



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA Y
ESTUDIOS DE PENETRACIÓN *IN VITRO* A TRAVÉS DE
PIEL HUMANA DE LOSARTÁN POTÁSICO
FORMULADO EN PARCHE TRANSDÉRMICO USANDO
MICROAGUJAS COMO PROMOTOR FÍSICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

PRESENTA:

ANGUIANO ALMAZÁN ERICKA

ASESOR:

Dr. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

COASESOR:

M. en C. PABLO SERRANO CASTAÑEDA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

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

Desarrollo, caracterización fisicoquímica y estudios de penetración *in vitro* a través de piel humana de losartán potásico formulado en parche transdérmico usando microagujas como promotor físico.

Que presenta la pasante Ericka Anguiano Almazán

Con número de cuenta: 308159929 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Marzo de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	I.Q.M. Rafael Sampere Morales	
VOCAL	Dr. José Juan Escobar Chávez	
SECRETARIO	Dr. Roberto Díaz Torres	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Patricia Jeane Domínguez Quiñones	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	

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

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por mi formación desde el bachillerato hasta la licenciatura ya que es un gran orgullo pertenecer a esta máxima casa de estudios.

A mi asesor el **Dr. José Juan Escobar Chávez** y coasesor el **M.C Pablo Serrano Castañeda** por su apoyo, dedicación y confianza, además de compartirme sus conocimientos y brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo.

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

A los proyectos:

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

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

DEDICATORIA

A mi familia que siempre ha sido un ejemplo de perseverancia, dedicación, trabajo, por brindarme su apoyo incondicional ya que este logro no solo es mío sino también de ustedes.

Del mismo modo agradezco a mis compañeros, amigos y todas las personas que se han cruzado durante mi camino, algunas están y otras no, pero me han dejado grandes enseñanzas y han sido parte de mi formación profesional y personal.



1. ÍNDICE

1. ÍNDICE	1
2. ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
3. ÍNDICE DE TABLAS	7
4. LISTA DE ABREVIATURAS	9
5. RESUMEN	10
6. INTRODUCCIÓN	11
7. MARCO TEÓRICO	12
7.1 La piel.....	12
7.2 Estructura de la piel.....	12
7.2.1 Epidermis.....	13
7.2.2 Dermis.....	16
7.2.3 Hipodermis	17
7.3 Anexos cutáneos.....	17
7.4 Funciones de la piel	21
7.5 Administración transdérmica.....	23
7.6 Absorción percutánea	24
7.6.1 Vías de penetración a través de la piel	25
7.6.2 Factores que intervienen en la penetración cutánea	28
7.6.2.1 Factores dependientes del paciente	28
7.6.2.2 Factores dependientes de la formulación.....	29
7.6.3 Ley de Fick.....	30
7.7 Promotores de la penetración transdérmica	32
7.7.1 Promotores químicos	33
7.7.2 Promotores físicos.....	34
7.7.2.1 Microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica.	36
7.7.2.1.1 Métodos de fabricación de microagujas.....	39
7.7.2.1.2 Aplicaciones biomédicas de las microagujas	39
7.8 Sistemas Transdérmicos	40



7.8.1 Tipos de Sistemas Transdérmicos	40
7.8.1.1 Recomendaciones generales para el uso de parches transdérmicos	44
7.9 Métodos experimentales <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> para el estudio de la absorción transdérmica	44
7.9.1 Métodos <i>in vitro</i>	45
7.9.2 Métodos <i>in vivo</i>	47
7.9.3 Modelos matemáticos	49
7.10 Hipertensión arterial	51
7.10.1 Definición	51
7.10.2 Clasificación	52
7.10.3 Tratamiento farmacológico	54
7.10.4 Estrategias de tratamiento	56
7.10.4.1 Losartán Potásico	57
7.11 Componentes de la formulación	58
8. JUSTIFICACIÓN	62
9. OBJETIVOS	63
9.1 Objetivo general	63
9.2 Objetivos particulares	63
10. HIPÓTESIS	63
11. MATERIAL Y MÉTODOS	64
11.1 Diagrama general	64
11.2 Material	64
11.3 Métodos	65
11.4 Preformulación	65
11.4.1 Selección de componentes	65
11.4.2 Caracterización de principio activo y excipientes	66
11.5 Formulación	67
11.5.1 Diseño de experimentos	67
11.5.1.1 DoE formulación triacetina	68
11.5.1.2 DoE formulación citroflex	69
11.6 Formulación óptima	70



11.6.1 Preparación de los parches transdérmicos	71
11.6.2 Caracterización fisicoquímica de los parches transdérmicos	71
11.6.2.1 Dimensiones	71
11.6.2.2 Bioadhesión	72
11.6.2.3 Bioadhesión poshumectación	72
11.6.2.4 Resistencia a la ruptura	73
11.6.2.5 pH superficial	73
11.6.2.6 Porcentaje de constricción	73
11.6.2.7 Cuantificación de Losartán potásico	74
11.6.2.8 Estudio de la liberación del fármaco	74
11.6.2.9 Cinética de liberación	75
11.6.2.10 Estudios <i>in vitro</i> de absorción percutánea	75
11.6.2.11 Tratamiento de la piel	75
11.6.2.12 Estudios <i>in vitro</i> de absorción percutánea usando microagujas como promotor físico 76	
12. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	76
12.1 Preformulación	76
12.1.1 Selección de componentes	76
12.1.2 Caracterización del principio activo y excipientes	78
12.1.2.1 Apariencia del principio activo y excipientes	78
12.1.2.1.1 Determinación del porcentaje de humedad	80
12.1.2.1.2 Determinación del punto de fusión	81
12.1.2.1.3 Evaluación de la compatibilidad entre excipientes y fármaco en los PTD	81
12.1.2.1.3.1 Microscopía electrónica de barrido	81
12.2 Formulación	82
12.2.1 Diseño de experimentos	82
12.2.1.1 DoE triacetina	83
12.2.1.2 DoE citroflex	90
12.3 Caracterización fisicoquímica de los parches transdérmicos	96
12.3.1 Dimensiones	97
12.3.2 Bioadhesión	97



12.3.3 Bioadhesión poshumectación	98
12.3.4 Resistencia a la ruptura	99
12.3.5 pH superficial	99
12.3.6 Porcentaje de constricción	99
12.3.7 Contenido químico	100
12.3.8 Liberación	101
12.3.9 Estudios <i>in vitro</i> de absorción percutánea	104
12.3.10 Estudios <i>in vitro</i> de absorción percutánea usando microagujas como promotor físico	107
13. CONCLUSIONES	109
14. PERSPECTIVAS	110
15. REFERENCIAS	111
16. ANEXOS	117
16.1 ANEXO A	117
16.2 ANEXO B	119
16.3 ANEXO C	125

2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la piel	13
Figura 2. Estratos de la epidermis	14
Figura 3. Glándula sudorípara ecrina y apocrina	18
Figura 4. Folículo pilosebáceo	19
Figura 5. Folículo piloso	20
Figura 6. Estructura de la uña	21
Figura 7. Funciones de la piel	22
Figura 8. Liberación de Fármaco, a) Forma farmacéutica oral, b) Parche transdérmico	23
Figura 9. Vía de penetración transcelular e intercelular	25
Figura 10. Vía de penetración transfolicular y transudoripara	27
Figura 11. Descripción del flujo a través de la piel desde un parche transdérmico	30
Figura 12. Gráfico típico de un estudio de permeación	32
Figura 13. Representación esquemática del mecanismo de acción de un dispositivo de matriz de microagujas	37
Figura 14. Representación esquemática de la administración de fármacos con diferentes diseños de microagujas a) microagujas sólidas, b) microagujas recubiertas, c) microagujas biodegradables, d) microagujas hinchamiento, y e) microagujas huecas.	37



Figura 15. Sistema de reservorio.....	41
Figura 16. Sistema de difusión controlada mediante microreservorios.....	41
Figura 17. Sistema matricial	42
Figura 18. Sistema de liberación controlada vía matriz.....	42
Figura 19. Representación esquemática de una celda de difusión.....	46
Figura 20. Estructura química de Losartán (base).....	57
Figura 21. Estructura química de la sal potásica de Losartán (ácido débil).....	57
Figura 22. Estructura molecular de la polivinilpirrolidona K30	59
Figura 23. Estructura molecular de los polimetacrilatos	59
Figura 24. Estructura molecular de la triacetina	60
Figura 25. Estructura molecular del acetil trietil citrato	60
Figura 26. Estructura molecular del ácido succínico	61
Figura 27. Recubrimiento de las muestras mediante la técnica de “sputtering”	66
Figura 28. Termobalanza Radwag® PMC 50.....	66
Figura 29. Aparato para determinar el punto de fusión.....	67
Figura 30. Representación esquemática de la preparación de los parches transdérmicos	71
Figura 31. Evaluación de la bioadhesión de los parches transdérmicos realizada en el texturómetro Brookfield CTB Texture Analyzer.....	72
Figura 32. Evaluación de la resistencia a la ruptura de los parches transdérmicos realizada en el texturómetro Brookfield CTB Texture Analyze.....	73
Figura 33. Disolutor MAYASA.....	74
Figura 34. Estudios <i>in vitro</i> de absorción percutánea	75
Figura 35. Microagujas metálicas	76
Figura 36. Direcciones de paso de las microagujas sobre la piel	76
Figura 37. Imágenes microscópicas de Losartán potásico a) 60x, b) 300x.....	78
Figura 38. Imágenes microscópicas de Eudragit E 100 a) 23x, b) 60x y c) 300x	79
Figura 39. Imágenes microscópicas de PVP k30 a) 60x, b) 300x	79
Figura 40. Imágenes microscópicas de ácido succínico a) 60x, b) 300x	80
Figura 41. Imágenes microscópicas de los PTD a) formulación con triacetina b) formulación con citroflex a 300 x	81
Figura 42. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión.....	86
Figura 43. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión	86
Figura 44. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión poshumectación	86
Figura 45. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión poshumectación	86
Figura 46. Gráfica de interacción para bioadhesión poshumectación.....	87
Figura 47. Diagrama de Pareto Estandarizado para resistencia a la ruptura	87
Figura 48. Superficie de Respuesta Estimada para resistencia a la ruptura	87
Figura 49. Gráfica de interacción para resistencia a la ruptura	88
Figura 50. Diagrama de Pareto Estandarizado para liberación.....	88
Figura 51. Superficie de Respuesta Estimada para liberación	88



Figura 52. Perfiles de liberación de las formulaciones evaluadas	88
Figura 53. Líneas de ajuste del modelo cinético Korsmeyer-Peppas.....	89
Figura 54. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión.....	92
Figura 55. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión	92
Figura 56. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión poshumectación	93
Figura 57. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión poshumectación	93
Figura 58. Diagrama de Pareto Estandarizado para resistencia a la ruptura	93
Figura 59. Superficie de Respuesta Estimada para resistencia a la ruptura	93
Figura 60. Diagrama de Pareto Estandarizado para liberación.....	94
Figura 61. Superficie de Respuesta Estimada para liberación	94
Figura 62. Perfiles de liberación de las formulaciones evaluadas	94
Figura 63. Líneas de ajuste del modelo cinético Higuchi	95
Figura 64. Líneas de ajuste del modelo cinético Korsmeyer-Peppas.....	95
Figura 65. Perfiles de liberación de la formulación óptima	101
Figura 66. Líneas de ajuste del modelo cinético Higuchi	102
Figura 67. Líneas de ajuste del modelo cinético Korsmeyer-Peppas.....	102
Figura 68. Mecanismo de liberación por difusión del fármaco a través de la matriz.....	103
Figura 69. Erosión en masa.....	103
Figura 70. Erosión superficial	103
Figura 71. Perfil de permeación a través de piel humana por medio de difusión pasiva	106
Figura 72. Perfil de permeación a través de piel humana empleando microagujas como promotor físico.....	106
Figura 73. Gráfico caja y bigotes	108
Figura 74. Comparación de los espectros de absorción de 200 a 300 nm de Losartán potásico en diferentes medios.....	119
Figura 75. Espectro de absorción placebo.....	120
Figura 76. Espectro de absorción UV-Vis de Eudragit E100	121
Figura 77. Espectro de absorción UV-Vis de PVP k30	121
Figura 78. Espectro de absorción UV-Vis de ácido succinico	121
Figura 79. Espectro de absorción UV-Vis de Triacetina	121
Figura 80. Espectro de absorción UV-Vis de Citroflex.....	122
Figura 81. Espectro derivado de primer orden de Losartán potásico.....	122
Figura 82. Espectro derivado de segundo orden de Losartán potásico.....	122
Figura 83. Espectro derivado de tercer orden de Losartán potásico	123
Figura 84. Espectro derivado de cuarto orden de Losartán potásico	123
Figura 85. Curva de calibración Losartán potásico.....	125



3. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de piel	12
Tabla 2. Características de las glándulas ecrinas y apocrinas	18
Tabla 3. Características Físicoquímicas de principios activos	24
Tabla 4. Principales clases de promotores químicos	34
Tabla 5. Promotores físicos de penetración transdérmica.	34
Tabla 6. Diseños de microagujas	38
Tabla 7. Ventajas y desventajas de los Sistemas Transdérmicos.....	43
Tabla 8. Clasificación de la hipertensión arterial	52
Tabla 9. Estratificación de riesgo en la hipertensión arterial	52
Tabla 10. Elementos para la estratificación de riesgo en la hipertensión arterial	53
Tabla 11. Clases de fármacos antihipertensivos	55
Tabla 12. Principales indicaciones y contraindicaciones de las clases de fármacos antihipertensivos.....	56
Tabla 13. Propuestas de formulación.....	65
Tabla 14. Composición de los parches transdérmicos	68
Tabla 15. Descripción del DoE triacetina.....	68
Tabla 16. Matriz experimental del DoE triacetina	69
Tabla 17. Composición de los parches transdérmicos	69
Tabla 18. Descripción del DoE citroflex.....	69
Tabla 19. Matriz experimental del DoE triacetina	70
Tabla 20. Formulación óptima.....	70
Tabla 21. Evaluación de las formulaciones	76
Tabla 22. Resultados porcentaje de humedad.....	80
Tabla 23. Resultados de las variables de respuesta respecto a los factores estudiados	83
Tabla 24. Resumen ANOVA de las variables de respuesta con respecto a los factores estudiados	83
Tabla 25. Resultados cinética de liberación de las formulaciones evaluadas	89
Tabla 26. Valores óptimos de los factores estudiados.....	90
Tabla 27. Valores máximos de las respuestas utilizando los niveles óptimos de los factores	90
Tabla 28. Resultados de las variables de respuesta respecto a los factores estudiados	90
Tabla 29. Resumen ANOVA de las variables de respuesta con respecto a los factores estudiados	91
Tabla 30. Resultados cinética de liberación de las formulaciones evaluadas	95
Tabla 31. Valores óptimos de los factores estudiados.....	96
Tabla 32. Valores máximos de las respuestas utilizando los niveles óptimos de los factores	96
Tabla 33. Resultados bioadhesión, bioadhesión poshumectación y resistencia a la ruptura.....	96
Tabla 34. Resumen estadístico de dos muestras de datos	98
Tabla 35. Resultados porcentaje de constricción al tiempo inicial, 30 min y 7 días.....	99



Tabla 36. Resultados contenido químico	100
Tabla 37. Resultados cinética de liberación de la formulación óptima	102
Tabla 38. Resultados cantidad acumulada de Losartán y cantidad acumulada por área expuesta del parche en difusión pasiva y con microagujas.....	104
Tabla 39. Parámetros de permeación por medio de difusión pasiva y microagujas	106
Tabla 40. Resumen estadístico de dos muestras de datos	107
Tabla 41. Criterios de aceptación de linealidad del sistema.....	125
Tabla 42. Resultados de la regresión.....	125
Tabla 43. Resultados del análisis de variancia para la curva de calibración con un nivel se significancia del 95%.....	126



4. LISTA DE ABREVIATURAS

μ	Media aritmética
ANOVA	Análisis de varianza
AUC	Área bajo la curva
C.V	Coefficiente de variación
Citroflex	Acetil Trietil citrato
DoE	Diseño de Experimentos
DSC	Calorimetría Diferencia de Barrido
EC	Estrato córneo
HA	Hipertensión arterial
IC(β_0)	Intervalo de confianza para la ordenada al origen
LP	Losartán potásico
MEB	Microscopia Electrónica de Barrido
Mtra.	Muestra
p.a	Principio activo
PA	Presión arterial
PEG	Polietilenglicol
PTD	Parche transdérmico
PVP	Polivinilpirrolidona
R²	Coefficiente de determinación
S	Desviación estándar
\bar{x}	Promedio



5. RESUMEN

El objetivo de estudio fue el desarrollo de un parche transdérmico de Losartán potásico para el tratamiento de la hipertensión arterial (HA), mediante los estudios preformulación se estableció que una combinación de polímeros hidrófobo e hidrofílico, empleando como plastificante triacetina o citroflex y ácido succínico como promotor de la cohesión dan como resultado películas homogéneas, las películas se prepararon por la técnica de evaporación de disolvente. La caracterización del principio activo y excipientes proporcionó información útil para la etapa de formulación, como es la compatibilidad fármaco-excipiente y/o excipiente-excipiente de las formulaciones empleando triacetina o citroflex. Se realizó un diseño multifactorial para la formulación de triacetina para estudiar el efecto de la relación de los polímeros Eudragit E 100/PVP K30 (2:1 y 1:1) así como la cantidad de triacetina en la bioadhesión, bioadhesión poshumectación, resistencia a la ruptura y liberación, en el cual se determinó que una relación 1:1 de los polímeros incrementa la bioadhesión. En este diseño existe interacción de factores por lo que es difícil establecer una concentración de polímeros y plastificante. También se realizó un diseño experimental para la formulación citroflex, para estudiar el efecto de ácido succínico como promotor de la cohesión y determinar la concentración de citroflex. El ácido succínico en sinergia con el plastificante modifican las características de la matriz polimérica de Eudragit E100, incrementando la liberación y la resistencia a la ruptura, a su vez el empleo del polímero hidrofílico PVP K30 incrementa la bioadhesión y liberación creando matrices porosas. A partir de los diseños se obtuvo la formulación óptima, con una concentración de 20.1 % p/p de citroflex y 7.2% p/p de ácido succínico, esta formulación se caracterizó fisicoquímicamente. Se obtuvieron dimensiones (n=10) de 28.46 ± 0.055 mm de diámetro y 0.430 ± 0.008 mm de grosor, una bioadhesión(n=10) de 1063.05 ± 60.33 g.F, la bioadhesión poshumectación (n=10) disminuye significativamente. La resistencia a la ruptura (n=10) de 1301.5 ± 96.5 g.F, pH superficial de 6 (n=10), porcentaje de constricción (n=10) de 0% a los 7 días y con 94.0366 ± 1.8617 de contenido químico (n=10). Se libera el 93 % de fármaco a las 4 horas (n=6), ajustándose a los modelos cinéticos de Higuchi y Korsmeyer-Peppas. En el estudio de penetración *in vitro* por difusión pasiva (n=6) se obtuvo un flujo (J) $42.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$, constante de permeabilidad (kp) de $2.1793\text{E}-03 \text{ cm}^2/\text{h}$ y un tiempo de latencia (T_L) de 17.20 h, y empleado microagujas (n=6) como promotor físico de la penetración un flujo (J) $61.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$, constante de permeabilidad (kp) de $3.1869\text{E}-03\text{cm}^2/\text{h}$ y un tiempo de latencia (T_L) de 17.74, no existiendo diferencia significativa entre difusión pasiva y microagujas a un 95 % de confianza.

Palabras clave: Parche transdérmico, Losartán potásico, Diseño de Experimentos multifactorial, Hipertensión Arterial



6. INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mL/Hg; es producto del incremento de la resistencia vascular periférica y se traduce en daño vascular sistémico.¹

A nivel mundial, más de uno de cada cinco adultos tiene la presión arterial elevada, es un trastorno que causa aproximadamente la mitad de todas las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía. Complicaciones derivadas de la hipertensión son la causa de 9,4 millones de defunciones cada año en el mundo.²

La normalización de la presión arterial (PA) se obtiene con modificaciones en el estilo de vida y fármacos antihipertensivos, como es el Losartán potásico (LP), el cual es un antagonista del receptor de angiotensina II. El Losartán potásico también es usado para reducir el riesgo de un accidente cerebrovascular en ciertas personas con enfermedad del corazón y para disminuir el daño del riñón a largo plazo en personas con diabetes tipo 2 quienes también padecen hipertensión.³

Losartán potásico presenta un importante efecto de primer paso hepático, tiene por tanto una baja biodisponibilidad (25-35%) cuando se administra oralmente, Losartán potásico es el fármaco de elección para formulaciones de liberación sostenida ya que tiene una vida media de aproximadamente 1,5 a 2 horas, lo cual requiere de una dosificación frecuente para mantener la concentración terapéutica en sangre durante el tratamiento. Además, tiene alta solubilidad en lípidos, es eficaz a baja concentración en plasma y su bajo peso molecular (422.91 g/mol) son indicativos de su idoneidad para la administración por vía transdérmica.^{4,5}

Factores como el grado de hidratación de la piel, pH de la piel, permeabilidad del estrato córneo etc.; deben ser considerados, por lo cual es importante determinar la liberación del fármaco a través del parche transdérmico, así como su penetración y difusión a través de la piel, para ello se emplean métodos de cuantificación *in vitro* los cuales permiten estimar la concentración de fármaco que penetra a través del estrato córneo.

La administración transdérmica está limitada por la capa protectora de la piel (el estrato córneo), por lo que se ha buscado diseñar métodos para mejorar su permeabilidad, ante esto se han desarrollado agujas de tamaño micrométrico para penetrar la capa superior de la piel sin llegar a nervios y capilares sanguíneos, las cuales se conocen como microagujas. Las microagujas están compuestas por numerosas estructuras mucho más finas que el diámetro del cabello humano, no causan dolor al paciente, ya que únicamente penetran la capa más externa de la piel, donde no existen terminaciones nerviosas.⁶

Por todo ello el presente proyecto de tesis pretende generar una y más cómoda alternativa para la administración de Losartán potásico, ya que solo existe en presentación oral en forma de tabletas y por otro lado no se han realizado estudios de la penetración *in vitro* usando microagujas como promotor físico.



7. MARCO TEÓRICO

7.1 La piel

La piel cubre la superficie externa del cuerpo y es el órgano más grande tanto en superficie como en peso. En los adultos, la piel ocupa una superficie de alrededor de 2 m² y pesa entre 4,5 y 5 kg, es decir aproximadamente el 7% del peso corporal total. Su grosor varía entre 0.5 mm en los párpados hasta 4 mm en el talón, sin embargo, en la mayor parte del cuerpo su espesor oscila entre 1 y 2 mm. La diferencia se debe sobre todo a la variación en el grosor de la dermis y por ello se clasifica como gruesa o delgada (Tabla 1).^{7,8}

Tabla 1. Tipo de piel.^{8,9}

Tipo de piel	Localización	Características
Piel gruesa	Palmas de las manos y plantas de los pies	La epidermis mide casi 0.5 mm de grueso, a causa de una capa superficial muy gruesa de células muertas; el estrato córneo. Abundan glándulas sudoríparas ecrinas. Ausencia de bellos y glándulas sebáceas
Piel delgada	Resto del cuerpo	Tiene una epidermis de casi 0.1 mm de grueso y un estrato córneo delgado. Menor cantidad de glándulas sudoríparas Presencia variable de vellos y glándulas sebáceas

La piel está constituida por la piel propiamente dicha y por anexos cutáneos. Los anexos cutáneos hacen referencia a todas aquellas estructuras anatómicas que forman parte de la piel y que realizan funciones específicas, tales como: vellos, glándulas sudoríparas, folículos pilosebáceos y uñas.⁹

7.2 Estructura de la piel

La piel consta de dos partes principales (Figura 1). La porción superficial, más delgada, está compuesta por tejido epitelial, y se denomina epidermis. La parte profunda y más gruesa de tejido conectivo es la dermis. La epidermis es avascular, mientras que la dermis esta vascularizada. Debajo de la dermis está el tejido subcutáneo, que no forma parte de la piel, esta capa se llama hipodermis y está constituida por los tejidos aerolar y adiposo. Las fibras que se extienden desde la dermis fijan la piel al tejido subcutáneo, el cual a su vez se adhiere a la fascia subyacente, que está compuesta por tejido conectivo que rodea los músculos y huesos. El tejido subcutáneo almacena grasa y contiene vasos sanguíneos grandes que irrigan la piel, esta región (y en ocasiones la dermis) también contiene terminaciones nerviosas denominadas corpúsculos de Pacini (lamelares) que son sensibles a la presión.^{7,10}

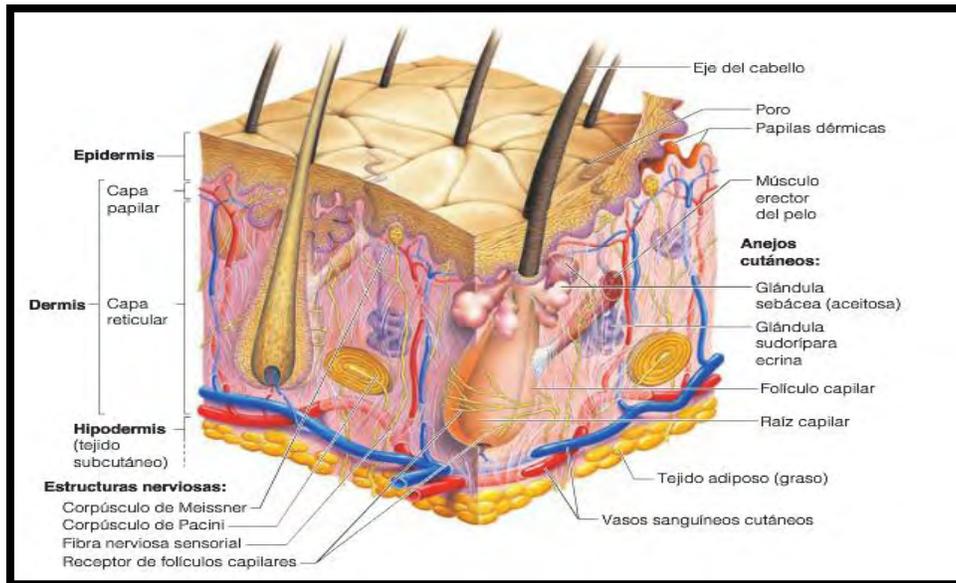


Figura 1. Estructura de la piel ¹¹

7.2.1 Epidermis

La epidermis está compuesta de células epiteliales queratinizadas estratificadas y escamosas. Estas células se mantienen juntas gracias a conexiones cerradas altamente convolucionadas llamados desmosomas, estos desmosomas son responsables de la estructura continua y flexible de la piel.¹⁰

La epidermis contiene cinco tipos principales de células: citoblastos, queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel, que a continuación se describen:

- **Citoblastos.** Son células indiferenciadas que se dividen y dan lugar a los queratinocitos, solo se encuentran en la capa más profunda de la epidermis, a la que se denomina estrato basal.
- **Queratinocitos.** Alrededor del 90 % de las células de la epidermis son queratinocitos, que están distribuidos en cuatro o cinco capas y producen la proteína queratina. La queratina es una proteína fibrosa y resistente que ayuda a proteger la piel y los tejidos subyacentes de: las abrasiones, el calor, los microorganismos y los compuestos químicos. Los queratinocitos también producen gránulos lamelares, que liberan un sellador que repele el agua y disminuye la entrada y la pérdida de agua, además de inhibir el ingreso de materiales extraños.
- **Melanocitos.** Alrededor del 8% de las células epidérmicas son melanocitos, solo se presentan en el estrato basal. Sintetizan la melanina, un pigmento que va de color amarillo-rojizo a pardo-negruzco que contribuye a otorgarle el color a la piel y absorbe los rayos ultravioletas nocivos. Tienen extensiones ramificadas que se prolongan entre los



queratinocitos y dispersan de manera continua fragmentos de sus puntas que contienen melanina, los queratinocitos fagocitan dichos fragmentos y acumulan gránulos de melanina en la parte del núcleo expuesta a la luz. Como un parasol, el pigmento protege el DNA de la radiación ultravioleta.

- **Células de Langerhans.** También denominadas células dendríticas epidérmicas, se originan en la médula ósea pero migran a la epidermis y el epitelio de la cavidad oral, el esófago y la vagina. Se encuentran en dos capas de la epidermis: el estrato espinoso y el estrato granuloso, la epidermis tiene aproximadamente 800 células dendríticas por mm^2 , estas células participan en la respuesta inmunitaria contra los microorganismos que invaden la piel y son muy sensibles a la luz UV. Su función en la respuesta inmunitaria consiste en ayudar a otras células del sistema inmunitario a reconocer microorganismos invasores y destruirlos.
- **Células de Merkel.** Las células táctiles (de Merkel) son las menos numerosas de la epidermis, están localizadas en la capa más profunda de la epidermis, donde entran en contacto con prolongaciones aplanadas de las neuronas sensitivas (células nerviosas) denominadas discos (táctiles) de Merkel. Las células y los discos de Merkel perciben las sensaciones táctiles.^{7,8}

La epidermis está formada por varias capas de queratinocitos en distintos estadios de desarrollo, en la mayor parte del organismo la epidermis tiene cuatro capas o estratos (Figura 2): basal, espinoso, granuloso y un estrato córneo delgado, esto en la piel delgada. En la piel gruesa donde la exposición a la fricción es mayor, la epidermis tiene cinco estratos: basal, espinoso, granuloso, estrato lúcido y una capa córnea gruesa.

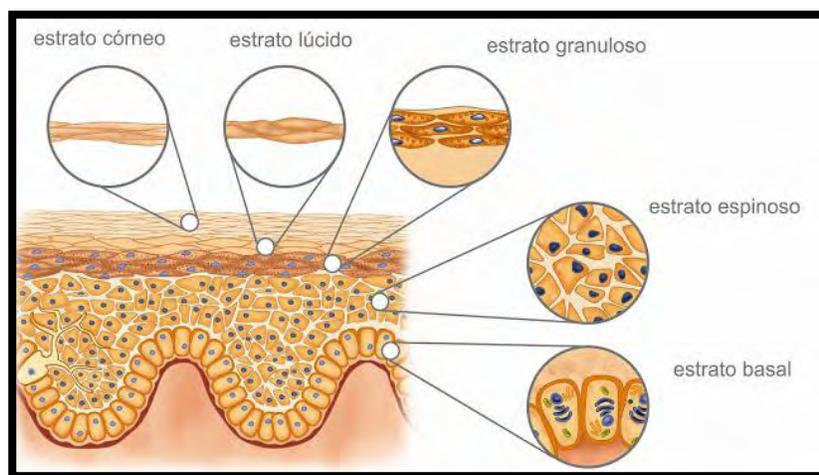


Figura 2. Estratos de la epidermis¹²



- **Estrato basal.** Es la capa más profunda de la epidermis, compuesta por una sola hilera de queratinocitos cúbicos o cilíndricos, esta capa basal contiene células epidérmicas que reciben la alimentación adecuada mediante la difusión de nutrientes de la dermis, para producir nuevas células. Estas células están dividiéndose constantemente y cada día se producen millones de células nuevas, es por ello que el estrato basal también se conoce como estrato germinativo para indicar su papel en la formación de nuevas células. Las células formadas sufren cambios morfológicos y nucleares a medida que son empujadas hacia arriba por las células en división que se encuentran por debajo de ellas, para así pasar a formar parte de los estratos más superficiales de la piel. Los melanocitos y las células de Merkel con sus discos asociados están dispersos entre los queratinocitos de la capa basal.^{7,10,11}
- **Estrato espinoso.** Superficial con respecto al estrato basal se encuentra el estrato espinoso, que contiene numerosos queratinocitos dispuestos en ocho a diez capas que se van aplanando, pasando a ser poliédricas en vez de cubicas. Las células más profundas del estrato espinoso conservan la capacidad de la mitosis, pero a medida que se les empuja hacia arriba, dejan de dividirse, en cambio, producen cada vez más filamentos de queratina, lo que causa que su aspecto se aplane, por tanto, cuanto más arriba se observa el estrato espinoso, más planas son las células. En el estrato espinoso también se observan células de Langerhans y proyecciones de los melanocitos.^{7,8,9}
- **Estrato granuloso.** Aproximadamente en la parte intermedia de la epidermis se encuentra el estrato granuloso formado por tres a cinco capas de queratinocitos aplanados que experimentan apoptosis. Los núcleos y otros orgánulos de estas células se comienzan a degenerar a medida que se alejan de su fuente de nutrientes, estas células ya no producen filamentos intermedios de queratina. Una característica distintiva de las células de esta capa es la presencia de gránulos oscuros compuestos por una proteína llamada queratohialina. En los queratinocitos también se encuentran gránulos lamelares rodeados por membrana, que se fusionan con la membrana plasmática y liberan una secreción rica en lípidos, esta secreción ocupa los espacios entre las células del estrato granuloso, el estrato lúcido y el estrato córneo actuando como un sellador hidrófobo que evita la entrada y la pérdida de agua así como el ingreso de materiales extraños. Como sus núcleos se fragmentan durante la apoptosis, los queratinocitos del estrato granuloso no pueden llevar a cabo reacciones metabólicas vitales, por lo tanto mueren, de esta manera el estrato granuloso señala la transición entre la capa más profunda, activa desde el punto de vista metabólico, y las capas más superficiales de células muertas.⁷
- **Estrato lúcido.** Consiste en cuatro a seis capas de queratinocitos muertos, que son aplanados y transparentes, contienen grandes cantidades de queratina y membranas plasmáticas engrosadas. Es probable que esta capa le proporcione un nivel adicional de resistencia a esta región de piel gruesa.⁷



- **Estrato córneo.** El estrato córneo es la capa más externa de la piel, de 10-20 μm de grosor típicamente, aunque este varía en la piel gruesa y delgada, como ya se mencionó. Está constituido por un promedio de 10-15 capas de corneocitos, los cuales son células muertas derivadas de queratinocitos terminalmente diferenciados que se han originado a partir de las capas más profundas de la epidermis. Morfológicamente, los corneocitos son aplanados y alargados, tienen una envoltura cornificada en lugar de una membrana plasmática, que está rodeada por una capa lipídica.

Carecen de núcleos y organelos citoplásmicos, pero se rellenan con filamentos de queratina y se intercalan en una matriz extracelular enriquecida en lípidos que también contiene componentes de proteínas, esta organización del estrato córneo se conoce comúnmente como el modelo de "ladrillo y cemento", donde los corneocitos se asemejan a ladrillos y la matriz extracelular análoga al cemento en una pared de ladrillo. Los corneocitos están conectados por corneodesmosomas y se desprenden continuamente de la superficie de la piel mediante la descamación.¹³

7.2.2 Dermis

Es una capa de tejido conjuntivo que se encuentra debajo de la epidermis (Figura 1), el grosor de la dermis va de 0.2 mm en las parpados a casi 4 mm en las palmas y plantas, comprende la mayor parte de la piel y es responsable de su elasticidad y resistencia. Se compone principalmente de fibroblastos, en una matriz extracelular de proteínas estructurales, principalmente colágeno y elastina; también contiene una serie de células inmunes incluyendo macrófagos y células dendríticas dérmicas. La dermis es fundamental para la supervivencia de la epidermis y estas dos capas adyacentes participan en varias relaciones estructurales y funcionales importantes. De acuerdo a su estructura tisular, la dermis puede dividirse en una región papilar superficial delgada y una región reticular gruesa profunda.^{7, 8, 13}

La región papilar representa alrededor de la quinta parte del grosor total de la capa y consiste en fibras delgadas de colágeno y elastina. Su superficie se incrementa en gran medida debido a la presencia de pequeñas estructuras llamadas papilas dérmicas que se proyectan hacia la superficie inferior de la epidermis. Todas las papilas dérmicas contienen asas capilares (vasos sanguíneos) y algunas también presentan receptores táctiles llamados corpúsculos de Meissner o corpúsculos táctiles, que son terminaciones nerviosas libres (dendritas sin ninguna especialización estructural aparente). Las diferentes terminaciones nerviosas libres envían señales que dan origen a sensaciones como calor, frío, dolor, cosquilleo y prurito.

