



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA Y ESTUDIOS DE LIBERACIÓN DE L-
CARNITINA FORMULADA EN PARCHE TRANSDÉRMICO EN UNA MATRIZ DE
UNA MEZCLA POLIMÉRICA A BASE POLIVINIL ALCOHOL/POLIETILENGLICOL
(KOLLICOAT)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:
HÉCTOR ÁNTONIO COLÍN COLÍN**

ASESOR: DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. MÉX.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

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

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

Caracterización fisicoquímica y estudios de liberación de L-Carnitina formulada en parche transdérmico en una matriz de una mezcla polimérica a base polivinil alcohol/polietilenglicol (Kollicoat).

Que presenta el pasante: Héctor Antonio Colin Colin
Con número de cuenta: 305288060 para obtener el Título de la carrera: 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 HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Marzo de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>IQM. Rafael Sempere Morales</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Juan Escobar Chávez</u>	
SECRETARIO	<u>M.I. Claudia Mariano Hernández</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Patricia Jenne Domínguez Quiñones</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez</u>	

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

PM/aga* Elaborado por Carolina García Arroye

Agradecimientos y Dedicatorias

Por qué uno no escoge ser quien es, si no quien quiere ser. Quiero expresar mi gratitud a todas las personas que forman parte de este logro, lo que hasta hoy es parte de mi historia, a quienes directamente e indirectamente aportaron de algún modo un grano de arena para que llegase hasta esta instancia, a su confianza, estímulo, paciencia, apoyo y amistad.

A mis abuelos Fernando y Ofelia

Con todo mi cariño, un eterno agradecimiento por formar una parte fundamental de mi ser, al apoyarme en mi crianza, cuidado, y por el cariño incondicional.

A mi madre Noemí

Por darme la vida y ser un ejemplo de fortaleza, paciencia, trabajo, dedicación y perseverancia, por hacerme valorar la más preciada herencia que cualquier padre puede dar a su hijo, una gran educación. Por qué gracias a tu gran esfuerzo puedo hacerte entrega del resultado de muchos años de trabajo y dedicación. Gracias por todo y ser tan Resiliente.

A mi padre Antonio

Gracias por darme la vida y ser un ejemplo de libre pensador.: Gracias.

A un gran amigo David Canales

Gracias por el apoyo brindado a mí y a mi madre lo largo de este tiempo, sin duda tus consejos y ejemplo forman parte de este logro.

A mis tíos

Con toda la admiración y aprecio que se merece cada uno de ustedes, gracias por las innumerables enseñanzas a portadas de diferentes formas. A Saúl y Salvador por ser una guía en mi vida personal y profesional, así como brindarme un ejemplo de gran ser humano, predicando siempre con el ejemplo.

A mis Hermanos

Muchas gracias por ser mis cómplices y amigos, en especial por su apoyo y sacrificio a lo largo de esta aventura que los involucra directamente, los quiero mucho y siempre que me necesiten ahí estaré.

A mi novia

Mónica, gracias por este tiempo juntos, donde hemos compartido vivencias, alegrías, consejos, grandes momentos, y por contagiarme de esas ganas de vivir tan peculiar.

A mis Amigos

Un especial agradecimiento y fuerte abrazo a Erick (pollo), Erick (kalimba), Yaneth (amors), Lorena (Boyzo), Alejandro (yoda), Omar (tronco), Diego (tosca), Xavier (moreno), Samuel (Rocky), Salvador (chava), Gerrardo (jerry), Refugio, mencionando también a las diferentes etnias formadas en mi generación (Pitt's, Bugas, Divinos, Office, Chacales) con los que compartí instrucción académica, hice equipos, tuve vivencias, aventuras, frustraciones, alegrías, borracheras, risas, pero siempre con la alegría de un universitario, ustedes forman parte de mis recuerdos gracias.

A mis profesores

Quienes día a día con su conocimiento me dieron la pauta para ir creciendo como un futuro profesionista y una mejor persona, sin duda la facultad está llena de muchos buenos profesores con una excelente calidad humana.

A mi asesor

A usted Dr. José Juan Escobar Chávez por su eterna paciencia y comprensión a lo largo de este proyecto, simplemente gracias por todo.

Se agradece profundamente a los siguientes proyectos:

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

PAPIME 200414: Diseño y Desarrollo de Prácticas Experimentales para la Elaboración del Manual de la Asignatura de Análisis de Medicamentos de la Carrera de Licenciatura en Farmacia de la FES Cuautitlán.

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

INDICE	Página
ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
1. La piel	8
2. Morfología de la piel	9
2.1. Epidermis	9
2.2. Dermis	12
2.3. Hipodermis	13
3. ESTRUCTURAS ANEXAS A LA PIEL	13
3.1. Folículos pilosos	13
3.2. Glándulas sudoríparas ecrinas	14
3.3. Glándulas sudoríparas apocrinas	14
3.4. Uñas	14
3.5. Glándula sebácea	14
3.6. Unión dermoepidérmica	15
4. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA	15
4.1. Factores que intervienen en la velocidad de absorción de un fármaco	15
4.2. Mecanismos de absorción transcuánea	17
4.3. Cinética del paso transcutáneo	18
5. LEY DE FICK	19
6. SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS	20
7. PARCHES TRANSDÉRMICOS	21
7.1. Clasificación	22
7.1.1. Parche simple o básico	23
7.1.2. Sistema controlado por membranas	23
7.1.3. Sistema a base de una matriz monolítica	23
7.1.4. Parche a base de un sistema tipo reservorio	24
7.2. Área de superficie de contacto	24

7.3.Parches pasivos	25
7.4.Parches activos	25
7.5.Propiedades ideales de un parche	26
8. Bioadhesión en sistemas transdérmicos	26
9. Características ideales de los bioadhesivos	26
10. La Obesidad	26
10.1. Tratamiento	27
11. L-Carnitina	27
11.1. Generalidades	27
11.2. Propiedades	28
11.3. Mecanismo de acción	28
12. Justificación	29
13. Hipótesis	30
14. Objetivo	30
15. Objetivos particulares	30
16. Metodología	31
16.1. Materiales y métodos	31
16.2. Preparación del PT	32
17. Contenido químico	35
18. Bioadhesión	35
19. Bioadhesión-Poshumectación	36
20. Grosor de la película	37
21. Resistencia a la ruptura	37
22. Perfil de disolución	38
Resultados y análisis de resultados	39
23. Espesor	39
24. Bioadhesión y Bioadhesión pos humectación	39
25. Resistencia a la ruptura	42
26. Contenido Químico	43
27. Estudios de Liberación	44
28. Conclusiones	47
29. Bibliografía	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Esquema estructural de la piel	9
Figura 2. Esquema estructural de la Epidermis	10
Figura 3. Esquema estructural de la Dermis	11
Figura 4. Rutas de absorción cutánea	17
Figura 5. Esquema de un parche simple o básico	23
Figura 6. Esquema de un parche controlado por la permeación de membranas	23
Figura 7. Esquema de un parche a base de una matriz monolítica	24
Figura 8. Esquema de un parche a base de un reservorio	24
Figura 9. Funcionamiento de la carnitina en la célula	29
Figura 10. Esquema de la elaboración del PT	33
Figura 11. Imagen de los PT vertidos en los moldes	34
Figura 12. Esquema del Espectrofotómetro	35
Figura 13. Figura del texturómetro	36
Figura 14. Pruebas de Bioadhesión	36
Figura 15. Pruebas de Bioadhesión Posthumectación	37
Figura 16. Calibrador digital Truper modelo CALDI-6MP	37
Figura 17. Pruebas de resistencia a la Ruptura	38
Figura 18. Disolutor	38
Figura 19. Datos obtenidos del programa statsgraphics para la prueba de tukey	41
Figura 20. Barrido espectrofotométrico de L-Carnitina	43
Figura 21. Perfil de disolución de L-Carnitina	44
Figura 22. PT observado día 1	46
Figura 23. PT observado a los 20 días	46
Figura 24. Pt observado a los 60 días	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Principales funciones de la piel	8
Tabla 2. Función de las diferentes tipos de células en la epidermis	10
Tabla 3. Funciones de las diferentes capas celulares de la epidermis	11
Tabla 4. Función de las diferentes tipos de células de la dermis	13
Tabla 5. Factores que facilitan la penetración del fármaco a la piel, mediante la disminución o anulación de la barrera cutánea	15
Tabla 6. Etapas de la absorción de un fármaco desde la aplicación hasta el paso a la circulación	16
Tabla 7. Principales variables que modifican la velocidad de absorción en los medicamentos por vía tópica del mismo fármaco en diferentes vehículos	16
Tabla 8. Vías de acceso de un fármaco que existen para difundir sobre el EC hasta circulación	18
Tabla 9. Grado de penetración transdérmica de sustancias	20
Tabla 10. Ventajas del uso de sistemas transdérmicos	21
Tabla 11. Composición de un parche transdérmico	22
Tabla12. Propiedades idóneas en la formulación de un parche	26
Tabla13.Composicion del parche Transdérmico	32
Tabla 14. Resultado promedio del grosor de la película del PT	39
Tabla15. Resultado de las pruebas de Bioadhesión	40
Tabla16. Resultado de las pruebas de Bioadhesión- Poshumectación	40
Tabla17. Resultados estadísticos de la Fuerza para la prueba de tukey	41
Tabla18.Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura	42
Tabla19. Contenido químico de L-Carnitina en el PT	44
Tabla20. Perfil cinético de liberación de L-Carnitina	45
Tabla21. Resumen de las pruebas realizadas a los parches	47

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
UV	Ultravioleta
m	Metro
mL	Mililitros
kg	kilogramo
Da	Dalton
EC	Estrato Corneo
PT	Parche transdérmico
cm	Centímetros
PA	Principio Activo
APP	Agentes Promotores de la Permeación
OMS	Organización Mundial de la Salud
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
Na	Sodio
K	Potasio
abs	Absorbancia
N	Newton
hrs	horas
CV	Coefficiente de variación

Resumen

Hoy en día la obesidad es una enfermedad que afecta a miles de personal alrededor del mundo, interviniendo directamente en el bienestar social y emocional del individuo, limitando su desarrollo progresivo hacia su bienestar personal, teniendo un gran índice de mortalidad debido a que es precursor de diversas enfermedades como diabetes, hipertensión, depresión, y enfermedades cardiovasculares entre otras.

Si bien, se han implementado un gran número de opciones para bajar de peso, enfocados más a la vanidad que a un problema de salud pública, desde el uso de fármacos para inhibir al apetito hasta metabolizadores que aceleran el ritmo cardiaco, sin tener un control, siendo la automedicación la vía más socorrida.

Por ello, se trata de elaborar una forma farmacéutica diferente a las convencionales, buscando una mejor presentación farmacéutica de fácil uso y sin riesgos a la salud, orientada más hacia un nutracéutico que ayude a la eliminación de ácidos grasos que se acumulan en el tejido adiposo usando a la piel como una vía de absorción del fármaco.

El presente proyecto tiene como objetivo desarrollar un Parche Transdérmico usando una matriz polimérica a base de Kollicoat® cargada con L-carnitina, con uso para el tratamiento de la obesidad, debido a su fácil aplicación y comodidad para el paciente. Se realizó la caracterización fisicoquímica de los mismos, mediante estudios bioadhesión, bioadhesión poshumectación, resistencia a la ruptura, estudios de liberación y contenido químico.

En función de los resultados obtenidos, el PT tiene una buena bioadhesión acoplada a una resistencia a la ruptura, aunado a un contenido químico del 98% y un perfil de disolución de orden cero lo hacen es una opción viable para su caracterización biofarmacéutica para estudios de permeación en celdas tipo Franz.

INTRODUCCIÓN

La obesidad hoy en día es un problema de salud pública. Su etiología involucra factores genéticos y ambientales, que determina un trastorno metabólico que conduce a la excesiva acumulación de grasa corporal, esto de acuerdo a sus hábitos de alimentación, sexo, talla, edad y en mucho la actividad física realizada.

El sobre peso interviene directamente en el bienestar social, personal y emocional del individuo, y a su vez se asocia a una alta morbimortalidad, causando enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión y depresión, entre otras.

Para poder combatir estas enfermedades hay que prevenir de algún modo el sedentarismo, y los malos hábitos alimenticios. Existen diversas formas para bajar de peso usando medicamentos, aunque no es muy recomendable basarse únicamente en este método para no sufrir una descompensación a nivel metabólico. Se puede hacer uso de medicamentos controlados que con ejercicio y una buena alimentación ayuden a acelerar el metabolismo de los ácidos grasos libres, reducir la fatiga, y aumentar la masa muscular. Teniendo en cuenta un equilibrio entre el metabolismo del cuerpo y el mismo cuerpo. La L-carnitina es una opción como tratamiento a mediano plazo, es considerado un nutraceutico que participa en el metabolismo de los ácidos grasos libres, transportándolos hasta la matriz mitocondrial, disminuyendo la velocidad del uso del glucógeno e incrementado la resistencia a la fatiga muscular y reemplazando la carnitina perdida durante actividades que demanden una cantidad excesiva de energía. Al aumentar el gasto calórico y reducir el consumo de calorías habrá una considerable disminución de grasa corporal, reduciendo masa y peso corporal, generando una mejor calidad de vida y apariencia.

Por todo lo mencionado anteriormente, se propone formular y caracterizar un parche transdérmico usando una mezcla polimérica a base polivinil alcohol/polietilenglicol (Kollicoat®) y L-carnitina, como una alternativa a la vía oral existente para el tratamiento de la obesidad.

Se llevaron a cabo perfiles de liberación del principio activo en la formulación, utilizando espectrofotometría UV/visible como método analítico para su cuantificación. Así como también la caracterización fisicoquímica mediante pruebas de resistencia a la ruptura, contenido químico, microscopía óptica, Bioadhesión y Bioadhesión poshumectación.

MARCO TEÓRICO

1. La piel

La piel o membrana cutánea, es uno de los órganos más grandes, consiste en una envoltura resistente y flexible que ocupa una superficie de alrededor de 2m², con un peso de entre 4-5 Kg, es aproximadamente el 7 % del peso corporal, también es un indicativo de salud general.

Realiza una gran variedad de funciones vitales para el mantenimiento de la homeostasis corporal, además existen diferentes regiones de la piel como los oídos, los párpados, el prepucio y las uñas con funciones específicas y que difieren estructuralmente de la que recubre el cuerpo en general.

Dentro de sus funciones principales son las de aislar y proteger el organismo de agentes patógenos siendo un mediador con el exterior, también se encarga de la regulación térmica y la apariencia cosmética (ver tabla1). (Gerard J. Tortora 2013), (Borge 2011))

Tabla 1. Principales funciones de la piel. (Keith L. Moore 2010) (Gerard J. Tortora 2013) (Don W. Fawcett 1995)

Función	Actividades
Protección al organismo	Constituye una barrera semipermeable contra agentes físicos (raspaduras), químicos (quemadas) y biológicos (microorganismos).
Regulación térmica corporal	Ayuda a conservar la temperatura a través de las glándulas sudoríparas (sudor) y el control del flujo sanguíneo de la dermis.
Comunicación con el ambiente	Debido a que la piel posee receptores nerviosos y terminaciones sensitivas que perciben sensaciones, tacto, presión, temperatura, dolor, mantiene al individuo informado sobre el medio ambiente que lo rodea.
Eliminación y absorción	La excreción de sales minerales, amoniaco, urea, ácido úrico, láctico, a través del sudor y la absorción de sustancias químicas, oxígeno y dióxido de carbono.
Síntesis de vitamina D	Promovida por la acción solar (rayos ultravioleta).
Regeneración de heridas	Promueve la división celular y la renovación tisular
Apariencia cosmética	Proporciona identidad a cada individuo.

