

Hacia la innovación en los productos naturales: sistemas terapéuticos transdérmicos con extractos de la planta Amazónica Pirarucú

Towards innovation in natural products: transdermic therapeutic systems with extracts of the Amazon plant Pirarucu

Maribel Bermúdez Hoyos

Instructora, Centro de Servicios de Salud, SENA – Regional Antioquia.

Química Farmacéutica.

mcampana@misena.edu.co

Luisa Fernanda Granger Serrano

Instructora SENNOVA, Centro de Servicios de Salud, SENA – Regional Antioquia.

Ingeniera Biológica. M.Sc. Biotecnología.

lgranger@misena.edu.co

RESUMEN

El uso sostenible de los recursos debe partir del aprendizaje sobre las maneras en que las comunidades han convivido tradicionalmente con ellos. Así, la región del Amazonas tiene gran potencial por su riqueza en diversidad tanto biológica como cultural. El Pirarucú (*Kalanchoe pinnata*), es una especie vegetal utilizada tradicionalmente por comunidades indígenas del Amazonas colombiano como analgésico, antiinflamatorio y tónico reconstituyente. El potencial de innovación en el campo de los productos naturales tiene grandes oportunidades en la bioprospección de estas especies nativas. En esta revisión se presentan las oportunidades de innovación en el mercado de productos fitoterapéuticos, desde las investigaciones relacionadas con el potencial terapéutico de la planta Amazónica Pirarucú, y la evolución de la investigación y el desarrollo tecnológico en sistemas terapéuticos transdérmicos, una tecnología farmacéutica que potencia la acción terapéutica. Se revisan publicaciones destacadas, así como los países, instituciones e investigadores líderes según el análisis cienciométrico de las tendencias de las publicaciones científicas.

Palabras clave: fitoterapéuticos, plantas medicinales, *Kalanchoe pinnata*, parches transdérmicos.

ABSTRACT

The sustainable use of resources should be based on learning about how the communities have traditionally lived with them. Thus, the Amazon has great potential due to its richness in biological and cultural diversity. Pirarucu (*Kalanchoe pinnata*), is a plant species traditionally used by indigenous communities in the Colombian Amazon as an analgesic, anti-inflammatory and restorative tonic. The potential for innovation in natural products has great opportunities in bioprospecting these native species. This article reviews innovation opportunities in the market of phytotherapeutic products, by presenting research regards to therapeutic potential of Pirarucu Amazon plant, as well as the evolution of research and technological development in transdermal therapeutic systems, a pharmaceutical technology that enhance the therapeutic performance. Remarkable publications are reviewed, as well as the leading countries, institutions and researchers according to the scientometric analysis of scientific publications.

Keywords: phytotherapeutic product, medicinal plants, *Kalanchoe pinnata*, transdermal patch.

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales han acompañado la historia de la humanidad como fuente de compuestos terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades. En los últimos años, se ha reconocido a nivel mundial que los productos naturales y sus derivados continúan teniendo un papel muy importante en el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos (Newman & Cragg, 2016).

Dada la biodiversidad de Colombia, existe gran potencial para la producción y comercialización de productos naturales en el país. Se ha encontrado que la mitad de los productos naturales registrados ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) son fitoterapéuticos (Guevara et al., 2010), que están definidos como: “producto medicinal empacado y etiquetado, cuyas sustancias activas provienen de material de la planta medicinal o asociaciones de estas, presentado en estado bruto o en forma farmacéutica que se utiliza con fines terapéuticos” (Decreto Número 2266, 2004). Sin embargo, Guevara et al. (2010) encontraron que estos productos fitoterapéuticos comercializados en el país predominantemente emplean especies foráneas, desaprovechando la explotación y uso sostenible de la biodiversidad nativa. Este hallazgo es paradójico si se considera que Colombia es el segundo país en el ranking mundial en diversidad de plantas, anfibios, peces dulce- acuícolas y mariposas (Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt, 2017).

Para cerrar esta brecha, el Gobierno Nacional planteó el Programa de Biocomercio Sostenible (2014 – 2024) como “una estrategia que busca aprovechar las ventajas comparativas del país en cuanto a su biodiversidad” (Programa Nacional de Biocomercio Sostenible (2014-2018), 2014). De esta manera, se estimulan las actividades de investigación y desarrollo orientadas a la valorización y el uso racional de los recursos naturales mediante prácticas sostenibles, que a su vez deben tener un impacto social, generando un retorno para las comunidades e incrementando la

producción local (Guevara et al., 2010; Orozco Topete et al., 2013).

Una de las mayores potencialidades del país se encuentra en la Región del Amazonas, por su riqueza en diversidad tanto biológica como en los pueblos amazónicos y sus culturas, ya que se ha reconocido que el uso sostenible de los recursos debe partir del aprendizaje sobre las maneras en que las comunidades han convivido tradicionalmente con ellos (Espinoza et al., 2014). En la flora de la Amazonía colombiana se encuentran gran cantidad de plantas medicinales que han sido utilizadas por las comunidades indígenas como material curativo. La comunidad indígena Ticuna es una de las más numerosas de esta región (Ministerio de Cultura de Colombia, n.d.) y tradicionalmente ha utilizado la planta Pirarucú (*Kalanchoe pinnata*) en tratamientos medicinales. Diferentes estudios han evaluado los extractos naturales de esta especie vegetal, encontrando propiedades antiinflamatorias, antihelmínticas, cicatrizantes, antimicrobianas, analgésicas, antioxidantes, entre otras (Barajas Villamizar et al., 2014; Bayona Pinto & Peña Zambrano, 2017; Joseph et al., 2011).

