



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**PARCHE TRANSDÉRMICO DE PRAVASTATINA SÓDICA:
CARACTERIZACIÓN Y PERFILES DE DISOLUCIÓN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:
GUADARRAMA ESCOBAR OMAR RODRIGO**

ASESOR: DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. MÉX.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



VIVIENDA NACIONAL
AVILA DE
MEXICO

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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos a: Trabajo de Tesis

Parches transdérmicos de pravastatina sódica: caracterización y perfiles de disolución

Que presenta el posante: Omar Rodrigo Guadarrama Escobar

Con número de cuenta: 305056647 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Incafi, Méx. a 23 de agosto de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>DELS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>QFB. Guadalupe Robollar Barrera</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. José Juan Escobar Chávez</u>	
1er. SUPLENTE	<u>QFB. Dalila Bonilla Martínez</u>	
2do. SUPLENTE	<u>QFB. Adriana Gil García</u>	

NOTA: los estudiantes suplenes están obligados a presentarse al día y hora de Examen Profesional (art. 127).

UHA/tes

Agradecimientos y Dedicatorias

Primeramente a Dios por haberme permitido llegar a este lugar y momento, por haberme dado a mi familia y amigos que siempre me han apoyado.

A mi mamá María de los Ángeles quien siempre ha sido un ejemplo de fortaleza, trabajo, dedicación y perseverancia, por ser mi gran ejemplo en la vida. Por qué gracias a ti es que puedo hacerte entrega del resultado de muchos años de trabajo y dedicación. Gracias mamá.

A mi tío José Juan quien ha sido mi guía y un papá, gracias por siempre apoyarme, por tus consejos, por tu confianza. Gracias por que sin el apoyo que siempre nos has dado este reto hubiera sido más difícil. Gracias tío te quiero mucho.

A mi hermano Diego Alfonso gracias por ser siempre mi cómplice por ser mi amigo, como te lo dije un día puede que no sea el mejor hermano pero siempre voy a estar agradecido con la vida y con Dios por darme al mejor hermano te quiero mucho y siempre que me necesites estaré ahí para ti.

A mis abuelos Sofía y Agustín quienes también siempre me han y me apoyaron en todo momento. Gracias por todos sus consejos llenos de sabiduría los quiero mucho.

Sara gracias por apoyarme en la recta final de un ciclo de mi vida, gracias por tu comprensión, paciencia y tu compañía. Por qué eres alguien muy especial para mi te quiero mucho mi niña.

A mis amigos Alejandro, Eric (poyo), Héctor, Erick (Kalimba), Yaneth, Gaby, Kristal, Laura, Karlita, Xavier (moreno), Pablo, Lulú, Angélica, Karina gracias por formar parte de mi vida y por su apoyo por qué sin ustedes este camino hubiera sido más difícil.

Carmelita muchas gracias por todo el apoyo que nos has brindado durante este tiempo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme permitido formar parte de esta gran institución a la FES Cuautitlán C-1 por permitirme pertenecer a la última generación de QFB'S es un gran honor ser egresado de esta universidad.

Se agradece al proyecto PAPIIT TA 200312: "Iontoforesis, microagujas, sonoforesis y promotores químicos para eficientar el paso de activos de interés terapéutico a través de la piel" y a la Catedra de Investigación PACIVE NCONS-17 "Diseño, preparación y caracterización de sistemas nanoparticulados de sustancias de interés terapéutico y/o cosmético administrados vía transdérmica utilizando iontoforesis y microagujas.

INDICE

<i>INDICE</i>	3
<i>INDICE DE FIGURAS</i>	8
<i>INDICE DE ABREVIATURAS</i>	10
<i>Resumen</i>	12
<i>1 Introducción</i>	13
<i>2. La Piel</i>	14
2.1 Anatomía de la piel.	14
2.1.1 Epidermis.....	15
2.1.2 Unión dermoepidérmica	17
2.2 Anexos de la piel	18
2.2.1 Folículos pilosos:	18
2.2.2 Glándulas sudoríparas ecrinas:.....	18
2.2.3 Glándulas sudoríparas apocrinas:	18
2.2.4 Uñas.....	19
2.2.5 Glándula sebácea	19
<i>3. Absorción percutánea</i>	20
3.1 Factores que intervienen en la velocidad de absorción percutánea.....	23
3.2 Ley de Fick.....	23
3.3 Factores biológicos	25
<i>4. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos</i>	25
<i>5 Parches transdérmicos</i>	27
5.1 Estructura.....	27
5.2 Superficie	29
5.3 Parches pasivos.....	31
5.4 Parches activos.....	32
5.5 Bioadhesión en sistemas transdérmicos	32
5.6 Características ideales de los bioadhesivos:	33
<i>6 Poloxamer 407 (Pluronic F-127)</i>	33

6.1 Características y propiedades del PF-127	34
7. Quitina y quitosano	36
8. Dislipidemias.....	40
8.1 Clasificación de las dislipidemias	41
8.2 Criterios que se deben buscar para la existencia de una dislipidemia:	44
8.3 Detección de dislipidemias en niños	45
8.4 Tratamiento de las dislipidemias	45
8.5 Tratamiento farmacológico	46
9. Pravastatina.....	47
9.1 Farmacocinética	50
9.2 Posología	50
9.3 Reacciones adversas	51
10 Objetivo:	51
10.1 Objetivos particulares:	51
11. Hipótesis:	51
12 Metodología	52
12.1 Material y Equipo.....	52
12.2 Reactivos.....	52
12.3 Elaboración del parche	52
12.4 Contenido químico.....	53
12.5 Pruebas físicas de caracterización para los parches transdérmicos.....	54
12.5.1 Grosor de la película.....	54
12.5.2 Bioadhesión.....	54
12.5.3 Bioadhesión- poshumectación.....	55
12.5.4 Resistencia a la ruptura	55
12.5.5 Microscopia óptica	56
12.5.6 Calorimetría diferencial de barrido.....	56
12.6 Perfiles de disolución	56
13 Resultados y análisis de resultados	57
13.1 Espesor y diámetro	57

13.2 Bioadhesión	59
13.3 Bioadhesión-poshumectación	62
13.4 Resistencia a la ruptura.....	64
13.5 Constricción	66
13.6 Microscopía óptica.....	66
13.7 Contenido químico.....	74
13.8 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	75
13.9 Estudios de liberación	77
<i>14 Conclusiones</i>	<i>81</i>
<i>15 Referencias</i>	<i>83</i>
<i>16 Anexo</i>	<i>89</i>

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Actividades de la piel relacionadas con la homeostasia [1].	13
Tabla 2. Etapas que se producen en la liberación de un fármaco [4].	22
Tabla 3. Vías de penetración de los fármacos y su coeficiente de difusión [5].	24
Tabla 4. Capacidad de penetración transdérmica [4].	26
Tabla 5. Ventajas en el uso de parches transdérmicos [12,13].	26
Tabla 6. Características de principios activos y excipientes.	30
Tabla 7. Usos del quitosano [9].	39
Tabla 8. Clasificación de Fredrickson de las dislipidemias.	41
Tabla 9: Etiología primaria o genética de las dislipidemias.	42
Tabla 10: Patologías como causa de dislipidemias.	43
Tabla 11: Causas de dislipidemias asociados a cambios en la dieta y uso de algunos fármacos. Condiciones ambientales causales de dislipidemias	43
Tabla 12. Tratamiento farmacológico de las dislipidemias	47
Tabla 13. Componentes de la matriz polimérica.	53
Tabla 14. Resultados promedio de grosor de película para cada parche transdérmico.	57
Tabla 15. ANOVA de la prueba de grosor de los parches transdérmicos.	58
Tabla 16. Prueba de Tukey	58
Tabla 17. Resultado promedio de diámetro de película para cada parche transdérmico.	59
Tabla 18. ANOVA del diámetro de los parches transdérmicos	59
Tabla 19. Resultados de las pruebas de bioadhesión.	60
Tabla 20. ANOVAS para la fuerza, área y desplazamiento en bioadhesión	61
Tabla 21. Prueba de Tukey para el desplazamiento en bioadhesión	61
Tabla 22. Resultados de las pruebas de poshumectación.	62
Tabla 23. ANOVAS fuerza, área y desplazamiento en poshumectación.	63
Tabla 24. Prueba de Tukey para fuerza en poshumectación.	63
Tabla 25. Prueba de tukey para área en poshumectación.	63
Tabla 26. Resultados obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura.	64
Tabla 27. ANOVAS de resistencia a la ruptura	65

Tabla 28. Prueba de Tukey para la fuerza	65
Tabla 29. Contenido de pravastatina por cada parche evaluado.....	74
Tabla 30. Perfil cinético de liberación de pravastatina.	80
Tabla 31. Calculo de los factores de similitud de los parches al 1% y de 3% de PF-127 con el parche sin PF-127.	81
Tabla 32. Resumen de las pruebas realizadas a los parches.....	81

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Capas de la piel humana.....	15
Figura 2. Estratos de la epidermis	16
Figura 3. Anexos cutáneos.....	20
Figura 4. Rutas de absorción cutánea	21
Figura 5. Esquema de un parche transdérmico.....	27
Figura 6. Sistema matricial.	28
Figura 7. Sistema reservorio del parche.....	28
Figura 8. Sistemas de liberación controlada vía matriz.....	29
Figura 9. Sistema de difusión controlada mediante microreservorios.	29
Figura 10. Red micelar a diferentes concentraciones [33].....	35
Figura 11. Fórmula general del PF-127 [33].	35
Figura 12. Esquema de los diferentes arreglos que puede presentar el PF-127 al incrementar la temperatura.....	36
Figura 13. Estructura molecular de la quitina [34].....	37
Figura 14. Estructura química del quitosano [34].	38
Figura 15. Formula química de la pravastatina.	48
Figura 16. Mecanismo de acción de las estatinas, Inhibición de la HMG-CoA reductasa a nivel hepático que explica el efecto hipolipemiante. Además, interfiere con la fenilación de isoprenoides, lo que podría explicar la vía por la cual se favorece la expresión de óxido nítrico en la célula endotelial [36].....	49
Figura 17. Formulaciones de los parches vertidos en los moldes de vidrio.....	53
Figura 18. Espectrofotómetro UV/visible Cary 100 Varian	54
Figura 19. Pruebas de bioadhesión.	55
Figura 20. Texturómetro TX-XT2	56
Figura 21. Disolutor VANKEL VK-7000.....	57
Figura 22. Muestra de quitosán observado a 10x donde se puede apreciar el tamaño de las partículas de dicho polímero.....	67
Figura 23. Muestra de PF-127 observada a 10x en donde se puede apreciar el tamaño de partícula de dicho componente.	67

Figura 24. Muestra de pravastatina observado a 10x en donde podemos apreciar su tamaño y morfología de los cristales	67
Figura 25. PT-SIN observado el día 1 a) 4x, b) 10x y c) 40x.	68
Figura 26. PT-1% observado el día 1 a: a) 4x, b) 10x y c) 40x.....	68
Figura 27. PT-3% observado el día 1 a: a) 4x, b) 10x y c) 40x.....	69
Figura 28. PT-SIN observado a los 30 días a: a) 4x, 10x y 40x.....	69
Figura 29. PT-1% observado a los 30 días a: a)4x, 10x y 40x.....	70
Figura 30. PT-3% observado a los 30 días a: a)4x, 10x y 40x.....	70
Figura 31. PT-SIN observado a los 60 días a: a)4x, b)10x y c)40x.	71
Figura 32. PT-1% observado a los 60 días a: a)4x, b)10x y c)40x.	71
Figura 33. PT-3% observado a los 60 días a: a)4x, b)10x y c)40x.	72
Figura 34. PT-SIN observado a los 90 días a: a)4x, b)10x y c)40x.....	72
Figura 35. PT-1% observado a los 90 días a: a)4x, b)10x y c)40x.	73
Figura 36. PT-3% observado a los 90 días a: a)4x, b)10x y c)40x.	73
Figura 37. Cinética de mezclado para las formulaciones a evaluar. Donde Arriba es la parte superior del reactor, medio es la parte media del reactor y abajo es la parte inferior del reactor.	75
Figura 38. Termogramas de los parches transdérmicos evaluados así como los excipientes por calorimetría diferencial de barrido.	76
Figura 39. Aparato de disolución numero 5 descrito en la USP utilizado en los perfiles de disolución.....	77
Figura 40. Perfiles de disolución de Pravastatina al variar el porcentaje de PF-127 (Sin PF-127, al 1% y 3%).....	78
Figura 41. Red polimérica de quitosán con PF-127 modificado de Chunga T et al [56].	79
Figura 42. La figura A muestra el fenómeno de enrejado o bloque el cual impide la liberación del activo, en la figura B Muestra el fenómeno de formación de micelas. Figura modificada de Escobar-Chávez et al [33].	79

INDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
STT	Sistema Terapéutico Transdérmico
HDL	High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidad)
EC	Estrato Corneo
EG	Estrato Germinativo
EGr	Estrato Granuloso
EE	Estrato Espinoso
EL	Estrato Lucido
PA	Principio Activo
APP	Agentes Promotores de la penetración
ASP	Adhesivos Sensibles a la Presión
SAT	Sistemas de Administración Transdérmica
PF-127	Pluronic F-127
Cmc	Concentración micelar crítica
Cgs	Concentración de gelificación crítica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RCG	Riesgo cardiovascular global
OMS	Organización Mundial de la Salud
CV	Cardiovascular
ONU	Organización de las Naciones Unidas
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

PT	Parche transdérmico
PF-127	Pluronic F-127
PT-SIN	Parche transdérmico sin Pluronic F-127
PT-1%	Parche transdérmico con pluronic F-127 al 1%
PT-3%	Parche transdérmico con pluronic F-127 al 3%

Resumen

Más allá de la clásica imagen de la piel como una simple barrera mecánica y sensorial, hoy en día se conoce que también participa activamente en la síntesis, utilización y metabolismo de proteínas, lípidos y moléculas de señalización celular, además de formar parte de los sistemas endocrino, inmune y nervioso.

Todas estas características la han convertido en una novedosa opción para llevar a cabo la administración de fármacos con la intención de lograr un efecto local o sistémico; razón por la cual se llevaron a cabo estudios de caracterización y perfiles de liberación *in vitro*, evaluando parches transdérmicos de quitosán conteniendo pravastatina sódica como principio activo, utilizando además Pluronic F-127 (PF-127) como modulador de la liberación, el cual dependiendo de su concentración, tuvo la capacidad de facilitar o retardar la liberación del principio activo.

Con dicho poloxámero (PF-127) se llevaron a cabo tres formulaciones:

Un parche transdérmico sin PF-127.

Un parche transdérmico con PF-127 al 1%.

Un parche transdérmico con PF-127 al 3%.

A cada sistema transdérmico se le evaluaron diversas características fisicoquímicas como son: espesor, diámetro, contenido químico, constricción, bioadhesión, bioadhesión poshumectación, resistencia a la ruptura, microscopía óptica, calorimetría diferencial de barrido y perfiles de liberación.

Todo esto se hizo con la finalidad de determinar cuál de las formulaciones presenta las mejores características para proceder más adelante en próximas investigaciones, a realizar los estudios de penetración a través de piel humana en celdas tipo Franz.

1 Introducción

La piel es el órgano del cuerpo humano que presenta mayor tamaño, tanto en superficie como en peso; actúa como barrera protectora que aísla al organismo del medio que lo rodea, y como sistema de comunicación con el entorno. Consta de tres capas principales llamadas epidermis, dermis e hipodermis, así como anexos cutáneos tales como pelos, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas.

Las funciones convencionales de la piel se muestran en la Tabla 1, mismas que son conocidas desde la antigüedad [1].

Tabla 1. Actividades de la piel relacionadas con la homeostasia [1].

FUNCIÓN	SERIE DE ACTIVIDADES
Barrera	Control de las pérdidas de agua, electrolitos, etc. Protección a los agentes físicos, químicos y biológicos
Sensibilidad	Calor, frío, dolor, picor y presión
Regulación de la temperatura	Aislamiento, variación del flujo sanguíneo, sudoración
control hemodinámico	Cambios vasculares periféricos
Secreción. Excreción	Función glandular, crecimiento del pelo y la epidermis. Perdida percutánea de gases, solutos y líquidos.
Síntesis	Vitamina D
Función inmunológica	Vigilancia, respuesta

Hoy en día se conoce que la piel, además de cumplir las funciones descritas anteriormente, participa activamente en la síntesis, utilización y metabolismo de proteínas, lípidos y moléculas de señalización celular, además de ser parte integral de los sistemas: inmune, nervioso y endocrino.

Todas estas funciones, más allá de la clásica imagen de la piel como una simple barrera mecánica y sensorial, han hecho de la misma un objetivo claramente definido para la administración de fármacos con la intención de lograr un efecto tópico, local o sistémico, de tal manera que muchos esfuerzos se han llevado a cabo para mejorar el desarrollo de sistemas de liberación transdérmicos, con la finalidad de modificar la barrera de

permeabilidad de manera local y temporal [2]; esto es, poner cualquier sustancia sobre la piel, con el fin de obtener un efecto terapéutico local o sistémico.

Todos los sistemas de este tipo, que se encuentran actualmente en el mercado, contienen principios activos con un coeficiente de difusión dependiente de la naturaleza del polímero y del tamaño molecular del principio activo, y donde la cinética de liberación debe ser de orden cero para obtener niveles constantes de sustancia activa en plasma; otra de las características que deben cumplir estos compuestos, es que se requieren niveles mínimos de efectividad terapéutica para lograr su efecto.

Partiendo de lo anterior, se llevó a cabo una caracterización fisicoquímica y perfiles de liberación de parches transdérmicos de pravastatina sódica, con el fin de proponerse como un Sistema Terapéutico Transdérmico (STT) factible para su evaluación, que garantice una adecuada liberación del activo para llevar a cabo su efecto terapéutico en el tratamiento de las dislipidemias.

Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol total, triglicéridos y/o colesterol HDL. Son un factor causal de las enfermedades cardiovasculares cuya importancia ha sido demostrada en diversos grupos étnicos. En México, estas enfermedades son unas de las más prevalentes en los adultos, y menos de la mitad de ellos saben que la padecen [3].

2. La Piel

2.1 Anatomía de la piel.

La piel cubre una superficie aproximada de 2m^2 en promedio en un hombre adulto y está formada por tres capas principales de funciones y estructuras diferentes. Del exterior al interior del organismo, encontramos a la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo o hipodermis [2]. El espesor de las capas varía con las distintas regiones anatómicas. La epidermis es más gruesa en las palmas de las manos y plantas de los pies y muy delgada en los párpados, mientras que la dermis es más gruesa en la espalda [4].

Aunque la principal función de la piel es la de servir como barrera entre el medio externo y el interno, cumple además con múltiples funciones (Ver Tabla 1). Controla la pérdida de fluidos valiosos, evita la penetración de sustancias extrañas, nocivas y radiaciones, actúa como cojín frente a golpes mecánicos, regula la pérdida de calor, transmite los estímulos que le llegan y también es el reflejo de enfermedades sistémicas [5]. La piel es un sistema heterogéneo constituido por dos tejidos, uno epitelial denominado epidermis y el otro

conjuntivo que recibe el nombre de dermis. Por debajo de estos dos tejidos se encuentra la hipodermis, también llamada fascia superficial, donde predominan los adipocitos (Figura 1).

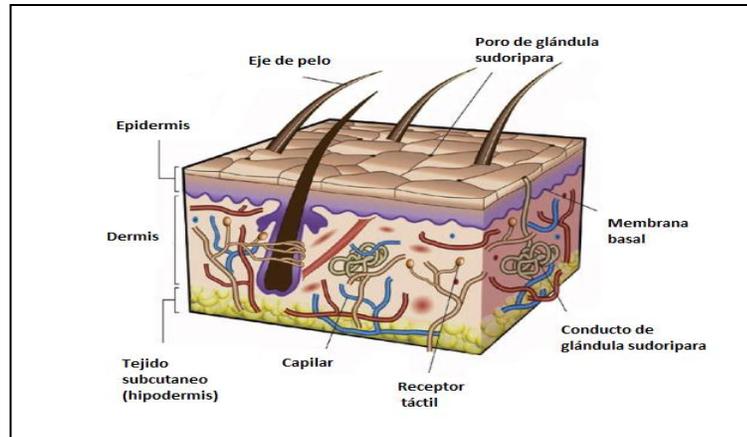


Figura 1. Capas de la piel humana.

2.1.1 Epidermis

La epidermis está constituida por dos capas: el Estrato Corneo (EC) o también llamada epidermis no viable con un espesor de 10 a 100 μ m, y la epidermis viable que tiene un espesor de 50 a 100 μ m formada por el estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato germinativo.

Dentro de toda la gama de biomembranas de mamíferos, la composición y estructura del EC se considera única. Esta delgada membrana (10-100 μ m de espesor) está compuesta de células completamente queratinizadas, embebidas en una matriz lipídica ordenada y continua (Figura 2) [2].

La epidermis además contiene cuatro tipos de células [2,4]:

1. Queratinocitos: son el componente de la epidermis. Su función es producir queratina, una proteína filamentosa compleja que forma el EC. Se encuentran presentes desde el estrato basal al granular, y al llegar al estrato corneo, se transforman en corneocitos. Los queratinocitos desempeñan un papel importante en la función inmunológica de la piel.
2. Melanocitos: el melanocito es una célula de tipo dendrítico, que se extiende por largas distancias dentro de la epidermis y está en contacto estrecho con los queratinocitos. Son las células responsables de la pigmentación de la piel; se encuentran en la capa basal y producen gránulos llamados melanosomas que contienen melanina. Esos gránulos se transfieren desde los melanocitos hasta los queratinocitos, y proporcionan protección al núcleo celular frente a radiaciones

ultravioleta. Las diferencias en el color de la piel según la raza son explicadas por el número de melanosomas.

3. Células de Langerhans: representan 3-5% de las células del estrato espinoso en donde se encuentran situadas entre los queratinocitos. Son células inmunes con forma dendrítica que participan en la respuesta de barrera frente a alergias de contacto. Su producción es estimulada por la langerina, una proteína de membrana con actividad de receptor. Dichas células participan en la respuesta inmune cutánea y migra desde la piel hasta los ganglios linfáticos. Poseen receptores de membrana para la inmunoglobulina Fc y el complemento C3
4. Células de Merkel: representan un tipo de células intraepiteliales de la piel, se encuentran sobre todo, en las proximidades del estrato basal, concentradas cerca de los folículos. Son células mecanorreceptoras, ya que poseen unas microvellosidades que responden a la distorsión mecánica, produciendo la liberación de neurotransmisores por parte de la célula.

