



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 una loción dermatológica asperjable con sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol y modificadores reológicos

Nombre: Freddy Leon Romero

Matrícula: 2192033928

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 a mis asesores, el Dr. Abraham Faustino Vega, el Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda y el QFB José de Jesús Juárez Sandoval, por su valiosa orientación, apoyo y acompañamiento durante el desarrollo de mi proyecto y la elaboración del presente informe de servicio social. Su disposición para compartir sus conocimientos, así como sus observaciones, comentarios y sugerencias, fueron fundamentales para el adecuado desarrollo de las actividades realizadas y para fortalecer mi formación académica y profesional.

Asimismo, agradezco al Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada por brindarme el espacio, los recursos y el ambiente de trabajo necesarios para llevar a cabo las actividades correspondientes a mi servicio social. La experiencia adquirida durante mi estancia en este laboratorio contribuyó de manera significativa al desarrollo de mis habilidades técnicas, científicas y profesionales, permitiéndome aplicar y ampliar los conocimientos obtenidos a lo largo de mi formación universitaria.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de manera directa o indirecta, contribuyeron al desarrollo de este proyecto y a la realización de mi servicio social, haciendo de esta experiencia una etapa de gran aprendizaje y crecimiento profesional.

Resumen

Se desarrolló y caracterizó una loción dermatológica asperjable basada en un SLC cargado con ketoconazol. Durante la preformulación se evaluaron diferentes modificadores reológicos, concentraciones poliméricas y sistemas de aspersión mediante mediciones de viscosidad, patrón de rocío, área de dispersión y tiempo de retención sobre piel sintética. HPMC AnyCoat AN5 presentó el desempeño más adecuado como polímero base, mientras que el atomizador estriado y una distancia de aplicación de 10 cm proporcionaron un equilibrio favorable entre cobertura, depósito y permanencia.

Posteriormente, se incorporó el SLC placebo en vehículos con HPMC al 3.0, 3.5 y 4.0 %, seleccionándose la concentración de 3.5 % por presentar una respuesta intermedia entre fluidez y estructuración. Las formulaciones con ketoconazol al 0.20, 0.25 y 0.30 % mostraron comportamiento pseudoplástico; la concentración de 0.20 % presentó los mayores valores de viscosidad y de los módulos viscoelásticos G' y G'' . El barrido de amplitud permitió establecer una deformación de 2 % para la evaluación térmica. La formulación mantuvo una respuesta viscoelástica relativamente estable entre 25 y 37 °C, mientras que la rampa de temperatura y el análisis por DSC mostraron cambios coincidentes alrededor de 50–60 °C.

En las condiciones evaluadas, la formulación con HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % y SLC cargado con ketoconazol al 0.20 % presentó el desempeño más favorable para continuar con estudios de estabilidad, liberación y evaluación cutánea.

Palabras clave: loción dermatológica, SLC, ketoconazol, HPMC, atomización, reología.

Índice

<i>Capítulo 1. Introducción</i>	5
<i>Capítulo 2. Antecedentes</i>	8
<i>Capítulo 2a. Objetivos generales y específicos.....</i>	26
<i>Capítulo 3. Materiales y métodos</i>	28
<i>Capítulo 4. Resultados</i>	39
<i>Capítulo 5. Análisis y discusión de resultados.....</i>	51
<i>Capítulo 6. Conclusiones</i>	69
<i>Capítulo 7. Recomendaciones</i>	74
<i>Capítulo 8. Referencias.....</i>	77
<i>Anexos.....</i>	84

Capítulo 1. Introducción

El diseño de un tratamiento dermatológico comienza con la selección del principio activo, pero también requiere definir la forma en la que será administrado y las condiciones que permitirán mantenerlo sobre la piel, por lo que el vehículo debe facilitar la distribución del medicamento, conservar su estabilidad y favorecer un tiempo de contacto adecuado con la zona de aplicación. Estas características adquieren especial interés cuando se busca tratar superficies extensas, regiones pilosas o áreas sensibles, donde las formas farmacéuticas de mayor consistencia pueden resultar difíciles de extender o requerir una manipulación directa de la piel.

Las lociones administradas mediante aspersión representan una alternativa para facilitar la aplicación en estas condiciones, ya que permiten distribuir el producto sin la necesidad de frotarlo directamente, sin embargo, su desarrollo requiere controlar la relación entre la fluidez de la formulación y su permanencia después de la aplicación. El vehículo debe atravesar la boquilla y fragmentarse en gotas de manera uniforme, pero también debe conservar suficiente consistencia para evitar que el producto escurra inmediatamente, por esta razón, la selección del modificador reológico, su concentración y el tipo de atomizador deben realizarse de manera conjunta, considerando su influencia sobre la viscosidad, el patrón de rocío, el área cubierta y el depósito formado sobre la superficie cutánea.

Este equilibrio adquiere mayor complejidad cuando la loción se incorpora a un SLC como plataforma para un principio activo de baja solubilidad acuosa, como el ketoconazol, ya que la organización interna del SLC permite alojar compuestos con diferente afinidad fisicoquímica, sin embargo, también puede modificarse por la presencia del polímero, el plastificante y el propio fármaco. En consecuencia, la formulación debe conservar las propiedades necesarias para ser asperjada y, al mismo tiempo, mantener una organización compatible con la incorporación del ketoconazol. La interacción entre estos componentes puede reflejarse en cambios de la viscosidad, el comportamiento de flujo, la respuesta viscoelástica y la estabilidad térmica del sistema.

A partir de este planteamiento, el presente trabajo tuvo como propósito desarrollar y caracterizar una loción dermatológica asperjable basada en un SLC cargado con ketoconazol. El estudio inició con la evaluación de diferentes polímeros modificadores reológicos y

sistemas de aspersión para seleccionar un vehículo con propiedades adecuadas de viscosidad, cobertura y retención, posteriormente, el vehículo de HPMC AnyCoat AN5 y propilenglicol se incorporó al SLC, primero sin fármaco y después con distintas concentraciones de ketoconazol. Finalmente, las formulaciones se caracterizaron mediante pruebas funcionales, reológicas, microestructurales y térmicas, con el fin de relacionar su composición con la capacidad de aplicación y la respuesta estructural del sistema.

Capítulo 2. Antecedentes

2.1 Lociones dermatológicas como formas farmacéuticas tópicas

La administración tópica constituye una de las estrategias terapéuticas más empleadas para el tratamiento de enfermedades dermatológicas debido a que permite alcanzar concentraciones elevadas del principio activo directamente en el sitio de acción, disminuyendo la exposición sistémica y reduciendo la incidencia de efectos adversos asociados con otras vías de administración. Sin embargo, el éxito terapéutico de esta vía no depende únicamente de las propiedades farmacológicas del fármaco, sino también de las características de la forma farmacéutica utilizada para transportarlo, ya que esta determina el tiempo de permanencia sobre la piel, la facilidad de aplicación, la aceptación por parte del paciente y, en gran medida, la cantidad de fármaco disponible para difundirse a través del estrato córneo (Barry, 2002; Benson y Watkinson, 2012).

Dentro de las formas farmacéuticas destinadas a la administración cutánea, las lociones ocupan un lugar particular debido a que combinan la facilidad de aplicación de las preparaciones líquidas con una distribución uniforme sobre superficies extensas o regiones con abundante vello, donde el empleo de cremas, pomadas o geles puede resultar menos conveniente. De acuerdo con Aulton y Taylor (2018), las lociones corresponden a preparaciones líquidas o semilíquidas formuladas como soluciones, suspensiones o emulsiones de baja viscosidad, diseñadas para aplicarse sin ejercer presión significativa sobre la piel. En contraste, Benson y Watkinson (2012) destacan que el interés actual por estas formulaciones no radica únicamente en su consistencia, sino en su capacidad para adaptarse a diferentes estrategias de liberación mediante la incorporación de polímeros, sistemas coloidales o nanotransportadores que modifican el comportamiento del principio activo después de la aplicación.

La evolución de las lociones dermatológicas refleja un cambio importante en la forma de concebir estas formulaciones. Mientras que los primeros desarrollos buscaban principalmente facilitar la aplicación de principios activos sobre la superficie cutánea, las investigaciones más recientes consideran que la loción debe contribuir activamente al desempeño terapéutico del sistema. Benson y Watkinson (2012) señalan que la selección de la fase continua, los modificadores reológicos y los excipientes funcionales influye directamente en la estabilidad física, la distribución del producto y la liberación del fármaco.

De manera similar, Walters y Roberts (2008) sostienen que el vehículo no debe interpretarse como un componente inerte, ya que puede modificar la hidratación del estrato córneo, la difusión del principio activo e incluso la aceptación del tratamiento por parte del paciente. Estas observaciones muestran que el desarrollo de una loción dermatológica requiere comprender las interacciones entre todos los componentes de la formulación y no únicamente las propiedades individuales del fármaco.

Las diferencias entre las lociones y otras formas farmacéuticas tópicas también han sido objeto de análisis por diversos autores. Barry (2002) considera que las cremas y pomadas ofrecen una mayor capacidad oclusiva y un tiempo de residencia más prolongado, características que pueden favorecer la absorción de determinados principios activos. No obstante, Benson y Watkinson (2012) argumentan que estas mismas propiedades pueden disminuir la aceptabilidad cosmética, especialmente cuando se requiere cubrir superficies extensas o realizar aplicaciones repetidas. En este contexto, las lociones representan una alternativa que equilibra la facilidad de aplicación, la sensación cosmética y la distribución uniforme del producto, aspectos que adquieren especial relevancia en tratamientos prolongados y en patologías que afectan grandes áreas corporales.

A pesar de estas ventajas, el desarrollo de lociones dermatológicas continúa enfrentando desafíos importantes relacionados con la estabilidad de la formulación y la permanencia del producto sobre la piel. Una viscosidad insuficiente puede favorecer el escurrimiento y reducir el tiempo de contacto con el sitio de aplicación, mientras que viscosidades elevadas dificultan la extensión del producto y limitan su administración mediante sistemas de atomización. De igual forma, la incorporación de sistemas de liberación complejos, como los sistemas líquido cristalinos liotrópicos, exige mantener un equilibrio entre la estabilidad estructural del vehículo y las propiedades reológicas necesarias para garantizar una aplicación adecuada. Estas consideraciones han impulsado el desarrollo de lociones dermatológicas atomizables, cuya formulación no solo debe favorecer la administración uniforme del producto, sino también preservar las propiedades fisicoquímicas del sistema encargado de transportar el principio activo.

La evidencia disponible muestra que las lociones dermatológicas han evolucionado desde preparaciones líquidas destinadas únicamente a facilitar la aplicación de medicamentos hasta convertirse en vehículos capaces de influir en la estabilidad, la distribución y el desempeño terapéutico del principio activo. Siguiendo esta línea, la forma en que la formulación es administrada sobre la piel adquiere una importancia comparable a la composición del vehículo, razón por la cual durante los últimos años ha aumentado el interés por desarrollar lociones capaces de ser aplicadas mediante sistemas de atomización que mejoren la uniformidad de cobertura, reduzcan el desperdicio del producto y favorezcan una dosificación más reproducible. Esta evolución ha dado origen al desarrollo de las lociones dermatológicas atomizables, tema que se aborda en el apartado siguiente.

Aunque las lociones convencionales continúan siendo empleadas, la necesidad de mejorar la uniformidad de la dosis administrada, el reducir el contacto directo con la zona afectada y facilitar la aplicación sobre superficies extensas ha impulsado el desarrollo de formulaciones diseñadas específicamente para ser administradas mediante sistemas de atomización. A diferencia de las lociones aplicadas manualmente, las lociones atomizables transforman el líquido en una nube de gotas finamente dispersas que se depositan sobre la superficie cutánea, favoreciendo una distribución más homogénea del producto y disminuyendo la variabilidad asociada con la aplicación realizada por el usuario (Umar et al., 2023; Benson y Watkinson, 2012).

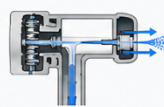
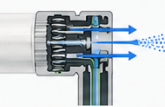
La eficiencia de una loción atomizable depende tanto de las propiedades de la formulación como del dispositivo encargado de generar el rocío. Durante el proceso de atomización, el líquido es forzado a atravesar un orificio de diámetro reducido, donde la energía mecánica suministrada por la bomba produce la fragmentación del fluido en gotas de diferentes tamaños. Este fenómeno está gobernado por el equilibrio entre las fuerzas de inercia, viscosidad y tensión superficial del líquido, por lo que pequeñas modificaciones en cualquiera de estos parámetros pueden alterar significativamente la calidad del rocío obtenido. Como consecuencia, la formulación y el sistema de aplicación deben desarrollarse de manera conjunta para garantizar una administración reproducible del producto (Lefebvre y McDonell, 2017; Tadros, 2013).

Uno de los parámetros utilizados para evaluar el desempeño de una loción atomizable es el patrón de rocío, el cual describe la distribución espacial de las gotas después de abandonar la boquilla del atomizador. Un patrón uniforme permite cubrir una mayor superficie con una cantidad constante de formulación, mientras que patrones irregulares producen zonas con exceso o deficiencia de producto que pueden modificar la dosis realmente depositada sobre la piel. Umar et al. (2023) señalan que la geometría del patrón de atomización constituye un atributo crítico de calidad, ya que influye directamente en la reproducibilidad de la aplicación y en la aceptación del producto por parte del paciente. De forma complementaria, estudios de caracterización de dispositivos atomizadores han demostrado que parámetros como el área cubierta, el ángulo de pulverización y el tamaño de gota deben evaluarse de manera conjunta para seleccionar el sistema de administración más adecuado para cada formulación (Fischer et al., 2021).

La configuración de la boquilla representa uno de los factores que más influye sobre el patrón de atomización. Entre los dispositivos empleados en formulaciones dermatológicas destacan los atomizadores tipo mini trigger, diseñados para generar un cono de pulverización amplio mediante un mayor volumen de descarga por accionamiento, lo que facilita la cobertura de superficies corporales extensas. En contraste, los atomizadores estriados presentan una boquilla con canales internos que modifican el flujo del líquido antes de su expulsión, permitiendo atomizar formulaciones con viscosidades superiores y produciendo un patrón de rocío más concentrado, controlado y con forma de óvalo (Imagen X). La selección entre ambos dispositivos depende del equilibrio que exista entre la viscosidad de la formulación, el volumen administrado y el área corporal que se pretende cubrir, por lo que el atomizador constituye un componente funcional del sistema de administración y no únicamente un accesorio del envase (Umar et al., 2023; Aulton y Taylor, 2018).

Aunque el diseño del atomizador determina la forma en que el líquido es pulverizado, el comportamiento de la formulación continúa siendo el factor que controla la calidad final de la atomización. Una formulación excesivamente fluida puede generar gotas muy pequeñas susceptibles a evaporarse o dispersarse antes de alcanzar la superficie cutánea, mientras que un incremento de la viscosidad dificulta la fragmentación del líquido y favorece la formación de gotas de mayor tamaño o incluso chorros continuos. Por esta razón, el desarrollo de

lociones atomizables requiere establecer un intervalo de viscosidad que permita mantener la estabilidad del sistema sin comprometer la formación de un patrón de rocío uniforme, aspecto que constituye uno de los principales desafíos durante el diseño farmacéutico de este tipo de formulaciones (Tadros, 2013; Mezger, 2020).

MINI TRIGGER (ATOMIZADOR TIPO MINI TRIGGER)		ATOMIZADOR ESTRIADO (BOQUILLA ESTRIADA)	
 Características principales • Boquilla con orificio circular. • Accionamiento tipo gatillo. • Bomba de alto volumen por disparo. • Diseñado para generar un cono amplio de pulverización.		 Características principales • Boquilla con diseño estriado (ranuras verticales). • Accionamiento por presión vertical. • Volumen moderado por disparo. • Diseñado para producir un rocío más concentrado y controlado.	
Mecanismo de atomización	 El líquido es impulsado por la bomba de alto volumen y sale por un orificio circular, formando un cono amplio de gotas.	 El líquido pasa a través de canales estriados que modifican el flujo y lo atomizan en un cono más concentrado.	¿Qué es el patrón de rocío y por qué es importante? El patrón de rocío describe la distribución espacial de las gotas después de salir del atomizador. Un patrón uniforme permite cubrir una mayor superficie con una cantidad constante de formulación, mientras que patrones irregulares generan zonas con exceso o deficiencia de producto.  Distribución uniforme (ideal)  Distribución irregular (no ideal) La elección del atomizador debe realizarse en función de la viscosidad de la loción, el área de aplicación y el perfil de rocío requerido para lograr una dosificación segura y reproducible.
Patrón de rocío (spray pattern)	 Cono amplio y uniforme	 Cono concentrado y controlado	
Tamaño de gota	 Medio (100 – 300 μm)	 Medio-grande (150 – 400 μm)	
Área de cobertura	Alta (mayor superficie por disparo)	Moderada (menor superficie por disparo)	
Viscosidad recomendada	Baja a media (1 – 300 mPa·s)	Media (100 – 800 mPa·s)	
Aplicaciones farmacéuticas	 Aplicación en superficies extensas como espalda, brazos, piernas y cuero cabelludo.	 Aplicaciones localizadas o en zonas específicas que requieren mayor control de la cantidad aplicada.	
Ventajas	✓ Cobertura amplia y rápida. ✓ Alto volumen por disparo. ✓ Fácil aplicación en grandes áreas.	✓ Mejor control del rocío y de la dosis aplicada. ✓ Desempeño adecuado con formulaciones más viscosas. ✓ Menor escurrimiento del producto.	
Limitaciones	✗ Menor desempeño con formulaciones viscosas. ✗ Generación de gotas muy finas susceptibles a evaporación.	✗ Cobertura menor por disparo. ✗ Requiere más accionamientos para grandes áreas.	

El desempeño del atomizador depende también de las propiedades de la formulación (viscosidad, tensión superficial, densidad) y de las condiciones de uso (distancia de aplicación, ángulo, velocidad de liberación).

