



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**ESTUDIO DE LA PENETRACIÓN SONOFORÉTICA DE  
PRAVASTATINA SÓDICA FORMULADA EN PARCHES  
TRANSDÉRMICOS MEDIANTE LA TÉCNICA DEL TAPE STRIPPING**

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**LICENCIADA EN FARMACIA**

**PRESENTA:**  
LLAMAS SILVA ANGÉLICA

**ASESOR:**  
DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

**COASESOR:**  
M. en C. PABLO SERRANO CASTAÑEDA

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO, 2015**



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.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de estudios Superiores Cuautitlán por las experiencias inolvidables en lo largo de la carrera y por brindarme un espacio para realizar mi trabajo de titulación.

A los profesores que me impartieron clases durante el periodo en el que curse la carrera, por brindarme los conocimientos y las herramientas así como por compartir sus anécdotas para hacerme crecer como persona y desenvolverme laboralmente.

A mi madre Juanita Silva Sánchez:

Gracias por ser mi mano derecha y mi sostén en este largo y difícil camino, por los valores que me enseñaste, porque supiste ser amiga, madre y padre en el momento que lo necesite, por estar conmigo en tristezas y alegrías, por haberme dado todo sin pedirme nada, porque gracias a ti soy una mujer que camina con la frente en alto y sin ti yo no sería nada, jamás encontrare la forma de pagarte todo lo que hiciste por mí. ¡GRACIAS MAMÁ!

A mi hermana Diana:

Gracias por soportar mis miles de días de estrés, por acompañarme en buenas y malas, gracias por hacerme saber que me admiras, te prometo nunca rendirme para que no tengas pretexto e igual forma nunca te rindas.

A José Antonio Macías:

Gracias por ser mi padre por acompañarnos en todo momento, por tu apoyo y comprensión incondicional.

A mis abuelos

Gracias por ser mis segundos padres y amigos. Gracias abuelita por tus comidas que me invitabas cada que te visitaba, gracias a los dos quienes me vieron crecer y ayudaron a mi formación.

A mi esposo e hija:

Mi pepe gracias por ser mi hombre perfecto, gracias por acompañarme en esta nueva etapa de mi vida, ahora tu y Andrea son mi motor y de aquí en adelante todo lo que logre también será de ustedes.

A mis primos Carlos David y Monce:

Mis niños que ya no son tan niños, los admiro y son mi orgullo, jamás se rindan y recuerden que lo único que los puede detener son ustedes mismos, los AMO.

A mis amigos de carrera Alejandro, Sol, Carlos, Roberta, Pau y compañeros de carrera:

Gracias a ustedes las dificultades se hicieron amenas, gracias por tantas y tantas risas, por limpiar mis lagrimas, por haber estado conmigo en las buenas y en las malas, y por aguantar mi carácter.

A mi mejor amigo Eduardo Sánchez Juárez:

Gracias AMIGO por escuchar todas y cada una de mis quejas, gracias por tus consejos cuando los necesite y también porque siempre supiste cuando guardar silencio, por soportar mi histeria de 4 años sin reprocharme nada, porque jamás me fallaste cuando lo necesite.

A mi tutor el Dr. José Juan Escobar Chávez:

Gracias por confiar en mí, por su infinita paciencia, comprensión y por darme la oportunidad de ser miembro de su equipo de trabajo.

A mi Coasesor por estar al pendiente de mi trabajo y por ayudarme cuando se me dificulto el trabajo.

A mis asesores por sus consejos, su tiempo y observaciones en la mejora de mi proyecto de titulación.

Al proyecto PAPIT IT 20015: 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.

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 cosmecéutico a través de la piel.

## Contenido

|  |    |
|--|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS .....  | 7  |
| ÍNDICE DE TABLAS .....   | 7  |
| ABREVIATURAS .....   | 8  |
| RESUMEN .....  | 9  |
| 1. INTRODUCCIÓN .....  | 10 |
| 2. ANTECEDENTES .....  | 10 |
| 2.1 La piel.....   | 10 |
| 2.1.1 Funciones de la piel.....  | 11 |
| 2.1.2 Estructura de la piel.....   | 11 |
| 2.1.2.1 Epidermis .....  | 12 |
| 2.1.2.2. Dermis .....  | 13 |
| 2.1.2.3. Tejido conectivo subcutáneo .....   | 13 |
| 2.2 Absorción percutánea.....  | 13 |
| 2.2.1. Rutas de penetración de sustancias a través de la piel .....                        | 13 |
| 2.2.2. Factores implicados en la absorción transdérmica.....                               | 15 |
| 2.2.3. Mecanismo de permeación .....   | 17 |
| 2.3 Vía de Administración Transdérmica .....   | 18 |
| 2.3.1 Ventajas e inconvenientes de la administración de fármacos por vía transdérmica..... | 19 |
| 2.4. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (S.T.T.) .....                                    | 21 |
| 2.4.1. Estructura fundamental de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.....              | 21 |
| 2.4.2. Clasificación de los Parches Transdérmicos.....                                     | 22 |
| 2.4.3 Forma de administración de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos .....             | 23 |
| 2.4.4 Efectos adversos de los STT .....  | 23 |
| 2.5 Agentes promotores de la penetración.....  | 23 |
| 2.5.1 Promotores químicos.....   | 25 |
| 2.5.2 Promotores físicos.....  | 26 |
| 2.5.3 Sonoforesis.....   | 28 |
| 2.6 Métodos para la cuantificación fármacos.....   | 31 |
| 2.6.1 Métodos in vitro. ....   | 31 |
| 2.6.2 Métodos in vivo.....   | 32 |

|  |    |
|--|----|
| 2.7 Dislipidemias .....  | 33 |
| <b>2.7.1 Etiología</b> .....   | 33 |
| <b>2.7.2 Clasificación de las dislipidemias</b> .....                                    | 34 |
| <b>2.7.3 Diagnóstico clínico</b> .....   | 35 |
| <b>2.7.4 Tratamiento Farmacológico</b> .....   | 36 |
| 2.8 Pravastatina Sódica .....  | 36 |
| 2.8.1 Propiedades fisicoquímicas .....   | 37 |
| 2.8.3 Contraindicaciones .....   | 38 |
| 2.8.4 Reacciones secundarias y adversas .....  | 38 |
| 2.8.5 Interacciones medicamentosas y de otro género .....                                | 38 |
| 3. OBJETIVOS .....   | 39 |
| 3.1 Objetivo general .....   | 39 |
| 3.2 Objetivos particulares .....   | 39 |
| 4. HIPÓTESIS .....   | 39 |
| 5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....  | 40 |
| 5.1 Materiales .....   | 40 |
| 5.1.1 Reactivos .....  | 40 |
| 5.1.2 Equipos .....  | 40 |
| 5.1.3 Material .....   | 40 |
| 5.1.4 Pacientes .....  | 41 |
| 5.2 Métodos .....  | 41 |
| 5.2.1 Elaboración de parches transdérmicos de pravastatina sódica .....                  | 41 |
| .....  | 43 |
| 5.2.2 Selección de voluntarios .....   | 43 |
| 5.2.3 Estudio sonoforético de permeación <i>in vivo</i> en voluntarios sanos .....       | 44 |
| 6. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS .....   | 47 |
| 7. CONCLUSIÓN .....  | 58 |
| 8. PERSPECTIVAS .....  | 58 |
| 9. REFERENCIA .....  | 59 |
| 10. ANEXOS .....   | 64 |
| 10.1 Caracterización fisicoquímica de parches transdérmicos de pravastatina sódica ..... | 64 |

|  |    |
|--|----|
| 10.2 Parámetros de Validación para espectrofotometría UV-Vis ..... | 64 |
| <b>10.2.1 Precisión del Sistema</b> .....                          | 64 |
| <b>10.2.2 Linealidad del Sistema</b> .....                         | 65 |
| <b>10.2.3 Exactitud y Respetabilidad del Método</b> .....          | 66 |
| <b>10.2.4 Linealidad del Método</b> .....                          | 67 |
| <b>10.2.5 Estabilidad Analítica de la Muestra</b> .....            | 68 |
| <b>10.2.6 Límite de Detección y Límite de Cuantificación</b> ..... | 68 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Estructura morfológica de la piel. ....  | 11 |
| Figura 2. Estructura microscópica de la epidermis. ....  | 12 |
| Figura 3. Esquema de vía transepidérmica. ....   | 14 |
| Figura 4. Esquema de la vía transapendicular. ....   | 15 |
| Figura 5. Niveles plasmáticos obtenidos tras la administración de un fármaco desde un sistema transdérmico y una forma farmacéutica de administración oral. .... | 20 |
| Figura 6. Diferentes perfiles en sangre de un fármaco administrado vía oral, intravenosa y transdérmica.).....   | 20 |
| Figura 7. Esquema de Parche Transdérmico. ....   | 22 |
| Figura 8. Rodillo con microagujas. ....  | 27 |
| Figura 9. Representación de la sonoforesis. ....   | 28 |
| Figura 10. Esquema de una celda de Franz. ....   | 31 |
| Figura 11. Ilustración de la técnica "tape-stripping" ....   | 33 |
| Figura 12. Estructura química de la pravastatina. ....   | 37 |
| Figura 13. Placa de vidrio para la elaboración de parches transdérmicos. ....  | 42 |
| Figura 14. Parche transdérmicos de pravastatina sódica. ....   | 43 |
| Figura 15. Representación esquemática de los puntos de aplicación de los sistemas transdérmicos. ....  | 46 |
| Figura 16. Aplicación de ultrasonido. ....   | 46 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Rutas de penetración de sustancias a través de la piel. ....                                 | 14 |
| Tabla 2. Ventajas de la administración transdérmica. ....   | 19 |
| Tabla 3. Inconvenientes de la vía de administración transdérmica. ....                                | 21 |
| Tabla 4. Estrategias para incrementar la absorción transdérmica. ....                                 | 24 |
| Tabla 5. Clasificación de los promotores químicos. ....   | 26 |
| Tabla 6. Fármacos utilizados con sonoforesis. ....  | 30 |
| Tabla 7. Ventajas de la sonoforesis. ....   | 30 |
| Tabla 8. Clasificación de Fredrickson de las dislipidemias. ....                                      | 34 |
| Tabla 9. Formulación de parche transdérmico de pravastatina sódica. ....                              | 42 |
| Tabla 10. Pasos y tallas de hombres y mujeres saludables. ....  | 44 |
| Tabla 11. Criterios de exclusión de los participantes. ....   | 45 |
| Tabla 12. Cintas según el tratamiento y el tiempo. ....   | 46 |
| Tabla 13. Curva de calibración de pravastatina sódica. ....   | 48 |
| Tabla 14. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 1 de sexo masculino. .... | 49 |
| Tabla 15. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 2 de sexo masculino. .... | 50 |
| Tabla 16. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 3 de sexo masculino. .... | 51 |
| Tabla 17. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 4 de sexo femenino. ....  | 52 |
| Tabla 18. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 5 de sexo femenino. ....  | 53 |
| Tabla 19. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 5 de sexo femenino.. .... | 54 |
| Tabla 20. ANOVA de concentración en función de género y tiempo. ....                                  | 56 |

## ABREVIATURAS

|      |  |
|------|--|
| UIM  | Unidad de Investigación Multidisciplinaria           |
| FESC | Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán           |
| p.a  | Principio activo                                     |
| ECV  | Enfermedades Cardiovasculares                        |
| STT  | Sistema Terapéutico Transdérmico                     |
| s.l. | Sublingual   |
| v.o. | Vía oral   |
| v.r. | Vía rectal   |
| s.c. | Subcutánea   |
| i.m. | Intramuscular  |
| i.v. | Intravenosa  |
| ACS  | American Chemical Society                            |
| MHz  | megahercio   |
| ISRS | inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina |

## RESUMEN

Los padecimientos crónicos degenerativos son uno de los principales problemas de salud pública en México, entre los que destacan las enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte en el país, motivo por el cual se ha buscado nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de dicha patología, estas alternativas tienen como objetivo mejorar la vía de administración oral la cual es la principal vía de administración que está presente en la actualidad en el mercado, esta tiene ciertas desventajas como por ejemplo, interacción con alimentos, el efecto del primer paso hepático entre otras. Una alternativa para evitar las desventajas es utilizar la vía transdérmica la cual su inconveniente más grande es que la piel es una membrana semipermeable y evita el paso de diversas sustancias hacia el interior del organismo, lo cual se puede remediar con ayuda de algún promotor físico.

Por tales motivos este proyecto se dedicó al estudio de la sonoforesis en la penetración *in vivo* de pravastatina sódica (fármaco que tiene como objetivo terapéutico tratar la Hipercolesterolemia) formulada en parches transdérmicos, tratando de aprovechar las ventajas de la vía transdérmica y mejorando el paso de la pravastatina sódica a través de la piel mediante el uso de ultrasonido (sonoforesis). Se utilizaron parches transdérmicos que se colocaron en el antebrazo de seis voluntarios sanos a 3 diferentes tiempos aplicando ultrasonido previamente con lo que se determinó que en efecto la sonoforesis mejora el paso del fármaco en comparación del transporte pasivo.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de morbimortalidad en México (Organización Mundial de la salud 2011). En la actualidad la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, con un claro papel causal en el inicio y progresión de la aterosclerosis. Se ha encontrado que los valores promedio del colesterol presentan diferencias significativas entre las distintas zonas geográficas, como también entre diferentes niveles socioeconómicos de la población. Existe mayor prevalencia de hipercolesterolemia en los estratos medios y altos, en la población del norte del país y a mayor edad (Àlex Merí Vived, 2005).

Debido al alto riesgo de patologías cardiovasculares a partir de la hipercolesterolemia se han diseñado medicamentos para disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos. Estos medicamentos están formulados para ser administrados por vía oral que implica la administración de un fármaco por ingestión, siendo la más fácil y común para el paciente aunque suele presentar ciertas desventajas como son; Efecto terapéutico lento, en ocasiones sabor desagradable, irritación gástrica, disminución de absorción del fármaco debido a los alimentos así como formación de complejos con los mismos, efecto del primer paso hepático, la rapidez de absorción depende de su pH, no se pueden utilizar en pacientes con vómito lo que se encuentran inconscientes entre otras, (ARISTIL 2009). Motivo por el cual se buscó la vía de administración transdérmica como vía alterna a la oral ya existente en el mercado que presenta facilidad y comodidad para el paciente; en esta vía de administración se administran los fármacos a través de la superficie cutánea, y que tiene una serie de ventajas sobre la administración oral, como son: el proporcionar una mayor concentración inicial del fármaco en el punto de administración, evitar la irritación gástrica y el metabolismo de primer paso por el hígado. La administración transdérmica evita también el dolor, el trauma y el riesgo de infección asociado con la inyección, y permite la administración a un área mayor de la que se puede conseguir mediante una inyección. Además, brinda la posibilidad de mejorar el paso del fármaco con ayuda de agentes promotores físicos como es el caso para este proyecto de utilizar la sonoforesis como promotor de la penetración transdérmica.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 La piel.

La piel o cutis es una membrana dura, flexible e impermeable que recubre el cuerpo (Nigel Palastanga, y Col 2000). Es el órgano de mayor tamaño de la especie humana, con una superficie total de 1.6m<sup>2</sup> y un peso de unos 4 kilogramos aproximadamente, además de poseer un pH ligeramente ácido de 5.5. Es elástica y móvil, excepto en las zonas en las que se une al cuero cabelludo, las orejas, las palmas de las manos y las plantas de los pies (David Le Vay, 2004).

La coloración de la piel se debe a un pigmento llamado melanina (Nigel Palastanga, Derek Field y Roger Soames, 2000).

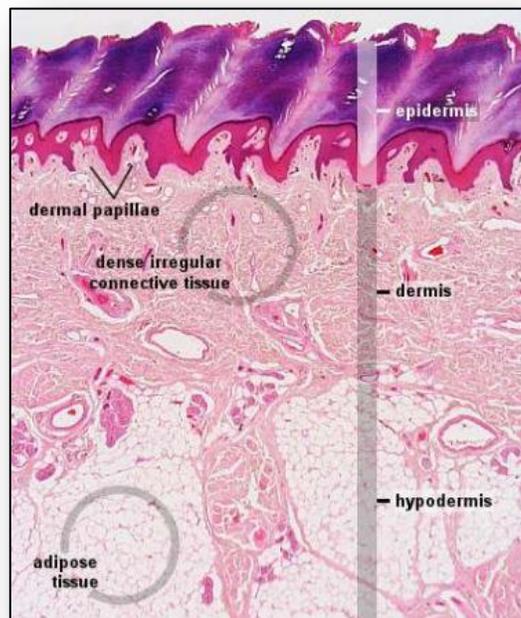
### 2.1.1 Funciones de la piel.

La piel tiene una serie de funciones (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos):

- Proteger frente a distintos agentes externos como sustancias químicas, microorganismos etc.
- Recibe estímulos a través de terminaciones nerviosas y de ahí van al cerebro que nos dice cómo debemos actuar.
- Barrera selectiva para distintas formas de energía: lumínica, calorífica, etc.
- Transforma los rayos del sol en vitamina D, que es necesaria para el buen estado de los huesos.
- Nos permite recibir información del exterior como cambios bruscos de temperatura, ya sea calor o frío.
- Nos informa de patologías que haya en el medio interno que se manifiestan en la piel, ayudando al diagnóstico.

### 2.1.2 Estructura de la piel.

En su compleja estructura se diferencian varias capas: epidermis, dermis e hipodermis, cada una de ellas con características propias, representadas en la figura1 (Nigel Palastanga, Derek Field y Roger Soames, 2000).



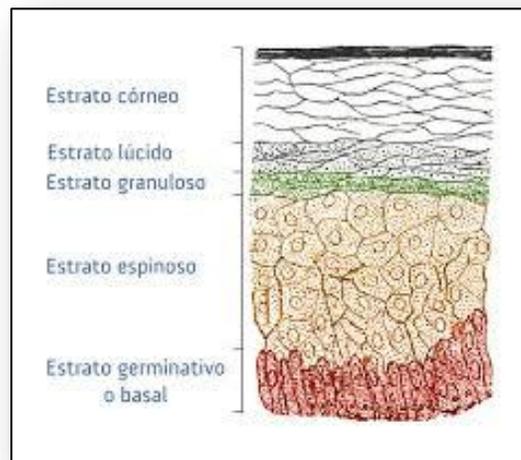
**Figura 1. Estructura morfológica de la piel.**  
(Piel y formas farmacéuticas, 2010)

### 2.1.2.1 Epidermis

La epidermis es la capa más externa de nuestra piel. Se sitúa encima de la dermis y está formada casi exclusivamente por células epiteliales. Las células más profundas llamadas queratinocitos, están vivas y proliferan con gran rapidez, pasando gradualmente a la superficie. Al hacerlo se queratinizan y se llaman corneocitos los cuales finalmente se desprenden de la piel cuando rozan con la ropa u otras superficies. La epidermis es avascular, y en ella no hay terminaciones nerviosas (Joanna Kotcher Fuller, Joanna Ruth Fuller y Elizabeth Ness, 2007).