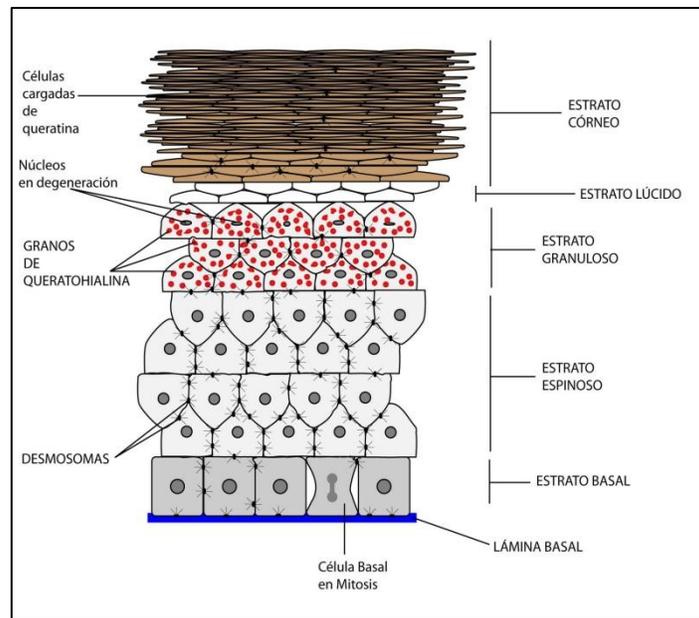


Figura 2. Estratos de la epidermis

Es en la epidermis viable, a nivel del estrato germinativo que nacen las células epidérmicas. Las células provienen de la división celular migrando a través de la epidermis, en donde se diferencian. Inicialmente son de forma cúbica o cilíndrica. Estas células migran del estrato espinoso, donde se vuelven más alargadas, al estrato granuloso y

posteriormente al estrato lúcido. Es precisamente en esta capa de la epidermis viable donde ocurre la queratinización y pérdida del núcleo.

2.1.2 Unión dermoepidérmica

La unión dermoepidérmica, es una estructura de alta complejidad molecular formada por los queratinocitos basales, la membrana basal epidérmica y la parte superior de las papilas dérmicas [6]. Representa la unión entre la epidermis y la dermis. Está localizada en la zona de la membrana basal y se asemeja a un filtro semipermeable que permite que las células y los líquidos viajen entre la epidermis y la dermis. También sirve como un soporte estructural para la epidermis [4].

Dermis: de un espesor que varía entre 0.2 – 0.3 cm, es un estrato grueso y conectivo, que está constituido por fibras proteicas: colágeno, elastina y reticulina. Este tejido es rico en vasos, nervios y músculo liso, donde se ubican además, las porciones profundas de los anexos cutáneos: complejos pilosebáceos, uñas y glándulas sudoríparas.

Generalmente se distingue una zona en contacto con la epidermis denominada cuerpo papilar, y otra más profunda llamada reticular, la cual está en contacto con la hipodermis.

- *La papilar o dermis superior:* es una zona superficial compuesta de tejido conectivo laxo, que contacta con la membrana basal, cuyas fibras de colágeno y elastina se disponen en forma perpendicular al epitelio, determinando la formación de papilas que entran en contacto con parte basal de la epidermis. Dentro de esta zona logramos encontrar receptores de presión superficial o receptores táctiles denominados corpúsculos de Meissner.
- *La dermis reticular o profunda:* constituida por tejido conectivo de fibras elásticas que se disponen en todas direcciones y se ordenan en forma compacta, mismas que le confieren resistencia y elasticidad, contiene la mayoría de los anexos de la piel.

Las células propias de la dermis son los fibroblastos y los mastocitos. Los primeros se encargan de la elaboración de la fibrillas de procolágeno y los segundos de la modulación de respuestas celulares gracias a la liberación de su contenido de histamina, heparina y otros mediadores.

Hipodermis: también es llamada tejido adiposo subcutáneo, forma el límite anatómico de la piel con los tejidos subyacentes. Está constituida por los adipocitos los cuales producen y almacenan grasa y cuyo desarrollo varía según la zona anatómica.

2.2 Anexos de la piel

Las glándulas ecrinas y apocrinas, los conductos, las unidades pilosebáceas y las uñas constituyen los anexos cutáneos también llamados faneras, que son modificaciones del epitelio cornificado (figura 3) [7].

2.2.1 Folículos pilosos:

Distribuidos por toda la superficie de la piel, excepto las palmas de las manos, plantas de los pies, glándula, labios mayores, menores y ombligo. Varía en cuanto a longitud y coloración en las diferentes regiones de la piel y dependerán de factores genéticos, raciales y endócrinos [7].

Nace en la dermis, estando la raíz asentada allí. Histológicamente las células son más parecidas a la epidermis [8]. Cada pelo tiene una raíz incluida en la piel, y un tallo libre que termina en el ápex. La raíz presenta una expansión ovoidea, el bulbo del pelo, que tiene una parte estrecha el cérvix del bulbo y una cavidad que se amolda sobre la papila del tejido conectivo. La raíz está rodeada por una invaginación llamada folículo del pelo y por una vaina de tejido conectivo llamada bolsa del pelo. Consta de tres capas celulares concéntricas, la medula, que forma un eje central laxo; el cortex, formado por células cornificadas alargadas que contienen melanina en cantidades variables y la cutícula, que consta de una sola capa de células claras aplanadas y cornificadas que se superponen como las tejas de un techo y se llaman escamas [7].

2.2.2 Glándulas sudoríparas ecrinas:

Las glándulas sudoríparas ecrinas son apéndices de la epidermis, que tienen como función el mantenimiento de la temperatura normal del cuerpo, segregando agua sobre la superficie de la piel, y así disipar el calor por evaporación [6].

Estas glándulas tienen tres componentes principales [8]:

- Los acrosiringios que se abren directamente sobre la superficie cutánea
- La porción dérmica recta del conducto formado por células epiteliales cuboidales
- La zona secretora localizada en el pánículo superficial. En la región de la espalda, esta zona se sitúa en la dermis profunda.

2.2.3 Glándulas sudoríparas apocrinas:

Poseen un conducto secretor que desemboca en un folículo piloso [8]. Embriológicamente derivan del germen epitelial primario. Ocupan toda la superficie de la piel, luego la gran mayoría desaparece y quedan confinadas a la localización característica del adulto (axilas, región ano-genital, región periumbilical, areolas, conducto auditivo externo, párpados,

borde bermellón de los labios). En la pubertad aumentan de tamaño por estímulo hormonal [9].

2.2.4 Uñas

Son placas de queratina que recubren la parte distal de los dedos. La uña empieza por la raíz, implantada en un surco de la epidermis, continua con el cuerpo y termina por el borde libre; el borde oculto corresponde al borde proximal de la raíz, cubierto por un pliegue cutáneo, el valle posterior. La lúnula es la porción proximal y blanquecina del cuerpo, es bien visible en el pulgar y va desapareciendo, cubierta por la dermis en los últimos dedos mediales [7].

La matriz de la uña es una porción de la dermis sobre la que se asienta la raíz y la lúnula. El lecho o lectulus de la uña es una zona epidérmica, desprovista del EC, sobre ella se asienta el cuerpo de la uña y presenta crestas o surcos; el lecho le da adherencia y permite su deslizamiento. Crece 0.5mm por semana, esta ricamente vascularizado, por lo cual presenta un color [7].

2.2.5 Glándula sebácea

Estas glándulas producen una sustancia llamada sebo, que está formada por grasa, células y ácidos, y cuya misión es engrasar la piel y el cabello como mecanismo de protección [10].

Formada por adipocitos, estas células son semejantes a las de los estratos de la epidermis pero posteriormente se llenan de lípidos y pierden el núcleo [8]. Las glándulas sebáceas se encuentran en toda la superficie cutánea, excepto en palmas y plantas de los pies y son escasas en dorso de manos y pies. La mayor concentración glandular se encuentra en zonas como cara, frente, cuero cabelludo, línea media del dorso, cara interior del tórax, donde pueden alcanzar 900 por cm^2 [7].

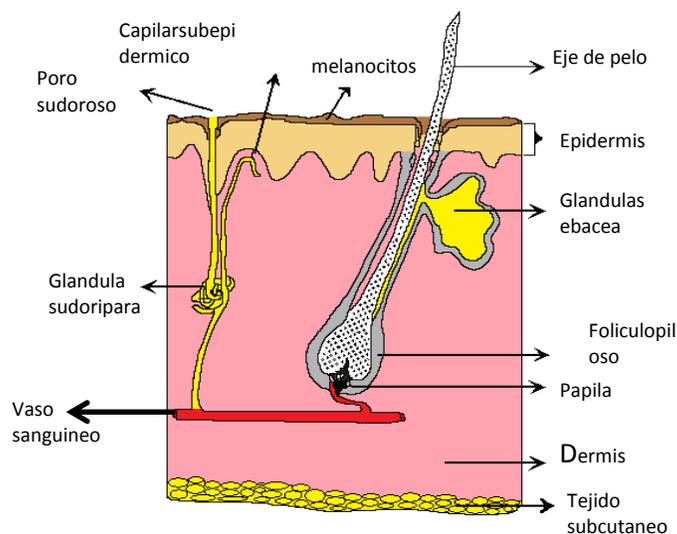


Figura 3. Anexos cutáneos.

3. Absorción percutánea

Mucho se ha debatido sobre las vías de penetración de los fármacos a través de la piel, pero las evidencias sugieren que bajo condiciones normales, la vía predominante es a través de los espacios intercelulares, es decir, la vía intercelular. Scheuplein y Blank [11], señalaron que las rutas para el transporte de fármacos, desde la superficie de la piel hasta la red vascular son: difusión a través de lípidos intercelulares (vía intercelular); difusión transcelular o intracelular a través de los queratinocitos y; difusión a través de los anexos cutáneos, es decir a través de folículos pilosos y glándulas sudoríparas (vía transperpendicular) (Figura 4).

- Vía transcelular: el camino que siguen las sustancias exógenas a través de la célula [12].
- Vía intercelular: el paso del principio activo puede ocurrir a través de los canales lipídicos que hay entre los queratinocitos; esta es la ruta principal de paso de fármacos lipofílicos a las capas más profundas de la epidermis.
- Vía transperpendicular: esta vía de acceso a través de los anexos cutáneos (glándulas sudoríparas y sistema pilosebáceo), representa una escasa contribución en la penetración transdérmica, ya que estos solo representan el 1% del área total de la piel; de aquí que aun cuando el ingreso por esta ruta sea más rápido, su contribución en la absorción de fármacos sea poco considerable.

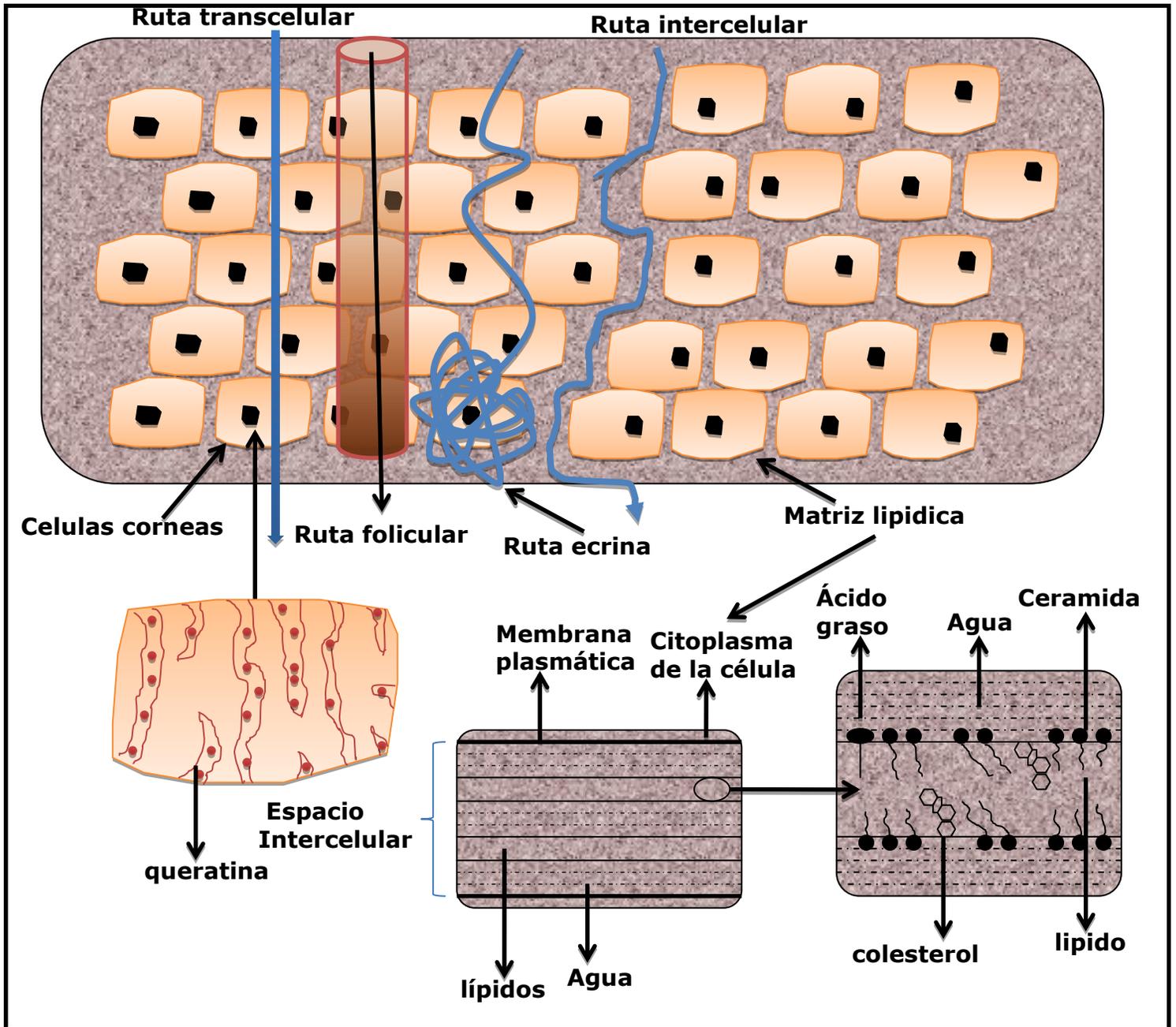


Figura 4. Rutas de absorción cutánea

Por otra parte, las etapas que se producen en la liberación de un fármaco contenido en una formulación aplicada sobre la piel, y su transporte hasta la circulación sistémica se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Etapas que se producen en la liberación de un fármaco [13].

1.- Disolución del fármaco y liberación del principio activo
2.- Reparto del fármaco en el estrato corneo
3.- Difusión a través del estrato corneo, principalmente por vía intercelular.
4.- Reparto del fármaco entre el estrato corneo y la epidermis viva.
5.- Difusión, a través de la epidermis, hasta la dermis
6.- Paso a la red capilar local, a través del endotelio los vasos sanguíneos y posteriormente, paso a la circulación.

De aquí que el fármaco ideal debe tener en una primera fase, suficiente lipofiliencia para distribuirse en el EC, pero también debe tener cierta hidrofiliencia para poder acceder a la circulación sistémica.

Para muchos fármacos, con la excepción de aquellos que poseen un elevado coeficiente de reparto (Log Octanol/Agua mayor a 5), el paso limitante para su absorción es su tránsito a lo largo del EC. Sin embargo, desde el punto de vista de la liberación del fármaco, es mejor que el control de la velocidad de liberación del Principio Activo (PA) resida en la liberación de este desde la formulación, con objeto de obtener velocidades de absorción uniformes y reducir así las variaciones interindividuales. Una de las características más importantes del EC es la naturaleza compleja de sus lípidos. A diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las membranas biológicas, aquí no hay fosfolípidos.

Los fármacos pasan a través del EC, principalmente por la vía intercelular; algunas moléculas lipofílicas pueden penetrar en principio a través de los folículos pilosos, porque los poros de éstos contienen sebo; sin embargo, por ocupar un área menor al 1% de la superficie total de la piel, su contribución a la penetración de los principios activos a través de la piel es escasa; no obstante, su contribución es más importante cuando se busca la acción tópica del fármaco.

La penetración de fármacos a través de las glándulas ecrinas, puede ser útil para la aplicación de fármacos hidrófilos, pero al igual que en el caso anterior su contribución es

pequeña; sin embargo, no debería descartarse esta vía de penetración (vía transperpendicular) cuando se administran fármacos por iontoforesis [13].

3.1 Factores que intervienen en la velocidad de absorción percutánea

La absorción percutánea está relacionada con la transferencia de principio activo desde la superficie de la piel a través del EC, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación [14].

La difusión de la sustancia activa está limitada, además, por la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sistémica del PA. Existen otros factores que controlan la penetración o velocidad de permeación, entre ellos está la densidad del medio de difusión, que es inversamente proporcional al coeficiente de distribución [14].

Tres variables principales explican la velocidad de absorción en los medicamentos por vía tópica/transdérmica del mismo fármaco en diferentes vehículos [15]:

- a) Concentración del fármaco en el vehículo: la velocidad de difusión es proporcional a dicha concentración. La relación es lineal a concentraciones bajas del fármaco y solo cuando este es soluble en el vehículo.
- b) Coeficiente de partición del fármaco entre el EC y el vehículo: es una medida de la capacidad del fármaco para escapar del vehículo y se define como la relación entre la solubilidad del medicamento en el EC y en el vehículo. Teniendo presente que el EC es lipofílico, los fármacos liposolubles tendrán facilidad para atravesarlo.
- c) Coeficiente de difusión del fármaco en el EC es la magnitud con que la piel se opone al paso del fármaco. Depende de dos factores:
 - Tamaño molecular: las moléculas de tamaño grande tienen coeficiente de difusión pequeño.
 - Capacidad de difusión de la capa de la piel: como puede observarse en la Tabla 3, el menor coeficiente de difusión corresponde al EC, que como ya se ha comentado es el que se opone con mayor intensidad al paso de los fármacos, y, sin embargo, casi la totalidad del fármaco que atraviesa la piel lo hace a través del EC (99% del volumen de difusión total).

3.2 Ley de Fick

Para la determinación del flujo del soluto en el estado de equilibrio y del coeficiente de permeabilidad, se utiliza la fórmula integrada de la primera ley de Fick:

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

Donde J es el flujo, D es el coeficiente de difusión y dC/dx es el gradiente de concentración durante una distancia x. La primera ley de Fick de difusión se puede utilizar para describir

la penetración cutánea de fármacos, sin embargo, el gradiente de concentración a través del tejido de la piel no puede medirse fácilmente, pero se puede aproximar por el producto del coeficiente de permeabilidad (P_s) y la diferencia de concentración a través de la piel (C_s) [16].

El estado de equilibrio de flujo transdérmico, J_s , a través de barrera de la piel viene dado como:

$$J_s = P_s C_s$$

Donde P_s , el coeficiente de permeabilidad, se define por:

$$P_s = K.D/h$$

Donde K es el coeficiente de partición y h es el espesor de la piel. La cantidad acumulada de fármaco a través de la piel (Q_t) queda dado por:

$$Q_t = K.D.C_s/h (t-h^2/6D)$$

Donde C_s es la concentración del reservorio saturado cuando las condiciones “sink” se mantienen en la solución receptora. La diferenciación de la ecuación anterior con respecto al tiempo nos lleva a la ecuación obtenida anteriormente que describe el flujo estacionario transdérmico ($J_s = P_s C_s$). Cuando se extrapola la línea del estado estacionario al eje del tiempo, el valor de tiempo de latencia, t_L se obtiene por el intercepto a $Q = 0$ [16].

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

El intercepto t_L , es una medida del tiempo que le toma al fármaco alcanzar un gradiente de concentración constante a través de la piel. El tiempo de latencia comúnmente se utiliza para el análisis de datos de permeación de experimentos *in vitro* con la técnica de dosis infinita, donde la piel separa un reservorio de dosis infinita del fármaco en el lado donador y las condiciones sink en el receptor.

Tabla 3. Vías de penetración de los fármacos y su coeficiente de difusión [15].

Vías de penetración	Porcentaje del volumen de difusión total	Coficiente de difusión
Glándulas sudoríparas	0.04 – 0.1	8×10^{-6}
Folículos pilosos	0.15 – 1.2	4×10^{-7}
Estrato Corneo	99 – 99.9	5×10^{-11}

3.3 Factores biológicos

Están relacionados con la propia naturaleza de la piel, por lo que existe una enorme variabilidad interindividual [17].

La edad, es un factor importante a tener en cuenta, ya que se ha podido comprobar que la permeabilidad de la piel en individuos jóvenes es mayor que en edades avanzadas [17].

Otro factor que interviene en el paso del fármaco a través de la piel es la región anatómica que sea tratada ya que el grosor de EC es variable en función de la región anatómica, siendo este mayor en las zonas del cuerpo expuestas a mayor roce, como las palmas de las manos y las plantas de los pies; estos factores explican las diferencias regionales en cuanto la absorción de los fármacos [15,17].

La absorción varía según la zona de aplicación (1% en el antebrazo, 7% en la frente, 37% en el escroto, etc.). Zonas de alta absorción son las ingles, axilas y cara; zonas de baja absorción son los codos, rodillas, palmas de las manos y plantas de los pies [15].

4. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT), se diseñan para permitir el paso de moléculas farmacológicas a través de la piel intacta de manera controlada [10]. Con los STT, se abren las puertas a un gran desafío: vencer los obstáculos que impone la piel, que se comporta como una membrana selectiva permeable. Estos sistemas constituyen una alternativa a las vías tradicionales (oral, parenteral, subcutánea, intramuscular) de administración de principios activos y medicamentos [18, 19].

Los medicamentos aplicados sobre la piel, permiten al fármaco difundir desde el EC hasta la hipodermis e ingresar al torrente sanguíneo produciendo un efecto sistémico. En un sentido amplio la liberación transdérmica incluye todos los medicamentos administrados de forma tópica cuyo objetivo es ingresar a la circulación sistémica. La colocación de pomadas, lociones o cremas sobre la piel intacta o sin masaje, obtiene grandes variaciones en la magnitud y duración del efecto farmacológico, así como niveles sanguíneos muy variables debido a las diferencias en la permeabilidad intrínseca de la piel y sus condiciones y la naturaleza del vehículo.

Una de las primeras modalidades de terapia transdérmica fue el uso del ungüento como vehículo, el cual ha sido remplazado por dispositivos sofisticados que permiten controlar la dosificación.

Se ha planteado que el éxito de todo sistema terapéutico transdérmico depende de la capacidad de la sustancia de difundirse a través de la piel en cantidades suficientes para

lograr el efecto terapéutico deseado. En la tabla 4 se muestra la capacidad de penetración transdérmica de diferentes sustancias.

Tabla 4. Capacidad de penetración transdérmica [13].

Capacidad de penetración transdérmica	
Grado de penetración	Características
Pobre	Polímeros de alto peso molecular y macromoléculas (proteínas o polisacáridos)
Pobre	Electrolitos solubles en agua (sodio, cloro, etc.)
Pobre	Sustancias solubles en agua (glucosa, urea)
Buena	Sustancias lipo e hidrosolubilidad intermedia
Excelente	Sustancias liposolubles, no polares, de bajo peso molecular

Los parches transdérmicos forman parte de los denominados sistemas de liberación controlada, que permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco durante un periodo determinado de tiempo. Algunas principales ventajas e inconvenientes, de este tipo de sistemas se muestran en la tabla 5

Tabla5. Ventajas en el uso de parches transdérmicos [20,21].