Figura 1. Comparación de las características funcionales de los sistemas de atomización tipo mini trigger y atomizador estriado utilizados en formulaciones dermatológicas. **Nota.** Se muestran las diferencias en el mecanismo de atomización, el patrón de rocío, el tamaño aproximado de gota, el área de cobertura, el intervalo de viscosidad recomendado, las principales aplicaciones farmacéuticas, así como sus ventajas y limitaciones durante la administración tópica. Fuente: elaboración propia con base en Umar et al. (2023), Lefebvre y McDonnell (2017), Tadros (2013) y Mezger (2020).

En consecuencia, la evaluación de una loción atomizable no debe limitarse al estudio del dispositivo de aplicación, sino que debe considerar la interacción entre las propiedades fisicoquímicas de la formulación y las características del sistema de atomización. Siguiendo esta perspectiva, la viscosidad emerge como uno de los atributos críticos de calidad más relevantes, ya que condiciona simultáneamente la estabilidad de la formulación, el comportamiento del rocío y la cantidad de producto depositada sobre la piel. Su influencia

se extiende desde el proceso de atomización hasta el desempeño del producto una vez aplicado sobre la superficie cutánea, debido a que controla la facilidad con la que el líquido se fragmenta al atravesar la boquilla del atomizador y determina las características de las gotas formadas. En términos generales, un incremento en la viscosidad aumenta la resistencia al flujo, dificultando la formación de gotas finas y favoreciendo la producción de gotas de mayor diámetro. En contraste, formulaciones con viscosidades muy bajas generan gotas pequeñas con mayor tendencia a la evaporación, al rebote sobre la superficie cutánea o al escurrimiento después de la aplicación. Como consecuencia, el desarrollo de lociones dermatológicas atomizables requiere establecer un equilibrio entre la estabilidad física de la formulación y su capacidad para producir un patrón de rocío uniforme (Tadros, 2013; Mezger, 2020).

La influencia de la viscosidad sobre el proceso de atomización lo abordan Lefebvre y McDonell (2017) donde describen que el incremento de la viscosidad disminuye la capacidad del líquido para desintegrarse en gotas pequeñas, favoreciendo la formación de gotas de mayor diámetro y reduciendo el ángulo de pulverización. Desde esta perspectiva, Umar et al. (2023) demostraron que este comportamiento modifica directamente el área de cobertura obtenida durante la aplicación de lociones tópicas, observando que formulaciones con mayor viscosidad producen patrones de rocío más concentrados y una disminución significativa de la superficie cubierta por cada disparo del atomizador. Aunque ambos trabajos analizan sistemas diferentes, coinciden en que la viscosidad no solo condiciona la eficiencia de la atomización, sino también la reproducibilidad de la dosis administrada sobre la piel.

Sin embargo, la viscosidad de una loción dermatológica no depende únicamente de la naturaleza del vehículo o de la concentración del principio activo, sino que puede ajustarse mediante la incorporación de modificadores reológicos capaces de alterar el comportamiento del sistema sin comprometer su estabilidad física. En términos generales, las lociones dermatológicas se caracterizan por presentar viscosidades inferiores a las de cremas y geles, favoreciendo su extensión sobre la piel y una sensación cosmética ligera. Cuando la formulación está destinada a administrarse mediante atomización, la viscosidad adquiere un papel aún más relevante, ya que debe mantenerse dentro de un intervalo que permita la formación de un patrón de rocío uniforme sin afectar la estabilidad del sistema. En este

sentido, se han propuesto viscosidades cercanas a 25 cP como un intervalo de referencia para favorecer la atomización de lociones dermatológicas, aunque el valor óptimo depende de factores como el diseño del atomizador, la composición de la formulación y las propiedades fisicoquímicas del vehículo (Umar et al., 2023; Tadros, 2013). La selección de los modificadores reológicos representa, por tanto, una etapa crítica durante el desarrollo farmacéutico, ya que además de incrementar la viscosidad, pueden modificar la capacidad de atomización, el tiempo de residencia sobre la piel, la estabilidad de la formulación y, en algunos casos, la liberación del fármaco. En consecuencia, la elección del modificador reológico debe realizarse considerando simultáneamente el comportamiento de flujo requerido, las características del dispositivo de aplicación y el desempeño esperado de la formulación tópica (Mezger, 2020).

2.2 Modificadores reológicos en formulaciones dermatológicas

Los polímeros hidrofílicos constituyen uno de los grupos de modificadores reológicos más utilizados en formulaciones dermatológicas debido a su capacidad para incrementar la viscosidad y modificar el comportamiento de flujo mediante mecanismos de hidratación, expansión de las cadenas poliméricas o formación de redes tridimensionales. Estas modificaciones permiten ajustar las propiedades mecánicas de la formulación sin alterar significativamente su composición, contribuyendo tanto a la estabilidad física como a la facilidad de aplicación. No obstante, la respuesta reológica obtenida depende de la naturaleza química del polímero, su concentración y de las interacciones que establece con el resto de los componentes de la formulación, por lo que la selección del modificador reológico debe realizarse en función de las propiedades que se desean obtener (Mezger, 2020).

Entre los polímeros más empleados en formulaciones tópicas destacan la carboximetilcelulosa (CMC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la goma xantana, materiales que difieren tanto en su mecanismo de espesamiento como en su influencia sobre la estabilidad, el comportamiento reológico y la capacidad de atomización del sistema.

Mientras algunos polímeros generan soluciones de elevada viscosidad incluso a bajas concentraciones, otros producen incrementos más graduales que favorecen el desarrollo de formulaciones con mejor extensibilidad y comportamiento durante la pulverización. Estas

diferencias han permitido que cada uno encuentre aplicaciones específicas dentro del diseño de sistemas tópicos, dependiendo de los requerimientos de estabilidad, facilidad de aplicación y liberación del principio activo (Rowe et al., 2009; Tadros, 2013).

Tabla 1. Comparación de los modificadores reológicos empleados en el desarrollo de lociones dermatológicas atomizables con sistemas líquido cristalinos

Modificador reológico	Función	Características	Limitaciones	Resultados
HPMC	Incrementa la viscosidad mediante hidratación y expansión de las cadenas poliméricas, favoreciendo la formación de una red continua.	Mejora la estabilidad física, incrementa el tiempo de permanencia sobre la piel y puede favorecer la formación de una película uniforme tras la aplicación.	Concentraciones elevadas pueden incrementar excesivamente la viscosidad, prolongar el tiempo de secado y disminuir la capacidad de atomización.	Favorece la retención del SLC sobre la piel y mantiene la estabilidad del sistema, siempre que la viscosidad permanezca dentro del intervalo compatible con la pulverización.
CMC	Incrementa la viscosidad y puede conferir comportamiento pseudoplástico o tixotrópico, dependiendo de la concentración y de la formulación.	Favorece el flujo durante la aplicación con esfuerzo mecánico y recupera parcialmente su estructura al cesar el esfuerzo, mejorando la permanencia del producto.	Su comportamiento puede modificarse por cambios de pH, fuerza iónica o interacciones con componentes cargados, afectando la estabilidad del sistema.	Puede facilitar la salida de la formulación a través de la boquilla del atomizador cuando presenta adelgazamiento por corte, aunque su compatibilidad con los componentes del SLC debe verificarse experimentalmente.
Goma xantana	Forma una red tridimensional altamente hidratada que incrementa la viscosidad y estabiliza sistemas dispersos.	Proporciona elevada estabilidad a bajas concentraciones, reduce el escurrimiento y favorece la suspensión de partículas o estructuras coloidales.	Concentraciones elevadas pueden producir formulaciones demasiado viscosas, generar textura filamentosa y deteriorar el patrón de rocío durante la atomización.	Puede contribuir a la estabilidad física del SLC, pero requiere un control estricto de la concentración para evitar dificultades durante la pulverización y obtener una distribución homogénea sobre la piel.

La comparación entre los principales modificadores reológicos evidencia que ninguno puede considerarse universalmente superior, ya que cada uno aporta propiedades específicas que deben evaluarse en función de los objetivos de la formulación. La CMC destaca por su capacidad para modificar el comportamiento de flujo y favorecer la aplicación con esfuerzo mecánico; la goma xantana proporciona una elevada capacidad espesante y estabilidad a bajas concentraciones, mientras que la HPMC ofrece un incremento de viscosidad más gradual, buena compatibilidad con sistemas acuosos y una adecuada capacidad para mantener la homogeneidad de la formulación. Estas diferencias ponen de manifiesto que la selección del polímero debe responder a un equilibrio entre la estabilidad física, la facilidad de

atomización y la permanencia del producto sobre la piel, más que a la búsqueda del mayor incremento de viscosidad (Mezger, 2020; Tadros, 2013).

En las formulaciones que incorporan sistemas de liberación estructurados, como los sistemas SLC, esta selección adquiere una relevancia adicional. Además de modificar el comportamiento reológico del vehículo, el polímero puede influir en la estabilidad de la estructura interna, la distribución homogénea de las fases y la capacidad del sistema para mantener sus propiedades durante el almacenamiento y la aplicación. En consecuencia, la elección del modificador reológico debe considerar no solo la viscosidad final de la formulación, sino también su compatibilidad con el sistema de liberación empleado y con las condiciones de administración previstas.

2.3 Sistemas líquido cristalinos

El desarrollo de sistemas de administración tópica ha evolucionado más allá de la selección del vehículo farmacéutico, incorporando estructuras capaces de modificar el comportamiento del principio activo después de su aplicación sobre la piel. Entre estas estrategias, los sistemas líquido cristalinos liotrópicos (SLC) han adquirido un interés creciente debido a que combinan una organización supramolecular altamente ordenada con la capacidad de incorporar compuestos de diferente naturaleza fisicoquímica dentro de una misma estructura. Esta característica permite que el sistema de liberación participe activamente en la protección, distribución y liberación controlada del fármaco, convirtiéndose en un componente funcional de la formulación y no únicamente en un vehículo de transporte (Kulkarni et al., 2011; Silvestrini et al., 2020).

Los SLC se forman mediante la autoorganización de moléculas anfifílicas en presencia de un disolvente, generalmente agua, como consecuencia del equilibrio entre las interacciones hidrofóbicas e hidrofílicas que experimentan sus componentes. A diferencia de las soluciones convencionales, donde las moléculas se encuentran distribuidas de manera aleatoria, en los SLC los lípidos y tensoactivos se organizan espontáneamente en dominios con un elevado grado de orden interno, dando origen a estructuras mesofásicas que presentan propiedades intermedias entre los líquidos y los sólidos cristalinos. Esta organización confiere estabilidad estructural, elevada área interfacial y una arquitectura comparable, en ciertos aspectos, con

la organización lipídica de las membranas biológicas (Kulkarni et al., 2011; Esposito et al., 2018).

El interés por los SLC radica en que su estructura interna puede modificarse mediante la composición de la formulación y las condiciones de preparación, permitiendo adaptar sus propiedades a diferentes vías de administración. Silvestrini et al. (2020) destacan que estos sistemas pueden incorporar moléculas hidrofílicas, lipofílicas o anfifílicas sin perder su organización mesofásica, mientras que Esposito et al. (2018) señalan que dicha organización favorece la protección del principio activo frente a procesos de degradación y contribuye a modular su velocidad de liberación. Estas observaciones evidencian que el desempeño del sistema no depende exclusivamente del fármaco, sino también de la forma en que los componentes del SLC se organizan después de su preparación.

En administración tópica, los SLC resultan especialmente atractivos debido a que su organización interna puede favorecer una interacción más estrecha con el estrato córneo, promoviendo una mayor permanencia del sistema sobre la superficie cutánea y modificando la disponibilidad del principio activo en el sitio de aplicación. Además, su elevada viscosidad estructural y su capacidad para responder a cambios en la composición o en las condiciones del medio han permitido su incorporación en diferentes vehículos dermatológicos, incluyendo geles, cremas, lociones y formulaciones atomizables. En estos sistemas, el vehículo proporciona las propiedades necesarias para la aplicación, mientras que el SLC participa en la solubilización, protección y liberación del fármaco, de manera que ambos componentes contribuyen conjuntamente al desempeño de la formulación (Silvestrini et al., 2020; Bonacucina et al., 2009).

En consecuencia, la incorporación de un SLC dentro de una loción dermatológica representa un desafío de formulación que requiere mantener el equilibrio entre la organización estructural del sistema de liberación y las propiedades reológicas necesarias para garantizar una adecuada atomización. Cualquier modificación en la composición del vehículo, la concentración de los modificadores reológicos o las condiciones de preparación puede alterar la organización interna del SLC y, con ello, modificar la estabilidad de la formulación y el comportamiento de liberación del principio activo. Por esta razón, resulta indispensable

comprender los mecanismos responsables del autoensamblaje y de la formación de las diferentes organizaciones mesofásicas, aspectos que se desarrollan en el apartado siguiente.

Una de las características que distingue a los SLC de otros sistemas de liberación es la organización supramolecular que desarrollan sus componentes. Esta arquitectura interna no surge de manera aleatoria, sino que es el resultado de un proceso de autoensamblaje molecular gobernado por las interacciones entre los lípidos, los tensoactivos y el agua. Como consecuencia, las moléculas anfifílicas se organizan espontáneamente hasta alcanzar un estado de mínima energía libre, dando lugar a estructuras altamente ordenadas que conservan movilidad molecular, pero mantienen una disposición espacial característica. A diferencia de los sistemas dispersos convencionales, donde la organización depende principalmente de la agitación o del método de preparación, en los SLC la arquitectura interna está determinada por la composición del sistema y por las condiciones fisicoquímicas en las que ocurre el autoensamblaje (Kulkarni et al., 2011; Tadros, 2013).

Como resultado de este proceso de autoensamblaje, los SLC pueden adoptar diferentes organizaciones mesofásicas, cuya formación depende de factores como la naturaleza de los lípidos y los tensoactivos, la proporción de agua, la temperatura y la presencia de otros componentes de la formulación. Estas variables modifican el equilibrio entre las fuerzas intermoleculares responsables de la organización del sistema, favoreciendo la transición entre diferentes arreglos estructurales sin que se pierda el orden característico de la mesofase (Kulkarni et al., 2011; Esposito et al., 2018).

Entre las organizaciones mesofásicas más estudiadas se encuentran las fases lamelares, hexagonales y cúbicas, las cuales presentan diferencias tanto en su arquitectura interna como en sus propiedades fisicoquímicas. Las fases lamelares están constituidas por capas alternadas de agua y lípidos separadas por regiones anfifílicas, generando una estructura semejante a la organización lipídica del estrato córneo. En contraste, las fases hexagonales se caracterizan por la disposición ordenada de cilindros rodeados por una fase continua, mientras que las fases cúbicas forman redes tridimensionales altamente interconectadas con una elevada área interfacial. Estas diferencias estructurales influyen directamente en la movilidad molecular, la estabilidad del sistema y la capacidad para incorporar principios

activos con distintas propiedades fisicoquímicas (Kulkarni et al., 2011; Silvestrini et al., 2020).

La transición entre una mesofase y otra constituye una respuesta dinámica a modificaciones en la composición del sistema o en las condiciones de preparación. Esposito et al. (2018) demostraron que pequeñas variaciones en la concentración de agua o del tensoactivo pueden inducir reorganizaciones estructurales que modifican la geometría interna de la mesofase. De manera similar, Silvestrini et al. (2020) señalan que la incorporación de principios activos, polímeros o coadyuvantes puede alterar el equilibrio molecular responsable del autoensamblaje, favoreciendo la formación de estructuras con distinto grado de orden. Estas observaciones ponen de manifiesto que la organización mesofásica no es una propiedad estática, sino el resultado de un equilibrio dinámico entre los componentes de la formulación y las condiciones en las cuales se desarrolla el sistema.

Las diferencias estructurales entre las distintas mesofases no solo modifican la organización interna del sistema, sino que también determinan sus propiedades macroscópicas y su comportamiento como sistema de liberación. La disposición espacial de los dominios hidrofílicos e hidrofóbicos condiciona la movilidad molecular dentro de la matriz líquido cristalina, influye en la capacidad para incorporar principios activos y regula la velocidad con la que estos pueden difundirse hacia el medio externo. En consecuencia, la organización mesofásica constituye uno de los principales factores responsables de las diferencias observadas en la viscosidad, la estabilidad física y los perfiles de liberación reportados para los SLC (Bonacucina et al., 2009; Esposito et al., 2018).

La relación entre la estructura interna y el comportamiento reológico ha sido ampliamente documentada. Bonacucina et al. (2009) describen que las fases cúbicas presentan una elevada resistencia a la deformación debido a su red tridimensional continua, lo que se traduce en viscosidades considerablemente superiores a las observadas en fases lamelares o micelares. En contraste, las fases lamelares muestran una mayor capacidad de reorganización frente a esfuerzos mecánicos, favoreciendo un comportamiento pseudoplástico que resulta particularmente ventajoso en formulaciones destinadas a la administración tópica. Estas diferencias evidencian que la viscosidad de un SLC no depende exclusivamente de la

concentración de sus componentes, sino también de la forma en que estos se organizan dentro de la estructura mesofásica (Kulkarni et al., 2011; Bonacucina et al., 2009).

Desde la perspectiva de la liberación de fármacos, la organización supramolecular también desempeña un papel determinante. Esposito et al. (2018) señalan que la arquitectura interna del sistema regula la longitud y la complejidad de las rutas de difusión que debe recorrer el principio activo antes de alcanzar la superficie de la formulación. Como consecuencia, estructuras con mayor grado de organización suelen favorecer una liberación más lenta y sostenida, mientras que mesofases con menor orden permiten una difusión más rápida del fármaco. Silvestrini et al. (2020) complementan esta observación al señalar que la localización del principio activo dentro de los dominios hidrofílicos, lipofílicos o interfaciales también modifica su velocidad de liberación, lo que demuestra que el comportamiento del sistema depende tanto de la organización mesofásica como de las características fisicoquímicas del compuesto incorporado.

En las formulaciones destinadas a la administración cutánea, estas características adquieren una relevancia adicional, ya que la estructura del SLC debe mantenerse estable después de incorporarse al vehículo dermatológico y durante el proceso de aplicación. En una loción atomizable, por ejemplo, el sistema no solo debe conservar su organización interna durante el almacenamiento, sino también resistir las fuerzas mecánicas generadas durante la atomización y recuperar su estructura una vez depositado sobre la superficie cutánea. Esto implica que el desempeño del SLC depende simultáneamente de su organización mesofásica y de sus propiedades reológicas, las cuales determinan tanto la estabilidad del sistema como su capacidad para mantener un perfil de liberación adecuado después de la aplicación tópica (Bonacucina et al., 2009; Silvestrini et al., 2020).

