



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe final del proyecto de servicio social

Formulación de un barniz dermatológico con polímeros filmógenos para incorporar un sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol

Nombre: Ximena García Nolasco

Matrícula: 2212033766

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada N-106 UAM-X

Periodo de realización: 19 de Junio 2025 al 19 de Diciembre 2025

Asesor interno

Dr. Abraham Faustino Vega

Asesor externo

**QFB. José de Jesús Juárez
Sandoval**

Agradecimientos

Expreso mi más sincero agradecimiento al Dr. Abraham Faustino Vega, por brindarme la oportunidad de integrarme al Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada y por la confianza depositada en mí para desarrollar este proyecto. Agradezco su orientación, dedicación y valiosas observaciones, las cuales fueron fundamentales para mi formación académica y para el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda, agradezco sus aportaciones, recomendaciones y observaciones, que contribuyeron a fortalecer la calidad científica de este trabajo y enriquecieron mi formación profesional.

Agradezco al QFB. José de Jesús Juárez Sandoval, por su asesoría, apoyo y disposición durante el desarrollo experimental, así como a la QFB. Victoria Sosa, por su colaboración y por compartir sus conocimientos y experiencia.

Agradezco al QFB. Freddy León Romero, por haber compartido conmigo esta etapa de formación académica y de investigación. El trabajo realizado en conjunto, el intercambio de ideas y el apoyo brindado durante el desarrollo de este proyecto hicieron de esta experiencia un proceso de aprendizaje y crecimiento tanto profesional como personal.

Asimismo, agradezco al Laboratorio N-106 de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, por proporcionar las instalaciones, el equipo y el ambiente de trabajo necesarios para el desarrollo de esta investigación.

Finalmente, agradezco a todas las personas que contribuyeron al desarrollo de este trabajo y me acompañaron durante esta importante etapa de mi formación académica y profesional.

Dedicatoria

A mis padres,

Con todo mi amor y gratitud, les dedico este trabajo, porque son el pilar más importante de mi vida y el ejemplo que me ha guiado para alcanzar cada una de mis metas. Gracias por su amor incondicional, por cada sacrificio realizado para brindarme la oportunidad de estudiar y por enseñarme, con su esfuerzo y dedicación, que los sueños se construyen con trabajo, perseverancia y honestidad.

A lo largo de este camino fueron mi mayor apoyo en los momentos de incertidumbre y quienes siempre encontraron las palabras adecuadas para impulsarme a seguir adelante. Cada logro alcanzado lleva una parte de ustedes, porque detrás de cada paso que he dado siempre estuvieron su confianza, sus consejos y su cariño. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba de mis propias capacidades y por recordarme que nunca debía rendirme.

Este trabajo representa el cierre de una etapa muy importante en mi vida, pero también es el reflejo del amor, los valores y la fortaleza que me han transmitido desde siempre. Espero que este logro sea motivo de orgullo para ustedes, así como ustedes lo son para mí todos los días. Todo lo que soy y todo lo que he logrado ha sido posible gracias a ustedes.

También quiero dedicar unas palabras a Freddy Leon, por acompañarme durante esta etapa de mi vida. Gracias por compartir conmigo este camino, por tu apoyo incondicional, por motivarme en los momentos difíciles y por celebrar conmigo cada pequeño logro. Haber recorrido juntos esta experiencia hizo que cada reto fuera más llevadero y que este proceso estuviera lleno de aprendizaje, crecimiento y momentos inolvidables.

Resumen

Los barnices dermatológicos filmógenos representan una estrategia para el desarrollo de sistemas tópicos capaces de formar una película uniforme sobre la superficie ungueal. El objetivo de este trabajo fue desarrollar y caracterizar un barniz dermatológico mediante la incorporación de una matriz polimérica de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polivinilpirrolidona (PVP) a un sistema líquido cristalino (SLC) cargado con ketoconazol.

Como etapa de preformulación, se evaluaron diferentes concentraciones de HPMC y PVP y distintos métodos de dispersión para seleccionar la composición polimérica. Posteriormente, se prepararon y evaluaron las mezclas poliméricas mediante ensayos de formación de película. A partir de estos resultados se seleccionó la mezcla de PVP:HPMC (10:90) al 4.0 %, la cual se incorporó a un SLC placebo y posteriormente a formulaciones con 0.20, 0.25 y 0.30 % de ketoconazol.

La caracterización fisicoquímica incluyó microscopía de luz polarizada, reometría y calorimetría diferencial de barrido (DSC). La microscopía evidenció la conservación de la organización anisotrópica del sistema líquido cristalino, mientras que los estudios reológicos mostraron un comportamiento pseudoplástico con predominio del componente elástico sobre el viscoso, siendo la formulación con 0.30 % de ketoconazol la que presentó el mejor desempeño y fue seleccionada como formulación final. Finalmente, el análisis por DSC mostró la compatibilidad entre los componentes de la formulación.

Los resultados permitieron desarrollar un barniz dermatológico filmógeno basado en un sistema líquido cristalino con adecuada organización estructural y propiedades fisicoquímicas favorables. La formulación con PVP:HPMC (10:90) al 4.0 % y 0.30 % de ketoconazol destacó por presentar el mejor desempeño durante la caracterización, por lo que fue seleccionada como formulación final. Este trabajo proporciona una estrategia de formulación y caracterización para el desarrollo de barnices dermatológicos basados en los SLC destinados a la administración tópica de fármacos.

Palabras clave: barniz dermatológico, sistema líquido cristalino (SLC), ketoconazol, HPMC, PVP, reología.

Índice

<i>Capítulo 1. Introducción</i>	<i>6</i>
<i>Capítulo 2. Antecedentes</i>	<i>8</i>
<i>Capítulo 2a. Objetivos generales y específicos</i>	<i>40</i>
<i>Capítulo 3. Material y métodos</i>	<i>42</i>
<i>Capítulo 4. Resultados</i>	<i>52</i>
<i>Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados.....</i>	<i>65</i>
<i>Capítulo 6. Conclusiones.....</i>	<i>106</i>
<i>Capítulo 7. Recomendaciones</i>	<i>110</i>
<i>Capítulo 8. Referencias</i>	<i>113</i>
<i>Anexos.....</i>	<i>120</i>

Capítulo 1. Introducción

La administración tópica constituye una de las principales vías para la aplicación local de medicamentos y ha impulsado el desarrollo de sistemas que favorecen su permanencia sobre la superficie de la piel y la uña, lo que ha impulsado el desarrollo de sistemas con propiedades que favorecen su permanencia sobre la superficie de aplicación. Los barnices dermatológicos responden a este propósito mediante la formación de una película continua tras la evaporación del disolvente, la cual permanece adherida al sitio de aplicación y constituye una matriz adecuada para incorporar diferentes sistemas de liberación. El comportamiento de estos sistemas depende de la composición de la formulación, particularmente de la selección del polímero filmógeno y el plastificante. De esta combinación derivan propiedades como la viscosidad, el tiempo de secado, la adhesión, la flexibilidad y la integridad del recubrimiento, por lo que su desarrollo requiere establecer un equilibrio entre las características mecánicas de la película y la estabilidad fisicoquímica de la formulación.

La formulación del barniz se vuelve compleja cuando la matriz filmógena se incorpora a un sistema líquido cristalino (SLC) utilizado como vehículo para incorporar el ketoconazol. La interacción entre el SLC, los polímeros filmógenos, el plastificante y el principio activo puede modificar la organización estructural del sistema y reflejarse en cambios en el comportamiento reológico, la microestructura y las propiedades térmicas de la formulación. Por ello, el desarrollo del barniz requiere conservar tanto la capacidad de formar una película uniforme y estable como la organización del SLC.

En este contexto, el presente trabajo tuvo como propósito desarrollar y caracterizar un barniz dermatológico basado en un SLC cargado con ketoconazol. Para ello, se evaluaron diferentes polímeros filmógenos, mezclas poliméricas y plastificantes con el fin de seleccionar la formulación con mejores propiedades para la formación de película. Posteriormente, la formulación seleccionada se incorporó a un SLC, primero en ausencia de principio activo y posteriormente con diferentes concentraciones de ketoconazol. Finalmente, las formulaciones se caracterizaron mediante microscopía de luz polarizada, ensayos reológicos y calorimetría de barrido diferencial (DSC), con el propósito de establecer la relación entre la composición de la formulación, la organización del sistema líquido cristalino y su comportamiento fisicoquímico.

Capítulo 2. Antecedentes

2.1 Barnices dermatológicos como sistemas de administración tópica

La administración tópica continúa siendo una de las estrategias terapéuticas empleadas para el tratamiento de enfermedades cutáneas debido a que permite alcanzar concentraciones elevadas del principio activo directamente en el sitio de acción ya que disminuye la exposición sistémica y reduce la aparición de efectos adversos asociados con otras vías de administración. No obstante, el beneficio terapéutico de esta vía depende tanto de las propiedades farmacológicas del fármaco como de la capacidad del vehículo para permanecer sobre la superficie cutánea durante el tiempo suficiente para favorecer su liberación y difusión hacia el estrato córneo. Esta necesidad ha impulsado el desarrollo de sistemas capaces de formar películas poliméricas *in situ*, entre los que se encuentran los barnices dermatológicos, diseñados para prolongar el tiempo de residencia del medicamento y mantener una aplicación cómoda para el paciente (Abd Kakhar Umar, Maria Butarbutar, Sriwidodo Sriwidodo, 2020; Kathe & Kathpalia, 2017).

Aunque en la literatura los términos de sistema filmógeno y barniz dermatológico suelen utilizarse como sinónimos, ambos conceptos responden a enfoques distintos. (Kathe & Kathpalia, 2017) describen los sistemas filmógenos como formulaciones líquidas o semisólidas que, después de la evaporación del disolvente, generan una película transparente y flexible sobre la piel capaz de actuar como reservorio del fármaco. Desde esta perspectiva, la formación de la película constituye el objetivo principal del sistema. En contraste, Abd Kakhar Umar, Maria Butarbutar, Sriwidodo Sriwidodo (2020) amplían este concepto al señalar que la utilidad farmacéutica de estos sistemas no radica únicamente en la formación de una película continua, sino en que esta conserve la adhesión, la resistencia mecánica, la flexibilidad y la capacidad para controlar la liberación del principio activo durante el tiempo de aplicación. Esta diferencia resulta significativa porque desplaza el interés desde el proceso de formación de la película hacia el comportamiento funcional que ésta mantiene una vez formada.

Esta evolución conceptual se representa con (Bakhrushina et al., 2023) donde señalan que el desarrollo de sistemas filmógenos ha pasado de formular simples soluciones poliméricas a diseñar plataformas complejas donde la selección del polímero, el disolvente, el plastificante

y otros excipientes busca controlar simultáneamente la formación de la película, la estabilidad física y la liberación del principio activo. Los autores destacan además que la falta de métodos estandarizados para caracterizar estos sistemas ha dificultado la comparación entre formulaciones desarrolladas por distintos grupos de investigación, esta situación limita la transferencia de estos productos hacia aplicaciones clínicas e industriales. Esta observación complementa lo descrito por Umar et al. (2020) quienes ya habían identificado que la mayoría de los trabajos evaluaban únicamente propiedades aisladas, como el tiempo de secado o la adhesión, sin establecer relaciones entre la composición de la formulación y el comportamiento estructural de la película.

Las diferencias entre los autores también se observan al analizar cuáles son los factores que determinan el desempeño de un barniz dermatológico. Asimismo, Rowe et al. (2009) abordan este problema desde una perspectiva farmacotécnica, indicando que el comportamiento final de la formulación depende de la función específica de cada excipiente. En este contexto, el polímero constituye la matriz estructural responsable de formar la película, el plastificante modifica su flexibilidad y su resistencia mecánica, mientras que el disolvente controla la velocidad de evaporación y, por tanto, la cinética de formación del recubrimiento. De igual forma, Umar et al. (2020) coinciden con esta interpretación, pero enfatizan que estas funciones no deben analizarse de manera independiente, ya que las modificaciones en la composición pueden alterar simultáneamente la viscosidad, la adhesión, la formación de película y la liberación del fármaco. En consecuencia, el desarrollo de un barniz dermatológico requiere comprender las interacciones que ocurren entre todos los componentes de la formulación y no únicamente las propiedades individuales de cada uno.

Otro aspecto que evidencia la evolución de estos sistemas es la incorporación de tecnologías avanzadas de liberación dentro de matrices filmógenas, mientras que los primeros desarrollos consistían principalmente en disolver el principio activo dentro de la solución polimérica, las investigaciones posteriores comenzaron a incorporar a los liposomas, las nanoemulsiones, las nanopartículas lipídicas y los sistemas líquidos cristalinos (SLC) con el propósito de combinar la capacidad adhesiva del barniz con mecanismos más eficientes de liberación y penetración cutánea. Al respecto, Kathe & Kathpalia (2017) consideran que esta integración representa una de las principales ventajas de los sistemas filmógenos modernos, ya que

permite adaptar el perfil de liberación de acuerdo con las características del fármaco y de la enfermedad tratada. Sin embargo, Bakhrushina et al. (2023) advierten que la incorporación de estructuras nanoorganizadas incrementa la complejidad fisicoquímica del sistema, haciendo indispensable evaluar la estabilidad de la película y la compatibilidad entre todos los componentes de la formulación antes de considerar su aplicación clínica.

A pesar de los avances alcanzados durante los últimos años, todavía no existe un consenso sobre los criterios que deben emplearse para evaluar el desempeño de un barniz dermatológico. Frente a ello, Umar et al. (2020) consideran que los atributos más representativos son el tiempo de secado, la adhesión, la flexibilidad y la resistencia al lavado, debido a que estas propiedades determinan la permanencia de la película sobre la piel y, por ende, su funcionalidad como sistema de liberación. En contraste, Bakhrushina et al. (2023) sostienen que esta evaluación resulta insuficiente si no se complementa con la caracterización de la formación de la película, sus propiedades mecánicas, la estabilidad física y el comportamiento reológico, ya que estos parámetros permiten comprender cómo la composición de la formulación influye en su desempeño. Esta visión fue reforzada por Firmansyah et al. (2026) quienes, tras analizar de manera sistemática 27 estudios sobre geles filmógenos concluyeron que las diferencias observadas entre formulaciones no dependen exclusivamente del tipo de polímero utilizado, sino de la interacción entre la naturaleza y proporción de los polímeros, los plastificantes, los potenciadores de permeación y el sistema de disolventes. Además, volvieron a destacar que la ausencia de métodos de evaluación estandarizadas dificulta establecer relaciones consistentes entre la composición de la formulación, la estructura de la película y su desempeño terapéutico, por lo que recomendaron una mayor adopción de estrategias de Calidad desde el Diseño (QbD) para desarrollar sistemas filmógenos con propiedades predecibles y reproducibles.

Estos trabajos muestran un cambio progresivo en la forma de entender los barnices dermatológicos, mientras que las primeras investigaciones buscaban demostrar únicamente la capacidad de formar una película sobre la piel, los estudios actuales consideran que dicha película constituye un sistema estructural complejo cuyo desempeño depende de las interacciones entre polímeros, plastificantes, disolventes y sistemas de liberación incorporados. Desde esta perspectiva, la selección del polímero deja de representar

únicamente una decisión formulativa y se convierte en el principal factor responsable de definir la organización, estabilidad y comportamiento mecánico del barniz. Por ello, comprender las propiedades de los polímeros filmógenos y las interacciones que establecen entre sí constituye el siguiente paso para el diseño racional de este tipo de formulaciones.

2.2. Polímeros filmógenos empleados en barnices dermatológicos

La selección del polímero filmógeno determina la organización de la matriz que permanece sobre la piel después de la evaporación del disolvente y, por consiguiente, influye en la viscosidad de la formulación antes de la aplicación, el tiempo de secado, la continuidad de la película, sus propiedades mecánicas y la liberación del principio activo. Por esta razón, la aplicación de un polímero en barnices dermatológicos no puede establecerse únicamente a partir de su capacidad para formar una película visible, también deben considerarse su solubilidad en el vehículo, el comportamiento de sus cadenas durante el secado, la afinidad por el agua, la temperatura de transición vítrea y las interacciones que puede establecer con otros componentes de la formulación. De esta forma, Umar et al. (2020) sitúan estas propiedades como parte del desempeño integral del sistema filmógeno, mientras que Bakhrushina et al. (2023) enfatizan que la naturaleza y concentración del polímero condicionan tanto la aplicación de la formulación líquida como la estructura del recubrimiento resultante. En consecuencia, el polímero actúa simultáneamente como modificador reológico antes del secado y como matriz estructural después de la formación de la película.

Entre los polímeros hidrofílicos empleados con este propósito, los derivados de celulosa destacan por su capacidad para formar películas a partir de sistemas acuosos. Dentro de este grupo, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) combina una cadena principal de celulosa con sustituyentes metoxilo e hidroxipropilo que reducen las interacciones intermoleculares propias de la celulosa no modificada y permiten su hidratación y procesamiento en medios acuosos. De igual forma, la distribución y el grado de sustitución, junto con la masa molecular, determinan la temperatura de gelificación, la viscosidad y el comportamiento de las películas obtenidas. Por ello, distintas denominaciones comerciales de HPMC no deben considerarse materiales equivalentes, aun cuando compartan el mismo nombre genérico, ya

que el grado seleccionado modifica la concentración necesaria para alcanzar una viscosidad adecuada y la movilidad de las cadenas durante el secado.

El HPMC suele describirse como un polímero capaz de producir recubrimientos transparentes y continuos; sin embargo, su comportamiento mecánico no depende únicamente de la formación de la película. Al respecto, Kurien et al. (2026) mostraron que las películas de HPMC sin una plastificación suficiente presentaban una elongación limitada, asociada con la rigidez de la estructura de celulosa y con las interacciones intermoleculares presentes en la matriz. Al incrementar la proporción de plastificante, los autores registraron una reducción de la resistencia a la tensión y del módulo elástico, acompañada de una mayor elongación, aunque las concentraciones excesivas también favorecieron pérdida de cohesión, de hinchamiento y de desintegración. Estos resultados demuestran que la capacidad filmógena de la HPMC no garantiza por sí sola una película flexible y estable, sino que requiere controlar la movilidad molecular mediante la composición de la formulación.

De igual forma, Kurien et al. (2026) llegaron a una interpretación semejante al estudiar películas de HPMC cargadas con nanopartículas de griseofulvina, ya que el incremento de la concentración de glicerina, triacetina o polietilenglicol disminuyó la temperatura de transición vítrea y la resistencia a la tensión, mientras que aumentó la elongación de las películas. No obstante, estas modificaciones mecánicas no produjeron cambios significativos en la velocidad de disolución del fármaco con las condiciones estudiadas. Esta separación entre comportamiento mecánico y liberación indica que una formulación más flexible no necesariamente libera el principio activo con mayor rapidez. Por lo tanto, las propiedades mecánicas, la hidratación, la difusión del fármaco y la estabilidad de la estructura incorporada deben evaluarse como respuestas relacionadas, pero no intercambiables.

Del mismo modo, la movilidad molecular también ayuda a explicar por qué la respuesta de la HPMC puede variar aun cuando la composición nominal de las formulaciones sea semejante. Los estudios realizados en películas plastificadas han relacionado los cambios en la transición vítrea con modificaciones en la movilidad segmentaria de las cadenas, aunque dicha relación no siempre es lineal. La incorporación del plastificante puede reducir la temperatura de transición y favorecer la deformación de la película; sin embargo, el efecto

final depende de la compatibilidad entre los componentes, de la cantidad de agua retenida y de la distribución del plastificante dentro de la matriz. En este sentido, el HPMC debe entenderse como una red sensible a la historia térmica, a la humedad y a las interacciones con moléculas de baja masa molecular, más que como un soporte estructural inerte.

Frente a la naturaleza semisintética del HPMC, la polivinilpirrolidona (PVP) es un polímero sintético no iónico formado por unidades de N-vinil-2-pirrolidona por lo que F. Haaf, A. Sanner (1985) señalaron que sus propiedades dependen ampliamente de la masa molecular, la cual puede variar desde unos pocos miles hasta aproximadamente un millón de unidades de masa molar, esta variación se refleja en la viscosidad de sus soluciones, la velocidad de disolución y el comportamiento de las películas. La estructura del PVP contiene grupos carbonilo en el anillo de lactama capaces de actuar como aceptores de puentes de hidrógeno, mientras que la ausencia de grupos ionizables en condiciones convencionales reduce la dependencia directa de su solubilidad respecto al pH. Estas características explican su utilidad como polímero soluble y como componente capaz de interactuar con moléculas que contienen grupos donadores de hidrógeno.

No obstante, la elevada afinidad del PVP por el agua también plantea limitaciones empezando por su carácter higroscópico ya que puede favorecer la absorción de humedad y modificar la temperatura de la transición vítrea, la adhesividad y la estabilidad mecánica de la película durante el almacenamiento. Este comportamiento impide considerar al PVP exclusivamente como un polímero que incrementa la flexibilidad o mejora la solubilización. En una matriz filmógena, el agua absorbida puede actuar como plastificante secundario y aumentar la movilidad de las cadenas; dependiendo de la cantidad retenida, este efecto puede reducir la fragilidad, pero también producir películas pegajosas, deformables o menos resistentes. Por consiguiente, la utilidad del PVP depende de su grado, concentración y combinación con otros componentes capaces de moderar su sensibilidad a la humedad.

Las diferencias estructurales entre HPMC y PVP han favorecido su empleo conjunto, mientras el HPMC aporta grupos hidroxilo capaces de donar protones en interacciones por puentes de hidrógeno, los grupos carbonilo del PVP funcionan principalmente como receptores. En este mismo sentido, M. Krull et al. (2017), encontraron que al comparar ambas

familias de polímeros en sistemas farmacéuticos, describieron esta complementariedad química como una base para la formación de interacciones intermoleculares. Sin embargo, la presencia de grupos donadores y receptores no demuestra automáticamente la miscibilidad de una mezcla, ya que la distribución de los componentes, la masa molecular, la concentración y el proceso de secado también intervienen en su organización final.

Por su parte, Nyamweya & Hoag (2000) aportaron evidencia experimental al analizar mezclas binarias de HPMC con distintos polímeros mediante calorimetría diferencial de barrido modulada. Los autores encontraron que las mezclas de HPMC K4M y PVP presentaban una sola temperatura de transición vítrea dependiente de la composición en todo el intervalo estudiado, comportamiento compatible con una mezcla miscible a la escala de análisis utilizada. En contraste, las mezclas de HPMC con hidroxipropilcelulosa mostraron inmiscibilidad en todas las proporciones. Esta comparación demuestra que la combinación de dos polímeros hidrofílicos no garantiza una matriz homogénea y que la miscibilidad depende de la afinidad molecular específica entre las cadenas.

A pesar de la transición vítrea única reportada para HPMC y PVP, Nyamweya & Hoag (2000) también identificaron desviaciones respecto del comportamiento ideal y variaciones en la amplitud de la transición en ciertas composiciones. Estos resultados sugieren que la miscibilidad no debe interpretarse como una distribución completamente uniforme e invariable, sino como un estado dependiente de la proporción de los polímeros y de la escala de observación. Una mezcla puede presentar una transición térmica global única y, al mismo tiempo, contener regiones con distinta movilidad molecular. En consecuencia, esta interpretación adquiere complejidad cuando la matriz incorpora un principio activo, un plastificante o un SLC, ya que estos componentes pueden establecer nuevas interacciones con los grupos funcionales del HPMC y del PVP como modificar la movilidad de las cadenas y alterar la organización inicialmente formada entre ambos polímeros.

Adicionalmente, Chan et al. (2003) examinaron esta combinación desde una perspectiva diferente al estudiar el efecto de la PVP sobre la adhesividad de soluciones de HPMC. Los autores encontraron que la incorporación de PVP podía reducir lo pegajoso de las dispersiones de HPMC, aunque el efecto dependía de la concentración, la masa molecular

del PVP, la temperatura de la disolución y el grado de sustitución del HPMC. Además, relacionaron los cambios en la adhesividad con modificaciones en la viscosidad, la temperatura de enturbiamiento y la transición vítrea de las películas. En lugar de atribuir el efecto a una simple dilución del polímero de celulosa, sus resultados indican que el PVP modifica la asociación entre las cadenas de HPMC y, con ello, el comportamiento interfacial de la formulación.

La comparación entre Nyamweya & Hoag (2000) y Chan et al. (2003) permite distinguir dos niveles complementarios de análisis. Los primeros demostraron que el HPMC y el PVP pueden formar mezclas miscibles desde una perspectiva térmica, mientras que los segundos mostraron que esa interacción se traduce en cambios medibles en una propiedad funcional como la adhesividad. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos permite afirmar que cualquier proporción de ambos polímeros producirá una película adecuada. Por lo tanto, Una interacción suficientemente intensa puede favorecer la homogeneidad de la matriz, pero también puede restringir la movilidad de las cadenas, alterar la viscosidad de la solución o modificar la respuesta al plastificante que se incorpore. De manera inversa, una mayor movilidad puede facilitar la deformación de la película, pero disminuir su resistencia.

La concentración total de polímero constituye otro factor que no puede separarse de la proporción HPMC:PVP, el aumento de la concentración incrementa la cantidad de cadenas capaces de entrelazarse después de la evaporación del disolvente, pero también eleva la viscosidad inicial y puede dificultar la extensión uniforme de la formulación. Una solución demasiado diluida puede formar películas discontinuas o con baja resistencia, mientras que una concentración excesiva puede retrasar el secado, producir una capa gruesa y dificultar la incorporación homogénea de otros sistemas. Por ello, la concentración adecuada no corresponde necesariamente a la que genera la película más resistente, sino a aquella que mantiene un equilibrio entre la extensión, el secado, la adhesión, la flexibilidad y la compatibilidad con el sistema de liberación.

La proporción entre HPMC y PVP también puede utilizarse para modular estas respuestas, una matriz con predominio de HPMC conservará en mayor medida el comportamiento reológico y la capacidad de formación de red asociados con el derivado de celulosa, mientras

que las cantidades menores de PVP pueden modificar la movilidad molecular, la humectación y la adhesividad sin sustituir por completo la estructura principal. Por el contrario, una matriz con predominio de PVP será más sensible a la humedad y dependerá en mayor medida de las interacciones con los componentes añadidos para mantener su integridad. Estas tendencias no deben expresarse mediante categorías generales como “mejor” o “peor”, porque su conveniencia depende de la función prevista para la película y de la composición completa del barniz.

La incorporación de un SLC aumenta todavía más la relevancia de esta selección, en este caso, la matriz polimérica no contiene únicamente un fármaco molecularmente disperso, sino una fase estructurada compuesta por agua, lípidos y tensoactivos. Los grupos hidroxilo de la HPMC y los carbonilos de la PVP pueden interactuar con el agua y con las regiones polares de los componentes anfífilicos, alterando tanto la hidratación de los polímeros como la organización del sistema incorporado. Al mismo tiempo, la fase lipídica puede interrumpir la continuidad de la red polimérica o actuar como una región de menor afinidad dentro de la película. Por ello, la compatibilidad individual entre HPMC y PVP no es suficiente para predecir el comportamiento del sistema combinado. Esta complejidad explica por qué la selección de polímeros filmógenos debe sustentarse en una evaluación conjunta de las propiedades de la formulación líquida y de la película seca.

Aunque el HPMC y el PVP constituyen familias de polímeros utilizadas en el desarrollo de sistemas filmógenos, diversos estudios muestran que las propiedades de estos sistemas también dependen del grado farmacéutico seleccionado. En este sentido, Panraksa et al. (2020) compararon los grados comerciales de AnyCoat®-C AN5 y de AnyCoat®-C AN15 durante la fabricación de películas farmacéuticas mediante impresión tridimensional y demostraron que la viscosidad del polímero modifica el comportamiento reológico de las dispersiones y su procesabilidad. En comparación con AN15, el grado AnyCoat®-C AN5, correspondiente a una hipromelosa tipo 2910 con una viscosidad aproximada de 5 mPa·s, permitió obtener dispersiones de menor viscosidad, lo que facilitó su procesamiento sin afectar la capacidad de formar películas. Estos hallazgos evidencian que la selección del grado farmacéutico de HPMC influye en el comportamiento de la formulación desde etapas previas al secado. Por otra parte, Kayaert & Van den Mooter (2012) estudiaron el HPMC

2910 de 5 mPa·s y PVP K90 como estabilizantes de nanocristales farmacéuticos y demostraron que ambos polímeros presentan mecanismos de interacción diferentes, derivados de sus características estructurales y de la naturaleza de sus grupos funcionales. Mientras que el HPMC forma una capa polimérica cuya organización continúa modificándose conforme aumenta la concentración, el PVP alcanza un estado de adsorción cercano a la saturación sobre la superficie de las partículas. Aunque este estudio se desarrolló en un sistema distinto al de las formulaciones filmógenas, sus resultados muestran que el comportamiento de ambos polímeros no depende únicamente de su naturaleza química, sino también de atributos como la viscosidad, la masa molecular y el grado farmacéutico seleccionado. La elección del grado farmacéutico constituye un factor determinante en el desempeño de los sistemas filmógenos, cuya influencia se suma a la de otros componentes de la formulación capaces de modificar la organización y movilidad de las cadenas poliméricas, entre los que destacan los plastificantes.

2.3. Plastificantes y modificación de las propiedades de las películas

La capacidad de un polímero para formar una película continua no garantiza que esta presente las propiedades mecánicas requeridas para su aplicación sobre la piel ya que durante el proceso de secado, la evaporación del solvente reduce la distancia entre las cadenas poliméricas y favorece el establecimiento de interacciones intermoleculares, lo que puede originar matrices con elevada rigidez, baja capacidad de deformación y mayor susceptibilidad al agrietamiento. Por esta razón, la incorporación de plastificantes constituye una estrategia utilizada para modificar la organización de la red polimérica sin alterar la estructura química del polímero, estos compuestos incrementan la movilidad de las cadenas macromoleculares y disminuyen la intensidad de las interacciones entre ellas, lo que generalmente se refleja en una reducción de la temperatura de transición vítrea del módulo elástico y de la resistencia a la tensión, acompañada de un incremento en la flexibilidad y la elongación de la película (Vieira et al. (2011); Umar et al. (2020). No obstante, el efecto plastificante no siempre resulta benéfico, ya que una disminución excesiva de las fuerzas de cohesión puede generar películas demasiado blandas, pegajosas, con mayor sensibilidad a la humedad o con menor estabilidad durante el almacenamiento. En consecuencia, el desempeño de un plastificante depende de la interacción que establezca con la matriz

polimérica y de variables como su concentración, la masa molecular, la polaridad y la compatibilidad con el resto de los excipientes de la formulación (Vieira et al. (2011); Bakhrushina et al. (2023).

