



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

·
·

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE
UN MICROEMULGEL DE FLUCONAZOL
COMO ALTERNATIVA NOVEDOSA PARA
EL TRATAMIENTO DE LA
DERMATOFITOSIS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

ADRIÁN ISLAS DOMÍNGUEZ

ASESOR: DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Desarrollo y caracterización de un microemulgel de fluconazol como alternativa novedosa para el tratamiento de la dermatofitosis.

Que presenta el pasante: **Adrián Islas Domínguez**

Con número de cuenta: **412116076** para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de Enero de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|--|-------|
| PRESIDENTE | Dr. José Juan Escobar Chávez | |
| VOCAL | M.I. Claudia Mariano Hernández | |
| SECRETARIO | Q.F.B. Adriana Gil García | |
| 1er. SUPLENTE | Dra. Clara Luisa Domínguez Delgado | |
| 2do. SUPLENTE | Q.F.B. Patricia Jeane Domínguez Quiñones | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/cga*



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mi familia en especial a mis padres José Luis Islas y Yolanda Domínguez y hermano Luis Roberto Islas, que gracias a su apoyo me han llevado hasta donde estoy hoy.

Asimismo agradezco a todos los compañeros y amigos que me ayudaron o se vieron involucrados de alguna manera en la elaboración de este trabajo.

También agradezco a la beca otorgada por el proyecto PAPIME 200414: Diseño y Desarrollo de Prácticas Experimentales para la Elaboración del Manual de la Asignatura de Análisis de Medicamentos de la Carrera de Licenciatura en Farmacia de la FES Cuautitlán.

Así como al PAPIIT IT 200115: "Diseño, desarrollo y caracterización de microagujas poliméricas biodegradables y geles termorreversibles cargados de sustancias de interés terapéutico para el tratamiento de enfermedades como alternativas a la vía oral".

Proyecto PIAPI 09: Alternativas novedosas para la administración de sustancias de interés terapéutico y/o cosmecéutico a través de la piel.



I. ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 2. Marco teórico..... | 2 |
| 2.1 Dermatomicosis..... | 2 |
| 2.2 Etiología..... | 3 |
| 2.3 Epidemiología..... | 4 |
| 2.4 Clasificación clínica..... | 5 |
| 2.4.1 Tiña del cuerpo..... | 5 |
| 2.4.2 Tiña de la cabeza..... | 5 |
| 2.4.3 Tiña del pie..... | 6 |
| 2.4.4 Tiña de la mano..... | 7 |
| 2.4.5 Tiña de la barba..... | 7 |
| 2.4.6 Tiña inguinal..... | 7 |
| 2.4.7 Tiña de las uñas o onicomicosis por dermatofitos..... | 8 |
| 2.5 Tratamiento farmacológico..... | 10 |
| 2.5.1 Vía oral..... | 10 |
| 2.5.2 Vía tópica..... | 11 |
| 2.5.2.1 Triazoles..... | 12 |
| 2.6 Tratamiento no farmacológico..... | 13 |
| 2.7 Fluconazol..... | 14 |
| 2.7.1 Estructura..... | 14 |
| 2.7.2 Propiedades generales del fluconazol..... | 15 |
| 2.7.3 Espectro ultravioleta..... | 16 |
| 2.7.4 Naturaleza química..... | 16 |
| 2.7.5 Espectro de acción antimicótico..... | 16 |
| 2.7.6 Mecanismo de acción..... | 17 |
| 2.7.7 Farmacocinética y farmacodinamia..... | 17 |
| 2.7.8 Indicaciones..... | 18 |
| 2.7.9 Interacciones..... | 19 |
| 2.7.10 Sobredosificación..... | 19 |
| 2.8 Vía de administración: tópica..... | 19 |
| 2.8.1 Sistema de suministro o entrega de fármacos tópicos..... | 20 |
| 2.9 Microemulsión, emulgel y microemulgel..... | 22 |
| 2.9.1 Microemulsión..... | 22 |
| 2.9.2 Emulgel..... | 23 |
| 2.9.2.1 Ventajas del emulgel..... | 24 |
| 2.9.3 Microemulgel..... | 25 |



| | | |
|---------|--|----|
| 3. | Objetivos..... | 26 |
| 3.1 | Objetivo general..... | 26 |
| 3.2 | Objetivos particulares..... | 26 |
| 4. | Reactivos, Equipos e Instrumentos..... | 27 |
| 4.1 | Reactivos..... | 27 |
| 4.2 | Equipos..... | 27 |
| 4.3 | Instrumentos..... | 28 |
| 5. | Material de laboratorio..... | 29 |
| 6. | Desarrollo experimental..... | 30 |
| 6.1 | Desarrollo de la formulación de la microemulsión..... | 30 |
| 6.2 | Elaboración de la microemulsión de fluconazol..... | 31 |
| 6.3 | Elaboración del gel..... | 32 |
| 6.4 | Elaboración del microemulgel de fluconazol..... | 32 |
| 6.5 | Evaluaciones a la microemulsión de fluconazol..... | 33 |
| 6.5.1 | Examinación física..... | 33 |
| 6.5.2 | Prueba de centrifugación..... | 33 |
| 6.5.3 | Determinación del pH..... | 33 |
| 6.5.4 | Densidad relativa..... | 34 |
| 6.5.5 | Viscosidad..... | 34 |
| 6.5.6 | Tamaño de partícula..... | 34 |
| 6.6 | Evaluaciones al microemulgel de fluconazol..... | 34 |
| 6.6.1 | Densidad relativa..... | 34 |
| 6.6.2 | Viscosidad..... | 35 |
| 6.6.3 | Extensibilidad..... | 35 |
| 6.6.4 | Barridos espectrales..... | 35 |
| 6.6.4.1 | Preparación de una solución estándar de fluconazol de 60µg/mL..... | 35 |
| 6.6.4.2 | Preparación de una microemulsión placebo..... | 36 |
| 6.6.4.3 | Preparación de un microemulgel placebo..... | 36 |
| 6.6.4.4 | Preparación de la muestra..... | 36 |
| 7. | Resultados..... | 38 |
| 7.1 | Formulación de la microemulsión de fluconazol..... | 38 |
| 7.2 | Formulación del gel..... | 39 |
| 7.3 | Formulación del microemulgel de fluconazol..... | 39 |
| 7.4 | Caracterización de la microemulsión de fluconazol..... | 40 |
| 7.4.1 | Examinación física..... | 40 |
| 7.4.2 | Determinación de pH..... | 40 |
| 7.4.3 | Prueba de centrifugación..... | 41 |



| | | |
|--------|--|----|
| 7.4.4 | Densidad relativa..... | 41 |
| 7.4.5 | Viscosidad..... | 42 |
| 7.4.6 | Tamaño de partícula..... | 45 |
| 7.5 | Caracterización del microemulgel de fluconazol..... | 46 |
| 7.5.1 | Examinación física..... | 46 |
| 7.5.2 | Determinación de pH..... | 47 |
| 7.5.3 | Prueba de centrifugación..... | 47 |
| 7.5.4 | Densidad relativa..... | 48 |
| 7.5.5 | Viscosidad..... | 48 |
| 7.5.6 | Extensibilidad..... | 52 |
| 7.5.7 | Barridos espectrales..... | 53 |
| 7.6 | Resultados generales de la microemulsión y microemulgel de fluconazol..... | 55 |
| 8. | Análisis de resultados..... | 56 |
| 8.1 | Microemulsión de fluconazol..... | 56 |
| 8.1.1 | Examinación física..... | 57 |
| 8.1.2 | Determinación de pH..... | 58 |
| 8.1.3 | Prueba de centrifugación..... | 59 |
| 8.1.4 | Densidad relativa..... | 59 |
| 8.1.5 | Viscosidad..... | 60 |
| 8.1.6 | Tamaño de partícula..... | 62 |
| 8.2 | Microemulgel de fluconazol..... | 63 |
| 8.2.1 | Examinación física..... | 64 |
| 8.2.2 | Determinación de pH..... | 64 |
| 8.2.3 | Prueba de centrifugación..... | 64 |
| 8.2.4 | Densidad relativa..... | 65 |
| 8.2.5 | Viscosidad..... | 65 |
| 8.2.6 | Extensibilidad..... | 69 |
| 8.2.7 | Barridos espectrales..... | 69 |
| 9. | Conclusión..... | 70 |
| 10. | Referencias..... | 71 |
| 11. | Anexo..... | 76 |
| 11.1 | Propiedades de los excipientes..... | 76 |
| 11.1.1 | Glicerina..... | 76 |
| 11.1.2 | Agua..... | 77 |
| 11.1.3 | Tween 80..... | 78 |
| 11.1.4 | Span 80..... | 79 |
| 11.1.5 | Carbopol..... | 80 |



| | |
|--|----|
| 11.1.6 Benzoato de sodio..... | 81 |
| 11.1.7 Aceite de jojoba..... | 82 |
| 11.2 Procedimiento para hacer los barridos con el software “UV Professional V1.39.0” y el espectrofotómetro..... | 83 |



II. ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | Fotografías de casos de tiña del cuerpo | 5 |
| Figura 2 | Fotografía de caso de tiña de la cabeza | 5 |
| Figura 3 | Fotografías de casos de tiña del pie en sus 3 formas clínicas: la intertriginosa, la hiperqueratósica y la vesiculoampollar | 6 |
| Figura 4 | Fotografía de caso de tiña de la mano | 7 |
| Figura 5 | Fotografía de caso de tiña de la barba | 7 |
| Figura 6 | Fotografía de caso de tiña inguinal | 8 |
| Figura 7 | Fotografía de caso onicomycosis subungueal distal | 9 |
| Figura 8 | Fotografía de caso onicomycosis subungueal proximal | 9 |
| Figura 9 | Fotografía de caso de onicomycosis blanca superficial | 10 |
| Figura 10 | Estructura química del Fluconazol | 14 |
| Figura 11 | Espectro ultravioleta en medio ácido - 261- 266nm (línea continua) y en medio básico - 261, 267nm (línea punteada) | 16 |
| Figura 12 | Las rutas de penetración de fármacos a través de la piel | 21 |
| Figura 13 | Diagrama de flujo de la elaboración de la microemulsión de fluconazol | 31 |
| Figura 14 | Diagrama de flujo de la elaboración de gel | 32 |
| Figura 15 | Diagrama de flujo de la elaboración del microemulgel de fluconazol | 33 |
| Figura 16 | Fotografía de la microemulsión de fluconazol | 40 |
| Figura 17 | Fotografía de una muestra de la microemulsión de fluconazol después de la prueba de centrifugación a 10mil rpm por 5 minutos | 41 |
| Figura 18 | Gráfico de Viscosidad vs Velocidad de cizalla de la microemulsión de fluconazol | 44 |
| Figura 19 | Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla de la microemulsión de fluconazol | 44 |
| Figura 20 | Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla de la microemulsión de fluconazol para el cálculo de la viscosidad. | 45 |
| Figura 21 | Resultados del análisis del tamaño de partícula del software "Size Distribution Modal Analysis" | 46 |



| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 22 | Fotografía del microemulgel de fluconazol | 47 |
| Figura 23 | Fotografía de una muestra de microemulgel de fluconazol después de la prueba de centrifugación a 10mil rpm por 5 minutos | 47 |
| Figura 24 | Gráfico de Viscosidad vs Velocidad de cizalla a 24°C del microemulgel de fluconazol | 49 |
| Figura 25 | Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla a 24°C del microemulgel de fluconazol | 50 |
| Figura 26 | Gráfico de Viscosidad vs Velocidad de cizalla a 38°C del microemulgel de fluconazol | 51 |
| Figura 27 | Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla a 38°C del microemulgel de fluconazol | 51 |
| Figura 28 | Gráfica de Área de extensibilidad vs Peso | 53 |
| Figura 29 | Barrido espectral de la solución estándar de fluconazol de 60µg/mL | 53 |
| Figura 30 | Barrido espectral del microemulgel placebo, para determinar si hay interacciones | 54 |
| Figura 31 | Barrido espectral del microemulgel de fluconazol como forma farmacéutica final, comparado con el espectro de la solución estándar de fluconazol de 60µg/mL | 54 |
| Figura 32 | Fotografía de la microemulsión de fluconazol, mostrando el efecto Tyndall al hacer pasar un rayo de luz | 57 |
| Figura 33 | Fotografía de una dilución 1 en 100 de la microemulsión de fluconazol, exhibiendo efecto Tyndall | 58 |
| Figura 34 | Representación imaginaria de las fuerzas interparticulares y el efecto del cizallamiento en el grado de estructuración del material | 61 |
| Figura 35 | Comportamiento esquemático de la viscosidad en función de la tasa de corte para contenido de fase interna creciente | 61 |
| Figura 36 | Gráfica de viscosidad contra velocidad de cizalla a 24 y 38°C. | 67 |
| Figura 37 | Gráfica de esfuerzo de cizalla contra velocidad de cizalla a 24 y 38°C | 67 |



III. ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|----------|---|----|
| Tabla 1 | Dermatofitosis más frecuentes en nuestro medio | 4 |
| Tabla 2 | Tratamiento con fluconazol para infecciones fúngicas | 12 |
| Tabla 3 | Propiedades fisicoquímicas generales del fluconazol | 15 |
| Tabla 4 | Formulación base de una microemulsión | 30 |
| Tabla 5 | Diseño de Mezclas con diferentes proporciones de glicerina. | 30 |
| Tabla 6 | Resultados de las pruebas de examinación física y prueba de centrifugación | 38 |
| Tabla 7 | Formulación de la microemulsión de fluconazol | 39 |
| Tabla 8 | Formulación del gel | 39 |
| Tabla 9 | Formulación del microemulgel de fluconazol | 39 |
| Tabla 10 | Datos de viscosidad de la microemulsión de fluconazol con velocidades de cizalla (rpm) en aumento | 42 |
| Tabla 11 | Datos de viscosidad de la microemulsión de fluconazol con velocidades de cizalla (rpm) en decremento | 42 |
| Tabla 12 | Datos de viscosidad de la microemulsión de fluconazol con velocidades de cizalla (s^{-1}) en aumento | 43 |
| Tabla 13 | Datos de viscosidad de la microemulsión de fluconazol con velocidades de cizalla (s^{-1}) en decremento | 43 |
| Tabla 14 | Datos de viscosidad del microemulgel de fluconazol a 24°C con velocidades de cizalla (s^{-1}) en aumento | 48 |
| Tabla 15 | Datos de viscosidad del microemulgel de fluconazol a 24°C con velocidades de cizalla (s^{-1}) en decremento | 49 |
| Tabla 16 | Datos de viscosidad del microemulgel de fluconazol a 38°C con velocidades de cizalla (s^{-1}) en aumento | 50 |
| Tabla 17 | Datos de viscosidad del microemulgel de fluconazol a 38°C con velocidades de cizalla (s^{-1}) en decremento | 50 |



| | | |
|----------|--|----|
| Tabla 18 | Pesos de las muestras y la medida de los diámetros antes y después de haberse sometido por 1 minuto a diferentes pesos | 52 |
| Tabla 19 | Resultados generales de la microemulsión y microemulgel de fluconazol | 55 |
| Tabla 20 | Propiedades de la glicerina | 76 |
| Tabla 21 | Propiedades del agua | 77 |
| Tabla 22 | Propiedades del Tween 80 | 78 |
| Tabla 23 | Propiedades del Span 80 | 79 |
| Tabla 24 | Propiedades del Carbopol | 80 |
| Tabla 25 | Propiedades del benzoato de sodio | 81 |



IV. RESUMEN

Este trabajo fue elaborado con la finalidad de diseñar y caracterizar un microemulgel de fluconazol como alternativa novedosa para el tratamiento de la dermatofitosis. Se obtuvieron dos formas farmacéuticas, primero una microemulsión y posteriormente el microemulgel, como forma farmacéutica definitiva, con el fin de que una vez caracterizada la microemulsión, continuar con la elaboración y caracterización del microemulgel.

Las pruebas de caracterización que se le hicieron a la microemulsión fueron: examinación física, que fue prácticamente una apreciación visual; pH, donde se obtuvo un valor de 5.33; en la prueba de centrifugación no se observó ninguna inestabilidad física; un valor de densidad relativa de 1.0934; en la prueba de viscosidad se caracterizó a la microemulsión como un fluido newtoniano y por último, la prueba de tamaño de partícula donde se obtuvo un tamaño de 20.58nm, valor que indica que se trata de una microemulsión.

Mientras que las pruebas de caracterización que se le realizaron al microemulgel fueron: examinación física, que fue prácticamente una apreciación visual; pH, donde se obtuvo un valor de 4.44; en la prueba de centrifugación no hubo separación de fases; un valor de densidad relativa de 0.9458; en la prueba de viscosidad, el microemulgel presentó un comportamiento típico de fluidos no newtonianos tipo pseudoplástico y se obtuvo una buena extensibilidad.

Se encontró que el microemulgel tiene buenas características fisicoquímicas que permitirán continuar en un futuro cercano con más evaluaciones, como potencial zeta, conductividad, estudios de bioadhesión, permeaciones a través de la piel, actividad antifúngica, entre otras para poder tener una caracterización completa para el microemulgel, así como también optimizar la formulación o modificar la forma de preparación.



1. INTRODUCCIÓN

La dermatomicosis es uno de los problemas sanitarios más grandes e importantes de la población en la actualidad, debido a que se presenta en muchos lugares del mundo ya sea en países desarrollados o subdesarrollados, y tampoco distingue edades ni sexo.

Las dermatomicosis se pueden clasificar según su capacidad de invasión, en superficiales, intermedias y profundas. Las dermatomicosis superficiales se clasifican a su vez en dos, las no dermatofíticas y las dermatofíticas.

Las dermatomicosis superficiales no dermatofíticas son causadas por algunos hongos (*Pityrosporum*, *Malassezia*, por ejemplo), levaduras y mohos.

Las dermatomicosis superficiales dermatofíticas son causadas por hongos que tienen una gran afinidad por las zonas del cuerpo ricas de queratina, como lo es la piel, el cabello y las uñas, a estas infecciones se les conoce como dermatofitosis, las que se conocen de manera más informal como tiñas.

Por otro lado el fluconazol es un principio activo relativamente nuevo que debido a sus propiedades tanto intrínsecas, como su potencia, eficacia y tolerabilidad, hace que sea un buen candidato para tratar este tipo de infecciones ya sea por vía oral o tópica como lo es este caso.

La administración de fármacos por esta vía no es algo nuevo, sin embargo se están desarrollando nuevas tecnologías para dicha vía y que en conjunto o aprovechando las propiedades de la piel se pueda dar un mejor resultado en la terapia en lesiones, enfermedades o infecciones que la piel pudiera tener.

Otra manera de sacarle provecho a las diferentes propiedades de la piel y a las diferentes formas farmacéuticas, es haciendo una combinación de estas, por ejemplo un emulgel, que es cuando una emulsión y gel se utilizan en una forma combinada y es utilizado por vía tópica o sistémica como vehículo de entrega de fármacos.



2. MARCO TEÓRICO

2.1 Dermatomicosis

Las dermatomicosis se definen como infecciones producidas por hongos parásitos que afectan a la piel y anexos cutáneos. Los hongos son microorganismos eucariotas que, por sus características biológicas, se clasifican en un reino propio, distinto del animal y vegetal. Se caracterizan por no poseer clorofila, lo que los diferencia de los organismos del reino vegetal. De esta manera, como no pueden obtener energía mediante fotosíntesis, están obligados a parasitar plantas y/o animales. Los hongos se caracterizan por presentar una membrana de ergosterol en su pared celular. Esta sustancia es clave en el tratamiento farmacológico antifúngico.

La mayoría de los hongos que desarrollan dermatomicosis suele ser saprofitos del individuo, lo que significa que conviven con el ser humano sin causar ninguna enfermedad. En determinadas condiciones pueden comportarse como patógenos, con lo que se produciría una infección.

Los principales hongos implicados en las dermatomicosis son las diferentes especies de dermatofitos, levaduras y mohos. Todos ellos tienen una especial predilección por afectar a tejidos ricos en queratina, como la piel y sus anexos, cabello y uñas, así como las membranas mucosas (Lozano, 2006).

Las dermatomicosis se clasifican en tres grupos, en función de su capacidad de invasión o de colonización:

- Micosis superficiales. Afectan a la piel, mucosas y anexos (cabello, uñas) y están representadas por los hongos saprofitos que parasitan la capa externa de la piel. Las micosis superficiales se clasifican en: No dermatofíticas y dermatofíticas.
- Micosis intermedias. Están representadas por las candidiasis, que afectan a la piel de las mucosas, grandes pliegues y anexos.
- Micosis profundas. Afectan primariamente a órganos internos y con posterioridad también afectan a la piel (Aguilar, 2001).



Los hongos que colonizan el cabello, las uñas y la capa exterior de la epidermis (estrato córneo) se denominan dermatofitos y crecen en la queratina que se halla en esos sitios. Las infecciones por hongos reciben el nombre de dermatofitosis, las que se conocen de manera más informal como tiñas (Tortora et al, 2007).

2.2 Etiología

Los dermatofitos son hongos filamentosos, tabicados y queratinofílicos. En función de las características de sus formas asexuales, las especies de hongos causantes de las dermatofitosis se agrupan en 3 géneros: *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum* (Tabla 1). Estos hongos guardan entre sí estrechas relaciones morfológicas, fisiológicas y antigénicas; de forma característica son resistentes a la cicloheximida (actidiona), lo que facilita su diferenciación de otros hongos no dermatofitos que, en general, son sensibles. En función de su reservorio natural, se agrupan en tres grupos con interés epidemiológico: geofílicos, zoofílicos y antropofílicos.

Los primeros viven en el suelo y se alimentan de los restos de queratina desprendida de animales y personas. De forma esporádica pueden parasitar al hombre directamente o a través de los animales.

El hábitat normal de los dermatofitos zoofílicos son los animales; en ocasiones se transmiten al ser humano y provocan epidemias familiares. Las fuentes más habituales de contagio de nuestro medio son los perros, los gatos, los conejos y ganado vacuno. Los cuadros clínicos que producen suelen presentar gran componente inflamatorio, pero tienen tendencia a la curación espontánea.

El reservorio de los dermatofitos antropofílicos es el ser humano; las infecciones provocan menor respuesta inflamatoria, pero también tienen menos tendencia a la curación espontánea. Se transmiten de persona a persona y dan lugar a grandes epidemias en colectividades como colegios, piscinas, duchas, etc. En la actualidad, el género *Trichophyton*, antropofílico, es el agente causal más frecuente de tiña de los pies, del cuerpo, inguinal y onicomycosis en todo el mundo (Tabla 1), (Ausina & Moreno, 2005).



