



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN IN VITRO DE LA  
PENETRACIÓN A TRAVÉS DE PIEL HUMANA DEL CLORHIDRATO DE  
LIDOCAÍNA FORMULADO EN PARCHES TRANSDÉRMICOS  
CONTENIENDO AL TRANSCUTOL COMO AGENTE PROMOTOR  
QUÍMICO DE LA PENETRACIÓN**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**ADRIÁN BÁTIZ PÉREZ**

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

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

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

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.

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

**Desarrollo, caracterización y evaluación in vitro de la penetración a través de piel humana del clorhidrato de lidocaína formulado en parches transdérmicos conteniendo al Transcutol como agente promotor químico de la penetración**

Que presenta el pasante: Adrián Bátiz Pérez  
Con número de cuenta: 304815816 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de noviembre de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.E. Fernando Flores Benitez	
VOCAL	QFB. Dalia Bonilla Martínez	
SECRETARIO	Dr. José Juan Escobar Chávez	
1er. SUPLENTE	QFB. Martha A. Villegas González	
2do. SUPLENTE	M. en C. Clara Luisa Domínguez Delgado	

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

HHA/iac

## **Dedicatorias**

Al Dios universal que siempre me ha acompañado, ese ente divino que aún sigo descubriendo pero que siempre me ha estado conmigo a lo largo de mi camino.

A mi madre que amo tanto, Verónica Pérez Escobar. La única persona en este mundo que me ha apoyado siempre de manera incondicional. Espero siempre estar ahí para ella también.

A mis abuelos, Carmen Escobar Munguía y Alfonso Pérez Ruíz. Abuelita, gracias por tratarme como a un hijo más y darme todo el amor que te ha sido posible. Sr. Alfonso Pérez Ruíz, gracias por ser mi modelo a seguir, siempre has tenido toda mi admiración.

A mis amigos, “Los Personajes” y “La Banda ex Sucre”, todos ellos saben quiénes son. A falta de hermanos de sangre, ustedes siempre han sido como una extensión de mi familia.

## **Agradecimientos**

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM. Proyecto TA200312, titulado “Iontoforesis, microagujas, sonoforesis y promotores químicos para eficientar el paso de sustancias de interés terapéutico a través de la piel”. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.

A mi asesor, el Dr. José Juan Escobar Chávez por creer en mí, en el proyecto y brindarme todo su apoyo.

A mi primo, Alfonso Bátiz Pérez que a pesar de no estar de acuerdo con el modelo educativo tradicional ni con algunas de mis ideas de proyecto de vida, me ha apoyado siempre con gusto.

A mi compañera y amiga Esther García Moya. Sin tu contribución al desarrollo del método analítico, tus amplios conocimientos y tu enorme paciencia esto no hubiera sido posible. Te quiero mucho.

A mi amiga Adriana Zamacona Muciño. Por ayudarme a tener una visión más amplia de la vida profesional, por sus consejos y por impulsarme a ser más ambicioso y no conformarme con poco.

## Índice

<b>Resumen</b> .....	1
<b>I.- Introducción</b> .....	2
<b>II.- Marco Teórico</b> .....	4
2.1.- Piel.....	4
2.2.- Metabolismo de la piel.....	13
2.2.1.- El papel de la biotransformación de la piel en la terapia por administración transcutánea.....	16
2.3.- Absorción Transdérmica.....	17
2.3.1.-Rutas de acceso de fármacos.....	17
2.3. 2.-Difusión simple y transporte pasivo.....	18
2.3.3.-Leyes de Difusión de Fick.....	19
2.4.- Promoción de la absorción percutánea.....	21
2.4.1.- Tipos de Promotores de la absorción percutánea.....	21
2.4.2.-Incorporación de promotores químicos de la absorción percutánea en los sistemas transdérmicos.....	26
2.4.3.- Transporte del soluto a través del estrato córneo.....	28
2.4.4.- Efectos del vehículo.....	29
2.4.5.- Tipos de promotores químicos utilizados en la formulación de formas farmacéuticas transdérmicas.....	30
2.4.6.- Transcutol <sup>®</sup> P (Carbitol).....	32
2.5.- Sistemas Transdérmicos.....	33
2.5.1.- Clasificación General.....	33
2.5.1.1.- Sistemas modulados por membranas.....	34
2.5.1.2.- Sistemas controlados por difusión de adhesivo.....	34
2.5.1.3.- Sistemas controlados de dispersión de matriz.....	35
2.5.1.4.- Sistemas de microreservorio.....	35
2.5.2.- Factores Involucrados en la Elaboración de los Sistemas Transdérmicos.....	36
2.5.2.1.- Selección de principio activo.....	36
2.5.2.2.- Preformulación.....	36

2.5.2.3.- Formulaci3n.....	37
2.5.2.3.1.- Modelado farmacocin3tico.....	37
2.5.2.3.2.- Consideraciones biofarmace3uticas.....	37
2.5.2.3.3.- Consideraciones en el dise1o.....	39
2.5.2.3.4.- - Incorporaci3n del principio activo y del promotor de penetraci3n.....	40
2.5.2.3.5.- Fabricaci3n del sistema.....	42
2.6.- Quitos3n.....	43
2.6.1.- Usos del quitos3n.....	43
2.6.2.- Apariencia y propiedades f3sicas del Quitos3n.....	44
2.6.3.- M3todo de manufactura.....	45
2.7.- Polox3mero 407 (Pluronic F-127).....	46
2.7.1.- Usos del Pluronic® F-127 de acuerdo a la concentraci3n empleada.....	47
2.7.2.- Propiedades f3sicas.....	48
2.7.3.- Propiedades fisicoqu3micas.....	48
2.7.4.- Modo de fabricaci3n.....	49
2.7.5.- Nomenclatura.....	49
2.8.- Clorhidrato de lidoca3na.....	49
2.8.1.-Origen y qu3mica.....	50
2.8.2.- Farmacodinamia.....	50
2.8.3.-Farmacocin3tica.....	51
2.8.4.- Indicaciones terap3uticas y plan de administraci3n.....	52
<b>III.- Justificaci3n e Hip3tesis.....</b>	<b>54</b>
<b>IV.- Objetivos.....</b>	<b>56</b>
<b>V.- Parte experimental.....</b>	<b>57</b>
5.1 Materiales.....	57
5.1.1 Reactivos.....	57
5.1.2 Material.....	57
5.1.3 Equipos.....	58
5.1.4 Material Biol3gico.....	58
5.2.- Desarrollo de los sistemas transd3rmicos.....	59
5.3.- Pruebas de caracterizaci3n f3sica y fisicoqu3mica.....	62
5.4.- Estudios de penetraci3n <i>in vitro</i> .....	67

<b>VI.- Resultados y Análisis de Resultados.....</b>	<b>68</b>
<b>VII.- Conclusiones y Perspectivas.....</b>	<b>102</b>
<b>VIII.- Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>105</b>
<b>IX.- Anexos.....</b>	<b>110</b>



## Índice de Figuras

Figura 1.- Capas de la piel.....	5
Figura 2.- Estratos que conforman la epidermis.....	6
Figura 3.- Representación esquemática de las capas de la epidermis, haciendo énfasis en la composición y estructura del estrato córneo.....	7
Figura 4.- Ilustraciones esquemáticas e imagen tomada mediante microscopía electrónica de la glándula sebácea.....	11
Figura 5.- Porción secretora de la glándula sudorípara ecrina.....	11
Figura 6.- Porción secretora de la glándula sudorípara apocrina.....	12
Figura 7.- Vías transepidérmicas para la penetración de un fármaco.....	18
Figura 8.- Promotores químicos de la penetración.....	22
Figura 9.- Dispositivo iontoforético para la administración de fármacos a través de la piel.....	22
Figura 10.- Microagujas metálicas sólidas.....	22
Figura 11. – Sonoforesis como promotor físico de la penetración transdérmica.....	23
Figura 12.- Estructura química del Transcutol®.....	32
Figura 13.- Sistema modulado por membrana.....	34
Figura 14.- Sistema controlado por difusión.....	35
Figura 15.- Sistema controlado por dispersión de matriz.....	35
Figura 16.- Sistema de microreservorio.....	36
Figura 17.- Celda de difusión tipo Franz.....	38
Figura 18.- Estructura química del quitosán.....	43
Figura 19.- Estructura química del Pluronic F-27.....	46
Figura 20.- Estructura química del clorhidrato de lidocaína.....	50
Figura 21.- Puntos de muestreo para el parche transdérmico para la prueba de contenido químico.....	67
Figura 22.- Equipo de ultrasonido.....	61
Figura 23.- Parche transdérmico de clorhidrato de lidocaína.....	61
Figura 24.- Parches transdérmicos de clorhidrato de lidocaína almacenados en un desecador para ser utilizados en posteriores pruebas.....	61
Figura 25.- Celda de difusión tipo Franz armada.....	68

Figura 26.- Parche transdérmico de clorhidrato de lidocaína recién desmoldado.....	69
Figura 27.- Parche colocado en el antebrazo del sujeto para la prueba de bioadhesión.....	70
Figura 28.- Vernier utilizado para la prueba de espesor promedio.....	86
Figura 29.- Balanza utilizada para la prueba de uniformidad de peso.....	86

## Índice de Gráficas

Gráfica 1.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para desprender un parche del antebrazo del sujeto (parche control).....	73
Gráfica 2.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para desprender un parche del antebrazo del sujeto (parche problema).....	74
Gráfica 3.- Comparación de las medias obtenidas a partir de los resultados de fuerza (g) para la prueba de bioadhesión.....	76
Gráfica 4.- Comparación de las medias obtenidas a partir de los resultados de trabajo (g.s.) para la prueba de bioadhesión.....	77
Gráfica 5.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para romper un parche (parche control).....	79
Gráfica 6.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para romper un parche (parche problema).....	79
Gráfica 7.- Comparación de las medias obtenidas a partir de los resultados de fuerza (g) para la prueba de resistencia a la ruptura.....	81
Gráfica 8.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para desprender un parche humectado del brazo del sujeto (parche control).....	84
Gráfica 9.- Comparación de medias a partir de los resultados de peso de los parches.....	88
Gráfica 10.- Comparación de medias a partir de los resultados de espesor de los parches.....	89
Gráfica 11.- Comparación de medias de % de constricción que presentan los parches.....	91
Gráfica 12.- Comparación de medias de % contenido químico de clorhidrato de lidocaína en los parches.....	94
Gráfica 13.- Perfil de permeación obtenido a partir de valores promedio para un parche control.....	98
Gráfica 14.- Perfil de permeación obtenido a partir de valores promedio para un parche problema.....	98
Gráfica 15.- Comparación de medias del flujo de clorhidrato de lidocaína.....	99
Gráfica 16.- Comparación de medias de la constante de permeabilidad (kp).....	100
Gráfica 17.- Puntos consideraros para determinar la línea recta y así lograr la obtención de los parámetros de permeación.....	100

## Índice de Tablas

Tabla 1.- Funciones esenciales de la piel relacionadas con su ubicación en la superficie externa.....	4
Tabla 2.- Funciones de la piel de acuerdo a su composición química y las propiedades otorgadas por dichos componentes.....	8
Tabla 3.- Reacciones de biotransformación en la piel.....	14
Tabla 4.- Efectos causados en la piel por los principales promotores físicos de la penetración.....	23
Tabla 5.- Clasificación general de los promotores químicos de la penetración.....	30
Tabla 6.- Mecanismos de acción propuestos para el Transcutol® como agente promotor químico de la penetración.....	33
Tabla 7.- Propiedades fisicoquímicas del quitosán.....	44
Tabla 8.- Acción del Pluronic F-127 de acuerdo a la concentración empleada en la formulación.....	47
Tabla 9.- Propiedades fisicoquímicas que posee el Pluronic F-127.....	48
Tabla 10.- Usos de la lidocaína de acuerdo a la vía de administración.....	51
Tabla 11.- Cantidades de cada uno de los componentes en % (p/v).....	60
Tabla 12.- Valores de fuerza, desplazamiento y trabajo obtenidos en la prueba de bioadhesión para los parches control.....	74
Tabla 13.- Valores de fuerza, desplazamiento y trabajo obtenidos en la prueba de bioadhesión para los parches problema.....	74
Tabla 14.- Comparación de un par de varianzas obtenidas a partir de los valores de fuerza (g). (Prueba de F con un nivel de significancia de 0.05 y g.l. = 9).....	75
Tabla 15.- Prueba de t para la comparación de un par de medias obtenidas a partir de los valores de fuerza (g), suponiendo varianzas desiguales.....	75
Tabla 16.- Comparación de un par de varianzas obtenidas a partir de los valores de trabajo (g.s). (Prueba de F con un nivel de significancia de 0.05 y g.l. = 9).....	76
Tabla 17.- Prueba de t para la comparación de un par de medias obtenidas a partir de los valores de trabajo (g.s), suponiendo varianzas desiguales.....	77
Tabla 18.- Valores de fuerza y distancia obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura de los parches control.....	79

Tabla 19.- Valores de fuerza y distancia obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura de los parches problema.....	81
Tabla 20.- Comparación de un par de varianzas obtenidas a partir de valores de fuerza (g). (Prueba de F con un nivel de significancia de 0.05 y g.l. = 9).....	81
Tabla 21.- Prueba de t para la comparación de un par de medias suponiendo varianzas desiguales.....	81
Tabla 22.-Valores de fuerza, desplazamiento y trabajo obtenidos en la prueba de bioadhesión con humectación para los parches control.....	83
Tabla 23.- Valores de peso en g para los parches control obtenidos de la prueba de uniformidad de peso.....	87
Tabla 24.- Valores de peso en g para los parches problema obtenidos de la prueba de uniformidad de peso.....	87
Tabla 25.- Valores de espesor en mm para los parches control obtenidos de la prueba de espesor promedio.....	88
Tabla 26.- Valores de espesor en mm para los parches problema obtenidos de la prueba de espesor promedio.....	88
Tabla 27.- % de constricción calculado a partir de las dimensiones presentadas por el parche control al finalizar el secado.....	90
Tabla 28.- % de constricción calculado a partir de las dimensiones presentadas por el parche problema al finalizar el secado.....	90
Tabla 29.- % contenido químico de clorhidrato de lidocaína en los parches control.....	93
Tabla 30.- % contenido químico de clorhidrato de lidocaína en los parches problema...	93
Tabla 31.- Valores promedio obtenidos a partir de la prueba de permeación <i>in vitro</i> para un parche control.....	97
Tabla 32.- Valores promedio obtenidos a partir de la prueba de permeación <i>in vitro</i> para un parche problema.....	97
Tabla 33.- Parámetros de flujo, kp y tiempo de latencia para los parches control.....	99
Tabla 34.- Parámetros de flujo, kp y tiempo de latencia para los parches problema.....	99
Tabla 35.- Resumen de las pruebas realizadas a los parches transdérmicos.....	100

## Resumen

La mayoría de los fármacos considerados hasta el momento para ser utilizados mediante la vía de administración transdérmica han sido diseñados en un principio para otras rutas de dosificación. Por tanto, sus propiedades no son las óptimas para pasar a través de la piel. Este es el caso del clorhidrato de lidocaína, la cual actúa como principio activo dentro de la formulación utilizada para la elaboración de los parches transdérmicos desarrollados en este estudio.

En este trabajo se desarrollaron parches transdérmicos utilizando el quitosán como matriz polimérica de los mismos, componente que otorga la base estructural. Como plastificante se utilizó el Pluronic<sup>®</sup> F-127 para dar plasticidad a éstos y propilenglicol como cosolvente. Teniendo esta formulación base se elaboraron parches denominados control y problema (a los cuales se le adicionaba un agente promotor químico de la penetración (Transcutol<sup>®</sup>) y se compararon tanto sus propiedades fisicoquímicas como la caracterización biofarmacéutica (penetración del fármaco a través de piel humana (estudios *in vitro*). La caracterización fisicoquímica de los parches se realizó mediante pruebas de bioadhesión, resistencia a la ruptura, peso promedio y % de constricción, mientras que los estudios *in vitro* consistieron en pruebas de permeación en celdas verticales tipo Franz, utilizando piel humana obtenida de lipectomías. De ésta última prueba con una duración de 32 horas, se obtuvieron parámetros tales como flujo, kp y tiempo de latencia a partir del perfil de penetración del fármaco para los dos tipos de parches.

Todos los parámetros resultantes tanto de la caracterización física como de los estudios *in vitro* fueron analizados estadísticamente para encontrar si existía una diferencia significativa entre los obtenidos para la formulación control y la formulación problema.

## **I.- Introducción**

Durante las últimas décadas, ha habido avances significativos en la ciencia de la administración transdérmica de fármacos, sin embargo el concepto de terapia sistémica a través de la piel no es una innovación reciente. Durante varios siglos se han hecho intentos para tratar enfermedades locales y sistémicas mediante la aplicación de pociones herbales y medicamentos en la piel.

Los sistemas de liberación transdérmica se definen como formulaciones que son aplicadas a la superficie del cuerpo y son diseñados para administrar un fármaco a través de la piel, haciéndolo pasar a circulación sistémica para una distribución subsecuente a los sitios de acción correspondientes que se encuentran alejados del área de aplicación (Swarbrick et al., 1997).

Las ventajas específicas de la terapia transdérmica han sido ampliamente discutidas. Algunas de ellas consisten en la facilidad de aplicación de los dispositivos transdérmicos, del hecho de que dichos dispositivos pueden permanecer en su sitio por 7 días o más, y que son fácilmente removibles durante o al término de la terapia. También se encuentra la baja frecuencia de dosificación y la producción de niveles plasmáticos estables y sostenidos lo que disminuye el riesgo de efectos secundarios indeseables los cuales son observados comúnmente en la administración oral (Swarbrick et al., 1997).

En este proyecto se pretenden desarrollar y caracterizar parches transdérmicos utilizando clorhidrato de lidocaína como principio activo. Los parches se encuentran elaborados a partir de una matriz polimérica de quitosán y se utilizó Transcutol<sup>®</sup> como agente promotor químico de la penetración, con el cual se busca eficientar el paso de este principio activo a través de la piel.

Se buscó una formulación con la cual se obtuviera una consistencia adecuada en los mismos y se trató de reducir al mínimo la cantidad de dispersante/plastificante (Pluronic<sup>®</sup> F-127). A partir de ésto se obtuvo una formulación para la elaboración de parches control (con principio activo pero sin promotor) y otra para la elaboración de los parches problema (con principio activo y agente promotor).

A partir de esta formulación se añadió el agente promotor de la penetración y se evaluaría el efecto del mismo mediante pruebas físicas como serían bioadhesión, bioadhesión post-humectación, resistencia a la ruptura, prueba de constricción, espesor y peso promedio.

Para finalmente determinar la cantidad de fármaco que pasaría a través de la piel humana con pruebas de permeación *in vitro* utilizando celdas verticales de difusión tipo Franz tanto para los parches control como para los parches problema.



## II.- Marco Teórico

### 2.1.- Piel

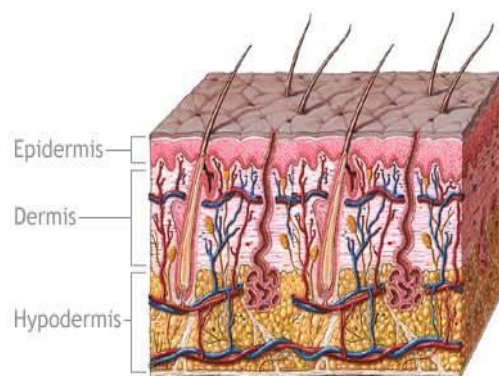
La piel forma la cubierta externa del cuerpo, es el órgano más grande del cuerpo humano tanto en área superficial como en peso. En adultos, la piel cubre un área de casi 2 m<sup>2</sup> y pesa 4.5 a 5 kg, o sea, casi 16% del peso corporal. Su grosor varía desde 0.5 mm en los párpados hasta 4mm en los talones. Sin embargo en gran parte del cuerpo es de 1 a 2 mm. (Tortora et al., 2002) A continuación en la Tabla 1 se muestran las funciones más importantes con las que cumple este vital órgano:

**Tabla 1.- Funciones esenciales de la piel relacionadas con su ubicación en la superficie externa (Ross et al., 2005).**

<b>Función</b>	<b>Descripción</b>
Barrera protectora	Actúa como barrera contra agentes físicos, químicos y biológicos del medio externo.
Información inmunológica	Provee información inmunológica obtenida durante el procesamiento antigénico a las células efectoras adecuadas al tejido linfático.
Homeostasis	Regula la temperatura corporal y la pérdida de agua.
Transmisión de información sensitiva	Otorga información sensitiva acerca del medio externo al sistema nervioso.
Endócrina	Secreta hormonas, citocinas y factores de crecimiento y convierte moléculas precursoras en las moléculas maduras con actividad hormonal.
Excreción	Realiza secreción exocrina de las

	glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas y de las glándulas sebáceas
--	--------------------------------------------------------------------------

Desde el punto de vista estructural, la piel consta de dos partes principales. La superficial y más delgada está compuesta de tejido epitelial y se denomina epidermis. La profunda y más gruesa es de tejido conectivo y se denomina dermis. Debajo de ésta se encuentra el tejido subcutáneo denominado hipodermis, que consiste en tejido areolar y adiposo. (Ross et al., 2005) (Ver Figura 1)



adam.com

**Figura 1.- Capas de la piel.**

### Epidermis

Compuesta por epitelio estratificado plano queratinizado que crece constantemente pero mantiene su espesor por el proceso de la descamación (Tortora et al., 2002).

En él se pueden identificar cuatro estratos bien definidos (Ver Figura 2). De la profundidad a la superficie que son:

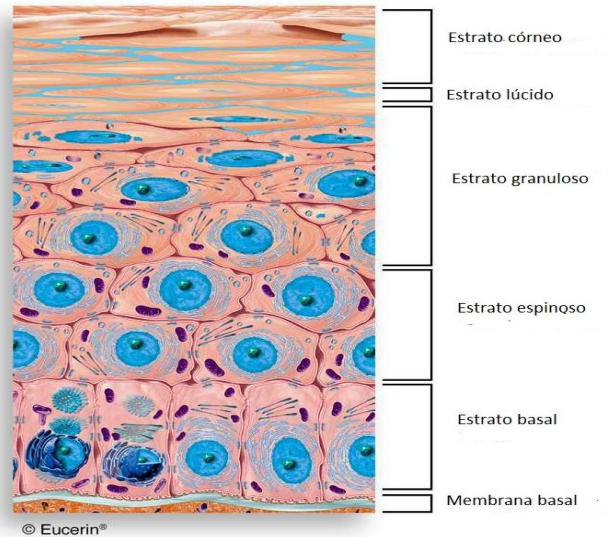
Estrato basal, también llamado estrato germinativo por la presencia de células con actividad mitótica que son las células madre de la epidermis.

Estrato espinoso, también llamado capa espinocítica o de células espinosas por el aspecto microscópico óptico característico de sus componentes celulares que tienen proyecciones cortas que se extienden de una célula a otra.

Estrato granuloso, cuyas células contienen abundantes gránulos que se tiñen intensamente.

Estrato lúcido, restringido en la piel gruesa y considerado una subdivisión del estrato córneo.

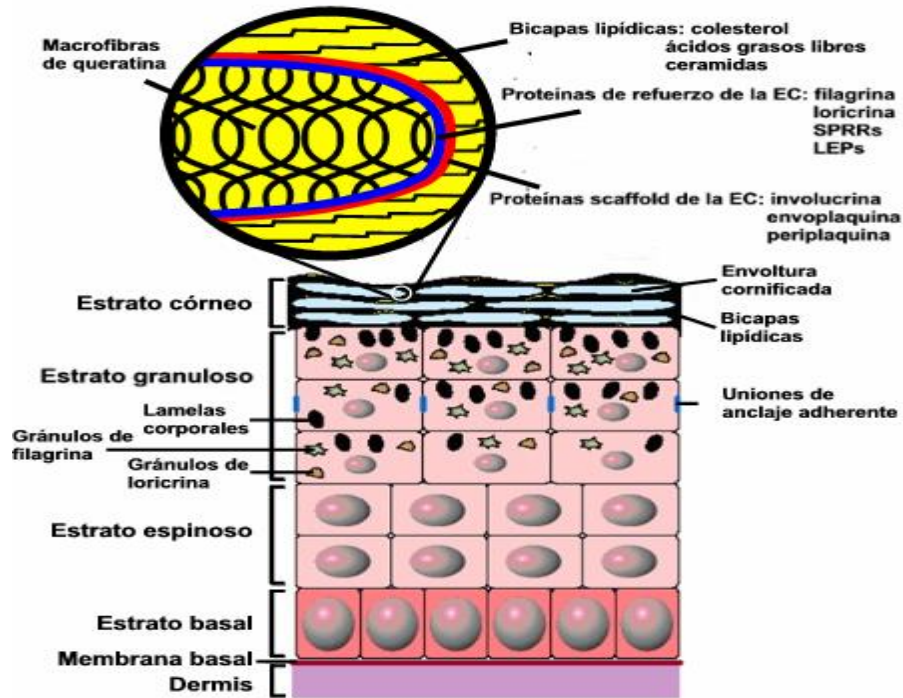
Estrato córneo, compuesto por células queratinizadas.



**Figura 2.- Estratos que conforman la epidermis.**

Estrato córneo

El estrato corneo (EC) es la estructura más externa de la piel y es el que sufre en primera instancia el efecto agresivo de las sustancias químicas (Ver figura 3). Además es muy importante en el control de la permeación transdérmica de la mayoría de fármacos y productos químicos.



**Figura 3.- Representación esquemática de las capas de la epidermis, haciendo énfasis en la composición y estructura del estrato córneo.**

El EC está constituido por 25 a 30 capas de queratinocitos planos. En el interior de estas células, se observan principalmente queratohialina y filamentos intermedios en íntima oposición. Entre las células hay lípidos de los gránulos laminares, que ayudan a hacer impermeable el estrato. Esas células se desprenden constantemente y las sustituyen otras de estratos más profundos. El EC sirve como barrera impermeable efectiva y también protege contra lesiones y microorganismos (Tortora et al., 2002). La barrera que impide la penetración desde la superficie se halla en las capas superiores para las sustancias hidrosolubles y en las capas inferiores para las sustancias liposolubles, mientras que la barrera para el pasaje hacia afuera del agua está en la capa más baja (Remington, 2003).

En los últimos años ha aparecido un concepto clave que consiste en el hecho de que el EC no es un tejido muerto. Aparte de la función de barrera que realiza, el EC tiene distintas funciones catalíticas que generan varias actividades como la regulación de la descamación, la formación de filtros U.V. endógenos, la actividad osmótica y la activación de las citoquinas primarias entre otras funciones que se resumen a continuación en la Tabla 2.

**Tabla 2.- Funciones de la piel de acuerdo a su composición química y las propiedades otorgadas por dichos componentes.**

[http://www.ugr.es/~tep212/publicaciones/libros/Libro\\_Metodo\\_Zeina.pdf](http://www.ugr.es/~tep212/publicaciones/libros/Libro_Metodo_Zeina.pdf) (Accesado: 31 de agosto de 2011)

Función	Compartimento principal	Bases estructurales	Bases Químicas	Señales reguladoras (receptores)
Permeabilidad	Matriz extracelular	Bicapas lamelares	Ceramidas Colesterol Ácidos grasos No esenciales en proporción adecuada.	LL-1 $\alpha$ Ca <sup>2+</sup> , Receptores hormona nuclear, activación SP (PAR2)1,25(OH)2D3, 1L $\alpha$
Antimicrobiano	Matriz extracelular	Bicapas lamelares	Colesterol FFA Vitamina E secretada gradiente redox	
Colesterol (integridad)	Matriz extracelular	Estrato Córneo desmosomas (CD)	Homodimeros DSG 1/D SCL intracelulares	pH Ca <sup>2+</sup> (TPRV)
Mecánica reológica	Corneocito	Envoltura connificada filamentos de queratina	Uniones $\gamma$ glutanol iso peptídicos	Ca <sup>2+</sup> CoSo <sub>4</sub> Receptores hormona

				nuclear
Química exclusiva antigénica	Matriz extracelular	Lagunas extracelulares	Productos hidrofílicos CD	
Interfaz psicosensorial	Matriz extracelular	Bicapas laminares	Lípidos barrera	Glucocorticoides, pH, calor, $\Delta S$ osmótica
Hidratación	Corneocito	Citosol	Productos proteolíticos de la filagrina, glicerina.	$\Delta S$ en humedad relativa
Radiación electrogénica	Corneocito	Citosol	Ácido cis urocánico (actividad histidasa)	$\Delta S$ en humedad relativa
Iniciación de la inflamación	Corneocito	Citosol	Activación proteolítica de pro IL-1 $\alpha$	pH activación SP

### **Dermis**

Compuesta por tejido conjuntivo denso que provee sostén mecánico, resistencia y espesor de la piel (Tortora et al., 2002).

### **Hipodermis**

También conocida como *tejido subcutáneo*, está formada básicamente por los tejidos alveolar y adiposo. Las fibras que provienen de la dermis fijan la piel al tejido subcutáneo, el cual a su vez se une a los tejidos y los órganos subyacentes. La hipodermis sirve como área de almacenamiento de grasa y contienen vasos sanguíneos de gran calibre que irrigan la piel (Tortora et al., 2002).

### **2.1.1.- Estructuras anexas de la piel**

Las estructuras anexas de la piel: pelo, glándulas y uñas se desarrollan a partir de la epidermis embrionaria. Tienen muchas funciones importantes: las uñas y pelo protegen el cuerpo, mientras que las glándulas sudoríparas ayudan a regular la temperatura corporal (Fawcett et al., 1995).

#### **Pelo**

El pelo se halla en la mayor parte de la superficie corporal. Tanto en grosor como la distribución del pelo dependen principalmente de factores genéticos y hormonales.

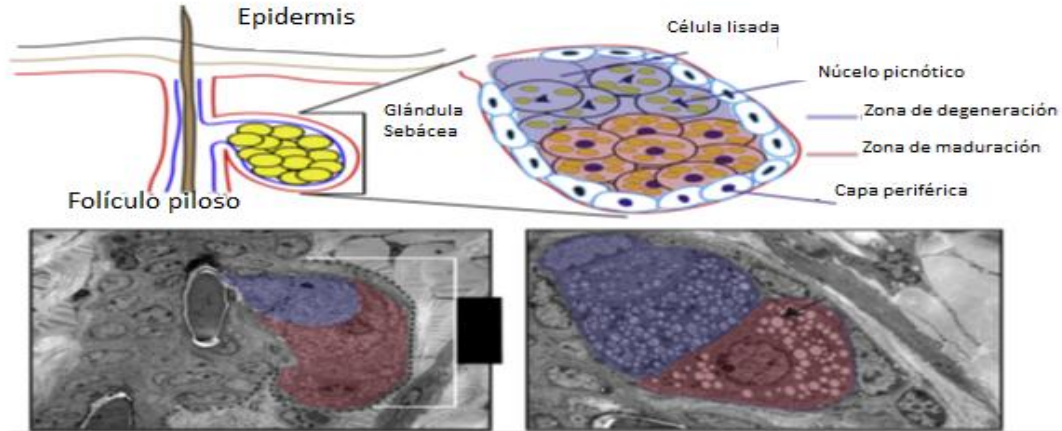
Cada pelo consiste en columnas de células queratinizadas muertas, que se mantienen unidas gracias a proteínas extracelulares. El tallo piloso es la porción superficial del pelo y su mayor parte se proyecta desde la superficie hasta la piel. La raíz, porción profunda del pelo penetra en la dermis y, a veces, en el tejido subcutáneo. Ambas partes constan de tres capas concéntricas. La médula interior se compone de dos o tres capas de células poliédricas que contienen gránulos de pigmentos y espacios aéreos. La corteza media forma gran parte del grosor del tallo y consiste en células alargadas, que contienen gránulos de pigmentos y espacios aéreos. La corteza externa forma gran parte del grosor del tallo y consiste en células alargadas, que contienen gránulos de pigmento en el pelo oscuro y principalmente aire en el pelo canoso (Fawcett et al., 1995).