A nivel molecular, la plastificación se relaciona con la sustitución parcial de las interacciones polímero–polímero por interacciones polímero–plastificante, las moléculas de bajo peso molecular pueden introducirse entre las cadenas, incrementar el volumen libre y reducir la energía necesaria para su desplazamiento. Este cambio se manifiesta térmicamente como una disminución de la temperatura de transición vítrea y, mecánicamente, como una menor rigidez de la película. No obstante, la eficiencia del proceso depende de que el plastificante presente suficiente afinidad con el polímero para distribuirse de manera homogénea. Por lo tanto, Sakellariou et al. (1993) demostraron que la capacidad plastificante en matrices de HPMC no sigue únicamente una relación inversa con la masa molecular, sino que también depende de la posibilidad de establecer interacciones polares y puentes de hidrógeno. Los autores identificaron el orden $\text{PEG 200} > \text{PEG 400} > \text{glicerina} > \text{PEG 6000}$ y observaron que, por encima de determinadas concentraciones, la separación del plastificante disminuía su eficiencia. Estos resultados muestran que aumentar su cantidad no produce necesariamente una mejora progresiva, debido a que la saturación de la matriz puede generar heterogeneidad y pérdida de compatibilidad.

Entre los plastificantes hidrofílicos empleados en formulaciones farmacéuticas, la glicerina, el propilenglicol y el PEG 400 comparten la capacidad de interactuar con grupos polares de los polímeros, aunque difieren en el tamaño molecular, el número y la accesibilidad de sus grupos hidroxilo y la afinidad por el agua. La glicerina es una molécula pequeña con tres grupos hidroxilo, por lo que puede distribuirse entre las cadenas y establecer múltiples puentes de hidrógeno. Esta estructura favorece una plastificación intensa, pero también incrementa la captación y retención de agua, lo que puede aumentar la flexibilidad al mismo tiempo que modifica la adhesividad, el hinchamiento y la estabilidad frente a la humedad. Asimismo, Kurien et al. (2026) encontraron que la glicerina produjo interacciones por puente de hidrógeno más pronunciadas que el PEG-400 en películas de HPMC, acompañadas de una mayor disminución del orden estructural. Al incrementar su concentración, disminuyeron la resistencia mecánica y el módulo elástico, mientras aumentó la elongación; no obstante, las

películas de HPMC con niveles elevados de plastificación también presentaron mayor hinchamiento y desintegración.

Por otra parte, el propilenglicol posee dos grupos hidroxilo y un grupo metilo, por lo que conserva una elevada afinidad por matrices hidrofílicas, aunque presenta una menor capacidad para establecer redes extensas de puentes de hidrógeno que la glicerina. Esta diferencia estructural suele traducirse en un efecto plastificante moderado, capaz de incrementar la movilidad de las cadenas poliméricas sin producir el mismo grado de retención de humedad, sin embargo, su desempeño depende estrechamente de la concentración empleada. De esta manera, Roy et al. (2009) evaluaron películas de recubrimiento elaboradas con HPMC que contenían propilenglicol al 1, 3 y 4 % (p/v) y observaron que la formulación con 1 % (p/v) presentó la menor incidencia de defectos superficiales, como grietas, rugosidad, desprendimiento del recubrimiento y aparición de "piel de naranja", mientras que el incremento de la concentración no produjo una mejora adicional en la calidad de las películas. Aunque este estudio se desarrolló en recubrimientos para tabletas y no en formulaciones tópicas, sus resultados demuestran que la eficiencia del propilenglicol no aumenta de forma proporcional con la concentración y que la cantidad óptima depende de la composición de la matriz polimérica y de las condiciones de preparación de la formulación Roy et al. (2009).

En cambio, el PEG 400 presenta una cadena de polioxietileno de mayor tamaño que la glicerina y el propilenglicol; sus grupos éter y grupos hidroxilo del PEG-400 terminales permiten establecer interacciones con polímeros hidrofílicos, pero su movilidad y distribución dentro de la matriz difieren de las de los polioles más pequeños. En el HPMC, Sakellariou et al. (1993) identificaron una mayor eficiencia plastificante del PEG-400 respecto de la glicerina, mientras que Scott M. Krull et al. (2017) observaron que el PEG-400 produjo la mayor disminución de la temperatura de transición vítrea y del módulo elástico en películas de HPMC cargadas con nanopartículas de griseofulvina. En este último estudio, el aumento del contenido de PEG-400 redujo la resistencia a la tensión y elevó la elongación, lo que confirmó su capacidad para aumentar la movilidad de las cadenas incluso en presencia de una fase particulada. A diferencia de la glicerina, su mayor tamaño puede

limitar la difusión rápida dentro de ciertas matrices, pero también disminuir algunos efectos asociados con la absorción excesiva de humedad.

La comparación entre glicerina, propilenglicol y PEG 400 muestra que sus efectos no pueden establecerse mediante una jerarquía universal. En películas de HPMC, el PEG 400 puede producir una disminución marcada de la transición vítrea y la rigidez, mientras que la glicerina puede generar interacciones más intensas por puentes de hidrógeno y una mayor alteración del empaquetamiento de las cadenas. El propilenglicol suele presentar un comportamiento intermedio, aunque su concentración puede determinar si la película resulta flexible o conserva una rigidez elevada. Por lo que, Pham et al. (2022), al comparar estos tres plastificantes en películas compuestas de HPMC y goma laca, encontraron que todos aumentaron la flexibilidad y redujeron la resistencia a la tensión y el módulo elástico conforme se incrementó su concentración. No obstante, los cambios en la morfología y la permeabilidad no dependieron únicamente del tipo de plastificante, sino también de su proporción respecto del polímero. De manera semejante, los estudios realizados con derivados de celulosa muestran que la glicerina y el PEG 400 pueden aumentar la susceptibilidad al rayado y la deformación de la película, lo que refleja que el incremento de flexibilidad puede acompañarse de una menor resistencia superficial.

La interacción con el HPMC se encuentra determinada principalmente por los grupos hidroxilo disponibles en la cadena celulósica. La glicerina y el propilenglicol pueden intercalarse entre estas cadenas y establecer puentes de hidrógeno, mientras que el PEG 400 combina interacciones mediante sus oxígenos éter con un mayor efecto del tamaño molecular. En todos los casos, el resultado es una reducción parcial de las asociaciones entre cadenas de HPMC y un aumento de su movilidad. Sin embargo, la respuesta mecánica cambia con el grado y la concentración del polímero. De esta manera, Chan et al. (2003) mostraron que el tipo, la masa molecular y la cantidad de plastificante modificaban la pegajosidad de soluciones filmógenas de HPMC, y que el PEG 400 reducía esta propiedad hasta ciertos niveles. En contraste, otras formulaciones han mostrado que un exceso de plastificante puede producir películas demasiado blandas o adhesivas. Por tanto, lo pegajoso no constituye una característica inherente de un plastificante específico, sino el resultado de

la relación entre la movilidad introducida, la concentración de sólidos y la organización de la matriz.

La presencia de PVP introduce un entorno de interacción distinto, a diferencia del HPMC, la PVP contiene grupos carbonilo en sus unidades de repetición, capaces de actuar como receptores de puentes de hidrógeno frente a los grupos hidroxilo de los plastificantes y de la propia HPMC. En matrices mixtas, los plastificantes no interactúan de forma aislada con un único polímero, sino que compiten con las asociaciones HPMC–HPMC, PVP–PVP y HPMC–PVP. Esta competencia puede modificar la distribución del plastificante, la cohesión de la película y su respuesta frente al agua, Liew et al. (2014) observaron que, en películas que contenían HPMC, PVP, PEG 400 y glicerina, los plastificantes redujeron la resistencia a la tensión y aumentaron la elasticidad, mientras que la incorporación de PVP elevó simultáneamente la resistencia y la capacidad de deformación. Esto sugiere que la PVP no actúa únicamente como un componente que incrementa la hidrofilia, sino que también puede reorganizar la red y compensar parcialmente la pérdida de resistencia derivada de la plastificación.

No obstante, el comportamiento de una mezcla HPMC–PVP no puede predecirse sumando los efectos individuales de cada componente. La PVP presenta elevada afinidad por el agua y puede incrementar la sensibilidad de la matriz a la humedad, mientras que la HPMC aporta continuidad y resistencia estructural. La incorporación de glicerina, propilenglicol o PEG 400 puede desplazar las interacciones existentes entre ambos polímeros, favorecer una distribución más flexible de las cadenas o, si la concentración es excesiva, producir migración, pegajosidad o separación parcial de fases. Por esta razón, el plastificante debe evaluarse como parte de una red multicomponente y no como un excipiente con una función constante. La evidencia disponible indica que su desempeño depende de la relación entre la masa molecular, la polaridad, la concentración, la proporción HPMC:PVP, la humedad residual y las condiciones de secado.

Además de las propiedades mecánicas, los plastificantes pueden modificar el grosor, la permeabilidad, la velocidad de hidratación y la liberación de los componentes incorporados. Los plastificantes hidrofílicos aumentan la movilidad de la red y pueden facilitar la

penetración del agua, pero también pueden migrar o lixivarse durante el contacto con medios acuosos. En películas de HPMC, PEG 400 y otros PEG incrementaron la transmisión de vapor de agua, mientras que la glicerina mostró una mayor tendencia a reducir el orden estructural de la matriz. Scott M. Krull et al. (2017) observaron que la presencia y concentración del plastificante modificaban la disolución de películas cargadas con nanopartículas, aunque el efecto no dependía solamente de la flexibilidad, sino también de la hidratación y desintegración de la matriz. Por consiguiente, una película más flexible no necesariamente presenta una mejor estabilidad o un perfil de liberación más conveniente.

La selección de un plastificante requiere equilibrar la flexibilidad, la resistencia, la adhesividad, la sensibilidad a la humedad, la compatibilidad y la permanencia dentro de la matriz. Dentro de los plastificantes empleados en la formulación se encuentra la glicerina ya que puede generar interacciones intensas y una plastificación marcada, aunque su elevada hidrofilia puede aumentar la retención de agua y la pegajosidad. De igual forma, el propilenglicol puede proporcionar una modificación más moderada de la movilidad de las cadenas, pero su desempeño depende estrechamente de la concentración. Asimismo, El PEG 400 puede producir una reducción considerable de la transición vítrea y del módulo elástico en matrices de HPMC, aunque también puede incrementar la permeabilidad y modificar la resistencia superficial.

Estas diferencias explican por qué la elección no debe basarse únicamente en la capacidad de producir una película flexible, sino en el equilibrio de propiedades requerido para el sistema completo. Cuando la matriz de HPMC:PVP se combina con una fase organizada, como un sistema líquido cristalino (SLC), el plastificante pasa a formar parte de una red de interacciones más compleja, en la que puede influir tanto sobre las cadenas poliméricas como sobre la distribución y estabilidad de los componentes incorporados. En este tipo de formulaciones, la matriz polimérica no solo actúa como soporte para la formación de la película, sino que también puede modificar las propiedades físicas del SLC. Esta característica resulta relevante porque, aunque los SLC ofrecen ventajas para la administración cutánea, su baja viscosidad puede favorecer el escurrimiento tras la aplicación y reducir el tiempo de permanencia sobre la piel por lo que la incorporación de polímeros filmógenos y un plastificante surge como una estrategia para incrementar la viscosidad y

promover la formación de una película que mejore la retención del sistema en el sitio de aplicación. Sin embargo, aún no está completamente establecido cómo esta modificación reológica influye sobre la organización mesofásica del SLC y si es posible aumentar su permanencia sin comprometer las propiedades estructurales responsables de su desempeño como sistema de liberación. Por ello, comprender la organización y el comportamiento de los SLC constituye un aspecto fundamental para el diseño de este tipo de formulaciones.

2.4. Sistemas líquido cristalinos liotrópicos como plataformas de liberación

La búsqueda de sistemas capaces de modular la liberación de principios activos ha llevado a explorar estructuras cuya función no dependa únicamente de la composición química, sino también de la organización supramolecular que adquieren sus componentes. En este contexto, los sistemas líquido cristalinos liotrópicos (SLC) han despertado un interés creciente debido a que su comportamiento farmacéutico está determinado por la arquitectura interna que desarrollan al interactuar lípidos anfifílicos con un solvente polar. A diferencia de las emulsiones convencionales, cuya estabilidad depende de la permanencia de gotas dispersas en una fase continua, los SLC constituyen sistemas termodinámicamente favorecidos en los que las moléculas anfifílicas se reorganizan espontáneamente para minimizar la energía libre del sistema, originando mesofases con un elevado grado de orden estructural. Esta diferencia explica que, además de actuar como vehículos de transporte, los SLC sean capaces de modificar la velocidad de difusión del principio activo, proteger moléculas susceptibles a degradación y responder a cambios en el medio que los rodea (Boyd et al. (2006); Kulkarni (2012); Silvestrini et al. (2020)).

Aunque los SLC se describen de manera similar desde el punto de vista estructural, los distintos autores enfatizan aspectos diferentes de su aplicación farmacéutica. De esta manera, Boyd et al. (2006) los presentan principalmente como matrices para la liberación controlada, destacando que la continuidad de los dominios acuosos y lipídicos permite establecer trayectorias de difusión más complejas que las presentes en emulsiones o suspensiones. Por su parte, Kulkarni (2012), enfatiza el papel de la autoorganización molecular y considera que la versatilidad de estos sistemas radica en la facilidad con la que una misma composición puede transformarse entre diferentes mesofases al modificar variables como la hidratación, la temperatura o la naturaleza del anfifílico. Desde una perspectiva más reciente, Silvestrini

et al. (2020) amplían este concepto al señalar que el valor de los SLC no reside únicamente en su capacidad para prolongar la liberación, sino en que permiten integrar simultáneamente funciones de solubilización, protección, transporte y depósito localizado del principio activo, características especialmente relevantes para la administración dérmica y transdérmica.

Esta capacidad de adaptación está estrechamente relacionada con el proceso de autoensamblaje molecular, cuando un anfifílico entra en contacto con agua, las interacciones hidrofóbicas impulsan la asociación de las cadenas apolares, mientras que las cabezas polares permanecen orientadas hacia el medio acuoso. El resultado no es una distribución aleatoria de las moléculas, sino la formación de estructuras periódicas cuya geometría responde al equilibrio entre las dimensiones de la cabeza hidrofílica, el volumen de la cadena lipídica y la longitud efectiva del anfifílico. A partir de esto, Kulkarni (2012) explica este comportamiento mediante el parámetro de empaquetamiento crítico (critical packing parameter, CPP), mientras que (Boyd et al., 2006) advierten que este parámetro constituye únicamente una aproximación, ya que factores como la temperatura, el grado de hidratación, la presencia de codisolventes y las condiciones de preparación pueden modificar significativamente la organización final del sistema. En consecuencia, la formación de una determinada mesofase debe entenderse como el resultado de la interacción entre múltiples variables fisicoquímicas y no como una consecuencia exclusiva de la geometría molecular.

Esta interpretación permite comprender por qué pequeñas modificaciones en la composición producen cambios importantes en las propiedades farmacéuticas de los SLC. Por lo que, (Wörle et al., 2007) demostraron que variaciones relativamente pequeñas en la proporción de monooleína, agua y estabilizante modifican el tamaño de las partículas, la distribución de las mesofases y la estabilidad física de las dispersiones obtenidas. De manera similar, Paporakis et al. (2024) observaron que la aplicación de esfuerzos de corte induce una reorganización progresiva de las estructuras líquido cristalinas, alterando simultáneamente su comportamiento reológico y la evolución estructural del sistema. Estos hallazgos ponen de manifiesto que la composición y el proceso de fabricación no pueden analizarse de forma independiente, ya que ambos determinan la organización supramolecular y, en consecuencia, el desempeño del sistema como plataforma de liberación.

La organización estructural de los SLC suele describirse mediante tres mesofases principales, la lamelar, la hexagonal y la cúbica (Figura 1). Aunque esta clasificación resulta útil para comprender la diversidad de estructuras que pueden formarse, reducir las diferencias entre ellas únicamente a su geometría ofrece una visión limitada de su comportamiento farmacéutico. Boyd et al. (2006) señalan que la importancia de cada mesofase radica en la manera en que organiza los dominios acuosos y lipídicos, ya que esta disposición determina la movilidad de las moléculas encapsuladas y, por consiguiente, el perfil de liberación. En este sentido, Kulkarni (2012) coincide en que las transiciones entre fases representan modificaciones en la conectividad de estos dominios más que cambios aislados de la estructura, mientras que Silvestrini et al. (2020) enfatizan que dichas transiciones pueden aprovecharse para diseñar sistemas cuya velocidad de liberación responda a las necesidades terapéuticas de cada principio activo.

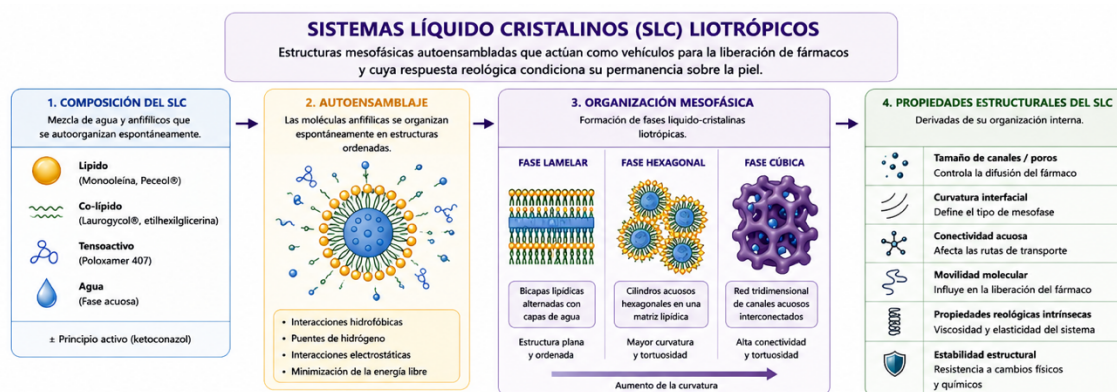


Figura 1. Relación entre la composición, la organización estructural y el desempeño farmacéutico de los sistemas líquido cristalinos liotrópicos. **Nota.** La composición del sistema, integrada por el lípido, el co-lípido, el tensioactivo y el agua, dirige el proceso de autoensamblaje molecular y la formación de diferentes mesofases. Figura elaborada por el autor con base en Boyd et al. (2006), Kulkarni (2012), Esposito et al. (2018), Silvestrini et al. (2020) Wörle et al., (2007) y Paporakis et al., (2024).

La fase lamelar constituye la organización más sencilla dentro de los SLC y está formada por bicapas lipídicas alternadas con regiones acuosas. Debido a esta disposición, presenta una elevada semejanza estructural con las membranas biológicas y con la organización lamelar de los lípidos del estrato córneo, característica que ha favorecido su aplicación en formulaciones tópicas. Sin embargo, Boyd et al. (2006) indican que esta similitud estructural no implica necesariamente una mayor capacidad de control sobre la liberación, ya que la

difusión ocurre a través de trayectorias relativamente directas entre las capas acuosas. Por el contrario, Kulkarni (2012) considera que su principal ventaja radica en la facilidad con la que puede transformarse hacia estructuras más complejas cuando cambian el contenido de agua o las condiciones de hidratación, convirtiéndose en una fase intermedia durante la evolución de muchos sistemas basados en monooleína.

Cuando aumenta la curvatura de las bicapas aparecen las fases hexagonales, caracterizadas por cilindros acuosos rodeados por una matriz lipídica continua. Esta reorganización incrementa la complejidad del recorrido que deben seguir las moléculas para difundirse a través del sistema y, en consecuencia, reduce la velocidad de liberación respecto a la fase lamelar. No obstante, la mayor atención se ha dirigido hacia las fases cúbicas bicontinuas, debido a que desarrollan una red tridimensional de canales acuosos interconectados separados por bicapas altamente curvadas. Por lo que, Kulkarni (2012) describe esta arquitectura como una de las estructuras autoensambladas más complejas presentes en sistemas anfífilicos, mientras que (Boyd et al., 2006) destacan que la elevada tortuosidad de sus canales constituye uno de los principales mecanismos responsables de la liberación sostenida observada en este tipo de matrices. De igual forma, Silvestrini et al. (2020) amplían esta interpretación al señalar que la coexistencia de dominios hidrofílicos y lipofílicos dentro de una misma estructura permite incorporar moléculas con diferente polaridad sin perder la organización interna del sistema, ampliando considerablemente las posibilidades de aplicación farmacéutica.

Esta relación entre organización estructural y desempeño farmacéutico explica por qué la composición de los SLC adquiere un papel determinante durante el desarrollo de la formulación. La monooleína ha sido uno de los lípidos más empleados debido a su capacidad para generar espontáneamente fases cúbicas y hexagonales en presencia de agua, propiedad atribuida a su estructura anfífilica y a la curvatura negativa que desarrolla en condiciones de hidratación adecuadas. Por lo tanto, (Kulkarni, 2012) la considera un lípido particularmente versátil por la estabilidad de las mesofases que forma y por su biocompatibilidad, mientras que (Esposito et al., 2005) demostraron que sistemas elaborados con monooleína permitieron incrementar el depósito cutáneo de crocetina y prolongar su liberación en comparación con formulaciones convencionales. Estos resultados muestran que el beneficio terapéutico no

depende exclusivamente de la presencia del lípido, sino de la organización supramolecular que este es capaz de establecer.

En formulaciones farmacéuticas, la monooleína suele emplearse en combinación con otros componentes capaces de modular la estructura y mejorar la estabilidad del sistema. Entre ellos destacan los copolímeros tribloque derivados de óxido de etileno y óxido de propileno, como el poloxámero 407, cuya función trasciende la reducción de la tensión interfacial. Alexandridis & Alan Hatton (1995) demostraron que estos copolímeros se adsorben sobre la superficie de las partículas lipídicas formando una barrera estérica que disminuye la agregación y favorece la estabilidad coloidal. Esta estabilización resulta particularmente importante en dispersiones líquido cristalinas, donde pequeñas modificaciones en el tamaño de partícula pueden alterar la organización de las mesofases y modificar el comportamiento reológico del sistema. De manera complementaria, la incorporación de co-lípidos o co-solventes permite ajustar la curvatura de las bicapas y ampliar el intervalo de estabilidad de determinadas fases, proporcionando una herramienta adicional para controlar las propiedades finales de la formulación.

La influencia de la composición sobre la organización interna también se refleja en el proceso de fabricación, (Wörle et al., 2007) observaron que parámetros como la proporción de agua, la velocidad de homogeneización y el tipo de estabilizante modifican simultáneamente el tamaño de las partículas y la distribución de las mesofases obtenidas. Recientemente, (Paporakis et al., 2024) demostraron que la aplicación de esfuerzos de corte induce una reorganización progresiva de los dominios lipídicos, provocando cambios tanto en la respuesta reológica como en la evolución estructural de los sistemas basados en monooleína. Estos estudios evidencian que la organización de un SLC es el resultado de la interacción entre la composición y las condiciones de procesamiento, por lo que ambas variables deben considerarse de manera integrada durante el diseño de la formulación.

La estrecha relación entre estructura y función explica el creciente interés por los SLC como plataformas para la administración dérmica y transdérmica de fármacos. A diferencia de otros sistemas de liberación, estos materiales ofrecen la posibilidad de modificar la velocidad de difusión mediante cambios controlados en su organización interna, sin necesidad de alterar

la naturaleza química del principio activo. Además, la similitud estructural que presentan algunas mesofases con la organización lipídica del estrato córneo favorece una interacción más estrecha con la barrera cutánea, incrementando el tiempo de residencia de la formulación y promoviendo el depósito localizado del fármaco. Estas características han impulsado el desarrollo de formulaciones destinadas al tratamiento de enfermedades cutáneas, donde la combinación entre estabilidad estructural, capacidad de encapsulación y liberación controlada representa una ventaja frente a vehículos convencionales ((Esposito et al., 2005); (Silvestrini et al., 2020).

Finalmente, la complejidad estructural que distingue a los SLC también plantea desafíos importantes para su caracterización. Debido a que modificaciones relativamente pequeñas en la composición o en las condiciones de preparación pueden inducir transiciones entre mesofases, la evaluación de estos sistemas requiere metodologías capaces de relacionar su organización interna con las propiedades físicas y funcionales de la formulación. Esta necesidad ha impulsado el empleo de diferentes técnicas analíticas que permiten estudiar la estructura, las transiciones de fase y el comportamiento mecánico de estos sistemas desde enfoques complementarios. La información obtenida mediante estas herramientas resulta indispensable para comprender cómo la composición influye en la organización mesofásica y cómo esta, a su vez, determina atributos críticos relacionados con la estabilidad, la capacidad de encapsulación y la liberación del principio activo. En consecuencia, la caracterización fisicoquímica constituye una etapa esencial durante el desarrollo de sistemas líquido cristalinos liotrópicos, ya que proporciona los elementos necesarios para establecer la relación entre composición, estructura y desempeño farmacéutico.

2.5. Caracterización estructural y reológica de sistemas filmógenos y líquido cristalinos

El desarrollo de sistemas filmógenos con estructuras líquido cristalinas requiere conocer no solo la composición de la formulación, sino también la manera en que las proporciones de sus excipientes favorecen la formación de mesofases organizadas y determinan sus propiedades fisicoquímicas. En este contexto, los diagramas pseudoternarios constituyen una herramienta inicial para identificar las regiones de composición en las que pueden formarse sistemas líquido cristalinos y seleccionar formulaciones con potencial para su desarrollo. Sin embargo, la delimitación de estas regiones representa únicamente el primer paso de la

caracterización, ya que las modificaciones en las proporciones de lípidos, de tensoactivos, de polímeros o plastificantes pueden alterar la organización mesofásica, la movilidad molecular y propiedades como la viscosidad, la estabilidad física, la formación de la película y el perfil de liberación del principio activo. Por ello, la evaluación de estas formulaciones requiere integrar la información obtenida mediante el diagrama pseudoternario con técnicas estructurales, térmicas y reológicas, permitiendo relacionar la composición con la organización interna del sistema y evaluar cómo la incorporación de polímeros filmógenos y plastificantes modifica las propiedades del SLC sin comprometer su desempeño como sistema de liberación dérmica de fármacos ((Tadros, 2013); Kulkarni, 2012)

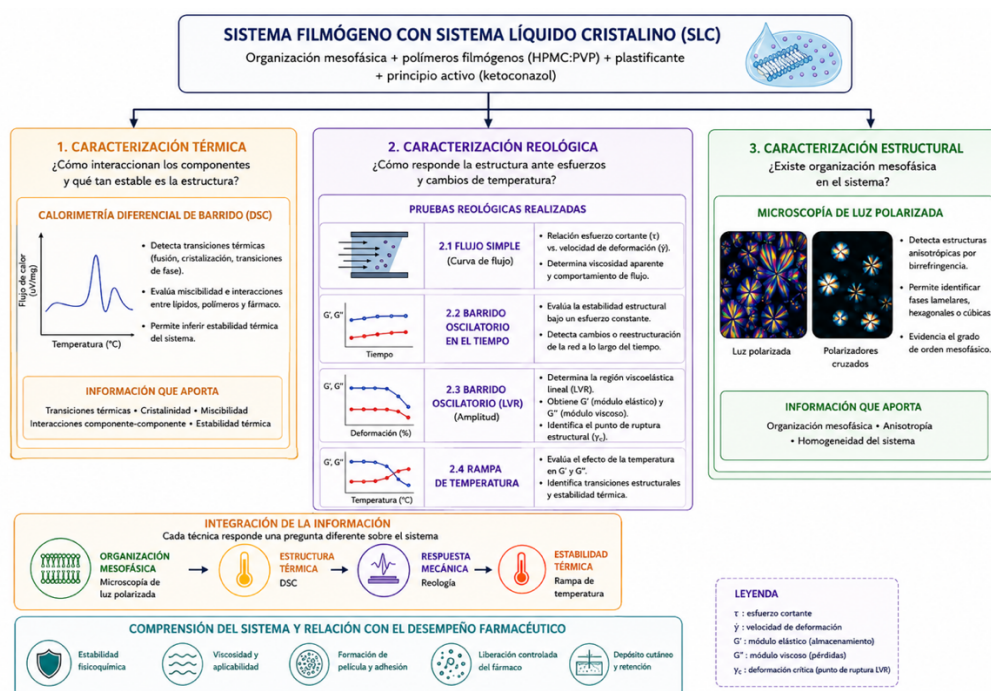


Figura 2. Integración de las técnicas de caracterización empleadas para el estudio del sistema filmógeno con sistema líquido cristalino. **Nota.** La microscopía de luz polarizada permitió evaluar la organización mesofásica del sistema, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) proporcionó información sobre las transiciones térmicas y las interacciones entre los componentes, mientras que los ensayos reológicos permitieron caracterizar el comportamiento de flujo, la estabilidad viscoelástica y la respuesta frente a variaciones de temperatura. La información obtenida mediante estas técnicas se integró para relacionar la organización estructural del sistema con su estabilidad física y su desempeño como formulación tópica.

Entre las técnicas empleadas para estudiar la organización de los SLC, la microscopía de luz polarizada constituye una de las herramientas utilizadas debido a que permite identificar de manera rápida la presencia de estructuras anisotrópicas a partir de sus patrones de

birrefringencia (Figura 2). Cuando la luz polarizada atraviesa materiales con un elevado grado de orden molecular, su plano de vibración se modifica al interactuar con regiones que presentan diferentes índices de refracción, generando patrones ópticos característicos que evidencian la existencia de una organización mesofásica. En contraste, las fases isotrópicas, como las soluciones verdaderas o las emulsiones convencionales, no alteran el paso de la luz polarizada y permanecen oscuras con polarizadores cruzados. Esta diferencia ha convertido a la microscopía de luz polarizada en una de las técnicas de caracterización más empleadas para confirmar la formación de sistemas líquido cristalinos durante las primeras etapas de su desarrollo (Kulkarni, 2012; Silvestrini et al., 2020).

Más allá de confirmar la presencia de birrefringencia, permite evaluar cómo la composición y las condiciones de preparación modifican la organización interna del sistema, (Wörle et al., 2007) observaron que variaciones en la composición de dispersiones basadas en monooleína y en los parámetros de procesamiento produjeron cambios en la estructura formada y en la estabilidad física de las formulaciones, evidenciando la estrecha relación entre composición y organización mesofásica. Posteriormente, Esposito et al., 2005 emplearon microscopía de luz polarizada para corroborar la formación de estructuras líquido cristalinas en formulaciones destinadas a la administración tópica, relacionando los patrones de birrefringencia con la autoorganización alcanzada tras la incorporación de agua. En su revisión, Silvestrini et al., 2020 señalaron que esta técnica continúa siendo una de las herramientas más utilizadas para la caracterización preliminar de estos sistemas, debido a su capacidad para detectar modificaciones en la anisotropía óptica derivadas de cambios en la composición o en el proceso de preparación. Sin embargo, los autores también coinciden en que la microscopía de luz polarizada proporciona información predominantemente cualitativa y no permite identificar de manera inequívoca el tipo de mesofase ni cuantificar el grado de organización molecular. Por ello, sus resultados suelen complementarse con técnicas térmicas y reológicas que permitan confirmar las transiciones estructurales y relacionar la organización observada con el comportamiento físico de la formulación (Esposito et al., 2005; Silvestrini et al., 2020).