2. Morfología de la piel

La piel está constituida principalmente por 3 capas, la Epidermis, Dermis e Hipodermis cada una de ellas lleva a cabo sus funciones específicas, también encontramos estructuras no propiamente de la piel pero si anexas a esta, tales como folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas, entre otras (ver Figura 1).

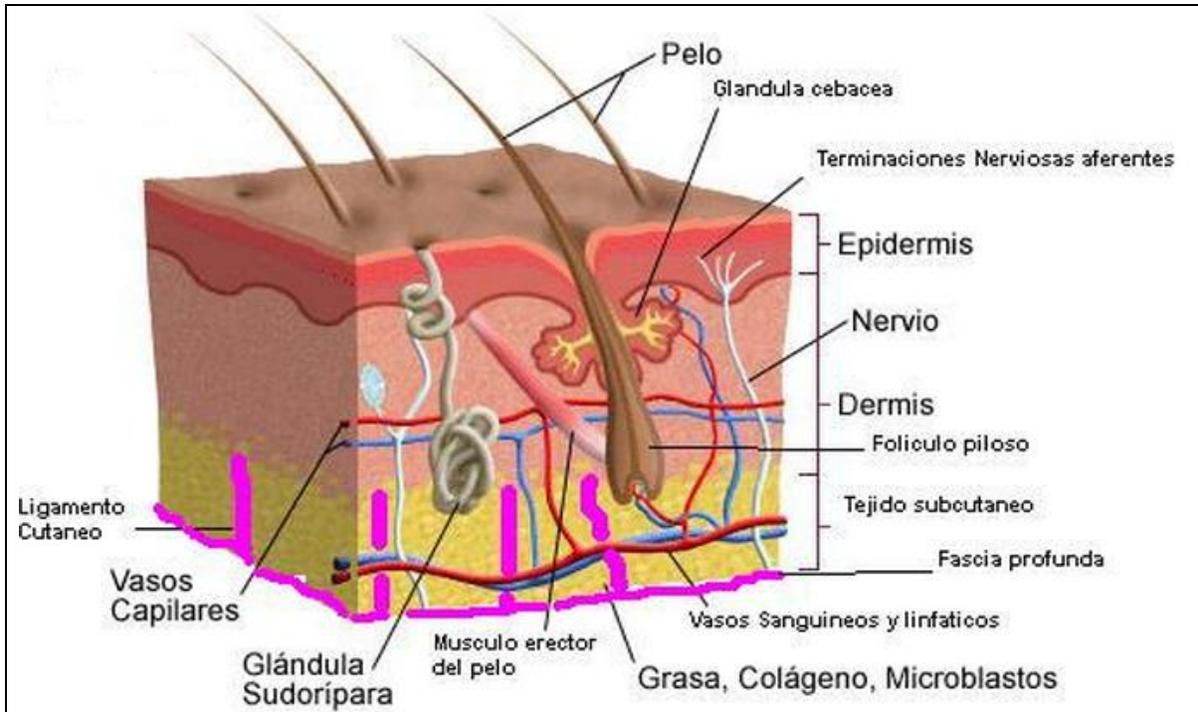


Figura 1. Esquema estructural de la piel

Tomada de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Piel> el 07/09/2015

2.1. Epidermis

La epidermis es una de las capas de la piel y la primera barrera contra el exterior, se encuentra en contacto con la superficie, contiene diferentes tipos de células (ver figura 2). Cada una con sus diferentes funciones (ver tabla 2).

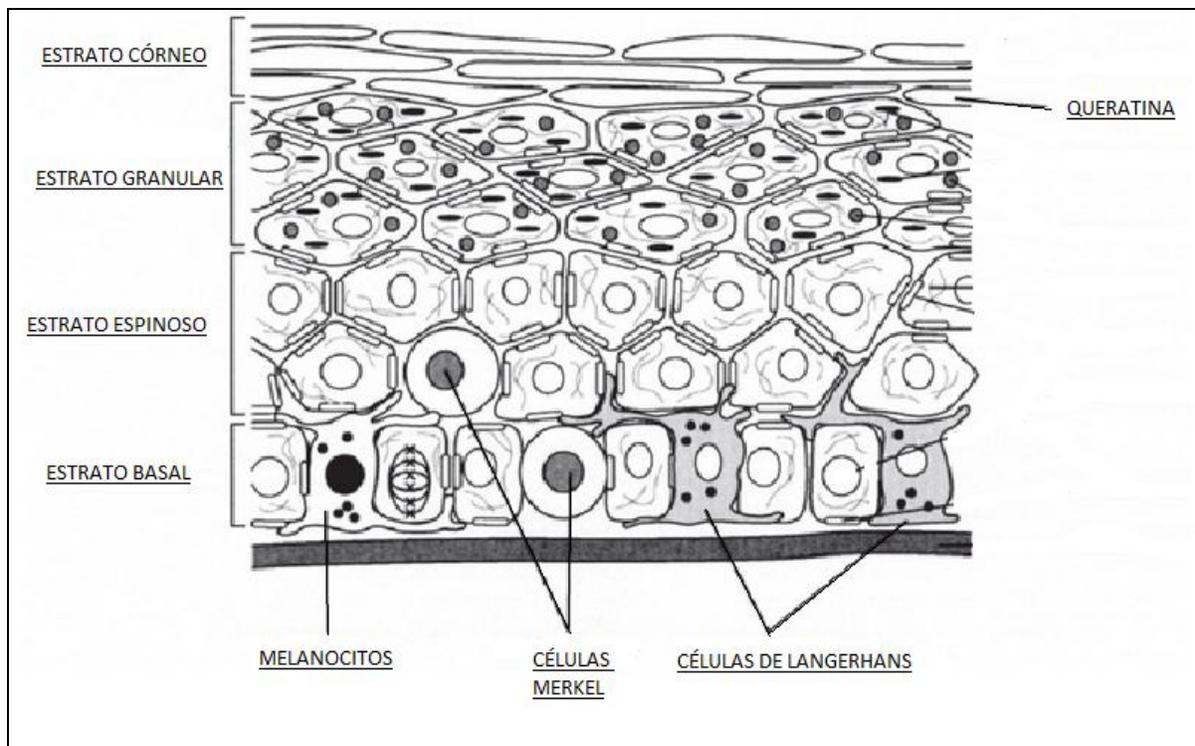


Figura 2. Esquema estructural de la epidermis (Veracruzana 2012)

Tabla 2. Función de las diferentes tipos de las células en la epidermis. (Gerard J. Tortora 2013) (Keith L. Moore 2010)

Tipo de células	Función
Queratinocitos forman un 90% de las células epidérmicas (ver figura 2).	Producen queratina, una proteína estructural que da resistencia y elasticidad a la piel, sus gránulos lamelares liberan un sellador que participa en la entrada o pérdida de agua.
Melanocitos (ver figura 2).	Forman un 8% de las células epidérmicas; Producen el pigmento melanina, que le da el color a la piel y protege al cuerpo de la luz UV.
Células de Langerhans o células dendríticas epidérmicas (ver figura 2).	Son muy sensibles a la luz UV. Participan en el sistema inmune, ayudando a que otras células identifiquen y eliminen microorganismos.
Células de Merkel (ver figura 2).	Se encuentran en la parte más profunda de la epidermis, donde entran en contacto con prolongaciones aplanadas de las neuronas sensitivas (células nerviosas), interviniendo en la sensibilidad táctil.

La epidermis está formada por varias capas de queratinocitos en distintos estadios de desarrollo, formado cinco estratos celulares (Basal, Espinoso, Granuloso, Lúcido, Corneo). (Ver tabla 3)

Tabla 3. Funciones de las diferentes capas celulares de la epidermis. (Gerard J. Tortora 2013) (Don W. Fawcett 1995)

Estrato basal (ver figura 2).	Está compuesto por una sola hilera de queratinocitos cúbicos o cilíndricos, algunas de estas células son células madre que se dividen para formar queratinocitos de forma continua, el citoesqueleto está formado por filamentos intermedios de queratina (tonofilamentos), estos filamentos constituyen la proteína queratina, que protege contra lesiones ocasionadas por los rayos UV.
Estrato espinoso (ver figura 2).	Son queratinocitos que se originan en la capa basal, tienen los mismos orgánulos que las células del estrato basal y conservan su capacidad de dividirse. En este estrato se encuentran las células de Langerhans y proyecciones de los melanocitos.
Estrato granuloso (ver figura 2).	De 3 a 5 hileras de queratinocitos sin actividad metabólica. Contiene queratohialina que convierte a los filamentos intermedios en queratina, los gránulos lamelares liberan una secreción rica en lípidos impermeable al agua.
Estrato lúcido (ver figura 2).	De 4-6 hileras de queratinocitos que solo está presente en piel gruesa (palmas de las manos, las plantas de los pies). Contienen grandes cantidades de queratina y membranas plasmáticas engrosadas.
Estrato córneo (ver figura 2).	De 25 a 30 hileras de queratinocitos muertos, muy ricos en queratina.

La epidermis se halla en constante actividad reponiendo las capas que se van desprendiendo, lo que constituye un importante factor en el proceso de curación de las heridas o en el crecimiento de un trasplante cutáneo. La epidermis es exclusivamente celular, y la nutrición de los cinco estratos corre a cargo de los líquidos tisulares que difunden desde estrato basal hacia las capas exteriores por los espacios intercelulares de la dermis. (Helman 1982), (Borge 2011))

Al igual que el estrato basal, éste contiene también melanina, pigmento que forma gránulos que se van fragmentando a medida que la célula asciende a la superficie para desprenderse finalmente con la queratina. La melanina protege la piel contra la exposición excesiva a los rayos ultravioleta, cuya energía es absorbida por el pigmento, que se oxida y se vuelve más oscuro. Este proceso es el responsable del “bronceado” cuando uno se expone al sol durante cortos periodos. Si las células llegan a dañarse por una exposición excesiva, los melanocitos se estimulan, producen más melanina y con ello un bronceado más oscuro. (Keith L. Moore 2010)

2.2. Dermis

La segunda porción de la piel y la más profunda (ver figura 1). Está formada por diferentes tipos de células (Ver tabla 4), y conformada en su gran mayoría por tejido conectivo irregular y denso, formado por colágeno y fibras elásticas, es mucho más profunda que la epidermis y su espesor varía entre las distintas regiones corporales, alcanzando su máximo espesor en las palmas de las manos y las plantas de los pies. (Gerard J. Tortora 2013)

Se puede dividir en dos capas (ver Figura 3). Región papilar, Capa profunda con pequeñas proyecciones de fibras delgadas, colágeno. Su área superficial incrementa debido a sus papilas dérmicas que se proyectan hacia la superficie inferior de la epidermis, en estas se encuentran vasos capilares y células nerviosas sensibles al tacto. (Ramaskrishnan 2006)

La otra capa es la región reticular (ver figura 3), está compuesta por tejido denso, irregular, se conecta con el tejido subcutáneo, está compuesta en su mayoría por fibras de colágeno y elásticas, que en la región reticular le otorga a la piel resistencia, distensibilidad y elasticidad. (Gerard J. Tortora 2013), (Ramaskrishnan 2006))

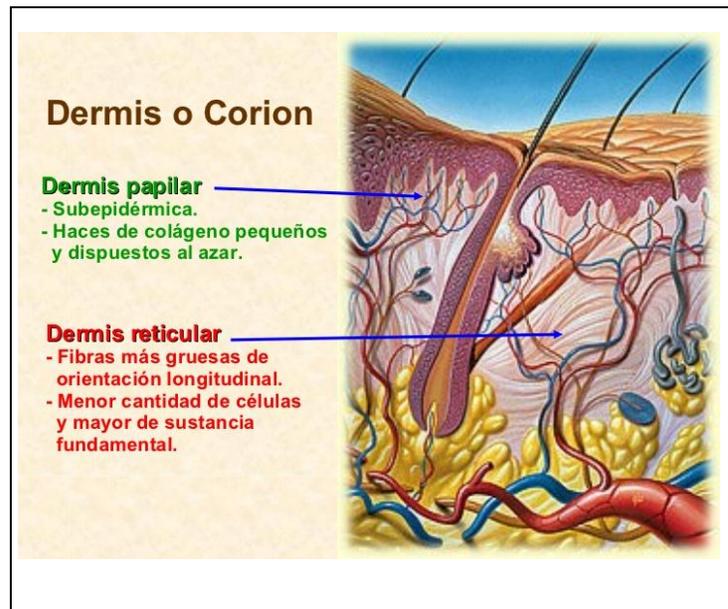


Figura 3. Esquema estructural de la Dermis (Veracruzana 2012) (Mejia 2008)

Tabla 4. Funciones de los diferentes tipos de células de la dermis (Ramaskrishman 2006)

Fibroblastos	Células fusiformes con núcleos grandes, se activan durante la curación de la lesión / Inflamación y sintetizan la matriz extracelular.
Miofibroblastos	Contiene microfilamentos contráctiles (Actina) similares a las células del musculo de fibra lisa, y contribuye a la contracción y remodelación de la herida.
Macrófago	Son células fagocíticas que nacen de monolitos vasculares, y también juegan un rol en la curación de la herida, a través de la estimulación de los fibroblastos.
Mastocitos	Están presentes en la parte superior de la dermis, cerca de los vasos sanguíneos y nervios y pueden funcionar como reguladores del flujo sanguíneo.
Linfocitos	Median sobretodo en la función inmunitaria
Receptores sensitivos	Adicionalmente las terminaciones nerviosas libres de la dermis.