Lo más conveniente suele ser considerar que la epidermis se divide en cierto número de capas (Fitzpatrick T., 2009) sobre todo al referirse a la piel gruesa de la palma de las manos y de la planta de los pies. Estas capas, de dentro a fuera reciben el nombre de *estrato basal*, *estrato espinoso*, *estrato lúcido*, y *finalmente estrato córneo* (Figura 2).

El estrato basal consiste de una sola capa de células adyacentes a la dermis. Es en esta capa, así como en el estrato espinoso, donde se forman las nuevas células que remplazan las que se aplanan al aproximarse al estrato granuloso. Los estratos basal y espinoso suelen denominarse en conjunto zona germinal por su papel productor de nuevas células. En conjunto, las capas restantes de la epidermis (estratos granuloso, lúcido y córneo) reciben el nombre de capa córnea. Es en el estrato granuloso donde las células se aplanan cada vez más y se inicia el proceso de queratinización. Las células comienzan a morir en esta capa. En el estrato granuloso y el estrato córneo superficial se halla una capa final y relativamente transparente llamada estrato lúcido. En el estrato córneo las células se desechan y es el estrato principalmente responsable de la barrera de permeabilidad de la piel.



**Figura 2. Estructura microscópica de la epidermis.**  
(Calatayud Pascual A. M., 2013)

### 2.1.2.2. Dermis

La dermis es la capa de piel situada bajo la epidermis y firmemente conectado a ella. Tiene un espesor muy superior al de esta última y está vascularizada. Desempeña una función protectora, representa la segunda línea de defensa contra los traumatismos. Alberga la mayoría de los receptores táctiles. Es el retículo más profundo de colágeno y fibras elásticas que, por lo general comprende la mayor parte del espesor de la piel. Se divide en una capa superficial de textura fina llamada capa papilar, la cual, aunque claramente separada, se interdigita con la epidermis, y una capa reticular más profunda y áspera, que se mezcla gradualmente con el tejido conectivo subcutáneo subyacente.

Las papilas dérmicas en proyección suelen contener redes capilares que aproximan la sangre a la epidermis. La capacidad de abrirse y cerrarse de estas redes es la responsable de la regulación de la pérdida de calor a través de la piel, así como la causante de que las personas se ruboricen cuando se ven en aprietos. Algunas papilas contienen receptores táctiles, que son más numerosos en áreas de gran sensibilidad táctil (p.ej., las yemas de los dedos) y menos abundantes en otras regiones (p.ej., la espalda).

### 2.1.2.3. Tejido conectivo subcutáneo

Se trata de una capa de tejido conectivo laxo que contiene tejido adiposo y fibras elásticas. La cantidad de tejido adiposo subcutáneo varía según las distintas partes del cuerpo y solo está ausente en unas pocas regiones (parpados, escroto, pene, pezones y areolas). La distribución del tejido adiposo subcutáneo también difiere entre hombres y mujeres, y constituye una característica sexual secundaria de las mujeres, p.ej., las mamas y el contorno redondo de las caderas. El tejido conectivo subcutáneo contiene vasos sanguíneos y linfáticos, las raíces de los folículos pilosos, las partes secretoras de las glándulas sudoríparas, los nervios cutáneos y las terminaciones sensitivas (Joanna Kotcher Fuller, Joanna Ruth Fuller y Elizabeth Ness, 2007).

## 2.2 Absorción percutánea

La absorción percutánea o transepidermal en el hombre y otros mamíferos se lleva a cabo primordialmente por difusión pasiva e implica el paso de un fármaco a través de la piel hasta los capilares que irrigan la dermis, tras su liberación del sistema que lo incluye. Ya en la circulación sistémica, se distribuye por todo el organismo hasta alcanzar su lugar de acción (J. B. Wilkinson, R. J., 1990).

### 2.2.1. Rutas de penetración de sustancias a través de la piel

Existen diferentes rutas de penetración a través de la piel (Calatayud Pascual A. M., 2013) las cuales podemos observar a continuación en la tabla 1.

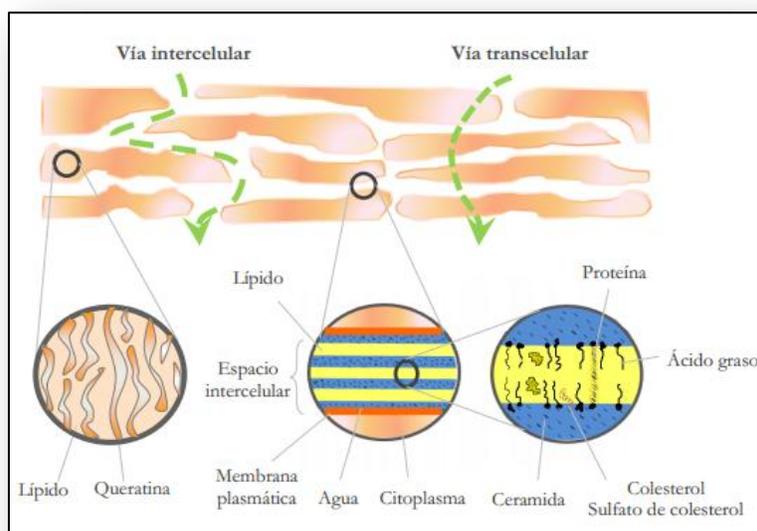
**Tabla 1. Rutas de penetración de sustancias a través de la piel.**

| Rutas de penetración | Transepidérmica | Transcelular   |
|----------------------|-----------------|----------------|
|                      |                 | Interceular    |
|                      | Transpendicular | Transfolicular |
|                      |                 | Transudoripara |

**Transepidérmica:** La mayoría de sustancias que permean a través de la piel, la atraviesan por esta vía. A su vez, las sustancias pueden seguir dos vías (Calatayud Pascual A. M., 2013) las cuales se observan en la figura número 3.

- **Vía Transcelular:** La sustancia atraviesa varias veces los lípidos intercelulares, las bicapas lipídicas y los comeocitos. En esta ruta, se realiza repartos repetidos entre regiones hidrofílicas y lipofílicas.
- **Vía Interceular:** Se considera la principal para la mayoría de las sustancias. Consiste en la difusión a través de los espacios interceulares del estrato córneo. La sustancia permeante atraviesa el estrato córneo siguiendo un camino tortuoso a través de los lípidos de la matriz interceular.

**Transpendicular:** El paso de sustancias a través de esta vía se realiza por las glándulas sudoríparas y los folículos pilosebáceos. Debido a la pequeña superficie que ocupan los folículos y la escasez de las glándulas sudoríparas, la contribución de esta ruta es prácticamente despreciable. Sin embargo, según ciertos autores, esta vía puede ser utilizada propiamente por moléculas de gran volumen y carácter lipofílico (Lademann y col., 2005., Schaefer y Lademann, 2001) (Figura 4).

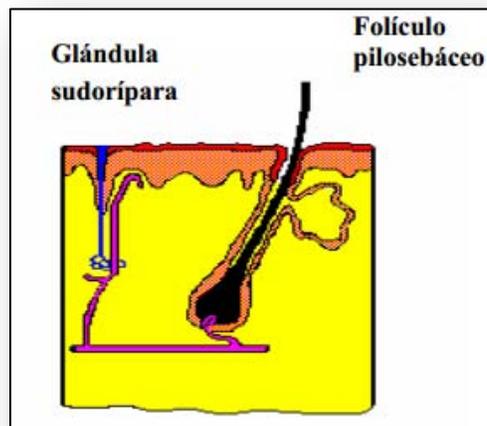


**Figura 3. Esquema de vía transepidérmica.**  
(Ariza Osorio M., 2004)

- **Transfolicular:** Las moléculas difunden a través de la secreción lipófila de los folículos pilosos y poros sebáceos.

La vía transfolicular es utilizada por moléculas cuya difusión a través del estrato córneo es muy baja, debido a su tendencia a formar enlaces con puntos activos de la queratina, reduciendo su velocidad de transporte. Moléculas grandes con algún grupo polar como los esteroides son las que más la utilizan. Esta ruta, no obstante, constituye menos del 1% de la superficie corporal.

- **Transsudorípara.** Se ha visto que compuestos hidrófilos, con bajo peso molecular y algunos electrolitos, difunden en el seno del líquido acuoso que contiene los conductos sudoríparos y alcanzan la base de la glándula que se encuentra en contacto con numerosos vasos sanguíneos (dermis). No obstante esta vía de penetración representa únicamente el 0.1 % de la superficie corporal.



**Figura 4. Esquema de la vía transapendicular**  
(Ariza Osorio M., 2004)

### 2.2.2. Factores implicados en la absorción transdérmica.

En la absorción percutánea de sustancias, fármacos u otros xenobióticos, son muchos los factores implicados a considerar, pudiéndose clasificar en dos grandes grupos (Calatayud Pascual A. M., 2013):

**Factores biológicos:** Están relacionados con la propia naturaleza de la piel, por lo tanto existe una enorme variabilidad interindividual. Estos factores se mencionan a continuación:

- a) Edad de la piel: Es un factor importante a tener en cuenta, ya que se ha podido comprobar que la permeabilidad de la piel en individuos jóvenes es mayor que en edades más avanzadas (Mattar, 2011).

- b) Género: Aunque el contenido lipídico de la piel en determinadas zonas del cuerpo es distinto en hombres y mujeres, no parece que el sexo sea un factor determinante en la penetración cutánea de fármacos (Muizzuddin y col., 2010., Maibach, 2003).
- c) Etnia: Wester y Maibach, admiten que existen diferencias frente a estímulos químicos, en la piel de personas de razas distintas. sugieren diferencias raciales en la absorción de nitroglicerina transdérmica. En el estudio, donde participan negros, caucásicos y asiáticos, los negros son los que presentan niveles más bajos de absorción. La explicación está en el trabajo de Berty y Lipsky, (1995) que encuentran diferencias fisicoquímicas entre la piel de negros y blancos. En los negros la adhesión celular y el contenido de lípidos es mayor (Muizzddin y col 2010, Calatayud Pascual A. M. 2013).
- d) Zona de aplicación y estado de la piel: Si existen heridas, la piel estará destruida en mayor o menor medida, y no realizara su función de barrera protectora. Wester y Maibach, afirman que cuando la piel está dañada o enferma, la absorción percutánea se incrementa y la habilidad para protegerse de la penetración de sustancias químicas disminuye. Las variaciones de la permeabilidad cutánea depende del espesor de estrato córneo.

Según Gibaldi, (1991) la capa de queratina y los folículos pilosos varía según la zona del cuerpo considerada, por lo que hay que indicar bajo qué condiciones se realizan los estudios de penetración cutánea. No es lo mismo aplicar el medicamento sobre una piel lampiña; o si esta se ha afeitado, pues pueden eliminarse numerosas capas del estrato córneo y aumentar la absorción

Según Barry, (1988), la difusión decrece en el siguiente orden: tronco, palmas y dorso de las manos, escroto y postaurícula, axilas y cuero cabelludo, brazo, pierna y planta de los pies.

- e) Flujo sanguíneo: Tiene también trascendencia importante las variaciones de flujo sanguíneo. Al aumentar el flujo sanguíneo se reduce el tiempo de permanencia de las sustancias en la dermis y aumenta el gradiente de concentración de las mismas, favoreciendo su difusión desde la superficie cutánea hacia la dermis. Cuando por alguna causa el flujo disminuye y no puede drenar la sustancia a medida que esta penetra, este factor se convierte en el factor limitante de la absorción del fármaco. De esta forma la utilización de vasoconstrictores puede reducir el drenaje y, por tanto, la absorción de sustancias a través de la pie (Cross y Roberts, 2008; Panchagnula y col., 2004).

Otro factor importante, también sujeto a posibles variaciones es la hidratación del estrato córneo, ya que un aumento de la misma, tiene como consecuencia un incremento en la permeabilidad, particularmente importante cuando se trata de moléculas polares (Williams, AC. y Barry, BW., 2004) como el glicerol. Además, no hay que olvidar que determinadas patologías dermatológicas (como ocurre en algunas dermatitis, eczemas, psoriasis, etc.) producen una alteración en las capas más superficiales de la piel, modificando la función barrera y como consecuencia, se ocasiona un aumento en la permeabilidad de la misma.

**Factores fisicoquímicos:** Son los que se refieren, fundamentalmente, al fármaco y al vehículo utilizado para su aplicación.

- a) **Vehículo:** En principio la finalidad del vehículo debería ser únicamente depositar al fármaco en el lugar donde debe absorberse (estrato córneo) en las condiciones óptimas, para que esa absorción tenga lugar, de forma que la misma solo dependa únicamente de las características fisicoquímicas del propio fármaco. Sin embargo, el vehículo puede modificar el grado de penetración del fármaco interaccionando con el mismo por afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su cesión.
- b) **Fármaco:** De los aspectos relacionados con el principio activo (p.a), cabe resaltar como más relevantes en el proceso de absorción:

➤ **La concentración del fármaco:**

En general, según la ley de Fick, la cantidad de sustancia que es capaz de absorberse a través de la piel, en unidad de tiempo y superficie, son proporcionales a la concentración del mismo en el vehículo. Sin embargo, esto no es siempre así, porque cuando la concentración del penetrante es muy elevada produce modificaciones en la membrana, o se modifica el coeficiente de reparto entre el vehículo y la barrera cutánea.

➤ **El coeficiente de difusión:**

En el paso de las moléculas a través de membranas, la difusión viene determinada por la resistencia que oponga el medio al desplazamiento de la misma. La resistencia que ofrece la membrana es función de las características físicas del penetrante, de la viscosidad, de la temperatura y de las posibles interacciones del p.a y vehículo. Las moléculas de bajo PM difundirán con mayor facilidad que las de mayor PM, como han probado.

➤ **En el caso de fármacos ionizables, el pH.**

Diversos estudios han demostrado que existen diferencias significativas entre la absorción percutánea de un compuesto, según se encuentre en su forma ionizada o no ionizada. Principalmente se absorbe la forma no ionizada, aunque también existe absorción a un pH tal que el compuesto esté totalmente ionizado (Ariza O., 2014).

### 2.2.3. Mecanismo de permeación

El transporte de moléculas a través del estrato córneo puede ser expresado por la primera ley de Fick:

$$J = \frac{(D \cdot K \cdot \Delta C)}{L}$$

J= Flujo del fármaco ( $\mu\text{g} \times \text{cm}^{-2} \times \text{seg}^{-1}$ ).

K= Coeficiente de partición entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco.

D=Coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo ( $\text{cm}^2 / \text{seg}$ ).

L= Grosor del estrato córneo (cm).

$\Delta C$ = Diferencia de Concentración a través de la membrana ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ).

Las unidades de flujo, se expresan por unidad de área de la piel. Esto significa que la cantidad de fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica.

En un sistema ideal debe haber una relación lineal entre la velocidad de difusión y la concentración del penetrante. El flujo máximo será cuando la concentración del fármaco se incrementa hasta el límite de su solubilidad. Sin embargo, es posible tener sistemas de administración en los que el principio activo, está a supersaturación. La estabilidad puede incrementarse por un polímero antinucleante apropiado (Ariza O., 2014).

Según la primera ley de Fick, la cantidad de soluto "M" que atraviesa una sección "s" de una barrera en la unidad de tiempo "t", resulta ser directamente proporcional al gradiente de concentración, dC/dx:

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} = -D \frac{dC}{dx}$$

Dónde: J es el flujo de materia que difunde (moles/cm<sup>2</sup> seg ó g/cm<sup>2</sup>seg).

M es la masa (g).

S es la superficie de la membrana (cm<sup>2</sup>).

T es el tiempo (seg).

D es el coeficiente de difusión del principio activo (cm<sup>2</sup>/seg).

C es la concentración del principio activo (moles/cm<sup>3</sup> ó g/cm<sup>3</sup>).

x es el espesor de la capa de difusión (cm).

El signo negativo hace referencia al sentido opuesto de los vectores de flujo y gradiente de concentración: el coeficiente de difusión "D" o difusividad puede no permanecer constante, cambiando su valor a elevadas concentraciones.

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).

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 (cm<sup>2</sup>/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.

### 2.3 Vía de Administración Transdérmica

Las posibles vías de entrada de los medicamentos al organismo se pueden dividir en dos grandes grupos: vías entéricas o enterales y vías parenterales.

En la administración enteral, el fármaco se coloca directamente en el tracto gastrointestinal, poniéndolo de bajo de la lengua (sublingual, s.l.), deglutiéndolo (oral, p.o.), o colocándolo en el recto a través del esfínter anal (rectal, v.r.).

En la administración parenteral no se utiliza el tubo digestivo. Las vías parenterales más comunes son la vía subcutánea (s.c.), la intramuscular (i.m.) y la intravenosa o endovenosa (i.v.) (Saéñz C, D., 2000).

La vía de administración transdérmica provee una alternativa para aquellos fármacos potencialmente tóxicos cuando son administradas por otras vías, para terapias prolongadas y de remplazo. Los fármacos aplicados sobre la piel, sobre un sitio bien definido, permiten al fármaco difundir desde el estrato córneo hasta la hipodermis e ingresar al torrente sanguíneo produciendo un efecto sistémico. (Remington A., 2003). Así pues, en la actualidad los objetivos principales en la administración percutánea de fármacos son:

- ❖ Conseguir una acción local del fármaco en algún estrato de la piel
- ❖ Alcanzar niveles plasmáticos eficaces.

### 2.3.1 Ventajas e inconvenientes de la administración de fármacos por vía transdérmica.

La vía de administración transdérmica presenta una serie de ventajas sobre las vías enterales debido a que esta evita el paso al tracto gastrointestinal, tales ventajas se mencionan en la tabla 2 (Calatayud Pascual A. M., 2013), así mismo presenta retos impuestos por la barrera de permeabilidad de la piel las cuales se mencionan en la tabla 3 (Ganem, R, A., 2011).

