



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**ESTUDIO DEL EFECTO DE LA IONTOFORESIS COMO
PROMOTOR FÍSICO, PARA LA PENETRACIÓN DE
PRAVASTATINA SÓDICA FORMULADA EN PARCHES
TRANSDÉRMICOS DE QUITOSÁN, A TRAVÉS DE PIEL
HUMANA.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA:

VELÁZQUEZ TAPIA CARLOS ARTURO

ASESOR:

DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

COASESOR:

M. en C. PABLO SERRANO CASTAÑEDA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe 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 el: Trabajo de Tesis

Estudio del efecto de la iontoforesis como promotor físico para la penetración de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán, a través de piel humana

Que presenta el pasante: Carlos Arturo Velázquez Tapia
Con número de cuenta: 410059753 para obtener el Título de: Licenciado en Farmacia

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Julio de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
VOCAL	Dr. José Juan Escobar Chávez	
SECRETARIO	M.I. Claudia Mariano Hernández	
1er. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	
2do. SUPLENTE	M.C. Clara Luisa Domínguez Delgado	

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

HMI/iac

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, específicamente la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por permitirme realizar mi trabajo de titulación y darme las herramientas necesarias para desenvolverme en el mundo laboral.

A mis padres y hermanos por todo su apoyo brindado a lo largo de mi carrera. Gracias por sus consejos y por siempre confiar en mí, han sido mi mayor ejemplo para cumplir cada una de las metas en mi vida.

A mis amigos y compañeros durante la carrera, por haber estado en las buenas y en las malas brindándome su apoyo.

A mi tutor el Dr. José Juan Escobar Chávez por su paciencia, sus enseñanzas y por darme la oportunidad de trabajar a su lado.

A mis asesores por sus observaciones, comentarios y aportaciones en la mejora de mi trabajo de titulación.

Al proyecto PAPIME 200414: Diseño y desarrollo de prácticas experimentales para la elaboración del manual de la asignatura de análisis de medicamentos de la carrera de licenciatura en farmacia de la FES Cuautitlán.

Al proyecto PIAPI 09: Alternativas novedosas para la administración de sustancias de interés terapéutico y/o cosmeceútico a través de la piel.

Al proyecto PAPIIT IT 200115: Diseño, desarrollo y caracterización de microagujas poliméricas biodegradables y geles termorreversibles cargados de sustancias de interés terapéutico para el tratamiento de enfermedades como alternativas a la vía oral.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 La piel.....	12
2.1.1 Estructura de la piel.....	12
2.1.2 Estructuras anexas a la piel.....	15
2.2 Absorción percutánea.....	18
2.2.1 Ley de Fick.....	20
2.3 Vía de administración transdérmica.....	21
2.4 Promotores de la penetración transdérmica.....	23
2.4.1 Iontoforesis.....	26
2.5 Sistemas terapéuticos transdérmicos (STT).....	28
2.5.1 Estructura de los STT.....	29
2.5.2 Clasificación.....	30
2.5.3 Reacciones adversas de los STT.....	31
2.6 Formulaciones transdérmicas.....	31
2.6.1 Quitosán.....	32
2.7 Métodos para cuantificar fármacos a través de la piel.....	34
2.7.1 Métodos <i>in vivo</i>	34
2.7.2 Métodos <i>in vitro</i>	36
2.8 Dislipidemias.....	37
2.8.1 Clasificación.....	38
2.8.2 Detección.....	39
2.8.3 Tratamiento.....	39
2.9 Pravastatina Sódica.....	40
2.9.1 Indicaciones Terapéuticas.....	41
2.9.2 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	42
2.9.3 Contraindicaciones.....	43
2.9.4 Interacciones Medicamentosas y Reacciones Adversas.....	44
3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	45
3.1 Justificación.....	45
3.2 Hipótesis.....	46
4. OBJETIVOS.....	46
4.1 Objetivo general.....	46
4.2 Objetivos particulares.....	47
5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	47
5.1. Materiales.....	47
5.1.1 Reactivos.....	47
5.1.2 Equipos.....	48

5.1.3 Material	48
5.1.4 Material biológico	49
5.2 Métodos.....	49
5.2.1. Preparación de parches transdérmicos	49
5.2.2 Elaboración de electrodos para iontoforesis.....	50
5.2.3. Estudios iontoforéticos de permeación <i>in vitro</i> a través de piel humana.....	52
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	53
6.1 Estudios iontoforéticos de permeación <i>in vitro</i> a través de piel humana.....	53
6.2 Análisis de varianza para los parámetros biofarmacéuticos	61
7. CONCLUSIONES	65
8. PERSPECTIVAS	65
9. REFERENCIAS	66
10. ANEXOS	70
10.1 Caracterización del Sistema de Liberación Transdérmico (Serrano-Castañeda, 2014, Guadarrama-Escobar, 2013)	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Anatomía de la piel. _____	13
Figura 2: Estratos de la epidermis. _____	13
Figura 3: Estructura de la dermis. _____	14
Figura 4: Estructura de un adipocito. _____	15
Figura 5. Estructura de un cabello. _____	16
Figura 6: Glándula sebácea. _____	16
Figura 7: Glándula sudorípara. _____	17
Figura 8: Anatomía de la uña. _____	18
Figura 9. Arreglo de microagujas (dermoroller). _____	25
Figura 10. Ultrasonido usado para sonoforesis. _____	26
Figura 11. Paso de fármaco mediante iontoforesis. _____	27
Figura 12. Iontoforesis in vitro. _____	28
Figura 13. Estructura de un parche de nicotina. _____	30
Figura 14. Sistema de reservorio. _____	30
Figura 15. Sistema matricial. _____	30
Figura 16. Estructura de la quitina. _____	32
Figura 17. Estructura del quitosano. _____	32
Figura 18. Técnica de tape stripping. _____	35
Figura 19. Microdiálisis Subcutánea. _____	35
Figura 20. Procedimiento para toma de biopsia cutánea. _____	36
Figura 21. Esquema de una celda de difusión tipo Franz. _____	37
Figura 22. Estructura química de la pravastatina sódica. _____	41
Figura 23. Mecanismo de acción de estatinas. _____	43
Figura 24. Parches transdérmicos en moldes de acetato sobre placa de vidrio. _____	50
Figura 25. Colocación de caimanes en la solución. _____	51
Figura 26. Montado final para platear electrodos. _____	52
Figura 27. Montado de la celda para estudios de iontoforesis. _____	53
Figura 28. Perfil de penetración transdérmica de la permeación de pravastatina con iontoforesis. _____	56

Figura 29. Perfil de penetración transdérmica de la permeación de pravastatina con microagujas de 2.25 mm.	56
Figura 30. Perfil de penetración transdérmica de la permeación de pravastatina con difusión pasiva.	57
Figura 31. Comparación de cantidad Acumulada de Pravastatina por Área expuesta (mg/cm^2) de cada permeación.	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Penetración a través de la piel.	19
Tabla 2. Administración transdérmica.....	22
Tabla 3. Características de principios activos y excipientes para administración transdérmica.	23
Tabla 4. Clasificación de los promotores químicos por estructura química.....	24
Tabla 5. Ventajas y desventajas de la iontoforesis.	28
Tabla 6. Aplicaciones del quitosano.....	33
Tabla 7. Fármacos utilizados para dislipidemias.....	40
Tabla 8. Formulación de los parches transdérmicos de pravastatina sódica y función de cada componente.....	49
Tabla 9. Cantidad acumulada (mg) y cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm^2) de pravastatina sódica usando iontoforesis.....	54
Tabla 10. Cantidad acumulada (mg) y cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm^2) de pravastatina sódica usando microagujas de 2.25 mm.....	54
Tabla 11. Cantidad acumulada (mg) y cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm^2) de pravastatina sódica mediante difusión pasiva.....	55
Tabla 12. Cantidades acumuladas por área expuesta (mg/cm^2) de pravastatina sódica en cada permeación.....	57
Tabla 13. Parámetros biofarmacéuticos de cada permeación.....	60
Tabla 14. Análisis de varianza para el flujo (f).	61
Tabla 15. Prueba de múltiples rangos para flujo (f) en las diferentes permeaciones.	62
Tabla 16. Análisis de varianza para la constante de permeabilidad (kp).	62
Tabla 17. Prueba de múltiples rangos para la constante de permeabilidad (kp) en las diferentes permeaciones.	63
Tabla 18. Análisis de varianza para el tiempo de latencia (t_L).	63
Tabla 19. Prueba de múltiples rangos para el tiempo de latencia (t_L) en las diferentes permeaciones.	64

ABREVIATURAS

FFLM	Formas farmacéuticas de liberación modificada
STT	Sistemas terapéuticos transdérmicos
PF-127	Polaxamer 407 o pluronic F-127
MEMS	Sistemas microelectromecánicos
C-LDL	Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
C-HDL	Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad
ACV	Accidente cerebro vascular
ECV	Enfermedades cardiovasculares
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
IDL	Lipoproteínas de intermedia densidad
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
PTD	Parche transdérmico
UV	Ultravioleta
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
f	Flujo
kp	Constante de permeabilidad
t _L	Tiempo de latencia

RESUMEN

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares se han colocado como una de las principales causas de muerte en el mundo, debido a que son enfermedades que no respetan edad, raza, sexo o nivel socioeconómico. Por esta razón se han desarrollado alternativas terapéuticas para el tratamiento de dichas patologías, estas nuevas alternativas tratan de mejorar a las ya existentes en el mercado farmacéutico; las cuales en su mayoría son tabletas que tienen ciertas desventajas, como son efectos secundarios por problemas con la dosis e interacciones con los alimentos al ser administradas; estas desventajas pueden ser evitadas si el fármaco se administra por vía transdérmica, ya que ésta permite la liberación constante del fármaco durante un tiempo determinado y en caso de presentar algún efecto secundario el retirar el dispositivo no presenta un problema mayor.

Como único inconveniente sabemos que la piel se trata de una membrana casi impermeable que evita el paso de diversas sustancias hacia el interior del organismo, por esta razón se han realizado investigaciones para encontrar métodos o técnicas que nos ayuden a aumentar la permeabilidad de la piel esto con un efecto reversible y sin dañarla, con este fin se utilizan los promotores tanto químicos como físicos, tal es el caso de la iontoforesis un promotor físico que no es más que el uso de una corriente eléctrica de baja intensidad aplicada a la piel mediante dos electrodos, esto hace que los iones de sustancias activas se desplacen al polo con carga opuesta siendo así absorbidas a través de la piel.

Por esta razón el presente proyecto tuvo como objetivo demostrar de manera *in vitro* que el uso de iontoforesis es una buena alternativa para la administración de pravastatina en parches transdérmicos. Se utilizaron parches transdérmicos de pravastatina sódica en una matriz polimérica de quitosán, previamente caracterizados en el Laboratorio 12: Sistemas transdérmicos de la unidad de investigación multidisciplinaria mediante estudios fisicoquímicos como son: bioadhesión, bioadhesión post humectación, resistencia a la ruptura, espesor, microscopía óptica, constricción, estudios de liberación y calorimetría diferencial de barrido; estos parches transdérmicos se acoplaron al uso de iontoforesis como promotor físico, para así evaluar su efectividad en comparación con microagujas de diferentes longitudes y el uso de difusión pasiva. Los estudios se realizaron en celdas de tipo Franz, utilizando piel abdominal humana y manteniendo la fuente de poder a 10 volts y 0.45 mA. La cuantificación del principio activo se llevó a cabo por métodos espectrofotométricos a una

longitud de onda de 238 nm. Obteniendo así los perfiles de penetración transdérmica y por lo tanto los parámetros de flujo, constante de permeabilidad y tiempo de latencia.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la primera causa de muerte en todo el mundo (Organización Mundial de la Salud, 2014); siendo las cardiopatías las más frecuentes entre la población, esto debido a que dichas cardiopatías van ampliamente ligadas con las hiperlipidemias, por esta razón en la actualidad se diseñan formas farmacéuticas para disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos.

La pravastatina es un fármaco que pertenece a la familia de las estatinas y es muy utilizado para el tratamiento de las hipercolesterolemias (aumento del colesterol en la sangre); por lo tanto, para la prevención de enfermedades cardiovasculares, este fármaco se encuentra más comúnmente como pravastatina sódica formulada en tabletas. La pravastatina reduce los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, y de triglicéridos; además de aumentar el colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (Drugbank, 2013). Aunque existen otros fármacos para tratar estas patologías la pravastatina es una de las más utilizadas.

La mayoría de estos fármacos son administrados por vía oral, ésta vía a pesar de ser la más utilizada por los pacientes presenta muchas desventajas como: irritación en el tracto gastrointestinal, sabores desagradables de algunos fármacos, dificultad de algunos pacientes para deglutir, destrucción del fármaco por enzimas o pH gástrico, el efecto de primer paso hepático, el vaciamiento gástrico, etc. (Kalant, H. , 2003). Si comparamos esta vía de administración con la vía transdérmica que tiene como ventajas: una liberación controlada del fármaco, se evita el efecto metabólico de primer paso hepático, la administración es muy cómoda, aumenta el intervalo de actividad, además que es muy fácil retirar el parche transdérmico en caso de efectos adversos. Podemos observar que puede resultar conveniente en varios casos administrar los fármacos por vía transdérmica.

Además de las ventajas mencionadas podemos hacer uso de nuevas tecnologías como son el uso de promotores tanto químicos y/o físicos (iontoforesis, sonoforesis, microagujas) para hacer más eficiente el paso de los fármacos a través de la piel; mediante éstas, será posible formular formas farmacéuticas transdérmicas que nos permitan aprovechar las ventajas de esta vía de administración. El presente trabajo se realizó con la finalidad de determinar si se incrementa la penetración *in vitro* de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos con una matriz polimérica de quitosán, a

través de piel humana, utilizando iontoforesis como agente promotor físico de la penetración y poder tener así una alternativa más a la administración oral ya existente en el mercado para el tratamiento de las dislipidemias.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 La piel

La piel es el órgano más grande que tenemos y tiene como principal tarea proteger al huésped del ambiente en el que vive, esto lo hace al mismo tiempo que ayuda a la interacción con el mismo. El grosor que puede tener la piel varía según la localización en el cuerpo, siendo la más delgada la que encontramos en los párpados y la más gruesa la que tenemos en planta de los pies y palmas de las manos. En general el espesor promedio se calcula que es de 2 mm, con una superficie de 2 m² y un pH de 5.5. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013).

La interacción con el ambiente se da gracias a su cualidad de ser una barrera semipermeable, esto lo logra debido a su composición lipídica que es la que forma una barrera impermeable tanto de la salida de líquidos como el ingreso de toxinas, microbios y otras sustancias.

En la piel encontramos uno de los sentidos que los humanos tenemos más desarrollados que es el del tacto (Facultad de Medicina, 2013). La piel es la encargada de recibir los estímulos a través de terminaciones nerviosas que se encuentran en ella y de ahí van al cerebro que nos dice cómo debemos actuar. Gracias a estas terminaciones nerviosas también podemos reaccionar ante cambios bruscos de temperatura, ya sea calor o frío; es decir, que la piel también posee una función termorreguladora para el cuerpo humano, otra función importante de la piel es la de transformar los rayos del sol en vitamina D, que es necesaria para el buen estado de los huesos.

2.1.1 Estructura de la piel.

La piel se encuentra anatómicamente dividida en tres capas principales, las cuales son: epidermis, dermis e hipodermis. En la figura 1 se encuentran esquematizadas estas capas.

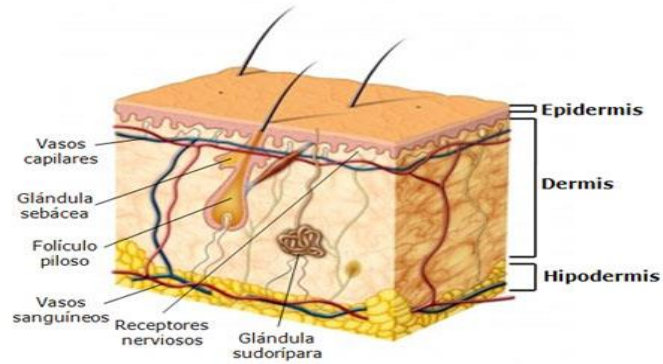


Figura 1: Anatomía de la piel.

La epidermis es una estructura que se renueva continuamente y que da origen a estructuras derivadas denominadas apéndices (unidades pilosebáceas, uñas y glándulas sudoríparas); los apéndices derivados de la epidermis y contiene muchos tipos de células residentes, entre ellos: fibroblastos, macrófagos, células mastoideas y células del sistema inmunitario, la mayoría de las células que se encuentran en la epidermis son queratinocitos, las cuales están organizadas en cuatro capas. (Fitzpatrick, T., 2009). Intercaladas entre los queratinocitos se encuentran las células residentes inmigrantes: melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. La epidermis puede sufrir alteraciones patológicas resultado de estímulos como traumatismos mecánicos, inflamaciones e infecciones. De manera general la epidermis se encuentra formada por 5 estratos que son: córneo, lúcido, granuloso, espinoso y germinativo o basal. La figura 2 muestra los estratos que forman la epidermis.

