



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN.**

**Diseño y Caracterización de un Implante Subdérmico de  
Dexametasona realizando Estudios de Liberación *in vitro*.**

**T E S I S.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA.**

**PRESENTA:**

**Martínez Mendoza Selene.**

ASESOR:

Dr. José Juan Escobar Chávez.

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



## ***Agradecimientos.***

Gracias a mis padres por el ser el apoyo incondicional para finalizar mi carrera y concluir esta investigación, siempre han sido mi impulso para ir por más en la vida y mi ejemplo a seguir. A mi mamá por haberme dado las herramientas desde niña para llegar hasta aquí por darme las palabras de aliento cuando más las he necesitado para jamás darme por vencida. Todo en familia es mejor.

A mi hermana Sandra por ayudarme en la redacción de este trabajo, por su compañía y por las vivencias compartidas. Te quiero Sister.

A mis dos abuelitas por sus consejos que siempre fueron muy acertados.

Gracias a Dios por llegar hasta aquí.

Gracias al Dr. José Juan Escobar Chávez por darme la oportunidad de realizar esta investigación en su laboratorio.

Gracias a la Profesora Gaby Patiño por su asesoría en la realización de este trabajo.

A mis amigos de la Facultad y compañeros de laboratorio por los buenos momentos que me regalaron.

A mis amigos Gerardo, Carlos, Abel, Pamela, Pedro, Lauris, Nadia, Fanny Love, Koji, Mimo, Sergio Granados por todo, los quiero.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la UNAM mi alma mater de la cual me siento orgullosa de pertenecer y que me dio las herramientas necesarias para desarrollarme con profesionalismo.



Se agradece a los siguientes proyectos:

- PAPIIT IT 200218 "Desarrollo y caracterización de lentillas poliméricas cargadas de sustancias de interés terapéutico para el tratamiento de afecciones oculares".
- PIAPI 1817 "Diseño, desarrollo y caracterización de sistemas de administración de fármacos por vía oftálmica para uso humano y veterinario".
- PIAPIME 2.12.27.19 "Manual de prácticas para la Asignatura de Estancia de Investigación III de la Licenciatura en Tecnología en el área Tecnología Farmacéutica (Vías de Administración de Fármacos No Convencionales).



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR 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.**

**Diseño y Caracterización de un Implante Subdérmico de Dexametasona realizando Estudios de Liberación in vitro.**

Que presenta la pasante: **Selene Martínez Mendoza**

Con número de cuenta: **304174856** para obtener el Título de la carrera: **Química Farmacéutico Biológica**

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 Noviembre de 2018.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	I.Q.M. Rafael Sampere Morales	
<b>VOCAL</b>	Dra. Eva María Molina Trinidad	
<b>SECRETARIO</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. A.E. Francisco Javier Flores Rivera	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C. Miriam Aide Castillo Rodríguez	

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

LMCF/cga\*



# ÍNDICE.

---

Índice de Abreviaturas.....	9
Índice de Figuras.....	10
Índice de Gráficas.....	12
Índice de Tablas.....	10
Resumen.....	14
1 Introducción.....	15
2 Antecedentes.....	17
2.1 La Piel.....	17
2.1.1 Epidermis.....	19
2.1.2 Dermis.....	21
2.1.3 Hipodermis.....	22
2.2 Apéndices de la Piel.....	23
2.2.1 Pelo.....	23
2.2.2 Uñas.....	24
2.2.3 Glándula sebácea.....	24
2.2.4 Glándulas sudoríparas.....	26
2.2.5 Vasos sanguíneos.....	27
2.2.6 Nervios.....	27
2.2.7 Componentes de la piel.....	28
2.3 Absorción Percutánea.....	28
2.3.1 Factores implicados en la absorción subcutánea.....	31
2.3.2 Principios Activos.....	32
2.3.3 Excipientes.....	32
2.4 Absorción y Administración Subcutánea.....	33
2.4.1 Procesos de transporte presistémico después de la administración subcutánea ...	35
2.4.2 Absorción a través del Sistema Linfático.....	36
2.5 Reseña histórica de los Sistemas Subdérmicos.....	37
2.6 Implantes Subcutáneos.....	39



2.6.1	Clasificación de los Implantes Subdérmicos.....	39
2.6.2	Sistemas biodegradables.....	39
2.6.3	Sistemas no biodegradables.....	39
2.6.4	Bombas implantables.....	39
2.7	Dexametasona.....	44
2.7.1	Descripción.....	44
2.7.2	Uso terapéutico.....	45
2.7.3	Mecanismo de acción.....	47
2.7.4	Farmacocinética.....	47
2.7.5	Efectos Adversos.....	48
2.7.6	Interacciones.....	49
3	Objetivos.....	50
3.1	Objetivo General.....	50
3.2	Objetivos Particulares.....	50
4	Hipótesis.....	51
5	Metodología.....	52
5.1	Material y Equipo.....	52
5.2	Reactivos.....	52
5.3	Elección de Excipientes.....	53
5.4	Formulaciones de la Matriz Polimérica.....	53
5.5	Moldes para la obtención del Implante.....	56
5.6	Método de Preparación del Implante Subdérmico.....	58
5.7	Caracterización Físicoquímica del Implante Subdérmico.....	59
5.7.1	Área y grosor.....	59
5.7.2	Ruptura.....	59
5.7.3	Peso.....	59
5.7.4	Perfiles de liberación de Implante Subdermico de Dexametasona.....	60
5.8	Caracterización Físicoquímica del Gel para el Implante Subdérmico.....	61
5.8.1	Viscosidad.....	61
5.8.2	Densidad Relativa.....	61
5.8.3	Determinación de pH.....	62



5.8.4	Barrido Espectrofotométrico- Dexametasona. ....	63
5.8.5	Procedimiento para Contenido Químico.....	63
6	Resultados y Análisis.....	63
6.1	Obtención de la Formulación Óptima. ....	63
6.1.1	Determinación de pH.....	63
6.1.2	Viscosidad.....	66
6.1.3	Resistencia a la Ruptura.....	68
6.2	Fomulación Óptima.....	70
6.3	Estudio de Microscopia de Barrido. ....	70
6.3.1	PMVAM.....	70
6.3.2	PVA.....	71
6.3.3	Dexametasona.....	72
6.3.4	Benzoato de Sodio.....	73
6.3.5	Implante.....	74
6.4	Caracterización fisicoquímica del gel de Dexametasona (matriz polimérica). ....	75
6.4.1	Viscosidad.....	75
6.4.2	Densidad Relativa.....	77
6.4.3	Determinación de pH.....	78
6.4.4	Contenido Químico.....	79
6.5	Caracterización Fisicoquímica del Implante Subdérmico.....	80
6.5.1	Área.....	80
6.5.2	Peso.....	81
6.5.3	Resistencia a la Ruptura.....	82
6.5.4	Perfil de disolución de Implante Subdérmico.....	83
8	Conclusiones.....	87
9	Perspectivas.....	87
10	Anexo 1. Validación del Método Analítico para la Cuantificación de la Matriz Polimérica (Gel) cargado con Dexametasona por Espectrofotometría Uv-Vis. ....	88
10.1	Procedimientos.....	88
10.1.1	Condiciones del Análisis.....	88
10.1.2	Preparación de solución stock de Dexametasona 75µg/mL.....	88
10.1.3	Preparación de la Curva de Calibración de Dexametasona.....	88





10.2	Parámetros de Desempeño.....	88
10.2.1	Linealidad del Sistema. ....	88
10.2.2	Precisión de Sistema. ....	88
10.2.3	Linealidad del Método.....	89
10.2.4	Precisión del Método.....	89
10.2.5	Exactitud y Repetibilidad del Método. ....	89
10.3	Criterios de Aceptación. ....	89
10.4	Linealidad del Sistema. ....	90
10.5	Precisión del Sistema. ....	91
10.6	Linealidad del Método.....	92
10.7	Precisión del Método.....	93
10.8	Exactitud y Repetibilidad del Método. ....	94
11	Bibliografía.....	95



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

---

$\beta_0$	Ordenada al Origen.
$\beta_1$	Pendiente.
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius.
C.V.	Coefficiente de Variación.
$\text{CV}_{Y/X}$	Coefficiente variación de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada.
E	Absortividad Molar.
g	Gramos.
IC ( $\mu$ )	Intervalo de confianza para la media poblacional.
IC ( $\beta_1$ )	Intervalo de confianza para la pendiente poblacional.
mg	Miligramos.
mL	Mililitros.
$R^2$	Coefficiente de determinación.
$R^2_{Y/X}$	Coefficiente de determinación de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada.
S	Desviación estándar.
$\mu\text{g}$	Microgramos.
$\mu\text{L}$	Microlitros.
PMVAM	Poli metil vinyl éter-alt- Ácido Maleico.
PVA	Poli vinil alcohol.



## ÍNDICE DE FIGURAS.

	Página
Figura 1. Anatomía de la piel.....	18
Figura 2. Estructura de la Epidermis.....	21
Figura 3. Estructura del folículo piloso.....	24
Figura 4. Glándula Sebácea.....	25
Figura 5. Glándulas Sudoríparas Apocrina y Ecrina.....	27
Figura 6. Rutas de Penetración de los Fármacos a través de la Piel.....	30
Figura 7. Vías de Transporte de los Fármacos en la Piel.....	31
Figura 8. Vías de Penetración para algunos Tratamientos.....	34
Figura 9. Norplant®.....	38
Figura 10. Norplant-2®.....	38
Figura 11. Bombas de Infusión. INFUSAID®.....	40
Figura 12. Bombas peristálticas.....	41
Figura 13. Bomba Osmótica Elemental.....	42
Figura 14. Bomba Osmótica de Composición Simple.....	42
Figura 15. Bomba Osmótica de Porosidad Controlada.....	42
Figura 16. Bombas Osmóticas con Polímero Hinchable (Push-Pull).....	43
Figura 17. Bomba Osmótica Push Stick.....	43
Figura 18. Bomba Osmótica tipo Sándwich.....	44
Figura 19. Dexametasona: Estructura Química.....	44
Figura 20. Termómetro Digital.....	56
Figura 21. Moldes de polietileno para obtener implante.....	56
Figura 22. Implantes obtenidos después del congelamiento.....	57
Figura 23. Vernier.....	59
Figura 24. Texturómetro.....	59
Figura 25. Balanza Analítica.....	60
Figura 26. Perfiles de Disolución.....	60
Figura 27. Viscosímetro.....	61
Figura 28. Picnómetro.....	62
Figura 29. Potenciómetro.....	62
Figura 30. Espectrofotómetro UV/VIS.....	63
Figura 31. Efectos Principales para pH.....	65



Figura 32. Diagrama de Pareto Estandarizada para pH.....	65
Figura 33. Efectos Principales para Viscosidad.....	67
Figura 34. Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad.....	67
Figura 35. Efectos Principales para Ruptura .....	69
Figura 36. Diagrama de Pareto Estandarizada para Ruptura.....	69
Figura 37. Microscopía de Barrido PMVAM .....	71
Figura 38. Microscopía de Barrido PVA.....	72
Figura 39. Microscopía de Barrido Dexametasona.....	73
Figura 40. Microscopía de Barrido Benzoato de Sodio.....	74
Figura 41. Microscopía de Barrido Implante.....	75



## ÍNDICE DE GRÁFICAS.

---

	Páginas.
Gráfica 1. Determinación de Viscosidad.....	77
Gráfica 2. Modelo de Liberación- Ec. Higuchi.....	84
Gráfica 3. Modelo de Liberación - Ec. Peppas.....	85
Gráfica 4. Modelo de Liberación - Ec. de Welbull .....	85
Gráfica 5. Modelo de Liberación - Orden 0.....	86
Gráfica 6. Modelo de Liberación - Orden 1.....	86
Gráfica 7. Linealidad del Sistema.....	91
Gráfica 8. Resultados para Linealidad del Método.....	93



## ÍNDICE DE TABLAS.

---

	Página
Tabla 1. Formulación de los Implantes cargados con Dexametasona.....	53
Tabla 2. Diseño Factorial Multinivel para el Implante cargado con Dexametasona.....	54
Tabla 3. Resultados para la prueba de pH.....	64
Tabla 4. Resultados para la Prueba de Viscosidad.....	66
Tabla 5. Resultados para la prueba de Resistencia a la Ruptura.....	68
Tabla 6. Formulación Óptima.....	70
Tabla 7. Resultados de Viscosidad.....	76
Tabla 8. Resultados Densidad Relativa.....	78
Tabla 9. Resultados de pH.....	79
Tabla 10. Resultados de Contenido Químico.....	80
Tabla 11. Resultados para Área.....	81
Tabla 12. Resultados de Peso.....	82
Tabla 13. Resultados de Resistencia a la Ruptura.....	83
Tabla 14. Resultados de Modelo de Liberación- EC. Higuchi.....	84
Tabla 15. Resultados de Linealidad del Sistema.....	90
Tabla 16. Resultados para Precisión del Sistema.....	91
Tabla 17. Resultados para Linealidad del Método.....	92
Tabla 18. Resultados para Precisión del Método.....	93
Tabla 19. Resultados para Exactitud y Repetibilidad del Método.....	94



## RESUMEN.

La piel es una estructura compleja que es considerada el órgano más grande del cuerpo humano, tiene gran importancia fisiológica ya que es el principal medio de intercambio con el medio ambiente además que ejerce un papel de barrera protectora contra patógenos y sustancias peligrosas. Debido a su composición actúa como una membrana permeable que permite el paso a sustancias con características específicas, por lo que puede dar paso a fármacos y sustancias con fines terapéuticos para dar lugar a un efecto local y/o sistémico.

Por más de dos décadas, las innovaciones en formas farmacéuticas para la administración de fármacos han crecido significativamente debido a que se busca satisfacer las necesidades de los pacientes y sus enfermedades estas formas farmacéuticas admiten realizar un ajuste a la posología de acuerdo a los requerimientos de cada paciente mejorando el efecto farmacológico y reduciendo los efectos adversos del fármaco. Tal es el caso de los sistemas de administración subdérmicos los cuales utilizan su vía de administración para causar un efecto sistémico y /o linfático, ejemplo de esto son los Implantes Subdérmicos, los cuales son formas farmacéuticas conformados por matrices poliméricas que controlarán la liberación del fármaco manteniendo las concentraciones plasmáticas de éste constantes.

En el presente trabajo, se describe el desarrollo y caracterización de un Implante Subdérmico como nueva forma de administración de fármacos, el cual fue elaborado con una matriz polimérica (gel) cargado con Dexametasona principio activo con acción antiinflamatoria esteroidea e inmunosupresora. Las pruebas de caracterización del Implante Subdérmico consistieron en la medición de resistencia a la ruptura, peso, determinación del área y un perfil de liberación mientras que las pruebas de caracterización para el gel fueron contenido químico, viscosidad, determinación de pH y densidad relativa.

Como resultado de las pruebas anteriormente mencionadas, se concluyó que el Implante Subdérmico elaborado con un matriz polimérica (gel) cargado con Dexametasona presenta características mecánicas adecuadas que le permitirían ser una forma farmacéutica idónea para la administración de Dexametasona, razón por la cual fue necesario llevar a cabo estudios de liberación *in vitro* que nos dejaran conocer la posible liberación subdérmica de la Dexametasona en la hipodermis humana del implante y proponerla como una novedosa forma de administrarla.



## 1 INTRODUCCIÓN.

---

A principio de los años 70's se propuso el uso de cápsulas subdérmicas de polímeros no biodegradables, estas permitían que ciertos medicamentos se pudieran difundir a través de él a un ritmo uniforme. Por lo que la innovación en formas farmacéuticas en los últimos años ha ido en aumento, ya que principalmente se busca mejorar las propiedades de los fármacos además de brindar confort y bienestar al paciente. Sin embargo, en la actualidad la vía de administración preferencial es la vía oral, debido a sus bajos costos de producción y su fácil administración hacen a esta vía la más convencional, no obstante, poseen inconvenientes que comprometen la biodisponibilidad del fármaco en el organismo, entre ellos, el conocido efecto del primer paso hepático y la degradación del fármaco a nivel gastrointestinal. Por lo que esta fue una de las razones por las que la investigación farmacéutica ha despertado un interés para buscar otras posibles vías de administración con diferentes rutas de absorción y formas farmacéuticas, por lo que los implantes subdérmicos son formas farmacéuticas que ofrecen grandes ventajas respecto a la vía oral, principalmente evitando el efecto del primer paso hepático.

Un Implante Subdérmico según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se define como: una preparación sólida y estéril, de tamaño y forma apropiados para su implantación, generalmente subcutánea, que libera en o los fármacos durante un período de tiempo prolongado. [1] Un Implante Subdérmico biodegradable se caracteriza por porque es eliminado por el organismo, no es necesario retirarlo una vez finalizado el tratamiento, y esto genera una mayor confianza y aceptación por parte del paciente. El desarrollo de estas formulaciones es algo complejo debido a la influencia que ejercen diversos factores fisiológicos sobre la cinética de degradación de los polímeros que las componen.

El objetivo de este trabajo experimental fue obtener una forma farmacéutica innovadora, un Implante Subdérmico Biodegradable, el cual puede ofrecer ventajas como son: rapidez en su acción así como también rapidez para llegar a circulación sistémica y/o a través del Sistema Linfático (dependerá del tipo de fármaco), los implantes pueden ser útiles para fármacos con baja solubilidad como el caso de la Dexametasona, que es un glucocorticoide que brinda enormes propiedades antiinflamatorias ya que equivale a 25-30 veces mayor a la 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. Otros usos terapéuticos que se le atribuyen a al Dexametasona se encuentran: control para estados alérgicos, patologías dermatológicas, trastornos hematológicos, enfermedades gastrointestinales, enfermedades respiratorias entre otras.





La Dexametasona pertenece al grupo II de la clasificación biofarmacéutica, baja solubilidad y alta permeabilidad.

La forma farmacéutica desarrollada y evaluada, está formada por una matriz polimérica (2 polímeros biodegradables) que forma un gel él, cual estará cargado del principio activo; en este caso Dexametasona. Tanto el gel como el implante fueron caracterizados fisicoquímicamente, al gel se le aplicaron pruebas fisicoquímicas como fueron: viscosidad, densidad relativa, contenido químico, determinación de pH, mientras que al implante estudios de liberación, resistencia a la ruptura, obtención de área y grosor y determinación de peso. Posteriormente, a este sistema se le podrá evaluar biofarmacéuticamente y podrá ser utilizado como forma farmacéutica para la administración de este fármaco u otros principios activos con interés terapéutico.



## 2 ANTECEDENTES.

---

### 2.1 LA PIEL.

La piel es un órgano complejo que protege al huésped de su ambiente y, al mismo tiempo, permite la interacción del organismo con el ambiente circulante. Es mucho más que un escudo estático e impermeable contra las agresiones externas. La piel es una estructura dinámica y compleja integrada por células, tejidos y elementos de la matriz extracelular que median una variedad de funciones. [2] (Figura 1.)

#### Funciones de la piel.

Este órgano tiene una estructura compleja integrada por diferentes tipos de células, tejidos y elementos de la matriz extracelular que le confiere una variedad de funciones, entre las que destacan: [3], [4]

Barrera física: mantenimiento del medio interno con protección ante pérdidas hidroproteicas y enfrentada 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, y también facilita la liberación de calor o enfriamiento por vasodilatación y evaporación del sudor proveniente de las glándulas sudoríparas. Por ende, 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 con 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 de la misma, llamada caquexia.

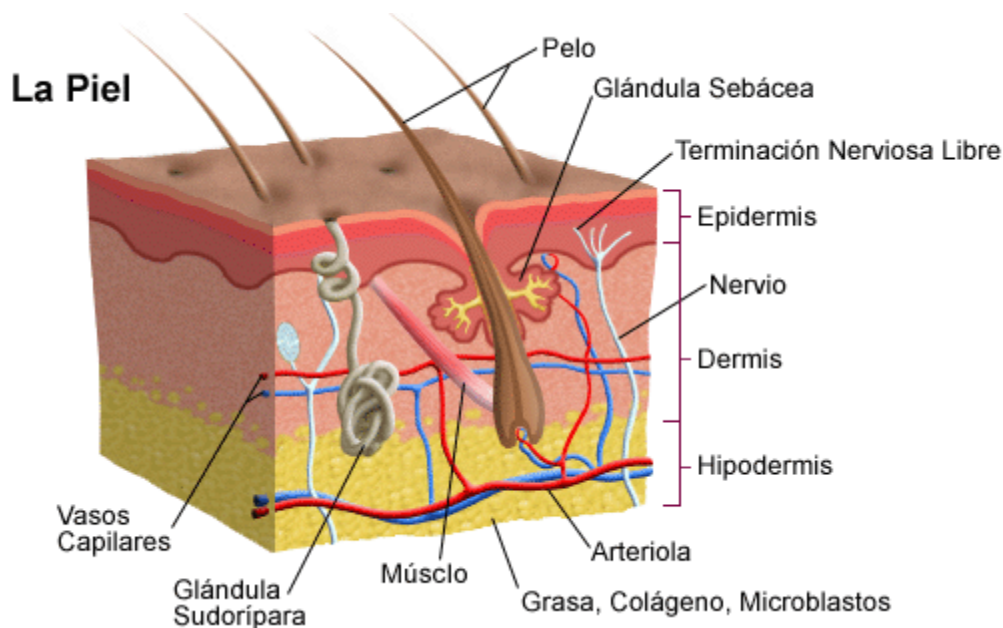
Actividad inmunológica: por medio de las células de Langerhans.

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 normal está constituida por tres zonas:

- ∇ Epidermis.
- ∇ Dermis.
- ∇ Hipodermis.



**Figura 1. Anatomía de la piel.**



Imagen recuperada 15/12/2017 de Stamford Medicine [Figura]  
<http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelapiel-85-P04436>

### 2.1.1 Epidermis. [5]

La epidermis es la parte más superficial y se encuentra constituida por dos grupos de células: queratinocitos o células no dendríticas y células dendríticas. (Figura 2)

Los queratinocitos a su vez se organizan en capas o estratos, que de la más superficial hacia adentro son:

- ∇ Capa o estrato córneo.
- ∇ Capa o estrato lúcido.
- ∇ Capa o estrato granuloso.
- ∇ Capa o estrato espinoso.
- ∇ Capa o estrato basal.

La capa córnea está formada por células que no tiene núcleo. Su grosor varía de acuerdo al sitio anatómico, en las zonas como palmas y plantas es mayor.

El estrato lúcido es una línea intensamente eosinófila ubicada por debajo de la capa córnea y se le identifica en los sitios donde ésta es gruesa (palmas y plantas).

Capa o estrato granuloso está formado por células romboides que tiene gránulos de queratohialina, mismos que le dan su nombre. Su grosor depende del de la capa córnea.

El estrato espinoso, escamoso o Malpighiano, lo constituyen células poligonales que poseen puentes intracelulares, estructuras que sirven como medio de unión entre ellas y a la vez con las capas adyacentes. El número de estas células también varían dependiendo de la región corporal de que se trate, en generales de cinco a siete hileras.

La capa basal, germinal o germinativa, está formada por células cilíndricas que se disponen generalmente en una hilera. En el estrato basal se encuentra la melanina, pigmento normal de la piel, cuya cantidad varía de acuerdo al tipo de piel de cada individuo.

Los queratinocitos tienen estructuras de unión denominadas puentes intercelulares, que a la microscopia electrónica corresponden al llamado complejo desmosoma-tonofilamento. Por otro lado, la cohesión de las células epidérmicas se debe a la presencia de una sustancia de cemento intercelular (glucocálix) constituida por glucoproteínas.

Los queratinocitos cumplen con varias funciones, la más conocida es la de producir queratina, pero además sintetizan otras sustancias químicas, como: alfa interferón,



prostaglandinas, factores estimulantes de colonias granulocíticas-monocíticas, factor activador de los timocitos, derivados de las células epidérmicas (ETAf).

El segundo tipo celular de la epidermis son las células dendríticas:

- ∇ Melanocitos.
- ∇ Células de Langerhans.
- ∇ Células indeterminadas.

Los melanocitos, llamados también células claras o células de Masson, se encuentran intercalados entre las células basales en una relación aproximada de un melanocito a diez células basales. Las proyecciones dendríticas de los melanocitos permiten el paso de melanina a los queratinocitos basales.

Las células de Langerhans se originan en la médula ósea y se localizan en la piel y otros sitios como la mucosa oral, vagina, ganglios linfáticos y timo. En la piel, se ubican en las zonas suprabasales de la epidermis y ocasionalmente en la dermis. La concentración de las células de Langerhans en la epidermis es semejante a la de los melanocitos: entre 460 y 1000/mm<sup>2</sup>, lo que constituye del 2 al 4% de la población epidérmica total. Una de las funciones principales de las células de Langerhans es la presencia de antígenos, expresan IgA y HLADR asociados a respuestas inmunes, receptores FC y C3, antígeno T6, antígeno leucocitario común, proteína S-100 y filamentos de tipo actina y vimentina.