**Tabla 2. Ventajas de la administración transdérmica.**

|  |
|--|
| Gran área superficial.   |
| Fácilmente accesible.  |
| No invasiva o mínimamente invasiva.  |
| Posibilidad tanto de acción local, como de liberación sistémica.   |
| Posibilidad de lograr una liberación sostenida y/o controlada (figura 5).  |
| Evita degradación en tracto gastrointestinal por acción química o enzimática y el efecto de primer paso hepático.          |
| Eliminación de restricciones dietarías asociadas a la vía oral.  |
| Carencia de efecto irritante local sobre el tubo digestivo.  |
| Permite reducir la frecuencia de administración y las dosis de principio activo (figura 6).                                |
| Útil para fármacos con tiempo de vida media corta.   |
| Posibilidad de autoadministración.   |
| Buena aceptación por parte del paciente.   |
| No es afectada por limitaciones fisiológicas propias de la vía oral como el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal. |

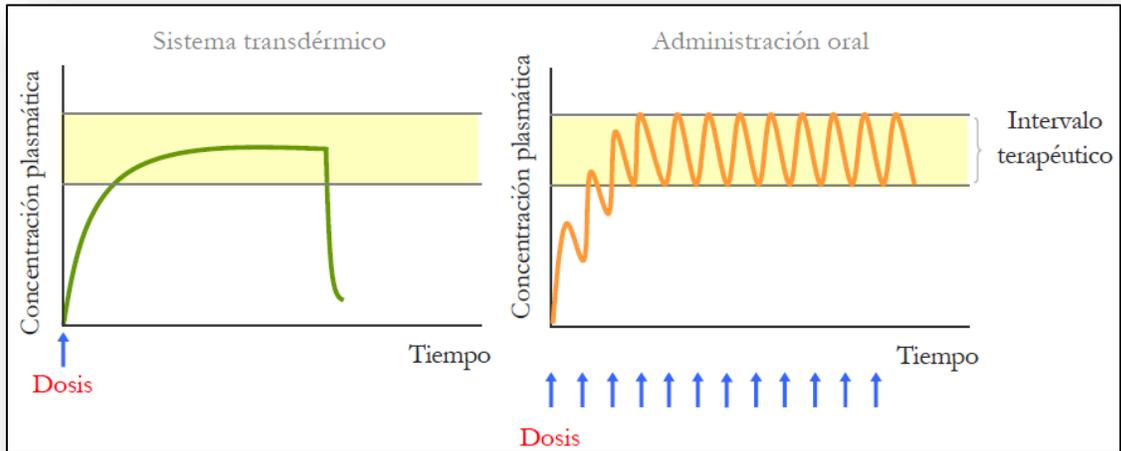


Figura 5. Niveles plasmáticos obtenidos tras la administración de un fármaco desde un sistema transdérmico y una forma farmacéutica de administración oral. (Calatayud Pascual A. M., 2013)

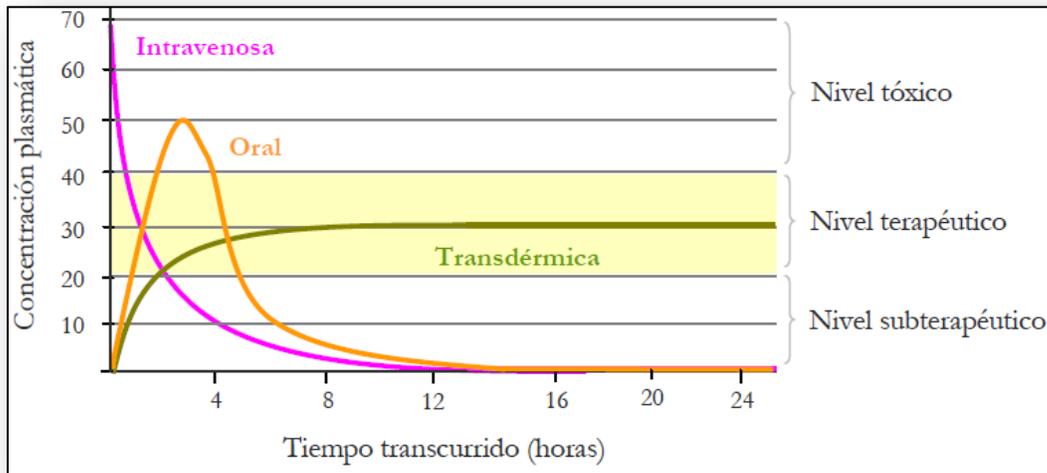


Figura 6. Diferentes perfiles en sangre de un fármaco administrado vía oral, intravenosa y transdérmica. (Calatayud Pascual A. M., 2013)

**Tabla 3. Inconvenientes de la vía de administración transdérmica.**

|  |
|--|
| El estrato córneo, brinda protección contra la entrada de agentes externos, lo que limita el transporte de fármacos.   |
| Baja permeabilidad para moléculas de alto peso molecular (<500Da) e hidrofílicas (e.g., péptidos y proteínas)  |
| Hasta ahora el número de fármacos incluidos en formulaciones transdérmicas se ha limitado a moléculas de peso molecular bajo (<500 Da), potencia elevada (<50mg/día) y lipofilia intermedia.   |
| Se requieren dispositivos o métodos que permitan liberar moléculas hidrofílicas y de elevado peso molecular de manera controlada y reproducible.<br>Es indispensable que la barrera de permeabilidad se vea comprometida de manera reversible, recuperando su función natural de barrera una vez concluido el tratamiento. |

#### **2.4. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (S.T.T.)**

Dentro del conjunto de los Sistemas Terapéuticos, puede afirmarse que los S.T.T. representan en el momento presente, la máxima actualidad e interés, sobre todo por lo que respecta a la aplicación clínica inmediata de tales sistemas. Ello es debido, entre otras razones, a las ventajas que ofrece la vía transdérmica para la administración de medicamentos.

Los sistemas Terapéuticos Transdérmicos o Sistemas Percutáneos (TTS) como ya se mencionó son formas de aplicación sobre la piel. En la vía transdérmica, a diferencia de la vía tópica propiamente dicha, el fármaco liberado llegará hasta la circulación sanguínea produciendo una acción a nivel general (Marcotegui R, F 2000).

El desarrollo de los sistemas transdérmicos ha incursionado en las áreas de la terapéutica, cosmeceútica, productos de venta libre y cuidado personal (Calatayud Pascual A. M., 2013).

Los sistemas transdérmicos han dado lugar a la forma farmacéutica denominada parche transdérmico que, oportunamente perfeccionada, se aproxima bastante al sistema terapéutico ideal: liberación constante del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retirada de la piel (Suñe N., 2007).

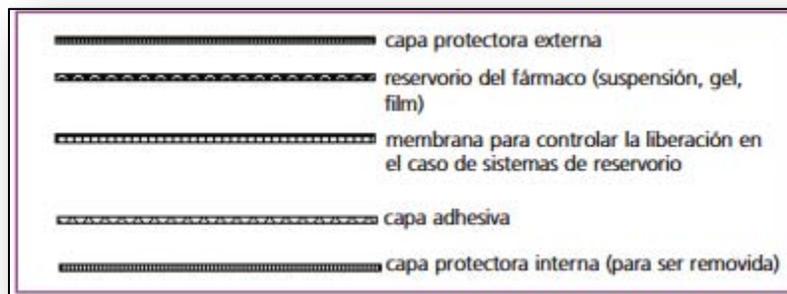
##### **2.4.1. Estructura fundamental de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos**

En términos generales, un S.T.T. o en lenguaje común, parche cutáneo, queda configurado por los siguientes elementos (Fernández A, M., 2008):

- ✓ Cubierta protectora exterior: le da impermeabilidad y oclusividad al parche, le da protección al p.a. y evita la evaporación de su contenido hídrico.

- ✓ Reservorio conteniendo el fármaco: Es una matriz de carácter lipófilo o hidrófobo, que incluye la mayor parte de ingredientes activos y que permite su liberación sostenida. Puede hallarse en forma de gel, emulsión, suspensión, etc.
- ✓ Membrana microporosa controladora de la liberación del principio activo: Permite la difusión controlada de los ingredientes incorporados en el reservorio.
- ✓ Superficie o capa adhesiva: Constituida por un polímero adhesivo que garantiza un contacto piel-parche adecuada y estable. Esta puede hallarse en toda la superficie del sistema o únicamente en sus bordes, y de este modo facilitar su anclaje.
- ✓ Película protectora del sistema: debe eliminarse de su aplicación. Su función es exclusivamente protectora.

En la Figura 7, se muestra el esquema de un STT (Allevato, M, A., 2007).



**Figura 7. Esquema de Parche Transdérmico.**

#### 2.4.2. Clasificación de los Parches Transdérmicos

Lo que distingue fundamentalmente unos STT de otros son las características del sistema controlador de liberación. En función del mismo, los parches pueden ser:

- Sistemas de depósito o reservorio: El sistema liberador es una membrana, polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada.
- Sistemas matriciales: Constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definidas, en la cual están uniformemente dispersado el fármaco. No existe membrana de control.
- Sistemas mixtos: Este grupo incluye sistemas que llevan reservorio de principio activo y matriz de difusión.

Normalmente, los sistemas con membrana de control permiten incorporar más cantidad de principio activo y también agentes optimizadores de la absorción en el reservorio. Existe el peligro, sin embargo, de una liberación masiva del producto si la membrana se deteriorase por algún motivo. En los sistemas matriciales, en cambio, no existe este riesgo; y tienen dimensiones más pequeñas, especialmente los de matriz adhesiva (Serna, J .y col. 2000).

### 2.4.3 Forma de administración de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

El uso correcto de los dispositivos transdérmicos implica las siguientes fases:

- Lavar bien la piel y secar.
- Escoger una zona libre de vello.
- Quitar el envase protector del parche.
- Facilitar la adhesión del parche, mediante leve presión con las manos.
- No deben partirse nunca los parches.
- Cambiar la zona de aplicación en cada parche, para evitar reacciones alérgicas locales.

### 2.4.4 Efectos adversos de los STT

La irritación, dermatitis o eritema suelen ser las reacciones adversas más frecuentes y son uno de los principales inconvenientes de los STT. Se desconoce la prevalencia exacta de las reacciones 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 principales:

- a) El tipo de parche: Las reacciones adversas se dan más frecuentemente en los parches de tipo matricial.
- b) El principio activo: Se han detectado reacciones adversas en parches de nicotina y nitroglicerina.
- c) Excipientes: Algunas sustancias, como la glicerina, etanol y adhesivos.

### 2.5 Agentes promotores de la penetración

El número de fármacos capaces de atravesar por si mismos el estrato córneo en cantidad suficiente para acceder a la circulación sanguínea y producir una respuesta terapéutica es reducido. Por lo que es importante incrementar la penetración de fármacos a través de la piel (Allevato, M, A., 2007).

Actualmente un considerable esfuerzo se dirige a reducir la función barrera del estrato córneo, de modo que mediante un parche de tamaño razonable pueda ser administrada una dosis efectiva, y así conseguir que el sistema de liberación mantenga el control de la velocidad de absorción. Para tal fin, se han desarrollado diversas metodologías esquematizadas en la tabla 4. Entre ellos se destacan promotores químicos y físicos de la absorción transdérmica (Alexander y col., 2012; Hadgraft y Lane, 2005; Rizwan y col., 2009; Subedi y col., 2010).

Un promotor de la absorción transdérmica debe reunir diversas características:

- Ser farmacológico y fisicoquímicamente inerte y estable.
- Ser potente, con actividad específica y producir efectos reversibles en la piel.
- Compatible con el fármaco y el resto de excipientes de la formulación.
- No debe de producir irritación, ni ser sensibilizante o fototóxico.
- Poseer buenas características organolépticas.

**Tabla 4. Estrategias para incrementar la absorción transdérmica.**

| <b>Método</b>              | <b>Mecanismo</b>   | <b>Ventajas/Limitaciones</b>  | <b>Referencia</b>                                      |
|----------------------------|--|---|--|
| <b>Profármacos</b>         | Derivados sufren una biotransformación que origina la molécula terapéuticamente activa.  | Se incrementa la liofilia de ciertos fármacos facilitando su penetración. Se utiliza más para un efecto local.  | Sloan y col., 2001.                                    |
| <b>Liposomas</b>           | Sistemas coloidales que transportan sustancias hidrofílicas en su seno acuoso o lipofílicas en la membrana.  | Son los más utilizados desde los años 60. Presentan limitaciones en la estabilidad física y química, dificultad de escalado industrial y variabilidad biológica.  | Nada y col., 2006; Pierre y Dos Santos Miranda., 2011. |
| <b>Promotores químicos</b> | Sustancias químicas de diversa naturaleza que alteran la barrera de la piel.   | La inclusión en formulaciones tópicas, en la actualidad está limitada por sensibilización e irritación.   | Ahad y col., 2009.                                     |
| <b>Iontoforesis</b>        | Aplicación de corriente eléctrica durante un periodo de tiempo corto provocando movimiento de iones a través de la membrana bajo el efecto del campo eléctrico creado. Método físico: electrorepulsión/electroósmosis. | Técnica no invasiva que promueve paso de fármacos. Máxima densidad de corriente en humanos (0.5mA/cm <sup>2</sup> ), produce en la piel modificaciones y útil en un tamaño de molécula no superior a 7000 Da. | Guy y col., 2000.                                      |

|                        |  |   |  |
|------------------------|--|---|--|
|                        |  |   |  |
| <b>Electroporación</b> | Método físico que consiste en la creación de poros acuosos tras exposición de voltajes elevados (30-100 V/cm) durante tiempos muy cortos (10 microsegundos – 500 microsegundos). | La conductancia eléctrica y permeabilidad se incrementan y, dependiendo de la magnitud y duración del pulso aplicado, el efecto es reversible o irreversible. | Charoo y col., 2010; Denet y col, 2004.    |
| <b>Sonoforesis</b>     | Cavitación (oscilación de pequeñas bolsas de aire) y fluidificación lipídica debido a un aumento de temperatura por aplicación de ultrasonidos.                                  | Bajas frecuencias inducen una mayor perturbación en la función de barrera de la piel.   | Santoianni y col., 2004.                   |
| <b>Microagujas</b>     | Microperforaciones que producen el paso directo a través del estrato córneo sin romper ni estimular nervios de tejidos profundos   | Administración de moléculas grandes como péptidos, proteínas y vacunas.   | Bariya y col., 2012; Pettis y Havey, 2012. |

### 2.5.1 Promotores químicos.

Consiste en el empleo de sustancias químicas de diversa naturaleza susceptibles de incrementar la absorción transdérmica de fármacos. Estas sustancias tienen la capacidad de alterar las propiedades de barrera de la piel, reduciendo de manera reversible el grosor del estrato córneo. Estos promotores se clasifican según su estructura química como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5. Clasificación de los promotores químicos.**

| <b>FAMILIA</b>                                  | <b>FUNCIÓN</b>   |
|---|--|
| <b>Alcoholes</b>                                | Mojan y distorsionan la estructura de los lípidos del estrato córneo.                            |
| <b>Amidas</b>                                   | Tienen la capacidad de interaccionar en la estructura lipídica de la piel                        |
| <b>Aminoácidos</b>                              | Interaccionan a nivel de la estructura proteica de la piel.                                      |
| <b>Azona</b>                                    | Fluidifican lípidos de los canales intercelulares, es de los más utilizados.                     |
| <b>Aceites Esenciales</b>                       | Fluidifican y disrumpen los lípidos del estrato córneo, aumentando el coeficiente de reparto.    |
| <b>Ácidos Grasos y esteres de ácidos grasos</b> | Interactúan con los lípidos del estrato córneo pero también con la estructura proteica.          |
| <b>N-alkil pirrolidonas</b>                     | Humectan la estructura del estrato córneo y facilitan la absorción del activo.                   |
| <b>Macrólidos</b>                               | Aumentan la solubilidad del fármaco en la superficie de la piel y facilitan absorción del activo |
| <b>Sulfóxidos</b>                               | Fluidifican lípidos del estrato córneo.  |

### 2.5.2 Promotores físicos.

La mayoría de estos métodos se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos para facilitar el paso a través de la piel de los fármacos (Palma S. y col., 2007). Son métodos ligeramente invasivos que tienen como principal función causar una desorganización o ruptura en el estrato córneo, sin provocar dolor en el paciente. Se clasifican según su sitio de acción; Sobre la molécula (iontoforesis), o sobre la piel (microagujas, sonoforesis, electroporación) (Velázquez T, C., 2014).

**IONTOFORESIS:** Se conoce así al método físico más utilizado con el fin de incrementar el paso de fármacos a través de la barrera cutánea. Es una técnica no invasiva en la cual los iones activos atraviesan la piel a través de los orificios de las glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos donde la impedancia de estas zonas es menor (Salinas F, y col., 2000).

Tras pasada la epidermis, los iones del electrodo activo se almacenan y actúan de forma local prolongando el efecto durante horas o días. Asimismo, el depósito de estos iones bajo la piel parece que altera su pH y ejerce una estimulación química alrededor de los receptores y las terminaciones nerviosas libres, provocando sobre el sistema vegetativo una acción terapéutica al activar reflejos víscero-cutáneos. Por todo lo anteriormente comentado, la iontoforesis nos permite introducir sustancias a través de la piel y evitar el paso a través de la mucosa gástrica y sobrecarga del tubo digestivo o la necesidad de una inyección parenteral (Guodemar P. Col., 2004).

**ELECTROPORACIÓN:** Consiste en la emisión de una onda electromagnética (con predominio del campo eléctrico) pulsada, atómica y no ionizable con la finalidad de producir una alteración en el potencial de membrana. Ésta alteración provoca una electrorrotación de los lípidos con la consiguiente apertura momentánea de los poros para el ingreso de sustancias hacia su interior. Este mecanismo tiene la particularidad de ser reversible y transitorio debido a la característica de la corriente: pulsada, modulada, o no constante. La electroporación permite introducir tanto micro como macromoléculas, inclusive mayores a 800.000 Dalton como el ácido hialurónico o la heparina, o de 500.000 Dalton como el colágeno (GOGROUP, 2000).

**MICROAGUJAS:** Son microestructuras con agujas de tamaño micrométrico que crean microporos en el estrato córneo de la piel y permiten el pasaje de moléculas, pero no generan dolor ni sangrado. Las estructuras están hechas de cristales de silicona, titanio y polímeros especiales biocompatibles y biodegradables. Estos microporos disminuyen la resistencia del estrato córneo a la difusión (Figura 8) (Allevato, M., 2007).



**Figura 8. Rodillo con microagujas**  
(Allevato, M., 2007)

### 2.5.3 Sonoforesis

El primer documento escrito en el que se recoge la utilización de ultrasonido para favorecer la administración de fármacos a través de la piel fue publicado en 1954. Griffin y Cols; realizaron una serie de estudios en los que se evaluaba la localización y profundidad de la administración de cortisona y los efectos de variar los parámetros del ultrasonido sobre la sonoforesis de cortisona. Los autores de estos primeros estudios propusieron que el ultrasonido mejoraba el efecto de los fármacos, al ejercer presión sobre ellos impulsándolos a través de la piel.

La sonoforesis o fonoforesis es un sistema de transporte transdérmico que utiliza los ultrasonidos terapéuticos para facilitar la penetración de los medicamentos aplicados tópicamente (Figura 9) (Gil C., 2006).