Ventajas de los parches transdérmicos
La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano
Liberación gradual y flujo controlado en el tiempo con máxima absorción
Ingreso de una cantidad constante de principio activo con niveles sanguíneos uniformes, constantes y sostenidos.
La administración de activos a través de la piel elimina el efecto del primer paso hepático.

Útil para sustancias de semivida de eliminación corta.
Permite disminuir la frecuencia de administración y la dosis de principio activo.
El material impermeable y oclusivo aumenta la sudoración y evita la evaporación y la oxidación de los activos más delicados.
Uso sencillo, indoloro, buena aceptación, optimiza la adherencia al tratamiento.
Eliminación de restricciones en cuanto a dieta con el uso oral.
Desventajas de los parches transdérmicos
Fármacos con tamaño molecular mayor a 500 Daltons no se pueden administrar
Fármacos a altas concentraciones pueden causar irritación

5 Parches transdérmicos

Los parches transdérmicos son la forma de presentación de los STT conocida desde hace poco más de 20 años para el tratamiento de enfermedades sistémicas.

5.1 Estructura

El parche transdérmico comercial es un sistema uni o multi-laminar que tiene como finalidad liberar el PA en la piel, donde puede ejercer un efecto local y/o pasar a los capilares adyacentes, hasta llegar a la circulación general, logrando así un efecto sistémico durante un periodo de tiempo predeterminado [16]. Está conformado de tres partes fundamentales:

Adhesivo, PA y potenciadores, como se muestra en la figura 5.

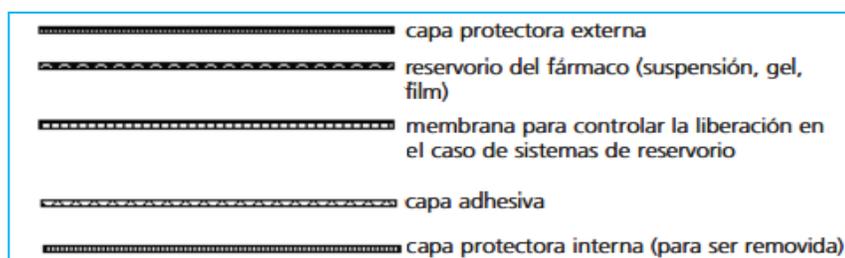


Figura 5. Esquema de un parche transdérmico.

Se reconocen varios sistemas de diseño:

Sistemas matriciales: están constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico de grosor y área definidos, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El entramado del polímero controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación (Figura 6) [2,21].

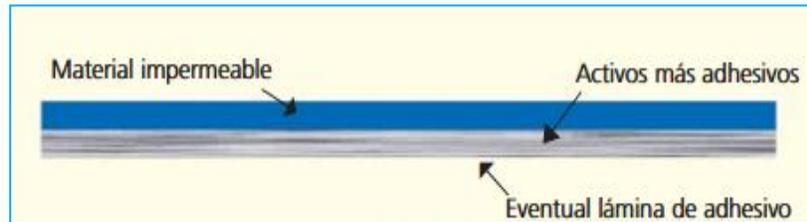


Figura 6. Sistema matricial.

Sistemas de reservorio o sistema controlado de permeación con membrana: el fármaco está contenido en un reservorio y se libera a través de una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada (figura 7). La capa de polímero asegura un buen contacto del parche con la piel [21].

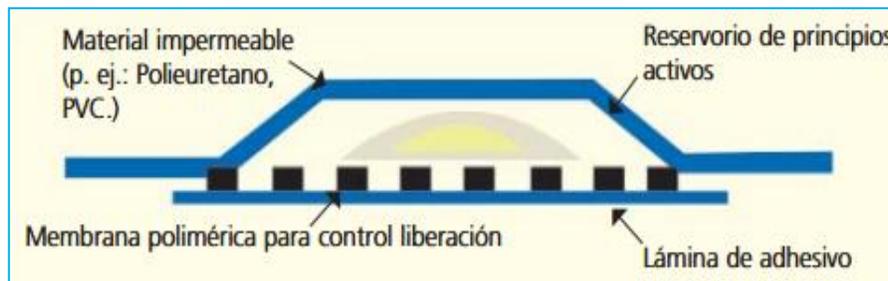


Figura 7. Sistema reservorio del parche

Sistema de difusión controlada vía matriz: los principios activos están dispersos en la matriz de polímero y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo. La liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica (Figura 8).

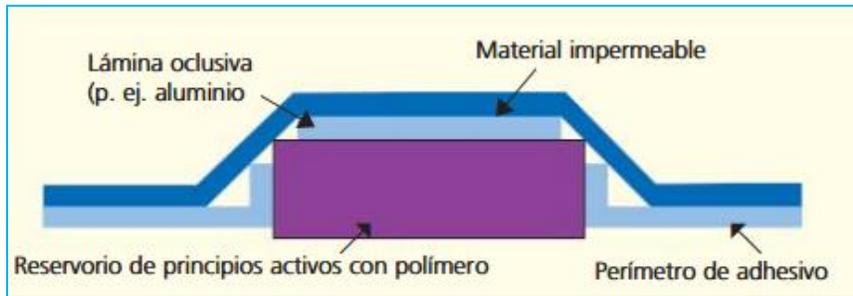


Figura 8. Sistemas de liberación controlada vía matriz.

Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios: la droga está suspendida en una solución soluble en agua, la cual es homogenizada en un polímero lipofílico que forma microesferas. El mismo se aplica bajo una lámina oclusiva e impermeable. La liberación de los principios activos está controlada por los compartimentos del fluido y el polímero (Figura 9).

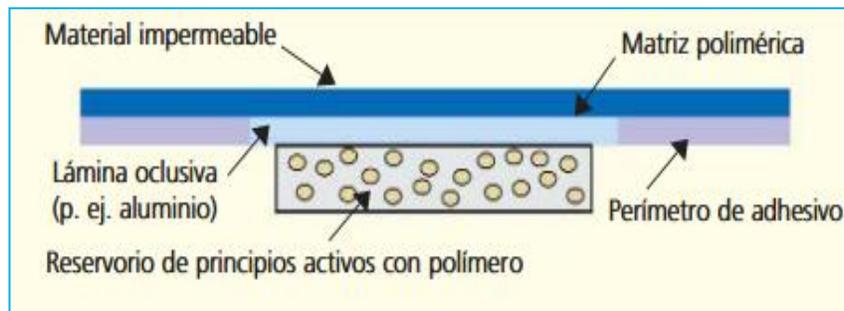


Figura 9. Sistema de difusión controlada mediante microreservorios.

5.2 Superficie

Un parche transdérmico se define además, mediante la cantidad de PA liberado por cm^2 por 24 horas. Este parámetro permite comparar diferentes parches. Todos los STT comercializados hasta ahora proporcionan mayor dosis a medida que aumenta la superficie del parche.

Los sistemas de liberación transdérmicos poseen dos dificultades importantes:

1. La cantidad de fármaco que llegará a circulación sistémica, dependerá del grado de permeabilidad de la piel en el sitio de aplicación del sistema, por lo que es importante que el fabricante especifique en que zonas del cuerpo puede ser utilizado.
2. Si estos sistemas se rompen al ser aplicados, se liberaran grandes cantidades del fármaco pudiendo provocarse daños si el fármaco incluido es muy potente o irritante.

Por esto también se hace necesario conocer los mecanismos de absorción percutánea y aquellos métodos que se pueden utilizar para cuantificar esos fármacos que penetran a través de la piel. El paso a través de ella, es un proceso complejo, por lo que las sustancias capaces de atravesarla requieren cumplir una serie de características (Tabla 6) [21].

Tabla 6. Características de principios activos y excipientes.

CARACTERISTICAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES
Bajo peso molecular < de 500 Daltons
No iónicas
Solubilidad en lípidos y agua
Coefficiente de partición adecuado
Resistencia de la epidermis
Elevada potencia farmacológica (dosis < a 50 mg/día)
Ausencia de propiedades irritantes para la piel
Estable a temperatura ambiente

Como se ha demostrado desde las primeras investigaciones, sabemos que la mayoría de las moléculas se absorben a través de la piel por difusión pasiva. La velocidad de absorción a través del tegumento no es constante desde el inicio puesto que siempre se observa un periodo de latencia. El periodo de latencia representa el tiempo necesario para la penetración de la sustancia al interior de las estructuras corneas y para el establecimiento de un gradiente de difusión.

Tanto el peso como tamaño molecular, y el punto de fusión están directamente relacionados con el paso de fármacos a través de la piel. En general cuanto menor son estos valores, más fácil es el paso del fármaco a través de la piel. El coeficiente de reparto juega un papel muy importante, fármacos con un coeficiente de reparto n-octanol/agua inferior a 0.1 no serían candidatos a ser administrados por vía transdérmica, en cambio, aquellos cuyo coeficiente de reparto n-octano/agua este comprendido entre 10 y 100 serían idóneos [5].

El pKa condicionara, en función del pH de la formulación, la fracción no ionizada presente de fármaco que, *a priori*, es la forma que más posibilidades tiene de penetrar a través de la piel [5].

Tomando en consideración todas las características fisicoquímicas anteriores (grado de ionización, pH, coeficiente de reparto, peso y tamaño molecular, etc.) los parches transdérmicos además de poderse clasificar en función de cómo están estructurados, como ya se ha descrito previamente en este trabajo, estos también pueden ser parches: activos y pasivos.

5.3 Parches pasivos

El transporte pasivo de medicamentos a través de la piel se efectúa mediante una difusión por los tortuosos espacios intercelulares y en función de un gradiente de concentración. Los fármacos penetran por difusión pasiva dependiendo de la interacción entre el fármaco, la piel y los excipientes. La piel tiene una función de barrera representada estructuralmente por la dinámica de la capa córnea; las propiedades fisicoquímicas del fármaco (PA + excipientes); la estructura y composición del EC son los principales parámetros capaces de modificar la difusión y la penetración. El paso limitante de la absorción percutánea es la transferencia del PA desde la superficie cutánea a través del EC. Este proceso ocurre bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas y la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sistémica del PA.

La difusión puede acelerarse empleando profármacos bioconvertibles o agregando **agentes promotores de la permeación (APP)**. Las novedades en el área de las formulaciones involucran la inclusión de sistemas químicos que aumentan la penetración transcutánea de las drogas y la estabilidad del sistema; estas investigaciones pretenden

integrar la droga, el adhesivo y los excipientes en un sistema único, estéticamente aceptable y estable farmacológicamente durante todo el período de aplicación [20,21].

5.4 Parches activos

Son numerosos los principios activos que no poseen la capacidad intrínseca de atravesar la piel de manera eficiente, por lo que ha sido necesaria la búsqueda de vías para modificar esta barrera. Las innovaciones en el área de sistemas incluyen la incorporación de métodos físicos (corriente eléctrica, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, ultrasonido, microagujas, etc.), para incrementar el flujo de fármacos a través de la piel. La mayoría de estos métodos se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos para facilitar el paso de macromoléculas biológicamente activas (ADN, proteínas y péptidos), a través de la piel. Con estas nuevas tecnologías se amplía la lista de PA adaptables a la administración transdérmica y se reducen las limitaciones relacionadas con peso y tamaño molecular, dosis, pH, etc.

Propiedades ideales en un parche transdérmico

A continuación se mencionan las propiedades ideales de los parches transdérmicos [16]:

- Compatibilidad en la formulación (fármaco-excipiente – excipiente-fármaco)
- Estabilidad química
- No irritante
- No sensibilizar la piel
- No provoque la acumulación de materia sebácea
- No fototóxico
- Inoloro
- Incoloro
- Buena resistencia a la ruptura
- Bioadhesivo

5.5 Bioadhesión en sistemas transdérmicos

La bioadhesión es un fenómeno interfacial producido por la interacción de una superficie biológica con un polímero de origen natural o sintético. Este fenómeno no difiere de la adhesión clásica más que por las propiedades y características de los tejidos y mucosas en los que se realiza, además de ser un factor crítico en la seguridad, eficacia y calidad del producto. La bioadhesión se encuentra ligada con el efecto terapéutico y con el desarrollo del parche [16,22].

Los adhesivos sensibles a la presión (ASP) para sistemas de administración transdérmico (SAT) se han utilizado durante décadas en productos sanitarios, cintas, prendas y con el tiempo su uso se ha extendido, los ASP también son utilizados en muchos productos de venta libre, y son aceptados para su utilización en los SAT, sistemas terapéuticos y otras aplicaciones médicas en las que se requiere el contacto con la piel. Esto se debe, a que en general, estos polímeros han demostrado ser biológicamente inertes, no sensibilizan y no irritan la piel aparte de no causar toxicidad sistémica. La selección de un determinado ASP para ser utilizado en un SAT se basa en muchos factores, incluyendo el diseño de los parches, la formulación del sistema, tiempo de uso previsto (por ejemplo, 24 o 72 horas o una semana), las condiciones de uso (por ejemplo la humedad, el baño y sudoración) [16].

Los ASP más comunes utilizados en los SAT son los acrilatos. Los silicones tienden a contener propiedades bastante limitadas, mientras que los acrilatos se pueden adaptar a una amplia gama de rendimiento en lo que respecta a diversos fármacos, excipientes y requisitos particulares de cada producto [23].

5.6 Características ideales de los bioadhesivos:

Los bioadhesivos deben de ser biológicamente inertes, no irritantes y no deben de sensibilizar la piel, además de no tóxicos. En cuanto a la formulación deben de ser compatibles con el fármaco, no inducir alguna degradación fármaco-excipiente, deben mantener la estabilidad y funcionalidad de la formulación [16].

Existen otro tipo de adhesivos, como lo son los hidrogeles, los cuales tienen buenas propiedades que les permiten ser utilizados como bioadhesivos en SAT.

6 Poloxamer 407 (Pluronic F-127)

El uso de vehículos de alta viscosidad hidromiscibles tales como geles hidrófilos, es solo uno de varios enfoques para controlar la liberación de fármacos y además representa un área importante en la investigación y desarrollo farmacéuticos [24].

Los geles son redes poliméricas hinchadas que poseen las propiedades cohesivas de un sólido y las características de transporte por difusión de un líquido. Los geles o jaleas son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Los geles normalmente se clasifican como sistemas de dos fases, si el tamaño de la partícula de la fase dispersada es grande, o geles de una fase cuando las macromoléculas orgánicas se distribuyen uniformemente a través del líquido de manera tal que no existe un límite entre las macromoléculas dispersadas y el líquido [2].

Los copolímeros de tres bloques (como el poloxamer 407) se utilizan ampliamente en la industria y son sólidos porosos que tienden a ser ligeramente elásticos y altamente reactivos. Los geles reversibles, tal es el caso del Pluronic F-127 (PF-127), tiene la capacidad de formar, romper y modificar los enlaces responsables de mantener a la red polimérica unida [2].

El PF-127 es un gel termorreversible, y es precisamente esta característica la que le ha permitido ser utilizado como acarreador de activos por la gran mayoría de vías de administración como son: la vía oral, la tópica, la intranasal, la vaginal, la rectal, la ocular y también por la vía parenteral. Además, se ha encontrado que el PF-127 puede potencialmente actuar como piel artificial [2].

6.1 Características y propiedades del PF-127

El PF-127 es un gel y también un tenso activo no iónico compuesto por óxido de etileno y óxido de propileno en un intervalo de concentración del 20 al 30%. En general, los poloxámeros están constituidos de gránulos blancos y cerosos de flujo libre que son prácticamente inodoros e insípidos. A concentraciones bajas (10^{-4} – 10^{-5} %) forman micelas monomoleculares pero a concentraciones elevadas el resultado es la obtención de agregados multimoleculares formados por un núcleo central con sus cadenas hidrofílicas polioxietilénicas expuestas al medio externo. La micelización ocurre en soluciones diluidas de copolímero de bloque y en solventes selectos por arriba de la concentración micelar crítica (cmc) a una temperatura dada. A concentraciones elevadas arriba de la concentración de gelificación crítica (cgc), las micelas pueden ordenarse en forma de red y como consecuencia incrementar la viscosidad del medio (figura 10) [24].

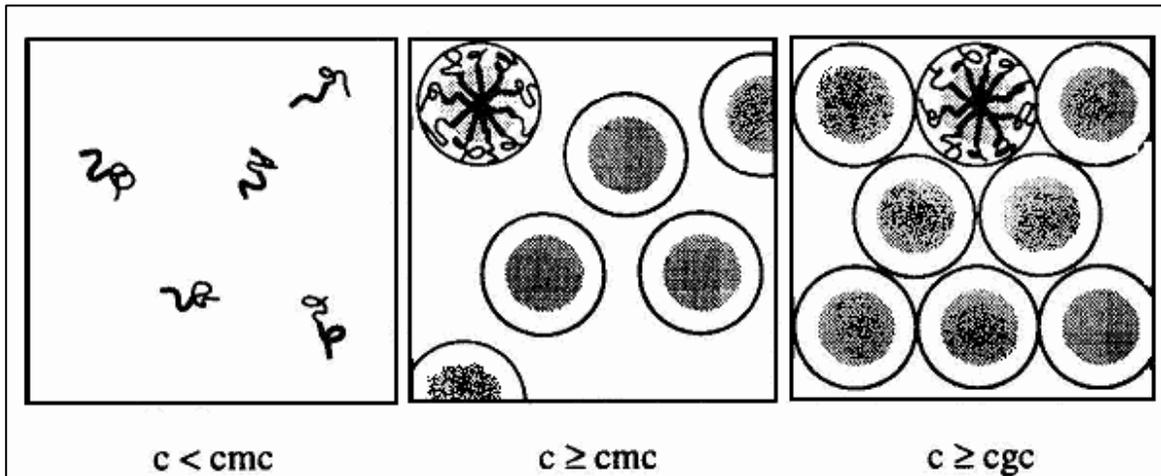


Figura 10. Red micelar a diferentes concentraciones [24].

Las soluciones acuosas de poloxámeros son estables en presencia de ácidos, bases e iones metálicos. Los poloxámeros más comúnmente utilizados incluyen al 124 (grado L-44), el 188 (grado F-168), el 237 (grado F.87), el 338 (grado 108) y el 407 (grado F-127), los cuales son solubles en agua. La designación “F” en cada uno se refiere a su forma de hojuela. El PF-127 tiene una muy buena capacidad solubilizante, baja toxicidad y además, se le considera un buen medio para sistemas tópicos de liberación [2].

El PF-127 es un copolímero con una arquitectura llamada de tres bloques de polioxietileno-polioxipropileno, comercialmente disponible con una fórmula general E106 P70 E106 y una masa molar promedio de 13 000. Este contiene aproximadamente un 70% de óxido de etileno, que le confiere las características de hidrofiliicidad [24]. La fórmula general del PF-127 se muestra en la figura 11 [24]:

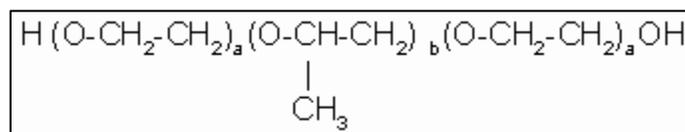


Figura 11. Fórmula general del PF-127 [24].

Este polímero se produce por la condensación de óxido de etileno y óxido de propileno. El PF-127 es más soluble en agua fría que en agua caliente, como resultado de un incremento en la solvatación y de la formación de puentes de hidrógeno a bajas temperaturas.

A bajas temperaturas en soluciones acuosas, las moléculas de PF-127 son rodeadas por una capa de hidratación. Sin embargo, cuando la temperatura se incrementa, las cadenas hidrofílicas del copolímero se desolvatan como resultado del rompimiento de los puentes de hidrogeno que habían sido establecidas entre el solvente y estas cadenas etilénicas. Este fenómeno favorece las interacciones hidrofóbicas entre la región propilénica, lo que genera la formación del gel. Debido a este proceso de deshidratación, los grupos hidroxilo se vuelven más accesibles. Se piensa que el gel es de naturaleza micelar. Un líquido en fase micelar es estable a bajas temperaturas, y es transformado en un arreglo cúbico si se incrementa la temperatura, para finalmente formar una fase de cilindros hexagonales a temperaturas elevadas (Figura 12). Determinaciones ultrasónicas, mediante resonancia magnética nuclear (RMN), reología y el uso de fluorescencia has sido capaces de demostrar el arreglo de estos copolímero de bloque [24].

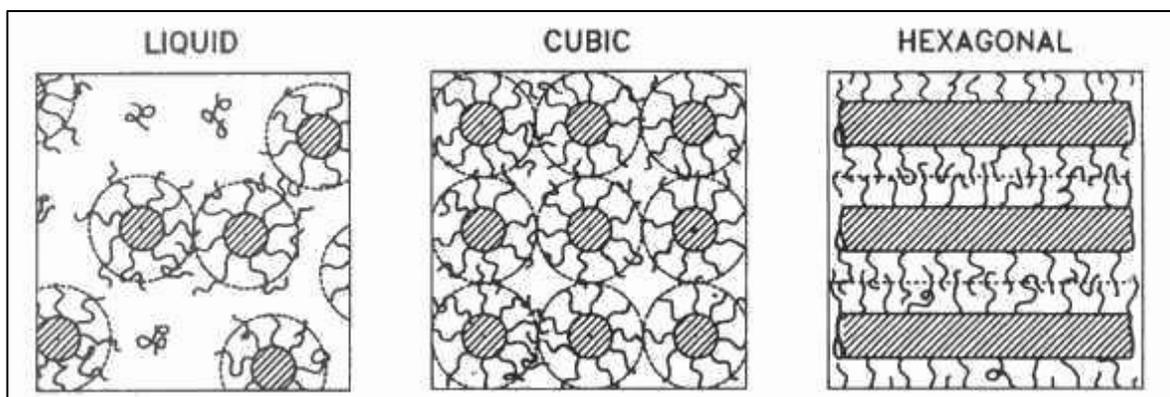


Figura 12. Esquema de los diferentes arreglos que puede presentar el PF-127 al incrementar la temperatura.

El fenómeno de gelación térmica reversa y su baja toxicidad han sido las bases para investigar el uso del PF-127 como un posible sistema de liberación transdérmica de fármacos, este fenómeno sugiere que cuando se coloca el PF-127 en la piel o ya sea inyectado en alguna cavidad del cuerpo, esta formara una barrera solida artificial y un reservorio de liberación sostenida. Además, esta descrito como el copolímero de menor toxicidad disponible en el mercado [2]

7. Quitina y quitosán

La quitina y el quitosán que de ella se obtiene son polímeros naturales y constituyen recursos naturales renovables. Su interés científico es cada vez mayor por ser cada vez

más amplios sus posibles campos de aplicación, tales como los relacionados con la química, bioquímica, farmacología, ciencia de los alimentos, ciencia macromolecular. Debido a su comprobada biodegradabilidad, biocompatibilidad y citotoxicidad nula, muchos investigadores han caracterizado las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de quitosano extraído de diversas fuentes, las cuales incluyen calamares, langosta, cangrejos, y la crisálida del gusano de seda [25,26].

