



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN
FISICOQUÍMICA DE UN PARCHE TRANSDÉRMICO
TIPO RESERVORIO CARGADO CON
DEXAMETASONA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN FARMACIA**

PRESENTA:

SALGADO MACHUCA MARIANA

ASESOR:

DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO, 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
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 comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Desarrollo y caracterización fisicoquímica de un parche transdérmico tipo reservorio cargado con dexametasona.

Que presenta la pasante: **Mariana Salgado Machuca**

Con número de cuenta: 310275587 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Abril de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Eva María Molina Trinidad	
VOCAL	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
SECRETARIO	Dr. José Juan Escobar Chávez	
1er. SUPLENTE	Dra. Mirian López Cervantes	
2do. SUPLENTE	Dra. Clara Luisa Domínguez Delgado	

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

LMCF/cga*

DEDICATORIA

Con todo mi amor a mis padres GUILLERMO Y BLANCA, por el todo su apoyo y amor incondicional a lo largo de mi vida. Gracias a sus consejos, paciencia, sacrificios y sobretodo amor fue posible culminar esta etapa, este logro no solo es mío sin duda fue un trabajo en equipo.

A mi hermano Guillermo, gracias por ser mi compañero de vida y el mejor regalo que Dios me mando, apoyarme, regañarme y alentarme en mis momentos de flaqueza, durante este largo proceso.

Te quiero con todo mi corazón.

Familia los amo infinitamente.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme una educación de calidad desde el bachillerato, nunca dejare de sentirme orgullosa de ser parte de esta gran institución.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por permitirme cumplir uno de mis más grandes sueños y enamorarme aún más de la ciencia, a todos los profesores que me acompañaron durante este proceso universitario, por sus consejos de siempre ser mejor y transmitirme ese gran amor que tienen ante esta hermosa profesión.

A mi asesor Dr. José Juan Escobar Chávez por abrirme afectuosamente las puertas del laboratorio 12 en la UIM, gracias por su apoyo y confianza para lograr concluir de forma exitosa esta etapa en mi vida.

A todos mis compañeros de la licenciatura por compartir esta etapa por siempre FARMA 5, en especial a las niñas Vanessa, Karen y Lupita gracias por brindarme su amistad, fue un placer trabajar con ustedes.

A mis compañeros del laboratorio 12, Mtro. Pablo gracias por siempre compartir tus conocimientos, aconsejarme y ayudarme cuando lo necesitaba, Abel, Lupita, Cristian, Selene, Carlos, Abraham y Luis por hacer de esos días de estrés un poco más ligeros con su compañía.

A cada uno de los miembros del jurado, por su tiempo en la revisión de este trabajo por sus aportaciones y consejos.

A la familia Salgado Delgado, gracias abuelos y tío por siempre alentarme a seguir adelante.

A la familia Machuca Ayala, por siempre apoyarme a cumplir mis sueños. En especial a mi abuelita Anita por siempre darme palabras de aliento, amarme como solo ella sabe y llenar mi vida de alegría y amor, TE QUIERO CON TODO MI CORAZÓN.

A mi mejor amiga Guadalupe Ilzeth, por enseñarme que para una amistad verdadera no existen obstáculos, siempre apoyarme y escucharme en mis momentos de estrés. ¡Juntas por siempre!

A Miguel por ayudarme a concluir los tramites de esta última etapa y compartir tu tiempo conmigo.

A los proyectos:

Cátedra PIAPIC 1619: "Desarrollo de Formas farmacéuticas no convencionales para la administración de fármacos"

Proyecto PIAPIME ID 2.12.04.17: Innovación y mejoramiento de la enseñanza en el laboratorio de Ciencia básica y Ciencias Experimentales, de las carreras de Ingeniería Química, licenciatura en Farmacia e Ingeniería en Alimentos que se imparten en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-1 propuesta de experimentos alternos.



ÍNDICE

Índice de tablas	IV
Índice de ilustraciones	V
Resumen	VII
1 Introducción.....	8
2 Antecedentes.....	10
2.1 La piel	10
2.1.1 Funciones principales de la piel	10
2.1.2 Epidermis	12
2.1.3 Dermis.....	13
2.1.4 Hipodermis.....	14
2.2 Estructuras anexas de la piel.....	14
2.2.1 Pelo	14
2.2.2 Uñas	16
2.2.3 Glándula sebácea	16
2.2.4 Glándula sudorípara.....	17
2.3 Principales componentes de la piel	18
2.4 Absorción percutánea	19
2.4.1 Vías de transporte de sustancia a través de la piel	21
2.4.2 Factores implicados en la absorción transdérmica	23
2.5 Administración transdérmica.....	24
2.5.1 Reseña histórica de los sistemas transdérmicos	25
2.5.2 Parches transdérmicos.....	26
2.5.3 Propiedades ideales de un parche transdérmico	29
2.6 Dexametasona.....	30
2.6.1 Generalidades.....	30
2.6.2 Uso terapéutico	30



2.6.3	Mecanismo de acción.....	31
2.6.4	Farmacocinética.....	31
2.6.5	Efectos adversos.....	32
2.6.6	Interacciones.....	33
2.6.7	Formas farmacéuticas para la administración de dexametasona.....	33
3	Objetivos.....	34
3.1	Objetivo general.....	34
3.2	Objetivos particulares.....	34
4	Hipótesis.....	34
5	Metodología.....	35
5.1	Material y equipo.....	35
5.2	Reactivos.....	35
5.3	Elección de excipientes.....	35
5.4	Formulación de películas poliméricas.....	36
5.5	Método de preparación de las películas poliméricas.....	37
5.6	Moldes para la obtención de películas poliméricas.....	38
5.6.1	Molde película polimérica impermeable.....	38
5.7	Caracterización fisicoquímica de las películas del parche transdérmico tipo reservorio	39
5.7.1	Área y grosor.....	39
5.7.2	Resistencia a la fractura.....	39
5.7.3	Prueba de bioadhesión.....	40
5.7.4	Prueba de adhesión post humectación.....	40
5.8	Caracterización gel con dexametasona.....	41
5.8.1	Densidad relativa.....	41
5.8.2	Viscosidad.....	41
5.8.3	Contenido químico.....	42
5.9	Estudio de liberación <i>in vitro</i> de la dexametasona en el parche transdérmico tipo reservorio.....	43
6	Resultados y análisis.....	44



6.1	Formulación final.....	44
6.2	Moldeo	45
6.3	Área y grosor	45
6.4	Resistencia a la fractura	48
6.5	Prueba de bioadhesión	50
6.6	Prueba de adhesión post humectación	52
6.7	Caracterización gel de dexametasona	54
6.7.1	Densidad relativa	54
6.7.2	Viscosidad	54
6.7.3	Contenido químico.....	56
6.8	Liberación <i>in vitro</i> de dexametasona en parche transdérmico tipo reservorio.	57
7	Conclusiones.....	61
8	Perspectivas.....	62
9	Referencias	63
10	Anexo 1	67
10.1	Anexo 1. Protocolo de la validación del método analítico para la cuantificación de dexametasona en gel de pluronic®F-127 por espectrofotometría UV-vis	67
10.1.1	Lista de abreviaturas.....	67
10.1.2	Procedimientos.....	67
10.1.3	Parámetros de desempeño.....	68
10.1.4	Criterios de aceptación	69
10.1.5	Resultados y dictamen.....	69
10.1.6	Conclusión.....	73



ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Ejemplos de parches transdérmicos tipo reservorio aprobados en Estados Unidos de América.....	27
Tabla 2. Ejemplos de parches transdérmicos tipo matriz aprobados en Estados Unidos de América.	28
Tabla 3. Ejemplos de formas farmacéuticas y vías de administración para la dexametasona.....	33
Tabla 4. Formulaciones experimentales para la película impermeable.....	36
Tabla 5. Formulaciones experimentales para la película adhesiva.....	36
Tabla 6. Formulaciones experimentales para la película impermeable con función reservorio.....	44
Tabla 7. Formulaciones experimentales para la película polimérica adhesiva.....	44
Tabla 8. Resultados obtenidos en la prueba de medición de área y grosor de las películas poliméricas impermeable con función reservorio.....	45
Tabla 9. Resultados obtenidos en la prueba de medición de área y grosor de las películas poliméricas con función adhesiva.....	46
Tabla 10. Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura para las películas adhesiva e impermeable con función reservorio.....	48
Tabla 11. Análisis de varianza para la prueba de resistencia a la ruptura para la película polimérica adhesiva.....	49
Tabla 12. Análisis de varianza para la prueba de resistencia a la ruptura para la película polimérica impermeable con función reservorio.....	49
Tabla 13. Resultados de la prueba de bioadhesión para las formulaciones de la película adhesiva.....	51
Tabla 14. Análisis de varianza para la prueba de bioadhesión para la película polimérica adhesiva.....	51
Tabla 15. Resultados de la prueba de bioadhesión post-humectación para las formulaciones de la película adhesiva.....	52
Tabla 16. Análisis de varianza para la prueba de bioadhesión post-humectación para la película polimérica adhesiva.....	53
Tabla 17. Resultados obtenidos de la medición de la densidad relativa en gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona.....	54
Tabla 18. Resultados obtenidos de la medición de la densidad relativa en gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona.....	55
Tabla 19. Resultados obtenidos en la prueba de contenido químico en gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona.....	56
Tabla 20. Resultados del perfil cinético de liberación de la dexametasona en el parche transdérmico tipo reservorio.....	58



ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

	Página
Ilustración 1. Anatomía de la piel.....	11
Ilustración 2. Estructura de la epidermis.	13
Ilustración 3. Estructura del folículo piloso.....	15
Ilustración 4. Estructura de la uña.	16
Ilustración 5. Glándula sebácea.....	17
Ilustración 6. Glándula sudorípara.....	18
Ilustración 7. Fases de liberación del fármaco a partir de un parche transdérmico.....	20
Ilustración 8. Representación gráfica de las vías de penetración transepidérmica de las moléculas.....	22
Ilustración 9. Representación gráfica de las vías de penetración polisebásea.....	22
Ilustración 10. Presentación de parche transdérmico de Escopolamina.....	25
Ilustración 11. Representación gráfica de la composición básica de un parche transdérmico.....	26
Ilustración 12. Parche transdérmico tipo reservorio.	27
Ilustración 13. Parche transdérmico tipo sistema matricial.	28
Ilustración 14. Parche transdérmico con sistema de difusión controlada vía matriz.....	29
Ilustración 15. Parche transdérmico tipo sistema de difusión controlada con micro reservorios.	29
Ilustración 16. Estructura química de la molécula de la dexametasona.....	30
Ilustración 17. Moldes para la obtención de películas poliméricas.....	38
Ilustración 18. Placa de porcelana.	38
Ilustración 19. Calibrador digital, marca Truper.	39



Ilustración 20. Texturómetro utilizado para medir la resistencia a la ruptura de las películas poliméricas.	39
Ilustración 21. Prueba de bioadhesión.	41
Ilustración 22. Picnómetro metálico.	42
Ilustración 23. Viscosímetro.	42
Ilustración 24. Espectrofotómetro utilizado en el desarrollo del método analítico para contenido químico.	43
Ilustración 25. Disolutor MAYASA utilizado en el perfil de disolución del parche.....	44
Ilustración 26. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la medición del área de las películas tanto con función reservorio como la película adhesiva, en comparación a sus respectivas formulaciones 1 y 2.....	48
Ilustración 27. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la medición del grosor de las películas tanto con función reservorio como la película adhesiva, con sus 2 respectivas formulaciones.....	48
Ilustración 28. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura de las películas tanto con función reservorio como la película adhesiva, con sus 2 respectivas formulaciones.	51
Ilustración 29. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de bioadhesión de la película adhesiva, con sus 2 formulaciones.	53
Ilustración 30. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de bioadhesión post-humectación de la película adhesiva, con sus 2 formulaciones.....	54
Ilustración 31. Relación entre la velocidad de cizalla y la viscosidad del gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona, de forma ascendente y descendente.....	56
Ilustración 32. Perfil de disolución de dexametasona en el parche transdérmico tipo reservorio.	58
Ilustración 33. Modelo cinético orden 0, para la liberación de dexametasona.....	59
Ilustración 34. Modelo cinético orden 1, para la liberación de dexametasona.....	60



RESUMEN

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, con gran importancia fisiológica, tiene una estructura compleja, múltiples funciones (Suñe, 2012) (Salud, 2011), siendo la principal el intercambio con el medio ambiente y a su vez la protección a patógenos y peligros. Actúa como una membrana permeable que permite el paso a sustancias con características específicas, propiedad que es de gran utilidad para el paso de fármacos o sustancias con fines terapéuticos, los cuales pueden llegar a tener un efecto local o sistémico.

En los últimos años, la innovación en formas farmacéuticas para la administración de medicamentos ha ido en aumento con la finalidad de satisfacer las necesidades de las enfermedades, ajustando la posología adecuada para los pacientes, con lo que se mejora el efecto farmacológico del fármaco y la reducción de efectos adversos. Tal es el caso de los sistemas de administración transdérmicos, los cuales utilizan la capacidad permeable de la piel para administrar sustancias terapéuticas de tipo sistémico, ejemplo de esto son los parches transdérmicos, los cuales son formas farmacéuticas conformados principalmente de capas poliméricas adhesivas a la piel que permiten la liberación del fármaco en periodos de tiempo variable, los cuales también pueden contener componentes que agilicen o retarden la liberación.

En el presente trabajo se describe el desarrollo y caracterización de un parche transdérmico tipo reservorio como nueva forma de administración para la dexametasona, principio activo con acción antiinflamatoria esteroidea e inmunosupresora. Las pruebas de caracterización del parche tipo reservorio consistieron en la medición de la resistencia a la fractura, prueba de bioadhesión y esta misma post humectación, así como diámetro y espesor, contenido químico para el gel con dexametasona y además estudios de liberación *in vitro* de la dexametasona.

Como resultado de las pruebas anteriormente mencionadas, se concluyó que el parche transdérmico tipo reservorio cargado con un gel de dexametasona presenta características mecánicas adecuadas que le permitirán ser una forma farmacéutica idónea para la administración de dexametasona, razón por la cual es necesario llevar a cabo estudios de penetración percutánea *in vitro* del fármaco a través de piel humana para poder comprobar la administración transdérmica e incluirlo como una novedosa forma para administrar sustancias de interés terapéutico.



1 INTRODUCCIÓN.

La innovación en formas farmacéuticas, ha ido en aumento principalmente en las formas farmacéuticas novedosas que mejoran las propiedades de los fármacos, así como la aceptación y comodidad de los pacientes. A pesar de ello, la vía oral sigue siendo una de las vías de administración más utilizadas, debido a su bajo costo de producción y la facilidad de la administración, sin embargo, posee inconvenientes que comprometen la biodisponibilidad del fármaco dentro del organismo como el efecto del primer paso hepático y la degradación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Es una de las razones por lo que la investigación farmacéutica tiene gran interés en diferentes rutas de absorción y formas farmacéuticas, tal es el caso de los parches transdérmicos, formas farmacéuticas que ofrecen grandes ventajas respecto a la vía oral, principalmente evitando el efecto del primer paso.

Un parche según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se define como; una preparación flexible de tamaño variable, adherible, que contiene uno o más fármacos, se aplica de forma externa y puede ser de acción local o liberar y difundir él o los fármacos, las vías de administración pueden ser tópica o transdérmica **[1]**. En un parche transdérmico de tipo reservorio se incluyen sistemas provistos de un reservorio o depósito de principio activo junto a una membrana de difusión, que puede diferir en cuanto al contenido, el cual puede ser líquido, sólido pero la membrana siempre debe estar presente controlando la liberación del principio activo **[2]**.

El objetivo del trabajo experimental es obtener una forma farmacéutica innovadora para la administración de dexametasona; un parche transdérmico tipo reservorio, el cual puede traer ventajas a los fármacos para llegar con rapidez a circulación sistémica o llevar a cabo de forma inmediata su acción en el sitio de aplicación, recomendada para fármacos con baja solubilidad, tal es el caso de la dexametasona, que es un glucocorticoide que posee grandes propiedades antiinflamatorias la cual equivale a 25 o 30 veces la obtenida con cortisona. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de los depósitos de fibrina, dilatación capilar, inhibición de la migración de los leucocitos al área inflamada. También inhibe la actividad fagocítica, la proliferación de los fibroblastos y el depósito de colágeno. La dexametasona tiene, por lo tanto, efecto antiinflamatorio (esteroide), efecto inmunosupresor y además de actuar aumentando el catabolismo proteico, aumenta la disponibilidad de glucosa, la movilización de los órganos grasos y la lipólisis. Por vía intramuscular la absorción es más rápida que por vía intralesional. La dexametasona pertenece al grupo II de la clasificación biofarmacéutica, teniendo baja solubilidad y alta permeabilidad **[3]**.



La forma farmacéutica consta de 3 partes fundamentales la película adhesiva, película impermeable con función de reservorio y un gel cargado con principio activo, dexametasona. Los componentes del parche transdérmico fueron caracterizados fisicoquímicamente, las películas fueron caracterizadas mediante área, espesor, resistencia a fractura, mientras que para la película adhesiva la prueba de bioadhesión y bioadhesión post-humectación. Para el gel cargado con principio activo se caracterizó mediante, densidad relativa, viscosidad y contenido químico, al parche transdérmico tipo reservorio completo se llevaron a cabo estudios de liberación de la dexametasona. Posteriormente, este sistema podrá ser evaluado biofarmacéuticamente y ser utilizado como forma farmacéutica para la administración de sustancias de interés terapéutico.



2 ANTECEDENTES

2.1 LA PIEL

La piel, es el órgano más grande del cuerpo humano, tiene la principal función de barrera mecánica para el ambiente externo así como la interacción; entre sus características se encuentran que en un adulto promedio con un peso de 70 Kg y una altura de 1.70 m, tiene un peso aproximado de 4 Kg lo que equivale aproximadamente a un 6% del peso corporal, cubre un área superficial de 6.4 m², con un espesor promedio de 2.2 mm; la capa más profunda de su composición contiene abundantes vasos sanguíneos, que si se alargaran longitudinalmente se tendría una extensión aproximada de 17.7 Km, conteniendo un 30% de la sangre total del organismo [4].

2.1.1 Funciones principales de la piel

Este órgano tiene una estructura compleja integrada por diferentes tipos de células, tejidos y elementos de la matriz extracelular que le confieren una variedad de funciones, entre las que destacan [5,6]:

- **Barrera física:** Manteniendo el medio interno, con protección ante pérdidas hidroprotéica y enfrentando a un gran número de estímulos ambientales deseables o no.
- **Protección:** La piel protege al organismo ante agresiones físicas, químicas y microbiológicas, al igual que permite la reparación de heridas y su regeneración. La película superficial cutánea tiene un efecto antimicrobiano, mientras que la capa córnea es una barrera frente a los patógenos, al producirse una herida se desencadena una reacción defensiva de la piel a la inflamación local.
- **Termorregulación:** La piel actúa como una barrera aislante, sobre el tejido subcutáneo, la circulación sanguínea ocupa un 90% de la circulación cutánea para la termorregulación y 10 % para su nutrición. Permite la conservación de calor por vasoconstricción y por la estructura aislante de la hipodermis; mientras que permite la liberación de calor o enfriamiento por la vasodilatación y evaporación del sudor proveniente de las glándulas sudoríparas. Es el principal órgano responsable de mantener la temperatura del cuerpo a 37°C.
- **Protección ante rayos UV:** otra de sus funciones es la de reflejar y absorber la luz. Después de la reflexión/ absorción de luz en la capa superficial de la piel y la capa córnea, se produce la absorción de estos rayos por la melanina, por lo que cuenta con una protección ante los daños celulares, esta protección se lleva a cabo por medio de 2 barreras; la melanina (formada por melanocitos) y la córnea (queratina) formada por los queratinocitos. El estar expuesto en un tiempo prolongado a la luz UV puede provocar envejecimiento cutáneo, lesiones premalignas y neoplasias malignas.



- **Metabolismo de moléculas y de reserva:** La piel interviene en el metabolismo de importantes moléculas como el caso de la vitamina D, también puede acumular agua en forma de edema y desencadenarse ante una gran pérdida de agua. También cuando se produce un exceso de grasa, esta se almacena en los adipocitos, siendo el caso contrario la pérdida excesiva llamada caquexia.
- **Actividad inmunológica:** Por medio de las células de Langerhans.
- **Sensaciones:** En su interior y gracias a las terminaciones nerviosas y receptores sensitivos repartidos en toda la superficie es capaz de reconocer el medio ambiente, la defensa ante los peligros y recoger las impresiones al tacto, presión, dolor y temperatura; como permitir el reconocimiento de la intensidad y la procedencia del estímulo.
- **Expresión:** la piel es capaz de expresar las sensaciones del individuo, como la palidez ante el miedo, enrojecimiento por la pena y furia, así como la sudoración ante la ansiedad.

La piel está constituida por 3 capas, la primera es la llamada epidermis exterior o estratificada, la cual se encuentra queratinizada, y la dermis ricamente vascularizada del tejido conjuntivo y la tercera capa de la piel es la hipodermis, la cual tiene como función anclar la piel al músculo adyacente o hueso, siendo una capa floja de tejido conjuntivo, de tipo adiposo, como se puede observar en la ilustración 1. Existen 2 tipos de piel la primera que tiene pelo, la cual contiene folículos pilosos y glándulas sebáceas, mientras que la que no tiene pelo como las plantas y palmas tienen una epidermis gruesa con estrato corneo compacto, sin folículos pilosos ni glándulas sebáceas.

