



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE UN
PARCHE TRANSDÉRMICO DE TARTRATO DE L-CARNITINA A
BASE DE UNA MATRIZ POLIMÉRICA DE QUITOSÁN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A:

MARÍA DE LOURDES FRANCO MÁRQUEZ

ASESOR:

Dr. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHAVÉZ

COASESOR:

M en C.F. PABLO SERRANO CASTAÑEDA



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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNANDEZ 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 a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Diseño y caracterización fisicoquímica de un parche transdérmico de Tartrato de L-Carnitina a base de una matriz polimérica de Quitosán

Que presenta la pasante: María de Lourdes Franco Márquez

Con número de cuenta: 409082124 para obtener el Título de: Licenciada 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 HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Junio de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	QFB. Dalia Bonilla Martínez	
SECRETARIO	Dr. José Juan Escobar Chávez	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	M. en C. Clara Luisa Domínguez	

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



DEDICATORIA

A mis queridos papás Oscar Franco y Judith Márquez:

Con profundo amor, inmenso cariño y admiración, les estoy eternamente agradecida, por su esfuerzo logrado a base de trabajo y sacrificio; he llegado a la meta deseada por que siempre estuvieron a mi lado, brindándome su apoyo incondicional. Han sabido formarme con buenos sentimientos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles y convertirme en lo que soy.

Es un privilegio ser su hija, son los mejores...

Los amo

A mi hermanita:

Por ser lo mejor que la vida me pudo regalar, desde que llegaste a mi vida has sido el motivo de mi esfuerzo y superación para demostrarte que siempre se puede salir adelante, aún con todos los obstáculos y límites que en el camino hay.

Te amo Vane, gracias por todo tu cariño y apoyo, por alegrar mis días con tu presencia.



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por mi existencia, por las experiencias buenas y malas de la vida que me sirvieron para reflexionar y aprender de ellas; por darme la fortaleza de continuar cuando he estado a punto de caer.

A mis tíos Miriam Márquez y Damián Hernández, para mí ustedes son mis segundos padres, siempre me han apoyado incondicionalmente cuando más lo necesito y motivado a ser mejor persona, sin ustedes tampoco lo hubiera logrado.

A mi familia por todo el apoyo que me han dado a lo largo de mi vida, por compartir conmigo buenos y malos momentos, sus consejos y palabras me han motivado a ser lo que soy.

A Gerardo, desde que llegaste a mi vida he pasado los mejores momentos, siempre llenos de felicidad. Has sido mi compañero, mi amigo y el amor de mi vida; tu amor, lealtad, tiempo, apoyo y motivación me han servido para salir adelante y lograr llegar a la meta. Te amo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas de esta gran casa de estudios y ser desde ahora mi alma máter.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por haberme dado la oportunidad de continuar con mi formación profesional, por sus instalaciones y a todos los



profesores que impartieron clases en esta gran institución, por darme las herramientas para desempeñarme como la profesionista que ahora soy.

A mis asesores, Dr. José Juan Escobar Chávez y el M en C.F. Pablo Serrano Castañeda, por darme la oportunidad de trabajar a su lado, fue un placer haber realizado mi servicio social y mi tesis en su laboratorio. Les agradezco su tiempo, confianza y amistad.

Agradecimiento a los proyectos:

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.

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

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.

A mis compañeros del laboratorio Rodrigo, Cesar, Adriana Hipólito, a mis compañeros de Farmacia generación 1 y 2; a los amigos que formaron parte de mi vida, con los cuales viví experiencias inolvidables y a lo que ya no están conmigo, les agradezco su amistad, tiempo, compañía, apoyo y motivación, deseándoles mucho éxito en todo lo que realicen a lo largo de su vida.



CONTENIDO

	Pág.
ÍNDICE DE FIGURA	IX
ÍNDICE DE TABLAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
RESUMEN	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Piel: anatomía y fisiología	4
2.1.1. Estructura de la piel	5
2.1.2. Estructuras anexas a la piel	8
2.1.3. Tipos de piel	10
2.2. Funciones de la piel	10
2.3. Actividad enzimática de la piel	11
2.4. Transporte de fármacos a través de la piel	12
2.5. Vías de penetración de la piel	13
2.6. Propiedades que influyen en la administración transdérmica	14
2.7. Absorción tópica y transdérmica	16
2.8. Factores que modifican la penetración cutánea	18
2.8.1. Factores inherentes de la estructura de la piel	18
2.8.2. Factores inherentes a la forma farmacéutica	19
2.9. Sistemas terapéuticos transdérmicos (STT)	20
2.9.1. Promotores de la permeación	24
2.9.1.1. Clasificación de promotores	25
2.10. Métodos de estudio para evaluar la penetración transdérmica de fármacos formulados en parches transdérmicos	28
2.10.1. Métodos <i>In vivo</i>	28
2.10.2. Métodos <i>In vitro</i>	28
2.11. L-Carnitina	29
2.11.1. Propiedades fisicoquímicas	29
2.11.2. Taxonomía de L-Carnitina	30



2.11.3.	Aplicaciones de L-Carnitina	30
2.11.4.	Farmacología de L-Carnitina	31
2.11.4.1.	Indicación	31
2.11.4.2.	Mecanismo de acción	32
2.11.4.3.	Farmacocinética de L-Carnitina	32
2.11.4.4.	Tiempo de vida media	33
2.11.4.5.	Toxicidad	33
2.11.4.6.	Efectos adversos	33
2.12.	Metabolismo de lípidos	34
2.12.1.	Lipoproteínas: su función especial en el transporte de colesterol y de los fosfolípidos	34
2.12.2.	Depósitos de grasa	35
2.13.	Colesterol	36
2.13.1.	Usos específicos del colesterol por el organismo	37
2.14.	Obesidad	38
2.14.1.	Tipos de obesidad	38
2.14.1.1.	Según el índice de masa corporal (IMC)	38
2.14.1.2.	Clasificación morfológica	39
2.14.1.3.	Clasificación histológica	39
2.14.2.	Factores que predisponen a la obesidad	40
2.14.3.	Consecuencias clínicas de la obesidad	41
2.14.4.	Tratamiento de la obesidad	43
3.	JUSTIFICACIÓN	44
4.	HIPÓTESIS	44
5.	OBJETIVOS	45
5.1.	Objetivo general	45
5.2.	Objetivos particulares	45
6.	MATERIALES Y EQUIPOS	47
6.1.	Reactivos	47
6.2.	Material	47
6.3.	Equipos	48
7.	PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	49
7.1.	Caracterización fisicoquímica de L-Carnitina	49



7.1.2.	Microscopía óptica.....	49
7.1.3.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de principio activo y excipientes .	50
7.2.	Formulaciones evaluadas y elaboración de parches transdérmicos	50
7.3.	Caracterización fisicoquímica de parches transdérmicos.....	52
7.3.1.	Espesor	52
7.3.2.	Microscopía óptica.....	52
7.3.3.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	53
7.3.4.	Prueba de bioadhesión	53
7.3.5.	Prueba de bioadhesión post-humectación	54
7.3.6.	Prueba de resistencia a la ruptura	55
7.3.7.	Contenido químico.....	57
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	59
8.1.	Caracterización fisicoquímica de L-Carnitina	59
8.1.1.	Barrido espectrofotométrico	59
8.1.2.	Microscopía óptica.....	59
8.2.	Caracterización fisicoquímica de parches transdérmicos... ..	60
8.2.1.	Espesor	60
8.2.2.	Microscopía óptica.....	62
8.2.3.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	64
8.2.4.	Prueba de bioadhesión	67
8.2.5.	Prueba de bioadhesión post-humectación	69
8.2.6.	Prueba de resistencia a la ruptura	71
8.2.7.	Contenido químico.....	74
9.	CONCLUSIÓN.....	77
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
11.	ANEXO.....	85



ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de piel	5
Figura 2. Tipos de células de la epidermis	6
Figura 3. Estructura de las capas de la epidermis.....	7
Figura 4. Esquemización de glándulas de la piel.....	9
Figura 5. Ecuación de la primera ley de Fick.....	12
Figura 6. Diagrama de la estructura de la piel y de las vías de penetración del fármaco. a) Macrovías: 1) a través de los conductos sudoríparos; 2) a través del estrato córneo continuo; 3) a través de los folículos pilosos con sus glándulas sebáceas asociadas. b) Representación del estrato córneo con dos posibles macrovías de paso.	14
Figura 7. Fases en la liberación del fármaco a partir de un parche transdérmico	15
Figura 8. Procesos que puede sufrir el fármaco tras su aplicación sobre la piel.....	17
Figura 9. Esquemización de la estructura de un STT	20
Figura 10. Esquema de un STT matricial y un sistema reservorio.....	23
Figura 11. Vías de permeación de un soluto a través del estrato córneo	24
Figura 12. Celda tipo Franz.....	29
Figura 13. Estructura química L-Carnitina.....	29
Figura 14. Estructura química del colesterol	36
Figura 15. Esquemización de factores psicológicos	41
Figura 16. Alteraciones bioquímicas asociadas al síndrome metabólico. AGL: ácidos grasos libres, DM-2: diabetes mellitus tipo 2, ECV: enfermedad cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, LDL: lipoproteínas de baja densidad, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.....	42
Figura 17. Parches transdérmicos de L-Carnitina de las diferentes formulaciones preparadas	51
Figura 18. Forma de recortar los parches transdérmicos para medir con Vernier	52
Figura 19. Texturómetro marca Texture Technologies Corp modelo TA-XT2 y parámetros de prueba de bioadhesión	53
Figura 20. Forma de colocar el parche transdérmico de L-Carnitina sobre el brazo.....	54
Figura 21. Texturométero marca Texture Technologies Corp. modelo TA-XT2 y parámetros de prueba resistencia a la ruptura.....	55



Figura 22. Forma de como marcar el parche transdérmico	56
Figura 23. Forma de como despegar el parche transdérmico del molde	56
Figura 24. Forma de colocar el parche transdérmico sobre las pinzas del texturómetro ..	57
Figura 25. Barrido espectrofotométrico de L-Carnitina	59
Figura 26. Micrografías de Tartrato de L-Carnitina a 40x mostrando su estructura cristalina	60
Figura 27. Micrografías a 40x de los PT a 1 día de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2	62
Figura 28. Micrografías a 40x de los PT a los 30 días de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2.....	62
Figura 29. Micrografías a 40x de los PT a los 60 días de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2.....	63
Figura 30. Micrografías a 40x de los PT a los 90 días de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2.....	63
Figura 31. DSC's de excipientes y PT	66
Figura 32. Curva de calibración	85



ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tipos de estratos que posee la piel.....	6
Tabla 2. Comparación de la piel delgada y gruesa	10
Tabla 3. Funciones de la piel	11
Tabla 4. Promotores químicos de la permeación	26
Tabla 5. Promotores físicos de permeación	27
Tabla 6. Solubilidad de L-Carnitina	30
Tabla 7. Componentes lipoproteicos.....	34
Tabla 8. Clasificación de lipoproteínas.....	35
Tabla 9. Clasificación de la obesidad según el IMC	38
Tabla 10. Factores que predisponen la obesidad.....	40
Tabla 11. Consecuencias clínicas de la obesidad.....	41
Tabla 12. Formulaciones experimentales de parches transdérmicos de L-Carnitina.....	51
Tabla 13. Resultados promedio de espesor para cada formulación (mm).....	61
Tabla 14. ANOVA de espesor de los parches transdérmicos	61
Tabla 15. Prueba de Tukey para espesor	61
Tabla 16. Resultados promedio de bioadhesión para cada formulación.....	67
Tabla 17. ANOVA para bioadhesión	68
Tabla 18. Prueba de Tukey para bioadhesión.....	68
Tabla 19. Resultados promedio de bioadhesión post-humectación.....	69
Tabla 20. ANOVA para bioadhesión post-humectación	70
Tabla 21. Prueba de Tukey para bioadhesión post-humectación.....	70
Tabla 22. Resultados promedio de resistencia a la ruptura.....	72
Tabla 23. ANOVA para resistencia a la ruptura.....	72
Tabla 24. Prueba de Tukey para resistencia a la ruptura	73
Tabla 25. Cantidad promedio de L-Carnitina de cada formulación	74
Tabla 26. Porcentaje promedio del contenido de L-Carnitina en cada formulación	75
Tabla 27. Curva de calibración de L-Carnitina	85



LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Significado
ANOVA	Análisis de varianza
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EC	Estrato córneo
ICC	Índice cadera-cintura
IMC	Índice de masa corporal
PF 127	Pluronic F127
STT	Sistemas terapéuticos transdérmicos



RESUMEN

El objetivo de este trabajo de tesis fue diseñar, desarrollar y caracterizar un nuevo tipo de forma farmacéutica (parches transdérmicos) utilizando como base polimérica Quitosán, para la administración de L-Carnitina por vía transdérmica. Para lograr esto, se diseñaron 3 formulaciones diferentes, en donde se utilizó poloxamer 407 (Pluronic F127) como agente estructurante, para así elegir cuál es la formulación óptima e ideal para poder proponerse para su evaluación biofarmacéutica.

Las formulaciones se sometieron a estudios de caracterización fisicoquímica como fueron espesor, calorimetría diferencial de barrido, bioadhesión, bioadhesión post-humectación, resistencia a la ruptura y contenido químico.

De acuerdo a los resultados, se observó el comportamiento que tiene el Quitosán como base polimérica, y el papel funcional del Pluronic F127 como agente bioadhesivo y del resto de los componentes de cada formulación, y como se refleja en la integridad de los parches transdérmicos.

Con base en los resultados de caracterización fisicoquímica de los parches (espesor, bioadhesión, bioadhesión post-humectación, calorimetría diferencial de barrido, resistencia a la ruptura y contenido químico); estos demostraron cumplir con buenas propiedades, sugiriendo realizar estudios de liberación y permeación *In vitro* a través de piel humana, para que posteriormente puedan ser utilizados como nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: L-Carnitina, Quitosán, Pluronic F127, STT, bioadhesión, resistencia a la ruptura, DSC, contenido químico.



1. INTRODUCCIÓN

Los hábitos alimenticios repercuten de manera directa en la salud y pueden ser causantes de enfermedades crónicas como: padecimientos cardiovasculares, neurológicos, diabetes mellitus, obesidad, entre otras. Estas enfermedades se relacionan con un exceso de grasa, pero también pueden ser causadas por una deficiencia de nutrientes presentes en alimentos vegetales.

El estudio de la relación de los hábitos alimenticios con la salud es complejo, por varias razones entre las que se encuentran la actual composición de algunos alimentos y su presencia en la dieta, causando diferentes efectos sobre la salud de las personas. Durante la evolución del hombre la alimentación ha sufrido cambios significativos, anteriormente predominaba el consumo de alimentos obtenidos de la naturaleza, pero que en su mayoría eran escasos y requerían de tiempo para generarse nuevamente. En la actualidad, se han producido en los países desarrollados cambios radicales en función del aumento en la población, por lo que el desarrollo de nuevas tecnologías de cultivo y ganadería, así como la industrialización de los alimentos genera que exista más cantidad de estos al alcance de las persona, lo cual resulta perjudicial al favorecer el desarrollo de enfermedades (Gil Hernández, 2010).

La obesidad y el sobrepeso son el principal problema de Salud Pública en México, pues nuestro país es el primer lugar mundial en niños con obesidad y sobrepeso, además de ser el segundo en adultos. La mala alimentación, el sedentarismo y la falta de acceso a alimentos nutritivos, son factores determinantes del sobrepeso y la obesidad (INEGI, 2011).

El sobrepeso se refiere al aumento del peso corporal por encima del índice de masa corporal correspondiente a la edad, talla y sexo del individuo. La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento excesivo de la cantidad de masa grasa en el organismo, y que en consecuencia puede poner en riesgo la salud y la vida.

Debido a esto, existen diversos fármacos y nutraceúticos para combatir la obesidad y el sobrepeso, uno de ellos es la L-Carnitina. Este nutraceútico es comúnmente administrado



por vía oral, ya sea como tratamiento para reducción de peso en adultos, como suplemento alimenticio en niños que no pueden sintetizar la L- Carnitina y en adultos mayores para mejorar su sistema inmune.

En este estudio se desarrolló una forma farmacéutica para vía transdérmica, a través de una matriz polimérica de Quitosán y Pluronic F127, con el objetivo de hacer más eficiente el paso de L-Carnitina a través de la piel abdominal humana, además de que sea una manera más cómoda y de fácil de administración de este nutraceutico para las personas (Pons, 2000).

MARCO TEÓRICO





2. MARCO TEÓRICO

2.1. PIEL: ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

El cuerpo humano se encuentra recubierto por la piel, que lo rodea en toda la superficie. La piel y sus anexos (pelo, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, uñas) forman parte del Sistema Tegumentario (Rodríguez Pinto, 1999).

La piel surge durante los primeros días de vida del embrión, al igual que el cerebro. En la fase inicial del desarrollo del óvulo fecundado, una porción del embrión se diferencia en tres capas de tejido, llamadas *capas germinativas primarias*, las cuales se denominan con base en su posición, *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo*. La epidermis se deriva del *ectodermo*, este es un epitelio simple; cuando sus células se aplanan se llama *peridermo*. Hacia el cuarto mes, están formadas todas las capas de la epidermis y cada una adquiere su estructura característica. La dermis se origina de *células mesodérmicas* en una zona que se halla debajo del ectodermo, experimentan un proceso que las convierte en células de tejido conectivo, con las cuales se empieza a formar la dermis hacia la undécima semana. Los folículos pilosos se desarrollan entre la novena y la duodécima semanas como protuberancias del estrato basal epidérmico en la dermis; hacia el quinto o sexto mes, los folículos producen *lanugo* (vello fetal fino) primero en la cabeza y luego en otras partes del cuerpo. La porción epitelial secretora de las glándulas sebáceas se desarrolla desde los lados de los folículos pilosos hacia la decimosexta semana y permanece conectada a ellos. Tanto el tejido conectivo como los vasos sanguíneos relacionados con estas glándulas se derivan del *mesodermo* (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000).

La piel es el tejido que recubre la superficie del cuerpo, tiene un área de 1.5-2 m² y pesa 4.5-5 Kg, constituye aproximadamente el 16% del peso corporal; por lo que la piel es el mayor órgano del cuerpo humano (Pons, 2000); la piel presenta en su superficie más de 2.5 millones de orificios pilosebáceos y los llamados pliegues losángicos. La piel se encuentra compuesta por agua y esta depende del estado general del individuo, la cual se dice que compone el 60-70%; los componentes minerales mantienen la presión osmótica y la difusión, regulando así el cambio de fluidos a las células y los líquidos a los tejidos.

Los que se encuentran en mayor proporción son Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- (Serrano Castañeda, 2010).

2.1.1. Estructura de la piel

La estructura de la piel se divide en tres capas: *epidermis*, *corion* ó *dermis* y *capa subcutánea* o *hipodermis*; las cuales se esquematizan en la Figura 1.

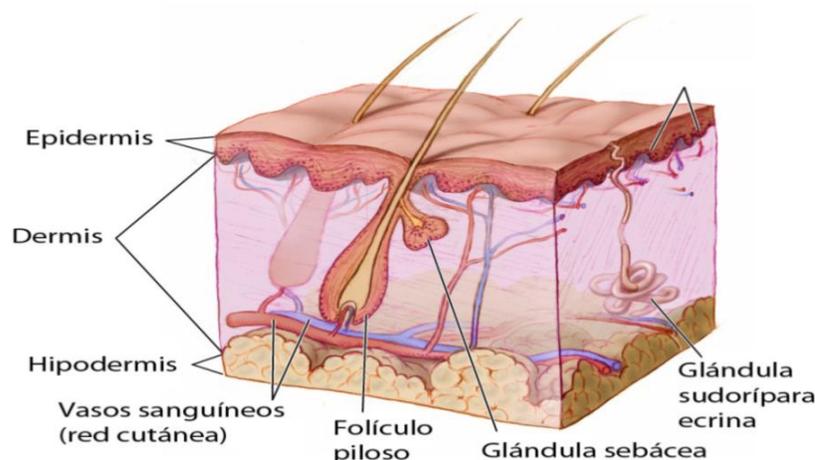


Figura 1. Estructura de piel

La *epidermis* tiene un grosor de aproximadamente 0.2 mm, contiene cuatro tipos principales de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel (Figura 2). Casi 90% de las células epidérmicas son queratinocitos que producen queratina, los queratinocitos también originan gránulos laminares, los cuales liberan un sellador impermeable; el 8% de la células epidérmicas corresponde a los melanocitos que producen melanina, sus prolongaciones celulares largas y delgadas se extienden entre los queratinocitos y les transfieren gránulos de melanina, el cual contribuye con el color de la piel y absorbe la luz UV dañina. Las células de Langerhans se originan en la medula ósea roja y emigran a la epidermis. Las células de Merkel se localizan en la capa más profunda de la epidermis, donde tienen contacto con las prolongaciones aplanadas de neuronas sensoriales, estructuras llamadas discos táctiles o de Merkel (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000).