2.3. Hipodermis

La hipodermis, llamada también panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, está constituido por células grasas, que se conocen con el nombre de adipocitos, los cuales se disponen en lóbulos separados por tejido conectivo llamados septos o tabiques interlobulillares, y cumple funciones térmicas, mecánicas y de reserva de energía. (Borge 2011)

3. ESTRUCTURAS ANEXAS A LA PIEL

3.1. Folículos pilosos:

Distribuidos por toda la superficie de la piel, excepto las palmas de las manos, plantas de los pies, glande, labios mayores, menores y ombligo (ver figura 1). Varía en cuanto a longitud y coloración en las diferentes regiones de la piel y dependerán de factores genéticos, raciales y endócrinos. (Tomas 2013), (Blanco 2003))

Los folículos pilosos constan de tres capas celulares concéntricas, la medula, que forma un eje central laxo; el córtex, formado por células cornificadas alargadas que contienen melanina en cantidades variables y la cutícula, que consta de una sola capa de células claras aplanadas y cornificadas que se superponen como las tejas de un techo y se llaman escamas . (Tomas 2013)

3.2. Glándulas sudoríparas ecrinas

Son apéndices de la epidermis (ver figura 1), tienen como función el mantenimiento de la temperatura normal del cuerpo, segregando alrededor de 600 ml. sudor por día, está compuesto por agua iones, (Na, K), urea, ácido úrico, amoniaco, aminoácidos, glucosa y ácido láctico. Sobre la superficie de la piel la temperatura y el aire disipan el calor, así controlando la temperatura corporal. ((Gerard J. Tortora 2013), (Blanco 2003))

3.3. Glándulas sudoríparas apocrinas

Poseen un conducto secretor que desemboca en un folículo piloso. Ocupan toda la superficie de la piel, la gran mayoría desaparece y quedan confinadas a la localización característica del adulto (axilas, región ano-genital, región periumbilical, areolas, conducto auditivo externo, párpados, borde bermellón de los labios). En la pubertad aumentan de tamaño por estímulo hormonal. ((Gerard J. Tortora 2013), (Blanco 2003))

3.4. Uñas

Son placas de queratina que recubren la parte distal de los dedos. La uña empieza por la raíz, implantada en un surco de la epidermis, continua con el cuerpo y termina por el borde libre; el borde oculto corresponde al borde proximal de la raíz, cubierto por un pliegue cutáneo, el valle posterior. La lúnula es la porción proximal y blanquecina del cuerpo, es bien visible en el pulgar y va desapareciendo, cubierta por la dermis en los últimos dedos mediales. ((Tomas 2013), (Keith L. Moore 2010))

La matriz de la uña es una porción de la dermis sobre la que se asienta la raíz y la lúnula. El lecho o lectulus de la uña es una zona epidérmica, desprovista del EC, sobre ella se asienta el cuerpo de la uña y presenta crestas o surcos; el lecho le da adherencia y permite su deslizamiento. Crece 0.5mm por semana, esta ricamente vascularizado, por lo cual presenta un color. ((Gerard J. Tortora 2013), (Keith L. Moore 2010))

3.5. Glándula sebácea

Estas glándulas producen una sustancia llamada sebo, que está formada por grasa, células y ácidos, y cuya misión es engrasar la piel y el cabello como mecanismo de protección. ver figura 1)

Formada por adipocitos, estas células son semejantes a las de los estratos de la epidermis pero posteriormente se llenan de lípidos y pierden el núcleo. Las glándulas sebáceas se encuentran en toda la superficie cutánea, excepto en palmas y plantas de los pies y son escasas en dorso de manos y pies. La mayor concentración glandular se encuentra en zonas como cara, frente, cuero cabelludo, línea media del dorso, cara interior del tórax. (Flores Peña 2010)

3.6. Unión dermoepidérmica

Es una estructura de alta complejidad molecular formada por los queratinocitos basales, la membrana basal epidérmica y la parte superior de las papilas dérmicas. Representa la unión entre la epidermis y la dermis. Está localizada en la zona de la membrana basal y se asemeja a un filtro semipermeable que permite que las células y los líquidos viajen entre la epidermis y la dermis. También sirve como un soporte estructural para la epidermis. (Don W. Fawcett 1995)

4. Absorción Percutánea

La permeación o absorción percutánea, describe el paso de una molécula a través de las diferentes capas de la piel, que va desde el estrato córneo, hasta la absorción transcutánea. Bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La permeación involuntariamente aumentada en casos patológicos como son, los fenómenos inflamatorios y lesiones cutáneas (ver Tabla 5). Teniendo como limitantes el estado de la piel, la naturaleza fisicoquímica de la molécula aplicada y el vehículo. (Ileana 1998), (Martini 2005))

Tabla 5. Factores que facilitan la penetración del fármaco a la piel, mediante la disminución o anulación de la barrera cutánea.

- Eliminando la capa hidrolipídica con ayuda de solventes o detergentes.
- Hidratando la piel con parches oclusivos (tejido adhesivo que incluye en su centro un fragmento de material poroso).
- Empleando promotores de la absorción, en particular los alcoholes o los glicerolos que aseguran una disociación de las células corneas.
- Aumentando la circulación cutánea mediante el empleo de vasodilatadores, aumentando la resorción por el sistema capilar de la dermis, provocando más fácilmente una acción sistémica.

4.1. Factores que intervienen en la velocidad de absorción de un fármaco

Las etapas que se producen en la liberación de un fármaco en una forma farmacéutica que es aplicada sobre la piel, hasta llegar a circulación sistémica se muestran a continuación en la tabla 6 y son:

Tabla 6. Etapas de la absorción de un fármaco desde la aplicación hasta el paso a la circulación.

- 1.- Disolución del fármaco y liberación del principio activo
- 2.- Reparto del fármaco en el estrato córneo
- 3.- Difusión a través del estrato corneo, principalmente por vía intercelular.
- 4.- Reparto del fármaco entre el estrato córneo y la epidermis viva.
- 5.- Difusión, a través de la epidermis, hasta la dermis
- 6.- Paso a la red capilar local, a través del endotelio los vasos sanguíneos y posteriormente, paso a la circulación.

La difusión de la sustancia activa está limitada, por la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sistémica del principio activo. Existen otros factores que controlan la penetración o velocidad de permeación, entre ellos está la densidad del medio de difusión, que es inversamente proporcional al coeficiente de distribución (Ver tabla 7). (Ileana 1998)

Tabla 7. Principales variables que modifican la velocidad de absorción en los medicamentos por vía tópica del mismo fármaco en diferentes vehículos: (Martí 2010)

Concentración del fármaco en el vehículo	La velocidad de difusión es proporcional a dicha concentración. La relación es lineal a concentraciones bajas del fármaco y solo cuando este es soluble en el vehículo.
Coeficiente de partición del fármaco entre el estrato corneo y el vehículo	Es una medida de la capacidad del fármaco para escapar del vehículo y se define como la relación entre la solubilidad del medicamento en el Estrato Corneo y en el vehículo. Teniendo presente que el estrato corneo es lipofílico, los fármacos liposolubles tendrán facilidad para atravesarlo.
Coeficiente de difusión	Del fármaco en el estrato córneo es la magnitud con que la piel se opone al paso del fármaco. Depende de dos factores: El tamaño molecular; de 500 a 1000 Da. Entre más grande las moléculas tienen un coeficiente de difusión pequeño. Casi la totalidad del fármaco que atraviesa la piel lo hace a través del Estrato Córneo (EC) (99% del volumen de difusión total).

El fármaco ideal debe tener en una primera fase, suficiente lipofilicidad para distribuirse en el EC, pero también debe tener cierta hidrofilia para poder acceder a la circulación sistémica. Para muchos fármacos, con la excepción de aquellos que poseen un elevado coeficiente de reparto ($\log O/A > 5$), el paso limitante para su absorción es su tránsito a lo largo del EC. (Martí 2010)

Desde el punto de vista de la liberación del fármaco, es mejor que el control de la velocidad de liberación del principio activo resida en la liberación desde la formulación, con objeto de obtener velocidades de absorción uniformes y reducir así las variaciones interindividuales. Una de las características más importantes del estrato corneo es la naturaleza compleja de sus lípidos. A diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las membranas biológicas, aquí no hay fosfolípidos. (Martí 2010)

Los fármacos pasan a través del EC, principalmente por la vía intercelular; algunas moléculas lipofílicas pueden penetrar en principio a través de los folículos pilosos, porque los poros de éstos contienen sebo; sin embargo, por ocupar un área menor al 1% de la superficie total de la piel, su contribución a la penetración de los principios activos a través de la piel es escasa; no obstante, su contribución es más importante cuando se busca la acción tópica del fármaco. (Helman 1982)

4.2. Mecanismos de absorción percutánea

Para la absorción cutánea, existen varias vías para atravesar el EC que se muestran a continuación en la figura 4 y en la tabla 8:

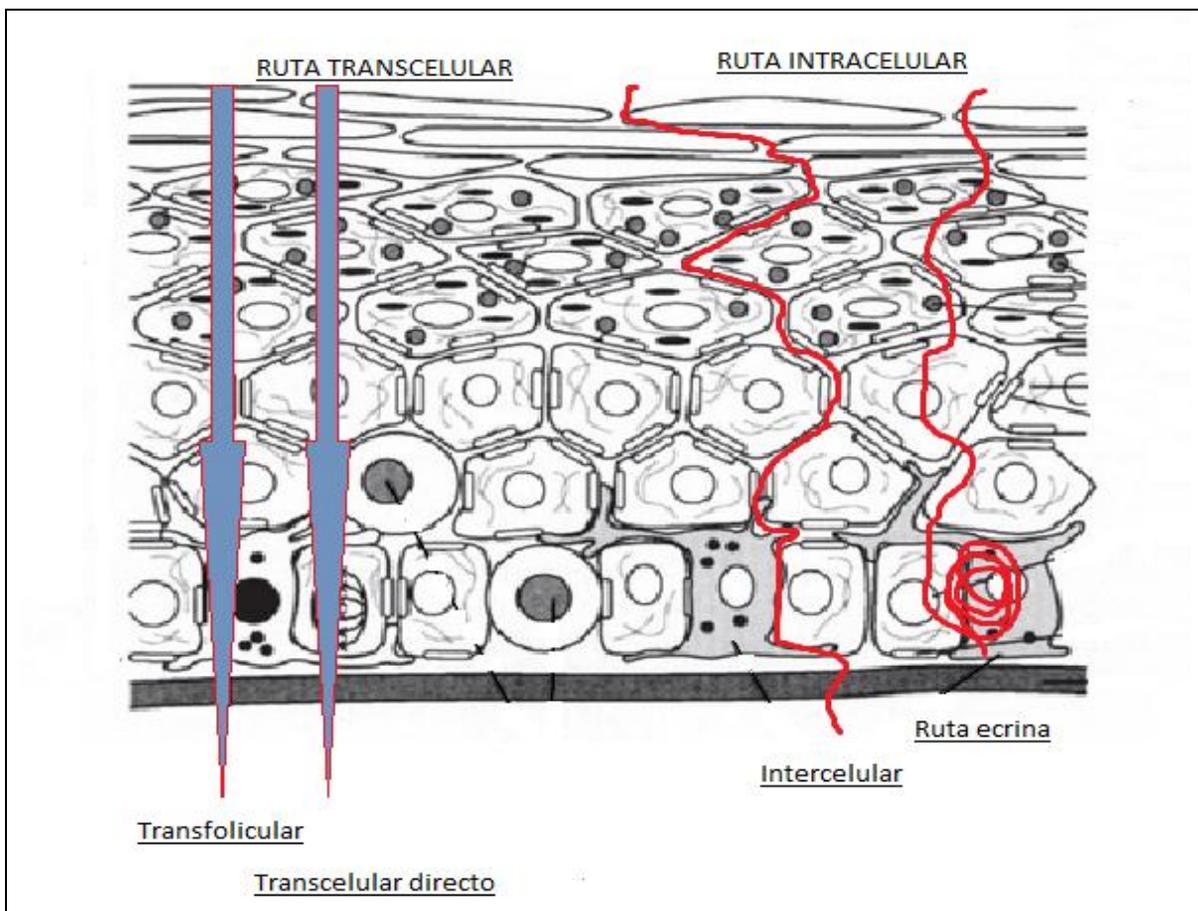


Figura 4. Rutas de absorción cutánea.

Tabla 8. Vías de acceso de un fármaco que existen para difundir sobre el EC hasta circulación.

Transcelular directo	Los corneosomas crean puentes entre células y pueden, por su naturaleza proteica, volverse suficientemente anfifílicas, abriendo la posibilidad de que esta vía la sigan moléculas de tipo lipofílico en mayor o menor grado (Ver figura 4). (Martí 2010)
Intercelular	El paso del principio activo ocurre a través de los canales lipídicos que hay entre los queratinocitos; esta es la ruta principal de paso de fármacos lipofílicos a las capas más profundas de la epidermis (Ver figura 4). (Martí 2010)
Transfolicular	Intervienen los folículos pilosebáceos, son invaginaciones profundas de la epidermis en la dermis, que pueden conducir a las moléculas activas hasta la dermis reticular. En concreto, las glándulas sebáceas producen el sebo que va del interior al exterior, lo que evita la introducción de sustancias exógenas (Ver figura 4). (Martini 2005)
A través del canal sudoríparo de las glándulas ecrinas	Es teóricamente posible, aunque raramente se pone de manifiesto. La penetración a través de las glándulas ecrinas, puede ser útil para la aplicación de fármacos hidrófilos, pero al igual que en el caso anterior su contribución es pequeña; sin embargo, no debería descartarse esta vía de penetración (vía transpendicular) cuando se administran fármacos por iontoforesis (Ver figura 4). (Martini 2005)

4.3. Cinética del paso transcutáneo

La absorción transcutánea es un fenómeno de difusión pasiva que ocurre a nivel de cada una de las capas de la piel. Las moléculas deben atravesar primero la barrera cutánea, de naturaleza lipídica, después difundir en las diferentes capas de la epidermis. En la dermis es donde entran en contacto con el sistema vascular capilar que se encarga de reabsorber una parte que pasa a circulación para llevar a cabo una acción sistémica. La difusión continúa en la hipodermis y en los tejidos subcutáneos. (Doménech J. 2005)

El estudio de la cinética de difusión de una molécula a través de la piel muestra que el flujo de difusión solo es constante después de un tiempo de latencia, variable de una sustancia a otra. La curva se hace lineal al alcanzar un estado de equilibrio. (Doménech J. 2005)

5. LEY DE FICK

La difusión de una sustancia a través de una membrana semi-permeable es proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana. Para la determinación del flujo del soluto en el estado de equilibrio y del coeficiente de permeabilidad, se utiliza la formula integrada de la primera ley de Fick: ((Martini 2005), (Martí 2010))

$$J = (K_p)(\Delta c) = \frac{(K_m)(D)(\Delta c)}{e}$$

J= Flujo percutáneo expresado en $\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2/\text{hora}}$

K_p=coeficiente de permeabilidad en $\frac{\text{cm}}{\text{h}}$

Δc=Diferencia de concentración a ambos lados de la membrana (C1-C2)

K_m=Coeficiente de partición de la capa Córnea/ vehículo

D=Coeficiente de difusión en $\frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$

E=Espesor de la capa cornea en μm

$$D = \frac{e^2}{6T_l}$$

T_l= Tiempo de latencia

Se deduce que entre más concentrada esta la formulación que se aplica sobre la piel, mayor es la difusión de la molécula.

El coeficiente de permeabilidad K_p expresa la velocidad de difusión. No depende de la concentración. Si no únicamente de las condiciones del soluto y de la membrana. Es inversamente proporcional al espesor de la membrana. Cuanto más gruesa, menor valor de K_p.

El coeficiente de partición K_m corresponde al cociente de solubilidad de la sustancia en el EC y en el excipiente. Un valor elevado de K_m indica una afinidad importante por la capa cornea. Puesto que no es posible determinar el valor real, se obtiene un valor aproximado utilizando el coeficiente de partición octanol/agua.