**Figura 9. Representación de la sonoforesis.**

Los ultrasonidos son ondas mecánicas del tipo de las del sonido, pero con frecuencias superiores a los 16.000 hercios (Hz), lo que las hace inaudibles para el oído humano. Las ondas mecánicas se propagan por un medio determinado, aprovechando las características elásticas de ese medio, y son capaces de transmitir energía de un punto a otro a través del mismo. Las partículas que lo forman simplemente oscilan transmitiendo esa vibración a la partícula más inmediata. Por eso, los ultrasonidos son ondas mecánicas (compresiones y rarefacciones periódicas) que, desde un foco emisor, se propagan por las partículas del medio, como un movimiento ondulatorio, a una velocidad determinada. La necesidad de un medio que vibre explica la imposibilidad de transmisión del sonido en el vacío. La fuente de ondas de sonido en un dispositivo ULTS biomédica es un transductor de cristal piezoeléctrico.

El cristal puede ser de cuarzo u otro material policristalino, tales como el plomo-zirconato-titanio o titanato de bario. Las ondas de sonido se producen en respuesta a un impulso eléctrico en el cristal piezoeléctrico, lo que permite la conversión de eléctrica en energía mecánica o vibración.

## **Mecanismo de acción**

El efecto terapéutico de los ultrasonidos es complejo y está determinado por diferentes efectos, que se entremezclan. Los cambios biológicos observados son:

**Acción térmica:** la energía de los ultrasonidos absorbida por los tejidos por el haz termina transformándose en calor y aumentando la temperatura de la zona tratada. Las moléculas de los tejidos se someten a vibraciones de elevada frecuencia y, como consecuencia del rozamiento, la energía mecánica adquirida por las moléculas se transforma en calor. En una aplicación fija, la temperatura puede elevarse a los pocos segundos, alrededor de los 6°C en la zona cercana al transductor y 3°C en zonas más alejadas. Es el flujo sanguíneo el que evita que la zona se recaliente demasiado al sustraer calor de la misma.

**Acción mecánica:** los ultrasonidos pueden asimilarse a una vibración que produce ondas de presión en los tejidos, siendo sometidos a movimientos rítmicos de presión y tracción, que producen una especie de micromasaje celular, con modificaciones de la permeabilidad y mejora de los procesos de difusión. El metabolismo celular está aumentado, a lo que contribuye también la vasodilatación inducida por el calor. Los efectos mecánicos sobre los líquidos son mucho menos importantes, exceptuando los fenómenos de cavitación yseudocavitación.

Las moléculas de los medicamentos pueden penetrar en el epitelio transcelular o intercelular a través de los canales existentes entre las células, por la difusión es más fácil a través de los folículos capilares, las glándulas sebáceas y los conductos sudoríparos. Los folículos capilares son el primer medio de difusión de los medicamentos. La aplicación de calor previa a la administración de los medicamentos puede dilatar los folículos pilosos y aumentar la energía cinética y el movimiento de las partículas en el área que hay que tratar, lo que facilita su absorción.

Tanto los ultrasonidos continuos como los pulsátiles pueden aumentar la difusión de los medicamentos aplicados tópicamente. El calor generado aumenta la energía cinética de las moléculas, dilata los puntos de entrada de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, y aumenta la circulación del área tratada, lo que permite una mayor difusión a través del estrato córneo. También las características de las ondas sónicas aumentan la difusión de los medicamentos, y ya que las vibraciones cambian el potencial de reposo o provocan modificaciones de la permeabilidad de la membrana (Garis L., 2010).

La frecuencia del ultrasonido es el parámetro que más se ha investigado en la aplicación de la sonoforesis. En la actualidad, consideran que la frecuencia de ultrasonido más bajas, de entre 20 y 100 KHz (es decir, mucho más bajas que la utilizada normalmente con fines terapéuticos) son las más eficaces para aumentar la permeabilidad de la piel.

Se recomienda no administrar el fármaco por sonoforesis, si el paciente está recibiendo ya un fármaco del mismo tipo por otra vía de administración, porque en este caso se aumenta el riesgo de que aparezcan efectos adversos.

Por ejemplo, si un paciente con artritis reumatoide o asma está tomando corticoesteroides por vía oral, no se debe administrar ningún esteroide por sonoforesis (Quiñónez G., 2014).

Los medicamentos más utilizados en la sonoforesis se muestran a continuación en la tabla 6:

**Tabla 6. Fármacos utilizados con sonoforesis.**

| FÁRMACOS              |                | MEDICAMENTOS                     |
|-----------------------|----------------|----------------------------------|
| Anestésicos           |                | Lidocaína                        |
| Sustancias irritantes |                | Mentol                           |
| Antinflamatorios      | No esteroideos | Salicilatos<br>Diclofenaco       |
|                       | Esteroides     | Hidrocortisona y<br>dexametasona |
| Otros                 |                | Heparina sódica                  |

La sonoforesis es capaz de ampliar la gama de compuestos que pueden ser entregados por vía transdérmica. Además de los beneficios de evitar el efecto de primer paso hepático y mayor cumplimiento terapéutico del paciente, las ventajas y desventajas de la técnica sonoforesis se muestran a continuación en la tabla 7 (Escobar-Chávez. y col., 2009).

**Tabla 7. Ventajas de la sonoforesis.**

| VENTAJAS  | DESVENTAJAS   |
|---|---|
| La penetración del fármaco es mejor sobre el transporte pasivo.                       | No hay hormigueo, enrojecimiento o ardor  |
| Permite el control estricto de la penetración transdérmica.                           | El estrato córneo debe estar intacto para una adecuada penetración de fármacos. |
| Permite una rápida administración de fármacos.  |   |
| La piel permanece intacta, por lo tanto hay un bajo riesgo de infección introducción. |   |
| Evita la ansiedad y no es dolorosa como la inyección.                                 |   |
| No es inmunológicamente sensibilizante  |   |

## 2.6 Métodos para la cuantificación fármacos

En la actualidad existen varios métodos que nos permiten medir la absorción percutánea. El objetivo es estimar la concentración de fármaco que penetra la piel.

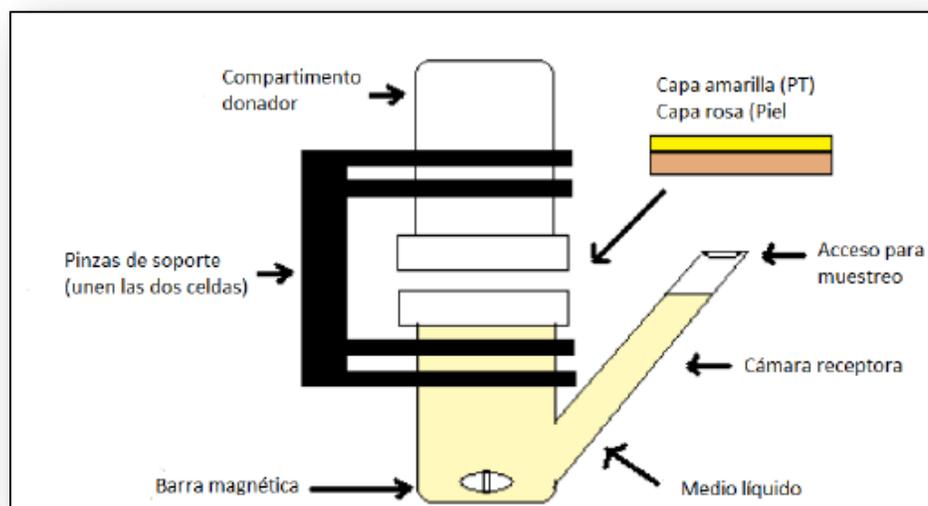
### 2.6.1 Métodos *in vitro*.

Estos métodos presentan ventaja sobre los *in vivo*, debido a en estos últimos se lleva un control en diferentes parámetros como la edad, sexo, etc.

#### **Celdas de Franz:**

Las celdas de Franz (Figura 10) representan, desde su desarrollo en 1975, uno de los principales métodos utilizados para evaluar la penetración transepitelial y a partir de los últimos años, la liberación de fármacos. Constituyen un sistema compuesto por dos cámaras, una donadora y otra receptora, separadas por una membrana de origen animal, humana o sintética que permite evaluar la difusión de moléculas biológicamente activas de una cámara a otra.

En el compartimento superior se adiciona una solución o dispersión que contiene el compuesto activo y en el inferior se toman las muestras correspondientes, que posteriormente son cuantificadas mediante técnicas analíticas como UV y HPLC (Baena Y., y col., 2011).



**Figura 10. Esquema de una celda de Franz.**  
(Baena Y., y col., 2011)

## 2.6.2 Métodos in vivo

Son métodos más complejos ya que intervienen diferentes factores como sexo, edad, raza, etc.

**MICRODIALISIS:** La microdiálisis es una técnica que permite seguir los cambios de sustancias endógenas o exógenas presentes en cualquier compartimento extracelular.

Consiste en cambio de moléculas a través de una membrana porosa, siguiendo gradientes de concentración. Se caracteriza por ser una técnica poco invasiva que nos permite evaluar la penetrabilidad de fármacos aplicados localmente, las principales limitaciones son el reflejo de la interacción entre el fármaco en estudio (basado en sus propiedades fisicoquímicas, hidrosolubilidad/liposolubilidad, pka, etc). Sin embargo, las muestras son de muy pequeño volumen y con analitos en bajas concentraciones, lo que hace necesario disponer de técnicas analíticas muy sensibles (Velázquez T., 2014).

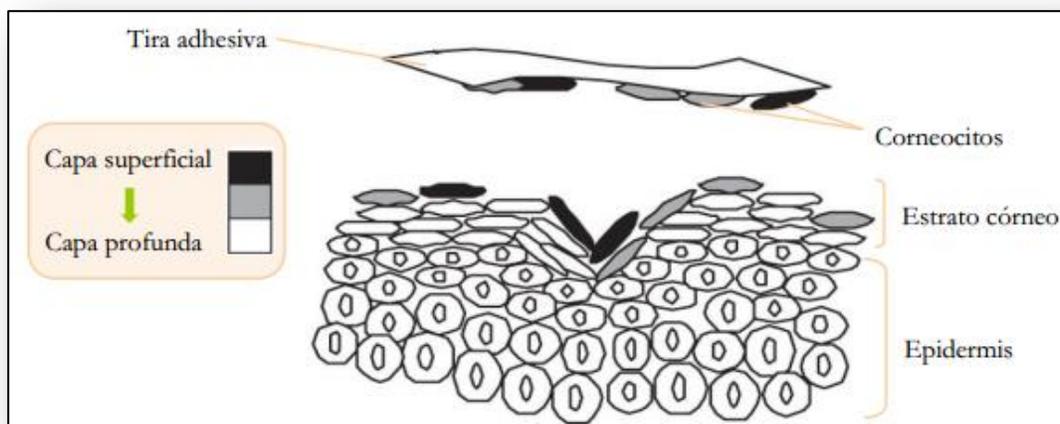
### **TAPE STRIPPING:**

El “tape-stripping” es una técnica mínimamente invasiva que está cada vez más aceptada y consiente en la aplicación y retirada secuencial de tiras adhesivas en la superficie de la piel como se ejemplifica en la figura 11. En teoría, una tira adhesiva quita una capa de corneocitos. *In vivo* normalmente se realiza en el antebrazo, se requiere cerca de 30 tiras para eliminar la mayor parte de la capa córnea. Sin embargo por lo general, la cantidad de estrato córneo eliminado no es linealmente proporcional al número de cintas adhesivas (Escobar-Chávez y col., 2008).

El procedimiento es relativamente indoloro y no invasivo, dado que sólo las células muertas, los corneocitos embebidos en la matriz intercelular, se eliminan. Además, se ha demostrado que tras las aplicaciones de las tiras, existe una respuesta reparadora homeostática en la epidermis que provoca un rápido restablecimiento de la función barrera (Bashir y col., 2001).

Se han considerado diversos enfoques para cuantificar la cantidad de estrato. El procedimiento fundamental, necesario para validar todos los demás, consiste en cuantificar el estrato córneo eliminado. Para ello se debe pesar cada tira adhesiva antes y después de su aplicación sobre la superficie de la piel (figura 11).

La técnica de tape-stripping parece ser simple y fácil de realizar, sin embargo hay diferentes parámetros que pueden influir en la cantidad de estrato córneo extraído por pedazo de tira adhesiva. Influye en los resultados el hecho de que estos se hayan obtenido *in vivo* o *in vitro* (Bashir y col., 2001; Herkenne y col., 2006), la parte anatómica del cuerpo y las diferencias individuales (Breternitz y col., 2007).



**Figura 11. Ilustración de la técnica “tape-stripping”**  
(Escobar-Chávez y col., 2008)

Así pues, mediante la aplicación de tiras adhesivas que se retiran secuencialmente, es posible examinar la localización y distribución de sustancias en el estrato córneo, y posterior determinación de los parámetros farmacocinéticos (Alberti y col., 2001) así como investigar la integridad del estrato córneo mediante la cuantificación del mismo (Escobar-Chávez y col., 2008), se utiliza para investigar patologías cutáneas tales como enfermedades inflamatorias o neoplásicas o controlar la expresión génica. Así mismo, es una buena metodología para evaluar la biodisponibilidad local de fármacos cuya diana terapéutica sea el mismo estrato córneo.

## 2.7 Dislipidemias

Las dislipidemias son el aumento del colesterol o de triglicéridos, o ambos, en el plasma sanguíneo. Estas enfermedades se clasifican en aisladas (una u otro o mixtas, pudiendo siempre tratarse de patologías de causa genética o ambiental (dieta, actividad física, obesidad) (Zepeda N., Col., 2000).

Su búsqueda intencionada es indispensable para un diagnóstico y tratamiento oportuno. Las dislipidemias se clasifican por síndromes que engloban una variedad de etiologías y distintos riesgos cardiovasculares. Se debe establecer su etiología y probabilidad de sufrir un evento cardiovascular.

### 2.7.1 Etiología

Pueden ser causadas por defectos genéticos (dislipidemias primarias), o ser consecuencia de patologías o de factores ambientales (dislipidemias secundarias). En muchas ocasiones, los defectos genéticos requieren de la presencia de factores secundarios para expresarse clínicamente (dislipidemias de etiología mixta).

- **Defectos genéticos:** Las principales dislipidemias de causa genética son la Hipercolesterolemia Familiar, la Dislipidemia Familiar Combinada, la Hipercolesterolemia Poligénica, la

Disbetalipoproteinemia, las Hipertrigliceridemias Familiares y el déficit de HDL. Su prevalencia a nivel poblacional es alrededor del 4 %, lo que sube a 30-40% en población portadora de cardiopatía coronaria.

- **Patologías causantes de dislipidemias:** Las principales son la obesidad, la Diabetes Mellitus, el hipotiroidismo, la colestasia, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico.
- **Factores ambientales:** Los principales son cambios cuali y cuantitativos de la dieta y algunas drogas

## 2.7.2 Clasificación de las dislipidemias

Se utiliza una clasificación clínica de estas patologías metabólicas:

- 1) **Hipercolesterolemia aislada.** Se asocia a patologías como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico en etapa avanzada y a la colestasis. Los principales factores ambientales son un consumo excesivo de colesterol, grasas saturadas y trans-ácidos grasos y el uso de andrógenos, progestágenos y anabólicos de origen androgénico.
- 2) **Hipertrigliceridemia aislada.** En general, corresponden a defectos leves a moderados del metabolismo de lipoproteína de muy baja densidad VLDL
- 3) **Hiperlipidemia mixta.** Una de las características de esta forma de dislipidemia es su multicausalidad, con concurrencia de factores genéticos, patológicos asociados y ambientales que interfieren con el metabolismo de las lipoproteínas.

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

**Tabla 8. Clasificación de Fredrickson de las dislipidemias.**

| TIPO | Lipoproteína aumentada           | Lípidos aumentados         |
|------|----------------------------------|----------------------------|
| I    | Quilomicrones                    | Triglicéridos              |
| IIa  | LDL                              | Colesterol                 |
| IIb  | LDL y VLDL                       | Colesterol y Triglicéridos |
| III  | VLDL y residuos de quilomicrones | Triglicéridos y colesterol |
| IV   | VLDL                             | Triglicéridos              |
| V    | Quilomicrones                    | Triglicéridos y colesterol |

### 2.7.3 Diagnóstico clínico

Se basa en las alteraciones de los niveles séricos, de las lipoproteínas y de sus lípidos y/o de la presencia de depósitos de ellos en la piel y tendones. La determinación cuantitativa de las lipoproteínas es compleja, de tal manera que el diagnóstico se hace con la evaluación de sus lípidos componentes.

#### Lípidos Séricos:

- 1) **Test de quilomicrones:** El suero obtenido en condiciones de ayuno de 12 horas, se deja reposar durante 24 horas a 4° C. Cuando existen quilomicrones aparece un sobrenadante cremoso en su superficie. En condiciones normales este test es negativo.
- 2) **Colesterol total:** Su determinación refleja el contenido de colesterol de todas las fracciones lipoprotéicas.
- 3) **Triglicéridos:** Refleja el contenido de triglicéridos de todas las fracciones lipoprotéicas.
- 4) **Colesterol de HDL:** La precipitación química de las VLDL, IDL y LDL y la ulterior determinación del colesterol en el sobrenadante, permite cuantificar el colesterol de esta fracción.
- 5) **Relación Colesterol total/Colesterol HDL (C-total/C-HDL):** Utilizando la medición del colesterol total y la del colesterol de HDL, se puede estimar esta relación cuyo valor deseable como índice de riesgo cardiovascular debe ser menor de 4,5.

**Xantomas cutáneos y tendinosos:** Un porcentaje de las dislipidemias, especialmente las más severas, se manifiestan por depósitos (xantomas) cutáneos y tendinosos. Dentro de éstos deben destacarse:

- 1) **Xantelasmas:** placas solevantadas de color amarillento, ubicadas en los párpados, pudiendo comprometer toda el área orbital.
- 2) **Xantomas eruptivos:** se manifiestan como nódulos cutáneos, aislados o múltiples, de tamaño variable (1 a 10 mm), de colores rojo-amarillento, ubicados de preferencia en áreas de flexión y en la región glútea.-  
Xantomas tuberosos: se manifiestan como tumoraciones, que pueden llegar a tener un tamaño de varios centímetros, de consistencia dura, adheridos a planos profundos, con cambios variables de la piel circundante y se ubican de preferencia en superficies de extensión del codo y rodilla.
- 3) **Xantomas tendinosos:** afectan de preferencia al tendón de Aquiles y a los tendones extensores de la mano. Se manifiestan como nódulos duros en el trayecto tendinoso y en especial en la región aquiliana, con engrosamiento y deformación de la zona de inserción inferior.
- 4) **Xantomas palmarés:** se manifiestan como placas y líneas subepidérmicas de color amarillento en la palma de las manos.
- 5) **Arco corneal:** en los pacientes con hipercolesterolemias severas se observa un arco bien delimitado que es patológico en menores de 40 años.

### 2.7.4 Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico comprende el uso de estatinas, fibratos, secuestradores de ácidos biliares, ecetimiba, ácido nicotínico, entre otros (Soca M., 2009).

