



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA Y
ESTUDIOS DE LIBERACIÓN DE UN PARCHE
TRANSDÉRMICO DE LOSARTÁN**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

LICENCIADA EN FARMACIA

**PRESENTA:
VILLEGAS LÓPEZ EVELIN KARINA**

**ASESOR:
DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2015



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.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Primeramente quiero agradecer a Dios y a mi familia que siempre estuvieron conmigo, gracias a mis padres por guiarme, orientarme, apoyarme, y sobre todo por confiar en mí, ya que este logro no es solo mío sino también de ellos. A mis hermanos que siempre han sido un gran ejemplo para mí y que me han motivado para llegar hasta aquí. Gracias por estar presentes en esta etapa que es muy importante para mí, porque es el inicio de un gran camino.

Quiero agradecer especialmente al Dr. José Juan por darme la oportunidad de pertenecer a su equipo, gracias por su atención y tiempo brindado. Agradezco su infinita confianza, su paciencia y sobre todo su apoyo incondicional.

Gracias Alma Aguiñaga por ser mi compañera y guía en este proyecto, por todas esas enseñanzas, consejos y por dejarme conocer a la gran persona que eres. Agradezco a todos mis compañeros por hacer esas estancias en el laboratorio más agradables y por todo su apoyo.

A todas las personas que han estado a mi lado, Marcos Villegas gracias por todas las enseñanzas y estar conmigo en cada momento y a mis amigos Tania Mata, Adriana Piceno, Viridiana Reséndiz, Magaly Álvarez, Johana Arroyo, Yunuelt Velázquez, Araceli Gabriel, Claudia Islas, Luis Prado, Víctor Trenado, Raúl Sampieri, Diana Ramos y Carlos Velázquez por todo su apoyo, ánimo, consejos y todos esos momentos bonitos a su lado.

A cada uno de los miembros del jurado por cada una de sus aportaciones y comentarios que enriquecen este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme pertenecer a esta máxima casa de estudios y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por formar profesionales competentes.

Se agradece a los siguientes 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.

Proyecto 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".

INDICE GENERAL

Índice general	2
Índice de figuras	5
Índice de tablas	7
Índice de abreviaturas	8
Resumen.....	9
Introducción.....	9
Marco teórico.....	10
1. La piel	10
1.1. Anatomía de la piel.....	10
1.1.1. Epidermis	11
1.1.2. Dermis	12
1.1.3. Hipodermis	13
1.1.4. Vasos sanguíneos.....	13
1.1.5. Nervios.....	13
1.2. Anexos de la piel	14
1.2.1. Complejo pilosebáceo.....	14
1.2.2. Glándulas ecrinas y apocrinas.....	14
1.2.3. Uñas	15
1.3. Componentes químicos de la piel.....	15
1.4. Fisiología de la piel	16
2. Absorción percutánea	17
2.1. Vías de penetración a través de la piel	17
2.2. Ley de Fick.....	19
2.3. Factores que modifican la absorción	20
3. Sistemas terapéuticos transdérmicos	20
3.1. Ventajas de los sistemas terapéuticos transdérmicos	21
3.2. Desventajas de los sistemas terapéuticos transdérmicos	21
3.3. Parche transdérmicos	21
3.3.1. Sistemas de diseño de parches transdérmicos.	22
3.3.2. Sitio de aplicación	23
3.3.3. Adhesivos.....	23
3.3.4. Parches pasivos.....	23
3.3.5. Parches activos	24
4. Hipertensión arterial	24
4.1. Definición y clasificación	24
4.2. Factores de riesgo	25
4.2.1. Factores de riesgo modificables	25
4.2.2. Factores de riesgo no modificables	26
4.3. Prevención	26
4.4. Detección y diagnóstico	26
4.5. Tratamiento y control	27

4.5.1. Tratamiento farmacológico	27
5. Losartán potásico	28
5.1. Generalidades del Losartán potásico	28
5.2. Indicaciones terapéuticas	29
5.3. Mecanismo de acción	29
5.4. Farmacocinética	29
5.4.1. Absorción	29
5.4.2. Distribución	29
5.4.3. Metabolismo	29
5.4.4. Eliminación	30
5.5. Efectos adversos	30
5.6. Contraindicaciones	30
5.7. Interacciones medicamentosas	30
5.8. Dosis	31
6. Objetivos	32
6.1. Objetivo general	32
6.2. Objetivos particulares	32
7. Hipótesis	32
8. Metodología	33
8.1. Material y equipo	33
8.2. Reactivos	33
8.3. Elaboración del parche transdérmico de Losartán potásico	33
8.4. Pruebas físicas de caracterización de los parches transdérmicos de Losartán	34
8.4.1. Diámetro y grosor	34
8.4.2. Resistencia a la ruptura	34
8.4.3. Bioadhesión	35
8.4.4. Bioadhesión- poshumectación	35
8.4.5. Estudios de morfología mediante microscopía óptica	36
8.4.6. Calorimetría diferencial de barrido	36
8.5. Contenido químico	36
8.6. Perfiles de disolución	37
9. Resultados y análisis de resultados	38
9.1. Pruebas físicas de caracterización de los parches transdérmicos de Losartán	38
9.1.1. Diámetro y grosor	38
9.1.2. Bioadhesión	40
9.1.3. Bioadhesión- poshumectación	42
9.1.4. Resistencia a la ruptura	48
9.1.5. Constricción de la formulación LOS 38	49
9.1.6. Estudios de morfología mediante microscopía óptica	50
9.1.7. Calorimetría diferencial de barrido	52
9.2. Contenido químico	53
9.3. Perfiles de disolución	54
10. Conclusiones	55

11. Perspectivas 56
12. Referencias 57
13. Anexos 60

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Anatomía de la piel	2
2. Microfotografía de los estratos de la epidermis	3
3. Corpúsculos de la piel	5
4. Anexos de la piel	6
5. Anatomía de la uña	7
6. Vía intercelular y vía transcelular	10
7. Vía transfolicular y vía transudorípara.....	10
8. Diseño de parche de un sistema matricial	14
9. Diseño de parche de un sistema de reservorio.....	14
10. Diseño de parche de un sistema de difusión controlada vía matriz.	14
11. Diseño de parche de un sistema de difusión controlada mediante microreservorios.	15
12. Estructura química del Losartán Potásico.....	20
13. Proceso de fabricación de Parches Transdérmicos de Losartán	26
14. Calibrador Digital Truper Modelo CALDI-6MP	26
15. Prueba de Resistencia a la ruptura realizada en el Texturómetro TA XT2	27
16. Prueba de bioadhesión realizada en el Texturómetro TA XT2	27
17. Microscopio VELAB VE-B1.....	28
18. Agitador magnético Science MED MS-H-S10	29
19. Espectrofotómetro UV/Visible Cary 100 Varian	29
20. Disolutor MAYASA	30
21. Comparación de medias del diámetro de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	31
22. Comparación de medias del grosor de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	32
23. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.....	33
24. Figura 24. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	34
25. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.....	34
26. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión poshumección de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	36
27. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión poshumección de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	36
28. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión poshumección de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	36
29. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumección de la formulación LOS-16-B5.	37
30. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumección de la formulación LOS-16-B5.	38
31. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumección de la formulación LOS-16-B5.	38
32. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumección de la formulación LOS-38.	39
33. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumección de la formulación LOS-38.	40
34. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumección de la formulación LOS-38.	40

35. Vista microscópica de Losartán Potásico a) 4x, b) 10x y c) 40x	43
36. Vista microscópica de Kollicoat IR a) 4x, b) 10x y c) 40x	43
37. Vista microscópica de PEG 8000 a) 4x, b) 10x y c) 40x	43
38. Vista microscópica de PVP a) 4x, b) 10x y c) 40x	43
39. Vista microscópica de LOS-38 al Día 1 a) 4x, b) 10x y c) 40x	44
40. Vista microscópica de LOS-38 al Día 30 a) 4x, b) 10x y c) 40x	44
41. Vista microscópica de LOS-38 al Día 60 a) 4x, b) 10x y c) 40x	44
42. Vista microscópica de LOS-38 al Día 90 a) 4x, b) 10x y c) 40x	44
43. Termogramas de los excipientes, fármaco y parche transdérmico.....	45
44. Perfil de disolución de Losartán Potásico de la formulación LOS-38.....	46

ÍNDICE DE TABLAS

1. Clasificación de la Hipertensión arterial Sistémica de acuerdo al valor de la presión arterial.....	16
2. Tratamiento de la Hipertensión Arterial de acuerdo al riesgo.....	20
3. Formulación del Parche Transdérmico de Losartán Potásico	25
4. Resultados del diámetro y grosor del Parche Transdérmico LOS-38	30
5. ANOVA del diámetro y grosor de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	31
6. Resultados de la prueba de bioadhesión de los parches transdérmicos.	32
7. ANOVAS de la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38	33
8. Resultados de la prueba de bioadhesión poshumectación de los parches transdérmicos.....	35
9. ANOVAS de la prueba de bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.....	35
10. ANOVAS de comparación de la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5	37
11. ANOVAS de comparación de la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-38.....	39
12. Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura de los parches transdérmicos	41
13. Resultados del Porcentaje de constricción del Parche Transdérmico LOS-38	42
14. ANOVA del diámetro de la formulación LOS-38	42
15. Contenido Químico de los parches transdérmicos de la formulación LOS-38	46
16. Modelos cinéticos de la liberación de Losartán potásico de la formulación LOS-38	46

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ANOVA	Análisis de Varianza
ARAI	Antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II
DHL	Lipoproteínas de alta densidad (DHL)
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
HTA	Hipertensión Arterial
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión Arterial
PD	Presión Diastólica
PEG	Polietilenglicol
PG	Propilenglicol
PS	Presión Sistólica
PTD	Parche transdérmico
PVP	Polivinilpirrolidona
STD	Sistemas transdérmicos
STT	Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

RESUMEN

La piel es la cubierta exterior de todo el cuerpo, por lo cual es considerada como el órgano más grande. Por ello ha surgido gran interés ante este órgano, ya que puede ser de gran utilidad para la administración de fármacos, debido a su permeabilidad selectiva, pueden ser absorbidos a través de ella generando un efecto local o sistémico.

En este trabajo se desarrolló un parche transdérmico de un fármaco antihipertensivo (Losartán), con el fin de realizar su caracterización fisicoquímica y estudios de liberación. Con respecto a la caracterización fisicoquímica se realizaron pruebas de espesor, diámetro, constricción, bioadhesión, bioadhesión poshumección, resistencia a la ruptura, microscopía óptica, contenido químico y calorimetría diferencial de barrido, además de perfiles de disolución.

Como resultado de las pruebas anteriormente mencionadas se determinó que el parche de Losartán presenta características idóneas para su administración. Por lo cual es necesario realizar estudios de penetración del principio activo a través de piel humana y poder ser considerado como una alternativa novedosa de administración transdérmica para el tratamiento de hipertensión arterial.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento de la presión sanguínea en las arterias. La hipertensión es el principal factor de riesgo de muerte en el mundo y afecta tanto a hombres como a mujeres, por lo cual es una enfermedad que debe ser controlada¹.

La OMS a nivel mundial, estima que la hipertensión arterial causa la muerte de 7.5 millones de personas, las cuales representan el 12.8% del total de las muertes, además, señala que uno de cada tres adultos tiene la presión alta². En el caso de México, la prevalencia de presión arterial alta, es de 33.3 en hombres y 30.8 en mujeres de cada 100 personas³.

Este hecho es preocupante, ya que esta enfermedad aumenta el riesgo de infarto de miocardio, ceguera, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. El riesgo de estas complicaciones es mayor cuando existen factores de riesgo tales como el tabaco, la obesidad y la diabetes, sin embargo lo más importante es controlar la presión arterial².

Ante esto, existen fármacos antihipertensivos que ayudan a controlar la presión arterial alta, como es el Losartán, el cual compite por la unión del receptor AT1, con la Angiotensina II encargada de la vasoconstricción, evitando el aumento de presión arterial⁴.

El Losartán solo existe en presentación oral en forma de tabletas por tal motivo este trabajo pretende realizar la caracterización fisicoquímica (espesor, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión poshumección, micrografías y calorimetría diferencial de barrido) y estudios de liberación de un parche transdérmico de Losartán, para que posteriormente pueda ser evaluado biofarmacéuticamente y pueda ser considerado como una opción para el tratamiento de la hipertensión.

Al garantizar una adecuada liberación del fármaco, este parche transdérmico podría ser una nueva alternativa de tratamiento para el paciente hipertenso ya que ofrecerá una disminución de dosificaciones que permitirá un mejor cumplimiento del tratamiento del paciente. Además al ser un sistema de liberación transdérmica ofrece ventajas en comparación a la vía de administración oral, tales como evitar el efecto del primer paso hepático, tener una liberación gradual y flujo controlado del principio activo, disminución de efectos secundarios, de fácil administración y cómoda para los pacientes⁵.

MARCO TEÓRICO

1. La piel

1.1 Anatomía de la piel

La piel es un órgano complejo que forma una extensa capa variable en grosor que cubre todo el cuerpo. La extensión del órgano cutáneo es variable según la talla y complejión del individuo. Una persona de 70kg que mida 1.70m, está cubierta por 1.85 m² de piel, con un volumen de 4000 cm³, 2.2 mm de espesor promedio, un peso de 4.2 kg lo cual equivale al 6% del peso corporal, contiene un 30% de la sangre total del organismo. Es el órgano más extenso, de más peso y volumen del cuerpo⁶.

Está constituida por una membrana que reviste todo el cuerpo, conteniendo en su espesor terminaciones nerviosas encargadas de recoger las impresiones del tacto, del dolor y la temperatura. Tiene una extensión mayor que la de la superficie del cuerpo que cubre, aunque se amolda perfectamente a todos los salientes y entrantes del organismo, presenta en varias partes pliegues, que al extenderse originan una superficie mayor a la del cuerpo. El espesor de la piel varía en el mismo individuo, es más delgada en algunos lugares, como los párpados y muy gruesa en otros, como en la planta de los pies y en la palma de las manos. Su resistencia es considerable, debido a la presencia de las fibras elásticas y conjuntivas que posee⁷.

La piel está constituida por tres capas: la epidermis, dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo (Figura 1).

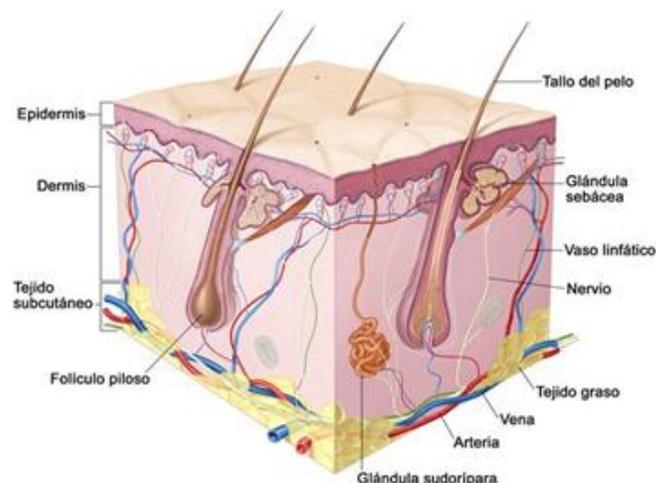


Figura 1. Anatomía de la Piel⁸.

1.1.1 Epidermis

La epidermis contiene la superficie directa del cuerpo y su límite con el entorno. Está formada por un epitelio estratificado plano queratinizado, compuesto principalmente por queratinocitos⁹.

1.1.1.1 Estratos

La epidermis está compuesta por células epiteliales vivas y muertas, y puede dividirse en cinco estratos (Figura 2):

- **Estrato basal:** Ésta constituido por una sola hilera de células cilíndricas, de núcleos basófilos, dispuestas perpendicularmente a la dermis, con frecuentes mitosis y en constante reproducción³¹.
- **Estrato espinoso:** los queratinocitos son más voluminosos y poliédricos, tienen prolongaciones finas con forma de espinas que entran en contacto con prolongaciones semejantes de las células contiguas⁹.
- **Estrato granuloso:** Contiene células aplanadas, contienen gránulos basófilos que están compuestos por filamentos de queratina y por queratohialina y no se encuentran limitados por una membrana⁹.
- **Estrato lúcido (sólo en la piel gruesa):** Sobre el estrato granuloso hay una capa de transición eosinófila, el cual señala la transición entre las capas más profundas de células vivas y las células muertas⁹.
- **Estrato córneo:** Es la capa externa de la piel que está compuesta por varias láminas de células cornificadas muertas. Forma una barrera externa que protege al organismo del exterior y ayuda a mantener el medio interno⁹.

La epidermis está apoyada sobre una membrana basal gruesa, llamada unión dermoepidérmica, junto a la cual suelen ocurrir procesos patológicos específicos.

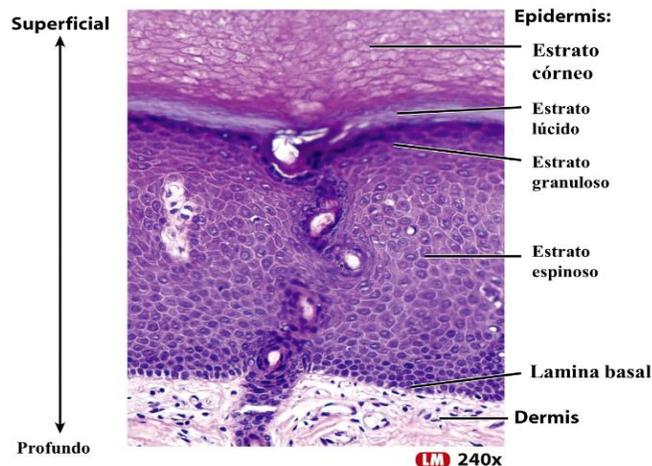


Figura 2. Microfotografía de los estratos de la epidermis¹⁰.

1.1.1.2 Tipos celulares de la epidermis

La epidermis está compuesta en su mayor parte por queratinocitos, sin embargo contiene otros tipos celulares⁹:

- ▣ **Queratinocitos:** Representa el 80% de las células epidérmicas, son las células que producen queratina y además producen citocinas que son moléculas solubles con funciones de regulación de las células epiteliales y células dérmicas.
- ▣ **Melanocitos:** Se encuentran en la capa epitelial basal y tienen prolongaciones celulares delgadas que se extienden entre los queratinocitos. Sintetizan melanina en orgánulos exclusivos (melanosomas, gránulos de melanina), este pigmento suele transferirse en forma de paquetes a los queratinocitos.
- ▣ **Células de Langerhans:** Se encuentran principalmente en el estrato espinoso y poseen un núcleo de configuración irregular, emiten muchas prolongaciones y no están unidas a sus células vecinas por medio de desmosomas. Son células dendríticas presentadoras de antígenos aun inmaduras, después de captar el antígeno migran hacia los órganos linfáticos, donde se convierten en células dendríticas interdigitantes presentadoras de antígenos maduras y activan los linfocitos T.
- ▣ **Células de Merkel:** se sitúan en las porciones profundas de la epidermis, contienen citoqueratina, pequeños gránulos densos y robustas prolongaciones cortas. Están unidas a las células vecinas por medio de desmosomas, contra su superficie se encuentran terminaciones nerviosas sensitivas y son receptores mecánicos.

1.1.2 Dermis

La dermis es el tejido conjuntivo especial de la piel y totaliza alrededor del 15 -20% del peso del cuerpo. Posee estructuras que interviene en complejas funciones relacionadas con el metabolismo, temperatura, defensa y cicatrización.

Está formada por tres clases de fibras, una sustancia fundamental y células. Las fibras más abundantes son las colágenas formadas por una escleroproteína compleja. Las fibras reticulares y las elásticas son menos abundantes y se mezclan con las fibras colágenas. La sustancia fundamental está formada por mucopolisacáridos que sirve de medio de unión de las fibras y sostiene las células. En conjunto las fibras y la sustancia fundamental dan resistencia, cohesión y elasticidad a la piel.

Las células que se encuentran en la dermis son:

- ▣ **Fibroblastos:** con núcleo fusiforme que producen en sus ribosomas, las fibras y la sustancia intersticial.
- ▣ **Histiocitos:** son monocitos tisulares derivados del sistema reticuloendotelial con gran movilidad y poder fagocitario.
- ▣ **Mastocitos:** Son células cebadas muy basófilas con granulaciones en su interior y productoras de histamina, heparina y otros mediadores de la inflamación.

La dermis más superficial se llama papilar, es más laxa con fascículos delgados, orientados perpendicularmente a la epidermis, la dermis media o reticular tiene fibras más largas y densas situadas en forma horizontal, y la dermis profunda formada por fibras más gruesas⁶.

1.1.3 Hipodermis

La hipodermis está situada debajo de la dermis, su componente fundamental es el tejido adiposo, el cual está dividido por tabiques de tejido conjuntivo laxo y forma estructuras de aspecto lobulillar. El tejido adiposo de la hipodermis es un aislante térmico y una almohadilla antichoque. En los tabiques de tejido conjuntivo se encuentran vasos sanguíneos y linfáticos, así como nervios que irrigan, drenan e inervan la dermis y la hipodermis. Además están los corpúsculos laminares de Vater-Pacini, que perciben la presión y las vibraciones. Los folículos de los pelos terminales también se encuentran en la hipodermis⁹.