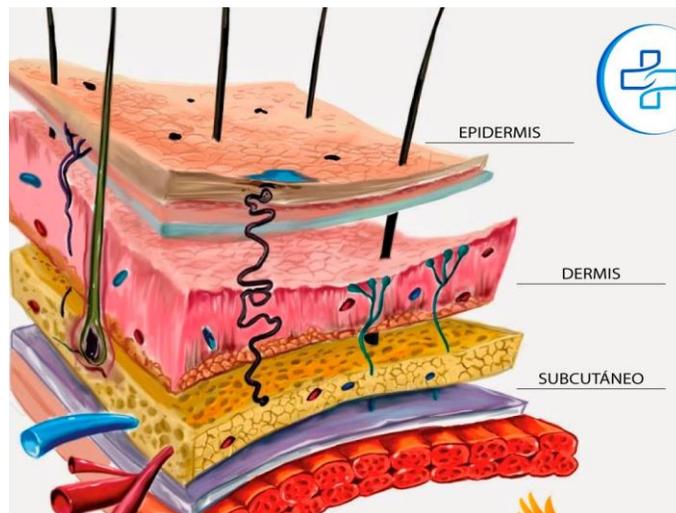


Ilustración 1. Anatomía de la piel. Consiste en 2 capas: Epidermis y dermis, sin embargo la hipodermis o tejido subcutáneo es considerada la tercera capa, al ser el anclaje al hueso.



2.1.2 Epidermis

La primera capa de la piel llamada epidermis está constituida por numerosas capas de células epiteliales tiene un espesor variable desde 0.8 mm en las palmas y plantas hasta los 0.006 mm en los párpados, las más superficiales cornificadas las cuales poseen una forma plana; llamado estrato córneo, y las menos superficiales, no cornificadas con una forma cubica, forman la capa germinativa dichas células se reproducen rápidamente; la función de ambos estratos es de protección ante el ambiente externo. Las células de la capa epidérmica se nutren por la difusión de nutrientes de una rica red vascular en la dermis subyacente, las células recién formadas en la capa germinativa empujan constantemente a las células viejas hacia la superficie, esto junto con el hecho que la capa externa está sujeta a la presión, provoca que las células se aplanen y mueran.

Mientras las células externas mueren, el centro fibroso de queratina permanece, formando escamas aplanadas y endurecidas que proveen una capa protectora queratinizada, la tasa de división celular y el grosor de la capa queratinizada, varia en las diferentes regiones del cuerpo, esta capa tiene como características ser hermética, a prueba de agua, e impermeable a la mayoría de las sustancias, ejemplo minimiza la pérdida de agua y proteínas plasmáticas en una quemadura. Impide el paso de gran mayoría de materiales, sin embargo, algunos materiales como las sustancias solubles en lípidos, pueden penetrar la piel a través de la bicapa lipídica de las células epidérmicas, tal es el caso de medicamentos como la nicotina o el estrógeno, administrados por medio de parches [4].

Como se mencionó con anterioridad la epidermis está compuesta por células tanto vivas como muertas, las cuales pueden dividirse en 5 capas o estratos, en la ilustración 2 se observan los estratos y estructuras que conforman a la epidermis:

- **Estrato basal:** Esta capa está constituida por una hilera de células con forma cilíndrica, con núcleo basófilo, con posición perpendicular a la dermis, dichas células poseen frecuentes mitosis por lo que se refleja en su constante reproducción [7].
- **Estrato espinoso:** Este estrato contiene queratinocitos voluminosos y poliédricos, con prolongaciones finas en forma de espina, lo que permite el contacto con las células contiguas [8].
- **Estrato granuloso:** Se encuentra formado por células aplanadas, contiene gránulos basófilos compuestos por queratina y queratohialina, sin limitación por alguna membrana [8].
- **Estrato lúcido:** se encuentra solo en la piel gruesa como en la palma de las manos o los pies, sobre el estrato granuloso se encuentra una capa de transición eosinófila, el cual señala transición entre las capas más profundas de las células vivas y muertas [8].



- **Estrato córneo:** Es la capa más externa de la piel, compuesta por varias láminas de células muertas cornificadas. Forma una barrera externa que protege al organismo del exterior y ayuda a mantener el medio interno.

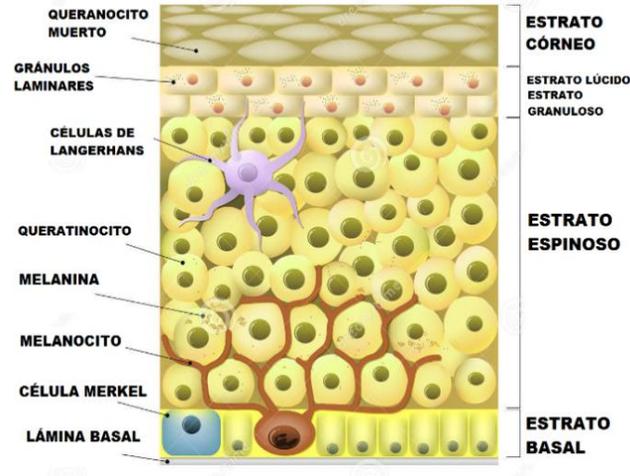


Ilustración 2. Estructura de la epidermis. Se observan los 5 estratos de la epidermis, al igual que las células y estructuras que la componen.

2.1.3 Dermis

Por debajo de la epidermis, se encuentra la dermis, una capa de tejido conjuntivo que contiene muchas fibras de elastina y de colágeno que le confieren fuerza, así como abundancia en vasos sanguíneos de 3-5mm de espesor, los cuales juegan un papel importante en la regulación térmica, también cuenta con terminales nerviosas especializadas, sus receptores en las terminaciones periféricas de las fibras nerviosas aferentes de la dermis pueden detectar la presión, temperatura, dolor y otros impulsos somatosensoriales, mientras que las terminaciones nerviosas eferentes controlan el calibre del vaso sanguíneo, la erección pilórica y la secreción de las glándulas exocrinas de la piel [4].

Ésta formada principalmente por 3 clases de fibras, una sustancia fundamental y células. Las fibras más abundantes son las de colágena, seguidas de las reticulares y elásticas las cuales son menos abundantes mezclándose con las de colágena. La sustancia fundamental está formada por mucopolisacáridos que proporciona el medio de unión de las fibras y sostiene las células, este conjunto proporciona a la piel resistencia, cohesión y elasticidad [5].



Las células de esta capa adoptan una estructura tal que las más cercanas al exterior se acomodan formando una superficie con entrantes y salientes llamadas *papilas*, debajo de esta capa se encuentra un conjunto de células llamado tejido reticular de la dermis.

Las células más características de la dermis son:

- **Fibroblastos:** contiene un núcleo fusiforme, ahí se sintetizan las fibras, la sustancia intersticial y mantiene la matriz extracelular del tejido.
- **Histiocitos:** Son monocitos tisulares que derivan del sistema reticuloendotelial con gran movilidad y poder fagocitario.
- **Mastocitos:** son células cebadas, basófilos con granulaciones en su interior, encargadas de producir histamina, heparina y otros mediadores de la inflamación.

2.1.4 Hipodermis

La piel está anclada al tejido subyacente ya sea músculo o hueso, mediante la hipodermis, también conocido como tejido subcutáneo, una capa suelta de tejido conjuntivo. Ahí se encuentra la mayoría de las células adiposas, esta grasa que constituye un material protector, el tejido adiposo se encuentra dividido por tabiques de tejido conjuntivo laxo y formas estructuras de aspecto lobular intercalados se encuentran los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, constituyendo una trama de fibras colágenas y de reticulina con abundantes capilares.

Las funciones principales de la hipodermis es proporcionar a la piel un aislante térmico y una almohadilla antichoque, protegiendo a las estructuras vitales y de igual forma un reservorio de energía. Es el soporte de los vasos sanguíneos y nervios que van desde los tejido adyacentes hacia la dermis. Estructuras como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas se originan en este nivel [8].

2.2 ESTRUCTURAS ANEXAS DE LA PIEL

Existen diversas estructuras anexas cutáneas, que dependen de la piel, los cuales se pueden dividir en dos tipos: córneos (pelos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas) [9].

2.2.1 Pelo

Los pelos son estructuras finas queratinizadas que se desarrollan a partir de invaginaciones de la epidermis. Se localizan en toda la superficie del cuerpo a excepción de las superficies laterales y palmares de las manos, al igual que de los pies, labios y regiones que rodean los orificios urogenitales.

El crecimiento del pelo se lleva a cabo de manera discontinua, intercalándose fases de reposo y de crecimiento, su duración es variable de región a región. Ejemplo el cuero cabelludo humano su fase de crecimiento es muy larga y dura varios años, mientras que su reposo dura 3 meses [5].



El pelo se origina en de las invaginaciones de la epidermis llamadas folículos pilosos, está constituido por:

- **Infundíbulo:** comprende desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta el orificio folicular y se queratiniza por medio de gránulos queratohialinos.
- **Istmo:** comprende desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta la inserción del musculo erector del pelo.
- **Bulbo:** empieza desde la inserción del músculo erector hasta el bulbo piloso, está formada por las siguientes estructuras papila dérmica, matriz del pelo, pelo y vainas radiculares. Las células que se encuentran de forma adyacente a la papila forman la matriz del pelo encargadas de nutrirlo.

En la ilustración 3 se observan la estructura del folículo piloso, así como las partes en las que está constituido el pelo.

El folículo piloso contiene una zona queratógena, que es la región donde tiene lugar la transición de células a queratina dura, los pelos crecen por una proliferación continua de las células de la matriz y su transformación constante en queratina dura [10].

Cuando el pelo sale de folículo se encuentra totalmente queratinizado, la vaina radicular interna está constituida por queratina blanda y desaparece a la altura donde las glándulas sebáceas vierten sus secreciones. Su color se debe al contenido de melanina en la capa fibrosa [5].

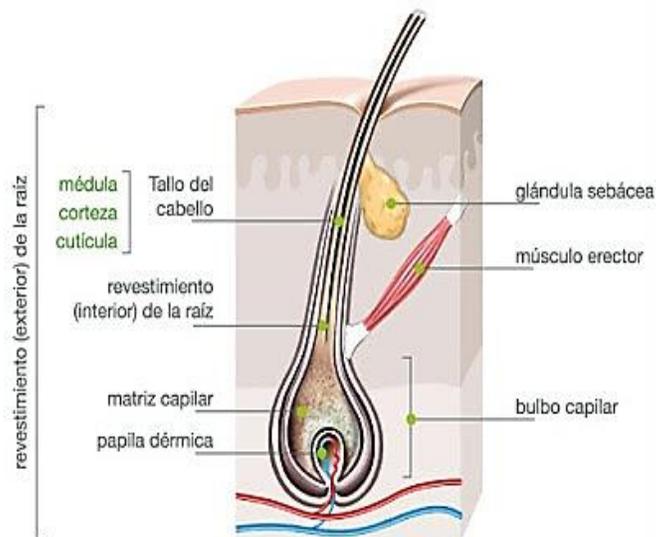


Ilustración 3. Estructura del folículo piloso. En la imagen se muestra las partes que componen al pelo.



2.2.2 Uñas

Las uñas se definen como placas córneas situadas en la cara dorsal de las falanges terminales de los dedos de manos y pies, siendo su principal función la de protección, otra de sus funciones es la involucrada en la percepción de estímulos táctiles finos. Se encuentran formadas por queratina, aminoácidos como la cistina y arginina, el nitrógeno y azufre, componentes que le aportan dureza y agua en escasa cantidad. En la ilustración 4 se observa la representación gráfica de la estructura de una uña. La cual consiste en una lámina de queratina dura, en la que se encuentra, un borde libre, plato ungueal y matriz. La lúnula es una banda blanca con forma semicircular en la base de la uña, encima se encuentra un pliegue, la cutícula la cual se adhiere impidiendo la entrada de microorganismos [11].

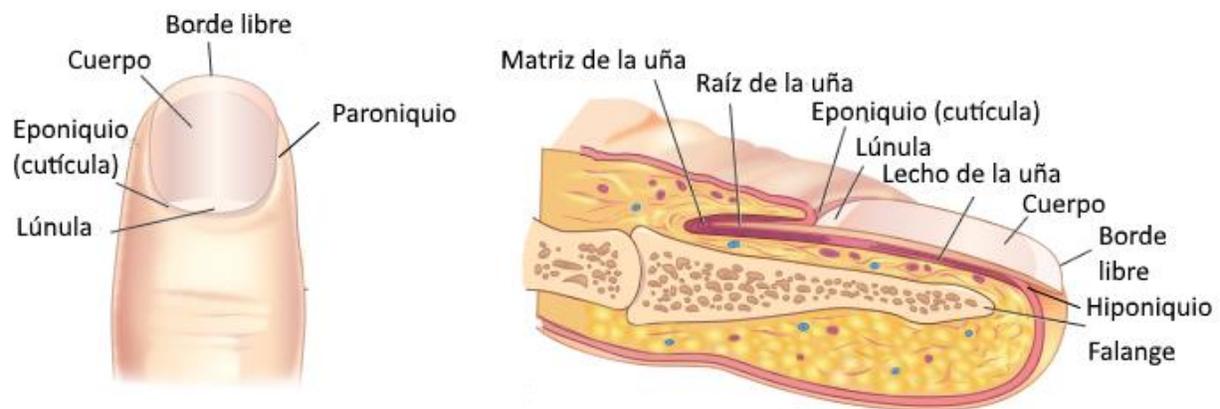


Ilustración 4. Estructura de la uña.

2.2.3 Glándula sebácea

La glándula sebácea forma parte del tipo de anexo cutáneo glandular, sin embargo también se puede encontrar de forma aislada en regiones como el pezón, la areola mamaria, labios menores y cara interna del prepucio, se encuentra ausente en palmas de las manos y plantas de los pies. En la ilustración 5 se muestra la descripción gráfica de la glándula sebácea [12].

Desemboca siempre en el folículo piloso, posee una función holocrina, es decir, la secreción de la glándula está formada no solo por el producto de las células, sino por las mismas células las cuales se renuevan continuamente. Tienen forma de racimo y se encuentran limitadas por una membrana basal, está en su cara interna está tapizada por células cúbicas, basófilas, ricas en glucógeno, las cuales se van llenando de grasa y terminan por caer con el sebo que producen [10].



El sebo que es secretado por estas glándulas lubrica el pelo y el vello, e impide que la piel se deshidrate en exceso o se quiebre, este sebo está compuesto en abundancia por triacilglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres y de forma minoritaria por el colesterol y ésteres como el escualeno.

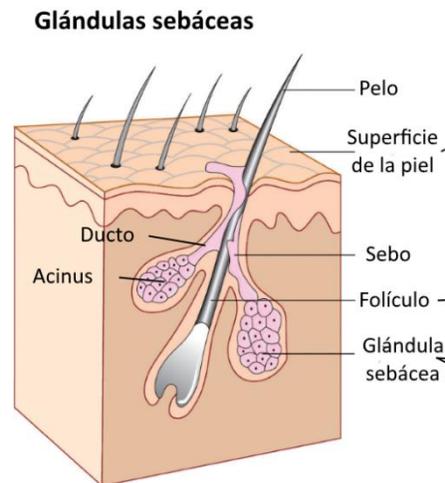


Ilustración 5. Glándula sebácea. En esta imagen se observa la glándula sebácea dentro de folículo piloso.

2.2.4 Glándula sudorípara

Son glándulas tubulares, que forman un glomérulo en su extremo en la ilustración 6 se observa su estructura, existen 2 tipos:

- **Glándulas ecrinas:** tiene como función el controlar la temperatura, se encuentran en todo el cuerpo con un aproximado de 3 millones, con abundancia en las palmas y plantas, su contenido lo vierten directamente sobre la superficie de la epidermis favoreciendo la emulsión epicutánea. Son glándulas tubulares simples de origen epidérmico situadas en la dermis, son las responsables de la producción de sudor, cuya composición es de agua y sales como cloruro de sodio, amoníaco, ácido úrico, urea y ácido láctico; por lo que su pH oscila entre 4.2 y 5.5 [13].
- **Glándulas apocrinas:** Son glándulas que poseen un conducto secretor que desemboca en un folículo piloso, tiene una forma tubular, mayores a las ecrinas, la parte secretora forma un ovillo localizado en la dermis. Tiene una función odorífera, es decir, produce una secreción con olor; se encuentran localizadas en axilas y genitales, la secreción que producen se contamina fácilmente con bacterias y produce un olor corporal característico [12].

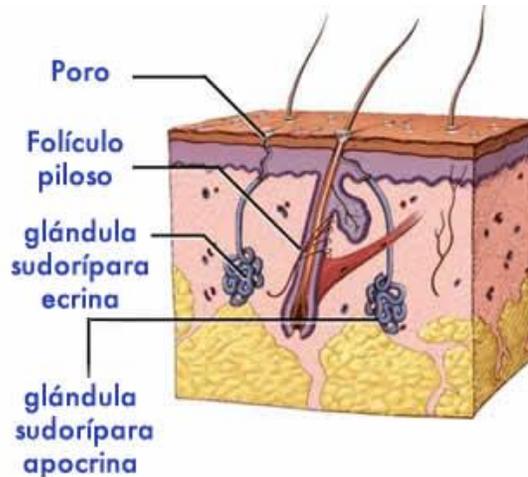


Ilustración 6. Glándula sudorípara. En esta imagen se observa la glándula sudorípara tanto ecrina como apocrina.

2.3 PRINCIPALES COMPONENTES DE LA PIEL

- **Agua:** contiene un 60- 70% en la colocación inter e intracelular.
- **Electrolitos:** entre los principales componentes se encuentran cloruros, sodio extracelular, potasio y magnesio intracelular, y calcio en menor proporción.
- **Minerales:** Azufre se encuentra en la capa córnea, pelos, uñas en forma del radical sulfhidrilo, en las tonofibrillas como radical disulfuro, pues interviene en la queratinización y en menor cantidad en las fibras colágenas y elásticas. Así mismo hay en menos cantidad fósforo, plomo, magnesio, zinc, hierro y cobre.
- **Proteínas:** Se disponen en forma globosa en las células espinosas o fibrosas en las tonofibrillas y en la queratina. Los aminoácidos importantes son la cisteína, metionina y cistina. Existen también mucopolisacáridos, colágena y lipoproteínas.
- **Lípidos:** Los intracelulares son el colesterol libre y esterificado, y los fosfolípidos en las células basales, tejidos jóvenes, o en las vías de cicatrización. Los intracelulares son los glicéridos con ácidos grasos saturados y no saturados.
- **Carbohidratos:** La cantidad de glucosa es más o menos la misma que en la sangre. EL glucógeno existe en la capa espinosa y en algunos anexos e intervienen en el proceso de queratización. También existen azúcares complejos como los mucopolisacáridos en forma de azúcares aminados y el ácido glucurónico.



- **Enzimas y vitaminas:** Son básicas en el metabolismo de la piel, las más importantes están la citocromo oxidasa presente en la capa basal, importante en la queratinización, deshidrogenasa succínica, anhidrasa carbónica, monoaminooxidasa, fosforilasa aminopeptidasa, fosfatasa ácida y otras más. La distribución enzimática en las diferentes capas de la piel no se conoce con precisión y, por lo tanto, provoca dificultades en el desarrollo de experimentos. Muchos fármacos al tener el mínimo contacto con las enzimas de la dermis antes de alcanzar la circulación sistémica. De esta manera, la actividad enzimática en la epidermis será la más importante barrera para la absorción de fármacos a través de la piel [4.14].

2.4 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La eficacia terapéutica de medicamentos administrados por la vía cutánea está en relación con su potencia y su capacidad para penetrar de una manera apropiada y así llegar a la circulación sistémica en concentración adecuada [16].

La penetración y absorción del principio activo comprenden una serie de fases, desde su aplicación, el paso a través del estrato córneo hasta su llegada a las estructuras viables más profundas, como la dermis, y su reabsorción por los vasos sanguíneos. Para que se lleve a cabo este proceso, el fármaco debe ser liberado de los excipientes que lo acompañan y posteriormente solubilizado en los fluidos fisiológicos [17].

El paso de principios activos administrados por la vía transdérmica a la circulación general consta de tres etapas principales [18].

- I. **Liberación desde el vehículo.**
- II. **Penetración y permeabilización de la epidermis.**
- III. **Absorción en la dermis.**

En la ilustración 7 se describen de forma gráfica las fases de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica en este caso un parche transdérmico, iniciando con la disolución del fármaco para poder difundir hacia la membrana dentro del parche. Las moléculas difunden desde el vehículo al estrato córneo, distribuyéndose dentro de este y difundiendo hasta la epidermis. Dentro de esta capa las enzimas son el principal obstáculo ya que pueden metabolizar el fármaco y este puede interactuar con el receptor.

Una vez que pasa la dermis, pueden intervenir regiones de depósito y zonas metabólicas adicionales a medida que el fármaco se mueve hacia un capilar, distribuyéndose en la pared y hacia la sangre para su paso a la circulación sistémica. En ese proceso una fracción del fármaco



puede quedarse dentro de los depósitos de grasa, mientras que otra parte pasa libremente a la circulación sistémica y llevar a cabo el efecto farmacológico.