- Las papilas dérmicas también incrementan en forma significativa la superficie de contacto entre la dermis y la epidermis. Esta superficie de contacto dérmica ampliada, con su extensa red de vasos sanguíneos, representa una importante fuente de nutrición para la epidermis suprayacente. Las moléculas difunden desde los pequeños capilares sanguíneos hacia las



papilas dérmicas para ingresar en las células del estrato basal, lo que permite que las células madre de la capa basal del epitelio se dividan y se desarrollen. ⁷

- La región reticular, conectada con el tejido subcutáneo contiene vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, oleosas y profundos receptores de presión denominados corpúsculos de Pacini. Los fagocitos de esta zona, en realidad, de toda la dermis, actúan para evitar que las bacterias que hayan entrado a través de la epidermis penetren más en el organismo. Las fibras de colágeno de la región reticular se entrelazan formando una estructura similar a una red y mantienen una disposición mucho más regular que las de la región papilar, dicha orientación ayuda a que la piel resista el estiramiento. Los vasos sanguíneos, los nervios, los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas ocupan los espacios entre las fibras. La combinación de las fibras de colágeno y elastina en la región reticular otorga a la piel resistencia, distensibilidad y elasticidad. ¹¹

7.2.3 Hipodermis

La hipodermis es la capa más interna de la piel (Figura 1), se trata de un tejido conjuntivo laxo que, según las zonas de la piel y el estado nutricional, resulta más o menos rico en tejido adiposo. Esta capa no está distribuida con uniformidad; por ejemplo, se encuentra casi ausente en el cuero cabelludo, pero es abundante en mamas, abdomen, cadera y muslos. El grosor de esta capa es en promedio 8% mayor en mujeres que en hombres y varía con la edad. La hipodermis rellena el cuerpo y une la piel con los tejidos subyacentes, además sirve como depósito de energía y aislamiento térmico, sin embargo, la función principal de esta capa es transportar los sistemas vasculares y neurales para la piel. ^{8, 9, 14}

7.3 Anexos cutáneos

Cada uno de estos apéndices surge en la epidermis y desempeña una función única en el mantenimiento de la homeostasis corporal. Podemos encontrar tres tipos: las glándulas sudoríparas, folículos pilosebáceos y las uñas.¹¹

- **Glándulas sudoríparas.** Las glándulas sudoríparas están repartidas por la piel. Su número varía; en promedio más de 2,5 millones por persona. Hay dos tipos de glándulas sudoríparas, ecrinas y apocrinas (Figura 3), en la tabla 2 se mencionan sus características.¹¹

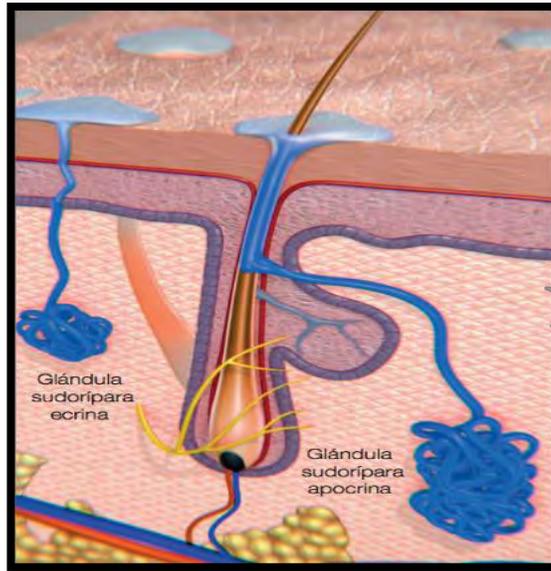


Figura 3. Glándula sudorípara ecrina y apocrina ¹⁵

Tabla 2. Características de las glándulas ecrinas y apocrinas ^{9,11}

Glándulas ecrinas	Glándulas apocrinas
<p>Se encuentran por toda la piel, en mayor número en las palmas, plantas de pies y manos. Su número oscila entre 2 y 5 millones en total.</p>	<p>Se encuentran en gran medida en la zona de las axilas y a la zona genital del cuerpo.</p>
<p>Estas glándulas producen sudor, una secreción transparente formada principalmente por agua y algunas sales (cloruro sódico), vitamina C, restos de desperdicios metabólicos (amoníaco, urea, ácido úrico) y ácido láctico (una sustancia que se acumula durante la actividad muscular vigorosa). El sudor es ácido (pH de 4 a 6), una característica que inhibe el crecimiento de las bacterias, que siempre están presentes en la superficie cutánea.</p>	<p>Suelen ser mayores que las glándulas ecrinas, y sus conductos se vacían en los folículos capilares.</p> <p>Su secreción contiene ácidos grasos y proteínas, así como todas las sustancias presentes en la secreción ecrina; por tanto, puede tener un color lechoso o amarillento. La secreción es inodora, pero cuando las bacterias que viven en la piel utilizan sus proteínas y grasas como fuente de nutrientes para su crecimiento, adquiere un desagradable olor.</p>
<p>Son una parte importante y muy eficaz en regulación del calor corporal. Están llenas de terminaciones nerviosas que hacen que secreten sudor cuando la temperatura externa o la temperatura corporal son elevadas.</p>	<p>Aunque su secreción se produce casi continuamente, las glándulas apocrinas desempeñan una función ínfima en la regulación térmica. Aún se desconoce su función precisa, pero las activan las fibras nerviosas ante las sensaciones dolorosas y estresantes.</p>



- **Folículos pilosebáceos**

Aparecen en los cortes de la piel como invaginaciones de la epidermis que penetran más o menos profundamente en la dermis, llegando a veces a la hipodermis, según su grado de desarrollo. Estos folículos pilosebáceos (Figura 4) recubren toda la piel, con excepción de las regiones palmoplantares. Están constituidos por folículo piloso, el pelo, glándulas sebáceas y músculo erector de pelo.¹⁶

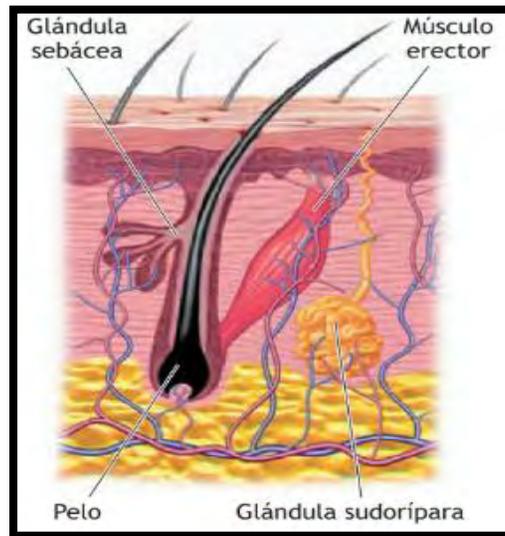


Figura 4. Folículo pilosebáceo⁹

- **Folículo piloso.** Debido a su estructura el folículo piloso (Figura 5) está predestinado como un órgano de penetración y almacenamiento, aunque en realidad las funciones del folículo piloso son como órgano sensorial, la excreción de sebo y la protección. El infundíbulo es la parte superior del folículo piloso y consiste en una porción superior e inferior. El epitelio del infundíbulo superior es continuo con la epidermis queratinizada y cubierto por un estrato córneo intacto, mientras que el infundíbulo inferior cuenta solo con pocos corneocitos, es así que la penetración transfolicular es mayor en esta región. Todo el infundíbulo folicular es suministrado por una red capilar densa y rodeado por un elevado número de células inmunitarias, permitiendo por un lado la rápida absorción sistémica de sustancias una vez penetradas transfolicularmente y, por otro lado, haciendo que el folículo piloso sea un objetivo prometedor para la inmunoterapia o la vacunación tópica. En total, cada individuo humano muestra un número estimado de cinco millones de folículos pilosos.¹⁷

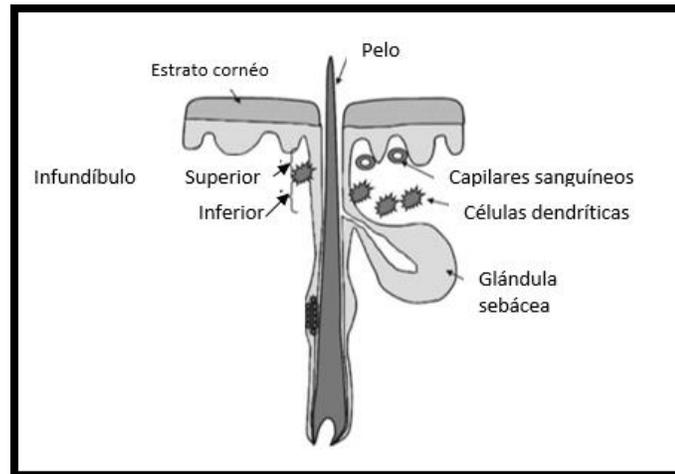


Figura 5. Folículo piloso ¹⁷

- **Pelo.** Se distribuyen por toda la piel en número, longitud y grosor variables, a excepción de ciertas regiones, como las palmas de las manos y de los pies. Están formados por células epiteliales queratinizadas sin núcleo, contienen gránulos de melanina, pigmento responsable del color. El pelo cumple diversas funciones: estética, reparación de la epidermis lesionada a partir de la proliferación de la matriz germinativa de los folículos pilosos, recepción de estímulos táctiles, y otros aspectos como su intervención en la termorregulación. ^{9,16}

- **Glándulas sebáceas.** Se encuentran por toda la piel, excepto en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Sus conductos suelen vaciarse en un folículo capilar, pero en algunas se abren directamente a la superficie cutánea.
El producto de las glándulas sebáceas, el sebo, es una mezcla de sustancias aceitosas y células fragmentadas, el sebo es un lubricante que mantiene a la piel suave, tersa y evita que el pelo se quiebre. El sebo también contiene sustancias químicas que inhibe las bacterias, de modo que resulta importante para evitar que las bacterias presentes en la superficie cutánea invadan las zonas más profundas de la piel. ¹¹

- **Músculo erector del pelo.** Son fibras musculares lisas cuyo extremo profundo se inserta en el pelo mientras que el superficial lo hace en la capa papilar la de dermis. Su contracción bajo el efecto del frío, miedo, etc. desencadena la erección de los pelos. ⁹

- **Uñas.** Cada una tiene un borde libre, un cuerpo (parte unida visible) y una raíz (incrustada en la piel). Los bordes de la uña tienen pliegues cutáneos superpuestos, denominados pliegues ungueales, el pliegue ungueal proximal grueso suele denominarse cutícula (Figura 6).



El estrato basal de la epidermis se extiende por debajo de la uña como el lecho ungueal, es el responsable del crecimiento de la uña, a medida que la matriz produce células ungueales, estas se van queratinizando más y mueren, así las uñas al igual que los pelos son, en su mayor parte materia inerte.

Las uñas son transparentes, pero parecen de color rosa debido al rico suministro sanguíneo de la dermis subyacente, una excepción es la zona existente por encima de la matriz ungueal engrosada que aparece como una medialuna blanca y se denomina lúnula.¹¹

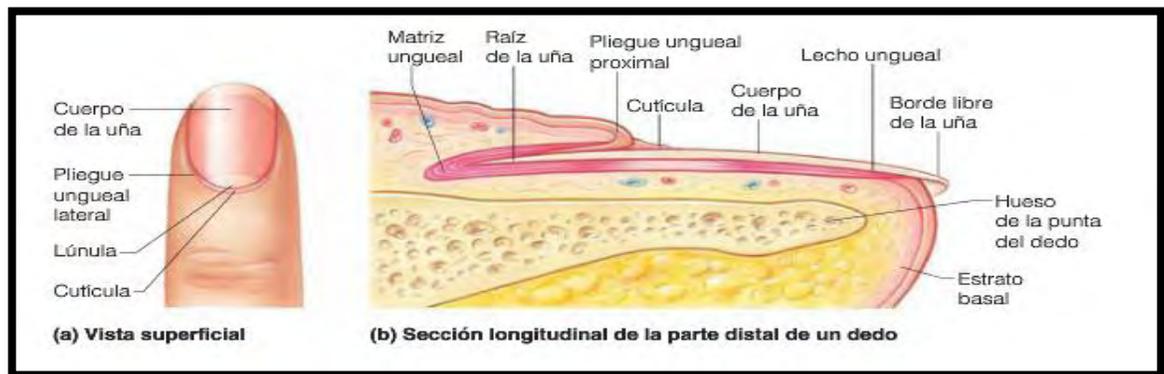


Figura 6. Estructura de la uña

7.4 Funciones de la piel (Figura7)

Protección



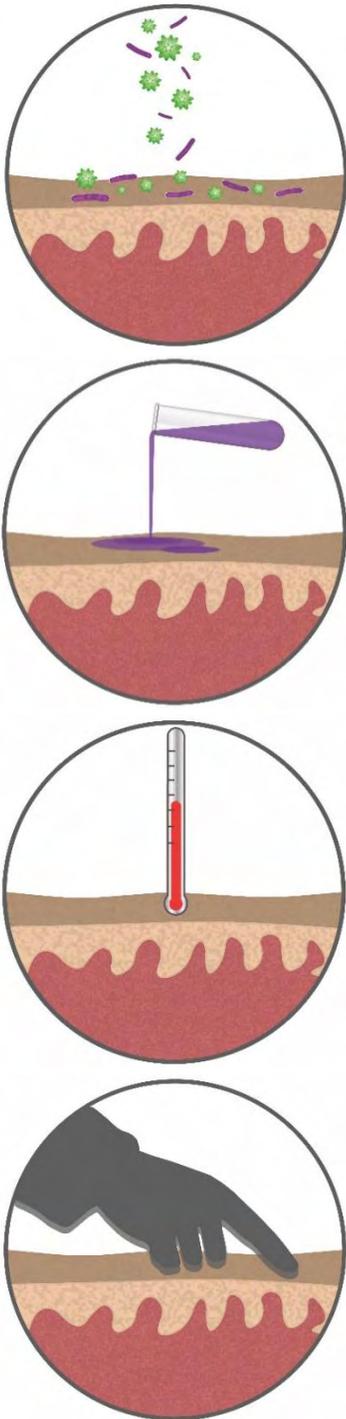
- Barrera Física. La barrera física es proporcionada principalmente por el estrato córneo, el cual es el responsable de regular no sólo la entrada de materiales exógenos, sino también prevenir la pérdida excesiva de agua del cuerpo.

Ante daños mecánicos la hipodermis también proporciona protección mecánica a los órganos internos al amortiguar el cuerpo contra el choque físico.¹³

En daños químicos la piel dispone de células queratinizadas que son prácticamente impermeables, además la piel contiene receptores de presión y de dolor, que alertan al sistema nervioso ante posibles daños.

La melanina producida por los melanocitos protege contra los rayos UV.¹¹

- Barrera química. La barrera química se conoce como el "manto ácido", la naturaleza ácida (pH 4-6) que le confiere a la superficie de la piel, inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos.



Por otro lado las glándulas sebáceas en la piel, que secretan sebo, desempeñan una función similar, después de su secreción a la superficie de la piel, el sebo forma una película grasa que impermeabiliza la piel para mantener la hidratación y flexibilidad.

- **Barrera inmunológica.** En la piel se encuentran una serie de células inmunes, incluyendo células de Langerhans, células dendríticas dérmicas y macrófagos. Estas células conducen la vigilancia inmune y defienden el cuerpo contra microorganismos invasores.¹³

Termorregulación. El tejido adiposo en la hipodermis aísla el cuerpo del frío y previene la pérdida de calor excesiva del cuerpo. Los pelos del cuerpo en la piel proporcionan un aislamiento adicional atrapando una fina capa de aire sobre la superficie de la piel, este efecto se maximiza mediante la erección de los pelos, a través de la constricción del músculo erector de pelo.

Las glándulas sudoríparas secretan sudor el cual ayuda a reducir la temperatura corporal mediante la disipación del calor del cuerpo a través de la evaporación del agua del sudor.

Los vasos sanguíneos de la piel se dilatan o se contraen para ajustar el flujo sanguíneo y la pérdida de calor a través de la superficie de la piel. Estos mecanismos termorreguladores trabajan en conjunto para ayudar a mantener una temperatura corporal constante de aproximadamente 37 °C.¹³

Función secretora. La piel secreta grasa por las glándulas sebáceas, esta grasa la protege de la sequedad y el agrietamiento, así como de la radiación ultravioleta.⁹ Además ayuda a la excreción de urea y ácido úrico a través del sudor.¹¹

Función metabólica. Moléculas de colesterol son modificadas en la piel que se convierten en vitamina D mediante la luz solar.⁵ La piel también tiene una función secretora, ya que los minerales y otros residuos orgánicos como urea y ácido úrico son liberados a través del sudor.⁷

Comunicación no verbal. La piel es un medio importante para la comunicación no verbal, las fibras de colágeno dérmicas tienen incrustados músculos estriados complejos que tiran de la piel para crear expresiones faciales sutiles y variadas.⁸

Figura 7. Funciones de la piel



7.5 Administración transdérmica

La vía transdérmica o percutánea puede ser considerada, para fármacos con características fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacológicas como una alternativa la vía oral ya que esta vía de administración permite una liberación controlada y sostenida.¹⁸

Al administrar fármacos por vía oral la concentración plasmática del fármaco aumenta y luego disminuye de manera exponencial cuando este se biotransforma y elimina, este ciclo se repite en cada dosis administrada de fármaco lo cual se conoce como el fenómeno de colina y valle (Figura 8 a) Por lo tanto, en la administración oral no se mantiene constante la concentración plasmática dentro del rango terapéutico por extensos periodos. Para mantener los niveles de fármaco en sangre dentro del rango terapéutico por periodos largos, se incrementa la dosis inicial, sin embargo, se pueden producir niveles tóxicos. Una alternativa consiste en la multidosis, en este caso se presentan los siguientes inconvenientes:

1. Si el intervalo entre dosis no es apropiado para la vida media del fármaco, pueden aparecer grandes picos y valles en los niveles sanguíneos.
2. El nivel de fármaco puede no hallarse dentro del rango terapéutico en tiempos suficientemente tempranos.
3. El incumplimiento del paciente con régimen multidosis puede resultar en un fracaso de la terapia.¹⁹

En cambio en los sistemas de administración controlada y sostenida (Figura 8 b), el fármaco se libera a una velocidad constante durante un periodo prolongado de tiempo, lo cual permite que la concentración plasmática del fármaco se mantenga dentro del margen terapéutico.²⁰

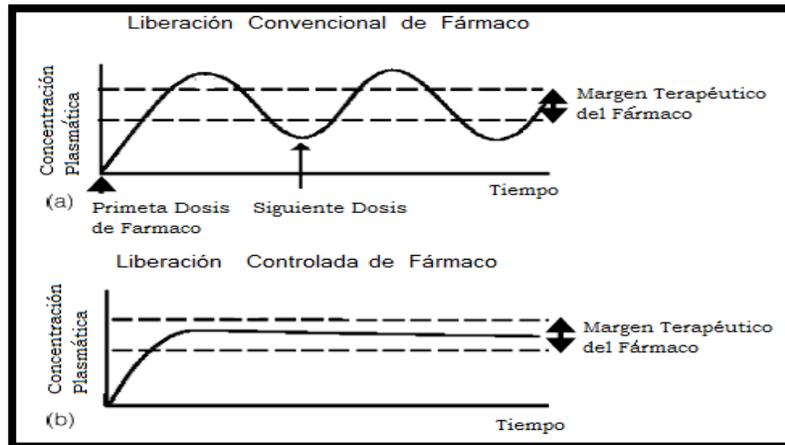


Figura 8. Liberación de Fármaco, a) Forma farmacéutica oral, b) Parche transdérmico²⁰

La principal limitación del desarrollo de sistemas de administración transdérmica es la gran impermeabilidad de la piel, en particular del estrato córneo.¹⁹



7.6 Absorción percutánea

La función principal de la piel es prevenir la invasión de partículas extrañas o microorganismos en el cuerpo humano, proporcionando así una primera línea de defensa contra las amenazas del entorno externo, por lo tanto es altamente selectiva ya que posee propiedades excepcionales que le permiten regular el intercambio de sustancias. Esto representa un desafío en la administración transdérmica, ya que para que los fármacos penetren con éxito es importante superar dicha barrera de defensa.²¹

La penetración de un principio activo a través de la piel hasta circulación sistémica involucra múltiples y complejos procesos, por lo que las sustancias capaces de atravesarla requieren cumplir con una serie de características fisicoquímicas, las cuales se pueden observar en la tabla 3.

Tabla 3. Características Fisicoquímicas de principios activos²²

CARACTERISTICAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS
<ul style="list-style-type: none">• Bajo peso molecular (< 400 Daltons).• No iónicas.• Solubilidad en lípidos y agua.• Coefficiente de partición de 1-3• Resistencia de la epidermis.• Elevada potencia farmacológica (dosis < 50 mg/día; 5 a 20 mg es apropiada).• Ausencia de propiedades irritantes para la piel.• Estable a temperatura ambiente

La primera etapa del proceso de penetración está representada por la liberación del principio activo, la cual es controlada por la formulación, siendo éste el primer paso limitante del proceso. Una vez liberado desde la formulación el principio activo difunde hasta alcanzar la interfase formulación-piel, sitio en el que alcanza un equilibrio (estado estacionario). La penetración de un principio activo desde la formulación aplicada epicutáneamente hasta la circulación sistémica involucra múltiples procesos:

1. Disolución y liberación dentro y desde la formulación
2. Partición del estrato córneo
3. Difusión a través del estrato córneo
4. Partición desde el estrato córneo hacia la fase acuosa de la epidermis
5. Difusión a través de la dermis
6. Acceso a la circulación sistémica y/o tejidos circundantes.²³



7.6.1 Vías de penetración a través de la piel

Los fármacos pueden penetrar la piel a través de la vía transepidérmica (difusión a través de las capas de la piel) o vía apendicular (a través de folículos pilosos o conductos sudoríparos). Se acepta ampliamente que la vía transepidérmica es usualmente la vía predominante de permeación, por lo tanto, el estrato córneo es la principal barrera física para la penetración de fármacos. No obstante, la contribución de estas vías variará dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del permeante y de la formulación, ya que estudios recientes han demostrado que la vía apendicular puede predominar, especialmente la vía folicular.¹³

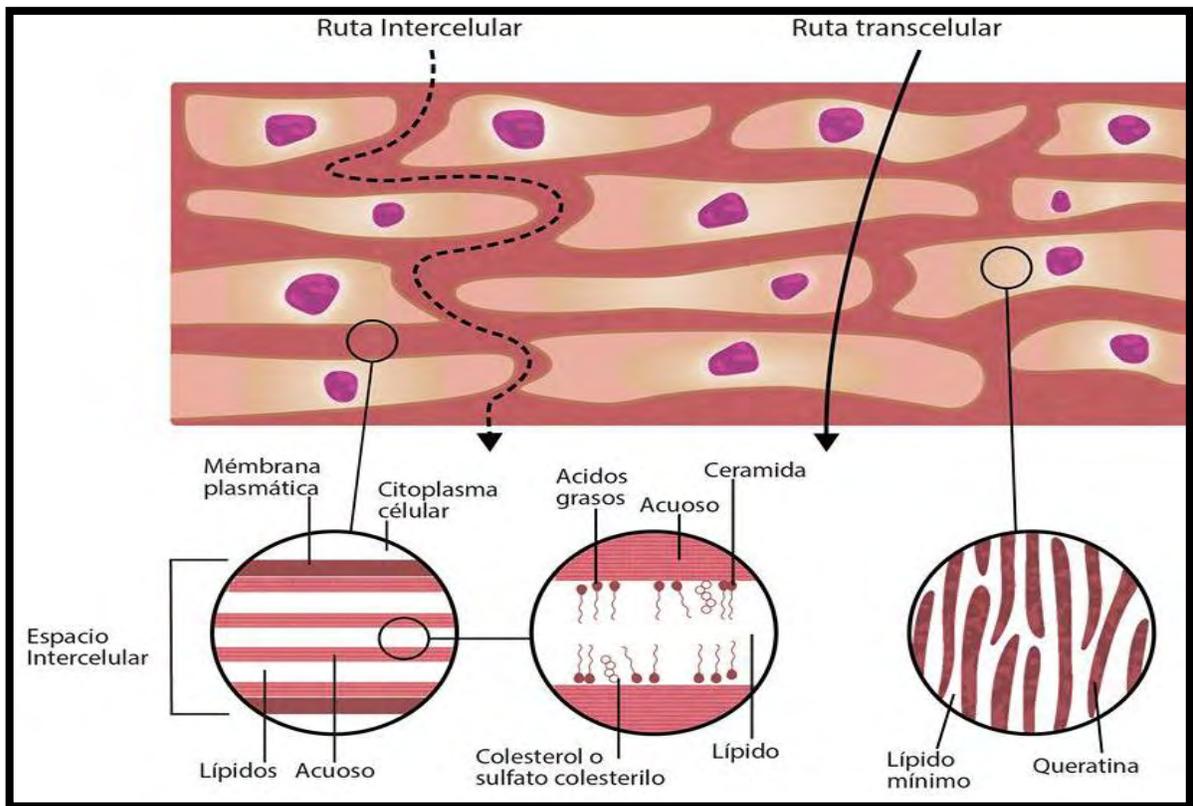


Figura 9. Vía de penetración transcelular e intercelular

- **Transepidérmica.** En la vía transepidérmica, el permeante atraviesa los espacios intracelulares y / o extracelulares, desde la epidermis hasta la dermis y la hipodermis. La molécula puede hacerlo transcelular o intercelularmente.²¹
- **Vía transcelular.** La ruta transcelular (Figura 9) requiere que el permeante atraviese las capas alternas de células y matriz extracelular. Esto implica una secuencia de partición y difusión en dominios hidrófilos-lipófilos alternantes. Las células y sustancias que



comprenden los dominios hidrófilos o lipófilos varían entre las capas de piel, pero generalmente los interiores de las células son más hidrófilos que la matriz extracelular. Esta vía favorece la permeación de moléculas hidrófilas.^{13, 21}

- **Vía intercelular (Figura 9).** Se piensa que, aunque el estrato córneo es la principal barrera que se encuentran los fármacos en su paso a través de la piel, es la ruta de penetración que eligen la mayoría de los fármacos lipófilos para acceder a capas más profundas de la epidermis.²⁴

En esta vía el permeante navega por la trayectoria tortuosa dentro de la matriz extracelular, sin atravesar las células.¹³

La macroestructura del estrato córneo está descrito por el modelo de "ladrillo y cemento", donde "ladrillos" se refieren a los corneocitos y "cemento" se refiere a una matriz extracelular lipídica que rodea a los corneocitos. La matriz extracelular enriquecida en lípidos es el único dominio continuo en el estrato córneo y, por tanto, el papel que desempeñan los lípidos que la conforman es fundamental para su función barrera. Las ceramidas, el colesterol y los ácidos grasos libres son los principales constituyentes de la matriz extracelular, las ceramidas representan aproximadamente el 50% de la masa total de lípidos del estrato córneo y son cruciales para la organización lamelar de la barrera del estrato córneo. El colesterol, el segundo lípido más abundante en peso en el estrato córneo, promueve el entrelazamiento de diferentes especies de lípidos y también fluidiza las bicapas lipídicas del estrato córneo. Los ácidos grasos libres, que representan el 10 - 15% de los lípidos del estrato córneo, consisten predominantemente en especies saturadas de cadena larga con ≥ 18 átomos de carbono. Una disminución de las concentraciones de cualquiera de estas especies críticas de lípidos compromete la integridad de la barrera, alterando la relación molar de las membranas que median la función de barrera. El estrato córneo también tiene poros acuosos (regiones hidrófilas) de aproximadamente 36 nm de diámetro e identifica la ruta intercelular transepidérmica (hidrófila) de absorción de la piel, lo cual añade complejidad potencial a la ya tortuosa vía extracelular.^{13, 21, 24}

La penetración de los fármacos a través de los dominios lipídicos del estrato córneo es un proceso lento, seguido de una rápida difusión a través de la epidermis y la dermis, ambos procesos se llevan a cabo por difusión pasiva. La velocidad y la magnitud de este transporte están gobernadas por la ley de Fick.²³

- **Transpendicular.** A pesar de que la vía de penetración intercelular se ha descrito como la principal vía de penetración percutánea, la contribución relativa de estas vías variará dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del permeante y de la formulación, como se mencionó anteriormente. Los fármacos altamente lipófilos pueden retenerse en el estrato córneo lipófilo y resistir la división en la epidermis, por lo tanto, el aclaramiento del estrato córneo, puede convertirse en el paso limitante de penetración para fármacos altamente lipófilos. De manera similar, la vía perpendicular puede ser más importante para moléculas



altamente hidrófilas y electrolitos, así como moléculas grandes con bajos coeficientes de difusión.¹³

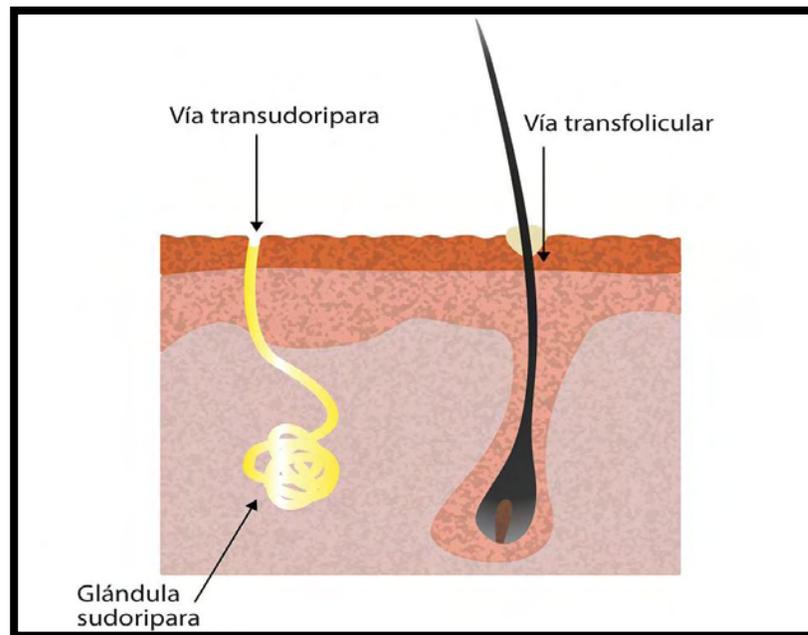


Figura 10. Vía de penetración transfoliular y transudorípara

- **Vía transfoliular.** Se ha observado que la vía folicular (Figura 10) es de considerable interés, ya que especialmente la parte superior del folículo piloso (el infundíbulo) muestra un área de absorción adicional, sin embargo, en diferentes sitios de la piel, el tamaño y el número de folículos pilosos pueden diferir enormemente. Los mecanismos de penetración transfoliular no han sido totalmente clarificados hasta el momento, sin embargo, se puede suponer que la penetración transfoliular se produce principalmente en la región del infundíbulo y específicamente en la porción inferior.

Una vez penetrados en los folículos pilosos, las sustancias se almacenan durante varios días dentro de esta área protegida si la penetración transfoliular no es factible, mientras que el reservorio del estrato córneo está relativamente desprotegido y por lo tanto fácilmente agotado por procesos diarios en combinación con la descamación fisiológica, quitando una capa de corneocitos al día, el folículo piloso representa un depósito protegido que sólo puede agotarse por procesos tan lentos hacia el exterior como el flujo de sebo y el crecimiento del cabello. La frente y las regiones de la pantorrilla tienen el volumen folicular más alto por centímetro cuadrado de superficie de la piel, lo cual se explica por la alta densidad folicular en la frente y los grandes folículos pilosos en la pantorrilla, se ha estimado que los volúmenes de los folículos pilosos y del estrato córneo son comparables en estas regiones.¹⁷



- **Vía transudorípara (Figura 10).** Es la vía menos importante debido a la pequeña fracción de la superficie de la piel ocupada por tales aberturas, se cree que la difusión por esta vía sigue el modelo de “difusión por poros”.²³

7.6.2 Factores que intervienen en la penetración cutánea

La penetración de fármacos a través de todas las estructuras que conforman la piel es imprescindible para alcanzar concentraciones efectivas a nivel sistémico, sin embargo, este es un objetivo difícil de lograr ya que es altamente variable debido a que existen diversos factores que la determinan y/o modifican. Estos pueden ser divididos en: factores dependientes del paciente y dependientes del principio activo.

7.6.2.1 Factores dependientes del paciente

- **Estado de la piel.** La presencia de dermatitis, quemaduras, heridas, cicatrices, queratosis, etc. Modifican las propiedades de la capa córnea y aumentan o disminuyen la absorción.¹⁷
- **Edad.** Existe una serie de cambios fisiológicos potenciales, que pueden ser responsables de alteraciones relacionadas con la edad, incluyendo un aumento en el tamaño de los corneocitos individuales del estrato córneo, aumento de la deshidratación de las capas externas del estrato córneo, disminución de la rotación epidérmica y disminución microvascular, por lo cual se ha determinado que la permeabilidad es mayor en niños que en adultos.^{17,25}
- **Diferencias raciales.** Se ha observado que la piel caucásica es ligeramente más permeable que la piel negra, lo que se correlaciona con las observaciones de que la piel negra tiene más capas celulares dentro del estrato córneo y un mayor contenido de lípidos.²⁶
- **Grado de hidratación.** La hidratación de la piel debido a la oclusión puede aumentar la absorción de cinco a diez veces.²⁴
- **Sitio de absorción.** La capa córnea de las diferentes regiones corporales tiene diferente grosor, por lo tanto, la velocidad de absorción variara según el lugar de la aplicación. Por ejemplo, la absorción es elevada en las ingles y disminuye progresivamente en las siguientes zonas: el ángulo de las mandíbulas, la frente, las axilas, el cuero cabelludo, dorso de la mano, antebrazo posterior, antebrazo anterior, plantas de los pies, palma de la mano, tobillo, etc.¹⁷
- **Metabolismo de la piel.** Está ampliamente establecido que la piel tiene potencial actividad enzimática para la biotransformación de moléculas, la naturaleza de las enzimas de la piel difiere cuantitativa y cualitativamente de las del hígado. En general, las actividades de muchos procesos metabólicos son mucho más bajas en la piel que en el hígado, la actividad



del citocromo P450 en piel es del 2-4% comparada con el hígado, aunque ciertas enzimas, como las N-acetiltransferasas y las que participan en procesos reductivos, han demostrado una actividad bastante alta.²⁵

- **Temperatura.** El aumento de la temperatura cutánea acelera la absorción, ya que se incrementa la vasodilatación, en consecuencia se incrementa la circulación sanguínea cerca de la superficie de la piel.²⁶

7.6.2.2 Factores dependientes de la formulación

a) Principio activo

- **Peso molecular.** < 400 Dalton.²⁴
- **Estructura química.** De acuerdo a la estructura química del principio activo puede existir interacción de grupos polares de la molécula con el dominio lipídico del estrato córneo.²³
- **Solubilidad.** En general, las sustancias más hidrosolubles penetran la capa cornea con mayor dificultad que las capas celulares más profundas, en cambio, las sustancias liposolubles penetraran más fácilmente el estrato córneo.¹⁷
- **Concentración.** La administración transdérmica de fármacos es un proceso pasivo regido por la ley de Fick, es decir, la tasa de absorción de cualquier sustancia a través de una barrera es proporcional a su diferencia de concentración a través de esa barrera.²⁴
- **Coeficiente de partición (octanol-agua).** Compuestos con bajo coeficiente de partición (logP) poseen baja permeabilidad debido a su pobre capacidad de partición dentro del dominio lipídico del estrato córneo, caso contrario con compuestos con un alto logP, sin embargo, la partición será fuera del estrato córneo. La máxima penetración se observa en compuestos con logP en el rango de 1 a 3.²²
- **Grado de ionización**
 - **pH de la piel.** El pH de la superficie de la piel es de aproximadamente 4.2-5.6, debido a una emulsión de agua y ácidos grasos que cubre la epidermis, denominada "manto ácido", las principales funciones incluyen la defensa antimicrobiana, el mantenimiento de la barrera de permeabilidad y su contribución a mantener la piel flexible. Sin embargo, el pH es un determinante fundamental del estado de ionización de las moléculas en la piel.²⁰



- **pH de la formulación.** El grado de ionización del principio activo no solo estará determinado por el pH de la piel, sino también por el pH de la formulación.²²

b) Vehículo.

El vehículo es un vínculo importante entre la potencia de la droga y la eficacia terapéutica, ya que una amplia investigación farmacéutica ha demostrado que la composición del vehículo puede influir profundamente en la tasa y el grado de absorción (biodisponibilidad). La solubilidad de los fármacos en el estrato córneo puede ser mejorada incorporando sustancias denominadas “promotores” la penetración, entre ellas DMSO y propilenglicol.^{22,}
24

7.6.3 Ley de Fick

El paso de muchos fármacos a través de las membranas biológicas tiene lugar por difusión pasiva, proceso por el cual una sustancia difunde en función del gradiente de concentración, por lo tanto, el transporte de moléculas a través de la piel se mantendrá hasta que las concentraciones en ambos lados de la membrana se igualen.²⁷

El transporte molecular a través de una barrera se mide normalmente mediante flujos, el flujo de un soluto se define simplemente como la masa o el número de moléculas que se mueven a través de un área transversal dada, durante cierto período de tiempo. Esto puede explicarse por la primera ley de Fick, la cual indica que el flujo es directamente proporcional al gradiente de concentración (Ecuación 1)²⁸

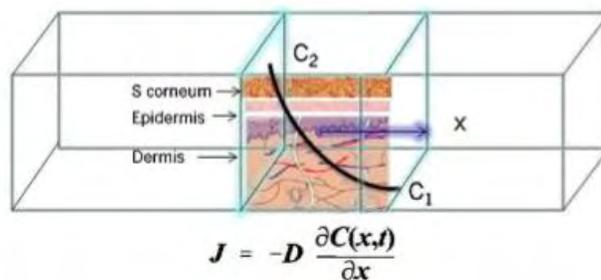


Figura 11. Descripción del flujo a través de la piel desde un parche transdérmico

La descripción del flujo a través de la piel desde un parche transdérmico puede observarse en la figura 11 donde J es el flujo molecular, C2 es la concentración de la molécula activa en el parche, C1 es la concentración de la molécula activa en el cuerpo, D es el coeficiente de difusión; L es el grosor transversal de la difusión y t es el tiempo de difusión.²⁹

Ecuación 1

$$J = -D \frac{dQ}{dt}$$



Donde D es el coeficiente de difusión y dc / dt es el gradiente de concentración. El signo negativo indica que la velocidad (variación de la concentración en función del tiempo $=dc/dt$) disminuye con el tiempo, pues la diferencia de concentraciones es progresivamente menor a medida que el fármaco pasa del compartimiento donde se encuentra más concentrado al compartimiento no donde se encuentra menos concentrado.^{28, 30}

La velocidad de difusión que es la cantidad de sustancia que difunde en la unidad de tiempo y sigue una cinética de primer orden. Su ecuación es la siguiente ³⁰

Ecuación 2

$$-dQ/dt = K (C_d - C_r)$$

Donde C_d y C_r son la concentración del permeante de la piel en el compartimiento del donante (es decir, en la superficie del estrato córneo) y en el compartimiento del receptor (es decir, el cuerpo), respectivamente. Ya que puede despreciarse la concentración de fármaco en el compartimiento receptor, puesto que es muy pequeña en relación con la concentración del compartimiento de partida, se puede establecer una relación lineal entre la velocidad de difusión y la concentración del fármaco. K es el coeficiente de permeabilidad de la piel al permeante, este engloba características de la membrana y de la molécula, como su tamaño y liposolubilidad. ³⁰

Ecuación 3

$$K = D * P / L$$

Donde D es el coeficiente de difusión obtenido a partir del coeficiente de permeabilidad K, el coeficiente de partición del soluto P y L es el grosor total de los tejidos de la piel. De la ecuación 2 está claro que puede obtenerse una velocidad constante de penetración del fármaco sólo cuando la concentración de fármaco en la superficie del estrato córneo (C_d) es consistentemente y sustancialmente mayor que la concentración de fármaco en el cuerpo (C_r). La ecuación se convierte en:

Ecuación 4

$$DQ/dt = K * C_d$$

La cantidad acumulativa que permea (Q) la barrera con el área superficial eficaz de permeación (A) en un tiempo dado (t) se calcula usando la Ecuación:

Ecuación 5

$$Q = KAC_d t$$

El coeficiente de permeabilidad (P) puede obtenerse a partir de la pendiente de un gráfico de permeación acumulativa de difusión frente al tiempo obtenido a partir de un estudio de permeación experimental.

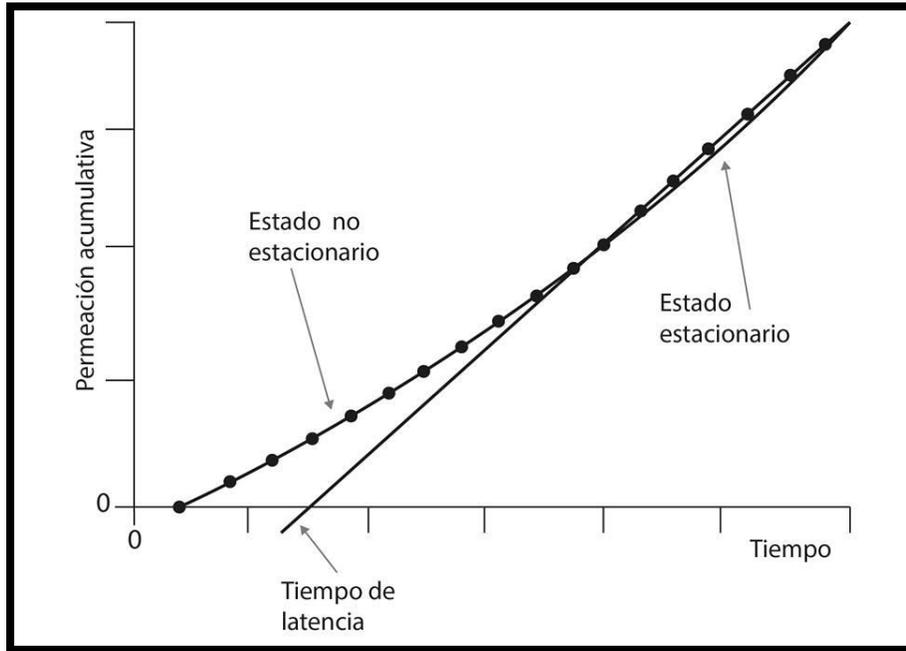


Figura 12. Gráfico típico de un estudio de permeación²⁹

Como se muestra en la figura 12, la curva de permeación acumulativa tiene dos porciones, la porción inicial de la curva representa la difusión no estacionaria y la porción lineal corresponde a la difusión en estado estacionario. La parte no estable de la curva puede ser descrita matemáticamente por la segunda ley de Fick, mientras que la porción lineal puede ser expresada por la primera ley de Fick. El tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario se llama tiempo de latencia (t_L). El tiempo de latencia se puede determinar extrapolando la porción lineal de permeación al eje de tiempo.²⁹

Con el tiempo de latencia la ecuación se puede reescribir de la siguiente manera:

$$Q = [DPAC_d (t - t_L)] / L$$

$$Q = KAC_d(t - t_L)$$

El tiempo de latencia puede calcularse mediante la ecuación:²⁹

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

7.7 Promotores de la penetración transdérmica

La piel constituye una barrera de permeabilidad importante presentando dificultades para la administración transdérmica de agentes terapéuticos, ya que pocos fármacos poseen las características requeridas para permear a través del estrato córneo en cantidades suficientes para alcanzar una concentración terapéutica de manera sistémica. Con el fin de aumentar la capacidad



de penetración de los fármacos a través de la piel se han investigado, desarrollado y patentado numerosas metodologías, estas pueden ser subdivididas en promotores químicos y físicos.³¹

7.7.1 Promotores químicos

Los promotores químicos se han utilizado durante mucho tiempo para aumentar la gama de fármacos que se pueden administrar eficazmente a través de la piel, pero su inclusión en formulaciones tópicas o transdérmicas es limitada, puesto que se asocian con problemas relacionados con la mala eficacia y seguridad, como irritación de la piel, inflamación local, eritema, hinchazón y dermatitis. Estos problemas se han observado cuando están presentes en concentraciones altas y con tiempos prolongados de exposición. Algunos de estos promotores no logran la deseada alteración de la piel y su capacidad para aumentar el transporte de fármacos es baja y variable.²⁹

Las ventajas principales de los promotores o mejoradores químicos son: pueden incorporarse a un parche convencional o una formulación tópica, son típicamente de bajo costo y no requieren la complejidad de un dispositivo alimentado por baterías.²⁴

Un promotor químico ideal debe tener los siguientes atributos: a) No tóxico, no irritante y no alergénico, b) Debe funcionar rápidamente, su actividad y la duración del efecto debe ser a la vez predecible y reproducible, c) no debe ejercer ninguna actividad farmacológica, d) debe funcionar unidireccionalmente, e) cuando se retira, las propiedades de barrera de la piel deben regresar rápida y completamente, f) debe ser compatible con excipientes y fármacos, y g) debe ser cosméticamente aceptable e idealmente inodoro e incoloro.