#### **Funciones del pelo**

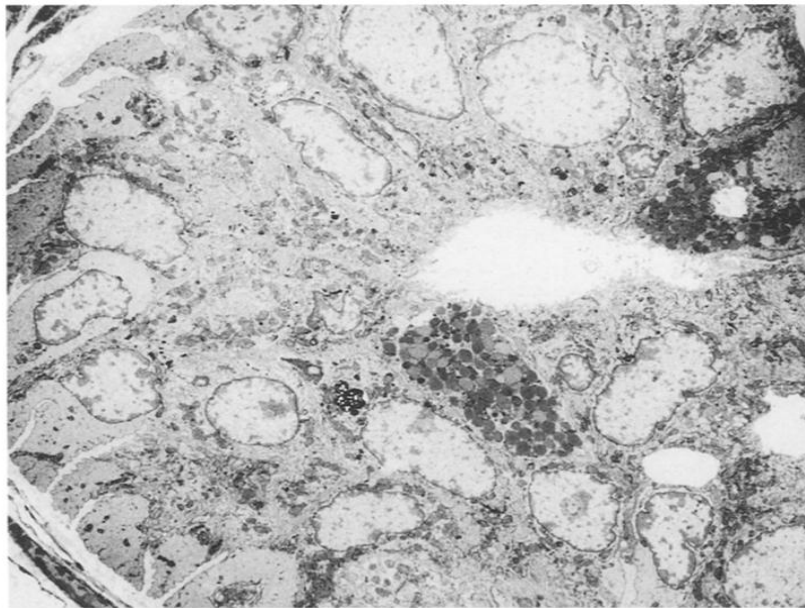
El cabello protege al cuero cabelludo de lesiones y la luz solar. Además, reduce la pérdida de calor por el propio cuero cabelludo. Las cejas y pestañas brindan protección a los ojos contra partículas extrañas. Función similar a la de los pelos de las fosas nasales y el conducto auditivo externo. Los receptores táctiles de los folículos pilosos se activan incluso con movimientos leves del pelo. Así pues, también éste participa en las sensaciones de tacto ligero (Fawcett et al., 1995).

#### **Glándulas de la piel**

Los tipos de glándulas exocrinas de la piel más importantes son dos: sebáceas y sudoríparas (Ver Figuras 4. 5 y 6 respectivamente).

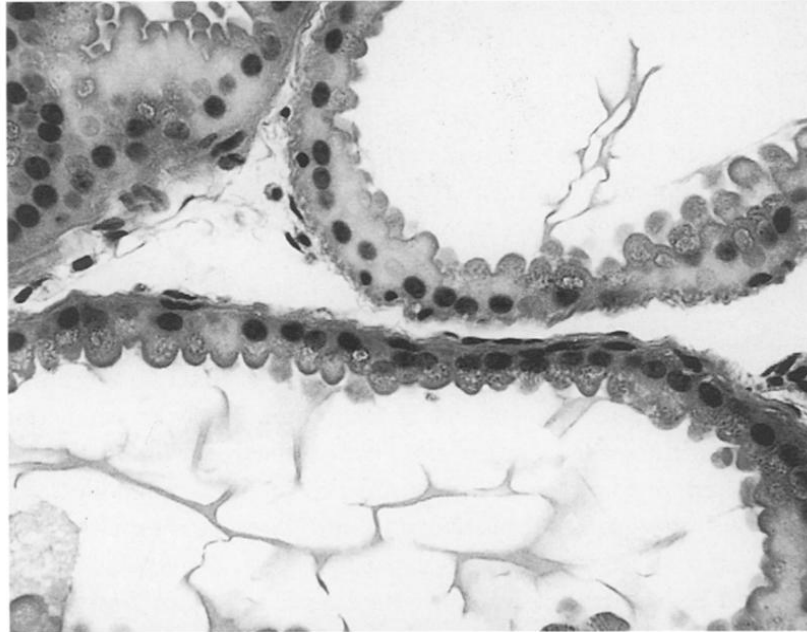


**Figura 4.- Ilustraciones esquemáticas e imagen tomada mediante microscopía electrónica de la glándula sebácea (Modificado Niemann C. et al., 2012).**



**Figura 5.- Porción secretora de la glándula sudorípara ecrina (Saga K., 2002).**





**Figura 6.-** Porción secretora de la glándula sudorípara apocrina (Saga K., 2002).

### **Glándulas sebáceas**

Las glándulas sebáceas son glándulas acinosas o alveolares ramificadas simples. Salvo raras excepciones se relacionan con los folículos pilosos. Su porción secretora se localiza en la dermis y por lo regular abre en el cuello del folículo piloso (Fawcett et al., 1995).

Las glándulas sebáceas producen una secreción aceitosa el sebo una mezcla de grasas, colesterol, proteínas sales inorgánicas y feromonas. Esta sustancia forma una película protectora sobre el pelo para evitar que se seque y se vuelva quebradizo. Además impide la evaporación excesiva del agua de la piel, la mantiene suave y flexible, e inhibe la proliferación de ciertas bacterias.

### **Glándulas sudoríparas**

Las glándulas sudoríparas liberan sus secreciones por exocitosis y las vacían en la superficie de la piel mediante poros o en los folículos pilosos. Se dividen en dos clases principales, ecrinas y apocrinas (Fawcett et al., 1995).

Las glándulas sudoríparas ecrinas son las más comunes. Están distribuidas en toda la piel, a excepción del borde mucocutáneo de los labios, los lechos inguinales en pies y manos, glandes del pene y del clítoris, labios menores y membrana del tímpano (Tortora et al., 2002).

La mayor parte de la porción secretora de estas glándulas se localiza en capas profundas dentro de la dermis. El conducto excretor proyecta a través de la dermis y la epidermis para terminar como un poro en la superficie de la piel.

El sudor que producen las glándulas sudoríparas ecrinas consiste en agua, iones, urea, ácido úrico, amoníaco, aminoácidos, glucosa y ácido láctico (Fawcett et al., 1995).

La función de estas glándulas es participar en la regulación de la temperatura corporal mediante la evaporación del sudor. Al ocurrir esta última se transfieren grandes cantidades de energía térmica a la superficie del entorno.

Las glándulas sudoríparas apocrinas por el contrario se localizan principalmente en la piel de axilas, ingles, areolas y región de la cara de hombres adultos correspondientes a la barba. Liberan sus secreciones por exocitosis mecanismo característico de la liberación de secreciones de las glándulas merocrinas (Tortora et al., 2002) (En el pasado se pensaba que su secreción se realizaba por compresión de un aparte de la célula, es decir de forma apócrina y de ahí el nombre). Su porción secretora se localiza principalmente en el tejido subcutáneo, mientras que su conductor excretor se abre a los folículos pilosos. Su producto de secreción es un poco más viscoso que el de las glándulas ecrinas.

## **2.2.- Metabolismo de la piel**

El estudio del metabolismo de la piel es de suma importancia no solo en el campo de la administración transdérmica, sino también para la seguridad y eficacia de tratamientos locales para la piel mediante la aplicación tópica de diversas sustancias.

En primer lugar se dice que la piel tiene considerable actividad enzimática. Contiene isoenzimas citocromo P-450., las cuáles pueden estar localizadas en células específicas de la epidermis y el sistema polisebáceo. Las lipasas, proteasas, fosfatasas y glicosidasas son otras enzimas que han sido identificadas dentro del estrato córneo (Escobar-Chávez, 2006). Toda sustancia aplicada sobre la piel se activa en forma química mediante la oxidación realizada por las isozimas P-450. Estas enzimas están localizadas principalmente en el retículo endoplásmico y la actividad más alta en la fracción microsomal de homogenizados de piel.

La actividad catalítica de las enzimas en los folículos pilosos es grande. Mientras la actividad epidermal de la citocromo P-450 en la piel es de alrededor del 1-5% comparada

con la del hígado, la actividad de transferasas puede ser 10 veces más alta que la de valores hepáticos (Escobar-Chávez, 2006).

La piel es capaz de metabolizar sustancias endógenas y exógenas. Las reacciones de biotransformación que se llevan a cabo en la piel comprenden funcionalización (Fase I) y reacciones de conjugación como oxidación, reducción e hidrólisis (Fase II). Las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis han sido encontradas igualmente como conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico, glutatión, y metilación.

La gama de reacciones que ocurren en la piel parecen ser similares a las observadas en el hígado (Ver Tabla 3).

Así, la eliminación por biotransformación en la piel puede ser otro mecanismo alternativo para proteger al organismo en contra de sustancias lipofílicas que pudieran haber pasado a través del EC.

**Tabla 3.- Reacciones de Biotransformación en la piel (Hadgratt et al., 1989).**

Reacción	Sustrato
<b>1.-Oxidación</b>	
De carbonos alifáticos	Dimetilbencentraceno
De carbonos alicíclicos	Dehidroepiandrosterona
De anillos aromáticos	Benzopireno
De alcoholes	Cortisol
Bajo desaminación	Norepinefrina
Bajo desalquilación	Aminopirina Etoxicumarina Etoxiresorufina
<b>2.-Reducción</b>	

De grupos carbonilo	Cortisol Progesterona Esterona Androstanediona
De dobles enlaces de carbono	Testosterona Progesterona
<b>3.-Hidrólisis</b>	
De enlaces éster	Numerosos ésteres de glucocorticosteroides
De epóxidos	Óxido de estireno BPO
<b>4.- Conjugación</b>	
Formación de glucurónidos	hidroxibenzo(a)pireno
Formación de sulfatos	Aminofenol Dehidroepiandrosterona
Metilación	Norepinefrina
Conjugación de glutatión	Oxido de estireno.

Para finalizar la comparación entre las reacciones que se llevan a cabo en la piel y el hígado, de acuerdo a un estudio realizado en ratones, ratas y seres humanos, para todas las especies y enzimas analizadas, la capacidad total de biotransformación de la piel resulto ser menor encontrándose en un porcentaje comprendido entre el 2-4 % con respecto a la que posee el hígado (Rawlin et al., 1980).

### **2.2.1.- El papel de la biotransformación de la piel en la terapia por administración transcutánea**

Todas las moléculas que son absorbidas a nivel sistémico a través de la circulación en la piel están expuestas a la actividad metabólica de las enzimas que se encuentran en la piel. En la terapia transcutánea la piel es utilizada como una entrada del fármaco a la circulación sistémica: se pretenden obtener efectos sistémicos y los efectos farmacológicos locales son indeseables. Los niveles de fármaco en la piel no son de especial interés, pero el principio activo debe alcanzar y mantener niveles terapéuticos en sangre.

En este tipo de terapia, hay tres posibilidades básicas que deben ser consideradas.

1.- La piel es incapaz de metabolizar el fármaco: La disponibilidad sistémica depende de la velocidad de absorción por unidad cuadrada de superficie, el área tratada y también la condición de la piel. En la terapia transdérmica, la ausencia de metabolismo del fármaco en la piel puede ser ventajosa siempre y cuando el fármaco por sí mismo sea fácilmente absorbido.

2.- La piel es capaz de inactivar el fármaco metabólicamente y se proporciona una sustancia farmacológicamente activa. Una alta velocidad de inactivación metabólica en la piel puede impedir la aplicación transdérmica de un fármaco, especialmente cuando no se logra el flujo necesario para la saturación de la metabolización en la piel.

3.- La piel es capaz de activar metabólicamente a un fármaco.- Una sustancia farmacológicamente menos activa o un profármaco es utilizado. La biotransformación en la piel puede promover el incremento del flujo de la sustancia aumentando el gradiente de concentración (Hadgratt et al., 1989).

En conclusión la contribución de la piel a la eliminación sistémica del fármaco es despreciable en comparación a la del hígado, debido a la relativamente baja actividad metabólica y la pobre irrigación sanguínea que esta posee. En la terapia transdérmica el metabolismo del fármaco en la piel es de mucha mayor importancia, debido al hecho de que cada molécula tiene que pasar a través de esta llamada “barrera metabólica”. La inactivación metabólica de compuestos farmacológicamente activos en la piel puede ser la razón de la ineficacia de tratamientos transdérmicos, aunque por otro lado la activación metabólica de “profármacos” puede llegar a jugar un papel importante en el futuro de la terapia transdérmica.

### **2.3.- Absorción transdérmica**

Afortunadamente para nosotros, la piel ha evolucionado en una barrera extremadamente eficiente, ésta es capaz de prevenir tanto de una pérdida excesiva de agua del organismo así como también del ingreso de xenobióticos al mismo.

La capa exterior de la piel, el EC, forma una barrera que controla la velocidad de difusión para casi todos los componentes.

La absorción transdérmica involucra la transferencia de un fármaco desde la superficie de la piel hacia el interior del EC, bajo un gradiente de concentración y su posterior difusión por ese estrato y la epidermis subyacente, a través de la dermis y hacia la microcirculación (Huong S et al., 2009).

La absorción transdérmica resulta un proceso complejo debido a la variedad de barreras que se deben superar.

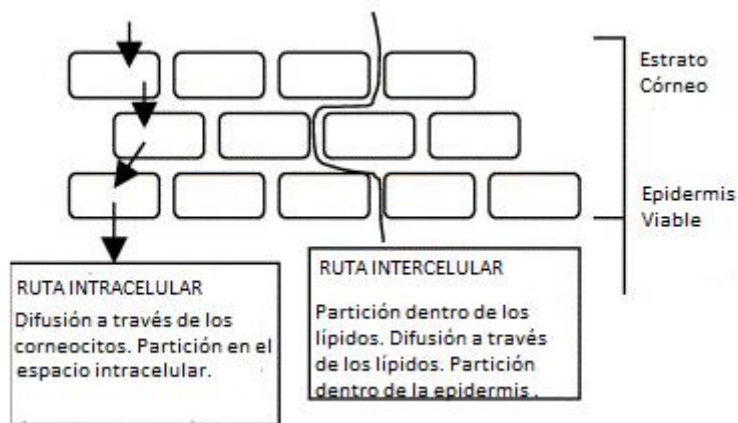
#### **2.3.1.-Rutas de acceso de fármacos**

Existen distintas vías de transporte o penetración por medio de las cuáles distintos fármacos pasan a través de la piel. Esto se debe principalmente a la enorme cantidad de procesos que se ven involucrados tales como son la disolución del fármaco, el reparto y la actividad enzimática que se lleva a cabo en la epidermis.

Las rutas de acceso de fármacos a través de la piel son las siguientes:

##### **Ruta transepidérmica**

Se considera la vía mayoritaria de paso de fármacos. Ésta se puede explicar fácilmente a través del modelo de “ladrillos y cemento”, en el se consideran 2 vías para la penetración del fármaco: 1) intercelular: difusión a lo largo de un tortuoso camino en la fase lipofílica (cemento) circundando a los corneocitos (ladrillos); 2) Intracelular: para compuestos polares en la que el transporte se da a través de los corneocitos (Ver figura 7) (Bernardo F., Saraiva P., 2007).



**Figura 7.- Vías transepidérmicas para la penetración de un fármaco (Modificado Chen Y.W., 1998).**

### **Ruta transpendicular**

La cuál se divide en transfolicular y transudorípara.

Transfolicular: Esta se lleva a cabo a través de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.

Transudorípara: Es aquella que se realiza a través de los conductos y glándulas sudoríparas (Padilla-Rodriguez, 2011).

El paso a través de anexos cutáneos puede ser importante para moléculas polares, de elevado peso molecular, que penetran lentamente a través del EC (Chen YW., 1988).

Se considera que durante un corto periodo de tiempo inmediatamente después de la administración, es la principal vía de difusión para estos fármacos (Higuchi T., 1973).

Por tanto la penetración del fármaco a través de los dominios lipídicos del EC es un proceso lento, seguido de una rápida difusión a través de la epidermis viable y la dermis papilar (Ramachandran C. et al., 2000).

### **2.3. 2.-Difusión simple y transporte pasivo**

Las moléculas en solución se mueven puramente al azar, siempre y cuando no estén cargadas y no se desplacen en un gradiente eléctrico. Este movimiento aleatorio se denomina difusión; si la molécula no está cargada se denomina difusión no iónica (Remington, 2003).

En una población de moléculas de un fármaco, la probabilidad de que durante la unidad de tiempo cualquier molécula del fármaco se movilice a través de un límite es directamente

proporcional al número de moléculas adyacentes a ese límite y, por lo tanto a la concentración del fármaco.

Una vez que las moléculas han pasado a través del límite hacia el lado opuesto, su movimiento al azar puede hacer que algunas retornen y que otras continúen moviéndose más lejos del límite. La velocidad de retorno es proporcional a la concentración en el lado opuesto del límite. Se deduce que, si bien las moléculas se desplazan en ambas direcciones, hay un movimiento neto desde la región de la mayor concentración hacia la de menor concentración, y la transferencia neta será proporcional a la diferencia de concentración. Si el límite de una membrana, que tiene tanto sustancia como dimensiones, la velocidad de movimiento es también directamente proporcional a la permeabilidad e inversamente proporcional al espesor. Este factor se combina en las leyes de Difusión de Fick.

### **2.3.3.-Leyes de Difusión de Fick**

Considerando que la piel se comporta como una membrana heterogénea, es sorprendente que las leyes de difusión simple puedan ser utilizadas para describir el proceso de absorción percutánea. Tomando en cuenta que la administración transdérmica involucra la aplicación de un dispositivo durante un largo periodo de tiempo, generalmente se asume que se ha alcanzado una estabilidad y por tanto se cumple la ley de difusión más importante, la primera ley de Fick (Potts and Guy., 1997).

La segunda ley describe la difusión en condiciones no estables y puede ser utilizada para analizar los rangos de liberación a partir de parches transdérmicos, con el fin de evaluar la fase de retraso anterior al establecimiento de las condiciones de estabilidad, y también para describir los perfiles de concentración a través de la piel a medida que evolucionan hacia la linealidad. (Potts and Guy., 1997)

La forma más común de la primera ley de Fick describe la difusión en condiciones estables a través de una membrana:

$$J = \frac{KD}{H} (C_0 - C_1) \dots \dots \dots (1)$$

Donde J es el flujo por unidad de área, K es el coeficiente de partición del fármaco en el estrato córneo, y D es el coeficiente de difusión en el EC con una longitud del trayecto de h.



Co es la concentración del fármaco aplicada en la superficie de la piel, y C1 es la concentración dentro de la piel.

La ecuación anterior se puede simplificar de la siguiente manera:

$$J = k_p c \dots\dots\dots (2)$$

Donde  $k_p$  ( $= DK/h$ ) es el coeficiente de permeabilidad, que posee unidades de velocidad ( $h^{-1}$ ), el cual es un rango heterogéneo constante e involucra ambas características de partición y difusión. La tasa de entrada del fármaco a circulación sistémica, a partir de un parche de área A, está dada por:

$$Input\ rate = A \times K_p \times C_o \dots\dots\dots (3)$$

Potts and Guy formularon una relación empírica entre  $k$  y dos características simples de las sustancias permeables: el coeficiente de partición octanol-agua ( $K_{oct}$ ) y el peso molecular (MW).

$$\log k_p \frac{cm}{h} = -2.72 + 0.71 \log K_{oct} - 0.0061 MW \dots\dots\dots (4)$$

Si el  $\log K_{oct}$  no se ha podido medir, o no se encuentra disponible. Este puede ser fácilmente predicho con algoritmos comercialmente disponibles. La ecuación anterior muestra que mientras  $\log K_{oct}$  se incrementa, la permeabilidad también se incrementa, mientras que a mayor peso molecular menor es  $k_p$ . Las sustancias permeantes que mejor se absorben a través de la piel son por tanto las sustancias pequeñas y lipofílicas. Este análisis frecuentemente se presta a confusión, debido a que debe ser mostrado que el coeficiente de permeabilidad por sí mismo no es el que determina la eficiencia de la administración tópica y transdérmica. Más bien es el flujo a través de la piel, el cual es el producto del coeficiente de permeabilidad y la concentración de fármaco en el vehículo (Potts and Guy., 1997).

El flujo máximo que puede ser alcanzado es  $k_p$  multiplicado por la solubilidad en agua ( $S_w$ ). Frecuentemente este valor es obtenido a partir de los estudios de preformulación. Si no, este puede ser determinado a partir de la siguiente ecuación:

$$\log S_w = -\log K_{oct} - \frac{1.11 \Delta S (m_p - T)}{4.577(273 + T)} \dots\dots\dots (5)$$

Donde  $\Delta S$  es la entropía de fusión de la sustancia permeable (la cual puede ser a su vez estimada,  $m_p$  es el punto de fusión y  $T$  es la temperatura a la cual la solubilidad es requerida).

Es inmediatamente perceptible que a la vez que  $K_{oct}$  se incrementa, la solubilidad en agua disminuye y que entre menor sea el punto de fusión, mayor será la solubilidad, lo cual es un reflejo de las fuerzas intermoleculares que intervienen en la solubilidad.

Una limitante obvia de este método es el hecho de que el cálculo está basado en formulaciones acuosas. El coeficiente de permeabilidad cambiará dependiendo de la naturaleza de la formulación aplicada en la piel, así como con la solubilidad del fármaco.

Desde el punto de vista teórico, una solución saturada en cualquier disolvente debe resultar en las mismas condiciones de estabilidad de flujo a través de la piel, debido a que el potencial químico del fármaco en cualquier solución saturada es máximo. Sin embargo en la realidad, esta equivalencia no siempre es observada, esto porque varios disolventes son capaces por sí mismos de cambiar las propiedades de barrera de la piel y llevar a rangos de flujo que no sean congruentes con los argumentos termodinámicos convencionales. Se han hecho intentos para predecir la manera en la cual un disolvente interactuará con la piel, y se ha propuesto el uso de parámetros de solubilidad. A la fecha, sin embargo, no se ha encontrado ninguna relación consistente entre las predicciones y los resultados experimentales, y el campo de investigación permanece sin herramientas para predecir como un disolvente afectará el coeficiente de permeabilidad de la piel.

## **2.4.- Promoción de la absorción percutánea**

### **2.4.1.- Tipos de Promotores de la absorción percutánea**

Como se ha comentado anteriormente, la administración de fármacos a través de la piel tiene diversas ventajas, tales como el hecho de no ser un método invasivo debido a la naturaleza de las formas farmacéuticas utilizadas así como la evasión del efecto del primer paso que suele presentarse en la vía de administración oral.

A pesar de esto esta vía de administración no es utilizada tan ampliamente debido a la barrera que representa la piel para la penetración de los fármacos, ya que es difícil encontrar fármacos con las propiedades fisicoquímicas adecuadas para que sean capaces de penetrar la piel hasta llegar a circulación sistémica y una vez ahí se mantengan las concentraciones de fármaco necesarias para ejercer el efecto terapéutico deseado.

Sin embargo a lo largo de los años se han utilizado distintas técnicas para tratar de superar la barrera que representa la piel, obteniéndose notables mejoras (Ver Figuras 8-11).

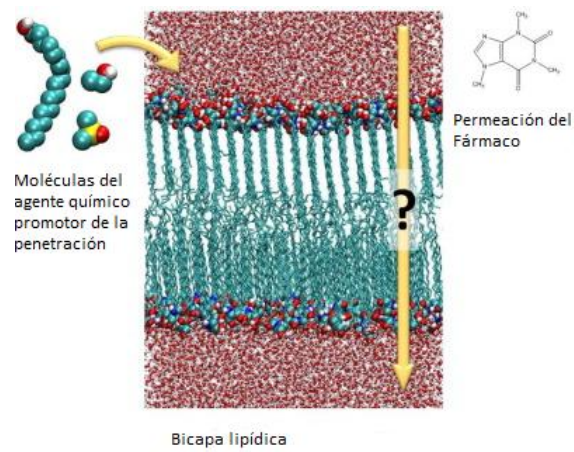


Figura 8.- Promotores químicos de la penetración (Modificado Notman et al., 2012).



Figura 9.- Dispositivo iontoforético para la administración de fármacos a través de la piel (Tesseleaar et al., 2011).

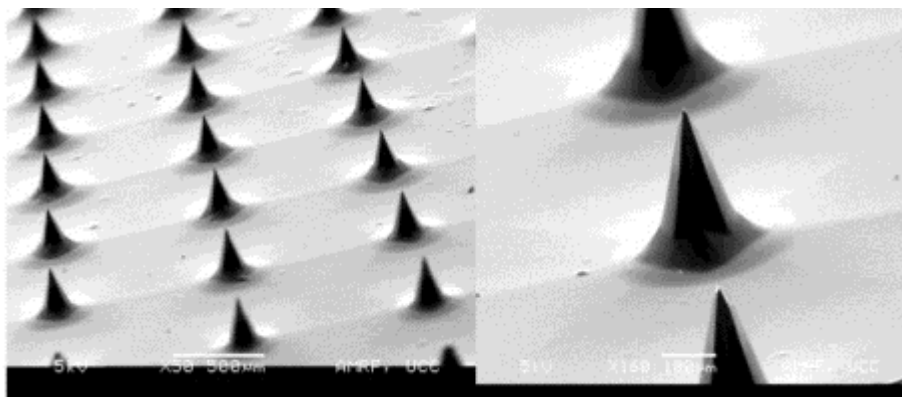
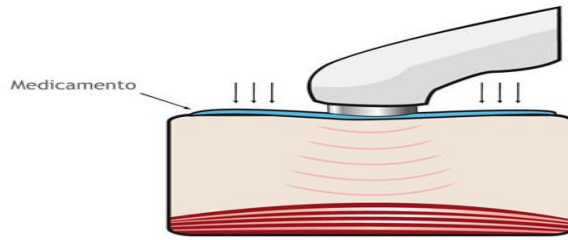


Figura 10.- Microagujas metálicas sólidas (Mc Grath et al., 2011).



**Sonoforesis**

Los ultrasonidos favorecen la penetración de medicamentos en la zona lesionada

**Figura 11. – Sonoforesis como promotor físico de la penetración transdérmica.**

Estas técnicas involucran modificación mecánica de la piel, modificación de las propiedades eléctricas de la piel y también modificación de las propiedades químicas y metabólicas de las estructuras de la piel tal como se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4- Efectos causados en la piel por los principales promotores físicos de la penetración.**

Promotor	Modificaciones sobre la piel
Iontoforesis	<p>Disminuye la resistencia eléctrica de la piel</p> <p>A mayor temperatura y voltaje de aplicación mayor es el tiempo de recuperación de la piel</p> <p>Provoca disrupción parcial de los lípidos del EC</p> <p>Eritema</p> <p>TEWL aumenta con el tiempo de aplicación (Oh S., et al., 1995)</p>
Sonoforesis	Cambios estructurales en la piel por

	<p>fenómeno de cavitación</p> <p>Efecto de convección cuando se aplica ultrasonido</p> <p>Transmisión acústica conlleva a una reducción de los límites que dividen las capas entre sí</p> <p>Aumento de la temperatura</p> <p>Presión mecánica</p> <p>Extracción de los lípidos</p> <p>Incremento de la velocidad de transferencia interfacial soluto-membrana (Polat Baris E.et al., 2011)</p>
<p>Microagujas</p>	<p>Formación de poros mediante la perforación de la piel</p> <p>Infecciones en la piel por microorganismos tales como el <i>Staphylococcus Aureus</i> (provocadas por microagujas contaminadas)</p> <p>Raspaduras (Wei Ze Lu et al., 2010)</p>

**Promotores Físicos**

Aunque se han intentado elaborar diversos métodos físicos para incrementar la absorción percutánea, los métodos más notables son la iontoforesis, la sonoforesis y la electroporación. Ninguno de estos métodos se considera un método pasivo, debido a que éstos requieren que se suministre energía para lograr que funcionen. A la fecha estos métodos parecen más promisorios para los sistemas de administración transdérmica que

aquellos que involucran colocar un largo depósito de fármaco en la superficie de la piel y que necesitan administrar fármacos de alto peso molecular del orden de los KDa (Singh et. al., 1996).

### **Supersaturación**

La actividad termodinámica de un fármaco puede ser incrementada empleando sistemas supersaturados los cuales dan lugar a potenciales termodinámicos inusualmente altos. Este método fue mostrado por primera vez con el vehículo no volátil creado por Coldman. Sin embargo los sistemas tópicos basados en la supersaturación tienen como limitante la inestabilidad que suelen presentar las formulaciones antes y después de la aplicación sobre la piel, a menos que puedan ser estabilizantes con algún agente anticristalizante (Singh et. al., 1996).

### **Promotores metabólicos**

Las sustancias que producen eventos bioquímicos y metabólicos dentro de la piel, pueden ser utilizadas potencialmente para alterar la permeabilidad de la misma. Por ejemplo, este tipo de promotores pueden reducir las propiedades de barrera de la piel, mediante inhibición de las enzimas responsables de la síntesis de lípidos específicos del EC durante la reparación del mismo, o mediante incremento de la degradación de lípidos existentes en la piel encargados de la función de barrera. Aunque son métodos prometedores, ambos necesitan ser investigados a profundidad en cuanto a sus efectos de promoción *in vivo* y el potencial que poseen para provocar irritación cutánea (Finnin et. al., 1999).

### **Promotores Químicos**

Idealmente, el objetivo del incremento de la permeación dérmica es reducir reversiblemente la resistencia que opone el EC sin dañar las células viables. Durante los últimos 15 años diversos trabajos han surgido en busca de sustancias químicas específicas o una combinación adecuada de las mismas que puedan actuar como promotores (Ver tabla 5 para conocer los distintos tipos de promotores utilizados en el ámbito farmacéutico). La carga de este trabajo ha sido llevada por las compañías farmacéuticas que consideran los resultados de su trabajo como propiedad de las mismas. Por tanto mucha de la literatura citada se encuentra en patentes o en literatura usualmente utilizada en el ámbito farmacéutico.

#### **2.4.2.-Incorporación de promotores químicos de la absorción percutánea en los sistemas transdérmicos**

Un agente químico promotor de la penetración es aquel que es capaz de modificar la barrera a la penetración que presenta la piel (Ibrahim et al., 2009). Estos son utilizados ampliamente en productos farmacéuticos transdérmicos. La selección del agente promotor adecuado dentro de una formulación requiere un profundo conocimiento de los mecanismos de acción de dichos agentes.

En general los mecanismos de acción sugeridos para los promotores químicos son los siguientes:

- Perturbación o fluidización de la estructura lipídica, extracción lipídica y solubilización así como la modificación de la estructura lipídica del estrato córneo.
  
- Efecto desnaturizador de proteínas (como el que se obtiene con el fenol) en los desmosomas, reduciendo así el tamaño de las “escamas” que se encuentran en los mismos (Teoría que no es aceptada por muchos científicos) (Ibrahim et al., 2009).
  
- Desnaturalización de la queratina, hinchamiento de los queratinocitos y vacuolización resultando en una alteración de los corneocitos del estrato córneo (Ibrahim et al., 2009).

Existen diversos métodos por los cuales los promotores químicos pueden ser incorporados a los sistemas transdérmicos. Tal vez el sistema más simple involucra la formulación de una crema semisólida o gel en el cual el promotor se encuentre en solución o finamente dispersado en una suspensión junto con el fármaco. El producto es aplicado posteriormente sobre la piel como se hace comúnmente y cubierto con una película de soporte impermeable como podría ser una película de polietileno. Este método ha probado ser útil para la administración transdérmica de insulina a ratones diabéticos utilizando decilmetil sulfóxido como promotor. Aunque este tipo de formulación ofrece la mínima dificultad en términos del proceso de producción, no existe control sobre la liberación del agente promotor hacia la piel (Walters et al., 1993).

Cierto control sobre la liberación del promotor en la piel puede ser obtenido mediante dispersión en una matriz polimérica. En este caso, la velocidad de liberación es dependiente de la velocidad de difusión del promotor a través de la matriz y esta puede ser modificada alterando el grado de entrecruzamiento del polímero.

Otro método para controlar la velocidad a la cual es liberado el promotor hacia la piel es incluyendo una membrana selectivamente permeable. En ambos sistemas el promotor es incorporado en el depósito del fármaco el cual puede ser un gel semisólido o una matriz polimérica. Estos sistemas proveen de flexibilidad suficiente para la modificación del diseño y como tal debe ser útil para una amplia gama de fármacos y promotores.

Lo que debe recordarse es que al promotor puede tomársele varias horas para afectar las características de permeabilidad de la piel y puede ser necesario incorporar el promotor en una capa adhesiva, o pretratarse la piel antes de la aplicación del parche.

Desafortunadamente, los promotores de la penetración actúan indiscriminadamente y puede también incrementar la permeación no sólo del fármaco, sino también de otros excipientes de la formulación. Además, la difusividad intrínseca en la piel puede incrementarse. Esto debe ser evaluado cuidadosamente debido a que puede desencadenar serias implicaciones toxicológicas, especialmente en términos de potencial irritación cutánea. Los sistemas transdérmicos que se encuentran a la venta ocasionalmente causan problemas relacionados con la irritación y no se libran de los efectos secundarios presentados por los fármacos en otras formas de administración. La irritación producida por estos sistemas parece estar en función de su naturaleza oclusiva, debido a una acumulación de sudor y aumento de crecimiento bacteriano debajo del parche lo que puede provocar degradación del fármaco previa a la liberación. Al parecer el factor más significativo en el desarrollo de la irritación, está claramente relacionado con la hidratación del EC y la disminución de la resistencia difusional a los componentes de la formulación como lo son los promotores. Antes de poder ser considerados como excipientes dentro de la formulación, estos deben ser evaluados en términos de irritación potencial de oclusión a largo plazo.

Por último he aquí algunos de los atributos que son deseables para los agentes promotores de la penetración:

- 1.- El material debe ser farmacológicamente inerte y no debe poseer actividad por sí mismo en los receptores de la piel o del cuerpo en general.