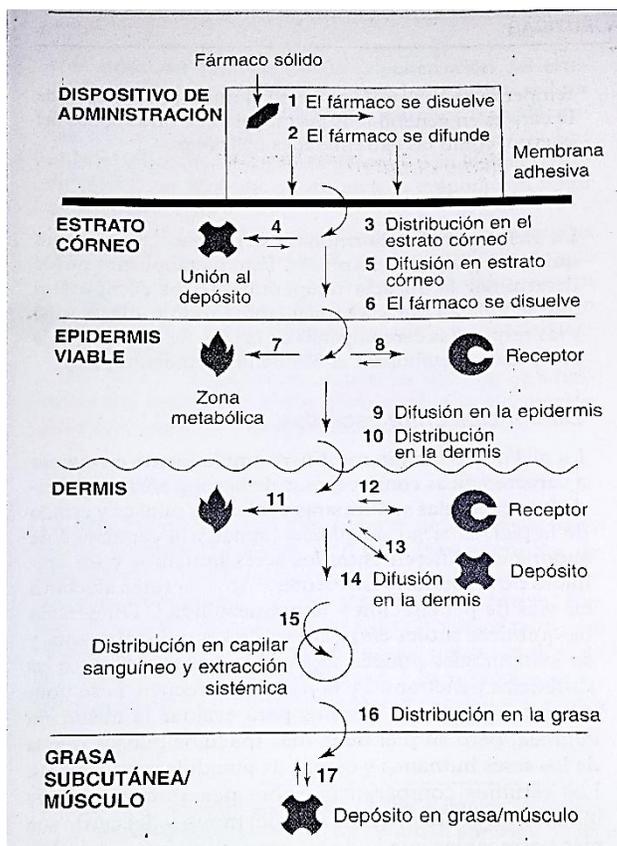


Ilustración 7. Fases de liberación del fármaco a partir de un parche transdérmico [15].

La absorción de las moléculas a través de la piel depende tanto de sus propiedades químicas y físicas, tales como la solubilidad acuosa, coeficiente de partición lípido-agua, la constante de disociación, su estructura química y su peso molecular, además del pH ya sea del fármaco o excipientes y la naturaleza de estos [19].

Para que un fármaco sea apto para la administración cutánea debe poseer las siguientes características [18,20]:

- Tener una potencia farmacológica tal que la dosis diaria sea de unos cuantos miligramos.
- Ni fármaco ni excipientes deben causar irritación.
- Bajo peso molecular (<500 Daltons).
- No iónicos.
- Alta liposolubilidad.
- Coeficiente de reparto elevado.
- Estable a temperatura ambiente.
- Tiempo de vía de eliminación corto.



2.4.1 Vías de transporte de sustancia a través de la piel

Cuando un fármaco se aplica sobre la superficie de la piel en primer lugar debe disolverse en ella y posteriormente atravesar las diferentes capas que la constituyen para acceder a la circulación sistémica o bien puede permanecer en la piel [18].

La permeación de los fármacos a través de la piel incluye la difusión a través de la epidermis intacta y a través de los apéndices de la piel, como los folículos pilosos y glándulas sudoríparas que forman las vías de derivación a través de la epidermis intacta [45].

La permeación de los fármacos en la piel normalmente está limitada por el estrato córneo, existen 2 vías identificadas para el paso de los fármacos, la ruta intercelular y la transcelular, en la ilustración 8 se muestra la representación gráfica de la vía de penetración transepidérmica de los fármacos.

- **Vía intracelular:** consiste en la difusión de sustancias a través de los espacios intracelular del estrato córneo, es decir, entre los corneocitos incluyendo las regiones de enlace, contiene menos lípidos ordenados y cadenas hidrófobas más flexibles. Los lípidos fluidos de la piel son de crucial importancia para la difusión transepidérmica de las moléculas lipídicas intercelulares y anfífilas, ocupando los espacios para la inserción y la migración a través de las capas lipídicas intercelulares de tales moléculas. Las moléculas hidrófilas, difunden predominantemente de forma lateral a lo largo de las superficies o espacios interlamelares llenos de agua o a través de tales volúmenes [45].
- **Vía transcelular:** consiste en el paso a través de los corneocitos y de los lípidos. La matriz macromolecular intracelular dentro del estrato corneo está compuesta de queratina, que contribuye a la estabilidad mecánica y a la integridad de la capa cornea. La difusión transcelular carece de importancia para el transporte transdérmico de fármacos [45].

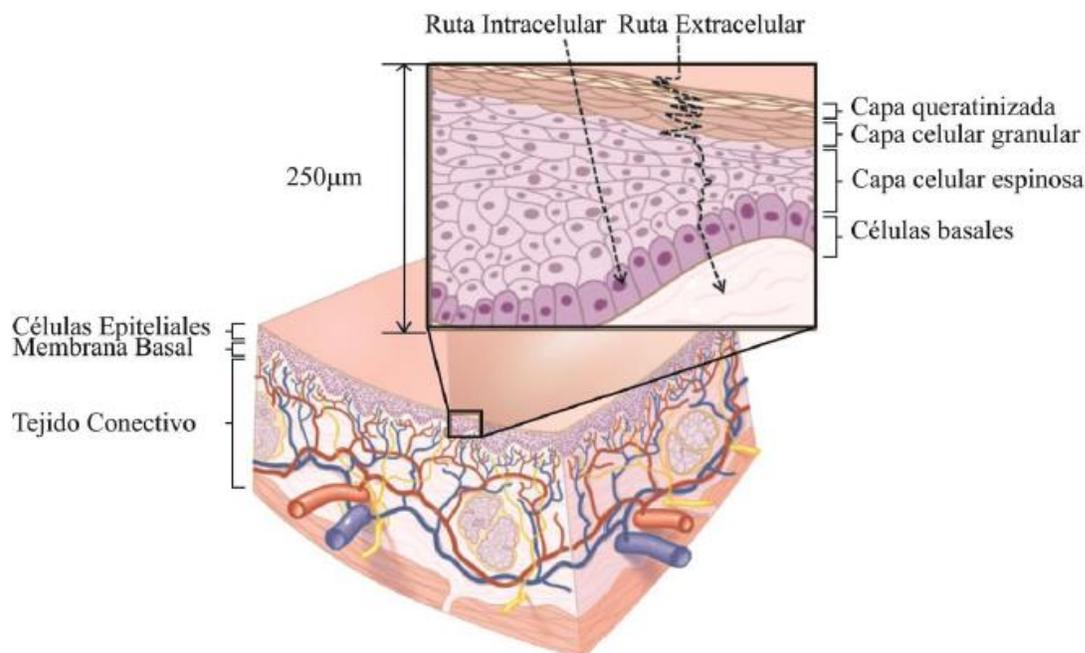


Ilustración 8. Representación gráfica de las vías de penetración transepidérmica de las moléculas. En esta imagen se muestra la vía intracelular y extracelular para el paso de moléculas a través de la piel [34].

Otra de las rutas que permite el paso de fármacos a través de la piel, es la penetración folicular, la cual recientemente se ha convertido en un foco de interés importante ya que se ha demostrado que los folículos pilosos podrían constituir rutas significativas de paso y vectorización de fármacos a través de la piel. En la ilustración 9 se muestra la representación gráfica de las vías de penetración folicular.

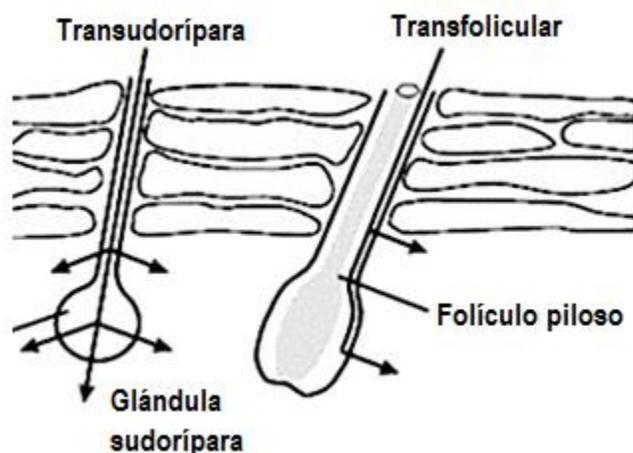


Ilustración 9. Representación gráfica de las vías de penetración pilosebásea. En esta imagen se muestra las vías transudorípara y transfolicular para el paso de moléculas a través de la piel.



2.4.2 Factores implicados en la absorción transdérmica

El que un fármaco atraviese en mayor o menor medida la barrera de la piel depende de muchos factores, relativos a la interacción entre la piel, el principio activo y los excipientes que deben ser considerados a la hora de formular la forma farmacéutica [30].

Los principales factores que determinan la absorción transdérmica son:

- **Factores biológicos:** Hacen referencia a la propia naturaleza de la piel. Así, se encuentran diferencias en la permeabilidad según la edad, raza, estado de la piel, grado de hidratación, etc. y aportan una gran variabilidad interindividual [21].
- **Factores físico-químicos:** Se considera tanto las características del fármaco (concentración, coeficiente de difusión, coeficiente de reparto, concentración de la sustancia), así como la naturaleza del vehículo utilizado para su aplicación (excipientes).

2.4.2.1 Principios activos

Así como la piel actúa como una barrera antes agentes que puedan provocar daño al organismo, esta permite el paso de moléculas haciendo uso de promotores de absorción, es por esta razón que provee a fármacos una alternativa de administración las cuales pueden causar toxicidad o riesgo de degradación por otras vías de administración; con una aplicación adecuada y sobre el sitio definido el fármaco puede difundir el estrato córneo, hasta llegar a la dermis y así ingresar al torrente sanguíneo para finalmente producir el efecto deseado [18].

La absorción percutánea tiene lugar primordialmente por difusión pasiva. El modelo más sencillo para explicar el proceso de la absorción percutánea se basa en la aplicación de la primera **Ley de Fick**, que establece que la velocidad de transferencia de la sustancia que difunde a través de una superficie del área igual a la unidad, es proporcional al incremento de concentración, representándose en la ecuación 1.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot P \cdot C}{L}$$

Ecuación 1. Primera Ley de Fick.

Donde **dM/dt** es la velocidad de penetración por unidad de superficie; **D** representa el coeficiente de difusión del fármaco; **P** es el coeficiente de reparto del fármaco entre la piel y el vehículo; **C** la concentración del principio activo en el vehículo, y es **L** es la longitud del camino difusional. [21]

Todas las propiedades que condicionen el coeficiente de difusión, ya sea en la formulación o a través de las distintas capas de la piel, como la viscosidad de la formulación, el peso y el volumen molecular del soluto pueden afectar la velocidad de absorción. No obstante, es más importante



la lipofilia de la molécula, ya que determina la facilidad del acceso a las distintas capas de la piel. Por lo que un alto coeficiente de reparto no es indicativo de una mayor facilidad de difusión a través de la piel, ya que las sustancias lipófilas pueden acumularse en el estrato córneo, con lo cual se ve dificultada su penetración a estratos más profundos [25].

2.4.2.2 Excipientes

Dado que las características fisicoquímicas de la molécula activa limitan en gran medida su paso a través de la piel, se puede considerar que el número de fármacos que por sí solos son capaces de atravesar el estrato córneo en cantidad suficiente para producir una respuesta terapéutica es reducido. Aunque el principal papel del excipiente es servir de soporte al principio activo que se desea aplicar sobre la piel, en las formulaciones dermatológicas los excipientes tienen una función más activa y pueden influir en la penetración del fármaco hacia lugares más o menos profundos situados por debajo de la zona de aplicación y contribuir de este modo en la eficacia del preparado [18].

El efecto del excipiente puede ser debido a una interacción fármaco-vehículo; por una acción directa sobre la estructura y propiedades de la piel; o por una acción indirecta, al variar por ejemplo la temperatura del tejido, su grado de hidratación, etc.

Algunos excipientes son conocidos como promotores de absorción químicos los cuales ayudan a aumentar el paso del principio activo a través de la piel. Estos promotores deben reunir en la medida de lo posible los siguientes requisitos [20]:

- Ser farmacológicamente y químicamente inertes.
- Tener efectos reversibles sobre la piel.
- Ser compatibles con el fármaco concreto.
- Poseer buenos caracteres organolépticos y no deben producir irritación.

2.5 ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

La vía de administración de medicamentos transdérmica, presenta ventajas importantes respecto a otras vías de administración, a continuación se enlistan algunas [22].

- La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano.
- Evitar el efecto del primer paso hepático y gastrointestinal.
- Fácil aplicación y retiro de la forma farmacéutica.
- Absorción lenta y sostenida del fármaco.
- Niveles plasmáticos constantes del fármaco.
- Acción prolongada reduce la frecuencia de la dosis y por lo tanto reacciones adversas.
- Mejora del efecto farmacológico.
- Evitar posible degradación del principio activo por el tracto gastrointestinal.
- Uso sencillo, indoloro, buena aceptación, optimización de la adherencia al tratamiento.



Sin embargo, la vía de administración transdérmica y los sistemas que se utilizan para administrarla también presentan ciertas desventajas como [24]:

- Existe un grupo reducido de fármacos que pueden atravesar las capas de la piel.
- El principio activo debe poseer gran actividad ya que las dosis no sobrepasen los 20 mg.
- Existe una reducción en la absorción a través de la piel por lo que no pueden utilizarse fármacos que necesiten altos niveles sanguíneos.
- Se pueden presentar reacciones adversas locales como irritación o alergia.
- Estas formas farmacéuticas presentan alto costo de producción en comparación a la vía oral.

2.5.1 Reseña histórica de los sistemas transdérmicos

Desde la antigua Grecia, ya se comenzaba la aplicación de medicamentos a través de emplastos, ungüentos y linimentos, fue Galeno quien desarrollo la popular *cold cream* (crema fría) mezclando agua, cera de abejas, aceite de oliva, como vehículo para tratamientos de tipo tópico.

Hacia finales del siglo XIX surgió la idea de la impenetrabilidad de la piel, debido a que se observaron efectos tóxicos de fármacos por la vía oral, y al ser aplicados por la piel se encontraban en la ineffectividad. Fue así, que por varios años se abandonaron los intentos de una terapéutica a través de la piel. Siendo hasta el siglo XX cuando se reabrió la investigación hacia la penetración de la piel por principios activos [20].

A finales de 1970, después de gran cantidad de experimentos que lograron comprobar que la función de absorción transepidérmica de la piel podría ser utilizada para la administración de fármacos, aparecieron los primeros sistemas transdérmicos para la administración de fármacos, estos ayudaron a principios activos de acción sistémica, con liberación sostenida, constante y programada de estos.

El primer parche que se desarrolló fue por Michaels y otros autores en los años 70's. Esta nueva forma de liberación de fármaco fue aprobada en Estados Unidos de América por la Food and Drug Administration (FDA) en 1979, este parche consistía en la liberación de escopolamina para controlar el mareo en los viajes, en la ilustración 9 se muestra la presentación del parche transdérmico Scopoderm TTS® patentado por Novartis. En 1981 el segundo parche transdérmico aprobado por la FDA fue el de nitroglicerina que ayudo al tratamiento de angina de pecho.

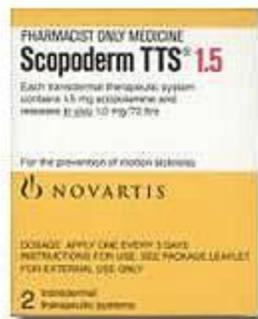


Ilustración 10. Presentación de parche transdérmico de Escopolamina. Este fue el primer parche transdérmico aprobado por la FDA en 1979, desarrollado por Michaels.



El desarrollo de los sistemas transdérmicos ha incursionado en las áreas de la terapéutica, cosmeceútica, productos de libre venta y cuidado personal, pero en la actualidad también se utiliza para diagnóstico, extrayendo fluidos, para realizar tratamientos cosméticos, odontológicos y aplicarse en la superficie de las mucosas [30].

2.5.2 Parches transdérmicos

Las formas farmacéuticas de tipo transdérmico tienen como finalidad la liberación del principio activo de forma controlada para conseguir y mantener la concentración del fármaco de forma constante, los parches son los sistemas más conocidos desde hace más de 20 años para el tratamiento de enfermedades sistémicas.

Un parche según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se define como; una preparación flexible de tamaño variable, adherible, que contiene uno o más fármacos, se aplica de forma externa y puede ser de acción local o liberar y difundir él o los fármacos, las vías de administración pueden ser tópica o transdérmica [1].

Un parche transdérmico básicamente se encuentra constituido, por los siguientes elementos: una cubierta protectora exterior impermeable, un reservorio donde se encuentra el fármaco o película que lo contiene, una membrana microporosa que permite la liberación controlada del fármaco, una capa adhesiva para fijación a la piel en la ilustración 10 se observa la constitución básica del parche. Muchos de los parches transdérmicos que existen en el mercado consisten en multicapas; se conocen varios tipos de parches que a continuación se describen [2,7].

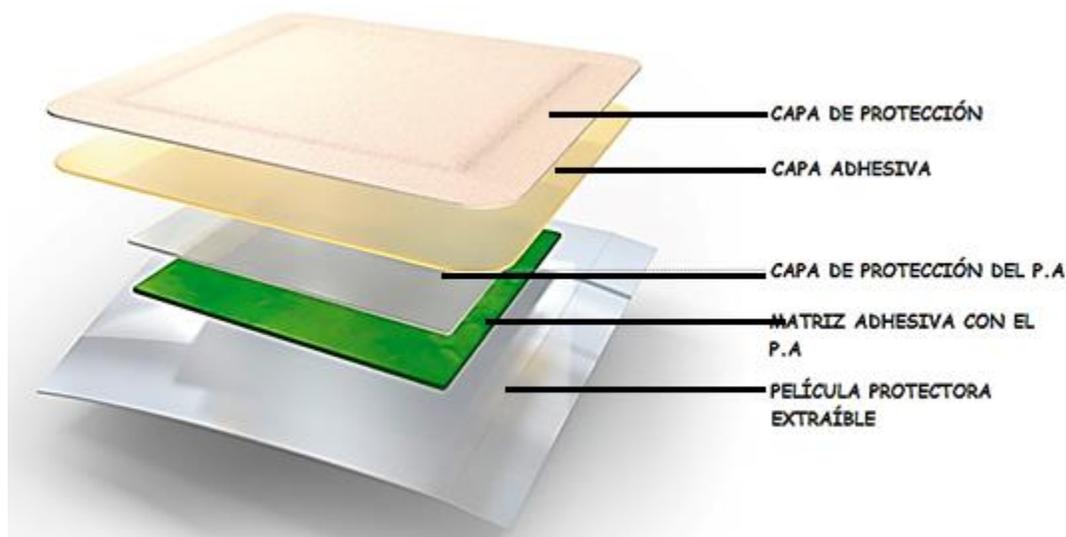


Ilustración 11. Representación gráfica de la composición básica de un parche transdérmico. Consiste en una capa protectora o impermeable al ambiente, capa adhesiva a la piel, capa con principio activo, y capa protectora al adhesivo.



2.5.2.1 Parche transdérmico de tipo reservorio

En este tipo de parche el principio activo se encuentra disuelto o suspendido en un líquido o gel, dentro de un reservorio o depósito, este contiene varios excipientes. Otros componentes del parche son la membrana de difusión y la capa adhesiva, la primera permite que la liberación controlada del principio activo, mientras que la segunda permite la adhesión del parche en la piel. En la ilustración 11 se observa la composición característica del parche tipo reservorio [2].

Es un sistema más complejo a los demás, ya que el fármaco debe difundir desde el reservorio hasta la capa de difusión para así llegar a la piel, sin embargo tiene buenos resultados en cuanto a la liberación del fármaco pero si por alguna razón la liberación del fármaco en el reservorio se ve comprometida puede provocar una alta concentración en la piel, por lo que se tiene que tener especial cuidado en no alterar la capa de que controla la liberación [30].

En el mercado existen varios ejemplos de parches transdérmicos tipo reservorio aprobados por la FDA en Estados Unidos de América enlistados en la tabla 1:

Tabla 1. Ejemplos de parches transdérmicos tipo reservorio aprobados en Estados Unidos de América [30].

Fármaco	Nombre comercial	Laboratorio desarrollador	Año de aprobación	Indicación terapéutica
Escopolamina	Transderm® Scop	Novartis	1979	Cinetosis
Nitroglicerina	Transderm® Nitro	Novartis	1981	Angina de pecho
Clonidina	Calapres-TTS®	Boehring Ingelheim	1984	Hipertensión
Estradiol	Estraderm®	Novartis	1986	Síntomas de menopausia
Fentanilo	Duragesic®	Ortho McNeil Jassen	1990	Dolor crónico
Nicotina	Nicoderm®	ALZA	1991	Dejar de fumar

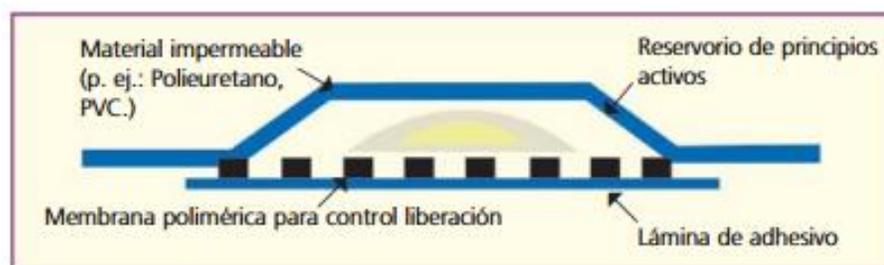


Ilustración 12. Parche transdérmico tipo reservorio. Esta imagen se muestra las partes principales de este tipo de parche [20].



