



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO



DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico tipo reservorio-
matricial cargado con L-Carnitina como coadyuvante al tratamiento de
control de peso”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

L. EN F. MARIANA SALGADO MACHUCA

MATRÍCULA: 21828800855

COMITÉ TUTORIAL

Tutor: Dr. José Juan Escobar Chávez

Asesora: Dra. Isabel Marlen Rodríguez Cruz

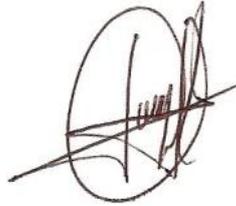
Asesor: Dr. Martín Gómez Hernández

Diciembre, 2020

“Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico tipo reservorio-matricial cargado con L-Carnitina como coadyuvante al tratamiento de control de peso”

COMITÉ TUTORIAL

Tutor:



Dr. José Juan Escobar Chávez

Asesora:



Dra. Isabel Marlen Rodríguez Cruz

Asesor:



Dr. Martín Gómez Hernández

Alumna:



L. en F. Mariana Salgado Machuca

Matricula: 2182880055

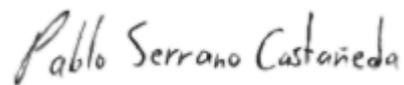
**“Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico tipo reservorio-
matricial cargado con L-Carnitina como coadyuvante al tratamiento de
control de peso”**

JURADO
Presidente



Dra. Ma. Concepción Peña Juárez

Vocal



Dr. Pablo Serrano Castañeda

Secretario



Dr. Martín Gómez Hernández

RESUMEN

El objetivo de este proyecto fue desarrollar un parche transdérmico combinado tipo reservorio y matricial cargado con L-Carnitina, el cual consta de tres partes fundamentales: película polimérica impermeable, película polimérica adhesiva y el gel cargado con L-Carnitina, caracterizado mediante sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas que confirmen que se ha generado una forma farmacéutica innovadora para el tratamiento de sobrepeso y obesidad.

Para fabricar el parche, las películas poliméricas se obtuvieron mediante el método vaciado en placa. Se emplearon diseños experimentales para optimizar estadísticamente las variables de formulación de las películas poliméricas y el gel con L-Carnitina. Las variables independientes para las películas poliméricas fueron: el grosor, la resistencia a la ruptura, la bioadhesión y la bioadhesión post humectación. Para el gel con L-Carnitina las variables fueron densidad relativa, pH, viscosidad y extensibilidad. La formulación optimizada obtenida también se caracterizó y evaluó en términos de mecanismo de liberación *in vitro* y estudio de permeación percutánea del fármaco *in vitro*.

Al evaluar los componentes del parche se obtuvieron los parámetros característicos de un parche que promete un buen funcionamiento. La película polimérica adhesiva optimizada tuvo una fuerza bioadhesiva de 245 g.f, la bioadhesión post-humectación de 306.1 gf y una resistencia a la fractura de 115 g.f. La película polimérica impermeable tuvo un grosor de 0.26 mm y una fuerza de resistencia a la fractura de 1250 gf. Para el gel cargado con L-Carnitina los resultados fueron una densidad relativa de 0.9398, pH = 5.64, una viscosidad de 60 cP, una extensibilidad antes de aplicar el peso de 16.56 cm² y extensibilidad después de aplicar el peso de 37.58 cm². La forma farmacéutica completa obtuvo una liberación de L-Carnitina del 81.3% en 480 min, ajustándose a un mecanismo de liberación del modelo Korsmeyer-Peppas. Los resultados del estudio de permeación *in vitro* mostraron un flujo (J) = 172.6 µg/cm²*h, una constante de permeación $K_p = 2.03059 \times 10^{-4}$ cm²/h y un T_{lag} (tiempo de latencia) = 21.7410 h.

Se puede concluir que la formulación óptima del parche transdérmico tipo reservorio matricial cargado con L-Carnitina posee características que origina dimensiones cómodas para ser administrado, además de una adecuada resistencia a la manipulación y una excelente bioadhesión que aumenta después de ser humectada, así también tiene características que aseguran que la L-Carnitina será liberada de la forma farmacéutica y difundirá a través de la piel.

Palabras clave: L-Carnitina, enfermedades metabólicas, parche transdérmico, diseño experimental, liberación transdérmica.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco por permitirme continuar con mi preparación profesional con los estudios de posgrado.

A la Maestría En Ciencias Farmacéuticas, al comité académico, así como a todos los profesores que compartieron su conocimiento y aportaron sus mejores enseñanzas de esta gran profesión.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por permitirme llevar a cabo el proyecto de investigación en el laboratorio 12 de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria.

Al CONACyT por otorgarme la beca con No. 705128 que me permitió llevar a cabo los objetivos propuestos dentro de la maestría.

Se agradece el apoyo otorgado de los siguientes proyectos de investigación para la realización de este trabajo experimental:

PAPIIT CG 100220: "Síntesis y manufactura de nanoestructuras poliméricas para el desarrollo y fabricación de materiales biomédicos útiles en ingeniería de tejidos y liberación controlada de agentes terapéuticos".

PAPIME 201420: Manuales de prácticas para las Asignaturas de Estancia de Investigación II y III de la Licenciatura en Tecnología en el área Tecnología Farmacéutica (Vías de Administración No Convencionales).

Cátedra PIAPI 2015: "Sistemas transdérmicos tipo reservorio y/o matriciales cargadas con sustancias de interés terapéutico como novedosas alternativas para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas"

CONACyT CF-140617: "Desarrollo y fabricación de nuevos materiales poliméricos nanoestructurados para ingeniería de tejidos y liberación controlada de agentes terapéuticos".

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Agradecimiento y dedicatoria a mis padres Blanca y Guillermo, a mi hermano Guillermo y a mi abuelita Anita por el inmenso apoyo brindado en esta etapa de mi vida.

A Miguel Ángel por su apoyo y amor incondicional, por siempre animarme en mis momentos de estrés y motivarme a ser mejor cada día, gracias por todo.

A mi tutor de tesis Dr. José Juan Escobar Chávez gracias por su apoyo y confianza para concluir esta etapa, por todos sus consejos y enseñanzas.

A mis asesores Dra. Isabel Marlen y Dr. Martin por su tiempo y apoyo brindado durante todo el posgrado.

A mis compañeros de la maestría Lu, Masha, Karlita, Yerye, Michael y todos los compañeros con los que compartí aula, por hacer de mi paso por la maestría una experiencia increíble.

A mis compañeros del laboratorio 12 de UIM, FESC: Rodrigo, Dra. Concepción, Yule y Pablo, así como todas las personas que hemos compartido momentos muy padres haciendo de los días difíciles un poco más ligeros.

CONTENIDO

índice de Tablas.....	9
índice de figuras.....	11
1. Introducción	13
2. Antecedentes.....	14
3. Marco teórico	16
3.1 La piel.....	16
3.1.1 Estructura de la piel	16
3.1.2 Estructuras anexas de la piel	17
3.1.3 Funciones de la piel	19
3.2 Absorción percutánea.....	20
3.2.1 Etapas de la absorción percutánea	21
3.2.2 Difusión pasiva.....	21
3.2.4 Vías de penetración a través de la piel.....	22
3.3 Administración transdérmica.....	24
3.3.1 Parches transdérmicos.....	25
3.4 Obesidad.....	28
3.5 L-Carnitina.....	30
4. Planteamiento del problema.....	35
5. Hipótesis.....	35
6. Objetivos.....	36
6.1 Objetivo general	36
6.2 Objetivos particulares	36
7. Materiales y métodos	37
7.1 Material, reactivos y equipo	37
7.2 Método de preparación de las películas poliméricas.....	38
7.2.1 Moldes para la obtención de películas poliméricas.....	39
7.3 Pruebas de caracterización fisicoquímica de las películas poliméricas.....	39
7.3.1 Grosor de la película	39
7.3.2 Resistencia a la fractura.....	39
7.3.3 Prueba de bioadhesión	40
7.3.4 Prueba de adhesión post humectación	41
7.4 Caracterización gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina	41
7.4.1 Evaluación de la densidad relativa	41
7.4.2 Evaluación del pH	41
7.4.3 Evaluación de la viscosidad	41
7.4.4 Evaluación de la extensibilidad	42

7.4.5 Contenido químico gel y película adhesiva.....	43
7.5 Estudio de liberación <i>in vitro</i> de la L-Carnitina en el parche transdérmico tipo reservorio-matricial	46
7.6 Estudio de la penetración <i>in vitro</i> a través de la piel	47
8. Resultados y discusión	48
8.1 Diseño de experimentos para la película adhesiva	49
8.1.1 Resultados de la Prueba de bioadhesión para la película bioadhesiva	50
8.1.2 Evaluación de la Bioadhesión post- humectación.....	52
8.1.3 Evaluación de la Resistencia a la fractura de la película adhesiva	55
8.2 Película impermeable	59
8.2.1 Evaluación de la resistencia a la fractura	60
8.2.2 Evaluación del grosor de la película impermeable.....	62
8.2.3 Formulación óptima para la película impermeable.	64
8.3 Resultados de la Formulación del Gel Pluronic F-127	65
8.3.1 Evaluación de la densidad relativa del gel.....	66
8.3.2 Evaluación del pH del gel.....	68
8.3.3 Evaluación de la viscosidad del gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina	70
8.3.4 Evaluación de la extensibilidad del gel	72
8.3.5 Formulación optima del Gel de Pluronic F-127 cargado con L-Carnitina	75
8.4 Evaluación del Contenido químico en la forma farmacéutica.....	76
8.4.1 Gel de Pluronic F-127 cargado con L-Carnitina.....	76
8.4.2 Película polimérica adhesiva.....	77
8.5 Resultado de estudio de liberación <i>in vitro</i> de la L-Carnitina en el parche transdérmico tipo reservorio-matricial	78
8.6 Estudio de la penetración <i>in vitro</i> a través de la piel	83
9. Conclusiones	86
10. Referencias.....	88
11. Anexos.....	95
11.1 Protocolo de la validación del método analítico para la cuantificación de L-Carnitina en gel de pluronic®f-127 y película adhesiva por espectrofotometría uv-vis.....	95

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación de la obesidad por IMC y circunferencia de cintura en adultos...	30
Tabla 2. Artículos científicos relacionados con el efecto de la L-Carnitina en el tratamiento de la obesidad.....	35
Tabla 3. Materiales, equipo y reactivos utilizados para el proyecto experimental.....	39
Tabla 4. Componentes útiles y funcionales para formular películas poliméricas.....	50
Tabla 5. Especificaciones de los factores en el diseño de experimentos para la película adhesiva.....	51
Tabla 6. Formulaciones generadas por el programa estadístico para el DoE de la película polimérica adhesiva del parche transdérmico.....	51
Tabla 7. Resultados de la prueba de bioadhesión para la película polimérica adhesiva.....	52
Tabla 8. Análisis de Varianza para la prueba de bioadhesión.....	53
Tabla 9. Resultados de la prueba de bioadhesión post-humectación.....	55
Tabla 10. Análisis de Varianza para la prueba de bioadhesión.....	55
Tabla 11. Resultados de la prueba de resistencia a la fractura.....	58
Tabla 12. Análisis de varianza para la prueba de resistencia a la fractura.....	58
Tabla 13. Formulación óptima para la película polimérica adhesiva y resultados promedio de caracterización física de la formulación.....	60
Tabla 14. Especificaciones de los factores en el diseño de experimentos para la película adhesiva.....	61
Tabla 15. Formulaciones obtenidas a través del programa estadístico Statgraphics para obtener la formulación óptima para la película polimérica impermeable.....	61
Tabla 16. Resultados para la prueba de resistencia a la fractura de la película impermeable.....	62
Tabla 17. Análisis de Varianza para resistencia a la fractura de la película impermeable.....	62
Tabla 18. Resultados de la prueba medición del grosor de la película impermeable.....	64
Tabla 19. Análisis de Varianza para la prueba de grosor en la película impermeable.	65
Tabla 20. Formulación óptima para la película impermeable, así como los resultados promedio de las pruebas analizadas.....	66
Tabla 21. Especificaciones de los factores en el diseño de experimentos para el gel de L-Carnitina.....	67
Tabla 22. Formulaciones obtenidas a través del programa estadístico Statgraphics para obtener la formulación óptima para el gel con L-Carnitina.....	68

Tabla 23. Resultados de la densidad para las formulaciones de gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina.....	68
Tabla 24. Análisis de varianza para la prueba de densidad relativa.....	69
Tabla 25. Resultados para la prueba de pH al gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina.	70
Tabla 26. Análisis de varianza para la prueba de pH	71
Tabla 27. Resultados de la prueba de viscosidad al gel de Pluronic F-127 y L-Carnitina	72
Tabla 28. Análisis de Varianza para la prueba de viscosidad.....	73
Tabla 29. Resultados obtenidos de la prueba de extensibilidad	74
Tabla 30. Análisis de Varianza para Extensibilidad (pre).....	75
Tabla 31. Análisis de Varianza para Extensibilidad (post).....	75
Tabla 32. Formulación óptima del Gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina y los valores obtenidos al evaluar la formulación.....	77
Tabla 33. Resultados de la cuantificación de L-Carnitina en el gel de Pluronic F-127.....	78
Tabla 34. Resultados de la cuantificación de L-Carnitina en la película polimérica adhesiva en el parche transdérmico.....	79
Tabla 35. Parámetros obtenidos para la determinación de la cinética de liberación del parche transdérmico con L-Carnitina.....	82
Tabla 36. Resultados cantidad acumulada de L-Carnitina y cantidad acumulada por área expuesta del parche transdérmico en difusión pasiva.....	85
Tabla 37. Parámetros de permeación por medio de difusión pasiva.....	86

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Primeros productos tópicos en la humanidad.....	16
Figura 2. Primer Sistema de liberación transdérmica	17
Figura 3. Representación gráfica de la anatomía de la piel.....	18
Figura 4. Glándula sudorípara	21
Figura 5. Principales funciones de la piel	22
Figura 6. Fases de liberación del fármaco a partir de una forma farmacéutica transdérmica.....	23
Figura 7. Vía de absorción percutánea transepidérmica.....	25
Figura 8. Vías de penetración transapendicular.....	26
Figura 9. Representación gráfica de la composición básica de un parche transdérmico	27
Figura 10. Parche transdérmico tipo reservorio.....	28
Figura 11. Parches transdérmicos tipo matricial.....	29
Figura 12. Parche transdérmico con fármaco en el adhesivo.....	29
Figura 13. Asociación entre obesidad y enfermedades crónicas en adultos.....	31
Figura 14. Estructura de la L-Carnitina.....	32
Figura 15. Mecanismo de acción de la L-Carnitina.....	36
Figura 16. Representación esquemática del método de vaciado en placa para la obtención de películas poliméricas.....	40
Figura 17. Moldes para la obtención de las películas poliméricas.....	41
Figura 18. Texturómetro (CT3, Brookfield)	42
Figura 19. Prueba de bioadhesión.....	42
Figura 20. Viscosímetro Brookfield (Modelo DV-E)	44
Figura 21. Prueba de extensibilidad del gel.....	45
Figura 22. Preparación general de la muestra de gel de Pluronic F-127 y película polimérica adhesiva con L-Carnitina.....	46
Figura 23. Método analítico para contenido químico.....	47
Figura 24. Disolutor MAYASA.....	48
Figura 25. Estudio de Permeación percutánea.....	49
Figura 26. Diagrama de Pareto para la prueba de bioadhesión.....	53
Figura 27. Gráfico de efectos principales para la prueba de bioadhesión.....	53
Figura 28. Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de bioadhesión post-humectación.....	56

Figura 29. Gráfico de efectos principales para la prueba de Bioadhesión post-humectación.....	56
Figura 30. Diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de resistencia a la fractura.....	59
Figura 31. Gráfico de efectos principales para la prueba de resistencia a la ruptura.....	59
Figura 32. Diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de resistencia a la fractura en la película impermeable.....	63
Figura 33 Gráfico de efectos principales para la prueba de resistencia a la fractura en la película impermeable.....	63
Figura 34. Diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de grosor en la película impermeable.....	65
Figura 35. Gráfico de efectos principales estandarizado para la prueba de grosor en la película impermeable.....	65
Figura 36. Diagrama de Pareto Estandarizado para la prueba de densidad.....	69
Figura 37. Grafica de Efectos Principales para la prueba de densidad.....	69
Figura 38. Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de pH.....	71
Figura 39. Gráfico de efectos principales para la prueba de pH.....	71
Figura 40. Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de viscosidad.....	73
Figura 41. Gráfico de efectos principales para la prueba de viscosidad.....	73
Figura 42. Diagramas de Pareto Estandarizada para la prueba de extensibilidad (pre y post)	75
Figura 43. Gráficos de efectos principales para la prueba de extensibilidad (pre y post) 76	
Figura 44. Perfil de liberación de la L-Carnitina del parche transdérmico tipo reservorio.....	80
Figura 45. Modelo matemático para la cinética de orden cero.....	82
Figura 46. Modelo matemático para la cinética de orden uno.....	83
Figura 47. Modelo matemático para la cinética de Higuchi.....	83
Figura 48. Modelo matemático para la cinética de Korsmayer-Peppas.....	84
Figura 49. Perfil de permeación de la L-Carnitina.....	86

1. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, con gran importancia fisiológica, tiene una estructura compleja y múltiples funciones, siendo la principal, el intercambio con el medio ambiente y a su vez la protección a patógenos y peligros. (Bonet, R. y Garrote. A., 2007) La piel actúa como una membrana permeable que permite el paso a sustancias con características específicas, propiedad que es de gran utilidad para el paso de fármacos o sustancias con fines terapéuticos, estas sustancias pueden llegar a tener un efecto farmacológico local o sistémico.

Los sistemas de administración transdérmicos aprovechan la característica de permeabilidad de la piel para administrar sustancias terapéuticas, estas formas farmacéuticas han tenido un auge en los últimos años, se han investigado y utilizado con la finalidad de mejorar las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los fármacos. Los sistemas de administración transdérmicos al compararse con las formas de administración convencionales tienen como ventajas el evitar el efecto del primer paso hepático, evitar la degradación del fármaco en tracto intestinal, controlar la liberación del principio activo de este y a su vez ajustar la dosis y frecuencia de administración (Suñe., 2012).

El objetivo de este proyecto de investigación fue obtener una forma farmacéutica innovadora para la administración de L-carnitina por vía transdérmica, por lo que este documento describe el desarrollo y caracterización de un parche transdérmico tipo reservorio-matrical. Esta forma farmacéutica es una propuesta alternativa para el tratamiento del control de peso en humanos. Las pruebas de caracterización de la forma farmacéutica consistieron en la medición de la resistencia a la fractura, prueba de bioadhesión y bioadhesión post humectación, contenido químico para el gel con L-Carnitina y además estudios de liberación *in vitro* de la L-Carnitina de esta forma farmacéutica. Y para garantizar la liberación del principio activo y su paso a través de la piel, se llevaron a cabo estudios de permeación *in vitro* por difusión pasiva mediante celdas de difusión tipo Franz.

2. ANTECEDENTES

Desde los registros médicos más antiguos del hombre, se han aplicado medicamentos en la piel para tratar trastornos superficiales. Teniendo como antecedente en el antiguo Egipto, las tablas de arcilla así como el *papyrus Ebers* (1550 AC.) y en la medicina babilónica, alrededor del año 3000 A.C. ilustrados en la Figura 1 (A) (Magner, 2005; Geller, 2010). Sin embargo, el uso de los sistemas de administración transdérmica se convirtió en una práctica común al final del siglo XX cuando se desarrolló la tecnología para permitir una administración precisa y reproducible a través de la piel para efectos sistémicos (Pastore, *et al.*, 2015). Tiempo después, Galeno (129-199 d. C), un médico griego, introdujo la composición de medicamentos a base de hierbas, fue conocido como el “padre de la Farmacia”, siendo una de sus aportaciones más famosas *Cérat de Galien*, una crema fría, la cual se ilustra en la Figura 1 (B), otra de las formas farmacéuticas son los llamados yesos medicinales o emplastos para afecciones locales, las cuales se remontan a la antigua China (alrededor del año 2000 a.C) (Tapsoba, *et al.*, 2015).

La nicotina, fue uno de los primeros fármacos (*Emplastrum opodeldoch*) durante la época de Paracelso (1493-1541) (Aiache, 1984). Los emplastos de tipo occidental eran formulaciones más simples que contenían un solo ingrediente activo, encontrándose algunos ejemplos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) que se incluyeron hace casi 70 años, la farmacopea alemana de 1872 enumeró 28 fórmulas de emplastos en los que se incluía productos adhesivos como: *Emplastrum adhaesivum*, que contenía ácido oleico y óxido de plomo, y *Emplastrum adhaesivum anglicum*, ejemplos ilustrados en la figura 1 (D) con algunos esquemas de los dispositivos transdérmicos.



Figura 1. Primeros productos tópicos en la humanidad. (A) Primeros productos utilizados (d.C) sistemas de administración ungidos, aplicado o frotados. (B) Cold cream creada por uno de los primeros médicos: Galeno. (C) Ungüento de mercurio creado en 1400s. (D) Primeros dispositivos de administración transdérmica; emplasto con mostaza y uno de belladona. Tomado de: (Pastore, *et al.*, 2015)

En 1904, Schwenkenbecker generalizó que la piel era relativamente permeable a las sustancias solubles en lípidos, pero no al agua y los electrolitos. Con casos de intoxicación accidentales, a principios de siglo XX y mediante estudios *in vivo* se demostró que la piel es permeable a sustancias solubles en lípidos, que ayudaron a desarrollar métodos analíticos cualitativos y cuantitativos para detectar los metabolitos (Pastore, *et al.*, 2015). Muchos de los medicamentos que en la actualidad presentan absorción percutánea se demostró mucho antes a través de la toxicidad inadvertida, después de la exposición tópica. Por ejemplo, la permeación de nitroglicerina a través de la piel humana, que ahora se usa por vía transdérmica para prevenir y tratar la angina, salió a la luz por primera vez a principios del siglo XX como un efecto secundario "cabeza de nitroglicerina", (Laws, 1898; 1910; Evans, 1912). Dale Wurster fue uno de los pioneros de la administración transdérmica, estudio del sistema de administración transdérmica definido en dosis, área, vehículo y dispositivo; la cuantificación de la absorción en la orina y la aplicación de los principios farmacocinéticos para cuantificar la cinética de la administración de fármacos resultante (Pastore, *et al.*, 2015). El primer conjunto de consistió en el uso de una celda de difusión, esquematizada en la figura 2, la cual contenía una dosis definida de esteres de salicilato en el antebrazo de voluntarios humanos y midió la absorción sistémica por la excreción de salicilatos en la orina, este dispositivo podría considerarse como el primer prototipo de las formas farmacéuticas transdérmicas comerciales de hoy en día.

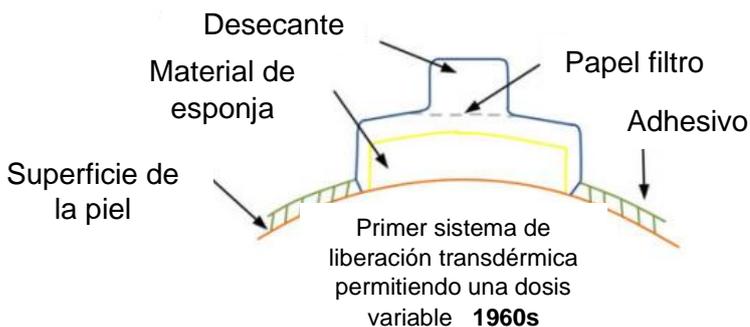


Figura 2. Primer sistema de liberación transdérmica no invasiva, diseñado por Sherman Kramer y Dale Wurster, el cual consiste en un adhesivo que permite el contacto con la piel, un material esponja, papel filtro y desecante. Tomado y modificado de: (Pastore, *et al.*, 2015)

Casi diez años después, el bioquímico y empresario Zaffaroni obtuvo la primera patente de una membrana de control de la velocidad de administración en un dispositivo transdérmico de suministro continuo de fármacos a través de la piel a la circulación sistémica (Zaffaroni, 1971).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 LA PIEL

La piel es una barrera entre el cuerpo humano y el entorno, siendo el órgano más grande del cuerpo humano. Protege al cuerpo contra factores químicos y físicos exógenos, participa en los procesos metabólicos, desempeña una función de reabsorción y termorregulación, siendo la primera línea de defensa contra microorganismos patógenos, y participa en procesos inmunológicos (Hongbo,2004). El sistema tegumentario consiste en la piel y los apéndices, sus estructuras derivadas que incluyen folículos pilosos, uñas y glándulas sebáceas y sudoríparas. La piel está compuesta por 3 capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis (Figura 3).

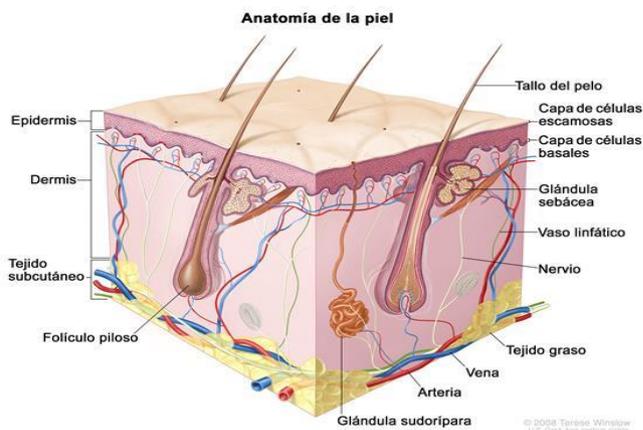


Figura 3. Representación gráfica de la anatomía de la piel. Se observan las principales capas de la piel y los componentes como las glándulas sebáceas y los folículos. Imagen recuperada 02/03/2020 de National Cancer Institute [Figura] de:

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/squamous-cell-carcinoma-of-the-skin>

3.1.1 Estructura de la piel

3.1.1.1 Epidermis

La epidermis es la capa más externa de la piel que tiene un rango de grosor de 0.5 mm en el parpado a 1.5 mm en la palma de las manos y planta de los pies, es un tejido que se regenera de forma perpetua, experimentando una diferenciación terminal y una muerte continua. Está formada por una capa estratificada epitelial escamosa y compuesta principalmente por queratinocitos y melanocitos que forman un sistema binario de aproximadamente de 15 - 20 niveles, también alberga otro tipo de células como las de Langerhans y células de Merkel (Gilaberte, *et al.*, 2016). La construcción de la capa corneal se asemeja a una pared en la que los corneocitos representan ladrillos, y una matriz intercelular abundante en grasa es el cemento (Boer. *et al.*, 2016).

3.1.1.2 Dermis

La dermis está constituida por tejido conjuntivo, conteniendo fibras de colágeno de tipo I y fibras elásticas. Las células de la dermis incluyen fibroblastos, macrófagos, mastocitos y adipocitos y así como vasos sanguíneos, nervios, glándulas subcutáneas (sebáceas y sudoríparas) y folículos pilosos (Sherwood, 2011). Tiene dos capas que no están claramente separadas entre sí, la **capa papilar**, es la más externa y está en contacto con la epidermis. Es tejido conjuntivo laxo conteniendo fibras elásticas, con receptores de tacto llamados corpúsculos de Meissner y terminaciones nerviosas libres, que detectan el dolor y la temperatura. Mientras que la **capa reticular**, es la capa más profunda y ancha de grosor variable, consiste en tejido conjuntivo denso irregular conteniendo fibras de colágeno de tipo I en haces entrelazados y fibras elásticas. Los espacios entre las fibras están ocupados por adipocitos, folículos pilosos, nervios, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas.

