



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

**“Desarrollo de un microemulgel de
goma xantana de telmisartán para vía
transdérmica en un sistema ácido
oleico-polisorbato 20-etanol”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN FARMACIA

Presenta:

JESUS RAYMUNDO LARA

MORALES

Director de tesis:

SERGIO ALCALÁ ALCALÁ



Cuernavaca, Morelos, 2022

VOTOS APROBATORIOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



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

FACULTAD DE FARMACIA

Secretaría de Docencia

Jefatura de Licenciatura en Farmacia

Fecha: 20 de abril del 2023
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de notificación: Electrónico
Folio: FF/D/SD/JLF/66/2023

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 **"Desarrollo de un microemulgel de goma xantana de telmisartán para vía transdérmica en un sistema ácido oleico-polisorbato 20-etanol"** presentado por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia, **C. Jesús Raymundo Lara Morales (10010896)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Firma

Dr. Julio César Rivera Leyva

M. en C. Hilda Aguayo Morales

Dr. Jesús Rivera Islas

Dr. Sergio Alberto Bernal Chávez

Dr. Marcos Bonilla Hernández



Atentamente

*"Por una humanidad culta
una Universidad de excelencia"*

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:2023-04-26 13:49:04 | Firmante
AKuqFME-DwUJD2AACD56OTuXvITHBD/8712Xbaq7WSSQ8hegm3zw4kDyDmmMPq4FWghzrUS+uXkJPemygf7VK+bxj3Nbps3No1LS+ebC19Sg8R77u2B4y4DRAVcf
JHRgeR+3kyuJBSX82lqenVZz2Y1IDvdCzal3ab7XkMu3sXDdq8eTUS3FJL90Q+azkDPoJiLwQD-vuMyN1mLE5ZLLSKN0jLpayf2y4r3C+GmbXBFZvYb1ee/47TV8Pn4ej
B+4Ba4qpnMSvf7uKSf8XUyyySM6Yau6EdSO4kt3uN5Vbta4tHujLbHJclve==

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



TahW9PVet

<https://efirma.uaem.mx/hojarepudor/DYSXesOS96UHGVHTIDcgZF508H5LeP>





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

MARCOS BONILLA HERNANDEZ | Fecha:2023-04-25 14:14:49 | Firmante
 ZVYf8Hwu3BU3Wpg+hJ+YVV1Wu8Fvk1Ozdg1NXjo+ewaUQMWNrvd1shqTwsz41JH8S8nSynopOMAmEesVQL45QpcP24vRzdfda+QSZ5Gyf14Zw+fpVmkAzY6D0xEtSya
 Lmp2uCVJ7dryftbmeBUXQjKRWggD3Z0LDxDw1gZ67ccSUUSG84gRsGzxJ4W7pOECnlJufGyovnoUL3BmRzJHfPomS2B5XQUVWacGFd5m96iuV+5aPXVxQyZ7SYATckJ+9H
 VSLGACpDH2yonZn8KNqhc+1F5LrmZ4JfZblaMPZOS3XjTficArWUGKqgENOKepScqmgwnuA==

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2023-04-25 15:08:24 | Firmante
 8k1shctOG1poqBtolPJk+w9EXb4fLL8kmCAVD3leyd363btdULEM3bhFMzLEjd7qzCQ2eNOY2MFTTzANriaiVXOQT1hVVYeV2EJwJxbg1VpnnTdxJJb4OFzHbBaCvv+ydFRMpP
 BgniPIH530+dUr1/y8CccNwMu5mcltIaxYgJPh6DawKaHFVK9ISmm623F8Y0FU1BY59oI8CnxtkkdVXAP6G/Beg+lp3DA/CYDgYqWjuftAOmcRucVUu0DJoKuaqM3fX0IB6A1E6K
 pwN48Syn1AMDmo2BQ8aGTe+hmb1WcUSGVDJAzNklUqFrrqkYPUSEOCjqzZirJkMSQ==

JULIO CESAR RIVERA LEYVA | Fecha:2023-04-25 15:45:02 | Firmante
 LSQuJepH3Pd3TncSBQKWHPz8mj61Wx0sCrajEN4HAyeAEnivE6glKdopF3wumF5aNVqqJNoR5u4MzHM8m6DemOTbM2tnnRSPqPEVU/q4dddbRbck+GgTaPIEEzKwAoOxe
 8mM37aq9GOQJMNm2R1NniSyUOLImrKazZOqbkBel9GJQKKeydoURKY9PckRe7arefb3oHKBEqBh1jWGDMDQR9xg/QRaKc2NIPu+Ovv37GAVPd4m7sk1I2mLokLjy+XOO
 I79rd8f3G1AeN4d7PvORW5bRf1Lhin9aJfJdm7MGiekgEEsyF1yLrvLSjyIIGDKFP1yN80mNg==

SERGIO ALBERTO BERNAL CHAVEZ | Fecha:2023-04-25 23:15:21 | Firmante
 cEOjmMccZAQeepMK+SGXdndnz4cN90sBfniFvg0ZSv2Mh2HXKWAghVbtoWw+UviGVLnvRe9MtrM7FBISxulbyv4FRetpRBOkRAaR3mOzWV1HRd38CsMh7qgrHnfHqVYIhV
 XEER7Diy13nZxRbPP7K1Lhnr202cD8AgGjQmiiOyML0TkvXjPYUaXDemIACs0p8jOAG/lwasZInC4CFQ1aQz5IUeXLAMr6OHPDNw2TW35qjRdkikyunFJ+UMKQJjw46pAsY7+
 ua0UZvedxj4aG99lSiqns6K1HTShbxRhpqgvJ0bI8iv9b2O7OZ52sAZKfHkYwaz9dYGo2ogELg==

HILDA AGUAYO MORALES | Fecha:2023-04-26 08:00:09 | Firmante
 JSmi5eiYt9GhbdSkP5wi0dogbypb7Nm1s4NMuHMJ0Wt+bwW9EJNNUsQn1SGO1cgPg/3CCyHsuACtspNLhVlUzxMQxm8kS/EG1j9T+wZqCQWEblozzXsVqJVxXVwzaMmXL
 nFyuRqGltwvCTwqaAQZX+mKlvmVltghrl+F0Tj8AgYebZRYzThLqzxxKOh3W3qz+evGSTPB/SVC23FY2II5vdEjgYKngF5X85vRzYPCvejmbJABNs4xIw/POX8nz5bUwM50
 4IRGujiYLX8FeeeMxNt7IzpOniXJyZOpzyZeOms6DBDwYyo4LJRrcUmPTKN5MyT86meYw==

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



CMLTE0oJ3

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/qWd5YLbxKU3DsKOnZvgVMGaXDZuZjCdg>

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	11
2	MARCO TEÓRICO.....	13
2.1	Hipertensión Arterial (HTA).....	13
2.1.1	HTA un problema de salud a nivel mundial	13
2.1.2	Tratamientos utilizados en la HTA	14
2.2	Telmisartán y el reto que supone su uso	15
2.2.1	Propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas del telmisartán. 15	
2.2.2	Farmacodinamia.....	16
2.3	Problemas a tomar en cuenta al elegir una forma farmacéutica para telmisartán.....	17
2.4	La piel como órgano para el paso de sustancias	18
2.5	Vía transdérmica como solución a los inconvenientes en la administración del telmisartán	20
2.5.1	Promotores de absorción transdérmica	20
2.6	Microemulsiones como promotores químicos de absorción.....	22
2.6.1	Conformación y clasificación de las microemulsiones.....	23
2.7	Caracterización de microemulsiones	25
2.8	Geles farmacéuticos.....	25
2.8.1	Ventajas de los geles farmacéuticos	26
2.9	Mecanismos de formación de gel	27
2.10	Emulgeles y sus particularidades	28
2.10.1	Ventajas de usar los emulgeles como forma farmacéutica novedosa.....	29
3	ANTECEDENTES	30
4	JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	33
5	HIPÓTESIS.....	34
6	OBJETIVO GENERAL.....	34
7	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
8	METODOLOGÍA.....	34
8.1	Reproducción de la Microemulsión seleccionada.....	34
8.2	Caracterización física de la microemulsión obtenida.....	35
8.3	Selección del agente gelificante para obtención del microemulgel	37
8.4	Producción del microemulgel con mejor desempeño y reproducibilidad	38

8.5	Caracterización del microemulgel obtenido	38
9	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
9.1	Microemulsiones obtenidas	40
9.2	Pruebas de caracterización de la microemulsión ME1	40
9.3	Polímeros candidatos como agente gelificante	41
9.4	Caracterización del microemulgel obtenido	42
10	CONCLUSIÓN.....	46
11	BIBLIOGRAFÍA.....	46
12	ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de la presión Arterial basada en los valores obtenidos.....	13
Tabla 2.	Grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de HTA17	14
Tabla 3.	Propiedades biofarmacéuticas relevantes de Telmisartán	16
Tabla 4.	Promotores químicos de absorción.....	21
Tabla 5.	Diferencias entre microemulsiones y emulsiones convencionales ³⁵⁻³⁶	22
Tabla 6.	Pruebas requeridas durante la caracterización de microemulsiones ⁴⁰⁻⁴³	25
Tabla 7.	Generalidades sobre los tipos de gel.....	26
Tabla 8.	Ventajas más comunes al usar un emulgel como forma farmacéutica.....	29
Tabla 9.	Solubilidad de la Terbinafina en las distintas fases oleosas y tensoactivos ⁴⁸	30
Tabla 10.	Resultados promedios de las pruebas efectuadas en la microemulsión	40
Tabla 11.	Agentes gelificantes probados	41
Tabla 12.	Caracterización del microemulgel seleccionado	42
Tabla 13.	Curva de calibración para pruebas de liberación	44
Tabla 14.	Lecturas de pH para la microemulsión realizadas por triplicado	51
Tabla 15.	Lecturas de conductimetría de la microemulsión realizadas por triplicado	51
Tabla 16.	Observaciones de estabilidad acelerada por centrifugación	51
Tabla 17.	Tamaño de partícula reportado por triplicado.....	51
Tabla 18.	Potencial zeta de la microemulsión obtenido por triplicado	51
Tabla 19.	Resultados de la caracterización del sistema emulgel	51

Tabla 20. Resultados de la prueba de esparcibilidad del emulgel	52
Tabla 21. Resultados y parámetros de prueba de viscosidad del emulgel	52
Tabla 22. Absorbancias obtenidas a pH 5.5	52
Tabla 23. Resultados de las pruebas de liberación a pH 5.5	52
Tabla 24. Absorbancias obtenidas a pH 7.4	52
Tabla 25. Resultados de las pruebas de liberación a pH 7.4	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del telmisartán (DrugBank,2022)	16
Figura 2. Mecanismo de Acción de Telmisartán	17
Figura 3. Estructura de la piel ²³	19
Figura 4. Mecanismo de transporte de fármacos: a) permeación transapendicular, b) permeación intercelular y transcelular ²⁶	20
Figura 5. Tamaños de gota según el tipo de emulsión ³⁶	23
Figura 6. Clasificación de las microemulsiones ³⁹	24
Figura 7. Formación de la red tridimensional a partir de una interacción doble por puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilo presentes en los monómeros del polímero ⁴⁶	27
Figura 8. Formación de la red tridimensional a partir de interacciones hidrofóbicas entre las cadenas poliméricas presentes en el medio ⁴⁶	28
Figura 9. Entrecruzamiento iónico formado cuándo se da la transferencia de electrones de valencia y por la atracción de cargas entre los monómeros del polímero y moléculas de disolvente ⁴⁶	28
Figura 10. Composición de los diferentes lotes (%p/p) ⁵⁰	31
Figura 11. Resultados correspondientes a las evaluaciones físicas exhibidos por las cuatro diferentes formulaciones preparadas ⁵⁰	32
Figura 12. Resultados de los diferentes coeficientes de esparcimiento presentados por las cuatro formulaciones preparadas ⁵⁰	32
Figura 13. Diagrama pseudoternario de la microemulsión ME1 ²⁸	35
Figura 14. Celda de plástico para leer el tamaño de glóbulo	36
Figura 15. Celda correspondiente para la medición de Potencial Zeta	37
Figura 16. Disolutor de canastillas y paletas	40
Figura 17. Apariencia física de las microemulsiones obtenidas para el sistema ácido oleico-polisorbato 20-etanol	40

Figura 18. Muestra los perfiles de liberación correspondientes a cada una de las muestras al respectivo pH 5.5 45

Figura 19. Muestra los perfiles de liberación correspondientes a cada una de las muestras al respectivo pH 7.4 45

RESUMEN

Los emulgeles, en particular los geles microemulsionados, son formas farmacéuticas semisólidas esencialmente destinadas para aplicación en piel debido a que cuentan con buenas propiedades promotoras para absorción de fármacos a través de esta y generar un efecto sistémico. Se componen por dos sistemas compenetrados donde el primero son partículas coloidales de un “agente gelificante”, las cuáles son dispersas a lo largo de un medio de dispersión o disolvente en microemulsión, ya sea del tipo O/W o W/O, formando así una red tridimensional. Es un sistema tixotrópico y dentro de las ventajas que presenta es que pueden ser utilizados para la liberación controlada de fármacos, poseen buenas propiedades de adherencia al sitio de aplicación, son biodegradables y biocompatibles, los tiempos de retención son más altos que otras formas farmacéuticas aplicadas a la misma vía. Por su parte las microemulsiones son sistemas nanométricos termodinámicamente estables, compuestas por una fase acuosa, una oleosa y una mezcla de tensoactivos y cotensoactivos que permite solubilizar fármacos de baja solubilidad y acarrearlos eficientemente a través de diferentes vías de administración, incluida la vía transdérmica. En conjunto, son sistemas que buscan encontrar una forma más eficiente de entregar no solo aquellos fármacos solubles sino aquellos con una pobre o nula solubilidad y de esta manera maximizar lo más posible la biodisponibilidad de estos.

El objetivo del presente trabajo fue obtener, caracterizar y evaluar *in vitro* la eficacia de un microemulgel transdérmico de telmisartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II de baja solubilidad empleado para el tratamiento de la hipertensión, usando etanol como cotensoactivo y promotor de permeación dérmica y goma xantana como agente gelificante.

La microemulsión fue obtenida a partir de diagramas pseudoternarios y luego incorporada al gel base. Diferentes agentes gelificantes fueron ensayados. Las microemulsiones y los microgeles fueron evaluadas en tamaño de partícula, reología y estudios de liberación *in vitro* a pH 5.5 y 7.4.

De las formulaciones en microemulgel generadas los mejores resultados fueron con goma xantana al 2%, las cuales mostraron las mejores propiedades reológicas. Las microemulsiones obtenidas mostraron un valor promedio de pH de 3.74, una conductividad de 0.2 uS/cm, en las pruebas de estabilidad acelerada en centrifuga no mostraron señales de ningún mecanismo de separación, un tamaño promedio de glóbulo que ronda los 116.56 nm y un valor promedio en potencial zeta de -2.30 mV. Por su parte los microemulgeles resultaron ser de un color blanco, homogéneos, su consistencia fue similar a la de un gel comercial para cabello o parecida a una película, un pH de 7.0 resultando ser neutro, y una viscosidad de 65,040 cP. En cuanto a la velocidad de liberación se encontró que existe una diferencia significativa al evaluar en cada uno de los pHs, dando como resultado que la liberación a pH 5.5 simulando condiciones de piel se da en un lapso de 10 h, mientras que a pH 7.4 simulando condiciones sanguíneas se da alrededor de 6 h.

Fue posible obtener un microemulgel de telmisartán para aplicación transdérmica como una propuesta tecnológica alterna para el tratamiento de la hipertensión.