2.5.2.2 Sistemas matriciales

Están constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definida, en el cual esta uniformemente dispersado o suspendido el fármaco con una película adhesiva que permite la adhesión del parche a la piel, tienen una elaboración más fácil en comparación al tipo reservorio, teniendo como principal obstáculo el obtener la dosis adecuada al penetrar la piel. En la tabla 2 se encuentra una lista de ejemplos de parches matriciales aprobados en Estados Unidos de América, este tipo de parche se encuentra ejemplificado en la ilustración 12 [20,30].

Tabla 2. Ejemplos de parches transdérmicos tipo matriz aprobados en Estados Unidos de América [30].

Fármaco	Nombre comercial	Laboratorio desarrollador.	Año de aprobación	Indicación terapéutica.
Testosterona	Testoderm-TTS®	ALZA	1993	Reemplazo hormonal
Estradiol-Norelgestromina	Ortho Evra®	Ortho McNeil Pharmaceutical	2001	Anticoncepción
Metilfenidato	Daytrana®	Noven Pharmaceuticals	2006	Hiperactividad y déficit de atención
Rivastigmina	Exelon®	Novartis	2007	Demencia
Granisetron	Sancuso®	Prostrakan	2008	Disminución en síntomas de quimioterapia inducida.

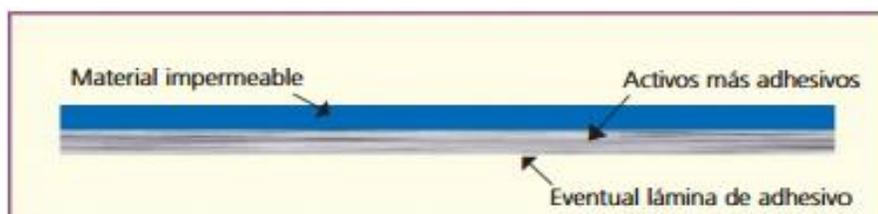


Ilustración 13. Parche transdérmico tipo sistema matricial [20].

2.5.2.3 Sistemas de difusión controlada vía matriz polimérica

En este tipo de parche, los fármacos se encuentran dispersos en la matriz del polímero y situados bajo una capa de material impermeable y oclusivo, la liberación se controla por medio de la matriz polimérica, siendo la ilustración 13, su representación gráfica y las sus principales componentes [20].

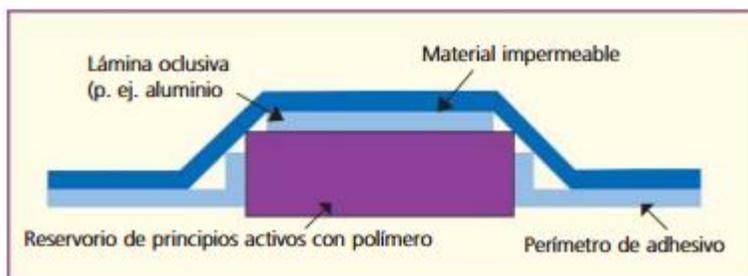


Ilustración 14. Parche transdérmico con sistema de difusión controlada vía matriz [20]

2.5.2.4 Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios

El fármaco se encuentra suspendido en una microemulsión o disolución, la cual contiene un polímero lipofílico que forma microesferas. La liberación se controla por el compartimento del fluido y del polímero, la ilustración, representación gráfica en la ilustración 14 [20].

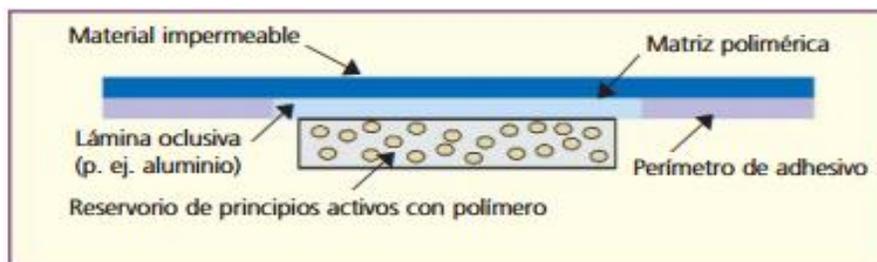


Ilustración 15. Parche transdérmico tipo sistema de difusión controlada con micro reservorios. [20]

2.5.3 Propiedades ideales de un parche transdérmico

Un parche transdérmico tiene que cumplir con ciertas características que permitan cumplir su función de la manera adecuada, asegurando el efecto terapéutico y evitando en lo menos posible molestias al paciente, a continuación se enlistan algunas de las propiedades [23]:

- Compatibilidad de la formulación, tanto fármaco-excipientes como excipientes-fármaco.
- Estabilidad química, que asegure la nula degradación del fármaco.
- No irritante.
- No sensibilizar la piel.
- Incoloro.
- Con buena resistencia a la ruptura y bioadhesión.



2.6 DEXAMETASONA

2.6.1 Generalidades.

- Estructura química [1]. (Ilustración 16)

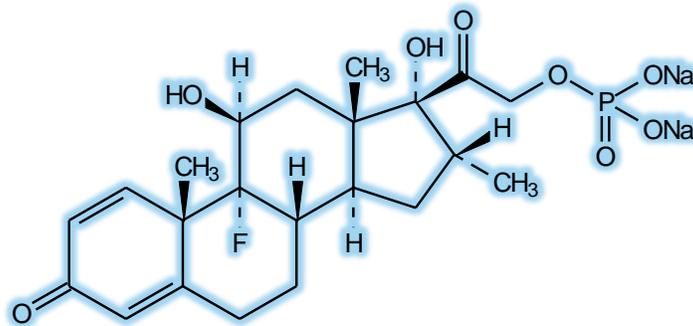


Ilustración 16. Estructura química de la molécula de dexametasona.

- **Nombre químico:** 9-fluoro-11 β , 17,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.
- **Fórmula molecular:** C₂₂H₂₈FNa₂O₈P
- **Peso molecular:** 516.4 g/mol
- **Características físicas:** Es un polvo blanco, cristalino, inodoro, estable en el aire. Excesivamente higroscópico.
- **Solubilidad:** Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en cloruro de metileno y escasamente soluble en etanol [3].
- Es un derivado sintético del glucocorticoide hidrocortisona, el cual tiene una larga historia en su uso en humanos.
- Se encuentra en la industria farmacéutica en forma de tabletas, aerosol, cremas y suspensiones oftálmicas.

2.6.2 Uso terapéutico

Posee una actividad como antiinflamatorio e inmunosupresor, siendo su potencia de 20-30 veces mayor que la hidrocortisona y de 4 a 5 veces mayor que la prednisona, es empleada en el tratamiento de inflamaciones y enfermedades autoinmunes como: Artritis reumatoide, asma e inflamaciones de ojo [3].

Otros de los usos terapéuticos que se le dan es como potencializador del efecto antiemético de los antagonistas del receptor de la 5-HT₃ como el ondansetron, antes y después de cirugías maxilofaciales, previniendo o aminorando la inflamación de los músculos de la cara, tiene utilización evitando la aparición de edema, después de una cirugía cerebral, edemas de su uso en el tratamiento del edema cerebral de altura, así como el pulmonar.



La dexametasona es utilizada como tratamiento a hemopatías malignas, como el mieloma múltiple, en esta enfermedad el componente monoclonal o mejor conocida como proteína M se reproduce de manera continua y mayor que un cuerpo sano, siendo uno de los tipos de cáncer de la médula ósea, administrada sola o en conjunto con la talidomida, lenalidoma o en combinación con adriamicina y vincristina (VAD) [33].

Ayuda a contrarrestar el shock alérgico administrándose en altas dosis, también al administrarse en mujeres con riesgo de parto prematuro con la finalidad de estimular la maduración de los pulmones del feto.

Uno de los usos diferentes al terapéutico es el de diagnóstico, debido a su propiedad de suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, es altamente utilizado en el diagnóstico del Síndrome de Cushing, la cual padecen personas que presentan una producción en exceso de glucocorticoides. Para el diagnóstico se realiza por 24 horas la prueba de supresión de la dexametasona, con el propósito de detectar cortisol. La prueba consiste en comprobar la respuesta del organismo a altas dosis de glucocorticoides, en este caso dexametasona, una de las formas en que se lleva a cabo siendo la más común en la que el paciente toma una dosis de 1 a 4 mg de dexametasona por la noche, para posteriormente medir los niveles séricos de cortisol por la mañana, o en un diagnóstico de mayor duración, la muestra es orina en la cual también se miden los niveles de cortisol, para los resultados en caso de Síndrome de Cushing los niveles más altos tiene un resultado positivo, debido a un tumor que impide la retroalimentación del eje hipo-adrenal, mientras que si tiene menos de un 50% de cortisol solo indicaría la enfermedad de Cushing en que la retroalimentación se lleva a cabo con un nivel de cortisol más alto al normal [4].

2.6.3 Mecanismo de acción.

La dexametasona es un glucocorticoide de tipo agonista. La dexametasona que se encuentra libre en la circulación sistémica, no unida a proteínas cruza las membranas celulares y se enlaza con gran afinidad los receptores específicos citoplasmáticos de los glucocorticoides. El complejo se enlaza a los elementos del DNA (elementos de respuesta glucocorticoide), dando resultado a una modificación en la transcripción y, por lo tanto, en la síntesis de proteínas con el fin de lograr la inhibición de la infiltración de leucocitos en el sitio de inflamación, interferencia en la función de los mediadores de la respuesta inflamatoria, supresión de la respuesta inmune, y reducción del edema o tejido cicatricial.

Se cree que la acción antiinflamatoria de la dexametasona, se encuentran implicadas las proteínas inhibidoras fosfolipasas A₂, lipocortinas, que controlan la biosíntesis de los potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y los leucocitos [3].

2.6.4 Farmacocinética

Los corticoesteroides se pueden administrar por las siguientes vías: oral, intramuscular, intravenosa o tópica, la dexametasona se administra de forma tópica, en forma de acetato de dexametasona por vía inyectable y en fosfato sódico por vía tópica, oftálmica, inhalación e inyectable.



La absorción por la vía oral es buena debido a su naturaleza lipídica. Para alcanzar una concentración alta en la circulación sistémica de modo rápido se debe administrar derivados hidrosolubles por vía intravenosa. Mientras si se requiere un efecto más prolongado, la administración es intramuscular, aunque la velocidad de la absorción depende de la solubilidad del compuesto, teniendo como referencia que los fosfatos se absorben más rápidamente que los acetatos. Cuando la administración es local también se difunden bien hacia la circulación sistémica, por lo que en una administración prolongada puede suprimir el eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal.

En los glucocorticoides, en condiciones normales el 90% de estos se encuentra unido a proteínas en la circulación sistémica, mientras que el 10% se encuentra libre, el cual puede entrar a las células y por lo tanto activar el receptor y realizar la acción terapéutica. Una de las principales proteínas transportadoras es la transcortina o globulina transportadora de corticoides (CBG), por esta proteína tiene gran afinidad, sin embargo, se satura fácilmente al encontrarse con grandes concentraciones de corticoides. Por lo que otra de las proteínas transportadoras más importantes entra a su ayuda, la albúmina, con menor afinidad por los corticoides pero con gran capacidad de transporte.

La eliminación de este tipo de corticoides se lleva a cabo por la inactivación a través de los cambios metabólicos que hacen irreconocibles para sus receptores, aumentando la solubilidad en agua, con esto facilitando su excreción a través de la orina y por el aparato gastrointestinal.

Dentro del hígado es el sitio principal donde ocurren las conversiones metabólicas de los esteroides, la mayoría de las modificaciones consisten en cambio de grupos cetónicos por hidroxilos, que poseen mayor polaridad y pueden conjugarse con grupos sulfuros o glucuronatos, aumentando la solubilidad en agua. El metabolismo puede modificarse por diversas enfermedades, fármacos u hormonas, como enfermedades hepáticas crónicas, alteraciones hormonales como hipertiroidismo o hipotiroidismo [17].

2.6.5 Efectos adversos

Si la administración de dexametasona se lleva a cabo de forma prolongado, se pueden presentar efectos secundarios como [3, 17,32]:

- Malestar estomacal, por el aumento en la sensibilidad a los ácidos estomacales y disminución de la barrera mucosa, llegando a provocar úlceras gástricas.
- Aumento del apetito y en consecuencia ganancia de peso significativa.
- Redistribución de la grasa corporal en zonas como la cara, cuello y abdomen.
- Hiperglucemia, la cual puede evolucionar a diabetes si el aumento de la insulina no compensa la acción hipoglucemiante.
- Aumento de la presión arterial debido a la retención de agua y sodio.
- Riesgo cardiovascular en aumento debido al incremento de colesterol y triacilglicéridos.
- Osteoporosis por desmineralización ósea y disminución de la matriz orgánica.



- Acción inmunosupresora, en particular al administrarse con ciclosporina, progresando a infecciones que lleven a la vida en peligro.
- Trastornos psiquiátricos, los cuales incluyen cambios en la personalidad, irritabilidad, euforia y manía.
- Disminución del crecimiento en niños.
- Riesgo de cataratas y glaucoma por aumento de la presión intraocular.
- Insuficiencia suprarrenal en casos de retirada brusca del tratamiento.
- Dermatológicas: acné, dermatitis alérgica, sequedad de la piel, Petequias, hematomas, eritema, aumento de la sudoración, estrías, adelgazamiento del vello y urticaria.

2.6.6 Interacciones

Algunas de las interacciones que se tienen reportadas con la dexametasona son [3]:

- Antiinflamatorios esteroideos y alcohol: aumenta el riesgo de ulcera gastrointestinal.
- Mineralcorticoides: aumento en el riesgo de hipertensión, edema y afecciones cardíacas.
- Antidiabéticos orales e insulina.
- Evitar la combinación con jugo de toronja.

2.6.7 Formas farmacéuticas para la administración de dexametasona.

En el mercado existen varias presentaciones para la administración de dexametasona, en la siguiente tabla 3 se muestran ejemplos de las formas farmacéuticas así como las vías de administración más comunes y registradas para el fármaco, entre las que destacan para la vía oral, tabletas; para las vías parenterales como la intramuscular, intravenosa, ótica, oftálmica existen soluciones o suspensiones así como implante para la vía de administración intracardiaca.

Tabla 3. Ejemplos de formas farmacéuticas y vías de administración para la dexametasona [3].

Nombre	Forma farmacéutica	Dosis	Vía de administración
Accufix II Dec Model 033-212	Implante	0.7 mg	Intracardiaca
Decadron fosfato Sol. 0.1%	Solución	1 mg	Ótica y oftálmica
Decadron fosfato inj. 4 mg/mL	Solución	4 mg	Intramuscular e intravenosa
Decadron Tabletás	Tabletas	0.5 y 4 mg	Oral
Omega unidosis	Solución	10 mg	Intramuscular e intravenosa
Dexametasona sodio-fosfato 0.1%	Solución-gotas	0.1%	Ótica y oftálmica
Dexametasona sodio-fosfato inyección	Solución	4 mg	Intra-articular, intralesional, intravenoso e intramuscular
Maxidex	Suspensión	1 mg/mL	Oftálmica



3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y caracterizar mediante pruebas fisicoquímicas un parche transdérmico tipo reservorio cargado con un gel de dexametasona, con la finalidad de generar una forma farmacéutica innovadora para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Desarrollar la formulación de un parche transdérmico tipo reservorio y un gel de dexametasona, mediante una extensa investigación bibliográfica previa para determinar los excipientes necesarios para el desarrollo del parche transdérmico, con el fin de caracterizarlo fisicoquímicamente.
- Caracterizar las películas que conforman al parche transdérmico tipo reservorio cargado con dexametasona mediante las pruebas fisicoquímicas de medición de área y grosor resistencia a la ruptura, bioadhesión y bioadhesión post-humectación, para garantizar que cumple con buenas características de desempeño.
- Caracterizar al gel cargado con dexametasona mediante las pruebas fisicoquímicas como densidad relativa, viscosidad y contenido químico.
- Determinar la velocidad de liberación de la dexametasona dentro de los parches transdérmicos tipo reservorio mediante estudios de liberación *in vitro* de la dexametasona, para así definir el mecanismo que sigue su liberación.

4 HIPÓTESIS

Si el parche transdérmico tipo reservorio cargado con un gel de dexametasona posee buenas características fisicoquímicas (área y grosor, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión post-humectación y contenido químico) así como tener un adecuada velocidad de liberación, esta forma farmacéutica transdérmica podrá ser evaluado biofarmacéuticamente a través de piel humana, para garantizar la liberación del principio activo y su acción terapéutica.



5 METODOLOGÍA

5.1 MATERIAL Y EQUIPO

- Agitador magnético Science AMM-12T (TUV Rheinland, USA)
- Balanza analítica electrónica (Radwag, USA)
- Calibrador digital Modelo CADLI-6MP (Truper, México)
- Texturómetro (CT3, Brookfield)
- Disolutor (MAYASA)
- Espectrofotómetro (Velab).
- Material de cristalería.

5.2 REACTIVOS

- Kollicoat IR.
- Polivinilpirrolidona K30
- Kollisolv PEG E400
- Eudragit E100
- Ethocel (Etilcelulosa)
- Triacetina
- Pluronic® F-127 Poloxamer 407 (BASF, USA)
- Etanol
- Metanol
- Agua destilada.

5.3 ELECCIÓN DE EXCIPIENTES

Con base a la investigación realizada, se procedió a desarrollar la formulación para 2 películas poliméricas, las cuales conforman el parche transdérmico tipo reservorio, siendo la primera película polimérica con propiedades impermeables con la finalidad de evitar la pérdida del fármaco por la capa superior, la segunda capa requiere propiedades para condicionar la liberación del fármaco en la piel.

La revisión biblio-hemerográfica arrojó ejemplos de polímeros utilizados como polietilenglicol, polivinil-alcohol, polivinilpirrolidona y polímeros como los acrilatos, así como plastificantes para poder mejorar las propiedades mecánicas como flexibilidad, resistencia a la ruptura y elasticidad como la triacetina y el dibutil ftalato. Dependiendo de las características de los polímeros utilizados se utilizaron como disolventes agua destilada, etanol y metanol.



5.4 FORMULACIÓN DE PELÍCULAS POLIMÉRICAS

Se desarrollaron varias formulaciones para las 2 películas que componen el parche transdérmico tipo reservorio la primera una película tipo impermeable y la segunda con propiedades de liberación del fármaco y adhesividad a la piel, observadas en las tablas 4 y 5, respectivamente, con el propósito de analizar la formación de las películas y las características que presentan, estos resultados fueron necesarios para seleccionar la formulación adecuada a las características del tipo de parche requerido.

Tabla 4. Formulaciones experimentales para la película impermeable

Componente	Función	Porcentaje (%)		
		F1	F2	F3
Etilacrilato, metilacrilato (Eudragit® RS 100)	Filmógeno	4 p/v	4 p/v	4 p/v
Polietilenglicol (Kollisolv® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v	-	-
Triacetina		-	2 v/v	-
Dibutyl phtalato		-	-	2 v/v
Etanol/ Metanol/propilenglicol (7:3:1)	Disolvente-codisolvente	25 mL	25 mL	25 mL
Segunda formulación.				
Etilcelulosa (Ethocel)	Filmógeno	4 p/v	4 p/v	4 p/v
Polietilenglicol (Kollisolv® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v	-	-
Triacetina		-	2 v/v	-
Dibutyl phtalato		-	-	2 v/v
Metanol	Disolvente	25 mL	25 mL	25 mL

Tabla 5. Formulaciones experimentales para la película adhesiva.

Componente	Función	Porcentaje (%)		
		F1	F2	F3
Polivinil-alcohol, polietilenglicol (Kollicoat® IR)	Matriz polimérica	4 p/v	4 p/v	4 p/v
Polivinipirrolidona K30	Mejora propiedades filmógenas y liberación <i>in vitro</i> .	2 p/v	2 p/v	2 p/v
Polietilenglicol (Kollisolv® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v	-	-
Triacetina		-	2 v/v	-
Dibutyl phtalato		-	-	2 v/v
Agua	Disolvente	25 mL	25 mL	25 mL
Segunda formulación.				