El mecanismo de acción parece ser poco claro, pero de acuerdo a la teoría de partición de lípidos y proteínas se pueden establecer los posibles mecanismos por los cuales los promotores químicos alteran los lípidos, las proteínas y / o el comportamiento de partición, estos son:

- i) Actúan sobre la queratina intracelular del estrato córneo desnaturalizándola o modificando su conformación.
- ii) Afectan a los desmosomas que mantienen la cohesión entre los corneocitos.
- iii) Modifican los dominios de lípidos intercelulares para reducir la resistencia de barrera de los lípidos bicapa. La interrupción de las bicapas lipídicas puede ser homogénea cuando el promotor se distribuye uniformemente dentro de los lípidos bicapa complejos, pero es más probable que esté concentrado heterogéneamente.
- iv) Alteran la naturaleza disolvente del estrato córneo, ayudando así a la partición del fármaco o un codisolvente en el tejido.

La clasificación de los promotores químicos se basa frecuentemente en la clase química a la que pertenecen los compuestos. La Tabla 4 muestra las principales clases de promotores químicos



Tabla 4. Principales clases de promotores químicos ³¹

Clase química	Compuestos
Agua	Agua
Sulfóxidos y químicos similares	Dimetilsulfóxido (DMSO), Dodecil metil sulfóxido
Ureas	Urea
Alcoholes	Etanol, Alcohol caprílico, Propilenglicol
Pirrolidonas y derivados	N - metil - 2 - pirrolidona, 2 – pirrolidona
Azona y sus derivados	Azone® (1-dodecilazacicloheptan-2-ona)
Derivados de dioxolano	SEPA®
Tensioactivos (Aniónicos, Catiónicos, No iónicos, Zwitteriónicos)	Lauril sulfato de sodio, Bromuro de cetiltrimetilamonio, Monolaurato de sorbitán (Span 20), Dodecil dimetil amonio propano sulfato
Terpenos	Mentol, Limoneno
Ácidos grasos	Ácido oleico, ácido undecanoico

7.7.2 Promotores físicos

Existen una serie de métodos físicos para aumentar la administración de fármacos a través de la piel, estos métodos son mínimamente invasivos y se llevan a cabo usando una fuerza mecánica, corriente eléctrica o ultrasonido. En la tabla 5 se describen los promotores físicos de penetración transdérmica.³²

Tabla 5. Promotores físicos de penetración transdérmica.

Promotores Físicos	Características	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
Sonoforesis (ultrasonido)	La sonoforesis puede definirse como el transporte de fármacos a través de la piel mediante la aplicación de ondas sonoras a frecuencias de 20 kHz-16 MHz, las ondas sonoras se producen en respuesta a un impulso eléctrico permitiendo la conversión de energía eléctrica en energía mecánica o vibracional; Los ultrasonidos requieren de un medio conector que permita una eficiente transferencia de energía de los	Los mecanismos propuestos por los cuales el ultrasonido afecta tejidos y células incluyen efectos térmicos y efectos de cavitación. -Efectos térmicos. La absorción de la energía ultrasónica lleva al calentamiento del tejido, lo cual provoca que se incremente la fluidez de los lípidos del estrato corneo y por consiguiente la difusividad molecular. -Efectos cavitatorios Los pulsos de onda ultrasónicas producen burbujas cavitarias en las capas lipídicas permeabilizando temporalmente la piel, abriendo canales a través de las células cutáneas. Cuando cesa la acción de los pulsos de ultrasonido, los lípidos se	-Aumento de la penetración de fármacos por transporte pasivo. -Permite un control estricto de la velocidad de penetración. -La piel permanece intacta, por lo tanto, existe bajo riesgo infección. -Menor incomodidad y sin dolor que la inyección -Aceptación por el paciente.	-Puede llevar mucho tiempo administrar el fármaco -Se han reportado pequeños cosquilleos, irritación y ardor (estos efectos pueden ser minimizados o erradicados con un ajuste de la frecuencia. -El estrato corneo debe estar intacto para la penetración eficaz del fármaco. ³¹



	ultrasonidos a la superficie de la piel. ^{18,31}	reordenan rápidamente y la piel recobra su semipermeabilidad. el desordenamiento de la bicapa lipídica inducido por cavitación es la causa más importante para el incremento de transporte transdérmico. ^{29,31,33}	-No sensibilizante inmunológicamente. -Menor riesgo de absorción sistémica que la inyección. ³¹	
Iontoforesis	La iontoforesis consiste en la aplicación de una corriente de baja densidad y baja tensión (típicamente 0,5 A / cm ²) a través de un circuito eléctrico constituido por dos depósitos de fármacos (ánodo y cátodo) depositados sobre la superficie de la piel. Durante la aplicación de la corriente, el fármaco es repelido por el electrodo correspondiente y empujado a través del estrato córneo. ³¹	Una sustancia puede pasar a través de la piel por: - Electromigración. En este mecanismo, los iones son repelidos por el electrodo de la misma carga y atraídos por el electrodo de la carga opuesta. -Electroósmosis. Las sustancias neutras se transportan con el flujo del disolvente (flujo electro osmótico). ³⁴	-Técnica no invasiva -Método apropiado para fármacos que deben ser absorbidos rápidamente y de forma controlada. ³⁵	-La corriente debe ser adecuadamente alta para proporcionar una velocidad de flujo deseada, pero no debe irritar la piel. -El uso de corriente continua puede disminuir el flujo de fármacos debido a su efecto de polarización sobre el piel -Solo se puede aplicar con fármacos de pequeño peso molecular y solubles en agua -Se han detectado en algunos pacientes alteraciones cutáneas, como enrojecimiento y quemazón en el lugar de administración. ^{29,35}
Electroporación	Consiste en la aplicación de microimpulsos electromagnéticos de corrientes eléctricas de alto voltaje (50-500 V durante intervalos de tiempo pequeños (10 μs-100 ms), implica la creación transitoria de poros acuosos en las bicapas lipídicas del estrato córneo. ^{18,33}	Actúa alterando el potencial de membrana de la célula dilatando vías ya existentes, formando “poros” en las membranas y “poros acuosos”, a través de las membranas lipídicas celulares. Existen dos tipos de electroporación: - Electroporación irreversible. La permeabilización de la membrana conduce a la muerte celular debido a una magnitud que puede causar una alteración severa del homeostasis que finalmente puede resultar en muerte celular, ya sea necrótica o apoptótica - Electroporación reversible. El impulso eléctrico sólo provoca un	-Aumento de la penetración de fármacos por transporte pasivo. -Permite un control estricto de la velocidad de penetración. -Menor incomodidad o dolor que la inyección. -Aceptación por parte del paciente -No sensibilizante inmunológicamente. ³¹	-Daño celular: Si los microimpulsos son de intensidad erróneas -Algunos poros pueden llegar a ser demasiado grandes o no cerrar después de la descarga, causando daño o ruptura celular. -El transporte de material dentro y fuera de la célula durante el tiempo de electroporación es relativamente inespecífico -El estrato córneo debe estar intacto para la penetración eficaz del fármaco. ³¹



		aumento temporal de la permeabilidad y la célula sobrevive. ^{18, 33,34}		
Radiofrecuencia	Implica la colocación de un electrodo fino similar a una aguja directamente en la piel y la aplicación de una corriente alterna de alta frecuencia de 10 kHz - 900 MHz. ^{29,34}	Se generan altas temperaturas para la ablación del estrato córneo, lo que provoca la evaporación del agua y la formación de microcanales en la piel. ²⁹	-Permite la administración transdérmica de una amplia variedad de fármacos hidrófilos y macromoléculas utilizando un dispositivo de bajo coste totalmente desechable. ³⁴	-La exposición debe ser corta o se puede dañar la epidermis subyacente. ²³

7.7.2.1 Microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica.

Las microagujas son un dispositivo con una multiplicidad de agujas de tamaño micrométrico que están unidas a un soporte de base, su longitud está comprendida entre 100 y 1000 μm . Se ha evaluado una variedad de materiales para la fabricación de microagujas, tales como silicio, metal, cerámica y polímeros.³⁶

Son sistemas de administración mínimamente invasivos, sus puntas afiladas son lo suficientemente cortas como para limitar el contacto con los nervios, lo que impide la sensación de dolor, son lo suficientemente estrechos como para inducir un trauma mínimo y se reduce el riesgo de desarrollar infecciones después de la inserción, por lo tanto, resulta una alternativa eficaz, rentable y amigable para el paciente. Este método combina la eficacia de las agujas de inyección convencionales con la conveniencia de parches transdérmicos, al tiempo que minimiza las desventajas de estos métodos de administración.

La forma y la geometría de las microagujas es crítica durante el diseño y la fabricación, ya que deben ser capaces de insertarse en la piel sin romperse, también deben tener una longitud, grosor y forma adecuada para evitar el contacto con los nervios y crear vías eficientes para el suministro de fármacos.²⁹

El EC tiene un grosor aproximadamente de 15 micras cuando está seco y aproximadamente 40 micras cuando está totalmente hidratado, como ya se ha mencionado forma una barrera impermeable a diversos fármacos y la liberación transdérmica pasiva solo se consigue en un número limitado de moléculas activas que tienen ciertas propiedades fisicoquímicas tales como bajo peso molecular <400 Da, lipofilicidad suficiente, etc.³⁵

Las microagujas perforan el estrato córneo creando microcanales hidrofílicos transitorios a través de la piel (Figura 13), los microcanales proporcionan el acceso directo a la epidermis viable subyacente, sin llegar a los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas localizadas en la dermis.^{29,36}

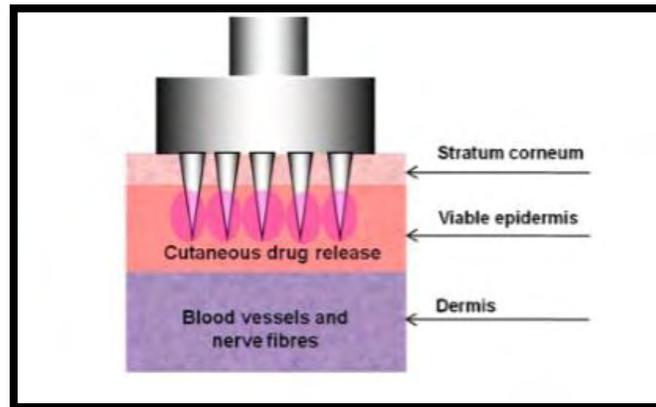


Figura 13. Representación esquemática del mecanismo de acción de un dispositivo de matriz de microagujas.²⁹

Se ha reportado que los microcanales residuales después de la remoción de las microagujas es de tamaño de micras y se cierran completamente después de 72 horas, cuando se mantiene bajo oclusión, pero los microcanales se cierran poco después de la aplicación de las microagujas cuando los microcanales no están bajo oclusión o después de la eliminación del parche transdérmico.

El mecanismo de administración del fármaco depende del diseño de las microagujas, como se muestra a continuación en la figura 14:

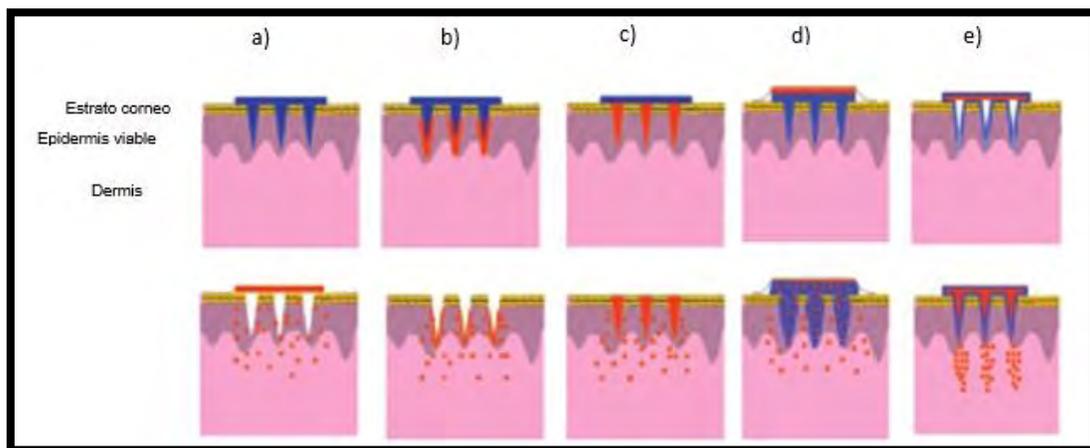


Figura 14. Representación esquemática de la administración de fármacos con diferentes diseños de microagujas a) microagujas sólidas, b) microagujas recubiertas, c) microagujas biodegradables, d) microagujas hinchamiento, y e) microagujas huecas.



La Tabla 6 resume las características, mecanismo de penetración, ventajas y desventajas de estos diseños.

Tabla 6. Diseños de microagujas ³⁶

Diseño de microagujas	Características	Mecanismo de administración	Ventajas	Desventajas
Microagujas sólidas	-Hechas de metal, silicón, titanio, vidrio o polímero. -Estas se usan como pretratamiento, es decir, se aplican y retiran, posteriormente se aplica un parche transdérmico que contiene el fármaco.	Difusión percutánea del fármaco a través de los microcanales creados en la piel. El suministro depende de la difusión del fármaco (vertical o lateral).	-Fabricación de bajo costo para microagujas de polímero en material médico aprobado por la FDA. -Mejora la resistencia mecánica y proporciona inserción efectiva.	-Las microagujas de silicio o metal implica un proceso de fabricación complicado. -Riesgo de rotura dentro de la piel por silicio. -Proceso de aplicación en dos pasos -Residuos médicos después del uso
Microagujas recubiertas	Las microagujas recubiertas se insertan en la piel en un tiempo corto (aproximadamente 1 minuto), durante este tiempo el fármaco se disuelve en las capas de piel y después se retira.	Administración intradérmica por recubrimiento directo con fármaco sobre microagujas sólidas, por lo tanto, la liberación es independiente de la difusión.	-Sin reservorio de fármacos adicional -Simple y fácil de usar	-La formulación y la técnica de recubrimiento es la clave del éxito. -Limitada capacidad de carga de fármacos (adecuada sólo para moléculas y vacunas altamente potentes) -Se debe asegurar que el fármaco recubierto se administra ya que la capa de este es fácil de caer cuando se inserta en la piel. -Residuos médicos después del uso
Microagujas biodegradables	Las microagujas poliméricas son cargadas con fármaco durante el proceso de fabricación, posteriormente al insertarse se biodegradan.	Después de la inserción, las puntas de la microagujas se biodegradan en las capas de la piel y libera el fármaco, el cual posteriormente se difunde fácilmente en la piel.	-Liberación de fármaco controlado -Sin desperdicios médicos después del uso -Los polímeros biocompatibles y biodegradables se pueden aplicar con seguridad. -Técnica de fabricación de micromoldeo simple y económico.	-Capacidad limitada de carga de fármacos. -Solo para fármacos hidrófobos -Selección cuidadosa del material necesario para garantizar una liberación adecuada.
Microagujas hinchables	Los materiales de las matrices de microagujas son polímeros reticulados. Las microagujas hinchables no contienen ningún	Difusión intradérmica del fármaco a través de los conductos de hidrogel de las microagujas hinchadas sólidas poliméricas,	-Hecho de polímeros reticulados que no contienen ningún fármaco. -Fabricación adecuada en una amplia gama de tamaños de	-Residuos médicos después de su uso.



	fármaco, pero rápidamente absorben el líquido intersticial de la piel durante su inserción y así formar vías continuas de hidrogel. Tales microagujas resisten el cierre de los microcanales hasta que se eliminan totalmente, y la liberación controlada de fármaco se da a partir de la densidad de reticulación del sistema de hidrogel en lugar del estrato córneo.	desde un depósito cargado con fármaco.	parches y geometrías de microagujas -Mayor entrega de carga útil que la microaguja recubierta y biodegradable -Liberación del fármaco controlada por la densidad de reticulación del sistema de hidrogel.	
Microagujas huecas	Para la inyección de fármacos en solución.	Microinyección intradérmica suministrando el fármaco en solución a través de microagujas huecas.	-Microaguja con un conducto central para el suministro de formulaciones líquidas. -Efecto inmediato -Más flexible	-Complicada y costosa técnica de fabricación -Resistencia mecánica reducida en comparación con microagujas sólidas, especialmente cuando se fabrican con silicio -Bloqueo de la aguja durante la inserción en el tejido cutáneo -Necesidad de regular el caudal requerido (componente microfluídico) -Residuos médicos después del uso

7.7.2.1.1 Métodos de fabricación de microagujas

Los métodos que se han adoptado para la fabricación de microagujas incluyen: grabado en húmedo, grabado con iones reactivos profundos, moldeo por microinyección, grabado isotrópico, grabado isotrópico en combinación con grabado profundo y grabado húmedo respectivamente, grabado en seco, isotrópico y anisotrópico, fotolitografía, deposición de película delgada, corte con láser y proceso LIGA inclinado.³²

7.7.2.1.2 Aplicaciones biomédicas de las microagujas

- Vacunación contra el virus. Los investigadores han presentado recientemente parches de microagujas como una mejor alternativa para la inmunización, la vacuna puede ser recubierta hasta una matriz de microagujas y presentarse como un parche sencillo que puede permitir a los pacientes inmunizarse sin la necesidad de un entrenamiento médico intenso.



- Extracción de fluido cutáneo y monitorización de glucosa. Se ha diseñado un prototipo de dispositivos de monitorización de glucosa basados en microagujas desechables en los que la cámara de extracción de fluido unida a la microaguja puede conectarse a un dispositivo de detección que mide e indica la concentración de glucosa en el organismo.
- Tratamiento del acné: El tratamiento está limitado por la baja tasa de penetración de fármacos a través del estrato córneo. Por lo tanto, los experimentos se han llevado a cabo mediante la aplicación de microagujas que contienen principio activo en una matriz, sobre la superficie de la piel con acné en los que se ha observado una potencial mejora.
- Entrega de nanopartículas. Se demostró que el suministro de partículas de 1 μm de diámetro se mejora cuando la piel es pretratada con microagujas.
- Entrega de insulina: Se ha demostrado que las microagujas administran insulina con un efecto biológico significativo ya que la concentración de glucosa en sangre se redujo en cantidad sustancial utilizando microagujas.
- Rejuvenecimiento
- Entrega de ADN a las células
- Entrega de fármacos ocular y dérmica
- Tratamiento del cáncer. ^{31,34}

7.8 Sistemas Transdérmicos

Los parches transdérmicos (PTD) o sistemas terapéuticos transdérmicos (del inglés TTS -transdermal therapeutic System-), son formas de dosificación diseñadas para suministrar una cantidad de fármaco terapéuticamente eficaz a través de la piel e ingresando a la circulación sistémica. Forman parte de los llamados sistemas de liberación controlada, los cuales permiten una liberación sostenida y controlada del fármaco, manteniendo de esta manera una concentración plasmática constante durante un período determinado de tiempo, cuando son aplicados sobre una zona determinada de la piel. ^{37, 38,39}

En términos generales, un parche transdérmico está constituido, básicamente, por los siguientes elementos: una cubierta protectora exterior impermeable, un reservorio donde se encuentra el fármaco, una membrana microporosa que controla la liberación del principio activo, una capa adhesiva para la fijación del dispositivo a la piel, y finalmente, una película que protege todo el sistema, que el paciente retira en el momento de su aplicación. ³⁵

7.8.1 Tipos de Sistemas Transdérmicos

Existen dos tipos básicos de parches transdérmicos que se diferencian en la forma de almacenamiento del principio activo y en el modo de control de la liberación del fármaco. Estos son los sistemas reservorio y sistemas matriciales. ⁴⁰

- **Sistemas reservorio.** La liberación del fármaco en estos sistemas es controlada por una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada (Figura 15). El fármaco está contenido en un reservorio y penetra a través de la



membrana y el adhesivo para alcanzar la piel, el adhesivo puede cubrir completamente el área de liberación del fármaco (adhesivo continuo) o se puede situar alrededor de la superficie de la liberación del fármaco (adhesivo periférico).^{21,41}

El fármaco en el reservorio puede estar sólido o en una suspensión en un medio líquido, las paredes del reservorio son impermeables de un extremo. Los sistemas reservorio tienen la desventaja de que si la membrana se rompe, el fármaco se expone y se pierde el control de su liberación.⁴²

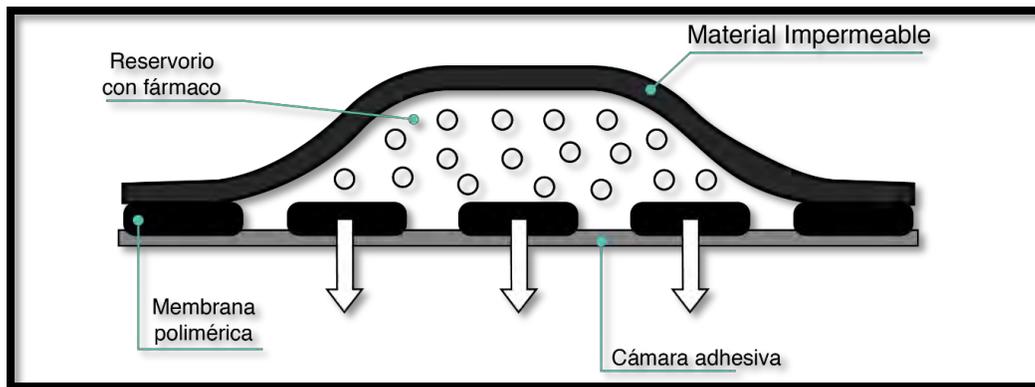


Figura 15. Sistema de reservorio

Dentro de estos sistemas se encuentran los sistemas de tipo micro reservorio.

- **Sistema de difusión controlada mediante microreservorios.** El fármaco está suspendido en una solución, la cual es homogeneizada en un polímero lipofílico que forma microesferas. El mismo se aplica bajo una lámina oclusiva e impermeable (Figura 16). La liberación de los principios activos está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero.²¹

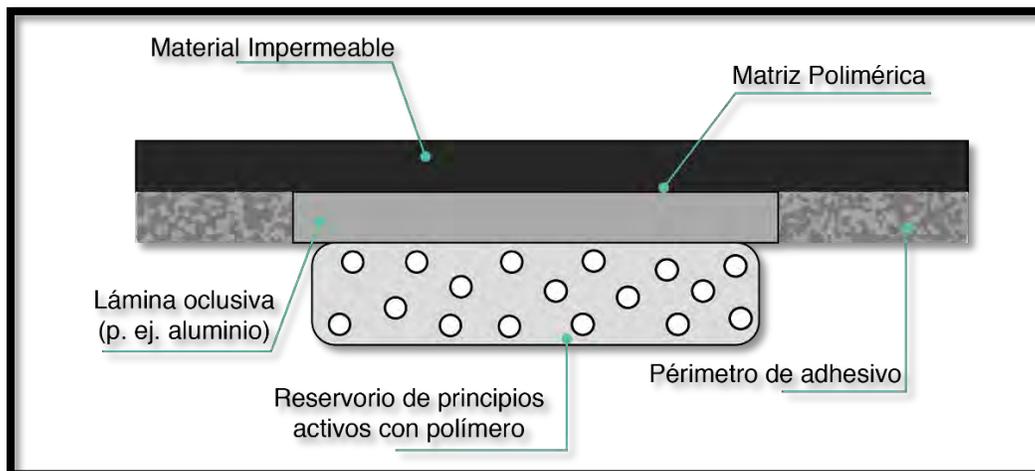


Figura 16. Sistema de difusión controlada mediante microreservorios



- **Sistema matricial.** Los sistemas matriciales son sistemas principalmente monocapa autoadhesivos, en los que el fármaco se encuentra uniformemente disperso en matriz polimérica hidrofílica e/o hidrofóbica (Figura 17). El entramado polimérico controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación. En este sistema el fármaco se encuentra en el adhesivo, por lo tanto, este cumple las funciones de formulación base y adhesivo.^{18,21,41}

Este es más seguro que el de reservorio, aunque el mecanismo de liberación en ambos es difusión simple, la liberación en este sistema solo depende de la solubilidad del fármaco en la matriz y la concentración total por unidad de área.^{40,42}

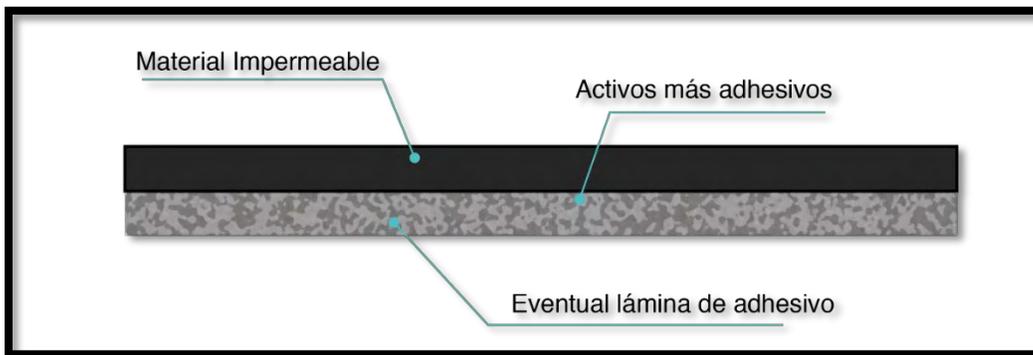


Figura 17. Sistema matricial

- **Sistema de difusión controlada vía matriz.** Los principios activos están dispersos en la matriz de polímero y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo (Figura 18). La liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica.²¹

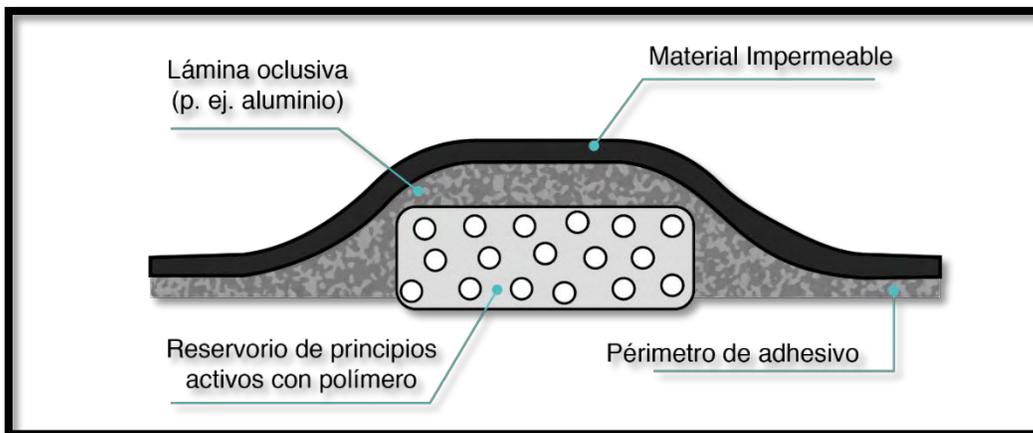


Figura 18. Sistema de liberación controlada vía matriz.



Los sistemas transdérmicos también se pueden clasificar de acuerdo al tipo de transporte de fármaco a través de la piel en:

- **Sistemas de Transporte Transdérmico Pasivos**

El transporte pasivo fármacos a través de la piel, se efectúa mediante la difusión en función de un gradiente de concentración como fuerza motora. Penetran por difusión pasiva dependiendo de la interacción de los fármacos, la piel y los excipientes. Las sustancias penetradoras pueden, o bien concentrarse en el estrato córneo o bien penetrar a la epidermis de donde difunden a la dermis y desde allí más profundamente hacia los tejidos locales o introducirse en la microcirculación, incorporándose al flujo sanguíneo para un efecto sistémico. Los sistemas transdérmicos pasivos pueden potenciarse mediante la oclusión con el mismo o con sustancias “oclusivas”.³³

- **Sistemas de Transporte Transdérmicos Activos**

Los parches activos acoplan a su sistema una serie de métodos, ya sean físicos o químicos para incrementar la permeación de fármacos a través de la piel, a la vez que permiten una liberación controlada.⁴³

En la tabla 7 se muestran las ventajas y desventajas de los sistemas transdérmicos.

Tabla 7. Ventajas y desventajas de los Sistemas Transdérmicos

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">- La administración de activos a través de la piel elimina el efecto de primer paso hepático.- Útil para sustancias de semivida muy corta, generalmente 6 a 8 horas.- Permite disminuir la frecuencia de administración y la dosis de principio activo.- Se evitan las molestias digestivas que acompañan la administración de algunos fármacos por vía oral.-Se evita la degradación del principio activo en el tracto gastrointestinal- Se puede interrumpir la incorporación de fármaco en el organismo a cualquier tiempo si aparecen reacciones adversas y/o toxicidad.- Uso sencillo, indoloro, buena aceptación, optimiza la adherencia al tratamiento-Se evitan efectos secundarios relacionados con la administración oral.	<ul style="list-style-type: none">-Solo pueden administrarse fármacos con propiedades fisicoquímicas adecuadas para absorberse a través de la piel y que no requieran concentraciones muy elevadas en sangre para conseguir su efecto.- Problemas de adhesividad en algunos tipos de piel.-En caso de aparecer una reacción adversa, aunque se retire el parche el efecto puede tardar en desaparecer.-Presentan un riesgo de aparición de reacciones irritantes o alérgicas en la zona de administración, esto se puede deber a: mala utilización, fármaco, formulación, oclusiones prolongadas de la piel, etc.- Son poco cómodos y estéticos en determinadas circunstancias (deportes,



<ul style="list-style-type: none">- Con la liberación controlada del principio activo, se obtienen niveles de este en sangre constantes.- Eliminación de restricciones dietarias asociadas con el uso oral.-Son útiles en pacientes que tienen limitaciones de la vía oral.^{18,21,37,39,40}	situaciones en que la piel esta descubierta, etc. ^{18,37,39,40}
--	--

7.8.1.1 Recomendaciones generales para el uso de parches transdérmicos

Para obtener el efecto terapéutico deseado y minimizar las reacciones adversas, se deben tener en cuenta las siguientes indicaciones de uso:

- Se debe aplicar sobre piel limpia, seca y exenta de vello.
- No se deben aplicar sobre cicatrices, quemaduras, piel irritada, ni en zonas donde la piel haga pliegues.
- Tiene que alternarse la zona de aplicación para evitar la aparición de reacciones alérgicas
- Los parches no se deben fraccionar, partir o doblar para evitar que se rompa la matriz o el reservorio del parche y que se produzca una sobredosificación, o por el contrario, una pérdida de medicamento antes de ser aplicado.
- Evitar zonas de fricción.
- No tocar ni dañar el adhesivo durante la manipulación
- Dado que los parches utilizados pueden contener restos significativos de principio activo, se deben plegar de manera que el lado adhesivo del parche se pegue sobre sí mismo y eliminados posteriormente de forma segura en el contenedor correspondiente.
- Como todos los medicamentos, deben mantenerse fuera del alcance de los niños.^{21,37}

7.9 Métodos experimentales *in vitro* e *in vivo* para el estudio de la absorción transdérmica

La absorción percutánea depende de un gran número de factores: características del permeante, composición de la formulación, tipo de piel, condiciones experimentales, temperatura, oclusión, etc. Lo deseable para establecer la relevancia de todos estos factores sería realizar estudios *in vivo* en humanos, sin embargo, debido al coste y motivos éticos, dichos estudios no son frecuentes. Sin embargo, existen métodos *in vitro* e *in vivo* que ofrecen la posibilidad de profundizar en los diferentes aspectos y factores que influyen en la absorción percutánea de fármacos, estos métodos además permiten optimizar el desarrollo de nuevas formulaciones, ya que resultan ser una importante herramienta para evaluar la eficacia y calidad de las formulaciones tópicas y transdérmicas.^{44,45}



7.9.1 Métodos *in vitro*

Los estudios *in vitro* aportan información sobre el proceso limitante de absorción, las propiedades intrínsecas de la membrana como barrera, así como la capacidad de difusión del fármaco, además se puede identificar la vía de difusión predominante, detectar los efectos producidos por los componentes de la formulación y la variabilidad existente entre membranas de distinto origen. Las evaluaciones *in vitro* son herramientas esenciales para el desarrollo y el cribado de formulaciones, prediciendo la absorción cutánea *in vivo*.^{44,45}

Los métodos *in vitro* aplicados al estudio de la penetración de fármacos representan las técnicas más difundidas, en estos métodos se utilizan tanto piel animal, humana, como membranas artificiales (piel artificial).²²

- **Celdas de difusión**

Las celdas de Franz representan, desde su desarrollo en 1975, uno de los principales métodos utilizados para evaluar la liberación y permeación de la piel de fármacos incorporados en sistemas de administración de fármacos tópicos y transdérmicos. El objetivo principal de estas evaluaciones radica en identificar las principales variables durante el diseño de la formulación que pueden alterar la biodisponibilidad *in vivo* del fármaco.^{45,46}

La configuración del aparato experimental se compone de: a) compartimiento donante, en el que la formulación se aplica a una membrana semipermeable en la que el fármaco liberado debe permear y una b) cámara receptora, en la que las muestras pueden ser retiradas para análisis de fármacos (Figura 19).

- a) Compartimentos donante. La formulación se aplica en la piel o epidermis intacta la cual es tratada como una membrana semipermeable que se encuentra en contacto con medio líquido del compartimento receptor.^{19,45}
- b) Compartimento receptor. Tiene un brazo de muestreo lateral, por donde se toman alícuotas para analizar la concentración acumulada de los activos liberados mediante técnicas analíticas como UV-Vis o HPLC, además permite la reposición de volumen, este medio líquido es homogenizado mediante un agitador magnético.^{47,48}

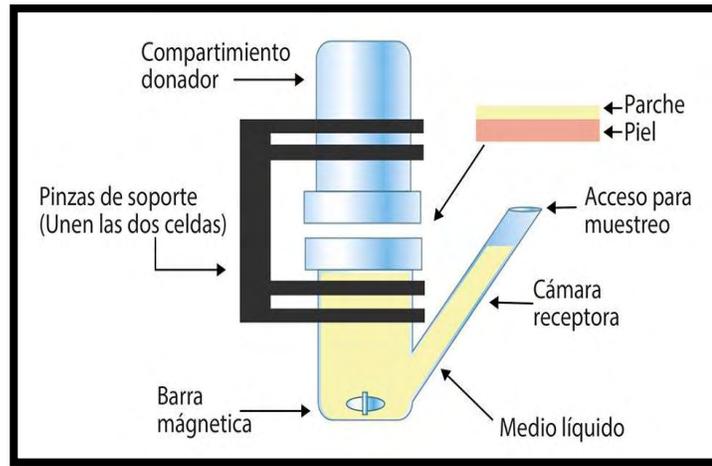


Figura 19. Representación esquemática de una celda de difusión

Las condiciones experimentales para la evaluación de la permeación de la piel incluyen un medio receptor mantenido bajo agitación magnética constante y temperatura de $(32 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. La composición del medio líquido debe asegurar las condiciones sink, ya que la concentración del fármaco no debe alcanzar valores $> 10\%$ de su saturación, para ello, el fármaco debe ser libremente soluble en el medio receptor. Las condiciones sink son una presuposición esencial para que la concentración de fármaco en el medio receptor no limite la velocidad de permeación, por ello los medios receptores recomendados son tampones acuosos relacionados con el entorno fisiológico.

El uso de aditivos en el medio receptor es necesario en algunos casos para aumentar la solubilidad del fármaco, pero estos aditivos no deben comprometer la integridad de la membrana o alterar la permeabilidad del fármaco. Algunos aditivos incorporados en el medio son tensioactivos no iónicos (por ejemplo, Tween 80), albúmina de suero bovino, polietilenglicol y etanol. Para evitar el crecimiento microbiológico en el medio, se pueden añadir conservantes, tales como gentamicina, azida sódica (0,02% -0,05%) y Formaldehído (0,1%).⁴⁵

Este método tiene varias limitaciones, por un lado, no contiene como variable de análisis las rutas de eliminación de los fármacos en el sistema vascular y metabolismo en la dermis, por otro lado, no pondera las modificaciones fisiológicas de la piel como contenido de agua, pH cutáneo, descamación del estrato corneo y temperatura. Es importante remarcar que la piel una vez montada en celdas de Franz o sistemas similares, permanece con un grado constante de hidratación durante todo el periodo de ensayo, este factor podría afectar la bicapa lipídica o inducir la formación de vesículas extracelulares en el estrato corneo.

Aun con sus limitaciones este método *in vitro* es un buen indicador de la penetración percutánea de fármaco, además permiten un control preciso de las variables experimentales.²²



Modelo de aislamiento y perfusión de la piel

En este sistema se consideran la mayoría de los procesos metabólicos y funciones normales de la piel, tal y como si fuera *in vivo*, se realiza tomando piel del abdomen del cerdo (o animal con el que se realice el ensayo), se cose la piel conectando venas y arterias de tal forma que se tiene un tubo, posteriormente se coloca un sistema de oxigenación de venas y arterias (O₂ al 0.5%) con agitación y anticoagulante, se aplica la sustancia a estudiar y se procede a la cuantificación en el medio (que sería la sangre). Además se colocan sensores de presión, pH y se alimenta con glucosa y albúmina. Se debe agregar un antibiótico para evitar el crecimiento de microorganismos.³²

7.9.2 Métodos *in vivo*

- **Estudios en animales**

La penetración de fármacos a través de las estructuras de la piel ha sido estudiada utilizando animales vivos, en estos casos, la capacidad de penetración es estimada evaluando las concentraciones alcanzadas en la circulación sistémica u orina. Se ha reportado que ciertos fármacos pueden quedar secuestrados en las estructuras de la piel o concentrarse localmente sin penetrar a la circulación sistema, además, existen diferencias en la penetración relacionadas con el sitio de aplicación, todos estos factores indican que las concentraciones de fármaco en sangre no son reflejo de la penetración absoluta de un fármaco.²²

- **Tape Stripping**

Este método se puede aplicar *in vitro* para el análisis de la penetración del fármaco en el estrato córneo o *in vivo* usando modelos animales o voluntarios humanos, ya que es mínimamente invasiva e indolora.