Otra técnica de caracterización es la evaluación reológica, esta constituye una de las herramientas que permiten comprender el comportamiento de sistemas filmógenos con

estructuras líquido cristalinas, debido a que las propiedades mecánicas de estas formulaciones dependen directamente de su organización interna. Mientras que la microscopía de luz polarizada permite identificar la presencia de estructuras anisotrópicas y la calorimetría diferencial de barrido aporta información sobre las interacciones térmicas entre sus componentes, la reología evalúa la respuesta del sistema frente a la aplicación de esfuerzos mecánicos, proporcionando información sobre la resistencia estructural, la capacidad de deformación y la estabilidad de la red formada (Figura 2) Estas propiedades resultan determinantes en formulaciones tópicas, ya que influyen en procesos como la aplicación sobre la piel, la formación de la película, la permanencia en el sitio de administración y, en algunos casos, la liberación del principio activo (Tadros, 2013).

En los SLC, el comportamiento reológico se encuentra relacionado con el tipo de mesofase presente y con el grado de organización alcanzado por la matriz, (Bonacucina et al., 2005) demostraron que la transición desde sistemas isotrópicos hacia estructuras líquido cristalinas produce incrementos importantes en la viscosidad y modificaciones en las propiedades viscoelásticas, como consecuencia de la formación de redes supramoleculares más organizadas. Posteriormente, Kulkarni (2011) señaló que estas características convierten a la reología en una herramienta complementaria para confirmar cambios estructurales que no siempre pueden identificarse únicamente mediante observaciones microscópicas. De manera similar, Silvestrini et al. (2020) destacaron que la interpretación conjunta de los parámetros reológicos y estructurales permite establecer relaciones entre la composición, la organización mesofásica y el desempeño farmacéutico de sistemas destinados a la administración tópica.

Entre las diferentes metodologías empleadas para la caracterización reológica, los ensayos de flujo constituyen una de las primeras aproximaciones para comprender el comportamiento mecánico de formulaciones semisólidas y líquidas. Estas pruebas permiten evaluar la respuesta del sistema frente a esfuerzos de corte similares a los que experimenta durante su extracción del envase, aplicación y distribución sobre la superficie cutánea, proporcionando información sobre la facilidad con la que la formulación fluye y sobre los cambios estructurales que pueden producirse durante este proceso. En sistemas filmógenos con estructuras líquido cristalinas, el análisis del comportamiento de flujo resulta particularmente relevante, ya que la organización de la red supramolecular condiciona la resistencia del

material a la deformación y, en consecuencia, su desempeño durante la administración tópica (Tadros, 2013).

El comportamiento de flujo depende de la naturaleza de las interacciones establecidas entre los componentes de la formulación y de la forma en que estos se organizan dentro de la matriz. En los SLC, la presencia de estructuras altamente ordenadas favorece el establecimiento de redes capaces de oponerse a la deformación, mientras que modificaciones en la composición, el contenido de agua o la incorporación de polímeros pueden alterar la resistencia al flujo y modificar las propiedades mecánicas del sistema. Por ello, el análisis de las curvas de flujo no solo permite describir el comportamiento macroscópico de la formulación, sino que también aporta información indirecta sobre los cambios ocurridos en su microestructura (Bonacucina et al., 2005; Kulkarni, 2011).

La mayoría de las formulaciones destinadas a la administración tópica presentan un comportamiento no newtoniano, en el que la viscosidad varía conforme aumenta la velocidad de deformación. Dentro de estos sistemas, el comportamiento pseudoplástico o de adelgazamiento por cizallamiento es considerado una de las respuestas reológicas más favorables, ya que permite disminuir la viscosidad durante la aplicación para facilitar la extensión del producto sobre la piel y recuperar posteriormente una mayor consistencia cuando el esfuerzo cesa. Esta respuesta favorece la formación de películas más uniformes, disminuye el escurrimiento de la formulación y mejora su permanencia en el sitio de aplicación, características que influyen directamente en la eficacia terapéutica y en la aceptación del producto por parte del paciente (Tadros, 2013).

La interpretación del comportamiento de flujo se complementa cuando se integra con otras técnicas de caracterización estructural y térmica. De esta forma, Bonacucina et al. (2005) observaron que la transición desde sistemas isotrópicos hacia estructuras líquido cristalinas incrementa la resistencia al flujo debido a la formación de redes supramoleculares más organizadas. De manera similar, Kulkarni (2011) señaló que las variaciones en la viscosidad aparente y en el perfil de flujo pueden emplearse como indicadores indirectos de modificaciones en la organización interna del sistema, siempre que estos resultados se analicen conjuntamente con técnicas como la microscopía de luz polarizada y la calorimetría

diferencial de barrido. En consecuencia, el estudio del comportamiento de flujo constituye una herramienta para relacionar la composición y la organización estructural de la formulación con su respuesta mecánica durante la aplicación tópica.

Una vez caracterizado el comportamiento de flujo de la formulación, resulta necesario evaluar si la estructura interna permanece estable cuando es sometida a una deformación constante durante un periodo determinado. Para este propósito se emplean los ensayos de barrido oscilatorio en el tiempo, los cuales permiten analizar la evolución de las propiedades viscoelásticas sin alterar significativamente la organización del sistema. A diferencia de las pruebas de flujo, donde la estructura puede modificarse debido a la aplicación de esfuerzos elevados, este ensayo se realiza dentro de la región viscoelástica lineal (LVZ), de manera que la respuesta obtenida corresponde al comportamiento intrínseco de la formulación y no a una estructura previamente dañada (Tadros, 2013).

Durante el ensayo se registran el módulo de almacenamiento (G') y el módulo de pérdida (G'') en función del tiempo, manteniendo constantes la frecuencia y la deformación. El módulo de almacenamiento representa la energía que el material es capaz de almacenar y recuperar durante la deformación, por lo que se asocia con el comportamiento elástico y con el grado de organización de la red interna. En contraste, el módulo de pérdida refleja la energía disipada en cada ciclo de deformación y se relaciona con el componente viscoso del sistema. La evolución de ambos parámetros permite establecer si la formulación conserva sus propiedades viscoelásticas o si experimenta procesos de reorganización, relajación estructural o pérdida de estabilidad durante el tiempo de análisis (Barnes et al., 1989).

En formulaciones filmógenas con sistemas líquido cristalinos, el barrido oscilatorio en el tiempo resulta útil para evaluar la estabilidad de las redes supramoleculares formadas por lípidos, tensoactivos y polímeros. Estas redes se mantienen mediante interacciones no covalentes cuya resistencia depende de la composición de la formulación y de las condiciones de preparación. En consecuencia, variaciones significativas de G' o G'' durante el ensayo pueden indicar modificaciones en la organización interna, mientras que valores relativamente constantes sugieren que la estructura permanece estable en las condiciones evaluadas.

La interpretación del barrido oscilatorio en el tiempo adquiere mayor relevancia cuando se complementa con otras técnicas de caracterización estructural y térmica. La estabilidad de los módulos viscoelásticos puede relacionarse con la organización mesofásica observada mediante microscopía de luz polarizada y con las interacciones moleculares identificadas por calorimetría diferencial de barrido, proporcionando una visión integral del comportamiento de la formulación. De esta manera, este ensayo no solo permite evaluar la estabilidad mecánica del sistema, sino también comprender cómo la organización interna influye en el mantenimiento de las propiedades necesarias para su aplicación tópica y su desempeño como sistema filmógeno.

A partir de la respuesta registrada durante el barrido oscilatorio en el tiempo, el siguiente aspecto por establecer es el intervalo de deformación en el que la formulación conserva su estructura sin sufrir daños irreversibles. Para ello se realiza un barrido de amplitud, en el que la deformación o el esfuerzo aumentan progresivamente mientras se mantienen constantes la frecuencia y la temperatura. Este ensayo permite delimitar la región viscoelástica lineal, intervalo en el que G' y G'' permanecen prácticamente independientes de la amplitud aplicada y, por tanto, reflejan las propiedades del sistema sin alterar de manera significativa su organización interna. La determinación de esta región es indispensable antes de realizar otros ensayos oscilatorios, ya que garantiza que los parámetros seleccionados no provoquen la ruptura de la red que se pretende caracterizar (Barnes et al., 1989; Mezger, 2019).

Dentro de la región viscoelástica lineal, la relación entre G' y G'' permite reconocer si la respuesta del material está dominada por el componente elástico o por el viscoso. Cuando G' supera a G'' , la formulación presenta una estructura capaz de almacenar mayor cantidad de energía durante la deformación, comportamiento asociado con redes internas más cohesionadas. En cambio, el predominio de G'' indica una mayor disipación de energía y una respuesta más cercana a la de un líquido estructurado. Sin embargo, la interpretación no debe limitarse a comparar la magnitud de ambos módulos, ya que también resulta necesario considerar la amplitud máxima que el sistema puede soportar antes de abandonar la linealidad. Con base en esto, Mezger, 2019 señala que el final de esta región marca el inicio de modificaciones estructurales inducidas por la deformación, mientras que (Barnes et al.,

1989) relacionan esta pérdida de linealidad con la ruptura progresiva de las interacciones responsables de mantener la red viscoelástica.

En los sistemas filmógenos que incorporan estructuras líquido cristalinas, la extensión de la región viscoelástica lineal aporta información sobre la resistencia de la organización supramolecular formada por los lípidos, los tensoactivos, los polímeros y el plastificante. Una región amplia indica que la formulación puede tolerar mayores deformaciones sin perder su integridad, mientras que una región estrecha evidencia una estructura más susceptible a desorganizarse frente al esfuerzo. La incorporación de un principio activo también puede modificar este comportamiento, debido a que su interacción con la matriz puede reforzar determinadas asociaciones intermoleculares o, por el contrario, interferir con la continuidad de la red. Por ello, la comparación de los valores de G' , G'' , la amplitud crítica y la extensión de la región viscoelástica lineal permite distinguir formulaciones con diferente resistencia estructural y evaluar el efecto de los cambios en la composición sobre su estabilidad mecánica.

La salida de la región viscoelástica lineal no representa únicamente una variación instrumental, sino el punto en el que la estructura comienza a modificarse por efecto de la deformación. A partir de ese límite, la disminución de G' suele asociarse con la ruptura de las uniones débiles que sostienen la red interna, mientras que los cambios en G'' reflejan la redistribución y el movimiento de los componentes dentro de la formulación. En consecuencia, el barrido de amplitud permite establecer tanto las condiciones adecuadas para los ensayos oscilatorios posteriores como la capacidad del sistema para resistir esfuerzos sin perder la organización necesaria para conservar sus propiedades filmógenas y su estabilidad física.

Una vez establecidas las propiedades viscoelásticas de la formulación en condiciones isotérmicas, resulta necesario evaluar la influencia de la temperatura sobre su comportamiento mecánico. Este aspecto adquiere especial relevancia en formulaciones destinadas a la administración cutánea, ya que durante su fabricación, almacenamiento y aplicación pueden presentarse variaciones térmicas capaces de modificar la organización interna del sistema. Además, una vez aplicada sobre la piel, la formulación entra en contacto

con una superficie cuya temperatura oscila generalmente entre 32 y 34 °C, mientras que procesos inflamatorios, condiciones ambientales o el propio almacenamiento pueden exponerla a temperaturas superiores. Estas variaciones pueden alterar la movilidad molecular de los componentes de la formulación y modificar sus propiedades reológicas, por lo que resulta necesario evaluar la estabilidad del sistema dentro de un intervalo térmico representativo de sus condiciones reales de uso (Mezger, 2019; Tadros, 2013).

Para ello se emplean ensayos de rampa de temperatura, en los que se registra la evolución de los módulos viscoelásticos mientras la muestra es sometida a un incremento controlado de la temperatura. A diferencia de la calorimetría diferencial de barrido, cuyo objetivo es identificar eventos térmicos asociados con transiciones físicas o cambios energéticos, la rampa de temperatura permite determinar cómo estas variaciones afectan directamente la respuesta mecánica de la formulación. El seguimiento de parámetros como el módulo de almacenamiento (G') y el módulo de pérdida (G'') proporciona información sobre la capacidad del sistema para conservar su organización estructural conforme aumenta la temperatura y permite identificar intervalos en los que la red comienza a debilitarse o reorganizarse (Barnes et al., 1989; Mezger, 2019).

En sistemas filmógenos con estructuras líquido cristalinas, la temperatura influye sobre la movilidad de los lípidos, los tensoactivos, los polímeros y los plastificantes, modificando el equilibrio de las interacciones responsables de mantener la organización supramolecular (Figura X). Como consecuencia, incrementos de temperatura pueden favorecer procesos de relajación estructural, alterar la viscosidad y modificar la relación entre el comportamiento elástico y viscoso del sistema. La magnitud de estos cambios depende tanto de la composición como del grado de organización alcanzado por la formulación, por lo que el análisis de G' y G'' durante el calentamiento constituye una herramienta útil para evaluar la estabilidad mecánica frente a condiciones térmicas similares a las que experimentará el producto durante su utilización (Mezger, 2019).

La información obtenida mediante este ensayo adquiere mayor significado cuando se interpreta de forma conjunta con la calorimetría diferencial de barrido y la caracterización estructural. Mientras el DSC permite identificar las temperaturas en las que ocurren

reorganizaciones moleculares o transiciones de fase, la rampa de temperatura evidencia cómo estos fenómenos repercuten en las propiedades viscoelásticas de la formulación. De esta manera, ambas técnicas permiten establecer si la organización del sistema permanece estable dentro del intervalo térmico de interés para su aplicación cutánea, proporcionando criterios para seleccionar formulaciones capaces de conservar su integridad estructural, formar películas estables y mantener un comportamiento mecánico adecuado durante su almacenamiento y uso.

De igual forma, la caracterización térmica constituye una etapa complementaria en el estudio de sistemas líquido cristalinos, ya que permite identificar los cambios energéticos asociados con las transiciones físicas de la formulación y evaluar las interacciones que se establecen entre sus componentes. A diferencia de la microscopía de luz polarizada, que proporciona evidencia de la organización estructural mediante la observación de patrones de birrefringencia, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) permite detectar procesos endotérmicos y exotérmicos relacionados con fenómenos como la fusión, cristalización, deshidratación o reorganización molecular. El análisis conjunto de estos eventos facilita la comprensión de la estabilidad física del sistema y de las modificaciones inducidas por la incorporación de principios activos o excipientes (Mezger, 2019).

En las formulaciones líquido cristalinas, la DSC se ha empleado para evaluar cómo la composición modifica la organización interna de las mesofases y la movilidad de sus componentes. En virtud de ello, Esposito et al. (2018) utilizaron esta técnica para demostrar que la incorporación de agua y la formación de estructuras líquido cristalinas producen cambios en el comportamiento térmico de formulaciones basadas en monooleína, reflejando una reorganización de la matriz lipídica. De manera similar, Silvestrini et al. (2020) señalaron que la comparación de los termogramas obtenidos antes y después de la incorporación de un principio activo permite identificar posibles interacciones entre el fármaco y la matriz, así como cambios en el grado de organización del sistema. Los autores destacan que el desplazamiento, la desaparición o la aparición de eventos térmicos constituyen evidencias indirectas de modificaciones estructurales que pueden influir en la estabilidad y el desempeño farmacéutico de la formulación.

En sistemas filmógenos, la utilidad de la DSC se extiende al estudio de las interacciones entre polímeros, plastificantes y sistemas líquido cristalinos. La presencia de mezclas poliméricas puede modificar la movilidad de las cadenas macromoleculares y alterar las transiciones térmicas observadas en la formulación, mientras que la incorporación del fármaco puede generar cambios adicionales derivados de fenómenos de solubilización, dispersión molecular o interacción con la matriz. Por esta razón, la interpretación de los termogramas no suele basarse únicamente en la identificación de temperaturas características, sino en el análisis comparativo de los perfiles térmicos de cada componente y de la formulación completa, con el propósito de establecer si la incorporación de nuevos componentes preserva o modifica la organización del sistema (Mezger, 2019; Silvestrini et al., 2020).

Capítulo 2a. Objetivos generales y específicos

2.1. Objetivo general

Desarrollar un barniz dermatológico con base en polímeros filmógenos que permita incorporar un sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol, con el fin de optimizar su tiempo de permanencia en el sitio de aplicación y evaluar sus propiedades fisicoquímicas y funcionales.

2.2. Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica sobre el uso de polímeros filmógenos en sistemas tipo barniz, identificando sus propiedades, ventajas tecnológicas y compatibilidad con sistemas líquido cristalinos.
2. Formular un barniz incorporando un sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol, utilizando polímeros filmógenos que garanticen una adecuada formación de película, homogeneidad y rigidez.
3. Caracterizar las propiedades fisicoquímicas y funcionales del barniz, evaluando parámetros como viscosidad, pH, tiempo de secado, adherencia, estabilidad y desempeño sobre superficies modelo.
4. Evaluar la estabilidad física del barniz en condiciones de almacenamiento controlado, considerando variables como viscosidad, aspecto, temperatura y humedad.

Capítulo 3. Material y métodos

3.1 Materiales

El presente estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (LFMLC) de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Se emplearon polímeros filmógenos como el PVP de grado farmacéutico correspondiente a Kollidon® 90 F (BASF, Alemania), con una viscosidad de 10,000 a 30,000 mPa·s para soluciones al 20% a 23 °C, siendo altamente soluble en agua (> 270 g/L). Se empleó hidroxipropilmetilcelulosa correspondiente a AnyCoat® AN5 (Lotte Fine Chemical), identificada como hipromelosa con número CAS 9004-65-3 con una viscosidad nominal aproximada de 5 mPa·s determinada bajo condiciones estándar (2% p/p, 20 °C).

Como plasificantes se utilizó glicerina grado USP (Droguería Cosmopolita, México), correspondiente a glicerol, caracterizada por una pureza ≥ 99.5 % y una viscosidad de 900 a 1,500 mPa·s a 20 °C ± 5 °C. Se utilizó propilenglicol grado USP (Merck®), con una pureza ≥ 99.5 %, con una viscosidad de 40 a 60 mPa·s a 25 °C. Se empleó polietilenglicol 400 (PEG-400) de grado farmacéutico con una viscosidad de 90 a 110 mPa·s a 25 °C.

Para la elaboración del SLC se empleó propilenglicol monolaurato tipo I (Laurylglycol®, Gattefossé), correspondiente a una mezcla de mono y diésteres de ácido láurico (C₁₂), en forma líquida, con una viscosidad de 15 a 40 mPa·s a 20 °C y un valor de HLB de 4 ± 1 . Asimismo, se incorporó monooleato de glicerilo tipo 40 (Peceol®, Gattefossé), constituido por una mezcla de mono, di y triglicéridos de ácido oleico (C_{18:1}), en forma líquida, con una viscosidad de 220 mPa·s a 20 °C. Como tensoactivo se empleó poloxámero 407 (Sigma-Aldrich®), con número CAS 9003-11-6, correspondiente a un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, en forma de polvo, con un pH de 6.0 a 7.0 en solución acuosa. De igual forma, se utilizó butilhidroxitolueno (BHT, Supelco®) como antioxidante, con número CAS 128-37-0, en forma de sólido cristalino, con un punto de fusión 69.8 °C y densidad de 1.03 g/cm³. Finalmente, se empleó ketoconazol (Lufra®, México) grado farmacéutico como principio activo.

3.2 Método

El desarrollo experimental se llevó a cabo mediante un diseño experimental multifactorial y exploratorio que se dividió en tres etapas principales correspondientes a preformulación, formulación y optimización. En la etapa de preformulación se evaluaron propiedades de los polímeros como hidratación, dispersión, viscosidad y formación de película. Posteriormente, en la etapa de formulación se prepararon los sistemas líquido cristalinos y se incorporaron mezclas poliméricas en ausencia de fármaco, para posteriormente evaluar diferentes concentraciones de ketoconazol en las formulaciones desarrolladas. Finalmente, en la etapa de optimización se analizaron las propiedades reológicas, físicas y microestructurales de los sistemas obtenidos.

3.2.1 Preformulación

Durante la etapa de preformulación se llevó a cabo un diseño experimental exploratorio en el que se evaluaron diferentes concentraciones de polímeros filmógenos y mezclas poliméricas, con el fin de seleccionar las condiciones adecuadas para la obtención de películas homogéneas. Asimismo, se evaluó la incorporación de distintos plastificantes y su efecto sobre las propiedades físicas de las películas obtenidas.

3.2.1.1 Evaluación de hidratación y dispersión de polímeros individuales

Se evaluó la capacidad de hidratación y dispersión del HPMC y PVP de manera individual mediante la preparación de soluciones acuosas en un intervalo de concentraciones entre 0.5 y 8.0 % (p/v), con incrementos de 0.5 %. Para cada dispersión de polímeros se utilizaron 150 mL de agua purificada colocados en vasos de precipitados de 250 mL. Se pesó la cantidad correspondiente de cada polímero y se adicionó gradualmente al agua purificada con agitación magnética constante a 600 rpm y a temperatura ambiente (20 ± 5 °C). Las dispersiones se mantuvieron en agitación continua durante aproximadamente 24 horas. Posteriormente, se evaluó de manera visual la formación de grumos, la homogeneidad de la dispersión y el tiempo requerido para obtener soluciones uniformes. Con base en esta evaluación se seleccionaron las concentraciones de 3.5 y 4.0 % para la preparación de las

formulaciones finales, las cuales fueron identificadas mediante los códigos de F1 a la F4 (Anexo 1).

3.2.1.2 Evaluación de hidratación y dispersión de mezclas poliméricas

Se evaluó la capacidad de hidratación y dispersión del HPMC y PVP de manera individual mediante la preparación de soluciones acuosas en un intervalo de concentraciones entre 0.5 y 8.0 % (p/v), con incrementos de 0.5 %. Para cada dispersión se utilizaron 150 mL de agua purificada colocados en vasos de precipitados de 250 mL. Se pesó la cantidad correspondiente de cada polímero y se adicionó gradualmente al agua purificada a temperatura ambiente (20 ± 5 °C).

La dispersión de los polímeros se realizó mediante un agitador magnético, un agitador propelas con aspa plana y un Homogeneizador Ultra-Turrax® IKA T18 básico de velocidades fijas, empleando una velocidad de 600 rpm a temperatura ambiente (20 ± 5 °C) en los tres casos. Con base en las observaciones obtenidas, se empleó agitación magnética para las evaluaciones subsecuentes. Posteriormente, se evaluó de manera visual la formación de grumos, la homogeneidad de la dispersión y el tiempo requerido para obtener soluciones uniformes

3.2.1.3 Determinación de viscosidad

Las mediciones de viscosidad se realizaron utilizando un viscosímetro Brookfield® a temperatura ambiente (25 ± 5 °C), empleando una aguja del número 61 y una velocidad de rotación de 100 rpm. Para cada medición se colocó un volumen de 150 mL de dispersión polimérica en un vaso de precipitados de 250 mL y se registró la viscosidad una vez estabilizada la lectura. Cada concentración se evaluó por triplicado.

Se evaluó el comportamiento de flujo de las dispersiones, considerando su respuesta frente al incremento de la concentración, así como su estabilidad visual. Adicionalmente, se observó la presencia de cambios en la estructura del sistema, tales como la transición de soluciones fluidas a sistemas viscosos o gelificados. El análisis de los valores de viscosidad se utilizó como criterio para seleccionar las tres concentraciones con mejor desempeño reológico, las cuales se emplearon posteriormente en las evaluaciones de formación de película.

3.2.1.4 Evaluación de la formación de la película

Para evaluar el comportamiento durante la formación de película, se utilizaron las formulaciones F5 y F6, correspondientes a la mezcla PVP:HPMC 10:90 preparada a concentraciones finales de 3.5 % y 4.0 %, respectivamente. Cada muestra se aplicó sobre una placa de vidrio de 20x20 limpia y seca, utilizada como superficie de evaluación.

Se tomó una gota de 25 mg de cada dispersión con un pincel para barniz y se realizó una aplicación por pincelado sobre la superficie de vidrio, formando una capa delgada. Posteriormente, las muestras se dejaron secar a temperatura ambiente (25 ± 5 °C) y se registraron los minutos requeridos para la formación de la película.

Durante el secado y después de la formación de la película se evaluaron visualmente la presencia de grumos, la uniformidad, la contracción, la formación de grietas, la porosidad aparente y la adhesión sobre la superficie de vidrio.

3.2.1.5 Incorporación de los plastificantes

Como parte del diseño experimental exploratorio de la etapa de preformulación, se evaluó la incorporación de glicerina, propilenglicol y PEG-400 como plastificantes en las dispersiones poliméricas individuales y en las mezclas poliméricas previamente preparadas. Para ello, se realizaron cálculos molares para establecer las cantidades correspondientes de cada plastificante en relaciones de 0.5:10, 1:10, 2:8 y 4:6 (Anexo 2). Posteriormente, cada plastificante se adicionó de manera independiente a los sistemas evaluados.

Cada plastificante se incorporó a la dispersión correspondiente con agitación magnética constante a 600 rpm durante 1 hora, a temperatura ambiente (25 ± 5 °C). Posteriormente, las muestras se dejaron reposar durante 20 minutos y se evaluó visualmente la homogeneidad del sistema, la presencia de separación de fases, la formación de grumos y los cambios en la apariencia general de la dispersión.

Una vez incorporados los plastificantes, las formulaciones obtenidas se sometieron nuevamente a evaluación de formación de película con las mismas condiciones, registrando

el tiempo de secado, uniformidad, presencia de grietas, contracción y adhesión sobre la superficie de vidrio.

3.2.2. Formulación

3.2.2.1 Formulación del sistema líquido cristalino

Con el fin de incorporar los polímeros filmógenos y el plastificante seleccionados durante la etapa de preformulación, se formuló el SLC cargado con ketoconazol. La composición cualitativa empleada para su elaboración se presenta en el Anexo 3.

3.2.2.2 Elaboración del sistema líquido cristalino

El SLC cargado con y sin fármaco se elaboró siguiendo el método de formación de sistemas líquido cristalinos liotrópicos por concentración de lípidos descrito por (Quirino-Barreda et al., 2018)

3.2.2.3 Incorporación del sistema filmógeno al sistema líquido cristalino placebo

Una vez finalizada la elaboración del sistema líquido cristalino sin fármaco, se prepararon dos lotes independientes correspondientes a las formulaciones F9 y F10. Las cantidades requeridas de la mezcla polimérica PVP:HPMC (10:90) se pesaron en dos navecillas distintas, una correspondiente a la formulación F5 (3.5 %) y otra a la formulación F6 (4.0 %). Posteriormente, cada mezcla de polímeros se añadió gradualmente a su lote correspondiente de SLC con agitación magnética constante a 600 rpm y temperatura ambiente (25 ± 5 °C), obteniéndose las formulaciones F9 y F10, respectivamente.

Las formulaciones se mantuvieron en agitación durante 2 horas hasta obtener dispersiones homogéneas, sin presencia visible de grumos o separación de fases. Transcurrido este tiempo, se pesó 2.6 mg de glicerina y se añadió bajo las mismas condiciones de agitación.

3.2.2.4 Incorporación de ketoconazol al SLC con mezcla de polímeros

Se evaluó la incorporación de ketoconazol en la formulación F9 y F10, correspondiente a la mezcla PVP:HPMC (10:90) al 4.0 % con SLC placebo. Para ello, se prepararon sistemas con

concentraciones finales de ketoconazol de 0.20 %, 0.25 % y 0.30 %, obteniéndose las formulaciones F11, F12 y F13, respectivamente.

Una vez obtenido el SLC cargado con ketoconazol, este se incorporó gradualmente a la mezcla polimérica correspondiente a la formulación F6, junto con 2.6 mg de glicerina, mediante agitación magnética constante a 600 rpm y a temperatura ambiente (25 ± 5 °C), manteniendo la agitación hasta obtener sistemas homogéneos.

Finalmente, las formulaciones obtenidas se evaluaron visualmente para evaluar la incorporación del fármaco al sistema, registrando la presencia de precipitación, separación de fases, formación de agregados visibles y cambios en la homogeneidad de las formulaciones.

3.2.2.5 Envasado de la formulación

Una vez obtenida la formulación final, se transfirieron 100 mL de la formulación a frascos para barniz previamente limpios y secos. Posteriormente, los envases se mantuvieron cerrados a temperatura ambiente para su evaluación posterior.

3.2.3 Optimización de la formulación

Las formulaciones finales se evaluaron mediante pruebas físicas, reológicas y térmicas. Primero, se realizó una evaluación visual de las formulaciones y de las películas formadas, considerando adhesión, brillo, uniformidad, presencia de poros, formación de grietas, retracción y tiempo de secado. Posteriormente, se analizó la estabilidad física mediante la observación de separación de fases de la formulación y cambios en la homogeneidad.

Las formulaciones con mejor desempeño visual y estabilidad física se sometieron posteriormente a caracterización reológica y análisis calorimétrico para evaluar su comportamiento viscoelástico y sus propiedades térmicas.

Finalmente, se realizó el análisis calorimétrico diferencial de barrido (DSC) como prueba complementaria para evaluar las propiedades térmicas de las formulaciones, así como posibles eventos asociados con la incorporación del ketoconazol y la interacción entre el sistema líquido-cristalino, la mezcla de polímeros y el plastificante.

3.2.3.1 Evaluación visual y formación de película

Las dos formulaciones F9 y F10 se evaluaron visualmente para determinar su apariencia física y capacidad de formación de película. Para ello, se utilizó una placa de vidrio de 20x20 limpia y seca como superficie de aplicación.

Se tomó una gota de 25 mg de cada formulación con un pincel para barniz y se extendió sobre la placa mediante aplicación por pincelado, formando una capa delgada y uniforme. Las muestras se dejaron secar a temperatura ambiente (25 ± 5 °C) y se registraron los minutos requeridos para la formación completa de la película.

Después del secado, se evaluaron visualmente la adhesión a la superficie, el color, el brillo, la uniformidad, la presencia de poros, la formación de grietas y la retracción de la película. Estos parámetros se utilizaron como criterios físicos para comparar el desempeño de ambas formulaciones.

3.2.3.2 Evaluación de birrefringencia

La organización estructural de las formulaciones se evaluó mediante microscopía óptica con luz polarizada, utilizando polarizadores cruzados para la observación de birrefringencia. Se evaluaron las formulaciones F9 y F10, así como los sistemas F11, F12 y F13.

Para ello, se colocó una gota de cada formulación sobre un portaobjetos y se cubrió con un cubreobjetos. La muestra se posicionó entre dos filtros polarizadores cruzados, uno localizado por debajo de la muestra y otro por encima de esta.

3.2.3.3 Reometría

La caracterización reológica se realizó utilizando un reómetro híbrido de alta resolución Discovery Hybrid Rheometer 3 (HR-3, TA Instruments, EE. UU.) de esfuerzos controlados, utilizando el software TRIOS versión 4.5.0.42498 (TA Instruments). Las mediciones se llevaron a cabo con una geometría de cilindros concéntricos de doble pared de acero inoxidable y un sistema de control de temperatura Peltier. Para los ensayos realizados a temperatura ambiente, el equipo se ajustó a 25 ± 5 °C y se empleó una separación de 500 μm (gap, por su terminología en inglés).