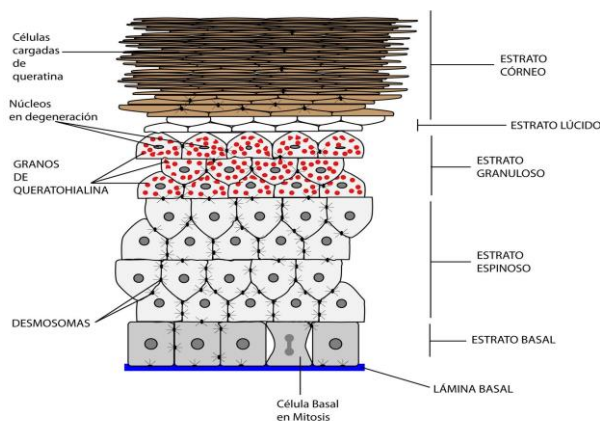


Figura 2: Estratos de la epidermis.

La dermis es un sistema integrado de elementos fibrosos, filamentosos y difusos y celulares del tejido conjuntivo, en el que se localizan las redes vasculares y nerviosas.

La dermis es la capa mayoritaria de la piel y le confiere su flexibilidad, elasticidad y fuerza tensil. Protege al cuerpo de daño mecánico, fija agua, contribuye a la regulación térmica e incluye receptores para estímulos sensoriales. La dermis se extiende en dos renglones principales, la dermis pailar superior que es la que confina con la epidermis y la dermis reticular más profunda que constituye la masa principal de la dermis, esto se ilustra en la figura 3. El límite inferior de la dermis reticular se ve marcado por el cambio de tejido conjuntivo fibroso al tejido conjuntivo adiposo de la hipodermis. (Unglaub, D. 2008)

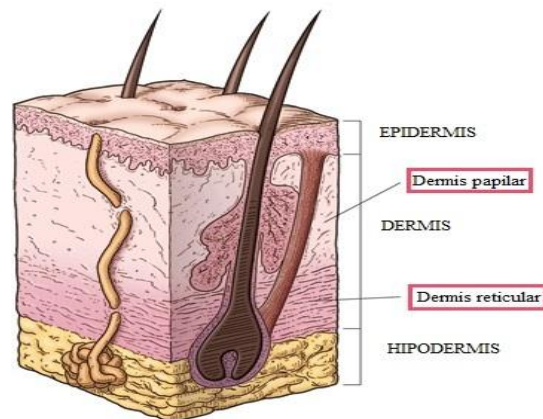


Figura 3: Estructura de la dermis.

La hipodermis está formada por un tejido que aísla al cuerpo, sirve como suplemento de reserva energética y permite su movilidad sobre las estructuras subyacentes. Tiene un efecto cosmético al modelar los contornos del cuerpo. Los adipocitos forman la masa principal de células de la hipodermis, se encuentran organizadas en lóbulos definidos por tabiques de tejido conjuntivo fibroso. Los nervios y vasos linfáticos están localizados dentro de los tabiques ya mencionados e inervan, drenan y nutren la región. El conjunto de adipocitos constituyen un sostén flexible y deformable que posee propiedades de amortiguación frente a los choques, un verdadero colchón para la piel, se dice que la hipodermis sirve como reserva energética ya que los adipocitos son capaces de almacenar las grasas en forma de triglicéridos en vacuolas, como se muestra en la figura 4. (Ross, M. 2007)

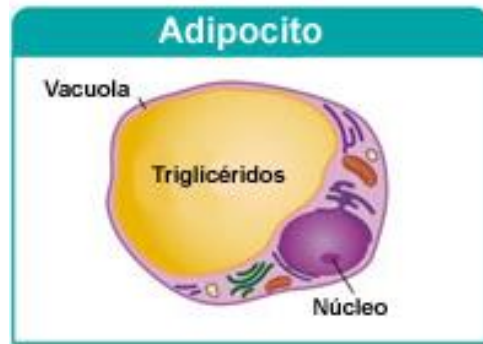


Figura 4: Estructura de un adipocito.

2.1.2 Estructuras anexas a la piel

A las estructuras anexas se les conoce como faneras o apéndices y son: cabello, glándulas y uñas. Se desarrollan a partir de la epidermis embrionaria. Tienen muchas funciones importantes, las uñas y cabello protegen al cuerpo, mientras que las glándulas sudoríparas ayudan a regular la temperatura corporal. (Fitzpatrick, T., 2009)

- El cabello: consiste en columnas de células queratinizadas muertas, que se mantienen unidas gracias a proteínas extracelulares. El tallo piloso es la porción superficial del cabello y su mayor parte se proyecta desde la superficie de la piel (Sistemas de liberación transdérmica, s.f.). La raíz es la porción profunda del cabello, penetra la dermis y en ocasiones el tejido subcutáneo. Ambas partes constan de tres capas concéntricas; la médula interior, la corteza media y la cutícula. La raíz del cabello está rodeada por el folículo piloso, que consiste en vainas radiculares interna y externa, la externa es la continuación descendente de la epidermis, mientras que la interna constituye una envoltura tubular entre la vaina externa y el cabello. En la figura 5 podemos observar la estructura de un cabello.

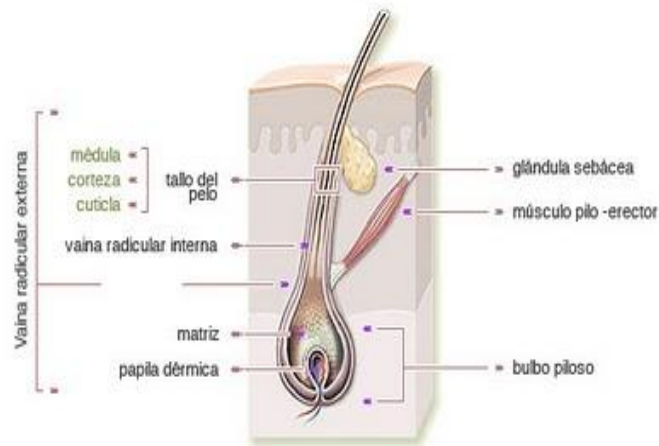


Figura 5. Estructura de un cabello.

- **Glándulas Sebáceas:** estas glándulas se relacionan con los folículos pilosos, tienen su porción secretora en la dermis y por lo regular se abre en el cuello de folículo piloso (Castelo, C. 2010). Las glándulas sebáceas no se encuentran en todo el cuerpo, están ausentes en las palmas de las manos y plantas de los pies y su tamaño varía según la región donde se encuentren. Por ejemplo, son pequeñas en la mayoría del tronco y extremidades, pero grandes en la cara, cuello y parte superior del tórax. Las glándulas sebáceas producen el sebo, una mezcla de grasas, colesterol, proteínas, sales y feromonas; el sebo forma una película protectora sobre el pelo para evitar que se seque y vuelva quebradizo. Podemos observar el sebo en la figura 6. Además, impide la evaporación excesiva del agua de la piel, la mantiene suave y flexible.

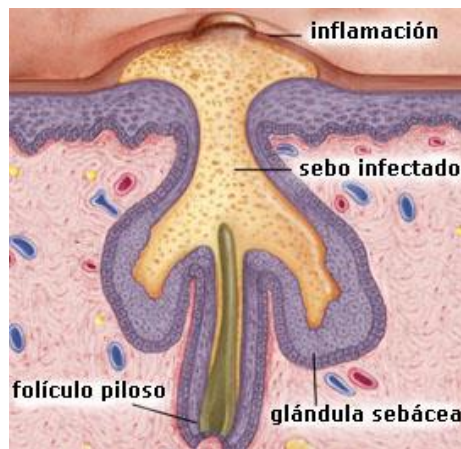


Figura 6: Glándula sebácea.

- Glándulas sudoríparas: estas glándulas se dividen en dos clases ecquinas y apocricinas, con base en su estructura, localización y tipo de secreción. Las glándulas sudoríparas ecquinas se distribuyen en prácticamente toda la piel teniendo su mayor concentración en frente, palmas y planta de los pies. La porción secretora de estas glándulas se localiza en capas profundas de la dermis, el conducto excretor se proyecta a través de la dermis y la epidermis, para terminar como un poro en la superficie de la piel. (Castelo, C. 2010)

La función principal de estas glándulas es participar en la regulación de la temperatura corporal mediante la evaporación del sudor. El sudor consiste en agua, iones, urea, ácido úrico, amoniacio, glucosa y ácido láctico.

Las glándulas sudoríparas apocricinas se ven localizadas en la piel de axilas, ingles, areolas de las mamas y en la barba. Estas glándulas liberan sus secreciones mediante exocitosis; estas secreciones son más viscosas que las de las glándulas ecquinas. La figura 7 ilustra una glándula sudorípara.

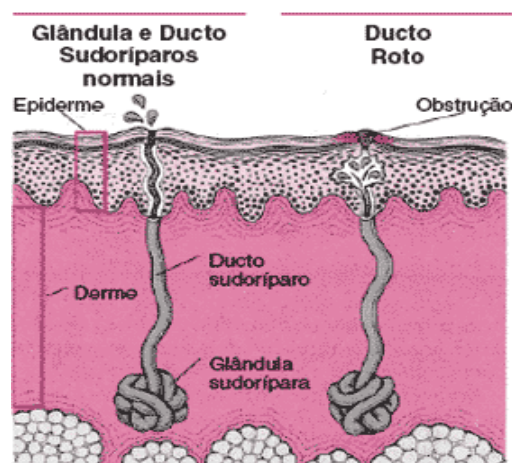


Figura 7: Glándula sudorípara.

- Uñas: son placas sólidas y endurecidas de células epidérmicas queratinizadas. Estas células forman una cubierta translúcida y sólida sobre la cara dorsal de la porción distal de los dedos, las uñas se componen de cuerpo ungueal, borde libre y raíz de la uña. El cuerpo ungueal es la porción visible de la uña que cubre la parte distal del dedo, el borde libre es la parte que se extiende más allá del extremo distal del dedo y la raíz de la uña es la parte proximal oculta bajo el pliegue de la piel. (Castelo, C. 2010).

Además de estas partes existen otras como la lúnula que se encuentra en el cuerpo ungueal, bajo el borde libre se encuentra el hiponiquio que une a la uña con la yema del dedo, el eponiquio o

cutícula es una banda angosta de estrato córneo, cuyas células se adhieren a los bordes lateral y proximal del cuerpo ungueal. La anatomía de la uña se ilustra en la figura 8.

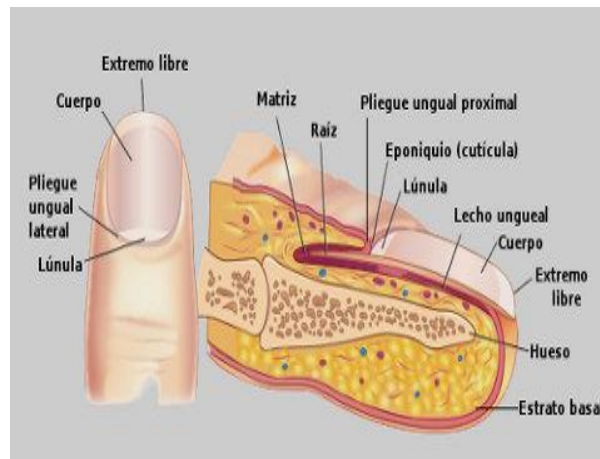


Figura 8: Anatomía de la uña.

2.2 Absorción percutánea.

Para que un fármaco pueda ejercer su efecto debe llegar a alcanzar una concentración crítica en la biofase, entendiendo como tal el medio en el cual un determinado ligando está en condiciones de interactuar con sus receptores para realizar su efecto biológico, ya sea terapéutico o tóxico, sin que intervengan barreras de difusión (Galbis, J. 2004). Para que esta concentración crítica se alcance es necesario que el fármaco pueda:

- Penetrar en el organismo a favor de los procesos de absorción.
- Llegar al plasma y, por medio de él, distribuirse por los tejidos mediante otros procesos.
- Una vez que el fármaco penetra es sometido a procesos de eliminación y biotransformación.

Para que el fármaco pueda ser absorbido es necesario que pueda ser transportado a través de las membranas biológicas y esto lo hace mediante mecanismos que se dividen en dos: la transferencia pasiva en la que la membrana es inerte frente al fármaco y el transporte activo en el que la membrana desempeña un papel activo frente al fármaco (Galbis, J. 2004).

La absorción percutánea es la transferencia de un (principio activo) desde la superficie de la piel a través del estrato córneo, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la circulación. Existen diferentes tipos de penetración a través de la piel (Santos, B. 1994) y los podemos ver a continuación en la tabla 1.

Tabla 1: Penetración a través de la piel.

Vías de Penetración	
Transepidérmica	Transapendicular
Intracelular	Transfolicular
Intercelular	Transudorípara

En la penetración intracelular las sustancias polares o no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos mientras que la intercelular es la ruta de penetración que eligen la mayoría de los fármacos para acceder a capas más profundas de la piel.

La penetración transfolicular está relacionada a la presencia de un mayor o menor número de folículos pilosos en la piel, por esta vía se absorben sustancias que tienen un alto coeficiente de reparto (lípidos/agua), solubles en el sebo. En el caso de la transudorípara, se ayuda de los tubos excretores formados por células vivas, desde la profundidad de la dermis hasta el estrato córneo; por esta última la absorción es de menos de 0.1%.

La absorción percutánea de los fármacos depende de diferentes factores, ya sean de la misma piel o del principio activo; en el caso del principio activo los factores que se ven involucrados son:

- Solubilidad en el agua.
- Coeficiente de partición.
- Constante de disociación.
- Estructura química.
- Peso molecular
- Forma farmacéutica (pH y naturaleza del vehículo).

Los factores de la piel que intervienen para la absorción de un fármaco son los siguientes:

- La edad y el estado en el que se encuentra la piel: La edad de la piel es un factor importante porque la piel de las personas más jóvenes es más permeable que la de los adultos, además del estado en el que se encuentra; ya que se ha demostrado que existen algunos casos patológicos que aumentan la permeabilidad como dermatosis con eccema, psoriasis y dermatosis seborreica.
- Efecto de la circulación: Teóricamente cambios en la circulación periférica pueden afectar a la absorción percutánea. La vasoconstricción producida por la aplicación de esteroides

tópicos retarda la penetración, y un incremento en el flujo sanguíneo puede reducir el tiempo de penetración.

- La zona de aplicación en la piel: En general se distinguen dos especies de estrato córneo, la que encontramos en palmas y plantas, y la capa córnea del resto del cuerpo, únicamente se diferencian en el grosor por lo que la velocidad de difusión se ve aumentada de la siguiente manera (plantar < palmar < brazo, tronco, dorso de las manos < piel del escroto o cuero cabelludo).
- La hidratación y temperatura de la piel: El efecto que tiene la hidratación es hinchar la capa córnea, aumentando la superficie del tegumento, disminuyendo su densidad y su resistencia a la difusión; en el caso de un aumento en la temperatura, éste produce la dilatación de los capilares de la piel, igualmente aumentando la difusión.

2.2.1 Ley de Fick

El paso de fármacos a través de la piel está mediado por la difusión pasiva que se caracteriza porque la velocidad de transporte o transferencia de un principio activo (PA) a través de la membrana es directamente proporcional al gradiente de la concentración en ambos lados de ésta. Por lo tanto la difusión pasiva se encuentra descrita por la primera ley de Fick:

$$J = \frac{1}{S} * \frac{dQ}{dt} = -D * \frac{dC}{dx}$$

Donde J es el flujo, el cual mide la cantidad de sustancia que pasará a través de un área durante un intervalo de tiempo. (g/cm²*seg); dQ/dt es la cantidad de principio activo que atraviesa la piel en un intervalo de tiempo y S la superficie de difusión de la membrana; D es el coeficiente de difusión del PA (cm²/seg; dC/dx es el gradiente de concentración (g/cm³*cm) durante una distancia x (C es la concentración del PA (g/cm³) y x es el espesor de la capa de difusión (cm)).