**Las Estatinas:** Comprenden el tratamiento de elección para reducir las LDL y la mortalidad CV y producen pequeños aumentos de las HDL con disminución modesta de los TG. Los efectos adversos son poco frecuentes y se producen principalmente en ancianos y en personas con varias enfermedades, comprenden aumento de enzimas hepáticas (TGP) e inflamación del músculo o miositis.

**Los fibratos:** Disminuyen los TG en alrededor del 50 % y aumentan las HDL hasta 20 %. Producen efectos adversos como trastornos digestivos y dolor abdominal. Sus efectos sobre los lípidos sanguíneos se producen por la activación del receptor alfa activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR- $\alpha$ ).

**Los secuestradores de ácidos biliares:** Disminuyen la reabsorción intestinal de ácidos biliares, por lo que incrementan la captación hepática del colesterol de las LDL para la síntesis de ácidos biliares y reducen los niveles de colesterol en sangre; además disminuyen la mortalidad CV. En general se asocian con las estatinas y el ácido nicotínico en pacientes refractarios (que no responden al tratamiento).

**La ecetimiba:** Disminuye la absorción intestinal de colesterol, reduce las LDL 15-20 % y ligeramente los TG, además de aumentar las HDL. Se emplean en monoterapia o con estatinas en pacientes con LDL altas que no responden a dosis máximas de estatinas. No están bien establecidos sus efectos adversos.

**Otros medicamentos:** En dosis altas, los ácidos grasos de origen marino son tan eficaces como los fibratos en la reducción de TG y carecen de efectos secundarios. Los AG omega 3 también son ligandos de PPAR- $\alpha$  pero reducen la síntesis de AG por mecanismos independientes, lo cual justifica que su efecto en la reducción de los TG sea complementario de los fibratos. Se ha demostrado la eficacia de estos ácidos grasos en la disminución de TG y en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

### 2.8 Pravastatina Sódica

La pravastatina (figura 12) es un fármaco perteneciente a la familia denominada como estatinas. Este fármaco, al igual que sus congéneres, lovastatina, simvastatina y fluvastatina, actúa inhibiendo la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, enzima que participa en la síntesis de colesterol endógeno y es utilizado en terapéutica para el tratamiento de hiperlipoproteinemia, como coadyuvante en la terapia dietaria para disminuir la elevada concentración sérica de colesterol y para disminuir la velocidad de progresión de aterosclerosis coronaria, en pacientes con enfermedad coronaria (Requena A., 2006).

### 2.8.1 Propiedades fisicoquímicas

La pravastatina sódica es un fino polvo cristalino, de color blanco, inodoro, soluble en metanol y agua, ligeramente soluble en isopropanol, y prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, cloroformo y éter. En la figura 11 se muestra la estructura química de la pravastatina sódica (Wikipedia, 2014).

- ❖ Fórmula:  $C_{23}H_{36}O_7$
- ❖ Peso mol. 424.53 g/mol
- ❖ Coeficiente de partición: log P (octanol/agua) 2.23
- ❖ Pka: 4.21
- ❖ Su estructura química se muestra en la figura 12.

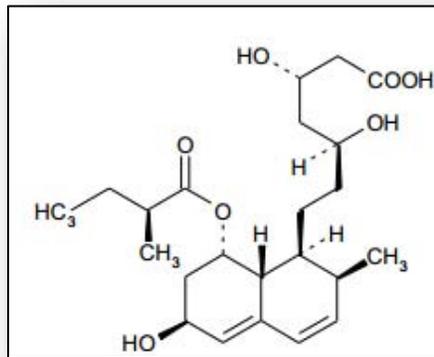


Figura 12. Estructura química de la pravastatina.  
(Wikipedia, 2014)

### 2.8.2 Farmacocinética y Farmacodinamia

**Farmacocinética:** 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 hipolipemiante 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 (Vadecum., 2014).

### 2.8.3 Contraindicaciones

La pravastatina se contraindica en personas con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Asimismo, en pacientes con enfermedad hepática activa o en quienes presentan de forma inexplicable elevación persistente de las enzimas hepáticas y durante el embarazo y lactancia. La pravastatina está contraindicada al igual que otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia debida a hiperalfalipoproteinemia.

### 2.8.4 Reacciones secundarias y adversas

Por lo general, la pravastatina es bien tolerada. Los efectos adversos tanto clínicos como de laboratorio son leves y transitorios y sólo en pocas ocasiones se requiere interrumpir el tratamiento. Se ha reportado que la pravastatina puede ocasionar en raras ocasiones mialgias, miositis, rabdomiólisis, estreñimiento, náuseas, diarrea, cefalea, dolor torácico y abdominal, prurito e impotencia. También se han reportado con otras estatinas, anorexia, ansiedad, reacciones de hipersensibilidad, elevación de las transaminasas hepáticas, ictericia colestásica y pancreatitis. Los estudios realizados con pravastatina no han demostrado una asociación entre su uso y la formación de cataratas.

### 2.8.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

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 (S.S.A. Catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público., 2007).

- ♦ **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.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general.

Evaluar la penetración de pravastatina sódica formulada en parches transdérmicos de quitosano en combinación con la aplicación de ultrasonido (sonoforesis) en el antebrazo de voluntarios sanos, mediante la técnica del tape stripping, con la finalidad de determinar si se incrementa el paso de esta sustancia a través de la piel.

#### 3.2 Objetivos particulares.

- ❖ Formular parches transdérmicos de quitosán con pravastatina sódica, realizando el procedimiento de elaboración ya establecido por Escobar-Chávez y colaboradores, para ser usados en los voluntarios sanos.
  
- ❖ Utilizar la sonoforesis como promotor físico de la penetración, enviando ondas de frecuencia ultrasónicas sobre la piel del antebrazo, para determinar si se favorece el paso de pravastatina sódica en la piel.
  
- ❖ Aplicar la técnica de tapestripping por medio de las cinas adhesivas en el antebrazo de los voluntarios sanos para evaluar la penetración *in vivo* de pravastatina sódica formulada en un parche transdérmico.

### 4. HIPÒTESIS

Si formulamos parches transdérmicos de pravastatina sódica y los administramos con sonoforesis a una intensidad de 1MH durante 5 minutos como agente promotor de la penetración en el antebrazo de voluntarios sanos, entonces se incrementará la penetrabilidad del fármaco en capas profundas de estrato córneo y será posible proponer esta forma farmacéutica a pacientes que tienen problemas de hipercolesterolemia como nueva alternativa de administración.

## 5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiales

#### 5.1.1 Reactivos

Este proyecto se llevó en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria (UIM), Laboratorio 12 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 4, con la utilización de reactivos grado analítico que cumplen con las especificaciones ACS los cuales se mencionan a continuación:

- Quitosan (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)
- Agua Destilada

#### 5.1.2 Equipos

- Balanza Analítica (BOECO Germany)
- Parrilla Agitadora Multiplaza (SCIENCE MED MS-H-S10)
- Espectrofotómetro (VELAB VE-5100UV)
- Fuente de poder (Extech instruments 382203)
- Sonicador (Velaquin 8892)
- Ultrasonido GB-818

#### 5.1.3 Material

- Acetatos
- Cinta adhesiva doble cara
- Placas de vidrio
- Vasos de precipitados de 10, 50, 100 y 250mL
- Charolas de plástico pequeñas
- Espátula
- Agitador de vidrio
- Probeta graduada de 20 y 50mL
- Pipeta graduada de 2 y 5 mL
- Matraz volumétrico de 100 y 250 mL
- Agitador magnético

- 48 cajas petri de 60x15mm
- Cinta adhesiva (Scotch 3M)
- Pinzas de punta chata
- Propipeta
- Tubos de ensaye
- Pipeta volumétrica de 2, 3, 4, 6,8,10
- Tijeras
- Regla de 30 cm
- Propipetas
- Desecador
- Película de plástico
- Pinzas quirúrgicas
- Reloj
- Barra magnética
- 

#### 5.1.4 Pacientes

- 6 voluntarios sanos

## 5.2 Métodos

### 5.2.1 Elaboración de parches transdérmicos de pravastatina sódica

En la preparación de los parches transdérmicos se utilizó quitosan y se realizaron en base a la metodología de Escobar- Chávez, y col, 2011 y Serrano-Castañeda, 2014. La tabla 9 muestra la formulación que se utilizó para la elaboración de los parches (dicha formulación fue probada con anterioridad en estudios previos en el laboratorio 12 por Serrano Castañeda, 2014. Estos parches fueron caracterizados fisicoquímica y biofarmacéuticamente en estudios previos en el laboratorio (Serrano Castañeda 2014, Guadarrama-Escobar 2013, Arroyo-Vázquez, 2014).

A continuación se describe la metodología para la elaboración de los parches transdérmicos de Pravastatina Sódica:

- 1) Pesar los componentes de la formulación (tabla 9), en un vaso de precipitados de 100mL con una balanza analítica.
- 2) Adicionar al vaso de precipitación que contiene los ingredientes de la formulación con pipeta graduada el propilenglicol y con un vaso de precipitados el ácido acético.
- 3) Dejar en agitación mecánica hasta la completa disolución de los componentes.
- 4) Sonicar la formulación durante 15 min para eliminar burbujas de oxígeno y evitar defectos en las láminas que pudieran modificar la absorción del activo por la piel.
- 5) Verter aproximadamente 10g de cada formulación en placas de vidrio (figura 13).

- 6) Dejar secar la formulación previamente vertida en las placas de vidrio a temperatura ambiente durante 48 horas aproximadamente.
- 7) Se cortaran 4 cuadros de 4 x 4 cm con ayuda de una espátula (figura 14)
- 8) Desmontar los parches de la lámina.
- 9) Almacenar los parches en un desecador envueltos en papel aluminio a una temperatura de 25°C.

**Tabla 9. Formulación de parche transdérmico de pravastatina sódica.**

| <b>COMPONENTE</b>             | <b>CANTIDAD</b> | <b>FUNCIÓN</b>   |
|-------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Quitosan</b>               | 450 mg          | Matriz           |
| <b>Pluronic 127 o 'PF-127</b> | 300 mg          | Plastificante    |
| <b>Pravastatina Sódica</b>    | 300 mg          | Principio activo |
| <b>Propilenglicol</b>         | 4.5 mL          | Co solvente      |
| <b>Sol. de ácido acético</b>  | 50 mL           | Disolvente       |



**Figura 13. Placa de vidrio para la elaboración de parches transdérmicos.**

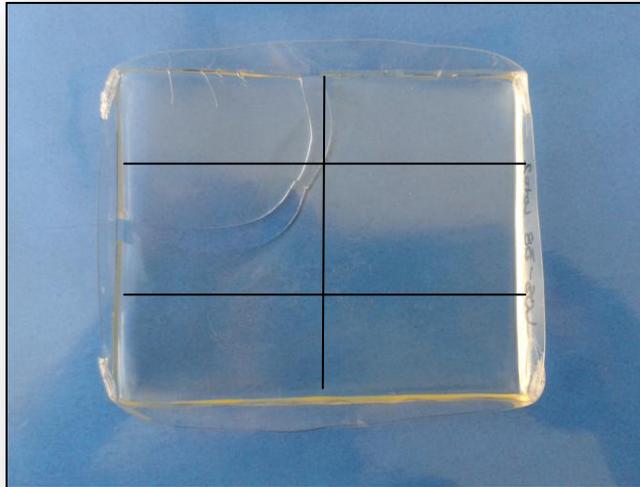


Figura 14. Parche transdérmicos de pravastatina sódica.

### 5.2.2 Selección de voluntarios

Los criterios que se aplicaron para la selección de los voluntarios en este estudio tienen como objetivo reducir la variabilidad aportada por las características demográficas de estos o por situaciones patológicas, de manera que si aparecen diferencias relevantes en los resultados estos no podrán ser atribuidos a la heterogeneidad de los participantes.

Por este motivo se eligen voluntarios sanos, de ambos sexos, de peso y talla dentro de los límites normales (Tabla 10), de edades comprendidas entre 20 y 25 años, no fumadores ni bebedores así como los criterios que se mencionan en la tabla 11.

**Tabla 10. Pasos y tallas de hombres y mujeres saludables**

| Mujeres |                             |      | Hombres |                             |      |
|---------|-----------------------------|------|---------|-----------------------------|------|
| Talla   | Intervalo de peso saludable |      | Talla   | Intervalo de peso saludable |      |
| 140     | 47.0                        | 58.9 | 145     | 50.1                        | 57.2 |
| 141     | 47.5                        | 58.4 | 145     | 50.4                        | 57.6 |
| 142     | 48.0                        | 59.9 | 147     | 50.7                        | 58.0 |
| 143     | 48.5                        | 60.4 | 148     | 51.0                        | 58.4 |
| 144     | 49.0                        | 61.0 | 149     | 51.3                        | 58.9 |
| 145     | 49.5                        | 61.5 | 150     | 51.7                        | 59.4 |
| 146     | 50.0                        | 62.0 | 151     | 52.1                        | 59.9 |
| 147     | 50.6                        | 62.6 | 152     | 52.6                        | 60.4 |
| 148     | 51.1                        | 63.2 | 153     | 53.1                        | 61.0 |
| 149     | 51.7                        | 63.9 | 154     | 53.6                        | 61.6 |
| 150     | 52.4                        | 64.5 | 165     | 54.1                        | 62.2 |
| 151     | 52.9                        | 65.2 | 166     | 54.5                        | 62.8 |
| 152     | 53.6                        | 65.9 | 157     | 55.2                        | 63.4 |
| 153     | 54.2                        | 66.6 | 158     | 55.8                        | 64.0 |
| 154     | 54.9                        | 67.4 | 159     | 56.5                        | 64.6 |
| 155     | 55.5                        | 68.1 | 160     | 53.3                        | 65.3 |
| 156     | 56.2                        | 68.8 | 161     | 58.0                        | 66.0 |
| 157     | 56.8                        | 69.5 | 162     | 58.8                        | 66.8 |
| 158     | 57.5                        | 70.2 | 163     | 59.4                        | 67.5 |
| 159     | 58.2                        | 70.9 | 164     | 60.3                        | 68.3 |
| 160     | 58.8                        | 71.7 | 165     | 61.1                        | 69.1 |
| 161     | 59.5                        | 72.4 | 166     | 61.9                        | 69.9 |
| 162     | 60.2                        | 73.1 | 167     | 62.8                        | 70.8 |
| 163     | 60.8                        | 73.9 | 168     | 63.6                        | 71.6 |
| 164     | 61.5                        | 74.7 | 169     | 64.4                        | 72.4 |
| 165     | 62.2                        | 75.4 | 170     | 65.2                        | 73.2 |
| 166     | 62.9                        | 76.2 | 171     | 66.0                        | 74.1 |
| 167     | 63.7                        | 76.9 | 172     | 66.7                        | 74.9 |
| 168     | 64.4                        | 77.8 | 173     | 67.5                        | 75.8 |
| 169     | 65.0                        | 78.6 | 174     | 68.3                        | 76.6 |
| 170     | 65.6                        | 79.4 | 175     | 69.1                        | 77.5 |
| 171     | 66.4                        | 80.1 | 176     | 70.0                        | 78.3 |
| 172     | 67.1                        | 80.8 | 177     | 70.8                        | 79.2 |
| 173     | 67.8                        | 81.6 | 178     | 71.5                        | 80.0 |

### 5.2.3 Estudio sonforético de permeación *in vivo* en voluntarios sanos

Los estudios de permeación *in vivo* se realizaron en el antebrazo de 6 voluntarios que se eligieron en función a los criterios ya anteriormente mencionados aunados a la tabla 11.

1. Se les solicito a los voluntarios que no utilizaran ningún producto cosmético (jabón, crema, etc.) en los brazos 24 horas antes de la prueba.
2. Se lavaron y secaron perfectamente 48 cajas Petri, se separaron por montones de 12 cajas obteniendo cuatro lotes y se etiquetaron de la siguiente forma: de 1A-12A, 1B-12B, 1C-12C y 1D-12D.
3. Se colocó 10mL de agua destilada a cada una de las cajas Petri.

4. Se cortaron 48 cintas de 4.5 x 5 cm las cuales se pesaron antes de la aplicación sobre la piel y después de ser aplicadas y removidas de la piel.
5. Una vez preparado el material se comenzó limpiando con un pañuelo húmedo suavemente la piel de ambos antebrazos de los voluntarios.
6. Se toman dos puntos de cada antebrazo etiquetándolos como A,B,C y D (figura 15)
7. Se aplicó el gel del ultrasonido y se colocó el sonificador (figura 16) por un periodo de 5 minutos solo en los puntos A,B,C del antebrazo (al punto C no se le aplico sonoforesis).
8. Posteriormente se colocó el parche de pravastatina sódica en los cuatro puntos (A, B, C, D) y se fija con película plástica adherente.
9. El parche del punto A se dejó 30 min, el B 60min, C y D 120min (tabla 12).
10. Una vez transcurrido el tiempo establecido se removió el parche transdérmico de su sitio y se aplicaron un promedio de 12 cintas adhesivas (Scotch 3M).
11. Se colocó cada una de las cintas sobre la superficie donde se administró Pravastatina y se removió de izquierda a derecha, posteriormente se colocó otra cinta independiente a la primera y se retiró de derecha a izquierda, así sucesivamente con las 12 cintas.
12. Nuevamente se pesan las cintas en la balanza analítica.
13. Cada una de estas cintas removida represento una capa de células de estrato córneo.
14. Las cintas se colocaron posteriormente boca abajo en cada una de las cajas Petri de forma que coincidan con la rotulación. Se dejaron remojando por un lapso de 24 horas.

La cuantificación se realizó mediante espectroscopia y se graficó distancia vs tiempo y los datos obtenidos se analizaron mediante el programa StarGraphics Centurión 16.1.11

**Tabla 11. Criterios de exclusión de los participantes.**

| <b>Criterios de exclusión (Laosa O y col., 2009)</b>   |
|--|
| No haber utilizado productos cosméticos 24 horas antes.                                      |
| No tener antecedentes de enfermedad relevante como por ejemplo diabetes.                     |
| No presentar alergias cutáneas.  |
| Conocer que no existan antecedentes de reacciones adversas a fármacos similares.             |
| Que no presente alcoholismo o drogodependencia.  |
| Que no esté utilizando otros fármacos.   |
| Cualquier situación que pudiera aumentar o disminuir la absorción de la pravastatina sódica. |

Tabla 12. Cintas según el tratamiento y el tiempo.

| Sonoforesis | Tiempo (min) | Cajas  |
|-------------|--------------|--------|
| Si          | 30           | 1A-12A |
| Si          | 60           | 1B-12B |
| Si          | 120          | 1C-12C |
| No          | 120          | 1D.12D |



Figura 15. Representación esquemática de los puntos de aplicación de los sistemas transdérmicos.