Desde este enfoque, el estudio de los SLC no puede limitarse únicamente a conocer su composición, ya que pequeñas variaciones en la organización interna pueden traducirse en cambios importantes en el comportamiento del sistema. Por ello, el desarrollo racional de este tipo de formulaciones requiere emplear metodologías capaces de evaluar tanto la estructura mesofásica como la respuesta mecánica y térmica del sistema, permitiendo

relacionar la composición de la formulación con su estabilidad, su comportamiento reológico y su desempeño como sistema de liberación dérmica.

2.4 Caracterización estructural y reológica de sistemas líquido cristalinos

La composición de un sistema líquido cristalino permite conocer los componentes que integran la formulación, pero no proporciona información suficiente sobre la manera en que estos se organizan después del proceso de preparación ni sobre las interacciones que establecen entre sí. En formulaciones dermatológicas que incorporan SLC, modificaciones relativamente pequeñas en la proporción de lípidos, tensoactivos, polímeros o agua pueden inducir cambios en la organización mesofásica, alterar la movilidad molecular y modificar propiedades como la viscosidad, la estabilidad física y el perfil de liberación del principio activo. Como consecuencia, la caracterización de estos sistemas requiere integrar metodologías capaces de relacionar la composición de la formulación con su organización estructural, su comportamiento mecánico y su estabilidad térmica, permitiendo comprender cómo estos factores determinan el desempeño del sistema como vehículo para la administración tópica de fármacos (Kulkarni et al., 2011; Tadros, 2013; Mezger, 2020).



Figura 2. Estrategia de caracterización estructural, reológica y térmica de una loción dermatológica con sistema líquido cristalino. **Nota.** La figura muestra la secuencia de metodologías empleadas para la caracterización integral de una loción dermatológica con sistema líquido cristalino (SLC). La microscopía de luz polarizada permite corroborar la organización mesofásica mediante el fenómeno de birrefringencia; la caracterización reológica evalúa el comportamiento de flujo, las propiedades viscoelásticas y la respuesta del sistema frente a variaciones de temperatura; finalmente, la

calorimetría diferencial de barrido (DSC) proporciona información sobre las transiciones térmicas y las interacciones entre los componentes de la formulación. La integración de estas técnicas permite relacionar la estructura interna del SLC con su estabilidad física, capacidad de atomización y desempeño como sistema de liberación tópica.

La primera aproximación para evaluar la organización de un SLC corresponde a la microscopía de luz polarizada, técnica ampliamente utilizada para identificar la presencia de estructuras anisotrópicas mediante el fenómeno de birrefringencia. Cuando un sistema líquido cristalino se observa entre polarizadores cruzados, la organización ordenada de sus componentes modifica la trayectoria de la luz incidente, generando patrones ópticos característicos que permiten diferenciar estructuras líquido cristalinas de sistemas isotrópicos, como soluciones verdaderas o emulsiones convencionales. Aunque esta metodología no permite identificar de manera definitiva el tipo de mesofase presente, constituye una herramienta rápida para confirmar la formación de estructuras organizadas y detectar cambios en la arquitectura del sistema ocasionados por modificaciones en la formulación (Kulkarni et al., 2011; Silvestrini et al., 2020).

La información obtenida mediante microscopía adquiere mayor significado cuando se interpreta conjuntamente con la caracterización reológica. Mientras la birrefringencia confirma la presencia de una organización supramolecular, la reología permite evaluar cómo dicha organización responde frente a esfuerzos mecánicos similares a los que experimentará la formulación durante su almacenamiento, manipulación y aplicación sobre la piel. Debido a que las lociones dermatológicas deben fluir a través del sistema de atomización y posteriormente permanecer sobre la superficie cutánea sin escurrirse de manera excesiva, el comportamiento reológico constituye uno de los principales atributos de calidad durante su desarrollo (Mezger, 2020; Tadros, 2013).

Entre las metodologías empleadas para la caracterización reológica, los ensayos de flujo simple representan una de las herramientas más utilizadas para determinar la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación. Estos ensayos permiten identificar si la formulación presenta un comportamiento newtoniano o no newtoniano, además de establecer parámetros como la viscosidad aparente y la respuesta del sistema frente al incremento del esfuerzo aplicado. En formulaciones tópicas, un comportamiento pseudoplástico resulta

particularmente favorable, ya que disminuye la viscosidad durante la atomización o la extensión sobre la piel y permite que la formulación recupere parte de su consistencia una vez finalizada la aplicación, favoreciendo su permanencia en el sitio de administración (Barnes et al., 1989; Mezger, 2020).

Una vez caracterizado el comportamiento de flujo, los ensayos oscilatorios permiten evaluar la estabilidad de la organización interna sin provocar modificaciones permanentes en la estructura del sistema. El barrido oscilatorio en el tiempo registra la evolución de los módulos viscoelásticos bajo condiciones constantes de deformación y frecuencia, proporcionando información sobre la estabilidad estructural durante el periodo de análisis. La constancia de los módulos de almacenamiento (G') y de pérdida (G'') indica que la formulación conserva su organización interna, mientras que variaciones importantes en estos parámetros pueden asociarse con procesos de reorganización molecular o pérdida de estabilidad (Barnes et al., 1989; Mezger, 2020).

Antes de realizar estudios oscilatorios complejos, resulta indispensable determinar la región viscoelástica lineal (LVR), intervalo en el que la estructura del sistema permanece intacta a pesar del incremento progresivo de la deformación aplicada. Dentro de esta región, los módulos viscoelásticos son prácticamente independientes del esfuerzo impuesto, permitiendo evaluar las propiedades mecánicas intrínsecas de la formulación sin inducir alteraciones estructurales. La amplitud de la LVR constituye además un indicador indirecto de la resistencia mecánica de la red supramolecular, ya que sistemas con una región viscoelástica más amplia suelen presentar una mayor capacidad para conservar su organización frente a esfuerzos externos (Barnes et al., 1989; Mezger, 2020).

Además de la deformación mecánica, la temperatura representa otro de los factores capaces de modificar la organización de los SLC. Durante la fabricación, el almacenamiento y la aplicación tópica, la formulación puede experimentar variaciones térmicas que alteran la movilidad molecular y, en consecuencia, sus propiedades viscoelásticas. Por ello, los ensayos de rampa de temperatura permiten evaluar la evolución de los módulos G' y G'' conforme aumenta la temperatura, identificando los intervalos en los que la estructura comienza a reorganizarse o pierde estabilidad mecánica. Esta información resulta especialmente

relevante para formulaciones dermatológicas, ya que permite verificar que el sistema conserve un comportamiento adecuado tanto durante el almacenamiento como después de entrar en contacto con la temperatura fisiológica de la piel (Mezger, 2020; Tadros, 2013).

La caracterización reológica se complementa con la calorimetría diferencial de barrido (DSC), técnica que permite identificar las transiciones térmicas asociadas con procesos como la fusión, cristalización, deshidratación o reorganización molecular de los componentes de la formulación. A diferencia de los ensayos reológicos, que evalúan la respuesta mecánica del sistema, la DSC proporciona información sobre los cambios energéticos que ocurren durante el calentamiento, permitiendo detectar interacciones entre el principio activo y los excipientes, así como modificaciones en la organización interna inducidas por la composición de la formulación. La interpretación conjunta de la DSC con la microscopía de luz polarizada y la caracterización reológica proporciona una visión integral del comportamiento del SLC, relacionando la organización estructural con la estabilidad física y el desempeño del sistema como vehículo para la liberación tópica de fármacos (Höhne et al., 2003; Esposito et al., 2018; Silvestrini et al., 2020).

Capítulo 2a. Objetivos generales y específicos

3.1. Objetivo general

Formular una loción dermatológica asperjable que incorpore un sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol y modificadores reológicos, con el fin de mejorar su retención cutánea y evaluar su estabilidad fisicoquímica y comportamiento de aspersión

3.2. Objetivos específicos

1. Revisar literatura sobre sistemas líquido-cristalinos y modificadores reológicos independientes del pH, identificando sus propiedades para aplicaciones tópicas.
2. Evaluar distintas concentraciones de modificadores reológicos en un SLC con ketoconazol, determinando la viscosidad óptima para atomización y retención cutánea.
3. Caracterizar las propiedades fisicoquímicas del sistema formulado (pH, viscosidad, apariencia) para asegurar estabilidad y funcionalidad.
4. Analizar el efecto de los modificadores reológicos en el patrón de rocío, considerando variables como distancia, presión y velocidad de aspersión.
5. Evaluar la estabilidad del sistema en condiciones de almacenamiento controladas, observando parámetros como viscosidad, aspecto, temperatura y humedad.

Capítulo 3. Materiales y métodos

3.1 Materiales

El presente estudio es de tipo experimental, con enfoque exploratorio. Se llevó a cabo en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (LFMLC) de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Se emplearon polímeros como hidroxipropilmetilcelulosa correspondiente a AnyCoat® AN5 (Lotte Fine Chemical), identificada como hipromelosa con número CAS 9004-65-3, en forma de polvo, una viscosidad nominal aproximada de 5 mPa·s determinada en condiciones estándar (2% p/p, 20 °C).

Como plasificante se utilizó propilenglicol grado USP (Merck), con una pureza de $\geq 99.5\%$, así como una viscosidad de 40 a 60 mPa·s a 25 °C. Se empleó polietilenglicol 400 (PEG-400) de grado farmacéutico, caracterizado por 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 (C_{12}), 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 y un HLB de 8 a 9. Como estabilizante polimérico 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 Métodos

En la etapa de preformulación se evaluaron diferentes polímeros modificadores reológicos y sistemas de atomización con el fin de seleccionar el vehículo más adecuado para la loción dermatológica asperjable. Para ello, se analizaron propiedades como la viscosidad, la capacidad de pulverización, el patrón de rocío, el área de dispersión y el tiempo de retención

sobre una superficie sintética que simuló la aplicación cutánea. Asimismo, se evaluaron diferentes distancias de atomización y concentraciones poliméricas para determinar la ventana de trabajo más adecuada en términos de estabilidad física y manipulabilidad del sistema.

Posteriormente, en la etapa de formulación se prepararon los SLC mediante la incorporación de una fase lipídica y una fase acuosa, seguido de la adición de polímeros seleccionados y propilenglicol como plastificante y modulador reológico. Inicialmente se evaluaron formulaciones en ausencia de fármaco para analizar la compatibilidad entre el vehículo y el sistema líquido-cristalino, así como posibles fenómenos de separación de fases. Posteriormente, se incorporaron diferentes concentraciones de ketoconazol para evaluar su influencia sobre la estabilidad física, microestructura y comportamiento reológico de las formulaciones desarrolladas.

Finalmente, en la etapa de caracterización se analizaron las propiedades reológicas, térmicas y microestructurales de los sistemas obtenidos mediante pruebas de flujo simple, ensayos oscilatorios, barridos de temperatura y observación microscópica con luz polarizada, con el propósito de determinar el efecto de la incorporación del fármaco sobre la organización estructural, estabilidad viscoelástica y desempeño funcional de la loción dermatológica asperjable.

3.2.1 Preformulación

Durante la etapa de preformulación se llevó a cabo un diseño experimental exploratorio enfocado en la selección de los componentes del vehículo dermatológico asperjable. Para ello, se evaluaron diferentes polímeros modificadores reológicos, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y gomas naturales, con el propósito de determinar su influencia sobre las propiedades fisicoquímicas y de atomización del sistema.

Inicialmente se analizaron parámetros como hidratación, dispersión, viscosidad y comportamiento reológico preliminar de las dispersiones poliméricas a diferentes concentraciones. Posteriormente, se evaluó su capacidad de pulverización mediante distintos

sistemas de atomización, considerando variables como patrón de rocío, área de dispersión, formación de gotas y tiempo de retención sobre una superficie sintética que simuló la aplicación cutánea. Asimismo, se estudió el efecto de diferentes distancias de atomización sobre el comportamiento del sistema asperjado.

Adicionalmente, se evaluó la incorporación de propilenglicol como plastificante y modulador reológico, analizando su influencia sobre la estabilidad física, flexibilidad estructural y capacidad de atomización de las formulaciones desarrolladas. A partir de estos estudios se seleccionaron las condiciones más adecuadas para la incorporación del sistema líquido-cristalino y del ketoconazol en la formulación final.

3.2.1.1 Evaluación de hidratación y dispersión de polímeros individuales

Se evaluó la capacidad de hidratación y dispersión de HPMC E15, HPMC Anycoat AN5, CMC y goma xantana, 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.

3.2.1.2 Determinación de la viscosidad

Las mediciones de la viscosidad se realizaron utilizando un viscosímetro Brookfield a temperatura ambiente (25 ± 5 °C), con el propósito de evaluar el efecto de la concentración del polímero sobre el comportamiento del vehículo destinado a la loción dermatológica asperjable. Para ello, se emplearon dispersiones poliméricas preparadas a diferentes concentraciones, utilizando 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 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 analizó la relación entre la concentración del modificador reológico y la viscosidad aparente del sistema, considerando además la estabilidad visual, homogeneidad, presencia de grumos, formación de geles o cambios en la fluidez de las dispersiones. Este análisis permitió identificar las concentraciones con viscosidad adecuada para una formulación asperjable, evitando sistemas demasiado fluidos que pudieran escurrir rápidamente o sistemas excesivamente viscosos que dificultaran la pulverización.

3.2.1.3 Evaluación del sistema de aspersión y área de dispersión

Posterior a la determinación de viscosidad, se evaluó el desempeño de dos sistemas de aspersión, un atomizador tipo mini-trigger y un atomizador estriado para formulaciones de mayor viscosidad. Esta prueba se realizó con el propósito de seleccionar el dispositivo más adecuado para la aplicación de la loción dermatológica asperjable, considerando la capacidad de pulverización de las dispersiones poliméricas y la uniformidad del patrón de rocío.

Para la evaluación, se colocó 25 mL de cada formulación de manera individual en cada atomizador y se asperjaron sobre una placa de vidrio colocada sobre una hoja milimétrica, lo que permitió observar y medir el área cubierta por el rocío. Las aplicaciones se realizaron a tres distancias diferentes: 5, 10 y 15 cm, con el fin de analizar el efecto de la distancia de aplicación sobre el patrón de aspersión, el tamaño aparente de las gotas, la cobertura y la distribución del producto sobre la superficie.

Durante la prueba se registró de manera cualitativa el tipo de atomización obtenido, diferenciando entre un patrón de rocío fino tipo nube, salida en gotas grandes o salida en chorro, con forma circular o de elipse. De forma paralela, se estimó el área de aspersión generada por cada formulación y atomizador, considerando la geometría del depósito formado sobre la placa de vidrio. Estos resultados se utilizaron como criterio funcional para seleccionar el sistema de aspersión y las concentraciones poliméricas con mejor desempeño, priorizando aquellas formulaciones capaces de generar una pulverización uniforme, con adecuada cobertura superficial y sin obstrucción o salida en chorro.

3.2.1.4 Evaluación del tiempo de retención sobre piel sintética

Para la evaluación del tiempo de retención, cada dispersión polimérica se colocó en el atomizador estriado y se asperjó sobre una lámina de piel sintética colocada en posición vertical, manteniendo una distancia fija de 10 cm entre la boquilla y la superficie.

Después de cada aplicación, se inició el registro del tiempo con un cronómetro. Durante la evaluación se observó el comportamiento de la formulación sobre la superficie, registrando el tiempo de permanencia, la presencia de gotas grandes, el escurrimiento y el tiempo en que este ocurría, en caso de presentarse, el tiempo. La prueba se realizó para cada polímero y concentración evaluada.

3.2.1.5 Incorporación de plastificante a las dispersiones poliméricas

Posteriormente, se incorporó propilenglicol como plastificante a las dispersiones poliméricas seleccionadas. La cantidad de plastificante utilizada correspondió al 15 % respecto al peso del polímero empleado en cada formulación. El propilenglicol se adicionó lentamente sobre cada dispersión bajo agitación magnética constante a 600 rpm durante 1 hora, a temperatura ambiente (25 ± 5 °C). Finalizada la incorporación, las muestras se dejaron en reposo para su estabilización.

Posteriormente, se registró de manera visual la apariencia de cada dispersión, considerando homogeneidad, presencia de separación de fases, formación de grumos y cambios macroscópicos en el sistema.

3.2.2. Formulación del sistema líquido cristalino

Con el fin de incorporar el HPMC AN5 y la glicerina durante la etapa de preformulación, se formuló el SLC cargado con ketoconazol. La composición cuali-cuantitativa empleada para su elaboración se presenta en la Tabla X.

3.2.2.1 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 Rocha-Ceballos *et al.* (2024).

3.2.2.2 Incorporación del vehículo polimérico al sistema líquido cristalino

Una vez finalizada la elaboración del sistema líquido cristalino sin fármaco, se prepararon lotes independientes para la incorporación del vehículo polimérico. Para ello, se pesó la cantidad correspondiente de HPMC AnyCoat AN5 al 3.5% para obtener las concentraciones establecidas en la formulación. Posteriormente, el polímero se adicionó gradualmente al sistema líquido cristalino con agitación magnética constante a 600 rpm y temperatura ambiente (25 ± 5 °C).

Las formulaciones se mantuvieron en agitación hasta lograr la dispersión completa del polímero en el sistema, evitando la formación visible de grumos. Posteriormente, se incorporó propilenglicol como plastificante, en una proporción equivalente al 15 % respecto al peso del polímero, manteniendo las mismas condiciones de agitación. Las muestras se dejaron en agitación durante 24 horas y posteriormente se evaluaron visualmente, registrando la homogeneidad, presencia de separación de fases, formación de agregados y cambios en la apariencia general del sistema.

3.2.2.3 Incorporación de ketoconazol al sistema líquido cristalino con vehículo polimérico

Posteriormente, se evaluó la incorporación de ketoconazol en el sistema líquido cristalino con vehículo polimérico. Para ello, se prepararon sistemas con concentraciones finales de ketoconazol de 0.20 %, 0.25 % y 0.30 %, siguiendo el método de formación de sistemas líquido cristalinos liotrópicos por concentración de lípidos descrito por Rocha-Ceballos et al. (2024).