La quitina es fácil de obtener del exoesqueleto de camarones o cangrejos, para ello se requiere un tratamiento químico con el fin de remover los pigmentos, las sales tales como el carbonato de calcio y las proteínas que se encuentran asociadas con ella. La obtención de quitosano se realiza por medio de un tratamiento con álcali concentrado y caliente, con el fin de retirar la mayor cantidad de unidades acetilo de la estructura del polímero [27].

La estructura molecular de la quitina (Figura 13) presenta similitudes con la de la celulosa; la diferencia entre sus cadenas radica en el segundo carbono, el cual presenta un grupo acetamida en la quitina y un grupo hidroxilo en la celulosa. Básicamente la quitina es un polímero de cadena lineal formado por poli[β -(1,4)-2-acetamida-2-desoxi-D-glucopiranosas], con un peso molecular alto. Además de las características físicas de la quitina, esta es dura, inelástica y es la mayor fuente de contaminación superficial de las áreas cercanas al mar [25,27].

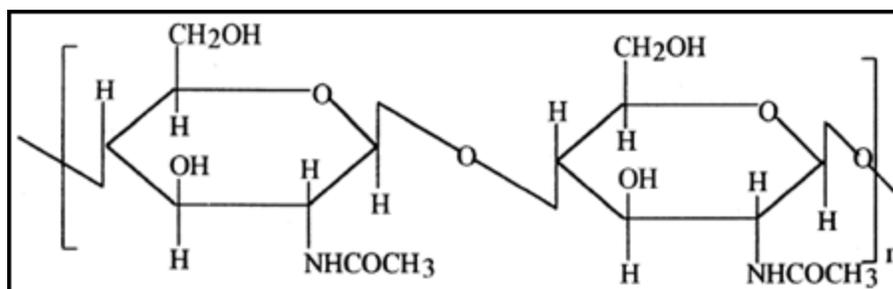


Figura 13. Estructura molecular de la quitina [28].

Por otra parte, el quitosano (Figura 14) es el producto parcialmente desacetilado de la quitina. es un polisacárido catiónico lineal compuesto por unidades de β -(1,4)-2-desoxi-2-amino-D-glucopiranosas (D-glucosamina) y β -(1,4)-2-desoxi-2-acetamido-D-glucopiranosas (N-acetil-D-glucosamina); presenta una configuración helicoidal tridimensional estabilizada mediante de enlaces de hidrogeno entre los monómeros que lo forman [8].

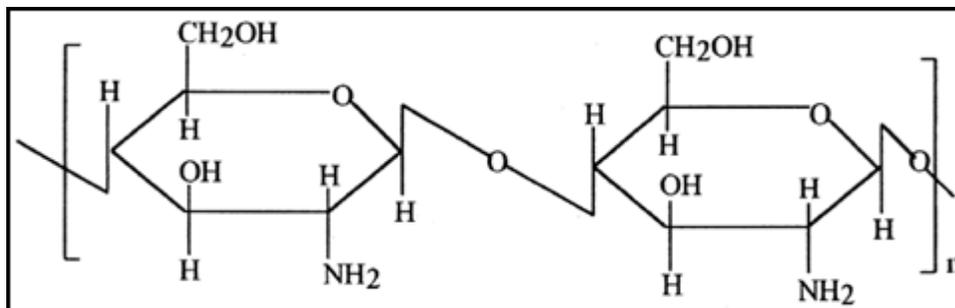


Figura 14. Estructura química del quitosano [28].

La quitina es insoluble en agua, disolventes orgánicos y también en álcalis y ácidos diluidos. Su insolubilidad retrasó su estudio y no fue hasta la década de los 70's que se descubrió que se podía disolver en N,N-dimetilacetamida con un 5% de cloruro de litio. Otros disolventes citados son el ácido fórmico, ácido metanolsulfónico, hexafluoroisopropanol y una mezcla de 1,2-dicloroetano y ácido tricloroacético (35/65 v/v) [25].

La transformación de la quitina en quitosán modifica sustancialmente sus propiedades, de modo que este es fácilmente soluble en soluciones acuosas de la mayor parte de los ácidos orgánicos e inorgánicos (pH < 6.5). El quitosán es también mucho más reactivo que la quitina ya que sus grupos amino pueden ser acilados, alcoholados y reaccionar con las bases de Schiff [25].

El quitosán es uno de los biopolímeros naturales más abundantes en la naturaleza después de la celulosa, estando presente en la mayoría de especies de hongos y algas, y siendo un componente fundamental del exoesqueleto de los insectos y crustáceos [26].

Entre las principales utilidades del quitosán, se puede citar que promueve la pérdida de peso (absorbe y compacta las grasas), control del colesterol, promueve la recuperación de úlceras y lesiones, acción antibacteriana, actúa como antiácido, inhibe la formación de placa en los dientes, ayuda en el control de la presión sanguínea, previene la constipación, endurece los huesos (aumenta el contenido de calcio), reduce los niveles sanguíneos de ácido úrico, además de acción antitumoral. En los últimos años la mayoría de las investigaciones en el campo de las aplicaciones del quitosano se han enfocado en el estudio de sus propiedades para la liberación de PA en el campo de la agricultura, veterinaria y medicina en general [27].

Es precisamente en ese último campo, en el que se concentra la mayoría de los esfuerzos científicos a nivel mundial, ya que tanto el quitosano como sus derivados han presentado excelentes propiedades físicas y químicas para desarrollar un amplio número de productos con características sumamente interesantes para el sector salud. Se han realizado estudios, a nivel mundial, que han obtenido resultados positivos en cuanto a la utilización del quitosano en la liberación controlada de diferentes PA, como es el caso de la liberación nasal de vacunas. Recientemente se ha estudiado su aplicación en la liberación nasal de insulina [27].

Una de las características fundamentales del quitosano para ser utilizado en este tipo de aplicaciones son sus propiedades mucoadhesivas, que facilitan la liberación de los principios activos directamente al tracto nasal o peri oral, contribuyendo a que la asimilación del principio activo sea más rápida y efectiva. De la misma manera sus propiedades biológicas permiten que el quitosán sea útil para el tratamiento de reconstrucción de la piel, convirtiéndolo en una película súper delgada que sirve como soporte para las células epiteliales, y que por medio de sus características humectantes y antibactericidas, sea útil para personas con quemaduras graves o con problemas de la piel [27].

El quitosán es reconocido por ser un biopolímero muy versátil, teniendo aplicaciones en la agricultura al ser usado como protector de semillas, en la liberación controlada de fertilizantes así como de fungicidas, es ampliamente utilizado en el tratamiento de aguas principalmente como agente de desmetalización, en la medicina ha sido utilizado en la producción de glucosamina, cremas cicatrizantes e inclusive en terapia génica, en el campo de los cosméticos se le han encontrado acciones adelgazantes, propiedades hidratantes, y usos como aditivo bactericida en jabones y champús, siendo estas solo algunas de las innumerables aplicaciones de este biopolímero (Tabla 7) [27].

Tabla 7. Usos del quitosano [27]

Área médica y cosmética	Hidratante, emulsificante, emoliente, formación de películas. Salud: control del colesterol, liberación de fármacos , prótesis dentales, suturas biomateriales, vendas para ojos, antibacterial, anticongelante.
Agricultura	Nematicida, alimentación animal, liberación continua, tratamiento de semillas.

Alimentos	Clarificación, fibra dietética, remoción de taninos, cromatografía, agentes gelatinizados y espesante, reutilización de proteínas, procesos de desechos
Biotecnología	Inmovilización de enzimas, encapsulamiento, filtro ayuda, inmovilización de células, reutilización de proteínas
Tratamiento de aguas	Procesamiento de alimentos, agua potable, remoción de colorantes, remoción de metales.

Dadas las propiedades del quitosán como polímero bioadhesivo, además de potenciador de la absorción, promueve el paso de fármacos a través de la membrana mucosa, este se convierte en un potencial sistema para aplicaciones en liberación controlada, prolongando el tiempo en el sitio de absorción, sosteniendo el perfil de liberación y mejorando la biodisponibilidad de fármacos. Diversos sistemas de liberación, desde liposomas recubiertos con quitosán para mejorar la absorción enteral de insulina, o microesferas de nifedipino para tratar afecciones cardiacas, o bien diseños de lentes oculares como dispositivos para tratamientos de ojos traumatizados, son solo algunos ejemplos de las vastas aplicaciones dadas al quitosán para el transporte de fármacos [28]

A pesar de la habilidad del quitosán como formador de películas, son pocos los estudios que se conocen del quitosán como dispositivo de membranas transdérmicas, sin embargo, se ha observado que al utilizar polímeros naturales en el diseño de sistemas transdérmicos, la mayoría de las reacciones adversas por contacto, como alergias e inflamaciones, llegan a minimizarse [28].

8. Dislipidemias

Los cambios en los estilos de vida y la alimentación han incrementado la prevalencia de factores de riesgo de mortalidad cardiovascular de una forma sin precedente a nivel global, al grado de que la Organización de las Naciones Unidas (ONU) ha configurado una estrategia para la prevención de enfermedades crónicas con participación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la Alimentación (FAO) en la cual se identifican los principales determinantes y áreas de acción. Si bien, las enfermedades crónicas asociadas con la dieta y los estilos de

vida, como la obesidad y las dislipidemias, tienen un componente genético, se ha observado incrementos en sus prevalencias tan importantes y en tan poco tiempo, que la influencia del medio ambiente como principal determinante resulta innegable [3].

Las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos en los lípidos en la sangre caracterizados por un aumento de los niveles de colesterol o hipercolesterolemia e incrementos de las concentraciones de triglicéridos o hipertrigliceridemias. Son entidades frecuentes en la práctica médica, que acompañan a diversas alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2, la gota, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico y el empleo de algunos fármacos [29].

Las dislipidemias por su elevada prevalencia, aumentan el riesgo de morbilidad y muerte en diversas enfermedades y el carácter tratable de sus afecciones se convierten en un problema de salud en el mundo y en nuestro país por los graves daños que provoca en los pacientes afectados [30].

8.1 Clasificación de las dislipidemias

La clásica clasificación de Fredrickson divide a las hiperlipidemias en seis grupos según los patrones de aumento de lípidos y de lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV, V y VI (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación de Fredrickson de las dislipidemias.

Tipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos aumentados
I y IIa	Quilomicrones	Triglicéridos
IIb	LDL	Colesterol
III	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos
IV	VLDL y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
V	VLDL	Triglicéridos
VI	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

Una clasificación más práctica distribuye a las dislipidemias en dos grupos, primarias y secundarias [29].

Las dislipidemias primarias responden a mutaciones genéticas (cambios en la secuencia de las bases nitrogenadas del ADN) y se sospechan cuando se producen signos de

dislipidemias en niños, en enfermedades ateroscleróticas prematuras (en menores de 60 años) y con niveles de colesterol en sangre por encima de 6.2mmol/L [14]. Las dislipidemias secundarias constituyen la mayoría de los casos de dislipidemias en adultos. A continuación se mencionan algunos de los principales factores que desencadenan este padecimiento [31]:

1) Defectos genéticos: Las principales dislipidemias de causa genética son la Hipercolesterolemia Familiar, la Dislipidemia Familiar Combinada, la Hipercolesterolemia Poligénica, la Disbetalipoproteinemia, las Hipertrigliceridemias Familiares y el déficit de HDL. Su prevalencia a nivel poblacional es alrededor del 4 %, lo que sube a 30-40% en población portadora de cardiopatía coronaria (Tabla 9).

2) Patologías causantes de dislipidemias: Las principales son la obesidad, la Diabetes Mellitus, el hipotiroidismo, la colestasia, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico (Tabla 10).

3) Factores ambientales: Los principales son cambios cualitativos y cuantitativos de la dieta y algunos fármacos (Tabla 11).

Tabla 9: Etiología primaria o genética de las dislipidemias.

HIPERCOLETEROLEMIA AISLADA	HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA	HIPERLIPIDEMIA MIXTA	HDL BAJO AISLADO
Hipercolesterolemia familiar Dislipidemia familiar combinada Hipercolesterolemia poligénica	Dislipidemia familiar combinada Déficit leve a moderado de lipasa lipoproteica y Apo C2 Sobre expresión de Apo C3	Dislipidemia familiar combinada Disbetalipoproteinemia Déficit de: Lipasa lipoproteica y Apo C2 Sobre expresión de Apo C3	Déficit de síntesis de Apo A

Tabla 10: Patologías como causa de dislipidemias

HIPERCOLETEROLEMIA AISLADA	HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA	HIPERLIPIDEMIA MIXTA	HDL BAJO AISLADO
Hipotiroidismo	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Colestasis	Obesidad	Obesidad	Obesidad
Síndrome nefrótico	Insuficiencia renal Síndrome nefrótico	Síndrome nefrótico	

Tabla 11: Causas de dislipidemias asociados a cambios en la dieta y uso de algunos fármacos. Condiciones ambientales causales de dislipidemias

HIPERCOLETEROLEMIA AISLADA	HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA	HIPERLIPIDEMIA MIXTA	HDL BAJO AISLADO
Colesterol de la dieta	Glucósidos de la dieta	Colesterol de la dieta	Trans-ácidos de la dieta
Grasas saturadas de la dieta	Alcohol	Grasas saturadas de la dieta	Glucósidos de la dieta
Trans-ácidos grasos de la dieta	Estrógenos	Trans-ácidos de la dieta	Betabloqueadores
Andrógenos	Diuréticos tiazídicos	Glucósidos de la dieta	Diuréticos tiazídicos
Progestágenos		Estrógenos	
Anabólicos		Alcohol	
		Betabloqueadores	
		Diuréticos tiazídicos	

Como se expresó antes, la hipercolesterolemia es el aumento de colesterol en sangre asociado frecuentemente con un incremento de las LDL en circulación. El incremento de estas partículas en sangre favorece el depósito de placas de ateromas en el interior de las arterias y explica gran parte del riesgo cardiovascular (CV) que presentan estos pacientes [29].

El aumento de los triglicéridos (TG), unido a bajos valores de colesterol de HDL, es la dislipidemia más frecuente en la práctica médica. La hipertrigliceridemia se produce por un aumento en la formación hepática de las VLDL, sobre todo por exceso de grasa visceral o un déficit de eliminación de estas [29].

La detección de una dislipidemia de origen genético implica la necesidad de efectuar una pesquisa de trastorno lipídico en otros miembros de la familia. Por otra parte, las dislipidemias secundarias o adquiridas obedecen a influencias dependientes de uno o varios de los siguientes factores que han sido agrupados, en inglés, como las 4 D [3]:

- Alimentación (Diet)
- Drogas (Drugs)
- Trastornos metabólicos (Disorders of metabolism)
- Enfermedades (Diseases)

Las dislipidemias, se diagnostican con la determinación de la colesterolemia, trigliceridemia o ambas, además de las lipoproteínas séricas, como las lipoproteínas de alta densidad o HDL, y de baja densidad o LDL, además para evaluar el riesgo de la alteración de los lípidos, es necesario evaluar conjuntamente la presencia o ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular (CV) que pueda presentar el paciente [29,32].

8.2 Criterios que se deben buscar para la existencia de una dislipidemia:

Las recomendaciones para realizar el escrutinio de posibles casos afectados varían considerablemente. Las recomendaciones más conservadoras son las del America College of Physicians publicadas en 1996 en las cuales se limita a la medición de sujetos con cardiopatía isquémica o cualquier otra afección vascular relacionada con la aterosclerosis (enfermedad cerebral, vascular o periférica).

El Programa Nacional de Educación en Colesterol, publicado en 2001, recomienda la medición de un perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos y colesterol HDL) al menos cada 5 años en adultos de 20 años o mayores. La periodicidad de las mediciones se basó, en que las concentraciones de colesterol aumentan con la edad y el peso por el proceso de envejecimiento [3].

Estas mediciones deben formar parte de cualquier chequeo médico. De encontrarse, valores normales la medición debe ser repetida cada 5 años. En instituciones con recursos limitados, el escrutinio debe limitarse a individuos con cardiopatía isquémica o cualquier enfermedad cardiovascular relacionada a la aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o hiperlipidemia, o casos en los que se detecten xantomas, albuminuria, intolerancia a la glucosa u obesidad central, o al detectar el factor de RCG (Riesgo Cardiovascular Global) [3].

8.3 Detección de dislipidemias en niños

En niños, la situación es menos clara. El consenso de la Academia Americana de Pediatría de 1998 sugiere que el colesterol debe ser medido en hijos de sujetos con cardiopatía isquémica prematura o si existe una hiperlipidemia en su familia (colesterol mayor de 240mg/dl). Se considera opcional la evaluación de adolescentes obesos o que fuman o con una dieta rica en grasa. En niños se considera aceptable un colesterol menos de 170mg/dl, limítrofe entre 170 y 199 y un alto por arriba de 200mg/dl. Los valores correspondientes para el colesterol LDL son 110, 110-129 y 130 [3].

Durante muchos años, el estudio del paciente dislipidémico terminaba con la detección. Cada tipo de dislipidemia es un síndrome causado por una variedad de etiologías que se asocian a distintos riesgos cardiovasculares. El riesgo cardiovascular asociado a una hipercolesterolemia por dieta es significativamente menor al causado por una hipercolesterolemia debida a una hipercolesterolemia familiar o una hiperlipidemia familiar combinada [3].

Las dislipidemias se tratan en principio con cambios en los estilos de vida, con dietas sanas, ejercicios físicos y eliminación de los hábitos tóxicos. Los principales medicamentos empleados son las estatinas, secuestrantes de ácidos biliares y los fibratos [20,30].

8.4 Tratamiento de las dislipidemias

Las dislipidemias se tratan en primera instancia con cambios en los estilos de vida. La dieta equilibrada sana comprende alrededor de un 50%-60% de carbohidratos, sobre todo complejos, menos del 30% de grasas y un 15% de proteínas. Las grasas ingeridas deben ser insaturadas en forma de aceites vegetales. Los pacientes con exceso de peso corporal se animan a bajar de peso con dietas hipocalóricas y los sujetos hipertensos necesitan reducir el consumo de sodio (sal de mesa). También debe limitarse la cantidad de vísceras consumidas, sobre todo el seso (cerebro) y el hígado, que son ricas en colesterol. La leche y sus derivados se deben consumir sobre todo desnatados [29].

Otro cambio importante en estos pacientes es el incremento de la actividad física que aumenta el gasto de energía y, por lo tanto, reduce el peso corporal; por otro lado

incrementa los niveles de HDL en sangre, lo que disminuye las probabilidades de padecer enfermedades cardíacas [29].

En el tratamiento de las dislipidemias es útil conocer las distintas clasificaciones que a lo largo de muchos años han demostrado su utilidad. Sin embargo, para el médico práctico es operativo considerar el fenotipo de la dislipidemia expresada por el paciente. En otras palabras, precisar si el trastorno consiste en un aumento de colesterol, de los triglicéridos o de ambos.

Una vez que se decide iniciar el tratamiento, es necesario considerar que las pautas nutricionales y los cambios de hábito constituyen el eslabón inicial y esencial en la terapia. Dichas modificaciones deben mantenerse en forma permanente, en tanto dure el tratamiento. Asimismo, en cada consulta debe insistirse con los consejos y verificación de adherencia [32].

Es necesario remarcar que la sección dieta representa para la mayoría de los pacientes una prohibición de disfrutar de situaciones placenteras. Por ellos son pocos los individuos que logran beneficios claros y duraderos con estas modificaciones [32].

La dieta puede descender hasta un 15% aproximadamente los valores lipídicos y es de particular utilidad en las hipertrigliceridemias. Este descenso no es despreciable y puede constituir por si solo el tratamiento, o bien ser un complemento de jerarquía a la acción de fármacos [32].

8.5 Tratamiento farmacológico

Como se mencionó anteriormente es de utilidad conocer las distintas clasificaciones de dislipidemias, es decir, si existe un aumento de colesterol, triglicérido o ambos. Con este criterio y haciendo mención a los fármacos disponibles, puede sintetizarse el tratamiento como se muestra en la tabla 12 [32].

Tabla 12. Tratamiento farmacológico de las dislipidemias

Dislipidemia	Tratamiento farmacológico
Hipercolesterolemia	Estatinas Ezetimibe Resinas
Hipertrigliceridemia	Fibratos Estatinas Ezetimibe
Forma mixta	Estatinas asociadas a fibratos Estatinas asociadas con ezetimibe Estatinas a altas dosis

De necesitar fármacos, los de elección son las estatinas, como se puede observar en la tabla anterior.

9. Pravastatina

En medicina y farmacología, la pravastatina es un fármaco de la familia de las estatinas, usado para el control de la hipercolesterolemia (aumento del colesterol en la sangre) y en la prevención de enfermedades cardiovasculares [33].

La pravastatina es un metabolito fúngico, aislado de cultivos de *Nocardia autotrophica*. Suele utilizarse como sal sódica. Es un fino polvo cristalino, de color blanco, inodoro, soluble en metanol y agua, ligeramente soluble en isopropanol, y prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, cloroformo y éter [33].

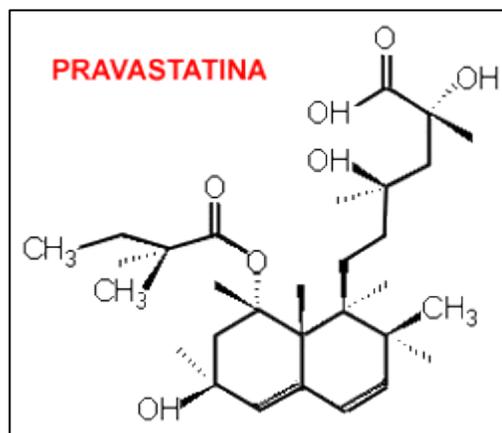


Figura 15. Formula química de la pravastatina.

Esta familia de fármacos se caracteriza por su mecanismo de acción, el cual es la inhibición competitiva reversible de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), que cataliza la conversión de HMG a mevalonato [32].

Dado que las células y en especial el hepatocito, necesitan del colesterol, y el mismo se ve disminuido, se activara un original mecanismo para obtenerlo, a través de la expresión de receptores de membrana, que captaran partículas plasmáticas de ApoB-LDL. Este mecanismo altamente selectivo y eficaz, permite internalizar LDL en el hepatocito, que acumulara al mismo en forma esterificada, o bien lo utilizara y reciclara por vía biliar [32].

Cuando en el interior celular hay una cantidad suficiente de colesterol, este mecanismo de receptores se inhibe, pudiendo reactivarse ulteriormente en función de las necesidades [32].

Estos fármacos han sido diseñados para actuar esencialmente en el hígado, donde se produce la síntesis de las dos terceras partes del colesterol. El bloqueo de síntesis de colesterol en otros órganos aporta pocos beneficios y muchos problemas eventuales [32]

Las estatinas han mostrado una potentísima capacidad de reducir los niveles de colesterol y también el de reducir eventos en forma linear a la reducción de dichos niveles [34].

