara, Julio Cesar, Luz Martínez, Ixchel de la, Beltrán Torres, Adela Ayulia, & Martínez Alejo, Juan Manuel. (2012). Técnicas de complejidad variable para evaluar la absorción de fármacos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(1), 18-32. Recuperado en 13 de octubre de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000100003&lng=es&tlng=es.
- Higashida, Bertha (2016). *Ciencias de la Salud*. Editorial Mc Graw Hill Educatio, Séptima Edición, Ciudad de México, México, Páginas 50-62.
- Jagdale, S., Brahmane, S., & Chabukswar, A. (2020). Optimization of Microemulgel for Tizanidine Hydrochloride. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 19(2), 158-179.
- Jagdale, S. C., Deore, G. K., & Chabukswar, A. R. (2018). Development of microemulsion based nabumetone transdermal delivery for treatment of arthritis. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 12(2), 130-149.
- Keshoju, A., Suram, D., Golla, C. M., & Nagaraj, B. (2021). Improved in vitro Release and ex vivo Permeation of Zotepine as Microemulsion Gel Formulation through Transdermal Application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 14(1), 5343-5352.
- Jiménez, Montserrat (2017). *Elaboración y caracterización de cristales líquidos bioactivos*. Tesis de maestría, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz.
- Koca, H. D., Doganay, S., Turgut, A., Tavman, I. H., Saidur, R., & Mahbulbul, I. M. (2018). Effect of particle size on the viscosity of nanofluids: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 82, 1664-1674.
- Leboulanger B., Guy R.H., Delgado-Charro M.B. 2004. Reverse iontophoresis for non-invasive transdermal monitoring. *Physiol Meas*, 25:35-50
- Lee, J. H., & Lee, G. W. (2022). Formulation Approaches for Improving the Dissolution Behavior and Bioavailability of Tolvaptan Using SMEDDS. *Pharmaceutics*, 14(2), 415.
- Luo, M., Shen, Q., & Chen, J. (2011). Transdermal delivery of paeonol using cubic gel and microemulsion gel. *International journal of nanomedicine*, 6, 1603.
- Malakar, J., Sen, S. O., Nayak, A. K., & Sen, K. K. (2012). Formulation, optimization and evaluation of transferosomal gel for transdermal insulin delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(4), 355–363. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.02.001>
- Martinez, C. (2016). Desarrollo de micro y nanoemulsiones de liberación sostenida.

- Trabajo de fin de grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Revisado el 1 de marzo de 2022. Recuperado de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARLOS%20MARTINEZ%20MARTINEZ.pdf>
- Mehta, D. P., Rathod, H. J., Shah, D. P., & Shah, C. N. (2015). A review on microemulsion based gel: A recent approach for topical drug delivery system. *Res. J. Pharm. Technol*, 8, 118-126.
- Miguel Soca, P. E., & Sarmiento Teruel, Y. (2009). Hipertensión arterial, un enemigo peligroso. *Acimed*, 20(3), 92–100.
- Morales Ramírez, M. A., Martínez Alcaraz, E. R., Zapata Morales, J. R., Deveze Álvarez, M. A., Ruiz Padilla, A. J., & Solorio Alvarado, C. R. (2019). Sistemas Transdérmicos de administración de fármacos. *Naturaleza y Tecnología*.
- Nikumbh, K. V., Sevankar, S. G., & Patil, M. P. (2015). Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of microemulsion-based gel loaded with ketoprofen. *Drug delivery*, 22(4), 509-515.
- Omar, M. M., Hasan, O. A., & El Sisi, A. M. (2019). Preparation and optimization of lidocaine transferosomal gel containing permeation enhancers: a promising approach for enhancement of skin permeation. *International journal of nanomedicine*, 14, 1551.
- Pandey, S. S., Maulvi, F. A., Patel, P. S., Shukla, M. R., Shah, K. M., Gupta, A. R., ... & Shah, D. O. (2020). Cyclosporine laden tailored microemulsion-gel depot for effective treatment of psoriasis: in vitro and in vivo studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 186, 110681.
- Patel, H. K., & Shah, D. P. (2018). A review on micro emulsion based gel: an innovative approach for topical delivery of hydrophobic drug. *World J. Pharm. Res*, 7, 344-349.
- Pineda R. (2020). Desarrollo y caracterización de microagujas poliméricas biodegradables cargadas con nanopartículas de lecitina gelatina losartán como novedosa alternativa a la vía oral para el control de la hipertensión arterial. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Prieto C. Performance of the biocompatible surfact tween 80, for the formation of microemulsions suitable for new pharmaceutical processing. *J Appl Chem*. 2013;2013:1-10. doi:10.1155/2013/930356
- Rabah E. 2007. Opioid analgesic: New way of transdermal administration. *Boletín ACHED*, 47:30-34.
- Rios, A. I. (2019). *Diseño, desarrollo y caracterización de un parche transdérmico de glibenclamida usando microagujas y un promotor químico como posible alternativa para el incremento de apego al tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo II*.
- Salerno, et al. (2015). Una nueva microemulsión tipo gel para la aplicación tópica de anfotericina B. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 44(3), 359-381.
- Sanz, S. (2015). *Farmacia Abierta*. *Farmacia Abierta*, 29(5), 32–35. file:///C:/Users/Equipo/Downloads/X0213932412502272_S300_es.pdf
- Tabosa, M. A. M., de Andrade, A. R. B., Lira, A. A. M., Sarmiento, V. H. V., de Santana, D. P., & Leal, L. B. (2018). Microemulsion formulations for the transdermal delivery of lapachol. *AAPS PharmSciTech*, 19(4), 1837-1846.