1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte prematura en el mundo, entre las que se incluyen infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico y enfermedad vascular periférica.¹ Dentro de los factores comunes para desarrollar infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular en ambos sexos se pueden encontrar la alteración del perfil lipídico (incremento de LDL-colesterol, aumento de triglicéridos y baja de HDL-colesterol), la obesidad abdominal, la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo y la inactividad física.² Por su parte, la hipertensión arterial es un problema de salud pública muy importante, encontrándose como la tercera causa de muerte en el mundo a la que se le atribuyen una de cada ocho muertes a nivel global, a lo largo de diferentes regiones del mundo, estando presente tanto en países de ingresos altos o medios-bajos.³

Para tratar la HTA se suelen utilizar fármacos de primera línea como el telmisartán. Dicho fármaco se encuentra dentro del grupo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA)⁴. El cuál se une a los receptores de tipo 1 de angiotensina II (AT1) con una alta afinidad, inhibiendo la función de la Angiotensina II, trayendo consigo una disminución de la presión arterial sanguínea. El problema de dicho fármaco radica en estar ubicado dentro del grupo II del sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), es decir, cuenta con baja solubilidad y alta permeabilidad intestinal. Derivado de su baja solubilidad se tiene una biodisponibilidad oral baja, además de sufrir metabolismo enterohepático. El hecho de que comercialmente se encuentra disponible solamente en formas sólidas orales como las tabletas, su administración es por vía oral, y de manera frecuente, lo cual ha llevado a una menor dosis efectiva disponible, así como efectos no deseados.⁵

Para solucionar lo anteriormente planteado se han propuesto diferentes tecnologías para mejorar su disolución, como las microemulsiones que actúan como un sistema acarreador, así como la propuesta de otras rutas de administración que potencien la actividad del fármaco, como la vía transdérmica.

Las ventajas que ofrece dicha vía son:

- I. La total evasión del metabolismo de primer paso,
- II. La capacidad de transportar el fármaco sin dolor a través de la piel,
- III. La liberación gradual del fármaco en el tiempo a una velocidad controlada alargándose el efecto terapéutico, además proporcionando una mayor área superficial y
- IV. Un mayor apego al tratamiento por parte del paciente debido a la comodidad que supone su autoadministración.⁶

Debido a lo complicado que puede ser el paso de los fármacos a través de la piel, la cuál es selectiva específicamente por la función barrera del estrato córneo, se han utilizado promotores de absorción químicos que facilitan el paso a través de esta. Entre estos promotores químicos se han propuestos los "microemulgeles", que están basados en un nanoacarreador como son las microemulsiones;

sistemas monofásicos que se forman de una manera espontánea, están formados por una fase oleosa, una fase acuosa, tensoactivo, cotensoactivo y en ocasiones algún cosolvente.⁷

Las ventajas que ofrecen los “microemulgeles” son la capacidad de transportar fármacos de naturaleza tanto hidrofílica como lipofílica, facilidad de permeación a través de las membranas biológicas, la dosis llega de una manera mucho más eficiente a la circulación sistémica trayendo consigo mejoras considerables en la biodisponibilidad. Visto desde un punto tecnológico estos sistemas de entrega de fármacos son de fácil preparación, ya que no requieren la adición de energía para su formación, puesto que son espontáneos. Ofrecen una alta estabilidad tanto física como química, son de utilidad para controlar la liberación de IFA y presentan, muestran y presentan ventajas como promotor de absorción.

Debido a lo anterior, en este trabajo se ha llevado a cabo un estudio de formulación de un microemulgel que se basa principalmente en un sistema ácido oleico-polisorbato 20-etanol, el cual está prospectado para administrarse por vía transdérmica para mejorar de manera considerable la biodisponibilidad del fármaco.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Hipertensión Arterial (HTA)

La **HTA** es una enfermedad cardiovascular que se caracteriza por un aumento en la presión arterial, dicha presión es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de arterias y venas, esta fuerza sirve para bombear sangre desde el corazón hasta todos los tejidos del cuerpo. Cuanto más alta es esta presión mayor deberá de ser el esfuerzo realizado por el corazón. La presión arterial puede ser dividida en dos: Presión sistólica y Presión diastólica. Donde la primera suele tener valores igual o menores a 120 mmHg para estar dentro de los rangos normales y la segunda con valores igual o menores a 80 mmHg para ser tomada como aceptable. Fuera de estos valores, es decir, valores por encima de los ya mencionados se puede clasificar la presión arterial en diferentes tipos. Para visualizarlo de mejor manera, véase la **Tabla 1**, que se muestra a continuación.

Tabla 1. Clasificación de la presión Arterial basada en los valores obtenidos

Presión Arterial Sistólica/Diastólica (mmHg)	Categoría
< 120/80	Normal
120-135/80-89	Prehipertensión
≥ 140/90	Hipertensión
140-159/90-99	Hipertensión en etapa 1
≥ 160/100	Hipertensión en etapa 2

Dicha enfermedad también es considerada como un “asesino silencioso”. Ya que al contrario del resto de enfermedades que llegan a presentarse en el mundo esta no suele presentar síntomas. Aunque como en todo puede haber casos donde exista una excepción y se presenten síntomas como dificultad respiratoria, dolor de cabeza, vértigo, palpitaciones del corazón y en casos más raros sangrado nasal. Y el tener dicha presión tan alta puede afectar principalmente los vasos sanguíneos de órganos importantes y altamente irrigados como cerebro y riñones.⁸⁻¹⁰

Cuando se sufre de **HTA** los vasos sanguíneos tienden a debilitarse, por lo que los hacen más susceptibles a obstruirse o romperse. Esto puede llevar a accidentes cerebrovasculares, deficiencia renal, ceguera y deterioro cognitivo de no llevar un correcto control.

2.1.1 HTA un problema de salud a nivel mundial

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares entre ellas la **HTA** causan alrededor de 17 millones de muertes anuales, lo que equivale a un tercio de la población total.¹¹ De las cuáles 9.4 millones de estas defunciones le pertenecen a la HTA.¹²

En México estas enfermedades cardiovasculares tienen una prevalencia en mujeres de 25.1% y en hombres de 24.9%, se estima que se diagnostican 450000 nuevos casos cada año, cifra que podría duplicarse teniendo en cuenta que el 47% de las personas con hipertensión desconocen que padecen esta enfermedad¹³. Esta cifra podría variar enormemente tomando en cuenta factores como la edad y el género. Donde la edad presenta mayor incidencia, ya que, a mayor edad, aumenta el

riesgo de desarrollar **HTA**. Así, por ejemplo, en países desarrollados y con una población de mayor edad, más de dos tercios de los adultos mayores padecen de **HTA**, principal factor de riesgo para enfermedad cerebro vascular e insuficiencia cardíaca.

2.1.2 Tratamientos utilizados en la HTA

Los tratamientos actuales abarcan desde aquellos conocidos como tratamientos no farmacológicos y los farmacológicos. Los tratamientos no farmacológicos tratan de hacer conciencia en el estilo de vida que el paciente ha llevado a lo largo de su vida para que éste mismo se replantee cambiar su estilo de vida por uno más sano. Para esto se pueden emplear ciertas estrategias como una dieta hiposódica, la reducción del peso corporal, el ejercicio físico adecuado a la condición del paciente y por último la restricción de alcohol y tabaco.¹⁴ Aunque en ocasiones esto pudiera no ser suficiente para todos los pacientes, hay algunos que además requieren de un tratamiento farmacológico.

Los diversos tratamientos farmacológicos para el tratamiento de **HTA** se muestran en la **Tabla 2** donde se encuentran agrupados por clase, grupo, ejemplos y vía de administración.¹⁵ Entre ellos destacaremos a los antagonistas de receptores de Angiotensina II, los cuales son agentes seguros y efectivos para el tratamiento de **HTA** y falla cardíaca. De una manera más específica se ha encontrado que bloquean selectivamente los receptores de angiotensina II-AT1, poseen una acción larga, y en general tienen un buen perfil de tolerabilidad.¹⁶ Entre estos fármacos se encuentra el telmisartán, fármaco que para fines de esta investigación es de nuestro interés debido a las características que le confiere el grupo de clasificación biofarmacéutico al cual pertenece que es el grupo II. El pertenecer a dicho grupo le confiere alta permeabilidad y baja solubilidad, sin embargo, es un fármaco de primera línea contra **HTA** que únicamente se encuentra disponible en tabletas orales y debido a las características antes mencionadas esto deriva en una biodisponibilidad limitada. Motivo por el cual se busca evaluar el desempeño de telmisartán en una forma farmacéutica tal como un microemulgel.

Tabla 2. Grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de HTA¹⁷

Clase	Grupo	Ejemplos de fármacos	Vía de administración/Forma farmacéutica disponible
Diuréticos	Tiazídicos	Hidroclorotiazida Clortalidona Clorotiazida	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
	Diuréticos de asa	Furosemida, Bumetanida, Torsemida	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
	Diuréticos ahorradores de K+	Amilorida, Triamtereno, Espironolactona	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
Simpaticolíticos	Antagonistas adrenérgicos α	Terazosina Doxazosina Clonidina	Vía Oral y vía transdérmica (tabletas, cápsulas y parche transdérmico)

	Antagonistas adrenérgicos β	Metoprolol, Atenolol, Propranolol	Vía oral y vía tópica (tabletas, cápsulas y parche transdérmico)
	Antagonistas adrenérgicos mixtos	Labetalol	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
	Fármacos de acción central	Metildopa	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
	Bloqueadores de neuronas adrenérgicas	Guanadrel	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	No aplica	Enalaprilol	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	No aplica	Losartán, Valsartán Telmisartán	Vía Oral (tabletas, cápsulas y comprimidos)
Vasodilatadores	Arteriales	Hidralazina Minoxidil Diazóxido	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
	Venosos	Nitroprusiato	Vía Oral (tabletas y cápsulas)
Antagonistas de calcio	No aplica	Verapamilo Felodipino Nifedipino	Vía Oral (tabletas y cápsulas)

2.2 Telmisartán y el reto que supone su uso

Telmisartán es un fármaco que se encuentra clasificado dentro del grupo de los ARA II. Dichos antagonistas de los receptores de Angiotensina II pueden bloquear de manera selectiva los receptores de angiotensina II. De manera convencional es administrado por vía oral, contando con dosis genéricas autorizadas desde 20, 40, hasta 80 mg, con una biodisponibilidad oral que va del 40 al 60%. En promedio, de 0.5 a 1 h después de la ingestión del telmisartán se alcanzan valores máximos en el plasma.

2.2.1 Propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas del telmisartán

En su estructura química de este fármaco ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico se encuentra conformado por un grupo carboxílico, un bifenilo y un par de bencimidazoles, como puede apreciarse en la **Figura 1**.

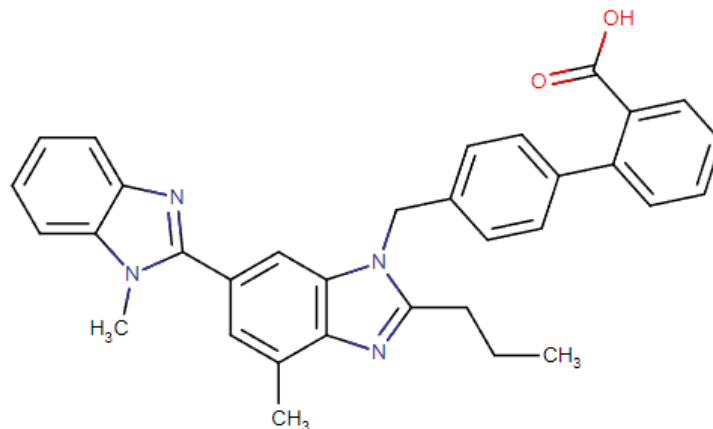


Figura 1. Estructura química del telmisartán (DrugBank,2022)

Así mismo, en la **Tabla 3** se resumen las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de mayor importancia y relevancia de este fármaco.¹⁸

Tabla 3. Propiedades biofarmacéuticas relevantes de Telmisartán

Fórmula Molecular	Peso Molecular	Solubilidad en Agua	Volumen de distribución	Log P	Pka	Vida media	Aclaramiento	Eliminación
C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂	514.617 g/mol	0.0035 mg/ml	500 L	6.04-6.66	Ácido fuerte: 3.65 Base fuerte: 6.13	24h	>800 ml/min	Vía biliar

Como puede apreciarse en la tabla anterior, es un fármaco de muy baja solubilidad. Qué presenta valores medianamente altos en cuánto al log P condicionando el medio con el cual tiene más afinidad el ingrediente farmacéutico activo (IFA) y debido a los valores de 6.04-6.66 que puede tomar se puede observar una clara afinidad por la fase oleosa. Así mismo, en la misma tabla pueden observarse dos valores distintos de pka para el mismo fármaco, que son 3.65 y 6.13. Tomando en cuenta esto último y que se administra de forma oral, la aparición de las formas ionizadas o neutras pueden verse condicionadas por los distintos valores de pH que pueden presentarse a lo largo del tracto digestivo y el metabolismo enterohepático.

2.2.2 Farmacodinamia

Pudiendo no ser su única función el antagonismo de los receptores de angiotensina II, se ha encontrado que puede ser un agonista parcial del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ). Por lo que de manera simultánea puede llevar a cabo el bloqueo de los receptores de angiotensina II y activar PPAR γ , donde este último es un receptor nuclear que regula la transcripción de genes específicos, cuyos genes diana están involucrados en la regulación del

metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como en las respuestas antiinflamatorias para tratar efectivamente la diabetes y enfermedades cardiovasculares.

De una manera más específica su mecanismo de acción se basa en “interferir” en la unión de la angiotensina II con los receptores de subtipo AT1, mediante una interacción reversible y selectiva con estos receptores que se encuentran ubicados de manera particular en músculo liso y glándulas adrenales. La angiotensina II es un vasoconstrictor que estimula la síntesis y liberación de aldosterona, por lo que su bloqueo a través del fármaco supone una disminución de la resistencia vascular sistémica. El mecanismo de acción puede comprenderse de una mejor manera si se observa la **Figura 2**. En dicha imagen se puede observar como telmisartán compite de manera selectiva contra la angiotensina II por los receptores AT1. Esto último trae consigo un aumento en las concentraciones circulantes de renina y angiotensina II, pero aunque estas concentraciones aumenten no afectan en nada lo generado por telmisartán en la presión arterial. Y se tiene la plena confianza de que esto seguirá así, ya que la unión telmisartán-Receptores AT1 es una interacción de larga duración.¹⁹

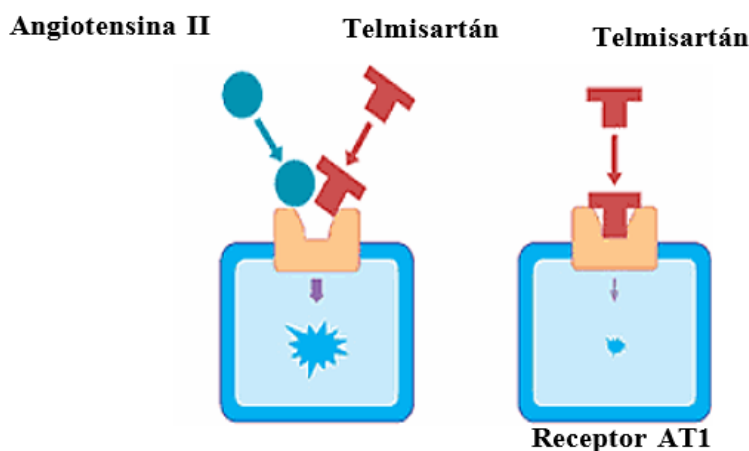


Figura 2. **Mecanismo de Acción de Telmisartán**

2.3 Problemas a tomar en cuenta al elegir una forma farmacéutica para telmisartán

La elección de una forma farmacéutica adecuada para maximizar la biodisponibilidad del fármaco y acarrearlo se vuelve un problema al momento de tener en cuenta su valor de pKa 3.65, logP de 6.04 y sumado a esto que se encuentra clasificado en el grupo II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (**BCS**). Con base al pKa presentado se puede deducir que es capaz de comportarse como un ácido débil que se disocia en muy poca cantidad, por lo que los diversos pH que se pueden encontrar a lo largo del tracto digestivo pueden influir de gran manera en la aparición ya se dé la forma ionizada, la forma neutra o que ambas especies puedan coincidir al mismo tiempo, con lo que la solubilidad se verá afectada y condicionará significativamente la absorción, y por tanto la biodisponibilidad.²⁰⁻²¹ El logP y el grupo II al cual pertenece telmisartán también nos sugiere que es

un fármaco que se inclina más hacia una fase orgánica u oleosa, debido a esta alta lipofilicidad y a un alto volumen de distribución puede exhibir buena penetración en tejidos.²² Todo esto en conjunto supone un problema cuando se está pensando que la forma farmacéutica sea una tableta para administración oral, teniendo en cuenta que se debe desintegrar y posteriormente solubilizar la dosis para poder alcanzar una correcta biodisponibilidad, lo cual es dependiente del pH de la solución y de la solubilidad del fármaco. Lo que ha llevado a la administración de dosis altas y frecuentes que llevan a diferentes efectos no deseados, más aún cuando el fármaco se ve afectado por el metabolismo de primer paso o la recirculación enterohepática.