Tabla 1. Dermatofitosis más frecuentes en nuestro medio.

| | GÉNERO | ESPECIE |
|----------------|-----------------------|---|
| Antropofílicos | <i>Epidermophyton</i> | - <i>E. floccosum</i> |
| | <i>Trichophyton</i> | - <i>T. Mentagrophytes</i> var. <i>Interdigitale</i> - <i>T. Rubrum</i> - <i>T. Violaceum</i> - <i>T. Tonsurans</i> - <i>T. Schoenleinii</i> |
| | <i>Microsporum</i> | - <i>M. Audouinii</i> - <i>M. Ferrugineum</i> |
| Zoofílicos | <i>Trichophyton</i> | - <i>T. Mentagrophytes</i> var. <i>Mentagrophytes</i> - <i>T. Verucosum</i> |
| | <i>Microsporum</i> | - <i>M. Canis</i> |
| Geofílicos | <i>Microsporum</i> | - <i>M. Gypseum</i> |

Tomado de (Ausina & Moreno, 2005).

2.3 Epidemiología

Las tiñas son unas de las enfermedades dermatológicas más frecuentes. En las últimas décadas, la incidencia de tiña del cuero cabelludo (*tinea capitis*) está disminuyendo, mientras que la tiña de los pies (*tinea pedis*) y la onicomicosis son cada vez más frecuentes. El uso de calzado deportivo y de duchas comunitarias probablemente ha contribuido a estas tendencias. Afectan a ambos sexos por igual, pero en la edad adulta predominan en los varones. La tiña del cuero cabelludo es más común en personas de raza negra, estando probablemente involucrados factores genéticos y sociales. La diseminación de los dermatofitos se produce por contacto directo con un hospedador infectado, a través de una artrospora o un fragmento de hifa adherido o contenido en un corneocito o, de forma indirecta, a través de un objeto contaminado. Así por ejemplo, los fomites compartidos, como peines y sombreros, pueden facilitar el contagio de la tiña del cuero cabelludo. (Ausina & Moreno, 2005)



2.4 Clasificación clínica.

2.4.1 Tiña del cuerpo

Tinea corporis o herpes circinado: se caracteriza por presentar placas anulares papuloescamosas con los bordes elevados y de color rojizo y un centro más claro y con un definido crecimiento circunferencial. Se localiza en la piel lampiña de tronco, cara y extremidades (Figura 1).



Figura 1. Fotografías de casos de tiña del cuerpo. Tomado de (Manzano, 2013).

2.4.2 Tiña de la cabeza

La tiña del cuero cabelludo es el resultado de la invasión del cabello del cuero cabelludo por dermatofitos, donde las causas más frecuentes son *M. canis* y *T. tonsurans*, afectando principalmente a niños de 3 a 14 años. Su transmisión es a través de fómites o del contacto con una persona infectada, se ve favorecida por la mala higiene y el nivel socioeconómico bajo. En este tipo de tinea, los dermatofitos se encuentran en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas, etc., lo que causa la aparición de placas alopécicas, prurito y lesiones antiestéticas de tipo eritematoso, escamosas e inflamatorias (Figura 2).

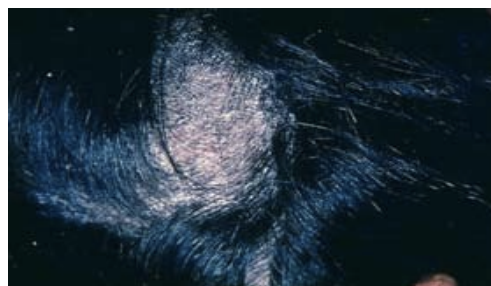


Figura 2. Fotografía de caso de tiña de la cabeza. Tomado de (Manzano, 2013).



2.4.3 Tiña del pie

La tinea pedis o pie de atleta es una de las dermatofitosis con mayor prevalencia e incidencia en adultos jóvenes, deportistas, con predominancia en verano y guarda una estrecha relación con la sudoración excesiva, el uso de calzado oclusivo y el hecho de caminar descalzos por vestidores públicos. Los principales agentes implicados son *T. Rubrum*, seguido de *E. floccosum* y la infección comienza en forma de áreas blanquecinas, maceradas y con descamación en los espacios interdigitales y con fisuración en su fondo. Estas lesiones suelen evolucionar hasta pústulas y vesículas que, posteriormente, se extienden hacia la superficie plantar y la cara lateral de los dedos correspondientes, y pueden llegar a afectar a toda la superficie del pie. Existen 3 formas clínicas: la intertriginosa, la hiperqueratósica y la vesiculoampollar. Es habitual que la afectación sea bilateral (Figura 3).



Figura 3. Fotografías de casos de tiña del pie en sus 3 formas clínicas: la intertriginosa, la hiperqueratósica y la vesiculoampollar. Tomado de (Manzano, 2013).



2.4.4 Tiña de la mano

La tinea manuum es de características similares a la anterior, puede presentarse en dos formas: una caracterizada por un cuadro de hiperqueratosis y fisuras palmares, mientras que la otra se manifiesta en forma de pequeñas lesiones eccematosas en el dorso de la mano (Figura 4).



Figura 4. Fotografía de caso de tiña de la mano. Tomado de (Ausina & Moreno, 2005).

2.4.5 Tiña de la barba

La tinea barbae o sicosis tricofítica afecta específicamente a la zona de la barba, con lesiones pustulosas que se suelen acompañar de una sobreinfección bacteriana y una prominente inflamación perifolicular (Figura 5). Cabe mencionar que responde mal a los tratamientos tópicos (Lozano, 2006).



Figura 5. Fotografía de caso de tiña de la barba. Tomado de (Ausina & Moreno, 2005).

2.4.6 Tiña inguinal

La tinea cruris, es más frecuente en épocas calurosas y húmedas del año, sobre todo en varones jóvenes que practican deporte, sudan profusamente, llevan ropas muy ajustadas y/o son obesos. Con



frecuencia se asocia a tiña del pie y los agentes etiológicos habituales son *T. Rubrum* y *E. floccosum*. Se manifiesta con placas eritematodescamativas, bilaterales pero no simétricas, que desde ambos pliegues genitocrurales se extienden hacia el perineo, la zona perianal y la cara interna de los muslos. Es típico que tengan un borde algo sobre elevado, eritematovesiculoso, bien delimitado y el prurito es bastante constante (Figura 6).



Figura 6. Fotografía de caso de tiña inguinal. Tomado de (Ausina & Moreno, 2005).

2.4.7 Tiña de las uñas u onicomycosis por dermatofitos

La denominación onicomycosis hace referencia a cualquier infección de la uña causada por hongos dermatofitos, no dermatofitos o levaduras. El término tiña ungueal (*tinea unguium*) se emplea para las infecciones ungueales por dermatofitos. Lo más frecuente es la afectación de la uña de los primeros dedos de los pies. Se estima que su prevalencia es del 2-18% de la población mundial, y su incidencia alcanza casi el 50% en personas mayores de 70 años. Los principales factores de riesgo son: sexo masculino, edad avanzada, dermatofitosis en otra localización (pies o manos), tabaquismo y enfermedad arterial periférica. En ambientes calurosos y húmedos, el lecho ungueal puede convertirse en un reservorio difícil de erradicar que motiva infecciones recurrentes en otras localizaciones.

Existen 3 formas clínicas:

1. La onicomycosis subungueal distal, es la más frecuente y *T. Rubrum* es el principal agente implicado. La infección se inicia por el extremo libre distal y los bordes laterales de la uña en forma de una coloración amarillenta, blanquecina o marronácea opalescente, que va progresando en sentido proximal siguiendo el estrato córneo del



hiponiquio y del lecho ungueal. Se acompaña de hiperqueratosis subungueal más o menos importante, onicólisis (separación entre la lámina ungueal y el lecho ungueal) y distrofia ungueal (deformidad y destrucción de la uña) de grado variable, pero no de perionixis, a diferencia de la onicomycosis candidiásica. Los restos subungueales facilitan la sobreinfección por bacterias, otros hongos y levaduras (Figura 7).



Figura 7. Fotografía de caso onicomycosis subungueal distal. Tomado de (Ausina & Moreno, 2005).

2. La onicomycosis subungueal proximal es mucho menos frecuente. En ella la infección se inicia en el pliegue proximal, con una opacidad blanquecina o beige, y se extiende hacia el borde distal por la tabla interna de la lámina ungueal. El agente más frecuentemente implicado es *T. Rubrum* (Figura 8).

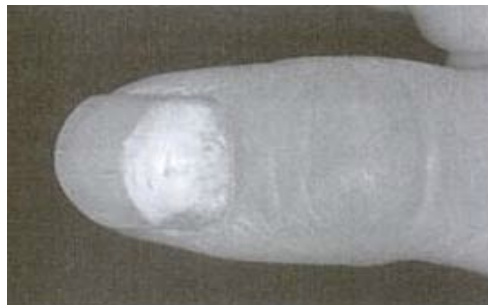


Figura 8. Fotografía de caso onicomycosis subungueal proximal. Tomado de (Ausina & Moreno, 2005).

3. La onicomycosis blanca superficial se manifiesta con manchas blancas o amarillentas bien delimitadas, confluentes, rugosas y friables en las uñas de los pies. Se trata de una infección de la tabla externa de la lámina ungueal y el agente más implicado es *T. Mentagrophytes*,



aunque también pueden estar involucrados no dermatofitos como *Aspergillus*, *Scopulariopsis* y *Fusarium* (Figura 9), (Ausina & Moreno, 2005).



Figura 9. Fotografía de caso onicomycosis blanca superficial. Tomado de (Martínez, 2006)

2.5 Tratamiento farmacológico

El tratamiento antifúngico puede llevarse a cabo tanto por vía oral como por vía tópica.

2.5.1 Vía oral

Los tratamientos por vía oral se utilizan en infecciones crónicas recurrentes o recalcitrantes, en los casos en los que falle el tratamiento tópico, en pacientes inmunocomprometidos y en reacciones inflamatorias severas con múltiples autoinoculaciones. Los fallos del tratamiento sistémico, además de los descritos para el tópico, pueden deberse a que el enfermo esté en tratamiento simultáneo con alguna medicación que interaccione con el antifúngico oral, o a que existe una enfermedad dermatológica concomitante (psoriasis, liquen plano, etc.).

La griseofulvina es un antibiótico antifúngico. Se utilizó por primera vez en 1958 como primer antifúngico oral válido para el tratamiento de las dermatomicosis. Sólo es activo frente a dermatofitos y no lo es frente a *Cándida* spp. La absorción intestinal depende de algunos factores, como la dieta y la posología. La respuesta terapéutica es lenta y el número de resistencias ha ido aumentando en los últimos años.

Los efectos secundarios son amplios y muy diversos: náuseas, vómitos, vértigos, insomnio, depresión, mialgias, enuresis, erupciones



morbiliformes, fotosensibilización, leucopenia y macrociosis, entre otros. Su uso está contraindicado en la insuficiencia hepatocelular y la porfiria aguda intermitente y cutánea tarda. Puede interactuar con barbitúricos y dicumarínicos. No está recomendada en el embarazo.

Actualmente, la griseofulvina sigue siendo de elección en la tiña del cuero cabelludo, en especial las producidas por *M. canis*, y es el tratamiento de elección en los procesos dermatofíticos pediátricos que requieren tratamiento sistémico, al estar contraindicados los azoles en la edad infantil (Lozano, 2006).

2.5.2 Vía tópica

Los antimicóticos tópicos, se deberían utilizar en pacientes con infecciones epidérmicas leves y superficiales sin complicaciones, por ser menor el riesgo de efectos secundarios. El fallo del tratamiento tópico puede deberse a que el enfermo no aplique correctamente el tratamiento, lo deje antes de la pauta prescrita, o bien que la indicación del tratamiento no sea la correcta (Arenas, 1996).

Tratamiento tópico inespecífico: Son productos astringentes, antisépticos y secantes. Se utilizan como coadyuvantes en las micosis cutáneas con inflamación intensa y/o exudación. Su acción antifúngica es la suma de las acciones desinfectantes, antiexudativa y queratolítica. Su principal ventaja es su bajo coste. Su uso se restringe a casos aislados, y los más utilizados son el permanganato de potasio, el sulfato de zinc y el sulfato de cobre.

Tratamiento tópico específico: Son sustancias químicas cuya acción antimicótica se debe a la interacción en diversos componentes del desarrollo y metabolismo del hongo, que causan la inhibición de su crecimiento o su muerte.

Actualmente, se dispone de una amplia variedad de compuestos tópicos eficaces en el tratamiento de las micosis cutáneas: polienos, tolnaftato, ciclopiroxolamina, azoles tópicos, morfollinas y alilaminas (Lozano, 2006).

Al penetrar en la dermis los diversos compuestos tópicos retardan el crecimiento de los dermatofitos, que terminan por ser eliminados con el recambio cutáneo. Requieren en general una sola aplicación diaria



durante dos o tres semanas, cuando las infecciones asientan en cara, tronco y miembros, y cuando asientan en espacios interdigitales requieren de cuatro a seis semanas. En general la tolerancia es buena y el 80% de las dermatofitosis susceptibles de ser tratadas tópicamente alcanzan la curación clínica y micológica.

Se pueden utilizar los tratamientos tópicos como adyuvantes del tratamiento oral o bien profilácticamente para evitar las recurrencias post-tratamiento (Palacio, Garau, Cuétara, 2002).

2.5.2.1 Triazoles

Son fungicidas de amplio espectro que actúan frente a todas las micosis cutáneas. Presentan menos efectos secundarios que los otros azoles sistémicos. El fluconazol y el itraconazol son los principales representantes de este grupo.

El itraconazol es un triazol característicamente muy lipófilo, que se une fuertemente a la queratina por lo que alcanza altas concentraciones en piel, uñas y cabello, permaneciendo en dichos tejidos en concentraciones altas hasta un mes post-tratamiento (piel y cabello) y 4-6 meses post-tratamiento en uñas. Puede mejorarse su absorción con ciclodextrina en solución, pero su uso se desaconseja en niños y no está aprobado. En general es bien tolerado, aunque entre el 7-12% de los enfermos pueden presentar efectos secundarios (gastrointestinales, cefalea, etc.) (Tabla 2), (Palacio, Garau, Cuétara, 2002).

Tabla 2. Tratamiento con fluconazol para infecciones fúngicas.

| Indicaciones de la FDA | Otros usos comunes |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Candidiasis vaginal, orofaríngea y esofágica- Meningitis por criptococos- Profilaxis contra candidiasis en pacientes con trasplante de médula ósea | <ul style="list-style-type: none">- Onicomiosis debido a dermatofitos y a <i>Cándida</i> sp.- Candidiasis cutánea y mucocutánea crónica.- Tiña del cuerpo, inguinal, de pie, de cabeza.- Pitiriasis versicolor- Esporotricosis |

Tomado de (Wolff et al, 2009).



2.6 Tratamiento no farmacológico

Las micosis cutáneas se suelen producir en presencia de factores predisponentes que facilitan el desarrollo y el crecimiento de las colonias de hongos.

Es importante evitar la aparición de estos factores. Estas medidas serán preventivas si nos encontramos en ausencia de la enfermedad o servirán como coadyuvantes al tratamiento específico cuando hay enfermedad.

Las medidas más importantes que se deben tomar para prevenir las dermatofitosis son:

- Mantener una buena higiene corporal.
- No intercambiar la ropa con otras personas y lavarla adecuadamente.
- No compartir con otras personas toallas o prendas que hayan estado en contacto directo con la piel.
- No usar ropa ajustada o fabricada con materiales poco transpirables.
- Es conveniente el uso de calcetines y zapatos que permitan la transpiración y eviten una sudoración excesiva de los pies.
- En algunos lugares públicos, como piscinas, vestuarios o baños de hotel, utilizar zapatillas de agua al bañarse o ducharse.
- Secar cuidadosamente los pliegues cutáneos y las zonas del cuerpo propensas a las dermatofitosis, como los dedos de los pies.
- Evitar andar descalzo en lugares públicos y sobre alfombras.
- Los animales domésticos pueden actuar como reservorio y agentes transmisores de hongos, por lo que las mascotas deben exponerse a revisiones periódicas y tratamiento adecuado para evitar que sean transmisores de infecciones fúngicas.
- Evitar la utilización de cosméticos fuertes (antitranspirantes, desodorantes, desinfectantes, etc.) y con ingredientes muy agresivos para la piel.
- Extremar las medidas antifúngicas en primavera y verano, ya que son las épocas en las que las condiciones climatológicas favorecen el desarrollo de hongos.
- Desinfectar y curar adecuadamente cualquier herida o excoiación cutánea, especialmente en las extremidades inferiores.



- Aplicar crema en el espacio interdigital tras el lavado y secado de los pies ayuda a mantener la piel flexible y el correcto estado de hidratación, ya que la hace más resistente a las infecciones fúngicas. La crema tiene que absorberse antes de poner el calcetín y el calzado (Lozano, 2006).

2.7 Fluconazol

El fluconazol, un nuevo fármaco antifúngico del grupo de los triazoles se perfila como un avance importante en el manejo de las micosis. Combina potencia, eficacia y tolerabilidad tanto por vía oral como parenteral por ser hidrosoluble, para ser administrada una vez al día en el manejo de micosis superficiales y sistémicas. Este fármaco posee baja toxicidad en relación con su potencia antimicótica. En humanos, en contraste con el ketoconazol se ha encontrado que no altera los niveles de testosterona ni de los estrógenos. Otras características de la droga son su excelente perfil farmacocinético, su vida media de aproximadamente 27 horas, la alta biodisponibilidad sistémica después de su administración oral (sobre 80%), poca unión proteica (dando altos niveles circulantes), el nivel de aclaramiento renal alto de la droga íntegra, atraviesa la barrera hematoencefálica (niveles en LCR 50- 60% del plasma). (Perera, Rodríguez, 1990).

Este antifúngico es ampliamente usado y fue aprobado para su uso en la práctica clínica en 1990. Sus excelentes propiedades antes mencionadas le han convertido en un excelente fármaco usado en la prevención y el tratamiento de las infecciones causadas por *Cándida*, *Cryptococcus* y dermatofitos. (Guerrero, 2013).

2.7.1 Estructura

En la Figura 10 podemos observar la estructura química del fluconazol:

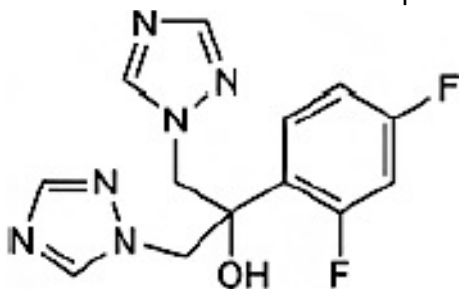


Figura 10. Estructura química del Fluconazol. Tomado de (Moffat, 2011).



2.7.2 Propiedades generales del Fluconazol

En la Tabla 3 podemos observar las propiedades generales del Fluconazol.

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas generales del Fluconazol.

| Propiedades generales | |
|--|--|
| Fórmula molecular | $C_{13}H_{12}N_6F_2O$ |
| Peso molecular | 306.3 g/mol |
| Número CAS | 86387-73-4 |
| Nombre IUPAC | 2-(2,4-Difluorfenil)-1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol |
| Aspecto | Polvo blanco cristalino |
| Olor | Inodoro |
| Nombres comerciales | Biozolene; Diflucan; Elazor; Fungata; Lavis; Loitin; Solacap; Triflucan |
| Solubilidad | Altamente soluble en metanol, etanol y acetona y moderadamente soluble en agua y cloroformo. |
| Punto de fusión | 138°-140° |
| pKa | 2.03 (37°C) |
| LogP | (octanol/agua 7,4), 1.0 |
| Cromatografía en capa fina | Sistema TB-Rf 0.00; Sistema TE-Rf 0.35; Sistema TAE-Rf 0.67 |
| Cromatografía de líquidos de alta resolución | Sistema HAA- Tiempo de retención 11.4 min; Sistema HX-RI 340; Sistema HY-RI 289 |

Tomado de (Moffat, 2011).



2.7.3 Espectro ultravioleta

En la Figura 11 se puede observar el espectro ultravioleta característico del fluconazol:

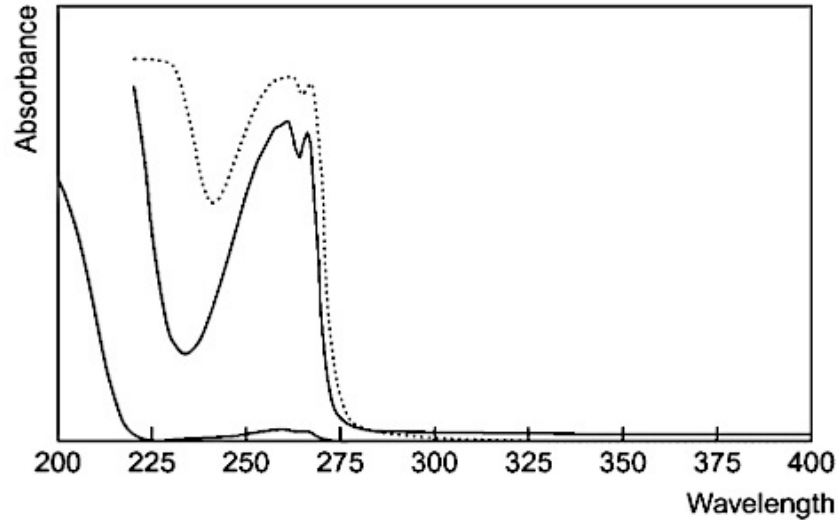


Figura 11. Espectro ultravioleta en medio ácido – 261- 266nm (línea continua) y en medio básico – 261, 267nm (línea punteada). Tomado de (Moffat, 2011).

2.7.4 Naturaleza química

El Fluconazol es un bistriazol fluorado, tiene 2 anillos imidazólicos que contienen 3 átomos de nitrógeno (triazol) y un anillo bencénico con 2 átomos de flúor, la naturaleza de estos anillos modifica las propiedades fisicoquímicas, efecto terapéutico, toxicidad etc. El fluconazol es una molécula polar y simétrica lo que favorece su hidrosolubilidad, es una base muy débil y no ionizable a pH fisiológico (Guerrero, 2013).

2.7.5 Espectro de acción antimicótico

El fluconazol es activo frente a levaduras (incluyendo *Criptococo*). La mayoría de *Cándida spp* son sensibles si bien existen cepas de *C. Glabrata* que son resistentes y *C. Krusei* es intrínsecamente resistente. Buena actividad frente a coccidioidomicosis y paracoccidiomicosis pero carece de actividad frente a *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. (Guerrero, 2013).



2.7.6 Mecanismo de acción

El Fluconazol inhibe a la citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14- α -dimetilasa, con lo cual se interrumpe la conversión de lanosterol en ergosterol, debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroides tóxicos (14- α -metilesteroides) estos producen alteraciones en la permeabilidad de la membrana y en la actividad de las enzimas enlazadas a dicha membrana, lo que conduce a la inhibición del crecimiento y a la muerte celular del hongo, dependiendo de la concentración el Fluconazol puede tener características fungicidas o fungoestáticas. (Avendaño, 2001).

2.7.7 Farmacocinética y farmacodinamia

El fluconazol es hidrosoluble por lo que su farmacocinética es similar cuando se administra por vía oral o I.V con actividad demostrada *in vitro*.