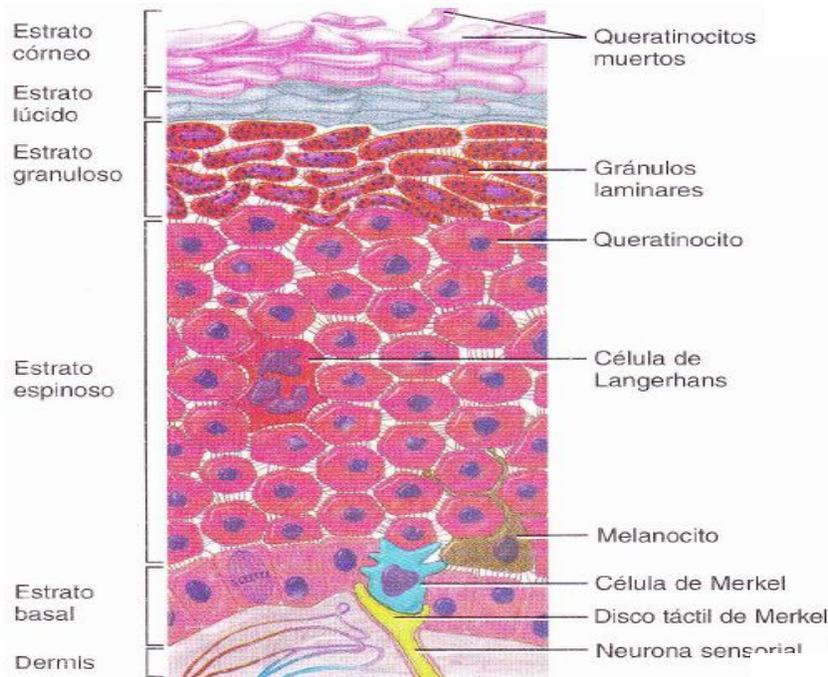


Figura 2. Tipos de células de la epidermis

La epidermis posee cinco estratos, los cuales se explican en la Tabla 1 y se esquematizan en la Figura 3 (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000):

Tabla 1. Tipos de estratos que posee la piel

Estrato	Descripción
Basal	Consiste en una sola hilera de queratinocitos cúbicos o cilíndricos. Los filamentos de queratina se insertan en los hemidesmosomas, los cuales unen los queratinocitos con la membrana basal situada entre la epidermis y la dermis.
Espinoso	Existen de 8-10 capas de queratinocitos poliédricos unidos, proporciona resistencia y flexibilidad a la piel.
Granuloso	Localizado en la parte central de la epidermis, consta de 3-5 capas de queratinocitos aplanados en los que ocurre apoptosis; una característica distintiva de las células de este estrato es la presencia de gránulos teñidos de color oscuro por una proteína llamada queratohialina.
Lúcido	Se encuentra solo en la piel de las yemas de los dedos, palmas de las manos y plantas de los pies, consta de 3-5 capas de queratinocitos transparentes, planos y muertos que contienen filamentos intermedios muy apiñados.
Córneo	Está constituido por 25-30 capas de queratinocitos muertos y planos.

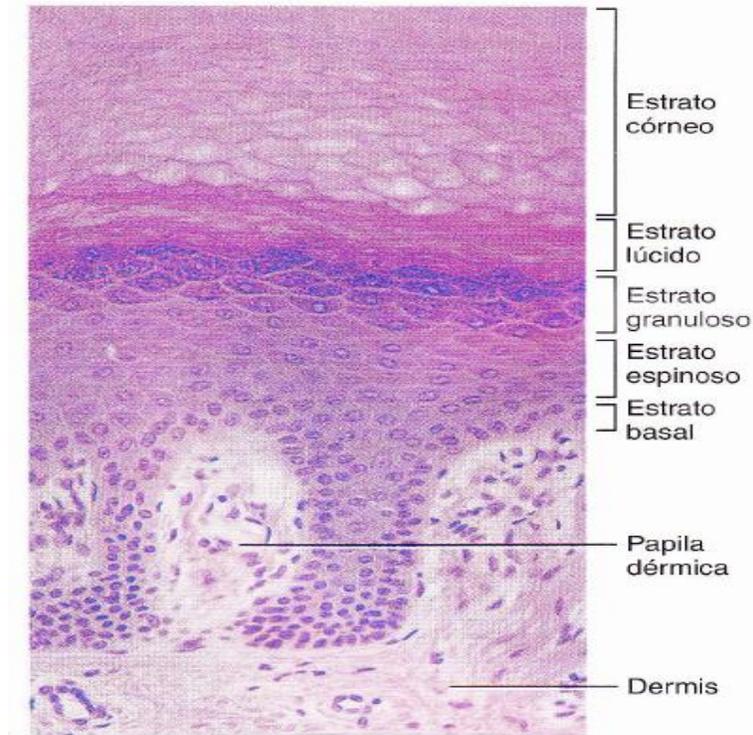


Figura 3. Estructura de las capas de la epidermis

En el interior de estas células se observan principalmente queratohialina y filamentos intermedios. Entre las células, hay lípidos de los gránulos laminares, que ayudan a hacer impermeable el estrato; estas células se desprenden (descaman) constantemente y las sustituyen otras de estratos más profundos. El estrato córneo (EC) sirve como barrera impermeable efectiva y también protege de lesiones y microorganismos (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000).

La *dermis* está compuesta sobre todo de tejido conectivo, colágena y fibras elásticas. Las células que contiene son fibroblastos, macrófagos y algunos adipocitos; la dermis posee vasos sanguíneos, nervios, glándulas y folículos pilosos. La dermis se divide en capas papilar superficial y reticular profunda. La *capa papilar* es la porción superficial de la dermis y consiste en tejido conectivo areolar que contiene fibras elásticas finas y su área superficial aumenta gracias a pequeñas protuberancias digitiformes llamadas *papilas dérmicas*; estas estructuras penetran en la epidermis y contienen asas capilares. Algunas papilas dérmicas también incluyen receptores táctiles, denominados *corpúsculos táctiles* o *de Meissner*, que son terminaciones nerviosas sensibles al tacto. En las papilas dérmicas existen terminaciones nerviosas libres y dichas terminaciones envían impulsos que traducen sensaciones de calor, frío, dolor, cosquilleo y comezón. La parte profunda de la



dermis es la capa reticular que consiste en tejido conectivo denso e irregular con haces de fibras de colágena y algunas fibras elásticas gruesas (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000).

La *capa subcutánea*, es la que une a la piel con los tejidos subcutáneos; consta principalmente de tejido conjuntivo laxo y tejido adiposo, en donde este último es un depósito de almacenamiento de grasa. De las tres capas de la piel, la subcutánea es la más gruesa y actúa como amortiguador y aislante térmico (Pons, 2000).

La *melanina*, el *caroteno* y la *hemoglobina* son tres pigmentos que confieren tonalidades muy diversas a la piel. La cantidad de *melanina* hace que el color de la piel humana vaya desde amarillo hasta negro. Los melanocitos sintetizan el pigmento a partir del aminoácido tirosina cuando hay una enzima denominada tirosinasa, tal síntesis ocurre en los orgánulos llamados melanosomas. La exposición a la luz UV aumenta la actividad enzimática en los melanosomas y con ello, la producción de melanina. El *caroteno* es precursor de la vitamina A, necesaria para los pigmentos que participan en la visión; se halla en el EC y en las áreas adiposas de la dermis y tejido subcutáneo. El color rojo se debe a la *hemoglobina*, pigmento de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno en la sangre (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000).

2.1.2. Estructuras anexas a la piel

En la Figura 4 se representan algunas de las estructuras anexas que tienen un papel importante en la piel. El *pelo* se halla en la mayor parte de la superficie cutánea, cada pelo consiste en columnas de células queratinizadas muertas. El *tallo piloso* es la porción superficial del pelo, la *raíz* es la porción profunda del pelo que penetra en la dermis y tejido subcutáneo; la raíz del pelo está rodeada por el *folículo piloso*, que consiste en vainas radicales interna y externa. La vaina radicular externa es la continuación descendente de la epidermis, la vaina radicular interna constituye una envoltura tubular entre la vaina externa y el pelo. Cada folículo piloso está rodeado por dendritas llamadas plexos de la raíz del pelo que son sensibles al tacto (Pons, 2000).

Las *glándulas sebáceas* son glándulas acinosas o alveolares ramificadas, se relacionan con los folículos pilosos. Las glándulas sebáceas producen una secreción aceitosa, el

sebo, la cual es una mezcla de grasas colesterol, proteínas, sales inorgánicas y feromonas. Esta sustancia forma una película protectora sobre el pelo para evitar que se seque y se vuelva quebradizo, además de que impide la evaporación excesiva del agua de la piel, la mantiene suave y flexible e inhibe la proliferación de ciertas bacterias (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000).

Las *glándulas sudoríparas* liberan sus secreciones por exocitosis y las vacían en la superficie de la piel mediante poros o en los folículos pilosos. Se dividen en 2 clases: las *glándulas sudoríparas ecrinas* que son glándulas tubulares sencillas enrolladas, están distribuidas en toda la piel y la mayor parte de la porción secretora de estas glándulas se localiza en capas profundas de la dermis. El sudor que producen (600 mL/día) consiste en agua, iones (Na^+ , Cl^-), urea, ácido úrico, amoníaco, aminoácidos, glucosa y ácido láctico. Las *glándulas sudoríparas apocrinas* se localizan en la piel de las axilas, ingles, y región de la cara de hombres adultos que corresponde a la barba. La sudoración es un proceso activo de pérdida de calor por evaporación bajo control nervioso simpático (Sherwood, 2011).

Las *glándulas ceruminosas* son glándulas sudoríparas modificadas del oído externo que producen una secreción cérea (Pons, 2000).

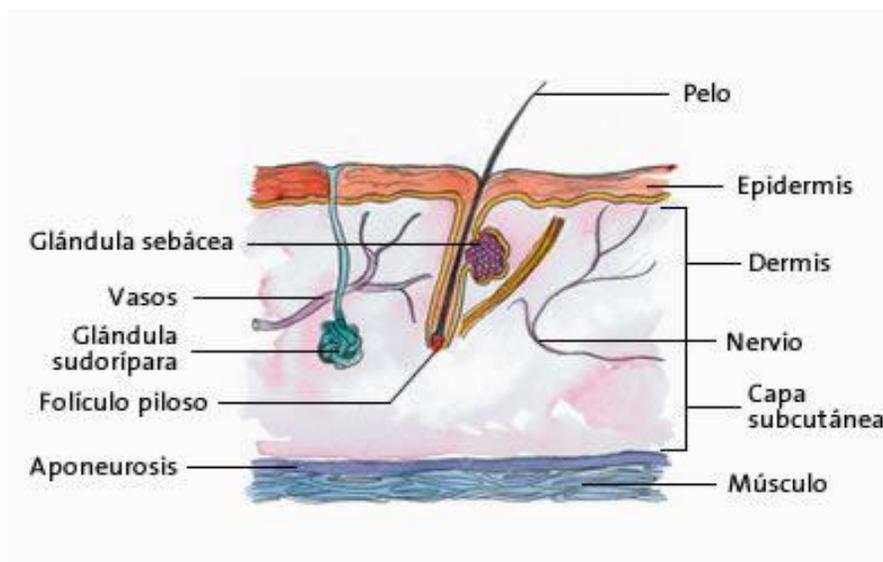


Figura 4. Esquematización de glándulas de la piel



2.1.3. Tipos de piel

Aunque la piel de todo el cuerpo tiene estructura similar, hay algunas variaciones locales relacionadas con el grosor de la epidermis, resistencia, flexibilidad, grado de queratinización, distribución y tipo de pelo, densidad y tipos de glándulas, pigmentación, vascularidad e inervación, se reconoce de manera general dos tipos de piel en función de su grosor, que se muestran a continuación en la Tabla 2 (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000):

Tabla 2. Comparación de la piel delgada y gruesa

Rasgo	Piel delgada	Piel gruesa
Distribución	Todo el cuerpo	Palmas de las manos, superficie palmar de los dedos y plantas de los pies.
Grosor epidérmico	100 a 150 μm	600 a 4500 μm
Estratos epidérmicos	En lo esencial, estratos espinoso y córneo más delgados	Estratos lúcido, espinoso y córneo más gruesos
Rebordes epidérmicos	No hay, debido al escaso desarrollo y menor número de papilas dérmicas	Si hay, debido a las papilas dérmicas bien desarrolladas y más numerosas
Folículos pilosos y músculos erectores de pelo	Si hay	No hay
Glándulas sebáceas	Si hay	No hay
Glándulas sudoríparas	Menos numerosas	Más numerosas
Receptores sensoriales	Escasos	Mayor densidad

2.2. FUNCIONES DE LA PIEL

En la Tabla 3, se describen ampliamente cada una de las funciones que tiene la piel (Tórtora & Reynolds Grabowski, 2000):



Tabla 3. Funciones de la piel

Función	Descripción
Termorregulación	La piel contribuye a la termorregulación (<i>regulación homeostática de la temperatura corporal</i>) de dos formas: secretando sudor en la superficie y al ajustar el flujo de sangre en la dermis. La evaporación del sudor de la superficie de la piel, ayuda a reducir la temperatura corporal.
Protección	La piel cubre y sirve como barrera física, química y biológica. Protege los tejidos subyacentes contra la abrasión, además resisten invasiones microbianas en la superficie cutánea. Los lípidos que liberan gránulos laminares retrasan la evaporación del agua de dicha superficie con la que el cuerpo se protege de la deshidratación. Las células de Langerhans epidérmicas corresponden a la protección biológica, enviando señales al sistema inmunitario ante microbios invasores posiblemente nocivos.
Sensaciones cutáneas	Se originan en la piel, entre ellos se encuentran las táctiles como tacto, presión, vibración, cosquilleo, así como las térmicas (calor y frío). El dolor es otra sensación cutánea que indica daño tisular presente o inminente.
Excreción y absorción	Pese a la naturaleza casi impermeable del estrato córneo, se evaporan diariamente de la piel alrededor de 400 mL de agua. Además de servir para eliminar agua y calor (por evaporación), el sudor es un vehículo para la excreción de pequeñas cantidades de sales, CO ₂ y moléculas orgánicas que son resultado del desdoblamiento de las proteínas (amoníaco y urea).
Síntesis de la vitamina D	La síntesis de esta vitamina requiere la activación de una molécula precursora en la piel por acción de los rayos UV solares. Luego, enzimas del hígado y riñones modifican la molécula ya activada produciendo el <i>Calcitriol</i> , que es la forma más activa de la vitamina D, el cual participa en la absorción del Calcio en los alimentos, del tubo digestivo a la sangre.

2.3. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE LA PIEL

La piel es un órgano que tiene considerable actividad enzimática, contiene isoenzimas Citóchromo P-450, los cuales pueden estar localizados en células específicas de la epidermis y del sistema pilosebáceo. Otras enzimas identificadas en el EC incluyen lipasas, proteasas, fosfatasas y glicosilasas (Padilla Rodríguez, 2011).

Toda sustancia aplicada sobre la piel se activa en forma química mediante la oxidación, realizada por las isozimas P-450, estas enzimas están localizadas en el retículo endoplásmico y la actividad es más alta en la fracción microsomal del homogeneizado de piel. La actividad catabólica de las enzimas en los folículos pilosos es grande, la actividad epidermal del Citóchromo P-450 en la piel es del 1-5% comparada con la del hígado



aproximadamente, por lo tanto la actividad enzimática varía de acuerdo al sitio anatómico de la piel (Padilla Rodríguez, 2011).

Los capilares sanguíneos se encuentran localizados en el punto de unión entre la epidermis y dermis, por lo que muchos fármacos tienen mínimo contacto con las enzimas de la dermis antes de alcanzar la circulación sistémica (Padilla Rodríguez, 2011).

La piel es capaz de metabolizar sustancias endógenas y exógenas; las reacciones de biotransformación que se llevan a cabo en la piel son de conjugación como oxidación, reducción e hidrólisis (Padilla Rodríguez, 2011).

2.4. TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

En la difusión pasiva, la sustancia se mueve de una región de un sistema a otro, siguiendo movimientos moleculares aleatorios. La hipótesis básica que subyace a la teoría matemática de los materiales isotrópicos es que la transferencia de la sustancia que difunde por unidad de área de una sección es proporcional al gradiente de concentración medido normal a la sección. Esto se expresa en forma de la primera ley de Fick (Figura 5) de la difusión:

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x}$$

Figura 5. Ecuación de la primera ley de Fick

Donde J es la transferencia por unidad de área de superficie (flujo), C es la concentración de la sustancia que difunde, x es el espacio medido normal a la sección y D es el coeficiente de difusión. El signo negativo significa que el flujo se produce en la dirección de la concentración menor, siguiendo el gradiente de concentración (Aulton, 2004).

La piel es un tejido heterogéneo con múltiples capas y en la absorción percutánea, el gradiente de concentración se produce a lo largo de los estratos. Podemos tratar la piel como un laminado, en el que cada capa contribuye a la resistencia a la difusión, R , que es directamente proporcional al espesor de la capa h e inversamente proporcional al producto de la difusibilidad de la capa D por el coeficiente de partición K respecto a la fase externa.



$$R_T = \frac{1}{P_T} = \frac{h_1}{D_1K_1} + \frac{h_2}{D_2K_2} + \frac{h_3}{D_3K_3}$$

Aquí R_T es la resistencia total de la permeación, P_T es el coeficiente de permeabilidad considerado por el espesor y los números se refieren a las distintas capas separadas (Aulton, 2004).

2.5. VÍAS DE PENETRACIÓN DE LA PIEL

Cuando una molécula alcanza la piel intacta entra en contacto con:

- *Sebo y materiales superficiales*: la capa de sebo mezclada con sudor, bacterias y células muertas es fina (0.4-10 μm), irregular y discontinua, afecta poco a la absorción transdérmica.
- *Anexos cutáneos*: su área disponible para la absorción es pequeña y no suele contribuir al flujo en estado estable de un fármaco. Pero la vía puede ser importante para iones y moléculas polares grandes que atraviesan el EC intacto con dificultad. Aunque ignoramos la vía del folículo piloso para el flujo molecular bajo condiciones de estado estacionario, las moléculas muy grandes y partículas de dimensiones coloidales pueden alcanzar el folículo.
- *Vía epidérmica*: la función de barrera epidérmica reside sobre todo en el EC. La mayoría de las moléculas que atraviesan la piel utilizan esta microvía intercelular. Como el EC está muerto, no hay ningún proceso de transporte activo y no existe ninguna diferencia entre los procesos de penetración *In vivo* e *In vitro*. Las capas viables (sobre todo en la epidermis) pueden metabolizar e inactivar un fármaco o activar un profármaco. La capa papilar dérmica contiene tantos capilares que el tiempo de residencia medio de un fármaco en la dermis puede ser solo de un minuto antes de que se extraiga de ella. Si la sustancia que penetra es muy lipofílica, atraviesa la capa córnea hasta llegar a la fase acuosa, en donde es poco soluble (Benson, 2005)

La sustancia que difunde tiene tres posibles vías de entrada hasta el tejido viable, las cuales se muestran a continuación en la Figura 6 (Aulton, 2004):

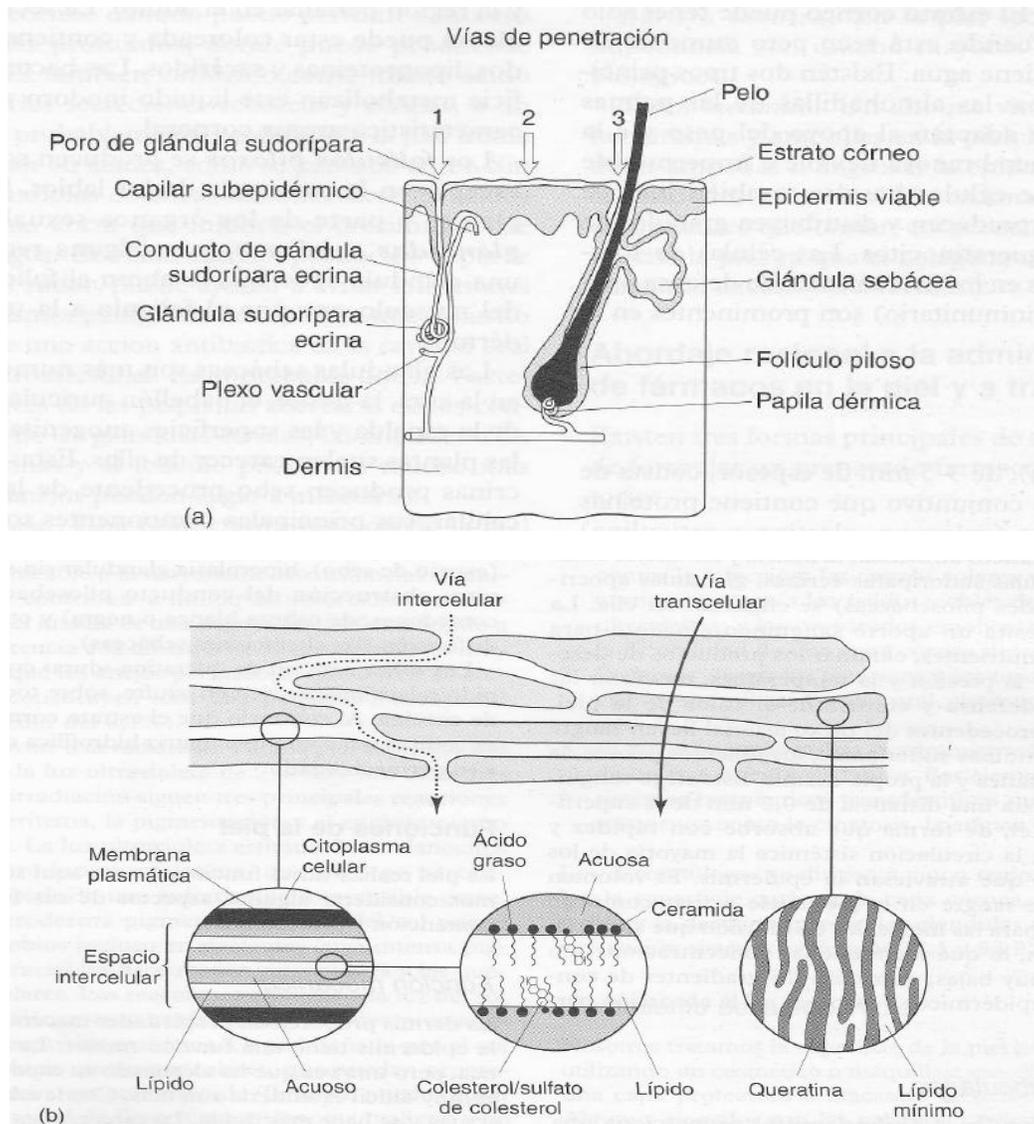


Figura 6. Diagrama de la estructura de la piel y de las vías de penetración del fármaco. a) Macrovías: 1) a través de los conductos sudoríparos; 2) a través del estrato córneo continuo; 3) a través de los folículos pilosos con sus glándulas sebáceas asociadas. b) Representación del estrato córneo con dos posibles macrovías de paso.