3.1.1.3 Hipodermis

Por debajo de la dermis hay otra capa: la hipodermis o capa subcutánea, que consiste en tejido conjuntivo laxo y tejido adiposo. La piel queda anclada al tejido subcutáneo por fibras procedentes de la dermis. A su vez, la hipodermis se une a los tejidos y órganos subyacentes. Los límites entre la parte epitelial y la parte conjuntiva se ven claramente, en cambio los elementos fibrosos de la dermis se entremezclan con los de la hipodermis y no hay una separación clara. Las funciones principales de la hipodermis es proporcionar a la piel un aislante térmico y una almohadilla antichoque, protegiendo a las estructuras vitales y de igual forma un reservorio de energía. Es el soporte de los vasos sanguíneos y nervios que van desde los tejidos adyacentes hacia la dermis. Estructuras como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas se originan en este nivel (Welshe, 2008).

3.1.2 Estructuras anexas de la piel

3.1.2.1 Pelo.

Los pelos son filamentos queratinizados delgados consistentes en columnas de células muertas, queratinizadas, que se acumulan en numerosas capas concéntricas. Varían en longitud de pocos mm a alrededor de 1 mm y en grosor de 0.005 mm a 0.5 mm (Berne y Levy, 2001). Su función principal es la protección; protege al cuero cabelludo del sol y del frío. Las cejas y las pestañas protegen los ojos del sudor que

podría caer de la frente, los pelos de la nariz impiden la entrada en las fosas nasales de polvo, partículas que pueda contener el aire. También sirve para la amortiguación de golpes y rozaduras. Dificulta las picaduras de insectos y mejora el control de la temperatura corporal mediante disipación (Fox, 2008).

3.1.2.2 Uñas

Las uñas son placas córneas formadas por células epidérmicas queratinizadas muertas, densamente agrupadas, que forman una cubierta sólida sobre las superficies dorsales de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies. Están formadas por queratina, aminoácidos como la cistina y arginina, el nitrógeno y azufre, componentes que le aportan dureza y agua en escasa cantidad (Amado, 2006). La superficie de la piel recubierta por las uñas es el lecho ungueal en donde la dermis se fusiona con el periostio de la falange. La lúnula es una banda blanca con forma semicircular en la base de la uña, encima se encuentra un pliegue, la cutícula la cual se adhiere impidiendo la entrada de microorganismos (Merino, *et al*, 2011).

3.1.2.3 Glándula sebácea

La glándula sebácea se encuentra en la parte del tipo de anexo cutáneo glandular y sus conductos excretores se abren a los folículos pilosos casi siempre, aunque hay glándulas sebáceas que se abren a la superficie de la piel, como sucede en los párpados (glándulas de Meibomio). Desemboca siempre en el folículo piloso, posee una función holocrina, es decir, la secreción de la glándula está formada no solo por el producto de las células, sino por las mismas células las cuales se renuevan continuamente. Tienen forma de racimo y se encuentran limitadas por una membrana basal, está en su cara interna está tapizada por células cúbicas, basófilas, ricas en glucógeno, las cuales se van llenando de grasa y terminan por caer con el sebo que producen (Merino, *et al*, 2011).

3.1.2.4 Glándula sudorípara

Son glándulas tubulares, que forman un glomérulo en su extremo en la figura 4 se observa su estructura. Hay dos tipos: las glándulas sudoríparas ecrinas y las glándulas sudoríparas apocrinas (Merino, *et al*, 2011).

- ◆ Las glándulas **sudoríparas ecrinas** son más numerosas que las apocrinas. Están situadas en la dermis de toda la piel y tienen forma de tubo con salida

al exterior por un orificio situado en la epidermis, llamado poro. Son las responsables de la producción de sudor y están inervadas por nervios colinérgicos.

- ◆ Las glándulas **sudoríparas apocrinas** Son glándulas que poseen un conducto secretor que desemboca en un folículo piloso, tiene una forma tubular, la parte secretora forma un ovillo localizado en la dermis. Tiene una función odorífera, es decir, produce una secreción con olor; se encuentran localizadas en axilas y genitales.

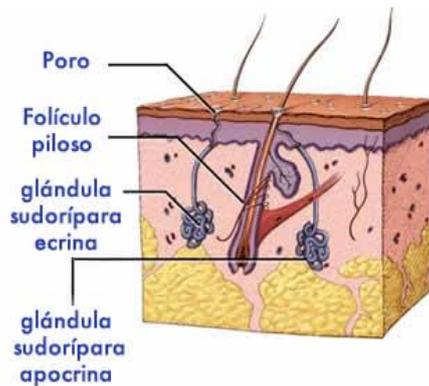


Figura 4. Glándula sudorípara. En esta imagen se observa la glándula sudorípara tanto ecrina como apocrina. Recuperado el 24 de enero 2020 de: http://b-log-ia20.blogspot.mx/2015_12_01_archive.html

3.1.3 Funciones de la piel

La piel es un órgano que tiene una estructura compleja integrada por diferentes tipos de células, tejidos y elementos de la matriz extracelular que le confieren una variedad de funciones como se pueden observar en la imagen esquematizada en la figura 5, entre las que destacan (Rassner G., 2009):

- ◆ **Barrera física:** Manteniendo el medio interno, con protección ante pérdidas hidro proteicas y enfrentando a un gran número de estímulos ambientales deseables o no.
- ◆ **Protección:** La piel protege al organismo ante agresiones físicas, químicas y microbiológicas, al igual que permite la reparación de heridas y su regeneración. La película superficial cutánea tiene un efecto antimicrobiano, mientras que la capa córnea es una barrera frente a los patógenos.
- ◆ **Termorregulación:** La piel actúa como una barrera aislante, sobre el tejido subcutáneo. Permite la conservación de calor por vasoconstricción y estructura aislante de la hipodermis; mientras que permite la liberación de calor o enfriamiento por la vasodilatación y evaporación del sudor proveniente de las glándulas sudoríparas.
- ◆ **Protección ante rayos UV:** Después de la reflexión/ absorción de luz en la capa superficial de la piel y la capa córnea, se produce la absorción de estos rayos por la melanina, por lo que cuenta con una protección ante los daños

celulares mediante; la melánica (formada por melanocitos) y la córnea (queratina) formada por los queratinocitos.

- ◆ **Metabolismo de moléculas y de reserva:** La piel interviene en el metabolismo moléculas como la vitamina D, también puede acumular agua en forma de edema y desencadenarse ante una gran pérdida de agua.
- ◆ **Actividad inmunológica:** Por medio de las células de Langerhans.
- ◆ **Sensaciones:** Gracias a las terminaciones nerviosas y receptores sensitivos repartidos en toda la superficie, la defensa ante los peligros y recoger las impresiones al tacto, presión, dolor y temperatura; como permitir el reconocimiento de la intensidad y la procedencia del estímulo.
- ◆ **Expresión:** la piel es capaz de expresar las sensaciones del individuo, como la palidez ante el miedo, enrojecimiento por la pena y furia, así como la sudoración ante la ansiedad (Sherwood, 2011).

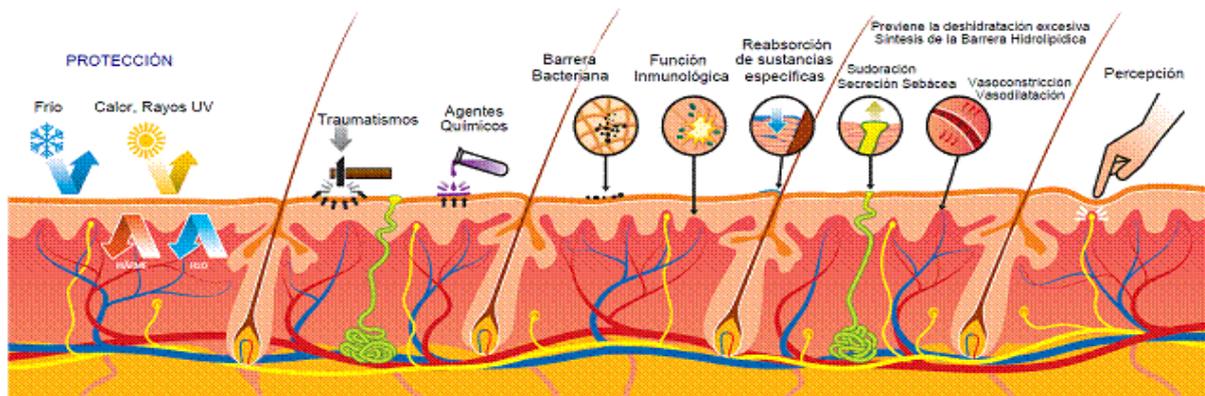


Figura 5. Principales funciones de la piel. Como protección ante el frío y calor, así como los rayos UV, hacia los traumatismos y agentes químicos y percepción. Recuperada el 25 de enero 2020 de: <http://www.mdsau.de.com/es/2015/11/forunculo.html>

3.2 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Durante mucho tiempo se tenía reportado que la piel era una barrera impermeable a diversas sustancias químicas, como los fármacos. Sin embargo, algunos accidentes biológicos como intoxicaciones por compuestos químicos comenzaron a dar indicios que también constituía una barrera que podría permitir el ingreso de algunas sustancias al organismo, característica que posteriormente fue estudiada para el paso de fármacos a través de la piel. La absorción percutánea está relacionada con la transferencia de principio activo desde la superficie de la piel a través del estrato córneo, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación (Sánchez, 2018).

3.2.1 Etapas de la absorción percutánea

La absorción de los fármacos se produce en tres etapas: Liberación del principio activo desde el vehículo, difusión y permeabilización en la capa córnea, así como el paso a través de la dermis con acceso a la microcirculación sistémica, en la figura 6 se describe de forma gráfica. El proceso inicia con la disolución del fármaco para poder difundir hacia la membrana dentro del parche transdérmico, la molécula se distribuye dentro de la capa adhesiva. Las moléculas difunden desde el vehículo al estrato córneo, distribuyéndose dentro de este y difundiendo hasta la epidermis. Dentro de esta capa las enzimas son el principal obstáculo ya que, pueden metabolizar el fármaco y este puede interactuar con el receptor. Una vez que pasa la dermis, pueden intervenir regiones de depósito y zonas metabólicas adicionales a medida que el fármaco se mueve hacia un capilar, distribuyéndose en la pared y hacia la sangre para su paso a la circulación sistémica.

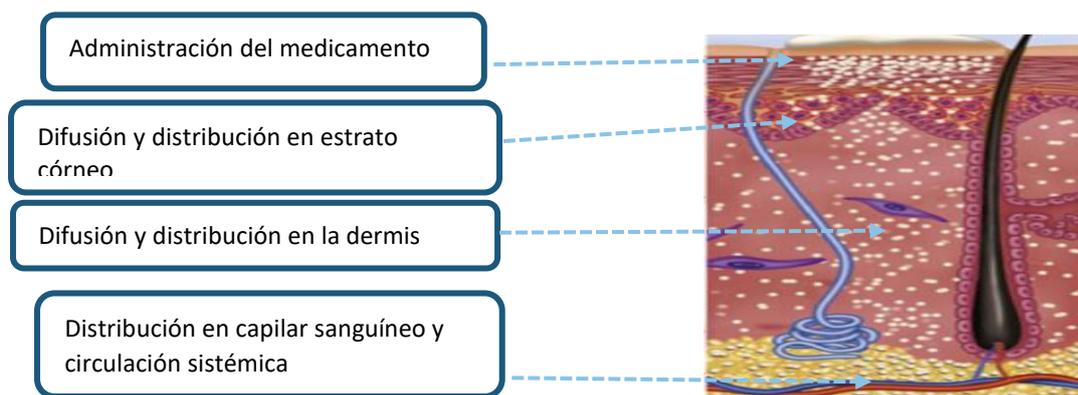


Figura 6. Fases de la liberación del fármaco a partir de una forma farmacéutica transdérmica. Imagen modificada de: (Alves, Almeida, *et al.*, 2014).

3.2.2 Difusión pasiva

El que un principio activo pase a través piel, depende de sus propiedades físicas y químicas, como su solubilidad en el agua, su coeficiente de partición lípido-agua, su constante de disociación, su estructura química y su peso molecular. El paso puede llevarse a cabo con ayuda de diferentes mecanismos: Difusión pasiva, transporte activo, difusión facilitada, absorción por ion-pareado y pinocitosis. La absorción percutánea se lleva a cabo primordialmente por **difusión pasiva**, se caracteriza porque la velocidad de transporte de los principios activos a través de la membrana es directamente proporcional al gradiente de concentración a ambos lados de ésta (Pareja, 2004). Tanto las sustancias liposolubles como las insolubles en grasas pueden atravesar la membrana por difusión pasiva.

3.2.3 Ley de Fick

La difusión pasiva a través de una membrana está descrita por la 1ra Ley de Fick. La difusión de la sustancia activa está limitada, por la microvasculatura, así como otros factores como la densidad del medio de difusión, que es inversamente proporcional al coeficiente de distribución (Rodríguez, 1998). La velocidad de difusión de una sustancia a través de una membrana viene determinada por la primera ley de Fick ecuación 1, que dice que la velocidad de difusión (V) es directamente proporcional a una constante (K), a la superficie de absorción (A) y al gradiente de concentración (C1-C2) e inversamente proporcional al grosor de la membrana (D) (Sánchez, 2018), utilizando la siguiente fórmula integrada de la primera ley de Fick:

$$V = K \frac{A(C1 - C2)}{D}$$

Ecuación 1. Fórmula integrada de la primera Ley de Fick

Donde:

- ◆ **V**= Flujo del fármaco
- ◆ **K**= coeficiente de partición entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco.
- ◆ **A**= Superficie de absorción o coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo (cm²/s).
- ◆ **C1-C2**= Gradiente de concentración o diferencia de concentración a través de la membrana (µg x cm³).
- ◆ **D** = Grosor del estrato córneo (cm).

La constante **K**, depende de: Tamaño de la molécula, la forma, el grado de ionización y la liposolubilidad. La unidad de flujo se expresa por unidad de área de la piel. Es decir, que la cantidad del fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica.

3.2.4 Vías de penetración a través de la piel

Una vez que el principio activo llega a la interfase vehículo o piel puede ocurrir que se disuelva en el sebo y difunda a través del folículo piloso, glándula sebácea y sudorípara (vía transapendicular), o bien penetre en la capa córnea (vía transepidérmica). El estrato córneo representa el principal obstáculo de la piel a la penetración de medicamentos debido a su alto contenido de queratina, lípidos intercelulares y el bajo contenido de agua. Sustancias lipofílicas y de bajo peso molecular penetrarán rápidamente por la capa córnea y por los lípidos de las glándulas sebáceas. Las sustancias iónicas y compuestos polares polifuncionales difundirán más rápidamente a través de las vías accesorias.

Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de varias rutas de acceso:

1. Transepidérmica. Atravesando la epidermis intercelularmente, intracelular o mixta. Es una vía lenta y difícil. Las moléculas polares y no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos (Ariza, 2004). Las micro vías fundamentales son:

- A. **Intracelular (Directo):** A través de los corneocitos. Es extremadamente difícil. El estrato córneo se hidrata, acumula el agua cerca de la superficie de los filamentos de proteínas, y es a través de esta agua inmovilizada las moléculas polares pueden atravesar la piel. Mientras que las moléculas no polares, se disuelven y difunden a través de la matriz lipídica intracelular, fundamentalmente, a través de los triglicéridos (Ariza, 2004).
- B. **Intercelular o paracelular:** A través de los espacios intercelulares (cemento intercelular organizada en bicapas o lamelas). Aunque es la mayor barrera que encuentran los fármacos en su paso a través de la piel, es la ruta de penetración que eligen la mayoría de los fármacos para acceder a las capas más profundas de la epidermis. Compuestos liposolubles y compuestos hidrófilos en menos (Sánchez, 2016). En la figura 7 se observa la descripción gráfica de la vía de penetración transepidérmica.

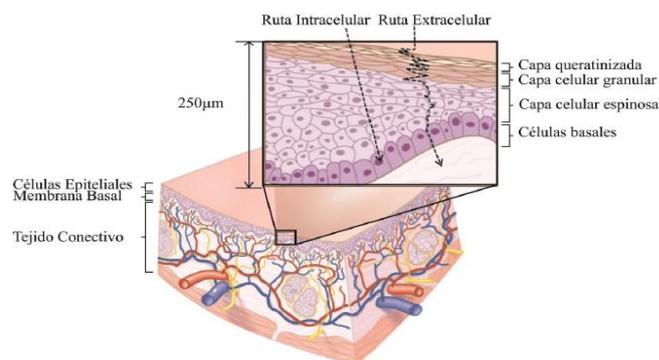


Figura 7. Vía de absorción percutánea transepidérmica, en la que se logra observar la ruta intracelular y extracelular. Recuperado enero 2020 [figura] de: <http://benderapotheker.blogspot.mx/2014/03/las-formas-farmaceuticas-iii.html>

2. Transapendicular. Esta vía de absorción percutánea se realiza por los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecrinas. Ofrecen una limitada superficie para que los fármacos penetren en forma considerable. En la figura 8 se puede observar la representación gráfica de la vía de absorción transapendicular (Sánchez, 2018).

A. **Transfolicular:** Esta vía de penetración de las sustancias químicas se realiza por el aparato pilosebáceo, relacionado a la presencia de un mayor o menor número de folículos pilosos. Esta vía solo representa el 0.15 - 1.2% del total del volumen de difusión disponible, los medicamentos lipofílicos al disolverse en el sebo son capaces de superar esa barrera cutánea (Sánchez, 2018).

B. **Transudorípara:** Es a través de las glándulas sudoríparas eccrinas, tubos excretorios formados por células vivas, que se extienden desde la profundidad de la dermis hasta el estrato córneo, proporciona una pequeña ruta de absorción. El flujo de sebo/sudor se opone a la penetración.

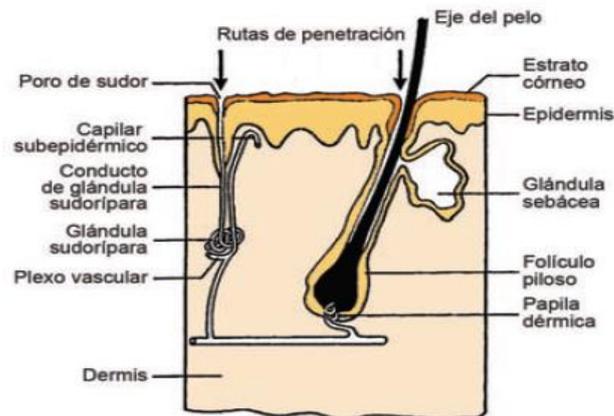


Figura 8. Vías de penetración transapendicular, a través de la piel, ruta folicular y glándula sebácea. Recuperada el 25 de enero 2020 de: <http://www.mdsau.de.com/es/2015/11/forunculo.html>

3.3 ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

La vía de administración transdérmica presenta ventajas importantes respecto a otras vías de administración a continuación, se enlistan las principales (Bonet, R., 2007):

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

Sin embargo, la vía de administración transdérmica y los sistemas que se utilizan para administrarla también presentan ciertas desventajas como (Serrano, 2010):

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

3.3.1 Parches transdérmicos

La variabilidad en la dosificación y posible transferencia del activo a otros con sistemas transdérmicos como pomada y crema ha enfatizado la necesidad de tener sistemas de suministro controlados, ocluidos y más seguros. Este ha sido un motor importante en el desarrollo de los sistemas transdérmicos de administración más sofisticados que se conocen comúnmente como "parches transdérmicos".

Un parche según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se define como; una preparación flexible de tamaño variable, adherible, que contiene uno o más fármacos, se aplica de forma externa y puede ser de acción local o liberar y difundir él o los fármacos, las vías de administración pueden ser tópica o transdérmica. En la figura 9 se observa la constitución básica del parche.

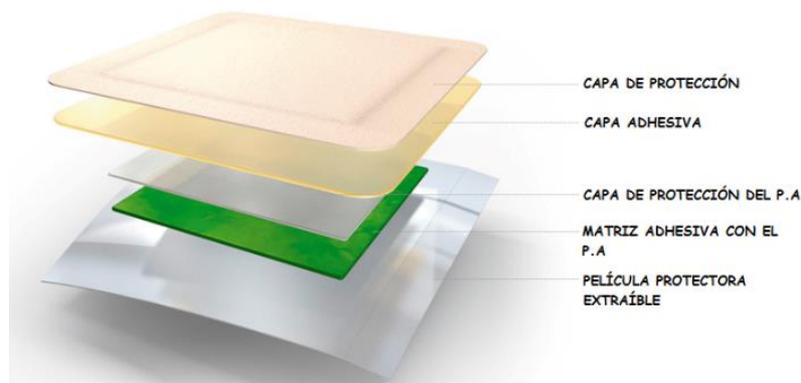


Figura 9. Representación gráfica de la composición básica de un parche transdérmico. Consiste en una capa protectora, capa adhesiva, capa con principio activo, y capa protectora extraíble. Recuperado enero 2020 [figura] de: <http://benderapotheker.blogspot.mx/2014/03/las-formas-farmacéuticas-iii.html>

3.3.1.1 Parche transdérmico tipo reservorio

El parche transdérmico de tipo reservorio, se caracteriza por que el fármaco se encuentra generalmente de forma líquida o semilíquida. Este reservorio con el medicamento está separado de una capa adhesiva continua por una membrana permeable que controla la liberación del activo del dispositivo. La figura 10 muestra la composición de un parche transdérmico tipo reservorio.

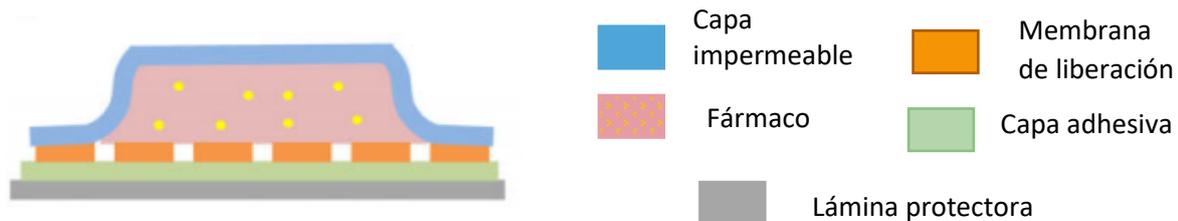


Figura 10. Parche transdérmico tipo reservorio. La forma farmacéutica consta de la capa protectora, el reservorio donde se encuentra el fármaco en solución o gel, una membrana de control de velocidad de liberación y la capa adhesiva a la piel, así como la capa protectora del adhesivo. Imagen tomada y modificada de: (Pastore, *et al.*, 2015)

Una ventaja de este tipo de formulación en el diseño es que el fármaco en el reservorio se equilibra con la capa adhesiva, de modo que, al aplicarse a la piel, el fármaco en el adhesivo actúa como una dosis de preparación del fármaco que cuando se libera puede saturar los sitios de unión de la piel. La ventaja de un parche de tipo reservorio/ membrana es que proporciona una tasa de liberación constante del fármaco del sistema. Sin embargo, este diseño también tiene la desventaja de requerir un parche más grande para lograr su objetivo de suministro a medida que aumenta el control de la velocidad de la membrana.

Una limitación importante en este sistema es la posibilidad de fuga de líquido del depósito sellado, que podría surgir de un defecto o error en la fabricación de la forma farmacéutica, lo que puede provocar una posible sobredosis del fármaco. Un avance tecnológico clave implementado para permitir la entrega eficaz de ciertos medicamentos es la inclusión de un potenciador de penetración en la piel. En la práctica, muchos adyuvantes se incluyen en formulaciones transdérmicas para: (i) aumentar la difusividad del fármaco en la piel; (ii) aumentar la solubilidad del fármaco en la piel; y/o (iii) aumentar el grado de saturación del fármaco en la formulación (Moser *et al.*, 2001). Los adyuvantes típicos en parches incluyen etanol, ácido oleico, oleato de oleilo, dipropilenglicol y triacetina (Govil *et al.*, 1993; Lane, 2013).

3.3.1.2 Parche transdérmico tipo matriz

En forma general, todos los parches que no contienen un depósito de líquido pueden considerarse parches tipo matriz, estos se pueden aplicar a la piel pegando el respaldo a la piel adyacente a la matriz o un adhesivo en la matriz a la piel, la estructura de esta forma farmacéutica se puede apreciar en la figura 11. En principio, cuando un fármaco se suspende en una matriz de polímero interna, en la bolsa de un sistema de forma, llenado y sellado o en el adhesivo de un parche sin un depósito interno distinto, el suministro puede ser constante (orden cero), dependiendo sobre cómo está diseñado cualquier sistema de este tipo (Pastore, *et al.*, 2015).

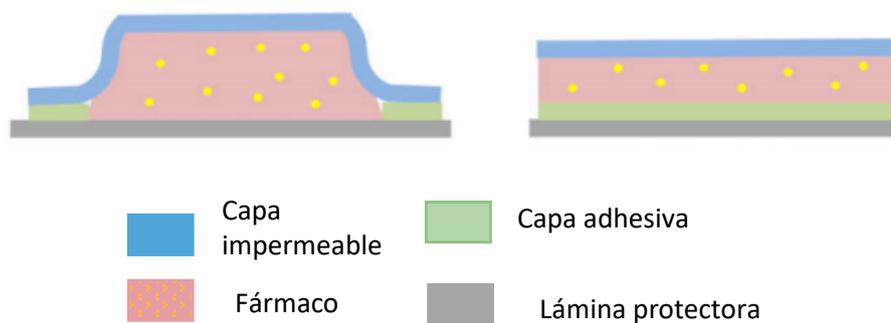


Figura 11. Parches transdérmicos tipo matricial. Esta forma farmacéutica consta de la capa impermeable, una capa que contiene el fármaco, la capa adhesiva a la piel y la lámina protectora del adhesivo. Imagen tomada y modificada de: (Pastore, *et al.*, 2015)

3.3.1.3 Parche transdérmico con fármaco en el adhesivo

Este tipo de parches transdérmicos son una alternativa al reservorio interno. El parche transdérmico con activo, se incorpora el fármaco en el adhesivo, el diseño más simple y avanzado. El fármaco se incluye directamente en el polímero adhesivo que no solo cumple su función de adhesión, sino que también retiene el fármaco y controla su velocidad de administración, en la figura 12 se esquematizan los principales componentes de esta forma farmacéutica.