Absorción: El Fluconazol oral se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal sin evidencia de metabolismo de primer paso. Su biodisponibilidad es mayor de 80% en sujetos sanos y las concentraciones pico plasmáticas se alcanzan 1-2 horas después de su administración oral. Su biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos, ni por el pH gástrico.

Distribución: El fluconazol se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales. En sujetos con función renal normal, las concentraciones en piel y orina pueden ser hasta 10 veces más altas que las plasmáticas. Se distribuye rápidamente al líquido cefalorraquídeo (LCR), alcanzando concentraciones plasmáticas de entre 50-90%.

Su volumen de distribución (Vd) es de 0.8-1 L/Kg alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas del LCR, saliva, esputo, uñas y tejidos vaginales hecho debido a la poca afinidad por las proteínas plasmáticas, representando sólo un 11-12% de la dosis.

No se sabe si atraviesa la barrera placentaria, pero se encuentra en la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas.

Eliminación: La vida media de fluconazol en sujetos sanos es aproximadamente de 30 horas. En pacientes con deterioro renal, la concentración plasmática es más alta y la vida media se prolonga.



La eliminación del fluconazol es principalmente por vía renal entre un 60-80% de una dosis se elimina por la orina sin ser modificada y 11% se elimina como metabolito. Una pequeña parte se elimina por las heces. La semivida de eliminación es de 30 horas y lógicamente es más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, situación en la que se requiere modificar la dosis. En caso necesario, el fármaco puede ser eliminado por hemodiálisis y diálisis peritoneal (Guerrero, 2013).

2.7.8 Indicaciones

La terapéutica debe estar basada en el tipo y la severidad de la infección fúngica, en la mayoría de los casos de candidiasis vaginal responde a la terapia de una dosis única. La terapia para aquellas infecciones que requieren tratamiento de dosis múltiple debe continuar hasta que los parámetros clínicos o exámenes de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha cedido.

Pediatría: El fluconazol se ha usado con éxito en el tratamiento de la tiña de la cabeza en dosis de 6mg/kg/día, durante 20 días, en la infección por *T. Tonsurans*, y en dosis de 5mg/kg/día durante 30 días. Un breve tratamiento de 2 semanas puede ser igual de eficaz que la terapia con terbinafina o con itraconazol en las infecciones por *Trichophyton*. Cuando se encuentra presente *M. Canis*, se recomienda un tratamiento más prolongado.

Adultos: La candidiasis vaginal puede tratarse en forma conveniente y segura con una sola dosis de 150 mg de fluconazol; en los casos de candidiasis vulvovaginal recurrente puede administrarse semanalmente durante 6 meses o más.

Para el tratamiento de la tiña del pie, se han administrado dosis semanales de 150 mg durante periodos de 3 o 4 semanas, con una tasa de curación micológica de 75% a las 4 semanas. En el tratamiento de la onicomycosis, el fluconazol en dosis de 150 miligramos semanales durante 24 semanas es significativamente inferior a terbinafina en dosis de 250 mg diarios durante 12 semanas. La pitiriasis versicolor puede tratarse con una sola dosis de 400 mg de fluconazol.



Geriatría: El fluconazol es bien tolerado por los pacientes; sin embargo deben modificarse las dosis para aquellos que presentan alteraciones renales. (Wolff et al, 2009).

2.7.9 Interacciones

Los triazoles (itraconazol y fluconazol) son responsable de interacciones medicamentosas, pues ambas drogas son inhibidoras de CYP3A4, por lo que medicaciones que son sustratos de esta enzima (nueva generación de antihistamínicos, benzodiacepina) están contraindicadas. Drogas como ciclosporina y quinidina necesitan ser monitorizadas, si se administran simultáneamente con los triazoles. (Palacio, Garau, Cuétara, 2002).

2.7.10 Sobredosificación

Aunque es una droga bien tolerada en caso de sobredosis se pueden tomar medidas de soporte y lavados gástricos ya que el fluconazol se excreta principalmente en la orina como droga sin metabolizar una sesión de hemodiálisis ayuda con su eliminación. (Guerrero, 2013).

2.8 Vía de administración: Tópica

La piel humana es un órgano diseñado de forma única que permite la vida terrestre mediante la regulación de calor y la pérdida de agua del cuerpo, mientras que previene la entrada de productos químicos nocivos o microorganismos. También es el órgano más grande del cuerpo humano, proporcionando alrededor del 10% de la masa corporal de una persona promedio, y cubre una superficie media de 1,7 m².

La administración de fármacos tópicos es un sistema de entrega de fármaco localizada en cualquier parte del cuerpo a través de la vía oftálmica, rectal, vaginal y de la piel (tópica). Una formulación tópica aplica para un amplio espectro de preparaciones, tanto cosméticos y dermatológicos, tanto en piel sana o enferma. Estas formulaciones varían en la naturaleza fisicoquímica de sólido, semisólido a líquido. Los fármacos rara vez se administran solos, sino más bien se administran como parte de una formulación, en combinación con uno o más



excipientes que tienen determinadas funciones farmacéuticas. Los fármacos se administran por vía tópica por su acción en el sitio de aplicación, o para efectos sistémicos.

La absorción del fármaco a través de la piel se mejora si el fármaco está en solución, si tiene un coeficiente de partición lípido/agua favorable, y si no es un electrólito. En su mayor parte, las preparaciones farmacéuticas aplicadas a la piel están destinadas a tener alguna acción local y, como tal, se formulan para proporcionar acción local prolongada, con la mínima absorción sistémica del fármaco. (Deveda et al, 2010).

Los medicamentos aplicados a la piel por su acción local incluyen antisépticos, antifúngicos, emolientes de la piel, y protectores. La principal ventaja del sistema de administración tópica es: evitar el metabolismo de primer paso. Otras ventajas de las preparaciones tópicas:

- Evitar los riesgos e inconvenientes de la terapia intravenosa
- Evitar las variadas condiciones de absorción, como cambios de pH, presencia de enzimas, tiempo de vaciado gástrico
- Minimizar efectos secundarios y toxicidades sistemáticas entre otros.
- Sitio de acción específico y selectivo.
- Mejora el cumplimiento de la terapia de los pacientes.
- Fácil administración

Las desventajas de esta vía de administración:

- Irritación de la piel (dermatitis de contacto)
- Las posibilidades de reacciones alérgicas
- La mala permeabilidad de fármacos a través de la piel
- Medicamentos de tamaño de partícula grande no son fácilmente absorbidos por la piel
- La piel es gruesa y compleja en su estructura.

2.8.1 Sistema de suministro o entrega de fármacos tópicos

Hay dos tipos básicos de administración de fármacos tópicos, externos e internos. Los tópicos externos se extienden, son rociados o dispersados sobre el tejido para cubrir la zona afectada, mientras que



los tópicos internos se aplican a la membrana mucosa oral, vaginal o en los tejidos rectales (actividad local).

Los factores que influyen en el sistema de entrega de fármacos tópicos pueden ser por ejemplo factores fisiológicos como, espesor, hidratación, inflamación y pH de la piel, contenido de lípidos, las densidades de los folículos pilosos y glándulas sudoríparas, el flujo de sangre etc., y los factores fisicoquímicos como el coeficiente de partición, peso molecular, grado de ionización, efecto de vehículo etc. (Chhotalal et al, 2014).

El uso de agentes tópicos requiere una apreciación de los factores que influyen en la absorción percutánea. Como se muestra en la Figura 12 Las moléculas básicamente pueden penetrar en la piel por tres vías: a través de la capa córnea, esta ruta se puede subdividir en vía transcelular e intracelular (1), a través de los conductos del sudor como lo hacen algunas sustancias hidrofílicas (3), o a través del folículo pilosebáceo (2).

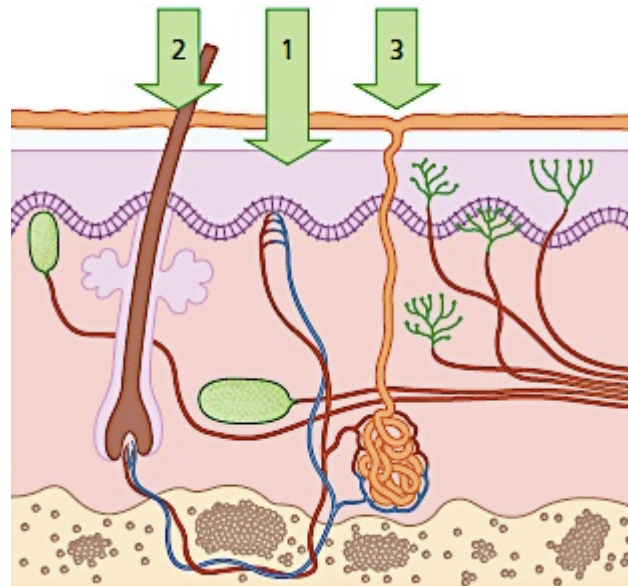


Figura 12. Las rutas de penetración de fármacos a través de la piel. Tomado de (Pigmentation and texture, 2013)

La superficie de la capa córnea presenta más de 99% de la superficie total de la piel disponible para la absorción percutánea de fármacos. El paso a través de la capa más exterior de la piel es el paso limitante para la absorción percutánea. Las principales etapas implicadas en la



absorción percutánea incluyen el establecimiento de un gradiente de concentración, que proporciona la fuerza motriz para el movimiento del fármaco a través de la piel, la liberación del fármaco desde el vehículo (coeficiente de partición), y la difusión del fármaco a través de las capas de la piel (coeficiente de difusión) (Hardenia, Jayronia, Jain, 2014).

2.9 Microemulsión, emulgel y microemulgel

2.9.1 Microemulsión

El concepto de microemulsión se introdujo por primera vez en 1940 por Hoar y Schulman. Una microemulsión es el vehículo para la mejora de la entrega, la eficacia y la biodisponibilidad de varios fármacos. Las microemulsiones son termodinámicamente estables, transparentes, isotrópicas, de baja viscosidad, y son dispersiones coloidales que contienen aceite y agua estabilizada por una película interfacial que consta de agente tensioactivo / co-tensioactivo. Los micro-emulsiones tienen varias ventajas como la estabilidad termodinámica, capacidad de emulsificar fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, potenciar el transporte dérmico y la mejora de la permeabilidad debido a la presencia de agentes tensoactivos. Mientras que en el punto de vista de fabricación de microemulsiones, implica comparativamente mucho menos número de operaciones unitarias en la formulación, el desarrollo es rentable y emplea menos tiempo. Además las microemulsiones generan cambio en la actividad termodinámica de los fármacos que contienen, modificando su coeficiente de partición, por lo tanto, tienen más penetración a través del estrato córneo. (Chhotalal et al, 2014).

El principio básico de este sistema es para formar una microemulsión tipo aceite/agua, bajo agitación suave después de la dilución por la fase acuosa. La microemulsión mantiene el fármaco en una forma solubilizada y pequeñas gotitas formadas de tamaño proporcionan gran área interfacial para la absorción del fármaco. Además de la solubilización, la presencia de lípidos en la formulación además ayuda a mejorar la biodisponibilidad mediante la mejora de la permeabilidad del fármaco.



La microemulsificación se producirá sólo cuando la energía interfacial es baja. Sin embargo, las emulsiones no son termodinámicamente estables ya que la fase de aceite y la fase acuosa tenderán a separarse con el tiempo para reducir el área interfacial y también la energía libre del sistema. Por lo tanto, la presencia de tensoactivos ayudará a reducir las tensiones interfaciales mediante la formación de una barrera alrededor de las gotitas de aceite y esto provocará que la energía libre de los sistemas sea baja.

Para los sistemas de micro-emulsionantes, cuando la fase oleosa se introduce en la fase acuosa con agitación suave, la fase acuosa penetrará a través de la interface de la fase oleosa hasta que la interfase de las dos fases es alterada. En consecuencia, se forman gotitas de aceite resultante en la emulsificación. Por lo tanto, la facilidad de emulsificación se rige por la facilidad de penetración de agua en los diversos cristales líquidos o fases de gel formado en la superficie de las gotitas. La formación de cristal líquido que rodea las gotitas de aceite aumentará la estabilidad de la emulsión. Existen varios factores que pueden afectar el proceso de emulsificación, tales como la naturaleza del aceite/tensoactivo, la concentración de tensoactivo utilizado, así como la temperatura. Por otra parte, la presencia del fármaco va a alterar las características de la emulsión, probablemente mediante la interacción con la fase líquida cristalina (Paun et al, 2014).

2.9.2 Emulgel

Cuando una emulsión y un gel se utilizan en una forma combinada la forma de dosificación preparada se denomina como Emulgel. Por lo tanto, se ha utilizado recientemente como vehículo de entrega de diversos fármacos a la piel para la administración tópica así como para acción sistémica. De hecho, la presencia de un agente gelificante en la fase acuosa convierte una antigua emulsión en emulgel. El sistema directo (aceite en agua) se utiliza para atrapar fármacos lipófilos, mientras que los fármacos hidrófilos se encapsulan en la inversa (agua en aceite). Las emulsiones tienen un cierto grado de elegancia y son fácilmente lavables siempre que sea necesario. También cuentan con una alta capacidad de penetrar la piel. Por vía tópica los emulgeles tienen varias propiedades deseables, en



comparación con una emulsión típica, como ser tixotrópico, se untan fácilmente, capacidad emoliente, soluble en agua, largo plazo de caducidad, amigable con el medio ambiente, transparente y en general aspecto agradable. (Paun et al, 2014).

2.9.2.1 Ventajas del emulgel

La incorporación de fármacos hidrófobos: Los fármacos hidrofóbicos no se pueden añadir directamente a un gel, debido a la liberación inadecuada mostrada en diferentes fármacos, así como, la falta de solubilidad. El emulgel permite la adición de fármacos hidrofóbicos en la fase oleosa lo que conduce a la dispersión de los glóbulos de aceite en la fase acuosa, dando como resultado la formación de una emulsión aceite en agua. Además, esta emulsión puede ser simplemente añadida a la base de gel, proporcionando de esta manera una buena estabilidad y una mejor liberación del fármaco.

Mejor capacidad de carga: Los geles muestran una mayor capacidad de carga que otros sistemas de entrega novedosos debido a la menor eficacia de captura que se muestra en ellos debido a su tamaño nano.

Mejor estabilidad: Las formulaciones transdérmicas son comparativamente menos estable que los emulgeles. Al igual que los polvos, son higroscópicos, las cremas muestran una inversión de fase de última hora y los ungüentos se enrancian debido a fase oleosa.

Viabilidad de producción y bajo costo de la preparación: La preparación de emulgeles comprende de pasos más simples y cortos lo que aumenta la viabilidad de la producción. No se necesitan instrumentos especializados, para la producción de emulgeles. Por otra parte los materiales utilizados son relativamente disponibles y baratos. Por lo tanto, disminuye el coste de producción del mismo producto.

Liberación controlada: Los emulgeles se pueden utilizar para prolongar el efecto de fármacos que tienen tiempos de vida media más corto.

No se necesita sonicación: La producción de moléculas vesiculares necesita sonicación que puede resultar en degradación del fármaco. Pero este problema no se observa durante la producción de emulgeles, no se necesita ningún tratamiento con ultrasonidos. (Hardenia, Jayronia, Jain, 2014).



2.9.3 Microemulgel

Cuando una microemulsión y un gel son usados en combinación como formas de dosificación, la formulación preparada se llama microemulgel, el cual tiene las ventajas de un emulgel, así como de una microemulsión. Tanto los fármacos hidrófilos como hidrófobos pueden ser incorporados a estas formas de dosificación. Los microemulgeles proporcionan una gran superficie para la absorción del fármaco y la porción de aceite aumenta la biodisponibilidad mediante la mejora de la permeabilidad de los fármacos. También se aumenta la estabilidad de la microemulsión cuando se incorpora a un gel (Paun et al, 2014).



3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Desarrollar y caracterizar un microemulgel de fluconazol, mediante pruebas fisicoquímicas para poder proponerse como una forma de dosificación novedosa para el tratamiento de la dermatofitosis.

3.2 Objetivos Particulares

- Desarrollar y optimizar la formulación de una microemulsión que cumpla con las características principales de esa forma farmacéutica, mediante el uso de un diseño de mezclas.

- Hacer una caracterización física y fisicoquímica de la microemulsión mediante las pruebas de examinación física, pH, prueba de centrifugación, densidad relativa, viscosidad y tamaño de partícula.

- Hacer una caracterización física y fisicoquímica del microemulgel mediante las pruebas de examinación física, pH, prueba de centrifugación, densidad relativa, viscosidad y extensibilidad para establecer los criterios mínimos necesarios que tiene que cumplir dicha forma farmacéutica.



4. REACTIVOS, EQUIPOS E INSTRUMENTOS

4.1 Reactivos

Fluconazol (Laboratorios PISA, materias primas)

Glicerina (Droguería Cosmopolita)

Aceite de jojoba (Droguería Cosmopolita)

Polisorbato 80 (Tween 80) (Farmacia París)

Mono-oleato de sorbitan (Span 80) (Farmacia París)

Carbopol (Lubrizon)

Benzoato de Sodio (Química Suastes S.A. de C.V.)

Alcohol etílico absoluto (Química Suastes S.A. de C.V.)

Agua destilada

4.2 Equipos

Parrilla con agitación magnética (Science MED MS-H-S)

Mini – Centrifuga (Bio-Lion Modelo: 10K)

Micropipeta (Accumax PRO Modelo: JL540407)

Picnómetro de vidrio de 25mL (KIMBLE CHASE)

Picnómetro de metal (Fisher)



4.3 Instrumentos

Balanza analítica (RADWAG Modelo: AS220.R2)

Termómetro (Brannan)

Viscosímetro (Brookfield Modelo: DV-E)

Potenciómetro (Science MED Modelo: SM-3BW)

Calibrador Digital Tipo Vernier Estándar y Milimétrico (Truper 14388)

Espectrofotómetro (Científica VelaQuin S.A. de C.V. Modelo: VE-5100UV)

Computadora (HP 19 All-in-One PC Modelo: 19-2206la)

Zetasizer (Malvern Modelo: NANO-ZS90)



5. MATERIAL DE LABORATORIO

- Propipeta
- Microespátula
- Pesamuestras
- Probeta 25mL
- Pipeta graduada 5mL
- Pizeta
- Vaso pp 25, 50 y 100mL
- Agitador magnético
- Agitador de vidrio
- Matraz aforado 10 y 5mL
- Pipeta volumétrica 1, 2, 3, 4 y 5mL
- Tubos eppendorf



6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1 Desarrollo de la formulación de la microemulsión

Durante el presente trabajo se propuso una primera formulación, para observar el comportamiento de los componentes base en una microemulsión, los cuales conforman sistemas de tres componentes que constan de una fase acuosa, una oleosa y uno o más surfactantes quedando representado en la Tabla 4 de la siguiente manera:

Tabla 4. Formulación base de una microemulsión.

| Ingredientes | Función | % w/w |
|------------------|-------------------------|-------|
| Fluconazol | Principio Activo | 3 |
| Agua | Fase acuosa | 70 |
| Aceite de Jojoba | Fase oleosa | 10 |
| Tween 80 | Surfactante (hidrófilo) | 12 |
| Span 80 | Surfactante (lipófilo) | 5 |

Al elaborar la microemulsión con la formulación anterior, se producía una mezcla heterogénea de los componentes, es decir, una separación de fases. Para eliminar esta inestabilidad física se añadió a la formulación la glicerina como agente viscosante dentro de la proporción de la fase acuosa, para así promover la formación de la microemulsión.

Por tal motivo para el desarrollo de la formulación se decidió agregar glicerina en 5 diferentes proporciones quedando un diseño de experimentos como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Diseño de Mezclas con diferentes proporciones de glicerina.

| Ingredientes | Formulación | | | | |
|------------------|-------------|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Fluconazol | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Agua | 55 | 50 | 45 | 40 | 35 |
| Glicerina | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
| Aceite de Jojoba | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Tween 80 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Span 80 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |



6.2 Elaboración de la microemulsión de fluconazol

- Pesar los ingredientes de la formulación.
- Adicionar en el contenedor auxiliar (A) %w/w de agua y %w/w de glicerina.
- Con ayuda de la parrilla con agitación magnética, agitar de manera lenta y calentar levemente (aproximadamente a 35-40°C).
- Adicionar en el contenedor principal (B) 10%w/w de aceite de jojoba, 12%w/w de tween 80 y 5%w/w de span 80.
- Con ayuda de la parrilla con agitación magnética, agitar de manera lenta y calentar a 60-65°C.
- Adicionar en el contenedor principal (B) 3%w/w de fluconazol, hasta la completa disolución.
- Elevar la temperatura del sistema hasta 90-95°C.
- Adicionar la parte A a la B, de manera lenta y cuidadosa.
- Agitar durante 5 minutos.
- Dejar enfriar a temperatura ambiente.
- Realizar evaluaciones a la microemulsión.

En la Figura 13 se muestra el diagrama de flujo de la elaboración de la microemulsión de fluconazol.

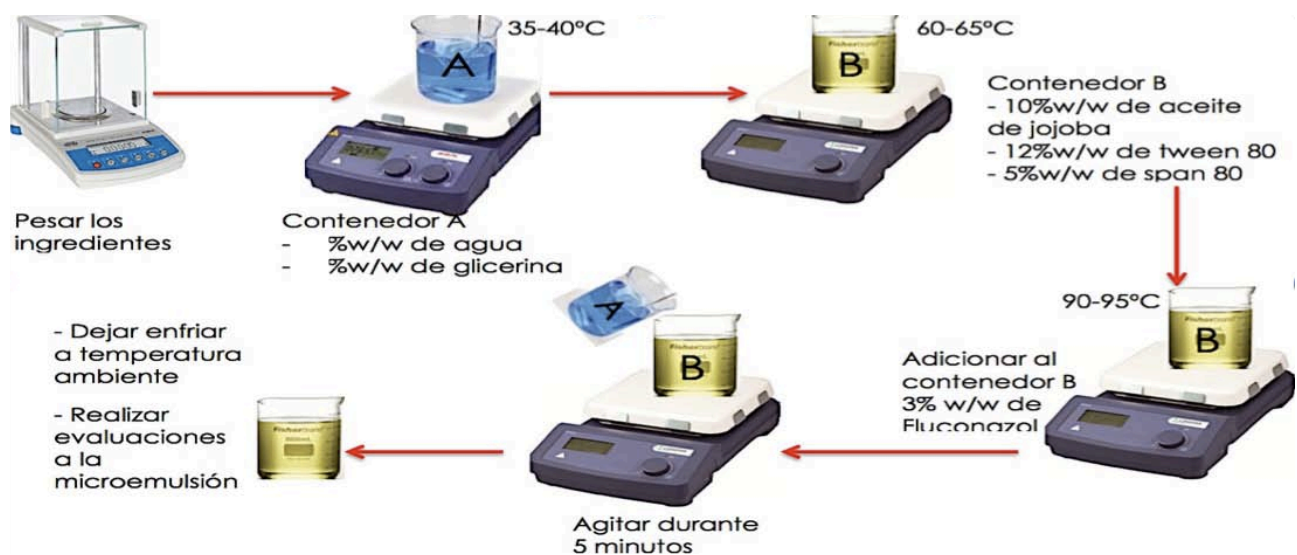


Figura 13. Diagrama de flujo de la elaboración de la microemulsión de fluconazol.