1.1.4 Vasos sanguíneos

Los vasos linfáticos y sanguíneos forman plexos (subcutáneo, subdérmico y subpapilar), aunque hay arteriolas y vénulas, la mayor parte de los vasos de la dermis son capilares la epidermis carece de vasos. Los capilares están formados por una simple capa endotelial y rodeados por histiocitos. Del plexo subpapilar parten los capilares arteriales que llegan al fondo de las papilas donde se convierten en venosos, a partir de estos capilares se realiza la nutrición de la epidermis. Las arterias de la piel son ramificaciones de los vasos del músculo que esta por la hipodermis hacia la superficie, además de que forman una red vascular arterial y venosa entre la hipodermis y la dermis⁹.

El flujo sanguíneo cutáneo (bajo control hipotalámico) tiene gran importancia en la termorregulación⁶.

1.1.5 Nervios

Los nervios sensitivos proceden del encéfalo y de la médula espinal, que terminan en la hipodermis, dermis y epidermis o forman organelos especiales que han recibido distintas denominaciones: corpúsculos de Meissner, de Vater Pacini, de Krause, de Ruffini (Figura 3). Los corpúsculos de Pacini están relacionados con estímulos de presión y vibración, los de Meissner hacen posible la recepción de sensaciones táctiles por lo que se encuentran en los dedos y antebrazos, los de Ruffini son para el calor y los de Krause para el frío. Los folículos pilosos están rodeados por fibras mielinizadas, algunas terminaciones libres se introducen en el tejido fibroso peroanexial y otras asociadas a las células de Merkel, forman discos táctiles en la vaina externa de la raíz pilosa que funcionan como receptores del tacto⁶.

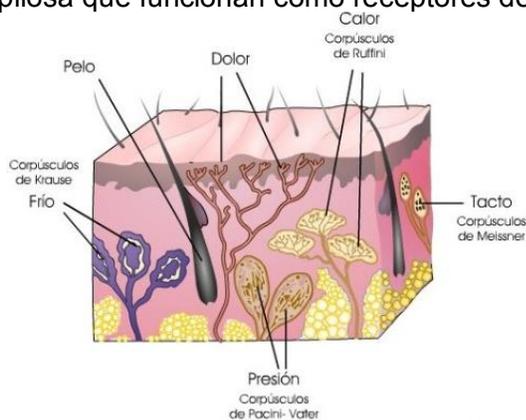


Figura 3. Corpúsculos de la piel¹¹.

1.2 Anexos de la piel

1.2.1 Complejo pilosebáceo

El complejo pilosebáceo está formado por el folículo piloso, el pelo, el músculo erector del pelo y la glándula sebácea⁶. (Figura 4)

- ❑ **Folículo piloso:** Es una invaginación de las células basales hasta la dermis, la cual forma un saco fibroso, tiene a cargo el crecimiento y renovación del pelo. Este consiste en el bulbo piloso que es un segmento terminal engrosado de folículo que se sitúa en la dermis o hipodermis, la vaina radicular interna que está compuesta por tres capas de queratina blanda y la vaina radicular externa que se encuentra por arriba de la desembocadura de las glándulas sebáceas.
- ❑ **Pelo:** En el pelo pueden distinguirse el tallo piloso, que sobresale de la piel y está compuesto de queratina dura y el folículo piloso. El tallo piloso es a lo que se denomina pelo, su componente principal es una corteza gruesa de células cornificadas muy juntas.
- ❑ **Músculo erector del pelo:** Es un conjunto de fibras lisas situadas oblicuamente desde la papila dérmica hasta la pared del folículo.
- ❑ **Glándula sebácea:** Desemboca siempre en el folículo piloso, son de secreción holocrina, ya que la secreción de la glándula está formada no solo por el producto de las células, sino por las mismas células que se remueven continuamente. Son arracimadas, limitadas por una membrana basal, cuya cara interna está tapizada de células cúbicas, basófilas, ricas en glucógeno, las cuales se hacen cada vez más claras, se van llenando de grasa y terminan por caer con el sebo que producen.

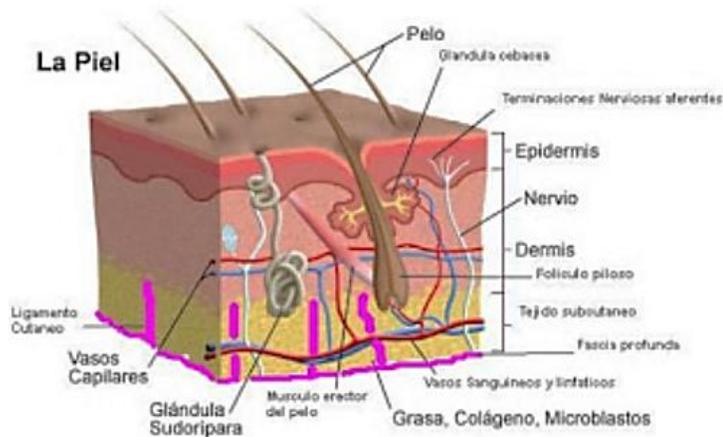


Figura 4. Anexos de la piel¹⁰.

1.2.2 Glándulas ecrinas y apocrinas

Son glándulas tubulares, que forman un glomérulo u ovillo en su extremo. Hay dos tipos¹²:

- ❑ **Ecrinas (o merocrinas):** Tienen como función controlar la temperatura. Se encuentran localizadas en todo el cuerpo, habiendo una mayor cantidad en palmas y plantas. Son

las responsables de la producción del sudor, cuya composición es: agua y sales (cloruro de sodio, amoníaco, ácido úrico, urea y ácido láctico).

- **Apocrinas:** Tienen funciones odoríferas. Se encuentran localizadas en regiones genitales y axilas. Producen una secreción que se contamina fácilmente con bacterias y produce el olor corporal característico.

1.2.3 Uñas

Son una modificación del estrato córneo en la punta de los dedos. Se trata de laminillas de células muertas, llenas de queratina dura. Las células suelen conservar sus núcleos, se les distingue la matriz o raíz y el limbo o cuerpo ungueal que es la parte visible de la uña⁶. (Figura 5).

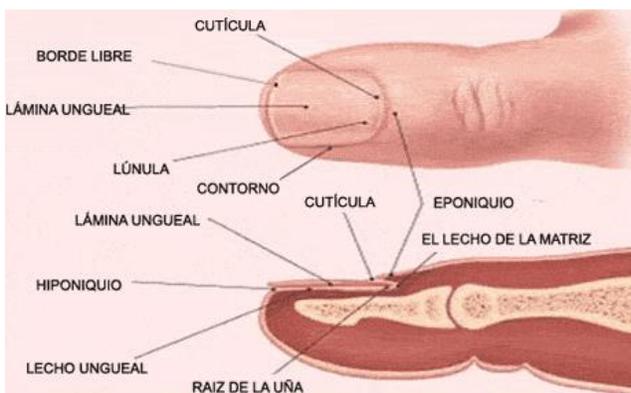


Figura 5. Anatomía de la uña¹⁰.

1.3 Componentes químicos de la piel

- **Agua:** contiene un 60 a 70% en colocación inter e intracelular. La capa córnea tiene solo un 10%.
- **Electrolitos:** Contiene cloruros, sodio extracelular, potasio y magnesio intracelular, y calcio en menor proporción.
- **Otros minerales:** El azufre se encuentra en la capa córnea, pelos, uñas en forma del radical sulfhídrido, en las tonofibrillas como radical disulfuro, pues interviene en la queratinización y en menor cantidad en las fibras colágenas y elásticas. Así mismo existe fósforo, plomo, magnesio, zinc, hierro y cobre.
- **Proteínas:** están constituidas por cadenas de aminoácidos que se disponen en forma globosa en las células espinosas o fibrosas en las tonofibrillas y en la queratina. Los aminoácidos importantes son la metionina, cisteína y cistina. Existen también mucopolisacáridos, colágena y lipoproteínas.
- **Lípidos:** Los intracelulares son el colesterol libre y esterificado y los fosfolípidos en las células basales, tejidos jóvenes o en vías de cicatrización. Los intercelulares son los glicéridos con ácidos grasos saturados y no saturados (oleico, palmítico y esteárico).
- **Hidratos de carbono:** La cantidad de glucosa es más o menos la misma que en la sangre. El glucógeno existe en la capa espinosa y en algunos anexos e interviene en el

proceso de queratinización. También existen azúcares complejos como los mucopolisacáridos que forman azúcares aminados y el ácido glucurónico.

- **Enzimas y vitaminas:** Son básicas en el metabolismo de la piel, entre ellas están la citocromo oxidasa presente en la capa basal, importante en la queratinización, la deshidrogenasa succínica, la anhidrasa carbónica, la monoaminooxidasa, la fosforilasa, la aminopeptidasa, las fosfatasa ácida y otras más.

Las vitaminas son cofactores enzimáticos, como la B que interviene en forma de cocarboxilasa, la A importante en la queratinización, la C que interviene en procesos de oxidorreducción y la D que se forma en la piel a partir de esteroides por acción de los rayos luminosos⁶.

1.4 Fisiología de la piel

■ Órgano sensorial

Su abundante inervación le hace ser el órgano receptor de la sensibilidad por excelencia, de todo tipo: tacto, dolor, temperatura, presión y por tanto también punto de partida de reflejos que conducen también a la protección.

■ Órgano protector

La piel es una barrera que protege al ser humano de las agresiones externas, debido a su constitución, sus propiedades de elasticidad y resistencia e impide la entrada de microorganismos. También por sus propiedades eléctricas, ya que tiene una carga negativa y por tanto sólo permite el paso de partículas con carga positiva. El manto ácido que la cubre, impide el desarrollo de hongos y bacterias y su flora normal impide el desarrollo de bacterias patógenas.

■ Función queratogénica

Es parte de la protección que brinda la piel, ya que la capa córnea y las faneras están constituidas por queratina, la cual es una proteína fibrosa formada de cadenas polipeptídicas paralelas y alargadas que le dan extensibilidad y flexibilidad.

■ Función melanogénica

Reside en la formación de la melanina por parte de los melanocitos de la capa basal de la epidermis, la función de la melanina es fundamentalmente la protección de la piel y tejidos subyacentes contra las radiaciones ultravioletas.

■ Función sebácea

El sebo, producto de las glándulas sebáceas interviene en la lubricación de la piel y formación del manto ácido, ya que está formado por ácidos grasos libres y combinados y colesterol, con propiedades fungicidas y germicidas.

■ Función de termorregulación

El estrato córneo, el sebo y el tejido celular subcutáneo son malos conductores del calor y por tanto muy buenos aislantes para evitar las pérdidas por calor. Otro mecanismo de termorregulación es a través de la sudoración. La piel responde al aumento de la temperatura ambiental con un aumento en la sudoración y vasodilatación. La sangre circula por la piel, el sudor al evaporarse hace bajar la temperatura de la piel y de esta manera la sangre se enfría.

■ **Función metabólica**

La piel elimina el agua mediante la transpiración y por la respiración a través de las glándulas sudoríparas. También la piel regula los electrolitos, eliminándose grandes cantidades de sodio cuando hay eliminación de agua.

La piel, puede absorber por la epidermis y el folículo pilosebáceo: agua, grasas, sustancias hidro y liposolubles, lo que permite el uso de productos de aplicación tópica para tratar diferentes afecciones. También es un órgano de eliminación, ya que por medio del sudor se elimina urea y creatinina.

■ **Función inmunológica**

En la actualidad se considera a la epidermis no solo un órgano protector por su capacidad de sintetizar queratina o melanina, sino como un órgano complejo responsable de la vigilancia inmunológica del individuo no únicamente contra agresores del medio ambiente, sino también contra antígenos precedentes del interior del propio organismo⁶.

2. Absorción percutánea

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de sustancias, por tanto el principio activo contenido en una formulación, tiene que difundir dentro del sistema de administración hasta la superficie cutánea¹³. La absorción de un principio activo depende de las propiedades físicas y químicas del mismo, tales como su solubilidad en el agua, su coeficiente de partición lípido-agua, su constante de disociación, su estructura química y su peso molecular. Además una vez incorporado en una forma farmacéutica también depende del pH, la naturaleza del vehículo, etc¹⁴.

El principal obstáculo que encuentra el fármaco para penetrar a través de la piel son las propiedades de barrera del estrato córneo, debido a la geometría de la estructura interna de los corneocitos y en parte por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular¹⁵. La penetración de un principio activo hasta la circulación sistémica o los tejidos circundantes involucra múltiples procesos como¹⁶:

- Disolución del fármaco y su liberación de la formulación.
- Reparto del fármaco en el estrato córneo.
- Difusión a través del estrato córneo.
- Reparto del fármaco entre el estrato córneo y la epidermis viva.
- Difusión, a través de la epidermis, hasta la dermis.
- Paso a la red capilar local, a través de la pared del vaso sanguíneo y, paso a la circulación sistémica

2.1. Vías de penetración a través de la piel

Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de dos rutas fundamentales de acceso (Figura 6):

■ **Transepidérmica**¹⁵: Por esta vía la sustancia activa puede difundir a través del estrato córneo por diferentes mecanismos (vía intercelular y la vía transcelular).

- ▶ **Vía transcelular**: La sustancia atraviesa los queratinocitos de las distintas capas del estrato córneo, alternando estructuras hidrófilas y lipófilas.

- ▶ **Vía intercelular:** La difusión del principio activo se realiza por los canales lipídicos que hay entre las células del estrato córneo.

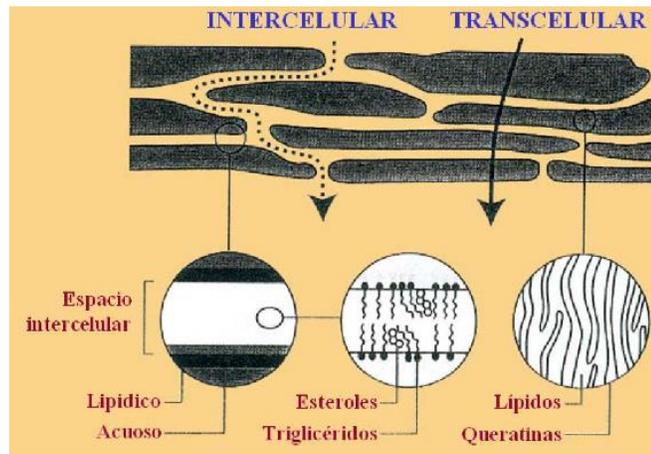


Figura 6. Vía intercelular y vía transcelular¹⁷.

▣ **Transpendicular¹⁵:** Si el fármaco utiliza esta vía de acceso lo hace a través de los anexos cutáneos: glándulas sudoríparas y sistema pilosebáceo (Figura 7).

- ▶ **Vía transfolicular:** Puede ser empleada por moléculas cuya difusión a través del estrato córneo es muy baja, debido a su tendencia a formar enlaces con puntos activos de la queratina, reduciendo su velocidad de transporte.
- ▶ **Vía transudorípara:** Se ha visto que compuestos hidrófilos, con bajo peso molecular y algunos electrolitos difunden en el seno del líquido acuoso que contiene los conductos sudoríparos y alcanzan la base de la glándula que se encuentra en contacto con numerosos vasos sanguíneos (dermis).

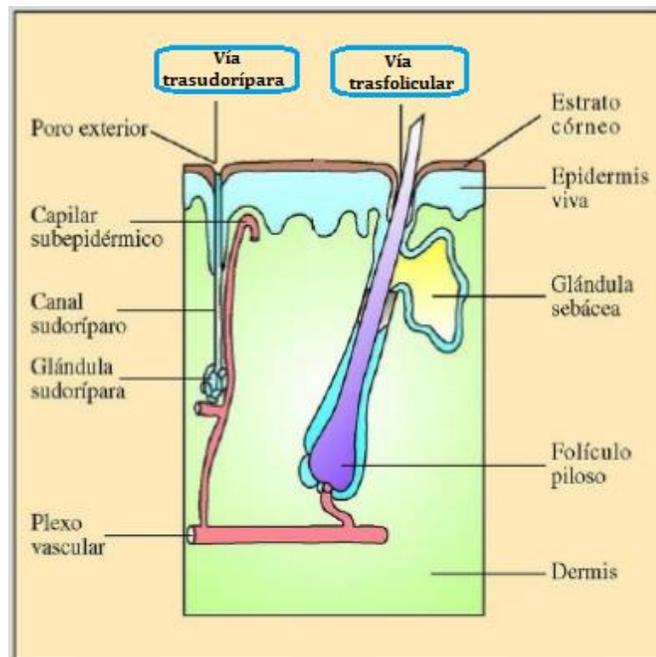


Figura 7. Vía transfolicular y vía transudorípara¹⁸.

2.2. Ley de Fick

La absorción percutánea se lleva a cabo primordialmente por difusión pasiva, la cual se caracteriza porque la velocidad de transporte del principio activo a través de la membrana es directamente proporcional al gradiente de concentración a ambos lados de ésta. Tanto las sustancias liposolubles como las insolubles en grasas (siempre que sean de tamaño pequeño) pueden atravesar la membrana por difusión pasiva¹⁹.

La difusión pasiva a través de una membrana está descrita por la 1ra Ley de Fick²⁰:

El flujo de un compuesto, J, por unidad de longitud recorrida, x, es proporcional al gradiente de concentración, ΔC y al coeficiente de difusión, D:

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

El signo negativo indica que el sentido del flujo se produce de la mayor concentración a la menor concentración, es decir, se crea un gradiente negativo.

La primera ley de Fick de difusión se puede utilizar para describir la penetración cutánea de fármacos, sin embargo, el gradiente de concentración a través del tejido de la piel no puede medirse fácilmente, pero se puede aproximar por el producto del coeficiente de permeabilidad (P_s) y la diferencia de concentración a través de la piel (C_s).

El estado de equilibrio de flujo transdérmico, J_s , a través de barrera de la piel viene dado como:

$$J_s = P_s C_s$$

Donde P_s , el coeficiente de permeabilidad, se define por:

$$P_s = K \cdot D / h$$

Donde K es el coeficiente de partición y h es el espesor de la piel. La cantidad acumulada de fármaco a través de la piel (Q_t) queda dado por:

$$Q_t = K \cdot D \cdot C_s / h (t - h^2 / 6D)$$

Donde C_s es la concentración del reservorio saturado cuando las condiciones "sink" se mantienen en la solución receptora. La diferenciación de la ecuación anterior con respecto al tiempo nos lleva a la ecuación obtenida anteriormente que describe el flujo estacionario transdérmico ($J_s = P_s C_s$). Cuando se extrapola la línea del estado estacionario al eje del tiempo, el valor de tiempo de latencia, t_L se obtiene por el intercepto a $Q = 0$

$$t_L = h^2 / 6D$$

El intercepto t_L , es una medida del tiempo que le toma al fármaco alcanzar un gradiente de concentración constante a través de la piel.

2.3. Factores que modifican la absorción

En la absorción percutánea encontramos grandes diferencias individuales en la permeabilidad del estrato córneo, debido a las propiedades físicas y químicas del principio activo, así como por las condiciones fisiológicas o patológicas de la piel. Entre estos factores se encuentran¹⁹:

- ❑ **Características de liberación del principio activo:** Cuanto más fácil sea la liberación habrán mayores oportunidades de absorción.
- ❑ **Coefficiente de partición lípido/agua:** Las sustancias activas deben tener cierto grado de liposolubilidad para penetrar la membrana celular. Para una efectiva absorción percutánea es necesario un coeficiente de partición de 1 ó mayor.
- ❑ **El pH:** Tiene importancia no sólo para mantener el manto ácido natural de la piel y proteger la flora residente, sino también porque afecta el grado de ionización de los electrolitos.
- ❑ **Variaciones de permeación regionales:** La velocidad de permeación aumenta en el siguiente orden: región plantar, antebrazo, empeine, cuero cabelludo, región ventral, escroto y la región auricular posterior.
- ❑ **Grado de hidratación de la piel:** La permeabilidad aumenta con la hidratación del estrato córneo. El método más simple de hidratación de la piel consiste en la oclusión, la cual produce la acumulación de sudor y vapor de agua condensado de la transpiración. Gracias a la hidratación la piel se hincha y puede ser permeada por principios activos lipofílicos.
- ❑ **Temperatura:** Aumenta el grado de difusión debido a que el coeficiente de difusión es dependiente de este factor; asimismo, el aumento de la temperatura produce la dilatación de los capilares de la piel.
- ❑ **Hiperemia:** Produce un aumento del flujo sanguíneo, lo que hace que los principios activos pasen más rápidamente de los capilares a la circulación, aumentando el gradiente de concentración entre la piel y los tejidos profundos, dando lugar a un aumento en la velocidad de absorción.
- ❑ **Efecto de la concentración:** Aumentando la concentración se aumenta la absorción para algunos compuestos.
- ❑ **Influencia del vehículo:** Altera la permeabilidad de la barrera, ya sea por hidratación o por combinación con los lípidos naturales de la piel
- ❑ **Condición de la piel:** La absorción se ve aumentada cuando la piel está lesionada, ya que existe una eliminación de la barrera.
- ❑ **Quemaduras u otras agresiones:** La influencia sobre la absorción depende del grado de la quemadura, las que son superficiales aumentan la absorción, mientras que las profundas la disminuyen.

3. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT)

Debido a que la piel es la barrera protectora del organismo, se limitaba mucho la administración de fármacos a través de ella, administrando solo preparados dermatológicos de

acción local. Sin embargo, posteriormente se pone en evidencia su permeabilidad y posibilidad de ser atravesada por determinados agentes, resultando en muchos casos, una vía de administración eficaz para fármacos destinados a ejercer una acción sistémica. Se comenzó incorporando las sustancias activas en formulaciones semisólidas, y a finales de 1970, aparecen los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Estos sistemas se pueden definir como formas de dosificación con cesión continua de una o más sustancias medicamentosas, con una velocidad programada y para un determinado período de tiempo, con acción sistémica o específica en un órgano determinado a través de la piel¹⁸.

Con el descubrimiento de estos STT se abren las puertas a vencer los obstáculos que impone la piel, que se comporta como una membrana selectivamente permeable. Esto permite que estos sistemas sean una alternativa a las vías tradicionales (oral, parenteral, subcutánea, intramuscular) de administración de principios activos.

3.1. Ventajas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

- Menor riesgo de efectos secundarios, debido al transporte del activo de forma más constante, liberación gradual y flujo controlado.
- Se alcanzan niveles sanguíneos uniformes, constantes y sostenidos debido al ingreso de una cantidad constante de principio activo.
- Evita el efecto del primer paso hepático.
- Indoloro, de fácil uso, buena aceptación, optimiza la adherencia al tratamiento.
- Útil para sustancias de semivida de eliminación muy corta.
- Permite disminuir la frecuencia de administración y la dosis de principio activo.
- Eliminación de restricciones dietarias asociadas con el uso oral.
- Adecuado para fármacos empleados en tratamientos de larga duración.
- Puede interrumpirse fácilmente el tratamiento²¹.

3.2. Desventajas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

- Solo un pequeño número de principios activos puede emplearse como principio activo con posibilidad de atravesar la piel.
- El fármaco debe tener una gran actividad ya que las dosis diarias no sobrepasaran los 20 mg.
- Esta vía no puede utilizarse para fármacos que necesiten altos niveles sanguíneos, debido a la poca absorción que se produce a través de la piel.
- Pueden presentar reacciones adversas, que pueden ser sistémicas, intrínsecas al fármaco, o locales, en el sitio de aplicación, como dermatitis, eritema y quemaduras.
- Poco económico.
- Fármacos con tamaño molecular mayor a 500 Daltons no se pueden administrar
- Fármacos a altas concentraciones pueden causar irritación.¹⁵

3.3. Parches Transdérmicos

Un parche transdérmico es un sistema uni o multicapa que tiene como finalidad liberar el principio activo de la piel, donde puede ejercer un efecto local y/o pasar a los capilares adyacentes, hasta llegar a la circulación general, logrando así un efecto sistémico durante un periodo de tiempo predeterminado²¹.

3.3.1. Sistemas de diseño de Parches Transdérmicos.

Se reconocen varios sistemas de diseño²¹:

- ❑ **Sistemas matriciales:** Están constituidos por un disco polimérico hidrofílico- hidrofóbico, de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El entramado del polímero controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación (Figura 8).

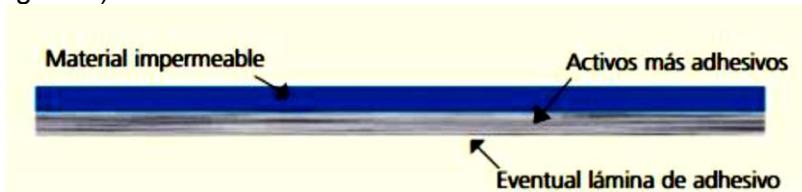


Figura 8. Diseño de parche de un sistema matricial²¹.

- ❑ **Sistemas de reservorio o Sistema controlado de permeación con membrana:** El fármaco está contenido en un reservorio y se libera a través de una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada. La capa de polímero asegura un buen contacto del parche con la piel (Figura 9).

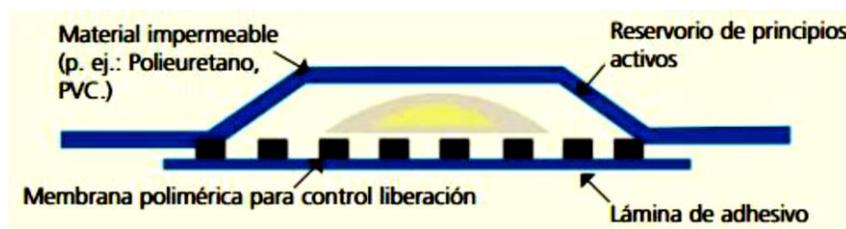


Figura 9. Diseño de parche de un sistema de reservorio²¹.

- ❑ **Sistema de difusión controlada vía matriz:** Los principios activos están dispersos en la matriz de polímero y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo. La liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica (Figura 10).

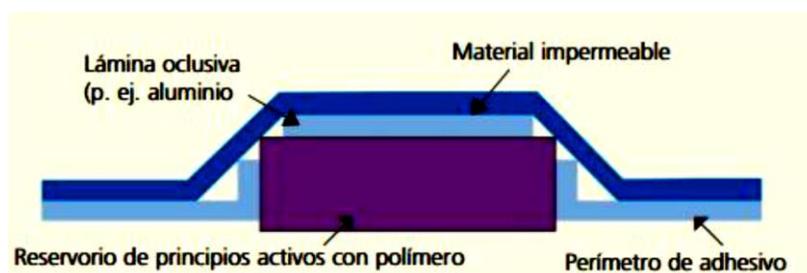


Figura 10. Diseño de parche de un sistema de difusión controlada vía matriz²¹.

- ❑ **Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios:** La droga está suspendida en una solución soluble en agua, la cual es homogeneizada en un polímero lipofílico que forma microesferas. El mismo se aplica bajo una lámina oclusiva e impermeable. La liberación de los principios activos está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero (Figura 11).

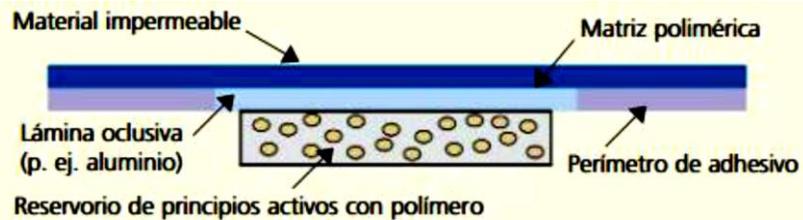


Figura 11. Diseño de parche de un sistema de difusión controlada mediante microreservorios²¹.

3.3.2. Sitio de aplicación

El lugar de aplicación depende de la sensibilidad de la piel al fármaco y de la permeabilidad, siempre se busca la zona más permeable al medicamento y la más resistente²¹.

Es importante asegurarse que los parches sean aplicados con la piel limpia, seca y sana, la cual debe estar libre de pelos, de polvos de talco o de lociones. El parche no debe colocarse en el lugar donde se colocó el anterior, sino en un lugar nuevo para prevenir la maceración del sitio de aplicación, luego, preferiblemente se colocará en el lado opuesto del cuerpo donde se hizo previamente. Si se produce irritación, indica que hay que cambiar el parche del lugar de aplicación; si continúa la irritación, puede necesitarse una ruta alternativa de liberación del fármaco.

3.3.3. Adhesivos

Los adhesivos sensibles a la presión diseñados para los STD deben proveer fuerza cohesiva, compatibilidad con la droga, tolerancia a los potenciadores de permeación, potenciación de la liberación de la droga, estabilidad y seguridad durante el tiempo de aplicación apropiado (horas a semanas), adaptación a las condiciones de la piel (humedad, temperatura, estiramiento mecánico), formato estético (tamaño, forma), debe poder retirarse fácilmente sin dejar residuos que no puedan eliminarse mediante el lavado. En algunos casos actúa como membrana de difusión o incluso lleva incorporado el principio activo y sustituye a la matriz¹⁵.

3.3.4. Parches pasivos

El transporte pasivo de los parches a través de la piel se efectúa mediante una difusión y en función de una gradiente de concentración, como ya se había mencionado anteriormente. Por lo cual los fármacos penetran por difusión pasiva, dependiendo de la interacción entre el fármaco, la piel y los excipientes²¹.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco (principio activo + excipientes), la estructura y composición del estrato córneo son los principales parámetros capaces de modificar la difusión y la penetración.

Las características que debe deben presentar las sustancias activas son:

- ❑ Bajo peso molecular (< 500 Daltons).
- ❑ No iónicas.
- ❑ Solubilidad en lípidos y agua.
- ❑ Coeficiente de partición adecuado.
- ❑ Resistencia de la epidermis.
- ❑ Elevada potencia farmacológica (dosis < 50 mg/día; 5 a 20 mg es apropiada).

- Ausencia de propiedades irritantes para la piel.
- Estable a temperatura ambiente.

Ante esto, para estudiar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y la difusión del fármaco a través de membranas, se establecen modelos de correlación *in vitro-in vivo* más o menos complejo cuyos resultados son más o menos predictivos

3.3.5. Parches activos

Debido a que son numerosos los principios activos que no poseen la capacidad intrínseca de atravesar la piel de manera eficiente, ha sido necesaria la búsqueda de vías para modificar esta barrera difusional.

Las innovaciones en el área de sistemas incluyen la incorporación de métodos físicos (corriente eléctrica, voltaje, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, ultrasonido) para incrementar el flujo de fármacos a través de la piel a la vez que permiten liberación a demanda o controlada²¹.

La mayoría de estos métodos se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos para facilitar el pasaje, a través de la piel, de macromoléculas biológicamente activas. Con estas nuevas tecnologías se amplía la lista de principios activos adaptables a la administración transdérmica y se reducen las limitaciones relacionadas con peso y tamaño molecular, dosis, etc.

4. Hipertensión arterial

4.1. Definición y Clasificación

La Hipertensión Arterial (HTA) es una enfermedad crónica, controlable de etiología multifactorial, caracterizada por aumento sostenido de las cifras de presión arterial (PA), presión sistólica (PS) igual o mayor a 140 mmHg y/o presión diastólica (PD) igual o mayor a 90 mmHg. La hipertensión puede ser asintomática en fases iniciales, de tal manera que es importante detectarla a tiempo para evitar complicaciones. Dada la importancia de la hipertensión, se deben implementar estrategias para su detección y manejo, pero también para prevención de los factores de riesgo y consecuentemente de la morbilidad y mortalidad ocasionados por la enfermedad²².

La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) se clasifica, por cifras²³, de acuerdo a los siguientes criterios mostrados en la Tabla 1:

Tabla 1. Clasificación de la Hipertensión Arterial Sistémica de acuerdo al valor de la presión arterial.

Categoría	Sistólica mmHg	Diastólica mmHg
Óptima	<120	<80
Presión arterial normal	120 a 129	80 a 84
Presión arterial frontera	130 a 139	85 a 89
Hipertensión 1	140 a 159	90 a 99
Hipertensión 2	160 a 179	100 a 109
Hipertensión 3	≥180	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	<90

■ Clasificación etiológica²³.

- ▶ **Primaria o Esencial:** Se presenta en la mayor parte de los casos, no hay una causa orgánica identificable; entre otros mecanismos participan la herencia, alteraciones en el sistema nervioso simpático, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, las resistencias arteriolas periféricas, el sistema renina-angiotensinaaldosterona, la sensibilidad al sodio y la resistencia a la insulina.
- ▶ **Secundaria:** Se identifica una causa orgánica, que puede ser:
 1. **Renal:** glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales.
 2. **Vascular:** Coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta, renovascular, trombosis de la vena renal, arteritis.
 3. **Endocrina:** Enfermedades de la tiroides o de la paratiroides, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma.
 4. **Del Sistema Nervioso Central:** Tumores, encefalitis, apnea del sueño.
 5. **Físicas:** Quemaduras.
 6. **Inducidas por medicamentos:** Esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos.
 7. **Inducidas por tóxicos:** Cocaína, orozuz (Regaliz), plomo.
 8. **Inducidas por el embarazo:** Incluye preeclampsia y eclampsia.

4.2. Factores de riesgo

4.2.1. Factores de riesgo modificables²⁴

- **Control de peso:** El aumento del índice de masa corporal se asocia a un incremento del riesgo de Cardiopatía Isquémica. Es probable que el riesgo asociado con la obesidad se deba en parte a una elevación de la presión arterial, aunque también es posible que intervenga la reducción de colesterol HDL y el aumento en los niveles de glucosa e insulina.
- **Alcohol:** Puede producir una elevación aguda de la presión arterial mediada por activación simpática central cuando se consume en forma repetida y puede provocar una elevación persistente de la misma.
- **Actividad física:** El hacer ejercicio aumenta las lipoproteínas de alta densidad (DHL) y reduce las de baja densidad (LDL), relaja los vasos sanguíneos y puede bajar la presión arterial.
- **Ingesta de sodio:** La restricción de sodio disminuye la presión arterial ya que existe una reducción moderada en la cantidad de catecolaminas circulantes.
- **Ingesta de potasio:** El mecanismo antihipertensivo propuesto en la ingesta de potasio, incluye un aumento en la natriuresis así como un efecto vasodilatador, al aumentar la actividad de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPasa}$.
- **Uso del tabaco:** Es un poderoso factor que acelera la aterosclerosis y el daño vascular producido por la hipertensión arterial. El tabaco incrementa los niveles de colesterol sérico, la obesidad y agrava la resistencia a la insulina.

- **Consumo de cafeína:** La ingesta de cafeína en forma de café, té o refrescos de cola, pueden provocar elevaciones agudas de la presión arterial, por lo cual es importante restringir su consumo.
- **Cambios en la dieta:** Comer demasiada grasa, especialmente las grasas sobresaturadas eleva los niveles de colesterol en sangre.

4.2.2. Factores de riesgo no modificables²⁴

- **Historia familiar:** El riesgo es mayor si existen antecedentes familiares de enfermedades del corazón.
- **Sexo:** El ser varón es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. Entre los 35 y 40 años se tiene una mortalidad por esta enfermedad de cuatro a cinco veces más que en la mujer. En la mujer posmenopáusica existe mayor prevalencia de hipertensión arterial, así como un deterioro del perfil lipídico, con aumento del colesterol y las lipoproteínas de baja densidad.
- **Raza:** Estudios han demostrado que la raza negra es la de mayor incidencia, pero actualmente por los cambios en el ritmo de vida y la no modificación de los factores de riesgo está aumentando la incidencia en las demás etnias

4.3. Prevención

La hipertensión arterial puede ser prevenida, en caso contrario, es posible retardar su aparición, por tanto, los programas para el control de esta enfermedad deben incluir, como uno de sus componentes básicos, la prevención primaria²³.

La prevención de la hipertensión arterial se centra en los factores que puede modificar la población, entre los que se encuentran principalmente:

- El control de peso, el IMC recomendable para la población general es > 18 y < 25
- La actividad física practicada de manera regular.
- La reducción del consumo de alcohol y de sal.
- La ingestión adecuada de potasio y una alimentación equilibrada.

La adopción y fortalecimiento de estilos de vida saludables necesarios para prevenir o retrasar la aparición de la HTA dentro de la población general deben ser impulsados mediante acciones de promoción de la salud entre la población general, mediante actividades de educación para la salud, de participación social y comunicación educativa, con énfasis en ámbitos específicos como la familia, la escuela, la comunidad y grupos de alto riesgo.

Las acciones educativas se deben intensificar entre los grupos de alto riesgo con objeto de fortalecer la responsabilidad individual y colectiva en el autocuidado de la salud.

4.4. Detección y diagnóstico

El objetivo de la detección es identificar a todo individuo adulto que esté en riesgo de presentar PA fronteriza o HAS. La detección de HAS se lleva a cabo a la población de adultos que acuden a las instituciones de salud, tanto públicas como privadas. Así mismo entre la

población general en el ámbito comunitario y en los sitios de trabajo con prioridad de los hombres y los adolescentes pues son los que menos acuden a los servicios de salud²³.

Se debe realizar la medición de la presión arterial, el valor de la presión arterial sistólica y diastólica que se registre corresponderá al promedio de por lo menos dos mediciones hechas con un intervalo mínimo de dos minutos. Los individuos que en el momento de la detección muestren una PA de ≥ 140 mm de Hg y/o ≥ 90 mm de Hg deben recibir la confirmación diagnóstica o tratamiento según el nivel de riesgo identificado

Se considera que una persona tiene HAS si la PA corresponde a la clasificación señalada en la Tabla 1.

El diagnóstico se basa en el promedio de por lo menos tres mediciones realizadas en intervalos de tres a cinco minutos dos semanas después de la detección inicial, con cifras igual o superior en ausencia de enfermedad cardiovascular renal o diabetes $\geq 140/90$ mmHg, en caso de presentar enfermedad cardiovascular o diabetes $> 130/80$ mmHg y en caso de tener proteinuria mayor de 1.0 gr e insuficiencia renal $> 125/75$ mmHg.

4.5. Tratamiento y control

El tratamiento tiene como propósito evitar el avance de la enfermedad, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mantener una adecuada calidad de vida y reducir la mortalidad por esta causa.

En el primer nivel de atención se presta tratamiento a los pacientes con HAS que tengan riesgo bajo o medio. Los casos de HAS con riesgo alto y muy alto con complicaciones cardiovasculares, HAS secundaria, y los casos de HAS asociada al embarazo, tiene que ser enviados al especialista para su atención y en las instituciones públicas de salud al segundo nivel de atención médica²³.

El médico, con apoyo del equipo de salud, tiene bajo su responsabilidad la elaboración y aplicación del plan de manejo integral del paciente, en el cual debe incluir el establecimiento de las metas de tratamiento, el tratamiento conductual, el tratamiento farmacológico, la educación del paciente y la vigilancia de complicaciones²⁵.

4.5.1. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico (Tabla 2) debe ser individualizado en base no sólo a los valores de la presión arterial sino de acuerdo al nivel de riesgo de cada paciente, para lo cual debe considerarse la relación entre los valores de la PA, los factores de riesgo cardiovascular asociados y la coexistencia de otras condiciones clínicas. Además se debe considerar el cuadro clínico, tomando en cuenta el modo de acción, las indicaciones y las contraindicaciones, los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, las enfermedades concomitantes y el costo económico²³.

Tabla 2. Tratamiento de la Hipertensión Arterial de acuerdo al riesgo.

Tipo de riesgo	Cómo tratar
<p>Bajo Moderado</p>	<p>Educar para seguir el tratamiento conductual Evitar la aparición de enfermedades concomitantes. Fármacos recomendables:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ⊕ Antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARAI) ⊕ Calcioantagonistas ⊕ Natriuréticos (indapamida o tiacidas a dosis bajas) ⊕ Solos o en combinaciones <p>En presencia de dislipidemias: Considerar un descenso del colesterol LDL a menos de 130mg/dL si el riesgo es moderado y a menos de 100 cuando es alto.</p>
<p>Alto y muy alto</p>	<p>Llevarlos a la meta los más pronto posible:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Iniciar con dos antihipertensivos ⊕ Suprimir o controlar los factores de riesgo y controlar enfermedades concomitantes. <p>En presencia de dislipidemias: Considerar un descenso del colesterol LDL a menos de 100mg/dL si el riesgo es alto y a menos de 70 cuando es muy alto.</p>

5. Losartán Potásico

5.1. Generalidades de Losartán Potásico.

▣ Estructura química (Figura 12)

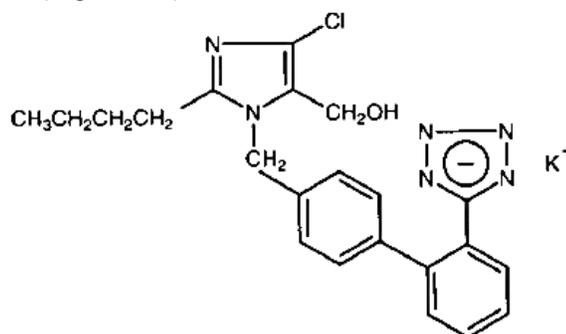


Figura 12. Estructura química del Losartán Potásico²⁶.

- ▣ **Nombre químico:** 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-methanol monopotassium salt²⁶
- ▣ **Fórmula molecular:** C₂₂H₂₂ClN₆O.K
- ▣ **Peso Molecular¹³:** 461.01
- ▣ **Punto de fusión¹:** 260-270°C
- ▣ **Apariencia:** Es un polvo blanco o blanquecino.
- ▣ **Solubilidad en agua:** Libremente soluble.

- **Solubilidad:** Soluble en alcohol isopropílico, ligeramente soluble en solventes orgánicos como el acetonitrilo y metiletilcetona.

5.2. Indicaciones terapéuticas

Es un antagonista de los receptores de angiotensina II (AT₁)²⁷.

Está indicado en el tratamiento de:

- Hipertensión como monofármaco o asociado a otros antihipertensivos.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento de la microalbuminuria y proteinuria en pacientes con diabetes tipo II.
- Tratamiento en la prevención del accidente cerebro vascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

5.3. Mecanismo de acción

La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la hormona activa principal del sistema renina-angiotensina y un importante factor determinante de la fisiopatología de la hipertensión. Se une a los receptores AT₁ existentes en muchos tejidos (por ejemplo, músculo liso vascular, glándulas suprarrenales, riñones y corazón) e induce varias acciones biológicas importantes, como vasoconstricción y liberación de aldosterona. También estimula la proliferación de las células musculares lisas. Se ha identificado un segundo receptor de angiotensina II, el subtipo AT₂, pero no tiene ningún papel conocido en la homeostasis cardiovascular²⁶.