La zona de la unión dermoepidérmica comprende:

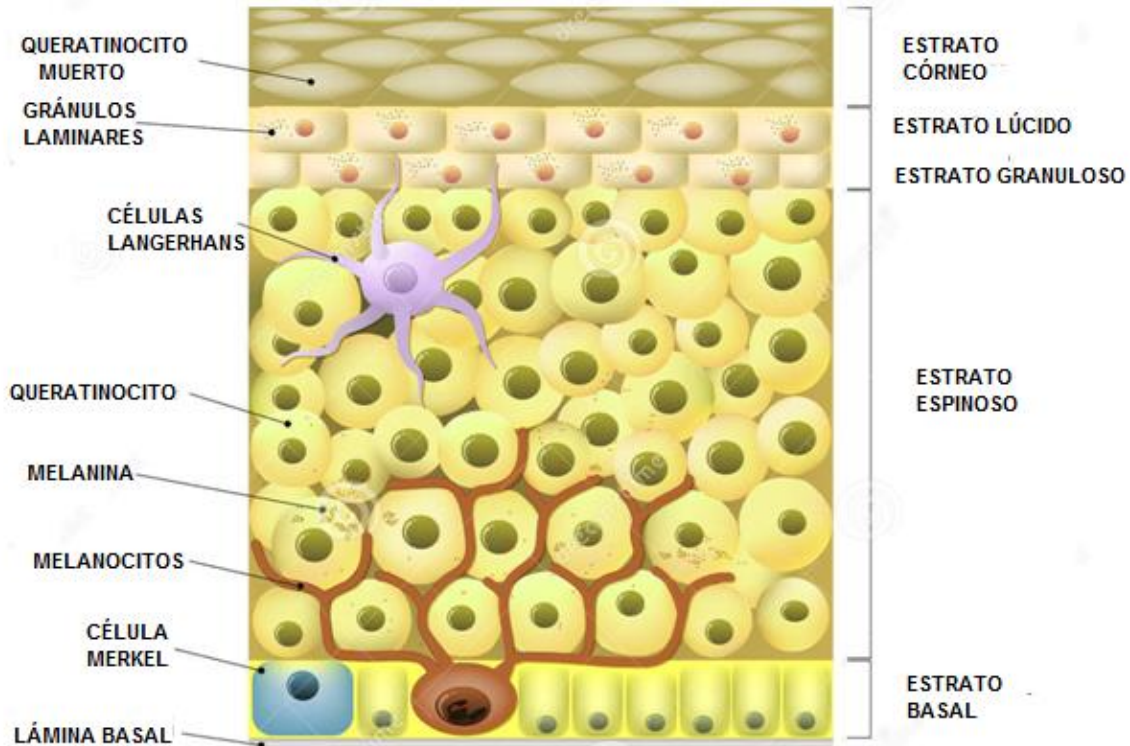
Membrana plasmática de las células basales, donde se encuentran hemidesmosomas con placas de anclaje para fijar tonofilamentos.

Lamina lúcida, la cual es una zona transparente constituida por filamentos e anclaje, mide de 20-40nm de espesor, contiene laminina, fibronectina y antígeno del penfigoide ampollar.

Lamina densa, mide de 30 a 60nm y contiene colágeno de tipo IV y antígeno KF-1, no colágeno.

Zona densa sublamina, formada por microfibrillas elásticas, fibrillas de anclaje y antígeno de la epidermolísis bullosa adquirida.

Zona basal subepidérmica, mide 0.5-1 micra de espesor y es rica en mucopolisacáridos neutros.



**Figura 2. Estructura de la Epidermis.**

Imagen recuperada 14/12/2017 de Dreams Time [Figura] <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-c%C3%A9lula-en-la-epidermis-image49427059>

### 2.1.2 Dermis.

La dermis es un sistema integrado de elementos fibrosos, filamentosos, difusos y celulares del tejido conjuntivo, en el que se localizan las redes vasculares y nerviosas, los apéndices derivados de la epidermis, y contiene muchos tipos de células residentes, entre ellos fibroblastos, macrófagos, células mastoideas y células circulantes transitorias del sistema inmunitario.

La dermis es la mayor constituyente de la piel y le confiere su flexibilidad, elasticidad y fuerza tensora. Protege al cuerpo de la injuria mecánica, fija agua, contribuye a la regulación térmica e incluye receptores de los estímulos sensoriales. [2]

La dermis está situada por debajo de la epidermis y está constituida por tejido conectivo, sustancia fundamental y células. El tejido conectivo a su vez está formado por tres tipos de fibras: colágenas, elásticas y reticulares. Las fibras colágenas son las más numerosas, la disposición y el grosor de las mismas, varía de acuerdo al nivel en que se encuentran: en la dermis superficial o papilar son fibras delgadas, a diferencia de la dermis media y



profunda, donde son más gruesas y se disponen en haces casi paralelos a la superficie de la epidermis.

Las fibras elásticas son fibras delgadas de 1 a 3 micras de diámetro, el grosor al igual que el de la colágena y varía de acuerdo al nivel en que se encuentran: en la dermis superficial y gruesas en dermis profunda. En la dermis papilar configuran un plexo: son las fibras de elaulina y de oxitalán.

Las fibras reticulares son un tipo especial de fibra colágena de tipo III, la sustancia fundamental de la dermis contiene glucosaminoglicanos o mucopolisacáridos ácidos. [5]

### **2.1.3 Hipodermis (Tejido Subcutáneo).**

La hipodermis, llamada también panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, está constituido por las células grasas, que se conocen con el nombre de adipocitos, los cuales se disponen en lóbulos separados por tejido conectivo llamados septos o tabiques interlobulillares.[5]

El tejido de la hipodermis aísla al cuerpo, sirve como suplemento de reserva energética, acolchado y protección a la piel, y permite su movilidad sobre las estructuras subyacentes. Tiene un efecto cosmético al modelar los contornos del cuerpo. El límite entre la dermis reticular profunda es una transición abrupta de un tejido conjuntivo dérmico predominantemente fibroso a un tejido subcutáneo fundamentalmente adiposo. A pesar de esta clara diferencia anatómica, las dos regiones están todavía integradas, de forma estructural y funcional, mediante redes de nervios y vasos, y mediante la continuidad de los apéndices epidérmicos. Los folículos pilosos en crecimiento activo tensan la piel y se extienden hacia la grasa subcutánea, y las glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas se encuentran normalmente confinadas a esta profundidad de la piel.

Los adipocitos forman la masa principal de células de la hipodermis. Están organizados en lóbulos definidos por tabiques de tejido conjuntivo fibroso. Los nervios, vasos y linfáticos están localizados dentro de los tabiques e inervan, nutren y drenan la región. La síntesis y almacenamiento de grasa continúa durante toda la vida por la acumulación facilitada en las células adiposas o por reclutamiento de nuevas células de la mesénquima, indiferenciado. La hormona leptina, secretada por los adipocitos, da una señal de retroalimentación de largo plazo que regula la masa de grasa. Los niveles de leptina son más altos en la grasa subcutánea que en la omental, lo que sugiere también un papel de la leptina en el control de la distribución de la grasa. [2]



## 2.2 APÉNDICES DE LA PIEL.

Los apéndices de la piel, que incluye el pelo, las uñas y glándulas sudoríparas y mamarias, están compuestos por dos componentes diferentes: una porción epidérmica, que origina el producto diferenciado, y el componente dérmico, que regula la diferenciación del apéndice.

### 2.2.1 Pelo.

El pelo propiamente dicho está formado de dentro hacia fuera por médula, corteza y cutícula. La médula capilar sufre queratinización gradual por pérdida de los núcleos y de esta manera se produce queratina dura. La cutícula capilar situada por fuera de la corteza.

Vainas radicales, son dos: interna y externa, la interna está constituida por tres hojas: cutícula, capa de Huxley y capa de Henle; todas estas capas se queratinizan por medio de gránulos trichohialinos, los cuales son escasos en la cutícula, pero numerosos en la de Huxley y Henle.

La vaina radicular interna se desintegra al llegar al istmo. La vaina radicular externa se extiende desde la base del bulbo piloso hasta la desembocadura del conducto sebáceo, donde constituye la epidermis superficial. [5]

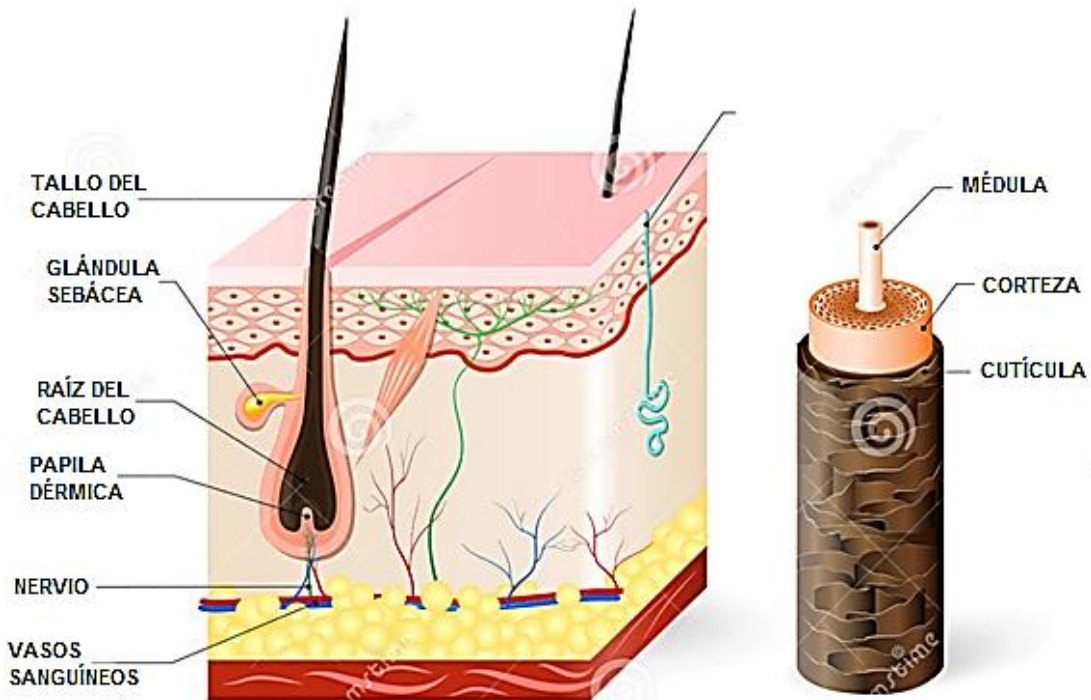
La vaina radicular externa a nivel del istmo sufre queratinización triquilemal sin gránulos queratohialinos. Por último, la capa vítrea es una hoja eosinofílica densa que rodea la vaina radicular externa. Por fuera de ella existe una vaina radicular fibrosa formada por colágena. Es importante hacer notar que el aspecto del folículo piloso, varía de acuerdo con el ciclo en que se encuentre y la forma del corte histológico realizado. El folículo piloso atraviesa diversas fases de crecimiento: anágeno (activa), catágeno y telógeno. El pelo crece aproximadamente 0.4 mm al día. Es en la fase anágena (de crecimiento activo) donde se pueden observar todas las características histológicas mencionadas. El folículo piloso está constituido por tres segmentos: superior o infundíbulo, medio o istmo e inferior o bulbo piloso. El infundíbulo comprende desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta el orificio folicular y se queratiniza por intermedio de gránulos queratohialinos. El istmo comprende desde la desembocadura del conducto sebáceo hasta la inserción del musculo recto del pelo, es la porción más corta del folículo. El extremo inferior o parte inferior o bulbo va desde la inserción del musculo erector hasta el bulbo piloso, constituye la parte más compleja del folículo piloso, ya que está formada por varias estructuras:

Papila dérmica (papila capilar dérmica) es la responsable del crecimiento del pelo y es rica en mucopolisacáridos ácidos.

La matriz del pelo da origen al pelo propiamente dicho y a la vaina radicular interna. Las células que forman la matriz son de citoplasma muy basófilo y entre ellas están distribuidos los melanocitos que dan color al pelo. (Figura 3)



Las señales dérmicas son inicialmente responsables de instruir a las células basales de la epidermis a comenzar a agruparse en intervalos regulares de espacio, comenzando entre los días 75 y 80 en el cuero cabelludo. Este agrupamiento inicial se conoce como placoda folicular. Basándose en la localización molecular de la catenina  $\beta$ , se la ha implicado como candidata a ser uno de los efectores de esta "señal dérmica". Desde el cuero cabelludo, la placoda folicular se disemina en dirección ventral y caudal para recubrir eventualmente la piel. La placoda entonces señala nuevamente a la dermis subyacente para formar un "condensado dérmico". [2]



**Figura 3. Estructura del folículo piloso.**

Imagen recuperada 20/12/2017 de Dream Times <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-el-diagrama-de-un-fol%C3%ADculo-de-pelo-en-un-corte-transversal-de-piel-acoda-image70123065>

### 2.2.2 Uñas.

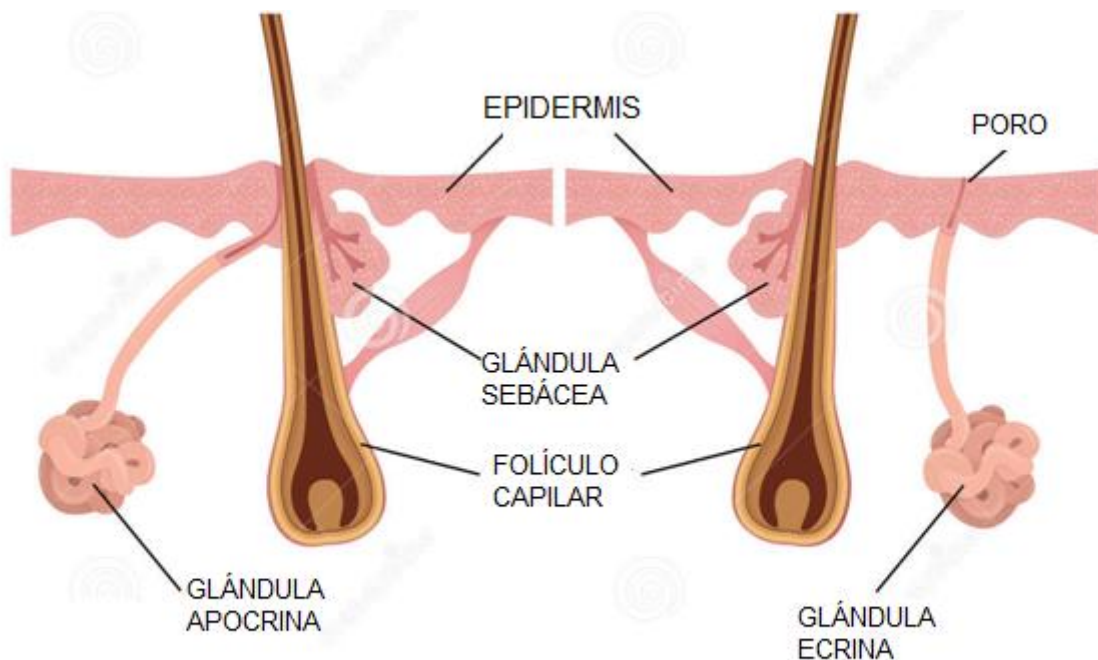
Son estructuras de queratina dura, en la que se distingue: un borde libre, plato ungueal y matriz. La zona superior se denomina eponiquio y el lecho ungueal es el hiponiquio. La lúnula es una banda blanca semicircular en la base de la uña, encima de ella se encuentra un pliegue, la cutícula

### 2.2.3 Glándula sebácea.

Las glándulas sebáceas son pequeñas y saculares y se encuentran en la dermis, son abundantes en el cuero cabelludo y en la cara. Las glándulas sebáceas están formadas por un conducto único, que emerge de un racimo de alveolos ovales y piriformes. Cada

alveolo está compuesto por una membrana basal que encierra varias células epiteliales y tiene una cavidad llena de materia grasa que constituye el sebo cutáneo. Dado que las células sebáceas producen su secreción a consecuencia de la completa degeneración de sus células centrales a estas glándulas se les llama holocrinas. [6] (Figura 4)

La glándula sebácea es el otro componente del complejo pilosebáceo, pero también se pueden encontrar en forma aislada en regiones como el pezón, la areola mamaria, labios menores y cara interna de prepucio, están ausentes en palmas y plantas. En los párpados constituyen las glándulas de Meibomio. El tipo de secreción de las glándulas sebáceas se denomina holocrina ya que todo el cuerpo celular se desintegra para formar dicha secreción, misma que está constituida principalmente por triglicéridos y fosfolípidos. El tamaño de la glándula sebácea varía de acuerdo a la zona en que se encuentran. El músculo erector del pelo se origina en el tejido conectivo de la dermis y se localiza en los folículos pilosos por debajo de la glándula sebácea. Es una banda de músculo liso que se dispone en el ángulo obtuso del folículo para producir contracción del mismo "piel de gallina". [5]



**Figura 4. Glándula Sebácea.**

Imagen recuperada 20/12/2017 de Dreams Time <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-sweat-sebaceous-gland-illustration-structure-hair-hair-follicle-image90804422>



#### 2.2.4 Glándulas sudoríparas.

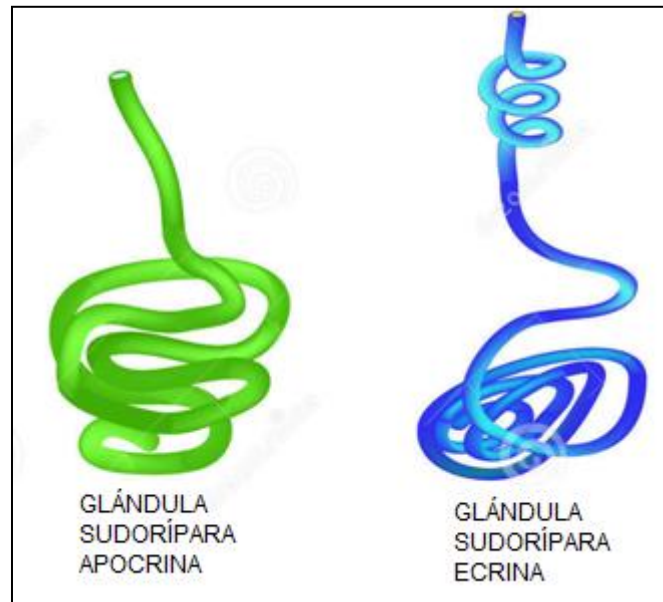
Las glándulas sudoríparas se encuentran en casi todas las regiones de la piel y se dividen en dos: (Figura 5)

- a) Glándulas eccrinas: son las más numerosas. Cada una de ellas está formada por un tipo único cuya parte más profunda se enrolla para construir un cuerpo esférico u oval, que se sitúa en las capas más profundas del corion o en el tejido subcutáneo y se denomina cuerpo de las glándulas. El tamaño de las glándulas es variable, siendo grandes en las regiones donde la transpiración es intensa (axilas). Su número también varía, son muy numerosas en la zona de las palmas de las manos y plantas de los pies. [6]

Las glándulas sudoríparas eccrinas se encuentran en toda la superficie corporal, excepto borde libre de labios, lechos ungueales, labios menores, glándula y cara interna del prepucio. En palmas, plantas y axilas su número es mayor. El tipo de secreción es merocrina (sólo excretan), como todas las glándulas, posee dos grandes porciones: secretora y excretora. La zona secretora está en la unión dermohipodérmica y está formada por estructuras con una sola capa de células, claras y oscuras, ricas en glucógeno y sialomucina respectivamente. Las células mioepiteliales se encuentran por fuera de las células secretoras y son las que permiten la contracción de estas glándulas para producir el sudor. La zona excretora está constituida por dos hileras de células epiteliales cuboidales muy basófilas, uniformes, que atraviesa a manera de conducto toda la dermis (conducto eccrino excretor intradérmico) y penetra a la epidermis a nivel de un proceso interpapilar, sitio en donde cambia su morfología a una disposición en espiral y se denomina acrosiringio (conducto eccrino excretor intraepidérmico) para desembocar finalmente a la superficie de la piel. El acrosiringio está formado por una capa de células internas y 2-3 externas. [5]

- b) Glándulas apocrinas son mayores que las eccrinas y producen una secreción más espesa. Las glándulas apocrinas son de forma tubular y representan una amplia porción secretora enrollada desembocan mediante un conducto recto, y muy estrecho que corre paralelo a los folículos pilosos cercanos. [6]. Las glándulas apocrinas cuyo origen comparten con el complejo pilosebáceo, son glándulas odoríferas ya que confieren un olor característico a ciertas zonas del tegumento como: axilas, región anogenital, conducto auditivo externo, párpado (glándulas de Moll) y región mamaria. Las glándulas apocrinas son 10 veces más grandes que las eccrinas hasta 200 micras de diámetro en su luz. La secreción de estas glándulas es PAS positiva y consiste en sialomucina. En ellas se observa el tipo de secreción "por decapitación", en donde parte del citoplasma se desprende para formarla. Como en todas las glándulas se distinguen dos grandes porciones: secretora y excretora. La secretora, situada en el tejido celular subcutáneo está formada por una sola hilera interna de células secretoras propiamente dichas y una externa que son las mioepiteliales. La porción excretora, al igual que las

glándulas ecrinas comprende un conducto que atraviesa la dermis y está constituida por una doble capa de células. Finaliza en el infundíbulo y desemboca por encima del conducto sebáceo. [5]



**Figura 5. Glándulas Sudoríparas Apocrina y Ecrina.**

Imagen recuperada 20/12/2017 de Dreams Time. <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-la-estructura-de-las-gl%C3%A1ndulas-de-la-piel-sudor-seb%C3%A1ceo-eccrine-sudor-apocrine-conjunto-infograf%C3%ADa-ilustraci%C3%B3n-del-vector-image93275870>

### 2.2.5 Vasos sanguíneos.

Los vasos sanguíneos cutáneos son arteriolas y vénulas que se distribuyen en 3 plexos: uno subpapilar y dos alrededor de los folículos pilosos y glándulas ecrinas. Estos plexos originan capilares que invaden toda la dermis. Los capilares están formados por una hilera de células endoteliales que tienen actividad de fosfatasa alcalina. Las arteriolas poseen tres capas: íntima (de células endoteliales y lámina elástica interna), media (células musculares) y adventicia (de tejido conectivo). Las venas son más delgadas que las arterias y las tres capas clásicas son menos evidentes. [5]

### 2.2.6 Nervios.

La piel está inervada por ramas sensitivas y autónomas, las cuales se distribuyen en toda la dermis a través de numerosas ramificaciones. Con hematoxilina eosina es fácil reconocer las fibras nerviosas gruesas, pero para las delgadas se requieren de tinciones especiales con plata. Todos los nervios poseen neurofilamentos, en donde se detecta proteína S-100. Existen órganos neurales especiales: Mucocutáneos (glande, prepucio, clítoris, labios menores, región perianal y borde libre de labios), Corpúsculos de Meissner, encargados del sentido del tacto y localizados en palmas y plantas y



Corpúsculos de Vater Pacini para la sensación de presión, distribuidos también en palmas y plantas principalmente y algunos en pezón y región anogenital.[5]

### 2.2.7 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, así como calcio pero en menos proporción.

Minerales: Azufre que 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, pero en menor cantidad es el fósforo, plomo, magnesio, zinc, hierro y cobre.

Proteínas: se disponen en forma gibosa en las células espinosas o fibrosas en las tonofibrillas y en la queratina. Los aminoácidos importantes son las cisteína, metionina y cistina. Existen también mucopolisacáridos, colágena y lipoproteínas.

Lípidos: los intracelulares son el colesterol libre y esterificado, y los polisacáridos 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 la sangre. El glucógeno existe en la capa espinosa y en algunos anexos e intervienen en el proceso de queratinización, también existen azúcares aminados y el ácido glucurónico.

Enzimas y vitaminas: son básicas en el metabolismo de la piel, la más importante es el 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 alcanzan a tener un 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. [7,8]

### 2.3 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.

La piel constituye una barrera compleja hacia el medio ambiente externo es selectiva al paso de sustancias [9].



La absorción percutánea de medicamentos puede ser definida con la absorción de fármacos a través de la piel intacta para enriquecer el sistema circulatorio, además, el flujo de moléculas a través de la piel depende de la naturaleza de la sustancia, coeficiente de reparto vehículo-piel y del coeficiente de difusión de la sustancia difusora a través de la piel. [10]

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 pKa ya sea del fármaco o excipientes y la naturaleza de estos. [11]

Para que un fármaco sea apto para la administración cutánea debe poseer las siguientes características: [12,13]

- ∇ Tener una potencia farmacológica tal que la dosis diaria sea de unos cuantos miligramos.
- ∇ Índice terapéutico relativamente amplio. El medicamento debe ser potente, es decir, ejercer su acción terapéutica a dosis bajas.
- ∇ Ni fármaco ni excipientes deben causar irritación.
- ∇ Fármacos con un metabolismo pre-sistémico son buenos candidatos para ser administrados por esta vía.
- ∇ Exhibir cinéticas independientes del tiempo.
- ∇ Bajo peso molecular (<500 Daltons).
- ∇ No iónicos.
- ∇ Alta liposolubilidad.
- ∇ Coeficiente de reparto elevado.
- ∇ Estable a temperatura ambiente.
- ∇ Tiempo de vía de eliminación corto.

Vías de transporte de sustancias a través de la piel. (Figura 6 y 7)

Se han identificados tres posibles rutas por las cuales los fármacos atraviesan el estrato córneo:

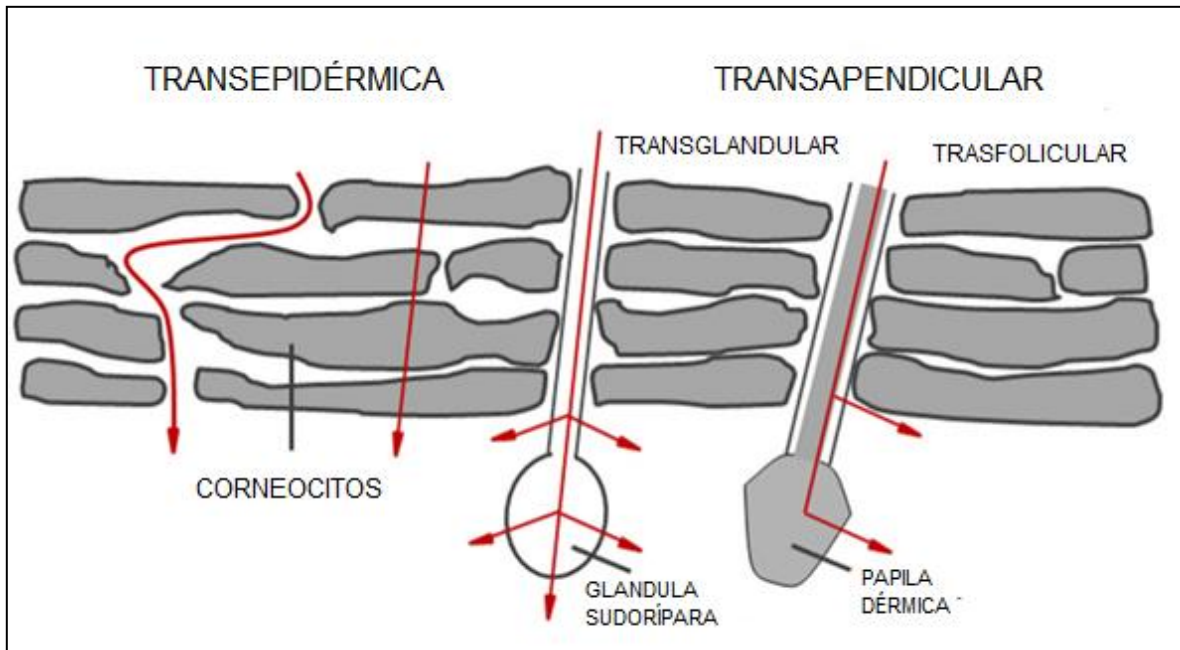
- ∇ Transcelular.
- ∇ Intercelular.
- ∇ Apendicular (principalmente folicular).