Sin embargo, y sin desconocer la acción hipolipemiente de estos fármacos, las estatinas han agregado un nuevo concepto, el cual no ha estado exento de polémica. Ello consistió en incorporar a estos medicamentos una acepción venida desde la genética el pleiotropismo o expresión fenotípica múltiple. En relación con las estatinas, este efecto fue definido como: "la capacidad de actuar sobre otros procesos relacionados con la aterosclerosis, más allá de los lípidos y lipoproteínas". En tal sentido, esto representa un

conjunto de acciones que confieren a esta familia de fármacos un verdadero efecto antiinflamatorio para la pared arterial, que les confiere la capacidad de modificar el proceso de formación de placas, así como estabilizar las mismas (figura 16). En otras palabras, a través de sus acciones, devuelven al endotelio el funcionalismo perdido [32,34].

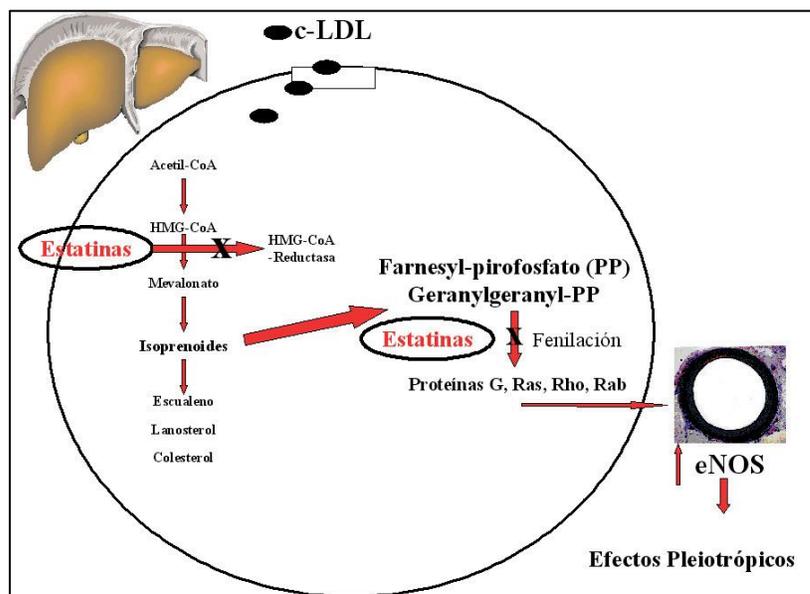


Figura 16. Mecanismo de acción de las estatinas, Inhibición de la HMG-CoA reductasa a nivel hepático que explica el efecto hipolipemiante. Además, interfiere con la fenilación de isoprenoides, lo que podría explicar la vía por la cual se favorece la expresión de óxido nítrico en la célula endotelial [35].

El tratamiento a corto plazo con estatinas ha mostrado mejorar la disfunción endotelial y el incremento de la perfusión miocárdica [35].

Existen varios mecanismos que podrían tenerse en cuenta para el efecto estabilizador de la placa aterosclerótica por las estatinas; esto se demostró en importantes estudios en modelos animales. La reducción del colesterol-LDL (c-LDL) podría contribuir a la reducción del tamaño del núcleo lipídico, a la inhibición de la captura de c-LDL oxidado (c-LDL_{ox}) similar a la lecitina y a la inhibición de las propiedades oxidativas de los macrófagos. Estos efectos de las estatinas podrían, teóricamente, contribuir a reducir la formación de células espumosas [35].

Los niveles elevados de varios marcadores de la cascada inflamatoria en el plasma, han logrado tener un valor predictivo de riesgo de ruptura de placa aterosclerótica. Estos marcadores incluyen P-selectina, interleucina-6, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), ICAM-1 soluble y hs-PCR. El debilitamiento de la capsula fibrosa en placas inestables o placas vulnerables, se asocia con un incremento de metaloproteinasas de matriz (MMP) por parte de los macrófagos. En estudios con humanos, la pravastatina cambio la composición de las placas en arterias carótidas de una manera que favoreció su estabilización [35].

Pacientes con estenosis de arterias carótidas, fueron administrados con pravastatina 40mg/día por tres meses antes de una endarterectomia carotidea. Las placas removidas del grupo tratado con la estatina, fueron compuestas de una menor cantidad de contenido lipídico y c-LDL, y menor cantidad de macrófagos y células T. Estas placas tenían un alto contenido de colágeno y demostraron menor inmunorreactividad de MMP-2 que las placas del grupo control. Además, la apoptosis se redujo de manera significativa y la inmunorreactividad al inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 [35].

9.1 Farmacocinética

Se absorbe rápidamente, con niveles plasmáticos máximos alcanzados tras 1 a 1.5 horas después de su administración vía oral. Aunque la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad sistémica, el efecto hipolipemiante del fármaco es similar tanto si se administra con la ingesta o sin ella [36].

La pravastatina experimenta un importante efecto de primer paso hepático, que es su principal lugar de acción y órgano fundamental en la biosíntesis de colesterol y aclaramiento de c-LDL. Los estudios *in vitro* han demostrado que la pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos, con una captación por otras células sustancialmente inferior [36].

Las concentraciones plasmáticas de pravastatina son directamente proporcionales a la dosis administrada, no habiéndose demostrado acumulación del fármaco. Aproximadamente 50% del fármaco circulante, está unido a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación plasmática (vía oral), es de 1.5 a 2 horas. Aproximadamente, el 20% de la dosis oral radiomarcada se excreta en orina y 70% en heces [36].

9.2 Posología

El tratamiento inicial es de 10-20mg al día. En caso de ser necesario se puede incrementar la dosis progresivamente hasta una dosis máxima diaria de 40mg en una sola toma. Los ajustes de la dosis en función de las necesidades del paciente se deben realizar cada 4 semanas.

Se recomienda tomar este medicamento en una única dosis diaria junto con la cena o al acostarse, esto, a que el colesterol se sintetiza mayoritariamente por la noche, siendo así más efectivo el tratamiento [37].

9.3 Reacciones adversas

Algunas reacciones adversas de las estatinas son:

Problemas gastrointestinales

Cefaleas

Neuropatías

Hepatotoxicidad

Miopatías

10 Objetivo:

Desarrollar y caracterizar fisicoquímicamente y mediante estudios de disolución parches transdérmicos de pravastatina sódica.

10.1 Objetivos particulares:

- Formular parches transdérmicos de pravastatina sódica
- Realizar estudios de cinética de mezclado de los excipientes, espesor, bioadhesión, bioadhesión-poshumectación, resistencia a la ruptura, calorimetría diferencial de barrido, micrografías de los sistemas transdérmicos y perfiles de disolución, con la finalidad caracterizar fisicoquímicamente los parches transdérmicos.
- Realizar estudios de disolución para determinar la velocidad de liberación de la pravastatina sódica en los parches transdérmicos con concentraciones diferentes de PF127.
- Evaluar el efecto del PF-127 en la liberación de la pravastatina sódica contenida en los parches transdérmicos.

11. Hipótesis:

El parche con las mejores características fisicoquímicas (resistencia a la ruptura, bioadhesión, bioadhesión-poshumectación, espesor y contenido químico), y adecuada velocidad de disolución *in vitro*, podrá proponerse como un sistema terapéutico transdérmico factible para su evaluación *biofarmacéutica*, que garantice una adecuada liberación del activo para llevar a cabo su efecto terapéutico.

12 Metodología

12.1 Material y Equipo

Dispensador extratur® (Quimins, México)

Sonicador 8892

Calibrador digital truper (CALDI-6MP, México)

Balanza analítica electrónica (Vlab, México)

Texturometro TA XT2 (Texture Technologies Corp., Scarsdale, NY, USA)

Disolutor VANKEL VK-7000

pH-metro (Vlab, México)

Espectrofotómetro UV/visible Cary 100 Varian

Microscopio óptico (Vlab, México)

12.2 Reactivos

Pravastatina Sódica donada por Moléculas Finas de México

Pluronic F127 poloxamer 407 (Nutrer S.A. de C.V., México)

Chitosan de bajo peso molecular (Sigma Aldrich, Alemania)

Ácido acético (México)

Propilenglicol (México)

Agua desionizada

Difosfato de potasio JT Baker (Alemania)

12.3 Elaboración del parche

El procedimiento de elaboración de los parches se realizó según la metodología descrita por Escobar Chávez et al. [38], en la cual se adicionó la pravastatina sódica en una concentración que este en función de su solubilidad.

En la tabla 13 se muestra la formulación propuesta para el desarrollo de la matriz polimérica.

Tabla 13. Componentes de la matriz polimérica.

Componentes	% p/p
Quitosano	1.5
Propilenglicol	15
Pluronic F 127	Sin PF-127, 1 y 3 de PF-127
Agua acidulada	50

Los componentes fueron pesados con exactitud en una balanza analítica y posteriormente disueltos y mezclados en una solución de ácido acético glacial de concentración 0.6%. La mezcla se realizó con un ultraturrax (Dspersor Extratur Quimins) durante un periodo de cuatro minutos. Este tiempo se eligió porque fue el óptimo al realizar una cinética de mezclado.

La mezcla se introduce durante 30 minutos en un sonicador 8892, con el fin de eliminar las burbujas de aire en la formulación y que pueden generar problemas al momento del vaciado de la formulación en el molde.

La mezcla una vez sonicada y libre de aire se vertió en un molde de vidrio en donde se dejó secar a temperatura ambiente (25°C) durante tres días (72hrs) (Figura 17).

Al final los parches se preservaron en un desecador a temperatura ambiente

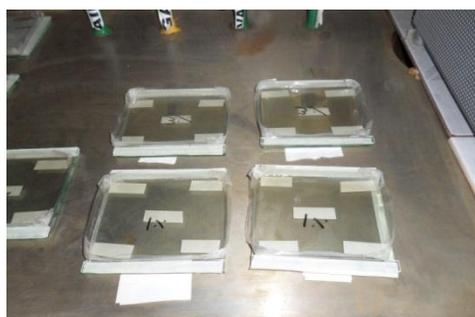


Figura 17. Formulaciones de los parches vertidos en los moldes de vidrio

12.4 Contenido químico

Se cortaron 10 muestras de cada parche (sin PF-127, al 1% y 3%) con un área de 5.6 cm² de diámetro, las cuales fueron disueltas en 10 ml de una solución de ácido acético 0.6% dejándolas en agitación constante durante 24 horas para asegurar la completa extracción

del fármaco contenido en la matriz polimérica de quitosán en los parches elaborados. Cada formulación incluía su respectivo blanco. Pasadas las 24 horas fueron filtradas las muestras y con la ayuda de un espectrofotómetro de doble haz UV/visible Cary 100 (Varian) (Figura 18), cada una de las disoluciones se midieron a una longitud de onda de 238nm para ser interpoladas en una curva de calibración y de esta manera determinar el contenido químico de los parches transdérmicos.



Figura 18. Espectrofotómetro UV/visible Cary 100 Varian

12.5 Pruebas físicas de caracterización para los parches transdérmicos

12.5.1 Grosor de la película

Fue determinada con la ayuda de un calibrador vernier (Calibrador digital truper modelo CALDI-6MP). A cada matriz se le realizaron 10 mediciones.

12.5.2 Bioadhesión

Los estudios fueron realizados 10 veces para cada formulación (sin, 1% y 3%), obteniendo un total de 30 repeticiones.

Se utilizó el antebrazo de 10 voluntarios sanos (sin tratamiento farmacológico, o cosmético previo por lo menos 12 horas antes de la prueba).

Se cortaron 10 muestras circulares con un área de 5.6cm^2 de cada parche, esta fueron colocadas en la sonda cilíndrica del texturómetro TA XT2 (Texture Technologies Corp., Scarsdale, NY, USA). Los voluntarios colocaron el antebrazo en la parte baja del texturómetro (ver Figura 19), a partir de ese momento la sonda cilíndrica empieza a descender a una velocidad de 1mm/s hasta que entra en contacto con la piel del antebrazo en donde ejerce una presión de $200\text{g}/10\text{s}$. Finalmente el parche es removido a una velocidad de 10mm/s hasta obtener una distancia de separación de 10.5mm , dándonos como resultado la fuerza necesaria requerida para desprender el parche de la piel.

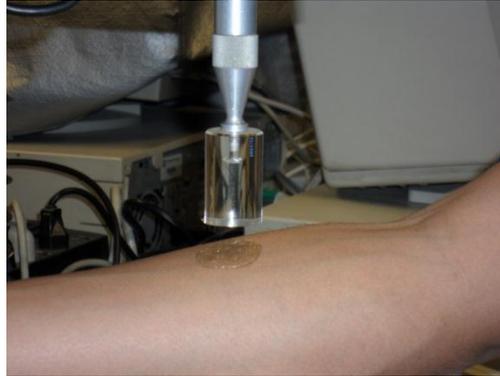


Figura 19. Pruebas de bioadhesión.

12.5.3 Bioadhesión- poshumectación

Se realizó de la misma manera descrita anteriormente para los estudios de bioadhesión, con la variante de humectar el parche, al rociarlo con agua con un atomizador a una distancia de 30cm y dejarlo reposar durante 10 minutos, para posteriormente realizar las lecturas.

Los parámetros de la prueba son los mismos que en la prueba de bioadhesión.

12.5.4 Resistencia a la ruptura

Al igual que las pruebas de bioadhesión se utilizó el texturómetro TA XT2 (Figura 20). En esta prueba se cortaron 10 tiras de 20 cm² de cada formulación propuesta (sin, 1% y 3. Las láminas fueron sujetas por la parte superior al texturómetro con un par de pinzas. El ensayo se realizó a una velocidad de 1mm/s con una fuerza de tensión de 1mm y una distancia máxima de 100mm con una fuerza de 100g durante 5 segundos, determinándose así la fuerza necesaria para romper el parche.



Figura 20. Texturómetro TX-XT2

12.5.5 Microscopia óptica

La observación de los componentes y láminas de parche transdérmico se llevó a cabo con un microscopio óptico (Vlab), para ellos se tomaron muestras quitosán, PF-127, pravastatina sódica y de cada uno de los parches estas con un área de 5.6cm^2 . Con la finalidad de observar las estructuras microscópica de los componentes además de verificar la presencia de cristales o cambios de coloración que podrían modificar la estructura y funcionalidad de nuestro sistema. Las observaciones fueron realizadas a los días 1, 30, 60 y 90.

12.5.6 Calorimetría diferencial de barrido

Los estudios de calorimetría se realizaron con un DSC (Mettler Toledo 822e) los parámetros fueron los siguientes:

- Temperatura inicial de -25°C y una final de 250°C
- Rampa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$
- Atmosfera de nitrógeno

Estas condiciones fueron constantes para cada uno de los componentes, así como para las tres formulaciones (PT-SIN, PT-1% y PT-3%).

12.6 Perfiles de disolución

Se cortaron muestras de cada parche de un área de 5.6cm^2 y se utilizó el método de paleta sobre disco del disolutor automatizado modelo VANKEL VK-7000 (Figura 21). Como medio de disolución se utilizó 900ml de solución buffer de fosfatos $\text{pH}=7.4$. La temperatura y la agitación se mantuvieron constantes a 37.0°C y 50rpm respectivamente durante todo el experimento.

Se tomaron muestras de cinco mililitros a las: 0.03, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 horas. La cuantificación de la liberación del PA en función del tiempo se realizó mediante espectrofotometría UV/visible a 238nm.



Figura 21. Disolutor VANKEL VK-7000

13 Resultados y análisis de resultados

13.1 Espesor y diámetro

Dos características que son necesarias tomar en cuenta el realizar el diseño de un parche transdérmico son el diámetro y el espesor, propiedades que van dirigidas a la comodidad del paciente, ya que espesor y tamaño pequeño son más aceptables por parte del mismo (comodidad y discreción).

El grosor de las películas de los parches se midió con un calibrador digital vernier (Truper CALDI-GMP) en milímetros y los resultados en promedio se encuentran en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados promedio de grosor de película para cada parche transdérmico.

Parche	Espesor (mm)
Sin PF-127	0.41±0.01
PF-127 1%	0.72±0.09
PF-127 3%	0.71±0.02

Al realizar un análisis de varianza con un 95% de confianza y posteriormente una prueba de Tukey con un 95% de confianza mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion XVII se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 15 y 16.

Tabla 15. ANOVA de la prueba de grosor de los parches transdérmicos.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.264807	2	0.132404	10.34	0.0006
Intra grupos	0.307333	24	0.0128056		
Total	0.572141	26			

Tabla 16. Prueba de Tukey

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
PT SIN - PT 1	*	-0.164444	0.13326
PT SIN - PT 3	*	-0.236667	0.13326
PT 1 - PT 3		-0.0722222	0.13326
* Indica una diferencia significativa			

Lo que estos resultados indican, tras realizar la prueba de Tukey es que el PF-127 incrementa el grosor de la película significativamente con respecto al parche que no contiene PF-127, esto se debe a que las redes poliméricas presentes en los parches transdérmicos que contienen el PF-127 tienen mayor desorden que cuando solo se encuentra el quitosano, dando como resultado un mayor espesor en los parches transdérmicos conteniendo PF-127 [39].

En cuanto al diámetro de los parches transdérmicos, los resultados encuentran en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultado promedio de diámetro de película para cada parche transdérmico.

Parche	Diámetro (mm)
Sin PF-127	26.7±0.0
PF-127 1%	26.7±0.0
PF-127 3%	26.7±0.0

Realizando el análisis de varianza (ANOVA) correspondiente, con el 95% de confianza haciendo uso programa estadístico STATGRAPHICS Centurion XVII se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 18.

Tabla 18. ANOVA del diámetro de los parches transdérmicos

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.0	2	0.0	36.00	0.0000
Intra grupos	0.0	24	0.0		
Total (Corr.)	0.0	26			

Los resultados de la tabla 18 nos indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el diámetro de ninguna de las formulaciones, esto es gracias a que los parches fueron cortados con el mismo cortador circular, el cual mantuvo un diámetro constante.

13.2 Bioadhesión

Los estudios de bioadhesión forman parte de la caracterización física de un sistema terapéutico transdérmico y son de suma importancia. Esto debido a lo siguiente:

- La formulación permanece mayor tiempo y por lo tanto mejora la biodisponibilidad
- Incrementa el tiempo de permanencia y, si es combinado con una liberación controlada, puede reducir la frecuencia de administración.

En la tabla 19 se muestran los resultados obtenidos en las pruebas realizadas a las diferentes formulaciones propuestas, con el fin de determinar cuál de ellas presenta la mejor bioadhesión.

Tabla 19. Resultados de las pruebas de bioadhesión.

	PT SIN			PT 1%			PT 3%		
	F (g)	Á (g.s)	D (mm)	F (g)	Á (g.s)	D (mm)	F (g)	Á (g.s)	D (mm)
1	47.618	9.170	2.850	57.375	11.267	3.102	51.782	10.289	3.000
2	69.565	15.745	3.652	41.718	6.936	2.850	34.066	5.991	2.700
3	66.364	16.047	4.152	46.278	9.965	3.402	87.621	17.383	3.500
4	88.818	25.010	4.300	47.300	11.452	3.350	29.347	6.183	3.250
5	58.864	12.798	3.302	38.851	8.077	3.250	43.581	11.240	3.802
6	72.698	14.282	3.600	54.567	8.889	3.000	34.614	7.464	2.950
7	60.868	16.805	4.453	35.332	7.388	3.152	35.606	6.086	2.452
8	64.435	13.337	3.352	41.774	9.327	3.652	96.148	19.076	3.402
9	54.186	11.050	3.25	47.289	8.430	3.008	64.512	13.484	3.650
10	18.061	4.317	3.845	51.782	10.298	3.000	33.214	5.715	2.600
x	60.148	13.856	3.676	46.227	9.203	3.177	51.049	10.291	3.131
X = Promedio			F = Fuerza		Á = Área		D= Desplazamiento		

Al correr un análisis de varianza (ANOVA) con el 95% de confianza (ver tabla 20) mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion VII a los resultados obtenidos (Tabla 19), muestran que no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los parches transdérmicos, para las propiedades de fuerza requerida para desprenderlo y área bajo la curva, sin embargo no fue así en el caso del desplazamiento o distancia requerida para desprender el parche. Esto quedó demostrado mediante una prueba de Tukey (Tabla 21) encontrándose diferencia estadísticamente significativa con el PT SIN (que no contiene PF-127) en comparación con los parches que lo contienen (PT-1% Y PT-3%).

Tabla 20. ANOVAS para la fuerza, área y desplazamiento en bioadhesión

Fuerza					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	999.46	2	499.73	1.55	0.2313
Intra grupos	8726.51	27	323.204		
Total (Corr.)	9725.97	29			
Área					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	118.486	2	59.2428	3.16	0.0584
Intra grupos	505.931	27	18.7382		
Total (Corr.)	624.416	29			
Distancia					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1.82714	2	0.91357	5.14	0.0129
Intra grupos	4.80115	27	0.17782		
Total (Corr.)	6.62829	29			

Tabla 21. Prueba de Tukey para el desplazamiento en bioadhesion

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
PT SIN - PT 1%	*	0.499	0.467706
PT SIN - PT 3%	*	0.545	0.467706
PT 1% - PT 3%		0.046	0.467706

* indica una diferencia significativa.

Es decir que para los estudios de bioadhesión, no existe una diferencia estadísticamente significativa para las variables de fuerza y área, pero si en el desplazamiento, indicándonos que se requiere de una mayor distancia para despegar completamente el PT-SIN (sin PF-127) en comparación con los parches que lo contienen a diferentes concentraciones el PF-127 (PT-1% Y PT-3%), este comportamiento puede ser explicado debido a las propiedades elásticas que los puentes de hidrogeno formados le confieren al quitosán al ser formada la matriz polimérica [40,41], lo que provoca que se requiera de un mayor desplazamiento para poder despegar el PT-SIN.

Dados los resultados obtenidos, podemos decir que las formulaciones propuestas (PT-SIN, PT 1% Y PT 3%) presentan buenas propiedades bioadhesivas.

13.3 Bioadhesión-poshumectación

Al igual que la bioadhesión, la bioadhesión poshumectación es una de las características físicas importantes a evaluar, ya que el fin de esta prueba es medir la capacidad de adherencia de un sistema transdérmico simulando las condiciones de humedad de la piel provocadas por la sudoración.

En la tabla 22 se muestran los resultados obtenidos en el estudio realizado a las formulaciones propuestas.

Tabla 22. Resultados de las pruebas de poshumectación.

	PT SIN			PT 1%			PT 3%		
	F (g)	Á (g.s)	D (mm)	F (g)	Á (g.s)	D (mm)	F (g)	Á (g.s)	D (mm)
1	17.112	1.256	1.350	7.556	1.647	7.100	37.540	6.884	2.950
2	23.861	1.811	1.300	31.747	3.818	1.850	51.508	7.727	2.400
3	20.450	1.949	1.700	24.150	3.275	2.100	52.219	8.242	2.450
4	33.017	5.297	2.900	21.098	2.545	1.953	43.655	7.226	2.550
5	32.254	6.981	3.300	15.523	3.035	2.950	25.332	4.274	2.500
6	24.961	1.900	1.203	40.207	5.731	2.200	44.522	7.715	2.800
7	43.733	4.779	1.800	37.495	3.847	1.650	39.292	5.480	2.002
x	27.913	3.425	1.936	25.397	3.414	2.829	42.010	6.793	2.522
X = Promedio			F = Fuerza		Á = Área		D= Desplazamiento		

A los resultados obtenidos de cada una de las variables: fuerza, área y desplazamiento (ver Tabla 22), se les realizó un ANOVA con un nivel de confianza del 95% (Tabla 23); adicionalmente y utilizando el programa STATGRAPHICS Centurion XVII se realizó la prueba de Tukey con un 95% de confianza (Tablas 24 y 25).