Se evaluaron las mezclas poliméricas HPMC:PVP en agua y las formulaciones F5, F6, F9, F10, F11, F12 y F13. Para la preparación de las muestras con mezcla polimérica y plastificante se siguieron los procedimientos descritos en las secciones 3.2.2.2 y 3.2.2.3.

Previo a las mediciones, las muestras se acondicionaron en el equipo a la temperatura establecida para cada ensayo. Se realizaron pruebas de flujo simple, barrido de amplitud, barrido de frecuencia, barrido en el tiempo y rampa de temperatura, con el fin de evaluar el comportamiento de flujo, las propiedades viscoelásticas y la estabilidad estructural de los sistemas.

Las pruebas de flujo simple se realizaron a una temperatura de 25 ± 5 °C mediante un barrido de velocidad de deformación, registrando la viscosidad aparente en función de la velocidad de corte. Los ensayos oscilatorios incluyeron barridos de amplitud, frecuencia y tiempo, mediante los cuales se registraron los módulos viscoelásticos G' y G'' . En estos ensayos se aplicó una deformación de 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s, según las condiciones establecidas para cada prueba, con el fin de evaluar la respuesta elástica, viscosa y la estabilidad estructural de los sistemas.

En la rampa de temperatura, las muestras se acondicionaron inicialmente a 20 °C durante 100 segundos y posteriormente se evaluaron en un intervalo de 20 a 50 °C, con una velocidad de calentamiento de 2 °C/min. La prueba se realizó en modo oscilatorio, empleando una deformación de 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s. Durante el ensayo se registró la variación de los módulos viscoelásticos G' y G'' en función de la temperatura.

3.2.3.4 Preparación de la muestra y el análisis por DSC

El análisis térmico de la formulación F13 se evaluó utilizando un calorímetro diferencial de barrido DSC 214 Polyma (Netzsch, Alemania), acoplado a un sistema de flujo de gas inerte de nitrógeno (N_2), con el fin de mantener una atmósfera controlada durante el análisis térmico. La adquisición de datos, calibración y análisis de las curvas entálpicas se realizaron mediante el software Netzsch Proteus versión 8.0.3.

Para la preparación de las muestras, la formulación se elaboró conforme al método previamente descrito en el apartado de formulación. Posteriormente, una porción de la

muestra se colocó sobre una caja Petri, distribuyéndola de manera uniforme hasta formar una capa delgada. La muestra se llevó a estufa a 36 °C durante 30 minutos, con el propósito de favorecer la eliminación parcial del contenido acuoso y obtener una película manipulable.

Una vez transcurrido el tiempo de secado, la película formada se retiró raspándolo cuidadosamente con espátula, procurando obtener fragmentos pequeños y evitando que el material se enrollara. Se colocaron de 5 a 10 mg de los fragmentos obtenidos en crisoles cóncavos de aluminio para DSC y tapas de aluminio tipo Concavus (Netzsch, Alemania), procurando distribuir uniformemente la muestra en el fondo del crisol para favorecer el contacto térmico durante el análisis.

Los análisis se realizaron en atmósfera de nitrógeno, utilizando una rampa de calentamiento desde temperatura ambiente (25 ± 5 °C) hasta 250 °C. Durante el ensayo se registraron los eventos térmicos asociados con posibles transiciones de la formulación, tales como pérdida de agua residual, reorganización estructural, transición vítrea, cristalización o fusión de componentes presentes en el sistema.

Capítulo 4. Resultados

4.1 Preformulación

4.1.1 Evaluación de hidratación y dispersión de polímeros individuales

Se evaluaron tres métodos de agitación para la preparación de las dispersiones correspondientes a las formulaciones F1 y F2. Los resultados de la evaluación visual se presentan en el Anexo 2. En ambas formulaciones, la agitación magnética requirió los mayores tiempos de dispersión y no produjo formación de espuma; sin embargo, al finalizar el proceso se observó la presencia de grumos. El empleo del agitador de propela redujo el tiempo de dispersión respecto a la agitación magnética, sin formación de espuma y con persistencia de grumos. Por su parte, el homogeneizador Ultra-Turrax® presentó los menores tiempos de dispersión, eliminó la presencia de grumos y generó una espuma abundante y fina durante el proceso.

Con base en estos resultados, las evaluaciones posteriores de las formulaciones de la F1 a la F8 se realizaron mediante agitación magnética. En esta variable de formulación, las formulaciones con concentraciones comprendidas entre 0.5 y 4.5 % alcanzaron una apariencia homogénea después de aproximadamente 120 minutos de agitación, mientras que aquellas con concentraciones entre 5.0 y 8.0 % requirieron cerca de 240 minutos para completar la dispersión.

4.1.2 Evaluación de hidratación y dispersión de mezclas poliméricas

Para la dispersión de las formulaciones de la F5 a la F8 se evaluaron tres métodos de agitación a 600 rpm a temperatura ambiente (20 ± 5 °C). Se registró el tiempo de dispersión, la generación de espuma, la presencia de grumos y la adherencia al equipo. Los resultados se presentan en el Anexo 2.

La agitación magnética presentó tiempos de dispersión de 72 a 120 min y presencia de grumos en todas las formulaciones. El agitador de propela redujo el tiempo de dispersión a 60–75 min, aunque también presentó grumos y adherencia al equipo. El homogeneizador Ultra-Turrax® requirió 30–40 min para completar la dispersión y no presentó grumos ni adherencia al equipo; sin embargo, generó espuma fina y abundante durante la dispersión.

Con base en estos resultados, las evaluaciones posteriores de las formulaciones F5–F8 se realizaron mediante agitación magnética.

4.1.3. Determinación de la viscosidad

La viscosidad de las dispersiones acuosas correspondientes a las formulaciones F1–F4 se determinó mediante un viscosímetro Brookfield® utilizando la aguja 61 a 30 rpm. Los resultados se presentan en el Anexo 2. Las formulaciones F1 y F3 presentaron viscosidades de 15.36 y 17.46 cP, respectivamente, mientras que las formulaciones F2 y F4 registraron valores de 21.12 y 22.44 cP.

4.1.4 Evaluación de la formación de película

La formación de película se evaluó en las formulaciones de la F1 a la F8. Para cada formulación se registraron el tiempo de secado, la uniformidad, la presencia de grietas, la retracción, el grosor y el brillo superficial. Los resultados de la evaluación visual se presentan en el Anexo 2.

Las formulaciones F5 y F6 presentaron películas uniformes, sin grietas y con los menores tiempos de secado (5–8 y 3–5 min, respectivamente). En contraste, las formulaciones F1, F7 y F8 presentaron grietas, mientras que F3 mostró grietas únicamente en la zona central. La retracción estuvo ausente en todas las formulaciones evaluadas.

4.1.5 Evaluación de los sistemas con plastificantes

4.1.5.1 Evaluación de la formación de película de las formulaciones F1 y F2 con plastificantes

Las características visuales de las películas obtenidas a partir de las formulaciones F1 y F2 con diferentes plastificantes se encuentran descritas en el Anexo 2. En ambas formulaciones, la glicerina en relación molar 2:8 produjo películas uniformes, sin grietas y sin retracción. Las formulaciones preparadas con PEG-400 y propilenglicol presentaron películas no uniformes, con presencia de grietas y, en la mayoría de las condiciones evaluadas, retracción durante el secado. Los tiempos de secado variaron entre 5 y 40 min para F1 y entre 3 y 35 min para F2.

4.1.5.2 Evaluación de la formación de película de las formulaciones F3 y F4 con plastificantes

Las características visuales de las películas obtenidas a partir de las formulaciones F3 y F4 con diferentes plastificantes se encuentran descritas en el Anexo 2. En la formulación F3, únicamente la combinación de glicerina en relación molar 0.5:10 produjo una película uniforme, sin grietas y sin retracción. En la formulación F4, la combinación de glicerina en relación molar 0.5:10 y la combinación de PEG-400 en la misma relación molar también produjeron películas uniformes, sin grietas y sin retracción. En las demás combinaciones de plastificante y relación molar se obtuvieron películas no uniformes, con presencia de grietas y retracción. Los tiempos de secado variaron entre 25 y 50 min para F3 y entre 5 y 50 min para F4.

4.1.5.3 Evaluación de la formación de película de las formulaciones de la F5 a la F8 con plastificantes

Las características visuales de las películas obtenidas a partir de las formulaciones de la F5 a la F8 con diferentes plastificantes se encuentran descritas en el Anexo 2. En las formulaciones F5 y F6, la incorporación de glicerina en relaciones molares 0.5:10 y 2:8 produjo películas uniformes, sin grietas y sin retracción, además de registrar los menores tiempos de secado. En contraste, las formulaciones preparadas con PEG-400 y propilenglicol presentaron, en la mayoría de las condiciones evaluadas, películas no uniformes, con presencia de grietas y retracción. Por su parte, en las formulaciones F7 y F8 predominó la formación de películas no uniformes, independientemente del plastificante y de la relación molar empleada, observándose presencia de grietas y retracción en la mayoría de las condiciones evaluadas. Los menores tiempos de secado correspondieron a las formulaciones preparadas con glicerina, mientras que las formulaciones con PEG-400 y propilenglicol registraron los mayores tiempos de secado. Con base en las características visuales obtenidas durante esta etapa, la formulación F5 y F6 con glicerina en relación molar 2:8 fue seleccionada para su incorporación al sistema líquido cristalino en las etapas posteriores del desarrollo.

4.1.6 Caracterización

4.1.6.1 Selección de las condiciones para la incorporación del SLC placebo

Con base en los resultados obtenidos durante la etapa de preformulación, se seleccionó la relación polimérica correspondiente a las formulaciones F5 y F6 para la incorporación del SLC placebo. En ambas formulaciones se empleó glicerina como plastificante en una relación molar 2:8 (debido a que esta condición produjo películas uniformes, sin grietas ni retracción. Posteriormente, se evaluó la incorporación del SLC placebo en ambas formulaciones.

4.1.6.2 Incorporación del sistema filmógeno al sistema líquido cristalino placebo

Después de la incorporación del sistema líquido cristalino (SLC) placebo, las formulaciones F9 y F10 mantuvieron una apariencia homogénea, sin evidencia de precipitación ni de agregados visibles. No obstante, durante el almacenamiento ambas formulaciones presentaron separación de fases. La formulación F9 mostró una separación aproximada de 4 cm, mientras que en la formulación F10 la separación alcanzó aproximadamente 5 cm. En ambos casos, la separación fue reversible y las formulaciones recuperaron su homogeneidad tras una agitación manual.

4.1.6.3 Incorporación de ketoconazol al SLC con mezcla de polímeros

Una vez seleccionada la formulación F10, se prepararon las formulaciones F11, F12 y F13 mediante la incorporación de ketoconazol a concentraciones de 0.20, 0.25 y 0.30 % (p/p), respectivamente. Durante la evaluación visual no se observó precipitación del fármaco ni formación de agregados visibles en ninguna de las formulaciones, las cuales conservaron una apariencia homogénea. Sin embargo, durante el almacenamiento todas presentaron separación de fases. La formulación F11 registró una separación aproximada de 4.0 cm, mientras que las formulaciones F12 y F13 presentaron separaciones de aproximadamente 5.5 cm y 5.0 cm, respectivamente.

4.2.1 Evaluación visual y formación de la película

Las características visuales de las formulaciones F9 y F10 se encuentran descritas en el Anexo 3. Ambas formulaciones produjeron películas uniformes, con tiempos de secado entre

3 y 5 minutos, sin presencia de grietas y con un grosor clasificado como grueso. No obstante, la formulación F9 presentó retracción en los bordes de la película, mientras que en la formulación F10 no se observó este fenómeno.

4.2.2 Evaluación de la birrefringencia

Las micrografías obtenidas mediante microscopía de luz polarizada mostraron características visuales similares en todas las formulaciones evaluadas. Tanto las formulaciones F9 y F10 como las formulaciones F11, F12 y F13 presentaron estructuras particuladas distribuidas en el campo visual, además de estructuras aisladas de morfología cristalina y estructuras alargadas. No se observaron diferencias visuales evidentes entre las formulaciones evaluadas. Las micrografías representativas se presentan en el Anexo 3.

4.2.3 Reometría

4.2.1 Prueba de flujo simple del vehículo con SLC placebo

Se evaluó el comportamiento reológico en la prueba de flujo simple de las formulaciones F9 y F10 mediante la determinación de la viscosidad aparente en función de la velocidad de corte a 25 °C. Los resultados se presentan en la Figura 3. La viscosidad aparente de ambas formulaciones disminuyó con el incremento de la velocidad de corte. F10 mantuvo valores de viscosidad superiores a F9 en todo el intervalo evaluado, aunque la diferencia entre ambas se redujo a mayores velocidades de corte.

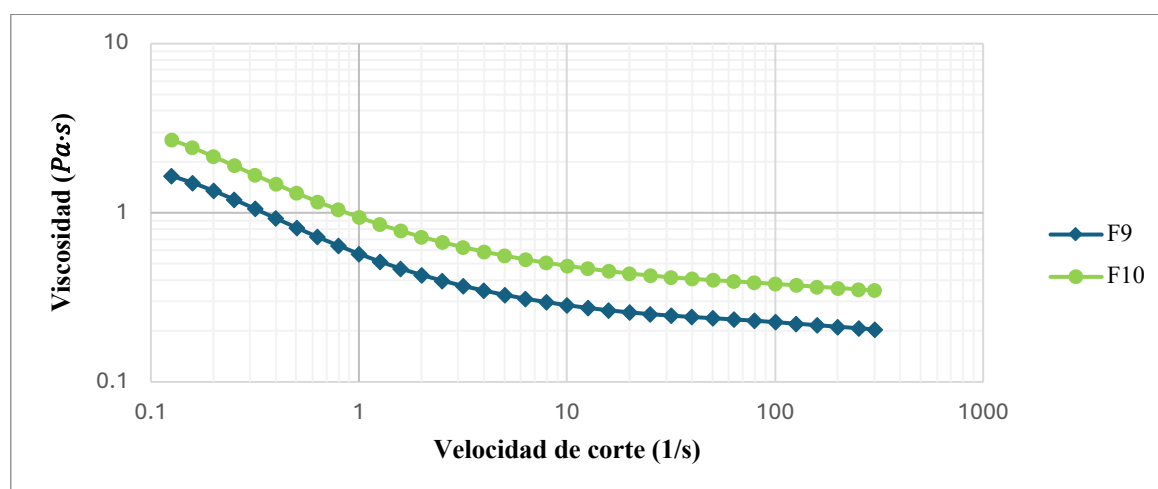


Figura 3. Comportamiento de la viscosidad aparente de las formulaciones F9 Y F10 a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra la variación de la viscosidad aparente en función de la velocidad de corte para las formulaciones F9 (PVP:HPMC 10:90 al 3.5 % SLC placebo) y F10 (PVP:HPMC 10:90 al 4.0 % con SLC placebo).

4.2.2 Prueba de barrido oscilatorio en el tiempo del vehículo con SLC placebo

Se evaluó la respuesta viscoelástica de las formulaciones F9 y F10 mediante un ensayo oscilatorio de barrido en el tiempo. Durante la prueba se registraron los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en tres intervalos consecutivos. Los resultados se presentan en la Figura 4.

En ambas formulaciones, los valores de G' y G'' permanecieron constantes durante los tres intervalos evaluados. La formulación F10 presentó valores de G' y G'' superiores a los registrados para la formulación F9 a lo largo de todo el ensayo. Asimismo, no se observaron variaciones apreciables en los módulos viscoelásticos entre los intervalos evaluados para ninguna de las formulaciones.

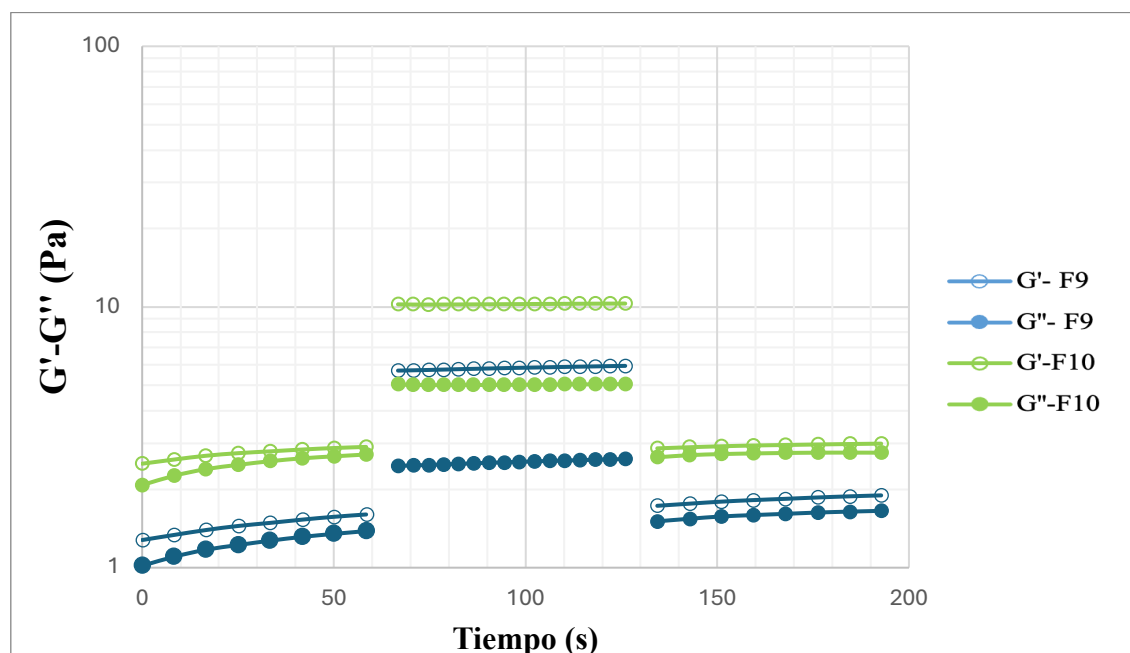


Figura 4. Ensayo oscilatorio de barrido en el tiempo del vehículo en las formulaciones F9 y F10 a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra la evolución de los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función del tiempo para las formulaciones F9 y F10. Para facilitar la visualización, se presentan puntos representativos de cada uno de los intervalos del ensayo continuo.

4.2.3 Prueba de flujo oscilatorio del vehículo con SLC placebo

Se evaluó el comportamiento viscoelástico de las formulaciones F9 y F10 mediante ensayos de flujo oscilatorio a 25 °C. Durante la prueba se determinaron los módulos de

almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función de la frecuencia angular. Los resultados se presentan en la Figura 5.

Ambas formulaciones mostraron un incremento progresivo de los módulos G' y G'' conforme aumentó la frecuencia angular. En ambas formulaciones, el módulo de pérdida (G'') presentó valores superiores al módulo de almacenamiento (G'). Asimismo, la formulación F10 registró valores de G' y G'' superiores a los obtenidos para la formulación F9.

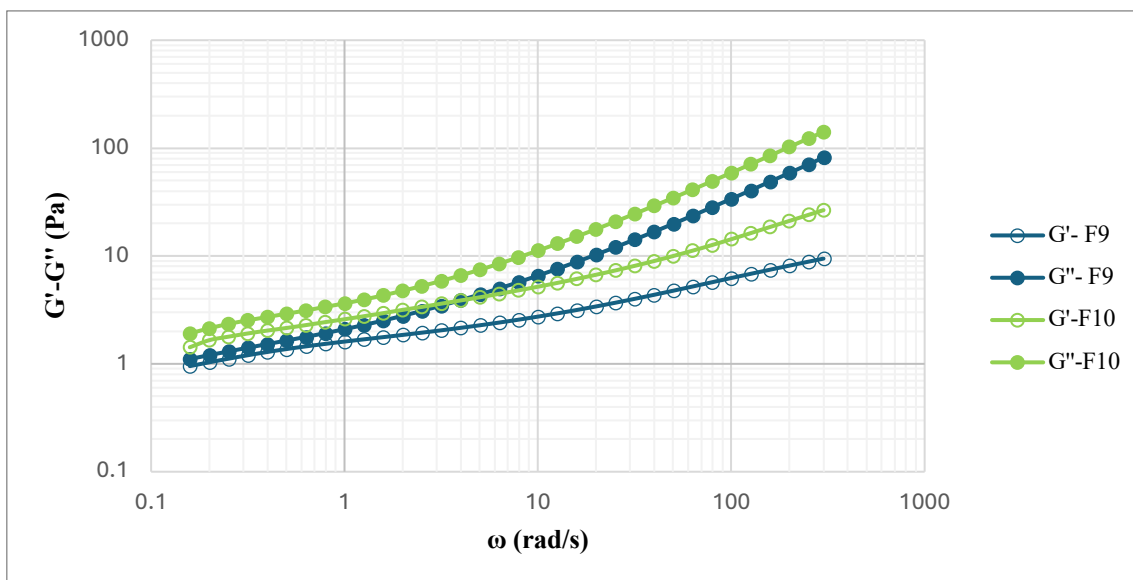


Figura 5. Comportamiento viscoelástico de las formulaciones F9 y F10 a 25 °C **Nota.** La gráfica muestra los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función de la frecuencia angular para las formulaciones F9 y F10, obtenidos a 25 °C con una amplitud de deformación del 2 %.

4.2.4 Selección de la concentración de PVP:HPMC para la incorporación del ketoconazol

Con base en los resultados obtenidos durante las pruebas reométricas, se seleccionó la formulación F10 para la incorporación del ketoconazol. En los ensayos reológicos, esta formulación presentó una mayor viscosidad aparente durante la prueba de flujo simple, así como valores superiores de los módulos viscoelásticos G' y G'' respecto a la formulación F9. Asimismo, durante la etapa de preformulación, F10 formó películas uniformes, sin grietas ni retracción visibles, al emplear glicerina en una relación molar 2:8. Estos resultados respaldaron la selección de F10 como vehículo para la incorporación del sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol y la evaluación de las formulaciones finales.

4.3 Evaluación reológica del barniz con SLC cargado con ketoconazol

Una vez seleccionada la formulación F10 como sistema filmógeno, se incorporó el sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol para obtener las formulaciones F11, F12 y F13, correspondientes a concentraciones de 0.20, 0.25 y 0.30 %, respectivamente. Las formulaciones se evaluaron mediante ensayos de flujo simple y flujo oscilatorio. Los resultados se presentan en los apartados siguientes.

En esta etapa se mantuvo la composición del sistema filmógeno y del sistema líquido cristalino, variando únicamente la concentración de ketoconazol. La formulación seleccionada se utilizó en la determinación de la zona viscoelástica lineal, el barrido de frecuencia y la evaluación del efecto de la temperatura.

4.3.1 Prueba de flujo simple de formulaciones con ketoconazol

El comportamiento de flujo simple de las formulaciones F11, F12 y F13 se presenta en la Figura 6. Las tres formulaciones mostraron una disminución de la viscosidad aparente al aumentar la velocidad de corte. F13 presentó los valores de viscosidad más altos durante todo el ensayo, seguida de F12 y F11, aunque la diferencia entre las formulaciones disminuyó a mayores velocidades de corte.

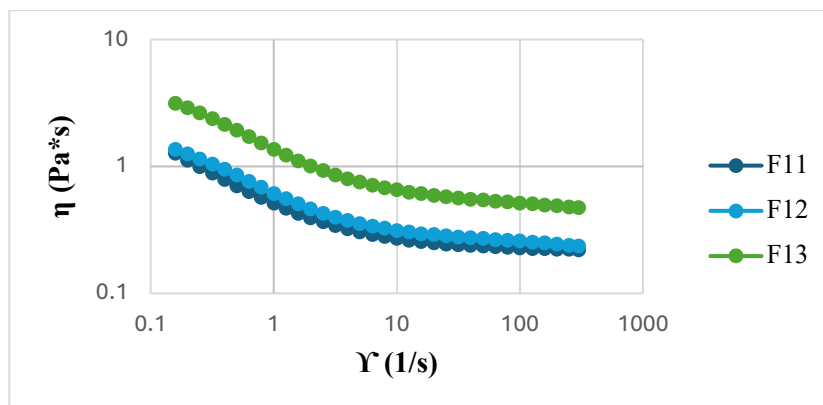


Figura 6. Comportamiento de la viscosidad aparente de las formulaciones F11, F12 y F13 a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra la viscosidad aparente en función de la velocidad de corte para las formulaciones F11 (PVP:HPMC 10:90 al 4.0 % con SLC cargado con 0.20 % de ketoconazol), F12 (PVP:HPMC 10:90 al 4.0 % con SLC cargado con 0.25 % de ketoconazol) y F13 (PVP:HPMC 10:90 al 4.0 % con SLC cargado con 0.30 % de ketoconazol).

4.3.2 Prueba de flujo oscilatorio de formulaciones con ketoconazol

El comportamiento viscoelástico de las formulaciones F11, F12 y F13 se presenta en la Figura 7. Durante el ensayo se determinaron los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función de la frecuencia angular.

Las tres formulaciones mostraron un incremento progresivo de los módulos G' y G'' conforme aumentó la frecuencia angular. En todos los casos, el módulo de pérdida (G'') presentó valores superiores al módulo de almacenamiento (G'). Asimismo, la formulación F13 registró los valores más elevados de ambos módulos, seguida de F12, mientras que F11 presentó los valores más bajos.

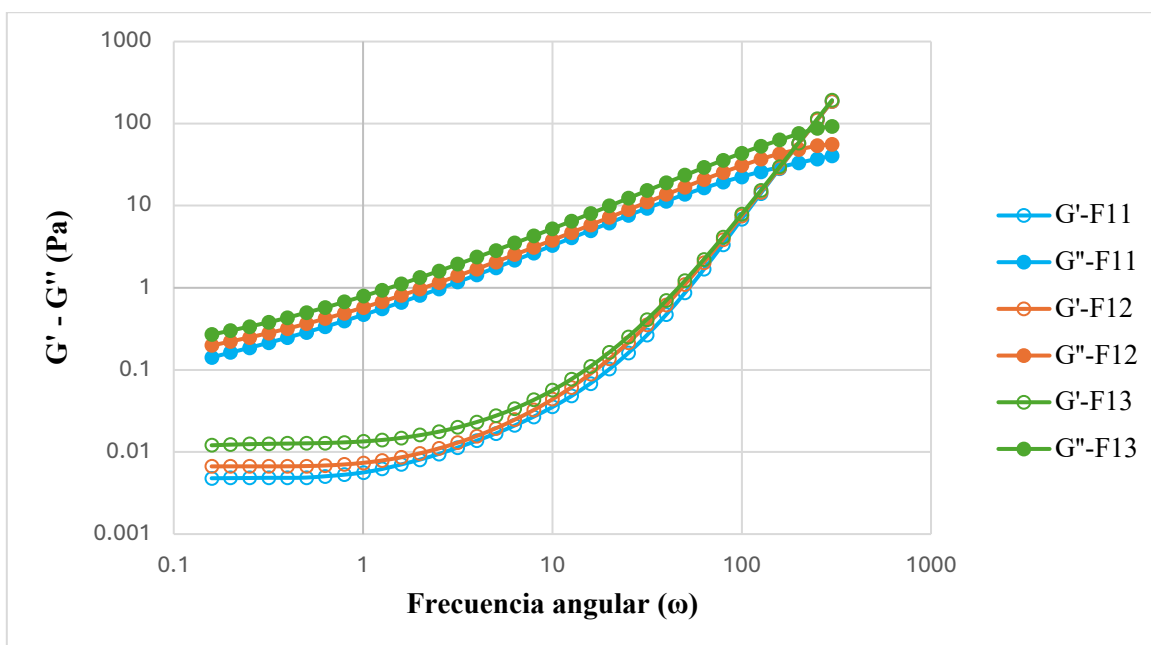


Figura 7. Comportamiento viscoelástico de las formulaciones f11, F12 y F13 a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función de la frecuencia angular para las formulaciones F11, F12 y F13, obtenidos a 25 °C con una amplitud de deformación del 2 %.

4.3.3 Selección de la concentración de ketoconazol

Con base en los resultados obtenidos en las pruebas de flujo simple y flujo oscilatorio, se seleccionó la formulación F13 para continuar con las etapas posteriores de caracterización. Esta formulación presentó los valores más elevados de viscosidad aparente, así como los mayores valores de los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'').

La formulación F12 mostró valores intermedios de viscosidad aparente y de los módulos viscoelásticos, superiores a los registrados para F11, pero inferiores a los obtenidos para F13. Por su parte, F11 presentó los valores más bajos en ambas pruebas. En conjunto, estos resultados respaldaron la selección de F13 para continuar con la determinación de la zona viscoelástica lineal y la evaluación mediante rampa de temperatura.

4.3.4 Determinación de la zona lineal viscoelástica (LVR) de la formulación seleccionada

Una vez seleccionada la formulación F13, se realizó un barrido de amplitud para determinar la LVR. Los resultados se presentan en la Figura 8. Al inicio del barrido, los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') permanecieron constantes conforme aumentó la deformación aplicada. A partir de aproximadamente 5 % de deformación, el módulo G' comenzó a disminuir de manera más pronunciada, mientras que G'' presentó una disminución más gradual. Con base en estos resultados, se seleccionó una deformación del 2 % para las evaluaciones posteriores, por ubicarse dentro de la región inicial del barrido, donde ambos módulos permanecieron prácticamente constantes.

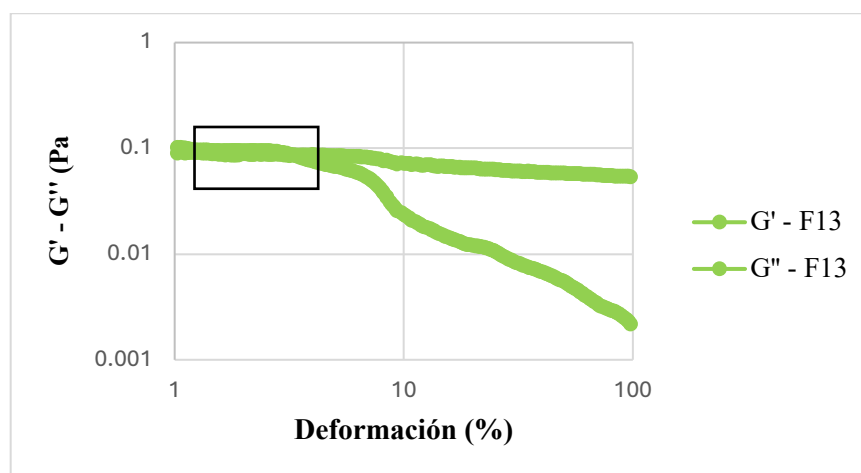


Figura 8. Barrido de amplitud de la formulación F13 a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función de la deformación aplicada. El recuadro indica la zona viscoelástica lineal (LVR) utilizada para seleccionar una deformación del 2 %.

4.3.5 Condiciones seleccionadas para la rampa de temperatura

A partir del barrido de amplitud se seleccionó una deformación del 2 % para la evaluación reológica mediante rampa de temperatura. Asimismo, durante este ensayo se empleó una

frecuencia angular de 1 rad/s. Ambas condiciones se mantuvieron constantes durante la prueba, de manera que las mediciones se realizaron dentro del LVR.