Las dos primeras forman parte de la vía transepidérmica y la última perteneciente a la vía transapendicular.

Aparentemente para muchos componentes y/o sustancias, la ruta predominante es la intercelular. En los humanos, es poco probable que se utilice el transporte por los anejos debido a la escasa disponibilidad del área superficial. Mientras que la ruta transcelular,

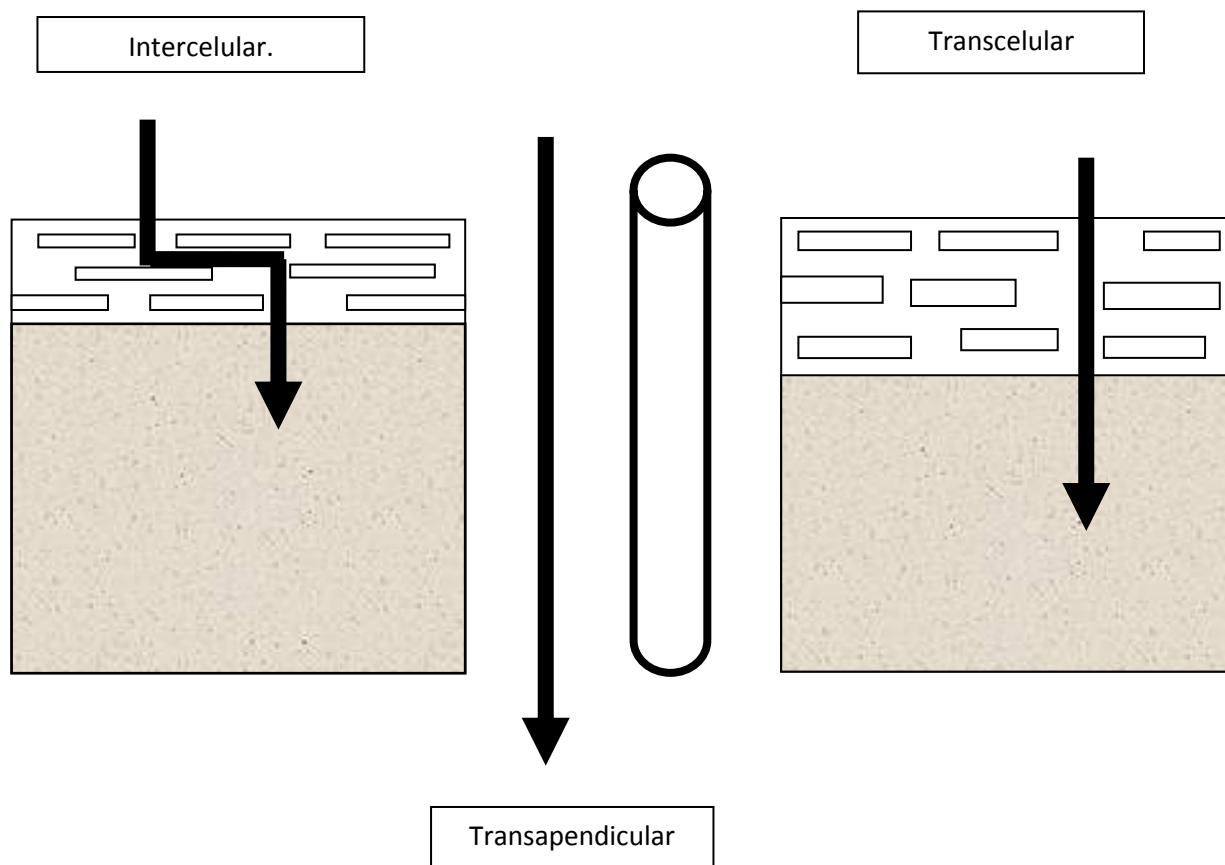


aunque se maximiza por el área de superficie, requiere de varias etapas ya que atraviesa múltiples divisiones celulares que van desde los corneocitos hasta los lípidos intercelulares. [9]



**Figura 6. Rutas de Penetración de los Fármacos a través de la Piel.**

Imagen recuperada 20/12/2017 de Research Gate. <https://www.researchgate.net/figure/Fig-5-A-Schematic-representation-of-the-possible-penetration-pathways-through-the-275668661>



**Figura 7. Vías de Transporte de los Fármacos en la Piel. [8]**

### 2.3.1 Factores implicados en la absorción subcutánea.

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. [14]

Los principales factores que determinan la absorción subcutánea 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 piel, grado de hidratación, etc., y aporta una gran variabilidad interindividual. [15]

**Factores fisicoquímicos:** se considera tanto las características de fármacos (concentración, coeficiente de difusión, coeficiente de reparto, concentración de la





sustancia, tamaño de partícula), así como la naturaleza del vehículo utilizado para su aplicación (excipientes).

### 2.3.2 Principios Activos.

Así como la piel actúa como una barrera ante agentes que puedan provocar daño al organismo, este permite el paso de moléculas, es por esta razón que provee a fármacos una alternativa de administración; con una aplicación adecuada y sobre el sitio definido el fármaco puede difundir el estrato córneo, hasta llegar a la hipodermis y así ingresar al torrente sanguíneo para finalmente producir el efecto deseado. [12]

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 la concentración representándose en la ecuación 1.

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

**Ecuación 1. 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 a  $L$  como la longitud del camino difusional. [15]

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 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 a una mayor facilidad de difusión a través de la piel, ya que las sustancias lipofílicas pueden acumularse en el estrato córneo, con lo cual se ve obstaculizada su penetración a estratos más profundos. [16]

### 2.3.3 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 principio activo hacia lugares más o menos profundos situados por



debajo de la zona de aplicación y contribuir de este modo en la eficacia del preparado. [12]

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 químicos los cuales ayudan a aumentar el peso del principio activo a través de la piel. Estos promotores deben reunir en la medida de lo posible los siguientes requisitos: [13]

- ∇ Ser farmacológicamente y químicamente inertes.
- ∇ Tener efectos reversibles sobre la piel.
- ∇ Ser compatibles con el fármaco concreto.
- ∇ Poseer buenas características organolépticas y no deben producir irritación.

## 2.4 ABSORCIÓN Y ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA.

Se le llama administración por vía subcutánea (SC) o hipodérmica cuando se administra un medicamento en el tejido conectivo laxo y tejido adiposo situados bajo la piel, las formas farmacéuticas que se pueden administrar son soluciones o suspensiones, aunque también pueden ser por implantación de comprimidos de liberación sostenida o pellets. Los tejidos conectivo laxo y adiposo que son los receptores de los medicamentos que se administran por vía SC, constituyen en conjunto un tejido blando y laminado, formado por fibras de colágeno unidas por medio de ácido hialurónico que actúa como cementante. [17]

Numerosos bioterapéuticos se comercializan o se desarrollan actualmente para muchas enfermedades y trastornos, particularmente como agentes anticancerígenos o antiinflamatorios (Figura 8).

La administración subcutánea puede ofrecer ventajas adicionales para bioterapéuticos con un corto tiempo de residencia en el cuerpo. La absorción lenta después de la administración subcutánea puede conducir a una farmacocinética de velocidad de absorción limitada y, por lo tanto, a una exposición sistémica prolongada.

Después de la administración subcutánea, sin embargo, el bioterapéutico se inyecta en el espacio extracelular del tejido subcutáneo; desde allí debe ser transportado a sangre o capilares linfáticos para su absorción, antes de alcanzar la circulación sistémica. Estos procesos están influenciados tanto por las propiedades de los factores bioterapéuticos como por los factores del huésped. [17, 18]

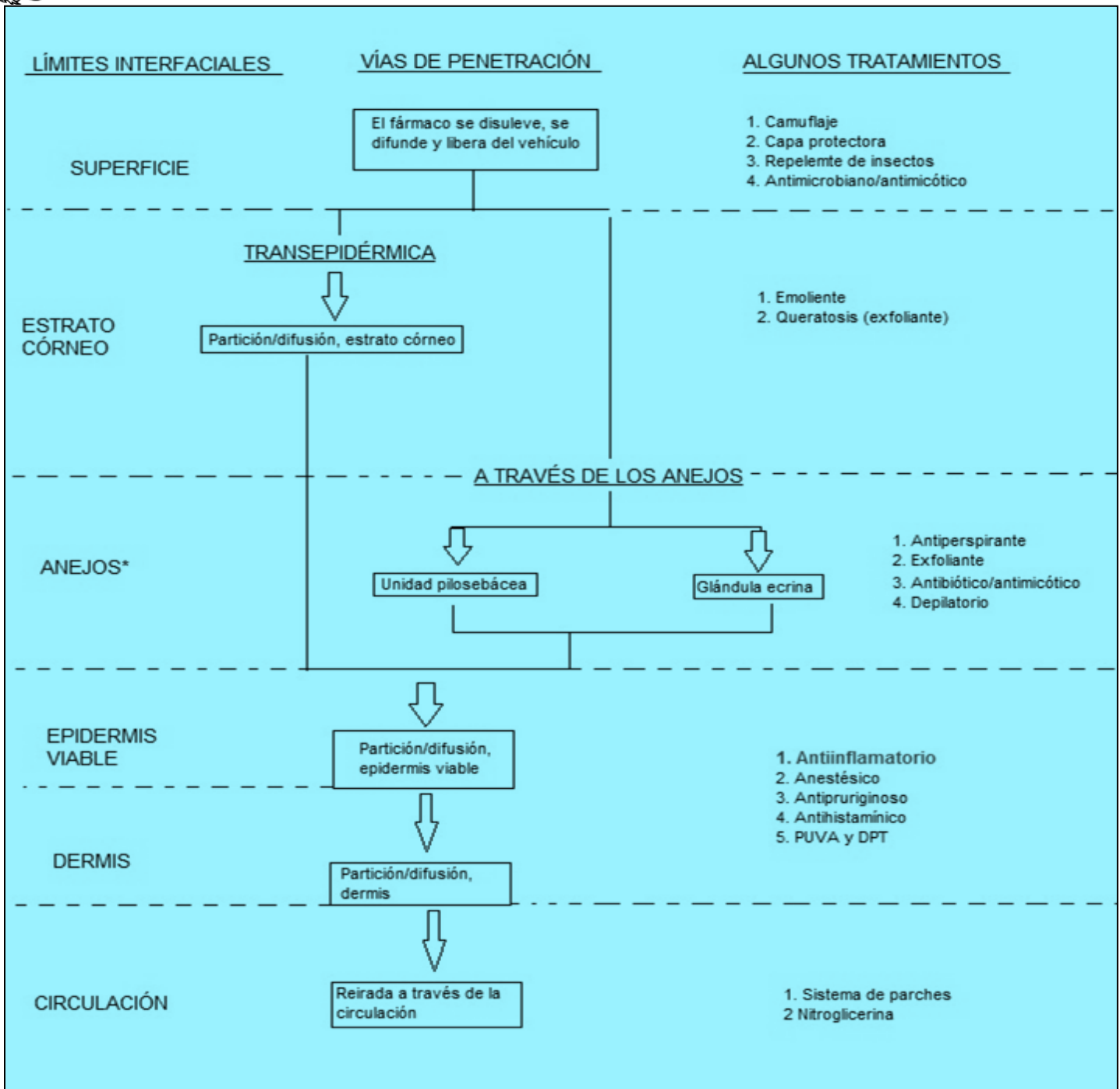


Figura 8. Vías de Penetración para algunos Tratamientos. [18]



### 2.4.1 Procesos de transporte presistémico después de la administración subcutánea. [17]

La administración subcutánea dispone al bioterapéutico dosificado en el tejido subcutáneo (hipodermis), donde reside el material del fármaco y se transporta hasta que se absorbe en la sangre o en los capilares linfáticos. Por lo tanto, la hipodermis es de interés clave para comprender el comportamiento de absorción de bioterapéuticos después de la administración subcutánea. La estructura de la hipodermis difiere entre las especies. En resumen, la hipodermis humana consiste en tejido adiposo, es decir, lóbulos grasos que están separados por tabiques de tejido conectivo suelto (areolar). Los principales componentes celulares de la hipodermis son las células adiposas y, en menor medida, los fibroblastos y los macrófagos. Los fibroblastos producen componentes de la matriz extracelular (MEC) como el colágeno y los glicosaminoglicanos (GAG). Los tabiques de tejido conectivo representan la mayoría del espacio intersticial en la hipodermis. En los septos, una red fibrosa de colágeno une la dermis a la fascia profunda que cubre el músculo esquelético de debajo y, por lo tanto, mantiene la estructura mecánica de la piel. La composición del intersticio, es decir, tanto la matriz intersticial como el fluido intersticial, a través de los tejidos contiene colágeno, GAG y proteoglicanos.

La cantidad de elastina, otro componente de la matriz intersticial, es baja y de poca relevancia en el contexto de la absorción subcutánea. Los GAG son polisacáridos altamente cargados negativamente, que consisten en la repetición de unidades disacáridas de hexosamina N-sustituida y ácido urónico. El ácido hialurónico, también conocido como hialuronano, es el GAG más común en la hipodermis y consiste en unidades de disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. Los GAG fuertemente cargados negativamente controlan el contenido de fluido intersticial y la conductividad hidráulica del intersticio. Después de la administración, el agente bioterapéutico debe ser transportado a través del intersticio para alcanzar la sangre o los capilares linfáticos. El transporte a través del intersticio puede implicar difusión y convección. La contribución de la difusión y la convección al transporte depende del peso / tamaño molecular del soluto y del contenido de GAG en el intersticio. El mayor contenido de GAG y el aumento del peso molecular favorecen el transporte por convección. Por lo tanto, el transporte de proteínas grandes como albúmina o IgG en el tejido subcutáneo es dominado por la convección. El transporte convectivo es impulsado por el flujo de fluido desde los capilares hasta el sistema linfático. Las fuerzas motrices para los flujos de fluidos son las diferencias en la presión hidrostática y osmótica entre la circulación sanguínea, el intersticio y el sistema linfático, que comúnmente se conocen como fuerzas de Starling. Por lo tanto, la salida de líquido de los capilares arteriales (arteriolas) al intersticio se rige por las diferencias de presión hidrostática entre la arteriola y el intersticio, así como por las diferencias en la presión osmótica coloidal entre el plasma y el intersticio. Parte del líquido se reabsorbe en los capilares venosos (vénulas). La reabsorción en la circulación sanguínea es impulsada por la presión más baja en las vénulas en comparación con el intersticio. El líquido que no fue reabsorbido



en las vénulas se transporta a través del intersticio y es absorbido por los capilares linfáticos. El equilibrio entre la captación de líquido venoso y linfático se ha debatido. Se ha sugerido que la mayoría de los exudados arteriales se reabsorbe en vénulas poscapilares, mientras que otros puntos de vista sugieren que la captación linfática supera la recaptación en la circulación venosa.

El transporte intersticial más lento de solutos pequeños no conduce necesariamente a una absorción más lenta en la circulación sistémica, ya que los solutos pequeños se pueden absorber en la circulación sanguínea en lugar de en el sistema linfático. Para moléculas muy grandes, como un dextrano de 2000 kDa, el impedimento estérico de la matriz del gel intersticial ralentiza la convección. La carga neta negativa de la matriz intersticial conduce a un transporte más rápido de moléculas cargadas negativamente en comparación con las moléculas cargadas positivamente.

La absorción subcutánea también está influenciada por factores del huésped. El movimiento, el calor, los masajes y otros factores pueden mejorar la absorción subcutánea.

#### **2.4.2 Absorción a través del Sistema Linfático.**

Las proteínas más grandes se absorben predominantemente a través del sistema linfático. La absorción dentro del sistema linfático generalmente ocurre en los linfáticos iniciales (es decir, capilares linfáticos y precoluladores). Un plexo de capilares linfáticos se encuentra en la dermis a una profundidad de aprox. 200  $\mu$ m. Estos capilares linfáticos drenan en los precolectores linfáticos, que forman un segundo plexo en la unión dermis-subcutis. Desde allí, la linfa drena a través de los colectores linfáticos en los tabiques de tejido conectivo de la subcutánea al siguiente ganglio linfático. La contribución de las partes individuales de los vasos linfáticos en la dermis y el subcutis a la absorción linfática de los fármacos bioterapéuticos administrados por vía subcutánea queda por aclarar. Por lo tanto, se desconoce si el plexo en la dermis contribuye a la absorción. Los capilares linfáticos son ciegos y están compuestos por una sola capa de células endoteliales superpuestas, y carecen de uniones estrechas célula-célula, así como de una membrana basal continua. Por lo general, los capilares linfáticos se colapsan. Las células endoteliales linfáticas se unen a través de filamentos de anclaje a fibras de colágeno de la matriz extracelular. El aumento de la presión intersticial estira las fibras y conduce a una abertura de la luz linfática. La conexión suelta entre las células endoteliales permite la entrada fácil de fluidos y macromoléculas en el capilar linfático. Por lo tanto, a diferencia de los capilares sanguíneos, permiten una entrada fácil de solutos de gran peso molecular, como proteínas, lo que favorece la absorción linfática de bioterapéuticos grandes. Hay poca o ninguna exclusión de ninguna proteína intersticial durante el transporte del espacio intersticial al capilar linfático, de modo que la linfa primaria tiene casi la misma composición que el líquido intersticial. La linfa primaria fluye desde los capilares a través de los conductos colectores a un ganglio linfático regional. En el ganglio linfático, se produce el intercambio de fluidos para equilibrar las fuerzas de Starling (presión hidrostática y coloidal-osmótica) entre la linfa y los capilares



sanguíneos. Aproximadamente la mitad del agua de la linfa puede reabsorberse en sangre, de modo que las concentraciones de solutos en la linfa post nodal pueden exceder las del fluido intersticial y la linfa primaria. La linfa post nodal de la mayoría del cuerpo se recoge en el conducto torácico, que desemboca en la vena subclavia izquierda. [18]

## 2.5 Reseña histórica de los Sistemas Subdérmicos.

En 1967, Segal y Croxatto propusieron el uso de cápsulas subdérmicas del polímero llamado polidimetilsiloxano (conocido comercialmente como Silastic) que permite que ciertos fármacos difundan a través de él a un ritmo muy uniforme. Se sugirió que tal clase de materiales pudieran utilizarse en conjunción con las hormonas esteroideas (lipofílicas) para producir un anticonceptivo de acción prolongada. [19]

La investigación y el desarrollo de implantes anticonceptivos subdérmicos comenzaron en los laboratorios del Population Council en Nueva York en 1966. El descubrimiento de los implantes anticonceptivos fue posible gracias al descubrimiento de la silicona y su biocompatibilidad en el cuerpo humano. [20]

Los primeros ensayos clínicos que utilizaron implantes subdérmicos se iniciaron en 1968, con cápsulas de silicona que contenían el progestágeno, acetato de clormadinona. Entre 1970 y 1978, se realizaron ensayos clínicos con implantes que contenían acetato de megestrol.

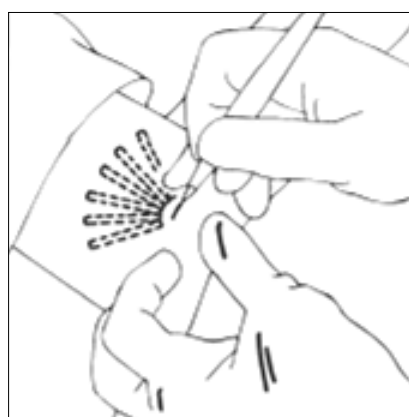
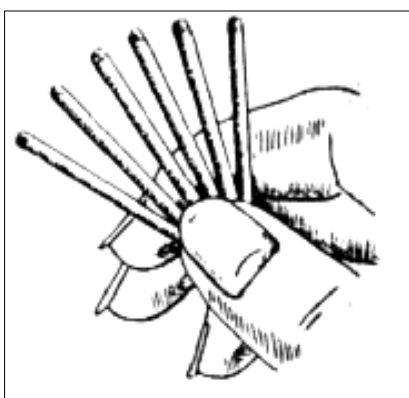
Posteriormente se utilizó norentindrona, la norgestrinona y el levonorgestrel en implantes subdérmicos, sin embargo, norentindrona fracasó debido a que no se logró la potencia anticonceptiva requerida.

Pero en 1975 la combinación de levonorgestrel y Silastic es la que el Population Council utilizó para desarrollar y patentar sus sistemas de implantes no biodegradables Norplant® y Norplant-2®. [19] (Ver Figura 9 y 10)

Fue desarrollado por Sheldon J. Segal y Horacio Croxatto en Population Council a partir de 1966, con el primer ensayo clínico en Chile en 1974. Se aprobó por primera vez en Finlandia el 23 de noviembre de 1983, donde fue fabricado por Leiras Oy Pharmaceuticals. El Norplant original consistía en un conjunto de seis cápsulas de silicona pequeñas (2,4 mm × 34 mm), cada una llena con 36 mg de levonorgestrel implantados debajo de la piel en la parte superior del brazo y efectivos durante cinco años. La producción original (seis cápsulas) de Norplant se ha eliminado; El contrato de USAID se extendió hasta diciembre de 2006. El Norplant original (seis cápsulas) fue aprobado por la FDA el 10 de diciembre de 1990 y comercializado en los Estados Unidos en 1991 por Wyeth Pharmaceuticals. La distribución de Norplant en los Estados Unidos finalizó en 2002; los suministros limitados todavía permanecieron en los EE. UU., hasta 2004. Norplant se retiró del mercado del Reino Unido en 1999. La producción de Norplant se suspendió a nivel mundial en 2008.

Norplant II (Norplant-2, Jadelle), también desarrollado por el Population Council y fabricado por Schering Oy, consiste en dos varillas de silicona pequeñas (2,5 mm × 43 mm) cada una conteniendo 75 mg de levonorgestrel en una matriz de polímero, en lugar de seis cápsulas. Fue aprobado el 31 de mayo de 1996 por la FDA como efectivo por tres años; posteriormente fue aprobado el 22 de noviembre de 2002 por la FDA como efectivo por cinco años. Jadelle no se ha comercializado en los Estados Unidos;

Jadelle es el sucesor del Norplant® original en el contrato de USAID a partir de enero de 2007. [21]



**Figura 10. Norplant-2®.**

Imagen recuperada 15/01/2018 de Bayer <https://www.bayer.com/>

**Figura 9. Norplant®**

Imagen recuperada 15/01/2018 de Sistema de Implantes Subdérmico: Norplant. Rev Cubana Endocrinol 2000;11(1):41-50





## 2.6 Implantes Subcutáneos.

Para la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) un implante es una preparación sólida y estéril, de tamaño y forma apropiados para su implantación, generalmente subcutánea, que libera en o los fármacos durante un período de tiempo prolongado. [1, 12]

### 2.6.1 Clasificación de los Implantes Subdérmicos.

Son sistemas más o menos complejos que se sitúan bajo la piel mediante una pequeña intervención. Han de presentar una característica básica, la biocompatibilidad; además, los componentes de la formulación deben ser químicamente inertes, no carcinógenos, hipoadérgicos y mecánicamente estables en el lugar implantado. Tradicionalmente se han clasificado en implantes de fármacos, que pueden ser biodegradables o no biodegradables, bombas de implantes, que aplican la acción mecánica de una bomba de infusión para controlar a voluntad la liberación del principio activo. [22]

### 2.6.2 Sistemas biodegradables.

Estos sistemas se caracterizan porque son eliminados por el organismo, no es necesario retirarlos una vez finalizado el tratamiento, y esto genera una mayor confianza y aceptación por parte del paciente. El desarrollo de estas formulaciones es algo complejo debido a la influencia que ejercen diversos factores fisiológicos sobre la cinética de degradación de los polímeros que las componen. [22]

### 2.6.3 Sistemas no biodegradables.

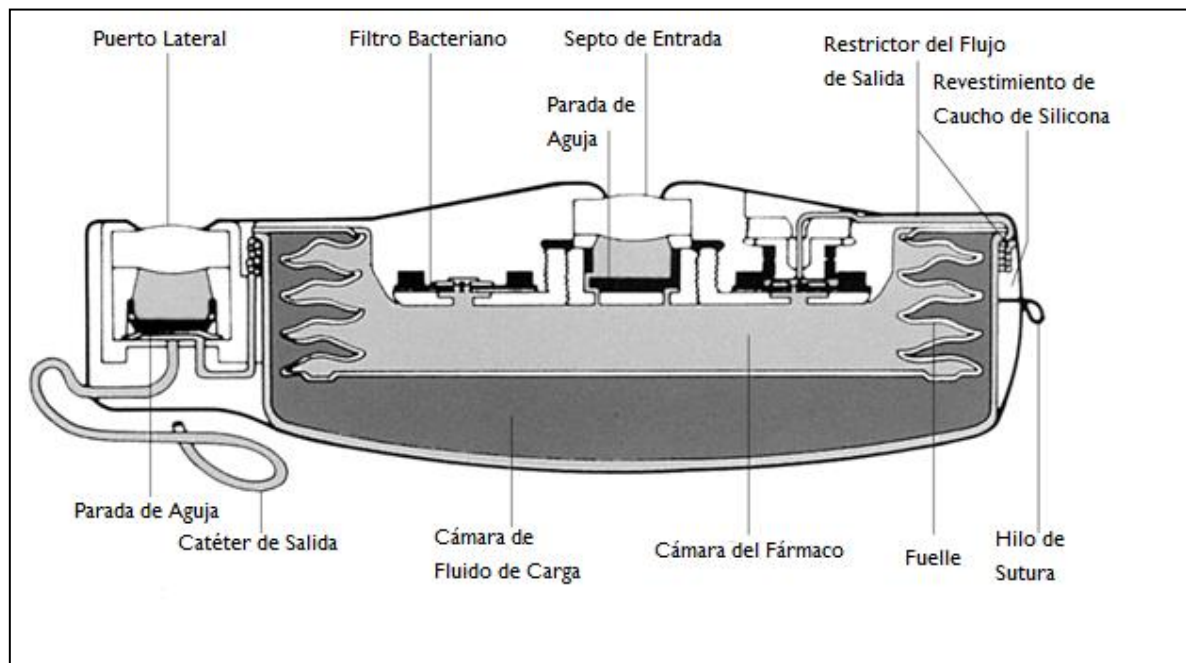
A diferencia de los anteriores, sus componentes no son eliminados del organismo de modo natural, por lo que es necesaria una pequeña incisión en la zona de aplicación para ser extraídos del organismo. Existen dos tipos de sistemas no biodegradables: de tipo matricial y de tipo reservorio. En los matriciales, el fármaco se dispersa homogéneamente en el polímero matricial y mediante un proceso de difusión a través de la matriz y consigue controlar la liberación. Los sistemas de tipo reservorio consisten en un núcleo de fármaco que es rodeado por una membrana polimérica permeable; en este caso, el control de la difusión del fármaco es función del espesor y de las características específicas de permeabilidad de la membrana. Algunos ejemplos Norplant® y Septopal®. [22]

### 2.6.4 Bombas implantables. [22]

Son sistemas de bombeo de tamaño muy reducido que pueden ser aplicados subcutáneamente permitiendo controlar la liberación de principio activo. El proceso de liberación tiene lugar debido a un gradiente de presión, pudiéndose controlar la velocidad de flujo del fármaco desde el exterior. Aunque se diferencian entre sí por su mecanismo de acción. Destacan, entre ellas, las bombas (de infusión, peristálticas, osmóticas, de desplazamiento positivo) y microbombas de liberación controlada.