La primera ley de Fick puede ser usada para describir la permeación 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 (Ps) y la diferencia de concentración a través de la piel (Cs). (Ajay, K., 2002)

El flujo transdérmico en estado estacionario (Js), a través de la barrera de la piel se expresa como:

$$J_s = P_s * C_s$$

Donde Ps es el coeficiente de permeabilidad (cm²/seg), el cual se define como la cantidad de fármaco que pasa por una sección de membrana en un determinado tiempo:

$$P_s = K * \frac{D}{h}$$

Donde K es el coeficiente de partición y h es el espesor de la piel. Por lo tanto la cantidad acumulada de fármaco a través de la piel (Qt) queda dada por:

$$Qt = S * K * D * \frac{C_s}{h} \left(t - \frac{h_2}{6D} \right)$$

Donde Cs es la concentración del reservorio saturado cuando las condiciones “sink” (gradiente máximo) se mantienen en la solución receptora. Según este modelo la permeabilidad cutánea está relacionada con una cinética de orden cero. No obstante en los primeros instantes de la permeación a través de la piel las cantidades permeadas acumuladas respecto al tiempo (Q_t) no son totalmente lineales. (Soler, L., 2006)

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.

$$t_L = \frac{h_2}{6D}$$

El t_L es una medida del tiempo que le toma al fármaco alcanzar un gradiente de concentración constante a través de la piel. Éste 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 de fármaco en el lado donador y las condiciones “sink” en el receptor. (Escobar, J. J., 2006)

$$Q = P_s * S * C_s * (t - t_L)$$

El flujo en el estado estacionario se calcula a partir de la pendiente del perfil de permeación lineal, mientras que el intercepto provee el tiempo de latencia de difusión. El coeficiente de difusión puede calcularse de la siguiente ecuación:

$$Qt = S * K * D * C_s / h \left(t - \frac{h_2}{6D} \right),$$

conociendo la concentración de la fase donadora, el espesor de la barrera de permeabilidad de la piel y midiendo el coeficiente de partición. (Escobar, J. J., 2006)

2.3 Vía de administración transdérmica.

Dentro de las vías sistémicas para administración de fármacos, la vía transdérmica es en la actualidad una vía de elección para muchas personas, debido a sus ventajas sobre la vía oral; esto en un contexto de mala absorción en el tracto gastrointestinal, disfagia o estreñimiento (Betés, M. 2008).

En esta vía relacionada directamente con la piel el fármaco se deposita sobre la piel, concretamente en la capa dérmica, para que acceda a la circulación sistémica a través de los capilares sanguíneos que están bajo la piel.

Algunos fármacos se pueden administrar mediante la aplicación de un parche sobre la piel. Estos fármacos, que a veces se mezclan con una sustancia química que intensifica la penetración, pasan a la sangre a través de la piel sin necesidad de inyección.

La vía transdérmica permite una administración lenta y continua durante muchas horas, días o más tiempo. Sin embargo, en algunas personas aparecen irritaciones en la zona donde se coloca el parche; además esta vía está limitada por la velocidad con que el fármaco se mueve a través de la piel, por esta razón sólo se administran por esta vía los fármacos que se utilizan diariamente a dosis relativamente bajas (Betés, M. 2008)

Esta vía de administración como todas las demás tiene ciertas ventajas y desventajas que se enlistan en la tabla 2. (ESRA, s.f.)

Tabla 2. Administración transdérmica.

Administración transdérmica	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Rápida absorción sistémica, sin variabilidad interindividual. • Evita el primer paso hepático. • Evita fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas. • Acción prolongada. • Indolora por lo que aumenta su aceptación, para cumplir el tratamiento. • Niveles plasmáticos constantes sin aparición de picos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Características especiales de los fármacos, para incorporarlos a sistemas transdérmicos. • Tiempo de latencia relativamente largo. • Lentitud para revertir efectos secundarios. • Reacciones irritativas o alérgicas en el lugar de aplicación. • Alto costo.

La vía transdérmica o percutánea puede ser considerada, para fármacos con características físico-químicas, biofarmacéuticas, farmacocinéticas y farmacológicas idóneas. Es decir, los fármacos deben tener ciertas características para poder ser introducidos en sistemas Transdérmicos. La tabla 3 muestra las características de activos y excipientes (Allevato, M., 2007):

Tabla 3. Características de principios activos y excipientes para administración transdérmica.

Características de principios activos y excipientes.
<ul style="list-style-type: none">• Bajo peso molecular (< 500 daltons)• No iónicos.• Solubilidad en lípidos y agua.• Coeficiente de partición adecuado.• Resistencia de la epidermis.• Elevada potencia farmacológica.• Ausencia de propiedades irritantes para la piel.• Estable a temperatura ambiente.

2.4 Promotores de la penetración transdérmica.

Cuando hablamos de la administración transdérmica estamos hablando de que los fármacos que se quieren administrar tienen que atravesar la piel para ser absorbidos y tener su efecto deseado. Dado que la piel es una barrera semipermeable para muchas sustancias químicas, nos encontramos con problemas como falta de absorción, o una absorción muy baja para llegar a las concentraciones necesarias, es por esto que se han utilizado actualmente promotores para la penetración de fármacos por vía transdérmica (Universidad de Barcelona, s.f.).

Los promotores para la penetración transdérmica actúan de diferentes formas:

- Incrementan la permeabilidad a través de la piel.
- Incrementan la actividad termodinámica de los fármacos.
- Incrementan el coeficiente de reparto del fármaco.
- Actúan sobre el estrato córneo para favorecer la difusión del fármaco.
- Promueven la penetración y el establecimiento de un reservorio de fármaco en el estrato córneo.

De manera general los promotores se dividen en dos grandes grupos que son los promotores físicos y químicos, la principal diferencia entre estos es la manera de actuar ya sea sobre la piel, el sistema de administración o el fármaco.

Los promotores químicos para la penetración son aquellos que se colocan en el vehículo de las formulaciones tópicas y tienen como principal función reducir de manera reversible el grosor del estrato córneo, esto tiene como consecuencia que los activos penetren hasta capas más profundas haciendo más fácil su absorción (Soler, L. 2006). Estos promotores se clasifican según su estructura química, y se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de los promotores químicos por estructura química.

Familia	Función
Alcoholes	Mojan y distorsionan la estructura de los lípidos del estrato corneo.
Amidas	Tienen la capacidad de interactuar en la estructura lipídica de la piel.
Aminoácidos	Estos interactúan a nivel de la estructura proteica de la piel.
Azona	Fluidifican los lípidos de los canales intercelulares, es de los más utilizados.
Aceites Esenciales	Fluidifican y disrumpen los lípidos del estrato córneo, aumentando el coeficiente de reparto.
Ácidos Grasos y ésteres de ácidos grasos	Interactúan con los lípidos del estrato córneo pero también con la estructura proteica.
N-alquil pirrolidonas	Humectan la estructura del estrato córneo y facilitan la absorción del activo.
Macrólidos	Aumentan la solubilidad del fármaco en la superficie de la piel y facilitan absorción del activo.
Sulfóxidos	Fluidifican lípidos del estrato córneo.
Otros	Oxazolinas, imidazol derivados, surfactantes, etc. con mecanismos no bien dilucidados.

Los promotores físicos para la penetración son métodos ligeramente invasivos que tienen como principal función causar una desorganización o ruptura en el estrato córneo, sin provocar dolor en el paciente; esto altera la permeabilidad de la piel haciendo más fácil el paso de sustancias a través de ella. Actualmente se clasifican según su sitio de acción, directamente sobre la molécula (iontoforesis), o sobre la piel (microagujas, sonoforesis, electroporación). (Hernández, G., 2010).

- **Microagujas:** constituyen la base de una novedosa técnica para administrar pequeñas cantidades de fármacos altamente potentes a través de la piel sin causar dolor. Están compuestas por numerosas estructuras mucho más finas que el diámetro de un cabello humano (Hernández, G., 2010). En la figura 9 se puede observar un arreglo de las microagujas metálicas sólidas.

Las microagujas no causan dolor al paciente, ya que únicamente penetran la capa más externa de la piel, donde no existen terminaciones nerviosas. Una vez que la microaguja ha perforado el estrato córneo, permite el acceso del fármaco hacia estructuras más internas de la piel, donde difunde y es absorbido por los capilares para ser transportado posteriormente a circulación sistémica (Hernández, G., 2010).



Figura 9. Arreglo de microagujas (dermoroller).

- **Sonoforesis:** también conocida como fonoforesis es un sistema de transporte transdérmico que utiliza los ultrasonidos terapéuticos para facilitar la penetración de los medicamentos aplicados tópicamente. La función que tiene el ultrasonido es generar calor que aumenta la energía cinética de las moléculas, dilata los puntos de entrada de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, además de aumentar la circulación del área tratada, lo que permite una mayor difusión a través del

estrato córneo, se utiliza principalmente en anestésicos, sustancias irritantes y antiinflamatorios no esteroideos (Silega, G. 2010). Un dispositivo sonoforético se ve ilustrado en la figura 10.



Figura 10. Ultrasonido usado para sonoforesis.

- **Electroporación:** consiste en la emisión de una onda electromagnética pulsada, atérmica y no ionizable con la finalidad de producir una alteración en el potencial de membrana. Esta alteración provoca una electroatracción de los lípidos con la consiguiente apertura momentánea de la membrana celular, facilitando el paso de sustancias hacia su interior. Este mecanismo tiene la peculiaridad de ser reversible y transitorio debido a la característica de la corriente: pulsada, no constante. (Estética y medicina, 2006).

2.4.1 Iontoforesis

La iontoforesis se trata de una técnica no invasiva, mediante la cual, por la aplicación de una pequeña corriente eléctrica en la piel, se facilita la movilidad de fármacos solubilizados a través del estrato córneo hacia tejidos subcutáneos. Para su aplicación, se emplean dos electrodos inmersos ya sea en una solución que contenga al fármaco o en una solución salina. Cuando se aplica una corriente eléctrica de baja intensidad (inferior a 0.5 mA), se produce el movimiento de iones a través de los electrodos, cerrando el circuito del propio organismo (Hernández, G., 2010). En este movimiento tiene lugar la entrada del fármaco, en forma ionizada, hacia la zona tisular como se muestra en la figura 11. Las moléculas cargadas negativamente serán atraídas hacia el ánodo (cargado positivamente), y las especies con carga positiva aparecen en el cátodo (carga negativa).

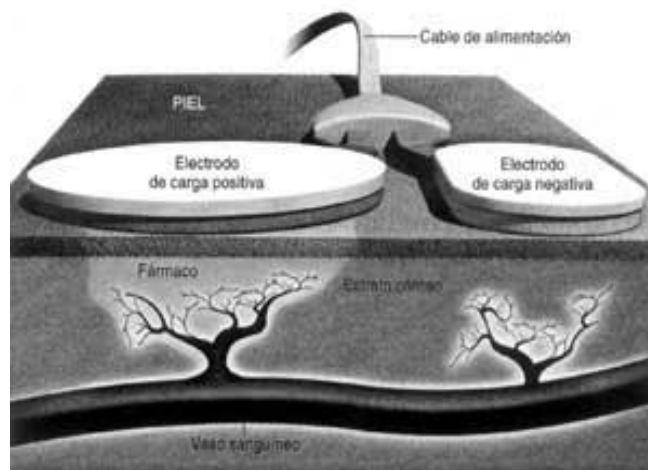


Figura 11. Paso de fármaco mediante iontoforesis.

Cuando se hace uso de la corriente eléctrica antes mencionada para el paso del fármaco se denominan sistemas iontoforéticos. Un dispositivo iontoforético consta de tres partes: la fuente de energía y los microcircuitos que la controlan, un depósito activo y finalmente otro depósito indiferente o de retorno, el cual contiene un electrolito que sirve para cerrar el circuito.

Si el fármaco tiene carga positiva, el depósito activo se conecta al polo positivo, es cuando hablamos de una iontoforesis anodal (la cual es la más común) e inversamente, si el fármaco tiene carga negativa se conecta al polo negativo a esto se le conoce como iontoforesis catodal o inversa. Los cambios fisiológicos a nivel del estrato córneo por acción del campo eléctrico, se explican como resultado de la variación de la configuración de sus polipéptidos estructurales, con lo que los grupos polares normalmente separados se aproximan lo suficiente para que la repulsión entre ellos provoque la formación de poros que son llenados por moléculas de agua y algunos electrolitos, con lo que se incrementa la permeabilidad de la piel a moléculas con carga (Buitrago, R., 2005)

De manera general podemos decir que es un proceso que promueve, mediante la aplicación de una corriente eléctrica, el paso de principios activos cargados o neutros, a través de las membranas biológicas, se puede utilizar cuando la molécula de interés tiene un paso pobre por difusión pasiva por lo que no alcanza una respuesta terapéutica. Cabe mencionar que la iontoforesis se aplica en periodos máximos de 8 horas debido a que se está aplicando una corriente eléctrica al cuerpo (Rodríguez, J. 2004)

Los estudios de iontoforesis *in vitro* se trabajan con celdas verticales de tipo Franz y un par de electrodos para crear un circuito eléctrico, ilustrado en la figura 12.

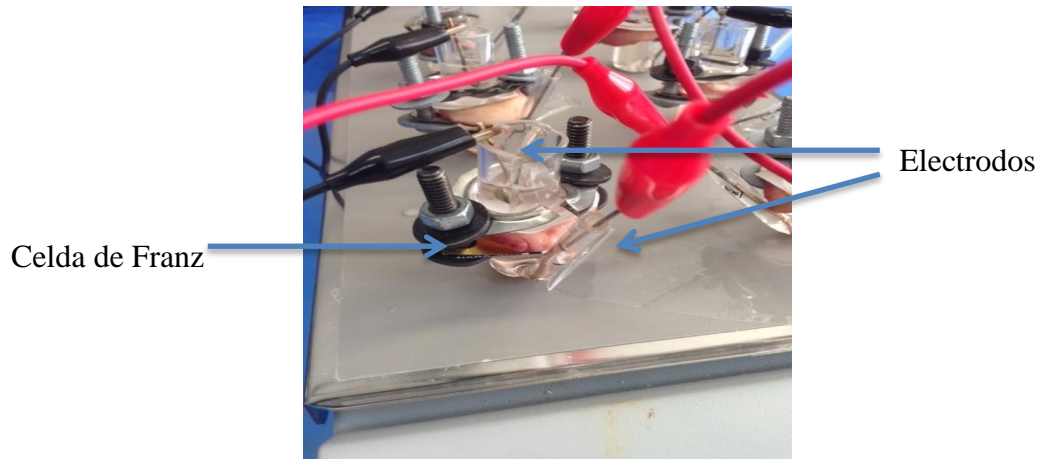


Figura 12. Iontoforesis *in vitro*.

El fármaco se coloca en el electrodo de la misma polaridad. Al encender la fuente de poder, el fármaco es impulsado al interior de la piel debido a la repulsión de las cargas iguales.

La iontoforesis tiene distintas ventajas y desventajas que se enlistan en la tabla 5:

Tabla 5. Ventajas y desventajas de la iontoforesis.

Iontoforesis	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - No presenta agresiones digestivas. - Su efecto es local. - Posible efecto sistémico (según el compuesto y cantidad introducida) - Se aprovechan otros efectos del galvanismo. - Permite tratamiento de larga duración. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se puede aplicar a cualquier medicamento. - No es fácil saber la dosis exacta que se aplica. - No son factibles dosis altas. - Evitar medicamentos con efecto general potente.

2.5 Sistemas terapéuticos transdérmicos (STT)

En un sentido amplio la liberación transdérmica incluye todos los fármacos administrados de forma tópica, cuyo objetivo es ingresar a la circulación sistémica. Una de las primeras modalidades de terapéutica transdérmica, el ungüento como vehículo, ha sido reemplazada por dispositivos sofisticados que permiten controlar la dosificación (Allevato, M. 2007).

Los sistemas terapéuticos transdérmicos propiamente dichos son sistemas de liberación sostenida; y por tanto, su objetivo es el de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante (Allevato, M. 2007).

El desarrollo de los sistemas transdérmicos ha incursionado en las áreas de la terapéutica, cosmeceútica, productos de venta libre y cuidado personal. Ahora no sólo se emplean para terapias sistémicas sino también para liberar productos en la piel o justo por debajo de ella. Los parches adhesivos son la forma de presentación de los sistemas transdérmicos conocida desde hace 20 años para el tratamiento de enfermedades sistémicas.

2.5.1 Estructura de los STT

Los parches transdérmicos pueden tener diferentes estructuras según el tipo de parche o liberación que se pretenda alcanzar, pero de manera general un parche transdérmico tiene estos elementos (Bonet, R. 2007):

- Capa superior externa protectora: le da impermeabilidad y oclusividad al parche. Los avances tecnológicos han permitido que posean a la vez un aspecto suave al tacto y sean perfectamente moldeables, para así conseguir una adaptación perfecta a la zona del rostro o del cuerpo donde se apliquen. Otra de las funciones es servir de protección al principio activo y evitar evaporación de su contenido hídrico.
- Reservorio de los ingredientes activos: Es una matriz de carácter lipófilo o hidrófilo, que incluye la mayor parte de ingredientes activos y que permite su liberación sostenida. Puede hallarse en forma de gel, suspensión, emulsión, etc.
- Capa inferior: permeable y afín a los tejidos cutáneos, permitirá la difusión controlada de los ingredientes activos incorporados en el reservorio.
- Capa hipoalérgica: está constituida por un polímero adhesivo que garantiza un contacto piel-parche adecuado y estable. Esta capa puede hallarse ubicada en toda la superficie del sistema o únicamente en sus bordes, y de este modo facilitar su anclaje.
- Capa protectora removible: debe eliminarse antes de su aplicación. Su función es exclusivamente protectora.