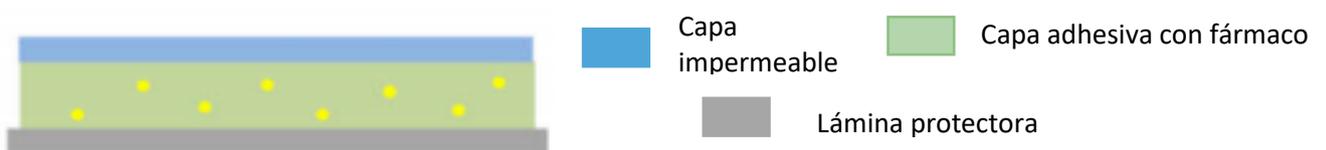


Figura 12. Parche transdérmico con fármaco en el adhesivo. Esta forma farmacéutica consta de la capa impermeable, la capa adhesiva que contiene fármaco y por último la capa protectora a la capa adhesiva. Imagen tomada y modificada de: (Pastore, *et al.*, 2015)

3.4 OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial en la que están involucrados aspectos genéticos, ambientales y de estilo de vida, que condicionan una acumulación excesiva de grasa corporal. Los principales factores de riesgo son la inactividad física, el sedentarismo, la ingesta de alimentos con alta densidad energética y en grandes porciones y una frecuente ingesta de alimentos entre comidas (OMS, 2018). La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y algunos tipos de cáncer como el de mama, próstata e hígado. La prevalencia de obesidad ha incrementado a nivel mundial en las últimas tres décadas, De acuerdo con el Global Burden of Disease Study 2016, en 2005, 10.8% de todas las muertes en el mundo fueron atribuidas a un exceso de peso y, en 2016, esta cifra incrementó a 12.3%.

3.4.1 Indicadores de obesidad en México

Identificar a las personas con sobrepeso u obesidad permite predecir quienes están en mayor riesgo de sufrir una muerte prematura, años de vida con discapacidad y otras enfermedades crónicas asociadas. Los indicadores más utilizados para identificar a personas con sobrepeso u obesidad son el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura. En el caso de los adultos, la clasificación de IMC (kg/m^2) de la OMS permite identificar los casos de sobrepeso u obesidad, mientras que la clasificación del perímetro de cintura de la Norma Oficial Mexicana permite conocer cuales adultos tienen obesidad abdominal, tal como se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la obesidad por IMC y circunferencia de cintura en adultos (INSP, 2018).

Clasificación por IMC de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a la Norma Oficial Mexicana (NOM)						
Fuente	Bajo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad		
				Grado I	Grado II	Grado III
OMS	<18.5	18.5 – 24.9	25.0 – 29.9	30.0 – 34.9	35.0 – 39.9	>40.0
NOM			25.0 – 29.9	≥ 30 o ≥ 25 en adultos de baja talla		
			o ≥ 23 y < 25 en adultos de baja talla *			
Obesidad abdominal de acuerdo con los criterios de la Norma Oficial Mexicana						
Hombres	≥ 90 cm					
Mujeres	≥ 80 cm					

IMC = Peso actual (kg)/ estatura (m)².

* Baja talla = estatura menor a 1.50 metros en la mujer adulta y menor de 1.60 metros para el hombre adulto.

3.4.2 Comorbilidades de la obesidad

La mayor prevalencia de obesidad en México durante las últimas tres décadas ha sido asociada al aumento de la incidencia de diabetes. En la Encuesta de salud y nutrición MC 2016, al asociar la razón de momios (RM) de tener diabetes con las categorías de IMC (Figura 13 a), se puede observar un mayor riesgo de tener diabetes entre los adultos con obesidad (RM=2.3) que entre los adultos con un IMC normal (RM=1.0).

La hipertensión arterial es una complicación fuertemente asociada a problemas del corazón, riñones, cerebro y pulmones. La obesidad está relacionada con la hipertensión arterial debido a que incrementa el trabajo del miocardio por la excesiva masa de tejido adiposo que requiere un aumento en la vascularización y un mayor volumen sanguíneo circulante. En la encuesta Ensanut MC 2016 (Figura 13 b) se observó que los adultos con obesidad tuvieron un mayor riesgo de hipertensión (RM=4.0) que los adultos con IMC normal (RM=1.0) (INSP, 2018).

Las dislipidemias son el factor de riesgo cardiovascular más común entre los adultos mexicanos y posiblemente uno de los determinantes que han elevado las tasas de morbilidad y mortalidad por esta causa en el país. En la Ensanut MC 2016, existe una alta correlación entre dislipidemias y obesidad en México (Figura 13 c) que se observa cuando se comparan las RM de tener dislipidemias entre adultos con obesidad (RM=1.7) y adultos con IMC normal (RM=1.0).

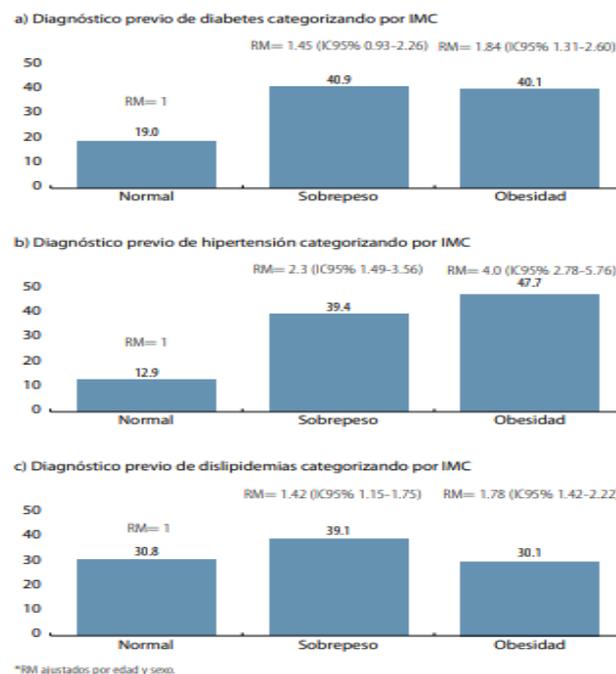


Figura 13. Asociación entre obesidad y enfermedades crónicas en adultos mexicanos. (ENSANUT-MC, 2016)

3.4.3 Tratamiento farmacológico para el sobrepeso y la obesidad

La indicación inicial para el tratamiento de la obesidad en el adulto es mejorar los hábitos alimenticios, acompañado de activación física con la finalidad de disminuir el porcentaje de grasa del paciente obeso, con la finalidad de alcanzar y mantener un peso saludable. Pero en algunas situaciones, los medicamentos con receta para adelgazar pueden ayudar. Estos medicamentos están pensados para usarse junto con dieta, ejercicio y cambios en el comportamiento, no para reemplazarlos. (Ascensión, 2010).

El médico puede recomendar medicamentos para bajar de peso si otros programas de dieta y ejercicio no han funcionado y cumple con uno de estos criterios:

- ◆ Índice de masa corporal (IMC) es de 30 o más
- ◆ IMC es de más de 27 y además tienes complicaciones médicas debidas a la obesidad, como diabetes, presión arterial alta o apnea del sueño

Los fármacos utilizados disminuyen el apetito, inhiben la absorción calórica o alteran el metabolismo; disminuyendo la lipogénesis y aumentando la lipólisis. Algunos ejemplos de estos medicamentos se enlistan a continuación (Galicía, 2002):

- ◆ **Anorexígenos**
 - **Adrenérgicos:** anfetamina, detilpropión, fentermina, mazindol, fenilpropanolamina, fenproporex.
 - **Serotoninérgicos, agonistas** como fenfluraina y desfenfluramina.
 - **Inhibidores de recaptación de serotonina:** flouxentina, sertralina, paroxentina.
 - **Inhibidores de recaptación serotonina y noradrenalina:** subtramina.
- ◆ **Inhibidores de la absorción:** Orlistat.
- ◆ **Termogénicos:** Efedrina.

3.5 L-CARNITINA

La Carnitina (β -hidroxi- γ -trimetilaminobutirato), un nutriente orgánico no esencial, es un compuesto de amonio cuaternario. Lo encontramos en mayor concentración en todas las especies animales, y en numerosos microorganismos y plantas, figura 14, se observa la estructura de la L-Carnitina (Roseiro, *et al*, 2019).

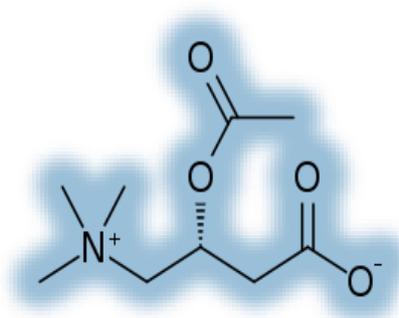


Figura 14. Estructura de la L-Carnitina

La L-carnitina tiene funciones importantes en el metabolismo intermediario, está involucrada en el transporte de ácidos grasos de cadena larga activados desde el citosol hasta la matriz mitocondrial, donde tiene lugar la β -oxidación. Otros roles fisiológicos de la carnitina incluyen la modulación de la relación acil-CoA / CoA (Carter *et al.*, 1995) y almacenamiento de energía como acetil-carnitina. Aparte de la L-carnitina tiene una actividad antioxidante, que protege varias células contra el daño oxidativo (Ribas *et al.*, 2014).

3.5.3 Farmacocinética de la L-Carnitina

La levocarnitina se puede administrar por vía oral o intravenosa. La biodisponibilidad después de una dosis oral es del 15-16%. Alcanzándose las concentraciones máximas a las 3.3 horas. Las concentraciones plasmáticas de levocarnitina después de un bolo intravenoso de 20 mg/kg en 3 minutos siguen un modelo bicompartimental. Después de una dosis i.v., aproximadamente el 76% de la levocarnitina es eliminada en la orina en un plazo de 24 horas. La semi-vida de distribución es de 0.585 horas y la semi-vida de eliminación de 17.4 horas. En el compartimento central, la levocarnitina se distribuye en los tejidos, si bien no parece entrar en los músculos, debido a que, en este tejido, su recirculación es muy lenta, no se une a las proteínas del plasma y el aclaramiento es de unos 4 L/hora. Los metabolitos más importantes de la L-carnitina son el N-óxido de trimetilamina (8-49% de la dosis) que se recuperó de la orina y la g-butirobetaína (0.44-45% de la dosis) que se recuperó de las heces. La levocarnitina sin alterar fue recuperada en un 4-8% en la orina y en menos del 1% en las heces (Carter, 1995).

3.5.3.1 Indicaciones terapéuticas

- ◆ Tratamiento de la deficiencia primaria de carnitina aguda o crónica en pacientes con un error genético de su metabolismo
- ◆ Prevención y tratamiento de la deficiencia de carnitina en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis intermitente
- ◆ Tratamiento de la deficiencia en carnitina en neonatos bajo nutrición parenteral
- ◆ Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:
- ◆ Prevención de la dilatación del ventrículo izquierdo después de un infarto agudo de miocardio
- ◆ Tratamiento de cardiomiopatías
- ◆ Insuficiencia cardíaca atribuible a una cardiomiopatía por dilatación
- ◆ Tratamiento de la diabetes mellitus (Pekala, J. 2011)

3.5.4 Mecanismo de acción de la L-Carnitina

El mecanismo de acción de la L-Carnitina es dentro de la matriz mitocondrial, para que los ácidos grasos ya sea de la ingesta de alimentos o del tejido adiposo produzcan energía, deben ser cambiados a Acetil-CoA antes de la β -oxidación (Kim, Pan, Lee, & Kim, 2015); sin embargo, dado que la acetil-CoA no puede cruzar las paredes celulares, la L-Carnitina entra en su lugar para ayudar con el transporte en la mitocondria. Los grupos acilo de ácidos grasos de cadena larga se transportan exclusivamente como ésteres de carnitina por translocasa, que constituye una proteína transmembrana ubicada en la membrana mitocondrial interna (Wang, Liu, Liu, Lu, & Mao, 2018). La impermeabilidad de las membranas mitocondriales, particularmente la membrana externa, se puede superar mediante un mecanismo dependiente del voltaje, que involucra un canal selectivo de aniones, llamado porina mitocondrial, que regula la permeabilidad de esta membrana a los iones y metabolitos (Pooyandjoo, Nouhi, Shab-Bidar, Djafarian, & Olyaeemanesh, 2016).

En la membrana mitocondrial externa, la carnitina-palmitoil transferasa I (CPTI), cataliza la transferencia de ácidos grasos de cadena larga al citosol de la coenzima A (CoA) a la L- carnitina, el paso limitante de la velocidad en la oxidación de ácidos grasos. Una proteína de transporte llamada carnitina acilcarnitina translocasa (CACT) facilita el transporte de ésteres de acilcarnitina a través de la membrana mitocondrial interna, ver figura 15 (Meng *et al.*, 2018).

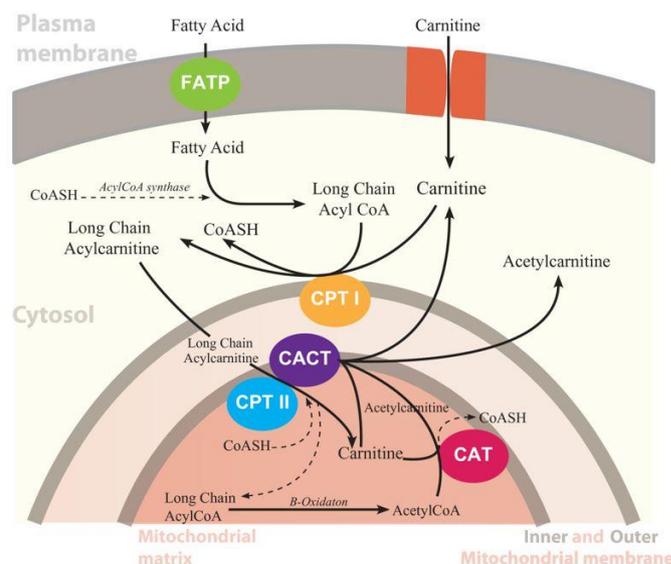


Figura 15. Mecanismo de acción de la L-Carnitina. La L-Carnitina se transporta participa en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga activados hacia las mitocondrias donde tiene lugar la β -oxidación (Flanagan *et al.*, 2010).

3.5.5 Reacciones Adversas

Se han descrito efectos adversos gastrointestinales después de la administración oral de levocarnitina. Incluyendo dolor abdominal, diarrea, gastritis y náuseas o vómitos. Después de la administración intravenosa se han descrito anemia, cefaleas, parestesias y debilidad (Wennberg *et al.*, 1992).

3.5.6 Efecto de la L-Carnitina en el tratamiento de la obesidad

En los últimos años se han publicado varios estudios que sugieren que la suplementación con L -carnitina podría reducir la obesidad inducida por la dieta alta en grasas, teniendo datos tanto en animales como en humanos en la siguiente tabla 2, donde se presentan algunos de los artículos:

Tabla 2. Artículos científicos relacionados con el efecto de la L-Carnitina en el tratamiento de la obesidad.

Autores	Nombre del artículo	Resultados
(Wu, <i>et al.</i> , 2015)	L-Carnitine intake prevents irregular feeding-induced obesity and lipid metabolism disorder	Durante un periodo de 8 semanas de alimentación irregular de ratones c/s suplementación con L-Carnitina inhibió aumento de peso corporal y niveles de TG. Además de contrarrestar expresión de gen metabólico lipídico.
(Alipour, <i>et al.</i> , 2014)	Effect of L-Carnitine Supplementation on Metabolic Status in Obese Diabetic Women with Hypocaloric Diet	L-carnitina redujo los niveles de glucosa en sangre en ayunas, triglicéridos, colesterol y LDL-C (colesterol LDL) y disminuyó la resistencia a la insulina, mientras que en el grupo de control, la reducción de la glucemia en ayunas y los triglicéridos, los niveles de colesterol y LDL-C y la disminución de la resistencia a la insulina fueron inferiores a los del grupo de casos.
(Kang, <i>et al.</i> , 2011)	Improvement of high-fat diet-induced obesity by a mixture of red grape extract, soy isoflavone and L-carnitine:	Componentes de extractos Uva roja-isoflavona de soya y L-Carnitina, inhibieron el aumento de peso corporal inducido por dieta

	<p>Implications in cardiovascular and non-alcoholic fatty liver diseases.</p>	<p>rica en grasa en ratones, durante 12 semanas</p>
<p>(Isaeva Gapparova, 2018)</p>	<p>& The effect of L-carnitine on lipid metabolism in patients with obesity</p>	<p>Se observo el efecto de la L-Carnitina en el metabolismo de los lípidos en pacientes con obesidad entre los dos grupos se tomó L-Carnitina en dosis de 1000 -1500 mg, respectivamente, observando una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triacilglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, con lo que concluyeron en tener efectos positivos en el metabolismo de los lípidos en los pacientes obesos.</p>
<p>(Pooyandjoo, et al,2016)</p>	<p>The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Los resultados del metanálisis de ensayos elegibles revelaron que los sujetos que recibieron carnitina perdieron significativamente más peso, así como la disminución del índice de masa corporal.</p>

La revisión bibliográfica de varias fuentes dio como resultado varios estudios positivos al administrar la L-Carnitina en padecimientos de obesidad en humanos y animales, así como una disminución en la producción de glucosa en pacientes con diabetes. Con lo que queda demostrado, la L-Carnitina puede ser considerada como un fármaco en el control de enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico, como lo es la obesidad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes, hipertensión, dislipidemias y obesidad en la población han tenido un incremento significativo en las últimas décadas. La obesidad entre niños y adultos se ha convertido en una epidemia mundial, siendo un grave problema de salud y de economía en el mundo, por lo que se han estudiado y analizado tratamientos físicos y farmacológicos que ayuden a la disminución de este problema en la población.

La L-Carnitina está involucrada en importantes funciones del metabolismo intermediario, como en el transporte de los ácidos grasos hasta la matriz mitocondrial, así como una actividad antioxidante, características que en los últimos años le han dado una importancia significativa en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo como la obesidad, por lo que es importante desarrollar formas farmacéuticas que conlleven a un beneficio mayor para el paciente, en el control en la dosificación y la disminución de inconvenientes en los pacientes como facilidad de administración, así como reducción de la frecuencia de la dosis y del efecto del primer paso hepático como de efectos secundarios al tener tratamientos polimedamentosos.

5. HIPÓTESIS

Si se diseña un parche transdérmico combinado tipo reservorio y matricial cargado con L -Carnitina que posea buenas características fisicoquímicas como: grosor, resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión post-humectación y contenido químico, así como una adecuada velocidad de liberación que favorezcan la absorción *in vitro* a través de la piel, entonces se obtendrá una forma farmacéutica innovadora con buenas propiedades mecánicas y biofarmacéuticas para la administración de L-Carnitina en el tratamiento de control de sobrepeso y obesidad.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar un parche transdérmico combinado tipo reservorio y matricial cargado con un gel con L-Carnitina, caracterizado mediante sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas que confirmen que se ha generado una forma farmacéutica innovadora para el tratamiento de sobrepeso y obesidad.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Desarrollar y optimizar la formulación de un parche transdérmico tipo reservorio y matricial utilizando la información bibliográfica disponible para su posterior caracterización.
2. Caracterizar fisicoquímicamente las películas poliméricas que conforman al parche transdérmico, evaluando el grosor, la resistencia a la ruptura, bioadhesión y bioadhesión post-humectación, para determinar la formulación con características fisicoquímicas óptimas.
3. Evaluar el gel cargado con L-Carnitina mediante pruebas de pH, densidad relativa, viscosidad y extensibilidad con la finalidad de encontrar la formulación con las mejores características fisicoquímicas.
4. Cuantificar la L-Carnitina en la película polimérica y gel de Pluronic F-127 mediante un método analítico.
5. Caracterizar la liberación de la L-Carnitina a partir del parche transdérmico mediante estudios de liberación *in vitro* para determinar el mecanismo por el cual se lleva a cabo.
6. Evaluar la penetración *in vitro* a través de piel, de la L-Carnitina contenida en el parche transdérmico combinado realizando estudios de difusión en celdas tipo Franz, para determinar cuánto fármaco permea a través de la piel.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO

Tabla 3. Materiales, equipo y reactivos utilizados para la formulación de un parche transdérmico.

Equipo y materiales	Reactivos
Agitador magnético Science AMM-12T (TUV Rheinland, USA)	Polivinilpirrolidona K30
Balanza analítica electrónica (Radwag, USA)	Eudragit E100
Calibrador digital Modelo CADLI-6MP (Truper, México)	
Texturómetro (CT3, Brookfield)	Ethocel (Etilcelulosa)
Disolutor (MAYASA)	Triacetina
Espectrofotómetro (Velab)	Pluronic® F-127 Poloxamer 407 (BASF, USA)
Material de cristalería	Etanol/ Metanol

7.2 MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS PELÍCULAS POLIMÉRICAS

El método utilizado para la obtención de películas poliméricas es llamado, vaciado en placa, el cual consiste en verter la dispersión que contiene los elementos necesarios para la formación de la película polimérica en el molde, en la figura 16 se describe gráficamente los pasos del proceso.

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

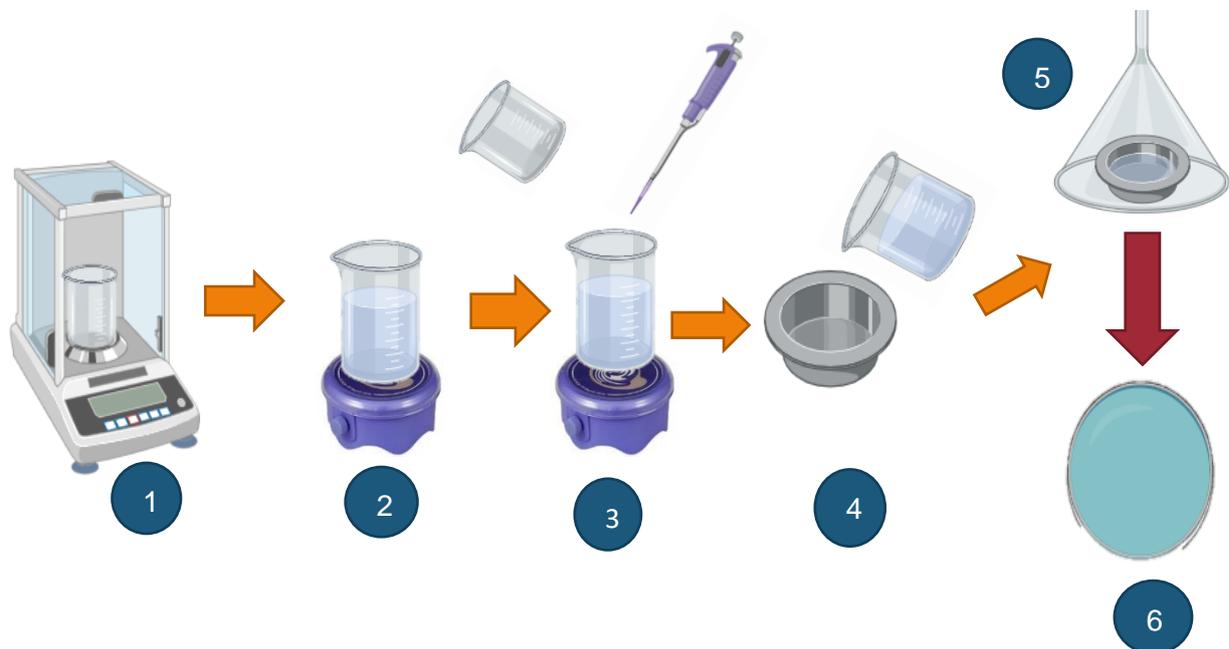


Figura 16. Representación esquemática del método de vaciado en placa para la obtención de películas poliméricas. 1. Pesado de los excipientes con ayuda de una balanza analítica, 2. Dispersar de los componentes sólidos en el disolvente con ayuda de un agitador magnético. 3. Colocar los componentes líquidos con ayuda de una micropipeta, 4. Verter la mezcla líquida homogénea al molde, 5. Dejar secar la mezcla dentro de un embudo de papel celofán a temperatura ambiente. 6. Obtención de la película polimérica, desmoldando. (imagen creada en Biorender.com)

7.2.1 Moldes para la obtención de películas poliméricas

Para la obtención de las películas poliméricas que constituyen el parche transdérmico se utilizaron 2 superficies de moldeo en los que se pueden observar en la figura 17; la primera (A) para la película adhesiva fue un sartén con teflón de diámetro 26 cm, el segundo (B) fue el molde utilizado para la obtención de la película impermeable, que al mismo tiempo tiene la función de depósito para el gel que contiene el principio activo, este es un molde de porcelana.

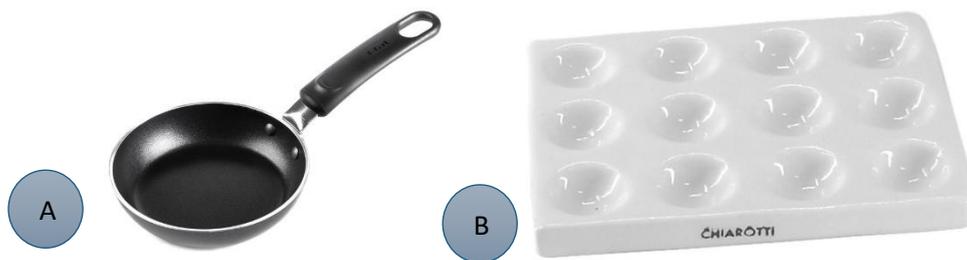


Figura 17. Moldes para la obtención de las películas poliméricas. (A) Sartén con teflón 26 cm de diámetro. (B) Molde para película impermeable (Placa de porcelana)

7.3 PRUEBAS DE CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LAS PELÍCULAS POLIMÉRICAS

7.3.1 Grosor de la película

Para la medición del área y grosor de las películas adhesivas obtenidas, se cortaron de forma cuadrada con un área de 4 cm² para cada una, mientras que para las películas impermeables se cortaron los reservorios y con ayuda de un calibrador digital, se determinó el área y grosor de 3 puntos diferentes de las películas.

7.3.2 Resistencia a la fractura

Para esta prueba se utilizó el texturómetro (CT3, Brookfield), figura 18, cortando tiras de las películas con un tamaño de 7.55 cm², cada una de estas se sujetaron a un par de pinzas en la parte inferior y superior del texturómetro, las condiciones del ensayo fueron 1 mm/s de velocidad y una distancia de estiramiento de 100 mm con una fuerza de 4500 g, lo cual determinó la fuerza necesaria para romper la película polimérica obteniendo los resultados en unidades de gramos fuerza (g. F).



Figura 18. Texturómetro (CT3, Brookfield). A) Texturómetro utilizado para medir la resistencia a la ruptura de las películas poliméricas. B) Pinza sujetadoras. C) Molde para cortar las tiras con un área de 7.55 cm²

7.3.3 Prueba de bioadhesión

Los estudios de bioadhesión se llevaron a cabo con muestras circulares de las películas con un área de 1.1309 cm², colocándolos en la sonda cilíndrica (cilindro perplex) del texturómetro (CT3, Brookfield). La prueba fue realizada en el antebrazo de voluntarios sanos sin tratamiento cosmético y/o farmacológico previo de al menos 12 horas. Las condiciones del ensayo fueron descenso con velocidad de 1 mm/s, entrando en contacto con el parche previamente colocado en el antebrazo de los voluntarios figura 19, removido a una velocidad de 0.5 mm/s hasta obtener una distancia de 10 cm, midiendo la fuerza necesaria para remover el parche de la piel, obteniendo los resultados en unidades de gramos fuerza (g. F).