Una vez obtenido el sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol, se incorporó gradualmente HPMC AnyCoat AN5 al 3.5% para el vehículo, con agitación magnética constante a 600 rpm y temperatura ambiente (25 ± 5 °C). Después de la dispersión del polímero, se adicionó propilenglicol como plastificante en una proporción equivalente al 15 % respecto al peso del HPMC. Las formulaciones se mantuvieron en agitación durante 24 horas hasta completar la incorporación de los componentes.

Finalmente, las formulaciones obtenidas se evaluaron visualmente con el propósito de registrar la incorporación del fármaco al sistema, considerando la presencia de precipitación, separación de fases, formación de agregados visibles, aparición de grumos y cambios en la homogeneidad de las formulaciones.

3.2.2.4 Envasado de la formulación

Una vez obtenidas las formulaciones finales, se transfirieron al volumen correspondiente en frascos previamente limpios y secos, adaptados con el sistema de aspersión seleccionado. Posteriormente, los envases se cerraron y se mantuvieron a temperatura ambiente ($25 \pm 5^\circ\text{C}$) hasta su evaluación posterior.

Durante el envasado se procuró mantener la homogeneidad de las formulaciones con agitación magnética a 500 rpm, evitando la incorporación excesiva de aire. Las formulaciones envasadas fueron utilizadas posteriormente para las pruebas de atomización, tiempo de retención, evaluación visual de estabilidad y caracterización reológica.

3.2.2 Optimización de la formulación

Las formulaciones finales de la loción dermatológica asperjable se evaluaron mediante pruebas físicas, funcionales, reológicas y térmicas. Inicialmente, se realizó una evaluación visual de las formulaciones, considerando homogeneidad, apariencia general, presencia de precipitación, formación de agregados, separación de fases y facilidad de redispersión.

Posteriormente, se evaluó el desempeño funcional de las formulaciones mediante pruebas de atomización, área de dispersión y tiempo de retención sobre piel sintética, empleando el atomizador y la distancia de aplicación seleccionados durante la etapa de preformulación. Estas pruebas permitieron comparar el comportamiento de las formulaciones con y sin ketoconazol, así como determinar su capacidad para generar un patrón de rocío uniforme y permanecer sobre la superficie de aplicación.

Las formulaciones con mejor desempeño físico y funcional se sometieron posteriormente a caracterización reológica mediante pruebas de flujo simple, ensayos oscilatorios (barrido de amplitud, el barrido de frecuencia, el barrido de tiempo y las rampas de temperatura), con el

fin de evaluar su comportamiento de flujo, respuesta viscoelástica, estabilidad estructural y efecto de la temperatura sobre la organización del sistema.

Finalmente, se consideró el análisis calorimétrico de barrido diferencial (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, el vehículo polimérico y el plastificante.

3.2.3.1 Evaluación de birrefringencia

La organización estructural de las formulaciones se evaluó mediante microscopía óptica con luz polarizada, utilizando filtros polarizadores cruzados para la observación de birrefringencia. Para ello, se colocó una gota de cada formulación sobre un portaobjetos limpio y se cubrió cuidadosamente con un cubreobjetos, evitando la formación de burbujas.

Posteriormente, la muestra se posicionó entre dos filtros polarizadores cruzados, uno colocado por debajo de la muestra y otro por encima de esta. Las formulaciones se observaron mediante microscopía óptica con el propósito de identificar estructuras anisotrópicas asociadas con la presencia de dominios líquido-cristalinos.

Se evaluaron formulaciones de sistema líquido cristalino con vehículo polimérico a base de HPMC AnyCoat AN5 y propilenglicol, tanto en con y sin ketoconazol. Durante la observación se registró la presencia de birrefringencia, así como la aparición de dominios translúcidos, agregados, estructuras anisotrópicas o posibles cristales visibles en las formulaciones.

3.2.3.2 Reometría

La caracterización reológica de las formulaciones se realizó utilizando un reómetro híbrido de alta resolución Discovery Hybrid Rheometer 3 (HR-3, TA Instruments, EE. UU.), con el software TRIOS versión 4.5.0.42498 (TA Instruments). Las mediciones se llevaron a cabo empleando una geometría de cilindros concéntricos de doble pared de acero inoxidable y un sistema de control de temperatura tipo Peltier. Para los ensayos realizados a temperatura

ambiente, el equipo se ajustó a 25 ± 5 °C y se utilizó una separación de 500 μm . (gap, por su terminología en inglés).

Se evaluaron dispersiones de HPMC AnyCoat AN5 con propilenglicol en ausencia del sistema líquido cristalino, el sistema líquido cristalino con y sin ketoconazol, así como las formulaciones finales correspondientes al sistema líquido cristalino incorporado con vehículo polimérico y plastificante. Para la preparación de las muestras se siguieron los procedimientos descritos en las secciones correspondientes a formulación e incorporación de componentes.

Previo a cada medición, las muestras se acondicionaron a 25 ± 5 °C para cada ensayo. Posteriormente, se realizaron pruebas de flujo simple, barridos oscilatorios y rampas de temperatura, con el propósito de evaluar el comportamiento de flujo, las propiedades viscoelásticas y la estabilidad estructural de las formulaciones desarrolladas.

Las pruebas de flujo simple se realizaron a 25 ± 5 °C mediante un barrido de velocidad de corte, registrando la viscosidad aparente en función de la velocidad de deformación. Los ensayos oscilatorios incluyeron barridos de amplitud, de frecuencia y de tiempo, en los cuales se registraron los módulos viscoelásticos G' y G'' . Para estos ensayos se empleó una deformación de 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s, de acuerdo con las condiciones establecidas para cada prueba.

En los barridos de frecuencia se evaluó la respuesta viscoelástica de las formulaciones en función de la frecuencia angular, mientras que en los barridos en el tiempo se registró la estabilidad estructural de los sistemas bajo una deformación constante durante el intervalo experimental.

Para la evaluación térmica reológica, las muestras se sometieron a una rampa de temperatura en modo oscilatorio. Inicialmente, las formulaciones se acondicionaron a 20 °C durante 100 segundos y posteriormente se evaluaron en un intervalo de temperatura de 20 a 60 °C, utilizando una velocidad de calentamiento de 2 °C/min. Durante el ensayo se registró la variación de los módulos viscoelásticos G' y G'' en función de la temperatura.

3.2.3.3 Preparación de muestra y análisis por DSC

Las transiciones térmicas de las formulaciones se evaluaron mediante calorimetría diferencial de barrido, utilizando un calorímetro diferencial de barrido DSC 214 Polyma (Netzsch, Alemania), acoplado a un sistema de flujo de gas inerte de nitrógeno (N₂), 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. 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. Los fragmentos obtenidos se colocaron 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 una 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 del vehículo para la loción dermatológica

4.1.1 Selección del polímero base

Durante la etapa de preformulación se evaluaron diferentes polímeros como posibles vehículos para la incorporación del sistema líquido cristalino. La evaluación consideró el intervalo de viscosidad obtenido, el comportamiento durante la atomización y la compatibilidad esperada con los componentes del SLC. Debido a que los polímeros fueron evaluados en diferentes intervalos de concentración, los resultados se presentan como una descripción del desempeño observado durante la formulación, sin establecer una comparación directa de viscosidad entre materias primas. En la Tabla 1 se muestran los polímeros evaluados, los intervalos de concentración trabajados, el intervalo de viscosidad registrado y el desempeño observado durante la atomización.

Tabla 2. Evaluación preliminar de polímeros como vehículos para la loción dermatológica

Polímero evaluado	Concentraciones evaluadas (%)	Intervalo de viscosidad (cP)	Desempeño durante atomización
Goma xantana	0.1–0.5	65.6–1160	No presentó pulverización; salida tipo chorro.
Verdessence Xantan	0.1–0.5	25.56–86.52	Atomización limitada en las condiciones evaluadas.
Carboximetilcelulosa	0.1–1.0	7–64.8	Atomizable en algunas concentraciones.
HPMC E15	0.5–7.0	3.41–532.2	Manipulable en concentraciones bajas e intermedias.
HPMC AnyCoat AN5	0.8–5.0	4–29.42	Mejor control de viscosidad y pulverización más favorable.

Nota. Los polímeros fueron evaluados en distintos intervalos de concentración; por ello, la tabla resume el desempeño observado durante la preformulación y no representa una comparación directa entre materias primas.

A partir de esta evaluación, la goma xantana y Verdessence Xantan no se consideraron en las pruebas posteriores debido a su desempeño limitado durante la atomización. La carboximetilcelulosa presentó atomización en algunas concentraciones; sin embargo, no se seleccionó por su carácter iónico y por la posible interacción con los componentes del SLC. Las dispersiones de HPMC mostraron mejor manipulación durante la preparación y aplicación. Entre ellas, HPMC AnyCoat AN5 presentó un intervalo de viscosidad más

acotado y un desempeño de atomización más favorable, por lo que fue seleccionado como polímero base del vehículo.

4.1.2 Selección del sistema de atomización

Durante la evaluación del sistema de aplicación se comparó el desempeño de un mini trigger y un atomizador estriado para formulaciones de mayor viscosidad. El mini trigger presentó salida en gotas grandes incluso con formulaciones de baja concentración, sin generar un rocío fino y uniforme. Por esta razón, se continuó con el atomizador estriado, el cual permitió una salida más adecuada para los vehículos poliméricos evaluados.

También se observó que, con las condiciones de prueba, las formulaciones con viscosidades cercanas a 20–25 cP comenzaban a presentar mayor dificultad para atomizarse. Este intervalo se tomó como referencia operativa para delimitar las concentraciones útiles del vehículo durante las pruebas posteriores.

4.1.3 Evaluación de la distancia de aplicación, el área de dispersión y la retención

Después de seleccionar HPMC AnyCoat AN5 y el atomizador estriado, se evaluaron tres distancias de aplicación sobre piel sintética: 5, 10 y 15 cm. En esta etapa se registraron el tiempo de retención y el área de dispersión generada sobre la superficie.

A 5 cm, la aplicación fue más definida y se observó una acumulación rápida de gotas, con escurrimiento en tiempos menores que 5 min. A 15 cm, el área de dispersión aumentó; sin embargo, parte del material no alcanzó la piel de sintética y el depósito obtenido fue menos uniforme. A 10 cm, la aplicación mostró un equilibrio más favorable entre cobertura, depósito y permanencia sobre la superficie. En las formulaciones evaluadas a 10 cm, HPMC AnyCoat AN5 al 3.0 % presentó un tiempo de retención de 25.66 ± 69 segundos, mientras que la concentración de 3.5 % presentó 16.66 ± 69 segundos. En contraste, la concentración de 4.0 % registró un tiempo de retención de 0.15 ± 0.24 segundos.

Respecto al área de dispersión, el patrón generado por el atomizador tuvo una forma de elipse. Para la concentración de 3.5 %, el área fue de 56.57 cm^2 a 5 cm, $86.65 \pm 8.24 \text{ cm}^2$ a 10 cm y

125 cm² a 15 cm. Aunque la mayor área se obtuvo a 15 cm, la distancia de 10 cm permitió una aplicación más controlada y una cobertura suficiente para el objetivo del ensayo.

4.1.4 Selección de condiciones para la incorporación del SLC placebo

Con base en los resultados de preformulación, se seleccionó HPMC AnyCoat AN5 como polímero base del vehículo y el atomizador estriado como sistema de aplicación. La distancia de 10 cm se estableció como condición de trabajo para las pruebas posteriores, debido al equilibrio observado entre el área de dispersión, el control del depósito y el tiempo de retención sobre la piel sintética.

Para la incorporación del SLC placebo se seleccionaron las concentraciones de 3.0, 3.5 y 4.0 % de HPMC AnyCoat AN5, con el fin de evaluar tres niveles del vehículo: una concentración de menor viscosidad, una concentración intermedia y una concentración cercana al límite operativo observado durante la atomización.

4.2 Incorporación del SLC placebo al vehículo de HPMC AnyCoat AN5

Una vez seleccionados el polímero base, el sistema de atomización y la distancia de aplicación, se incorporó el SLC placebo al vehículo de HPMC AnyCoat AN5. Para esta etapa se evaluaron las concentraciones de 3.0, 3.5 y 4.0 %, con el propósito de comparar el comportamiento reológico del vehículo tras la incorporación del sistema líquido cristalino.

El comportamiento del sistema se evaluó mediante flujo simple y flujo oscilatorio. La prueba de flujo simple permitió registrar los cambios de viscosidad en función de la velocidad de corte, mientras que el flujo oscilatorio permitió comparar los módulos viscoelásticos G' y G'' de las formulaciones.

4.2.1 Flujo simple del vehículo con SLC placebo

En la prueba de flujo simple se comparó el vehículo de HPMC con propilenglicol sin SLC y las formulaciones con SLC placebo incorporado en HPMC AnyCoat AN5 al 3.0, 3.5 y 4.0 %. Como se observa en la Figura 3, el vehículo sin SLC mantuvo una viscosidad prácticamente constante durante el intervalo evaluado.

Las formulaciones con SLC placebo presentaron una disminución progresiva de la viscosidad conforme aumentó la velocidad de corte. La formulación con HPMC al 4.0 % registró los valores de viscosidad más altos, seguida de la formulación al 3.5 % y posteriormente la de 3.0 %.

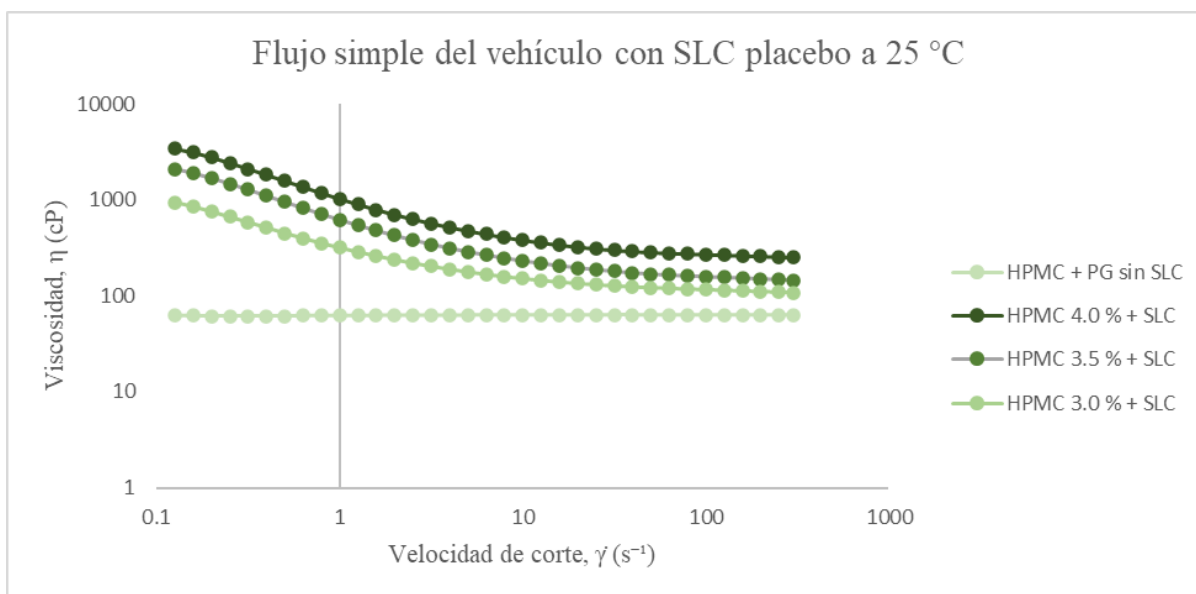


Figura 3. Comportamiento de la viscosidad aparente del vehículo con SLC placebo a 25 °C.

Nota. La gráfica muestra la viscosidad en función de la velocidad de corte para el vehículo de HPMC con propilenglicol sin SLC y para las formulaciones con SLC placebo incorporado en HPMC AnyCoat AN5 al 3.0, 3.5 y 4.0 %.

4.2.2 Flujo oscilatorio del vehículo con SLC placebo

Posteriormente, se evaluó el comportamiento viscoelástico de las formulaciones con SLC placebo mediante flujo oscilatorio. En esta prueba se registraron los módulos G' y G'' en función de la frecuencia angular.

Como se muestra en la Figura 4, las formulaciones presentaron diferencias en la magnitud de los módulos viscoelásticos de acuerdo con la concentración de HPMC. La formulación al 3.0 % presentó valores menores de G' y G'' en comparación con las concentraciones superiores. La formulación al 4.0 % mostró los valores más altos de los módulos durante la mayor parte del barrido. La formulación al 3.5 % presentó una respuesta intermedia entre ambas condiciones.

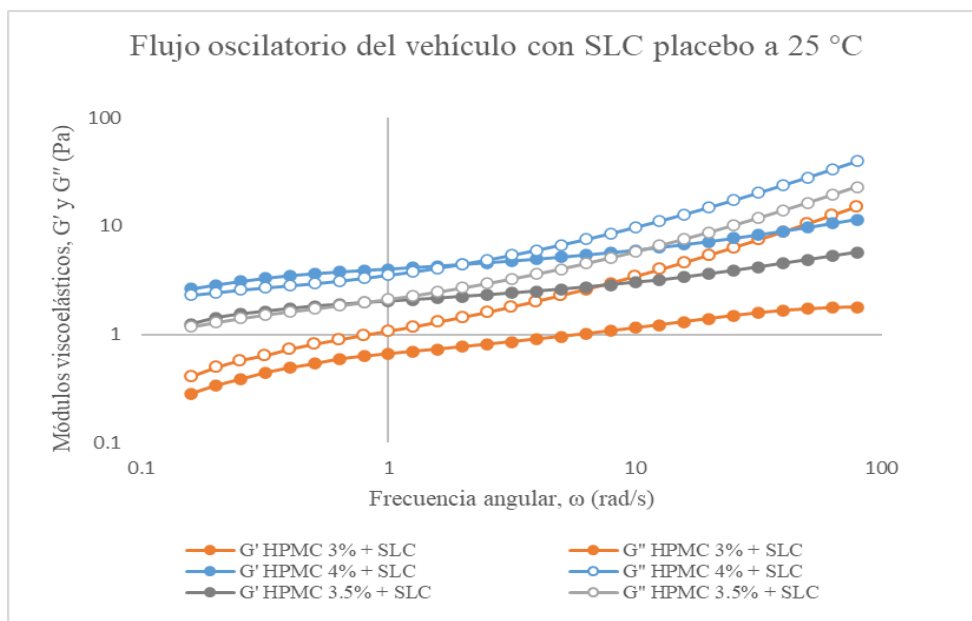


Figura 4. Comportamiento de la viscoelasticidad del vehículo con el SLC placebo a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra los módulos viscoelásticos G' y G'' en función de la frecuencia angular para las formulaciones con SLC placebo incorporado en HPMC AnyCoat AN5 al 3.0, 3.5 y 4.0 %.