4.3.6 Evaluación reológica por la rampa de temperatura

Una vez determinada la zona viscoelástica lineal, se evaluó el efecto de la temperatura sobre la formulación F13 mediante una rampa de temperatura de 20 a 60 °C. La evaluación se realizó utilizando una deformación del 2 %, previamente seleccionada en el barrido de amplitud, y una frecuencia angular de 1 rad/s. Los resultados se presentan en la Figura 9.

Entre los 20 y aproximadamente los 40 °C, los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') presentaron variaciones. A partir de este intervalo, ambos módulos aumentaron de manera pronunciada, particularmente entre 40 y 43 °C. Posteriormente, G' y G'' continuaron incrementándose de forma progresiva hasta alcanzar la temperatura final del ensayo. Durante toda la evaluación, el módulo de almacenamiento (G') presentó valores superiores al módulo de pérdida (G'').

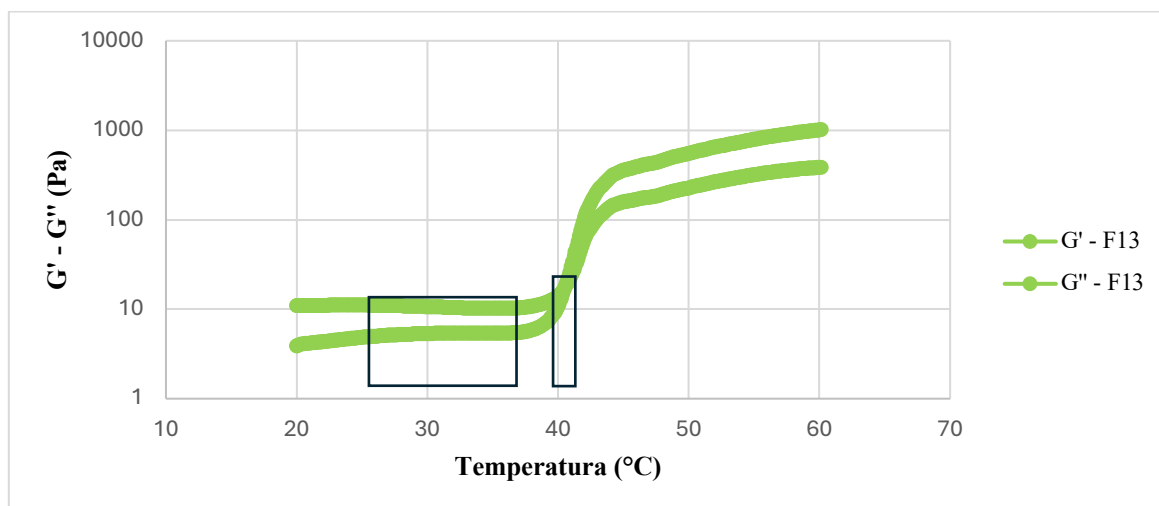


Figura 9. Comportamiento viscoelástico de la formulación F13 durante una rampa de temperatura de 20 a 60 °C. **Nota.** La gráfica muestra los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') en función de la temperatura para la formulación F13. El ensayo se realizó con una deformación del 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s. Los recuadros señalan los intervalos de 25–37 °C y 40–60 °C.

4.4 Caracterización térmica por calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Posteriormente a la evaluación reológica, la formulación F13 se caracterizó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los resultados se presentan en la Figura 10, donde

se muestra la señal DSC ($\mu\text{V}/\text{mg}$), junto con la rampa de temperatura y el flujo de gas registrados durante el ensayo. La corrida experimental tuvo una duración aproximada de 120 min y alcanzó una temperatura cercana a 250 °C.

Durante los primeros minutos del ensayo se registraron variaciones en la señal DSC, seguidas por un cambio en la línea base alrededor de los 15 min de calentamiento. Posteriormente, la señal aumentó de manera progresiva hasta alcanzar la temperatura final del ensayo. En el intervalo de temperatura evaluado no se observaron picos térmicos de gran magnitud. Los resultados se presentan de manera cualitativa, ya que no se determinaron la temperatura de inicio, la temperatura pico ni la entalpía de transición.

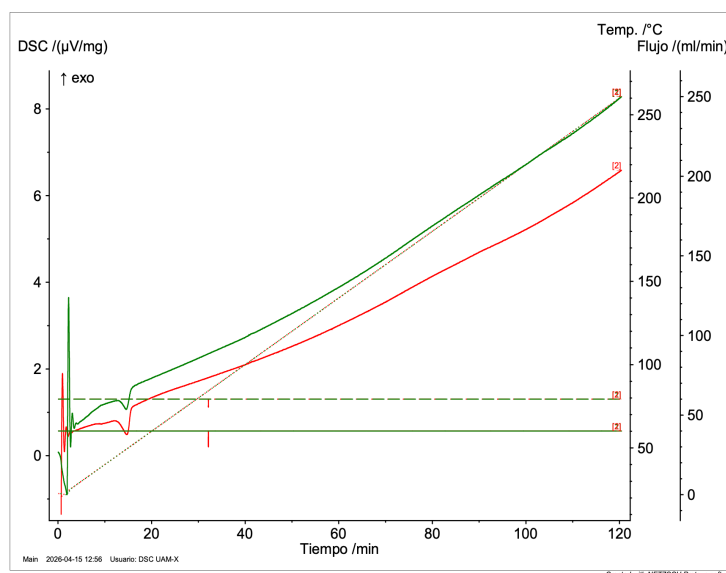


Figura 10. Termograma de la formulación F13 obtenido por calorimetría de barrido diferencial (DSC). **Nota.** El termograma muestra la señal DSC ($\mu\text{V}/\text{mg}$) en función del tiempo, junto con la rampa de temperatura y el flujo de gas empleados durante el ensayo. La dirección exotérmica se indica hacia arriba en la gráfica. La corrida experimental tuvo una duración aproximada de 120 min y alcanzó una temperatura cercana a 250 °C.

El análisis por DSC permitió registrar un evento térmico en el intervalo aproximado de 50–60 °C, el cual se ubicó en la misma región de temperatura donde se observaron cambios en los módulos viscoelásticos durante la rampa térmica reológica.

Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados

El desarrollo de un barniz filmógeno con sistema líquido cristalino liotrópico incorporado implicó evaluar de manera integrada la hidratación de los polímeros, la formación de película, la estabilidad física, el comportamiento reológico y térmico de la formulación. A diferencia de un sistema filmógeno convencional, la incorporación de una fase líquido cristalina y de un principio activo lipofílico modifica simultáneamente las propiedades del vehículo, por lo que la selección de la composición no puede atribuirse únicamente a una característica individual, como la viscosidad o el tiempo de secado, sino en el comportamiento global de la formulación. En este tipo de sistemas, la naturaleza del polímero, la proporción entre los componentes de la matriz, el plastificante y la incorporación de estructuras autoorganizadas influyen sobre la formación de la película, la estabilidad del sistema y su desempeño durante la aplicación tópica (Umar et al., 2020).

A partir de esta perspectiva, la discusión se desarrolla siguiendo la secuencia del proceso de formulación. En primer lugar, se analiza la influencia de las condiciones de formulación sobre la hidratación de los polímeros y la selección de la matriz filmógena. Posteriormente, se discute el efecto de la composición polimérica y del plastificante sobre la formación de película y la estabilidad física del sistema. Finalmente, se interpreta cómo la incorporación del sistema líquido cristalino y del ketoconazol modificó el comportamiento reológico y la respuesta térmica de la formulación seleccionada.

5.1 Evaluación de la dispersión, la hidratación y la viscosidad de los polímeros filmógenos

Las formulaciones correspondientes a F1 y F2, formuladas con HPMC Anycoat AN5 al 3.5 y 4.0 %, respectivamente, y a F3 y F4, formuladas con PVP Kollidon 90 en las mismas concentraciones, mostró que el tiempo de dispersión dependió tanto del método de agitación como de la concentración polimérica. La agitación magnética requirió los mayores tiempos, con valores de 240 y 270 min para F1 y F2, y de 225 y 270 min para F3 y F4. El empleo de la propela redujo estos tiempos a 120–180 min, aunque en ambos métodos permanecieron grumos al finalizar el proceso. En contraste, el homogeneizador Ultra-Turrax® disminuyó el tiempo de dispersión a 30–35 min y permitió obtener sistemas sin grumos, pero produjo espuma en todas las formulaciones.

La reducción del tiempo de dispersión al incrementar la intensidad del mezclado se relaciona con la cantidad de energía mecánica transferida al sistema y con el patrón de flujo generado por cada método de agitación. La agitación magnética produce una circulación global limitada, cuya eficiencia disminuye conforme aumenta la viscosidad del medio. El agitador de propela incrementa el flujo convectivo y favorece el transporte de agua hacia las partículas poliméricas; sin embargo, la energía suministrada no fue suficiente para desintegrar completamente los agregados. En contraste, el sistema rotor-estator del Ultra-Turrax® genera elevados gradientes de velocidad y una alta disipación local de energía, lo que produce intensas fuerzas de corte capaces de romper rápidamente los aglomerados y aumentar el área de contacto entre las partículas del polímero y el agua. Como resultado, se acelera la humectación y la distribución del material dentro del medio de dispersión, lo que explica la eliminación de los grumos y la reducción del tiempo de preparación observada en las formulaciones F1–F4 (Edward L. et al. 2005; Håkansson, 2021).

Sin embargo, las mismas condiciones de alta energía que favorecieron la dispersión también promovieron la incorporación de aire al sistema. El movimiento del rotor genera zonas de baja presión que arrastran aire desde la superficie hacia el interior de la dispersión, donde posteriormente es fragmentado en burbujas de menor tamaño debido a las elevadas fuerzas de corte. Conforme el HPMC y el PVP incrementan el grado de hidratación, la viscosidad del medio también aumenta, reduciendo la velocidad de ascenso, la coalescencia y la ruptura de las burbujas, lo que favorece la permanencia de espuma durante un mayor tiempo. En formulaciones filmógenas, las burbujas atrapadas pueden originar defectos superficiales, poros o irregularidades durante el secado de la película, además de introducir variabilidad en la determinación de la viscosidad y dificultar la evaluación visual de la homogeneidad. En consecuencia, la selección del método de dispersión no se fundamentó únicamente en la reducción del tiempo de preparación, sino en el equilibrio entre la eficiencia del mezclado y la calidad final de la dispersión, considerando simultáneamente la eliminación de grumos, la incorporación de aire y la facilidad de procesamiento (Tadros, 2013).

La permanencia de grumos durante la agitación magnética y con propela también puede explicarse a partir del mecanismo de hidratación de cada polímero. En las formulaciones F1

y F2, el HPMC inicialmente entra en contacto con el agua a través de la superficie de las partículas por lo que las moléculas de agua establecen puentes de hidrógeno con los grupos hidroxilo y con los sustituyentes hidroxipropoxi presentes en la celulosa modificada, provocando el hinchamiento de la región externa. Conforme este proceso avanza, se forma una capa superficial altamente hidratada con un comportamiento gelificado que dificulta la penetración del agua hacia el núcleo de la partícula, el cual permanece temporalmente seco. Cuando la energía de mezclado resulta insuficiente para romper estos agregados o renovar continuamente el líquido alrededor de ellos, la hidratación ocurre preferentemente en la superficie y retrasa la incorporación completa del polímero. Este comportamiento coincide con lo descrito para los éteres de celulosa, cuya dispersión inadecuada favorece la formación de grumos con una superficie hidratada y un núcleo seco (Dow Chemical Company, s. f.).

En este contexto, las elevadas fuerzas de corte desarrolladas por el sistema rotor-estator favorecen la fragmentación física de los aglomerados y exponen continuamente nuevas superficies del HPMC al agua, acelerando su hidratación y distribución dentro del medio. No obstante, este efecto corresponde a una modificación del proceso de dispersión y no implica necesariamente alteraciones en la estructura química o en la masa molecular del polímero.

En las formulaciones F3 y F4, la hidratación del PVP ocurre principalmente mediante la interacción de las moléculas de agua con el grupo carbonilo del anillo lactama presente en cada unidad de N-vinil-2-pirrolidona. La elevada polaridad de este grupo funcional favorece la rápida solvatación del polímero; sin embargo, esta afinidad por el agua no impide la formación de agregados cuando el polvo se incorpora de forma localizada o demasiado rápida. En estas condiciones, las partículas externas se hidratan primero y forman regiones de mayor viscosidad que limitan el acceso del agua al material ubicado en el interior del aglomerado. En consecuencia, la presencia de grumos observada en F3 y F4 durante la agitación magnética y con propela no debe interpretarse como una limitación en la solubilidad del PVP, sino como el resultado de una humectación inicial heterogénea y de una circulación insuficiente para redistribuir completamente el material (Haaf et al., 1985; Rowe et al., 2009).

Las diferencias entre concentraciones también se reflejaron en la velocidad de dispersión. Las formulaciones F2 y F4, preparadas al 4.0 %, requirieron tiempos mayores que F1 y F3, preparadas al 3.5 %, cuando se empleó la agitación magnética y de propela. Al incrementar la concentración polimérica disminuye la cantidad de agua disponible por unidad de masa y aumenta la viscosidad desde las primeras etapas de hidratación, lo que reduce la circulación generada por el sistema de mezclado y dificulta el transporte de agua hacia las regiones que aún contienen material seco. En contraste, con las condiciones de alta energía del Ultra-Turrax®, esta diferencia prácticamente desapareció, lo que indica que la elevada intensidad de mezclado fue suficiente para minimizar el efecto de la concentración sobre la velocidad de dispersión.

Esta tendencia también se observó durante la preparación de las dispersiones preliminares elaboradas entre 0.5 y 8.0 %. Las concentraciones comprendidas entre 0.5 y 4.5 % alcanzaron una apariencia homogénea en aproximadamente dos horas, mientras que las formulaciones entre 5.0 y 8.0 % requirieron cerca de cuatro horas. En el HPMC, el incremento de la concentración aproxima las cadenas de celulosa sustituida y favorece su superposición una vez hidratadas, restringiendo la movilidad de las macromoléculas y aumentando la resistencia al flujo. En el PVP ocurre un comportamiento similar, ya que el incremento en el número de cadenas por unidad de volumen favorece el paso de un régimen diluido a uno semidiluido, donde las cadenas hidratadas comienzan a superponerse y el movimiento de cada macromolécula queda condicionado por las cadenas vecinas, (Kamli et al., 2019) describieron este comportamiento en soluciones acuosas de PVP y relacionaron el aumento de la concentración con modificaciones en la organización y el solapamiento de las cadenas poliméricas.

La influencia de la concentración también se reflejó en la viscosidad de las dispersiones seleccionadas (Anexo 2). En las formulaciones de HPMC Anycoat AN5, la viscosidad aumentó de 15.36 cP (F1) a 21.12 cP (F2) al incrementar la concentración de 3.5 a 4.0 %. De manera similar, las dispersiones con PVP Kollidon® 90 incrementaron su viscosidad de 17.46 cP (F3) a 22.44 cP (F4). Esta tendencia confirma que el aumento de la concentración favorece el incremento de la resistencia al flujo debido al grado de interacción entre las cadenas poliméricas hidratadas. Asimismo, las formulaciones F3 y F4 presentaron

viscosidades ligeramente superiores a las obtenidas con las formulaciones F1 y F2, este comportamiento puede relacionarse con la elevada masa molecular característica del grado Kollidon® 90 (Odeh et al., 2023).

Después de caracterizar las dispersiones poliméricas individuales, se evaluaron las mezclas de PVP:HPMC 10:90, correspondientes a F5 y F6 al 3.5 y 4.0 %, respectivamente, y PVP:HPMC 90:10, identificadas como F7 y F8 en esas mismas concentraciones. El método de agitación volvió a modificar tanto el tiempo de dispersión como las características del sistema. Con agitación magnética, los tiempos se encontraron entre 72 y 120 min, mientras que el agitador de propela los redujo a 60–75 min. No obstante, ambos métodos mantuvieron la presencia de grumos en las cuatro formulaciones. El homogeneizador Ultra-Turrax® disminuyó los tiempos a 30–40 min y permitió obtener dispersiones sin grumos, aunque favoreció nuevamente la formación de espuma. En particular, F5 presentó espuma abundante en estas condiciones, mientras que de la formulación F6 a la F8 también se registró incorporación de aire.

El comportamiento de las mezclas produjo la relación observada en los polímeros individuales entre la intensidad del mezclado y la velocidad de dispersión. El aumento de la energía mecánica y de las fuerzas de corte favoreció la fragmentación de los agregados y la renovación continua del líquido alrededor de las partículas poliméricas, lo que redujo el tiempo necesario para distribuir el HPMC y el PVP en el medio. Sin embargo, la mayor turbulencia generada por el rotor-estator también facilitó el arrastre de aire y su fragmentación en burbujas pequeñas. La presencia simultánea de cadenas hidratadas de HPMC y de PVP incrementó la viscosidad de la fase continua y pudo retardar el ascenso y la coalescencia de esas burbujas, prolongando la permanencia de espuma. Por ello, la eliminación de grumos obtenida con el Ultra-Turrax® no fue suficiente para considerarlo automáticamente como la mejor condición de procesamiento, ya que la incorporación de aire podía afectar la evaluación de la viscosidad y favorecer defectos durante la formación y el secado de la película.

La agitación con propela produjo acumulación de material sobre el aspa en e las formulaciones de la F5 a la F8, fenómeno que no se presentó con el Ultra-Turrax® y que fue

menos frecuente con la agitación magnética, aunque en F8 también se registró adherencia al equipo. Esta acumulación puede relacionarse con el contacto continuo de la dispersión parcialmente hidratada con la superficie del impulsor. Conforme las cadenas poliméricas absorben agua y aumenta la viscosidad local, parte del material puede permanecer adherida en regiones donde el flujo no es suficiente para desprenderlo de manera continua. La retención sobre el aspa reduce la cantidad de polímero disponible en el volumen de dispersión, por lo que dificulta la incorporación uniforme de los componentes y puede introducir variabilidad entre lotes. En contraste, los elevados gradientes de velocidad generados por el sistema rotor-estator favorecieron el desprendimiento del material de las superficies próximas al cabezal, aunque a costa de una mayor incorporación de aire.

La proporción entre los polímeros también influyó en el proceso de dispersión. Las formulaciones F5 y F6, con predominio de HPMC, alcanzaron tiempos de 72–90 min mediante agitación magnética, mientras que F7 y F8, con predominio de PVP, requirieron entre 78 y 120 min. Aunque todas conservaron grumos con agitación magnética y con propela, las diferencias de tiempo sugieren que la hidratación de la mezcla no dependió exclusivamente de la solubilidad individual de cada polímero. En las formulaciones 10:90, la mayor proporción de HPMC pudo favorecer una incorporación gradual de la fase polimérica, mientras que la fracción minoritaria de PVP contribuyó a la interacción inicial con el agua mediante los grupos carbonilo de su anillo lactama. En las formulaciones 90:10, el predominio de PVP Kollidon® 90, de elevada masa molecular, pudo generar regiones locales de mayor concentración y viscosidad cuando el polvo no se distribuyó de manera uniforme desde el inicio, lo que retrasó la humectación del material contenido en los agregados. Por tanto, la presencia de grumos no debe atribuirse a una falta de solubilidad de los polímeros, sino a la competencia entre humectación, hidratación, incremento de la viscosidad y eficiencia del flujo generado por cada método.

Los tiempos de dispersión de las mezclas no mostraron una tendencia uniforme con respecto a la concentración. Aunque F6 y F8, ambas al 4.0 %, se dispersaron más rápido que F5 y F7 al 3.5 % mediante agitación magnética, este comportamiento no coincide con lo esperado a partir del aumento de la viscosidad. Por ello, estas diferencias no deben atribuirse únicamente a la concentración polimérica. También pudieron intervenir la forma de incorporación del

polvo, la distribución inicial de los polímeros en el agua y la capacidad de la barra magnética para mantener el material en movimiento. En consecuencia, los tiempos registrados permiten comparar el desempeño de las formulaciones en las condiciones ensayadas, pero no establecer una relación directa entre mayor concentración y mayor tiempo de dispersión.

La composición polimérica también se reflejó en la viscosidad, en las formulaciones F5 y F6, presentaron viscosidades de 16.53 y 27.05 cP, respectivamente, mientras que F7 y F8 registraron viscosidades de 20.30 y 32.04 cP. En ambas proporciones, el incremento de la concentración de 3.5 a 4.0 % aumentó la resistencia al flujo debido al mayor número de cadenas hidratadas por unidad de volumen y a una mayor superposición e interacción intermolecular. El aumento fue más pronunciado en las formulaciones al 4.0 %, lo que sugiere que el sistema se aproximó a una región de concentración en la que las variaciones en el contenido polimérico producen cambios mayores en la viscosidad.

A una misma concentración, las formulaciones con predominio de PVP Kollidon® 90 presentaron viscosidades superiores a aquellas con predominio de HPMC Anycoat AN5. Esta diferencia puede relacionarse con la elevada masa molecular del grado Kollidon® 90 y con el mayor volumen hidrodinámico que desarrollan sus cadenas al solvatare. Sin embargo, la respuesta de las mezclas no corresponde únicamente a la contribución individual del polímero mayoritario. Las interacciones mediante puentes de hidrógeno entre los grupos carbonilo del PVP y los grupos hidroxilo del HPMC pueden modificar la movilidad, el grado de asociación y la organización de las cadenas en solución. Por ello, la viscosidad final depende de la concentración total, la proporción los polímeros, la masa molecular de ambos y la compatibilidad entre las cadenas poliméricas. Se ha descrito que las mezclas de HPMC y PVP presentan variaciones en su miscibilidad y en sus propiedades viscosas y adhesivas según la composición, por lo que su comportamiento no puede predecirse mediante una suma directa de las propiedades de cada polímero por separado (Nyamweya & Hoag, 2000; Chan et al., 2003).

A partir de estos resultados, las concentraciones de 3.5 y 4.0 % se conservaron para la evaluación filmógena de los polímeros individuales y de las mezclas de la F5 a la F8. Los valores de viscosidad obtenidos permitieron mantener dispersiones suficientemente fluidas

para su distribución y manipulación, pero con una consistencia capaz de limitar el escurrimiento durante la aplicación. Esta selección no implicó que una mayor viscosidad representara necesariamente un mejor desempeño, sino que buscó un intervalo compatible con la extensión uniforme y con la formación de una película continua. En sistemas filmógenos tópicos, una viscosidad excesiva puede dificultar la nivelación de la formulación y generar depósitos de grosor irregular, mientras que una viscosidad demasiado baja puede favorecer el escurrimiento, reducir el tiempo de permanencia sobre la superficie y producir una cobertura no uniforme. La evaluación posterior de la película fue necesaria para determinar si el comportamiento reológico de las dispersiones se traducía en uniformidad, en adhesión y en las características físicas adecuadas después de la evaporación del vehículo (Umar et al., 2020).

5.2 Influencia de la composición polimérica y del plastificante sobre la formación de película

La formación de una película polimérica es el resultado de un proceso dinámico que involucra la evaporación del disolvente, el acercamiento progresivo entre las cadenas macromoleculares y su reorganización hasta formar una matriz continua. Durante este proceso, la pérdida de agua incrementa la concentración del polímero y reduce la distancia entre las cadenas, favoreciendo el establecimiento de interacciones intermoleculares que determinan la cohesión, la flexibilidad y la resistencia mecánica de la película. Cuando estas interacciones son excesivamente intensas o la movilidad de las cadenas resulta insuficiente, la matriz pierde capacidad para redistribuir las tensiones generadas durante el secado, lo que favorece la aparición de grietas, la retracción o la presencia de superficies irregulares. En este contexto, los plastificantes modifican el equilibrio entre la cohesión de la red polimérica y la movilidad de las macromoléculas durante la formación de la película (Vieira et al., 2011; Krull et al., 2016).

Los plastificantes actúan disminuyendo parcialmente las interacciones polímero-polímero mediante el establecimiento de nuevas interacciones con las cadenas macromoleculares. Como consecuencia, aumenta el volumen libre de la matriz, disminuye la temperatura de transición vítrea (T_g) y las cadenas adquieren mayor movilidad antes de que finalice la

evaporación del agua. Sin embargo, el efecto plastificante no depende únicamente de la naturaleza química del compuesto, sino también de su masa molecular, de la polaridad, de la capacidad para formar puentes de hidrógeno y de la compatibilidad con la matriz polimérica. Por ello, una cantidad insuficiente puede impedir la relajación de las tensiones desarrolladas durante el secado, mientras que un exceso puede reducir la cohesión de la red y favorecer películas blandas, pegajosas o con retracción (Vieira et al., 2011).

Las formulaciones F1 y F2, mostraron que tanto la naturaleza como la proporción del plastificante determinaron la calidad de la película obtenida. Entre los plastificantes evaluados, la glicerina produjo las películas con mayor continuidad superficial, particularmente en la relación molar 2:8, donde no se observaron grietas ni retracción en ninguna de las dos concentraciones. Este comportamiento puede explicarse por la elevada compatibilidad molecular entre la glicerina y el HPMC; la glicerina es un alcohol trihidroxilado de bajo peso molecular cuya elevada densidad de grupos hidroxilo favorece la formación de una extensa red de puentes de hidrógeno con los grupos hidroxilo e hidroxipropoxi presentes a lo largo de las cadenas del HPMC. Estas nuevas interacciones sustituyen parcialmente las interacciones polímero-polímero establecidas entre las propias cadenas de celulosa modificada, disminuyendo la energía de cohesión intermolecular sin alterar la continuidad de la red polimérica. Como consecuencia, aumenta el volumen libre disponible para el movimiento segmentario de las cadenas, disminuye la temperatura de la T_g y se incrementa la movilidad conformacional del sistema antes de que concluya la evaporación del agua (Vieira et al., 2011; (Odeh et al., 2023).

Durante el secado, la eliminación progresiva del agua provoca que las cadenas de HPMC se aproximen entre sí y aumente la densidad de contactos intermoleculares. Si la movilidad segmentaria disminuye rápidamente antes de que la matriz complete su reorganización, las tensiones generadas por la contracción volumétrica quedan atrapadas dentro de la película. Cuando estas tensiones superan localmente la resistencia mecánica de la red polimérica, aparecen grietas o fenómenos de retracción. En las formulaciones plastificadas con glicerina, la reducción de la T_g permitió que las cadenas conservaran movilidad durante un intervalo más prolongado del proceso de secado, favoreciendo la relajación progresiva de esas

tensiones mediante reacomodos moleculares continuos, en lugar de liberarlas mediante fractura de la matriz.

La relación molar 2:8 parece haber proporcionado un equilibrio adecuado entre la disminución de la cohesión intermolecular y el mantenimiento de la integridad estructural de la película. Cuando la cantidad de plastificante fue menor, la reducción del volumen libre probablemente resultó insuficiente para mantener la movilidad segmentaria durante toda la etapa de evaporación, limitando la capacidad de la matriz para redistribuir homogéneamente las tensiones internas. Por el contrario, las cantidades superiores de glicerina pueden incrementar excesivamente la separación entre las cadenas, la disminución de la densidad efectiva de enlaces físicos responsables de la cohesión de la red y favorecer películas con menor resistencia mecánica o mayor susceptibilidad a deformarse. Estos resultados indican que la respuesta del sistema no depende únicamente de incorporar un plastificante, sino del equilibrio alcanzado entre las interacciones de la relación del polímero con la glicerina y la cinética de evaporación del agua, las cuales evolucionan simultáneamente durante la formación de la película.

El comportamiento del PEG-400 fue diferente al observado con la glicerina. Aunque este compuesto también establece puentes de hidrógeno con el HPMC, las formulaciones plastificadas con PEG-400 presentaron grietas con mayor frecuencia, particularmente en la F2, mientras que únicamente en la relación 2:8 evitó la retracción. Este resultado puede relacionarse con la mayor masa molecular y el mayor volumen hidrodinámico del PEG-400 respecto a la glicerina. Debido a estas características, la difusión del PEG-400 dentro de la red polimérica ocurre de manera más lenta y la distribución del plastificante durante el secado puede ser menos homogénea. Como consecuencia, la reducción de la cohesión intermolecular no ocurre con la misma eficiencia en toda la matriz, favoreciendo regiones con diferente movilidad segmentaria y distinta capacidad para disipar las tensiones desarrolladas durante la evaporación del agua. La ausencia de retracción en la relación 2:8 indica que el PEG-400 proporcionó la suficiente flexibilidad para limitar la contracción global de la película; sin embargo, la persistencia de grietas sugiere que la relajación local de las tensiones no fue completamente uniforme. Este respuesta coincide con lo descrito para películas de HPMC plastificadas con PEG-400, donde la eficiencia del plastificante depende

de la relación empleada y de la capacidad del sistema para distribuir homogéneamente el compuesto dentro de la matriz polimérica (Roy et al., 2009; Krull et al., 2016).

Las formulaciones elaboradas con propilenglicol presentaron la mayor frecuencia de películas poco uniformes, con grietas, con retracción y con tiempos de secado prolongados. Aunque el propilenglicol posee una masa molecular inferior a la del PEG-400 y también puede formar puentes de hidrógeno con el HPMC, su elevada afinidad por el agua modifica la dinámica de evaporación del sistema. Durante el secado, parte del propilenglicol permanece asociado a las moléculas de agua mediante interacciones intermoleculares, retrasando su eliminación y favoreciendo la formación de gradientes locales de humedad dentro de la película. Como consecuencia, distintas regiones de la matriz alcanzan estados de consolidación diferentes, generando velocidades de contracción desiguales y favoreciendo la acumulación de tensiones internas. Cuando estas tensiones no pueden disiparse mediante el movimiento segmentario de las cadenas, se manifiestan como grietas, retracción o superficies poco uniformes. Este comportamiento pone de manifiesto que la formación de una película continua no depende únicamente de incrementar la movilidad de las macromoléculas, sino también de mantener una cinética de evaporación suficientemente homogénea para que la reorganización molecular ocurra de manera uniforme en todo el grosor de la película. Este comportamiento ha sido descrito para películas de HPMC plastificadas con propilenglicol, donde la calidad final depende de la proporción utilizada y de la interacción simultánea entre el plastificante, el polímero y el solvente durante el secado (Roy et al., 2009).

Las formulaciones F3 y F4 presentaron un comportamiento distinto al identificado en las matrices de HPMC. La glicerina en la relación molar 0.5:10 permitió obtener películas continuas, uniformes y sin retracción en ambas concentraciones de PVP, mientras que el aumento de la proporción de plastificante y el empleo de PEG-400 o propilenglicol prolongaron el secado y favoreció a la presencia de defectos superficiales. Esta respuesta indica que la formación de las películas estuvo determinada por la interacción simultánea entre la naturaleza amorfa e higroscópica del PVP, la afinidad del plastificante por el polímero y el agua, y la evolución de la movilidad molecular durante la eliminación del solvente.