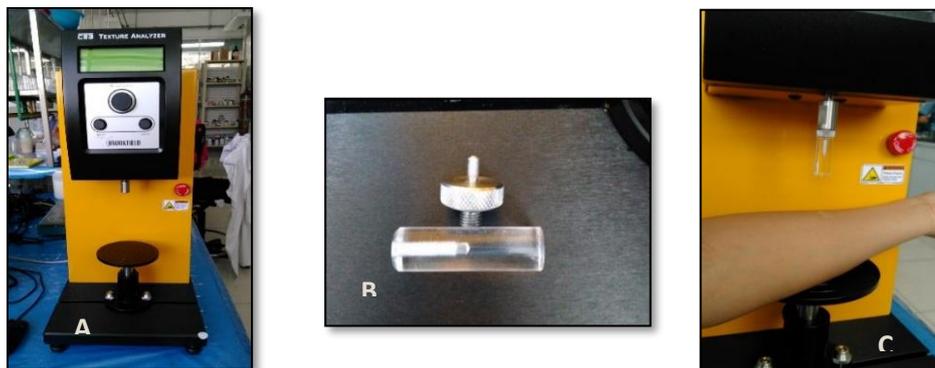


Figura 19. Prueba de bioadhesión. A) Texturómetro utilizado para medir la bioadhesión de las películas poliméricas. B) Sonda cilíndrica con área de 7 cm². C) Descripción gráfica del ensayo de bioadhesión, el antebrazo limpio y sin tratamiento farmacológico/cosmético se coloca la muestra del parche transdérmico, debajo de la sonda cilíndrica que ejercerá la presión, midiendo la fuerza con la cual se adhiere la muestra a la piel.

7.3.4 Prueba de adhesión post humectación

El procedimiento se realiza con la misma metodología y condiciones que la prueba de bioadhesión (apartado 7.3.3), con diferencia en que las películas del parche transdérmico se hidratan con un atomizador con agua destilada a una distancia aproximada de 30 cm, realizado 10 minutos antes de la realización de la prueba. obteniendo los resultados en unidades de gramos fuerza (g. F).

7.4 CARACTERIZACIÓN GEL DE PLURONIC F-127 CON L-CARNITINA

7.4.1 Evaluación de la densidad relativa

Para la determinación de la densidad relativa de los sistemas se utilizó un picnómetro metálico, realizando la prueba por triplicado. Se pesó el picnómetro de metal vacío, posteriormente con agua y por último se realizó la medición con la muestra, en la ecuación 5 se muestra la fórmula utilizada para el cálculo de la densidad relativa.

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

Ecuación 5. Fórmula utilizada para el cálculo de la densidad relativa.

7.4.2 Evaluación del pH

La medición de pH de cada una de las formulaciones se llevó a cabo con ayuda de un potenciómetro (HANNA instruments Mod. HI 2210). Se agregó una muestra del gel de Pluronic F-127 en un vaso de precipitado, suficiente para cubrir el electrodo del potenciómetro, se registró el valor de pH y se lavó el electrodo en cada lectura con abundante agua desionizada.

7.4.3 Evaluación de la viscosidad

Las mediciones de la viscosidad se llevaron a cabo en el viscosímetro Brookfield (Modelo DV-E), con la aguja S-63, se midió la fuerza de corte a una velocidad de 10 rpm. Para esta prueba se vertieron aproximadamente 20 mL de muestra en una probeta a una temperatura de 25°C, esperando un minuto en cada medición para registrar la viscosidad en cP, en la figura 20 se observa el viscosímetro utilizado para la muestra.



Figura 20. Viscosímetro Brookfield (Modelo DV-E), con la aguja S-63 para la determinación de la viscosidad.

7.4.4 Evaluación de la extensibilidad

Para la prueba de extensibilidad, se inició pesando 0.5 g de gel sobre un acetato con ayuda de un cuentagotas, colocar el acetato sobre una hoja milimétrica y con ayuda de esta y del calibrador vernier medir el diámetro de la muestra de gel en el acetato, esta será la medida previa a la aplicación de un peso (extensibilidad pre).

Posteriormente colocar otro acetato sobre la muestra de gel y colocar una pesa de 100 g, esperando un minuto a que el gel se extienda, retirar la pesa y medir el diámetro resultante (extensibilidad post), el procedimiento se puede observar el procedimiento de la prueba de extensibilidad, el proceso descrito se puede observar en la figura 21.

La extensibilidad antes y después de aplicar un peso se calcula mediante la siguiente ecuación 6:

$$\textit{Extensibilidad} = \pi r^2$$

Ecuación 6. Fórmula utilizada para calcular la extensibilidad del gel.

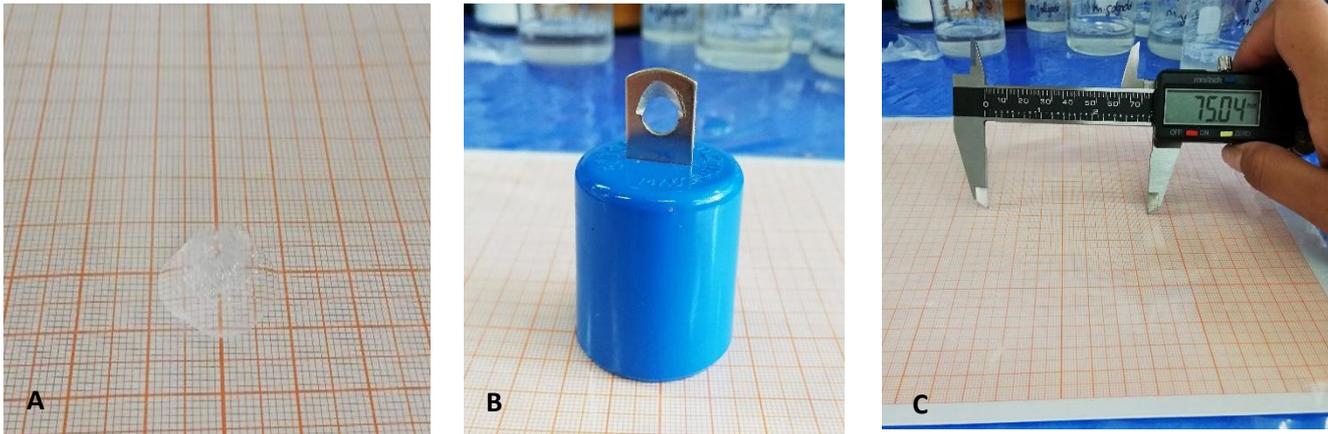


Figura 21. Prueba de extensibilidad del gel. (A) Gota de gel de Pluronic F-127. (B) Pesa de 100 g para expandir la muestra de gel. (C) Calibrador digital Truper.

7.4.5 Contenido químico gel y película adhesiva con L-Carnitina

Para obtener el contenido químico del gel se utilizó un método de cuantificación de la L-Carnitina por espectrofotometría UV/Vis.

◆ Condiciones del análisis

Se analizaron las muestras por espectrofotometría UV en un equipo Velab, a una longitud de onda de 644 nm, utilizando como blanco azul de bromofenol (0.075% p/v en fosfato de potasio al 30% p/v) en celdas de cuarzo de 1 cm², el análisis se llevó a cabo a temperatura ambiente.

◆ Preparación de la muestra (Gel)

- 1) Se pesaron en una balanza analítica cada uno de los excipientes Pluronic F-127 y L-Carnitina, según la formulación óptima.
- 2) El agente Pluronic F-127 se hidrato con 20 mL de agua desionizada fría y agito a 70- 100 rpm con ayuda de un agitador magnético.
- 3) Una vez homogenizado, se agregó poco a poco la L-Carnitina hasta que toda la mezcla se incorporó completamente, por último, se agregaron 70 mg de Benzoato de sodio como conservador.
- 4) Las formulaciones se conservaron en el refrigerador, y se evaluaron sus propiedades a 25°C.

- 5) Una vez obtenido el gel de Pluronic F-127 se tomaron 10 muestras de 0.5 mL, posteriormente se agregaron 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético.

Una vez disuelto, el contenido se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se agito hasta obtener una solución, posteriormente se tomó un 1 mL de esta solución con ayuda de una pipeta volumétrica y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, debidamente identificado.

◆ **Preparación de la muestra (película adhesiva)**

- 1) Se obtuvo una película adhesiva con L-Carnitina, Eudragit E100, PVP K30 y triacetina según la formulación óptima. Mediante el método de vaciado en placa.
- 2) Posteriormente se colocó en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.200 g de película adhesiva y se agregó 25 mL de etanol.
- 3) Con ayuda de un agitador magnético a 70-100 rpm se disolvió la solución. Una vez disuelto, el contenido se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL llevando al aforo con agua destilada.
- 4) Una vez homogenizada la solución se tomó una alícuota de 1 mL y transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, llevando a la marca de aforo con agua destilada, identificando perfectamente el matraz. El procedimiento se esquematiza en la figura 22, donde se pueden observar los pasos principales del proceso y los equipos utilizados.

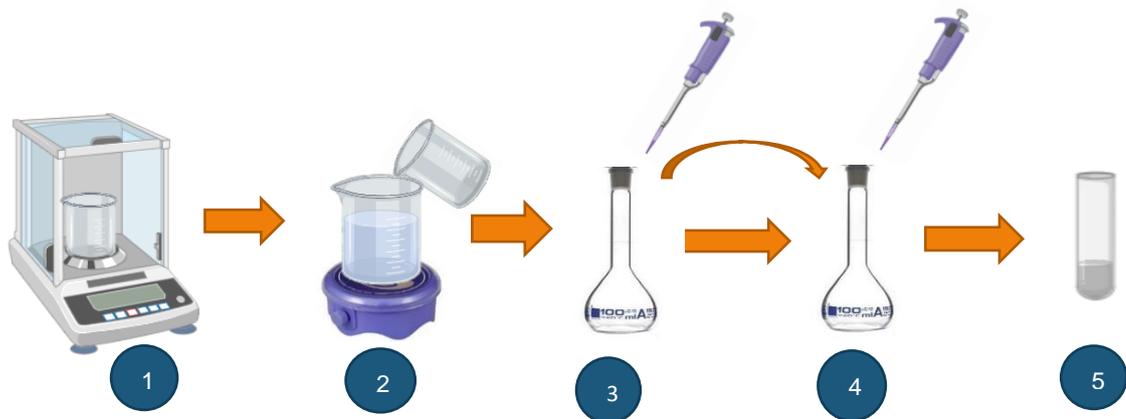


Figura 22. Preparación general de la muestra de gel de Pluronic F-127 y película polimérica adhesiva con L-Carnitina. (Imagen creada en Biorender.com)

◆ **Cuantificación en las muestras**

- 1) Se tomaron alícuotas de 1 mL con pipetas volumétricas de la solución Gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina y de la solución de la película polimérica adhesiva, a sus respectivos 10 tubos de ensayo, en seguida se agregaron a cada tubo 2 gotas de HCl concentrado, 1 mL de fosfato ácido de potasio al 60% p/v y 30 mg de carbonato de sodio anhidro, se agitaron con ayuda de un vortex durante 3 minutos.
- 2) Posteriormente se agregaron a esta mezcla 1 mL de azul de bromofenol (0.075% p/v en fosfato de potasio al 30% p/v) se agito y dejo reposar por 10 minutos a temperatura ambiente.
- 3) La muestra se transfirió a un embudo de separación y se lavó con 5 mL de diclorometano (4% v/v alcohol isoamílico) agitando rápidamente por 5 minutos.
- 4) La fase orgánica se colecto a la celda espectrofotométrica de cuarzo y se analizaron las absorbancias a una longitud de onda de 644 nm en el espectrofotómetro UV/Vis. El procedimiento se esquematiza en la figura 23, donde se pueden observar los pasos principales del proceso y los equipos utilizados.

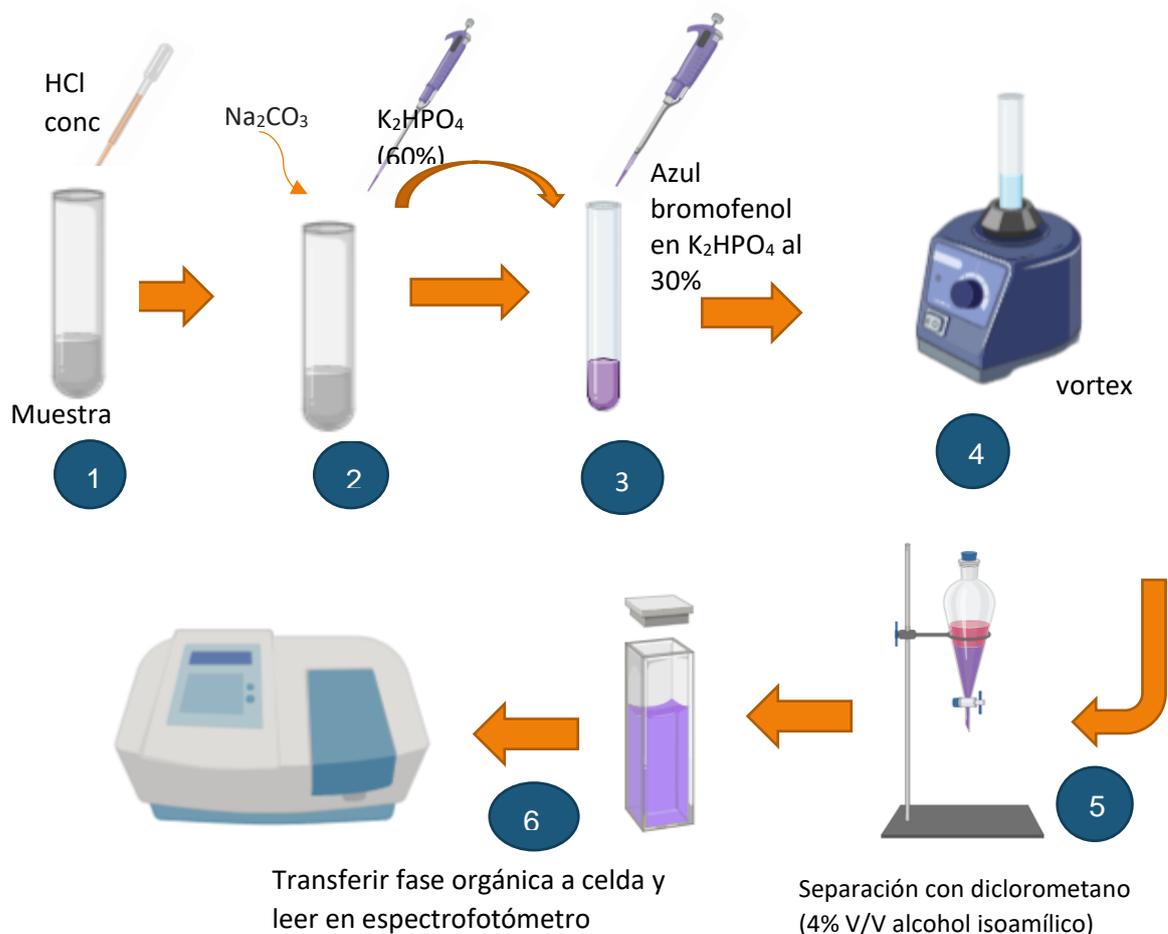


Figura 23. Método analítico para contenido químico, (Imagen creada en Biorender.com)

7.5 ESTUDIO DE LIBERACIÓN *IN VITRO* DE LA L-CARNITINA EN EL PARCHÉ TRANSDÉRMICO TIPO RESERVORIO-MATRICIAL

Para el estudio de liberación *in vitro*, se prepararon parches transdérmicos tipo reservorio matricial completos, utilizando el método de paleta sobre disco, en el disolutor MAYASA, procedimiento ilustrado en la figura 24. Se utilizó un buffer de fosfatos con pH 7.4 como medio de disolución, a una temperatura de 37.5°C y una agitación constante de 50 rpm.

Los parches transdérmicos fueron adaptados a un aditamento cubierto de cinta teflón, dejando la película adhesiva libre al medio de disolución, estos parches fueron colocados en el fondo cada uno de los vasos del disolutor. Se tomaron alícuotas de 2 mL con una pipeta volumétrica a los 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 y 420 minutos, para posteriormente llevar a cabo la cuantificación de L-Carnitina en función del tiempo de cada una de las muestras mediante método de cuantificación L-Carnitina descrito en el punto 7.4.5.



Figura 24. Disolutor MAYASA, utilizado para los estudios de liberación *in vitro* de la L-Carnitina del parche transdérmico.

7.6 ESTUDIO DE LA PENETRACIÓN *IN VITRO* A TRAVÉS DE LA PIEL

El estudio de penetración *in vitro* a través de la piel se realizó usando celdas de difusión tipo Franz con su respectivo componente receptor, tal como se puede observar en la figura 25. Se utilizaron como membrana entre ambos compartimentos piel abdominal humana obtenida de lipectomías. La piel se congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se removió el exceso de grasa y se cortó en trozos del tamaño que permitiera cubrir el total de las celdas de difusión (aproximadamente 4 cm^2), las muestras se almacenaron en congelación hasta su uso.

Se prepararon 7 parches transdérmicos (6 muestras y 1 placebo), a cada una de las celdas se les colocó una barra magnética, con ayuda de unas pinzas metálicas se colocaron las muestras de piel sobre el contenedor receptor y encima de esta se colocó el parche transdérmico. Se colocó el compartimento donador encima de la piel y el parche sujetando ambas partes con una pinza, como se puede observar en la figura 25 finalmente se selló la parte superior con Parafilm a fin de simular un compartimento cerrado.

El montaje de las celdas se colocó en un agitador magnético multiplaza con control de temperatura. Se adicionaron aproximadamente 7 mL de Buffer HEPES pH 7.4 a 37°C , solución del compartimento receptor se mantuvo en agitación constante con ayuda de una barra magnética a 50 rpm; la temperatura se mantuvo a 37°C , tomando muestra a las 2, 4, 6, 8, 24, 26, 28, 30 y 32 horas, el contenido de fármaco se determinó mediante el método descrito en el apartado 7.4.5 cuantificación de L-Carnitina.

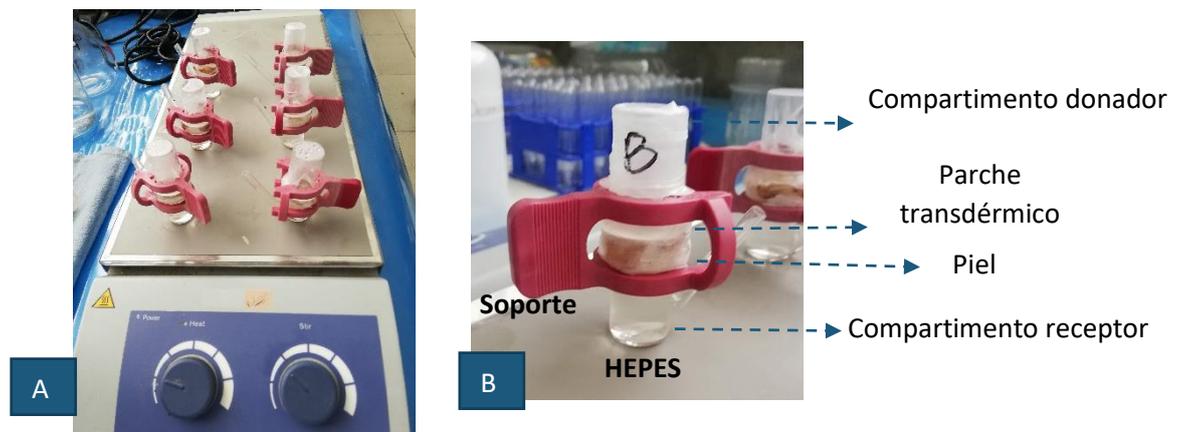


Figura 25. Estudio de Permeación percutánea. A) montaje de las celdas de difusión tipo Franz para el estudio de permeación *in vitro*. B) Partes principales de la celda de difusión tipo Franz.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El proyecto de investigación incluyó la etapa de revisión bibliográfica para conocer y evaluar diversas formulaciones con el fin de obtener películas poliméricas que ayudarían a construir un parche transdérmico tipo reservorio-matricial. Como resultado del análisis de la información bibliográfica se tienen las formulaciones presentadas en la tabla 4.

Tabla 4. Componentes útiles y funcionales para formular películas poliméricas.

Componente	Función
Película impermeable	
Etilcelulosa (Ethocel)	Filmógeno
Triacetina	Plastificante
Etanol	Disolvente
Película adhesiva	
Etilacrilato, metilacrilato (Eudragit® E 100)	Matriz polimérica
Polivinilpirrolidona K30	Mejora propiedades Filmógeno y liberación <i>in vitro</i> .
Triacetina	Plastificante
Metanol/Etanol	Disolvente-cosolvente

A continuación, se presentan y analizan los resultados obtenidos del diseño de experimentos para formular las películas poliméricas tanto la adhesiva como la impermeable que constituyen a la forma farmacéutica, así también el gel de L-Carnitina. También se presentan los estudios de liberación y permeación *in vitro* del parche transdérmico completo.

El diseño de experimentos juega un papel importante para el desarrollo de una formulación, así como en la optimización de procesos y productos principalmente en área de manufactura, lo que ayuda a una mejora continua, así como para mantener un diseño robusto de los productos en condiciones controladas, debido a que se conocen los factores que más afectan en la calidad y funcionamiento. Por definición, un diseño de experimentos es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios seleccionados en las variables de entrada de un proceso o sistema de manera que se posible identificar las causas y consecuencias en la respuesta de salida. (Montgomery, 2005). Un diseño de experimentos (DoE) nos proporciona evidencias objetivas que permitan responder las interrogantes planteadas en la experimentación y de esta manera, poder encontrar y solucionar aspectos inciertos de un proceso, para resolver el problema y mejorar.

8.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS PARA LA PELÍCULA ADHESIVA

Para la película adhesiva se propuso un diseño de superficie de respuesta, del tipo diseño de compuesto central: $2^2 +$ estrella, este tipo de diseño experimental es un conjunto de técnicas avanzadas en el diseño de experimentos (DOE) que ayudan a entender mejor y encontrar los niveles de las variables que optimizan una respuesta. En este diseño, los factores son los excipientes de la formulación (Eudragit E100, PVP K30 y Triacetina) y las respuestas son la bioadhesión, la bioadhesión post-humectación y la resistencia a la fractura. Dando como resultado 16 corridas (16 formulaciones), incluyendo 2 puntos centrales por bloque, en la tabla 5 se presenta los factores y las unidades de los niveles en que fue propuesto el diseño y en la tabla 6 las formulaciones generadas en el programa estadístico.

Tabla 5. Especificaciones de los factores en el diseño de experimentos para la película adhesiva.

Factores	Bajo	Alto	Unidades
Eudragit	2.8	3.2	g
Polivinilpirrolidona	0	0.4	g
Triacetina	200	500	μL

Tabla 6. Formulaciones generadas por el programa estadístico para el DoE de la película polimérica adhesiva del parche transdérmico. (F= número de formulación)

F	Eudragit E100 (g)	PVP K30 (g)	Triacetina (μL)	F	Eudragit E100 (g)	PVP K30 (g)	Triacetina (μL)
1	3.33636	0.2	350	9	2.66364	0.2	350
2	2.8	0.4	200	10	3.2	0	500
3	3.2	0.4	500	11	3	0.136359	350
4	3	0.2	97.7311	12	3	0.536359	350
5	3	0.2	350	13	2.8	0.4	500
6	3.2	0	200	14	2.8	0	500
7	3.2	0.4	200	15	2.8	0	200
8	3	0.2	602.269	16	3	0.2	350

8.1.1 Resultados de la Prueba de bioadhesión para la película bioadhesiva

Los estudios de bioadhesión son de suma importancia en las formas farmacéuticas transdérmicas, se debe a que usando los bioadhesivos adecuados es posible que la formulación permanezca por mayor tiempo en el sitio de aplicación y por lo tanto se podrá dirigir el fármaco a sitios específicos, aunado con una liberación controlada del fármaco, se puede reducir la frecuencia de la administración, mejorando la biodisponibilidad del fármaco (Woodley J, 2001). Las condiciones de la prueba se llevaron a cabo según el apartado 7.3.3 de este documento. En la tabla 7 se puede observar los resultados de bioadhesión para cada formulación de la película polimérica adhesiva del parche transdérmico. Se debe considerar que la “bioadhesión” se refiere a la adherencia de materiales (naturales o sintéticos) a superficies biológicas, este término cubre las propiedades adhesivas de los componentes sintéticos y las superficies naturales (células), y es un término usado en la administración de fármacos, aplicaciones dentales y quirúrgicas (Palacio M., Bhushan B., 2012).

Tabla 7. Resultados de la prueba de bioadhesión para la película polimérica adhesiva, expresado en gramos fuerza.

Formulación	Bioadhesión (g.f)
1	293.5
2	435.5
3	855
4	0
5	286.5
6	90.5
7	0
8	207
9	187
10	448.5
11	505.5
12	573.5
13	646
14	694
15	385.5
16	464.5

Después de obtener los resultados de la prueba de bioadhesión a la película polimérica adhesiva, éstos se analizaron mediante el programa estadístico Statgraphics Centurion XVII. En la tabla 8 se presenta el resultado del análisis de varianza, con la finalidad de conocer si alguno de los excipientes o las interacciones entre estos tienen un efecto significativo en la bioadhesión de la película adhesiva.

Tabla 8. Análisis de Varianza para la prueba de bioadhesión.

Fuente	Suma de cuadrados	GI	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- P
A: Eudragit	25306.8	1	25306.8	0.56	0.4825
B: PVP	13688.1	1	13688.1	0.30	0.6019
C: Triacetina	316833.	1	316833.	7.01	0.0381
AA	1277.09	1	1277.09	0.03	0.8720
AB	12324.5	1	12324.5	0.27	0.6202
AC	60204.5	1	60204.5	1.33	0.2923
BB	81962.1	1	81962.1	1.81	0.2267
BC	19900.1	1	19900.1	0.44	0.5316
CC	33450.2	1	33450.2	0.74	0.4226
Error total	271138.	6	45189.7		
Total (corr.)	919122.	15	25306.8		

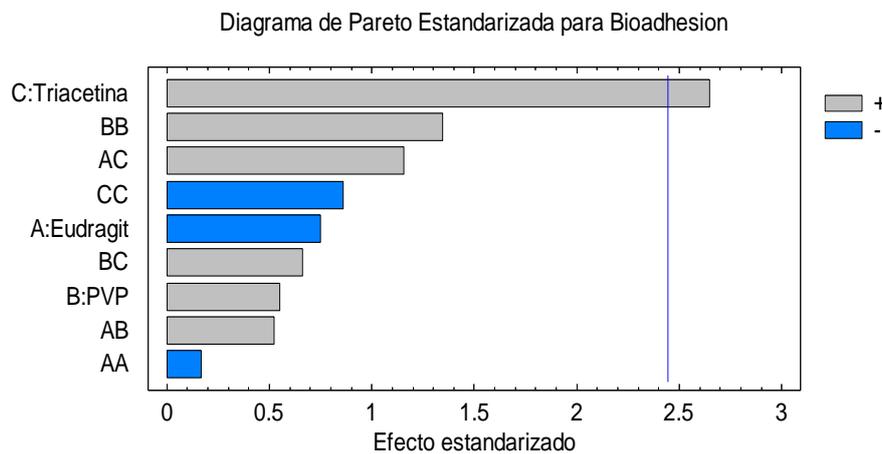


Figura 26. Diagrama de Pareto para la prueba de bioadhesión

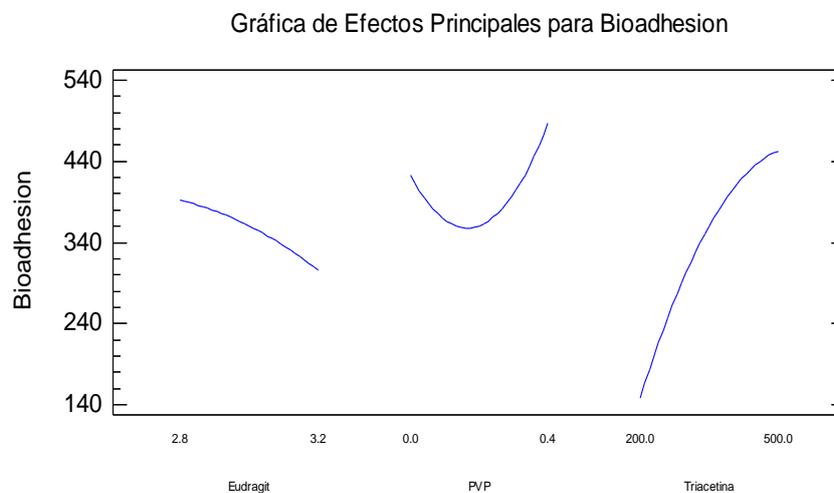


Figura 27. Gráfico de efectos principales para la prueba de bioadhesión.