- Tagle, R. (2018). Hypertension Diagnosis. *Revista Medica Clínica Las Condes*, 29(1), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.12.005>
- Teaima, M., Abdelmonem, R., Adel, Y. A., El-Nabarawi, M. A., & El-Nawawy, T. M. (2021). Transdermal Delivery of Telmisartan: Formulation, in vitro, ex vivo, Iontophoretic Permeation Enhancement and Comparative Pharmacokinetic Study in Rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 4603.
- Tumores de piel benignos. Revisado el 1 de marzo de 2022. Recuperado de <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-07-20-Tumores-piel-texto.pdf>
- Uwjala, et al (2012). Design and Evaluation of Microemulsion Gel System of Nadifloxacin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(3), 237-247.
- Verma, R., Kaushik, A., Almeer, R., Rahman, M. H., Abdel-Daim, M. M., & Kaushik, D. (2021). Improved pharmacodynamic potential of rosuvastatin by self-nanoemulsifying drug delivery system: An in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 905.
- Younes, E., Bertola, V., Castelain, C., & Burghelea, T. (2020). Slippery flows of a Carbopol gel in a microchannel. *Physical Review Fluids*, 5(8), 083303.
- Zhang, J., & Michniak-Kohn, B. B. (2018). Investigation of microemulsion and microemulsion gel formulations for dermal delivery of clotrimazole. *International journal of pharmaceutics*, 536(1), 345-352.
- Zhang, W., Zhao, X., Yu, G., & Suo, M. (2021). Optimization of propofol loaded niosomal gel for transdermal delivery. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 32(7), 858-873.

Anexo 1. Apariencia física-visual de las microemulsiones elaboradas por lote

Lote	Tipo de microemulsión	Volumen (mL)	Apariencia
1	MT	30	Clara/transparente con matices amarillos
2	MT 1	10	Clara/transparente con matices amarillos
	MT 2	10	Clara/transparente con matices amarillos
	MT 3	10	Clara/transparente con matices amarillos
3	MT 1	30	Clara/transparente con matices amarillos
	MT 2	30	Clara/transparente con matices amarillos
	MT 3	30	Clara/transparente con matices amarillos

Anexo 2. Valores obtenidos de pH de cada una de las microemulsiones

Lote	Microemulsión	pH
1	MT	4.18
2	MT 1	2.31
	MT 2	2.13
	MT 3	2.08
3	MT 1	4.48
	MT 2	4.36
	MT 3	4.36

Anexo 3. Valores obtenidos en la prueba de conductividad de cada una de las microemulsiones

Lote	Microemulsión	Conductividad ($\mu\text{S/cm}$)
1	MT	0.2
2	MT 1	0.2
	MT 2	0.2
	MT 3	0.2
3	MT 1	0.2
	MT 2	0.2
	MT 3	0.2