6.3 Elaboración del gel

- Pesar los ingredientes de la formulación.
- Adicionar en el contenedor principal 98.8%w/w de agua y 0.4%w/w de benzoato de sodio.
- Agitar hasta la completa disolución.
- Adicionar en el contenedor principal, de manera lenta y cuidadosa 0.8%w/w de carbopol.
- Agitar con una velocidad moderada hasta que ya no se vean grumos blancos, aproximadamente por 25 minutos.

En la Figura 14 se muestra el diagrama de flujo de la elaboración del gel.



Figura 14. Diagrama de flujo de la elaboración de gel.

6.4 Elaboración del microemulgel de fluconazol

- Se pesan cantidades iguales de la microemulsión y del gel.
- Incorporar de manera lenta y cuidadosa y con ayuda de una varilla de vidrio la microemulsión al gel.
- Mantener agitación constante durante 5 minutos.
- Realizar evaluaciones al microemulgel.



En la Figura 15 se muestra el diagrama de flujo de la elaboración del microemulgel de fluconazol.



Figura 15. Diagrama de flujo de la elaboración del microemulgel de fluconazol.

6.5 Evaluaciones a la microemulsión de fluconazol

6.5.1 Examinación física

Una vez elaborada la microemulsión se evalúa sensorialmente (vista y tacto) el color, homogeneidad, consistencia y textura.

6.5.2 Prueba de centrifugación

- En 2 tubos eppendorf y con ayuda de una micropipeta, depositar aproximadamente 1500 μ L de la microemulsión.
- Colocar ambos tubos dentro de la minicentrífuga.
- Realizar la prueba a 10mil rpm por 5 minutos.

6.5.3 Determinación del pH

- Se prepara una solución acuosa al 1%.
- Se mide con un potenciómetro digital, por triplicado.

6.5.4 Densidad relativa

- Se pesa el picnómetro de vidrio vacío y se registra la temperatura.
- Se pesa el picnómetro de vidrio con agua y se registra la temperatura.



- Se pesa el picnómetro de vidrio con la muestra y se registra la temperatura.

6.5.5 Viscosidad

- Colocar en una probeta de vidrio de 25mL, aproximadamente 20mL de la microemulsión.
- Con un viscosímetro Brookfield Modelo DV-E y con la aguja S-63, hacer las mediciones de la viscosidad, cuidando que la muestra sobrepase la marca de la aguja.
- Esperar 1 minuto por cada velocidad de cizalla y registrar la viscosidad en cP que marca el equipo.
- Hacer la curva de ascenso y descenso, para una correcta medición de la muestra.
- Realizar la prueba por triplicado.

6.5.6 Tamaño de partícula

- Con ayuda del software "Size Distribution Modal Analysis", solo se ingresan algunos datos como la viscosidad de la fase dispersa y los índices de refracción de los excipientes y el fármaco, para realizar la prueba.
- Se llena la celda con la muestra y se introduce en el Zetasizer.
- La prueba tarda aproximadamente 5 minutos y el equipo automáticamente hace 3 mediciones.

6.6 Evaluaciones al microemulgel de fluconazol

La examinación física, prueba de centrifugación y la determinación del pH se realizan de la misma manera que para el caso de la microemulsión.

6.6.1 Densidad relativa

- Se pesa el picnómetro de metal, vacío.
- Se pesa el picnómetro de metal con agua.
- Se pesa el picnómetro de metal con la muestra.



6.6.2 Viscosidad

- La viscosidad se determina de la misma manera que la microemulsión, y se mide por triplicado a 37°C (temperatura corporal) para evaluar el efecto de la temperatura sobre la forma farmacéutica final.

6.6.3 Extensibilidad

- Se pesa 0.5 g de muestra, sobre una placa de vidrio previamente tarada.
- Con ayuda del vernier se mide el diámetro de la muestra sobre la placa de vidrio.
- Se coloca una placa de acetato sobre la muestra, y se coloca un peso de 25g sobre la muestra durante 1 minuto.
- Con ayuda del vernier se vuelve a medir el diámetro de la muestra.
- Se hace el mismo procedimiento para los diferentes pesos: 50, 100 y 200g y 3 pruebas por cada peso, para sacar un promedio.

6.6.4 Barridos espectrales

6.6.4.1 Preparación de una solución estándar de fluconazol de 60µg/mL

- Pesar de forma aproximadamente bien conocida la cantidad de 30mg de fluconazol en un vaso de precipitado de 25mL con ayuda de una balanza analítica.
- Con una pipeta graduada agregar aproximadamente 3mL de etanol y agitar suavemente con la mano hasta una completa disolución.
- Trasvasar con cuidado a un matraz volumétrico de 10mL y con ayuda de una varilla de vidrio resbalando por las paredes.
- Hacer 3 lavados, con aproximadamente 2mL de etanol.
- Llevar a volumen con etanol.
- Tomar una alícuota de 1mL y colocar a un matraz aforado de 10mL.
- Llevar a volumen con etanol.
- Tomar una alícuota de 1mL y colocar a un matraz aforado de 5mL.
- Llevar a volumen con etanol.



Para llevar a cabo la realización de los barridos espectrales, se utilizó el software "UV Professional V1.39.0", junto con el espectrofotómetro UV visible.

El procedimiento viene descrito en el anexo 11.2

6.6.4.2 Preparación de una microemulsión placebo.

- Pesar los ingredientes de la formulación.
- Adicionar en el contenedor auxiliar (A) 35%w/w de agua y 35%w/w de glicerina.
- Con ayuda de la parrilla con agitación magnética, agitar de manera lenta y calentar levemente (aproximadamente a 35°C).
- Adicionar en el contenedor principal (B) 10%w/w de aceite de jojoba, 12%w/w de tween 80 y 5%w/w de span 80.
- Con ayuda de la parrilla con agitación magnética, agitar de manera lenta y calentar a 90-95°C.
- Adicionar la parte A a la B, de manera lenta y cuidadosa.
- Agitar durante 5 minutos.
- Dejar enfriar a temperatura ambiente.

6.6.4.3 Preparación de un microemulgel placebo

- Se pesan cantidades iguales de la microemulsión placebo y del gel.
- Incorporar de manera lenta y cuidadosa y con ayuda de una varilla de vidrio la microemulsión al gel.
- Mantener agitación constante durante 5 minutos.

6.6.4.4 Preparación de la muestra

- Se pesa 1g del microemulgel.
- Con una pipeta graduada agregar aproximadamente 3mL de etanol y agitar suavemente con la mano hasta una completa disolución.
- Trasvasar con cuidado a un matraz volumétrico de 10mL y con ayuda de una varilla de vidrio resbalando por las paredes.
- Hacer 3 lavados, con aproximadamente 2mL de etanol.
- Llevar a volumen con etanol.
- Trasvasar a 2 tubos eppendorf, aproximadamente 1.5mL del contenido del matraz.
- Centrifugar a 10mil rpm por 5 min.



- Tomar con ayuda de una micropipeta 1000 μ L del sobrenadante, y depositarlos en un matraz aforado de 10mL.
- Llevar a volumen con etanol.
- Tomar una alícuota de 1mL y colocar a un matraz aforado de 5mL.
- Llevar a volumen con etanol.

Hacer el mismo procedimiento para el microemulgel placebo y el microemulgel.



7. RESULTADOS

7.1 Formulación de la microemulsión de fluconazol

En la Tabla 6 se muestran los diferentes resultados para 2 pruebas de caracterización de las 5 formulaciones propuestas.

Tabla 6. Resultados de las pruebas de examinación física y prueba de centrifugación

| Formu- lación | Examinación Física | | | | Prueba de centrifugación |
|------------------|------------------------|-------------------|--------------|---------|--|
| | Color | Homoge- neidad | Consistencia | Textura | |
| 1 | Amarillo lechoso | Bifasico | Liquida | Oleosa | No se realizó porque ya había una separación de fases |
| 2 | Amarillo lechoso | Bifasico | Liquida | Oleosa | No se realizó porque ya había una separación de fases |
| 3 | Amarillo traslucido | Monofasico | Liquida | Oleosa | Separación de fases |
| 4 | Amarillo traslucido | Monofasico | Liquida | Oleosa | Separación de fases |
| 5 | Amarillo traslucido | Monofasico | Liquida | Oleosa | No hay separación de fases |

Como se muestra en los resultados anteriores, solo una formulación cumple las especificaciones de examinación física y la prueba de centrifugación, en base a esto se determinó que las formulaciones 1, 2, 3 y 4 se descartan, por lo que se trabajó únicamente con la formulación 5 a la cual se le realizaron las pruebas de caracterización restantes de la microemulsión.



La Tabla 7 muestra los componentes de la formulación final, así como su función y el porcentaje de cada componente de la microemulsión.

Tabla 7. Formulación de la microemulsión.

| Ingrediente | Función | %w/w |
|------------------|-------------------------|------|
| Fluconazol | Principio activo | 3 |
| Agua | Fase acuosa | 35 |
| Glicerina | | 35 |
| Aceite de jojoba | Fase oleosa | 10 |
| Tween 80 | Surfactante (hidrófilo) | 12 |
| Span 80 | Surfactante (lipófilo) | 5 |

7.2 Formulación del gel

La Tabla 8 muestra los componentes de la formulación, así como su función y el porcentaje de cada componente del gel.

Tabla 8. Formulación del gel.

| Ingrediente | Función | %w/w |
|-------------------|-------------|------|
| Carbopol | Gelificante | 0.4 |
| Benzoato de sodio | Conservador | 0.8 |
| Agua | Solvente | 98.8 |

7.3 Formulación del microemulgel de fluconazol

La Tabla 9 muestra los componentes de la formulación, así como su función y el porcentaje de cada componente del microemulgel.

Tabla 9. Formulación del microemulgel.

| Ingrediente | Función | %w/w |
|------------------|----------------------|------|
| Fluconazol | Principio activo | 1.5 |
| Agua | Fase acuosa/Solvente | 66.9 |
| Glicerina | Fase acuosa | 17.5 |
| Aceite de jojoba | Fase oleosa | 5 |



| | | |
|-------------------|-------------------------|-----|
| Tween 80 | Surfactante (hidrófilo) | 6 |
| Span 80 | Surfactante (lipófilo) | 2.5 |
| Carbopol | Gelificante | 0.2 |
| Benzoato de sodio | Conservador | 0.4 |

7.4 Caracterización de la microemulsión de fluconazol

7.4.1 Examinación física

Esta prueba fue básicamente una apreciación visual de las características de la microemulsión: color, homogeneidad consistencia y textura (Figura 16).

Color: Amarillo claro, translúcido

Homogeneidad: Monofásico

Consistencia: Líquida (o/w)

Textura: Agradable, aceitosa



Figura 16. Fotografía de la microemulsión de fluconazol.

7.4.2 Determinación de pH

Se preparó una solución acuosa al 1% y se determinó el pH por triplicado.

Potenciómetro digital = 5.33



7.4.3 Prueba de centrifugación

Se introdujeron 2 muestras de la microemulsión en 2 tubos eppendorf a la minicentrífuga y se centrifugaron a 10mil rpm por 5 minutos. Después de éste tiempo no se vio ninguna inestabilidad física, lo que es una característica típica de las microemulsiones, su gran estabilidad fisicoquímica (Figura 17).



Figura 17. Fotografía de una muestra de microemulsión después de la prueba de centrifugación a 10mil rpm por 5 minutos.

7.4.4 Densidad relativa

- Picnómetro de vidrio vacío y temperatura: 35.3769g y 25.8°C
- Picnómetro de vidrio con agua y temperatura: 63.9911g y 22.2°C
- Picnómetro de vidrio con muestra y temperatura: 66.6647 y 24.6°C

Para calcular el valor de la densidad específica se utiliza la siguiente fórmula.

$$\frac{\text{Picnómetro con muestra} - \text{picnómetro vacío}}{\text{picnómetro con agua} - \text{picnómetro vacío}}$$

Por lo tanto:

$$\frac{66.6647 - 35.3769}{63.9911 - 35.3769} = 1.0934$$

La densidad relativa es adimensional (sin unidades), ya que queda definida como el cociente de dos densidades o en este caso el cociente entre las masas de idénticos volúmenes de la sustancia problema y de la sustancia de referencia.



7.4.5 Viscosidad

- En una probeta se colocaron 20mL de la microemulsión.
 - Se atornilló la aguja S-63 en el viscosímetro y se introdujo a la microemulsión cuidando que quedara centrada y que la muestra sobrepasara la marca de la aguja.
 - Para todas las mediciones se esperó 1 minuto por cada velocidad de cizalla y se registró la viscosidad en cP que arrojó el equipo.
 - También se hizo la curva de ascenso y descenso, para una completa caracterización del fluido, así como la medición por triplicado.
- Curva de Ascenso (Tabla 10).

Tabla 10. Datos de viscosidad de la microemulsión con velocidades de cizalla (rpm) en aumento.

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rpm | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 1 | 1.5 | 2 | 2.5 | 3 | 4 |
| cP | 0 | 0 | 0 | 0 | 400 | 420 | 580 | 480 | 600 |
| Rpm | 5 | 6 | 10 | 12 | 20 | 30 | 50 | 60 | 100 |
| cP | 580 | 580 | 600 | 620 | 618 | 656 | 665 | 664 | 665 |

- Curva de Descenso (Tabla 11).

Tabla 11. Datos de viscosidad de la microemulsión con velocidades de cizalla (rpm) en decremento.

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Rpm | 100 | 60 | 50 | 30 | 20 | 12 | 10 | 6 | 5 |
| cP | 666 | 668 | 669 | 656 | 624 | 580 | 520 | 520 | 480 |
| Rpm | 4 | 3 | 2.5 | 2 | 1.5 | 1 | 0.6 | 0.5 | 0.3 |
| cP | 600 | 560 | 620 | 660 | 640 | 0 | 0 | 0 | 0 |



Para poder graficar, se cambian los datos de rpm a s^{-1} y de cP a $Pa \cdot s$

$$1 \text{ rpm} = 1 \text{ min}^{-1} = 60 \text{ s}^{-1}$$

$$1 \text{ Pa} \cdot \text{s} = 1000 \text{ cP}$$

Para obtener datos de fuerza de cizalla:

Se tiene que: $F = \eta * G$

Dónde:

F = Esfuerzo de cizalla (Pa)

η = Viscosidad (cP)

G = Velocidad de cizalla (s^{-1})

Entonces:

$$F = \left(\frac{\eta}{1000} \right) * (\text{rpm} * 60) = \text{Pa}$$

Tabla 12. Datos de viscosidad de la microemulsión con velocidades de cizalla (s^{-1}) en aumento.

| | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| s^{-1} | 18 | 30 | 36 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 240 |
| cP | 0 | 0 | 0 | 0 | 400 | 420 | 580 | 480 | 600 |
| s^{-1} | 300 | 360 | 600 | 720 | 1200 | 1800 | 3000 | 3600 | 6000 |
| cP | 580 | 580 | 600 | 620 | 618 | 656 | 665 | 664 | 665 |

Tabla 13. Datos de viscosidad de la microemulsión con velocidades de cizalla (s^{-1}) en decremento.

| | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| s^{-1} | 6000 | 3600 | 3000 | 1800 | 1200 | 720 | 600 | 360 | 300 |
| cP | 666 | 668 | 669 | 656 | 624 | 580 | 520 | 520 | 480 |
| s^{-1} | 240 | 180 | 150 | 120 | 90 | 60 | 36 | 30 | 18 |
| cP | 600 | 560 | 620 | 660 | 640 | 0 | 0 | 0 | 0 |

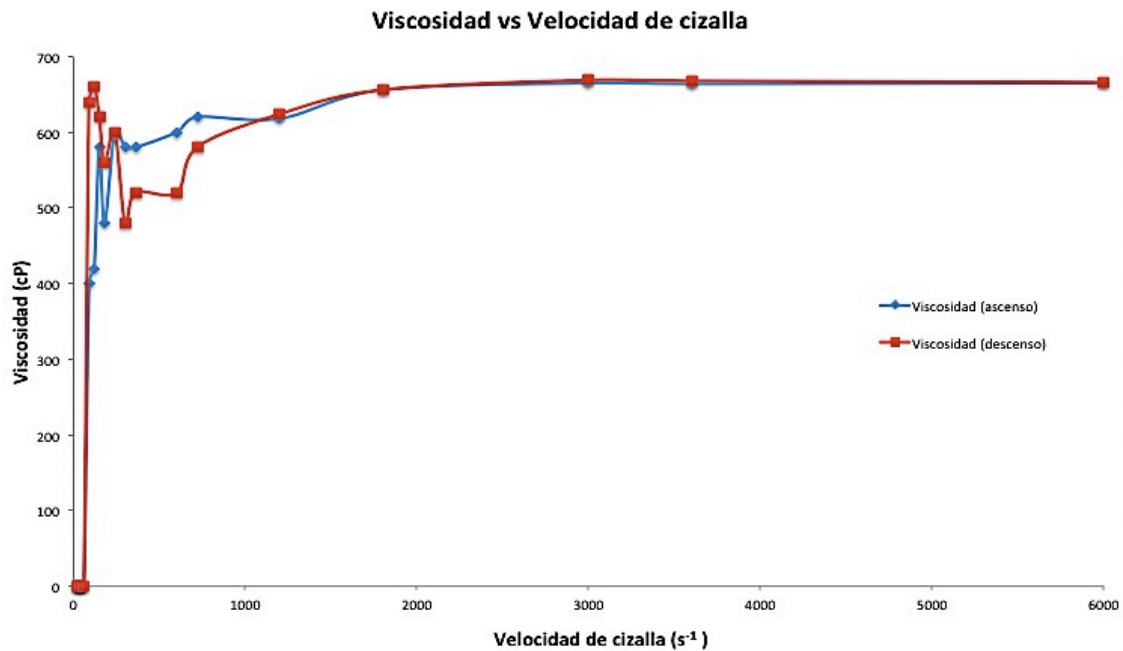


Figura 18. Gráfico de Viscosidad vs Velocidad de cizalla de la microemulsión.

En la Figura 18, en la gráfica se puede apreciar que a altas velocidades de cizalla, la microemulsión tiene un comportamiento típico de un fluido newtoniano.

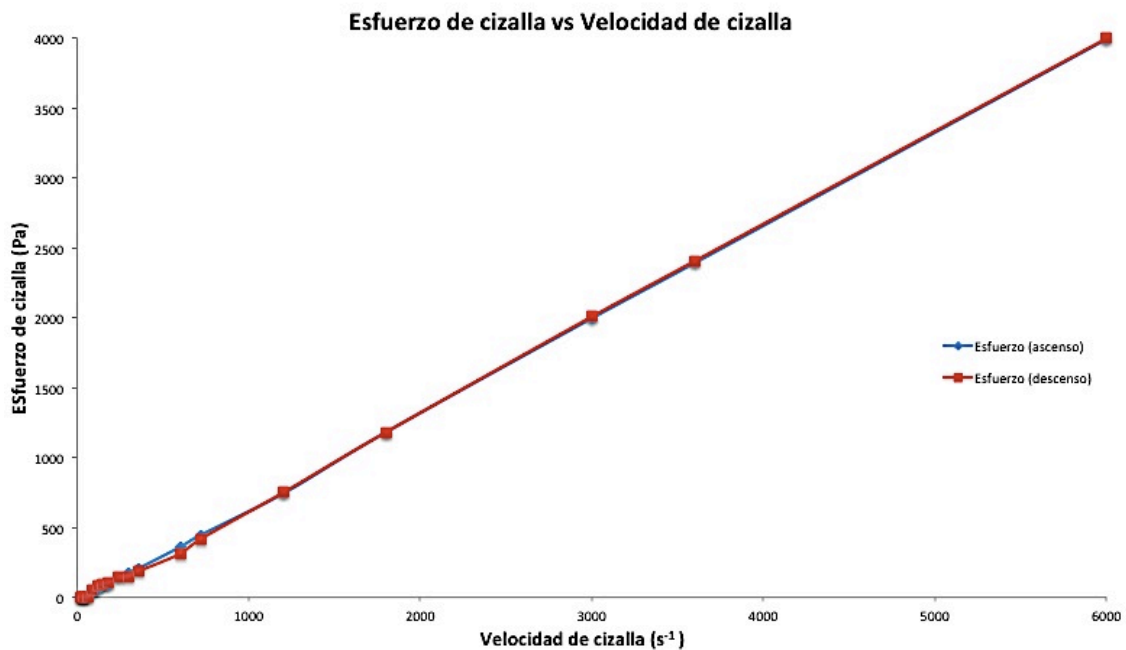


Figura 19. Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla de la microemulsión.

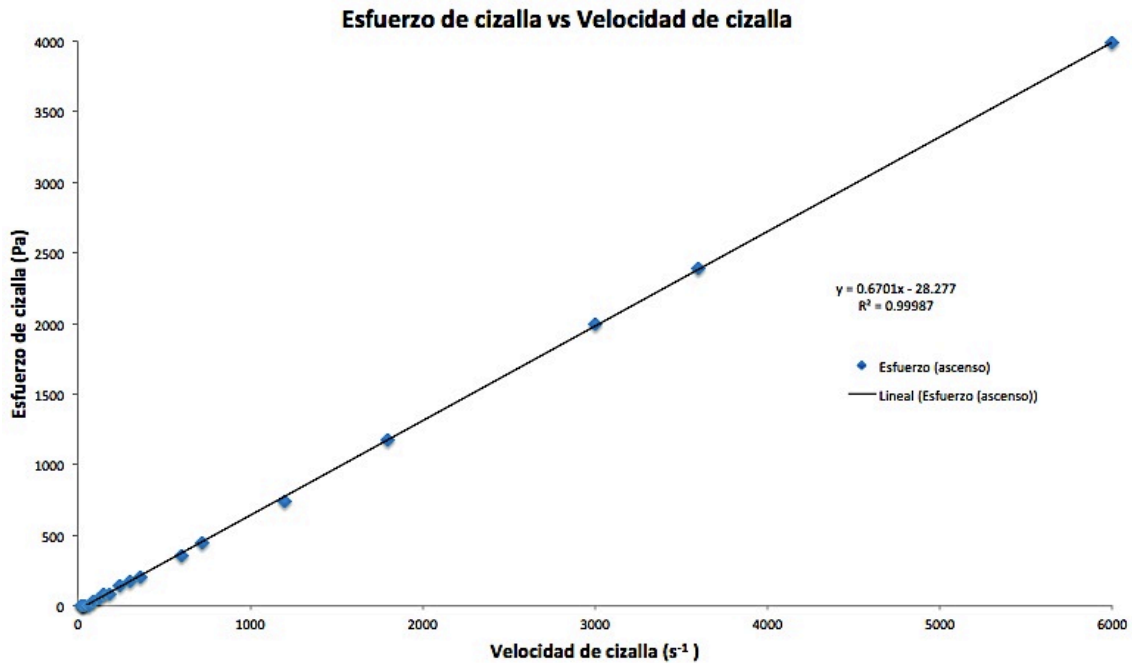


Figura 20. Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla de la microemulsión para el cálculo de la viscosidad.