El método de tape stripping implica la eliminación secuencial de capas celulares del estrato córneo mediante la aplicación de trozos de cinta adhesiva, los residuos de la formulación se retiran previamente de la superficie de la piel y la cinta se aplica mediante presión para asegurar su adhesión a la piel. La primera pieza de cinta se desecha para eliminar los residuos de la formulación, las otras piezas de cinta son secuencialmente aplicadas (media de 16 aplicaciones) para retirar la piel del sitio donde se administró la formulación, la presión y la velocidad de aplicación deben ser las mismas durante todo el proceso para asegurar la homogeneidad de la cantidad relativa de estrato córneo eliminado. Posteriormente la extracción del fármaco se realiza usando disolventes, los cuales se seleccionan con base a la solubilidad del fármaco. Finalmente las muestras se agitan y se centrifugan, y el fármaco se recupera en el sobrenadante.

Deben tomarse las siguientes consideraciones antes del procedimiento: el sitio de aplicación debe ser uniforme y sin daños, el adhesivo y las cintas pueden adquirirse de diferentes fabricantes, pero deben ser compatibles con el disolvente utilizado para la extracción de fármacos, la cinta debe ser inocua y no causar reacciones alérgicas o inflamación en la piel. Las cintas con adhesivos acrílicos o de silicona son ampliamente utilizadas para este propósito.⁴⁵



- **Microdiálisis**

La microdiálisis cutánea se clasifica como una técnica semiinvasiva en la que se inserta una sonda de microdiálisis semipermeable en capas de piel definidas (epidermis o dermis), directamente bajo la formulación. La solución fisiológica (solución salina o solución de Ringer) se perfunde lentamente usando una bomba (1-10 $\mu\text{L}/\text{min}$), los compuestos en el fluido intersticial del tejido difunden en el dializado de la sonda. El dializado se recoge en momentos diferentes, y el fármaco se analiza directamente, por ejemplo, por HPLC, sin embargo, en algunos casos, debido a las pequeñas cantidades de muestra (unos pocos microlitros) y la dilución del fármaco, requieren técnicas analíticas de alta sensibilidad, tales como HPLC acoplada con espectrometría de masas. La recuperación del fármaco del dializado es un parámetro importante a determinar, la recuperación relativa del fármaco se evalúa utilizando la técnica de retrodiálisis. Para estas evaluaciones, una solución de fármaco con concentración conocida es perfundida durante un tiempo definido, a continuación, se determina la concentración de fármaco en el dializado.

La microdiálisis cutánea muestra mejores resultados para la recuperación de compuestos hidrófilos, y se han reportado algunas limitaciones para la evaluación de fármacos lipófilos, los compuestos con pesos moleculares elevados, tales como péptidos y proteínas, no pueden determinarse por este método.

Este método es atractivo debido a su costo relativamente bajo en relación con los costos de los estudios farmacocinéticos tradicionales, además evalúa la absorción del fármaco en las capas profundas de la piel en comparación con el método de Tape Stripping que solo evalúa la absorción en el estrato córneo, de esta manera la microdiálisis cutánea permite caracterizar la absorción de la piel y la eliminación de fármacos de las formulaciones tópicas o transdérmicas.⁴⁵

- **Biopsia cutánea**

La biopsia cutánea representa un método que permite evaluar la cantidad de fármaco que penetra a través de las diferentes estructuras de la piel en función del tiempo, sin embargo, este método, solo permitirá evaluar la penetración al tiempo de la toma de muestra

Este método se puede realizar colocando una película adhesiva de cianoacrilato en la piel que polimeriza, al retirarlo se desprende el estrato córneo y se calcula la cantidad de principio activo que penetró en el estrato córneo. Otra forma de hacerlo es marcar cierta área de la piel y succionar mediante vacío por lo que se separa la dermis de la epidermis acumulándose entre ellas líquido linfático, dando la apariencia de formación de “blísteres” o ampollas, la cantidad de activo se cuantifica tanto en el líquido linfático, la epidermis y la dermis. El uso de biopsias de piel para cuantificar fármacos, al ser un proceso invasivo no ha sido desarrollada ampliamente esto, debido al malestar e incomodidad que genera en el paciente.³²



7.9.3 Modelos matemáticos

El transporte de un fármaco a través de la piel, es un proceso complejo ya que comprende interacciones de tipo físico, químico y biológico, y muchas de ellas no son de tipo lineal. Los patrones de liberación en las formulaciones de liberación controlada se pueden dividir en aquellos que liberan el fármaco a una velocidad lenta de cero o de primer orden y los que proporcionan una dosis rápida inicial, seguida por liberación lenta de cero o de primer orden del componente sostenido. El propósito de los sistemas de liberación controlada es mantener la concentración de fármaco en la sangre o en los tejidos diana a un valor deseado tanto como sea posible, es decir, deben ser capaces de ejercer un control sobre la velocidad de liberación del fármaco y la duración. Con este fin en general el sistema de liberación controlada inicialmente libera parte de la dosis contenida para alcanzar rápidamente la concentración terapéutica eficaz del fármaco, a continuación, la cinética de liberación del fármaco sigue un comportamiento bien definido para suministrar la dosis de mantenimiento que permite alcanzar la concentración de fármaco deseada.

El uso de modelos matemáticos permite la predicción y/o definición de la cinética de liberación de las formulaciones de liberación controlada. Existen una serie de modelos cinéticos, que describen la liberación general del fármaco de las formas de dosificación, algunos de ellos se mencionan a continuación.^{49, 50}

- **Modelos orden cero**

La disolución de fármaco a partir de formas de dosificación que no se disgregan y liberan el fármaco lentamente puede representarse mediante la ecuación:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco disuelta en el tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en la solución (la mayoría de veces, $Q_0 = 0$) y K_0 es la constante de liberación de orden cero expresada en unidades de concentración/tiempo.

Para estudiar la cinética de liberación, los datos obtenidos de los estudios de liberación de fármaco se grafican como el porcentaje de la cantidad acumulativa de fármaco liberado en función del tiempo.

Aplicaciones: se puede usar para describir la disolución del fármaco de varios tipos de formas de dosificación farmacéutica de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos, así como tabletas matriciales recubiertas con un contenido bajo de fármaco, sistemas osmóticos, etc.



- **Modelo de primer orden**

Este modelo también se ha utilizado para describir la absorción y/o eliminación de algunos fármacos, aunque es difícil conceptualizar este mecanismo sobre una base teórica. La liberación del fármaco que sigue la cinética de primer orden puede expresarse mediante la ecuación:

$$\text{Log } C = \log C_0 - Kt / 2.303$$

Donde C_0 es la concentración inicial de fármaco, K es la constante de velocidad de primer orden y t es el tiempo.

Los datos obtenidos de los estudios de liberación de fármaco se grafican como el logaritmo natural de la cantidad acumulativa del fármaco liberado en función del tiempo, lo que producirá una línea recta con una pendiente de $-K / 2,303$.

Aplicación: esta relación puede usarse para describir la disolución del fármaco en formas farmacéuticas tales como las que contienen fármacos solubles en agua en matrices porosas.

- **Higuchi**

El primer ejemplo de un modelo matemático destinado a describir la liberación del fármaco a partir de un sistema de matriz fue propuesto por Higuchi en 1961. Inicialmente concebido para sistemas planares, se extendió a diferentes sistemas geométricos y porosos. Este modelo se basa en la hipótesis de que:

- i) La liberación del fármaco ocurre básicamente por difusión (debido a un gradiente de concentración)
- ii) La velocidad de disolución del fármaco es mayor que la velocidad de difusión
- iii) La concentración inicial de fármaco en la matriz es mucho mayor que la solubilidad del fármaco
- iv) La difusión del fármaco es unidireccional
- v) Las partículas de fármaco son mucho más pequeñas que el grosor del sistema
- vi) El hinchamiento y la disolución de la matriz son despreciables
- vii) La difusividad del fármaco es constante
- viii) Se mantienen condiciones Sink

Por consiguiente, la expresión del modelo viene dada por la ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^{1/2}$$

Donde M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberado en un tiempo t y K es la constante de velocidad de liberación. Dicha ecuación se expresa linealmente como: ⁵⁰

$$M_t/M_\infty = K_H t^{1/2}$$



Para estudiar la cinética de liberación, los datos obtenidos de los estudios de liberación de fármaco se grafican como el porcentaje acumulativo de liberación del fármaco frente a la raíz cuadrada del tiempo, donde se obtiene una línea recta si la liberación ocurre por difusión.⁵¹

Aplicación: Esta relación puede usarse para describir la disolución del fármaco a partir de varios tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos y tabletas matriciales con fármacos solubles en agua.⁵⁰

- **Korsmeyer-Peppas**

Korsmeyer y Peppas derivaron una relación simple que describía la liberación del fármaco de un sistema polimérico, este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y /o disolución de la matriz. Este modelo es generalmente lineal para valores de $M_t/M_\infty < 0.6$.

Esta se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

Donde M_t/M_∞ es la fracción de fármaco disuelto a tiempo t , K es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación; y n es el exponente de liberación que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación. Valores de $0.45 \leq n$ corresponden a un mecanismo de liberación Fickiano, $0.45 < n < 0.89$ es un transporte no Fickiano o anómalo, $n = 0.89$ es un transporte caso II (relajación de las cadenas poliméricas), y $n > 0.89$ corresponde a un transporte súper caso II.

La ecuación puede expresarse en forma lineal como:

$$\text{Log } M_t/M_\infty = \text{log } k + n \text{ log } t$$

Para estudiar la cinética de liberación, los datos obtenidos de los estudios de liberación de fármaco se grafican como el logaritmo natural del porcentaje acumulativo de liberación del fármaco en función del logaritmo natural del tiempo, solo para los datos que correspondan a no más del 60% de fármaco disuelto.⁵⁰

7.10 Hipertensión arterial

7.10.1 Definición

La hipertensión se define como una presión arterial sistólica que se mantiene por encima de 140 mm Hg o una presión diastólica que se mantiene por arriba de 90 mm Hg. La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra paredes de las arterias al ser bombeada por el corazón, cuando más alta es esta más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear sangre. La presión arterial normal en adultos es de 120 mm Hg cuando el corazón late (tensión sistólica) y de 80 mm Hg cuando el corazón se relaja (tensión diastólica).^{2, 52,53}



7.10.2 Clasificación

1. Clasificación por efectos de diagnóstico y tratamiento

La Hipertensión arterial se clasifica para efectos de diagnóstico y tratamiento de acuerdo a los siguientes criterios clínicos (Tabla 8):⁵⁴

Tabla 8. Clasificación de la hipertensión arterial

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

Las personas con presión arterial normal (con factores de riesgo asociados) o fronteriza aun no tienen hipertensión pero tienen alto riesgo de presentar la enfermedad por lo que ellos y los médicos deben estar prevenidos de dicho riesgo e intervenir para retrasar o evitar el desarrollo de la hipertensión arterial. Es de importancia considerar los diferentes valores de la presión arterial residen en la coexistencia con otros factores de riesgo y/o daño orgánico (subclínico o establecido) que incrementan la morbilidad y la mortalidad.

La estratificación del riesgo en la HA: Aun cuando la HA curse asintomática, puede provocar daño cardiovascular que dependerá del grado de la PA y de su asociación con otros factores de riesgo u otras enfermedades, por lo que se ha establecido una forma de calcular el riesgo (tabla 9):

Tabla 9. Estratificación de riesgo en la hipertensión arterial

Otros factores de riesgo/enfermedades	Presión normal	Presión fronteriza	HA 1	HA2	HA3
Sin otros factores de riesgo	promedio	promedio	bajo	moderado	Alto
1 o 2 factores de riesgo	bajo	bajo	moderado	moderado	Muy alto
3 o más factores de riesgo. Daño orgánico subclínico	moderado	alto	alto	alto	Muy alto
Daño orgánico establecido o Diabetes	alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto

***Niveles de riesgo: bajo, promedio, moderado alto, muy alto.**



En la tabla 10 se pueden observar los elementos para la estratificación de riesgo en la HA.

Tabla 10. Elementos para la estratificación de riesgo en la hipertensión arterial

Factores de riesgo	Daño orgánico subclínico	Daño orgánico establecido
Hombre > 55 años	Hipertrofia del VI	Enfermedad vascular cerebral isquémica o hemorrágica
Mujer > 65 años	Grosor/intima/media carotídea > 0.9 mm o ateroma	Cardiopatía isquémica
Tabaquismo	Creatinina Hombres: 1.3-1.5mg/dL Mujeres: 1.2-1.4mg/dL	Insuficiencia cardíaca
Dislipidemias: c total > 240 c-LDL con riesgo bajo > 160 con riesgo moderado >130 con riesgo alto >100 c-HDL <40	Microalbuminuria	Nefropatía diabética
Historia familiar de enfermedad cardiovascular Hombres < 55 años Mujeres <65 años		Insuficiencia renal Creatinina: Hombres > 1.5 mg/dL Mujeres > 1.4 mg/dL
Obesidad abdominal: Hombres ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm		Retinopatía IV
Vida sedentaria		Insuficiencia arterial periférica Diabetes mellitus

2. Clasificación etiológica

- **Hipertensión arterial primaria (idiopática o esencial)**

La padece aproximadamente del 90 al 95% de los hipertensos, no hay una causa orgánica identificable, sin embargo, estudios indican que entre los mecanismos participan la herencia, alteraciones en el sistema nervioso simpático, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, las resistencias arteriolas periféricas, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la sensibilidad al sodio y la resistencia a la insulina.

La HA puede ser dañina por efectos primarios:

- Aumento del trabajo del corazón
- Lesión de las propias arterias por la presión excesiva



El riesgo coronario es paralelo al aumento de la hipertrofia del tejido muscular; igualmente se desarrolla isquemia del ventrículo izquierdo, a medida que aumenta la HA, esta puede ser suficientemente peligrosa para que la persona sufra angina de pecho. La presión muy elevada en las arterias coronarias desarrolla arteriosclerosis coronaria de manera que los pacientes pueden morir por oclusión coronaria.

- **Hipertensión arterial secundaria**

Se encuentra aproximadamente entre el 5 y el 10% del total de los hipertensos, y en esta se identifica una causa orgánica, que puede ser:

- Renal: glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales
- Vascular: coartación de la aorta, hipoplasia de la aorta, renovascular, trombosis de la vena renal, arteritis.
- Endocrina: enfermedades de la tiroides o de la paratiroides, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma.
- Sistema Nervioso Central: Tumores, encefalitis, apnea del sueño.
- Inducidas por medicamentos: esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos.
- Inducidas por tóxicos: Cocaína, orozuz (Regaliz), plomo.
- Inducidas por el embarazo: Incluye preeclampsia y eclampsia.^{54,55}

7.10.3 Tratamiento farmacológico

La hipertensión arterial incrementa el trabajo a que es sometido el corazón, aumenta el riesgo de cardiopatías, accidente cerebrovascular, siendo estas últimas las dos causas principales de muerte en el mundo, también es un factor de riesgo importante en el desarrollo de nefropatía crónica e insuficiencia cardíaca. Cuando la hipertensión se acompaña de obesidad, tabaquismo, dislipidemias o diabetes, el riesgo aumenta notoriamente, sin embargo, la incidencia de morbilidad y mortalidad decae de manera significativa cuando se diagnostica de manera oportuna y recibe el tratamiento adecuado.^{53,56}

El arsenal terapéutico de los fármacos antihipertensivos es en la actualidad muy amplio y comprende diferentes clases de fármacos con diversos mecanismos de acción. Las clases de fármacos antihipertensivos que se consideran de primera línea son: antagonistas de los receptores e angiotensina II, inhibidores de renina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores alfa (tabla 11).⁵⁷



Tabla 11. Clases de fármacos antihipertensivos ^{53,57}

Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II)	Inhibidores de renina	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)	Diuréticos	Bloqueadores betaadrenérgicos	Bloqueadores de los canales de calcio	α bloqueadores
Azilsartán medoxomilo Candesartán Eprosartán Irbesartán Losartán Olmesartán Temisartán Valsartán	Aliskirén	IECA Benazeprilo Captoprilo Enalaprilo Fosinoprilo Lisinopilo Moexiprilo Quinaprilo Perindoprilo Ramiprilo Trandalaprilo IECA con acción sobre la endopeptidasa Omapatrilato Sapatrilato	Tiazidas y derivados Clorotiazida Hidroclorotiazida Clortalidona Bendroflumetiazida Hidroflumetiazida Metolazona Indapamida Xipamida Diureticos del asa de Henle Furosemida Bumetanida Torasemida Piretanida Ácido etacrínico Ahorradores de potasio Espironolactona Amilorida Triamterene Eplerenona	<i>Cardioselectivos</i> Acebutolol Atenolol Bisoprolol Celiprolol Metoprolol <i>No cardioselectivos</i> Carteolol Nadolol Oxprenolol Pindolol Propanolol Timolol	Dihidropiridinas Amlodipino Barnidipino Felodipino Isradipino Lacidipino Lercanidipino Nicardipino Nifedipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino Fenilaquilaminas Verapamilo Benzotiaepinas Diltiazem	Doxazosina Prazosina Terazosina

La utilización de las diversas clases de fármacos antihipertensivos debe basarse en varios parámetros, tales como el coste, presencia de enfermedades asociadas, efectividad, efectos secundarios, tolerancia o impacto sobre la calidad de vida. En la tabla 12 se mencionan las principales indicaciones y contraindicaciones de las clases de fármacos antihipertensivos.



Tabla 12. Principales indicaciones y contraindicaciones de las clases de fármacos antihipertensivos⁵⁷

Clase de fármaco	Indicaciones establecidas	Posibles indicaciones	Contraindicaciones establecidas	Posibles contraindicaciones
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca	Diabetes	gota	Dislipemia
Bloqueadores beta	HA sistólica Angina de esfuerzo Postinfarto Taquiarritmias	Insuficiencia cardiaca Embarazo	Asma y EPOC Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Dislipemia
IECA	Insuficiencia cardiaca Disfunción ventricular izquierda Postinfarto Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arterial renal	
Antagonistas de calcio	Angina Pacientes ancianos HTA sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Insuficiencia cardiaca congestiva
Bloqueadores alfa	Hipertrofia de próstata	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática
ARA II	Tos con IECA	Insuficiencia cardiaca	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	

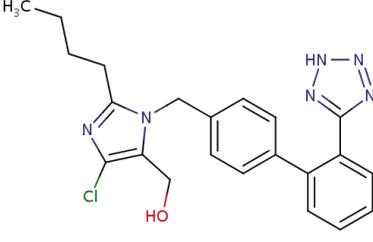
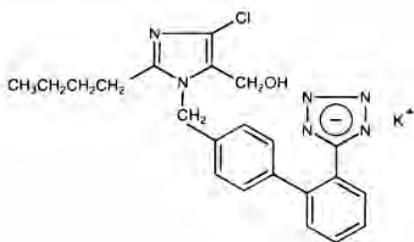
7.10.4 Estrategias de tratamiento

La relación entre el valor de la presión arterial y el riesgo de fenómenos cardiovasculares es de tipo continuo, por tanto, la disminución de la presión arterial, aunque sea moderadamente elevada, reduce de forma significativa la enfermedad cardiovascular. En la mayoría de las personas, el objetivo de la presión arterial cuando se trata la hipertensión es una presión arterial sistólica menor de 140 mm Hg y diastólica menor de 90 mm Hg. En ocasiones, la hipertensión leve puede controlarse con un solo medicamento pero la mayoría de los pacientes requiere más de uno para lograr dicho control. En la actualidad se recomienda iniciar el tratamiento con un diurético tiazídico o un inhibidor de la ECA, un bloqueador del receptor de angiotensina o un bloqueador de los canales de calcio. Si no se consigue un control adecuado, se suministra un segundo medicamento cuya elección se basa en la minimización de los efectos adversos del tratamiento combinado y el alcance de la presión arterial. Los pacientes con presión arterial sistólica mayor de 160 mm Hg o diastólica mayor de 100 mm Hg deben iniciar el tratamiento con dos medicamentos antihipertensivos. ⁵³⁻⁻



7.10.4.1 Losartán Potásico ⁵⁹

Propiedades Físicas y Químicas

Estructura química	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Figura 20. Estructura química de Losartán (base)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Figura 21. Estructura química de la sal potásica de Losartán (ácido débil) ⁴³</p> </div> </div>
Nombre químico	Potasio; [2 - butil - 5 - cloro - 3 - [[4- [2- (1, 2,3 - triaza - 4 - azanidaciclopenta - 2,5 - dien - 5 - il) fenil] fenil] metil] imidazol -4-il] metanol. ⁵⁸
Formula molecular	$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ ⁵⁹
Peso molecular	461.01 ¹⁹
Punto de fusión	260-270 °C ⁵⁹
Solubilidad	Sumamente soluble en agua, soluble en alcoholes; ligeramente soluble en acetonitrilo o 2-butanona. ¹⁹
pKa	5.5 ¹⁹
Coefficiente de partición (Log P)	6.1 ⁶⁰
Apariencia	Polvo blanco o amarillo claro, inodoro. ⁵⁹

Indicaciones terapéuticas

Puede utilizarse como agente de primera línea para tratar hipertensión sin complicaciones, hipertensión sistólica aislada e hipertrofia ventricular izquierda. Puede ser utilizado como un agente de primera línea para retrasar la progresión de la nefropatía diabética. Losartán también puede utilizarse como agente de segunda línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción sistólica, infarto de miocardio y enfermedad de las arterias coronarias en los intolerantes a los inhibidores de la ECA. ⁶⁰

Mecanismo de acción

Losartán inhibe competitivamente la unión de la angiotensina II a AT1 en muchos tejidos incluyendo el músculo liso vascular y las glándulas suprarrenales. Losartán se metaboliza a su metabolito activo E-3174, que es 10 a 40 veces más potente que el losartán y actúa como antagonista AT1 no competitivo. La inhibición de la unión de angiotensina II a AT1 inhibe sus efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona mediados por AT1 y da como resultado una disminución de la resistencia vascular y de la presión sanguínea. Losartán es 1.000 veces más selectivo para AT1 que AT2. La inhibición de la secreción de aldosterona puede aumentar la excreción de sodio y agua mientras se disminuye la excreción de potasio. Losartán es eficaz para reducir la presión arterial y puede utilizarse para tratar la hipertensión esencial, la hipertrofia ventricular izquierda y la nefropatía diabética. ⁶¹

Farmacocinética

Absorción	Losartán es bien absorbido, pero sufre un sustancial metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad sistémica de losartán es aproximadamente del 33%.
------------------	---



	Las concentraciones medias de losartán se alcanzan en 1 hora. Aunque las concentraciones plasmáticas máximas de losartán y su metabolito activo son aproximadamente iguales, el área bajo la curva del metabolito es aproximadamente 4 veces mayor que el del losartán. Cuando se administra con una comida, la absorción disminuye y la concentración máxima disminuye.
Distribución	El 99,7% de losartán se une a proteínas, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución es de 34 L (losartán, sujetos sanos) y 12 L (metabolito activo, sujetos sanos).
Biotransformación	Losartán se metaboliza en un derivado de ácido 5-carboxílico (E-3174) a través de un aldehído intermedio (E-3179) principalmente por el citocromo P450 (CYP2C9 y CYP3A4). E-3174 es un metabolito activo con una potencia de 10 a 40 veces mayor que su compuesto original, losartán. Aproximadamente el 14% de losartán se convierte en E-3174; sin embargo, se encontró que el AUC de E-3174 era 4 a 8 veces más alto que el losartán y E-3174 se considera el principal contribuyente a los efectos farmacológicos de este medicamento.
Eliminación	El tiempo de vida media de losartán es de 2 horas y el de E-3174 es 6-9 horas. Después de dosis únicas de losartán administrado por vía oral, aproximadamente el 4% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y aproximadamente el 6% se excreta en la orina como metabolito activo. La excreción biliar contribuye a la eliminación del losartán y sus metabolitos. ⁶⁰

Dosis

Las dosis iniciales deben ser de 50 mg una vez al día, en los pacientes con depleción de volumen, las dosis iniciales deben ser de 25 mg/día. Los máximos efectos antihipertensivos se observan al cabo de 3 a 6 semanas.⁶²

7.11 Componentes de la formulación

- **Polivinilpirrolidona (K30)**

La polivinilpirrolidona es un polímero sintético que consta esencialmente de grupos 1-vinil-2-pirrolidinona lineales (Figura 22), cuyo grado de polimerización diferente da como resultado polímeros de diversos pesos moleculares, la K30 tiene un peso molecular de 50 000. Se presenta como un polvo higroscópico fino, de color blanco a blanco crema, inodoro o casi inodoro. La polivinilpirrolidona k30 se fabrica mediante secado por pulverización y se produce como esferas. Se usa en una variedad de formulaciones farmacéuticas, las soluciones de PVP se usan como aglutinantes en procesos de granulación en húmedo, se usa como solubilizante en formulaciones orales y parenterales; se ha demostrado que mejora la disolución de fármacos poco solubles a partir de formas de dosificación sólidas, también se pueden utilizar como agentes de recubrimiento o como aglutinantes. Es muy soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95%), cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.⁶³

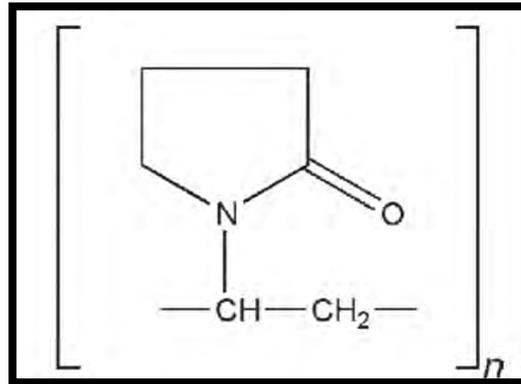


Figura 22. Estructura molecular de la polivinilpirrolidona K30

- **Eudragit E 100**

Pertenece al grupo de los polímeros polimetacrilatos, los cuales son polímeros sintéticos catiónicos y aniónicos de metacrilatos de dimetilaminoetil, ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico en proporciones variables. Eudragit E 100 es un polímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetil y otros ésteres neutros de ácido metacrílico, es soluble en agua (hasta $\text{pH} \approx 5$), en acetona y alcoholes. Eudragit E 100 son gránulos de color amarillo claro con el olor característico de los disolventes. Se utiliza como formador de película lisa o aislante, es soluble en el fluido gástrico por debajo del $\text{pH} 5$. Su estructura molecular general de los polimetacrilatos se muestra en la figura 23, en donde R^1 y $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ para Eudragit E 100.⁶⁴

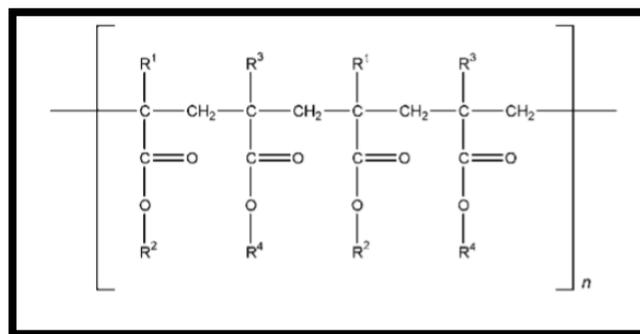


Figura 23. Estructura molecular de los polimetacrilatos



- **Triacetina**

La triacetina (figura 24) es un líquido viscoso incoloro con un olor ligeramente graso, se utiliza principalmente como un plastificante hidrófilo tanto en revestimiento polimérico acuoso como en revestimiento polimérico a base de disolvente, comprimidos, perlas y gránulos; las concentraciones típicas utilizadas son 10-45% p / p. Además, se usa en cosméticos, perfumería y alimentos como disolvente y como fijador en la formulación de perfumes y sabores. Se prepara por esterificación de glicerina con anhídrido acético, es soluble en cloroformo, metanol, etanol, éter, tolueno y poco soluble en agua (1 en 14).⁶⁵

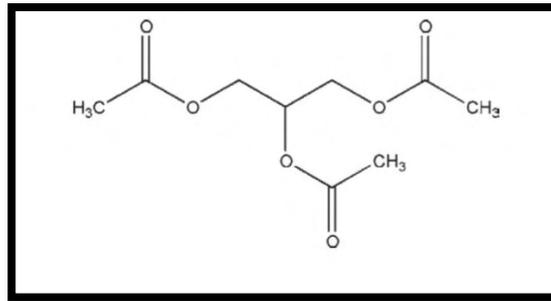


Figura 24. Estructura molecular de la triacetina

- **Acetil trietil citrato (citroflex)**

El acetil trietil citrato (Figura 25) es un líquido oleoso, incoloro e inodoro, se utiliza como plastificante de polímeros en formulaciones de liberación inmediata, sostenida y entéricas. Se prepara mediante la esterificación de ácido cítrico con butanol seguido de acilación con anhídrido acético. Es soluble en acetona, alcoholes y aceite vegetal; prácticamente insoluble en agua. Es incompatible con bases fuertes y materiales oxidantes.⁶⁶

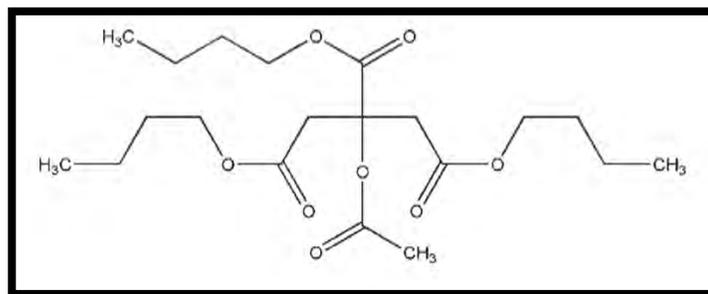


Figura 25. Estructura molecular del acetil trietil citrato



- **Ácido succínico**

El ácido succínico es un ácido dicarboxílico de fórmula $C_4H_6O_4$ (Figura 26), es un cristal incoloro, soluble en agua, con un sabor ácido que se utiliza como producto intermedio químico, en la medicina, en la fabricación de lacas y en la fabricación de ésteres de perfume. También se utiliza en los alimentos como secuestrante, tampón, y un agente neutralizante.

El anión succinato es un componente esencial del ciclo de Krebs o del ácido cítrico y sirve a un donador de electrones en la producción de ácido fumárico y $FADH_2$, también se ha demostrado que es un buen antibiótico "natural" debido a su naturaleza ácida o cáustica relativa (altas concentraciones pueden incluso causar quemaduras). Se ha demostrado que los suplementos de succinato ayudan a reducir los efectos de las resacas al activar la degradación del acetaldehído (un subproducto tóxico del metabolismo del alcohol) en CO_2 y H_2O a través del metabolismo aeróbico. Se ha demostrado que el ácido succínico estimula la recuperación del sistema nervioso y refuerza el sistema inmunológico. También se han hecho afirmaciones de que aumenta la conciencia, la concentración y los reflejos.⁶⁷

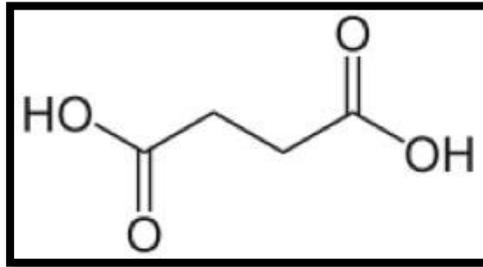


Figura 26. Estructura molecular del ácido succínico



8. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México. En efecto, alrededor del 30.8 % de la población de 20 a 69 años la padece, y cerca del 60% de los individuos afectados desconoce su padecimiento, esto significa que en nuestro país existen más de trece millones de personas con este padecimiento, de las cuales un poco más de ocho millones no han sido diagnosticados. Esta patología es un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y renales, la mortalidad por estas complicaciones ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas, de esta manera, las enfermedades del corazón, la enfermedad cerebrovascular y las nefropatías se encuentran entre las primeras causas de muerte.
55,57

Las consecuencias de la hipertensión para la salud se pueden agravar por otros factores que aumentan las probabilidades de sufrir un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o insuficiencia renal. Entre ellos cabe citar el consumo de tabaco, una dieta poco saludable, el uso nocivo del alcohol, la inactividad física y la exposición a un estrés permanente, así como la obesidad, dislipidemias y la diabetes mellitus. Sin embargo, la incidencia de morbilidad y mortalidad decae de manera significativa cuando se diagnostica de manera oportuna y recibe el tratamiento adecuado.² Existe una gran variedad de fármacos antihipertensivos, una opción para el tratamiento farmacológico son los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II, siendo Losartán potásico un fármaco de esta familia. Losartán potásico puede utilizarse como agente de primera línea para tratar hipertensión sin complicaciones, hipertensión sistólica aislada e hipertrofia ventricular izquierda. Además, puede ser utilizado como un agente de primera línea para retrasar la progresión de la nefropatía diabética. Losartán también puede utilizarse como agente de segunda línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción sistólica, infarto de miocardio y enfermedad de las arterias coronarias en los intolerantes a los inhibidores de la ECA.⁶⁰

El principal inconveniente de la formulación convencional de Losartán potásico (tabletas), es que este fármaco tiene una baja biodisponibilidad (25-35%) y una vida media de aproximadamente 1,5 a 2 horas, lo cual requiere de una dosificación frecuente para mantener el nivel terapéutico en sangre durante el tratamiento, lo cual provoca la falta de adherencia del paciente al tratamiento e inclusive el abandono de la terapia.⁶⁸ Una opción para resolver este problema es el desarrollo de formas farmacéuticas alternativas como lo son los parches transdérmicos, con los cuales se obtendrá una liberación controlada de Losartán potásico, predecible y reproducible en el flujo sanguíneo del paciente, mejorando la semivida biológica y la biodisponibilidad. Además se eliminarán los inconvenientes de múltiples dosis de las terapias orales, mejorando de esta manera el cumplimiento del paciente, confirmando la seguridad y eficacia del fármaco.⁴

Por otro lado, debido a que un gran número de fármacos no tienen la capacidad intrínseca de atravesar la piel, se han desarrollado métodos para mejorar la permeabilidad de la piel, como lo son las microagujas, por lo tanto el empleo de este promotor físico incrementará la penetración transdérmica de Losartán potásico.



9. OBJETIVOS

9.1 Objetivo general

Desarrollar y caracterizar un parche transdérmico de Losartán potásico mediante pruebas fisicoquímicas y estudios de penetración *in vitro* a través de piel humana empleando microagujas como promotor físico con la finalidad de proponer una nueva forma farmacéutica como alternativa a la administración oral existente.

9.2 Objetivos particulares

- Desarrollar un parche transdérmico de Losartán potásico, realizando una investigación bibliohemerográfica previa para seleccionar los excipientes que de acuerdo a sus propiedades puedan ser empleados en la formulación.
- Realizar estudios de preformulación utilizando diferentes polímeros y plastificantes para seleccionar la matriz polimérica que cumpla con las características requeridas de la formulación.
- Realizar la caracterización fisicoquímica del parche transdérmico de Losartán potásico mediante pruebas de dimensiones, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión poshumectación, pH superficial, porcentaje de constricción, contenido químico y liberación; para determinar si cumple con las propiedades requeridas para un buen desempeño.
- Evaluar la penetración *in vitro* a través de piel humana de Losartán potásico formulado en parches transdérmico, empleando microagujas como promotor físico mediante estudios de difusión en celdas verticales tipo Franz para determinar si se incrementa el paso del fármaco.

10. HIPÓTESIS

Si el parche transdérmico desarrollado cumple con las características fisicoquímicas requeridas y la penetración transdérmica *in vitro* a través de piel humana se ve incrementada al emplear microagujas como promotor físico entonces se podrá proponer esta forma farmacéutica como una alternativa en el tratamiento de la hipertensión arterial.



11. MATERIAL Y MÉTODOS

11.1 Diagrama general



11.2 Material

Principio activo y excipientes

- Losartán potásico 99.7 %, donación de Grupo Gylsa.
- Eudragit® E 100, HELM de México.
- Polivinilpirrolidona K30, Droguería Cosmopolita.
- Triacetina 99%, Sigma- Aldrich.
- Citroflex 99%, Sigma- Aldrich.
- Ácido succínico 99%, Sigma-Aldrich

Reactivos grado analítico

- Fosfato dibásico de sodio, Fermont.
- Hidróxido de sodio 97 %, MEYER.
- HEPES 99.5 %, Sigma- Aldrich.
- Metanol 99.92 %, J.T.Baker.
- Agua destilada calidad Mili-Q, Milipore Inc

Material

- Vasos de precipitados de 5, 10, 25 50, 100, 500 mL y 4 L.
- Matraz volumétrico de 10, 25, 50 ,250 y 500 mL
- Pipetas volumétricas de 2,4, 6, 8, 10 y 25 mL.
- Pipetas Pasteur de 2 mL.
- Celdas de difusión Franz de vidrio
- Moldes de acero inoxidable cubiertos de teflón

Equipos

- Espectrofotómetro UV-Vis, Cary 100 Varian.
- Agitador Multiplaza, TUV Rheiland USA MED MSH-S10
- Balanza Analítica, Radwag AS 220.R2.
- Texturómetro, Brookfield CTB Texture Analyzer
- Calibrador vernier, Truper CALDI-GMP.
- Disolutor (MAYASA), aparato 5 de la USP
- pH metro, Science MED SM-3BW
- Aparato para determinación del punto de fusión A50360, SCORPION SCIENTIFIC.
- Analizadora de humedad, Radwag PMC 50



11.3 Métodos

11.4 Preformulación

11.4.1 Selección de componentes.

La selección de excipientes se llevó a cabo realizando películas con diferentes polímeros, y plastificantes en diferentes concentraciones, las cuales se muestran en la tabla 13. Además se probaron moldes de acetato y moldes de acero inoxidable recubiertos de teflón como superficie de moldeo. La evaluación y selección de la matriz polimérica se efectuó físicamente tomando en cuenta su apariencia y compatibilidad fármaco-excipiente y excipiente-excipiente.

Tabla 13. Propuestas de formulación

Formulación	Polímero (s)	%	Plastificante	%	Disolvente
1	Quitosán/pluronic PF-127	13.01	Propilenglicol	81.67	Ácido acético (50 mL)
2	Quitosán/pluronic PF-127	13.01	Propilenglicol	81.67	Ácido láctico (40 mL)
3	Eudragit E 100: Etil celulosa	47	Ftalato de dibutilo	30	Metanol (25 mL)
4	(1:1)	50	Tracetina	25	
5	Eudragit E 100	47	Ftalato de dibutilo	30	
6		47	PEG 400	30	
7		50	Propilenglicol	25	
8		50	Triacetina	25	
9		43	Citroflex	35	
10	Eudragit E 100- PVP K30	52.5	Ftalato de dibutilo	30	
11	(2:1)	52.5	PEG 400	30	
12		56	Propilenglicol	25	
13		56	Triacetina	25	
14		49	Citroflex	35	
15		56	Triacetina*	25	
16		49	Citroflex*	35	

***Se adiciono ácido succínico al 7%**



11.4.2 Caracterización de principio activo y excipientes

- **Apariencia del principio activo y excipientes**

Las muestras de fármaco y excipientes fueron recubiertas con oro mediante la técnica de “sputtering” o espolvoreado catódico (Fig. 27) bajo las siguientes condiciones: sputter 7 Amps 300 seg. Posteriormente fueron observadas en un microscopio electrónico de barrido (JEOL JSM-6010LA) y captadas digitalmente.