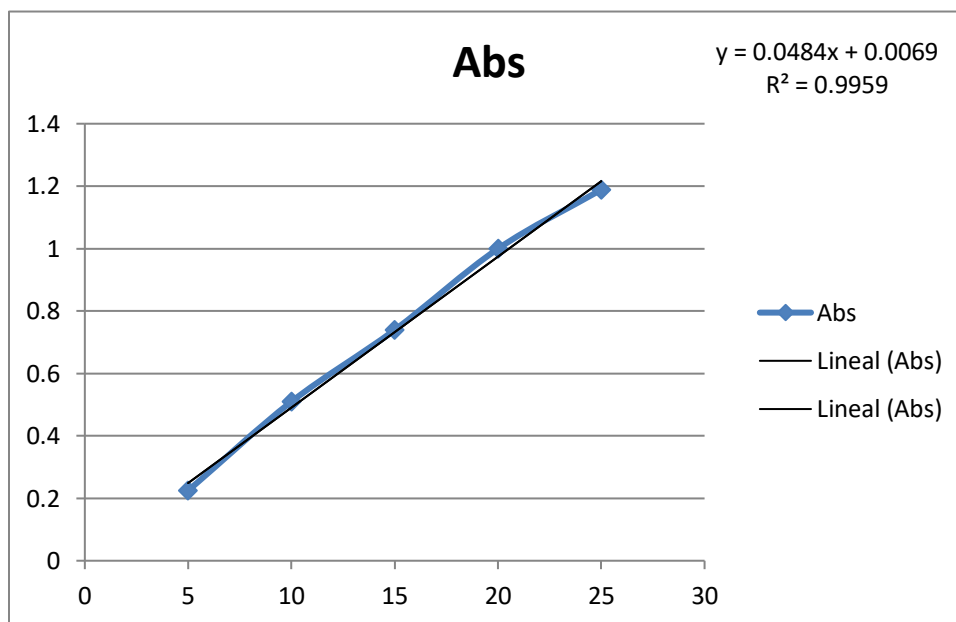
Anexo 4. Valores obtenidos en la prueba de tamaño de partícula de cada una de las microemulsiones

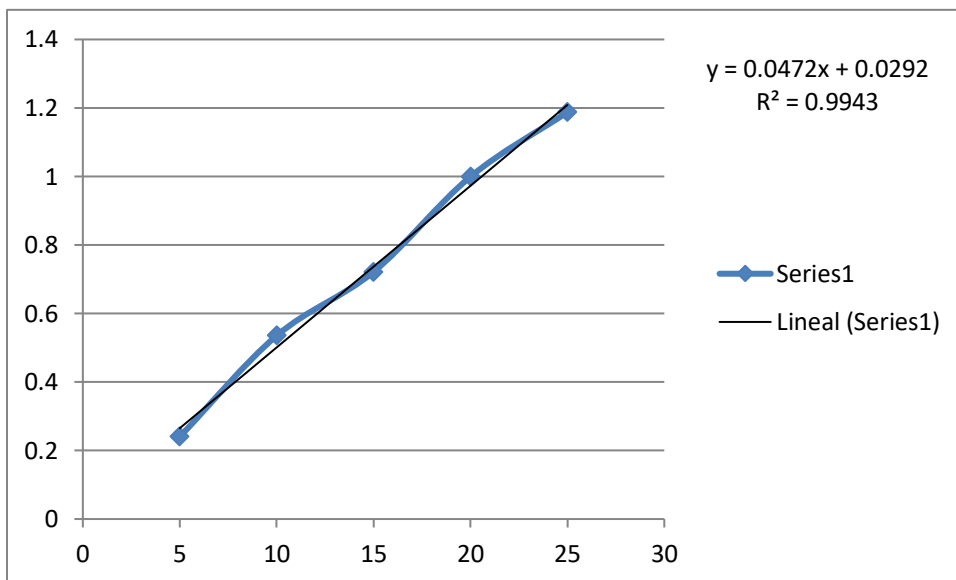
Lote	Microemulsión	Tamaño de partícula (nm)
1	MT	432
2	MT 1	225.74
	MT 2	195.2
	MT 3	232.7
3	MT 1	225.74
	MT 2	195.2
	MT 3	232.7

Anexo 5: Valores obtenidos en la prueba de potencial Zeta de cada una de las microemulsiones