2.6. PROPIEDADES QUE INFLUYEN EN LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Cuando se aplica un preparado sobre una piel enferma, el resultado clínico se debe a una secuencia de procesos:

1. Liberación del medicamento del vehículo
2. Penetración a través de las barreras cutáneas

3. Activación de la respuesta farmacológica

La Figura 7 representa el movimiento de moléculas de fármaco procedentes de un sistema de administración transdérmica de fármacos con una membrana controladora de la velocidad, ilustra la complejidad de la absorción percutánea. Cualquier partícula de fármaco debe primero disolverse para que las moléculas puedan difundir hacia la membrana dentro del parche. Si la sustancia penetrante se distribuye hacia la membrana, difunde a través del polímero y se distribuye dentro del adhesivo cutáneo. Las moléculas difunden hacia la superficie de contacto vehículo/EC. Después se distribuyen dentro del EC y difunden a través de él. Algunos fármacos pueden unirse a la zona de depósito; el resto penetra más y se distribuye en la epidermis viable (Aulton, 2004).

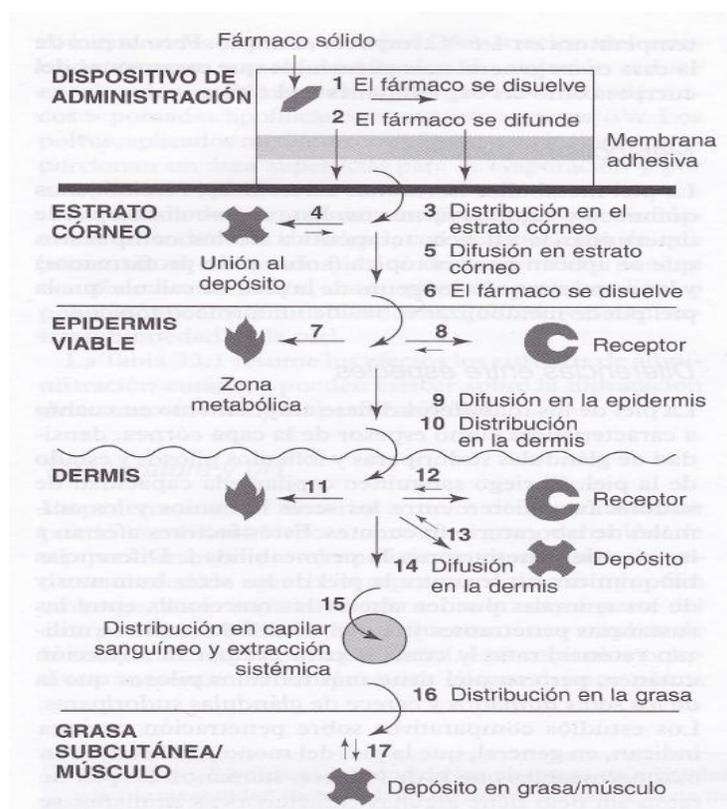


Figura 7. Fases en la liberación del fármaco a partir de un parche transdérmico

Dentro de la epidermis, las enzimas pueden metabolizar el fármaco o este puede interactuar con su receptor. Tras pasar a la dermis, puede intervenir regiones de depósito y zonas metabólicas adicionales a medida que el fármaco se mueve hacia un capilar,



distribuyéndose dentro de su pared y hacia la sangre para su paso a la circulación sistémica (Aulton, 2004).

2.7. ABSORCIÓN TÓPICA Y TRANSDÉRMICA

La piel era solo considerada como una zona de aplicación de fármacos con acción local. La aparición de intoxicaciones por sustancias de administración tópica puso en manifiesto la posibilidad de administrar por esta vía medicamentos para conseguir una acción sistémica (Santos Ramos & Guerrero Aznar, 2004).

En la superficie cutánea y sobre el EC se puede ejercer una acción protectora, antiinfecciosa, emoliente, astringente, exfoliante, etc. En otras ocasiones, ya sea en la epidermis o en la dermis, se podría obtener una acción antiinflamatoria, analgésica, anestésica local, rubefaciente o antihistamínica. Cada día son más los fármacos que administrados tópicamente mediante distintos dispositivos (oclusión, sistemas transdérmicos, etc.) son capaces de conseguir niveles suficientes de fármaco para lograr efectos analgésicos, antihipertensivos, antianginosos o de sustitución hormonal (Santos Ramos & Guerrero Aznar, 2004).

Los procesos que sufre el fármaco tras su aplicación tópica para lograr el objetivo terapéutico (Figura 8), se resumen en:

- a) *Adsorción*: es el proceso por el cual el fármaco queda retenido en la superficie de la piel, generalmente por uniones fisicoquímicas, a componentes cutáneos de elevado peso molecular.
- b) *Permeación*: consiste en el paso del fármaco a través de la piel por difusión desde una capa histológica a otra estructuralmente distinta.
- c) *Absorción*: es el proceso que sufre el fármaco, tras su aplicación sobre la piel, para acceder a la circulación sistémica.

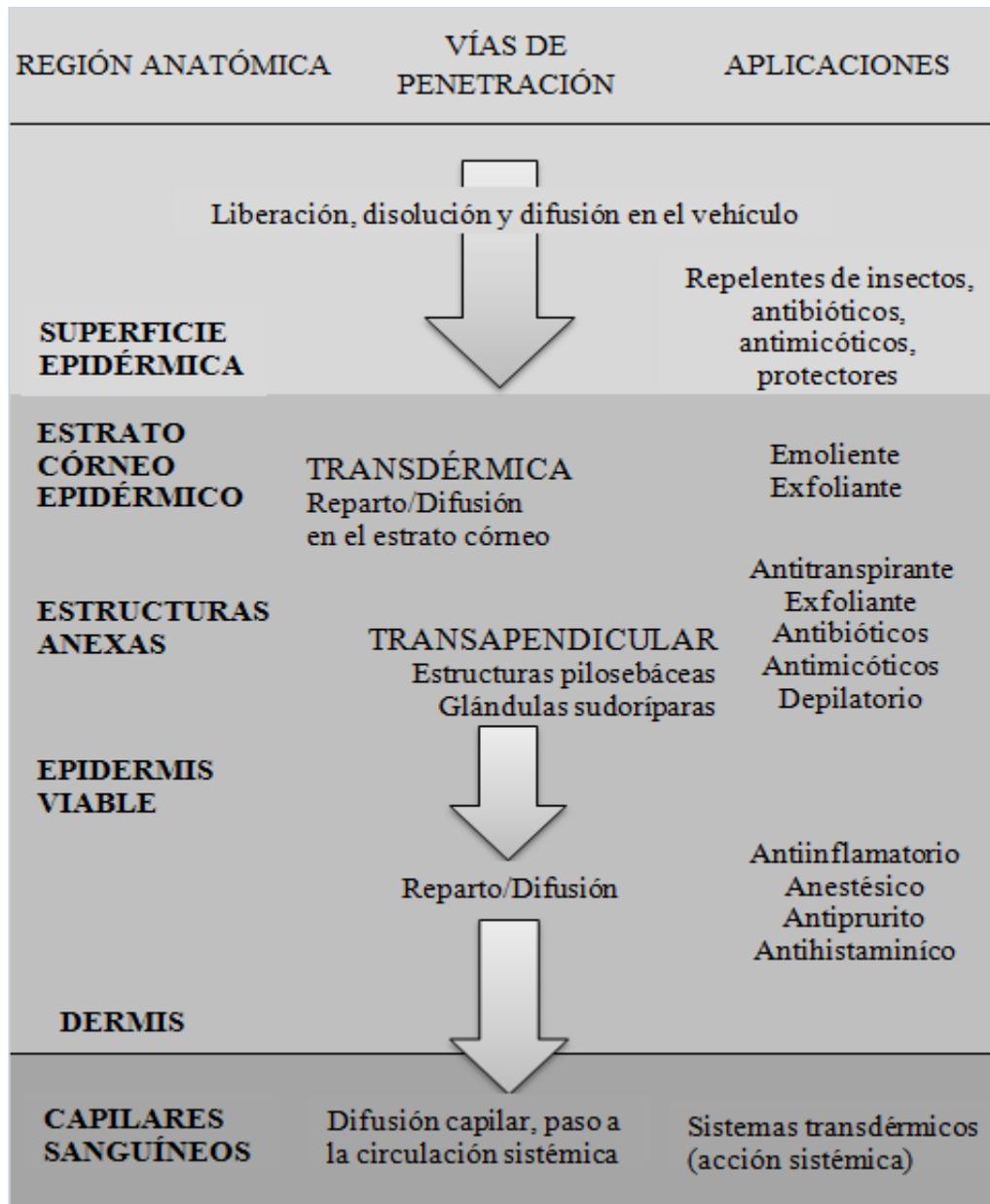


Figura 8. Procesos que puede sufrir el fármaco tras su aplicación sobre la piel

Las glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y los folículos pilosos penetran en la dermis desde el exterior al cual se abren, los fármacos pueden atravesar la piel a través de estos conductos y si alcanzan la zona no queratinizada se difunden a través del sebo intrafolicular y de la secreción sudoral, llegando a la dermis y pudiendo absorberse sin necesidad de atravesar el estrato córneo, como se observa en la Figura 8 (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina).



Las ventajas de utilizar la vía transdérmica como alternativa a la vía oral para la administración de fármacos son:

1. Evitan el entorno químico agresivo del medio gástrico (pH).
2. No se presentan las contraindicaciones fisiológicas de la vía oral (vaciado gástrico, motilidad intestinal, interacción fármaco-alimento).
3. Evitan el efecto de primer paso que puedan sufrir los fármacos administrados por vía oral.
4. Permiten el uso de fármacos con margen terapéutico estrecho.
5. Permiten mantener las pautas de dosificación que suministran niveles plasmáticos terapéuticos.
6. Minimizan los efectos secundarios relacionados con los niveles plasmáticos máximos.
7. Puede interrumpirse su administración de inmediato.
8. Aumenta el grado de cumplimiento de la pauta de dosificación por parte del paciente.

Aunque la administración transdérmica de fármacos presenta ventajas importantes cuando se pretende que sea una alternativa a la vía oral, algunos de los principales inconvenientes suelen ser:

1. No pueden utilizarse fármacos que requieran dosis elevadas.
2. Puede que el sistema transdérmico no se adhiera a todos los tipos de piel.
3. Pueden utilizarse solamente con un número limitado de fármacos.
4. Los fármacos pueden sufrir metabolismo cutáneo.
5. El fármaco y/o formulación pueden ocasionar irritación o sensibilización de la piel (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina).

2.8. FACTORES QUE MODIFICAN LA PENETRACIÓN CUTÁNEA

2.8.1. Factores inherentes de la estructura de la piel

- *Zona de la piel:* el grosor de la misma y el grado de vascularización provocan una gran variabilidad en la tasa de absorción, siendo baja en regiones



plantares (1%) y elevado en la región escrotal (42%). Las fricciones aumentan el riego sanguíneo local, y por tanto la absorción.

- *Estado de la piel:* las lesiones cutáneas que provocan la pérdida de EC hacen que aumente el grado de absorción.
- *Temperatura de la piel:* al aumentar la temperatura se incrementa la vasodilatación y la energía disponible para la difusión pasiva.
- *Edad:* siendo la absorción mayor en la infancia y menor en la vejez.
- *pH:* se sabe que la forma no ionizada se absorbe mejor que la ionizada
- *Hidratación de la piel:* porque se establece un equilibrio entre el grado de hidratación de los diversos compartimentos estructurales de la piel. El contenido de agua dependerá de la existencia de sustancias que por su carácter hidrófilo o por su constitución molecular la retengan. Las glándulas sudoríparas aportan un alto contenido hídrico, mientras las glándulas sebáceas ofrecen lípidos hidrófilos (colesterol y derivados) formándose una microemulsión aceite-agua o agua-aceite denominada manto hidrolipídico (Santos Ramos & Guerrero Aznar, 2004).

2.8.2. Factores inherentes a la forma farmacéutica

La absorción percutánea se realiza mediante un proceso de difusión pasiva y por lo tanto dependiente de las siguientes variables:

- *Coefficiente de reparto lípido-agua:* mayor coeficiente de reparto lípido-agua aumenta el grado de absorción.
- *Peso molecular:* presenta una relación inversa frente a la difusión.
- *Concentración:* tiene correlación directa con la velocidad de penetración siempre que no se supere el límite de solubilidad del fármaco en el vehículo
- *El grado de disociación del fármaco afecta al coeficiente de difusión* (Santos Ramos & Guerrero Aznar, 2004).

2.9. SISTEMAS TERAPEÚTICOS TRANSDÉRMICOS (STT)

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT) propiamente dichos son sistemas de liberación sostenida; y por tanto, su objetivo es el de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante. Monash demostró que era la capa córnea la principal barrera para la penetración de fármacos y el dermatólogo inglés Vicker describió la capacidad de reservorio del EC lo cual es un ejemplo de liberación controlada (Allevato, 2007).

Los STT se introdujeron como dispositivos que liberaban fármacos en la piel a una velocidad controlada. Los STT suelen contener fármacos potentes que no deben irritar ni sensibilizar la piel, deben ser estables y poseer las propiedades fisicoquímicas correctas para su paso a través del EC y después a los vasos sanguíneos (Aulton, 2004) .

Un STT está constituido por una estructura multilaminar polimérica que se adhiere a la piel permitiendo la liberación del fármaco, contenido en un reservorio o bien dispersado en un material polimérico, se libera del mismo modo a una velocidad controlada (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina). Un STT está constituido por los siguientes elementos (Figura 9):

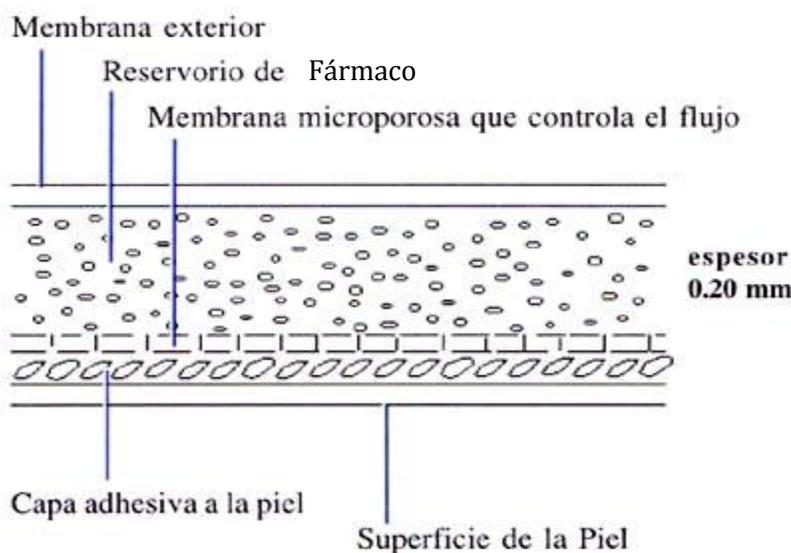


Figura 9. Esquematización de la estructura de un STT



- *Una cubierta protectora exterior impermeable (respaldo impermeable):* son elegidos por su aspecto, flexibilidad y la necesidad de oclusión, por ejemplo películas de poliéster, polietileno y película de poliolefina. Pueden conducir a la rigidez y alta oclusividad de vapor húmedo y aire, hacen que el parche transdérmico alcance y posiblemente irrite la piel durante el uso a largo plazo.
- *Un reservorio donde se encuentra el fármaco:* esta es una capa que contiene al fármaco en las mejores condiciones para un almacenamiento prolongado y para el momento de uso, por lo que contendrá una cantidad de fármaco mayor a la dosis efectiva, con el fin de asegurar el efecto farmacológico de forma constante durante su uso. Generalmente se elabora con alcohol etílico USP, hidroxipropilcelulosa, aceite mineral, poliisobutileno, lactosa y un alcaloide de dióxido de silicona.
- *Una membrana microporosa que controla la liberación del principio activo:* controla la velocidad de difusión del fármaco reservorio hacia la capa adhesiva debido a la presencia de pequeños poros en su estructura, confiriéndole la propiedad de semipermeabilidad. Algunos parches transdérmicos no contienen esta membrana como una capa independiente, sino que tiene incorporados algunos materiales como copolímeros de etilen-vinil acetato y polipropileno que controlan la velocidad de liberación del fármaco dentro de la capa adhesiva.
- *Una capa adhesiva para la fijación del dispositivo a la piel:* esta capa al estar en contacto con la piel por tiempos prolongados debe ofrecer un alto grado de seguridad, evitando producir todo tipo de reacciones tóxicas, alérgicas e irritaciones, que son más comunes en este tipo de aplicaciones transdérmicas; así mismo, debe de ser fácilmente removido de la piel y no presentar ningún tipo de residuos después de su remoción.
- *Una película que protege todo el sistema, que el paciente retira en el momento de su aplicación:* durante el almacenamiento el parche está cubierto por una capa protectora que se quita y se desecha antes de la aplicación del parche sobre la piel; por ello el contacto íntimo entre el parche y la película debe de ser químicamente inerte (Serrano Castañeda, 2010) (Hernández Herrero, Moreno Gonzalez, & Zaragoza García, 2010).



Las membranas de difusión están formadas por diferentes tipos de polímeros, entre los más comunes, los copolímeros de etilen-acetato de vinilo, los cloruros de polivinilo y sus terpolímeros. (Hernández Herrero, Moreno Gonzalez, & Zaragoza García, 2010).

El principio farmacocinético fundamental es que la velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo sea menor que la de penetración a través de la piel; de esta forma, la liberación constituye el factor limitador de la entrada del fármaco en el organismo y así se pueden controlar los niveles plasmáticos. Para el caso de fármacos liposolubles y de pequeño peso molecular, este principio se cumple aun sin necesidad de incluir en el dispositivo la membrana que controla la liberación; esto es debido a que la velocidad de penetración del fármaco a través del EC es muy elevada, así como su tránsito por el resto de las estructuras cutáneas, que es prácticamente instantáneo (Shingade, 2012).

De este modo, la absorción depende o se ve limitada exclusivamente por la superficie de absorción de la capa córnea, es decir, del tamaño del STT, siendo totalmente independiente de la cantidad de principio activo que contiene o liberada a partir de este (Hernández Herrero, Moreno Gonzalez, & Zaragoza García, 2010).

Dado que la principal limitación de los STT es el paso de moléculas de elevado peso molecular a través del EC, en la actualidad existen otros sistemas transdérmicos capaces de producir una cierta desorganización o pequeña rotura en el EC sin provocar dolor. La aplicación de estos sistemas está destinada fundamentalmente para fármacos muy hidrosolubles, iónicos o de elevado peso molecular. Estos nuevos sistemas se clasifican según su modo de acción:

- Sobre la molécula activa (Iontoforesis).
- Sobre la piel (Microagujas, sonoforesis, microporación).
- Sobre la formulación (Promotores de la permeación, liposomas) (Shingade, 2012).