El potencial de innovación en el campo de los productos naturales tiene grandes oportunidades en la bioprospección de estas especies nativas. Más aún, este potencial se incrementa si se combina la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas con la implementación de tecnologías farmacéuticas avanzadas, que permitan una formulación terapéutica más efectiva (Zhong et al., 2018). Esto es posible mediante los sistemas terapéuticos transdérmicos, en los que es posible modificar el índice terapéutico de los fármacos mediante cambios en la biodistribución de los mismos (Pastore et al., 2015). En Colombia hay grandes oportunidades en este mercado, considerando que las formas farmacéuticas convencionales, como cápsulas, tabletas y soluciones, han sido las predominantes en los productos fitoterapéuticos (Guevara et al., 2010).

En esta revisión se presentan las oportunidades de innovación en el mercado de productos fitoterapéuticos, desde las investigaciones relacionadas con el potencial terapéutico de la planta Amazónica Pirarucú, y la evolución de la investigación y el desarrollo tecnológico en sistemas terapéuticos transdérmicos en las últimas décadas, mostrando los países, instituciones e investigadores líderes según el análisis cuantitativo de las tendencias de las publicaciones científicas.

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA PLANTA AMAZÓNICA PIRARUCÚ

Una gran variedad de plantas, contienen diferentes compuestos químicos con actividad biológica, que pueden producir efectos terapéuticos variados. Los conocimientos de la medicina tradicional cada vez cobran mayor reconocimiento y popularidad a escala mundial como fuente de tratamientos terapéuticos (Baulies Romero et al., 2011; García de Alba García et al., 2012; Maldonado Díaz et al., 2012; Organización Mundial de la Salud, 2002, 2013). Diferentes investigaciones han tomado como objeto de estudio las plantas medicinales que las comunidades indígenas han utilizado tradicionalmente, con el objetivo de validar su uso terapéutico y producir nuevos fitofármacos, que puedan ayudar a reducir los problemas de resistencia antimicrobiana y los efectos secundarios de los medicamentos alopáticos (Dias et al., 2012; Rodríguez et al., 2015).

Kalanchoe pinnata (Lam) (syn. *Bryophyllum pinnatum*) o Pirarucú es una planta medicinal originaria de Madagascar (Joseph et al., 2011) y naturalizada en diferentes regiones de Asia, Australia, Nueva Zelanda, Macaronesia, Melanesia, Polinesia, Islas Mascareñas, Suramérica y El Caribe (Quazi Majaz et al., 2011). En Suramérica se encuentra en Colombia, Ecuador, Panamá y Venezuela (Barajas Villamizar et al., 2014). Se encuentra en climas entre cálidos y templados, en alturas desde el nivel del mar y hasta los 2600 mnm (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

El Pirarucú (*Kalanchoe pinnata*), ha sido utilizada ampliamente en medicina tradicional en

comunidades de todo el mundo (Jacob Paredes et al., 2015; Quazi Majaz et al., 2011); en Colombia se conoce que la comunidad Ticuna del Amazonas la usa como analgésico, antiinflamatorio y tónico reconstituyente (Barajas Villamizar et al., 2014). En la tabla 1 se presentan algunos de los usos tradicionales documentados.

Tabla 1. Usos tradicionales del Pirarucú (*Kalanchoe pinnata*) en comunidades de diferentes regiones del mundo.

Brasil	Para abscesos, adenoides (infectados), artritis, pie de atleta, forúnculos, bronquitis, bubos, quemaduras, callosidades, conjuntivitis, tos, dermatitis, dermatosis, dolor de oído, eczema, edema, erisipela, fiebre, glaucoma, dolor de cabeza, infecciones, inflamación, picaduras de insectos, problemas intestinales, picazón, cálculos renales, trastornos linfáticos, úlceras en la boca, nerviosismo, infecciones respiratorias, reumatismo, escorbuto, problemas en la piel, dolor de muelas, tuberculosis, tumor, úlceras, insuficiencia urinaria, verrugas, tos ferina, heridas y como sedante	
Ecuador	Para contusiones, huesos rotos	
Guatemala	Para dolores, diarrea, problemas de la piel	
India	Para molestias abdominales, forúnculos, hematomas, cólera, cortes, diabetes, diarrea, disentería, flatulencia, dolores de cabeza, cálculos renales, indigestión, picaduras de insectos, sarna, llagas, insuficiencia urinaria, heridas	
	Himalaya	Las hojas se aplican sobre heridas, contusiones, hinchazón y picaduras de insectos.
	Arunachal Pradesh	El extracto de la hoja se toma con el estómago vacío y se usa en el tratamiento de los cálculos renales blandos y fiebre en los niños
	Odisha	Para la diarrea
	Karnataka	El jugo de la hoja aplicado externamente para la sarna y la leucoderma y aplicación de la decocción de la hoja sobre cortaduras para detener el sangrado
México	Para infecciones oculares, dolores de cabeza, inflamación, trastornos menstruales, granos, heridas	
Nicaragua	Para dolores, quemaduras, parto, resfriados, tos, fiebre, dolor de cabeza, dolor, infecciones respiratorias	
Nigeria	Para tos, dolor de oído, eccema, inflamación, granos	
Perú	Para infecciones bacterianas, forúnculos, huesos rotos, bronquitis, cáncer (linfoma), conjuntivitis, tos, dolor de oído, infecciones oculares, epilepsia, erisipela, fiebre, gases, dolor de cabeza, acidez estomacal, inflamación, problemas intestinales, migraña, náuseas, problemas de la piel, llagas, úlceras, uretritis	
Bangladesh	Para tos, moco, fiebre, epilepsia, estreñimiento, hemorroides, etc	
Sur América	Para asma, resfriados, dolores de oído, dolores de cabeza, llagas, tumores	
Estados Unidos	Para varicela, fiebre, dolor de estómago	
Indias Occidentales	Para trastornos menstruales, úlceras, hipertensión, trastorno urinario	
Vietnam	Como tratamiento antibacteriano y antiinflamatorio	
Otros lugares	Para artritis, asma, hematomas, quemaduras, estreñimiento, diabetes, dolor de oído, dolores de cabeza, desnutrición, migrañas, nefritis, parálisis, infecciones respiratorias, reumatismo, esguinces, hinchazón, úlceras, heridas, corte el cordón umbilical en recién nacidos, expulsar gusanos	