Considerando los resultados del análisis estadístico de la prueba de bioadhesión presentados en la tabla 8, en el análisis de varianza para el excipiente triacetina se tiene un valor-P = 0.0381 que es menor que 0.05, este valor de probabilidad indica que el efecto es significativamente diferente de cero con un nivel de confianza del 95.0%, es decir, tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la prueba de bioadhesión de la película polimérica, lo cual se puede explicar los con gráficos presentados. En la figura 26, que corresponde al diagrama de Pareto estandarizado se comprueba que el factor triacetina tiene un efecto estadísticamente significativo en la respuesta analítica, es decir, a medida que aumenta la concentración de triacetina en la formulación la propiedad aumenta, este efecto se puede comprobar en el diagrama de efectos principales en la figura 27, observando la tercera pendiente que corresponde a la triacetina, se concluye que aumentando la concentración del excipiente aumenta el valor de la propiedad de bioadhesión hasta 440 g.F.

La triacetina o ácido triacético fue utilizada en la formulación como excipiente plastificante y cosolvente en la mezcla de polímeros (Pastore, *et al.* 2014), también se sabe que posee un efecto fungicida, por lo que funciona como conservador. El efecto positivo de la triacetina en combinación de Eudragit E100 al aumentar las propiedades adhesivas (Snejdrova E, Dittrich, M.,2012) debido a que la triacetina tiene una alta afinidad por el agua; por lo general, el plastificante utilizado se comporta como un solvente cuando se mezcla con un polímero y produce alteraciones de las propiedades fisicoquímicas de las películas poliméricas, la propiedad de absorción de agua tiene un papel importante en las propiedades de película polimérica, en la liberación del fármaco y la adhesividad. (Lin, S., *et al.*, 2000)

8.1.2 Evaluación de la Bioadhesión post- humectación

Para la prueba de bioadhesión post-humectación se siguieron las mismas condiciones que en la prueba de bioadhesión, las condiciones del análisis se presentan en el apartado 7.3.4., en este caso se considera la humectación de la película polimérica se considera equivalente a la transpiración o condiciones ambientales externas, así como el lavado de la piel. La importancia de esta prueba es para asegurar la bioadhesión con las actividades cotidianas del paciente.

Tabla 9. Resultados de la prueba de bioadhesión de la película polimérica evaluando el efecto post-humectación.

Formulación	Bioadhesión post-H (g.f)	Formulación	Bioadhesión post-H (g.f)
1	1328	9	276
2	1250	10	847
3	1282	11	1129.5
4	0	12	662
5	204.5	13	1090
6	186.5	14	483
7	0	15	515
8	259.5	16	481.5

Los resultados de bioadhesión obtenidos para las 16 formulaciones se presentan en la tabla 9, así también, se presenta el análisis estadístico de los resultados obtenidos con ayuda del software estadístico Statgraphics Centurion XVII, con el que se realizó en la tabla 10 el análisis de varianza, en la figura 28 se presenta el diagrama de Pareto y en la figura 29 el gráfico de efectos principales. Este análisis permite conocer cuál de los excipientes tiene un efecto sobre la prueba bioadhesión estadísticamente significativo.

Tabla 10. Análisis de Varianza para la prueba de bioadhesión post-humectación.

Fuente	Suma de cuadrados	GI	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- P
A: Eudragit	40832.2	1	40832.2	0.20	0.6695
B: PVP	47363.4	1	47363.4	0.23	0.6461
C: Triacetina	350201.	1	350201.	1.73	0.2369
AA	304296.	1	304296.	1.50	0.2666
AB	149468.	1	149468.	0.74	0.4237
AC	569511.	1	569511.	2.81	0.1449
BB	425778.	1	425778.	2.10	0.1976
BC	30442.8	1	30442.8	0.15	0.7119
CC	29509.7	1	29509.7	0.15	0.7161
Error total	1.21749E6	6	202914.		
Total (corr.)	3.29648E6	15			

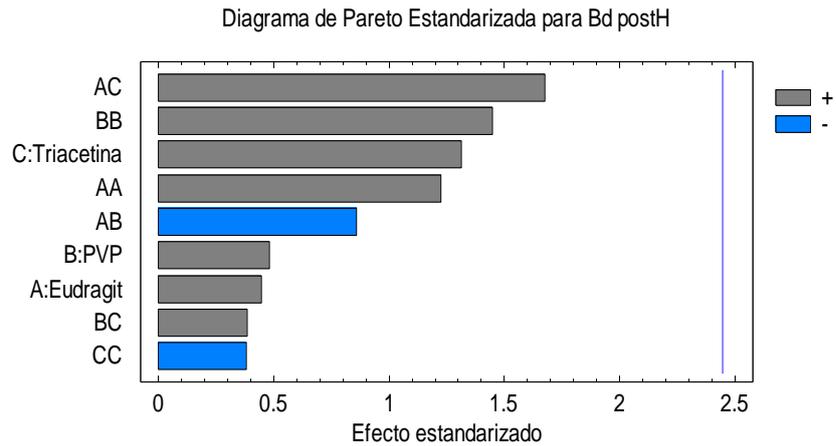


Figura 28. Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de bioadhesión post- humectación.

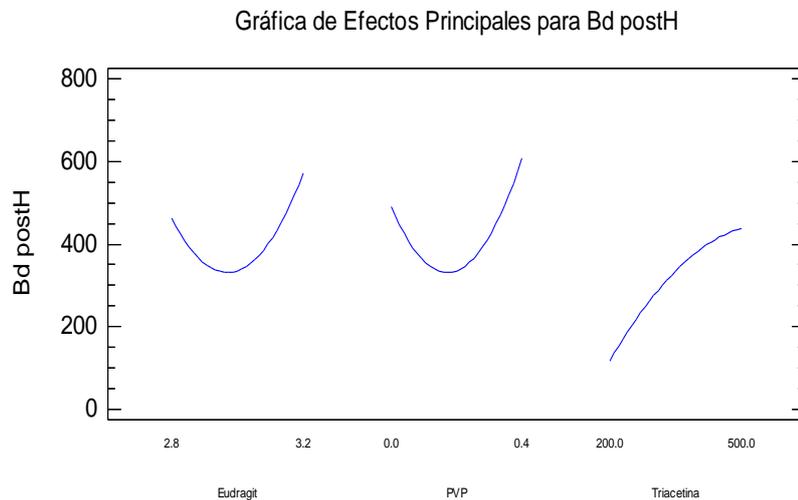


Figura 29. Gráfico de efectos principales para la prueba de Bioadhesión post-humectación.

De los resultado mostrados en la tabla 10, análisis de varianza para la prueba de bioadhesión post humectación, ninguno de los 3 excipientes (Eudragit E100, Polivinilpirrolidona y triacetina) tiene un valor-P menor que 0.05, indicando que no existe un excipiente ni interacción de excipientes que tengan un efecto estadísticamente significativo en los excipientes que afecte a la respuesta de bioadhesión, en este nivel de concentraciones. Es decir, no aumentan ni disminuyen de forma significativa el valor de la bioadhesión post humectación.

En la figura 28, el diagrama Pareto rectifica que ninguno de los excipientes ni las interacciones entre ellos tienen efecto significativo en la prueba de bioadhesión post humectación.

En la gráfica de efectos principales dentro de la figura 29 se muestra que tanto el Eudragit E100 como PVP K30 estando en una concentración media 3 g para Eudragit y 0.2 g para PVP K30 su efecto en el valor de la respuesta de bioadhesión es similar aproximadamente 300 g.F, por otra parte, en la última pendiente positiva, a medida que aumenta la cantidad de triacetina aumenta la respuesta de bioadhesión post humectación, mostrando la importancia de este excipiente en la formulación de la película polimérica, esto se puede deber a que la combinación de Eudragit E100 y triacetina muestra una ligera absorción del agua (Lin, S., *et al.*, 2000), y al combinarla con PVP K30 aumenta la bioadhesión, por la formación de un gel que penetra profundamente en las moléculas, debido a que el PVP K30 interactúa con el agua mejorando la adhesividad de la película.

8.1.3 Evaluación de la Resistencia a la fractura de la película adhesiva

La prueba de resistencia a la fractura de las películas es un parámetro que indica la fuerza que se necesita para que la película se rompa, las condiciones en las que se realizó la prueba se encuentran en el apartado 7.3.5. La importancia de esta prueba se centra en que se busca mantener la integridad del parche transdérmico, favoreciendo la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica, ya que se debe asegurar que las películas soporten la manipulación desde la fabricación, hasta la manipulación por el uso por el paciente. En caso de que exista una ruptura en cualquiera de las 2 películas poliméricas quedaría comprometida la dosificación de la forma farmacéutica, se afectaría la absorción del fármaco y por lo tanto la acción terapéutica del principio activo (Saltzman, M., 2001).

En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos al evaluar la prueba de resistencia a la fractura para la película adhesiva, los resultados después del análisis estadístico se presentan en la tabla 12, en conjunto con el análisis de varianza, y en las figuras 30 y 31 se presentan el gráfico de Pareto estandarizado y el gráfico de efectos principales, respectivamente.

Tabla 11. Resultados de la prueba de resistencia a la fractura de la película adhesiva, expresada en gramos fuerza

Formulación	Resistencia a la fractura (g.f)
1	104.5
2	120.5
3	98.5
4	0
5	110
6	352.93
7	0
8	135
9	63
10	59
11	94.5
12	135.5
13	215.5
14	38
15	354
16	114.5

Tabla 12. Análisis de varianza para la prueba de resistencia a la fractura de la película adhesiva

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor- P
A: Eudragit	1599.01	1	1599.01	0.16	0.7011
B: PVP	6611.04	1	6611.04	0.67	0.4442
C: Triacetina	2626.36	1	2626.36	0.27	0.6243
AA	294.934	1	294.934	0.03	0.8684
AB	8283.78	1	8283.78	0.84	0.3947
AC	81.7281	1	81.7281	0.01	0.9304
BB	2580.88	1	2580.88	0.26	0.6272
BC	80687.5	1	80687.5	8.18	0.0288
CC	0.0978094	1	0.0978094	0.00	0.9976
Error total	59170.4	6	9861.73		
Total (corr.)	162220.	15			

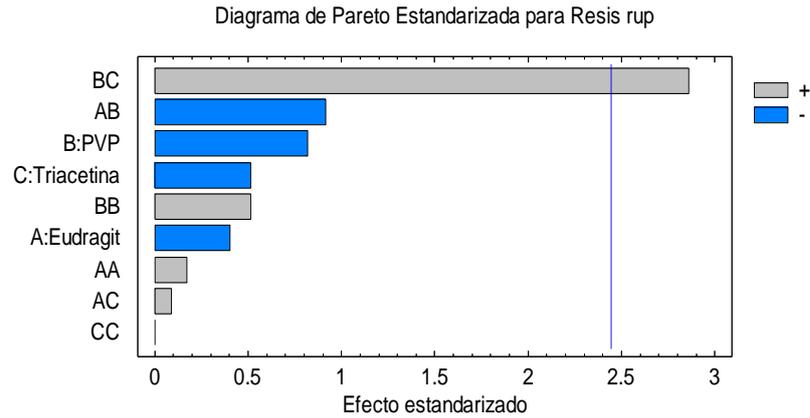


Figura 30. Diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de resistencia a la fractura para la película adhesiva.

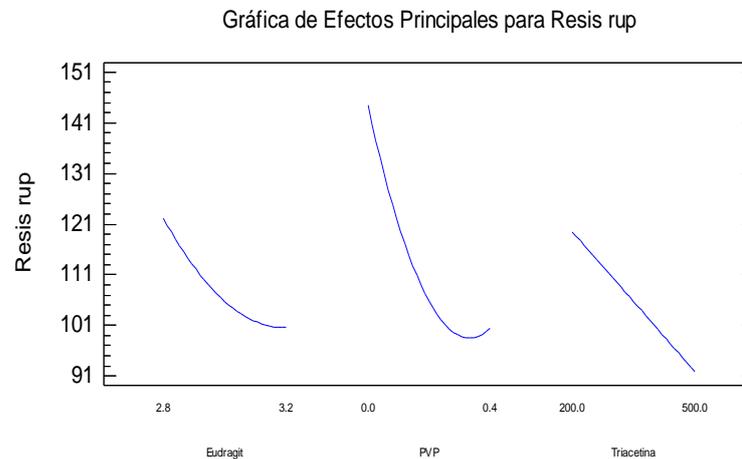


Figura 31. Gráfico de efectos principales para la prueba de resistencia a la ruptura para la película adhesiva.

A partir de los resultados del análisis de varianza para la prueba de resistencia a la ruptura, la interacción PVP y triacetina tiene un valor-P menor que 0.05, indicando que el efecto es significativamente diferente de cero con un nivel de confianza del 95.0%, es decir, esta interacción tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la prueba de resistencia a la ruptura.

Para esta evaluación, en el diagrama de Pareto estandarizado para la prueba (Figura 30), se puede observar que la interacción entre Polivinilpirrolidona (PVP) y Triacetina tienen un efecto positivo en la respuesta, es decir, la unión de estos excipientes aumenta o mejora la resistencia a la ruptura de la película adhesiva, se puede traducir en un incremento en la flexibilidad.

Mientras que en el gráfico de efectos principales en la figura 31 se muestra que los tres excipientes (Eudragit E100, Polivinilpirrolidona K30 y Triacetina) en forma individual tienden a disminuir la resistencia a la ruptura al aumentar su concentración.

Diversos estudios han señalado que la combinación entre Eudragit E100 y triacetina como plastificante, aumenta tanto las propiedades adhesivas y de resistencia de las películas (Lin, S., *et al.*, 2000), mientras que una porción intermedia de PVP K30 mejora estas propiedades. Lo anterior probablemente se deba por la disminución de la fuerza adicionada, causada por la atracción intermolecular del polímero, por el plastificante, debido a que la mayoría de los compuestos que contiene grupos hidroxilos pueden formar puentes de hidrógeno con los biopolímeros y además aumentan el volumen libre y la flexibilidad de la película. Este proceso modifica internamente la cadena polimérica a través de la adición de un grupo sustituyente unido mediante un enlace covalente, copolimerizado con el polímero y generando una desorganización de su estructura, así las cadenas poliméricas quedan más separadas, estructurando una matriz menos rígida y otorgando mayor flexibilidad (Ríos A.,2019).

8.1.4 Optimización de la formulación para la película adhesiva

Una vez que se analizaron los resultados de las pruebas a las formulaciones generadas en el diseño de experimentos para la película polimérica adhesiva, bioadhesión, bioadhesión post-humectación y resistencia a la fractura, con ayuda del programa estadístico se logró obtener la formulación óptima de película adhesiva obteniendo los valores y propiedades mostrados en la tabla 13.

Tabla 13. Formulación óptima para la película polimérica adhesiva y resultados promedio de caracterización física de la formulación.

Excipiente	Función	Concentración	Bioadhesión	Bioadhesión post-H	Resistencia a fractura
Eudragit E100	Matriz polimérica	3.01361 g	245 g. f	306.1 g. f	115 g. f
Polivinilpirrolidona K30	Filmógeno	0.1564 g			
Triacetina	Plastificante	600 µL			
Metanol/Etanol (1:1)	Disolvente-cosolvente	15 mL			

En el que se obtuvo una formulación óptima conteniendo 3.01361 g de Eudragit E100, 0.1546 g de Polivinilpirrolidona y 600 µL de triacetina, la película obtenida fue caracterizada obteniendo los resultados promedio (n=10) 245 g.f para bioadhesión, 306.1 g.f para la bioadhesión post humectación y 115 g.f para la prueba de resistencia a la fractura.

8.2 PELÍCULA IMPERMEABLE

Para optimizar la formulación de la película impermeable del parche se creó un diseño de experimentos de superficie de respuesta en el software estadístico Statgraphics Centurion XVII, obteniendo un total de 10 formulaciones a 3 niveles de concentración alto, medio y bajo, en 20 mL de agua. Las especificaciones de los factores estudiados se presentan en la tabla 14 y en la tabla 15, estas formulaciones fueron evaluadas con las pruebas resistencia a la fractura y grosor de las películas formadas. Se debe recordar que la película impermeable tiene como función evitar que la formulación (gel) salga al medio ambiente y solo pase a través de la película adhesiva, así como proveer el depósito del gel cargado con el fármaco.

Tabla 14. Especificaciones de los factores en el diseño de experimentos para la película adhesiva.

Factores	Bajo	Alto	Unidades
Etilcelulosa (Ethocel)	1	1.5	g
Triacetina	150	250	μL

Tabla 15. Formulaciones obtenidas a través del programa estadístico Statgraphics para el diseño de la formulación óptima para la película polimérica impermeable.

Formulación	Etilcelulosa (g)	Triacetina (μL)
1	1.25	129.289
2	0.896447	200
3	1.25	200
4	1.25	270.711
5	1.60355	200
6	1	250
7	1.5	150
8	1	150
9	1.25	200
10	1.5	250

8.2.1 Evaluación de la resistencia a la fractura

El resultado de esta prueba tiene gran importancia en el mantenimiento e integridad del parche transdérmico, la película polimérica impermeable como su nombre lo indica, ayudara a que el fármaco no salga de la forma farmacéutica y se eviten problemas con la dosificación, como recibir menor cantidad a la esperada o que no se presente el efecto farmacológico, así también, esta película debe soportar el proceso de fabricación, manipulación y el uso del paciente (Saltzman, M., 2001).

La prueba resistencia a la fractura se realizó bajo las condiciones descritas en el apartado 7.3.5, en la tabla 16 se muestran los resultados obtenidos de la prueba, después de analizar los resultados obtenidos a partir de las formulaciones del diseño de experimentos utilizando programa estadístico Statgraphics Centurion XVII se obtuvo la tabla 17 con el análisis de varianza. En los gráficos 32 y 33 se presentan los diagramas de Pareto Estandarizado y el de Efectos principales estandarizados, respectivamente.

Tabla 16. Resultados para la prueba de resistencia a la fractura de la película impermeable.

Formulación	Resistencia a la fractura (g.f)
1	1052
2	893
3	1952.5
4	104
5	1063.5
6	950
7	1207
8	1036
9	1245
10	703

Tabla 17. Análisis de Varianza para Resistencia a la fractura de la película impermeable

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Etilcelulosa	3407.71	1	3407.71	0.03	0.8642
B: Triacetina	465939.	1	465939.	4.55	0.1000
AA	312083.	1	312083.	3.04	0.1559
AB	43681.0	1	43681.0	0.43	0.5495
BB	973239.	1	973239.	9.49	0.0369
Error total	410019.	4	102505.		
Total (corr.)	1.91889E6	9			

Diagrama de Pareto Estandarizada para Resistencia a la fractura

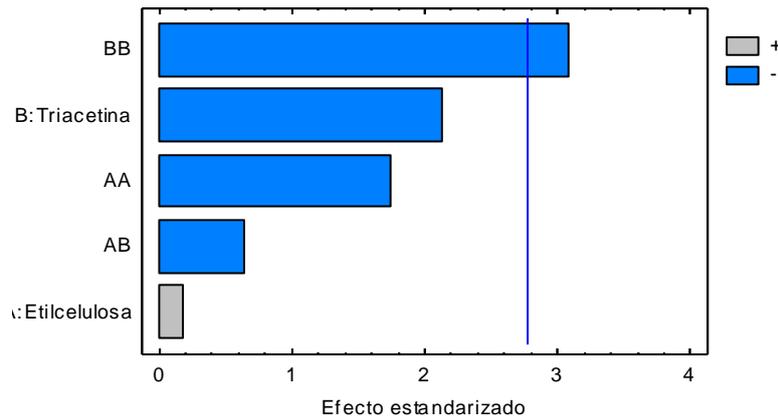


Figura 32. Diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de resistencia a la fractura en la película impermeable.

Gráfica de Efectos Principales para Resistencia a la fractura

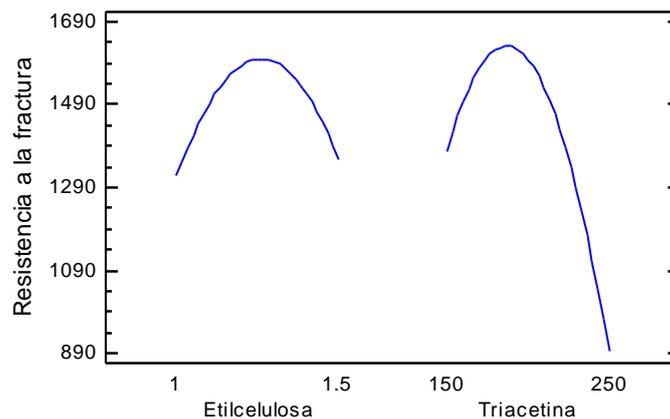


Figura 33. Gráfico de efectos principales para la prueba de resistencia a la fractura en la película impermeable.

Analizando los resultados de la prueba de resistencia a la fractura de la película polimérica impermeable, en la tabla 17 se presenta el análisis de varianza, se puede observar que de los ingredientes de la formulación sólo el efecto cuadrático de la triacetina (BB) tiene un valor P menor al 0.05 en un nivel de significancia del 95%, es decir, tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la prueba de resistencia a la fractura.

El efecto de la triacetina se corrobora en la figura 32, en el diagrama de Pareto se observa que la Triacetina tiene un efecto negativo, ya que al aumentar la concentración disminuye el valor de la resistencia a la ruptura. En la figura 33 se observa que, en el nivel medio de la concentración de los excipientes, la respuesta tiene un valor muy similar de aproximadamente 1590 g.f y en el momento en que se

aumenta la concentración de cada uno de los excipientes a su valor máximo, el valor de la respuesta disminuye.

Se sabe que la etilcelulosa forma una película insoluble en agua, con excelente fuerza de tensión, flexibilidad y elasticidad, características que se obtiene con la ayuda de los plastificantes, en este caso la triacetina, que al tener un valor de solubilidad semejante a la etilcelulosa aumenta la compatibilidad de estos creando película poliméricas translucidas y flexibles, según la literatura (Rajabi-Siahboomi, A.R., 2017) el aumento del contenido de plastificante en las películas de etilcelulosa conduce a la reducción de los valores de la fuerza de tensión, es decir, se vuelve quebradiza cuando se aumenta la concentración de plastificante, por lo que corrobora la información analizada en la figura 33, donde al aumentar la cantidad de triacetina en la formulación, el valor de la resistencia a la fractura disminuye, es decir, se necesita menor fuerza. .

8.2.2 Evaluación del grosor de la película impermeable

Las dimensiones son parte fundamental en el diseño de una forma farmacéutica transdérmica debido a que están ligadas a la aceptación del producto final por parte del paciente. Una de las ventajas que presentan estos sistemas de administración transdérmica con respecto a las formas farmacéuticas convencionales orales y parenterales es su fácil manipulación y administración, por lo tanto, las características como discreción, tamaño, grosor aunado a la comodidad son importantes en la producción de estos.

La evaluación del grosor de película se llevó a cabo según lo indicado en el apartado 7.3.1. En la tabla 18 se presentan los resultados de la medición del grosor en las 10 formulaciones, en la tabla 19 se presentan los resultados del análisis de varianza después del análisis en el programa estadístico. En la figura 34 se presenta el diagrama de Pareto y en la figura 35 el diagrama de efectos principales estandarizados para los resultados obtenidos en la evaluación del grosor.

Tabla 18. Resultados de la prueba medición del grosor de la película impermeable

Formulación	Grosor (mm)
1	0.22
2	0.25
3	0.34
4	0.26
5	0.28
6	0.3
7	0.21
8	0.24
9	0.25
10	0.3

Tabla 19. Análisis de Varianza para la prueba de grosor en la película impermeable

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Etilcelulosa	0.0000192997	1	0.0000192997	0.01	0.9151
B: Triacetina	0.00533381	1	0.00533381	3.56	0.1323
AA	0.000714298	1	0.000714298	0.48	0.5280
AB	0.000225	1	0.000225	0.15	0.7182
BB	0.00285716	1	0.00285716	1.91	0.2396
Error total	0.00599687	4	0.00149922		
Total (corr.)	0.01445	9			

Diagrama de Pareto Estandarizada para Grosor

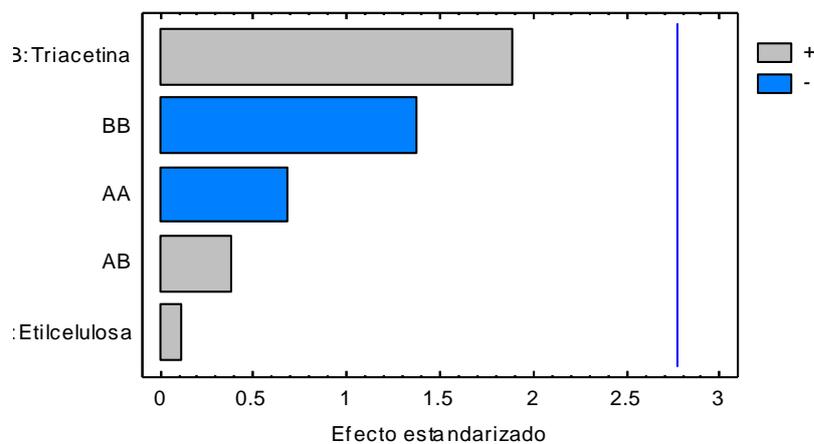


Figura 34. Diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de grosor en la película impermeable.