De acuerdo al mecanismo de liberación del fármaco pueden diferenciarse dos configuraciones generales de estas estructuras laminares (Figura 10):

- *Sistemas matriciales o monolíticos:* constituidos por la acumulación de uno o más estratos poliméricos, alguno de los cuales engloba en su matriz a los componentes activos de la formulación. El fármaco puede estar disperso, incluso, en el adhesivo de forma que una misma capa desempeña las funciones de adhesividad y liberación del fármaco.
- *Sistemas de membrana o reservorio:* en los que las sesiones de fármaco y de promotor a la superficie cutánea están limitadas por la interposición de una membrana polimérica selectiva. La resistencia difusional de la membrana controla la velocidad global de liberación del fármaco (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina).

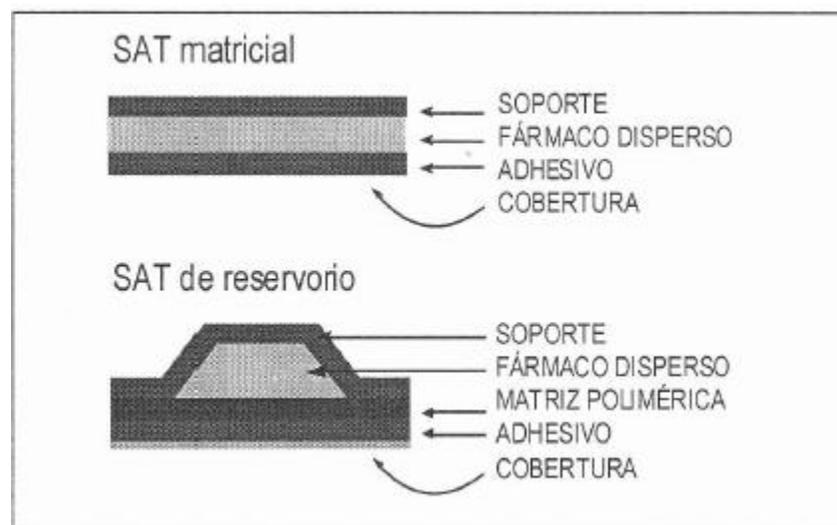


Figura 10. Esquema de un STT matricial y un sistema reservorio

La incorporación de un promotor de la permeación suele complicar la formulación y desarrollo de un STT, aunque podrían ser compatibles con el soporte polimérico (adhesivos de contacto, matrices del reservorio y materiales controladores de la liberación) por debajo de determinadas concentraciones, lo cual limita su utilización y condiciona su eficacia.

2.9.1. Promotores de la permeación

Algunas veces, las características del fármaco que influyen en su permeación transdérmica no permiten atravesar la piel suficientemente debido a que el EC es una barrera difícilmente permeable, por lo que se adicionan a las formulaciones sustancias promotoras de la permeación, que actúan sobre el EC y la desorganizan reversiblemente, permitiendo el paso con mayor facilidad y aumentando el valor del flujo intrínseco del fármaco. La permeación transepidérmica de un fármaco se puede realizar a través de los corneocitos (ruta transcelular) o bien seguido el espacio intercelular (Figura 11), de naturaleza lipídica (Benson, 2005).

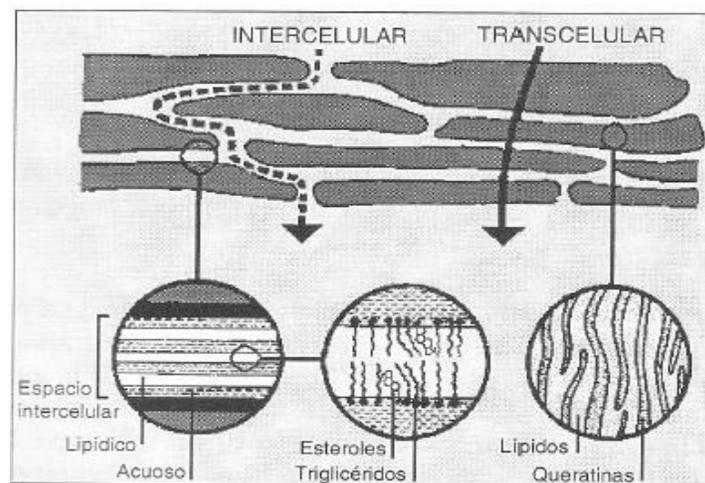


Figura 11. Vías de permeación de un soluto a través del estrato córneo

A partir de este modelo, se postula que la acción promotora sobre la epidermis se produce mediante las siguientes acciones:

1. Distorsión de la ordenada estructural lipídica que rodea los corneocitos, incrementando así la difusividad intercelular.
2. Interacción con proteínas celulares promoviendo la permeación transcelular (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina).



2.9.1.1. Clasificación de promotores

Los promotores se clasifican de acuerdo con su modo de acción sobre la piel, para poder incrementar la penetración de fármacos a través de ella, pudiendo atravesar el EC. Existe diferentes promotores que pueden hacer más eficiente el paso de fármacos a través de la piel, los cuales se clasifican en:

- *Promotores químicos:* son sustancias que reducen reversiblemente la barrera del EC, permitiendo que el fármaco alcance las capas internas de la piel en un tiempo tal, permitiendo obtener el efecto terapéutico deseado (Serrano Castañeda, 2014). Los lípidos del EC son el punto de acción de los principales grupos químicos de promotores de la permeación transdérmica. En la Tabla 4 se hace mención de algunos ejemplos de promotores de la permeación.
- *Promotores físicos:* son mínimamente invasivos, actuando mediante remoción del EC, alterando la permeabilidad de la piel induciendo cambios en la estructura de lípidos y proteínas. Este tipo de promotores usan fuerza mecánica, corriente eléctrica o ultrasonido, los cuales se muestran en la Tabla 5, siendo las más utilizadas (Serrano Castañeda, 2014).

Tabla 4. Promotores químicos de la permeación

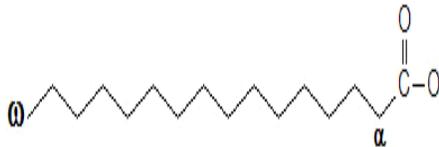
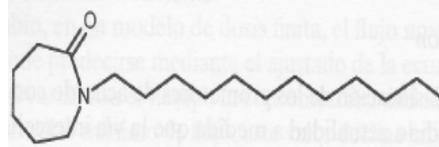
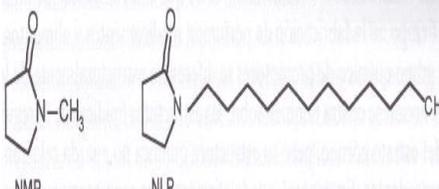
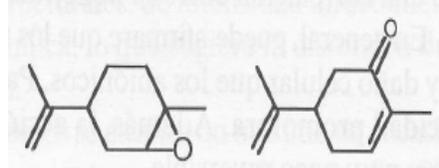
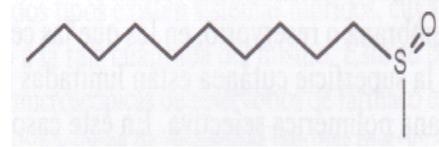
Promotor	Estructura	Descripción
Ácidos grasos y n-alcoholes		Los ácidos grasos C ₁₀ - C ₁₈ , así como sus homólogos n-alcoholes, solos o disueltos en un cosolvente hidrófilo apropiado, son promotores eficaces. La acción promotora de los ácidos grasos depende de la longitud de la cadena alquílica y también del número, posición y configuración de los dobles enlaces. Los n-alcoholes son cadenas alifáticas con un radical hidroxilo terminal; se ha demostrado ser eficaces, en especial para sustancias polares.
N-alquilazacloheptanonas		Son sustancias sintéticas desarrolladas para ser utilizadas como promotores de la permeación transdérmica. Químicamente son lactamas con seis carbonos con un radical alifático de longitud variable. Su eficacia depende de la longitud de la cadena alquílica.
N-alquilpirrolidonas		El mantenimiento in vivo del grado de hidratación de la piel a cambios de humedad ambiental se debe a un conjunto de compuestos presentes en la piel denominados factor humectante natural. Este factor está compuesto por varias sustancias naturales de las que la sal sódica del ácido 2-pirrolidón-5-carboxílico ha demostrado incrementar la capacidad de retención de agua en el estrato córneo. La acción de esta amida di-N-sustituida se debe a que es capaz de retener varias moléculas de agua unidas a su molécula. En cuanto a su mecanismo de acción, el N-metil y del N-lauril derivado tiene una notable capacidad disolvente por su reducido tamaño molecular y su naturaleza dipolar aprótica.
Terpenos		Su utilidad se manifestó a partir de estudios de la eficacia promotora de diferentes aceites esenciales utilizados en formulaciones de acción local. Los terpenos se clasifican según el número de isoprenos que contienen. Los monoterpenos cíclicos son un grupo de terpenos muy eficaz. Pueden subdividirse según su función, ejemplo los hidrocarburos, alcoholes, cetonas. Su acción se centra sobre las estructuras lipídicas de la región interna del estrato córneo, presenta un efecto fluidificante que se hace más notorio para los terpenos hidrófobos.
Sulfóxidos		Los alquilsulfóxidos son promotores que actúan directamente sobre un sustrato hidrófilo: las proteínas intracelulares del estrato córneo. El uso de sulfóxidos en solución acuosa como promotores de la absorción transdérmica de fármacos es particularmente eficaz en el caso de moléculas polares o moleculares no polares con escasa permeabilidad, y su utilidad es limitada en el caso de compuestos más hidrófobos.

Tabla 5. Promotores físicos de permeación

Promotor	Descripción
<p>Ultrasonido (Fonoforesis)</p>	<p>Consiste en aplicar un preparado tópico sobre la piel de la zona a tratar y masajear la zona con una fuente de ultrasonido. La energía ultrasónica rompe el paquete lipídico de los espacios intercelulares del estrato córneo mediante el calentamiento y el efecto de cavitación, favoreciendo la penetración del fármaco en el tejido.</p>
<p>Iontoforesis</p>	<p>Es el empuje eléctrico de moléculas cargadas hacia el interior del tejido; consiste en pasar una pequeña corriente directa (de unos 0.5 mA/cm²) a través de un electrodo que contiene un fármaco y que está en contacto con la piel. Un electrodo de toma de tierra colocado en cualquier otro lugar del cuerpo completa el circuito eléctrico. El transporte de las moléculas cargadas es impulsado principalmente por la repulsión eléctrica del electrodo principal. También se pueden administrar moléculas neutras polares por medio de un flujo de agua de convección inducido por una corriente (electro-ósmosis).</p>
<p>Electroporación</p>	<p>La electroporación es la creación de poros acuosos en las bicapas lipídicas aplicando pulsos eléctricos cortos (de microsegundos a milisegundos) de unos 100-1000 V/cm. La electroporación puede combinarse con la iontoforesis para potenciar el paso de péptidos.</p>
<p>Onda fotomecánica</p>	<p>Coloca una solución del fármaco sobre la piel cubierta por un objetivo de poliestireno negro y se irradia con un pulso laser. La onda fotomecánica resultante sobrecarga la capa córnea y favorece la penetración del fármaco.</p>
<p>Microagujas</p>	<p>El estrato córneo se puede eludir mediante una inyección, este método consiste en usar un dispositivo compuesto de un arreglo de 400 microagujas que introducen el fármaco justo por debajo de la barrera. Las agujas de silicona solida (cubiertas con el fármaco) o de metal huecas (re llenas de solución de fármaco) atraviesan la capa córnea sin romper ni estimular los nervios presentes en los tejidos más profundos.</p>
<p>Par de iones</p>	<p>Se trata de formar un par de iones lipofílicos añadiendo las especies adecuadas de una carga opuesta a la del ion del fármaco. El complejo formado puede repartirse fácilmente en el lípido de estrato córneo, ya que las cargas se neutralizan temporalmente entre sí. El par de iones difunde a través de la capa córnea para encontrarse con la epidermis acuosa viable. Allí el complejo se disocia en sus componentes cargados, que se disuelven fácilmente en el agua y así se reparten en la epidermis y difunden hacia los tejidos profundos.</p>



2.10. MÉTODOS DE ESTUDIO PARA EVALUAR LA PENETRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS FORMULADOS EN PARCHES TRANSDÉRMICOS

2.10.1. Métodos *In vivo*

Se coloca la formulación que contiene el fármaco y una formulación sin fármaco (Control) sobre una superficie preestablecida de la piel, de forma que las formulaciones estén durante el estudio en íntimo contacto con las estructuras cutáneas. En tiempos establecidos, se toman muestras de los fluidos biológicos, tejidos y se determina mediante un procedimiento analítico la cantidad de fármaco en cada muestra. Es importante conocer el metabolismo del fármaco a fin de determinar la especificidad de la metodología analítica, el cual debe establecer límites de cuantificación dado que la absorción del fármaco a través de la piel es baja (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina).

Entre los métodos de estudio *In vivo* más utilizados se tienen:

- Estudios con animales de experimentación.
- Estudios en voluntarios humanos.

2.10.2. Métodos *In vitro*

Se utilizan para investigar la difusión transdérmica de los fármacos, el objetivo de estos estudios es calcular el flujo transdérmico de fármaco a partir de la formulación ensayada y en función de este valor, predecir la absorción percutánea *In vivo*; además de que poseen carácter biofarmacéutico (Doménech Berrozpe, Martínez Lanao, & Plá Delfina).

Entre los métodos de estudio *In vitro* más utilizados tenemos:

- Membranas de permeación.
- Celdas de difusión tipo Franz (Figura 12).

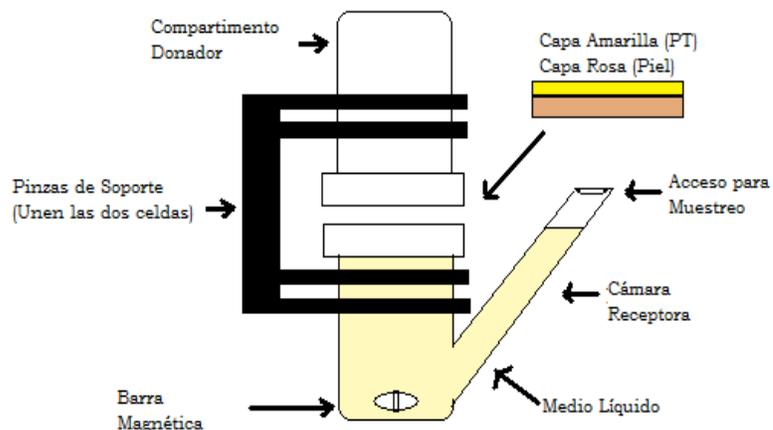


Figura 12. Celda tipo Franz

2.11. L-CARNITINA

2.11.1. Propiedades fisicoquímicas

- *Nombre IUPAC:* (3R)-3-hydroxy-4-(trimetilamonio)-butanol
- *Categoría:* vitamina B complex, nutraceútico
- *Nombres genéricos:* L-carnitina; 3-carboxi-2-hidroxi-N,N,N-trimetil-1-trimetilamonio; vitamina BT
- *Nombres comerciales:* Carnitor, Karnitin, Nicetile
- *Número de CAS:* 541-15-1
- *Fórmula:* $C_7H_{15}NO_3$
- *Estructura química:* (Figura 13)

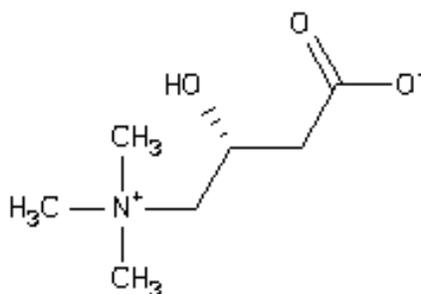


Figura 13. Estructura química L-Carnitina



- *Peso molecular:* 161.1989 g/mol
- *Estado:* sólido
- *Apariencia:* polvo cristalino blanco
- *Punto de fusión:* 197°C
- *Solubilidad:* soluble en agua fría, su solubilidad es limitada en ciertos solventes orgánicos, indicado en la Tabla 6, como:

Solubilidad (25°C) g/100 mL	
Agua	70
Etanol	0.11
Isobutanol	<0.1

Tabla 6. Solubilidad de L-Carnitina

- *Solubilidad en agua:* 2500 mg/mL
- *pKa:* 3.9
- *Estabilidad:* estable a temperatura ambiente, inestable a temperatura alta
- *Fotosensibilidad:* fotosensible
- *Higroscopicidad:* no higroscópico

2.11.2. Taxonomía de L-Carnitina

- *Reino:* orgánico
- *Clase:* ácidos carboxílicos y derivados, sales cuaternarias de amonio
- *Subestructuras:* compuestos hidroxilos, acetatos, alcoholes y cadenas carbonadas con varios alcoholes (Drugbank, 2006).

2.11.3. Aplicaciones de L-Carnitina

La L-Carnitina es ideal para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas; se emplea como suplemento dietético, ya que esencial para la absorción de ácidos grasos y en el transporte de energía metabólica, por ejemplo (Held, 2004):



- Preparados dietéticos
- Nutrición deportiva
- Nutrición infantil
- Nutrición bajo condiciones de estrés
- Dietas vegetarianas

La Carnitina, al igual que muchas moléculas biológicamente activas, existe en dos formas: L-Carnitina y D-Carnitina. Sólo la L-Carnitina es la de origen natural y la forma eficaz, por lo que D-Carnitina no se produce en la naturaleza y es perjudicial para el cuerpo humano. La L-Carnitina se obtiene a partir de alimentos como carne de res, oveja, cordero y productos lácteos; adicionalmente, frutos secos, semillas, legumbres, frijoles, lentejas, algunas frutas y verduras (Vogt & Kiessig, 1996)

Otra función que desempeña la L-Carnitina y el ejercicio intenso es disminuir la producción de radicales libres, habiendo menos daños en el tejido y se reduce el dolor muscular después del ejercicio, por lo que hay una mejor utilización de la grasa como una fuente de energía durante la recuperación; además también es útil para el control del peso con la restricción de calorías combinado con el ejercicio (Held, 2004).

También se considera como nutriente esencial para bebés y niños ya que son incapaces de sintetizar suficiente L-Carnitina, y por medio de la leche materna para el caso de los bebés o fórmulas lácteas a base de soya para el caso de los niños, pueden obtener la cantidad requerida. Para el caso de ancianos, ayuda a mejorar su estado mental y capacidad de aprendizaje, aumenta la mejora en el sistema inmune y en la masa corporal, por lo que se puede considerar a la L-Carnitina como suplemento ideal para prolongar la calidad de vida de las personas (Coffey, Shireman, Herman, & Jones, 1991).

2.11.4. Farmacología de L-Carnitina

2.11.4.1. Indicación

Utilizada para estimular el sistema gástrico y secreciones pancreáticas y en el tratamiento de hiperlipoproteínemias (Drugbank, 2006).



2.11.4.2. Mecanismo de acción

La L-Carnitina puede ser sintetizada en el cuerpo a partir de los aminoácidos lisina o metionina. La vitamina C es esencial para la síntesis de la Carnitina (Drugbank, 2006).

La L-Carnitina es una molécula transportadora en el metabolismo de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna. También exporta grupos acilos de los orgánulos subcelulares de las células y de la orina antes de que se acumulen en concentraciones tóxicas. Solo el isómero L de la Carnitina afecta al metabolismo lipídico (PharmG KB, 2001).

2.11.4.3. Farmacocinética de L-Carnitina

La L-Carnitina es un compuesto natural que facilita el transporte de ácidos grasos a la mitocondria para la β -oxidación. La L-Carnitina exógena se utiliza clínicamente para el tratamiento de los trastornos de deficiencia de Carnitina. En los seres humanos, la Carnitina endógena, que comprende L-Carnitina libre y una gama de corto, mediano y esteres de cadena larga, es mantenida por la absorción de L-Carnitina a partir de fuentes de la dieta, de la síntesis dentro del cuerpo y extensa reabsorción renal tubular de filtrado glomerular. Además, el transporte mediado por portador, asegura altas concentraciones de tejido a plasma que dependen críticamente de la oxidación de ácidos grasos (Evans & Fornasini).

La absorción de la L-Carnitina después de la administración oral, se produce en parte a través del transporte mediado por portador y en parte por difusión pasiva. Después de dosis orales de 1-6 g, la biodisponibilidad absoluta es del 5-18%. En contraste, la biodisponibilidad de la L-Carnitina en la dieta puede ser tan alta como el 75%. Por lo tanto, las dosis farmacológicas de L-Carnitina se absorben menos eficazmente que las cantidades relativamente pequeñas presentes dentro de una dieta normal (Froseth, 1991)

La L-Carnitina y sus ésteres de cadena corta no se unen a las proteínas del plasma y a pesar de que las células sanguíneas contienen L-Carnitina; la tasa de distribución entre



los eritrocitos y el plasma es extremadamente lenta en la sangre entera (Evans & Fornasini).