Es por lo anterior que diferentes estrategias se han venido empleando para resolver problemas como los que presenta el telmisartán, como son el uso de las microemulsiones. Donde estas han ido tomando más relevancia en años recientes debido a su naturaleza que permite el transporte de fármacos ya sean lipofílicos o hidrofílicos, sin embargo, esto no es suficiente. Teniendo en cuenta el perfil que posee telmisartán y otros fármacos similares no basta con solubilizarlos, ya que al administrarse oralmente estos sufren una degradación en su paso por el tracto gastrointestinal. Por lo que es de vital importancia explorar otras vías de administración tal como la vía transdérmica que es capaz de evitar completamente el metabolismo enterohepático garantizando así una entrega completa de la dosis terapéutica.

2.4 La piel como órgano para el paso de sustancias

La piel es el órgano de mayor accesibilidad y extensión en el cuerpo humano. Dentro de las tantas funciones que puede desarrollar esta tenemos la homeostasis de fluidos corporales, regulación de la temperatura corporal, proteger al individuo de agresiones externas, funciones sensoriales y por supuesto, mantener la forma del cuerpo.²³ Este órgano está formado por tres capas de tejido como se muestra en la **Figura 3** donde se encuentran superpuestas entre sí: epidermis, dermis e hipodermis (tejido conectivo subcutáneo).

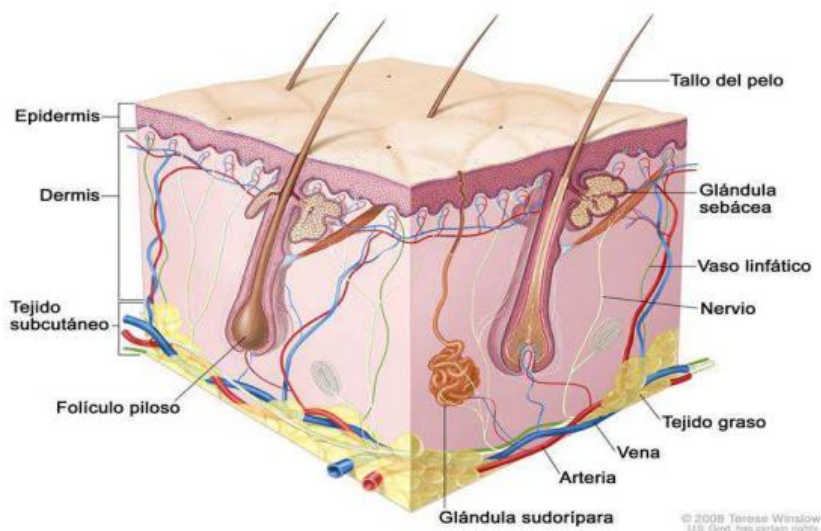


Figura 3. Estructura de la piel²³

De todas estas capas antes mencionadas hay dos estructuras muy importantes en la función barrera de la piel, las cuales son: el estrato córneo y las proteínas de adhesión celular de la epidermis.²⁴ Si se tuviera que describir la estructura del estrato córneo podría decirse que es una conformación de “ladrillos y cemento”. Los primeros serían los corneocitos queratinizados y lo segundo formado por las proteínas de adhesión. Estas últimas sirven como barrera, pues evitan la pérdida excesiva de agua y debido a su función barrera evitan la penetración de moléculas. Por lo que la permeabilidad selectiva de la piel no solo se debe a la presencia de dichas proteínas sino a la morfología, y en conjunto estos dos aspectos generan un camino sinuoso para la difusión de los fármacos.

Dicho lo anterior el problema principal al cuál se enfrentan los fármacos es el paso a través del estrato córneo y las proteínas de adhesión celular. Todo esto debido al arreglo de los corneocitos y las proteínas mismas. De manera primordial el fármaco debe pasar el estrato córneo que forma parte de la epidermis, luego la dermis y por último la hipodermis para alcanzar la circulación sistémica; este paso ocurre a través de dos principales vías de permeación:

- “La primera vía es la transapendicular, que se realiza a través de anexos cutáneos como folículos pilosos y glándulas sudoríparas o sebáceas”.²⁵ Esta vía cabe decir que solo puede ser empleada como mecanismo de permeación para moléculas polares de alto peso molecular.
- La segunda vía de penetración es la transepidérmica y esta puede tener dos formas distintas a través de las cuáles hacerlo. 1) De forma intercelular: donde la sustancia, en este caso el fármaco, difunde entre los corneocitos gracias a los lípidos intercelulares, la cuál es empleada por moléculas lipofílicas. 2) De manera transcelular: donde la sustancia atraviesa varias veces los lípidos intercelulares, las bicapas lipídicas y los corneocitos.²⁶

Estos mecanismos se pueden visualizar de una mejor manera en la **Figura 4**.

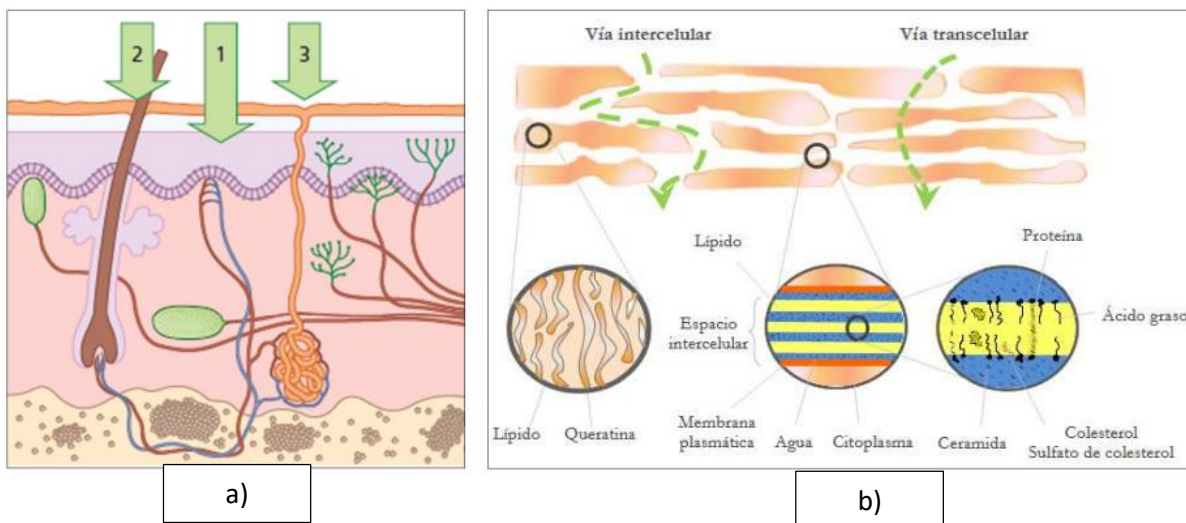


Figura 4. Mecanismo de transporte de fármacos: a) permeación transapendicular, b) permeación intercelular y transcelular²⁶

2.5 Vía transdérmica como solución a los inconvenientes en la administración del telmisartán

La vía transdérmica puede ofrecer ventajas considerables si se le compara con otras vías de administración tradicionales como la oral y parenteral. Dentro de las ventajas que se pueden conseguir al emplear esta vía son:

- 1) Evitar el metabolismo de primer paso, lo cual nos va garantizar que llegue una fracción libre de fármaco mucho mayor a la circulación sistémica
- 2) Permite administrar fármacos a concentraciones bajas garantizando bajas fluctuaciones de los niveles de fracción libre de fármaco en circulación sistémica otorgando a su vez un efecto de mayor duración con un número de efectos adversos más bajos.
- 3) La suspensión del tratamiento puede ser llevada a cabo al remover el sistema.
- 4) Poder reducir la frecuencia con la que se administra la dosis, ya que el efecto es más local o se puede conseguir una liberación más prolongada.
- 5) Provee sencillez y comodidad en la administración, incrementando la adherencia al tratamiento y mejorando la calidad de vida de los pacientes en cuestión²⁷.

La difusión pasiva es el mecanismo de paso predominante para que las sustancias pasen por la piel y está sujeto a moléculas de bajo peso molecular, neutras y lipófilas. Teniendo esto en cuenta hay propiedades fisicoquímicas que deben cumplir los fármacos para ser empleados por la vía transdérmica como pesar < 500 g/mol, poseer una solubilidad acuosa > 0.1 mg/l, un logP entre -1 y 3, y ser considerados como fármacos potentes.²⁸ Algunos de estos elementos requerimientos no son cumplidos por telmisartán, por lo que se puede recurrir al uso de métodos físicos o promotores químicos de absorción para modificar dichas características y favorecer la administración transdérmica para el fármaco.

2.5.1 Promotores de absorción transdérmica

Hoy día en el mercado se encuentran disponibles fármacos que ya sea por sus características fisicoquímicas o biofarmacéuticas son considerados no aptos a usar en formas farmacéuticas que hagan uso de las ventajas que ofrece la vía transdérmica. Por lo que ampliar el número de fármacos candidatos a emplear a través de dicha vía, puede requerir el uso de diversas estrategias con el fin de reducir la función barrera del estrato córneo. Dentro de dichas estrategias podemos contar con el uso de promotores físicos y químicos de absorción transdérmica.

Algunos ejemplos de los físicos son iontoforesis, sonoforesis, electroforesis, ultrasonido, microagujas y láser.²⁹ Además, existen procedimientos mínimamente invasivos, cuyo objetivo común es romper la estructura continua de la piel, incrementando así el paso de fármacos a través de ella. Entre ellos destacan: dispositivos que bombardean la piel con partículas a elevada velocidad, dispositivos que eliminan el estrato córneo y los que atraviesan el estrato córneo, como las microagujas.

Los promotores químicos de absorción transdérmica son de naturaleza química variada y estos actúan a nivel del estrato córneo desestabilizándolo y facilitando a la vez el paso del fármaco a través del mismo. Existen ciertas características que deben cumplir estas sustancias químicas para ser consideradas como promotores de la absorción transdérmica. Algunas de estas características pueden verse a continuación³⁰:

- Ser inertes y estables farmacológica, física y químicamente.
- Producir efectos reversibles en la piel (cuando se elimina de la piel, las propiedades barrera deberían regresar rápidamente y por completo a la normalidad).
- Ser compatibles con el fármaco y el resto de excipientes de la formulación.
- No debe ser irritante, alergénico, ni fototóxico.
- Poseer buenas características organolépticas.
- Producir su efecto rápidamente y con una duración predecible y reproducible.
- Ser unidireccional: permite que el fármaco se introduzca en el cuerpo, evitando la pérdida de materiales endógenos del cuerpo.

Sabiendo las características que estos deben cumplir se pueden clasificar en tres tipos según su efecto o acción principal:

- En primer lugar tenemos aquellos que poseen cierta acción sobre los lípidos, es decir, de algún modo estos interactúan con los lípidos que rodean los corneocitos, lo cual incrementa la difusión del principio activo vía intercelular y es una reacción que se lleva a cabo entre el promotor y los grupos polares presentes en los lípidos.
- En segundo lugar se encuentran aquellos con alguna acción sobre proteínas. Estos interactúan con la queratina en los corneocitos abriendo la densa estructura proteica, haciéndola más permeable y aumentando el coeficiente de difusión de los principios activos, esto se origina vía intracelular.
- Y por último aquellos que actúan sobre el coeficiente de reparto. Siendo en su mayoría disolventes que penetran en el estrato córneo cambiando sus propiedades de solución, por lo cual aumenta el reparto de una segunda molécula dentro de la capa córnea (un principio activo, un copromotor o un cosolvente).³¹

Así mismo dentro de los promotores de absorción químicos podemos tener otras sustancias como profármacos y diversos nanosistemas como las microemulsiones, liposomas y nanopartículas. En la **Tabla 4** se muestran algunos ejemplos de clases químicas que pueden funcionar como promotores químicos.

Tabla 4. Promotores químicos de absorción

Clase Química	Componentes
Sulfóxidos y similares	Dimetilsulfóxido (DMSO), Dodecilmetilsulfóxido
Ureas	Urea

Pirrolidonas y derivados	N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona
Azone® y derivados	Azone® (1-dodecilazacicloheptan-2-ona)
Derivados del dioxolano	SEPA® (“Soft Enhancement of Percutaneous Absorption”)
Tensioactivos:	
Aniónicos	Lauril sulfato sódico
Catiónicos	Bromuro de cetiltrimetil amonio
No iónicos	Monolaurato de sorbitano, Polisorbato 80
Zwiteriónicos	Sulfato de dodecildimetilamoniopropano
Terpenos	Mentol, Limoneno
Alcoholes:	
Alcanoles	Etanol
Alcoholes grasos	Alcohol caprílico
Glicoles	Propilenglicol
Ácidos grasos	Ácido oleico, Ácido undecanoico, Ácido decenoico

2.6 Microemulsiones como promotores químicos de absorción

El término “microemulsión” fue propuesto en los años 1940s por los científicos Hoar y Schulman.³² Estos sistemas monofásicos son ópticamente isotrópicos y termodinámicamente estables, y están formados principalmente por tres componentes: una fase oleosa, agua y tensioactivos.³³ Aunque en ocasiones suelen emplearse otros excipientes que mejoren el desempeño del sistema tales como: cosolventes, mucoadhesivos e inhibidores de precipitación, de esta manera el sistema puede verse favorecido y maximizadas sus propiedades y así ofrecer una biodisponibilidad sistémica optimizada para fármacos tanto de baja como de alta solubilidad. Su tamaño de partícula o de glóbulo ronda desde los 10 hasta los 200 nm. Son de fácil formación debido a que la tensión interfacial es prácticamente cero, por lo que la formación del sistema se da de manera prácticamente espontánea, y poseen una alta área superficial lo que nos lleva a una alta capacidad de solubilización.³⁴ Todo lo anterior contribuye a una rápida y eficiente penetración a través de la piel. Estas características en particular lo hace a estos sistemas muy buena opción para la entrega de fármacos vía transdérmica. En la **Tabla 5** se muestran las principales diferencias entre las microemulsiones y las emulsiones convencionales.

Tabla 5. Diferencias entre microemulsiones y emulsiones convencionales ³⁵⁻³⁶

Propiedad	Microemulsión	Emulsión	Nanoemulsión
Apariencia	Transparente (traslúcida)	Turbia	Azules-blancas
Isotropía Óptica	Isotrópica	anisótropa	

Tensión interfacial	Ultra baja	Alta	Baja
Microestructura	Dinámica (la interfase está en continua y constante fluctuación)	Estática	Dinámica (interfase en continua y constante fluctuación)
Tamaño de gota	20-200 nm	>500 nm	200-400 nm
Estabilidad	Termodinámicamente estable, larga duración	Termodinámicamente inestable con una eventual separación de fases	Cinéticamente estables, pero termodinámicamente inestables
Fases	Monofásico	Bifásico	Monofásico
Preparación	Fácil preparación, implica bajo costo de preparación	Requiere la administración de energía lo que implica costos más altos	Fácil preparación, costos medianamente bajos
Viscosidad	Baja y exhibe un comportamiento Newtoniano	Alta viscosidad	Baja

Las diferencias de tamaño de gota o glóbulo, se pueden visualizar en la **Figura 5**.