Figura 27. Recubrimiento de las muestras mediante la técnica de “sputtering”

- **Determinación del porcentaje de humedad**

Se determinó el porcentaje de humedad del principio activo y los excipientes en una termobalanza (Radwag® PMC 50) (Figura 28), pesando aproximadamente 200 mg de muestra en una charola de aluminio, el análisis se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: temperatura de 120 ° C durante 2:15 minutos. Posteriormente se registró el porcentaje de humedad.



Figura 28. Termobalanza Radwag® PMC 50 ⁶⁹



- **Determinación del punto de fusión**

Se determinó el punto de fusión de Losartán potásico en el aparato para determinación del punto de fusión (A50360) (Figura 29), como prueba de identidad y criterio de pureza.



Figura 29. Aparato para determinar el punto de fusión ⁷⁰

- **Evaluación de la compatibilidad entre excipientes y fármaco en los PTD**

Microscopía electrónica de barrido

Se examinaron muestras cuadradas de un área de 1 cm² de la formulación de triacetina y citroflex, mediante microscopía electrónica de barrido usando el microscopio (JEOL JSM-6010LA) previamente las muestras fueron recubiertas mediante la técnica de “sputtering” o espolvoreado catódico (Figura 27) bajo las siguientes condiciones: sputter 7 Amps 300 seg. Con la finalidad de verificar la presencia de cristales como indicativo de incompatibilidad fármaco-excipientes o excipientes-excipientes.

11.5 Formulación

11.5.1 Diseño de experimentos

De acuerdo a las películas realizadas (tabla 13) se seleccionó dos formulaciones en las cuales se emplea Eudragit E100 y PVP K30 para formar la matriz polimérica, como plastificante se utilizó triacetina (formulación triacetina, tabla 14) y citroflex (formulación citroflex, tabla 17). Por lo tanto, se realizó un diseño de experimentos por cada formulación ya que las variables de estudio difieren.



11.5.2 DoE formulación triacetina

Tabla 14. Composición de los parches transdérmicos

Formulación triacetina		
Componente	Cantidad	Función
Losartán potásico	1g	Acción terapéutica
Eudragit E 100	1 y 2 g	Matriz
PVP K30	1 g	Matriz
Triacetina	1.4,1.6 y 1.8 mL	Plastificante
Ácido succínico	300 mg	Agente de la cohesión
Disolvente : 25 mL metanol		

Se realizó un diseño factorial multinivel para estudiar el efecto que tiene la relación Eudragit[®] E100-PVP K30 (1:1 y 2:1) así como la cantidad de triacetina (tabla 14) en la bioadhesión, bioadhesión poshumección, resistencia a la ruptura y liberación, empleando el programa Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05[®]. Los factores, niveles, respuestas, condiciones fijas e hipótesis del diseño se pueden observar en la tabla 15.

Tabla 15. Descripción del DoE triacetina

Factores	Niveles	Niveles codificados	Respuestas	Condiciones fijas
Relación Eudragit E100: PVP K30	1:1 g	-1	Bioadhesión Bioadhesión poshumección Resistencia a la ruptura Liberación	Cantidad de fármaco Cantidad de ácido succínico Medio de disolución Proceso de elaboración de los parches transdérmicos.
	2:1 g	1		
Triacetina	1.4 mL	-1		
	1.6 mL	0		
	1.8 mL	1		

Hipótesis.

Hipótesis nula: las respuestas (Bioadhesión, bioadhesión poshumección, resistencia a la ruptura y liberación) no son afectadas por la relación de Eudragit E100: PVP y por la cantidad de triacetina.

Hipótesis alterna: $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12} X_1X_2 + b_{11}X_{11} + b_{22}X_{22}$

Los niveles deben ser codificados para que se puedan ingresar los datos en el programa Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05[®]. En el anexo A se muestra la codificación de los factores. La matriz experimental consistió en 18 formulaciones (tabla 16), se realizaron dos replicas y el orden de los experimentos fue completamente aleatorizado con 11 grados de libertad para el error.



Tabla 16. Matriz experimental del DoE triacetina

L	B	E:P*	T*	E:P (g)	T (mL)	L	B	E:P*	T*	E:P (g)	T (mL)	L	B	E:P*	T*	E:P (g)	T (mL)
F1	1	1	-1	2:1	1.4	F7	2	-1	0	1:1	1.6	F13	3	1	1	2:1	1.8
F2	1	1	0	2:1	1.6	F8	2	-1	1	1:1	1.8	F14	3	-1	0	1:1	1.6
F3	1	-1	0	1:1	1.6	F9	2	1	1	2:1	1.8	F15	3	-1	-1	1:1	1.4
F4	1	-1	-1	1:1	1.4	F10	2	-1	-1	1:1	1.4	F16	3	1	-1	2:1	1.4
F5	1	1	1	2:1	1.8	F11	2	1	0	2:1	1.6	F17	3	1	0	2:1	1.6
F6	1	-1	1	1:1	1.8	F12	2	1	-1	2:1	1.4	F18	3	-1	1	1:1	1.8

L=lote, B=bloque, E: P*= relación Eudragit E 100: PVP K30 niveles codificados, T*=triacetina niveles codificados, E: P= relación Eudragit E 100: PVP K30 niveles no codificados, T=triacetina niveles no codificados.

11.5.3 DoE formulación citroflex

Tabla 17. Composición de los parches transdérmicos

Formulación citroflex		
Componente	Cantidad	Función
Losartán potásico	1 g	Acción terapéutica
Eudragit® E100	1g	Matriz
PVP K30	1 g	Matriz
Citroflex	765 µL	Plastificante
Ácido succínico	300 mg	Agente de cohesión
Disolvente : 25 mL metanol		

Se realizó un diseño factorial multinivel para estudiar el efecto que tiene la adición de ácido succínico así como la cantidad de citroflex (tabla 17) en la bioadhesión, bioadhesión post-humectación, resistencia a la ruptura y liberación, empleando el programa Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05®. Los factores, niveles, respuestas, condiciones fijas e hipótesis del diseño se pueden observar en la tabla 18.

Tabla 18. Descripción del DoE citroflex

Factores	Niveles	Niveles codificados	Respuestas	Condiciones fijas
Ácido succínico	0 mg	-1	Bioadhesión	Cantidad de fármaco
	300 mg	1	Bioadhesión poshumectación	Cantidad de polímeros
Citroflex	700 µL	-1	Resistencia a la ruptura	Medio de disolución



	750 µL	0	Liberación	Proceso de elaboración de los PTD
	800 µL	1		

Hipótesis.

Hipótesis nula: las respuestas (Bioadhesión, bioadhesión poshumección, resistencia a la ruptura y liberación) no son afectadas por la cantidad de ácido succínico y citroflex.

Hipótesis alterna: $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12} X_1X_2 + b_{11}X_{11} + b_{22}X_{22}$

Los niveles deben ser codificados para que se puedan ingresar los datos en el programa Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05®. En el anexo A se muestra la codificación de los factores. La matriz experimental consistió en 18 formulaciones (tabla 19), se realizaron dos replicas y el orden de los experimentos fue completamente aleatorizado con 11 grados de libertad para el error.

Tabla 19. Matriz experimental del DoE citroflex

L	B	A*	C*	A (mg)	C (µL)	L	B	A*	C*	A (mg)	C (µL)	L	B	A*	C*	A (mg)	C (µL)
F1	1	-1	1	0	800	F7	2	1	-1	300	700	F13	3	-1	-1	0	700
F2	1	1	1	300	800	F8	2	1	0	300	750	F14	3	-1	1	0	800
F3	1	1	0	300	750	F9	2	-1	0	0	750	F15	3	1	-1	300	700
F4	1	-1	-1	0	700	F10	2	1	1	300	800	F16	3	1	0	300	750
F5	1	-1	0	0	750	F11	2	-1	1	0	800	F17	3	1	1	300	800
F6	1	1	-1	300	700	F12	2	-1	-1	0	700	F18	3	-1	0	0	750

L=lote, B=bloque, A*= ácido succínico niveles codificados, C*=citraflex niveles codificados, A= ácido succínico niveles no codificados, C=citraflex niveles no codificados

11.6 Formulación óptima

Tabla 20. Formulación óptima

Componente	% p/p	Cantidad	Función
Losartán potásico	23.97	1 g	Acción terapéutica
Eudragit® E100	23.97	1g	Matriz
PVP K30	23.97	1 g	Matriz
Citraflex	20.1	765 µL	Plastificante
Ácido succínico	7.2	300 mg	Agente de cohesión
Disolvente : 25 mL metanol			

De cada DoE realizado se obtuvo la formulación óptima, de las cuales se eligió la formulación de citroflex (tabla 20) para realizar las pruebas de caracterización de los parches transdérmicos.



11.6.1 Preparación de los parches transdérmicos (Figura 30)

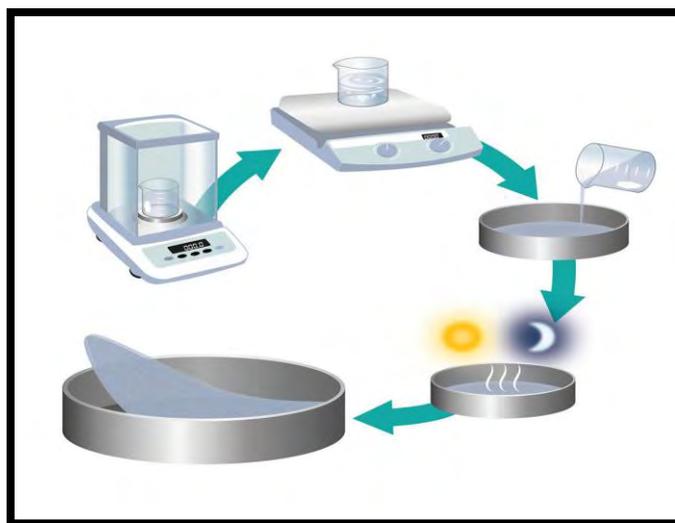


Figura 30. Representación esquemática de la preparación de los parches transdérmicos

El procedimiento de elaboración de los parches se realizó de acuerdo a la metodología descrita por Escobar-Chávez et al³². La cual se describe a continuación:

1. Pesar los excipientes y principio activo que conforman la formulación (tabla 20)
2. Disolver con metanol bajo agitación magnética hasta obtener una mezcla homogénea.
3. Técnica vaciado en placa: verter la solución anterior en un molde de acero inoxidable cubierto de teflón de 113.09 cm²
4. Dejar secar las películas a temperatura ambiente durante 48 horas.
5. Desmontar las películas
6. Almacenar los parches transdérmicos en un desecador, envueltos en parafilm y papel aluminio a una temperatura de 25°C para su posterior caracterización.

11.6.2 Caracterización fisicoquímica de los parches transdérmicos

11.6.2.1 Dimensiones

Se cortaron 10 parches transdérmicos en forma circular con un área de 283.53 mm², posteriormente se midió su diámetro y grosor con ayuda de un Calibrador Digital Truper, en diferentes puntos con la finalidad de obtener una medición adecuada.



11.6.2.2 Bioadhesión

Esta prueba fue realizada en el antebrazo de voluntarios sanos sin tratamiento farmacológico o cosmético previo de por las menos 12 horas. Se cortaron 10 parches en forma circular con un área de 0.95 cm^2 . Empleando el texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer), los voluntarios colocaron el antebrazo en la parte baja del texturómetro, y en ese momento se inició el descenso de la sonda cilíndrica (cilindro perplex) a una velocidad de 2 mm/s hasta entrar en contacto con el parche colocado previamente en el antebrazo, con una carga de activación de 6.8 g . Finalmente el parche se removió a una velocidad de 4.5 mm/s , midiéndose la fuerza necesaria que se requiere para remover el parche de la piel.⁷¹



Figura 31. Evaluación de la bioadhesión de los parches transdérmicos realizada en el texturómetro Brookfield CTB Texture Analyzer

11.6.2.3 Bioadhesión poshumectación

El procedimiento es similar a los estudios de bioadhesión, la diferencia consiste en hidratar el parche transdérmico con un atomizador a una distancia de 30 cm con agua desionizada 10 minutos antes de realizar la prueba.



11.6.2.4 Resistencia a la ruptura

Esta prueba se realizó empleando el texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer) que cuenta con una celda de carga de 4500g. Para ello, se cortaron 10 tiras de película de 2 x 6 cm, cada una de estas se sujetó a un par de pinzas en la parte inferior y superior de texturómetro. Para esta prueba se utilizó una velocidad de pre ensayo de 2 mm/s, una velocidad de ensayo de 0.5 mm/s. Se usó una fuerza de tensión de 6.8 g y una distancia máxima de separación de 100 mm, determinándose la fuerza a la cual el parche se rompe.⁷¹

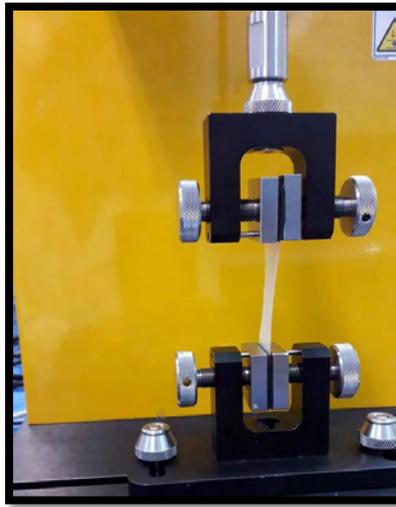


Figura 32. Evaluación de la resistencia a la ruptura de los parches transdérmicos realizada en el texturómetro Brookfield CTB Texture Analyzer

11.6.2.5 pH superficial

Se colocaron 500 μ L de agua destilada sobre la superficie de 10 parches, se dejó transcurrir un tiempo de 2 minutos. Posteriormente, se midió el pH de la superficie de los parches con tiras reactivas.

11.6.2.6 Porcentaje de constricción

Se cortaron 10 parches en forma circular con un área de 283.53 mm², se midió su diámetro a tiempo inicial, a los 30 minutos de haberlos cortado y a los 7 días. Los parches se mantuvieron expuestos al medio ambiente, posteriormente se calculó el porcentaje correspondiente a la disminución en el diámetro de los parches, empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Constricción} = (D_1 - D_2 / D_2) * 100$$

Donde, D_1 es la medición inicial y D_2 la medición final. El resultado obtenido corresponde al porcentaje de constricción.⁷²



11.6.2.7 Cuantificación de Losartán potásico

Contenido químico

Se pesaron 10 parches transdérmicos, posteriormente se cortaron en forma circular con un área de 283.53 mm², se pesó cada uno de los círculos y se calculó la cantidad teórica de Losartán potásico. Cada una de las muestras se disolvió en 20 mL de metanol bajo agitación, hasta obtener una solución homogénea, se tomó una alícuota de 2 mL en un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó a volumen con agua destilada. Después se tomó una alícuota de 1 mL de la solución anterior en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforo con agua destilada. Finalmente se midió la absorbancia de cada una de las muestras a 248 nm en un espectrofotómetro UV-Vis, Cary 100 Varian. Se calculó el contenido de Losartán potásico en cada parche empleando la ecuación de una curva de calibración preparada previamente, la cual se puede observar en el Anexo C.

11.6.2.8 Estudio de la liberación del fármaco

El estudio de liberación se llevó a cabo en el disolutor MAYASA (Figura 33) con el aparato 5 de la USP. Se cortaron y pesaron 6 parches en forma circular con un área de 5.6 cm², dichos parches fueron adaptados a un aditamento cubierto de teflón que dejaba expuesta una cara del parche transdérmico al medio de disolución, estos se colocaron en el fondo de los vasos. Como medio de disolución se utilizó 500 mL de buffer de fosfatos pH 5.5, se mantuvo la temperatura a 37 ± 0,5 °C, y una agitación de 50 rpm. Se tomaron muestras de 3 mL a los 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos, sin reposición de medio. Las muestras fueron tomadas manualmente a intervalos diferentes, posteriormente se realizó la cuantificación de Losartán potásico de cada muestra mediante espectrofotometría UV-Vis a 248 nm (Anexo C) y se graficó el porcentaje de fármaco disuelto en función del tiempo.



Figura 33. Disolutor MAYASA



11.6.2.9 Cinética de liberación

Con el fin de determinar la cinética de liberación del fármaco, los datos fueron ajustados a los modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. Mediante las ecuaciones que se muestran en el marco teórico punto 7.9.3.

1.6.2.10 Estudios *in vitro* de absorción percutánea

Los estudios de permeación *in vitro* se realizaron usando celdas de difusión tipo Franz con su respectivo compartimento receptor. Se utilizó como membrana entre ambos compartimentos piel abdominal humana obtenida de lipectomías, tratada previamente. Los parches formulados se colocaron sobre la piel, el compartimento receptor se llenó con una solución amortiguadora HEPES de pH 7,4. Todo el montaje de las celdas se colocó en un agitador magnético multiplaza con control de temperatura (Figura 34). La solución del compartimento receptor se mantuvo en agitación continua usando una barra magnética a 50 rpm; la temperatura se fijó a 37 °C. La toma de muestras se realizó a las 2, 4, 6, 8, 24, 26, 28, 30 y 32 horas; y posteriormente la cuantificación de Losartán potásico de cada muestra mediante espectrofotometría UV-Vis a 248 nm (Anexo C). Las cantidades acumuladas de fármaco por centímetro cuadrado de los parches se graficaron en función del tiempo para obtener los perfiles y los parámetros correspondientes de los estudios de difusión.⁷¹

11.6.2.11 Tratamiento de la piel

La piel se congeló a -20 °C, se removió el exceso de grasa y se cortó en trozos de tamaño que permitiera cubrir el área total de las celdas de difusión. Este procedimiento es más sencillo con la piel congelada y además se evita su descomposición. Finalmente se almacenó en el congelador a -20 °C hasta su utilización.



Figura 34. Estudios *in vitro* de absorción percutánea



11.6.2.12 Estudios *in vitro* de absorción percutánea usando microagujas como promotor físico

El procedimiento se llevó bajo las mismas condiciones que el estudio anterior, con la diferencia que previo al montaje a la piel se le hizo pasar el arreglo de microagujas metálicas de 2.5 mm (Figura 35), esto se realizó 10 veces por cada una de las direcciones establecidas (Figura 36)



Figura 35. Microagujas metálicas

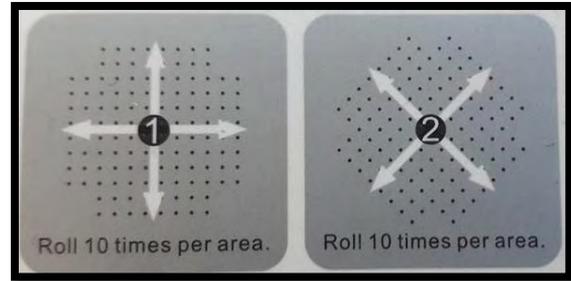


Figura 36. Direcciones de paso de las microagujas sobre la piel

12. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

12.1 Preformulación

12.1.1 Selección de componentes

Tabla 21. Evaluación de las formulaciones

Formulación	Apariencia
1	Presencia de precipitado
2	Presencia de precipitado
3	Presencia de precipitado
4	Presencia de precipitado
5	Translúcida con precipitado blanco
6	Amarilla con precipitado blanco
7	Translúcida con manchas amarillas y presencia de precipitado
8	Amarilla con manchas blancas y presencia de precipitado



9	Homogénea
10	Blanca con precipitado
11	Blanca con precipitado y manchas amarillas
12	Blanca con precipitado
13	Heterogénea con presencia de burbujas
14	Homogénea
15	Homogénea
16	Homogénea

El quitosán es un polímero natural, biodegradable, biocompatible y no tóxico. Por otro lado, el Pluronic F-127 proporciona un sistema de administración de fármacos excelente y es compatible con muchas sustancias, por estas ventajas es que estos polímeros son ampliamente utilizados en la formulación de parches transdérmicos, sin embargo, (tabla 21) la formulación 1 y 2 presentan precipitado lo cual es un indicativo de incompatibilidad, esta puede ser fármaco-excipientes o excipientes-excipientes.⁷³

El Eudragit E 100 es un buen candidato en la preparación de películas transdérmicas transparentes y autoadhesivas, no obstante, sus propiedades mecánicas deben mejorarse mediante la adición de un plastificante, la recomendación de plastificantes para el Eudragit E100 son: ftalato de dibutilo, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol, acetil trietil citrato (citroflex). Se realizaron películas empleando cada uno de estos plastificantes (tabla 19), pero solo con la formulación 9 se forman películas homogéneas. Los parches transdérmicos que emplean Eudragit E100 como polímero presentan una resistencia a la liberación del fármaco, por lo que la formulación 9 se descartó.^{64, 74, 75}

Por otro lado se ha reportado que las formulaciones que contienen una combinación de polímeros hidrófobos han mostrado un patrón de liberación del fármaco satisfactorio, el Eudragit E100 es un polímero hidrófobo y de acuerdo a los polímeros disponibles se eligió Etilcelulosa como segundo polímero hidrófobo. Como se puede observar en la tabla 21, en las formulaciones 3 y 4 se forma precipitado lo cual es un indicativo de incompatibilidad.⁷⁶

Existen otros estudios que demuestran que una combinación de polímeros hidrofóbico (Eudragit E100) e hidrofílico (PVP K30) en una proporción 2:1, dan como resultado parches transdérmicos con mejores propiedades físicas (bioadhesión, resistencia a la ruptura) y muestran una liberación rápida del fármaco (Tabla 21). La formulación 13 forma películas heterogéneas, sin embargo, el ácido succínico al 7 % mejora la cohesión de la película, y como se puede observar la película de la formulación 15, a la cual se le adiciona ácido succínico es homogénea. Por otro lado, la película 14 también es homogénea pero al agregar ácido succínico a la formulación se obtiene una mejora significativa en cuanto a la apariencia física ya que esta es más uniforme y flexible. Por consiguiente, se seleccionó la formulación 14 y la formulación 15 y 16 ya que solo difieren en la adición de ácido



succínico se manejó como una sola formulación. Se caracterizaron los componentes de estas formulaciones con la finalidad de obtener información útil para la etapa de formulación.⁴

En cuanto a la superficie de moldeo todas las películas se realizaron en moldes de acero inoxidable cubiertos de teflón con un área de 113.09 cm² y moldes de acetato con un área de 100 cm², de los cuales se seleccionó el molde de acero inoxidable ya que es más fácil desmontar las películas, es más práctico, ya que no requiere de su elaboración como en el caso de los moldes de acetato, proporciona una base sólida lo cual permite obtener dimensiones uniformes.

12.1.2 Caracterización del principio activo y excipientes

12.1.2.1 Apariencia del principio activo y excipientes

Entre las técnicas más utilizadas en la visualización de superficies se destaca la Microscopia Electrónica de Barrido (**MEB** o **SEM**, por *Scanning Electron Microscope*), la cual ofrece imágenes de gran resolución y profundidad de campo con una calidad tridimensional. Los principales requerimientos que deben presentar las muestras para ser observadas mediante SEM son: ser compatible con operaciones bajo vacío y ser un conductor eléctrico. En este caso de las muestras no son conductoras, por lo tanto, se procedió a realizar un recubrimiento con oro mediante la técnica “sputtering” o espolvoreado catódico hasta lograr una capa conductora fina. La finalidad es observar la morfología del fármaco y excipientes.^{77,78}

- **Losartán potásico.** Principio activo en forma polvo cristalino (Figura 37), color blanco y olor amargo.

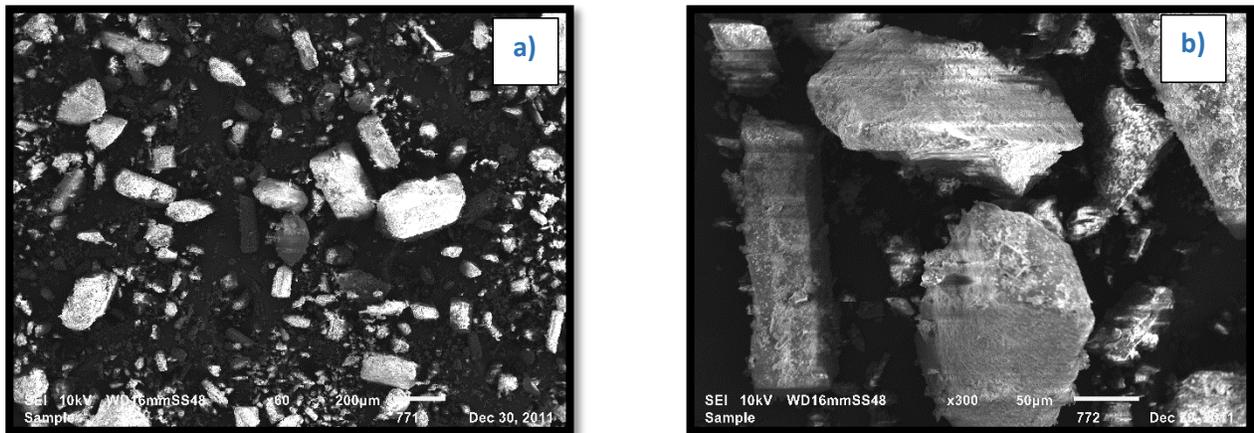


Figura 37. Imágenes microscópicas de Losartán potásico a) 60x, b) 300x



- **Eudragit E100.** Polímero hidrófobo en forma de gránulos con superficie lisa (Figura 38), color amarillo y olor característico a amina.⁷⁹

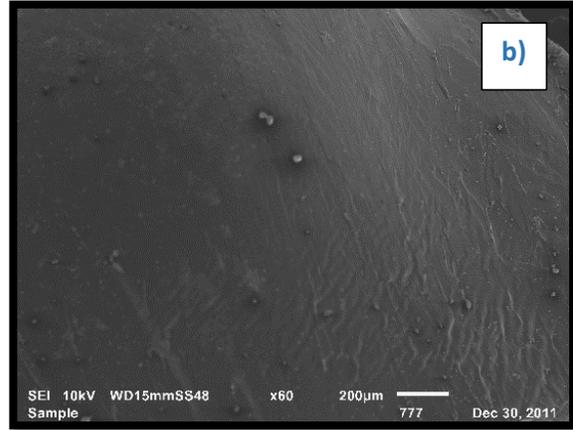
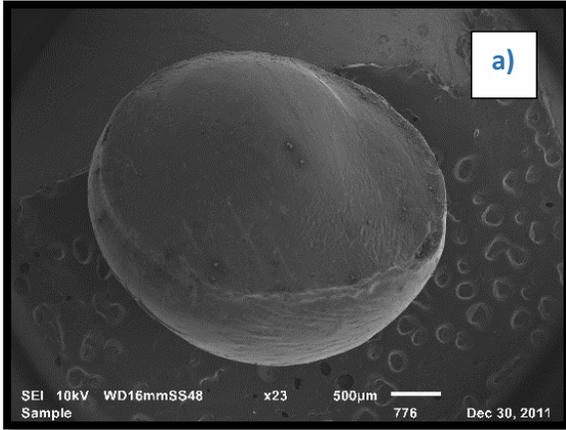


Figura 38. Imágenes microscópicas de Eudragit E 100 a) 23x, b) 60x

- **PVP K30.** Polímero hidrófobo en forma de polvo poroso de formas variadas e irregulares (Figura 39) de color blanco e inodoro.

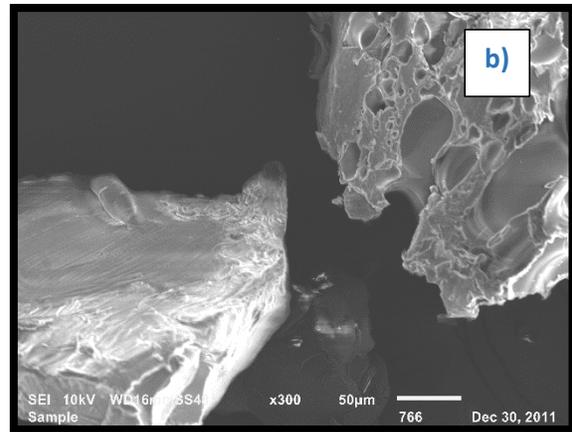
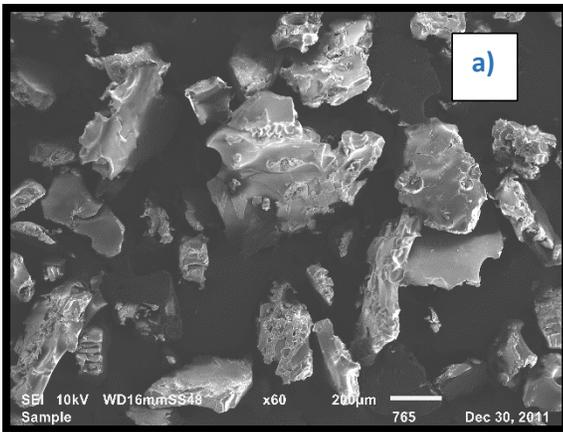


Figura 39. Imágenes microscópicas de PVP k30 a) 60x, b) 300x



- **Ácido succínico.** Cristales (figura 40) de color blanco e inodoro.

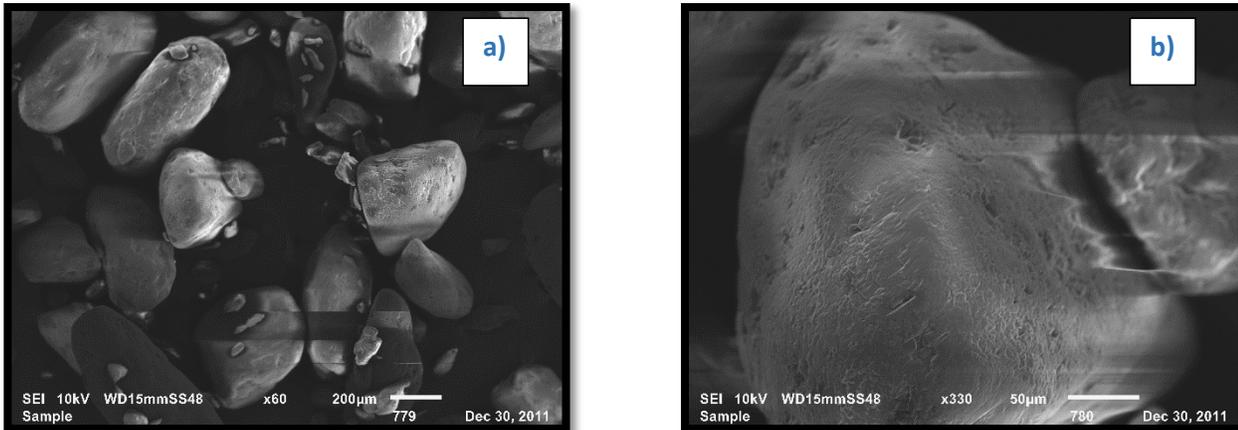


Figura 40. Imágenes microscópicas de ácido succínico a) 60x, b) 300x

12.1.2.1 Determinación del porcentaje de humedad

Tabla 22. Resultados porcentaje de humedad

Excipiente	Peso muestra (mg)	Pérdida porcentual de masa (% ^M)
Losartán potásico	203	1.942
Eudragit E100	201	0.493
PVP K30	200	3.00
Ácido succínico	201	0.318

La determinación del porcentaje de humedad es de gran importancia, ya que el principio activo y la mayoría de los excipientes tienden a hidratarse, absorbiendo agua del medio. El contenido de agua puede afectar la pureza, la vida útil debido a la desintegración química, estado físico del producto y la integridad del mismo, lo cual puede afectar a la formulación, las propiedades y desempeño de los parches transdérmicos.⁸⁰

De acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Losartán potásico no debe contener más del 0.5 % de agua p/p, de acuerdo a la tabla 22. No cumple con las especificaciones, sin embargo, su estabilidad solo se ve comprometida a valores mayores del 50 % de humedad.⁸¹



La PVP K30 es un polímero hidrofílico por lo tanto tiende a absorber agua del medio, de acuerdo a las especificaciones de la USP no debe contener más del 5 %, (tabla 22) aunque tiene un contenido alto de agua con respecto al resto debido a sus propiedades higroscópicas cumple con la especificación.^{82,83}

El Eudragit E100 es un polímero hidrófobo por lo tanto, es despreciable o nula la cantidad de agua que absorbe del medio (tabla 22). El porcentaje de humedad del ácido succínico es igualmente despreciable.

12.1.2.2 Determinación del punto de fusión

El punto de fusión es una prueba física de gran importancia, generalmente puede determinarse con facilidad, rapidez y precisión, siendo un dato de considerable utilidad para reconocer la identidad de un compuesto, para el establecimiento de su estructura o como criterio de pureza. Los compuestos puros funden en un intervalo de temperatura muy pequeño, la presencia de impurezas amplía dicho intervalo de fusión por lo general, de tal forma que un compuesto impuro puede necesitar para fundir varios grados y lo hace a una temperatura inferior a la del compuesto puro.⁸⁴

El punto de fusión de Losartán potásico obtenido mediante un aparato para determinar el punto de fusión fue de 265 – 270 °C, lo que corresponde con lo reportado en la bibliografía que es de 260-270 °C, por lo cual se puede deducir que se trata de Losartán potásico y que este es puro ya que el intervalo de fusión es de ± 5 °C.

12.1.2.3 Evaluación de la compatibilidad entre excipientes y fármaco en los PTD

12.1.2.3.1 Microscopía electrónica de barrido

En este análisis no se observó la presencia de cristales o material precipitado (Figura 41), por lo que se puede deducir que no existe incompatibilidad fármaco-excipientes o excipientes-excipientes, aunque esta no es una prueba determinante de compatibilidad y/o estabilidad. Por otro lado se puede observar la presencia de poros en la formulación con triacetina (Figura 41 a), pero estos son más evidentes y en mayor proporción en la formulación con citroflex (Figura 41 b).

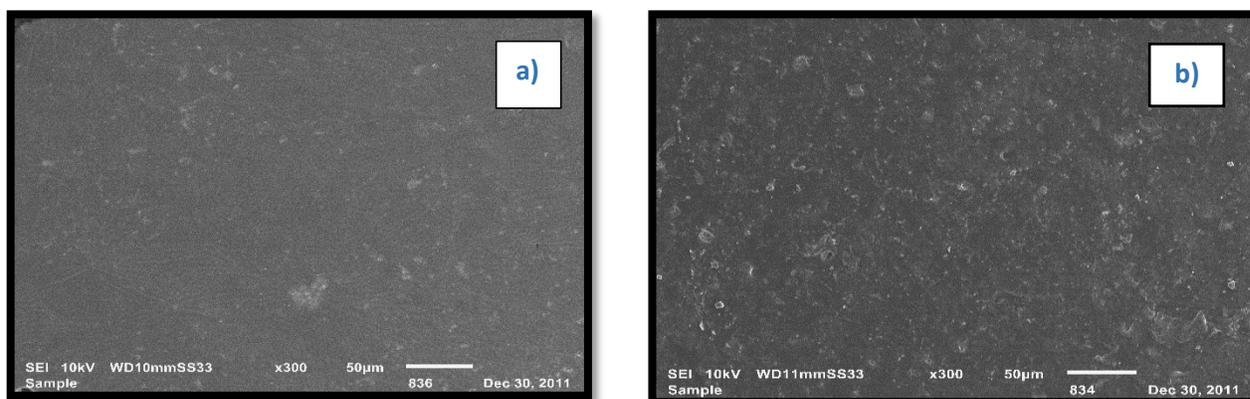


Figura 41. Imágenes microscópicas de los PTD a) formulación con triacetina b) formulación con citroflex a 300 x



12.2 Formulación

12.2.1 Diseño de experimentos

Douglas Montgomery define un experimento como “Una prueba o serie de pruebas en las que se hacen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso para observar e identificar las razones de los cambios que pudieran observarse en la respuesta de salida. Y define el diseño de experimentos (DoE) como “El proceso para planear el experimento de tal forma que se recaben datos adecuados que puedan analizarse con métodos estadísticos que lleven a conclusiones válidas y objetivas.”⁸⁵

El término diseño experimental se utiliza habitualmente para describir las etapas de:

1. Identificación de los factores que pueden influir en el resultado de un experimento.
2. Diseño del experimento de modo que se minimicen los efectos de los factores incontrolados.
3. Utilización del análisis estadístico para separar y evaluar los efectos de los diversos factores implicados.⁸⁶

Se realizó un diseño de experimentos factorial, el cual permite observar el efecto que tiene cada variable independiente sobre la variable dependiente, así como el efecto que tienen las interacciones entre estas variables.⁸⁷

Los diseños factoriales se clasifican con base al número de niveles que se fijan para un determinado experimento, a menudo escuchamos hablar de diseños factoriales 2^k y 3^k los cuales consisten en k factores, cada uno con 2 o 3 niveles de prueba según corresponda; además estos diseños de experimentos tienen la posibilidad de mezclarse, es decir se puede realizar un diseño donde haya varios factores con niveles diferentes, como es el caso de los diseños realizados donde un factor tiene 3 niveles y otro factor que solo tiene dos; estos diseños se conocen como diseños factoriales multinivel.⁸⁸

En un diseño factorial es necesario al menos dos réplicas para poder analizar las observaciones de los efectos principales y las interacciones, ya que, mediante las réplicas se obtiene una estimación del error experimental, por lo que entre mayor sea el número de réplicas, menor será este error experimental, siempre y cuando los experimentos se den en las mismas condiciones.

Cuando a los resultados de un experimento le pueden afectar dos o más factores, se tiene que emplear el Análisis de la Varianza, abreviado en inglés como ANOVA, para estudiar sus efectos. Uno de los supuestos de los cálculos ANOVA es que la variación incontrolada es verdaderamente aleatoria, por lo que la aleatorización durante la realización del experimento es esencial para evitar la dependencia entre las muestras y asegurar que los resultados sean realmente causados por las variables dependientes y no por el experimentador.^{87,88}



• **12.2.1.1 DoE triacetina**

En este DoE se estudió el efecto que tiene la relación Eudragit E 100: PVP K30 (2:1 y 1:1) en la bioadhesión, bioadhesión poshumección, resistencia a la ruptura y liberación, ya que con una combinación de polímeros hidrofóbico e hidrofílico se obtienen parches transdérmicos con una tasa de liberación alta y buenas propiedades físicas. Así como también estudiar el efecto del plastificante triacetina. En la tabla 23 se muestran los resultados de las variables de respuesta respecto a los factores estudiados.