4.2.3 Selección de la concentración de HPMC para la incorporación del ketoconazol

A partir de los resultados de flujo simple y flujo oscilatorio, se seleccionó la formulación con HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % para continuar con la incorporación del ketoconazol. Esta concentración presentó un comportamiento intermedio entre la formulación al 3.0 %, que registró menores valores de viscosidad y módulos viscoelásticos, y la formulación al 4.0 %, que presentó los valores más altos. La concentración de 3.5 % permitió continuar con una formulación intermedia para la etapa de carga del SLC con ketoconazol, manteniendo condiciones adecuadas para la evaluación reológica posterior.

4.3 Evaluación reológica de la loción con SLC cargado con ketoconazol

Una vez seleccionada la formulación con HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % como vehículo para la incorporación del SLC, se prepararon formulaciones cargadas con ketoconazol en concentraciones de 0.20, 0.25 y 0.30 %. Estas formulaciones se evaluaron mediante flujo oscilatorio y flujo simple, con el propósito de comparar la respuesta reológica de la loción tras la incorporación del fármaco.

En esta etapa se mantuvo constante la concentración del vehículo polimérico y se modificó únicamente la concentración de ketoconazol incorporada al SLC. Los resultados obtenidos permitieron seleccionar la formulación que continuó con la determinación de la zona viscoelástica lineal y la evaluación térmica por rampa de temperatura.

4.3.1 Flujo oscilatorio de formulaciones con ketoconazol

El flujo oscilatorio permitió registrar los módulos G' y G'' de las formulaciones con ketoconazol al 0.20, 0.25 y 0.30 % en función de la frecuencia angular. Como se observa en la Figura 5, las tres formulaciones presentaron un incremento progresivo de ambos módulos conforme aumentó la frecuencia.

La formulación con 0.20 % de KTZ presentó los valores más altos de G' y G'' durante la mayor parte del barrido. La formulación con 0.25 % mostró valores cercanos, aunque ligeramente menores, mientras que la formulación con 0.30 % presentó los valores más bajos entre las tres concentraciones evaluadas. En las tres formulaciones se observó una separación entre los módulos en la región de bajas frecuencias y un incremento más marcado de G' hacia frecuencias mayores. Esta comparación permitió identificar diferencias en la magnitud de la respuesta viscoelástica según la concentración de ketoconazol incorporada.

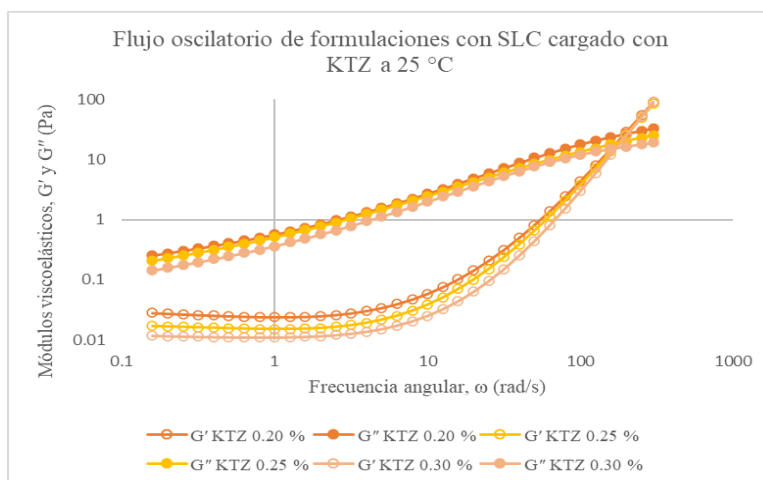


Figura 5. Comportamiento de la viscoelasticidad de las formulaciones con el SLC cargado con ketoconazol a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra los módulos viscoelásticos G' y G'' en función de la frecuencia angular para formulaciones con ketoconazol al 0.20, 0.25 y 0.30 % incorporadas en el vehículo de HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 %.

4.3.2 Flujo simple de formulaciones con ketoconazol

El comportamiento de flujo simple de las formulaciones con ketoconazol se presenta en la Figura 6. En las tres concentraciones evaluadas se observó una disminución de la viscosidad conforme aumentó la velocidad de corte. La formulación con 0.20 % de KTZ presentó los valores de viscosidad más altos durante todo el intervalo evaluado. La formulación con 0.25 % mostró valores intermedios, mientras que la formulación con 0.30 % presentó los valores más bajos de viscosidad.

A bajas velocidades de corte, la separación entre las curvas fue más evidente. Conforme aumentó la velocidad de corte, las curvas tendieron a acercarse, principalmente en la región de mayor deformación.

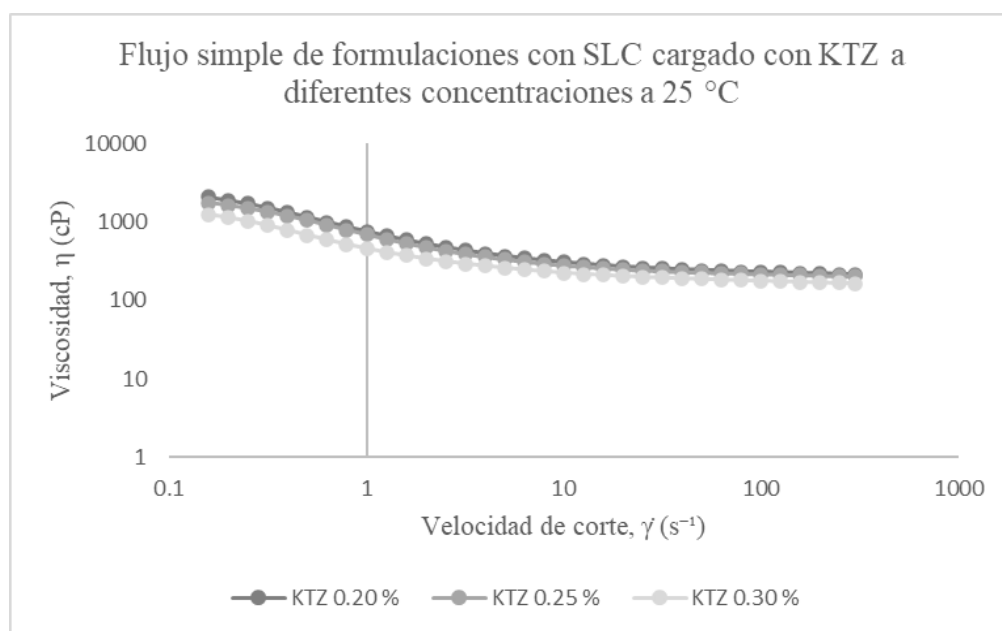


Figura 6. La viscosidad aparente de las formulaciones con el SLC cargado con ketoconazol a 25 °C. **Nota.** La gráfica muestra la viscosidad en función de la velocidad de corte para formulaciones con ketoconazol al 0.20, 0.25 y 0.30 % incorporadas en el vehículo de HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 %.

4.3.3 Selección de la concentración de ketoconazol

A partir de los resultados obtenidos en flujo oscilatorio y flujo simple, se seleccionó la formulación con 0.20 % de KTZ para continuar con las pruebas posteriores. Esta formulación presentó los valores más altos de G' , G'' .

En cambio, la formulación con 0.25 % presentó un comportamiento cercano al de 0.20 %. Por su parte, la formulación con 0.30 % registró los valores más bajos en ambas pruebas reológicas. Con base en esta comparación, la formulación con 0.20 % de KTZ se empleó para la determinación de la zona lineal viscoelástica y la evaluación por rampa de temperatura.

4.4 Determinación de la zona lineal viscoelástica de la formulación seleccionada

Una vez seleccionada la formulación con HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % y SLC cargado con 0.20 % de KTZ, se realizó un barrido de amplitud para establecer el intervalo de deformación en el que los módulos viscoelásticos permanecen relativamente constantes. Esta prueba se utilizó como referencia para definir las condiciones de deformación aplicadas en la rampa de temperatura.

Como se observa en la Figura 7, al inicio del barrido los módulos G' y G'' mostraron una región con variaciones menores frente al incremento de la deformación. Posteriormente, al aumentar la deformación aplicada, se observó una disminución progresiva de G' , mientras que G'' presentó cambios menos marcados dentro del intervalo evaluado. Con base en esta respuesta, se seleccionó una deformación de 2 % para la rampa de temperatura, ya que este valor se ubicó dentro de la región inicial del barrido, antes de la caída evidente del módulo elástico.

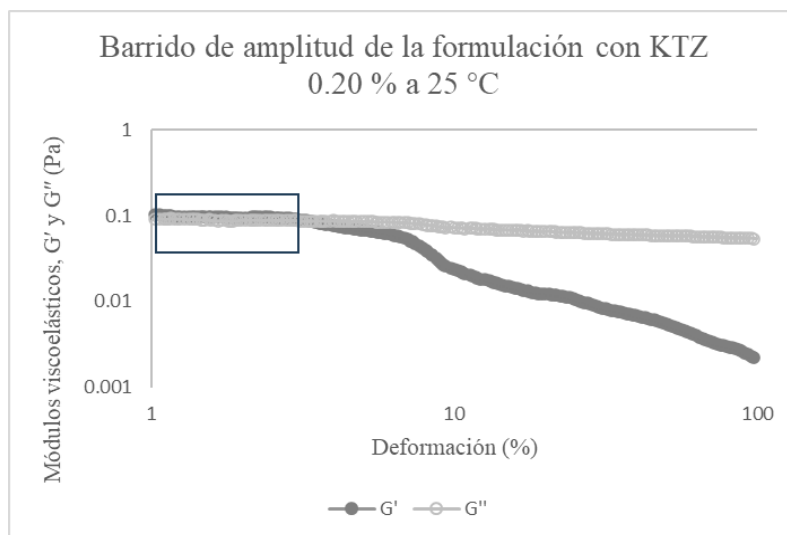


Figura 7. Barrido de amplitud de la formulación seleccionada con SLC cargado con ketoconazol a 25 °C.
Nota. La gráfica muestra los módulos viscoelásticos G' y G'' en función de la deformación aplicada. El recuadro

señala la región inicial del barrido, utilizada para seleccionar la deformación aplicada en la rampa de temperatura.

4.4.1 Condiciones seleccionadas para la rampa de temperatura

A partir del barrido de amplitud se estableció una deformación fija de 2 % para la evaluación térmica reológica. Asimismo, se utilizó una frecuencia angular de 1 rad/s durante la rampa de temperatura. Estas condiciones se mantuvieron constantes durante la prueba posterior, con el propósito de registrar los cambios de G' y G'' asociados al incremento de temperatura con una deformación previamente definida a partir del barrido de amplitud, estos parámetros garantizan que las pruebas se hagan en la zona viscoelástica lineal.

4.5 Evaluación térmica reológica por rampa de temperatura

Después de establecer las condiciones de deformación mediante el barrido de amplitud, se realizó una rampa de temperatura para evaluar el comportamiento de los módulos viscoelásticos durante el calentamiento. La prueba se llevó a cabo con una deformación fija de 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s.

En esta etapa se compararon las formulaciones con 0.20 % y 0.25 % de KTZ. La evaluación se realizó en un intervalo de 20 a 60 °C, con el propósito de registrar la variación de G' y G'' frente al incremento de temperatura. Como se observa en la Figura 8, ambas formulaciones mantuvieron cambios menores en los módulos dentro del intervalo de 25 a 37 °C, correspondiente a las condiciones cercanas a la aplicación dermatológica. En esta región no se observaron variaciones abruptas en G' ni en G'' .

A temperaturas superiores, los módulos presentaron una disminución progresiva hasta aproximadamente 50–52 °C. Posteriormente, entre 52 y 55 °C, se registró un incremento marcado de G' y G'' en ambas formulaciones. Este aumento fue más pronunciado en la formulación con 0.20 % de KTZ, mientras que la formulación con 0.25 % mostró una respuesta más gradual durante el mismo intervalo de temperatura.

La comparación entre ambas formulaciones permitió observar que, dentro del intervalo de aplicación dermatológica, las dos conservaron una respuesta relativamente estable, mientras

que a temperaturas superiores se presentaron cambios más evidentes en la magnitud de los módulos viscoelásticos.

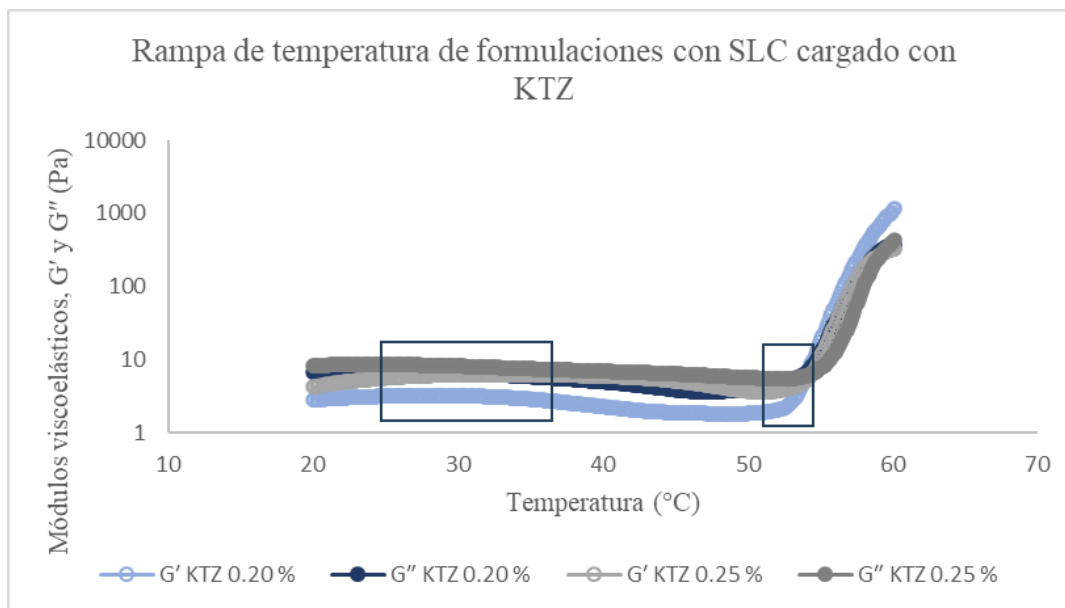


Figura 8. Rampa de temperatura de formulaciones con SLC cargado con ketoconazol.

Nota. La gráfica muestra los módulos viscoelásticos G' y G'' en función de la temperatura para las formulaciones con 0.20 % y 0.25 % de KTZ. La prueba se realizó con una deformación fija de 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s, en un intervalo de 20 a 60 °C. Los recuadros señalan los intervalos de 25–37 °C, correspondiente a condiciones de aplicación dermatológica, y >50 °C, donde se registraron los cambios más marcados en los módulos viscoelásticos.

4.6 Caracterización térmica por calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Posterior a la evaluación térmica reológica, se realizó el análisis por calorimetría diferencial de barrido de la formulación seleccionada con HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % y SLC cargado con 0.20 % de KTZ. Esta prueba se llevó a cabo para registrar la respuesta térmica de la formulación durante el calentamiento. En la Figura 9 se presenta el termograma obtenido. La curva muestra la señal DSC expresada en $\mu\text{V}/\text{mg}$, junto con la rampa de temperatura aplicada durante el ensayo. La corrida alcanzó una temperatura cercana a 250 °C, con una duración aproximada de 120 min. La dirección exotérmica se indica hacia arriba en la gráfica.

Durante el calentamiento se observó una señal endotérmica en el intervalo aproximado de 50–60 °C. Este intervalo corresponde a la región en la que previamente se registraron cambios en los módulos viscoelásticos durante la rampa de temperatura. Posteriormente, la

señal mostró una modificación progresiva de la línea base conforme avanzó el calentamiento. El resultado se presenta de manera cualitativa, ya que no se determinaron parámetros específicos como temperatura de inicio, temperatura máxima del evento o entalpía de transición.

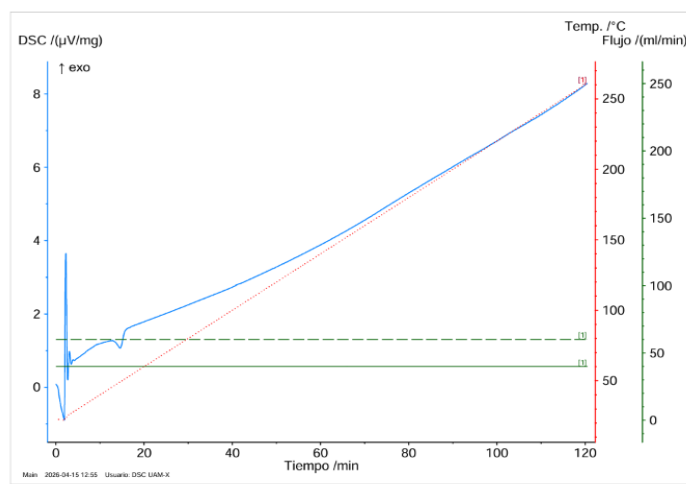


Figura 9. Termograma del DSC de la formulación seleccionada con el SLC cargado con ketoconazol al 0.20 %. **Nota.** La gráfica muestra la señal del DSC de la formulación seleccionada durante el calentamiento. La curva azul corresponde a la respuesta térmica de la muestra, mientras que la línea roja/punteada representa la rampa de temperatura aplicada durante el ensayo. Se observa una señal endotérmica en el intervalo aproximado de 50–60 °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 la loción dermatológica con sistema líquido cristalino requirió integrar decisiones de preformulación, comportamiento reológico y caracterización térmica. A diferencia de una formulación tópica convencional, este sistema no depende únicamente de la viscosidad del vehículo, sino del equilibrio entre la capacidad de aplicación por aspersión, la permanencia sobre la superficie cutánea, la compatibilidad entre la matriz polimérica y el SLC, y la respuesta estructural tras la incorporación del ketoconazol. En los sistemas filmógenos de aplicación tópica, la selección del polímero, los excipientes y el sistema de aspersión determina no solo la formación de la película, sino también la uniformidad del depósito, la liberación del fármaco y la aceptabilidad del producto durante el uso (Umar et al., 2020).