Etilacrilato, metilacrilato (Eudragit® RS 100)	Matriz polimérica	4 p/v	4 p/v	4 p/v	4 p/v
Polivinipirrolidona K30	Mejora propiedades filmógenas y liberación <i>in vitro</i> .	2 p/v	2 p/v	2 p/v	2 p/v
Polietilenglicol (Kollisol® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v	-	-	-
Triacetina		-	2 v/v	-	-
Dibutyl phtalato		-	-	2 v/v	-
Etanol/ Metanol/propilenglicol	Disolvente-codisolvente	25 mL	25 mL	25 mL	25 mL
Tercera formulación					
Etilacrilato, metilacrilato (Eudragit® E 100)	Matriz polimérica	4 p/v	4 p/v	4 p/v	4 p/v
Polietilenglicol (Kollisol® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v	-	-	-
Triacetina		-	2 v/v	-	-
Dibutyl phtalato		-	-	2 v/v	-
Metanol	Disolvente-codisolvente	25 mL	25 mL	25 mL	25 mL

5.5 MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS PELÍCULAS POLIMÉRICAS

Para la elaboración de las películas poliméricas, se utilizó un método basado en el reportado por Escobar-Chávez y cols., (2011) [23], en el diagrama 1 se muestra el método empleado para dichas películas.

Los pasos principales del método consistieron en el pesado de los excipientes en la balanza analítica representado en la imagen 1 del diagrama, el paso 2 consiste en agregar dichos componentes a los disolventes en agitación con la finalidad de que se dispersen de forma lenta y eviten la formación de grumos, lo cual puede afectar en un futuro a la liberación del fármaco, posteriormente se agrega poco a poco el plastificante con ayuda de una micropipeta, en los casos que se requieran; por último en los pasos 4 y 5 se vierte lentamente la mezcla una vez homogénea en el molde y se deja secar hasta obtener la película deseada.

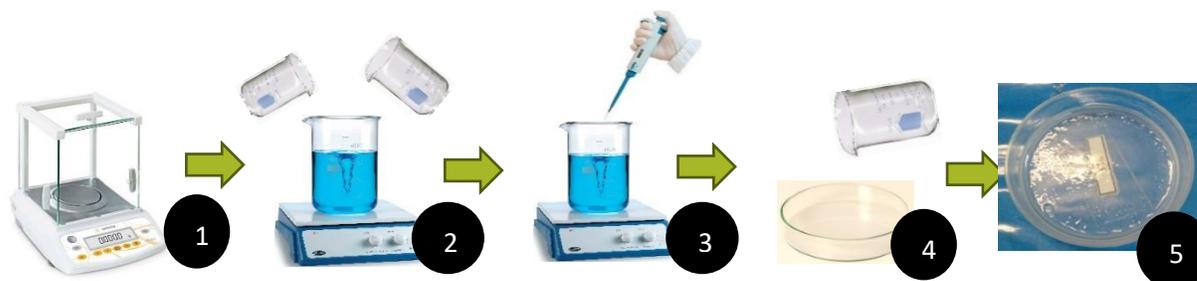


Diagrama 1. Representación del método de elaboración de las películas poliméricas para el parche transdérmico tipo reservorio



5.6 MOLDES PARA LA OBTENCIÓN DE PELÍCULAS POLIMÉRICAS

Para la formación de las películas poliméricas constituyentes del parche se probaron 3 superficies de moldeo diferentes; la primera consiste en moldes de acetato en forma cuadrado con un área de 64 cm^2 (B), la segunda fue un sartén con teflón (A) con un área de 50.27 cm^2 , por ultimo placas Petri circulares (C) teniendo como resultado un área de 19.63 cm^2 . En las siguiente ilustración 17 se muestran los moldes utilizado para la obtención de películas.

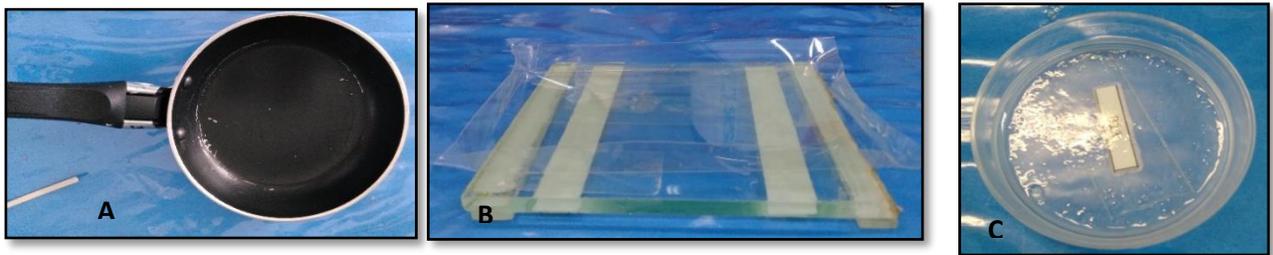


Ilustración 17. Moldes para la obtención de películas poliméricas, A) Sartén con teflón. B) Cuadrado de acetato. Y C) Placa Petri circular.

5.6.1 Molde película polimérica impermeable

El molde utilizado para la obtención de la película impermeable y al mismo tiempo el deposito del gel que contiene el principio activo, es decir, el reservorio consistió en una placa de porcelana, la cual posee 12 concavidades, en la ilustración 18 se observa el molde y el resultado final del reservorio.



Ilustración 18. Placa de porcelana. Utilizada como molde para la obtención de la placa impermeable y formación del reservorio.



5.7 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LAS PELÍCULAS DEL PARCHÉ TRANSDÉRMICO TIPO RESERVORIO

5.7.1 Área y grosor

Para la medición del área y grosor de las películas obtenidas, se cortaron de forma cuadrada con un área de 4 cm^2 para cada una, con ayuda de un calibrador digital de marca Truper (Ilustración 19), se determinó la medida del área y grosor de 3 puntos diferentes de las películas.



Ilustración 19. Calibrador digital, marca Truper.

5.7.2 Resistencia a la fractura

Para esta prueba se utilizó el texturómetro (CT3, Brookfield) (ilustración 20), cortando tiras de las películas con un tamaño de 7.55 cm^2 , cada una de estas se sujetaron a un par de pinzas en la parte inferior y superior del texturómetro, las condiciones del ensayo fueron 0.5 mm/s de velocidad y una distancia de estiramiento de 100 mm con una fuerza de 4500 g , lo cual determinó la fuerza necesaria para romper el parche.

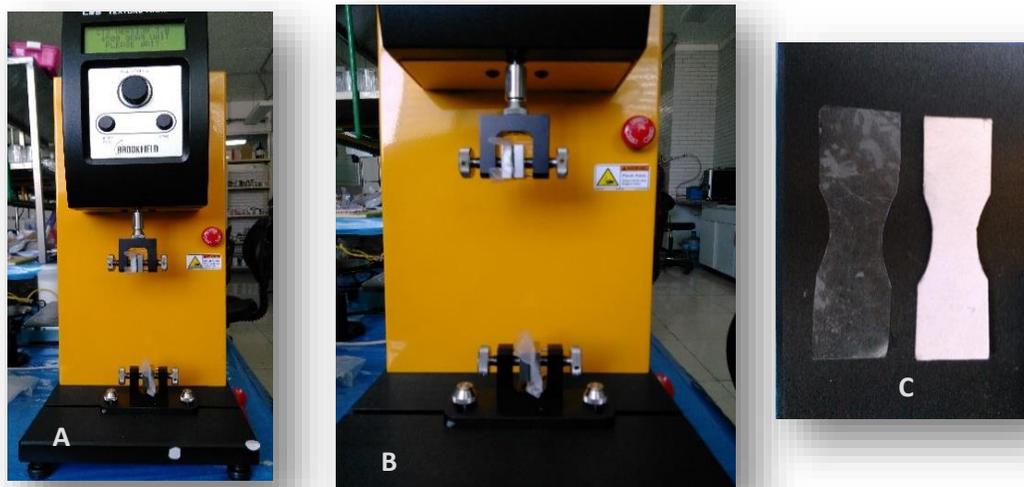


Ilustración 20. A) Texturómetro utilizado para medir la resistencia a la ruptura de las películas poliméricas. B) Pinza sujetadoras. C) Molde para cortar las tiras con un área de 7.55 cm^2

5.7.3 Prueba de bioadhesión

Los estudios de bioadhesión se llevaron a cabo con muestras circulares de las películas con un área de **1.1309** cm², colocándolos en la sonda cilíndrica (cilindro perplex) del texturómetro (CT3, Brookfield). La prueba fue realizada en el antebrazo de voluntarios sanos sin tratamiento cosmético y/o farmacológico previo por lo menos 12 horas.

Las condiciones del ensayo fueron descenso con velocidad de 1 mm/s, entrando en contacto con el parche previamente colocado en el antebrazo de los voluntarios (Ilustración 21), removido a una velocidad de 0.5 mm/s hasta obtener una distancia de 10 cm, midiendo la fuerza necesaria para remover el parche de la piel.

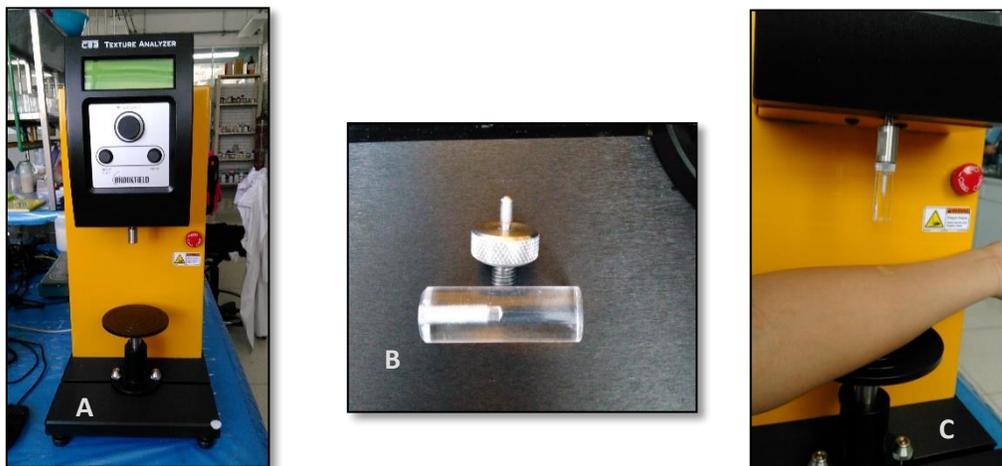


Ilustración 21. A) Texturómetro utilizado para medir la bioadhesión de las películas poliméricas. B) Sonda cilíndrica con área de cm². C) Descripción gráfica del ensayo de bioadhesión, el antebrazo limpio y sin tratamiento farmacológico/cosmético se coloca la muestra del parche transdérmico, debajo de la sonda cilíndrica que ejercerá la presión, midiendo la fuerza con la cual se adhiere la muestra a la piel.

5.7.4 Prueba de adhesión post humectación

El procedimiento se realiza con la misma metodología y condiciones que la prueba de bioadhesión, con diferencia en que las películas del parche transdérmico se hidratan con un atomizador con agua destilada a una distancia aproximada de 30 cm, teniendo como previo 10 minutos a la prueba.



5.8 CARACTERIZACIÓN GEL CON DEXAMETASONA

5.8.1 Densidad relativa

Para la determinación de la densidad relativa de los sistemas se utilizó un picnómetro metálico representado en la ilustración 22, realizando la prueba por triplicado. Se pesó el picnómetro de metal vacío, posteriormente con agua y por último se realizó la medición con la muestra, en la ecuación 2 se muestra la fórmula utilizada para el cálculo de la densidad relativa.

$$\text{Densidad relativa} = \frac{\text{Pic. con muestra} - \text{Pic. Vacío}}{\text{Pic. agua} - \text{Pic. Vacío}}$$

Ecuación 2. Fórmula utilizada para el cálculo de la densidad relativa.



Ilustración 22. Picnómetro metálico. Con este material fue determinada la densidad relativa para la muestra de gel con dexametasona.

5.8.2 Viscosidad

Las mediciones de la viscosidad se llevaron a cabo en el viscosímetro Brookfield (Modelo DV-E), con la aguja S-63, se midió la fuerza de corte a diferentes velocidades de cizalla (1-100 rpm). Para esta prueba se vertieron aproximadamente 20 mL de muestra en una probeta, esperando un minuto en cada medición para registrar la viscosidad en cP, en la ilustración 23 se observa el viscosímetro utilizado para la muestra.



Ilustración 23. Viscosímetro, utilizado en la medición de la viscosidad para la muestra de gel cargado con dexametasona.



5.8.3 Contenido químico

5.8.3.1 Barrido espectrofotométrico Dexametasona

Como caracterización fisicoquímica del principio activo, dexametasona se procedió un barrido espectrofotométrico en el espectrofotómetro Velab, por que se preparó una solución con concentración de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con agua desionizada, el barrido espectrofotométrico fue de 190 nm a 400nm con la finalidad de determinar la longitud máxima de absorción de la dexametasona.

5.8.3.2 Procedimiento contenido químico

Para este la obtención del contenido químico para el gel con dexametasona se utilizó un método analítico validado, según el anexo 1, de este documento; el cual consistió en lo siguiente: se tomaron 10 muestras de 0.5 mL del gel de Pluronic® F-127 cargado con dexametasona, cada una de estas muestras se disolvieron en 40 mL de agua desionizada fría bajo agitación constante en el agitador magnético SCIENCIE durante 10 minutos.

Una vez disuelto el contenido de cada uno de los vasos de precipitado se trasvaso a un matraz volumétrico de 250 mL realizando los enjuagues correspondientes con agua desionizada para asegurar la transferencia total de la muestra al matraz y se aforo con agua desionizada. Posteriormente se tomó una alícuota de 5 mL de la solución anterior y se llevó aforo en un matraz volumétrico de 100 mL. Por último se midió la absorbancia de cada una de las muestras a una longitud de 240 nm en un espectrofotómetro UV/Vis Velab, en la ilustración 24 se observa el espectrofotómetro utilizado en esta prueba.



Ilustración 24. Espectrofotómetro, utilizado en el desarrollo del método analítico para contenido químico.



5.9 ESTUDIO DE LIBERACIÓN *IN VITRO* DE LA DEXAMETASONA EN EL PARCHE TRANSDÉRMICO TIPO RESERVORIO.

Se prepararon 6 parches transdérmicos con gel cargado con dexametasona, empleando el método de paleta sobre disco disolutor MAYASA, mostrado en la ilustración 25, se utilizó un buffer de fosfatos con pH de 5.5 como medio de disolución, a una temperatura de 37.5°C y una agitación constante de 50 rpm.

Los parches transdérmicos tipo reservorio fueron adaptados a un aditamento cubierto de cinta teflón, dejando la película adhesiva libre al medio de disolución, estos parches fueron colocados en el fondo del cada uno de los vasos del disolutor. Se tomaron alícuotas de 3 mL con una jeringa a los 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 y 420 minutos, para posteriormente llevar a cabo la cuantificación de dexametasona en función del tiempo de cada una de las muestras mediante método espectrofotométrico a 240 nm.



Ilustración 25. Disolutor MAYASA, utilizado en la prueba de liberación de dexametasona para el parche transdérmico tipo reservorio.



6 RESULTADOS Y ANÁLISIS

6.1 FORMULACIÓN FINAL

Una vez obtenidas las películas con base en las formulaciones antes mencionadas en las tablas 3 y 4, estas se inspeccionaron en cuanto a sus características físicas, como color, consistencia y textura teniendo como resultado 2 formulaciones finales para cada una de las películas, mostradas en las tablas 6 y 7, las cuales fueron sometidas a pruebas para comprobar su utilidad en la formación del parche transdérmico tipo reservorio.

Tabla 6. Formulaciones experimentales para la película impermeable con función reservorio.

Componente	Función	%
PELÍCULA IMPERMEABLE		
Formulación 1 (IMP-1)		
Etilcelulosa (Ethocel)	Filmógeno	4 p/v
Triacetina	Plastificante	2 v/v
Metanol	Disolvente	25 mL
Formulación 2 (IMP-2)		
Etilacrilato, metilacrilato (Eudragit® RS 100)	Filmógeno	4 p/v
Polietilenglicol (Kollisol® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v
Metanol	Disolvente	25 mL

Tabla 7. Formulaciones experimentales para la película polimérica adhesiva.

Componente	Función	%
PELÍCULA ADHESIVA		
Formulación 1 (ADH-1)		
Etilacrilato, metilacrilato (Eudragit® E 100)	Matriz polimérica	4 p/v
Triacetina	Plastificante	2 v/v
Metanol	Disolvente-codisolvente	25 mL
Formulación 2 (ADH-2)		
Polivinil-alcohol, polietilenglicol (Kollicoat® IR)	Matriz polimérica	4 p/v
Polivinipirrolidona K30	Mejora propiedades filmógenas	2 p/v
Polietilenglicol (Kollisol® PEG E 400)	Plastificante	2 v/v
Agua	Disolvente	25 mL



6.2 MOLDEO

De las tres superficies utilizadas para obtener las películas poliméricas adhesivas, se eligió el sartén con teflón en el cual se obtuvieron películas completas y fáciles de retirar. La placa de acetato y la caja Petri no fueron moldes adecuados debido a que no se despegaba la película de la superficie.

6.3 ÁREA Y GROSOR

Tanto para medir el área como el grosor de las películas se utilizó el calibrador digital, Truper observado en la ilustración 18. La medición se realizó en las 2 formulaciones finales respectivas a cada película con la finalidad de seleccionar las mejores características para la formulación final.

Las dimensiones son parte fundamental en el diseño de la forma farmacéutica transdérmica debido a que su formación es manual, lo que implica contar con un estricto control en el área, con la finalidad que ambas películas queden perfectamente empalmadas, sellando correctamente y eviten la pérdida del principio activo.

Los resultados obtenidos en la película impermeable con función de reservorio se observan en la tabla 8, para la formulación 1 se obtuvo un área promedio de $4.247 \pm 0.1934 \text{ cm}^2$ y un grosor de $0.228 \pm 0.01 \text{ mm}$, mientras que para la formulación 2, los resultados fueron los siguientes área promedio de $4.42 \pm 0.244 \text{ cm}^2$ y un grosor promedio de $0.243 \pm 0.0291 \text{ mm}$, los resultados fueron representados de forma gráfica en las ilustraciones 25 y 26. En cuanto a los resultados antes mencionados se puede determinar que las 2 formulaciones no existe una diferencia significativa en cuanto al área y el grosor, debido a que se utilizó la misma técnica de corte para ambas formulaciones.

Tabla 8. Resultados obtenidos en la prueba de medición de área y grosor de las películas poliméricas impermeable con función reservorio.

PELICULA IMPERMEABLE				
Muestra	FORMULACIÓN 1		FORMULACIÓN 2	
	Área (cm ²)	Grosor (mm)	Área (cm ²)	Grosor (mm)
1	4.1	0.22	4.3	0.25
2	4.2	0.21	4.5	0.28
3	4.4	0.23	4.8	0.25
4	4.5	0.24	4.7	0.26
5	4.62	0.24	4.6	0.26
6	4.05	0.25	4.5	0.27
7	4.1	0.21	4.0	0.25
8	4.2	0.22	4.2	0.21
9	4.1	0.23	4.3	0.20
10	4.2	0.23	4.3	0.20
PROMEDIO	4.247	0.228	4.42	0.243
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.1934	0.01	0.2440	0.0291



En cuanto a los resultados obtenidos para la película adhesiva, para la formulación 1 el área obtenida fue de $4.2 \pm 0.1247 \text{ cm}^2$, mientras que el promedio del grosor fue $0.356 \pm 0.1633 \text{ mm}$, los resultados se encuentran reportados en la tabla 9. Para la formulación 2 los resultados promedio fueron los siguientes $4.31 \pm 0.1197 \text{ cm}^2$ para el área y $0.387 \pm 0.1685 \text{ mm}$ para el grosor, estos fueron representados de forma gráfica en las ilustraciones 25 y 26 para las 2 formulaciones, en la que se logra apreciar que existe una pequeña diferencia en los resultados, ya que se utilizaron los mismos moldes, métodos de corte y medición para la 2 formulaciones.

El grosor de ambas películas independiente de las formulaciones, al unir las se obtienen dimensiones convenientes para el paciente, ayudando a la comodidad de la administración y el uso continuo, mientras que para la película adhesiva entre menor sea es mejor, ya que la que el trayecto del principio activo del parche a la piel será menor.

Tabla 9. Resultados obtenidos en la prueba de medición de área y grosor de las películas poliméricas con función adhesiva.