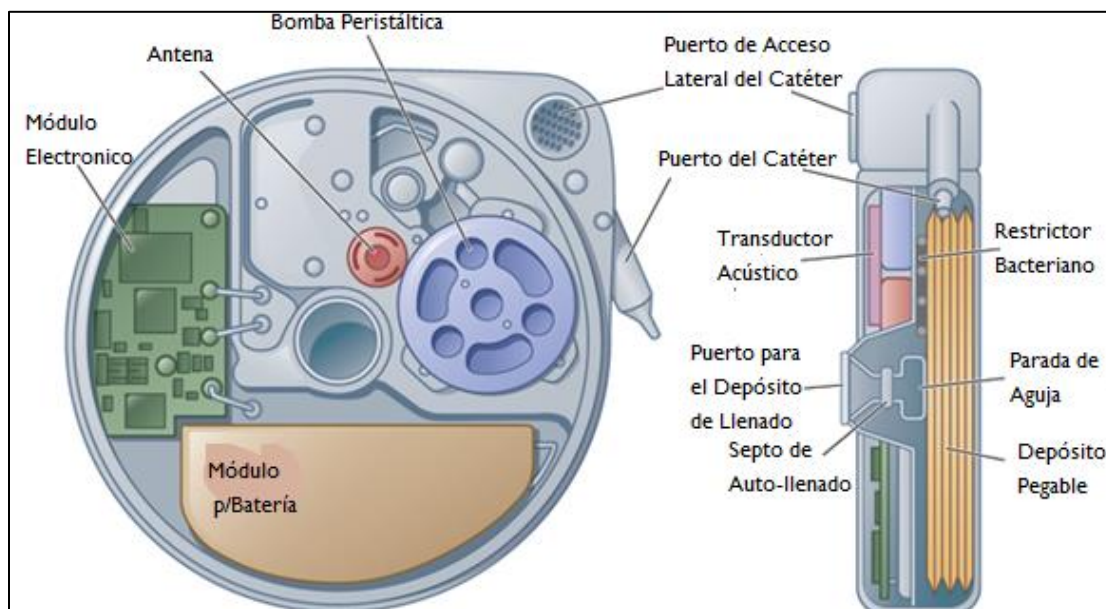
- I. Las bombas de infusión son sistemas mecánicos de implantación que utilizan un agente propelente. Fueron introducidas en terapéutica para administrar insulina, comercializadas como Infusaid®. La bomba consiste en una canilla en forma de disco elaborando con material biocompatible de titanio y dividido interiormente en dos secciones: en la inferior se encuentra el propelente y en la parte superior la formulación de insulina. El gas empuja el preparado de fármaco a través de un filtro y un regulador de flujo, el cual proporciona una velocidad contante de administración del fármaco. La ventaja de este tipo de sistemas es que no se necesita la aportación de energía externa para que la bomba actúe. Cuando se tiene que rellenar la bomba, se inyecta la formulación a través de una membrana. (Figura 11)



**Figura 11. Bombas de Infusión. INFUSAID®**

Imagen Recuperada 27/01/2018 de Jamanetwork. <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/391162?redirect=true>

- II. Las bombas peristálticas son dispositivos con forma cilíndrica que actúan bajo la acción de una fuente externa, habitualmente a un batería. El proceso de llenado se hace del mismo modo que en la bomba de infusión. (Figura 12)



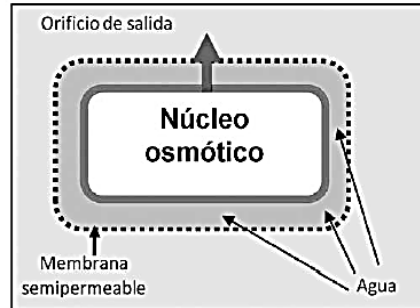
**Figura 12. Bombas peristálticas.**

Imagen recuperada 12/01/2018 de MHMedical.  
<https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1158&sectionid=64179683>

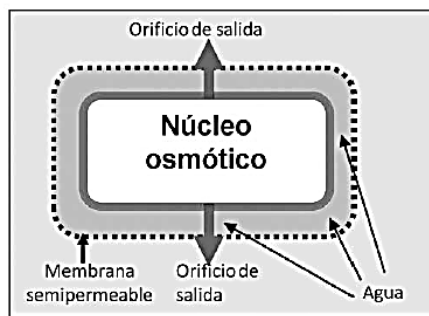
III. Los sistemas de implantación más comúnmente utilizados son las bombas osmóticas, que consisten en un reservorio rodeado de una membrana semipermeable que permite la entrada de líquido al interior del sistema mediante un proceso de osmosis. (Figura 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Son sistemas de liberación de fármacos que generan una presión osmótica superior a la del medio que la rodea y "bombean" el fármaco hacia el exterior. Está constituido por un núcleo osmótico que incluye el o los principios activos, un agente osmótico como NaCl u otras sales o azúcares, en ocasiones un polímero hinchable como óxido de polietileno u otro y excipientes convencionales para comprimidos o tabletas como diluentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, etc. La liberación del fármaco se controla gracias a una membrana semipermeable al agua a la que se realiza uno o dos pequeños orificios generalmente mediante tecnología láser o una membrana microporosa por donde entra agua y sale el fármaco.

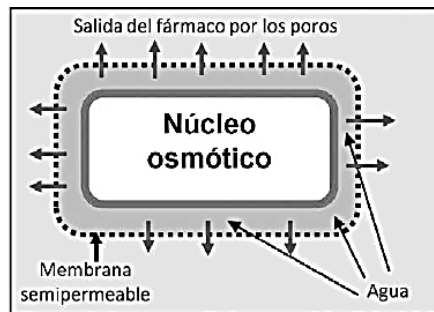
Actualmente existen tres grupos principales de Sistemas de Bomba Osmótica y Las Bombas Osmóticas Mono-Cámara dentro de este grupo se encuentran: la Bomba Osmótica Elemental, la de Composición Simple (similar a la Elemental, pero con dos orificios) y la Bomba de Núcleo Unitario Autoemulsificado cuya diferencia con la Elemental es que lleva un complejo de ciclodextrinas o bien tensoactivos en el núcleo osmótico. [22, 23](Figura 13, 14, 15)



**Figura 13. Bomba Osmótica Elemental.**



**Figura 14. Bomba Osmótica de Composición Simple.**



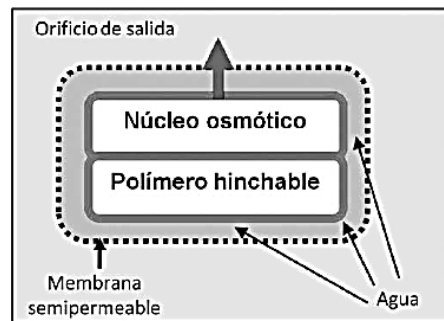
**Figura 15. Bomba Osmótica de Porosidad Controlada.**

Las Bombas Osmóticas Multi-Cámara dentro de este grupo se encuentran: la Bomba Osmótica Push Pull, la Bomba Osmótica Push Stick y la Bomba Osmótica con Segunda Cámara no Expandible (poco común).

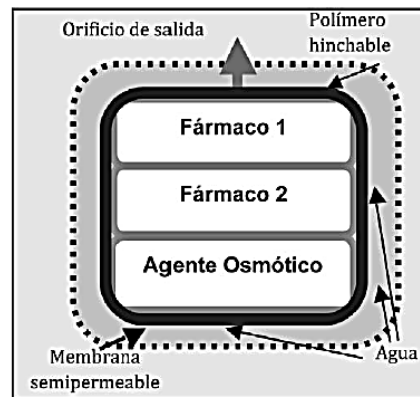
Las Bombas Osmóticas Modificadas dentro de este grupo se encuentran: la Bomba Osmótica de Porosidad Controlada, Colónica, la Bomba Osmótica para fármacos insolubles, tipo Sándwich, Multiparticuladas, Líquida y Matriz.

El funcionamiento consiste en liberar el fármaco de manera controlada gracias a una membrana semipermeable que permite el paso del agua desde el exterior del sistema, una vez que penetra el agua en el núcleo osmótico, se disuelve el agente osmótico y aumenta la presión osmótica dentro del sistema y el fármaco sale a través de la membrana que fue perforada previamente mediante tecnología láser. En el caso de la Bomba Osmótica Push Pull, Push Stick y tipo Sándwich existe, además, una capa de polímero hinchable que proporciona un efecto mecánico de empuje provocando la salida del fármaco hacia el exterior por el o los orificios de liberación.

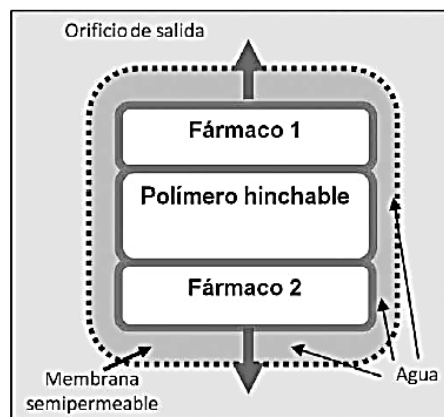
El Sistema Osmótico de Porosidad Controlada no es perforado previamente, pero la membrana contiene excipientes formadores de poros (ej. HPMC, PVP, etc), estos excipientes al entrar en contacto con el agua se disuelven dando lugar a la formación de pequeños poros y con ello una membrana microporosa que permite liberar el fármaco de manera controlada. [23] (Figura 16, 17, 18)



**Figura 16. Bombas Osmóticas con Polímero Hinchable (Push-Pull).**



**Figura 17. Bomba Osmótica Push-Stick.**

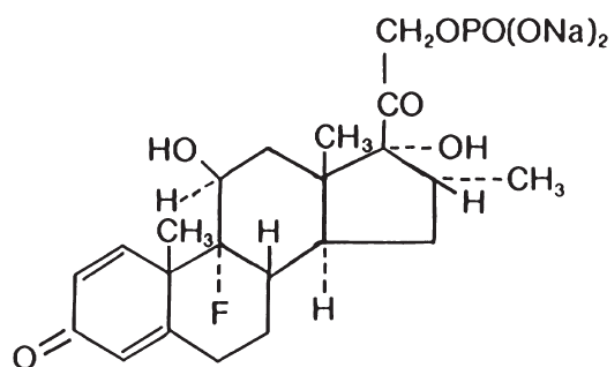


**Figura 18. Bomba Osmótica tipo Sándwich.**

- IV. Las bombas de desplazamiento positivo se han desarrollado con la idea de conseguir una liberación controlada de insulina en el tratamiento de la diabetes. La mayoría de estos sistemas utilizan discos piezoeléctricos fijados a un tubo flexible que está en contacto con un reservorio de fármaco. El dispositivo funciona exponiendo los discos a un voltaje determinado, de forma que cuando se cierra el circuito, las válvulas que se encuentran en la bomba se abren o cierran dependiendo de la dirección del pulso eléctrico. [22]

## 2.7 DEXAMETASONA. (Fig. 19)

### 2.7.1 Descripción.



**Figura 19. Fosfato sódico de Dexametasona: Estructura Química.**



- ∇ Nombre Químico: 9-fluoro-11β, 17,21-trihidroxi-16a-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.
- ∇ Formula molecular:  $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ .
- ∇ 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 y metanol. [24,1]
- ∇ Es un derivado del glucocorticoide hidrocortisona, el cual tiene una larga historia.
- ∇ Se encuentra en la industria farmacéutica en forma de tabletas, aerosol, crema y suspensiones oftálmica.
- ∇ Tiene una potencia de 20-30 veces mayor que la hidrocortisona y de 4 a 5 veces mayor que la prednisona. [22]

### 2.7.2 Uso terapéutico.

Los glucocorticoides, naturales y sintéticos, son esteroides adrenocorticales que se absorben fácilmente el tracto gastrointestinal. Los glucocorticoides causan efectos metabólicos variados. Además, modifican el cuerpo respuestas inmunes a diversos estímulos. Glucocorticoides naturales (hidrocortisona y cortisona), que también tienen propiedades de retención de sodio, se utilizan como terapia de reemplazo en estados de deficiencia adrenocortical.

Sus análogos sintéticos, incluida la dexametasona, se utilizan principalmente por sus efectos antiinflamatorios en trastornos de muchos sistemas de órganos.

En dosis antiinflamatorias equipotentes, la dexametasona carece casi por completo de retención de sodio propiedad de hidrocortisona y derivados de hidrocortisona estrechamente relacionados.

Trastornos reumáticos: como tratamiento adyuvante para la administración a corto plazo (para ayudar al paciente a superar una episodio o exacerbación) en la artritis gotosa aguda, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, psoriática artritis, artritis reumatoidea, incluida la artritis reumatoide juvenil (algunos casos pueden requerir dosis bajas) terapia de mantenimiento). Para el tratamiento de dermatomiositis, polimiositis y lupus eritematoso sistémico. [25]

Otros de los usos terapéuticos que se dan es como potencializador del efecto antiemético de los antagonistas del receptor de la 5-HT<sub>3</sub> 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, además 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, lenalidomida o en combinación con adriamicina y vincristina (VAD). [26]

Estados alérgicos: control de afecciones alérgicas graves o incapacitantes intratables a ensayos adecuados de tratamiento convencional en asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, perennes o rinitis alérgica estacional, y enfermedad del suero.

Enfermedades dermatológicas: dermatitis herpetiforme bullosa, eritrodermia exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo y eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson).

Trastornos endocrinos: insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona es la droga de preferencia; se puede usar junto con análogos de mineralocorticoides sintéticos cuando corresponda; en la infancia la suplementación con mineralocorticoides es de particular importancia), hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociado con cáncer y tiroiditis no supurativa.

Enfermedades gastrointestinales: marear al paciente durante un período crítico de la enfermedad en la enteritis regional y colitis ulcerosa.

Trastornos hematológicos: anemia hemolítica (autoinmune) adquirida, anemia hipoplásica congénita (eritroide) (Anemia de Diamond-Blackfan), púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, aplasia pura de glóbulos rojos, y seleccionada casos de trombocitopenia secundaria.

Varios: pruebas de diagnóstico de hiperfunción adrenocortical, triquinosis con neurológico o miocardio afectación, meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando se utiliza con quimioterapia antituberculosa.

Enfermedades neoplásicas: para el tratamiento paliativo de leucemias y linfomas.

Sistema nervioso: exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, edema cerebral asociado a tumor cerebral metastásico, craneotomía o lesión en la cabeza.

Enfermedades oftálmicas: Oftalmía simpática, arteritis temporal, uveítis y enfermedades inflamatorias oculares no responde a los corticosteroides tópicos.

Enfermedades renales: Para inducir una diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico idiopático o el debido al lupus eritematoso.

Enfermedades respiratorias: beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa concurrentemente con quimioterapia antituberculosa apropiada, neumonías eosinófilas idiopáticas, sintomáticas sarcoidosis. [7]





Uno de los usos diferentes al terapéutico es el de diagnóstico, debido a su propiedad de suprimir el eje del hipotálamo-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 las más común, es aquella 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 de 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 hipoadrenal, 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. [7]

### 2.7.3 Mecanismo de acción.

Los glucocorticoides atraviesan la membrana citoplasmática e interactúan con receptores específicos ubicados en el citoplasma de las células de diversos tejidos diana. Producen un cambio en la conformación de estos receptores que facilita su translocación al interior del núcleo celular afectando la transcripción de diferentes genes. Como consecuencia del tiempo requerido para que estos cambios en la expresión genética y la síntesis proteica tengan efecto, la mayoría de los efectos mediados por estos fármacos no son inmediatos. Existen efectos más inmediatos que están mediados por la interacción con receptores ubicados en la membrana citoplasmática celular, que en el caso de la dexametasona es un receptor glucocorticoide agonista. [27]

La dexametasona se une a secuencias consenso sobre el ADN ubicadas unos 300 a 3000 pares de bases corriente arriba desde el promotor de los genes regulables. La formación de dímeros se explica porque los consensos son palíndromos. Tal unión provoca: inducción de genes como anexina I (o lipocortina), proteínas del complejo I $\kappa$ B, enzimas gluconeogénicas (PEP carboxiquinasa), transaminasas, factores de transcripción, chaperonas, moléculas de adaptación, enzimas de síntesis de surfactante, receptores, transportadores y canales iónicos. En este proceso los GR-GR se unen a elementos de respuesta al glucocorticoide (GRE) provocando la apertura de la cromatina y la síntesis de mRNA. [28]

### 2.7.4 Farmacocinética.

Los glucocorticoides son activos por cualquier vía de administración. No obstante, para la aplicación no oral se han desarrollado esteres que modifican la liposolubilidad favoreciendo o anulando su depósito. Por ellos la farmacocinética depende de la vía y del éster empleado.





Por vía IM, IV o SC, los esteroides solubles (fosfato) se hidrolizan rápidamente mediante esterasas tisulares o plasmáticas, liberando al esteroide con una  $T_{1/2}$  de 10 min por las vías IM y SC el  $t_{max}$  se obtiene entre 15 y 30 min.

La mayoría de los glucocorticoides como es el caso la dexametasona se unen más a la albumina y mientras conserve su éster hidrosoluble se hallan libres. Los glucocorticoides se distribuyen ampliamente y pasan la barrera hematoencefálica y la placenta. Algunos se excretan por leche materna (concentración aproximada de 30% de la plasmática). Sus volúmenes aparentes de distribución (Vd) oscilan entre 0.5 y 2 L/Kg. Los glucocorticoides se eliminan por metabolismo hepático, por lo que la fracción de excreción de fármaco activo es inferior al 20%, excepto para la dexametasona. Los derivados 9-fluorados como la dexametasona son inactivados por la  $11\beta$ -HSD-II (isoenzima  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa). Todos los metabolitos restantes se conjugan con ácido glucurónico o con sulfato y se eliminan por vía renal o biliar. Las  $t_{1/2}$  son menores que las respectivas duraciones de acción. [28]

### 2.7.5 Efectos Adversos.

Estos resultan una causa común de iatrogenia y la dosis empleada resulta un fuerte factor de riesgo para su aparición. Los corticoides afectan casi todo el organismo, por ellos las reacciones adversas especialmente tras la terapia sistémica son múltiples y variadas, desde aquellas no serias, pero si displacenteras a otras que pone en peligro la vida, muchos de estos efectos son manejables.

Agudos: una reacción importante es estimulante del SCN que conduce a cuadros psicóticos. Este fenómeno no está bien comprendido y presenta un fuerte componente idiosincrático. Otra reacción relevante es la insuficiencia adrenal aguda por supresión brusca de la terapia corticoide crónica, situación que puede ser mortal pues provoca desbalance autonómico. Una forma atenuada del síndrome de privación produce astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa descamación dérmica y eritema nodos.

Crónicos: estos se refieren al hipercortisolismo iatrogénico que se desarrolla por la terapia crónica, esto se refleja por supresión de HPA, el aspecto *cushingoide* con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia e hipercolesterolemia, tendencia a infecciones oportunistas y virales, osteoporosis u osteonecrosis, pérdida de masa muscular cuyo grado extremo es la miopatía esteroidea, depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados, edemas por retención de  $Na^+$  y agua (con riesgo de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos) y alteraciones cutáneas (acné, estrías, hirsutismo, equimosis). Estas sustancias pueden producir además hipocalcemia, trastornos reproductivos (amenorrea, infertilidad), cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular e hipertensión endocraneana benigna. Algunos pacientes con enfermedades crónicas (asma, reumáticos) se hacen dependientes de los corticoides, dificultando su sustitución por otros fármacos. [28]



### 2.7.6 Interacciones. [24]

Algunas de las interacciones que se tiene reportadas con la dexametasona son:

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



## 3 OBJETIVOS.

---

### 3.1 OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar y caracterizar mediante pruebas fisicoquímicas y estudios de liberación un Implante Subdérmico Biodegradable cargado con Dexametasona, con el fin de generar una forma farmacéutica innovadora para el tratamiento de patologías crónicas.

### 3.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

- Determinar la formulación óptima de un Implante Subdérmico Biodegradable y un gel de Dexametasona, mediante un diseño de experimentos factorial multinivel, con la ayuda del programa Statgraphics.
- ∇ Seleccionar los excipientes que nos ayudarán al desarrollo del Implante Subdérmico Biodegradable para así poder caracterizarlo fisicoquímicamente.
- ∇ Caracterizar el gel que conformará la matriz polimérica y el Implante Subdérmico Biodegradable cargado con Dexametasona a través de las pruebas fisicoquímicas como son: densidad relativa, viscosidad y contenido químico así como aspectos físicos, tamaño, peso, solubilidad, resistencia a la ruptura y determinación de pH.
- ∇ Determinar la velocidad de liberación de la Dexametasona de los Implantes Subdérmicos Biodegradables mediante un perfil de liberación y así definir la cinética de liberación del fármaco.
- ∇ Validar el método analítico empleado en la caracterización fisicoquímica del Implante Subdérmico.



## 4 HIPÓTESIS.

---

Si el Implante Subdérmico elaborado con una matriz polimérica (gel) cargado con Dexametasona posee buenas características fisicoquímicas (área, peso, pH, viscosidad, ruptura y contenido químico) además de contar con una cinética de liberación adecuada, esta forma farmacéutica parenteral podrá proponerse para ser evaluada biofarmacéuticamente a través del tejido subdérmico o subcutáneo con lo que se garantizará la liberación del principio activo y la acción terapéutica deseada.



## 5 METODOLOGÍA.

---

### 5.1 MATERIAL Y EQUIPO.

- ∇ Parilla con agitador magnético (Science).
- ∇ Vernier (Trupper).
- ∇ Balanza analítica.
- ∇ Sonicador.
- ∇ Potenciómetro (HANNA 8424).
- ∇ Texturómetro (CT3, Brookfield).
- ∇ Espectrofotómetro de UV-Vis Velab.
- ∇ Termómetro Industrial (Taylor 1464).
- ∇ Material de cristalería.
- ∇ Tiras indicadoras de pH.
- ∇ Nevera p/hielo seco (Praxiar).
- ∇ Viscosímetro (Brookfield Modelo DV-E).

### 5.2 REACTIVOS.

- ∇ Fosfato de Dexametasona.
- ∇ Benzoato de Sodio.
- ∇ Poli vinil alcohol.
- ∇ Poli metil vinyl éter-alt- Ácido Maleico.
- ∇ Hidróxido de Sodio 0.1 N.
- ∇ Hidróxido de sodio 0.2 N o saturado.
- ∇ Agua destilada.
- ∇ Metanol.
- ∇ Etanol.
- ∇ Acetona.
- ∇ Fosfato Monobásico de Potasio.



### 5.3 ELECCIÓN DE EXCIPIENTES.

Con base en la investigación realizada se encontró que en estudios recientes la aplicación de polímeros biodegradables para la elaboración de hidrogeles se ha empleado para poder aplicarse en varias partes de la piel y del cuerpo por lo que se consideró que el uso de un polímero innovador como es el caso del Polimetil vinil éter-alt- Ácido Maleico sería de utilidad además de sus usos como un material de autocuración y como agente terapéutico de células genéticas. También, posee características regenerativas, en general, cuenta con una buena compatibilidad con otros polímeros usados para la liberación de uno o más fármacos. [29, 30]

Por lo que para lograr la matriz polimérica se buscó en base a las investigaciones bibliográficas usar un polímero que permitiera su manipulación por lo que se optó que fuera un polímero con historial ya conocido y que además arrojará resultados favorables para la elaboración de formas farmacéuticas transdérmicas y subdérmicas, tal fue el caso del Polivinil Alcohol quien ya cuenta con destacadas propiedades, sus efectos plastificantes y proporción de flexibilidad debido a la viscosidad que adquiere la formulación que a su vez permitirá una liberación adecuada del fármaco. [31, 32]

### 5.4 FORMULACIONES DE LA MATRIZ POLIMÉRICA PARA LA GENERACIÓN DEL IMPLANTE.

Mediante un Diseño de Experimentos Factorial Multinivel se prepararon 18 formulaciones con mezclas de los dos polímeros para lograr la matriz polimérica que permitió la formación de los implantes subdérmicos de dexametasona. La Tabla 1 muestra la formulación de los Implantes cargados con Dexametasona.