Después de la administración IV, el volumen de distribución inicial de L-Carnitina es aproximadamente de 0.2-0.3 L/Kg, que corresponde al volumen de fluido extracelular. Hay 3 compartimentos farmacocinéticos distintos de la L-Carnitina que comprenden el músculo esquelético y cardíaco (Evans & Fornasini). La L-Carnitina se biotransforma en 2 principales metabolitos que son trimetilamina N-óxido y 3H-gamma-butirotetaina y se elimina del cuerpo a través de la excreción urinaria (PharmG KB: The pharmacogenomics knowledgebase, 2001).

En condiciones basales, el aclaramiento renal de la L-Carnitina (1-3 mL/min) es menor que la tasa de filtración glomerular (TFG), indicando un 98-99% de reabsorción tubular. La concentración umbral para la reabsorción tubular es aproximadamente 40-60 $\mu\text{mol/L}$, que es similar a la del plasma endógeno del nivel de L-Carnitina. Por lo tanto el aclaramiento renal de L-Carnitina aumenta después de la administración exógena acercándose a la TFG después de la dosis alta por vía IV (Held, 2004).

2.11.4.4. Tiempo de vida media

17.4 hrs (eliminación) después de una dosis IV única

2.11.4.5. Toxicidad

$DL_{50} \geq 8 \text{ g/Kg}$

2.11.4.6. Efectos adversos

Hipertensión, taquicardia, fiebre y convulsiones (PharmG KB, 2010).



2.12. METABOLISMO DE LÍPIDOS

El organismo utiliza los triglicéridos sobre todo para el suministro de energía a los diferentes procesos metabólicos, esta función la comparten casi por igual con los carbohidratos. Sin embargo, el colesterol, los fosfolípidos y pequeñas cantidades de triglicéridos, se emplean en todo el organismo para formar las membranas de todas las células y para realizar otras funciones celulares (Guyton & Hall, 2001).

Tanto el tejido adiposo como el hígado contienen grandes cantidades de una enzima llamada *lipoproteína lipasa*. Cuando la grasa almacenada en el tejido se va a utilizar en otro lugar para proveer energía, primero debe transportar al otro tejido; se transporta en forma de ácidos grasos libres previa hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol (Guyton & Hall, 2001).

2.12.1. Lipoproteínas: su función especial en el transporte de colesterol y de los fosfolípidos

En el estado post-absortivo, después de haber eliminado de la sangre todos los quilomicrones, más del 95% de todos los lípidos del plasma adoptan la forma de lipoproteínas, partículas pequeñas mucho más reducidas que los quilomicrones pero de una composición similar desde el punto de vista cualitativo con triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas. La concentración total de lipoproteínas en el plasma es de unos 700 mg/100 mL de plasma. Los componentes lipoproteícos son (Tabla 7):

Tabla 7. Componentes lipoproteícos

Componente	mg/dL de plasma
Colesterol	180
Fosfolípidos	160
Triglicéridos	160
Proteínas	200



Existen cuatro tipos de lipoproteínas, clasificadas por sus densidades (Tabla 8):

Tabla 8. Clasificación de lipoproteínas

Tipo de Lipoproteína	Descripción
Muy baja densidad	Contienen concentraciones elevadas de triglicéridos y concentraciones moderadas de colesterol y fosfolípidos.
Densidad intermedia	Son lipoproteínas de muy baja densidad de las que se ha eliminado una gran parte de los triglicéridos, de modo que las concentraciones de colesterol y fosfolípidos, están aumentadas.
Baja densidad	Derivan de las lipoproteínas de densidad intermedia una vez eliminadas casi todos los triglicéridos, dejando una concentración especialmente alta de colesterol y moderada de fosfolípidos.
Elevada densidad	Contienen una gran concentración de proteínas, aproximadamente un 50%, pero cantidades menores de colesterol y fosfolípidos.

Casi todas las lipoproteínas se forman en el hígado, lugar donde se sintetiza casi todo el colesterol, los fosfolípidos y los triglicéridos del plasma. La función básica de las lipoproteínas consiste en transportar los componentes lipídicos en la sangre (Guyton & Hall, 2001).

2.12.2. Depósitos de grasa

Dos de los tejidos principales del organismo, el *tejido adiposo* y el *hígado*, almacenan cantidades grandes de grasa. Al tejido adiposo se le suele llamar *tejido graso*. La principal función del tejido adiposo es almacenar triglicéridos hasta que estos sean necesarios para suministrar energía en cualquier lugar del cuerpo (Guyton & Hall, 2001).

En cuanto al hígado, las principales funciones de este en el metabolismo lipídico son:

- 1) Degradar los ácidos grasos en compuestos más pequeños que puedan utilizarse para proporcionar energía.
- 2) Sintetizar triglicéridos, principalmente a partir de los carbohidratos, pero también en menor grado, de las proteínas.

- 3) Sintetizar otros lípidos a partir de los ácidos grasos, en especial colesterol y fosfolípidos.

La degradación y oxidación de los ácidos grasos solo tienen lugar en las mitocondrias. Por lo tanto, el primer paso para utilizar los ácidos grasos es su transporte a las mitocondrias, proceso mediado por un transportador, en este caso la Carnitina. Una vez dentro de las mitocondrias, el ácido graso se separa de la Carnitina y después se degrada y oxida (Guyton & Hall, 2001).

Gran parte de la degradación inicial de los ácidos grasos se produce en el hígado, en especial cuando se utilizan cantidades excesivas de lípidos para la producción de energía; el hígado solo utiliza una pequeña porción de los ácidos grasos en sus propios procesos metabólicos (Guyton & Hall, 2001).

2.13. COLESTEROL

El colesterol (Figura 14) está presente en los alimentos de todas las personas y se absorbe lentamente en la linfa desde el tubo digestivo. Es muy liposoluble y solo ligeramente soluble en agua. Es capaz de formar ésteres con los ácidos grasos, ya que el 70% del colesterol de las lipoproteínas del plasma circula como ésteres de colesterol (Guyton & Hall, 2001).

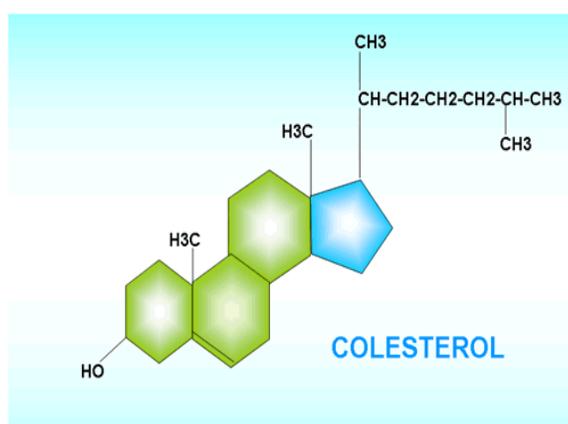


Figura 14. Estructura química del colesterol



Junto con el colesterol que se absorbe cada día en el tubo digestivo, llamado *colesterol exógeno*, las células del organismo sintetizan una cantidad incluso mayor denominado *colesterol endógeno*. Casi todo el colesterol endógeno que circula en las lipoproteínas del plasma se forma en el hígado, pero las demás células del cuerpo sintetizan al menos algo de colesterol (Guyton & Hall, 2001).

Su estructura es un núcleo de esterol, este se sintetiza a partir de varias moléculas de acetil-CoA; el núcleo de esterol puede modificarse por diversas cadenas laterales para dar colesterol, ácido cólico, que es la base de los ácidos biliares formados en el hígado y muchas hormonas esteroideas importantes secretadas por la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos (Guyton & Hall, 2001).

Una alimentación con grasa muy saturada aumenta la concentración sanguínea de colesterol de un 15-25% por el mayor depósito de grasa en el hígado, que provee cantidades adicionales de acetil-CoA a las células hepáticas para la producción de colesterol (Guyton & Hall, 2001).

2.13.1. Usos específicos del colesterol por el organismo

Una cantidad pequeña de colesterol se utiliza por:

- 1) Las glándulas suprarrenales para formar hormonas corticosuprarrenales.
- 2) Los ovarios para producir progesterona y estrógenos.
- 3) Los testículos para sintetizar testosterona.

Una gran cantidad de colesterol precipita en el EC de la piel y junto con otros lípidos confiere a la piel enorme resistencia a la absorción de sustancias hidrosolubles y a la acción de muchos agentes químicos, ya que el colesterol y los otros lípidos de la piel son muy inertes frente a los ácidos y muchos disolventes que, de otra manera, penetraría con facilidad en el cuerpo; además que estas sustancias lipídicas evitan la evaporación del agua de la piel (Guyton & Hall, 2001).



2.14. OBESIDAD

Etimológicamente, el término obesidad deriva del verbo latino “*obedece*”, que significa “*devorar, comer completamente*”. Proviene de *ob = todo* y *edere = comer*. De ahí proviene el término “*obesus*”. La obesidad es consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta calórica y la actividad física. Es uno de los principales problemas de salud pública en los países desarrollados y también en vías de desarrollo (Gil Hernández, 2010).

2.14.1. Tipos de obesidad

2.14.1.1. Según el índice de masa corporal (IMC)

El IMC es el parámetro utilizado por la mayoría de los estudios epidemiológicos para la estadificación de la obesidad, por ello en la Tabla 9 se explica su clasificación:

Tabla 9. Clasificación de la obesidad según el IMC

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	Riesgo de trastornos asociados
Normopeso	18.5 – 24.9	Medio
Sobrepeso grado I	25 – 26.9	Aumentado
Sobrepeso grado II	27 – 29.9	Moderado
Obesidad grado I	30 – 34.9	Alto
Obesidad grado II	35 – 39.9	Muy alto
Obesidad grado III (mórbida)	40 – 49.9	Muy alto
Obesidad grado IV (extrema)	> 50	Extremadamente alto
<i>Tomado de la OMS y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, 2000</i>		



2.14.1.2. Clasificación morfológica

Las mediciones de la circunferencia abdominal o del índice cadera-cintura (ICC) proporcionan una información importante sobre la distribución de grasa, distinguiéndola en:

- *Obesidad abdominal, central o superior (androide)*: la masa grasa se acumula principalmente en la región cervical, facies, tronco y abdomen superior (también denominada obesidad tipo manzana). Se considera de riesgo elevado cuando la circunferencia abdominal es superior a 102 cm en los hombres y 88 cm en las mujeres.
- *Obesidad gluteofemoral o periférica (ginoide)*: la acumulación de tejido adiposo se produce principalmente en la parte inferior del cuerpo como son las caderas, región glútea y muslos.
- *Obesidad de distribución homogénea*: es aquella en la que el exceso de grasa no predomina en ninguna zona del cuerpo (Gil Hernández, 2010).

2.14.1.3. Clasificación histológica

Se clasifica siguiendo un criterio celular o histológico.

- *Obesidad hiperplásica*: el aumento del volumen de la grasa corporal se debe a un incremento en el número de adipocitos.
- *Obesidad hipertrófica*: el aumento del volumen de la grasa corporal es a expensas del aumento del tamaño de los adipocitos, en los que se almacenan triglicéridos (Gil Hernández, 2010).



2.14.2. Factores que predisponen a la obesidad

Entre los múltiples factores que predisponen al desarrollo de la obesidad (Tabla 10), los más importantes son (Gil Hernández, 2010):

Tabla 10. Factores que predisponen la obesidad

Factor	Descripción
Edad y sexo	El índice de peso y la prevalencia de obesidad aumentan con la edad, con un valor máximo alrededor de los 60 años y mayores valores en mujeres que en hombres.
Composición en grasa de la dieta	Las interacciones genes-dieta y la evidencia epidemiológica respaldan la asociación del consumo elevado de grasa con la prevalencia de obesidad. Es más difícil restablecer el equilibrio energético en los periodos en que aumentan el consumo de grasa, cuyo exceso se acumula en el tejido adiposo.
Alteraciones de la conducta alimentaria	En los obesos son frecuentes las alteraciones de la conducta alimentaria, entre las que se incluyen hábitos alimenticios inadecuados (por ejemplo picoteo, afición a los dulces, etc.), la costumbre de comer deprisa y de forma compulsiva, la ingesta de cantidades grandes de comida en poco tiempo, levantarse a comer durante la noche y ciertos trastornos cíclicos, como el síndrome premenstrual y el trastorno afectivo estacional, todos ellos asociados con el consumo excesivo de carbohidratos.
Psicológicos	Las alteraciones emocionales y psicológicas que podrían influir en la génesis de la obesidad, se tratan de trastornos que pueden predecir a la ganancia de peso de forma que, tras la instauración de la obesidad, pueda llegar a cerrarse un círculo vicioso (Figura 15).
Socioeconómicos y culturales	En general, en los países desarrollados la prevalencia de obesidad es mayor en los grupos socioeconómicos más deprimidos; así se ha observado una relación inversa entre nivel cultural y obesidad, de manera que a menor nivel de instrucción la obesidad es más frecuente.
Sedentarismo	La falta de ejercicio o sedentarismo disminuye la capacidad de adaptación a la actividad física, desarrollando un círculo vicioso. Asimismo, este sedentarismo repercute en el ser humano de manera muy negativa, afectando no solo al ámbito físico sino también a la esfera psíquica y social.

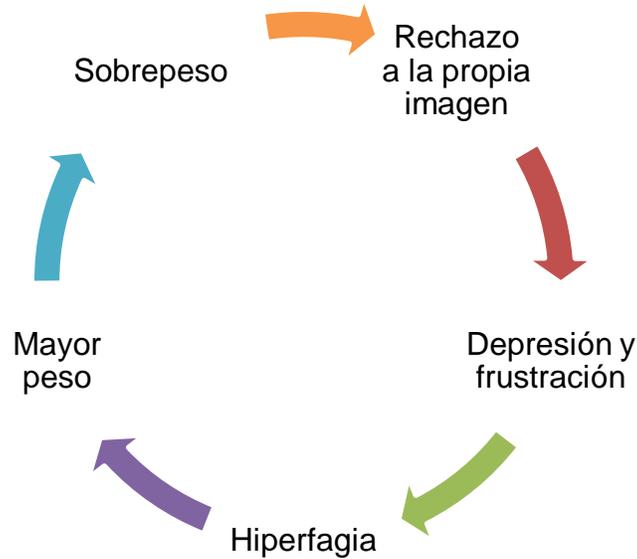


Figura 15. Esquematización de factores psicológicos

2.14.3. Consecuencias clínicas de la obesidad

La obesidad es un factor predictivo de muerte prematura, algunas consecuencias son (Tabla 11, Figura 16), (Gil Hernández, 2010):

Tabla 11. Consecuencias clínicas de la obesidad

Sistema	Consecuencia clínica
Varios sistemas	Incremento de la mortalidad Muerte súbita Síndrome metabólico
Endocrino	Diabetes mellitus tipo II
Cardiovascular	Hipertensión arterial Enfermedad cardiovascular Hiperlipidemias Insuficiencia cardíaca congestiva Insuficiencia venosa Tromboembolia pulmonar Arteriopatía crónica
Respiratorio	Hipoventilación alveolar Apnea del sueño Disfunción pulmonar
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico Esteatosis hepática



Musculoesquelético	Fracturas óseas Artritis degenerativa Artrosis Gota
Genitourinario	Oligomenorrea Toxemia del embarazo Incontinencia urinaria
Neoplasias	Hombre: colon, próstata Mujer: útero, mama, vía biliar

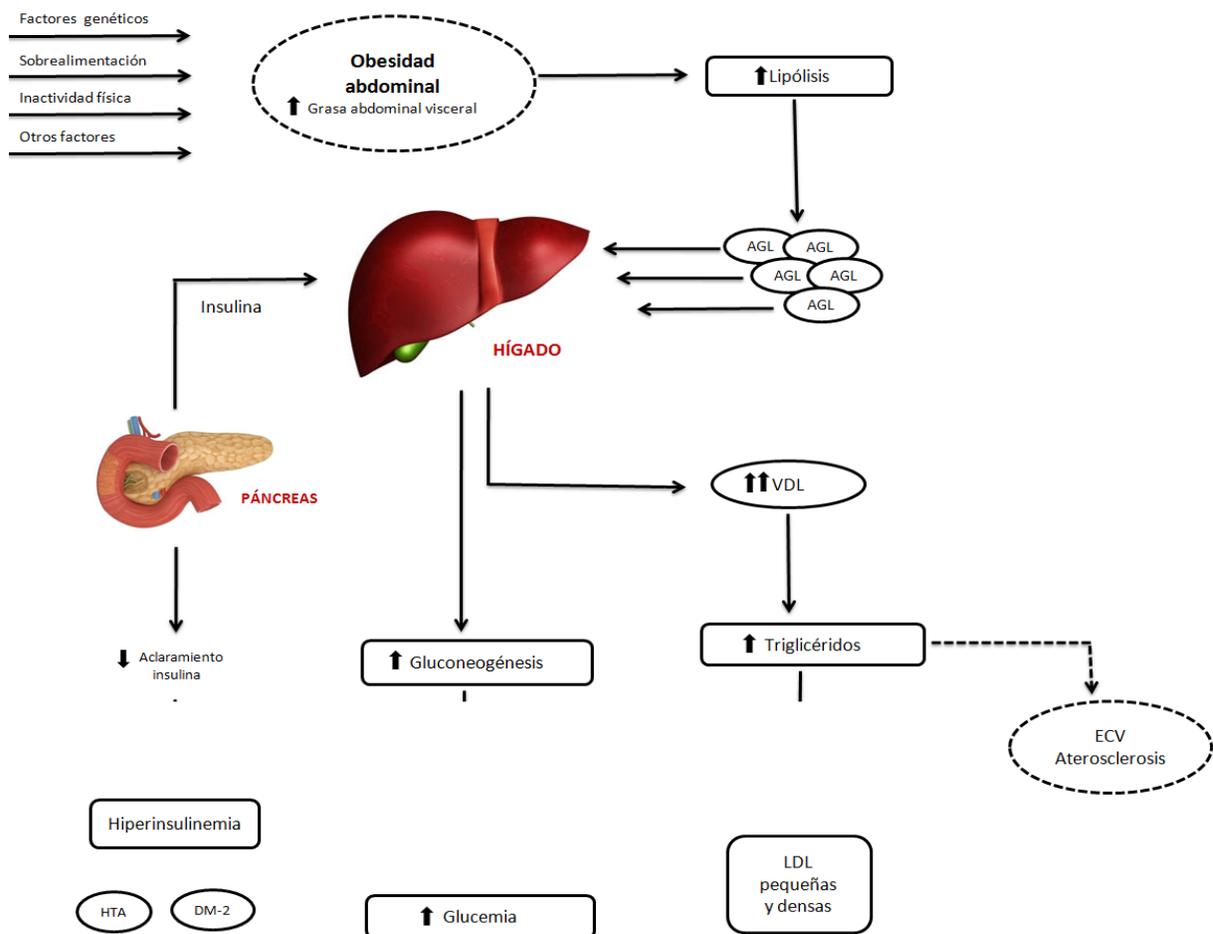


Figura 16. Alteraciones bioquímicas asociadas al síndrome metabólico. AGL: ácidos grasos libres, DM-2: diabetes mellitus tipo 2, ECV: enfermedad cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, LDL: lipoproteínas de baja densidad, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad



2.14.4. Tratamiento de la obesidad

El tratamiento de la obesidad es de especial importancia, la prevención o la mejoría de sus comorbilidades asociadas y la disminución en el riesgo de mortalidad prematura. Esto hace que con frecuencia acudan a todo tipo de remedios o tratamientos (Gil Hernández, 2010).

El objetivo del tratamiento, requiere la consideración de múltiples variables que pueden resumirse en cinco objetivos:

- Tratar la causa desencadenante, si existe.
- Reducción razonable del peso corporal.
- Mantenimiento del peso conseguido.
- Prevención de comorbilidades.
- Mejora de las comorbilidades.

Entre los tantos tratamientos que existen, los más utilizados son:

- Intervención terapéutica.
- Tratamiento dietético.
- Psicoterapia y tratamiento conductual.
- Ejercicio físico.
- Tratamiento farmacológico.
- Cirugía.



3. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, la obesidad es uno de los principales problemas de salud pública en los países desarrollados y en vías de desarrollo (Gil Hernández, 2010). Actualmente se desarrollan nuevos fármacos para combatirla utilizando nuevas tecnologías para mejorar el transporte de dichos fármacos dentro del organismo (Guyton & Hall, 2001). Los fármacos utilizados para combatir la obesidad son administrados por vía oral, el principal problema de esta vía, es que presenta diversos problemas como la baja biodisponibilidad del fármaco dentro del organismo ya que este tipo de vías presentan ciertas alteraciones en las concentraciones plasmáticas a comparación de la administración transdérmica que permiten generar niveles constantes de fármaco sin cambios en sangre (Serrano Castañeda, 2010).

4. HIPÓTESIS

El parche de Tartrato de L-Carnitina con las mejores características fisicoquímicas (espesor, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión post-humectación, calorimetría diferencial de barrido, microscopia óptica y contenido químico) podrá proponerse como un Sistema Terapéutico Transdérmico factible para su evaluación biofarmacéutica a través de piel humana, que garantice una adecuada liberación del activo para llevar a cabo su efecto.