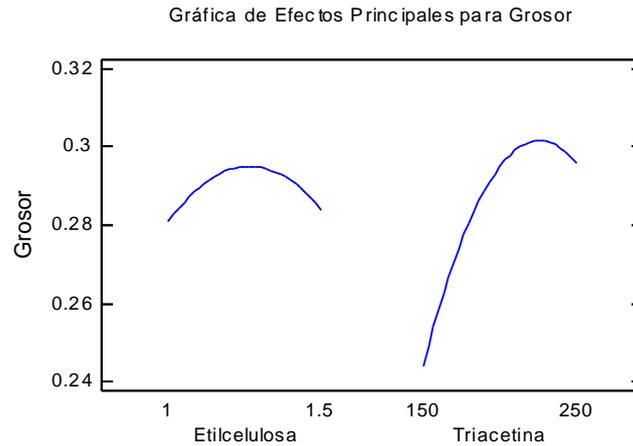


Figura 35. Gráfico de efectos principales estandarizado para la prueba de grosor en la película impermeable.

En cuanto al grosor de la película impermeable, la tabla 19 presenta los resultados del análisis de varianza y como se logra apreciar ninguno de los efectos de los excipientes tiene un valor de P menor al 0.05, que indique significancia diferente a cero con un 95% de confianza, es decir, que no hay una evidencia estadística de que la variación en la cantidad de excipientes afecte al grosor de la película.

En la figura 34 se puede observar que no existe excipiente con una diferencia estadísticamente significativa para la prueba y la figura 35 muestra que el grosor permanece constante con un ligero aumento con valores cercanos a 0.3 cm en los niveles de concentración de la etilcelulosa.

8.2.3 Formulación óptima para la película impermeable.

Una vez caracterizados los efectos que tienen los excipientes en las respuestas analizadas, grosor de la película y resistencia a la ruptura, con ayuda del programa estadístico Statgraphics Centurion XVII se obtuvo la formulación óptima para la película polimérica impermeable. Las características deseadas y los factores que influyen de forma significativa, en la tabla 20 se encuentran enlistados.

Tabla 20. Formulación óptima para la película impermeable, así como los resultados promedio de las pruebas analizadas.

<i>Factor</i>	<i>Función</i>	<i>Óptimo</i>	<i>Resistencia a la fractura</i>	<i>Grosor</i>
Etilcelulosa	Filmógeno	1.263 g	1250 g.f	0.26 mm
Triacetina	Plastificante	205.436µL		

A partir del uso del programa estadístico se obtuvo una formulación óptima con 1.263 g de etilcelulosa y 205.436 μL de Triacetina, la película obtenida fue caracterizada mediante resistencia a la fractura y grosor, obteniendo un valor promedio ($n=10$) de 1250 g.f y 0.26 mm para respectivas pruebas.

8.3 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN DEL GEL PLURONIC F-127

El gel es uno de esos medios de suministro que libera medicamentos de manera sostenida y controlada. Los geles son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o moléculas orgánicas grandes. El Pluronic F-127 (Poloxamer 407, PF-127), tiene la capacidad de formar un gel termo reversible y se ha utilizado como vehículo para diversas vías de administración de fármacos, incluidos oral y tópico, intranasal, vaginal, rectal, y parenteral. Las soluciones acuosas de PF-127 de 20-30% (p/p) tienen la característica interesante de la gelificación térmica inversa, es decir, es líquido a temperaturas refrigeradas (4–5 °C), pero se convierte en un gel a temperatura ambiente (Kant *et al.*, 1997). Además, PF-127 es un gel polimérico a base de agua que ofrece varias ventajas sobre las bases oleaginosas tradicionales en términos de facilidad de aplicación, aceptabilidad cosmética (incolora y lavable con agua) y características deseables de liberación del fármaco (Escobar-Chávez *et al.*, 2006).

Se generaron formulaciones de gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina mediante un diseño de experimentos de superficie de respuesta en el software estadístico Statgraphics Centurion XVII, obteniendo un total de 10 formulaciones a 3 niveles de concentración alto, medio y bajo, en 20 mL de agua, con la finalidad de optimizar la formulación propuesta, las formulaciones fueron evaluadas mediante las pruebas densidad relativa, pH, viscosidad, extensibilidad antes y después de colocarle una pesa. El gel de Pluronic F-127 estará dentro de las películas poliméricas y esta forma farmacéutica contiene L-Carnitina. Entonces, la cantidad de principio activo fue uno de los factores a estudiar para conocer si afecta las propiedades del gel, en la tabla 22 se presentan las formulaciones generadas en el programa estadístico y posteriormente se presentará el análisis estadístico de los resultados de las pruebas antes mencionadas.

Tabla 21. Especificaciones de los factores en el diseño de experimentos para el gel de L-Carnitina.

Factores	Bajo	Alto	Unidades
Pluronic F-127	5.0	7.0	g
L-Carnitina	4.0	6.0	g

Tabla 22. Formulaciones obtenidas a través del programa estadístico Statgraphics para obtener la formulación óptima para el gel con L-Carnitina.

Formulación	Pluronic F-127 (g)	L-Carnitina (g)
1	6.0	3.58579
2	7.0	6.0
3	6.0	5.0
4	6.0	5.0
5	7.41421	5.0
6	7.0	4.0
7	5.0	4.0
8	6.0	6.41421
9	5.0	6.0
10	4.58579	5.0

8.3.1 Evaluación de la densidad relativa del gel

La densidad relativa es una evaluación prueba que se basa en la relación que existe entre el peso de un volumen de la sustancia a evaluar con el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura específica, es decir, la densidad de la sustancia de interés dividida entre la densidad del agua (Gennaro, A., 2003), en este caso la medición se realizó con ayuda de un picnómetro, las condiciones del análisis fueron como se indican en el apartado 7.4.1. Los resultados de la densidad relativa del gel se presentan en la tabla 23, posteriormente estos datos fueron analizados con ayuda del software estadístico Statgraphics Centurion XVII, y los resultados se presentan en la tabla 24 el análisis de varianza para la densidad relativa. Las figuras 36 y 37 se presentan los diagramas de Pareto estandarizado y efectos principales, respectivamente, para este mismo parámetro.

Tabla 23. Resultados de la densidad para las formulaciones de gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina.

Formulación	Densidad Relativa
1	0.9377
2	0.9567
3	0.9483
4	0.9215
5	0.9764
6	0.9103
7	0.9654
8	0.9762
9	0.9643
10	0.9476

Tabla 24. Análisis de varianza para la prueba de densidad relativa para las formulaciones de gel.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Pluronic F127	0.0000603394	1	0.0000603394	0.13	0.7408
B: Carnitina	0.00124369	1	0.00124369	2.59	0.1827
AA	0.000550628	1	0.000550628	1.15	0.3444
AB	0.000564062	1	0.000564062	1.18	0.3392
BB	0.000326408	1	0.000326408	0.68	0.4558
Error total	0.00191897	4	0.000479742		
Total (corr.)	0.00441628	9			

Diagrama de Pareto Estandarizada para Densidad

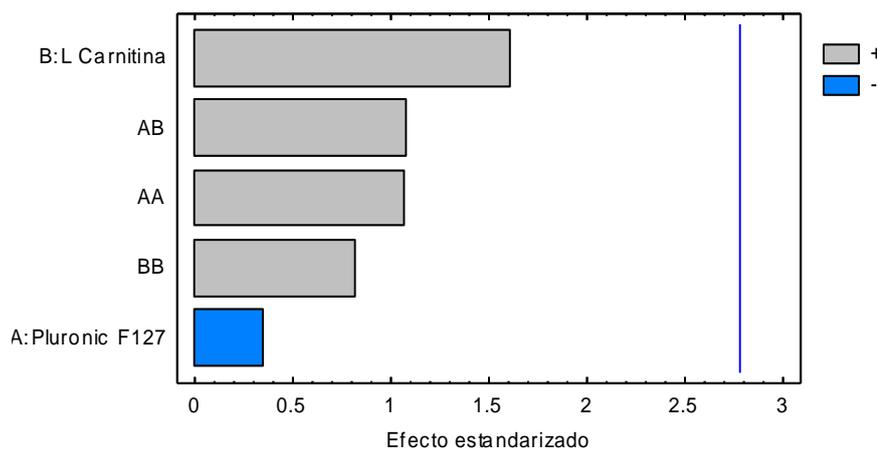


Figura 36. Diagrama de Pareto Estandarizado para la prueba de densidad del gel.

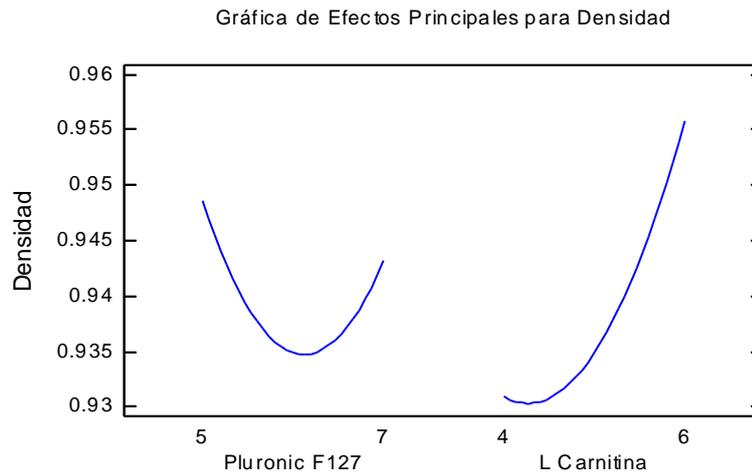


Figura 37. Grafica de Efectos Principales para la prueba de densidad.

De acuerdo con el análisis de los resultados analizados en el programa estadístico de la prueba de densidad utilizando el programa estadístico, se puede apreciar en la tabla 24 que ningún factor es estadísticamente significativo en afectar la densidad. El diagrama de Pareto estandarizado figura 36 y en el gráfico de efectos principales en donde se comprueba que ningún factor afecta significativamente la densidad dentro de la figura 37; sin embargo, el mayor valor más alto 0.955 del efecto positivo es el de la L-Carnitina, en donde al aumentar la cantidad de principio activo, aumenta la densidad del gel de Pluronic F-127.

8.3.2 Evaluación del pH del gel.

El pH de la piel varía entre 4.5-6.67 dependiendo de la zona anatómica del cuerpo, por lo que es importante conocer el pH de la solución y para asegurar de que el fármaco pasará a través de las capas de la piel, hasta llegar a la circulación sistémica. La prueba se llevó a cabo según se indica en el apartado 7.4.2. En la tabla 25 se presentan los resultados obtenidos al medir el pH de las formulaciones. Con ayuda del programa estadístico estos resultados se analizaron y en la tabla 26 se presenta el análisis de varianza de efecto sobre el valor de pH. La figura 38 muestra, el diagrama de Pareto y la figura 40 el gráfico de efectos principales para el parámetro de pH del gel.

Tabla 25. Resultados para la prueba de pH al gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina.

Formulación	Pluronic F-127 (g)
1	5.87
2	5.52
3	5.60
4	5.69
5	5.54
6	5.73
7	5.45
8	5.29
9	5.64
10	5.67

Tabla 26. Análisis de varianza para la prueba de pH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Pluronic F127	0.0000710869	1	0.0000710869	0.00	0.9598
B: Carnitina	0.088251	1	0.088251	3.57	0.1320
AA	0.0021875	1	0.0021875	0.09	0.7810
AB	0.04	1	0.04	1.62	0.2725
BB	0.00540179	1	0.00540179	0.22	0.6647
Error total	0.0989904	4	0.0247476		
Total (corr.)	0.233	9			

Diagrama de Pareto Estandarizada para pH

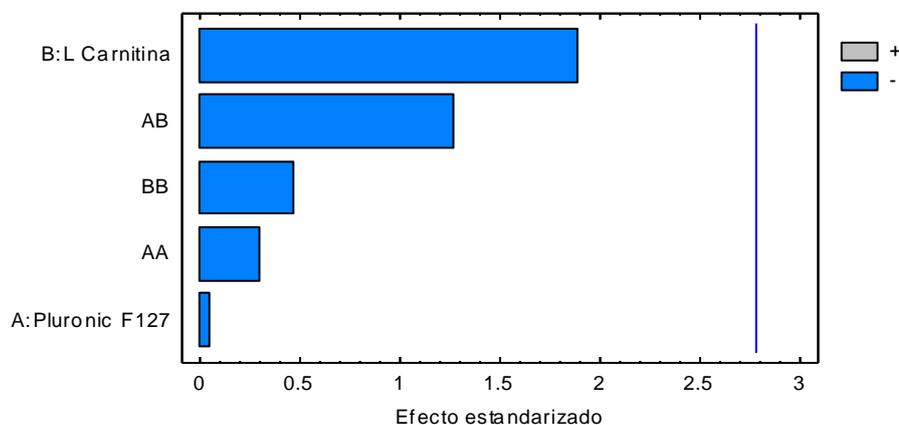


Figura 38. Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de pH

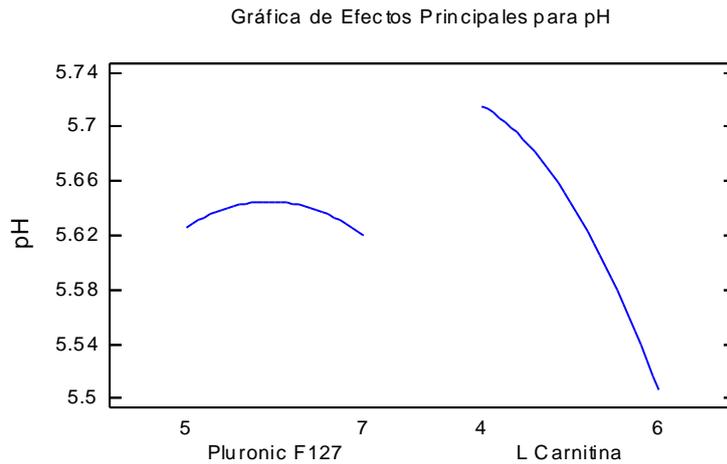


Figura 39. Gráfico de efectos principales para la prueba de pH.

El análisis de los resultados experimentales al evaluar el gel se realizó con en el programa estadístico, se obtuvo el análisis de varianza para los valores de pH del gel, los resultados se presentan, en los resultados encontrado en la tabla 26.

Se observa que ninguno de los excipientes ni y las interacciones entre ellos tienen un valor-P menor que 0.05, lo que indica que no hay evidencia estadísticamente significativa de que al variar la cantidad de un excipiente ni la interacción entre ellos afecte el valor de pH. Este comportamiento se puede corroborar en la figura 38, en el primer diagrama de Pareto estandarizado, en donde ninguno de los excipientes tiene un efecto significativo, es decir, que sobrepase el límite estadístico.

El efecto del principio activo se corrobora en el gráfico de los efectos principales en la figura 39, en que la L-Carnitina tiene una pendiente negativa a medida que aumenta su concentración, disminuye el valor de pH, mientras que el Pluronic F-127 mantiene un valor constante de pH. El gel se localizará dentro de la forma farmacéutica y uno de los pasos limitantes en el funcionamiento es que el fármaco pueda difundir del gel a la película adhesiva y pasar a través de la piel para lograr el efecto deseado, en este caso el valor de pH del gel es cercano al de la piel por lo ayudará a que la forma farmacéutica cumpla con el objetivo que fue diseñado.

8.3.3 Evaluación de la viscosidad del gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina

La viscosidad de un fluido puede describirse simplemente como su resistencia al flujo o al movimiento (Vila Jato, 2001), para determinar la viscosidad es necesario estudiar la reología. La reología, se basa en el estudio de como los materiales se

mueven o se deforman cuando están sujetos a una fuerza aplicada. La evaluación de la viscosidad del gel siguió las indicaciones del apartado 7.4.3. En la tabla 27 se presentan los resultados obtenidos de la viscosidad del gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina.

Tabla 27. Resultados de la prueba de viscosidad al gel de Pluronic F-127 y L-Carnitina.

Formulación	Viscosidad (cP)
1	650
2	635
3	120
4	296.3
5	80
6	240
7	100
8	480
9	426.6
10	310

Tabla 28. Análisis de Varianza para la prueba de viscosidad.

Fuente	Suma de Cuadrados	de Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Pluronic F127	66.8846	1	66.8846	0.00	0.9718
B: Carnitina	28942.4	1	28942.4	0.61	0.4783
AA	892.843	1	892.843	0.02	0.8975
AB	1169.64	1	1169.64	0.02	0.8828
BB	133712.	1	133712.	2.82	0.1684
Error total	189706.	4	47426.6		
Total (corr.)	396249.	9			

Diagrama de Pareto Estandarizada para Viscosidad

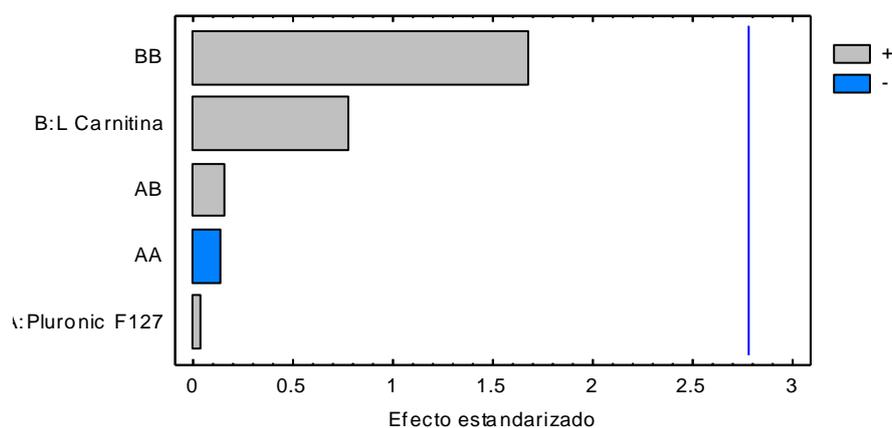


Figura 40. Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de viscosidad.

Gráfica de Efectos Principales para Viscosidad

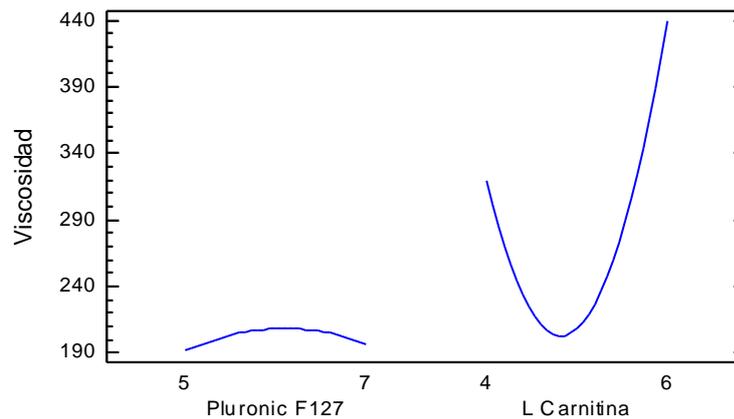


Figura 41. Gráfico de efectos principales para la prueba de viscosidad.

Después de analizar los resultados de la prueba de viscosidad, en la tabla 28 se presenta el análisis de varianza para los parámetros que pueden afectar la viscosidad del gel.

Se observa que ninguno de los excipientes o las interacciones de estos tiene un valor P menor a 0.05, es decir, que no existe un excipiente ni interacción con efecto significativo para la viscosidad con un nivel de confianza del 95%.

En la figura 40, dentro del gráfico de Pareto se muestra que no existe un efecto estadísticamente significativo de los excipientes sobre la viscosidad de la muestra. En la figura 41, donde el Pluronic F-127 mantiene el valor de la viscosidad al variar las concentraciones, mientras que la L-Carnitina tiene una forma de parábola tanto a mínima como máxima concentración la viscosidad aumenta. Según Lenaerts, V., *et al.*, 1987, en la teoría que propone cuando en una solución de Pluronic F-127 se incrementa la fuerza iónica la viscosidad también incrementa, por esto se propone que, al incrementar la concentración del fármaco, al ser una sal cuaternaria, se incrementa la fuerza iónica y aumentan los valores de la viscosidad.

8.3.4 Evaluación de la extensibilidad del gel

La extensibilidad se puede definir como el incremento de la superficie que experimenta una cierta cantidad de gel cuando se le omite a la acción de pesas creciente en intervalo fijos de tiempo (Fernández-Montes, 2003). La determinación se llevó a cabo de acuerdo con lo planteado en el apartado 7.4.4. En la tabla 29 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de extensibilidad antes y después

de colocar la pesa, posteriormente se presentan los resultados del análisis estadístico de la prueba (Tabla 30).

Tabla 29. Resultados obtenidos de la prueba de extensibilidad

Formulación	Extensibilidad pre (cm ²)	Extensibilidad post (cm ²)
1	33.103	274.882
2	26.1586	439.668
3	32.0156	519.124
4	34.4055	298.508
5	39.2675	163.886
6	25.2493	194.078
7	32.942	284.726
8	40.186	476.489
9	44.4133	446.511
10	43.4474	201.567

Tabla 30. Análisis de Varianza para Extensibilidad (pre)

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Pluronic F127	126.872	1	126.872	3.46	0.1362
B: Carnitina	62.7059	1	62.7059	1.71	0.2608
AA	25.6965	1	25.6965	0.70	0.4494
AB	27.889	1	27.889	0.76	0.4321
BB	0.000948831	1	0.000948831	0.00	0.9962
Error total	146.492	4	36.623		
Total (corr.)	395.274	9			

Tabla 31. Análisis de Varianza para Extensibilidad (post)

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Pluronic F127	2841.83	1	2841.83	0.33	0.5949
B: Carnitina	59943.1	1	59943.1	7.02	0.0570
AA	43487.9	1	43487.9	5.09	0.0870
AB	1755.8	1	1755.8	0.21	0.6737
BB	5.0865	1	5.0865	0.00	0.9817
Error total	34146.3	4	8536.57		
Total (corr.)	151472.	9			

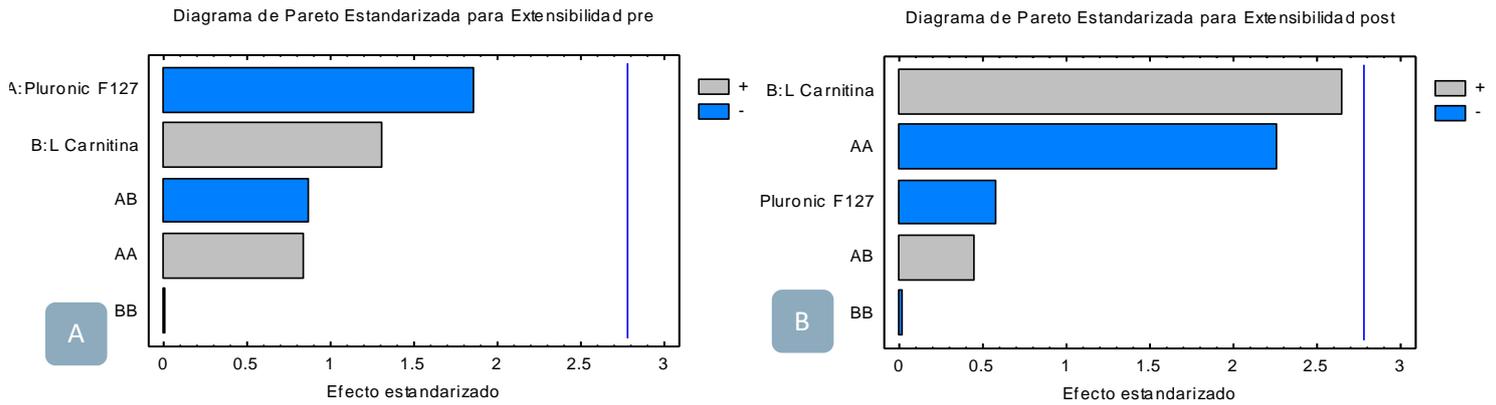


Figura 42. (A) Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de extensibilidad (pre). (B) Diagrama de Pareto Estandarizada para la prueba de extensibilidad (post).

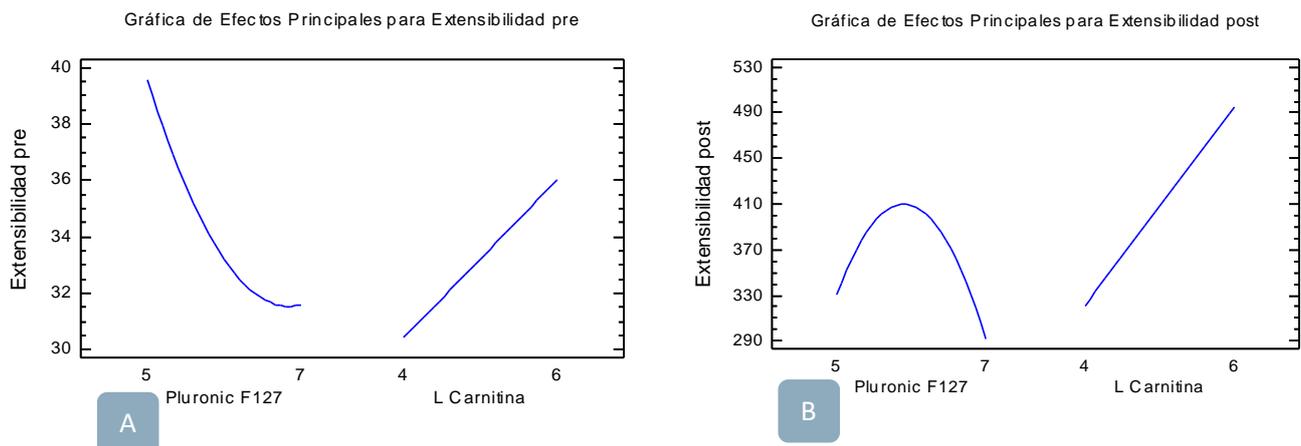


Figura 43. (A) Gráfico de efectos principales para la prueba de extensibilidad (pre). (B) Gráfico de efecto principales para la prueba de extensibilidad (post).

La prueba de extensibilidad esta dividida en 2 partes, antes de colocar la pesa y después. Los resultados estadísticos indican que ni la L-Carnitina, ni el Pluronic F-127 tienen un efecto estadísticamente significativo a un nivel de confianza del 95%, según las tablas 31 y 32 de las respectivas pruebas. Por otra parte, en la figura 42 en los diagramas de Pareto de efectos estandarizados, tanto el grafico A como el B, se corrobora que no existe un efecto estadísticamente significativo para esta prueba tanto en ninguna de las fases del proceso. La figura 43, en ambos diagramas del Pluronic F-127 se tiene una pendiente negativa, mientras que la L-Carnitina una

pendiente positiva en ambos diagramas, por lo que al aumentar la concentración a 7 g de Pluronic F-127 la extensibilidad disminuye 31.5 cm² para la extensibilidad antes de aplicar la pesa y 280 cm² después de aplicar la pesa, es decir, que en altas concentraciones de Pluronic F-127 (7g) la respuesta es menor, esto puede adjudicarse a que en al aumentar concentraciones del polaxamero, el gel tiene una consistencia más firme y por lo tanto la extensibilidad de la gota es menor.

La importancia de esta prueba en la formulación es que influye en la aplicación y permanencia en el reservorio durante la fabricación y almacenamiento de la forma farmacéutica, en conjunto con la viscosidad contribuirán a que el parche transdérmico tenga condiciones ideales para su funcionamiento.

8.3.5 Formulación óptima del Gel de Pluronic F-127 cargado con L-Carnitina

Una vez caracterizados los factores que influyen en las propiedades del gel, que fueron analizados con ayuda del programa estadístico Statgraphics Centurion XVII, se obtuvo la formulación óptima para el de Pluronic F-127 que se encuentra dentro del reservorio del parche transdérmico, se toman en cuenta las características deseadas y los factores que influyen de forma significativa en las propiedades, en la tabla 32 se presentan los resultados de la formulación y las propiedades del gel.