**Tabla 1. Formulación de los Implantes cargados con Dexametasona.**

Componentes	%p/v	Función
<b>Dexametasona</b>	0.06	Actividad Terapéutica
<b>Poli vinil alcohol. (PVA)</b>	0.25, 1.125, 2	Matriz
<b>Poli metil vinyl éter-alt-Ácido Maleico. (PMVAM)</b>	0.05, 0.125, 0.2	Matriz
<b>Benzoato de Sodio</b>	0.05	Antiséptico, Agente Antimicrobiano
<b>Agua Desionizada</b>	25 mL	Medio de disolución



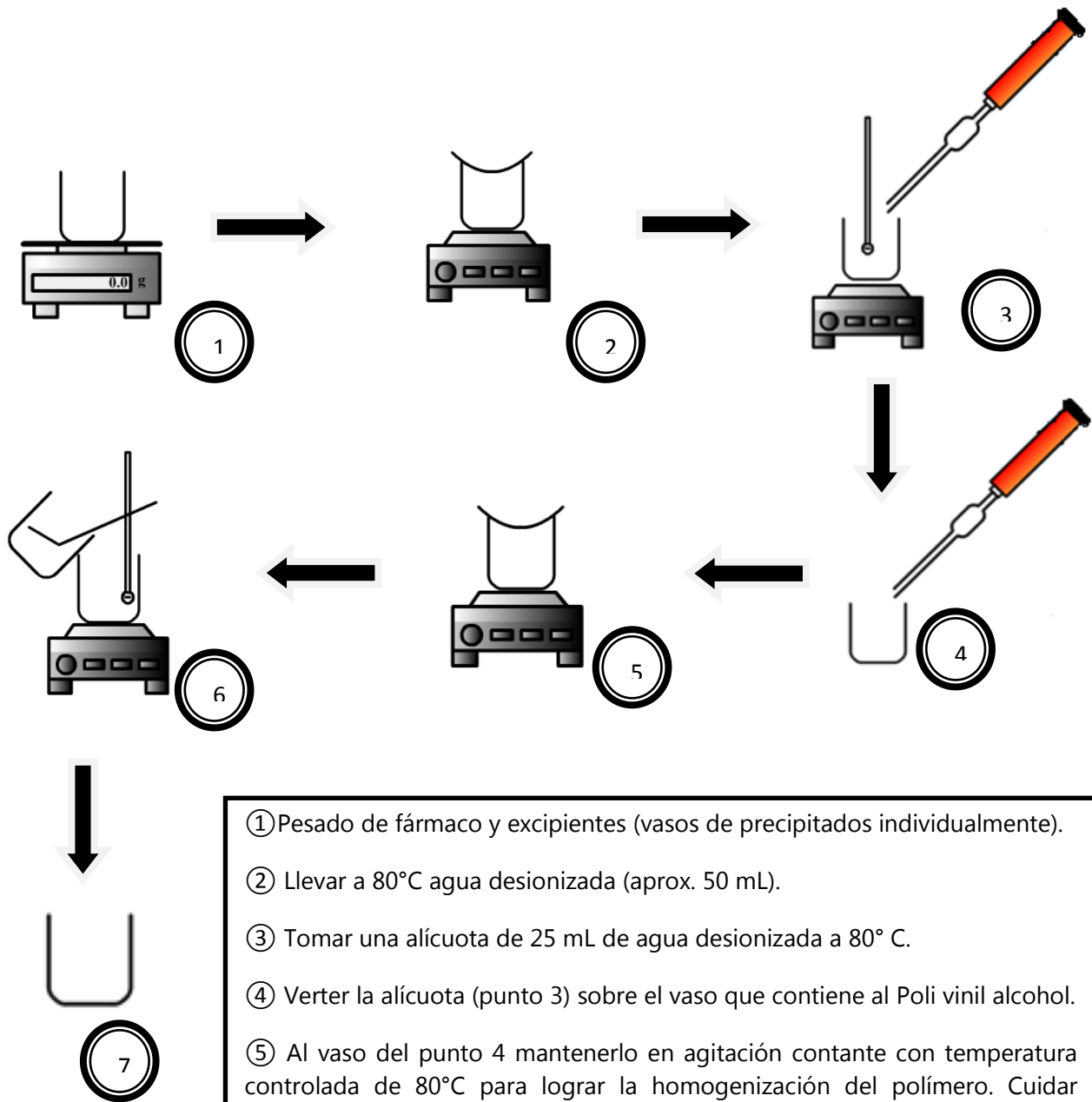
En la tabla 2, se muestran las 18 formulaciones obtenidas y a evaluar obtenidas mediante un Diseño de Experimentos Factorial Multinivel.

**Tabla 2. Diseño Factorial Multinivel para el Implante cargado con Dexametasona.**

Formulación	PMVAM %p	PVA %p
<b>1</b>	0.05	1.125
<b>2</b>	0.125	1.125
<b>3</b>	0.005	0.25
<b>4</b>	0.2	2
<b>5</b>	0.125	2
<b>6</b>	0.125	0.25
<b>7</b>	0.2	0.25
<b>8</b>	0.2	1.125
<b>9</b>	0.05	2
<b>10</b>	0.05	0.25
<b>11</b>	0.05	2
<b>12</b>	0.2	2
<b>13</b>	0.2	0.25
<b>14</b>	0.125	2
<b>15</b>	0.125	1.125
<b>16</b>	0.005	1.125
<b>17</b>	0.125	0.25
<b>18</b>	0.2	1.125

El procedimiento que se usó para la preparación de las formulaciones es el que se describe a continuación en el Diagrama 1, cada formulación se realizó por separado y bajo las mismas condiciones.

## Método de Preparación de la Matriz Polimérica (Gel). [31]



- ① Pesado de fármaco y excipientes (vasos de precipitados individualmente).
- ② Llevar a 80°C agua desionizada (aprox. 50 mL).
- ③ Tomar una alícuota de 25 mL de agua desionizada a 80° C.
- ④ Verter la alícuota (punto 3) sobre el vaso que contiene al Poli vinil alcohol.
- ⑤ Al vaso del punto 4 mantenerlo en agitación constante con temperatura controlada de 80°C para lograr la homogenización del polímero. Cuidar evaporación con un vidrio de reloj.
- ⑥ Una vez disuelto el polímero (punto 5) esperar a que baje la temperatura para poder incorporar a éste el Poli metil vinyl éter-alt- Ácido Maleico y agitar para disolver para formar la matriz polimérica.
- ⑦ Pre-disolver el Benzoato de Sodio y la Dexametasona e incorporar a la matriz polimérica.

**Diagrama 1. Método para la elaboración de la matriz polimérica (gel) cargado con Dexametasona.**



## 5.5 Moldes para la obtención del Implante.

Para obtener el implante fue necesario someter al gel con el molde a un congelamiento de aproximadamente  $-20\text{C}^{\circ} (\pm 0.5)$ . Esta temperatura se monitoreo constantemente con un termometro digital (ver figura 20).



**Figura 20. Termómetro Digital.**

Por otro lado, el molde utilizado para la obtención del implante consistió en cilindros de polietileno y policarbonato con las siguientes dimensiones  $D= 3.82 \text{ mm}$  y  $H= 55.61 \text{ mm}$  con una área aproximada de  $69.0281 \text{ cm}^2$  que permitieron definir la forma farmacéutica. En la figura 21 se puede observar el molde y en la figura 22 el resultado final despues de someter al gel con el molde en las condiciones anteriormente mencionadas. (Ver Diagrama 2).

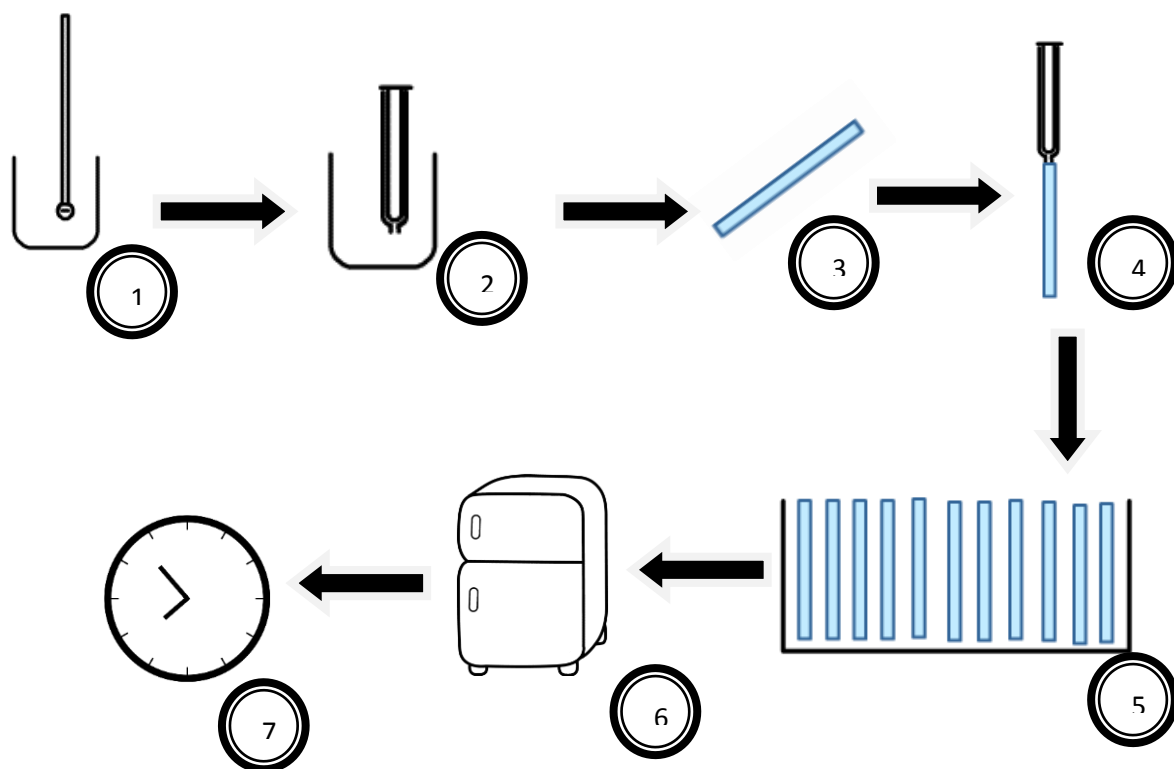


**Figura 21. Moldes de polietileno para obtener implante.**



**Figura 22. Implantes obtenidos después del congelamiento.**

## 5.6 Método de Preparación del Implante Subdérmico.



- ① Esperar a que la matriz polimérica (gel) cargado con Dexametasona se encuentre a  $T^\circ$  ambiente.
- ② Toma una alícuota de aproximadamente bien conocidos  $500 \mu\text{L}$  de la matriz polimérica.
- ③ Verificar que los moldes se encuentren limpios y secos.
- ④ Proceder al llenado de los moldes para obtener la forma farmacéutica.
- ⑤ Elaborar alrededor de 25 implantes para realizar las correspondientes pruebas.
- ⑥ Meter los Implantes en congelamiento con una temperatura controlada de  $-10$  a  $-15^\circ\text{C}$ .
- ⑦ Esperar 48 hrs.

**Diagrama 2. Para la obtención de los Implantes Subdérmicos elaborados con la matriz polimérica (gel cargado con Dexametasona).**

## 5.7 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL IMPLANTE SUBDÉRMICO.

### 5.7.1 Área y grosor.

Para la medición del área y grosor del implante obtenido, se desmontraron del molde de polietileno y policarbonato y con ayuda de un calibrador digital de marca Truper (ver Figura 23), se tomaron las mediciones correspondientes para la determinación del área a 10 implantes.



Figura 23. Vernier.

### 5.7.2 Ruptura.

Para esta prueba se empleó el texturometro (CT3, Brookfield) ( ver Figura 24), cortando trozos pequeños de 3 cm ( $A= 38.83 \text{ cm}^2$ ), se realizó el mismo corte a 10 implantes, cada uno se colocó debajo de un cilindro metálico el cual ejercía una fuerza de 4000 g, para determinar así la fuerza de ruptura del implante.



Figura 24. Texturómetro.

### 5.7.3 Peso.

Para esta prueba se empleó una balanza analítica electrónica (Radwag, USA) (ver Figura 25), se pesaron aleatoriamente 10 implantes sin el mode de polietileno y policarbonato.



Figura 25. Balanza Analítica.

### 5.7.4 Perfiles de liberación de Implante Subdérmico de Dexametasona.

Se prepararon 10 implantes (con una área de  $69.0281 (\pm 0.02) \text{ cm}^2$ ) cargados con Dexametasona empleando el método descrito por Velasquez Tapia (2018) [32], y se colocaron en vasos de precipitados de 250 mL con 40 mL de buffer de fosfatos pH: 7.4, se mantuvieron en agitación y temperatura constante a 50 rpm y  $37^\circ\text{C}$  durante 14 horas. Se tomaron muestras de 3 mL a los 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720, 780, 840 minutos dando un total de 14 horas. La cuantificación del porcentaje de Dexametasona liberado en función de tiempo se realizó mediante espectrofotometría utilizando el Espectro UV-VIS (Velab) a una longitud de onda de 243 nm, con la finalidad de obtener los perfiles de liberación del activo en la matriz polimérica. (ver Figura 26)

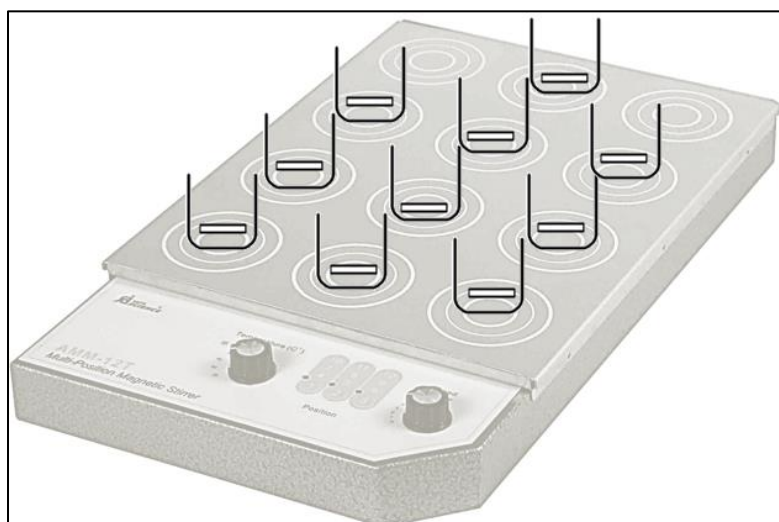


Figura 26. Montaje para determinar los perfiles de liberación del fármaco en los implantes.

## 5.8 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL GEL QUE GENERA EL IMPLANTE SUBDÉRMICO.

### 5.8.1 Viscosidad.

Para su determinación se llevo acabo con el viscosímetro Brookfield (Modelo DV-E), con la aguja S-63 (ver Figura 27). Se midió la fuerza de corte a diferentes velocidades de cizalla (1-100 rpm). Para la prueba se necesitó aproximadamente bien conocidos 25 mL de muestra contenida en una probeta, se espero 1 minuto en cada medición para registrar la viscosidad en cP.



Figura 27. Viscosímetro

### 5.8.2 Densidad Relativa.

Para la determinación de la densidad relativa de los sistemas se utilizó un picnómetro metálico (ver Figura 28) realizando la prueba por triplicado. Se determinó el peso del picnómetro vacío, posteriormente el peso con agua y por último se realizó la medición con la muestra, en la ecuación 2 se muestra la fórmula correspondiente utilizada para la determinación de la densidad relativa.

$$\text{Densidad Relativa} = \frac{\text{Pic. con agua} - \text{Pic. vacío}}{\text{Pic. muestra} - \text{Pic. vacío}}$$

Ecuación 2. Densidad Relativa.

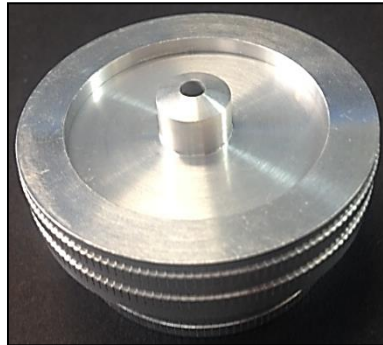


Figura 28. Picnómetro.

### 5.8.3 Determinación de pH.

Las lecturas se determinaron con un potenciómetro (HANNA 8424) (ver Figura 29), para ello se prepararon 10 muestras independientes de gel cargado con Dexametasona y para llegar a un pH de  $7.4 \pm 1$  se manejó aproximadamente bien conocidos 5mL de una solución de NaOH 0.1 M.



Figura 29. Potenciómetro utilizado para las lecturas de pH del gel.

#### 5.8.4 Barrido Espectrofotométrico- Dexametasona.

Con la finalidad de determinar la longitud de onda de máxima absorción de la dexametasona, se realizó un barrido espectrofotométrico en el Espectro UV/VIS Velab (ver Figura 30), por lo que se preparó una solución con concentración de 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con agua desionizada, el barrido espectrofotométrico se realizó en el intervalo de longitudes de onda comprendido de 180 nm a 400 nm.



Figura 30. Espectrofotómetro UV/VIS.

#### 5.8.5 Procedimiento para Contenido Químico.

Se prepararon 10 muestras de 20 mL de gel (matriz polimérica) cargado con Dexametasona para lograr su homogenización se utilizó un agitador magnético, el cuál mantuvo con agitación y a una temperatura constante  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ , posteriormente se tomaron alícuotas independientes de 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y se tranvararon a matraces volumétricos de 200 mL que se llevaron a la marca de aforo con agua desionizada. Por último, se midió la absorbancia de cada una de las muestras a una longitud de onda de 243nm en un espectrofotómetro para determinar el contenido químico.

## 6 RESULTADOS Y ANÁLISIS.

---

### 6.1 OBTENCIÓN DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA.

Para llegar a la formulación óptima se realizó un análisis fisicoquímico independiente a las 18 formulaciones arrojadas por el programa estadístico StatGraphics, las pruebas llevadas a cabo fueron determinación de pH, viscosidad y resistencia a la ruptura; cada prueba se llevó a cabo por sextuplicado.

#### 6.1.1 Determinación de pH.

El pH es una prueba que se llevó a cabo para asegurar que las formulaciones se encontraban dentro del pH fisiológico del organismo (7.35-7.45), esto con la finalidad





de asegurar que no provocará reacciones adversas o daños al organismo del paciente. En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos durante la prueba.

**Tabla 3. Resultados para la prueba de pH.**

FORMULACIÓN	PMVAM %p	PVA %p	pH	pH MODIFICADO
<b>1</b>	0.05	1.125	4.21	7.41
<b>2</b>	0.125	1.125	4.51	7.36
<b>3</b>	0.005	0.25	3.96	7.44
<b>4</b>	0.2	2	4.43	7.34
<b>5</b>	0.125	2	4.73	7.38
<b>6</b>	0.125	0.25	4.3	7.35
<b>7</b>	0.2	0.25	3.36	7.4
<b>8</b>	0.2	1.125	3.92	7.37
<b>9</b>	0.05	2	5.43	7.46
<b>10</b>	0.05	0.25	4.43	7.45
<b>11</b>	0.05	2	5.1	7.36
<b>12</b>	0.2	2	4.47	7.32
<b>13</b>	0.2	0.25	3.99	7.33
<b>14</b>	0.125	2	4.8	7.34
<b>15</b>	0.125	1.125	4.32	7.33
<b>16</b>	0.005	1.125	4.97	7.31
<b>17</b>	0.125	0.25	4.16	7.30
<b>18</b>	0.2	1.125	4.03	7.30

Después de un análisis estadístico con el Programa Statgraphics Centurion XVII se obtuvieron los efectos principales que se pueden ver en la Figura 31 y en la Figura 32 con el Diagrama de Pareto correspondiente.

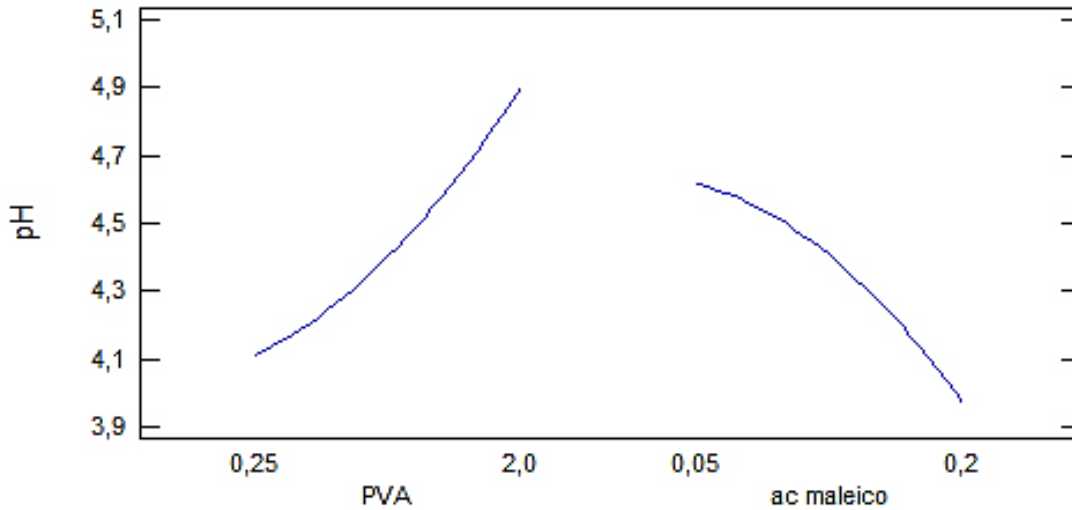


Figura 31. Efectos Principales para pH.

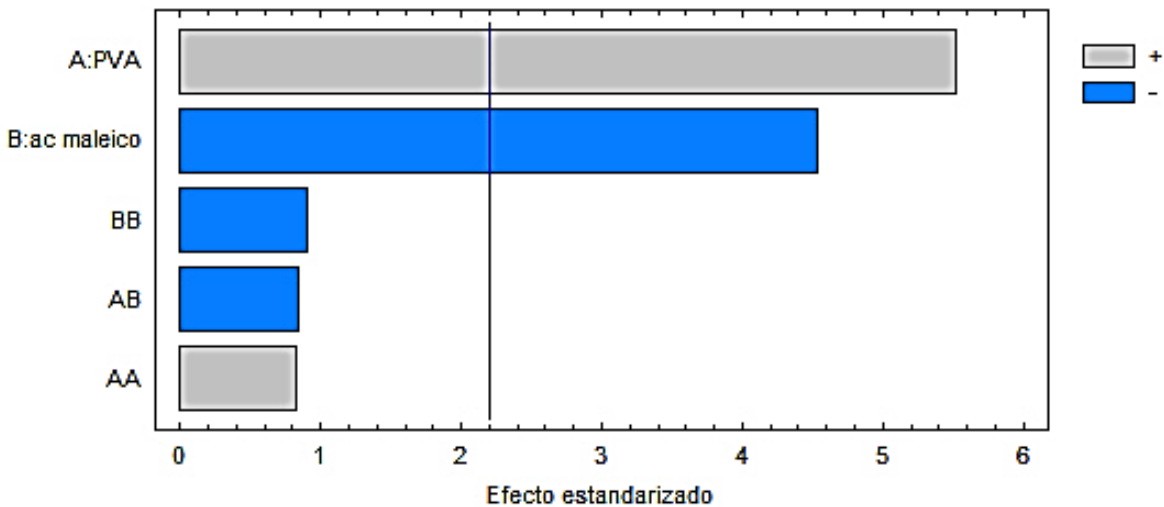


Figura 32. Diagrama de Pareto Estandarizada para pH.

En la Figura 31 y 32 se representan los resultados obtenidos de los efectos principales para el pH. En el caso del Polivinil alcohol (PVA) se puede observar, que este tiene un efecto positivo sobre ésta variable, mientras que el Poli metil vinyl éter-alt- Ácido Maleico (PMVAM) ejerce por el contrario un efecto negativo. Sin embargo, la combinación de ambos excipientes es deseable, esto se debe a que principalmente el PVA es utilizado como estabilizador de pH en formulaciones Tópicas, Transdérmicas y Subdérmicas [29] por ello además de caracterizarse por esta peculiaridad, este permite modificar el pH de la formulación con ayuda de una solución básica que ciertamente



modificará la variable (Viscosidad) pero sin afectar la formación de la matriz polimérica así como la liberación de nuestro principio activo

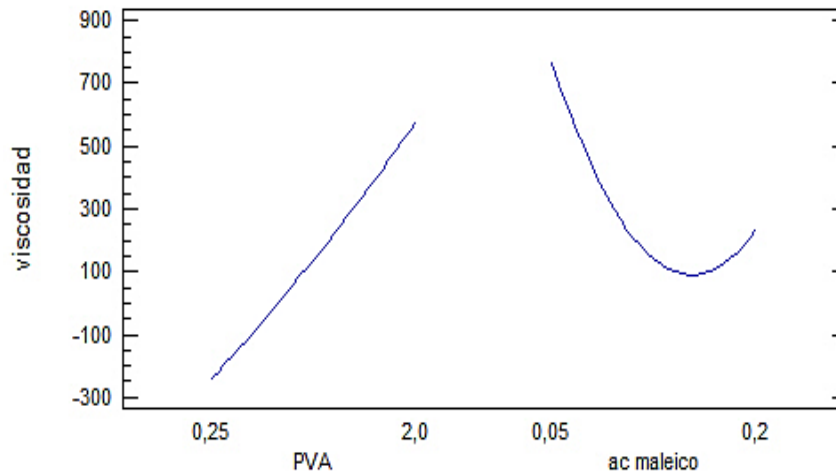
### 6.1.2 Viscosidad.

La determinación de la Viscosidad es un parámetro que nos permitió identificar el comportamiento de nuestra matriz polimérica por lo que se buscó analizar las velocidades de deformación de las 18 formulaciones con su pH modificado para así garantizar que el Implante Subdérmico será capaz de controlar los tiempos de liberación de nuestro fármaco, ya que dentro de sus principales características los fluidos no Newtonianos permiten este mecanismo. En la tabla 4, se pueden observar los resultados obtenidos durante la prueba.