Cuando se trata de fluidos con comportamiento newtoniano, al linealizar los datos de esfuerzo de cizalla vs velocidad de cizalla, en la ecuación de la recta, la pendiente es igual a la viscosidad del fluido.

Pendiente = Viscosidad = $0.6701 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ o 670.1 cP

7.4.6 Tamaño de partícula

- Con del software "Size Distribution Modal Analysis", se ingresaron varios datos que fueron: la viscosidad de la fase dispersa y los índices de refracción de los excipientes y el fármaco, para realizar la prueba.
- Se llenó la celda con la muestra y se introdujo en el Zetasizer.
- La prueba tarda aproximadamente 5 minutos y el equipo automáticamente hace 3 mediciones y genera un archivo en pdf con los resultados del análisis, que es el tamaño de partícula e índice de polidispersión (Figura 21).



Results

| | Size (d.nm...) | Width (d.nm...) | % Intensity | Volume | Number |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|-------------|--------|--------|
| Z-Average (d.nm): 20.58 | Peak 1: 24.31 | 10.99 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Pdl: 0.168 | Peak 2: 0.000 | 0.000 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Intercept: 0.935 | Peak 3: 0.000 | 0.000 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

Result quality : Good

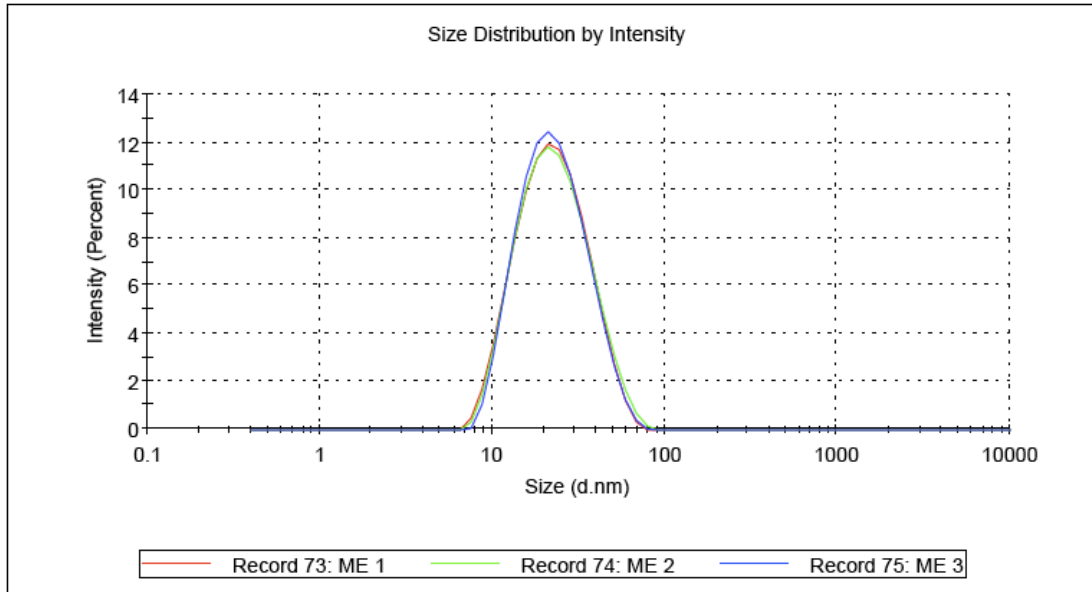


Figura 21. Resultados del análisis del tamaño de partícula del software "Size Distribution Modal Analysis".

7.5 Caracterización del microemulgel de fluconazol

7.5.1 Examinación física

Esta prueba fue básicamente una apreciación visual de las características del microemulgel: color, homogeneidad consistencia y textura (Figura 22).

Color: Blanco

Homogeneidad: Monofásico

Consistencia: Viscoso

Textura: Agradable, Humectante

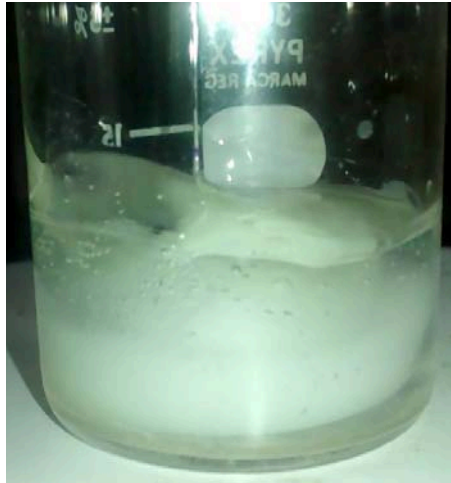


Figura 22. Fotografía del microemulgel de fluconazol.

7.5.2 Determinación de pH

Se preparó una solución acuosa al 1% y se determinó el pH por triplicado.

Potenciómetro digital = 4.44

7.5.3 Prueba de centrifugación

Se introdujeron 2 muestras del microemulgel en 2 tubos eppendorf a la minicentrífuga y se centrifugaron a 10mil rpm por 5 minutos.

Después de éste tiempo no se vio ninguna inestabilidad física (Figura 23).



Figura 23. Fotografía de una muestra de microemulgel después de la prueba de centrifugación a 10mil rpm por 5 minutos.



7.5.4 Densidad relativa

- Picnómetro de metal vacío: 52.7043g
- Picnómetro de metal con agua: 64.3917g
- Picnómetro de metal con muestra: 63.7581g

Para calcular el valor de la densidad específica se utiliza la fórmula del punto 7.4.4

Por lo tanto:

$$\frac{63.7581 - 52.7043}{64.3917 - 52.7043} = 0.9458$$

7.5.5 Viscosidad

- En una probeta se colocaron 20mL del microemulgel.
- Se atornilló la aguja S-63 en el viscosímetro y se introdujo a la microemulsión cuidando que esté centrada y que la muestra sobrepase la marca de la aguja.
- Para todas las mediciones se esperó 1 minuto por cada velocidad de cizalla y se registró la viscosidad en cP que arrojó el equipo.
- También se hizo la curva de ascenso y descenso, para una completa caracterización del fluido, así como la medición por triplicado.
- Se hizo la prueba a 2 temperaturas diferentes a 24 y 38°C.

Tabla 14. Datos de viscosidad del microemulgel a 24°C con velocidades de cizalla (s^{-1}) en aumento.

| | | | | | | | | | |
|----------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| s^{-1} | 18 | 30 | 36 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 240 |
| cP | 0 | 0 | 0 | 28900 | 21360 | 17220 | 14540 | 12640 | 10290 |
| s^{-1} | 300 | 360 | 600 | 720 | 1200 | 1800 | 3000 | 3600 | - |
| cP | 8590 | 7640 | 54500 | 4869 | 4397 | 2751 | 2056 | 1862 | - |



Tabla 15. Datos de viscosidad del microemulgel a 24°C con velocidades de cizalla (s^{-1}) en decremento.

| | | | | | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| s^{-1} | - | 3600 | 3000 | 1800 | 1200 | 720 | 600 | 360 | 300 |
| cP | - | 1870 | 2073 | 2779 | 3527 | 4869 | 5510 | 7740 | 8810 |
| s^{-1} | 240 | 180 | 150 | 120 | 90 | 60 | 36 | 30 | 18 |
| cP | 10320 | 12720 | 14490 | 17160 | 21440 | 28300 | 42600 | 50100 | 58000 |

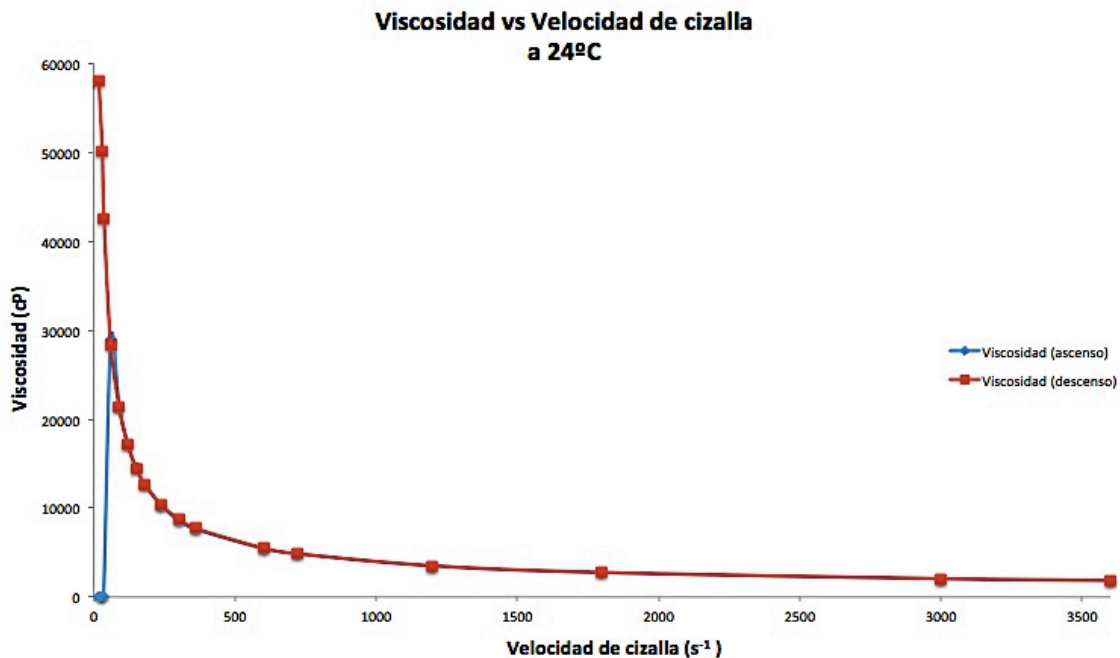


Figura 24. Gráfico de Viscosidad vs Velocidad de cizalla a 24°C del microemulgel.

En la Figura 24, se puede observar un comportamiento típico de un fluido no newtoniano pseudoplástico por parte del microemulgel, debido a que la velocidad de cizalla y la viscosidad tienen una relación inversamente proporcional, es decir, a altas velocidades de cizalla la viscosidad es menor y viceversa.

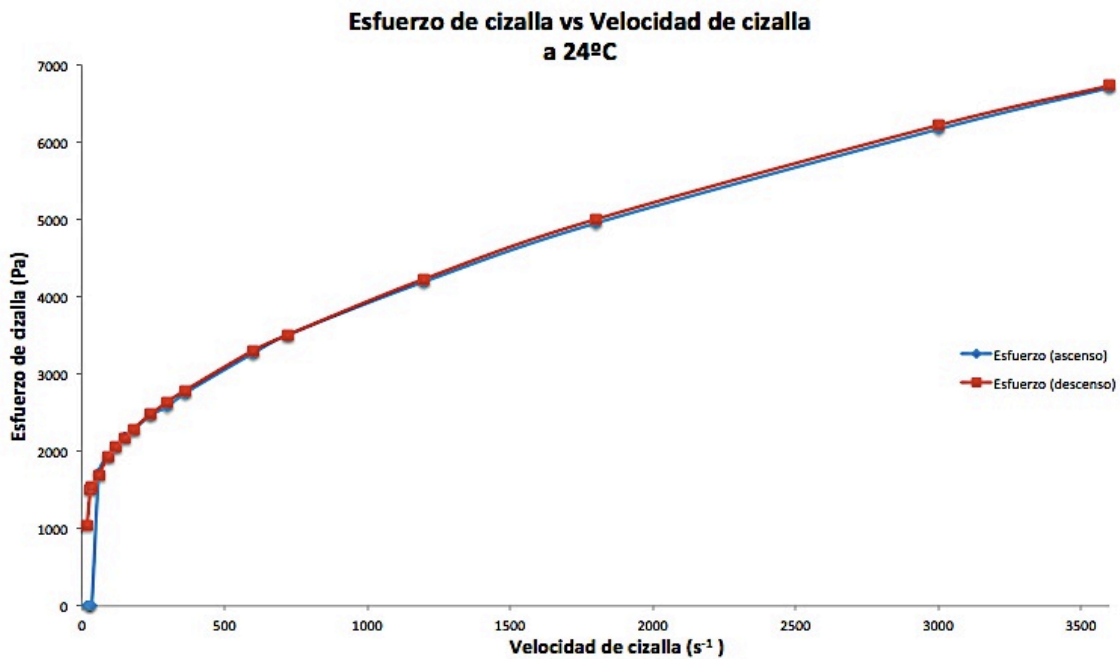


Figura 25. Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla a 24°C del microemulgel.

Tabla 16. Datos de viscosidad del microemulgel a 38°C con velocidades de cizalla (s⁻¹) en aumento.

| | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| s ⁻¹ | 18 | 30 | 36 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 240 |
| cP | 36800 | 34100 | 25200 | 14800 | 10720 | 8160 | 6480 | 5200 | 4590 |
| s ⁻¹ | 300 | 360 | 600 | 720 | 1200 | 1800 | 3000 | 3600 | 6000 |
| cP | 3890 | 3460 | 2540 | 2290 | 1698 | 1352 | 1037 | 934 | 711 |

Tabla 17. Datos de viscosidad del microemulgel a 38°C con velocidades de cizalla (s⁻¹) en decremento.

| | | | | | | | | | |
|-----------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| s ⁻¹ | 6000 | 3600 | 3000 | 1800 | 1200 | 720 | 600 | 360 | 300 |
| cP | 983 | 1324 | 1488 | 2036 | 2639 | 3689 | 4190 | 5940 | 6840 |
| s ⁻¹ | 240 | 180 | 150 | 120 | 90 | 60 | 36 | 30 | 18 |
| cP | 7980 | 9840 | 11090 | 13260 | 16080 | 21700 | 31800 | 35500 | 38400 |

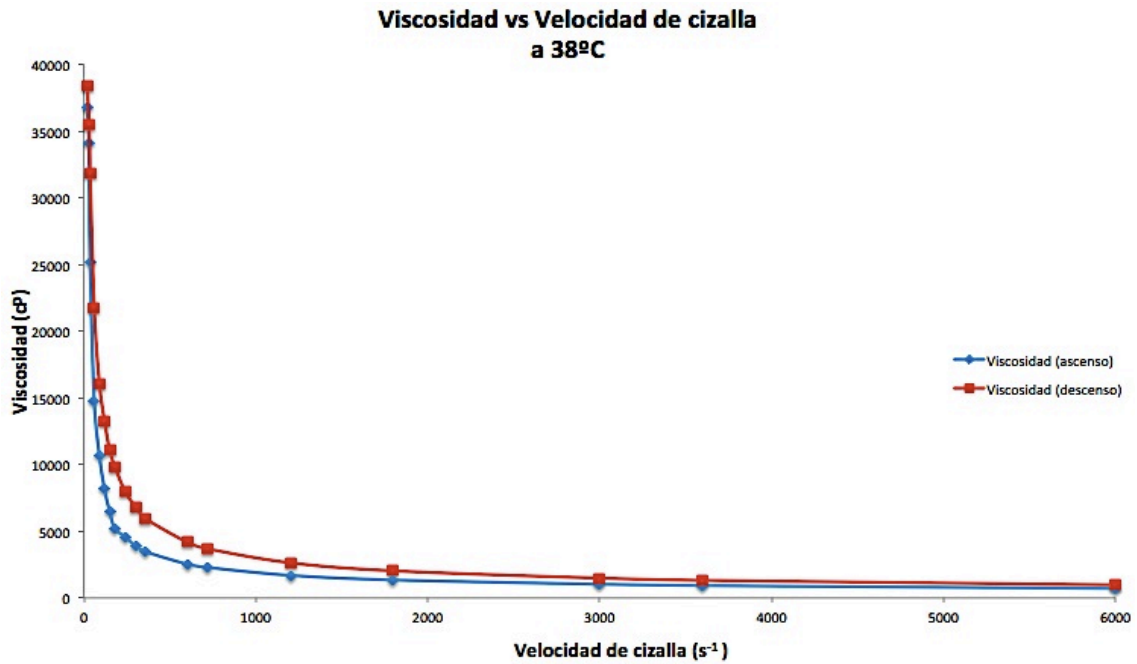


Figura 26. Gráfico de Viscosidad vs Velocidad de cizalla a 38°C del microemulgel.

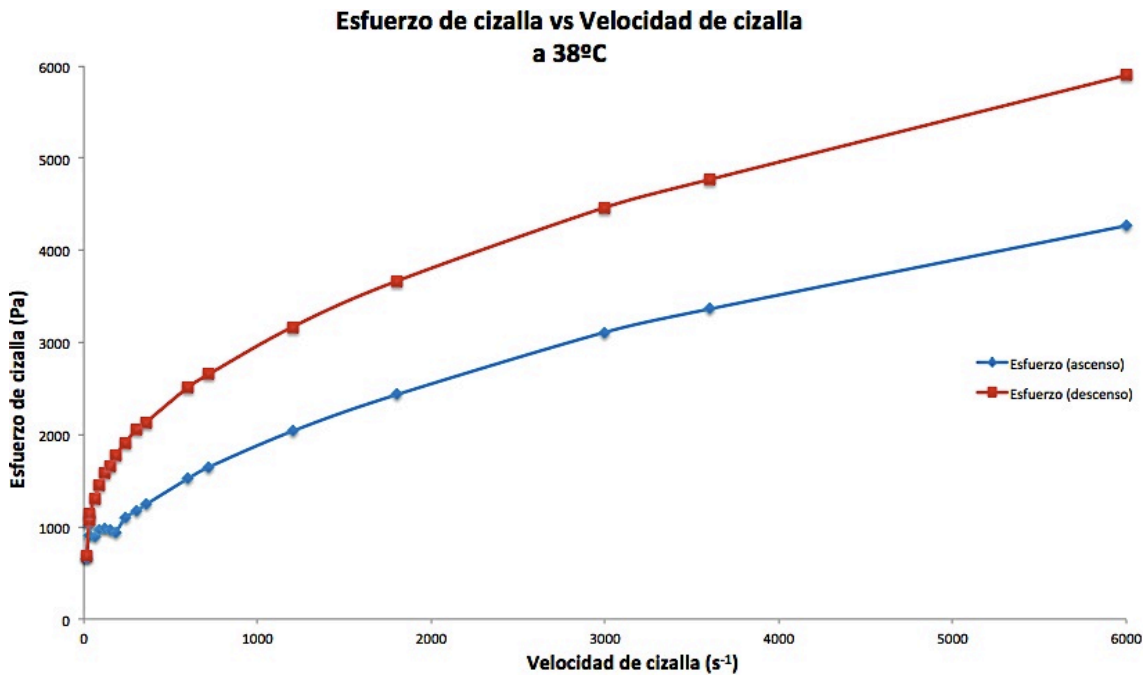


Figura 27. Gráfico de Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla a 38°C del microemulgel.



7.5.6 Extensibilidad

- Se pesó aproximadamente 0.5 g de muestra de microemulgel de fluconazol, sobre una placa de vidrio previamente tarada y con el vernier se midió el diámetro de la muestra sobre la placa de vidrio.

- Se colocó una placa de acetato sobre la muestra, y posteriormente se coloca un peso de 25g sobre la muestra durante 1 minuto.

- Con el vernier se volvió a medir el diámetro de la muestra.

- Se hace el mismo procedimiento para los diferentes pesos: 50, 100 y 200g y 3 pruebas por cada peso, para sacar un promedio.

- El área de extensibilidad (AE) se calculará según la siguiente expresión: $E = \pi(r)^2$; donde:

E: extensibilidad

π : 3.1416

r: radio promedio de las mediciones (cm).

Se obtendrán los gráficos de las masas (g) contra el área de extensibilidad (cm²). (Pérez et al, 2011).

Tabla 18. Pesos de las muestras y la medida de los diámetros antes y después de haberse sometido por 1 minuto a diferentes pesos.

| Pesos | Muestra (g) | Diámetro (cm) | |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| | | Antes | Después |
| 25g | 0.4989 | 2.364 | 6.437 |
| | 0.5060 | 2.215 | 6.176 |
| | 0.5043 | 2.089 | 6.242 |
| Promedio | 0.5031 | 2.2227 | 6.285 |
| 50g | 0.5013 | 2.106 | 6.392 |
| | 0.5068 | 2.250 | 6.306 |
| | 0.5094 | 2.135 | 6.468 |
| Promedio | 0.5058 | 2.1637 | 6.3887 |

| Pesos | Muestra (g) | Diámetro (cm) | |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| | | Antes | Después |
| 100g | 0.5099 | 2.065 | 7.345 |
| | 0.5012 | 2.228 | 7.498 |
| | 0.5035 | 2.530 | 7.559 |
| Promedio | 0.5049 | 2.2743 | 7.4673 |
| 200g | 0.5042 | 2.174 | 7.143 |
| | 0.5093 | 2.118 | 7.054 |
| | 0.5015 | 2.311 | 7.445 |
| Promedio | 0.5050 | 2.2010 | 7.2140 |

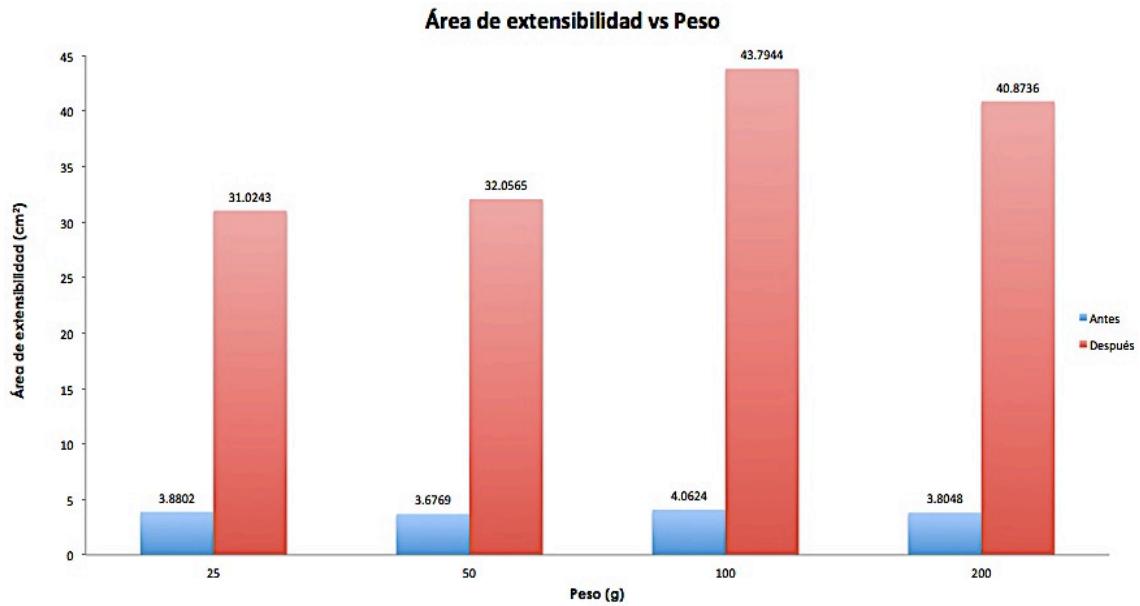


Figura 28. Gráfica de Área de extensibilidad vs Peso

7.5.7 Barridos Espectrales

- Primero se realizó el barrido de la solución estándar de fluconazol de 60µg/mL, tal como se indica en el anexo 11.2, para determinar la longitud de onda de máxima absorbancia, posteriormente se realizó el barrido espectral, del microemulgel placebo, para determinar si hay interacciones y por último el barrido del microemulgel de fluconazol como forma farmacéutica final.