Tabla 32. Formulación óptima del Gel de Pluronic F-127 con L-Carnitina y los valores obtenidos al evaluar la formulación

<i>Factor</i>	<i>Óptimo</i>	<i>Densidad</i>	<i>pH</i>	<i>Viscosidad</i>	<i>Ext pre</i>	<i>Ext post</i>
Pluronic F-127	6.24172 g	0.9398	5.64	60 cP	16.56 cm ²	37.89 cm ²
L-Carnitina	5.41421 g					

Del análisis de los resultados obtenidos, el programa estadístico generó una formulación óptima con 6.2417 g de Pluronic y 5.4142 g de L-Carnitina en 20 mL de agua desionizada, esta formulación fue fabricada y se le realizaron las pruebas obteniendo un gel con densidad relativa 0.9398, pH 5.64, viscosidad de 60 cP, una extensibilidad antes de la pesa de 16.56 cm² y posterior de 27.89 cm².

8.4 EVALUACIÓN DEL CONTENIDO QUÍMICO EN LA FORMA FARMACÉUTICA

La determinación de la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica es un parámetro de calidad que asegura el contenido de principio activo conforme lo indicado en el marbete o la formulación, ya que permite asegurar la dosificación adecuada para el paciente, con lo que se garantiza el efecto terapéutico. (Vila-Jato, 2001) el método analítico utilizado para evaluar el contenido químico se presenta en el apartado 7.4.5 de este documento.

8.4.1 Gel de Pluronic F-127 cargado con L-Carnitina

Los resultados obtenidos para la cuantificación de L-Carnitina en el gel de Pluronic F-127, se muestran en la tabla 33, se obtiene un promedio del porcentaje recuperado del fármaco de 99.0264%, con una desviación estándar de 1.3013 y un porcentaje de coeficiente de variación de 1.3141%, estos valores indican que método para valorar el contenido de L-carnitina cumple con la especificación, que establece, el intervalo de recuperación debe incluir el 100% y que para métodos espectrofotométricos el % C.V no debe ser mayor al 3%. Estos resultados garantizan una distribución homogénea del fármaco en el gel de Pluronic F-127.

Tabla 33. Resultados de la cuantificación de L-Carnitina en el Gel de Pluronic F-127

Muestra	Absorbancia	Concentración L-Carnitina ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Porcentaje recuperado L-Carnitina (%)
1	0.394	504.7244	98.3868
2	0.396	508.6614	99.1543
3	0.391	498.8189	97.2357
4	0.396	508.6614	99.1543
5	0.392	500.7874	97.6194
6	0.394	504.7244	98.3868
7	0.398	512.5984	99.9217
8	0.402	520.4724	101.4566
9	0.398	512.5984	99.9217
10	0.389	494.8819	96.4682
Promedio	0.3957	508.0052	99.0264
Desviación estándar	0.0034	6.6755	1.3013
%CV	0.8571	1.3141	1.3141

8.4.2 Película polimérica adhesiva

Se evaluó la película polimérica adhesiva que se encuentra cargada con L-Carnitina. la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos estipula que para la prueba de valoración para parches transdérmicos en general establecen un contenido químico no menor del 85.0% y no mayor del 115.0%, ninguna unidad debe localizarse fuera del intervalo 75.0 al 125.0% la desviación estándar relativa debe ser menor o igual al 6.0%.

Después de evaluar las formulaciones fabricadas con el método analítico descrito en el apartado 7.4.5 se obtiene un promedio del porcentaje recuperado del fármaco de 101.8110%, con una desviación estándar de 1.5348 y un porcentaje de coeficiente de variación de 1.5075%, los resultados obtenidos se presentan en la tabla 34 y permiten establecer que se cumple con la especificación. Estos datos garantizan una distribución homogénea del principio activo en la película polimérica, con la finalidad de asegurar que cumpla con la dosis terapéutica y con ello garantizar que cumpla con su efecto farmacológico.

Tabla 34. Resultados de la cuantificación de L-Carnitina en la película polimérica adhesiva en el parche transdérmico

Muestra	Absorbancia	Concentración L-Carnitina ($\mu\text{g/mL}$)	Porcentaje recuperado L-Carnitina (%)
1	0.789	25.6457	102.5827
2	0.769	24.8583	99.4331
3	0.778	25.2126	100.8504
4	0.785	25.4882	101.9528
5	0.794	25.8425	103.3701
6	0.791	25.7244	102.8976
7	0.787	25.5669	102.2677
8	0.799	26.0394	104.1575
9	0.776	25.1339	100.5354
10	0.773	25.0157	100.0630
Promedio	0.7841	25.4528	101.8110
Desviación estándar	0.0097	0.3837	1.5348
%CV	1.2430	1.5075	1.5075

8.5 RESULTADO DE ESTUDIO DE LIBERACIÓN *IN VITRO* DE LA L-CARNITINA EN EL PARCHE TRANSDÉRMICO TIPO RESERVORIO-MATRICIAL

Los estudios de liberación son las pruebas que se realizan a las formas farmacéuticas con el fin de determinar la cantidad de fármaco que pasa al medio de disolución en intervalos de tiempos definidos, al estar en disolución adquiere la condición de fármaco libre y así poder ser absorbido para ejercer su función terapéutica. Dado que la absorción del fármaco y su disponibilidad fisiológica dependen de tener el fármaco en estado disuelto, las características adecuadas de disolución son una propiedad importante de las formas farmacéuticas (Gennaro, A., 2003).

La absorción de un fármaco depende de la liberación de la sustancia activa, su disolución o solubilidad, bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad de la forma farmacéutica. El tipo de liberación es muy relevante, se tienen los siguientes tipos: liberación inmediata, liberación modificada, liberación retardada, liberación controlada, liberación sostenida y liberación prolongada.

En este caso, con ayuda de los estudios de liberación se puede conocer la velocidad y la duración de la liberación del fármaco a partir de la matriz polimérica, en la figura 44 se muestra el perfil de liberación de L-carnitina a partir del parche transdérmico, según las condiciones de evaluación mencionadas en la metodología.

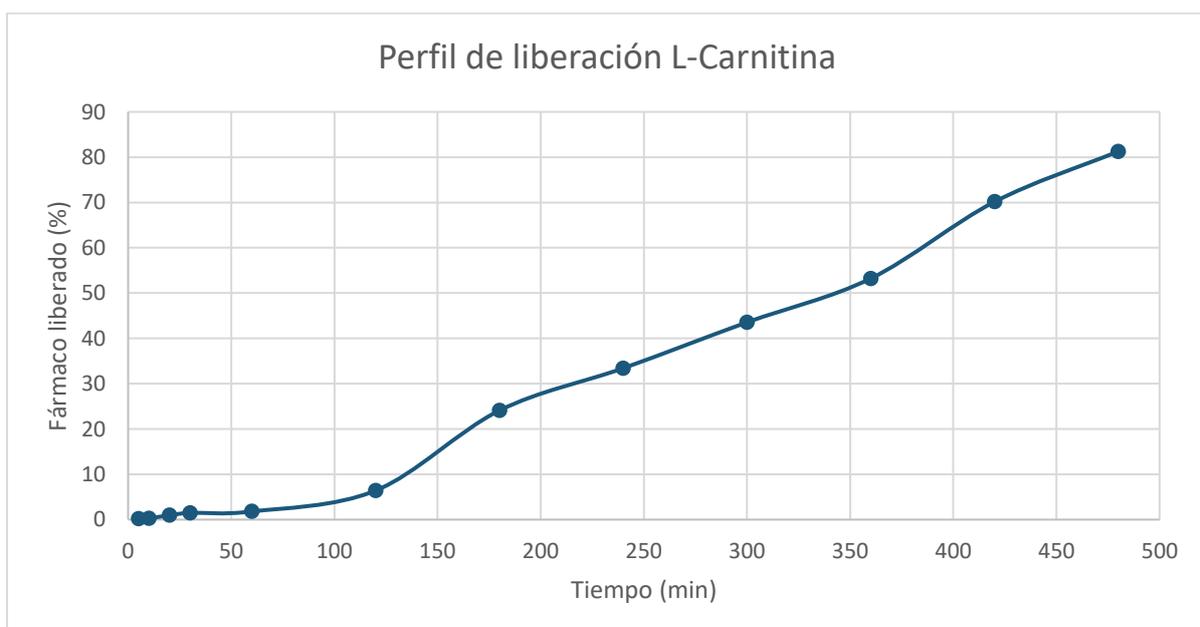


Figura 44. Perfil de liberación de la L-Carnitina del parche transdérmico tipo reservorio. El estudio de liberación se monitoreo por 8 horas lo equivalente a 480 minutos.

En la figura 44 se muestra el perfil de liberación de L-carnitina, se puede observar que se liberó más del 80% del fármaco contenido en la forma farmacéutica después de 480 minutos (8 horas) que duro el estudio de liberación, obteniendo un total de **81.3%** de L-Carnitina liberada, esto es indicativo que el principio activo estará disponible para su absorción a través de la piel durante un periodo de tiempo equivalente.

Otro aspecto importante es determinar la cinética de liberación del fármaco, con la finalidad de conocer el mecanismo de liberación que sigue la L-Carnitina, prácticamente controlada por las propiedades del polímero. Existen diversos modelos teóricos que describe la liberación del principio activo, estos modelos se encuentran basados en las ecuaciones de difusión. Para conocer la cinética de liberación en el parche transdérmico tipo reservorio-matricial de L-Carnitina los datos fueron ajustado a los modelos matemáticos: orden cero, orden uno, *Higuchi* y *Korsmeyer-Peppas*, los resultados fueron concentrados en las figuras 45,46, 47 y 48 respectivamente y en la tabla 35.

El uso de modelos matemáticos permite la predicción de la cinética de liberación de la forma farmacéutica, para investigar la liberación de la L-Carnitina en el parche transdérmico, los datos fueron analizados con los siguientes modelos matemáticos (Suvankata, D., *et al.*, 2010):

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

Donde **Q** es el porcentaje de fármaco disuelto a tiempo **t**; **k₀**, **k₁** y **k_H** son las constantes de velocidad de los modelos de orden cero, uno e Higuchi, respectivamente. Para Korsmeyer-Peppas, **M_t/M_∞** es la fracción del fármaco disuelto a tiempo t, **K** es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación; y **n** es el exponente de liberación que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación, a continuación, se enlista los valores de **n** y las predicciones:

- ◆ **0.45 ≤ n** corresponden a un mecanismo de liberación Fickiano.
- ◆ **0.45 < n < 0.89** liberación *no Fickiano o anómalo*.
- ◆ **n > 0.89** es un transporte caso II, la velocidad de liberación del fármaco es controlada por la relajación de las cadenas poliméricas.

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

Acorde a los resultados obtenidos, presentados en la tabla 35 y gráficos mostrados en las figuras 45, 46, 47 y 48 se observa que los datos se ajustan al modelo cinético de *Kormeyer-Peppas*, teniendo el coeficiente de correlación (R^2) más cercano a 1, siendo probable que la liberación del fármaco siga un mecanismo de erosión y posteriormente difusión a través del parche transdérmico de forma dependiente al tiempo.

Tabla 35. Parámetro de ajuste (R^2) a los diferentes modelos, para la determinación de la cinética de liberación del parche transdérmico con L-Carnitina.

Orden cero		Orden uno		Higuchi		Korsmeyer-Peppas	
R^2	$K_0(\% \cdot \text{min}^{-1})$	R^2	$K_1(\text{min}^{-1})$	R^2	$K_H(\% \cdot \text{min}^{1/2})$	R^2	n
0.9802	0.1709	0.8535	0.0119	0.8646	7.1093	0.9899	1.3713

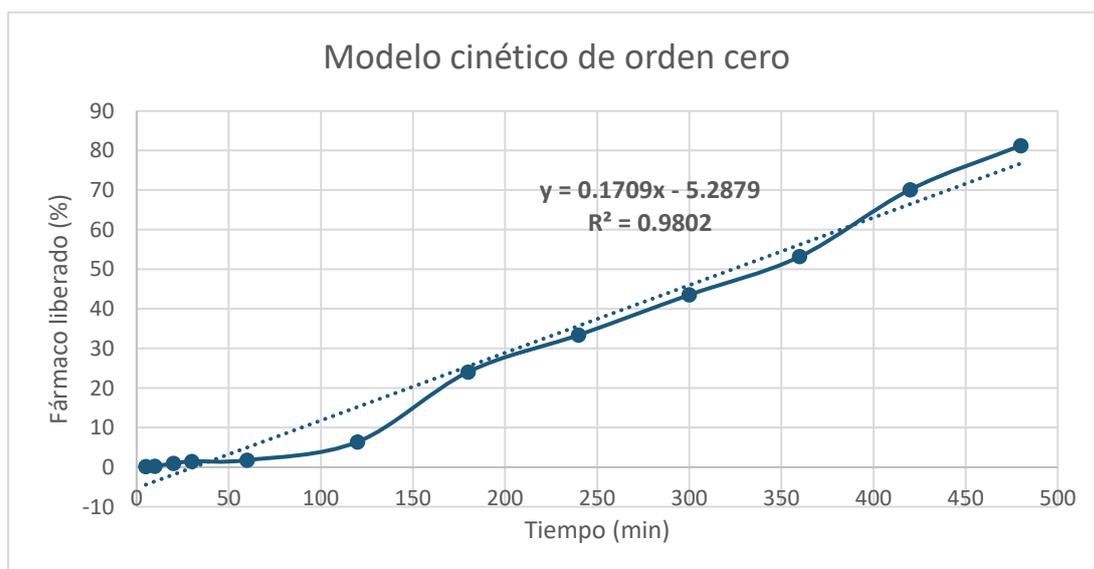


Figura 45. Ajuste del perfil de liberación de la L-Carnitina del parche transdérmico al modelo matemático para la cinética de orden cero (% fármaco liberado vs. Tiempo).

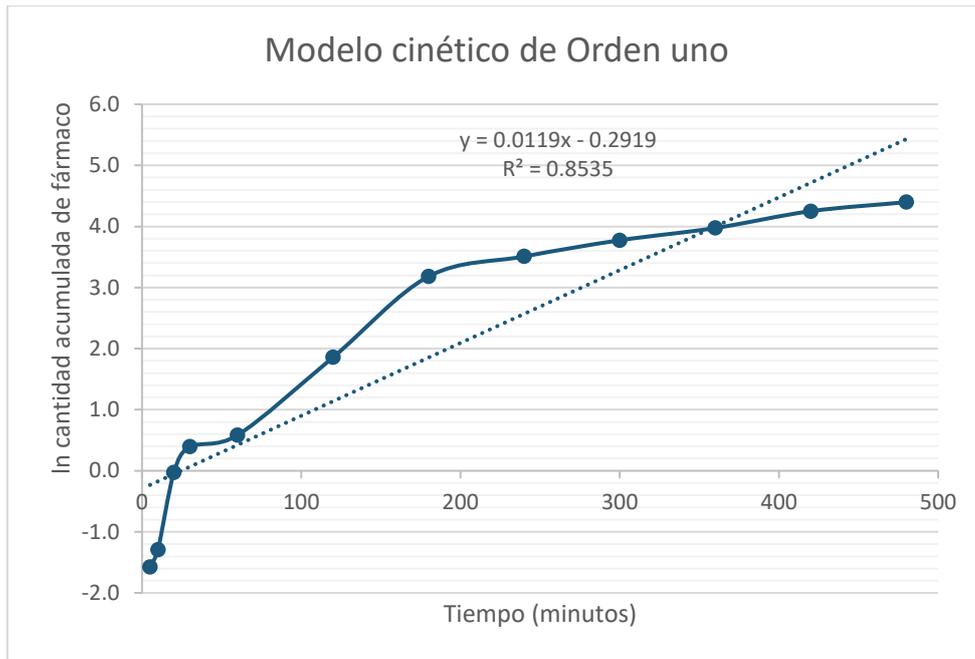


Figura 46. Ajuste del perfil de liberación de la L-Carnitina del parche transdérmico al modelo matemático para la cinética de orden uno (Ln Cantidad acumulada de fármaco vs tiempo)

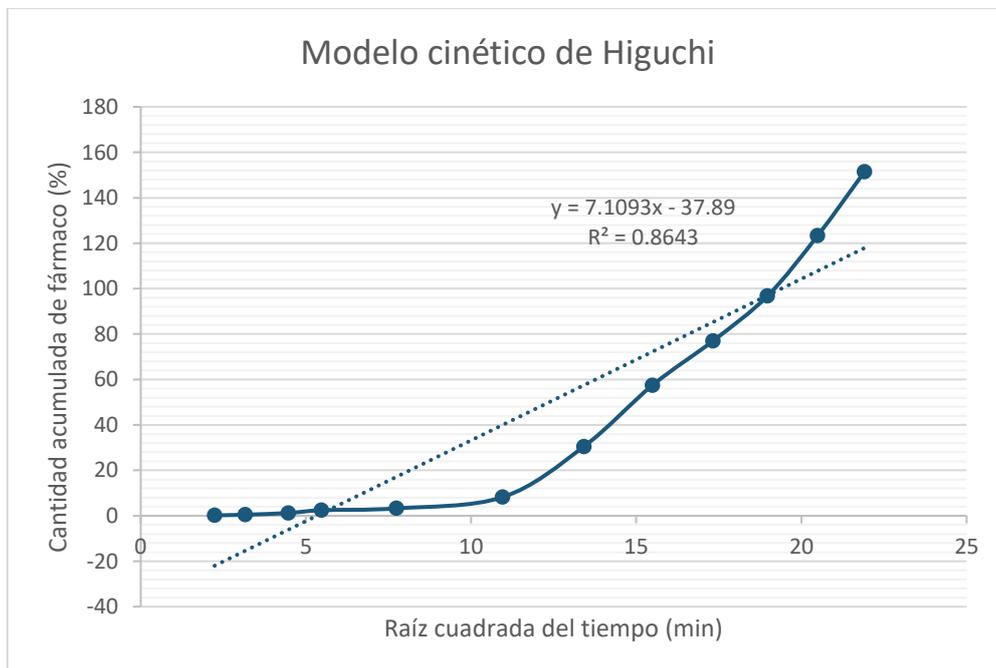


Figura 47. Ajuste del perfil de liberación de la L-Carnitina del parche transdérmico al modelo matemático para la cinética de Higuchi (Ln Cantidad acumulada de fármaco vs raíz cuadrada del tiempo).

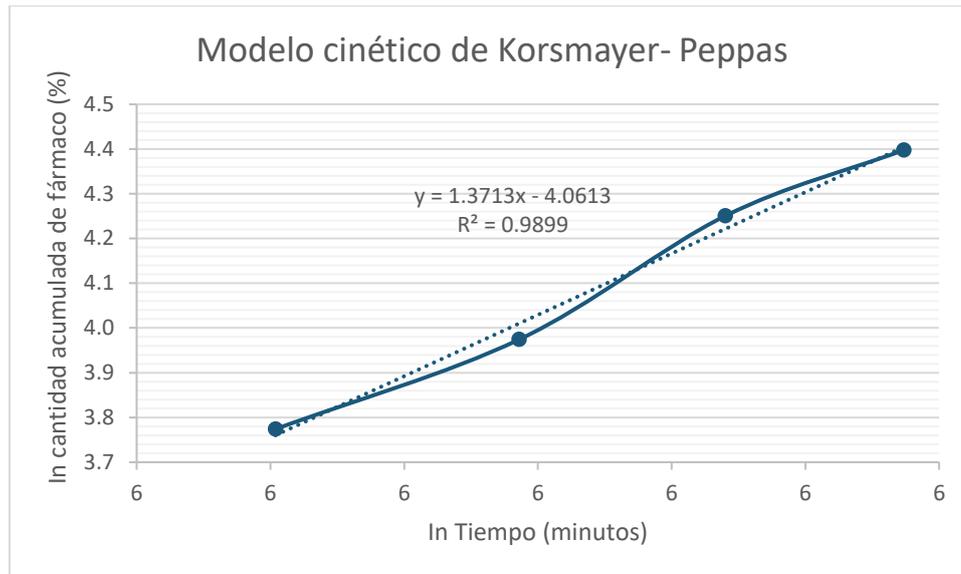


Figura 48. Ajuste del perfil de liberación de la L-Carnitina del parche transdérmico al modelo matemático para la cinética de Korsmayer-Peppas. (Ln Cantidad acumulada de fármaco vs Ln del tiempo)

En los sistemas matriciales la permeación del material se lleva a cabo principalmente por hinchamiento, debido a que está compuesta tanto de polímero como de fármaco, este efecto se ve como una expansión del volumen del material polimérico lo que provoca la formación de poros en toda la estructura de la matriz, para lograr que la difusión del fármaco sea exitosa, el tamaño del poro debe superar en gran medida el tamaño de la molécula del fármaco.

La película o matriz polimérica del parche transdérmico cargada con L-Carnitina está constituida de Eudragit E 100 el cual tiene un carácter hidrofóbico, combinado con un polímero hidrofílico Polivinilpirrolidona K30, el primer polímero según (Busquet, 2007) provoca que la red polimérica restrinja la liberación del fármaco debido a su baja absorción de humedad, con ayuda del plastificante como lo es la Triacetina provoca la relajación de la red polimérica por unión con las cadenas de la misma; el polímero hidrofílico incrementa la interacción creando una superficie más porosa en cuanto entra en contacto con el medio de disolución, lo que ayuda a la difusión del fármaco a través de los poros formados por el polímero, y a su vez está ayudando a la liberación del gel dentro del reservorio del parche transdérmico.

8.6 ESTUDIO DE LA PENETRACIÓN *IN VITRO* A TRAVÉS DE LA PIEL

Los estudios de penetración *in vitro* con celdas de difusión tipo Franz son de gran relevancia para determinar los parámetros de absorción percutánea de muchos fármacos, representando un papel importante a la hora del diseño y desarrollo de sistemas transdérmicos. El uso de piel humana en los estudios es importante debido a que estos estudios *in vitro* pueden proporcionar una buena predicción de la absorción percutánea *in vivo*.

La absorción a través de la piel es un proceso mediante el cual un fármaco se moviliza secuencialmente a través de la capa córnea, capas viables de la epidermis y dermis papilar, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su coeficiente de difusión por todas las capas de la piel hasta alcanzar el torrente circulatorio. Uno de los métodos más utilizados para el estudio de este proceso *in vitro* son las celdas de difusión tipo Franz, su principal objetivo es identificar las principales variables durante el diseño de la formulación que pueden alterar la biodisponibilidad del fármaco, convirtiéndose en una de las herramientas esenciales para el desarrollo y selección de formulación puesto que predicen la absorción cutánea *in vivo*.

Mediante la determinación de las concentraciones se calculó la cantidad acumulada (mg) de L-Carnitina (n=6) y la cantidad acumulada por área expuesta del parche, la cual se obtuvo mediante la división de la cantidad acumulada de fármaco entre el área (cm²) del interior de la celda tipo Franz (2.01 cm²), el área de contacto efectiva de piel con el parche transdérmico.

Tabla 36. Resultados cantidad acumulada de L-Carnitina y cantidad acumulada por área expuesta del parche transdérmico en difusión pasiva.

Tiempo (h)	Cantidad acumulada de L-Carnitina (µg)	Cantidad acumulada de L-Carnitina por área expuesta (µg/cm ²)
2	45.6668	22.7198
4	121.7275	60.5610
6	254.3901	126.5622
8	452.1593	224.9549
24	858.1108	426.9208
26	1437.9398	715.3929
28	2107.7355	1048.6247
30	2831.8834	1408.8972
32	3631.1049	1806.5198

Los datos obtenidos de la cantidad acumulada de fármaco por área de contacto efectiva de parche transdérmico ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) en función del tiempo (h) se graficaron con la finalidad de obtener el perfil de permeación a través de la piel, en la figura 49 se puede observar que contiene dos porciones el gráfico, la porción inicial de la curva representa la difusión no estacionaria y la porción lineal de la curva representa la difusión en estado estacionario de manera que la porción inicial es descrita matemáticamente por la primera Ley de Fick. Con ayuda de la ecuación lineal de la primera ley de Fick se obtuvieron los parámetros de flujo (J), coeficiente de permeabilidad (Kp) y el tiempo de latencia (T_L), los resultados se pueden observar en la Tabla 37.

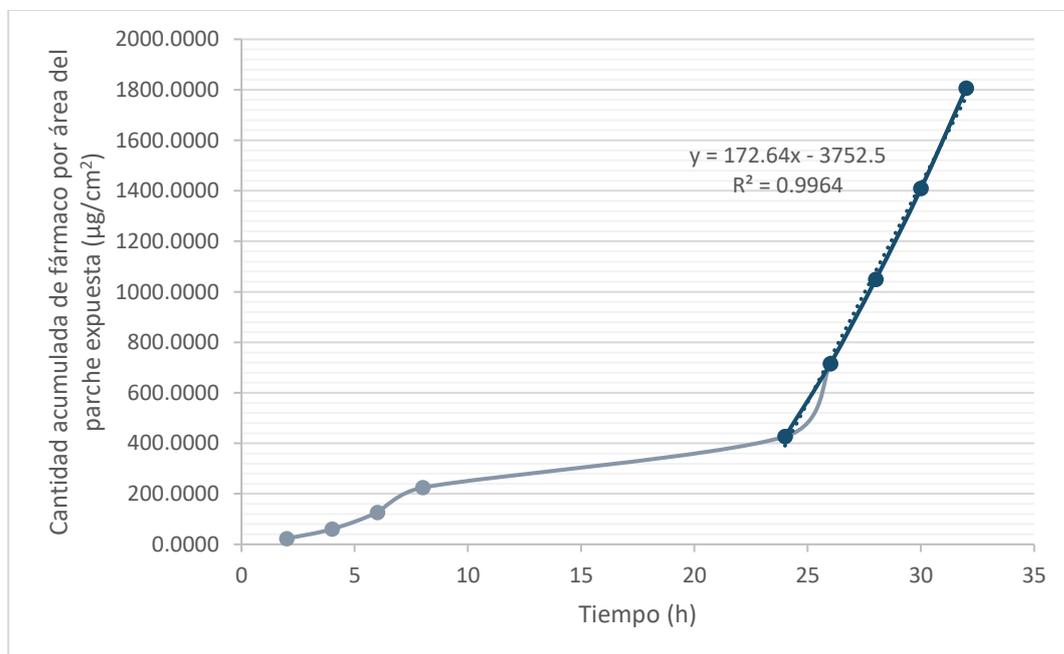


Figura 49. Perfil de permeación de la L-Carnitina en el parche transdérmico tipo reservorio-matricial con ayuda de celdas de difusión tipo Franz

Tabla 37. Parámetros de permeación por medio del modelo de difusión pasiva

Tiempo de latencia	Flujo	Constante de permeabilidad
TL (h)	J ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Kp (cm^2/h)
21.7410	172.6	2.0306×10^{-4}

El transporte molecular a través de una barrera se mide normalmente mediante flujos, el flujo se define como la masa o el número de moléculas que se mueva a través de un área transversal, durante cierto periodo de tiempo.