5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y caracterizar fisicoquímicamente un parche transdérmico de Tartrato de L-Carnitina, utilizando Quitosán como matriz polimérica, con la finalidad de proponerlo para su evaluación *in vitro* en piel humana y estudios de liberación como alternativa al tratamiento de la obesidad.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Formular L-Carnitina en parches transdérmicos de Quitosán que contengan Pluronic F127.
- Caracterizar fisicoquímicamente los parches transdérmicos de Tartrato de L-Carnitina en una matriz polimérica de Quitosán mediante pruebas de espesor, bioadhesión, bioadhesión post-humectación, resistencia a la ruptura, calorimetría diferencial de barrido, microscopía óptica y contenido químico.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL





6. MATERIALES Y EQUIPOS

6.1. Reactivos

Para el proyecto de investigación se emplearon los siguientes reactivos de grado analítico:

- Tartrato de L-Carnitina (Neopharma)
- Quitosán (Aldrich chemistry)
- Pluronic PF-127 (Nutrer S.A. de C.V.)
- Propilenglicol (Droguería cosmopolita)
- Ácido acético glacial (Meyer)
- Agua destilada de calidad Mili-Q (Milipore Inc.)
- Fosfato de sodio dibásico (Fermont)
- Fosfato de potasio monobásico (J.T.Baker)

6.2. Material

- Moldes de vidrio
- Vasos de precipitados de 100 mL, 250 mL
- Matraces volumétricos 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL, 1 L
- Pipeta graduada de 10 mL
- Pipetas volumétricas de 0.5 – 5 mL, 10 mL
- Barras magnéticas
- Espátulas
- Piseta
- Acetatos
- Cinta doble cara
- Desecador
- Cinta teflón



6.3. Equipos

- Balanza analítica (Velab, modelo VE-204)
- Ultraturrax (Quimis, modelo Q252-28)
- Agitador mecánico (Science Med, modelo MS-H-S10)
- Sonicador (Científica Vela quin, modelo KS-8892)
- Microscopio óptico (Velab, serie B3)
- Espectrofotómetro (Varia, modelo Carry 100 con.)
- Texturómetro (Texture Technologies Corp modelo TA-XT2)
- Vernier (Truper, modelo CALDI-6MP)



7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

7.1. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE L-CARNITINA

7.1.1. Barrido espectrofotométrico

Para el barrido espectrofotométrico de la L-Carnitina, se preparó una solución de concentración 800 µg/mL, para determinar la longitud de onda óptima de trabajo de la L-Carnitina, la cual se preparó de la siguiente manera:

1. Se pesó 20 mg de tartrato de L-Carnitina en un vaso de precipitados de 50 mL, utilizando una balanza analítica.
2. Se adicionó 10 mL de agua destilada, disolviendo con una varilla de vidrio.
3. Se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL y se realizaron 3 enjuagues con 5 mL de agua destilada al vaso de precipitados.
4. Se llevó a la marca de aforo con agua destilada y se homogeneizó la solución con movimientos suaves.
5. Se encendió el espectrofotómetro marca Varian modelo Carry 100, se ajustó el espectrofotómetro con agua destilada hasta dar una absorbancia de 0.
6. Después se colocó en la celda la solución de L-Carnitina, la cual se corrió de 190 nm a 400 nm para generar el barrido espectrofotométrico.

7.1.2. Microscopía óptica

Para la microscopía óptica de la L-Carnitina, el procedimiento se describe a continuación:

1. Se tomó una pequeña muestra de L-Carnitina con una espátula (cantidad necesaria) y se colocó sobre un portaobjetos limpio, después se colocó un cubreobjetos sobre la muestra.



2. Se encendió el microscopio marca Velab serie B3, y se limpiaron los objetivos del mismo.
3. Se colocó el portaobjetos sobre la platina del microscopio y se observó la muestra con los objetivos 4x, 10x, 100x y 1000x.
4. Se tomaron las micrografías a diferentes tiempos que fueron: 1,30, 60 y 90 días.

7.1.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de principio activo y excipientes

La calorimetría diferencial de barrido se realizó a la L-Carnitina y a los excipientes que se utilizaron para elaborar los parches transdérmicos, por lo cual se elaboró de la siguiente manera:

1. Se pesó de 2-5 mg de muestra sobre una charola de aluminio, utilizando una balanza analítica.
2. Se selló la charola de aluminio con la tapa de la misma.
3. Se encendió el calorímetro 30 minutos antes para evitar errores de lectura.
4. Se corrió la línea base, colocando en las bases del calorímetro marca Mettler Toledo las charolas de aluminio vacías, a una velocidad de calentamiento de 10°C/min y a un flujo de Nitrógeno (N₂) de 50mL/min.
5. Después se calibró el equipo, para esto se debió colocar una charola de aluminio con estándar de Indio y otra charola de aluminio vacía que nos servirá de referencia, a una velocidad de calentamiento de 10°C/min y a un flujo de Nitrógeno (N₂) de 50mL/min.
6. Una vez calibrado el equipo, se quitó la charola de aluminio con estándar y se colocó la charola de aluminio con muestra (tartrato de L-Carnitina, Quitosan, Pluronic PF-127) para obtener los correspondientes termogramas.

7.2. FORMULACIONES EVALUADAS Y ELABORACIÓN DE PARCHES TRANSDÉRMICOS

Se elaboraron diferentes formulaciones de parches transdérmicos, para poder determinar cuál era la formulación idónea que se muestra a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12. Formulaciones experimentales de parches transdérmicos de L-Carnitina

Formulaciones		Base	Muestra 1	Muestra 2
Ingrediente	Marca			
Tartrato de L-Carnitina	Neopharma	300 mg	300 mg	300 mg
Quitósán	Aldrich chemistry	450 mg	450 mg	450 mg
Pluronic PF-127	Nutrer S.A. de C.V.		300 mg	225 mg
Propilenglicol	Droguería cosmopolita			1.1 mL
Ácido acético glacial	Merck	50 mL	50 mL	50 mL

Los parches transdérmicos se elaboraron de la siguiente forma:

1. Se pesó sobre un vaso de precipitados de 100 mL, Quitosan, tartrato de L-Carnitina y Pluronic F127 (en caso de que la formulación lo indique), en una balanza analítica.
2. Se adicionó ácido acético y propilenglicol (en caso de que la formulación lo indique)
3. Se mezcló en el Ultraturrax marca Quimis, modelo Q252-28, a 19000 rpm durante 4 min con 30 segundos.
4. Se metió en el Ultrasonicador marca Científica Vela quin, modelo KS-8892, durante 10 min a 20°C
5. Por último, se vertió en los moldes de acetatos que se encuentran sobre placas de vidrio (Figura 17), dejando secar en la campana laminar durante 3 días.



Figura 17. Parches transdérmicos de L-Carnitina de las diferentes formulaciones preparadas

7.3. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE PARCHES TRANSDÉRMICOS

7.3.1. Espesor

Se cortaron los parches transdérmicos a un diámetro de 2.5 cm (Figura 18) aproximadamente, una vez cortados, se midieron con ayuda de un Vernier para determinar espesor. Se evaluó un lote que estuvo conformado por 20 parches respectivamente de cada formulación.



Figura 18. Forma de recortar los parches transdérmicos para medir con Vernier

7.3.2. Microscopía óptica

Para la microscopía óptica de los parches transdérmicos de L-Carnitina, se realizó siguiendo el mismo procedimiento que el mencionado para L-Carnitina, solo se sustituyó esta por los parches transdérmicos (ver 7.1.2.).

7.3.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido se realizó a los parches transdérmicos de L-Carnitina, por lo cual se elaboró siguiendo el mismo procedimiento mencionado para la L-Carnitina y los excipientes (ver 7.1.3.).

7.3.4. Prueba de bioadhesión

La prueba de bioadhesión se realizó con un texturómetro marca Texture Technologies Corp modelo TA-XT2, utilizando cilindro de acrílico (Figura 19).



Parámetros de prueba Bioadhesión

Fuerza de presión	200 g
Distancia de separación	10.5 mm
Velocidad de toque	1.0 mm/s

Figura 19. Texturómetro marca Texture Technologies Corp modelo TA-XT2 y parámetros de prueba de bioadhesión

1. Para esta prueba, fue necesario cortar los parches transdérmicos de un diámetro de 2.5 cm aproximadamente, como se muestra en la Figura 18.
2. Una vez cortado el parche, se despegó uno de los círculos y se colocó sobre el brazo de la persona, el cual debía estar limpio y seco para evitar cualquier error, como se muestra en la Figura 20.



Figura 20. Forma de colocar el parche transdérmico de L-Carnitina sobre el brazo

3. A su vez, se colocó cinta doble cara en el cilindro del texturoméetro, el cual nos ayudaría como indicador de adhesión para la prueba.
4. Una vez colocado el parche en el brazo, se colocó este en la base del texturoméetro, se bajó el cilindro hasta casi tocar con el parche y se corrió la prueba. Si el parche se queda en el brazo quiere decir que tiene buena bioadhesión y si se queda en el cilindro implica una baja bioadhesión.

7.3.5. Prueba de bioadhesión post-humectación

La prueba de bioadhesión se realizó con un texturoméetro marca Texture Technologies Corp. modelo TA-XT2, utilizando cilindro de acrílico (Figura 19).

1. Para esta prueba, era necesario cortar los parches transdérmicos de un diámetro de 2.5 cm aproximadamente, como se muestra en la Figura 18.
2. Se rocío agua con un aspersor, a una distancia de 30 cm, dejando reposar durante 10 minutos.
3. Una vez cortado el parche, se despegó uno de los círculos y se colocó sobre el brazo de la persona, el cual debía estar limpio y seco para evitar cualquier error, como se muestra en la Figura 20.
4. A su vez, se colocó cinta doble cara en el cilindro del texturoméetro, el cual nos ayudaría como indicador de adhesión para la prueba.

5. Una vez colocado el parche en el brazo, se colocó este en la base del texturométero, se bajó el cilindro hasta casi tocar con el parche, y se corrió la prueba. Si el parche permanecía en el brazo, quiere decir que tiene buena bioadhesión y si se queda en el cilindro tendremos parches no bioadhesivos.

7.3.6. Prueba de resistencia a la ruptura

La prueba de resistencia a la ruptura se realizó con un texturométero marca Texture Technologies Corp. modelo TA-XT2, utilizando pinzas de acero inoxidable (Figura 21).



Parámetros de prueba Resistencia a la ruptura	
Velocidad pre-ensayo	2.0 mm/s
Velocidad ensayo	1.0 mm/s
Velocidad post-ensayo	10 mm/s
Distancia de ruptura	1 mm
Distancia	50 mm
Fuerza	100 g
Tiempo	5 s

Figura 21. Texturométero marca Texture Technologies Corp. modelo TA-XT2 y parámetros de prueba resistencia a la ruptura

1. Para ello fue necesario marcar con un plumón la mitad del parche y recortar, como se muestra en la Figura 22.

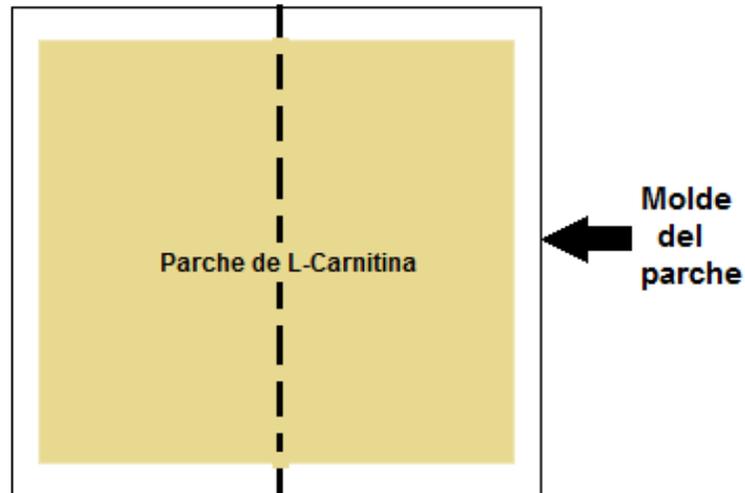


Figura 22. Forma de como marcar el parche transdérmico

2. Se despegó el parche del molde con mucho cuidado con ayuda de una espátula, evitando que este se rompiera o tuviera fisuras, especialmente en el centro del parche como se muestra en la Figura 23.

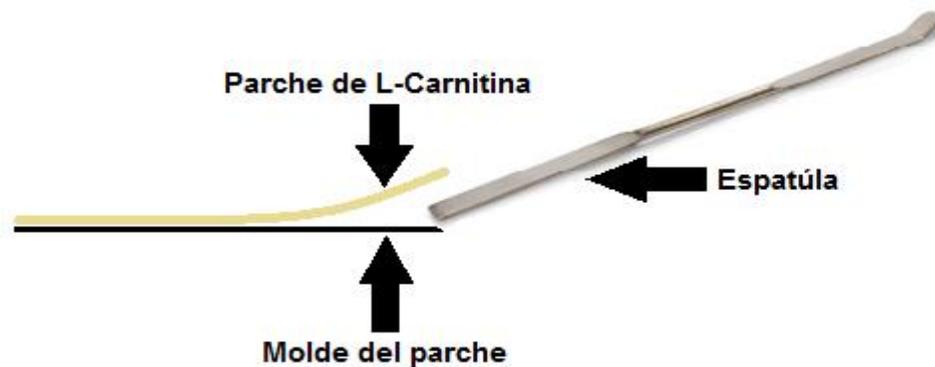


Figura 23. Forma de como despegar el parche transdérmico del molde

3. Una vez despegado el parche, se colocó en las pinzas del texturoméetro, apretando estas pinzas con mucho cuidado como se muestra en la Figura 24, evitando cortar el parche con las mismas.

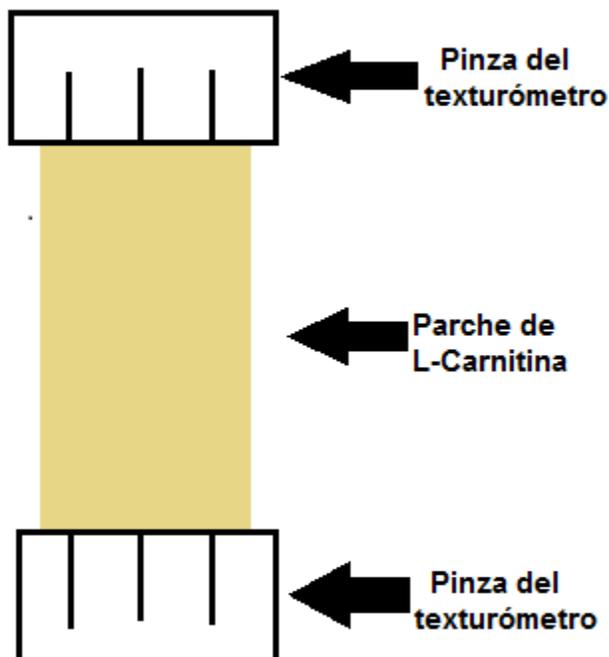


Figura 24. Forma de colocar el parche transdérmico sobre las pinzas del texturómetro

4. Una vez montado el parche en el texturoméetro, se corrió la prueba. El parche se estiró hasta romperse, esta tensión se graficó en la computadora, indicando que tan resistentes son los parches.

7.3.7. Contenido químico

La prueba de contenido químico se realizó de la siguiente forma:

1. Se cortó el parche transdérmico de un diámetro de 2.5 mm (Figura 18) de cada una de las formulaciones elaboradas.
2. Se utilizaron frascos viales de 15 mL, en los cuales se disolvieron los parches transdérmicos con ácido acético, sometiéndose bajo agitación constante durante 24 hrs para asegurar la completa extracción de L-Carnitina.
3. Transcurrido el tiempo, se filtró la solución, cuidando que el parche no se rompa para evitar cualquier tipo de error.
4. Se analizaron las muestras de los parches de L-Carnitina en el espectrofotómetro Varian modelo Carry 100 Con a 204 nm.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE L-CARNITINA

8.1.1. Barrido espectrofotométrico

El barrido espectrofotométrico se elaboró por triplicado con la finalidad de confirmar cual es la longitud de onda óptima para poder trabajar con la L-Carnitina, resultando ser de 204 nm como se muestra en la Figura 25; siendo similar la longitud de onda óptima teórica reportada para este compuesto, la cual es de 205 nm (Gennaro, 2003).

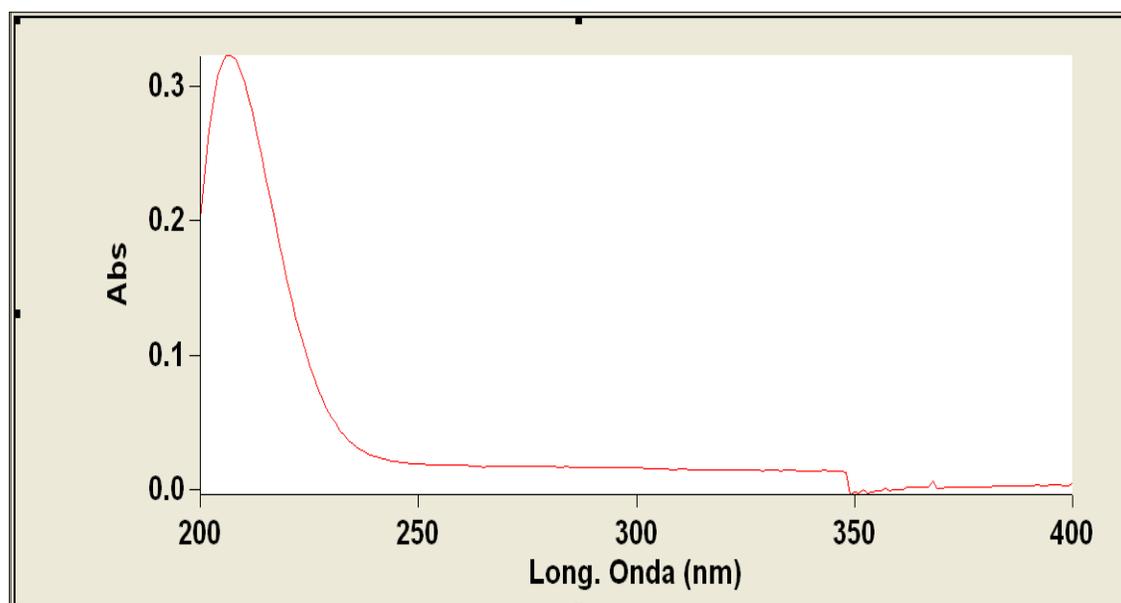


Figura 25. Barrido espectrofotométrico de L-Carnitina

8.1.2. Microscopía óptica

Los estudios realizados a la L-Carnitina por medio de microscopía óptica tuvieron la finalidad de conocer el tipo de estructura cristalina y saber el impacto que tendrá esta sobre la estabilidad física de los STT elaborados. En la Figura 26 se observa que la L-

Carnitina está conformada por un habito cristalino irregular, es decir que no tiene una estructura cristalina definida, esto se debe a que es un compuesto de naturaleza orgánica (Castellan, 2000). La L-Carnitina contará con estabilidad aun a altas temperaturas y tiene la ventaja de ser muy soluble en agua por su estructura irregular, de esto se hablará en la sección 8.2.3.