Fuente: adaptado de Quazi Majaz et al. (2011)

Este uso tradicional ha despertado el interés en identificar el perfil fitoquímico del Pirarucú, y se ha encontrado que contiene una gran variedad de compuestos bioactivos como: flavonoides, alcaloides, terpenos, glucósidos, esteroides, cardienólidos, bufadienólidos y lípidos (Fürer et al., 2016; Joseph et al., 2011; Kamboj & Saluja, 2009; Latif et al., 2019; Quazi Majaz et al., 2011). En las hojas se encuentran los compuestos bufadienólidos, como bryotoxina A, B y C, que son muy activos biológicamente (Pattewar, 2012). Adicionalmente, diferentes estudios de evaluación biológica y farmacológica en modelos in vitro e in vivo han respaldado el gran valor terapéutico de esta planta, encontrando actividad antiinflamatoria (Afzal et al., 2012), antimicrobiana (Tatsimo et al., 2012), analgésica (Afzal et al., 2012), anticancerígena (Mondal et al., 2012), antioxidante (Menon et al., 2016; Tatsimo et al., 2012), inmunomoduladora (Al-Snafi, 2016; Cruz et al., 2008), cicatrizante (Mekonnen et al., 2013; Nayak et al., 2010), hipoglicémica (Menon et al., 2015; Sparks, 2016), hipocolesterolemia (Menon et al., 2015), entre otras (Kamboj & Saluja, 2009; Latif et al., 2019; Nayak et al., 2010).

SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICO

- Definición, ventajas, aplicaciones y retos

Los sistemas terapéuticos transdérmicos están definidos como sistemas de soporte de principios activos de acción sistémica, con liberación programada, constante y sostenida del fármaco (Allevato, 2007). La absorción transepidermica es una de las principales funciones fisiológicas y es aprovechada en estos sistemas para la administración de fármacos, con efecto local y sistémico (Prausnitz & Langer, 2008). Esta forma farmacéutica ha sido de interés como reemplazo de otras vías de administración, porque ofrece ventajas terapéuticas, biofarmacéuticas y también tecnológicas (Al Hanbali et al., 2019; Wiedersberg & Guy, 2014):

- Evita el efecto del primer paso hepático, que

puede metabolizar prematuramente los medicamentos.

- Evita efectos gastrointestinales.
- Se autoadministran, permitiendo mejorar el cumplimiento de los esquemas terapéuticos.
- Pueden proporcionar liberación durante largos períodos de tiempo (hasta una semana) y generalmente son más económicos.
- Permite disminuir la frecuencia de administración y la dosis de principio activo.
- Con respecto a la vía intramuscular, no es invasiva, dolorosa, ni genera residuos peligrosos.
- No es necesario tener restricciones alimentarias asociadas con el uso oral.
- Disminuye la incidencia y severidad de los efectos secundarios mediante la liberación modificada y direccionamiento a sitios específicos.
- Disminuye la irritación en el lugar de absorción.

Se han desarrollado sistemas transdérmicos con aplicaciones en el tratamiento de diferentes condiciones, desde el control de los mareos, hemorragias y cicatrización, hasta usos en dermatología y cosmética (Al Hanbali et al., 2019; Pastore et al., 2015). En la tabla 2 se presentan algunos de los productos que se encuentran en el mercado de Estados Unidos.

Tabla 2. Fármacos y uso clínico de parches transdérmicos en el mercado actual de Estados Unidos.

Fármaco	Nombre del producto	Uso clínico
Escopolamina	Transderm-Scop	Cinetosis
Nitroglicerina	Transderm-Nitro	Angina de pecho
Clonidina	Catapres-TTS	Presión arterial alta
Estradiol	Estraderm	Menopausia
Fenanyl	Duragesic	Dolor crónico
Nicotina	Nicoderm	Cesación tabáquica
Testosterona	Testoderm	Bajos niveles de testosterona
Lidocaína/epinefrina	Iontocaine	Alivio del dolor
Estradiol/noretindrona	Combipatch	Menopausia
Lidocaína	Lidoderm	Alivio del dolor
Norelgestromina	Ortho Evra	Anticonceptivo
Estradiol/levonorgestrel	Climara Pro	Menopausia
Oxibutinina	Oxytrol	Vejiga hiperactiva
Lidocaína (ultrasonido)	SonoPrep	Alivio del dolor
Lidocaína/tetracaína	Synera	Alivio del dolor
Fentanyl HCl	Ionsys	Dolor postoperatorio
Metilfenidato	Daytrana	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)
Selegilina	Emsam	Depresión
Rotigotina	Neupro	Enfermedad de Parkinson
Rivastigmina	Exelon	Demencia

Fuente: adaptada de Al Hanbali et. al. (2019).

Algunos de los principales retos en la aplicación de sistemas terapéuticos transdérmicos son: el aumento de la tasa de permeación de los principios activos y la disminución de la irritación de la piel (Paudel et al., 2010). Muchos desarrollos tecnológicos en este campo están relacionados con métodos físicos que permiten una mejora sustancial en la tasa de suministro de agentes terapéuticos a través de la piel, así como nuevos avances en formulaciones de medicamentos, como liposomas, microemulsiones, nanopartículas y geles de evaporación (Duangjit et al., 2016; Gil'deeva &

Yurkov, 2018; Liu et al., 2018). En la tabla 3 se presenta una descripción general de algunas publicaciones destacadas.

Tabla 3. Publicaciones destacadas en sistemas terapéuticos transdérmicos.