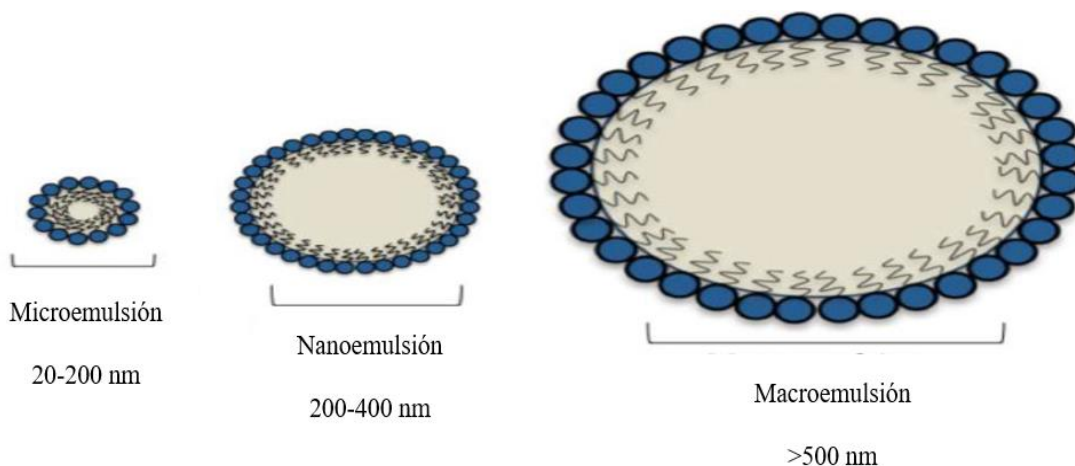


Figura 5. **Tamaños de gota según el tipo de emulsión**³⁶

2.6.1 Conformación y clasificación de las microemulsiones

Las microemulsiones dentro de su composición cuentan con cuatro componentes básicos, de los cuáles sus características más importantes son mencionadas a continuación ³⁷:

1. Fase oleosa: Esta juega un papel importante puesto que es la encargada de solubilizar el **IFA** y por ende dependerá la cantidad máxima que soporte el sistema. Cuanto mayor sea la solubilidad del API en está, menor necesidad habrá de usar tensoactivos y así se reducen los efectos tóxicos causados por las altas concentraciones de los mismos. Puede tener

influencia en la liberación del fármaco y su permeabilidad en piel. Ejemplos de está son los ácidos grasos saturados (ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, entre otros)

2. Fase acuosa: Generalmente es agua, aunque dependiendo de las características del fármaco también los buffers o soluciones amortiguadoras pueden ser usados, su tipo depende de la elección recae en la vía de administración.
3. Tensoactivos: son moléculas anfífilas que se emplean en la estabilización de dispersiones y emulsiones, sirven como mediadores entre compuestos hidrofílicos y lipofílicos. Disminuyen la tensión superficial, aumentan la flexibilidad de la interfase, generan una capa alrededor de las gotas dispersas estabilizando la interfase y proporcionan una barrera mecánica contra la coalescencia.
4. Cotensoactivos: Estos se van a encargar de penetrar la monocapa formada por tensoactivo, lo hacen rellenando espacios vacíos entre las moléculas proporcionando mayor fluidez, reduciendo el tamaño de gota y el índice de polidispersidad. Generalmente se usan alcoholes de cadena corta ya que a su vez son muy buenos promotores de permeación.

Si bien ya se habló de los componentes del sistema, las proporciones de los mismos pueden dar origen a un tipo de clasificación que se base en este último punto. Con esto surgen cuatro sistemas distintos que son propuestos de una mejor manera por Winsor. Por lo que estos cuatro sistemas microemulsión son mejor representados en la **Figura 6**.³⁸

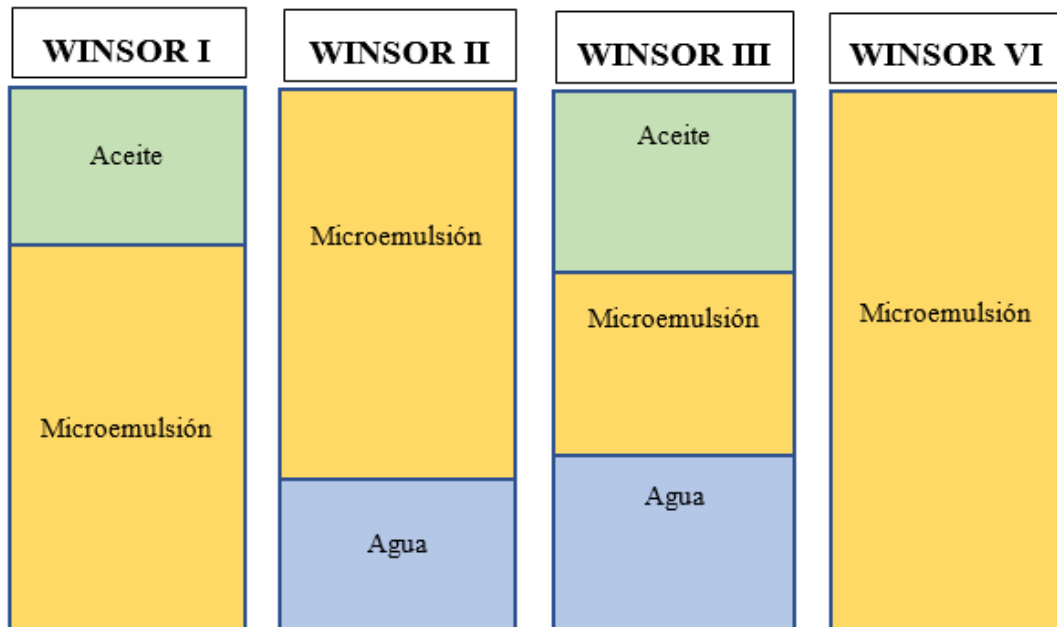


Figura 6. **Clasificación de las microemulsiones**³⁹

Según Winsor podemos tener cuatro tipos de microemulsiones:

- **Winsor I (O/W):** Las gotas de aceite se encuentran dispersas en el agua que es la fase continúa, donde el tensoactivo es solubilizado.
- **Winsor II (W/O):** Las gotas de agua están dispersas en aceite que funciona como fase continúa, donde el tensoactivo se solubiliza.
- **Winsor III o Sistemas bicontinuos:** Este representa fases de triple capa, donde la capa intermedia de ME (o/w y w/o) como fase bicontinua existe en equilibrio con el exceso de aceite como capa superior y el agua como fase de capa inferior.
- **Winsor IV:** Consiste en una mezcla homogénea de fase única y se forman por una curvatura de la interfase con la ayuda de diferentes factores como salinidad, temperatura, etc.

2.7 Caracterización de microemulsiones

Tabla 6. Pruebas requeridas durante la caracterización de microemulsiones ⁴⁰⁻⁴³

Prueba realizada	Función	Ventajas
Viscosidad	Estudiar el flujo que puede adquirir un fluido al ser sometido a una fuerza de cizalla	Permite distinguir entre fluidos newtonianos y no newtonianos. Por ejemplo: plástico, dilatante o pseudoplástico.
Centrifugación	Someter al sistema a condiciones de estabilidad controladas.	Permite simular largos periodos de tiempo y predecir el tiempo de vida útil de la forma farmacéutica.
Conductividad	Prueba confirmatoria del tipo de microemulsión obtenida	Permite distinguir los sistemas O/W de los W/O a través de valores bajos o altos de conductividad.
Tamaño de gota	Determina el tamaño de partícula en una muestra	No solo permite medir el tamaño fijo de un grupo de partículas, sino también el tamaño hidrodinámico a través de la interacción con luz
Potencial zeta	Determina la estabilidad en sistemas dispersos	Permite hacer predicciones sobre la inestabilidad de un sistema basándose en valores resultantes.

2.8 Geles farmacéuticos

Los geles son formas farmacéuticas semisólidas que pueden ser administrados por diversas vías de administración como por ejemplo: la tópica, oral y vaginal.⁴⁴ Los geles están compuestos por dos sistemas compenetrados, donde partículas coloidales, también llamadas “Agente gelificante”, son dispersadas a lo largo de un medio de dispersión formando una red tridimensional, conocida como gel.

Estos se originan por adición de un agente gelificante que puede ser, ya sea de origen natural, semi-sintético o sintético dentro un disolvente orgánico, inorgánico o acuoso. Donde el polímero agregado actúa como columna vertebral de la matriz del gel. La malla polimérica le da al gel su fuerza estructural, adherencia incrementada a la superficie donde se aplica y disminución de la permeación de las moléculas más grandes, lo que hace que la retención sea posible.

2.8.1 Ventajas de los geles farmacéuticos

Algunas de las mayores ventajas que pueden exhibir este tipo de formulaciones sobre el resto de formas semi-sólidas son las siguientes:

- Son fáciles de preparar en comparación con otras formas semi-sólidas
- Puede ser utilizado como forma farmacéutica de liberación controlada
- Poseen buenas propiedades de adherencia al sitio de aplicación
- Son biodegradables y biocompatibles
- Los tiempos de retención del gel son mucho más altos que otras formas farmacéuticas
- Tienen excelente tolerabilidad en ciertas condiciones de estrés
- Tienden a formar una capa protectora en el sitio de aplicación
- Son removibles y no tóxicos en naturaleza
- Proveen una excelente esparcibilidad y un efecto refrescante debido a la evaporación del disolvente
- Tienen muy pocos problemas a lo largo del tiempo relacionados con la estabilidad
- Pueden ampliamente usados para transportar fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos

2.8.1.1 Clasificación de los geles farmacéuticos

En términos generales los geles se clasifican según la naturaleza del disolvente, su afinidad y estado físico. Generando dos formas de clasificarlos como se muestra en la **Tabla 7**.⁴⁵

Tabla 7. Generalidades sobre los tipos de gel

Tipo de gel	Naturaleza del disolvente	Mecanismo de formación	Particularidades
Oleogeles	Compuesto por grupos polares y no polares, donde la proporción de no-polares es aún mayor.	El agua queda atrapada entre la bicapa lipídica en una matriz 3D	A temperatura ambiente estos pueden parecer ceras.
Hidrogeles	Pueden contener alrededor del 90% de agua del contenido total del gel.	Se puede formar a través de entrecruzamiento físico o químico de homopolímeros o copolímeros, que cuando se someten a un entorno	Son de naturaleza altamente porosa, lo que mejora su capacidad para contener el fármaco activo y otras sustancias, que se dispersan como coloides.

		acuosa da como resultado un hinchamiento.	
--	--	---	--

2.9 Mecanismos de formación de gel

Los geles son sistemas que se pueden formar mediante dos tipos de entrecruzamiento químico y uno físico.

- En el primer tipo de entrecruzamiento químico los monómeros presentes en el polímero (agente gelificante) dan como resultado la formación de una gran masa molecular. Dichos polímeros cuando son incorporados en un disolvente adecuado provocan un fenómeno denominado swelling (hinchamiento) que da como resultado la formación del gel. Estos geles se dan por fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno.⁴⁶ En la **Figura 7** se muestra gráficamente como se da el entrecruzamiento mediante puentes de hidrógeno.

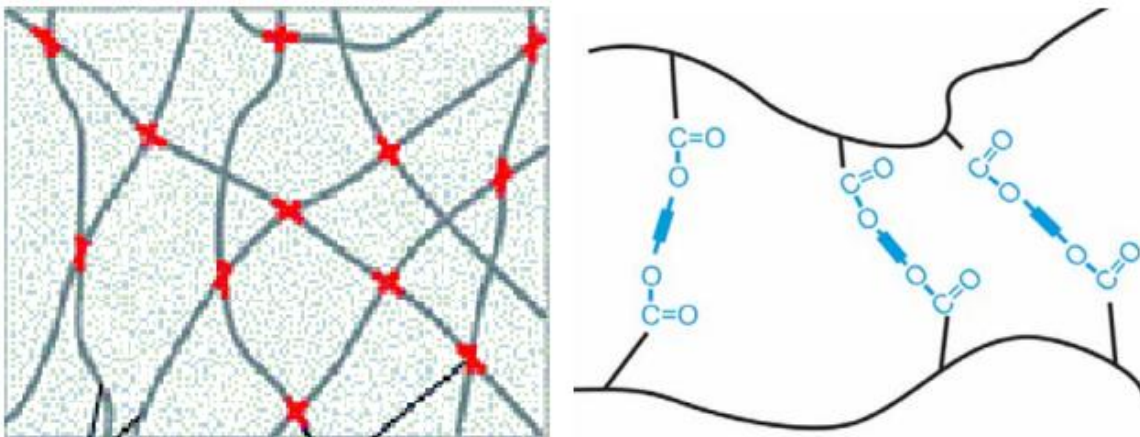


Figura 7. Formación de la red tridimensional a partir de una interacción doble por puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilo presentes en los monómeros del polímero⁴⁶

Derivado de esta interacción la viscosidad incrementa y tras haber alcanzado una concentración suficiente de agente gelificante la red tridimensional es formada.

- Ahora bien, otro tipo de entrecruzamiento que se puede obtener es el físico. Este puede tener origen a través de la solubilización de componentes cristalinos o simplemente por interacciones hidrofóbicas. Se puede visualizar este mecanismo de formación en la **Figura 8**.

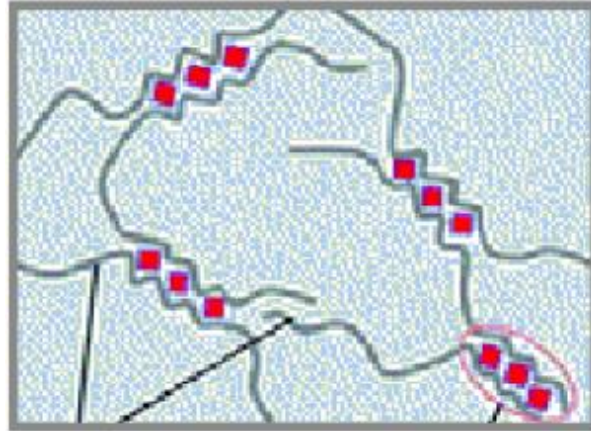


Figura 8. **Formación de la red tridimensional a partir de interacciones hidrofóbicas entre las cadenas poliméricas presentes en el medio**⁴⁶

- Y por último se encuentra el entrecruzamiento iónico el cual puede darse debido a la presencia de cargas tanto en el polímero como en las moléculas del disolvente, lo cual origina que se atraigan mutuamente hasta formar el gel. Esto puede verse en la **Figura 9**.

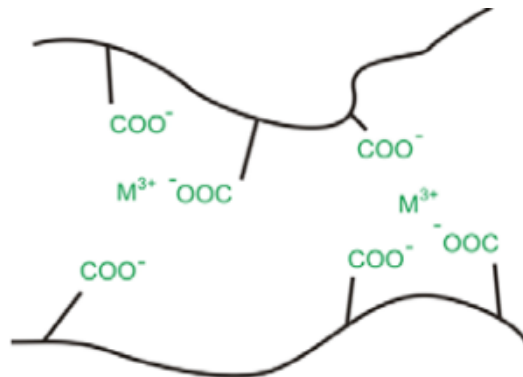


Figura 9. **Entrecruzamiento iónico formado cuándo se da la transferencia de electrones de valencia y por la atracción de cargas entre los monómeros del polímero y moléculas de disolvente**⁴⁶

Otra manera en que pueda verse favorecido este tipo de formación es modificando el pH del medio.

2.10 Emulgeles y sus particularidades

Como el nombre lo dice, esta forma farmacéutica surge de la combinación de las dos formas farmacéuticas ya antes mencionadas, las cuáles son las microemulsiones y los geles farmacéuticos. Donde el vehículo para transportar el fármaco puede ser una emulsión ya sea de O/W o W/O. El único requisito o componente necesario para combinar ambas formas es un agente gelificante. Estos son conocidos también como agentes espesantes. La forma en que estos agentes funcionan es expandiendo la consistencia de cualquier forma farmacéutica a través del hinchamiento en la fase

acuosa formando consigo una estructura gelatinosa. Cabe decir que la incorporación de estos agentes a estos sistemas como lo son las emulsiones, los vuelve tixotrópicos. Es decir, son sistemas que se caracterizan por poseer una alta viscosidad en condiciones normales, pero se vuelven más líquidos o fluidos a medida que se les aplica una fuerza cizalla o fuerza de corte constante.