Este resultado se puede atribuir a que el PVP es un polímero amorfo constituido por unidades de N-vinil-2-pirrolidona, tiene un grupo carbonilo presente en el anillo lactama que actúa como receptor de puentes de hidrógeno y confiere al polímero una elevada afinidad por moléculas hidroxiladas, entre ellas el agua, la glicerina, el PEG-400 y el propilenglicol. Debido a esta polaridad, el secado de las dispersiones no puede interpretarse únicamente como la evaporación física del agua ya que parte del disolvente permanece asociada a los grupos carbonilo del PVP y participa temporalmente en la organización de la matriz, por lo que su eliminación modifica de forma continua la movilidad segmentaria, la viscosidad y la temperatura del T_g del sistema. En los materiales farmacéuticos amorfos, el agua puede actuar como plastificante y disminuir considerablemente la T_g , de modo que las variaciones en el contenido de humedad producen cambios en la movilidad molecular y en la estabilidad física de la matriz (Hancock & Zografi, 1997).

Durante las primeras etapas del secado, el contenido elevado de agua mantiene separadas las cadenas de PVP y proporciona la movilidad suficiente para que adopten nuevas interacciones. Conforme disminuye la humedad, aumenta la fracción de polímero, se reduce la distancia media entre las macromoléculas y se incrementan las interacciones dipolo-dipolo y los contactos intermoleculares asociados con los grupos lactama. De manera paralela, el aumento de la T_g de la mezcla disminuye la velocidad de relajación estructural. Como resultado, la película adquiere su estructura definitiva cuando el tiempo requerido para que las cadenas se reorganicen supera al tiempo disponible durante el secado. Si esta inmovilización ocurre antes de que las tensiones originadas por la contracción volumétrica hayan sido disipadas, parte de la energía queda retenida en la matriz y puede manifestarse como retracción, presencia de irregularidades o fracturas superficiales.

Esta evolución puede analizarse mediante el concepto de volumen libre, entendido como la fracción de espacio molecular disponible para que ocurran desplazamientos conformacionales de las cadenas. En la proximidad de la T_g , una disminución del volumen libre produce un incremento pronunciado del tiempo de relajación y de la viscosidad. Esto ocurre porque el plastificante altera este comportamiento al incorporarse entre las cadenas y modificar tanto el empaquetamiento molecular como la energía de las interacciones presentes en la matriz. Sin embargo, el desempeño no depende exclusivamente de que la molécula sea

pequeña, sino de su capacidad para incorporarse con el polímero a escala molecular, permanecer distribuida durante el secado y establecer interacciones con el PVP. Por ello, dos plastificantes hidrofílicos pueden producir respuestas diferentes aun cuando ambos reduzcan la T_g del polímero (Feldstein et al., 2001; Wypych, 2017).

La respuesta favorable de la glicerina en la relación 0.5:10 puede asociarse con su reducido tamaño molecular y con la presencia de tres grupos hidroxilo. Estos grupos pueden establecer múltiples puentes de hidrógeno con los carbonilos del PVP, lo que favorece la miscibilidad y la distribución del plastificante entre las cadenas. En las mezclas de PVP con compuestos hidroxilados, la magnitud de la plastificación no depende solamente de la fracción en masa añadida, sino también del número de grupos hidroxilo disponibles y de la intensidad de las asociaciones polímero-plastificante. Estas interacciones modifican la T_g y la movilidad de la mezcla de una manera que no siempre puede describirse mediante una relación lineal con la concentración del plastificante (Feldstein et al., 2001).

En la F3 y la F4, la relación 0.5:10 probablemente proporcionó una separación intermolecular suficiente para conservar la movilidad segmentaria durante la contracción, sin disminuir excesivamente la cohesión de la matriz ni prolongar de manera considerable la retención de humedad. En estas condiciones, las cadenas pudieron redistribuirse antes de quedar inmovilizadas, lo que limitó el desarrollo de gradientes de tensión y permitió la obtención de películas continuas. La similitud de la respuesta entre ambas formulaciones sugiere que, dentro del intervalo de 3.5 a 4.0 % de PVP, la interacción con la glicerina tuvo mayor influencia sobre la integridad superficial que la diferencia de concentración polimérica.

El hecho de que el incremento de glicerina no mejorara progresivamente la formación de la película confirma que la plastificación no es necesariamente proporcional a la cantidad añadida. Al aumentar su contenido, la glicerina no solo interactúa con el PVP, sino también con el agua y con otras moléculas de glicerina, esto es por su carácter higroscópico, ya que una fracción mayor puede prolongar la permanencia de humedad en la matriz y retrasar la consolidación de la película, por lo que se conserva una consistencia viscoelástica durante más tiempo y queda expuesta a deformaciones, a un flujo localizado o a una contracción diferencial antes de alcanzar su estado final. De manera simultánea, una proporción elevada

de plastificante puede aumentar la separación entre cadenas y disminuir la densidad de contactos que sostienen la cohesión de la red, de modo que el incremento de flexibilidad deja de acompañarse de una mejora en la integridad estructural.

Por su parte, el comportamiento del PEG-400 puede relacionarse con su naturaleza oligomérica y su mayor tamaño molecular respecto a la glicerina. Aunque sus oxígenos éter y grupos hidroxilo terminales pueden interactuar con el PVP, cada molécula ocupa un volumen mayor y presenta una menor densidad de grupos hidroxilo por unidad de masa. En consecuencia, su capacidad para establecer interacciones específicas y distribuirse entre los segmentos del polímero no es equivalente a la de la glicerina. De igual forma, la mayor dimensión molecular también reduce su velocidad de difusión y dificulta que su concentración se equilibre rápidamente en toda la película conforme avanza la evaporación. Esto puede originar regiones con relaciones desequilibradas, distinto volumen libre y tiempos de relajación desiguales.

La formación de esas heterogeneidades no implica necesariamente una separación macroscópica de fases, pueden existir variaciones locales de composición suficientes para producir diferencias en la viscosidad, la contracción y la movilidad segmentaria sin que aparezcan dominios visibles. Las zonas con menor contenido de PEG-400 alcanzan antes una condición rígida, mientras que las regiones más plastificadas conservan movilidad durante un periodo más largo. La contracción diferencial entre ambas regiones concentra los esfuerzos en la interfase y favorece irregularidades o grietas. Por consiguiente, el mayor tiempo de secado y los defectos observados con PEG-400 pueden atribuirse a una relajación menos homogénea de la matriz, más que a la ausencia completa de capacidad plastificante.

El propilenglicol presentó otra combinación de propiedades, su masa molecular relativamente baja favorece la difusión, pero su miscibilidad con el agua y su baja volatilidad frente al disolvente acuoso modifican la cinética de secado. Conforme se evapora el agua, el propilenglicol se concentra progresivamente en la película y mantiene interacciones con el disolvente residual y con los grupos carbonilo del PVP. Esta evolución cambia de manera temporal la composición de la fase líquida, por lo que la superficie y las regiones internas no necesariamente alcanzan la misma viscosidad ni la misma T_g al mismo tiempo.

Si la superficie pierde agua con mayor rapidez, puede formarse una capa más concentrada y viscosa que dificulte la difusión del solvente desde el interior. En esas condiciones se establece un gradiente de humedad a través del grosor por lo que la zona externa comienza a contraerse y a adquirir rigidez mientras el interior conserva una mayor movilidad, lo que genera tensiones por contracción diferencial. Posteriormente, cuando el agua retenida en el interior continúa migrando y evaporándose, la estructura superficial ya consolidada limita el reacomodo del conjunto. Este mecanismo es compatible con los tiempos de secado prolongados y con la mayor presencia de retracción o irregularidades en las películas plastificadas con propilenglicol.

En conjunto, el desempeño de la F3 y la F4 estuvo gobernado por el equilibrio entre las interacciones polímero-agua y polímero-plastificante. La glicerina en la relación 1:20 proporcionó la combinación más favorable entre la compatibilidad molecular, la movilidad segmentaria y la conservación de la cohesión. El PEG-400 pudo originar una redistribución más lenta y heterogénea del volumen libre, mientras que el propilenglicol modificó principalmente la eliminación del agua y la consolidación diferencial de la matriz. Por ello, la calidad de las películas no dependió solamente de reducir la T_g o de aumentar su flexibilidad, sino de mantener una trayectoria de secado que permitiera la reorganización de las cadenas antes de que las tensiones quedaran fijadas en la estructura sólida.

Con el propósito de combinar las propiedades filmógenas de ambos polímeros, se evaluaron las mezclas de PVP Kollidon® 90 y HPMC AnyCoat AN5 en dos proporciones. Las formulaciones F5 y F6, correspondientes a la relación PVP:HPMC 10:90 al 3.5 y 4.0 %, respectivamente, presentaron películas más continuas, uniformes y con menor incidencia de defectos superficiales. En contraste, F7 y F8, preparadas con una relación PVP:HPMC 90:10 en las mismas concentraciones, mostraron una mayor tendencia a desarrollar irregularidades durante el secado. La diferencia entre ambas relaciones indica que el comportamiento de las mezclas no estuvo determinado únicamente por la presencia simultánea de los polímeros, sino por cuál de ellos constituyó la fase predominante y gobernó la consolidación de la matriz.

Las mezclas poliméricas son sistemas cuya organización depende de la compatibilidad entre las macromoléculas, de la composición y de la intensidad de las interacciones que se establecen entre los componentes. La formación de una fase homogénea requiere que la energía libre de mezcla sea favorable, en los polímeros de elevada masa molecular, la contribución entrópica a la mezcla suele ser reducida, debido a que el número de moléculas independientes es mucho menor que en mezclas de compuestos de bajo peso molecular. En consecuencia, la miscibilidad depende principalmente de que las interacciones entre cadenas diferentes compensen energéticamente la pérdida de los contactos existentes entre moléculas del mismo polímero. Este comportamiento se describe mediante la teoría de Flory-Huggins, en la cual el parámetro de interacción representa la afinidad entre los componentes y contribuye a determinar si el sistema permanece como una sola fase o desarrolla separación de fases durante su preparación o secado (Krause, 1978).

En el sistema PVP:HPMC, la compatibilidad molecular se encuentra favorecida por la complementariedad de los grupos funcionales de ambos polímeros. El HPMC posee grupos hidroxilo capaces de actuar como donadores y aceptores de puentes de hidrógeno, mientras que el grupo carbonilo del anillo lactama del PVP funciona principalmente como receptor. Por ello, las interacciones entre ambos polímeros pueden incluir puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del HPMC y los carbonilos del PVP, además de interacciones dipolares y fuerzas de dispersión. Estas asociaciones compiten con los contactos HPMC-HPMC y PVP-PVP y modifican la energía cohesiva, el empaquetamiento y la movilidad segmentaria de la mezcla.

Asimismo, Nyamweya y Hoag evaluaron las mezclas de HPMC y PVP mediante calorimetría diferencial de barrido modulada y encontraron una transición vítrea dependiente de la composición, resultado compatible con miscibilidad a escala molecular en el intervalo estudiado. Sin embargo, también identificaron desviaciones respecto al comportamiento ideal y variaciones en la amplitud de la transición, lo que muestra que la miscibilidad no implica que todas las composiciones presenten la misma organización ni el mismo desempeño físico. Una mezcla puede permanecer aparentemente homogénea y, aun así, desarrollar diferencias locales de composición, movilidad o tiempos de relajación durante el secado (Nyamweya & Hoag, 2000).

En las formulaciones F5 y F6, la proporción PVP:HPMC 10:90 mantuvo al HPMC como componente mayoritario. En estas condiciones, la formación de la película estuvo gobernada principalmente por la capacidad del HPMC para generar una matriz continua conforme avanzó la evaporación del agua. Durante el secado, el incremento de la concentración polimérica favoreció la aproximación y el entrelazamiento físico de sus cadenas, así como el establecimiento progresivo de puentes de hidrógeno. De esta manera, el HPMC proporcionó el esqueleto estructural responsable de la continuidad y de la estabilidad dimensional de la película.

La incorporación del PVP modificó este esqueleto sin sustituirlo como fase dominante, los grupos carbonilo del PVP pudieron interactuar con los grupos hidroxilo del HPMC e interrumpir parcialmente algunas asociaciones HPMC-HPMC. Esta modificación habría reducido la densidad local de contactos entre cadenas de HPMC y aumentado el volumen libre disponible para los movimientos segmentarios, permitiendo que la matriz conservara capacidad de reorganización durante un intervalo mayor del secado. En lugar de consolidarse de forma prematura y retener las tensiones originadas por la contracción, las cadenas pudieron efectuar desplazamientos conformacionales y redistribuir dichas tensiones antes de alcanzar un estado de inmovilidad.

Este mecanismo no implica que el PVP actuara simplemente como un plastificante convencional, a diferencia de la glicerina o el propilenglicol, el PVP es una macromolécula que forma parte permanente de la red. Su efecto se relaciona con la modificación de las interacciones intermoleculares y de la arquitectura de la matriz, más que con la ocupación temporal de espacios entre cadenas. La fracción minoritaria de PVP pudo generar puntos de interacción heteromolecular distribuidos dentro de la fase rica en HPMC, disminuyendo la regularidad del empaquetamiento sin provocar una pérdida considerable de cohesión. El resultado fue un equilibrio entre movilidad segmentaria y continuidad estructural que favoreció la formación de películas uniformes en la F5 y la F6.

Este razonamiento concuerda con los estudios estructurales de películas PVP-HPMC en los cuales la incorporación de PVP modificó el ordenamiento de la matriz, redujo la contribución cristalina atribuida al HPMC y aumentó la elongación, aunque también disminuyó el módulo

elástico y la resistencia a la tensión conforme se incrementó la fracción de L PVP. Estos resultados muestran que la adición de PVP puede flexibilizar la red, pero su efecto depende de la proporción utilizada, debido a que una cantidad elevada puede disminuir la rigidez y la continuidad del componente celulósico (Prakash et al., 2012).

En películas de PVP-HPMC plastificadas con sorbitol se identificaron desplazamientos de las bandas asociadas con los grupos hidroxilo y carbonilo, compatibles con la formación de puentes de hidrógeno entre ambos polímeros. En ese estudio, las interacciones PVP-HPMC fueron pronunciadas cuando el HPMC se encontraba en exceso, mientras que al aumentar la proporción de PVP el comportamiento de las bandas se aproximó nuevamente al del HPMC sin mezclar. Esto sugiere que una matriz rica en HPMC proporciona una distribución favorable de grupos hidroxilo capaces de interactuar con los carbonilos del PVP y formar una red heteromolecular extensa (Somashekarappa et al., 2013).

La relación del PVP:HPMC 10:90 también pudo favorecer una cinética de secado equilibrada, aunque el PVP tiene una elevada afinidad por el agua, su presencia como componente minoritario habría permitido conservar una cantidad de humedad suficiente para retrasar ligeramente la inmovilización de las cadenas, sin convertir la retención de agua en el fenómeno dominante del sistema. El agua residual continuó actuando temporalmente como plastificante, facilitando la relajación de la matriz, mientras que el HPMC mantuvo la capacidad para formar una estructura continua a medida que disminuyó el contenido de solvente. Esta combinación limitó tanto la consolidación excesivamente rápida como la permanencia prolongada de una matriz blanda y susceptible a deformación.

La concentración polimérica también debe considerarse al comparar F5 y F6. El incremento de 3.5 % en F5 a 4.0 % en F6 aumentó el número de cadenas por unidad de volumen y, por tanto, la probabilidad de entrelazamientos físicos y contactos intermoleculares. Esta mayor densidad puede fortalecer la cohesión de la película, aunque también incrementa la viscosidad inicial y puede limitar la velocidad con la que las cadenas se reorganizan durante el secado. Por ello, la concentración superior no necesariamente produce una mejora proporcional. El desempeño final resulta del equilibrio entre una mayor densidad de red, la movilidad disponible y la velocidad de eliminación del agua.

En contraste, en la F7 y la F8, el PVP constituyó la fase predominante, aunque los dos polímeros conservaron la posibilidad de establecer puentes de hidrógeno, la organización y el secado de la película estuvieron gobernados principalmente por el carácter amorfo e higroscópico del PVP. En estas condiciones, la retención de agua asociada con los grupos carbonilo adquirió mayor influencia sobre la viscosidad, el volumen libre y la evolución de la transición vítrea. La consolidación de la matriz dependió entonces de una eliminación gradual de la humedad y fue sensible a diferencias locales en la velocidad de evaporación.

La presencia de HPMC en la F7 y la F8 probablemente no fue suficiente para formar un esqueleto de celulosa continuo semejante al desarrollado en la F5 y la F6. Las cadenas de HPMC pudieron actuar como regiones de asociación o puntos de refuerzo dentro de la fase rica en PVP, pero su baja proporción limitó la formación de una red extensa capaz de distribuir los esfuerzos a través de toda la película. Como resultado, la estabilidad dimensional dependió principalmente de la matriz de PVP y de su capacidad para perder agua de manera homogénea.

Durante el secado de una matriz rica en PVP, la superficie puede perder humedad más rápido que las regiones internas. Esta diferencia provoca un aumento local de la concentración polimérica y de la T_g en la zona superficial, mientras que el interior conserva mayor movilidad. La superficie comienza entonces a adquirir rigidez y a contraerse antes que el resto de la película. Cuando posteriormente continúa la salida de agua desde el interior, la capa externa ya consolidada restringe el reacomodo de la matriz y favorece la acumulación de tensiones residuales. Este gradiente de movilidad y contracción proporciona una explicación a la mayor incidencia de irregularidades en la F7 y la F8.

La elevada fracción de PVP también modifica la densidad de entrelazamientos efectivos. Aunque el PVP Kollidon® 90 posee una masa molecular alta y puede formar una red físicamente entrelazada, carece de los grupos donadores de hidrógeno presentes en el HPMC. Sus carbonilos interactúan con agua, plastificantes o grupos hidroxilo disponibles, pero las asociaciones PVP-PVP están gobernadas principalmente por interacciones dipolares y fuerzas de dispersión. Al reducirse la fracción de HPMC, disminuye el número de grupos hidroxilo disponibles para formar puentes de hidrógeno heteromoleculares. Por ello, una

matriz con 90 % de PVP no representa simplemente la versión inversa de la mezcla 10:90, sino una red con diferente energía cohesiva, distinta capacidad de retención de agua y otra trayectoria de consolidación.

La diferencia entre las relaciones PVP:HPMC 10:90 y 90:10 no debe interpretarse como evidencia directa de separación de fases. Nyamweya y Hoag informaron miscibilidad entre HPMC K4M y PVP a lo largo del intervalo de composición estudiado; sin embargo, la miscibilidad termodinámica no garantiza propiedades equivalentes en todas las proporciones. Cada composición presenta una T_g , una densidad de contactos intermoleculares, una capacidad de absorción de agua y tiempos de relajación particulares. Además, durante un proceso no equilibrado como el secado, pueden desarrollarse heterogeneidades transitorias de humedad y concentración aun cuando la película seca forme una sola fase aparente (Nyamweya & Hoag, 2000).

En este sentido, la respuesta favorable de la F5 y la F6 puede atribuirse a que la relación de PVP:HPMC 10:90 conservó la continuidad estructural aportada por el HPMC e incorporó una fracción de PVP suficiente para modificar las interacciones intermoleculares y la movilidad segmentaria de la matriz, sin desplazar el proceso de formación de película hacia un comportamiento dominado por la higroscopicidad del PVP. En la F7 y la F8, la inversión de la proporción produjo una matriz cuya consolidación estuvo condicionada principalmente por la retención de agua y por la evolución del estado amorfo del PVP, mientras que la baja proporción de HPMC no permitió desarrollar una red celulósica continua capaz de compensar completamente estos efectos.

Estos resultados indican que las formulaciones F5 y F6 alcanzaron un equilibrio favorable entre las interacciones PVP-HPMC, la densidad de la red polimérica, el volumen libre y la cinética de secado. La matriz rica en HPMC proporcionó continuidad y estabilidad, mientras que la fracción minoritaria de PVP modificó el empaquetamiento intermolecular y conservó la movilidad necesaria para favorecer la relajación de las tensiones generadas durante la evaporación del agua. Estas características sustentaron su empleo como matrices base para la incorporación posterior del SLC placebo y con ketoconazol.

5.2 Selección de la matriz filmógena e incorporación del sistema líquido cristalino placebo

La selección de la matriz filmógena representó la transición entre la etapa de preformulación y el desarrollo del sistema híbrido con cristales líquidos. Las formulaciones F5 y F6 mostraron el comportamiento indicado durante la formación de película, al producir películas continuas, sin grietas ni retracción. Estas características mostraron que la matriz tenía la cohesión y la movilidad necesarias para incorporar un segundo sistema disperso sin perder de inmediato su continuidad. En formulaciones filmógenas, la proporción de los polímeros y la acción del plastificante influyen tanto en la estructura de la película como en la distribución de los componentes añadidos al vehículo (Umar et al., 2020; Vieira et al., 2011).

La incorporación del SLC placebo implicó introducir en la matriz filmógena un sistema anfifílico constituido por Peceol®, Lauroglycol® 90, Poloxamer 407, BHT y agua, cuyos componentes cumplen funciones distintas pero complementarias. El Peceol® es un excipiente rico en monooleato de glicerilo que brinda estructura, ya que sus moléculas anfifílicas pueden autoorganizarse en presencia de agua y formar mesofases líquido-cristalinas cuya disposición depende de la composición, el grado de hidratación y la temperatura. El Lauroglycol® 90, constituido principalmente por monoésteres y una menor proporción de diésteres de propilenglicol con ácido láurico, funciona como co-disolvente y tensoactivo lipofílico no iónico; dentro del SLC puede incorporarse a las regiones hidrofóbicas y modificar la fluidez y el empaquetamiento de la fase anfifílica. El poloxámero 407, está formado por bloques hidrofílicos de polietilenglicol y un bloque central hidrofóbico de polipropilenglicol, que se localiza en la interfase entre los dominios lipídicos y el medio acuoso, donde aporta estabilización estérica y limita el contacto directo y la agregación de las estructuras dispersas. Por su parte, el BHT, debido a su carácter lipofílico y a su actividad antioxidante, se incorporó para reducir la oxidación de los componentes lipídicos, especialmente aquellos que contienen cadenas insaturadas. Al mezclarse con el sistema filmógeno, estos componentes coexistieron con la fase acuosa formada por PVP:HPMC y glicerina; por tanto, la estabilidad de la formulación pasó a depender de la distribución de los dominios lipídicos, de la hidratación de los segmentos hidrofílicos del poloxámero 407 y de la resistencia al flujo aportada por la red polimérica. Esta organización interfacial puede

contribuir a explicar la ausencia de precipitación y de agregados visibles después de la incorporación del SLC, aunque no fue suficiente para impedir la separación reversible observada durante el almacenamiento (Kulkarni, 2011; Lai et al., 2009; Rowe et al., 2009).

Después de incorporar el SLC placebo, las formulaciones F9 y F10, correspondientes a la relación PVP:HPMC 10:90 al 3.5 y 4.0 %, conservaron inicialmente una apariencia homogénea, sin precipitación ni agregados visibles. Sin embargo, durante el almacenamiento se presentó una separación de fases, con una altura aproximada de 4 cm en la formulación F9 y de 5 cm en la formulación F10. En ambos casos, la homogeneidad se recuperó mediante agitación manual, lo que permitió identificar el fenómeno como una inestabilidad física reversible y no como la formación de un precipitado o de agregados macroscópicos permanentes.

La separación puede asociarse con la movilidad de los dominios dispersos durante el reposo. Aunque el poloxámero 407 aporta estabilidad estérica y limita el contacto directo entre las estructuras lipídicas, su presencia no garantiza por sí sola que estas permanezcan distribuidas de manera uniforme. La estabilidad de sistemas basados en monooleato de glicerilo y poloxámero 407 también depende de la composición del medio continuo, la proporción del estabilizante, el tamaño de los dominios y las condiciones de preparación. Si la resistencia al desplazamiento aportada por la matriz de PVP:HPMC no compensa completamente la migración de la fase dispersa, puede producirse una separación visible sin que ocurra coalescencia irreversible. Este tipo de comportamiento ha sido descrito en dispersiones líquido-cristalinas estabilizadas con poloxámero 407, cuya estabilidad física cambia al modificar la composición y las propiedades del medio externo (Lai et al., 2009).

La mayor altura de separación registrada en la formulación F10 no permite establecer que el incremento de la concentración polimérica haya reducido directamente la estabilidad. La altura de la zona separada no representa por sí sola la velocidad de separación ni el grado de desestabilización, ya que también intervienen el volumen relativo de cada fase, las diferencias de densidad, el tamaño de los dominios y su distribución inicial. Más allá de la diferencia en la altura de la fase separada, ambas formulaciones conservaron la capacidad de redispersarse completamente y no presentaron precipitación ni agregados visibles, este

comportamiento indica que la incorporación del SLC no produjo una incompatibilidad irreversible entre la fase líquido-cristalina y la matriz de PVP:HPMC.

Una vez establecida la compatibilidad de la matriz filmógena con el SLC placebo, se seleccionó la formulación F10 como matriz base para incorporar ketoconazol, el cual se evaluó en concentraciones de 0.20, 0.25 y 0.30 %, correspondientes a las formulaciones F11, F12 y F13, respectivamente. En ninguna de las concentraciones se observó precipitación del fármaco, formación de agregados visibles o pérdida de homogeneidad inmediatamente después de la dispersión, lo que indica que el ketoconazol permaneció incorporado al sistema en las condiciones evaluadas. Sin embargo, durante el almacenamiento se presentó nuevamente una separación de fases reversible. La formulación F11 desarrolló una separación aproximada de 4.0 cm, mientras que las formulaciones F12 y F13 registraron separaciones de 5.5 cm y 5.0 cm, respectivamente.

La ausencia de precipitación indica que, en las condiciones evaluadas, el ketoconazol permaneció molecularmente incorporado al sistema y no alcanzó un grado de sobresaturación suficiente para inducir procesos de nucleación y cristalización. Este comportamiento resulta consistente con la elevada lipofilicidad del fármaco ($\log P \approx 4.3\text{--}4.5$), característica que favorece su partición hacia las regiones hidrofóbicas de la matriz líquido-cristalina formadas principalmente por el glicerol monooleato y el Lauroglycol®. La incorporación del ketoconazol dentro de estos dominios reduce su exposición a la fase acuosa continua y disminuye la probabilidad de agregación entre moléculas del fármaco, contribuyendo a mantenerlo en un estado solubilizado o molecularmente disperso dentro de la estructura autoorganizada.

En estas condiciones, la separación de fases observada durante el almacenamiento no parece estar relacionada con una incompatibilidad entre el ketoconazol y el sistema líquido cristalino, sino con cambios físicos en la organización de la dispersión. Es probable que, durante el almacenamiento, ocurriera una redistribución gradual de los dominios líquido-cristalinos dentro de la matriz filmógena, favorecida por diferencias de densidad, procesos de sedimentación o cremado y por la movilidad residual de la fase continua. La recuperación de la homogeneidad mediante agitación indica que dichos dominios conservaron su

integridad estructural y que la interacción entre el sistema líquido cristalino y la matriz polimérica no se perdió de manera irreversible. Por ello, la separación de fases corresponde a un fenómeno de inestabilidad física reversible y no a un proceso de cristalización del fármaco o de ruptura permanente de la estructura líquido-cristalina.

Este comportamiento coincide con lo descrito para sistemas basados en glicerol monooleato, en los que los compuestos lipofílicos se localizan preferentemente en las regiones hidrocarbonadas de las fases líquido-cristalinas, mientras que la estabilidad física global continúa dependiendo del equilibrio entre la fase dispersa y la fase continua, así como de las interacciones establecidas entre la estructura autoorganizada y el medio circundante (Kulkarni, 2011; Esposito et al., 2018).

5.3 Optimización de la matriz filmógena tras la incorporación del SLC placebo

La incorporación del SLC placebo no impidió la formación de películas continuas ya que las formulaciones F9 y F10 conservaron una apariencia uniforme y no presentaron grietas. Sin embargo, la formulación F9 mostró retracción en los bordes, mientras que la formulación F10 mantuvo la continuidad de la película sin retracción visible. La ausencia de grietas en ambas formulaciones sugiere que la fase anfifílica pudo distribuirse dentro de la matriz sin generar fracturas superficiales durante el secado; no obstante, la diferencia en la retracción indica que la concentración polimérica influyó en la capacidad de la película para resistir la contracción asociada con la pérdida de agua.

Ambas formulaciones presentaron tiempos de secado de 3 a 5 min y conservaron la formación de películas gruesas y continuas, por lo que la diferencia entre ellas no estuvo asociada con la velocidad de secado, sino con la capacidad de la matriz para resistir la contracción durante la evaporación del agua. En la formulación F10, la mayor cantidad de polímero disponible pudo favorecer una red más continua y con mayor resistencia a la deformación, mientras que en la formulación F9 la menor densidad de la matriz permitió que las tensiones se concentraran en los bordes. La concentración polimérica influye en la cohesión, la resistencia mecánica y la contracción de las películas, aunque su efecto también depende de la distribución del plastificante y de los componentes incorporados al vehículo (Vieira et al., 2011; Umar et al., 2020).

La evaluación mediante la microscopía de luz polarizada mostró estructuras particuladas, estructuras alargadas y algunos dominios con apariencia cristalina tanto en las formulaciones F9 y F10, como en la F11, F12 y F13, respectivamente, sin diferencias visuales evidentes entre las concentraciones poliméricas evaluadas. La permanencia de estas estructuras después de incorporar el SLC indica que la organización interna del sistema no desapareció al mezclarse con la matriz filmógena. Asimismo, el hecho de que estas características también estuvieran presentes en el placebo indica que no pueden atribuirse directamente a la incorporación del ketoconazol, sino que corresponden principalmente a la organización propia del sistema líquido cristalino. No obstante, la microscopía de luz polarizada permite identificar materiales ópticamente anisotrópicos, pero no distinguir de manera definitiva una mesofase específica ni confirmar la naturaleza de las estructuras observadas. Para ello serían necesarias técnicas estructurales como SAXS o WAXS, capaces de resolver la organización interna de los dominios líquido-cristalinos (Kulkarni, 2011; (Chountoules et al., 2022).

En conjunto, la conservación de la capacidad filmógena y la permanencia de estructuras anisotrópicas después de incorporar el SLC muestran que la matriz F10, mantuvo la compatibilidad necesaria para integrar el SLC sin alterar de manera evidente su organización macroscópica. Sin embargo, la evaluación visual y la microscopía no permiten determinar si la incorporación del SLC modificó la respuesta mecánica de la formulación. Por ello, fue necesario recurrir a la caracterización reológica para establecer si la presencia de los dominios líquido-cristalinos produjo cambios en la organización viscoelástica del sistema

5.4 Evaluación reológica

La caracterización visual permitió comprobar que la incorporación del sistema líquido cristalino conservó la capacidad filmógena de las formulaciones F9 y F10; sin embargo, estas observaciones no permiten conocer si la organización interna del sistema permaneció inalterada después de incorporar una fase líquido-cristalina. La reología constituye una herramienta sensible para detectar cambios en la estructura de dispersiones complejas, ya que la respuesta frente al esfuerzo cortante y a las deformaciones oscilatorias depende de las interacciones establecidas entre la matriz polimérica y los dominios dispersos. En este contexto, el análisis reológico se empleó para determinar si la incorporación del SLC

modificó el comportamiento mecánico del vehículo y, posteriormente, establecer cómo la adición de ketoconazol en las formulaciones F11, F12 y F13 influyó sobre esa organización estructural.