- 2.- El material no debe ser irritante, toxico o alérgico.
- 3.- En la aplicación, el comienzo de la acción promotora de la penetración debe ser inmediata; el efecto debe ser predecible y adecuado.
- 4.- Cuando el material sea removido de la piel, el tejido debe recuperarse inmediata y completamente en cuanto a sus propiedades normales de barrera.
- 5.- La función de barrera de la piel debe ser reducida únicamente en un sentido, para promover la penetración en la piel. Los fluidos corporales, electrolitos y otros materiales endógenos no deben salir hacia la atmósfera.
- 6.- El promotor debe ser física y químicamente compatible con una amplia gama de fármacos y adyuvantes farmacéuticos.
- 7.- La sustancia debe ser un excelente disolvente para los fármacos.
- 8.- El material debe difundir adecuadamente en la piel y ser cosméticamente aceptable.
- 9.- El material deber ser formulado en lociones, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, aerosoles, y adhesivos.
- 10.- La sustancia debe ser inodora, insípida, incolora y no debe ser cara  
(Williams A.C. et al., 2012).

#### **2.4.3.- Transporte del soluto a través del estrato córneo**

En general, un incremento en la humedad relativa del 50 al 100% aumenta la penetración de las sustancias tales como el acetónido de triamcinolona, el acetónido de fluocinolona y la hidrocortisona (Walters et al., 1993).

Es también aparente que la hidratación parece aumentar la penetración de todos los fenoles de manera similar. Mc Ken, en un estudio del efecto de la hidratación en la absorción percutánea de esteroides, concluyó que la hidratación producía una absorción no preferencial de compuestos altamente solubles en agua. Por otro lado Hawkins y Reifrenrah han sugerido que un incremento en la humedad relativa promueve la penetración de solutos polares.

Un pequeño o nulo cambio es observado para la penetración de los componentes más lipofílicos como la progesterona y la testosterona.

Además de afectar la difusividad de los solutos, la hidratación afectará la partición y solubilidad de los solutos en el estrato córneo. Podría anticiparse, por ejemplo, que las

sustancias habrán de tener una mayor solubilidad (relativo a sustancias no polares) en un estrato córneo hidratado que en uno que este seco.

Por lo tanto, en conclusión, los efectos de la hidratación en la velocidad de penetración de los solutos con polaridad y tamaño molecular variable permanecen equívocos. Las principales fuentes de variación en los distintos estudios realizados alrededor de este tema parecen ser los tipos de piel que ha sido utilizada en cada uno de ellos

#### **2.4.4.- Efectos del vehículo**

Se ha demostrado que al aplicarse una película de plástico sobre esteroides se puede aumentar en 100 veces la absorción de los mismos, esto comparado con la absorción que se logra con una aplicación tópica simple.

Los vehículos tópicos también pueden actuar como “vendajes oclusivos”, si ellos contienen grasas y aceites, reduciendo así la pérdida de agua a la atmósfera. Esto incrementa el contenido de agua del estrato córneo y puede promover la penetración de los fármacos. Frecuentemente los productos comerciales para la piel promueven la “suavidad de la piel” basados en la suposición de que éstas formulaciones aumentan el contenido de humedad. Estas formulaciones generalmente contienen humectantes tales como el glicerol o el propilenglicol, los cuales son distintivamente higroscópicos y pueden retirar agua de la piel.

La queratina de la piel posee un punto isoeléctrico que se encuentra entre 3.7 y el 4.5, indicando que la alteración del pH del vehículo puede alterar la hidratación de la piel. Sin embargo, estudios han demostrado que solo a pH's por arriba de 10 hubo evidencia de un incremento de la penetración del agua. Por lo tanto, el pH del vehículo no parece afectar la hidratación de la piel bajo condiciones fisiológicas normales.

En general, las grasas, aceites o plásticos impermeables inducen a una mayor oclusión e hidratación. Las emulsiones w/o, son menos oclusivas, mientras que los solventes volátiles pueden secar la piel. Un humectante deshidratará el EC y disminuirá la penetración en un ambiente de humedad relativa baja. Los polvos aumentan el área superficial y la velocidad de evaporación del agua, disminuyendo efectivamente el grado de hidratación.

Por lo tanto, aunque los efectos del vehículo en la penetración percutánea son interpretados en función de la disponibilidad del soluto o el daño que provoque el vehículo a la piel, el

vehículo también puede afectar la penetración percutánea al modificar la hidratación de la piel (Walters et al., 1993).

#### 2.4.5.- Tipos de promotores químicos utilizados en la formulación de formas farmacéuticas transdérmicas

**Tabla 5.- Clasificación general de los promotores químicos de la penetración (Williams A. et al., 2012) (Ghafourian T. et al., 2004).**

Grupo	Mecanismos de acción
Agua	<p>Cuando se incrementa la hidratación del tejido se aumenta el paso de los agentes permeantes a través de la piel tanto hidrófilos como lipófilos</p> <p>Posible formación de una vía acuosa por medio de poros dentro de la bicapa lipídica (intercelular).</p>
Sulfóxidos	<p>Poderosos solventes apróticos. Promueve penetración de agentes permeantes lipófilos e hidrófilos</p> <p>Su acción depende de su concentración (cosolventes con una concentración mayor al 60%)</p> <p>Cambia la conformación de la queratina intercelular</p>
Azonas	<p>Es un material lipófilo.</p> <p>Utilizado para promover la penetración de esteroides, antibióticos y antivirales</p> <p>Su acción es dependiente de la</p>

	<p>concentración (Bajas concentraciones)</p> <p>Se cree que interactúa con la parte lipídica del EC</p> <p>Quebrante el arreglo de empaque de la bicapa lipídica</p>
Pirrolidonas	<p>Provoca mayor penetración para agentes hidrófilos.</p> <p>Altera la naturaleza disolvente de la membrana de la piel.</p> <p>Forman reservorios dentro de la piel.</p> <p>Actúan a bajas concentraciones.</p>
Alcoholes y Gliceroles	<p>Funciona como cosolvente</p> <p>Su función depende de la concentración (bajas concentraciones)</p> <p>Altera propiedades de solubilidad del tejido.</p> <p>Mejora partición de los agentes permeantes en la membrana.</p> <p>Extrae parte de la fracción lipídica dentro del EC</p>
Surfactantes	<p>Solubilizan compuestos lipófilos</p> <p>Solubilizan lípidos dentro del EC</p> <p>Irritantes, pueden causar daño en la piel</p> <p>Aniónicos, catiónicos y no iónicos</p> <p>Promueven hinchamiento del EC</p>

	Interactúan con la queratina intracelular
Urea	Agente hidratante Se aplica en vehículos acuosos y oleosos Propiedades queratolíticas Incrementa contenido de agua en el EC
Aceites esenciales	Altera la naturaleza disolvente del EC Incrementa la partición de los agentes permeantes dentro del tejido Modifica difusión permeantes Actividad termodinámica
Fosfolípidos	Ocluyen superficie de la piel incrementando la hidratación de la misma.

#### 2.4.6. - Transcutol<sup>®</sup> P (Carbitol)

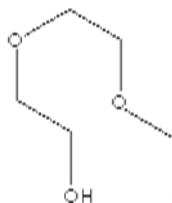


Figura 12.- Estructura Química del Transcutol<sup>®</sup>

El Transcutol<sup>®</sup> P básicamente es éter monoetílico de dietilen glicol (Figura 12) altamente purificado. Es un líquido incoloro de olor ligero, con un punto de ebullición de 198°C y una temperatura de ignición de 94°C. Posee una densidad relativa que oscila entre 0.985-0.991. Es soluble en etanol a 96° y agua, parcialmente soluble en aceite vegetal e insoluble en aceites minerales.

Este producto es un componente farmacéutico recomendado para utilizarse en formulaciones de administración tópica así como de uso rectal y vaginal.

Para las formulaciones de administración dérmica el Transcutol® P puede cumplir funciones como solvente, solubilizante de principios activos y también como agente promotor de la penetración percutánea (función que buscamos desempeñe en nuestra formulación).

### **Mecanismos de acción**

Los mecanismos de acción propuestos para el Transcutol® se muestran a continuación en la Tabla 6:

**Tabla 6.- Mecanismos de acción propuestos para el Transcutol® como agente promotor químico de la penetración.**

<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Referencias</b>
Incremento de la solubilidad del fármaco que genera cambios en el coeficiente de partición.	Ganem-Quintanar et al., 1997 Torrado et al., 1997
Acumulación de activos en capas superficiales de la piel, por formulación de un “depósito intracutáneo” debido al hinchamiento de los lípidos intracelulares.	Touitou et al., 1991 Godwin et al., 2002
Cambios en la composición del vehículo, por absorción de agua no sólo del ambiente sino de la piel.	Ritschel et al., 1988 Bialik et al., 1993 Ganem-Quintanar et al., 1997

## **2.5.- Sistemas Transdérmicos**

### **2.5.1.- Clasificación General**

Estos pueden clasificarse en cuatro grupos y pueden ser los siguientes (Padilla-Rodríguez, 2011) (Ver Figuras 13-16):

Sistemas modulados por membranas

Sistemas controlados por difusión en adhesivo

Sistemas controlados por dispersión en matriz

Sistemas de microreservorio

### 2.5.1.1.- Sistemas modulados por membranas

En ellos el reservorio del activo se encuentra encapsulado por completo en un compartimento, moldeado a partir de un respaldo impermeable al fármaco y una membrana polimérica que controla la velocidad de liberación. Las moléculas del activo solo pueden ser liberadas a través de la membrana polimérica, la cual controla la velocidad.

En la superficie externa de la membrana para lograr un contacto íntimo en el sistema transdérmico con la piel, se puede aplicar una capa delgada de polímero adhesivo-hipoalergénico, compatible con el fármaco.

La velocidad de liberación a partir de este tipo de sistema puede ajustarse mediante la modificación del polímero, el coeficiente de permeabilidad o el espesor de la membrana son las limitantes de la velocidad.

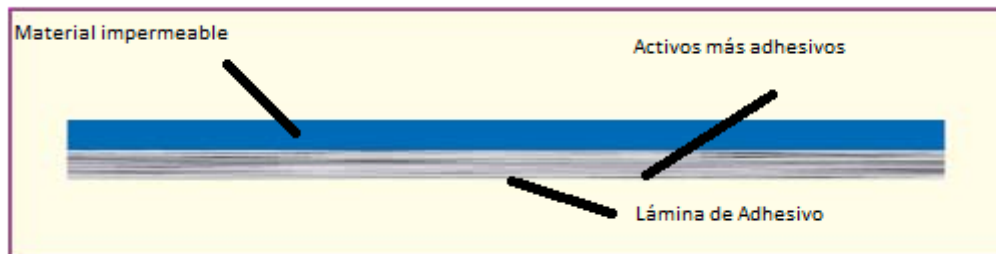


Figura 13.- Sistema modulado por membrana (Allevato M. A., 2007).

### 2.5.1.2.- Sistemas controlados por difusión de adhesivo

Aquí el reservorio de activo se elabora por dispersión directa de un polímero adhesivo y luego por extensión del adhesivo medicinal, mediante moldeado en solvente, sobre una lámina plana de respaldo impermeable al activo para formar una capa delgada de reservorio.

En la parte superior de la capa de reservorio, se aplican capas de espesor constante de polímero adhesivo sin activo que controlan la velocidad para producir un sistema adhesivo de suministro de fármaco, controlado por difusión.

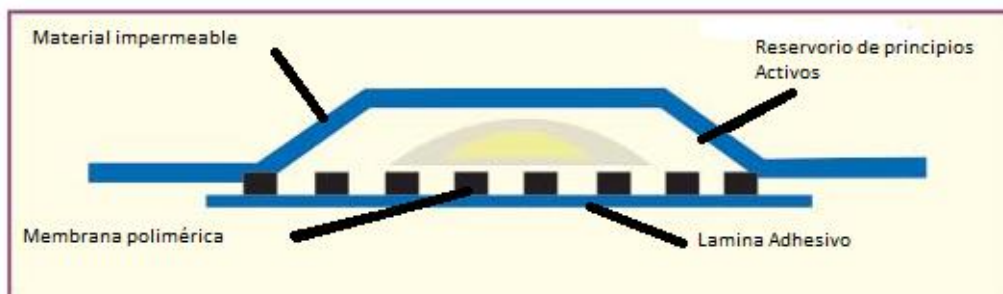


Figura 14.- Sistema controlado por difusión (Allevato M. A., 2007).

### 2.5.1.3.- Sistemas controlados de dispersión de matriz

En ellos el reservorio de fármaco se forma al dispersarla de manera homogénea en una matriz de polímero hidrofílico o lipofílico; el polímero que contiene el activo se moldea en un disco medicinal con una superficie definida y un espesor controlado. A continuación se adhiere el disco a una capa basal oclusiva en un compartimento fabricado a partir de un respaldo impermeable al activo. Se extiende el polímero adhesivo a lo largo de la circunferencia para formar una tira anular adhesiva alrededor del disco medicinal.

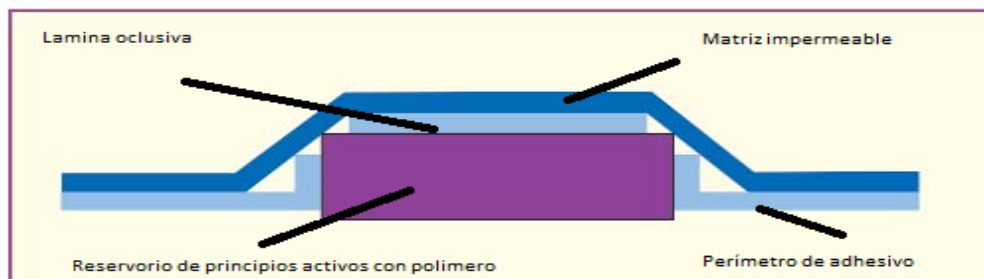


Figura 15- Sistema controlado por dispersión de matriz (Allevato M. A., 2007).

### 2.5.1.4.- Sistemas de microreservorio

En estos sistemas el reservorio de activo se forma suspendiendo primero sus partículas en una solución acuosa de polímero hidrosoluble y dispersándola después de manera homogénea en un polímero lipofílico, mediante una elevada fuerza mecánica de deslizamiento para formar un gran número de esferas microscópicas no filtrables de reservorios.



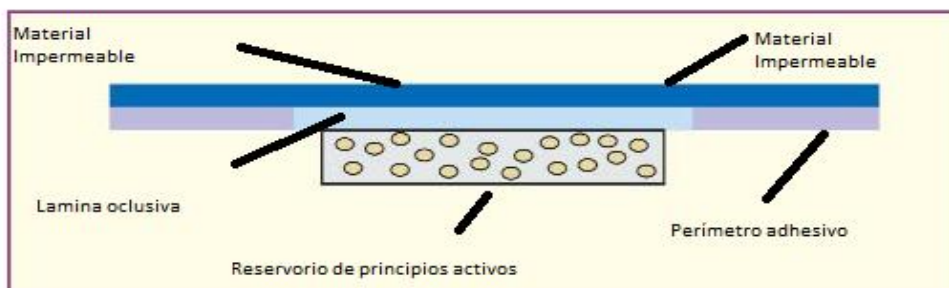


Figura 16.- Sistema de microreservorio (Allevato M. A., 2007).

## 2.5.2.- Factores Involucrados en la Elaboración de los Sistemas Transdérmicos

### 2.5.2.1.- Selección de principio activo

El requerimiento principal para que un compuesto penetre la piel es que éste sea capaz de abandonar el sistema de liberación y logre atravesar el EC. Estas características dependen del coeficiente de partición EC-vehículo, para el cual el coeficiente de partición octanol-agua de dicho compuesto es usado frecuentemente como sustituto (Hadgratt et al., 1989).

Mientras aparentemente un valor alto de este parámetro favorecería la incursión del fármaco dentro del estrato córneo, éste no favorecería su movilidad dentro de las regiones más hidrofílicas de la epidermis viable. Además, el rango de difusión a través del estrato córneo y las capas más profundas de la piel, están relacionadas con el volumen molecular de la sustancia. Es claro que un compuesto con coeficiente de partición octanol-agua alto y un gran volumen molecular, tendría gran afinidad al EC. Sin embargo para un fármaco que se pretende atravesase esta capa y llegue a nivel sistémico, tampoco es deseable que quede retenido en el EC u otras capas exteriores.

### 2.5.2.2.- Preformulación

La preformulación abarca aquellos estudios que deben de llevarse a cabo antes del comienzo del desarrollo de la formulación. El principal objetivo del proceso de preformulación es permitir el desarrollo razonable de formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. Y tiene que ver principalmente con la caracterización de las propiedades fisicoquímicas del principio activo. Sin embargo el único aspecto importante de la preformulación que es específico para formulaciones transdérmicas respecta a la capacidad de liberación (Hadgratt et al., 1989).

### **2.5.2.3.- Formulación**

#### **2.5.2.3.1.- Modelado Farmacocinético**

Para evaluar la factibilidad de la vía transdérmica para un agente terapéutico específico, diversos factores farmacocinéticos, incluyendo el rango de absorción y eliminación, deben considerarse. Los principales factores a considerar además de los antes ya mencionados son el rango de liberación a partir del dispositivo (liberación de primer orden o de orden cero); la difusión contraria del EC hacia el parche (generalmente insignificante); los rangos de difusión del compuesto a través del estrato córneo y la epidermis viable; la tasa inversa (que permite predecir el coeficiente de partición estrato córneo-epidermis viable) y la constante de depuración plasmática (Hadgratt et al., 1989).

#### **2.5.2.3.2.- Consideraciones Biofarmacéuticas**

Una consideración fundamental en el desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos es saber si la vía de administración dérmica puede proveer de la biodisponibilidad requerida para la efectividad del fármaco (Hadgratt et al., 1989). Ésta es determinada por el rango de penetración del fármaco, el potencial para el metabolismo durante la permeación a través de la piel y la vida media del fármaco. Los rangos de penetración pueden ser modificados, si es necesario por el uso de promotores de penetración, pero a diferencia de este, el metabolismo del fármaco y la depuración plasmática no pueden ser modificados de manera tan simple. A pesar de que la predicción de la penetración y biodisponibilidad del fármaco a partir de sistemas terapéuticos transdérmicos ha sido mejorada, no hay duda que la manera más precisa de evaluar parches es mediante las técnicas *in vivo* e *in vitro*.

En las etapas tempranas del desarrollo del producto, los rangos de penetración en piel a partir de parches y vehículos prototipo son usualmente determinados *in vitro* usando celdas de difusión simples (Ver Figura 17) y muestras de piel de una variedad de animales.



**Figura 17.- Celada de difusión tipo Franz.**

Aunque el uso de sistemas *in vitro* provee de cierta información cuantitativa del metabolismo transcutáneo del fármaco en cuestión, la mayor ventaja de estos es que las condiciones experimentales pueden ser controladas con tal precisión que las únicas variables se encuentren en las formulaciones prototipo. En las etapas posteriores del desarrollo, cuando se requiere de información cuantitativa precisa, la piel humana debe ser la membrana de elección en los estudios *in vitro*. Aunque existen métodos disponibles para mejorar la sensibilidad de las mediciones obtenidas a partir de sistemas *in vitro*, es esencial en esta etapa, asegurar que los datos son obtenidos a partir de la misma variabilidad de la piel humana.

El mayor inconveniente de los sistemas de administración transdérmica es el potencial que poseen para provocar irritación localizada y reacciones alérgicas cutáneas (Hadgratt et al., 1989). En las etapas tempranas del desarrollo de la formulación, es importante evaluar la capacidad de causar irritación tanto de los excipientes como de los principios activos. Esto es esencial para todos los sistemas transdérmicos, pero aún más, para los que se utilizan por largos períodos de tiempo. La evaluación de la irritación de la piel y la hipersensibilidad al contacto prolongado deben llevarse a cabo utilizando siempre la formulación final en voluntarios humanos.

### **2.5.2.3.3.- Consideraciones en el Diseño**

Todos los sistemas de administración transdérmica en parche desarrollados hasta la fecha pueden ser descritos mediante tres diseños básicos: fármaco en adhesivo, fármaco en matriz (generalmente polimérica) y fármaco en reservorio (Hadgratt et al., 1989, ver figuras 9-12). Este último es separado de la piel por una membrana que controla el rango de flujo. Aunque existen varias diferencias en el diseño estos sistemas de administración transdérmica, diversas características son comunes entre todos los sistemas durante la liberación, el adhesivo sensible a la presión y la capa protectora, todos los cuales deben ser compatibles para obtener un producto satisfactorio.

Tres son las consideraciones críticas en la selección de un sistema en particular: adhesión a la piel, compatibilidad con la piel, estabilidad física y química de la formulación total y de sus componentes (Hadgratt et al., 1989).

Todos los dispositivos son asegurados a la piel por un adhesivo sensible a la presión que sea compatible con la piel. Estos adhesivos, usualmente basados en siliconas, acrilatos o poliisobutileno, pueden ser evaluados mediante resistencia a la ruptura y valoración de parámetros reológicos. Las pruebas reológicas estándar incluyen mediciones de la habilidad del adhesivo a fluir sobre superficies irregulares, índice de elasticidad y capacidad de recobro después del flujo.

El adhesivo debe ser lo suficientemente suave para asegurar la adhesión inicial, tener todavía la suficiente fuerza cohesiva para removerse limpiamente, sin dejar residuos. Esto debido a que un desprendimiento previo podría interferir en la administración del fármaco, las propiedades cohesivas y adhesivas deben ser cuidadosamente balanceadas y mantenidas durante el período de aplicación. Esto solo puede ser evaluado con una prueba de uso.

La adhesión a la piel es afectada por la forma, la conformación y la oclusividad y los parches redondos tienden a ser más seguros que aquellos con formas geométricas anguladas. Si el parche es capaz de ajustarse a los contornos de la piel, éste resiste levantamiento y pandeo sin movimiento. La presencia de agua puede afectar a las propiedades adhesivas, por lo tanto, la oclusividad del sistema debe ser tomada en consideración. La oclusividad por períodos largos de tiempo puede conducir a una hidratación excesiva y estar asociada con el crecimiento microbiano que puede incrementar la posibilidad de irritación y sensibilidad a los distintos componentes del sistema.

El material de soporte y el dispositivo de liberación pueden ser fabricados a partir de una gran variedad de materiales, incluyendo cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, acetato de etilvinilo y papel aluminio. El requerimiento principal es que sean impermeables al fármaco y a los excipientes de la formulación. Los materiales de soporte más útiles son aquellos que se ajustan a la piel y proveen de suficiente resistencia a la pérdida de agua transepidermal lo cual permite cierta hidratación del estrato córneo, logrando mantener condiciones saludables por debajo del parche. El dispositivo de liberación debe ser fácilmente separable de la capa adhesiva sin separarse del adhesivo al que se encuentra unido.

#### **2.5.2.3.4.- - Incorporación del Principio activo y del promotor de penetración**

Los tres métodos principales para la incorporación de las especies activas dentro de los sistemas transdérmicos han llevado a dejar de utilizar la clasificación de los parches como parches de membrana, matriz y fármaco en adhesivo. Es sin embargo, bastante factible combinar los principales tipos de parche.

Los parches de membrana contienen una membrana que controla el rango de liberación entre el reservorio y la piel. Las membranas con microporos, las cuales controlan el flujo por el tamaño y tortuosidad de los poros que se encuentran en la membrana, o las densas membranas poliméricas, a través de las cuales el fármaco permea por disolución y difusión, pueden ser utilizadas. Diversas membranas pueden ser utilizadas como membranas controladoras de la velocidad. Idealmente la membrana debe ser permeable solo al fármaco y al promotor de penetración y debe retener a los otros excipientes de la formulación. Las membranas han sido diseñadas también de tal forma que permitan una permeación diferencial del fármaco y el promotor de penetración.

Las membranas de los sistemas transdérmicos que son capaces de controlar la velocidad generalmente son fabricadas de polímeros sintéticos, sin embargo en los últimos años se ha evaluado el potencial de ciertos biopolímeros para ser utilizados en la fabricación de las mismas. Se ha concluido que algunos tales como el quitosán (constituyente de las conchas o cáscaras de algunos mariscos) pueden ser útiles para la fabricación de este tipo de membranas debido a que la permeabilidad de estos puede ser modificada de manera sencilla alterando el método de fabricación o por entrecruzamiento además de ser

biocompatibles lo que los hace un material ideal para la fabricación de sistemas transdérmicos (Hadgratt et al., 1989).

Una variedad de materiales pueden ser utilizados para fabricar los reservorios, que van de simples formulaciones (tales como el aceite mineral) a formulaciones complejas (tales como soluciones alcohólicas y geles, con o sin varios cosolventes, y materiales poliméricos). Un requerimiento importante para un sistema de reservorio es que este permita una liberación de orden cero del fármaco durante el periodo de administración.

Esencialmente, esto requiere que el material de reservorio este saturado con el fármaco durante el periodo de aplicación del producto, lo cual se puede lograr, elaborando una suspensión del fármaco.

El segundo tipo de sistema transdérmico es el diseño de matriz, en el cuál el fármaco se encuentra disperso en una matriz polimérica, a través de la cual difunde hacia la superficie de la piel. Aquí la matriz polimérica, la cual puede comprender elastómeros de silicona, poliuretanos, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidonas, y demás, pueden ser considerados reservorios del fármaco. Varios pasos están involucrados en el proceso de administración, principalmente la disociación del fármaco a partir de su forma cristalina, solubilización del fármaco en la matriz polimérica, y la difusión de las moléculas del fármaco a través de la matriz hacia la superficie de la piel. Diversas variables pueden afectar los rangos de difusión y disolución, haciendo particularmente difícil, más no imposible, de predecir los rangos de liberación a partir de formulaciones experimentales. Para que un fármaco puede liberarse a partir de una matriz polimérica siguiendo un orden cinético 0, el fármaco debe mantenerse a saturación en la fase continua de la matriz, y la velocidad de difusión del fármaco dentro de la matriz debe ser más grande que la velocidad de difusión en la piel.

Varios métodos se pueden utilizar para alterar la velocidad de liberación de un fármaco o de un promotor de penetración a partir de una matriz polimérica, Algunos elastómeros grado médico son flexibles, lipofílicos, con una compatibilidad excelente con tejidos biológicos, y pueden ser coformulados con excipientes hidrofílicos. Otros pueden ser sustancias tales como el dióxido de titanio o el sulfato de bario que tienden a reducir la velocidad de liberación.

La velocidad de liberación puede ser modulada para lograr un perfil deseado con una simple modificación en la formulación

Tal vez la forma más simple de un dispositivo de administración transdérmica, que es más empleada actualmente, es el sistema de fármaco en adhesivo. Esto involucra formular el fármaco y el promotor, si es que existiera uno, en una mezcla adhesiva que es recubierta subsecuentemente en una membrana de soporte, como lo sería una película polimérica, para así producir una cinta adhesiva. La simplicidad, es sin embargo, engañosa y muchos factores, incluyendo el potencial de interacción entre el fármaco o promotor y el adhesivo, deben ser considerados. Esto puede incluir interacciones químicas resultando en una interferencia en el desempeño del adhesivo, descomposición de las especies activas, o formación de nuevas entidades químicas. Adicionalmente las características fisicoquímicas del fármaco y el sistema adhesivo pueden proveer velocidades de liberación muy diferentes para fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos respectivamente.

La incorporación de otros excipientes, como un promotor de penetración, en un sistema de fármaco en adhesivo puede alterar la velocidad de liberación del fármaco y las propiedades adhesivas.

Cuando los promotores son incorporados en sistemas transdérmicos, es importante apreciar reconocer si es fundamental que tanto el fármaco como el promotor sean liberados por el adhesivo. Además, es probable que la presencia de un promotor de penetración pueda incrementar la penetración de otros componentes de la formulación y que esto puede influir en la toxicidad local.

#### **2.5.2.3.5.- Fabricación del sistema**

El proceso de fabricación para los sistemas transdérmicos de reservorio, matriz y fármaco en adhesivo son en lo general similares. Todos involucran las mismas etapas: preparar el fármaco, mezclar el fármaco con el reservorio, matriz o adhesivo; moldeado, fundición o curado en las película y secado; laminado con otros componentes estructurales, troquelado y finalmente el empaquetado. La fundición y laminación son los puntos más críticos en el proceso de fabricación, las presiones y tensiones deben ser cuidadosamente controladas para asegurar un espesor de recubrimiento adhesivo reproducible y un contenido químico uniforme.

## 2.6.- Quitosán

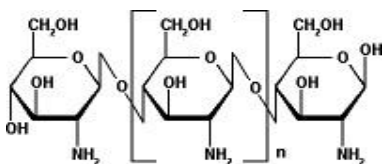


Figura 18.- Estructura Química del Quitosán.

El quitosán es un polisacárido que comprende copolímeros de glucosamina y N-acetilglucosamina (Figura 18), el cual se produce a partir de la desacetilación parcial de la quitina.

El quitosán es el término aplicado a las quitinas desacetiladas en diversas etapas de la desacetilación y la depolimerización, por lo tanto no se encuentra definido en términos de su composición química exacta. Aun no ha sido definida una nomenclatura clara capaz de hacer distinción entre los distintos niveles de N-desacetilación entre la quitina y el quitosán. Por tanto el quitosán no es una sola entidad sino varias en cuanto a su composición, la cual es dependiente del fabricante. En esencia, el quitosán es quitina suficientemente desacetilada como para formar sales amónicas solubles. El grado mínimo necesario de desacetilación oscila entre 80-85%. El quitosán se encuentra comercialmente disponible en diversos tipos y grados los cuales varían entre 10000 y 1000000 de acuerdo a su peso molecular, así como en el grado de desacetilación y viscosidad del mismo.

El quitosán puede recibir otros nombres como 2-amino-2-deoxi-(1,4)-β-D-glucopiranan; quitina deacetilada; deacetilquitina; β-1,4-poli-D-glucosamina; poli-D-glucosamina y poli-(1,4-β-D-glucopiranosamina). Sin embargo su nombre químico oficial es Poli-β-(1,4)-2-Amino-2-deoxi-D-glucosa.

### 2.6.1.- Usos del Quitosán

El Quitosán cumple las funciones de agente de recubrimiento, desintegrante; agente formador de película, mucoadhesivo, aglutinante y viscosante.

El Quitosán es utilizado también en la industria cosmética y se encuentra bajo investigación para ser utilizado en diversas formulaciones farmacéuticas. La idoneidad y rendimiento del mismo como componente en formulaciones farmacéuticas para aplicaciones en distintas vías de administración ha sido analizada en distintos estudios. Esto incluye aplicaciones en sistemas de liberación controlada, usos como componente en sistemas de dosificación



mucoadhesivos, sistemas de dosificación de liberación rápida, administración mejorada de péptidos, sistemas de administración en colon, y usos en la administración de genes. El quitosán ha sido procesado en varias formas farmacéuticas incluyendo geles, películas, cuentas, microsferas, tabletas y cubiertas para liposomas. Además, el quitosán puede ser procesado en forma de sistemas de administración de fármacos utilizando varias técnicas incluyendo secado por aspersión, coacervación, compresión directa, y el proceso convencional de granulación.

### **2.6.2.- Apariencia y propiedades físicas del Quitosán**

El quitosán puede presentarse como un polvo de color blanco o crema y también en forma de hojuelas. La formación de fibra es muy común durante la precipitación y el quitosán puede tomar forma de “algodón”:

El quitosán es una poliamina catiónica con una alta densidad de carga a pH's menores a 6.5. (lo que provoca que se adhiera a superficies con carga negativa y a quelatos de iones metálicos.). Es un polielectrólito lineal con grupos amino e hidroxilo reactivos, (disponibles para reacciones químicas y formación de sales). Las propiedades del quitosán se relacionan con su carácter como polielectrólito y carbohidrato polimérico. La presencia de un número de grupos amino permite al Quitosán reaccionar químicamente con sistemas aniónicos, lo que resulta en la alteración de las propiedades fisicoquímicas (Ver propiedades fisicoquímicas del quitosán en la Tabla 7) de tal combinación.

El nitrógeno dentro del quitosán se encuentra principalmente en forma de aminas alifáticas primarias. Por lo tanto el quitosán puede llevar a cabo reacciones típicas de aminas como por ejemplo, una N-acetilación y la reacción de Schiff. Casi todas las propiedades funcionales del quitosán dependen de la longitud de la cadena, la densidad de carga y la distribución de carga. Numerosos estudios han demostrado que su forma de sal, el peso molecular, y el grado de acetilación así como el pH al cual el quitosán es utilizado influencia la manera en que éste es empleado en aplicaciones farmacéuticas.

**Tabla 7.- Propiedades Fisicoquímicas del quitosán.**

Acidez/alcalinidad	pH = 4.0-6.0 (Solución acuosa al 1 %)
Densidad	1.35-1.40 g/cm <sup>3</sup>

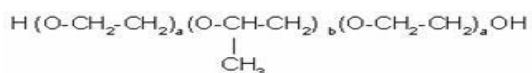
Temperatura de transición vítrea	203°C
Contenido de humedad	Depende del contenido de humedad inicial y la temperatura así como del aire circundante ya que se trata de un material adsorbente.
Distribución del tamaño de partícula	< 30 µm
Solubilidad	Escasamente soluble en agua; prácticamente insoluble en etanol (95%), solventes orgánicos y soluciones neutras o básicas a un pH por arriba de 6.5.
Viscosidad (Dinámica)	Una amplia variedad de productos con distintas viscosidades se encuentran disponibles en el mercado. Debido a su alto peso molecular y a su estructura lineal, el quitosán es un excelente agente viscosante en medio ácido, se comporta como un material pseudo-plástico, exhibiendo un decremento en la viscosidad al incrementar la velocidad de corte. La viscosidad de las soluciones de quitosán se incrementa de manera directamente proporcional con la concentración, o disminuyendo la temperatura o aumentando el grado de desacetilación.