Título	Descripción	Referencia	Número de citasiones*
Rational design and enhanced biocompatibility of a dry adhesive medical skin patch	Se presentan las variables de diseño adecuado (parámetros estructurales y materiales) para el desarrollo de un parche con micropilares de alta densidad, semejantes a las hifas de los hongos. Los microcapilares se adhieren en seco, son altamente biocompatibles, reducen los efectos secundarios y proporcionan una fuerza de adhesión normal razonable.	(Kwak et al., 2011)	157
Transdermal deferoxamine prevents pressure-induced diabetic ulcers	Diseño de un sistema de administración transdérmica de medicamentos que contiene la deferoxamina de molécula pequeña (DFO) aprobada por la FDA, un quelante de hierro que aumenta la transactivación de HIF-1 α en la diabetes. Se encontró que el suministro transdérmico de DFO mejoró significativamente la cicatrización de heridas. La aplicación profiláctica también evitó la formación de úlceras diabéticas.	(Duscher et al., 2015)	61
Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática de estudios aleatorizados doble ciego de farmacoterapia oral y tópica para el dolor neuropático, que incluye ensayos no publicados (recuperados de clinicaltrials.gov y sitios web farmacéuticos). El metanálisis usó el Número necesario para tratar para el alivio del 50% del dolor. Las recomendaciones utilizaron el enfoque GRADE la calificación de recomendaciones Evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE).	(Finnerup et al., 2015)	1.078
3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems	Aplicación de dos tecnologías de impresión 3D para producir dispositivos flexibles y personalizados (forma y tamaño adaptados al individuo) con carga de drogas anti-acné (ácido salicílico).	(Goyanes et al., 2016)	90
Drug delivery using microneedle patches: not just for skin	Editorial en la Revista Expert Opinion on Drug Delivery sobre las aplicaciones de los parches de microagujas para la dispensación de medicamentos en la piel y en otros tejidos. El investigador Mark R. Prausnitz, coautor de la publicación, es quien mayor número de publicaciones ostenta en este campo según los resultados de búsqueda de publicaciones de los últimos 30 años.	(Lee & Prausnitz, 2018)	10

Fuente: Elaboración de los autores. *Número de citasiones en la base de datos Scopus® ([https:// www.scopus.com](https://www.scopus.com)).

Análisis cuantitativo: tendencias, países líderes e instituciones de mayor publicación.

Utilizando la siguiente ecuación de búsqueda en la base de datos Scopus®, se hizo un análisis cuantitativo de las publicaciones científicas relacionadas con sistemas terapéuticos transdérmicos entre 1990 y 2018: TITLE-ABS-KEY ("transdermal therapeutic system" OR "transdermal patch" OR (transdermal W/5 delivery)) AND PUBYEAR > 1989 AND PUBYEAR < 2019.

En la figura 1 se presentan los resultados de la tendencia de publicaciones científicas en este período. La investigación en esta área presenta una tendencia de crecimiento desde la segunda mitad

de la década de los 90 y a partir de allí se ha incrementado considerablemente, llegando casi a cuadruplicarse en las últimas dos décadas. Esto podría atribuirse al desarrollo de nuevas tecnologías y a la profundización del conocimiento de la biofarmacia y de los mecanismos fisiológicos, fisicoquímicos y biológicos involucrados en la administración de medicamentos.

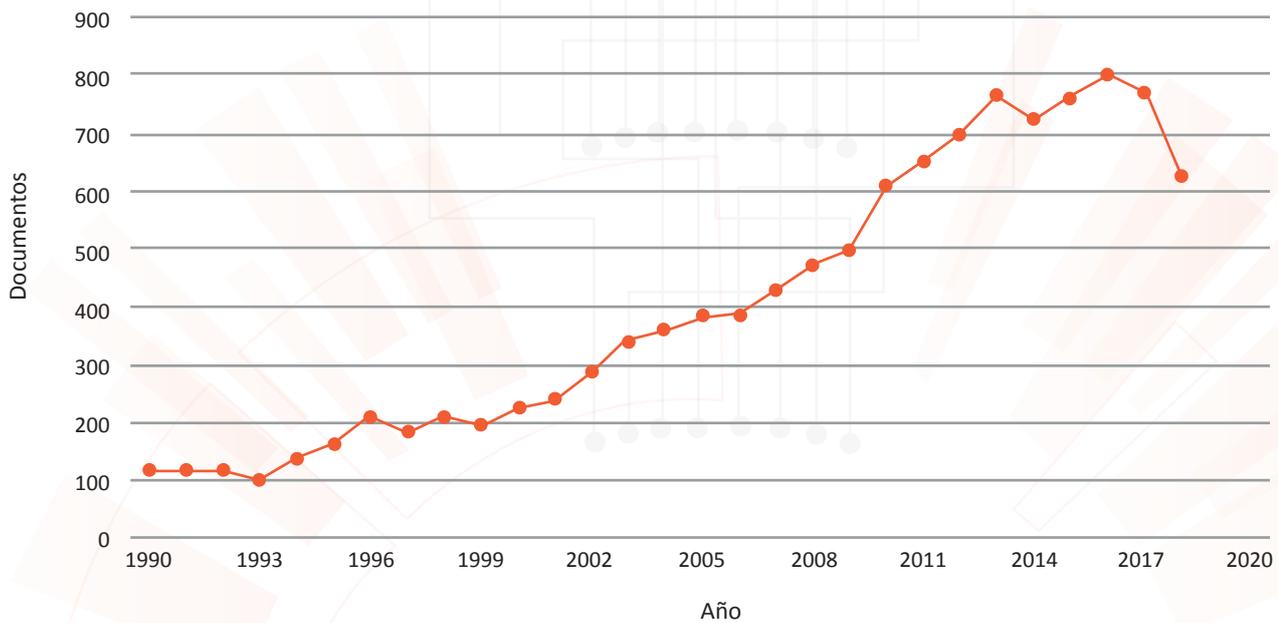


Figura 1. Tendencia de publicaciones científicas 1990-2018, según resultados de la ecuación de búsqueda (TITLE-ABS-KEY ("transdermal therapeutic system" OR "transdermal patch" OR (transdermal W/5 delivery)) AND PUBYEAR > 1989 AND PUBYEAR < 2019).
Fuente: Scopus® (sitio web: <https://www.scopus.com/>).