5.4.1 Prueba de flujo simple del vehículo con SLC placebo

La primera aproximación al comportamiento reológico del vehículo consistió en evaluar su respuesta frente a un esfuerzo cortante creciente mediante pruebas de flujo simple. Este ensayo permite determinar cómo cambia la viscosidad cuando la formulación es sometida a una fuerza mecánica, proporcionando información sobre la facilidad con la que la formulación puede distribuirse sobre la superficie de aplicación y sobre los cambios estructurales que ocurren durante el flujo. En los sistemas filmógenos que incorporan estructuras líquido-cristalinas, esta respuesta depende tanto de la red formada por los polímeros como de la organización de los dominios lipídicos dispersos dentro de la fase continua, por lo que constituye una herramienta útil para identificar modificaciones estructurales derivadas de la incorporación del SLC (Barnes, 1997; Tadros, 2013).

Las formulaciones F9 y F10 mostraron una disminución progresiva de la viscosidad conforme aumentó la velocidad de corte, lo que corresponde a un comportamiento no newtoniano de tipo pseudoplástico. Esto indica que el sistema ofreció una mayor resistencia al flujo a bajas velocidades de corte, mientras que dicha resistencia disminuyó al aplicar una fuerza mecánica creciente. Un comportamiento similar fue descrito por Bentley et al., 1999 en geles de poloxámero 407, donde todas las formulaciones presentaron flujo no newtoniano de tipo pseudoplástico y la viscosidad disminuyó conforme aumentó el esfuerzo de corte, aún después de incorporar excipientes adicionales a la matriz. Estos resultados coinciden con lo observado y sugieren que la incorporación del SLC no alteró el mecanismo general de flujo del vehículo, sino que conservó la respuesta característica de sistemas estructurados destinados a aplicación tópica.

Aunque ambas formulaciones siguieron la misma tendencia, la formulación F10 mantuvo valores de viscosidad superiores a la formulación F9 en todo el intervalo de velocidades de corte evaluado. Este comportamiento indica que el incremento en la concentración polimérica fortaleció la red continua formada por el HPMC y el PVP, aumentando el número

de puntos de interacción entre las cadenas hidratadas y, en consecuencia, la resistencia inicial al flujo. Mediante la acción del esfuerzo cortante, estas cadenas tienden a orientarse en la dirección del flujo, disminuyendo el número de entrelazamientos efectivos y reduciendo la viscosidad aparente. Debido a que ambas formulaciones presentan curvas prácticamente paralelas, el mecanismo responsable del flujo parece mantenerse constante y la diferencia observada corresponde principalmente a una mayor densidad estructural de la formulación F10.

La incorporación del sistema líquido cristalino también contribuye a esta respuesta reológica. A diferencia de una solución polimérica convencional, el vehículo contiene dominios líquido-cristalinos estabilizados por el poloxámero 407 y dispersos dentro de la red formada por el PVP:HPMC y glicerina. Durante la aplicación de un esfuerzo cortante, es probable que tanto las cadenas poliméricas como los dominios líquido-cristalinos experimenten una reorientación parcial en la dirección del flujo, reduciendo la resistencia hidrodinámica del sistema. Darmanin et al. (2024) observaron un comportamiento pseudoplástico en sistemas constituidos por monooleína y agua, el cual asociaron con cambios dinámicos en la organización de las fases líquido-cristalinas durante la deformación mecánica. Aunque el sistema desarrollado incorpora adicionalmente una matriz filmógena de PVP:HPMC, la conservación del comportamiento pseudoplástico sugiere que la incorporación del SLC no eliminó la capacidad del sistema para reorganizarse mediante un esfuerzo cortante. De manera complementaria, Wörle et al. (2007) demostraron que las propiedades de dispersiones de monooleína estabilizadas con poloxámero 407 dependen de la composición del sistema y de la interacción entre la fase líquido-cristalina y el medio continuo, lo que respalda la influencia del SLC sobre la respuesta mecánica observada.

Los resultados muestran que la incorporación del SLC placebo conservó el comportamiento pseudoplástico de ambas formulaciones, lo que indica que la incorporación de la fase líquido-cristalina no modificó el mecanismo general de flujo del vehículo. No obstante, la formulación F10 mantuvo una mayor viscosidad en todo el intervalo de velocidades de corte, lo que sugiere una estructura más resistente a la deformación que la formulación F9. Esta diferencia podría favorecer una mayor estabilidad del sistema durante el reposo sin comprometer la disminución de la viscosidad necesaria para facilitar su aplicación. Sin

embargo, el flujo simple únicamente describe la respuesta del sistema bajo esfuerzo cortante y no permite establecer si la mayor resistencia observada en la formulación F10 también se traduce en una organización viscoelástica desarrollada. (Umar et al., 2020).

5.4.2 Barrido oscilatorio en el tiempo del vehículo con SLC placebo

Después de caracterizar el comportamiento del sistema mediante un flujo continuo, se evaluó la estabilidad de la estructura desarrollada por el vehículo mediante un barrido oscilatorio en el tiempo. A diferencia del flujo simple, este ensayo se realiza aplicando una deformación constante dentro de la región viscoelástica lineal, por lo que permite determinar si la organización del sistema permanece estable durante el periodo de análisis sin inducir cambios estructurales significativos. En materiales viscoelásticos, la permanencia de valores constantes de los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') indica que la estructura conserva sus propiedades mecánicas durante el tiempo de evaluación y que la deformación aplicada no altera la red desarrollada (Mezger, 2020).

Las formulaciones F9 y F10 conservaron valores prácticamente constantes de G' y G'' durante todo el ensayo. En ambas formulaciones, el módulo de almacenamiento permaneció por encima del módulo de pérdida ($G' > G''$), indicando que predominó el comportamiento elástico sobre el viscoso. La ausencia de variaciones importantes en ambos módulos sugiere que la incorporación del SLC placebo no provocó una pérdida progresiva de la organización estructural del vehículo durante el tiempo de análisis, lo que indica que la red formada por la matriz polimérica y el sistema líquido cristalino permaneció estable en las condiciones de deformación aplicadas.

Un comportamiento similar ha sido descrito en sistemas líquido-cristalinos destinados a la administración de fármacos, Bonacucina et al. (2005) observaron que las mesofases de monooleína presentaron un predominio del módulo de almacenamiento sobre el módulo de pérdida bajo determinadas condiciones de composición, lo que refleja el desarrollo de una estructura viscoelástica organizada. De manera similar, Mezger (2020) indica que la estabilidad temporal de ambos módulos constituye uno de los principales criterios para confirmar que un material puede evaluarse dentro de la región viscoelástica lineal, ya que descarta cambios estructurales inducidos por el propio ensayo.

Aunque ambas formulaciones mantuvieron valores constantes de G' y G'' durante el ensayo, la formulación F10 presentó módulos superiores a los de la formulación F9, especialmente en G' . Esto indica que el aumento de la concentración polimérica produjo una estructura con mayor capacidad para almacenar energía elástica y resistir pequeñas deformaciones. Esta diferencia coincide con lo observado en flujo simple, donde la formulación al 4.0 % también registró una mayor viscosidad en todo el intervalo evaluado. Ambos ensayos muestran que el incremento de 3.5 a 4.0 % no modificó el tipo general de respuesta reológica, pero sí aumentó la resistencia mecánica del vehículo con SLC placebo.

5.4.3 Flujo oscilatorio del vehículo con SLC placebo

Después de confirmar la estabilidad temporal del vehículo mediante el barrido oscilatorio en el tiempo, se evaluó su respuesta frente a diferentes frecuencias de deformación mediante un barrido de frecuencia. Este ensayo permite determinar cómo varían los módulos viscoelásticos cuando el material es sometido a deformaciones oscilatorias aplicadas a distintas velocidades, proporcionando información sobre la capacidad de la estructura para almacenar y disipar energía en diferentes escalas de tiempo. El módulo de almacenamiento (G') representa la energía que el sistema conserva durante la deformación, mientras que el módulo de pérdida (G'') corresponde a la energía disipada mediante procesos viscosos y la relación entre ambos módulos permite caracterizar el comportamiento viscoelástico del sistema y establecer si predomina la respuesta elástica o la viscosa (Mezger, 2020).

Las formulaciones F9 y F10 mostraron un incremento progresivo de G' y G'' conforme aumentó la frecuencia angular. Este comportamiento indica que la respuesta mecánica del vehículo depende de la velocidad con la que se aplica la deformación. A bajas frecuencias, las cadenas de PVP:HPMC, junto con los dominios del sistema líquido cristalino, disponen de mayor tiempo para reorganizarse y disipar la energía aplicada. Conforme aumenta la frecuencia, el tiempo disponible para esa reorganización disminuye y el sistema responde con un incremento de ambos módulos, reflejando una mayor resistencia a la deformación.

Durante todo el intervalo de frecuencias evaluado, la G'' permaneció por encima de la G' en ambas formulaciones y no se observó un punto de cruce entre ambos módulos. Este

comportamiento indica que, aunque el vehículo desarrolló una estructura viscoelástica, la componente viscosa continuó predominando sobre la elástica. En consecuencia, una mayor proporción de la energía aplicada se disipó mediante el flujo del sistema, mientras que una fracción menor fue almacenada de forma reversible. Mezger (2020) señala que cuando la G'' supera a la G' , el material presenta un comportamiento característico de líquidos viscoelásticos, en los que la movilidad de la fase continua sigue siendo predominante a pesar de la existencia de una organización estructural interna.

La formulación F10 presentó valores superiores de G' y G'' respecto a la formulación F9 en todo el intervalo de frecuencias. Este incremento indica que el aumento de la concentración polimérica favoreció una mayor interacción entre las cadenas hidratadas de PVP:HPMC incrementando tanto la capacidad del sistema para almacenar energía como la resistencia al flujo durante la deformación oscilatoria. Sin embargo, el predominio de la G'' sobre la G' se mantuvo en ambas formulaciones, lo que indica que el incremento de la concentración fortaleció la estructura del vehículo sin modificar su naturaleza predominantemente viscosa.

Este comportamiento es consistente con lo descrito para dispersiones de monooleína estabilizadas con poloxámero 407, en las que la respuesta viscoelástica depende de la interacción entre la fase líquido-cristalina y el medio continuo. De esta forma, Wörle et al. (2007) demostraron que las modificaciones en la composición del sistema alteran la magnitud de la respuesta reológica sin cambiar necesariamente el mecanismo general de deformación. De manera similar, Darmanin et al. (2024) observaron que sistemas de monooleína presentan una marcada dependencia de los módulos viscoelásticos con la frecuencia aplicada, reflejando la reorganización dinámica de las estructuras líquido-cristalinas durante la deformación mecánica. Aunque la formulación desarrollada incorpora adicionalmente una matriz filmógena de PVP:HPMC, los resultados indican que la incorporación del SLC placebo incrementó la respuesta mecánica del vehículo sin modificar su comportamiento viscoelástico predominante.

Los resultados del flujo oscilatorio complementan los obtenidos mediante flujo simple y barrido en el tiempo. Mientras el flujo simple mostró que ambas formulaciones conservaron un comportamiento pseudoplástico y el barrido temporal confirmó la estabilidad de la

estructura durante la medición, el barrido de frecuencia demostró que el incremento de la concentración de PVP:HPMC aumentó la magnitud de la respuesta viscoelástica sin alterar el predominio de la componente viscosa. La formulación F10 presentó de manera consistente los valores más elevados de G' , G'' y viscosidad en los diferentes ensayos reológicos, lo que indica el desarrollo de una estructura mecánicamente más robusta y estable que la formulación al F9. Con base en este comportamiento, la formulación F10 fue seleccionada para la incorporación del ketoconazol en las etapas posteriores del desarrollo, al ofrecer una mayor resistencia mecánica sin comprometer las propiedades de aplicación del vehículo.

5.4.4 Prueba de flujo simple de formulaciones con ketoconazol

Una vez seleccionada la formulación F10 como vehículo para la incorporación del sistema líquido cristalino, se evaluó el efecto de diferentes concentraciones de ketoconazol sobre el comportamiento de flujo mediante pruebas de flujo simple. Este ensayo permitió determinar si la incorporación del principio activo modificaba la respuesta reológica previamente observada y establecer la influencia de la carga de ketoconazol sobre la viscosidad del sistema. Debido a que el ketoconazol es una molécula lipofílica con elevada afinidad por la fase líquido-cristalina, su incorporación puede alterar las interacciones entre los dominios lipídicos y la matriz polimérica, modificando la resistencia del vehículo al flujo (Mezger, 2020; Chountoulesi et al., 2022).

Las formulaciones F11, F12 y F13 conservaron un comportamiento pseudoplástico, evidenciado por la disminución progresiva de la viscosidad conforme aumentó la velocidad de corte, esto indica que la incorporación del fármaco no modificó el mecanismo general de flujo del vehículo previamente seleccionado. Sin embargo, la magnitud de la respuesta dependió de la concentración de ketoconazol incorporada. La formulación F13 presentó los valores de viscosidad más elevados en todo el intervalo de velocidades de corte, mientras que las formulaciones F11 y F12 mostraron perfiles similares entre sí.

El incremento de la viscosidad observado al aumentar la concentración de ketoconazol sugiere que el fármaco no actuó únicamente como un componente disperso dentro del vehículo. Debido a su elevada lipofilicidad ($\log P \approx 4.3$), el ketoconazol presenta afinidad por la fase lipídica constituida por el glicerol monooleato y el lauroglycol®, por lo que es

probable que su incorporación modificara la organización de los dominios líquido-cristalinos y las interacciones de estos con la matriz formada por PVP:HPMC. Como consecuencia, disminuye la movilidad del sistema y aumenta la resistencia al flujo, efecto que se hizo más evidente en la formulación F13 donde la cantidad de fármaco incorporado fue mayor.

Este comportamiento coincide con lo descrito por Bonacucina et al. (2005); sin embargo, a diferencia de esos sistemas, donde la modificación reológica se atribuyó exclusivamente a cambios en la mesofase de monooleína, en la formulación desarrollada el efecto probablemente resulta de la interacción simultánea entre la fase líquido-cristalina, la matriz PVP:HPMC y el ketoconazol. Esto sugiere que el incremento de la viscosidad observado en la formulación F13 no depende únicamente de la incorporación del fármaco, sino de la forma en que este modifica el equilibrio estructural del vehículo. De manera complementaria, Chountoulesi et al. (2022) señalan que los principios activos hidrofóbicos pueden interactuar con las nanoestructuras líquido-cristalinas y modificar propiedades macroscópicas como la viscosidad y la respuesta mecánica del sistema.

Aunque las formulaciones F11 y F12 presentaron un comportamiento prácticamente indistinguible, la formulación F13 mostró un incremento evidente de la viscosidad en todo el intervalo de velocidades de corte. Este resultado constituye el primer indicio de que el aumento de la concentración de ketoconazol produjo una modificación más importante de la estructura del vehículo. No obstante, el flujo simple únicamente permite evaluar la resistencia del sistema durante la deformación continua y no establecer si este incremento de viscosidad también se traduce en una mayor organización viscoelástica. Por ello, fue necesario complementar estos resultados mediante ensayos oscilatorios para determinar si la formulación F13 desarrolló una estructura mecánica más robusta que las formulaciones con menores concentraciones de ketoconazol.

5.4.5 Flujo oscilatorio de formulaciones con ketoconazol

Una vez evaluado el comportamiento de las formulaciones mediante flujo simple, se analizó su respuesta frente a deformaciones oscilatorias de distinta frecuencia con el propósito de determinar si el incremento de la viscosidad observado tras la incorporación del ketoconazol también se reflejaba en la organización viscoelástica del sistema. Este ensayo permite evaluar

simultáneamente la energía almacenada (G') y la energía disipada (G'') durante la deformación, proporcionando información sobre la forma en que el principio activo modifica la respuesta mecánica desarrollada por la matriz PVP:HPMC y el sistema líquido cristalino (Mezger, 2020).

Las formulaciones F11, F12 y F13 mostraron un incremento progresivo de la G' y la G'' conforme aumentó la frecuencia angular. En las tres formulaciones, la G'' permaneció por encima de la G' durante prácticamente todo el intervalo evaluado, indicando que la componente viscosa continuó predominando sobre la elástica aun después de incorporar el principio activo. Este comportamiento indica que el vehículo conservó su naturaleza de líquido viscoelástico y que el aumento de la frecuencia restringió progresivamente la capacidad del sistema para reorganizarse durante la deformación, incrementando tanto la energía almacenada como la energía disipada (Mezger, 2020).

La formulación F13 presentó los mayores valores de la G' y la G'' , seguida por las formulaciones F11 y F12, las cuales mostraron perfiles prácticamente superpuestos. Este comportamiento indica que el incremento del fármaco no solo aumentó la resistencia del sistema frente a la deformación oscilatoria, sino que modificó la organización mecánica del vehículo. La coincidencia de este resultado con el incremento de la viscosidad observado durante el flujo simple demuestra que el efecto del ketoconazol no se limitó a incrementar la resistencia al flujo, sino que también modificó la respuesta viscoelástica de la formulación.

Desde el punto de vista estructural, este comportamiento puede relacionarse con la elevada lipofilidad del ketoconazol, que favorece su incorporación dentro de la fase lipídica constituida por el glicerol monooleato y el Lauroglycol®. La presencia del fármaco en estos dominios puede modificar el empaquetamiento de las estructuras líquido-cristalinas y alterar las interacciones que mantienen su dispersión dentro de la matriz formada por PVP:HPMC. Como consecuencia, disminuye la movilidad relativa entre la fase continua y la fase dispersa, por lo que el sistema requiere una mayor cantidad de energía para deformarse y reorganizarse durante la oscilación. Este efecto se manifiesta mediante el incremento simultáneo de la G' y la G'' , particularmente en la formulación con 0.30 %, donde la mayor cantidad de ketoconazol

parece favorecer una interacción más estrecha entre la matriz filmógena y los dominios líquido-cristalinos.

La influencia del ketoconazol sobre la respuesta viscoelástica coincide con observaciones realizadas en otros sistemas basados en monooleína, Bonacucina et al. (2005) demostraron que la incorporación de compuestos con afinidad por la fase lipídica modifica la organización de la mesofase y produce cambios medibles en el comportamiento reológico. De manera complementaria, Chountoulesi et al. (2022) señalan que los principios activos lipofílicos pueden interactuar con las nanoestructuras líquido-cristalinas y modificar tanto su organización interna como sus propiedades mecánicas. No obstante, a diferencia de esos sistemas, donde la respuesta reológica depende principalmente de la fase líquido-cristalina, la formulación desarrollada incorpora además una matriz filmógena formada por el PVP:HPMC. Esto sugiere que el incremento observado en la formulación F13 no puede atribuirse exclusivamente a cambios en la organización de la fase lipídica, sino al establecimiento de un nuevo equilibrio entre los dominios líquido-cristalinos, la red polimérica y el ketoconazol, donde el principio activo participa activamente en la organización mecánica del sistema y no únicamente como una molécula encapsulada.

Las pruebas de flujo simple y flujo oscilatorio muestran que el aumento de la concentración de ketoconazol produjo un incremento progresivo de la respuesta reológica del vehículo sin modificar su mecanismo general de deformación. Mientras que las formulaciones F11 y F12 presentaron respuestas similares entre sí, la formulación F13 fue la única que mostró de manera consistente la mayor viscosidad y los valores más elevados de la G' y la G'' , además de conservar la estabilidad física observada durante el almacenamiento. La convergencia de estos resultados indica que la formulación F13 desarrolló la organización mecánica más robusta entre las formulaciones evaluadas. Con base en esta evidencia, la formulación F13 fue seleccionada para continuar con la determinación de la zona lineal viscoelástica (LVR), con el propósito de establecer si esta mayor respuesta mecánica también se traducía en una mayor resistencia estructural frente al incremento de la deformación.

5.4.6 Determinación de la zona lineal viscoelástica (LVR) de la formulación seleccionada

Una vez seleccionada la formulación F13, se determinó su LVR mediante un barrido de amplitud. Este ensayo permite identificar el intervalo de deformación dentro del cual la estructura del material responde de manera lineal al esfuerzo aplicado, conservando su organización interna sin sufrir alteraciones estructurales. Mientras los módulos viscoelásticos permanecen constantes, la deformación no modifica la arquitectura del sistema; por el contrario, cuando alguno de ellos comienza a disminuir, se considera que se ha alcanzado el límite de la región viscoelástica lineal y que la estructura inicia un proceso de reorganización (Mezger, 2020).

La formulación seleccionada presentó una región donde los valores de la G' y la G'' permanecieron prácticamente constantes entre 1 y aproximadamente 5 % de deformación, indicando que el sistema fue capaz de soportar pequeñas deformaciones sin modificar de manera apreciable su organización interna. En reología oscilatoria, la región viscoelástica lineal se define como el intervalo en el que los módulos viscoelásticos permanecen esencialmente constantes y la respuesta del material es independiente de la amplitud de la deformación aplicada. En la práctica, el límite de esta región se establece cuando G' comienza a desviarse de su valor inicial, indicando el inicio de la reorganización estructural del material (Mezger, 2020; Ewoldt et al., 2015). Siguiendo este criterio, la formulación desarrollada presentó una región viscoelástica lineal claramente definida hasta aproximadamente 5 % de deformación, lo que confirma que los ensayos oscilatorios realizados previamente se llevaron a cabo dentro de un intervalo donde la estructura permaneció estable y no fue alterada por la propia medición.

La formulación seleccionada presentó una región donde los valores de G' y G'' permanecieron prácticamente constantes entre 1 y aproximadamente 5 % de deformación, indicando que el sistema fue capaz de soportar pequeñas deformaciones sin modificar de manera apreciable su organización interna. La estabilidad de ambos módulos durante este intervalo indica que las interacciones responsables de mantener organizada la matriz de PVP:HPMC y los dominios líquido-cristalinos permanecieron prácticamente sin cambios frente a la deformación aplicada. Cuando la G' comenzó a disminuir, aproximadamente al 5 % de deformación, el sistema dejó de responder de forma proporcional al esfuerzo impuesto,

indicando el inicio de la reorganización estructural y el límite de la LVR (Mezger, 2020; Ewoldt et al., 2015). En consecuencia, los ensayos oscilatorios realizados previamente se llevaron a cabo dentro de un intervalo donde la estructura permaneció estable, por lo que las propiedades reológicas determinadas reflejan el comportamiento intrínseco de la formulación y no alteraciones inducidas por la propia medición.

Este comportamiento probablemente no corresponde a la ruptura de una única red, sino a la reorganización progresiva de los distintos niveles que conforman el sistema. La matriz continua formada por PVP:HPMC y glicerina constituye una red hidratada donde se encuentran dispersos los dominios líquido-cristalinos estabilizados por el poloxámero 407. Dentro de estos dominios, el glicerol monooleato y el lauroglycol® conforman la fase lipídica en la que se incorpora el ketoconazol debido a su elevada lipofiliidad. Mientras la deformación permanece dentro de la región viscoelástica lineal, estas estructuras pueden redistribuir el esfuerzo mecánico sin alterar de manera apreciable su organización. Sin embargo, al superar ese límite, es probable que comiencen a reorganizarse primero las cadenas poliméricas de la matriz continua, disminuyendo el número de interacciones físicas que mantienen su cohesión; posteriormente, los dominios líquido-cristalinos pueden experimentar un mayor deslizamiento relativo respecto a la matriz, reduciendo progresivamente la capacidad del sistema para almacenar energía de forma reversible. En consecuencia, la disminución de la G' refleja la respuesta integrada de ambos procesos y no únicamente la desorganización de una fase.

De esta forma, Bonacucina et al. (2005) demostraron que los sistemas basados en monooleína presentan una disminución progresiva del módulo elástico cuando la deformación supera el intervalo donde la estructura permanece estable, fenómeno asociado con la reorganización de la mesofase. No obstante, la formulación desarrollada incorpora adicionalmente una matriz filmógena constituida por PVP:HPMC, por lo que la respuesta observada probablemente resulta de la interacción simultánea entre la red polimérica y la fase líquido-cristalina. En este sentido, el ketoconazol no solo permanece incorporado dentro de los dominios lipídicos, sino que su presencia puede contribuir al equilibrio estructural alcanzado entre ambas fases, de manera que la pérdida de la respuesta elástica refleja la reorganización gradual del sistema completo y no exclusivamente de la mesofase lipídica.

El barrido de amplitud confirmó que la formulación F13 desarrolló una región viscoelástica lineal definida, que es característica de los sistemas capaces de conservar su organización frente a pequeñas deformaciones. Este resultado complementa la evidencia obtenida mediante las pruebas de flujo simple, flujo oscilatorio y estabilidad física, indicando que la formulación seleccionada no solo presentó la respuesta reológica idónea, sino que además mantuvo una arquitectura estructural capaz de resistir deformaciones moderadas antes de iniciar su reorganización. Estos resultados muestran que la incorporación de 0.30 % de ketoconazol no solo incrementó la viscosidad y los módulos viscoelásticos del sistema, sino que favoreció el desarrollo de una estructura mecánicamente más robusta, capaz de mantener su integridad dentro del intervalo de deformación empleado para su caracterización. La determinación de la región viscoelástica lineal proporciona así evidencia adicional de que la formulación seleccionada alcanzó el equilibrio estructural más favorable entre la matriz filmógena y la fase líquido-cristalina, respaldando su selección como la formulación óptima para el desarrollo del barniz dermatológico.

5.4.7 Evaluación térmica reológica mediante rampa de temperatura

Con el propósito de evaluar la influencia de la temperatura sobre la organización mecánica del sistema, la formulación F13 fue sometida a una rampa de temperatura entre 20 y 60 °C. Este intervalo comprendió condiciones cercanas al almacenamiento a temperatura ambiente, la temperatura superficial de la piel y la uña, así como temperaturas superiores que permitieron identificar modificaciones en la respuesta viscoelástica inducidas por el calentamiento. El seguimiento de la G' y la G'' permitió establecer si la estructura del sistema conservaba su comportamiento mecánico o experimentaba una reorganización al aumentar la temperatura (Mezger, 2020).

Entre los 20 y aproximadamente los 40 °C, los valores de la G' y la G'' presentaron variaciones menores. Además, la G' permaneció por encima de la G'' , lo que indica que la componente elástica predominó dentro de este intervalo. Por tanto, las temperaturas asociadas con el almacenamiento a temperatura ambiente y con la aplicación sobre la superficie cutánea o ungueal no produjeron cambios abruptos en la respuesta mecánica de la formulación bajo las condiciones evaluadas.

A partir de los 42 °C, ambos módulos aumentaron de manera pronunciada y continuaron incrementándose hasta los 60 °C. El aumento simultáneo de la G' y la G'' muestra que el calentamiento elevó tanto la capacidad del sistema para almacenar energía como su resistencia a la deformación. Aunque la magnitud de ambos módulos cambió considerablemente, la G' se mantuvo por encima de la G'' , por lo que la reorganización térmica no modificó el predominio del componente elástico.

Este cambio puede relacionarse con la respuesta conjunta de la matriz polimérica y del SLC. La fase continua formada por PVP:HPMC y glicerina contiene dominios líquido-cristalinos estabilizados por el poloxámero 407. Al aumentar la temperatura, la hidratación de los bloques de polioxietileno del poloxámero disminuye y las asociaciones hidrofóbicas de los bloques de polioxipropileno se vuelven favorables, lo que puede modificar su organización en el medio acuoso. De forma simultánea, el monooleato de glicerilo, el lauroglycol® y el ketoconazol pueden experimentar cambios en su disposición dentro de la fase anfifílica. La coincidencia de estos procesos ofrece una explicación para el incremento marcado de los módulos, aunque los datos reológicos no permiten asignar el cambio a una transición específica de mesofase (Alexandridis & Hatton, 1995).

Por su parte, Bonacucina et al. (2005) también registraron modificaciones en la respuesta reológica de sistemas de monooleína al variar la temperatura, lo que confirma que la organización de estas mesofases es sensible a las condiciones térmicas. A diferencia de ese estudio, la formulación desarrollada incluye una matriz filmógena de PVP:HPMC, glicerina y un SLC disperso cargado con ketoconazol. Por ello, el incremento de la G' y la G'' no puede atribuirse exclusivamente a la monooleína o al poloxámero 407, sino al nuevo equilibrio establecido entre la fase polimérica continua y los dominios líquido-cristalinos.

La ausencia de cambios abruptos antes de aproximadamente 40 °C indica que la formulación conservó una respuesta viscoelástica relativamente estable dentro del intervalo relacionado con su almacenamiento a temperatura ambiente y su aplicación tópica. La modificación registrada alrededor de 42 °C ocurrió por encima de las temperaturas habituales de la superficie cutánea y ungueal, lo que proporciona un margen térmico entre las condiciones normales de uso y el inicio del cambio reológico pronunciado. No obstante, este resultado

corresponde a una evaluación de corta duración y debe interpretarse como evidencia de estabilidad reológica durante la rampa, no como sustituto de un estudio formal de estabilidad.

La rampa de temperatura mostró dos regiones de comportamiento. La primera, entre los 20 y 40 °C, se caracterizó por variaciones menores de los módulos; la segunda comenzó alrededor de 42 °C y presentó un aumento marcado de la respuesta viscoelástica. Estos resultados complementan las pruebas de flujo simple, flujo oscilatorio y barrido de amplitud al mostrar que la formulación seleccionada conserva su organización mecánica dentro del intervalo térmico relacionado con el almacenamiento y la aplicación, mientras que a temperaturas superiores experimenta una reorganización que incrementa su rigidez.

5.4.8 Caracterización térmica por calorimetría de barrido diferencial (DSC)

La formulación F13 se evaluó mediante DSC para identificar modificaciones en su respuesta térmica durante el calentamiento. El termograma presentó fluctuaciones iniciales, una señal endotérmica más definida y cambios posteriores en la línea base. Debido a la composición del sistema, estas señales pueden incluir contribuciones de la pérdida de agua ligada, la relajación de la matriz polimérica y cambios físicos en los componentes del SLC. Sin embargo, al no disponer de las temperaturas de inicio, máxima y final de los eventos ni de los valores de entalpía, no es posible atribuir cada señal a un excipiente ni establecer una transición de mesofase específica.

La respuesta térmica debe interpretarse como el comportamiento conjunto de la formulación y no como la suma independiente de los excipiente. En los sistemas complejos, la presencia de agua y las interacciones entre polímeros, plastificantes, lípidos y fármacos pueden ampliar, desplazar o superponer las señales térmicas, dificultando la identificación individual de cada componente.

Bonacucina et al. (2005) mostraron que los sistemas de monooleína pueden presentar respuestas térmicas complejas cuya forma depende de la composición y del estado de organización de la mesofase. De manera similar, la señal obtenida en esta formulación no permite identificar una estructura líquido-cristalina concreta, pero sí indica que el calentamiento produjo modificaciones energéticas detectables en el sistema.