El coeficiente de difusión D indica la movilidad de la sustancia que difunde a través del EC. Cuanto mayor es la complejidad de la sustancia (gran tamaño, peso molecular elevado), menor será la difusión.

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

$$J_s = (P_s) (C_s)$$

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

$$P_s = \frac{(K)(D)}{h}$$

K= es el coeficiente de partición

h=es el espesor de la piel.

La cantidad acumulada de fármaco a través de la piel (Qt) queda dado por:

$$Q_t = K \cdot D \cdot C_s / h \left(t - \frac{h^2}{6D} \right) \quad Q_t = \frac{(k)(D)(C_s)}{(h) \left(\frac{t-h^2}{6D} \right)}$$

Cs es la concentración del reservorio saturado cuando las condiciones “sink” se mantienen en la solución receptora. La diferenciación de la ecuación anterior con respecto al tiempo nos lleva a la ecuación obtenida anteriormente que describe el flujo estacionario transdérmico $J_s = (P_s)(C_s)$.

Cuando se extrapola la línea del estado estacionario al eje del tiempo, el valor de tiempo de latencia, tL se obtiene por el intercepto a Q =0 [16].

$$t^1 = \frac{h^2}{6D}$$

El intercepto tL, es una medida del tiempo que le toma al fármaco alcanzar un gradiente de concentración constante a través de la piel. El tiempo de latencia comúnmente se utiliza para el análisis de datos de permeación de experimentos *in vitro* con la técnica de dosis infinita, donde la piel separa un reservorio de dosis infinita del fármaco en el lado donador y las condiciones sink en el receptor.

6. SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Se diseñan para permitir el paso de moléculas a través de la piel de forma controlada teniendo una liberación sostenida, que tienen como objetivo suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante. Se ha planteado que el éxito de todo sistema terapéutico transdérmico depende de la capacidad de la sustancia de difundirse a través de la piel (Ver tabla 9) en cantidades suficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Tabla 9. Grado de penetración transdérmica de sustancias. (Allevato 2007)

Capacidad de penetración transdérmica	
Grado de penetración	Características
Pobre	Polímeros de alto peso molecular y macromoléculas (proteínas o polisacáridos)
Pobre	Electrolitos solubles en agua (sodio, cloro, etc.)
Pobre	Sustancias solubles en agua (glucosa, urea)
Buena	Sustancias liposolubles e hidrosolubilidad intermedia
Excelente	Sustancias liposolubles, no polares, de bajo peso molecular

En la actualidad los sistemas terapéuticos transdérmicos son una alternativa viable de administración de fármacos debido a las siguientes razones (Tabla 10). ((Martí 2010), (Ileana 1998), (Helman 1982))

Tabla 10. Ventajas y desventajas del uso de sistemas transdérmicos. (S. Lakshmana Prabu* 2008)

Ventajas de los sistemas transdérmicos

La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano.

Mantiene concentraciones constantes del fármaco en sangre.

El fármaco no se ve afectado por el metabolismo del primer paso hepático.

Puede mantener la dosis terapéutica por tiempos más prolongados, con un solo dispositivo.

Evita los traumas de las vías: oral (tener que tragar cualquier forma farmacéutica sólida) o en vías parenterales (inyecciones).

No hay sabores desagradables.

Uso sencillo, indoloro, buena aceptación, optimiza la adherencia al tratamiento.

Posibilita la interrupción inmediata del tratamiento.

Posibilita la autoadministración.

Desventajas de los sistemas transdérmicos

Fármacos con tamaño molecular mayor a 500 Da no se pueden administrar.

Fármacos a altas concentraciones pueden causar irritación.

7. PARCHES TRANSDÉRMICOS

El parche transdérmico (PT) es un sistema uni o multi laminar de múltiples componentes (Ver tabla 11), que libera el principio activo en la piel, donde puede difundir hasta lo más profundo de las capas dérmicas llegando hasta los vasos capilares (torrente sanguíneo) y producir un efecto terapéutico local o sistémico, durante periodos de tiempo determinados.

Tabla 11. Composición de un parche transdérmico. (Psifer W 1990) (Nagasamy Venkatesh D * 2012)

Línea de liberación Es una capa protectora desechable, que está en contacto íntimo con el PT debe ser químicamente inerte.

Capa Adhesiva	Es un factor crítico directamente relacionado con el efecto terapéutico, debe ofrecer un gran alto de seguridad, evitando producir todo tipo de reacciones toxicas, alérgicas e irritaciones, debe tener la facilidad de remover se de la piel y no presentar ningún tipo de residuos.
Membrana	Controla la velocidad de difusión del fármaco del reservorio hacia la capa adhesiva, debido principalmente a la porosidad de su estructura, propiedad semipermeable. Algunos PT no contienen esta membrana como una capa independiente, sino que tienen incorporados algunos materiales como polímeros de etilen- vinil acetato y polipropileno que controlan la velocidad de liberación del fármaco dentro de la capa adhesiva.
Reservorio de Fármaco	Esta capa almacena al principio activo, contiene una cantidad de fármaco mayor a la dosis efectiva, con el fin de asegurar el efecto farmacológico.
Respaldo Impermeable	Películas flexibles de poliéster, polietileno que dan flexibilidad y resistencia.

7.1. Clasificación

Hay 4 principales diseños convencionales de PT: (Peterson T A 1997)

7.1.1. Parche simple o básico

Está formado por dos capas, un respaldo protector y otra que contiene el fármaco con el agente adhesivo, que permite conocer la cantidad del fármaco liberado en un área de piel a un tiempo determinado (Ver figura 5). (Guadarrama Escobar 2013)

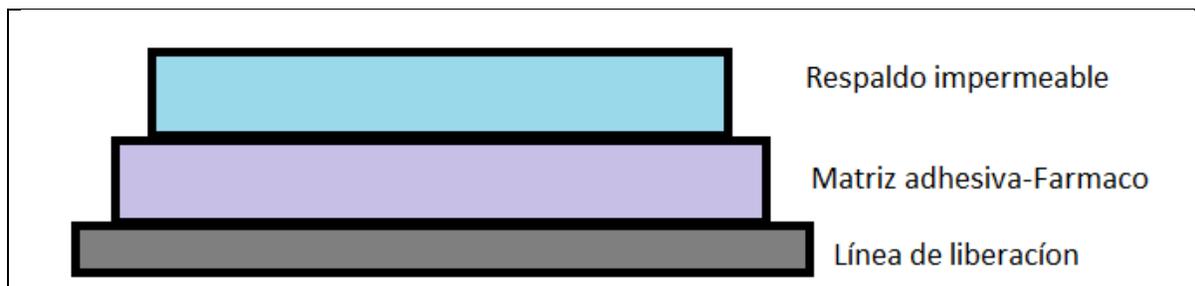


Figura 5. Esquema de un parche Simple o básico. (Castañeda Serrano 2011)

7.1.2. Sistema controlado por membranas

Este sistema consiste en un respaldo impermeable y una membrana polimérica porosa que contiene una matriz con los principios activos. El paso de los activos a la piel se realiza a través de la membrana que controla la velocidad de difusión del principio activo. La última capa del polímero asegura un buen contacto del parche de la piel (Ver figura 6). (Guadarrama Escobar 2013)

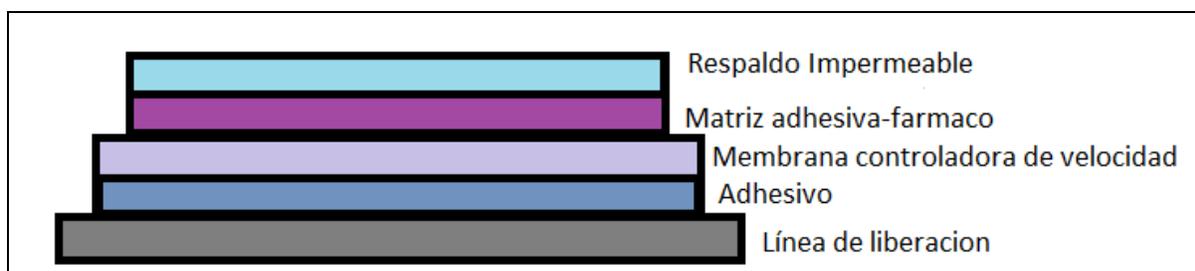


Figura 6. Esquema de un parche controlado por la permeación de membranas. (Castañeda Serrano 2011)

7.1.3. Sistema a base de una matriz monolítica

En este parche se encuentran los mismos componentes que el simple; solamente difiere el interior, es una combinación de sus componentes: el fármaco está disperso en una matriz polimérica y el plastificante o adhesivo se encuentra en otra capa que está en contacto con la piel. (Ver figura 7) (Rabasco 1997)

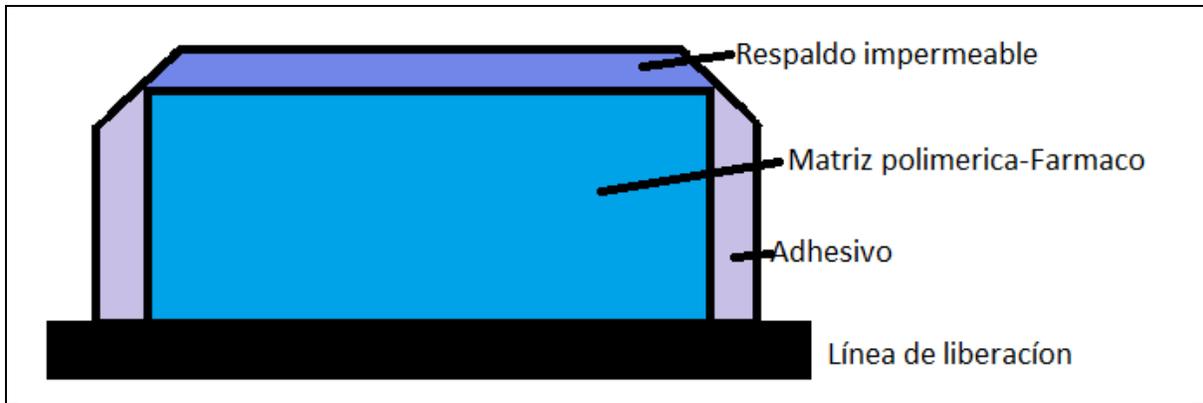


Figura 7. Esquema de un parche a base de una matriz monolítica. (Castañeda Serrano 2011)

7.1.4. Parche a base de un sistema tipo reservorio

Este parche se denomina sistema transdérmico de segunda generación, dependiendo del estado físico en que se encuentra el polímero puede subdividirse en 2 clases: reservorio sólido y reservorio líquido. El fármaco se localiza entre el respaldo impermeable y una membrana porosa cuya función es controlar su velocidad de liberación hacia la piel, asimismo el sistema permite que el fármaco difunda hacia la capa adhesiva, favoreciendo una liberación constante por la alta concentración del principio activo (Ver figura 8). (Guadarrama Escobar 2013)

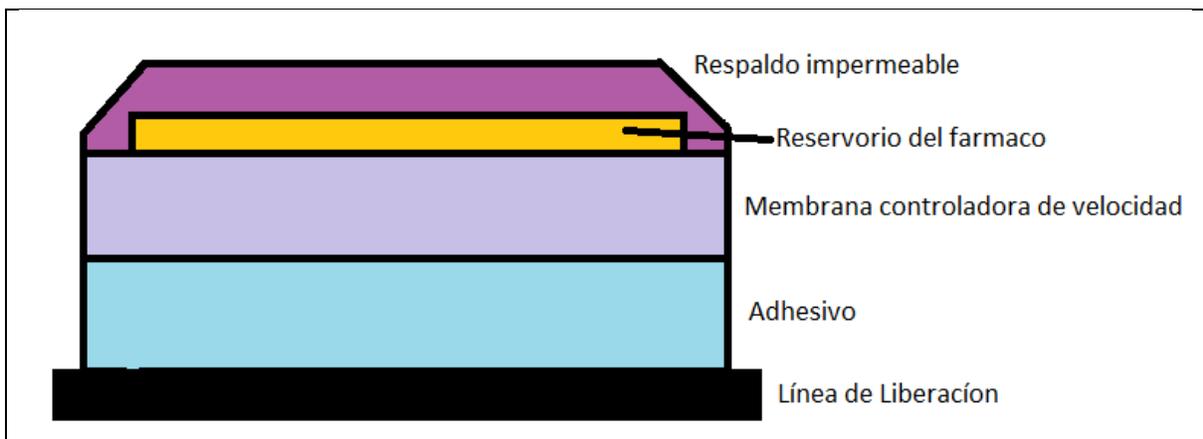


Figura 8. Esquema de un parche a base de un reservorio. (Castañeda Serrano 2011)

7.2. Área de superficie de contacto

La relación de área del parche y cantidad del fármaco es directamente proporcional, a medida de que aumenta el área de contacto se disemina mayor cantidad del fármaco, expresado en cantidad del PA liberado por cm^2 en un periodo de tiempo determinado, por lo general 24h. (Flores 2010)

Los sistemas de liberación transdérmicos poseen dos dificultades importantes:

La cantidad de fármaco que llegará a circulación sistémica, dependerá del grado de permeabilidad de la piel en el sitio de aplicación del sistema, por lo que es importante que el fabricante especifique en que zonas del cuerpo puede ser utilizado.

Si estos sistemas se rompen al ser aplicados, se liberaran grandes cantidades del fármaco pudiendo provocarse daños si el fármaco incluido es muy potente o irritante.

7.3. Parches pasivos

Se las llama transporte pasivo a la difusión del fármaco entre los espacios intercelular de la piel, que se efectúa mediante un gradiente de concentración. Los fármacos penetran dependiendo de la interacción entre el fármaco, la piel y los excipientes.

Los principales parámetros capaces de modificar la difusión y la penetración de un fármaco en la piel son las propiedades fisicoquímicas del fármaco (PA + excipientes), así como también la estructura y composición del parche, la absorción percutánea es la transferencia del PA desde la superficie cutánea a través del EC. Este proceso ocurre bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas y la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sistémica del PA. (Allevato 2007)

La difusión puede acelerarse empleando profármacos bioconvertibles o agregando **agentes promotores de la permeación (APP)**. Las novedades en el área de las formulaciones involucran la inclusión de sistemas químicos que aumentan la penetración transcutánea de los fármacos y la estabilidad del sistema; estas investigaciones pretenden integrar el fármaco, el adhesivo y los excipientes en un sistema único, estéticamente aceptable y estable farmacológicamente durante todo el período de aplicación.

7.4. Parches activos

Son principios activos que no poseen la capacidad intrínseca de atravesar la piel de manera eficiente, por lo que se busca modificar esta barrera. Las innovaciones en esta área incluyen la incorporación de métodos físicos (corriente eléctrica, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, ultrasonido, microagujas, etc.), para incrementar el flujo de fármacos a través de la piel. La mayoría de estos métodos se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos para facilitar el paso de macromoléculas biológicamente activas (ADN, proteínas y péptidos), a través de la piel. Con estas nuevas tecnologías se amplía la lista de PA adaptables a la administración transdérmica y se reducen las limitaciones relacionadas con peso y tamaño molecular, dosis, pH, etc. (Allevato 2007)

7.5. Propiedades ideales en un parche transdérmicos

El parche debe de cumplir con las características mínimas necesarias para que sea eficiente y eficaz, y ejercer un efecto terapéutico, evitando las molestias al paciente (Ver tabla 12).