### 2.6.3.- Método de manufactura

El quitosán es fabricado comercialmente por tratamiento químico de las conchas de crustáceos tales como los camarones y los cangrejos. El proceso de fabricación básico

involucra la remoción de proteínas por tratamiento con un álcali o con minerales como el carbonato de calcio y el fosfato de calcio por tratamiento con un ácido. Antes de dicho tratamiento las conchas se muelen para hacerlas más accesibles. Las conchas son deproteinizadas mediante el uso de una solución de hidróxido de sodio 3%-5%. El producto resultante es neutralizado y el calcio es removido utilizando una solución de ácido clorhídrico 3-5% a temperatura ambiente con el fin de precipitar la quitina. La quitina es secada de tal forma que pueda ser almacenada siendo un intermediario estable para poder llevar a cabo el proceso de deacetilación en etapas posteriores. La N-deacetilación se realiza con una solución de hidróxido de sodio 40-45% a una temperatura de 110°C, y el precipitado se lava con agua. La muestra cruda es disuelta en ácido acético al 2% y el material insoluble es removido. La solución de sobrenadante resultante se neutraliza con hidróxido de sodio para obtener un precipitado blanco puro de quitosán. El producto puede ser purificado y molido nuevamente hasta obtener un polvo uniforme o incluso gránulos. El método de manufactura debe de contemplar la inactivación y remoción de cualquier tipo de contaminación ya sea por virus u otro tipo de agentes infectantes.

## 2.7.- Poloxamero 407 (Pluronic® F-127)



**Figura 19.- Estructura Química del Pluroni® F-127.**

Los poloxámeros polioles son una serie de copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno conformados en bloque, estrechamente relacionados entre sí, los cuales siguen la fórmula general  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b\text{H}$ . Su nombre químico es  $\alpha$ -Hidro-(1)-hidroxypoli(oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxietileno) copolímero en bloque.

Estos son utilizados generalmente como agentes dispersantes, agentes emulsificantes o coemulsificantes, agentes solubilizantes, agentes lubricantes para tabletas y agentes humectantes.

Otros nombres que suelen recibir los poloxámeros son: *Lutrol*; *Monolan*; *Pluronic*; poloxalcohol, copolímero de polietilen-propilenglicol, *Supronic* y *Synperonic*

Los poloxámeros son copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Figura 19) utilizados principalmente en formulaciones farmacéuticas como agentes emulsificantes y agentes solubilizantes. El segmento de polioxietileno es de naturaleza hidrofílica mientras que el

segmento de polioxipropileno es de naturaleza hidrofóbica. Todos los poloxámeros son similares químicamente en composición, diferenciándose únicamente en las cantidades relativas de óxidos de propileno y etileno añadidos durante su manufactura. Sus propiedades físicas y tensoactivas varían en un amplio rango y número de distintas variedades comercialmente disponibles (Ver funciones y propiedades fisicoquímicas en tablas 8 y 9 respectivamente).

Los poloxámeros son utilizados como agentes emulsificantes en emulsiones intravenosas, y como agentes solubilizantes y estabilizantes para mantener la nitidez de los elixires y de los jarabes. Los poloxámeros pueden ser utilizados también como agentes humectantes; en ungüentos, bases de supositorios y geles; y en tabletas como agentes aglutinantes y de recubrimiento.

Recientemente se ha encontrado que los poloxámeros han sido de utilidad en sistemas de administración de fármacos.

### **2.7.1.- Usos del Pluronic® F-127 de acuerdo a la concentración empleada**

**Tabla 8.- Acción del Pluronic® F-127 de acuerdo a la concentración empleada en la formulación.**

Uso	Concentración (%)
Emulsionante de grasa	0.3
Solubilizador de Saborizantes	0.3
Emulsionante de fluorocarbono	2.5
Agente gelificante	15-50
Agente difusor	1
Agente estabilizante	1-5
Base para supositorios	4-6 o 90
Recubrimiento de tabletas	10

Excipiente para tabletas	5.10
Agente humectante	0.01-5

### 2.7.2.- Propiedades físicas

Los poloxámeros suelen ser gránulos comprimidos blancos, cerosos y de flujo libre (Como es el caso de “Pluronic<sup>®</sup> F-127”) o sólidos fundidos. Son por lo general inodoros e insípidos.

### 2.7.3.- Propiedades fisicoquímicas

**Tabla 9.- Propiedades fisicoquímicas que posee el Pluronic<sup>®</sup> F-127.**

Acidez/Basicidad	pH = 5.0-7.4 para una solución acuosa al 2.5% w/v.
Densidad	1.06 g/cm <sup>3</sup> a 25 °C.
Punto de inflamación	260°C.
Fluidez	Los poloxámeros son sólidos de flujo libre.
HLB	0.5-30
Punto de fusión	52-57 C
Contenido de humedad	Los poloxámeros generalmente contienen menos de 0.5% de w/w de agua y son higroscópicos únicamente a humedad relativa mayor al 80 %.
Solubilidad	Se solubilizan libremente en agua, propanodiol y etanol (95%).
Estabilidad	Los poloxámeros son materiales estables. Las soluciones acuosas son estables en

	<p>presencia de ácidos, bases y metales iónicos. Sin embargo estas favorecen el crecimiento de moho.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### **2.7.4.- Modo de fabricación**

Los polímeros de poloxámero son resultado de la reacción entre el óxido de propileno y el propilenglicol para formar polioxipropileno glicol. El óxido de etileno es añadido posteriormente para formar el copolímero en bloque.

Los poloxámeros son utilizados en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas y son generalmente son considerados como materiales no tóxicos y no irritantes. Los poloxámeros no se metabolizan dentro del organismo.

Estudios de toxicidad en animales, con perros y conejos, han mostrado que los poloxámeros no tienden a ser irritantes ni sensibilizantes cuando son aplicados en los ojos, encías y piel al 5% w/w y 10% w/w.

#### **2.7.5.- Nomenclatura**

El nombre común “poloxámero” suele estar seguido por un número, los primeros dos dígitos del mismo, cuando son multiplicado por 100, corresponden al peso molecular promedio aproximado del segmento de polioxipropileno del copolímero. El tercer dígito, cuando es multiplicado por 10, corresponde al porcentaje en peso del segmento de polioxietileno.

Similarmente ocurre con los nombres comerciales utilizados para los poloxámeros. Ej: Pluronic® F-127. Los primeros dos dígitos representan el peso molecular del segmento de polioxipropileno y el tercer dígito representa el porcentaje en peso del segmento de oxietileno. Las letras “L”, “P” y “F” son para designar la apariencia física del poloxámero: líquido, pasta, u hojuelas (del inglés “flakes” = hojuelas). Para el caso del excipiente utilizado sería en forma de “hojuelas”.

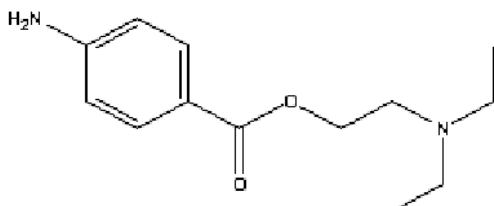
#### **2.8.- Clorhidrato de Lidocaína**

La lidocaína es un anestésico local muy utilizado por otro lado la lidocaína pertenece al grupo de fármacos antiarrítmicos con efecto estabilizante de la membrana, es de clase I, pero se diferencia de las demás por el acortamiento del potencial de acción que produce, lo

cual hace considerar a la lidocaína como un fármaco de clase Ib de la clasificación de Vaughan Williams (Litter, 1992).

### 2.8.1.- Origen y Química

El clorhidrato de lidocaína es un compuesto sintético cuya estructura química se muestra en la Figura 20:



**Figura 20.- Estructura Química del Clorhidrato de Lidocaína.**

Se trata de una xilida con una función amida que le hace estable y poco tóxica.

La lidocaína posee la estructura química general correspondiente a la quinidina, es decir un sistema anular unido a una amina terciaria a través de un puente que contiene oxígeno; dicho puente o enlace es una función amida que hace que dichas sustancias sean estables en el organismo y que no posea la acción estimulante del SNC de la procaína y en cambio produce efectos depresores centrales. (Litter, 1992)

### 2.8.2.- Farmacodinamia

La lidocaína produce sus efectos anestésicos mediante el bloqueo reversible de la conducción nerviosa al disminuir la permeabilidad de la membrana del nervio al sodio, al igual que afecta a la permeabilidad de sodio en las células del miocardio. Esta acción disminuye la tasa de despolarización de la membrana, lo que aumenta el umbral para la excitabilidad eléctrica. El bloqueo afecta a todas las fibras nerviosas en el siguiente orden: autonómicas, sensoriales y motoras, con la disminución de los efectos en el orden inverso. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1021.htm> (Accesado: 02 de Septiembre de 2013). Como antiarrítmico la lidocaína disminuye la pendiente o velocidad de despolarización de la fase 0; también disminuye la capacidad de respuesta de la membrana, pero en forma tan acentuada como la quinidina; la velocidad de conducción desciende por lo tanto, la amplitud del potencial de acción disminuye algo, especialmente a dosis elevadas; la pendiente de la fase 4 de las fibras automáticas disminuye en forma semejante a la quinidina; la excitabilidad cardíaca es disminuida; el periodo refractario (PRE) se

acorta, sucede lo mismo con la duración del potencial de acción (DPA); por tanto la relación PRE/DPA aumenta, lo que implica una prolongación neta del PRF (Litter, 1992).

**Tabla 10.- Usos de la lidocaína de acuerdo a la vía de administración.**

Vía de administración	Efecto en el organismo
Intravenosa	Anestesia general, acción sedante y convulsivante.  Descenso de la presión arterial y vasodilatación  Antiarrítmico
Tópica	Anestesia local

(Lee P.J., 2006)

El mecanismo de acción de la lidocaína se trata de una “depresión” o estabilización de la membrana, lo que inhibe los intercambios de sodio y potasio. Deprime la excitabilidad cardíaca, especialmente de los ventrículos, y eleva el umbral de fibrilación. La disminución de la excitabilidad contribuye a la acción antiarrítmica de la lidocaína (Ver Figura 21). En la Tabla No 10. se muestran los efectos que se buscan alcanzar con este fármaco de acuerdo a su vía de administración.

### **2.8.3.- Farmacocinética**

La lidocaína se absorbe muy poco aunque se metaboliza totalmente con el hígado (Litter, 1992).

Una vez absorbida, la lidocaína en la sangre se combina con las proteínas en una proporción promedio del 60%. La concentración terapéutica útil del fármaco en el suero sanguíneo es de 2 a 5 µg y los niveles tóxicos, de 6 a 9 µg/l.

El volumen de distribución de la lidocaína se metaboliza en el hígado, a nivel de los microsomas hepáticos, y los metabolitos formados se excretan en la orina. Como la eliminación de la lidocaína depende casi exclusivamente de su metabolización en el hígado, los trastornos hepáticos tales como suceden en la cirrosis y en la insuficiencia cardíaca



congestiva disminuyen dicha eliminación y elevan los niveles sanguíneos, con la consiguiente toxicidad.

La cinética de la lidocaína corresponde a un modelo de dos compartimentos.

La vida media de distribución en el corazón y cerebro es de alrededor de 8 minutos, y la de eliminación por biotransformación y excreción de alrededor de 1.4 horas. Las vidas medias de la lidocaína son menores que las correspondientes a la mayoría de los fármacos antiarrítmicos; por esta razón el fármaco debe administrarse por institución de una infusión continua previa una dosis de carga o “bolo” para mantener una concentración plasmática útil y una acción antiarrítmica continua.

#### **2.8.4.- Indicaciones terapéuticas y plan de administración**

La lidocaína se puede administrar por vía tópica, por vía oral y por vía intravenosa. La absorción transdérmica de lidocaína está relacionada con la duración de la aplicación y el área de superficie sobre la cual se aplica el parche. Cuando un parche de lidocaína se usa como se indica sólo el 2% de la dosis aplicada es absorbida transcutáneamente, alcanzando la circulación sistémica en cantidades muy pequeñas. Después de la aplicación de parches de más de un 420 cm<sup>2</sup> de superficie sobre la piel intacta durante 12 horas, la dosis absorbida de lidocaína es de 64 mg, lo que resulta en una C<sub>max</sub> de 0.13 ug / mL. La concentración de lidocaína no aumenta con el uso diario en pacientes con función renal normal. Después de la administración tópica de soluciones viscosas o geles a las membranas mucosas, la duración de acción es de 30-60 minutos con efectos pico que ocurren dentro de 2-5 minutos. La anestesia local empieza a ocurrir dentro de 2.5 minutos de la aplicación de del gel sobre las membranas mucosas intactas. A los 15 minutos de la aplicación preparado, las concentraciones séricas de lidocaína son <0.1 mg / mL. Después de retirar el parche después de 15 minutos de la aplicación, la anestesia local se prolonga durante aproximadamente 30-40 minutos. Sólo una mínima cantidad de lidocaína entra en la circulación después de la inyección subcutánea, si bien la administración repetida puede resultar en niveles detectables en sangre de lidocaína debido a la acumulación gradual de la droga o sus metabolitos. La duración de acción de la lidocaína por vía subcutánea administrada es de 1-3 horas, dependiendo de la concentración de lidocaína utilizada. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1021.htm> (Accesado: 02 de Septiembre de 2013).

En la actualidad se considera que la lidocaína por intravenosa es el fármaco de elección en las arritmias ventriculares de urgencia, tales como la extrasístole múltiple y sobre todo multifocal o con el fenómeno de R sobre T y la taquicardia ventricular, que se presentan especialmente durante el infarto de miocardio agudo y en el transcurso de las operaciones quirúrgicas cardíacas; también se emplea en la intoxicación digitálica y después de la cardioversión eléctrica de la fibrilación ventricular.

El método de administración corriente es el siguiente: a) el paciente debe estar bajo vigilancia electrocardiográfica continua, b) empleando la solución de clorhidrato de lidocaína al 1 o 2% se efectúa una inyección intravenosa o “bolo” de 1 a 2 mg por kilo de peso, según gravedad del paciente. Se utiliza por lo general lo segundo, 120 mg (6ml) al 2%, en un individuo de corpulencia mediana; c) si no se ha controlado la arritmia a los 5 minutos se repite la inyección; d) si fracasa el tratamiento se empleará la cardioversión; e) una vez restaurado el ritmo sinusal con la lidocaína, se inicia una infusión intravenosa de mantenimiento colocando 500 mg del fármaco en 500 ml de solución isotónica de glucosa (5%) para inyectarla por goteo a razón de 15 a 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o sea 1 a 4 mg por mililitro, graduando la velocidad de administración según la respuesta del paciente, durante 2 a 3 días; en los casos de lesiones hepáticas graves o de insuficiencia cardíaca congestiva se usará la mitad de las dosis indicadas.

En el infarto de miocardio, las arritmias ventriculares graves, especialmente la fibrilación ventricular, constituyen una de las causas de muerte más frecuentes en las primeras horas. Por consiguiente se ha tratado de instruir un tratamiento profiláctico en ese periodo del infarto. Para ello, desde la internación del paciente se procede como en el caso anterior por la vía intravenosa o bien puede comenzarse en el domicilio del paciente en la fase prehospitalaria, empleando vía intramuscular, 4 a 6 mg/kg de clorhidrato de lidocaína, en general de 200 a 400 mg, cuya acción dura alrededor de 2 horas (Meyers, 1980).

### **III.- Justificación e Hipótesis**

#### **Justificación**

La lidocaína es un anestésico local tipo amida y está se utiliza en forma de pomada, gel, parche, o en aerosol para uso tópico, como una solución oral y como una inyección para la anestesia local. La lidocaína se ha utilizado como un anestésico local desde 1948. La pérdida de la función nerviosa clínicamente es la siguiente: el dolor, la temperatura, el tacto, la propiocepción y el tono del músculo esquelético. Es necesaria una penetración directa en membrana nerviosa para la anestesia efectiva, lo que se consigue mediante la aplicación tópica o la inyección por vía subcutánea, intradérmica, o submucosa alrededor de los troncos nerviosos o ganglios que abastecen el área a ser anestesiada. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1021.htm> (Accesado: 02 de Septiembre de 2013). También es útil en el tratamiento intensivo por vía intravenosa de arritmias ventriculares (Litter M., 1992). Cuando se administra dicho fármaco en pacientes con sospecha de infarto al miocardio, se ha podido notar una reducción en la incidencia de fibrilación ventricular. La lidocaína bloquea tanto los canales de  $\text{Na}^+$  cardiacos como los canales inactivados (Hardman J et al., 1996). La recuperación luego del bloqueo es muy rápida, de modo que la lidocaína produce más efectos en tejidos despolarizados o rápidamente impulsados. La lidocaína se absorbe bien, pero sufre extenso metabolismo hepático de primer paso, por lo que el uso oral del fármaco es inapropiado (Litter M., 1992). Es aquí donde el desarrollo de los sistemas transdérmicos se vuelve ambicioso ya que por un lado se pretenden elaborar dichos sistemas de manera que puedan ser utilizados como una alternativa en cirugías pequeñas bien localizadas al lograr que la lidocaína llegue a capas profundas del estrato córneo y por otro lado en las fases prehospitalaria y posthospitalaria para el tratamiento de arritmias cardiacas, volviéndose una alternativa útil que conlleve las ventajas de la administración transdérmica antes mencionadas y otorgue mayor comodidad al paciente.

Sin embargo la administración tópica y sistémica de fármacos mediante la vía transdérmica se encuentra limitada por la baja permeabilidad que posee la piel, la cual se encuentra atribuida al EC, la capa más externa de la piel. El EC está compuesto de queratinocitos que contienen fibras de queratina y agua, rodeados por bicapas lipídicas densamente empaquetadas. La estructura altamente ordenada de las bicapas lipídicas le confiere al EC

un carácter de alta impermeabilidad. Se han sugerido gran variedad de propuestas para promover la penetración transdérmica de los fármacos, esto incluye el uso de sustancias químicas que modifique la estructura de la piel o incremente la concentración del fármaco en el parche transdérmico; la aplicación de campos eléctricos para crear caminos transitorios de transporte (electroporación); (Escobar-Chávez JJ. et al., 2009) o el incremento de la movilidad de fármacos cargados a través de la piel (iontoforesis); y la aplicación de ultrasonido (sonoforesis). En este proyecto se planea la utilización de Transcutol<sup>®</sup> como agente químico promotor de la penetración para alcanzar los niveles terapéuticos en circulación sistémica y lograr el efecto deseado.

### **Hipótesis**

Si se formulan parches transdérmicos utilizando Transcutol<sup>®</sup> como agente químico de la penetración transdérmica, entonces la absorción percutánea del Clorhidrato de Lidocaína se verá incrementada; volviéndose así dichos sistemas una alternativa viable para la generación de un mejor efecto anestésico en capas profundas de piel, útil para pequeñas cirugías localizadas y para el tratamiento de arritmias cardíacas en sus fases prehospitalaria y posthospitalaria.

## **IV.- Objetivos**

### **Objetivo General**

Desarrollar sistemas de administración transdérmica utilizando clorhidrato de lidocaína como principio activo y Transcutol<sup>®</sup> como agente químico promotor de la penetración, basados en formulaciones que utilizan quitosán como matriz polimérica y buscando las proporciones adecuadas de cada uno de los componentes de la formulación para que se obtengan sistemas eficientes como una alternativa para mejorar el efecto anestésico en capas profundas de la piel y en el tratamiento de arritmias pre y poshospitalarias.

### **Objetivos Específicos**

- Realizar una investigación bibliográfica completa haciendo uso de todos los recursos disponibles para la obtención de bases teóricas sólidas que respalden la metodología de investigación que aquí se llevará a cabo así como para hacer un análisis preciso de los resultados arrojados por dicha investigación.
- Caracterizar fisicoquímicamente los sistemas generados mediante estudios tales como bioadhesión, bioadhesión post humectación, resistencia a la ruptura, prueba de constricción, evaluación del espesor y peso promedio.
- Realizar evaluaciones *in vitro* de la penetración del fármaco a través de piel humana a partir de los sistemas de administración transdérmica elaborados utilizando celdas de difusión verticales tipo Franz para determinar de manera aproximada que cantidad de fármaco es capaz de atravesar el estrato córneo y potencialmente encontrarse biodisponible en el organismo.

## **V.- Parte experimental**

### **5.1.- Materiales**

#### **5.1.1.- Reactivos**

Ácido Acético Glacial (Reactivos Química Meyer)

Ácido Clorhídrico (Química Ritcher S.A. de C.V.)

Agua desionizada (Pure Lab Classic ELGA Modelo Classic UVF MK2. Serial No. CLUVFF262714.)

Agua destilada de calidad Mili-Q (Millipore Inc., Bedford, USA)

Clorhidrato de Lidocaína (Globe Chemicals)

Etanol al 70% (Luna)

Fosfato de Sodio Monobásico (Técnica Química S.A.)

Hidróxido de Sodio (Mallin Rodt Baker S.A. de C.V.)

HEPES (Sigma-Aldrich)

Imidazol (Sigma-Aldrich)

Propilenglicol (Farmacia París)

Pluronic<sup>®</sup> F-127 (Sigma-Aldrich)

Quitosán (Sigma-Aldrich)

Transcutol<sup>®</sup> (Noveon México)

#### **5.1.2.- Material**

Algodón (Protec)

Barra magnética

Capilar de Silica Polymircro Technologies Part # 1068150019 Lote Almy04A

Celdas de difusión tipo Franz

Cinta adhesiva Scotch<sup>®</sup> No. 845 (3M, USA)

Espátula

Guantes de latex

Matraz aforado de 5ml

Matraz aforado de 100ml

Micropipeta de 50  $\mu$ l

Micropipeta de 1000  $\mu$ l

Pipeta Pasteur

Plástico Parafilm®

Vaso de precipitados de 100 ml

### **5.1.3.-Equipos**

Agitador magnético (Colorsquid IKA Works Inc. Made in USA)

Balanza Analítica (Analytical Plus Model No AP110 Serial No 1120422400. Capacity 110g x 0.1 mg.)

Dispersador (Quimis® Dispensor Extratur Q 252)

Estuche de Disección

Equipo de Electroforésis Capilar (P/ACE System MPQ. Capillary Electrophoresis Beckman Coulter.)

Equipo Ultrasonido (Ultrasonic Cleaner Cientifica Vela Quin S.A. de C.V. Mod. KS-8892)

Agitador magnético multiplaza Science Med MS-HS10

Potenciómetro (Φ 310 pH Meter. Beckman Instruments Inc. Made in U.S.A. SDV CV 0.002A Hz. CAT No. 143804 SER 411583)

Regla de plástico 30cm (BACO)

Texturómetro (TA-T2-Texture Technologies, Corp. N.Y.)

Vernier (Mitutoyo Products. Modelo: CD/6.” CSX)

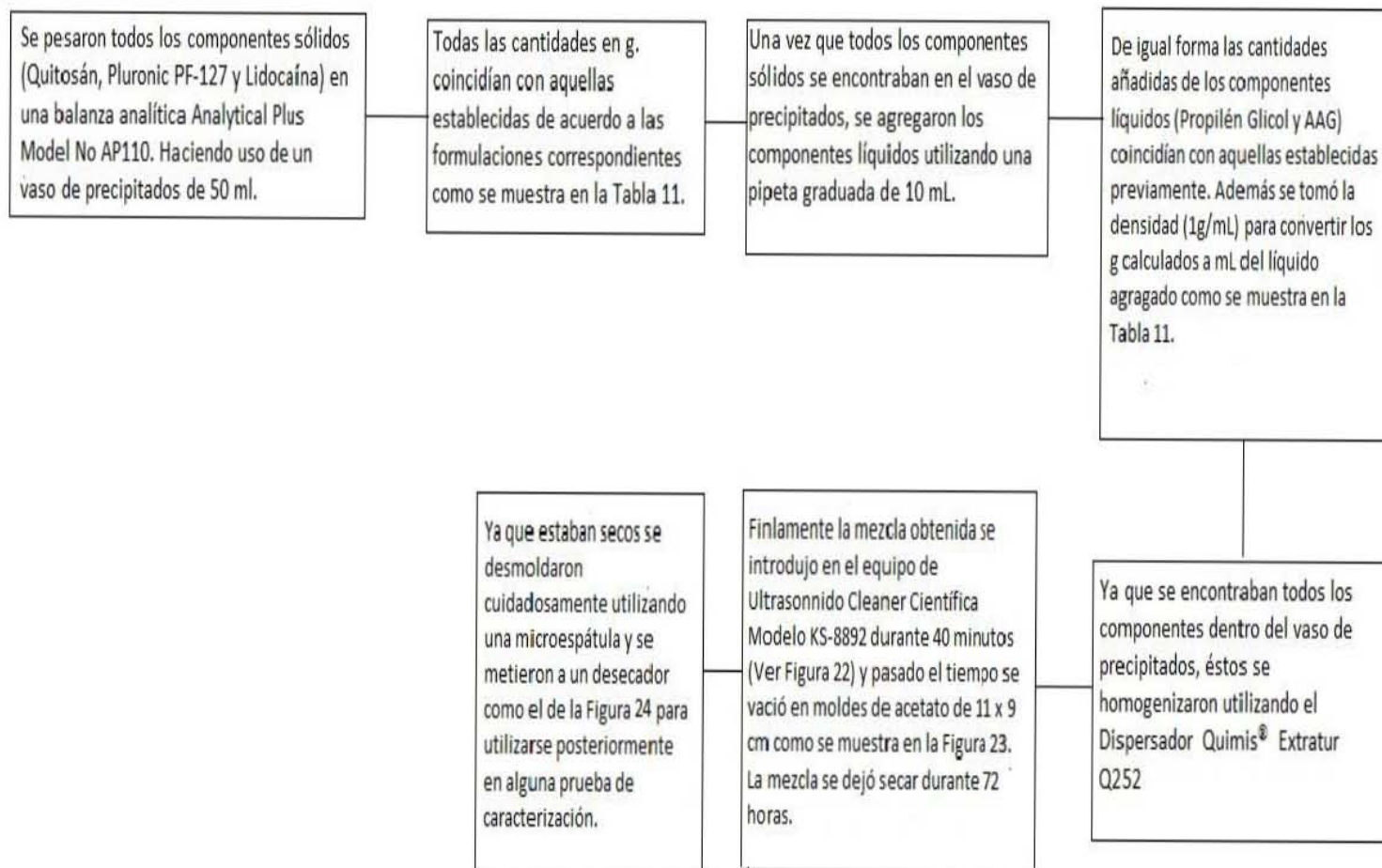
### **5.1.4.-Material Biológico**

Piel humana de abdominoplastías: La piel donada se recibía en un contenedor de plástico que se cerraba herméticamente. Para transportar dicho recipiente, éste se colocaba en una hielera de plástico acondicionada con hielos para evitar la descomposición de la piel. Una vez dentro del laboratorio los fragmentos de piel que no eran utilizados al momento se mantenían en congelación.

Para utilizar los cortes de piel, éstos se sacaban del congelador a temperatura ambiente hasta que la piel pudiera ser manipulable. Para realizar los cortes se utilizaban guantes de latex para la manipulación de la misma. Los cortes eran realizados con los instrumentos contenidos en el equipo de disección. Mientras se realizaba la manipulación, se adicionaban de 2 a 3 ml de Solución isotónica para mantener el equilibrio osmótico de la piel, hidratarla y retrasar su descomposición.

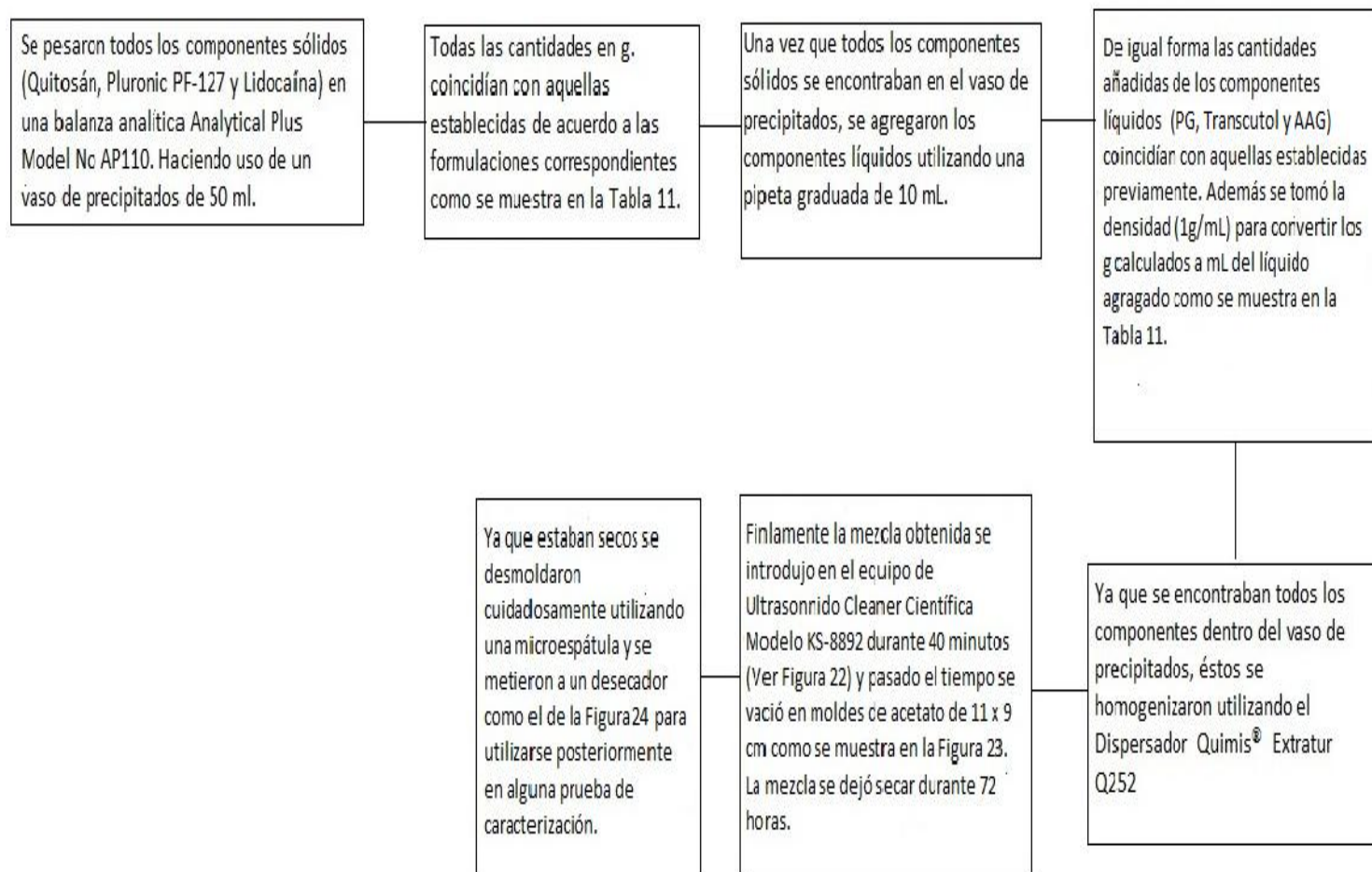
## 5.2.- Desarrollo de los sistemas transdérmicos

**Diagrama 1.- Metodología para la elaboración de parches control (Pluronic® al 1%, 3%, 5% y 8%)**





## Diagrama 2.- Metodología para la elaboración de parches problema.



**Tabla 11.- Cantidades de cada uno de los componentes en % (p/v).**

	Parche Control (Pluronic® 8%)	Parche Control (Pluronic® 5%)	Parche Control (Pluronic® 3%)	Parche Control (Pluronic® 1%)	Parche Problema (Pluronic® 1%, Transcutol 5%)
Componentes	%	%	%	%	%
Quitosán	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Pluronic	8	5	3	1	1
Propilenglicol	15	15	15	15	15
Lidocaína	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Transcutol					5
Ácido Acético Glacial	73	76	78	80	75