Figura 16. Aplicación de ultrasonido.

## 6. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

En este proyecto se analizó la sonoforesis como promotor físico en la penetración percutánea, la cual se llevó a cabo *in vivo* con la técnica "tape stripping" que como ya se había mencionado con ella podemos determinar el paso de fármacos *in vivo*, las cinéticas de penetración de los fármacos y así lograr evaluar nuevos sistemas terapéuticos transdérmicos. Cabe mencionar que la caracterización fisicoquímica y estudios de los parches transdérmicos utilizados en este proyecto fueron evaluados previamente por Guadarrama Escobar y Serrano Castañeda, en el laboratorio 12 de la UIM (anexo 11.1).

El estudio se llevó a cabo con seis voluntarios sanos; tres hombres y tres mujeres ya que al no ser un estudio preclínico y/o clínico se pudo trabajar con pocos voluntarios a quienes se les estandarizaron criterios (edad entre 20 y 25 años quienes afirmaron ser no fumadores, no beber alcohol, no tener heridas o alguna enfermedad cutánea, que no estuvieran utilizando algún otro fármaco) con la finalidad de reducir la variabilidad en los resultados obtenidos.

La sonoforesis se aplicó a cada uno de los voluntarios sanos con una frecuencia de 1MHz durante 5 minutos con la finalidad de evitar el calentamiento y producir un problema inflamatorio ya que En una aplicación fija, la temperatura puede elevarse a los pocos segundos, alrededor de 6 grados en la zona más próxima al transductor y en zonas alejadas en torno de 3 grados, posteriormente se colocó el parche de pravastatina sódica a tres diferentes tiempos (30, 60 y 120min) repitiéndose el tiempo más alto sin aplicar sonoforesis es decir mediante difusión pasiva (tabla 12) con la finalidad de comparar y saber si en realidad hay un efecto de parte del promotor físico en la absorción de la pravastatina percutáneamente.

En los gráficos correspondientes a los perfiles de penetración de pravastatina *in vivo* (Grafica 2-7) las variables involucradas que se representaron fueron: la distancia de penetración vs la concentración absorbida.

La distancia de penetración se obtuvo con la diferencia de peso de las cintas (peso en gramos de los corneocitos removidos por cada tape removido), y posteriormente se aplicó la fórmula que se presenta a continuación (Escobar- Chávez. Y col., 2011).

$$\frac{\Delta P \cdot \delta^{-}}{A} = d$$

En donde:

$\Delta P$ : diferencia de peso de corneocitos (gr)

$\delta$ : Inverso de la densidad del estrato córneo (gr/cm<sup>3</sup>)

A: área de la cinta (cm<sup>2</sup>)

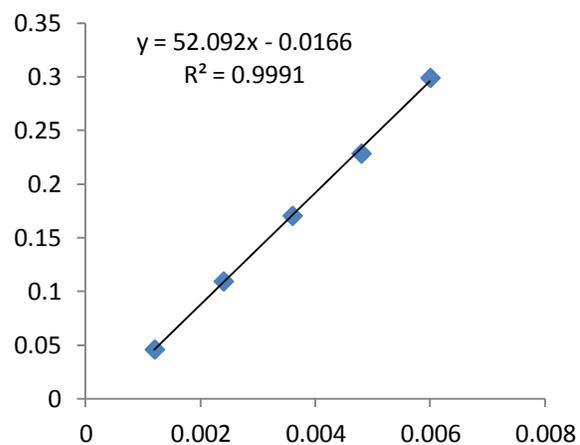
d: distancia (cm)

La concentración se obtuvo a partir de la absorbancia del principio activo contenido en cintas removidas del antebrazo de los voluntarios utilizando la curva de calibración que se presenta a continuación. (Tabla 13 y grafica 1).

**Tabla 13. Curva de calibración de pravastatina sódica.**

| Conc   | ABS    |
|--------|--------|
| 0.0012 | 0.0462 |
| 0.0024 | 0.1096 |
| 0.0036 | 0.1707 |
| 0.0048 | 0.2287 |
| 0.006  | 0.2992 |

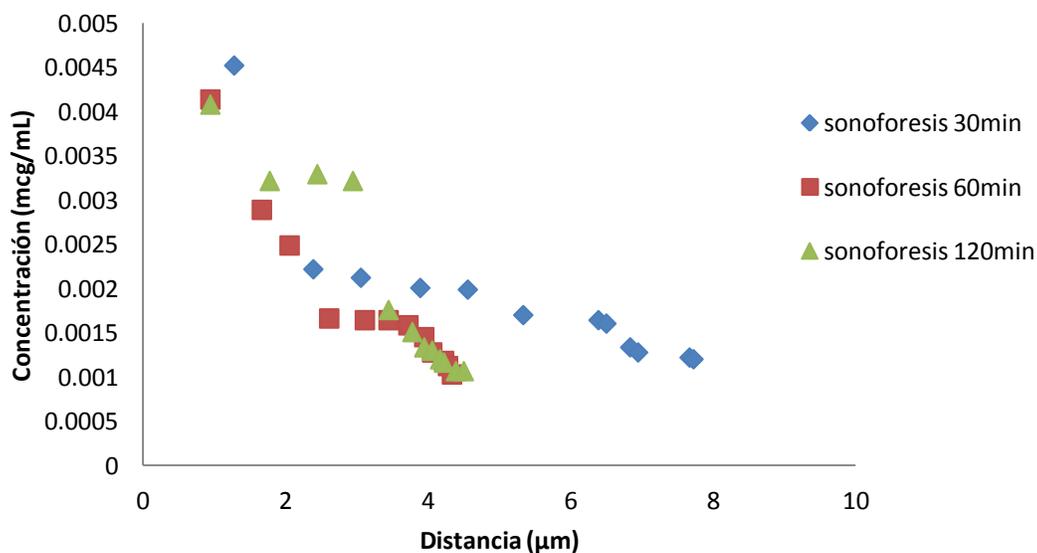
**Grafica 1: Curva de calibración de pravastatina sódica**



A continuación en las tablas 14-19 se muestran los resultados del estudio de permeación de pravastatina sódica obtenidos por la técnica "tape stripping" para cada voluntario.

Tabla 14. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 1 de sexo masculino.

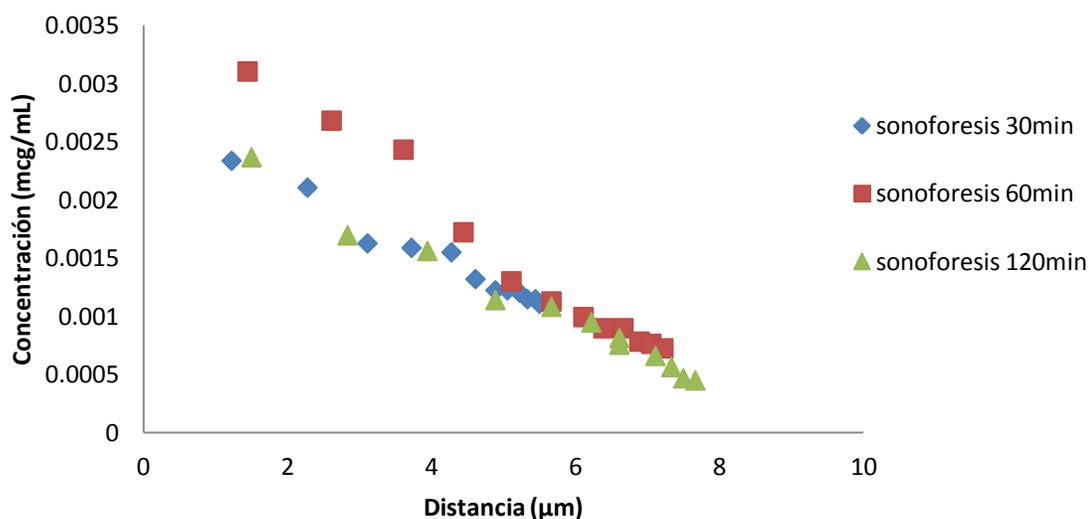
| Cinta | A (30 min)    |                | B (60 min)    |                | C (120 min)   |                | D (120 min)   |                |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|       | Conc (mcg/mL) | Distancia (μm) |
| 1     | 0.0045        | 1.2778         | 0.0041        | 0.9444         | 0.0041        | 0.9444         | 0.0042        | 0.1000         |
| 2     | 0.0022        | 2.3889         | 0.0029        | 1.6667         | 0.0032        | 1.7778         | 0.0004        | 0.1970         |
| 3     | 0.0021        | 3.0556         | 0.0025        | 2.0556         | 0.0033        | 2.4444         | 0.0004        | 0.2180         |
| 4     | 0.0020        | 3.8889         | 0.0017        | 2.6111         | 0.0032        | 2.9444         | 0.0003        | 0.3770         |
| 5     | 0.0020        | 4.5556         | 0.0016        | 3.1111         | 0.0018        | 3.4444         | 0.0003        | 0.4300         |
| 6     | 0.0017        | 5.3333         | 0.0016        | 3.4444         | 0.0015        | 3.7778         | 0.0003        | 0.5000         |
| 7     | 0.0016        | 6.3889         | 0.0016        | 3.7222         | 0.0013        | 3.9444         | 0.0003        | 0.5500         |
| 8     | 0.0016        | 6.5000         | 0.0015        | 3.9444         | 0.0013        | 4.0556         | 0.0003        | 0.6010         |
| 9     | 0.0013        | 6.8333         | 0.0013        | 4.0556         | 0.0012        | 4.1667         | 0.0003        | 0.6330         |
| 10    | 0.0013        | 6.9444         | 0.0012        | 4.2222         | 0.0012        | 4.2222         | 0.0003        | 0.6810         |
| 11    | 0.0012        | 7.6667         | 0.0011        | 4.2778         | 0.0011        | 4.3889         | 0.0003        | 0.7000         |
| 12    | 0.0012        | 7.7222         | 0.0010        | 4.3333         | 0.0011        | 4.5000         | 0.0003        | 0.7300         |



Gráfica 2: Comparación de la permeación de pravastatina sódica a diferentes tiempos vs concentración del voluntario 1 masculino.

Tabla 15. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 2 de sexo masculino.

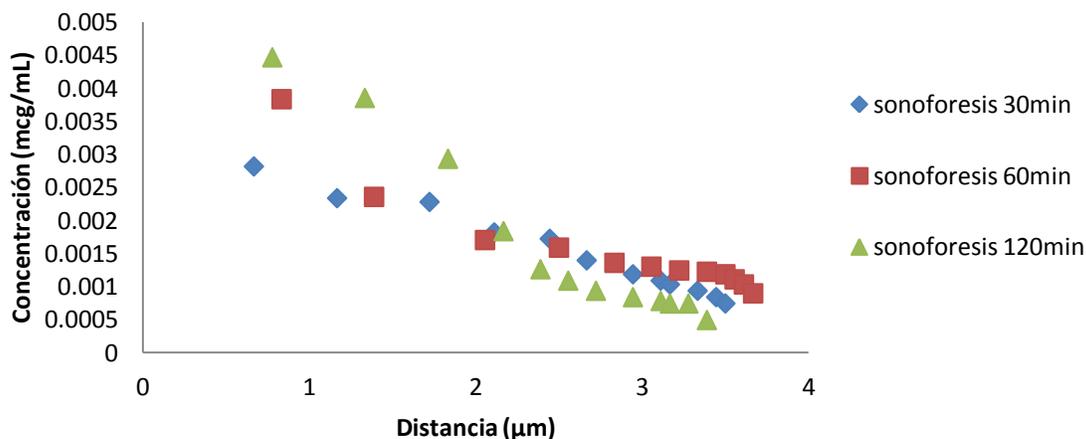
| Cinta | A (30 min)    |                | B (60 min)    |                | C (120 min)   |                | D (120 min)   |                |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|       | Conc (mcg/mL) | Distancia (μm) |
| 1     | 0.0023        | 1.2222         | 0.0031        | 1.4444         | 0.0024        | 1.5000         | 0.0023        | 0.1200         |
| 2     | 0.0021        | 2.2778         | 0.0027        | 2.6111         | 0.0017        | 2.8333         | 0.0019        | 0.2160         |
| 3     | 0.0016        | 3.1111         | 0.0024        | 3.6111         | 0.0016        | 3.9444         | 0.0016        | 0.2980         |
| 4     | 0.0016        | 3.7222         | 0.0017        | 4.4444         | 0.0011        | 4.8889         | 0.0015        | 0.3770         |
| 5     | 0.0015        | 4.2778         | 0.0013        | 5.1111         | 0.0011        | 5.6667         | 0.0013        | 0.4410         |
| 6     | 0.0013        | 4.6111         | 0.0011        | 5.6667         | 0.0009        | 6.2222         | 0.0012        | 0.5030         |
| 7     | 0.0012        | 4.8889         | 0.0010        | 6.1111         | 0.0008        | 6.6111         | 0.0011        | 0.5570         |
| 8     | 0.0012        | 5.0556         | 0.0009        | 6.3889         | 0.0008        | 6.6111         | 0.0009        | 0.6030         |
| 9     | 0.0012        | 5.2222         | 0.0009        | 6.6667         | 0.0007        | 7.1111         | 0.0008        | 0.6450         |
| 10    | 0.0011        | 5.3333         | 0.0008        | 6.8889         | 0.0006        | 7.3333         | 0.0007        | 0.6800         |
| 11    | 0.0011        | 5.4444         | 0.0008        | 7.0556         | 0.0005        | 7.5000         | 0.0006        | 0.7100         |
| 12    | 0.0011        | 5.5000         | 0.0007        | 7.2222         | 0.0004        | 7.6667         | 0.0004        | 0.7300         |



Grafica 3: Comparacion de la penetracion de pravastatina sodic a diferentes tiempos vs concentracion del voluntario 2 masculino.

Tabla 16. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 3 de sexo masculino.

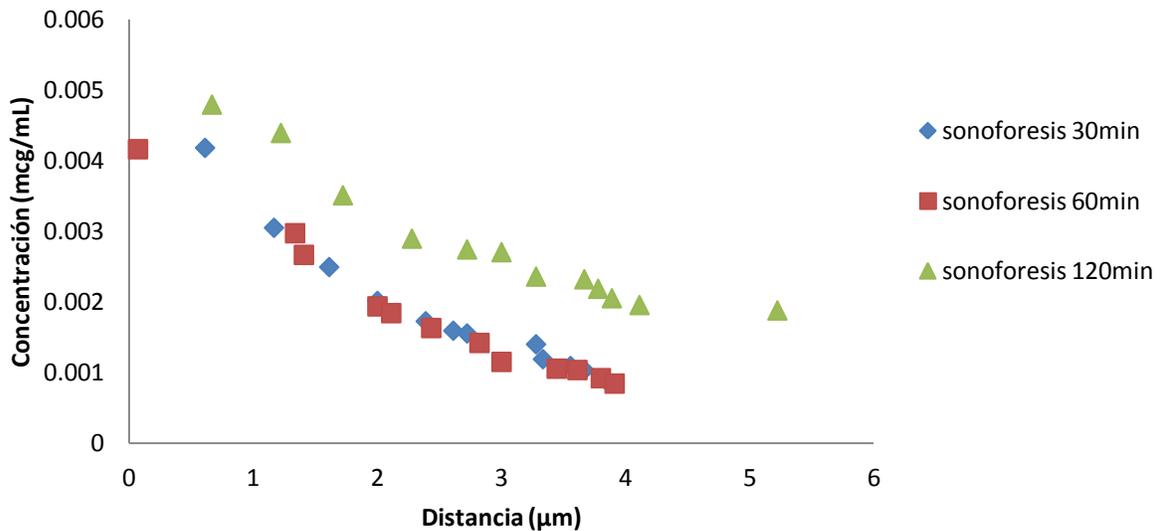
| Cinta | A (30 min)    |                | B (60 min)    |                | C (120 min)   |                | D (120 min)   |                |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|       | Conc (mcg/mL) | Distancia (μm) |
| 1     | 0.0028        | 0.6667         | 0.0038        | 0.8333         | 0.0045        | 0.7778         | 0.0021        | 0.1200         |
| 2     | 0.0023        | 1.1667         | 0.0024        | 1.3889         | 0.0039        | 1.3333         | 0.0017        | 0.2160         |
| 3     | 0.0023        | 1.7222         | 0.0017        | 2.0556         | 0.0029        | 1.8333         | 0.0015        | 0.2980         |
| 4     | 0.0018        | 2.1111         | 0.0016        | 2.5000         | 0.0018        | 2.1667         | 0.0013        | 0.3770         |
| 5     | 0.0017        | 2.4444         | 0.0014        | 2.8333         | 0.0013        | 2.3889         | 0.0013        | 0.9111         |
| 6     | 0.0014        | 2.6667         | 0.0013        | 3.0556         | 0.0011        | 2.5556         | 0.0010        | 0.6030         |
| 7     | 0.0012        | 2.9444         | 0.0012        | 3.2222         | 0.0009        | 2.7222         | 0.0008        | 0.6450         |
| 8     | 0.0011        | 3.1111         | 0.0012        | 3.3889         | 0.0008        | 2.9444         | 0.0007        | 0.6030         |
| 9     | 0.0010        | 3.1667         | 0.0012        | 3.5000         | 0.0008        | 3.1111         | 0.0006        | 0.6450         |
| 10    | 0.0009        | 3.3333         | 0.0011        | 3.5556         | 0.0007        | 3.1667         | 0.0005        | 0.6800         |
| 11    | 0.0008        | 3.4444         | 0.0010        | 3.6111         | 0.0007        | 3.2778         | 0.0004        | 0.7100         |
| 12    | 0.0007        | 3.5000         | 0.0009        | 3.6667         | 0.0005        | 3.3889         | 0.0003        | 0.7300         |



Grafica 4: Comparacion de la permeacion de pravastatina sodica a diferentes tiempos vs concentracion del voluntario 3 masculino.

Tabla 17. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 4 de sexo femenino.