Tabla12. Propiedades idóneas en la formulación de un parche. (Allevato 2007)

Compatibilidad en la formulación (Fármaco excipiente- Excipiente fármaco).
Estabilidad química.
No irritante.
No sensibilizar la piel.
No provoque la acumulación de materia sebácea.
No fototóxico.
Incoloro.
Inodoro.
Buena resistencia a la ruptura.
Buena Bioadhesión.

8. Bioadhesión en sistemas transdérmicos

La Bioadhesión es un fenómeno interfacial producido por la interacción de una superficie biológica con un polímero de origen natural o sintético. Es un factor crítico en la seguridad, eficacia y calidad del producto, se encuentra ligada con el efecto terapéutico y con el desarrollo del PT, este fenómeno difiere con las propiedades y características de los tejidos y mucosas. (Wokovich A 2006)

9. Características ideales de los bioadhesivos

Los bioadhesivos deben ser biológicamente inertes, no irritante y no deben sensibilizar la piel, además de no tóxicos. Para la formulación deben ser compatibles en cuanto al fármaco-excipientes, deben de mantener la estabilidad y funcionalidad de la formulación. (Wokovich A 2006)

10.LA OBESIDAD

La alimentación es un aspecto importante para nuestro desarrollo, es la que nos provee de los nutrientes necesarios para nuestro correcto funcionamiento fisiológico, por lo que tener una dieta saludable y equilibrada es fundamental para gozar de una excelente salud, una alimentación descompensada puede causar alteraciones fisiológicas que pueden ocasionar problemas de salud, los excesos de grasa, sal, azúcar, la comida chatarra, el poco tiempo destinado a la preparación de los alimentos y a su consumo, se asocian con algunas enfermedades.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la nutrición es la ingesta acorde a las necesidades dietéticas del organismo. Una mala alimentación puede disminuir la respuesta del sistema inmunológico, alterar el desarrollo físico y mental e incrementar la vulnerabilidad a las enfermedades. (OMS 2004)

De acuerdo con la OMS, la obesidad se define como el incremento de peso a expensas de acumulación anormal o excesiva de grasa (Oude LH 2009), existe un estado de adaptación homeostática anormal, el organismo adquiere la capacidad gradual de ajustarse a su metabolismo ante una ingesta excesiva de nutrimentos calóricamente densos que condicionan un estado de secreción neuroendocrina alterada. (Vargas 1999)

10.1. Tratamiento

El principio fundamental para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad es reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético. Se emplean diversas formas para combatir la obesidad y el sobre peso, una de ellas es la utilización de fármacos y productos nutracéuticos que ayudan de diferentes formas a reducir la acumulación de grasa corporal, uno de ellos es la L-Carnitina, es un nutracéutico que participa en el metabolismo de los ácidos grasos libres, los transporta desde donde se acumulan hasta la matriz mitocondrial, generando energía y disminuyendo el uso del glucógeno. (Pons 2000)

Su etiología involucra factores genéticos y ambientales, que determina un trastorno metabólico que conduce a la excesiva acumulación de grasa corporal esto de acuerdo a sexo, talla, edad, actividad física realizada y hábitos alimentación.

11.L-Carnitina

La 3 hidroxil-4-N-trimetilamino-butirato (L-carnitina), fue descubierta en 1905 como un componente del tejido muscular animal, de ahí que el nombre comercial deriva del latín carnis, que significa pulpa o carne. Por su indispensable acción fisiológica en el metabolismo, se integra al organismo mediante la ingesta proteica animal, también es sintetizada en el hígado, en los riñones y en el cerebro, llegando a los tejidos por la circulación. (Campos 2009)

11.1. Generalidades

La L-carnitina fue aprobada por la FDA en 1986 como un fármaco para el tratamiento de deficiencia de carnitina, se usa de 1 a 2 gramos por día. El tratamiento es una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas. La carnitina participa en el metabolismo de los ácidos grasos libres, transportando los ácidos de cadena larga activados, hasta la matriz mitocondrial. (Stryer 1988)

La carnitina es importante para la oxidación de ácidos grasos; además, facilita el metabolismo aeróbico de carbohidratos, incrementa el grado de fosforilación oxidativa y promueve la excreción de ciertos ácidos orgánicos. (Gilman's 1996)

Los síntomas de la deficiencia primaria o secundaria de carnitina se manifiestan como debilidad muscular proximal, intolerancia al ejercicio, mialgias y mioglobinuria, acompañada de concentración bajas séricas o en los tejidos. (Mawatari 1979)

Cuando un paciente presenta una enfermedad renal y reciben hemodiálisis crónica, pueden desarrollar deficiencia de carnitina en el músculo esquelético y el músculo cardíaco. El tratamiento con L-carnitina puede minimizar el grado de deficiencia y calambres musculares. La carnitina también puede mejorar la función cardíaca en pacientes con hemodiálisis.

Los suplementos con carnitina incrementan la oxidación de los ácidos grasos, disminuyendo la velocidad del uso del glucógeno, reemplazando la carnitina muscular re-distribuyéndola en acetil-carnitina, incrementa la resistencia a la fatiga muscular y reemplazar la pérdida de la carnitina durante una actividad que ocupe una gran cantidad de energía. (Eichenberger 1982)

La necesidad de carnitina en adultos es satisfecha en la dieta y su síntesis en el hígado y riñón. Los niños que nacen con bajo peso o prematuros, tienen una deficiencia de carnitina. Estos infantes pueden acumular grasa durante su desarrollo, y pueden ser beneficiados por la administración de carnitina exógena. (Gilman's 1996)

11.2. Propiedades

Es sintetizada naturalmente en el hígado a partir de la metionina y de la lisina. Esta sustancia se encuentra en todos los tejidos de los mamíferos, especialmente en el músculo estriado y es utilizada para la producción de energía facilitando el metabolismo aerobio de los carbohidratos y la oxidación de los ácidos grasos y aumentando la eliminación de determinados ácidos orgánicos.

El isómero L es el único presente en los sistemas biológicos, mientras que por síntesis se obtiene el racémico D, L. El isómero D tiene efectos farmacológicos pero no participa en el metabolismo de los lípidos. En general, el isómero L es considerado como un producto farmacéutico y se utiliza bajo prescripción médica, mientras que el racémico suele venderse como un suplemento alimentario. Es importante destacar que la carnitina racémica inhibe competitivamente a la L-carnitina pudiendo producir una deficiencia de esta sustancia.

11.3. Mecanismo de acción

Facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga desde el citosol hasta las mitocondrias, facilitando los sustratos para las reacciones de oxidación que tienen lugar en estos corpúsculos, con la consiguiente producción de energía para la célula. La levocarnitina puede promover la excreción de ácidos orgánicos o grasos en exceso en pacientes con alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos o con acidopatías orgánicas que provocan que se acumulen los ésteres de acil-CoA.

La levocarnitina aclara estos ésteres al formar acilcarnitina que es rápidamente eliminada, siendo esta reacción catalizada por la carnitina acetiltransferasa, enzima que se encuentra en el citosol y en las membranas mitocondriales. En la membrana de las mitocondrias también se encuentran las translocasas, enzimas que extraen rápidamente la carnitina libre y sus ésteres fuera de la célula.

Los ésteres de CoA de los ácidos grasos formados en el citosol inhiben las enzimas del ciclo de Krebs, estando implicados en la fosforilización oxidativa. De aquí que la oxidación de los ácidos grasos necesite de la formación de acilcarnitinas y de su transporte a las mitocondrias en donde estos ésteres son transformados y metabolizados (Ver figura9).

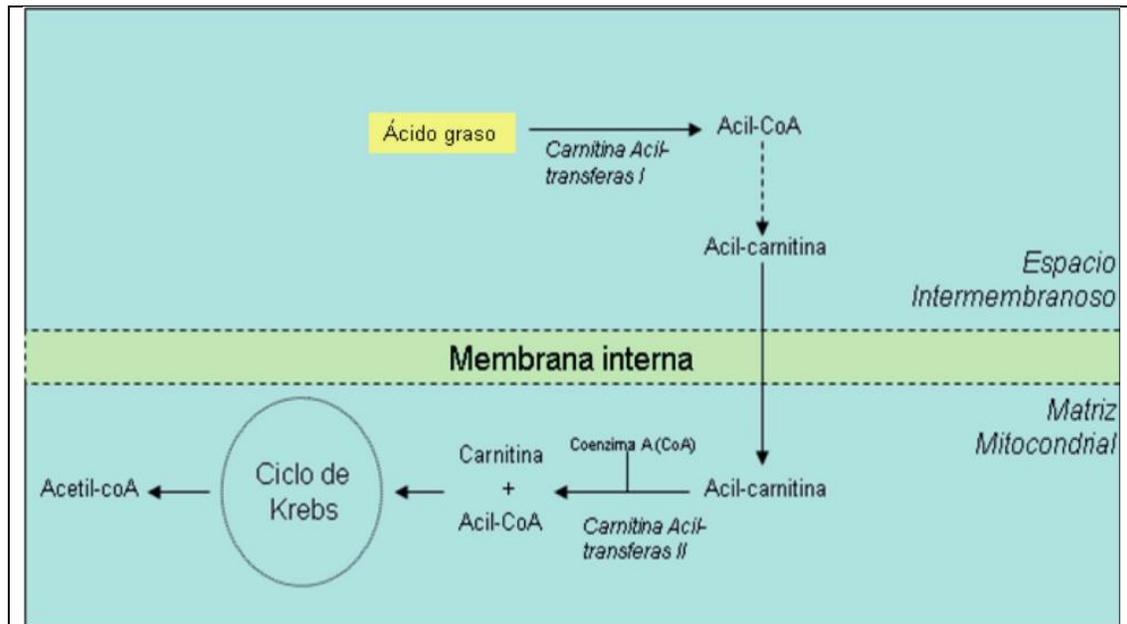


Figura 9. Funcionamiento de la carnitina en la célula.

12. Justificación

Si bien con la evolución que ha sufrido la humanidad y su desarrollo económico en el que vive actualmente, es más fácil adquirir alimento, no significa que esto sea una mejora circunstancial para nuestro modo de vida, ya que el hecho de tener comida no hace una buena nutrición. Algunos aspectos que hay que evaluar es que la ingesta debe ser proporcional a las necesidades del organismo, una mala o nula actividad física y un exceso de alimento genera una acumulación de grasa corporal teniendo como consecuencia sobre peso.

La obesidad y el sobrepeso son el principal problema de Salud Pública en México, nuestro país es el primer lugar mundial en niños con obesidad y sobrepeso, y el segundo en adultos, México gasta 7% del presupuesto destinado a salud para atender la obesidad, solo debajo de Estados Unidos que invierte el 9%. (INEGI 2005)

Las consecuencias son graves, una mortalidad 12 veces mayor en jóvenes de 25 a 35 años, 25% de las incapacidades laborales son por padecimientos relacionados con la obesidad, gastos de entre 22% y 34% superiores en el ingreso familiar, tres de cada cuatro camas de hospital las ocupan pacientes con enfermedades relacionadas con la obesidad. (INEGI 2005)

En este estudio se desarrolló una forma farmacéutica para administrarse por vía transdérmica, mediante una matriz polimérica de polivinil alcohol /polietilenglicol (Kollicoat®), con el objetivo de generar una nueva forma farmacéutica como alternativa a la ya existente por vía oral, para hacer más eficiente el paso de L-Carnitina a través de la piel humana, además de que sea una manera más cómoda y de fácil administración de este nutracéutico para pacientes con problema de sobrepeso y obesidad.

Por todo lo mencionado anteriormente, el presente trabajo de tesis tiene como objetivo, caracterizar fisicoquímicamente y mediante estudios de liberación, una nueva forma farmacéutica de administración transdérmica (parche transdérmico) de L-carnitina, como una alternativa a la vía oral existente. (Cruz 2013)

13.HIPOTESIS

Si se desarrolla un parche con una adecuada velocidad de liberación *in vitro* y optimas características fisicoquímicas como son: resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión-poshumentación, espesor y contenido químico, entonces podrá proponerse como un sistema terapéutico transdérmico factible para su caracterización biofarmacéutica en piel humana, usando estudios de permeación en celdas tipo Franz que garanticen una apropiada liberación del activo y así llevar a cabo su efecto terapéutico.

14.Objetivo

Formular y caracterizar fisicoquímicamente un parche transdérmico cargado de L-carnitina, usando una matriz polimérica de polivinil alcohol /polietilenglicol, (Kollicoat®), con la finalidad de genera una alternativa farmacéutica a la vía de administración oral convencional.

15.Objetivos particulares

Formular y caracterizar fisicoquímicamente un parche transdérmicos cargado de L-carnitina en una matriz polimérica a base de polivinil alcohol /polietilenglicol (Kollicoat®).

Desarrollar la elaboración del parche transdérmico teniendo en cuenta las generalidades básicas de sus componentes, realizar la caracterización mediante las mediciones de espesor, contenido químico, bioadhesión, bioadhesión-poshumentación, resistencia a la ruptura, así como efectuar los estudios de disolución para determinar la velocidad de liberación de la L-carnitina en los parches transdérmicos.

Proponer a este sistema terapéutico transdérmico para su caracterización biofarmacéutica en piel humana, usando estudios de permeación que garanticen una apropiada liberación del activo.

16.METODOLOGIA

1. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo experimental se llevó a cabo en la unidad de Investigación Multidisciplinaria en el laboratorio 12 “Materiales nanoestructurados y Sistemas Transdérmicos” de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México.

En este proyecto se utilizaron los siguientes reactivos de grado analítico.

- Tartrato de L-Carnitina (Neopharma)
- Polivinil alcohol/Propilenglicol (Kollicoat®)
- Grenetina (uso comercial)
- Agua destilada de calidad Mili-Q (Milipore Inc.)
- Fosfato de sodio dibásico (Fermont)
- Fosfato de potasio monobásico (J.T.Baker)

Material utilizado en la elaboración del parche.

- Moldes de plástico
- Vasos de precipitados de 50mL, 100mL, 250mL, 500mL
- Matraces volumétricos 10mL, 25mL, 50mL, 100mL, 1 L
- Pipeta graduada de 10mL
- Pipetas volumétricas de 1mL – 5mL, 10mL
- Barras magnéticas
- Espátulas
- Piseta
- Probeta de 250mL
- Cinta doble cara
- Desecador
- Cinta teflón

Equipos:

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

2. Preparación del PT

En la Tabla 13 se muestran los componentes, funciones y proporciones de los excipientes y principio activo en la formulación del PT. Cabe mencionar que se realizaron diversas formulaciones hasta llegar a la más óptima para formar la matriz, y también para su comportamiento al momento de desmoldarse adecuadamente.