PELÍCULA ADHESIVA				
	FORMULACIÓN 1		FORMULACIÓN 2	
Muestra	Área (cm ²)	Grosor (mm)	Área (cm ²)	Grosor (mm)
1	4.1	0.68	4.5	0.23
2	4.2	0.62	4.2	0.38
3	4.2	0.34	4.2	0.32
4	4.5	0.32	4.5	0.57
5	4.1	0.38	4.3	0.32
6	4.1	0.24	4.2	0.47
7	4.3	0.25	4.3	0.4
8	4.2	0.26	4.4	0.74
9	4.1	0.23	4.3	0.2
10	4.2	0.24	4.2	0.24
PROMEDIO	4.2	0.356	4.31	0.387
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.1247	0.1633	0.1197	0.1685

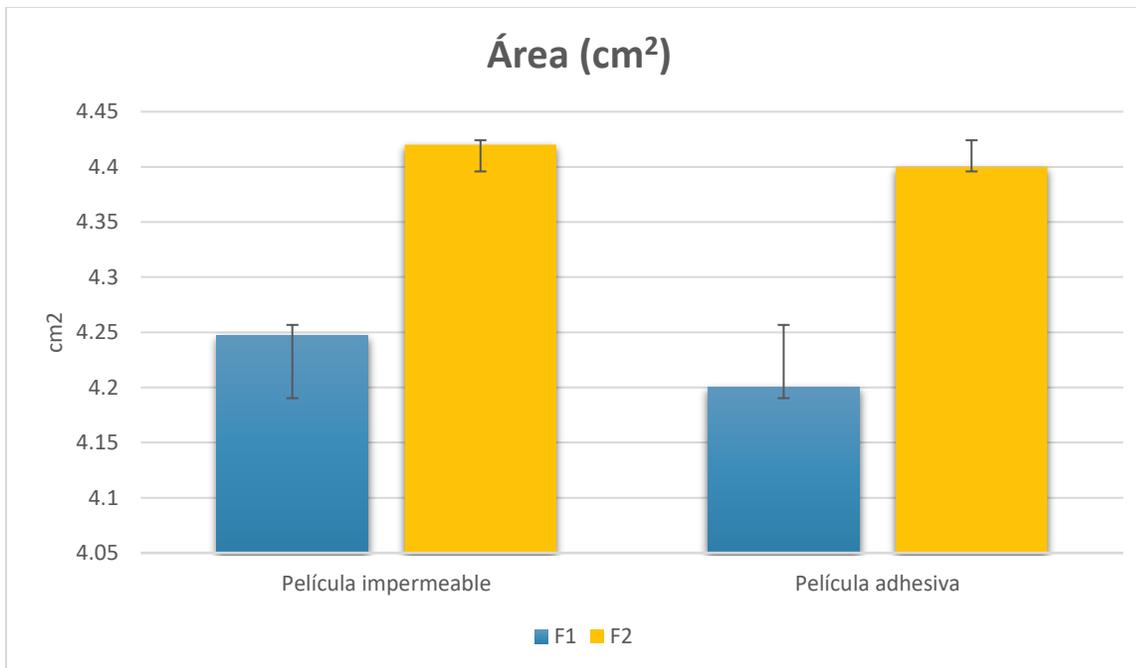


Ilustración 25. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la medición del área de las películas tanto con función reservorio como la película adhesiva, en comparación a sus respectivas formulaciones 1 y 2.

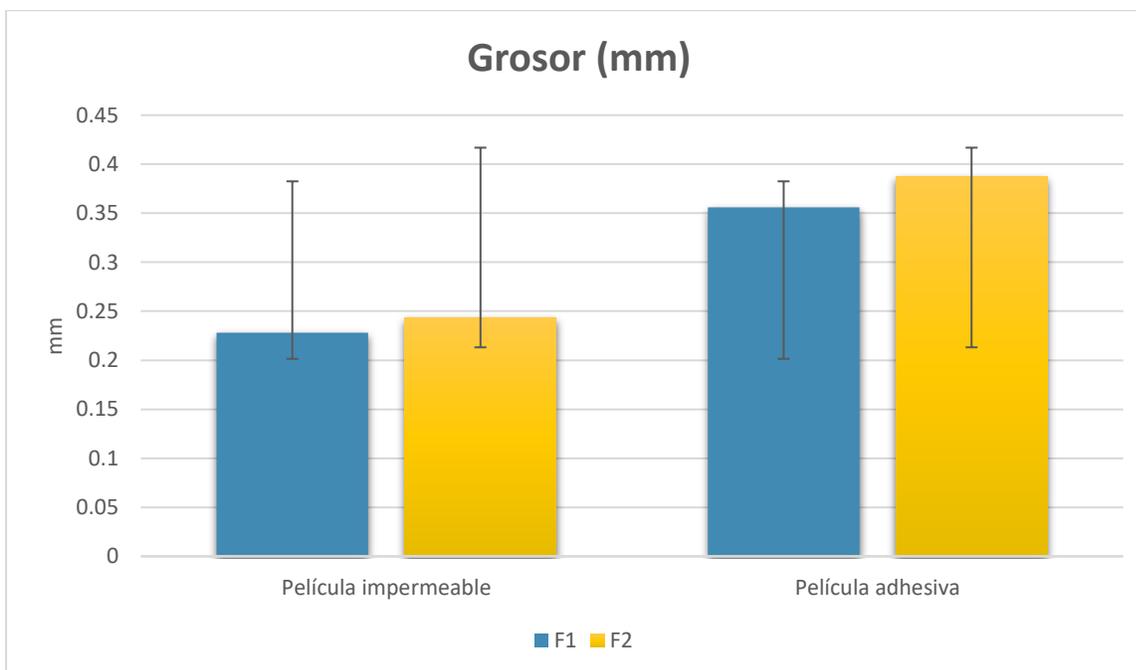


Ilustración 26. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la medición del grosor de las películas tanto con función reservorio como la película adhesiva, con sus 2 respectivas formulaciones.



6.4 RESISTENCIA A LA FRACTURA

La prueba de resistencia a la fractura para las películas es un parámetro que nos indica la fuerza que se necesita para que la película se rompa, en ese caso se utilizó el texturómetro CT3 de Brookfield con las características mencionadas en la ilustración 20. Se cortaron las películas según la forma requerida, la cual posee un área de 7.55 cm². En esta prueba se utilizaron 10 muestras de cada una de las películas y formulaciones seleccionadas como finales para la formación del parche tipo reservorio.

La importancia de esta prueba se centra en el mantenimiento de la integridad del parche transdérmico, ayudando a asegurar la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica, ya que se debe asegurar que las películas soporten la manipulación desde la fabricación, manipulación hasta el uso por el paciente, si es que existe una ruptura en cualquiera de las 2 películas quedaría comprometida la dosificación de la forma farmacéutica, perjudicando la absorción del fármaco y por lo tanto la acción terapéutica del principio activo [36].

En la tabla 10 se observan los resultados obtenidos para las películas adhesiva e impermeable, así como sus respectivas formulaciones. Para la película adhesiva, en la formulación 1 se requirió una fuerza promedio de 64.219±18.743 g para romper la película, mientras que la formulación 2 se requirió una fuerza de 1102.45±121.05 g, para conocer si existe una diferencia significativa entre las formulaciones se llevó a cabo un análisis de varianza para las 2 formulaciones, los resultados se encuentran contenidos en la tabla 11, el cual arrojó un valor crítico de “F” de 4.31138 y con un “F” de 717.85, por lo que este valor es mucho mayor al valor crítico y la probabilidad “P” es menor a 0.05 existe una diferencia significativa entre las formulaciones, para la formulación 1 la triacetina es el excipiente que le aporta propiedades plastificantes al polímero, observando en el desarrollo de la prueba que no logra romperse, siendo una película bastante flexible, con condiciones idóneas para la formación del parche transdérmico [41].

Tabla 10. Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura para las películas adhesiva e impermeable con función reservorio.

Muestra	PELÍCULA ADHESIVA		PELÍCULA IMPERMEABLE	
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 1	Formulación 2
1	51.59	1073.5	1052	694.5
2	94.5	1330.5	1951.5	381.5
3	89.5	1073	1874.5	573
4	58.5	1063.5	1567	103.5
5	31.5	940	1551.5	245
6	56.8	1065	1435.5	703
7	79	989	1289	89.5
8	63.5	1209	1040	247
9	60.5	1036	1489	323
10	56.8	1245	1389	127



PROMEDIO	64.219	1102.45	1463.9	348.7
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	18.7430	121.0976	300.3033	234.4516

Tabla 11. Análisis de varianza para la prueba de resistencia a la ruptura para la película polimérica adhesiva.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	5389618.05	1	5389618.05	717.8530	5.8809E-16	4.41387341
Dentro de los grupos	135143.433	18	7507.96853			
Total	5524761.48	19				

La película impermeable obtuvo los siguientes resultados en la formulación 1 la fuerza requerida fue de 1463.9 ±300.3033 g, mientras que para la formulación 2 el resultado promedio fue de 348.7 g fuerza necesaria para fracturar la película. Se aplicó un análisis de varianza para las dos formulaciones los resultados se encuentran contenidos en la tabla 11, obteniendo un valor crítico para “F” de 4.4138 y como resultado una “F” de 85.6819, con una probabilidad “P” menor a 0.05, por lo que se demuestra que los resultados son estadísticamente significativos, en la formulación 1, el plastificante utilizado fue la triacetina, la cual aumenta las propiedades de viscosidad de los excipientes, mientras que para la formulación 2, se utilizó el polietilenglicol 8000, el cual tiene la capacidad de interactuar en las cadenas del polímero, provocando una extensión de la misma y generando una mayor resistencia en comparación a la anterior. En la ilustración 28, se observa la representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de resistencia a la fractura para ambas películas poliméricas con sus respectivas formulaciones.

Tabla 12. Análisis de varianza para la prueba de resistencia a la ruptura para la película polimérica impermeable con función reservorio.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	6218355.2	1	6218355.2	85.6819	2.893E-08	4.41387342
Dentro de los grupos	1306347	18	72574.8333			
Total	7524702.2	19				

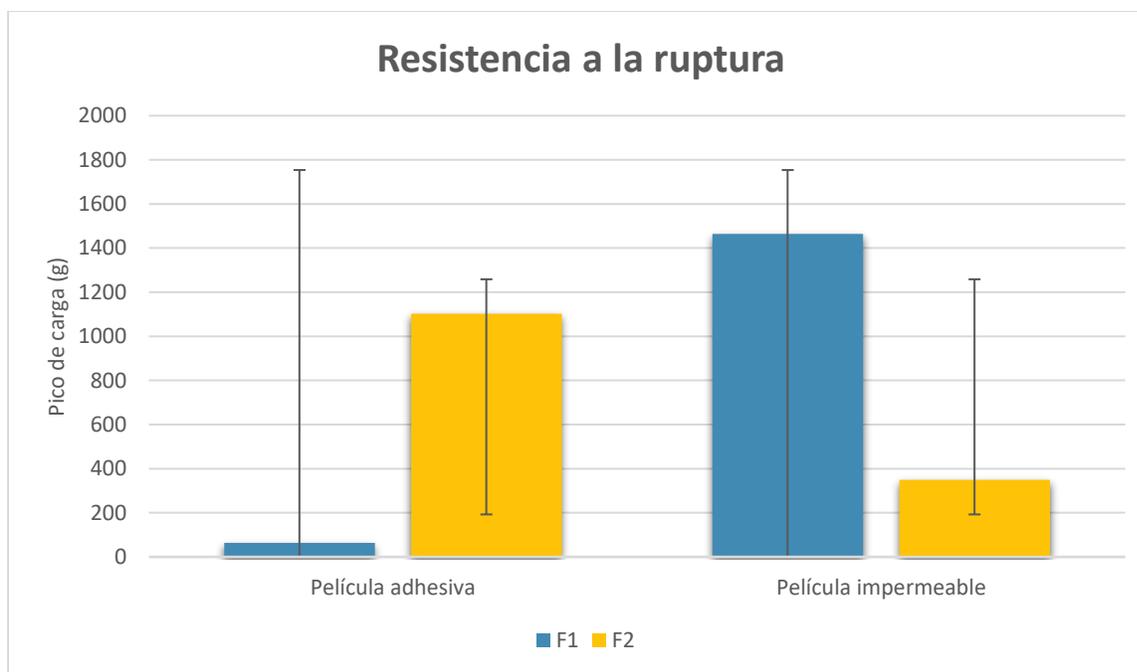


Ilustración 28. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura de las películas tanto con función reservorio como la película adhesiva, con sus 2 respectivas formulaciones.

6.5 PRUEBA DE BIOADHESIÓN

La prueba de bioadhesión tiene gran importancia en la caracterización del parche transdérmico por las siguientes razones; la adhesión en la piel permite a la forma farmacéutica permanecer un tiempo prolongado en el sitio de aplicación, favoreciendo la biodisponibilidad del fármaco, con ayuda de los bioadhesivos correctos es posible dirigir el fármaco a sitios y tejidos específicos, con el incremento de la permanencia y si se le suma una liberación controlada, se puede reducir la frecuencia de la administración [30].

La prueba consiste en evaluar la fuerza requerida para desprender la película o parche transdérmico de la piel, el cual está unido mediante fuerzas interfaciales [31]. Debido a que la película adhesiva es la que tiene contacto con la piel, fue la única que se le aplicó la prueba, a las 2 formulaciones las cuales fueron comparadas con el método estadístico de análisis de varianza. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 13, mientras que su representación gráfica se encuentra en la ilustración 29. Para la formulación 1 se obtuvo un resultado 879.71 ± 205.67 g, fuerza necesaria para desprender la película de la piel, mientras que para la formulación 2 el resultado fue 144.02 ± 21.30 g. Las formulaciones fueron comparadas con un análisis de varianza, en la tabla 14 se encuentran contenidos los resultados obteniendo un valor crítico para "F" de 4.41 y un "F" de resultado de 126.48 con una probabilidad "P" menor 0.05, lo que indica que los resultados son estadísticamente significativos, en la formulación 1 se necesita una fuerza mayor para desprenderlo, debido a que el polímero Eudragit E100, confiere mayor adhesividad a la película.



Tabla 13. Resultados de la prueba de bioadhesión para las formulaciones de la película adhesiva.

BIOADHESIÓN		
	Formulación 1	Formulación 2
Muestra	Pico de carga (g)	
1	917	160.5
2	702.3	160
3	521.8	150.5
4	1130	156
5	1098	167
6	817	142
7	867	103.5
8	915	114.7
9	689	130
10	1140	156
PROMEDIO	879.71	144.02
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	205.6752	21.3079

Tabla 14. Análisis de varianza para la prueba de bioadhesión para la película polimérica adhesiva.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2706198.88	1	2706198.88	126.58706	1.4138E-09	4.41387342
Dentro de los grupos	384806.925	18	21378.1625			
Total	3091005.81	19				

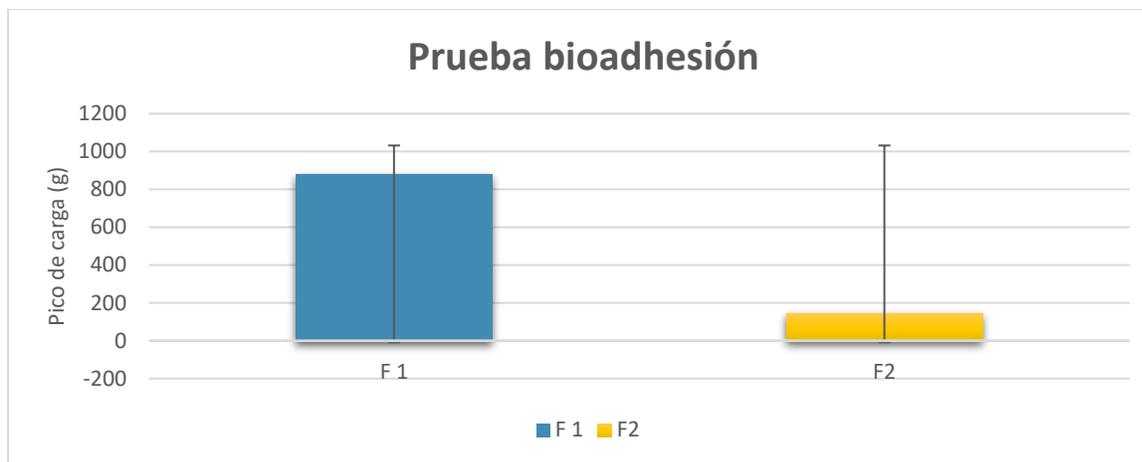


Ilustración 29. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de bioadhesión de la película adhesiva, con sus 2 formulaciones.

6.6 PRUEBA DE ADHESIÓN POST HUMECTACIÓN

Esta prueba tiene como finalidad el simular las condiciones externas a las cuales está expuesta la piel y puede afectar la adhesión del parche tales como, la transpiración y/o el lavado [9].

De igual manera que la prueba anterior, se obtuvieron los valores más grandes en la formulación 1, con un fuerza promedio de 505.105 ± 48.394 g, mientras que para la formulación 2 el resultado fue de 216.4 ± 59.898 g, resultados observados en la tabla 15 y su representación gráfica en el ilustración 30. En cuanto al análisis de varianza con un 95% de confianza se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al obtener un valor crítico para “F” de 4.41 y un resultado de “F” mucho mayor de 140.6633 y probabilidad menor a 0.05, datos contenidos en la tabla 16.

Tabla 15. Resultados de la prueba de bioadhesión post-humectación para las formulaciones de la película adhesiva.

BIOADHESIÓN POST-HUMECTACIÓN		
	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 2
Muestra	Pico de carga (g)	
1	499.75	263.5
2	424.3	168
3	581	167
4	456	256
5	578	189
6	489	154
7	501	284.5
8	524	301
9	487	136
10	511	245
PROMEDIO	505.105	216.4
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	48.3494	59.8989



Tabla 16. Análisis de varianza para la prueba de bioadhesión post-humectación para la película polimérica adhesiva.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	416752.885	1	416752.885	140.663306	6.0932E-10	4.41387342
Dentro de los grupos	53329.8423	18	2962.76901			
Total	470082.727	19				

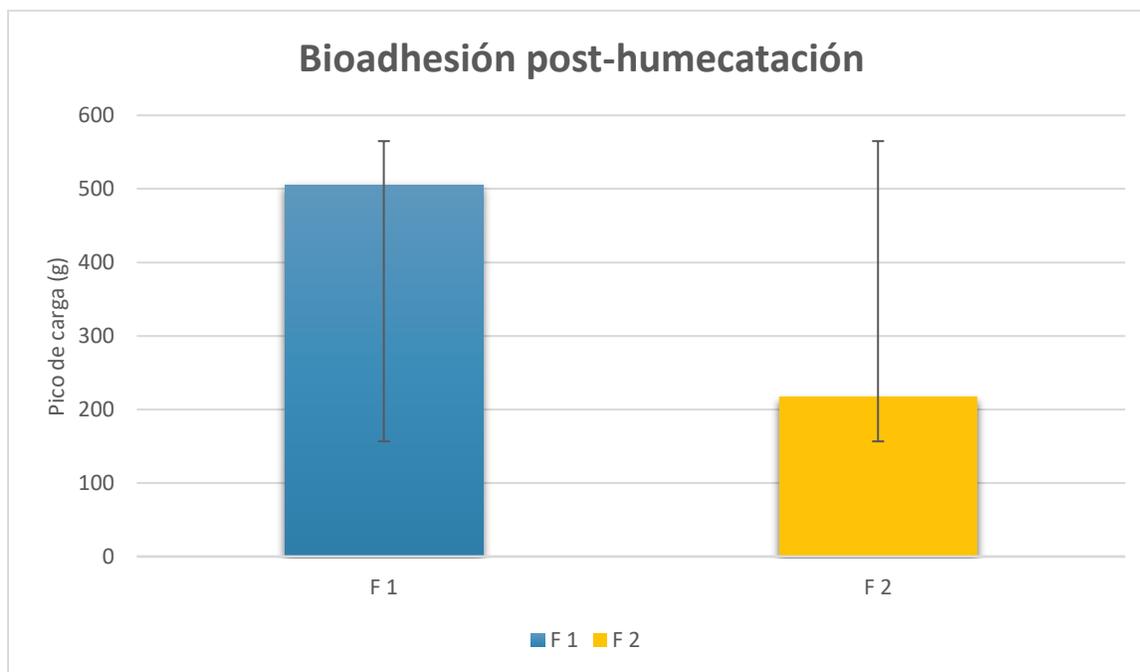


Ilustración 30. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la prueba de bioadhesión post-humectación de la película adhesiva, con sus 2 formulaciones.



6.7 CARACTERIZACIÓN GEL DE DEXAMETASONA

6.7.1 Densidad relativa

La densidad relativa es una prueba que se basa en la relación que existe entre el peso de un volumen de la sustancia a evaluar con el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura específica, es decir, la densidad de la sustancia de interés dividida entre la densidad del agua, la medición se realiza con ayuda de un picnómetro [40].

La muestra del gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona, fue sometida por triplicado a la prueba de medición de la densidad relativa, observando los resultados obtenidos en la tabla 17, con un resultado promedio de **0.9389±0.01**, teniendo un valor menor al del agua.

Tabla 17. Resultados obtenidos de la medición de la densidad relativa en gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona.

MUESTRA	DENSIDAD RELATIVA
1	0.9377
2	0.9381
3	0.9408
PROMEDIO	0.9389
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.01

6.7.2 Viscosidad

La viscosidad es una de las pruebas utilizada para estudiar la reología, una ciencia que describe el flujo de los fluidos y la deformación de los sólidos, en este sentido la viscosidad es la expresión del flujo del fluido, mientras mayor sea la viscosidad mayor es la resistencia; y en base a esto los fluidos se pueden clasificar en 2 grandes grupos: Newtonianos y no Newtonianos [34].

La prueba se llevó a cabo en temperatura constante de 25°C, teniendo como parámetro un minuto de medición por cada nivel de velocidad, los resultados se observan en la tabla 18 y su representación gráfica en la ilustración 30, donde se observa que incrementando la velocidad de cizalla hasta 100 rpm y posteriormente la misma operación pero en sentido contrario, es decir, disminuyendo la viscosidad varia notablemente, con lo que se comprueba que se trata de un fluido no Newtoniano, estos fluidos no siguen la ley de Newton y su viscosidad no permanece constante conforme aumenta la velocidad de cizalla [42].