En la figura 13 se observa la estructura de un parche transdérmico de nicotina:

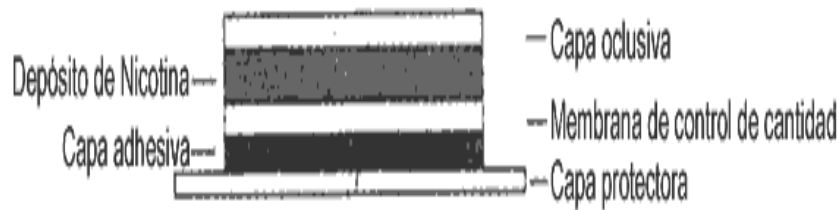


Figura 13. Estructura de un parche de nicotina.

2.5.2 Clasificación

De los parches transdérmicos se reconocen varios sistemas de diseño para los mismos (Allevato, M. 2007):

- Sistemas de reservorio o controlada 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. La capa del polímero asegura un buen contacto del parche con la piel. Figura 14.



Figura 14. Sistema de reservorio.

- Sistemas matriciales: están constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definidas, en la cual está uniformemente dispersado el fármaco. El entramado del polímero controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación. Figura 15

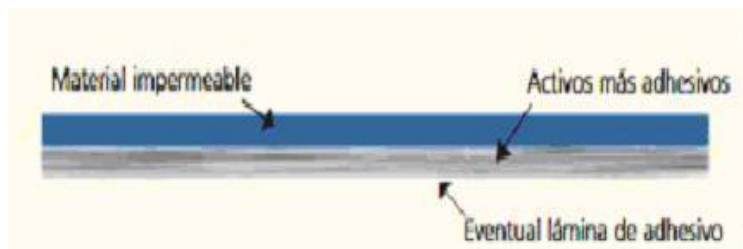


Figura 15. Sistema matricial.

- Sistema de difusión controlada vía matriz: los principios activos están dispersos en la matriz de polímero y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo. La liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica.
- Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios: el fármaco se encuentra suspendido en una solución soluble en agua, la cual es homogeneizada en un polímero lipofílico que forma micro esferas. La liberación de los activos está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero.

2.5.3 Reacciones adversas de los STT

Las reacciones adversas de tipo local, en forma de irritación, dermatitis o eritema suelen ser las más frecuentes y son uno de los principales inconvenientes de los STT. También pueden ser reacciones adversas sistémicas, intrínsecas al principio activo (centro de información de medicamentos, 2009).

Se desconoce la prevalencia exacta de las reacciones de tipo local de los STT, pero el resultado de varios estudios indica que algunos de los pacientes experimentan alguna “reacción en la piel”

En general las reacciones adversas se dan por tres factores que son:

- El tipo de parche: las reacciones adversas se dan más frecuentemente en los parches de tipo matricial.
- El principio activo: se han detectado reacciones adversas en parches de nicotina y nitroglicerina.
- Los excipientes: algunas sustancias, como la glicerina o el etanol y algunos adhesivos.

2.6 Formulaciones transdérmicas

Los parches transdérmicos son como cualquier otra forma farmacéutica que se componen del principio activo y una serie de excipientes, los excipientes que se utilizan para formar el parche transdérmico son los siguientes:

- Agente polimérico: son moléculas de gran tamaño, constituidas por eslabones orgánicos denominadas monómeros, unidos mediante enlaces covalentes. Los monómeros se forman fundamentalmente de átomos de carbono con grupos laterales o radicales con uno o más átomos. Estas moléculas orgánicas constituyen los materiales plásticos que conocemos (Instituto tecnológico de baja california, 2009).
- Solución adhesiva: estos se incorporan a los parches como telas, láminas o films y deben tener como características proveer fuerza cohesiva, compatibilidad con el fármaco, tolerancia a los

potenciadores de permeación, estabilidad y seguridad durante el tiempo de aplicación (Allevato, M. 2007).

- Agente filmógeno: son polímeros capaces de formar una película, la cual recubre al polímero y al principio activo dándole la forma y estructura al parche transdérmico. Los agentes filmógenos que se aplican son de naturaleza variada y condicionan el tipo de cubierta a obtener, entre los agentes más utilizados están derivados de celulosa y los copolímeros metacrílicos (Hernández, G. 2010)

2.6.1 Quitosán

El quitosán o quitosano es un derivado de la quitina (figura 16), ambos son polisacáridos químicamente similares a la celulosa diferenciándose únicamente por la presencia de nitrógeno. El quitosano, nombre dado a la quitina desacetilada, es un polisacárido, natural, biodegradable y no tóxico que se obtiene principalmente de la parte externa de los crustáceos como cangrejos y camarones. Se han mencionado otras fuentes de quitosano como los insectos, nematodos y la pared celular de algunos hongos.

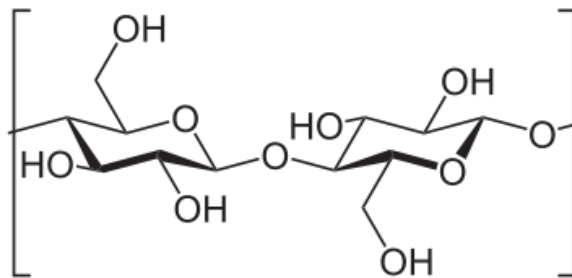


Figura 16. Estructura de la quitina.

El quitosano (figura 17) se puede encontrar de forma natural en las paredes celulares de algunos hongos; sin embargo, su principal fuente de producción es la hidrólisis de la quitina en medio alcalino, fue descubierto por Rouget en 1859, quien encontró que al tratar quitina con una solución caliente de hidróxido de potasio se obtiene un producto soluble en ácidos orgánicos (Larel, C. 2003)

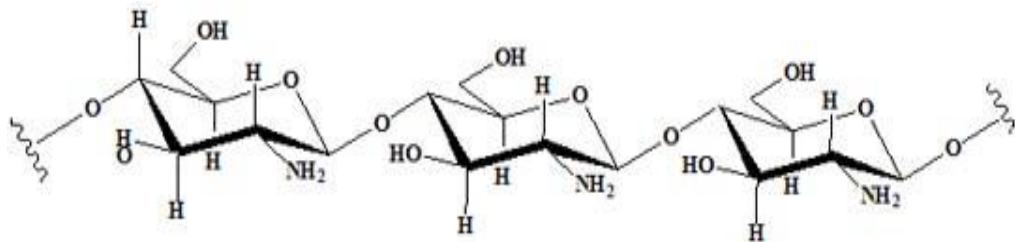


Figura 17. Estructura del quitosano.

Una de las propiedades clave del quitosano es el de ser una molécula catiónica, lo que lo hace tener la capacidad de actuar como floculante, humectante y quelante. Notablemente y debido al grupo amino que lo compone, también atrapa metales pesados tales como insecticidas y policloroborados. (Bautista, S. 2005). Comercialmente el uso del quitosano ha abarcado diferentes industrias: médica, farmacéutica, biotecnológica, cosmetológica, alimentaria y agrícola. La tabla 6 nos muestra algunas de las principales aplicaciones:

Tabla 6. Aplicaciones del quitosano.

Área	Aplicación
Química analítica	Cromatografía, intercambio de iones, fabricación de electrodos.
Biomedicina	Membranas de hemodiálisis, suturas biodegradables, sustituyentes artificiales de la piel, agente cicatrizante en quemaduras, sistemas liberadores de fármacos.
Agricultura y ganadería	Recubrimiento de semillas, liberadores de fertilizante, aditivo en alimentos para animales.
Cosméticos	Espumas de afeitado, cremas para la piel y el cuerpo.
Dietéticos	Adelgazantes utilizándolo como polímero para capturar grasas en el estómago.
Industria	Papel, textil, alimentaria (como espesante y agente preservante)
Tratamiento de agua	Agente floculante, agente coagulante, remoción de metales y surfactantes.

De manera física encontramos el quitosano como un polvo blanco inodoro, su solubilidad es escasa en agua, etanol y soluciones neutras o alcalinas a un pH por encima de 6.5 valor de su pKa, es muy soluble en soluciones diluidas o concentradas de la mayoría de los ácidos orgánicos. Una vez disuelto los grupos amino se protonan, resultando en un polisacárido cargado de manera positiva, por

esta propiedad permite adherirse a membranas mucosales cargadas negativamente y transportar principios activos polares a través de superficies epiteliales. (Rowe, R., 2006)

2.7 Métodos para cuantificar fármacos a través de la piel

Como en cualquier forma farmacéutica y para cualquier formulación, uno de los aspectos más importantes es el de cuantificar el fármaco que se ha absorbido, en el caso de los STT la cantidad de fármaco que ha logrado pasar por el estrato córneo.

La cuantificación de los fármacos absorbidos es un parámetro muy importante ya que nos indica la cantidad de fármaco que ha llegado a circulación sistémica; este dato es muy importante ya que nos ayuda a obtener diferentes parámetros como la biodisponibilidad, que es la cantidad de principio activo y la velocidad con la que éste llega a circulación general, y se encuentra condicionada por diversos factores como: la forma farmacéutica, la vía de administración y las condiciones fisiopatológicas del paciente (Lorenzo, P., 2008)

2.7.1 Métodos *in vivo*

En general los métodos de cuantificación *in vivo* son métodos más complejos ya que intervienen muchos factores como pueden ser el sexo, la edad y raza, además de la idiosincrasia que es un factor directamente mediado por el paciente, de aquí la complejidad para controlar estos métodos.

- **Tape stripping:** es un método simple y eficiente para la evaluación de la calidad y eficacia de formulaciones cosméticas y dermatológicas. La técnica consiste en que después de la aplicación tópica y la penetración de la formulación, las células del estrato córneo son sucesivamente removidas de la misma piel usando cintas adhesivas. Las cintas que son removidas contienen una cierta cantidad de corneocitos y de fármaco que penetró, este fármaco puede ser cuantificado por diferentes métodos analíticos previamente validados. En general el método (figura 18) propone colocar las cintas en solventes para ayudar a la disolución del fármaco y por último cuantificar el fármaco en la solución. Existen factores que pueden alterar los resultados, como pueden ser la hidratación de la piel, la cohesión de las células en la piel y del lado de la formulación existen diferentes excipientes que se ha comprobado tienen una fuerte influencia en la cantidad de estrato córneo retirado (Lademann J., 2008)



Figura 18. Técnica de tape stripping.

- **Microdiálisis:** es una técnica que permite seguir los cambios de sustancias endógenas o exógenas presentes en cualquier compartimento extracelular. Actualmente tiene muchas aplicaciones tanto experimentales como clínicas. Consiste en introducir una sonda de microdiálisis en el espacio extracelular del tejido adiposo subcutáneo o en el tejido muscular (Figura 19). La sonda está formada por una membrana de fibra hueca que funciona como un vaso artificial. Se utilizan dos clases de sonda, una de ellas está formada por un tubo de diálisis con cánulas de acero en cada extremo. La otra es una cánula de luz doble con la membrana de microdiálisis pegada en la parte superior de la cánula. A través de la sonda se bombea un disolvente de diálisis neutro. El disolvente saliente es analizado para identificar las moléculas procedentes del espacio acuoso extracelular (Viru, A. 2003)

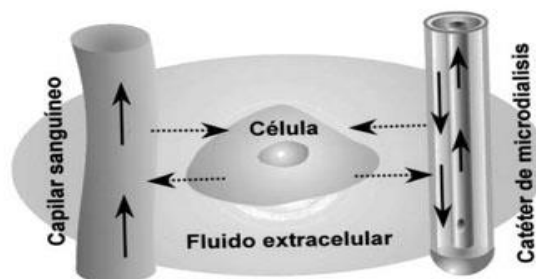


Figura 19. Microdiálisis Subcutánea.

- Biopsia cutánea: la biopsia es un procedimiento invasivo que permite tomar una muestra de tejido para analizarla (figura 20), ya sea al microscopio o mediante el tratamiento con solventes; tiene varios fines, como puede ser: diagnosticar patologías cutáneas, observar la gravedad de algunas lesiones y actualmente se trata de adaptar para llevar a cabo la cuantificación de fármacos que han atravesado el estrato córneo; aunque esta última no ha tenido gran aceptación por lo doloroso e invasivo de la técnica. Además que la técnica requiere de anestesia lo cual ha intervenido con las lecturas que se pretenden obtener del fármaco estudiado (Saceda, D. 2014)

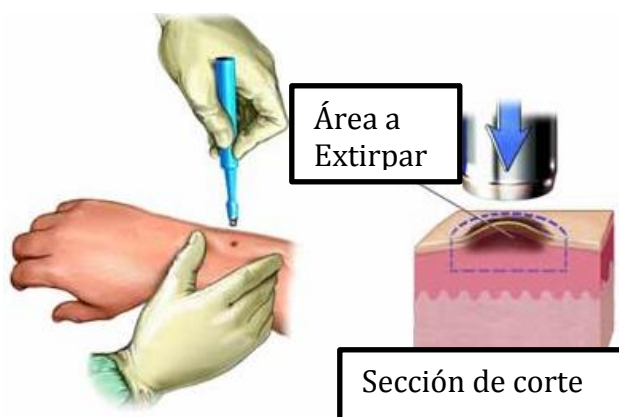


Figura 20. Procedimiento para toma de biopsia cutánea.

2.7.2 Métodos *in vitro*

Cuando se habla de experimentos *in vitro* teóricamente estamos hablando de ensayos más sencillos, ya que en estos no intervienen factores como la idiosincrasia y hábitos del paciente, además de que podemos tener más controlados ciertos factores y modificarlos a nuestro favor, el objetivo principal de una experimentación *in vitro* es entender la cinética de las moléculas en su paso por el cuerpo y dentro de él (Bronaugh, R., 2005).

Para la absorción percutánea existen métodos que proponen el uso de piel de diferentes animales para representar la piel humana, siendo la piel de oreja de cerdo la más utilizada debido al parecido histológico y fisiológico que tiene con el tejido humano; aunque en la actualidad esto no es muy recomendable, ya que siempre es preferible usar en los estudios de permeación la piel humana, porque se sabe que tiene una baja cantidad de folículos pilosos lo que interfiere en menor cantidad con los resultados.

Comúnmente en los experimentos *in vitro* se emplea una celda de difusión de tipo Franz (figura 21), en este sistema la piel o la epidermis intacta es tratada como una membrana semipermeable que separa a un medio receptor del fármaco a estudiar. Para evaluar la velocidad de transporte de una

sustancia determinada se le introduce ya sea en solución o en la forma farmacéutica que se tenga sobre el lado del estrato córneo de la membrana para luego medir la penetración mediante la obtención periódica de muestras y el análisis de la sustancia que atraviesa la membrana cutánea (Alfonso R., 2003) .

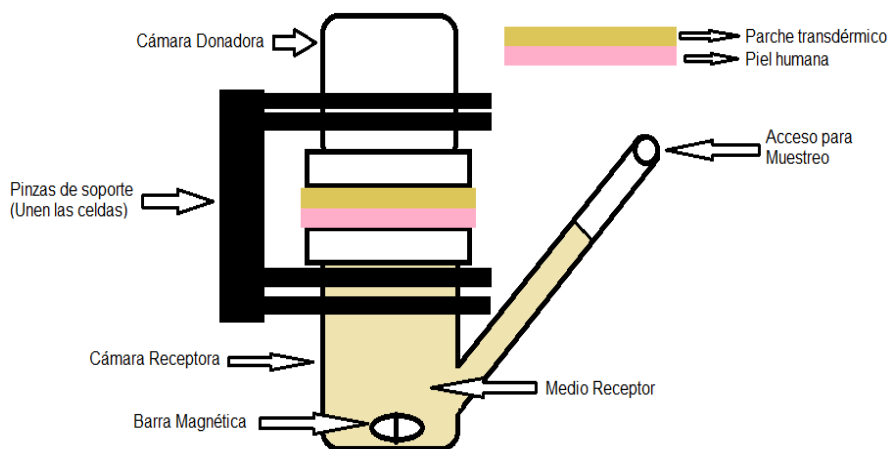


Figura 21. Esquema de una celda de difusión tipo Franz.

El medio receptor que se encuentra debajo de la celda se trata de un búfer fisiológico como puede ser fosfatos o simplemente una solución salina que mantenga las condiciones óptimas de la piel por un tiempo determinado. Además se busca mantener las condiciones lo más parecidas a las condiciones *in vivo*.