En el período 2009-2018, los países líderes en publicaciones científicas son (figura 2): Estados Unidos (1.751), India (1.057), China (803), Reino Unido (499) y Corea del Sur (363).

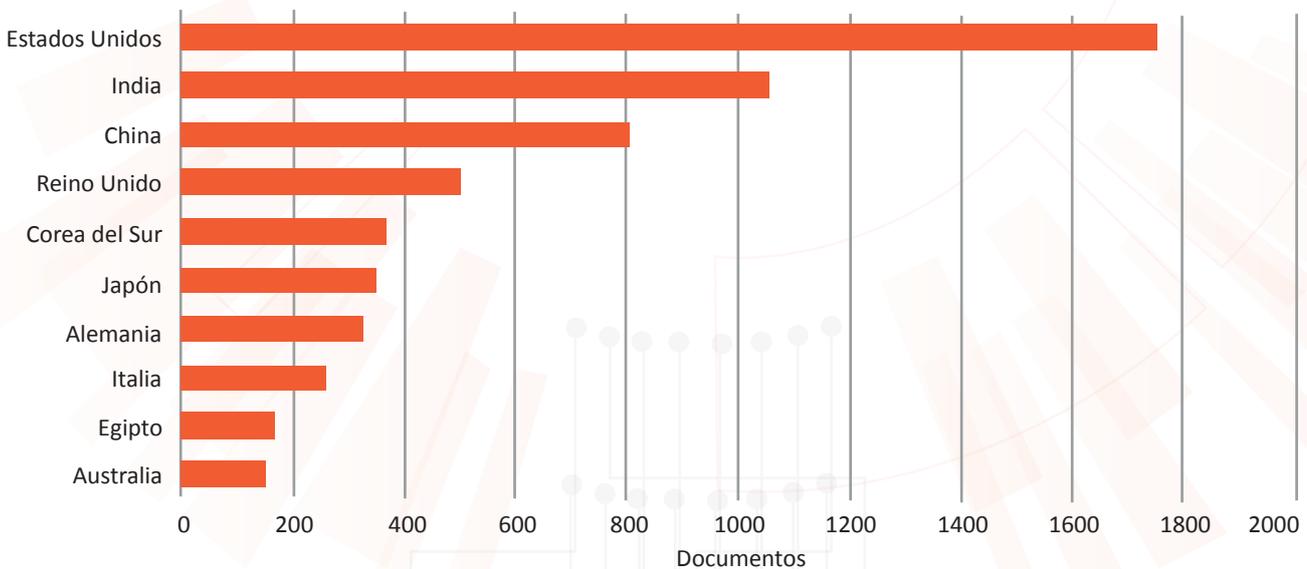


Figura 2. Número de publicaciones científicas por país en el período 2009-2018, según resultados de la ecuación de búsqueda (TITLE-ABS-KEY ("transdermal therapeutic system" OR "transdermal patch" OR (transdermal W/5 delivery)) AND PUBYEAR > 2008 AND PUBYEAR < 2019).
Fuente: Scopus® (sitio web: <https://www.scopus.com/>).

Las afiliaciones institucionales con mayores publicaciones relacionadas en el período 2009-2018 son (figura 3): Universidad Jamia Hamdard – India (81), Universidad de la Reina de Belfast – Reino Unido (74), Universidad Mercer de Atlanta – Estados Unidos (70), Facultad de Farmacia de la Universidad Jamia Hamdard – India (64) Universidad Farmacéutica Shenyang – China (63).

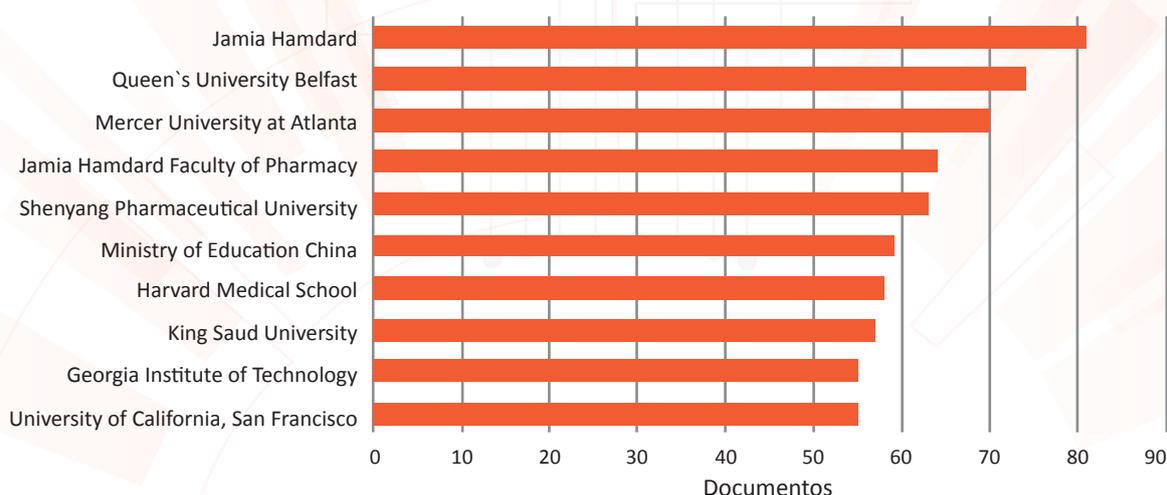


Figura 3. Número de publicaciones científicas por afiliación institucional en el período 2009-2018, según resultados de la ecuación de búsqueda (TITLE-ABS-KEY ("transdermal therapeutic system" OR "transdermal patch" OR (transdermal W/5 delivery)) AND PUBYEAR > 2008 AND PUBYEAR < 2019).