La coincidencia entre la respuesta obtenida mediante el DSC y la rampa reológica indica que el incremento de la rigidez del sistema no constituye un fenómeno exclusivamente mecánico. El DSC demuestra que, durante el calentamiento, la formulación experimenta cambios energéticos detectables, mientras que la reología evidencia que estos cambios se acompañan de un incremento de la respuesta viscoelástica. Estos resultados sugieren que el aumento de la G' y la G'' observado alrededor de 42 °C se relaciona con una reorganización del sistema y no únicamente con el efecto directo de la temperatura sobre la viscosidad. De esta manera, ambas técnicas respaldan que el comportamiento térmico de la formulación depende de modificaciones en su organización interna y no solamente del calentamiento de sus componentes individuales.

Capítulo 6. Conclusiones

El desarrollo del barniz dermatológico permitió demostrar que el desempeño de un sistema filmógeno basado en sistemas líquido-cristalinos no depende únicamente de la selección de excipientes con propiedades filmógenas o de la incorporación de un principio activo, sino de la organización que estos componentes desarrollan al interactuar entre sí. A lo largo del proceso de formulación se evidenció que modificaciones en la proporción de los polímeros, la incorporación del sistema líquido-cristalino y el incremento de la concentración de ketoconazol produjeron cambios progresivos en la estructura del sistema, los cuales se reflejaron en su comportamiento mecánico, térmico y físico. Esta relación evidenció que las propiedades finales de la formulación son consecuencia de la arquitectura generada por el conjunto de sus componentes y no de la contribución aislada de cada uno de ellos.

La etapa de preformulación demostró establecer que la combinación desarrolló una matriz continua, uniforme y libre de defectos superficiales, mientras que otras proporciones favorecieron la aparición de grietas, retracción y pérdida de homogeneidad. Estos resultados evidenciaron que la formación de películas estables depende del equilibrio entre las interacciones establecidas por la matriz polimérica y el plastificante, constituyendo la base estructural necesaria para incorporar el sistema líquido-cristalino sin comprometer la integridad del barniz.

La incorporación del sistema líquido-cristalino placebo confirmó que la fase lipídica pudo integrarse dentro de la red filmógena conservando la capacidad de formar películas continuas. Posteriormente, la incorporación de ketoconazol demostró que el principio activo no actuó únicamente como una molécula transportada por el sistema, sino que participó en la organización interna de la formulación. El incremento de su concentración produjo modificaciones progresivas en la respuesta reológica sin alterar el comportamiento pseudoplástico del vehículo, lo que indica que el ketoconazol contribuyó al equilibrio estructural establecido entre la matriz polimérica y los dominios líquido-cristalinos.

La caracterización reológica indicó que la formulación seleccionada desarrolló una organización mecánica estable y resistente frente a diferentes condiciones de deformación. Las pruebas de flujo simple confirmaron un comportamiento pseudoplástico compatible con su aplicación tópica, mientras que los ensayos oscilatorios evidenciaron un incremento

progresivo de la respuesta viscoelástica conforme aumentó la concentración de ketoconazol. La determinación de la región viscoelástica lineal mostró que la formulación fue capaz de conservar su arquitectura frente a pequeñas deformaciones, y la rampa de temperatura demostró que esta estabilidad se mantuvo dentro del intervalo correspondiente a las condiciones habituales de almacenamiento y a la temperatura fisiológica de la piel y la uña. Estos resultados indican que la formulación desarrolló una estructura mecánicamente robusta, capaz de mantener su integridad antes de iniciar procesos de reorganización inducidos por temperaturas superiores a las fisiológicas.

La caracterización térmica mediante calorimetría de barrido diferencial complementó esta interpretación al evidenciar que el calentamiento estuvo acompañado por modificaciones energéticas detectables dentro del sistema. La concordancia observada entre los cambios registrados mediante DSC y la respuesta obtenida durante la rampa reológica sugiere que el incremento de la rigidez mecánica no constituye únicamente una consecuencia del aumento de la temperatura, sino que se encuentra asociado con procesos de reorganización física de la formulación. La integración de ambas técnicas proporcionó una interpretación del comportamiento del sistema desde una perspectiva estructural, fortaleciendo la comprensión de la relación entre la organización interna del barniz y sus propiedades funcionales.

Con base en la evidencia obtenida durante la evaluación visual, la caracterización reológica y el análisis térmico, la formulación F13 constituida por PVP:HPMC 10:90 al 4.0 %, incorporando un sistema líquido-cristalino cargado con 0.30 % de ketoconazol, representó la condición que alcanzó el equilibrio más favorable entre capacidad filmógena, estabilidad física, comportamiento mecánico y respuesta térmica. Su selección no respondió a un único criterio experimental, sino a la convergencia de múltiples parámetros que permitieron sustentar racionalmente su elección y comprender las relaciones existentes entre composición, organización y desempeño.

Más allá del desarrollo de una formulación específica, este trabajo pone de manifiesto que el diseño de sistemas tópicos complejos requiere abandonar un enfoque basado únicamente en la optimización empírica de formulaciones y avanzar hacia estrategias fundamentadas en el entendimiento de la organización interna del sistema. La combinación de matrices

filmógenas con sistemas líquido-cristalinos demostró ser una alternativa capaz de generar estructuras estables y mecánicamente resistentes, cuyo comportamiento puede explicarse mediante la integración de técnicas complementarias de caracterización. Siguiendo esta perspectiva, la formulación deja de entenderse como una simple mezcla de excipientes y principios activos para concebirse como una arquitectura funcional, donde las interacciones entre sus componentes determinan sus propiedades y, potencialmente, su desempeño terapéutico.

Finalmente, los resultados establecen una base científica para el desarrollo futuro de plataformas dermatológicas basadas en sistemas líquido-cristalinos, incorporando estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, liberación y permeación cutánea, depósito en piel o uña, eficacia antifúngica y evaluación *in vivo*. Sin embargo, la principal aportación de este trabajo trasciende la obtención de una formulación estable. La evidencia generada demuestra que el desarrollo racional de sistemas filmógenos debe sustentarse en la comprensión de cómo la composición determina la organización interna del sistema y cómo esta organización gobierna su comportamiento mecánico, térmico y funcional. La integración de matrices poliméricas con los sistemas líquido-cristalinos representa una estrategia con potencial para el diseño de vehículos dermatológicos más robustos y científicamente fundamentados, donde las decisiones de formulación puedan apoyarse en el entendimiento de su arquitectura microscópica y no exclusivamente en criterios empíricos.

Capítulo 7. Recomendaciones

El desarrollo del barniz dermatológico basado en un sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol permitió establecer una formulación con propiedades filmógenas y un comportamiento fisicoquímico adecuado; sin embargo, su desarrollo puede continuar mediante la incorporación de estudios que aporten información sobre su desempeño y estabilidad durante etapas posteriores de investigación.

Como parte de este proceso, se recomienda realizar estudios de estabilidad física y fisicoquímica con diferentes condiciones de almacenamiento, considerando variables como la temperatura, la humedad y la exposición a la luz. Estos estudios permitirían evaluar la conservación de la organización del sistema líquido cristalino (SLC), el comportamiento reológico, las propiedades de la película formada y la estabilidad del ketoconazol a lo largo del tiempo, proporcionando información útil para establecer las condiciones de almacenamiento y la vida útil de la formulación.

Asimismo, resulta conveniente evaluar el desempeño farmacéutico del barniz mediante estudios de liberación, permeación y depósito del ketoconazol utilizando modelos *in vitro* y, posteriormente, *ex vivo* sobre piel y uña. La información obtenida permitiría relacionar las características estructurales y reológicas del sistema con el comportamiento del fármaco después de su aplicación, proporcionando evidencia sobre la influencia de la matriz filmógena y del SLC en la disponibilidad del principio activo.

También se recomienda incorporar ensayos dirigidos a caracterizar las propiedades mecánicas de la película formada, incluyendo pruebas de adhesión, flexibilidad, resistencia al desgaste, resistencia al agua y permanencia sobre modelos *ex vivo*. Estos estudios permitirían conocer con mayor detalle el comportamiento del recubrimiento durante su aplicación y establecer criterios objetivos para comparar el desempeño del barniz con otras formulaciones filmógenas.

Finalmente, se recomienda continuar con la evaluación de diferentes composiciones de la formulación mediante el estudio de nuevas proporciones de polímeros filmógenos, plastificantes y componentes del sistema líquido cristalino, con el propósito de determinar su influencia sobre la formación de la película y las propiedades fisicoquímicas del barniz. Asimismo, la incorporación de otros principios activos con diferentes características

fisicoquímicas permitiría valorar la versatilidad de esta plataforma como sistema de administración tópica sobre piel y uña.

Estas recomendaciones permitirían ampliar el conocimiento sobre el comportamiento del barniz dermatológico y proporcionar bases para futuras etapas de investigación. La información generada contribuiría al desarrollo de estudios orientados a evaluar la estabilidad, el desempeño farmacéutico y la aplicación de esta plataforma filmógena para la administración tópica de diferentes principios activos.

Capítulo 8. Referencias

Abd Kakhar Umar, Maria Butarbutar, Sriwidodo Sriwidodo, N. W. (2020). Film-Forming Sprays for Topical Drug Delivery.

Alexandridis, P., & Alan Hatton, T. (1995). Poly(ethylene oxide)–poly(propylene oxide)–poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 96(1), 1–46. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0927-7757\(94\)03028-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0927-7757(94)03028-X)

Bakhrushina, E. O., Shumkova, M. M., Sergienko, F. S., Novozhilova, E. V, & Demina, N. B. (2023). Spray Film-Forming systems as promising topical in situ Systems: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(1), 154–169. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.014>

Barnes, H. A., Hutton, J. F., & Walters, K. (1989). Preface. In H. A. Barnes, J. F. Hutton, & K. B. T.-R. S. Walters (Eds.), *An Introduction to Rheology* (Vol. 3, pp. v–vi). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-87469-6.50004-4>

Bentley, M. V. L. B., Marchetti, J. M., Ricardo, N., Ali-Abi, Z., & Collett, J. H. (1999). Influence of lecithin on some physical chemical properties of poloxamer gels: rheological, microscopic and in vitro permeation studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 193(1), 49–55. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00313-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00313-0)

Bonacucina, G., Palmieri, G. F., & Craig, D. Q. M. (2005). Rheological and Dielectric Characterization of Monoolein/Water Mesophases in the Presence of a Peptide Drug. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(11), 2452–2462. <https://doi.org/10.1002/jps.20446>

Boyd, B. J., Whittaker, D. V, Khoo, S.-M., & Davey, G. (2006). Lyotropic liquid crystalline phases formed from glycerate surfactants as sustained release drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 309(1), 218–226. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.11.033>

Chan, L. W., Wong, T. W., Chua, P. C., York, P., & Heng, P. W. S. (2003). Anti-tack Action of Polyvinylpyrrolidone on Hydroxypropylmethylcellulose Solution. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 51(2), 107–112. <https://doi.org/10.1248/cpb.51.107>

Chountoulesi, M., Pispas, S., Tseti, I. K., & Demetzos, C. (2022). Lyotropic Liquid Crystalline Nanostructures as Drug Delivery Systems and Vaccine Platforms. *Pharmaceuticals*, 15(4). <https://doi.org/10.3390/ph15040429>

Edward L. Paul, Victor A. Atiemo-Obeng, S. M. K. (2005). Handbook of Industrial Mixing. *IEEE Electrical Insulation Magazine*, 21(1). <https://www.stxip.org/books/9.pdf>

Esposito, E., Cortesi, R., Drechsler, M., Paccamiccio, L., Mariani, P., Contado, C., Stellin, E., Menegatti, E., Bonina, F., & Puglia, C. (2005). Cubosome dispersions as delivery systems for percutaneous administration of indomethacin. *Pharmaceutical Research*, 22(12), 2163–2173. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-8176-x>

F. Haaf, A. Sanner, F. S. (1985). Polymers of N-Vinylpyrrolidone: Synthesis, Characterization and Uses. 17(I), 143–152.

Feldstein, M. M., Shandryuk, G. A., & Platé, N. A. (2001). Relation of glass transition temperature to the hydrogen-bonding degree and energy in poly(N-vinyl pyrrolidone) blends with hydroxyl-containing plasticizers. Part 1. Effects of hydroxyl group number in plasticizer molecule. *Polymer*, 42(3), 971–979. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00445-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00445-6)

Firmansyah, F., Budiman, A., Muchtaridi, M., Chabib, L., Syaputri, F. N., Afandi, F., Elamin, K. M., Mohammed, A. F. A., & Wathoni, N. (2026). Film-Forming Gels for Topical Drug Delivery: A Systematic Review of the Effects of Formulation on Film Performance, Drug Release, and Skin Permeation. *Drug Design, Development and Therapy*, 20 (April 2026). <https://doi.org/10.2147/DDDT.S591505>

Håkansson, A. (2021). The role of stochastic time-variations in turbulent stresses when predicting drop breakup—a review of modelling approaches. *Processes*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/pr9111904>

Hancock, B. C., & Zografi, G. (1997). Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(1), 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/js9601896>

Kamli, M., Guettari, M., & Tajouri, T. (2019). Structure of polyvinylpyrrolidone aqueous solution in semi-dilute regime: Roles of polymer-surfactant complexation. *Journal of Molecular Structure*, 1196, 176–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.06.069>

Kathe, K., & Kathalia, H. (2017). Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(6), 487–497. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>

Kayaert, P., & Van den Mooter, G. (2012). An investigation of the adsorption of hydroxypropylmethyl cellulose 2910 5 mPa s and polyvinylpyrrolidone K90 around Naproxen nanocrystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(10), 3916–3923. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.23267>

Krause, S. (1978). *Polymer Blends. Chapter 2 - Polymer–Polymer Compatibility* (D. R. PAUL & S. B. T.-P. B. NEWMAN, Eds.; pp. 15–113). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-546801-5.50008-6>

Kulkarni, C. V. (2012). Lipid crystallization: from self-assembly to hierarchical and biological ordering. *Nanoscale*, 4(19), 5779–5791. <https://doi.org/10.1039/c2nr31465g>

Kurien, R. A., Kannan, G., Krongrawa, W., Suttiruengwong, S., & Sriamornsak, P. (2026). Comparative Study of Plasticized Polyvinyl Alcohol and Hydroxypropyl Methylcellulose Films for Pharmaceutical Applications: Mechanical, Thermal, Structural and Disintegration Properties. *Polymers*, 18(10), 1–18. <https://doi.org/10.3390/polym18101211>

Lai, J., Chen, J., Lu, Y., Sun, J., Hu, F., Yin, Z., & Wu, W. (2009). Glyceryl monooleate/poloxamer 407 cubic nanoparticles as oral drug delivery systems: I. in vitro evaluation and enhanced oral bioavailability of the poorly water-soluble drug simvastatin. *AAPS PharmSciTech*, 10(3), 960–966. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9292-4>

Liew, K. Bin, Tan, Y. T. F., & Peh, K.-K. (2014). Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(1), 110–119. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.749889>

Mezger, T. G. (2019). The Rheology Handbook. In *The Rheology Handbook* (pp. 135–212). <https://doi.org/10.1515/9783748600367-009>

Nyamweya, N., & Hoag, S. W. (2000). Assessment of polymer-polymer interactions in blends of HPMC and film forming polymers by modulated temperature differential scanning calorimetry. *Pharmaceutical Research*, 17(5), 625–631. <https://doi.org/10.1023/A:1007585403781>

Odeh, A. B., El-Sayed, B., Knopp, M. M., Rades, T., & Blaabjerg, L. I. (2023). Influence of Polyvinylpyrrolidone Molecular Weight and Concentration on the Precipitation Inhibition of Supersaturated Solutions of Poorly Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, 15(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061601>

Panraksa, P., Udomsom, S., Rachtanapun, P., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., & Jantrawut, P. (2020). Hydroxypropyl methylcellulose e15: A hydrophilic polymer for fabrication of orodispersible film using syringe extrusion 3d printer. *Polymers*, 12(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/polym12112666>

Paparakis, S., Brown, S. J., Darmanin, C., Seibt, S., Adams, P., Hassett, M., Martin, A. V., & Greaves, T. L. (2024). Lyotropic liquid crystal phases of monoolein in protic ionic liquids. *The Journal of Chemical Physics*, 160(2), 24901. <https://doi.org/10.1063/5.0180420>

Prakash, Y., Mahadevaiah, D., Somashekarappa, H., Demappa, T., & Somashekar, R. (2012). Microstructural Parameters of HPMC/PVP Polymer Blends Using Wide Angle X-Ray Technique. *Journal of Research Updates in Polymer Science*, 1(1), 24–31. <https://doi.org/10.6000/1929-5995.2012.01.01.4>

Quirino-Barreda, C. T., Gazga-Urioste, C., Juárez-Sandoval, J. J., Faustino-Vega, A., Noguez-Méndez, N. A., Macín-Cabrera, S. A., Melo-Ruíz, V. E., Quirino-Barreda, C. T., Gazga-Urioste, C., Juárez-Sandoval, J. J., Faustino-Vega, A., Noguez-Méndez, N. A., Macín-Cabrera, S. A., & Melo-Ruíz, V. E. (2018). Cristales líquidos liotrópicos. Nanoestructuras biomiméticas para uso tópico medicinal. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria En Nanociencias y Nanotecnología*, 10(19), 7–25. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2017.19.57559>

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E., & Association., A. P. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients* (6th ed. /). Pharmaceutical Press.

Roy, A., Ghosh, A., Datta, S., Das, S., Mohanraj, P., Deb, J., & Bhanoji Rao, M. E. (2009). Effects of plasticizers and surfactants on the film forming properties of hydroxypropyl methylcellulose for the coating of diclofenac sodium tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 17(3), 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2009.08.004>

Sakellariou, P., Hassan, A., & Rowe, R. C. (1993). Plasticization of aqueous poly(vinyl alcohol) and hydroxypropyl methylcellulose with polyethylene glycols and glycerol. *European Polymer Journal*, 29(7), 937–943. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-3057\(93\)90289-R](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-3057(93)90289-R)

Scott M. Krull, Hardik V. Patel, Meng Li, Ecevit Bilgili, R. N. D. (2017). Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: I. Impact of plasticizer on film properties and dissolution. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.07.005.Critical>

Silvestrini, A. V. P., Caron, A. L., Viegas, J., Praça, F. G., & Bentley, M. V. L. B. (2020). Advances in lyotropic liquid crystal systems for skin drug delivery. *Expert*

Opinion on Drug Delivery, 17(12), 1781–1805.
<https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1819979>

Somashekarappa, H., Prakash, Y., Hemalatha, K., Demappa, T., & Somashekar, R. (2013). Preparation and Characterization of HPMC/PVP Blend Films Plasticized with Sorbitol. *Indian Journal of Materials Science*, 2013(1), 307514.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2013/307514>

Tadros, T. (2013). Encyclopedia of Colloid and Interface Science. In *Encyclopedia of Colloid and Interface Science*. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20665-8>

Umar, A. K., Butarbutar, M., Sriwidodo, S., & Wathoni, N. (2020). Film-forming sprays for topical drug delivery. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2909–2925.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S256666>

Vieira, M. G. A., da Silva, M. A., dos Santos, L. O., & Beppu, M. M. (2011). Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review. *European Polymer Journal*, 47(3), 254–263. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2010.12.011>

Wörle, G., Drechsler, M., Koch, M. H. J., Siekmann, B., Westesen, K., & Bunjes, H. (2007). Influence of composition and preparation parameters on the properties of aqueous monoolein dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 329(1), 150–157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.08.023>

Wypych, G. (2017). Typical methods of quality control of plasticizers (G. B. T.-H. of P. (Third E. Wypych, Ed.; pp. 85–109). ChemTec Publishing.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-895198-97-3.50005-6>

Anexos

Anexo 1. Código de formulaciones

Tabla 1. *Códigos para identificar las formulaciones*

Código	Descripción de la formulación
F1	HPMC Anycoat AN5 al 3.5 %
F2	HPMC Anycoat AN5 al 4.0 %
F3	PVP Kollidon 90 al 3.5 %
F4	PVP Kollidon 90 al 4.0 %
F5	Mezcla PVP:HPMC (10:90) al 3.5 % de ktz
F6	Mezcla PVP:HPMC (10:90) al 4.0 % de ktz
F7	Mezcla PVP:HPMC (90:10) al 3.5 % de ktz
F8	Mezcla PVP:HPMC (90:10) al 4.0 % de ktz
F9	F5 + SLC placebo
F10	F6 + SLC placebo
F11	F10 + 0.20 % de ketoconazol
F12	F10 + 0.25 % de ketoconazol
F13	F10 + 0.30 % de ketoconazol

Anexo 2. Preformulación

- Evaluación de hidratación y dispersión de polímeros individuales

Tabla 2. *Comparación de métodos de agitación para las dispersión de las formulaciones F1 y F2*

Código	Método	Tiempo de dispersión (min)	Formación de espuma	Presencia de grumos
F1	Agitación magnética	240	Ausente	Presente
F1	Agitador de propela	120	Ausente	Presente
F1	Homogeneizador Ultra-Turrax®	30	Presente	Ausente
F2	Agitación magnética	270	Ausente	Presente
F2	Agitador de propela	180	Ausente	Presente
F2	Homogeneizador Ultra-Turrax®	35	Presente	Ausente
F3	Agitación magnética	225	Ausente	Presente
F3	Agitador de propela	130	Ausente	Presente
F3	Homogeneizador Ultra-Turrax®	35	Presente	Ausente
F4	Agitación magnética	270	Ausente	Presente
F4	Agitador de propela	180	Ausente	Presente
F4	Homogeneizador Ultra-Turrax®	35	Presente	Ausente

- **Evaluación de hidratación y dispersión de mezclas poliméricas**

Tabla 3. Comparación de los métodos de agitación empleados para la dispersión de las formulaciones F5–F8 a 600 rpm

Código	Método de agitación	Tiempo de dispersión (min)	Generación de espuma	Presencia de grumos	Adherencia al equipo
F5	Agitación magnética	90	Presente	Presente	Ausente
F5	Agitador de propela	60	Presente	Presente	Presente
F5	Homogeneizador Ultra-Turrax®	30	Abundante	Ausente	Ausente
F6	Agitación magnética	72	Ausente	Presente	Ausente
F6	Agitador de propela	60	Presente	Presente	Presente
F6	Homogeneizador Ultra-Turrax®	35	Presente	Ausente	Ausente
F7	Agitación magnética	120	Presente	Presente	Ausente
F7	Agitador de propela	75	Presente	Presente	Presente
F7	Homogeneizador Ultra-Turrax®	40	Presente	Ausente	Ausente
F8	Agitación magnética	78	Ausente	Presente	Presente
F8	Agitador de propela	67	Presente	Presente	Presente
F8	Homogeneizador Ultra-Turrax®	40	Presente	Ausente	Ausente

- **Determinación de viscosidad**

Tabla 4. Viscosidad de las formulaciones F1, F2, F3 y F4 seleccionadas para evaluación filmógena

Código	Concentración (%)	Viscosidad (cP)
F1	3.5	15.36
F2	4.0	21.12
F3	3.5	17.46
F4	4.0	22.44

- **Evaluación de formación de película**

Tabla 5. Evaluación visual de las películas obtenidas con las formulaciones F1- F8

Código	Uniformidad	Tiempo de secado (min)	Grietas	Retracción	Grosor	Brillo
F1	No uniforme	20	Presente en toda la película	Ausente	Delgada	Bajo
F2	No uniforme	30	Presente en los bordes	Ausente	Delgada	Medio
F3	No uniforme	25	Presente en la zona central	Ausente	Gruesa	Medio
F4	Uniforme	40	Ausente	ausente	Gruesa	Medio
F5	Uniforme	5-8	Ausente	Ausente	Gruesa	Medio
F6	Uniforme	3-5	Ausente	Ausente	Gruesa	Alto
F7	No uniforme	15	Presente en los bordes	Ausente	Delgada	Alto
F8	No uniforme	20	Presente en toda la película	Ausente	Gruesa	Alto

- **Evaluación de sistemas con plastificantes**
- **Evaluación de la formación de película de las formulaciones F1 y F2 con plastificantes**

Tabla 6. Evaluación visual de las películas obtenidas a partir de la formulación F1 y F2 con diferentes plastificantes.

Código de formulación	Plastificante	Relación molar	Uniformidad	Tiempo de secado (min)	Grietas	Retracción	Grosor
F1	Glicerina	0.5:10	No uniforme	5-10	Ausente	Ausente	Delgado
		1:10	No uniforme	10-20	Presente dentro y fuera de la película	Presente	Medio
		2:8	Uniforme	10-20	Ausente	Ausente	Medio
		4:6	No uniforme	10-20	Presente en los bordes	Presente	Medio
F1	PEG-400	0.5:10	No uniforme	10-20	Presente en los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	10-20	Presente dentro y fuera de la película	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	10-20	Presente dentro y fuera de la película	Ausente	Medio
		4:6	No uniforme	25-40	Presente en la película y bordes	Presente	Delgado
F1	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	25-40	Presente en los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	25-40	Presente en la película y bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	25-40	Presente en los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	30-40	Presente dentro y fuera de la película	Presente	Delgado
F2	Glicerina	0.5:10	No uniforme	3-5	Ausente	Ausente	Grueso
		1:10	No uniforme	15-20	Presente dentro y fuera de la película	Presente	Medio
		2:8	Uniforme	15-20	Ausente	Ausente	Medio
		4:6	No uniforme	15-20	Presente en los bordes	Presente	Medio
		0.5:10	No uniforme	15-20	Presente en los bordes	Presente	Medio

F2	PEG-400	1:10	No uniforme	15–20	Presente en los bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	15–20	Presente dentro y fuera de la película	Ausente	Medio
		4:6	No uniforme	20–30	Presente en la película y bordes	Presente	Delgado
F2	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	20–30	Presente en los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	20–30	Presente en la película y bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	20–30	Presente en los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	20–35	Presente dentro y fuera de la película	Presente	Delgado

- **Evaluación de la formación de película de las formulaciones F3 y F4 con plastificantes**

Tabla 7. *Evaluación visual de las películas obtenidas a partir de dispersiones de las formulaciones F3 y F4 con diferentes plastificantes*

Código de formulación	Plastificante	Relación molar	Uniformidad	Tiempo de secado (min)	Grietas	Retracción	Grosor
F3	Glicerina	0.5:10	Uniforme	25–30	Ausente	Ausente	Medio
		1:10	No uniforme	25–30	Presente en los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	25–30	Presente con menor cantidad	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	25–30	Presente en los bordes	Presente	Medio
F3	PEG-400	0.5:10	No uniforme	40–50	Ausentes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	40–50	Presente en los bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	40–50	Ausente	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	40–50	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
F3	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	40–50	Presente en la zona central	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	40–50	Ausente	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	40–50	Ausente	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	40–50	Ausente	Presente	Medio
F4	Glicerina	0.5:10	Uniforme	5–10	Ausente	Ausente	Gruesa
		1:10	No uniforme	15–25	Presente en los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	15–25	Presente en el centro	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	15–25	Presente en los bordes	Presente	Medio
F4	PEG-400	0.5:10	Uniforme	25–30	Ausente	Ausente	Medio
		1:10	No uniforme	25–30	Presente en los bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	25–30	Ausente	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	25–30	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio

F4	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	25–30	Presente en la zona central	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	25–50	Presente en toda la película	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	35–50	Presente en toda la película	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	35–50	Presente en toda la película	Presente	Medio

- **Evaluación de la formación de película de las formulaciones F5-F8 con plastificantes**

Tabla 8. Evaluación visual de las películas obtenidas a partir de las formulaciones F5 y F7 con diferentes plastificantes

Relación polimérica	Plastificante	Relación molar	Uniformidad	Tiempo de secado (min)	Grietas	Retracción	Grosor
F5	Glicerina	0.5:10	Uniforme	5-10	Ausente	Ausente	Medio
		1:10	No uniforme	5-10	Presentes en los bordes	Presente	Delgado
		2:8	Uniforme	3-5	Ausente	Ausente	Grueso
		4:6	No uniforme	5-10	Presente en los bordes	Presente	Medio
F5	PEG-400	0.5:10	No uniforme	10-15	Presente en la zona central	Presente	Delgado
		1:10	Uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	10-15	Presente en la zona central	Presente	Delgado
F5	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	10-15	Presentes en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	10-15	Presente en la zona central	Presente	Medio
F6	Glicerina	0.5:10	Uniforme	5-10	Ausente	Ausente	Medio
		1:10	No uniforme	5-10	Presente en los bordes	Presente	Delgado
		2:8	Uniforme	3-5	Ausente	Ausente	Grueso
		4:6	No uniforme	10-15	Presente en los bordes	Presente	Medio
F6	PEG-400	0.5:10	No uniforme	15-25	Presente en la zona central	Presente	Delgado
		1:10	Uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
		2:8	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	15-25	Presente en la zona central	Presente	Delgado
F6	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	15-25	Presente en la zona central	Presente	Medio

Tabla 9. Evaluación visual de las películas obtenidas a partir de las formulaciones F6 y F8 con diferentes plastificantes y relaciones molares.

Relación polimérica	Plastificante	Relación molar	Uniformidad	Tiempo de secado (min)	Grietas	Retracción	Grosor
F7	Glicerina	0.5:10	No uniforme	10-15	Presente en los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	10-15	Presente en los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
		4:6	No uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
F7	PEG-400	0.5:10	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	15-25	Presente en los bordes	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	15-25	Presente en los bordes	Presente	Medio
F7	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	15-25	Presente en los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	15-25	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	20-30	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
		4:6	No uniforme	20-30	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
F8	Glicerina	0.5:10	No uniforme	10-15	Presente toda la película	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	10-15	Presente en los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	10-15	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
		4:6	No uniforme	25-30	Presente toda la película	Presente	Delgado
F8	PEG-400	0.5:10	No uniforme	25-30	Presente toda la película	Presente	Delgado
		1:10	No uniforme	25-30	Presente toda la película	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	25-30	Presente toda la película	Presente	Medio
		4:6	No uniforme	25-30	Presente toda la película	Presente	Medio
F8	Propilenglicol	0.5:10	No uniforme	25-30	Presente en los bordes	Presente	Medio
		1:10	No uniforme	25-30	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Medio
		2:8	No uniforme	25-30	Presente en la zona central y los bordes	Presente	Delgado
		4:6	No uniforme	25-30	Presente en toda la película	Presente	Delgado

Anexo 3. Optimización

- Descripción cuantitativa de la dispersión líquida cristalina cargado con ketoconazol

Tabla 10. *Formulación de dispersiones líquidas-cristalinas cargadas con ketoconazol*

Excipientes	Cantidad (g)
Lauroglycol ® FCC	1.66
Pecol ®	1.66
Poloxámero 407	1.66
Ketoconazol	0.30
BHT	0.03
Agua	94.7

- Evaluación visual y formación de película

Tabla 11. *Características visuales de las formulaciones F9 y F10*

Código de formulación	Uniformidad	Tiempo de secado (min)	Grietas	Retracción	Grosor
F9	Uniforme	3–5	Ausentes	Presente en los bordes	Grueso
F10	Uniforme	3–5	Ausentes	Ausente	Grueso

- Evaluación de birrefringencia

Tabla 12. *Micrografías representativas obtenidas durante la evaluación de birrefringencia de las formulaciones F11, F12 y F13 mediante microscopía de luz polarizada (40x)*