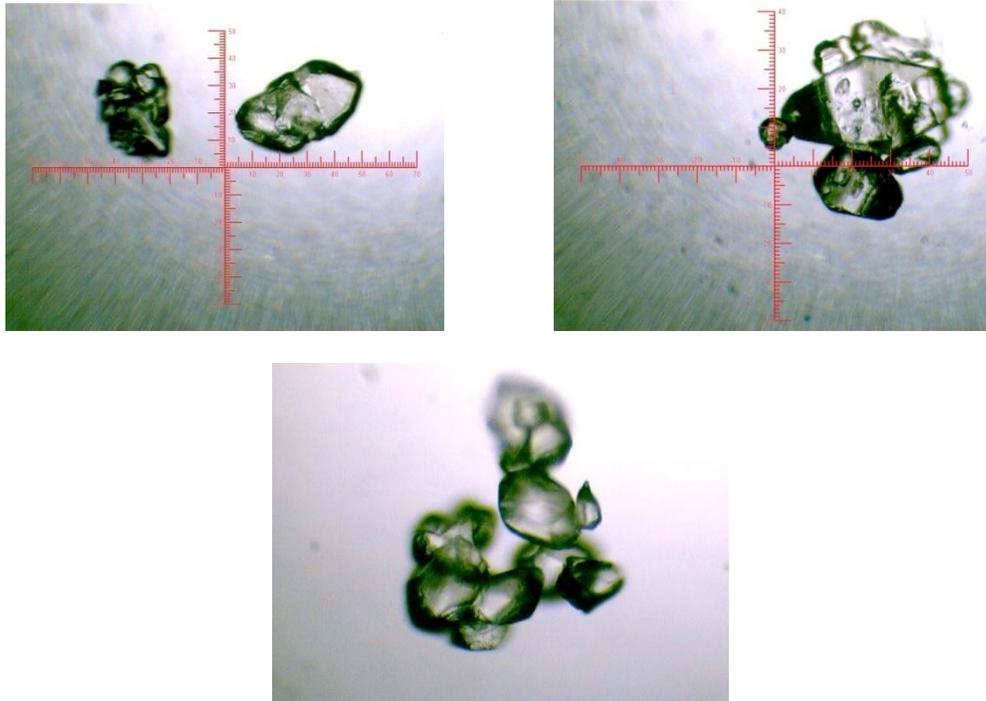


Figura 26. Micrografías de Tartrato de L-Carnitina a 40x demostrando su estructura cristalina

8.2. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE PARCHES TRANSDÉRMICOS

8.2.1. Espesor

Para esta prueba se evaluaron 5 lotes de cada formulación, el objetivo de analizar este parámetro fue para saber si los componentes de cada sistema influyen de manera significativa en el espesor del parche y de esta forma comprobar si existe una diferencia entre el parche base y los formulados con Pluronic F-127. Este es un factor muy



importante que tiene amplia repercusión en la comodidad del paciente, es por esto que generalmente se opta por un parche de menor espesor que resulte ser más discreto y más atractivo para el portador. En la Tabla 13 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 13. Resultados promedio de espesor para cada formulación (mm)

Lote	Base	Muestra 1	Muestra 2
1	0.1112	0.1275	0.165
2	0.108	0.1275	0.1575
3	0.1075	0.1275	0.1537
4	0.1066	0.1266	0.1616
5	0.108	0.1275	0.1537
\bar{x}	0.1082	0.1273	0.1583

Se realizó un análisis de varianza con un 95% de confianza (Tabla 14) y posteriormente una prueba de Tukey (Tabla 15) mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion XV, obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 14. ANOVA de espesor de los parches transdérmicos

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	0.0063	2	0.0031	344.9204	2.49836E-11
Dentro de los grupos	0.0001	12	9.2507E-06		
Total	0.0064	14			

Tabla 15. Prueba de Tukey para espesor

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0 - 1	*	-0.0190	0.0051
0 - 2	*	-0.0500	0.0051
1 - 2	*	-0.031	0.0051

De acuerdo a lo indicado en la Tabla 15 se puede observar que entre las formulaciones existen diferencias significativas para el espesor, es evidente que la adición de Pluronic F127 a las formulaciones incrementa el grosor de la película con respecto al parche base que no lo contiene. El aumento en el espesor principalmente se debe a que las redes poliméricas tienen un mayor desorden e incrementan el volumen ocupado en la matriz de Quitosan dando como resultado parches de mayor grosor (Serrano Castañeda, 2014).

Es importante mencionar que, de acuerdo al análisis estadístico el aumento en el espesor es significativo con respecto al parche base, este no es un factor que se utilice como parámetro para discriminar la efectividad del parche transdérmico, si no que se considera principalmente como un factor estético.

8.2.2. Microscopía óptica

Este estudio se realizó para evaluar la estabilidad física de cada formulación, ya que los parches transdérmicos deben mantenerse estables durante su vida útil. En la Figura 27 se muestran los parches correspondientes al inicio del estudio, como se puede observar estos son translucidos y no presentan ningún precipitado.

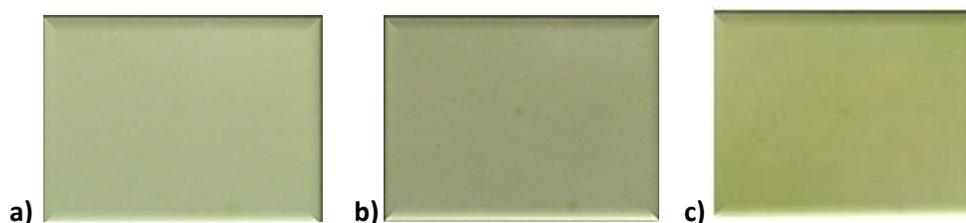


Figura 27. Micrografías a 40x de los PT a 1 día de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2

En las Figuras 28, 29 y 30, se muestran los parches transdérmicos a los 30, 60 y 90 días del estudio. En este caso los parches presentan un comportamiento similar, al menos hasta los 60 días del estudio, ya que no hay presencia de cristales de L-Carnitina; confirmando que cada formulación se mantiene estable y con buen aspecto físico durante el tiempo transcurrido, aunque es evidente que la coloración de los parches se ve afectada con el tiempo debido a que el Quitosan comienza a degradarse.



Figura 28. Micrografías a 40x de los PT a los 30 días de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2



Figura 29. Micrografías a 40x de los PT a los 60 días de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2

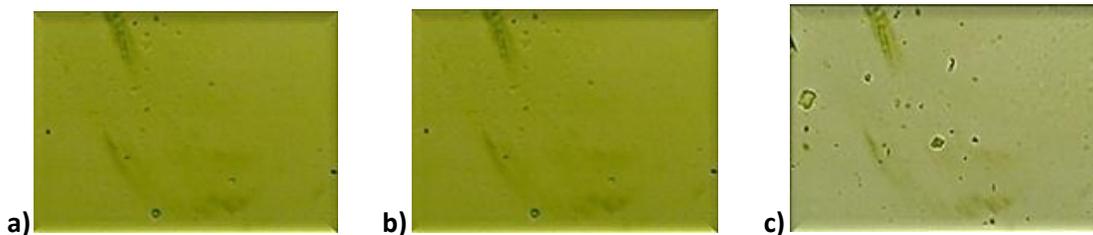


Figura 30. Micrografías a 40x de los PT a los 90 días de elaboración siendo: a) PT Base, b) PT 1 y c) PT 2

De acuerdo a lo observado en la Figura 30, a los 90 días del estudio la aparición de escamas de Quitosan se hace muy evidente, por lo que además de un cambio en la coloración de los parches este parámetro también indica que se está degradando.

Los tiempos de gelificación de los parches transdérmicos variaron debido a que el PF127 es un surfactante no iónico, por lo cual solo se hidrata y cambia su conformación para solubilizarse; por lo que al observarse los parches b) y c) son más turbios en comparación con el parche a) (Liu, Tang, Wang, & Guo, 2011).

La gelificación reduce la velocidad de difusión y erosión del polímero (Quitosan) y asociado a fármacos; se mejora la retención y biodisponibilidad del fármaco (Guo et al., 2011).



8.2.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La prueba de DSC se hizo con la finalidad de demostrar si los parches presentan estabilidad química, analizando el activo y los excipientes por separado, y también juntos conformando el parche. En este caso deben compararse los termogramas de los compuestos por separado con los de los parches de las 3 formulaciones, normalmente cuando existe estabilidad química se presentan los puntos de fusión de cada compuesto en la temperatura correspondiente, cuando los picos se desplazan o no aparecen puede ser un indicativo de que existe una incompatibilidad. En la figura 31 se observan los termogramas obtenidos.

La L-Carnitina es un compuesto de naturaleza biológica, su aspecto físico es un polvo blanco cristalino, el cual nos muestra en el termograma que a temperatura de 179°C tiene su punto de fusión; que es muy cercano al teórico reportado (Evans & Fornasini), también se puede apreciar que a 215°C se muestra una descomposición de la L-Carnitina durante el análisis.

El Quitosan es un polímero derivado de la quitina (polisacárido), el cual nos muestra en el termograma que no es un compuesto cristalino; presenta 2 picos, el primero a los 62°C y el segundo a 150°C, el cual es diferente al punto de fusión teórico reportado de 238-270°C (Sigma aldrich, 2013); este comportamiento se debe a que el Quitosan fue de bajo peso molecular. Como el peso molecular es menor, el grupo amino presente se reduce debido a la pérdida de agua (Dhawade & Jagtap, 2012).

El Pluronic PF 127 es un copolímero, el cual muestra en el termograma un punto de fusión de 58°C, que comparado con el punto de fusión teórico de 53-58°C, concuerda con el reportado por (BASF: The chemical company, 2013), también nos muestra que a 163°C existe una descomposición del mismo.

El parche base está compuesto solamente de L-Carnitina y Quitosan, en el termograma podemos observar la presencia del Quitosan a los 79 y 193°C, ya que nos presentan una forma definida de sus picos si lo comparamos con el termograma de Quitosan solo, estas temperaturas aún se encuentran lejanas del punto de fusión de Quitosan. En cuanto a los 142°C se hace notar la presencia de la L-Carnitina, este punto de fusión es menor al



comparado con el termograma de la L-Carnitina sola, esto pudo ser debido a que no existe interacción entre excipientes pero si una integración entre ellos.

El parche 1 está compuesto por L-Carnitina, Quitosan y Pluronic PF 127, los cuales se hacen notar bien en el termograma; a los 46°C se observa el Pluronic PF 127, a los 140°C la L-Carnitina y a los 211°C el Quitosan. Este pico es debido al proceso de disociación del enlace de hidrógeno entre las cadenas de Quitosan formado entre NH_2 y OH (Harris, 2010).

El parche 2 está compuesto por L-Carnitina, Quitosan y Pluronic PF 127, solo que el Pluronic PF 127 se encuentra a una proporción diferente al parche 2. A los 41°C se observa la presencia de Pluronic PF 127, a los 148°C de L-Carnitina y 78 y 211°C el Quitosan.

Por lo cual las formulaciones 1 y 2 corroboran que el Pluronic PF 127, queda atrapado en el matriz polimérica de Quitosan, observándose su pico correspondiente. En cuanto a la estabilidad, se puede observar en el termograma que no existe interacción ni incompatibilidades entre excipientes, además de que para el parche 1 y 2 se necesita mayor temperatura para poder descomponer las formulaciones, indicándonos mayor estabilidad en estos parches que en el parche base.

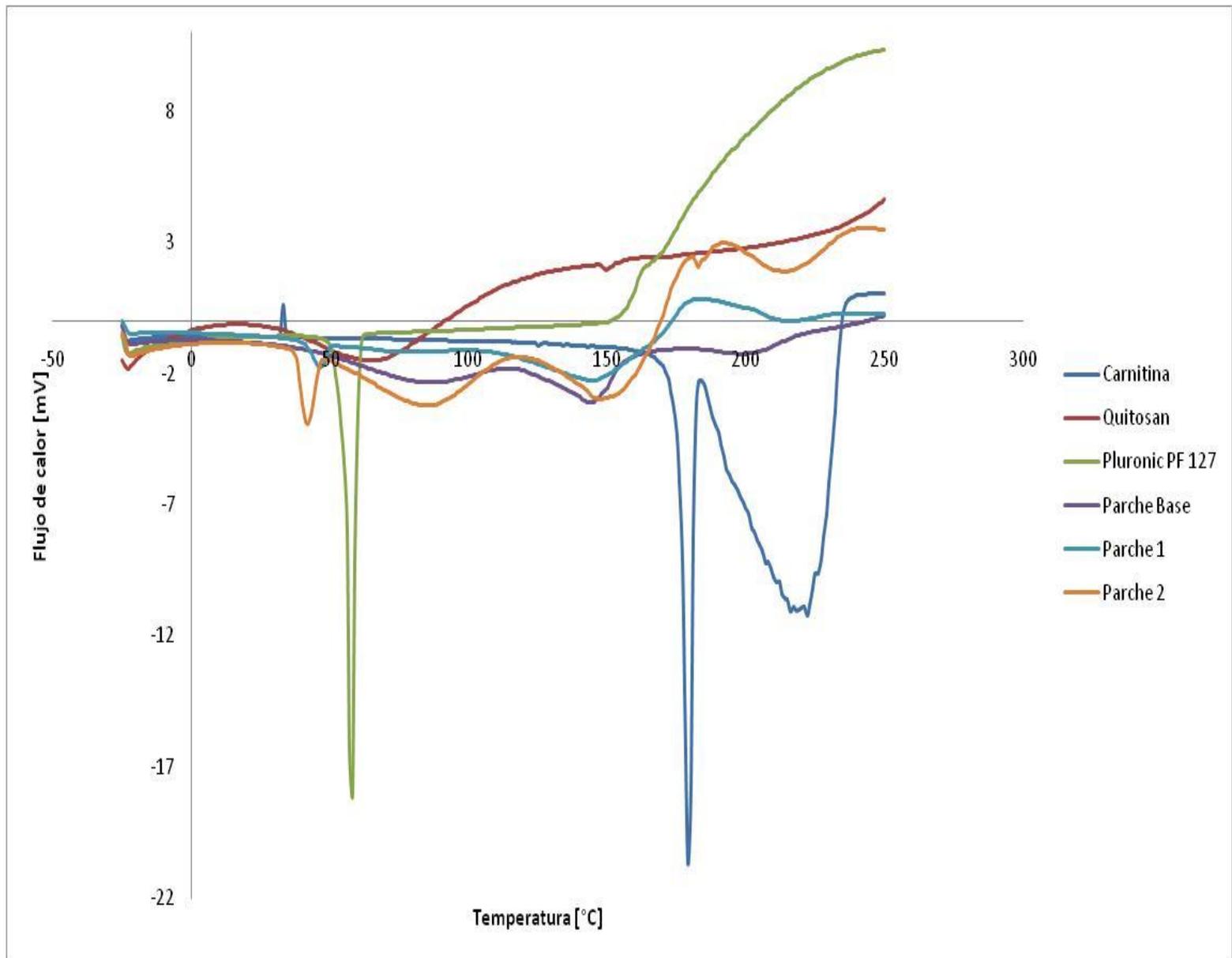


Figura 31. DSC's de excipientes y PT



8.2.4. Prueba de bioadhesión

La bioadhesión se refiere a la unión entre un polímero y una membrana biológica. El Quitosan y sus derivados son utilizados como potenciadores de la absorción de fármacos a través de tejido epitelial (Suresh, Manasa, & Babu, 2013).

Los estudios de bioadhesión son importantes para la caracterización de un parche transdérmico. En cuanto a la adhesión, la formulación permanece mayor tiempo en el sitio de aplicación, mejorando la biodisponibilidad del fármaco. También al usar bioadhesivos específicos se puede dirigir al fármaco a sitios o tejidos específicos; se incrementa el tiempo de permanencia y se puede generar una liberación controlada del fármaco, reduciendo los tiempos de administración del mismo (Woodley, 2001).

En la Tabla 16, se observan los resultados obtenidos para cada formulación.

Tabla 16. Resultados promedio de bioadhesión para cada formulación

#	PARCHE BASE			PARCHE 1			PARCHE 2		
	FUERZA (N)	AREA (N/s)	DESPLAZAMIENTO (mm)	FUERZA (N)	AREA (N/s)	DESPLAZAMIENTO (mm)	FUERZA (N)	AREA (N/s)	DESPLAZAMIENTO (mm)
1	0.263	0.0464	2.8	0.411	0.094	3.602	0.779	0.156	3.1
2	0.304	0.064	3.2	0.43	0.08	2.7	0.837	0.179	3.4
3	0.186	0.0325	3.3	0.354	0.076	3.602	0.508	0.09	3.002
4	0.295	0.0517	2.6	0.345	0.072	3.2	0.46	0.104	3.4
5	0.215	0.0437	2.9	0.365	0.062	2.7	0.548	0.126	3.5
6	0.218	0.0518	3.4	0.343	0.064	2.8	0.873	0.197	3.602
7	0.259	0.0471	2.7	0.432	0.088	2.9	0.545	0.125	3.5
8	0.314	0.074	3.3	0.347	0.078	3.4	0.582	0.09	3.002
9	0.215	0.0437	2.8	0.356	0.08	3.602	0.797	0.196	3.1
10	0.196	0.0325	3.1	0.415	0.093	3.4	0.487	0.119	3.2
\bar{x}	0.2465	0.0487	3.01	0.3798	0.079	3.1906	0.6416	0.138	3.2806

Se realizó un análisis de varianza con un 95% de confianza (Tabla 17) y posteriormente una prueba de Tukey (Tabla 18) mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion XV, obteniendo los siguientes resultados.



Tabla 17. ANOVA para bioadhesión

FUERZA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	0.808	2	0.404	41.4256	5.92303E-09
Dentro de los grupos	0.2633	27	0.0097		
Total	1.0713	29			
AREA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	0.0414	2	0.0207	31.2525	9.40721E-08
Dentro de los grupos	0.0178	27	0.0006		
Total	0.0593	29			
DESPLAZAMIENTO					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	0.3798	2	0.1899	2.0525	0.1479
Dentro de los grupos	2.4979	27	0.0925		
Total	2.8777	29			

Tabla 18. Prueba de Tukey para bioadhesión

FUERZA			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1	*	-0.1333	0.1095
Base - 2	*	-0.3951	0.1095
1 - 2	*	-0.2618	0.1095
AREA			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1	*	-0.0299	0.0285
Base - 2	*	-0.0894	0.0285
1 - 2	*	-0.0594	0.0285
DESPLAZAMIENTO			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1		-0.1806	0.3373
Base - 2		-0.2706	0.3373
1 - 2		-0.09	0.3373
* Indica diferencia significativa			

En cuanto a los resultados de fuerza y área mostrados en la Tabla 18; se muestra una diferencia estadística significativa entre las tres formulaciones, pero no en



desplazamiento; esto debido a la composición y proporción de los excipientes, principalmente del PF 127, indicándonos que se necesita una mayor fuerza para despegar completamente los parches de la superficie. Por lo cual podemos decir que los parches que tienen buenas propiedades bioadhesivas son los parches 1 y 2, debido a la presencia del PF 127, ya que a mayor cantidad de este, la bioadhesividad de los STT es mayor (Pisal, Reddy, & Paradkar, 2004).

8.2.5. Prueba de bioadhesión post-humectación

La bioadhesión post-humectación tiene la misma importancia que la bioadhesión, la diferencia entre cada una es que en la bioadhesión post-humectación se considera la humectación del parche ya sea por transpiración o por condiciones externas como las ambientales o el lavado (Serrano Castañeda, 2014).

Los resultados obtenidos en esta prueba se muestran a continuación en la Tabla 19:

Tabla 19. Resultados promedio de bioadhesión post-humectación

#	PARCHE BASE			PARCHE 1			PARCHE 2		
	FUERZA (N)	AREA (N/s)	DESPLAZAMIENTO (mm)	FUERZA (N)	AREA (N/s)	DESPLAZAMIENTO (mm)	FUERZA (N)	AREA (N/s)	DESPLAZAMIENTO (mm)
1	2.55	7.757	52.9	2.702	5.42	32.7	3.402	7.834	47.6
2	2.55	5.967	43	2.9	6.369	43.4	3.4	8.343	50
3	2.2	4.53	33.4	2.65	9.074	59.9	3.352	6.837	40.7
4	2.55	6.976	46	2.67	7.768	53.6	3.782	12.48	54.2
5	2.4	5.53	36.4	2.701	5.35	37.8	3.471	8.431	51.8
6	2.37	7.761	33.4	2.86	5.94	32.9	3.416	7.827	53.6
7	2.41	5.25	33.8	2.707	6.579	53.4	3.745	9.032	49.7
8	2.55	6.375	51.7	2.83	8.076	59.9	3.482	10.18	54.9
9	2.46	5.798	49.3	2.7	6.423	34.9	3.332	8.247	47.1
10	2.38	4.94	31.8	2.802	7.329	53.9	3.928	12.38	53.2
\bar{x}	2.442	6.0884	41.17	2.7522	6.8328	46.24	3.531	9.1591	50.28

Al realizar un análisis de varianza con un 95% de confianza (Tabla 20) y posteriormente una prueba de Tukey (Tabla 21) mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion XV, se obtuvieron los siguientes resultados:



Tabla 20. ANOVA para bioadhesión post-humectación

FUERZA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	6.2955	2	3.1477	147.1578	3.01877E-15
Dentro de los grupos	0.5775	27	0.0213		
Total	6.8731	29			
AREA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	51.3166	2	25.6583	11.9747	0.0001
Dentro de los grupos	57.8531	27	2.1427		
Total	109.1698	29			
DESPLAZAMIENTO					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	416.7286	2	208.3643	2.9587	0.0688
Dentro de los grupos	1901.401	27	70.4222		
Total	2318.1296	29			

Tabla 21. Prueba de Tukey para bioadhesión post-humectación

FUERZA			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1	*	-0.3102	0.1622
Base - 2	*	-1.089	0.1622
1 - 2	*	-0.7788	0.1622
AREA			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1		-0.7444	1.6235
Base - 2	*	-3.0707	1.6235
1 - 2	*	-2.3263	1.6235
DESPLAZAMIENTO			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1		-5.07	9.3076
Base - 2		-9.11	9.3076
1 - 2		-4.04	9.3076
* Indica diferencia significativa			



De esta prueba se puede observar que la influencia de la humectación en los parches, se refleja en la diferencia estadística significativa en fuerza y área, principalmente entre los parches que están constituidos por el PF 127, explicado anteriormente.