Tabla13.Composicion del PT.

Componente	Proporción %	Función
L-Carnitina	8.00	Principio activo
Polivinil alcohol/propilenglicol	12.00	Matriz polimérica
Polivinil Pirrolidona	0.25	Agente plastificante
Grenetina	0.40	Agente plastificante
Agua	79.35	Disolvente o medio

A continuación, se presenta en la figura número 10 el diagrama de flujo correspondiente a la preparación de los parches transdérmicos de L-carnitina:

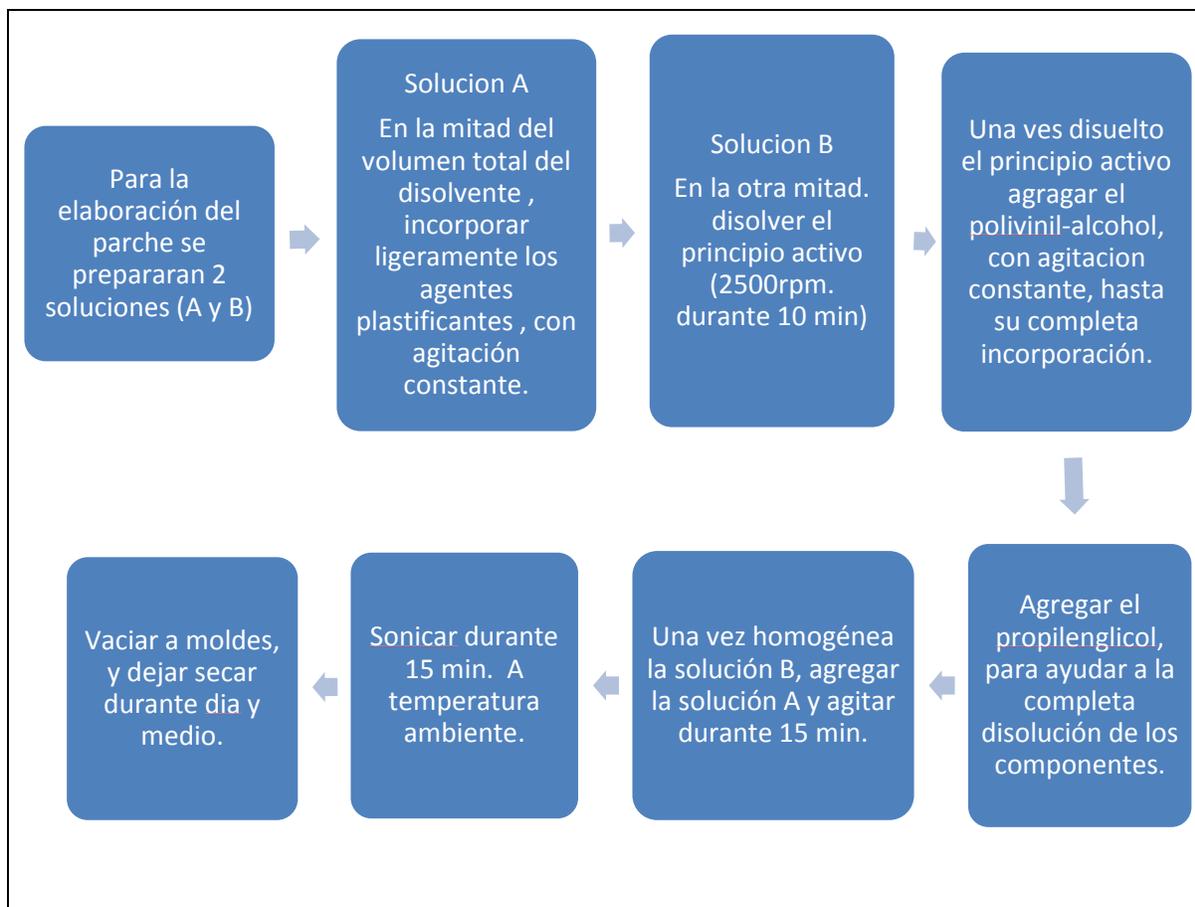


Figura 10. Diagrama de la elaboración del PT.

Los componentes fueron pesados con exactitud en una balanza analítica (Ver tabla 13), posteriormente se mezclan y disuelven en el medio, se homogenizo con un agitador mecánico durante un periodo de quince minutos. Este tiempo se eligió porque fue el óptimo para realizar una adecuada homogenización de la solución.

Se van a preparar dos soluciones:

Solución A:(Ver figura 10) Para poder disolver los agentes plastificantes (Polivinil Pirrolidona y grenetina), se hierve agua para aumentar la solubilidad y sea más fácil incorporarlos.

Solución B: (Ver figura 10) En esta se solubiliza el principio activo con ayuda de un agitador mecánico a 2500 rpm, una vez que es incorporado, agregar el (polivinil alcohol/ propilenglicol) para crear la micela como, dejar mezclar hasta su completa incorporación.

Vaciar solución A a la solución B y dejar mezclar durante 15 min. (Ver figura 10).

La mezcla homogénea, se introduce durante 15 minutos en un sonicador, con el fin de eliminar las burbujas de aire que se pueden generar en el procedimiento y causar problemas al momento del vaciado de la formulación en el molde (Ver figura 10).

La mezcla una vez sonicada se vertió en un molde de plástico, en donde se dejó secar a temperatura ambiente (25°C) durante dos días (48hrs) (Ver figura 11).

Al final los parches se preservaron en bolsas de polietileno en un desecador a temperatura ambiente para su posterior caracterización fisicoquímica.

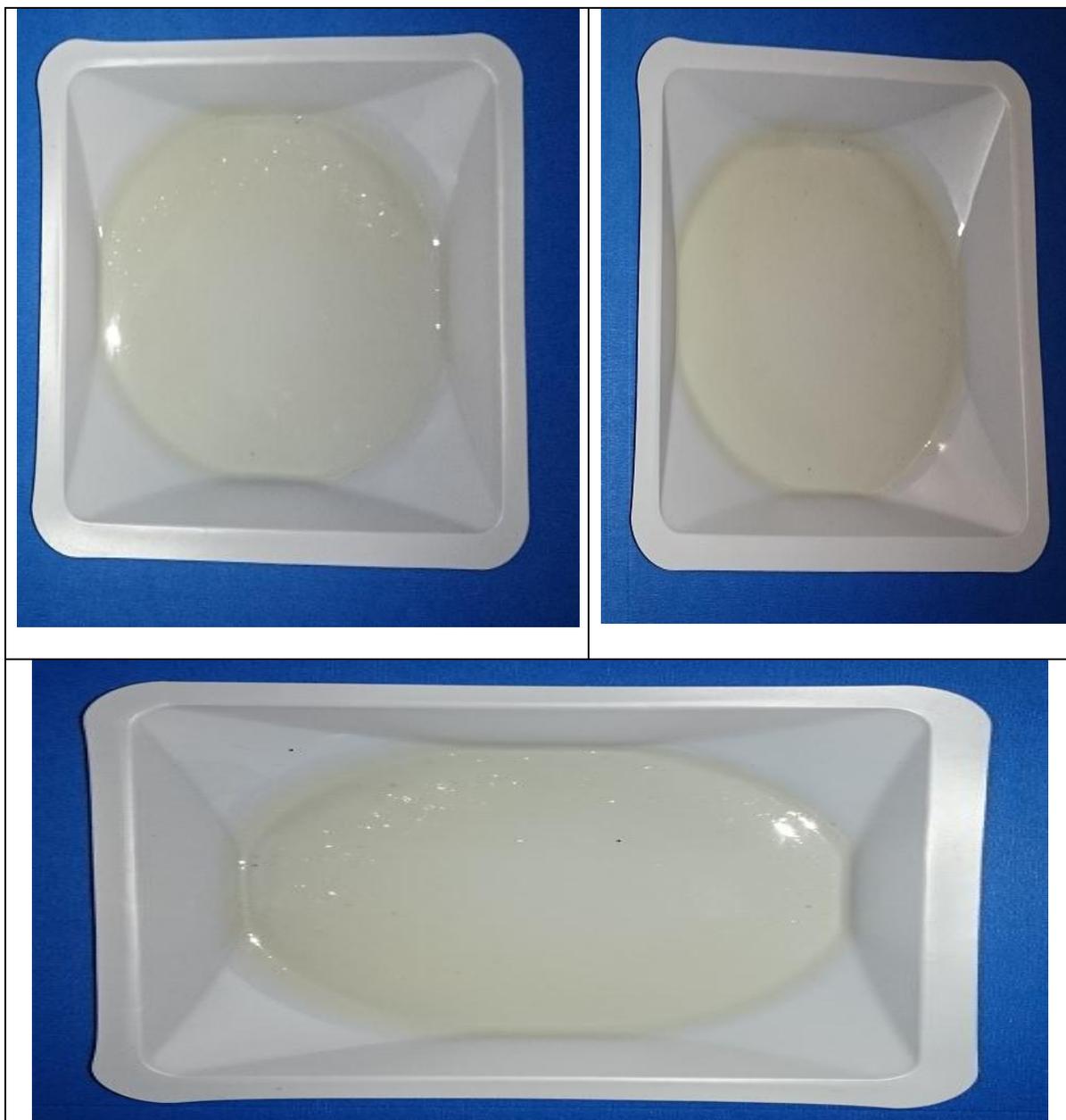


Figura 11. Imagen de los PT vertidos en los moldes

17. Contenido químico

Se cortaron 10 muestras de parches diferentes con un área de 2.54 cm de diámetro, las cuales fueron disueltas en 50 mL de una solución buffer de fosfatos pH=7.2 dejándolas en agitación constante durante 24 horas para asegurar la completa extracción del fármaco contenido en la matriz polimérica, de igual manera se preparó un blanco. Pasadas las 24h se tomó una alícuota de 5 ml y se llevó a la marca de aforo de 25mL con la sol buffer, se utilizó un Espectrofotómetro UV-Vis (Varian, modelo Cary 100) (Ver figura 12) para poder medir la absorbancia de cada una de las disoluciones a una longitud de onda de 207nm para ser interpoladas en una curva de calibración y de esta manera determinar el contenido químico de los parches transdérmicos.



Figura 12. Espectrofotómetro

18. Bioadhesión

La prueba se realizó con la ayuda de un texturómetro TA XT2 (Texture Technologies Corp., Scarsdale, NY, USA) (Ver Figura 13), usando el antebrazo de 10 voluntarios sanos (sin tratamiento farmacológico, o cosmético previo por lo menos 12 horas antes de la prueba).

Se cortaron 10 muestras circulares con un área de 5.06cm² de cada parche, esta fueron colocadas en la sonda cilíndrica del texturómetro. Los voluntarios colocaron el antebrazo en la parte baja del texturómetro, a partir de ese momento la sonda cilíndrica empieza a descender a una velocidad de 1mm/s hasta que entra en contacto con la piel del antebrazo en donde ejerce una presión de 200g/10s. Finalmente el parche es removido a una velocidad de 10mm/s hasta obtener una distancia de separación de 10.5mm, dándonos como resultado la fuerza necesaria requerida para desprender el parche de la piel (Ver figura 14).



Figura 13. Texturómetro (Texture Technologies Corp modelo TA-XT2)



Figura 14. Pruebas de Bioadhesión

19. Bioadhesión Poshumectación

El procedimiento es el mismo para la prueba de bioadhesión, con la única variante de rehidratar los parches adicionándoles agua con la ayuda de un atomizador (Ver Figura 15). Esta prueba determinará la fuerza necesaria para desprender el parche una vez que entre en contacto con humedad para simular condiciones de sudoración.



Figura 15. Pruebas de Bioadhesión Poshumectación

20. Grosor de la película

Fue determinada con la ayuda de un calibrador vernier (Calibrador digital Truper modelo CALDI-6MP) a un total de 10 PT (Ver figura 16).



Figura 16. Calibrador digital Truper modelo CALDI-6MP

21. Resistencia a la ruptura

Al igual que con las pruebas anteriores (bioadhesión y poshumectación), se utilizará un texturómetro TA XT2 (Ver figura 13), el cual se adaptará con 2 pinzas que sujetaran al parche por extremos opuestos, las cuales ejercerán una fuerza opuesta para romper el parche (Ver figura 17).



Figura 17. Pruebas de Resistencia a la Ruptura.

22. Perfil de disolución

Para esta prueba se utilizó el método de paleta sobre disco, con un disolutor (Ver Figura 18), se usaron muestras de un área de 5.06 cm^2 , que se colocan en un molde de teflón y posteriormente se depositarán en el fondo de un vaso del disolutor.

Se colocaron 900mL de solución buffer de fosfatos a un $\text{pH}=7.2$, como medio de disolución, la temperatura y agitación se mantendrán constantes a 37°C y 50 rpm respectivamente durante todo el proceso.

Los tiempos de muestreo serán 0.03, 0.05, 0.10, 0.15, 0.2, 0.3, 1, 2, 3, horas, tomándose alícuotas de 5mL que se analizarán con un espectrofotómetro a una longitud de onda de 207 nm.



Figura 18. Disolutor

Resultados y análisis de resultados

23. Espesor

Estos parámetros son importantes en la fabricación de un PT, ya que van ligados a la comodidad del usuario, para que el uso sea más cómodo y con la mayor discreción posible, sin interferir en las actividades rutinarias, y sin perder el efecto farmacológico requerido.

El grosor de las películas se midió con un calibrador digital vernier (Truper CALDI-GMP), el resultado promedio se encuentran en la siguiente tabla (Ver tabla 14)

Tabla 14. Resultado promedio del grosor de la película del PT (n=10)

Grosor (mm)	
	1.00
	0.90
	1.00
	0.98
	1.00
	0.90
	1.00
	1.10
	0.90
	0.92
X	0.97
Desviación std	0.06
CV	6.68
X=Promedio	

24. Bioadhesión y Bioadhesión-poshumectación

Los estudios de Bioadhesión forman parte un fenómeno interfacial en el que la unión entre un material artificial y el sustrato biológico interactúan, haciendo de suma importancia la caracterización física de un sistema terapéutico transdérmico (Suresh 2013). Esto debido a lo siguiente:

- Si la formulación permanece mayor tiempo adherida a la piel, mejora la biodisponibilidad.
- Al tener mayor adherencia Incrementa el tiempo de permanencia, logrando una liberación mayor, si esta liberación se mantiene constante, se puede reducir la frecuencia de administración. (Woodley J. 2001)

En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos en las pruebas realizadas al PT.