2.10.1 Ventajas de usar los emulgeles como forma farmacéutica novedosa

En la **Tabla 8** se pueden observar algunas de las ventajas más destacables al utilizar un emulgel como forma farmacéutica para transportar fármacos prácticamente con poca o nula solubilidad.⁴⁷

Tabla 8. Ventajas más comunes al usar un emulgel como forma farmacéutica

Ventaja	Forma de llevarlo a cabo
Fácil incorporación de fármacos poco solubles	Debido a que la mayoría de fármacos del grupo II no pueden incorporarse directamente al gel puesto que su solubilidad se transforma en un problema con la liberación, las microemulsiones solucionan este problema.
Factibilidad de preparación y bajo costo de preparación	Debido a que son muy fáciles de hacer y requieren menos pasos no requieren equipos especializados, los componentes están disponibles y son baratos. Por lo que no se incrementan costos de producción.
Liberación controlada	Debido a las fases interna, externa de la microemulsión y la matriz tridimensional formada por el agente gelificante. Se puede controlar de mejor manera la liberación del fármaco.
Cumplimiento o apego del paciente	Debido a que es una forma farmacéutica mucho menos grasosa y fácil de aplicar genera mayor comodidad al paciente
Mejor capacidad de carga	En comparación con otras formas novedosas como niosomas o liposomas que debido a las estructuras vesiculares puede provocar fugas y resultar en una menor eficiencia de atrapamiento. Los geles debido a la amplia red tienen una capacidad de carga comparativamente mejor.

Mejor estabilidad	Son mucho más estables que polvos los cuáles son higroscópicos, cremas que presentan inversión de fases.
-------------------	--

3 ANTECEDENTES

A partir de las microemulsiones podemos conseguir la producción de nuevas formulaciones tales como los emulgeles, estas “nuevas formulaciones” han sido utilizadas desde hace unos años con el único propósito de mejorar la biodisponibilidad y mejorar las propiedades tecnológicas a nivel local. Un estudio hecho por Shrestha y colaboradores ⁴⁸ se evaluó el potencial de una formulación de un microemulgel como sistema de entrega para terbinafina. La terbinafina es un agente antifúngico que es ampliamente utilizado de manera oral y dérmica. Se analizaron la solubilidad del fármaco en las distintas fases oleosas y tensoactivos como propilenglicol, parafina líquida, Tween® 80 y propilenglicol 400. De dicha primera etapa se obtuvieron los siguientes resultados que se muestran en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Solubilidad de la Terbinafina en las distintas fases oleosas y tensoactivos⁴⁸

Componentes	Solubilidad (mg/ml)
Propilenglicol	26.48
Parafina líquida	0.73
Propilenglicol 400	20.98
Tween 80	9.53

Una vez terminada esa etapa se realizó la reproducción de dos emulgeles distintos usando como agentes gelificantes el HPMC y Carbopol® 934. Y se pasó a la evaluación mediante el estudio de permeación *ex vivo*: en este se utilizó un célula de Franz modificada, piel de cabra a la cual se le colocó 0.5 g de gel que contenían 10 mg de Terbinafina usando un *buffer* de Fosfatos de pH 5.8, las mediciones fueron tomadas por intervalos de 12 h y por último se midió la absorbancia a 283 nm en un espectrofotómetro UV. Todo esto dando como resultado que la mejor formulación para la carga de terbinafina es aquella que está hecha de Propilenglicol y Tween® 80.

Ambhore y colaboradores ⁴⁹ también emplearon los sistemas en emulgel para mejorar la solubilidad y la permeabilidad del tapentadol. Este fármaco es un analgésico del sistema nervioso central que se utiliza para tratar dolor severo en pacientes mayores de 18 años y también es recomendado para el dolor en neuropatía diabética. La decisión de realizar un emulgel con este fármaco se debe a la baja biodisponibilidad, una muy corta vida media y debido a que es 18 veces menos poderoso que la morfina se necesita administrar muchas veces a lo largo del día. El estudio inició probando la solubilidad de saturación del fármaco en los distintos medios oleosos, tensoactivos y cotensoactivos. Los cuales son aceite de castor, aceite de girasol, aceite de coco y ácido oleico. Se dejaron 72 h en

un agitador, se filtraron y se midió en un espectrofotómetro UV a 273 nm. Los estudios con más peso son: liberación *In vitro* utilizando una celda de Franz modificada y una membrana de diálisis. Esta membrana fue mojada con buffer de fosfato pH 6.8 por 9-12 h y se le colocó 1 g del gel y se procedió con las mediciones. Para la difusión *ex vivo* se llevó a cabo en piel abdominal de ratas. De acuerdo a los resultados la mejor formulación es la que contiene parafina líquida, Tween® 20 y PEG400®. Por otro lado, Khullar y colaboradores ⁵⁰ formularon un emulgel de ácido mefenámico, un fármaco hidrofóbico. Y el objetivo fue realizarlo usando Carbopol® 940 como agente gelificante. El ácido mefenámico es un efectivo AINE (Antiinflamatorio no esteroideo) usado como agente antiinflamatorio y analgésico. Lo primero fue proceder con la preparación del gel, donde se prepararon varias formulaciones con distintas proporciones en sus componentes. El gel base se generó dispersando Carbopol® 940 en agua purificada con agitación constante a velocidad moderada utilizando agitador mecánico, luego se ajustó el pH a 6–6.5 usando trietanolamina (ETA). Se muestran las distintas formulaciones obtenidas en la **Figura 10**.

Ingredient	F1	F2	F3	F4
Mefenamic acid	1	1	1	1
Carbapol 940	1	1	1	1
Liquid paraffin	7.5	7.5	7.5	7.5
Tween 20	0.5	0.5	0.5	0.5
Span 20	1	1	1	1
Propylene glycol	5	5	5	5
Ethanol	2.5	2.5	2.5	2.5
Methyl parabene	0.03	0.03	0.03	0.03
Ethyl parabene	0.01	0.01	0.01	0.01
Clove oil	-	-	8	10
Mentha oil	4	6	-	-
Water	q.s	q.s	q.s	q.s

Figura 10. **Composición de los diferentes lotes (%p/p)**⁵⁰

Posteriormente se evaluó el gel a través de estudios reológicos, coeficiente de esparcimiento, pruebas de irritación en piel. También la medición de la fuerza bioadhesiva, se le aplicaron estudios de liberación *in vitro* y *ex vivo*. Actividad antiinflamatoria *in vivo*, actividad analgésica *in vivo* y estudios de estabilidad. Las formulaciones de emulgel eran cremosas viscosas de color blanco amarillento y las preparaciones tenían una textura homogénea suave y brillante apariencia. En cuanto a la apariencia física se muestran los resultados en la **Figura 11**.

Formulation	Color	Homogeneity	Consistency	Phase separation
F1	White	Excellent	Excellent	None
F2	White	Excellent	Excellent	None
F3	Pale yellow	Excellent	Excellent	None
F4	Yellow	Excellent	Excellent	None

Figura 11. **Resultados correspondientes a las evaluaciones físicas exhibidos por las cuatro diferentes formulaciones preparadas⁵⁰**

Del coeficiente de esparcimiento también se obtuvieron resultados los cuáles son mostrados en la **Figura 12.**

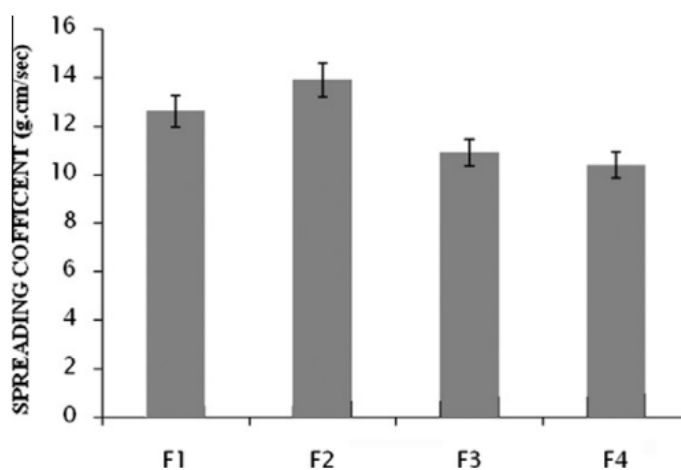


Figura 12. **Resultados de los diferentes coeficientes de esparcimiento presentados por las cuatro formulaciones preparadas⁵⁰**

Como conclusión después de haber realizado todas las pruebas se encontró que las formulaciones F2 y F4 mostraron una actividad anti-inflamatoria y analgésica cuando son comparadas con un gel de Diclofenaco Sódico ya comercializado.

Finalmente en el grupo de trabajo se evaluó la capacidad de microemulsiones para cargar telmisartán encontrando que entre todas estas, una microemulsión designada como ME1 que tiene etanol como cotensoactivo es capaz de soportar una concentración de 3.73 ± 0.12 mg/ml. Siendo está la que mayor cantidad de IFA puede cargar y transportar con respecto al resto de las otras microemulsiones formuladas. Así mismo se evaluaron todas y cada una de las microemulsiones a través de un estudio de permeabilidad que constaba de dos fases distintas. En donde la primer fase era evaluar la permeabilidad de las microemulsiones por si solas en el sitio de aplicación y la segunda etapa involucraba el uso previo de un Dermaroller® en el sitio de aplicación, para posteriormente colocar

la microemulsión designada en el mismo. De estos estudios fue posible determinar que ME1 presenta una permeabilidad similar ya sea con y sin el uso de Dermaroller®. Encontrando que la permeabilidad más alta registrada por dicho sistema fue alrededor de 220 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$. Viendo que la permeabilidad se comporta en ambos casos manera similar y consistente, pero teniendo en cuenta que las microemulsiones son sistemas muy fluidos, no es posible retener por mucho tiempo la forma farmacéutica en el sitio de aplicación. Motivo por el cual se ha optado por obtener un sistema microemulgel basado en la microemulsión ME1, para aprovechar así mismo la permeación del mismo mejorar la adherencia al sitio de aplicación y con esto tener perfiles de permeabilidad reproducibles y sostenibles.

4 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Según cifras proporcionadas por la OMS acerca de la hipertensión arterial se estima que alrededor del mundo hay 1280 millones de adultos de entre 30 a 79 años de edad que padecen hipertensión arterial y alrededor de dos tercios de esta población antes mencionada viven en un país de ingresos bajos y medianos o en vías de desarrollo. Por lo que los factores socioeconómicos juegan un papel muy importante en el desarrollo de dicha enfermedad y se vuelve de vital importancia tratar a la hipertensión arterial ya que incrementa de manera significativa el riesgo de sufrir alguna otra cardiopatía.

Dado que la mayoría de fármacos empleados para tratar dicha enfermedad pertenecen al grupo II del sistema de clasificación biofarmacéutico, es decir, poseen una baja solubilidad y alta permeabilidad. Tal es el caso del telmisartán, un fármaco de baja solubilidad que presenta baja biodisponibilidad oral que lleva a una frecuente administración y con ello a diferentes efectos no deseados que llevan al paciente a descuidar el tratamiento. Por otro lado las formas farmacéuticas orales disponibles para tratar la HTA presentan problemas que afectan directamente la biodisponibilidad oral del principio activo y es por este motivo que surge el interés de explorar nuevas formas farmacéuticas que puedan mejorar la biodisponibilidad de estos, como las microemulsiones y los emulgeles de aplicación tópica, además de explorar vías alternas de administración como la transdérmica para ofrecer un tratamiento más cómodo y que pueda presentar una mayor adherencia por parte del paciente al tratamiento, evitando el metabolismo de primer paso, los efectos no deseados, y favoreciendo la liberación prolongada que podría llevar a una reducción en la dosis y la frecuencia de administración.

Habiendo expuesto todo lo anterior es que se decidió estudiar la aplicación de un microemulgel para mejorar las propiedades tecnológicas de la aplicación del telmisartán por vía transdérmica, además por las ventajas que ofrece; no son muy aceitosos, fáciles de untar, fácilmente removible, emoliente, larga vida útil, presentan aspecto bioamigables, son transparentes y agradables a la vista.

5 HIPÓTESIS

Es posible obtener un gel para el sistema microemulsionado ácido oleico-polisorbato 20-etanol el cual permitirá la solubilización del telmisartán y presentará propiedades tecnológicas adecuadas para la aplicación transdérmica, con una liberación prolongada del fármaco.

6 OBJETIVO GENERAL

- Obtener, cargar, caracterizar y evaluar un microemulgel cargado con telmisartán para vía transdérmica en un sistema ácido oleico-polisorbato 20-etanol

7 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar un cribado a partir de dos concentraciones distintas de los diversos polímeros propuestos como agentes gelificantes.
- Seleccionar el agente gelificante y la concentración más apropiado a través de los datos de las pruebas reológicas realizadas para formular el microemulgel.
- Producir el volumen suficiente de microemulgel a partir de las proporciones calculadas para las pruebas de caracterización.
- Realizar la caracterización física del microemulgel con los equipos disponibles en laboratorio para proceder a la carga de IFA.
- Cargar el microemulgel con la dosis máxima de Telmisartán antes reportada por dicho sistema para concluir la producción.
- Desarrollar y validar métodos analíticos por espectrofotometría UV para la cuantificación de telmisartán en los estudios de liberación.
- Llevar a cabo estudios de liberación de fármaco a partir del sistema en dos diferentes pH, para dilucidar el mecanismo de liberación mediante modelado matemático.

8 METODOLOGÍA

8.1 Reproducción de la Microemulsión seleccionada

Se reprodujo la microemulsión ME1 obtenida previamente en el trabajo “estudio *in vitro* de la permeabilidad en piel de telmisartán cargado en microemulsiones” a cargo de la compañera del equipo de trabajo Diana Itzel Pérez Ascencio. Para esto se prepararon 60 mL de la microemulsión en cuestión tomando en cuenta las proporciones correspondientes mostradas en el diagrama pseudoternario proporcionado en la **Figura 13**.