Fuente: Scopus® (sitio web: <https://www.scopus.com/>).

Los investigadores con mayores publicaciones relacionadas en el período 2009-2018 son (figura 4): Ryan Donnelly - Universidad de la Reina de Belfast (66), Ajay Kumar Banga - Universidad Mercer de Atlanta (63), Liang Fang - Universidad Farmacéutica Shenyang (51), Mark Prausnitz - Instituto Tecnológico de Georgia (43), Mohd Aqil - Universidad Jamia Hamdard (41).

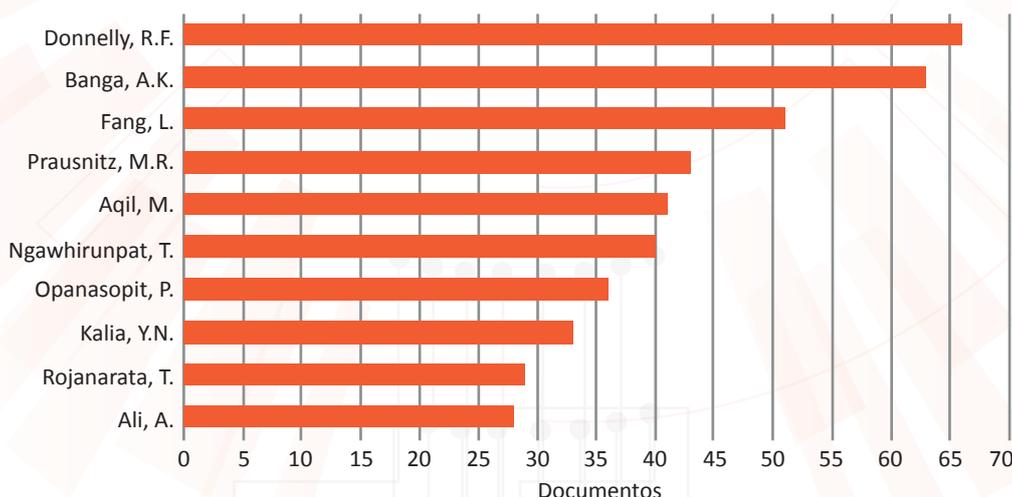


Figura 4. Número de publicaciones científicas por autor en el período 2009-2018, según resultados de la ecuación de búsqueda (TITLE-ABS-KEY ("transdermal therapeutic system" OR "transdermal patch" OR (transdermal W/5 delivery)) AND PUBYEAR > 2008 AND PUBYEAR < 2019).

Fuente: Scopus® (sitio web: <https://www.scopus.com/>).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El Pirarucú (*Kalanchoe pinnata*), es una planta que tiene numerosos reportes de su uso en medicina tradicional alrededor del mundo. Se han identificado una gran variedad de compuestos bioactivos en esta especie vegetal, como flavonoides, alcaloides, terpenos, glucósidos, esteroides, cardienólidos, lípidos y bufadienólidos. Es necesario explorar el desarrollo de fitofármacos a partir de esta planta en Colombia, como estrategia para aprovechar la posición privilegiada de la biodiversidad del país. Se deben considerar propuestas enmarcadas en el uso sostenible de los recursos que además ofrezcan alternativas para mejorar la calidad de vida de las comunidades.

El desarrollo de fitofármacos puede apalancarse además en nuevas tecnologías farmacéuticas como los sistemas terapéuticos transdérmicos, que han tenido grandes avances en los últimos años; actualmente Estados Unidos e India lideran la investigación y desarrollo en este tema. Es necesario que en el país se realicen desarrollos tecnológicos relacionados con el diseño de esta formulación farmacéutica, de tal manera que se obtengan altas tasas de suministro de agentes terapéuticos complejos, como los extractos naturales. El desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos a partir de extractos naturales de Pirarucú es una oportunidad de innovación que se ajusta a las exigencias de un mercado que busca productos multifuncionales, de fácil uso, y con menores efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afzal, M., Gupta, G., Kazmi, I., Rahman, M., Afzal, O., Alam, J., Hakeem, K. R., Pravez, M., Gupta, R., & Anwar, F. (2012). Anti-inflammatory and analgesic potential of a novel steroidal derivative from *Bryophyllum pinnatum*. *Fitoterapia*, 83(5), 853–858. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.03.013>
- Al-Snafi, A. E. (2016). Immunological Effects of Medicinal Plants: A Review (Part 2). *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*, 16(2), 100–121. <https://doi.org/10.2174/1871522216666161014155814>
- Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., & Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. In *Acta Pharmaceutica* (Vol. 69, Issue 2, pp. 197–215). Sciendo. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
- Allevato, M. A. (2007). SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS. ACTUALIZACIONES TERAPEUTICAS DERMATOLOGICAS, 30, 154–166.
- Barajas Villamizar, L., Herreño Mosquera, N., Mejía Piñeros, A. L., Borrego Muñoz, P., & Pombo Ospina, L. M. (2014). Hierba de bruja *Kalanchoe pinnata* (p. 25).
- Baulies Romero, M. G., Torres Castella, R. M., Martín López, A., Roig García, A. M., Royo Gómez, I., & Orfila Pernas, F. (2011). Hábitos de consumo de plantas medicinales en un centro de salud de Barcelona. *Revista de Fitoterapia*, 11(1), 45–51.
- Bayona Pinto, A. P., & Peña Zambrano, D. L. (2017). Evaluación Farmacognóstica y Antioxidante “in vitro” del Extracto Etanólico de la Hoja del Aire (*Kalanchoe pinnata*). UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD.
- Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. (2009). Atlas de Las Plantas de La Medicina Tradicional Mexicana - Siempre viva o T r o n a d o r . <https://web.archive.org/web/20181002043314/http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/m o n o g r a f i a . p h p ? l = 3 & t = K a l a n c h o e p i n n a t a & i d = 7 4 9 3>