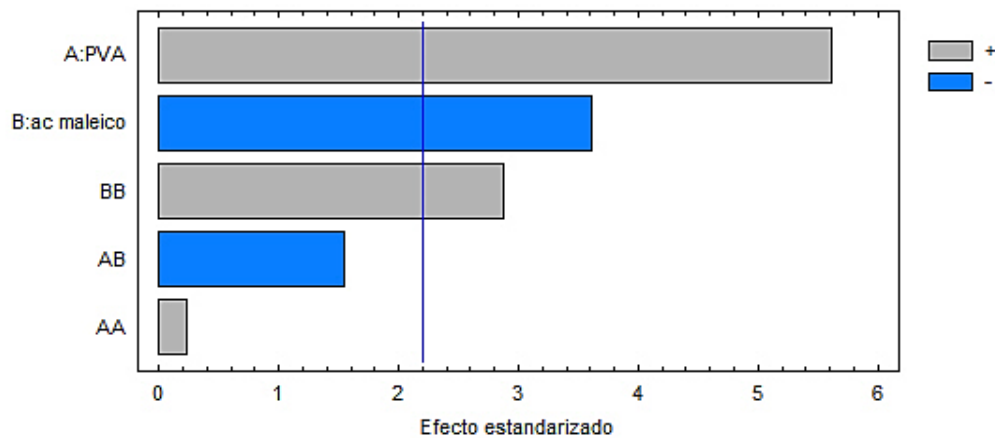
**Tabla 4. Resultados para la Prueba de Viscosidad.**

FORMULACIÓN	PMVAM %p	PVA %p	VISCOSIDAD cP
<b>1</b>	0.05	1.125	1040.0
<b>2</b>	0.125	1.125	100.0
<b>3</b>	0.005	0.25	0.0
<b>4</b>	0.2	2	780.0
<b>5</b>	0.125	2	380.0
<b>6</b>	0.125	0.25	0.0
<b>7</b>	0.2	0.25	0.0
<b>8</b>	0.2	1.125	0.0
<b>9</b>	0.05	2	1260.0
<b>10</b>	0.05	0.25	0.0
<b>11</b>	0.05	2	1380.0
<b>12</b>	0.2	2	760.0
<b>13</b>	0.2	0.25	0.0
<b>14</b>	0.125	2	350.0
<b>15</b>	0.125	1.125	120.0
<b>16</b>	0.005	1.125	1020.0
<b>17</b>	0.125	0.25	0.0
<b>18</b>	0.2	1.125	0.0

Posteriormente, se realizó un análisis estadístico con el Programa Statgraphics Centurion XVII y se obtuvieron los efectos principales que se pueden ver en la Figura 33 y en la Figura 34 con el correspondiente diagrama de Pareto.



**Figura 33. Efectos Principales para Viscosidad.**



**Figura 34. Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad.**

En la figura 33 de Efectos Principales para la viscosidad se puede observar, que el único polímero que afecta directamente a la Viscosidad de forma negativa es el (PMVAM) esto se debe a sus propiedades ácido-base inherentes, al poseer características ácidas tiene una influencia marcada sobre la viscosidad del sistema. Por lo contrario, en la figura 34 observamos que el Poli vinil alcohol ejerce un efecto positivo dentro de la formulación

es decir aumenta la viscosidad al aumentar la concentración del mismo, esto coincide con estudios que demuestran que el PVA además de utilizarse como matriz polimérica también se caracteriza por sus propiedades viscosantes en la formulación, por ello es recomendable utilizar mayores cantidades de PVA y menores cantidades del PMVAM. [33]

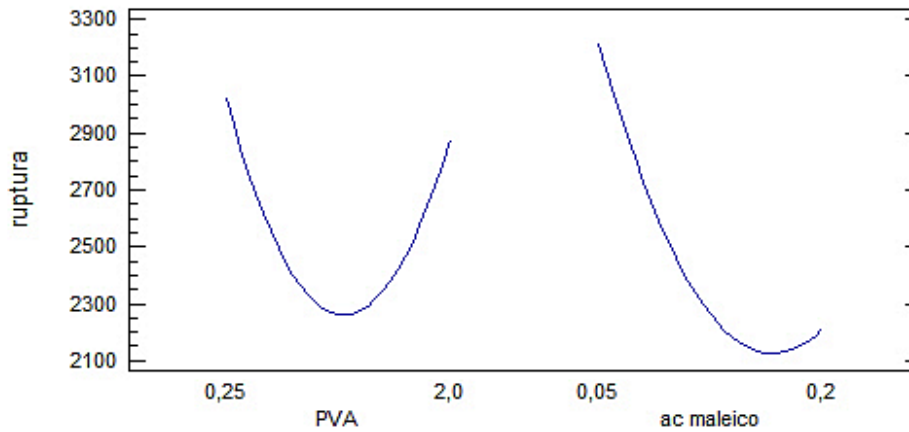
### 6.1.3 Resistencia a la Ruptura.

La prueba de Resistencia a la Ruptura es una prueba importante debido a que, si el Implante se fractura con la manipulación del paciente o del personal médico que lo aplique, provocará una alteración en la eficacia de la terapia. En la Tabla 5, se pueden observar los resultados obtenidos en la prueba.

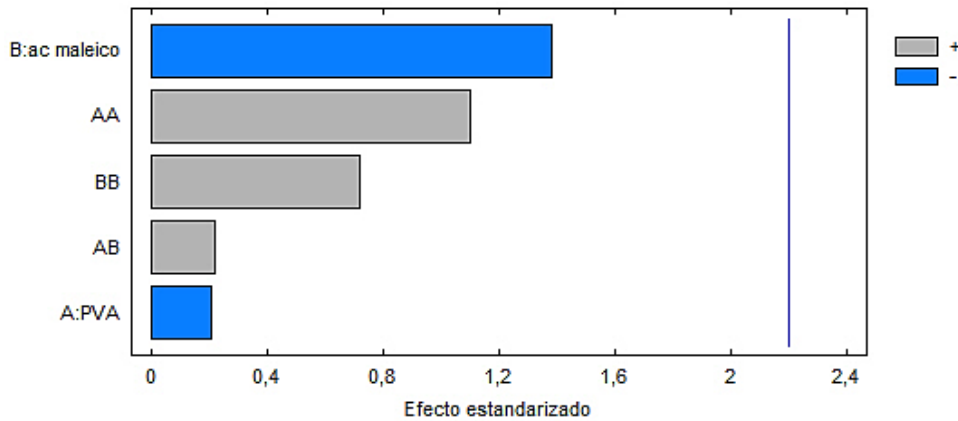
**Tabla 5. Resultados para la prueba de Resistencia a la Ruptura.**

FORMULACIÓN	PMVAM %p	PVA %p	RUPTURA (gF)
<b>1</b>	0.05	1.125	1040.0
<b>2</b>	0.125	1.125	100.0
<b>3</b>	0.005	0.25	0.0
<b>4</b>	0.2	2	780.0
<b>5</b>	0.125	2	380.0
<b>6</b>	0.125	0.25	0.0
<b>7</b>	0.2	0.25	0.0
<b>8</b>	0.2	1.125	0.0
<b>9</b>	0.05	2	1260.0
<b>10</b>	0.05	0.25	0.0
<b>11</b>	0.05	2	1380.0
<b>12</b>	0.2	2	760.0
<b>13</b>	0.2	0.25	0.0
<b>14</b>	0.125	2	350.0
<b>15</b>	0.125	1.125	120.0
<b>16</b>	0.005	1.125	1020.0
<b>17</b>	0.125	0.25	0.0
<b>18</b>	0.2	1.125	0.0

Después de un análisis estadístico con el Programa Statgraphics Centurion XVII se obtuvieron los efectos principales que se pueden ver en la Figura 35 y en la Figura 36 con su correspondiente diagrama de Pareto.



**Figura 35. Efectos Principales para Ruptura.**



**Figura 36. Diagrama de Pareto Efecto Estandarizado para Ruptura.**

En la figura 35, se puede observar que el polimero PVA proporciona dureza a la formulación. Sin embargo, debemos considerar que también se buscaba que los implantes no fueran demasiado rígidos y permitieran la fácil manipulación al paciente para su comodidad, del mismo modo se observa que el PMVAM contraresta la función del PVA esto se debe a que al PVA es un polímero que forma matrices rígidas pero que en combinación con el PMVAM obtenemos implantes con buena resistencia sin llegar a ser duros además de lograr flexibilidad [32]. En la figura 36, se denota que la combinación de ambos excipientes en las cantidades ya establecidas son las adecuadas para las necesidades de los implantes. Aunque se aprecian efecto negativos de manera individual por parte de los polímeros, estos no son estadísticamente significativos como se puede observar en el diagrama de Pareto de la figura 36..

## 6.2 Formulación Óptima.

Una vez que se realizó el análisis estadístico de las tres pruebas para las 18 formulaciones obtenidas con el diseño de experimentos factorial multinivel de Statgraphics®, se obtuvo una formulación óptima para el Implante. La Tabla 6 muestra dicha formulación.

**Tabla 6. Formulación Óptima.**

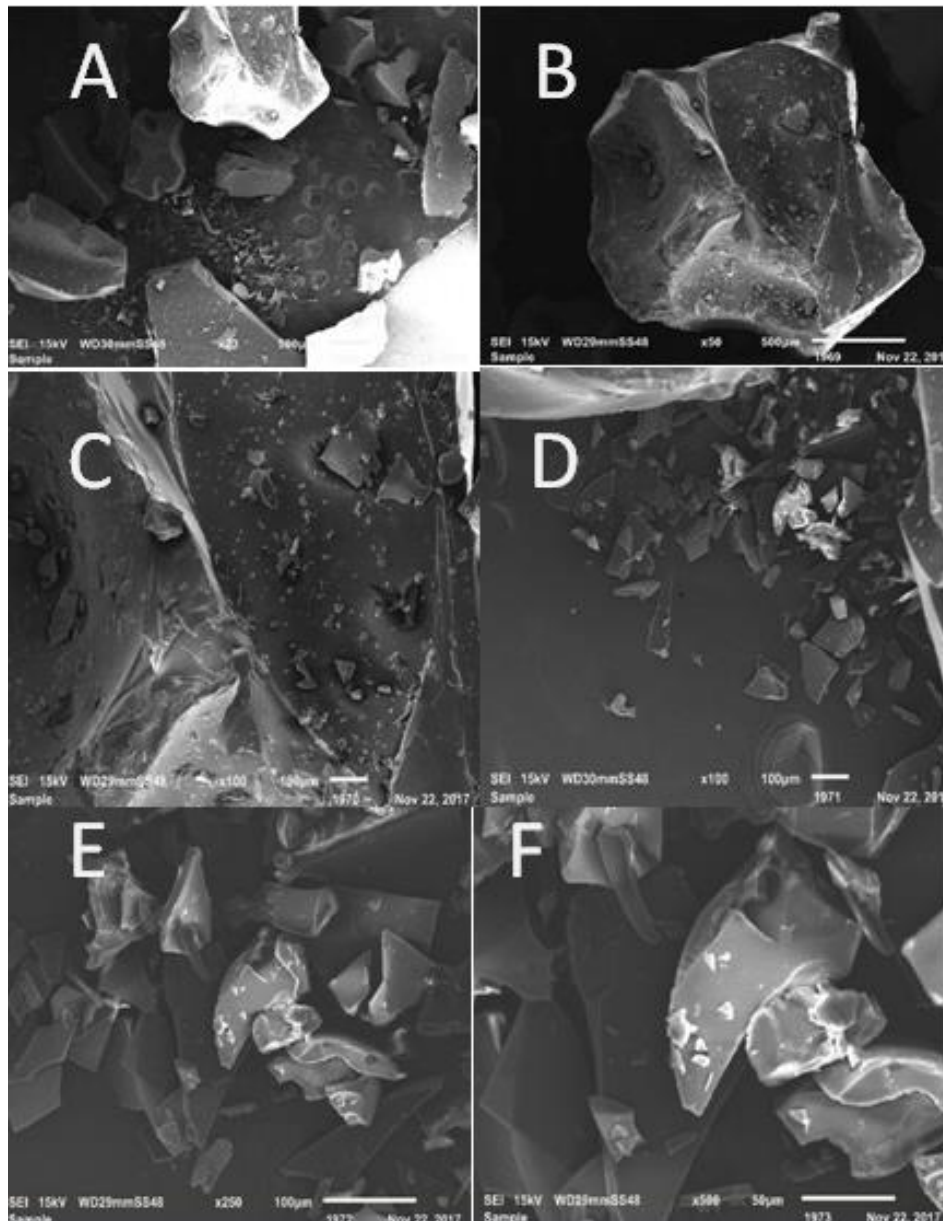
Componente	%P/V
<b>Dexametasona</b>	0.06
<b>PMVAM</b>	0.05
<b>PVA</b>	2
<b>Benzoato de sodio</b>	0.05
<b>Agua desionizada</b>	25 mL

## 6.3 Estudio de Microscopia de Barrido.

Se examinaron muestras de los excipientes y el principio activo, así como muestras de los Implantes Subdérmicos de la formulación óptima mediante Microscopía de Barrido utilizando el Equipo de Ionización (Desk Denton) y el Microscopio de Barrido (Jeol Jsm-6010 LA), para verificar que no existía algún precipitado en los implantes subdérmicos, el estudio se realizó a los siguientes aumentos: 23x, 50x, 100x, 150, 250x, 270x, 500x, 1000x, 1500x y 2500x.

### 6.3.1 PMVAM.

En la Figura 37, se puede observar la estructura del PMVAM, donde aparecen cristales bien definidos que son características de las estructuras poliméricas.



**Figura 37. PVMAM. Microscopía de Barrido PVMAM: A) 23x, B) 50x, C) 100x, D) 100ax, D) 250 y E) 500x. a= Diferente posición.**

### 6.3.2 PVA.

En la Figura 38 se puede observar la forma estructural del PVA que de igual manera que los cristales del PVMAM son cristales bien definidos, ya que debido a la naturaleza química y física les permite poseer una construcción y ordenamiento de sus moléculas.



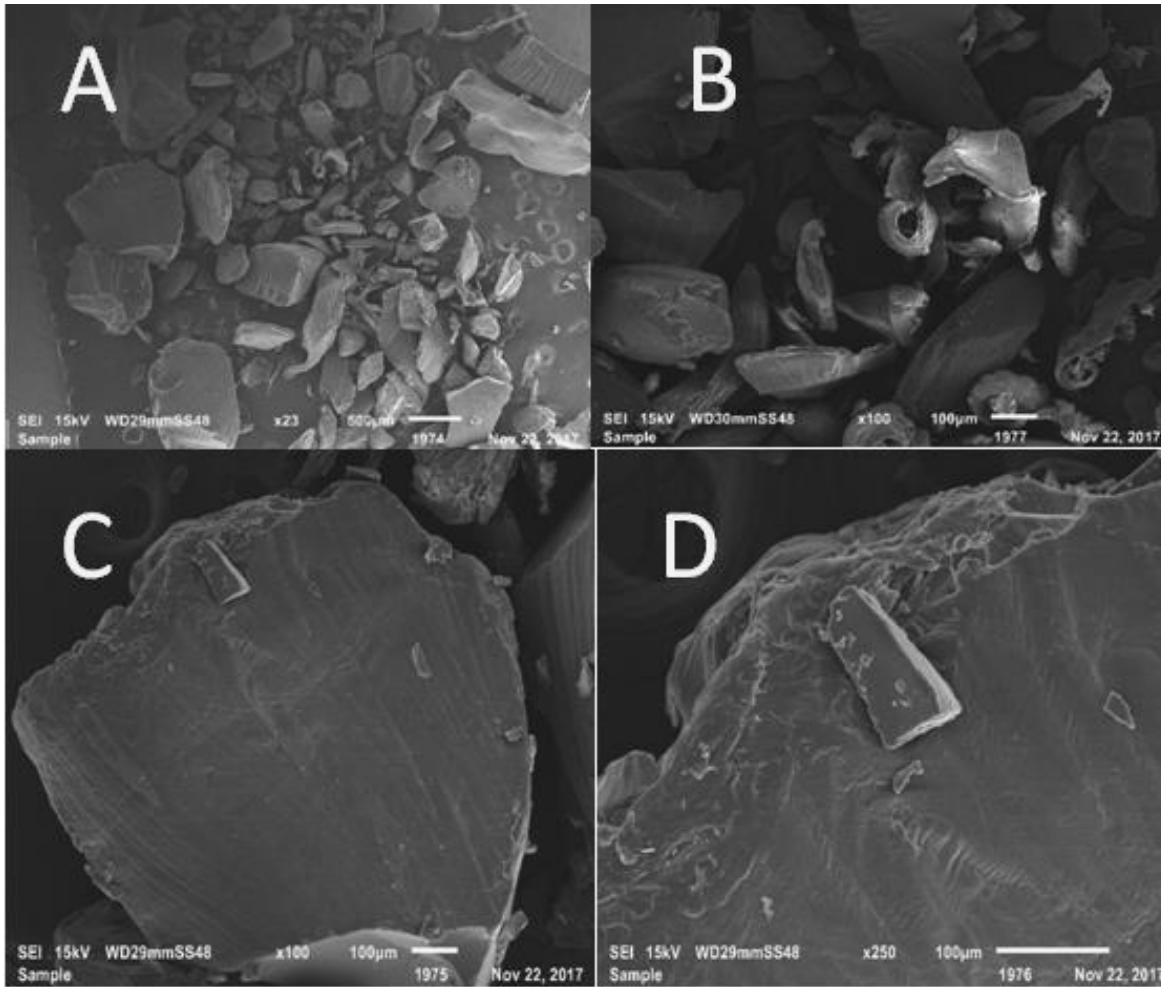


Figura 38. Microscopía de Barrido PVA: A) 23x, B) 100ax, C) 100x y D) 250x. a= Diferente posición.

### 6.3.3 Dexametasona.

En la Figura 39 podemos observar la estructura amorfa de los cristales de la Dexametasona.

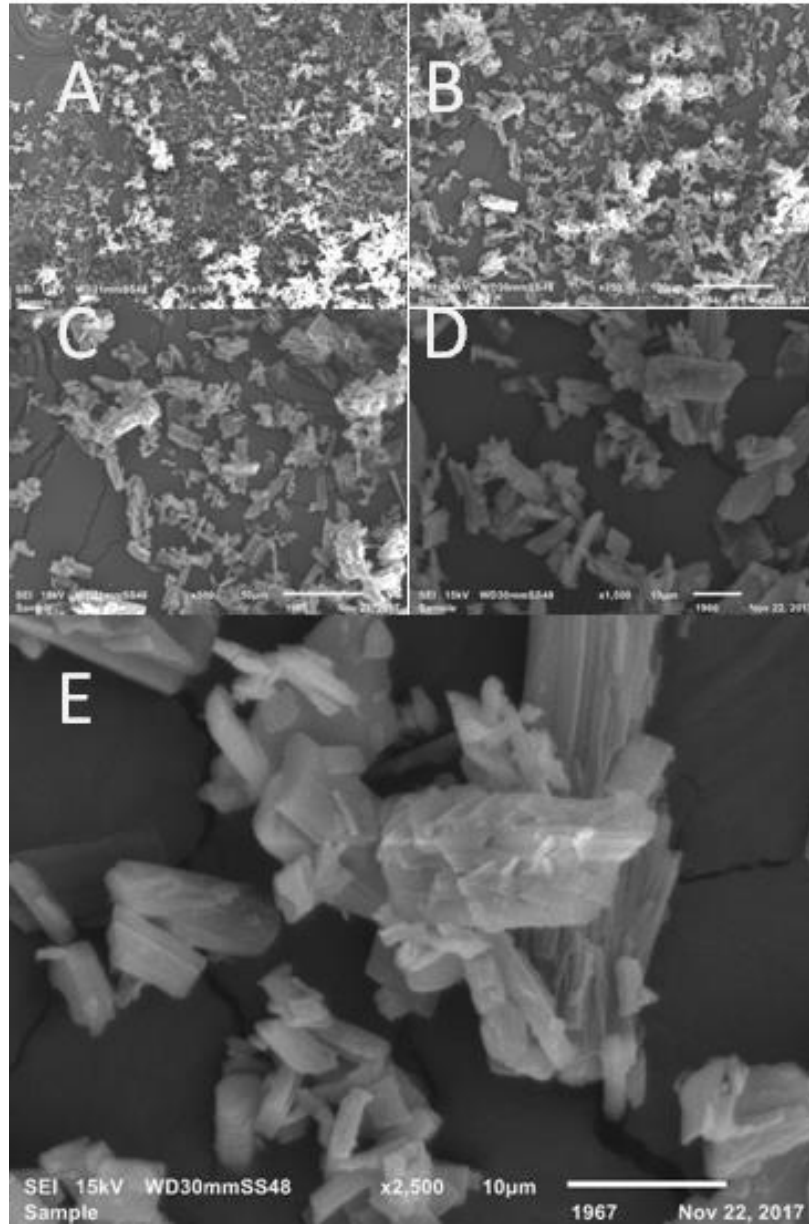
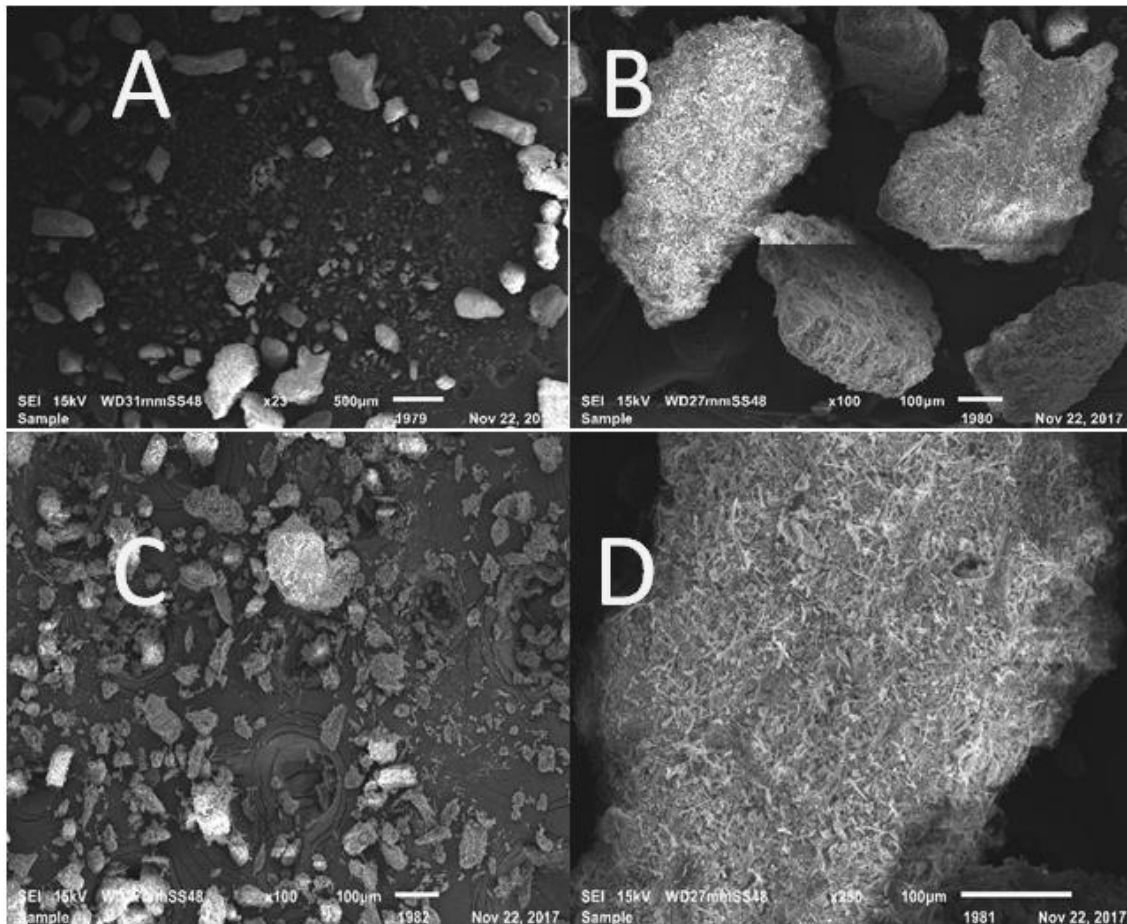


Figura 39. Microscopía de Barrido Dexametasona: A) 100x, B) 250x, C) 500x, D) 1500x y E) 2500x.

#### 6.3.4 Benzoato de Sodio.

En la Figura 40 observamos que de igual manera que la Dexametasona posee una estructura amorfa sus csritales.



**Figura 40. Microscopía de Barrido Benzoato de Sodio: A) 23x, B) 100x y C) 250x.**

### 6.3.5 Implante.

En el caso del Implante como se puede observar en la figura 41, su estructura presenta una homogeneidad la cual nos asegura que en la formulación del implante no se encuentra en forma de precipitado algún excipiente ni el principio activo, por lo que nos habla de una estabilidad física del principio activo dentro del implante.