Tabla 15. Resultados de las pruebas de Bioadhesión(n=10)

	F (N)	Á (N/s)	D (mm)
1	0.487	0.318	0.100
2	0.488	0.350	0.140
3	0.484	0.333	0.147
4	0.476	0.321	0.132
5	0.471	0.348	0.137
6	0.463	0.376	0.147
7	0.465	0.368	0.141
8	0.490	0.325	0.152
9	0.452	0.369	0.134
10	0.466	0.356	0.111
x	0.474	0.346	0.134
Desviación std	0.01	0.02	0.01
CV	2.7	6.1	12.9

X = Promedio
F=Fuerza
Á=Área
D=Desplazamiento

Tabla 16. Resultados de las pruebas de Bioadhesión-Poshumectación (n=10)

	F (N)	Á (N/s)	D (mm)
1	0.820	1.100	0.350
2	0.572	0.900	0.314
3	0.803	1.300	0.345
4	0.688	1.000	0.296
5	0.702	1.103	0.266
6	0.755	1.100	0.391
7	0.824	1.000	0.352
8	0.722	1.103	0.393
9	0.872	0.960	0.344
10	0.959	0.975	0.340
x	0.772	1.054	0.339
Desviación std	0.11	0.11	0.04
CV	14.0	10.6	11.5

X = Promedio
F=Fuerza
Á=Área
D=Desplazamiento

Los resultados obtenidos (Ver Tabla 15 y 16), Presentan un CV no mayor a 15% siendo aceptable para cada una de las pruebas como lo reportan Serrano-Castañeda y col. 2004, se realizó una prueba de tukey a la variable Fuerza mediante el programa de statgraphics, obteniéndose los siguientes resultados (Ver tabla 17):

Tabla 17. Resultados estadísticos de la Fuerza para la prueba de tukey

	Bioadhesión Poshumectación	Bioadhesión
Datos	10	10
Media	0.7717	0.4742
Desviación Std	0.108363	0.0128392
Coeficiente de Variación	14.0421%	2.70754%
Mínimos	0.572	0.452
Máximos	0.959	0.49
Rango	0.387	0.038
Std. skewness	-0.162094	-0.34669
Std. kurtosis	0.279606	-0.700846

Para comparar los resultados de la Bioadhesión, se ejecuta una prueba t para comparar las medias de las dos muestras y un F-test para comparar las varianzas. Dado que el valor de p para la prueba t es inferior a 0,05, hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias en el nivel de significación del 5%. (Ver figura 19)

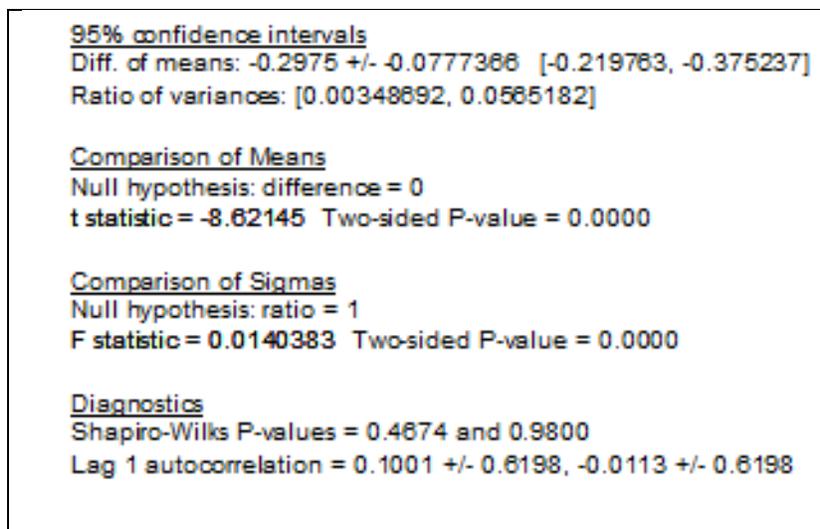


Figura 19. Datos obtenidos del programa statgraphics para la prueba de tukey

Estadísticamente hay una diferencia significativa entre la prueba de Bioadhesión y Bioadhesión Pos-humectación, lo que nos indica que la variable fuerza presenta un mayor incremento una vez hidratado el PT (Ver tabla 17), debido a que sus agentes plastificantes que son capaces de formar fuertes uniones adhesivas con las membranas debido a que la piel contiene agua y al generarse la sudoración se favorece la adhesión. Asegurándonos que el PT no se desprenda con facilidad al realizar las actividades cotidianas. (Suresh 2013)

Este resultado cumple con lo esperado ya que el agente plastificante, en este caso la gretina al ser una proteína que forma redes hidrofílicas, hace que al hidratarse tenga una mayor Bioadhesión. La bioadhesión tiene la misma importancia que la Bioadhesión Pos-humectación, solo que a esta última considera la humectación del parche ya sea por transpiración o por condiciones externas como las ambientales o el lavado. (Castañeda Serrano 2011)

25. Resistencia a la ruptura

Al igual que la bioadhesión y la bioadhesión-poshumectación, la resistencia a la ruptura es un parámetro importante para evaluar tanto la resistencia como la flexibilidad de los sistemas transdérmicos. Al presentar una resistencia pobre, pueden llegar a presentar problemas de seguridad y eficacia terapéutica, es decir, no llegan a tener el efecto deseado, además de ocasionar incomodidades al paciente al tener un producto de mala calidad. (Anna M. Wokovicha 2006)

Los resultados obtenidos de esta prueba se muestran en la Tabla 18

Tabla 18. Resultados obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura (n=10)

	F (N)	A (N/s)	D (mm)
1	1.34	1.62	2.98
2	1.40	1.79	3.24
3	1.46	1.88	3.38
4	1.25	1.58	2.60
5	1.20	1.47	2.78
6	1.17	1.59	2.70
7	1.33	1.66	2.88
8	1.50	1.97	3.54
9	1.45	1.84	3.42
10	1.22	1.44	2.79
X	1.33	1.68	3.03

Desviación std	0.11	0.18	0.34
CV	8.88	10.58	11.09
X = Promedio			
F=Fuerza			
Á=Área			
D=Desplazamiento			

Los resultados del análisis resistencia a la ruptura (Ver tabla 18), nos muestran que necesita una fuerza mayor a la de Bioadhesión (Ver tablas 17) para romperse que para desprenderse de la piel. Los agentes plastificantes le otorgan propiedades como resistencia, adhesión y flexibilidad (Ver tabla 13), la adición de Propilenglicol incrementa la elasticidad del parche. (Lev Bromberga 2004)

26. Contenido químico

En cuanto a los resultados correspondientes a la determinación del contenido químico (ver tabla 19) y estudios de liberación, se elaboró barrido espectrofotométrico por triplicado con la finalidad de confirmar cual es la longitud de onda óptima para poder cuantificar la L-Carnitina, resultando ser de 207 nm como se muestra en la (Figura 20); siendo similar la longitud de onda óptima teórica reportada para este compuesto, la cual es de 205 nm (Remington 2000)

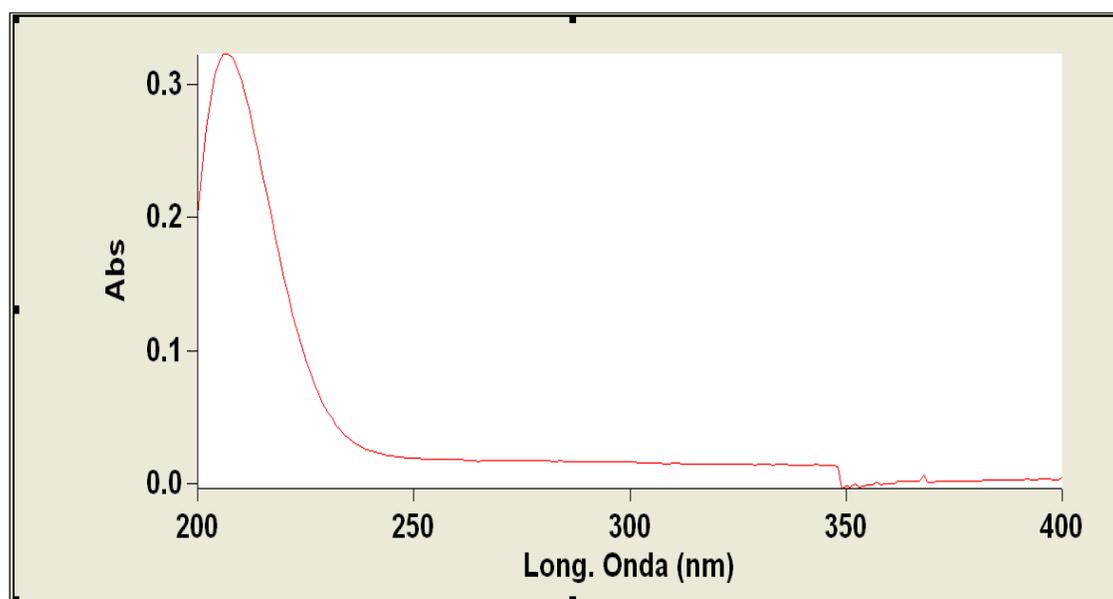


Figura 20. Barrido espectrofotométrico de L-Carnitina

Tabla 19. Contenido de L-Carnitina en el PT (n=10)

	Contenido de L-Carnitina (mg)	Contenido de L-Carnitina (%)
1	240.18	99.49
2	235.54	97.57
3	237.18	98.25
4	239.36	99.15
5	238.54	98.82
6	235.81	97.69
7	232.54	96.33
8	235.27	97.46
9	236.63	98.02
10	237.18	98.25
X	236.82	98.10
Desviación std	2.22	0.92
CV	0.94	0.94

Este parámetro es importante para tener una dosificación adecuada y con ello tener el efecto terapéutico deseado. (Remington 2000)

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se indica que en el caso de PT se considera que existe uniformidad de contenido químico cuando la cantidad de principio activo es las unidades de dosificación se encuentra dentro del intervalo de 85 a 115 % del valor teórico y la desviación estándar relativa es menor al 6 % (Ver tabla 19) . (FEUM 2011)Por lo que los sistemas transdérmicos generados cumplen con las especificaciones marcados por la FEUM.

27. Estudios de liberación

El estudio se realizó con la finalidad de predecir la velocidad y duración de la liberación del fármaco en la matriz del PT. La liberación del fármaco, de la matriz polimérica al medio, es esencial para garantizar una liberación constante (In-Yong Kima 2006). Esta liberación puede caracterizarse según la velocidad y el grado en que el fármaco se libera desde el dispositivo.

En el estudio de la cinética de liberación *in vitro* se realizó por el método de paleta sobre disco hasta un periodo de tiempo de 3 hrs, obteniendo los siguientes resultados. (Ver figura 21)

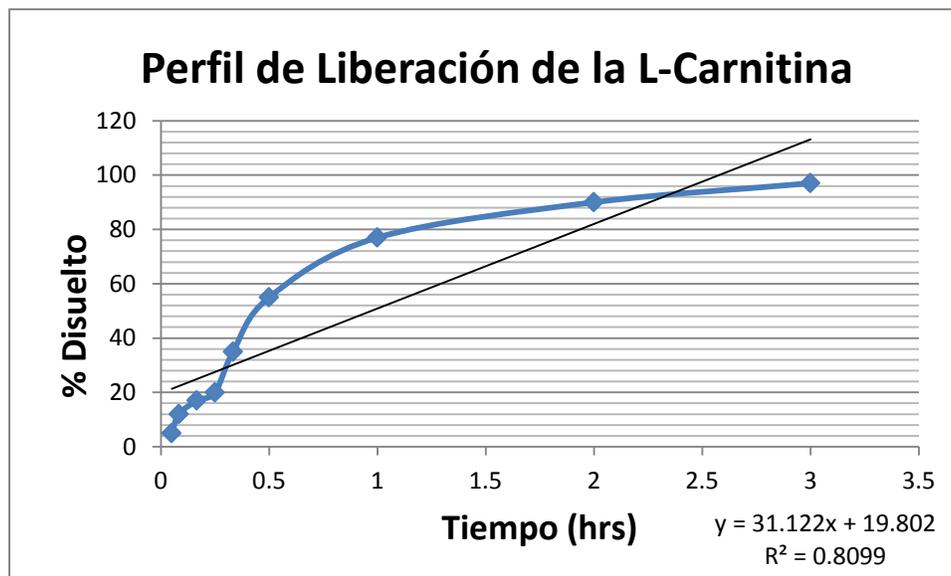


Figura 21. Perfil de disolución de L-Carnitina

Se observa una rápida liberación al inicio de la prueba, esto se debe a que la L-Carnitina está dispersa de manera homogénea en la matriz del PT, un factor importante en esta prueba es la difusión y afinidad de los materiales al medio, ya que los compuestos son solubles en agua y hacen que su difusión sea rápida. (Sandrien Janssens 2007)

En cuanto a la velocidad de liberación, parámetro que expresa la rapidez con la que el soluto se disuelve en un disolvente a determinadas condiciones se determinó el perfil cinético de liberación de la L-Carnitina. (Ver tabla 20)

Tabla 20. Perfil cinético de liberación de L-Carnitina

	Orden 0	Orden 1	Higuchi
r^2	0.8099	0.5830	0.7122
$K = \frac{mg}{ml\ hr}$	0.4219	0.7300	0.2098

A partir de los resultados de la tabla 20 determinamos que nuestro perfil cinético de liberación se ajusta a un modelo de orden 0, característica que distingue a varios tipos de formas de dosificación farmacéutica de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos (Costa y Sousa Lobo 2001), el cual es nuestro caso.

A continuación se presentan una serie de figuras de la 22 a la 24 tomadas del PT a diferentes días (1, 20, 40, 60) mostrándonos que estos presentan una adecuada estabilidad física en función del tiempo evitando la aparición de fármaco precipitado que no podría absorberse a través de la piel.