Tabla 23. Resultados de las variables de respuesta respecto a los factores estudiados

L	B	Bi (gF)	Bip (gF)	Rr (gF)	Li (%)	L	B	Bi (gF)	Bip (gF)	Rr (gF)	Li (gF)	L	B	Bi (gF)	Bip (gF)	Rr (gF)	Li (%)
F1	1	490	909	2019.5	58.95	F7	2	890	1162.5	3050	59.02	F13	3	529	537.5	1727	66.74
F2	1	421.5	651	1837	78.51	F8	2	773.5	728	1859.5	65.57	F14	3	700	686.5	1481	66.93
F3	1	807	784.5	2317	79.89	F9	2	559	468	1653.5	81.09	F15	3	1426	335.5	1612	63.22
F4	1	977	813	1300	64.04	F10	2	867	418.5	714.5	68.45	F16	3	571	535.5	2266.5	70.73
F5	1	578.5	400	1449.5	71.15	F11	2	542.5	548	1725.5	64.45	F17	3	672.5	1154.5	1882.5	56.56
F6	1	846.5	632	2063	56.75	F12	2	844	696	1649.5	72.71	F18	3	540	432	2116.5	61.5

L=lote, B=bloque, Bi=bioadhesión, Bip= bioadhesión poshumección, Rr= resistencia a la ruptura y Li= Liberación

Tabla 24. Resumen ANOVA de las variables de respuesta con respecto a los factores estudiados

Bioadhesión						Bioadhesión poshumección					
Fuente	SC	GI	CM	F	P	Fuente	SC	GI	CM	F	P
A	381065	1	381065	12.45	0.0047	A	480.5	1	480.5	0.01	0.9260
B	151538	1	151538	4.95	0.0480	B	21675	1	21675	0.41	0.5365
AB	63292.7	1	63292.7	2.07	0.1783	AB	76800	1	76800	1.44	0.2550
BB	24258.1	1	24258.1	0.79	0.3925	BB	261632	1	261632	4.91	0.0486
Bloques	12717.3	2	6358.63	0.21	0.8156	Bloques	22317.6	2	11158.8	0.21	0.8141
Error total	336811	11	30619.2			Error total	585642	11	53240.2		
Total (corr.)	969681	17				Total (corr.)	968547	17			
R ² = 65.2658 R ² ajustada = 54.5784 Error estándar del est. = 174.983 MAE=108.912 Estadístico DW= 2.36145 (P=0.5808)						R ² = 39.534 R ² ajustada = 20.9291 Error estándar del est. = 230.738 MAE=150.139 Estadístico DW= 2.14333 (P=0.3957)					
Resistencia a la ruptura						Liberación					



Fuente	SC	GI	CM	F	P	Fuente	SC	GI	CM	F	P
A	5100.5	1	5100.5	0.02	0.8797	A	70.0928	1	70.0928	1.02	0.3347
B	142354	1	142354	0.67	0.4306	B	1.84083	1	1.84083	0.03	0.8731
AB	1.031E6	1	1.031E6	4.85	0.0499	AB	67.5925	1	67.5925	0.98	0.3431
BB	479556	1	479556	2.26	0.1613	BB	2.67868	1	2.67868	0.04	0.8473
Bloques	17145.1	2	8572.54	0.04	0.9606	Bloques	67.628	2	33.814	0.49	0.6248
Error total	2.338E6	11	212596			Error total	757.625	1	68.875		
Total (corr.)	4.014E6	17				Total (corr.)	967.457	17			
R ² = 41.741 R ² ajustada = 23.8152 Error estándar del est. = 461.081 MAE=269.361 Estadístico DW= 2.5170 (P=0.7074)						R ² = 71.6891 R ² ajustada = 60.0 Error estándar del est. = 8.29909 MAE=5.40407 Estadístico DW= 2.14987 (P=0.4011)					

A = Relación Eudragit E 100: PVP K30, B: triacetina, SC= suma de cuadrados, GI= grados de libertad, CM=cuadrado medio.

Cada ANOVA divide la variabilidad de cada respuesta en partes separadas para cada uno de los efectos, entonces prueba la significancia estadística de cada efecto comparando su cuadrado medio contra un estimado del error experimental. Por lo tanto los efectos que tienen un valor de P menor de 0.05, indica que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95%. El error estándar del estimado muestra la desviación estándar de los residuos. El error medio absoluto (MAE) es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuos para determinar si haya alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, cuando el valor de P es mayor que 5.0%, no hay indicación de autocorrelación serial en los residuos con un nivel de significancia del 5.0%, en todas las respuestas P es mayor al 5.0 % (tabla 24).

El estadístico R² explica el porcentaje en que el modelo explica la variabilidad de cada respuesta, el estadístico R² ajustada se utiliza cuando se tienen 3 o más factores que expliquen la variable respuesta. Una R² cuadrada a partir de 70 por ciento es un modelo que funciona bien, pero aún puede mejorar, a partir de 80 por ciento es un modelo excelente, si se llega a un 95 por ciento es un gran logro pero a partir del 95 por ciento hasta el 100% de la explicación seguramente se está mintiendo o existe algún error. Pero una R² de más del 50 % también puede tomarse en cuenta como válida ya que está explicando más de la mitad de la variación. En este caso en las respuestas de bioadhesión, bioadhesión poshumectación y resistencia a la ruptura R² es menor del 70% (tabla 24), sin embargo, esto se debe a que las pruebas de bioadhesión y bioadhesión poshumectación se realizaron en voluntarios, siendo la piel una muestra biológica donde existe gran variación por los factores que se mencionan en el marco teórico punto 7.6.2. Con respecto a la resistencia a la ruptura, existen factores no controlados, como la temperatura de secado, el proceso de secado de los parches transdérmicos y humedad del ambiente. En el caso de la respuesta liberación R² es



mayor del 71% (tabla 24) ya que en esta prueba las condiciones experimentales son en su mayoría controladas.⁸⁷

En el diagrama de Pareto (Figura 42, 44,47 y 50) se presenta una línea vertical azul, lo cual indica un nivel de significancia del 5.0 %, por lo tanto, los factores e interacciones que estén detrás de la línea azul no son significativos al contrario de los que si la sobrepasan. Por otro lado, el color de la barra indica el sentido en el cual el factor modifica la respuesta, el color gris representa un sentido positivo, decir, el factor aumenta la respuesta, mientras que el color azul representa un sentido negativo, el factor disminuye la respuesta.

En la gráfica de superficie y respuesta (figura 43, 45, 48, 51), en la superficie de malla se puede observar los efectos principales de cada factor y sus tendencias, pero además, se pueden establecer los niveles que en se obtiene una respuesta máxima estimada.

Gráfica de interacciones (figura 46 y 49): cuando los factores se interceptan indica que los factores interaccionan en esa respuesta.⁸⁸

- **Bioadhesión**

La relación Eudragit E100: PVP K30 y la cantidad de triacetina tienen efectos significativos (tabla 24). La relación Eudragit E100: PVP presenta un efecto principal lineal obteniéndose una respuesta máxima a niveles bajos (-1) (Figura 43), este factor afecta negativamente la respuesta es decir, al utilizar una concentración mayor de polímero hidrofóbico (Eudragit E100) con respecto al polímero hidrofílico (PVP K30) la bioadhesión disminuye (Figura 42). La triacetina tiene un efecto exponencial (Figura 43) en el cual se obtendrá una respuesta máxima en el nivel bajo (-1) y afecta negativamente la respuesta (Figura 42), es decir, a mayor concentración de triacetina la bioadhesión disminuye.

La PVP K30 es un polímero adhesivo mientras que el Eudragit E100 es un copolímero no adhesivo, al incrementar la concentración de Eudragit E100 la bioadhesión del parche sería aumentada por la adición de un plastificante, triacetina se considera como un buen plastificante para películas transdérmicas con Eudragit E 100, el mecanismo de los plastificantes puede deberse a una reducción de la unión polimérica-polimérica de la cadena secundaria, formando enlaces secundarios con las cadenas poliméricas en lugar de ello, y mejorando las propiedades, sin embargo, para obtener un valor máximo de bioadhesión estimado de 1000-1080 (zona color verde, Figura 43), se requiere utilizar el nivel bajo de triacetina (-1) y una relación 1:1 (Eudragit E100:PVP K30) .^{75,90}

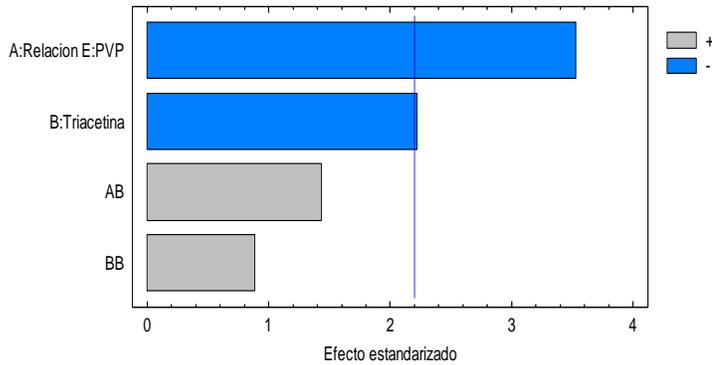


Figura 42. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión

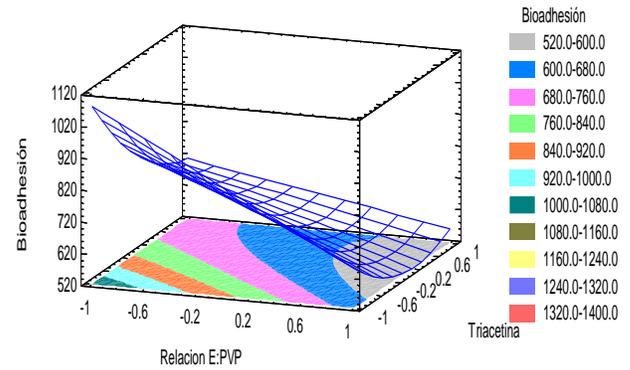


Figura 43. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión

• **Bioadhesión poshumectación**

El efecto principal de la relación Eudragit: PVP K30 es lineal obteniéndose una respuesta máxima a un nivel bajo (-1), la triacetina presenta un efecto principal cuadrático a un nivel bajo (-1) y alto (+1) la respuesta disminuye, y en niveles intermedios se obtiene una respuesta máxima (Figura 45), sin embargo, la interacción triacetina-triacetina es el único factor significativo (tabla 24) y afecta negativamente la respuesta (Figura 44). La interacción entre factores (Figura 46) ocurre cuando su actuación no es independiente, los efectos de interacción miden las diferencias entre los efectos simples de un factor a diferentes niveles de otro, los efectos simples de un factor son las comparaciones entre los niveles de un factor a un solo nivel del otro. Es decir, el efecto de la relación Eudragit E 100: PVP K30 depende de la triacetina, esto se debe a que el Eudragit E100 mejora sus propiedades mecánicas con la adición de un plastificante en este caso triacetina. ^{75,91.}

Por lo tanto para obtener el máximo estimado de esta respuesta de 840-890 (zona amarilla, Figura 45), se requiere utilizar un nivel de -0.2/-0.3 de triacetina y una proporción 2:1 (Eudragit E100: PVP).

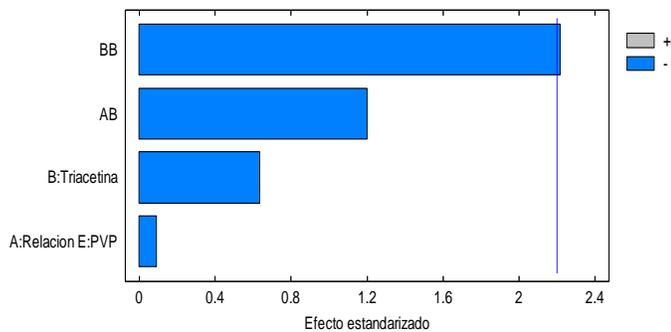


Figura 44. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión poshumectación

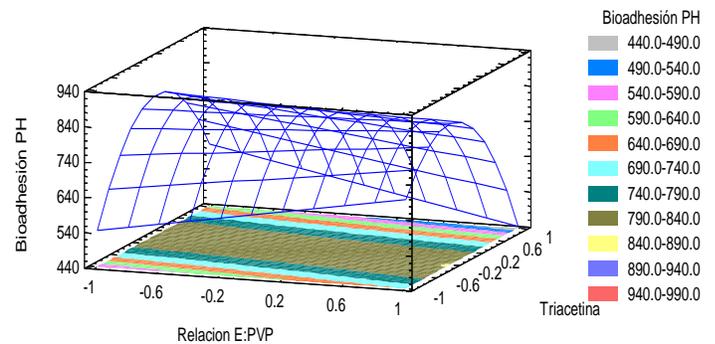


Figura 45. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión poshumectación

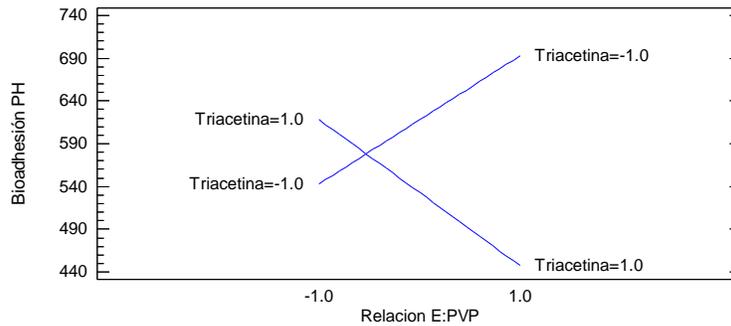


Figura 46. Gráfica de interacción para bioadhesión poshumectación

- Resistencia a la ruptura

La interacción triacetina- Eudragit E100: PVP (Figura 49) es el único factor significativo (tabla 24), dicha interacción afecta negativamente la respuesta (Figura 47), sin embargo, utilizando un nivel de 0.2/1 de triacetina y un nivel de -0.6/-1 (Eudragit E100:PVP) se obtendrá una respuesta máxima estimada de 2100-2200 (zona amarilla, figura 48). Dicha interacción y efecto se justifica igual que la bioadhesión y bioadhesión poshumectación, es decir, el efecto de la relación Eudragit E 100: PVP K30 depende de la triacetina, esto se debe a que el Eudragit E100 mejora sus propiedades mecánicas con la adición de un plastificante en este caso triacetina.^{75,91.}

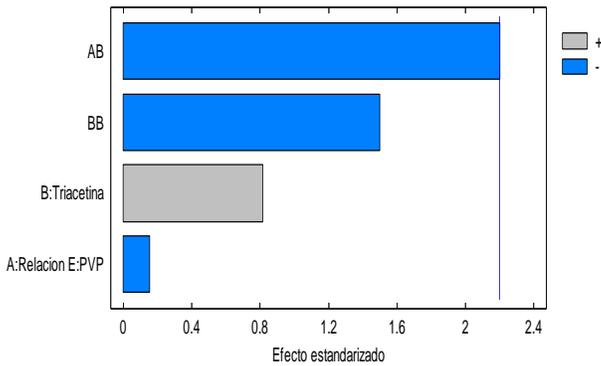


Figura 47. Diagrama de Pareto Estandarizado para resistencia a la ruptura

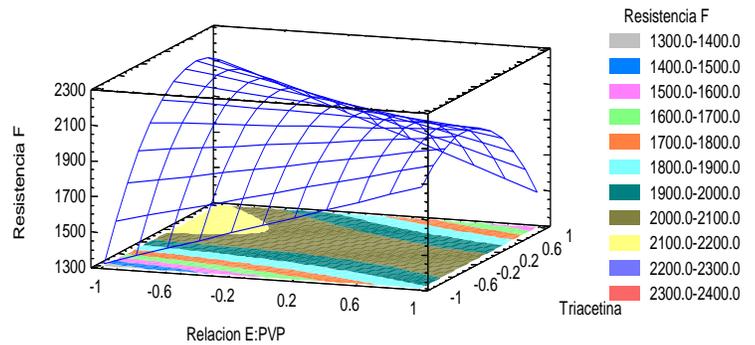


Figura 48. Superficie de Respuesta Estimada para resistencia a la ruptura

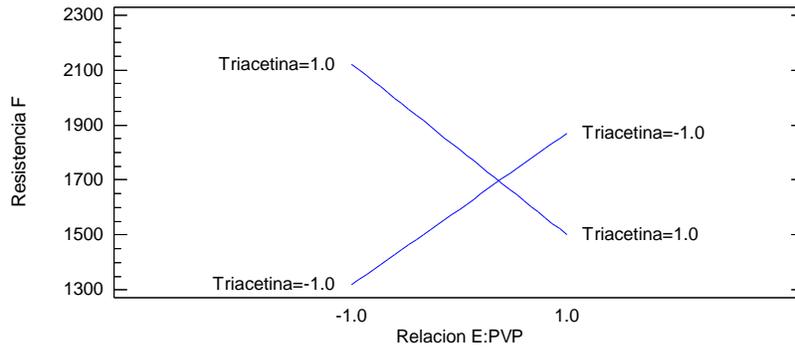


Figura 49. Gráfica de interacción para resistencia a la ruptura

- Liberación

Ningún efecto es significativo (tabla 24, Figura 50), sin embargo, utilizando un nivel de 0.7/1 y un nivel de -0.9/-1 (Eudragit E100: PVP K30) se obtendrá una respuesta máxima estimada de 71-72 % de fármaco liberado a la hora (zona morada, Figura 51). Sin embargo, en todas las formulaciones se obtiene una liberación de más del 80 % del fármaco a la hora (Figura 52).

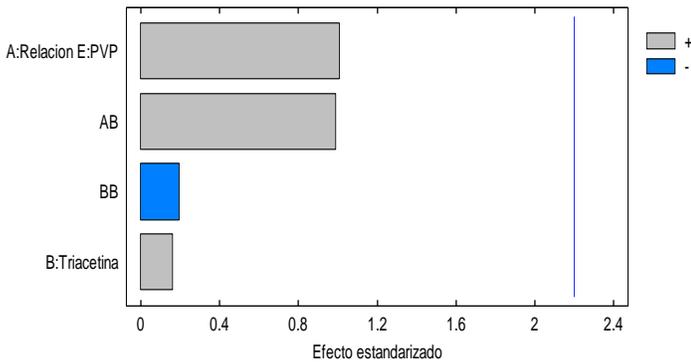


Figura 50. Diagrama de Pareto Estandarizado para liberación

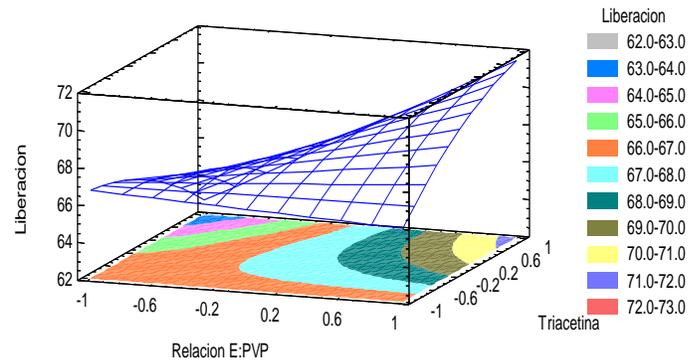


Figura 51. Superficie de Respuesta Estimada para liberación

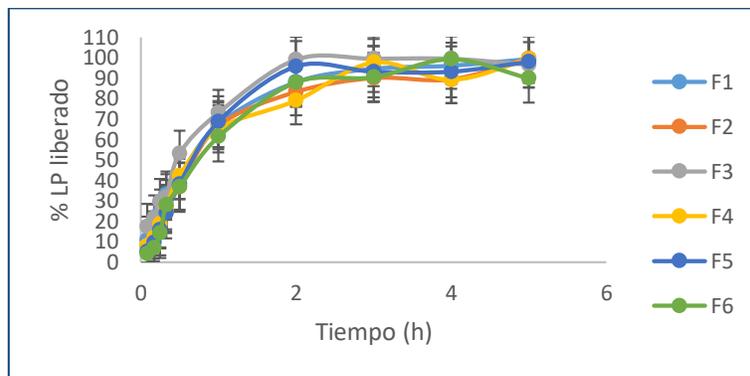


Figura 52. Perfiles de liberación de las formulaciones evaluadas



Con el fin de determinar la cinética de liberación del fármaco en las diferentes formulaciones, los datos fueron ajustados a los modelos de orden cero, primero orden, Higuchi y Korsmeier-Peppas. Mediante las ecuaciones que me muestran en el marco teórico punto 7.9.3. Los resultados se pueden observar a continuación en la tabla 25.

Tabla 25. Resultados cinética de liberación de las formulaciones evaluadas

	Orden cero		Orden uno		Higuchi		Korsmeier-Peppas		
	r^2	$k_0 (h^{-1})$	r^2	$k_1 (h^{-1})$	r^2	$k_H (h^{-1/2})$	r^2	n	$k_{KP} (h^{-n})$
F1	0.8904	38.894	0.6395	0.1892	0.9762	102.68	0.9969	1.2104	2.3492
F2	0.8705	37.232	0.6358	0.2087	0.9654	98.859	0.9953	1.2505	2.2549
F3	0.8285	37.366	0.6436	0.1636	0.9414	100.42	0.9877	1.0058	2.3323
F4	0.8685	37.614	0.6289	0.2089	0.9641	99.92	0.9989	1.2445	2.2477
F5	0.837	39.891	0.6008	0.2379	0.9437	106.79	0.9996	1.504	2.3173
F6	0.873	40.085	0.5954	0.2504	0.9652	106.27	0.984	1.6434	2.3564

F1: E100/PVP (2:1), triacetina 1.4 mL; F2: E100/PVP (2:1), triacetina 1.6 mL; F3: E100/PVP (2:1), triacetina 1.8 mL, F4: E100/PVP (1:1), triacetina 1.4 mL; F5: E100/PVP (1:1), triacetina 1.6mL y F6: E100/PVP (1:1), triacetina 1.8 mL.

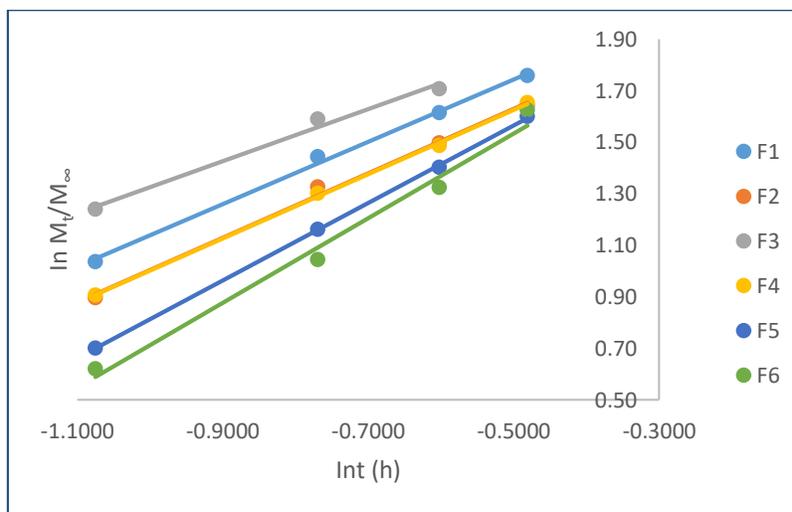


Figura 53. Líneas de ajuste del modelo cinético Korsmeier-Peppas

Todas las formulaciones se ajustan al modelo cinético de Korsmeier-Peppas (Tabla 25, figura 53), ya que la r^2 es la más cercana a 1. El valor de n es mayor de 0.89, por lo tanto, la liberación del fármaco corresponde a un transporte súper caso II, en el que la velocidad es independiente al tiempo y es controlada por relajación- erosión.⁹²

12.2.1.1.1 Optimización de la formulación triacetina

Finalmente se realizó la optimización de múltiples respuestas, con la finalidad de determinar los valores óptimos de cada factor, que ajuste a todas las respuestas para obtener un valor máximo de estas.



Tabla 26. Valores óptimos de los factores estudiados

Factor	Nivel óptimo codificado	Nivel óptimo no codificado (ANEXO A)
Relación Eudragit E100:PVP K30	-1	1:1
Triacetina	-0.1753	766.26

Tabla 27. Valores máximos de las respuestas utilizando los niveles óptimos de los factores

Respuesta	Óptimo
Bioadhesión	852.586
Bioadhesión poshumectación	821.893
Resistencia a la ruptura	1984.51
Liberación	65.909

Como se puede observar en la tabla 26, para maximizar todas las respuestas (tabla 27) se requiere utilizar una relación Eudragit E100 / PVP K30 1:1 y 766.26 mL de triacetina (decodificación Anexo A).

- **12.2.1.2 DoE citroflex**

En este DoE se estudió el efecto de adicionar ácido succínico al 7% como agente de la cohesión en la bioadhesión, bioadhesión poshumectación, resistencia a la ruptura y liberación, ya que como se observó en la etapa de preformulación se obtienen películas con mejor apariencia física. Así como también estudiar el efecto del plastificante citroflex. En la tabla 28 se muestran los resultados de las variables respuesta respecto a los factores estudiados

Tabla 28. Resultados de las variables de respuesta respecto a los factores estudiados

L	B	Bi (gF)	Bip (gF)	Rr (gF)	Li (%)	L	B	Bi (gF)	Bip (gF)	Rr (gF)	Li (gF)	L	B	Bi (gF)	Bip (gF)	Rr (gF)	Li (%)
F1	1	1392	929	173.5	37.22	F7	2	882	664.5	0	73.06	F13	3	1061.5	194.5	0	45.15
F2	1	701	644	1367	58.75	F8	2	1440	756.5	1674.5	66.49	F14	3	769.5	826.5	0	50.67
F3	1	1177	855	1308	56.38	F9	2	1506	1141.5	293.5	44.66	F15	3	452.5	714	2516	79.13
F4	1	1012	1565	0	52.48	F10	2	1129	1362.5	538.5	53.51	F16	3	751.5	365.5	0	58.69
F5	1	1132	1331	268.5	41.13	F11	2	1307	627.5	0	30.87	F17	3	586.5	585.5	2265	67.17
F6	1	1091.5	714.5	0	45.95	F12	2	602.5	645.5	0	35.74	F18	3	657.5	894.5	0	26.54

L=lote, B=bloque, Bi=bioadhesión, Bip= bioadhesión poshumectación, Rr= resistencia a la ruptura y Li= Liberación



Tabla 29. Resumen ANOVA de las variables de respuesta con respecto a los factores estudiados

Bioadhesión						Bioadhesión poshumectación					
Fuente	SC	GI	CM	F	P	Fuente	SC	GI	CM	F	P
A	51090.8	1	51090.8	0.76	0.4013	A	18960.8	1	18960.8	0.16	0.6973
B	83913.4	1	83913.4	1.25	0.2870	B	123836	1	123836	1.04	0.3293
AA	152230	1	152230	2.27	0.1600	AA	41006.3	1	41006.3	0.34	0.5688
AB	53600.3	1	53600.3	0.80	0.3903	AB	22620.1	1	22620.1	0.19	0.6711
Bloques	654599	2	327299	4.88	0.0304	Bloques	520251	2	260125	2.19	0.1585
Error total	737300	11	67027.3			Error total	1.030E6	11	118866		
Total (corr.)	1.732E6	17				Total (corr.)	2.034E6	17			
R ² =57.4487 R ² ajustada = 44.356 Error estándar del est. = 258.896 MAE=158.679 Estadístico DW= 2.6890 (P=0.8091)						R ² = 35.7227 R ² ajustada = 15.9451 Error estándar del est. = 344.77 MAE= 222.799 Estadístico DW= 1.8197 (P=0.1215)					
Resistencia a la ruptura						Liberación					
Fuente	SC	GI	CM	F	P	Fuente	SC	GI	CM	F	P
A	278465	1	278465	0.44	0.5204	A	92.5185	1	92.5185	0.85	0.3772
B	4.433E6	1	4.433E6	7.02	0.0226	B	2105.36	1	2105.36	19.27	0.0011
AA	1456.69	1	1456.69	0.00	0.9626	AA	48.8135	1	48.8135	0.45	0.5177
AB	182780	1	182780	0.29	0.6014	AB	1.40083	1	1.40083	0.01	0.9119
Bloques	461942	2	230971	0.37	0.7019	Bloques	107.787	2	53.8936	0.49	0.6235
Error total	6.949E6	11	631802			Error total	1202.08	1	109.28		
Total (corr.)	1.23087	17				Total (corr.)	3557.96	17			
R ² = 43.5351 R ² ajustada = 26.1613 Error estándar del est. = 794.86 MAE=468.67 Estadístico DW= 3.03858 (P=0.9646)						R ² = 86.2143 R ² ajustada = 75.8187 Error estándar del est. = 10.4537 MAE=6.84265 Estadístico DW= 1.88754 (P=0.1561)					

A = Citroflex B= ácido succínico, SC= suma de cuadrados, GI= grados de libertad, CM=cuadrado medio.

No hay indicación de autocorrelación serial en los residuos con un nivel de significancia del 5.0%, en todas las respuestas P es mayor al 5.0 % (tabla 29).

En las respuestas de bioadhesión, bioadhesión poshumectación y resistencia a la ruptura R² es menor del 70% (tabla 29), por los argumentos mencionados en el DoE triacetina. En el caso de la respuesta liberación R² es mayor del 86% (tabla 29) ya que en esta prueba las condiciones experimentales son en su mayoría controladas.⁸⁷

El diagrama de Pareto (Figura 54,56 y 58) se presenta una línea vertical azul, lo cual indica un nivel de significancia del 5.0 %, por lo tanto, los factores e interacciones que estén detrás de la línea azul no son significativos al contrario de los que si la sobrepasan. Por otro lado, el color de la barra indica



el sentido en el cual el factor modifica la respuesta, el color gris representa un sentido positivo, decir, el factor aumenta la respuesta, mientras que el color azul representa un sentido negativo, el factor disminuye la respuesta.

En la gráfica de superficie y respuesta (Figura 55, 56 y 57), en la superficie de maya se puede observar los efectos principales de cada factor y sus tendencias, pero además, se pueden establecer los niveles que en se obtiene una respuesta máxima estimada.

- **Bioadhesión**

Ningún factor es significativo (tabla 29, Figura 54). El ácido succínico tiene una tendencia lineal, mientras que el citroflex una tendencia cuadrática, es decir, a un nivel alto (+1) y bajo (-1) se obtiene el mínimo de respuesta. En los niveles 0.3-0.4 de citroflex, y no añadiendo ácido succínico se obtiene una respuesta máxima estimada de 1200-1240 (zona morada, Figura 55).

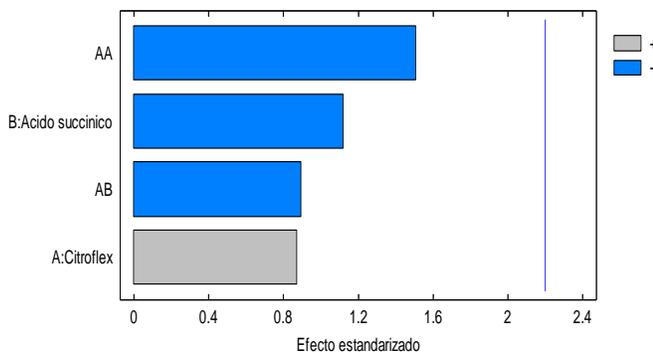


Figura 54. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión

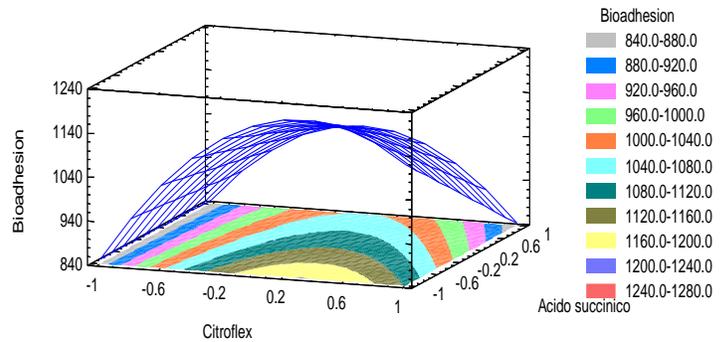


Figura 55. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión

- **Bioadhesión poshumectación**

Ningún factor es significativo (tabla 29, Figura 56). El ácido succínico tiene una tendencia lineal, mientras que el citroflex una tendencia cuadrática, es decir, a niveles altos y bajos se obtiene el mínimo de respuesta. En los niveles -0.2 -0.2 de citroflex, y no añadiendo ácido succínico se obtiene una respuesta máxima estimada de 970-1020 (zona verde, Figura 57).

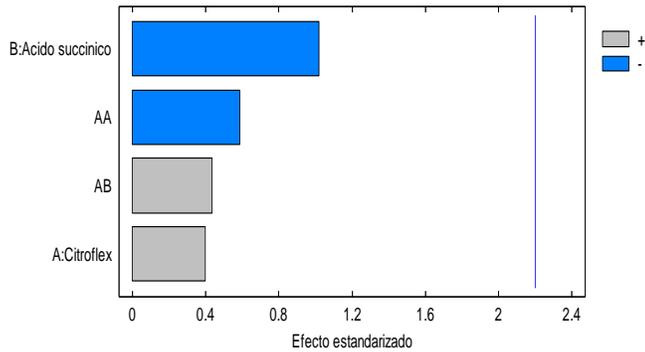


Figura 56. Diagrama de Pareto Estandarizado para bioadhesión poshumectación

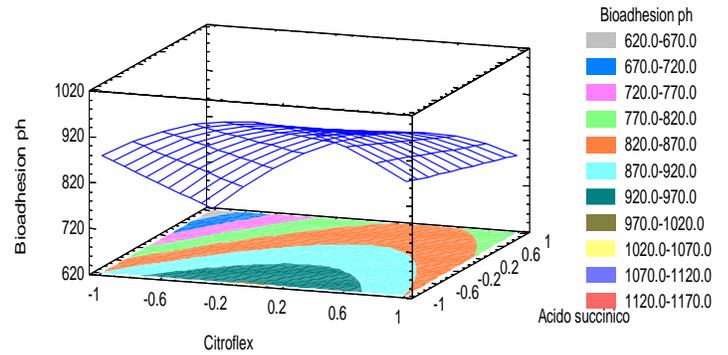


Figura 57. Superficie de Respuesta Estimada para bioadhesión poshumectación

- Resistencia a la ruptura

El ácido succínico es el único factor significativo (tabla 29) y afecta positivamente la respuesta (Figura 58). Ambos factores tienen una tendencia lineal, y para obtener una respuesta máxima estimada se requiere utilizar los niveles 0.4-1 de citroflex, y 0.8-1 de ácido succínico, en estos se obtiene una respuesta máxima estimada de 1200-1350 (zona amarilla, Figura 59).

Las propiedades de la matriz polimérica pueden modificarse usando promotores de cohesión (reticulantes) con grupos carboxilo libres, tales compuestos entran en interacción iónica con los grupos funcionales amino terciarias del Eudragit E100. Como se mencionó en el DoE triacetina, las propiedades mecánicas del Eudragit E100 se mejoran mediante el uso de un plastificante, sin embargo, la acción del plastificante y la reticulación del ácido succínico en conjunto aumentan las propiedades mecánicas de las películas con Eudragit E100. El ácido succínico parece permitir la reticulación de las cadenas poliméricas en "capas" que se "deslizan" una sobre otra por la acción del plastificante, dicho rendimiento permite una mayor resistencia a la ruptura que la del "deslizamiento" de la cadena de un polímero no cruzado.⁹³

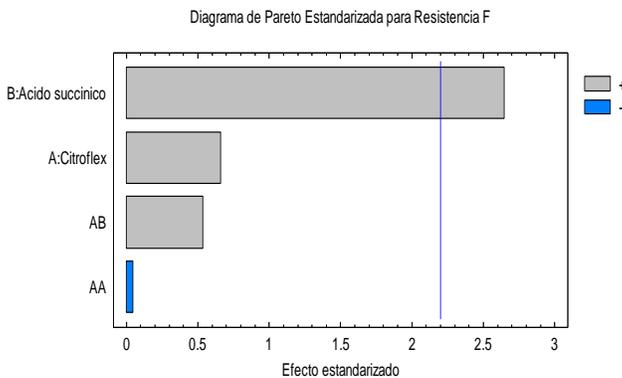


Figura 58. Diagrama de Pareto Estandarizado para resistencia a la ruptura

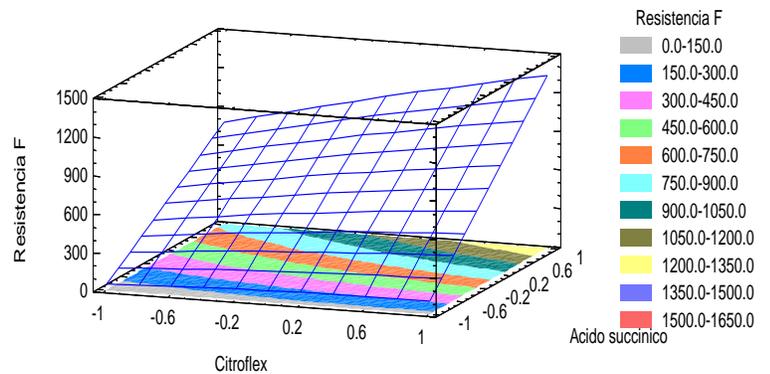


Figura 59. Superficie de Respuesta Estimada para resistencia a la ruptura



- **Liberación**

El ácido succínico es el único factor significativo (tabla 29) y afecta positivamente la respuesta (Figura 60). El citroflex tiene una tendencia cuadrática y el ácido succínico una tendencia lineal, y en los niveles - 0.3 a -1 de citroflex, y 0.8-1 de ácido succínico se obtiene una respuesta máxima estimada de 64-67 % de fármaco liberado a la hora (zona morada, Figura 61). La incorporación de reticulante en la matriz de Eudragit es uno de los métodos más utilizados para modificar la liberación del fármaco, generalmente, el efecto del promotor de cohesión sobre la liberación de fármaco a partir de matrices poliméricas se basa en su influencia en la disposición de polímero dentro de la matriz.²⁷ En todas las formulaciones se obtiene una liberación de más del 70 % del fármaco a la hora (Figura 62).

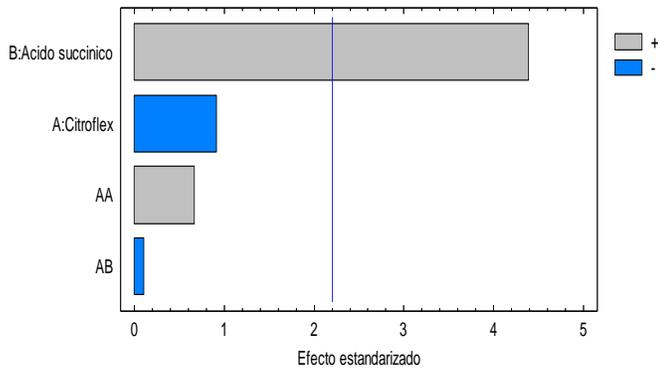


Figura 60. Diagrama de Pareto Estandarizado para liberación

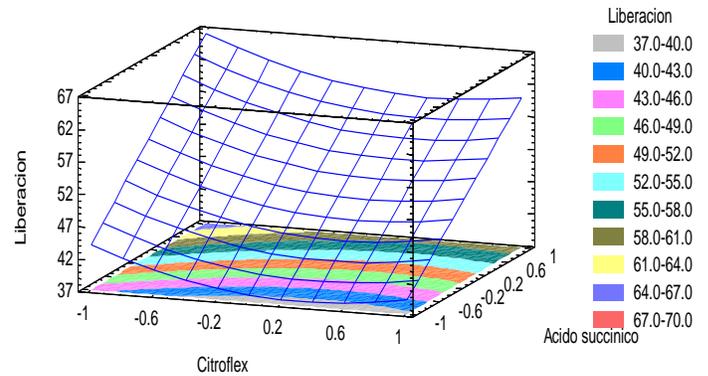


Figura 61. Superficie de Respuesta Estimada para liberación

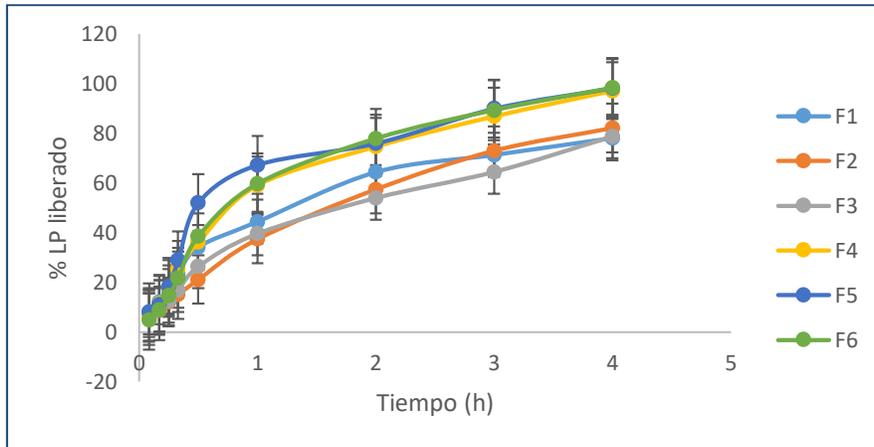


Figura 62. Perfiles de liberación de las formulaciones evaluadas

Con el fin de determinar la cinética de liberación del fármaco en las diferentes formulaciones, los datos fueron ajustados a los modelos de orden cero, primero orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. Mediante las ecuaciones que me muestran en el marco teórico punto 7.9.3 Los resultados se pueden observar en la tabla 30.