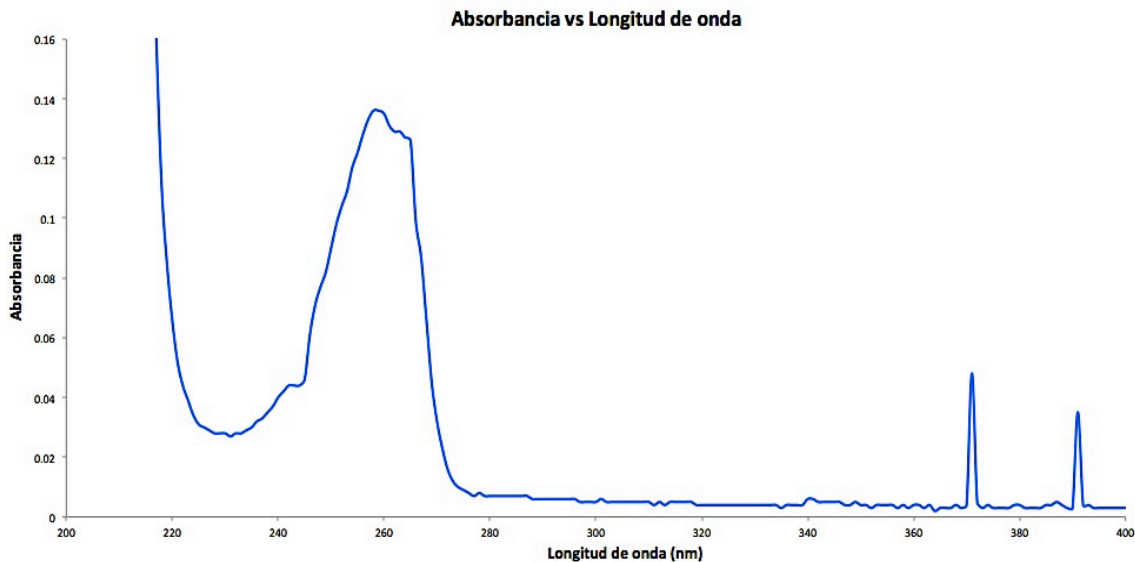


Figura 29. Barrido espectral de la solución estándar de fluconazol de 60µg/mL.



Con este barrido se selecciona la longitud de onda donde el fluconazol dio el valor más alto de absorbancia.

Absorbancia = 0.136 y Longitud de onda = 259nm

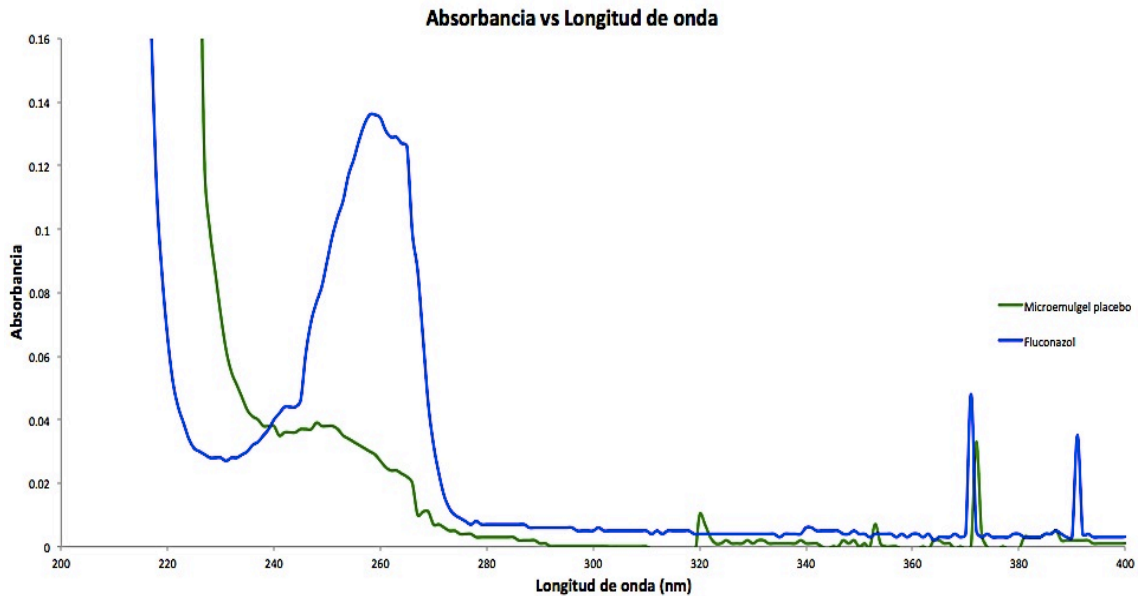


Figura 30. Barrido espectral del microemulgel placebo, para determinar si hay interacciones.

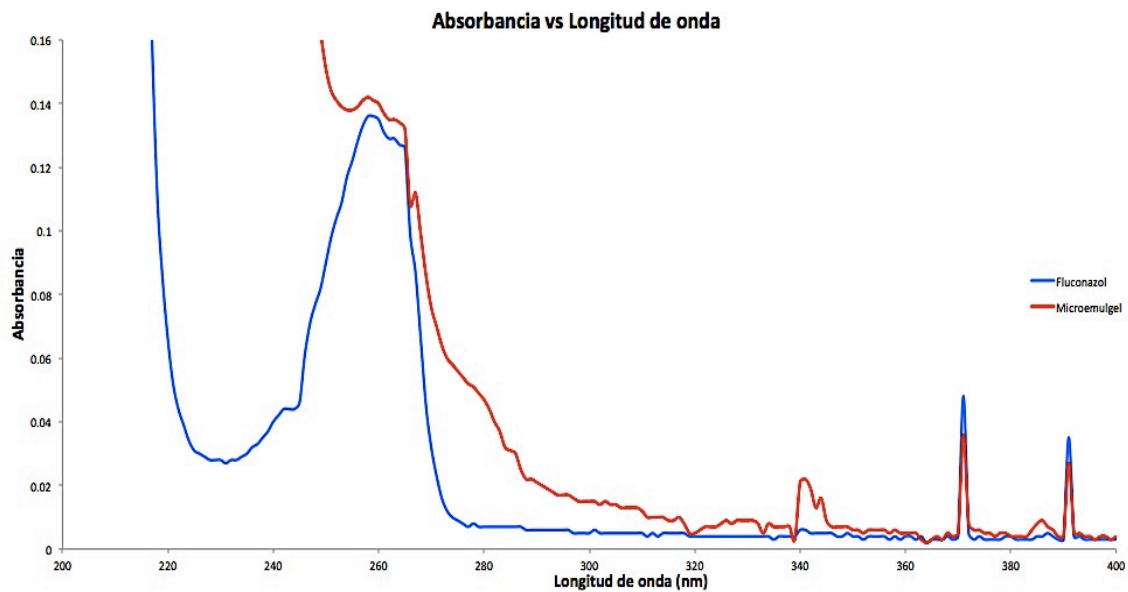


Figura 31. Barrido espectral del microemulgel de fluconazol como forma farmacéutica final, comparado con el espectro de la solución estándar de fluconazol de 60µg/mL



7.6 Resultados generales de la microemulsión y el microemulgel de fluconazol

En la Tabla 16, se muestran en resumen los resultados obtenidos para la microemulsión y el microemulgel de fluconazol.

Tabla 19. Resultados generales de la microemulsión y microemulgel de fluconazol.

| Prueba | Microemulsión | Microemulgel |
|--------------------------|--|--|
| Examinación Física | Color: Amarillo claro, traslúcido Homogeneidad: Monofásico Consistencia: Líquida (o/w) Textura: Agradable, aceitosa | Color: Blanco Homogeneidad: Monofásico Consistencia: Viscoso Textura: Agradable, Humectante |
| pH | 5.33 | 4.44 |
| Prueba de centrifugación | 10mil rpm/5min, No hay separación de fases | 10mil rpm/5min, No hay separación de fases |
| Densidad relativa | 1.0934 | 0.9458 |
| Viscosidad | Fluido Newtoniano 670.1cP | Fluido No newtoniano, pseudoplástico |
| Extensibilidad | - | * |
| Tamaño de partícula | 20.58nm | - |

* El resultado de esta prueba se explica en el numeral 8.2.6



8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1 Microemulsión de fluconazol

Las microemulsiones son sistemas compuestos por una fase acuosa, una fase oleosa y uno o más surfactantes, las cuales forman una solución líquida monofásica, ópticamente isotrópica y termodinámicamente estables (Carlucci, Cicconi & Bregni, 2004), con un tamaño de partícula que va desde los 5nm a los 100nm, éste intervalo varía entre varios autores.

Estos sistemas tienen especial interés tecnológico, porque son de fácil preparación, muy estables y poseen una viscosidad muy baja, entre otras y también un interés farmacéutico debido a que puede servir como vehículo de fármacos ya sea hidrofílicos o lipofílicos, así como, generar un aumento de la biodisponibilidad del fármaco que se desee vehiculizar, reducción de dosis y reducir los posibles efectos secundarios de los medicamentos (Bhargava et al., 1987) y estas ventajas de esta forma farmacéutica se aplican por vía enteral o parenteral (tópica).

Su principal desventaja es su elevado porcentaje de surfactantes, lo cual puede conducir desde una pequeña irritación local hasta una intoxicación aguda por estos excipientes (Beteta, 2002).

Pero durante la etapa de desarrollo y formulación de la microemulsión se seleccionan surfactantes que cumplan su función y que al mismo tiempo sean inocuos y que se encuentren en las concentraciones adecuadas.

Es por estas razones que se decidió trabajar con este tipo de sistemas, y además añadiendo como fase oleosa el aceite de jojoba, que se le considera una cera líquida y no un aceite ya que no está compuesto por triglicéridos, lo que le confiere características muy particulares como, regeneración cutánea, alta viscosidad y constante dieléctrica y alta estabilidad contra la rancidez por la presencia de antioxidantes naturales (Costa et al, 2004).



También como surfactantes se utilizó una mezcla de tween 80 y span 80, que para poder emulsificar al aceite de jojoba se partió del dato reportado por Costa et al., de HLB d de entre 10 - 11.

Y finalmente como fase acuosa una mezcla 1:1 de agua y glicerina, la cual se añadió a la formulación con el fin de aumentar la viscosidad del sistema, así como generar un efecto humectante y sensación agradable para esta forma farmacéutica que es el microemulgel. Después de probar la glicerina en diferentes proporciones en distintas formulaciones, se encontró que en la formulación donde la glicerina se encontraba en mayor proporción cumple con 2 pruebas de caracterización y debido a estos resultados se continuó trabajando con dicha formulación.

8.1.1 Examinación física

En esta prueba y como se muestra en la Figura 16, se obtuvo un sistema de color amarillo y translúcido y además que al pasar un rayo de luz sobre este sistema se podía observar el efecto Tyndall (Figura 32). El cual consiste en que cuando un haz de luz pasa a través de un solución coloidal parte de la luz puede ser absorbida (cuando la luz de ciertas longitudes de onda es absorbida selectivamente se produce un color), alguna se dispersa y el resto se transmite sin perturbaciones a través de la muestra y debido a la luz dispersada la solución coloidal aparece turbia (Aulton, 2002).

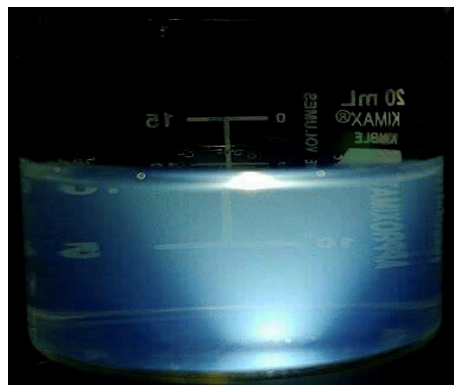


Figura 32. Fotografía de la microemulsión de fluconazol, mostrando el efecto Tyndall al hacer pasar un rayo de luz.



En formulaciones de microemulsión o nanoemulsión compuestas por un sistema fase acuosa/fase oleosa/surfactantes, se caracterizan por su apariencia traslúcida y monofásica. El tamaño de la gota está en el rango nanométrico y la dispersión de la luz por estas gotitas produce una ligera coloración azul, así también, si se hace una dilución con fluidos acuosos también se exhibe la coloración azul resultante del efecto Tyndall (Aulton, 2002) (Figura 33).



Figura 33. Fotografía de una dilución 1 en 100 de la microemulsión de fluconazol, exhibiendo efecto Tyndall.

Por lo tanto, por el efecto Tyndall, su color y estabilidad se puede hacer una aproximación y decir que se trata de un sistema con un tamaño de partícula pequeño, que puede dar lugar a ser una nanoemulsión o microemulsión.

8.1.2 Determinación de pH

La dispersión en agua al 1%, dio un pH promedio de 5.33, el cual es un valor que se encuentra dentro del rango de pH inofensivo y aceptable para la piel, ligeramente ácido, para la vía tópica.

Éste tipo de productos deben ser ácidos con un pH próximo al de la piel que en los adultos tiene un valor aproximado de 4.5 y 5.9 (Orlandi, 2004). Al utilizar productos de pH distinto al de la piel, o muy ácido o muy básico, además de provocar una lesión se destruiría la flora bacteriana que reside en nuestra piel y que al mismo tiempo nos protege de organismos patógenos e infecciones.



8.1.3 Prueba de centrifugación

Esta prueba se realizó para evaluar, a temperatura ambiente, la estabilidad física de la microemulsión y del microemulgel.

En la prueba de centrifugación, para observar cambios físicos, una de las condiciones que deben cumplir las microemulsiones además de su transparencia es la posibilidad de someterse a una elevada velocidad de agitación sin que se produzca la separación de las fases (Beteta, 2002), en la cual a las condiciones que se le aplicaron no se observó ningún cambio como se puede ver en la Figura 17, esto se le atribuye principalmente a que se alcanzó un tamaño de gota inferior a los 100 nanómetros, así como la presencia de surfactantes con lo cual se alcanza una gran estabilidad termodinámica.

El tamaño de gota pequeña de microemulsiones y nanoemulsiones confiere estabilidad contra la sedimentación debido a que el movimiento browniano y la velocidad de difusión son superiores a la velocidad de sedimentación inducida por la fuerza de la gravedad (Solans et al, 2005). La presencia de surfactantes logra disminuir la tensión interfacial y por tanto la energía libre interfacial, confiriendo mayor estabilidad a los sistemas dispersos. Hay ocasiones en la que la presencia de surfactantes con unas adecuadas características y cantidades dan lugar a los sistemas termodinámicamente estables como lo son las microemulsiones (Fernández, 2006).

8.1.4 Densidad relativa

Es una relación entre el peso y volumen de la sustancia a evaluar con el peso y volumen del agua a cierta temperatura, dicho de otra manera, la densidad de una sustancia dividida entre la densidad del agua, para determinar esta se utiliza un picnómetro el cual es un instrumento sencillo utilizado para determinar la densidad de líquidos con mayor precisión (Gennaro, 2003). Su característica principal es la de mantener un volumen fijo al colocar diferentes líquidos en su interior. Por comparación entre la masa del picnómetro lleno de agua destilada de la que se conoce su densidad a la temperatura de la evaluación y la masa del picnómetro lleno con el líquido problema se puede calcular la densidad relativa de esta última.



El valor obtenido fue de 1,0934 lo que indica que, la microemulsión es un poco más densa que el agua a la temperatura que fue llevada a cabo la medición (22.2°C) puesto que se trata de una microemulsión de signo o/w, la fase acuosa (agua/glicerina) contribuye al aumento de este valor, y la fase oleosa está en una proporción menor en la formulación.

8.1.5 Viscosidad

Los estudios reológicos y de viscosidad son determinaciones necesarias para caracterizar físicamente las microemulsiones y controlar su estabilidad (Beteta, 2002).

La reología estudia las propiedades de flujo que adquiere un sistema tras someterlo a la acción de una fuerza de cizalla. El distinto comportamiento ante esa fuerza de deformación, permite clasificar los fluidos en Newtonianos y no-Newtonianos (García et al, 1995).

Una relación lineal entre la fuerza de cizalla y la velocidad de deformación, permite definir un fluido Newtoniano como aquél en el que la viscosidad es constante. La no - linealidad aporta carácter no-newtoniano. A su vez, los fluidos no-newtonianos pueden dividirse en: pseudoplásticos, plásticos y dilatantes (Beteta, 2002).

Como se puede observar en la Figura 18, el comportamiento de la microemulsión a velocidades de cizalla que van desde 0 a 20 rpm es errático y a velocidades de cizalla de 30 a 100 rpm la microemulsión se comporta como un fluido newtoniano, con valores de viscosidad constantes, en otras palabras, a velocidades de cizalla altas la microemulsión tiene un comportamiento newtoniano y a velocidades bajas no, esto se puede atribuir a varios factores como: la naturaleza del sistema, contenido de la fase interna y el tamaño y forma de la partícula

Ya que se trata de un sistema bifásico, aunque macroscópicamente parezca de una sola fase, por lo cual hay que tener presente que la interacción entre partículas de la fase dispersa y la fase continua, siempre estarán afectando el comportamiento reológico del sistema y también las mismas fuerzas interparticulares de la fase interna (Bower, Washington, Purewal, 1996) (Figura 34).

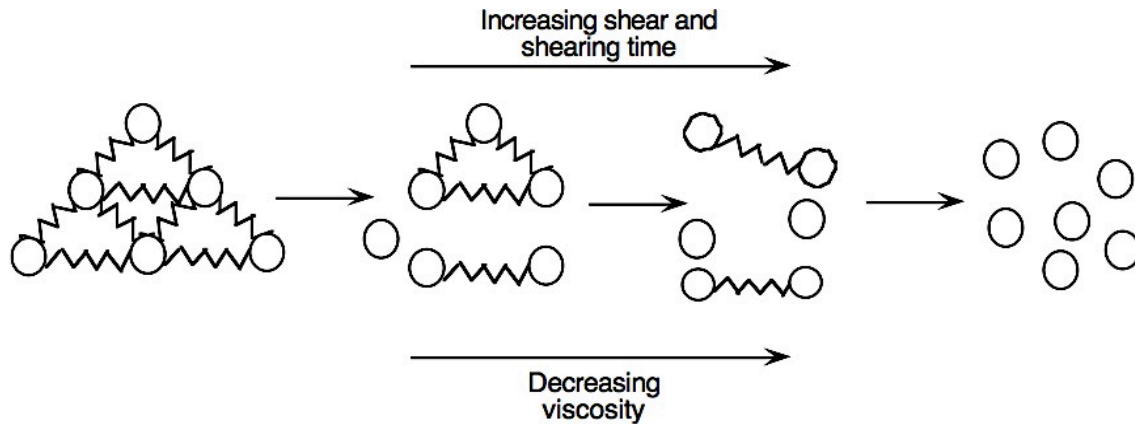
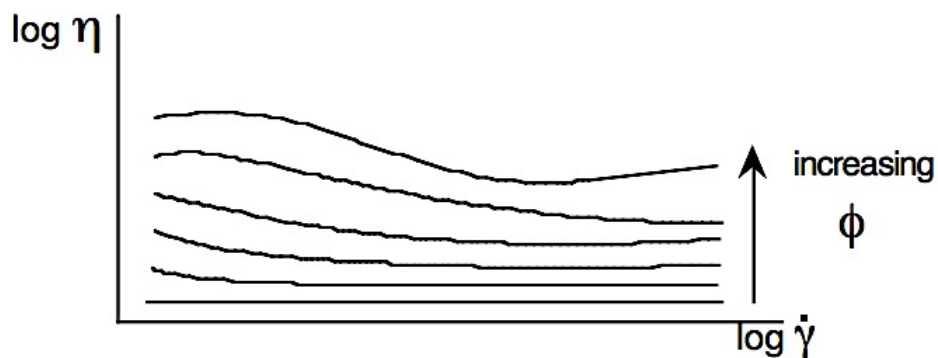


Figura 34. Representación imaginaria de las fuerzas interparticulares y el efecto del cizallamiento en el grado de estructuración del material. Tomado de (Bower, Washington, Purewal, 1996).

A medida que va incrementando el tiempo y el esfuerzo cortante, las fuerzas interparticulares de cohesión (representados como un resorte) se van venciendo, lo que se ve como un descenso en la viscosidad.

El contenido de la fase interna también es otro factor importante en el comportamiento de la microemulsión, ya que cuanto más concentrado el sistema, más complejo es el comportamiento reológico y mayor es su viscosidad (Portal et al, 1994) (Figura 35).



ϕ = Contenido de fase interna

Figura 35. Comportamiento esquemático de la viscosidad en función de la tasa de corte para contenido de fase interna creciente. Tomado de (Portal et al, 1994).

Otra posible razón por la que a bajas velocidades de cizalla se halla visto un comportamiento de un fluido no newtoniano es porque, en la mayor parte de los casos prácticos se involucran dispersiones



concentradas, en las cuales puede ocurrir todo tipo de interacciones. Donde pueden formarse parejas o tríos temporales de gotas que giran en el campo de flujo, disipando así aún más energía. La formación de estos aglomerados temporales tienen un efecto secundario importante: parte de la fase continua queda atrapada en los aglomerados (Thomas, 1965), lo cual tiene como efecto producir un incremento aparente del contenido de fase interna, lo que se verá reflejado en un incremento temporal de la viscosidad.

En la Figura 20, donde está graficado el esfuerzo de cizalla contra la velocidad de cizalla se observa un comportamiento típico de un fluido newtoniano, ya que existe una alta correlación entre las 2 variables con una $r^2=0.9998$ y así el valor de la viscosidad se determinó a partir de la pendiente de la recta obtenida al representar gráficamente la fuerza de cizalla contra la velocidad de cizalla. La viscosidad de la microemulsión de fluconazol fue de 670.1cP.

8.1.6 Tamaño de partícula

El tamaño de partícula es el diámetro de la esfera que se difunde a la misma velocidad que la partícula que se está midiendo.

El sistema Zetasizer determina el tamaño primero por la medición del movimiento Browniano de las partículas de una muestra usando dispersión de luz dinámica y después interpreta su tamaño usando diferentes teorías.

El movimiento browniano se define como: "El movimiento aleatorio de las partículas en un líquido debido al bombardeo por las moléculas que las rodean".

Las partículas en un líquido se mueven aleatoriamente y su velocidad de movimiento es usada para determinar el tamaño de la partícula.