**Figura 22.- Equipo de Ultrasonido.**



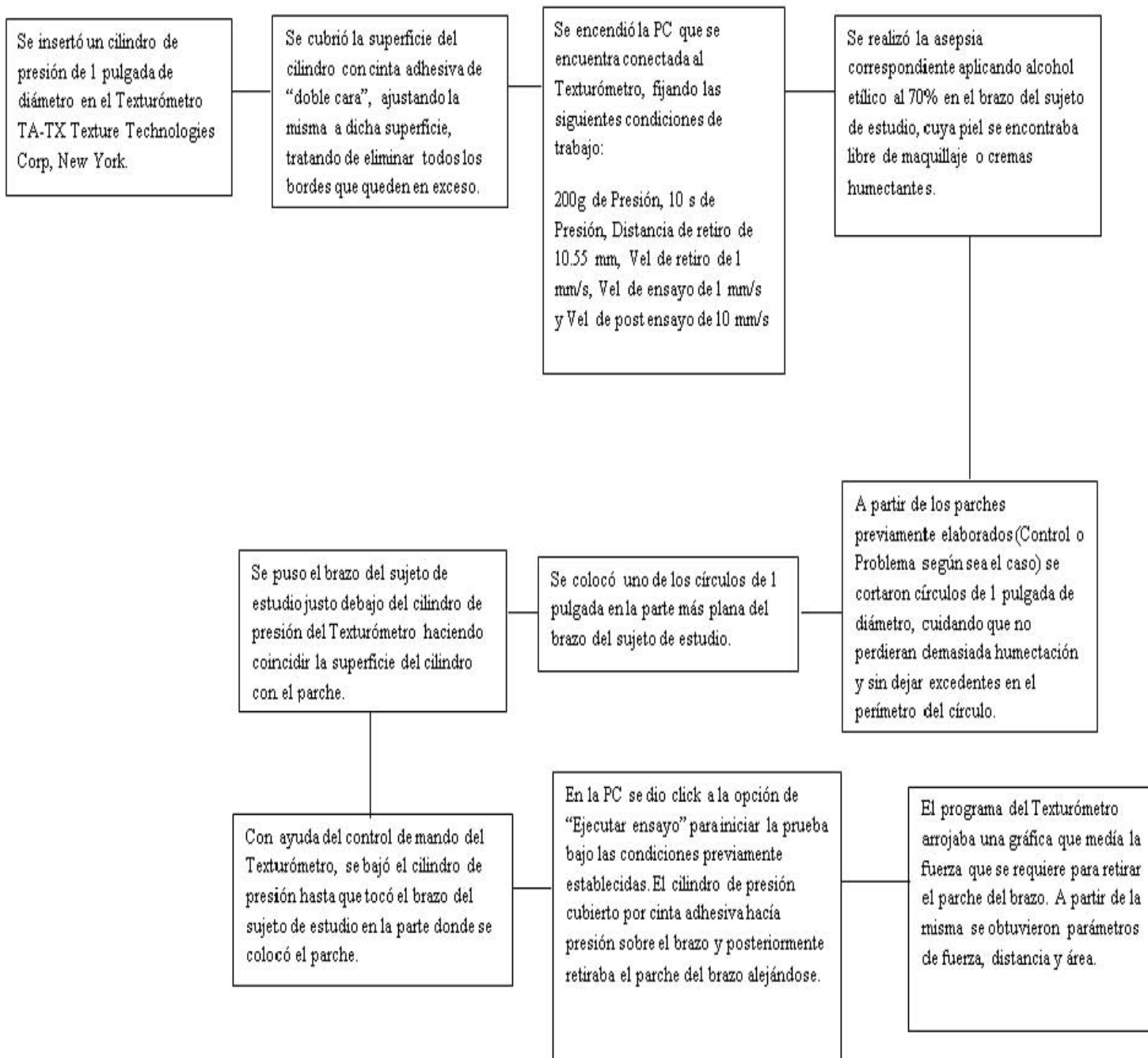
**Figura 23.- Parche transdérmico de Clorhidrato de Lidocaína.**



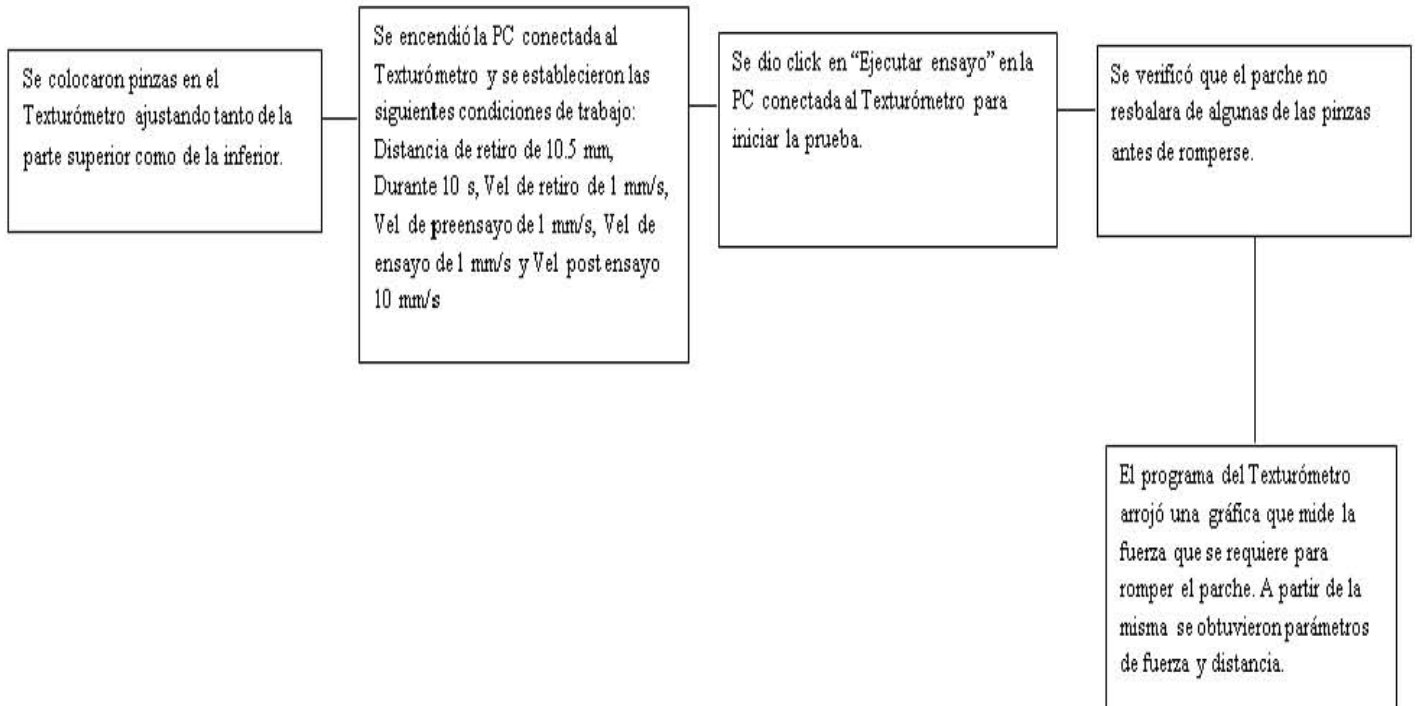
**Figura 24.- Parches transdérmicos de clorhidrato de lidocaína almacenados en un desecador para ser utilizados en posteriores pruebas.**

### 5.3.- Pruebas de Caracterización Físicoquímica

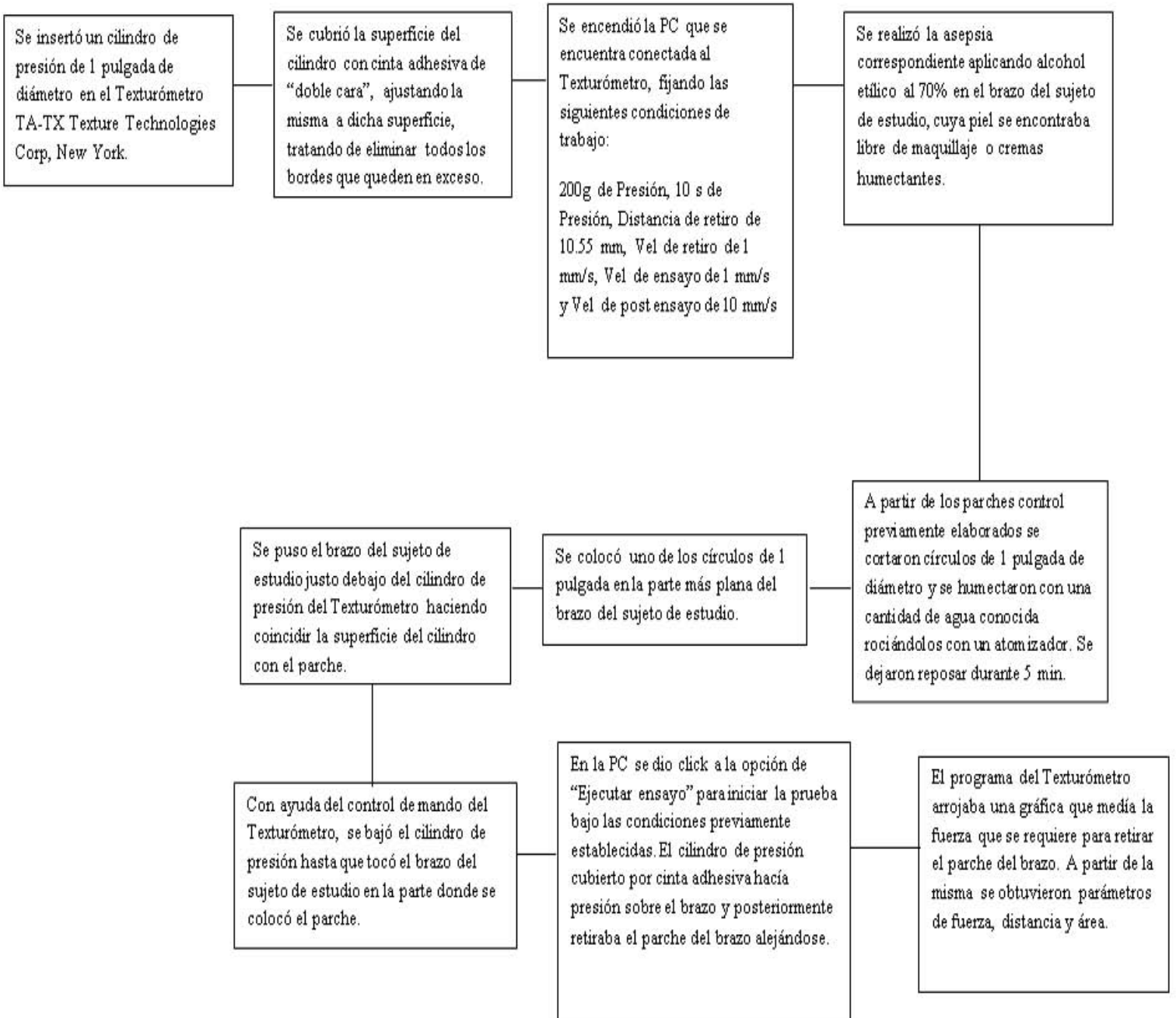
Diagrama 3.- Prueba de Bioadhesión



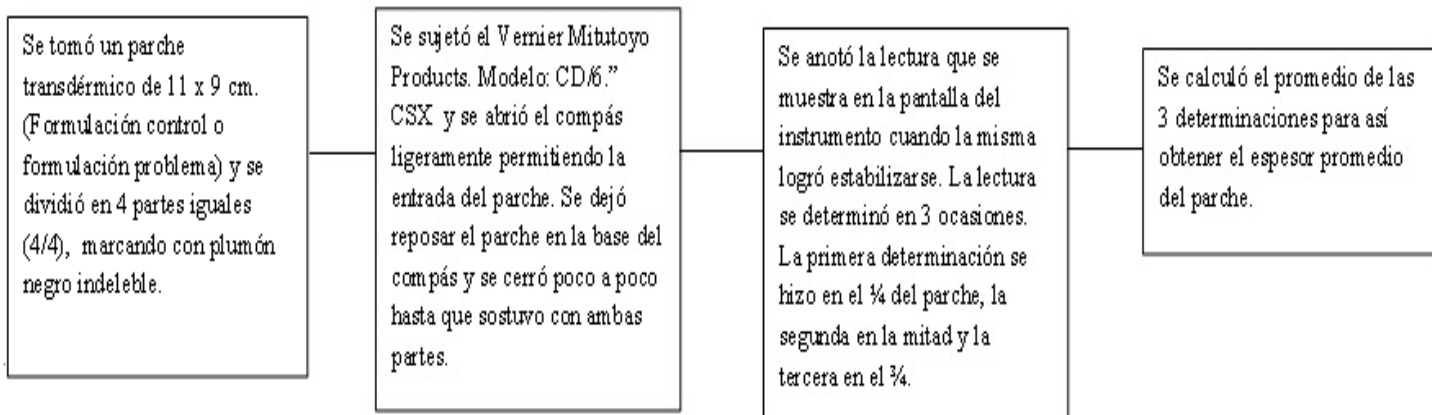
#### Diagrama 4.- Prueba de Resistencia a la Ruptura



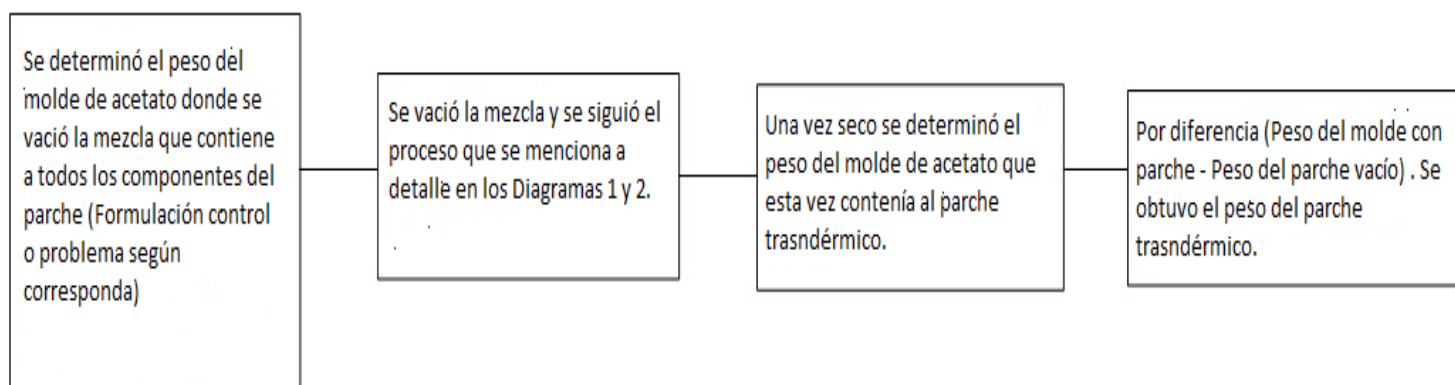
## Diagrama 5.- Prueba de Bioadhesión con Humectación



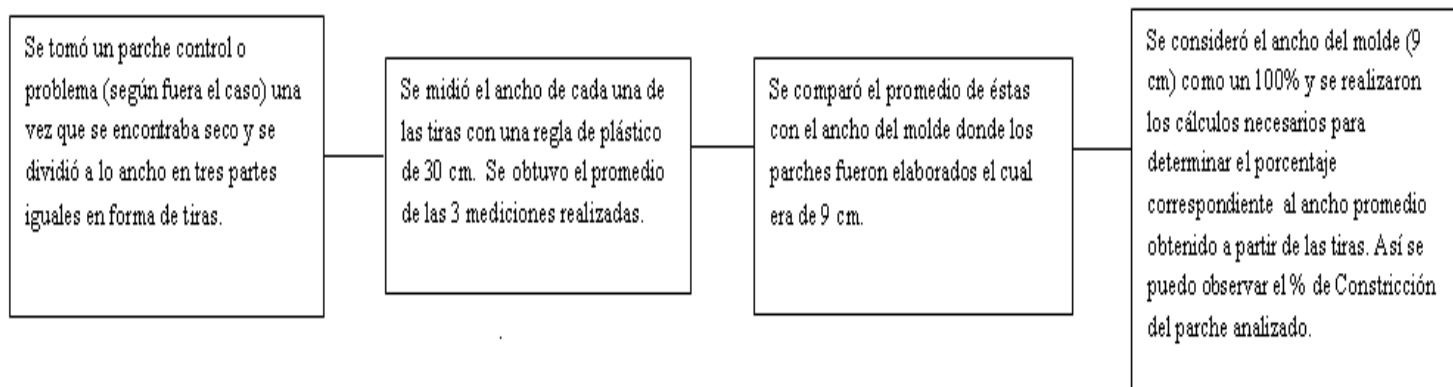
### Diagrama 6.- Prueba de Espesor Promedio



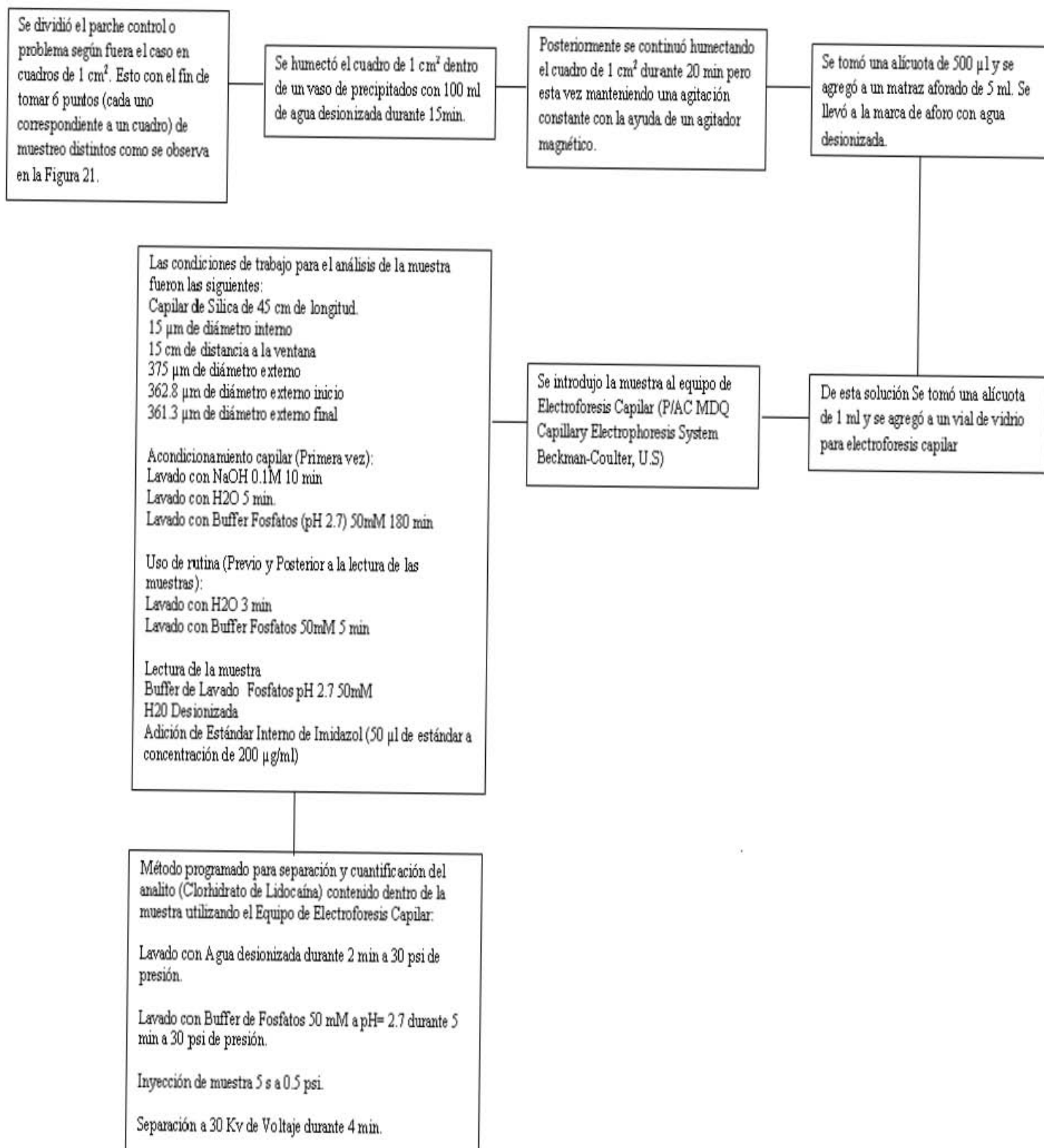
### Diagrama 7.- Prueba de Peso Promedio

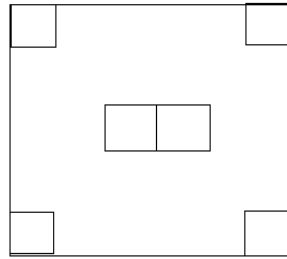


### Diagrama 8- Prueba de Constricción



## Diagrama 9.- Prueba de Contenido Químico

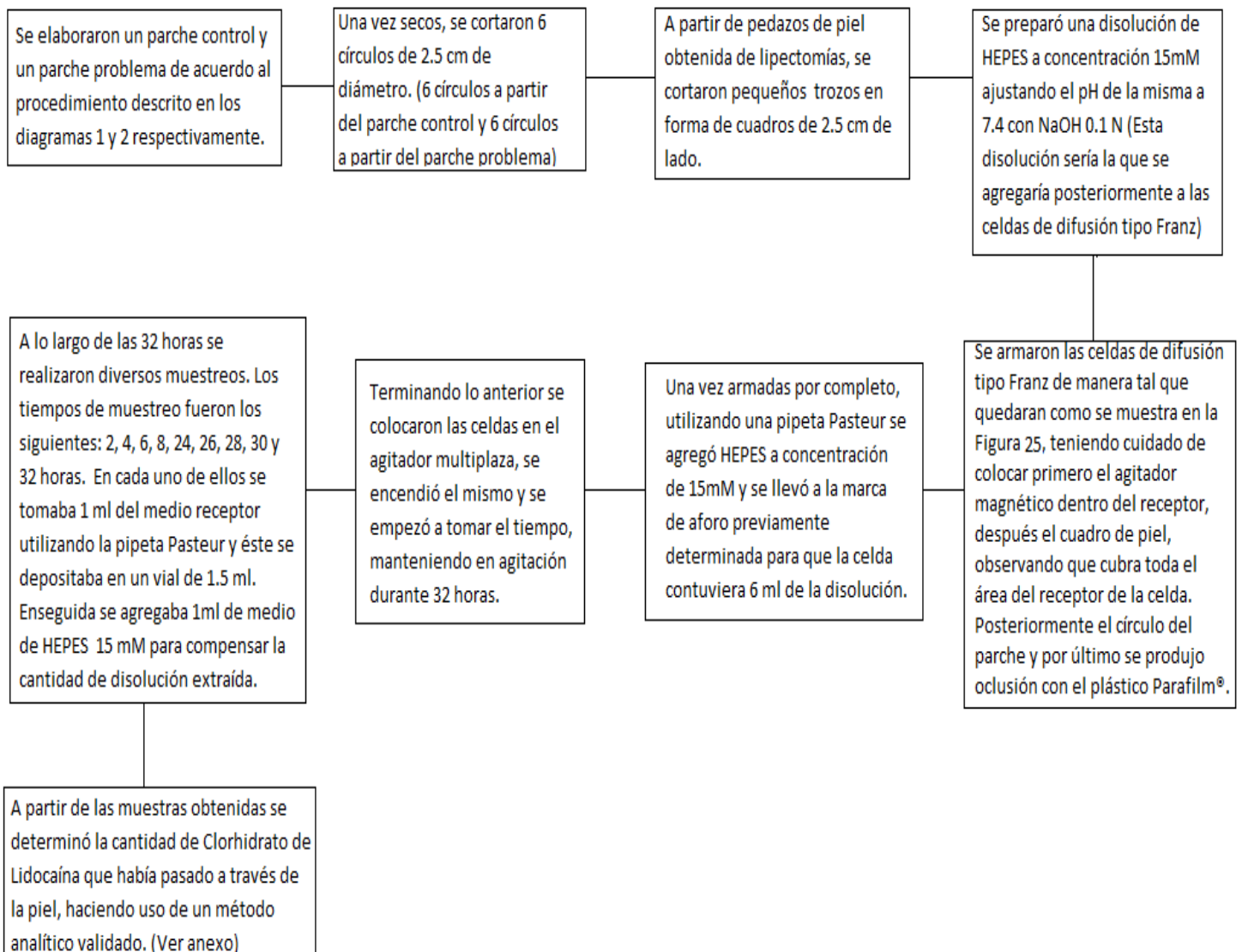




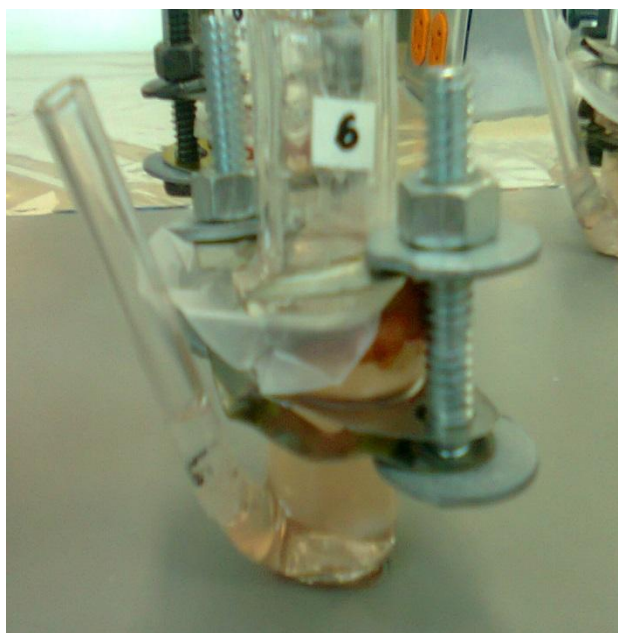
**Figura 21.- Puntos de muestreo para el parche transdérmico para la prueba de Contenido Químico.**

#### **5.4.- Estudios de permeación *in vitro***

##### **Diagrama 10.- Prueba de permeación *in vitro***







**Figura 25.- Celda de difusión tipo Franz armada.**

## **VI.- Resultados y Análisis de Resultados**

### **6.1.-Fabricación**

Como se menciona en la metodología, los parches transdérmicos se elaboraron a partir de una formulación base proveniente del resultado de otros trabajos que utilizaban matriz de quitosán y otros excipientes para dar estabilidad a la formulación. (Escobar-Chávez et al., 2011)

Sin embargo en el desarrollo de la formulación de parches transdérmicos utilizando clorhidrato de lidocaína como principio activo, se buscó utilizar una menor cantidad de Pluronic® F-127 para minimizar costos a futuro en su producción e intentar que los parches tuvieran la humectación suficiente sin gastar una cantidad excesiva de excipiente.

Por ello se elaboraron parches con tres formulaciones distintas, cada una variando la cantidad de Pluronic® F-127 que se agregaba a las mismas. Mediante la observación de las características físicas de los parches elaborados y del tiempo que tardaban en secarse, se eligió la formulación cuya composición utilizaba un 1% de Pluronic® F-127, pues mediante esta formulación se obtuvieron parches fáciles de despegar de los moldes, de consistencia

adecuada para su manipulación y en promedio tardaban en secarse de 1 a 2 días a temperatura ambiente, lo cual era ideal para poder realizar las pruebas de caracterización.

Ya a partir de esta formulación se añadió el agente promotor de la penetración (Transcutol<sup>®</sup>) y se evaluaría el efecto del mismo en la bioadhesión y resistencia al a ruptura de los parches.

El Pluronic<sup>®</sup> F-127 se utiliza como agente dispersante, agente emulsificante o coemulsificante, agente solubilizante y agente humectante (Wade A. et al., 1994). Debido a esta última propiedad se pudo observar que a mayor cantidad de Pluronic<sup>®</sup>, mayor era la humedad que presentaban los parches, sin embargo esto generaba que el tiempo de secado fuera excesivo (3 a 4 días). También la humedad de los mismos dificultaba el poder desprenderlo del molde, provocándose fracturas en los parches al momento de desmoldar, por estas razones se eligió la formulación antes señalada para así lograr que el parche se desprendiera más fácilmente como se muestra en la Figura 26 pudiéndose llevar a cabo posteriormente la caracterización fisicoquímica.

Para caracterizar el parche transdérmico se evaluó la bioadhesión y resistencia de los parches control y una vez obtenidos los resultados de dichas pruebas, se compararon con los resultados obtenidos para los parches problema a los cuales se les agregó el Transcutol<sup>®</sup>.



**Figura 26.- Parche transdérmico de Clorhidrato de Lidocaína recién desmoldado.**

## 6.2.-Prueba de Bioadhesión

La bioadhesión es un fenómeno interfacial que ocurre entre un material polimérico y una superficie biológica (Figura 27). Las interacciones entre las fases son el resultado tanto de las propiedades del polímero como de la naturaleza del sustrato.

El fenómeno adhesivo es complejo, al no poderse predecir completamente a partir de las propiedades superficiales del adhesivo y del sustrato (adhesión intrínseca) y la adhesión medida mediante un ensayo mecánico (adhesión experimental) (Vallejo-Díaz B. et al., 2008).

La prueba de bioadhesión realizada permite conocer de manera aproximada la fuerza requerida para desprender el parche transdérmico de una la superficie de la piel una vez que se ha adherido a la misma (Wokovich A. et al., 2006).



**Figura 27.- Parche colocado en el antebrazo del sujeto para la prueba de bioadhesión.**

Primeramente en la gráfica 1 se puede observar el comportamiento de la fuerza que se utilizó para desprender el parche control (sin promotor -Transcutol<sup>®</sup>-), la cual va en aumento hasta culminar en un punto máximo haciéndose notar el momento en que finalmente el parche se desprende del brazo. Posterior a esto se observa un descenso abrupto de la fuerza lo que marca el final de la prueba. Por otro lado en la Gráfica 2 se puede apreciar el comportamiento representativo de la prueba para los parches problema (con Transcutol<sup>®</sup> como promotor químico), al compararse ambas gráficas se puede observar que en promedio se requiere mayor fuerza para desprender los parches control del

brazo del sujeto que para los parches problema, y que de manera contraria se da un mayor desplazamiento al momento de realizar la prueba para los parches problema en comparación con los control. Sin embargo posteriormente se muestran los resultados de un análisis estadístico cuyo objetivo fue evaluar si existía diferencia estadísticamente significativa entre la fuerza requerida para desprender los parches transdérmicos control y problema.

Es importante mencionar, el hecho de que los métodos tradicionales para medir la adhesividad de un sistema transdérmico como el utilizado fueron tomados de aquellos utilizados en la industria para evaluar la adhesividad de las cintas sensibles a la presión y éstos han tenido que ser adaptados a la evaluación de sistemas transdérmicos (Wokovich A. et al., 2006). Además como se mencionó al inicio la propiedad de adhesión depende de factores como el sustrato, la composición y grosor del material de soporte. Básicamente la adhesión en materiales poliméricos está determinada por uniones físicas, uniones químicas secundarias y uniones químicas primarias como enlaces iónicos o covalentes. Las uniones químicas primarias se obtienen a partir de la reacción química de grupos funcionales del material adhesivo con el sustrato. En el caso de las uniones químicas secundarias que corresponden a enlaces químicos de menor energía, se presentan características más apropiadas para la bioadhesión por su transitoriedad. La interacción entre dos de estas moléculas es el resultado de fuerzas de atracción y repulsión; la cuantía de estos dos fenómenos determina si interaccionan o no. Para que ocurra la bioadhesión, la interacción atractiva debe ser mayor que la repulsión no específica. Este tipo de fuerzas contribuye principalmente sobre las propiedades bioadhesivas de los polímeros, específicamente las fuerzas de Van der Waals y la formación de puentes de hidrógeno y se relacionan con la estructura química del material adhesivo; los polímeros que presentan grupos carboxilos e hidroxilos en su composición presentan los mejores comportamientos bioadhesivos. Los puentes de hidrógeno tienen un papel importante en la unión adhesiva al generarse puntos de contacto entre las cadenas del polímero y la superficie del sustrato (Vallejo-Díaz et al., 2008). Por lo que hace relación a los mecanismos físicos, el comportamiento adhesivo de los polímeros se estudia cuando se establece un contacto íntimo entre el polímero bioadhesivo y la superficie irregular del tejido. En la interfase de contacto se origina una interpenetración de las moléculas del polímero en el gel del tejido de la mucosa y viceversa,

que da lugar a uniones semipermanentes que promueven la posterior interacción química propiamente bioadhesiva. Como factores que contribuyen al fenómeno de configuración de este fenómeno se encuentran la fluidez y flexibilidad molecular del polímero, la viscosidad del bioadhesivo y la rugosidad del sustrato. El fenómeno también depende del tiempo; se requiere la difusión de las moléculas del polímero y la formación de entramados entre las cadenas. Otros factores que están involucrados son la posible cristalización del principio activo que originalmente se encuentra disuelto en el sistema (como en este caso) y el exceso de disolvente. La medición de la bioadhesión a su vez se encuentra enormemente influenciada por parámetros experimentales como el tiempo de permanencia, la piel, el ángulo del tubo y la velocidad del cilindro de presión. También son factores el panel donde se lleva a cabo el estudio, el ancho del parche, etc. Es importante resaltar que las diferencias en valores de bioadhesión en presencia de Transcutol® en los parches problema se debe a la presencia de éste en la matriz polimérica y es un factor que interviene en la propiedad de adhesión de un sistema transdérmico.

Se compararon las dos medias obtenidas de la fuerza de desprendimiento tanto para los parches control como problema mediante dos métodos: Una prueba de hipótesis de dos colas utilizando la distribución de t de student y también utilizando una “gráfica de bloques”.