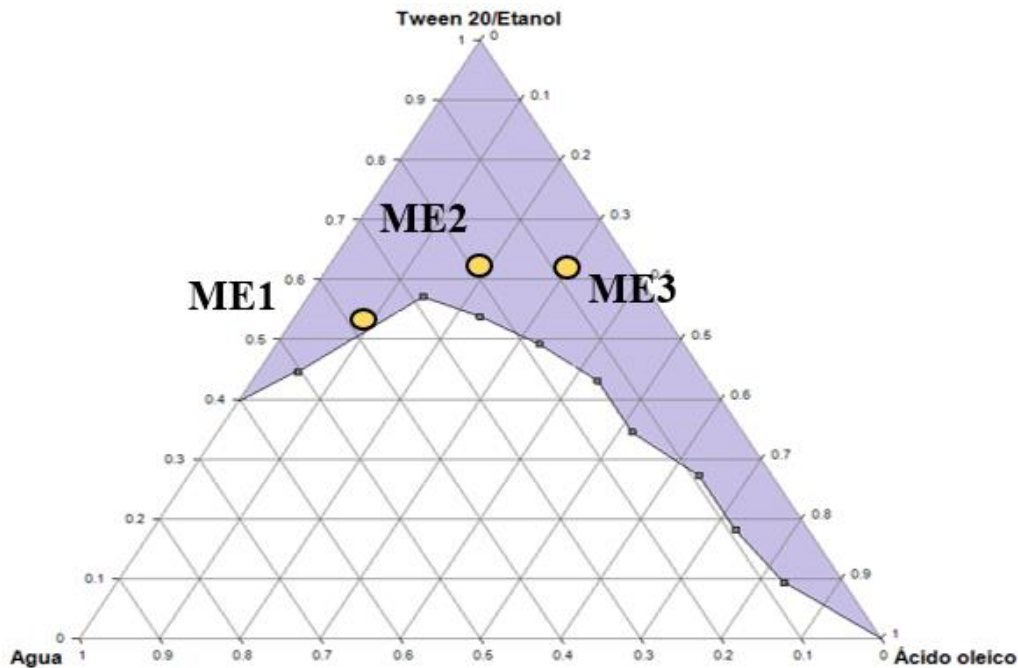


Figura 13. **Diagrama pseudoternario de la microemulsión ME1²⁸**

Las proporciones designadas (%v/v) para la reproducción del sistema son: mezcla Tween® 20-etanol 50%, ácido oleico 10% y agua desionizada 40%. En primer lugar, se colocaron 24 mL de agua desionizada en un vaso de precipitados de 100 mL, dicho volumen fungirá como fase continúa. De manera independiente, en otro vaso de precipitados de 50 mL se preparó la fracción correspondiente a la mezcla de tensoactivo y cotensoactivo. Para esto se colocaron 15 mL de Tween® 20 y 15 mL de etanol, los cuáles con ayuda de un agitador magnético y una parrilla con agitación se mezclaron hasta obtener una mezcla completamente homogénea. Posteriormente se añadieron los 30 mL resultantes a los 24 mL de agua desionizada colocados previamente en un vaso de precipitados y a esto solo se agregaron los 6 mL restantes, correspondientes al ácido oleico. Por último, con la ayuda de un nuevo agitador magnético y la parrilla de agitación se mezclan todos los componentes hasta obtener una mezcla totalmente homogénea. Y concluido lo anterior la microemulsión se pasó a un tubo cónico para su posterior evaluación.

8.2 Caracterización física de la microemulsión obtenida

La medición del pH de la microemulsión, se realizó haciendo uso del potenciómetro disponible en laboratorio. Primero se realizó la calibración del equipo con ayuda de los respectivos buffers de pH 4, 7 y 10 para dejarlo en condiciones óptimas para el estudio. A continuación, se introdujo el electrodo hasta el fondo del tubo cónico, el cual ya contenía con anterioridad la microemulsión. Se dejó dentro del tubo sin realizar ningún movimiento hasta que las lecturas en la pantalla del potenciómetro se estabilizaran, lo cual tarda un par de minutos. Terminada la medición se retiró el electrodo, y se enjuagó con una piseta que contenía agua desionizada hasta remover completamente cualquier

residuo perteneciente a la microemulsión. A continuación se dejó escurrir el remanente de agua y se secó con una servitoalla únicamente tocando las paredes externas del electrodo. Por último se devolvió este mismo al contenedor con la solución referencia para su cuidado y se apagó el equipo. Para continuar con la caracterización se colocaron alrededor de 12 mL de la microemulsión repartidos en 12 tubos eppendorf, los cuáles pueden contener un volumen de 1 mL. Dichos tubos fueron bien sellados para evitar fugas y se colocaron dentro de una centrifuga siguiendo el principio de colocar los tubos en pares, uno delante del otro para la correcta estabilización del equipo. Una vez colocados en sus correspondientes pocillos, se ajustó la centrifuga a 5000 rpm x 30 min. Y al terminar se observó la presencia o ausencia de sedimentos o aglomerados en las muestras para determinar la estabilidad de la misma.

Posteriormente para la conductividad se usó un sensor Vernier TechLab®-Conductivity el cual fue montado con anterioridad. Se abrió el programa correspondiente y se introdujo el electrodo hasta el fondo del tubo cónico que contiene la muestra esperando que la lectura se estabilizará. Terminada la recolección de los datos se retiró el electrodo con cuidado y enjuagó el mismo con agua desionizada hasta la completa remoción de la muestra. A continuación, fue secado con un pañuelo suave.

Para determinar el tamaño de glóbulo se utilizó el equipo ZetaSizer® modelo ZEN3690, el cual fue precalentado por 30 min antes de su uso. Transcurridos esos minutos, se procedió a abrir el programa Zetasizer en la PC correspondiente y se creó un nuevo SOP. Realizado el nuevo SOP, el equipo calibrará a la temperatura configurada por un periodo de 120 segundos. Después, se llenó una celda de plástico, como la que se muestra en la **Figura 14** más adelante, esto con un 1 mL de la microemulsión designada y se insertó en el pocillo dentro del equipo. Para concluir se oprimió la tecla “Start” y se inició la medición de la muestra.

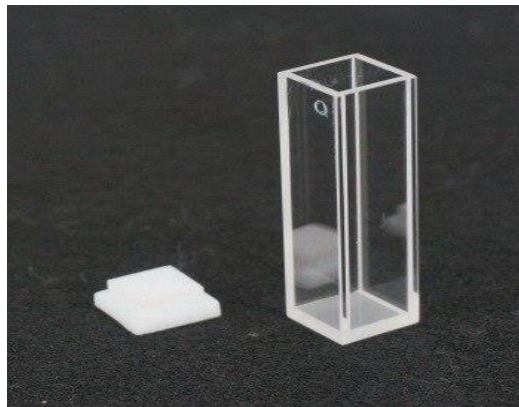


Figura 14. Celda de plástico para leer el tamaño de glóbulo

Para la prueba de tamaño de glóbulo también se usó el ZetaSizer® modelo ZEN3690. Antes de comenzar se abrió el programa correspondiente al equipo Zetasizer y se creó un nuevo SOP. Hecho lo anterior, se modificaron los parámetros del equipo a la modalidad “Potencial Zeta”. Seleccionada

la modalidad el equipo pasará a calibrar a la temperatura configurada por un periodo de 120 segundos. Después, se colocó dentro de una celda modelo zeta DTS 1070, igual a la que se muestra en la **Figura 15**, un 1 mL de la microemulsión. Por último, se insertó en el pocillo dentro del equipo la celda y se comenzó a leer la muestra.



Figura 15. **Celda correspondiente para la medición de Potencial Zeta**

8.3 Selección del agente gelificante para obtención del microemulgel

Para evaluar la capacidad de formación de geles se probaron cuatro diferentes agentes gelificantes; Carbopol® 940, Goma xantana, HPMC K15 y Quitosano de bajo peso molecular. Primero se consultó en diferentes plataformas de información los rangos de concentración permitidos para cada uno de los agentes gelificantes propuestos. Realizada la búsqueda se planteó llevar a cabo un cribado usando únicamente 2 valores distintos de concentración para cada agente gelificante en 1 mL de microemulsión. Para Carbopol® 940 las concentraciones seleccionadas fueron 0.5% y 1.5%, para Goma xantana 1% y 2%, HPMC K15 1.5 y 20% y para Quitosano 1.5% y 2.5%. A continuación, se etiquetaron 8 tubos de ensaye, de los cuáles se separaron en pares con las distintas concentraciones para cada respectivo agente gelificante. Paso seguido en un vaso de precipitados de 20 mL se prepararon 10 mL de fase oleosa correspondientes a la microemulsión ME1 que contiene una mezcla de Tween® 20, etanol y ácido oleico, respetando las proporciones dadas en el diagrama pseudoternario mostrado anteriormente y esta se guarda. En los dos primeros tubos de ensaye, se colocaron 400 µl de agua desionizada en cada uno y al primero se le añadió 0.005 g de Carbopol. Al segundo se le colocó la misma cantidad de agua y se le añadieron 0.015 g de Carbopol, una vez hecho lo anterior se procedió a mezclar en ambos casos en un vórtex hasta la correcta y homogénea formación de una base de gel transparente. Después a ambos tubos se les agregaron 600 µl de la mezcla oleosa preparada previamente y se mezcló todo nuevamente en un vórtex hasta la correcta

formación del microemulgel. Para el segundo par de tubos se colocaron 400 µl de agua desionizada donde al primero se le añadieron 0.015 g de quitosano y al segundo 0.025 g de quitosano respectivamente. Se mezclaron en un vórtex hasta la completa incorporación y formación de una base de gel transparente a la cual se le agregaron 600 µl de la mezcla oleosa preparada previamente, y se mezcló en el vórtex hasta la completa incorporación y formación del microemulgel. Para el tercer par de tubos se colocó en cada uno 400 µl de agua desionizada, al primero se le añadieron 0.015 g de HPMC y al segundo 0.2 g de HPMC, se mezclaron en un vórtex hasta la correcta formación de una base de gel, posteriormente se le agregan a cada uno 600 µl de la mezcla oleosa preparada anteriormente y se mezclaron en el vórtex hasta la formación del microemulgel. Al último par de tubos se les colocaron 400 µl de agua desionizada a cada uno. Al primer tubo se le agregaron 0.01 g de goma xantana y al segundo 0.02 g de goma xantana respectivamente. Luego se mezcló todo en un vórtex hasta la formación de una base de gel. Hecho lo anterior se agregaron 600 µl de la mezcla oleosa y se mezcló en el vórtex hasta la completa formación del microemulgel.

8.4 Producción del microemulgel con mejor desempeño y reproducibilidad

Derivado del cribado se seleccionó el microemulgel con goma xantana al 2% y se prepararon 70 mL. Primero, en un vaso de precipitados de 100 mL se colocaron 28 mL de agua desionizada y a este volumen se le adicionaron 1.4 g de goma xantana. A continuación, se mezcló todo en el homogenizador hasta la completa incorporación y formación de una base de gel. Posteriormente a dicha base de gel se le agregaron 42 mL correspondientes a la mezcla oleosa entre ácido oleico, tensoactivo y cotensoactivo realizada con anterioridad. Después, se agregaron los 3 mg correspondientes a la dosis de telmisartán. Y por último, se mezclaron todos los componentes en el homogenizador hasta la completa incorporación de los componentes, hasta obtener un microemulgel de apariencia transparente-blanquecina..

8.5 Caracterización del microemulgel obtenido

Primero se evaluaron de manera sensorial aspectos como color, homogeneidad y consistencia. Seguido de una medición cuantitativa del pH por triplicado. Para medir el pH del microemulgel se prepararon 25 mL de una solución 1% del mismo. Para esto se pesaron 0.25 g del microemulgel en una balanza con ayuda de un vidrio de reloj y con ayuda de una espátula se introdujo la masa pesada en un matraz volumétrico de 25 mL. A continuación, se agregó el volumen suficiente para solubilizar la masa adicionada con la ayuda de un agitador magnético y una parrilla con agitación. Solubilizada la masa, se procedió a aforar el matraz volumétrico y por último se pasó la solución realizada a un vaso de precipitados de 50 mL para introducir el electrodo y medir el pH en el potenciómetro.

Para evaluar la capacidad de esparcimiento se pesaron y colocaron 0.5 g del microemulgel dentro de un círculo con 1 cm de diámetro previamente marcado en el centro de un vidrio de reloj. Depositada la masa pesada dentro del círculo, se colocó un segundo vidrio de reloj encima del primero y sobre este segundo se dejó reposar una masa equivalente a 500 g por un período de tiempo de 5 min. Y por último se registró el diámetro final observado.

La viscosidad se midió usando un viscosímetro LV, al cual se le colocó la aguja número 63 sujetando el eje hasta estar perfectamente montada. Realizado lo anterior, en la pantalla del equipo se seleccionó manualmente la aguja a utilizar, se modificaron las rpm a 1 rpm y se llevó a cabo a 25°C.

Por último, para evaluar la liberación *in vitro* se utilizó un disolutor con canastillas similar al que se muestra en la **Figura 16**, haciendo uso de una membrana de diálisis a dos pH diferentes, es decir, 5.5 y 7.4, donde el primero se realizó a una temperatura de 37°C y el segundo a una temperatura de 32°C.. Para esto se prepararon 10 L de un buffer a pH 5.5 y otros 10 L de un segundo buffer a pH 7.4, ambos realizados con fosfatos. Preparados los buffers, se realizó una curva de calibración disolviendo telmisartán en metanol y se establecieron 5 puntos diferentes de concentración que fueron 5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL y se obtuvo la ecuación de la línea recta. Posteriormente, se configuró el espectrofotómetro para que realizará lecturas a 297 nm. Siguiendo con el proceso se dejaron remojando bolsas de diálisis de celulosa durante 24 h. Transcurridas las 24 h, se colocaron dentro de la bolsa de diálisis cantidad suficiente del microemulgel y un mililitro de medio, según el que corresponda, ya sea pH 5.5 o pH 7.4. Hecho lo anterior, las bolsas se enrollaron a manera de “churrito” simulando la apariencia de una envoltura de dulce. Este paso se repitió dos veces más, es decir, se realizó por triplicado. Bien enrolladas las bolsas estas se colocaron al interior de las canastillas del disolutor y se sumergieron en 500 mL de medio según corresponda. Así mismo, se ajustaron las temperaturas quedando de la siguiente manera: pH 5.5 a 37°C y pH 7.4 a 32°C. Las muestras se tomaron por intervalos de tiempo preestablecidos que empezaron a 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 h con ayuda de una pipeta volumétrica de 3 mL con la cual se tomaron 3 mL del medio de liberación y se depositaron en un tubo de ensaye. Con ayuda de otra pipeta de 3 mL se regresó la misma cantidad de medio utilizado. Y por último, las muestras de 3 mL se vertieron del tubo de ensaye a una celda de cuarzo con 1 cm de diámetro y se leyó en el espectrofotómetro a 297 nm..



Figura 16. Disolutor de canastillas y paletas

9 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Microemulsiones obtenidas

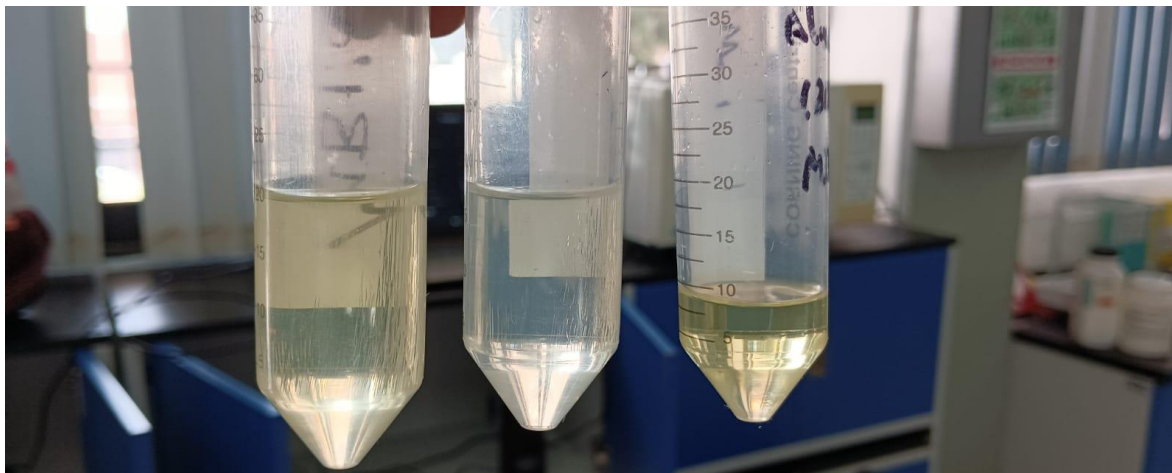


Figura 17. Apariencia física de las microemulsiones obtenidas para el sistema ácido oleico-polisorbato 20-etanol

La microemulsión obtenida presentó una apariencia transparente, dicha característica o particularidad nos permitió corroborar que contamos con un sistema nanométrico puesto que de ser lo contrario el sistema se hubiera tornado turbio o lechoso. También pueden observarse dos colores diferentes donde las microemulsiones con un color más amarillo fueron realizadas con ácido oleico que ya tenía tiempo almacenado y la que no presentó color fue realizada con reactivo nuevo. Pero en ambos casos se pudo determinar que el sistema es nanométrico basados en su apariencia física.