Dentro de los fluidos no newtonianos tenemos diferentes clasificaciones cuyos criterios se basan en el tipo de desviación observada con respecto a la ley de Newton, en este caso se trata de un fluido pseudoplástico, debido a que la viscosidad aumenta al disminuir la velocidad del desplazamiento [37, 15], como se observa en la ilustración 30, la relación entre la viscosidad y la velocidad de cizalla para el gel de Pluronic® F-127.



Tabla 18. Resultados obtenidos de la medición de la densidad relativa en gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona.

Viscosidad (cP)		
Velocidad (rpm)	Ascendente	Descendente
6	45	2120
12	60	1180
20	90	430
30	128	264
50	162	212
60	178	202
100	182	188

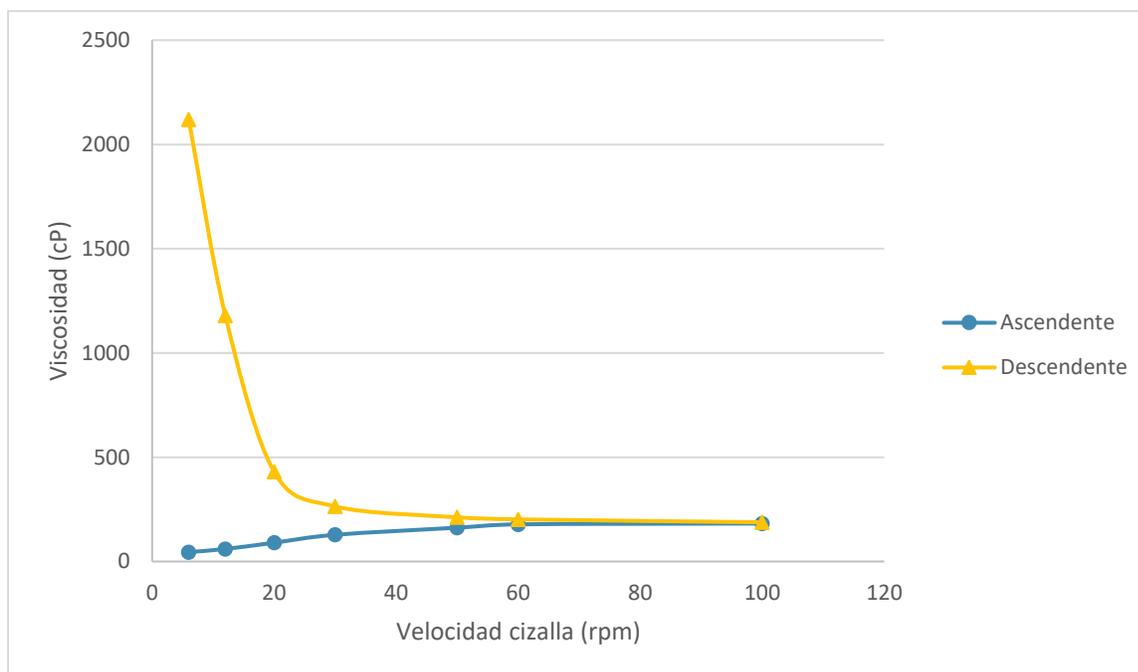


Ilustración 30. Relación entre la velocidad de cizalla y la viscosidad del gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona, de forma ascendente y descendente.



6.7.3 Contenido químico

La determinación de la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica es un parámetro de calidad que asegura el contenido de principio activo conforme lo indicado en el marbete o la formulación, ya que permite el asegurar la dosificación adecuada para el paciente, con lo que se garantiza el efecto terapéutico [37].

Los resultados obtenidos al evaluar el contenido químico del gel cargado con dexametasona se observan en la tabla 19, obteniendo un promedio del porcentaje recuperado de dexametasona de 99.0675%, con una desviación estándar de 1.30407 y un porcentaje de coeficiente de variación de 1.353%, lo que indica que cumple con la especificación, ya que en métodos espectrofotométricos el %C.V no debe ser mayor al 3%, garantizando una distribución homogénea del fármaco en el gel de Pluronic® F-127.

Tabla 19. Resultados obtenidos en la prueba de contenido químico en gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona.

Muestra	Absorbancia	Concentración dexametasona ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Porcentaje recuperado Dexametasona (%)
1	0.494	19.7381	98.6905
2	0.49	19.5794	97.8968
3	0.493	19.6984	98.4921
4	0.506	20.2143	101.0714
5	0.489	19.5397	97.6984
6	0.506	20.2143	101.0714
7	0.494	19.7381	98.6905
8	0.493	19.6984	98.4921
9	0.49	19.5794	97.8968
10	0.504	20.1349	100.6746
PROMEDIO	0.4959	19.8135	99.0675
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.0068	0.2681	1.3407
%CV	1.3626	1.3532	1.3533

Después de analizar los resultados de las películas poliméricas y revisar que las características físicas cumplieran con las necesidades del parche transdérmico tipo reservorio, se eligieron a la formulación 1 de la película impermeable con función reservorio como final, la cual consiste en etilcelulosa como polímero, etilcelulosa como plastificante y metanol como disolvente, la cual presentó un mejor manejo en cuanto a la formación del reservorio.

Mientras que para la película adhesiva la formulación elegida fue la número 1, ya que presentaba mejores condiciones tanto de resistencia a la fractura, bioadhesión y bioadhesión post-humectación, así como un mejor empalme y adhesión a la película impermeable, siendo su



formulación con base en Eudragit® E100 y tracetina como plastificante. Estas películas se unieron, colocando dentro del gel de Pluronic® F-127 cargado con dexametasona para llevar a cabo el perfil de disolución de dexametasona.

6.8 LIBERACIÓN *IN VITRO* DE DEXAMETASONA EN PARCHÉ TRANSDÉRMICO TIPO RESERVORIO.

Los estudios de liberación son las pruebas que se realizan con el fin de medir la cantidad de fármaco que pasa al medio de disolución en intervalos de tiempos definidos. Dado que la absorción del fármaco y su disponibilidad fisiológica dependen de obtener el fármaco en estado disuelto, las características adecuadas de disolución son una propiedad importante de las formas farmacéuticas [40]. En el caso particular del parche transdérmico tipo reservorio, el perfil de disolución tiene la finalidad de garantizar que se libera la cantidad del fármaco contenido en el reservorio del parche.

En la ilustración 32 se observa la liberación gradual de principio activo, dexametasona, del parche tipo reservorio, lo que prácticamente asegura la liberación total del principio activo siendo aproximadamente de 93% en un tiempo aproximado 420 minutos (7 horas, indicando que la dexametasona se contraría disponible para su absorción a través de la piel.

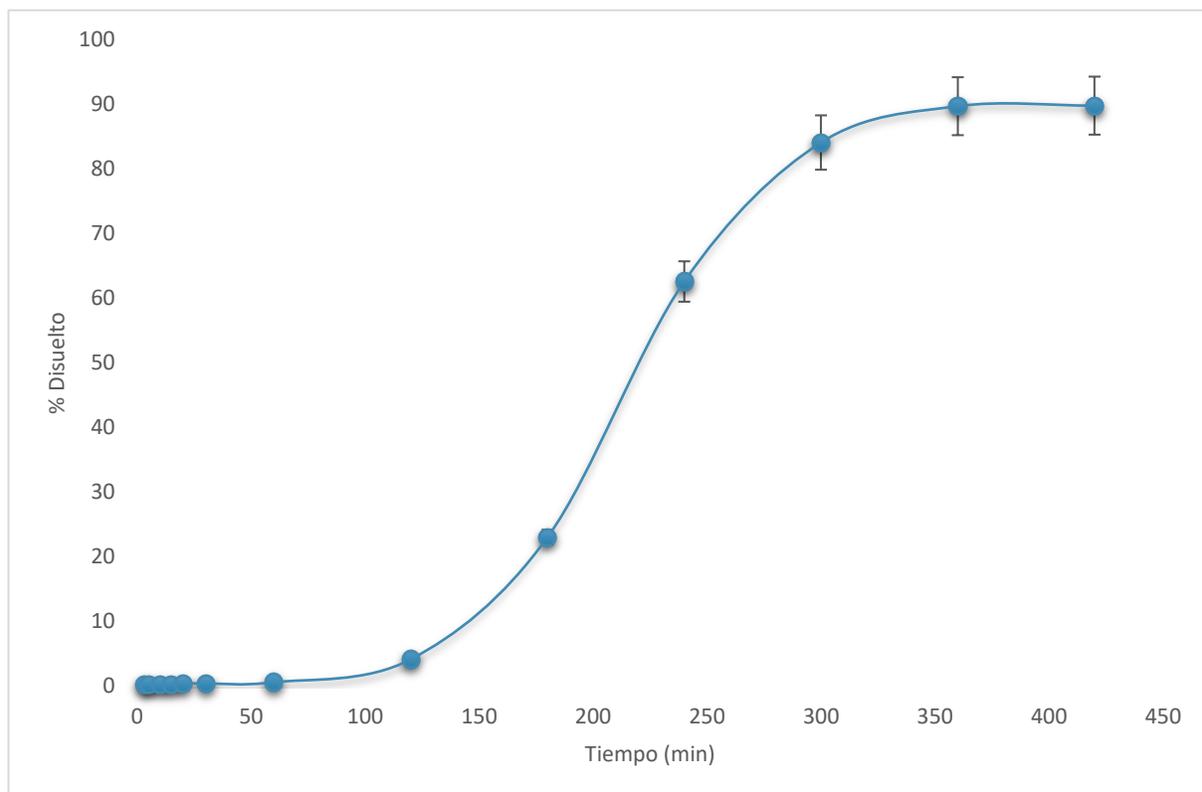


Ilustración 32. Cinética de liberación in vitro dexametasona en el parche transdérmico tipo reservorio.



Para describir el mecanismo de liberación del fármaco a través de la película adhesiva se evaluaron los principales modelos cinéticos de liberación de los medicamentos. Debido a que el transporte de un fármaco a través de la piel, es un proceso bastante complejo, ya que pueden intervenir de tipo fisicoquímico y biológico por lo que pueden existir diferentes tipos de liberación.

El uso de modelos matemáticos permite la predicción de la cinética de liberación de la forma farmacéutica, para investigar la liberación de la dexametasona en el parche transdérmico, los datos fueron analizados con los siguientes modelos matemáticos [44]:

- Orden cero $Q = k_0 \times t$
- Orden uno $\ln(100 - Q) = \ln Q_0 - k_1 \times t$
- Modelo Higuchi $Q = k_H \times t^{\frac{1}{2}}$
- Modelo Korsmeyer-Peppas $\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$

Donde Q es el porcentaje de fármaco disuelto a tiempo t ; k_0 , k_1 y k_H son las constantes de velocidad de los modelos de orden cero, uno e Higuchi, respectivamente.

Para Korsmeyer-Peppas, M_t/M_∞ es la fracción del fármaco disuelto a tiempo t , K es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación; y n es el exponente de liberación que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación, a continuación se enlista los valores de n y las predicciones:

- $0.45 \leq n$ corresponden a un mecanismo de liberación Fickiano.
- $0.45 < n < 0.89$ liberación no Fickiano o anómalo.
- $n=0.89$ es un transporte caso II, la velocidad de liberación del fármaco es controlada por la relajación de las cadenas poliméricas.
- $n > 0.89$ corresponde a una liberación de difusión no Fickiano, súper caso II.

Para aplicar este modelo semi-empírico de Korsmeyer-Peppas se considera hasta el 60% de principio activo liberado, en esta ecuación se combinan dos procesos aparentemente independientes, uno debido al transporte de fármaco que obedece a las leyes de Fick y el otro a la expansión dinámica del sistema, que involucra la transición de un estado rígido (*glass*) a otro más flexible (*rubber*), el llamado caso II [45].

En la tabla 20 se muestran los parámetros obtenidos de los modelos matemáticos señalados anteriormente para las cinéticas de liberación en medio a pH 5.5, el tipo de cinética de liberación está dado por el perfil que tenga el coeficiente de determinación (r^2) más próximo a 1, los mejores ajustes en la cinética fueron en el modelo de orden 0 y orden 1. Lo anterior indica que el sistema liberó al fármaco dexametasona, de forma dependiente a la concentración del mismo,



mostrando un perfil de liberación dependiente del tiempo. En las ilustraciones 33 y 34 se aprecian los modelos matemáticos de orden cero y uno aplicados a la cinética de liberación de la dexametasona en el parche transdérmico tipo reservorio.

Tabla 20. Resultados del perfil cinético de liberación de la dexametasona en el parche transdérmico tipo reservorio.

Modelos matemáticos	R ²	
Orden 0	0.9324	
Orden 1	0.9123	
Higuchi	0.809	
Korsmeyer-Peppas	0.8073	n=1.31

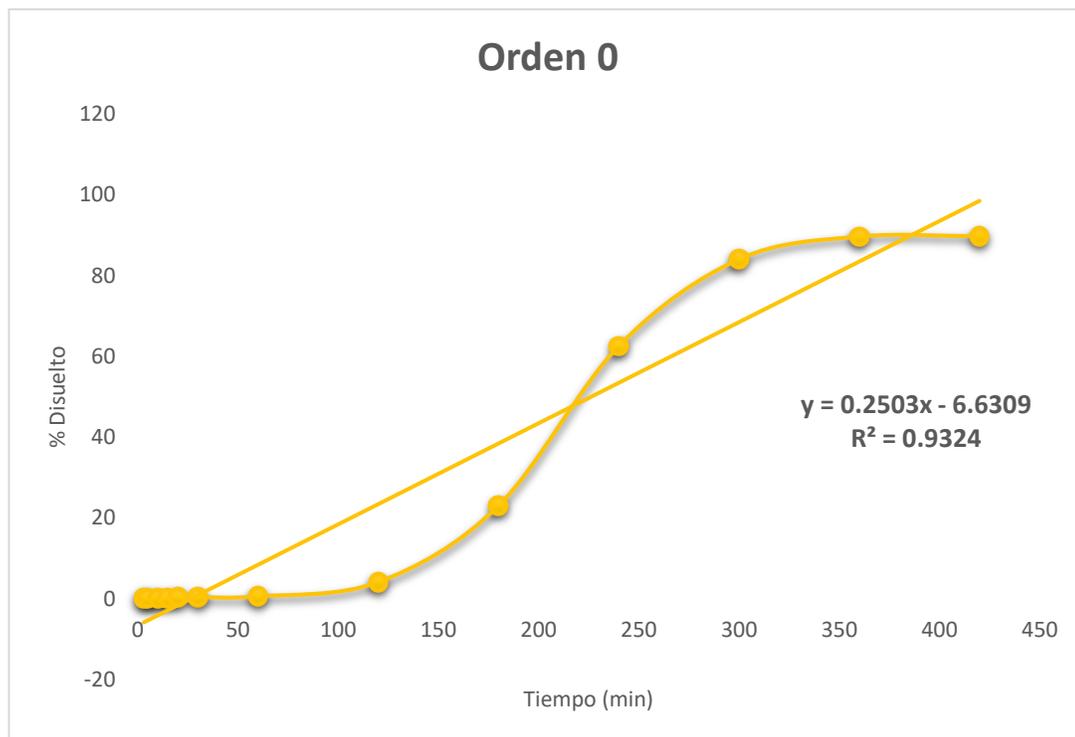


Ilustración 33. Modelo cinético orden 0, para la liberación de dexametasona.

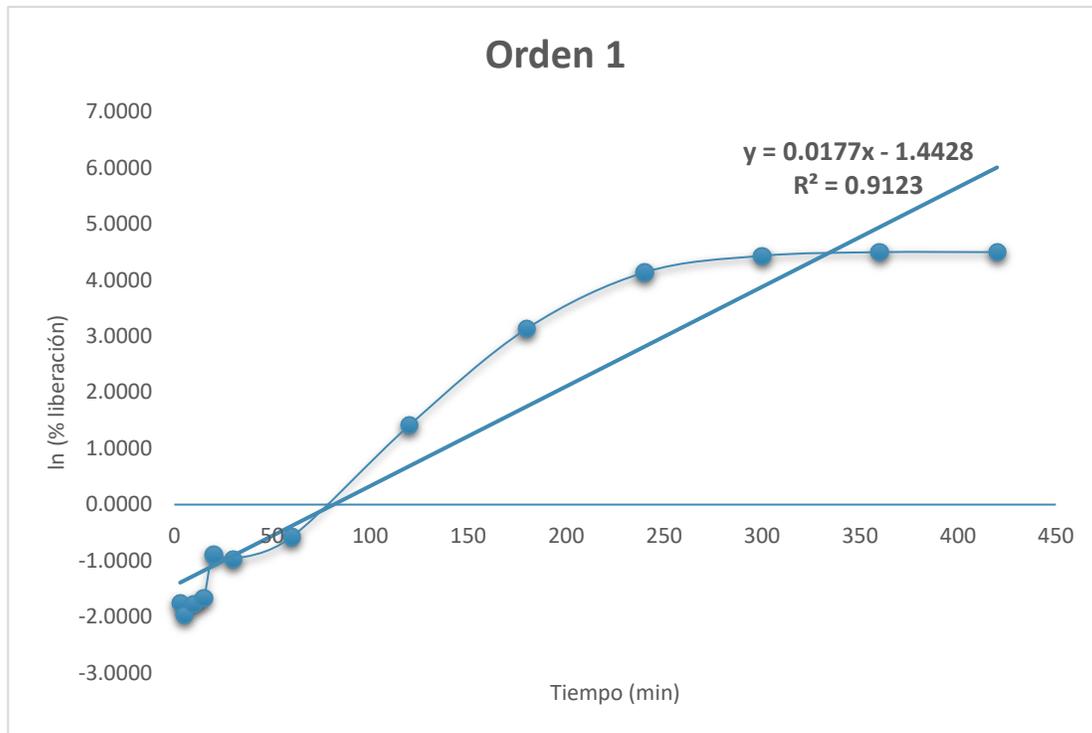


Ilustración 34. Modelo cinético orden 1, para la liberación de dexametasona.



7 CONCLUSIONES

Se desarrolló un parche transdérmico tipo reservorio cargado con un gel de Pluronic® F-127 cargado con dexametasona, a las películas poliméricas que lo forman se lograron caracterizar mediante pruebas las siguientes pruebas fisicoquímicas medición del área y grosor, resistencia a la ruptura, bioadhesión y bioadhesión post-humectación, de igual forma caracterizar al gel mediante la medición de la densidad relativa, viscosidad y el contenido químico del principio activo, al parche transdérmico tipo reservorio completo se desarrolló un perfil de liberación.

Ante las pruebas de caracterización de las películas se concluye la elección de la formulación 1 tanto para la película adhesiva como para la película impermeable, ya que le brindan a la forma farmacéutica las dimensiones cómodas para el paciente, además de una mayor resistencia a la fractura y por lo tanto a la manipulación, así como una excelente bioadhesión, la cual se ve incrementada al ser previamente humectada, lo que le confiere características idóneas para la permanencia del parche transdérmico en la piel del paciente.

En cuanto al gel formulado se obtuvo una densidad menor en comparación al agua, en cuanto a su viscosidad se determinó que se trata de un fluido no Newtoniano de tipo pseudoplástico. Con respecto al contenido químico se desarrolló un método de cuantificación validado que permitió determinar la cantidad de dexametasona presente en el gel de Pluronic® F-127 obteniendo un promedio del porcentaje recuperado de dexametasona de 99.0675%.

Se determinó que en un periodo de 7 horas o 420 minutos se libera un 93.76% de dexametasona contenido en el parche transdérmico tipo reservorio, lo que beneficia la absorción y por lo tanto el efecto terapéutico del mismo. Logrando concluir que se trata de un perfil cinético de liberación de orden 0.



8 PERSPECTIVAS

Para garantizar la liberación del principio activo y su acción terapéutica, es importante el llevar a cabo estudios de permeación *in vitro* por difusión pasiva mediante celdas de difusión tipo Franz para el parche transdérmico tipo reservorio, con la finalidad de obtener el flujo del fármaco a través de la piel, la constante de permeabilidad y el tiempo de latencia, parámetros que ayudan a determinar la dosificación del dexametasona deseada.

Realizar estudios de calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) para indagar sobre las incompatibilidad del fármaco-excipientes o excipientes-excipientes, así como estudiar la estabilidad y establecer su vida de anaquel.