2.8 Dislipidemias

Las hiperlipidemias, dislipidemias e hipertrigliceridemias, son trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. Las primeras se refieren a un aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y/o a una disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). La hipertrigliceridemia suele estar asociada al denominado síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia) y a la pancreatitis. Las últimas se caracterizan por elevación de los triglicéridos (TG) y del C-LDL y reducción del C-HDL (Mendoza, N., 2008).

Las dislipidemias son el aumento del colesterol o de triglicéridos, o ambos, en el plasma sanguíneo. Estas enfermedades se clasifican en aisladas (una u otra) o mixtas, pudiendo siempre tratarse de patologías de causa genética o ambiental (dieta, actividad física, obesidad), (Horacio, A., 2005).

Las dislipidemias constituyen un factor de riesgo mayor y modificable de enfermedades cardiovasculares (CV), especialmente de la enfermedad coronaria (EC). Niveles muy altos de TG,

especialmente cuando hay hiperquilomicronemia, han sido señalados como riesgo en la patogenia de la pancreatitis aguda.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo. Se calcula que murieron a causa de esta enfermedad 17.3 millones de personas, lo cual representa un 30 % de todas las muertes registradas en el mundo; 7.3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6.2 millones a los accidentes cerebro vasculares. (Organización Mundial de la Salud, 2013)

2.8.1 Clasificación

Las dislipidemias se deben clasificar según su fenotipo clínico y según su etiopatogenia. Según su fenotipo se distinguen 4 formas de presentación (Díaz, J. 2000):

- Hipercolesterolemia aislada: elevación del C-LDL.
- Hipertrigliceridemia aislada: elevación de triglicéridos.
- Hiperlipidemia mixta: elevación del C-LDL y de TG
- C-HDL bajo aislado: disminución de C-HDL.

Cuando existe hipertrigliceridemia es muy frecuente que se asocie a una disminución del C-HDL, por disminución de la síntesis y mayor catabolismo de las HDL.

La antigua clasificación de Fredrickson que divide a las dislipidemias en 5 fenotipos ya no tiene utilidad en la práctica clínica.

En el caso de la clasificación etiopatogénica las dislipidemias pueden tener una causa primaria o genética o ser secundaria a patologías o factores ambientales.

- Primarias genéticas: se le atribuyen un 4% de las dislipidemias, se caracterizan por niveles muy altos de lípidos (hipercolesterolemias $> 300\text{mg/dL}$, hipertrigliceridemias $> 400\text{ mg/dL}$) o niveles muy bajos de C-HDL $< 25\text{ mg/dL}$.
- Secundarias: estas son las más comunes, ya que muchas de ellas se deben a las costumbres de los pacientes, es por eso que es muy importante investigar las causas con el fin de tratarlas o modificar esas condiciones predisponentes a las dislipidemias. Se deben considerar la obesidad, el sedentarismo y los hábitos alimenticios como factores de riesgo condicionantes, dado que su tratamiento puede tener resultados altamente favorables.

2.8.2 Detección

Generalmente no existen síntomas para detectar las dislipidemias, por lo que éstas pertenecen a la categoría de los denominados “enemigos silenciosos”. Pueden presentarse depósitos de grasa en piel o tendones (xantomas), dolor abdominal, fatiga, zumbido de oídos y dolor ardoroso en miembros inferiores. Habitualmente cuando estos síntomas aparecen, los niveles de colesterol y triglicéridos tienen mucho tiempo de estar elevados y se generó alguna alteración significativa en el organismo, como la presencia de grasa en las paredes de las arterias, diabetes mellitus, infartos agudos al miocardio, embolias cerebrales, hipertiroidismo, insuficiencia renal, de ahí surge la importancia de hacerse revisiones periódicas en un lapso no mayor a 6 meses (Jiménez, E., 2003)

Por lo anterior es necesario realizar un análisis de laboratorio para diagnosticar las dislipidemias, para esto se realiza un perfil lipídico completo en el individuo identificado como de riesgo. Para esto el paciente debe estar en ayuno de 12 a 14 horas y no haber ingerido alcohol 24 horas antes.

Este perfil reporta lo siguiente:

- Colesterol total
- Triglicéridos
- Nivel de C-HDL
- C-LDL. Este se calcula por medio de la fórmula de Friedewald, y no es válida si los triglicéridos son mayores o iguales a 400 mg/dL.

2.8.3 Tratamiento

Como en la mayoría de las patologías existe un tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico. En el caso de las dislipidemias el tratamiento no farmacológico tiene como objetivo la reducción de los niveles elevados de colesterol total, C-LDL y triglicéridos así como el aumento de C-HDL, esto incluye la promoción de la actividad física que contribuye al logro de los objetivos mencionados anteriormente (Díaz, J. 2000)

El aspecto más importante de este tratamiento es el cambio en los hábitos alimenticios del paciente ya que es indispensable que el paciente evite el consumo de azúcares, grasas de origen animal y alimentos fritos, al contrario que aumente la ingesta de frutas, verduras y grasas insaturadas.

Se ha observado que con el tratamiento no farmacológico se tiene una reducción del C-LDL de un 10-15% y de un 20-30% en los triglicéridos esto especialmente si se logró la reducción de peso y el incremento de la actividad física (Jiménez, E. 2003)

En el caso del tratamiento farmacológico este se indicará con fármacos hipolipemiantes, y se hará cuando no se observen resultados satisfactorios, aún después de la dieta, los fármacos más utilizados se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Fármacos utilizados para dislipidemias.

Fármaco	Mecanismo de acción
Estatinas (Lavastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina)	Inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.
Fibratos (Gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato)	Derivados del ácido fíbrico que disminuyen la secreción y aumentan el catabolismo de partículas ricas en triglicéridos.
Resinas (colestiramina)	Secuestran ácidos biliares en el intestino, interrumpen circulación enterohepática de sales biliares.
Derivados del ácido nicotínico (acipimox)	Inhibe la movilización de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos, reduciendo la resistencia insulínica.

2.9 Pravastatina Sódica

La pravastatina sódica es un agente reductor del colesterol que pertenece a una clase de fármacos conocidos como estatinas. Esta fue derivada de la transformación microbiana de la mevastatina, que a su vez fue la primer estatina descubierta. La pravastatina es una de las estatinas con menor potencia; aun con esto su incremento en la hidrofilia es causante de algunas ventajas, como la penetración a través de membranas lipofílicas de las células periféricas, aumentando su selectividad por tejidos hepáticos y una reducción en efectos secundarios comparada con lovastatina y simvastatina (Drugbank, 2014)

La pravastatina sódica es un polvo cristalino muy fino, de color blanco, inodoro, soluble en metanol y agua, ligeramente soluble en isopropanol y prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo,

cloroformo y éter (PharmaGKB, 2014), en la figura 22 se muestra la estructura química de la pravastatina sódica.

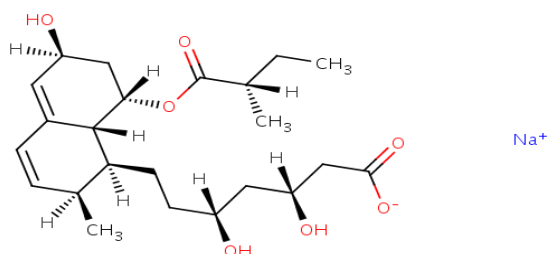


Figura 22. Estructura química de la pravastatina sódica.

- Fórmula empírica: $C_{23}H_{35}O_7Na$
- Peso molecular: 446.5 g/mol
- Coeficiente de partición: log P (octanol/agua) 2.23
- pKa: 4.21
- Espectro ultravioleta: (Sal sódica) metanol-230, 237, 245 nm; solución ácida-238nm; básica-238 nm. (Moffat, A., 2004)

2.9.1 Indicaciones Terapéuticas

La pravastatina sódica está indicada como un complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total, C-LDL, apolipoproteína B y de triglicéridos además de aumentar el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. Se indica principalmente para las siguientes patologías: (Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 2007)

- Hipercolesterolemia: Indicado para disminuir los niveles de (colesterol total y LDL colesterol) acompañado de medidas no farmacológicas que incluyen dieta, ejercicio y reducción de peso.
- Cardiopatía coronaria: Se utiliza en pacientes con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia grave o moderada para retardar la progresión de la enfermedad arterioesclerótica y para prevenir el infarto agudo de miocardio.
- En pacientes con infarto de miocardio previo y niveles normales de colesterol para prevenir el

riesgo del infarto; disminuir la necesidad de revascularización del miocardio y reducir el riesgo de accidentes cerebro vasculares y de isquemia transitoria.

- **Prevención de cardiopatía coronaria:** Para prevención del infarto agudo del miocardio en pacientes con niveles de colesterol altos o moderados, sin evidencia de cardiopatía coronaria, mayores de 45 años y con al menos otro factor de riesgo cardiovascular asociado como el tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, etc.

Es muy importante recordar que se debe combinar con una dieta baja en colesterol y grasas y que puede requerir su asociación con otro hipocolesterolemiante. La dosis oral inicialmente es de 10 a 20 mg al día, como máximo 40 mg/día, de preferencia por la noche y posteriormente se ajustará según sea la respuesta del paciente. Es recomendable que si las cifras de colesterol total son menores de 300 mg se inicie con dosis de 10 a 20 mg al día.

2.9.2 Farmacocinética y Farmacodinamia

La farmacocinética de la pravastatina sódica es la siguiente (IQB, 2005):

la pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente, con niveles plasmáticos máximos alcanzados tras 1 a 1,5 horas después de su administración. Aunque la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad sistémica, el efecto hipolipemiente del fármaco es similar tanto si se administra con la ingesta o sin ella.

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 colesterol-LDL. Los estudios in vitro han demostrado que pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos, con una captación por otras células sustancialmente inferior.

Las concentraciones plasmáticas de pravastatina son directamente proporcionales a la dosis administrada, no habiéndose demostrado acumulación del fármaco. Aproximadamente el 50% del fármaco circulante, está unido a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación plasmática (oral), es de 1,5 a 2 horas. Aproximadamente, el 20% de la dosis oral radiomarcada se excreta en orina y el 70% en heces. En pacientes con insuficiencia renal o hepática puede producirse acumulación de fármaco y/o metabolitos, aunque debido a la doble vía de eliminación existe la posibilidad de una excreción compensatoria por vía alternativa. El principal producto de degradación de pravastatina es el metabolito 3-a-hidroxi isómero. Este metabolito tiene de 1/10 a 1/40 de la

actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa del fármaco precursor.

En cuanto a la farmacodinamia de la pravastatina sódica al pertenecer al grupo de las estatinas es la siguiente: son inhibidoras de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol. Su bloqueo se produce debido al gran parecido estructural que exhiben estos fármacos con el HMG-CoA (PharmGKB, 2014)

El bloqueo en la síntesis hepática de colesterol produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (sterol regulatory elements.binding proteins), que activan la transcripción de proteínas y ,por tanto, producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito (Estatinas, 2001). En la figura 23 se observa el mecanismo de acción de las estatinas.

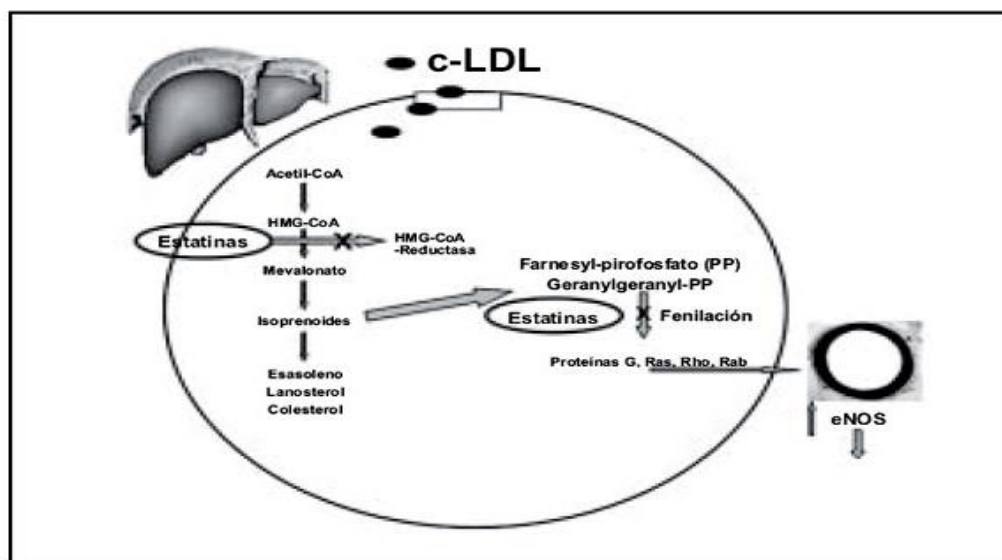


Figura 23. Mecanismo de acción de estatinas.

2.9.3 Contraindicaciones

La pravastatina sódica está contraindicada en casos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento, enfermedad activa del hígado o elevación inexplicable y persistente de las pruebas de función hepática.

También se encuentra contraindicada en el embarazo y lactancia ya que la pravastatina sódica puede causar daño fetal si se administra en embarazadas por lo que sólo se administrará en mujeres con

potencial de procreación si tienen pocas posibilidades de quedar embarazadas y, únicamente, en situaciones de hipercolesterolemias extremas que no desaparecen con otros medicamentos (Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 2007).

2.9.4 Interacciones Medicamentosas y Reacciones Adversas

Las interacciones medicamentosas que tiene la pravastatina sódica son las siguientes: (Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 2007).

- Tratamiento concomitante: pravastatina sódica se ha administrado concomitantemente con colestiramina, colestipol, ácido nicotínico, probucol y gemfibrozil. No se han reportado reacciones adversas propias de la combinación de las previamente reportadas para cada fármaco solo.
- Antipirina: la depuración de antipirina por el citocromo P-450 no fue alterada por la administración concomitante de pravastatina sódica.
- Debido a que pravastatina sódica no parece inducir a las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, no se espera que ocurran interacciones significativas de pravastatina sódica con otros fármacos que son metabolizados por el citocromo P-450.
- Ciclosporina: algunos investigadores han medido los niveles de ciclosporina en pacientes bajo régimen con pravastatina sódica y hasta la fecha, estos resultados indican que no existen elevaciones clínicamente significativas en los niveles de ciclosporina.
- Warfarina: los parámetros de biodisponibilidad no se alteraron con la administración concomitante de warfarina. Pravastatina sódica no alteró la unión de warfarina a proteínas plasmáticas.
- Otros fármacos: a diferencia de otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, pravastatina sódica no es metabolizada significativamente por el citocromo P-450 3 a 4.
- Por tanto, los niveles plasmáticos de pravastatina sódica *in vivo* no se elevan cuando el citocromo P-450 es inhibido por agentes como el itraconazol, ketoconazol, ciclosporina, verapamil o diltiazem.

Mientras que las reacciones adversas que se han documentado son éstas: (catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 2007).

Pravastatina sódica parece tener buena aceptación y seguridad. Los efectos secundarios de mayor

importancia comprenden un incremento en los niveles de transaminasas hepáticas, miopatías (miositis o incluso rabdomiólisis), insuficiencia renal.

En animales de experimentación se han ocasionado opacidades del cristalino, pero estudios en el hombre no han comprobado que pudiera ocasionar estas alteraciones en el humano. Con el uso de pravastatina sódica también pueden presentarse: dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento, flatulencia, fatiga, dolor torácico, dolor precordial, cefalea, mareo y rinitis; pero son muy raros y pasajeros. Existe un reporte de pacientes con colestasis hepática aguda asociada con pravastatina sódica.

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3.1 Justificación

En la actualidad es innegable que la obesidad y el sobrepeso, representan un grave problema de salud a nivel mundial, si bien este exceso de peso preocupa al personal de salud, mucho más alarmante es cuando se acompaña de otras patologías que incrementan considerablemente los índices de mortalidad; dentro de estas patologías se encuentran los trastornos de los lípidos (dislipidemias), en la población general el 32% de los casos se registra en hombres y el 27% en mujeres. Se estima que entre 40 y 66% de la población adulta tiene niveles de colesterol muy por encima de los deseados, lo cual es un aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV). Las dislipidemias causan más de 4 millones de muertes prematuras por año, es por esto que se ha convertido en un problema que preocupa a los organismos de salud más importantes. (OMC, 2010)

Para estas patologías se utilizan fármacos que son capaces de reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre y con esto prevenir las ECV. Con el fin de crear tratamientos más eficaces y cómodos para los pacientes se buscan nuevas alternativas en la forma de administración de medicamentos como la pravastatina sódica, la cual únicamente se encuentra formulada en comprimidos administrados por vía oral; aunque es la forma de administración más utilizada, no podemos ignorar los problemas de biodisponibilidad que presentan como lo son las fluctuaciones en concentración plasmática, así como que presenta el efecto de primer paso hepático (Kalant, H., 2003) Por lo anterior es necesario el desarrollo de nuevos sistemas que ayuden a evitar los inconvenientes mencionados. Una opción es la vía de administración transdérmica, en la cual utilizamos fármacos con ciertas características biofarmacéuticas y fisicoquímicas que les permiten difundir a través de las

membranas bilógicas en este caso la piel. Con esto nos da la oportunidad de pensar en el desarrollo de sistemas de administración transdérmica, donde además de pensar en las propiedades del principio activo necesitamos conocer los componentes involucrados en la formulación, ya que tendrán un papel muy importante en la liberación del fármaco, para conseguir cumplir con el objetivo de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para llegar y mantener una concentración plasmática constante, así como evitar el efecto de primer paso hepático y disminuir los efectos secundarios (Alfonso, R., 2003).