Se sabe que las partículas pequeñas se mueven rápidamente en un líquido y las partículas grandes se mueven lentamente. Este movimiento está llevando a cabo todo el tiempo, así que si tenemos dos "imágenes" de la muestra separados por un intervalo corto de tiempo, digamos $100\mu\text{s}$, podemos ver la cantidad de la partícula se ha movido y, por tanto, hacer una medición lo grande que es (Zetasizer Nano Series Manual de usuario, 2004).



La dispersión dinámica de la luz (también conocida como espectroscopia de correlación de fotones) se basa en que la luz dispersada por partículas con movimiento browniano tiene un desplazamiento minúsculo de su longitud de onda por el habitual efecto Doppler. El desplazamiento es tan pequeño que solo puede medirse por medio de rayos láser, que son estrictamente monocromáticos y muy intensos. El desplazamiento en la longitud de onda, que se muestra como un ensanchamiento de línea, se usa para determinar el coeficiente de difusión de las partículas, el que a su vez permite calcular su radio (Gennaro, 2003).

Como se puede ver en la Figura 21, se muestra que el promedio del valor de la medición del tamaño de partícula fue de 20.58nm y también el promedio del valor de la anchura del pico o también llamado índice de polidispersidad que fue de 0.168, este es un parámetro que provee información sobre la muestra: valores cercanos a 0 indican que la muestra es monodispersa así como valores cercanos a la unidad indican que la muestra presenta gran variedad de tamaños.

Y por los resultados anteriores se puede afirmar que el sistema preparado es una microemulsión, con una población de glóbulos monodispersa.

8.2 Microemulgel de fluconazol

La elaboración del microemulgel es muy sencilla, una vez obtenida la microemulsión de fluconazol, solo se incorpora al gel de carbopol y se agita por varios minutos para que ambas partes se mezclen totalmente y se le puedan realizar las pruebas de caracterización posteriores.

Como ya se mencionó anteriormente, se pueden incorporar tanto fármaco hidrofílicos, como lipofílicos a este tipo de forma de dosificación.

Como conservador se añadió a la formulación benzoato de sodio, ya que tiene una buena acción inhibitoria ante bacterias, hongos y levaduras y al ser una forma farmacéutica de uso tópico, puede contaminarse fácilmente.



8.2.1 Examinación física

Los geles son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido (Gennaro, 2003).

El agua es el principal ingrediente en estos productos y es a quién se adicionan las sustancias (generalmente macromoléculas) que permiten la gelificación. El carbopol es un polímero de alto peso molecular de ácido acrílico, entrecruzado con grupos alilsacarosa, conteniendo una gran proporción de grupos carboxilo. Sus soluciones acuosas son ácidas; cuando se neutralizan llegan a ser viscosas con una viscosidad máxima entre pH de 6 - 11 (Manual de prácticas de Formas cosméticas 1).

Como se puede observar en la Figura 22, se obtuvo un microemulgel de color blanco, con una sensación agradable al contacto con la piel, de fácil aplicación y que no deja residuos en la piel después de untarse.

8.2.2 Determinación de pH

La dispersión en agua al 1%, dio un pH promedio de 4.44, el cual es un valor ligeramente por debajo del rango en el que tienen que estar los productos que se usan por la vía tópica, por lo que se podría decir que sale de especificación a menos que se realicen pruebas posteriores para determinar si a ese pH causa algún daño a la zona de aplicación o simplemente elevar el pH con algún agente neutralizante que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación.

8.2.3 Prueba de centrifugación

Se realizó la prueba a 10mil rpm durante 5 minutos, en la cual no se mostró ningún cambio, el único proceso que se esperaba que sucediera era el de sinéresis, en el cual el líquido es liberado espontáneamente de la matriz del gel (Gennaro, 2003); en el equilibrio las fuerzas de contracción elásticas de las cadenas de polímeros son usualmente balanceadas por las fuerzas de hinchazón del solvente, de ésta manera si se dan cambios en la temperatura o en la presión osmótica se producen contracciones elásticas en las cadenas de



polímeros y como respuesta a dicha contracción se excluye el exceso de líquido de la matriz.

Así bien se tendría que realizar un estudio de estabilidad a largo plazo del microemulgel para que se pudiera observar este fenómeno, para así saber el periodo de vida útil del producto a determinadas condiciones.

En éste caso no se hizo presente dicho fenómeno debido a que el tiempo y las revoluciones a las que fue sometido no bastaron, además que en la formulación se encuentra presente la glicerina en la fase acuosa y que también es un humectante lo que minimiza la pérdida de agua en geles monofásicos evitando así la contracción de las cadenas del polímero (Gennaro, 2003).

8.2.4 Densidad relativa

Esta prueba dio como resultado 0.9458, el cual es un valor coherente que se esperaba para esta prueba, tener una densidad relativa muy cercana a la del agua ya que en la formulación final el agua está en un 66.9% total en la formulación, además el carbopol puede absorber hasta cien veces su peso en agua dando lugar a geles de baja densidad y alta viscosidad.

8.2.5 Viscosidad

Como el microemulgel es la forma farmacéutica final, esta prueba se hizo a 2 temperaturas diferentes, una a la temperatura ambiente (24°C) y la a otra a 38°C para simular la temperatura corporal y ver qué efecto tiene la temperatura sobre la forma farmacéutica.

En las Figuras 24 y 26 se encuentran graficados los datos de viscosidad contra velocidad de cizalla a 24 y 38°C respectivamente y en las Figuras 25 y 27 se encuentran graficados los datos de esfuerzo de cizalla contra velocidad de cizalla a 24 y 38°C respectivamente y en ambos independientemente de la temperatura se observa un comportamiento típico de un fluido no newtoniano de tipo pseudoplástico.

Este tipo de fluidos se caracterizan por presentar una disminución en su viscosidad con el aumento de la velocidad de deformación. En



algunos casos, cuando se aplican fuerzas mayores al valor de ruptura, se provoca una continua degeneración de la estructura del material, lo que conlleva una reducción continua del valor de la viscosidad. Este fenómeno se denomina "aclaración por cizalla" e indica que la estructura interna es demasiado frágil como para soportar las fuerzas aplicadas, por lo que se desintegra progresivamente al aumentar las mismas (García, 2010). Muchos materiales muestran este tipo de comportamiento en mayor o menor grado y es el comportamiento más común. Así por ejemplo, numerosas sustancias que se encuentran en emulsiones, suspensiones, o dispersiones son ejemplos de este tipo de fluidos.

La pseudoplasticidad de los polímeros fundidos o disueltos se puede explicar de acuerdo a la formación y ruptura de interacciones entre las moléculas del polímero y al desenmarañamiento de las mismas. En ausencia de cizalla, un polímero fundido se encontraría en un estado aleatorio de "equilibrio", en el cual la movilidad en las cadenas del polímero, propiciada por la temperatura, produce la simultánea desaparición y formación de interacciones entre las distintas cadenas poliméricas, siendo el resultado neto nulo; la presencia de dichas interacciones y los posibles enmarañamientos entre las cadenas poliméricas son los responsables de la viscosidad del fluido. Cuando comienza a actuar un esfuerzo de cizalla sobre el fluido se produce una mayor destrucción de las interacciones entre las cadenas poliméricas, pero la movilidad térmica es capaz de compensarlas creándolas por otra parte, dando lugar a cambios apenas observables en la viscosidad del fluido. Sin embargo, si se continúa aumentando el esfuerzo de cizalla, se puede alcanzar un momento a partir del cual se destruyen más interacciones de las que se crean, dando lugar a una pérdida de la estructura presente; por otra parte, se puede producir también un desenmarañamiento y una alineación de las cadenas poliméricas, que produce una mayor separación entre ellas, siendo el resultado neto de ambos efectos un descenso en la viscosidad del fluido (Fluidos viscosos), lo que es observado en las gráficas de la esfuerzo de cizalla VS velocidad de cizalla para el microemulgel de fluconazol.



En cuanto a la disminución de la viscosidad por efecto de la temperatura, este se puede observar mejor en las gráficas 36 y 37.

Viscosidad vs Velocidad de cizalla

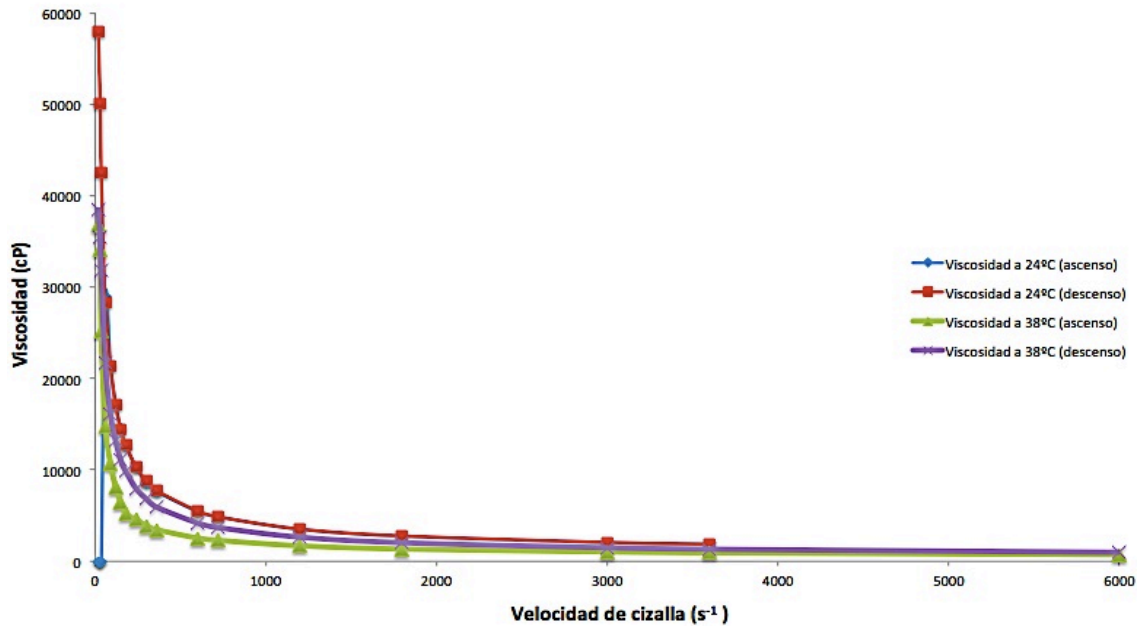


Figura 36. Gráfica de viscosidad contra velocidad de cizalla a 24 y 38°C.

Esfuerzo de cizalla vs Velocidad de cizalla

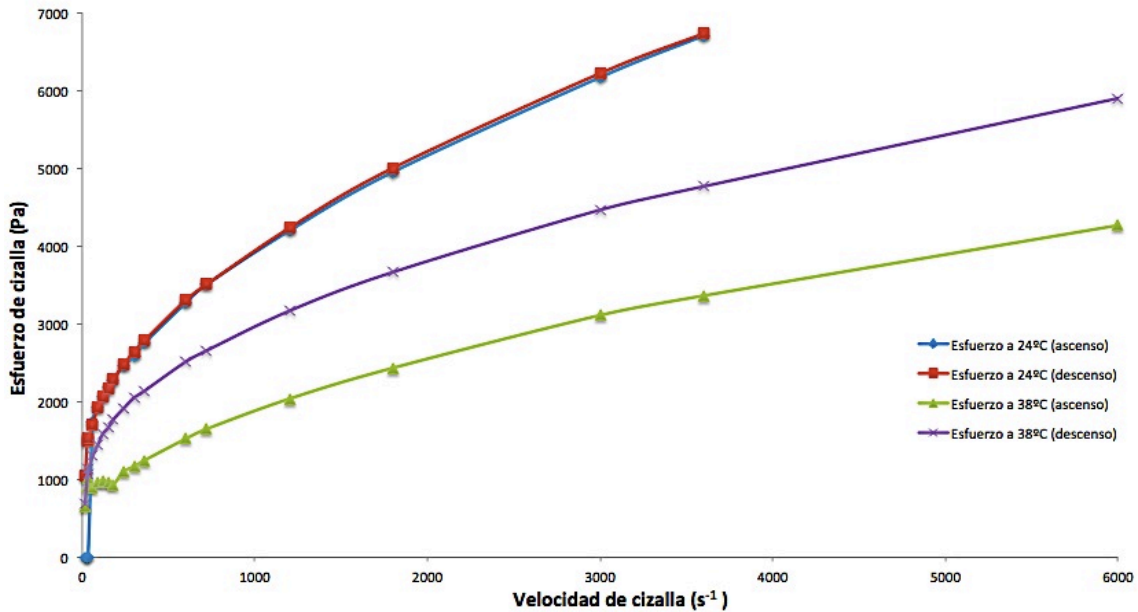


Figura 37. Gráfica de esfuerzo de cizalla contra velocidad de cizalla a 24 y 38°C.



A parte de depender de la velocidad de cizalla y del tiempo de aplicación de la misma, la viscosidad es fuertemente dependiente de la temperatura. La mayoría de los materiales disminuyen su viscosidad con la temperatura; la dependencia es exponencial y puede haber variaciones de hasta un 10% por cada grado centígrado modificado. Por ejemplo, la sensibilidad a la temperatura del agua es de 3% por grado centígrado a temperatura ambiente, así que para tener una precisión del 1% requiere que la temperatura sea regulada en 0.3°C. Para líquidos más viscosos esta dependencia es mayor, y ha de tomarse mayores precauciones en el control de la temperatura. Respecto a los polímeros, la dependencia con la temperatura que estos presentan es lógicamente una función de la estructura y del tipo del polímero estudiado (Tanner, 1985).

Las observaciones usuales arrojan que al aumentar la temperatura se reduce la viscosidad y, en algunos casos, el comportamiento reológico puede tornarse menos no Newtoniano (Briceño, 1994). Este efecto no puede ser explicado considerando solamente por la reducción de la viscosidad de la fase continua que se produce al aumentar la temperatura. La temperatura tiene también otros efectos:

- Modifica las propiedades interfaciales, induciendo o reduciendo la floculación.
- En el caso de las partículas coloidales, la temperatura incrementa las fuerzas de dispersión Brownianas.
- El contenido de fase interna φ puede cambiar si la temperatura produce una expansión volumétrica importante en alguna de las fases.

El efecto combinado de todas estas variables produce, en la generalidad de los casos, una reducción de la viscosidad con el aumento de la temperatura. Sin embargo, la viscosidad puede permanecer constante, e incluso aumentar, al incrementar la temperatura, en sistemas dispersos en donde el calentamiento promueve la floculación, agregación e hinchamiento de partículas (Urbina, 1997).



8.2.6 Extensibilidad

Como se puede ver en la Figura 28, el área de las muestras antes de someterlas a todos los pesos son muy similares y después de la prueba su área aumenta en promedio casi 10 veces. A medida que va aumentando el peso sobre la muestra, se nota una mayor área de extensibilidad, pero solo a pesos inferiores de 100g ya que el área de extensibilidad de la prueba con 200g disminuyó, lo cual quiere decir que a pesos superiores de 200g el microemulgel ya no se expande, esto se podría traducir como una ventaja al momento de la aplicación del microemulgel sobre la piel, ya que con una buena untabilidad el microemulgel se propagará fácilmente en la zona afectada cubriendo así un área de piel mayor (Lathiyare, Suresh, Jain, 2015).

Esta propiedad se debe mayormente a la cantidad de agua que hay en la formulación y a una correcta dispersión del agente gelificante, ya que de lo contrario se podrían ver grumos del carbopol, característica inaceptable para este tipo de productos que son dirigidos para la vía tópica.

8.2.7 Barridos espectrales

Como se puede observar en la Figura 30, la formulación del microemulgel placebo absorbe en la misma zona donde absorbe la solución estándar de fluconazol y en la Figura 31 el barrido espectral del microemulgel de fluconazol, sobrepasa el espectro de la solución estándar de fluconazol y por haber una interferencia no se puede cuantificar el principio activo en la muestra pues el espectro está dando la respuesta del fluconazol mas una respuesta de algún componente de la formulación, por lo tanto esta solo sería una prueba cualitativa al demostrar que existe la presencia de fluconazol pero no se sabe la cantidad aproximada que hay en la muestra.

Por lo cual, posteriormente se tendría que trabajar en desarrollar y validar un método analítico que permita cuantificar el fluconazol en la forma farmacéutica presentada que es el microemulgel.



9. CONCLUSIÓN

Se logró desarrollar y caracterizar una microemulsión y un microemulgel, mediante el uso de materiales y equipos convencionales y con metodologías actuales y sencillas, así como también se pudieron establecer condiciones internas (tiempo, temperatura) para la preparación de la microemulsión y el microemulgel. La caracterización que se le hizo a ambas formas farmacéuticas, fueron prácticamente propiedades organolépticas, físicas y fisicoquímicas con el fin de establecer los criterios mínimos necesarios que tienen que cumplir dichas formas farmacéuticas. El pH del microemulgel dio 4.44, y está dentro del límite para los medicamentos de aplicación tópica o también se le podría añadir a la formulación algún agente neutralizante que eleve un poco el pH. En la prueba de centrifugación no se presentó ninguna inestabilidad física, sin embargo es pertinente llevar a cabo otras pruebas de estabilidad como las de largo plazo, a diferentes temperaturas o ciclos (congelamiento descongelamiento) y así ver como se ven afectadas otras propiedades como la reología del fluido, el tamaño de partícula, así como también pruebas como el contenido químico, estudios de permeación a través de piel en celdas verticales tipo Franz, entre otras.



10. REFERENCIAS

- Aguilar, L. (2001). Las dermatomicosis, un creciente problema sociosanitario. *Revista Offarm*. Vol. 20 Núm. 8 pp 60-68
- Arenas, R. (1996). *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Ed. McGraw-Hill 2a ed. México, D.F. pp. 324-334
- Aulton, M. (2002). *Pharmaceutics. The science of dosage form design*, 2da edición, Ed. Churchill Livingstone. Londres, Inglaterra. pp 75, 469 y 471
- Ausina, R., y Moreno, S. (2005). *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid, España. Medica Panamericana. pp. 608, 610 y 611
- Avendaño, C. (2001). *Introducción a la química farmacéutica*. McGraw-Hill. 2a. ed. Madrid, España.
- Beteta, B. (2002). *Desarrollo y caracterización farmacotécnica y farmacológica de nuevas formulaciones parenterales de anfotericina b*. (Tesis de doctorado). Universidad Complutense de Madrid, Facultad de farmacia. Madrid, España. pp 5, 6, 18, 95
- Bhargava, H. N., Narurkar, A., & Lieb, L. M. (1987). Using microemulsions for drug delivery. *Pharm. Technol*, 11(3), 46-52.
- Bower, C., Washington, C., Purewal, T.S. (1996) The effect of Surfactant and Solid Phase Concentration on Drug Aggregates in Model Aerosol Propellents. *J. of Pharma. Pharmacol.*, 48: pp 342-346.
- Briceño, M. (1994). *Estudio de las principales variables que influyen en la reología de emulsiones de bitumen-en-agua*. Tesis. Universidad Simón Bolívar, Caracas.
- Carlucci, A., Cicconi, M., Bregni, C. (2004). Las microemulsiones como vehículos para administración de drogas. *Acta Farm. Bonaerense* 23 (4): pp 550-557



- Chhotalal, K., Paun, J., Soniwala, M., Chavada, J., y Mori, N. (2014). Micro-emulsion based emulgel: a novel topical drug delivery system. *Asian Pac J Trop Dis*, 4(suppl 1), S27-S32
- Costa, I., Rodrigues, R., Almeida, F., Favacho, H., Falcão, D., Ferreira, A., Vilhena, J., Florentino, A., Carvalho, J., & Fernandes, C. (2004) Development of Jojoba Oil (*Simmondsia chinensis* (Link) C.K. Schneid.) Based Nanoemulsions. *Lat. Am. J. Pharm.* 33 (3): pp 459-463
- Deveda, P., Jain, A., Vyas, N., Jain, S. (2010). Gellified emulsion for sustain delivery of itraconazole for topical fungal diseases. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* vol 2, issue 1. pp 104-112.
- Fernández, A. (2006) Preparación, caracterización y estabilidad de emulsiones y microemulsiones O/W. (Tesis de doctorado) Universidad de Granada, Facultad de ciencias. Granada, España. pp. 44 y 83
- Fluidos viscosos, [en línea], Recuperado el 1 de Junio de 2015 de <http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/3623/1/tema2RUA.pdf>
- García, R. (2010). Sistemas Heterogéneos: Reología. Departamento de tecnología farmacéutica. Facultad de farmacia. Universidad central de Venezuela. Recuperado el 1 de Junio de 2015 de <http://saber.ucv.ve/jspui/bitstream/123456789/295/1/Guia%20Reolog%C3%ADa2010RG.pdf>
- García, S., López, J. M., García, M., Adriá, M. A., Barracó, M. y Trillas, E. (1995). Modelos reológicos de comportamiento aplicables a fluidos no newtonianos. *An. Real. Acad. Farm.* 61, pp. 211-221
- Gennaro, A (2003). "Remington Farmacia", 12va ed. Editorial Médica Panamericana. Filadelfia, Estados Unidos.
- Guerrero, F. (2013). Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador diflucan. (Tesis de licenciatura). Universidad Central Del Ecuador, Facultad De Ciencias Químicas. Quito, Ecuador. pp 40, 41, 43,44 y 48



- Hardenia, A., Jayronia, S., Jain, S. (2014). Emulgel: An emergent tool in topical drug delivery. *International Journal of Pharmeceutical Sciences and Research*. Vol. 5, Issue 5. Pp 1653-1660
- Laithy, E., Shabourny, E. (2002). The development of cutina lipogels and gel microemulsion for topical administration of fluconazole. *AAPS PharmSciTech*; 3 (4) article 35. pp 1-9
- Lathiyare, K., Suresh, P., Jain, V. (2015). Development and In Vitro Characterization of Piroxicam Loaded Emulgel for Topical Delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. Vol: 2, Issue: 3. Pp 18 – 32
- Lozano, A. (2006). Onicomiosis. Clasificación, tratamiento y pautas preventivas. *Revista Offarm*. Vol. 25 Núm. 7 pp. 36-44
- Manual de prácticas de Formas cosméticas 1. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
- Manzano, P. (2013). Dermatofitosis. Unidad de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Recuperado el 1 de Junio de 2015 de <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/dermatofitosis>
- Martínez, A. (2006). Podología. Atlas de cirugía ungueal. Editorial médica panamericana. Buenos Aires, Argentina. pp 22
- Moffat, A., Osselton, D., Widdop, B. (2011). *Clarke´s Analysis of Drugs and Poisons*. Ed. Pharmaceutical Press. 4ta edición. Chicago, Estados Unidos. Pp 1411-1412
- Orlandi, M. (2004). Dermatología Cosmética. Piel sana y manto ácido. *Revista Folia dermatológica Perú*; 15 (2): pp121-124
- Palacio, A., Garau, M., Cuétara, M. (2002). Tratamiento actual de las dermatofitosis. *Rev. Iberoam Micol*; 19: pp 68-71
- Partal, P., Guerrero, A., Berjano, M., Muñoz, J., Gallego, G. (1994). Flow Behavior and Stability of Oil in water Emulsions Stabilized by a Sucrose Palmitate. *Journal of Texture Studies*, 25: pp 331-348.