El losartán se une selectivamente a los receptores AT₁, y no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina

5.4. Farmacocinética

5.4.1. Absorción

El Losartán administrado por vía oral se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso en el que se forman un metabolito ácido carboxílico activo y metabolitos inactivos²⁶. La biodisponibilidad sistémica del Losartán administrado en comprimidos es de 33% aproximadamente. Alcanza concentraciones máximas en el plasma en una hora, y su metabolito activo en tres a cuatro horas

5.4.2. Distribución

El 99% o más del Losartán y de su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina²⁶. El volumen de distribución del Losartán es de 34 litros.

5.4.3. Metabolismo

Alrededor de 14% de una dosis intravenosa u oral de Losartán es convertida en su metabolito activo²⁷. En 1% aproximadamente de los sujetos estudiados, la conversión de Losartán en su metabolito activo fue mínima. Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, que incluyen dos metabolitos principales por hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menor, un glucurónido N-2-tetrazólico.

5.4.4. Eliminación

La depuración plasmática del Losartán es de unos 600 mL/min, y la de su metabolito activo, de unos 50 mL/min. Sus depuraciones renales son, respectivamente, de unos 74 mL/min y 26 mL/min. Aproximadamente 4% de una dosis de Losartán administrada por vía oral es excretada sin cambio con la orina y 6% en forma de su metabolito activo²⁷. El losartán y sus metabolitos se eliminan principalmente por las vías biliar y urinaria.

5.5. Efectos adversos

- **Hipersensibilidad:** Se han reportado raros casos de angioedema incluyendo tumefacción de la laringe y la glotis provocando obstrucción de la vía aérea y/o tumefacción de la cara, los labios, la faringe y/o la lengua en pacientes tratados con Losartán; algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA. Recientemente se ha reportado, vasculitis, incluyendo púrpura de Schönlein-Henoch
- **Gastrointestinales:** Hepatitis (reportada en raros casos), trastornos de la función hepática.
- **Trastornos generales y condiciones en la vía de administración:** Malestar.
- **Hematológicas:** Anemia, trombocitopenia (reportada en raros casos).
- **Musculoesqueléticas:** Mialgia, artralgia.
- **Neurológicas/psíquicas:** Migraña, disgeusia.
- **Sistema reproductivo y trastornos del pecho:** Disfunción eréctil/impotencia.
- **Respiratorias:** Tos.
- **Piel:** Urticaria, prurito, eritroderma, fotosensibilidad.

5.6. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Losartán potásico o a cualquiera de sus componentes de este producto. El Losartán debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedades hepáticas. Se requiere reajustes en la dosis de los pacientes con cirrosis alcohólica ligera a moderada ya que la biodisponibilidad del fármaco puede aumentar hasta 5 veces.

5.7. Interacciones medicamentosas

En estudios de farmacocinética no se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. Como ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal pueden incrementar el potasio sérico.

Como ocurre con otros medicamentos que afectan la excreción de sodio, la excreción de litio puede disminuir. Por lo tanto, los niveles de litio sérico deben vigilarse cuidadosamente, si se coadministran sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. Por ello, el efecto antihipertensivo de los antagonistas de angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2.

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen disminución del volumen, incluyendo aquellos que reciben diuréticos) que están siendo tratados con antiinflamatorios no esteroides, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2, la coadministración con antagonistas de angiotensina II o de inhibidores de la ECA puede resultar en un deterioro ulterior de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda²⁷.

5.8. Dosis

- ▶ Losartán puede administrarse con otros hipotensores.
- ▶ Losartán puede administrarse con o sin alimentos.
- ▶ La dosis inicial es de 50 mg una vez al día, el efecto antihipertensivo máximo se alcanza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento. Se puede incrementar la dosis a 100 mg al día dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.
- ▶ Para pacientes tratados con dosis alta de diuréticos se recomienda dosis inicial de 25 mg una vez al día.
- ▶ En pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, el tratamiento debe comenzar con 50 mg de Losartán una vez al día, y puede incrementarse hasta 100 mg al día, dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

- ▶ Caracterizar fisicoquímicamente y mediante estudios de liberación parches transdérmicos de Losartán, con la finalidad de generar una nueva presentación farmacéutica alternativa a la administración oral existente para el tratamiento de la hipertensión arterial.

6.2. Objetivos Particulares

- ▶ Desarrollar la formulación de un parche transdérmico cargado de Losartán, realizando una exhaustiva investigación bibliográfica previa para determinar los excipientes que conformen el parche transdérmico de acuerdo a las propiedades del fármaco, esto con el fin de caracterizarlo fisicoquímicamente y evaluarlo mediante estudios de liberación.
- ▶ Realizar la caracterización fisicoquímica del parche transdérmico de Losartán mediante pruebas de espesor, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión poshumectación, visualización de su morfología, contenido químico y calorimetría diferencial de barrido para determinar si tiene las características y propiedades para buen desempeño.
- ▶ Determinar la velocidad de liberación de Losartán en los parches transdérmicos mediante estudios de disolución y con esto definir su mecanismo de liberación.

7. Hipótesis

- ▶ Sí el parche transdérmico de Losartán desarrollado tiene buenas características fisicoquímicas (espesor, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión poshumectación y contenido químico), además de tener una adecuada velocidad de disolución, este sistema de liberación transdérmica podrá ser evaluado biofarmacéuticamente a través de piel humana, para garantizar la liberación del principio activo y llevando a cabo su acción terapéutica.

8. Metodología

8.1. Material y Equipo

- ▶ Sonicador 8892
- ▶ Espectrofotómetro UV/Visible Cary 100 Conc Varian.
- ▶ Calibrador Digital Truper Modelo CALDI-6MP, México.
- ▶ Balanza analítica electrónica (Velab, México)
- ▶ Agitador magnético Science MED MS-H-S10 (TUVRheinland, USA)
- ▶ Texturómetro TA XT2 (Texture Technologies Corp., Scarsdale, NY, USA)
- ▶ Disolutor MAYASA
- ▶ pH-metro (Velab, México)
- ▶ Microscopio óptico (Velab, México)

8.2. Reactivos

- ▶ Fosfato dibásico de sodio, CAS 7782-85-6, Fermont, Monterrey, N.L, México.
- ▶ Kollicoat IR, BASF The Chemical Company, Lote 23993916KO, Ludwigshafen Germany.
- ▶ Propilenglicol, Farmacia París, México.
- ▶ Polietilenglicol 8000, donación Merck.
- ▶ Polivinilpirrolidona, donación LEM.
- ▶ Hidróxido de Sodio escamas, CAS 1310-73-2 J.J Baker, México.

8.3. Elaboración del Parche Transdérmico de Losartán Potásico

Se diseñaron diferentes propuestas de formulaciones para el PTD, sin embargo estas no presentaron características adecuadas, al visualizarse la presencia de fracturas, las cuales se pueden consultar con más detalle en la Memoria de Actividades del Servicio Social²⁸. Cabe mencionar que se eligieron dos Formulaciones a las cuales se les realizó la caracterización física (espesor, diámetro, bioadhesión, resistencia a la ruptura), sin embargo la formulación LOS-38 fue la que brindó mejores resultados, los cuales serán detallados más adelante, por lo cual se prosiguió con ésta formulación para las demás pruebas. Los PTD de Losartán se elaboraron con los excipientes que le brindaron mejores características, los cuales se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Formulaciones del Parche Transdérmico de Losartán Potásico.

Componente	FORMULACIÓN LOS-38		FORMULACIÓN LOS-16-B5	
	Porcentaje (%)	Peso (g)	Porcentaje (%)	Peso (g)
Losartán Potásico	31.75	2	25.97	2
Polivinilpirrolidona (PVP)	31.75	2	-	-
Kollicoat IR	23.81	1.5	46.75	3.6
Propilenglicol (PG)	7.94	0.5	23.38	1.8
Polietilenglicol 8000 (PEG)	4.76	0.3	3.89	0.3
Agua	-	15	-	15

La preparación de los PTD se realiza de la siguiente manera (Figura 13):

Se pesan individualmente con la mayor precisión posible cada uno de los excipientes y principio activo que conforman la formulación (Tabla 3). Posteriormente se disuelven los excipientes con el agua destilada hasta que se tiene una mezcla homogénea, una vez que se tiene esta mezcla se agrega el Losartán Potásico y se disuelve de igual manera.

La solución obtenida posteriormente se lleva a sonicación durante 15 minutos, con el fin de eliminar las burbujas de aire que puedan interferir con el proceso de fabricación del parche.

Posteriormente se emplea la técnica de vaciado en placa, la cual consiste en vaciar la solución en un molde de acetato previamente elaborado sobre una placa de vidrio²⁹. Finalmente se deja secar el parche a temperatura ambiente durante 2 días, una vez transcurrido este tiempo se almacena en un contenedor para evitar la pérdida excesiva de agua hasta su uso.



Figura 13. Proceso de fabricación de Parches Transdérmicos de Losartán.

8.4. Pruebas físicas de caracterización de los parches transdérmicos de Losartán

8.4.1. Diámetro y grosor

Para la medición del diámetro y grosor de PTD obtenidos, se cortaron 10 parches en forma circular con un área de 5.3 cm^2 , posteriormente con la ayuda de un Calibrador Digital Truper (Figura 14) se determinó la medida de 3 puntos diferentes de cada parche del diámetro y espesor.



Figura 14. Calibrador Digital Truper Modelo CALDI-6MP.

8.4.2. Resistencia a la ruptura

Esta prueba se realizó empleando el Texturometro TA XT2 (Figura 15), se cortaron 10 tiras de película del mismo tamaño ($4.5 \times 11 \text{ cm}$) de la formulación de Losartán, cada una de estas se sujetaron a un par de pinzas en la parte inferior y superior del texturómetro. Para esta prueba se empleó una velocidad de pre-ensayo de 2 mm/s , y una velocidad de ensayo de 1 mm/s con una fuerza de tensión de 1 mm y una distancia de estiramiento de 150 mm con una fuerza de 100 g , lo cual determinó la fuerza necesaria para romper el parche.

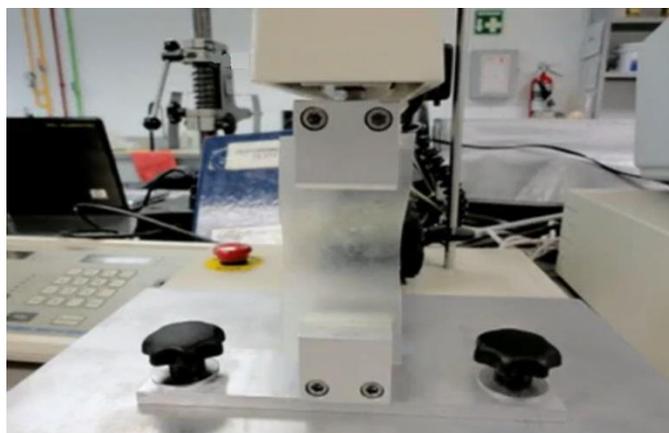


Figura 15. Prueba de Resistencia a la ruptura realizada en el Texturómetro TA XT2.

8.4.3. Bioadhesión

Los estudios de bioadhesión se realizaron con 10 parches circulares con un área de 5.3 cm². Esta prueba fue realizada en el antebrazo de voluntarios sanos sin ningún tratamiento cosmético y/o farmacológico previo de por lo menos 12 horas.

Para la prueba se empleó el Texturómetro TA XT2, sin embargo en este caso se utilizó una estructura cilíndrica que descendió a una velocidad de 1mm/s hasta que entró en contacto con el parche colocado previamente en el antebrazo, ejerciendo una presión de 200g/10s, posteriormente el parche del antebrazo fue removido a una velocidad de 10mm/s hasta obtener una distancia de separación de 10.5cm (Figura 16).



Figura 16. Prueba de bioadhesión realizada en el Texturómetro TA XT2.

8.4.4. Bioadhesión- poshumectación

Esta prueba se realizó bajo las mismas condiciones de la prueba mencionada anteriormente de bioadhesión, sin embargo a diferencia de la anterior los parches colocados en los antebrazos de los voluntarios fueron previamente humectados, al rociar los parches con un

atomizador a una distancia de 30 cm y dejar reposo durante 10 minutos para poderlos usar después en la prueba.

8.4.5. Estudios de morfología mediante microscopía óptica.

Se tomaron muestras de cada uno de los excipientes (PVP, Kollicoat IR y PEG 8000) y Losartán potásico para observar la estructura microscópica mediante un microscopio óptico VELAB (Figura 17). Así mismo se observó en el microscopio óptico una muestra circular del parche transdérmico de Losartán con la finalidad de observar si existía la presencia de cristales y cambios de coloración que pudieran afectar el desempeño del parche transdérmico. Estas observaciones del PTD se realizaron a los 1, 30, 60 y 90 días de la elaboración del parche.



Figura 17. Microscopio VELAB VE-B1.

8.4.6. Calorimetría diferencial de barrido

Los estudios de calorimetría se realizaron individualmente a cada uno de los componentes de la formulación, así como al Parche Transdérmico en un DSC (Mettler) bajo las siguientes condiciones:

- ▶ Rango de temperatura: -25°C a 300°C
- ▶ Rampa de calentamiento: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$
- ▶ Atmósfera de Nitrógeno.

8.5. Contenido químico

Se tomaron 10 muestras circulares del parche de Losartán con un área de 5.3 cm^2 , cada una de estas muestras se disolvieron en 40 mL de agua destilada bajo agitación constante en un agitador magnético Science MED MS-H-S10 (Figura 18) durante 10 minutos.

Una vez transcurrido este tiempo se tomó una alícuota de 1 mL en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con agua destilada. Posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL de la solución anterior y se aforó a 10 mL con agua destilada en un matraz volumétrico. Finalmente se midió la absorbancia de cada una de las muestras a una longitud de onda de 205 nm en un espectrofotómetro de doble haz UV/Visible Cary 100 (Figura 19).

Estas absorbancias fueron corregidas con el factor de corrección como se muestra en el Anexo 1 y posteriormente interpoladas en la curva de calibración de Losartán Potásico para determinar el contenido de los PTD considerando la metodología del Anexo 1.



Figura 18. Agitador magnético Science MED MS-H-S10.



Figura 19. Espectrofotómetro UV/Visible Cary 100 Varian.

8.6. Perfiles de disolución

Se cortaron y pesaron muestras circulares del parche transdérmico con un área de 5.3 cm^2 , empleando el método de paleta sobre disco del disolutor MAYASA (Figura 20). Como medio de disolución se utilizaron 900mL de buffer de fosfatos pH 7.4 previamente desgasificado, una temperatura de 32°C y una agitación de 50 rpm.

Los parches fueron adaptados a un aditamento cubierto de teflón para dejar expuesta una cara del parche transdérmico al medio de disolución al colocarlos en el fondo del vaso del disolutor. Se tomaron alícuotas de 3 mL a los 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150 minutos, con reposición de medio. Posteriormente se realizó la cuantificación de Losartán en función del tiempo de cada una de las muestras mediante un método espectrofotométrico UV/Vis a 205 nm.



Figura 20. Disolutor MAYASA.

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

9.1. Pruebas físicas de caracterización de los parches transdérmicos de Losartán

9.1.1. Diámetro y grosor

El diámetro y espesor son características que se deben considerar para el diseño del PTD, ya que estas tienen una relación directa con la comodidad del paciente³⁰. Lo idóneo es que el parche sea lo menos incómodo para el paciente por lo cual debe tener dimensiones pequeñas para que no intervenga con las actividades del mismo paciente. Es por ello, que fue importante realizar las pruebas de diámetro y espesor para elegir la formulación adecuada, obteniendo un diámetro promedio de 26.24 ± 0.4 mm y grosor promedio de 0.79 ± 0.22 mm para la formulación LOS-16-B5 y para la Formulación LOS-38 un diámetro promedio de 25.93 ± 0.34 mm y un grosor promedio de 0.48 ± 0.13 mm como se muestra en la Tabla 4. Ante estos resultados se puede determinar que la Formulación LOS-38 presenta mejores dimensiones al ser más pequeñas que la otra formulación, además de presentar menos variación entre las mediciones.

Tabla 4. Resultados del diámetro y grosor del Parche Transdérmico LOS-38 y LOS-16-B5

Parche	LOS-38		LOS-16-B5	
	Diámetro (mm)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)	Grosor (mm)
1	25.9	0.78	26.17	0.69
2	25.88	0.52	26.05	0.58
3	25.8	0.38	26.87	0.48
4	25.71	0.39	26.65	0.68
5	26.28	0.44	26.47	0.65
6	26.18	0.39	25.65	0.87
7	26.13	0.41	26.17	0.86
8	26.18	0.39	26.54	1.04
9	26.14	0.53	25.63	0.93
10	25.13	0.57	26.21	1.16
\bar{x}	25.93	0.48	26.24	0.79
s	0.34	0.13	0.40	0.22

Se realizó un análisis de varianza con un 95% de confianza con el programa STATGRAPHICS Centurion XV.II para determinar si había diferencia significativa entre el diámetro y grosor de ambas formulaciones, como se muestra en la Tabla 5 para el ANOVA del diámetro no existe diferencia estadísticamente significativa al obtener un valor-P mayor a 0.05, lo cual se le atribuye a que se emplea el mismo cortador y no a la formulación, así mismo en la Figura 21 se muestra como no existe diferencia significativa al comparar las medias de las formulaciones, en cambio para el ANOVA del grosor (Tabla 5) si existe diferencia significativa entre las formulaciones al ser menor que 0.05 el valor-P y ver en la Figura 22 como los intervalos de las medias no se traslapan, por lo cual la Formulación LOS-38 es la más conveniente ya que tiene el menor grosor, lo que beneficiaría al administrar el parche ya que el trayecto del fármaco hacia la piel será menor.

Tabla 5. ANOVA del diámetro y grosor de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

GROSOR					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.49298	1	0.49298	15.99	0.0008
Intra grupos	0.55504	18	0.0308356		
Total (Corr.)	1.04802	19			
DIÁMETRO					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.47432	1	0.47432	3.39	0.0819
Intra grupos	2.5151	18	0.139728		
Total (Corr.)	2.98942	19			

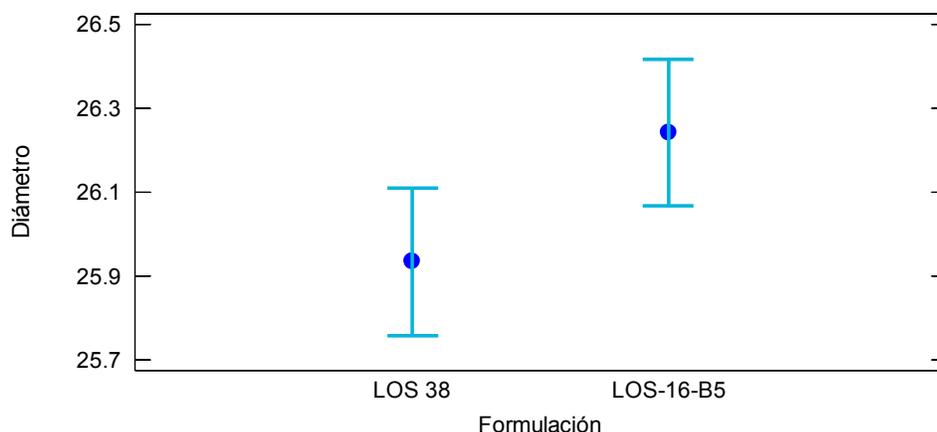


Figura 21. Comparación de medias del diámetro de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

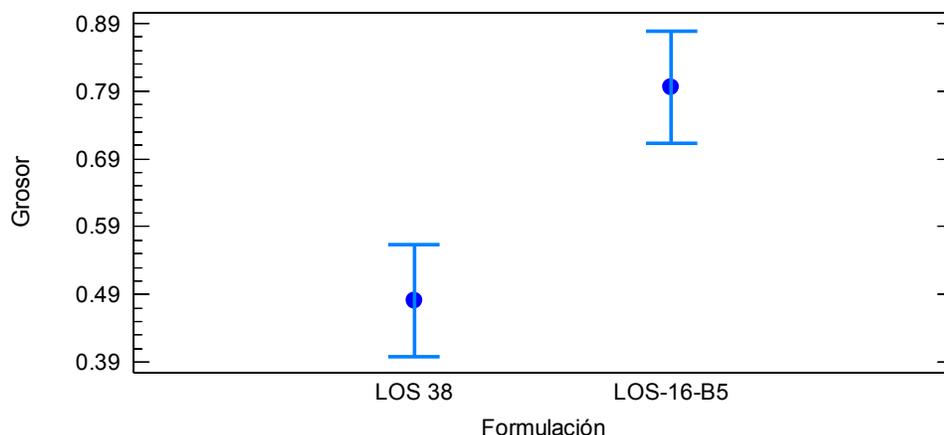


Figura 22. Comparación de medias del grosor de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

9.1.2. Bioadhesión

La prueba de bioadhesión es una prueba fundamental para evaluar los STD, ya que mediante esta prueba se evalúa la fuerza requerida para desprender el parche transdérmico de la piel, el cual está unido mediante fuerzas interfaciales³¹.

Esta prueba se realizó tanto para la formulación LOS-16-B5 como para la formulación LOS-38 para determinar si existe una diferencia significativa entre ambas formulaciones y proseguir con el estudio de una sola formulación. Como se puede observar en la Tabla 6, para la formulación LOS-16-B5 se requiere una fuerza, área y desplazamiento promedio de 53.36 g, 16.49 g.s y 5.17 mm respectivamente, las cuales son menores que la fuerza, área y el desplazamiento requerido para desprender el parche de la formulación LOS-38 como se muestra en la Tabla 6 con un valor de 116.76 g, 71.38 y 8.81 mm, esto indica que existe una mayor bioadhesión del parche LOS-38 en la piel, lo cual beneficia la permanencia del parche durante un mayor tiempo en la misma.