El análisis de los resultados se plantea desde una secuencia progresiva: primero, la selección del vehículo polimérico y del sistema de atomización; después, la modificación reológica producida por la incorporación del SLC placebo; posteriormente, el efecto de la carga de ketoconazol sobre la red HPMC–SLC; y finalmente, la respuesta mecánica y térmica de la formulación seleccionada. Esta organización permite discutir la formulación como un sistema híbrido, en el que la HPMC funciona como fase continua filmógena, el SLC aporta dominios organizados con afinidad por compuestos lipofílicos, y el ketoconazol modifica la estructura reológica según su concentración. Los sistemas líquido-cristalinos liotrópicos han sido descritos como matrices autoorganizadas capaces de formar estructuras lamelares, cúbicas o hexagonales, cuya organización depende de la composición, el contenido acuoso, los tensoactivos y la presencia de fármacos o aditivos (Rapalli et al., 2020; Chountoules et al., 2022).

Por ello, la discusión no debe limitarse a señalar cuál formulación presentó mayor viscosidad o mayores módulos viscoelásticos, sino a interpretar cómo esos cambios se relacionan con la organización interna del sistema y con su posible desempeño como loción dermatológica. Asimismo, las técnicas empleadas permiten proponer cambios estructurales o térmicos probables, pero no asignar de manera definitiva una mesofase específica. La identificación precisa de la organización interna del SLC requeriría técnicas complementarias como SAXS, WAXS o microscopía electrónica criogénica, por lo que la reología y el DSC se interpretan aquí como herramientas indirectas de caracterización estructural y térmica.

5.1 Selección del vehículo como estrategia para equilibrar atomización y permanencia cutánea

La primera decisión crítica del desarrollo fue seleccionar un vehículo capaz de funcionar como fase continua de la loción sin comprometer la aplicación por aspersión. En esta etapa, la viscosidad se consideró un criterio tecnológico importante, pero no suficiente por sí solo. Una loción dermatológica asperjable debe fluir durante la aplicación, formar un depósito suficientemente uniforme y conservar cierto grado de permanencia sobre la superficie cutánea. Umar et al. (2020) señalan que, en sistemas filmógenos en spray, el desempeño depende de la interacción entre el polímero, los excipientes, la viscosidad, el sistema de aspersión y la capacidad de formar una película posterior al depósito.

A partir de esta lógica, la selección de HPMC AnyCoat AN5 no respondió únicamente a que presentara un intervalo de viscosidad más conveniente, sino a que ofreció un margen operativo más amplio para la atomización frente a otros polímeros evaluados. La goma xantana, aunque es un modificador reológico ampliamente utilizado, generó una resistencia al flujo en las condiciones de prueba, lo que se tradujo en salida tipo chorro. En una formulación asperjable, este comportamiento es desfavorable porque impide la formación de gotas finas y favorece depósitos concentrados. La Verdessence Xantan mostró un intervalo de viscosidad menor que la goma xantana, pero tampoco permitió una pulverización adecuada, lo que refuerza que el valor de viscosidad no puede interpretarse de manera aislada.

El caso de la carboximetilcelulosa fue distinto, ya que presentó atomización en algunas concentraciones; sin embargo, su carácter iónico representaba una posible fuente de interacción con el SLC. Esta decisión fue relevante porque el SLC no es una fase inerte, sino una matriz organizada por el equilibrio entre dominios lipídicos, fase acuosa, tensoactivos y cotensoactivos. Esto coincide con Rapalli et al. (2020) que describen que los sistemas líquido-cristalinos liotrópicos pueden incorporar fármacos en dominios acuosos o lipídicos, pero su organización puede modificarse por cambios en composición, hidratación o presencia de aditivos. Desde esta perspectiva, el incorporar un polímero iónico podía complicar la estabilidad interfacial y la interpretación posterior del comportamiento reológico.

En comparación, el HPMC ofreció una ventaja formulativa por su carácter no iónico, su capacidad de hidratación y su función como formador de película, Vlad et al. (2025) describen a el HPMC como un excipiente farmacéutico relevante por sus propiedades filmógenas, gelificantes y modificadoras de liberación, además de resaltar la importancia de evaluar su compatibilidad con otros excipientes y principios activos mediante técnicas térmicas y estructurales. Esta característica es importante porque el vehículo debía incorporar un SLC y posteriormente un fármaco lipofílico, sin perder su capacidad de aplicación como loción.

La elección del atomizador estriado también debe entenderse como parte del diseño farmacotécnico del sistema. El mini trigger no permitió obtener una pulverización fina, incluso con formulaciones de baja concentración, mientras que el atomizador estriado ofreció mayor fuerza de salida y mejor desempeño con vehículos de mayor viscosidad. En este tipo de formulaciones, el dispositivo de aplicación no es un elemento secundario ya que condiciona el tamaño de gota, el patrón de depósito, el área cubierta y la uniformidad de la película. Por eso, la selección del atomizador y la distancia de aplicación formaron parte de la optimización del vehículo, no solo de la metodología.

La evaluación de la distancia de aplicación permitió completar esta primera etapa. A 5 cm se observó acumulación rápida de gotas y escurrimiento temprano; a 15 cm, aunque el área de dispersión fue mayor, parte del material no alcanzó adecuadamente la piel de silicona. La distancia de 10 cm ofreció un balance más adecuado entre cobertura, depósito y permanencia. Este punto es importante porque, en una loción dermatológica, un área mayor no necesariamente representa mejor desempeño si el material se dispersa demasiado, se pierde antes de llegar a la superficie o genera un depósito poco uniforme.

5.2 Evaluación reológica del vehículo tras incorporar el SLC placebo

La incorporación del SLC placebo al vehículo de HPMC AnyCoat AN5 modificó el comportamiento reológico del sistema, mientras que el vehículo compuesto por HPMC y propilenglicol mostró una respuesta más cercana a un fluido newtoniano, las formulaciones con SLC placebo presentaron una disminución de la viscosidad conforme aumentó la velocidad de corte. Este cambio es relevante porque indica que el sistema dejó de

comportarse como una dispersión polimérica simple y comenzó a responder como una matriz estructurada, dependiente del esfuerzo aplicado. En términos funcionales, esta transición era esperada al pasar de un vehículo acuoso-polimérico a una formulación híbrida en la que coexisten una red de HPMC y dominios organizados del SLC.

Este comportamiento puede entenderse a partir de la naturaleza de los sistemas líquido-cristalinos liotrópicos. De esta forma, Rapalli et al. (2020) describen que estos sistemas se organizan en dominios acuosos y lipídicos capaces de alojar moléculas con distinta polaridad, y que su estructura depende de la composición, el contenido de agua, el lípido formador de fase y los tensoactivos. De manera similar, Chountoules et al. (2022) señalan que las nanoestructuras líquido-cristalinas pueden presentar arreglos no lamelares, como fases cúbicas o hexagonales, con propiedades intermedias entre líquidos y sólidos. Aunque en este trabajo no se identificó directamente una mesofase específica mediante SAXS o WAXS, la respuesta reológica observada es consistente con la incorporación de una fase organizada dentro del vehículo polimérico.

La diferencia entre el vehículo sin SLC y las formulaciones con SLC placebo también puede explicarse por la interacción física entre la HPMC hidratada y los componentes anfifílicos del sistema líquido cristalino. La HPMC forma una fase continua capaz de hidratarse y aumentar la viscosidad del medio, mientras que el SLC introduce estructuras lipídicas dispersas que modifican la resistencia al flujo. Esta combinación puede generar una red más compleja que la del polímero por sí solo. Asimismo, Furtado et al. (2023) demostraron que la presencia de micelas de tensoactivos puede modular el comportamiento reológico de hidrogeles de HPMC, lo que respalda la idea de que la interacción entre cadenas poliméricas y estructuras anfifílicas puede modificar la microestructura y la respuesta mecánica del sistema. En la formulación, este efecto no proviene de micelas simples, sino de un SLC más organizado, por lo que el cambio reológico resulta coherente con la formación de una matriz mixta HPMC–SLC.

En el ensayo de flujo simple, las formulaciones con SLC placebo mostraron un comportamiento de adelgazamiento por corte, es decir, la viscosidad disminuyó al incrementar la velocidad de corte. Este comportamiento es deseable para una loción

dermatológica asperjable, porque permite que el sistema tenga mayor consistencia en reposo, pero fluya con mayor facilidad cuando se aplica una fuerza externa, como la salida por el atomizador o la extensión sobre la piel. De esta manera, Pan et al. (2023) reportaron un comportamiento similar en hidrogeles bioadhesivos basados en HPMC, donde las propiedades de adelgazamiento por corte se asociaron con facilidad de aplicación y potencial de permanencia tópica. La diferencia es que, en tu caso, la pseudoplasticidad no se atribuye solamente al polímero, sino a la combinación del polímero con el SLC placebo.

El incremento de la concentración de HPMC de 3.0 a 4.0 % produjo un aumento progresivo de la viscosidad y de los módulos viscoelásticos. Este resultado era esperable porque una mayor concentración polimérica incrementa la densidad de cadenas hidratadas en la fase continua y, por lo tanto, la resistencia al flujo. Sin embargo, desde el punto de vista farmacotécnico, la formulación con mayor viscosidad no necesariamente representa la mejor opción. La concentración de 4.0 % mostró mayor estructuración, pero también se acercó al límite operativo observado durante la preformulación, donde el aumento de viscosidad comenzó a comprometer la atomización y la retención efectiva sobre la piel de silicona. Este punto es importante porque el criterio de selección no fue maximizar la viscosidad, sino conservar un equilibrio entre aplicación, permanencia y respuesta estructural.

El flujo oscilatorio complementó esta lectura porque permitió observar la contribución elástica y viscosa del sistema sin someterlo a un flujo continuo. La formulación con HPMC al 3.0 % mostró una respuesta más fluida, con predominio del componente viscoso. En cambio, la formulación al 4.0 % presentó mayores módulos, lo que refleja una matriz más estructurada. La formulación al 3.5 % se ubicó entre ambos extremos, con una respuesta intermedia que resultó más congruente con el objetivo de la loción. Esta lectura es relevante porque una formulación tópica asperjable no debe comportarse como un líquido demasiado fluido, pero tampoco como un gel rígido difícil de pulverizar.

Desde una perspectiva estructural, la concentración de 3.5 % puede interpretarse como un punto de transición funcional dentro del sistema HPMC–SLC. A 3.0 %, la red polimérica parece insuficiente para aportar una respuesta viscoelástica marcada después de incorporar el SLC. A 4.0 %, la mayor concentración de HPMC aumenta la resistencia del sistema, pero

puede limitar el desempeño tecnológico observado en la etapa de atomización. A 3.5 %, la matriz conserva suficiente movilidad para responder al esfuerzo aplicado, pero presenta mayor organización que la formulación de 3.0 %. Este balance fue el que justificó su selección como vehículo para la posterior incorporación de ketoconazol.

La importancia de este resultado radica en que la incorporación del SLC placebo permitió observar el primer cambio estructural relevante del sistema antes de agregar el fármaco. En otras palabras, la loción no se construyó directamente como HPMC + KTZ, sino como una matriz HPMC–SLC en la que primero se estableció la compatibilidad reológica del vehículo con el SLC. Esto es fundamental porque, como señalan Subash et al. (2025), los sistemas líquido-cristalinos pueden responder a cambios de composición, temperatura, pH o entorno fisicoquímico, por lo que la incorporación posterior de un fármaco lipofílico puede modificar nuevamente la organización del sistema.

A partir de esta etapa, el análisis ya no se centra únicamente en la selección del vehículo, sino en cómo la matriz HPMC–SLC responde cuando se incorpora ketoconazol. Esta transición es clave porque permite comparar si el fármaco actúa como un componente compatible con la red híbrida o si su concentración modifica la magnitud de los módulos y la viscosidad del sistema.

5.3 Efecto del ketoconazol sobre la red híbrida HPMC–SLC

La incorporación del ketoconazol representó una segunda modificación estructural del sistema. En la etapa previa, la incorporación del SLC placebo transformó el vehículo de HPMC en una matriz con comportamiento dependiente del esfuerzo; sin embargo, al cargar el SLC con ketoconazol, el sistema dejó de depender únicamente de la relación polímero–SLC y comenzó a estar condicionado también por la afinidad del fármaco hacia los dominios lipídicos de la fase líquido cristalina. Esta diferencia es importante porque los sistemas líquido-cristalinos liotrópicos no actúan como vehículos pasivos, sino como matrices organizadas cuya estructura puede modificarse por la composición, la proporción de agua, los tensoactivos y los compuestos incorporados. Rapalli et al. (2020) describen que los sistemas líquido-cristalinos liotrópicos pueden alojar fármacos en regiones acuosas o lipídicas según sus propiedades fisicoquímicas, mientras que Chountoules et al. (2022)

destacan que la organización interna de estas estructuras puede cambiar en función de la carga y del tipo de molécula incorporada.

En este caso, el ketoconazol tiene características que justifican su afinidad por la región lipídica del SLC. Se trata de una molécula con baja solubilidad acuosa y comportamiento dependiente del pH; PubChem reporta que el ketoconazol requiere un ambiente ácido para solubilizarse y que por arriba de pH 3 se vuelve progresivamente insoluble en agua. Esta propiedad ayuda a explicar por qué su incorporación en un sistema con dominios lipídicos resulta formulativamente conveniente, pero también por qué el aumento de concentración puede acercar al sistema a un límite de solubilización o acomodo interno.

Los resultados reológicos mostraron que la formulación con 0.20 % de KTZ presentó los valores más altos de G' , G'' y viscosidad, seguida por la formulación con 0.25 %, mientras que la concentración de 0.30 % mostró la menor respuesta dentro de las tres formulaciones evaluadas. Este orden es relevante porque demuestra que el incremento de fármaco no produjo un aumento lineal de la estructura reológica. Si el ketoconazol actuara únicamente como un sólido disperso o como un componente de relleno, se esperaría que una mayor concentración incrementara de manera progresiva la viscosidad y los módulos. Sin embargo, el comportamiento observado sugiere que la respuesta del sistema depende más del grado de integración del fármaco en la matriz HPMC–SLC que de la cantidad total incorporada.

Desde esta perspectiva, la concentración de 0.20 % puede interpretarse como una carga en la que el ketoconazol se incorporó de forma más compatible con la fase líquido cristalina y con el vehículo polimérico. En esta condición, el fármaco probablemente se distribuyó con mayor eficiencia dentro de los dominios lipídicos del SLC, sin alterar de manera importante la continuidad de la fase polimérica de HPMC. Esto explicaría que la formulación conservara una respuesta viscoelástica más alta y una mayor viscosidad en reposo. No obstante, esta interpretación debe formularse con cautela: los resultados reológicos permiten proponer una integración fisicoquímica favorable, pero no demuestran por sí solos la localización exacta del ketoconazol dentro del SLC. Para confirmar esa distribución serían necesarias técnicas complementarias como SAXS, WAXS, FTIR, microscopía electrónica o estudios de solubilización.

El comportamiento de las concentraciones de 0.25 % y 0.30 % permite hacer una lectura más crítica. La disminución progresiva de los módulos y de la viscosidad al aumentar la carga de ketoconazol puede asociarse con una interferencia parcial del fármaco en la organización del sistema. En otras palabras, a partir de cierta concentración, el KTZ podría dejar de actuar como un componente bien integrado y comenzar a perturbar el acomodo de los dominios lipídicos o la interacción entre el SLC y la fase continua de HPMC. Chountoulesi et al. (2022) señalan que la estabilidad y el desempeño de las nanoestructuras líquido-cristalinas dependen del equilibrio entre composición, estructura interna y molécula cargada; por ello, aumentar la carga de un fármaco lipofílico no siempre mejora el comportamiento del sistema.

Este punto es importante porque evita interpretar la formulación de 0.30 % simplemente como “menos estable” en sentido absoluto. Más bien, dentro de las condiciones evaluadas, esta concentración mostró una menor contribución viscoelástica y una menor viscosidad, lo que puede ser indicativo de una integración menos favorable con la matriz. La reducción de la respuesta reológica podría deberse a una distribución menos homogénea del fármaco, a una saturación parcial de los dominios lipídicos o a cambios en la organización del SLC que disminuyen la cohesión global del sistema. Esta explicación es coherente con la naturaleza del ketoconazol como fármaco poco soluble en agua y con alta afinidad por ambientes lipofílicos, pero debe considerarse como una hipótesis estructural derivada de la reología, no como una confirmación directa.

La comparación con la formulación placebo también es relevante. En el sistema con SLC placebo, la respuesta reológica dependía principalmente de la concentración de HPMC y de la incorporación del SLC como fase organizada. Al introducir ketoconazol, la variable crítica dejó de ser solo la concentración polimérica y pasó a ser la relación entre HPMC 3.5 % + SLC + carga de fármaco. Esto explica por qué la selección de la concentración de KTZ no podía basarse únicamente en “mayor carga”, sino en la respuesta integral de la loción. En términos de desarrollo farmacéutico, una formulación con mayor cantidad de fármaco pero menor cohesión estructural puede no ser la más conveniente si compromete el comportamiento de aplicación, la retención o la estabilidad física del sistema.

El flujo simple y el flujo oscilatorio aportaron información complementaria para esta lectura. El flujo simple mostró que las tres formulaciones con KTZ conservaron adelgazamiento por corte, lo cual es deseable para una loción asperjable porque permite disminuir la viscosidad durante la aplicación. Pan et al. (2023) reportan que los hidrogeles basados en HPMC pueden presentar comportamiento de adelgazamiento por corte y bioadhesividad, propiedades útiles para sistemas tópicos que requieren aplicación sencilla y permanencia local. En tu sistema, esta respuesta no depende solo de la HPMC, sino de la matriz híbrida HPMC–SLC–KTZ, lo que hace más interesante el comportamiento observado.