Tabla 30. Resultados cinética de liberación de las formulaciones evaluadas

	Orden cero		Orden uno		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	r^2	$k_0 (h^{-1})$	r^2	$k_1 (h^{-1})$	r^2	$k_H(h^{-1/2})$	r^2	n	$k_{KP}(h^{-n})$
F1	0.9187	34.453	0.6579	0.2407	0.9868	82.133	0.9939	1.1092	2.1203
F2	0.9822	37.256	0.7586	0.2873	0.9963	86.309	0.9758	0.9138	1.8274
F3	0.9583	33.091	0.7182	0.2627	0.9982	77.686	0.9956	1.0340	1.9602
F4	0.9244	43.878	0.6365	0.2749	0.9900	104.45	0.9999	1.4112	2.3181
F5	0.8599	43.707	0.603	0.2596	0.9539	105.88	0.995	1.2674	2.2584
F6	0.9013	44.628	0.6276	0.2991	0.9786	106.96	0.9997	1.4518	2.2542

F1: ácido succínico 0 mg, citroflex 700 μ L; F2: ácido succínico 0mg, citroflex 750 μ L; F3: ácido succínico 0 mg, citroflex 800 μ L; F4: ácido succínico 300mg, citroflex 700 μ L; F5: ácido succínico 300mg, citroflex 750 μ L y F6: ácido succínico 300mg, citroflex 800 μ L.

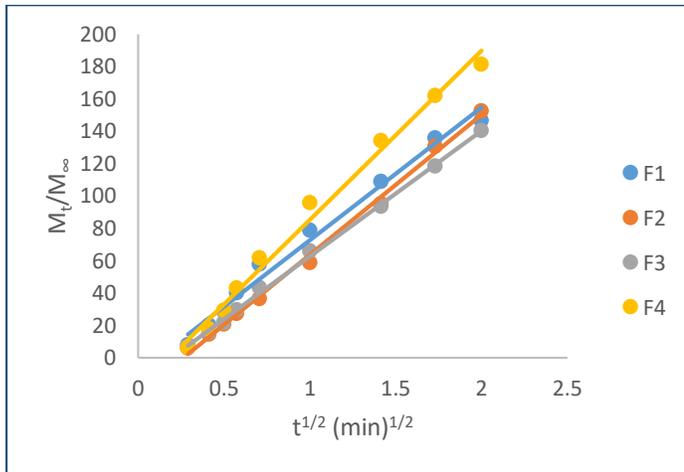


Figura 63. Líneas de ajuste del modelo cinético Higuchi

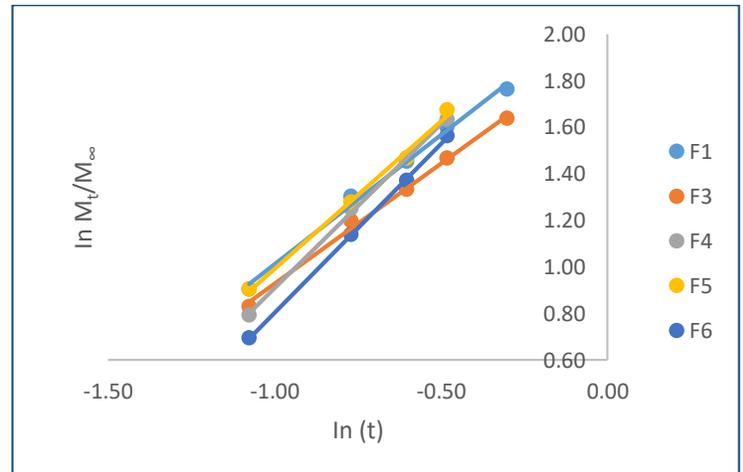


Figura 64. Líneas de ajuste del modelo cinético Korsmeyer-Peppas

Todas las formulaciones se ajustan al modelo cinético de Korsmeyer-Peppas (figura 64), y F1 a F4 al modelo Higuchi (Tabla 30, figura 64), ya que la r^2 es la más cercana a 1. Lo cual indica que F1 a F4 que el mecanismo de liberación ocurre tanto por difusión como por erosión ya que n es mayor de 0.89, y para F5 y F6 el mecanismo de liberación es controlado por relajación- erosión.⁹²

Finalmente se realizó la optimización de múltiples respuestas, con la finalidad de determinar la combinación de los factores experimentales que simultáneamente optimiza varias respuestas, ya que como se observó se requieren diferentes niveles para obtener el máximo en cada respuesta, de esta manera, todos los factores se ajustan para maximizar todas las respuestas.



Tabla 31. Valores óptimos de los factores estudiados

Factor	Nivel óptimo codificado	Nivel óptimo no codificado (ANEXO A)
Citroflex	0.3252	765
Ácido succínico	1.0	300 mg

Tabla 32. Valores máximos de las respuestas utilizando los niveles óptimos de los factores

Respuesta	Óptimo
Bioadhesión	1021.24
Bioadhesión poshumectación	824.06
Liberación	59.152
Resistencia a la ruptura	1174.71

Como se puede observar en la tabla 31, para maximizar todas las respuestas (tabla 32) se requiere adicionar ácido succínico y utilizar 765 μ L de citroflex (decodificación anexo A).

Debido a que en el DoE de triacetina existen interacciones que son significativas y afectan negativamente las respuestas, se decidió utilizar la formulación óptima de DoE citroflex, además de que estas películas presentan una apariencia física mejor.

12.3 Caracterización fisicoquímica de los parches transdérmicos

Tabla 33. Resultados bioadhesión, bioadhesión poshumectación y resistencia a la ruptura

Parche	Dimensiones		Bioadhesión (g.F)	Bioadhesión poshumectación (g.F)	Resistencia a la ruptura (g.F)
	Diámetro (mm)	Grosor (mm)			
1	28.55	0.44	1078.5	1080.5	1236
2	28.48	0.43	1057	1130	1195.5
3	28.36	0.44	1088	970.5	1309.5
4	28.50	0.43	1012	1020	1533.5
5	28.45	0.43	1063	1037.5	1251
6	28.42	0.43	1057.5	954	1336
7	28.43	0.42	922	896.5	1270.5
8	28.52	0.42	1114.5	972.5	1328.5
9	28.49	0.42	1104.5	912.5	1340
10	28.48	0.44	1133.5	985	1214.5
\bar{X}	28.468	0.430	1063.05	995.9	1301.5
S	0.055	0.008	60.3301	72.5370	96.5493



12.3.1 Dimensiones

El espesor y diámetro son propiedades que deben ser consideradas en el diseño y desarrollo de un PTD, ya que están relacionadas directamente con la comodidad; son más aprobados por parte del paciente por su comodidad y discreción, si poseen un tamaño y grosor pequeño. Los resultados se encuentran en la tabla 33, obteniendo un diámetro promedio de 28.468 ± 0.055 mm y grosor promedio de 0.430 ± 0.008 , las dimensiones de los parches resultaron ser uniformes con una variación mínima entre las mismas. El grosor es un indicativo de la distribución homogénea de los componentes de la formulación sobre la superficie de moldeo, por lo cual son importantes durante su caracterización fisicoquímica.^{73,94}

12.3.2 Bioadhesión

La adhesión o la falta de adhesión de los sistemas transdérmicos a la piel es un factor crítico directamente relacionado con el suministro de fármacos y el efecto terapéutico. Dado que el proceso de absorción del fármaco está relacionado con la partición del fármaco entre el parche transdérmico, la piel y el proceso de penetración del fármaco, es esencial un contacto completo de la piel sobre toda la superficie de suministro durante todo el período de aplicación. Si el parche transdérmico se levanta o se separa parcialmente, el área efectiva y por tanto la absorción del fármaco, cambia de manera impredecible, lo que puede llevar a un fracaso terapéutico. Por lo tanto, la calidad del contacto entre el parche y la piel se refleja directamente en la consistencia de la administración del fármaco. La adherencia a la piel se ve afectada por la forma, conformabilidad y oclusividad; los parches redondos tienden a ser más seguros que los de una geometría más acentuada, el adhesivo debe asegurar la adherencia inicial, pero debe tener suficiente fuerza de cohesión para eliminarlo de forma limpia, sin dejar residuos.^{25,95}

Para que cualquier adhesivo se adhiera a un sustrato primero se debe satisfacer un requerimiento termodinámico fundamental: la energía superficial medida del adhesivo debe ser igual o inferior a la del adhesivo, o piel humana en este caso. A menos que esta condición esté satisfecha, un material no puede adherirse a la piel. Sin embargo, esta es una condición necesaria pero no suficiente para la adhesión.⁹⁶

La energía superficial de la piel humana limpia y seca es de aproximadamente 27 din/cm y este valor aumenta cuando la piel está sucia o no lavada. La piel húmeda o impura puede considerarse más hidrófila (con una mayor energía superficial) y una piel limpia y seca como la más lipofílica (menor energía superficial), se ha demostrado que la energía superficial de la piel humana *in vivo* aumenta con la humedad y la temperatura. Por lo tanto, la energía superficial del parche transdérmico debe ser menor que el valor energético superficial crítico más bajo reportado para la piel (27 din/cm), sin embargo, esta es una condición necesaria, pero no suficiente para la adhesión, como ya se mencionó.⁹⁵

No es aceptable un polímero sensible a la presión (PSA) si induce reacciones cutáneas, las principales reacciones cutáneas son de dos tipos: (a) Irritación primaria de la piel y (b) Sensibilización de la piel. Los polímeros de Eudragit son bien tolerados por la piel y tienen una alta capacidad de carga de



fármacos, Eudragit E100 es un copolímero catiónico, el parche debe aplicarse en piel limpia y seca por lo tanto se espera que este polímero se adhiera por su carácter lipofílico, sin embargo, las propiedades adhesivas de este solo se incrementan al adicionar un plastificante. En cambio, la PVP K30 es un buen bioadhesivo y la incorporación de este polímero hidrofílico incrementa la adhesividad de la película, por lo que se obtuvo 1063.05 ± 60.3301 de bioadhesión (tabla 33).^{96,97}

12.3.3 Bioadhesión poshumectación

De igual manera que en el caso de la bioadhesión, la bioadhesión poshumectación tiene la misma importancia, sin embargo, esta prueba considera la humectación del parche transdérmico ya sea por transpiración o por condiciones externas como son las ambientales y el lavado. Los resultados se pueden observar en la tabla 33.

Para saber si la diferencia entre los resultados pre y poshumectación es significativa, se realizó un análisis estadístico (comparación de medias) en el programa Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05®

Tabla 34. Resumen estadístico de dos muestras de datos

	Bioadhesión	Bioadhesión poshumectación
Recuento	10	10
Promedio	1063.05	995.9
Desviación estándar	60.33	72.5368
Coefficiente de variación	5.67%	7.28%
Mínimo	922.0	896.5
Máximo	1133.5	1130.0
Rango	211.5	233.5
Sesgo Estandarizado	-1.92	0.67
Curtosis estandarizada	1.85	-0.11

La tabla 34 contiene el resumen estadístico de dos muestras de datos. El sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan la desviación estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada se encuentran dentro del rango esperado.

Los resultados presentaron una distribución normal por lo que se procedió a realizar una prueba t-Student ya que sólo son 2 grupos a comparar (pre y poshumectación).



Hipótesis nula: μ bioadhesión = μ bioadhesión poshumectación

Hipótesis alterna: μ bioadhesión \neq μ bioadhesión poshumectación

Suponiendo varianzas iguales: $t = 2.2507$ valor- $P = 0.0371$

Puesto que el valor- P calculado es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula, lo que nos indica que los parches una vez humectados son menos bioadhesivos significativamente.

12.3.4 Resistencia a la ruptura

Durante la realización de esta prueba, se logró retirar el parche de la placa sin ningún inconveniente, la película no se fracturó ni se modificó su estructura física. La fuerza máxima requerida para romper los parches fue de 1301.5 ± 96.5493 g.F. (tabla 33). Como se describió en el DoE la acción del plastificante y la reticulación del ácido succínico en conjunto aumentan las propiedades mecánicas de las películas con Eudragit E100. El ácido succínico parece permitir la reticulación de las cadenas poliméricas en "capas" que se "deslizan" una sobre otra por la acción del plastificante, dicho rendimiento permite una mayor resistencia a la ruptura que la del "deslizamiento" de la cadena de un polímero no cruzado. Por otro lado la incorporación de PVP K30, un polímero hidrofílico hace la película elástica, lisa y flexible. Este parámetro resulta de vital importancia para la idónea manipulación del parche, ya sea durante su evaluación como durante la aplicación del mismo. Películas muy frágiles podrían modificar su superficie fácilmente resultando en una ineffectividad terapéutica y/o complicando su manipulación.^{93, 97,43}

12.3.5 pH superficial

El pH ácido o alcalino puede causar irritación de la piel, puede afectar la absorción del fármaco ya que una de las características del principio activo para la penetración transdérmica es que debe estar en su forma no ionizada. Por lo tanto, se determinó el pH superficial de los parches para garantizar tanto la absorción del fármaco como la adherencia al tratamiento. El pH superficial de todas las muestras evaluadas ($n=10$) es de 6, por lo tanto, a este pH no causara irritación y se logrará la conformidad del paciente. En cuanto a la absorción, debido a que el Losartán es un ácido débil, con un pK_a de 5.5, predominará la especie no ionizada en un 96. 83%, por lo cual no habrá problemas en la absorción.⁹⁸

12.3.6 Porcentaje de constricción

Tabla 35. Resultados porcentaje de constricción al tiempo inicial, 30 min y 7 días.

Muestra	Tiempo inicial	30 minutos		7 días	
	Diámetro (mm)	Diámetro (mm)	% de constricción	Diámetro (mm)	% de constricción
1	19.63	19.63	0	19.63	0
2	18.68	18.68	0	18.68	0
3	19.42	19.42	0	19.42	0



4	19.39	19.39	0	19.39	0
5	19.28	19.28	0	19.28	0
6	19.31	19.31	0	19.31	0
7	19.08	19.08	0	19.08	0
8	19.27	19.27	0	19.27	0
9	19.71	19.71	0	19.71	0
10	19.24	19.24	0	19.24	0
\bar{X}	19.301	19.301	0	19.301	0
S	0.286	0.286	0	0.286	0

Se realizó la prueba de constricción de los parches transdérmicos a tiempo inicial, 30 minutos y 7 días, ya que es importante que el parche transdérmico no presente constricción estadísticamente significativa, esto conllevaría a una variación del área del parche y además puede implicar que existan irregularidades en la superficie del mismo, lo cual disminuiría el área de contacto efectiva afectando directamente la dosificación del fármaco. En la tabla 35 se muestra que los parches presentan el 0% de constricción a tiempo inicial, 30 minutos y 7 días lo que garantiza que los parches transdérmicos mantendrán una superficie lisa y uniforme una vez colocados sobre la piel. ⁹⁹

12.3.7 Contenido químico

Tabla 36. Resultados contenido químico

Mta.	Peso parche completo (g)	Cantidad de p.a (g)	Peso del círculo (g)	Cantidad teórica de PA (mg)	Abs	Cantidad real de p.a (mg)	% contenido químico
1	4.1805	1.0842	0.1175	30.4733	0.3540	28.3333	92.9777
3	4.1805	1.0842	0.1152	29.8768	0.3510	28.0952	94.0371
4	4.1575	1.0644	0.1153	29.5190	0.3400	27.2222	92.2193
5	4.1575	1.0644	0.1170	29.9543	0.3500	28.0159	93.5289
6	4.1575	1.0644	0.1205	30.8503	0.3600	28.8095	93.3848
8	4.0815	1.0550	0.1199	30.9922	0.3600	28.8095	92.9575
9	4.0815	1.0550	0.1095	28.3039	0.3390	27.1429	95.8978
10	4.0608	1.0226	0.1108	27.9019	0.3420	27.3810	98.1329
11	4.0608	1.0226	0.1117	28.1286	0.3340	26.7460	95.0850
12	4.0608	1.0226	0.1180	29.7150	0.3420	27.3810	92.1451
						\bar{X}	94.0366
						S	1.8617
						% C.V	1.9797



La evaluación de este parámetro es importante ya que a partir de este se asegura que el parche transdérmico contiene la dosis requerida para ejercer el efecto terapéutico deseado. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos establece para sistemas transdérmicos un contenido no menor del 85.0 % y no mayor del 115 % y ninguna unidad debe estar fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 %, la desviación estándar relativa debe ser menor o igual al 6.0%. En la tabla 36 se observan los resultados obtenidos, el contenido químico de los parches transdérmicos es de 94.0366 ± 1.8617 %, ninguno de los parches evaluados esta fuera del intervalo de 75.0 a 125.0% y el % C.V es menor a 6.0%, por lo tanto, los parches transdérmicos cumplen con los criterios de aceptación. ¹⁰⁰

12.3.8 Liberación

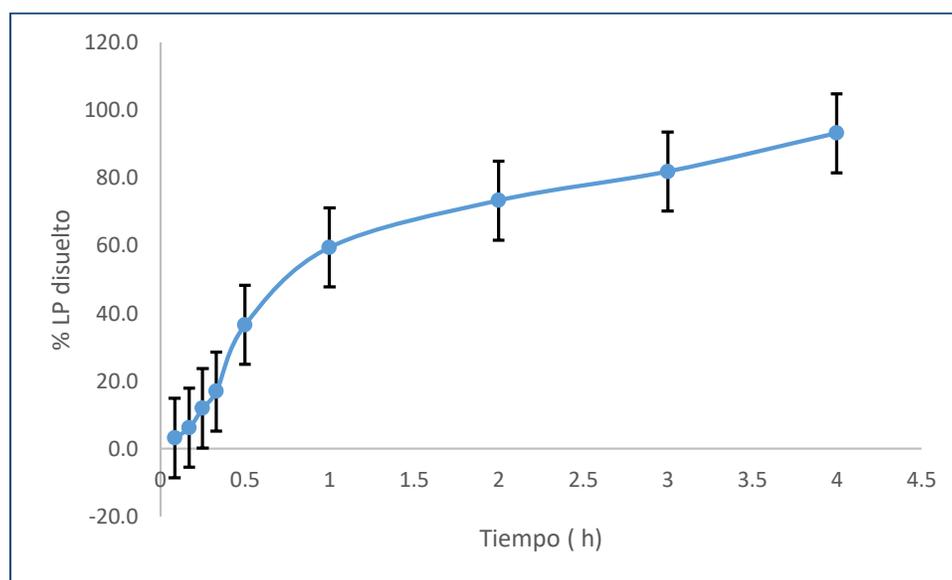


Figura 65. Perfiles de liberación de la formulación óptima

Se realizó un perfil de liberación (n=6), ya que es importante que el fármaco sea liberado en por lo menos 80% de la matriz con el fin de asegurar que una vez colocado sobre la piel, el fármaco pueda salir desde la formulación hacia el estrato corneo. Como se observa en la Figura 65, se libera el $93.11\% \pm 2.11$ a las 4 horas, lo cual indica que el principio activo está disponible para su absorción a través de la piel. En el DoE se observó que la liberación se ve incrementada por el ácido succínico, ya que este es un promotor de la cohesión que incrementa de 2 a 3 veces la liberación del fármaco, el efecto del ácido succínico se basa en su influencia en la disposición de polímero dentro de la matriz. ⁹³



Con el fin de determinar la cinética de liberación del fármaco en la formulación óptima, los datos fueron ajustados a los modelos de orden cero, primero orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. Mediante las ecuaciones que me muestran en el marco teórico punto 7.9.3. Los resultados se pueden ver en la tabla 37. Por lo que se puede observar que los datos se ajustan al modelo cinético de Higuchi (Figura 66) y Korsmeyer-Peppas (Figura 67), ya que r^2 es cercana a uno en ambos casos. Por lo tanto la liberación del fármaco sigue un mecanismo difusión y de erosión.

Tabla 37. Resultados cinética de liberación de la formulación óptima

Orden cero		Orden uno		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
r^2	$k_0 (h^{-1})$	r^2	$k_1 (h^{-1})$	r^2	$k_H(h^{-1/2})$	r^2	n	$k_{KP}(h^{-n})$
0.911	44.685	0.620	0.336	0.981	106.67	0.999	1.603	2.349

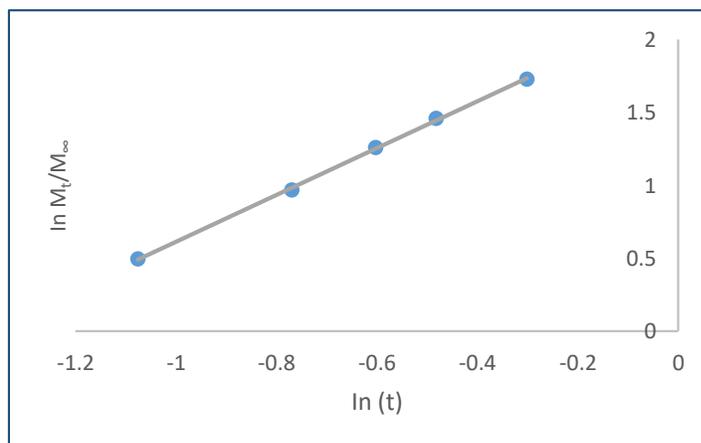
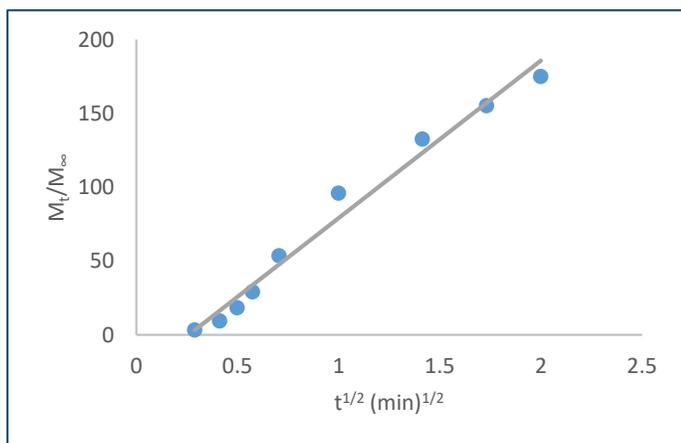


Figura 66. Líneas de ajuste del modelo cinético Higuchi

Figura 67. Líneas de ajuste del modelo cinético Korsmeyer-Peppas

El término "difusión" (Figura 68) se refiere a las acciones de las moléculas de fármacos tras la exposición a estímulos que afectan su entorno externo. La velocidad a la que el agua puede hinchar la matriz de un sistema reticulado es significativamente más rápida que las velocidades de degradación o disolución dadas por el mecanismo de erosión. En los sistemas de matriciales la permeación del medio de disolución conduce a sistemas de hinchamiento, puesto que la matriz está compuesta tanto de moléculas de polímero como de fármaco, el efecto de hinchamiento se ve como una expansión de volumen uniforme del material polimérico en masa, provocando la apertura de poros a lo largo de la estructura de matriz, para que se produzca una difusión eficaz de moléculas de fármaco, el tamaño de poro de la matriz hinchada debe superar en gran medida el tamaño de la molécula de fármaco.

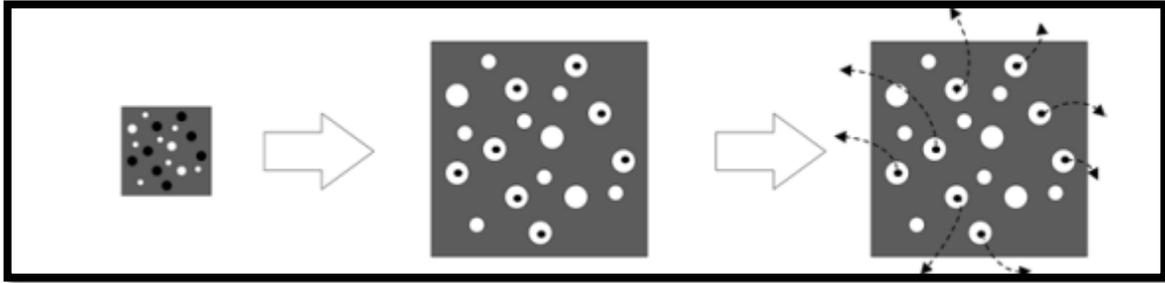


Figura 68. Mecanismo de liberación por difusión del fármaco a través de la matriz.⁹²

El mecanismo de erosión se asocia con cambios en las propiedades fisicoquímicas del material polimérico, procesos físicos como hinchamiento, deformación o desintegración estructural, pérdida de peso y pérdida eventual de las funciones. La etapa de limitación de velocidad de los sistemas de liberación controlada por erosión es la disolución. Existen dos tipos de erosión: ^{92,101}

- a) Erosión en masa (Figura 69). En el caso de la erosión en masa, el polímero se degrada o se disuelve uniformemente en todo el volumen del sistema polimérico. A medida que avanza la degradación, el volumen del material polimérico permanece constante mientras que la masa del material polimérico se reduce, dando como resultado una disminución de la densidad del polímero degradante.
- b) Erosión superficial (Figura 70). El material polimérico se degrada de la superficie exterior hacia el interior uniformemente sólo en la interfase entre la mayor parte del material y el entorno circundante. A medida que avanza la degradación, el volumen del material disminuye linealmente con la masa, por lo que hace que la densidad del material permanezca constante.⁹²

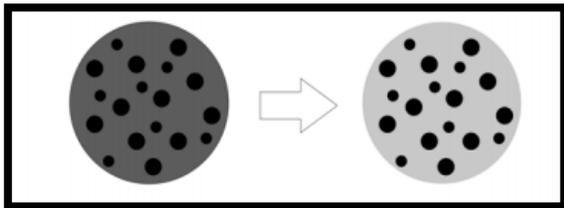


Figura 69. Erosión en masa⁹²

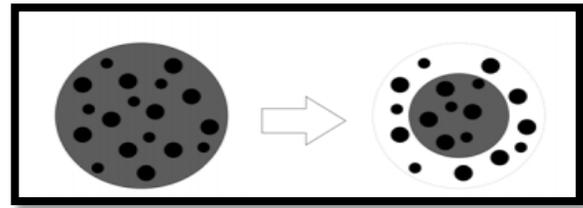


Figura 70. Erosión superficial⁹²

En cuanto a las películas realizadas con Eudragit E100 presentan una tasa de liberación baja, debido a la baja capacidad de absorción de humedad del Eudragit E100 por su hidrofobicidad, por lo que la red polimérica restringe la liberación del fármaco. Sin embargo, el plastificante actúa uniéndose con las cadenas poliméricas, para relajar la red polimérica lo que permite una difusión del fármaco a través de la matriz. Por otro lado, la incorporación de un polímero hidrofílico en este caso PVP K30 incrementa la liberación, ya que este en contacto con el medio de disolución crea poros a través de



los cuales el fármaco es liberado por el proceso de difusión, es por ello que en la película analizada por MEB se observan poros. El proceso de erosión se atribuye a la alta solubilidad de la PVP K30 en medios acuosos.^{97,102}

12.3.9 Estudios *in vitro* de absorción percutánea

Los estudios de penetración *in vitro* utilizando celdas de difusión tipo Franz son de gran relevancia para determinar los parámetros de absorción percutánea de muchos fármacos, esto representa un papel importante a la hora del diseño y desarrollo de sistemas transdérmicos. Así mismo, los estudios *in vitro* realizados de manera adecuada han puesto de manifiesto que pueden proporcionar una buena predicción de la absorción percutánea *in vivo*. Ante esto, el uso de piel humana es primordial, ya que permite proporcionar reales condiciones a la experimentación, debido a que esta es viable aun después de su extirpación.⁶

Mediante la determinación de las concentraciones se calculó la cantidad acumulada (mg) de Losartán potásico (n= 6) y la cantidad acumulada por área expuesta del parche, la cual se obtuvo dividiendo la cantidad acumulada entre 2.19 cm², ya que esta es el área de contacto efectiva de piel con el parche transdérmico (tabla 38)

Tabla 38. Resultados cantidad acumulada de Losartán y cantidad acumulada por área expuesta del parche en difusión pasiva y con microagujas

Tiempo (h)	Difusión pasiva		Microagujas	
	Cantidad acumulada de LP (mg)	Cantidad acumulada de LP por área expuesta (mg/cm ²)	Cantidad acumulada de LP (mg)	Cantidad acumulada de LP por área expuesta (mg/cm ²)
2	0.1371	0.0478	0.1891	0.0494
4	0.2200	0.0736	0.4173	0.1113
6	0.3627	0.1208	0.7084	0.1882
8	0.4695	0.1595	1.0257	0.2700
24	0.8476	0.2760	1.4812	0.3950
26	1.1475	0.3833	1.9634	0.5082
28	1.3822	0.4596	2.3879	0.6110
30	1.6507	0.5396	3.0331	0.7563
32	1.9188	0.6199	3.6379	0.8876

Se graficó la cantidad acumulada de Losartán potásico por área expuesta (mg/cm²) en función del tiempo, con la finalidad de obtener los perfiles de permeación a través de la piel. Como se puede observar en los perfiles de permeación (figuras 71 y72) existen dos porciones, la porción inicial de la curva representa la difusión no estacionaria y la porción lineal corresponde a la difusión en estado estacionario, la parte no estable de la curva puede ser descrita matemáticamente por la segunda ley de Fick, mientras que la porción lineal puede ser expresada por la primera ley de Fick. Por lo



tanto, empleando la ecuación lineal de la primera ley de Fick (marco teórico punto 7.6.3) se obtuvieron los parámetros de flujo (J), coeficiente de permeabilidad (kp) y el tiempo de latencia T_L (tabla 39)

El transporte molecular a través de una barrera se mide normalmente mediante flujos, el flujo de un soluto se define simplemente como la masa o el número de moléculas que se mueven a través de un área transversal dada, durante cierto período de tiempo. En este caso 42.2 μg de Losartán potásico atraviesan 1 cm^2 cada hora. Este corresponde a la pendiente de la recta, de acuerdo a la ecuación lineal de la primera ley de Fick.

La constante de permeabilidad (kp) es indicativo de la tendencia de un fármaco para atravesar la membrana biológica, esta depende de las características del fármaco, tal como su tamaño, grado de ionización y liposolubilidad. Este parámetro se obtiene al dividir el flujo entre la cantidad de fármaco contenido en cada parche transdérmico, el valor de este se puede observar en la tabla 39. El tiempo de latencia se puede definir como la cantidad de fármaco liberado en un determinado periodo de tiempo en el que la liberación se hace constante a través de la piel (estado estacionario), por ello se considera solo la segunda porción del perfil de permeación a través de la piel. A partir de los parámetros de permeación, se determinó que el parche PTD óptimo con un área de 24.68 cm^2 libera una dosis de 25 mg Losartán potásico durante 8.73 días

Por otro lado, Losartán se metaboliza en un derivado de ácido 5-carboxílico (E-3174) a través de un aldehído intermedio (E-3179) principalmente por el citocromo P450 (CYP2C9 y CYP3A4). E-3174 es un metabolito activo con una potencia de 10 a 40 veces mayor que su compuesto original, Losartán. Aproximadamente el 14% de Losartán se convierte en E-3174; sin embargo, se encontró que el AUC de E-3174 era 4 a 8 veces más alto que el Losartán y E-3174 se considera el principal contribuyente a los efectos farmacológicos. En la piel se ha descrito recientemente la expresión de un gran número de isoenzimas del citocromo P-450 (CYP) en los distintos tipos de células cutáneas: células de Langerhans, queratinocitos, fibroblastos y melanocitos. La actividad epidermal de la CYP en la piel es de alrededor del 2-4% comparada con la del hígado, por lo que posiblemente se pueda disminuir la dosis, ya que no se metabolizará un porcentaje alto de Losartán en comparación con la vía oral, además de que se tendrá Losartán como tal y este también producirá efecto farmacológico.^{32,60}

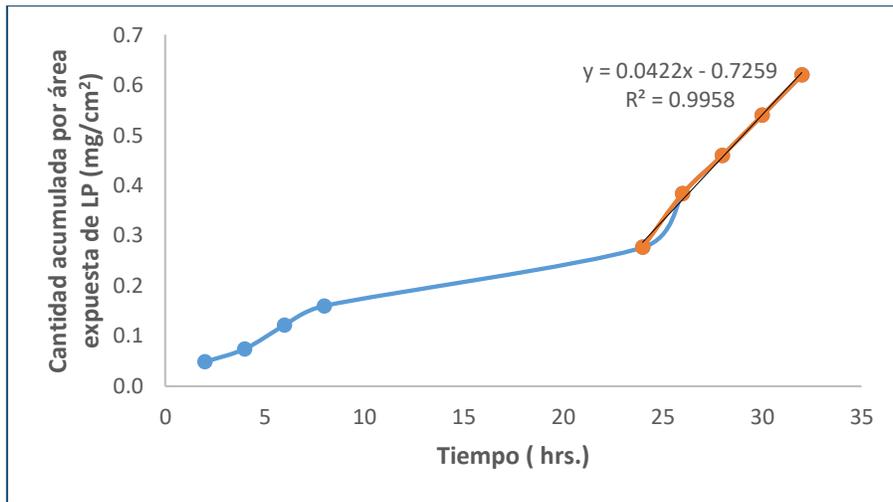


Figura 71. Perfil de permeación a través de piel humana por medio de difusión pasiva

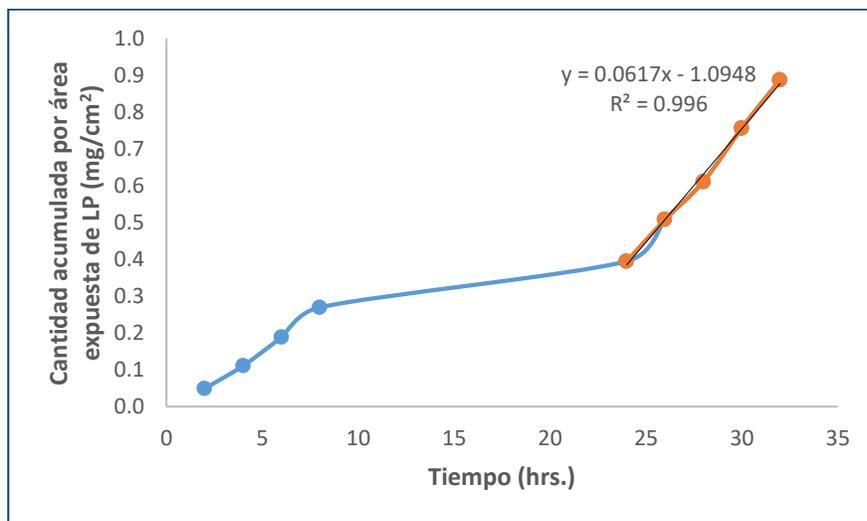


Figura 72. Perfil de permeación a través de piel humana empleando microagujas como promotor físico.

Tabla 39. Parámetros de permeación por medio de difusión pasiva y microagujas

	K_p (cm ² /h)	T_L (h)	J (µg/cm ² h)
Difusión pasiva	2.1793E-03	17.20	42.2
Microagujas	3.1869E-03	17.74	61.7



12.3.10 Estudios *in vitro* de absorción percutánea usando microagujas como promotor físico

Las microagujas son un dispositivo con una multiplicidad de agujas de tamaño micrométrico que están unidas a un soporte de base, existe una gran variedad de diseños, longitudes y materiales, en este estudio se emplearon microagujas solidas metálicas de 2.5 mm de longitud. Las microagujas perforan el estrato corneo creando microcanales hidrofílicos transitorios a través de la piel, los microcanales proporcionan el acceso directo a la epidermis viable subyacente, sin llegar a los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas localizadas en la dermis.^{29,36}

La longitud de las microagujas tiene un papel importante en la absorción percutánea, en estudios realizados se demostró que la microagujas de 2.25 mm presentan mayor penetración de fármaco, esto se debe a que el grosor de la epidermis, la capa más externa de la piel donde se encuentra el estrato córneo, el cual es la principal barrera de permeabilidad; es perforada y atravesada fácilmente al usar microagujas de 2.25 mm, lo que proporciona mayor facilidad al fármaco de ingresar y llegar a la dermis, la cual se encuentra altamente vascularizada.⁶

Se realizó una comparación de muestras para observar si existe diferencia significativa entre la difusión pasiva y el empleo de microagujas como promotor físico de la penetración, empleando el programa Statgraphics Centurion XV Versión 15.2.05®

Tabla 40. Resumen estadístico de dos muestras de datos

	Difusión pasiva	Microagujas
Recuento	9	9
Promedio	0.2978	0.4197
Desviación estándar	0.2119	0.2927
Coefficiente de variación	71. 17 %	69. 75%
Mínimo	0.048	0.049
Máximo	0.619	0.887
Rango	0.572	0.838
Sesgo Estandarizado	0.358	0.411
Curtosis estandarizada	-0.954	-0.712

La tabla 40 contiene el resumen estadístico de dos muestras de datos. El sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan la desviación estándar. En este



caso, ambos valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada se encuentran dentro del rango esperado.

Los resultados presentaron una distribución normal por lo que se procedió a realizar una prueba t-Student ya que sólo son 2 grupos a comparar (difusión pasiva y microagujas).

Hipótesis nula: μ difusión pasiva = μ microagujas

Hipótesis alterna: μ difusión pasiva \neq μ microagujas

Suponiendo varianzas iguales: $t = -1.0117$ valor-P= 0.3267

Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0.05, no se rechaza la hipótesis nula, lo que indica que no existe diferencia significativa entre la difusión pasiva de Losartán potásico y el empleo de microagujas como promotor físico. Esto se observa también en la figura 73, ya que los gráficos de cajas y bigotes se superponen.

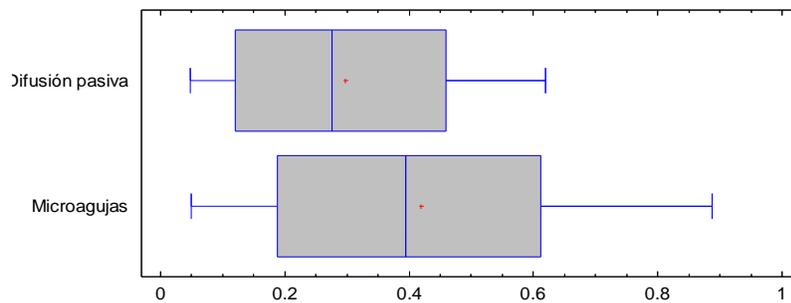


Figura 73. Gráfico caja y bigotes

El proceso de absorción percutánea está condicionado por la lipófilia del fármaco, que puede expresarse por su coeficiente de partición lípido/agua, por lo que fármacos con bajo coeficiente de partición ($\log P$) poseen baja permeabilidad debido a su pobre capacidad de partición dentro del dominio lipídico del estrato córneo, caso contrario con compuestos con un alto $\log P$, sin embargo, la máxima penetración se observa en compuestos con $\log P$ en el rango de 1 a 3 ya que penetrarán a través del dominio lipídico del estrato córneo y también a través de la matriz extracelular. Losartán potásico tiene un $\log P$ de 6.1 por lo que le confiere un carácter lipófilo, sin embargo, es soluble en agua, por lo que se espera que este penetre tanto por vía transcelular como por vía intracelular y por lo tanto no requiere un promotor de la penetración.^{22, 60}

A partir de los parámetros de permeación empleando microagujas, se determinó que el parche óptimo con un área de 16.88 cm² libera una dosis de 25 mg Losartán potásico durante 5.97 días, sin embargo, al no existir diferencia significativa resulta viable utilizar el tamaño del parche de difusión pasiva de 22 cm² ya que la duración es de 8.73 días, lo cual proporciona una terapia eficaz, se evita las múltiples dosis, efectos adversos debido a la dosis, irritación gastrointestinal, por lo cual es más cómodo para el paciente.