- Paun, J., Ashala, K., Soniwala, M., Chavda, J., Mendapara, V., Mori N. (2014). Microemulgel: an overwhelming approach to improve therapeutic action of drug moiety. Saudi Pharmaceutical Journal (Article in press)
- Penetración percutánea y vehículos, ¿cómo y hasta qué punto penetran en la piel los activos cosméticos? (2013). Pigmentation and texture. Recuperado el 22 de Diciembre de 2015 de, <http://pigmentationandtexture.blogspot.mx/2013/09/skin-101-penetracion-percutanea-y.html>
- Perera, A., Rodríguez, J. (1990). Eficacia del fluconazol en dermatofitosis. Revista médica de Costa Rica LVII (513) pp. 165-167
- Pérez, T., Rodríguez, Y., Morales, I., Soler, D., Martín, N. (2011). Comportamiento reológico y extensibilidad de una formulación semisólida a partir del extracto acuoso de *Rhizophora mangle* L. *Tecnol. Ciencia Educación*; 26(2): 75-79.
- Rowe, R., Sheskey, P., Owen, S. (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta edición. Ed. Pharmaceutical Press. Reino Unido
- Solans, C., Izquierdo, J., Nolla, N. & Garcia-Celma, M. (2005) Nanoemulsiones Current Opinion in Colloid & Interface Science Vol. 10. pp. 102-110
- Tanner, R. (1985) Engineering Rheology 2da edición. Ed. Oxford University press. Pp 451-461
- Thomas, D. (1965). Transport Properties of Suspension: VII. A Note on the Viscosity of Newtonian Suspensions of Uniform Spherical Particles. *J. of Colloid Science*, 20: pp 267-277.
- Tortora, Funke, Case. (2007). Introducción a la microbiología. Estados Unidos: Medica Panamericana. pp. 629
- Urbina, R. (1997). Biodegradable Emulsions as a Base of Drilling Fluids. Universidad de Los Andes.
- Wolff, K., Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrest, B., Paller, A., Leffell, D. (2009). Dermatología en medicina general. Editorial médica panamericana. 7ma edición. Madrid, España. pp 2215



- Zetasizer Nano Series Manual de usuario, MAN0317 Issue 1.1, Febrero 2004



11. ANEXO

11.1 Propiedades de los excipientes

11.1.1 Glicerina

Estructura química

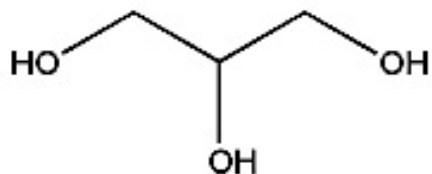


Tabla 20. Propiedades de la glicerina

| | |
|--------------------|--|
| Nombre químico | Propano-1,2,3-triol |
| Número CAS | 56-81-5 |
| Fórmula condensada | C ₃ H ₈ O ₃ |
| Peso molecular | 92.09 g/mol |
| Función | Conservante antimicrobiano; emoliente; humectante; plastificante; solvente; agente edulcorante; agente de tonicidad. |
| Descripción | La glicerina es un líquido transparente, incoloro, inodoro, viscoso higroscópico; tiene un sabor dulce, aproximadamente 0,6 veces más dulce que la sacarosa. |

Tomado de (Rowe, Sheskey, Owen, 2006)



11.1.2 Agua

Tabla 21. Propiedades del agua

| | |
|--------------------|--|
| Estructura química | H ₂ O |
| Nombre químico | Agua |
| Número CAS | 7732-18-5 |
| Fórmula condensada | H ₂ O |
| Peso molecular | 18.02 g/mol |
| Función | Solvente |
| Descripción | <p>El término "agua" se utiliza para describir el agua potable que está recién extraída directamente del suministro público y es apta para el consumo. La composición química del agua potable es variable y la naturaleza y concentraciones de las impurezas en ella depende de la fuente de la que se extrae. Aunque el agua potable debe ser a la vez apetecible y segura para beber, para la mayoría de las aplicaciones farmacéuticas de agua potable se purifica por destilación, tratamiento de intercambio iónico, ósmosis inversa, o algún otro procedimiento adecuado para producir "agua purificada".</p> |

Tomado de (Rowe, Sheskey, Owen, 2006)



11.1.3 Tween 80

Estructura química

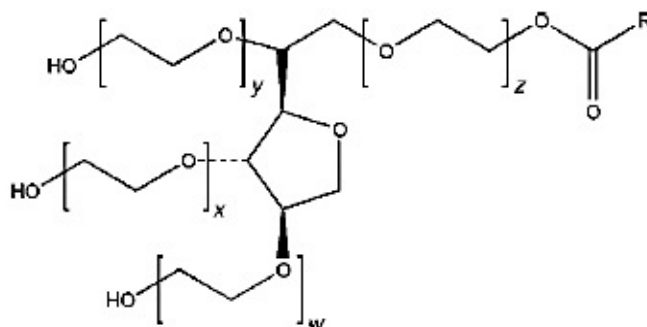


Tabla 22. Propiedades del Tween 80

| | |
|--------------------|---|
| Nombre químico | Polisorbato 80 Polioxietileno sorbitán monooleato 20 |
| Número CAS | 9005-65-6 |
| Fórmula condensada | C ₆₄ H ₁₂₄ O ₂₆ |
| Peso molecular | 1310g/mol |
| Función | Agente emulsionante; tensioactivo no iónico; agente solubilizante; humectante, dispersante / agente de suspensión. |
| Descripción | Los polisorbatos tienen un olor característico y un sabor cálido, algo amargo. Su color es amarillo y su estado físico es aceitoso a 25°C, aunque debe tenerse en cuenta que la intensidad del color de los productos puede variar de un lote a otro y de un fabricante a otro. |

Tomado de (Rowe, Sheskey, Owen, 2006)



11.1.4 Span 80

Estructura química

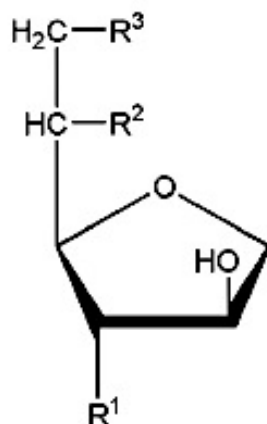


Tabla 23. Propiedades del Span 80

| | |
|--------------------|--|
| Nombre químico | Monooleato de Sorbitan (Z)-Sorbitan mono-9- octadecenoato |
| Número CAS | 1338-43-8 |
| Fórmula condensada | C ₂₄ H ₄₄ O ₆ |
| Peso molecular | 429g/mol |
| Función | Agente emulsionante; tensioactivo no iónico; agente solubilizante; humectante y de dispersión / agente de suspensión. |
| Descripción | Los ésteres de sorbitán sirven como crema de color ámbar líquidos o sólidos con un olor y sabor distintivo. Es un líquido viscoso amarillo |

Tomado de (Rowe, Sheskey, Owen, 2006)



11.1.5 Carbopol

Estructura química

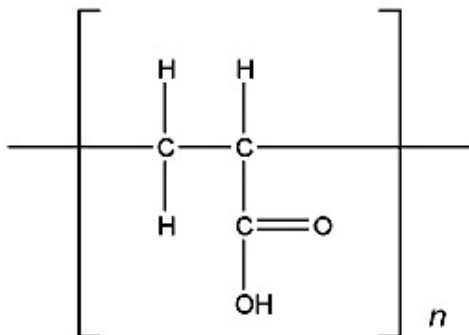


Tabla 24. Propiedades del carbopol

| | |
|--------------------|--|
| Nombre químico | Carbómero |
| Número CAS | 9003-01-4 |
| Fórmula condensada | polímero reticulado del ácido acrílico |
| Peso molecular | |
| Función | Bioadhesivo; agente emulsionante; modificador de la liberación; agente de suspensión; aglutinante; agente viscosante. |
| Descripción | Los ésteres de sorbitán sirven como crema de color ámbar líquidos o sólidos con un olor y sabor distintivo. Es un líquido viscoso amarillo |

Tomado de (Rowe, Sheskey, Owen, 2006)



11.1.6 Benzoato de sodio

Estructura química

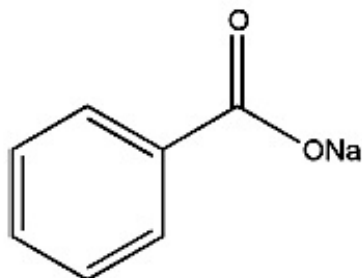


Tabla 25. Propiedades del benzoato de sodio

| | |
|--------------------|---|
| Nombre químico | Benzoato de sodio |
| Número CAS | 532-32-1 |
| Fórmula condensada | $C_7H_5NaO_2$ |
| Peso molecular | 144.11g/mol |
| Función | Conservante antimicrobiano; lubricante en tabletas y cápsulas |
| Descripción | El benzoato de sodio se produce como granulo o polvo cristalino blanco, ligeramente higroscópico. Es inodoro o con ligero olor a benjuí y tiene un sabor dulce y salino desagradable. |

Tomado de (Rowe, Sheskey, Owen, 2006)



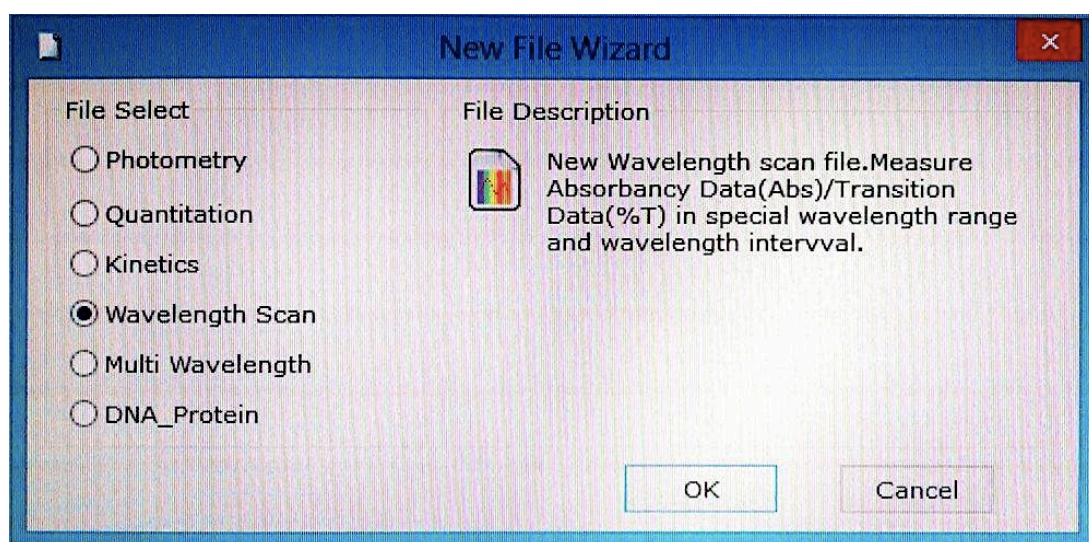
11.1.7 Aceite de jojoba

Simmondsia chinensis se conoce comúnmente como la jojoba y es un arbusto nativo de México y Estados Unidos. El líquido extraído de su semilla se conoce comúnmente como el aceite de jojoba, a este, se le considera que es una cera líquida, ya que no es un típico aceite compuesto de triglicéridos. (Costa et al, 2014). El aceite de jojoba es una base estándar de fase oleosa para la industria cosmética debido a sus propiedades físicas, tales como, su capacidad para inducir la regeneración cutánea, alto índice de viscosidad, constante dieléctrica alta, y alta estabilidad a la rancidez debido a la presencia de los tocoferoles, antioxidantes naturales alfa, gamma, y delta. De hecho, su configuración mono saturada hace que sea más estable que otros aceites y ayuda a estabilizar otros ingredientes inestables en las formulaciones cosméticas. El aceite se compone de ésteres de cadena lineal de ácidos grasos mono insaturados de cadena larga, (ácido oleico, eicosanoico, palmitoléico y behénico), conectados directamente a alcoholes grasos con una longitud de cadena de carbono promedio total de 42 carbonos sin ramificaciones. Es notable por su uniformidad molecular (97% de éster de cera lineal) y tiene una homogeneidad interna increíble (>87% de los ésteres presentes son de 20 o 22 átomos de carbono). Esta configuración química única otorga al aceite de jojoba características especiales sin iguales en el reino vegetal. Por otra parte, el aceite de jojoba tiene buenas cualidades de conservación, y una sensación agradable en la piel. La piel absorbe el aceite dentro de unos pocos minutos, y se sospecha que existe penetración transdérmica (Laithy, Shabourny, 2002). A pesar de la importancia económica de los productos en base a esta materia prima de origen natural, los estudios con respecto a su potencial en la nanobiotecnología permanecen casi inexplorados.



11.2 Procedimiento para hacer los barridos con el software "UV Professional V1.39.0" y el espectrofotómetro

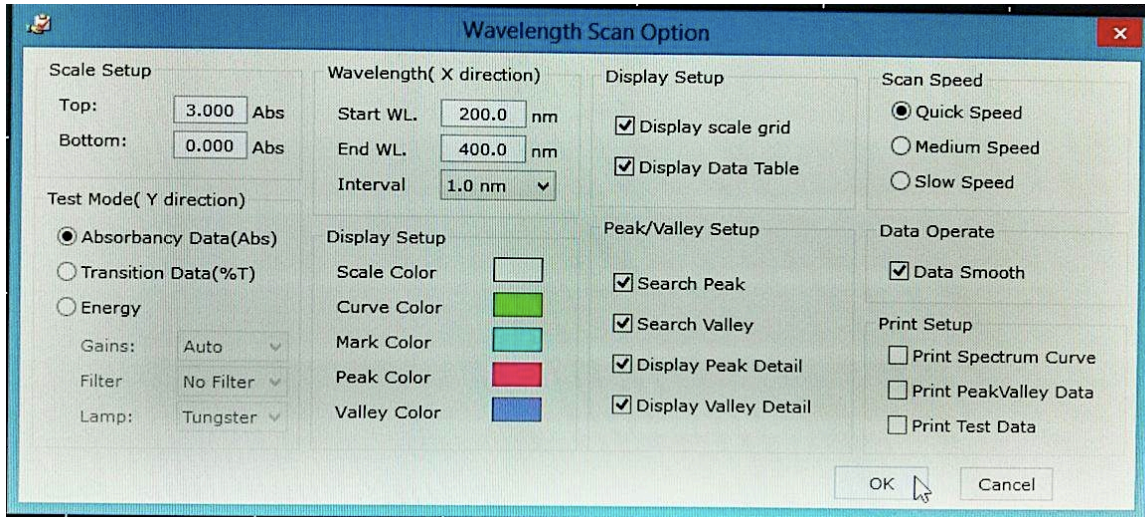
1. Encender la computadora
2. Encender el espectrofotómetro
3. Una vez encendida la computadora, abrir el programa, Software UV Professional V1.39.0.
4. A continuación aparece un cuadro de dialogo, el cual nos muestra las opciones de operación del software.



Se selecciona la opción "Wavelength Scan", la cual mide la absorbancia en un rango especial de longitud de onda. Y se presiona "OK".



5. Después aparece otra ventana, en la cual se seleccionan los criterios o especificaciones de los barridos como: la escala de la medición, rango de longitudes de onda, intervalo de longitudes de onda, velocidad del escaneo, entre otros.



Para todos los barridos que se realizaron es este trabajo, los criterios fueron:

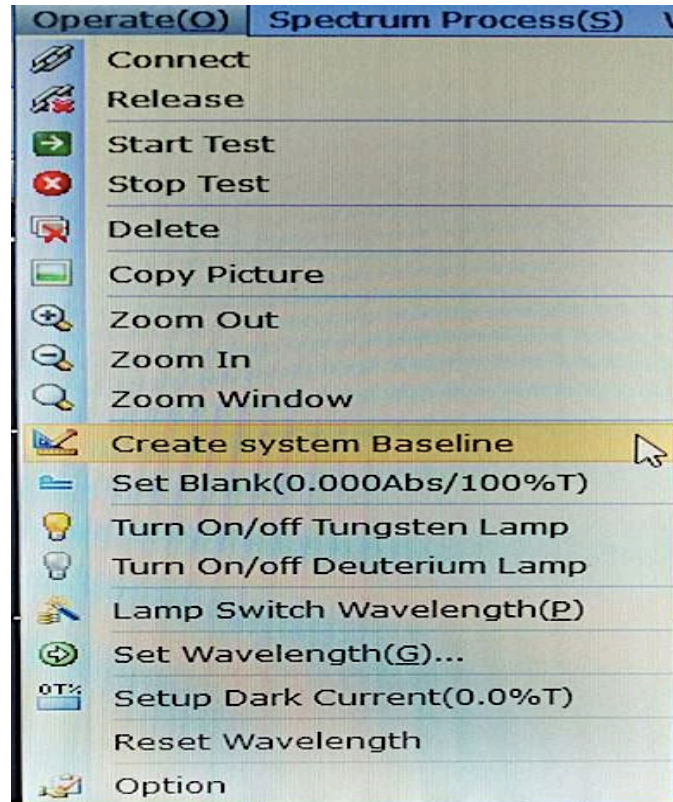
- Datos de absorbancia
- Escala: de 0 a 3 de Absorbancia
- Rango de longitud de onda: 200 a 400nm
- Intervalo: de 1 en 1nm
- Velocidad del escaneo: Rápida

Y se presiona "OK".

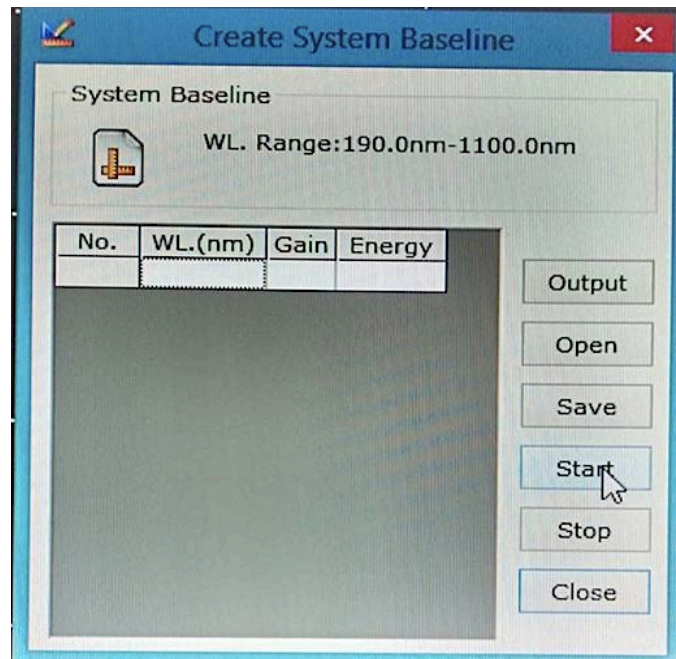
Se introduce el "blanco" en el espectrofotómetro.



6. En la barra de herramientas, seleccionar "Operate (O)" y se despliegan varias opciones seleccionar "Create system Baseline".

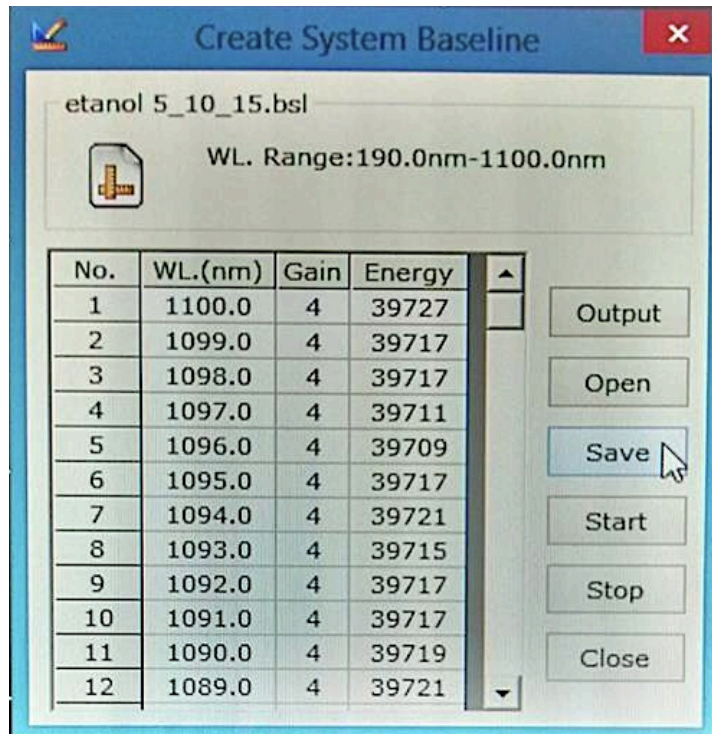


7. Aparece otra ventana, la cual creará la línea base, con un rango de longitud de onda de 190 a 1100nm y presionar "Start"

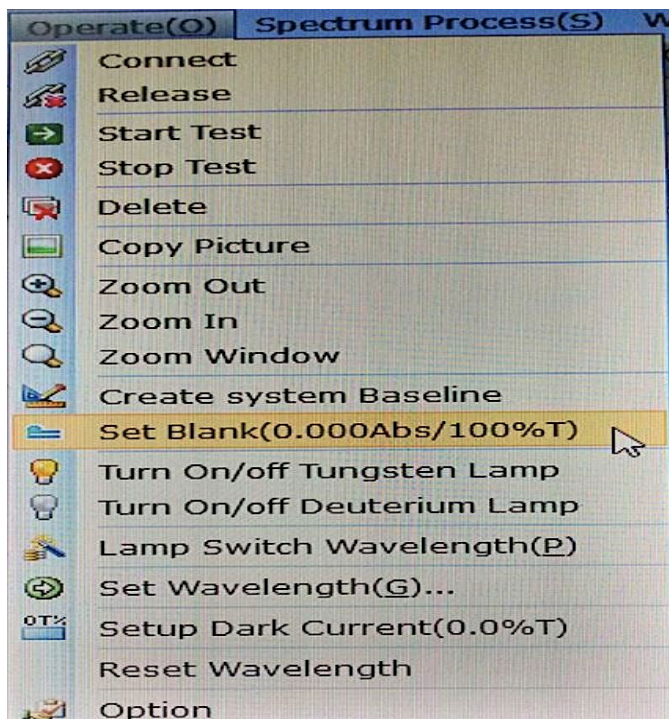




- Después de terminada la línea base se presiona "Save" para guardar el archivo



- Otra vez en la barra de herramientas seleccionar "Operate (O)" y pulsar la opción "Set blank (0.000Abs/100%T)", para ajustar el blanco.





10. Se introduce en el espectrofotómetro la muestra que se le quiere hacer el barrido y en la barra de herramientas seleccionar "Operate (O)" y pulsar la opción "Start Test".