9 REFERENCIAS

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11.a edición, 2008, volumen 1.
2. Suñe, N., J., (2012). *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración*. España: Grupo Ferrer. Disponible en electrónico en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>
3. Drugbank. 2006. <http://www.drugbank.ca/> (acceso: 17 de julio 2016).
4. Sherwood L, (2011) *Fisiología humana: de las células a los sistemas*. 7ª. Edición, CDMX, México: Cengage Learning.
5. Rassner Gernot. (2009) *Manual y atlas de dermatología*. España: Elsevier.
6. Facultad de Medicina, Area dermatologica. (2009) *Biología de la piel*. Recuperado el 27 de diciembre de 2016 de <http://www.mwd.unne.edu.ar/catedras/dermato/clases/00109.pdf>
7. Sureh, P., Manasa, et al., (2013) *Bioadhesive drug delivery system- a review*. Asian J. Pharm. Res., 3(1), 30-37.
8. Welsch (2008). *Histología*. Segunda edición. España: Editorial Médica Panamericana.
9. Fernandez, M. (2008) *Sistemas transdermicos*. Recuperado el 23 de enero de 2017 de: http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/sistemas-transdermicos.pdf
10. Amado, S. (2006). *Lecciones de dermatología*. 16° edición. México: Méndez Editores.
11. Arroyo Vázquez Johana, (2014). *Estudio de la penetración In vitro a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdermicos de quitosán usando microagujas como promotor fisico*. (Tesis de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlan Izcalli, Estado de México. Recuperado noviembre 2016 de Tesiunam: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=977488827>
12. Merino, J., & Noriega, M. (2011) *La piel: Estructura y funciones*. Recuperado 24 de enero de 2017 de: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-general/materiales-de-clase-1/bloque-ii/Tema>
13. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. (2011). *La piel y tipos de piel*. Recuperado el 30 de enero de 2017, de: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/parafarmacia/dermofarmacia/formacion/Documents/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf>



14. Silverthorn Dee., (2008). *Fisiología humana: Un enfoque integrado*. 4ª edición., México: Editorial Médica Panamericana.
15. Aulton, M. (2004). *Farmacología: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas*. Madrid, España. Elsevier.
16. Hernández, G., Moreno, A., et. al. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
17. Lorenzo, P. Moreno, A., et al. (2008). *Velázquez: Farmacología Básica y Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
18. González, I., Cabrera, M.A., et al. (2015). *Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos*. España: Universidad Miguel Hernández de Elche.
19. Ávila, M. (2010). *Métodos convencionales actualmente empleados para estudios de penetración percutánea*. (Revisión bibliográfica). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. Recuperado noviembre 2016 de Tesiunam: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=977488827>
20. Allevato Miguel Ángel. *Sistemas terapéuticos transdérmicos*. Act terap dermatol. 2007; 30. 154.
21. Rodríguez, A., et al, (2008). *La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 1: La piel, su estructura y funcionamiento*. Revista de la O.F.I.L, 18 (4), 49-53.
22. Bonet, R. y Garrote. A. (2007). *Parches transdérmicos. Características, estructura y mecanismo*. OFFARM, (26)7, 54-57.
23. Escobar-Chávez JJ, et al. *Transdermal nortriptyline hydrochloride patch formulated within a chitosan matrix intended to be used for smoking cessation*. Pharm Dev Technol, 2011; 16(2):162-169.
24. Serrano, P. (2010). *Uso de microagujas para hacer más eficiente el paso de clohidrato de subtramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosán con transcutol*. (tesis de licenciatura) Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios superiores Cuautitlán.
25. Serrano-Castañeda et al. Liberación de pravastatina sódica formulada en matrices de Quitosan/pluronic F-127. Revista Cubana de Farmacia. 2015; 49(1): 18-28.



26. Jadhav J, et al. *Development, characterization and pharmacotechnical evaluation of transdermal drug delivery system: a review*. International journal of drug formulation and research. 2011; 2(4).
27. Thatikonda, S, et al. *Formulation and evaluation of reservoir type selegiline transdermal delivery system*. Asian journal of pharmaceutical and clinical reserch. 2012; 5(4)
28. Sur Milner, P. (2008, Mayo). *Sistemas terapéuticos de penetración transdérmica*. Tendencias en Medicina, 121-130.
29. Arroyo Vázquez, Johana. (2014). *Estudio de la penetración in vitro a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán usando microagujas como promotor físico*. (tesis de licenciatura) Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios superiores Cuautitlán.
30. Arenaz, J., (2001). *Absorción de sustancias químicas por la piel*. Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España. 1-9.
31. Wang B., et al. (2016) *Drug Delivery: Principles and applications*. 2ª edición. Estados Unidos de América: Wiley.
32. Barcellos-Friedrich R, et al. *Validation of simple and rapid UV spectrophotometric method for dexamethasone assay in tablets*. Quim. Nova, 2009, 32(4):1052-1054.
33. Standford University. (2001-2017). PharmaGKB®. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449247> (acceso: enero 2017).
34. Escalona Rayo, C., (2016). *Formulación y optimización de un parche bucal mucoadhesivo para la entrega unidireccional de tartrato de metropolol: Una alternativa a la vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial*. (tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios superiores Cuautitlán. Recuperado noviembre 2016 de Tesiunam: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=977488827>
35. Tyle, Praveen. (1999). *Specialized Drug Delivery systems: Manufacturing and production technology*. New York, USA: Marcel Dekker.
36. Saltzman, M. (2001). *Drug Delivery: Engineering principles for drug delivery*. USA: Oxford University Press.
37. Vila, Jato, J.L. (2001). *Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas farmacéuticas*. España: Síntesis.
38. Därr, A., Montejo, V. (1979). *Elementos de tecnología farmacéutica*. España: Editorial Acribia.



39. Ansel, H. (1990). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 5th Ed. USA: LEA&FEBIGER.
40. Gennaro, A. (2003). *Remington. Farmacia*. Veinteava edición. México: Editorial Médica Panamericana.
41. Food and Drug Administration. (2016). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21: Sec. 184.1901 Triacetin*. Recuperado marzo 2017 de: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=184.1901>
42. Martín A., Swarbrick J. y Cammarata A. (1983). *Physical Pharmacy*. Tercera edición. Philadelphia. United States of America: Lea & Febriger Philadelphia.
43. Rowe, R., Sheskey, P. y Quinn, M. (2009) *Handbook of pharmaceutical excipients*. Sexta edición. Editorial Pharmaceutical Press. Estados Unidos de América.
44. Suvankanta Dash, Padala Narasimha, et al. (2010). Kinetic modeling on drugs realese from controlled drug delivery systems. *Polish Pharmaceutical Society*, 67(3), 217-223.
45. Domínguez, C. (2014). *Estudio del transporte s través de la piel in vivo de triclosán, incluido en una dispersión de nanopartículas poliméricas*. (Tesis Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México, México.



10 ANEXO 1

10.1 ANEXO 1. PROTOCOLO DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN GEL DE PLURONIC®F-127 POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

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

10.1.1 Lista de abreviaturas.

β_0	Ordena al origen.	mg	Miligramos.
β_1	Pendiente.	mL	Mililitros.
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius.	R^2	Coeficiente de determinación.
C.V.	Coeficiente de variación.	$R^2_{Y/X}$	Coeficiente de determinación de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada.
$CV_{Y/X}$	Coeficiente de variación de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada.	S	Desviación estándar.
E	Absortividad molar.	μg	Microgramos.
g	Gramos.	Y	Media aritmética de Y.
$IC(\mu)$	Intervalo de confianza para la media poblacional.	%	Porcentaje.
$IC(\beta_1)$	Intervalo de confianza para la pendiente poblacional.		

10.1.2 Procedimientos.

10.1.2.1 Condiciones de análisis.

Analizar las muestras por espectrofotometría UV en un equipo Velab, a una longitud de onda de 240 nm, utilizando como blanco agua desionizada en celdas de cuarzo de 1 cm², el análisis debe llevarse a cabo a temperatura ambiente.

10.1.2.2 Preparación de solución stock de dexametasona 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Pesar aproximadamente bien conocidos 25 mg de fosfato de dexametasona en un vaso de precipitados de 20 mL, agregar aproximadamente 10 mL de agua desionizada con la finalidad de disolver el fármaco, una vez disuelto transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a la marca de aforo con agua desionizada, agitando varias veces para homogenizar la solución, etiquetar como solución stock de dexametasona.



10.1.2.3 Preparación de la curva de calibración de dexametasona

Preparar una solución stock de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de dexametasona (ver punto 10.1.2.2) y tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL a matraces de 50 mL, posteriormente llevar a la marca de aforo con agua desionizada y agitar con el fin de homogenizar la solución, estas soluciones formaran la curva de calibración de dexametasona con intervalo de concentraciones de 5 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

10.1.3 Parámetros de desempeño

10.1.3.1 Precisión del sistema

Tomar una alícuota de 4 mL de la solución stock de dexametasona (ver punto 10.1.2.2) y trasvasar a un matraz volumétrico de 50 mL con el fin de obtener una concentración aproximada a los 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, repetir el procedimiento por sextuplicado. Medir la respuesta analítica de las muestras con las condiciones iniciales (ver punto 10.1.2.1) y calcular S y %C.V. de la respuesta.

10.1.3.2 Linealidad del sistema

Preparar por triplicado la curva de calibración de dexametasona (ver punto 10.1.2.3) y medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones (ver punto 10.1.2.1). Reportar la relación entre la concentración y la respuesta analítica obteniendo: β_0 , β_1 , r^2 , y el IC (β_1) a partir del gráfico.

10.1.3.3 Linealidad del método

Preparar gel de Pluronic®F-127 placebo, posteriormente colocar en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.5 mL de gel placebo y agregar 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 250 mL, y agregar la cantidad de dexametasona correspondiente al 80, 100 y 120 % de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevando a la marca de aforo con agua desionizada, realizar el procedimiento por triplicado para cada uno de los porcentajes, medir la respuesta analítica según las condiciones iniciales (ver punto 10.1.2.1).

Reportar la relación de la cantidad adicionada vs la cantidad recuperada y calcular β_0 , β_1 , $r^2_{y/x}$, IC (β_0), IC (β_1) y %CV $_{y/x}$. Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y, S, %C.V e IC (μ).

10.1.3.4 Exactitud y repetibilidad del método

Preparar gel de Pluronic®F-127 placebo, posteriormente colocar en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.5 mL de gel placebo y agregar 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 250 mL, y agregar la cantidad de dexametasona correspondiente al 100 % de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada la



solución tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevando a la marca de aforo con agua desionizada. Repetir esta acción por sextuplicado, medir la respuesta analítica según las condiciones iniciales (ver punto 10.1.2.1).

Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y , S , %C.V e IC (μ) del porcentaje de recobro.

10.1.3.5 Precisión del método

Colocar 3 muestras de 0.5 mL del gel de Pluronic®F-127 cargado con dexametasona en vasos de precipitado de 50 mL, posteriormente agregar 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 250 mL, realizando los enjugues necesarios con agua desionizada con la finalidad de transferir la totalidad de la muestra, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, llevando a la marca de aforo con agua desionizada. Repetir esta acción por triplicado en un día diferente y con un mínimo de 2 analistas, medir la respuesta analítica según las condiciones iniciales (ver punto 10.1.2.1). Calcular y , S , %C.V del contenido químico.

10.1.4 Criterios de aceptación

- **Precisión del sistema:** %C.V de la respuesta analítica debe ser $\leq 1.5\%$.
- **Linealidad del sistema:** El r^2 de la relación entre la concentración y la respuesta analítica debe ser ≥ 0.98 y el IC (β_1) no debe incluir el cero.
- **Linealidad del método:** el valor de la r^2 de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada debe ser $r^2_{y/x} > 0.98$, el IC (β_1) debe incluir la unidad y el %C.V. $_{y/x}$ no debe ser mayor al 3%. Según el porcentaje de recobro el IC (μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro debe incluirse en el intervalo de 97-103% con un %CV no mayor de 3%.
- **Exactitud y repetibilidad del método:** El IC(μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se debe incluir en el intervalo de 97-103%. El %CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.
- **Precisión del método:** el % CV del contenido químico no debe ser mayor al 3%.

10.1.5 Resultados y dictamen

10.1.5.1 Precisión del sistema

Se analizaron 6 muestras preparadas a partir de una solución stock de dexametasona, la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos.



Tabla 1. Resultados obtenidos al evaluar la precisión del sistema

		Muestra	Absorbancia	
Peso exacto de P.A	24.8 mg	1	0.499	
Volumen de aforo stock	100 mL	2	0.508	
Concentración sol. Stock	248 µg/mL	3	0.506	
Alícuota	4 mL	4	0.506	
Volumen de aforo de la muestra	50 mL	5	0.507	
Concentración teórica de la muestra	20 µg/mL	6	0.507	
		Promedio	0.5055	
		S	0.00327109	
		%CV	0.647099	CUMPLE

10.1.5.2 Linealidad del sistema

Se preparó una curva de calibración con 6 puntos de concentración por triplicado. Los resultados se observan en la tabla y la representación gráfica de estos mediante el ilustración 1.

Tabla 2. Resultados para linealidad del sistema del método analítico para la cuantificación de dexametasona.

Concentración de solución stock 250 µg/mL			Absorbancia			ε		
muestra	Vol.(mL)	µg/mL	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1	1	4.96	0.12	0.119	0.12	0.0242	0.0240	0.0242
2	2	9.92	0.247	0.246	0.246	0.0249	0.0248	0.0248
3	3	14.88	0.373	0.374	0.374	0.0251	0.0251	0.0251
4	4	19.84	0.499	0.498	0.499	0.0252	0.0251	0.0252
5	5	24.8	0.626	0.626	0.627	0.0252	0.0252	0.0253
6	6	29.76	0.744	0.742	0.742	0.025	0.0249	0.0249
Aforo	50	R ²	0.9998	CUMPLE		%CV	1.55213042	CUMPLE
		IC (β1)	0.02504867,0.02541216			CUMPLE		

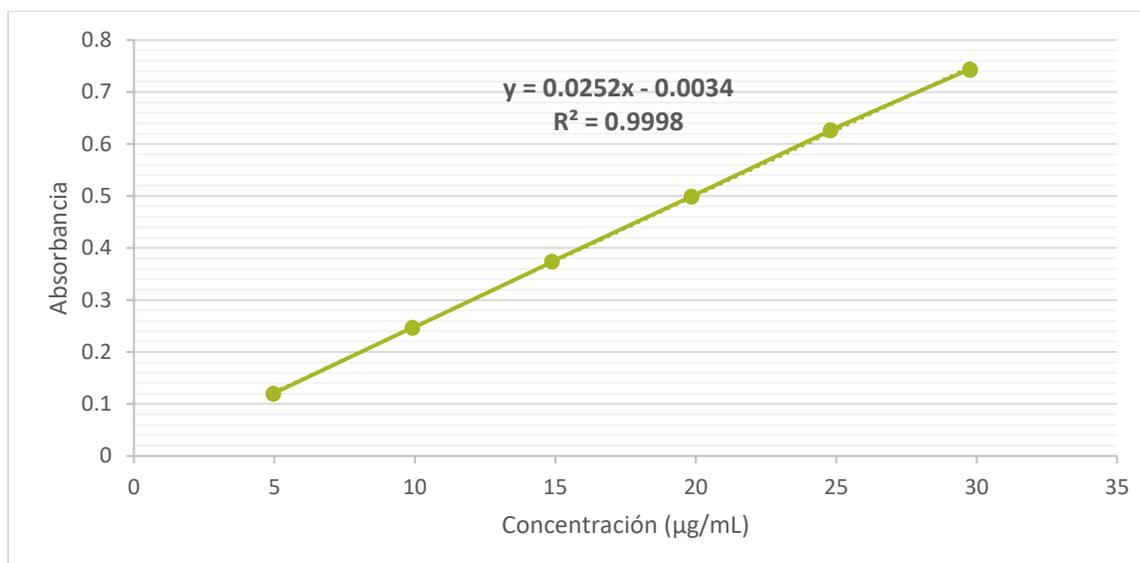


Ilustración 1. Gráfico concentración vs absorbancia para las 3 curvas de calibración de dexametasona, para determinar la linealidad del sistema.

10.1.5.3 Linealidad del método

Se realizó una curva de concentraciones con gel de Pluronic® F-127 placebo adicionado al 80, 100 y 120 % de fosfato de dexametasona, los resultados se encuentran en la siguiente tabla 3 y en el grafico se observa la relación entre la cantidad recuperada vs la cantidad adicionada.

Tabla 3. Resultados obtenido en la linealidad del método.

Nivel de conc.	Muestra	Abs	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración Recuperada (µg/mL)	Cantidad Adicion. (mg)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro
80%	1	0.387	16	15.4920	80	77.46031	96.82539
	2	0.389	16	15.5714	80	77.85714	97.32142
	3	0.39	16	15.6111	80	78.05555	97.56944
100%	4	0.49	20	19.5793	100	97.89682	97.89682
	5	0.494	20	19.73809	100	98.69047	98.69047
	6	0.499	20	19.9365	100	99.68253	99.68253
120%	7	0.608	24	24.2619	120	121.3095	101.0912
	8	0.612	24	24.4206	120	122.1031	101.7526
	9	0.607	24	24.2222	120	121.1111	100.9259
					CUMPLE	Promedio	99.0840
						S	1.8360
					CUMPLE	%CV _{y/x}	1.8530
					CUMPLE	R ² _{y/x}	0.99863092
				CUMPLE	IC (β ₁)	1.05675034, 1.12909622	
				CUMPLE	IC (µ)	97.6727059, 100.495284	

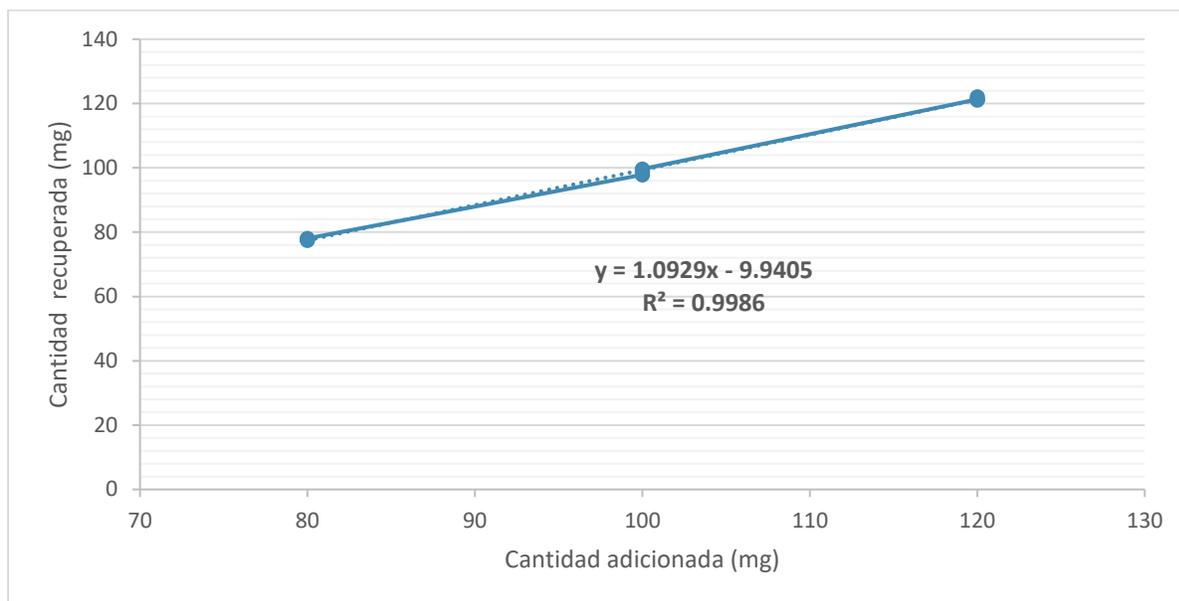


Ilustración 2. Gráfico que representa la cantidad adicionada vs cantidad recuperada de dexametasona, con el fin de determinar la linealidad del método.

10.1.5.4 Exactitud y repetibilidad del método

Se evaluaron los porcentajes de recobro de 6 placebos de Pluronic® F-127 cargado adicionados al 100% de dexametasona, en la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos y el dictamen de la prueba.

Tabla 4. Resultados obtenidos en la exactitud y repetitividad del método.

Muestra	Abs	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración Recuperada (µg/mL)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro
1	0.494	20	19.73809	98.6904	98.6904
2	0.49	20	19.5793	97.8968	97.8968
3	0.493	20	19.6984	98.4920	98.4920
4	0.506	20	20.2142	101.0714	101.0714
5	0.489	20	19.5396	97.6984	97.6984
6	0.506	20	20.2142	101.0714	101.0714
			CUMPLE	Promedio	99.1534
				S	1.5300
			CUMPLE	%CV	1.5431
			CUMPLE	IC (µ)	97.5474866,100.759392



10.1.5.5 Precisión del método

Se determinó el contenido químico a 3 muestras de gel Pluronic® F-127 cargado con dexametasona 100 mg en 2 días diferentes por 2 analistas, los resultados se observan en la siguiente tabla.

Tabla 5. Resultados obtenidos para la precisión del método, en 2 días diferentes con 2 analistas

		Muestra	Absorbancia	Concentración recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	Cantidad recuperada (mg)
Día 1	Analista 1	1	0.494	19.7381	98.6905
		2	0.493	19.6984	98.4921
		3	0.49	19.5794	97.8968
	Analista 2	4	0.485	19.3810	96.9048
		5	0.487	19.4603	97.3016
		6	0.487	19.4603	97.3016
Día 2	Analista 1	7	0.499	19.9365	99.6825
		8	0.504	20.1349	100.6746
		9	0.505	20.1746	100.8730
	Analista 2	10	0.493	19.6984	98.4921
		11	0.492	19.6587	98.2937
		12	0.489	19.5397	97.6984
				Promedio	98.5251
				S	1.2882
			CUMPLE	%C.V	1.3075

10.1.6 Conclusión

Según los resultados obtenidos en la técnica analítica para la cuantificación de dexametasona en gel de Pluronic® F-127 por medio del método establecido, se determinaron los parámetros de desempeño para garantizar la calidad química y obtener resultados adecuados en las condiciones normales de trabajo dentro del laboratorio 12; con dichos resultados se comprueba que el método analítico cumple con los parámetros de desempeño, de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A.C.