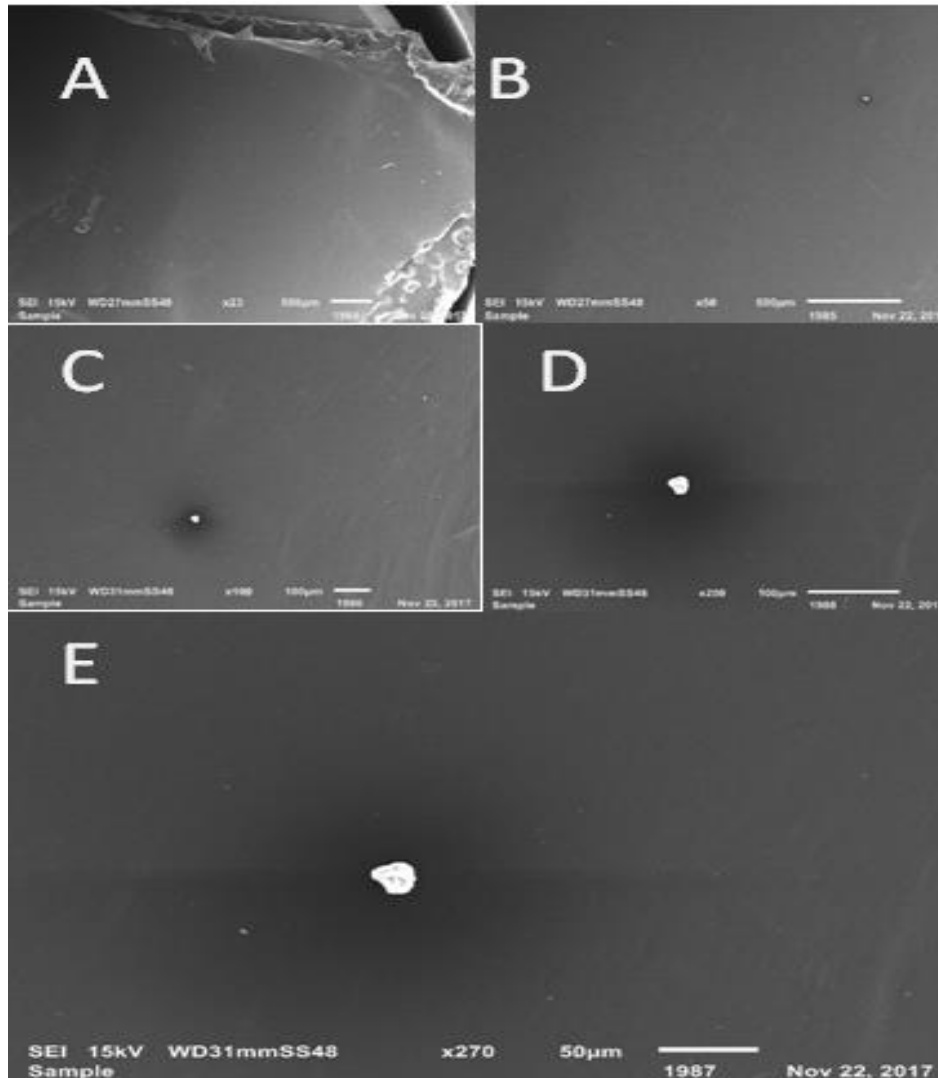


Figura 41. Microscopía de Barrido Implante: A) 23x, B) 50x, C) 100x, D) 250x y E) 270x.

## 6.4 Caracterización fisicoquímica del gel de Dexametasona (matriz polimérica) de la formulación óptima.

Como la formulación se genera primeramente en forma de una forma semisólida (gel) se realizó la caracterización fisicoquímica de la formulación óptima mediante estudios de viscosidad, pH, densidad relativa y contenido químico.

### 6.4.1 Viscosidad.

La Viscosidad es de las pruebas más comunes empleadas para estudiar la Reología de de los productos sólidos y semisólidos ya sea para fluidos Newtonianos o no Newtonianos [33] es decir, cuando un fluido se somete a una determinada fuerza este se mueve venciendo la resistencia debida al rozamiento de unas moléculas con otras. La

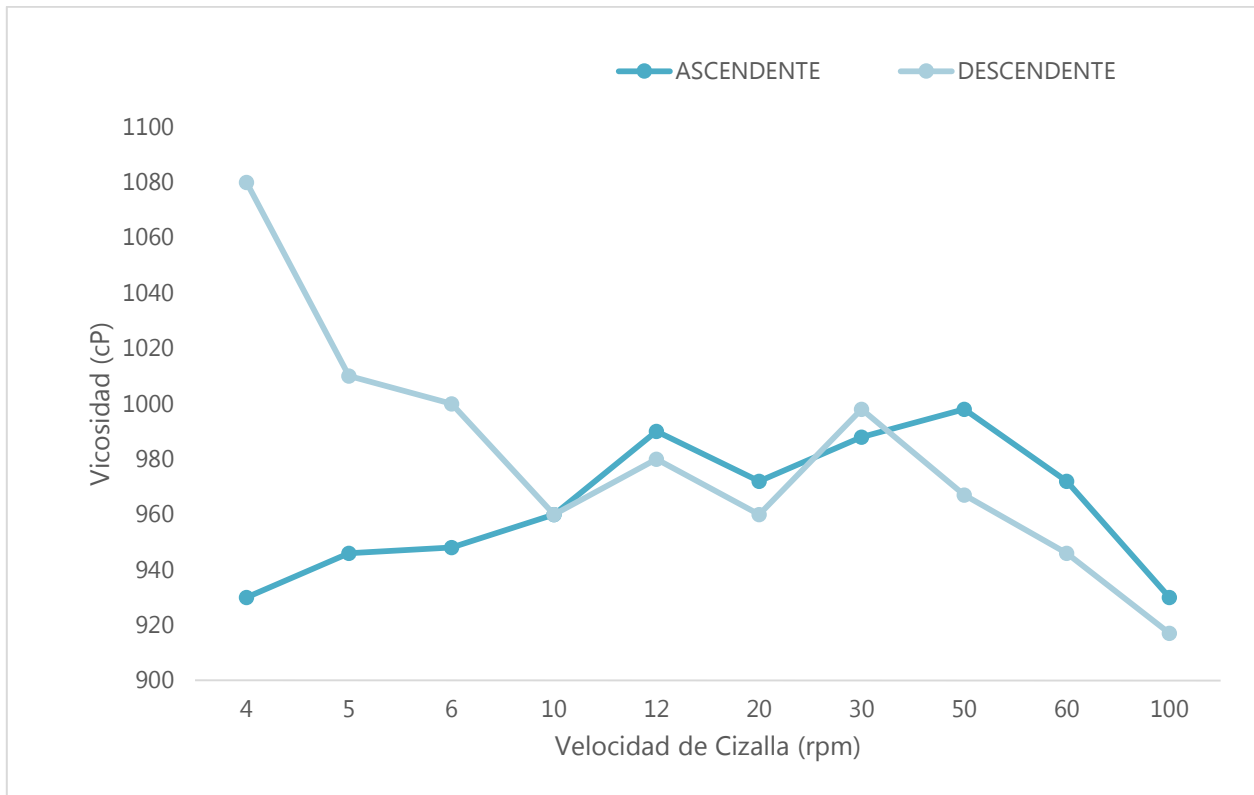


viscosidad representa la resistencia de las capas de un líquido a fluir. Podemos llamar como fluido Newtoniano a aquel sistema donde su viscosidad sea independiente de la fuerza externa, mientras que a un fluido no Newtoniano se conoce como aquellos sistemas en donde no existe proporcionalidad entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación [34, 35].

Las pruebas se llevaron a cabo a una temperatura constante de 24°C ( $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ), considerando un parámetro de medición de un minuto para cada nivel de lectura en la velocidad, en la Tabla 7 se observan los resultados obtenidos (ver gráfica 1). Podemos observar, que al ir incrementando la velocidad de cizalla hasta 100 rpm la viscosidad no permanece constante; los fluidos no Newtonianos se encuentran clasificados en varios bloques, los dependientes del tiempo (tixotrópicos y reopécticos) y los independientes del tiempo (plásticos, dilatantes y pseudoplásticos). Estos últimos se caracterizan por que se ve reducida su viscosidad al aumentar la velocidad de deformación, al permitir esta deformación permitirá la liberación del fármaco en el sistema, que es el caso del gel de PMVAM Y PVA. En la Gráfica 1, se muestra la relación entre la viscosidad y la velocidad de cizalla para el gel de la matriz polimérica.

**Tabla 7. Resultados de Viscosidad.**

<b>VISCOSIDAD</b>		
<b>VELOCIDAD (rpm)</b>	<b>ASCENDENTE (cP)</b>	<b>DESCENDENTE (cP)</b>
<b>4</b>	930	1080
<b>5</b>	946	1010
<b>6</b>	948	1000
<b>10</b>	960	960
<b>12</b>	990	980
<b>20</b>	972	960
<b>30</b>	988	998
<b>50</b>	998	967
<b>60</b>	972	946
<b>100</b>	930	917



**Gráfica 1. Efecto de la velocidad de cizalla sobre la Viscosidad del gel de dexametasona.**

### 6.4.2 Densidad Relativa.

La Densidad Relativa es la relación que existe entre la densidad de masa de una sustancia a estudiar versus la densidad de masa de agua a una temperatura específica estos valores se obtienen con un instrumento llamado picnómetro el cuál por su composición le permite tener en un peso constante sin alterar el resultado final [36], en la ecuación 2 podemos observar detalladamente esta analogía.

La muestra del gel de PMVAM y PVA (matriz polimérica) cargado con Dexametasona, fue sometida por triplicado a la determinación de la Densidad Relativa, los resultados derivados se pueden observar en la Tabla 8 donde se muestra el promedio de la triple medición de 0.98, teniendo un valor menor al del agua.



Tabla 8. Resultados Densidad Relativa.

MUESTRA	PICNOMETRO	PESOS (g)	DENSIDAD RELATIVA
1	VACIO	50.55	0.9850
	C/AGUA	62.20	
	C/POLIMERO	62.38	
2	VACIO	50.54	0.9807
	C/AGUA	62.15	
	C/POLIMERO	62.38	
3	VACIO	50.55	0.9824
	C/AGUA	62.17	
	C/POLIMERO	62.38	
		<b>PROM</b>	<b>0.9827</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>0.0021</b>

### 6.4.3 Determinación de pH.

Para que una forma farmacéutica subdérmica pueda entrar en contacto con el organismo se debe considerar que la formulación se encuentre en un pH óptimo semejante o muy parecido al fisiológico que la literatura reporta de 7.4 ( $\pm 0.1$ ) para el caso del torrente sanguíneo por lo que, a la muestra del gel de PVMAM y PVA (matriz polimérica) cargado con Dexametasona fue sometida por decuplicado obteniendo un promedio de  $7.373 \pm 0.01$  tal como se muestra en la Tabla 9. Es importante considerar que el torrente sanguíneo actúa como una solución amortiguadora de pH por lo que el pH que reporta nuestra formulación se encuentra dentro de los márgenes aceptados. [37, 38]

También debemos considerar que las características de nuestros polímeros se ven favorecidas si se mantiene en pH neutros ya que permiten la liberación del fármaco pero a su vez no pierden su estructura polimérica y sus propiedades reológicas. [29, 38, 39].



Tabla 9. Resultados de pH.

MUESTRA	pH
1	7.35
2	7.34
3	7.43
4	7.33
5	7.31
6	7.45
7	7.38
8	7.38
9	7.45
10	7.31
<b>PROM</b>	<b>7.37</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.05</b>
<b>CV</b>	<b>0.007</b>
<b>%CV</b>	<b>0.73</b>

#### 6.4.4 Contenido Químico.

La determinación de la cantidad de principio activo en las 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 asegurar la dosificación adecuada para el paciente, con lo que se garantiza el efecto terapéutico. [40]

En la Tabla 10, se muestran los resultados obtenidos en la evaluación del contenido químico del gel de PMVAM y PVA (matriz polimérica) cargado con Dexametasona donde el promedio de la cantidad recuperada de Dexametasona es de 100.29 mg lo que equivale a 100.77% de recuperación respecto a la cantidad de Dexametasona adicionada en la forma farmacéutica, con una desviación estandar de 1.72 y un coeficiente de variación de 1.16 % lo que indica que si cumple con las especificación, ya que en métodos espectrofotométricos el % CV no debe ser mayor al 2 %, garantizando así una distribución homogénea del fármaco en la matriz polimérica. [1]



Tabla 10. Resultados de Contenido Químico.

MUESTR A	ABS	CONCENTRACIÓN DEXAMETASONA $\mu\text{g/mL}$	CANTIDAD RECUPERADA DEXAMETASONA mg
1	0.2141	8.06	101.28
2	0.2117	7.97	100.13
3	0.2106	7.93	99.60
4	0.2127	8.01	100.61
5	0.2101	7.91	99.36
6	0.2077	7.82	98.21
7	0.2145	8.08	101.47
8	0.2107	7.93	99.65
9	0.2122	7.99	100.37
10	0.2161	8.14	102.24
<b>PROM</b>			<b>100.2</b>
<b>DESVEST</b>			<b>1.17</b>
<b>CV</b>			<b>0.01</b>
<b>%CV</b>			<b>1.16</b>

## 6.5 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL IMPLANTE SUBDÉRMICO GENERADO CON LA FORMULACIÓN ÓPTIMA (GEL SOLIDIFICADO).

### 6.5.1 Área.

Entre las características propias del implante subdérmico biodegradable se buscó que éste se diferenciara de los implantes no biodegradables existentes en el mercado y uno de estos aspectos fue la determinación de su área mediante la Ecuación 3; donde  $r$ , es el radio,  $h$ , la altura. Como se muestra en la Tabla 11, el promedio de la medición del área de los implantes fue de  $69.03 \pm 0.025 \text{ cm}^2$ , considerando que los implantes no biodegradables su área oscila entre los  $50\text{-}70 \text{ cm}^2$  [41]. Por lo que no hay variación significativa con este nuevo sistema innovador para administración de fármacos por la vía subdérmica.

$$A = 2 \pi r h + 2 \pi r^2$$

Ecuación 3. Área Total de Superficie.



Tabla 11. Resultados para Área.

IMPLANTE	ÁREA (cm <sup>2</sup> )
1	69.02
2	69.03
3	69.05
4	69.04
5	69.02
6	69.02
7	69.02
8	69.03
9	69.03
10	69.02
<b>PROM</b>	<b>69.03</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.0099</b>
<b>CV</b>	<b>0.0001</b>
<b>%CV</b>	<b>0.014</b>

### 6.5.2 Peso.

Los implantes no biodegradables que se encuentran en el mercado son diversos, las diferencias entre ellos son las formulaciones y las concentraciones de los diferentes fármacos que se emplean, dichos implantes en promedio tienen un peso que oscila entre los 0.5 g hasta 1.0 g ya que la matriz que se utiliza para su elaboración es más compleja debido a que no se degrada en el organismo [42], por ello este implante posee una gran ventaja ya que es un implante biodegradable facilitando su degradación en el organismo. En la Tabla 12 se encuentran los datos que se obtuvieron en la determinación del peso del implante, donde el promedio del peso de los implante, es 0.5 g y con un porcentaje de coeficiente de variación de 1.81 %.



Tabla 12. Resultados de Peso.

IMPLANTE	PESO (g)
1	0.51
2	0.50
3	0.51
4	0.51
5	0.49
6	0.49
7	0.50
8	0.51
9	0.48
10	0.51
PROM	0.50
DESVEST	0.00
CV	0.01
%CV	1.81

### 6.5.3 Resistencia a la Ruptura.

Los implantes se sometieron a esta prueba para observar la resistencia de estos ya que si se presenta una baja flexibilidad en los implantes, no serán cómodos para el paciente obstaculizando su inserción y también afectando la liberación del fármaco [42]. Cabe destacar que el implante no sufrió ruptura solo deformación por lo que cumple con las condiciones adecuadas.



Tabla 13. Resultados de Resistencia a la Ruptura.

IMPLANTE	Resistencia a la Ruptura (gF)
1	3820
2	3780
3	3265
4	3945
5	3320
6	3235
7	3709
8	3564
9	3854
10	3881
<b>PROM</b>	<b>3560.83</b>
<b>DESVEST</b>	<b>320.77</b>
<b>CV</b>	<b>0.09</b>
<b>%CV</b>	<b>9.008</b>

#### 6.5.4 Perfil de liberación de Implante Subdérmico.

Los perfiles 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 tiempo definidos. Dado que la absorción del fármaco y su disponibilidad fisiológica depende de obtener el fármaco en estado disuelto, las características adecuadas de disolución son una propiedad importante de las formas farmacéuticas.[43-46]

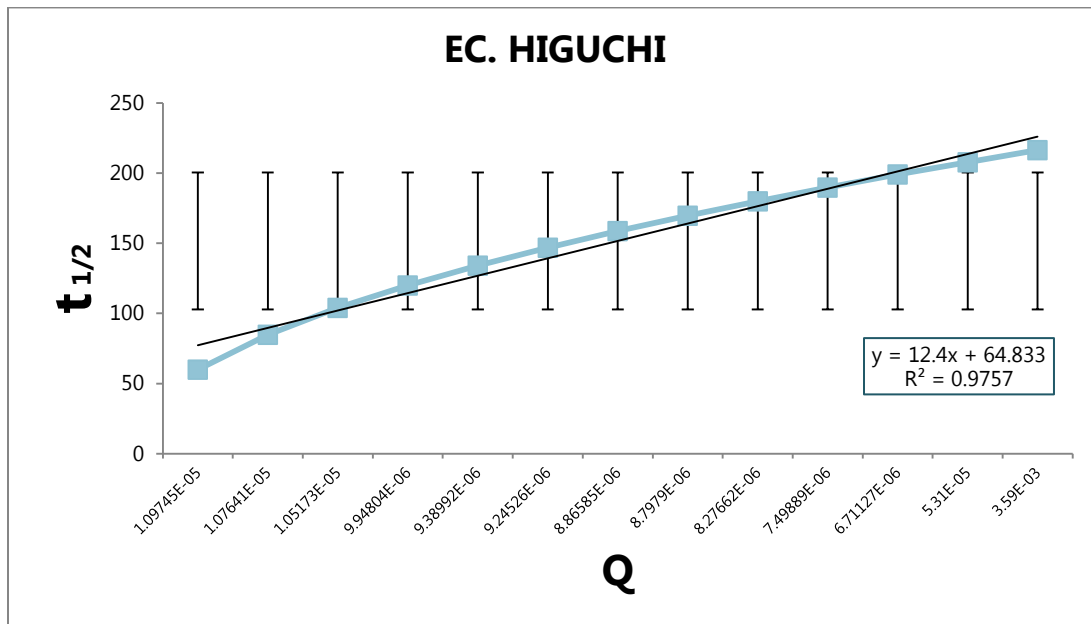
Debido a que la formulación del implante es una forma farmacéutica elaborada con una matriz polimérica biodegradable es considerado un nuevo sistema de liberación, por ello se debe realizar un análisis para buscar el modelo matemático más adecuado al que se ajusten los datos obtenidos en el perfil de liberación de dicho sistema para explicar el posible mecanismos de liberación del fármaco desde la matriz polimérica que conforma el implante. Se evaluaron varios modelos matemáticos que describen los diferentes procesos de liberación y que fueron: Modelo de Orden Cero, Modelo de Orden 1, Modelo Peppas, Modelo Weibull y el Modelo de Higuichi (Ver grafica 2, 3, 4, 5, 6), posteriormente se interpretaron los datos y las diferentes variables o constantes que se describen en estos modelos, teniendo en cuenta el coeficiente de regresión obtenido en cada ajuste como se puede ver en la tabla 14. En esta tabla se muestran los resultados obtenidos en el análisis matemático para los 5 modelos de cinética de liberación que fueron implementados, donde observamos que debido a los valores conseguidos



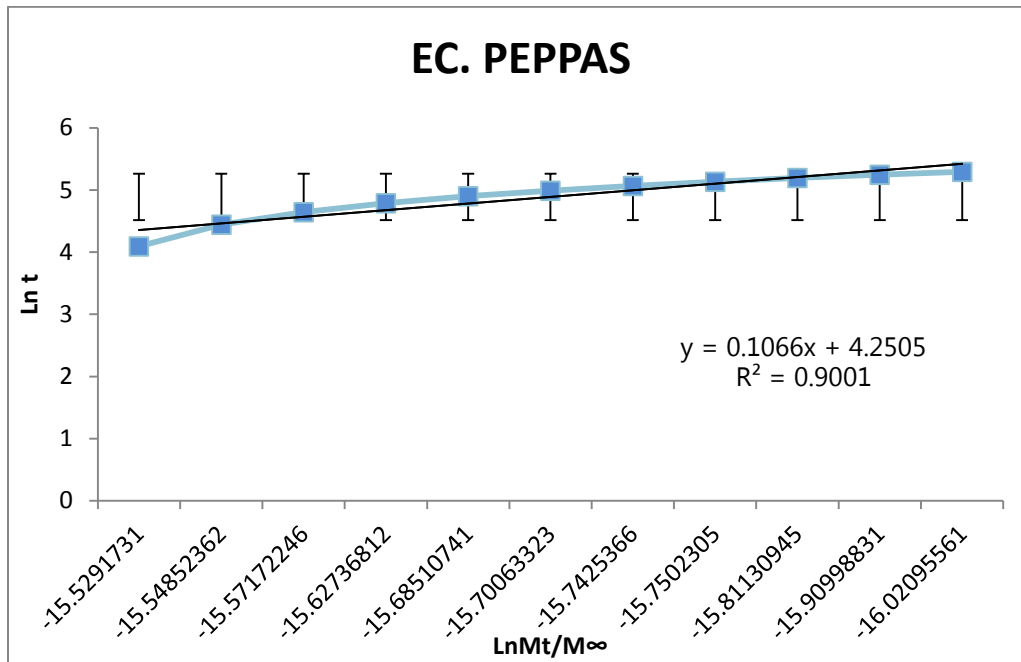
podemos decir que nuestro Implante Subdérmico de Dexametasona sigue un Modelo de Liberación de Higuchi correspondiente a los fluidos no Newtonianos de tipo pseudoplásticos

Tabla 14. Resultados de los Modelos de Liberación.

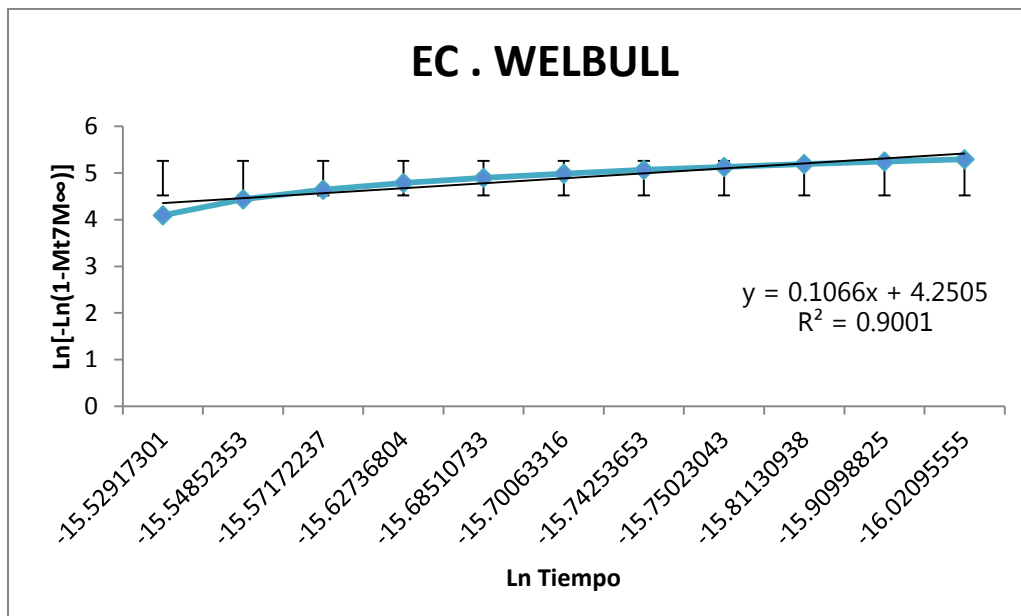
Modelo	R <sup>2</sup>
Higuchi	0.9757
Peppas	0.9001
Welbull	0.9001
Orden 0	0.9670
Orden 1	0.9415



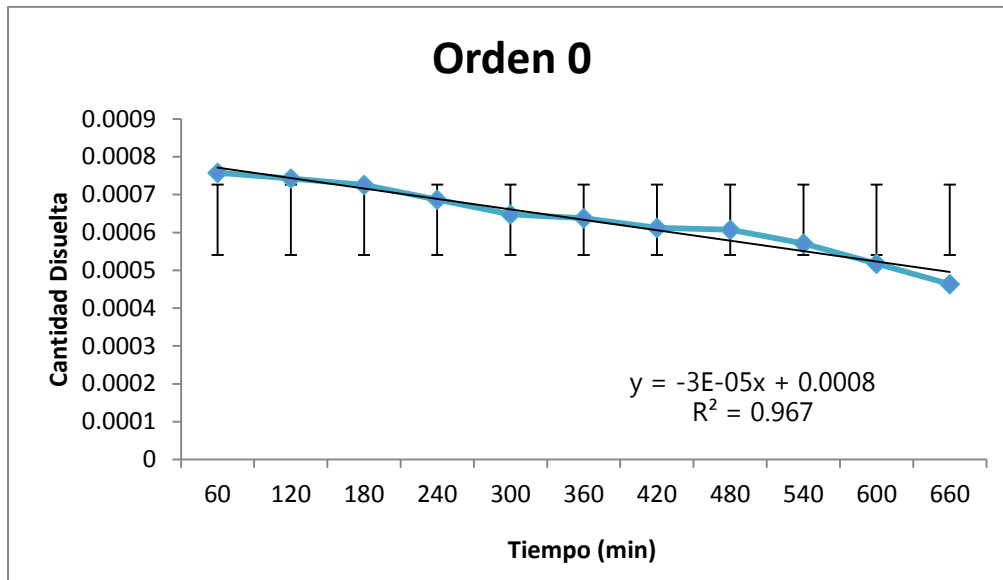
Gráfica 2. Modelo de Liberación -Ec. Higuchi.