9.2 Pruebas de caracterización de la microemulsión ME1

Tabla 10. Resultados promedios de las pruebas efectuadas en la microemulsión

Muestra	pH	Conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Estabilidad acelerada	Tamaño de partícula (nm)	Potencial (mV)	Zeta	Viscosidad (cP)
ME-1	3.74	0.2	No presentaron ninguna sedimentación, coalescencia o separación de fases	114.77 ± 0.76	-2.31 ± 0.89		55.77 ± 3.63

Durante la caracterización de la microemulsión ME-1, la cual se realizó por triplicado se encontró que no había ninguna variación en el pH entre una muestra y otra, por lo tanto, resultando en un pH promedio de 3.74. El segundo parámetro que se muestra en la **Tabla 10** es la conductividad la cuál arroja un valor de $0.2 \mu\text{S}/\text{cm}$. Dicho valor es muy cercano a cero, cosa que se podría explicar debido

al grado de agua utilizado al momento de reproducir la microemulsión. Se sabe que el agua posee dentro de sus componentes algunas sustancias tales como sales, minerales y electrolitos, que derivan en iones los cuáles son capaces de mover cargas eléctricas a lo largo del líquido cuándo son expuestos a una carga eléctrica dada. Pero el agua empleada en la reproducción del sistema fue de grado desionizada, y como el nombre lo sugiere a esta se le han removido prácticamente todas las sales y iones de su composición, esto último le quita o exime al sistema de su capacidad conductora dando como resultado un valor muy cercano a cero. Durante la realización de la prueba de estabilidad acelerada con ayuda de la centrifuga se fijaron como parámetros los 30 min a 5000 rpm, si las proporciones estaban erróneas lo que se hubiera esperado ver habría sido una separación de fases por algún mecanismo como sedimentación, floculación, coalescencia, o inclusive por efectos referentes al tamaño de glóbulo de la microemulsión misma etc. Transcurridos los 30 min se observó que el sistema seguía siendo transparente, lo que es un claro indicativo de la estabilidad de la misma, confirmando así que las proporciones fueron las correctas al momento de reproducir la microemulsión, y que el tamaño de glóbulo fue el óptimo puesto que al ser lo contrario se habrían podido presentar cualquiera de alguno de los mecanismos de separación antes mencionados. Esto anterior se confirma con el tamaño promedio de glóbulo obtenido el cuál fue de 116.56 nm, con lo que es posible confirmar la estabilidad y al mismo tiempo el tipo de emulsión obtenido, ya que el rango para determinar que el sistema es micro va desde los 20-200 nm. Por lo que se cumple satisfactoriamente con este rubro. Con respecto a los valores de potencial zeta obtenidos que fueron de -2.30 mV se pueden hacer predicciones sobre el sistema. Sobre todo, con respecto a la estabilidad de largo plazo, ya que no solo factores como el tamaño de glóbulo pueden favorecer la aparición de los mecanismos de separación. Todo aquel sistema que se encuentre en rangos por debajo de -60 mV y por encima de 60 mV tienden a tener una excelente estabilidad a largo plazo. Por el contrario, aquellos sistemas que se encuentran en rangos de valor entre -10 y 10 mV están en peligro de rápida aglomeración o separación. La microemulsión ME-1 resultó estar dentro de este rango con un valor de -2.30 mV, sin embargo, y pese a esto el sistema demostró ser totalmente estable con respecto al tiempo, ya que se mantiene transparente y homogéneo el sistema desde su fecha de elaboración hasta la fecha actual.

9.3 Polímeros candidatos como agente gelificante

Tabla 11. Agentes gelificantes probados

Microemulsión empleada	Polímero empleado	Concentración de polímero	Formación de gel			Resistencia al flujo		Formación de película	
			Si	No	Parcialmente	Si	No	Si	No
ME	GOMA XANTANA	1%	X				X		X
	HPMC	10%	X			X		X	

	GOMA XANTANA	2%	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	5%	X			X			X
	GOMA XANTANA	0.5%			X		X		X
	HPMC	1.50%		X			X		X
	CARREGENINA	0.50%		X			X		X

En la **Tabla 11** se muestran todos y cada uno de los agentes gelificantes probados durante la formulación para la obtención del microemulgel. La tabla se encuentra conformada por los nombres de los polímeros empleados, concentraciones utilizadas y tres parámetros importantes como son: formación de gel, resistencia al flujo y formación de película. Donde el primer parámetro únicamente hace referencia a la formación o no formación del gel o si esta se da de manera parcial. El segundo parámetro resistencia al flujo hace referencia a la necesidad de administrar algún esfuerzo o energía para que el mismo fluyera y la formación de película a esa consistencia deseada para mantener por más tiempo la forma farmacéutica en el sitio de acción. De las pruebas realizadas se encontró que HPMC al 10 y 20%, quitosano al 1.5 y 2.5% y goma xantana al 2% cumplían con los tres parámetros establecidos. Sin embargo, el que presentó una apariencia física agradable y vistosa, es decir, una apariencia transparente a primera vista fue la goma xantana al 2%, por lo que se decidió reproducir dicho microemulgel en mayor escala basándonos en el supuesto que al paciente no le agradaría administrarse un gel con apariencia turbia como fue el caso de los demás debido a las concentraciones de polímero empleadas para generar el gel.

9.4 Caracterización del microemulgel obtenido

Tabla 12. Caracterización del microemulgel seleccionado

Muestra	Color	Homogeneidad	Consistencia	pH	Diámetro final (cm)	Viscosidad (cP)
ME-1	Blanco	Sistema completamente homogéneo, no presento indicios de separación de fases	Similar a un gel para cabello	7.0	5.3	65,040

Ahora bien, como se mostró en la **Tabla 12** el gel microemulsionado obtenido una vez agregado el fármaco que es telmisartán fue de un color blanco y este mismo era homogéneo en todo el sistema, no se observaron señales de alguna clase de separación. Aunque durante la experimentación se

encontró que el orden o momento de adición del agente gelificante influía demasiado en la formación o no formación del emulgel. De esta manera hubo dos escenarios diferentes. El primer escenario tuvo lugar cuándo se agregaba el agente gelificante directamente a la microemulsión ya hecha, haciéndolo de esta manera, se encontraba que el sistema no gelificaba en absoluto. La única diferencia era que la microemulsión que antes era transparente ahora se había tornado lechosa por efecto de la adición del fármaco.

El segundo escenario fue que una vez identificado esto, se procedió a realizar la reproducción por separado, es decir, primero se generaba la base del gel únicamente con la proporción acuosa y el agente gelificante. Posteriormente se le adicionaba la proporción correspondiente a la parte oleosa y el fármaco respectivamente. Cuando inmediatamente esto se mezclaba se formaba el emulgel o gel microemulsionado, aunque la consistencia que este presentaba era muy fluida. Como se observa en la **Tabla 12** la consistencia final que se obtuvo fue similar a la de un gel para cabello o como una película, pero dicha consistencia se alcanzaba una vez transcurrido el día. Por lo que es necesario darle al sistema el tiempo necesario o suficiente, el cuál constaba de 1 día para que el proceso de formación de la red tridimensional al interior del gel tuviera lugar.

Ahora bien, como se muestra en la tabla anteriormente analizada el pH obtenido a través de la medición del sistema fue un pH 7, siendo totalmente neutro. Lo que nos puede llevar a pensar que habría algunas situaciones que deberían tomarse en cuenta las cuáles se mencionan a continuación. La primera de estas situaciones a tomar en cuenta es que, en la superficie externa de la piel, recubriéndola, está el conocido manto ácido, que es una emulsión de agua y lípidos formada por la mezcla de ácidos grasos que provienen de las glándulas sebáceas y con las secreciones de las glándulas sudoríparas. Como su nombre lo indica o refiere, este manto aporta la acidez a la piel, que generalmente tiene un pH de 5.5. Ahora bien, si el pH sube y se vuelve más alcalino, el equilibrio de este mismo se altera, las enzimas cutáneas pueden perder su actividad, la piel se seca, pierde agua y no puede formar los lípidos que necesita. Por lo que para volver a la normalidad y reestablecer el equilibrio, lo más recomendable sería no prolongar mucho el contacto de la piel con el emulgel.

Con respecto al valor del diámetro final presentado de 5.3 cm, se puede ver una clara diferencia con relación al diámetro inicial que era de 1 cm. Haciendo la comparación es claro que el gel obtenido posee una muy buena capacidad de esparcibilidad puesto que el valor de diámetro final es 5 veces el diámetro inicial, por lo que sería muy fácil esparcirlo y tener mayor superficie de contacto.

Cuando se realizó la medición de la viscosidad se pudieron observar dos cosas que nos dan una clara idea acerca del tipo de fluido que es nuestro sistema. La primera de estas cosas fue que en estado de reposo el gel no se movía para nada, poseía una consistencia similar a la de un gel para cabello o como una película, por lo que necesitaba que se le aplicara una cierta fuerza para inducir su flujo. Lo segundo es el valor de viscosidad obtenido que fue de 65,040 cP. Dicho valor junto con la necesidad de suministrar una fuerza para inducir su flujo nos da la clara idea que el gel obtenido

se comporta como un fluido plástico. Y esto mismo se observó cuando en el viscosímetro se incrementaba la velocidad de corte y la viscosidad lo hacía de igual manera.

Tabla 13. Curva de calibración para pruebas de liberación

Curva de calibración para telmisartán					
Primera lectura		Segunda lectura		Tercera lectura	
Concentración (µg/ml)	Abs	Concentración (µg/ml)	Abs	Concentración (µg/ml)	Abs
5	0.2247	5	0.2404	5	0.2351
10	0.5094	10	0.5351	10	0.5331
15	0.7395	15	0.7217	15	0.7382
20	0.9996	20	0.9994	20	0.9958
25	1.1886	25	1.1879	25	1.1827
Ecuación de la recta	$y=0.0484x + 0.007$		$y=0.0472x + 0.0291$		$y= 0.0472x + 0.0296$
R2	0.9959		0.9944		0.9944

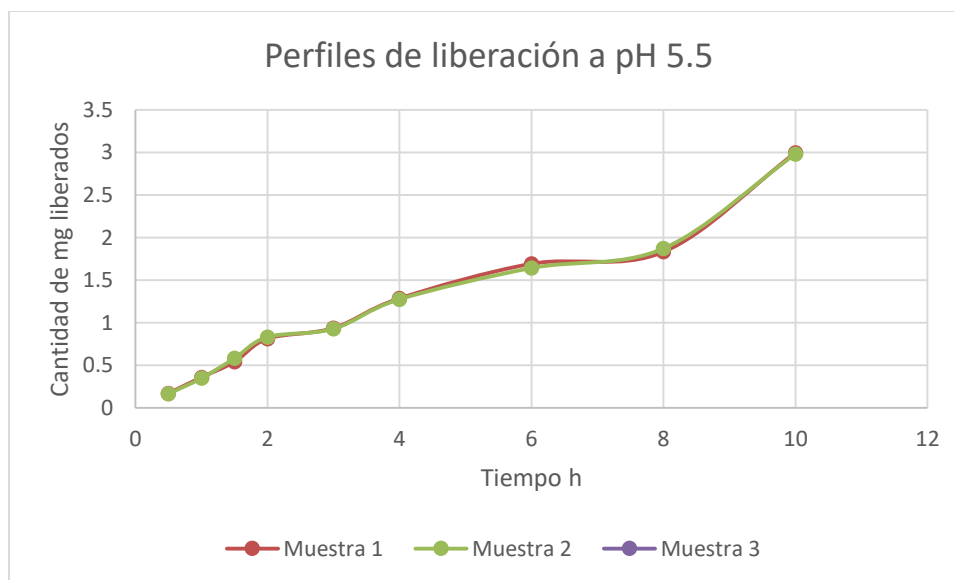


Figura 18. Muestra los perfiles de liberación correspondientes a cada una de las muestras al respectivo pH 5.5

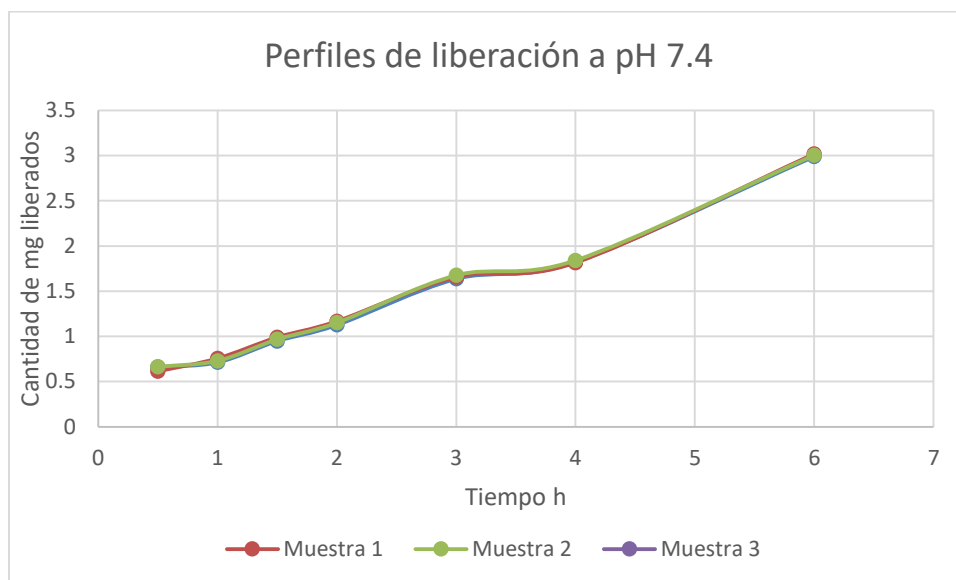


Figura 19. Muestra los perfiles de liberación correspondientes a cada una de las muestras al respectivo pH 7.4

Cómo se muestra en la **Figura 18** a un pH 5.5 simulando las condiciones de la piel, todas las muestras exhiben un perfil muy similar en cuanto a la liberación del fármaco mismo dentro de las primeras 2 h. En estas primeras 2 h se puede observar que los mg de fármaco liberados por el sistema va en aumento. Posteriormente, entre las 2 y 3 h del estudio la liberación permanece constante. Llegadas las 3 h del estudio la cantidad de mg liberados vuelve a mostrar un incremento hasta alcanzar las 6 h del estudio. Alcanzando las 6 h se vuelve a cuantificar una cantidad constante de mg liberados en el medio hasta alcanzar las 8 h. Y a partir de las 8 h se vuelve a registrar un aumento en la cantidad de mg liberados hasta alcanzar las 10 h, horas en las cuáles se logró identificar y cuantificar que se liberaron en su totalidad los 3 mg de telmisartán con los que fue cargado el sistema. Cabe decir, que los perfiles de liberación exhibidos por las muestras que se realizaron por triplicado no muestran diferencias significativas entre si, demostrando así la reproducibilidad del sistema

En la **Figura 19** a un pH 7.4 simulando condiciones sanguíneas todas las muestras exhibieron el mismo patrón de liberación de fármaco, razón por la cual se puede afirmar que las diferencias entre perfiles son prácticamente imperceptibles. Observando el comportamiento a estas condiciones de pH, se pudo cuantificar que la liberación de mg efectuados por el sistema iba en aumento desde el inicio del estudio hasta alcanzar las 3 h. Llegadas las 3 h se observa que la cantidad de mg liberados registrada en el medio se mantiene constante durante una hora. Alcanzando las 4 h del estudio, se vuelve a incrementar la cantidad de mg liberados hasta llegar a las 6 h, horas en las que se logra la

completa liberación de la dosis. La diferencia más clara entre ambas gráficas viene dada por los tiempos de liberación. Dándose la liberación a condiciones transdérmicas de una manera más sostenida y prolongada, en comparación con las condiciones sanguíneas donde la liberación completa de la dosis se dio 4 h antes. Determinando así, que las diferentes temperaturas y diferentes pH son variables que influyen directamente en el desempeño del sistema y liberación de telmisartán prolongando o acortando los tiempos y efecto terapéutico.