También se pueden utilizar promotores físicos como la iontoforesis la cual favorece el paso de fármacos a través de la piel, y con esto ayuda a la eficacia del fármaco de una manera novedosa, estos se utilizan cuando un principio activo no presenta propiedades del todo adecuadas para atravesar la piel; por esta razón se utilizan para modificar las propiedades de la piel y aumentar la penetración de las sustancias.

El estudio de la iontoforesis como promotor físico para la penetración de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán, nos permitirá observar si esta opción presenta algún efecto importante sobre la liberación del principio activo, comparándolo con estudios anteriores realizados en el Laboratorio 12: Sistemas transdérmicos de la unidad de investigación multidisciplinaria, sobre el mismo sistema transdérmico de pravastatina ya caracterizado, usando otros promotores físicos como microagujas y el mismo sistema transdérmico administrado por difusión pasiva. Con esto se propone un dispositivo iontoforético como una nueva alternativa terapéutica.

3.2 Hipótesis

La penetración transdérmica de la pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos con una matriz polimérica de quitosán, a través de la piel humana se verá incrementada mediante el uso de iontoforesis como promotor físico; por lo tanto será posible proponer esta forma farmacéutica como una nueva alternativa novedosa a la administración oral.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la iontoforesis como promotor físico para la penetración *in vitro* de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosán, a través de piel humana, mediante estudios de difusión en celdas verticales tipo Franz, para determinar si se incrementa el paso de este fármaco

y realizar la propuesta de que se utilice esta nueva forma farmacéutica como alternativa a su administración oral.

4.2 Objetivos particulares

- Preparar parches transdérmicos con pravastatina sódica como activo para utilizarlos en los estudios de permeación, en base a la metodología propuesta por Escobar Chávez, et al 2011.
- Utilizar iontoforesis como promotor físico de la penetración, en estudios de permeación a través de piel humana, en celdas verticales de tipo Franz.
- Caracterizar biofarmacéuticamente los parches transdérmicos formulados mediante los perfiles de penetración (cantidad acumulada de fármaco por área expuesta en función del tiempo) para la obtención de los parámetros: flujo (F), constante de permeabilidad (kp) y tiempo de latencia (t_L), usando iontoforesis.
- Evaluar el efecto de la iontoforesis como promotor físico en la penetración del principio activo, comparando los parámetros de flujo, constante de permeabilidad y tiempo de latencia, con los obtenidos en estudios previos en el Laboratorio 12: Sistemas transdérmicos de la unidad de investigación multidisciplinaria, haciendo uso de otros promotores físicos de la penetración transdérmica.
- Analizar si el uso de la iontoforesis en la piel impacta de manera importante en la penetración de pravastatina sódica a través de la piel.

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1. Materiales

5.1.1 Reactivos

Este proyecto de investigación se realizó empleando reactivos de grado analítico que cumplen con las especificaciones ACS y son los siguientes:

- Quitosán (Sigma Aldrich)
- Pluronic F-127 Poloxámero 407 (BASF, USA)
- Propilenglicol líquido (Farmacia Paris)
- Ácido acético glacial (Reactivos Meyer)
- Pravastatina Sódica (Donada por Moléculas Finas de México)
- HEPES (Sigma Aldrich, USA)
- Hidróxido de Sodio (JT Baker)

- Agua Destilada
- Cloruro de plata (Sigma Aldrich, USA)
- Cloruro de sodio (Fermont S.A. de C.V.)

5.1.2 Equipos

- Balanza Analítica (BOECO Germany)
- pHmetro (SCIENCED MED SM-3BW)
- Parrilla Agitador Multiplaza (SCIENCE MED MS-H-S10)
- Espectrofotómetro (VELAB VE-5100UV)
- Dispensador extratur (Quimins, México)
- Fuente de poder (Extech instruments 382203)

5.1.3 Material

- Acetatos
- Cinta adhesiva doble cara
- Placas de vidrio
- Vasos de precipitado de 10, 100 y 250 mL
- Charolas de plástico pequeñas
- Espátula
- Papel filtro
- Agitador de vidrio
- Probeta graduada de 50 mL
- Pipeta graduada de 2 y 5 mL
- Matraz volumétrico de 100 y 250 mL
- Celdas de difusión tipo Franz de vidrio
- Cortador de parches
- Pipetas Pasteur de vidrio
- Agitador magnético
- Viales de vidrio de 1.5 mL
- Tubos de ensaye
- Pipeta volumétrica de 2, 3, 4, 8, 6,10 mL
- Parafilm
- Mortero

- Pinzas para tubo de ensaye
- Celdas de cuarzo 10 mm
- Tijeras
- Mechero bunsen
- Frascos de vidrio de 10 mL
- Micropipeta
- Propipetas
- Desecador
- 8 juegos de caimanes
- 14 electrodos de plata-cloruro de plata

5.1.4 Material biológico

Piel abdominal humana de pacientes sometidos a lipectomia. Donada por la Clínica Plástica Médica.

5.2 Métodos

5.2.1. Preparación de parches transdérmicos

Las láminas adhesivas se prepararon utilizando el quitosano y la metodología propuesta por Escobar-Chávez, et al. (2011) y Serrano-Castañeda (2014). Para cada parche transdérmico que se preparó, se utilizó la formulación mostrada en la tabla 8 (la cual fue probada con anterioridad en estudios previos en el laboratorio 12 Serrano-Castañeda (2014)) agregando pravastatina sódica de acuerdo a la solubilidad del fármaco.

Tabla 8. Formulación de los parches transdérmicos de pravastatina sódica y función de cada componente.

Componente	Cantidad	Función
Quitosano	450 mg.	Matriz
Propilenglicol	4.5 mL.	Co solvente
Sol. de ácido acético	50 mL.	Disolvente
Pluronic 127 ó PF-127	300 mg.	Rigidez al sistema
Pravastatina Sódica	300 mg.	Principio Activo

La preparación de los parches transdérmicos se realizó en base a modificaciones de la metodología propuesta por Escobar Chávez, et al 2011; a continuación se describe el procedimiento:

- 1) Pesar los componentes de la formulación, en un vaso de precipitados en una balanza analítica.
- 2) Dejar en agitación mecánica hasta la completa disolución de los componentes.
- 3) Sonicar la formulación durante 15 min para eliminar el oxígeno incorporado en la matriz y evitar defectos en las láminas generadas que pudieran modificar la absorción del activo por la piel.
- 4) Verter 10g de cada formulación en placas de vidrio (figura 24).



Figura 24. Parches transdérmicos en moldes de acetato sobre placa de vidrio.

- 5) Dejar secar las placas a temperatura ambiente durante 48 horas.
- 6) Desmontar las láminas
- 7) Determinar el grosor de las películas
- 8) Almacenar los parches transdérmicos en un desecador envueltos en parafilm y papel aluminio a una temperatura de 25°C para su posterior caracterización.

5.2.2 Elaboración de electrodos para iontoforesis.

El procedimiento para obtener los electrodos de plata-cloruro de plata se realizó en dos partes:

-Elaboración de los electrodos:

- 1) Cortar trozos de alambre de plata de aproximadamente 8 cm de largo y doblar uno de los extremos para formar un pequeño gancho, estos serán los electrodos que irán en la parte alta de las celdas de tipo Franz; para los electrodos de la parte de abajo simplemente cortar trozos de 8 cm de largo.

- 2) Colocar cloruro de plata en un mortero pequeño y con unas pinzas para tubo de ensaye colocar el mortero sobre la flama del mechero bunsen, esperar a que el cloruro de plata se funda por completo.
- 3) Sumergir el pequeño gancho formado en el extremo de los electrodos, procurando que se forme una pequeña burbuja, sacar del mortero y girar para que se seque, repetir la operación hasta que la burbuja solidifique.
- 4) Repetir el paso 3 con todos los electrodos de la parte alta de las celdas de tipo Franz, en el caso de los electrodos para la parte de abajo únicamente hundir un extremo del cable y secar hasta que se forme una capa uniforme de cloruro de plata.

- Plateado de los electrodos

- 1) Preparar 500 ml de una solución sobresaturada de cloruro de sodio en agua.
- 2) Transvasar la solución sobresaturada de cloruro de sodio a 9 viales de 10 ml cada uno.
- 3) Cortar 16 trozos de cable de cobre de 8 cm de largo y quitarles la cubierta de plástico, tomar 5 filamentos de cable de cobre. Repetir esta operación hasta tener 9 trozos de cable de cobre.
- 4) Conectar la fuente de poder y conectar los electrodos principales, los caimanes rojos irán al ánodo (+) los caimanes negros irán en el cátodo (-), una vez conectado en el ánodo se colocarán los trozos de cable antes formado y en el cátodo los electrodos (figura 25)



Figura 25. Colocación de caimanes en la solución.

- 5) En una parrilla agitador multiplaza colocar los viales con solución de cloruro de sodio, dentro de cada vial se colocará un electrodo y un trozo de cobre cuidando que estén en contacto con la solución, pero no entre ellos (como se observa en la figura 26)

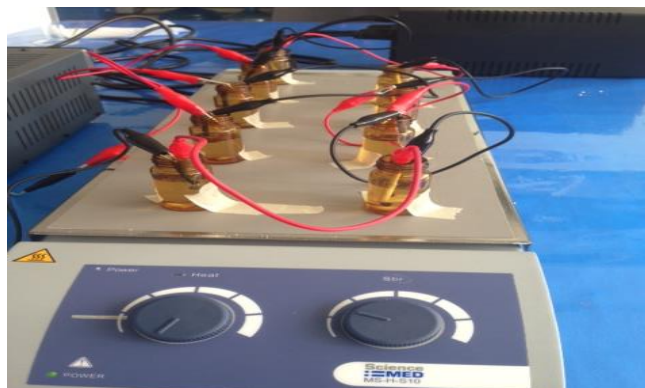


Figura 26. Montado final para platear electrodos.

- 6) Dejar los viales en agitación sobre agitadores magnéticos y encender la fuente de poder (colocar entre 10 y 18 volts, a 0.45 mA).
- 7) Después de 24 horas apagar la fuente de poder y retirar los electrodos de la solución, observar que se forma una capa blanca brillante alrededor de ellos, lavar con agua destilada para eliminar impurezas.

5.2.3. Estudios iontoforéticos de permeación *in vitro* a través de piel humana

Los estudios de permeación *in vitro* se realizaron utilizando piel abdominal humana, obtenida de lipectomías, usando celdas verticales de difusión tipo Franz. En primer lugar se removió el exceso de grasa de la piel, se cortó y almacenó en el congelador a -20°C hasta su utilización. Posteriormente se realizó el montaje de la piel y el parche transdérmico en las celdas tipo Franz, en el compartimento receptor se colocó como medio receptor solución búfer pH= 7.4. Se colocó en el compartimento donador uno de los electrodos en este caso el cátodo y en el compartimento receptor el ánodo que se conectarán a la fuente de poder para cerrar el circuito; como se muestra en la figura 27. Las celdas montadas se mantuvieron a 37°C , con agitación constante a 50 rpm, por un periodo de 10 horas en el que la fuente de poder se mantendrá a 10 volts y 0.45 mA. Se realizó la toma de muestra en un intervalo de 10 horas, tomándose muestras cada hora. Las muestras colectadas se analizaron mediante espectrofotometría. Se graficaron los perfiles de penetración y se obtuvieron los parámetros biofarmacéuticos de los sistemas transdérmicos generados (Flujo, constante de permeabilidad y tiempo de latencia). Los datos obtenidos se analizaron mediante el programa StatGraphics Centurión 16.1.11.

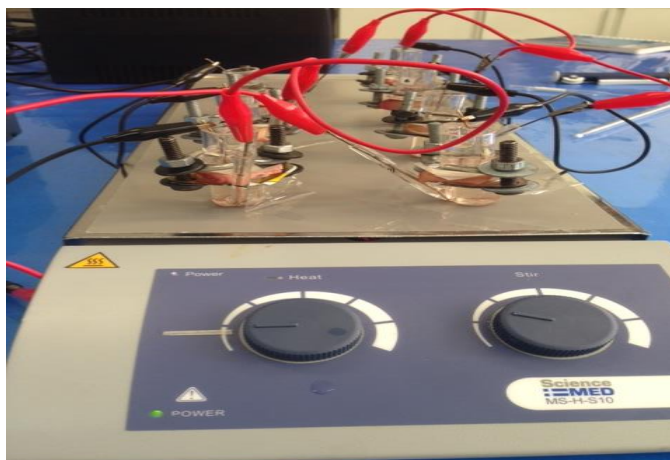


Figura 27. Montado de la celda para estudios de iontoforesis.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Estudios iontoforéticos de permeación *in vitro* a través de piel humana

Como se mencionó anteriormente los estudios de permeación *in vitro* se realizan utilizando celdas de difusión de tipo Franz con las que podemos determinar las cinéticas de absorción percutánea de los fármacos y así lograr evaluar nuevos sistemas terapéuticos transdérmicos. Además una ventaja de estos estudios es que nos dan una buena predicción de la absorción *in vivo*.

Los resultados que se obtuvieron en estos estudios iontoforéticos de permeación fueron comparados con trabajos anteriormente realizados para el mismo sistema transdérmico previamente caracterizado (ver anexo 1) en el Laboratorio 12: Sistemas transdérmicos de la unidad de investigación multidisciplinaria, para ser más específicos con los trabajos acoplando el parche a microagujas metálicas sólidas y a la aplicación del parche por difusión pasiva únicamente sin hacer uso de algún promotor, para así lograr dar una perspectiva acerca de la utilidad de estos promotores físicos y las ventajas que tienen uno sobre otro y ver cual sistema puede proponerse como más eficiente o si no hay diferencia entre utilizarlos o no.

Se calcularon la cantidad acumulada (mg) de pravastatina sódica mediante la determinación de las concentraciones, además de la cantidad acumulada por área expuesta de parche transdérmico (PT) que se obtuvo mediante la división de la cantidad acumulada entre 2.19 cm^2 (área de la piel que se

encontraba expuesta al PT). Estas cantidades se calcularon en los tres casos (iontoforesis, microagujas y difusión pasiva) como se observa en las tablas 9-11.

Tabla 9. Cantidad acumulada (mg) y cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm²) de pravastatina sódica usando iontoforesis.

Tiempo de muestreo (h)	Permeación con iontoforesis	
	Promedios n=6	
	Cantidad Acumulada (mg)	Cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm ²)
1	0.1813	0.0470
2	0.4604	0.1178
3	0.8432	0.2116
4	1.2809	0.3178
5	1.8030	0.4457
6	2.3883	0.5774
7	2.9524	0.7021
8	3.5750	0.8328
9	4.3363	1.0011
10	4.8399	1.1115

Tabla 10. Cantidad acumulada (mg) y cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm²) de pravastatina sódica usando microagujas de 2.25 mm.

Tiempo de muestreo (h)	Permeación con Microagujas de 2.25 mm	
	Promedios n=6	
	Cantidad Acumulada (mg)	Cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm ²)
2	0.1193	0.3083
4	0.2902	0.6918
6	0.5040	1.0331
8	0.5831	1.1007
24	0.8402	1.4212

26	0.9406	1.5204
28	1.0211	1.6016
30	1.0930	1.6670
32	1.4812	1.8860

Tabla 11. Cantidad acumulada (mg) y cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm²) de pravastatina sódica mediante difusión pasiva.