Tabla 6. Resultados de la prueba de bioadhesión de los parches transdérmicos.

Muestra	LOS-38			LOS-16-B5		
	Fuerza (g)	Desplazamiento (mm)	Área (g.s)	Fuerza (g)	Desplazamiento (mm)	Área (g.s)
1	141.03	8.7	88.99	48.33	7.35	17.79
2	80.86	6.15	32.73	72.3	4.75	21.3
3	85.45	6.7	38.23	54.25	4.45	16.03
4	129.81	9.7	85.76	49.86	5.05	15.56
5	89.53	7.41	43.29	46.4	4.65	14.85
6	147.04	10.2	102.18	50.1	6.6	16.62
7	136.03	8.8	89.88	47.52	4.3	13.41
8	145.92	10.4	101.5	45.28	5.05	14.94
9	103.81	8.95	63.15	49.46	5.3	15.22
10	108.09	11.12	68.12	70.05	4.2	19.14
\bar{x}	116.76	8.81	71.38	53.36	5.17	16.49

Además, se realizó un análisis de varianza (Tabla 7) con el programa STATGRAPHICS Centurion XV.II determinado que si existe una diferencia estadísticamente significativa entre la bioadhesión de ambas formulaciones con un 95% de confianza tanto para la fuerza, área y desplazamiento al tener un valor-P menor a 0.05, además en la Figura 23, 24 y 25 se observa esta diferencia al no traslaparse los intervalos de las medias. Esta diferencia de bioadhesión se debe a la adición de la PVP en la formulación LOS-38, ya que es un polímero bioadhesivo que permite generar mayores fuerzas interfaciales al estar en contacto con la piel³².

Tabla 7. ANOVAS de la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

FUERZA					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	20099.1	1	20099.1	51.68	0.0000
Intra grupos	7000.62	18	388.923		
Total (Corr.)	27099.7	19			
DESPLAZAMIENTO					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	66.3572	1	66.3572	35.53	0.0000
Intra grupos	33.6138	18	1.86743		
Total (Corr.)	99.9711	19			
ÁREA					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	15068.4	1	15068.4	43.58	0.0000
Intra grupos	6224.29	18	345.794		
Total (Corr.)	21292.7	19			

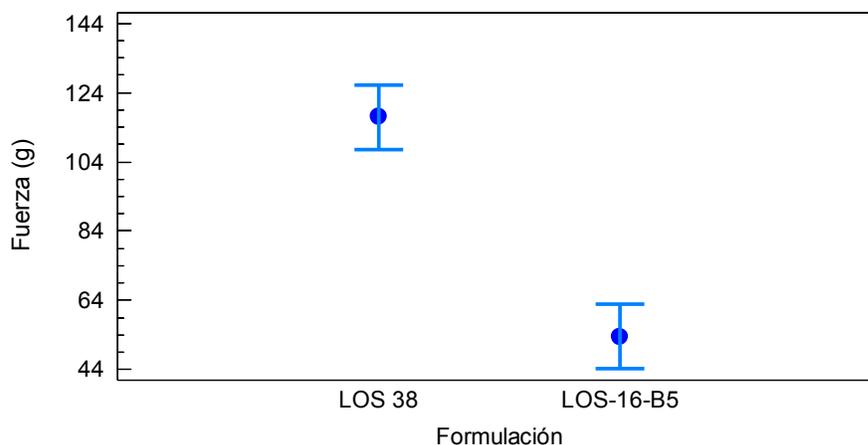


Figura 23. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

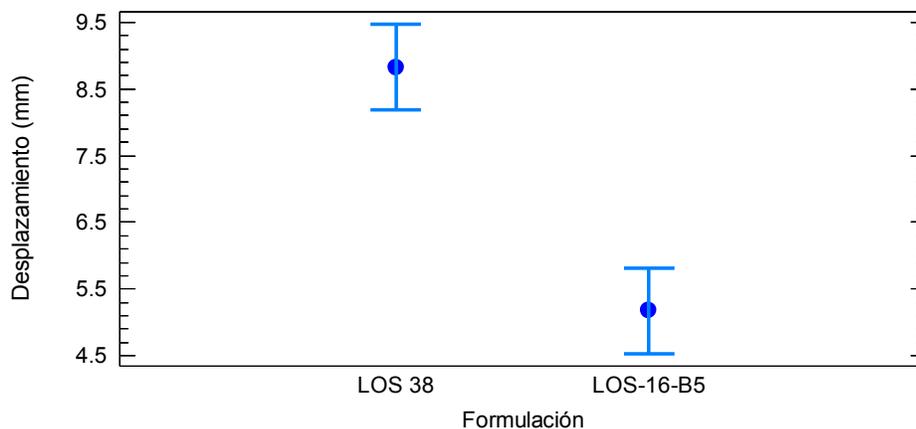


Figura 24. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

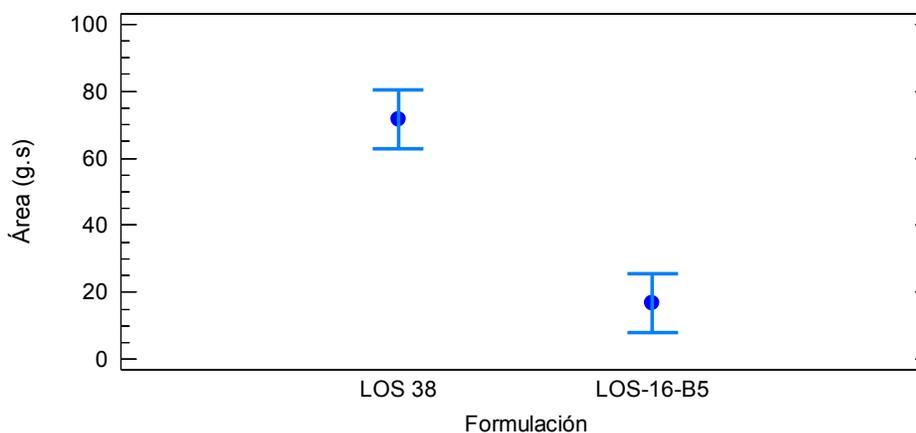


Figura 25. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

9.1.3. Bioadhesión- poshumectación

La prueba de bioadhesión poshumectación es de importancia debido a que se determina como se ve modificada la bioadhesión del PTD a la sudoración de la piel, la cual puede provocar el desprendimiento del parche.

De igual manera, en este caso al humectar los parches y realizar la prueba de bioadhesión correspondiente se obtuvieron valores mayores para la formulación LOS-38 con una fuerza, área y desplazamiento promedio de 170.47 g, 119.55 g.s y 10.36 mm respectivamente, y para la formulación LOS-16-B5 una fuerza de 64.15 g, un área de 21.22 g.s y un desplazamiento de 9.22 mm como se observa en la Tabla 8, lo cual indica que el parche de la Formulación LOS-38 es más bioadhesivo. Ante estos resultados se realizó un análisis de varianza (Tabla 9) y un gráfico de comparación de medias (Figura 26 y 27) con el programa STATGRAPHICS Centurion XV.II con un 95% de confianza obteniendo una diferencia estadísticamente significativa para la fuerza y el área al obtener un valor-P menor de 0.05 y no traslaparse los intervalos de las medias respectivamente, en tanto para el desplazamiento no existe una diferencia significativa al ser mayor a 0.05 el valor-P y encontrar un traslape en los intervalos de las medias (Figura 28), debido a que los valores son muy similares, sin embargo, a pesar de esto la formulación LOS-38 es más bioadhesiva ya que se requiere mayor fuerza para desprender los parches. Esto es provocado ya que Kollicoat IR es un polímero formado por

cadena de alcohol polivinílico y polietilenglicol las cuales al ser hidratadas forman puentes de hidrogeno y fuerzas interfaciles que favorecen su bioadhesión³³.

Tabla 8. Resultados de la prueba de bioadhesión poshumectación de los parches transdérmicos.

Muestra	LOS-38			LOS-16-B5		
	Fuerza (g)	Desplazamiento (mm)	Área (g.s)	Fuerza (g)	Desplazamiento (mm)	Área (g.s)
1	198.54	12.27	163.87	50.68	10.45	17.95
2	207	12.87	172.64	54.15	8.05	17.54
3	237.9	10.91	160.3	60.47	10.7	20.8
4	211.59	10.84	147.04	54.66	5.1	14.1
5	109.11	7.6	51.94	84.23	11.6	26.83
6	123.18	6.3	51.34	77.7	11.7	28.27
7	159.28	11.78	127.46	64.45	11.55	20.5
8	202.62	10.91	148.78	64.14	8.95	23.47
9	131.75	9.9	87.16	61.18	4.75	18.16
10	123.69	10.26	85.01	69.85	9.3	24.58
\bar{x}	170.47	10.36	119.55	64.15	9.22	21.22

Tabla 9. ANOVAS de la prueba de bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

FUERZA					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	56514.4	1	56514.4	50.31	0.0000
Intra grupos	20221.1	18	1123.4		
Total (Corr.)	76735.5	19			
DESPLAZAMIENTO					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	6.60101	1	6.60101	1.23	0.2817
Intra grupos	96.4729	18	5.3596		
Total (Corr.)	103.074	19			
ÁREA					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	48347.9	1	48347.9	44.03	0.0000
Intra grupos	19764.4	18	1098.02		
Total (Corr.)	68112.3	19			

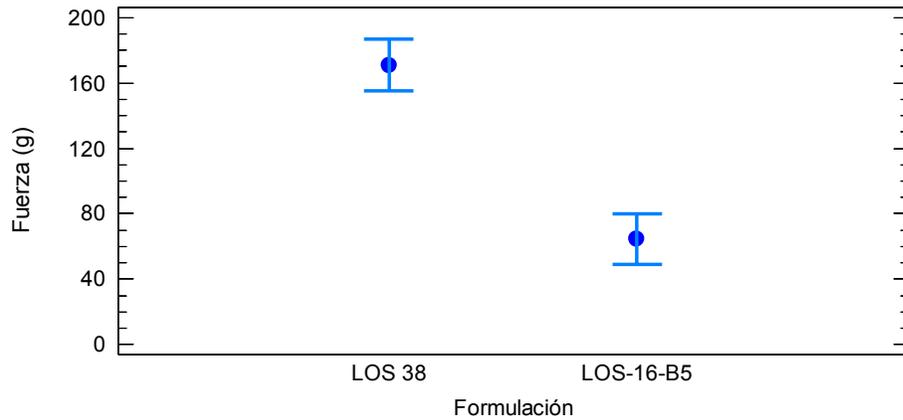


Figura 26. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

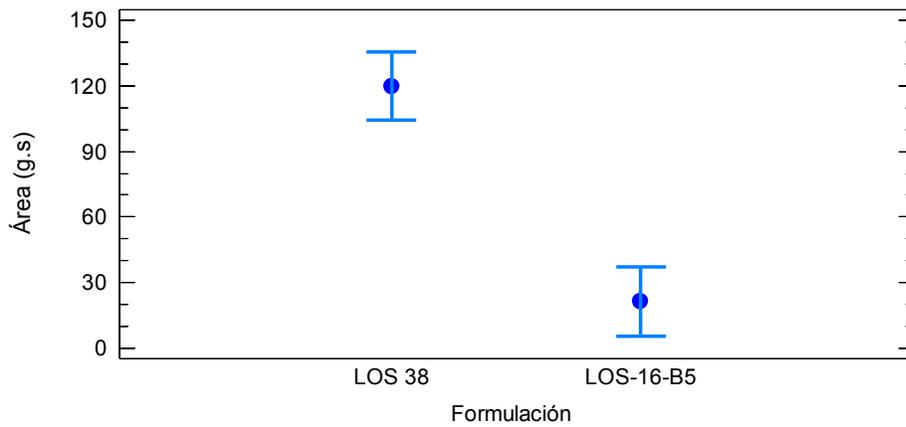


Figura 27. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

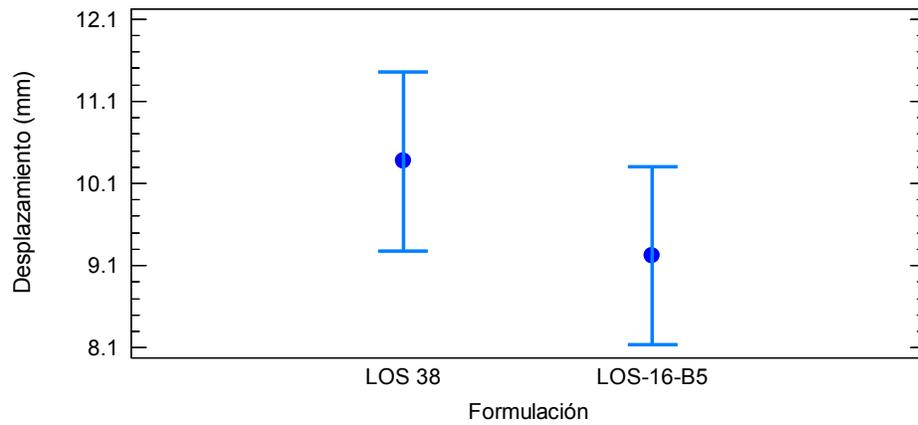


Figura 28. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5 y LOS-38.

En tanto, para ambas formulaciones la humectación previa de los parches favoreció la bioadhesión de los mismos ya que esta se vio incrementada, como se muestra en la Tabla 8 al ser comprada con la Tabla 6, la formulación LOS-16-B5 requirió una mayor fuerza, área y desplazamiento para desprender el parche. De igual manera se realizó un análisis de varianza (Tabla 10) con el programa STATGRAPHICS Centurion XV.II y se obtuvo que si existe una diferencia estadísticamente significativa en el requerimiento de fuerza, área y desplazamiento al obtener un valor-P menor a 0.05 y no traslaparse los intervalos de las medias de la Figura 29, 30 y 31.

Tabla 10. ANOVAS de comparación de la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5.

FUERZA					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	582.768	1	582.768	5.63	0.0290
Intra grupos	1862.55	18	103.475		
Total (Corr.)	2445.32	19			
DESPLAZAMIENTO					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	81.8101	1	81.8101	21.39	0.0002
Intra grupos	68.8563	18	3.82535		
Total (Corr.)	150.666	19			
ÁREA					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	112.054	1	112.054	8.71	0.0086
Intra grupos	231.648	18	12.8693		
Total (Corr.)	343.702	19			

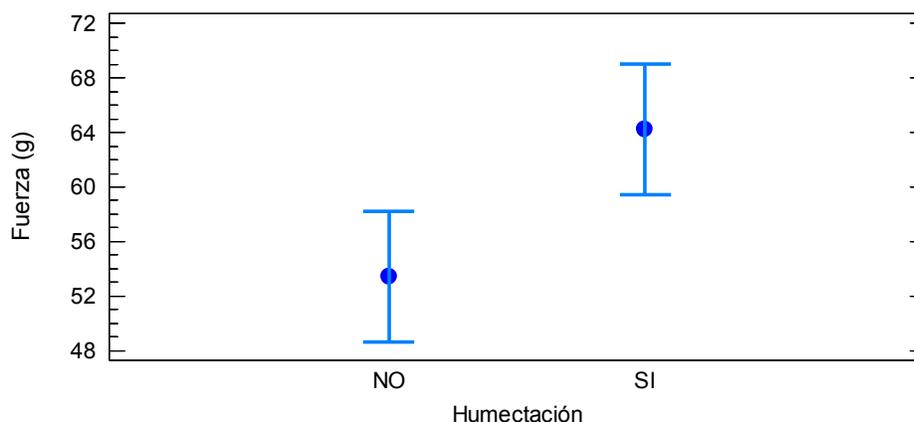


Figura 29. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5.

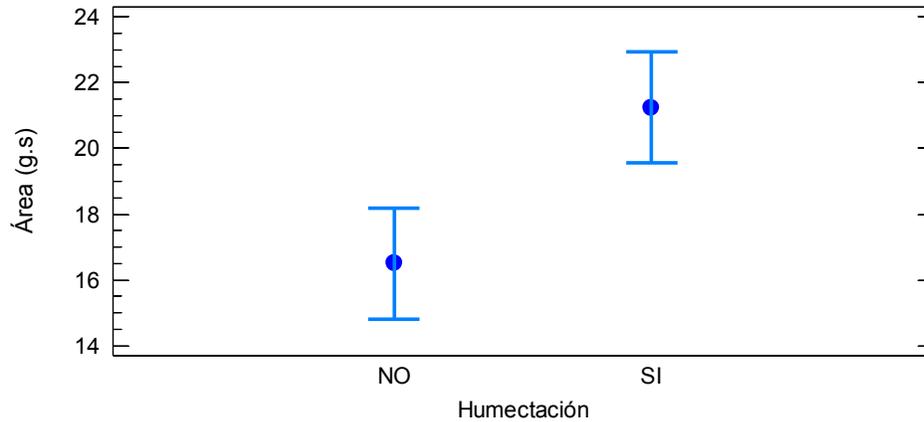


Figura 30. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5.

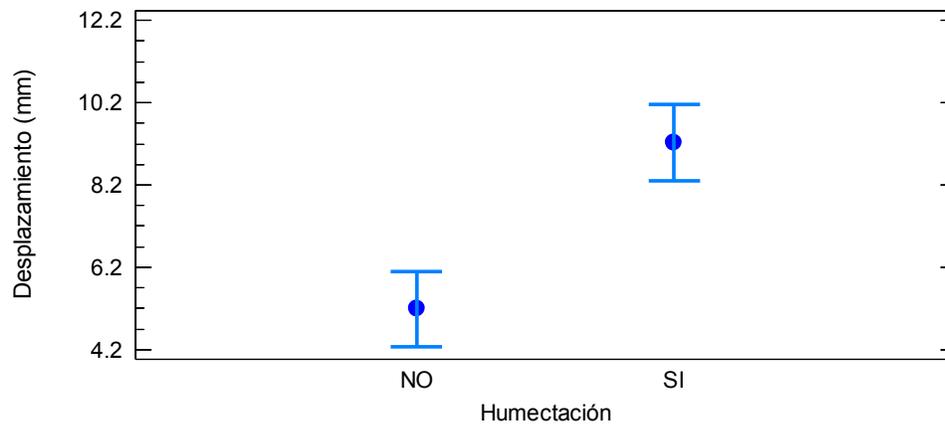


Figura 31. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-16-B5.

Con respecto a la formulación LOS-38 se obtuvo una fuerza mayor y por tanto una mayor área en el desprendimiento del parche en comparación de los resultados de bioadhesión (Tabla 6) sin la previa humectación del parche, en la Tabla 11 se muestra el ANOVA de la comparación de la bioadhesión y bioadhesión poshumectación, el cual indica que existe una diferencia estadísticamente significativa al tener un valor-P menor a 0.05 para la fuerza y área requerida para el desprendimiento del parche, lo cual se ve reflejado en la Figura 32 y 33 al no traslaparse los intervalos de las medias lo cual quiere decir que la humectación del parche beneficia la bioadhesión del mismo, a pesar de que no exista diferencia significativa en el desplazamiento como se muestra en la Figura 34. En este caso la presencia del Kollicoat pero sobre todo del PVP favorecen la bioadhesión, ya que al ser humectados los polímeros pasan por una etapa de hinchamiento debido a la afinidad que tienen por el agua, que permite que este se extienda y se adhiera sobre la piel formando un vínculo con la misma a través de la formación de enlaces con las proteínas presentes en la piel, además de la formación de enlaces químicos entre las cadenas entrelazadas de los polímeros³¹.

La formulación LOS-38 es la que presenta una mayor bioadhesión lo cual tiene gran impacto en el parche transdérmico ya que esto permite que al ser administrado el parche este pueda permanecer en la piel durante un mayor tiempo, lo cual beneficiaría al paciente al mejorar la biodisponibilidad del fármaco y la comodidad ya que no tendría que estar colocando frecuentemente el PTD debido a su buena bioadhesión³⁴.

Tabla 11. ANOVAS de comparación de la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-38.

FUERZA					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	14423.3	1	14423.3	10.24	0.0050
Intra grupos	25359.2	18	1408.84		
Total (Corr.)	39782.5	19			
DESPLAZAMIENTO					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	12.028	1	12.028	3.54	0.0763
Intra grupos	61.2304	18	3.40169		
Total (Corr.)	73.2585	19			
ÁREA					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	11602.2	1	11602.2	8.11	0.0107
Intra grupos	25757.0	18	1430.95		
Total (Corr.)	37359.3	19			

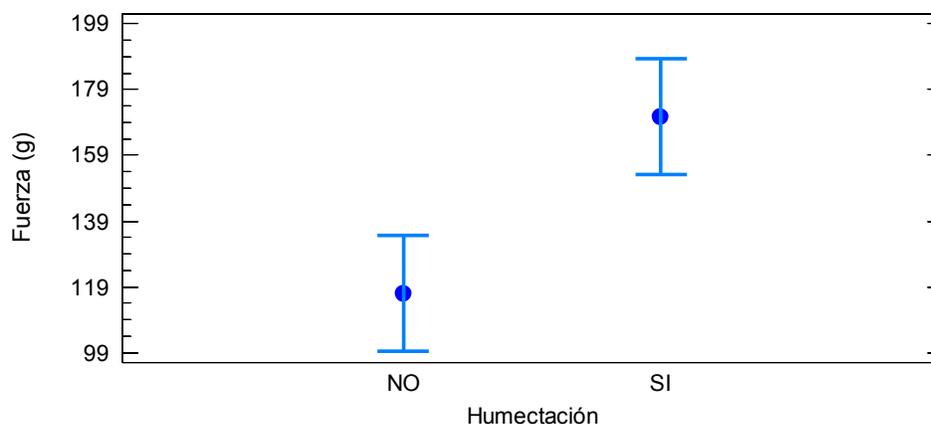


Figura 32. Comparación de medias de la fuerza obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-38.