10 CONCLUSIÓN

A través de los datos experimentales obtenidos, se concluyó que es posible la correcta incorporación de un fármaco poco soluble como lo es telmisartán en una forma farmacéutica capaz de mantenerlo en solución como lo es un sistema gel microemulsionado de ácido oleico-polisorbato 20-etanol. Dicho sistema resultó ser estable a lo largo del tiempo, trayendo consigo muy buena esparcibilidad y una consistencia capaz de crear una mayor adherencia al sitio de aplicación. Así mismo se realizaron pruebas reológicas y de cribado a través de las cuáles se determinó el sistema más adecuado y óptimo para transportar el fármaco tomando en cuenta parámetros reológicos, generando así el volumen suficiente para su caracterización.

Para la caracterización del microemulgel se emplearon todos los equipos disponibles dentro de laboratorio, donde la mayor parte de estas pruebas consistían en evaluaciones físicas como apariencia, homogeneidad y consistencia. Así como evaluaciones reológicas de pH, viscosidad y esparcibilidad. Culminadas todas estas se evaluó la liberación y como resultado se encontró que el sistema propuesto era el adecuado para transportar tanto fármacos solubles como aquellos poco solubles como es el caso del telmisartán y ser considerado como una muy confiable alternativa para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares haciendo uso de una vía de administración poco recurrida como la vía transdérmica.

Con todo lo anterior quedó demostrado que el microemulgel y la vía de administración propuesta son una clara opción o alternativa si se busca administrar fármacos poco solubles y maximizar al mismo tiempo la biodisponibilidad de este, además de proveer una liberación controlada y sostenida como se vio en los perfiles de liberación a cada uno de los pH distintos en los que se realizó la simulación.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., Ahmed, M., Aksut, B., Alam, T., Alam, K., Alla, F., Alvis-Guzman, N., Amrock, S., Ansari, H., Ärnlöv, J., Asayesh, H., Atey, T. M., Avila-Burgos, L., Awasthi, A., ... Murray, C. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015.

Journal of the American College of Cardiology, 70(1), 1-25.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>

2. Gómez, J. F., Camacho, P. A., López-López, J., & López-Jaramillo, P. (2019). Control y tratamiento de la hipertensión arterial: Programa 20-20. *Revista Colombiana de Cardiología*, 26(2), 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.06.008>
3. Olsen, M. H., Angell, S. Y., Asma, S., Boutouyrie, P., Burger, D., Chirinos, J. A., Damasceno, A., Delles, C., Gimenez-Roqueplo, A.-P., Hering, D., López-Jaramillo, P., Martinez, F., Perkovic, V., Rietzschel, E. R., Schillaci, G., Schutte, A. E., Scuteri, A., Sharman, J. E., Wachtell, K., & Wang, J. G. (2016). A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: The Lancet Commission on hypertension. *The Lancet*, 388(10060), 2665-2712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31134-5)
4. Wang, Y., Qiao, S., Han, D.-W., Rong, X.-R., Wang, Y.-X., Xue, J., & Yang, J. (2018). Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. *American Journal of Therapeutics*, 10.
5. Fernández P. Telmisartan in the treatment of high blood pressure: additional benefit in the oxidative balance. *Hypertension and vascular risk*. 2017.12 (1):23-32
6. Ramadon, D., McCrudden, M. T. C., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(4), 758-791. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00909-6>
7. Alexander, A., Dwivedi, S., Ajazuddin, Giri, T. K., Saraf, S., Saraf, S., & Tripathi, D. K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26-40. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.09.017>
8. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., ... Zannad, F. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 31(7), 1281–1357.
9. Tagle, R. (2018). DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(1), 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.12.005>
10. Gijón-Conde, T., Gorostidi, M., Camafort, M., Abad-Cardiel, M., Martín-Rioboo, E., Morales-Olivas, F., Vinyoles, E., Armario, P., Banegas, J. R., Coca, A., de la Sierra, A., Martell-Claros, N., Redón, J., Ruilope, L. M., & Segura, J. (2018). Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)

sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 35(3), 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.04.001>

11. World Health Organization. A global brief on hypertension . Silent Killer, global public health crisis. Ginebra: WHO. 2018
12. Kearney P, Whelton M, Reynolds K. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal Hypertens*. 2017;22 (1):9-11. <https://doi.org/10.1097/00004872-200401000-00003>
13. Barquera S, Nonato I, Hernández L. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y control. *ENSANUT*. 2016. <http://dx.doi.org/10.21149/8813>
14. Medina, O. A. A. (s. f.). *Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión Arterial en adultos mayores (I)*. 20.
15. Kirk, J.K. Angiotensin-ii receptor antagonists: Their place in therapy. *Am. Family Physician* 1999, 59, 3140–3148
16. Cagigal, E.; Gonzalez, L.; Alonso, R.M.; Jimenez, R.M. Pk(a) determination of angiotensin ii receptor antagonists (ara ii) by spectrofluorimetry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2001, 26, 477–486
17. Reverte D, Moreno J, Ferrerira M. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. *Inf Ter Nac Salud*. 2018;22:81-94
18. Luo, D.; Kim, J.H.; Park, C.; Oh, E.; Park, J.-B.; Cui, J.-H.; Cao, Q.-R.; Lee, B.-J. Design of fixed dose combination and physicochemical characterization of enteric-coated bilayer tablet with circadian rhythmic variations containing telmisartan and pravastatin sodium. *Int. J. Pharm.* 2017, 523, 343–356.
19. Benson, S.C.; Pershadsingh, H.A.; Ho, C.I.; Chittiboyina, A.; Desai, P.; Pravenec, M.; Qi, N.; Wang, J.; Avery, M.A.; Kurtz, T.W. Identification of telmisartan as a unique angiotensin ii receptor antagonist with selective ppar γ -modulating activity. *Hypertension* 2004, 43, 993–1002.
20. Thapa, R.K.; Choi, H.-G.; Kim, J.O.; Yong, C.S. Analysis and optimization of drug solubility to improve pharmacokinetics. *J. Pharm. Investig.* 2017, 2, 95–110.
21. Park, C.; Meghani, N.M.; Amin, H.H.; Nguyen, V.H.; Lee, B.-J. Patient-centered drug delivery and its potential applications for unmet medical needs. *Ther. Deliv.* 2017, 8, 775–790.
22. Deppe, S.; Boger, R.H.; Weiss, J.; Benndorf, R.A. Telmisartan: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010, 6, 863–871.
23. Díaz, M. C. (s. f.). *Desarrollo de Formulaciones Transdérmicas III*. 17.
24. R, Ekatherina., M, Rodríguez., M, Hernández & M, Alonzo. (2018). Aspectos de Interés sobre la etiopatogenia de la de dermatitis atípica.

25. *Maestría en Ciencias Farmacéuticas*. (s. f.). 100.
26. Ramírez, S. N. J. (s. f.). *Estudio del Transporte de Péptidos a Través de Membranas con Permeabilidad Selectiva*. 138.
27. Leppert, W., Malec–Milewska, M., Zajackowska, R., & Wordliczek, J. (2018). Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules*, 23(3), 681. <https://doi.org/10.3390/molecules23030681>
28. Alcalá, D. S. A. (s. f.). *Q.F.B. DIANA ITZEL PÉREZ ACENCIO*. 79.
29. Carretero, I. P. (s. f.). *TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO: FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN UNGULAR: PSORIASIS*. 18.
30. Sáiz, C. A. (s. f.). *TRABAJO FIN DE GRADO ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORCIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA*. 19.
31. Alcalá, D. S. A. (s. f.). *L.B. JULIETA FLORES HIDALGO*.
32. Anicescu, M. C. (2021). PRELIMINARY STUDY REGARDING THE FORMULATION AND PHYSICAL EVALUATION OF SOME BIOCOMPATIBLE, OIL IN WATER MICROEMULSIONS WITH SALICYLIC ACID FOR DERMATOLOGIC USE. *FARMACIA*, 69(3), 434-445. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.3.6>
33. Tartaro, G., Mateos, H., Schirone, D., Angelico, R., & Palazzo, G. (2020). Microemulsion Microstructure(s): A Tutorial Review. *Nanomaterials*, 10(9), 1657. <https://doi.org/10.3390/nano10091657>
34. Talegaonkar, S., Azeem, A., Ahmad, F., Khar, R., Pathan, S., & Khan, Z. (2008). Microemulsions: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2(3), 238-257. <https://doi.org/10.2174/187221108786241679>
35. Matos, M. (2020). Formulación y estabilidad de emulsiones para encapsulación de biocompuestos. *An. Quím.*, 12.
36. Che Marzuki, N. H., Wahab, R. A., & Abdul Hamid, M. (2019). An overview of nanoemulsion: Concepts of development and cosmeceutical applications. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33(1), 779-797. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1620124>
37. Elizabeth, M. P. E., & Naomy, S. S. M. (s. f.). *DISEÑO DE UNA NUEVA SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA UTILIZANDO MICROEMULSIONES COMO VEHÍCULO PARA LA INCORPORACIÓN DE IBUPROFENO*. 68.

38. Rajpoot, K., & Tekade, R. K. (2019). Microemulsion as drug and gene delivery vehicle: An inside story. En *Drug Delivery Systems* (pp. 455-520). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00010-7>
39. Moss, G.; Gullick, D.; Wilkinson S. Methods for the measurement of percutaneous absorption. *Adv Drug Deliv Rev*;2015:199-203
40. Brime Beteta, B. (2005). Desarrollo y caracterización farmacotécnica y farmacológica de nuevas formulaciones parenterales de anfotericina B: memoria para optar al grado de doctor. [Universidad Complutense], Servicio de Publicaciones.
41. Fernández Arteaga, A. (2006). *Preparación, caracterización y estabilidad de emulsiones y microemulsiones O/W*. Editorial de la Universidad de Granada.
42. Langevin, D., Raspaud, E., Mariot, S., Knyazev, A., Stocco, A., Salonen, A., Luch, A., Haase, A., Trouiller, B., Relier, C., Lozano, O., Thomas, S., Salvati, A., & Dawson, K. (2018). Towards reproducible measurement of nanoparticle size using dynamic light scattering: Important controls and considerations. *NanoImpact*, 10, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2018.04.002>
43. Midekessa, G., Godakumara, K., Ord, J., Viil, J., Lättekivi, F., Dissanayake, K., Kopanchuk, S., Rincken, A., Andronowska, A., Bhattacharjee, S., Rincken, T., & Fazeli, A. (2020). Zeta Potential of Extracellular Vesicles: Toward Understanding the Attributes that Determine Colloidal Stability. *ACS Omega*, 5(27), 16701-16710. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01582>
44. Jia, D., & Muthukumar, M. (2021). Theory of Charged Gels: Swelling, Elasticity, and Dynamics. *Gels*, 7(2), 49. <https://doi.org/10.3390/gels7020049>
45. Apostolides, D. E., & Patrickios, C. S. (2018). Dynamic covalent polymer hydrogels and organogels crosslinked through acylhydrazone bonds: Synthesis, characterization and applications: Dynamic covalent polymer hydrogels and organogels. *Polymer International*, 67(6), 627-649. <https://doi.org/10.1002/pi.5554>
46. Syeda Y, Muhammad A, Sofía A. & Iqbal A. (2016). Pharmaceutical Gels: A review.
47. Singh, R. P., Parpani, S., Narke, R., & Chavan, R. (s. f.). *EMULGEL: A RECENT APPROACH FOR TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEM*. 2, 13
48. Shrestha, S., Pokhrel, S., Sharma, S., Manandhar, M., & Alam, I. (s. f.). FORMULATION AND EVALUATION OF TOPICAL MICROEMULGEL LOADED WITH TERBINAFINE HCL MICROEMULSION. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8, 9
49. Ambhore, N. P., Dandagi, P. M., Gadad, A. P., & Mandora, P. (2017). Formulation and Characterization of Tapentadol Loaded Emulgel for Topical Application. *Indian Journal of*

50. Khullar, R., Kumar, D., Seth, N., & Saini, S. (2012). Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(1), 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.08.001>

12 ANEXOS

Tabla 14. Lecturas de pH para la microemulsión realizadas por triplicado

Muestra	pH obtenido
ME1-1	3.74
ME1-2	3.74
ME1-3	3.74

Tabla 15. Lecturas de conductimetría de la microemulsión realizadas por triplicado

Muestra	Conductimetría (uS/cm)
ME1-1	0.2
ME1-2	0.2
ME1-3	0.2

Tabla 16. Observaciones de estabilidad acelerada por centrifugación

Revoluciones por min	Tiempo empleado (min)	Descripción Física
5000	30	No presentaron ninguna sedimentación, coalescencia o separación de fases.

Tabla 17. Tamaño de partícula reportado por triplicado

Muestra	Tamaño reportado	PDI
ME1-1	114.1 nm	0.492
ME1-2	115.6 nm	0.506
ME1-3	114.6 nm	0.517

Tabla 18. Potencial zeta de la microemulsión obtenido por triplicado

Muestra	Potencial Obtenido
ME1-1	-2.72 mV
ME1-2	-1.29 mV
ME1-3	-2.91 mV

Tabla 19. Resultados de la caracterización del sistema emulgel

Microemulsión	Color	Homogeneidad	Consistencia	pH
ME1	Blanco	No presenta separación de fases, todos los componentes	Similar a la de un gel para cabello	7.0

		fueron correctamente incorporados.		
--	--	------------------------------------	--	--

Tabla 20. Resultados de la prueba de esparcibilidad del emulgel

Microemulsión	Cantidad pesada (g)	Diametro inicial (cm)	Diametro Final (cm)
ME1	0.5052	1	5.3

Tabla 21. Resultados y parámetros de prueba de viscosidad del emulgel

Microemulsión	Temperatura (°C)	Tipo de Aguja	Velocidad (rpm)	Torque obtenido (%)	Viscosidad obtenida
ME1	25	63	1.0	54.2	65,040

Tabla 22. Absorbancias obtenidas a pH 5.5

TIEMPO (HORAS)	Muestras obtenidas para Absorbancia pH 5.5			
	ME XAN B	ME XAN 1	ME XAN 2	ME XAN 3
0.5	0.0138	0.0142	0.0152	0.0149
1	0.0232	0.0251	0.0243	0.0238
1.5	0.0311	0.0319	0.0331	0.0351
2	0.0459	0.0482	0.0463	0.0472
3	0.0502	0.0509	0.0523	0.0519
4	0.0618	0.0635	0.0692	0.0687
6	0.0837	0.0842	0.0889	0.0865
8	0.0946	0.0992	0.0957	0.0976
10	0.1502	0.1507	0.1521	0.1514

Tabla 23. Resultados de las pruebas de liberación a pH 5.5

TIEMPO (HORAS)	Cantidad liberada mg pH 5.5		
	ME XAN 1	ME XAN 2	ME XAN 3
0.5	0.1487	0.1694	0.1632
1	0.3739	0.3574	0.3471
1.5	0.5144	0.5392	0.5805
2	0.8512	0.8119	0.8305
3	0.907	0.9359	0.9276
4	1.1673	1.2851	1.2747
6	1.595	1.6921	1.6425
8	1.9049	1.8326	1.8719
10	2.969	2.9979	2.9834

Tabla 24. Absorbancias obtenidas a pH 7.4

Muestras obtenidas para Absorbancia pH 7.4

TIEMPO (HORAS)	ME XAN B	ME XAN 1	ME XAN 2	ME XAN 3
0.5	0.0358	0.0389	0.0367	0.0391
1	0.0406	0.0415	0.0436	0.0423
1.5	0.0518	0.0529	0.0549	0.0538
2	0.0613	0.0615	0.0635	0.0627
3	0.0859	0.0862	0.0872	0.0881
4	0.0938	0.0952	0.0949	0.0961
6	0.1505	0.1517	0.1531	0.1524

Tabla 25. Resultados de las pruebas de liberación a pH 7.4

TIEMPO (HORAS)	Cantidad liberada mg pH 7.4		
	ME XAN 1	ME XAN 2	ME XAN 3
0.5	0.659	0.6136	0.6632
1	0.7128	0.7561	0.7293
1.5	0.9483	0.9896	0.9669
2	1.126	1.1673	1.1508
3	1.6363	1.657	1.6756
4	1.8223	1.8161	1.8409
6	2.9896	3.0185	3.0041