- Cruz, E. A., Da-Silva, S. A. G., Muzitano, M. F., Silva, P. M. R., Costa, S. S., & Rossi-Bergmann, B. (2008). Immunomodulatory pretreatment with *Kalanchoe pinnata* extract and its quercitrin flavonoid effectively protects mice against fatal anaphylactic shock. *International Immunopharmacology*, 8(12), 1616–1621. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.07.006>
- Decreto Número 2266, (2004).
- Dias, D. A., Urban, S., & Roessner, U. (2012). A Historical overview of natural products in drug discovery. In *Metabolites* (Vol. 2, Issue 2, pp. 303–336). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/metabo2020303>
- Duangjit, S., Nimcharoenwan, T., Chomya, N., Locharoenrat, N., & Ngawhirunpat, T. (2016). Design and development of optimal invasomes for transdermal drug delivery using computer program. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 52–53. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.10.039>
- Duscher, D., Neofytou, E., Wong, V. W., Maan, Z. N., Rennert, R. C., Inayathullah, M., Januszyk, M., Rodrigues, M., Malkovskiy, A. V., Whitmore, A. J., Walmsley, G. G., Galvez, M. G., Whittam, A. J., Brownlee, M., Rajadas, J., & Gurtner, G. C. (2015). Transdermal deferoxamine prevents pressure-induced diabetic ulcers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(1), 94–99. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413445112>
- Espinoza, L., Ortiz, N., Rojas, J., Gálvez, C., Rengifo, G., Soria, A., Cubillos, P., Galindo, L. del P., Fernández, D., Medina, M. M., Cendales, M. H., Otterburg, M., Portanda, F., Zúñiga, L., Mora, E., Argüello, M., Torres, J., Campos, L., Valdez, P., ... Luna, J. (2014). BioCAN - Alianza de autoridades ambientales y de la sociedad civil para la conservación de la biodiversidad amazónica (p. 214). Ministerio de Asuntos Exteriores de Finlandia.
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddal, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSig recommendations. *Lancet Neurol*, 14(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- Fürer, K., Simões-Wüst, A. P., Von Mandach, U., Hamburger, M., & Potterat, O. (2016). *Bryophyllum pinnatum* and Related Species Used in Anthroposophic Medicine: Constituents, Pharmacological Activities, and Clinical Efficacy. *Planta Medica*, 82(11–12), 930–941. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106727>
- García de Alba García, J. E., Ramírez Hernández, B. C., Robles Arellano, G., Zañudo Hernández, J., Salcedo Rocha, A. L., & García de Alba Verduzco, J. (2012). Conocimiento y uso de las plantas medicinales en la zona metropolitana de Guadalajara. *Desacatos. Revista de Ciencias Sociales*, 39, 29–44. <https://doi.org/10.29340/39.238>
- Gil'deeva, G. N., & Yurkov, V. I. (2018). Microemulsions as Potential Bases for Formulating Modern Transdermal Therapeutics. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52(6), 550–552. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1858-6>
- Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2016). 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 234, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.034>
- Guevara, H. A., Luengas, P. E., & Garavito, G. (2010). Revisión documental de los productos naturales legalmente autorizados para su mercadeo en Colombia. *Colombia Medica*, 41(2), 129–140. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt. (2017). Biodiversidad Colombiana: Números Para Tener En Cuenta. <http://www.humboldt.org.co/es/boletines-y-comunicados/item/1087-biodiversidad-colombiana-numero-tener-en-cuenta>

- Jacob Paredes, D., Buenaño Allauca, M. P., & Mancera Rodríguez, N. J. (2015). Usos de plantas medicinales en la comunidad San Jacinto del Cantón Ventanas, Los Ríos - Ecuador. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*, 18(1), 39–50. <https://doi.org/10.31910/rudca.v18.n1.2015.452>
- Joseph, B., Sridhar, S., Sankarganesh, Mustinraj, & Edwin, B. T. (2011). Rare medicinal plant-kalanchoe pinnata. *Research Journal of Microbiology*, 6(4), 322. <https://doi.org/10.3923/jm.2011.322.327>
- Kamboj, A., & Saluja, A. K. (2009). *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz.: Phytochemical and pharmacological profile: A review. *Pharmacognosy Reviews*, 3(6), 364–374.
- Kwak, M. K., Jeong, H. E., & Suh, K. Y. (2011). Rational design and enhanced biocompatibility of a dry adhesive medical skin patch. *Advanced Materials*, 23(34), 3949–3953. <https://doi.org/10.1002/adma.201101694>
- Latif, A., Ashiq, K., Qayyum, M., Ashiq, S., Ali, E., & Anwer, I. (2019). Phytochemical and pharmacological profile of the medicinal herb: *Bryophyllum pinnatum*. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 29(6), 1528–1534.
- Lee, J. W., & Prausnitz, M. R. (2018). Drug delivery using microneedle patches: not just for skin. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(6), 541–543.
- Liu, Y., Zhao, J., Wang, L., Yan, B., Gu, Y., Chang, P., & Wang, Y. (2018). Nanocrystals Technology for Transdermal Delivery of Water-Insoluble Drugs. *Current Drug Delivery*, 15(9), 1221–1229. <https://doi.org/10.2174/1567201815666180518124345>
- Maldonado Díaz, I., Santana Quílez, J., Pérez Yuste, M. R., Bolaños León, M. del C., Sánchez Díaz, M. A., & Corujo Díaz, C. (2012). Conocimiento y uso de plantas medicinales por parte de los usuarios de una zona básica de salud de Gran Canaria. *Revista de Fitoterapia*, 12(1), 65–70. www.fitoterapia.net
- Mekonnen, A., Sidamo, T., Asres, K., & Engidawork, E. (2013). In vivo wound healing activity and phytochemical screening of the crude extract and various fractions of *Kalanchoe petitiána* A. Rich (Crassulaceae) leaves in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.002>
- Menon, N., Sparks, J., & Omoruyi, F. (2015). Hypoglycemic and hypocholesterolemic activities of the aqueous preparation of *Kalanchoe Pinnata* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(1), 3–9. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30162-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30162-3)
- Menon, N., Sparks, J., & Omoruyi, F. O. (2016). Oxidative stress parameters and erythrocyte membrane adenosine triphosphatase activities in streptozotocin-induced diabetic rats administered aqueous preparation of *Kalanchoe Pinnata* leaves. *Pharmacognosy Research*, 8(2), 85–88. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.172656>
- Nayak, B. S., Marshall, M. R., & Isitor, G. (2010). Wound healing potential of ethanolic extract of *kalanchoe pinnata* lam. leaf-a preliminary study. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48(6), 572–576.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2016). Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. In *Journal of Natural Products* (Vol. 79, Issue 3, pp. 629–661). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>
- Organización Mundial de la Salud. (2002). Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional.
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional.
- Orozco Topete, R., Scholtès, C., García Hidalgo, L., Archer Dubón, C., Carbajosa, J., Ortiz Pedroza, G., & Ysunza Ogazón, A. (2013). Dermatología comunitaria en Oaxaca: El modelo CECIPROC. *Dermatologia Revista Mexicana*, 57(6), 421–427.