Tiempo de muestreo (h)	Permeación con difusión pasiva	
	Promedios n=6	
	Cantidad Acumulada (mg)	Cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm ²)
2	0.2400	0.1231
4	0.6155	0.2963
6	0.9999	0.4528
8	1.4984	0.6303
24	2.4185	0.9034
26	3.2955	1.1093
28	4.2224	1.2880
30	5.2811	1.4542
32	6.4451	1.6036

Una vez que se obtuvieron los datos de cantidad acumulada por área expuesta (mg/cm²) en cada una de las permeaciones realizadas, se obtuvo un promedio de cada una de las celdas que se utilizaron; los valores promedio se graficaron en función del tiempo de muestreo, esto con el fin de obtener perfiles de penetración transdérmica de los parches transdérmicos usando iontoforesis, microagujas 2.25 mm y difusión pasiva. (Figura 28-30)

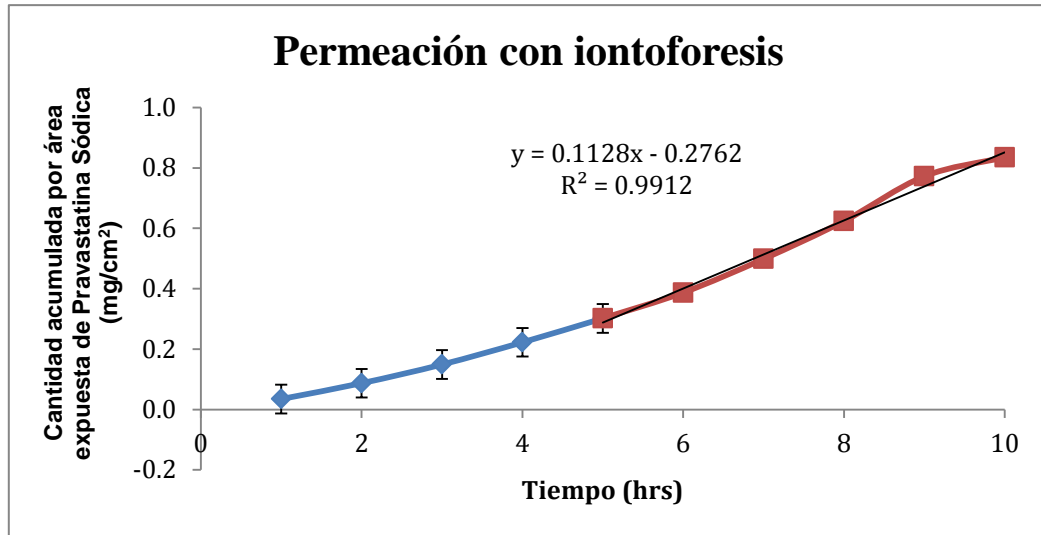


Figura 28. Perfil de penetración transdérmica de la permeación de pravastatina con iontoforesis.

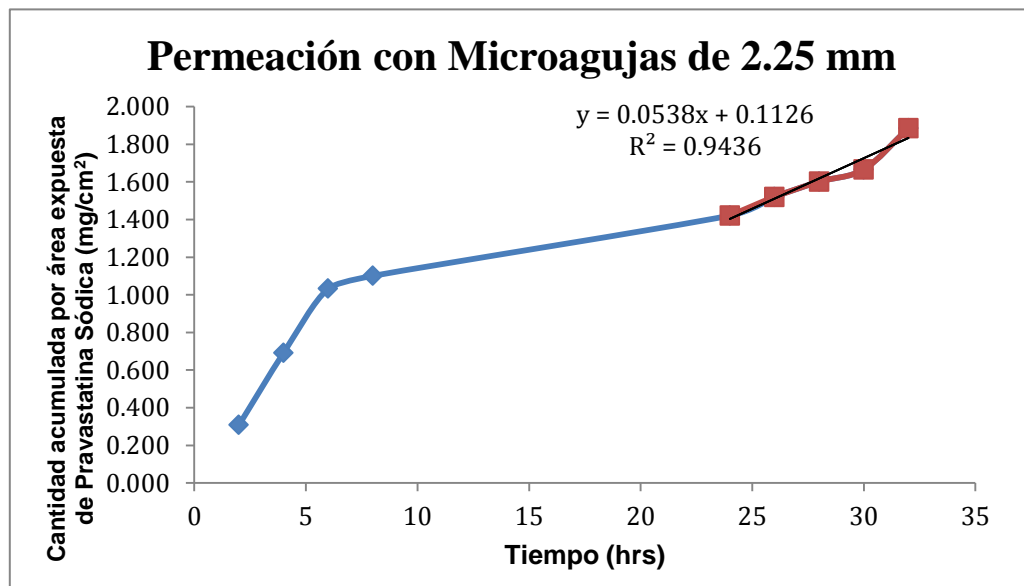


Figura 29. Perfil de penetración transdérmica de la permeación de pravastatina con microagujas de 2.25 mm.

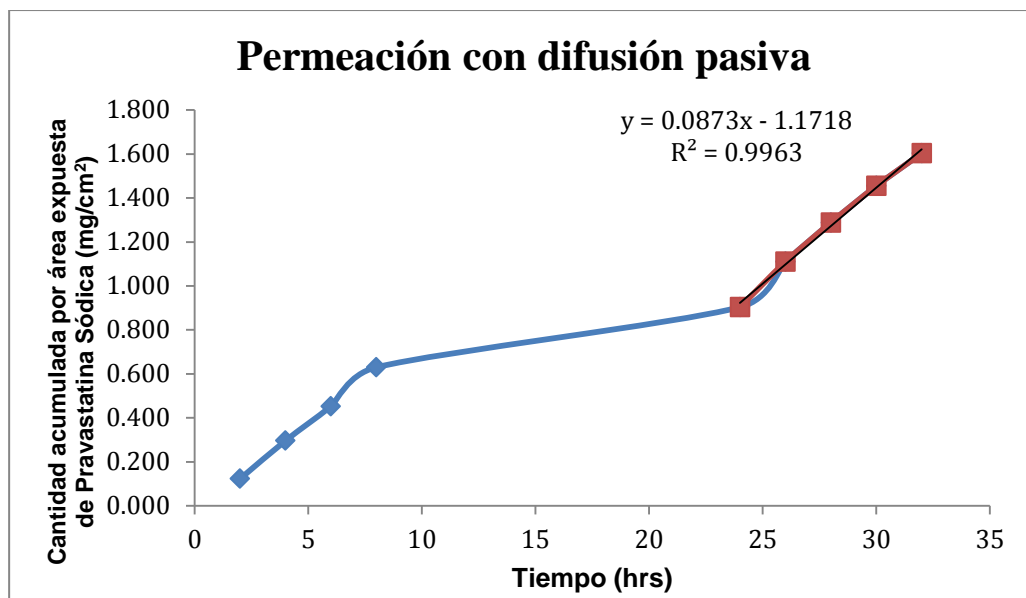


Figura 30. Perfil de penetración transdérmica de la permeación de pravastatina con difusión pasiva.

Con la obtención de cada uno de los perfiles de penetración se logró comparar cada una de las permeaciones realizadas con iontoforesis, microagujas y difusión pasiva, para así determinar en cual se presentó una mayor cantidad de principio activo liberado a través de la piel; esto se observa en la tabla 12 y se ilustra en la figura 31.

Tabla 12. Cantidades acumuladas por área expuesta (mg/cm²) de pravastatina sódica en cada permeación.

Permeación	Cantidad acumulada de pravastatina por área expuesta (mg/cm ²) al final de la prueba.
Iontoforesis	1.1115
Microagujas 2.25 mm	1.8425
Difusión Pasiva	1.6036

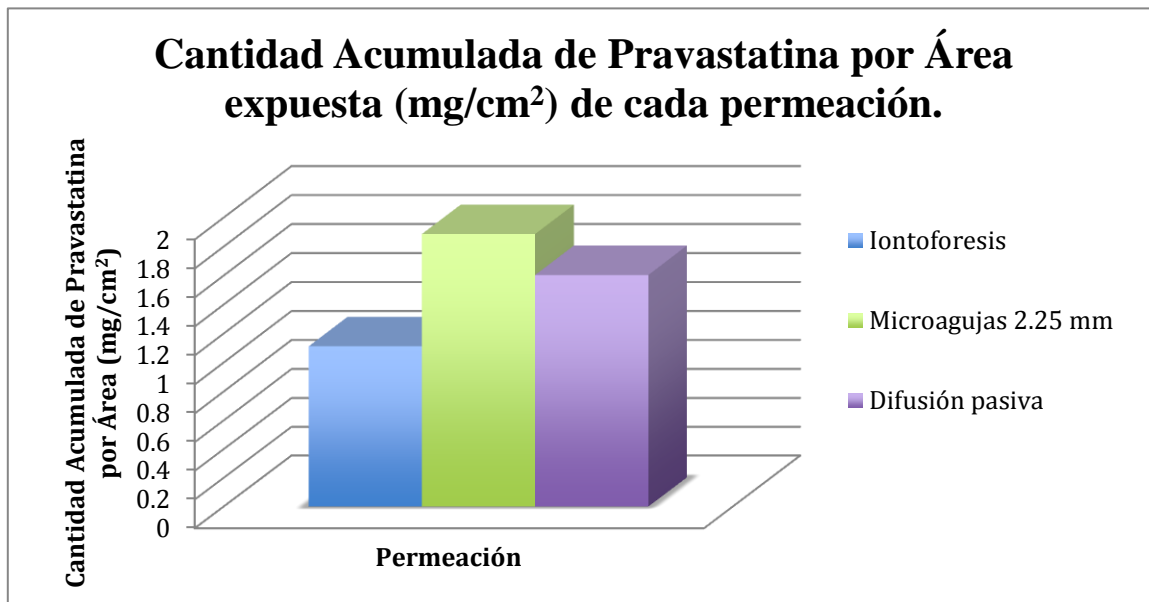


Figura 31. Comparación de cantidad Acumulada de Pravastatina por Área expuesta (mg/cm²) de cada permeación.

Como se observa en las figuras 28-30 para cada una de las diferentes permeaciones, usando o no promotores (difusión pasiva), se muestra el perfil típico para este tipo de estudios; primeramente una recta en la que podemos observar una liberación correspondiente a la liberación de la pravastatina sódica de la matriz polimérica (quitosán), en esta primer porción del perfil se comienza a establecer un equilibrio entre la cantidad de pravastatina sódica en el parche y la cantidad que ya atravesó la membrana. Posteriormente, una segunda que corresponde a la alcanzada en el tiempo de latencia, en la que se establece un flujo constante de fármaco a través de la piel, aquí es donde se hace válida la primera ley de Fick y por lo tanto podemos linealizarla. Esta segunda porción de la gráfica en los estudios iontoforéticos no se observa de la misma manera ya que sólo se aplica de 8-10 horas por lo que el flujo constante llega en un tiempo menor (Rodríguez, J. 2004). En las diferentes permeaciones realizadas observamos que las cantidades acumuladas de pravastatina sódica son diferentes, en el caso de la permeación realizada con difusión pasiva fue hecha con el fin de tener un parámetro de comparación para las otras permeaciones en las que se aplicaría un promotor físico (iontoforesis y microagujas). Como se observa en la figura 30 la pravastatina sódica también fue capaz de difundir a pesar de no tener ningún promotor, con esto se mostró que la formulación era buena y los excipientes habían logrado su propósito, en caso concreto el PF-127 que es un agente activo de superficie no

iónico de carácter anfifílico, esto permite que su porción polar (cadena de polióxido de etileno) tenga una mayor interacción con el activo, lo cual incrementa su liberación (Zhou, Q., 2011). A pesar de esta propiedad del PF-127 debemos tener cuidado en agregarlo con las proporciones indicadas ya que en exceso da lugar a agregados multimoleculares (Escobar-Chávez, JJ. 2006), lo que impide que el principio activo se libere a la velocidad deseada. Además del PF-127 también se tiene la presencia de quitosán en la formulación, este excipiente al estar en disolución sufre la protonación de sus grupos amino, lo que resulta en un polisacárido cargado positivamente, esto le permite ligarse a superficies cargadas negativamente, en este caso la piel lo que ayuda al transporte de principios activos polares (Rowe, R. 2006)

En la permeación realizada con microagujas de 2.25mm la penetración del activo aumentó en comparación con la difusión pasiva, esto se debe a que las microagujas causan pequeñas perforaciones en la piel que es por donde el principio activo difunde, haciendo que la capa que tiene que atravesar sea de un menor espesor y por lo tanto atravesase más cantidad de principio activo. Para el caso específico de las microagujas de la longitud antes mencionada podemos observar que la penetración fue mayor, esto se explica ya que la epidermis que es donde se encuentra el estrato córneo, la cual es la principal barrera de permeabilidad y que tiene un espesor de 0.04 a 1.6 mm (Fitzpatrick, T. 2009) por lo que con esta longitud de microagujas atravesamos fácilmente la epidermis permitiendo la llegada del principio activo a la dermis que es una zona altamente vascularizada.

Una vez que se comprobó que tanto la difusión pasiva como el uso de microagujas (Serrano Castañeda, 2014 y Arroyo Vázquez, 2014) eran una buena opción para la penetración de pravastatina sódica se realizó la permeación utilizando la iontoforesis; como se observa en la figura 31 fue la que menor cantidad de fármaco liberado tuvo en comparación con los otros dos métodos, esto se debe principalmente a que los dos estudios previos se realizan en un tiempo de 32 horas, mientras que el uso de iontoforesis se encuentra indicado únicamente para periodos cortos que pueden ir de 8 a 10 horas, debido a que se está aplicando una corriente eléctrica a la piel (Rodríguez, J. 2004). Si tomamos esto en cuenta podemos decir que la liberación también es muy buena ya que sólo estaríamos monitoreando la tercera parte del total de muestreo que para los otros sistemas terapéuticos transdérmicos evaluados. Por ello la diferencia en los perfiles usando microagujas y difusión pasiva con respecto al de los estudios iontoforéticos (Figuras 28-30). En la figura 28 podemos observar que al igual que en los demás perfiles la liberación del activo comenzó de manera

rápida. La rápida liberación y difusión del activo se ve explicada debido a que la pravastatina sódica se encuentra ionizada por lo que la molécula de interés tiene una carga negativa, que se ve empujada al interior del organismo por el cátodo que se colocó en el compartimento donador de la celda, además que la molécula se encuentra atraída al interior por el ánodo que está en el compartimento receptor de dicha celda, con esto aseguramos que el transporte de la molécula a través de la piel se vea favorecido.

Con la obtención de los perfiles de penetración transdérmica se calcularon los parámetros de flujo (f), coeficiente de permeabilidad (kp) y el tiempo de latencia (t_L) para cada una de las permeaciones (Tabla 13), una vez que se obtuvieron estos parámetros se logró hacer una mejor comparación de las distintas técnicas.

Tabla 13. Parámetros biofarmacéuticos de cada permeación.

Parámetros biofarmacéuticos	Unidades	Permeaciones		
		Iontoforesis	Microagujas 2.25 mm	Difusión Pasiva
Flujos (f)	mg/cm ² *hr	0.1312	0.0538	0.0873
Constante de permeabilidad (kp)	cm ² /hr	0.0193	0.0082	0.0133
Tiempo de latencia (t_L)	hr	1.2022	2.0929	13.4227

El cálculo de los parámetros anteriores se llevó a cabo mediante la linealización de la primera ley de Fick, la cual se emplea para describir procesos de difusión pasiva que son los que se llevan a cabo en la absorción transdérmica. La difusión se describe como el proceso irreversible mediante el cual las moléculas se introducen a un medio en el que inicialmente estaban ausentes, es decir se difunden a través de un gradiente de concentración (Alfonso, R., 2003).

En el caso del flujo, se refiere a la cantidad del principio activo que atraviesa la membrana por unidad de superficie en un determinado tiempo (mg/cm²*t), la manera de obtenerlo es mediante la pendiente de la recta al graficar los perfiles de penetración transdérmica. Como podemos observar en la tabla 13 el flujo en la permeación realizada con iontoforesis fue mayor a las otras, lo que indica

que la técnica es viable para este principio activo en particular y que el uso de corriente eléctrica ayudó más que las perforaciones realizadas a la piel al permitir un mayor flujo de fármaco.

El coeficiente de permeabilidad (k_p) determina la cantidad de principio activo contenido en el parche transdérmico que pasa a través de cada cm^2 de la membrana en un determinado tiempo (cm^2/t) (Latorre, R., 2000). Para obtener este parámetro se tiene que dividir el flujo entre la cantidad del principio activo contenido en el parche transdérmico.

El tiempo de latencia (t_L) se define como la cantidad de fármaco liberado en un periodo de tiempo determinado y donde la liberación se vuelve constante a través de la piel (Latorre, R., 2000). Para el cálculo de este se extrapola la línea del estado estacionario al eje del tiempo cuando este es igual a 0. Como se observa en la tabla 13 el tiempo de latencia para iontoforesis es mucho menor a los otros, una vez más esto pone en manifiesto que el uso de corriente eléctrica es una buena opción para el paso de este principio activo a través de la piel, ya que en un menor tiempo llegamos a una liberación constante del fármaco, lo cual además es bueno ya que como se mencionó anteriormente no podemos someter al paciente a largos periodos bajo corriente eléctrica.