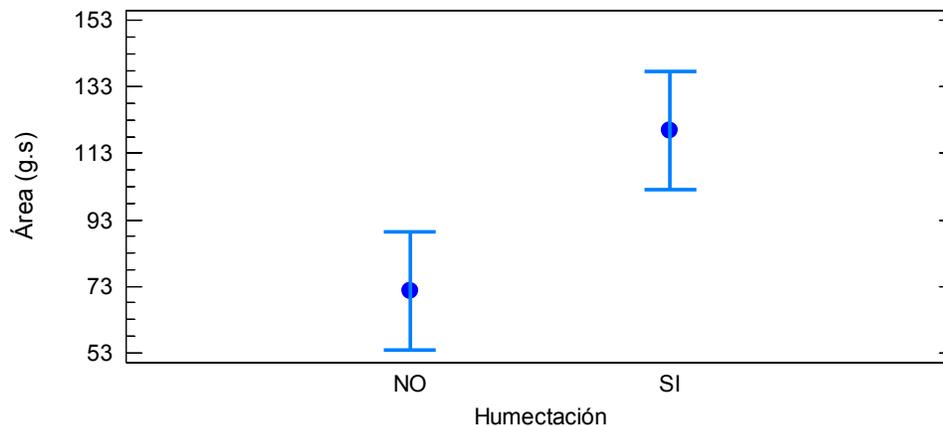


Figura 33. Comparación de medias del área obtenida en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-38.

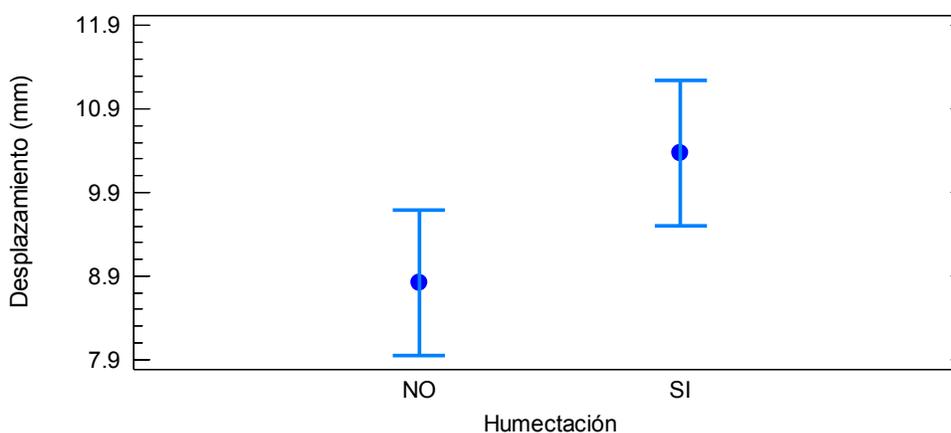


Figura 34. Comparación de medias del desplazamiento obtenido en la prueba de bioadhesión y bioadhesión poshumectación de la formulación LOS-38.

9.1.4. Resistencia a la ruptura

La prueba de resistencia a la ruptura solo se le realizó a la formulación LOS-38, la formulación LOS-16-B5 era muy difícil de manipular debido a que era muy frágil por lo que no resistiría las condiciones de la prueba ya que al sacar la tira del molde para la prueba este sufría fracturas, por lo cual se decidió no realizar esta prueba para esta formulación.

Es importante realizar la prueba de resistencia a la ruptura de los STD debido a que es de vital interés mantener la integridad del PTD, ya que de esto dependerá su eficacia terapéutica, puesto que se debe asegurar que el PTD soporte la manipulación desde su fabricación hasta el uso del paciente, dado que si existe una fractura al ser usado por el paciente puede haber irregularidades en la superficie del parche perjudicando la absorción del fármaco y por tanto la actividad terapéutica deseada³⁰.

Como se observa en la Tabla 12 se requirió una fuerza de 697.43 g, un desplazamiento de 48.7 mm y un área de 20077.29 g.s para romper en parche transdérmico de la formulación LOS-38, estos resultados son buenos ya que se requiere de gran fuerza para romper el parche transdérmico. Cabe mencionar que la resistencia de la formulación LOS-38 se le atribuye a los

plastificantes PG y PEG 8000 ya que estos interactúan de manera favorable con el PVP, estos plastificantes tienen una influencia significativa en las propiedades de los PTD, dado que mejoran las propiedades físicas de los mismos. El PG y PEG 8000 tienen la capacidad de cambiar el comportamiento viscoelástico de los polímeros, ya que se interponen entre las cadenas del polímero e interactúan con las fuerzas que mantiene juntas estas cadenas provocando una extensión de la mismas generando flexibilidad y suavidad de la matriz polimérica haciéndola más resistente³².

Tabla 12. Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura de los parches transdérmicos.

Muestra	Fuerza (g)	Desplazamiento (mm)	Área (g.s)
1	672.09	43.99	19986.44
2	713.09	43.06	17814.44
3	686.37	45.415	20251.56
4	533.21	62.792	18324.30
5	773.45	56.962	28633.63
6	711.05	43.063	19180.86
7	817.71	51.13	22025.87
8	666.69	46.76	19649.93
9	601.02	55.17	16723.35
10	631.71	49.342	19986.44
11	865.33	38.017	18273.31
\bar{x}	697.43	48.70	20077.29

9.1.5. Constricción de la formulación LOS 38

Se realizó la prueba de constricción de la formulación LOS-38 a los 15, 30, 60 y 90 días, debido a que es importante que el parche transdérmico no presente constricción estadísticamente significativa, ya que con esto habría una variación en el área del parche, además de que puede implicar que existan irregularidades en la superficie del mismo, lo cual no permitiría que se dosificara el fármaco de manera adecuada porque existirían partes del parche que no estarían en contacto directo con la piel, y por tanto no habría paso del fármaco hacia la piel³⁵. En la Tabla 13 se muestran los porcentajes de constricción obtenidos durante 90 días con un promedio de $0.46 \pm 0.03\%$, sin embargo esto no afectaría el desempeño del parche ya que no existe una gran variación entre las mediciones, además de que se realizó un ANOVA del diámetro obtenido durante los 1, 15, 30, 60 y 90 días (Tabla 14) señalando que no existe una diferencia estadísticamente significativa con un 95 % de confianza al presentar un valor-P mayor a 0.05. Cabe mencionar que esta prueba se realizó después de las pruebas de diámetro, grosor, bioadhesión, bioadhesión poshumectación y resistencia a la ruptura por lo cual se decidió no realizar esta prueba a la formulación LOS-16-B5 al descartarla, al tener mejores propiedades la formulación LOS-38.

Tabla 13. Resultados del Porcentaje de constricción del Parche Transdérmico LOS-38.

	Día 1	Día 15	Día 30	Día 60	Día 90	
Parche	Diámetro (mm)	% Constricción	% Constricción	% Constricción	% Constricción	
1	26.20	0.08	0.15	0.19	0.31	
2	26.10	0.11	0.31	0.31	0.31	
3	26.24	0.19	0.19	0.19	0.19	
4	26.30	0.34	0.65	0.68	0.68	
5	26.47	0.83	1.06	1.06	1.06	
6	26.47	0.87	1.06	1.10	1.06	
7	26.56	0.56	0.68	0.87	0.87	
8	26.37	0.00	0.46	0.46	0.46	
9	26.11	0.04	0.08	0.08	0.08	
10	26.10	0.15	0.15	0.27	0.31	Promedio
\bar{x}	26.29	0.32	0.48	0.52	0.52	0.46
s	0.17	0.33	0.37	0.38	0.38	0.03

Tabla 14. ANOVA del diámetro de la formulación LOS-38.

Diámetro					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.138672	4	0.034668	2.42	0.0625
Intra grupos	0.64557	45	0.014346		
Total (Corr.)	0.784242	49			

9.1.6. Estudios de morfología mediante microscopía óptica

El estudio de la morfología del PTD mediante microscopía óptica es de gran importancia ya que a través de este se puede observar la estabilidad física del parche transdérmico. Es necesario detectar cualquier cambio físico ya sea cambio de coloración y/o formación de cristales ya que indicaría la incompatibilidad del fármaco- excipientes o excipientes- excipientes, lo cual afectaría en la biodisponibilidad y estabilidad del fármaco³⁶.

De la figura 35 a la 38, se observan los componentes sólidos (Losartán Potásico, Kollicoat IR, PEG 8000, y PVP) de la formulación LOS-38, esto es necesario para observar si el parche transdérmico a los 1, 30, 60 y 90 días presenta la precipitación de alguno de los componentes de la misma formulación.

Como se observa de la figura 39 a la 42, el PTD LOS-38 en los diferentes días (1, 30, 60 y 90 días) no presentó ningún cambio de coloración drástico ni la formación de algún cristal, por lo

cual se puede decir que el parche transdérmico LOS- 38 presenta estabilidad física al paso del tiempo.

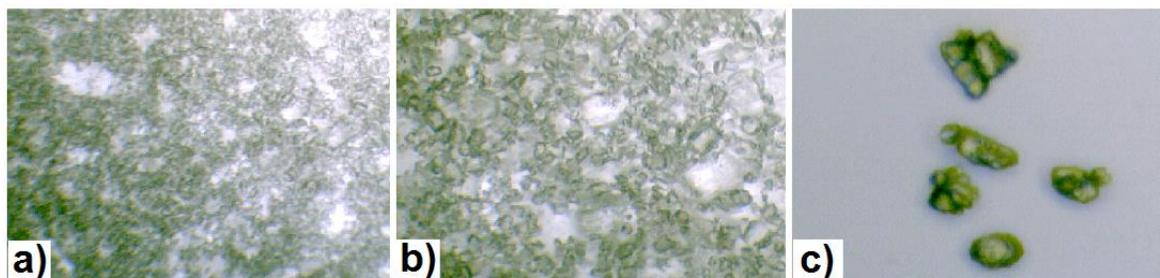


Figura 35. Vista microscópica de Losartán Potásico a) 4x, b) 10x y c) 40x.

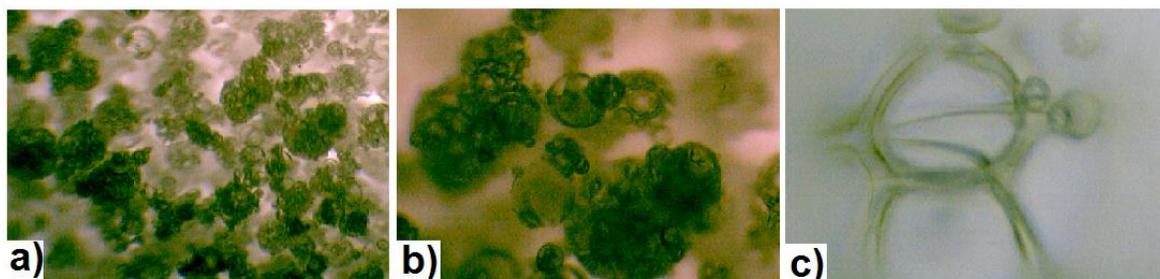


Figura 36. Vista microscópica de Kollicoat IR a) 4x, b) 10x y c) 40x.

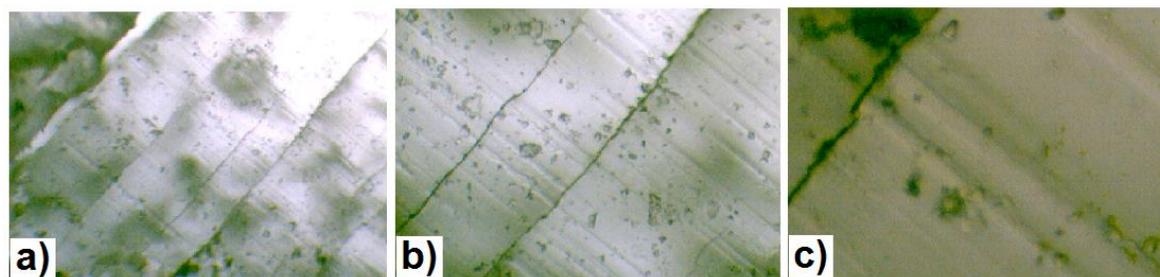


Figura 37. Vista microscópica de PEG 8000 a) 4x, b) 10x y c) 40x.



Figura 38. Vista microscópica de PVP a) 4x, b) 10x y c) 40x.



Figura 39. Vista microscópica de LOS-38 al Día 1 a) 4x, b) 10x y c) 40x.



Figura 40. Vista microscópica de LOS-38 al Día 30 a) 4x, b) 10x y c) 40x.

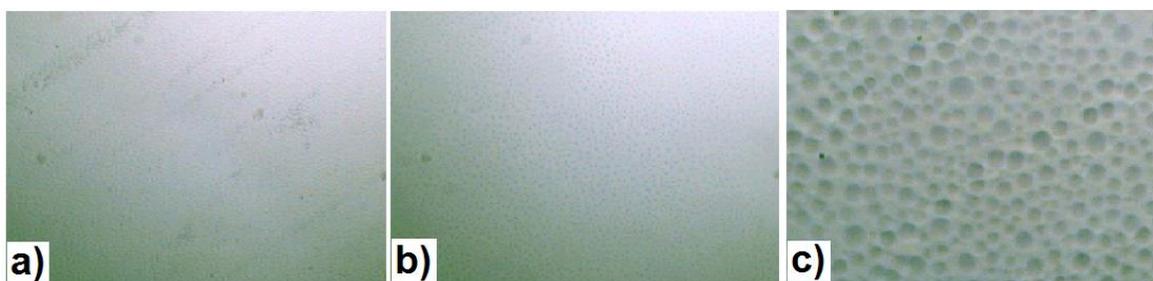


Figura 41. Vista microscópica de LOS-38 al Día 60 a) 4x, b) 10x y c) 40x.



Figura 42. Vista microscópica de LOS-38 al Día 90 a) 4x, b) 10x y c) 40x.

9.1.7. Calorimetría diferencial de barrido

Se realizó una prueba complementaria mediante calorimetría diferencial de barrido para determinar si existía alguna posible interacción entre los excipientes y el fármaco que conforman la formulación, al observar un cambio en sus transiciones térmicas. Este estudio es importante ya que si existe alguna interacción, esta puede perjudicar la efectividad del producto final, por lo cual los componentes entre si deben ser compatibles para generar un PTD estable, seguro y eficaz³⁷.

La calorimetría diferencial de barrido fue elegida ya que mediante esta se puede analizar las transiciones térmicas de los componentes de la formulación, sobre todo de los polímeros³⁸.

Como se observa en la Figura 29, se realizó el análisis de los componentes sólidos por separado y del PTD LOS-38, por lo que se puede observar el Losartán Potásico presenta un pico a una temperatura aproximada de 273°C, el cual concuerda con el punto de fusión reportado³⁹ de 270°C, de igual manera el Kollicoat IR presenta un pico a 214°C que corresponde a su punto de fusión teórico³³ de 209°C. Así mismo el PEG 8000 presenta un punto de fusión teórico⁴⁰ de 62°C el cual se observa en el termograma a una temperatura aproximada de 64°C. En el caso de PVP se observa un efecto térmico a una temperatura de 80°C, sin embargo esto se debe a la deshidratación del polímero, ya que compuestos como estos al ser higroscópicos presentan un gran efecto térmico característico entre los 90 y 140°C, a pesar de esto se presenta otro efecto a los 138°C el cual corresponde al punto de fusión comparado al reportado que es de 130°C^{41,42}.

Con respecto al termograma de la formulación LOS-38 se observa que no presenta ninguno de los picos característico de cada uno de los componentes de la formulación, lo cual indica que están atrapados en la matriz polimérica permitiendo que no presenten algún tipo de cambio que pueda afectar a la formulación al ser sometido a altas temperaturas, lo cual indica que el PTD es aparentemente estable.

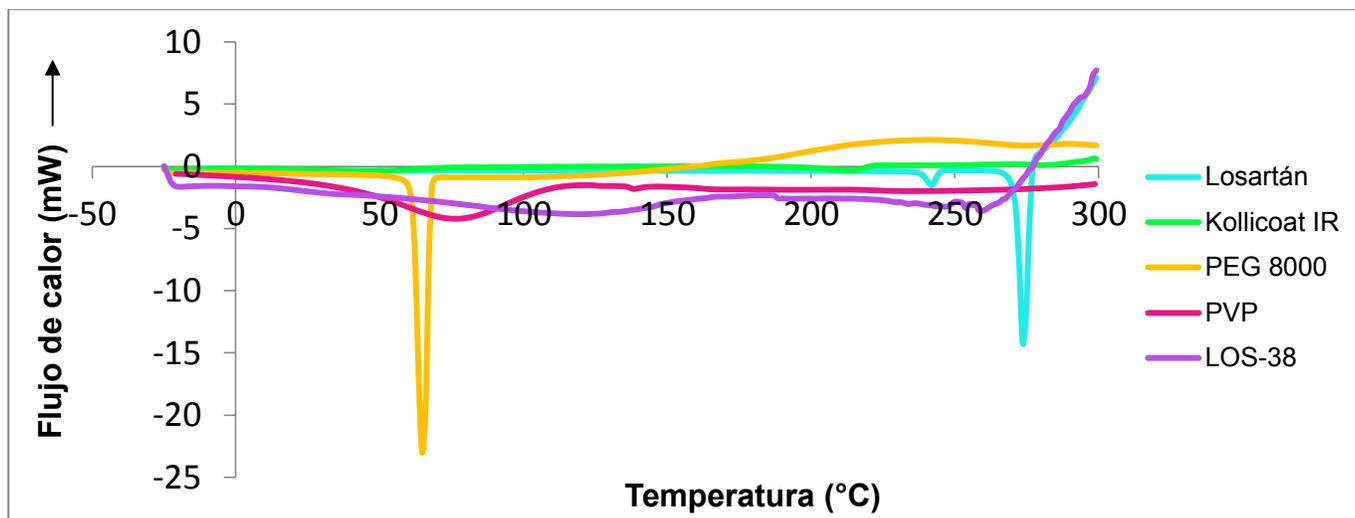


Figura 43. Termogramas de los excipientes, fármaco y parche transdérmico.

9.2. Contenido químico

Se determinó el contenido químico de los parches transdérmicos de LOS-38 debido a que es importante conocer la cantidad de fármaco que realmente existe y con esto asegurar una dosificación adecuada al paciente para garantizar el efecto terapéutico. En la Tabla 15 se puede observar que el contenido químico promedio de un parche con un peso promedio de 0.2764 g es de 87.3083 mg de Losartán potásico, presentando una desviación estándar de 1.4198 y un coeficiente de variación de 1.6261, lo cual indica que cumple con la especificación ya que el C.V no debe ser mayor al 3%, garantizando una distribución homogénea del fármaco al elaborar el PTD.

Tabla 15. Contenido Químico de los parches transdérmicos de la formulación LOS-38.

Muestra	Masa seca (g)	Abs corregida	Cantidad de PA (mg)
1	0.2852	0.8207	86.9952
2	0.2790	0.8364	88.0087
3	0.2789	0.8427	85.4069
4	0.2781	0.8522	84.8169
5	0.2741	0.8280	87.9936
6	0.2736	0.8225	87.2448
7	0.2736	0.8520	86.8439
8	0.2736	0.8451	89.2718
9	0.2739	0.8413	87.4112
10	0.2735	0.8639	89.0903
Promedio	0.2764	0.8405	87.3083
s	0.0039	0.0139	1.4198
C.V	1.4149	1.6521	1.6261

9.3. Perfiles de disolución

Se realizaron los estudios de liberación del PTD de la formulación LOS-38 con la finalidad de garantizar que se libera la cantidad de activo contenida en el parche transdérmico⁴³. Como se muestra en la Figura 30, en el perfil de disolución hay una liberación gradual del Losartán Potásico de la matriz polimérica que prácticamente asegura la liberación total del activo siendo esta aproximada a un 98%, lo cual indica que el activo estaría disponible para su absorción a través de la piel.

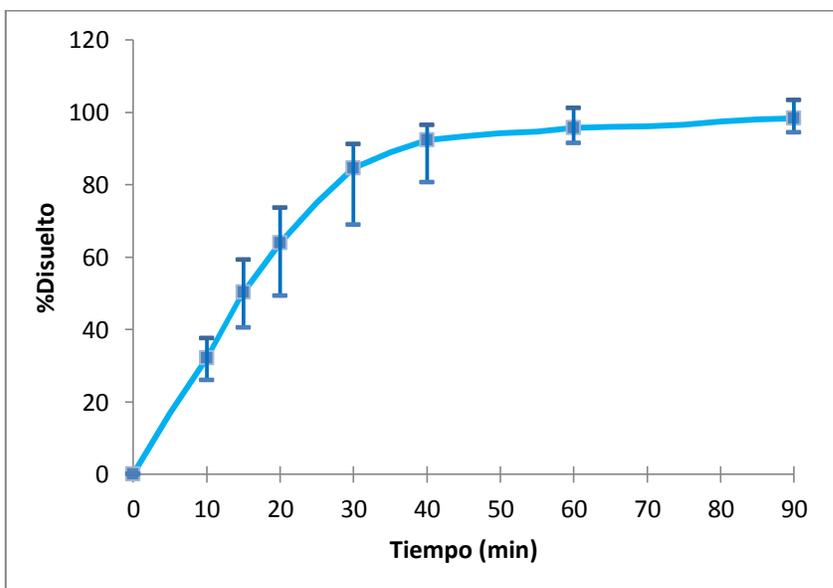


Figura 44. Perfil de disolución de Losartán Potásico de la formulación LOS-38.