Tabla 23. ANOVAS fuerza, área y desplazamiento en poshumectación.

Fuerza					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	1122.46	2	561.232	5.48	0.0138
Intra grupos	1843.49	18	102.416		
Total (Corr.)	2965.95	20			
Área					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	53.1004	2	26.5502	9.25	0.0017
Intra grupos	51.6433	18	2.86907		
Total (Corr.)	104.744	20			
Desplazamiento					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2.88053	2	1.44026	0.96	0.4016
Intra grupos	27.0004	18	1.50002		
Total (Corr.)	29.8809	20			

Tabla 24. Prueba de Tukey para fuerza en poshumectación.

Fuerza			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
PT SIN - PT 1%		2.516	13.8122
PT SIN - PT 3%	*	-14.0971	13.8122
PT 1% - PT 3%	*	-16.6131	13.8122

* indica una diferencia significativa.

Tabla 25. Prueba de tukey para área en poshumectación.

Área			
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
PT SIN - PT 1%		0.01071	2.3118
PT SIN - PT 3%	*	-3.36786	2.3118
PT 1% - PT 3%	*	-3.37857	2.3118

* indica una diferencia significativa.

Del análisis estadístico obtenido se demostró que en las variables fuerza y área existe una diferencia estadísticamente significativa, siendo el PT-3% el que presenta una mayor bioadhesión-poshumectación mostrando el mismo comportamiento en la fuerza

requerida para desprender el parche transdérmico como en el área bajo la curva. Esto debido a que el PF-127 además de ser un tensoactivo no iónico, posee muy buenas propiedades de bioadhesión [42], debido a la presencia de cadenas de óxido de etileno en su estructura, las cuales explican su carácter hidrofílico [43, 44], esto provoca que tenga mayor interacción con el agua y forme mayor cantidad de puentes de hidrogeno, este tipo de interacciones además de las fuerzas de Van der Waals tienen gran importancia en la bioadhesión y bioadhesión-poshumectación teniendo como consecuencia el incremento en esta propiedad en los sistemas transdérmicos generados.

13.4 Resistencia a la ruptura

Al igual que la bioadhesión y la bioadhesión-poshumectación, la resistencia a la ruptura es un parámetro importante a evaluar en los sistemas transdérmicos, ya que si estos, no cumplen estrictamente este requisito, pueden llegar a presentar problemas de seguridad y eficacia terapéutica, es decir, no llegan a tener el efecto deseado, además de ocasionar incomodidades al paciente al tener un producto de mala calidad.

Los resultados obtenidos de esta prueba se muestran en la Tabla 26

Tabla 26. Resultados obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura.

	SIN			1%			3%		
	F (g)	A (g.s)	D (mm)	F (g)	A (g.s)	D (mm)	F (g)	A (g.s)	D (mm)
1	126.8	2680.9	55.5	216	901.1	8.6	545.334	2150.9	7.39
2	83.1	871.7	26.2	376.9	5329	35.6	203.793	2343.1	29.06
3	195.2	2459.9	30.1	427.2	5427.2	24.8	68.246	343.1	16.103
4	146.3	1811.1	25.9	414.4	1418.2	10.2	102.374	610.9	14.528
5	85.8	699.1	19.7	477.2	1550.2	5.9	124.391	1188.9	27.067
6	176.6	1711	22.7	511.5	1336.4	4.8	108.708	897.2	23.313
7	199.2	2839.4	32.6	459.6	1570.7	5.9			
8	355.9	2492.6	19	228.8	1616.2	16.5			
9	293.9	1082.4	9.7	315	3993.9	27.8			
X	184.7	1849.7	26.82	380.7	2571.4	15.566	121.50	1076.6	19.57
X = promedio			F= fuerza		A = area		D = desplazamiento		

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) con el 95% de confianza (Tabla 27) mediante el programa estadístico STATGRAPHICS Centurion VII no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en las variables de área y desplazamiento no siendo así para la fuerza. Esto quedó demostrado mediante una prueba de Tukey (Tabla 28) encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre el PT-1% con respecto a las otras dos formulaciones.

Tabla 27. ANOVAS de resistencia a la ruptura

Fuerza					
<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	209797	2	104898	6.95	0.0048
Intra grupos	316868	21	15089		
Total (Corr.)	526665	23			
Área					
<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	6.45E+06	2	3.22E+06	1.93	0.1702
Intra grupos	3.51E+07	21	1.67E+06		
Total (Corr.)	4.15E+07	23			
Desplazamiento					
<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	584.094	2	292.047	2.31	0.124
Intra grupos	2655.64	21	126.459		
Total (Corr.)	3239.74	23			

Tabla 28. Prueba de Tukey para la fuerza

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Límites</i>
PT SIN - PT 1%	*	-195.973	146.012
PT SIN - PT 3%		-7.34422	163.246
PT 1% - PT 3%	*	188.629	163.246

* indica una diferencia significativa.

En este momento, es importante mencionar que hablando de resistencia, un polímero blando y débil se caracteriza por una baja resistencia a la ruptura y baja elongación, un polímero duro y quebradizo se define por una resistencia a la ruptura moderada y baja elongación, un polímero blando y duro se caracteriza por la resistencia a la ruptura alta y

elongación moderada, mientras que un polímero duro se caracteriza por su alta resistencia a la ruptura y una elongación elevada [37]. Todas y cada una de las características arriba mencionadas pueden cambiar la resistencia a la ruptura dependiendo de la naturaleza del polímero o plastificante utilizado.

Al hacer uso de ácido acético como solvente del quitosán se le confiere mayor resistencia a la ruptura y elasticidad a nuestra película, debido a que el solvente interacciona con las moléculas de quitosán reforzando la estructura polimérica haciéndola más rígida, mientras que el PF-127 es un polímero blando y duro el cual es usado para formular geles [43,45].

Al combinar las características del quitosán per se y el PF-127 hicieron que el PT-1% presentara la mayor resistencia a la ruptura en comparación con el PT-SIN y el PT-3%, en este último debido a la capacidad de formación de geles termorreversibles del PF-127 se presenta una menor resistencia a la ruptura.

13.5 Constricción

Además de las características físicas anteriormente mencionadas, un parche transdérmico debe poseer y mantener una superficie lisa y no debe tener constricción con el paso del tiempo cuando este en contacto con la piel [37,36]. Los parches formulados mostraron tener 0% de constricción con respecto a los tiempos de 30 minutos, 1 hora, 12, 24 y 48 horas, hecho que demuestra que el parche transdérmico mantendrá una superficie constante al estar en contacto con la piel, por lo cual esta característica no afectará la liberación del activo ni su efecto terapéutico.

13.6 Microscopía óptica

Se observaron los excipientes de las formulaciones (sólidos) figuras 22 a la 24. Las microscopías se realizaron con un microscopio óptico Vlab.

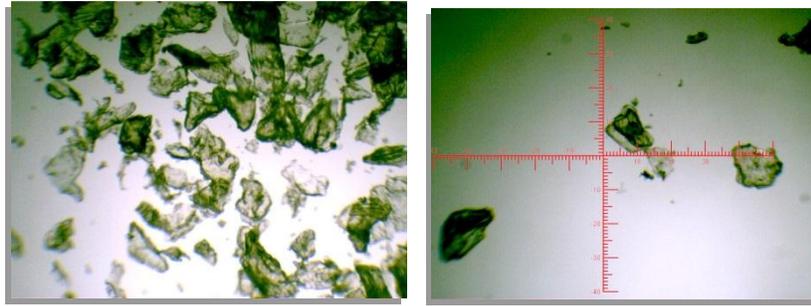


Figura 22. Muestra de quitosán observado a 10x donde se puede apreciar el tamaño de las partículas de dicho polímero.

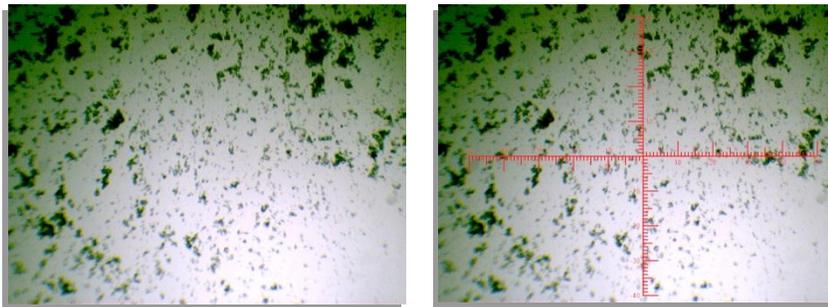


Figura 23. Muestra de PF-127 observada a 10x en donde se puede apreciar el tamaño de partícula de dicho componente.

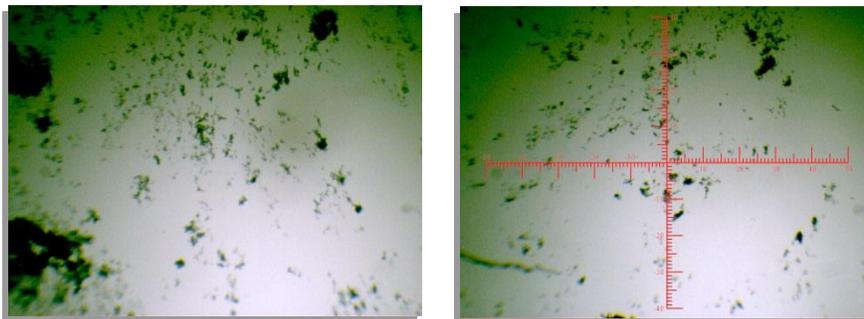


Figura 24. Muestra de pravastatina observado a 10x en donde podemos apreciar el tamaño de partícula.

A continuación se presentan una serie de figuras 25 a la 36 tomadas a diferentes días (1, 30, 60 y 90). Los parches observados fueron de las diferentes formulaciones propuestas en este trabajo.

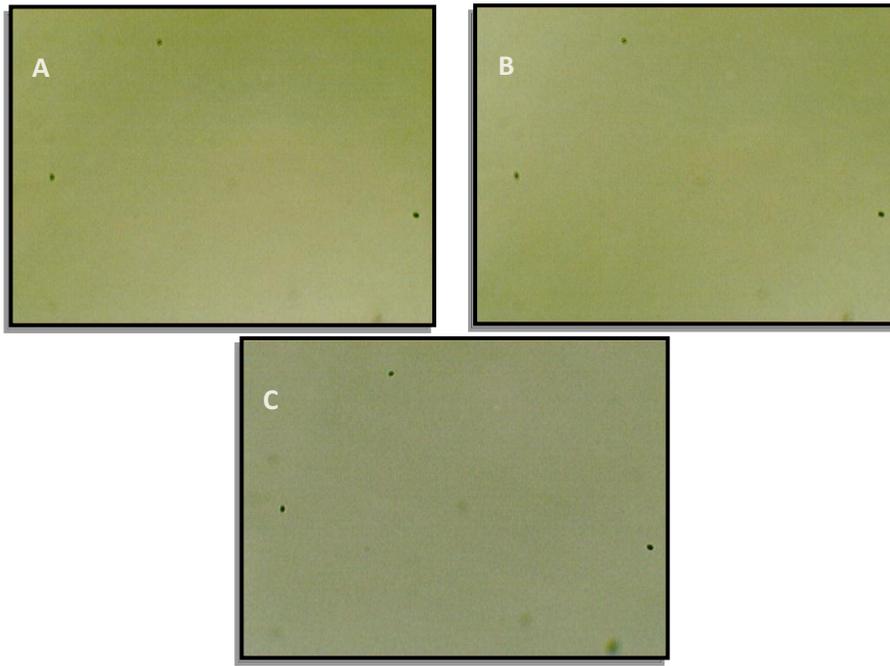


Figura 25. PT-SIN observado el día 1 a) 4x, b) 10x y c) 40x.

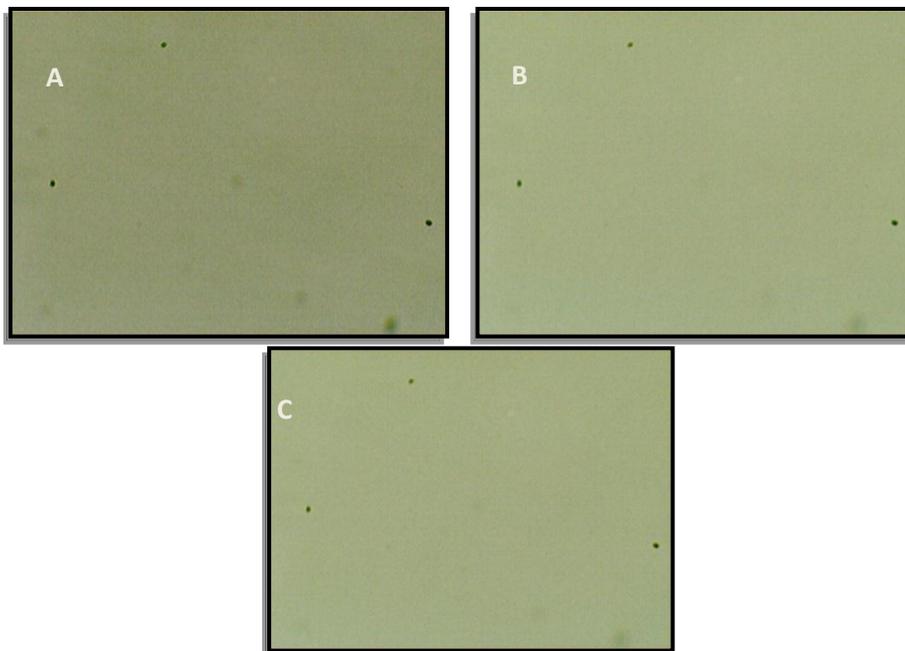


Figura 26. PT-1% observado el día 1 a) 4x, b) 10x y c) 40x.

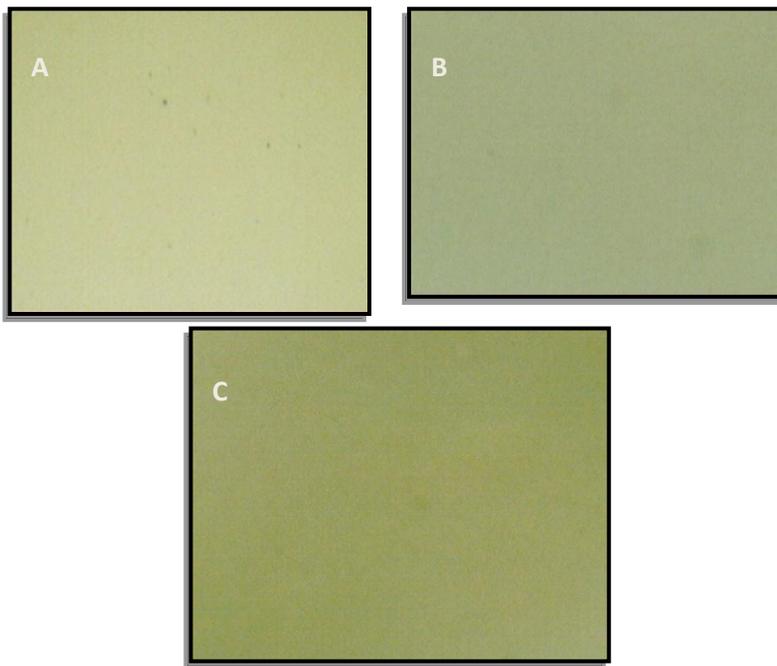


Figura 27. PT-3% observado el día 1 a: a) 4x, b) 10x y c) 40x.

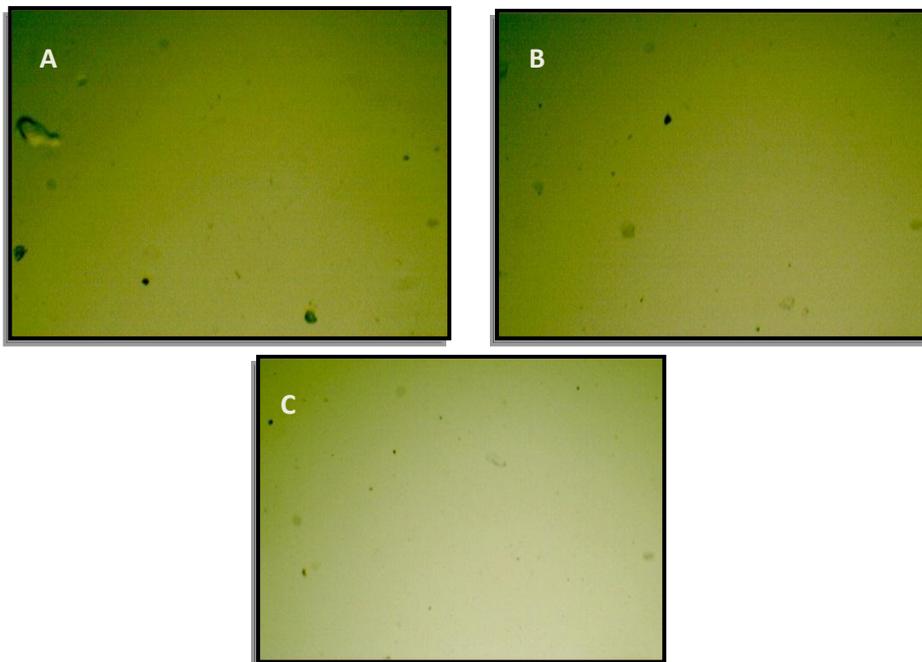


Figura 28. PT-SIN observado a los 30 días a: a) 4X, 10x y 40x.

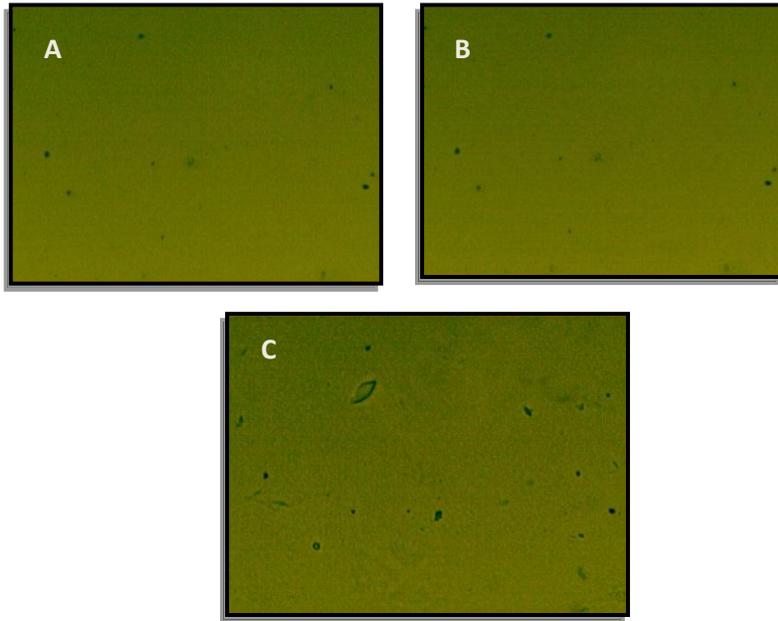


Figura 29. PT-1% observado a los 30 días a: a)4x, 10x y 40x.

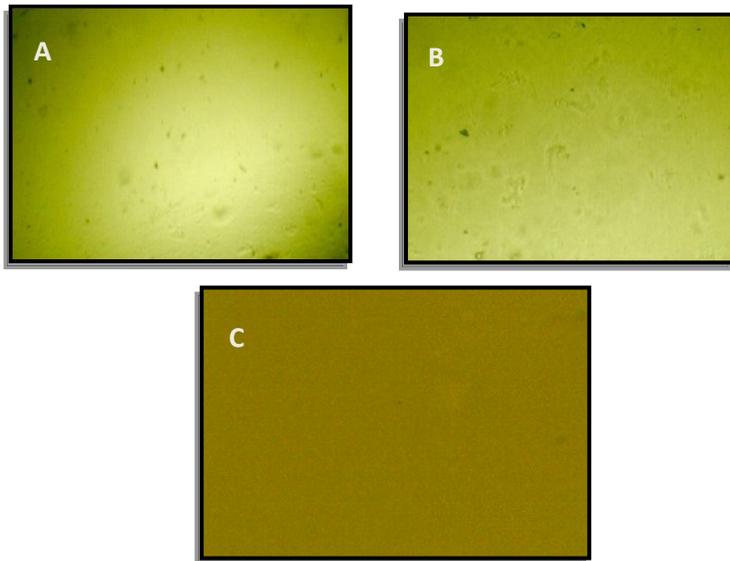


Figura 30. PT-3% observado a los 30 días a: a)4x, 10x y 40x.

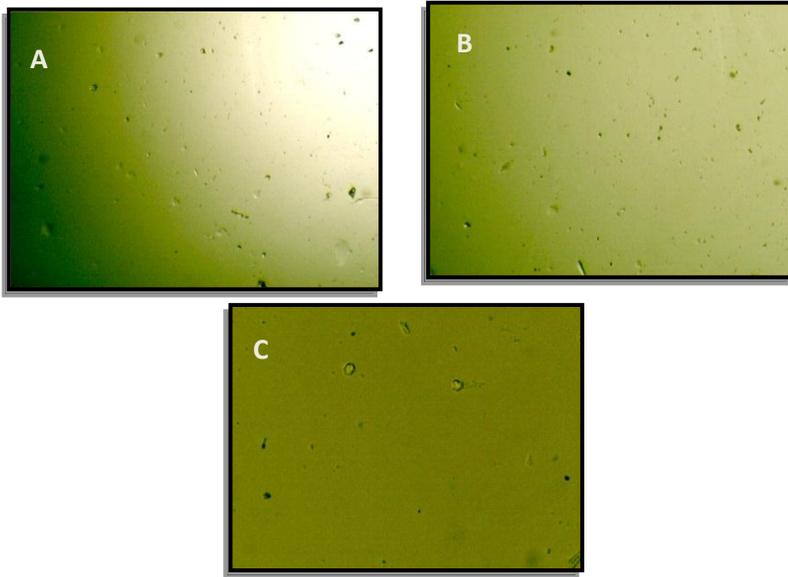


Figura 31. PT-SIN observado a los 60 días a: a)4x, b)10x y c)40x.