- Jacob Paredes, D., Buenaño Allauca, M. P., & Mancera Rodríguez, N. J. (2015). Usos de plantas medicinales en la comunidad San Jacinto del Cantón Ventanas, Los Ríos - Ecuador. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*, 18(1), 39–50. <https://doi.org/10.31910/rudca.v18.n1.2015.452>
- Joseph, B., Sridhar, S., Sankarganesh, Mustinraj, & Edwin, B. T. (2011). Rare medicinal plant-kalanchoe pinnata. *Research Journal of Microbiology*, 6(4), 322. <https://doi.org/10.3923/jm.2011.322.327>
- Kamboj, A., & Saluja, A. K. (2009). *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Kurz.: Phytochemical and pharmacological profile: A review. *Pharmacognosy Reviews*, 3(6), 364–374.
- Kwak, M. K., Jeong, H. E., & Suh, K. Y. (2011). Rational design and enhanced biocompatibility of a dry adhesive medical skin patch. *Advanced Materials*, 23(34), 3949–3953. <https://doi.org/10.1002/adma.201101694>
- Latif, A., Ashiq, K., Qayyum, M., Ashiq, S., Ali, E., & Anwer, I. (2019). Phytochemical and pharmacological profile of the medicinal herb: *Bryophyllum pinnatum*. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 29(6), 1528–1534.
- Lee, J. W., & Prausnitz, M. R. (2018). Drug delivery using microneedle patches: not just for skin. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(6), 541–543.
- Liu, Y., Zhao, J., Wang, L., Yan, B., Gu, Y., Chang, P., & Wang, Y. (2018). Nanocrystals Technology for Transdermal Delivery of Water-Insoluble Drugs. *Current Drug Delivery*, 15(9), 1221–1229. <https://doi.org/10.2174/1567201815666180518124345>
- Maldonado Díaz, I., Santana Quílez, J., Pérez Yuste, M. R., Bolaños León, M. del C., Sánchez Díaz, M. A., & Corujo Díaz, C. (2012). Conocimiento y uso de plantas medicinales por parte de los usuarios de una zona básica de salud de Gran Canaria. *Revista de Fitoterapia*, 12(1), 65–70. www.fitoterapia.net
- Mekonnen, A., Sidamo, T., Asres, K., & Engidawork, E. (2013). In vivo wound healing activity and phytochemical screening of the crude extract and various fractions of *Kalanchoe petitiána* A. Rich (Crassulaceae) leaves in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.002>
- Menon, N., Sparks, J., & Omoruyi, F. (2015). Hypoglycemic and hypocholesterolemic activities of the aqueous preparation of *Kalanchoe Pinnata* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(1), 3–9. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30162-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30162-3)
- Menon, N., Sparks, J., & Omoruyi, F. O. (2016). Oxidative stress parameters and erythrocyte membrane adenosine triphosphatase activities in streptozotocin-induced diabetic rats administered aqueous preparation of *Kalanchoe Pinnata* leaves. *Pharmacognosy Research*, 8(2), 85–88. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.172656>
- Ministerio de Cultura de Colombia. (n.d.). SINIC - Sistema Nacional de Información Cultural. Colombia Cultural - Población - AMAZONAS. Retrieved January 27, 2020, from <http://www.sinic.gov.co/SINIC/ColombiaCultural/ColCulturalBusca.aspx?AREID=3&COLTEM=216&IdDep=91&SECID=8>
- Mondal, S., Bandyopadhyay, S., K. Ghosh, M., Mukhopadhyay, S., Roy, S., & Mandal, C. (2012). Natural Products: Promising Resources for Cancer Drug Discovery. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12(1), 49–75. <https://doi.org/10.2174/187152012798764697>
- Nayak, B. S., Marshall, M. R., & Isitor, G. (2010). Wound healing potential of ethanolic extract of *kalanchoe pinnata* lam. leaf-a preliminary study. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48(6), 572–576.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2016). Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. In *Journal of Natural Products* (Vol. 79, Issue 3, pp. 629–661). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>