Por otro lado, el flujo oscilatorio permitió observar diferencias en la magnitud de los módulos viscoelásticos sin llevar al sistema a un flujo continuo. El hecho de que 0.20 % de KTZ presentara los valores más altos de G' y G'' sugiere una mayor contribución estructural en comparación con las otras dos concentraciones. Sin embargo, el predominio de la respuesta viscosa en ciertos intervalos también indica que la formulación conserva movilidad suficiente para funcionar como loción, y no como un gel rígido. Esta combinación resulta funcionalmente deseable, porque una loción dermatológica con SLC debe mantener fluidez durante la aplicación, pero también cierta organización interna para evitar escurrimiento inmediato y favorecer la permanencia sobre la superficie cutánea.

Al contrastar estos resultados con lo esperado para los sistemas tópico-cosmecéuticos, la formulación con 0.20 % de KTZ muestra un perfil más equilibrado ya que presentó la mayor respuesta estructural que las otras concentraciones, pero conservó comportamiento pseudoplástico. Este tipo de respuesta es útil en formulaciones aplicables por aspersion, ya que el sistema puede fluir en el esfuerzo y recuperar mayor consistencia cuando disminuye la deformación. Aun así, la selección de 0.20 % no debe interpretarse como una concentración universalmente óptima de ketoconazol, sino como la concentración que, dentro de esta composición específica de SLC y HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 %, presentó la mejor integración reológica.

Esta lectura permite avanzar hacia la siguiente etapa del análisis: si la formulación con 0.20 % de KTZ presentó la respuesta reológica más favorable, era necesario definir primero una

condición de deformación que permitiera evaluarla sin alterar mecánicamente su estructura. Por ello, el barrido de amplitud funcionó como el paso intermedio entre la selección de la carga de fármaco y la evaluación térmica posterior.

5.4 La zona lineal viscoelástica como condición crítica para evaluar la respuesta térmica

Después de seleccionar la formulación con HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % y SLC cargado con 0.20 % de KTZ, fue necesario definir una condición de deformación que permitiera evaluar el sistema sin alterar mecánicamente su estructura desde el inicio de la prueba. Por esta razón, el barrido de amplitud funcionó como una etapa intermedia entre la selección reológica de la formulación y la evaluación térmica posterior. En sistemas semisólidos, geles y formulaciones tópicas complejas, la determinación de la zona lineal viscoelástica es fundamental porque permite identificar el intervalo en el que G' y G'' se mantienen relativamente constantes frente al incremento de la deformación. Calienni et al. (2023) destacan que, en formulaciones tópicas híbridas, la identificación de la LVR permite seleccionar condiciones adecuadas para ensayos posteriores de frecuencia, temperatura y estabilidad, evitando que la prueba mida una estructura previamente dañada por exceso de deformación.

En la formulación seleccionada, el inicio del barrido mostró una región donde los módulos viscoelásticos permanecieron con cambios menores, seguida de una disminución progresiva de G' conforme aumentó la deformación. Este comportamiento es característico de sistemas estructurados que conservan su organización con deformaciones, pero comienzan a perder parte de su respuesta elástica cuando se supera cierto umbral mecánico. En este punto, la formulación no debe interpretarse como un líquido simple, sino como una matriz blanda con una red interna susceptible a deformación. Agrawal et al. (2025), al estudiar cristales líquidos cúbicos micelares con poloxámero F127, señalan que el inicio de las no linealidades en materiales blandos puede relacionarse con heterogeneidades estructurales, transiciones locales y cambios de flujo que no siempre siguen un comportamiento de ruptura ideal. Esta observación es importante para este proyecto porque el sistema HPMC–SLC–KTZ también corresponde a una matriz compleja, donde el cambio de G' frente a la deformación puede reflejar una reorganización progresiva más que una ruptura instantánea.

La selección de 2 % de deformación para la rampa de temperatura fue adecuada porque se ubicó dentro de la región inicial del barrido, antes de la caída evidente del módulo elástico. De acuerdo con los datos obtenidos, en esa zona la formulación todavía conservaba una proporción alta de su respuesta inicial, por lo que la deformación aplicada no dominaba el comportamiento del sistema. Este punto es clave para la interpretación posterior: si la rampa de temperatura se hubiera realizado con una deformación fuera de la zona lineal viscoelástica, los cambios observados en G' y G'' podrían atribuirse parcialmente a daño mecánico o desestructuración inducida por la prueba, y no únicamente al incremento de temperatura.

Desde el punto de vista fisicoquímico, esta precaución es especialmente importante porque la formulación no está compuesta solo por la HPMC hidratada, sino por una red híbrida que incluye SLC y ketoconazol. La HPMC aporta una fase continua con capacidad de hidratación y formación de película; el SLC introduce dominios organizados de naturaleza anfifílica; y el KTZ, por su lipofilia, probablemente se distribuye preferentemente en regiones lipídicas del sistema. Esta combinación puede generar una estructura sensible tanto a la deformación como a la temperatura. Por ello, el barrido de amplitud permitió separar dos fenómenos: primero, la resistencia mecánica de la matriz frente a la deformación; después, la respuesta térmica del sistema con una condición de amplitud previamente controlada.

La importancia de esta etapa también se relaciona con la función esperada de la loción. Durante la aplicación real, el sistema experimenta deformaciones asociadas con la salida por el atomizador, el impacto sobre la piel y la posible extensión del depósito. Una formulación tópica debe poder deformarse sin perder inmediatamente su cohesión, pero también debe fluir lo suficiente durante la aplicación. Calienni et al. (2023) señalan que las propiedades reológicas de formulaciones tópicas influyen en su estabilidad, aplicación, permanencia, aceptabilidad y desempeño sobre la piel; por ello, la LVR no es solo un dato instrumental, sino una forma de aproximarse a la resistencia estructural del producto frente a esfuerzos pequeños.

En este sentido, el barrido de amplitud confirma que la formulación seleccionada posee una región inicial donde su respuesta viscoelástica puede evaluarse sin inducir cambios mecánicos marcados. Sin embargo, también muestra que el sistema tiene un límite de

deformación, a partir del cual el módulo elástico empieza a disminuir. Esta lectura es relevante porque evita sobreinterpretar la formulación como una red completamente rígida o permanentemente estable. Más bien, se trata de una matriz blanda, deformable y dependiente de las condiciones de ensayo, lo cual es coherente con el comportamiento esperado para una loción dermatológica estructurada.

Este apartado prepara la lectura de la rampa de temperatura: al establecer 2 % de deformación y 1 rad/s como condiciones de trabajo, los cambios posteriores en los módulos pueden discutirse principalmente en función del incremento térmico. Con ello, la siguiente sección puede centrarse en cómo la matriz HPMC–SLC–KTZ responde al calentamiento, especialmente en el intervalo dermatológico de 25–37 °C y en la región superior a 50 °C, donde se observaron cambios más marcados.

5.5 Respuesta térmica de la loción y la reorganización del sistema

La rampa de temperatura permitió evaluar si la matriz HPMC–SLC–KTZ conservaba su respuesta viscoelástica al incrementar la temperatura, una condición relevante para una formulación dermatológica que será almacenada, aplicada y retenida sobre una superficie cutánea con temperatura distinta a la ambiental. A diferencia del flujo simple y del flujo oscilatorio, esta prueba no buscó solamente comparar concentraciones, sino observar si el sistema presentaba cambios térmicamente inducidos en la magnitud de G' y G'' . Por ello, la rampa se realizó después del barrido de amplitud, utilizando una deformación de 2 % y una frecuencia angular de 1 rad/s, de manera que los cambios observados pudieran relacionarse principalmente con el incremento de temperatura y no con una deformación excesiva aplicada durante el ensayo.

En el intervalo de 25 a 37 °C, ambas formulaciones, 0.20 % y 0.25 % de KTZ, mantuvieron cambios menores en los módulos viscoelásticos. Esta región es especialmente importante porque abarca condiciones cercanas a temperatura ambiente y al intervalo esperado durante la aplicación dermatológica. Desde el punto de vista funcional, esta estabilidad relativa sugiere que la loción no presentaría una pérdida inmediata de estructura al pasar de condiciones de manejo a condiciones de contacto con la piel. Esta lectura es coherente con

lo esperado para una formulación tópica estructurada: debe conservar cierta organización durante la aplicación, pero sin comportarse como un gel rígido que impida su distribución.

El comportamiento observado entre 25 y 37 °C también ayuda a interpretar la formulación como un sistema híbrido y no como una simple solución polimérica. La HPMC aporta una fase continua hidratada, mientras que el SLC introduce dominios anfifílicos organizados capaces de modificar la respuesta mecánica del vehículo. Chountoulesi et al. (2022) describen que las nanoestructuras líquido-cristalinas liotrópicas pueden presentar arreglos lamelares, cúbicos o hexagonales, cuya estabilidad depende de la composición, el contenido acuoso y la presencia de moléculas incorporadas. En este proyecto no se asignó una mesofase específica; sin embargo, la conservación de los módulos en el intervalo dermatológico sugiere que la matriz mantuvo una organización reológica relativamente estable en condiciones térmicas cercanas al uso.

Después de este intervalo, los módulos mostraron una disminución progresiva hasta aproximadamente 50–52 °C. Esta caída puede asociarse con el aumento de movilidad molecular provocado por la temperatura. En sistemas poliméricos hidratados, el calentamiento suele favorecer la movilidad de las cadenas y disminuir la resistencia al flujo; en los SLC, además, la temperatura puede modificar la hidratación de los grupos polares, la fluidez de las cadenas lipídicas y el equilibrio entre dominios acuosos y lipídicos. Por ello, la disminución inicial de G' y G'' no necesariamente indica inestabilidad irreversible, sino una respuesta del sistema frente al aumento de energía térmica.

El cambio más relevante se observó por encima de 50 °C, donde ambas formulaciones presentaron un incremento marcado de los módulos viscoelásticos, especialmente la formulación con 0.20 % de KTZ. Este comportamiento sugiere una reorganización térmicamente inducida de la matriz, aunque debe interpretarse con cautela. En sistemas líquido-cristalinos, la temperatura puede inducir cambios en la organización interna, transiciones entre mesofases o modificaciones en el grado de hidratación y empaquetamiento molecular. Subash et al. (2025) señalan que las estructuras líquido-cristalinas pueden transformarse con la temperatura, por ejemplo entre fases cúbicas, hexagonales o micelares, y que este fenómeno puede aprovecharse en sistemas sensibles a temperatura para modular

la liberación de fármacos. De forma relacionada, Liu et al. (2021) desarrollaron sistemas líquido-cristalinos sensibles a temperatura para administración transdérmica y los caracterizaron mediante SAXS, LF-NMR y reología, lo que refuerza que la respuesta térmica de estos sistemas debe analizarse como un fenómeno estructural complejo y no solo como un cambio de viscosidad.

La mayor respuesta de la formulación con 0.20 % de KTZ a temperaturas superiores a 50 °C se relaciona con lo observado previamente en flujo oscilatorio y flujo simple, donde esta misma concentración presentó los valores más altos de módulos y viscosidad. Esto permite proponer una continuidad entre los resultados: la formulación con 0.20 % no solo mostró mayor respuesta estructural a 25 °C, sino que también respondió con mayor incremento de módulos durante el calentamiento. Esta coincidencia sugiere que, en esa concentración, el ketoconazol pudo integrarse de forma más favorable dentro de la matriz HPMC–SLC, generando un sistema más sensible a la reorganización térmica. En cambio, la formulación con 0.25 % mostró una respuesta más gradual, lo que podría reflejar una menor rigidez térmicamente inducida o una distribución diferente del fármaco dentro del sistema.

Sin embargo, este comportamiento no debe interpretarse como una confirmación directa de gelificación o de transición de fase específica. La reología permite detectar cambios en la respuesta mecánica del sistema, pero no identifica por sí sola la arquitectura interna de la mesofase. En este sentido, el aumento de G' y G'' por encima de 50 °C puede ser compatible con una reorganización estructural, una modificación en el empaquetamiento de los dominios lipídicos, cambios de hidratación de la matriz o una interacción térmica entre HPMC, SLC y KTZ. Para asignar de manera definitiva una transición entre fases lamelar, cúbica o hexagonal sería necesario complementar con técnicas como SAXS, WAXS o microscopía electrónica criogénica, como se ha realizado en estudios de sistemas líquido-cristalinos sensibles a temperatura.

Al analizar la rampa desde la función dermatológica, el punto más relevante no es el cambio observado por encima de 50 °C, sino la estabilidad relativa entre 25 y 37 °C. Una loción de aplicación cutánea no estará expuesta normalmente a temperaturas superiores a 50 °C durante su uso; por ello, el incremento abrupto de módulos en esa región se interpreta más como un

indicador de sensibilidad térmica del sistema que como una limitante directa para la aplicación. Lo importante es que, en el intervalo de uso, la formulación mantuvo una respuesta reológica sin cambios abruptos. Este comportamiento es favorable para una loción asperjable porque permite esperar que el sistema conserve su estructura durante la aplicación y el contacto inicial con la piel.

La rampa de temperatura, por tanto, permitió integrar tres niveles de lectura. Primero, confirmó que las formulaciones con 0.20 % y 0.25 % de KTZ mantuvieron una respuesta relativamente estable en el intervalo dermatológico. Segundo, mostró que el sistema es sensible a temperaturas superiores, con cambios marcados de los módulos por encima de 50 °C. Tercero, reforzó la diferencia entre las concentraciones de KTZ, ya que la formulación con 0.20 % presentó una respuesta térmica más intensa, coherente con su mayor estructura reológica observada en pruebas previas. Esta respuesta térmica abrió la necesidad de emplear una técnica complementaria, por lo que el siguiente nivel de análisis se centró en relacionar la rampa reológica con el evento térmico observado por DSC.

5.6 Relación entre la rampa térmica reológica y el análisis por DSC

La evaluación por DSC se incorporó como una técnica complementaria para revisar si los cambios observados en la rampa de temperatura tenían una manifestación térmica detectable. En la sección anterior, la rampa reológica mostró que las formulaciones con 0.20 % y 0.25 % de KTZ mantuvieron una respuesta relativamente estable entre 25 y 37 °C, mientras que por encima de 50 °C se registraron cambios más marcados en los módulos G' y G'' . Esta respuesta permitió plantear que el sistema podía estar experimentando una modificación térmicamente inducida; sin embargo, la reología por sí sola no permite distinguir si el cambio corresponde a una transición de fase, una reorganización de la red polimérica, una modificación en la hidratación del SLC o una combinación de estos fenómenos.

El termograma de la formulación seleccionada, correspondiente a HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % con SLC cargado con 0.20 % de KTZ, mostró una señal endotérmica en el intervalo aproximado de 50–60 °C. Este intervalo coincide con la región en la que la rampa de temperatura registró el aumento más evidente de los módulos viscoelásticos, especialmente en la formulación con 0.20 % de KTZ. La coincidencia entre ambas técnicas no debe leerse

como una confirmación absoluta de una transición específica, pero sí como una evidencia complementaria de que el cambio reológico observado tiene una expresión térmica medible. En el archivo de DSC se observa una corrida hasta aproximadamente 250 °C, con señal expresada en $\mu\text{V}/\text{mg}$, duración cercana a 120 min y dirección exotérmica indicada hacia arriba.

Desde el punto de vista estructural, esta correspondencia resulta coherente con la naturaleza de los SLC. De esta forma, Chountoulesi et al. (2022) señalan que las nanoestructuras líquido-cristalinas dependen de un equilibrio entre composición, hidratación, lípidos formadores de fase, tensoactivos y moléculas incorporadas; por ello, cambios térmicos pueden modificar el arreglo interno o la movilidad de los dominios organizados. De manera similar, Subash et al. (2025) describen que los SLC pueden responder a estímulos como temperatura, pH o composición, lo que puede provocar cambios en la organización y en el comportamiento de liberación. Siguiendo esta lógica, la señal endotérmica observada entre 50–60 °C puede relacionarse con un proceso de reorganización del sistema HPMC–SLC–KTZ, aunque sin asignar de manera definitiva una mesofase particular.

La lectura más crítica es que el DSC y la reometría están observando el mismo intervalo desde perspectivas diferentes. La reometría detecta el cambio en la respuesta mecánica del sistema, reflejado en la modificación de G' y G'' ; el DSC, en cambio, registra el flujo de calor asociado con un evento térmico. Por ello, la coincidencia entre el aumento de los módulos y la señal endotérmica sugiere que el fenómeno no es únicamente mecánico, sino que está acompañado por un cambio energético durante el calentamiento. Esta relación es importante porque fortalece la interpretación de la rampa térmica como una respuesta estructural del sistema y no solo como una variación instrumental de los módulos.

El evento observado por DSC se describió de manera cualitativa, ya que no se determinaron parámetros como Tonset, Tpeak, Tendset o entalpía de transición. Además, la identificación de una fase lamelar, cúbica o hexagonal no puede realizarse únicamente con DSC y reología. Chavda et al. (2022) y Chountoulesi et al. (2022) destacan que la caracterización de sistemas líquido-cristalinos requiere combinar técnicas estructurales y fisicoquímicas, como SAXS, WAXS, microscopía electrónica, análisis térmico y reología, debido a que cada técnica aporta

información parcial del sistema. En consecuencia, el resultado obtenido permite proponer una reorganización térmica probable, pero no confirmar de forma definitiva la naturaleza de la transición.

También es relevante distinguir el significado farmacotécnico de este evento. La señal endotérmica apareció por encima del intervalo de aplicación dermatológica, ya que entre 25 y 37 °C la rampa reológica no mostró cambios abruptos. Esto sugiere que la formulación seleccionada conserva una respuesta relativamente estable en condiciones cercanas al uso, mientras que el evento térmico detectado por DSC representa una zona de sensibilidad estructural a temperaturas más elevadas. Para una loción dermatológica, este punto es importante porque el desempeño esperado durante aplicación y permanencia inicial sobre piel no dependería de alcanzar temperaturas de 50–60 °C; sin embargo, conocer esta región permite anticipar límites térmicos del sistema durante almacenamiento, procesamiento o estudios de estabilidad acelerada.