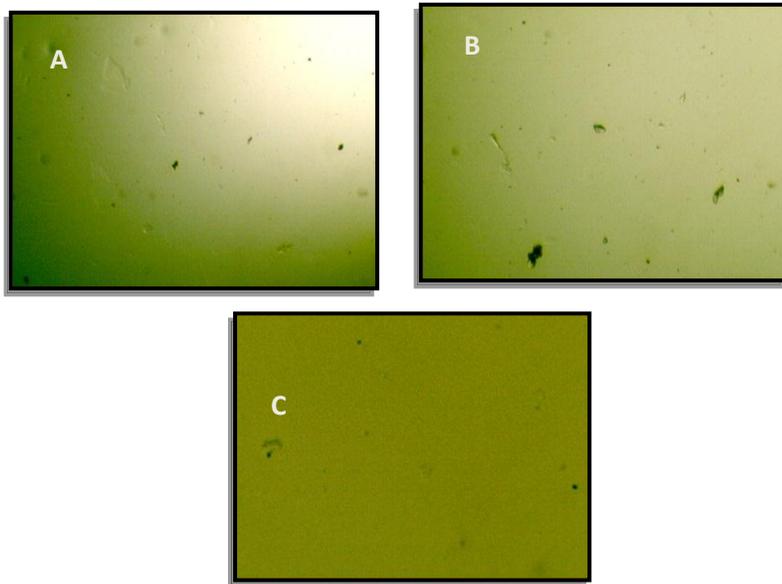


Figura 32. PT-1% observado a los 60 días a: a)4x, b)10x y c)40x.

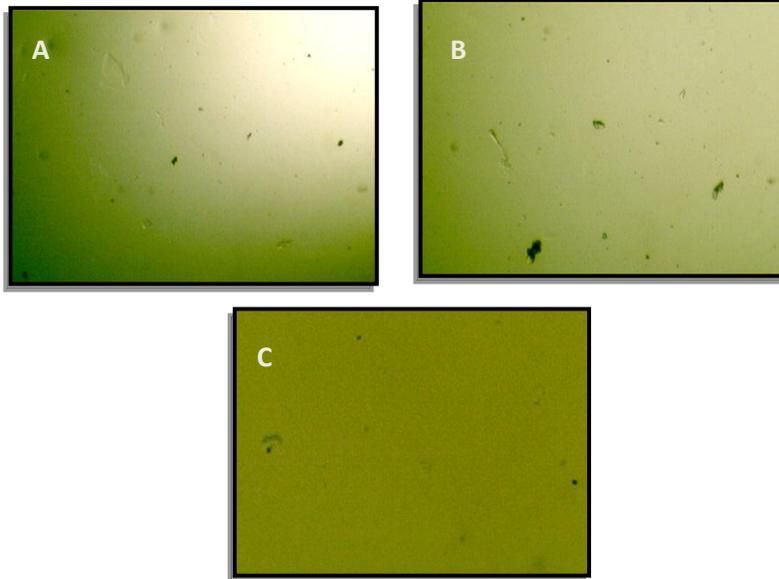


Figura 33. PT-3% observado a los 60 días a: a)4x, b)10x y c)40x.

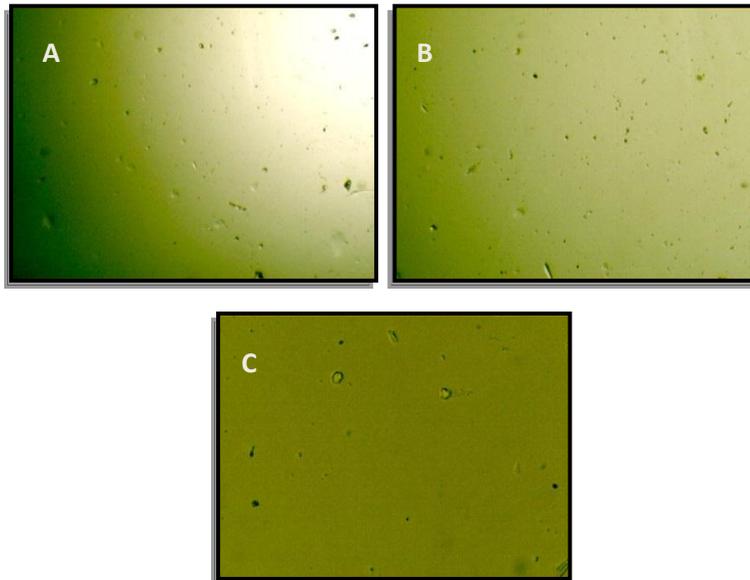


Figura 34. PT-SIN observado a los 90 días a: a)4x, b)10x y c)40x.

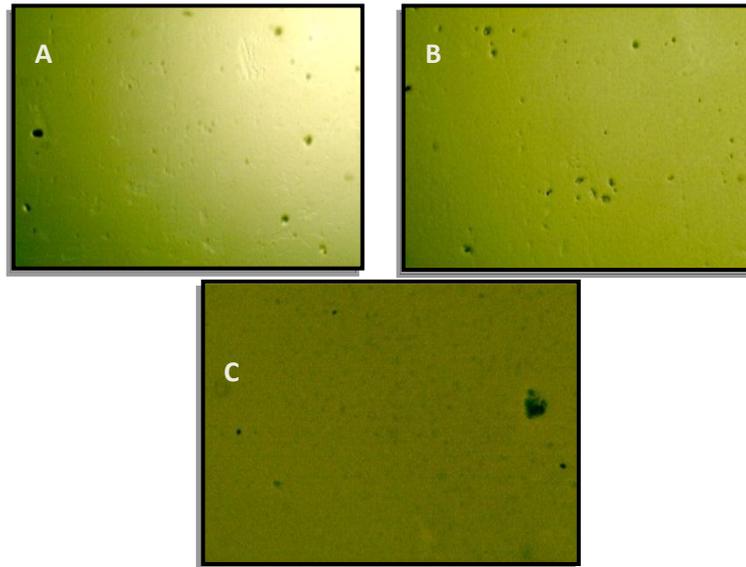


Figura 35. PT-1% observado a los 90 días a: a)4x, b)10x y c)40x.

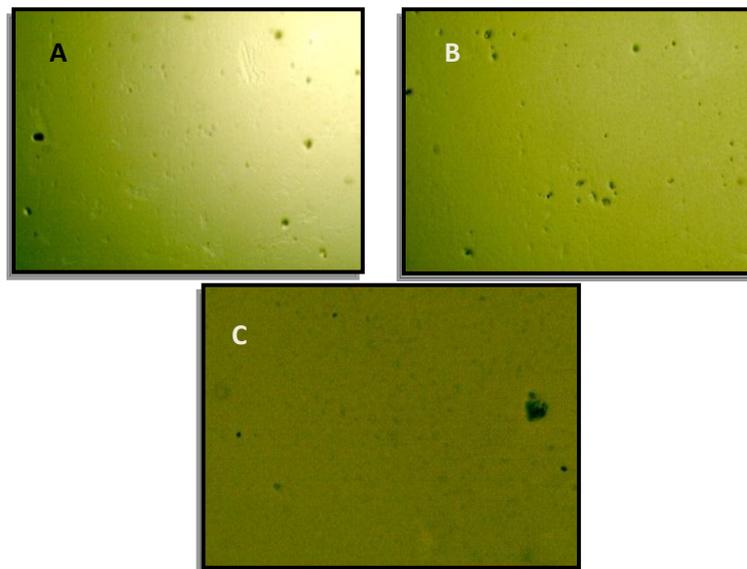


Figura 36. PT-3% observado a los 90 días a: a)4x, b)10x y c)40x.

El estudio de microscopía óptica es útil para evaluar la estabilidad física del PT ya que este debe mantenerse estable durante su vida útil [16]. El cambio de color o la cristalización de los componentes entre otras situaciones, pueden ser indicativo de incompatibilidad entre los excipiente o entre el fármaco y los excipientes. Así como de envejecimiento del sistema, principalmente caracterizada por la aparición de cristales.

Al ser observados los parches durante un periodo de tres meses, estos resultaron ser estables al no presentar cambio alguno, es decir, cambio en la coloración y presencia de cristales siendo un indicativo de que los parches son estables al paso del tiempo.

13.7 Contenido químico

En cuanto a los resultados correspondientes a la determinación del contenido químico (promedio de diez determinaciones) se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. Contenido de pravastatina por cada parche evaluado.

Parche Transdérmico	Contenido de Pravastatina (mg)
Sin PF-127	19.16±1.8
PF-127 1%	16.95±1.8
PF-127 3%	20.57±1.9

Este parámetro es importante para tener una dosificación adecuada y con ello garantizar el efecto terapéutico deseado [46].

Los resultados obtenidos en la Tabla 29 (contenido químico) fueron obtenidos después de haber realizado una cinética de mezclado (Figura 37) con la finalidad de encontrar el tiempo óptimo de mezclado en el cual se encuentra la menor variación de contenido químico de pravastatina sódica en el parche transdérmico. De esta manera aseguramos la correcta distribución del fármaco en la totalidad de la superficie del parche

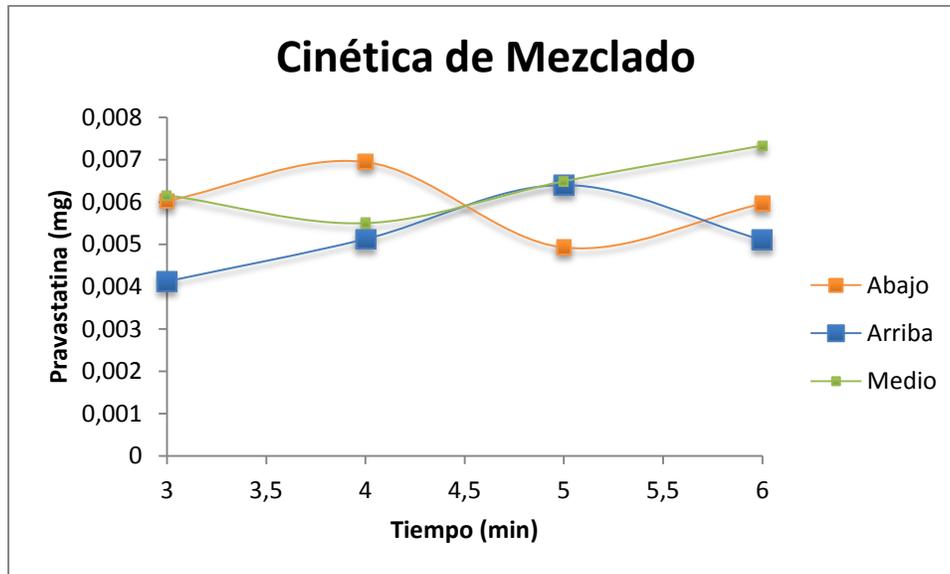


Figura 37. Cinética de mezclado para las formulaciones a evaluar. Donde Arriba es la parte superior del reactor, medio es la parte media del reactor y abajo es la parte inferior del reactor.

13.8 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Con la finalidad de determinar si había presencia de interacciones entre fármaco y excipientes se llevaron a cabo estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los termogramas obtenidos de los parches así como de los excipientes se encuentran en la figura 38.

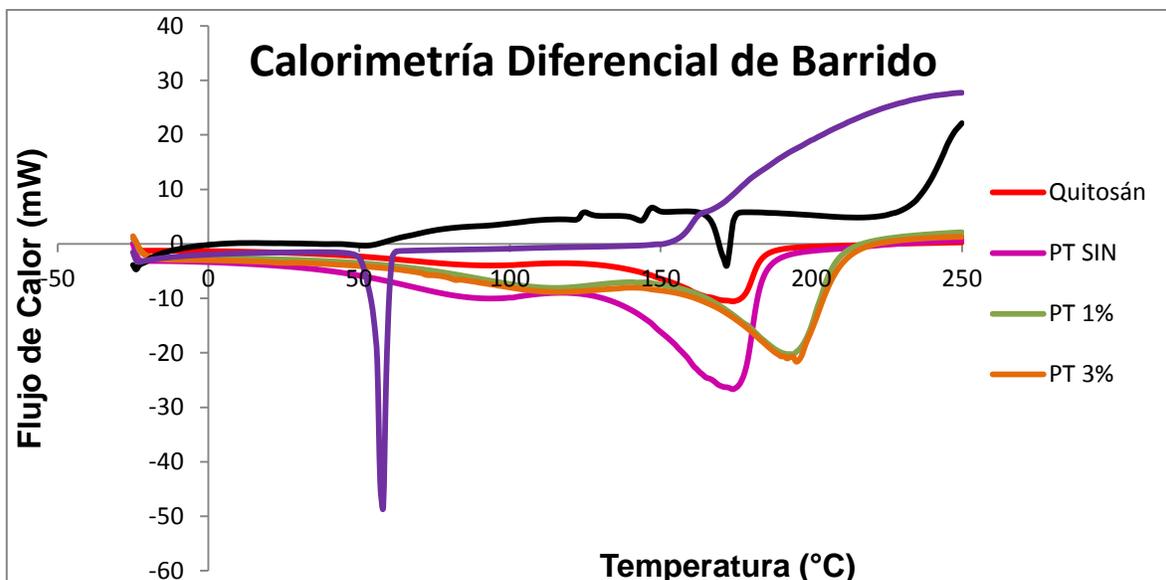


Figura 38. Termogramas de los parches transdérmicos evaluados así como los excipientes por calorimetría diferencial de barrido.

En cuanto a los termogramas los picos endotérmicos del quitosán y para el PT SIN se encontraron a los 174°C mientras que para el PT 1% y PT 3% fueron de 189°C. Este pico endotérmico, es debido al proceso de disociación del enlace de hidrógeno entre cadenas de quitosano, formado entre el -NH₂ y -OH [47,48]. Lo que concuerda con lo reportado a la descomposición de quitosán por Zeng M. et al, Esam A. et al. y Tripathi S [47,48].

Para el caso de la pravastatina sódica el punto de fusión se localizó a los 172°C en los termogramas, lo que concuerda con lo reportado por Yoges Garg et. al [49,50]. En cuanto al poloxamer In-Yong et. al. reportan un pico a los 53°C [51] y el obtenido experimentalmente fue de 58°C.

Con lo que respecta a las formulaciones PT 1% y PT 3% podemos corroborar que el PF-127 queda atrapado en la matriz polimérica de quitosán, observándose solo el pico correspondiente de quitosán. Así mismo es evidente en los termogramas que para las formulaciones PT 1% y PT 3% se necesitó una mayor temperatura para poder descomponerse las formulaciones en comparación con la formulación de PT SIN.

Posiblemente indicándonos que pudieran tener una mayor estabilidad las formulaciones PT 1% y PT 3% respecto a la formulación PT SIN que solo contiene quitosán [52].

13.9 Estudios de liberación

Para los estudios de liberación se evaluaron las tres formulaciones propuestas de parches transdérmicos con distintas proporciones de PF-127. Las composiciones se muestran en la Tabla 13.

Los estudios de liberación se deben realizar con la finalidad de predecir la velocidad y duración de la liberación del fármaco. La liberación del fármaco de la matriz polimérica es esencial para garantizar una liberación constante [53]. La liberación del fármaco desde un sistema terapéutico transdérmico puede caracterizarse según la velocidad y el grado en que el fármaco se libera desde el dispositivo *in vitro* con el aparato de disolución descrito en la USP, en este caso se utilizó el aparato número 5 (Figura 39).



Figura 39. Aparato de disolución número 5 descrito en la USP utilizado en los perfiles de disolución.

Los estudios de liberación *in vitro* realizados para los parches por el método de paleta sobre disco se realizaron hasta las 8 hrs, el intervalo de muestreo fue el siguiente: 0.05, 0.083, 0.16, 0.25, 0.33, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 hrs, los resultados obtenidos (Ver Figura

40), muestran que se obtuvo una mejor liberación al usar PF-127 al 1% con respecto a las formulaciones SIN PF-127 y con PF-127 al 3%.

El uso del PF-127 al 3% mostró un retardo en la liberación con respecto a las formulaciones SIN PF-127 y con PF-127 al 1%.

Esto resultados indican que la liberación de fármaco desde los parches aumenta al disminuir la concentración de PF-127.

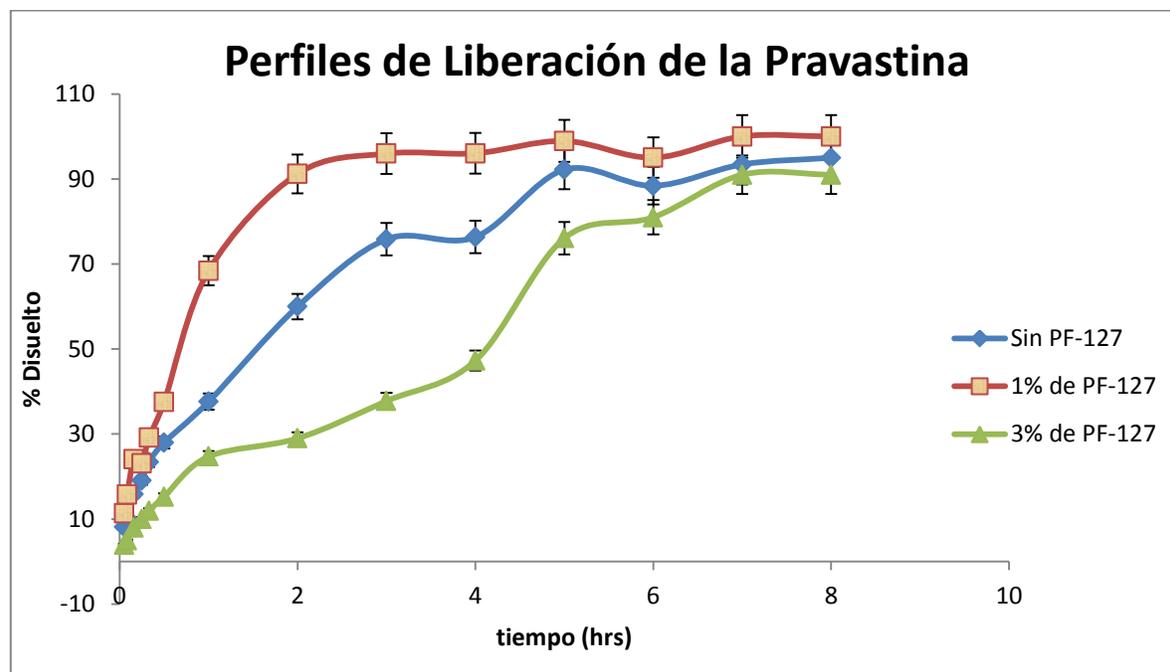


Figura 40. Perfiles de disolución de Pravastatina al variar el porcentaje de PF-127 (Sin PF-127, al 1% y 3%).

Los perfiles de liberación de las tres formulaciones (PT-SIN, PT-1% Y PT-3%) muestran una rápida liberación al inicio, esto se debe a que la pravastatina está dispersa uniformemente en la matriz polimérica tanto en la parte interna como en la externa del parche transdérmico. La pravastatina dispersa en las zonas externas se encuentra más expuesta al medio, permitiendo una liberación rápida al comienzo (ver Figura 41).

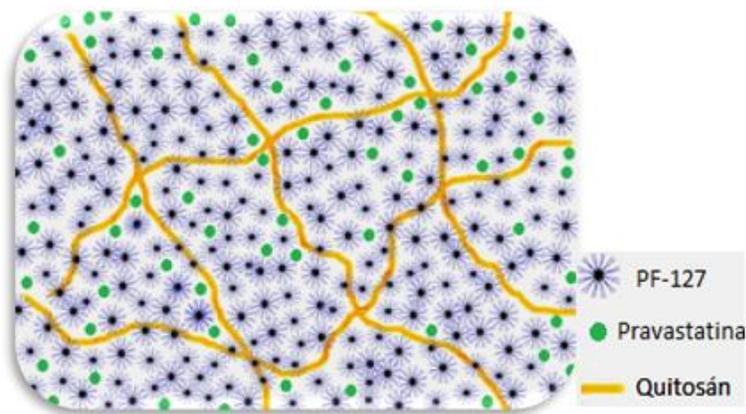


Figura 41. Red polimérica de quitosán con PF-127 modificado de Chunga T et al [54].

El comportamiento del PT-1% se debe a que el PF-127 es un tenso activo no iónico, es decir, que posee una estructura anfifílica y esta característica es la que permite la interacción entre la parte polar y no polar de su estructura [55], gracias a esta característica la parte polar del PF-127 permite tener una mayor interacción entre el activo y el medio de disolución incrementando la velocidad de liberación, sin embargo, para el caso del PT-3% el cual contiene una cantidad mayor de PF-127, el comportamiento de conformación del polímero genera un enrejado que impide la liberación del activo [56], por ello se retarda la liberación de la pravastatina hacia el medio de disolución (ver Figura 42)

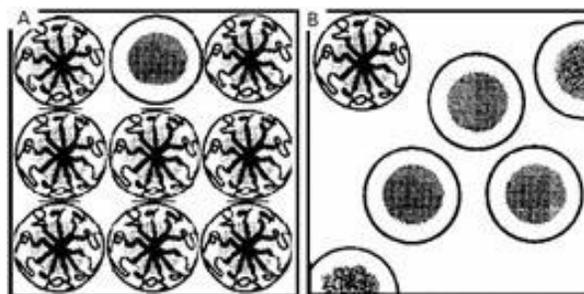


Figura 42. La figura A muestra el fenómeno de enrejado o bloque el cual impide la liberación del activo, en la figura B Muestra el fenómeno de formación de micelas.

Figura modificada de Escobar-Chávez et al [24].

En cuanto al comportamiento del PT SIN PF-127, se observa una disminución y posteriormente un aumento de la liberación, esto se debe a las características del propio polímero de quitosán ya que al formarse la matriz polimérica parte del fármaco queda en la superficie o en túneles mientras que otra parte del fármaco se encuentra atrapado en el rejado polimérico, provocando que el fármaco se libere rápido o se retarde la liberación dependiendo donde se encuentre el fármaco en la matriz polimérica [57].

En cuanto a la velocidad de liberación, parámetro que expresa la mayor o menor rapidez con que un soluto se disuelve en un disolvente en determinadas condiciones se determinó el perfil cinético de liberación de la pravastatina (tabla 30).

Tabla 30. Perfil cinético de liberación de pravastatina.

Formulación	Orden 0		Higuchi		Pepas	
	Velib (mg/h)	r ²	Velib (mg/h)	r ²	Velib (mg/h)	r ²
PT SIN	14.053	0.9833	31.871	0.9297	0.6932	0.9715
PT 1%	18.811	0.9912	50.534	0.9706	0.7558	0.9783
PT 3%	13.155	0.9883	35.101	0.9546	0.7308	0.9724
*Velib = velocidad de liberación						

A partir de los resultados de la tabla 30 determinamos que nuestro perfil cinético de liberación se ajusta a un modelo de orden 0, característica que distingue a varios tipos de formas de dosificación farmacéutica de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos [58], el cual es nuestro caso.

Finalmente al realizar los cálculos del factor de diferencia F1 y del factor de similitud F2 para comparar el parche sin PF-127 con los parches de PF-127 al 1% y al 3%, se muestran en la tabla 31.

Tabla 31. Calculo de los factores de similitud de los parches al 1% y de 3% de PF-127 con el parche sin PF-127.