De esta forma se calculó una t estadística y se comparó con valores críticos de t para una prueba de dos colas con un nivel de significancia de 0.05 (-2.20, 2.20). Dado que la t estadística era mayor a -2.20 y menor a 2.20, se dice que cayó en el área de aceptación de la Hipótesis Nula (H<sub>0</sub>). La H<sub>0</sub> dice que la diferencia que existe entre las dos medias es igual a 0, por lo tanto no existió diferencia significativa entre las medias, esto significó que no había diferencia significativa entre las fuerzas necesarias para desprender tanto los parches control como los parches problema. Esto fue confirmado mediante el análisis de las gráficas de bloques que representan mediante el uso de líneas los resultados de fuerza para los parches control y problema, al interceptar las mismas, se puede decir con un nivel de confianza del 95% que no hay diferencia significativa entre la media de los valores de fuerza de los parches control y la media de los valores de fuerza de los parches problema (Ver gráfica 3).

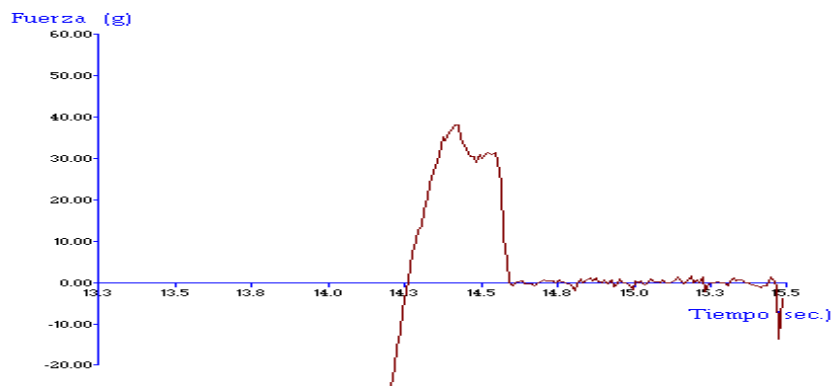
Como se observa en las gráficas también existen ligeras diferencias en el desplazamiento de los parches control y problema. El desplazamiento es el vector que define la posición de un

punto o partícula en relación a un origen A con respecto a una posición B. El vector se extiende desde el punto de referencia hasta la posición final. Cuando se habla del desplazamiento de un cuerpo en el espacio solo importa la posición inicial del cuerpo y la posición final ya que la trayectoria que describe el cuerpo no es relevante. El desplazamiento pudo analizarse también mediante el estudio del trabajo necesario para desprender los parches control y problema, ya que el trabajo se define como la fuerza sobre un cuerpo que equivale a la energía necesaria para desplazar este cuerpo. El trabajo es una magnitud física escalar que se expresa en unidades de energía en este caso g.s.

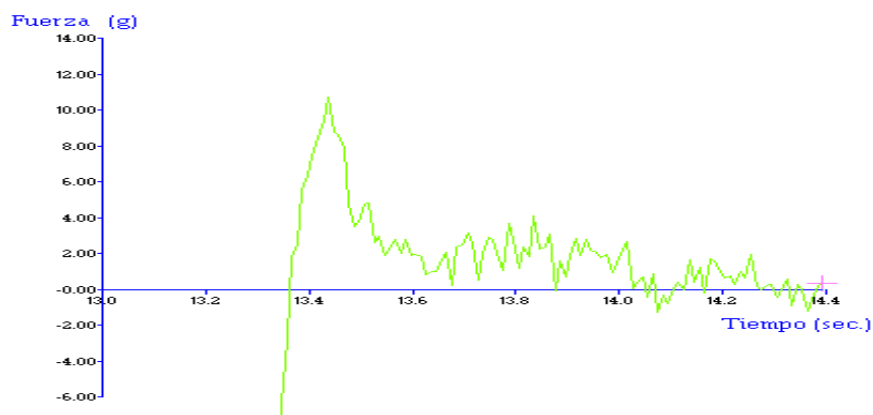
A estos datos se les sometió una prueba de comparación entre las medias de los valores de trabajo de los parches control y problema.

También se pudo decir con un nivel de significancia de 0,05 que no hubo diferencia significativa entre las medias. Esto se pudo confirmar esto con la gráfica de bloques (Ver Gráfica 4). Esto lleva a pensar que el desplazamiento, el cual para términos prácticos en la prueba de bioadhesión sería la distancia de separación al momento de separar el parche del antebrazo del sujeto, no influyo en la energía o fuerza necesaria de desprendimiento y que no hubo diferencia significativa entre ambas fuerzas (la necesaria para desprender los parches control y los parches problema).

### **Gráfica 1.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para desprender un parche del antebrazo del sujeto. (Parche control)**



**Gráfica 2.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para desprender un parche del antebrazo del sujeto (Parche problema)**



**Tabla 12.- Valores de fuerza, desplazamiento y trabajo obtenidos en la prueba de bioadhesión para los parches control.**

	<b>Fuerza (g)</b>	<b>Desplazamiento (mm)</b>	<b>Trabajo (g.s.)</b>
	21	4.2020	7
	22	2.0520	3
	27	1.4000	2
	25	2.0000	6
	20	2.1000	3
	19	2.8000	4
	25	3.0020	5
	26	3.3000	5
	22	3.1000	4
	19	2.2000	2
<b>Promedio</b>	22.6	2.6156	4.1
<b>Desvest</b>	2.9515	0.8176	1.66

**Tabla 13.- Valores de fuerza, desplazamiento y trabajo obtenidos en la prueba de bioadhesión para los parches problema.**

	<b>Fuerza (g)</b>	<b>Desplazamiento (mm)</b>	<b>Trabajo (g.s.)</b>
	21	1.8000	3
	26	2.2000	4
	25	3.6000	6
	14	2.3000	2
	20	2.7000	3

	11	1.3030	1
	15	1.7000	1
	12	6.3000	3
	26	2.2000	4
	38	3.7020	9
<b>Promedio</b>	20.8	2.7805	3.6
<b>Desvest</b>	8.3106	1.4580	2.413

**Tabla 14.- Comparación de un par de varianzas obtenidas a partir de los valores de fuerza (g). (Prueba de F con un nivel de significancia de 0.05 y g.l. = (9,9)).**

<b>F calculada</b>	<b>F crítica</b>
7.9286	3.1789

Utilizando la prueba de F para la comparación de dos medias, se determinó la F calculada y se comparó con la F crítica. Ya que la F calculada es mayor que la F crítica se dice que dicho valor cayó en la zona de aceptación de la Hipótesis Alternativa, la Hipótesis Alternativa dice que la diferencia entre las medias es diferente de 0, por tanto se definió que si existía diferencia significativa entre las varianzas obtenidas a partir de los valores de fuerza.

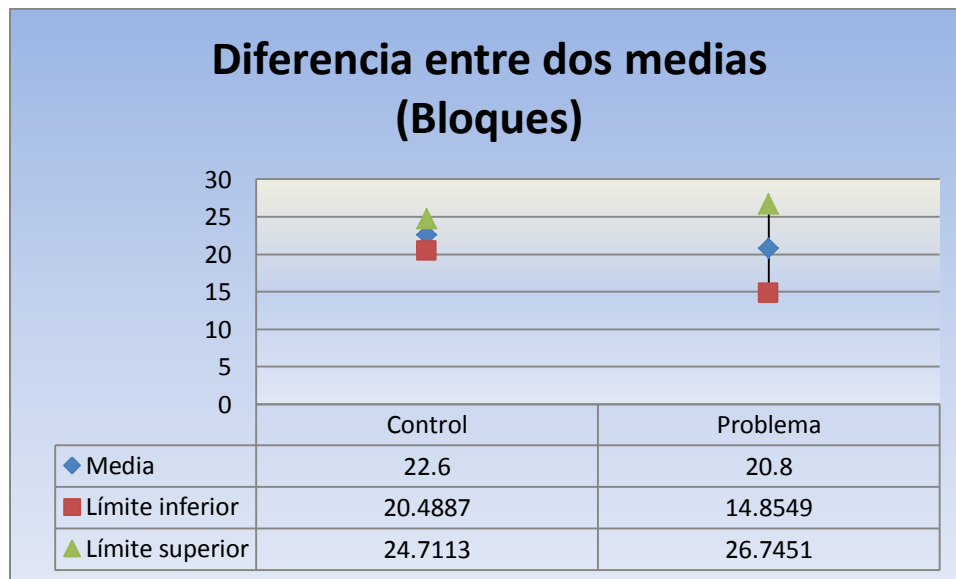
**Tabla 15.- Prueba de t para la comparación de un par de medias obtenidas a partir de los valores de fuerza (g), suponiendo varianzas desiguales.**

	<b>Fuerza en g (Parches control)</b>	<b>Fuerza en g (Parches problema)</b>
Media	22.6	20.8
Varianza	8.7111	69.0667
Observaciones	10	10
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	11	
Estadístico t	0.6454	
P(T<=t) una cola	0.2659	
Valor crítico de t (una cola)	1.7959	
P(T<=t) dos colas	0.5319	
Valor crítico de t (dos colas)	2.2010	



En esta parte se calculó una t estadística y se comparó con los valores críticos para una prueba de hipótesis de dos colas considerando una distribución T de Student (-2.20-2.20). Ya que la t estadística era mayor a -2.20 y menor a 2.20, se dice que cayó en el área de aceptación de la Hipótesis Nula (Ho). La hipótesis nula dice que la diferencia que existe entre las dos medias es igual a 0, por lo tanto no existió diferencia significativa entre las medias

**Gráfica 3.- Comparación de las medias obtenidas a partir de los resultados de fuerza (g) para la prueba de bioadhesión.**



**Tabla 16.- Comparación de un par de varianzas obtenidas a partir de los valores de trabajo (g.s). (Prueba de F con un nivel de significancia de 0.05 y g.l. = (9,9))**

<b>F calculada</b>	<b>F crítica</b>
8.7092	3.1789

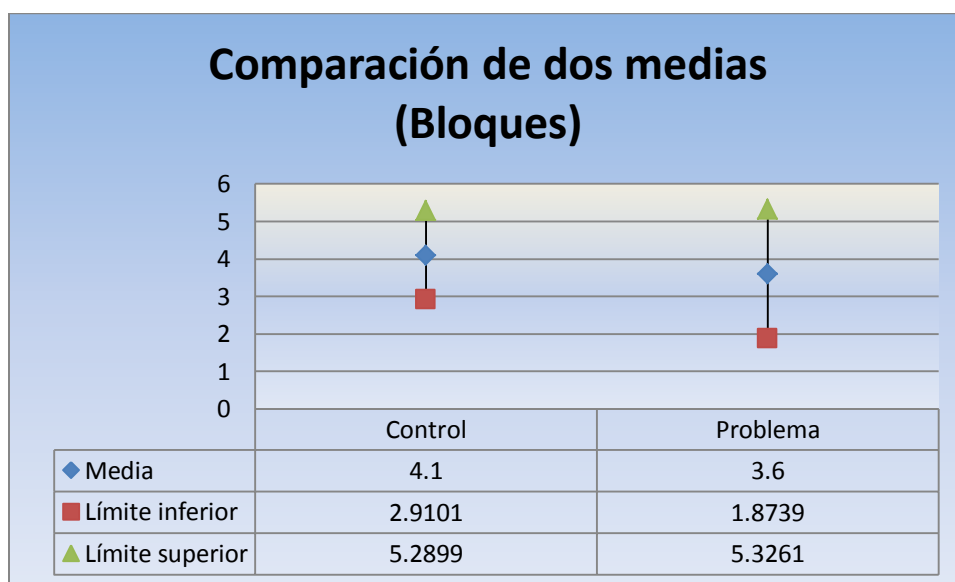
Utilizando la prueba de F para la comparación de dos medias, se determinó la F calculada y se comparó con la F crítica. Ya que la F calculada es mayor que la F crítica se dice que dicho valor cayó en la zona de aceptación de la Hipótesis Alternativa, la Hipótesis Alternativa dice que la diferencia entre las medias es diferente de 0, por tanto se definió que si existía diferencia significativa entre las varianzas obtenidas a partir de los valores de fuerza.

**Tabla 17.- Prueba de t para la comparación de un par de medias obtenidas a partir de los valores de trabajo (g.s), suponiendo varianzas desiguales.**

	<b>Trabajo en g.s. (Parches Control)</b>	<b>Trabajo en g.s. (Parches Problema)</b>
Media	4.1	3.6
Varianza	2.7667	5.8222
Observaciones	10	10
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	16	
Estadístico t	0.5395	
P(T<=t) una cola	0.2985	
Valor crítico de t (una cola)	1.7459	
P(T<=t) dos colas	0.5970	
Valor crítico de t (dos colas)	2.1199	

En esta parte se calculó una t estadística y se comparó con los valores críticos para una prueba de hipótesis de dos colas considerando una distribución t de Student (-2.11, 2.11). Ya que la t estadística era mayor a -2.11 y menor a 2.11, se dice que cayó en el área de aceptación de la Hipótesis Nula (Ho). La hipótesis nula dice que la diferencia que existe entre las dos medias es igual a 0, por lo tanto no existió diferencia significativa entre las medias

**Gráfica 4.- Comparación de las medias obtenidas a partir de los resultados de trabajo (g.s.) para la prueba de bioadhesión.**



### **6. 3.-Prueba de resistencia a la ruptura**

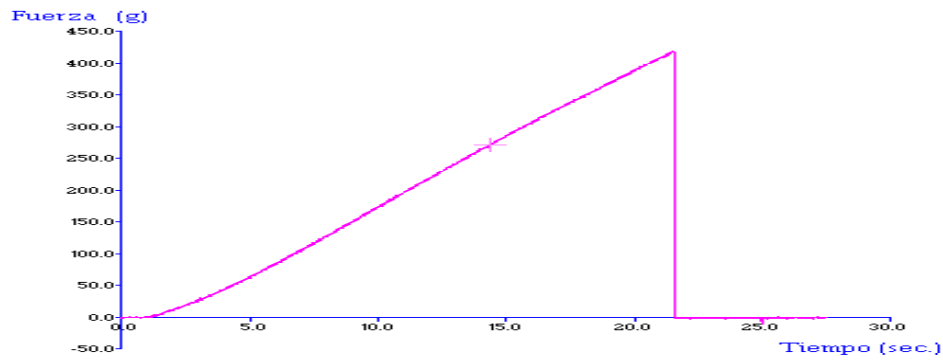
La resistencia a la ruptura es una medida de la fuerza cohesiva y está íntimamente relacionada con la evaluación del desempeño y procesamiento de un material. (Wokovich A. et al., 2006)

En las gráficas 5 y 6 se puede observar el comportamiento de la fuerza necesaria para romper el parche una vez que se ha llegado al límite de elasticidad. En este tipo de gráficas se pueden observar picos más definidos y caídas más pronunciadas que marcan la ruptura definitiva de los parches una vez que se aplica la fuerza necesaria. La Gráfica 5 corresponde a un parche control y la 6 a un parche problema. También se puede observar que en general los parches control sufren una mayor elongación antes de romperse sin embargo se requiere una menor fuerza para romperlos, cosa contraria sucede con los parches problema en donde sufren una menor elongación antes de romperse pero se requiere una fuerza mayor para su ruptura. Esto puede deberse a que el Transcutol<sup>®</sup> tiene como una de sus propiedades alterar los vehículos en los que se encuentra contenidos (en este caso el parche transdérmico) por absorción de agua pudiendo intervenir con la función de plastificante del Pluronic<sup>®</sup> F-127, la cual permite mayor elasticidad al parche en el caso del parche transdérmico control (Ganem-Quintanar et al., 1997).

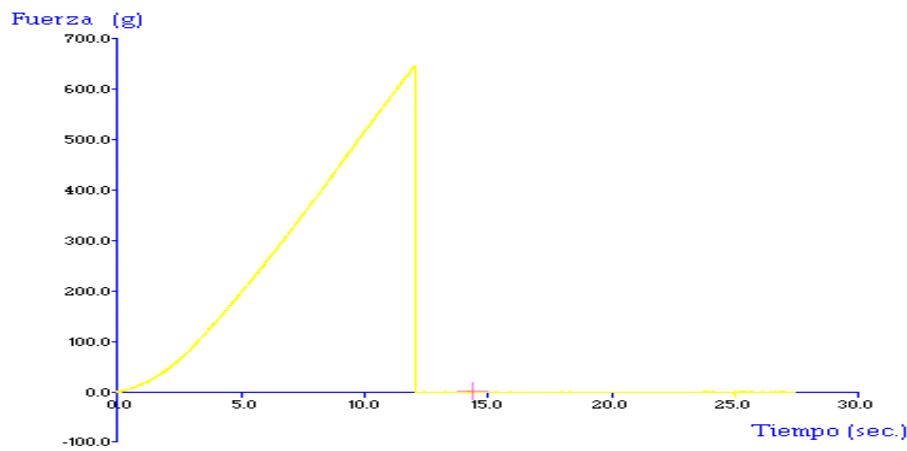
De igual forma se compararon las medias para los valores de fuerza necesaria para romper los parches control y los parches problema respectivamente como se observa en las Tablas 18 y 19.

El valor de t estadística fue de 1.2762 y los valores de t críticos para una prueba de hipótesis de dos colas con un nivel de significancia de 0.05 fueron de -2.10, 2.10 por lo cual se dice que el valor de t estadístico cae en el área de aceptación de la hipótesis nula, por tanto se puede decir con un nivel de confianza del 95% que no existe diferencia significativa entre ambas medias. (Ver Tablas 20 y 21) Esto se confirma mediante la gráfica de bloques (Ver Gráfica 7).

**Gráfica 5.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para romper un parche (Parche control)**



**Gráfica 6.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para romper un parche. (Parche problema)**



**Tabla 18.- Valores de fuerza y distancia obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura de los parches control.**

	<b>Fuerza (g) control</b>	<b>Distancia (mm)</b>
	463	15.6630
	457	13.9990
	419	21.5320
	301	13.9430
	453	21.5080
	335	15.8850
	462	19.9070
	341	16.2080
	358	37.2280
	360	18.5770

<b>Promedio</b>	394.9	19.445
<b>Desvest</b>	62.2208	6.8573

**Tabla 19.- Valores de fuerza y distancia obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura de los parches problema.**

	<b>Fuerza (g) problema</b>	<b>Distancia (mm)</b>
	236	9.305
	478	14.585
	451	13.46
	649	12.128
	506	8.672
	379	11.945
	549	10.833
	388	44.952
	517	22.765
	335	15.855
<b>Promedio</b>	448.8	16.45
<b>Desvest</b>	118.1823	10.7863

**Tabla 20.- Comparación de un par de varianzas obtenidas a partir de valores de fuerza (g). (Prueba de F con un nivel de significancia de 0.05 y g.l. = (9,9))**

<b>F calculada</b>	<b>F crítica</b>
3.6077	3.1789

Utilizando la prueba de F para la comparación de dos medias, se determinó la F calculada y se comparó con la F crítica. Ya que la F calculada es mayor que la F crítica se dice que dicho valor cayó en la zona de aceptación de la Hipótesis Alternativa, la Hipótesis Alternativa dice que la diferencia entre las medias es diferente de 0, por tanto se definió que si existía diferencia significativa entre las varianzas obtenidas a partir de los valores de fuerza.

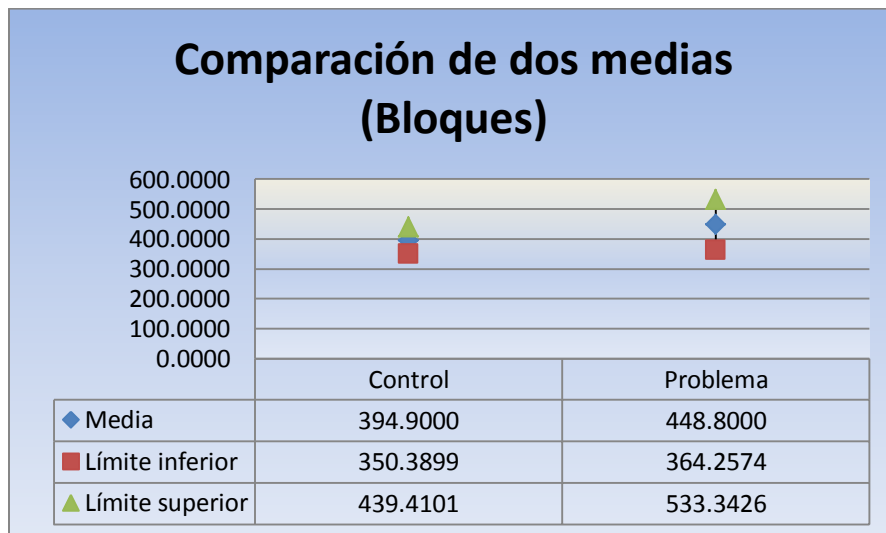
**Tabla 21.- Prueba de t para la comparación de un par de medias suponiendo varianzas desiguales.**

	<b>Fuerza (g) Parche Control</b>	<b>Fuerza (g) Parches Problema</b>
Media	448.8	394.9
Varianza	13967.0667	3871.4
Observaciones	10.0000	10
Varianza agrupada	8919.2500	

Diferencia hipotética de las medias	0.0000	
Grados de libertad	18.0000	
Estadístico t	1.2762	
P(T<=t) una cola	0.1091	
Valor crítico de t (una cola)	1.7341	
P(T<=t) dos colas	0.2181	
Valor crítico de t (dos colas)	2.1009	

En esta parte se calculó una t estadística y se comparó con los valores críticos para una prueba de hipótesis de dos colas considerando una distribución T de Student (-2.10, 2.10). Ya que la t estadística era mayor a -2.10 y menor a 2.10, se dice que cayó en el área de aceptación de la Hipótesis Nula (Ho). La hipótesis nula dice que la diferencia que existe entre las dos medias es igual a 0, por lo tanto no existió diferencia significativa entre las medias

**Gráfica 7.- Comparación de las medias obtenidas a partir de los resultados de fuerza (g) para la prueba de resistencia a la ruptura.**



#### 6.4.- Bioadhesión post humectación

Esta prueba al igual que la prueba de bioadhesión simple buscaba determinar la fuerza necesaria para desprender el parche del antebrazo del sujeto una vez que se había adherido al mismo con la diferencia de que en ésta el parche fue rociado con una cantidad conocida de agua para determinar cómo variaba la adhesividad del parche bajo estas condiciones simulando la sudoración de la piel que es una condición natural de la misma.

La adhesividad de los sistemas transdérmicos es crítica para la seguridad, eficacia y calidad de un producto. Para empezar, el efecto del fármaco en cuestión se encuentra ligado al desempeño del adhesivo que posea el sistema transdérmico. La reducción de la superficie de contacto como resultado del desprendimiento del parche o incluso debido a la caída del mismo, disminuye la liberación del fármaco a partir del parche. En otras palabras, la baja adhesividad resulta en una dosificación inapropiada para los pacientes. En segundo lugar, los parches que se desprenden continuamente durante el periodo que fueron prescritos deben ser reemplazadas frecuentemente, incrementando con esto el costo para el paciente (Wokovich A. et al., 2006).

Solo un contacto constante entre el sistema transdérmico y la piel durante todo el periodo de aplicación permite una liberación consistente y por lo tanto una absorción adecuada del fármaco. Dicho de otra manera la calidad del contacto entre el parche y la piel es directamente proporcional a la consistencia de la liberación del fármaco. Para que una sustancia adhesiva se adhiera a un sustrato (en este caso la piel), es necesario satisfacer un requerimiento termodinámico, el cual consiste en que la energía superficial del adhesivo debe ser igual o menor que la del sustrato. Se sabe que la energía superficial de la piel humana limpia y seca es alrededor de 27 dyn/cm y que este valor se incrementa cuando la energía superficial se mide en piel sucia. También se sabe que la energía superficial de la piel humana *in vivo* se incrementa con la humedad y la temperatura. Por lo tanto la energía superficial del sistema transdérmico debe ser menor que el valor crítico más bajo de energía superficial reportado para la piel (27 dyn/cm) (Wokovich A. et al., 2006). Esto es necesario pero no suficiente ya que hay que considerar otros requerimientos para la adhesión como son la cinética en la naturaleza, incluyendo rangos de humedad y viscoelasticidad del adhesivo.

La hidratación de la piel y el posterior hinchamiento del EC resultan en productos oclusivos los cuales tienden a debilitar la fuerza cohesiva del EC. La fuerza requerida para remover el sistema transdérmico puede disminuir debido a la reducción de la superficie de contacto, disminuyendo la concentración del fármaco y llevando a un desprendimiento gradual de las capas externas del EC.

Como se puede observar en la Gráfica 8 en promedio se requirió una fuerza de 62.3 g para desprender el parche control de la superficie de la piel. Hubo un desplazamiento de 2.4 mm

(distancia recorrida entre la piel y el parche pegado al tubo antes de que perdieran contacto por completo) y de 11.3 g.s. tal y como se señala en la Tabla 22. Si estos valores se comparan con los mostrados para la prueba realizada sin la humectación de los parches en la Tabla 12 se puede observar a simple vista que tanto la fuerza como el trabajo realizado para desprender el parche del antebrazo del sujeto fue mucho mayor cuando se humectaban los parches transdérmicos. Considerando los aspectos teóricos mencionados con la humectación de los parches también se humectó la piel del sujeto y esto provoca un incremento de la energía superficial de la misma dando como resultado una diferencia mayor con respecto a la energía superficial del parche y por tanto provocando una mayor adhesividad. Y también que a su vez la humectación no provocó un hinchamiento considerable de la piel como para disminuir su fuerza de cohesión y así disminuir también la superficie de contacto.

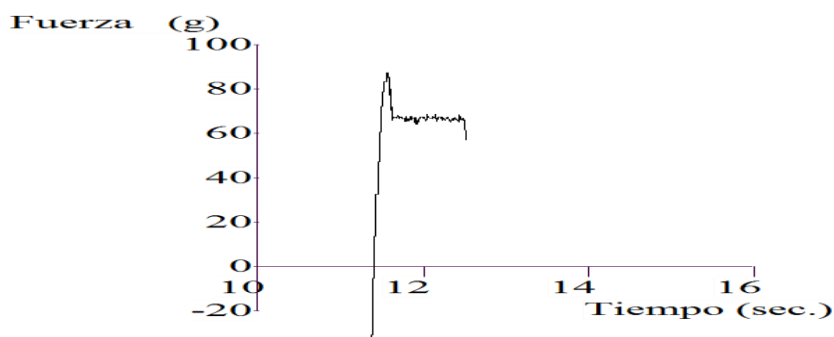
Desafortunadamente no fue posible llevar a cabo la prueba de bioadhesión post-humectación para los parches problema debido a que al momento de humectar el polímero se hinchaba de tal forma que no permitía la manipulación de los parches para la realización de dicha prueba haciéndolos muy frágiles (Weimer, C.R., 1996).

**Tabla 22.-Valores de fuerza, desplazamiento y trabajo obtenidos en la prueba de bioadhesión con humectación para los parches control.**

	<b>Fuerza (g)</b>	<b>Desplazamiento (mm)</b>	<b>Trabajo (g.s)</b>
	87	2.2	14
	65	2.4	14
	40	2.8	8
	52	2.2	8
	45	2.2	7
	41	2.1	6
	79	2.2	13
	46	3.2	12
	71	1.9	10
	97	3	21
<b>Promedio</b>	62.3	2.4	11.3
<b>Desvest.</b>	20.5	0.4	4.5



**Gráfica 8.- Comportamiento representativo de la fuerza necesaria para desprender un parche humectado del brazo del sujeto. (Parche control)**



### **6.5.- Uniformidad de peso y espesor promedio.**

Los sistemas transdérmicos pueden ser caracterizados mediante la medición del espesor y la uniformidad de peso ya que son esenciales para evaluar dicha forma farmacéutica, esto con el objeto de poder determinar si la formulación elegida es consistente y uniforme. De igual manera sucede con el método de fabricación en donde un mínimo de variabilidad en el peso y un grosor uniforme denota un buen proceso. Como puede ser observado en las Tablas 25 y 26 respectivamente se midió el espesor de los parches elaborados a partir de la formulación control y también los que se hicieron con la formulación que contenía al promotor químico de la penetración Transcutol<sup>®</sup> haciendo uso del vernier que se muestra en la Figura 28. De acuerdo a los resultados los parches control presentan un mayor grosor con respecto a los parches con promotor. Esto se veía reflejado también en la resistencia a la ruptura que presentaba cada formulación y en la capacidad de maleabilidad de cada uno. Siendo considerablemente frágiles los parches que contenían Transcutol<sup>®</sup> en su formulación. Para determinar si la diferencia entre el grosor de unos y otros es significativa se realizó una comparación de medias con el parámetro estadístico “t de Student” construyendo un intervalo a un nivel de confianza del 95%, expresándose el mismo en una gráfica de bloques (Ver gráfica 10). Analizando la gráfica se puede decir que si hay una diferencia significativa entre los espesores promedio ya que al contraponer ambos intervalos se puede apreciar que estos no coinciden en ninguno de sus puntos. En dicha gráfica también es posible visualizar que existe una mayor dispersión en los datos de espesor obtenidos a partir de los parches con Transcutol<sup>®</sup>. Sin embargo al revisar los C.V. para los parches control y los parches con Transcutol<sup>®</sup> respectivamente ninguno supera el

5% con lo cual puede considerarse que el espesor es uniforme pues la variabilidad de los datos es aceptable

A su vez en las Tablas 23 y 24 se muestran los resultados de la prueba de uniformidad de peso donde se determinó el peso para 6 parches transdérmicos con la formulación control y otros 6 con la formulación que contenía al Transcutol<sup>®</sup> haciendo uso de la balanza digital que se muestra en la Figura 29. El tratamiento de las mediciones obtenidas fue prácticamente el mismo que el descrito para la prueba de espesor, ya que aquí también se buscó determinar si la diferencia entre las medias del peso de los parches elaborados con cada una de las formulaciones era significativa. Viendo la gráfica 9 en primera instancia se puede determinar que el peso promedio de los parches problema es mayor con respecto al de los parches control. En segundo lugar la dispersión de los datos es menor para los parches problema y por último al contraponer los intervalos de confianza para ambas medias se puede observar claramente que no coinciden en ninguno de sus puntos y por tanto si hay diferencia significativa entre las medias. Por otro lado al observar los C.V. para ambos grupos de datos se puede decir que el peso es uniforme tanto para la formulación control como para la que contenía transcutol pues los C.V. no superan el 5% existiendo una variabilidad aceptable.

Al observar estos resultados es lógico pensar que la adición del Transcutol<sup>®</sup> a la formulación de los parches cambia significativamente las características de espesor y peso de los parches. Esto pudiera justificarse teniendo en cuenta el mecanismo de acción del Transcutol<sup>®</sup> como agente promotor de la penetración, pues una de sus características consiste en cambiar la composición del vehículo por absorción de agua del medio ambiente. Si el Transcutol<sup>®</sup> provoca que los parches absorban agua del medio esto pudiera estar relacionado con el incremento en el peso promedio de los parches que lo contienen en su formulación. Durante la preparación de los parches también se observaba que los parches control se secaban más rápido y que eso provocaba que se desprendieran rápidamente de los moldes al reducirse sus dimensiones durante el secado. En esto diferían con respecto a los parches que contenían al Transcutol<sup>®</sup> los cuales tardaban mayor tiempo en secarse y cuyas dimensiones no disminuían tan marcadamente con respecto a los parches control, es decir la mezcla que se vaciaba en los moldes permanecía distribuido a todo lo largo y ancho de los mismos. A este fenómeno se le conoce como constricción y para poder determinar si

fue significativa para uno y otra formulación se calculó el % de constricción en una prueba independiente que se analizará más adelante. Cabe destacar que el Transcutol<sup>®</sup> junto con el Qitosán es uno de los componentes menos densos de la formulación y conociendo su característica como cosolvente, es razonable pensar que pudiera distribuir la masa de los componentes en un volumen mayor, disminuyendo así el espesor de los parches.