En este sentido, la correlación entre rampa térmica y DSC no cierra el análisis, sino que amplía la interpretación del sistema. La formulación con 0.20 % de KTZ no solo fue la que presentó mayor respuesta reológica a 25 °C, sino también la que mostró una respuesta térmica más marcada en la rampa, posteriormente respaldada por una señal endotérmica en DSC. Esta relación permite integrar la selección del fármaco, la estructura del vehículo y la sensibilidad térmica de la loción en una misma lectura. A partir de aquí, el análisis puede avanzar hacia la integración global de los resultados, considerando si la formulación seleccionada reúne las características necesarias para funcionar como una loción dermatológica asperjable basada en SLC.

Capítulo 6. Conclusiones

El desarrollo de la loción dermatológica basada en un sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol permitió establecer una ruta de formulación progresiva, en la que cada etapa experimental aportó criterios para la selección del sistema final. A diferencia de una formulación tópica convencional, este proyecto implicó integrar un vehículo polimérico asperjable, un sistema líquido cristalino como plataforma de incorporación del fármaco y una matriz final con propiedades reológicas compatibles con la aplicación cutánea. Por ello, la formulación no se evaluó únicamente a partir de la viscosidad, sino mediante una secuencia de pruebas orientadas a relacionar composición, aplicación, permanencia, estructura viscoelástica y respuesta térmica.

Durante la etapa de preformulación se demostró que la selección del vehículo debía considerar simultáneamente la capacidad de atomización, el control de la viscosidad, el área de dispersión y el tiempo de retención sobre piel de silicona. La evaluación de diferentes polímeros permitió descartar aquellos que, aunque podían modificar la viscosidad, no cumplían adecuadamente con los requerimientos de aplicación. La goma xantana y Verdessence presentaron limitaciones durante la pulverización; la carboximetilcelulosa, aunque atomizable en algunas condiciones, se descartó por su carácter iónico y por la posibilidad de interferir con los componentes del sistema líquido cristalino. En contraste, HPMC AnyCoat AN5 mostró un desempeño más adecuado como polímero base, ya que permitió trabajar en un intervalo de viscosidad más controlado y compatible con la aplicación por aspersión.

La selección del atomizador estriado para formulaciones de mayor viscosidad y de la distancia de aplicación de 10 cm complementó la elección del vehículo. Esta etapa permitió reconocer que el desempeño de una loción dermatológica asperjable no depende únicamente de la composición, sino también del sistema de aplicación. A 5 cm se favoreció la acumulación de gotas y el escurrimiento temprano, mientras que a 15 cm se incrementó el área de dispersión, pero con menor control del depósito sobre la superficie. La distancia de 10 cm ofreció un equilibrio más adecuado entre cobertura, permanencia y control de la aplicación, por lo que se estableció como condición operativa para las pruebas posteriores. La incorporación del SLC placebo al vehículo de HPMC modificó el comportamiento reológico del sistema, transformándolo de una matriz principalmente polimérica a una

formulación híbrida HPMC–SLC. Las pruebas de flujo simple evidenciaron que las formulaciones con SLC presentaron disminución de la viscosidad al aumentar la velocidad de corte, lo cual es compatible con un comportamiento pseudoplástico. Este comportamiento resulta favorable para una loción dermatológica, ya que permite que el sistema fluya durante la aplicación, pero conserve mayor consistencia cuando disminuye el esfuerzo aplicado. Por su parte, el flujo oscilatorio permitió diferenciar la respuesta viscoelástica de las concentraciones de HPMC evaluadas. La concentración de 3.5 % se ubicó como un punto intermedio entre la formulación al 3.0 %, más fluida, y la formulación al 4.0 %, más estructurada y cercana al límite operativo de atomización.

La selección de HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % fue uno de los resultados centrales del proyecto, ya que permitió establecer una base funcional para la incorporación del sistema líquido cristalino cargado con ketoconazol. Esta concentración no fue elegida por presentar la mayor viscosidad, sino por ofrecer un balance más adecuado entre fluidez, estructura y posibilidad de aplicación. Esto demuestra que, en el diseño de formulaciones tópicas asperjables, el criterio de selección no debe orientarse a maximizar la consistencia del sistema, sino a obtener una respuesta equilibrada entre aplicación, permanencia y estabilidad estructural.

Al incorporar ketoconazol, la formulación con 0.20 % de KTZ presentó el comportamiento reológico más favorable entre las concentraciones evaluadas. Esta formulación mostró los valores más altos de G' , G'' y viscosidad, en comparación con las formulaciones de 0.25 y 0.30 %. Este resultado sugiere que, dentro de la composición estudiada, la concentración de 0.20 % permitió una integración más favorable del fármaco en la matriz HPMC–SLC. En cambio, el aumento de la concentración de KTZ no produjo una mejora proporcional en la respuesta reológica; por el contrario, las concentraciones mayores presentaron menores valores de módulos y viscosidad. Este comportamiento indica que la carga de fármaco debe considerarse como una variable crítica, ya que puede modificar la organización interna del sistema y no solo aumentar el contenido activo de la formulación.

La determinación de la zona lineal viscoelástica permitió establecer condiciones adecuadas para evaluar la respuesta térmica de la formulación seleccionada. El barrido de amplitud mostró una región inicial en la que los módulos viscoelásticos se mantuvieron relativamente

constantes, lo que justificó el uso de una deformación fija de 2 % durante la rampa de temperatura. Esta decisión fue necesaria para evitar que los cambios observados durante el calentamiento fueran consecuencia de una deformación mecánica excesiva. De esta manera, la evaluación térmica pudo interpretarse principalmente en función del efecto de la temperatura sobre la matriz HPMC–SLC–KTZ.

Durante la rampa de temperatura, las formulaciones con 0.20 y 0.25 % de KTZ mantuvieron una respuesta relativamente estable entre 25 y 37 °C, intervalo asociado con condiciones cercanas a la aplicación dermatológica. Este resultado es relevante para el desempeño del producto, ya que sugiere que la loción no presentaría cambios abruptos en su estructura viscoelástica al pasar de condiciones ambientales al contacto con la piel. A temperaturas superiores a 50 °C se observaron cambios más marcados en los módulos, especialmente en la formulación con 0.20 % de KTZ, lo que apunta hacia una modificación térmica del sistema. La evaluación por DSC permitió complementar esta observación, al registrar una señal endotérmica en el intervalo aproximado de 50–60 °C, coincidente con la región donde la rampa reológica mostró cambios importantes.

La correspondencia entre la rampa de temperatura y el DSC permitió fortalecer la interpretación de que la formulación seleccionada experimenta una modificación térmica detectable tanto mecánica como calorimétricamente. Sin embargo, esta evidencia debe interpretarse con cautela. Las pruebas realizadas permiten proponer una reorganización térmica probable del sistema, pero no confirman de manera definitiva el tipo de mesofase presente ni la localización exacta del ketoconazol dentro de la matriz. Para ello, sería necesario incorporar técnicas complementarias como SAXS, WAXS, FTIR, microscopía electrónica o estudios de liberación y permeación, que permitan relacionar de manera más directa la estructura interna con el desempeño biofarmacéutico.

Los resultados permitieron seleccionar la formulación compuesta por HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % con SLC cargado con ketoconazol al 0.20 % como la opción más adecuada dentro de las condiciones evaluadas. Esta formulación presentó el mejor equilibrio entre capacidad de aplicación, comportamiento pseudoplástico, respuesta viscoelástica y estabilidad relativa en el intervalo de temperatura asociado con el uso dermatológico. El sistema desarrollado

puede considerarse una base prometedora para continuar con estudios de estabilidad física, formación de película, liberación del fármaco, retención cutánea y desempeño sobre modelos de piel.

Capítulo 7. Recomendaciones

La formulación compuesta por HPMC AnyCoat AN5 al 3.5 % y SLC cargado con ketoconazol al 0.20 % constituye la condición más adecuada para continuar el desarrollo del producto. Como primera etapa, se recomienda preparar lotes independientes para confirmar la reproducibilidad del método de elaboración y verificar que las propiedades observadas no correspondan únicamente a un lote experimental. Esta evaluación debe incluir apariencia, homogeneidad, pH, viscosidad, comportamiento reológico, separación de fases, capacidad de redispersión, patrón de rocío, área de dispersión, dosis liberada por accionamiento y tiempo de retención. También será necesario realizar estudios de estabilidad a largo plazo y en condiciones aceleradas, debido a que la formulación mostró estabilidad reológica relativa entre 25 y 37 °C, pero presentó cambios estructurales y térmicos por encima de 50 °C.

La caracterización estructural deberá ampliarse mediante técnicas que permitan identificar con mayor precisión la organización interna del SLC. La microscopía con luz polarizada, la reología y el DSC aportaron evidencia sobre la presencia de una matriz organizada y sensible a la temperatura, pero no permiten asignar de manera definitiva una mesofase específica. Por ello, se recomienda emplear dispersión de rayos X a ángulos pequeños y amplios, SAXS y WAXS, junto con FTIR y microscopía electrónica o criogénica. Estas técnicas ayudarían a determinar si el sistema presenta una organización lamelar, hexagonal o cúbica, así como a establecer de qué manera el ketoconazol se incorpora y modifica la matriz HPMC–SLC. El análisis por DSC también deberá repetirse con una metodología cuantitativa que permita determinar la temperatura de inicio, el máximo del evento térmico, la temperatura final y la entalpía asociada con la transición registrada entre 50 y 60 °C.

Otra etapa necesaria será comprobar que el comportamiento fisicoquímico favorable de la formulación se traduzca en un desempeño farmacéutico adecuado. Para ello, deberá determinarse el contenido real de ketoconazol, su uniformidad entre muestras y la cantidad que permanece incorporada en el SLC. Posteriormente, se recomienda realizar estudios de liberación *in vitro* y evaluar la permeación y el depósito del fármaco en modelos de piel mediante celdas de difusión de Franz. La formulación seleccionada deberá compararse con un vehículo sin SLC y con una preparación convencional de ketoconazol, con el propósito de establecer si la organización del sistema modifica la velocidad de liberación, la retención

cutánea o la cantidad de fármaco disponible en el sitio de aplicación. Asimismo, las pruebas de actividad antifúngica permitirían comprobar que el ketoconazol mantiene su eficacia después del proceso de formulación.

La evaluación del sistema de aspersión también debe profundizarse. Aunque el atomizador estriado y la distancia de 10 cm ofrecieron el mejor equilibrio entre cobertura, depósito y permanencia durante las pruebas realizadas, será necesario determinar la uniformidad de la dosis por accionamiento, la distribución del tamaño de gota, el ángulo de aspersión, la geometría del patrón de rocío, el volumen residual y la posibilidad de obstrucción durante el uso repetido. Estas pruebas permitirán confirmar que el desempeño del dispositivo se mantiene durante toda la vida útil del producto y que cada aplicación deposita una cantidad reproducible de formulación sobre la superficie cutánea.

Finalmente, el desarrollo deberá complementarse con pruebas de seguridad, calidad microbiológica y compatibilidad con el envase. Debido al contenido acuoso de la formulación, será necesario seleccionar un sistema conservador compatible con el SLC, el ketoconazol y la HPMC, y verificar su eficacia mediante estudios microbiológicos. También se recomienda evaluar citotoxicidad, irritación y tolerancia cutánea antes de avanzar hacia estudios en modelos biológicos más complejos. La compatibilidad entre la formulación, el frasco y el atomizador deberá estudiarse durante el almacenamiento para descartar adsorción del fármaco, alteraciones del material de envase, fugas o cambios en el funcionamiento del dispositivo. En conjunto, estas pruebas permitirán determinar si la formulación seleccionada puede avanzar desde una propuesta experimental hacia un producto dermatológico con estabilidad, seguridad y desempeño reproducible.

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., & Kathpalia, 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

- **Viscosidad de los modificadores reológicos**

Tabla 2. Viscosidad aparente de las dispersiones acuosas de HPMC E15 a diferentes concentraciones

Concentración (%)	Viscosidad (cP)	Aguja	Torque (%)	Velocidad (rpm)
0.5	3.41	61	0.3	30
1	4.28	61	2.3	30
1.5	8.93	61	3.5	30
2	16.92	61	14.1	30
2.5	25.44	61	21.2	30
3	36.72	61	30.6	30
3.5	57.36	61	47.8	30
4	89.4	61	79.5	30
5	204.6	62	34.1	30
6	337.2	62	56.2	30
7	532.2	62	88.7	30

Tabla 3. Viscosidad aparente de las dispersiones acuosas de la CMC a diferentes concentraciones

Concentración (%)	Viscosidad (cP)	Aguja	Torque (%)	Velocidad (rpm)
0.1	7	61	<15	30
0.2	10	61	<15	30
0.3	13	61	<15	30
0.4	16	61	<15	30
0.5	20	61	<15	30
0.7	28.8	61	55.7	30
1	64.8	62	30.3	30

Tabla 4. Viscosidad aparente de las dispersiones acuosas de la goma xantana a diferentes concentraciones

Concentración (%)	Viscosidad (cP)	Aguja	Torque (%)	Velocidad (rpm)
0.1	65.6	61	32.8	30
0.2	225	62	22.5	30
0.3	450	62	44.9	30
0.4	672	62	67.2	30
0.5	1160	63	29	30

Tabla 5. Comparación de la viscosidad aparente de dispersiones de modificadores reológicos y su aptitud para una loción dermatológica atomizable. **Nota.** La viscosidad aparente se determinó a 30 rpm, utilizando las agujas 61, 62 o 63 de acuerdo con el intervalo de medición. El código de color representa la clasificación preliminar de las dispersiones según su viscosidad y desempeño esperado durante la atomización: verde, intervalo considerado adecuado para una loción dermatológica atomizable; amarillo, condición intermedia o cercana al límite operativo; y rojo, viscosidad superior al intervalo compatible con una pulverización uniforme. Las lecturas con un torque inferior al 15 % se consideraron exploratorias y deben interpretarse con cautela.

Polímero	Concentración (%)	Viscosidad (cP)	Aguja	Torque (%)	Velocidad (rpm)
Anycoat (HPMC)	0.8	4	61	<15	30
	1.2	6	61	<15	30
	1.6	7	61	<15	30
	2	9.36	61	<15	30
	2.5	10.62	61	<15	30
	3	14.22	61	<15	30
	3.5	15.36	61	23.4	30
	4	21.12	61	30.2	30
	4.5	25.56	61	35.4	30
HPMC (E15)	5	29.42	61	29.3	30
	0.5	3.41	61	0.3	30
	1	4.28	61	2.3	30
	1.5	8.93	61	3.5	30
	2	16.92	61	14.1	30
	2.5	25.44	61	21.2	30
	3	36.72	61	30.6	30
	3.5	57.36	61	47.8	30
	4	89.4	61	79.5	30
	5	204.6	62	34.1	30
	6	337.2	62	56.2	30
	7	532.2	62	88.7	30
CMC	0.1	7	61	<15	30
	0.2	10	61	<15	30
	0.3	13	61	<15	30
	0.4	16	61	<15	30
	0.5	20	61	<15	30
	0.7	28.8	61	55.7	30
	1	64.8	62	30.3	30
Goma Xantana	0.1	65.6	61	32.8	30
	0.2	225	62	22.5	30
	0.3	450	62	44.9	30

	0.4	672	62	67.2	30
	0.5	1160	63	29	30
Verdessence	0.1	25.56	61	15.6	30
	0.2	47.64	61	23.5	30
	0.3	54.24	61	48.3	30
	0.4	64.44	61	54.5	30
	0.5	86.52	61	30.4	30

Tabla 6. Área de dispersión de las formulaciones de HPMC AnyCoat AN5 a diferentes concentraciones y distancias de aplicación

Concentración (%)	Distancia (cm)	Diámetro mayor (cm)	Diámetro menor (cm)	Área (cm²)
2	5	9	7	49.4801
		9	8	56.5487
		9	9	63.6173
	10	11	10	86.3938
		10	10	78.5398
		11	11	95.0332
	15	14	12	131.9469
		14	11	120.9513
		13	12	122.5221
2.5	5	7	6	32.9867
		7	8	43.9823
		7	6	32.9867
	10	10	7	54.9779
		10	8	62.8319
		10	7.5	58.9049
	15	11	8	69.1150
		11	8	69.1150
		10	7	54.9779
3	5	7	5	27.4889
		6	5	23.5619
		7	6	32.9867
	10	8	7	43.9823
		8	8	50.2655
		9	8	56.5487
	15	11	9	77.7544
		10	10	78.5398
		11	9.2	79.4823
3.5	5	7	6	32.9867

		7	7	38.4845
		8	6	37.6991
	10	9	7	49.4801
		8	7	43.9823
		9	8	56.5487
	15	10	9	70.6858
		10	8	62.8319
		9	8	56.5487

Tabla 7. *Tiempo de permanencia de las formulaciones de HPMC AnyCoat AN5 sobre piel sintética a diferentes concentraciones y distancias de aplicación.* **Nota.** El código de color representa la clasificación del desempeño de las formulaciones según el tiempo de permanencia sobre la superficie: verde, permanencia adecuada para la aplicación dermatológica; amarillo, permanencia intermedia o cercana al límite aceptable; y rojo, permanencia insuficiente, asociada con escurrimiento temprano o pérdida rápida de la formulación. La clasificación se utilizó como criterio complementario para seleccionar la concentración de HPMC y la distancia de aplicación más convenientes.

Concentración (%)	Distancia (cm)	Tiempo (min)
0.5	5	12
		13
		12
	10	13
		14
		11
	15	4:36
		5
		5:32
1	5	2:33
		3:10
		2:50
	10	20
		18
		21
	15	12
		13
		12
1.5	5	4:10
		3:50
		3:30
	10	25
		27

	15	25
		18:25
		18:50
		20:31
2	5	0:31
		0:25
		0:30
	10	16
		18
		16
	15	16:11
		17:15
		16:35
2.5	5	0:05
		0:10
		0:12
	10	0:20
		0:08
		0:18
	15	0:17
		0:23
		0:20
3	5	0:10
		0:07
		0:07
	10	0:20
		0:41
		0:30
	15	0:10
		1:15
		1:21