Para esta forma farmacéutica se obtuvo que 172.6 μg de L-Carnitina atraviesan un 1 cm^2 de piel cada hora, este dato corresponde a la pendiente de la recta, de acuerdo con la ecuación lineal de la primera ley de Fick.

La constante de permeabilidad (K_p) 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, en este caso se obtuvo una K_p de $2.03 \times 10^{-4}\text{ cm}^2/\text{h}$.

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), es por lo que se considera solo la segunda porción del perfil de permeación a través de la piel, finalmente, la forma farmacéutica tiene tiempo de latencia de 21.7410 h.

A partir de los parámetros de permeación, se determinó que el parche transdérmico tipo reservorio-matricial con L-Carnitina óptimo debe tener un área de 36.20 cm^2 , liberando una dosis diaria de 150 mg en 5.6 días. La dosis de 150 mg se obtuvo a partir de la información de biodisponibilidad por vía oral al ser una dosis efectiva del 14-16 % de la dosis total.

9. CONCLUSIONES

- ◆ Con ayuda de la información bibliográfica disponible se seleccionaron excipientes para desarrollar la formulación de un parche transdérmico tipo reservorio-matricial cargado con un gel de L-Carnitina, los cuales fueron: Eudragit E100, Ethocel (Etilcelulosa), Triacetina y Pluronic F-127.
- ◆ Se obtuvieron formulaciones óptimas para los componentes del parche transdérmico mediante diseños experimentales. Se tiene como resultado para la matriz polimérica adhesiva parámetros de fuerza bioadhesiva de 245 g.f, bioadhesión post-humectación de 306.1 g.f y una fuerza de resistencia a la fractura de 115 g.f. Para la película polimérica impermeable los parámetros son: grosor de 0.26 mm y una fuerza de resistencia a la fractura de 1250 g.f. Para el gel cargado con L-Carnitina los parámetros característicos fueron: una densidad relativa de 0.9398, pH 5.64, viscosidad de 60 cP, y extensibilidad pre de 16.56 cm² y extensibilidad post de 37.58 cm².
- ◆ Al evaluar el contenido químico para el gel de Pluronic F-127 se obtuvo un porcentaje de recuperación promedio del porcentaje recuperado del fármaco de 99.0264%, con una desviación estándar de 1.3013 y un porcentaje de coeficiente de variación porcentual de 1.3141%, de igual forma se evaluó el contenido químico en la matriz polimérica teniendo un porcentaje de recuperación promedio de 101.8110%, con una desviación estándar de 1.5348 y un porcentaje de coeficiente de variación de 1.5075%. Los resultados obtenidos indican que ambas formulaciones cumplen con la especificación establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para evaluación de contenido.
- ◆ Los estudios de liberación del parche transdérmico completo permitieron evaluar que la liberación de L-Carnitina ocurre al 81.3% en 480 min; la liberación del principio activo se ajusta al modelo de Korsmeyer-Peppas, se propone que la liberación del fármaco sigue un mecanismo de erosión y posteriormente la difusión a través del parche transdérmico de forma dependiente al tiempo.

- ◆ Se evaluó la absorción percutánea de la L-Carnitina contenida en el parche, mediante las celdas de difusión tipo Franz obteniendo un flujo (J_{ss}) $172.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$, constante de permeación $K_p = 2.0306 \times 10^{-4}$ y T_{Lag} tiempo de latencia = 21.7410 h
- ◆ A partir de las referencias bibliográficas y los parámetros biofarmacéuticos el área apropiada del parche transdérmico debe ser 36.20 cm^2 , liberando una dosis 150 mg en 5.6 días .

10. REFERENCIAS

- ◆ Aiache JM (1984). Historique des emplâtres. *Bull Tech Gattefossé* 77: 9–17.
- ◆ Alipour B, Barzegar A, Panahi F, Safaeian A, Es. haggi M. (2014) Effect of L-Carnitine Supplementation on Metabolic Status in Obese Diabetic Women with Hypocaloric Diet, *Health Scope*; 3(1): e14615. [doi: 10.17795/jhealthscope-14615](https://doi.org/10.17795/jhealthscope-14615).
- ◆ Allevato M.A. Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act terap dermatol.* 2007; 30. 154.
- ◆ Alves, M, Almeida, P., Polonini, H., Raposo, N., Ferreira, A., & Brandão, M. A., (2014). Green tea in transdermal formulation: HPLC method for quality control and in vitro drug release assays. *Química Nova*, 37(4), 728-735. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140117>
- ◆ Amado, S. (2006). *Lecciones de Dermatología*. (16ª Ed.). México: Méndez Editores.
- ◆ Arenaz, J., (2001). *Absorción de sustancias químicas por la piel*. Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España. 1-9.
- ◆ Ariza AM. (2004). *Sistemas transdérmicos: Influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel*. [Tesis para optar el grado de doctor]. Madrid. Universidad de Complutense de Madrid.
- ◆ Ascensión, J. (2010). *Tratamiento farmacológico del paciente con obesidad*. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- ◆ Beckett A, Gorrod J, Taylor D (1972). Comparison of oral and percutaneous routes in man for the systemic administration of 'ephedrines'. *J Pharm Pharmacol* 24: 65P–70P.
- ◆ Berne R., Levy M. (2001). *Fisiología*. (3ª Ed). Madrid, Harcourt. Mosby.
- ◆ Boer, M., Duchnik, E., Maleszka, R., & Marchlewicz, M. (2016). Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy dermatologii i alergologii*, 33(1), 1–5. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.48037>
- ◆ Bonet, R. y Garrote. A. (2007). Parches transdérmicos. Características, estructura y mecanismo. *OFFARM*, (26)7, 54-57.
- ◆ Bonet, R. y Garrote. A. (2007). Parches transdérmicos. Características, estructura y mecanismo. *OFFARM*, (26)7, 54-57.
- ◆ Bremer J. (1983). Carnitine--metabolism and functions. *Physiological reviews*, 63(4), 1420–1480. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.4.1420>
- ◆ Carter, A.L., Abney, T.O., Lapp, D.F., (1995). Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J. Child Neurol.* 10 (Suppl. 2), S3–S7 <https://doi.org/10.1177/0883073895010002S02>
- ◆ Crandall LA, Leake CD, Loevenhart AS, Muehlberger CW (1931). Acquired tolerance to and cross tolerance between the nitrous and nitric acid esters and sodium nitrite in man. *J Pharmacol Exp Ther* 41: 103–119.

- ◆ Davis JA, Wiesel BH (1955). The treatment of angina pectoris with a nitroglycerin ointment. *Am J Med Sci* 230: 259–263.
- ◆ Escalona Rayo, Cristian, F. (2016). *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 de licenciatura]. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, México.
- ◆ Escobar-Chávez, J. J., López-Cervantes, M., Naik, A., Kalia, Y., Quintanar-Guerrero, D., & Ganem-Quintanar, A. (2006). Applications of thermo-reversible pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 9(3), 339-58.
- ◆ Evans ES (1912). A case of nitroglycerin poisoning. *JAMA* 58: 550.
- ◆ Fernández, M. (2008). *Sistemas transdérmicos*. Recuperado el 23 de enero de 2020 de:
http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/sistemas-transdermicos.pdf
- ◆ Fernández-Montes, E. A. (2003). Control de calidad, Formulas dermatológicas. *Elsevier*, 70-75.
- ◆ Flanagan, J. L., Simmons, P. A., Vehige, J., Willcox, M. D., & Garrett, Q. (2010). Role of carnitine in disease. *Nutrition & metabolism*, 7, 30.
<https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-30>
- ◆ Fox MJ, Leslie CL (1948). Treatment of Raynaud's diseases with nitroglycerine. *Wis Med J* 47: 855–858.
- ◆ Fox, S. (2008). *Fisiología humana*. (10ª Ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana.
- ◆ Gennaro, A. (2003). Remington. Farmacia. 20va edición. México: *Editorial Médica Panamericana*.
- ◆ Gilaberte Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., Juarraz Á. (2016) Chapter 1. Anatomy and Function of the Skin. *Nanoscience in Dermatology*. (pp. 1-14) Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X>.
- ◆ González, I., Cabrera, M.A., Bermejo, M.V. (2015). *Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos*. España: Universidad Miguel Hernández de Elche.
- ◆ Hongbo Z, Maibach HI. (2004). *Dermatotoxicology*. 6th edition. USA: CRC Press LCC; pp. 938–55.
- ◆ Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados*. Disponible desde:
http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
- ◆ Instituto Nacional de Salud Pública. Rivera Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, Aguilar Salinas CA, Hernández Licona G, Barquera S (eds.). (2018) *La obesidad en México*. Estado de la

política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública.

- ◆ Isaeva, A. P., & Gapparova, K. M. (2018). The effect of L-carnitine on lipid metabolism in patients with obesity. *Clinical Nutrition*, 37, S38-S39. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.1187>
- ◆ Kant, V., Gopal, A., Kumar, D., Gopalkrishnan, A., Pathak, N. N., Kurade, N. P., Tandan, S. K., & Kumar, D. (2014). Topical pluronic F-127 gel application enhances cutaneous wound healing in rats. *Acta histochemica*, 116(1), 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2013.04.010>
- ◆ Kerner, J., Hoppel, C.L., (2013). Carnitine and β -oxidation. *Metabolism Vitamins and Hormones*. Elsevier. pp. 384–387
- ◆ Kim, J. H., Pan, J. H., Lee, E. S., & Kim, Y. J. (2015). L-Carnitine enhances exercise endurance capacity by promoting muscle oxidative metabolism in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 464(2), 568-573. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.07.009>
- ◆ Laws GC (1898). The effects of nitroglycerin upon those who manufacture it. *JAMA* 31: 793–794.
- ◆ Laws GE (1910). Nitroglycerin head. *JAMA* 54: 793.
- ◆ Lenaerts, V., Triqueneaux, C., Quartern, M., Rieg-Falson, F., & Couvreur, P. (1987). Temperature-dependent rheological behavior of Pluronic F-127 aqueous solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 39(1-2), 121–127. doi:10.1016/0378-5173(87)90206-7
- ◆ Lin, S. Y., Chen, K. S., & Run-Chu, L. (2000). Organic esters of plasticizers affecting the water absorption, adhesive property, glass transition temperature and plasticizer permanence of eudragit acrylic films. *Journal of Controlled Release: official journal of the Controlled Release Society*, 68(3), 343–350. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00259-5](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00259-5)
- ◆ Magner LN (2005). *A History of Medicine*, 2nd ed. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL.
- ◆ Meng, Q., Sun, S., Sun, Y., Li, J., Wu, D., Shan, A., Shi, B., & Cheng, B. (2018). Effects of dietary lecithin and L-carnitine on fatty acid composition and lipid-metabolic genes expression in subcutaneous fat and longissimus thoracis of growing-finishing pigs. *Meat science*, 136, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.10.012>
- ◆ Merino, J., & Noriega, M. (2011) *La piel: Estructura y funciones*. Recuperado 24 de enero de 2020 de: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-general/materiales-de-clase-1/bloque-ii/Tema>

- ◆ Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE (1975). Drug permeation through human skin: theory and *in vitro* experimental measurement. *AICHE J* 21: 985–996.
- ◆ Moore CL, Lamar JK, Beck N (1938). Cutaneous absorption of sex hormones. *JAMA* 111: 11–14.
- ◆ Moreno, M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Médica Condes*, 124-128.
- ◆ Organización Mundial de la Salud (2018) *Obesidad y sobrepeso* <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> acceso 02 abril 2020
- ◆ Pareja, B. (2004). Aspectos biofarmacéuticos de las preparaciones dermatológicas: Revisión del tema. *Folia Dermatol*; 15 (1): 49-52. Recuperado en 03 de abril de 2020, de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/folia/Vol15_N1/aspec.htm
- ◆ Pastore, M.N., Kalia, Y.N., Horstmann, M. and Roberts, M.S. (2015), History of transdermal patches. *Br J Pharmacol*, 172: 2179-2209. doi:[10.1111/bph.13059](https://doi.org/10.1111/bph.13059)
- ◆ Patano, N., Mancini, L., Settanni, M. P., Strippoli, M., Brunetti, G., Greco, G., Tamma, R., Vergari, R., Sardelli, F., Koverech, A., Colucci, S., Zallone, A., & Grano, M. (2008). L- carnitine fumarate and isovaleryl-L- carnitine fumarate accelerate the recovery of bone volume/total volume ratio after experimentally induced osteoporosis in pregnant mice. *Calcified tissue international*, 82(3), 221–228. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9109-6>
- ◆ Pekala, J., Patkowska-Sokoła, B., Bodkowski, R., Jamroz, D., Nowakowski, P., Lochyński, S., & Librowski, T. (2011). L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans' life. *Current drug metabolism*, 12(7), 667–678. <https://doi.org/10.2174/138920011796504536>
- ◆ Pfister WR (1997). Transdermal and dermal therapeutic systems: status. In: Ghosh TK, Pfister WR, Yum SI (eds). *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*. *Interpharm Press: Buffalo Grove, IL*, pp. 249–297.
- ◆ Pooyandjoo, M., Nouhi, M., Shab-Bidar, S., Djafarian, K., & Olyaeemanesh, A. (2016). The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 17(10), 970-976. doi:10.1111/obr.12436
- ◆ Portes, P. (2006). El índice de cintura y cadera. *Centro de Medicina Deportiva Madrid*, 1-2
- ◆ Prausnitz, MR y Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*, 26 (11), 1261–1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
- ◆ Rajabi-Siahboomi, A. R. (2017). *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer New York.

- ◆ Rassner Gernot. (2009). *Manual y atlas de dermatología*. España: Elsevier.
- ◆ Reichel N, Goldstein RE, Redwood DR, Epstein SE (1974). Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. *Circulation* 50: 348–352.
- ◆ Ribas, G. S., Vargas, C. R., & Wajner, M. (2014). L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene*, 533(2), 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.017>
- ◆ Ríos Arroyo, A. (2019). *Diseño, desarrollo y caracterización de un parche transdérmico de glibenclamida usando microagujas y un promotor químico como posible alternativa para el incremento de apego al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II*. [Tesis de licenciatura]. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, México
- ◆ Rodríguez, A., et al, (2008). La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 1: La piel, su estructura y funcionamiento. *Revista de la O.F.I.L.*, 18 (4), 49-53.
- ◆ Rodríguez, I., (1998). Agentes promotores de la permeación percutánea. *Revista Cubana de Farmacia*, 32(1), 68-75. Recuperado en 03 de abril de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151998000100011&lng=es&tlng=es.
- ◆ Roseiro, L. et al. (2019) Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. Chapter 2.5 - Carnitines (Including L-Carnitine, Acetyl-Carnitine, and Propionyl-Carnitine), *Academic Press*, Oerias Portugal, pags. 45-52. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00006-0>.
- ◆ Saltzman, M. (2001). *Drug Delivery: Engineering principles for drug delivery*. USA: Oxford University Press.
- ◆ Sánchez, S. L. (2018). Absorción percutánea. *Dermatología Perú*; 28 (2): 92-103. Recuperado en 03 de abril de 2020, de http://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_h45A_03_Articulo_revision_28-2.pdf
- ◆ Sánchez-Saldaña L. (2016) *Farmacología tópica*. En *Dermatología Formulación Magistral Arte y Ciencia*. Lima, 2° Ed. Edición REP SAC. 47-54.
- ◆ Schwenkenbecker A (1904). Das absorptions verniogen der haut. *Arch Anat Physiol* 28: 121–165
- ◆ Serrano C.P, Guadarrama E.O.R, Escobar-Chávez, J.J, Melgoza L.M., López A, RI, & RevillaA.L. (2015). Liberación de pravastatina sódica formulada en matrices poliméricas a base de Quitosan/Pluronic F–127. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(1), 18-28. Recuperado en 15 de abril de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000100003&lng=es&tlng=es.
- ◆ Serrano, P. (2010). *Uso de microagujas para hacer más eficiente el paso de clorhidrato de subtramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosan con transcutol*. [Tesis de

- licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios superiores Cuautitlán.
- ◆ Sherwood L, (2011) *Physiology human: de las cellules a los systems*. 7ª. Edition, CDMX, México: Cengage Learning.
 - ◆ Silverthorn Dee., (2008). *Fisiología humana: Un enfoque integrado*. (4ª Ed.), México: Editorial Médica Panamericana.
 - ◆ Snejdrova E, Dittrich M. (2012). Pharmaceutical Applications of Plasticized Polymers. *Czech Republic: InTech*. p. 69-90.
 - ◆ Stevens A, Lowe J. (2006). *Histología Humana*. (3ªEd). Madrid: Elsevier/Mosby.
 - ◆ Suñe, N., J., (2012). *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración*. España: Grupo Ferrer. <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>
 - ◆ Suvankanta Dash, Padala Narasimha, *et al.* (2010). Kinetic modeling on drugs release from controlled drug delivery systems. *Polish Pharmaceutical Society*, 67(3), 217-223.
 - ◆ Tapsoba, I., Arbault, S., Walter, P., & Amatore, C. (2010). Finding out egyptian gods' secret using analytical chemistry: biomedical properties of egyptian black makeup revealed by amperometry at single cells. *Analytical chemistry*, 82(2), 457–460. <https://doi.org/10.1021/ac902348g>
 - ◆ Vila, Jato, J.L. (2001). Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas farmacéuticas. España: Síntesis.
 - ◆ Wang B., *et al.* (2016) *Drug Delivery: Principles and applications*. 2ª Ed. Estados Unidos de América: Wiley.
 - ◆ Wang, Z.-Y., Liu, Y.-Y., Liu, G.-H., Lu, H.-B., & Mao, C.-Y. (2018). I-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 194, 88-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.015>
 - ◆ Welsch (2008). *Histología*. Segunda edición. España: Editorial Médica Panamericana.
 - ◆ Wennberg, A., Hyltander, A., Sjöberg, A., Arfvidsson, B., Sandström, R., Wickström, I., & Lundholm, K. (1992). Prevalence of carnitine depletion in critically ill patients with undernutrition. *Metabolism: clinical and experimental*, 41(2), 165–171. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90146-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90146-2)
 - ◆ Williams AC.; Barry BW. (1992). Skin absorption enhances. *Critical reviews in therapeutic drug carrier system*; 9(3,4):305-353.
 - ◆ Woodley J. (2001). Bioadhesion: new possibilities for drug administration. *Clinical pharmacokinetics*, 40(2), 77–84. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140020-00001>

- ◆ Wu, T., Guo, A., Shu, Q., Qi, Y., Kong, Y., Sun, Z., Sun, S., & Fu, Z. (2015). L-Carnitine intake prevents irregular feeding-induced obesity and lipid metabolism disorder. *Gene*, 554(2), 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.10.040>
- ◆ Wurster DE, Kramer SF (1961). Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. *J Pharm Sci* 50: 288–293.
- ◆ Xue, Y. Z., Wang, L. X., Liu, H. Z., Qi, X. W., Wang, X. H., & Ren, H. Z. (2007). L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovascular drugs and therapy*, 21(6), 445–448. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6056-9>
- ◆ Zaffaroni A (1971). Bandage for administering drugs. US Patent 3,598,122, Alza Corporation.
- ◆ Zondek B (1938). Cutaneous application of follicular hormone. *Lancet* 231: 1107–1110.

11. ANEXOS

11.1 PROTOCOLO DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE L-CARNITINA EN GEL DE PLURONIC®F-127 Y PELÍCULA ADHESIVA POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

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

11.1.1 Lista de abreviaturas

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

10.1.2 Condiciones de análisis

Analizar las muestras por espectrofotometría UV en un equipo Velab, a una longitud de onda de 644 nm, utilizando como blanco azul de bromofenol (0.075% p/v en fosfato de potasio al 30% p/v) en celdas de cuarzo de 1 cm², el análisis debe llevarse a cabo a temperatura ambiente.

11.1.3 Preparación de la solución stock de L-Carnitina 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$

Pesar aproximadamente bien conocidos 25 mg de L-Carnitina en un vaso de precipitados de 20 mL, agregar aproximadamente 10 mL de agua desionizada con la finalidad de disolver el fármaco, una vez disuelto transferir a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a la marca de aforo con agua desionizada, agitando varias veces para homogenizar la solución, etiquetar como solución 1 de L-Carnitina.

De la solución anterior tomar una alícuota de 1 mL y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, posteriormente llevar a la marca de aforo con agua destilada, agitando varias veces hasta homogenizar la solución, etiquetar como solución stock de L-Carnitina 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

11.1.4 Preparación de la curva de calibración

Tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, y 5 con pipetas volumétricas de la solución stock de L-Carnitina 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y transferirlos a tubos de ensayo, posteriormente completar el volumen de 5mL en cada tubo con agua destilada con la finalidad que todos los tubos contengan el mismo volumen, en seguida agregar a cada tubo 2 gotas de HCl concentrado.

A cada uno de los tubos añadir 1 mL de fosfato ácido de potasio al 60% p/v, añadir 30 mg de carbonato de sodio anhidro y agitar.

Posteriormente agregar a esta mezcla 0.5 mL de azul de bromofenol (0.075% p/v en fosfato de potasio al 30% p/v) y dejar reposar por 10 minutos, transferir a un embudo de separación donde se lava con 5 mL de diclorometano (4% v/v alcohol isoamílico) agitando rápidamente por 5 minutos.

Colectar la fase orgánica a la celda espectrofotométrica de vidrio y se leen las absorbancias a una longitud de onda de 644 nm en el espectrofotómetro UV/Vis.

11.1.5 Parámetros de desempeño

◆ Precisión de sistema

Tomar una alícuota de 3 mL de la solución stock de L-Carnitina 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y trasvasar a un tubo de ensayo y repetir el procedimiento de la muestra en la preparación de la curva de calibración, repetir el procedimiento por sextuplicado. Medir la respuesta analítica de las muestras con las condiciones iniciales y calcular S y %C.V. de la respuesta.

◆ Linealidad del sistema

Preparar por triplicado la curva de calibración de L-Carnitina (ver punto 11.1.4) y medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. Reportar la relación entre la concentración y la respuesta analítica obteniendo: β_0 , β_1 , r^2 , y el IC (β_1) a partir del gráfico.

◆ Linealidad de método Gel de Pluronic® F-127

Preparar gel de Pluronic® F-127 placebo, posteriormente colocar en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.5 mL de gel placebo y agregar 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 250 mL, y agregar la cantidad de L- Carnitina correspondiente al 80, 100 y 120% de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 1 mL y transferir a un tubo de ensayo, procesar las muestras según las condiciones iniciales, realizar el procedimiento por triplicado para cada uno de los porcentajes según el apartado. Reportar la relación de la cantidad adicionada vs la cantidad recuperada y calcular β_0 , β_1 , r^2y/x , IC (β_0), IC (β_1) y %CV y/x. Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y, S, %C. V e IC (μ).

◆ **Linealidad de método película polimérica adhesiva**

Preparar la película adhesiva placebo, posteriormente colocar en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.200 g de película adhesiva placebo y agregar 25 mL de etanol, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 50 mL llevando al aforo con etanol, y agregar la cantidad de L- Carnitina correspondiente al 80, 100 y 120% de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 1 mL y transferir a un tubo de ensayo y procesar las muestras según las condiciones iniciales y realizar el procedimiento por triplicado para cada uno de los porcentajes según el apartado. Reportar la relación de la cantidad adicionada vs la cantidad recuperada y calcular β_0 , β_1 , r^2y/x , IC (β_0), IC (β_1) y %CVy/x. Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y, S, %C. V e IC (μ).

Exactitud y repetibilidad del método

◆ Gel de Pluronic® F-127

Preparar gel de Pluronic® F-127 placebo, posteriormente colocar en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.5 mL de gel placebo y agregar 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 250 mL, y agregar la cantidad de L- Carnitina correspondiente al 100 % de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 1 mL y agregarlo a un tubo de ensayo para procesar la muestra según las condiciones iniciales, realizar el procedimiento por sextuplicado. Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y , S , %C. V e IC (μ) del porcentaje de recobro.

◆ Película polimérica adhesiva

Preparar película adhesiva placebo, posteriormente colocar en un vaso de precipitado de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.200 g de película adhesiva placebo y agregar 25 mL de etanol, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 50 mL llevando al aforo con etanol, y agregar la cantidad de L- Carnitina correspondiente al 100% de la cantidad de fármaco dentro de la forma farmacéutica, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 1 mL y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, llevando a la marca de aforo con etanol, tomar un 1mL de la muestra y tratarla según las condiciones iniciales. Realizar el procedimiento por sextuplicado, calcular el porcentaje de recobro de cada placebo al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular y , S , %C. V e IC (μ) del porcentaje de recobro.

Precisión del método

◆ Gel de Pluronic® F-127

Colocar 3 muestras de 0.5 mL de gel de Pluronic® F-127 cargado con L-Carnitina en vasos de precipitado de 50 mL, posteriormente agregar 30 mL de agua desionizada fría, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 100 mL, tomar un 1 mL de esta solución y agregar al tubo de ensayo, tratar la muestra según las condiciones iniciales. Repetir esta acción por triplicado en un día diferente y con un mínimo de 2 analistas, medir la respuesta analítica. Calcular y , S , %C. V del contenido químico.

◆ Película polimérica adhesiva

Preparar película adhesiva placebo, posteriormente colocar en 3 vasos de precipitados de 50 mL aproximadamente bien conocidos 0.200 g de película adhesiva cargado con L-Carnitina y agregar 25 mL de etanol, disolviendo con ayuda de un agitador magnético. Una vez disuelto, transferir el contenido a un matraz volumétrico de 50 mL llevando al aforo con etanol, una vez homogenizada la solución tomar una alícuota de 1 mL y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, llevando a la marca de aforo con etanol. Tomar un mL de esta solución y tratarla según las condiciones iniciales de la curva de calibración. Repetir esta acción por triplicado en un día diferente y con un mínimo de 2 analistas, medir la respuesta analítica según las condiciones iniciales. Calcular y , S , %C. V del contenido químico.

11.1.6 Criterios de aceptación.

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

- ◆ **Exactitud y repetibilidad del método:** El IC(μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se debe incluir en el intervalo de 97-103%. El %CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.
- ◆ **Precisión del método:** el % CV del contenido químico no debe ser mayor al 3%.

11.1.7 Resultados y dictamen

El protocolo de validación se evaluó los siguientes parámetros, considerando sus criterios de aceptación:

Parámetro	Resultado	Dictamen
Precisión del sistema	% C. V= 0.7461	Cumple
Linealidad del sistema	$r^2= 0.9867$ IC (β_1) = 0.0118, 0.0136	Cumple
Linealidad del método	PELÍCULA ADHESIVA $r^2= 0.9919$ IC (β_1) = 0.9120, 1.0718 %CV y/x = 1.6680 IC (μ)= 100.0011, 102.2047 $\bar{X}y/x = 101.1029$	Cumple
	GEL $r^2= 0.9930$ IC (β_1) = 0.8309, 0.9882 %CV y/x = 2.4241 IC (μ)= 98.3280, 101.4955 $\bar{X}y/x = 99.9118$	
Exactitud y Repetibilidad del método	IC (μ)= 100.0641, 101.3280 $\bar{X}y/x = 100.6960$ %CV =0.7842	Cumple
Precisión del método	IC (μ)= 98.7916, 100.3196 $\bar{X}y/x = 99.5556$ %CV =0.9591	Cumple
	% CV= 1.6066	
	% CV= 1.2420	