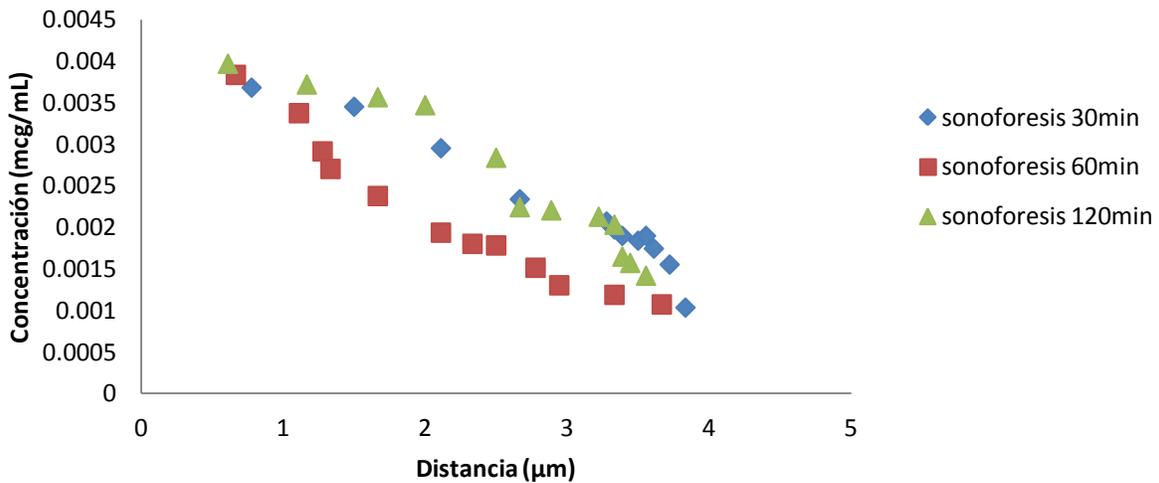
| Cinta | Conc (mcg/mL) | Distancia (μm) |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| 1     | 0.0042        | 0.6111         | 0.0042        | 0.0711         | 0.0048        | 0.6667         | 0.0038        | 0.1200         |
| 2     | 0.0030        | 1.1667         | 0.0030        | 1.3367         | 0.0044        | 1.2222         | 0.0029        | 0.2160         |
| 3     | 0.0025        | 1.6111         | 0.0027        | 1.4078         | 0.0035        | 1.7222         | 0.0022        | 0.2980         |
| 4     | 0.0019        | 2.0000         | 0.0019        | 2.0000         | 0.0029        | 2.2778         | 0.0020        | 0.3770         |
| 5     | 0.0016        | 2.3889         | 0.0018        | 2.1111         | 0.0027        | 2.7222         | 0.0015        | 0.4410         |
| 6     | 0.0016        | 2.6111         | 0.0016        | 2.4333         | 0.0027        | 3.0000         | 0.0014        | 0.5030         |
| 7     | 0.0014        | 2.7222         | 0.0014        | 2.8222         | 0.0024        | 3.2778         | 0.0011        | 0.5570         |
| 8     | 0.0014        | 3.2778         | 0.0011        | 3.0000         | 0.0023        | 3.6667         | 0.0010        | 0.6030         |
| 9     | 0.0011        | 3.3333         | 0.0011        | 3.4444         | 0.0022        | 3.7778         | 0.0009        | 0.6450         |
| 10    | 0.0010        | 3.5556         | 0.0010        | 3.6111         | 0.0020        | 3.8889         | 0.0008        | 0.6800         |
| 11    | 0.0009        | 3.6667         | 0.0009        | 3.8000         | 0.0020        | 4.1111         | 0.0005        | 0.7100         |
| 12    | 0.0008        | 3.8333         | 0.0008        | 3.9111         | 0.0019        | 5.2222         | 0.0003        | 0.7300         |



Grafica 5: Comparación de la permeación de la penetración de pravastatina sodica a diferentes tiempos vs concentracion del voluntario 4 femenino.

Tabla 18. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 5 de sexo femenino.

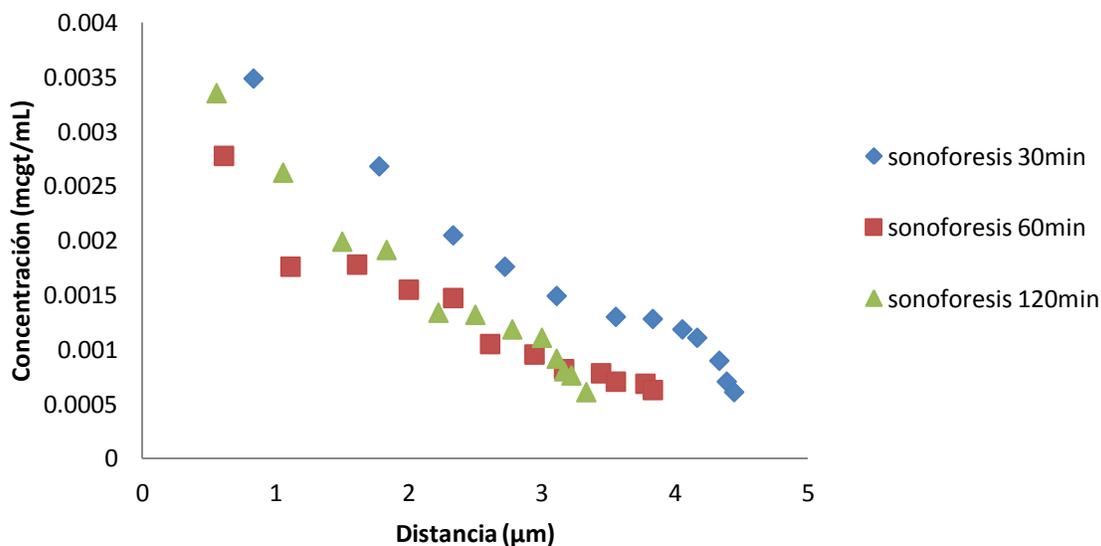
| Cinta | A (30 min)    |                | B (60 min)    |                | C (120 min)   |                | D (120 min)   |                |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|       | Conc (mcg/mL) | Distancia (μm) |
| 1     | 0.0037        | 0.7778         | 0.0038        | 0.6667         | 0.0040        | 0.6111         | 0.0027        | 0.0556         |
| 2     | 0.0034        | 1.5000         | 0.0034        | 1.1111         | 0.0037        | 1.1667         | 0.0025        | 0.1000         |
| 3     | 0.0030        | 2.1111         | 0.0029        | 1.2778         | 0.0036        | 1.6667         | 0.0020        | 0.1444         |
| 4     | 0.0023        | 2.6667         | 0.0027        | 1.3333         | 0.0035        | 2.0000         | 0.0017        | 0.1833         |
| 5     | 0.0021        | 3.2778         | 0.0024        | 1.6667         | 0.0028        | 2.5000         | 0.0015        | 0.2111         |
| 6     | 0.0020        | 3.3333         | 0.0019        | 2.1111         | 0.0022        | 2.6667         | 0.0014        | 0.2500         |
| 7     | 0.0019        | 3.3889         | 0.0018        | 2.3333         | 0.0022        | 2.8889         | 0.0011        | 0.2778         |
| 8     | 0.0018        | 3.5000         | 0.0018        | 2.5000         | 0.0021        | 3.2222         | 0.0011        | 0.2944         |
| 9     | 0.0019        | 3.5556         | 0.0015        | 2.7778         | 0.0020        | 3.3333         | 0.0010        | 0.3056         |
| 10    | 0.0017        | 3.6111         | 0.0013        | 2.9444         | 0.0016        | 3.3889         | 0.0009        | 0.3222         |
| 11    | 0.0015        | 3.7222         | 0.0012        | 3.3333         | 0.0016        | 3.4444         | 0.0007        | 0.3333         |
| 12    | 0.0010        | 3.8333         | 0.0011        | 3.6667         | 0.0014        | 3.5556         | 0.0006        | 0.3389         |



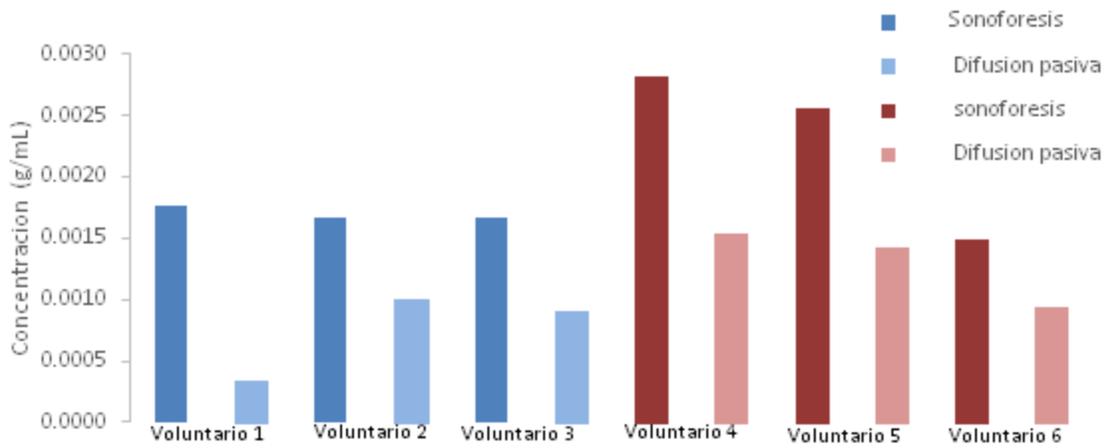
Grafica 6: comparacion de permeacion de pravastatina sodica a diferentes tiempos vs concentracion del voluntario 5 femenino.

Tabla 19. Estudio de la penetración de pravastatina sódica en el voluntario 5 de sexo femenino..

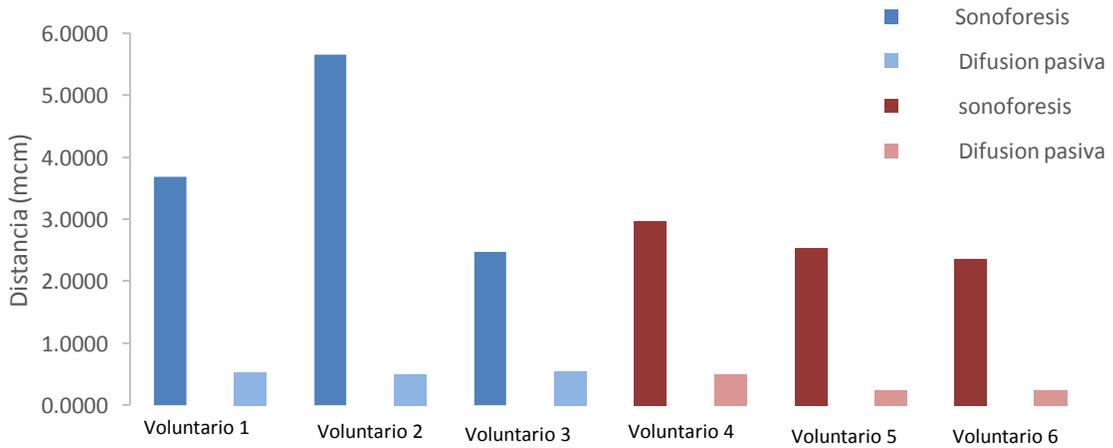
| Cinta | A (30 min)    |                | B (60 min)    |                | C (120 min)   |                | D (120 min)   |                |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|       | Conc (mcg/mL) | Distancia (µm) |
| 1     | 0.0035        | 0.8333         | 0.0028        | 0.6111         | 0.0034        | 0.5556         | 0.0029        | 0.0667         |
| 2     | 0.0027        | 1.7778         | 0.0018        | 1.1111         | 0.0026        | 1.0556         | 0.0015        | 0.1167         |
| 3     | 0.0020        | 2.3333         | 0.0018        | 1.6111         | 0.0020        | 1.5000         | 0.0014        | 0.1611         |
| 4     | 0.0018        | 2.7222         | 0.0015        | 2.0000         | 0.0019        | 1.8333         | 0.0014        | 0.1944         |
| 5     | 0.0015        | 3.1111         | 0.0015        | 2.3333         | 0.0013        | 2.2222         | 0.0009        | 0.2222         |
| 6     | 0.0013        | 3.5556         | 0.0011        | 2.6111         | 0.0013        | 2.5000         | 0.0007        | 0.2556         |
| 7     | 0.0013        | 3.8333         | 0.0010        | 2.9444         | 0.0012        | 2.7778         | 0.0006        | 0.2778         |
| 8     | 0.0012        | 4.0556         | 0.0008        | 3.1667         | 0.0011        | 3.0000         | 0.0005        | 0.2944         |
| 9     | 0.0011        | 4.1667         | 0.0008        | 3.4444         | 0.0009        | 3.1111         | 0.0004        | 0.3111         |
| 10    | 0.0009        | 4.3333         | 0.0007        | 3.5556         | 0.0008        | 3.1667         | 0.0003        | 0.3167         |
| 11    | 0.0007        | 4.3889         | 0.0007        | 3.7778         | 0.0008        | 3.2222         | 0.0003        | 0.3222         |
| 12    | 0.0006        | 4.4444         | 0.0006        | 3.8333         | 0.0006        | 3.3333         | 0.0003        | 0.3389         |



Grafica 7: Comparacion de permeacion de pravastatina sodica a diferentes tiempos vs concentracion del voluntario 6 femenino.



**Grafica 8: Comparación de la Concentración entre la difusión pasiva y sonoforesis del estudio de permeacion de pravastatina sódica.**



**Grafica 9: Comparacion de la distancia entre la difucion pasiva y sonoforecis del estudio de permeacion de pravastatina sodica.**

Las gráficas 2 a 7 muestran la distancia y la concentración que difundió la pravastatina sódica en los 3 diferentes tiempos del estudio de permeación (30, 60 y 120 min) en los que se aplicó la sonoforesis observando que no presentan gran diferencia las variables (distancia y concentración) entre los tiempos. Las gráficas 8 y 9 hacen referencia la comparación del tiempo a 120 min ya que es el tiempo mayor en el que se colocó el parche tanto con promotor físico como por difusión pasiva, se observa que si hay diferencia significativa ya que es evidente que hubo un paso de mayor concentración y distancia al utilizar la sonoforesis que en la difusión pasiva en los 6 voluntarios.

El tiempo más largo en el cual se colocó la sonoforesis fue de 2 horas debido a que al ser un estudio *in vivo* los voluntarios no disponían de un tiempo prolongado para un estudio de permeación más largo, por lo tanto los resultados en la gráfica 9 muestran que la distancia más profunda que se alcanzó en el tiempo de 2 horas con sonoforesis fue de 5.2  $\mu\text{m}$ , lo que indica que la pravastatina sódica solamente logro atravesar la epidermis la cual está formada casi exclusivamente por células epiteliales siendo vascular. En cuanto a la concentración de igual forma se observa en la gráfica 8 que hubo una mejor absorción con sonoforesis en comparación a la difusión pasiva, además como ya se ha mencionado al ser un estudio *in vivo* existen diversos factores biológicos implicados en la absorción transdérmica (edad, genero, zona de aplicación, estado de la piel, etc.); hubo dos factores que consideramos de gran importancia que pudieran impactar de manera significativa en los resultados y estos fueron el tiempo de aplicación del tratamiento y el género de los voluntarios razón por la que se realizó un estudio estadístico para determinar su efecto en la absorción transdérmica *in vivo* de la pravastatina sódica.

Para este análisis estadístico se proponen las siguientes hipótesis:

Ho:  $X_1 = X_2$  (No hay diferencia estadísticamente significativa entre las variables).

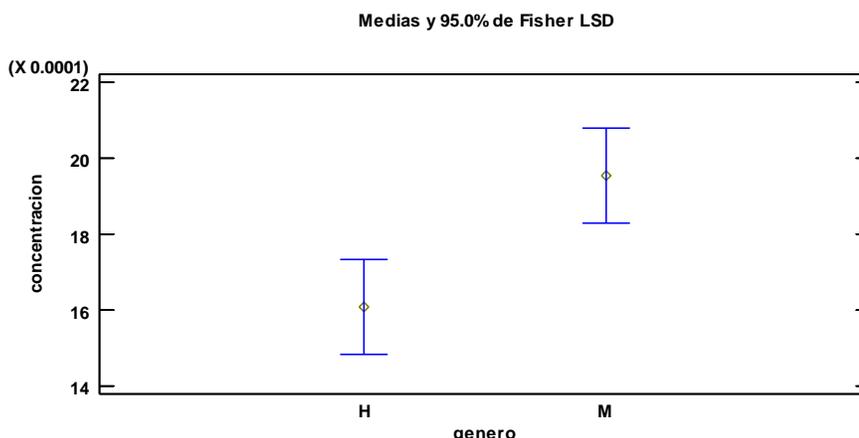
Hi:  $X_1 \neq X_2$  (Existe diferencia estadísticamente significativa entre las variables).

En la tabla 20 podemos observar el análisis de varianza (ANOVA) la cual muestra en la variable del tiempo de aplicación un valor de P (0.2292) menor de 0.05, lo que nos indica que el tiempo no tiene un efecto estadísticamente significativo, en cuanto al género de los voluntarios el valor de P (0.0067) fue menor de 0.05, por lo tanto se rechaza la hipótesis nula, esto indica que la variable del género de los voluntarios tiene un efecto significativo con un 95% de confianza sobre el efecto de las variables sobre la concentración permeada a través de la piel de pravastatina sódica..

**Tabla 20. ANOVA de concentración en función de género y tiempo.**

| Fuente               | Suma de Cuadrados | Gl  | Cuadrado Medio | Razón-F | Valor-P |
|----------------------|-------------------|-----|----------------|---------|---------|
| EFFECTOS PRINCIPALES |                   |     |                |         |         |
| A:tiempo             | 0.0000025811      | 2   | 0.00000129055  | 1.48    | 0.2292  |
| B:genero             | 0.00000651672     | 1   | 0.00000651672  | 7.49    | 0.0067  |
| RESIDUOS             | 0.000184439       | 212 | 8.69993E-7     |         |         |
| TOTAL (CORREGIDO)    | 0.000193536       | 215 |                |         |         |

**Grafica 11: concentración de pravastatina sódica en función al género.**



De forma general, los resultados obtenidos nos indican que la utilización de la sonoforesis como promotor físico si favoreció el paso de la pravastatina sódica teniendo una distancia y una concentración mayor en comparación a la difusión pasiva (Grafica 8 y 9) esto se debe a que la sonoforesis utiliza los ultrasonidos terapéuticos para facilitar la penetración de los medicamentos aplicados tópicamente (Gil C. 2006), estos producen un movimiento mecánico dentro de los complejos celulares hasta el interior de las célula, el movimiento depende de la densidad de potencia aplicada y de la frecuencia utilizada, provocando un rozamiento interno de naturaleza viscosa, de características similares a las de un micromasaje, de igual forma hay producción de calor resultante del rozamiento indicado con anterioridad, y que constituye el factor decisivo de la absorción.

Sin embargo a pesar de que si hubo una mayor distancia con la sonoforesis la pravastatina sódica solo llego a epidermis por lo que al no llegar a dermis tampoco llegara a torrente sanguíneo y por lo tanto no abra un efecto terapéutico. Sin embargo un estudio realizado por Araceli Ríos, 2014 de “estudio de permeación *in vitro*.” concluyó que a tiempos de 32 horas la pravastatina sódica alcanzo la circulación general por lo que basados en este estudió se podría creer que la pravastatina sódica queda como un reservorio en la epidermis y que con el paso del tiempo ira difundiendo hasta alcanzar niveles plasmáticos.