**Figura 28.- Vernier utilizado para la prueba de espesor promedio.**



**Figura 29.- Balanza utilizada para la prueba de uniformidad de peso.**

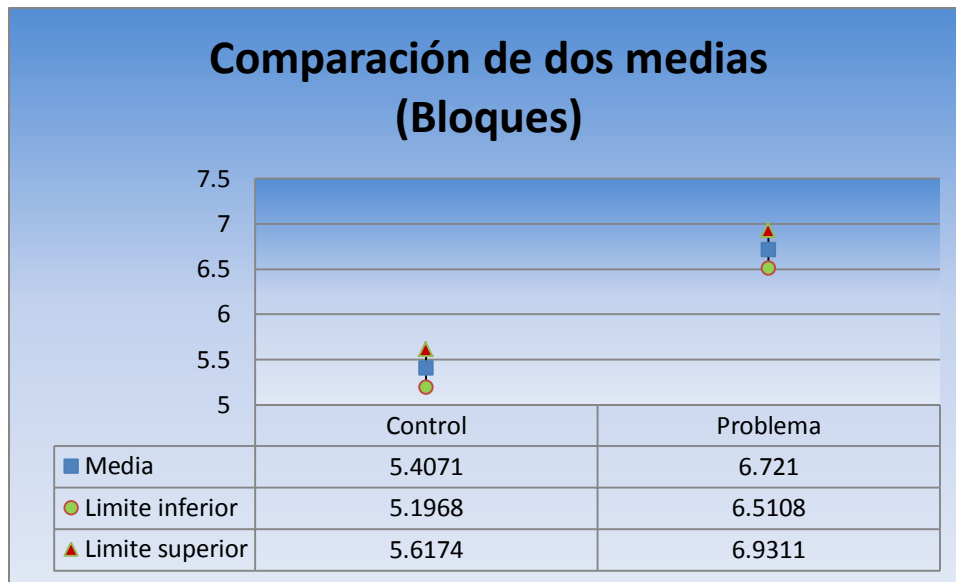
**Tabla 23.- Valores de peso en g para los parches control obtenidos de la prueba de Uniformidad de Peso.**

	Peso parche (g)
	5.5650
	5.1621
	5.5680
	5.5490
	5.4518
	5.1468
Promedio	5.4071
Desvest	0.2004
C.V.	3.7057

**Tabla 24.- Valores de peso en g para los parches problema obtenidos de la prueba de Uniformidad de Peso.**

	Peso parche (g)
	6.8240
	6.9510
	6.7695
	6.4988
	6.8317
	6.4508
Promedio	6.7210
Desvest	0.2002
C.V.	2.9795

**Gráfica 9.- Comparación de medias a partir de los resultados de peso de los parches.**



**Tabla 25.- Valores de espesor en mm para los parches control obtenidos de la prueba de espesor promedio.**

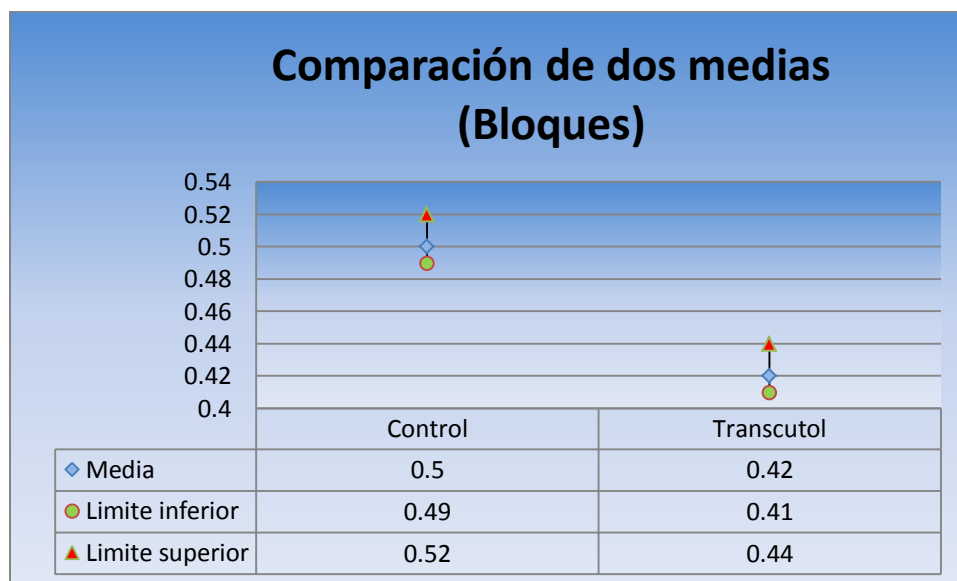
	Espesor Promedio (mm)
	0.52
	0.48
	0.51
	0.50
	0.51
	0.49
Promedio	0.50
Desvest	0.01
C.V.	2.93

**Tabla 26.- Valores de espesor en mm para los parches problema obtenidos de la prueba de Espesor Promedio.**

	Espesor Promedio (mm)
	0.44
	0.41
	0.44
	0.42
	0.41

	0.42
Promedio	0.42
Desvest	0.01
C.V.	3.23

**Gráfica 10.- Comparación de medias a partir de los resultados de espesor de los parches.**



### 6.1.7.- % Constricción

En esta prueba se midió el ancho de cada uno de los parches transdérmicos en 3 distintos puntos del mismo una vez que se habían secado con el objetivo de determinar si el ancho del parche cambiaban a través del tiempo con respecto a las originales (9 cm). Con estos datos se obtuvo el % de constricción, un 0% de constricción significaba que el ancho del parche era el mismo después de transcurridas 48 horas de secado. Como se puede observar en las Tablas 27 y 28 se hicieron 6 mediciones para cada formulación, nuevamente comparando parches control con los parches que contenían Transcutol<sup>®</sup>. Por cada medición se obtuvieron 3 valores de anchura y se sacó un promedio. Posteriormente se determinó la variabilidad de estas mediciones determinando el promedio, desviación estándar y C.V. Por último se sacó la diferencia entre el ancho original de los parches y el obtenido después de 48 horas, teniéndose así el % de constricción. Como se observa en las Tablas 25 y 26 hay mayor variabilidad en los datos de los parches con Transcutol<sup>®</sup> de acuerdo al C.V. Sin

embargo se puede apreciar que el % de Constricción era mayor para los parches control. Con el objetivo de ver si la diferencia entre el % de constricción de una y otra formulación era significativa, se realizó una comparación de medias sacando intervalos para cada media a un 95% de confianza y expresándolos nuevamente en una gráfica de bloques (Ver Gráfica 11). En esta gráfica se puede observar claramente que si existe una diferencia significativa entre los % de constricción para cada una de las formulaciones ya que al contraponer ambos intervalos estos no coinciden en ninguno de sus puntos. Por tanto se puede decir que la constricción para los parches control es significativamente mayor.

Retomando nuevamente uno de los mecanismos de acción del Transcutol® como agente promotor de la penetración (el cual consiste en la absorción de agua del medio) y los resultados obtenidos en las pruebas de espesor y uniformidad de peso, esta prueba apoya también la teoría de que los parches transdérmicos elaborados a partir de la formulación que contiene al Transcutol® absorben y retienen agua del medio incrementándose así su peso, disminuyendo su densidad al distribuir la masa en un volumen mayor (aunada a la densidad de este componente) y contrayéndose en menor proporción a través del tiempo (Godwin D.A. et al., 2002).

**Tabla 27.- % de Constricción calculado a partir de las dimensiones presentadas por el parche control al finalizar el secado.**

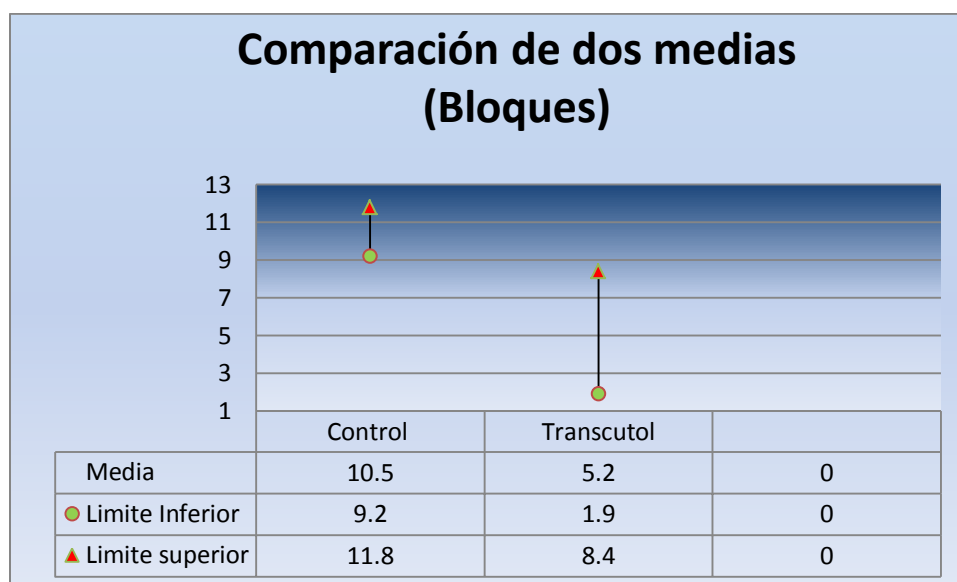
Parche	Promedio	% Restante Parche	% Constricción
1	7.9	88.1	11.9
2	8.0	88.9	11.1
3	8.2	91.5	8.5
4	8.1	89.6	10.4
5	8.0	88.5	11.5
6	8.1	90.4	9.6
Promedio	8.1	89.5	10.5
Desvest	0.1	1.3	1.3
C.V.	1.4	1.4	12.0

**Tabla 28.- % de Constricción calculado a partir de las dimensiones presentadas por el parche problema al finalizar el secado.**

Parche	Promedio	% Restante Parche	% Constricción
1	8.1	89.63	10.37
2	8.8	98.15	1.85

3	8.5	94.44	5.56
4	8.6	95.19	4.81
5	8.8	97.78	2.22
6	8.4	93.70	6.30
Promedio	8.5	94.8	5.19
Desvest	0.3	3.1	3.11
C.V.	3.3	3.3	59.93

**Gráfica 11.- Comparación de medias de % de Constricción que presentan los parches.**



### 6.1.8.- Contenido Químico

Para llevar a cabo la prueba de contenido químico tanto para los parches control como para los parches con promotor químico (Transcutol<sup>®</sup>) se siguió la metodología mencionada en el Diagrama 9 y de esta manera se obtuvieron los resultados analíticos.

Una vez realizado los cálculos correspondientes se obtuvieron los valores de concentración que se muestran en las tablas 29 y 30 respectivamente y a partir de ellos se consideraron las diluciones que se realizaron para la preparación de las muestras (Ver Diagrama 9). A partir de los resultados obtenidos se calculó el % de contenido químico tomando en cuenta lo siguiente:



Un parche posee un área de 99 cm<sup>2</sup> y contiene 0.75 g de Clorhidrato de Lidocaína. Para cada punto de muestreo se utilizaron cuadros de 1 cm<sup>2</sup> los cuales contienen 7.58 x 10<sup>-3</sup> g. Esto se consideró el 100%.

Con los resultados de % contenido químico se calcularon parámetros estadísticos tales como promedio, desviación estándar y coeficiente de variación tanto para los parches control como para los parches con promotor químico.

De acuerdo con la USP 36 (2013) los límites de aceptación del % promedio de contenido químico para los sistemas transdérmicos van del 85%-115%. Además de que ninguno de los valores de los puntos de muestreo debe estar fuera del intervalo que va del 75% al 125%. Como se podrá observar el promedio del % de contenido químico para los parches control es de 111% y ninguno de los valores queda fuera del intervalo antes mencionado así que los resultados obtenidos cumplen con los criterios de aceptación.

Para los parches con promotor químico el promedio del % de contenido químico fue de 104% y ninguno de los valores de los puntos de muestreo queda fuera del rango de 75%-125%. Por lo tanto los resultados también cumplen con los criterios de aceptación.

Otro criterio de aceptación que se menciona en la USP 36 (2013) es que el C.V. no sea mayor al 6%. El C.V. de los resultados obtenidos para los parches control es del 3.8% y de 5.5% para los parches problema. Ambos grupos de datos cumplen con dicho criterio.

Por otro lado se compararon las medias del % contenido químico de ambos parches. Para esto se utilizó la herramienta estadística de “t de Student” con un nivel de significancia de 0.05. Mediante este análisis se obtuvieron intervalos que se utilizaron para construir una gráfica de bloques y así poder comparar las medias y determinar si había diferencia significativa entre ellas (Ver Gráfica 12).

Como se puede observar en la Gráfica 12, en primera instancia se puede notar que existe una mayor dispersión para los datos de contenido químico del parche con promotor químico en comparación con los del parche control. Sin embargo los intervalos intersectan en algunos de sus puntos por tanto se puede decir con un nivel de confianza del 95% que no existe diferencia significativa entre el % de contenido químico de los parches control y los que contienen Transcutol<sup>®</sup>

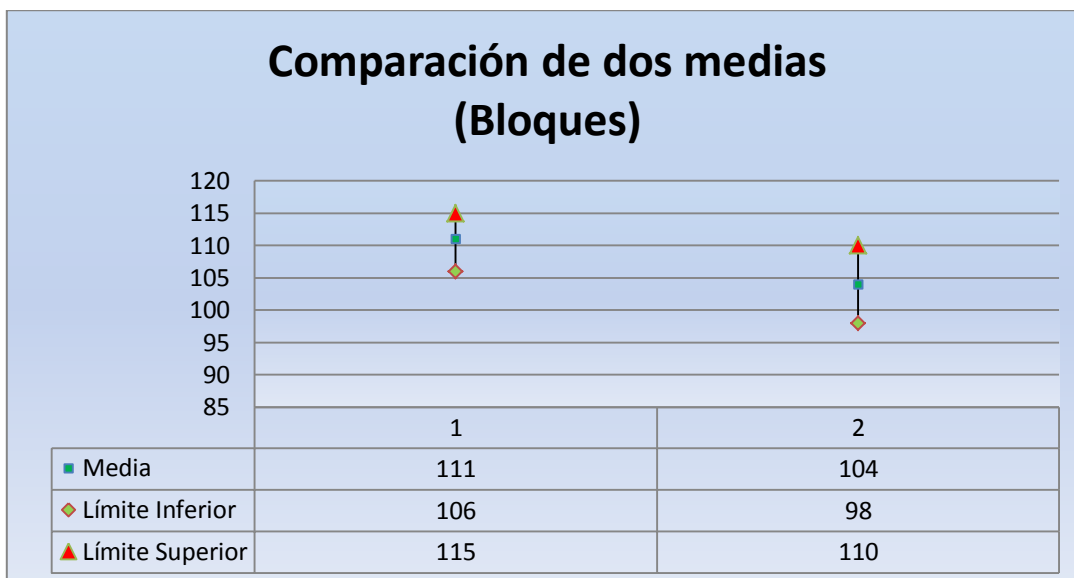
**Tabla 29.- % Contenido químico de clorhidrato de lidocaína en los parches control.**

Punto de muestreo	Concentración (ppm)	% Contenido químico
Esquina Superior Izquierda	9.26	115.30
Esquina Superior Derecha	8.41	104.67
Centro izquierda	8.82	109.75
Centro derecha	9.28	115.54
Esquina Inferior Izquierda	8.78	109.32
Esquina Inferior derecha	8.73	108.65
Promedio	8.88	110.54
Desvest	0.34	4.19
C.V.	3.79	3.79

**Tabla 30.- % Contenido químico de clorhidrato de lidocaína en los parches problema.**

Punto de Muestreo	Concentración (ppm)	% Contenido Químico
Esquina Superior Izquierda	7.65	95.16
Esquina Superior Derecha	8.57	106.66
Centro izquierda	8.09	100.66
Centro derecha	8.89	110.63
Esquina Inferior Izquierda	8.30	103.32
Esquina Inferior derecha	8.74	108.77
Promedio	8.37	104.20
Desvest	0.46	5.72
C.V.	5.49	5.49

**Gráfica 12.- Comparación de medias de % contenido químico de clorhidrato de lidocaína en los parches.**



### 6.1.9.- Prueba de permeación *in vitro*

Mediante la prueba de permeación *in vitro* se estudió la permeabilidad intrínseca "*in vitro*" del clorhidrato de lidocaína a través de piel humana, a fin de determinar la capacidad intrínseca del fármaco para permear a través de la piel. Como se había mencionado en el marco teórico de este trabajo, las predicciones matemáticas proveen una aproximación adecuada de la cantidad de fármaco que penetra a través de la piel (ley de Fick) sin embargo, es necesario hacer un refinamiento antes de tener plena confianza de los modelos utilizados y éste es el propósito de ésta prueba. Previo a cualquier evaluación clínica es esencial tener disponibles modelos *in vitro* apropiados (Potts and Guy., 1997). Los estudios de permeación *in vitro* son también válidos para monitorear promotores físicos de la penetración con resultados reproducibles. Aquí se determinaron parámetros característicos de la permeación intrínseca tales como la constante de permeación ( $K_p$ ), el flujo transdérmico ( $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ) y el tiempo de latencia (h).

En la tabla 31 y 32 se pueden observar los resultados obtenidos de concentración de fármaco que paso a través de la piel con respecto al tiempo. Las concentraciones se encuentran en ppm. A partir de ellas se consideraron las diluciones correspondientes a los muestreos en los diferentes tiempos y se generaron valores de cantidad en miligramos. Para elaborar los perfiles se trabajó con las cantidades acumuladas en función de los tiempos de

muestreo durante las 32 horas de duración de la prueba, dichos perfiles pueden observarse en las gráficas 13 y 14. En las tablas también se encuentran los valores de cantidad acumulada en miligramos por  $\text{cm}^2$  del parche. Para esto se consideró el área expuesta de los parches en cada replica la cual fue de  $2.19 \text{ cm}^2$ , valores que ayudarían a calcular de igual forma los parámetros de penetración. En las gráficas 13 y 14 se puede observar el perfil de penetración obtenido a partir de los valores promedio de las 6 réplicas manejadas en un principio para los parches control y los parches problema respectivamente. Como se puede notar en dichas gráficas, la cantidad de fármaco que pasa a través de la piel es ligeramente mayor en el caso de los parches problema con respecto a los parches control. Sin embargo ambos perfiles de penetración son muy similares.

Tanto para los perfiles de disolución como para la determinación de los parámetros de permeación se utilizaron las unidades de cantidad acumulada de clorhidrato de lidocaína en miligramos dado que la dosis terapéutica del clorhidrato de lidocaína para actuar como antiarrítmico se encuentra alrededor de 300 mg. En las tablas 33 y 34 se pueden observar los valores calculados para parámetros tales como el flujo, la constante de permeabilidad y el tiempo de latencia los cuales se determinaron a partir de la ecuación de la recta de los perfiles de permeación tal y como se muestra a continuación:

En la gráfica 17 se muestra los puntos considerados para trazar la línea recta a partir de la cual mediante regresión lineal se obtuvieron los parámetros de penetración.

Donde  $y = mx + b$

Siendo

$y = \text{cantidad acumulada (mg)} / \text{Área expuesta}$

$x = \text{tiempo (h)}$

$m = \text{Flujo (mg/cm}^2\text{/hr)}$

$kp = \text{Flujo} / \text{mg contenidos en el área expuesta (cm}^2\text{/h)}$

Tiempo de latencia (h) calculado a partir de la ecuación de la recta cuando  $y = 0$

Se siguió este mismo procedimiento para obtener dichos parámetros para cada uno de los perfiles de permeación tanto para los parches control para los parches problema.

De igual forma en las tablas 33 y 34 se pueden observar los valores promedio para cada uno de los parámetros y con eso también se hace notar que los valores obtenidos tanto para el

flujo como para la constante de permeabilidad son ligeramente mayores para los parches problema que para los parche control. Sin embargo una vez más, la diferencia es pequeña.

El parámetro de flujo como sus unidades indican determinó la cantidad de fármaco, en este caso, la cantidad de clorhidrato de lidocaína que penetraba a través de la piel y llegaba al medio receptor por  $\text{cm}^2$  del parche por unidad de tiempo, es decir por hora. Se puede observar también que el valor promedio de flujo del clorhidrato de lidocaína se encontraba alrededor de  $0.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hora}$

El coeficiente de permeabilidad está íntimamente relacionado con el modelo matemático utilizado, el cual describe el perfil de permeación del clorhidrato de la lidocaína. El coeficiente de permeabilidad ayudó a describir el tipo de permeabilidad que sigue el fármaco y con ayuda del mismo predecir la penetración de éste (Artursson et al, 1991).

El periodo de latencia equivale al periodo de tiempo que transcurre desde que se inicia el proceso de permeación hasta que llega el estadio de equilibrio estacionario en el sistema es decir, el tiempo en el que el EC se satura de fármaco y la cantidad de fármaco que permea a través de la piel se realiza de acuerdo a un proceso de orden cero (Soler, 2006).

Para los parámetros de permeabilidad también se calcularon medidas de tendencia central además del promedio, tales como la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Por último se realizó una comparación de medias para los valores promedio tanto de flujo como de coeficiente de permeabilidad con el fin de asegurar que la diferencia entre las medias obtenidas de los parches control y los parches problema era mínima. Para esto se utilizó una vez más la herramienta estadística de “t de Student” con un nivel de significancia de 0.05. Mediante este análisis se obtuvieron intervalos que se utilizaron para construir una gráfica de bloques y así poder comparar las medias y determinar si había diferencia significativa entre ellas (Ver Gráficas 15 y 16). De acuerdo a las gráficas podemos ver que las líneas que representan los intervalos de confianza construidos intersectan por tanto se puede decir con un nivel de confianza de 95% que no existe diferencia ni entre las medias del flujo ni para las del coeficiente de permeabilidad.

**Tabla 31.- Valores promedio obtenidos a partir de la prueba de permeación *in vitro* para un parche control.**

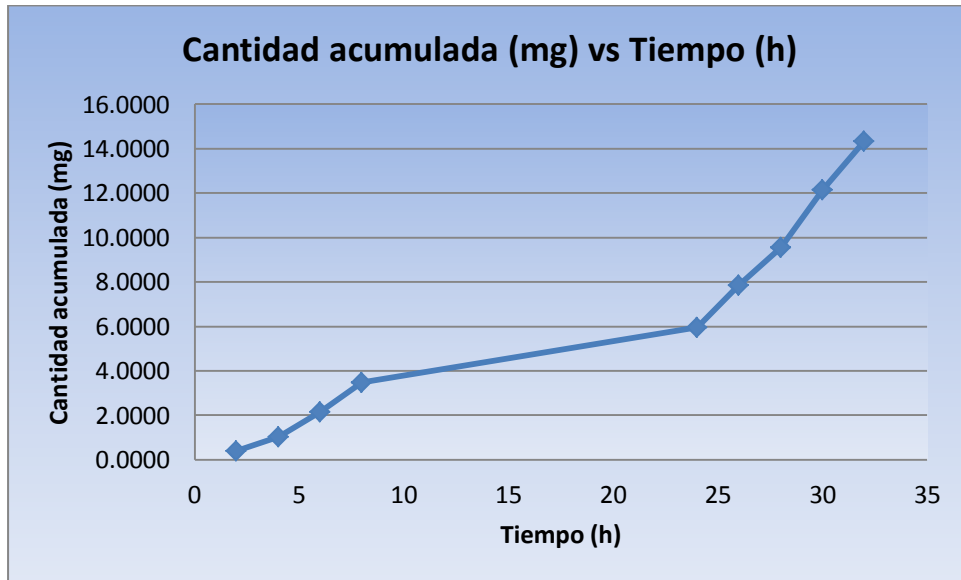
Tiempo	Concentración (ppm)	Cantidad acumulada (mg)	Cantidad acumulada (mg) /Área expuesta (cm <sup>2</sup> )
2	12.8846	0.3870	0.1767
4	17.9045	1.0316	0.4711
6	25.8548	2.1486	0.9811
8	25.9293	3.4926	1.5948
24	39.3983	5.9436	2.7140
26	25.5248	7.8492	3.5841
28	19.0732	9.5576	4.3642
30	24.1352	12.1520	5.5489
32	17.0385	14.3498	6.5524

**Tabla 32.- Valores promedio obtenidos a partir de la prueba de permeación *in vitro* para un parche problema.**

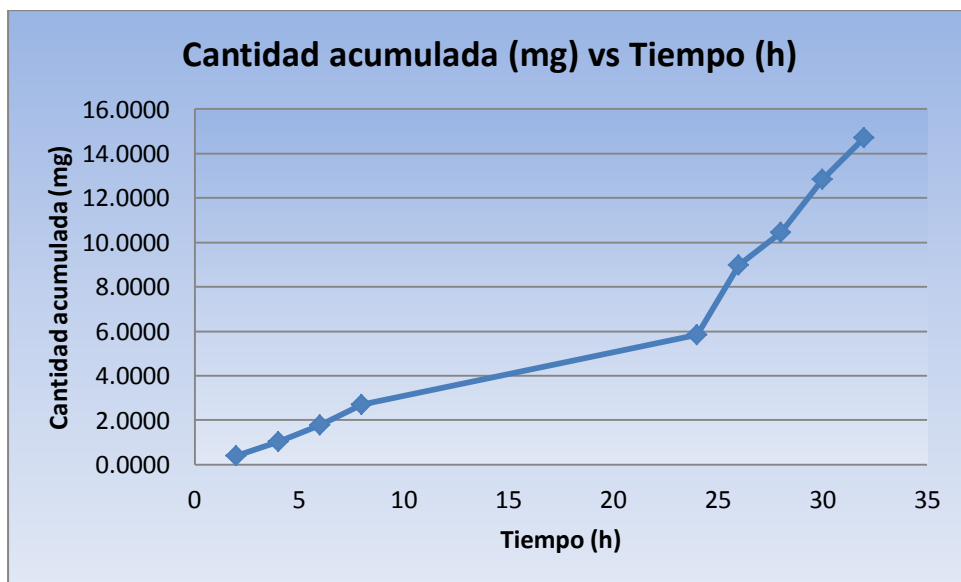
Tiempo	Concentración (ppm)	Cantidad acumulada (mg)	Cantidad acumulada (mg) /Área expuesta (cm <sup>2</sup> )
2	12.8846	0.3865	0.1765
4	18.1923	1.0415	0.4756
6	16.8154	1.7679	0.8073
8	18.1526	2.7089	1.2369
24	50.2097	5.8324	2.6632
26	42.2792	8.9885	4.1043
28	16.4231	10.4597	4.7761

30	22.1228	12.8378	5.8620
32	14.6538	14.7280	6.7251

**Gráfica 13.-Perfil de permeación obtenido a partir de valores promedio para un parche control.**



**Gráfica 14.-Perfil de permeación obtenido a partir de valores promedio para un parche problema.**



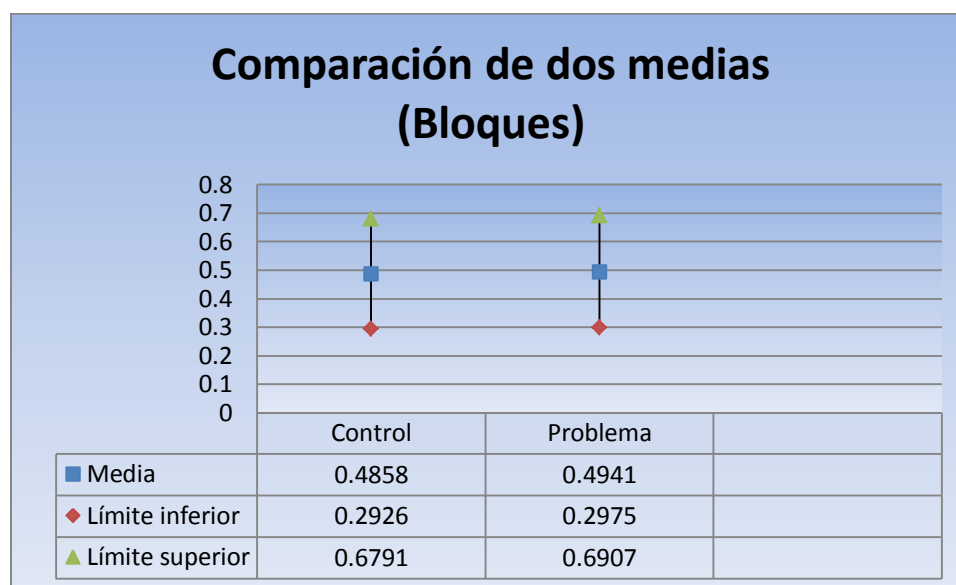
**Tabla 33.- Parámetros de flujo, kp y tiempo de latencia para los parches control.**

	Flujo (mg/cm <sup>2</sup> .h)	kp (cm/h)	Tiempo de latencia (h)
Promedio	0.4858	0.0641	19.0034
DE	0.1556	0.0205	1.3599
C.V.	32.0374	32.0374	7.1562

**Tabla 34.- Parámetros de flujo, kp y tiempo de latencia para los parches problema.**

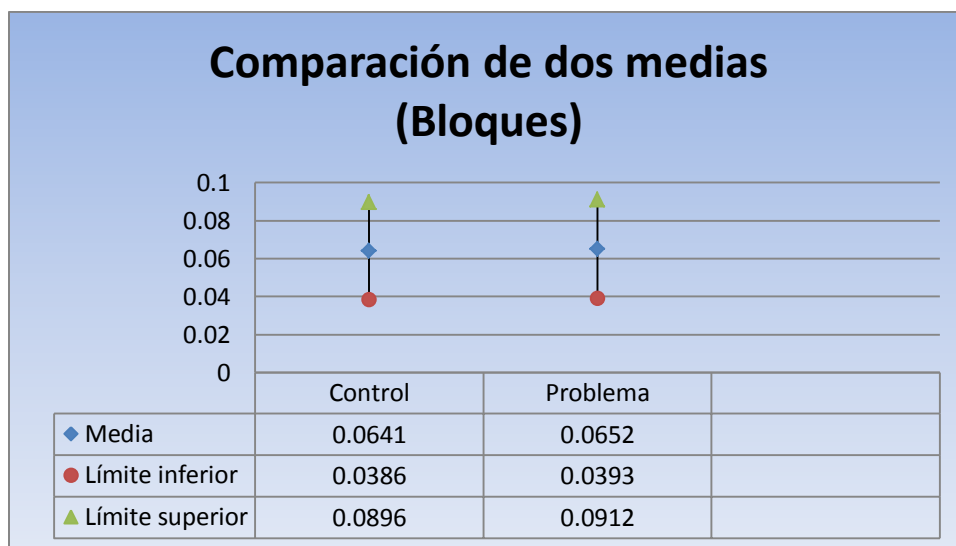
Celda	Flujo (mg/cm <sup>2</sup> .h)	kp (cm/h)	Tiempo de latencia (h)
Promedio	0.4941	0.0652	18.0530
DE	0.1583	0.0209	1.3465
C.V.	32.0477	32.0477	7.4583

**Gráfica 15.- Comparación de medias del flujo de clorhidrato de lidocaína.**

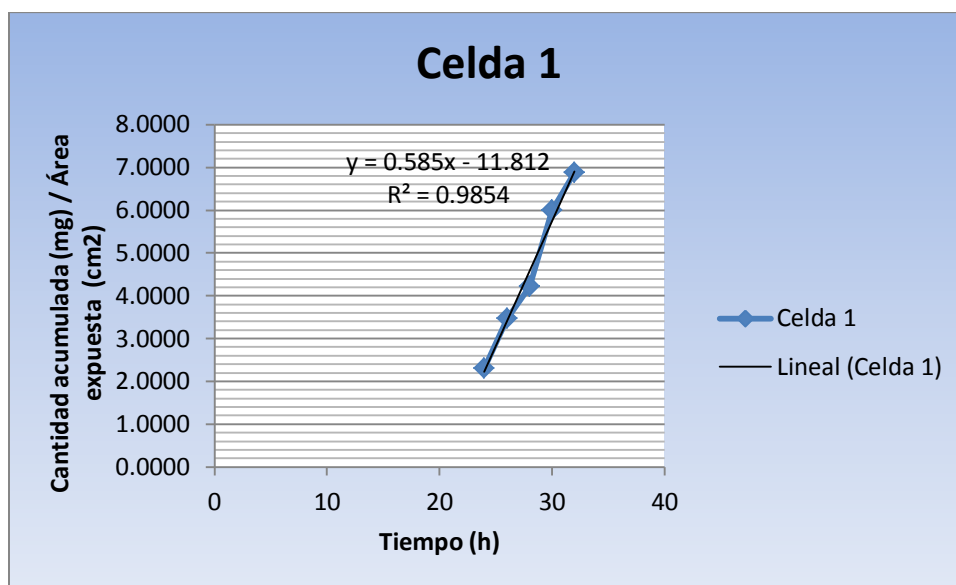




**Gráfica 16.- Comparación de medias de la constante de permeabilidad (kp)**



**Gráfica 17.- Puntos considerados para determinar la línea recta y así lograr la obtención de los parámetros de permeación.**



En la tabla 35 se resume de manera general todos los resultados de la caracterización fisicoquímica, biofarmacéutica y estudios de permeación de cada sistema.