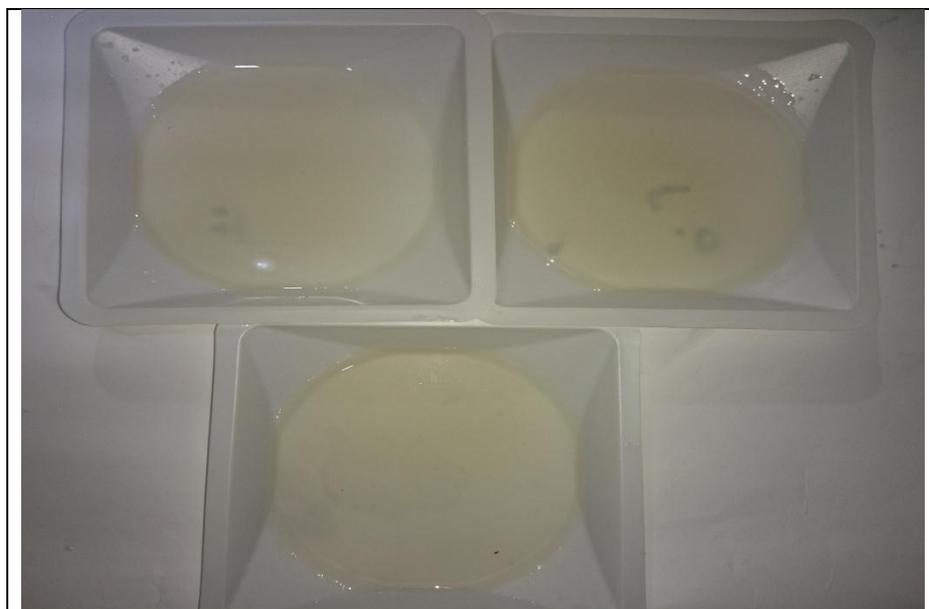


Figura 22. PT observado día 1

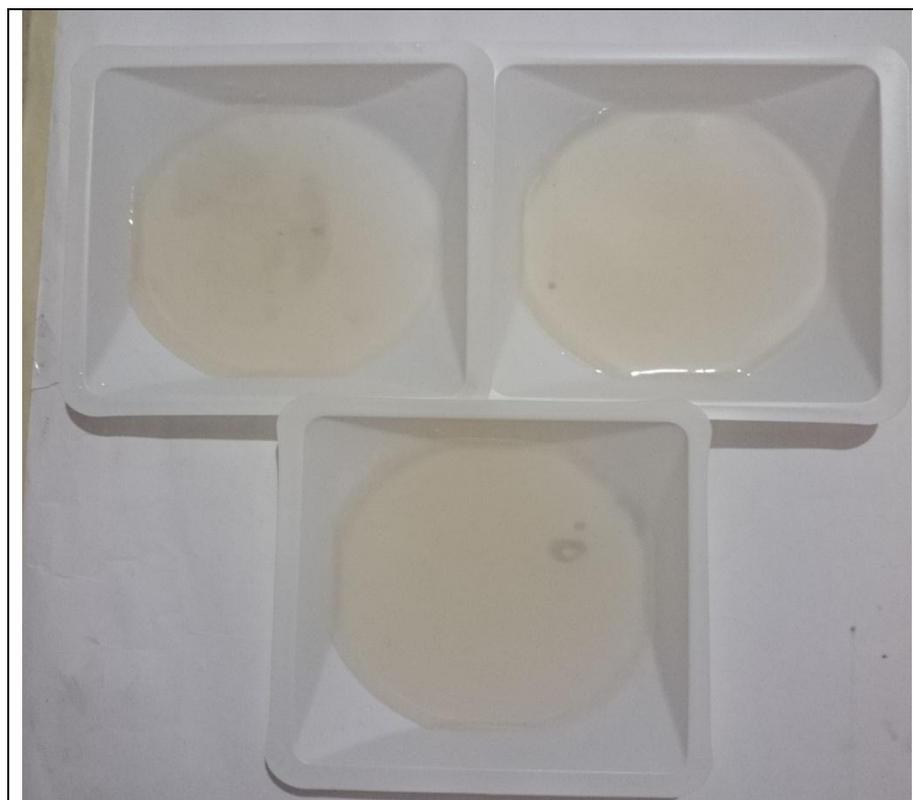


Figura 23. PT observado a los 20 días



Figura 24. PT observado a los 60 días

El resumen de las pruebas realizadas durante este estudio se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 21. Resumen de las pruebas realizadas a los parches

Pruebas	
Uniformidad de contenido	√
Bioadhesión	√
Bioadhesión Posthumectación	√
Resistencia a la ruptura	√
Espesor	√
Estudios de liberación	√

28. Conclusiones

- Se logró formular y un PT cargado de L-carnitina en una matriz polimérica a base de polivinil alcohol /polietilenglicol (Kollicoat®), mediante la técnica de vaciado en placa.
- A través de las pruebas para la caracterización fisicoquímica (ver tabla 21), se podría considerar este sistema terapéutico transdérmico para su caracterización biofarmacéutica en piel humana, usando estudios de permeación que garanticen una apropiada liberación del activo.
- Se desea proyectar en un futuro a este sistema terapéutico transdérmico como una opción para ser una alternativa farmacéutica a la ya existente.

29. BIBLIOGRAFIA

- Allevato, Miguel Angel. «Sistemas Terapeuticos Transdérmicos.» *Act Terap Dermatol*, 2007: 154-164.
- Anna M. Wokovicha, Suneela Prodduturia, William H. Douba, Ajaz S. Hussainb, Lucinda F. Buhsea. "Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute." *ELSEVIER*, 2006: 1-8.
- Aulton, Michael E. *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2°. Madrid: Elsevier, 2004.
- Avila Avalos, Martín. *Métodos convencionales actualmente empleados para estudios de penetración percutánea (revisión bibliográfica)*. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlán, 2010.
- BASF: The chemical company*. 2013. <http://www.basf.com> (último acceso: 10 de Marzo de 2013).
- Blanco, Gisela Navarrete. «Histología de la piel.» *Rev Fac Med*, 2003: 130-133.
- Borge, Jesús Merino Pérez y María José Noriega. «Fisiología general.» *Open course ware, UNniversidad de Cantabria*, 2011.
- Campos, Rossana Gómez. «La carnitina como suplemento nutricional.» *Educacion Fisica- Chile*, 2009: 24-32.
- Castañeda Serrano, Pablo. *Uso de microagujas para hacer mas eficiente el paso de clorhidrato de sibutramina a través de piel humana formulado en parches transdermicos de matriz poliomerica de quitosán con transcutol*. Cuautitlan Izcalli, Edo de Mexico: FES Cuautitlan, 2011.
- Castellan, G. *Fisicoquímica*. Bogotá: Fondo educativo interamericano, 2000.
- Conti, Fiorenzo. *Fisiología médica*. México: Mc Graw Hill, 2010.
- Costa, Paulo, y José Manuel Sousa Lobo. «Modeling and comparison of dissolution profiles.» *ELSEVIER*, 2001: 123-133.
- Cruz, Antimio. «La historia de cómo kilo a kilo México se volvió líder en obesidad.» *CNN Mexico*, Viernes de Julio de 2013.
- Doménech J., José Martínez Lanao, José María Pl'a Delfina. *Biofarmacia y farmacocinética*. Madrid: Editorial Síntesis, 2005.
- Don W. Fawcett, M. D. *Tratado de Histología*. Madrid: Interamericana, División de McGRAW-HILL, 1995.

- Drugbank*. 2006. <http://www.drugbank.ca/> (último acceso: 28 de Enero de 2013).
- Eichenberger, D. Berthillier G. "Carnitine metabolism in early stages of Duchenne muscular dystrophy." *Clin. Chim.*, 1982: 122: 369-375.
- Escobar Chavez, Jose Juan. *Estudio de la penetración a través de la piel de naproxeno sódico utilizando agentes promotores de penetración (azona y ttranscutol) y de digluconato de clorhexidna mediante iontoforesis*. México: Programa de maestría y doctorado en ciencias químicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 2006.
- Evans, AM, y G Fornasini. *Pub Med.gov*. s.f.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908852?dopt=Abstract> (último acceso: 16 de Febrero de 2013).
- FEUM. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Mexico, 2011.
- Flores Peña, Sheila G. *La electroporacion: Método físico para penetración transdérmica de farmacos*. Estado de Mexico: UNAM, 2010.
- García Armenta, Patricia, y Christian Horak González. «Sibutramina/carnitina muestra eficacia en la reducción de peso en pacientes con obesidad y sobrepeso.» *Revista de endocrinología y nutrición Vol. 16 No. 4*, 2008: 153-157.
- Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson. *Anatomía y Fisiología*. Editorial Médica Panamericana, 2013.
- Gil Hernández, Angel. *Tratado de nutrición*. 2°. Vols. III, IV. Buenos Aires: Médica panamericana, 2010.
- Gilman's, Goodman y. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. USA: International Mc Graw-Hill, 1996.
- Guadarrama Escobar, Rodrigo Omar. *Parche Transdérmico de Pravastatina Sódica: Caracterización y perfiles de disolución*. Cuautitlán Izcalli, Edo de Méx.: Universidad Nacional Autónoma de México, 2013.
- Guyton, Arthur C., y John E. Hall. *Tratado de fisiología médica*. 10°. México: Mc Graw Hill, 2001.
- Held, Ulla. «L-Carnitine: The natural choice for funtional foods.» *NutraCos*, 2004: 20-22.
- Helman, José. *Farmacotecnia teorica y práctica*. Mexico: CECSA, 1982.
- Hernández Herrero, Gonzalo, Alfonso Moreno Gonzalez, y Francisco Zaragoza García. «Tratado de medicina farmaceutica.» 2010.
http://books.google.com.mx/books?id=pmjl6putQMYC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=true (último acceso: 19 de Noviembre de 2012).

- Ileana, Rodríguez Orjales. «Agentes promotores de la penetración percutánea.» *Centro de investigación y desarrollo de medicamentos*, 1998: 68-75.
- INEGI. 31 de Agosto de 2005.
http://www.salud.df.gob.mx/ssdf/index.php?option=com_content&task=view&id=4034
 (último acceso: 16 de Marzo de 2015).
- INEGI. 2011. <http://www.inegi.org.mx> (último acceso: 18 de Marzo de 2013).
- In-Yong Kima, Mi-Kyong Yooa, Bom-Chol Kima, Se-Kwon Kimb, Hyun-Chul Leec, Chong-Su Cho. «Preparation of semi-interpenetrating polymer networks composed of chitosan and poloxamer.» *ELSEVIER*, 2006: 51-58.
- José Doménech Berrozpe, José Martínez Lanao, José María Pl'a Delfina. *Biofarmacia y farmacocinética*. Madrid: EDITORIAL SINTESIS, n.d.
- Keith L. Moore, Arthur F. Dallery, Anne M. Agur. *Anatomía con orientación clínica*. España: Lipincott Williams y Wikins, 2010.
- Lev Bromberga, Marina Temchenkob, Valery Alakhovb, T.Alan Hattona. "Bioadhesive properties and rheology of polyether-modified poly(acrylic acid) hydrogels." *ELSEVIER*, 2004: 45-60.
- Martí, Ávila Avalos. *Métodos convencionales actualmente empleados para el estudio de penetración percutánea*. Estado de Mexico: UNAM, 2010.
- Martini, Marie-Claude. *Introducción a la dermatofarmacia y a la cosmetología*. España: ACRIBIA, S. A., 2005.
- Mawatari, S. Kobayashi T. Shinnoh N. "Carnitine in muscle of patients with Duchenne muscular dystrophy." 1979: 157-159.
- Mejia, Antero Vesquez. «slide share.» *Slide Share*. 29 de Septiembre de 2008.
<http://es.slideshare.net/AnteroMD/lesiones-e-infecciones-de-la-piel-presentation> (último acceso: 16 de NOVIEMBRE de 2015).
- Nagasamy Venkatesh D *, Niroj Shrestha, Jeevan Sharma. «Transdérmica sistema de administración de fármacos: Una visión general.» *Res. Pharm. Sci.*, 2012: 234-241.
- OMS. Mayo de 2004. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/goals/es/> (último acceso: 16 de Marzo de 2015).
- Oude LH, Baur L., Jansen Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP. "Interventions for treating obesity in children." *Cochrane Database*, 2009.
- Padilla Rodríguez, Blanca Estela. *Estudio de la penetración in vitro/in vivo mediante celdas de difusión y la técnica de tape stripping de clorhidrato de sibutramina formulada en parches transdérmicos de quitosán*. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlán, 2011.

- Peterson T A, Wick S M, Ko C. "In Transdermal and topical Drug Delivery Systems." *Interpharm Press*, 1997: 249-297.
- PharmG KB: The pharmacogenomics knowledgebase*. 2001. <http://www.pharmgkb.org/index.jsp> (último acceso: 16 de Enero de 2013).
- Pons, Agustin Pedro. *Enciclopedia médica del hogar*. México: Argos Vergara, 2000.
- Psifer W, Hsich D. "Permeation enhances compatible with with transdermal drug delivery systems." *Pharma Tech.*, 1990: 28-33.
- Rabasco, A. «Nuevas Formas de Administración de Medicamentos.» *Tecnología Farmaceutica*, 1997: 379-445.
- Ramaskrishnan, Marella L. Hanumadass. K. Malhangu. *Arte y Ciencia del Cuidado de Heridas por Quemaduras*. ALMOCA, 2006.
- Remington, Gennaro A. *Farmacología*. 20.Ed. Mexico : panamericana, 2000.
- Rodríguez Pinto, Mario. «Anatomía, fisiología e higiene.» 1999.
<http://books.google.com.mx/books?id=tdA7fyWg1PkC&printsec=frontcover&dq=características+de+la+piel+anatomía+tortora&hl=en&sa=X&ei=vSnIULPPIKfM2gXmnoHwDw&sqi=2&ved=0CC4Q6AEwAA#v=onepage&q&f=true> (último acceso: 19 de Noviembre de 2012).
- S. Lakshmana Prabu*, Aa Shirwaikar, Annie Shirwaikar, Aravind Kumar, Abraham Jacob. "Diseño y evaluación de matrices de difusión controlada en parches transdérmicos de clorhidrato de Diltiazem." *Ars Pharm*, 2008: 222-227.
- Sandrien Janssens, Hector Novoa de Armas, Jean Paul Remonc, Guy Van den Mooter. «The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR®, in the formulation of solid dispersions of Itraconazole.» *ELSEVIER*, 2007: 288-294.
- Santos Ramos, Bernardo, y María Dolores Guerrero Aznar. «Administración de medicamentos.» 2004.
http://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=NJhzDTwqchkc&oi=fnd&pg=PA75&dq=PARC HES+TRANSDERMICOS&ots=JxeJSrj_p1&sig=8sZfOHheeFzKGhrOSCE-k1H8_Jl#v=onepage&q&f=true (último acceso: 19 de Noviembre de 2012).
- Serrano Castañeda, Pablo. *Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico de Pravastatina acoplado a microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica*. Xochimilco, D.F.: UAM, 2014.
- Serrano Castañeda, Pablo. *Uso de microagujas para hacer mas eficiente el paso de clorhidrato de sibutramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosán con transcutol*. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México: UNAM, FES Cuautitlan, 2010.

- Sherwood, Lauralee. *Fisiología humana: De las células a los sistemas*. Australia: Cengage learning, 2011.
- Sigma aldrich*. 2013. <http://www.sigmaaldrich.com/mexico.html> (último acceso: 10 de Junio de 2013).
- Storm JE, Collier SW, Stewart RF, Bronaugh RL. "Metabolism of xenobiotics during percutaneous penetration: role of absorption rate and cutaneous enzyme activity." *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 1990: 481-488.
- Stryer, L. *Bioquímica*. España: Reverté, S.A., 1988.
- Suresh, P. Manasak., Y Babu, S. "Bioadhesive Drug Delivery system." *Review Asian J. Pharm.*, 2013: 30-37.
- Tomas, Unidad Anatomía. Universidad de Santo. 21 de Mayo de 2013.
http://kinesiologia2010.bligoo.cl/media/users/7/388894/files/26197/piel_y_anexos.pdf
(último acceso: 12 de Marzo de 2014).
- Vargas, AL. «Obesidad en Mexico.» *Fundacion mexico para la salud*, 1999.
- Veracruzana, Universidad. *Armado de Biblioteca Histologica Universidad Veracruzana*. junio de 2012. http://pielyanexoshisto.webpin.com/frameset.php?url=/975519_--epidermis--.html
(último acceso: 17 de Marzo de 2015).
- Wokovich A, Prodduturi S, Doub W, Hussain A. "Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute." *Eur J Pharm Biopharm*, 2006: 1-8.
- Woodley J. "Bioadhesion New Possibilities for Drug Administration." *Clin Pharmacokinet*, 2001: 77-84.