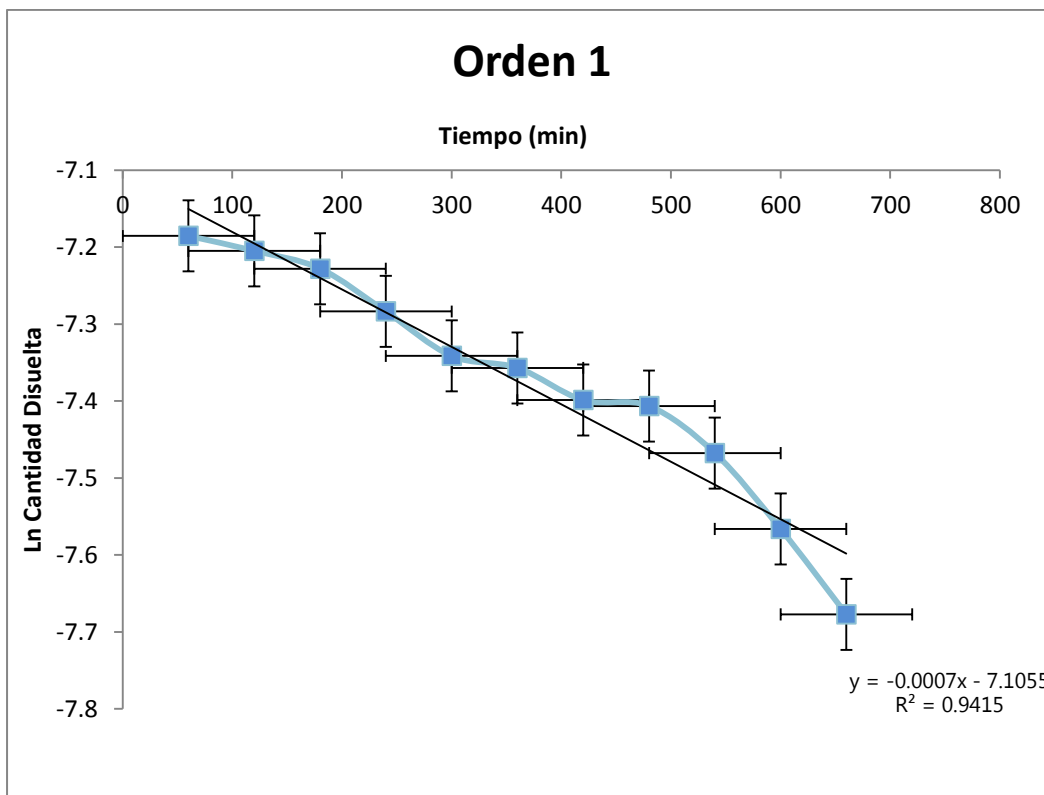
**Gráfica 3. Modelo de Liberación - Ec. Peppas.**



**Gráfica 4. Modelo de Liberación - Ec. de Welbull.**



**Gráfica 5. Modelo de Liberación - Orden 0.**



**Gráfica 6. Modelo de Liberación - Orden 1.**



## 8 CONCLUSIONES.

---

Se desarrolló un Implante Subdérmico Biodegradable elaborado con una matriz polimérica cargada con Dexametasona como principio activo, la matriz polimérica que lo conforma fue hecha con base en un gel, el cual se caracterizó fisicoquímicamente con las siguientes pruebas, medición de la densidad relativa, determinación del pH, viscosidad y contenido químico. Así también, el implante se logró caracterizar por medio de la medición de área, peso, resistencia a la ruptura y se determinó su perfil de liberación.

Para la obtención de la formulación óptima fue necesario realizar las pruebas que anteriormente se mencionaron a la matriz polimérica ya que proporciona las mejores condiciones para la formación y elaboración del implante subdérmico biodegradable al igual que confiere a la forma farmacéutica las características que lo hacen más cómodo para el paciente, además de poseer una mayor resistencia a la ruptura y por lo tanto a la manipulación, así como un tamaño y peso que en comparación con los que se encuentran en el mercado lo vuelven atractivo hacia el consumidor. Por otro lado es novedoso ya que es biodegradable.

En tanto el gel de la matriz formulada tuvo una densidad menor en comparación al agua, la prueba de viscosidad determinó que se trata de un fluido no Newtoniano de tipo pseudoplástico. Con respecto al contenido químico se desarrollo un método cuantitativo validado que permitió determinar la cantidad de 100.29 mg de Dexametasona presente en el implante Subdérmico Biodegradable.

Se determinó que en un periodo de 660 minutos u 11 horas se libera el 97.57% de la Dexametasona contenida en el Implante subdérmico Biodegradable, lo que beneficia la absorción y por lo tanto el efecto terapéutico de mismo. Logrando concluir que se trata de un perfil cinético de liberación que se ajusta a el Modelo de Liberación de Higuchi.

## 9 PERSPECTIVAS.

---

Evaluar la permeación *in vitro* por difusión pasiva mediante celdas de difusión tipo Franz, con la finalidad de obtener el flujo del fármaco dentro de la piel, la constante de difusión y el tiempo de latencia, parámetros que ayudaran a determinar la dosificación deseada de Dexametasona.

Realizar estudios *in vivo* en un modelo animal para poder correlacionar los resultados obtenidos *in vitro*.





## 10 ANEXO 1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN LA MATRIZ POLIMÉRICA (GEL) POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS. [47]

---

### 10.1 PROCEDIMIENTOS.

#### 10.1.1 Condiciones del Análisis.

Analizar las muestras por espectrofotometría UV en un equipo Velab, a una longitud de onda de 243 nm, tomando como blanco agua desionizada en celdas de cuarzo de 1 cm de longitud. Todo a temperatura ambiente.

#### 10.1.2 Preparación de solución stock de Dexametasona 75µg/mL.

Pesar aproximadamente bien conocidos 15 mg de Fosfato de Dexametasona en un vaso de precipitado de 50 mL, agregar aproximadamente 10 mL de agua desionizada para ayudar a la disolución del principio activo, una vez disuelto trasvasar a un matraz volumétrico de 200 mL y llevar a la marca de aforo con agua desionizada, agitar para homogenizar la solución y etiquetar.

#### 10.1.3 Preparación de la Curva de Calibración de Dexametasona.

Preparar una solución stock de 75 µg/mL (ver punto 9.1.2) y tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 mL colocándolas en matraces de 25 mL sucesivamente, llevar a la marca de aforo con agua desionizada y agitar para homogenizar la solución, con estas soluciones se formará la curva de calibración de Dexametasona con intervalos de concentración de 3 a 15 µg/ mL.

### 10.2 PARÁMETROS DE DESEMPEÑO.

#### 10.2.1 Linealidad del Sistema.

Preparar por triplicado una curva de calibración de Dexametasona (ver punto 9.1.2) y medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones (ver punto 9.1.1). Reportar la relación entre la concentración y la respuesta analítica:

#### 10.2.2 Precisión de Sistema.

De la solución stock de Dexametasona (ver punto 9.1.2) tomar una alícuota de 6 mL, trasvasar a un matraz volumétrico de 50 mL con el fin de obtener una concentración aproximada de 9 µg/mL repetir el procedimiento por sextuplicado. Medir la respuesta analítica de las muestras en las condiciones (ver punto 9.1.1). Calcular S y %CV de dichas respuestas.



### 10.2.3 Linealidad del Método.

Preparar gel (matriz polimérica) , colocar 20 mL del gel placebo en un vaso precipitados de 50 mL y agregar la cantidad de Dexametasona correspondiente al 80, 100 y 120% la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada tomar una alícuota de 0.5 mL del gel cargado y tranferir a un matraz volumétrico de 200 mL llevando a la marca de aforo con agua desionizada.

### 10.2.4 Precisión del Método.

Preparar 3 muestras de 20 mL de gel (matriz polimérica) cargado con Dexametasona y homogenizar. Una vez disuelto tomar una alícuota de 500  $\mu$ L y transferir a un matraz de 200 mL realizando los enjuagues necesarios con agua desionizada para asegurar la transferencia total de esta, una vez trasvasado llevar a marca de aforo con agua desionizada. Repetir por triplicado esta accion en un día diferente y como mínimo 2 analistas, medir respuesta analítica según condiciones (ver punto 9.1.1). Calcular  $\bar{y}$ , S, %CV del Contenido Químico.

### 10.2.5 Exactitud y Repetibilidad del Método.

Preparar gel colocar 20 mL de este en un vaso de 50 mL y agregar la cantidad de dexametasona correspondientes al 100 % de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada tomar una muestra de 0.5 mL y tranferir a un matraz volumétrico de 200 mL llevando a la marca de aforo con agua desionizada. Repetir por sextuplicado y medir la respuesta analitica según condiciones iniciales (ver punto 9.1.1).

## 10.3 Criterios de Aceptación.

**Linealidad del Sistema:** el  $r^2$  de la relación entre la concentración y la respuesta analítica debe ser  $\geq 0.98$  y el IC ( $\beta 1$ ) no debe incluir el cero.

**Precisión del Sistema:** %CV de la respuesta analítica debe ser  $\leq 1.5\%$ .

**Linealidad del Método:** el valor de la  $r^2$  de la realcion cantidad adicionada vs cantidad recuperada debe ser  $r^2 y/x > 0.98$ , el IC( $\beta 1$ ) debe incluir la unidad y el %CV  $y/x$  no debe ser mayor al 3%. Según el porcentaje de recobro el IC( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio artimetrico del % de recobro debe incluirse en el intervalo de 97-103% con un %CV no mayor de 3%.

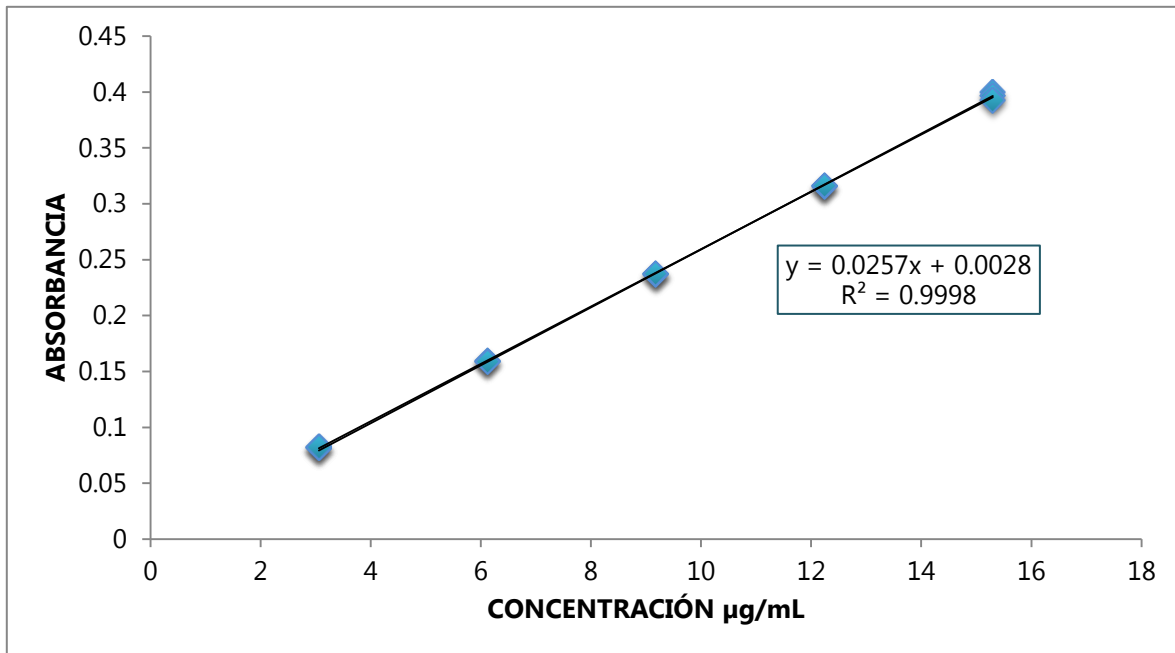
**Precision del Metodo:** el %CV del contenido químico no debe ser mayor al 3%.

**Exactitud y Repetibilidad del Método:** el IC( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio aritmetico del % de recobro se debe incluir en el intervalo de 97-103%. El %CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.

## 10.4 Linealidad del Sistema.

Tabla 15. Resultados de Linealidad del Sistema.

ALÍCUOTA	AFORO	CONCENTRACIÓN $\mu\text{g/mL}$	ABS 243	$\epsilon$
1	25	3.06	0.0824	0.02
			0.0822	0.02
			0.0823	0.02
2		6.12	0.1592	0.02
			0.1598	0.02
			0.159	0.02
3		9.18	0.2374	0.02
			0.2371	0.02
			0.238	0.02
4		12.24	0.3158	0.02
			0.3159	0.02
			0.3166	0.02
5		15.3	0.3998	0.02
			0.397	0.02
			0.3927	0.02
<b>PROM</b>				0.00
<b>DESVEST</b>				0.01
<b>%CV</b>				<b>1.62</b>
<b>CUMPLE</b>			<b>R<sup>2</sup></b>	<b>0.9998</b>
<b>CUMPLE</b>		<b>IC (<math>\beta_1</math>)</b>	<b>0.02 0.02</b>	



Gráfica 7. Linealidad del Sistema.

## 10.5 Precisión del Sistema.

Tabla 16. Resultados para Precisión del Sistema.

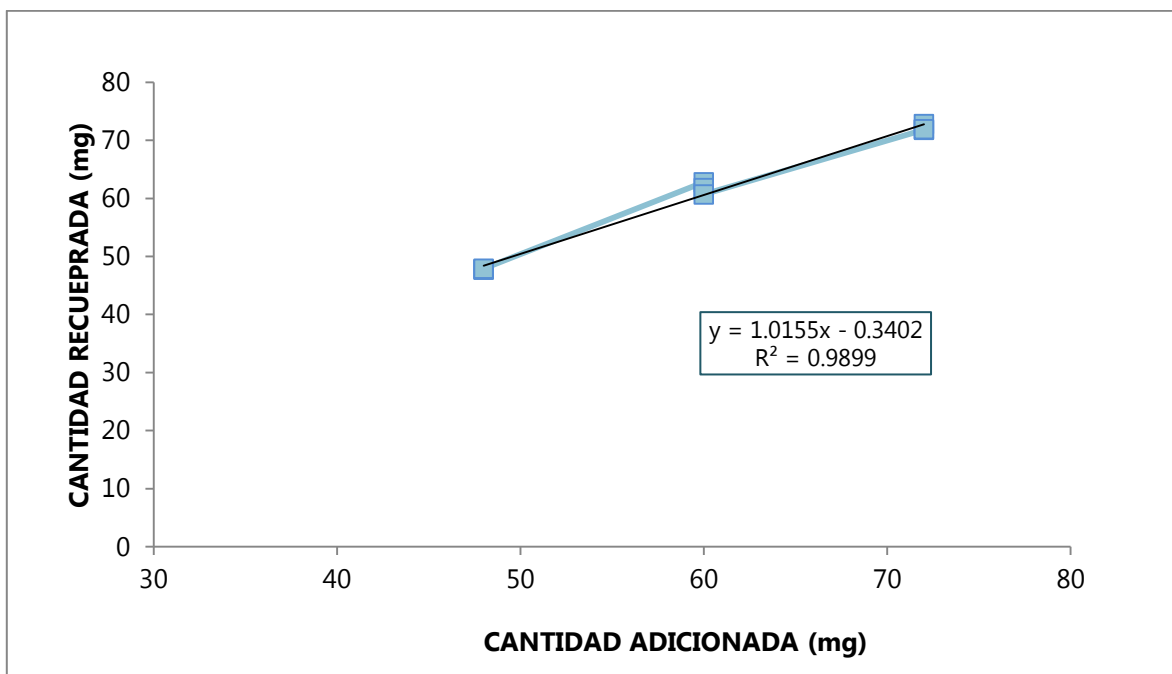
MUESTRA	ABS
1	0.2153
2	0.2141
3	0.2198
4	0.2133
5	0.2159
6	0.213
PROM	0.21
DESVEST	0.00
CV	0.01
<b>CUMPLE</b> %CV	1.16



## 10.6 Linealidad del Método.

**Tabla 17. Resultados para Linealidad del Método.**

MUESTRA	% CONCENTRACIÓN	ABS	CONCENTRACIÓN ADICIONADA (µg/mL)	CONCENTRACIÓN RECUPERADA (µg/mL)	CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	%CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECOBRO
1	80	0.1592	6	5.96	48	47.75	99.49	99.49
2	80	0.1594	6	5.97	48	47.81	99.61	99.61
3	80	0.1596	6	5.98	48	47.87	99.74	99.74
4	100	0.2085	7.5	7.85	60	62.80	104.68	104.68
5	100	0.2052	7.5	7.72	60	61.80	103.00	103.00
6	100	0.2015	7.5	7.58	60	60.67	101.11	101.11
7	120	0.2632	9	8.97	72	71.81	99.73	99.73
8	120	0.2665	9	9.10	72	72.813	101.13	101.13
9	120	0.2636	9	8.99	72	71.93	99.915	99.91
CUMPLE $R^2_{Y/X}$ 0.98							<b>PROM</b>	100.93
CUMPLE IC ( $\beta_1$ ) 0.923899529 1.10							<b>DESV</b>	1.80
CUMPLE IC ( $\mu$ ) 90.0011212 108.65							<b>%CV</b>	1.78
CUMPLE %CV 0.17								



Gráfica 8. Resultados para Linealidad del Método.

## 10.7 Precisión del Método.

Tabla 18. Resultados para Precisión del Método.

DÍA	ANALIST A	MUESTR A	ABSORBANCIAS	CONCENTRACION RECUPERADA (µg/mL)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)
1	1	1	0.2019	7.59	101.32
		2	0.2012	7.57	100.961
		3	0.2018	7.59	101.27
	2	4	0.2035	7.66	102.13
		5	0.2034	7.65	102.08
		6	0.2097	7.89	105.29
2	1	7	0.2091	7.87	104.98
		8	0.2097	7.89	105.29
		9	0.204	7.673	102.39
	2	10	0.2009	7.56	100.81
		11	0.2008	7.55	100.76
		12	0.2028	7.63	101.78
				PROM	102.42
				DESVEST	1.74
				CV	0.01
				%CV	1.707



## 10.8 Exactitud y Repetibilidad del Método.

Tabla 19. Resultados para Exactitud y Repetibilidad del Método.

MUESTRA	ABS	CONCENTRACIÓN ADICIONADA (µg/mL)	CONCENTRACIÓN RECUPERADA (µg/mL)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% DE RECOBRO	
1	0.2034	7.5	7.65	102.06	102.06	
2	0.2063	7.5	7.76	103.56	103.56	
3	0.1982	7.5	7.45	99.42	99.42	
4	0.2037	7.5	7.66	102.24	102.24	
5	0.2007	7.5	7.55	100.71	100.718	
6	0.2002	7.5	7.53	100.46	100.461	
<b>CUMPLE</b>		<b>IC (µ)</b>	<b>99.8914578</b>	<b>102.933857</b>	PROMEDIO	101.41
					DESVEST	1.48
<b>CUMPLE</b>		<b>%CV</b>	<b>1.46551</b>		CV	0.01
					%CV	1.46



## 11 Bibliografía.

---

- 1 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11ª Edición, 2008, volumen 1.
- 2 Klaus Wolff [et. al.] (2009). Dermatología en Medicina General. 7ª Edición, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- 3 Rassner Gernot (2009). Manual y Atlas de dermatología. España: Elsevier.
- 4 Facultad de Medicina, Área Dermatología. (2009) Biología de la piel. Recuperado el 27 de Diciembre de 2017 de <http://www.mwd.unne.edu.ar/catedras/dermato/clases/00109.pdf>
- 5 Gisela Navarrete Franco, Histología de la Piel, Revista Facultad de Medicina. UNAM. 2013; Vol.46 No.4 Julio-Agosto.
- 6 Williams P. L., Warwick R. (1992). Gray Anatomía, Tomo II, Madrid: Alhambra Longman.
- 7 Sherwood L (2001) Fisiología Humana: de las células a los sistemas. 7ª Edición, CDMX, México: Cengage Learning.
- 8 Silverthorn Dee (2008). Fisiología Humana: Un enfoque integrado. 4ª Edición, México: Editorial Médica Panamericana.
- 9 Robert L. & Howard I. (1989). Percutaneous absorption: mechanisms-methodology-drug delivery. 2ª Edición, New York: Marcel Dekker Inc.
- 10 Yasunori M, Kenji S, et al. The Transdermal Drug Delivery Systems and Transcutaneous Absorption. Acta-Dermm-Venereol-Suppl-Stockh, 74, 15-17, 1994.
- 11 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 enero 19 de 2017 de Tesiumam: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=977488827>
- 12 González I., Cabrera M.A., et al. (2015). Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos. España: Universidad Miguel Hernández de Elche.
- 13 Allevato Miguel Ángel. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Act terap dermatol. 2007; 30:154.
- 14 Wang B., et al. (2016) Drug Delivery: Principles and applications, 2ª Edition, United State of America: Wiley.





- 15 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 las O. F. I. L., 18(4), 49-53.
16. Serrano- Catañeda, et al. Liberación de pravastatina sódica formulada en matrices de quitosán/pluronic-F127. Revista cubana de Farmacia. 2015; 49 (1):18-28.
- 17 Santos R. Bernardo & Guerrero A. Ma. Dolores (1994) Administración de Medicamentos: Teoría y Práctica. España: Ediciones Díaz de Santos S. A.
- 18 Wolfgang F. Richter & Björn Jacobsen. (2014) Subcutaneous Absorption of Biotherapeutics: Knowns and Unknowns. Drugs Metab Dispos 42:1881-1889, November 2014.
- 19 Santana P. Felipe Dr., et al. Sistema de Implantes Subdérmicos: Norplant. Revista Cubana endocrinol. 2000;11 (1): 41-50
- 20 Associations of Reproductive Health Professionals. 2008. <http://www.arhp.org/publications-and-resources/clinical-proceedings/Single-Rod/History> (acceso 1 de Enero 2018).
- 21 Shelton, James D. (Office of Population, USAID) (September 6, 2006). "New USAID award for contraceptive implants (Jadelle)". INFO (Information and Knowledge for Optimal Health) Project. Baltimore: The Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Center for Communication Programs. Archived from the original on July 5, 2008. Retrieved January 6, 2007
- 22 Hernández G., Moreno, A., et al. (2010). Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Panamericana.
- 23 Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, Daugherty PD, Dumont F, Evans LA, et al. Osmotic drug delivery using swellable-core technology. J Contr Release. 2003;(94):75-89.
- 24 Drugbank. 2016. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01234> (acceso: 17 de Noviembre 2017).
- 25 FDA. 2016.
- 26 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 marzo 2018 de Tesiunam: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?rn=977488827>
- 27 Duran Hortolà Màrius, et al., 2018. Farmacología para fisioterapeutas. Buenos Aires; Madrid. Editorial Médica Panamericana.



28 Serra A Héctor., et al, Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Revista Medicina Buenos Aires*. 2012;72: 158-170.

29 Xiaoe Ma et al. Self-healing pH-sensitive poly[(methyl vinyl ether)-alt-(maleic acid)]-based supramolecular hydrogels formed by inclusion complexation between cyclodextrin and adamantane. *Materials Science and Engineering C 73* (2017) 357–365

30 Kerdsakundee N et al.(2017) Multifunctional Nanotube–Mucoadhesive Poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate Composite for Site-Specific Oral Drug Delivery. *Adv. Healthcare Mater.* 2017, 1700629.

31 Abd Alaziz Dina Mahmoud, et al., Formulation and evaluation of binary and ternary solid dispersions of domperidone by solvent evaporation method. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014 Vol. 8(3), pp. 66-80, 22 January, 2014

32 Velázquez C. (2018). Desarrollo y caracterización de lentillas poliméricas cargadas con dexametasona como alternativa para el tratamiento de procesos inflamatorios oculares. Tesis de Maestría. Ciudad de México. UAM Xochimilco.

33 Islam S, et al. (2011) Studies on Bio-adhesion of Matrix Tablets: II. Comparison on Bio-adhesion Strength and Release Profiles of Theophylline Anhydrous and Its Sodium Glycinate Salt. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* 2011; 10(1): 1-

34 Lozano Ma del Carmen et al.,( 2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica*. España Barcelona. Elsevier.

35 Doraiswamy, D., 2002. The Origins of Rheology: A Short Historical Excursion, *Rheology Bulletin*. 71(1). (Disponibile en: [http://www.rheology.org/sor/publications/Rheology\\_B/Jan02/Origin\\_of\\_Rheology.pdf](http://www.rheology.org/sor/publications/Rheology_B/Jan02/Origin_of_Rheology.pdf))

36 Gennaro R. Alonso (2000). *Remington Farmacia*. 20ª Edición. España. Editorial Médica Panamericana.

37 Osório J, Álvarez D, Pacheco R, Gómez CA, Lozano A. Implementación de un manajo de medidas (bundle) de inserción para prevenir la infección del torrente sanguíneo asociada a dispositivo intravascular central en cuidado intensivo en Colombia. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(5):465-73.

38 Gupta P, et al., (2008). Hidrogeles: from controlled release to pH responsive drug delivery. *Farmacología básica y clínica*. Buenos Aires. Médica Panamericana.

39 Caykara T. (2004) Effect of Maleic Acid Content on Network Structure and Swelling Properties of Poly(N-Isopropylacrylamide-co-Maleic Acid) Polyelectrolyte Hydrogels. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2004; 92: 763–769

40 Vila Jato José Luis. (2001). *Tecnología Farmacéutica: formas farmacéuticas*. España. Editorial Síntesis.



- 41 IMSS 2010 [www.imss.gob.mx/salud-en-linea/planificacion-familiar/implante-subdermico](http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/planificacion-familiar/implante-subdermico) (acceso 30 Mayo 2018).
- 42 Isaza Cesar, et al (2012). Estudio de las propiedades mecánicas del alcohol polivinílico reforzado con nanotubos de carbono orientados mecánicamente. Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín, Escuela de materiales y minerales, Bloque M17 Medellín, Antioquia, Colombia Revista Colombiana de Materiales N.5 pp. 93-99
- 43 Martínez N. Yanina (2013). Desarrollo de matrices biopóliméricas basadas en polivinil alcohol para la liberación controlada de antibióticos y biomoléculas. Centro de Biotecnología Aplicada (CINDEFI) Universidad Nacional de La Plata (UNLP) – CONICET (CCT La Plata) Argentina.
- 44 Gao Li, et al (2017) Enhanced antitumor efficacy of poly(D,L-lactide-co-glycolide)-based methotrexate-loaded implants on sarcoma 180 tumor-bearing mice. Drug Design, Development and Therapy 2017:11 3065–3075.
- 45 Petropoulos John H, et al. (2012) Higuchi's equation and beyond: Overview of the formulation and application of a generalized model of drug release from polymeric matrices. Department of Physical Chemistry, IAMPPNM, National Center for Scientific Research "Demokritos", International Journal of Pharmaceutics 437 178– 191.
- 46 PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 47 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.