Comparación	F1	Decisión	F2	Decisión
Sin vs 1%	25.16	Diferentes	40.52	No son Similares
Sin vs 3%	29.84	Diferentes	37.17	No son Similares

14 Conclusiones

- Se lograron formular parches transdérmicos de quitosán conteniendo pravastatina sódica como principio activo mediante la técnica de vaciado en placa.
- Mediante las pruebas de bioadhesión, bioadhesión - poshumectación, resistencia a la ruptura, microscopía óptica, calorimetrías diferenciales de barrido y perfiles de disolución se logró caracterizar fisicoquímicamente los parches transdérmicos, determinado que el parche con mejores características físicas, químicas y de liberación de principio activo fue el parche transdérmico conteniendo PF-127 a una concentración del 1%.
- Tras realizar los perfiles de disolución se determinó que el uso del PF-127 dependiendo de la concentración a la que se use, puede servir para mejorar o retardar la liberación del principio activo.

En resumen los resultados obtenidos durante este estudio se presentan en la tabla 32.

Tabla 32. Resumen de las pruebas realizadas a los parches.

Pruebas	PT SIN	PT 1%	PT 3%
Uniformidad de contenido	√	√	√
Microscopía			
Bioadhesión	√	√	√
Post humectación	√	√	√√
Resistencia a la ruptura	√	√√	√
Constricción	√	√	√
Espesor	√√	√	√
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	√	√√	√√
Estudios de liberación	√√	√√√	√

Perspectivas

- La realización de estudios de permeación *in vitro* en celdas de difusión tipo Franz con la finalidad de obtener perfiles de penetración, flujos transdérmicos, constante de permeabilidad y tiempo de latencia.
- Además de realizar estudios de absorción *in vivo* mediante la técnica de tape stripping.

15 Referencias

1. Lloyd, David H. y Partel, Anita P. (2008) Artículo "Estructura y funciones de la piel" <http://www.edicioness.es/Capitulos/CAP1DERMA.pdf>. consultado el 23 de mayo del 2013:
2. Escobar Chávez José Juan. Estudio de la penetración a través de la piel de naproxeno sódico utilizando agentes promotores de penetración (azona y transcutol), y de digluconato de clorhexidina mediante iontoforesis. [Tesis Doctoral]. Programa de maestría y Doctorado en Ciencias Químicas. Universidad Nacional Autónoma de México. 2006.
3. Barquera, Simón. Campos, Ismael. Dislipidemias: epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento. Instituto Nacional de Salud Pública. Primera edición. Cuernavaca. Morelos. México. 2009.
4. Anatomía de la piel. http://media.axon.es/pdf/88064_1.pdf. Consultada el 23 de mayo del 2013
5. Domínguez Delgado Clara L. Estudio comparativo de la absorción percutánea *in vitro* de triclosan a partir de un sistema nanoparticulado y dos formas comerciales, destinadas al tratamiento del acné. [Tesis licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli, 2006.
6. Garay, Marisel. Glandulas sudoríparas ecrinas. http://fcm.uncu.edu.ar/medicina/posgrado/dermatologia/teoricos/Glandulas_ecri nas.pdf Consultado el 23 de mayo del 2013.
7. Anatomía de la piel. Unidad Anatomía. Universidad Santo Tomas. Sede Temuco. 2010. http://kinesiologia2010.bligoo.cl/media/users/7/388894/files/26197/piel_y_anexos.pdf Consultado el 21 de mayo del 2013
8. Flores Peña, Sheila G. La electroporación: Método físico para penetración transdérmica de fármacos (revisión bibliográfica). [Tesis Licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México. Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cuautitlán Izcalli. Estado de Mexico. 2010.
9. Glándulas sudoríparas. http://www.fcm.uncu.edu.ar/medicina/posgrado/dermatologia/teoricos/Glandulas_apocrinas.pdf Consultado el 28 de mayo del 2013.
10. Las glándulas de la piel: estructura, funciones y alteraciones. <http://www.cuidadosdelasmanosylospies.mye.name/apuntes/2010/01/10/las-glandulas-de-la-piel-estructura-funciones-y--alteraciones> Consultado el 28 de mayo del 2013
11. Blank, Irvin H. Scheuplein, Robert J. Macfarlane, Dorothy J. Mechanism of percutaneous absorption: the effect of temperature on the transport of non-

electrolytes across the skin. The journal of investigative dermatology. Vol.49. No 6. Printed in USA.

12. Padilla Rodríguez, Blanca E. Estudio de la penetración *in vitro/in vivo* mediante celdas de difusión y la técnica de tape stripping de clorhidrato de sibutramina formulada en parches transdérmicos de quitosán. [Tesis Licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México. Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cuautitlán Izcalli. Estado de México. Mexico. 2011.
13. Rodríguez Bayón, AM*; Trujillo Cásares, S** (2008) Artículo "La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos". Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid (España) <http://www.revistadelaofil.org/Articulo.asp?Id=129>. Consultado el 28 de mayo del 2013
14. Rodríguez Orjales, Ileana. Agentes promotores de la penetración percutánea. Artículo de revisión. Centro de investigación y desarrollo de medicamentos. Rev Cubana Farm. 1998. Pp 68-75.
15. Ávila Avalos Martín. Métodos convencionales actualmente empleados para el estudio de penetración percutánea (revisión bibliográfica). [tesis licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México. Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez. Cuautitlan Izcalli. 2010. Pp
16. Serrano Castañeda, Pablo. Uso de microagujas para hacer más eficiente el paso de clorhidrato de sibutramina a través de piel humana formulado en parches transdérmicos de una matriz polimérica de quitosán con transcutol. [Tesis Licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México. Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cuautitlán Izcalli. Estado de México. México. 2011. Pp 53 – 66.
17. Clari Pons, Ma. Ángeles. Estudios *in vivo* e *in vitro* de la absorción percutánea de la bemiparina: métodos de valoración. Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. Universidad de valencia. España. 2004. Pp 24 – 31.
18. Sur Milner, Patricia. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Mayo 2008. http://www.tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes32/art_16.pdf. Consultado el 10 de mayo del 2013
19. Sánchez, B Andrés, Sibaja B, Maria. Síntesis y Caracterización de hidrogeles de quitosano obtenido a partir del camarón langostino (*Pleuroncodes planipes*) con potenciales aplicaciones biomédicas. Septiembre 2007. Revista Iberoamericana de Polímeros. volumen 8(4) .pp 241 – 267.

20. Manchego Heinert, Jorge. Morfofuncionalismo y embriogénesis cutánea parte 1. http://www.medicosecuador.com/librodermatologia/capitulos/capitulo_1a.htm Consultado el 14 de mayo del 2013
21. Allevato, Miguel Ángel (2007) Artículo “Sistemas Terapéuticos Transdérmicos”. Educación continúa. Terapias dermatológicas. Pp. 154-163. <http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espsaludanimal/informacion/material/Efectoaparato digestivo pielsobrelabiodisponibilidad/Sistemas%20Terapeuticos%20transdermicos.pdf> Consultado el 14 de mayo del 2013
22. Suñé Negre J M.. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Universidad de Barcelona. Facultad de farmacia. P.p 38-50.
23. Ranade, Vasant v, Cannon, J B. Drug delivery systems. CRC Press Taylor and Francis group. 3rd edition. USA. 2011. P.p 260-261.
24. Escobar Chávez J J, López Cervantes M, Naïk A, Quintanar Guerrero D, Ganem Quintanar A. Applications of thermoreversible pluronic F-127 gels in Pharmaceutical Formulations. J Pharm Pharmaceut Sci. 2006; 9(3): 339-358.
25. J. Gacén. I. Gacén. “Quitina y quitosano. Nuevos materiales textiles”. Universidad de Polímeros Textiles. Boletín intexter. 1996. N° 110.
26. Escobar Sierra, Diana M., Urrea Llano, Carlos A., Gutiérrez Guerra, Mariana., Zapata Ocampo Paola A. Producción de matrices de quitosano extraído de crustáceos. Universidad de Antioquia. Programa de bioingeniería. Grupo de biomateriales. Instituto de biología. Revista ingeniería biomédica. Volumen 5. Número 9. Junio 2011. Medellín, Colombia. Pp 20 – 25.
27. Lemus Centes, Juan Fernando., Martínez Zimeri, Ligia Alejandra., Alejandra Navarro, María., Antonio Posadas, Álvaro. Obtención y uso de quitosano para tratamientos dérmicos a partir de exoesqueleto de camarón. Universidad Rafael Landívar. Facultad de Ingeniería. Boletín electrónico No 7. Octubre 2007.
28. Stockins, B. Efectos pleiotropicos de las estatinas. Universidad de la Frontera. Facultad de Medicina. Revista Chilena Cardiología. 2009. 28. Pp 198-201.
29. Miguel Soca, Pedro Enrique. Dislipidemias. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Medica Marina Grajales Coello. Holguín. Cuba.
30. Sociedad Mexicana de nutrición y endocrinología. <http://www.endocrinologia.org.mx/imagenes/archivos/Dislipidemias%20smne.pdf> consultado el 14 de mayo del 2013
31. <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/NutricionPDF/Dislipidemias.pdf> consultado el 16 de mayo del 2013
32. Dr. Filippini, Fernando. “Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias”. <http://www.amir.org.ar/ExPresidentes/Filippini02.pdf> consultada el 16 de mayo del 2013

33. <http://es.wikipedia.org/wiki/Pravastatina> (consultada el 21 de mayo del 2013)
34. Pulido Barrios, A L. Diseño de una película de quitosán como sistema terapéutico farmacéutico alternativo para el tratamiento de úlceras cutáneas. Universidad nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. Bogotá, D.C. Colombia. 2012. P.p 13-14.
35. Echeverri, D; Buitrago, L; Montes, F R. Efectos pleiotropicos de las estatinas características farmacológicas útiles en la prevención, tratamiento y regresión de la enfermedad cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología. Vol.12.No3. Bogotá D.C. Colombia. Septiembre/octubre. 2005. Pp 103-112.
36. Patel K, Patel H, Patel V. Formulation And Characterization Of Drug In Adhesive Transdermal Patches Of Diclofenac Acid. Int J Pharm Pharm Sci. 2012; 4(1): 296-299.
37. Bharkatiya M, Nema R, Bhatnagar M. Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application. Int J Pharma Sci Drug Res. 2010; 2(1):35-39.
38. Escobar Chávez JJ, Merino V, Días Sales O, Nácher Alonso A, Ganem Quintanar A, Herráez Merino Sanjuán M. Transdermal nortriptyline hydrochloride patch formulated within a chitosan matrix intended to be used for smoking cessation. Pharm Dev Technol. 2011; 16(2): 162-169.
39. Lakshmana P, Shirwaikar A, Shirwaikar A, Jacob A. Design and Evaluation of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Patches of Diltiazem Hydrochloride. Ars Pharm. 2008; 49 (3): 211-227.
40. Anthony L, Andrady, Xu P. Elastic behavior of chitosan films. J Polym Sci Pol Phys. 1997; 35(3): 517-521.
41. Pinotti A, García M, Martino M, Zaritzky N. Study of microstructure and physical properties of composite films based on chitosan and methylcellulose. Food Hydrocolloid 2007; 21: 66-72.
42. Tirnaksiz F, Robinson J. Rheological, mucoadhesive and release properties of Pluronic F-127 gel and Pluronic F-127/polycarbophil mixed gel systems. Pharmazie. 2005; 60(7): 518-523.
43. Schmolka I, Artificial Skin I: Preparation and properties of Pluronic-127 gels for treatment of burns. *J Biomed Mater Res.*1972; 6: 571-582.
44. Schmolka I. Pluronic polyols in skin lotions, *Cosmet. Perfum.* 1974; 89: 63-66.

45. Alekseeva M, Fedoseeva E, Frolov V, Nistratov V, Smirnova S. The strength of chitosan films. The role of molecular weight, the degree of order, the nature of contre-ion. *PCACD*. 2009; 14: 65-74.
46. Gennaro A. Remington Farmacia. 20^a. Ed. México: Panamericana; 2000.
47. Zeng M, Fang Z, Xu C. Effect of compatibility on the structure of the microporous membrane prepared by selective dissolution of chitosan/synthetic polymer blend membrane. *J Membr Sci*. 2004; 230: 175-181.
48. Woodley J. Bioadhesion New Possibilities for Drug Administration?. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(2): 77-84.
49. Esam A, Elham S, Azizah M, Abdul H. Characterization of chitosan in acetic acid: Rheological and thermal studies. *Turk J Chem*. 2010; 34: 47-56.
50. Tripathi S, Mehrotra G, Dutta P. Physicochemical and bioactivity of cross-linked chitosan–PVA film for food packaging applications. *Int J Biol Macromol*. 2009; 45: 372-376.
51. Yogesh G, Kamla P. Design and In Vitro Performance Evaluation of Purified Microparticles of Pravastatin Sodium for Intestinal Delivery. *Pharm Sci Tech*. 2011; 12(2): 673-682.
52. Keri V, Nagyne A, Czovek, Mezei K, Katai I, Racz C, Methods of making pravastatin sodium. US. US20060194984A1. 2006 aug 31.
53. Kima I, Yoo M, Kima B, Kimb S, Lee H, Choa C. Preparation of semi-interpenetrating polymer networks composed of chitosan and poloxamer. *Int J Biol Macromol*. 2006; 38: 51-58.
54. Yu K. Devising a Protein Formulation Strategy. *Genet Eng Biotechn N*. 2012; 32(16): 38-40.
55. Aulton M. *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. 2^a Ed. USA: Churchill Livingstone; 2001. p. 86-87.
56. Bhowmik B, Chiranjib, Chandira M, Jayakar B, Sampath B. RECENT ADVANCES IN TRANSDERMAL DRUGDELIVERY SYSTEM. *Int J Pharm Tech Res*. 2010; 2(1): 68-77.
57. Elham K, Mohsen T, Fariba G, Khalil A, Hanie N. In vitro Insulin Release from Thermosensitive Chitosan Hydrogel. *AAPS PharmSciTech*. 2012; 13 (2): 460-466.

- 58.** Costa P, Sousa J. Modeling and comparison of dissolution profiles. *EUR J PharmSci.* 2001; 13: 123-133.
- 59.** Chunga T, Lind S, Liub D, Tyanc Y, Yanga J. Sustained release of 5-FU from Poloxamer gels interpenetrated by crosslinking chitosan network. *Int J Pharm.* 2009; 238: 39-44.

16 Anexo

Parámetros de Validación mediante espectrofotometría

Precisión del Sistema

Absorbancia de solución de referencia (y)
0.1808
0.1827
0.1819
0.1822
0.1817
0.1815

Cálculos:

$$\Sigma y = 1.0908$$

$$\Sigma y^2 = 0.1983$$

$$n = 6$$

$$\bar{y} = \frac{1.0908}{6} = 0.1818$$

$$S = \sqrt{\frac{6 \times 0.1983 - 1.0908^2}{6 \times (6-1)}} = 0.00064$$

$$CV = \frac{0.00064}{0.1818} = 0.3547$$

El CV no excede el 1.5 %

Linealidad del Sistema

Cálculos:

X (Concentración mg/ml)	Y (Absorbancia)	Y (Absorbancia)	Y (Absorbancia)	Absorbancia Promedio
0.001328	0.0505	0.0469	0.0412	0.0462
0.002656	0.1129	0.1084	0.1074	0.1096
0.003984	0.1752	0.1675	0.1695	0.1707
0.005312	0.2325	0.2286	0.2251	0.2287
0.00664	0.3062	0.305	0.2865	0.2992

$$\Sigma x = 0.0199 \quad b_1 = 47.081$$

$$\Sigma y = 2.5634 \quad b_0 = -0.0167$$

$$\Sigma x^2 = 9.6997 \times 10^{-5} \quad r^2 = 0.9991$$

$$\Sigma y^2 = 0.5558 \quad S_{y/x} = 0.0063$$

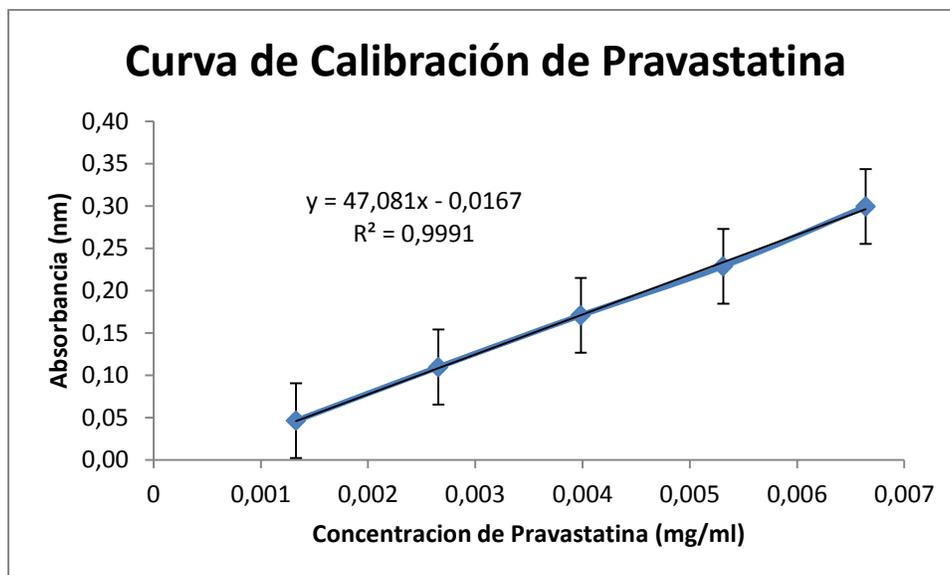
$$\Sigma xy = 0.1270 \quad S_{b_1} = 0.7566$$

El coeficiente de correlación $r^2 \geq 0.98$

$$t_{0.975, 13} = 2.160$$

$$IC(\beta_1) = 47.081 \pm 2.160 \times 0.7566 = 48.7152, 45.4467$$

El intervalo no incluye el cero.



Exactitud y Repetitividad del Método

Cálculos:

Placebo Analítico Adicionado	Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro (y)
1	16.70	16.78	100.476602
2	16.80	16.94	100.839384
3	16.80	16.87	100.434813
4	16.80	16.90	100.586527
5	16.60	16.86	101.54251
6	16.80	16.88	100.485384

$$\Sigma y = 604.37 \quad S = 0.43$$

$$\Sigma y^2 = 60877.12 \quad C.V = 0.42$$

$$\text{Media} = 100.73$$

El C.V no es mayor de 2%

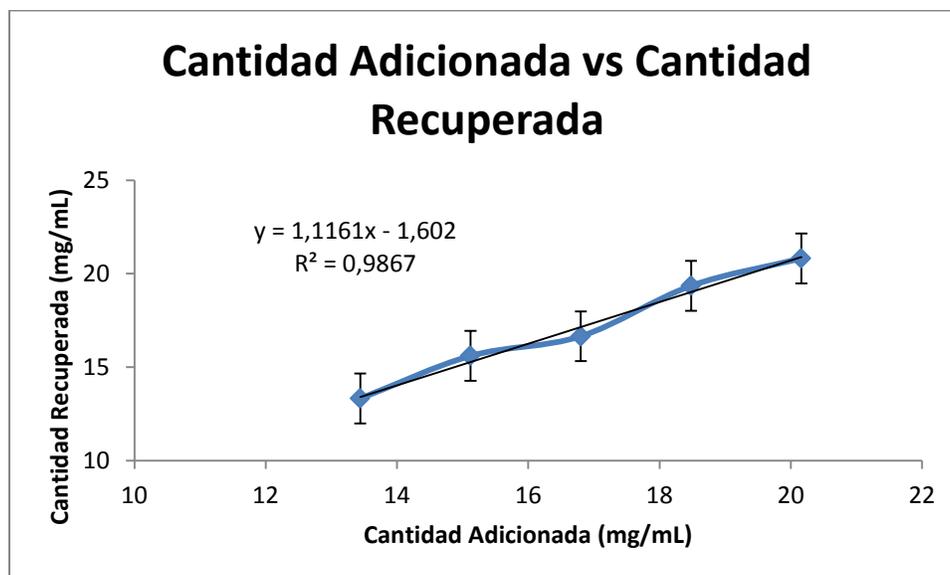
$$t_{0.975, 6} = 2.571$$

$$IC(\beta_1) = 100.73 \pm 2.571 \times \frac{0.43}{\sqrt{6}} = 99.66, 101.80$$

El intervalo incluye el valor de 100.

Linealidad del Método

Cantidad Adicionada x(mg/mL)	Cantidad Recuperada y(mg/mL)
13.44	13.32
15.12	15.6
16.8	16.65
18.48	19.35
20.16	20.82



El coeficiente de correlación $r^2 \geq 0.98$.

$$\Sigma x = 84 \quad b_1 = 1.1161$$

$$\Sigma y = 85.74 \quad b_0 = -1.602$$

$$\Sigma x^2 = 1439.42 \quad r^2 = 0.9867$$

$$\Sigma y^2 = 1505.90 \quad S_{y/x} = 0.3805$$

$$\Sigma xy = 1471.93 \quad S_{b1} = 0.0716$$

$$S_{b0} = 0.84$$

IC (β_1) = 0.8881,1.3440 el intervalo incluye la unidad.

IC (β_0) = -4.2677,1.0637 el intervalo incluye el cero.

C.V._{y/x} = 2 el valor no excede el 2%

Porcentaje de Recobro

Cantidad Adicionada (mg/mL)	Cantidad Recuperada (mg/mL)	% Recobro (y)
13.44	13.32	99.11
15.12	15.6	103.17
16.8	16.65	99.11
18.48	19.35	104.71
20.16	20.82	103.27

$$\Sigma y = 509.37 \quad \text{Promedio} = 101.87$$

$$\Sigma y^2 = 51918.65 \quad S = 2.5977$$

$$\Sigma xy = 1471.93 \quad C.V. = 2.54$$

El porcentaje de recobro se encuentra entre 97-103%.

El C.V del porcentaje de recobro es $\leq 3\%$.

IC (μ) = 98.64,105.09 el intervalo incluye el valor de 100.

Estabilidad Analítica de la Muestra

Muestra	Inicial (y0)	Oscuridad 24hrs	Luz 24 hrs
1	100.00	92.59	101.06
2	100.00	93.93	93.18
3	100.00	97.03	95.81
4	100.00	102.64	101.17
5	100.00	101.20	103.19
Sumatoria	500.00	487.40	494.41
Media	100.00	97.48	98.88
Diferencia absoluta		2.52	1.40

La diferencia absoluta no excede el 3%.

Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Formulas

Límite de Detección

$$LD = \frac{3.3 \times s^y/x}{b1}$$

Límite de Cuantificación

$$LC = \frac{10 \times s^y/x}{b1}$$

	Absorbancia		Absorbancia		Absorbancia
Blanco del PT SIN	0.2168	Blanco del PT 1%	0.0806	Blanco del PT 3%	0.1615
	0.2129		0.0766		0.1608
	0.2172		0.0655		0.1607
	0.2263		0.0803		0.1678
	0.2208		0.0748		0.1686
S (b1)	0.0050	S (b1)	0.0061	S (b1)	0.0040
Media	0.2188	Media	0.0756	Media	0.1639
C.V	2.3036	C.V	8.1242	C.V	2.4199
LD	LC	LD	LC	LD	LC
0.00035 mg/mL	0.00107 mg/mL	0.00043 mg/mL	0.00130 mg/mL	0.00028 mg/mL	0.00084 mg/mL