El Quitosan aporta bioadhesión ya que tiene carga positiva (+) y la piel carga negativa (-), debido a los ácidos grasos, aparte de que el PF 127 al hidratarse forma enlaces de puentes de hidrógeno con las moléculas de la piel (Pisal et al., 2004) y el propilenglicol ayuda a humectar el parche. Por lo cual se puede decir que el PF 127 es un excelente bioadhesivo (Pinotti, García, Martino, & Zaritzky, 2007), debido a que las cadenas de óxido de etileno y óxido de propileno provocan que tengan mayor interacción con el agua. Teniendo interacciones electroestáticas de tipo de Van der Waals y puentes de hidrogeno, incrementando la bioadhesión post-humectación (Mercier-Bonin, Ouazzani, Schmitz, & Lorthois, 2004).

8.2.6. Prueba de resistencia a la ruptura

Esta prueba es importante, ya que si un parche no tiene buena resistencia a la ruptura se pueden presentar problemas de seguridad y eficacia terapéutica, así como la molestia de parte del paciente por tener un producto de mala calidad que fragmente fácilmente (Wokovich, Prodduturi, Doub, Hussain, & Buhse, 2006).

En la Tabla 22 se muestran los resultados de esta prueba para cada formulación, evaluando los mismos parámetros que en las pruebas de bioadhesión y bioadhesión post-humectación.



Tabla 22. Resultados promedio de resistencia a la ruptura

#	PARCHE BASE			PARCHE 1			PARCHE 2		
	DESPLAZAMIENTO (mm)	AREA FT (g/s)	FUERZA (g)	DESPLAZAMIENTO (mm)	AREA FT (g/s)	FUERZA (g)	DESPLAZAMIENTO (mm)	AREA FT (g/s)	FUERZA (g)
1	19.085	11370	1040.5	7.782	7281	2106.3	4.142	11090	3816.6
2	23.02	16510	1293.5	5.227	8307	2539.8	3.893	10030	3340.2
3	13.623	1559	2056	9.868	8148	1290.6	2	3103	3558.4
4	19.255	19000	4994.7	9.705	6422	1167	2.34	3328	3722.2
5	22.25	16610	1793.5	4.713	2369	1060.2	4.267	11230	3816.6
6	19.985	12370	1143.5	7.318	4688	1271.3	1.577	5978	6267.9
7	15.679	17482	2768	6.605	789.7	282.4	2.757	4289	3569.2
8	20.185	12437	1343.6	7.622	3672	913.6	1.46	3470	5002.8
9	17.493	15057	2253	9.815	6242	1716	3.26	2649	2592
10	21.72	18623	4861.4	7.469	7218	2160.1	4.897	11130	2749.3
\bar{x}	19.2295	14101.8	2354.77	7.6124	5513.67	1450.73	3.0593	6629.7	3843.52

Al realizar un análisis de varianza con un 95% de confianza (Tabla 23) y posteriormente una prueba de Tukey (Tabla 24) mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion XV, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 23. ANOVA para resistencia a la ruptura

FUERZA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	29197029.56	2	14598514.78	11.6871	0.0002
Dentro de los grupos	33726055.74	27	1249113.175		
Total	62923085.3	29			
AREA					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	436112594.2	2	218056297.1	13.828	7.3331E-05
Dentro de los grupos	425765830.1	27	15769104.82		
Total	861878424.3	29			
DESPLAZAMIENTO					
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	1390.5436	2	695.2718	155.0812	1.5761E-15
Dentro de los grupos	121.0483	27	4.4832		
Total	1511.592	29			



Tabla 24. Prueba de Tukey para resistencia a la ruptura

FUERZA			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1		904.04	1239.61
Base - 2	*	-1488.75	1239.61
1 - 2	*	-2392.79	1239.61
AREA			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1	*	8588.13	4404.39
Base - 2	*	7472.1	4404.39
1 - 2		-1116.03	4404.39
DESPLAZAMIENTO			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
Base - 1	*	11.6171	2.3484
Base - 2	*	16.1702	2.3484
1 - 2	*	4.5531	2.3484
* Indica diferencia significativa			

De acuerdo a la Tabla 24, se observó que en el caso del parche base y el parche 1 no existió una diferencia significativa de la fuerza de tensión por lo cual indica que el comportamiento de ambos parches es similar, en el caso del parche 2 este si presenta una diferencia significativa con el parche base y el parche 1, por lo tanto es evidente que la presencia de PF 127 y la adición de propilenglicol incrementan la elasticidad del parche. (Bromberg, Temchenko, Alakhov, & Hatton, 2004).

Como el Quitosan es soluble en medio ácido, ocurre la protonación del grupo amino (Liu et al., 2011); esto le confiere a la película mayor resistencia a la ruptura, así como elasticidad; debido a que el ácido interacciona con las moléculas de Quitosan reforzando la estructura polimérica; mientras el PF 127 es un polímero blando y duro el cual es usado para formar geles (Tirnaksiz & Robinson, 2005). Sin embargo, al ser el parche base mas rígido se rompe con más facilidad debido a que su estructura no le permite deformarse, pero al combinarlo con el PF 127 se logró que el parche 1 fuera resistente y elástico; aunque el parche 2 se presento una mayor resistencia a la ruptura debido a la adición del propilenglicol, el cual lo dotó de una mayor elasticidad.



8.2.7. Contenido químico

Esta prueba se realizó por triplicado para conocer el contenido de la L-Carnitina en el parche. En la Tabla 25 se muestran las cantidades promedio obtenidas.

Tabla 25. Cantidad promedio de L-Carnitina de cada formulación

Formulación	Contenido de L-Carnitina teórico por parche (mg)	Contenido de L-Carnitina cuantificado por parche (mg)
Base	14.8194 ± 0.0789	12.8055 ± 0.6364
Parche 1	14.9602 ± 0.0885	14.0555 ± 0.2405
Parche 2	14.9127 ± 0.1334	13.9166 ± 0.8333

Para determinar la cantidad de L-Carnitina se elaboró una curva de calibración (ver anexo), donde se interpoló la absorbancia de cada muestra después de haberse diluido, para determinar primero la concentración y con ello se calcularía la cantidad de L-Carnitina.

Esta prueba es importante para poder determinar una dosificación adecuada y con ello tener el efecto terapéutico deseado (Serrano Castañeda, 2014).

En la Tabla 25 se pueden encontrar las cantidades teóricas promedio y las experimentales de L-Carnitina promedio calculadas correspondientes a los parches transdérmicos de cada formulación, en este caso es evidente que debido al proceso de fabricación se espera que la cantidad de L-Carnitina corresponda a la teórica. Como se puede ver en los resultados esto aparentemente no resulta así ya que los valores experimentales obtenidos difieren un poco de los teóricos.

Estas diferencias en este caso se deben principalmente a la uniformidad de la dosis de la L-Carnitina en el parche transdérmico, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se indica que en el caso de los parches transdérmicos se considera que existe uniformidad de contenido cuando la cantidad de principio activo en las unidades de dosificación se encuentra dentro del intervalo de 85.0 a 115.0 % del valor teórico y la desviación estándar relativa es menor al 6.0 % (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2011).



Tabla 26. Porcentaje promedio del contenido de L-Carnitina en cada formulación

Formulación	L-Carnitina correspondiente a la unidad de dosificación (%)	Desviación estándar relativa (%)
Base	86.40	3.83
Parche 1	93.95	1.66
Parche 2	93.30	5.04

Como se muestra en la Tabla 26, los porcentajes de L-Carnitina en los parches transdérmicos que se cuantificaron se encuentran dentro del intervalo de uniformidad de contenido, además de que la desviación estándar relativa está por debajo del límite indicado.

Estos resultados demuestran que los parches transdérmicos elaborados cuentan con la cantidad requerida de L-Carnitina y además presentan uniformidad en su contenido. Estos factores son necesarios ya que se debe garantizar que en cada forma de dosificación se cuente con la cantidad de fármaco necesario terapéuticamente y que entre cada parche la variación de su contenido se encuentre dentro de los límites establecidos.

CONCLUSIÓN





9. CONCLUSIÓN

Se formuló satisfactoriamente L-Carnitina en parches transdérmicos con base polimérica de Quitosán mediante la técnica de vaciado en placa para su posterior caracterización fisicoquímica.

De acuerdo a los resultados obtenidos de cada una de las pruebas realizadas para la caracterización fisicoquímica:

- *Bioadhesión*: las formulaciones más bioadhesivas fueron muestra 1 y muestra 2.
- *Bioadhesión post-humectación*: los parches más bioadhesivos fueron muestra 1 y muestra 2.
- *Resistencia a la ruptura*: todas las formulaciones fueron resistentes, aunque el parche base era muy rígido, el parche muestra 1 era resistente, pero el parche muestra 2 presentaba más elasticidad.
- *Calorimetría diferencial de barrido*: los parches que mostraron buena estabilidad a altas temperaturas resultaron ser los parches muestra 1 y muestra 2.
- *Contenido químico*: todas las formulaciones, presentaron uniformidad de contenido, especificado dentro de los límites indicados por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Con ello, podemos decir que los parches que cumplieron con todas las características fisicoquímicas fueron los parches muestra 1 y muestra 2 (formulados con presencia de Pluronic F127), los cuales se podrán utilizar para futuros estudios de liberación y penetración *In vitro* en piel humana, además como nuevas alternativas para el tratamiento de la obesidad.

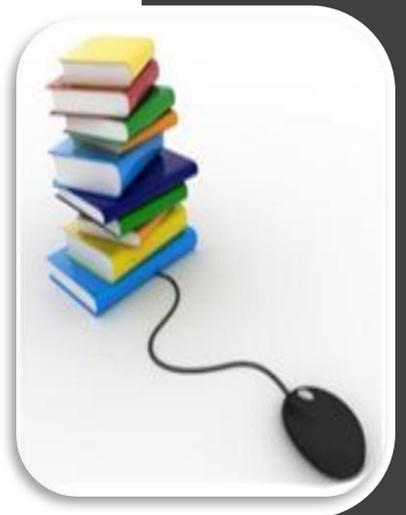
También se observó que la cantidad de PF 127 tiene un papel importante en los STT, actuando como agente bioadhesivo en los parches.



Por ello, se propone que a futuro, se considere continuar el estudio de los parches transdérmicos realizados que cumplieron con las características fisicoquímicas, por ejemplo:

- Caracterización biofarmacéutica.
- Realización de perfiles de disolución.
- Acoplamiento del parche a algún o algunos promotores físicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allevato, M. A. (2007). Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act Terap Dermatol* , 154-166.

Aulton, M. E. (2004). *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2° ed.). Madrid: Elsevier.

Avila Avalos, M. (2010). *Métodos convencionales actualmente empleados para estudios de penetración percutánea (revisión bibliográfica)*. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlán.

BASF: The chemical company. (2013). Recuperado el 10 de Marzo de 2013, de <http://www.basf.com>

Benson, H. a E. (2005). Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Current Drug Delivery*, 2(1), 23–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305405>

Bromberg, L., Temchenko, M., Alakhov, V., & Hatton, T. A. (2004). Bioadhesive properties and rheology of polyether-modified poly(acrylic acid) hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 282(1-2), 45–60. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.05.030

Castellan, G. (1974). *Fisicoquímica*. Bogotá: Fondo educativo interamericano.

Coffey, M. T., Shireman, R. B., Herman, D. L., & Jones, E. E. (1991). Carnitine status and lipid utilization in neonatal piglets fed diets low in carnitine. *The Journal of Nutrition*, 121(7), 1047–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2051224>

Conti, F. (2010). *Fisiología médica*. México: Mc Graw Hill.

Dhawade, P. P., & Jagtap, R. N. (2012). Characterization of the glass transition temperature of chitosan and its oligomers by temperature modulated differential scanning calorimetry. *Pelagia Research Library*, 3(3), 1372–1382



Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J., & Plá Delfina, J. M. *Biofarmacia y Farmacocinética* (Vol. II). Madrid, España: Editorial Sintesis.

Drugbank. (2006). Recuperado el 28 de Enero de 2013, de <http://www.drugbank.ca/>

Escobar Chávez, J. J. (2006). Estudios de la penetración a través de la piel de naproxeno sódico utilizando agentes promotores de penetración (azona y transcutol) y digluconato de clorhexidna mediante iontoforesis. Universidad Nacional Autónoma de México.

Evans, A., & Fornasini, G. (s.f.). Pub Med.gov. Recuperado el 16 de Febrero de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908852?dopt=Abstract>

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Tomo I). (2011). México.

Flores Peña, S. G. (2010). *La electroporación: método físico para penetración transdérmica de fármacos* (revisión bibliográfica? Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlán.

Froseth, J. A. (1991). Metabolism and Hormonal Regulation Evaluation of Energy Sources With and Without Carnitine in Newborn Pig Heart and Liver¹. *The Journal of Nutrition*, 91(0702), 1117–1122.

García Armenta, P., & Horak González, C. (2008). Sibutramina/carnitina muestra eficacia en la reducción de peso en pacientes con obesidad y sobrepeso. *Revista de endocrinología y nutrición* Vol. 16 No. 4 , 153-157.

Gennaro, A. R. (2003). Remington Farmacia. Madrid: Médica Panamericana.

Gil Hernández, A. (2010). *Tratado de nutrición* (2° ed., Vols. III, IV). Buenos Aires: Médica panamericana.

Guo, R., Du, X., Zhang, R., Deng, L., Dong, A., & Zhang, J. (2011). Bioadhesive film formed from a novel organic-inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 79(3), 574–83. doi:10.1016/j.ejpb.2011.06.006

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2001). *Tratado de fisiología médica* (10° ed.). México: Mc Graw Hill.



- Harris, R. E. (2010). Quitosanto, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos (p. 174).
- Held, U. (2004). L-Carnitine: The natural choice for functional foods. *NutraCos*, 20-22.
- Hernández Herrero, G., Moreno Gonzalez, A., & Zaragoza García, F. (2010). Tratado de medicina farmacéutica. Recuperado el 19 de Noviembre de 2012, de http://books.google.com.mx/books?id=pmjl6putQMYC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true
- INEGI. (2011). Recuperado el 18 de Marzo de 2013, de <http://www.inegi.org.mx>
- Liu, L., Tang, X., Wang, Y., & Guo, S. (2011). Smart gelation of chitosan solution in the presence of NaHCO₃ for injectable drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 414(1-2), 6–15. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.04.052
- Mercier-Bonin, M., Ouazzani, K., Schmitz, P., & Lorthois, S. (2004). Study of bioadhesion on a flat plate with a yeast/glass model system. *Journal of Colloid and Interface Science*, 271(2), 342–50. doi:10.1016/j.jcis.2003.11.045
- Padilla Rodríguez, B. E. (2011). Estudio de la penetración in vitro/in vivo mediante celdas de difusión y la técnica de tape stripping de clorhidrato de sibutramina formulada en parches transdérmicos de quitosán. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlán.
- PharmG KB: The pharmacogenomics knowledgebase. (2001). Recuperado el 16 de Enero de 2013, de <http://www.pharmgkb.org/index.jsp>
- Pinotti, a., García, M. a., Martino, M. N., & Zaritzky, N. E. (2007). Study on microstructure and physical properties of composite films based on chitosan and methylcellulose. *Food Hydrocolloids*, 21(1), 66–72. doi:10.1016/j.foodhyd.2006.02.001
- Pisal, S., Reddy, P., & Paradkar, A. (2004). Nasal melatonin gels using pluronic PF-127 for chronobiological treatment of sleep disorder. *Indian Journal of Biotechnology*, 3(July), 369–377. Retrieved from <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/5868>
- Pons, A. P. (2000). Enciclopedia médica del hogar. México: Argos Vergara.



Rodríguez Pinto, M. (1999). Anatomía, fisiología e higiene. Recuperado el 19 de Noviembre de 2012, de <http://books.google.com.mx/books?id=tdA7fyWg1PkC&printsec=frontcover&dq=características+de+la+piel+anatomía+tortora&hl=en&sa=X&ei=vSnIULPPIKfM2gXmnoHwDw&sqi=2&ved=0CC4Q6AEwAA#v=onepage&q&f=true>

Santos Ramos, B., & Guerrero Aznar, M. D. (2004). Administración de medicamentos. Recuperado el 19 de Noviembre de 2012, de http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=NJhzDTwqchkcC&oi=fnd&pg=PA75&dq=PARC HES+TRANSDERMICOS&ots=JxeJSrj_p1&sig=8sZfOHheeFzKGhrOSCE-k1H8_Jl#v=onepage&q&f=true

Serrano Castañeda, P. (2014). Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico de Pravastatina acoplado a microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica. Xochimilco, D.F.: UAM.

Serrano Castañeda, P. (2010). Uso de microagujas para hacer mas eficiente el paso de clorhidrato de sibutramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosán con transcutol. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlan.

Sherwood, L. (2011). Fisiología humana: De las células a los sistemas. Australia: Cengage learning.

SHINGADE, G. (2012). Review on: recent trend on transdermal drug delivery system. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(1), 66–75. Retrieved from <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/74>

Sigma aldrich. (2013). Recuperado el 10 de Junio de 2013, de <http://www.sigmaaldrich.com/mexico.html>

Suresh, P., Manasa, K., & Babu, S. (2013). BIOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEM-A REVIEW. *Asian J. Pharm. Res.* ..., 3(1), 30–37. Retrieved from http://www.ajprjournal.com/zip.php?file=File_Folder/30-37.pdf&id=81&quat=3

Tirnaksiz, F., & Robinson, J. R. (2005). Rheological, mucoadhesive and release properties of pluronic F-127 gel and pluronic F-127/polycarbophil mixed gel systems. *Die*



Pharmazie, 60(7), 518–23. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076078>

Tórtora, G. J., & Reynolds Grabowski, S. (2000). Principios de anatomía y fisiología (9° ed.). México: Oxford university press.

Vogt, C., & Kiessig, S. (1996). Separation of d/l-carnitine enantiomers by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 745(1), 53–60. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021967396003846>

Wokovich, A. M., Prodduturi, S., Doub, W. H., Hussain, A. S., & Buhse, L. F. (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 64(1), 1–8. doi:10.1016/j.ejpb.2006.03.009

Woodley, J. (2001). Bioadhesion: New Possibilities for Drug Administration? *Clinical Pharmacokinet*, 40(2), 77–84



11. ANEXO

Contenido químico

Solución Stock

$$[\mu\text{g}/\text{mL}] = \frac{500 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 500 \mu\text{g}/\text{mL}$$

Tabla 27. Curva de calibración de L-Carnitina

Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Absorbancia
20	0.046
40	0.072
60	0.1
80	0.118
100	0.141

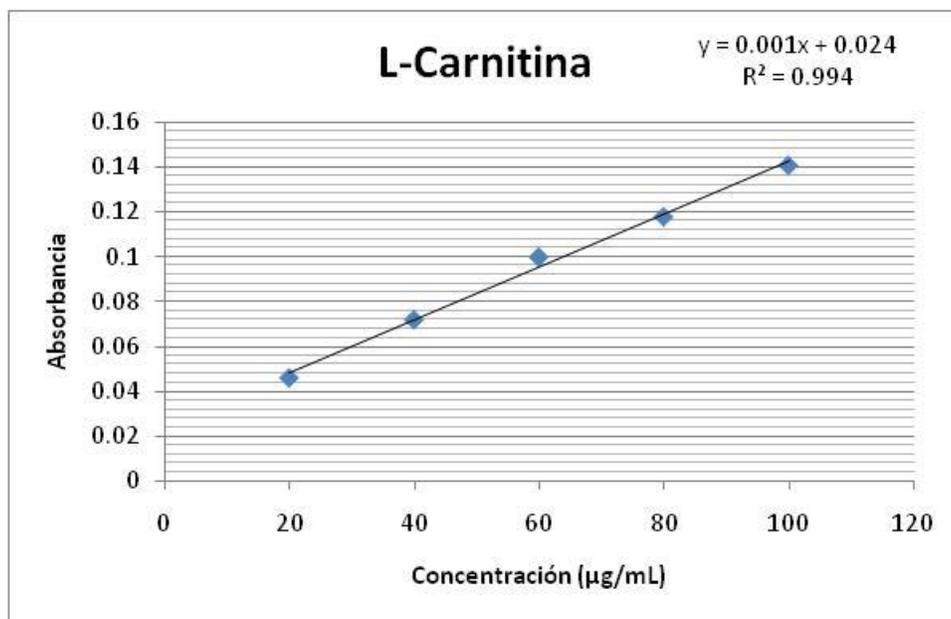


Figura 32. Curva de calibración



Fórmula de la recta:

$$y = mx + b$$

Fórmula para calcular la concentración de L-Carnitina ($\mu\text{g}/\text{mL}$):

$$x = \frac{-b + y}{m}$$

Las muestras de L-Carnitina que estaban en los viales se tuvieron que diluir para poder leerlas a 204 nm; se tomaron 0.5 mL de muestra de los 10 mL del contenido del vial, llevándolos a 25 mL.

Fórmula para determinar la cantidad de L-Carnitina:

$$\text{mg L - Carnitina} = \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}} \times \frac{25 \text{ mL}}{0.5 \text{ mL}} \times 10 \text{ mL}$$