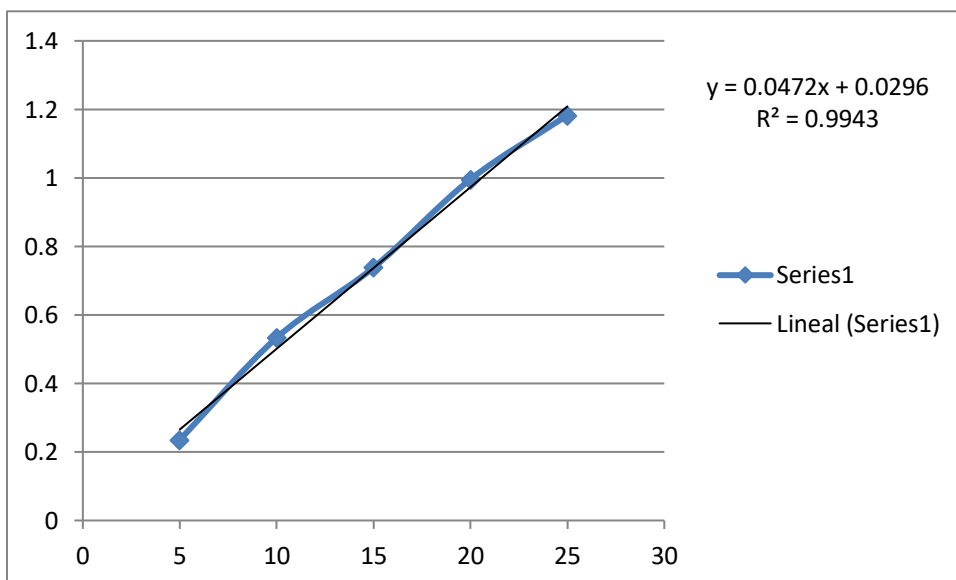
Lote	Microemulsión	Potencial Zeta (mV)
1	MT	-2.85
2	MT 1	-2.66
	MT 2	-3.17
	MT 3	-5.12
3	MT 1	-5.10
	MT 2	-1.28
	MT 3	-3.48

Anexo 6: Curva de calibración de telmisartán. Primera corrida.





Anexo 7: Curva de calibración de telmisartán. Segunda corrida



Anexo 8: Curva de calibración de telmisartán. Tercera corrida.

Anexo 9: Cantidad de fármaco liberado con respecto al tiempo con un medio de buffer pH 7.4 y una temperatura de 37°C

TIEMPO (HORAS)	CANTIDAD DE MILIGRAMOS LIBERADOS			
	MT HPMC B	MT HPMC 1	MT HPMC 2	MT HPMC 3
0.5	1.03195757	0.11139369	0.12169083	0.08565085
1	1.08859181	0.24955994	0.34429358	0.26294621
1.5	1.13286949	0.43612271	0.62559	0.53909406
2	1.14831519	0.74419169	1.00162006	0.91100527
3	1.11948322	1.21701482	1.56711741	1.40133354
4	1.21318715	1.78663102	2.23558611	1.99566286
6	1.49120979	2.45201058	2.98643189	2.68369612

Anexo 10: Cantidad de miligramos liberados con respecto al tiempo en un buffer pH 5.5 y con una temperatura de 32 °C

TIEMPO (HORAS)	CANTIDAD DE MILIGRAMOS LIBERADOS			
	MT HPMC B	MT HPMC 1	MT HPMC 2	MT HPMC 3
0.5	1.03195757	0.11139369	0.12169083	0.08565085
1	1.08859181	0.24955994	0.34429358	0.26294621
1.5	1.13286949	0.43612271	0.62559	0.53909406
2	1.14831519	0.74419169	1.00162006	0.91100527
3	1.11948322	1.21701482	1.56711741	1.40133354
4	1.21318715	1.78663102	2.23558611	1.99566286
6	1.49120979	2.45201058	2.98643189	2.68369612
8	1.42221899	3.15651925	3.80214962	3.46749273



Jefatura de la Licenciatura

Fecha: 04 de octubre de 2022
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/114/2022

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **"Obtención y caracterización de un gel microemulsionado de HPMC K15 para la liberación transdérmica de telmisartán"** presentado por el/la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia, **C. César Alejandro Quezada Cuara, (10010941)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado	Firma
Dr. Efrén Hernández Baltazar	_____
Dr. Marcos Bonilla Hernández	_____
Dra. Adriana Valladares Méndez	_____
Dra. Verónica Rodríguez López	_____
Dr. Jesús Rivera Islas	_____



ATENTAMENTE
"POR UNA HUMANIDAD CULTA"

M.P.D. REYNA AMÉRICA SERRANO LÓPEZ
SECRETARIA DE DOCENCIA





Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2022-10-11 16:52:36 | Firmante
qBdu11nLWapowC1YDgppr02ar8L5um9RLfjg6M+2G68uRr4tqJ5UP33TcnH89p6M6d0XG/QhD6caQF.c+e0uhOm9Vlny0Epgv6t8b6jHMyLHwOy7kWA.Mng/22dyF0879mSPa
DLEW33yPR6wJC+e702WwC8yR6U6x05gFR62a9gprJH6rT1U6rC3v3HYD6GwMS8NR4W6h4KQuMUSr1RWu6So00xLGHX0276y+0E4GAA.Saw7yaufS+un+ShmY7Dk
Wp0m6A4wAKm21UjrmFT8pg0WLNw6OnJ8yGd8DULpA80jMUHTP31pzas2F9ew7fj66ArtQ...