6.2 Análisis de varianza para los parámetros biofarmacéuticos

Una vez determinados los parámetros biofarmacéuticos para cada una de las diferentes permeaciones, se realizó un análisis estadístico utilizando el programa StatGraphics Centurión 16.1.11. Con esto se logró determinar si existe una diferencia significativa entre los valores obtenidos y así tener más claro si el uso de la iontoforesis es más viable sobre las microagujas y la difusión pasiva.

Se realizó el análisis de varianza para el flujo, para esto se establecieron las hipótesis tanto nula como alterna:

H_0 : no existe una diferencia significativa entre los flujos de las diferentes permeaciones.

H_1 : existe una diferencia significativa entre los flujos de las diferentes permeaciones.

Tabla 14. Análisis de varianza para el flujo (f).

<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	0.0183652	2	0.00918258	21.24	0.0002
Intra grupos	0.00475571	11	0.000432337		
Total (Corr.)	0.0231209	13			

Como se observa en la tabla 14 el valor de probabilidad es de 0.0002, el cual es menor a 0.05 que es el valor de significancia. Con esto podemos rechazar la hipótesis nula y aceptar la alterna que nos dice que con un 95% de confianza existe una diferencia significativa entre los flujos de las diferentes permeaciones. En la tabla 15 se aplica una comparación para determinar cuáles son las medias distintas; como podemos observar las medias entre todas las permeaciones son distintas, con esto podemos decir con un 95% de confianza que el flujo se ve afectado por los diferentes promotores físicos.

Tabla 15. Prueba de múltiples rangos para flujo (f) en las diferentes permeaciones.

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Límites</i>
difusion pasiva - iontoforesis	*	-0.04395	0.0295409
difusion pasiva - microagujas	*	0.04295	0.0323604
iontoforesis - microagujas	*	0.0869	0.0295409

* indica una diferencia significativa.

En el caso de la constante de permeabilidad (kp) también se realizó el análisis de varianza por lo que se plantearon las diferentes hipótesis:

H₀: no existe una diferencia significativa entre las constantes de permeabilidad de las diferentes permeaciones.

H₁: existe una diferencia significativa entre las constantes de permeabilidad de las diferentes permeaciones.

Tabla 16. Análisis de varianza para la constante de permeabilidad (kp).

<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	0.000378773	2	0.000189386	20.00	0.0002
Intra grupos	0.000104171	11	0.00000947008		
Total (Corr.)	0.000482944	13			

Al igual que en el caso de los flujos podemos observar que el valor de probabilidad es menos de 0.05, por lo que queda rechazada la hipótesis nula y decimos con un 95% de confianza que existe una diferencia significativa entre las constantes de permeabilidad en las distintas permeaciones, para poder observar las diferencia entre las medias en la tabla 17 podemos observar que existe una diferencia entre las medias de todas las tres permeaciones, con esto se puede asegurar con un 95% de confianza que la constante de permeabilidad se ve afectada con cada promotor físico.

Tabla 17. Prueba de múltiples rangos para la constante de permeabilidad (kp) en las diferentes permeaciones.

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Límites</i>
difusion pasiva - iontoforesis	*	-0.00599167	0.00437209
difusion pasiva - microagujas	*	0.006525	0.00478939
iontoforesis - microagujas	*	0.0125167	0.00437209

* indica una diferencia significativa.

En el caso del tiempo de latencia (t_L) las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

H_0 : no existe una diferencia significativa entre los tiempos de latencia de las diferentes permeaciones.

H_1 : existe una diferencia significativa entre los tiempos de latencia de las diferentes permeaciones.

Tabla 18. Análisis de varianza para el tiempo de latencia (t_L).

<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	378.483	2	189.242	7.40	0.0092
Intra grupos	281.356	11	25.5779		
Total (Corr.)	659.84	13			

Como en los dos casos anteriores el valor de probabilidad es menor de 0.05, rechazando así la hipótesis nula y aceptando la alterna; por lo que con un 95% de confianza decimos que existe una diferencia significativa entre los tiempos de latencia en las diferentes permeaciones, también se realizó la comparación de medias, como se muestra en la tabla 19, para así observar si la diferencia

es entre todas las permeaciones. En este caso la permeación con difusión pasiva y microagujas no presenta una diferencia entre sus medias, pero se muestra que las medias entre iontoforesis y estas dos si son distintas, lo que para este estudio es de utilidad, ya que queda demostrado con un 95% de confianza que el tiempo de latencia si cambia significativamente con el uso de la iontoforesis.

Tabla 19. Prueba de múltiples rangos para el tiempo de latencia (t_L) en las diferentes permeaciones.

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Límites</i>
difusion pasiva - iontoforesis	*	12.2057	7.18529
difusion pasiva - microagujas		4.6167	7.8711
iontoforesis - microagujas	*	-7.58902	7.18529

* indica una diferencia significativa.

Con los resultados de los análisis de varianza para todos los parámetros biofarmacéuticos logramos observar que la iontoforesis es una opción viable, al igual que el uso de microagujas para el paso de pravastatina sódica a través de la piel; además se observó que usar iontoforesis si tiene un impacto significativo respecto a el uso de microagujas en los parámetros biofarmacéuticos, por lo que debemos evaluar diferentes factores como costos y viabilidad de la técnica en diferentes pacientes antes de tomar una decisión entre los diferentes tratamientos

Para tener un estudio más completo se propuso el tamaño ideal del dispositivo iontoforético a realizar para alcanzar la dosis terapéutica; esto mediante los resultados obtenidos y de acuerdo a la dosis terapéutica equivalente a una tableta de 10 mg, ya que hay que mencionar que la permeación realizada con iontoforesis simula el uso de un dispositivo iontoforético como los ya existentes para otros fármacos.

Sabemos que el flujo iontoforético de pravastatina sódica fue de $0.1312 \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{h}$, si esto lo multiplicamos por las 8 horas recomendadas para el uso de un dispositivo iontoforético tenemos 1.0496 mg/cm^2 , ahora utilizamos el siguiente factor:

$$\frac{1 \text{ cm}^2}{1.0496 \text{ mg}} * 10 \text{ mg} = 9.5274 \text{ cm}^2$$

El tamaño ideal que se propone para el dispositivo iontoforético sería de 9.5 a 10.5 cm^2 con lo que en 8 horas se espera llegar a la dosis terapéutica.

7. CONCLUSIONES

- Se llevó a cabo la preparación de parches transdérmicos que cumplen con los parámetros de calidad, con los cuales se realizaron los estudios iontoforeticos.
- Se obtuvieron los parámetros de flujo (f), constante de permeabilidad (k_p) y tiempo de latencia (t_l), acoplados al uso de iontoforesis mediante el uso de perfiles de penetración, caracterizando biofarmacéuticamente los parches transdérmicos.
- Se logró utilizar la iontoforesis como promotor físico de la penetración, utilizando la corriente eléctrica para aumentar el paso de pravastatina sódica a través de la piel, demostrando que mediante este método la cantidad total permeada del principio activo es mayor que la encontrada en difusión pasiva y el uso de microagujas, por lo que el uso de iontoforesis para la penetración de este fármaco es un método viable y con mayor efectividad.
- Se propuso que el tamaño ideal para un dispositivo iontoforético cargado con pravastatina sódica que garantice la dosis terapéutica es de 9.52 cm^2 .

8. PERSPECTIVAS

Los resultados obtenidos en el proceso de experimentación fueron satisfactorios, esto nos demostró que la iontoforesis es una alternativa viable para la administración de fármacos a través de la piel, por lo que únicamente podríamos sugerir que se realicen estudios *in vivo* mediante la técnica de tape stripping para observar el comportamiento del parche *in vivo*. Además de realizar una investigación más amplia sobre el mismo fármaco, únicamente con diferentes promotores tanto físicos como químicos para tener un estudio más amplio y por lo tanto más alternativas en cuanto a su administración.

Patentar la investigación realizada y en el caso de que la formulación llegase a patentarse se recomienda un estudio costo/beneficio para así determinar si el desarrollo de un dispositivo iontoforético de verdad sería costeable para los pacientes en comparación de un arreglo de microagujas o con un parche administrado por difusión pasiva. Además de evaluar la comodidad para los pacientes en el uso de estos dispositivos.

9. REFERENCIAS

1. Alfonso, R. (2003). Remington Farmacia. Buenos Aires. Médica Panamericana. pp. 973-974.
2. Allevato, M. A. (2007). Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act Terap Dermatol* , 154-166.
3. Argente, H. y Álvarez, M. (2008). *Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Enseñanza basada en el paciente.* Buenos Aires: Médica Panamericana.
4. Ajay, K. (2002). *Electrically Assisted Transdermal And Topical Drug Delivery.* London: Taylor & Francis.
5. Bautista, S., Hernández, A., Velázquez, M., et al. (2005). Quitosano: Una alternativa natural para reducir microorganismo postcosecha y mantener la vida de anaquel de productos hortofrutícolas. *Rev. Iberoamericana de Tecnología Postcosecha*, 7(1): pp. 1-6.
6. Betés, M. (2008). *Farmacología para fisioterapeutas.* Buenos Aires. Médica Panamericana. pp. 255-257.
7. Bonet, R., Garrote, A. (2007). Parches transdérmicos características, estructura y mecanismo. *Dermofarmacia. España.* Pp. 25-32.
8. Bronaugh, R. y Maibach, H. (2005). *Percutaneous Absorption: Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology.* United States of America: Taylor & Francis. pp. 399-400.
9. Buitrago, R. (2005). *Material de Referencia para Farmacología General.* Recuperado el 23 de mayo del 2014 de <http://es.scribd.com/doc/208781767/RESUMEN-FARMACOLOGIA-1>
10. Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables. (2007). Recuperado el 09 de abril del 2014, de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Pravastatina%20sódica.htm
11. Castelo C. (2010). *Envejecimiento de la piel y las mucosas.* Buenos Aires. Médica Panamericana. pp. 10-14.
12. Centro de información de medicamentos. (2009). Parches transdérmicos. Recuperado el 24 de marzo del 2014, de <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2475/doc26706.html>
13. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2012) *Diagnóstico y tratamiento de las Dislipidemias.* México: Secretaria de Salud.
14. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. (s.f.). *La piel y tipos de piel.* Recuperado el 30 de agosto del 2013, de <http://www.portalfarma.com/Profesionales/parafarmacia/dermofarmacia/formacion/Documents/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf>.

15. Saceda, D., (2014). Biopsia cutánea. Recuperado el 26 de marzo del 2014, de <http://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/biopsia-cutanea-12566>
16. Díaz, J. (2000). Dislipidemias: Normas técnicas. Chile. División de salud de las personas. pp. 79.
17. DrugBank. (2013). Pravastatin. Recuperado el 3 de octubre del 2013, de <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00175#identification>
18. Escobar-Chavez, J. J. (2006). 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 de Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
19. Escobar-Chávez JJ, Merino V, Díes 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.
20. ESRA (s.f.) Vía transcutánea o transdérmica. Recuperado el 19 de marzo del 2014, de http://www.dolopedia.com/index.php/V%C3%ADa_transcut%C3%A1nea_o_transd%C3%A9rmica.
21. Estatinas. (2001). Recuperado el 09 de abril del 2014, de <http://estatinas.wordpress.com/2010/07/20/mecanismo-de-accion/>
22. Estética y medicina. (2006). Electroporación-mesoterapia sin agujas. Recuperado el 19 de marzo del 2014, de <http://www.estetica-salud.com.ar/electroporacion.htm>.
23. Unglaub, D. (2008). Fisiología Humana. Buenos Aires. Médica Panamericana. Pp. 339-341.
24. Facultad de química, Departamento de fisicoquímica. (s.f.). Sistemas de liberación Transdérmica. Recuperado el 13 de marzo del 2014, de http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Transdermicos_11439.pdf.
25. Facultad de Medicina, Área dermatológica. (s.f.) Biología de la piel. Recuperado el 30 de agosto del 2013, de <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/dermato/clases/00109.pdf>
26. Fernández, M. (2008). Sistemas transdérmicos. Recuperado el 29 de agosto del 2013 de http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/sistemas-transdermicos.pdf.
27. Fitzpatrick, T. (2009). Dermatología En Medicina General. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 57-64.

28. Galbis, J. (2004). Panorama actual de la química farmacéutica. España. Universidad de Sevilla. pp. 64-67.
29. Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. y Porras, A. (2010). Tratado de medicina farmacéutica. Madrid: Médica Panamericana. pp. 128-130.
30. Horacio, A. (2005). Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedeútica. Buenos Aires. Médica Panamericana. pp. 1045-1047.
31. Instituto tecnológico de baja california. (2009). Polimeros. Recuperado el 24 de marzo del 2014. De <http://www.slideshare.net/herovalrey/p-o-l-i-m-e-r-o-s>
32. IQB. (2005). Pravastatina. Recuperado el 09 de abril del 2014, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p041.htm>.
33. Jiménez, E. (2003). Guías para la detección. El diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias. Costa Rica. Caja costarricense de seguro social. pp. 10-14
34. Kalant, H. y Roschlau, W. (2003). Principios de farmacología médica. México: Oxford University.
35. Lademann, J., Jacobi, U. (2008). The tape stripping procedure-evaluation of some critical parameters. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. 72:2. pp. 317-323
36. Latorre, R., López, J., y Benzádilla, F. (1996). Biofísica y fisiología celular. España: Universidad de Sevilla. pp. 88-89.
37. Larel, C. (2003). Algunos usos del quitosano en sistemas acuosos. Revista Iberoamericana de polímeros. Venezuela. 4(2):pp 91-94.
38. Loaiza, E. (2012). Vías de administración. Recuperado el 29 de enero del 2014 <http://www.slideshare.net/exelloaiza/vas-de-administracion-de-los-frmacos>
39. Lorenzo, P., (2008). Farmacología básica y clínica. Buenos Aires. Médica panamericana. pp. 26-29.
40. Mendoza, N., (2008). Farmacología médica. Buenos Aires. Médica panamericana. pp. 45.
41. Miranda, C., Sánchez, R., Hernández, D. y Cruz, M. (2008). Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. Salud pública de México, Vol. 50 (5), pp. 375-382.
42. Moffat, A., Osselton, M. y Widdop, B. (2004). Clarke's Analysis of Drug and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Great Britain: Pharmaceutical Press. pp. 1409-1410.

43. OMC (2010). Obesidad y dislipidemia. Recuperado el 22 de abril del 2014, de <http://www.omcsalud.com/contenido/articulos/obesidad-dislipidemia.html>
44. Organización mundial de la salud. Causes of the death 2011. Recuperado el 29 de enero del 2014 de <http://www.who.int/features/qa/18/es/>
45. PharmGKB (2014). Pravastatin. Recuperado el 09 de abril del 2014, de <http://www.pharmgkb.org/drug/PA451089#tabview=tab2&subtab=32>.
46. Rodríguez, J. (2004). Electroterapia en fisioterapia. Buenos Aires. Médica Panamericana. pp. 210-220
47. Ross, M. (2007). Histología. Buenos Aires. Médica Panamericana. pp. 514-516.
48. Rowe, R., Sheskey, P. y Owen, S. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press. pp. 159, 160, 624, 625.
49. Santos, B. (1994). Administración de medicamentos: teoría y práctica. España. Ediciones Díaz de Santos. pp. 77-79.
50. Silega, G. (2010). Tratado de medicina física hidrología y climatología médica. Cuba. Turismo de salud. pp. 67-68
51. Soler, L. (2006). Desarrollo y evaluación biofarmacéutica de un sistema de administración transdérmica de alprazolam. (Tesis de doctorado). Universidad de Barcelona. España.
52. Universidad de Barcelona, Unidad de biofarmacia y farmacocinética. (s.f.). Avances tecnológicos para aplicación en piel y mucosa. Recuperado el 9 de marzo de 2014, de http://www.ub.edu/farmacia/recerca/seminaris2010/7eSeminari_AnaCalpena.pdf
53. Viru, A., (2003). Análisis y control del rendimiento deportivo. Barcelona. Editorial Paidotribo. pp. 56-58.
54. Zhou, Q., Zhang, Z., Chen, T., et al. (2011). Preparation and characterization of thermosensitive pluronic F127-b-poly-(ε-caprolactone) mixed micelles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(1): pp. 45-57.

10. ANEXOS

10.1 Caracterización del Sistema de Liberación Transdérmico (Serrano-Castañeda, 2014, Guadarrama-Escobar, 2013)

Pruebas	Resultado		
Bioadhesión	F= 46.227	A= 9.203	D= 3.177
Bioadhesión Post humectación	F= 25.397	A= 3.414	D= 2.829
Resistencia a la ruptura	F= 380.77	A= 2571.49	D= 15.60
Constricción	0.31 %		
Espesor	0.72±0.09 mm		
Estudios de liberación	Vel de lb.= 18.811		

*F= Fuerza (g), A= Área (g.s), D= Desplazamiento(mm), Vel lb.: velocidad de liberación (mg/h)