Para describir el mecanismo de liberación del fármaco a través de la matriz se evaluaron los modelos matemáticos que se muestran en la Tabla 16, ante esto los coeficientes de determinación indican que se ajusta al modelo de Higuchi al presentar el mayor coeficiente de determinación (r^2), lo cual indica que la matriz es de tipo hinchable⁴⁴. Los sistemas hinchables suelen estar constituidos por polímeros hidrófilos como es la PVP⁴⁵, es por eso que en este caso al estar la matriz en contacto con el medio de disolución permite la relajación de las cadenas poliméricas de la misma, a través de esta relajación, el medio de disolución entra y permite la disolución del fármaco, cabe mencionar que la liberación del fármaco no solo está controlada por la difusión del mismo a través de la matriz, sino también por la relajación y disolución de las cadenas poliméricas⁴⁶.

Tabla 16. Modelos cinéticos de la liberación de Losartán potásico de la formulación LOS-38.

Modelo	r^2
Orden 0	0.6853
Orden 1	0.8464
Higuchi	0.8992

10. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar un parche transdérmico de Losartán Potásico, el cual se pudo caracterizar fisicoquímicamente mediante pruebas de diámetro, grosor, bioadhesión, bioadhesión poshumectación, resistencia a la ruptura, estudios de morfología mediante microscopía óptica, calorimetría diferencial de barrido, contenido químico y estudios de disolución.

Ante estas pruebas se puede concluir que la adición del PVP en la Formulación LOS-38 fue de gran utilidad, ya que brinda dimensiones cómodas para el paciente, además de que el parche transdérmico presenta una buena bioadhesión, que se ve incrementada al ser previamente humectados los parches, lo que favorece la permanencia del parche en el paciente. Presenta una adecuada resistencia a la ruptura que permite que el parche sea fácilmente manipulable para su uso.

De acuerdo a los estudios de morfología y calorimetría diferencial de barrido del parche transdérmico LOS-38 es un parche estable, sin presentarse alguna interacción entre los excipientes y el fármaco, sin embargo es importante realizar una termogravimetría para conocer el rango de estabilidad térmica.

Con respecto al contenido químico se desarrolló un método de cuantificación validado que permitió determinar la cantidad de Losartán Potásico presente en el parche transdérmico, lo cual ayudo en los estudios de liberación, determinando que se libera el 98.33% del Losartán Potásico contenido en la matriz polimérica, lo que beneficia su absorción y por tanto la efectividad del mismo. Así mismo, se logró concluir que el mecanismo de liberación que presenta el parche transdérmico LOS-38 se ajusta al modelo de Higuchi determinando que es una matriz polimérica hinchable.

11. PERSPECTIVAS

Es importante realizar más estudios al parche transdérmico de la formulación LOS-38 para garantizar la liberación del activo y lleve su acción terapéutica, dado que se debe determinar la permeación *in vitro* por difusión pasiva mediante celdas de difusión tipo Franz con el fin de obtener como es el flujo del fármaco a través de la piel, así como la constante de permeabilidad y tiempo de latencia, es fundamental considerar estos parámetros ya que mediante esto se puede determinar el tamaño del parche transdérmico y dosificar la cantidad de fármaco deseada.

Cabe mencionar, que además es importante determinar cómo favorecen los promotores físicos la difusión del Losartán Potásico en la piel, por lo cual se deben realizar estudios de permeación *in vitro* con celdas de difusión tipo Franz usando microagujas, iontoforesis y sonoforesis.

Además se debe emplear la técnica de tape stripping para determinar cómo es la penetración *in vivo* del parche transdérmico LOS-38.

12. REFERENCIAS

1. Pan American Health Organization [PAHO]. (2013). *Día Mundial de la Salud*. Recuperado el 5 de Noviembre de 2013, de: <http://www.paho.org/hipertension/>
2. ENSANUT. (2001). *Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control*. Disponible en línea: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/HypertensionArterialAdultos.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud Pública [INSP]. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012*. Recuperado el 5 de Noviembre de 2013, de: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
4. Drugbank, (2013). *Losartán*. Recuperado el 15 de Noviembre de 2013, de: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00678>
5. Domínguez, A. y Martín, A. (2004). *Avances de tecnología Farmacéutica*, Departamento de Farmacia y tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca. Disponible en línea:<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/532/550>
6. Amado, S. (2006). *Lecciones de Dermatología*. (16° ed.)México: Méndez Editores
7. Quiroz, F. (2002). *Anatomía Humana*. (38° ed.)México: Porrúa
8. National Cancer Institute. (2014). *Cáncer de piel Tratamiento*. Retrieved from <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/piel/Patient/page1>
9. Welsch (2008). *Histología*. (2°ed.) España: Editorial Medica Panamericana
10. *Histología*. (n.d.). Retrieved from <http://anatomicamilarojas.blogspot.mx/2014/04/histologia.html>.
11. Sosa, B. (2009). *Corpúsculos de la piel*. Retrieved from <http://brunodesosa.blogspot.es/1240809780/corpusculos-de-la-piel/>
12. Merino, J., & Noriega, M. (2011). *La Piel: Estructura y funciones*. Retrieved from <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-general/materiales-de-clase-1/bloque-ii/Tema 11-Bloque II-La Piel. Estructura y Funciones.pdf>
13. Hernández, G., Moreno, A., et. al. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid: Medica Panamericana
14. Avila, M. (2010). *Métodos convencionales actualmente empleados para estudios de penetración percutánea (revisión bibliográfica)*. Universidad Autonoma de Mexico.
15. Ariza, A. (2004). *Sistemas Transdérmicos: Influencia del tipo de Membrana en la transferencia del Ácido Salicílico a través de la piel*. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia.
16. Rodríguez, A., & Trujillo, S. (2008). *La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 1: la piel, su estructura y funcionamiento*. Revista de la O.F.I.L, 18(4), 49–53.
17. Sur Milner, P. (2008, May). Sistemas terapéuticos de penetración transdérmica. *Tendencias en Medicina*, 121–130.
18. Clarí, M. (2004). *Estudios “In Vitro” e “In Vivo” de la absorción percutánea de la Bemiparina: Métodos de valoración*. Universitat de Valencia.
19. Bonet, R. y Garrote, A. (2007). Parches transdérmicos. Características, estructura y mecanismo. *OFFARM*, 26(7), 54–57.

20. Serrano, P. (2010). *Uso de microagujas para hacer más eficiente el paso de clorhidrato de sibutramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosán con Transcutol*. Universidad Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
21. Allevato, M. (2007). Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act Terap Dermatol*: (30): 154-166
22. Castells, E., Boscá, A., García, C., & Sánchez, M. (n.d.). *Hipertensión Arterial*. España.
23. Norma Oficial NOM-030-SSA2-2009. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. (2011). *Revista Mexicana de Cardiología*, 22(3), 115–144.
24. Huerta, B. (2001). Factores de riesgo para la hipertensión Arterial. *Archivos de Cardiología de México*, 71(1), 208–210.
25. Consejo de Salubridad General. (2008). *Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención Médica*. México.
26. Merck. (2013). *Product Monograph. Cozaar* (pp. 1–38). Canada. Retrieved from http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/COZAAR-PM_E.pdf
27. Cabrera, M., & Giron, R. (2012). *Determinacion de parametros de desempeño del método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50mg por espectrofotometría ultravioleta*. Universidad de el salvador. Faculta de Química y Farmacia.
28. Villegas, E. (2013). *Memoria de actividades del Servicio Social. Desarrollo de un parche transdérmico cargado con un fármaco antihipertensivo (Losartán)* (pp. 1–21). México.
29. Escobar-Chávez, JJ., Merino, V., Díes Sales O, Náchér Alonso A, Ganem Quintanar A, Herráez Merino Sanjuán M. Transdermal nortriptyline hydrochloride patch formulated within a chitosan matrix intended to be used for smoking cessation. *Pharm Dev Technol*. 2011; 16(2): 162-169.
30. Aulton, M. (2004). *Farmacia: Ciencia y Diseño de Formas Farmacéuticas*. Madrid: Elsevier
31. Suresh, P., Manasa, K., Babu, S. S., Brahmaiah, B., Khalilullah, S., & Nama, S. (2013). Bioadhesive drug delivery system-a review. *Asian J. Pharm. Res.*, 3(1), 30–37.
32. Güngör, S., Erdal, M., & Özsoy, Y. (2012). Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems. *In InTech (Ed.)*, Recent Advances in Plasticizers (1st ed., pp. 91–112). Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-plasticizers/plasticizers-in-transdermal-drug-delivery-systems->
33. BASF. (2013). *Technical Information Kollicoat IR*. Retrieved from [http://www.pharma-ingredients.basf.com/Statements/TechnicalInformations/EN/PharmaSolutions/03_030724e_Kollicoat IR.pdf](http://www.pharma-ingredients.basf.com/Statements/TechnicalInformations/EN/PharmaSolutions/03_030724e_KollicoatIR.pdf)
34. European Medicines Agency. (2012). *Guideline on quality of transdermal patches*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/09/WC500132404.pdf
35. Bharkatiya, M., Nema, R. K., & Bhatnagar, M. (2010). Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(1), 35–39.
36. Lakshmana, S., Shirwaikar, A., Shirwakair, A., Kumar, A., & Jacob, A. (2008). Diseño y evaluación de matrices de difusión controlada en parches transdérmicos de clorhidrato de Diltiazem. *Ars Pharm*, 49(3), 211–227.

37. Cassel, R. B., Riga, A. T., & Biddlecom, B. (2004). Metodología para el análisis térmico de excipientes. *Redalyc*, 3(2), 227–231.
38. Suriñach, S., Baro, M. D., Bordas, S., & Clavaguera, N. (1992). La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la Ciencia de Materiales. *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidr.*, 31(1), 11–17.
39. ACOFARMA. (2006). *Ficha de Datos de Seguridad. Losartán Potásico*. Retrieved from <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/2052-bf31c7b2c294d54d4655465b007cf41b9f1ffc85/main/files/Losartan Potasico.pdf>
40. Rowe, R., Sheskey, P. y Owen, S. (6° Ed). (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press.
41. Sharma, A., & Jain, C. P. (2010). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 49–56.
42. Chemnet, (2014), *Polyvinylpyrrolidone*. Recuperado el 15 de Noviembre de 2013, de: <http://www.chemnet.com/cas/es/9003-39-8/Polyvinylpyrrolidone.html>
43. Fuentes, I., Rubio, K., Hernández, L., Portilla, M., & Aguilar, A. (2006). Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial de barrido y tamaño de partícula como elementos para determinar la calidad de materias primas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37(4), 43–57.
44. Dash, S., Narasimha, P., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67(3), 217–223.
45. Fabio, C., Italo, C., & Leonardo, R. (1995). *Composiciones terapéuticas con liberación controlada de medicamentos soportados en polímeros reticulados y recubiertos con películas poliméricas y sus procesos de preparación*. Italia. Retrieved from http://www.espatentes.com/pdf/2067068_t3.pdf
46. Viseras, M. (2008). *Desarrollo galénico de preparados obtenidos por interacción del ácido 5-amino salicílico con halloysita*. Universidad de Granada.
47. Andreetta, H. (2003). Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de Distintos Modelos. *Lat. Am. J. Pharm.*, 22(4), 355–364.
48. Blank, I., Scheuplen, R., & Macfarlane, D. (1967). Mechanism of percutaneous absorption. *The Journal of Investigative Dermatology*, 49(6), 582–590.
49. Buera, M. D. P., Levi, G. and Karel, M. (1992), Glass Transition in Poly(vinylpyrrolidone): Effect of Molecular Weight and Diluents. *Biotechnol Progress*, 8: 144–148. doi: 10.1021/bp00014a008
50. Guadarrama, O. (2013). *Parche Transdérmico de Pravastatina Sódica: caracterización y perfiles de disolución*. Universidad Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
51. Newman, A. (2010). *Basics of Amorphous and Amorphous Solid Dispersions Amorphous active pharmaceutical ingredients* (pp. 1–54). Lafayette.

13. ANEXOS

ANEXO 1

“Protocolo de validación del método analítico para la cuantificación de Losartán en Parches transdérmicos por espectrofotometría UV-Vis”

Este protocolo de validación fue realizado por la Q.F.B Alma Lidia Aguiñaga Mireles y la L.F Evelin Karina Villegas López de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C.

1. Listado de abreviaturas

β_0	Ordenada al origen		
β_1	Pendiente	Laboratorio 12	Laboratorio de liberación transdérmica de Fármacos de la Unidad Multidisciplinaria UNAM FES Cuautitlán campo 4
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius		
C_1	Concentración inicial	mg	Miligramos
C_2	Concentración final	mL	Mililitros
C.V.	Coeficiente de variación	P_f	Masa final
CV_E	Coeficiente de variación de la absortividad molar	P_i	Masa inicial
$CV_{Y/X}$	Coeficiente de variación de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada	P_s	Pérdida por secado
		r^2	Coeficiente de determinación
di	Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto a la media aritmética del análisis inicial	$r^2_{Y/X}$	Coeficiente de determinación de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada
		S	Desviación estándar
E	Absortividad molar	μg	Microgramos
g	Gramos	V_1	Volumen inicial
HR	Humedad Relativa	V_2	Volumen final
$IC(\mu)$	Intervalo de confianza para la media poblacional	Y	Media aritmética de y
$IC(\beta_0)$	Intervalo de confianza para la ordenada al origen poblacional	Y_0	Media aritmética del análisis inicial
$IC(\beta_1)$	Intervalo de confianza para la pendiente poblacional	Y_i	Media aritmética de cada condición de almacenaje
		%	Porcentaje

2. Procedimientos:

- 2.1. Condiciones del análisis: Analizar las muestras por espectrofotometría UV en un equipo CARY 100 VARIAN a una longitud de onda de 205 nm empleando como blanco agua desionizada en celdas de cuarzo de 1 cm². Todas las muestras deberán ser analizadas a temperatura ambiente.
- 2.2. Preparación de soluciones madres de Losartán Potásico al 100%: Pesar una cantidad de Losartán Potásico de entre 12.2 a 13.1 mg y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL. Hacer enjuagues a la nave de pesado con agua desionizada con el fin de transferir la totalidad de dicho fármaco al matraz. Posteriormente, llevar al aforo con agua desionizada y agitar hasta observar completamente disuelto el fármaco. Almacenar para uso posteriores en un recipiente de vidrio hermético.
- 2.3. Preparación de soluciones estándares de Losartán Potásico (Curva de calibración): Preparar una solución madre (ver punto 2.2.) y transferir de esta alícuotas de 3, 4, 5, 6, 8 y 10 mL a matraces volumétricos de 25 mL. Llevar a aforo con agua desionizada y agitar hasta homogenizar la solución. Dichas soluciones nos permitirán obtener una curva de calibración en un intervalo de 6 a 20 µg/mL.
- 2.4. Factor de corrección de absorbancia: Debido a que uno de los excipientes empleados en la presente formulación (PVP 29/32) absorbe a una longitud de onda cercana a la de Losartán potásico, se debe realizar la siguiente corrección a las absorbancias obtenidas con el fin de determinar que absorbancia corresponde a Losartán. Cabe mencionar que dentro de la formulación, la proporción de PVP 29/32 – Losartán es 1:1 respectivamente.
 - 2.4.1. Preparación de curva de calibración de PVP 29/32 – Losartán 100%: Pesar 13.1 mg de PVP 29/32 y de Losartán y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL. Hacer enjuagues a la nave de pesado con agua desionizada con el fin de transferir la totalidad del fármaco y PVP a cada uno de los matraces. Posteriormente, llevar al aforo con agua desionizada y agitar hasta disolver completamente. Tomar alícuotas de 3, 4, 5, 6, 8 y 10mL de cada una de las soluciones anteriormente preparadas y depositarlas en matraces volumétricos de 25 mL, llevar a aforo y agitar hasta homogenizar la solución. De esta forma, se preparará una curva de calibración para PVP y otra para Losartán en un intervalo de concentraciones de 6.2 a 20 µg/mL aproximadamente. Leer las respuestas analíticas de ambas curvas y calcular el promedio del cociente de la absorbancia de PVP entre la absorbancia de Losartán. Una vez obtenido dicho promedio, las absorbancias de las muestras analizadas cuyo contenido incluye PVP 29/32 – Losartán en proporción 1:1 deberán ser corregidas de la siguiente manera: $\text{Absorbancia corregida} = \text{Absorbancia} - (\text{Absorbancia} * \text{Promedio del cociente de absorbancia PVP/Losartán})$.
 - 2.4.2. Preparación de curva de calibración de PVP 29/32 – Losartán 80%: Pesar 16.2 mg de PVP 29/32 y 12.96 mg de Losartán, transferir a un matraz volumétrico de 250 mL. Hacer enjuagues a la nave de pesado con agua desionizada con el fin de transferir la totalidad del fármaco y PVP a cada uno de los matraces. Posteriormente, llevar al aforo con agua desionizada y agitar hasta disolver completamente. Tomar alícuotas de 3, 4, 5, 6, 8 y 10ml de cada una de las soluciones anteriormente preparadas y depositarlas en matraces volumétricos de 25 ml, llevar a aforo y agitar hasta homogenizar la solución. Leer las respuestas analíticas de ambas curvas y calcular el promedio del cociente de la absorbancia de PVP entre la absorbancia de Losartán. Una vez obtenido dicho promedio, las

absorbancias de las muestras analizadas cuyo contenido incluye PVP 29/32 – Losartán en proporción 1:0.8 deberán ser corregidas de la siguiente manera: Absorbancia corregida = Absorbancia – (Absorbancia * Promedio del cociente de absorbancia PVP/Losartán).

2.4.3. Preparación de curva de calibración de PVP 29/32 – Losartán 120%: Pesar 10.8 mg de PVP 29/32 y 13.0 mg de Losartán y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL. Hacer enjuagues a la nave de pesado con agua desionizada con el fin de transferir la totalidad del fármaco y PVP a cada uno de los matraces. Posteriormente, llevar al aforo con agua desionizada y agitar hasta disolver completamente. Tomar alícuotas de 3, 4, 5, 6, 8 y 10 mL de cada una de las soluciones anteriormente preparadas y depositarlas en matraces volumétricos de 25 mL, llevar a aforo y agitar hasta homogenizar la solución. Leer las respuestas analíticas de ambas curvas y calcular el promedio del cociente de la absorbancia de PVP entre la absorbancia de Losartán. Una vez obtenido dicho promedio, las absorbancias de las muestras analizadas cuyo contenido incluye PVP 29/32 – Losartán en proporción 1:1.2 deberán ser corregidas de la siguiente manera: Absorbancia corregida = Absorbancia – (Absorbancia * Promedio del cociente de absorbancia PVP/Losartán).

2.5. Parámetros de desempeño:

2.5.1. Precisión del sistema: Tomar una alícuota de 5 mL de una solución madre de Losartán al 100% (ver punto 2.2.) y aforar a un volumen de 25 mL con la finalidad de obtener una concentración final aproximada de 10 µg/mL, repetir el procedimiento hasta obtener un total de 6 muestras. Medir la respuesta analítica de las muestras (ver punto 2.1) y calcular S y %C.V. de dicha respuesta.

2.5.2. Linealidad del sistema: Preparar por triplicado lo señalado en el punto 2.3. y medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones (ver punto 2.1). Reportar la relación entre la concentración y la respuesta analítica obteniendo; β_0 , β_1 , r^2 y el IC(β_1) a partir del gráfico.

2.5.3. Linealidad del método: Pesar 9 parches placebo de 215 mg masa seca. Para lo anterior será necesario hacer la determinación de humedad de dichos parches y hacer el cálculo de la masa que deben tener tomando en cuenta el contenido de humedad (ver anexo 2). Posteriormente, disolver dichos parches en 40 mL de agua destilada con ayuda de un agitador magnético multiplaza por 15 minutos a temperatura ambiente. Una vez disueltos, tomar una alícuota de 1 mL y aforar a 25 mL con agua destilada. En seguida, tomar nuevamente una alícuota de 1 mL de la última dilución y colocarla en un matraz volumétrico de 10 mL al cual se adicionará también la cantidad correspondiente al 80%, 100% ó 120% de una solución madre de Losartán (ver punto 2.2.) según corresponda (ver anexo 3). Obtener la respuesta analítica de las muestras y corregir como se indica en el punto 2.4. Reportar la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada y calcular β_1 , β_0 , r^2 , IC(β_1), IC(β_0) y %CV_{y/x}. Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo o muestra adicionada al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y, S, %CV e IC(μ) del porcentaje de recobro.