Además de que la gráfica 10 muestra que el género de los voluntarios fue un factor significativo en los resultados del estudio ya que hubo una mayor concentración absorbida en mujeres que en hombres a pesar de que la bibliografía dice que el sexo no parece ser un factor determinante en la penetración cutánea de fármacos (Muizzuddin y col., 2010., Maibach, 2003), una posible explicación está relacionada a la diferencia de contenido lipídico y según ciertas investigaciones las peculiaridades hormonales, anatómicas y metabólicas pudieran hacer a las mujeres más sensibles a ciertos fármacos ya que se ha demostrado que los analgésicos opiáceos, antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), ansiolíticos y anticonvulsivos tienen un mayor efecto en mujeres que en hombres.

## 7. CONCLUSIÓN

- ❖ Se logró la elaboración y utilización exitosa de parches transdérmicos de quitosan con pravastatina sódica de acuerdo al procedimiento de elaboración ya establecido por Escobar-Chávez y colaboradores.
- ❖ Se llevó a cabo la utilización de la sonoforesis como promotor físico de la penetración *in vivo* en voluntarios sanos, demostrando que si hay un aumento en el proceso de pravastatina sódica a través de la piel.
- ❖ Se aplicó favorablemente la técnica del taping con lo que se evaluó la penetración *in vivo* de pravastatina sódica.

## 8. PERSPECTIVAS

- Realizar un estudio en el cual se asegure que la pravastatina sódica llegó a plasma en los voluntarios.
- Se sugiere realizar más estudios con otras alternativas de promotores físicos que favorezcan la absorción de pravastatina sódica a través de la piel.

## 9. REFERENCIA

1. Ahad A, Aqil M, et all. (2009). Chemical penetration enhancers. Ther, pat. pp. 969-988.
2. Alberti I, Kalia Y. y Naik A.(2001). Assessment and prediction of the cutaneous bioavailability of topical terbinafine, in vivo, in man. Pharm. Res. pp. 1472-1475.
3. Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin G. y Tripathi D. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. Release. pp.26-40.
4. Àlex Merí Vived (2005). Fundamentos de fisiología de la actividad física y el deporte. Medica panamericana. Pp.63-63.
5. Allevato, M. (2007). SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS. Recuperado el 8 de octubre del 2014 de:<http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espsaludanimal/informacion/material/Efectoaparatodigestivopielsobrelabiodisponibilidad/Sistemas%20Terapeuticos%20transdermicos.pdf>.
6. ARISTIL (2009). Vías de administración de los medicamentos. Recuperado el 6 de septiembre del 2014 de:[http://highered.mcgrawhill.com/sites/dl/free/6071503060/816973/aristil\\_mf\\_5e\\_capitulo\\_muestra.pdf](http://highered.mcgrawhill.com/sites/dl/free/6071503060/816973/aristil_mf_5e_capitulo_muestra.pdf).
7. Ariza O. (2004). Sistemas transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Recuperado el 20 de octubre del 2014, de <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t28212.pdf>.
8. Baena Y., Dallos J., Manzo H. & León P. (2011). Ciencias quimicas pp.175-176.
9. Bashir S, Chew a, anigbogu a, Dreher F. y Maibach H. (2001). Physical and physiological effects of stratum corneum tape stripping. Skin Res. Technol. pp. 40-48.
10. Bariya S., Gohel M., Mehta T. & Sharma O. (2012). Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. J Pharm. Pharmaceutic Sci. pp.11-29.
11. Breternitz M, Flach M, Prassler J, Elsner P y Fluhr J. (2007). Acute barrier disruption by adhesive tape is influenced by pressure, time and anatomical location: integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping. A randomized, controlled study. Br. J. Dermatol. pp.232-240.
12. Calatayud Pascua A. M. (2013).Estudios de la absorción transdérmica de farmacos para la migraña. pp.30-32.

13. Capote C. (2009). Agentes Físicos. Recuperado el 1 de Diciembre del 2014 en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0rehabili--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-11--11-11-50---20-help---00-0-1-00-0-0->
14. Charoo N., Rahman Z., Reoka M. & Murthy SN. (2010). Electroporation: an avenue for transdermal drug delivery. *Curr. Drug Deliv.* pp.125-126
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La piel y otros tipos de piel. Recuperado el 7 de septiembre del 2014 de:<http://www.portalfarma.com/Profesionales/parafarmacia/dermofarmacia/formacion/Documents/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf>
16. Cross SE, y Roberts MS, (2008). See of *in vitro* human skin membranes to model and predict the effect of changing blood flow on the flux and retention of topically applied solutes. *J. Pharm. Sci.* pp.442.
17. David Le Vay (2004). Anatomía y fisiología humana. Paidotribio. pp.73.
18. Denet A., Vanbever R. & Préat V. (2004). Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Drug Deliv.* pp. 569-574.
19. Escobar-Chávez., Merino-Sanjuán V, et al. (2008). the tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. *J Pharm. Pharmaceutic Sci.* pp.104-130.
20. Escobar-Chávez., Bonilla-Martínez., Villegas-González., Rodríguez-Cruz. & Domínguez-Delgado. (2009). The use of sonophoresis in the administration of drugs throughout the skin. *J. Pharmaceutic Sci.* pp. 1-7
21. Fernández A, M. (2008). Sistemas transdérmicos. Recuperado el 15 de octubre del 2014 en: [http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med\\_lib\\_ctr/sistemas-transdermicos.pdf](http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/master/med_lib_ctr/sistemas-transdermicos.pdf).
22. Fitzpatrick T. (2009). *Dermatología En Medicina General.* Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 57.
23. Garis L. (2010). *Tratado de Medicina Fisica Hidrologia y Climatologia Medica.* Mir Moscu pp. 117.
24. Ganem, R, A. (2011). ¿Qué sabe Ud. acerca de la vía de administración transdérmica? Recuperado el 10 de Octubre del 2014 de: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57918590008.pdf>.
25. Gil C. (2006). *Fundamentos de Medicina de Rehabilitación UCR.* pp.18.

26. Gobierno Federal. (2009). Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias. Recuperado el 5 de Agosto del 2014 de:[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233\\_GPC\\_Dislipidemias/GRR\\_Dislipidemia.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233_GPC_Dislipidemias/GRR_Dislipidemia.pdf)
27. GOGROUP. (2006). Manual de uso Dermain Electroporación. Recuperado el 25 de Noviembre del 2014 de:[http://www.gogroup.com.ar/pdf/dermain\\_mu.pdf](http://www.gogroup.com.ar/pdf/dermain_mu.pdf).
28. Guodemar P, J., García F, P. & Rodríguez G. (2004). Iontoforesis, Dosis y Tratamientos. SEPARATA. pp. 4-6.
29. Guy R., Kalia Y., Delgado C., Merino V. & López A. (2000). Iontophoresis. J Contreol Relea. pp.129.
30. Hadgraf J.y Lane M. (2005). Skin permeation: the years of enlightenment. J Pharm. Pharmaceutic Sci pp. 2-12.
31. Herkenne C., Naik A., Kalia Y., Hadgraft J. & Guy R. (2006). Pig ear skin ex vivo as a model for in vivo dermatopharmacokinetic studies in man. Pharm. Res. pp. 1850-1856.
32. Joanna K., Joanna R. & Elizabeth Ness. (2007). Instrumentación quirúrgica: teoría, técnicas y procedimientos. pp. 752-753.
33. Lademann J, Obtberg N, Jacobi U, Hoffman RM, Blume-Peytavi U. (2005) Follicular penetration and targeting. J. Investig. Dermatol. Symp. pp. 301.
34. Losa O., Guerra P., Durán L., Mosquera B. & Frías J. (2009). Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecerla fiabilidad de los medicamentos genéricos. Recuperado el 20 de junio del 2014 de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>.
35. Mattar E. (2011). Effect of age on the biomechanical and microcirculatory properties of the skin in healthy individuals and during venous ulceration. Indian J. pp. 19-24.
36. Marcotegui R, F. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Recuperado el 12 de Octubre del 2014, de: [file:///C:/Users/Angelica/Downloads/BIT1993vol1n4%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Angelica/Downloads/BIT1993vol1n4%20(2).pdf).
37. Moser K., Kriwet K., Naik A., & Kalia Y. (2001). Passive skin penetration enhancement and its quantification in vivo. Pharm. Biopharm. pp. 103-112.
38. Muzzddin N, Hellemans L, Van Overloop L, Corstjens H, Declercq L, Maes D. (2010) Structural and functional differences in barrier properties of African American, Dermatol. pp. 123.

39. Nada A., Nada S. & Ghilzai N. (2006). Current developments using emerging transdermal technologies in physical enhancement methods. *Curr. Drug Deliv.* pp. 233-242.
40. Nigel Palastanga, Derek Field y Roger Soames (2000). Anatomía y movimiento humano. Estructura y funcionamiento. Paidotribio. pp 37-38.
41. Organización mundial de la salud. Causes of the death 2011. Recuperado el 6 de septiembre del 2014, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
42. Panchagnula R, Desu H, Jain A. y Khandavilli s. (2004). Effect of lip bilayer alteration on transdermal delivery of a high- molecular-weight and lipophilic drug. *Pharm. Sci* pp.83.
43. Palma S., Montefuscoli a., Krieger M. & Allemandi D. (2007). Promotores de la penetración transdermal. Recuperado el 1 de noviembre del 2014 de:<http://www.facaf.org.ar/main/revista/numeros/n49/farmacotecnia.pdf>.
44. Pettis R. & HaveyA. (2012). Microneedle delivery: clinical studies and emerging medical applications. *Deliv.* pp. 357-371.
45. Pierre M. & Dos Santos M.(2011). Liposomas systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. *Dermatol.* pp. 607-621.
46. Quiñónez G. (2014). Sonoforesis como tratamiento fisioterapéutico en el síndrome subcromial en el paciente Geriátrico. Recuperado el 5 de Diciembre del 2014 de: <http://biblio3.url.edu.gt/Tesario/2014/09/01/Quinonez-Ledvi.pdf>.
47. Reminton A, G. (2003).Reminton Farmacia. Panamericana. pp. 974.
48. Requena A. (2006). Evaluación de la estabilidad de pravastatina. Santiago Chile. pp.6-7.
49. Rizwan M., Aqil M., Talegaonkar S., Azeem A. & Sultana Y. (2009). Enhanced transdermal drug delivery techniques: an extensive review of patents. *Drug Deliv.* pp. 105-124.
50. Saézn C, D. (200). Principios de Farmacología General Y Administración de Fármacos. DIEDIN. Pp.39.
51. Salinas F., Lugo A., Restrepo K, A., (2000) Rehabilitación en salud. Universidad de Antioquia. pp. 80-81.
52. Santoianni P., Nino M. & Calabro G. (2004). Intradermal drug delivery by low-frequency sonophoresis. *Dermatol.* pp. 24.

53. Schaefer H., Lademann J. (2001). The role of follicular penetration. A differential viwe. Skin Pharmaceutic. pp. 23.
54. Serna, J. Vitales, M. López, M.C., Molina, A. (2001). Dermatología en Farmacia Hospitalaria. pp.870.
55. Serrano, P. (2014). Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico de pravastatina acoplado a microagujas como promotor físico de la penetración transdérmica. Tesis de maestría.
56. Sloan K., Devarajan K. & Wasdo C. (2001). Dermal and transdermal delivery: prodrugs. Ther. Deliv. pp. 83.
57. Soca M. (2009). Dislipidemias. Recuperado el 5 de octubre del 2014 de: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol20\\_6\\_09/aci121209.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol20_6_09/aci121209.pdf).
58. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público. (2007). Pravastatina. Recuperado el 5 de agosto del 2014 de: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Pravastatina%20s%C3%B3dica.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Pravastatina%20s%C3%B3dica.htm).
59. Subedi R., Oh S., Chun. & Choi H. (2010). Recent advances in transdermal drug delivery. J Pharm. Pharmaceutic Sci. pp. 339.
60. Suñe N. (2007).Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Facultad de farmacia de la universidad de barcelona. pp.48-49.
61. Vadecum. (2014). Pravastatina. Recuperado el 22 de Octubre del 2012 de: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p041.htm>.
62. Velazquez T. (2014). 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 de Licenciatura. FESC-UNAM. Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez.
63. J. B. Wilkinson,R. J. (1990). Moore Cosmetología de Harry. Diaz de Santos. pp. 50-51.
64. 48. Williams A. (2003). Transdermal and topical drug delivery. London. pp.23.
65. Williams AC, Barry BW. (2004). Penetration enhancers. Adv. Drug Deliv. pp. 34.
66. Wikipedia. (2014). Pravastatina. Recuperado el 22 de Octubre del 2014 de: <http://es.wikipedia.org/wiki/Pravastatina#Descripci.C3.B3n>.
67. Zepeda N., Echávarri V., Godoy P. & Saa C. (2000). Política agropecuaria: la Demanda. SAG. pp.32.

## 10. ANEXOS

### 10.1 Caracterización fisicoquímica de parches transdérmicos de pravastatina sódica

| Pruebas                      | Resultado         |
|------------------------------|-------------------|
| Constricción                 | 0.31%             |
| 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          |
| Espesor                      | 0.72 ±0.09mm      |
| 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)

### 10.2 Parámetros de Validación para espectrofotometría UV-Vis

#### 10.2.1 Precisión del Sistema

| Absorbancia de solución<br>de referencia (y) |
|--|
| 0.1808                                       |
| 0.1827                                       |
| 0.1819                                       |
| 0.1822                                       |
| 0.1817                                       |
| 0.1815                                       |

Cálculos:

$$\Sigma y = 1.0908$$

$$\Sigma y^2 = 0.1983$$

$$n = 6$$

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

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

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

El CV no excede el 1.5 %

### 10.2.2 Linealidad del Sistema

Cálculos:

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

|                                      |                    |
|--------------------------------------|--------------------|
| $\Sigma x = 0.0199$                  | $b_1 = 47.081$     |
| $\Sigma y = 2.5634$                  | $b_0 = -0.0167$    |
| $\Sigma x^2 = 9.6997 \times 10^{-5}$ | $r^2 = 0.9991$     |
| $\Sigma y^2 = 0.5558$                | $S_{y/x} = 0.0063$ |
| $\Sigma xy = 0.1270$                 | $S_{b_1} = 0.7566$ |

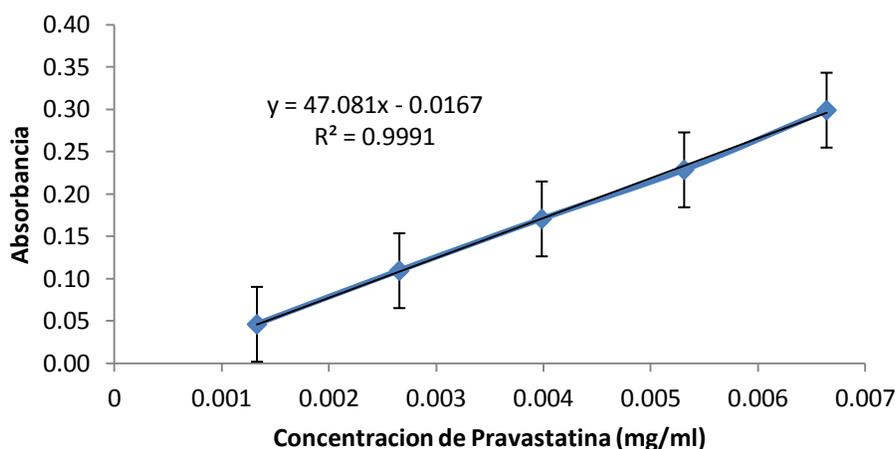
El coeficiente de correlación  $r^2 \geq 0.98$

$t_{0.975, 13} = 2.160$

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

El intervalo no incluye el cero.

## Curva de Calibración de Pravastatina



### 10.2.3 Exactitud y Respetabilidad del Método

Cálculos:

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

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| $\Sigma y = 604.37$     | $S = 0.43$   |
| $\Sigma y^2 = 60877.12$ | $C.V = 0.42$ |
| $Media = 100.73$        |              |

El C.V no es mayor de 2%

$t_{0.975, 6} = 2.571$

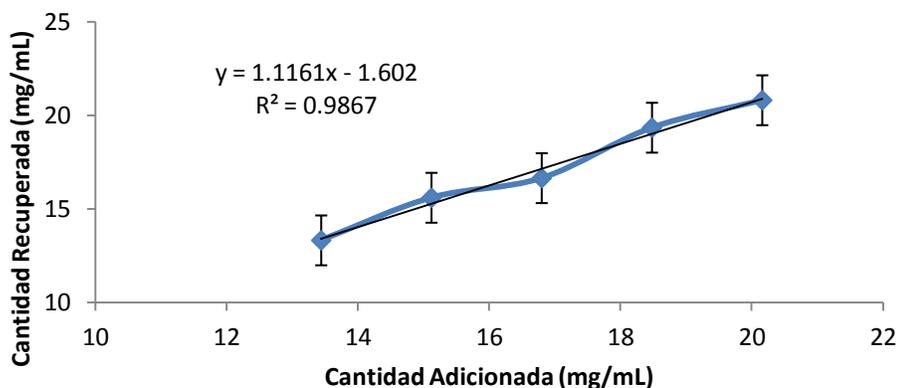
$IC(\beta_1) = 100.73 \pm 2.571 \times \frac{0.43}{\sqrt{6}} = 99.66, 101.80$

El intervalo incluye el valor de 100.

### 10.2.4 Linealidad del Método

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

### Cantidad Adicionada vs Cantidad Recuperada



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

|                        |                    |
|------------------------|--------------------|
| $\Sigma x = 84$        | $b_1 = 1.1161$     |
| $\Sigma y = 85.74$     | $b_0 = -1.602$     |
| $\Sigma x^2 = 1439.42$ | $r^2 = 0.9867$     |
| $\Sigma y^2 = 1505.90$ | $S_{y/x} = 0.3805$ |
| $\Sigma xy = 1471.93$  | $S_{b_1} = 0.0716$ |
| $S_{b_0} = 0.84$       |                    |

IC ( $\beta_1$ ) = 0.8881, 1.3440 el intervalo incluye la unidad.

IC ( $\beta_0$ ) = -4.2677, 1.0637 el intervalo incluye el cero.

C.V<sub>y/x</sub> = 2 el valor no excede el 2%

## Porcentaje de Recobro

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

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| $\Sigma y = 509.37$     | Promedio = 101.87 |
| $\Sigma y^2 = 51918.65$ | S = 2.5977        |
| $\Sigma xy = 1471.93$   | C.V = 2.54        |

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

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

IC ( $\mu$ ) = 98.64, 105.09 el intervalo incluye el valor de 100.

### 10.2.5 Estabilidad Analítica de la Muestra

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

La diferencia absoluta no excede el 3%.

### 10.2.6 Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Fórmulas

Límite de Detección

$$LD = \frac{3.3 \times S^y/x}{b_1}$$

Límite de Cuantificación

$$LC = \frac{10 \times S^y/x}{b_1}$$

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