13. CONCLUSIONES

- Se realizó una investigación bibliohemerográfica para seleccionar los excipientes adecuados para formular un parche transdérmico de Losartán potásico
- Mediante los estudios de preformulación se obtuvo que las películas con una matriz polimérica de Eudragit E 100 y PVP K30 empleando triacetina o citroflex; y ácido succínico son homogéneas y no presentan incompatibilidad fármaco-excipiente, excipiente-excipiente ya que no se observaron cristales en el estudio de MEB
- Se realizaron dos diseños multifactoriales en los cuales se estableció que la combinación de un polímero hidrófobo (Eudragit E100) y un polímero hidrofílico (PVP K30) en una proporción 1:1, incrementa la bioadhesión y la incorporación de ácido succínico como promotor de la cohesión incrementa la liberación y la resistencia a la ruptura.
- Se obtuvo la formulación óptima, con una concentración óptima de 20.1 % de citroflex y 7.2 % de ácido succínico.
- Se realizó la caracterización fisicoquímica de la formulación óptima, mediante pruebas de dimensiones, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión poshumectación, pH superficial, porcentaje de constricción, contenido químico y liberación. Encontrándose que tiene dimensiones uniformes, es bioadhesiva, resistente a la ruptura, mantiene intacta su superficie y no causa irritación. Además cumple con las especificaciones de contenido químico y libera el 93 % de fármaco a las 4 horas mediante el mecanismo de difusión y relajación-erosión. Por lo tanto cumple con las propiedades requeridas para un buen desempeño.
- No existe diferencia significativa con el empleo de microagujas como promotor físico y difusión pasiva por lo que se pueden obtener concentraciones terapéuticas de Losartán potásico al emplear un área de 24.68 cm² del parche transdérmico el cual tendrá una duración de 8.73 días evitando los inconvenientes que presenta la vía oral.
- Los resultados obtenidos en este proyecto permiten concluir que el parche transdérmico formulado puede ser considerado un sistema novedoso como una alternativa a la vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial.



14. PERSPECTIVAS

Realizar estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Análisis Termogravimétrico (TGA) para indagar sobre la incompatibilidad del fármaco-excipientes y excipientes-excipientes, así como estudiar su estabilidad y establecer la su vida de anaquel.

Emplear diferentes longitudes de microagujas en los estudios *in vitro* de absorción percutánea, para estudiar el efecto en la absorción percutánea y establecer si realmente Losartán potásico no requiere un promotor de la penetración.

Validar el método de cuantificación de Losartán potásico a la longitud de onda de 248 nm.

Utilizar alguno de los métodos de Estudios *in vivo* para poder correlacionar los resultados obtenidos *in vitro*, así como también realizar estudios clínicos.



15. REFERENCIAS

1. CETEC (2014). Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el primer nivel de atención. Recuperado el 05 de abril de 2016, de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/076GCP__HipertArterial1NA/HIPERTENSION_EVR_CENETEC.pdf
2. OMS (2015). Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. Recuperado el 05 de abril de 2016, de <http://www.who.int/features/qa/82/es/>
3. Drug.com (2013). Losartán. Recuperado el 05 de abril de 2016, de http://www.drugs.com/mtm_esp/losartan.html
4. Bagchi, A., Kumar, B.D. (2010). Formulation, In-vitro Evaluations and Skin Irritation Study of Losartan Potassium Transdermal Patches. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(3), 163-170.
5. Jain, D.K., Darwhekar G. N., y Chaurasia S. (2012). Formulation Development and Evaluation of Transdermal Patches of Losartan. *International Journal of PharmTech Research*, 2(2), 757-764.
6. Arroyo, J. (2014). Estudio de la penetración *in vitro* a través de piel humana de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán usando microagujas como promotor físico (tesis de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Edo. De México.
7. Tortora, G., & Derrickson, B. (2015). *Principios de Anatomía y Fisiología*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana
8. Saladin, K. (2013). *Anatomía y Fisiología: la unidad entre forma y función*. México: McGraw-Hill Education
9. Cardelús, R., Galindo, C., García, A., Heredia, M., & Romo, C. (2013). *Anatomofisiología y Patología Básicas*. Madrid: Macmillan Profesional
10. Rizzo, D. (2011). *Fundamentos de Anatomía y Fisiología*. México: Cengage Learning
11. Marieb, E. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Madrid: Pearson Educación
12. Inexperta (2012). Epidermal Re-Texturizig Micro-Dermoabrasion de Kiehl's. Recuperado el 01 de enero de 2017, de <http://www.inexpertablog.com/2012/10/epidermal-re-texturizig-micro.html>
13. Keng Wooi, N., & Wing Man, L. (2015). Skin Deep: The Basics of Human Skin Structure and Drug Penetration. En N. Dragicevic, & H. I. Maebashi, *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement* (págs. 4-7). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
14. Rodríguez Cruz, I. M., Domínguez Delgado, C. L., & Escobar Chávez, J. J. (2016). Physical Penetration Enhancers: An Overview. En J. J. Escobar Chávez, *Current Technologies to Increase the Transdermal Delivery of Drugs (volumen 2) Physical Penetration Enhancers: Therapeutic Applications and Devices* (págs. 3-22). Sharjah: Bentham Science Publishers



15. Leger, C. (s.f.). Clínica Leger. Recuperado el 01 de enero de 2017, de <http://www.clinicaleger.com.br/miradry.htm>
16. Peña, D. A. (2007). Atlas de dermatología del pie. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana
17. Patzelt, A., & Lademann, J. (2015). The Increasing Importance of the Hair Follicle Route in Dermal and Transdermal Drug Delivery. En N. Dragicevic, & H. I. Maibach, Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement (págs. 43-55). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
18. Betés de Toro, M., Duran Hortolá, M., Mestres Miralles, C., & Nogués Llor, M. R. (2008). Farmacología para fisioterapeutas. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana
19. R. Gennaro, A. (2003). Remington Farmacia. Buenos Aires: Medica Panamericana
20. K. Yellepeddi, V. (2015). Nanotechnology-Based Applications for Transdermal Delivery of Therapeutics. En R. F. Donnelly, & T. R. Raj Singh, Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery (págs. 125-141). John Wiley & Sons, Ltd.
21. Allevato, M. A. (2007). Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. Act Terap Dermato, 30, 154-165.
22. Villarino, N.F., Landoni, M.F (2006). Administración Transdérmica de fármacos: una alternativa terapéutica. Analecta Veteriana, 26(1), 28-37
23. Sistemas Transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel (2004). Doctorado. Universidad Complutense de Madrid.
24. R.Prausnitz, M., M. Elías, P., J. Franz, T., Matthias, S., Tsai, J.-C., K. Menon, G., R. Feingold, K. (2012). Skin Barrier and Transdermal Drug Deliver
25. Walters, K., & R. Brain, K. (2009). Topical and Transdermal Delivery. En M. Gibson, Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form (págs. 475-527). USA: Informa Healthcare
26. Desai, A., & Lee, M. (2007). Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care. American Society of Health-System Pharmacist
27. Delgado Cirilo, A., Minguillón LLombart, C., & Joglar Tamargo, J. (2004). Introducción a la química terapéutica. Madrid: Ediciones Díaz Santos
28. Brodin, B., Bente, S., & Nielsen, U. (s.f.). Passive diffusion of drug substances: the concepts of flux and permeability
29. Zaid Alkilani, A., T.C. McCrudden, M., & F. Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. Pharmaceutics, 7, 438-470
30. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M., & Potolés, A. (2008). Farmacología Básica y Clínica. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana.
31. Escobar Chavéz, J., Rodríguez Cruz, I., & Domínguez Delgado, C. (2012). Chemical and Physical Enhancers for Transdermal Drug Delivery. En Pharmacology (págs. 397-434). InTech Croatia



32. Serrano P. (2011). Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico de pravastatina acoplado a microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica. (Tesis Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
33. Sur Milner, P. (2008). Sistemas terapéuticos de penetración transdérmica. *Tendencias en Medicina*, 121-130.
34. Rodríguez Cruz, I., Domínguez Delgado, C., Escobar Chávez, J., López Cervantes, M., & Díaz Torres, R. (2016). Physical Penetration Enhancers: An Overview. En J. Escobar Chávez, *Current Technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Physical Penetration Enhancers: Therapeutic Applications and Devices* (págs. 3-22). Sharjah, U.A.E: Bentham Science Publishers Ltd.
35. Hernández Herrero, G., Moreno González, A., Zaragoza García, F., & Porras Chavarino, A. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid: Medica Panamericana
36. Yunhua, G., Yuquin, Q., & Suohui, Z. (2016). Microneedles. En J. Escobar Chávez, *Current Technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Physical Penetration Enhancers: Therapeutic Applications and Devices* (págs. 210-244). Sharjah, U.A.E: Bentham Science Publishers Ltd
37. Llovet i Traveset, E. (s.f.). CedimCat. Recuperado el 01 de Enero de 2017, de http://cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=23&Itemid=454&lang=es
38. M. Wokovich, A., Prodduturi, S., H. Doub, W., & S. Hussain, A. (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 6, 1-8
39. Montero Hernández, A., & Gutierrez Urbón, J. (s.f.). La piel, también vehículo de administración de medicamentos. *Farmacia*, 72-75
40. Miyahira Yatacoa, C., Herrero Ballestar, J., & Lizán Tudelab, L. (2011). Indicaciones de los parches transdérmicos de los derivados opioides. *Terapéutica en APS*, 37-42
41. Valenta, C., & G. Auner, B. (2004). The use the of polymers for dermal and transdermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 279-289
42. Chorilli, M., Césio Brizante, A., Alkmin Rodríguez, C., & Nunes Salgado, H. (2007). Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberacion de fármacos. *Rev. Bras. Farm*, 88(1), 7-13
43. Aguiñaga, A. (2014). Liberación Ionforética de Losartán formulado en un parche Transdérmico (Tesis Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
44. Catayud, M. (2013). Estudio de la Absorción Transdérmica de fármacos para la migraña (Tesis Doctorado). Universidad Cadenal Herrera, Departamento de Farmacia.
45. Morais Ruela, A., Gravinez Perissinato, A., de Sousa Lino, M., Silva Mudrik, P., & Ribeiro Pereira, G. (2016). Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 527-544



46. Baena, Y., J. Dallos, L., H. Manzo, R., & Ponce D'León, L. (2011). Estandarización de celdas de Franz para. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm, 40(2), 174-188
47. V. Debandi, M., J. François, N., & E. Daraio, M. (2011). Evaluación de distintas membranas para liberación *in vitro* de principios activos anticelulíticos. Avances en Ciencia e Ingeniería, 97-105.
48. Sánchez, V., Sandoval, C., & Franco, C. (2008). Evaluación de la liberación de polifenoles. Ars Pharm, 49(4), 309-320
49. Rodríguez Bayón, A., & Trujillo Cásares, S. (2007). Modelos matemáticos para evaluar la absorción transdérmica de principios activos formulados como parches. Revista de la O.F.I.L., 17(4), 41-45
50. Suvakanta Dash, Padala Narasimha, M., Lilakanta Nath, & Prasanta Chowdhury. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Polish Pharmaceutical Society, 67(3), 217-223.
51. Cortes S. (2014). Elaboración de un parche transdérmico para la administración de un fármaco antihipertensivo. (Tesis Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
52. Fernández, B., Molina Cuevas, V., & Cavazos Milanés, B. (s.f.). Hipertensión Arterial. Guía para pacientes. México: Secretaría de Salud
53. Harvey, R. (2016). Farmacología. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins
54. Cardiología, R. M. (2012). Resumen integrado de la NOM-030-SSA2-2009 y Guía de Tratamiento Farmacológico y Control de la HAS. medigraphic, 23(1), 4A – 38A
55. SSA. (2001). Programa de Acción: Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial. México: Secretaría de Salud
56. Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial. (2015). Infac, 23(5), 33-41
57. Bragulat, E., & M.T, A. (2017). Tratamiento farmacológico de la hipertensión. Recuperado el 08 de Febrero de 2017, de: file:///C:/Users/HP/Downloads/10022764_S300_es.pdf
58. PubChem. Losartan Potassium. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11751549#section=Top>
59. C. Moffat, A., Osselton, M., & Widdop, B. (2011). Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Pharmaceutical Press : USA
60. Bank, D. (2005). Losartan. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de
61. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB0067>
62. PharmGKB. Losartan. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de
63. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450268#tabview=tab3&subtab=32>
64. VADEMECUM. Losartan. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de
65. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/I031.htm>
66. Kibe, A. (2011). Povidone. En R. Rowe, P. Sheskey, & S. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients (págs. 611-616). USA: Pharmaceutical Press
67. Chang, R., Peng, Y., & Shukla, A. (2011). Polymethacrylates. En R. Rowe, P. Sheskey, & S. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients (págs. 553-560). USA: Pharmaceutical Press



68. Palmieri, A. (2011). Triacetin. En R. Rowe, P. Sheskey, & S. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients (págs. 790-791). USA: Pharmaceutical Press
69. Kennedi, S. (2011). Tributyl citrate. En R. Rowe, P. Sheskey, & S. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients (págs. 792-793). USA: Pharmaceutical Press
70. PubChem. Succinic acid. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de:
71. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/succinic_acid#section=Human-Metabolite-Information
72. Nirmal Shah, Ashvin Patel, Ghanshyam Patel, Jaymin Patel, Ankur Javia, & Seth. (2013). Desing and Development of losartan potassium loaded transdermal drug delivery system. *Pharma Science Monitor*, 4, 52-67
73. ACQUA. Analizadora de humedad Radwag PMC 50. Recuperado el 20 de Febrero de 2017, de <http://linealab.net/analizadoras-de-humedad/33-analizadora-de-humedad-radwag-pmc.html>
74. Hedding. Detalle aparato para determinar punto de fusión. Recuperado el 20 de Febrero de 2017, de <http://hedding.com/detalle.php?pd=MjY5>
75. Serrano Castañeda, P., Escobar Chávez, J., Morales Hipólito, A., Domínguez Delgado, C., & Abrego Reyes, H. (2013). Microagujas y Transcutol® como promotores de la penetración transdérmica de sibutramina formulada en parche transdérmico. *Revista Cubana de Farmacia*, 47(3), 289-299
76. Sahoo Sunit, Baurahari Behury, & Patil Sachinkumar. (2013). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.*, 12(1), 63-69
77. Serrano Castañeda, P., Guadarrama Escobar, O., Escobar Chávez, J., Melgoza Contreras, L., López Arellano, R., & Revilla Vázquez, A. (2015). Liberación de pravastatina sódica formulada. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(1), 18-28.
78. Vijaya R., Manjunath M., & Umamaheswari. (2012). Formulation and evaluation of transdermal films of anti depressant drug amitriptyline hydrochloride using Eudragit E100, HPC and PVP polymers. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 639-643
79. Sevgi Güngör, Sedef Erdal, & Yıldız Özsoy. (2012). Plasticizers in Transdermal. En M. Luqman, *Recent Advances in Plasticizers* (págs. 91-112). : InTech
80. Braviskar D., Parik V., Maniyar A., & Jain D. (2012). Design and evaluation of patches for transdermal delivery of losartan potassium. Recuperado el 25 de Febrero de 2017, de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492598>
81. Ledea Lozano, Castro Fernández, González Santos, Farina de Souza, & Linhares Rossi. (2010). Aplicación de la Microscopia Electrónica de Barrido en la Caracterización de la Poliapatita. *CENIC. Ciencias Químicas*, 41, 1-6
82. Flores, M. (2011). Efecto de un proceso de inmovilización por gelación iónica sobre la actividad proteolítica de Mexicaína (Tesis Maestría). Instituto Politécnico Nacional, México.
83. Eudragit. (s.f.). EUDRAGIT® E 100, EUDRAGIT® E PO and E12, 5. Recuperado el 26 de Febrero de 2017, de



84. https://www.higuchi-inc.co.jp/pharma/excipient/eudragit/pdf/detail_eudragitE100.pdf
85. Daher, G. (2013). Análisis fisicoquímicos de productos farmacéuticos en el laboratorio de control de Calidad de Laboratorios Lamor S.A (Informe pasantías). Universidad de Carabobo
86. Méndez, S.; Mendoza, C. y Pérez, M. (2004). Estudio de estabilidad de las tabletas de Losartán potásico-Hidroclorotiazida HCl (5.0-12.5 mg) fabricadas por Panzyrna Laboratorios (Tesis Licenciatura). Universidad Autónoma de Nicaragua.
87. Cosmopolia, D. (s.f.). PVP K-30. Recuperado el 26 de Febrero de 2017, de <http://cosblog.com/test/2014/08/15/pvp-k-30>
88. Convention, T. U. (2007). Farmacopea de los Estados Unidos de América. Washington: Estados Unidos
89. T., G. (1974). Principios de Química Orgánica. Barcelona: REVERTÉ.
90. Montgomery, D. (2004). Diseño y Análisis de Experimentos. México: Limusa
91. Miller, J., & Miller, J. (2002). Estadística y Quimiometría para Química Analítica. Madrid: PEARSON EDUCACIÓN
92. Garza Villegas, J. (2007). Aplicación de diseño de experimentos para el análisis de secado de un producto. UANL, 10(19), 145 – 158
93. Trapia, B. (2013). Desarrollo de un Manual para el análisis de diseños experimentales aplicados a estudios de preformulación Y formulación de medicamentos (Tesis Licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Edo. De México
94. Dawson, B., & G. Trapp, R. (2005). Bioestadística médica. México: manual moderno
95. Wu, P., Tsai, P., Lin, S., & Huang, Y. (2014). Formulation Optimization of Arecoline Patches. The Scientific World Journal
96. Kuehl, R. (2001). Diseño de Experimentos. México: Thomson Learning
97. Holowka, E., & Bathia, S. (2014). Drug Delivery: Materials Design and Clinical Perspective. New York: Springer Science
98. Nazik Elgindy, & Wael Samy. (2009). Evaluation of the mechanical properties and drug release of cross-linked Eudragit films containing metronidazole. International Journal of Pharmaceutics, 376(1), 1-6.
99. Escalona, C. (2017). Formulación y optimización de un parche bucal mucoadhesivo para la entrega unidireccional de tartrato de metoprolol: una alternativa a la vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial (Tesis Licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Edo. De México
100. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2008). Secretaria de Salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los estados unidos mexicanos
101. Sáez, V., Estibaliz Hernández, & Sanz Angulo. (2004). Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Iberoamericana de Polímeros*, 5(1), 55-70
102. Saiful Islam, Rahman Khan, Masuda Khatun, Ahmed Chowdhury, & Selim Reza. (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. *Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 1-7



16 ANEXOS

16.1 ANEXO A

“Codificación y decodificación de los niveles del DoE”

Los factores se codifican utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Nivel codificado} = 2 \left(\frac{\text{nivel a codificar} - \text{nivel medio}}{\text{nivel alto} - \text{nivel bajo}} \right)$$

DoE triacetina

$$\text{Relación Eudragit E100/PVP (1:1)} = 2 \left(\frac{1-1.5}{2-1} \right) = -1$$

$$\text{Relación Eudragit E100/PVP (1:1)} = 2 \left(\frac{2-1.5}{2-1} \right) = 1$$

$$\text{Triacetina 1.4 mL} = 2 \left(\frac{1.4-1.6}{1.8-1.4} \right) = -1$$

$$\text{Triacetina 1.6 mL} = 2 \left(\frac{1.6-1.6}{1.8-1.4} \right) = 0$$

$$\text{Triacetina 1.8 mL} = 2 \left(\frac{1.8-1.6}{1.8-1.4} \right) = 1$$

DoE citroflex

$$\text{Ácido succínico 0 mg} = 2 \left(\frac{0-150}{300-0} \right) = -1$$

$$\text{Ácido succínico 300 mg} = 2 \left(\frac{300-150}{300-0} \right) = 1$$

$$\text{Citroflex 700 } \mu\text{L} = 2 \left(\frac{700-750}{800-700} \right) = -1$$

$$\text{Citroflex 750 } \mu\text{L} = 2 \left(\frac{750-750}{800-700} \right) = 0$$

$$\text{Citroflex 800 } \mu\text{L} = 2 \left(\frac{800-750}{800-700} \right) = 1$$

Óptimo triacetina

$$\text{Nivel codificado} = 2 \left(\frac{\text{nivel a codificar} - \text{nivel medio}}{\text{nivel alto} - \text{nivel bajo}} \right)$$

$$-0.1753 = 2 \left(\frac{x-1.6}{1.8-1.4} \right)$$

$$-0.1753 = 2 \left(\frac{x-1.6}{0.4} \right)$$

$$\frac{-0.1753(0.4)}{2} = x - 1.6$$



$$-0.0350 = x - 1.6$$

$$X = 1.6 - 0.0350 = 1.565$$

Óptimo citroflex

$$0.3252 = 2 \left(\frac{x-750}{800-700} \right)$$

$$0.3252 = 2 \left(\frac{x-750}{100} \right)$$

$$\frac{0.3252(100)}{2} = x - 750$$

$$16.26 = x - 750$$

$$X = 16.26 + 750 = 766.26$$



16.2 ANEXO B

“Selección de las condiciones espectrofotométricas para la cuantificación de Losartán Potásico “

Medio de disolución

Con el propósito de seleccionar el medio de disolución para la cuantificación de Losartán potásico, se realizaron barridos espectrofotométricos en agua, metanol e hidróxido de sodio (NaOH 0.1 N).

Metodología: Pesar aproximadamente bien conocidos 47.5 mg de Losartán potásico y aforar en un matraz volumétrico de 50 mL con el medio de disolución, posteriormente, tomar una alícuota de 0.5 mL y aforar a 25 ml con el medio de disolución. Concentración final teórica: 19 $\mu\text{g/mL}$

- Agua. Se obtuvo una solución de Losartán potásico con una concentración de 19.2 $\mu\text{g/mL}$. Se seleccionó dicho medio debido a que el Losartán es soluble en agua, además utilizar este medio ofrece grandes ventajas, como lo son: bajo costo y no se requiere preparación.
- Metanol. Se obtuvo una solución de Losartán potásico con una concentración de 19 $\mu\text{g/mL}$. Se seleccionó dicho medio debido a la solubilidad del Losartán.
- NaOH 0.1 N. Se obtuvo una solución de Losartán potásico con una concentración de 19.12 $\mu\text{g/mL}$. Se eligió dicho medio debido a que el Losartán potásico es un ácido débil con un pKa 5.5, por lo tanto, en dicho medio se encontrará la especie ionizada en 99.9%, la cual se disolverá.

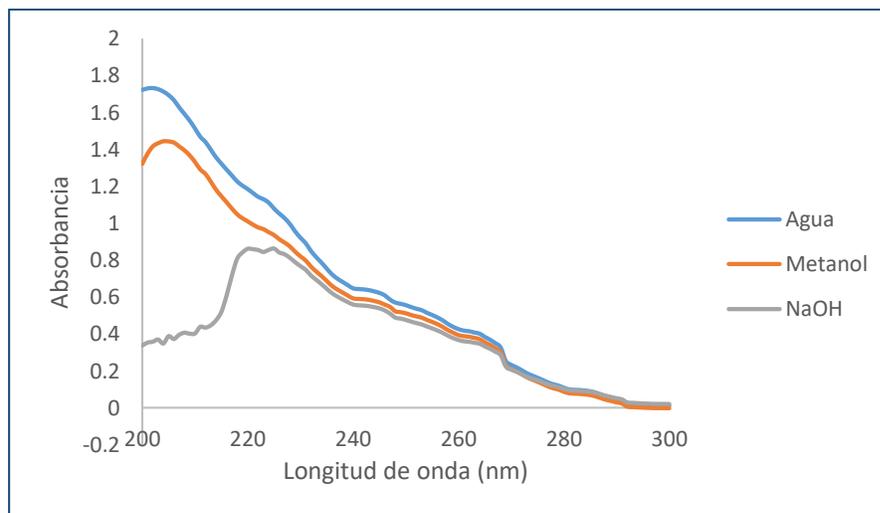


Figura 74. Comparación de los espectros de absorción de 200 a 300 nm de Losartán potásico en diferentes medios.

En la Figura 74. Se muestra la comparación de los espectros de absorción de 200 a 300 nm de Losartán potásico en los diferentes medios, se puede observar que la señal es mayor en agua que en metanol, por otro lado, en NaOH 0.1 N el espectro de absorción se modifica lo cual se debe a que



el Losartán potásico es inestable a pH básico. Por lo tanto, se decidió emplear agua como medio de disolución.

Absorción UV-Vis

Se realizó un barrido espectrofotométrico de un placebo con la finalidad de identificar posibles interferencias de los excipientes, como se puede observar en la Figura 7, de 220 nm a 230 nm se presenta absorción, por lo que se realizaron barridos espectrofotométricos de cada uno de los excipientes para identificar cual o cuales de estos podrían presentar interferencias en la cuantificación de Losartán potásico.

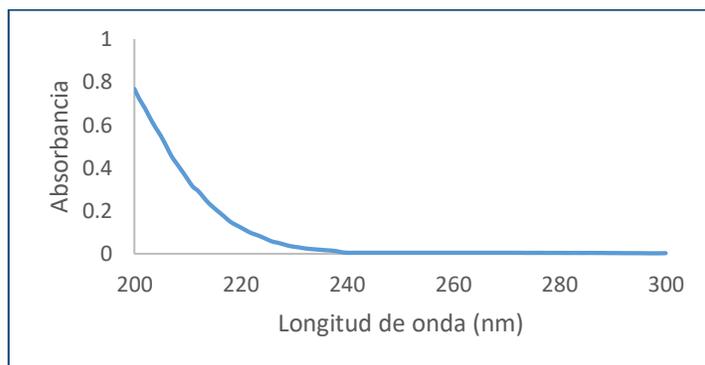


Figura 75. Espectro de absorción placebo

Metodología:

- Eudragit E100: Pesar aproximadamente bien conocidos 47.5 mg de Eudragit E100 y aforar en un matraz volumétrico de 50 mL con agua destilada, posteriormente, tomar una alícuota de 0.5 mL y aforar a 25 mL con agua destilada. Concentración final teórica: 19 µg/mL
- PVP k30: Pesar aproximadamente bien conocidos 47.5 mg de PVP k30 y aforar en un matraz volumétrico de 50 mL con agua destilada, posteriormente, tomar una alícuota de 0.5 mL y aforar a 25 mL con agua destilada. Concentración final teórica: 19 µg/mL
- Ácido succínico: Pesar aproximadamente bien conocidos 14.25 mg de ácido succínico y aforar en un matraz volumétrico de 50 mL con agua destilada, posteriormente, tomar una alícuota de 0.5 mL y aforar a 25 mL con agua destilada. Concentración final teórica: 5.7 µg/mL
- Triacetina: medir 74 µL con una micropipeta y aforar en un matraz volumétrico de 50 mL con agua destilada, posteriormente, tomar una alícuota de 0.5 mL y aforar a 25 mL con agua destilada. Concentración final teórica: 34. 336 µg/mL
- Citroflex: medir 36 µL con una micropipeta y aforar en un matraz volumétrico de 50 mL con agua destilada, posteriormente, tomar una alícuota de 0.5 mL y aforar a 25 mL con agua destilada. Concentración final teórica: 16. 416 µg/mL



- Eudragit E100. Se obtuvo una muestra de Eudragit E100 con una concentración de 19.12 $\mu\text{g/mL}$.
- PVP k30. Se obtuvo una muestra de PVP k30 con una concentración de 18.68 $\mu\text{g/mL}$.
- Ácido succínico. Se obtuvo una muestra d con una concentración de 7.36 $\mu\text{g/mL}$.
- Triacetina. Se obtuvo una muestra de Losartán con una concentración de 34. 336 $\mu\text{g/mL}$.
- Citroflex. Se obtuvo una muestra de Losartán con una concentración de 16. 416 $\mu\text{g/mL}$.

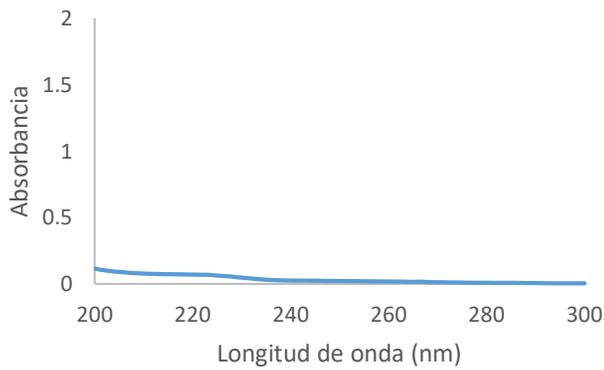


Figura 76. Espectro de absorción UV-Vis de Eudragit E100

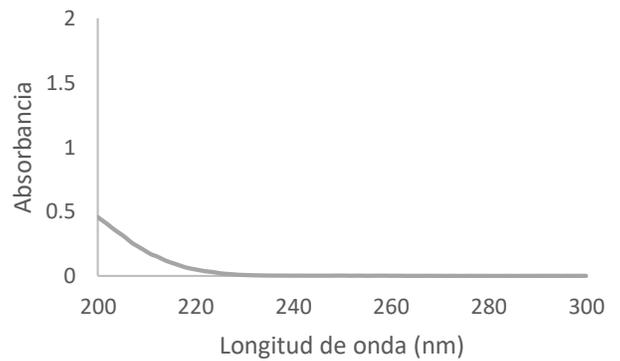


Figura 77. Espectro de absorción UV-Vis de PVP k30

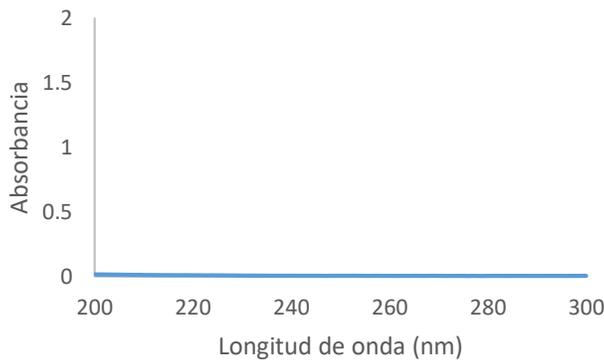


Figura 78. Espectro de absorción UV-Vis de ácido succínico

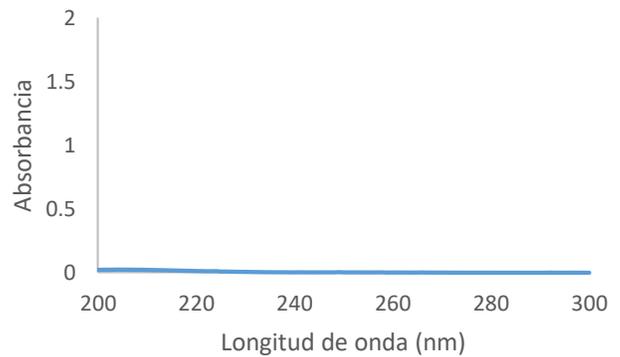


Figura 79. Espectro de absorción UV-Vis de Triacetina

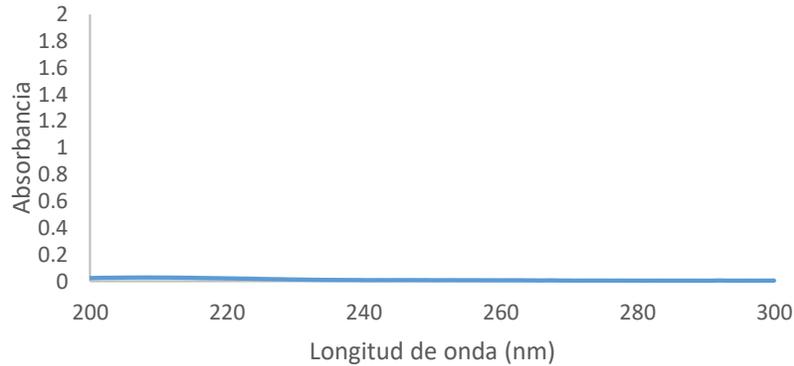


Figura 80. Espectro de absorción UV-Vis de Citroflex

En la Figura 74. Se puede observar el espectro de absorción UV-Vis realizado al principio activo, encontrando un pico máximo de absorción a una longitud de onda de 203 nm, sin embargo, los excipientes Eudragit (figura 76) y PVP K30 (figura 77) presentan absorción a dicha longitud de onda, por lo cual se empleó el método de espectrofotometría derivada para seleccionar una longitud de onda en la que la absorbancia pueda ser atribuida solo al Losartán potásico.

Espectrofotometría derivada

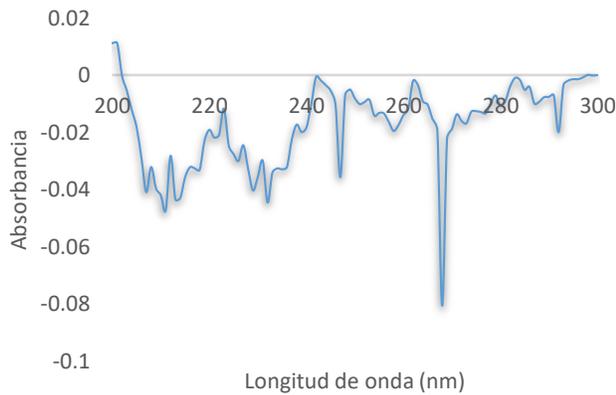


Figura 81. Espectro derivado de primer orden de Losartán potásico.

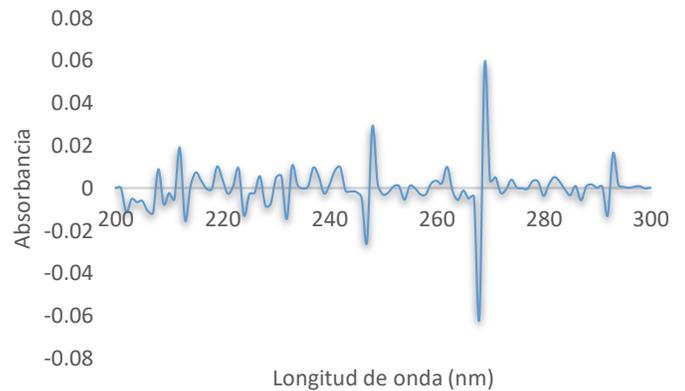


Figura 82. Espectro derivado de segundo orden de Losartán potásico.

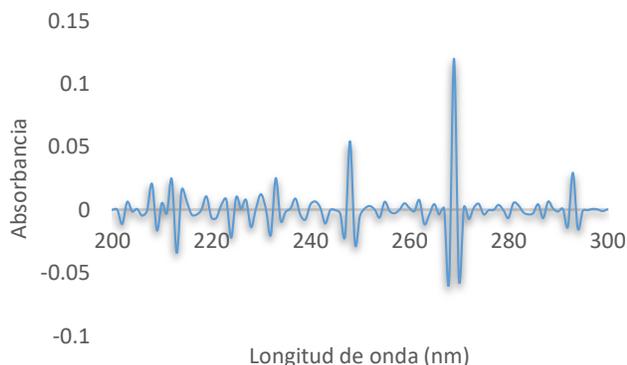


Figura 83. Espectro derivado de tercer orden de Losartán potásico.



Figura 84. Espectro derivado de cuarto orden de Losartán potásico.

Orden de la derivada

Se obtuvieron los espectros derivados de Losartán potásico de primer orden (figura 81), segundo orden (figura 82), tercer orden (figura 83) y cuarto orden (figura 84). La selección del orden de la derivada, depende de la relación señal/ruido, la cual debe ser alta; las derivadas de tercer y cuarto orden tienen menor aplicación analítica, aun cuando son más resueltas presentan un alto ruido de fondo, trayendo consigo una disminución de la relación señal/ruido. En este contexto, éstas serán seleccionadas sólo si las de primer y segundo orden no presentan zonas características para determinar el analito, por lo cual se descartó la tercera y cuarta derivada.

A medida que el orden de la derivada aumenta, disminuye la señal, pero la resolución y el ruido aumentan, mientras que la relación señal/ruido decrece, la selección del orden debe comprometer máxima sensibilidad, alta relación señal/ruido y ausencia de efectos de distorsión (deformación de la banda), por lo tanto, la derivada de segundo orden cumple con estas características

Longitud de onda

Se identificaron a que longitudes de onda se presentan máximos y mínimos del espectro de segundo orden, en la figura 82, se pueden observar las siguientes longitudes de onda de mayor absorción: 247, 248, 268 y 269 nm. Por lo tanto, se realizaron curvas de calibración y se leyeron a dichas longitudes de onda, aplicando la derivada de segundo orden y orden cero. Sin embargo, a las longitudes de onda de 247, 268 y 269 se obtuvo un coeficiente de variación por encima del 20% y este debe ser inferior al 2% de acuerdo a los criterios de aceptación linealidad del sistema establecidos por la "Guía de Validación de Métodos Analíticos", editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos México, A.C. A la longitud de onda de 248 aplicando la segunda derivada se obtiene un coeficiente de variación de 4.6 %, y en orden cero se obtiene una curva que



cumple con los criterios de aceptación de linealidad del sistema, por lo tanto, la cuantificación de Losartán potásico se realiza a una longitud de onda de 248 nm en orden cero.



16.3 ANEXO C

“Curva de Calibración de Losartán potásico”

Criterios de aceptación de linealidad del sistema establecidos por la “Guía de Validación de Métodos Analíticos”, editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos México, A.C.

Tabla 41. Criterios de aceptación de linealidad del sistema

$R^2 \geq 0.98$
IC(β_1), no debe incluir el cero
CV < 2 %

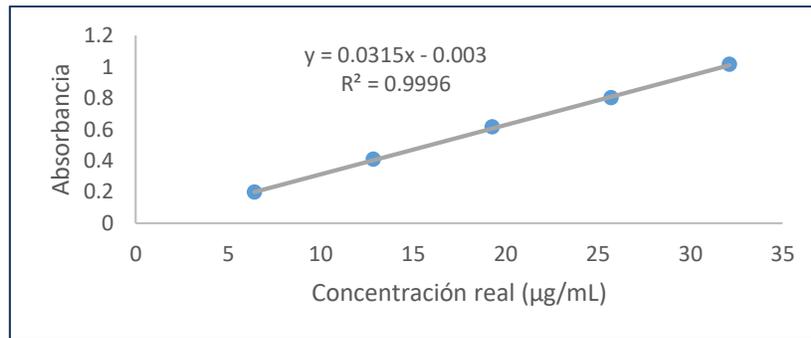


Figura 85. Curva de calibración Losartán potásico.

Tabla 42. Resultados de la regresión

$R^2 = 0.9996$	
$b = -0.003$	
$m = 0.0315$	
Intercepto	Inferior -2.0288
	Superior 0.0228



Tabla 43. Resultados del análisis de variancia para la curva de calibración con un nivel de significancia del 95%

<i>Fuente de variación</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F calculada</i>	<i>F crítica ($\alpha=0.05$)</i>
Regresión	1	0.4098	0.4098	6834.7302	3.90E-06
Residuos	3	0.0001	5.996 E-05		
Total	4	0.4099			