2.5.4. Exactitud y repetibilidad del método: Pesar 6 parches placebo con un peso de 215 mg masa seca. Para lo anterior será necesario hacer la determinación de humedad de dichos parches y hacer el cálculo de la masa que deben tener tomando en cuenta el contenido de humedad (ver anexo 2). Posteriormente

disolver dichos parches en 40 mL de agua destilada con ayuda de un agitador magnético multiplaza por 15 minutos a temperatura ambiente. Una vez disueltos tomar una alícuota de 1 mL y aforar a 25 mL, en seguida, tomar nuevamente una alícuota de 1 mL y adicionarla a un matraz volumétrico de 10 mL. A este último matraz adicionar lo correspondiente al 100% de una solución madre de Losartán (ver punto 2.2.) y en seguida llevar al aforo. Obtener la respuesta analítica de las muestras y corregir como se indica en el punto 2.4.1. Calcular el porcentaje de recobro de cada muestra al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada. Calcular \hat{y} , S, %CV e IC(μ) del porcentaje de recobro.

2.5.5. Precisión del método: Pesar 3 parches de aproximadamente 215 mg masa seca. Para lo anterior será necesario hacer la determinación de humedad de dichos parches y hacer el cálculo de la masa que deben tener tomando en cuenta el contenido de humedad (ver anexo 2). Posteriormente disolver dichos parches en 40 mL de agua destilada con ayuda de un agitador magnético multiplaza por 15 minutos a temperatura ambiente. Una vez disueltos tomar una alícuota de 1 mL y aforar a 25 mL, en seguida, tomar nuevamente una alícuota de 1 mL y aforarla a 10 ml. Leer la respuesta analítica bajo las mismas condiciones (ver punto 2.1) y corregir como se indica en el punto 2.4.1. para calcular el contenido químico de los parches. Repetir dicho procedimiento en un día diferente y con un mínimo de 2 analistas. Calcular \hat{y} , S, %CV del contenido químico.

2.5.6. Estabilidad analítica de la muestra: Tomar 3 muestras de la prueba de exactitud y repetibilidad y analizar a diferentes tiempos (0, 5, 13 y 19 días). Leer la respuesta analítica de las muestras (ver punto 2.1), corregir dicha respuesta como se indica en el punto 2.4.1. y reportar el contenido químico. Calcular y_0 , y_i y $|d_i|$.

3. Criterios de aceptación:

- 3.1. Factor de corrección de absorbancia: El r^2 de la relación entre la concentración y la respuesta analítica para cada curva de calibración debe ser ≥ 0.98 y el IC(β_1) no debe incluir el cero.
- 3.2. Precisión del sistema: %C.V. de la respuesta analítica debe ser $\leq 1.5\%$.
- 3.3. Linealidad del sistema: El r^2 de la relación entre la concentración y la respuesta analítica debe ser ≥ 0.98 y el IC(β_1) no debe incluir el cero.
- 3.4. Linealidad del método: Para el caso de cantidad adicionada vs cantidad recuperada el valor de r^2 de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada debe ser $r^2_{y/x} > 0.98$, el IC(β_1) debe incluir la unidad, el IC(β_0) debe incluir el cero y el %CV $_{y/x}$ no debe ser mayor a 3%. Según al porcentaje de recobro el IC(μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro debe incluirse en el intervalo 97-103% con un %CV no mayor de 3%.
- 3.5. Exactitud y repetibilidad del método: El IC(μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se debe incluir en el intervalo de 97-103%. El %CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.
- 3.6. Precisión del método: El %CV del contenido químico no debe ser mayor al 3%.
- 3.7. Estabilidad analítica de la muestra: El valor de $|d_i|$ no debe ser mayor del 3%.

4. Resultados y dictamen:

- 4.1. Factor de corrección de absorbancia:

4.1.1. PVP 29/32 – Losartán 100%: Los resultados obtenidos para dicha curva se observan en la tabla 1. A partir de estos resultados, se obtiene un factor de corrección de 0.29671649 cuando la proporción entre dichas materias primas es 1:1.

Tabla 1. Resultados obtenidos de las curvas de calibración para Losartán potásico y PVP 29/32 en relación 1:1

Muestra	Vol. (mL)	[] $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia		E		Relación PVP/LOS	
			Losartán	PVP 29/32	Losartán	PVP 29/32		
1	3	6.288	0.5998	0.1809	0.09538804	0.02876908	0.30160053	
2	4	8.384	0.8059	0.2356	0.09612357	0.02810115	0.29234396	
3	5	10.48	1.0423	0.3059	0.09945611	0.02918893	0.29348556	
4	6	12.576	1.2013	0.3553	0.09552322	0.02825223	0.29576292	
5	8	16.768	1.5998	0.4811	0.09540792	0.02869156	0.30072509	
6	10	20.96	1.9701	0.5839	0.09399332	0.02785782	0.29638089	
Promedio					0.09598203	0.02847679	0.29671649	
S					0.0018405	0.00049262	0.00375507	
% C.V.					1.91754309	1.72989201	1.2655397	CUMPLE
r²			0.9986	0.9985	-	-	-	CUMPLE
IC(β_1)			0.0882, 0.9978	0.0262, 0.0292	-	-	-	CUMPLE

4.1.2. PVP 29/32 – Losartán 80%: Los resultados obtenidos para dicha curva se observan en la tabla 2. A partir de estos resultados, se obtiene un factor de corrección de 0.35362589 cuando la proporción entre dichas materias primas es 1:0.8.

Tabla 2. Resultados obtenidos de las curvas de calibración para PVP 29/32 y Losartán potásico en relación 1:0.8

Muestra	Vol. (mL)	[] $\mu\text{g/mL}$		Absorbancia		E		Relación PVP/LOS	
		Losartán	PVP	Losartán	PVP 29/32	Losartán	PVP 29/32		
1	3	6.2208	7.776	0.6131	0.215	0.09855646	0.02764918	0.35067689	
2	4	8.2944	10.368	0.8067	0.2895	0.09725839	0.02792245	0.35886947	
3	5	10.368	12.96	1.0152	0.3535	0.09791667	0.02727623	0.34820725	
4	6	12.4416	15.552	1.2119	0.4297	0.09740709	0.02762989	0.35456721	
5	8	16.5888	20.736	1.6142	0.5754	0.09730662	0.02774884	0.35646141	
6	10	20.736	25.92	2.0248	0.7147	0.0976466	0.0275733	0.35297313	
Promedio						0.09768197	0.02763332	0.35362589	
S						0.00049334	0.00021369	0.00387055	
% C.V.						0.50504866	0.7733091	1.09453181	CUMPLE
r²				0.9999	0.9998	-	-	-	CUMPLE
IC(β_1)				0.0963, 0.0983	0.0270, 0.0282	-	-	-	CUMPLE

4.1.3. PVP 29/32 – Losartán 120%: Los resultados obtenidos para dicha curva se observan en la tabla 3. A partir de estos resultados, se obtiene un factor de corrección de 0.25694962 cuando la proporción entre dichas materias primas es 1:1.2.

Tabla 3. Resultados obtenidos de las curvas de calibración para PVP 29/32 y Losartán potásico en relación 1:1.2

Muestra	Vol. (mL)	[] µg/mL		Absorbancia		E		Relación PVP/LOS	
		Losartán	PVP 29/32	Losartán	PVP 29/32	Losartán	PVP 29/32		
1	3	6.24	5.184						
2	4	8.32	6.912	0.8057	0.209	0.09683894	0.03023727	0.25940176	
3	5	10.4	8.64	1.0169	0.2642	0.09777885	0.0305787	0.25980922	
4	6	12.48	10.368	1.2229	0.3101	0.09798878	0.02990934	0.25357756	
5	8	16.64	13.824	1.607	0.4183	0.09657452	0.03025897	0.26029869	
6	10	20.8	17.28	2.017	0.5076	0.09697115	0.029375	0.25166088	
Promedio						0.09723045	0.03007186	0.25694962	
S						0.00061777	0.00045588	0.00402331	
% C.V.						0.63536779	1.51595265	1.5657979	CUMPLE
r²				0.9998	0.9987	-	-	-	CUMPLE
IC(β₁)				0.0937, 0.0990	0.0270, 0.0308	-	-	-	CUMPLE

4.2. Precisión del sistema: Se analizaron 6 muestras preparadas a partir de una solución madre de Losartán con concentración definida. En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 4. Resultados para evaluar precisión del sistema

			Muestra	Abs	
Peso exacto de P.A.	12.7	mg	1	1.0173	
Volumen de aforo solución madre	250	mL	2	1.0097	
Concentración de solución madre	0.0508	mg/mL	3	1.0247	
Alícuota	5	mL	4	1.0147	
Volumen de aforo muestra	25	mL	5	0.999	
Concentración teórica de la muestra =	10.16	µg/mL	6	1.0208	
Promedio				1.01436667	
S				0.00910816	
% C.V.				0.89791642	CUMPLE

4.3. Linealidad del sistema: Se preparó una curva de calibración con 6 puntos de concentración, por triplicado. Los resultados de la respuesta analítica de las muestras se observan en la tabla 5 y en la figura 1 se pueden observar los resultados representados en un gráfico.

Tabla 5. Respuesta analítica de las muestras para prueba de linealidad del sistema

Concentración de solución madre		0.0508 mg/ml		Absorbancias			E		
Muestra	Vol. (ml)	[] µg/ml	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
1	3	6.096	0.6427	0.6441	0.6182	0.1054	0.1057	0.1014	
2	4	8.128	0.8111	0.815	0.8143	0.0998	0.1003	0.1002	
3	5	10.16	1.0173	1.0097	1.0247	0.1001	0.0994	0.1009	

4	6	12.192	1.2331	1.243	1.2334	0.1011	0.1020	0.1012	
5	8	16.256	1.6396	1.6287	1.6249	0.1009	0.1002	0.1000	
6	10	20.32	2.0201	2.0383	2.0456	0.0994	0.1003	0.1007	
Aforo	25	r^2	0.999434976			-	-	-	CUMPLE
		$IC(\beta_1)$	0.0979228202, 0.100422304			-	-	-	CUMPLE
						$\%CV_E$	1.75	CUMPLE	

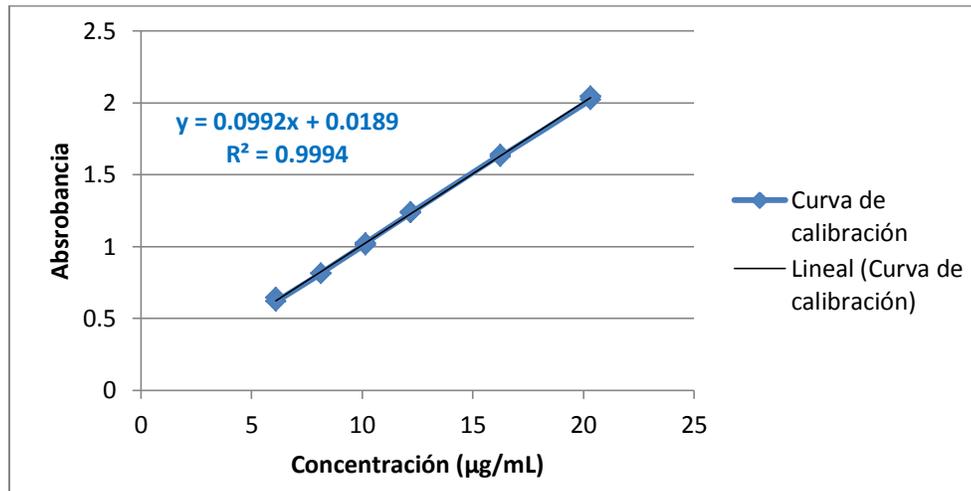


Figura 1. Gráfico de concentración contra absorbancia para 3 curvas de calibración de Losartán potásico.

4.4. Linealidad del método: Se realizó una curva de concentraciones con parches placebo adicionados al 80%, 100% y 120% de Losartán potásico. Los resultados se observan en la tabla 6 y en la figura 2 se pueden observar los resultados obtenidos a partir de un gráfico de cantidad recuperada contra cantidad adicionada.

Tabla 6. Resultados para linealidad del método

Nivel de conc.	Muestra	Masa seca (g)	Abs corregida	Cantidad adicionada 3ª dilución (µg/mL) X	Cantidad recuperada 3ª dilución (µg/mL) Y	Concentración del parche (mg)	% Recobro	
80%	1	0.2146	0.8124	8.32	8.3727842	83.7278	100.63	
	2	0.2134	0.8106	8.32	8.3533204	83.5332	100.40	
	3	0.2144	0.8015	8.32	8.2560013	82.5600	99.23	
100%	4	0.2151	0.9804	10.4	10.180432	101.8043	97.89	
	5	0.2149	0.9875	10.4	10.256066	102.5607	98.62	
	6	0.2139	0.9770	10.4	10.143371	101.4337	97.53	
120%	7	0.2148	1.2532	12.48	13.11323	131.1323	105.07	
	8	0.2151	1.2318	12.48	12.883887	128.8389	103.24	
	9	0.2149	1.2358	12.48	12.926239	129.2624	103.58	
% HR:	9.89					Promedio	100.69	CUMPLE
						S	2.70	
						% CV_{Y/X}	2.68	CUMPLE
						r²_{Y/X}	0.9859	CUMPLE

	$IC(\beta_1)$	0.9977, 1.2365	CUMPLE
	$IC(\beta_0)$	-2.3772, 0.1385	CUMPLE
	$IC(\mu)$	102.7638, 98.6115	CUMPLE

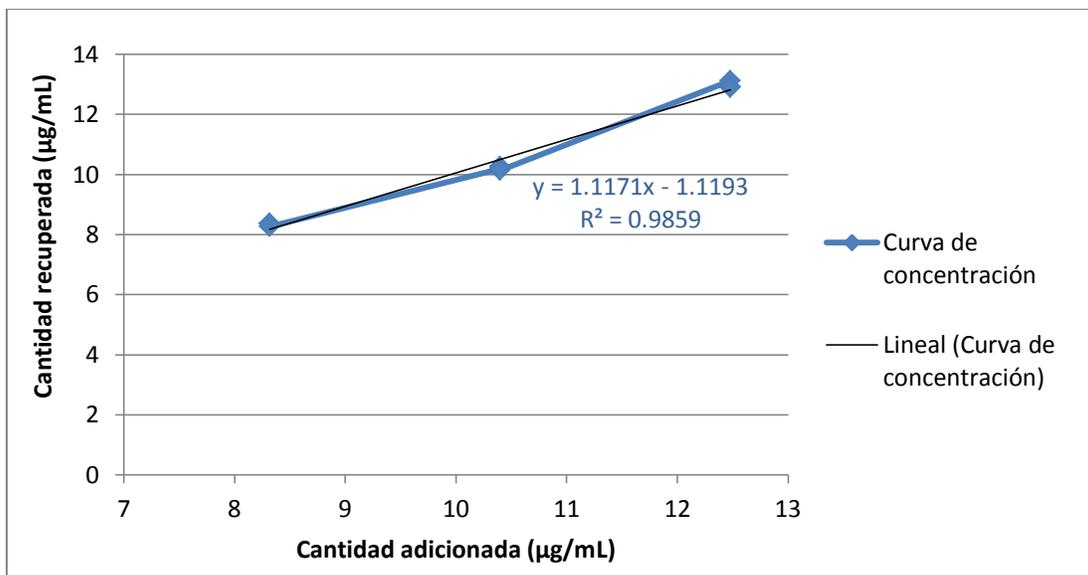


Figura 2. Gráfico del promedio de cantidad recuperada contra cantidad adicionada para prueba de linealidad del método en parches transdérmicos de Losartán potásico 100 mg.

4.5. Exactitud y repetibilidad del método: Se evaluaron los % recobro de 6 placebos adicionados al 100% de Losartán potásico. Los resultados se observan en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados para exactitud y repetibilidad del método

Concentración de solución madre		0.052 mg/ml					
Muestra	Masa seca (g)	Abs corregida	Cantidad adicionada 3ª dilución (µg/mL)	Cantidad recuperada 3ª dilución (µg/mL)	Concentración del parche (mg)	% Recobro	
1	0.2148	0.9972	10.4	10.360441	103.6044	99.62	
2	0.2146	0.9846	10.4	10.225056	102.2506	98.32	
3	0.2152	0.9846	10.4	10.225056	102.2506	98.32	
4	0.2151	0.9804	10.4	10.180432	101.8043	97.89	
5	0.2149	0.9875	10.4	10.256066	102.5607	98.62	
6	0.2139	0.9770	10.4	10.143371	101.4337	97.53	
% HR:	9.89				Promedio	98.38	CUMPLE
					S	0.72	
					% C.V.	0.73	CUMPLE
					IC(µ)	99.1131,97.6311	CUMPLE

- 4.6. Precisión del método: Se determinó el contenido químico de 3 parches de Losartán potásico 100 mg en 2 días diferentes y por 2 analistas. Los resultados se observan en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados para precisión del método					
	Muestra	Masa seca (g)	Abs corregida	Concentración del parche (mg)	
Día 1	Analista 1	1	0.2860	0.8207	84.6203
		2	0.2869	0.8364	86.3145
		3	0.2852	0.8427	86.9952
	Analista 2	4	0.2790	0.8522	88.0087
		5	0.2789	0.8280	85.4069
		6	0.2781	0.8225	84.8169
Día 2	Analista 1	7	0.2741	0.8520	87.9936
		8	0.2736	0.8451	87.2448
		9	0.2736	0.8413	86.8439
	Analista 2	10	0.2736	0.8639	89.2718
		11	0.2739	0.8466	87.4112
		12	0.2735	0.8622	89.0903
% HR (1-3):	19.86		Promedio	87.0015	
% HR (4-6):	21.85		S	1.5143	
% HR (7-12):	17.38		% C.V.	1.7406	CUMPLE

- 4.7. Estabilidad analítica de la muestra: Se determinó la estabilidad analítica de la muestra a los tiempos 5, 13 y 19 días. Los resultados se observan en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados obtenidos para la prueba de estabilidad analítica de la muestra					
Muestra	Inicial	5 días	12 días	19 días	
1	103.6044	102.3640	103.4531	104.0809	
2	102.2506	101.9178	103.4758	103.5515	
3	102.2506	101.3505	102.8178	102.6287	
4	101.8043	101.8497	103.4078	103.2565	
5	102.5607	102.3413	103.3321	103.3170	
6	101.4337	102.0539	102.6892	102.7044	
Promedio	102.3174	101.9795	103.1960	103.2565	
	 di :	0.3378314	1.216445	0.9391208	
	% di :	0.3301799	1.188894	0.9178508	CUMPLE

5. **Conclusión:** Según los resultados obtenidos, la técnica analítica para la cuantificación de Losartán potásico en parches transdérmicos según el método establecido en el laboratorio 12 donde se llevó a cabo la presente investigación, se determinan los parámetros de desempeño para garantizar la calidad química y para obtener resultados satisfactorios en las condiciones normales de trabajo de dicho laboratorio; con lo que se comprueba que el método analítico cumple con todos los parámetros de

desempeño, de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C.

ANEXO 2

“Determinación del contenido de humedad”

1. Colocar en un pesafiltro de forma baja previamente desecado por 30 minutos y llevado a peso constante, 1 gramo de muestra previamente triturada en fragmentos de aproximadamente 2 mm.
2. Colocar en una estufa dicho pesafiltro abierto a una temperatura de 100 °C durante el tiempo que sea necesario para obtener un peso constante.
3. Al abrir la estufa se debe tapar el pesafiltro inmediatamente y colocar en un desecador hasta que alcance la temperatura ambiente antes de ser pesado.
4. Para calcular el %P_s en la muestra se emplea la siguiente fórmula: $P_i - P_f = P_s$, $\%P_s = (P_s/P_i) * 100$.
5. El %P_s es indicativo del contenido de humedad en la muestra.

ANEXO 3

“Adición de analito a placebos analíticos”

1. Preparar una solución madre de Losartán potásico con una concentración de 52 µg/mL (ver punto 8.2.).
2. Para conocer la cantidad de fármaco que deben tener los parches al 80% y 120%, tomar como referencia la concentración al 100% de Losartán en la última dilución, la cual es 10.4 µg/mL. De tal forma:

100% -- 10.4 µg/mL

100% -- 10.4 µg/mL

80% -- X = **8.32 µg/mL**

120% -- X = **12.48 µg/mL**

3. Finalmente, si la solución madre tiene una concentración de 52 µg/mL, para alcanzar la concentración deseada (120% = 12.48 µg/mL, 100% = 10.4 µg/mL y 80% = 8.32 µg/mL) emplear la fórmula: $C_1V_1 = C_2V_2$ con el fin de conocer el volumen que debemos tomar de la solución madre de Losartán. De tal forma:

Losartán al 80%:

$$V_1 = C_2V_2 / C_1$$

$$V_1 = (8.32 \mu\text{g/mL})(10 \text{ mL}) / 52 \mu\text{g/mL}$$

$$V_1 = \mathbf{1.6 \text{ mL}}$$

Losartán al 100%:

$$V_1 = C_2V_2 / C_1$$

$$V_1 = (10.4 \mu\text{g/mL})(10 \text{ mL}) / 52 \mu\text{g/mL}$$

$$V_1 = \mathbf{2.0 \text{ mL}}$$

Losartán al 120%:

$$V_1 = C_2V_2 / C_1$$

$$V_1 = (12.48 \mu\text{g/mL})(10 \text{ mL}) / 52 \mu\text{g/mL}$$

$$V_1 = \mathbf{2.4 \text{ mL}}$$

4. Dichos volúmenes, deberán ser añadidos a la última dilución, antes de aforar a 10 mL.