**Tabla 35.- Resumen de las pruebas realizadas a los parches transdérmicos**

Pruebas	Parche control	Parche problema
Bioadhesión	Fuerza: 22.6 g	Fuerza: 20.8 g
	Desplazamiento: 2.6156	Desplazamiento: 2.7805

	mm Trabajo: 4.1 g.s.	mm Trabajo: 3.6 g.s.
Biodhesión post-humectación	Fuerza: 62.3 g Desplazamiento: 2.4 mm Trabajo: 11.3 g.s.	
Resistencia a la ruptura	Fuerza: 394.9 g Distancia: 19.445 mm	Fuerza: 448.8 g Distancia: 10.7863 mm
Uniformidad de peso	Peso: 5.4071 g	Peso: 6.7210g
Espesor promedio	Espesor: 0.50 mm	Espesor: 0.42 mm
Constricción	10.5 %	5.9%
Contenido Químico	110.54%	104.20%
Estudios de permeación	Flujo: 0.4858 mg/cm <sup>2</sup> Kp: 0.0641 cm/h Tiempo de latencia: 19.0034 h	Flujo: 0.4941 mg/cm <sup>2</sup> Kp: 0.0652 cm/h Tiempo de latencia: 18.0530 h

## VII.-Conclusiones y Perspectivas.

- Se realizó una investigación bibliográfica completa haciendo uso de todos los recursos disponibles para la obtención de bases teóricas sólidas las cuales respaldaron la metodología de investigación que aquí se llevó a cabo así como para hacer un análisis preciso de los resultados que se obtuvieron de la investigación

- Se caracterizaron fisicoquímicamente los parches transdérmicos generados mediante estudios tales como:

- a) Bioadhesión, en el cual se pudo determinar que la fuerza necesaria para desprender los parches del antebrazo de un sujeto de estudio era mayor para los parches control en comparación con los parches problema. Sin embargo la diferencia entre la fuerza para desprender uno y otro no era significativa.
- b) Bioadhesión post humectación, prueba que solo pudo ser realizada para los parches control. Esto lleva a decir que a pesar de que los parches problema presentaban una mayor adhesividad al brazo del sujeto, siendo ésta una característica favorable que se busca obtener en un parche para evitar desprendimiento y con ello una mala dosificación, se desearía que el parche fuera más resistente para tolerar de mejor forma la humectación que pudiera darse por la sudoración del sujeto que pudiese utilizar un sistema transdérmico basado en el presente trabajo.
- c) Resistencia a la ruptura, en donde se necesitó una fuerza mayor para romper un parche problema en comparación con la fuerza necesaria para romper un parche control. Sin embargo la diferencia necesaria para romper uno y otro no fue significativa.
- d) Peso promedio, los resultados obtenidos mostraron que los parches problema son significativamente más pesados en comparación con los parches control, muy probablemente por la cantidad de agua que son capaces de absorber, característica otorgada por uno de los mecanismos de acción del agente promotor de la penetración utilizado.
- e) Espesor, los resultados indican que el espesor de los parches control es significativamente mayor en comparación con los parches problema, lo cual hace un poco más frágiles a estos últimos a pesar de necesitarse más fuerza para romperlos de manera horizontal como lo mostró con anterioridad la prueba de resistencia a la ruptura.
- f) % Constricción, en esta prueba se pudo observar que los parches control se contraen en mayor proporción en comparación con los parches problema. Se atribuye de igual forma al agente promotor de la penetración este hecho debido a la propiedad que otorga el mismo al parche con respecto a la absorción de agua, lo cual evita que

sus dimensiones disminuyan con la pérdida de humectación conferida por el resto de los componentes de la formulación.

- g) Contenido químico, de acuerdo con esta prueba no hay diferencia significativa entre el contenido de clorhidrato de lidocaína de los parches control y problema. Lo cual habla de un proceso de fabricación adecuado y de que los componentes no afectaron el proceso de cuantificación del principio activo. Los valores de contenido químico se encuentran dentro de los rangos permitidos de acuerdo a la USP para este tipo de sistemas de dosificación.
- h) Prueba de permeación *in vitro*, aquí se mostró que no existió diferencia significativa entre la cantidad de fármaco que penetró haciendo uso de un parche control y uno problema respectivamente. Se determinaron los parámetros de permeabilidad tales como  $k_p$ , flujo y tiempo de latencia. De acuerdo con el parámetro de flujo pasaron 0.5 mg de clorhidrato de lidocaína por hora por  $\text{cm}^2$  de parche en ambos casos, considerando que la dosis terapéutica es de 300 mg para lograr el efecto antiarrítmico se necesitaría un parche con dimensiones de 24.5 x 24.5 para alcanzar dichos niveles del fármaco en sangre ya que a su vez se requiere que éstos se alcancen en un tiempo de 2 horas. Es por esto que se propondría en base a los resultados obtenidos que se buscara trabajar con promotores de penetración físicos los cuales podrían lograr una mayor penetración del fármaco, incrementando así el flujo y logrando disminuir las dimensiones del parche que necesitaría utilizarse para lograr el efecto deseado.
- i) Tomando en cuenta la caracterización fisicoquímica y biofarmacéutica de los parches transdérmicos se puede observar que en la mayor parte de los aspectos evaluados no hubo diferencia significativa en los valores obtenidos para los parches control y problema, principalmente en las pruebas más relevantes como son las pruebas de permeación *in vitro*, contenido químico, bioadhesión y resistencia a la ruptura. Por tanto se puede concluir que sería indistinto utilizar un parche control y un parche problema para la administración transcutánea del clorhidrato de lidocaína.

## **Perspectivas**

De igual forma en base a la caracterización física de los parches elaborados con la formulación descrita en la metodología de elaboración, se buscaría incrementar el espesor de los parches y su resistencia para lograr una manipulación adecuada. Esto podría conseguirse incrementando la cantidad de plastificante en la formulación y disminuyendo la de los cosolventes los cuales provocan absorción de agua del medio.

Como se mencionó en las conclusiones, de acuerdo a lo observado en las pruebas de caracterización para los parches transdérmicos control y problema, sería indistinto utilizar uno y otro. Sin embargo cabe destacar que el objetivo principal es lograr que pase la cantidad de fármaco necesaria para lograr el efecto terapéutico como antiarrítmico. Con estos parches es posible pero se necesita un área considerablemente grande de parche (24.5cm x 24.5 cm) así que partiendo de estas formulaciones podría ser bueno intentar utilizar en conjunto promotores físicos de la penetración tales como microagujas, iontoforesis o sonoforesis para incrementar la cantidad de fármaco que pasa a través de la piel y así disminuir el área de parche utilizada necesaria para lograr el efecto deseado.

## VIII.-Referencias Bibliográficas

Allevato M. A., (2007), “Sistemas Terapéuticos Transdérmicos”, Act Terap Dermatol, 30, P. 154.

Bernardo F., Saraiva P., (2007). “A Theoretical Model for Transdermal Drug Delivery from Emulsions and Its Dependence upon Formulation”, Wiley InterScience., DOI10.1002/jps.21268.

Bialik W., Walters K.A., Brian K.R., Hadgraft J., (1993) “Some factors affecting the in vitro penetration of ibuprofen through human skin, Int J. Pharm, 92, P. 219-223.

Chen YW. (1988) “Transdermal Therapeutic Systems. Controlled Drug Delivery Fundamentals and Application”. New York and Basel.: Marcel Dekker.

Escobar-Chávez, J.J., Estudio de la penetración a través de la piel de Naproxeno Sódico utilizando agentes promotores de la penetración (Azona y Transcutol), y de Digluconato de Clorhexidina mediante iontoforesis. Tesis Doctoral 2006.

Escobar-Chávez JJ., Bonilla-Martinez D., Villegas-González MA., Revilla-Vázquez AL., (2009) Electroporation as an efficient physical enhancer for skin drug delivery., J Clin Pharmacol., Nov;49(11): P. 1262-83.

Escobar-Chávez J.J., Merino V., Díez-Sales O., Nacher-Alonso A., Ganem-Quintanar A., Herráez M., Merino-Sanjuán M., (2011)., “Transdermal nortriptyline hydrochloride patch formulated within a chitosan matrix intended to be used for smoking cessation”, Apr;16(2): P. 162-9.

Fawcett Don W., (1995) “Tratado de Histología” 12ª ed, Mc Graw Hill, Mexico. P. 580-590.

Finnin B. C., Morgan T. M., (1999), “Transdermal Penetration Enhancers: Applications, Limitations, and Potential”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88, P. 955-958.

Ganem-Quintanar A., Lafforgue A.C., Falson-Rieg F., Buri P., (1997) “Evaluation of the transdermal permeation of diethyleneglycol monoethylether and skin water loss” Int J. Pharm , 147, P. 165-172.

Ghafari T., Zandasrar P., Hamishekar H., Nokhadchi A., (2004) “The effect of penetration enhancers on drug delivery through skin: a QSAR study”, Journal of Controlled Release, 99, P. 113-125.

Godwin D.A., Kim, N.H., Felton L.A., (2002) “Influence of Transcutol CG on the skin accumulation and transepidermal permeation of ultraviolet absorbers, Eur. J. Pharm Biopharm, 53, P. 23-27.

- Hadgratt Jonathan., Guy Richard H., (1989) “Transdermal Drug Delivery: Development Issues and Research Initiatives”, Marcel Dekker, Inc, Vol 35. U.S.A. P. 90-106.
- Hardman Joel G. & Limbird Loe E. (1996) Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Mc Graw Hill Interamericana, México.
- Higuchi T., (1973) “Pro Drug, Molecular Structure and Percutaneous Delivery. In Design of Biopharmaceutical Properties Though Pro Drugs and Analogues”, American Pharmaceutical Association, Washington DC, P. 409-421.
- Huong S., Bun H., Fourneron J., Reynier J., Andrieu V., (2009). “Use of various models for in vitro percutaneous absorption studies of ultraviolet filters”, Skin Research and Technology, 15, P. 253-261.
- <http://dermatologiapregrado.blogspot.mx/2011/12/que-es-la-piel-que-la-compone-la.html5.-> (Acceso: 30 de Enero de 2013)
- <http://homepage.mac.com/penagoscono/udla/sonato/piel.html> (Accesado: 13 de Enero de 2013)
- <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1021.htm> (Accesado: 02 de Septiembre de 2013)
- [http://www.ses-analysesysteme.de/SES-Franz\\_Cell\\_Flow\\_Type\\_uk.htm](http://www.ses-analysesysteme.de/SES-Franz_Cell_Flow_Type_uk.htm) (13 de Enero de 2013)
- [http://www.ugr.es/~tep212/publicaciones/libros/Libro\\_Metodo\\_Zeina.pdf](http://www.ugr.es/~tep212/publicaciones/libros/Libro_Metodo_Zeina.pdf) (Accesado: 31 de agosto de 2011)
- Ibrahim S. A., Kevin Li S., (2009), “Effects of Chemical Enhancers on Human Epidermal Membrane: Structure-Enhancement Relationship based on Maximum Enhancement (Emax)”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 98, P. 926-944.
- Lee P.J., Ahmad N., Langer R., Mitragotri S., Shastri V. P., (2006), “Evaluation of Chemical enhancers in the transdermal delivery of lidocaine” International Journal of Pharmaceutics”, 308, P. 33-39.
- Litter M., (1992), “Compendio de Farmacología”, 4a ed, El Ateneo, México. P. 305-307.
- Mc Grath M., Vidoljak A., O’Mahany C., Oliveira J., Moore A., (2011) “Determination of parameters for successful spray coating of silican microneedle arrays”, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 415, Issues 1-2, P. 140-149.
- Meyers F. H., (1980), “Manual de Farmacología”, 4ª ed, El Manual Moderno, México. P. 173.

Niemann C., Hasley V., (2012), "Development and homeostasis of the Sebaceous gland", *Seminars in Cells & Development Biology*, 23, P. 928-936.

Notman R., Amwar J., (2012) "Breaching the Skin Barrier-Insights from molecular simulation of model membranes", *Advanced Drug Delivery Reviews*.

Oh Seaungy, Guy Richard H., (1995) "Effects of Iontophoresis on the electrical properties of human skin in vivo", *International Journal of Pharmaceutics*, 124, P. 137-142.

P. Artursson and J. Karlsson, (1991) "Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal (Caco-2) cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 175, 880.

Padilla-Rodríguez, B. (2011) "Estudio de la penetración in vitro/in vivo mediante Celdas de Difusión y la Técnica de Tape Stripping de Clorhidrato de Sibutramina formulada en parches transdérmicos de Quitosán". Tesis Licenciatura.

Polat Baris E., Hart Douglas, Langer R., Bankchestein D., (2011) "Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: Mechanisms, scope and emerging trends", *Journal of Controlled Released*, 152, P. 330-348.

Potts Russel O., Guy Richard H., (1997) "Mechanisms of Transdermal Drug Deliver", Marcel Dekker, Inc, Vol. 83. U.S.A. P. 202-213.

Ramachandran C, Fleisher D. (2000) "Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone diseases", *Adv. Drug Deliv. Rev.* ,42 (3), P.197-223.

Rawlin, M. D., Shuster, S., Chapman, P. H., Shaw, V., and O'Neill, V.A. (1980) "Drug metabolism in skin, In *Clinical Pharmacology and Therapeutics*". P Turner (ed). Macmillan, London. P. 410-414.

Remington, A., (2003) "Remington: Farmacia" 20ª Edición. Tomo 1. Médica Panamericana, Buenos Aires.

Ritschel, W. A., Panchagnula R., Stemmer K., Ashraf M., (1991) "Development of an intracutaneous depot for drugs. Binding, drug accumulation and retention studies and mechanism of depot", *Skin Pharmacol*, 4, P.235-245.

Ross H. Michael., Gordon I. Koye., Wojciech Pawlina (2005) "Histología: Texto y Atlas Color con Biología Molecular", 4a ed , Médica Panamericana, Mexico. P.403-410.

Saga K., (2002), "Structure and Function of Human Sweat Glands Studied with Histochemistry", *Progr. Histochem. Cytochem.*, 37, P. 323-386.



Singh P., Maibach H. I., (1996) "Iontophoresis: An alternative to the use of carriers in cutaneous drug delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 18, P. 379-384.

Soler Ranzani Lluís "Desarrollo y Evaluación Biofarmacéutico de un Sistema de Administración Transdérmica de Alprazolam", Tesis Doctoral Universidad de Barcelona, Facultad de Farmacia, 2006.

Swarbrick James & Boylan James C., (1997) "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Vol. 15, Marcel Dekker Inc, U.S.

Tesselaar E., Sjoberg F., (2011) "Transdermal Iontophoresis as a in vivo technique for studying microvascular physiology", *Microvascular Research*, Vol 81 Issue 1, P. 88-96.

Toitou E., Levi-Schaffer F., Shaco-Ezra N., Ben-Yossef R., Fabin B., (1991) "Enhanced permeation of theophylline through the skin and its effect on fibroblast proliferation", *Int J. Pharm.*, 70, P. 159-166.

Torrado S., López M.L., Torrado G., Bolás F., Torrado S., Cadórniga R., (1997) "A novel formulation of albendazole solution: oral bioavailability and efficacy evaluation", *Int J. Pharm.*, 156, P. 181-187.

Tortora Gerard J., Reynolds Grabowski S., (2002) "Principios de Anatomía y Fisiología", 9ª ed, Oxford University Press, Mexico. P. 143-155.

Vallejo-Díaz B. M., Perilla J. E., (2008) "Elementos conceptuales para estudiar el comportamiento adhesivo en polímeros", *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.* Vol 37, P.33-61.

Wade A., Weller P.J., (1994), Pluronic in: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", American Pharmaceutical Association, Washington D.C.

Walters K. A., Hadgraft J., (1993), "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", Marcel Dekker, Inc, Vol 59, U.S.A. P. 229-233.

Weimer C. Richard., (1996), "Estadística", Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. , México. P. 793.

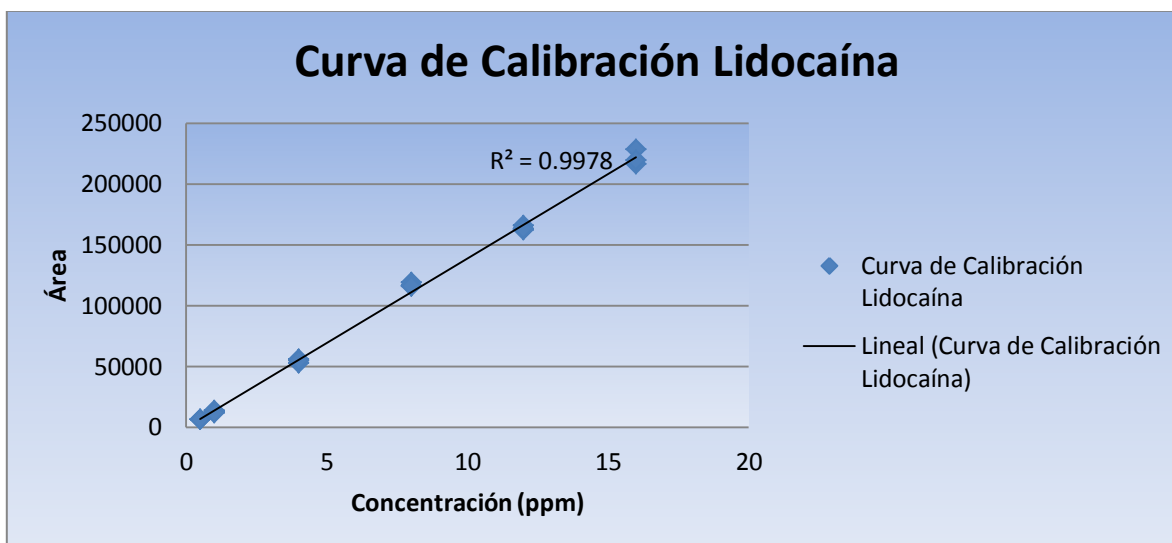
Wei-Ze Lu., Rang Huo-Mei., Jian-Ping Zhou., Yong-Quiong Zhou., Bao-Hua Hao., Ting Lu., Yang Zhang (2010) "Super short solid silicon microneedles for transdermal drug delivery applications" *International Journal of Pharmaceutics*, 329, P.122-129.

Williams A.C., Barry B.W., (2012), "Penetration Enhancers", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, P. 128-137.

Wokovich Anna M., Prodduturi Suncela., Doub William H., Hussain Ajaz S., Buhse Lucinda F., (2006), "Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality tribute", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64, P. 1-8.

## IX.-Anexos

### I.-Precisión del Sistema



Sistema	Tiempo de migración	Área
1	2.729	99238
2	2.721	97192
3	2.696	97189
4	2.767	96158
5	2.779	97955
6	2.825	95971
$\bar{x}$	2.753	97283.833
$\zeta$	0.047	1206.457
c.v.	1.696	1.240

Criterios de aceptación:

C.V.  $\leq$  3 %

C.V. experimental = 1.240 %

1.240 < 3 por tanto se dice que el sistema es preciso.

### II.- Linealidad del Sistema

Concentración (ppm)	Área	Tiempo de migración (min)
0.5	6267	2.871
0.5	6428	2.850
0.5	6409	2.854
1	13542	2.817

1	12925	2.808
1	11490	2.792
4	55729	2.817
4	52841	2.783
4	55053	2.817
8	118995	2.771
8	116525	2.742
8	115611	2.721
12	165544	2.804
12	162175	2.779
12	163268	2.750
16	228607	2.779
16	216199	2.800
16	219156	2.804
		$\bar{x} = 2.798$
		$\zeta = 0.0387$
		c.v. = 1.3845

Variables de la regresión lineal

Pendiente (m)	13,873.132
Ordenada al origen (b)	-24.5019
Coefficiente de correlación (r)	0.9989
Coefficiente de determinación (r <sup>2</sup> )	0.9978

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = m \pm t_{0.95, n-2} * sb_1$$

$$sb_1 = S_{\frac{y}{x}} * \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{\frac{y}{x}} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - m \sum xy - b \sum y}{n - 2}}$$

Variables de las ecuaciones

$\sum x^2$	1443.75
$\sum x$	124.5
$\sum y^2$	2.7803 x 10 E 11
$\sum y$	1726764
$\sum xy$	20026285

$$S_{y/x} = 3,891.5694$$

$$S_{b1} = 161.1110$$

$$t_{0.95, n-2} = 2.120$$

$$IC(\beta_1) = 13,873.132 \pm 2.120 * 161.1110$$

$$IC(\beta_1) = 13,873.132 \pm 341.5553$$

$$IC(\beta_1) = 13,873.132 + 341.5553 = 14,214.6873$$

$$IC(\beta_1) = 13,873.132 - 341.5553 = 13,531.5767$$

$$(13,531.58, 14,214.6873)$$

El intervalo no incluye al 0 por tanto se considera que se tiene un sistema lineal.

### III.- Precisión

Concentración (ppm)	Tiempo de migración (min) muestra	Área muestra	Concentración calculada (ppm)
7.5	3.313	93265	7.689
7.5	3.296	94404	7.781
7.5	3.317	95382	7.860
7.5	3.308	94177	7.763
7.5	3.308	94816	7.815
7.5	3.283	92966	7.664
$\bar{x}$	3.304	94168.333	7.762
$\zeta$	0.013	917.572	0.074
c.v.	0.380	0.974	0.960

Criterios de aceptación:

$$C.V. \leq 3 \%$$

$$C.V. \text{ experimental} = 0.974\%$$

0.974% < 3 por tanto se dice que el método es preciso.

#### IV.- Exactitud del método

Concentración (ppm)	Tiempo de migración (min) muestra	Área muestra	Concentración calculada (ppm)	% Recobro
12.5	3.258	153254	12.559	100.469
12.5	3.283	151489	12.415	99.323
12.5	3.283	154822	12.686	101.488
12.5	3.288	151259	12.397	99.174
12.5	3.292	154146	12.631	101.049
12.5	3.3	152566	12.503	100.022
$\bar{x}$	3.284	152922.667	12.532	100.254
$\zeta$	0.014	1425.776	0.116	0.926
c.v.	0.434	0.932	0.924	0.924

$$IC(\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

n = número de recobros

$$t_{0.975, n-1} = 2.571$$

$$IC(\mu) = 100.254 \pm 2.571 * \frac{0.926}{\sqrt{6}}$$

$$IC(\mu) = 100.254 \pm 2.571 * 0.3781$$

$$IC(\mu) = 100.254 \pm (0.9721)$$

$$IC(\mu) = 100.254 + 0.9721 = 101.226$$

$$IC(\mu) = 100.254 - 0.9721 = 99.282$$

$$(99.282, 101.226)$$

El intervalo incluye al 100 e incluye el intervalo entre 80-120% por tanto se considera un método exacto para concentraciones alrededor de 12.5 ppm.

Concentración (ppm)	Tiempo de migración (min) muestra	Área muestra	Concentración calculada (ppm)	% Recobro
7.5	3.217	93802	7.732	103.096
7.5	3.242	97981	8.071	107.620
7.5	3.237	98174	8.087	107.829
7.5	3.229	98967	8.152	108.687
7.5	3.258	93530	7.710	102.802

7.5	3.263	98240	8.093	107.900
$\bar{x}$	3.241	96782.333	7.974	106.322
$\zeta$	0.017	2438.490	0.198	2.639
c.v.	0.536	2.520	2.483	2.483

$$IC(\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} * s/(\sqrt{n})$$

n = número de recobros

$$t_{0.975, n-1} = 2.571$$

$$IC(\mu) = 106.322 \pm 2.571 * \frac{2.639}{\sqrt{6}}$$

$$IC(\mu) = 106.322 \pm 2.571 * 1.0776$$

$$IC(\mu) = 106.322 \pm (2.7699)$$

$$IC(\mu) = 106.322 + 2.7699 = 109.092$$

$$IC(\mu) = 106.322 - 2.7699 = 103.552$$

(103.552, 109.092)

El intervalo no incluye al 100 pero incluye el intervalo entre 80-120% por tanto se considera un método exacto para concentraciones alrededor de 7.5 ppm

Concentración (ppm)	Tiempo de migración (min) muestra	Área muestra	Concentración calculada (ppm)	% Recobro
2.5	3.258	29634	2.523	100.917
2.5	3.271	30534	2.596	103.840
2.5	3.271	30007	2.553	102.129
2.5	3.258	30651	2.605	104.220
2.5	3.254	29432	2.507	100.261
2.5	3.242	29002	2.472	98.865
$\bar{x}$	3.259	29876.66667	2.543	101.705
$\zeta$	0.010990905	643.4785674	0.052	2.090
c.v.	0.337247786	2.153782999	2.055	2.055

$$IC(\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} * s/(\sqrt{n})$$

n = número de recobros

$$t_{0.975, n-1} = 2.571$$

$$IC (\mu) 101.705 \pm 2.571 * \frac{2.090}{\sqrt{6}}$$

$$IC (\mu) = 101.705 \pm 2.571 * 0.8532$$

$$IC (\mu) = 101.705 \pm (2.1937)$$

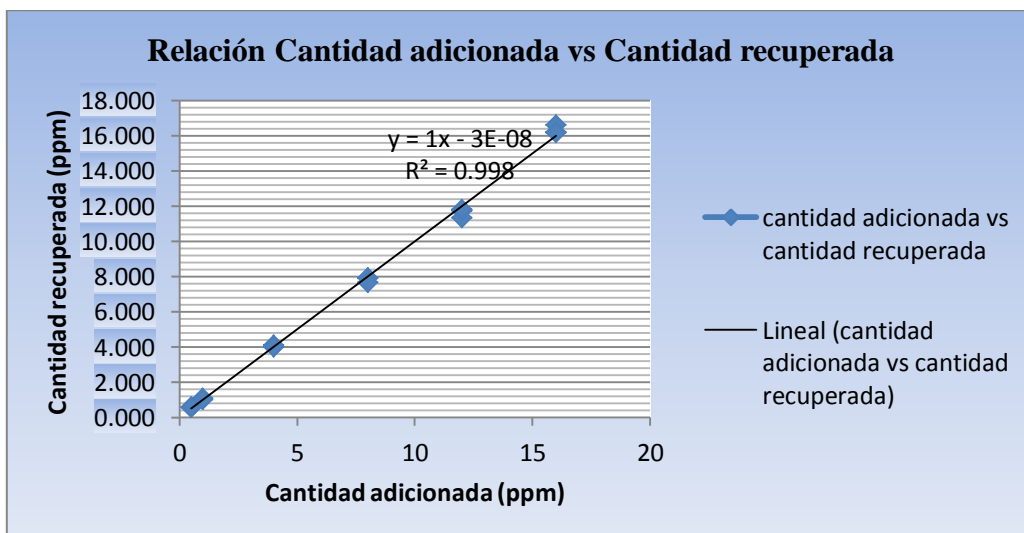
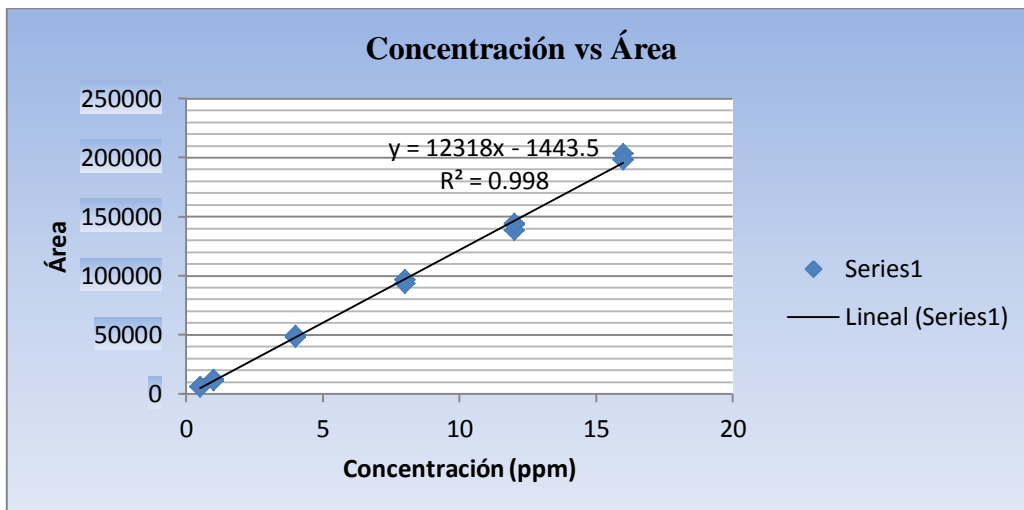
$$IC (\mu) = 101.705 + 2.1937 = 103.900$$

$$IC (\mu) = 101.705 - 2.1937 = 99.113$$

(99.113, 103.900)

El intervalo incluye al 100 e incluye el intervalo entre 80-120% por tanto se considera un método exacto para concentraciones alrededor de 2.5 ppm

### V.- Linealidad del método





Intervalos de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = m \pm t_{0.95, n-2} \cdot sb_1$$

$$sb_1 = S_{\frac{y}{x}} * \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{\frac{y}{x}} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - m \sum xy - b \sum y}{n - 2}}$$

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0.95, n-2} \cdot sb_0$$

$$sb_0 = s_{y/x} * \frac{\sqrt{1}}{n} + \frac{x^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

Variables de la regresión lineal

Pendiente (m)	1
Ordenada al origen (b)	$-3 \times 10^{-8}$
Coefficiente de correlación (r)	0.9990
Coefficiente de determinación (r <sup>2</sup> )	0.9980

$$C.V. \ y/x = \frac{S_{\frac{y}{x}}}{y} * 100$$

$$Y = \sum y / n$$

$$Y = 124.495 / 18$$

$$Y = 6.9164$$

$$Y = 6.9164$$

$$C.V. \ y/x = 0.2602 / 0.9164$$

$$C.V. \ y/x = 0.0376$$

$$\text{El C.V.} < 3 \%$$

$$S_{y/x} = 0.2602$$

$$S_{b1} = 0.0108$$

$$t_{0.95, n-2} = 2.120$$

$$IC(\beta_1) = 1 \pm (2.1199) * (0.0108)$$

$$IC(\beta_1) = 1 \pm (0.0229)$$

$$IC(\beta_1) = 1 + 0.0229 = 1.0229$$

$$IC(\beta_1) = 1 - 0.0229 = 0.9771$$

$$(0.9771, 1.0229)$$

El IC ( $\beta_1$ ) incluye la unidad

$$S_{b0} = 0.0965$$

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0.95, n-2} S_{b0}$$

$$IC(\beta_0) = (-3 \times 10^{-8}) \pm 2.1199 (0.0965)$$

$$IC(B_0) = (-3 \times 10^{-8}) \pm 0.2046$$

$$IC(B_0) = -3 \times 10^{-8} + 0.2046 = 0.0460$$

$$IC(B_0) = -3 \times 10^{-8} - 0.2046 = -0.2046$$

$$(-0.2046, 0.0460)$$

El IC ( $\beta_0$ ) incluye al 0

Sistema	Concentración (ppm)	Tiempo de migración (min) muestra	Área muestra	Tiempo de migración (min) std.int.	Área std.int.	Concentración recuperada	% Recobro
1	0.5	3.117	5862	1.696	556889	0.593	118.615
1	0.5	3.1	5901	1.767	583802	0.596	119.248
1	0.5	3.112	5483	1.746	573637	0.562	112.461
					$\bar{x}$	0.584	116.775
					$\zeta$	0.019	3.749
					c.v.	3.210	3.210
2	1	3.25	11756	1.779	540631	1.072	107.156
2	1	3.179	11696	1.817	596734	1.067	106.669
2	1	3.163	11006	1.754	558143	1.011	101.068
					$\bar{x}$	1.050	104.964
					$\zeta$	0.034	3.383
					c.v.	3.223	3.223
3	4	3.25	47856	1.742	553589	4.002	133.408

3	4	3.179	49220	1.779	613809	4.113	137.099
3	4	3.217	48330	1.758	600956	4.041	134.690
					$\bar{x}$	4.052	135.066
					$\zeta$	0.056	1.874
					c.v.	1.387	1.387
4	8	3.275	96244	1.75	521709	7.930	99.131
4	8	3.217	96282	1.708	497790	7.934	99.169
4	8	3.237	93184	1.712	492438	7.682	96.026
					$\bar{x}$	7.849	98.109
					$\zeta$	0.144	1.804
					c.v.	1.839	1.839
5	12	3.096	138212			11.338	94.479
5	12	3.1	143339	1.717	680163	11.754	97.948
5	12	3.079	144032	1.721	685393	11.810	98.417
					$\bar{x}$	11.634	96.948
					$\zeta$	0.258	2.151
					c.v.	2.218	2.218
6	16	3.2	203195	1.775	419767	16.613	103.831
6	16	3.279	198130	1.783	397078	16.202	101.261
6	16	3.263	197820	1.783	428651	16.177	101.104
					$\bar{x}$	16.330	102.065
					$\zeta$	0.245	1.531
					c.v.	1.500	1.500
x		3.184055556		1.752176471			
s		0.068833535		0.03297392			
c.v.		2.161819538		1.881883516			

$$IC(\mu) = y \pm t_{0.95, n-1} \frac{\sqrt{s}}{n}$$

Se calculó IC ( $\mu$ ) para el % de recobro en cada uno de los puntos:

IC ( $\mu$ ) concentración 0.5 ppm (114.9108, 118.6392)

IC ( $\mu$ ) concentración 1 ppm (103.2817, 106.6463)

IC ( $\mu$ ) concentración 4 ppm (134.1341, 135.9979)

IC ( $\mu$ ) concentración 8 ppm (97.2119, 99.0661)

IC ( $\mu$ ) concentración 12 ppm (95.8783, 98.0177)

IC ( $\mu$ ) concentración 16 ppm (101.3036, 102.8264)

El IC ( $\mu$ ) no incluye al 100% en todos los puntos de la curva sin embargo con excepción del punto de la curva perteneciente al valor de 4 ppm los promedios del % de recobro para los demás puntos de la misma se encuentran incluidos en el intervalo que va de 80% a 120%