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[jE7V0ggqE](#)

<https://sirma.uaem.mx/verReputado/5GRG54toGRG6muaIFHnLA3W632N63k>



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

VERONICA RODRIGUEZ LOPEZ | Fecha:2022-10-17 13:08:32 | Firmante
EjQhuA9vVms0pWYhG1Gbn69E2bn7f09Mbn03AepNwR3WqCgangGaeGdUMfj0rTRUJSK0tdj+eDw6Vim2e4vZ2qkolVYp6ZVMe-H1KvP4geNY2ePFXzyCzZZAHFGYH5pRlgb
5xkPwrt6x0NwU8EhVMckK32pTfLZ6eVwep7Ch1TSB0Ap01Tel00Em407N89h651V5RbaF3NHf040jgZ0ARwK037A5K056eVWMykU6enU1+ZWh02x0dK+AU1PU05D4h69E
ZBq4Zac1CGajbFUDyBDRBf+obc0jqVW4u8w6DVG5dFwCX7uy8t6pkYAC4ZRpType==

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2022-10-17 13:17:33 | Firmante
20p0YKvABRf6xMD49j0Nf+u040Tb087w6Wkn0eGubMfY1C20u0pu7gh+UldGvVqgqyAWT6MueqZABe+femVUUFY12ao+uR66RD1TP0gZ2y0q0KfZB5eHy9QwyYXpX7EDW
4pAZAS6dFAWwZ0HxyUCA0yP0EDCfROgJUG7wqg7S5K003gRBTJEGUmXHeR3WY+nuhCKVJZvrbQ8F5Z3GUITSAJE40eUYW6p8e+g8TZCvdm16e154AntGPkEplw7e6c
7fP0SG6e5q1e591brDE3vB30hnSEDeoCarNet8WuqjH6eH6HX5CfCTOnCuTuzof057K9uQ==

MARCOS BONILLA HERNANDEZ | Fecha:2022-10-17 14:34:28 | Firmante
jyGHTShiCoMc7Y90pAj0W02gmFUsaDvA2RVMH85Ue+0840UMazEaLFS0Mj0hYFQAG2bedLHd8Eco0wH6eH5Y05v7M0q0EAn0j0f0E0E0mwJ7L003AQ2A70YD0xTyq5
5VTEgo+8C110+8h0q2Mf0A0C/Lg+0ZFRNTDmk0r07SLF02pF0eK0P0F0GwYF3d7Wf0h0k+CTTP0e0g0eU0X0YH0J0N01HUF0e005gh0ganW0eEnt0YR0D0yo57e+H0R0u0j00c
ZR0p0p07y101+CD0e+K2yB0R0eU0q00qJ7e0dUY0E0eH+uN0Q0G0P0Q0K0W0C0H0M0EYQ==

EFREN HERNANDEZ BALTAZAR | Fecha:2022-10-18 10:10:31 | Firmante
qdexU9pWqsk0j4k0Zv1E00FTv08eAnf0x1yUemTzB900JUXL0E0zK5R0gdUc0M+T0u0g273E0T0pL0W0v0J0p0eM07yN0C0p01nN1e0Z0e5P064yE0d0T2D0D0B6e0C0695
5FYNaE0aM13Vg4Lup0e0Nw0Hge00B05e0ePu+ixAB4eU0851TTX0X0LW0Cv+Rb0K05S0g0JDX+2EUMh00k0nb4UR0MFX0Y50C0J0m0Nw0d05ndY3Ngh0X10p00L0pgh+T4g
77yP0G0h0X0LJ+TIA321M0P0J0ArW00+Z08n0A0ep0L0d0W0r0ba0X0Q2gY060A0D0T0k0g==

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2022-10-20 11:52:47 | Firmante
q6vgR0y4FP3vQu39ty0e0K0y0D0eL0oc0k0e+wh0GT3K0+50az0L0E0B70e0pY08e0G0Fp0D0C0v0C0Y0R0X0C0j+P000K0pTK0P0572B34dp0gL00mY0aw1Y0X0B5+Z+0x0J
701gZ0QW72dLa0h00z0e0K0h01Nv0ep0e0H08N7M0L23g40eY+XZZ3T01gm0VN0e0u0c05L0S0p0W0q0B0U0NVTU0y0bNTHF50e0y020g0HLY0C0+nb0u0gT7Y0e046803d0P0C0m0Uc
ZM0g09V030e0V70B02m0C09q0e0B0N0K0A0e0B5F0q0W0+09e0MIN+K0Om080e+18W000A==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



5gQRKeyEJR

<https://firma.uaem.mx/noRepudio/GuWYf0HgYbcj05R58p0XfR0C0R0y00w>